

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.139

ニトログリセリン

Nitroglycerin

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-236

CAS 登録番号：55-63-0

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤または安定剤	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定	4
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性.....	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	16
7.3 実験動物に対する毒性.....	23
7.3.1 急性毒性.....	23
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	24
7.3.3 感作性.....	25
7.3.4 反復投与毒性.....	26
7.3.5 生殖・発生毒性.....	33
7.3.6 遺伝毒性.....	36
7.3.7 発がん性.....	38
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	42
文 献.....	45
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	54
有害性評価書外部レビュー一覧.....	54

1. 化学物質の同定情報

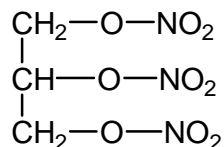
1.1 物質名 : ニトログリセリン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1574

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-236

1.4 CAS登録番号 : 55-63-0

1.5 構造式



1.6 分子式 : $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$

1.7 分子量 : 227.09

2. 一般情報

2.1 別名

トリニトログリセリン、三硝酸グリセリン、硝酸グリセロール

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.4 添加剤または安定剤

一般的には、ニトログリセリンを鈍感剤 (珪藻土や綿火薬など) に吸収させてダイナマイトにしており、ニトログリセリン単体で製品となることはほとんどない。

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：危険物第五類自己反応性物質ニトロ化合物

薬事法：毒薬 (ニトログリセリン及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。)

(1) 1錠中ニトログリセリン 0.3 mg (徐放性製剤たる口腔内貼付剤にあっては、2.5mg) 以下を含有するもの

(2) 1 mL 中ニトログリセリン 5 mg 以下を含有する注射剤

(3) ニトログリセリン 2%以下を含有する軟膏

(4) 1枚中ニトログリセリン 27 mg 以下を含有する貼付剤

(5) 1噴霧中ニトログリセリン 0.3 mg 以下を含有するエアゾール剤及び液剤

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物爆発性の物、名称等を表示すべき危険物及び有害物、名称等を通

知すべき危険物及び有害物

- 船舶安全法：火薬類 (40 質量%以上の不揮発性で水に溶けない鈍感剤で鈍性化したもの)
可燃性物質類 (固体、安定化されたもの、ニトログリセリンの含有率が 2 質量%を超え 10 質量%以下のもの)
- 航空法：輸送禁止 (40 質量%以上の不揮発性で水に溶けない鈍感剤で鈍性化したもの)
可燃性物質 (固体、安定化されたもの、ニトログリセリンの含有率が 2 質量%を超え 10 質量%以下のもの)
- 港則法：火薬類 (40 質量%以上の不揮発性で水に溶けない鈍感剤で鈍性化したもの)
可燃性物質類 (固体、安定化されたもの、ニトログリセリンの含有率が 2 質量%を超え 10 質量%以下のもの)
- 火薬類取締法：爆薬

3. 物理化学的性状

- 外 観：無色～黄色液体 (IPCS, 2004)
- 融 点：13.5°C (Merck, 2001)
2.8°C (ラビル型)、13.5°C (スタビル型) (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
- 沸 点：160°C (2.0 kPa)^{注)} (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
注：常圧下、加熱すると、50～60°Cで分解を開始し、218°Cで爆発する (Merck, 2001)。
- 引 火 点：データなし^{注)}
注：加熱により爆発する (NFPA, 2002)
- 発 火 点：270°C (IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)
- 爆 発 限 界：データなし
- 比 重：1.5918 (25°C/4°C) (Merck, 2001)
- 蒸 気 密 度：7.83 (空気 = 1、計算値)
- 蒸 気 圧：0.033 Pa (20°C) (Verschueren, 2001)
0.035 Pa (20°C)、41 Pa (93°C) (Merck, 2001)
- 分 配 係 数：オクタノール/水分配係数 log Kow = 1.62 (測定値)、1.51 (推定値) (SRC:KowWin , 2006)
- 解 離 定 数：解離基なし
- スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
m/z 46 (基準ピーク = 1.0)、76 (0.55)、30 (0.16) (NIST, 1998)
- 吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 130 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2006)
- 溶 解 性：水：1.38 g/L (20°C) (Howard and Meylan, 1991)
1.8 g/L (20°C) (Verschueren, 2001)
エタノール：250 g/kg、二硫化炭素：8.3 g/kg、
エーテル、ベンゼン、クロロホルム：混和 (Merck, 2001)
エーテル、アセトン、ベンゼン：可溶 (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
- ヘンリー定数: $1.00 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($9.87 \times 10^{-8} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$)(25°C、測定値)(SRC:HenryWin, 2006)

換算係数：(気相、20℃) 1 ppm = 9.45 mg/m³、1 mg/m³ = 0.106 ppm (計算値)

その他：急熱、振動、衝撃などにより爆発する (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ニトログリセリンの2004年度の製造・輸入量は100～1,000トンの範囲となっている(経済産業省, 2006a)。

ニトログリセリンの2000年から2002年までの3年間の製造量、国内供給量を表4-1に示す(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 ニトログリセリンの製造・輸入量等 (トン)

年	2000	2001	2002
製造量	360	340	280
国内供給量	360	340	280

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

ニトログリセリンの用途及びその使用割合を表4-2に示す(製品評価技術基盤機構, 2004)。

ニトログリセリンは、主に産業用爆薬の鋭敏剤や防衛用爆弾の無煙火薬(発射薬)として使用される。その他、医薬品として使用される。

表 4-2 ニトログリセリンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
爆薬	産業用爆薬の鋭敏剤	70
	防衛用の無煙火薬(発射剤)	30
医薬品		<1
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成16年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2006)(以下、「2004年度PRTRデータ」と言う。)によると、ニトログリセリンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ1.2トン、公共用水域へ85kg排出されている。土壌への排出、廃棄物及び下水道への移動はない。また届出外排出量として、対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004年度PRTRデータに基づき、ニトログリセリンの届出対象業種別の排出量と移動量を表4-3に示す(経済産業省, 環境省, 2006)。

届出対象業種からのニトログリセリンの排出量は、化学工業から大気へ1.2トン、公共用水域へ85kg排出されている。

表 4-3 ニトログリセリンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004年度実績) (トン/年)

業種名	届出					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	1.2	0.085	0	0	0	1.3	100

(経済産業省, 環境省, 2006)

4.3.2 その他の排出源

2004年度PRTRデータで推計対象としている以外のニトログリセリンの排出源の情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるニトログリセリンの環境媒体別排出量を表4-4に示す(製品評価技術基盤機構, 2007)。

ニトログリセリンの環境媒体別排出量については、届出対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれも排出が推計されていないことから、届出排出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことからニトログリセリンは大気へ1.2トン、公共用水域へ85kg排出され、土壌への排出はない(経済産業省, 環境省, 2006)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 ニトログリセリンの環境媒体別排出量 (2004年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1.2	0.085	0

(経済産業省, 環境省, 2006)

また、公共用水域への排出量85kgについては、すべて河川への排出として届け出られている(経済産業省, 2006b)。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対

象として実施している調査によると、2003年度ニトログリセリンの製造段階での排出量は大気へ0.54トン、公共用水域及び土壌への排出はないと報告されている（日本化学工業協会, 2005）。

また、ニトログリセリンの使用段階での排出については、化学工業において産業用爆薬の鋭敏剤として使用されているという用途情報及び2004年度PRTRデータ等から判断して、化学工業からの大気への排出が主たる排出経路と考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ニトログリセリンとOHラジカルとの反応速度定数は $1.10 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子/秒}$ (25°C、推定値)である (SRC:AopWin, 2006)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子/cm}^3$ とした時の半減期は7日～0.5か月と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ニトログリセリンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ニトログリセリンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

対流圏大気中では、ニトログリセリンは290 nm以上の光を弱いながら吸収するので直接光分解の可能性があるが、詳細は不明である (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ニトログリセリンの塩基触媒による25°Cにおける加水分解速度定数は、 0.0215 L/mol/秒 と測定されている (Capellos et al., 1984)。この速度定数から計算される25°Cにおける加水分解半減期は、pH9では37日、pH8では370日、pH7では3,700日である。加水分解生成物としては、グリセリンと硝酸が推定される。また、25°Cにおける加水分解半減期は、pH7では10年とする報告もある (Ellington, 1989)。

したがって、一般的な水環境中での加水分解は無視できると推定される。

5.2.2 生分解性

調査した範囲内では、我が国におけるニトログリセリンの生分解性に関する報告は得られていない。

国外の報告であるが、爆薬製造工場近傍の河川水と底質を用い、50 mg/Lの酵母抽出物を添加した振とうフラスコを用いた13日間の好気的な生分解性試験において、10 mg/Lのニトログ

リセリンは、完全に生分解されたとの報告 (Spangord et al., 1980) や、工業排水を用いた連続的な生分解装置による好気的な条件下での実験では、ニトログリセリンは生分解により 1,2-ジニトログリセリンと 1,3-ジニトログリセリンを生じたとの報告がある (Accashian et al., 2000)。

都市下水処理場からの消化汚泥を用い、2,000 mg/L のグルコースを添加した 4 日間の嫌気的な生分解試験では、ニトログリセリン (350 μ mol/L、79 mg/L 相当) は、完全に分解され、グルコースを添加しない場合には完全な分解に 25 日間を要したとの報告がある (Christodoulatos et al., 1997)。

その他、ニトログリセリンの生分解性に関する総説があり、未馴化での分解半減期は、好気的な条件下では 2~7 日、嫌気的な条件下では 8~28 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、ニトログリセリンは生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ニトログリセリンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ニトログリセリンは、蒸気圧が 0.035 Pa 程度 (20°C)、水に対する溶解度が 1.38~1.8 g/L (20°C) であり、ヘンリー定数が 1.00×10^{-2} Pa \cdot m³/mol (25°C) (3 章参照) であるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。ニトログリセリンの土壌吸着係数 (Koc) の値は 130 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にニトログリセリンが排出された場合は、主に生分解により水中から除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ニトログリセリンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ニトログリセリンの BCF はオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値 1.62 (3 章参照) から 3.5 と計算されており (SRC:BcfWin, 2006)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ニトログリセリンの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

ニトログリセリンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、珪藻のフナガタケイソウ及び藍藻のミクロシスティスを用いた生長阻害試験について報告されている。最小値はセレナストラムに対する 96 時間 EC₅₀ の 0.4

mg/L であった (Bentley et al., 1978)。海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 ニトログリセリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.4 (n)	Bentley et al., 1978
<i>Navicula pelliculosa</i> (珪藻、フナガタケイワ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.0 (n)	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステス)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	> 10 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ニトログリセリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

甲殻類のオオミジンコでは、止水式で実施した 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 46 mg/L、流水式で実施した 48 時間 LC₅₀ が 32 mg/L であった (Bentley et al., 1978)。ヨコエビ科の一種 (*Gammanes basciatus*) に対する 48 時間は 50 mg/L と報告されている (Bentley et al., 1978)。ユスリカ科の一種 (*Chironomus tentans*) に対する 96 時間 LC₅₀ は 18 mg/L であった (Bentley et al., 1978)。

長期毒性としては、オオミジンコの 2 世代の繁殖試験が報告されている。1 世代目の暴露開始 21 日後に産仔された 2 世代目個体をさらに 21 日間暴露した実験で、1 世代目及び 2 世代目共に繁殖を指標とした 14 日間及び 21 日間 NOEC はそれぞれ 6.2 mg/L、12.5 mg/L であった (Bentley et al., 1978) が、いずれも公定法に規定されている産仔数よりも少なく、信頼性は低いと判断した。

海産種での試験報告は得られていない。

表 6-2 ニトログリセリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水	20	35	7.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	46 (n)	Bentley et al., 1978
		流水	20	35	7.1	48 時間 LC ₅₀	32 (n)	
<i>Gammarus fasciatus</i> (甲殻類、ヨコエビ科の一種)	幼生	止水	20	35	7.1	48 時間 LC ₅₀	50 (n)	
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	2-3 齢 幼虫	止水	20	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	18 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾノ)	生後 24 時間 以内	流水 助剤 ¹⁾	20	35	7.1	1 世代目 14 日間 NOEC 21 日間 NOEC 繁殖	6.2 12.5 (n)	Bentley et al., 1978
						2 世代目 14 日間 NOEC 21 日間 NOEC 繁殖	6.2 12.5 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) アセトン

6.1.4 魚類に対する毒性

ニトログリセリンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚の急性毒性としては、ファットヘッドミノー、ブルーギル、ニジマス及びアメリカナマズに関する報告がある。そのうち、最小値はブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ の 1.67 mg/L であった (Bentley et al., 1978)。

長期毒性について、ファットヘッドミノー及びアメリカナマズの初期生活段階毒性試験の報告がある。ファットヘッドミノーでは致死を指標とした 30 日間 NOEC が 0.03 mg/L、アメリカナマズでは致死を指標とした 30 日間 NOEC が 0.15 mg/L であった (Bentley et al., 1978)。

海水魚についての試験報告は得られていない。

表 6-3 ニトログリセリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	43 mm 1.9 g	止水	25	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.5 (n)	Bentley et al., 1978
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	41 mm 2.0 g	流水	21	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	1.67 (n)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	43 mm 0.9 g	止水	10	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.8 (n)	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマズ)	57 mm 1.2 g	止水	20	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	3.2 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	受精卵	流水 助剤 ¹⁾	22	38-42	6.9- 7.6	30 日間 NOEC 致死	0.03 (m)	Bentley et al., 1978
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナズ)	受精卵	流水 助剤 ¹⁾	22	26-34	ND	30 日間 NOEC 致死 30 日間 NOEC 成長	0.15 0.31 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) アセトン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ニトログリセリンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ニトログリセリンの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ニトログリセリンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ニトログリセリンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

ニトログリセリンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、成長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、海産生物や陸生生物に関する試験報告は得られていない。

淡水緑藻のセレナストラムの生長阻害試験での 96 時間 EC₅₀ が 0.4 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 46 mg/L、48 時間 LC₅₀ が 32 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

長期毒性については、信頼できるデータは得られていない。

魚類に対する急性毒性については、ブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ が 1.67 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性について、フットヘッドミノでは致死を指標とした 30 日間 NOEC が 0.03 mg/L、アメリカナズでは致死

を指標とした 30 日間 NOEC が 0.15 mg/L であった。

以上から、ニトログリセリンの水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、魚類では 0.03 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノアの致死を指標とした 30 日間 NOEC の 0.03 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収

a-1. 皮膚経路等

ニトログリセリンは低蒸気圧のため空気中での濃度が低く、ヒトでは皮膚からの吸収が生体への影響の大きな部分を占める (Einert et al., 1963)。その皮膚経由で吸収されたニトログリセリンの全身における利用能は 68~76% であった (Nakashima et al., 1987)。また、狭心症患者の胸部にニトログリセリン 0.2 mg/kg を貼付した試験で、貼付 15 分で血漿中ニトログリセリン濃度は 5 ng/L の平衡に達し、5 時間後まで持続した。0.4 mg/kg を貼付した場合には 2 時間後に 34 ng/L に達した (林ら, 1981)。

ヒトの皮膚にニトログリセリンを貼付する臨床研究から得られたデータによると、5~15 mg/日の用量で貼付すると皮膚からの吸収速度は約 0.5 mg/cm²/日であった。24 時間貼付するとニトログリセリンの血漿中濃度は最初の数時間で急速に増加し、3~6 時間で平衡に達する。複数の研究から、ニトログリセリンの貼付による平均血漿中濃度は約 0.1~0.4 μg/L の範囲の数値であった (Bogaert, 1987, 1994; Santoro et al., 2000a; Thadani and Whisett, 1988)。

ボランティア 12 人にニトログリセリン 1 mg を舌下投与し、2 分間隔で肘静脈から血液を採取した実験で、投与 6 分後に血漿中ニトログリセリンは最大濃度に達し、6.6 nmol/L であった (Gjesdal et al., 1985)。

雄ラットの刈毛部位にニトログリセリン 3 mg/kg を 4 時間貼付した試験では、血漿中ニトログリセリン濃度は貼付開始 30 分から 1 時間後に平衡に達し、貼付を除去すると徐々に下降した (林ら, 1981)。

また、ラット背部に 100~800 mg のニトログリセリン混合物 (ニトログリセリン 93%、ニトロセルロース 7%) を 1~4 日間閉塞貼付した実験では、皮膚に残留したニトログリセリン量から間接的に求めたニトログリセリン吸収量は、貼付量の 11~57% であった。平均吸収速度は 0.85 mg/cm²/時であった。100~400 mg のニトログリセリン混合物 (ニトログリセリン 22%、ジニトロトルエン 6%、トリニトロトルエン 5%、塩化ナトリウム 65%) を 8 日間貼付した場合には、ニトログリセリンの吸収量は貼付量の約 18% であった。その平均吸収速度は 0.63 mg/cm²/時であった (Gross et al., 1960)。

a-2. 経口経路

ニトログリセリンは口腔粘膜から直ちに吸収されるが、迅速に代謝される。消化管からの吸収も速いが、肝臓による初回通過代謝のため生物学的利用能は低い。ヒトにニトログリセリンを経口適用した時の生物学的利用能は1%以下であり (IPCS, 1991)、血漿中のニトログリセリン濃度はほとんど $0.1 \mu\text{g/L}$ の検出限界以下であった (Bogaert, 1994; Bolt, 1996)。ボランティアにニトログリセリン 2.5 mg と 6.5 mg の入った徐放性経口カプセルを投与したところ、20 分後まで血漿中のニトログリセリンは検出できなかった (Blumenthal et al., 1977)。

実験動物では、ラットに $[1,3-^{14}\text{C}]$ -ニトログリセリン 10 mg/kg を単回経口投与後、放射能の半分以上は 30 分以内に消化管から吸収された (DiCarlo et al., 1968)。

雌 SD ラットに $[1,3-^{14}\text{C}]$ -ニトログリセリン (純度 98.3%) の 180 mg/kg を単回経口投与した実験で、24 時間で 80~90%が消化管から吸収された (Hodgson and Lee, 1975)。

マウス、ウサギ、イヌ、サルに $[1,3-^{14}\text{C}]$ -ニトログリセリン 180~200 mg/kg を単回経口投与したところ、4 時間以内にほぼ完全に消化管から吸収された (Lee, 1987; Lee et al., 1975, 1976)。

a-3. 静脈内投与

健康なボランティアにニトログリセリンを 10~40 ng/分の投与速度で静脈内投与した後、血漿中のニトログリセリンの定常濃度は $0.44\sim 4.2 \mu\text{g/L}$ であった (Bogaert, 1987)。

b. 分布

雌 SD ラットに $[1,3-^{14}\text{C}]$ -ニトログリセリン (純度 98.3%) の 180 mg/kg を単回経口投与した実験で、投与 4 時間後で、放射能比 (器官/血漿) は肝臓 4.4、腎臓 2.4、肺 1.2、脳 1.1、筋肉 0.6 であり、24 時間後で、それぞれ 7.8、2.8、1.7、1.0、0.6 であった (Hodgson and Lee, 1975)。

雄ラットに ^{14}C -ニトログリセリンを 1 時間静脈内持続注入した実験では、1 時間の注入終了時点で放射能は腎臓と肝臓が最も高濃度であり、30 分間の注入では腎臓、肝臓が高く、次いで静脈、動脈も高濃度を示した。その後各組織中濃度は緩慢に減少した (井津ら, 1987)。

c. 代謝

ニトログリセリンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

ニトログリセリンは、ヒトや動物に投与された場合、その大部分が肝臓で 1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンに代謝され、その他、小腸粘膜、腎臓、血管内皮細胞、平滑筋細胞、赤血球 (Bolt, 1996)、皮膚 (Auclair et al., 1998b) でも同様に代謝される。

ヒトにニトログリセリンを経皮投与した実験で、代謝された 1,2-ジニトログリセリンの血漿中濃度はニトログリセリン濃度の約 6 倍、1,3-ジニトログリセリンはニトログリセリンとほぼ同じ濃度であった (Santoro et al., 2000a)。

ヒトの単回経皮投与後、血漿中のニトログリセリンとジニトログリセリンのおよその半減期はそれぞれ 7 分及び 33 分と報告されている (Auclair et al., 1998a)。

ボランティア 12 人にニトログリセリン 1 mg を舌下投与し、2 分間隔で肘静脈から血液を採取した実験で、血漿中半減期は 3.0 分 (中央値; 範囲 2.0~4.3 分) であった (Gjesdal et al., 1985)。

ヒトにニトログリセリンを経口投与した実験で、代謝物の 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニ

トログリセリンの血漿中濃度は、投与したニトログリセリンの血漿中濃度のそれぞれ 100 倍と 50 倍であった (Bolt, 1996; Noonan and Benet, 1986)。これらの血漿中半減期もニトログリセリンよりはるかに長く、40~50 分であった (Auclair et al., 1998a; Santoro et al., 2000a; Thadani and Whisett, 1988)。

ヒトにニトログリセリン 4 μ g/kg を静脈内投与すると、未変化体の血漿中濃度は二相性を示して急速に減少し、半減期は 2.3 分 (α 相) 及び 11.9 分 (β 相) であった (医療薬日本医薬品集, 2001)。

うっ血性心不全患者 (Armstrong et al., 1980, 1982) や健康なボランティア (McNiff et al., 1981) にニトログリセリンを静脈内投与した後、ニトログリセリンの血漿中の濃度を測定した結果、その半減期は 1.4~2.8 分であり、消失は非常に速かった。この迅速な消失は体内への分布と代謝によるものである (Bogaert, 1988; Bolt, 1996)。

雄ラットに ^{14}C -ニトログリセリンを 1 時間静脈内持続注入した実験で、血漿中濃度は注入終了時点で最大となり、血中からの消失半減期は 2.59 時間 (α 相) 及び 28.11 時間 (β 相) の二相性であった。この実験では未変化体と代謝物を一緒に測定しており、ニトログリセリンが代謝を受け半減期の長い代謝物に変化していることを示唆した (井津ら, 1987)。

麻酔したイヌの冠動脈注射時には、未変化体の血漿中半減期は約 0.4 分 (α 相) 及び 5 分 (β 相) であった (医療薬日本医薬品集, 2001)。

ニトログリセリンの血管平滑筋への薬理効果は従来から狭心症に利用されている。ニトログリセリンは平滑筋細胞内に入り、グルタチオンやシステイン等の SH 化合物の存在下で亜硝酸を遊離し、さらにこの亜硝酸は一酸化窒素に変換されると考えられている。この一酸化窒素は SH 基と結合し、活性中間体 S-ニトロソチオールになり、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化してグアノシン 3',5'-環状一りん酸 (cGMP) の濃度を高める。その結果、血管平滑筋は弛緩する (Harrison and Bates, 1993; Thadani and Whisett, 1988)。一酸化窒素自体がグアニル酸シクラーゼと直接反応して血管を拡張させるとも考えられている (中根ら, 1986)。一方、ニトログリセリンは一酸化窒素の仲介なしに血管拡張作用を示すという報告もある (Kleschyov et al., 2003)。

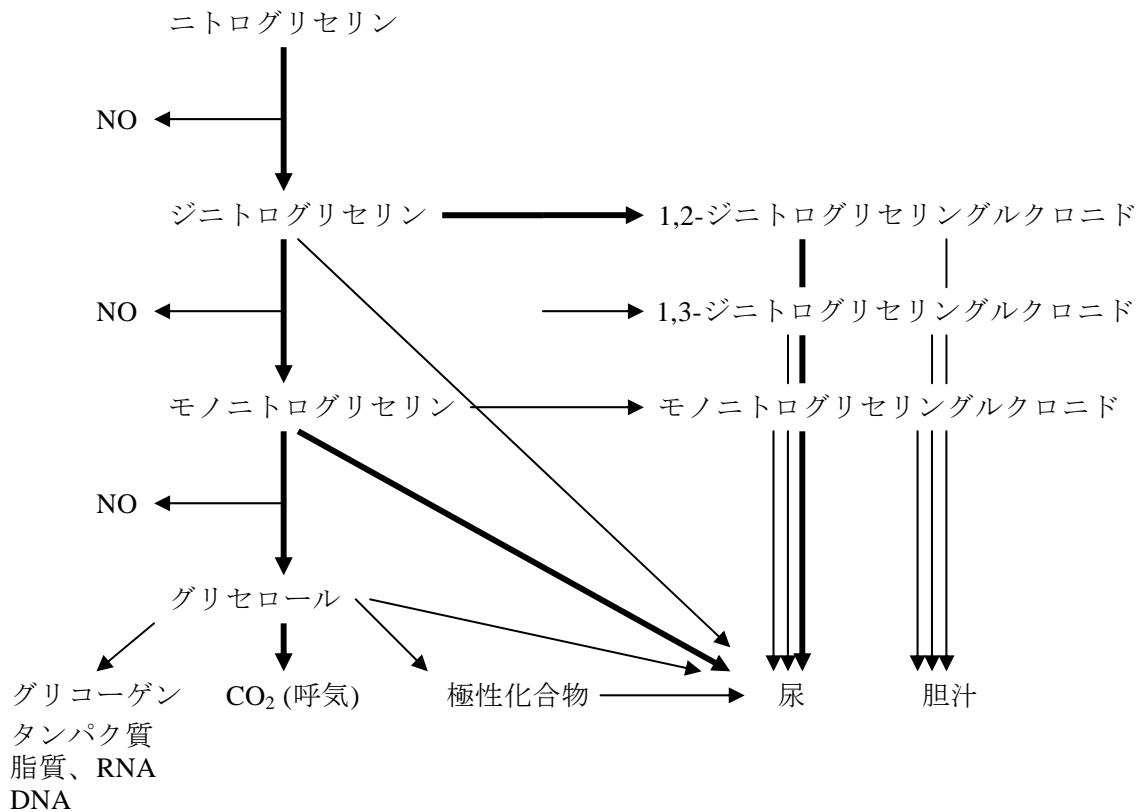


図 7-1 ニトログリセリンの代謝経路図

(出典：Hodgson and Lee, 1975; McNiff, et al., 1980 より作成)

d. 排泄

ニトログリセリンの動物における排泄結果を表 7-1 に示す。

d-1. 経口投与

ラットに[1,3-¹⁴C]-ニトログリセリン 10 mg/kg を単回経口投与し、4 時間後には放射能の 21% が尿中に排泄され、20% は呼気中に ¹⁴CO₂ として排泄された。また、肝臓とそれ以外の体組織にも保持されていた (DiCarlo et al., 1968)。

雌 SD ラットに[1,3-¹⁴C]-ニトログリセリン (純度 98.3%) の 180 mg/kg を単回経口投与した実験では、24 時間後に放射能は尿中 39.8%、呼気中 25.5%、糞中 6.3%、肝臓 4.3%、消化管 3.0%、血液・腎臓・脳・肺にはそれぞれ 1% 以下が検出され、ほとんどが尿と呼気から排泄された。それ以外の体組織に残留した放射能は 5.4% であった。24 時間後の尿中の代謝物は多いものから順に、モノニトログリセリン 10.6 % (投与量の) > 1,2-ジニトログリセリングルクロニド 10.0% > グリセロール 6.9% > 1,3-ジニトログリセリングルクロニド 3.5% > モノニトログリセリングルクロニド 1.5% であった。他に、1,2-ジニトログリセリンと 1,3-ジニトログリセリンの未抱合体は 1% 未満であった。ニトログリセリンは 0.1% 未満であった (Hodgson and Lee, 1975)。

ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サルに[1,3-¹⁴C]-ニトログリセリン 180~200 mg/kg を単回経口投与し、放射能の投与後 24 時間までの排泄は、マウスを除き尿中が最も多く、マウスでは糞中への排泄が最も多かった。次いで多く排泄されるのは、ラット及びマウスでは呼気中であった。尿中への排泄は、ウサギで投与量の 72.0%、イヌ 71.6%、サル 45.0%、ラット 39.8%、マ

ウス 18.8%であった。糞中への排泄はマウスの 28.5%からウサギの 0.1%までの範囲内であった。呼気への $^{14}\text{CO}_2$ の排泄はラット 25.5%、マウス 19.2%、ウサギ 7.8%、サル 3.6%、イヌ 2.5%であった。24 時間後の消化管では、サル 8.4 %からマウス 2.2 %の範囲で検出された。器官では、肝臓 (ラット 4.3%~サル 6.8%) と骨格筋 (ウサギ 2.1%~サル 13.0%) で高い放射能が検出された。放射能比 (器官/血漿) は、肝臓で最も高く (マウス 30.1、ウサギ 21.0、ラット 7.8、イヌ 7.5 とサル 7.4)、腎臓はウサギ 4.3 からサル 2.2 の範囲内であった。ニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンの尿中合計排泄量は、イヌやサルではそれぞれ 4.3%、2.8%、マウス・ラット・ウサギでは共に投与量の 1.2% 以下であった。全ての動物で、多量の未同定の極性化合物とグリセロールが尿中に排泄された。マウスではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニド、ジニトログリセリングルクロニドがごく少量 (投与量の 4.6%) 尿中排泄され、ニトログリセリンが比較的完全に代謝されていることを示唆した。ラットとウサギの尿中の代謝物は、ほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリングルクロニドであった。イヌとサルではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分 (23%) であった (Lee, 1987; Lee et al., 1975, 1976)。

d-2. 静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -ニトログリセリンを 30 分または 1 時間静脈内持続投与 (699.3 μg /時/匹) した実験で、投与終了後 72 時間までに尿中に 42.2%、呼気中に 24.5%、糞中に 5.9%、合計 72.6%が排泄されたが、残りの 27%は長く体内に残留した。これは代謝された ^{14}C -グリセリンが組織内に取り込まれ、クエン酸サイクルを経て炭酸ガスにまで分解されるため遅延することを示唆した。尿中の代謝物は、1,2-ジニトログリセリングルクロニド 30.9%、モノニトログリセリン 18.2%、モノニトログリセリングルクロニド 11.0%、グリセリン 8.4%、1,3-ジニトログリセリングルクロニド 3.5%であった (井津ら, 1987)。

以上から、ニトログリセリンには強力な血管平滑筋の弛緩作用があり、血管を拡張させることから狭心症に利用されている。肺、皮膚、粘膜いずれの経路からでも数分で作用を現すが、低蒸気圧のため空気中での濃度が低く、主として皮膚経由で吸収される。ヒトの皮膚経由で吸収されたニトログリセリンの全身における利用能は 68~76%である。経口経路では 1%以下である。ヒトや動物の肝臓で 1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンに代謝される。代謝されてほとんどが尿、呼気から排泄される。ラットとウサギの尿中の代謝物はほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリングルクロニドであり、イヌとサルではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分であった。

表 7-1 ニトログリセリンの排泄結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																																																																																																																																				
ラット	経口	単回	[1,3- ¹⁴ C]- ニトログリセリン 10 mg/kg	4 時間後 (放射能排泄) : 尿中 21% (放射能として) 呼気中 20% (¹⁴ CO ₂ として) 肝臓とそれ以外の体組織	DiCarlo et al., 1968																																																																																																																																				
ラット SD 雌	経口	単回	[1,3- ¹⁴ C]- ニトログリセリン (純度 98.3%) 180 mg/kg	24 時間後 (放射能排泄) : 尿中 39.8% 呼気中 25.5% 糞中 6.3% 肝臓 4.3% 消化管 3.0% 血液・腎臓・脳・肺、それぞれ 1%以下 それ以外の体組織 5.4% 24 時間後 (投与量に対する尿中代謝物の割合) : モノニトログリセリン : 10.6 % 1,2-ジニトログリセリングルクロニド : 10.0% グリセロール : 6.9% 1,3-ジニトログリセリングルクロニド : 3.5% モノニトログリセリングルクロニド : 1.5% 1,2-ジニトログリセリンと 1,3-ジニトログリセリンの未抱合体 : 1%未満 未変化体ニトログリセリン(トリニトログリセリン) : 0.1%未満	Hodgson & Lee, 1975																																																																																																																																				
ラット マウス ウサギ イヌ サル	経口	単回	[1,3- ¹⁴ C]- ニトログリセリン 180-200 mg/kg	<p style="text-align: center;">24 時間後の放射能排泄率(%)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>回収率</th> <th>糞</th> <th>消化管^a</th> <th>尿</th> <th>呼気</th> <th>その他</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>82.9</td> <td>6.3</td> <td>3.0</td> <td>39.8</td> <td>25.5</td> <td>8.3</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>78.2</td> <td>28.5</td> <td>2.2</td> <td>18.8</td> <td>19.2</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>91.4</td> <td>0.1</td> <td>3.7</td> <td>72.0</td> <td>7.8</td> <td>7.8</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>99.2</td> <td>1.8</td> <td>4.8</td> <td>71.6</td> <td>2.5</td> <td>18.5</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>83.3</td> <td>3.2</td> <td>8.4</td> <td>45.0</td> <td>3.6</td> <td>23.1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">a: 内容物含む</p> <p style="text-align: center;">24 時間後の放射能排泄率(%)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>肝臓</th> <th>腎臓</th> <th>脾臓</th> <th>肺</th> <th>脳</th> <th>骨格筋^a</th> <th>全血^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4.3</td> <td>0.3</td> <td>--</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>2.8</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>6.3</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>2.5</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>4.8</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> <td>2.1</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>6.4</td> <td>0.4</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>9.5</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>6.8</td> <td>0.3</td> <td><0.1</td> <td>0.2</td> <td>0.7</td> <td>13.0</td> <td>2.1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">a: 体重の 40%として、b: 体重の 7%として</p> <p style="text-align: center;">24 時間後 (器官/血漿 放射能比^a)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>肝臓</th> <th>腎臓</th> <th>脾臓</th> <th>肺</th> <th>脳</th> <th>骨格筋</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>7.8</td> <td>2.8</td> <td>--</td> <td>1.7</td> <td>1.0</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>30.1</td> <td>4.1</td> <td>2.6</td> <td>2.8</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>21.0</td> <td>4.3</td> <td>3.3</td> <td>2.8</td> <td>1.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>7.5</td> <td>2.7</td> <td>1.8</td> <td>1.4</td> <td>0.7</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>7.4</td> <td>2.2</td> <td>1.3</td> <td>1.3</td> <td>0.9</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">a: 湿重量 1 g 中の放射能/血漿 1 mL 中の放射能</p> <p>ニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンの尿中合計排泄量 : イヌ、サル : 投与量のそれぞれ 4.3%、2.8% マウス、ラット、ウサギ : 1.2% 以下</p>		回収率	糞	消化管 ^a	尿	呼気	その他	ラット	82.9	6.3	3.0	39.8	25.5	8.3	マウス	78.2	28.5	2.2	18.8	19.2	9.5	ウサギ	91.4	0.1	3.7	72.0	7.8	7.8	イヌ	99.2	1.8	4.8	71.6	2.5	18.5	サル	83.3	3.2	8.4	45.0	3.6	23.1		肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋 ^a	全血 ^b	ラット	4.3	0.3	--	0.1	0.1	2.8	0.7	マウス	6.3	0.2	<0.1	0.1	0.1	2.5	0.3	ウサギ	4.8	0.2	<0.1	0.1	<0.1	2.1	0.6	イヌ	6.4	0.4	0.1	0.3	0.2	9.5	1.6	サル	6.8	0.3	<0.1	0.2	0.7	13.0	2.1		肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋	ラット	7.8	2.8	--	1.7	1.0	0.6	マウス	30.1	4.1	2.6	2.8	1.2	1.8	ウサギ	21.0	4.3	3.3	2.8	1.5	0.6	イヌ	7.5	2.7	1.8	1.4	0.7	0.8	サル	7.4	2.2	1.3	1.3	0.9	0.8	Lee, 1987; Lee et al., 1975, 1976
	回収率	糞	消化管 ^a	尿	呼気	その他																																																																																																																																			
ラット	82.9	6.3	3.0	39.8	25.5	8.3																																																																																																																																			
マウス	78.2	28.5	2.2	18.8	19.2	9.5																																																																																																																																			
ウサギ	91.4	0.1	3.7	72.0	7.8	7.8																																																																																																																																			
イヌ	99.2	1.8	4.8	71.6	2.5	18.5																																																																																																																																			
サル	83.3	3.2	8.4	45.0	3.6	23.1																																																																																																																																			
	肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋 ^a	全血 ^b																																																																																																																																		
ラット	4.3	0.3	--	0.1	0.1	2.8	0.7																																																																																																																																		
マウス	6.3	0.2	<0.1	0.1	0.1	2.5	0.3																																																																																																																																		
ウサギ	4.8	0.2	<0.1	0.1	<0.1	2.1	0.6																																																																																																																																		
イヌ	6.4	0.4	0.1	0.3	0.2	9.5	1.6																																																																																																																																		
サル	6.8	0.3	<0.1	0.2	0.7	13.0	2.1																																																																																																																																		
	肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋																																																																																																																																			
ラット	7.8	2.8	--	1.7	1.0	0.6																																																																																																																																			
マウス	30.1	4.1	2.6	2.8	1.2	1.8																																																																																																																																			
ウサギ	21.0	4.3	3.3	2.8	1.5	0.6																																																																																																																																			
イヌ	7.5	2.7	1.8	1.4	0.7	0.8																																																																																																																																			
サル	7.4	2.2	1.3	1.3	0.9	0.8																																																																																																																																			

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																				
				マウスの尿中の代謝物： モノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニド、ジニトログリセリングルクロニドがごく少量（投与量の 4.6%）尿中排泄 ラットとウサギの尿中の代謝物： ほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリングルクロニド イヌとサル尿中の代謝物： モノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分（23%）																					
ラット雄	静脈内	30分 または 1時間 持続投与	¹⁴ C-ニトログリセリン (699.3 μg/時/匹)	累積排泄割合（投与量の%） <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>24</th> <th>48</th> <th>72 時間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>41.1</td> <td>41.8</td> <td>42.2</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>22.3</td> <td>23.7</td> <td>24.5</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>4.9</td> <td>5.6</td> <td>5.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>68.3</td> <td>71.1</td> <td>72.6</td> </tr> </tbody> </table> 尿中の代謝物： 1,2-ジニトログリセリングルクロニド : 30.9 % モノニトログリセリン : 18.2 モノニトログリセリングルクロニド : 11.0 グリセリン : 8.4 1,3-ジニトログリセリングルクロニド : 3.5		24	48	72 時間後	尿	41.1	41.8	42.2	呼気	22.3	23.7	24.5	糞	4.9	5.6	5.9	合計	68.3	71.1	72.6	井津ら, 1987
	24	48	72 時間後																						
尿	41.1	41.8	42.2																						
呼気	22.3	23.7	24.5																						
糞	4.9	5.6	5.9																						
合計	68.3	71.1	72.6																						

7.2 疫学調査及び事例

ニトログリセリンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

a. 毒性症状

ニトログリセリンは医薬品としてうっ血性心不全の治療、心筋梗塞の治療、狭心症の長期予防に広く用いられているが作用時間は短い。そのため硝酸イソソルビド等の硝酸エステル製剤が開発されている (Todd et al., 1990; 内藤, 2001)。

ニトログリセリンを扱う爆薬作業等で以下の症状がよく知られている。

ごく少量で激しい拍動性頭痛を起こし、しばしば吐き気を、時に嘔吐と腹痛を伴う。耐性と習慣性があり、0.001 mL でも激しい頭痛が起きる (Rabinowitch, 1944)。暴露が持続すれば耐性が出現する。多くの場合、耐性は一過性で、非暴露下では数日で消失する。そのため頭痛は週末や休日後に再発し、「月曜日の頭痛 Monday headache」と呼ばれるが、かなりの個人差があることが指摘されている。狭心痛が現れることもある。頭痛は頭部の熱感と頭重感の前駆症状で始まり、前額部から後頭部に移動する。何時間も何日間も続き、頸部の後ろに広がることもある。この頭痛は脳血管拡張が原因とされ、臨床的にはヒスタミンに起因する頭痛に類似する (Clayton and Clayton, 1994)。ニトログリセリンの耐性は、従来ニトログリセリンの代謝活性化に必要な SH 化合物の細胞内枯渇説があったが、他の因子の関与が示唆されている (田中, 1997)。

ニトログリセリンの更に強い影響として、医薬品として継続した服用を中止してから 1~3 日後に、断薬に起因する発作（離脱反応）により心血管疾患のリスクは高まり、「月曜日の狭心

症 Monday morning angina」と呼ばれる症状が発現することがある。その所見は狭心症、心筋梗塞、不整脈、突然死であり、剖検では血管病変は認められていない (Kristensen, 1989; Morton, 1977)。ニトログリセリンの血中からの急激な消失により冠動脈が収縮し狭心症を起こすと推定されている (木全, 1989)。

また、ニトログリセリンの大量暴露で吐き気、嘔吐、血圧低下と抑うつが、ときに錯乱、せん妄、メトヘモグロビン血症、チアノーゼが起きる。飲酒後これらの症状が悪化し、躁症状が出現することがたびたび認められている (Clayton and Clayton, 1994)。メトヘモグロビン血症の発症メカニズムとしては、ニトログリセリンから生じる亜硝酸塩が赤血球に酸化剤として作用し、ヘモグロビンをメトヘモグロビンに酸化するとされている (林, 1988)。

b. 事例

経口の致死量は 200 mg と推定されているが、1,200 mg でも明確な悪影響なく生存したという報告がある (Bolt, 1996; Rabinowitch, 1944)。報告された死亡例はおそらくニトログリセリンの服用中止に由来する離脱反応によるもので、ニトログリセリンの服用そのものによるものではないとされている (Barsotti, 1954)。

健康な男性ボランティア 18 人の胸部皮膚にニトログリセリン 16、31、47 mg を 24 時間貼付し、それぞれ 5、10、15 mg が体内に移行するように設定した実験で、頭痛はそれぞれ 13/18、18/18、17/18 人と高頻度に出現したが、吐き気、嘔吐、めまいは 2/18 人以下で差はなかった (Santoro et al., 2000b)。

47 歳の肥満女性が意図的に 24 mg のニトログリセリンを飲み、嘔吐しなかった症例では、15 分以内にけいれん、数時間チェーンストークス呼吸 (120 回呼吸/分) が続いた。収縮期血圧は上昇し、明らかな頻脈であった。けいれんを止めるためのバルビツール酸系催眠薬の筋肉内注射後、3~4 時間で意識を回復し無呼吸となった。呼吸装置を装着すると過呼吸に戻った。7 時間でしびれ、ヒリヒリする痛み、易刺激性、紅潮、頭痛が認められたが、その後完全に回復した (Gosselin et al., 1984)。

ロケット発射薬として 37%ニトログリセリン-セルロース混合物を製造する作業員 200 人のうち 9 人 (気中暴露平均濃度 0.18~0.24 ppm (1.7~2.3 mg/m³) に、12~48 か月の長期のニトログリセリン暴露後、ニトログリセリンからの離脱反応による非アテローム性虚血性心疾患がみられた。作業員はゴム手袋、保護衣を着け、換気された環境にあったが、皮膚からの接触の可能性はあった。9 人の内 1 人は予兆なく突然死した。著者らは、ニトログリセリン暴露による慢性的な血管拡張がホメオスタティックな血管収縮を惹起し、血管収縮が心臓の虚血を伴って離脱期間中持続するためとしている (Lange et al., 1972)。

34 歳の軍需工場作業員が日曜日の朝、心停止を起こした。過去にも週末に胸の痛みを訴えており、ニトログリセリンの職業性暴露による離脱症候群と診断された (Ben-David, 1989)。

ニトログリセリン錠剤を週2~3回の単位で間欠的に製造している製薬作業員グループ (人数不詳) で、ニトログリセリン大気濃度 0.03~0.11 ppm (0.3~1.0 mg/m³、作業員の呼吸範囲) で頭痛と刺激を訴え、0.01 ppm (0.1 mg/m³) 以下では頭痛はみられなかった (Hanlon and Fredrick, 1966)。

オーストラリア、シドニーの爆発物貯蔵所で、ニトログリセリンとニトログリコールに混合

吸入暴露（ニトログリセリンに換算して 0.36 mg/m^3 、範囲 $0.10 \sim 0.53 \text{ mg/m}^3$ ）されたダイナマイト運搬作業員 8 人が頭痛を訴えた。血圧の変化はなかった。これを調べるためにボランティア 6 人を混合吸入暴露環境下（ニトログリセリンに換算して 2.0 mg/m^3 ）に置いたところ、3 分以内に 5 人に血圧低下と明確な頭痛がみられた。同様に、ボランティア 10 人を 0.7 mg/m^3 （範囲 $0.65 \sim 0.74 \text{ mg/m}^3$ ）（ニトログリセリンに換算して）の混合吸入暴露環境下に 25 分間置くと、全員に血圧低下とわずかな頭痛がみられた。ボランティア 7 人を 0.5 mg/m^3 ($0.40 \sim 0.67 \text{ mg/m}^3$)（ニトログリセリンに換算して）の環境下では 25 分以内に全員に血圧低下とごくわずかな頭痛がみられた (Trainor and Jones, 1966)。

スウェーデンの火薬製造作業員（男性 7 人、女性 5 人）で、ニトログリセリンの吸収経路を明らかにする目的で、作業時間中の脈拍数、血圧、頭痛と空気中と血漿中のニトログリセリン濃度との関連を調べた研究がある。空気中濃度は $1.0 \sim 4.0 \text{ mg/m}^3$ （平均 2.4 mg/m^3 ）であった。朝（就業前）の頭痛はなかったが、就業中はほぼ全員が頭痛を訴えた。しかし、空気中と血漿中のニトログリセリン濃度との関連はなく、脈拍数、血圧とも関連しなかった。ニトログリセリンの血漿中で半減期は 3 分であった。著者らは、頭痛の重要な要因は、むしろ手や腕からの皮膚吸収であると考え、就業中のニトログリセリンとの皮膚接触を減少させることに主要な努力を割くべきであるとしている (Gjesdal et al., 1985)。

米国 Public Health Service の報告書で、 1.0 ppm (9.45 mg/m^3) 以下のニトログリセリン暴露では全身性の影響はなかったが、局所的には 0.5 ppm (4.73 mg/m^3) で激しい頭痛の発生が生じたことを、第二次世界大戦でのデータから報告している (McConnell et al., 1946)。

c. 疫学調査

スウェーデン

スウェーデンのニトログリセリンとニトログリコールのダイナマイト工場で、虚血性心疾患及び脳血管疾患で死亡した男性作業員 169 人とそれ以外の疾患と事故によって死亡した男性 184 人の対照者について、症例対照研究が行われた。死亡記録、埋葬記録は 1955～1975 年のものを用いている。その結果、虚血性心疾患及び脳血管疾患による有意な過剰死亡率の増加がみられた（粗リスク比 2.5; SMR: 3.4; マンテル・ヘンツェルリスク比 3.2、95%CI: 1.4～7.3）。そのうち虚血性心疾患による過剰死亡率は、粗リスク比 2.7、SMR 3.6、マンテル・ヘンツェルリスク比 3.4 (95%CI: 1.5～7.8) であった。脳血管疾患の粗リスク比は 1.6 で有意ではなかった (Hogstedt and Axelson, 1977)。その後、1976～1980 年の死亡記録、埋葬記録まで調査範囲を拡大した症例対照研究では、1955～1980 年での脳血管疾患の粗リスク比は 2.9 (95%CI: 0.9～6.4)、心血管疾患では 2.7 (95%CI: 1.4～5.4) であった (Hogstedt and Axelson, 1984)。

スウェーデンのダイナマイト工場でのコホート研究で、1927 年以降に就業し 1965～1977 年のニトログリセリンとニトログリコールに暴露された男性作業員の虚血性心疾患及び脳血管疾患による死亡は、観察値 9 人/期待値 4.5 人 ($p < 0.05$) と増加し、1 年以上の暴露期間と 20 年以上の潜伏期があるとの報告がある。その死亡の内訳は、虚血性心疾患 6 人、脳血管疾患 3 人であった。がんによる死亡は増加しなかった (Hogstedt and Andersson, 1979)。

上記のスウェーデンのダイナマイト工場から採取された 1958～1978 年のほぼ年 1 回の多数の短時間採取大気から、ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステルを測定し、平

均 0.46~1.31 mg/m³ (8 時間 TWA 濃度 0.20~1.10 mg/m³) の範囲と算出された (Hogstedt and Davidsson, 1980)。なお、ダイナマイトは当初ニトログリセリン単独であったが、1920 年末期には凝固点を下げることと経済的理由でニトログリコールが加えられた。その比率はニトログリセリンとニトログリコールの混合比 4:1 であり、その後さらにニトログリコールが加えられて、1970 年代には 1:4 であった (Hogstedt and Davidsson, 1980)。Yee ら (1959) は、その混合比がどうであれ硝酸エステル類の大気中の測定値は、ニトログリセリンが低蒸気圧であることから、事実上すべてニトログリコールとみなせると述べている。

英国

スコットランドの爆薬工場での過剰死亡率 (虚血性心疾患、急性心筋梗塞、脳血管疾患、肺がん、結腸・直腸がん、全がん、全死因) に関するコホート研究がある。コホートは 1965 年に雇用されていた 65 歳以下の男性作業者を対象に 1965~1980 年にわたって、4,042 人が調査された。作業者は発射火薬作業群 224 人 (ニトログリセリンのみに暴露。以後ニトログリセリン群と表示)、爆破作業群 659 人 (ニトログリセリンとニトログリコールの 4:1 混合物に暴露。以後ニトログリセリン+ニトログリコール群と表示)、非暴露内部対照群 3,159 人の 3 群に分け、ニトログリセリン+ニトログリコール群とニトログリセリン群はそれぞれ低暴露群と高暴露群に分けた。外部対照群はエアースシア郡の一般集団とし、50 歳以上に心筋梗塞が急激に増加しているため、全群を 1965 年で 15~49 歳の低年齢群と 50~64 歳の高年齢群に分けた。その結果、高年齢群では、内部・外部対照群と比較してすべての群で死亡率の有意な増加はなかった。一方、低年齢群では、ニトログリセリン+ニトログリコール群の高暴露群で、虚血性心疾患の有意な増加 (観察値 12 人/期待値 7~8 人) がみられ、内訳としては急性心筋梗塞 (観察値 12 人/期待値 6~7 人) によるものであった。また、内部対照群と比較してニトログリセリン+ニトログリコール群の高暴露群で肺がんの死亡が増加 (観察値 4 人/期待値 1 人) した。ニトログリコールは、ニトログリセリンに比べて非常に高い揮発性があり、肺から吸収され、皮膚からはさらに迅速に吸収されることを考慮すると、ニトログリセリン+ニトログリコール群での影響はニトログリコールによる影響が大きいと考えられた (Craig et al., 1985)。

米国

米国の弾薬施設で働く白人男性作業者 5,529 人について、ニトログリセリン暴露と心血管疾患による死亡との関連を調査した後ろ向きコホート研究で、死亡率を米国の人口動態統計と非暴露内部対照者 5,136 人と比較した。虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡は期待値に近く、SMR はそれぞれ 1.07 と 0.90 であり、直接法標準化死亡率比 (SRR) はそれぞれ 1.07 と 0.87 であった。虚血性心疾患での死亡は、ポアソン回帰分析で年齢とニトログリセリン暴露との関連が認められ、特に 45 歳以下の高頻度暴露群 (1 か月以上間を空けずにニトログリセリンに暴露した群) では非暴露対照群の約 3 倍であった。死亡診断書によれば、症状の発現から死亡までが短く、週末か週初めに死亡し、平均暴露期間は 7.7 年であった (SRR: 3.30, 95%CI: 1.29~8.48)。また、全悪性腫瘍、リンパ・造血系腫瘍による SMR はそれぞれ 0.84、1.06 であり、増加しなかった (Stayner et al., 1992)。

d. 刺激性・感作性

ボランティア男女 30 人にラノリン-ワセリン基剤にニトログリセリン 2%を含有する軟膏を上腕内側に 24 時間パッチテストした結果、刺激性は認められなかった (早川, 1980)。

ボランティア 24 人の胸部にニトログリセリンの 31、80 mg を 24 時間貼付し、ほぼ全員に貼付部位の紅斑が観察されたが、数時間で消退した (Santoro et al., 2000a)。

ボランティア 28 人の胸部に 12 時間/日、14 日間ニトログリセリン 31 mg を連続貼付し、貼付終了 2 週間後に 12 時間の惹起貼付を行った。その結果、血管拡張による貼付部位の一過性の軽微な紅斑がみられたが、皮膚感作性はなかった (Santoro et al., 2001)。

アレルギー性接触皮膚炎を示す4人のダイナマイト作業者にニトログリセリンのパッチテストを実施したところ陽性であった (Kanerva et al., 1991)。この他、ニトログリセリンによるアレルギー性接触皮膚炎が報告されている (Carmichael and Foulds, 1989; de la Fuente Prieto et al., 1994; Di Landro et al., 1989; Kanerva et al., 1991; Kounis et al., 1996; Machet et al., 1999; McKenna, 2000; Perez-Calderon et al., 2002; Sausker and Frederick, 1978; Silvestre et al., 2001; Weickel and Frosch, 1986)。

以上から、ニトログリセリンは医薬品としてうっ血性心不全の治療、心筋梗塞の治療、狭心症の長期予防に広く用いられているが作用時間は短い。ごく少量で頭痛を起こし、しばしば吐き気を、時に嘔吐と腹痛を伴う。耐性と習慣性がある。継続した投与を中止すると離脱反応により心血管疾患のリスクは高まり、「月曜日の狭心症 Monday morning angina」と呼ばれる症状が発現することがある。ニトログリセリンの大量暴露で吐き気、嘔吐、血圧低下と抑うつが、ときに錯乱、せん妄、メトヘモグロビン血症、チアノーゼが起きる。疫学研究ではダイナマイト工場の作業者に虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡の増加がみられているが、同時に暴露されているニトログリコールの影響が主たるものと考えられている。肺がんの増加が 1 コホート研究で報告されている。皮膚刺激性については、血管拡張による一過性の軽微な紅斑がみられた。また、アレルギー性接触皮膚炎の報告がある。

ニトログリセリン単独での所見として、ニトログリセリン錠剤を週 2~3 回の単位で間欠的に製造している作業場で、ニトログリセリン 0.03~0.11 ppm (0.3~1.0 mg/m³) で頭痛を訴え、0.01 ppm (0.1 mg/m³) 以下で頭痛はみられなかった (Hanlon and Fredrick, 1966)。また、スウェーデンの火薬製造でニトログリセリン 1.0~4.0 mg/m³ (平均 2.4 mg/m³) の空气中濃度でほぼ全員が頭痛を訴えた (Gjesdal et al., 1985)。

混合暴露では、ニトログリセリンとニトログリコール混合吸入暴露で 0.5 mg/m³ (ニトログリセリンに換算して) で 25 分以内に全員に血圧低下と軽度の頭痛を生じた (Trainor and Jones, 1966)。ダイナマイト工場作業員の疫学研究で、虚血性心疾患・脳血管疾患による死亡率の増加が、ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステル平均 0.46~1.31 mg/m³ (8 時間 TWA 濃度 0.20~1.10 mg/m³) で生じた (Hogstedt and Davidsson, 1980)。

以上、ニトログリセリン単独での影響で生じた頭痛のみられた最低値は 0.03 ppm (0.3 mg/m³) であり、0.01 ppm (0.1 mg/m³) では頭痛はみられていない。

なお、日本産業衛生学会 (1986) と ACGIH (2005) は、ニトログリセリンの最大許容濃度として、0.05 ppm (皮) を設定している。

表 7-2 ニトログリセリンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴 露量	結 果	文 献
事例			
男性ボランティア 18 人 胸部皮膚	16、31、47 mg 24 時間貼付	それぞれ 5、10、15 mg が体内に移行 頭痛：それぞれ 13/18、18/18、17/18 人 吐き気、嘔吐、めまいは 2/18 人以下で差なし	Santoro et al., 2000b
女性 47 歳	24 mg 嚥下	嘔吐しなかった 15 分以内にけいれん、数時間チェーンストークス呼吸 (120 回 呼吸/分)、収縮期血圧の上昇、明らかな頻脈 けいれんを止めるためのバルビツール酸系催眠薬の筋肉内注 射後、3-4 時間で意識を回復し無呼吸 呼吸装置を装着すると過呼吸に戻る 7 時間でしびれ、ヒリヒリする痛み、易刺激性、紅潮、頭痛が 認められたが、その後完全に回復	Gosselin et al., 1984
ロケット発射薬を製 造する作業員 200 人の うち 9 人	37%ニトログリ セリン-セルロース 混合物 平均濃度 0.18-0.24 ppm (1.7-2.3 mg/m ³) 12-48 か月暴露	長期暴露 (皮膚からの暴露可能性も含む) と暴露からの離脱 により非アテローム性虚血性心疾患がみられ、うち 1 人は予兆 なく突然死 ニトログリセリン暴露による慢性的な血管拡張がホメオスタ ティックな血管収縮を惹起し、血管収縮が心臓の虚血を伴って 離脱期間中持続するためと推察	Lange et al., 1972
軍需工場作業員 34 歳		日曜日の朝、心停止 過去にも週末に胸の痛みを訴えており、ニトログリセリンの職 業性暴露による離脱症候群と診断	Ben-David, 1989
ニトログリセリン錠 剤の製薬作業員	週 2-3 回 間欠的暴露	0.03-0.11 ppm (0.3-1.0 mg/m ³ 、作業者の呼吸域) : 頭痛と刺激 0.01 ppm (0.1 mg/m ³) 以下 : 頭痛なし	Hanlon & Fredrick, 1966
オーストラリア、シド ニーの爆発物貯蔵所 ダイナマイト運搬作 業者 8 人	ニトログリセリ ンとニトログリ コールに混合吸 入暴露(ニトログ リセリンに換算 して 0.36 mg/m ³ 、 範囲 0.10-0.53 mg/m ³)	頭痛を訴えた。血圧の変化なし	Trainor & Jones, 1966
ボランティア 6 人	混合吸入暴露 (ニトログリセ リンに換算して 2.0 mg/m ³)	3 分以内に 5 人に血圧低下と明確な頭痛	
ボランティア 10 人	混合吸入暴露(ニ トログリセリン に換算して 0.7 mg/m ³ 、範囲 0.65-0.74 mg/m ³)	25 分間吸入暴露 : 全員に血圧低下、わずかな頭痛	
ボランティア 7 人	混合吸入暴露(ニ トログリセリン に換算して 0.5 mg/m ³ 、範囲 0.40-0.67 mg/m ³)	25 分以内 : 全員によりわずかな頭痛、血圧低下	

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
スウェーデン 火薬製造業者 (男性 7人、女性5人)	空气中濃度 1.0-4.0 mg/m ³ (平均 2.4 mg/m ³)	朝の頭痛はなかったが、就業中はほぼ全員が頭痛を訴えた 空气中と血漿中のニトログリセリン濃度との関連なし 脈拍数、血圧とも関連なし ニトログリセリンの血漿中の半減期：3分 皮膚接触による可能性あり	Gjesdal et al., 1985
米国 Public Health Service の報告書	1.0 ppm (9.45 mg/m ³)以下 0.5 ppm (4.73 mg/m ³) (局所的)	1.0 ppm 以下：全身性の影響はない 0.5 ppm (局所的)：激しい頭痛 第二次世界大戦での研究から報告	McConnell et al., 1946
疫学調査			
スウェーデン ニトログリセリンと ニトログリコールの ダイナマイト工場 1955-1975年の虚血性 心疾患・脳血管疾患死 亡例 (男性169人)、対 照死亡例184人 症例対照研究		虚血性心疾患及び脳血管疾患による有意な過剰死亡率の増加： 粗リスク比 2.5; SMR: 3.4; マンテル・ヘンツェルリスク比 3.2、95%CI: 1.4-7.3) 虚血性心疾患による過剰死亡率： 粗リスク比 2.7、SMR 3.6、マンテル・ヘンツェルリスク比 3.4 (95%CI: 1.5-7.8) 脳血管疾患の粗リスク比： 1.6 (有意差なし)	Hogstedt & Axelson, 1977
スウェーデン ニトログリセリンと ニトログリコールの ダイナマイト工場 1955-1980年の虚血性 心疾患・脳血管疾患死 亡例 症例対照研究		1955-1980年 脳血管疾患の粗リスク比： 2.9 (95%CI: 0.9-6.4) 心血管疾患の粗リスク比： 2.7 (95%CI: 1.4-5.4)	Hogstedt & Axelson, 1984
スウェーデン ダイナマイト工場 1927年以降に就業し 1965-1977年に死亡し たニトログリセリン とニトログリコール に暴露された男性作 業者 コホート研究		虚血性心疾患及び脳血管疾患による死亡： 観察値9人/期待値4.5人 (p<0.05) と増加 1年以上の暴露期間、20年以上の潜伏期を要する 死亡の内訳 (虚血性心疾患6人、脳血管疾患3人) がんによる死亡は増加しない	Hogstedt & Andersson, 1979
スウェーデン ダイナマイト工場 1958-1978年	ほぼ年1回の短 時間採取大気	ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステル濃 度： 平均 0.46-1.31 mg/m ³ (8時間 TWA 濃度 0.20-1.10 mg/m ³)	Hogstedt & Davidsson, 1980
スコットランドの爆 薬工場 1965年に雇用されて いた65歳以下の男性 作業者を対象に 1965-1980年にわたっ て、4,042人を調査 コホート研究	発射火薬作業群 224人 (ニトログ リセリンのみに 暴露) 爆破作業群 659 人 (ニトログリ セリンとニト ログリコールの 4:1混合物に暴 露) 非暴露内部対照 群 3,159人の3群 非暴露外部対照 群はエアーシア 郡の一般集団で 50歳以上に心筋	高年齢群の作業者： <u>爆破作業群 (ニトログリセリンとニトログリコールの4:1混合物)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>発射火薬作業群 (ニトログリセリンのみ)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし 低年齢群の作業者： <u>爆破作業群 (ニトログリセリンとニトログリコールの4:1混合物)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし	Craig et al., 1985

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
	梗塞が急激に増加しているため、1965年で15-49歳と50-64歳の年齢群に分けた	<u>高暴露群：</u> 虚血性心疾患による死亡の増加（急性心筋梗塞の増加（観察値12人/期待値6-7人）による） 肺がんの死亡が増加（観察値4人/期待値1人） <u>発射火薬作業群（ニトログリセリンのみ）：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし	
米国の弾薬施設 白人男性作業員 5,529人 後ろ向きコホート研究	死亡率を米国の人口動態統計と非暴露内部対照者5,136人と比較	虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡の SMR はそれぞれ 1.07 と 0.90 直接法標準化死亡率比 (SRR) はそれぞれ 1.07 と 0.87 虚血性心疾患での死亡は、ポアソン回帰分析で年齢とニトログリセリン暴露との関連あり 45歳以下の高頻度暴露群（1か月以上間を空けずにニトログリセリンに暴露した群）では非暴露対照群の約3倍 死亡診断書によれば、症状の発現から死亡までが短く、週末か週初めに死亡し、平均暴露期間は7.7年（SRR: 3.30、95%CI: 1.29-8.48） 全悪性腫瘍、リンパ・造血系腫瘍による SMR はそれぞれ 0.84、1.06	Stayner et al., 1992
刺激性・感作性			
ボランティア男女 30人	ラノリン-ワセリン基剤にニトログリセリン 2%を含有する軟膏	上腕内側に24時間パッチ 刺激性は認められない	早川, 1980
ボランティア 24人	ニトログリセリン 31、80 mg	胸部に24時間貼付 ほぼ全員に貼付部位の紅斑 数時間で消退	Santoro et al., 2000a
ボランティア 28人	ニトログリセリン 31 mg 14日間 12時間/日	胸部に連続貼付、貼付終了2週間後に12時間の惹起貼付 血管拡張による貼付部位の一過性の軽微な紅斑 皮膚感作性はない	Santoro et al., 2001
ダイナマイト作業員 (アレルギー性接触皮膚炎患者) 4人	ニトログリセリンのパッチテスト	陽性	Kanerva et al., 1991

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ニトログリセリンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Anderson et al., 1983; Lee et al., 1975; U.S. EPA, 1987)。

マウスの経口投与での LD₅₀ 値は、雄 1,188 mg/kg、雌 1,055 mg/kg、ラットでは雄 822 mg/kg、雌 884 mg/kg であった。

ウサギの背部皮膚にニトログリセリン 300 mg/匹を 24 時間貼付した急性経皮毒性試験で死亡はみられなかった (沢田ら, 1985)。

静脈内投与の LD₅₀ 値は、マウスの雄で 17.3 mg/kg、雌で 18.2 mg/kg であり、ラットの雄で 24.4 mg/kg、雌で 23.2 mg/kg であった。

経口投与後1時間以内に全動物にチアノーゼと運動失調がみられ、鼻、前肢、尾は蒼白化し呼

吸は抑制された。死亡は通常5～6時間以内に生じ、剖検では異常はなかった。生存動物は24時間以内に回復した (Lee et al., 1975)。ウサギの急性経皮毒性試験では、貼付部位に紅斑、浮腫等の軽度の皮膚症状がみられたが一般状態、体重に異常はなかった (沢田ら, 1985)。マウス、ラットへの静脈内投与では死亡は5分以内にみられた。マウスでは鎮静、虚脱、体重減少が、ラットでは失調、後弓反張、腹臥、鎮静、けいれんがみられ、生存動物はマウスで2時間以内、ラットで1時間以内に回復した (Anderson et al., 1983)。雌ラットへの皮下投与では、120 mg/kgで4時間後に約26% (全ヘモグロビン量に対して) のメトヘモグロビン血症がみられ、8時間後には13%と急速に減少した (Clark and Litchfield, 1973)。

表 7-3 ニトログリセリンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,188 (雄) 1,055 (雌)	822 (雄) 884 (雌)	ND
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/匹)	ND	ND	>300
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	17.3 (雄) 18.2 (雌)	24.4 (雄) 23.2 (雌)	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

ニトログリセリンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

7.3%ニトログリセリン (落花生油 25%、ニトログリセリンを含む乳糖 75%) をウサギの眼と刈毛皮膚 (無傷・有傷) に適用したドレイズ変法で、眼では刺激性はなかったが、皮膚には非常に軽度の刺激性がみられた (Lee et al., 1975)。

雄の日本白色種ウサギにニトログリセリン 50 mg/匹を 24、48 時間貼付した皮膚刺激性試験で、ニトログリセリンによる影響はみられなかった (高橋ら, 1985)。

ウサギの背部皮膚にニトログリセリン 31 mg/匹を貼付した試験で、24、48、72 時間後の平均スコアは紅斑で 0.56、浮腫で 0.0 であった (Santoro et al., 2001)。

マウスの累積皮膚刺激性試験で、ニトログリセリン 31 mg/匹を刈毛皮膚に 21 時間/日、28 日間反復適用し、非常に軽微な紅斑 (平均スコア 0.9) がみられたが、浮腫はなかった。試験終了 4 日後に適用部位に紫外線照射したが光毒性はみられなかった (Santoro et al., 2001)。

口腔粘膜に対する刺激性試験で、雄ウサギにニトログリセリン 0、1.8、6.0、12.0 mg/匹を単回大量口腔内噴霧したが、変化は認められなかった (永岡ら, 1990a)。

以上から、ニトログリセリンの皮膚及び眼に対する刺激性は、ほとんどないと判断された。皮膚累積刺激性、光毒性、口腔粘膜刺激性も、ない又はほとんどなかった。

表 7-4 ニトログリセリンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	眼刺激性、ドレイズ変法	ND	7.3%	刺激性なし	Lee et al., 1975
ウサギ	皮膚刺激性、ドレイズ変法	ND	7.3%	非常に軽度の刺激性	
ウサギ 日本白色種 雄	皮膚刺激性	24、48 時間貼付	50 mg/匹	刺激性なし	高橋ら, 1985
ウサギ	皮膚刺激性	ND	31 mg/匹	24、48、72 時間後の平均スコア：紅斑 0.56、浮腫 0.0	Santoro et al., 2001
マウス	累積皮膚刺激性	28 日間 21 時間/ 日	31 mg/匹	非常に軽微な紅斑：平均スコア 0.9	
	光毒性	4 日後	適用部位に紫外線照射	光毒性なし	
ウサギ 雄	口腔粘膜刺激性	単回大量 口腔内噴霧	0、1.8、6.0、 12.0 mg/匹	刺激性なし	永岡ら, 1990a

ND: データなし

7.3.3 感作性

ニトログリセリンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-5 に示す。

モルモットを用いた皮膚感作性試験（マキシマイゼーション法）で、ニトログリセリン 3.41%（乳糖に含ませて落花生油に懸濁）で 40%のモルモットに皮膚感作反応がみられ、中等度の感作性を示した（詳細な記載なし）(Lee et al., 1975)。

雌モルモットを用いた皮膚感作性試験（ビューラー法）で、ニトログリセリン 25 mg で感作、惹起したが感作性は認められなかった（長谷川ら, 1985）。

雌モルモットを用いた光接触感作性試験で、除毛した頸背部皮膚にニトログリセリン 25 mg を 24 時間貼付後、長波長紫外線を照射し、これを 6 回繰り返し感作した。最終感作日から 2 週間後にニトログリセリン 25 mg で惹起したが、光接触感作性は認められなかった（藤井ら, 1985）。

モルモットにニトログリセリン 31 mg を貼付した皮膚感作性と光感作性試験で反応はみられなかった（Santoro et al., 2001）。

雌雄のイヌ（ビーグル、4匹/群）にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0 mg/kg/日（4週間）、0.05、0.5、5 mg/kg/日（9週間）をカプセル投与した試験で、血清IgE濃度、感作性、アレルギー性反応はみられなかった（Ellis et al., 1978b）。

ラットに2.5%ニトログリセリンを13 週間混餌投与した試験でも血清IgE濃度に変化はなかった（U.S. EPA, 1987）。

以上から、ニトログリセリンは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で陽性であ

るが詳細な記載はなく、また、他の皮膚感作性試験では陰性であり、感作性の有無について明確な結論を導けない。

表 7-5 ニトログリセリンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット	皮膚感作性 試験 (マキ シマイゼー ション試 験)	ND	ニトログリ セリン 3.41% (乳 糖に含ませ て落花生油 に懸濁)	40%の動物に皮膚感作反 応 (中等度)	Lee et al., 1975
モルモット 雌	皮膚感作性 試験 (ビュ ーラー法)	ND	25 mg	皮膚感作性なし	長谷川ら, 1985
モルモット 雌	光接触感作 性試験、24 時間貼付 後、長波長 紫外線を照 射、6回繰 り返し感作	最終感作日 から2週間後 25 mg で惹起	25 mg	光接触感作性なし	藤井ら, 1985
モルモット	皮膚感作 性、光感作 性試験	ND	31 mg	反応なし	Santoro et al., 2001
イヌ ビーグル 雌雄 4 匹/群	経口 (カプ セル)	4 + 9 週間	0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg/ 日 (4 週 間)、0.05、 0.5、5 mg/kg/日 (9 週間)	血清IgE濃度、感作性、ア レルギー性反応なし	Ellis et al., 1978b
ラット	混餌	13 週間	2.5%	血清 IgE 濃度に変化なし	U.S. EPA, 1987

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性

ニトログリセリンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

a. 経口投与

a-1. マウス

雌雄のICRマウス (6匹/群) にニトログリセリン 0、0.001、0.01、0.1% (雄 0、1.3、11.5、107 mg/kg/日; 雌 0、1.3、10.9、95 mg/kg/日) を3週間混餌投与したところ影響はなく、用量を 0、0.005、0.05、0.5% (雄 0、6.4、60.2、608 mg/kg/日; 雌 0、6.9、58.7、561 mg/kg/日) に増量し、引き続き10週間投与した。その結果、雌雄の少数に軽度から中等度の肝臓/脾臓での髄外造血がみられたが、用量依存性はみられなかった (Ellis et al., 1984)。

雌雄のICRマウス (58匹/群) にニトログリセリンを 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/日) 含む2年間混餌投与試験で、12か月後の中

間検査では、0.1%群で琥珀色の色素沈着が一部のマウスの肝臓やわずかに脾臓または腎臓にみられ、雄の体重は対照群より低値であった。1.0%群では、雌雄共に体重は対照群より低値であり、赤血球数は正常であるものの網状赤血球数の増加を伴う代償性貧血がみられた。これらの変化は赤血球内ハインツ小体の増加（雄2.41%、雌0.93%）を伴い、メトヘモグロビン（2.8%）は雄でのみ有意に高かった（低・中用量群では測定していない）。色素沈着がほとんどのマウスにみられ、肝臓のほか脾臓または腎臓にも少量みられた。この色素顆粒はヘモジデリン類似であったが、鉄染色で弱染性であった。24か月後、0.1%以上の群で、色素沈着が12か月後の検査時と同様の程度みられた。また、雌雄共に体重は対照群より低値であった（Ellis et al., 1978a, 1984）。本評価書では、体重を指標にしてNOAELを0.01%（9.72 mg/kg/日）と判断した。

開発中の抗狭心症薬の参照物質としてニトログリセリンを用いた発がん性試験がある。雌雄のC57BL/6Jmsマウス（雄49～66匹/群、雌45～63匹/群）にニトログリセリン 0、10、40、330 mg/L（0、1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相当）を18か月間飲水投与した発がん性試験がある。330 mg/L群のみは死亡例の増加と体重増加の抑制がみられたため12か月後に投与を中止し、6か月の回復試験をしている。その結果、一般状態に異常はなかったが、330 mg/L群で体重が低下していた。投与に伴う炎症や変性を伴う非腫瘍性病変に対照群との差異はなかった（Suzuki et al., 1975）。腫瘍性病変については、「1.3.7 発がん性」の項で記載する。本評価書では、体重の低下を指標にしてNOAELは40 mg/L（6.2 mg/kg/日）と判断した。

a-2. ラット

雌雄のSDラット（6匹/群）にニトログリセリン 0、0.001、0.01、0.1%（雄 0、0.8、6.0、59 mg/kg/日；雌 0、0.9、6.4、59 mg/kg/日）を5週間混餌投与し、毒性影響が認められなかったため、その後8週間5倍量投与〔0、0.005、0.05、0.5%（雄 0、2.6、24.5、230 mg/kg/日；雌 0、3.1、26.5、234 mg/kg/日）〕した試験で、5倍量投与後に最高用量群で摂餌量の減少と体重増加量のわずかな減少があったが、他には異常はみられなかった。血液学的検査、剖検、病理組織学的検査でも異常はなかった（Ellis et al., 1984）。

雌雄のSDラット（4匹/対照群、3匹/投与群）にニトログリセリン 0、2.5%（雄 0、1,406 mg/kg/日；雌 0、1,416 mg/kg/日）を13週間混餌投与した試験で、最初の8週間、2.5%群の摂餌量は半減し体重は減少したが、その後回復した。赤血球と網状赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度、血清アルカリホスファターゼ（ALP）は有意に増加し、空腹時血糖値は有意に減少した。肝臓と脾臓の色素沈着、重度あるいは完全な精子形成不全（aspermato-genesis）を伴う中等度～重度の精巣の変性/萎縮（testicular degeneration and/or atrophy）が観察された（Ellis et al., 1978a, 1984）。

雌雄のSDラット（38匹/群）に、ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0%（雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日；雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日）を2年間混餌投与した。投与3か月後に、1.0%群の雌雄で体重増加量の減少、メトヘモグロビン濃度（全ヘモグロビンの10～30%）、網状赤血球・赤血球数の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の増加がみられた。12か月後では1.0%群で雌雄の体重は対照群に比べて低値を示し、メトヘモグロビンは依然として中程度に観察されたが、赤血球数は正常値に戻った。更に、雌雄で肝臓絶対・相対重量の増加、肝臓腫大、脾臓と腎臓にヘモジデリン類似の強い色素沈着がみられた。また、胆管線維症が観察された。

その他の病理組織学的病変として肝細胞がんの初期段階である肝細胞の変異巣 (foci of hepatocellular alteration) が、0.01%以上の雌雄の群で頻度、程度共に用量依存性にみられた。24 か月後には、0.1%群では雌の体重は対照群に比べて有意に低かった。12 か月後にみられた肝細胞の変異巣は有意に増加し、肝細胞がん/腫瘍性結節は雄 4/26 匹と雌 3/28 匹にみられた。1.0%群では、雌雄の体重は対照群に比べて低値を示し、メトヘモグロビンは消退し、雄では血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ALP が増加した。肝臓では、雌で絶対・相対重量及び雄で相対重量が有意に増加し、雌雄共に著しい肝臓腫大であった。胆管線維症が雄 18/21 匹、雌 24/25 匹に観察された。肝細胞の変異巣は有意に増加し、肝細胞がん/腫瘍性結節が雄 15/21 匹、雌 16/25 匹にみられた。脾臓と腎臓の強い色素沈着もみられた (Ellis et al., 1978a, 1984)。本評価書では、24 か月後の 0.1%群でみられた体重の低下及び肝細胞の変異巣の増加を指標にして NOAEL は 0.01% (3.04 mg/kg/日) と判断した。なお、この試験の腫瘍性変化は「7.3.7 発がん性」の項を参照のこと。

SDラット (雄50~53匹、雌48~49匹) にニトログリセリン 0、0.03% (0、31 mg/kg/日相当) を10か月間飲水投与し、8か月間の回復期間を設けた試験で、18か月後の体重、器官重量、血液学的・血液生化学的検査項目に異常は認められなかった (Takayama, 1975)。

a-3. イヌ

雌雄のイヌ (ビーグル、4匹/群) にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0 mg/kgを1回/日、4週間カプセル投与した試験で、一般状態、尿検査、血液学的・血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査で異常はみられなかった。その後、用量をそれぞれ0、0.05、0.5、5 mg/kg/日に増量して引き続き9週間投与し、合計13週間投与したが影響はみられなかった (Ellis et al., 1984)。

雌雄のイヌ (ビーグル、2匹/群) にニトログリセリン 0、25、50、100、200 mg/kgを1回/日、連続5日間カプセル投与した試験では、メトヘモグロビン濃度は用量依存性に増加し24時間以内に回復したが、200 mg/kg/日群での回復は完全ではなかった。100 mg/kg/日以上群で投与2~3時間後から数時間持続するチアノーゼも観察され、メトヘモグロビン濃度の高い時期に一致した (Ellis et al., 1984)。

雌雄のイヌ (ビーグル、6匹/群) にニトログリセリン 0、1、5、25 mg/kgを1回/日、12か月間カプセル投与した試験で、一般状態と体重に影響はなかった。9か月後に1 mg/kg/日群から用量依存性の軽度メトヘモグロビン血症 (3%以下) がみられたが、12か月後には消退した (Ellis et al., 1984)。

b. 吸入暴露

ネコ (1匹/群) に、ニトログリセリン飽和空気約5 mg/m³を8時間/日、5日/週の間隔で31、68、156日間吸入暴露した試験で、31日間及び68日間暴露で軽微~中等度の貧血が観察され、ヘモグロビン濃度と赤血球数の減少が示唆されたが、メトヘモグロビン濃度の増加やハイツ小体の形成はみられなかった。68日間暴露では中等度のリンパ球増多症がみられた。156日間暴露では正赤芽球及び網状赤血球の増加がみられ、摂餌量と体重増加量の減少も認められた (Gross et al., 1942)。

c. 静脈内投与

ラット (雌雄10匹/群) にニトログリセリン 0、2.5、5、10 mg/kgを1回/日、14日間静脈内投与した試験で、異常はみられなかった (Anderson et al., 1983)。

イヌ (雌雄2匹/群) にニトログリセリン 0、1、3 mg/kgを1回/日、14日間静脈内投与した試験で、明確な用量依存性の臨床所見、病理学的所見はなかった (Anderson et al., 1983)。

d. 経皮投与など

雌雄の日本白色種ウサギの刈毛した背部皮膚に、ニトログリセリン 0、25、75 mg/匹を24時間ごとに35日間連続貼付した試験で、対照群を含む全群に貼付部皮膚に紅斑、軽度の浮腫がみられ、75 mg群の雌雄に脾臓及び子宮重量のわずかな低下傾向がみられた他は、いずれの検査項目においても異常はみられなかった (有賀ら, 1985)。

雄ウサギにニトログリセリン 0、0.9、2.4、6.0 mg/匹を28日間にわたり口腔内噴霧し、口腔粘膜に対する影響と一般毒性を検討した試験で、一般状態、血液学的・血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査でニトログリセリンによると考えられる変化は認められなかった (永岡ら, 1990b)。

以上から、ニトログリセリンは血液系、肝臓が標的器官であり、メトヘモグロビン血症、及びラットでは肝臓の腫大、肝細胞の変異巢の増加、胆管線維症が認められた。

ラットに、ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) を2年間混餌投与した試験 (Ellis et al., 1984) で、0.1%群にみられた体重減少及び肝細胞変異巢の増加を指標にして、NOAELは0.01% (3.04 mg/kg/日) である (Ellis et al., 1978a, 1984)。

吸入暴露では、定量的に評価できる試験はなかった。

表 7-6 ニトログリセリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 6匹/群	混餌 投与	3+10週間	(当初3週間) 0、0.001、 0.01、0.1% (雄 0、1.3、 11.5、107 mg/kg/日; 雌 0、1.3、10.9、 95 mg/kg/日); (その後10週 間) 0、0.005、 0.05、0.5% (雄 0、6.4、 60.2、608 mg/kg/日; 雌 0、6.9、58.7、 561 mg/kg/ 日)	当初3週間の投与で影響はみられなかったの で、投与量を増量した 毒性影響なし 雌雄の少数: 肝臓/脾臓に軽度から中等度の髄 外造血 (用量依存性なし)	Ellis et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 58 匹/群	混餌 投与	2 年間	0、0.01、0.1、 1.0% (雄 0、11.1、 114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 0、9.72、96.4、 1,058 mg/kg/ 日)	【12 か月後】 0.1% (114.6/96.4 mg/kg/日) 群： 雄：体重低値 一部動物に肝臓、わずかに脾臓または腎 臓に色素沈着 1.0% (1,022/1,058 mg/kg/日) 群： 雌雄：体重低値 赤血球数は正常 網状赤血球数の増加を伴う代償 性貧血 赤血球内ハインツ小体 (雄 2.41%、雌 0.93%) メトヘモグロビン濃度 (雄 2.8%、 雌 0.3%) (低・中用量群では測定し ていない) 肝臓及び脾臓または腎臓にわず かな色素沈着 【24 か月後】 0.1% (114.6/96.4 mg/kg/日) 以上の群： 雌雄：体重低値 色素沈着は 12 か月後と程度同様 NOAEL： 0.01% (9.72 mg/kg/日) (体重低値) (本評価書判断)	Ellis et al., 1978a, 1984
マウス C57BL/6 Jms 雄 49-66 匹/群、 雌 45-63 匹/群	飲水 投与	330 mg/L 群 は 12 か月間 投与-6 か月 回復、他の 用量群は 18 か月間投与	0、10、40、 330 mg/L (0、 1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相 当)	330 mg/L (58.1 mg/kg/日相当)群：体重低下 一般状態異常なし、炎症や変性を伴う非腫瘍 性病変に対照群との差異なし NOAEL： 40 mg/L (6.2 mg/kg/日相当) (体重) (本評価書判断)	Suzuki et al., 1975
ラット SD 雌雄 6 匹/群	混餌 投与	5+8 週間	(当初 5 週間) 0、0.001、 0.01、0.1% (雄 0、0.8、 6.0、59 mg/kg/ 日; 雌 0、0.9、 6.4、59 mg/kg/ 日); (その後 8 週 間) 0、0.005、 0.05、0.5% (雄 0、2.6、 24.5、230 mg/kg/日; 雌 0、3.1、26.5、 234 mg/kg/ 日)	当初の用量で毒性影響が認められなかったた め、5 倍量投与に変更した 最高用量群： 摂餌量の減少 体重増加量のわずかな減少	Ellis et al., 1984
ラット SD 雌雄 3 匹/群、 (対照群) 4 匹/群	混餌 投与 (ラト ース 22.5 %)	13 週間	0、2.5% (雄 0、 1,406 mg/kg/ 日; 雌 0、 1,416 mg/kg/ 日)	2.5% (雄 1,406; 雌 1,416 mg/kg/日): 摂餌量： 最初の 8 週間まで半減、その後回復 体重： 一過性で減少 以下の項目は有意に増加(対照群：2.5%群)： 赤血球 (雄 4.14 : 5.84 × 10 ⁶ /mm ³ 、雌 3.88 : 6.12 × 10 ⁶ /mm ³) と網状赤血球数 (雄	Ellis et al., 1978a, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>1.47 : 2.47%、雌 1.69 : 2.73%)、ヘマトクリット値 (雄 48.5 : 57.3 vol%、雌 46.4 : 61.0 vol%)、ヘモグロビン濃度 (雄 15.7 : 17.8 g%、雌 14.8 : 18.8 g%)、血清 ALP (雄 49.3 : 76.3 IU/L、雌 25.3 : 44.0 IU/L)</p> <p>以下の項目は有意に減少(対照群 : 2.5%群) : 空腹時血糖値 (雄 121.3 : 82.3 mg%、雌 113.5 : 83.3 mg%) 肝臓、脾臓に色素沈着、中等度から重度の精巣変性/萎縮 (重度あるいは完全な精子形成不全を伴う)</p>	
ラット SD 雌雄 38 匹/群	混餌 投与	2 年間	0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	<p>【3 か月後】 1.0% (363/434 mg/kg/日) 群 : 雌雄 : 体重増加量の減少</p> <p>以下の項目が有意(*)に増加 : 対照群 1.0%群 メトヘモグロビン濃度(%) 雄 0.0 19.6* 雌 0.5 20.4* 網状赤血球数 (%) 雄 0.96 2.46* 赤血球数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$) 雌 6.94 8.10* ヘモグロビン濃度 (g%) 雄 15.7 17.3* 雌 14.8 16.9* ヘマトクリット値 (vol%) 雄 48.5 56.5* 雌 46.4 56.3*</p> <p>【12 か月後】 0.01% (3.04/3.99 mg/kg/日) 以上の群 : 雌雄 : 肝細胞の変異巣増加 (頻度、程度共に用量依存性) 1.0% (363/434 mg/kg/日) 群 : 雌雄 : 体重低値、メトヘモグロビン中程度に観察 赤血球数正常、肝臓絶対・相対重量の増加、肝臓腫大、脾臓と腎臓にヘモジデリン類似色素高度沈着、胆管線維症</p> <p>【24 か月後】 0.1% (31.5/38.1 mg/kg/日) 群 : 雌 : 体重減少 雌雄 : 肝細胞の変異巣が有意に増加、肝細胞がん/腫瘍性結節 (雄 4/26 匹、雌 3/28 匹) 1.0% (363/434 mg/kg/日) 群 : 雌雄 : 体重低値 メトヘモグロビン消退 著しい肝臓腫大 胆管線維症 (雄 18/21 匹、雌 24/25 匹)</p>	Ellis et al., 1978a, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>脾臓と腎臓の色素高度沈着 肝細胞の変異巢が有意に増加 肝臓重量増加 (雌: 絶対・相対重量、 雄: 相対重量が有意に増加) 肝細胞がん/腫瘍性結節 (雄 15/21 匹、雌 16/25 匹) 雄: 血清 ALT、AST、ALP 増加</p> <p>NOAEL: 0.01% (3.04 mg/kg/日) (体重、肝細胞の変異巢) (本評価書判断)</p>	
ラット SD 雄 50-53 雌 48-49 匹	飲水 投与	10 か月間、 回復期間 8 か月間	0、0.03% (0、 31 mg/kg/日 相当)	体重、器官重量、血液学的・血液生化学的検査項目に異常なし	Takayama, 1975
イヌ ビーグル 雌雄 4 匹/群	経口 投与 (カプセル)	4+9 週間 1 回/日	(当初 4 週間) 0、0.01、0.1、 1.0 mg/kg、1 回/日;(その 後 9 週間) 0、 0.05、0.5、5 mg/kg	毒性影響なし	Ellis et al., 1984
イヌ ビーグル 雌雄 2 匹/群	経口 投与 (カプセル)	5 日間 1 回/日	0、25、50、 100、200 mg/kg	<p>25 mg/kg/日以上： 一過性の用量依存性の強いメトヘモグロビン血症。200 mg/kg/日を除き、24 時間以内に回復</p> <p>100 mg/kg/日以上： チアノーゼ</p> <p>200 mg/kg/日： メトヘモグロビン血症の回復は不完全</p>	
イヌ ビーグル 雌雄 6 匹/群	経口 投与 (カプセル)	12 か月 1 回/日	0、1、5、25 mg/kg	<p>一般状態と体重に影響なし</p> <p>1 mg/kg/日以上： 9 か月後用量依存性の軽度メトヘモグロビン血症 (3%以下)</p> <p>12 か月後に消退</p>	
ネコ 1 匹/群	吸入 暴露	31、68、156 日間、8 時 間/日、5 日 /週	ニトログリ セリン飽和 空気約 5 mg/m ³	<p>31日間及び68日間： 軽微-中等度の貧血 (ヘモグロビンと赤血球濃度の減少を示唆) メトヘモグロビン濃度増加せず ハイツ小体の形成なし</p> <p>68日間： 中等度のリンパ球増多症</p> <p>156日間： 正赤芽球、網状赤血球増加 摂食量、体重増加量の減少</p>	Gross et al., 1942
ラット 雌雄 10 匹/群	静脈 内投与	14 日間 1 回/日	0、2.5、5、10 mg/kg/日	異常なし	Anderson et al., 1983
イヌ 雌雄 2 匹/群	静脈 内投与	14 日間、1 回/日	0、1、3 mg/kg/ 日	明確な用量依存性の臨床所見、病理所見なし	
ウサギ 日本白 色種 雌雄	刈毛 した 背部 皮膚	24 時間ご とに 35 日 間連続貼 付	0、25、75 mg/ 匹	<p>対照群を含む全群： 貼付部皮膚に紅斑、軽度の浮腫</p> <p>75 mg 群： 雌雄：脾臓及び子宮にわずかな重量低下傾向</p>	有賀ら, 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ 雄	口腔 内噴 霧	28 日間	0、0.9、2.4、 6.0 mg/匹	一般状態、血液学的・血液生化学的検査、剖 検、病理組織学的検査で異常なし	永岡ら、 1990b

ALP: アルカリホスファターゼ; ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

7.3.5 生殖・発生毒性

ニトログリセリンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-7に示す。

a. 生殖毒性

雌雄のSDラットを用いた3世代試験で、F₀ラット (雄10、雌20匹/群) にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) を交配前6か月間、妊娠期間中及びF_{1b} 出生児の離乳時まで混餌投与した。引き続き出生児には混餌投与し、F_{3b}出生児の離乳時まで続けた。雌雄のF_{1b}出生児の3か月齢で10~12組を選び、F_{2b}世代を作製し、同様の手順で雌雄のF_{2b}出生児からF_{3b}世代を作製した。1.0%群では、雌雄の親動物 (F₀) の体重は有意に減少したが、受精能には変化はなかった。F₁、F₂世代の1.0%群では、雄の受精能は著しく低下し、雄の病理組織学的検査で精巣ライディッヒ細胞の増加と精巣の萎縮 (正常の約1/4) を伴う重度の精子形成不全が観察された。1.0%群のF_{2a} 雌を、投与していない対照群の雄と交配させて3回目の妊娠率が13/14であったことから、この受精能の低下は雄によるものであることが確認された。着床率と胚生存率 (着床前後の吸収胚率) には影響はなかった。1.0%群のF_{1a}児の検査では、性比を除くすべての検査項目 (腹児数、出産生存児率、分娩時体重、生存率、哺育率、離乳時体重) が減少し、F_{1b}とF_{2a}児では、それらの項目の幾つかが減少したが、1.0%群の親動物の栄養不良 (F_{1b}の妊娠期間中の摂餌量は対照群の65%) に起因する二次的な影響であると著者らは結論している (Ellis et al., 1978a)。本評価書では、1.0%群での親動物の精巣の病変と受精率の低下を指標にして、親動物の生殖毒性のNOAELは0.1% (31.5 mg/kg/日) であると判断した。

雌雄のSDラット (20匹/群) を用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で、ニトログリセリン 0、1、10、20 mg/kg/日を、雄は6週齢から交配前63日間以上、雌には11週齢から交配前14日間以上腹腔内投与した後、これらを交配させ、雌はさらに妊娠0~7日目まで投与を継続した。雌雄共に投与期間を通じ、20 mg/kg群に軽度のけいれんまたは自発運動抑制が一過性に散見された以外は、一般状態に変化はみられず、体重、摂餌量、摂水量に影響は認められず、死亡もなかった。以上からニトログリセリンは雌雄の生殖能力に影響はなく、妊娠初期投与でも催奇形性を含む胎児毒性はなかった (桶谷ら, 1981d)。

b. 発生毒性

Ellisらの上記の3世代試験で、F₀の3回目の交配で得られたラット胎児の催奇形性についても検討されている。胎児の内臓検査で、1.0%群で横隔膜ヘルニアがみられたが有意な増加ではなかった。骨格検査では、同じ1.0%群で舌骨骨化遅延の頻度が有意に (P<0.05、2標本順位検定) 増加した。著者らはこの骨格異常は発達遅延の指標ではあるが催奇形性を評価するには通常価値

がなく、胸骨分節、椎骨、頭骨には骨化遅延が観察されないことから、催奇形性はないとしている (Ellis et al., 1978a)。

SDラットに、ニトログリセリン 1,000、2,000、4,000 mg/kg/日を、刈毛した背部に軟膏として6時間 (閉塞貼付)/日、妊娠7日から17日まで経皮投与した器官形成期投与試験で、F₀では、脱毛 (腹側胸部、前肢、頭部、頸部) が4,000 mg/kg/日群で発生率が高かった。体重は投与期間中には軽度の減少がみられ、4,000 mg/kg/日群でやや強い傾向にあったが、授乳期間中は対照群と変わらなかった。また、投与群の摂水量は妊娠14~17日目に低下した。F₁世代の胎児奇形、変異、出生児の行動、生存率、外表、成長、剖検所見、体重及び生殖能 (F₁の帝王切開による検査項目、F₂の胎児の形態も含む) に変化はなかった。以上の結果から、ニトログリセリンの発生毒性は認められなかった。著者らは、4,000 mg/kg/日で母動物の脱毛、体重抑制、摂水量減少が認められたため、母動物への無影響量は2,000 mg/kg/日であり、胎児及び出生児に対する無影響量は4,000 mg/kg/日としている (Skutt et al., 1985)。

雌雄のSDラットに、ニトログリセリン 0、1、10、20 mg/kg/日を、妊娠7~17日に腹腔内投与した器官形成期投与試験で、母動物は投与期間を通じ20 mg/kg/日群に軽度のけいれんまたは自発運動抑制が一過性に散見された以外は、一般状態に変化はみられず、妊娠及び授乳期間中の体重、摂餌量、摂水量に影響は認められなかった。F₁胎児の内臓、骨格異常例が対照群を含め散見されたが、催奇形性を含む発生毒性は認められなかった。F₁出生児について、出生率、離乳率、生後の児の発育分化、体重増加などに影響はなく、行動、機能、生殖能に異常は認められなかった。F₁出生児の一部を繁殖させ、帝王切開したF₂胎児の外表、内臓所見、骨格所見にも異常は認められなかった。以上から、ニトログリセリンによる発生毒性はないと結論した (桶谷ら, 1981c)。

SDラットに、ニトログリセリン 0、1、10、20 mg/kg/日を、妊娠17日~哺育21日まで腹腔内投与した周産期及び授乳期投与試験で、母動物は投与期間を通じ20 mg/kg/日群に軽度のけいれんまたは自発運動抑制が一過性に散見された以外は、一般状態に特に変化はみられず、妊娠及び授乳期間中の体重、摂餌量、摂水量に影響は認められなかった。F₁出生児について、出生率、離乳率、生後の児の発育分化、体重増加などに影響はなく、外表、内臓、行動、機能、生殖能に異常は認められなかった。F₂胎児の観察でも各用量群との差は認められなかった。以上からニトログリセリンによる発生毒性はないと結論した (桶谷ら, 1981a)。

日本白色種ウサギの妊娠6~18日にニトログリセリン 0.5、1、4 mg/kg/日を耳静脈内投与した器官形成期投与試験で、4 mg/kg/日群の約1/3の動物で注射直後に一過性のけいれんがみられたほかは、一般状態、体重、摂餌量、摂水量に影響は認められなかった。胎児検査では、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎児数、胎盤重量、生存胎児の体重・性別、外表、内臓所見、骨格所見に異常は認められなかった。以上からニトログリセリンによる催奇形性を含む発生毒性はないと結論した (桶谷ら, 1981b)。けいれんは用量設定試験で10 mg/kg/日で全例に、5 mg/kg/日で約1/3に、2.5 mg/kg/日で時折みられたもので、10 mg/kg/日では2/5匹が死亡した。したがって、本試験では4 mg/kg/日を高用量に設定している。

以上から、ニトログリセリンは混餌投与で親ラットの体重の減少と精巣毒性を引き起こし、同じ用量で生殖毒性がみられた。発表された文献からみる限り発生毒性はみられていない。

ニトログリセリン混餌投与したラットの3世代試験で、親動物の生殖毒性のNOAELは31.5 mg/kg/日と判断する。

表 7-7 ニトログリセリンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 10、雌 20 匹/群	混餌投 与3世代 試験	F ₀ に交配前6 か月間、妊娠期 間中、F _{1b} 出生 児(2番目の腹 児)の離乳時 まで、引き続き F _{3b} 世代の離乳 時まで投与 雌雄のF _{1b} 出生 児の3か月齢 で10~12組を 選び、F _{2b} 世代 を作製し、同様 の手順で雌雄 のF _{2b} 出生児か らF _{3b} 世代を作 製した	0、0.01、0.1、1.0% (雄0、3.04、31.5、 363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	1.0%群： 親動物(F ₀)： 体重減少、受精能に変化なし F ₁ 、F ₂ 世代： 雄の受精能は著しく低下、精巣ラ イディッヒ細胞の増加、精巣の萎 縮(正常の約1/4)を伴う重度の精 子形成不全。着床率と胚生存率 (着床前後の吸収胚率)には影響 なし F _{1a} 児： 性比以外の検査項目(腹児数、出 産生存児率、分娩時体重、生存率、 哺育率、離乳時体重)が減少 F _{1b} 、F _{2a} 児： 上記検査項目の幾つかが減少 (1.0%群の親動物の栄養不良に起 因する二次的な影響と著者らは結 論。例えばF _{1b} の妊娠期間中の摂餌 量は対照群の65%) F ₁ 胎児：(3回目の交配児) 横隔膜ヘルニアの出現(有意差な し)、舌骨骨化遅延の頻度が有意に 増加 NOAEL：0.1% (31.5 mg/kg/日)(親動物 の一般毒性、及び生殖毒性) (本評価書判断)	Ellis et al., 1978a
ラット SD 雌雄 20匹/群	腹腔内 投与	雄は6週齢か ら交配前63日 間以上、雌には 11週齢から交 配前14日間以 上、妊娠7日ま で (妊娠前及び 妊娠初期投与 試験)	0、1、10、20 mg/kg/ 日	雌雄の生殖能力に影響なし 親動物の体重、摂餌量、摂水量に影響 なし 催奇形性を含む胎児毒性なし 20 mg/kg 群： 一過性のけいれんまたは自発運動抑 制	桶谷ら、 1981d
ラット	混餌投 与	F ₀ (雄10、雌20 匹/群)に交配 前6か月間、妊 娠期間中	0、0.01、0.1、1.0% (雄0、3.04、31.5、 363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	1.0%群： 横隔膜ヘルニアの出現(有意差な し) 舌骨骨化遅延の頻度が有意に増加	Ellis et al., 1978a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD	皮膚適用 (刈毛した背部)、軟膏	妊娠 7-17 日 (器官形成期投与試験) 6 時間 (閉塞貼付)/日	1,000、2,000、4,000 mg/kg/日	F ₀ : 投与期間中、脱毛 (腹側胸部、前肢、頭部、頸部) は 4,000 mg/kg/日群で発生率が高い。体重軽度減少 (4,000 mg/kg 群でやや強い傾向)、授乳期間中は対照群と変わらず。投与群の摂水量は妊娠 14~17 日目に低下 F ₁ : 胎児奇形、変異、出生児の行動、生存率、外表、成長、剖検所見、体重、生殖能 (F ₁ の帝王切開による検査項目、F ₂ の胎児の形態も含む) に影響はなかった NOEL: 2,000 mg/kg/日 (母動物) 4,000 mg/kg/日 (胎児・出生児)	Skutt et al., 1985
ラット SD 雌雄	腹腔内投与	妊娠 7-17 日 (器官形成期投与試験)	0、1、10、20 mg/kg/日	母動物 : 20 mg/kg/日群 : 一過性のけいれんまたは自発運動抑制 体重、摂餌量、摂水量に影響なし 生殖能力に影響なし 胎児 : 催奇形性を含む胎児毒性なし	桶谷ら, 1981c
ラット SD	腹腔内投与	妊娠 17 日-哺育 21 日まで (周産期及び授乳期投与試験)	0、1、10、20 mg/kg/日	母動物 : 20 mg/kg/日群 : 軽度のけいれん、自発運動抑制が一過性に散見されたほかは一般状態に特に変化なし 妊娠及び授乳期間中の体重、摂餌量、摂水量に影響なし F ₁ 出生児 : 出生率、離乳率、生後の児の発育分化、体重増加等に影響なし 外表、内臓、行動、機能、生殖能に異常なし F ₂ 胎児 : 各用量群との差なし	桶谷ら, 1981a
ウサギ 日本白色種	耳静脈内投与	妊娠 6-18 日 (器官形成期投与試験)	0.5、1、4 mg/kg/日	母動物 : 4 mg/kg/日群 : 約 1/3 の動物で注射直後に一過性のけいれん。体重、摂餌量、摂水量に影響なし 胎児 : 催奇形性を含む胎児毒性なし	桶谷ら, 1981b

7.3.6 遺伝毒性

ニトログリセリンの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

in vitro

a. 突然変異

ニトログリセリン飽和水溶液はS9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌 *Salmonella*

typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538に復帰変異は陰性であった (Simmon et al., 1977)。別の試験で、S9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌の5菌株のうち2菌株 (TA1535、TA1537) で1000 μ g/プレートの濃度で弱陽性であった (Ellis et al., 1978a)。ニトログリセリン1~5 μ mol/プレートの試験では、ネズミチフス菌TA1535で用量依存性に弱陽性であった (Wink et al., 1991)。この試験は、遺伝毒性のある一酸化窒素の親化合物としてニトログリセリンを用いている。

ニトログリセリンは 0、0.1~12.5 μ mol/プレートの濃度で、ハムスター肝臓のS9 mix無添加条件下で、ネズミチフス菌TA100、TA100NR、TA102、TA1975、YG1026、TA1538で陰性であったが、TA1535では、5 μ mol/プレートの濃度まで、ヒスチジン復帰変異株が増加 (4倍) した。7.5 μ mol/プレート以上では細胞毒性が認められた。S9 mixを添加すると細胞毒性は減少し、10 μ mol/プレートの濃度まで増加 (5倍) した。このことから、ニトログリセリンは単一塩基突然変異に反応する修復欠損株のみに陽性であった。追加の試験では、すべてのニトログリセリン誘導変異株は、細胞内の一酸化窒素が関与する*hisG46* (CCC) 標的コドンの最初または2番目の塩基にC→T転位があることを示し、陽性の結果はニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素によることを示唆した (Maragos et al., 1993)。

ニトログリセリンの0.084 M溶液で大腸菌*Escherichia coli*の細胞外バクテリオファージT4Bを処理したが、その変異頻度を増加させなかった (変異頻度：処理バクテリア0.05~0.07/1000、非処理バクテリア約0.1/1000) (Konova et al., 1972)。

ニトログリセリンは酵母*Saccharomyces cerevisiae* D3で陰性であった (Simmon et al., 1977)。

in vivo

a. 突然変異

雄ラットにニトログリセリンの0、0.01、0.1、1.0% (0、2.6、24.5、230 mg/kg/日) を13週間混餌投与し、処女雌と交配させた優性致死試験で、雄の授精能、着床前後の吸収胚率に影響はなく、陰性であった (Ellis et al., 1978a)。

b. 染色体異常

イヌにニトログリセリン 1 mg/kg/日を4週間カプセル投与し、毒性影響がみられないため引き続き9週間増量して5 mg/kg/日を投与した試験で、培養した末梢血リンパ球、腎臓細胞で数的・構造的染色体異常を示さなかった (Lee et al., 1976)。

ラットにニトログリセリン0.1% (59 mg/kg/日) を5週間、毒性影響がみられないため引き続き0.5% (230 mg/kg/日) を8週間増量して混餌投与した試験で、末梢血リンパ球と腎臓細胞に数的・構造的染色体異常を示さなかった (Lee et al., 1976)。

ラットにニトログリセリン1.0% (雄363、雌434 mg/kg/日) で2年間混餌投与した試験で、骨髓細胞と腎臓細胞株の染色体出現頻度、染色分体切断とギャップ、転位の頻度に有意な変化はなかった (Ellis et al., 1978a)。

以上から、*in vitro* 突然変異試験、*in vivo* 優性致死試験、染色体異常試験で陰性であり、ニトログリセリンが遺伝毒性を有する可能性は低いと推察された。なお、*in vitro* 突然変異試験で陽

性の結果も得られているが、ニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素によるものと考えられている。

表 7-8 ニトログリセリンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	塩素殺菌 処理/非処 理	0.05-1.0 mL 飽和溶 液	-	-	Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1538 TA1535、TA1537		1,000 μ g/ plate 1,000 μ g/ plate	- (+)	- (+)	Ellis et al., 1978a
		ネズミチフス菌 TA1535		1-5 μ mol/plate (用量依存性)	(+)	ND	Wink et al., 1991
		ネズミチフス菌 TA100、TA100NR、 TA102、TA1975、 YG1026、TA1538 TA1535		0、0.1-12.5 μ mol/plate	- - - +	- - - (4倍) ¹⁾ +(5倍) ²⁾	Maragos et al., 1993
		大腸菌 <i>E. coli</i> バクテリオファージ T4B		0.084 M	-	-	Konova et al., 1972
		酵母 <i>S. cerevisiae</i> D3	塩素殺菌 処理/非処 理	0.05-1.0 mL 飽和溶 液	-	-	Simmon et al., 1977
<i>in vivo</i>	優性致死試験	ラット、雄	13 週間混 餌投与、処 女雌と交 配	0、0.01、0.1、1.0%(0、 2.6、24.5、230 mg/kg/ 日)	-	-	Ellis et al., 1978a
	染色体異常試験	イヌ末梢血リンパ 球、腎臓細胞	4+9 週間 投与	1 mg/kg/日(4 週間)、 5 mg/kg/日(9 週間)	-	-	Lee et al., 1976
		ラット末梢血リンパ 球、腎臓細胞	5+8 週間 混餌投与	0.1% (59 mg/kg/日、 5 週間)、0.5% (230 mg/kg/日、8 週間)	-	-	Lee et al., 1976
		ラット腎臓、骨髓細 胞	2年間混餌 投与	1.0% (雄 363、雌 434 mg/kg/日)	-	-	Ellis et al., 1978a

+: 陽性、(+): 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし、1) 5 μ mol/plate で対照の 4 倍に増加、2) 10 μ mol/plate で対照の 5 倍に増加

7.3.7 発がん性

ニトログリセリンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

a. マウス

開発中の抗狭心症薬の参照物質としてニトログリセリンを用いた発がん性試験がある。雌雄の C57BL/6Jms マウス (雄 49~66 匹/群、雌 45~63 匹/群) にニトログリセリン 0、10、40、330 mg/L (0、1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相当) を 18 か月間飲水投与した発がん性試験がある。330 mg/L 群のみは死亡例の増加と体重増加の抑制がみられたため 12 か月後に投与を中止し、6 か月の回復試験をしている。腫瘍性病変については、肉眼的観察で担腫瘍動物数とその出現頻度は、330

mg/L 群の雌 (24/34 匹、70.6%; 対照群 22/56 匹、39.3%) を除いて対照群と差異はなかった。また、病理組織学的観察では、40 mg/L 及び 330 mg/L 群の雌に下垂体腺腫のわずかな増加がみられたが、担腫瘍動物あたりの腫瘍結節割合は、雌雄共に全用量群と対照群との間に差異はなかった。著者らは下垂体腺腫の増加については議論していないが、この試験条件下でニトログリセリンに発がん性はないと報告している (Suzuki et al., 1975)。Ellis ら (1984)はこの試験の下垂体腺腫の増加の統計学的な検討を行い、分割表の正確確率検定 exact analysis of contingency table を用いて 330 mg/L 群の雌で有意 ($p=0.006$) としているが、その毒性学的意義は不明である。

雌雄の ICR マウス (58 匹/群) にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 9.72、96.4、1,058 mg/kg/日) を 2 年間混餌投与した試験で、腫瘍増加の記載はなく、Suzuki ら (1975) の試験で観察された下垂体腺腫は、ICR マウスでは低用量群にのみみられていた (Ellis et al., 1984)。

b. ラット

SD ラット (雄 50~53 匹、雌 48~49 匹) にニトログリセリン 0、0.03% (0、31 mg/kg/日相当) を 10 か月間飲水投与し、8 か月間の回復期間を設けた試験で、腫瘍の有意な増加はなかった (Takayama, 1975)。

雌雄 SD ラット (38 匹/群) にニトログリセリンを 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) 含む 2 年間の混餌投与試験がある。1.0% 群の雌ラットでは、自然発生性の下垂体色素嫌性腺腫と乳腺腫瘍の発生頻度の減少により対照群より寿命は有意に長かった。腫瘍性病変として、12 か月後の中間殺では、肝細胞の前がん性病変の頻度と程度に用量依存性があり、肝細胞腺腫は 0.1% 群の雄では 1/7 匹、1.0% 群では雄 3/8 匹及び雌 1/8 匹にみられた。肝細胞がんは 1.0% 群の雄 1/8 匹にみられた。なお、腫瘍性病変ではないが、胆管線維症が 1.0% 群の雄 6/8 匹及び雌 8/8 匹でみられている。24 か月後には、胆管線維症は、雄で対照群から高用量群に順に、0/24、0/28、0/26、18/21 匹であり、雌では 0/29、0/32、0/28、24/25 匹と 1.0% 群で高頻度 (カイ 2 乗検定または分割表の正確確率検定で有意^注) に観察された。肝細胞がん/腺腫については、雄で 1/24、0/28、4/26、15/21 匹、雌で 0/29、1/32、3/28、16/25 匹と 1.0% 群で高頻度 (統計学的に有意) に観察された。精巣間細胞腫 については、2/24、1/28、3/26、11/21 匹と増加したが、この腫瘍は精巣の萎縮と無精子症を引き起こすもので、萎縮はニトログリセリンの二次的影響としている (Ellis et al., 1978a, 1984)。

注) 統計学的検定方法は記載されていたが用量との対応が明確でなく、文脈から読み取った。

ニトログリセリンによる肝臓腫瘍の発生と腫瘍組織内での突然変異の存在を明らかにする目的で、雄の F344/NCr ラットに以下の群を設定した。即ち、① ニトログリセリン 1,200 mg/kg 単回経口投与群、② 単回経口投与し、2 週間後からニトログリセリン 1% (500 mg/kg/日^注) の混餌投与開始 (84 週齢まで)、開始 1 週間後に肝臓 2/3 切除した群、③ 1% 混餌投与群 (84 週齢まで)、④ 単回経口投与し、3 週間後に肝臓 2/3 切除した群、及び⑤ 対照群を設定した。

その結果、肝細胞腺腫/がんは、肝臓部分切除の有無に係わりなくニトログリセリンの単回投与では生じなかった (①④群)。一方、ニトログリセリンを混餌投与した②③群で、14 週齢以降、前がん病変巣 (主に明細胞と混合型細胞) が観察され、主として小葉中心性にグルタチオン-S-

トランスフェラーゼ-P (GST-P) 陽性巣と一致した。肝細胞腺腫は32週齢から出現して明細胞、好酸性細胞、混合型細胞から構成されていた。幾つかの肝細胞胆管細胞腺腫/がんは好酸性細胞巣に生じていた。肝細胞がんは78週齢から出現し、明細胞巣または混合型細胞巣に由来しているようにみえた。84週齢では、肝細胞腺腫及び高分化型肝細胞がんの出現頻度は共に50~75%の頻度であった。以上から、肝細胞がんの発生はニトログリセリンの長期の食餌経路によるものであることが示された。18個の腫瘍 (がん8、腺腫9、異型巣1) をK-rasがん遺伝子とp53がん抑制遺伝子のコーディング領域における突然変異検出のために選んだところ、p53遺伝子の突然変異はみられず、K-rasがん遺伝子の突然変異が、しばしば胆管細胞を要素として含む8/18の腫瘍 (がん3、腺腫5) で検出された。このエクソン1のコドン12でみられた点突然変異は、5つの腫瘍が第1、2番目のG→T塩基転換 (GGT→TGT)、3つの腫瘍が第2番目のG→A塩基転位 (GGT→GAT) であった。著者らは、このような突然変異の型は、ニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素でDNA損傷を受けた大腸菌にもよくみられるとしている。ニトログリセリンの大量でしかも生涯にわたる長期の食餌投与だけが腫瘍を引き起こすことから、大量投与での耐性の問題も含めて、より複数の要因 (遺伝子やそれ以外の) からなる複合的な発がん機序がある可能性を示唆した (Tamano et al., 1996)。

注) 換算式 : WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. EHC104, WHO.

以上から、マウスの飲水投与試験で、ニトログリセリン投与による下垂体腺腫のわずかな増加がみられたが、混餌投与試験では腫瘍の発生はみられていない。ラットに飲水投与した試験では、腫瘍の有意な増加はなかったが、ラットにニトログリセリンを長期間混餌投与した2つの試験で、肝細胞腺腫/がんが認められた。

ニトログリセリンはマウスに発がん性の疑い、ラットに発がん性があると判断された。

国際機関等ではニトログリセリンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC, 2006; U.S.EPA, 2006; U.S.NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

表 7-9 ニトログリセリンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																
マウス C57BL /6Jms 雄 49-66 匹/群 雌 45-63 匹/群	飲水投与	330 mg/L 群: 12 か 月間投 与-6 か 月回 復、他 の用量 群: 18 か 月間投 与	0、10、40、330 mg/L (0、1.5、 6.2、58.1 mg/kg/日相当)	<p>【肉眼的観察】 0 10 40 330 mg/L</p> <p>担腫瘍動物数</p> <table border="1"> <tr> <td>雄</td> <td>25/56</td> <td>16/52</td> <td>22/53</td> <td>17/44</td> <td>匹</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>22/56</td> <td>17/41</td> <td>17/40</td> <td>24/34</td> <td></td> </tr> </table> <p>【病理組織学的観察】 0 10 40 330 mg/L</p> <p>担腫瘍動物あたりの腫瘍結節割合</p> <table border="1"> <tr> <td>雄</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1.4</td> <td>1.6</td> <td>1.3</td> <td>1.6</td> </tr> </table> <p>担腫瘍動物あたりの下垂体腺腫</p> <table border="1"> <tr> <td>雄</td> <td>0/17</td> <td>0/18</td> <td>0/20</td> <td>0/12</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>1/22</td> <td>1/17</td> <td>3/26</td> <td>6/20</td> </tr> </table>	雄	25/56	16/52	22/53	17/44	匹	雌	22/56	17/41	17/40	24/34		雄	1.3	1.4	1.2	1.8	雌	1.4	1.6	1.3	1.6	雄	0/17	0/18	0/20	0/12	雌	1/22	1/17	3/26	6/20	Suzuki et al., 1975
雄	25/56	16/52	22/53	17/44	匹																																
雌	22/56	17/41	17/40	24/34																																	
雄	1.3	1.4	1.2	1.8																																	
雌	1.4	1.6	1.3	1.6																																	
雄	0/17	0/18	0/20	0/12																																	
雌	1/22	1/17	3/26	6/20																																	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																																																																																																																																		
マウス ICR 雌雄 58 匹/群	混餌投与	2 年間	0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 9.72、96.4、1,058 mg/kg/日)	腫瘍増加の記載なし Suzuki ら (1975) の試験で観察された下垂体腺腫は、この試験では低用量群にのみみられた	Ellis et al., 1984																																																																																																																																																																		
ラット SD 雄 50-53 匹 雌 48-49 匹	飲水投与	10 か月間、8 か月間回復期間	0、0.03% (0、31 mg/kg/日相当)	腫瘍の有意な増加なし	Takayama, 1975																																																																																																																																																																		
ラット SD 雌雄 38 匹/群	混餌投与	2 年間	0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	<p>1.0%群： 雌：寿命は、自然発生性の下垂体色素嫌性腺腫と乳腺腫瘍の発生頻度の減少のために、対照群より有意に長かった</p> <p>12 か月後の中間殺：肝細胞の前がん性変化の頻度と程度に用量依存性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>【12 か月後】</th> <th>0</th> <th>0.01</th> <th>0.1</th> <th>1.0</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝細胞腺腫(肝臓腫瘍結節)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>0/8</td> <td>0/6</td> <td>1/7</td> <td>3/8</td> <td>匹</td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>1/8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝細胞がん</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>0/8</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>1/8</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(その他の病変)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 胆管線維症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>0/8</td> <td>0/6</td> <td>0/7</td> <td>6/8</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>8/8</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>【24 か月後】</th> <th>0</th> <th>0.01</th> <th>0.1</th> <th>1.0</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝細胞がん/腺腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>1/24</td> <td>0/28</td> <td>4/26</td> <td>15/21</td> <td>匹*</td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>0/29</td> <td>1/32</td> <td>3/28</td> <td>16/25*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精巣間細胞腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>2/24</td> <td>1/28</td> <td>3/26</td> <td>11/21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>乳腺腫瘍</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>1/24</td> <td>0/28</td> <td>1/26</td> <td>0/21</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>13/29</td> <td>19/32</td> <td>12/28</td> <td>2/25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>下垂体色素嫌性腺腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>14/23</td> <td>12/25</td> <td>14/25</td> <td>5/19</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>22/28</td> <td>21/32</td> <td>21/27</td> <td>7/24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(その他の病変)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 胆管線維症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 雄</td> <td>0/24</td> <td>0/28</td> <td>0/26</td> <td>18/21</td> <td>注)</td> </tr> <tr> <td> 雌</td> <td>0/29</td> <td>0/32</td> <td>0/28</td> <td>24/25</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 原著の表には統計的有意を示す注記はない。</p>	【12 か月後】	0	0.01	0.1	1.0	%	肝細胞腺腫(肝臓腫瘍結節)						雄	0/8	0/6	1/7	3/8	匹	雌	0/8	0/8	0/8	1/8		肝細胞がん						雄	0/8	0/6	0/7	1/8		雌	0/8	0/8	0/8	0/8		(その他の病変)						胆管線維症						雄	0/8	0/6	0/7	6/8		雌	0/8	0/8	0/8	8/8		【24 か月後】	0	0.01	0.1	1.0	%	肝細胞がん/腺腫						雄	1/24	0/28	4/26	15/21	匹*	雌	0/29	1/32	3/28	16/25*		精巣間細胞腫						雄	2/24	1/28	3/26	11/21		乳腺腫瘍						雄	1/24	0/28	1/26	0/21		雌	13/29	19/32	12/28	2/25		下垂体色素嫌性腺腫						雄	14/23	12/25	14/25	5/19		雌	22/28	21/32	21/27	7/24		(その他の病変)						胆管線維症						雄	0/24	0/28	0/26	18/21	注)	雌	0/29	0/32	0/28	24/25		Ellis et al., 1978a, 1984
【12 か月後】	0	0.01	0.1	1.0	%																																																																																																																																																																		
肝細胞腺腫(肝臓腫瘍結節)																																																																																																																																																																							
雄	0/8	0/6	1/7	3/8	匹																																																																																																																																																																		
雌	0/8	0/8	0/8	1/8																																																																																																																																																																			
肝細胞がん																																																																																																																																																																							
雄	0/8	0/6	0/7	1/8																																																																																																																																																																			
雌	0/8	0/8	0/8	0/8																																																																																																																																																																			
(その他の病変)																																																																																																																																																																							
胆管線維症																																																																																																																																																																							
雄	0/8	0/6	0/7	6/8																																																																																																																																																																			
雌	0/8	0/8	0/8	8/8																																																																																																																																																																			
【24 か月後】	0	0.01	0.1	1.0	%																																																																																																																																																																		
肝細胞がん/腺腫																																																																																																																																																																							
雄	1/24	0/28	4/26	15/21	匹*																																																																																																																																																																		
雌	0/29	1/32	3/28	16/25*																																																																																																																																																																			
精巣間細胞腫																																																																																																																																																																							
雄	2/24	1/28	3/26	11/21																																																																																																																																																																			
乳腺腫瘍																																																																																																																																																																							
雄	1/24	0/28	1/26	0/21																																																																																																																																																																			
雌	13/29	19/32	12/28	2/25																																																																																																																																																																			
下垂体色素嫌性腺腫																																																																																																																																																																							
雄	14/23	12/25	14/25	5/19																																																																																																																																																																			
雌	22/28	21/32	21/27	7/24																																																																																																																																																																			
(その他の病変)																																																																																																																																																																							
胆管線維症																																																																																																																																																																							
雄	0/24	0/28	0/26	18/21	注)																																																																																																																																																																		
雌	0/29	0/32	0/28	24/25																																																																																																																																																																			

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																																																																																																																																																																																
ラット F344/NCr 6、8、9 週齢 雄	経口、 混餌	単回、 76 週 間	単回強制経口 投与：1,200 mg/kg (500 mg/kg/日)； 混餌投与：1% (500 mg/kg/日)	<p style="text-align: center;">肝細胞</p> <p style="text-align: center;">前がん病変巣 出現頻度 (匹)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">①</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">②</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">③</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">④</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">⑤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><u>病変巣の種類</u></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><14 週齢で剖検></td> </tr> <tr> <td>明細胞</td> <td>0/14</td> <td>9/10***</td> <td>10/10***</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞</td> <td>0/14</td> <td>2/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞</td> <td>0/14</td> <td>0/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>混合型細胞</td> <td>0/14</td> <td>5/10**</td> <td>0/10</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腺腫/がん</td> <td>0/14</td> <td>0/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><32 週齢で剖検></td> </tr> <tr> <td>明細胞</td> <td>0/10</td> <td>9/10***</td> <td>9/10***</td> <td>0/10</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞</td> <td>0/10</td> <td>1/10</td> <td>1/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞</td> <td>0/10</td> <td>0/10</td> <td>2/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>混合型細胞</td> <td>0/10</td> <td>5/10*</td> <td>6/10**</td> <td>0/10</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腺腫/がん</td> <td>0/10</td> <td>0/10</td> <td>1/10</td> <td>0/10</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><52 週齢で剖検></td> </tr> <tr> <td>明細胞</td> <td>1/5</td> <td>5/5*</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞</td> <td>0/5</td> <td>2/5</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞</td> <td>0/5</td> <td>1/5</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>混合型細胞</td> <td>0/5</td> <td>5/5**</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腺腫/がん</td> <td>0/5</td> <td>1/5</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><78 週齢で剖検></td> </tr> <tr> <td>明細胞</td> <td>1/6</td> <td>5/5*</td> <td>5/6*</td> <td>—</td> <td>1/5</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞</td> <td>1/6</td> <td>4/5</td> <td>3/6</td> <td>—</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞</td> <td>3/6</td> <td>1/5</td> <td>3/6</td> <td>—</td> <td>3/5</td> </tr> <tr> <td>混合型細胞</td> <td>0/6</td> <td>5/5**</td> <td>5/6**</td> <td>—</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>腺腫/がん</td> <td>0/6</td> <td>4/5*</td> <td>4/6</td> <td>—</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><84 週齢で剖検></td> </tr> <tr> <td>明細胞</td> <td>9/25</td> <td>22/22***</td> <td>4/4*</td> <td>4/6</td> <td>2/5</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞</td> <td>0/25</td> <td>1/22</td> <td>0/4</td> <td>0/6</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞</td> <td>6/25</td> <td>0/22*</td> <td>0/4</td> <td>3/6</td> <td>4/5*</td> </tr> <tr> <td>混合型細胞</td> <td>1/25</td> <td>19/22***</td> <td>2/4*</td> <td>1/6</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>腺腫/がん</td> <td>0/25</td> <td>19/22***</td> <td>4/4***</td> <td>0/6</td> <td>0/5</td> </tr> </tbody> </table> <p>①に対して：*$p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$</p> <p>①単回、②単回+混餌+肝切除、③混餌、④単回+肝切除、⑤対照</p>		①	②	③	④	⑤	<u>病変巣の種類</u>						<14 週齢で剖検>						明細胞	0/14	9/10***	10/10***	—	—	好酸性細胞	0/14	2/10	0/10	—	—	好塩基性細胞	0/14	0/10	0/10	—	—	混合型細胞	0/14	5/10**	0/10	—	—	腺腫/がん	0/14	0/10	0/10	—	—	<32 週齢で剖検>						明細胞	0/10	9/10***	9/10***	0/10	—	好酸性細胞	0/10	1/10	1/10	0/10	—	好塩基性細胞	0/10	0/10	2/10	0/10	—	混合型細胞	0/10	5/10*	6/10**	0/10	—	腺腫/がん	0/10	0/10	1/10	0/10	—	<52 週齢で剖検>						明細胞	1/5	5/5*	—	—	—	好酸性細胞	0/5	2/5	—	—	—	好塩基性細胞	0/5	1/5	—	—	—	混合型細胞	0/5	5/5**	—	—	—	腺腫/がん	0/5	1/5	—	—	—	<78 週齢で剖検>						明細胞	1/6	5/5*	5/6*	—	1/5	好酸性細胞	1/6	4/5	3/6	—	0/5	好塩基性細胞	3/6	1/5	3/6	—	3/5	混合型細胞	0/6	5/5**	5/6**	—	0/5	腺腫/がん	0/6	4/5*	4/6	—	0/5	<84 週齢で剖検>						明細胞	9/25	22/22***	4/4*	4/6	2/5	好酸性細胞	0/25	1/22	0/4	0/6	0/5	好塩基性細胞	6/25	0/22*	0/4	3/6	4/5*	混合型細胞	1/25	19/22***	2/4*	1/6	0/5	腺腫/がん	0/25	19/22***	4/4***	0/6	0/5	Tamano et al., 1996
	①	②	③	④	⑤																																																																																																																																																																																																
<u>病変巣の種類</u>																																																																																																																																																																																																					
<14 週齢で剖検>																																																																																																																																																																																																					
明細胞	0/14	9/10***	10/10***	—	—																																																																																																																																																																																																
好酸性細胞	0/14	2/10	0/10	—	—																																																																																																																																																																																																
好塩基性細胞	0/14	0/10	0/10	—	—																																																																																																																																																																																																
混合型細胞	0/14	5/10**	0/10	—	—																																																																																																																																																																																																
腺腫/がん	0/14	0/10	0/10	—	—																																																																																																																																																																																																
<32 週齢で剖検>																																																																																																																																																																																																					
明細胞	0/10	9/10***	9/10***	0/10	—																																																																																																																																																																																																
好酸性細胞	0/10	1/10	1/10	0/10	—																																																																																																																																																																																																
好塩基性細胞	0/10	0/10	2/10	0/10	—																																																																																																																																																																																																
混合型細胞	0/10	5/10*	6/10**	0/10	—																																																																																																																																																																																																
腺腫/がん	0/10	0/10	1/10	0/10	—																																																																																																																																																																																																
<52 週齢で剖検>																																																																																																																																																																																																					
明細胞	1/5	5/5*	—	—	—																																																																																																																																																																																																
好酸性細胞	0/5	2/5	—	—	—																																																																																																																																																																																																
好塩基性細胞	0/5	1/5	—	—	—																																																																																																																																																																																																
混合型細胞	0/5	5/5**	—	—	—																																																																																																																																																																																																
腺腫/がん	0/5	1/5	—	—	—																																																																																																																																																																																																
<78 週齢で剖検>																																																																																																																																																																																																					
明細胞	1/6	5/5*	5/6*	—	1/5																																																																																																																																																																																																
好酸性細胞	1/6	4/5	3/6	—	0/5																																																																																																																																																																																																
好塩基性細胞	3/6	1/5	3/6	—	3/5																																																																																																																																																																																																
混合型細胞	0/6	5/5**	5/6**	—	0/5																																																																																																																																																																																																
腺腫/がん	0/6	4/5*	4/6	—	0/5																																																																																																																																																																																																
<84 週齢で剖検>																																																																																																																																																																																																					
明細胞	9/25	22/22***	4/4*	4/6	2/5																																																																																																																																																																																																
好酸性細胞	0/25	1/22	0/4	0/6	0/5																																																																																																																																																																																																
好塩基性細胞	6/25	0/22*	0/4	3/6	4/5*																																																																																																																																																																																																
混合型細胞	1/25	19/22***	2/4*	1/6	0/5																																																																																																																																																																																																
腺腫/がん	0/25	19/22***	4/4***	0/6	0/5																																																																																																																																																																																																

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ニトログリセリンは吸入経路や皮膚経由で吸収される。ヒトの皮膚経由で吸収されたニトログリセリンの全身における利用能は 68~76%である。経口経路では、消化管からの吸収は速いが、肝臓による初回通過代謝のため生物学的利用能は低く、1%以下である。肺、皮膚、粘膜いずれの経路からでも数分で作用を現す。低蒸気圧 (0.03 Pa) のため空気中での濃度が低く、経皮吸収が主要な経路である。ニトログリセリンは、ヒトや動物の肝臓で 1,2- 及び 1,3-ジニトロ

グリセリンに代謝され、ほとんどが尿、呼気から排泄される。ラットとウサギの尿中の代謝物はほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンであり、イヌとサルではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分であった。

ニトログリセリンは医薬品としてうっ血性心不全の治療、心筋梗塞の治療、狭心症の長期予防に広く用いられているが作用時間は短い。ごく少量で頭痛を起こし、しばしば吐き気を、時に嘔吐と腹痛を伴う。暴露が続くと耐性が生じる。継続した暴露を中止すると離脱反応により心血管疾患のリスクは高まり、「月曜日の狭心症 Monday morning angina」と呼ばれる症状が発現することがある。ニトログリセリンの大量暴露で吐き気、嘔吐、血圧低下と抑うつが、ときに錯乱、せん妄、メトヘモグロビン血症、チアノーゼが起きる。疫学研究ではダイナマイト工場の作業者に虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡の増加がみられているが、同時に暴露されているニトログリセリンの影響が主たるものと考えられている。肺がんの増加が 1 コホート研究で報告されている。皮膚刺激性については、血管拡張による一過性の軽微な紅斑がみられた。また、接触アレルギー性皮膚炎の報告がある。

ニトログリセリンのヒトで悪影響を及ぼす最低値は、ニトログリセリンの錠剤を週 2~3 回の単位で間欠的に製造している作業員で、0.03~0.11 ppm (0.3~1.0 mg/m³) で頭痛を訴え、0.01 ppm (0.1 mg/m³) 以下で頭痛は消失したこと (Hanlon and Fredrick, 1966)、スウェーデンの火薬製造でニトログリセリン 1.0~4.0 mg/m³ (平均 2.4 mg/m³) の空气中濃度でほぼ全員が頭痛を訴えたこと (Gjesdal et al., 1985) から、ニトログリセリンそのものの影響で生じた頭痛のみられた最低値 (LOAEL) は 0.03 ppm (0.3 mg/m³) であり、0.01 ppm (0.1 mg/m³)、NOAEL) では頭痛はみられていない。

実験動物では、マウスの経口投与での LD₅₀ 値は 1,055~1,188 mg/kg、ラットでは 822~884 mg/kg であった。静脈内投与の LD₅₀ 値は、マウスで 17.3~18.2 mg/kg、ラットで 23.2~24.4 mg/kg であった。経口投与後 1 時間以内に全動物にチアノーゼと運動失調がみられ、生存動物は 24 時間以内に回復した。静脈内投与では死亡は 5 分以内にみられ、マウスでは鎮静、虚脱、体重減少が、ラットでは失調、後弓反張、腹臥、鎮静、けいれんがみられ、生存動物はマウスで 2 時間以内、ラットで 1 時間以内に回復した。

実験動物を用いた皮膚及び眼に対する刺激性は、ほとんどないと判断された。皮膚累積刺激性、光毒性、口腔粘膜刺激性も、ない又はほとんどなかった。

皮膚感作性は明確ではない。

反復毒性試験では、ニトログリセリンは血液系、肝臓が標的器官であり、メトヘモグロビン血症、色素沈着及びラットでは肝臓の腫大及び肝細胞変異巣の増加が認められた。ラットに、ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0%を 2 年間混餌投与した試験で、0.1%群にみられた体重の低下及び肝細胞変異巣の増加を指標にして、NOAEL は 0.01% (3.04 mg/kg/日) であった。吸入経路では定量的に評価できる試験はなかった。

生殖・発生毒性試験では、ニトログリセリンは高濃度の混餌投与で親ラットの体重の減少と精巣毒性を引き起こし、同じ用量で生殖毒性がみられた。発生毒性はみられていない。ニトログリセリン混餌投与したラットの 3 世代試験で、親動物の生殖毒性の NOAEL は 31.5 mg/kg/日である。

遺伝毒性試験では、*in vitro* 突然変異試験でニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素が関

与するとされる陽性結果があるが、*in vitro*の突然変異試験、*in vivo*の優性致死試験、染色体異常試験では陰性であり、遺伝毒性を有する可能性は低いと推察された。

発がん性では、ラットにニトログリセリンを長期間混餌投与した2つの試験で、肝細胞腺腫/がんが認められ、発がん性があると判断された。国際機関等ではニトログリセリンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006年4月¹⁾)

- Accashian, J.V., Smets, B.F. and Kim, B.J. (2000) Aerobic biodegradation of nitroglycerin in a sequencing batch reactors. *Wat. Environ. Res.*, **72**, 499-506.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Nitroglycerin. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., Cincinnati OH.
- Anderson, J.A., McGuire, E.J., Watkins, J.R., Fitzgerald, J.E. and de la Iglesia, F.A. (1983) Toxicology studies with a stable intravenous formulation of nitroglycerin. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 161-165. (HCN, 2005 から引用)
- Armstrong, P.W., Armstrong, J.A. and Marks, G.S. (1980) Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation*, **62**, 160-166.
- Armstrong, P.W., Moffat, J.A. and Marks, G.S. (1982) Arterial-venous nitroglycerin gradient during intravenous infusion in man. *Circulation*, **66**, 1273-1276.
- Auclair, B., Sirois, G., Ngoc, A.H. and Ducharme, M.P. (1998a) Population pharmacokinetics of nitroglycerin and of its two metabolites after a single 24-hour application of a nitroglycerin transdermal matrix delivery system. *Ther. Drug Monit.*, **20**, 607-611. (HCN, 2005 から引用)
- Auclair, B., Sirois, G., Ngoc, A.H. and Ducharme, M.P. (1998b) Novel pharmacokinetic modelling of transdermal nitroglycerin. *Pharm. Res.*, **15**, 614-619. (HCN, 2005 から引用)
- Barsotti, M. (1954) Stenocardiac attacks in workers engaged in the manufacture of dynamites containing nitroglycol. *Med. Lav.*, **45**, 544-548. (ACGIH, 2005 から引用)
- Ben-David, A. (1989) Cardiac arrest in an explosives factory worker due to withdrawal from nitroglycerin exposure. *Am. J. Ind. Med.*, **15**, 719-722. (Clayton and Clayton, 1994 から引用)
- Bentley, R.E., J.W. Dean, S.J. Ells, G.A. LeBlanc, S. Sauter, K.S. Buxton, and B.H. Sleight III (1978) Laboratory Evaluation of the Toxicity of Nitroglycerine to Aquatic Organisms. U.S. Army Medical Res. Develop. Command, Washington, D.C.:82 p.(U.S.NTIS AD-A061739).
- Blumenthal, H.P., Fung, H.-L., McNiff, E.F. and Yap, S.K. (1977) Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 241-242. (HCN, 2005 から引用)
- Bogaert, M.G. (1987) Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and topical preparations. *Clin. Pharmacokinet.*, **12**, 1-11.
- Bogaert, M.G. (1988) Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview. *Eur. Heart J.*, **9** (Suppl A), 33-37. (HCN, 2005 から引用)
- Bogaert, M.G. (1994) Clinical pharmacokinetics of nitrates. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **8**, 693-699. (HCN, 2005 から引用)
- Bolt, H.M. (1996) Glycerintrinitrat. In: Greim H, Lehnert G, eds. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende*

¹⁾ データベースの検索を 2006 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Arbeitsstoffe (EKA). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 1st-8th ed. Weinheim, FRG: Wiley-VCH. (HCN, 2005 から引用)
- Capellos, C., Fisco, W.J., Ribaudó, C., Hogan, V.D., Campisi, J., Murphy, F.X., Castorina, T.C. and Rosenblatt, D.H. (1984) Basic hydrolysis of glyceryl nitrate esters. III. Trinitrolycerin. *Int. J. Chem. Kinet.*, **16**, 1027-1051.
- Carmichael, A.J. and Foulds, I.S. (1989) Allergic contact dermatitis from transdermal nitrolycerin. *Contact Dermatitis*, **21**, 113-114. (HCN, 2005 から引用)
- Christodoulatos, C., Bhaumik, S. and Brodman, B.W. (1997) Anaerobic biodegradation of nitrolycerin. *Water Res.*, **31**, 1462-1470.
- Clark, D.G. and Litchfield, M.H. (1973) Role of inorganic nitrite in methaemoglobin formation after nitrate ester administration to the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **48**, 162-168. (HCN, 2005から引用)
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E. ed. (1994) *Patty's Industrial and Hygiene and Toxicology*, 4th ed. 【内藤裕史、横手規子 監訳 化学物質毒性ハンドブック (2000) 丸善、東京.】
- Craig, R., Gillis, C.R., Hole, D.J. and Paddle, G.M. (1985) Sixteen year follow-up of workers in an explosives factory. *J. Soc. Occup. Med.*, **35**, 107-110.
- de la Fuente Prieto, R., Armentia Medina, A. and Diez Perez, J.M. (1994) Contact dermatitis from nitrolycerin. *Ann. Allergy*, **4**, 344-346. (HCN, 2005 から引用)
- Di Landro, A., Valsecchi, R. and Cainelli, T. (1989) Contact dermatitis from Nitroderm. *Contact Dermatitis*, **21**, 115-116. (HCN, 2005 から引用)
- DiCarlo, F.J., Crew MC, Haynes LJ, Melgar, M.D. and Gala, R.L. (1968) The absorption and biotransformation of glyceryl trinitrate- 1,3-14C by rats. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2179-2183. (HCN, 2005 から引用)
- Einert, C., Adams, W., Crothers, R., Moore, H. and Ottoboni, F. (1963) Exposure to mixtures of nitrolycerin and ethylene glycol dinitrate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **24**, 435-447. (Clayton and Clayton, 1994 から引用)
- Ellington, J.J. (1989) Hydrolysis rate constants for enhancing property-reactivity relationships. Report 1989, EPA/600/3-89/063.
- Ellis, H.V. III, Hong, C.B., Lee, C.C., Dacre, J.C. and Glennon, J.P. (1984) Subacute and chronic toxicity studies of trinitrolycerin in dogs, rats, and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 248-260.
- Ellis, H.V., Hagensen, J.H., Hodgson, J.R., Minor, J.L., Hong, C.-B., Ellis, E.R., Girvin, J.D., Helton, D.O., Herndon, B.L. and Lee, C.-C. (1978a) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III. Effects of life-time exposure. Part II: Trinitrolycerin. Progress Report No. 8, AD A078746/5. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073.
- Ellis, H.V., Hodgson, J.R. III, Hwang, S.W., Halpap, L.M., Helton, D.O., Andersen, B.S., Van Goethem, D.L. and Lee, C.-C. (1978b) Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, disposition and metabolism, and Ames tests of additional compounds. Progress Report No. 6, AD A069333. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073. (U.S. EPA, 1987 から引用)

- Gjesdal, K., Bille, S., Bredesen, J.E., Bjorge, E., Halvorsen, B., Langseth, K., Lunde, P.K.M. and Silvertssen, E. (1985) Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production: plasma glyceryl trinitrate concentration, elimination kinetics, and discomfort among production workers. *Br. J Ind. Med.*, **42**, 27-31.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. (1984) eds. In: *Clinical toxicology of commercial products*. Baltimore MD, USA: Williams & Wilkins,: III-317. (ACGIH, 2005; HCN, 2005 から引用)
- Gross, E., Bock, M. and Hellrung, F. (1942) Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des Nitroglycerins. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **200**, 271-304. (HCN, 2005 から引用)
- Gross, E., Kiese, M. and Resag, K. (1960) Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut. *Arch. Toxicol.*, **18**, 331-334. (HCN, 2005; U.S. EPA, 1987 から引用)
- Hanlon, J.J. and Fredrick, W.G. (1966) Great lead controversy. *Arch. Environ. Health*, **12**, 676.
- Harrison, D.G. and Bates, J.N. (1993) The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation*, **87**, 1461-1467.
- HCN, Health Council of the Netherlands (2005) Glycerol trinitrate; Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits. The Hague: Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, 2000/15OSH/150. (<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1304&p=1> から引用)
- Hodgson, J.R. and Lee, C.-C. (1975) Trinitroglycerol metabolism: denitration and glucuronide formation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **34**, 449-455.
- Hogstedt, C. and Andersson, K. (1979) A cohort study on mortality among dynamite workers. *J. Occup. Med.*, **21**, 553-556.
- Hogstedt, C. and Axelson, O. (1977) Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J. Occup. Med.*, **19**, 675-678.
- Hogstedt, C. and Axelson, O. (1984) Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers - An extended case-referent study. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **13**, 399-403.
- Hogstedt, C. and Davidsson, B. (1980) Nitroglycol and nitroglycerine exposure in a dynamite industry 1958-1978. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **41**, 373-375.
- Howard, P.H. and Meylan, W.M. Eds. (1991) *Handbook of physical properties of organic chemicals*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) *Glyceryl trinitrate*, Poisons Information Monograph 247, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> かゝ

ら引用)

- Kanerva, L., Laine, R., Jolanki, R., Tarvainen, K., Estlander, T. and Helander, I. (1991) Occupational allergic contact dermatitis caused by nitroglycerin. *Contact Dermatitis*, **24**, 356-362. (Clayton and Clayton, 1994; HCN, 2005 から引用)
- Kleschyov, A.L., Oelze, M., Daiber, A., Huang, Y., Mollnau, H., Schulz, E., Sydow, K., Fichtlscherer, B., Mulsch, A. and Munzel, T. (2003) Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ. Res.*, **93**, e104-e112.
(<http://circres.ahajournals.org/cgi/content/abstract/circresaha;93/9/e104> から引用)
- Konova, S.D., Korolev, A.M., Eremenko, L.T. and Gumanov, L.L. (1972) [The mutagenic effect of some esters of nitric acid on bacteriophage T4B]. In Russian. *Genetika*, **8**, 101-108. (HCN, 2005 から引用)
- Kounis, N.G., Zavras, G.M., Papadaki, P.J., Soufras, G. D., Poulos, E. A., Goudevenos, J., Alangoussis, A., Antonakopoulos, K., Frangides, C. and Peristeropoulou, S.A. (1996) Allergic reactions to local glyceryl trinitrate administration. *Br. J. Clin. Pract.*, **50**, 437-439. (HCN, 2005 から引用)
- Kristensen, T.S. (1989) Cardiovascular diseases and the work environment. *Scand. J. Work Environ. Health*, **15**, 245-264. (Clayton and Clayton, 1994; HCN, 2005 から引用)
- Lange, R.L., Reid, M.S., Tresch, D.D., Keelan, M.H., Bernhard, V.M. and Coolidge, G. (1972) Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation*, **XLVI**, 666-678. (産業衛生学会, 1972 から一部引用)
- Lee, C.-C. (1987) Personal communication. (U.S. EPA, 1987 から引用)
- Lee, C.-C., Dilley, J.V., Hodgson, J.R., Helton, D.O., Wiegand, W.J., Roberts, D.N., Andersen, B.S., Halfpap, L.M., Kurtz, L.D. and West, N. (1975) Mammalian toxicity of munition compounds. Phase I. Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitisation, disposition and metabolism. Progress Report No. 1, AD B011150L. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073. (U.S. EPA, 1987 から引用)
- Lee, C.-C., Ellis, H.V., III, Kowalski, J.J., Hodgson, J.R., Hwang, S.W., Short, R.D., Bhandari, J.C., Sanyer, J.L., Reddig, T.W., Minor, J.L. and Helton, D.O. (1976) Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II: Effects of multiple doses. Part I: Trinitroglycerin. Progress Report No. 2, AD A047067. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073. (U.S. EPA, 1987 から引用)
- Machet, L., Martin, L., Toledano, C., Jan, V., Lorette, G. and Vaillant, L. (1999) Allergic contact dermatitis from nitroglycerin contained in 2 transdermal systems. *Dermatology*, **198**, 106-107. (HCN, 2005 から引用)
- Maragos, C.M., Andrews, A.W., Keefer, L.K. and Elespuru, R.K. (1993) Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **298**, 187-195.
- McConnell, W.J., Flinn, R.H. and Brandt, A.D. (1946) Occupational diseases in government-owned ordinance explosive plants. *Occup. Med.*, **1**, 551-618. (ACGIH, 2005 から引用)
- McKenna, K.E. (2000) Allergic contact dermatitis from glyceryl trinitrate ointment. *Contact Dermatitis*,

- 42, 246. (HCN, 2005 から引用)
- McNiff, E.F., Yap, P.S.K. and Fing, H.-L. (1980) Nitroglycerin. *Anal. Profiles Drug Subst.*, **9**, 519-541. (Smith, 1986 から引用)
- McNiff, E.F., Yacobi, A., Young-Chang, F.M., Golden, L.H., Goldfarb, A. and Fung, H.L. (1981) Nitroglycerin pharmacokinetics after intravenous infusion. in normal subjects. *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1054-1058. (Bogaert, 1987 から引用)
- Yap, P.S.K. and Fing, H.-L. (1980) Nitroglycerin. *Anal. Profiles Drug Subst.*, **9**, 519-541. (Smith, 1986 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Morton, W.E. (1977) Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of coronary disease and hypertension. *J. Occup. Med.*, **19**, 197-200. (Clayton and Clayton, 1994; HCN, 2005 から引用)
- Nakashima, E., Noonan, P.K. and Benet, L.Z. (1987) Transdermal bioavailability and first-pass skin metabolism: a preliminary evaluation with nitroglycerin. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **15**, 423-437. (HCN, 2005 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire protection guide to hazardous materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Noonan, P.K. and Benet, L.Z. (1986) The bioavailability of oral nitroglycerin. *J. Pharm. Sci.*, **75**, 241-243. (HCN, 2005 から引用)
- Perez-Calderon, R., Gonzalo-Garijo, M.A. and Rodriguez-Nevado, I. (2002) Generalized allergic contact dermatitis from nitroglycerin in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis*, **46**, 203. (HCN, 2005 から引用)
- Rabinowitch, I.M. (1944) Acute Nitroglycerine Poisoning. *Can. Med. Assoc. J.*, **50**, 199-201. (ACGIH, 2005; Clayton and Clayton, 1994 から引用)
- Santoro, A., Rovati, L.C. and Setnikar, I. (2001) Assessment of skin safety of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **51**, 29-37. (HCN, 2005 から引用)
- Santoro, A., Rovati, L.C., Follet, M., Setnikar, I., Caplain, H. and Gualano, V. (2000b) Plasma levels of glyceryl trinitrate and dinitrates during application of three strengths of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **50**, 786-794. (HCN, 2005 から引用)
- Santoro, A., Rovati, L.C., Setnikar, I., Caplain, H. and Gualano, V. (2000a) Bioavailability and pharmacokinetic profile of glyceryl trinitrate and of glyceryl dinitrates during application of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **50**, 779-785. (HCN, 2005 から引用)
- Sausker, W.F. and Frederick, F.D. (1978) Allergic contact dermatitis secondary to topical nitroglycerin. *JAMA*, **239**, 1743-1744. (HCN, 2005 から引用)
- Silvestre, J.F., Betlloch, I., Guijarro, J., Albares, M. P. and Vergara, G. (2001) Erythema-multiforme-like eruption on the application site of a nitroglycerin. patch, followed by widespread erythema

- multiforme. Contact Dermatitis, **45**, 299-300. (HCN, 2005 から引用)
- Simmon, V.F. et al. (1977) Mutagenicity of some munition wastewater chemicals and chlorine test kit reagents. Contract no. DAMD17-76-C-6013. Frederick, MD: U.S. Army Medical Research and Development. (U.S. EPA, 1987から引用)
- Skutt, V.M., Schardein, J., 松原孝雄, 大郷利治 (1985) Nitroglycerin 軟膏 (ニトロ・ビッド軟膏 : NGO) の経皮投与によるラットの器官形成期投与試験. 新薬と臨床, **34**, 261-275.
- Smith, J.G. (1986) Water quality criteria for nitroglycerin. Final report. Oak Ridge National Laboratory. Oak Ridge. TN.
- Spanggord, R.J., Mill, T., Chou, T.W., Mabey, W.R., Smith, J.H. and Lee, S. (1980) Environmental fate studies on certain munitions wastewater constituents. Final report, Phase I – Literature Review. SRI project No. LSU-7934. Contract No. DAMD 17-78-C-8081. (<http://www.syrres.com/esc/biolog.htm> から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stayner, L.T., Dannenberg, A.L., Thun, M., Reeve, G., Bloom, T.F., Boeniger, M. and Halperin, W. (1992) Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. Scand. J. Work Environ. Health, **18**, 34-43.
- Suzuki, K., Sudo, K., Yamamoto, T. and Hashimoto, K. (1975) The carcinogenicity of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinonydnonimine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/6Jms mice. Pharmacometrics, **9**, 229-242.
- Takayama, S. (1975) Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. Pharmacometrics, **9**, 217-228.
- Tamano, S., Ward, J.M., Diwan, B.A., Keefer, L.K., Weghorst, C.M., Calvert, R.J., Henneman, J.R., Ramljak, D. and Rice, J.M. (1996) Histogenesis and the role of *p53* and *K-ras* mutations in hepatocarcinogenesis by glycerol trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. Carcinogenesis, **17**, 2477-2486.
- Thadani, U. and Whitsett, T. (1988) Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. Clin Pharmacokinet., **15**, 32-43. (HCN, 2005 から引用)

- Todd, P.A., Goa, K.L. and Langtry, H.D. (1990) Transdermal nitroglycerin (glyceryl trinitrate). A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, **40**, 880-902. (Clayton and Clayton, 1994 から引用)
- Trainor, D.C. and Jones, R.C. (1966) Headaches in explosives magazine workers. *Arch. Environ. Health*, **12**, 231-234.
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1987) Trinitroglycerol. Health Advisory, Office of Drinking Water, Washington DC, USA, PB90-273558 (NTIS #PB90-273558).
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, U.S. National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Service. Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Weickel, R. and Frosch, P.J. (1986) Kontaktallergie auf Glyceroltrinitrat (Nitroderm TTS). *Hautarzt*, **37**, 511-512. (HCN, 2005 から引用)
- Wink, D.A., Kasprzak, K.S., Maragos, C.M., Elespuru, R.K., Misra, M., Dunams, T.M., Cebula, T.A., Koch, W.H., Andrews, A.W., Allen, J.S. and Keefer, L.K. (1991) DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*, **254**, 1001-1003.
- WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. EHC104, WHO.
- Yee, H.T., Fosdick, L.B. and Bourne, H. G. Jr. (1959) Nitroglycerin and nitroglycol exposure in an explosives plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, **20**, 45-49. (Hogstedt and Davidsson, 1980 から引用)
- 有賀光久, 中川博司, 高橋昌三 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 2 報) - ウサギにおける経皮亜急性毒性試験 - . 基礎と臨床, **19**, 5633-5654.
- 医療薬日本医薬品集 (2001) 株式会社 じほう, 東京.
- 井津源市, 落合光子, 三宅崇捷, 伊藤正大, 橋本豊, 石橋正元 (1987) ニトログリセリンのラットにおける血中濃度、排泄、分布および代謝 - 静脈内持続注入法による単回と連続投与の比較 - . 薬物動態, **2**, 163-176.
- 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 館田智昭, 五福正也, 木葉徳安 (1981a) Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 9 報) ラットにおける周産期および授乳期投与試験. 応用薬理, **22**, 753-763.
- 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981b) Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 6 報) ウサギにおける器官形成期投与試験. 応用薬理, **22**, 633-638.

- 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981c) Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 8 報) ラットにおける器官形成期投与試験. 応用薬理, **22**, 737-751.
- 桶谷米四郎, 満園東治, 糸納悠一, 市川浩一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981d) Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 7 報) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 応用薬理, **22**, 639-648.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).
- 木全心一 (1989) 硝酸薬の DDS と withdrawal. Clinician, **385**, 43-48.
- 経済産業省 (2006a) 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績結果) 結果概要報告 (速報)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/sokuhou18.html から引用)
- 経済産業省 (2006b) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 16 年度).
- 経済産業省, 環境省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 16 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.
- 沢田隆博, 中川博司, 高橋昌三 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 1 報) -ウサギにおける経皮急性毒性試験-. 基礎と臨床, **19**, 5629-5632.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
製品評価技術基盤機構 (2007) 平成 18 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 高橋昌三, 永江祐輔, 楠本澄雄, 照屋博之 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 5 報) -ウサギにおける皮膚一次刺激試験-. 基礎と臨床, **19**, 5663-5673.
- 田中頼久 (1997) 古くて新しい薬ニトログリセリンの耐性機構は未だ不明. 薬物動態, **12**, 267-268.
- 永岡哲夫, 森脇正彦, 小島克也, 浜本昇一, 鴻上英晴 (1990a) TY-0155 (ニトログリセリンスプレ-) のウサギにおける単回投与口腔粘膜刺激試験. 基礎と臨床, **24**, 3085-3097.
- 永岡哲夫, 森脇正彦, 小島克也, 浜本昇一, 鴻上英晴 (1990b) TY-0155 (ニトログリセリンスプレ-) のウサギにおける 28 日間口腔内噴霧による反復投与粘膜刺激試験および 14 日間回復試験. 基礎と臨床, **24**, 3099-3119.
- 中根正樹, 出口武夫 (1986) 情報伝達系としての cGMP の役割. 蛋白質 核酸 酵素, **31**, 33-45.
- 内藤裕史 (2001) 93. ニトログリセリン(付:ニトログリコール). 「中毒百科」, 改定第 2 版, pp.393, 南江堂, 東京.

- 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施
について－2004 年度化学物質排出量調査結果－ (2003 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (1986) ニトログリセリン. 産業医学, **28**, 234-235.
- 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度). 産衛誌, **48**, 98-123.
- 早川律子 (1980) ニトログリセリン軟膏 (SK-106N) のパッチテスト成績. 基礎と臨床, **14**,
2381-2385.
- 長谷川隆司, 村上永里子 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 3 報) －モルモットにおける
皮膚感作性試験－. 基礎と臨床, **19**, 5655-5657.
- 林元英, 増田俊一, 佐野廣, 井上恒昭, 末永栄一 (1981) Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の生体内
動態に関する研究. 基礎と臨床, **15**, 1950-1954.
- 林昭 (1988) メトヘモグロビン. 中毒研究, **1**, 135-141.
- 藤井清文, 宇田文昭 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 4 報) －モルモットにおける光接
触感作性試験－. 基礎と臨床, **19**, 5659-5662.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	山根 重孝

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

山本 義和 神戸女学院大学 人間科学部

ヒト健康への影響（7章）

中江 大 東京都健康安全研究センター

改訂記録

2007年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0に基づき原案作成

2007年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第32回安全評価管理小委員会審議了承