有　害　性　評　価　書

Ver. 1.0

No.83

アセトニトリル

Acetonitrile

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-12**

CAS 登録番号：**75-05-8**

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 添加剤又は安定剤 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 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 2
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 排出経路の推定 4

5.　環境中運命 4
5.1 大気中での安定性 4
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 5
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 藻類及び水生植物に対する毒性 7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 8
6.1.4 魚類に対する毒性 10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 11
6.2 陸生生物に対する影響 11
6.2.1 微生物に対する毒性 11
6.2.2 植物に対する毒性 11
6.2.3 動物に対する毒性 11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 11

7. ヒト健康への影響 12
7.1 生体内運命 12
7.2 疫学調査及び事例 19
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 27
7.3.4 反復投与毒性 27
7.3.5 生殖・発生毒性 32
7.3.6 遺伝毒性 34
7.3.7 発がん性 37
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 38

文 献 40

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 48

有害性評価書外部レビュア一覧 48

1. 化学物質の同定情報

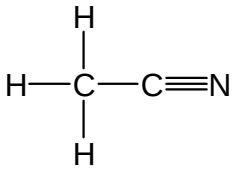
1.1　物質名　：アセトニトリル

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-1508

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-12

1.4　CAS登録番号　：75-05-8

1.5　構造式



1.6　分子式　：C_2H_3N

1.7　分子量　：41.05

2. 一般情報

2.1　別　名

メチルシアニド、シアン化メチル、エタンニトリル、エタン酸ニトリル、シアノメタン

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

プロピオニトリル、酢酸、シアン化水素 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

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：危険物第四類第一石油類

毒劇物取締法：劇物

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物

海洋汚染防止法：有害でない物質

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外　　観：無色液体　(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融　　点：-45℃　(Merck, 2001)
沸　　点：81.6℃　(Merck, 2001)
引 火 点：12.8℃ (密閉式)　(IPCS, 2002)
　　6℃ (開放式)　(NFPA, 2002)
発 火 点：524℃　(IPCS, 2002; NFPA, 2002)
爆 発 限 界：3.0～16 vol % (空気中)　(IPCS, 2002; NFPA, 2002)
比　　重：0.78745 (15℃/4℃)　(Merck, 2001)
蒸 気 密 度：1.42 (空気 = 1、計算値)
蒸 気 圧：9.8 kPa (20℃)、15.3 kPa (30℃)　(Verschueren, 2001)
分 配 係 数：ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = -0.34 (測定値)、-0.15 (推定値) (SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数：pKa = -4.30　(SRC:PhysProp, 2002)
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
　　m/z 41 (基準ピーク = 1.0)、40 (0.50)、39 (0.18) (NIST, 1998)
吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 5 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性：水：混和　(Merck, 2001)
　　アルコール、エーテルなどの有機溶媒：混和　(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定 数：3.49 Pa･m^3/mol (3.45×10^{-5} atm･m^3/mol) (25℃、測定値)
　　(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数：(気相、20℃) 1 ppm = 1.71 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.586 ppm (計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

アセトニトリルの 2001 年度の製造・輸入量は 10,000～100,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、アセトニトリルの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 アセトニトリルの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	4,000	5,000	6,000	6,000	7,000
輸入量	500-1,000	500-1,000	500-1,000	500-1,000	500-1,000
輸出量	500-1,000	500-1,000	500-1,000	500-1,000	500-1,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

アセトニトリルは農薬、医薬、香料、染料等の有機合成用原料、抗生物質抽出剤、クロマト

分離のキャリアー液等の抽出・分離用溶剤、カラーフィルム処理用溶剤、反応溶剤、精製溶剤、リチウム電池用有機電解液等に用いられている (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 13 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, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、アセトニトリルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 267 トン、公共用水域へ 8 トン排出され、廃棄物として 3,189 トン、下水道に 10 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては、対象業種の届出外事業者から 15 トン、非対象業種から 16 トンと推計されている。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

2001 年度 PRTR データに基づき、アセトニトリルの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-2 に示す。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと業種合計と同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-2 アセトニトリルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計)[1]				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計[3]	割合 (%)
化学工業	254	6	0	10	3,062	8	＜0.5	0	268	92
食料品製造業	8	3	0	0	100	1	＜0.5	0	12	4
自然科学研究所	2	＜0.5	0	＜0.5	22	4	＜0.5	0	6	2
その他[2]	2	＜0.5	0	0	5	2	＜0.5	0	4	2
合計[3]	267	8	0	10	3,189	15	＜0.5	0	290	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

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製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002a) と、2001 年のアセトニトリルの製造量から、アセトニトリルの製造段階における排出量は、大気へ 4 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基

づく届出対象業種からのアセトニトリルの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データに基づき、非対象業種からの排出について用途及び物理化学的性状から環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

アセトニトリルは、非対象業種の事業者から農薬補助剤 (ジメトエート乳剤) としての使用により環境中へ 16 トンの排出量があると推計されている (経済産業省, 環境省, 2003b)。補助剤として大気中に散布されることから、ここでは大気への排出と仮定した。また、家庭及び移動体からの排出について、アセトニトリルは推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2　その他の排出源

2001 年度 PRTR データの推計対象以外のアセトニトリルの排出源として、木材、わら及び他の草木の焼却による生成があると報告されている (IPCS 1993)。

4.4　排出経路の推定

大部分が合成原料及び溶剤として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、アセトニトリルの主たる排出経路は、アセトニトリルあるいはアセトニトリルを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。木材、わら、他の草木の焼却については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

アセトニトリルの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 298 トン、公共用水域へ 9 トン排出されると推定した。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。

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、アセトニトリルと OH ラジカルとの反応速度定数が 2.63×10^{-14} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 0.8～2 年と計算される。

b.　オゾンとの反応性

対流圏大気中では、アセトニトリルとオゾンとの反応速度定数が 1.50×10^{-19} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm^3 とした時の半減期は 2 か月と計算される。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、アセトニトリルと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 5.00×10^{-11} cm^3/分子/秒以下 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を 2.4×10^{8} 分子/cm^3 (10 ppt) とした時の半減期は 20 年以上と計算されるので、対流圏大気中での硝酸ラジカルとの反応は無視できる。

d.　直接光分解性

アセトニトリルは遠紫外線領域のみに光吸収があるので、大気環境中では直接光分解されないと報告されている (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

アセトニトリルの塩基触媒による 25℃における加水分解速度定数は、5.8×10^{-3} L/mol/時間である。この速度定数から計算される加水分解半減期は、pH　7 では 15 万年以上である (Howard et al., 1991) ので、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

アセトニトリルは、化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度100 mg/L、活性汚泥濃度30 mg/L、試験期間4週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は65% (Nの残留形態をNH_3として算出) であり、良分解性と判定されている。全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は84%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は88%であった。なお、被験物質濃度30 mg/L、活性汚泥濃度100 mg/L、試験期間2週間の条件では、TOC 測定及びGC 測定での分解率は100%であった (通商産業省, 1975)。

活性汚泥を用いたBOD換算で200～275 mg/Lのアセトニトリルを連続的に加える好気的生分解性試験において、温度22～25℃、試験期間4週間の条件で、BODとして82～94%が除去されたとの報告がある (Ludzack et al., 1961)。

一方、消化汚泥を用いた嫌気的生分解性試験において、アセトニトリル濃度40 mg/L、温度30℃の条件において、メタンガス発生量がアセトニトリルを加えない場合と同程度であったことから、アセトニトリルはメタン発酵を阻害しないと報告されている (Ludzack et al., 1961)。

その他、アセトニトリルの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好気的な条件下では 7～28 日、嫌気的な条件下では 28～112 日とされている (Howard et al., 1991)。

以上のことから、アセトニトリルは好気的条件下及び嫌気的条件下で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、アセトニトリル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

アセトニトリルの蒸気圧は 9.8 kPa (20℃) であり、水には混和し、ヘンリー定数は 3.49 Pa・m^3/mol (25℃)である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのアセトニトリルの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 12 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 7 日と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。アセトニトリルの土壌吸着係数 Koc の値は 5 (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、環境水中にアセトニトリルが排出された場合は、主に生分解及び揮散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、アセトニトリルの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、アセトニトリルの BCF はオクタノール/水分配係数 log Kow の値-0.34 (3 章参照) から 3.2 と計算されており (SRC:BcfWin, 2003)、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

アセトニトリルの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、細菌ではアンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 73 mg/L (Blum and Speece, 1991)、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramaecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) の 942 mg/L であった (Bringmann et al., 1980)。

表 6-1　アセトニトリルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	25	16 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	680 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
Nitrosomonas (ｱﾝﾓﾆｱ酸化細菌)	25	24 時間 EC_{50}	ｱﾝﾓﾆｱ消費阻害	73 (n)	Blum & Speece, 1991
Methanogen (ﾒﾀﾝ生成細菌)	35	48 時間 EC_{50}	嫌気ｶﾞｽ生成阻害	28,000 (n)	
Aerobic heterotroph (好気的従属栄養細菌)	25, 35	15 時間 EC_{50}	酸素消費阻害	7,500 (n)	
原生動物 *Entosiphon sulcatum* (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	1,810 (n)	Bringmann, 1978
Uronema parduczi (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	5,825 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
Chilomonas paramaecium (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 2)	増殖阻害	942 (n)	Bringmann et al, 1980

(n): 設定濃度
1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC_5)

6.1.2　藻類及び水生植物に対する毒性

アセトニトリルの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻、藍藻及び水生植物を用いた生長阻害試験が報告されている。OECD テストガイドラインに準拠し、セレナストラムを用いた試験で暴露開始時と終了時の平均測定濃度に基づきバイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC_{50} はいずれも 720 mg/L 超、NOEC も 720 mg/L 以上であった (環境庁, 1996a)。セネデスムスでの毒性閾値 (EC_3) が 7,300 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977)、藍藻のミクロシスティスの 8 日間毒性閾値 (EC_3) が 520 mg/L という報告 (Bringmann and Kuhn, 1976, 1978) もあるが、OECD 等の公定法による生長阻害試験とは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。

水生植物であるコウキクサの 96 時間 NOEC (生長阻害) は 1,000 mg/L であった (Zhang and Jin, 1997)。調査した範囲内では、アセトニトリルの海産種での試験報告は得られていない。

表 6-2　アセトニトリルの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
Selenastrum capricornutum[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	OECD 201 GLP 止水	22.8- 23.2	72 時間 EC_{50} 24-48 時間 EC_{50} 24-72 時間 EC_{50} 0-72 時間 EC_{50}[2)] 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC[2)]	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度 ﾊﾞｲｵﾏｽ 生長速度 生長速度 生長速度	>720 >720 >720 >720 ≧720 ≧720 ≧720 ≧720 (m)	環境庁, 1996a
Scenedesmus quadriccauda (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値[3)]	生長阻害	7,300 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
Microcystis aeruginosa (藍藻、ﾐｸﾛｼｽﾃｨｽ)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値[3)]	増殖阻害	520 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
Lemna minor (単子葉植物、ｺｳｷｸｻ)	半止水 閉鎖系	27±2	96 時間 EC_{50} 96 時間 NOEC 96 時間 LOEC	生長阻害 葉状体数	3,685 1,000 1,800 (n)	Zhang & Jin, 1997

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

アセトニトリルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するアセトニトリルの急性毒性について、淡水種ではいずれの生物種に対する急性毒性も 100 mg/L を超えており、その多くは揮発性を考慮せず、止水式で試験を実施した報告である。毒性値が確定しているもののうち、最小値はオオミジンコに対する 48 時間 LC_{50} の 3,600 mg/L あった (Zhang et al., 1996)。

海産種では、ふ化後 24～72 時間のブラインシュリンプに対する 24 時間 LC_{50} が 400～640 mg/L であった (Barahona-Gomariz et al.,1994)。

長期毒性としては、オオミジンコを用いた 21 日間繁殖試験報告のうち、揮発性を考慮した信頼性の高い NOEC は親の致死を指標とした 300 mg/L 及び繁殖を指標とした 960 mg/L 以上 (環境庁, 1996c) であった。

表 6-3　アセトニトリル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(℃)	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								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 半止水密閉	19.8-20.7	50	8.0-8.1	48 時間 EC_{50} 48 時間 NOEC 遊泳阻害	>1,000 ≧1,000 (a, n)	環境庁, 1996b
		OECD 202 半止水	24±1	1.86	6.5-7.5	48 時間 LC_{50}	3,600 (n)	Zhang et al., 1996
		止水	20	ND	8	24 時間 EC_{50} 遊泳阻害	>10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
Daphnia pulex (甲殻類、ﾐｼﾞﾝｺ)	生後 24 時間以内	止水	23	ND	ND	18 時間 LC_{50}	5,810 (n)	Bowman et al, 1981
Hyalella azteca (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ)	稚ｴﾋﾞ	止水	23	ND	ND	18 時間 LC_{50}	6,540 (n)	
Gammaru fasciatus (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ科の一種)	稚ｴﾋﾞ 7 mg	止水	19-21	130	6.5-8.5	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	Ewell et al, 1986
Palaemonetes kadiakensis (甲殻類、ｸﾞﾗｽｼｭﾘﾝﾌﾟ、ﾃﾅｶﾞｴﾋﾞ科)	稚ｴﾋﾞ	止水	17	ND	ND	18 時間 LC_{50}	5,150 (n)	Bowman et al, 1981
Asellus intermedius (甲殻類、ﾐｽﾞﾑｼ科の一種)	稚虫 12 mg	止水	19-21	130	6.5-8.5	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	Ewell et al, 1986
Culex restuans (昆虫類、ｶ科の一種)	3 齢幼虫	止水	23	ND	ND	18 時間 LC_{50}	8,260 (n)	Bowman et al, 1981
Dugesia tigrina (渦虫類、ｱﾒﾘｶﾅﾐｳｽﾞﾑｼ)	稚虫 6 mg	止水	19-21	130	6.5-8.5	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	Ewell et al, 1986
Lumbriculus variegates (貧毛類、ｵﾖｷﾞﾐﾐｽﾞ科の一種)	稚虫 6 mg	止水	19-21	130	6.5-8.5	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	
Helissoma trivolvis (貝類、ﾋﾗﾏｷｶﾞｲ科の一種)	稚貝 0.18 g	止水	19-21	130	6.5-8.5	96 時間 LC_{50}	>100 (n)	
急性毒性　海水								
Artemia salina (甲殻類、ﾌﾞﾗｲﾝｼｭﾘﾝﾌﾟ)	ふ化後 24-72 時間	半止水	25	塩分濃度: 35‰	ND	24 時間 LC_{50}	400-640 (n)	Barahona-Gomariz et al., 1994
長期毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後 24 時間以内	OECD 202 GLP 半止水密閉	20.0-20.8	50	7.6-8.1	21 日間 NOEC 親の致死 21 日間 EC_{50} 21 日間 NOEC 繁殖	300 >960 ≧960 (m)	環境庁, 1996c

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$ /L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
		OECD 202 半止水	24±1	1.86	6.5-8.0	21 日間 NOEC 親の致死 21 日間 NOEC 繁殖	640 160 (n)	Zhang et al., 1996

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

6.1.4 魚類に対する毒性

アセトニトリルの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル等に対する急性毒性データがある。魚類に対する 48～96 時間 LC_{50} はいずれも 100 mg/L を超えている。値の確定しているもののうち、信頼性の高い最小値は、流水で試験を実施し、測定濃度で算出したファットヘッドミノーに対する 1,640 mg/L であった (Brooke et al., 1984)。

長期毒性としては、メダカでの成長、致死を指標にした 21 日間 NOEC が 102 mg/L 以上であった (環境庁, 1996e)。調査した範囲内では、アセトニトリルの海水魚での試験報告は得られていない。

表 6-4 アセトニトリル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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	26-31 日齢 21.1mm 0.165 g	U.S. EPA 流水	26.1	43.0	7.4	96 時間 LC_{50}	1,640 (m)	Brooke et al., 1984
	5.1-6.4 cm 約 1.5 g	止水	25	380	8.2	96 時間 LC_{50}	1,000 (n)	Henderson et al., 1961
Oryzias latipes (ﾒﾀﾞｶ)	2.1 cm 0.18 g	OECD 203 GLP 半止水	23.3-24.0	50	7.4-8.0	96 時間 LC_{50}	>100 (a, n)	環境庁, 1996d
	2.2 cm 0.16 g	OECD 204 GLP 流水	23.7-24.0	50	7.4-7.9	21 日間 NOEC 致死、成長	≧102 (a, n)	環境庁, 1996e
	2 cm 0.2 g	JIS 止水	25	ND	ND	48 時間 LC_{50}	1,000 (n)	Tonogai et al., 1982
Poecilia reticulata (ｸﾞｯﾋﾟｰ)	2.5 cm 約 0.1 g	止水	25	20	7.4	96 時間 LC_{50}	1,650 (n)	Henderson et al., 1961
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	1.5-3.8 cm 約 2 g	止水	25	20	7.4	96 時間 LC_{50}	1,850 (n)	
Leuciscus rutilus (ｺﾞｰﾙﾃﾞﾝｵﾙﾌｪ、ｺｲ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	5,850-7,050 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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、アセトニトリルのその他水生生物 (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、アセトニトリルの微生物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、アセトニトリル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

アセトニトリルの動物に対する毒性影響としては、シマミミズを用いた 14 日間の人工土壌試験が報告されており、試験最高濃度の 500 mg/kg 乾土で死亡及び成長阻害はみられなかった (Phillips et al, 1993)。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

アセトニトリル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、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、細菌ではアンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 73 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramaecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) の 942 mg/L であった。

藻類では、セレナストラムを用いた生長阻害試験で生長速度によって算出した 72 時間 EC_{50} は 720 mg/L 超、NOEC は 720 mg/L 以上であった。また、水生植物のコウキクサに対する生長阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} は 3,685 mg/L、96 時間 NOEC は 1,000 mg/L であった。以上の EC_{50} 値は、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。海産種での報告は得られなかった。

無脊椎動物では、甲殻類、昆虫類、貝類、渦虫類などの報告があり、いずれの生物種に対する急性毒性の結果も 100 mg/L を超えており、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。海産種では、ふ化後 24～72 時間のブラインシュリンプに対する 24 時間 LC_{50} が 400～640 mg/L であった。長期毒性としては、オオミジンコを用いた 21 日間繁殖試験の報告があり、NOEC は親の致死を指標とした 300 mg/L 及び繁殖を指標とした 960 mg/L 以上であった。

魚類の急性毒性は、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル等のデータがある。48～96 時間 LC_{50} はいずれも 100 mg/L を超えており、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性としては、メダカを用いて成長、致死を指標にした 21 日間 NOEC が 102 mg/L 以上の報告がある。調査した範囲内では、アセトニトリルの海水魚での試験報告は得られなかった。

陸生生物に関しては、シマミミズを用いた 14 日間の人工土壌試験で試験最高濃度の 500

mg/kg 乾土で死亡及び成長阻害はみられなかった。

以上から、アセトニトリルの水生生物に対する急性毒性において、現在までに得られている毒性データは、いずれの水生生物に対しても 100 mg/L 以上を示しており、GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、藻類・水生植物、甲殻類及び魚類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さい。長期毒性についての NOEC は、藻類・水生植物では 1,000 mg/L、甲殻類では 300 mg/L、魚類では 102 mg/L 以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコ繁殖試験での親の致死を指標とした 21 日間 NOEC の 300 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

アセトニトリルの生体内運命の試験結果を表 7-1、アセトニトリルの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

a. 吸収

ヒトに対する吸収のデータは少ない。喫煙者に関する実験では、タバコの煙に含まれるアセトニトリルは口内から唾液に溶け、経口経路で 74%吸収されると報告されている(Dalhamn et al., 1968a)。一方、タバコの煙に含まれるアセトニトリルは、喫煙者への吸入により 91%が吸収されたとの報告がある (Dalhamn et al., 1968b)。

ビーグルイヌにアセトニトリル 16,000 ppm を 4 時間吸入暴露した実験で、暴露 1 時間後の代謝物としてのシアン化物の血中濃度は 0.33～0.53 μg/ mL であり、3 時間後にピークに達し (3.05～4.33 μg/ mL)、4 時間後に 2.66～2.91 μg/ mL とやや減少した (Pozzani et al., 1959)。

ウサギに 75%アセトニトリル水溶液を皮膚適用した実験で、他の動物種の経口投与時の LD_{50} 値より低い LD_{50} 値が得られたことから、皮膚からも効果的に吸収されることが報告されている (Pozzani et al., 1959)。

b. 分布

事故でアセトニトリルに吸入暴露されたヒトの検死解剖の調査から、吸入で吸収されたアセトニトリルは、血液、尿、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び膀胱で認められたことから、広範囲の臓器に分布することが示唆されている (Dequidt et al., 1974)。アセトニトリルを吸入し、1 時間以内に死亡したヒトにおいて、代謝物であるシアン化物が脾臓、肺及び腎臓で検出されたが、肝臓では検出されなかった (Grabois, 1955)。

雄ラットにアセトニトリル 2,800、25,000 ppm を吸入暴露もしくは 1,500、2,340 mg/kg を単回腹腔内投与した実験で、アセトニトリルは心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、胃、腸、皮膚、筋肉、脳及び精巣で認められ、様々な臓器に分布した。25,000 ppm を吸入暴露した時、アセトニトリルは 1.36 μg/ g 筋肉～24.38 μg/ g 腎臓の濃度範囲で分布し、代謝物の遊離シアン化水素は 0.27 μg/ g 肝臓～4.02 μg/ g 脾臓の濃度範囲で分布した (Haguenoer et al., 1975)。

雄の ICR マウスにアセトニトリル 175 mg/kg を腹腔内投与した実験で、投与 2.5 時間後に死

亡したマウスの肝臓から 47.8 μ mol/kg、脳から 13.4 μ mol/kg のシアン化物がそれぞれ検出された (Willhite and Smith, 1981)。

雄の ICR マウスに[2-^{14}C]-アセトニトリル 2.46 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、放射活性は広範囲に体内分布した (Ahmed et al., 1992)。投与 5 分後に、肝臓及び腎臓において不揮発性のアセトニトリル代謝物が認められた。[2-^{14}C]-アセトニトリルは投与 24 時間後、脳組織で検出されなかった。投与 24 時間後及び 48 時間後、放射活性は肝臓及び消化管に保持され、さらに遅れて[2-^{14}C]-アセトニトリル代謝物が雄の生殖器及び脳で観察された (Ahmed et al., 1992)。投与 48 時間後には 30～50%が脂質に分布していた (Ahmed et al., 1992)。

c. 代謝及び排泄

アセトニトリルの代謝経路として、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ系によって、まずシアノヒドリン中間体へ生体内変換され、さらに加水分解によりシアン化水素及びホルムアルデヒドを放出する経路が多くの研究で示唆されている。ホルムアルデヒドが同定されていない報告もあるが、それはその高い反応性及び CO_2 への速い変換に因るものと考えられている (Ahmed and Farooqui, 1982; Ahmed et al., 1992; Freeman and Hayes, 1985a, b; Ohkawa et al., 1972; Pereira et al., 1984; Silver et al., 1982; Willhite, 1983; Willhite and Smith, 1981)。アセトニトリルからシアン化物への変換にはシトクロム P450 及びシトクロム P450j (LM3, LMeb) が関与する (Freeman and Hayes, 1987, 1988)。P450 II E1 が特異的に触媒するとの報告もある (Feierman and Cederbaum, 1989)。ラット及びマウスを用いた実験より、この変換は NADPH 依存性であると報告されている (Freeman and Hayes, 1985b; Ohkawa et al., 1972)。アセトニトリルはシアン化物に代謝された後、チオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩の形で尿に排泄される (Pereira et al., 1984; Pozzani et al., 1959; Silver et al., 1982; Takizawa and Nakayama, 1979; Willhite, 1983)。この抱合はローダナーゼ (thiosulfate cyanide sulfur transferase: EC 2.8.1.1) によって触媒される (Pereira et al., 1984; Pozzani et al., 1959; Silver et al., 1982; Takizawa and Nakayama, 1979; Willhite, 1983)。

代謝物としてのシアン化物はアセトニトリルの毒性の原因物質であるが、他のニトリル類の血中のシアン化物最高濃度が投与 1 時間後に測定されたのに対し、アセトニトリルでは投与 7.5 時間後に認められ、アセトニトリルからシアン化物への変換は他のニトリル類より遅く、アセトニトリルの急性毒性は他のニトリル類より弱い (Ahmed and Farooqui, 1982)。

事故でアセトニトリル中毒になったヒトの事例より、アセトニトリルはシアン化物及びチオシアン酸塩へ生体内変換された後、尿中に排泄されることが知られている (EU, 2002; IPCS, 1993)。自殺目的で 98%アセトニトリル 5 mL を経口摂取した 30 歳の男性で、アセトニトリルの消失半減期は 32 時間、シアン化物の消失半減期は 15 時間であった (Michaelis et al., 1991)。ヒト (ボランティア) にアセトニトリル 40、80、160 ppm を 4 時間吸入暴露した実験で、血中シアン化物は認められず、尿中シアン酸塩濃度にわずかな増加がみられた (Pozzani et al., 1959)。

SD ラットにアセトニトリル 30.8 mg/kg を経口もしくは腹腔内投与した実験で、投与後 24 時間以内に尿排泄されたチオシアン酸塩の量は、経口では投与量の 11.8%、腹腔内では投与量の 4.4% (＝2.2 mg/kg) であった (Silver et al., 1982)。雄の ICR マウスに[2-^{14}C]-アセトニトリル 2.46 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、ホルムアルデヒドはさらにぎ酸へ代謝されると示唆されている (Ahmed et al., 1992)。

雄の ICR マウスに[2-^{14}C]-アセトニトリル 2.46 mg/kg を単回静脈内投与した実験で、アセトニトリルの分布及び排泄は 1-コンパートメント (1 次キネティクス) に従い、代謝物の分布は 2-コンパートメントに従うことが報告されている (見かけの速い消失速度 $t_{1/2}\alpha$: 皮膚 0.08 時間～眼 1.77 時間、見かけの遅い消失速度 $t_{1/2}\beta$: 膀胱 8.60 時間～小腸 536.26 時間)。アセトニトリルの血液及び組織からの消失半減期は、肝臓 5.52 時間～血液 8.45 時間の範囲である (Ahmed et al., 1992)。

ゴールデンハムスターにアセトニトリルを経口もしくは腹腔内投与した実験で、用量の増加に伴いシアン化物及びチオシアン酸塩濃度も増加した (Willhite, 1983)。Wistar ラットにアセトニトリルを吸入させた実験で、チオシアン酸塩の排泄量はアセトニトリルの暴露量に比例しないことが報告されている (Pozzani et al., 1959)。

雌の SD ラットにアセトニトリル 1,470 mg/kg 及びアセトン 1,960 mg/kg を同時に経口投与した実験で、投与 0～24 時間後の血中シアン化物濃度はアセトニトリルの単独投与時より低いが、投与 39～48 時間後に最高濃度に達し、その濃度はアセトニトリルの単独投与時より 50%高い (Freeman and Hayes, 1985a)。

d. まとめ

アセトニトリルは肺、消化管及び皮膚から容易に吸収される。アセトニトリルは広範囲の臓器に分布するため、これらの経路による暴露は全身的影響をもたらす。

アセトニトリルはシトクロム P450 及びシトクロム P450j (LM3, LMeb) によって、まずシアノヒドリン中間体へ生体内変換され、さらにシアン化水素及びホルムアルデヒドを放出する。この変換は NADPH 依存性である。アセトニトリルはシアン化物に代謝された後、ローダナーゼの介在でチオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩の形で尿排泄される。投与されたアセトニトリルの一部は未変化のまま呼気や尿中に排泄される。

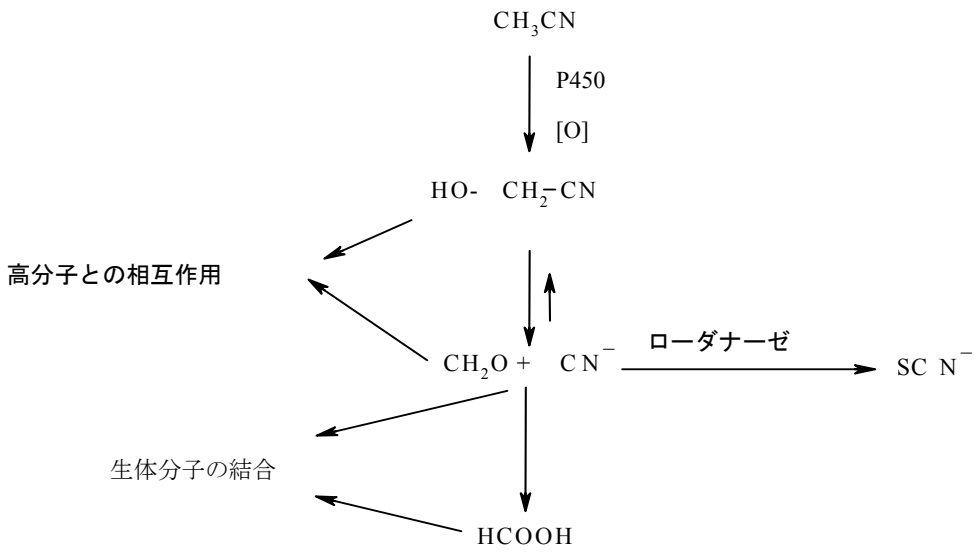


図 7-1 アセトニトリルの代謝経路（出典：EU, 2002、IPCS, 1993）

表 7-1　アセトニトリルの生体内運命

動物種等・性別・週齢	投与条件	投与量	結　　果	文献
ヒト (喫煙者) 男女比不明 16 名	吸入	不明	吸収: タバコの煙を 2 秒間口内に留め吸入しない時、アセトニトリルの吸収が認められた (平均 74%)（どこに吸収されたかは文献に記載なし)。	Dalhamn et al., 1968a
ヒト (喫煙者) 男女比不明 16 名	吸入	不明	吸収: タバコの煙を肺に吸入する時、アセトニトリルの吸収は 91±4%	Dalhamn et al., 1968b
イヌ ビーグル 3 匹	単回吸入 4 時間	16,000 ppm (air) (27,000[*1] mg/m^3) (26,880[*2] mg/m^3) (vapor) [*1] EU 記載 [*2] U.S. EPA 記載	吸収: 暴露 1 時間後の血中シアン化物濃度 0.33-0.53 μg/ mL。3 時間後にピークに達し (3.05-4.33 μg/ mL)、4 時間後に幾分減少 (2.66-2.91 μg/ mL)。これは、アセトニトリルは吸入経由で速やかに吸収されることを示す。イヌの場合、暴露 3-4 時間後に血中濃度が定常状態に近付くと示唆	Pozzani et al., 1959
ウサギ	経皮 (適用部位の報告なし)	原液もしくは希釈 [原液: 1.25 (0.84-1.85) mL/kg、希釈水溶液 : 0.5 (0.37-0.67) mL/kg]	吸収: 75% (容量で) 水溶液を適用時、LD_{50} 値は減少。これらの LD_{50} 値は、他の動物種の経口投与後 LD_{50} 値と類似またはさらに低く、効果的な皮膚吸収を示す。	Pozzani et al., 1959
	単回吸入 4 時間	2,000、4,000 ppm (vapor)	排泄: チオシアン酸塩を尿排泄。	
ヒト (ボランティア) 3 名	吸入 4 時間	40、80、160 ppm	代謝: 血液中にシアン化物は認められず。尿中チオシアン酸塩濃度でわずかな増加。	Pozzani et al., 1959
イヌ 3 匹	吸入 7 時間/日 5 日間/週 90 日間	350 ppm (air)	排泄: 5 日間の暴露期間後、尿中チオシアン酸塩は 69 から 252 mg/L まで増加。暴露期間終了後 2.5 日でも排泄が続いた。	Pozzani et al., 1959
ラット Wistar 雄 15 匹 雌 15 匹	吸入 7 時間/日 5 日間/週 90 日間	166 、 330 、 655 ppm (vapor) (致死量 660 ppm)	排泄: チオシアン酸塩は毎日の暴露中に完全に消失せず、週末の間に (2.5 日の休憩期間) ほとんど排泄。暴露 59-63 日目の 5 日間の尿中チオシアン酸塩濃度は、166 及び 330 ppm 暴露群においてそれぞれ 27-79 mg/100 mL 及び 29-60 mg/100 mL の範囲。チオシアン酸塩の排泄量はアセトニトリルの暴露量に比例せず。	Pozzani et al., 1959
サル	吸入 7 時間/日 5 日間/週 90 日間	350 ppm (air)	排泄: 5 日間の暴露期間後、尿中チオシアン酸塩は 60 から 114 mg/L まで増加。暴露期間終了後 2.5 日でも排泄が続いた。	Pozzani et al., 1959

動物種等・性別・週齢	投与条件	投与量	結　　果	文献
	吸入 約 99 日間	350 ppm	排泄: 2 日間の休憩 (例: 週末) 後 暴露 35 日後: 血中にシアン化物イオンを検出せず。 暴露 39 日後 (例: 連続暴露 5 日間後): 0.076-0.092 μg/ mL を検出。 チオシアン酸塩は 2 日の休憩期間後尿中で検出され、5 日間の暴露の週を越えて蓄積。	
アカゲザル 3 匹	静注 [4-8 週間後にチオシアン酸ナトリウム (1.55 mL/kg、10%溶液、生食) を静注]	0.1 mL/kg	排泄: チオシアン酸塩として排泄された割合は、アセトニトリル静注後は用量の 12%。チオシアン酸ナトリウム注入後は用量の 55%。これより、アセトニトリルの 12%以上がチオシアン酸塩に変換されていることが判明。	Pozzani et al., 1959
不明	不明	不明	代謝: シアン化物とチオ硫酸塩の抱合は酵素ローダナーゼ(thiosulfate cyanide sulfur transferase: EC 2.8.1.1) が触媒。	Pozzani et al., 1959
ヒト 男性 19 歳	吸入 (職業上の事故)	不明	アセトニトリルを吸入し、6 日後に死亡した人において、アセトニトリルが血液、尿、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び膀胱に分布。	Dequidt et al., 1974
ヒト 男性 23 歳	吸入 (職業上の事故)	不明	アセトニトリルを吸入し、1 時間以内に死亡した人において、代謝物のシアン化物が脾臓、肺及び腎臓で検出、肝臓で未検出。	Grabois, 1955
ラット 雄 3 匹	吸入	25,000 ppm	分布: 暴露開始 30 分以内に、呼吸困難及びチアノーゼを伴い全数死亡。1.36 μg/ g 筋肉-24.38 μg/ g 腎臓の濃度範囲で分布。遊離シアン化水素は 0.27 μg/ g 肝臓-4.02 μg/ g 脾臓の濃度範囲でアセトニトリルより均等に分布 (ただし、4.02 μg/ g 脾臓及び 1.29 μg/ g 脳を除く)。腹腔内投与に比べ、アセトニトリル濃度は 16 倍。	Haguenoer et al., 1975
	吸入 2 時間/日 5 日間	2,800 ppm	分布: 暴露期間中にラットは次々と死亡。臓器中アセトニトリル及び遊離シアン化物濃度はそれぞれ 0.96-2.869 μg/ g 組織 (最高値: 2.869 μg/ g 腎臓) 及び 0.53-9.90 μg/ g 組織。	

動物種等・性別・週齢	投与条件	投与量	結　　果	文献
ラット Wistar 雄 11 匹 (4, 4, 3)	単回腹腔内	600、1,500、2,340 mg/kg 肝臓、肺、脾臓、腎臓、心臓、脳、筋肉、腸、胃、精巣及び皮膚についてアセトニトリル、遊離シアン化水素及びその代謝物 (チオシアン酸塩) を調査。	分布: ラット, 1,500 mg/kg 投与 18-28 時間以内に全数死亡。すべての臓器にアセトニトリルは分布。アセトニトリルを含む臓器は脾 臓、心臓及び肺であり、最大量はそれぞれ 2.211、2.843、1.533 mg/ g。 ラット, 2,340 mg/kg 投与 3-12 時間以内に全数死亡。チオシアン酸塩濃度の最低値 3.59 μ g/ g 肝臓。また、13.17 μ g/ g 脾臓、17.57 μ g/ g 胃、10.45 μ g/ g 皮膚。遊離シアン化水素は 0.17 μ g/ g 肝臓-3.47 μ g/ g 脾臓の濃度範囲で分布。アセトニトリルは様々な臓器に一様に分布 (900-1,700 mg/kg 組織)。 排泄: ラット, 600 mg/kg 投与 明らかな兆候もなく生存。投与後 11 日間排泄された平均総尿中アセトニトリル、遊離シアン化物及び結合シアン化物 (チオシアン酸塩) はそれぞれ 28 mg (投与量の 3%)、0.2 mg (0.035%) 及び 12 mg (2.3%)。	
マウス ICR 雄 9-10 匹	腹腔内	175 mg/kg	分布: 投与後 2.5 時間で死亡したマウスのシアン化物濃度 47.8±36.1 μ mol/kg (肝臓)、シアン化物濃度 13.4±4.8 μ mol/kg (脳)。シアン化物濃度にかなり変動 がみられたが、アセトニトリルからのシアン化物遊離速度、シアン化物からチオシアン酸塩への生体内変換の割合の差が原因と示唆。	Willhite & Smith, 1981
マウス ICR 雄 30-35 g	単回静注	2.46 mg/kg ([2-^{14}C]- アセトニトリル)	分布: 放射活性は広範囲に体内分布。投与 5 分後に、肝臓及び腎臓で不揮発性のアセトニトリル代謝物。投与 24 及び 48 時間後、放射活性は肝臓及び消化管に保持され、さらに遅れて[2-^{14}C]-アセトニトリル代謝物が雄の生殖器及び脳で観察。[2-^{14}C]-アセトニトリルは投与 24 時間後、脳組織で未検出。投与 48 時間後までに 30-50%が脂質に存在。 代謝: アセトニトリル→ホルムアルデヒド・シアノヒドリン→シアン化物及びホルムアルデヒドへ代謝。ホルムアルデヒド→ぎ酸へ代謝されるだろう。 アセトニトリルの分布及び排泄は 1-コンパートメント (1 次キネティクス) に従い、代謝物の分布は 2-コンパートメントに従う (見かけの速い消失速度 $t_{1/2}\alpha$: 皮膚 0.08 時間-眼 1.77 時間、見かけの遅い消失速度 $t_{1/2}\beta$: 膀胱 8.60 時間-小腸 536.26 時間)。 アセトニトリルの血液及び組織からの消失半減期は、肝臓 5.52 時間-血液 8.45 時間の範囲。	Ahmed et al., 1992
ラット SD 雄 6 匹 (1 群)	経口	2,460 mg/kg (LD_{50}) (対照群には 0.9%NaCl を同等量)	分布: シアン化物濃度 16±6 mg/kg (肝臓)、102±39 mg/kg (腎臓)、28±5 mg/kg (脳)。 代謝: シアン化物はアセトニトリルの毒性の原因であるが、アセトニトリルからシアン化物への変換は、他のニトリル類より遅い (他のニトリル類の最高血中シアン化物濃度は投与後 1 時間だが、アセトニトリルの場合、投与後 7.5 時間)。アセトニトリルの毒性はシアン化物及び他のニトリル類より低い (経口 LD_{50} 値: アセトニトリル 2,460 mg/kg、プロピオニトリル 40 mg/kg、アクリロニトリル 90 mg/kg、シアン化カリウム 10 mg/kg)。	Ahmed & Farooqui, 1982

動物種等・性別・週齢	投与条件	投与量	結　　果	文献
ラット SD 8 匹 雌 (雄は不明)	経口	1,470 、 4,300 mg/kg (対照群には 20 mL/kg の水)	代謝: 血清中アセトニトリル濃度は 7.5 時間後に最大。72 時間後にはわずかに検出される程度まで減少。血中シアン化物濃度は 7.5 時間後にどちらの用量も比較できる濃度に達し、72 時間後には 1,470 mg/kg はほとんど 0 まで減少。 最高血中シアン化物濃度 (5.2±0.5 mg/L) は雌ラットに 1,470 mg/kg を投与後 35 時間の時。 雌ラットにアセトニトリル (1,470 mg/kg) を単独投与した場合、血中シアン化物濃度は最大 9-15 時間まで上昇。アセトニトリル (1,470 mg/kg) とアセトン (1,960 mg/kg) を同時投与した場合、投与後 0-24 時間の血中シアン化物濃度はアセトニトリル単独の場合に比べてより低いが、39-48 時間で最高濃度に達し、その濃度はアセトニトリル単独の場合に比べて 50%高い。	Freeman & Hayes, 1985a
ラット SD 雌	肝ミクロソーム ヘパトサイト	不明 (アセトン 2.5 mL/kg を前処置)	代謝: アセトンを前処置後 24 時間で単離した肝ミクロソームもしくはヘパトサイトのいずれかで、アセトニトリルのシアン化物への *in vitro* 代謝は有意に 2 倍増加。この代謝は NADPH-依存性。	Freeman & Hayes, 1985b
マウス	肝ミクロソーム	不明	代謝: アセトニトリルから遊離するシアン化水素の量は、NADPH の添加で大幅に増加。	Ohkawa et al., 1972
不明	不明	不明	代謝・排泄: アセトニトリルはシアン化物に代謝された後、チオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩の形で尿排泄。この抱合は酵素ローダナーゼ (thiosulfate cyanide sulfur transferase: EC 2.8.1.1) により触媒される。	Pereira et al., 1984
ラット SD	経口もしくは 腹腔内	30.8 mg/kg	代謝・排泄: シトクロム P450 を触媒にシアン化物へ代謝。まず、シアノヒドリン中間体が形成され、遊離シアン化物及びおそらくホルムアルデヒド (未同定) を放出。*In vivo* 形成のシアン化物は次にチオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩を形成。 投与後 24 時間以内に尿排泄されたチオシアン酸塩の量は、経口では投与量の 11.8±2.5%、腹腔内では投与量の 4.4±0.5% (＝2.2±0.2 mg/kg)。 シアン化物とチオ硫酸塩の抱合は酵素ローダナーゼ (thiosulfate cyanide sulfur transferase: EC 2.8.1.1) が触媒。	Silver et al., 1982
ハムスター Golden hamster 雌 (非妊娠)	経口もしくは腹腔内	100、200、300、400 mg/kg 体重	分布: 投与後 2.5 時間で屠殺されたハムスターの血液、脳、腎臓及び肝臓で、シアン化物及びチオシアン酸塩の分布がみられ (個体差あり)、肝臓及び腎臓は脳よりも濃度が高い。血液、肝臓及び腎臓中チオシアン酸塩濃度は脳の 10 倍。 代謝・排泄: アセトニトリルの用量の増加に伴い、シアン化物及びチオシアン酸塩濃度も増加 (濃度依存性)。シアン化物は酵素ローダナーゼの触媒でチオ硫酸塩と抱合後、チオシアン酸塩を生成し、尿排泄。	Willhite, 1983
ハムスター Golden hamster 雄	肝薄片をインキュベート	不明	代謝: アセトニトリルの用量の増加に伴い、シアン化物及びチオシアン酸塩濃度も増加 (濃度-依存性の増加)。	
ラット SD 雌	肝ミクロソーム	不明	代謝: アセトニトリルはシトクロム P450j (LM3, LMeb) によって代謝されやすい。	Freeman & Hayes, 1987

動物種等・性別・週齢	投与条件	投与量	結　　果	文献
ラット	肝ミクロソーム	不明	代謝: アセトニトリルからシアン化物への変換には、シトクロム P450 及びシトクロム P450j (LM3, LMeb) が介在。	Freeman & Hayes, 1988
ラット	単離ミクロソーム	不明	代謝: P450 II E1 誘導剤 (例: ピラゾール、4-メチルピラゾール及びエタノール) をラットに処置時、単離ミクロソームにおけるアセトニトリルからシアン化物への生成が 4-5 倍に増加。フェノバルビタール処置は促進効果小。3-メチルコラントレン処置はアセトニトリルのミクロソーム酸化が減少。*In vivo* におけるシアン化物生成は、一酸化炭素、エタノール、2-ブタノール、ジメチルスルホキシド及び 4-メチルピラゾールにより阻害される。ピラゾールもしくは 4-メチルピラゾール処置ミクロソームにおける酸化は P450 3a の抗体 (IgG) によってほとんど完全に阻害。この結果より、アセトニトリルからシアン化物への酸化に P450 が関与し、P450 II E1 が特異的に触媒することを示唆。	Feierman & Cederbaum, 1989
不明	不明	不明	代謝・排泄: アセトニトリルはシアン化物に代謝された後、チオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩の形で尿排泄。この抱合は酵素ローダナーゼ (thiosulfate cyanide sulfur transferase: EC 2.8.1.1) により触媒される。	Takizawa & Nakayama, 1979
ヒト	事故 (経路不明)	不明	代謝・排泄: 事故でアセトニトリル中毒になったヒトの事例より、アセトニトリルはシアン化物及びチオシアン酸塩へ生体内変換を受けた後、尿排泄される。	IPCS, 1993
ヒト 男性 30 歳	経口	98%アセトニトリル 5 mL 64 mg/kg	代謝: 自殺行為で経口摂取したヒトの事例より、 消失半減期: アセトニトリルで 32 時間 シアン化物で 15 時間。	Michaelis et al., 1991

7.2　疫学調査及び事例

アセトニトリルの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

a.　急性影響

アセトニトリル暴露によるヒトへの急性影響としては、ボランテイアを用いた研究や工場労働者の暴露、家庭における誤飲、自殺目的など比較的報告例が多い。

ボランテイア 3 名を用いた研究では、アセトニトリルチャンバー内及びその周辺での作業中の暴露事例で、40 ppm、4 時間暴露、その 1 週間後、80 ppm、4 時間暴露、さらに 9 日後 160 ppm、4 時間暴露による症状観察が行われた。その結果、40 ppm、4 時間暴露では 2 名に特別な症状はみられなかったが、1 名は吸入した日の晩、わずかな胸の苦しさを感じた。翌朝、メントールを吸入したような冷感（cooling sensation）を持ち、それは約 24 時間持続した。なお、3 名は暴露後 2～3 時間、アセトニトリルの臭気を感じたが、その後、嗅覚は減退した。暴露 1 週間後、再び 80 ppm、4 時間暴露された 2 名には特別な症状がみられなかった。 その 9 日後さらに 160 ppm、4 時間暴露された 1 名は、暴露 2 時間後、顔面の軽微な紅潮、5 時間後、気管支の軽微な圧迫感を訴えた（Pozzani et al., 1959）。

工場での暴露例で、化学プラントで働く 16 名の労働者が貯蔵タンク内で、内壁の塗装中にアセトニトリルの蒸気暴露を受けた例では、2 日間の暴露（タンク内で 12 時間作業した）後、1 名死亡、タンク内で 3 時間働いた 1 名及びタンク内で 1 時間、タンク周辺で 12 時間働いた 1 名が重症、他の 13 名（タンク内で 2.5 時間以内働いた 2 名以外は詳細不明）は軽い症状がみられた。主症状は脱力、悪心、吐き気であり、死亡前にけいれん発作、昏睡となった。死後解剖の結果、うっ血が大脳、甲状腺、肝臓、脾臓、腎臓にみられ、全組織から独特な臭気がした。血中、尿中、脾臓、腎臓、肺からシアン化物が検出されたが、肝臓からは検出されていない (Grabois, 1955)。

工場での他の暴露例は、19 歳男性の作業員で 2 日間アセトニトリルを扱った後、アセトニトリルと熱湯で床をクリーニングした際、4 時間後に胃上部の痛み、悪心、吐き気、翌日には、けいれん、昏睡に陥り、暴露 6 日後、心不全で死亡したもので、血中、尿中からシアン化物、チオシアネート、アセトニトリルが検出された（Dequidt et al., 1974）。

家庭における暴露例としては、小児の暴露が除光液の転倒や誤飲により引き起こされた例が複数報告されている。 2 歳の子供が 98～100%アセトニトリルを含む除光液を倒し皮膚暴露及び吸入暴露を受けた例では、暴露直後には無症状であったが、8 時間後、うめき、反応減弱 (poorly responsive)、顔面蒼白、嘔吐、嗜眠を呈した（Caravati and Litovitz, 1988）。

16 か月の小児（11.8 kg）がアセトニトリル 15～30 mL を誤飲した例（1～2 g アセトニトリル/kg 体重に相当）では 20 分後に嘔吐がみられ、翌朝死亡した。死後解剖の結果、重度の肺水腫がみられ、血中及び脳中のシアン化物量はそれぞれ 119 mg/kg、0.2 mg/kg であった（Caravati and Litovitz, 1988）。

その他、アセトニトリルの誤飲または自殺目的による暴露についてはいくつかの報告例がある（Ballantyne, 1983; Boggild et al., 1990; Geller et al., 1991; Jaeger et al., 1977; Jones et al., 1992; Kurt et al., 1991; Losek et al., 1991; Michaelis et al., 1991; Turchen et al., 1991; Way, 1981）。

b.　刺激性

アセトニトリルを誤って 500 ppm 吸入暴露した例で、鼻、のどに刺激が認められている（Amdur, 1959）。

c.　慢性影響

調査した範囲内では、アセトニトリルの慢性毒性に関する試験報告は得られていない。

d.　生殖・発生毒性

フィンランドのラボ作業者における妊婦のケースコントロール研究が報告されている。その報告では、アセトニトリル暴露と妊婦の自然流産の増加、子供の奇形増加、出生児体重の間に関連性は認められていない（Taskinen et al., 1994）。

e.　発がん

1940～1978 年間の米国の化学工場における血液がんとアセトニトリルを含む 21 の化学物質の関係を調査したコホート研究で、アセトニトリルを含む化学物質の暴露では、非ホジキン白

血病の発症において、腫瘍発生例数の増加がアセトニトリルのみの暴露に起因するとはいえないと結論されている（Ott et al., 1989）。

f.　まとめ

アセトニトリル暴露によるヒトへの急性影響は、疲労感、悪心、嘔吐、錯乱、けいれん、昏睡等であり、重度の場合は死に至る。死亡例の解剖では、肝臓、腎臓などの臓器のうっ血、肺水腫、出血性胃炎が認められている。また、吸入暴露で鼻、のどに刺激がある。慢性影響の報告例はない。生殖・発生毒性は認められていない。発がん性については、明確な因果関係が認められていない。

表 7-2　アセトニトリル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
ボランティアによる研究（31-47 歳）3 名	アセトニトリルチャンバー(7,900 リットル) 内での蒸気吸入暴露	40 ppm、4 時間暴露。1 週間後 80 ppm、4 時間暴露。さらに、9 日後 160 ppm、4 時間暴露。	40 ppm、4 時間暴露：2 名は吸入中及び吸入後、特別な症状なし。血中シアン化物は検出されず。1 名は吸入した日の晩、わずかな胸の苦しさを感じた。翌朝、メントールを吸入したような冷感（cooling sensation）を持ち、およそ 24 時間持続。血中シアン化物は検出されず、尿中チオシアネートのわずかな増加。なお、3 名は暴露後 2-3 時間、アセトニトリルの臭気を感じ、その後、嗅覚減退を示した。 1 週間後、80 ppm、4 時間暴露：2 名。特別な症状なし。血中シアナイド検出されず。 9 日後、160 ppm、4 時間暴露：1 名は暴露 2 時間後、顔面のわずかな紅潮、5 時間後、気管支のわずかな圧迫感。血中シアナイド及び尿中チオシアネートは検出されず。 結論：アセトニトリルの低濃度蒸気暴露では症状と血中シアナイド、尿中チオシアネート濃度の関連性はみられない。	Pozzani et al., 1959
化学プラント労働者、16 名	アセトニトリル貯蔵タンク内壁塗装の際、吸入暴露。塗料の粘性が高いためタンクを 25℃に加熱。タンクの換気は停止。	塗料（30-40％アセトニトリル）、溶剤（90-95%アセトニトリル）を含有。 2 日間暴露（約 12 時間の労働）	1 名死亡。2 名重症（うち 1 名はタンク内で 3 時間、他の 1 名はタンク周辺で 12 時間、タンク内で 1 時間労働）。13 名軽度の症状（うち、より障害の大きかった 2 名はタンク内で 2.5 時間、その他はタンク周辺で労働）。 症状：脱力、悪心、吐き気。死亡前にけいれん発作、昏睡 死後解剖：うっ血が大脳、甲状腺、肝臓、脾臓、腎臓にみられ、モモの種のにおいが全組織からした。 血中シアナイド濃度：7,960 μg/L、尿中チオシアネート濃度：2,150 μg/L。 各臓器のシアナイド濃度：脾臓 3,180 μg/kg 組織、腎臓 2,050 μg/kg 組織、肺 1,280 μg/kg 組織。肝臓からシアナイドは検出されず。	Grabois, 1955
男性、19 歳、ラボ作業員	2 日間アセトニトリルを扱った後、床清掃のためアセトニトリルと熱湯で床をクリーニングした際、吸入暴露。	―	4 時間後、胃上部の痛み、悪心、吐き気。翌日、けいれん、昏睡。 多量のシアナイドとチオシアネートがそれぞれ血中及び尿中から検出。 暴露 6 日後に心不全により死亡。	Dequidt et al., 1974

対象集団 性別 人数	暴露状況	暴露量	結　果	文献
ヒト 詳細不明	吸入暴露	短期間に誤って500 ppm吸入。	鼻、のどに刺激がみられた。	Amdur, 1959
小児、2歳	除光液 30mLを小児及びそのベッド上にこぼし、皮膚及び吸入暴露。	98-100%濃度	暴露直後：無症状。 8時間後：うめき、弱反応(poorly responsive)、嘔吐。その後、病院に到着した時には、嗜眠性催眠、顔蒼白。 体温36.9℃、脈140/min、呼吸56/min、血圧70/30mmHg 全血中のシアナイド濃度：暴露12時間後6mg/L、暴露24-48時間後60-70μmol/L、暴露60時間後15μmol/L 3日後全快。	Caravati & Litovitz, 1988
小児、16か月、11.8kg	除光液の経口暴露	15-30ml 1-2g アセトニトリル/kgを飲んだ。	20分後、嘔吐、息苦しさ。しかし、毒物センターと小児科医はアセトン含有除光液とその毒性を過小評価。 翌朝、死亡発見。 死後解剖で、重度の肺水腫。 血中シアナイド濃度 119mg/kg、脳シアナイド濃度0.2mg/kg	Caravati & Litovitz, 1988
男性、26歳	自殺目的でアセトニトリルを経口摂取。	40g	暴露3時間後、嘔吐、けいれん、昏睡、急性呼吸障害、代謝性アシドーシス、2回の心停止。3か月後回復。 このケースから、ヒトに対するアセトニトリルの死に至らない重度の影響濃度は570mg/kgと推定。	Jaeger et al., 1977
女性、22歳	アセトニトリルとアセトンを経口摂取。	ー	30時間後に死亡。 死後解剖により肺水腫、出血性胃炎を確認。	Boggild et al., 1990
女性、39歳	アセトニトリル含有除光液を経口摂取。	99%アセトニトリル 59mL 4g/kg	7時間後、嘔吐、錯乱。 12時間後、代謝性アシドーシス、けいれん、浅呼吸。 全血シアナイド濃度は飲後8時間で3,130μg/L、65時間で血清シアナイド濃度は 10mg/L、チオシアネート濃度は120mg/L、72時間で血清シアナイド濃度は12mg/L、チオシアネート濃度は30mg/L、5日後にシアナイド濃度は360μg/L、チオシアネート濃度は30mg/L 6日目に退院。	Turchen et al., 1991
小児、3歳 17.2kg	アセトニトリルを含む除光液を経口摂取。	15-30mL 0.8-1.7g/kg	13時間後、嘔吐、錯乱、けいれんが亢進。 胃洗浄が施された。飲後42時間で退院。 3時間45分後、血中シアナイド濃度は1.24mg/L、チオシアネート濃度は11mg/L	Geller et al., 1991
女児、2歳 15.8kg	アセトニトリル含有除光液を経口摂取。	84%アセトニトリル含有 5-10mL 0.25-0.5g/kg	暴露翌日、うめき、嘔吐、疲労を呈し、14 時間後、慢性痙攣、過呼吸、頻脈、低酸素症、アシドーシスを伴い昏睡。 病院で治療、2日後退院。	Kurt et al., 1991
小児、23か月	アセトニトリル含有物を経口摂取。	98%アセトニトリル含有 60mL	6時間以内に嘔吐、24時間後に無反応。 病院で治療を受け、3日後に退院。	Losek et al., 1991
男性、30歳	自殺目的でアセトニトリル、アンモニウム1mLを経口摂取。	98%アセトニトリル 5mL 64mg/kg	30分後、嘔吐。 5.5時間後、胃洗浄。 ピーク時の血清アセトニトリル及び血液シアナイドはそれぞれ99.2mg/L、15.0mg/L	Michaelis et al., 1991
男女	アセトニトリルを誤飲。	ー	嘔吐、死亡。 アセトニトリル濃度は血中で0.8g/L、尿中で1.0g/L、胃	Jones et al., 1992

対象集団 性別 人数	暴露状況	暴露量	結　果	文献
			内容物で 1.3g/L 血液中の無機シアナイド濃度は 4.5mg/L（男）、2.4mg/L（女）。	
ヒト 詳細不明	アセトニトリルを経口摂取。	－	胃粘膜のびらん。	Way, 1981; Ballantyne, 1983
米国、化学工場における血液がんの調査 コホート研究 1940-1978 年	2 工場と研究開発センターで 21 物質について調査。	－	非ホジキン白血病 52 例 複合性骨髄腫 20 例 非リンパ球性白血病 39 例 リンパ球性白血病 18 例 アセトニトリルに関しては、オッズ比が 5.2（非ホジキン白血病 2 例が該当）、2.5（非リンパ球性白血病 1 例が該当）。 結論：いろいろな物質による暴露が原因しており、腫瘍発生例数の増加がアセトニトリルのみの暴露に起因するとはいえない。	Ott et al., 1989
フィンランド ラボ作業員 妊婦のケースコントロール研究	暴露群 206 例が対照群 329 例と比較された。 また、アセトニトリル溶媒による暴露群 36 例が対照群 105 例と比較された。 さらに、出生児体重とアセトニトリル暴露との関係を 500 人の女性を対象に調査した。	－	オッズ比はアセトニトリル暴露による自然流産で 1.4（95%信頼限界、0.4-4.7 の間）。 また、アセトニトリルの溶媒による暴露と奇形の関連性もなかった。 アセトニトリルの溶媒による暴露と出生児体重の関係は関連性がみられなかった。 結論：アセトニトリル暴露と妊婦の自然流産増加、子供の奇形増加あるいは出生児体重の間の関連性は認められなかった。	Taskinen et al., 1994

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

アセトニトリルの実験動物に対する LD_{50}、LC_{50} を表 7-3 に示す (Kimura et al., 1971; MPI Research, 1998; Pozzani et al., 1959; Smyth and Carpenter, 1944; Tanii and Hashimoto, 1984; U.S. EPA, 1999; Willhite and Smith, 1981; Yoshikawa, 1968; Zeller et al., 1969)。

実験動物における急性毒性については、経口投与の LD_{50} はマウスで 269～617 mg/kg、2,730 mg/kg、ラットで 158 mg/kg（14 日齢）、1,327～6,762 mg/kg、吸入暴露の LC_{50} はマウスで 2,300～5,700 ppm（1～2 時間）、7,551 ppm（8 時間）、ラットで 16,000 ppm（4 時間）、7,551 ppm（雄 8 時間）、12,435 ppm（雌 8 時間）であった。また、ウサギの経皮暴露では、75%水溶液における LD_{50} (395 mg/kg) は原液における LD_{50} (987.5 mg/kg) より毒性影響が強い。

毒性症状としては、マウスに経口投与した試験で自発運動の低下、流涎、喘ぎ呼吸、努力性呼吸、正向反射の低下、体重の増加抑制、振戦、けいれん、衰弱 (MPI Research, 1998)、マウス

に吸入暴露した試験で、横臥位、自発運動の低下、呼吸数減少、喘ぎ呼吸、努力性呼吸、頻呼吸、浅速呼吸、重度の呼吸困難、体温低下、角膜混濁、糞量減少、被毛の黄色化、体重の増加抑制、異常歩行、正向反射の消失、振戦、けいれん (MPI Research, 1998; Willhite, 1981)、ラットに努力性呼吸、呼吸困難、けいれん、衰弱、肺の出血及びうっ血 (Haguenoer et al., 1975; Pozzani et al., 1959) がみられている。

また、ウサギあるいはハムスターを用いた試験でもマウスあるいはラットと同様な毒性症状の発現が認められ、妊娠ハムスターに吸入暴露した試験で眼刺激（眼の炎症）、運動失調、呼吸困難、流涎、振戦、体温低下、昏睡 (Willhite, 1983)、ウサギに経皮投与した試験で糞量減少、体重減少 (MPI Research, 1998) がみられている。

さらに、雌サルに 7 時間吸入暴露した試験では、暴露 2 日目に失調、努力性呼吸、衰弱がみられ、その後死亡し、硬膜の毛細血管の充血、胸水、限局性の肺気腫あるいは無気肺、肺胞壁の肥厚が報告されている (Pozzani et al., 1959)。

上記から、アセトニトリルはいずれの暴露経路においても中枢神経系の抑制作用を示し、また、呼吸器系に対する影響も認められている。さらに、皮膚からの吸収による毒性影響は原液より 75%水溶液の方が強い。

表 7-3　アセトニトリルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD_{50} (mg/kg)	269-617 2,730	158 (14 日齢) 1,327-6,762	ND	140	ND
吸入 LC_{50} (ppm)	2,300-5,700 (1-2 時間) 7,551 (8 時間)	16,000 (4 時間) 7,551 (雄 8 時間) 12,435 (雌 8 時間)	2,828 (4 時間)	5,655 (4 時間)	8,000-16,000 (4 時間)
経皮 LD_{50} (mg/kg)	ND	ND	987.5 (原液) 395 (75%水溶液)	ND	ND
腹腔内 LD_{50} (mg/kg)	175-521 (水溶液)	672 及び 6,288 (原液) 3,073-4,440 (水溶液)	ND	ND	ND
皮下 LD_{50} (mg/kg)	ND	3,950	ND	ND	ND
静脈内 LD_{50} (mg/kg)	ND	1,327	ND	ND	ND

ND:　データなし

7.3.2　刺激性及び腐食性

アセトニトリル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。

Sherman ラットでのアセトニトリルの皮膚刺激性について、方法に関する正確な記載はないものの、その反応は軽度であったとの報告がある (Smyth and Carpenter, 1948)。

ウサギ (雄、6 匹) の背部皮膚にアセトニトリル 0.5 mL を 4 時間適用し、パッチ除去 0.5～1、24、48、72 時間後に観察した試験 (U.S. EPA/OECD ガイドラインに準拠) で、Draize の判定基準に従った場合、全例で刺激性が認められなかった (MPI Research, 1998)。

ウサギの皮膚にアセトニトリルをしみ込ませた 2.5×2.5 cm のコットンパッチを 15 分もしくは 20 時間適用した試験で、15 分適用したものには非精製ポリエチレングリコール 400 で洗浄した後 50%ポリエチレングリコール 400 溶液で洗浄し、20 時間適用したものには洗浄処置はしなかった。パッチ除去 1、 3、 8 日後に皮膚反応の観察を行ったところ、いずれの観察日でも全例で刺激性が認められなかった (Zeller et al., 1969)。

ウサギの皮膚にアセトニトリル 500 mg を開放適用した試験で、軽度の刺激性を示した (Union Carbide, 1965)。

ウサギの刈毛した腹部皮膚にアセトニトリル 0.01 mL を適用し、24 時間後に観察した試験で、軽度の刺激性を示した (BP Chemicals, 1944; Smyth and Carpenter, 1944, 1948)。

ウサギの皮膚にアセトニトリルを適用した試験で、中等度の刺激性を示すと報告されている (ABBOTT S.p.A. Campoverde, 年不明; EU.IUCLID, 2003)。

NZW ウサギ (6 匹) の両眼 (結膜嚢) にアセトニトリル 0.1 mL を適用し、1 秒間目を閉じさせて非洗浄で適用 1、24、48、72 時間、4、7、14、21 日後に観察した試験 (U.S. EPA/OECD ガイドラインに準拠) で、ドレイズ法の基準に従うと 24～72 時間における評点の平均値は、角膜混濁 1.45、虹彩 0.83、結膜発赤 3、結膜浮腫 1.89 を示し、これらの反応は 21 日後までには消失した (MPI Research, 1998)。

ウサギの眼にアセトニトリル 100 μL を適用し、24 時間後に観察した試験で、中等度の刺激性を示した (Taylor and Francis, 2000)。

ウサギの眼にアセトニトリルを適用し 24 時間後に観察した試験で、評点 5 (10 段階中) を示し、眼表面の可逆的な創傷がみられた (Grant, 1986)。

ウサギの眼 (結膜嚢) にアセトニトリル 1 滴を適用し、10 分、1、24 時間後、3、8 日後に観察した試験で、評点 3 (最大値は 6) の刺激性を示し、浮腫もしくは軽度壊死を伴った強い血管の反応 (詳細な部位等不明) がみられた (BP Chemicals, 1944; Zeller et al., 1969)。

ウサギ (5 匹) の眼にアセトニトリル 1 滴を適用し、24 時間後に観察した試験で、評点 5 (1～10 段階) 以上となり、重度の刺激性を示した (Smyth and Carpenter, 1944, 1948)。

ウサギの眼にアセトニトリル 1 滴を適用した試験で、中等度の刺激性を示した (Carpenter and Smyth, 1946)。

ウサギの眼に適用した試験で、EC 分類に従うと重度刺激性を示した (ABBOTT S.p.A. Campoverde, 年不明; EU.IUCLID, 2003)。

妊娠ハムスター (ゴールデンハムスター、雌) にアセトニトリル 8,000 ppm を 60 分間吸入暴露した試験で、12 匹中 4 匹で眼への刺激性がみられた (Willhite, 1983)。

以上のように、アセトニトリルの刺激性は主にウサギについて調べられており、皮膚では刺激性なし又は軽度から中等度、眼では中等度から重度の刺激性がみられている。

表 7-4　アセトニトリル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
ラット Sherman	皮膚一次刺激性	24 時間	ND	軽度	Smyth & Carpenter, 1948
ウサギ	皮膚一次刺激性	4 時間	0.5 mL	刺激性なし	MPI Research, 1998
ウサギ	皮膚一次刺激性	15 分間 20 時間	ND	刺激性なし	Zeller et al., 1969
ウサギ	皮膚一次刺激性 開放適用	ND	500 mg	軽度	Union Carbide, 1965
ウサギ	皮膚一次刺激性	24 時間	0.01 mL	中等度	BP Chemicals, 1944; Smyth & Carpenter, 1944, 1948
ウサギ	皮膚一次刺激性	ND	ND	中等度	ABBOTT S.p.A. Campover, 年不明 (EU IUCLID, 2003 から引用)
ウサギ, NZW	眼刺激	1, 24, 48, 72 時間, 4, 7, 14, 21 日	0.1mL	Draize の基準で 24-72 時間における評点の平均値は、角膜混濁 1.45、虹彩 0.83、結膜発赤 3、結膜浮腫 1.89 を示し、これらの反応は 21 日後までに消失。	MPI Research, 1998
ウサギ	眼刺激	24 時間	100 μL	中等度	Taylpr & Francis, 2000
ウサギ	眼刺激	24 時間	ND	評点 5(1-10 のうち)、眼表面の可逆的な創傷	Grant, 1986
ウサギ	眼刺激	ND	1 滴	評点 3(6 までのうち)、浮腫、軽度壊死、強い血管反応	Zeller et al., 1969; BP Chemicals, 1944
ウサギ 5 匹	眼刺激	24 時間	1 滴	評点 5(1-10 のうち)、重度	Smyth & Carpenter, 1944, 1948
ウサギ	眼刺激	ND	1 滴	中等度	Carpenter and Smyth, 1946
ウサギ	眼刺激	ND	ND	重度刺激性	ABBOTT S.p.A. Campover, 年不明 (EU IUCLID, 2003 から引用)

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ハムスター 雌(妊娠)	吸入	60 分	8,000 ppm	刺激性あり	Willhite, 1983

ND:データなし

7.3.3　感作性

感作性はみられなかったとする報告がある (ABBOTT S.p.A. Campoverde, 年不明; EU.IUCLID, 2003) が、詳細は不明である。

7.3.4　反復投与毒性

アセトニトリルの実験動物に対する反復毒性試験結果を表 7-5 に示す。

調査した範囲内では、アセトニトリルの経口投与による毒性試験に関する試験報告は得られていない。

B6C3F$_1$ マウスに 0、100、200、400、800、1,600 ppm (0、168、335、670、1340、2681 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間/週で 13 週間反復吸入暴露した試験で、1,600 ppm の全例が死亡、200 ppm 以上の雌の群で前胃の上皮過形成を伴う限局性潰瘍､雌雄の群で前胃粘膜の限局性及び多発性退色、赤色化及び黒色部、400 ppm 以上の雌雄の群で肝細胞空胞化、800 ppm 群の雌雄で自発運動低下、円背位、筋硬直、肝細胞空胞化が認められた。1,600 ppm 群の雌雄の死亡例で前胃の限局性及び多発性扁平上皮過形成、限局性潰瘍が認められた (U.S. NTP, 1996)。

B6C3F$_1$ マウスに 0、100、200、400 ppm (0、168、335、670 mg/m^3) を 2 週間 (6.5 時間/日、5 日/週) 反復吸入暴露した試験では、200 ppm 以上の群で赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、胸腺の重量減少及び萎縮、400 ppm 群で肝細胞空胞化が認められた (Coate,1983)。ただし、原著を入手することができないため、詳細は不明である。

B6C3F1 マウスに 0、25、50、100、200、400 ppm (0、42、84、168、335、670 mg/m^3) を 92 日間 (6.5 時間/日、5 日間/週) 反復吸入暴露した実験で、100 ppm 以上の雌の群で肝臓の相対重量増加、200 ppm 以上の雌雄の群で肝細胞空胞化、肝肥大、200 ppm 以上の雌の群で尿素窒素、赤血球数及びヘマトクリット値の減少が認められた (Coate,1983)。ただし、原著を入手することができないため、詳細は不明である。

Wistar ラットに 0、166、330 及び 655 ppm (0、279、554、1100 mg/m^3) を 90 日間反復吸入暴露した実験で、166 ppm 以上の群で肺拡張不全、肺胞の組織球性細胞集簇、330 ppm 以上の群で気管支炎及び肺炎、655 ppm 群で肺胞の毛細血管うっ血、肺の限局性水腫、肺胞上皮の落屑、腎臓の尿細管混濁腫脹、肝臓の腫大が認められた (Pozzani et al. 1959)。

F344 ラットに 0、100、200、400、800、1,600 ppm (0、168、335、670、1340、2681 mg/m^3) を 13 週間反復吸入暴露した試験で、800 ppm 以上の雄の群及び 1,600 ppm の雌雄の群で死亡、1,600 ppm の雌雄の群で体重減少、800 ppm 以上の雄及び 1,600 ppm の雌の群に自発運動低下、被毛粗剛、800 ppm 以上の雌雄の群で胸腺の絶対･相対重量減少、800 ppm 以上の雌及び 1,600

ppm の雄の群で貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少)、1,600 ppm の雄の群で失調、異常姿勢、間代性けいれん、1,600 ppm の雌の群で心臓、腎臓及び肝臓の絶対・相対重量増加、T_3 及び T_4 の減少が認められた。死亡例で肺のうっ血及び水腫、肺胞の出血、脳出血、骨髄細胞減少、胸腺の萎縮、脾臓のリンパ球減少、卵巣の黄体減少が認められた (U.S. NTP, 1996)。

F344 ラットに 0、25、50、100、200、400 ppm (0、42、84、168、335、670 mg/m^3) を 92 日間反復吸入暴露した試験で、400 ppm の雄の群で死亡、400 ppm の雄の群で心臓の相対重量増加が認められた (Coate, 1987)。

F344 ラットに 0、100、200、400 ppm (0、168、335、670 mg/m^3) を 2 年間反復吸入暴露した試験で、400 ppm の雌の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少が認められた (U.S. NTP, 1996)。

ウサギに 238 ppm (400 mg/m^3) を 16 週間反復吸入暴露した試験で、甲状腺の濾胞上皮細胞の退行性変化が認められた (Wang et al. 1964)。ただし、原著を入手することができないため、詳細は不明である。

イヌに 350 ppm (588 mg/m^3) を 91 日間反復吸入暴露した試験で、体重減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、限局性肺気腫、肺胞上皮増生が認められた (Pozzani et al. 1959)。

アカゲザルに 350 ppm (588 mg/m^3) を 91 日間反復吸入暴露した試験で、脳の上矢状もしくは下矢状静脈洞の出血、肺の乾酪性結節、肝臓の退色、限局性肺気腫、肺胞上皮のび漫性増生、急性気管支炎、限局性マクロファージ色素沈着、腎臓の近位尿細管の混濁腫脹が認められた (Pozzani et al. 1959)。

アカゲザルに 330、660、2,510 ppm (554、1108、4217 mg/m^3) を 99 日間反復吸入暴露した試験で、330 ppm 群で肺拡張不全、慢性肺炎、330 ppm 以上の群で腎臓の近位尿細管の限局性混濁腫脹が認められた。660 ppm 群では協調運動障害がみられ、23 日目に 2 匹中 1 匹が死亡し、51 日目に残りの 1 匹が死亡した。死亡動物では、頭骨頭頂部もしくは後頭部の上矢状静脈洞で硬膜もしくは硬膜下の限局性血腫、限局性肺気腫、肺胞上皮の増殖性肺拡張不全が認められた。2,510 ppm 群では暴露 2 日目に協調運動不全がみられた後、1/1 例が死亡した。死亡例では毛細血管拡張及び胸水が認められた (Pozzani et al., 1959)。

以上のように、アセトニトリルの各種動物試験の吸入経路での結果から、主な毒性変化として、神経症状に加え、前胃の上皮過形成を伴う限局性潰瘍、前胃粘膜の限局性及び多発性退色、赤色化及び黒色部が認められている。マウスにおける 13 週間反復吸入試験 (U.S. NTP, 1996) から NOAEL は 100 ppm (168 mg/m^3) と判断した。

表 7-5　アセトニトリル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 $B6C3F_1$ 雌雄	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、100、200、400、800、1,600 ppm (0、168、335、670、1,340、2,681 mg/m^3)	暴露 3 週目までに 1,600 ppm の全例、暴露期間終了時までに 800 ppm 群(雄, 1/10; 雌, 4/10)、400 ppm 群 (雌, 1/10)が死亡した。 100 ppm 以上 雄で肝臓の相対重量増加 200 ppm 以上 雌雄で前胃粘膜の限局性及び多発性退色、赤色化及び黒色部 雌で前胃の上皮過形成を伴う限局性潰瘍 400 ppm 以上 雌で肝臓の相対重量増加 雌雄で肝細胞空胞化 800 ppm 自発運動低下、円背位、筋硬直、肝臓の絶対重量増加 1,600 ppm(死亡例) 肝臓の絶対･相対重量増加、前胃粘膜の限局性及び多発性退色、赤色化及び黒色部、前胃の限局性もしくは多発性扁平上皮過形成、限局性潰瘍 NOAEL:100 ppm（168 mg/m^3）（本評価書での NOAEL）	U.S. NTP, 1996
マウス $B6C3F_1$ 雌	吸入暴露	2 週間 6.5 時間/日 5 日間/週	0、100、200、400 ppm (0、168、335、670 mg/m^3)	200 ppm 以上 赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、胸腺の重量減少、胸腺の萎縮 400 ppm 肝細胞空胞化 NOAEL:100 ppm (U.S. EPA)	Coate, 1983
マウス $B6C3F_1$ 雌雄	吸入暴露	92 日間 6.5 時間/日 5 日間/週	0、25、50、100、200、400 ppm (0、42、84、168、335、670 mg/m^3)	暴露期間終了時までに 400、200、50 ppm の雄の各 1 例ずつが死亡した。 100 ppm 雌で肝臓の相対重量増加 200 ppm 雌で肝臓の相対重量増加 200 ppm 以上 雌雄で肝細胞空胞化、肝肥大	Coate, 1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				雌で尿素窒素、赤血球数及びヘマトクリット値の減少 400 ppm 雌雄で肝臓の相対重量増加 NOAEL:100 ppm (U.S. EPA)	
マウス $B6C3F_1$ 詳細不明	吸入暴露	2 年間 6 時間/日 5 日間/週	0、50、100、200 ppm (0、84、168、336 mg/m^3)	200 ppm 体重増加	U.S. NTP, 1996
ラット Wistar 雌雄	吸入暴露	90 日間 7 時間/日 5 日間/週	0、166、330、655 ppm (0、279、554、1,100 mg/m^3)	166 ppm 以上（雌雄の記載なし） 肺拡張不全、肺胞の組織球性細胞集簇 330 ppm 以上（雌雄の記載なし） 気管支炎、肺炎 655 ppm（雌雄の記載なし） 肺胞の毛細血管うっ血、肺の限局性水腫、落屑、腎臓の尿細管混濁腫脹、肝臓の腫大 LOAEL:166 ppm (EU)	Pozzani et al., 1959;
ラット F344 6 週齢 雌雄	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、100、200、400、800、1,600 ppm (0、168、335、670、1,340、2,681 mg/m^3)	暴露 2 週目までに 1600 ppm 群（雄，6/10; 雌，3/10)、800 ppm 群（雄，1/10)が死亡した。 800 ppm 以上 雄で自発運動低下、被毛粗剛、胸腺の絶対･相対重量減少、雌で貧血症状(赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少)、死亡例で肺の鬱血及び水腫、肺胞の出血、脳出血、骨髄細胞減少、胸腺の萎縮、脾臓のリンパ球減少、卵巣の黄体減少 1,600 ppm 雌雄で体重減少、雌で自発運動低下、被毛粗剛、雄で貧血症状、雄で運動失調、異常姿勢、間代性けいれん、雌で心臓、腎臓及び肝臓の絶対･相対重量増加、T_3 及び T_4 の減少 NOAEL:400 ppm (EU)	U.S. NTP, 1996

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット F344 雌雄	吸入暴露	92 日間 6 時間/日 5 日間/週	0、25、50、100、200、400 ppm (0、42、84、168、335、670 mg/m^3)	暴露期間中に 400 ppm(雄, 1/10)が死亡した。 400 ppm 心臓の相対重量増加 NOAEL:200 ppm (U.S. EPA)	Coate, 1983
ラット F344 雌雄	吸入暴露	2 年間 6 時間/日 5 日間/週	0、100、200、400 ppm (0、168、335、670 mg/m^3)	400 ppm 雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少 NOAEL:200 ppm (EU)	U.S. NTP, 1996
ウサギ 詳細不明	吸入暴露	16 週間 4 時間/日 6 日間/週	238 ppm (400 mg/m^3)	甲状腺の濾胞上皮細胞の退行性変化	Wang et al. 1964
イヌ 詳細不明	吸入暴露	91 日間 7 時間/日 5 日間/週	350 ppm (588 mg/m^3)	暴露 3、5 日目に体重減少 暴露 5 週目にヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少(回復性あり)、限局性肺気腫、肺胞上皮増生	Pozzani et al., 1959
サル アカゲザル 雄	吸入暴露	7 時間/日 5 日間/週 91 日間	350 ppm (588 mg/m^3)	脳の上矢状もしくは下矢上静脈洞の出血、肺の乾酪性結節、肝臓の退色、限局性肺気腫、肺胞上皮のび漫性増生、急性気管支炎、限局性マクロファージ色素沈着、腎臓の近位尿細管の混濁腫脹	Pozzani et al. 1959
サル アカゲザル 雌雄	吸入暴露	99 日間 7 時間/日 5 日間/週	330(雄 1) ppm 660(雌 2) ppm 2,510(雌 1) ppm (554、1,108、4,217 mg/m^3)	330 ppm 肺拡張不全、慢性肺炎(肺胞上皮のび漫性増生、単球浸潤、胸膜癒着に伴う) 330 ppm 以上 腎臓の近位尿細管の限局性混濁腫脹 660 ppm 暴露 2 週目から協調運動障害がみられ、暴露 23 及び 51 日に死亡した。 頭骨頭頂部もしくは後頭部の上矢状静脈洞で、硬膜もしくは硬膜下の限局性血腫、限局性肺気腫、肺胞上皮の増殖性肺拡張不全 2,510 ppm 暴露 2 日目に協調運動不全がみられ、数日後に死亡した。 毛細血管拡張、胸水 LOAEL:330 ppm (EU)	Pozzani et al. 1959

7.3.5　生殖・発生毒性

アセトニトリルの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

調査した範囲内では、アセトニトリルの生殖毒性に関する試験報告は得られていない。

SD ラットに 0、125、190、275 mg/kg/日を妊娠 6～19 日目までの 14 日間経口投与した試験で、275 mg/kg/日投与群で母動物の死亡、体重減少、早期吸収胚増加、着床後の死胚数増加が認められている (IRDC, 1981)。しかし、この報告は要約のみであり、データの詳細は不明である。

Long-Evans ラットに 0、50、150、300、500 mg/kg/日を妊娠 7～21 日目まで強制経口投与し、自然分娩させた試験で、50、500 mg/kg/日投与群で母動物の死亡、300 mg/kg/日投与群で母動物の瀕死、500 mg/kg/日投与群で胎児数もしくは吸収胚数の異常が認められた。また、500 mg/kg/日投与群の出生仔において体重の高値、300 mg/kg/日投与群の出生仔において肝臓及び肺の重量増加が認められた。なお、F_0 の NOAEL は 150 mg/kg/日とされており、50 mg/kg の死亡(2/20)については詳細は記載されていない(Smith et al., 1987)。

SD ラットに 0、100、400、1,200 ppm (0、168、670、2016 mg/m^3) を妊娠 6～19 日目までの 14 日間 (6 時間/日) 吸入暴露した試験で、400 及び 1,200 ppm 暴露群で母動物の死亡、1,200 ppm 暴露群で自発運動低下、削痩、呼吸困難、異常姿勢、膣出血が認められたが、仔に対する影響は認められなかった (Mast et al., 1994)。

SD ラットに 0、900、1,200、1,500、1,800 ppm (0、1512、2016、2520、3024 mg/m^3) を妊娠 6～20 日目までの 15 日間 (6 時間/日) 吸入暴露した試験で、1,800 ppm 暴露群で母動物の死亡、1,500 ppm 以上の暴露群で母動物の体重増加抑制もしくは減少、1,800 ppm 暴露群で死胚及び吸収胚の増加、胎児数の減少が認められている (Saillenfait et al., 1993)。

NZW ウサギに 0、2、15、30 mg/kg/日を妊娠 6～18 日目までの 13 日間経口投与した試験で、15 mg/kg/日以上の投与群で体重増加抑制もしくは減少、30 mg/kg/日投与群で食欲不振、母動物の死亡、流産、吸収胚の増加、胎児数減少が認められた。また、15 mg/kg/日以上の投与群の胎児において頭頂骨の余剰骨化が認められた (ARL, 1984)。しかし、仔動物への影響は、母動物に重篤な毒性がみられた用量でのものである。

ゴールデンハムスターに 0、100、200、300、400 mg/kg/日を妊娠 8 日目に強制経口投与し、妊娠 15 日目に帝王切開した試験で、300 mg/kg/日以上の投与群で母動物の死亡、200 及び 400 mg/kg/日投与群で吸収胚増加、400 mg/kg/日投与群の胎児において肋骨癒合を伴う椎骨の骨化異常やその他奇形 (詳細不明) が認められている (Willhite, 1983)。

ゴールデンハムスターに 0、1,800、3,800、5,000、8,000 ppm (0、3024、6384、8400、13440 mg/m^3) を妊娠 8 日目に 1 時間吸入暴露し、妊娠 14 日目に帝王切開した試験で、3,800 ppm 以上の暴露群で母動物の死亡、5,000 ppm 暴露群で吸収胚増加、8,000 ppm 暴露群の胎児において体重減少が認められ、外脳、脳瘤、肋骨癒合が認められている (Willhite, 1983)。

以上のように、アセトニトリルは発生毒性試験において、奇形を含む胎児毒性がみられているが、いずれも母動物に重篤な毒性がみられない用量では仔動物への影響を示さない。

表 7-6　アセトニトリルの生殖・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 雌	経口投与	妊娠 6-19 日 14 日間	0、125、190、275 mg/kg/日	F_0 275 mg/kg/日 死亡(2/25)、体重減少、早期吸収胚増加、着床後の死胚数増加、胎児数減少 F_0, F_1 の NOAEL:190 mg/kg/日（IRIS）	IRDC, 1981
ラット Long-Evans 雌	経口投与	妊娠 7-21 日 15 日間	0、50、150、300、500 mg/kg/日	F_0 50 mg/kg/日 死亡(2/20) 300 mg/kg/日 瀕死(12/22) 500 mg/kg/日 死亡(16/20)、胎児数、吸収胚数に異常(詳細不明) F_1(出生仔) 300 mg/kg/日 出生仔の肝臓重量増加、肺重量増加 500 mg/kg/日 高体重 NOAEL F_0: 150 mg/kg/日	Smith et al., 1987
ラット SD 雌	吸入暴露	妊娠 6-19 日 6 時間/日 7 日間/週 14 日間	0、100、400、1,200 ppm (0、168、670、2,016 mg/m^3)	発生に対する影響なし。 F_0 400 ppm 死亡(1/33) 1,200 ppm 死亡(2/33)、自発運動低下、削痩、呼吸困難、異常姿勢、膣出血 NOAEL F_0: 100 ppm F_1: 1,200 ppm	Mast. et al., 1994
ラット SD 雌	吸入暴露	妊娠 6-20 日 6 時間/日 15 日間	0、900、1,200、1,500、1,800 ppm (0、1,512、2,016、2,520、3,024 mg/m^3)	F_0 1,500 ppm 以上 体重増加抑制 1,800 ppm 死亡(8/20)、死胚及び吸収胚の増加、胎児数の減少 NOAEL F_0: 1,200 ppm F_1: 1,500 ppm	Saillenfait et al., 1993
ウサギ NZW 雌	経口投与	妊娠 6-18 日 13 日間	0、2、15、30 mg/kg/日	F_0 15 mg/kg/日以上 体重増加抑制 30 mg/kg/日 死亡(5/25)、流産(2/25)、食欲不振、体重減少、吸	ARL, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				収胚の増加、胎児数の減少 F_1(胎児) 15 mg/kg/日以上 頭頂骨の余剰化骨 （4 例、自然発生）	
ハムスター Golden hamster 雌	経口投与	妊娠 8 日目 単回投与 妊娠 15 日目に帝王切開	0、100、200、300、400 mg/kg/日	F_0 200 mg/kg/日 吸収胚の増加 300 mg/kg/日 死亡(1/6) 400 mg/kg/日 死亡(4/12)、吸収胚の増加 F_1(胎児) 400 mg/kg/日 肋骨癒合を伴う椎骨の化骨異常	Willhite, 1983
ハムスター Golden hamster 雌	吸入暴露	妊娠 8 日目 1 時間 妊娠 14 日目に帝王切開	0、1,800、3,800、5,000、8,000 ppm (0、3,024、6,384、8,400、13,440 mg/m^3)	F_0 3,800 ppm 死亡(1/6) 5,000 ppm 死亡(1/6)、吸収胚の増加 8,000 ppm 死亡(3/12) F_1(胎児) 8,000 ppm 心臓転位症、胎児体重減少 その他、外脳、脳瘤、肋骨癒合	Willhite, 1983

7.3.6　遺伝毒性

アセトニトリルの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示し (Florin et al., 1980; Mortelmans et al., 1986; Schlegelmilch et al., 1988)、マウスリンフォーマ L5178Y 及びチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる遺伝子突然変異試験では陰性を示した (Bioassay System, 1984; Rudd et al., 1983)。CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験では、弱い陽性を示し、染色体異常試験では 1 用量で陽性であったが用量依存性は認められなかった (Galloway et al., 1987)。酵母を用いる試験では、異数性を示したものの、点突然変異と組換え変異は示されなかった (Schlegelmilch et al., 1988; Whittaker et al., 1989; Zimmerman et al., 1985)。不定期 DNA 合成試験は陰性であった (Mirsalis et al., 1983)。

in vivo 試験系では、吸入小核試験で、雄の B6C3F$_1$ マウスに弱い陽性が示されているもの (NTP, 1996) 及び雌雄の NMRI マウスを用いる腹腔内投与小核試験で陰性が示されているもの (Schlegelmilch et al., 1988) がある。しかし、これらの試験は標準的な方法でないため、結果の解釈が困難とされている （EU, 2002)。一方、OECD のガイドラインに基づき NMRI マウスに

腹腔内投与を行った小核試験では陰性の結果が報告されている (Zeneca Central Toxicology Laboratory, 1998)。また、不定期 DNA 合成試験は陰性であった (Mirsalis et al., 1983)。キイロショウジョウバエを用いた系では性染色体の異数性が示された (Osgood et al., 1991)。

以上の結果からアセトニトリルは、*in vitro* において、細菌を用いた復帰突然変異試験、L5178Y 及び CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験の多くで、陰性を示している。なお、酵母やキイロショウジョウバエでは染色体の異数性がみられ、ほ乳類培養 (CHO 細胞) を用いる姉妹染色分体交換試験では、弱い染色体異常誘発性を示している。一方、*in vivo* において OECD のガイドラインに従った標準的な小核試験で陰性を示している。

従って、アセトニトリルの遺伝毒性の有無について明確に判断することはできない。

表 7-7　アセトニトリルの遺伝毒性試験結果

in vitro/in vivo	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9　+S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	Aroclor 誘導ラット S-9	3 µmol/plate	－　－	Florin et al., 1980
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100	アセトニトリルの 5%lD_{50}(経口)を 7 日間投与し、フェノバルビタールを前処理したラットの S9 を使用	0.27, 1.35, 2.71, 13.6, 27.1, 136, 271, 1350mM	－　－	Schlegelmilch et al., 1988
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレインキュベーション法(37℃, 20 分)、SD ラット及びシリアン　ハムスターの S9、10, 30% の S9	100, 333, 1,000, 3,333, 10,000 µg/plate	－　－	Mortelmans et al., 1986
in vitro	復帰突然変異及び組換え試験	酵母 D7	アセトニトリルの 5%lD_{50}(経口)を 7 日間投与し、フェノバルビタールを前処理したラットの S9 を使用	360, 405, 450, 495, 540, 585, 630, 675, 720, 768mM	－　－ (復帰変異) －　＋ (組換え)	Schlegelmilch et al., 1988
in vitro	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞、HGPRT 座		0.1-30 mg/mL	－　－	Bioassay System, 1984
in vitro	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞、L5178Y		5 µg/mL	－　－	Rudd et al., 1983
in vitro	染色体異常試験	CHO 細胞	-S9, 12 時間処理 ＋S9, 2 時間処理	500, 1,600, 5,000 µg/mL	－　?[a)]	Galloway et al., 1987

in vitro/in vivo	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9　+S9	文献
in vitro	染色体損失	酵母 D61M	30℃, 16時間(インキュベーション) 30℃, 4 時間(インキュベーション), ice/water bath 16 時間, 30℃,2 分, 30℃,4 時間	0.05-4.76%	＋	Whittaker et al., 1989
in vitro	異数性試験、組換え、点突然変異	酵母	28℃,4 時間 氷で 17 時間 28℃,4-5 時間	2.91%, 4.76%	＋(異数性) －(点突然変異、組換え突然変異)	Zimmerman et al., 1985
in vitro	Tubulin との結合能力	豚の脳			＋	Groschel-Stewart et al., 1985
in vitro	不定期 DNA 合成	ラット、リンパ球			－	Mirsalis et al., 1983
in vitro	SCE 試験	CHO 細胞	-S9, 26 時間処理 ＋S9, 2 時間処理	500, 1,600, 5,000 µg/mL	＋　－ (w)	Galloway et al., 1987
in vivo	染色体の損失と付加試験	キイロショウジョウバエ、 Fix と Zeste genetic test	3 齢の幼虫の初期、後期又は成虫の雌に投与	2,000, 5,000, 20,000, 50,000ppm	＋[b)]	Osgood et al., 1991
in vivo	染色体の損失と付加試験	キイロショウジョウバエ、 Fix と Zeste genetic test	成虫の雌に吸入投与	131ppm 0, 10, 30,50, 70 分	＋ (10 分後)	Osgood et al., 1991
in vivo	小核試験	NMRI マウス 雌雄	単回投与後 24, 48, 72 時間で解剖、骨髄細胞を観察 7 日間経口 LD_{50} の 5%を投与し最終日に高用量を投与	340, 510mg/kg	－	Schlegelmilch et al., 1988
in vivo	小核試験	B6C3F$_1$ マウス、雌雄	13 週間吸入暴露	100, 200, 400, 800 ppm	－[c)] ＋[d)]	U.S. NTP, 1996
in vivo	小核試験	NMRI マウス、雌雄 OECD ガイドラインに従った	腹腔内投与、マウス骨髄及び末梢血を検査 骨髄では、18, 24, 36 時間に解剖 末梢血では、0, 24, 48, 72, 96 時間で採血	125 mg/kg	－	Zeneca Central Toxicology Laboratory, 1998
in vivo	不定期 DNA 合成	ラット、リンパ球			－	Mirsalis et al., 1983

a)1 用量で陽性を示し、用量依存性はなかった、　b)Fix は 3 齢幼虫のみ＋、Zeste は成虫のみ＋。
c)雌、　d)雄、　+(w)弱い陽性
CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞

7.3.7　発がん性

アセトニトリルの発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

米国国家毒性プログラム (NTP) で実施した、雌雄の B6C3F$_1$ マウスに 0、50、100、200 ppm（0、84、168、335mg/m^3）のアセトニトリルを 6 時間/日、5 日/週、103 週間吸入暴露した試験では、雌雄とも暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない（U.S. NTP, 1996）。

NTP で実施した、雌雄の F344/N ラットに 0、100、200、400 ppm （0、168、335、670mg/m^3）を 6 時間/日、5 日/週で 103 週間吸入暴露した試験では、雄 400 ppm 群で肝臓の肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺腫/肝細胞がんの増加がみられるが、対照群と 400 ppm 群を比較した場合の有意差はいずれの腫瘍においてもみられていない。また、雌では暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない（U.S. NTP, 1996）。

以上、実験動物における吸入経路での発がん性試験では、雌雄の B6C3F$_1$ マウス及び雌 F344/N ラットに発がん性はみられていない。雄 F344/N ラットでは肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加がみられているが、有意差検定の結果から、発がん性に関しては結論づけることはできないと報告されている （U.S. NTP, 1996）。

アセトニトリルの国際機関等での発がん性評価を表 7-9 に示す。

IARC では評価されておらず、ACGIH（2003）では、A4「ヒトへの発がん性物質として分類できない物質」、U.S.EPA (2003)ではグループ D「ヒト発がん性に関して分類できない物質」とされている。

表 7-8　アセトニトリル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 B6C3F$_1$ 雌雄 6 週齢 60 匹/群	吸入	103 週間、6 時間/日、5 日間/週	0、50、100、200 ppm（0、84、168、335 mg/m^3）	暴露に関連した腫瘍の発生なし。					U.S. NTP, 1996
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 56 匹/群	吸入	103 週間、6 時間/日、5 日間/週	0、100、200、400 ppm（0、168、335、670 mg/m^3）	雄 (ppm)	0	100	200	400	U.S. NTP, 1996
				肝細胞腺腫	0/48 (0%) (P=0.083)	1/47 (2%)	1/48 (2%)	3/48 (6%)	
				肝細胞がん	1/48 (2%) (P=0.121)	0/47 (0%)	0/48 (0%)	3/48 (6%)	
				肝細胞腺腫/肝細胞がん	1/48 (2%) (P=0.045)	1/47 (2%)	1/48 (2%)	5/48 (10%)	
				雌では暴露に関連した腫瘍の発生なし。					

P:ロジスティック検定結果

表 7-9　アセトニトリルの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分　類	分　類　基　準
IARC (2003)	－	評価されていない。
ACGIH (2003)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2003)	－	評価されていない。
U.S. EPA (2003)	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S .NTP (2002)	－	評価されていない。

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

アセトニトリルは肺、消化管及び皮膚から容易に吸収され、広範囲の臓器に分布するため、これらの経路による暴露は全身的影響をもたらす。アセトニトリルの代謝は、シトクロム P450 及びシトクロム P450j (LM3, LMeb) によって、まずシアノヒドリン中間体へ生体内変換され、さらにシアン化水素及びホルムアルデヒドを放出する。この変換は NADPH 依存性である。シアン化物に代謝された後、ローダナーゼの介在でチオ硫酸塩と抱合し、チオシアン酸塩の形で尿排泄される。投与されたアセトニトリルの一部は未変化のまま呼気や尿中に排泄される。

ヒトでの有害性影響は急性影響として、疲労感、悪心、嘔吐、錯乱、痙攣、昏睡等であり、重度の場合は死に至る。死亡例の解剖では、肝臓、腎臓などの臓器のうっ血、肺水腫、出血性胃炎が認められている。さらに、吸入暴露で鼻、のどに刺激が認められている。慢性影響の報告例はない。生殖毒性は認められておらず、発がん性についても明確な因果関係は認められていない。

実験動物における急性毒性については、経口投与の LD_{50} はマウスで 269～617 mg/kg、2,730 mg/kg、ラットで 158 mg/kg (14 日齢)、1,327～6,762 mg/kg、吸入暴露の LC_{50} はマウスで 2,300～5,700 ppm (1～2 時間)、7,551 ppm (8 時間) 、ラットで 16,000 ppm (4 時間)、7,551 ppm (雄 8 時間)、12,435 ppm (雌 8 時間)であり、いずれの暴露経路においても中枢神経系の抑制作用を示し、呼吸器系への影響も認められている。さらに、皮膚からの吸収による毒性影響は原液より 75%水溶液の方が強い。

アセトニトリルは主にウサギにおいて、皮膚で刺激性なし又は軽度から中等度、眼では中等度から重度の刺激性が認められている。

反復投与毒性ではアセトニトリルの吸入暴露により主に肝臓､肺への影響が認められており、その他腎臓、心臓への影響を認めた報告があるが、経口投与による報告例はない。

各種動物試験の吸入での結果から、主な毒性変化として、神経症状に加え、前胃の上皮過形成を伴う限局性潰瘍､前胃粘膜の限局性及び多発性退色､赤色化及び黒色部が認められている。マウスにおける 13 週間反復吸入試験 (U.S. NTP, 1996) から NOAEL は 100 ppm (168 mg/m^3) と判断した。

アセトニトリルの生殖毒性に関する報告はない。発生毒性については、アセトニトリルは母動物に重篤な毒性がみられない用量で仔動物への影響を示さない。

アセトニトリルは、*in vitro* において、細菌を用いた復帰突然変異試験、L5178Y 及び CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験の多くで、陰性を示している。なお、酵母やキイロショウジョウバエでは染色体の異数性がみられ、ほ乳類培養 (CHO 細胞) を用いる姉妹染色分体交換試験では、弱い染色体異常誘発性を示している。一方、*in vivo* において OECD のガイドラインに従った標準的な小核試験で陰性を示している。従って、アセトニトリの遺伝毒性の有無について明確に判断することはできない。

発がん性においては、実験動物における吸入経路での発がん性試験で、雌雄の $B6C3F_1$ マウス及び雌 F344/N ラットに発がん性はみられていない。また、雄 F344/N ラットでは肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加がみられているが、有意差検定の結果から、発がん性に関しては結論づけることはできないと報告されている。

文　　献　(文献検索時期：2003 年 4 月[1])

ABBOTT S.p.A. Campover, 年、詳細不明 (IUCLID, 2003 から引用)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001), Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.

Ahmed, A.E. and Farooqui, M.Y.H. (1982) Comparative toxicities of aliphatic nitriles. Toxicol. Lett., **12**, 157-164.　(IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Ahmed, A.E., Loh, J.P., Ghanayem, B. and Hussein, G. (1992) Studies on the mechanism of acetonitrile toxicity: I. Whole body autoradiographic distribution and macromolecular interaction of 2^{14}C-acetonitrile in mice. Pharmacol. Toxicol., **70**, 322-330.　(IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用)

Amdur, M.L. (1959) Accidental group exposure to acetonitrile. A clinical study. J.Occup.Med., **1**, 627-633. (EU, 2002; HSDB, 2003 から引用)

ARL (Argus Research Laboratories, Inc.) (1984) Embryofetal toxicity and teratogenicity study of acetonitrile in New Zealand White rabbits (Segment Ⅱ evaliation). Washington, D.C.: Office of Toxic Substances submission. Microfiche No. OTS 507279. (U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用)

Ballantyne, B. (1983) Artifacts in the definition of toxicity by cyanides and cyanogens. Fundam. Appl. Toxicol., **3**, 400-408. (IRIS, 1999 から引用)

Barahona-Gomariz, M.V., Sanz-Barrera, F. and Sanchez-Fortun, S. (1994) Acute toxicity of organic solvents on Artemia salina. Bull.Environ.Contam.Toxicol., **52**, 766-771. (U.S. EPA, 2003 より引用)

Bioassay Systems Corp (1984) Project N. 11725. In vitro gene mutation assays (HGPRT locus) in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells on Acetonitrile. (EU, 2002から引用)

Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. Research Journal WPCF, **63**, 198-207.

Boggild, M.D. et al.（連名著者不明） (1990) Acetonitrile Ingestion: delayed on set of cyanide poisoning due to concurrent ingestion of acetone. Postgrad Med. J., **66**, 40-41 (EU, 2002; EU, 2000 から引用)

Bowman, M.C., Oller, W.L., Cairns, T., Gosnell, A.B. and Oliver, K.H. (1981) Stressed bioassay systems for rapid screening of pesticide residues. part I: evaluation of bioassay systems. Arch.Environ.Contam.Toxicol., **10**, 9-24. (U.S. EPA, 2003 より引用)

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117,** 410-413.

[1] データベースの検索を 2003 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。

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.

Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten. Z.Wasser Abwasser Forsch., **11**,210-215.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom. Wasser, **50,** 45-60.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Ptotozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.

Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwaser Forsch., **15**, 1-6.

Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.

Brooke, L.T., Call, D.J., Geiger, D.L. and Northcott, C.E. (1984) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (Pimephales promelas), vol. 1. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :414.

Caravati, E.M. and Litovitz, T. (1988) Pediatric cyanide intoxication and death from an acetonitrile-containing cosmetic. Am. Med. Assoc., **260**, 3470-3473. (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Ophthalmol., **29**, 1363-1372. (EU, 2000; IPCS, 1993 から引用)

Charles C. Thomas Publisher (1986) **42** (HSDB, 2002 から引用)

Coate, W.B. (1983) 90-Day Subchronic toxicity study of acetonitrile in Fischer 344 rats. Final Report (revised) Submitled to National Toxicity Program by Hazelton Laboratories Inc. (U.S. EPA, 1999 から引用)

Dalhamn, T., Edfors, M.L. and Rylander, R. (1968a) Retention of cigarette smoke components in human lungs. Arch. Environ. Health, **17**, 746-748. (IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用

Dalhamn, T., Edfors, M.L. and Rylander, R. (1968b) Mouth absorption of various compounds in cigarette smoke. Arch. Environ. Health, **16**, 831-835. (IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用)

Dequidt, J., Furon, D., Wattel, F., Haguenoer, J.M.., Scherpereel, P., Gosselein, B. and Ginestet, A. (1974) Les intoxications par l'acetonitrile a propos d'un cas mortel. J. Toxicol., **7**, 91-97. (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

EU, European Union (2003) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database.

EU (2002) European Union Risk Assessment Report, acetnitrile. European Commission Joint Reseach Centre.

Ewell, W.S., Gorsuch, J.W., Kringle, R.O., Robillard, K.A. and Spiegel, R.C. (1986) Simultaneous evaluation of the acute effects of chemicals on seven aquatic species. Environ.Toxicol.Chem., **5**, 831-840. (U.S. EPA, 2003; EU, 2002 から引用)

Feierman, D.A. and Cederbaum, A.I. (1989) Role of cytochrome P-450 and catalase in the oxidation of acetonitrile to cyanide. Chem. Res. Toxicol., **2**, 359-366. (IPCS, 1993 から引用)

Florin, I. et al. （連名著者不明）(1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology, **15**, 219-232. (ECB, 2002から引用)

Freeman, J.J. and Hayes, E.P. (1985a) Acetone potentiation of acute acetonitrile toxicity in rats. J. Toxic. Environ. Health, **15**, 609-621 (IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Freeman, J.J. and Hayes, E.P. (1985b) Effects of acetone microsomal metabolism of acetonitrile to cyanide. Toxicologist, **5**, 246. (IPCS, 1993 から引用)

Freeman, J.J. and Hayes, E.P. (1987) The metabolism of acetonitrile to cyanide by isolated rat. Fundam. Appl. Toxicol., **8**, 263-371. (IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Freeman, J.J. and Hayes, E.P. (1988) Microsomal metabolism of acetonitrile to cyanide. Effects of acetone on and other compounds. Biochem. Pharmacol., **37**, 1153-1159. (IPCS, 1993 から引用)

Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloon, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **10**, Suppl, 1-175. (EU, 2002; IPCS, 1993; U.S. NTP, 1996から引用)

Geller, R.J., Ekins, B.R. and Iknoian, R.C. (1991) Cyanide toxicity from acetonitrile-containing false nail remover. Am. J. Emerg. Med., **9**, 268-270 (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

Grabois, B. (1955) Fatal exposure to methyl cyanide. N.Y. State Dept Labor Div Ind Hyg Mon. Rev, **34**, 1-8 (EU, 2002; IPCS, 1993; EU, 2000; WHO, 1993; IRIS, 1993; HSDB, 2003 から引用)

Grant, W.M. (1986) Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL (HSDB, 2002 から引用)

Groschel-Stewart, Mayer, V.W., Taylor-Mayer, R.E. and Zimmermann, F.K. (1985) Aprotic polar solvents including chromosomal malsegregation in yeast interfere with the assembly of porcine brain tublin in vitro. Mutat. Res., **148**, 333-338. (EU, 2002 から引用)

Haguenoer, J.M., Dequidt, J. and Jacquemont, M.C. (1975) Intoxications expérimentales par l'acétonitrile. l'ère note: Intoxications aiguës par voie intrapéritonéale. EU, 2002. J. Toxicol., **8**, 94-101. (IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Henderson, C., Pickering, Q.H. and Lemke, A.E. (1961) The effect of some organic cyanides (nitriles) on fish. Proc.15th Ind.Waste Conf., Eng.Bull.Purdue Univ., Ser.No.106, **65**, 120-130.

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 (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

IPCS (1993) International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria (EHC) 154 Acetonitrile.

IPCS (2002) International Programme on Chemical Safety ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

IRDC (International Research and Development Corporation) (1981) Acetonitrile (IR-79-162). Teratology study in rats. Unpublished study sponsored by Monsanto Company. (U.S. EPA, 1999; WHO, 1993 を引用)

Jaeger, A., Tempe, J.D., Porte, A., Stoeckel, L. and Mantz, J.M. (1977) Acute voluntary intoxication by acetonitrile (Abstracted). Acta. Pharmacol. Toxicol., **41** (Suppl II), 340 (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

Jones, A.W., Lofgren, A. and Eklund, A. (1992) Two fatalities from ingestion of acetonitrile. Limited specificity of analysis by headspace gas chromatography. J. Anal. Toxicol., **16**, 104-106 (EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Juhnke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. Z.Wasser Forsch., **11**, 161-164. (GER)

Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. Toxicol. Appl. Pharmacol., **19**, 699-704. (EU, 2000; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Kurt, T.Z., Day, L.C., Reed, W.G. and Gandy, W. (1991) Cyanide poisoning from glue-on nail remover. Am. J. Emerg. Med., **9**, 271-272 (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

Losek, J.D. et al. （連名著者不明）(1991) Cyanide poisoning from a cosmetic nail remover. Pediatrics, **88**, 337-340 (EU, 2002;EU, 2000 から引用)

Ludzack, F.J., Schaffer R.B. and Bloomhuff, R.N. (1961) Experimental treatment of organic cyanides by conventional processes. J. Water Pollut. Control Fed., **33**, 492-505.

Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2003から引用)

Mast, T.J., Weigel, R.J., Westerberg, R.B. et al. （連名著者不明）(1994) Inhalation development toxicology studies: acetonitrile in rats. Battele Laboratory for NIEHS, NTP,. PNL-9401 (U.S. EPA, 1999; EU, 2002;EU, 2000 から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Michaelis, H.C., Clemens, C., Kijewski, H., Neurath, H. and Eggert, A. (1991) Acetonitrile serum concentrations and cyanide blood levels in a case of suicidal oral acetonitrile ingestion. Clin. Toxicol., **29**, 447-458. (IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用)

Mirsalis, J.A., Tyson, K., Beck, J., Loh, F., Steinmetz, K., Contreras, C., Austere, L., Martin, S. and Spalding, J. (1983) Induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. Environ. Mutagen., **5**, 482 (Abstr) (EU, 2002から引用)

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonella Mutagenicity tests: Ⅱ. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen., **8**(Suppl

7), 1-119. (EU, 2002; U.S. NTP, 1996; IPCS, 1993から引用)

MPI Research (1998) An Acute Oral Toxicity study of Acetonitrile in mice. An Acute Inhalation Toxicity Study of Acetonitrile in mice. An Acute Dermal Toxicity Study of Acetonitrile in Rabbits. An Dermal Irritation Study of Acetonitrile in Rabbits. An Eye Irritation Study of Acetonitrile in Rabbits. (EU, 2002 から引用)

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Ohkawa, H., Ohkawa, R., Yamamoto, I. and Casida, J.E. (1972) Enzymatic mechanisms and toxicological significance of hydrogen cyanide liberation from various organo-thiocyanates and organonitriles in mice and houseflies. Pestic. Biochem. Physiol., **2**, 95-112. (IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Osgood, C., Bloomfield, M. and Zimmering, S. (1991) Aneuploidy in Drosophila Ⅳ. Inhalation studies on the induction of aneuploidy by nitriles. Mutat. Res., **259**, 165-176. (EU, 2002; IPCS, 1993から引用)

Osgood, C., Zimmering, S. and Mason, J.M. (1991) Anuploidy in Drosophila Ⅱ. Further validation of the Fix and Zeste genetic test systems employing female Drosophila melanogaster. Mutat. Res., **259**, 147-163. (EU, 2002; IPCS, 1993から引用)

Ott, M.G. et al. （連名著者不明）(1989) Lymphatic and haematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. Am. J. Inc. Med., **16**, 631-643 (EU, 2002;EU, 2000 から引用)

Pereira, M.A., Lin, L.H.C. and Mattox, J.K. (1984) Haloacetonitrile excretion as thiocyanate and inhibition of dimethylnitrosamine demethylase. A proposed metabolic scheme. J. Toxicol. Environ. Health, **13**, 633-641. (IPCS, 1993 から引用)

Phillips, C.T., Checkai, R.T. and Wentsel, R.S. (1993) Toxicity of selected munitions and munition-contaminated soil on the earthworm (*Eisenia foetida*). Edgewood Research, Development & Engineering Center, Aberdeen Proving Ground, MD :22 (U.S. NTIS AD-A264408)

Pozzani, U.C., Carpenter, C.P., Palm, P.E., Weil, C.S. and Nair, J.H. (1959) An investigation of the mammalian toxicity of acetonitrile. J. Occup. Med., **1**, 634-642. (EU, 2002; IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999;EU, 2000 から引用)

Rudd, C.J. et al. （連名著者不明）(1983) (abstract) L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay of coded chemicals incorporating analyses of the colony size distributions. Environ. Mutagen., **5**, 419. (EU, 2002から引用)

Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Guenier, J.P. et al. （連名著者不明）(1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. Fundum. Appl. Toxicol., **20,** 365-375. (U.S. EPA, 1999; EU, 2002 から引用)

Schlegelmilch, R., Krung, A. and Wolf, H.U. (1988) Mutagenic activety of acetonitrile and fumaronitrile in three short-term assays with special reference to autoinduction. J. Appl. Toxicol., **8**, 201-209. (EU, 2002; IPCS, 1993から引用)

Silver, E.H., Kuttab, S.H., Hasan, T. and Hasan, M. (1982) Structural considerations in the metabolism

of nitriles to cyanide *in vivo*. Drug Metabol. Dispos., **10**, 495-498. (IPCS, 1993; EU, 2002 から引用)

Smith, M.K., George, E.L., Zenick, H. et al. (1987) Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. Toxicology, **46,** 83-93. (U.S. EPA, 1999; EU, 2002;EU, 2000 から引用)

Smyth, H.F. and Carpenter, C.P. (1944) The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol., **26**, 269-273. (EU, 2000; EU, 2002 から引用)

Smyth, H.F. and Carpenter, C.P. (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol., **30**, 63-68. (EU, 2000; IPCS, 1993 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Takizawa, A. and Nakayama, E. (1979) [Variation of urinary thiocyanate.] Rodo-Eisei, **20**, 56-59. (in Japanese). (IPCS, 1993 から引用)

Tanii, H. and Hashimoto, K. (1984) Studies on the mechanism of acute taxicity of nitriles in mice. Archs. Toxicol., **55**, 47-54. (EU, 2000; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Taskinen, H. et al. (1994) Laboratory work and pregnancy outcome. J. Occup Med., **36**, 311-318. (EU, 2002; EU, 2000 から引用)

Taylor and Francis (2000) International Journal of Toxicology, **19**, 363. (RTECS, 2003 から引用)

Tonogai, Y., Ogawa, S. Ito, Y. and Iwaida, M. (1982) Actual survey on TLm (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds. J.Toxicol.Sci., **7**, 193-203.

Turchen, S.G., Manoguena, A.S. and Whitney, C. (1991) Severe cyanide poisoning from the ingestion of acetonitrile-containing cosmetic. Am. J. Emerg. Med., **9**, 264-267. (EU, 2002; IPCS, 1993;EU, 2000 から引用)

Union Carbide Data Sheet (1965) (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) (RTECS, 2003 から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1999) Toxicological Review of Acetonitrile (Cas No. 75-05-8) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) ECOTOX (ECOTOXicology) database.

(http://www.epa.gov/ecotox/から引用)

U.S. EPA, Environmental propection Agency (2003) 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 (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

U.S. NTP (National Toxicology Program) (1996) Toxicology and carcinogenesis of acetonitriles (CAS No 75-05-8) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (Inhalation studies). TR 447. NIH Publication No 94-3363. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S.Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

Verbrugge, R. (1899) Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de 1'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles. Arch. Phamacodyn., **5**, 161-197. (IPCS, 1993 から引用)

Wang et al. （連名著者不明）(1964), ((詳細不明) IPCS, 1993 より引用)

Way, J.L. (1981) Pharmacologic aspects of cyanide and its antagonism. In: Cyanide in biology. Vennesland, B., Conn, E.E., Knowles, C.J. et al. eds. New York: Academic Press, pp.29-49 (IRIS, 1999 から引用)

Whittaker, S.G. et al. （連名著者不明）(1989) Detection of induction chromosome loss in *Sacchromyces cervisiae* an interlaboratoy study. Mutat. Res., **224**,31-78. (EU, 2002から引用)

WHO (1993) Environmental health criteria 154: Acetonitrile. International Programme on Chemical Safety. Geneva. World Health Organization. (U.S. EPA, 1999 から引用)

Willhite, C.C. (1981) Inhalation toxicology of acute exposure to aliphatic nitriles. Clin. Toxicol., **18**, 991-1003. (EU, 2003; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Willhite, C.C. (1983) Developmental toxicology of acetonitrile in the Syrian golden hamster. Teratology, **27**, 313-325. (IPCS, 1993; U.S. EPA, 1999;EU, 2000; EU, 2002 から引用)

Willhite, C.C. and Smith, R.P. (1981) The role of cyanide liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. Toxicol. Appl. Pharmacol., **59**, 589-602. (EU, 2000; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Yoshikawa, H. (1968) Toxicity of nitrile compounds. I. Aliphatic nitrils. Kegaku Seibutsugaku., **77**, 1-4. (EU, 2000; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Zeller, V.H., Hofmann, H.T., Thiess, A.M. and Hey, W. (1969) The toxicity of the nitriles. Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz., **19**, 225-238. (EU, 2000; EU, 2002; IPCS, 1993 から引用)

Zeneca Central Toxicology Laboratory (1998) Acetonitrile: mouse bone marrow and peripheral blood micronucleus test. (EU, 2002から引用)

Zhang, T., Jin, H. and Zhu, H. (1996) Chronic toxicity of acrylonitrile and acetonitrile to Daphnia magna in 14-d and 21-d toxicity tests. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **57**, 655-659.

Zhang, T. and Jin, H. (1997) Use of duckweed (*Lemna minor* L.) growth inhibition test to evaluate the toxicity of acrylonitrile, sulphocyanic sodium and acetonitrile in China. Environ. Pollut., **98**, 143-147.

Zimmermann, F.K., Mayer, V.W., Scheel, I. and Rensnick, M.A. (1985) Acetone, methyl etyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of anaploidy in Saccharomyces. Mutat. Res., **149**, 339-351. (EU, 2002; IPCS, 1993から引用)

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)

環境庁 (1996a) アセトニトリルの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 5B477G, 1996 年 3 月 29 日).

環境庁 (1996b) アセトニトリルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 5B476G, 1996 年 3 月 29 日).

環境庁 (1996c) アセトニトリルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 5B475G, 1996 年 3 月 29 日).

環境庁 (1996d) アセトニトリルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 5B474G, 1996 年 3 月 29 日).

環境庁 (1996e) アセトニトリルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験－21 日間 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 5B473G, 1996 年 3 月 29 日).

経済産業省 (2003) 平成 13 年度化学物質の製造･輸入量に関する実態調査

経済産業省, 環境省 (2003a) 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 13 年度〉.

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

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/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).

通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (http://www.nite.go.jp から引用)

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002 年度化学物質排出量調査結果－ (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

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	菊野　秩

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響（6 章）

川合　真一郎　神戸女学院大学　人間科学部

ヒト健康への影響（7 章）

今井田　克己　香川医科大学　病理学講座

改訂記録

2004 年 3 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2006 年 2 月　Ver.0.4　初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006 年 6 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 26 回安全評価管理小委員会審議了承