

物質名	ニトログリセリン		DB - 37
別名	三硝酸グリセリン、硝酸グリセロール	構造式 $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—O—NO}_2 \\ \\ \text{CH—O—NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{—O—NO}_2 \end{array}$	
CAS番号	55-63-0		
PRTR番号	第1種 236		
化審法番号	2-1574		
分子式	C ₃ H ₅ N ₃ O ₉	分子量	227.09
沸点	218 ¹⁾	融点	2.8 (不安定結晶形) ¹⁾ 13.5 (安定結晶形) ¹⁾
蒸気圧	4.0 × 10 ⁻⁴ mmHg (25、外挿値) ²⁾	換算係数	1 ppm = 9.29 mg/m ³ (25)
分配係数 (log P _{ow})	1.62 (実測値) ³⁾	水溶性	1.38 × 10 ³ mg/L (20、実測値) ⁴⁾

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD ₅₀	115 mg/kg ⁵⁾
ラット	経口	LD ₅₀	105 mg/kg ⁵⁾
ラット	経口	TDL ₀	1,360 mg/kg ⁵⁾

中・長期毒性

- ラットに0、0.03%の濃度で10ヵ月間飲水投与(0、31 mg/kg/day)し、8ヵ月間の回復期間をおいた結果、0.03%群で行動や身体的な異常、体重、生存率への影響はなく、回復期間後の剖検でも影響はみられなかった⁶⁾。
- ラットに0、0.01、0.1、1%の濃度で2年間混餌投与(雄で0、3、32、360 mg/kg/day、雌で0、4、38、430 mg/kg/day)した結果、1年後に0.1%以上の群の雄及び1%群の雌で肝細胞の変異巢の発生率の有意な増加を認め、試験終了時には1%群の雌雄で胆管線維増多、腎臓上皮の色素過剰、雌で脾臓上皮の色素過剰の発生率の有意な増加を認めた。この他、0.1%以上の群で体重増加の抑制、1%群で被毛の粗剛化や黄褐色化、青っぽい皮膚(鼻の周りなど)、肝臓の腫脹、肝臓重量の増加、胆管増殖、メトヘモグロビン濃度、網状赤血球数、赤血球数の増加がみられた⁷⁾。この結果から、NOAELを0.01%(雄で3 mg/kg/day、雌で4 mg/kg/day)とする。
- マウスに0、0.01、0.1、1%の濃度で2年間混餌投与(雄で0、11、115、1,022 mg/kg/day、雌で0、10、96、1,058 mg/kg/day)した結果、0.1%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、肝臓、脾臓、腎臓で色素沈着がみられた。1%群の雌雄では代償性溶血性貧血がみられ、赤血球数は正常値であったが、網状赤血球数の増加、ハイツ小体保有の赤血球数の増加、1%群の雄でメトヘモグロビン濃度の上昇を認めた⁷⁾。この結果から、NOAELを0.01%(雄で11 mg/kg/day、雌で10 mg/kg/day)とする。
- イヌに0、1、5、25 mg/kg/dayを1年間強制経口投与した結果、1 mg/kg/day以上の群で軽度のメトヘモグロビン血症がみられたが、1ヵ月の回復期間後には25 mg/kg/day群の雄を除く1 mg/kg/day以上の群で、メトヘモグロビン濃度は0%に戻った⁷⁾。この結果から、LOAELを1 mg/kg/dayとする。
- ネコに本物質の飽和空気(約5 mg/m³)を31、68、156日間(8時間/日、5日/週)吸入させた結果、31日間及び68日間のばく露で軽微～中等度の貧血がみられたが、メトヘモグロビンやハイツ小体の形成はなかった。68日間のばく露では中等度のリンパ球増多もみられた。156日間のばく露では、正赤芽球及び網状赤血球数の増加、体重増加の抑制がみられた⁸⁾。なお、

ばく露条件ごとの使用動物数は1匹であった。

生殖・発生毒性

- ・ラットのF₀世代に0、0.01、0.1、1%の濃度で交尾前6ヵ月から出生仔(2回目の出産)の離乳まで混餌投与し、出生仔にも同様に混餌投与した3世代試験の結果、F₀世代の1%群で体重増加の有意な抑制を認めたが、受胎能への影響はなかった。F₁、F₂世代の1%群の雄では精巢の著明な萎縮、精巢の間質組織の増加を伴う重度の精子形成不能を認めた。一方、F₂世代の1%群の雌が対照群の雄と交尾した場合には受胎能への影響はなかった。仔では、F₁世代の1%群で同腹仔数、出生率、出生時体重、出生仔の生存率、哺育率、離乳時体重に有意な低下を認め、F₂世代でも同腹仔数、出生時体重の低下を認めた。また、F₀世代の3回目の交尾で得られた出生仔で催奇形性を調べた結果、1%群で横隔膜ヘルニアがみられ、舌骨の欠損や骨化遅延の発生率の有意な増加を認めた⁹⁾。この結果から、親及び仔のNOAELを0.1%(雄で39 mg/kg/day、雌で46 mg/kg/day)とする。

ヒトへの影響

- ・眼を刺激する。眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付いたり、経口摂取、吸入すると顔面紅潮、頭痛、めまいを生じ、経口摂取では吐き気、嘔吐、ショック/虚脱も生じる。心血管系に影響を与え、血圧低下を生じることがある。反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復してばく露すると著しい耐性が生じる。ばく露を短期間中止すると、突然死することがある¹⁰⁾。
- ・経口摂取による致死量は200 mgとの報告例がある。しかし、1,200 mgの摂取で死亡しなかった例も報告されている。24 mgの摂取で痙攣を引き起こした症例もある¹¹⁾。
- ・本物質の錠剤を1週間に2~3回製造している労働者で、呼吸域の気中濃度が0.3~1 mg/m³で刺激症状(詳細不明)と頭痛の訴えがあったが、製造方法を変えて濃度が0.1 mg/m³以下になると、訴えはなくなった¹²⁾。
- ・火薬製造工場の労働者12人(男性7人、女性5人)を対象として、圧延及び圧縮工程作業中の脈拍数、血圧、頭痛と本物質の気中濃度や血漿中濃度との関連を調査した。各工程の作業日数は2週間で2日間であった。圧延工程作業場の気中濃度は1.1~4.0 mg/m³(平均2.4 mg/m³)であり、圧縮作業場の濃度も同程度と推定された。作業中(圧延、圧縮工程)の血漿中濃度は中央値で約4 µg/L(最大118 µg/L)、脈拍数は平均で約86/min(最大116/min)に上昇し、血圧は圧延工程作業では平均115 mmHg(範囲90~160 mmHg)に低下した。作業前には頭痛の訴えはなかったが、作業中ではほとんどの労働者が頭痛を訴えた。しかしながら、頭痛、脈拍数、血圧と本物質の気中または血漿中濃度との間に、それぞれ有意な関連はなかった¹³⁾。
- ・米国の軍需工場で1949年から1980年の間に5ヵ月以上の雇用歴のある白人男性労働者のうち、本物質にばく露した可能性のある5,529人(対照群5,136人)を対象として本物質へのばく露と心血管疾患による死亡(1982年まで)との関連を調べた疫学調査で、虚血性心疾患と脳血管疾患による標準化死亡率(SMR:米国白人男性の人口統計と比較)はそれぞれ0.90、1.07、標準化率比(SRR:対照群との比較)はそれぞれ1.07、0.87であった。虚血性心疾患による死亡については、年齢と本物質へのばく露との間に有意な関連性を認め、特に45歳未満では、頻繁に(前回のばく露から1ヵ月未満の間隔で)ばく露を受けている労働者(平均ばく露期間7.7年)で、SRRが3.30(95%CI 1.29-8.48)であり、発症から死亡までの間が短く、週末か週明けに死亡した。なお、工場内の本物質濃度は1981年で0.001~0.028 ppmの範囲であった¹⁴⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH ¹⁵⁾	TLV-TWA 0.05 ppm (0.46 mg/m ³)
日本産業衛生学会 ¹⁶⁾	最大許容濃度 0.05 ppm (0.46 mg/m ³)

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 3 mg/kg/day (肝細胞の変異巢) を採用し、暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露について、暫定無毒性量等の設定はできなかった。

引用文献

- 1) O'Neil, M.J. (ed.) (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th ed. Merck and Co., Inc. Whitehouse Station, NJ.
- 2) Kemp, M.D., S. Goldhagen, F. A. Zihlman (1957): Vapor Pressures and Cryoscopic Data for Some Aliphatic Dinitroxy and Trinitroxy Compounds. J. Phys. Chem. 61: 240-442.
- 3) Hansch, C., Leo, A. and D. Hoekman. (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society. Washington, DC.
- 4) Seidell, A. (ed.) (1941): Solubilities of Organic Compounds. Van Nostrand Co., Inc. New York, NY.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Takayama, S. (1995): Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. Pharmacometrics. 9: 217-228.
- 7) Ellis, H. V., III, C.B. Hong, C-C. Lee, J.C. Dacre, and J.P. Glennon (1984): Subacute and chronic toxicity studies of trinitroxyglycerin in dogs, rats, and mice. Fund. Appl. Toxicol.4: 248-260.
- 8) Gross, E., M. Bock and F. Hellrung (1942): Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des Nitroglycerins. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 200: 271-243.
- 9) Ellis HV, Hagensen JH, Hodgson JR, et al. (1978): Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III. Effects of life-time exposure Part II: Trinitroxyglycerin. Kansas City MO, USA: Midwest Research Inst, 1978; unpublished report, cited in Committee of the Health Council of the Netherlands (2005): Health-based reassessment of administrative exposure limits. Glycerol trinitrate (CAS No:55-63-0).
- 10) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0186. Nitroglycerin.
- 11) Committee of the Health Council of the Netherlands (2005): Health-based reassessment of administrative exposure limits. Glycerol trinitrate (CAS No:55-63-0).
- 12) Hanlon, J.J. and W.G. Fredrick (1966): Great lead controversy. Arch. Environ. Health. 12: 676.
- 13) Gjesdal, K., S. Bille, J.E. Bredesen, E. Bjørge, B. Halvorsen, K. Langseth, P.K. Lunde and E. Silvertssen (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.
- 14) Stayner, L.T, A.L. Dannenberg, M. Thun, G. Reeve, T.F. Bloom, M. Boeniger and W. Halperin (1992): Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. Scand. J. Work. Environ. Health. 18: 34-43.
- 15) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- 16) 日本産業衛生学会編(2000): 許容濃度提案理由書. 中央労働災害防止協会.