

有害性評価書

物質名：アセトニトリル

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2011)

名 称：アセトニトリル

別 名：シアン化メチル、メチルシアナイド、エタンニトリル

化 学 式：C₂H₃N

分 子 量：41.0

CAS 番号：75-05-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 15 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2011)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

比重：0.8

沸 点：82 °C

蒸気圧：9.7 kPa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：1.4

融 点：-46 °C

引火点 (C.C.)：2°C

発火点：524 °C

爆発限界 (空気中)：3.0~17 vol%、

溶解性 (水)：1390 g/100mL (20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.3

換算係数：

1ppm = 1.68 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.6 ppm (25°C)

嗅覚閾値：42 ppm、甘いエーテル様の匂い(AEGL2014)。

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2011)

ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。酸化剤と接触すると、火災および爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：この物質の蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。

エ 化学的危険性：加熱または燃焼および高温面と接触すると、塩化水素や窒素酸化物を含む有毒なフェームを生じる。強酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。酸や塩基と反応し、有毒で引火性のシアン化水素を生じる。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途（化工日 2014）（経産省 2014）

生産量：13,000 トン(2011 年推定)

製造・輸入量：10,828 トン(2012 年)

用途：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利用（NITE 2007）。

製造業者：旭化成ケミカルズ、三菱レイヨン

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

アセトニトリルは経口、吸入、経皮によって速やかに体内に吸収され、全身に分布する。ヒトでは、タバコの煙を口中に 2 秒間含んだだけで本物質の 74%が、煙を吸入した場合には 91%が吸収されたと報告されており、急性中毒による死亡例では、種々の器官や血液、尿からアセトニトリル及び代謝産物が検出されており、特に肺、肝臓、腎臓、血液、尿で高濃度であった。この他、マウスに ^{14}C でラベルしたアセトニトリルを静脈内投与した実験では、鼻の分泌物、口腔、食道、胃内容物からも放射活性が検出されている（環境省 2002）。

アセトニトリルはチトクローム P-450 を介してシアノヒドリン中間体に代謝され、これが分解して遊離シアン等のシアン化物が生成された後、肝臓や鼻の呼吸上皮に存在するロダネーゼによってシアン化物よりも毒性の低いチオシアン酸塩へと酸化される。この他、ホルムアルデヒドやギ酸も代謝産物と考えられている。アセトニトリルの毒性はシアン化物によるが、他のニトリルに比べて毒性が低いのは、他に比べてシアン化物への代謝速度が遅いことによる（環境省 2002）。

自殺目的でアセトニトリルを経口摂取したヒトで、アセトニトリルの半減期は 32 時間、シアン化物では 15 時間であった。体外へは未変化体で、あるいは遊離シアン、チオシアン等のシアン化物として、主に尿中に排出されるが、特に高濃度ばく露の場合には、肺から未変化体のままで除去される経路が重要であるとされている（環境省 2002）。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するアセトニトリルの急性毒性試験結果を以下にまとめる（IRIS 1999）（ACGIH 2013）（WHO/EHC 1993）（MAK 2003）（NITE 2007）（CERI 1997）（環境省 2002）（RU/RAR 2002）（IUCLID 2000）。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入 LC ₅₀	2,300～5,700 ppm/1-2H	7,550 ppm/8H(雄)	2,800 ppm/4H

	2,700 ppm/1H 3,544 ppm/4H 7,551 ppm/8H	12,400 ppm/8H(雌) 16,000 ppm/4H	
経口、LD ₅₀	269 mg/kg 体重 453 mg/kg 体重 617 mg/kg 体重 2,730 mg/kg 体重	1,327～6,762 mg/kg 体重 2,230～4,050 mg/kg 体重 2,460 mg/kg 体重 3,200 mg/kg 体重 3,800 mg/kg 体重 158 mg/kg 体重 (14 日齢) 3081 mg/kg 体重(若年) 3476 mg/kg 体重(高齢)	50 mg/kg 体重
経皮 LD ₅₀	9,432mg/kg 体重	記載なし	1,250 mg/kg 体重 > 2,000 mg/kg 体重 3,950 mg/kg 体重 987.5 mg/kg 体重(原液) 395 mg/kg 体重(75%水溶液)
腹腔内 LD ₅₀	175 mg/kg 体重 198 mg/kg 体重 400 mg/kg 体重 521 mg/kg 体重	672～6,288 mg/kg 体重(原液) 3,073～4,440 mg/kg 体重(水溶液)	記載なし
その他 LD ₅₀	記載なし	皮下：3,950 mg/kg 体重 静脈内：1,327 mg/kg 体重	記載なし

64

	モルモット	イヌ
吸入 LC ₅₀	5,655 ppm/4H	8,000～16,000 ppm/4H
経口 LD ₅₀	140 mg/kg 体重 177 mg/kg 体重 180 mg/kg 体重	記載なし

65

66

健康影響

67

・ ICR マウス(1 群雌雄各 5 匹)に、300、500、650、900、1,200 及び 2,000 mg/kg

68

体重のアセトニトリルを経口投与した結果、各々10、30、60、80、90 及び 90%

69

のマウスが投与 1 日後に死亡した。毒性兆候は、振戦、衰弱、自発運動低下、正

70

向反射の低下、努力性呼吸、痙攣、喘ぎ呼吸、流涎及び体重の増加抑制がみられ

71

た。1 匹を除いてすべての生存動物は投与 3 日後には正常であった(EU/RAR 2002)。

- ICR マウス(1 群雌雄各 5 匹)に、3,039、5,000、4,218 及び 3568 ppm のアセトニトリルを 4 時間吸入ばく露した結果、各々 20、80、90 及び 50%がばく露翌日まで死亡した。ばく露中及びばく露 4 時間後までに、自発運動低下、異常歩行、正向反射の喪失、呼吸数減少、努力性呼吸、頻呼吸、喘ぎ呼吸、体温低下、右傾及び被毛の黄色化がみられた。5,000、4,218 及び 3,568 ppm 群の生存マウスは投与 2 日後までに正常となり、3,039 ppm 群のマウスは、観察期間の 14 日間で、自発運動低下及び排便減少がみられた(EU/RAR 2002)。
- 雄 CD-1 マウスに 500～5,000 ppm のアセトニトリルを 60 分間ばく露した結果、LC₅₀ は 2,693 ppm で、5,000 ppm ではすべてのマウスが 2 時間以内に死亡した。ばく露後 30～300 分間で、重度の呼吸困難、喘ぎ呼吸、振戦、痙攣及び角膜混濁がみられた(EU/RAR 2002)。
- Nelson ラット(1 群雌雄各 12 匹)に、32,000、16,000、8,000、4,000、2,000 及び 1,000 ppm のアセトニトリルを 8 時間ばく露した結果、LC₅₀ は、雄で 7,551 ppm、雌で 12,435 ppm となり、衰弱と痙攣が死亡前にみられた。重度から中等度の肺の出血とうっ血が死亡ラットにも生存ラットにもみられた(EU/RAR 2002)。
- シリアンゴールデンハムスター(1 群 6 あるいは 12 匹)の妊娠 8 日に 1,800、3,800、5,000、及び 8,000 ppm のアセトニトリルを 1 時間吸入ばく露した。1,800 ppm 群では死亡も毒性兆候もみられず、3,800 ppm 群(1/6)、5,000 ppm 群(1/6)及び 8000 ppm 群(3/12)で死亡がみられ、眼刺激、呼吸困難、振戦、流涎、運動失調、体温低下及び昏睡がみられた(EU/RAR 2002)。
- NZW ウサギ(雌雄各 5 匹)に、2,000 mg/kg 体重のアセトニトリルを 24 時間経皮投与した結果、雌 3 匹で 14 日間の観察期間中の 1 日において排便減少がみられた。雄では 2 匹で体重低下がみられた以外異常はみられなかった(EU/RAR 2002)。
- 1 匹の雌サルに 2,510 ppm のアセトニトリルを 7 時間吸入ばく露した結果、ばく露 1 日目は正常であったが、投与 2 日目に協調運動不全、努力性呼吸及び衰弱がみられ、その後死亡した。硬膜の毛細血管の充血及び胸水がみられた(EU/RAR 2002)。

イ 刺激性及び腐食性

- 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及び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、全例で刺激性は認められなかった(EU/RAR 2002)。
- 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 分間もしくは20時間適用した試験で、15分間適用したものには非希釈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。パッチ除去後、1、3及び8日後に皮

- 108 膚反応の観察を行ったところ、両適用時間のいずれの観察日でも刺激性は認めら
109 れなかった(EU/RAR 2002)。
- 110 ・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
111 した(NITE 2007)。
- 112 ・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
113 た試験で、軽度の刺激性を示した(EU/RAR 2002)。
- 114 ・NZWウサギ(6 匹)の両眼(結膜囊)にアセトニトリル0.1 mLを適用し、1秒間目
115 を閉じさせて非洗浄で1、24、48、72時間、4、7、14及び21日後に観察した試験
116 (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
117 時間後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及び結膜浮
118 腫1.89を示し、これらの反応は21日後までには消失した(EU/RAR 2002)。
- 119 ・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
120 度の刺激性を示した(NITE 2007)。
- 121 ・ウサギ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(10
122 段階中)を示し、眼表面の可逆的な創傷がみられた(NITE 2007)。
- 123 ・ウサギの眼(結膜囊)にアセトニトリル1滴を適用し、10分、1、24時間後、3及び
124 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
125 壊死を伴った強い血管の反応がみられた(EU/RAR 2002)。
- 126 ・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、
127 評点5(1～10段階)以上となり、重度の刺激性を示した(EU/RAR 2002)。
- 128 ・ ・
- 129 ・妊娠ハムスター(ゴールデンハムスター、雌)にアセトニトリルを1,800、3,800、
130 5,000及び8,000 ppmの用量にて60分間吸入ばく露した試験で、8,000 ppm群で12
131 匹中4匹に眼刺激性がみられた(EU/RAR 2002)。
- 132
- 133 ウ 感作性
- 134 ・モルモット雌雄各10匹を1群とし、ビューラー法による感作性試験で、感作性は認
135 められなかった(EU/RAR 2002)。
- 136
- 137 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
- 138 吸入ばく露
- 139 アセトニトリルを
- 140 ・ラット(系統、性、匹数不明)にアセトニトリルを0、188、375、750、1500及び
141 3000 ppmの用量にて2週間(6時間/日、5日/週)反復吸入ばく露した試験で、1500
142 ppm以上の群で死亡が認められた。これらの群では精巣重量低下及び精子数の減
143 少が認められた。750 ppm群で胸腺萎縮が認められた。この結果から、NOAELは

- 375 ppmであった(ACGIH 2013)。
- ラット雌雄（匹数、系統不明）に、アセトニトリルを0、618、1,847及び6,239 ppmの用量にて1ヶ月間（6時間/日、5日間/週）反復吸入ばく露した試験で、1,847 ppm以上の群で眼、鼻への刺激性、及び軽度の貧血が認められた。6,239 ppm群で体重の減少及び死亡が認められた。この結果から、NOAELは618 ppmであった(EU/RAR 2002)。
 - Wistarラット（匹数不明）に、アセトニトリルを80及び400 mg/m³の用量にて10週間（4時間/日、6日/週）反復吸入ばく露した試験で、甲状腺のヨードレベルに異常は認められなかった(WHO/EHC 1993)。
 - F344ラット(1群雌雄各10匹)にアセトニトリルを0、100、200、400、800及び1,600 ppm（0、168、335、670、1,340及び2,681 mg/m³）の用量にて13週間（6時間/日、5日間/週）反復吸入ばく露した試験で(NTPの発がん性試験の予備試験)、800 ppm以上の群の雄及び1,600 ppm群の雌で死亡、1,600 ppm群の雌雄で体重減少、800 ppm以上の群の雄及び1,600 ppm群の雌で自発運動低下、被毛粗剛、800 ppm以上の群の雌雄で胸腺の絶対・相対重量減少、800 ppm以上の群の雌及び1,600 ppm群の雄で貧血（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）、1,600 ppm群の雄で歩行失調、異常姿勢及び間代性痙攣、1,600 ppm群の雌で心臓、腎臓及び肝臓の絶対・相対重量増加、T3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、骨髓細胞減少、胸腺の萎縮、脾臓のリンパ球減少、卵巣の黄体数減少が認められた。この結果から、NOAELは400 ppmであった(EU/RAR 2002)。この試験結果を用いて、死亡や著しい体重増加抑制のみられない用量として100、200及び400 ppmを選択し、精子、膣細胞及び生殖器官重量が解析された結果、400 ppm群で精巣と精巣上体の重量及び精子運動能に変化はみられなかった報告されている。なお、雌の生殖器官については報告されていない(EU/RAR 2002)。
 - F344ラット(1群雌雄各10匹)にアセトニトリルを0、25、50、100、200及び400 ppm（0、42、84、168、335及び670 g/m³）の用量にて92日間（6時間/日、5日/週）反復吸入ばく露した試験で、100 ppm以上の群の雄と400 ppm群の雌で白血球数の減少、400 ppm群の雄で死亡及び心臓の相対重量増加が認められた。この結果から、NOAELは200 ppmであった(EU/RAR 2002)。
 - Wistarラット(1群雌雄各15匹)にアセトニトリルを0、166、330及び655 ppm（0、279、554及び1,100 mg/m³）の用量にて90日間（7時間/日、5日間/週）反復吸入ばく露した試験で、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群で肺胞のうっ血、肺の限局性水腫、肺胞上皮の落屑、過分泌、腎臓の尿細管混濁腫脹及び肝臓の腫大が認められた。この結果から、LOAELは166 ppmであった(EU/RAR 2002)。

- 180 • F344ラット(1群雌雄各8匹)にアセトニトリルを0、100、200及び400 ppm (0、168、
181 335及び670 mg/m³) の用量にて15ヶ月間あるいは2年間 (6時間/日、5日/週) 反復
182 吸入ばく露した試験で、15ヶ月間では、400 ppm群雌で赤血球数、ヘモグロビン
183 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
184 が認められた。400 ppm群雄でも、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量
185 の減少が認められたが、赤血球数は対照群より増加した。2年間ではばく露に起因
186 する影響はみられなかった。この結果から、NOAELは200 ppmであった(EU/RAR
187 2002)。
- 188 • B6C3F₁マウス雌 (匹数不明) にアセトニトリルを0、100、200及び400 ppm (0、
189 168、335及び670 mg/m³) の用量にて2週間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入ばく露
190 した試験で、200 ppm以上の群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球及
191 び白血球数の有意な減少、胸腺の萎縮が認められた(IRIS 1999)。
- 192 • マウス (系統、性、匹数不明) にアセトニトリルを0、188、375、750、1,500及
193 び3,000 ppmの用量にて2週間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入ばく露した試験で、
194 3,000 ppm群で死亡が認められた。肝臓病変及び胸腺萎縮は188 ppm群以上で認め
195 られた。この結果から、NOAELは188 ppm未満であった(ACGIH 2013)。
- 196 • B6C3F₁マウス(1群雌雄各10匹)にアセトニトリルを0、100、200、400、800及び
197 1,600 ppm (0、168、335、670、1340及び2,681 mg/m³) の用量にて13週間 (6
198 時間/日、5日間/週) 反復吸入ばく露した試験で(NTPの発がん性試験の予備試験)、
199 1,600 ppm群の全例、800 ppm群の雄1例、雌4例及び400 ppm群の雌1例で死亡が
200 認められた。自発運動低下、円背位及び筋硬直が、800 ppm群以上の雌雄でみられ
201 た。肝臓重量が200 ppm群以上の雄と、800 ppm群の雌で増加した。剖検では200
202 ppm群以上の雌と400 ppm群以上の雄の前胃に退色、褐色化及び黒色化が限局ま
203 たは多発してみられた。これらの病変は、限局性あるいは多発性の扁平上皮過形
204 成と診断された。上皮過形成のエリアに限局性の潰瘍が、200 ppm群の雌、1,600
205 ppm群の雌雄にみられた。肝細胞空胞化が、400 ppm群以上の雌雄にみられた。
206 この結果から、雄に対するNOAELは200 ppm、雌に対するNOAELは100 ppmで
207 あった。この試験結果を用いて、死亡や著しい体重増加抑制のみられない用量と
208 して100、200及び400 ppmを選択し、精子、膣細胞及び生殖器官重量が解析され
209 た結果、400 ppm群で精巣と精巣上体の重量及び精子運動能に変化はみられなかつ
210 た報告されている。なお、雌の生殖器官については報告されていない(EU/RAR
211 2002)。(EU/RAR 2002)。
- 212 • B6C3F₁マウス(1群雌雄10匹)に、アセトニトリルを0、25、50、100、200及び400
213 ppm (0、42、84、168、335及び670 mg/m³) の用量にて92日間 (6時間/日、5日
214 /週) 吸入ばく露した試験で、ばく露期間終了時まで50、200及び400 ppm群雄
215 の各1例が死亡した。体重が 50 ppm群以上の雄と200 ppm群以上の雌で増加し、

25～100 ppm群の雌で減少した。肝臓の相対重量の増加が400 ppm群の雄、100 ppm群以上の雌でみられた。尿素窒素、赤血球数及びヘマトクリット値の減少が、200 ppm群以上の雌でみられた。肝細胞の空胞化及び肥大が、200 ppm群以上の雌雄でみられた。この結果から、NOAELは100 ppmであった(EU/RAR 2002)。

- B6C3F₁マウス雌（匹数不明）に、アセトニトリルを0、100、200及び400 ppmの用量にて90日間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露した試験で、200 ppm以上の群で胸腺の萎縮、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数及び白血球数の減少が認められた。400 ppm群で軽度の肝細胞空胞化が認められた。この結果から、NOAELは100 ppmであった(EU/RAR 2002)。

- ウサギにアセトニトリルを238 ppm（400 mg/m³）の用量にて16週間（4時間/日、6日/週）反復吸入ばく露した試験で、甲状腺の濾胞上皮細胞の退行性変化が認められた(EU/RAR 2002)。

- イヌ雄2匹、雌1匹に、アセトニトリルを350 ppm（588 mg/m³）の用量にて91日間（7時間/日、5日/週）反復吸入ばく露した試験で、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、巣状性肺気腫及び肺胞中隔増生が認められた。この結果から、LOAELは350 ppmであった(EU/RAR 2002)。

- アカゲザル雄3匹に、アセトニトリルを350 ppm（588 mg/m³）の用量にて91日間（7時間/日、5日/週）反復吸入ばく露した試験で、脳の上矢状もしくは下矢状静脈洞の出血、肺の小さく分散した乾酪性結節、肝臓の退色、巣状性肺気腫、肺胞中隔のび慢性増生、急性気管支炎及び色素沈着マクロファージの限局性集積並びに腎臓の主に近位の回旋状尿細管の混濁腫脹が認められた(EU/RAR 2002)。

- アカゲザル雌3匹、雄1匹に、アセトニトリルを330、660及び2,510 ppm（554、1,108及び4,217 mg/m³）の用量にて99日間（7時間/日、5日/週）反復吸入ばく露した試験で、330 ppm群（雄1匹）で過度の反射と興奮性がみられた。660 ppm群（雌2匹）では協調運動障害がみられ、投与23日目に2匹中1匹が死亡し、投与51日目に残りの1匹が死亡した。2,510 ppm群（雌1匹）では投与2日目に協調運動不全、努力性呼吸及び衰弱がみられた後、死亡した。330及び660 ppm群の肉眼観察では、上矢状静脈洞に隣接した頭頂部もしくは後頭部で硬膜もしくは硬膜下の限局性血腫がみられ、2,510 ppm群では硬膜毛細血管の拡張及び胸水が認められた。病理組織学的には、330 ppm群で肺胞中隔のび慢性増生、単球浸潤及び胸膜癒着を伴う慢性肺炎がみられ、660 ppm群では、限局性肺気腫及び肺胞中隔増生を時折有した肺拡張不全と、腎臓の近位の回旋状尿細管の限局性混濁腫脹が認められた。この結果から、LOAELは330 ppm であった(EU/RAR 2002)。

経口投与

- 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

(EU/RAR 2002)。

皮下投与

- ・ラット雌12匹（系統不明、3あるいは5ヶ月齢）を3グループに区分し、各群の2匹にアセトニトリルを0.08 mL (62.4 mg)、0.04 mL (31.2 mg) 及び0.02 mL (15.6 mg) の用量にて連日皮下投与した試験で、投与21日で剖検した動物では、全動物で軽度の甲状腺充血が認められた。投与28日目では明確な甲状腺肥大が認められた。投与28～36日では投与量を最低用量で0.05 mL (39 mg)、最高用量で0.15 mL (117 mg) とし、投与36日で剖検した動物では甲状腺は充血を伴って肥大し、用量相関性が認められた(EU/RAR 2002)。
- ・マウス12匹（性・系統不明、3.5週齢）を3グループに区分し、各群の2匹にアセトニトリルを0.005 mL (3.9mg)、0.0025 mL (1.95mg) 及び0.00125 mL (0.975mg) の用量にて11～34日間連日皮下投与した試験で、軽度の甲状腺の変化が認められた(EU/RAR 2002)。
- ・ダッチウサギ雌雄（匹数不明、3～5ヶ月齢）に、アセトニトリルを 79～118 mg/mL の用量(投与容量 0.1 mL)にて最大 63 日間連日皮下投与した試験で、眼球突出が 3ヶ月齢の 79 mg/mL 群で投与 20 日目より認められた。本変化は若齢のダッチウサギにのみ認められる変化であった。雄で甲状腺の過形成が認められた(EU/RAR 2002) (WHO/EHC 1993)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・SDラット雌(1群33匹)に、アセトニトリルを0、100、400及び1,200 ppm (0、168、672及び2,016 mg/m³) の用量にて妊娠6～19日までの14日間（6時間/日）吸入ばく露した試験で、400及び1,200 ppm群で母動物の死亡(各々 1/33、2/33)がみられ、400 ppm群の死因は自然発生の脳出血と考えられた。1,200 ppm群で自発運動低下(14/33)及び消瘦(6/33)が認められたが、胎児に対する影響はいずれの用量においても認められなかった。いずれの用量においても母動物の体重および生殖にばく露による影響はみられなかったことから、親に対するNOAELは1,200 ppm、児に対するNOAELはh 1,200 ppmであった(EU/RAR 2002)。
- ・SDラット雌(1群20匹)に、アセトニトリルを0、900、1,200、1,500及び1,800 ppm (0、1,512、2,016、2,520及び3,024 mg/m³) の用量にて妊娠6～20日までの15日間（6時間/日）吸入ばく露した試験で、1,800 ppm群で母動物の死亡、1,500 ppm以上の群で母動物の体重増加抑制もしくは減少、1,800 ppm群で吸収胚・胎児の増加、胎児数の減少が認められた。投与に関連する胎児の骨格異常や内臓異常はみられなかった。この結果から、親に対するNOAELは1,200 ppm、児に対する

NOAELは1,500 ppmであった(EU/RAR 2002)。

- ・ゴールデンハムスター雌(1群6～12匹)に、アセトニトリルを0、1,800、3,800、5,000及び8,000 ppm (0、3,024、6,384、8,400及び13,440 mg/m³) の用量にて妊娠8日に1時間吸入ばく露し、妊娠14日に帝王切開した試験で、3,800 ppm以上の群で母動物の死亡、5,000 ppm群で吸収胚増加、8,000 ppm群で胎児体重の減少、外脳、脳ヘルニア及び肋骨癒合が認められた。この結果から、親に対するNOAELは1,800 ppm、児に対するNOAELは3,800 ppmであった(EU/RAR 2002)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・SDラット雌(1群25匹)に、アセトニトリルを0、125、190及び275 mg/kg体重/日の用量にて妊娠6～19日までの14日間経口投与した試験で、275 mg/kg体重群で母動物の死亡、体重減少、早期吸収胚増加及び着床後の死胚数増加が認められた。275 mg/kg体重群の胎児で胸骨分節の骨化遅延が認められたが、奇形の発生率に有意な増加は認められなかった。この結果から、親に対するNOAELは190 mg/kg体重/日、児に対するNOAELは190 mg/kg体重/日であった(IRIS 1999)。
- ・Long-Evansラット雌(1群20～22匹)に、アセトニトリルを0、50、150、300及び500 mg/kg体重/日の用量にて妊娠7～21日まで15日間経口投与し、自然分娩させた試験で、50 (2匹) 及び500 mg/kg体重群 (16匹) で母動物の死亡、300 mg/kg体重群 (11匹) で母動物の瀕死が認められた。500mg/kg体重群で出生児数の減少と吸収胚数の増加が認められた。また、500 mg/kg体重群の出生児において体重の高値、300 mg/kg体重群の出生児において肝臓及び肺の重量増加が認められた。50及び150 mg/kg体重群の母動物の体重には影響はみられず、母動物に毒性がみられた300及び500 mg/kg体重群においても発生毒性はみられなかった(EU/RAR 2002))。以上の結果から、DFGでは親に対するNOAELは150 mg/kg体重/日、児に対するNOAELは300 mg/kg体重/日であった(MAK 2003)。
- ・NZWウサギ雌(1群25匹)に、アセトニトリルを0、2、15及び30 mg/kg体重/日の用量にて妊娠6～18日までの13日間経口投与した試験で、15 mg/kg体重以上の群で体重増加抑制もしくは減少、30 mg/kg体重群で摂餌量低下、母動物の死亡、流産、吸収胚の増加及び胎児数減少が認められた。また、15 mg/kg体重以上の群の胎児において頭頂骨の余剰骨化(extra skeletal ossification)が認められた(4例、自然発生)(EU/RAR 2002)。この結果から、親及び児に対するNOAELは、ACGIHでは2 mg/kg体重/日及び30mg/kg体重/日(ACGIH 2013)、EU RARでは15 mg/kg体重/日及び30 mg/kg体重/日(EU/RAR 2002)、IRISでは15 mg/kg体重/日及び15 mg/kg体重/日(IRIS 1999)、DFGでは2 mg/kg体重/日及び15 mg/kg体重/日とした(MAK 2003)。
- ・ゴールデンハムスター雌(1群6～12匹)に、アセトニトリルを0、100、200、300及

び400 mg/kg体重/日の用量にて妊娠8日に単回経口投与し、妊娠15日に帝王切開した試験で、100 mg/kg体重以上の群で母動物の体重減少、300mg/kg体重以上の群で母動物の死亡、100 mg/kg体重以上の群で胎児重量の減少、200及び400 mg/kg体重群で吸収胚増加、400 mg/kg体重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の奇形が認められた。この結果から、親に対するNOAELは100 mg/kg体重/日未満、児に対するNOAELは100 mg/kg体重/日未満であった(MAK 2003)。

カ 遺伝毒性

アセトニトリルは、*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、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。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。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。不定期DNA合成試験は陰性であった(NITE 2007)。

In vivo 試験系では、吸入小核試験で、雄のB6C3F1マウスに弱い陽性が示されているもの及び雌雄の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。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。また、不定期DNA合成試験は陰性であった。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(NITE 2007)。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA97、TA1535、TA1537 (代謝活性化—および+で実施) (IRIS 1999)(WHO/EHC 1993)(MAK 2003)(NITE 2007)(CERI 1997)(EU/RAR 2002)(IUCLID 2000)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100 (代謝活性化—および+で実施) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003) (NITE 2007) (EU/RAR 2002) (IUCLID 2000)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537 (代謝活性化—および+で実施) (MAK 2003) (NITE 2007) (EU/RAR 2002) (EU/RAR 2002)	—
		放線菌(H69) チトクロームP450存在下で実施(MAK 2003)	+

	復帰突然変異及び組換え試験	酵母D7 (代謝活性化—および+で実施) (IRIS 1999)(ACGIH 2013)(MAK 2003)(NITE 2007)(環境省 2002)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	復帰突然変異 — 組換え+(S9+)
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞、 <i>hprt</i> 遺伝子座位 (代謝活性化+および+で実施) (IRIS 1999)(ACGIH 2013)(MAK 2003)(NITE 2007)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	—
		マウスリンフォーマ細胞、L5178Y (代謝活性化—および+で実施) (ACGIH 2013)(MAK 2003)(NITE 2007)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	—
	不定期DNA合成試験	ラット、肝細胞 ^{21), 22)}	—
	コメットアッセイ	ヒトリンパ球、Hep G2細胞 (Wu et al, 2009)	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (代謝活性化—および+で実施) (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(環境省 2002)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	(+) (S9-)
	染色体異常試験	CHO細胞 (代謝活性化—および+で実施) (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(環境省 2002)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	(+) (S9+)
	染色体損失	酵母 D61.M (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (NITE 2007)(CERI 1997) (EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	+
	異数性試験、組換え、点突然変異試験	酵母 D61.M (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(CERI 1997)(環境省 2002)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000)	+ (異数性) — (組換え、点突然変異試験)
<i>In vivo</i>	小核試験	マウス (NMRI) 骨髄 (単回腹腔内) (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(CERI 1997)(環境省 2002)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000) - 用量: LD ₅₀ の40及び60%用量、投与後24及び72時間後の観察)	+ (60%用量の24時間後)
		マウス (NMRI) 骨髄及び末梢血 (単回・腹腔内) (ACGIH 2013)(MAK 2003)(NITE 2007) - 用量: 雄100mg/kg体重、雌125mg/kg体重 (OECDガイドライン準拠)	—
		マウス (B6C3F1) 骨髄 (13週間・吸入ばく露) (IRIS 1999)(ACGIH 2013)(MAK 2003)(NITE 2007)(EU/RAR 2002)(IUCRID 2000) - 用量: 100、200、400、800 ml/m ³	— (雌) (+) (雄)
	不定期DNA合成試験	ラット、肝細胞(MAK 2003)(NITE 2007)	—

	染色体損失と付加試験	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) (IRIS 1999) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(CERI 1997)(EU/RAR 2002)(IUCLID 2000) - 用量 : 2,000、5,000、20,000、50,000ppm	+
		ショウジョウバエ、Fix と Zeste genetic test (成虫の雌) (IRIS 1999)(ACGIH 2013) (WHO/EHC 1993) (MAK 2003)(NITE 2007)(CERI 1997)(EU/RAR 2002)(IUCLID 2000) - 用量 : 131ppm	+

－：陰性 ＋：陽性 (+)：弱い陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・B6C3F₁マウス(1群雌雄各60匹)に、アセトニトリルを0、50、100及び200 ppm (0、84、168及び335 mg/m³) の用量にて103週間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入ばく露した試験で、雌雄ともばく露に関連した腫瘍の発生は認められなかった。15ヶ月の途中解剖において、200 ppm群の雌で前胃の扁平上皮過形成の増加が認められた(IRIS 1999)。(NTPのマウス発がん試験)
- ・F344/Nラット(1群雌雄各56匹)に、アセトニトリルを0、100、200及び400 ppm (0、168、335及び670 mg/m³) の用量にて103週間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入ばく露した試験で、400 ppm群雄で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生数の合計が増加したが、その頻度は背景データの上限をわずかに上回る程度であり、用量相関性は認められず、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認められなかった。200 ppm以上の群の雄で肝臓に好塩基性変異肝細胞巣が有意に増加していたが、異型性は認められず、本変化が前がん病変か否かについては不明であった。また、雌では、ばく露に関連した腫瘍の発生は認められなかった(IRIS 1999)。(NTPのマウス発がん試験)。この結果から、アセトニトリルの発がん性について、IRIS (IRIS 1999)ではラット雄で“疑陽性”、ラット雌では“なし”、DFG、ACGIH (ACGIH 2013)及びEU RAR (EU RAR 2002)では“なし”としている。またNTPはラット雄の結果からアセトニトリルの投与は不確実な証拠であるとしている(IRIS 1999)。

F344/N ラット103週間反復吸入ばく露試験(雄)/変異肝細胞巣及び肝臓腫瘍の発生頻度

	0ppm	100ppm	200ppm	400ppm
生存動物数 (2年後)	11/48	13/48	9/48	17/48
好塩基性変異肝細胞巣	15/48	22/47	25/48*	31/48*

好酸性変異肝細胞巢	3/48	7/47	5/48	10/48
明細胞性変異肝細胞巢	3/48	1/47	2/48	5/48
混合型変異肝細胞巢	1/48	1/47	1/48	5/48
肝細胞腺腫	0/48	1/47	1/48	3/48
肝細胞癌	1/48	0/47	0/48	3/48
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	1/48	1/47	1/48	5/48

*：有意な増加

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・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。

ク 神経毒性

- ・ICR マウス(1群雌雄各5匹)に、300、500、650、900、1,200 及び 2,000 mg/kg のアセトニトリルを経口投与した結果、各々10、30、60、80、90 及び 90%のマウスが投与1日後に死亡した。毒性兆候は、振戦、衰弱、自発運動低下、正向反射の低下、努力性呼吸、痙攣、喘ぎ呼吸及び流涎がみられた。1匹を除いてすべての生存動物は投与3日後には正常であった(EU/RAR 2002)。
- ・ICR マウス(1群雌雄各5匹)に、3,039、5,000、4,218 及び 3568 ppm のアセトニトリルを4時間吸入ばく露した結果、各々20、80、90 及び 50%がばく露翌日までに死亡した。ばく露中及びばく露4時間後までに、自発運動低下、異常歩行、正向反射の喪失、呼吸数減少、努力性呼吸、頻呼吸、喘ぎ呼吸、体温低下及び右傾がみられた。5,000、4,218 及び 3,568 ppm 群の生存マウスは投与2日後までに正常となり、3,039 ppm 群のマウスは、観察期間の14日間で、自発運動低下がみられた(EU/RAR 2002)。
- ・雄 CD-1 マウスに 500 ～5,000 ppm のアセトニトリルを60分間ばく露した結果、LC₅₀は2,693 ppm で、5,000 ppm 群はすべてのマウスが2時間以内に死亡した。ばく露後30～300分間で、重度の呼吸困難、喘ぎ呼吸、振戦及び痙攣がみられた(EU/RAR 2002)。
- ・Nelson ラット(1群雌雄各12匹)に、32,000、16,000、8,000、4,000、2,000 及び 1,000 ppm のアセトニトリルを8時間ばく露した結果、LC₅₀は、雄で7,551 ppm、雌で12,435 ppm となり、衰弱と痙攣が死亡前にみられた(EU/RAR 2002)。
- ・シリアンゴールデンハムスター(1群6あるいは12匹)の妊娠8日に1,800、3,800、5,000、及び8,000 ppm のアセトニトリルを1時間吸入ばく露した。1,800 ppm 群では死亡も毒性兆候もみられず、3,800 ppm 群(1/6)、5,000 ppm 群(1/6)及び8000 ppm 群(3/12)で死亡がみられ、呼吸困難、振戦、流涎、運動失調、体温低下及び昏睡がみられた(EU/RAR 2002)。

- 1匹の雌サルに 2,510 ppm のアセトニトリルを 7 時間吸入ばく露した結果、ばく露 1 日目は正常であったが、投与 2 日目に協調運動不全、努力性呼吸及び衰弱がみられ、その後死亡した(EU/RAR 2002)。
- F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に、アセトニトリルを 0、100、200、400、800 及び 1,600 ppm (0、168、335、670、1,340 及び 2,681 mg/m³) の用量にて 13 週間 (6 時間/日、5 日間/週) 反復吸入ばく露した試験で、800 ppm 以上の群雄及び 1,600 ppm 群雌で自発運動低下、1,600 ppm 群雄で歩行失調、異常姿勢及び間代性痙攣が認められた(EU/RAR 2002)。
- B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 10 匹)に、アセトニトリルを 0、100、200、400、800 及び 1,600 ppm (0、168、335、670、1,340 及び 2,681mg/m³) の用量にて 13 週間 (6 時間/日、5 日間/週) 反復吸入ばく露した試験で、800 ppm 群以上の雌雄で筋硬直が認められた(EU/RAR 2002)。
- アカゲザル雌 3 匹、雄 1 匹に、アセトニトリルを 330、660 及び 2,510 ppm (554、1,108 及び 4,217 mg/m³) の用量にて 99 日間 (7 時間/日、5 日/週) 反復吸入ばく露した試験で、660 ppm 以上の群では協調運動障害がみられた(EU/RAR 2002)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ボランティア 3 人にアセトニトリルを 67 mg/m³ で 4 時間吸入させた事例では、ばく露 2～3 時間後で全員が臭気を感じたが、有害な影響は認めなかったが、1 人はその夜に軽い胸部圧迫感を、翌日に肺の冷却感を感じた。同様にして 2 人に 135 及び 269 mg/m³ を吸入させた結果、135 mg/m³ では有害な影響はなかったが、1 人の尿でチオシアン酸塩の増加を認めた。また、269 mg/m³ では、1 人でばく露 2 時間後に顔の紅潮、ばく露 5 時間後に胸部狭窄感がみられ、これらは 5 日間持続したが、血中シアン化物、尿中チオシアン酸塩の濃度はばく露前と比べて有意な差を認めなかった(環境省 2002)。
- ペンキにアセトニトリルとシンナーを加え、25℃ に加温してタンク内壁の塗装に使用していた労働者 16 人の中毒事故の事例では、脱力感、悪心及び嘔吐の症状が認められ、2 人が重症、1 人が 2 日後に痙攣発作及び昏睡の後に死亡した。死亡者では、大脳、甲状腺、肝臓、脾臓及び腎臓に鬱血がみられ、全身の組織から「モモの種」の臭いがしており、シアン化物の濃度は血液 7,960 µg/L、尿 2,150 µg/L、脾臓 3,180 µg/kg、腎臓 2,050 µg/kg 及び肺 1,280 µg/kg で、胃液にもシアン化物の痕跡があったが、肝臓には認められなかった。この事故以降、塗料の加温を中止し、適切な換気、有機シアン濃度を 17 ppm (29 mg/m³) 以下にするなどの対策により、事故の再発はない(環境省 2002)。
- 研究助手 (男性 : 19 歳) が 2 日間アセトニトリルを取り扱った後、アセトニトリル

を熱水と床にばら撒いてばく露（経路、量不明）した事例では、ばく露4時間後、嘔吐、上腹部の痛み及び痙攣が発現し、尿中及び血中アセトニトリル、シアン化物及び青酸濃度の上昇が認められた。12時間後、意識を失い、ばく露6日後に痙攣と心肺停止を起こし死亡した(ACGIH 2002)。

- ・アセトニトリル40 gを自殺目的で飲み込んだ男性（26歳）の事例では、ばく露3時間後に嘔吐、痙攣、昏睡、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス及び2回の心停止が認められた。ばく露3ヶ月後に回復した。本事例の推定摂取量は570 mg/kg体重であり、これはヒトにおいて死亡すること無しに重篤な影響を発現する用量である(EU/RAR 2002)。

- ・アセトニトリルとアセトン（量不明）を飲み込んだ女性（22歳）の事例では、ばく露約30時間後に死亡し、病理解剖にて肺水腫及び出血性胃炎が認められた(EU/RAR 2002)。

- ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液（アセトニトリル99%）59 mLを飲み込んだ女性（39歳）の事例では、ばく露7時間後に嘔吐及び錯乱、ばく露12時間後に代謝性アシドーシス、痙攣及び表在呼吸が認められた。ばく露8時間後の血中シアン化物濃度は3,130 µg/L、ばく露65時間後の血中シアン化物濃度は10 µg/L、チオシアン濃度は120 mg/Lで、ばく露77時間後ではおのおの12 mg/L及び30 mg/Lであった。亜硝酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウムの治療が有効で、入院5日目の血中シアン化物濃度は360 µg/L、チオシアン濃度は30 mg/Lとなり、ばく露6日後に退院した(EU/RAR 2002)。

- ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液（15～30 mL）を飲み込んだ男児（3歳：17.2 kg）の事例では、摂取量は推定0.7～1.4 g/kg体重で、胃洗浄が行われた。ばく露3時間45分後の血中シアン化物濃度は1.24 mg/L、チオシアネート濃度は11 mg/Lとなり、ばく露13時間後には嘔吐、錯乱及び痙攣が認められた。チオ硫酸ナトリウムの治療を受け、ばく露42時間後に退院した(WHO/EHC 1993)。

- ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液（アセトニトリル84%）5～10 mL（摂取量：0.25-0.5 g/kg体重）を飲み込んだ女児（2歳：15.8 kg）の事例では、落ち着きがなくなり、嘔吐が認められた。ばく露14時間後には中毒性間代発作が認められ、過呼吸、頻脈及び昏睡となった。血液ガス分析で著しい低酸素症及びアシドーシスがみられた。治療によりばく露2日後に退院した(WHO/EHC 1993)。

- ・アセトニトリル98%を含む製品60 mLを飲み込んだ男児（23ヶ月齢）の事例では、6時間以内に嘔吐が起こり、ばく露24時間後に無反応となった。治療によりばく露3日後に退院した(EU/RAR 2002)。

- ・アセトニトリル(98%)を5 mL（摂取量：64 mg/kg体重）、30分後にアンモニウム1mLを自殺目的で飲み込み、一度嘔吐した男性（30歳）の事例では、ばく露5.5時間後に胃洗浄が施され、血中アセトニトリルとシアン化物濃度は99.2 mg/L及び15.0 mg/L

- となり、その半減期はおおの32時間及び15時間であった(EU/RAR 2002)。
- ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液15～30 mLを飲み込んだ16ヶ月の男児(11.8 kg)の事例では、ばく露約20分後に嘔吐したが、中毒センターへの連絡でアセトンを含む除去液の誤飲と間違えられたため、毒性は低いと判断され、自宅静養となった。男児の呼吸は苦しそうで、荒々しかったが、そのまま寝かされたところ、翌朝(約12時間後)には死亡していた。摂取量は体重当たり1～2 gと推定され、解剖の結果、中程度の肺水腫を起こしており、シアン化物濃度は血中で119 mg/L、脳で0.2 mg/kgであった(環境省 2002)。
 - ・アセトニトリルを誤飲した2つの死亡事例では、どちらも嘔吐の痕跡認められ、アセトニトリル濃度は血中では0.8 g/L、尿中では1.0 g/L及び胃内容では1.3 g/Lであった。血中無機シアン化物の濃度はおおの4.5 mg/L(男性)及び2.4 mg/L(女性)であった(WHO/EHC 1993)。
 - ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液(約30 mL)が体にかかった男児(2歳：12kg)の事例では、直後、異常はなかったが、ばく露8時間後にうなりだして反応が鈍り、嘔吐した後、昏睡状態及び蒼白となった。血中シアン化物濃度はばく露12時間後に6 mg/L、ばく露24～48時間後に60～70 µmol/L、ばく露60時間後に15 µmol/Lで、ばく露3日後には全快した(環境省 2002)。
 - ・IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health)として、500 ppmが勧告されている(NIOSH)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・アセトニトリルを誤って500 ppm短期間吸入ばく露した事例では、鼻及びのどに刺激が認められた(EU/RAR 2002)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖毒性

- ・フィンランドのラボ作業における妊婦のケースコントロール研究の事例では、アセトニトリルばく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(EU/RAR 2002)。206症例と対照329例と比較した場合、アセトニトリルばく露による自然流産のオッズ比は1.4(95%信頼区間0.4 - 4.7)であった。アセトニトリルと奇形リスクについて36症例と対照105例について

て解析したところ両者に関連性は認められなかった(EU/RAR 2002)。また、アセトニトリルと出生時体重については女性500人について解析したところ、両者に関連性は認められなかった(EU/RAR 2002)。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・米国の2化学工場と1開発研究センターの男性労働者29,139人を対象とし、アセトニトリルを含む21物質のばく露と造血・リンパ系の腫瘍による死亡（1940～1978年）との関連性を検討した疫学調査で、雇用開始から死亡までの期間でマッチングした対照群と比較した結果、アセトニトリルのばく露を受けた労働者では、非ホジキンリンパ腫で2人（オッズ比5.2）、非リンパ性白血病で1人（オッズ比2.5）の死亡がみられたが、いずれもオッズ比の95%信頼区間下限値は1未満で、有意差はなかった(環境省2002)。

発がんの定量的リスク評価

- ・(IRIS) (WHO/AQG-E) (WHO/AQG-G) (CalEPA)に、ユニットリスクに関する情報なし。（2014/07/01検索）

発がん性分類

IARC：情報なし(IARC 2014)
産衛学会：情報なし(産衛 2013)
EU CLP：情報なし(EU CLP)
NTP 12th：情報なし(NTP 2011)
ACGIH：A4 (ACGIH 2013)

ク 神経毒性

- ・アセトニトリル 40 g を自殺目的で飲み込んだ男性（26 歳）の事例では、ばく露 3 時間後に嘔吐、痙攣、昏睡、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス及び 2 回の心停止が認められた。ばく露 3 ヶ月後に回復した。本事例の推定摂取量は 570 mg/kg 体重であり、これはヒトにおいて死亡すること無しに重篤な影響を発現する用量である(EU/RAR 2002)。
- ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液（アセトニトリル 99%） 59 mL を飲み込んだ女性（39 歳）の事例では、ばく露 7 時間後に嘔吐及び錯乱、ばく露 12 時間後に

代謝性アシドーシス、痙攣及び表在呼吸が認められた(EU/RAR 2002)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 20 ppm (33 mg/m³)、(2002 : 設定年) (ACGIH 2013)

勧告根拠 (要約) :

アセトニトリルの肺に対する潜在的悪影響を防御することから TLV-TWA は 20ppm を勧告する。この基準はボランティア 3 名に 4 時間吸入させた結果、3 名中 1 名のみで胸部圧迫感などが認められた用量が 40 ppm であったことをもとにした。また、げっ歯類の吸入ばく露による発がん性試験では、NOAEL は 200 ppm であった。ラット雄の最高用量において肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌を合計した肝腫瘍の発生は増加したが、それらは背景データの上限をわずかに上回る程度であった。さらにラット雌及びマウス雌雄での腫瘍発生の増加は認められなかった。マウス 13 週間吸入試験で前胃過形成が認められたものの、その毒性学的意義は低く、げっ歯類の短期吸入毒性試験においても 200 ppm で毒性影響は認められていない。さらに、発生毒性はなく、遺伝毒性は哺乳類の小核試験で弱い陽性が報告されているものの、全般的に陰性である。ヒトにおける事例よりアセトニトリルの毒性はシアン化物への代謝に起因しており、げっ歯類及びヒトでは遊離シアンが血液及び尿に検出される。しかし、TLV-STEL を支持するほどの十分な量的なデータはない。シアン化水素に対する最近の ACGIH 勧告は TLV-CEILING である。上記の特異的な毒性学的情報を加味し、短期のガイダンスレベルがないなかで、TLV-TWA を 40 ppm から 20 ppm に下げること、防御すべきとした。経皮吸収性「Skin」については経皮接触により中毒を起こした子供の症例とげっ歯類では経皮の半数致死量が 1000 mg/kg 体重以下であることを基に表記すること勧告する。発がん性についてはげっ歯類で陰性であったことから、ヒトへの発がん性物質として分類できない A4 とする。感作性「SEN」表記、TLV-STEL を勧告するための十分な情報は入手できなかった(ACGIH 2013)。

日本産業衛生学会 : 設定なし(産衛 2013)

DFG MAK : 20 ppm (34 mg/m³)、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy Risk C (MAK 2013)

勧告根拠 (要約) :

ラット及びマウスの 2 年間の発がん性試験ではラット雄において最高用量である 400 ppm 群において肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌がわずかに増加していた。試験担当及びコミッションともにアセトニトリルの発がん性については疑わしいとしているが、ラット及びマウスともにその他の臓器で変化は認められていない。さらに、アセトニトリルは遺伝毒性がないとされていることから、アセトニトリルは発がん性物質には

582 区分されない。

583 ラットの2年間の発がん性試験では100 ppm以上の群雄で肝臓での好塩基性変異肝
584 細胞巣が用量相関性に増加していた。100 ppm群では好塩基性変異肝細胞巣の発生頻
585 度は対照群より高いが、有意差は認められなかったことから、LOELと考えられる。
586 アセトニトリルの主たる影響は体内で放出されるシアン化物によるものとされてい
587 る。文献的にヒトのシアン化物の解毒能は1時間当たり0.1～1.0 mg/kg体重である。
588 よって、70 kgの労働者のシアン化物解毒能は8時間で56～560 mgである。アセト
589 ニトリルが体内で完全にシアン化物に変化すると仮定すると、シアン化物から算出さ
590 れるアセトニトリルの解毒能は88～880 mgである。この量を吸入空気量10 m³に当
591 てはめると、空気中のアセトニトリル量は8.8～88mg/m³で5～50 ppmとなる。一方、
592 4時間160 mlばく露したヒトの吸入毒性試験で血中にはシアン化物は検出されてい
593 ないことが報告されているが、動物試験結果よりアセトニトリルのMAK値は暫定的
594 に20 ppmとする。ヒト血漿中のアセトニトリルの半減期は30時間、シアン化物は
595 15時間で、マウス血漿中のアセトニトリルの半減期は8.5時間である。薬物動態の結
596 果は高 excursion factor が適切であることを示唆しているが、好塩基性変異肝細胞巣
597 の毒性学的意義は不確定であることから、低 excursion factor がすでに設定されてお
598 り、アセトニトリルはピークばく露限度カテゴリーII(2)に区分する。信頼性のあるラッ
599 ト吸入発生毒性試験結果より胎児毒性は1,200～1,500 ppmで認められていない。こ
600 れは500 mg/kg体重/日に相当する。他の動物種での吸入発生毒性試験結果はないが、
601 ウサギの経口投与による発生毒性試験では母動物毒性の発現した15 mg/kg体重の用
602 量で、胎児毒性は認められなかった。この結果から、MAKは20 ppm、1日最大ばく
603 露量は5 mg/kg体重(70 kg体重、吸収率100%で8時間10 m³の吸入量)であり、
604 Pregnancy Riskは“C”に区分されることが妥当である。

605 ウサギでの経皮LD₅₀は1,000 mg/kg体重以下であり、ヒトでのアセトニトリルの
606 中毒症例より経皮吸収も危険であることから、経皮吸収性は“H”に区分されるべきで
607 ある。

608 生殖細胞変異についてはカテゴリーを設定するための十分なデータはない(MAK
609 2003)。

610
611 NIOSH : 20 ppm (34 mg/m³) (NIOSH)

612 OSHA : 40 ppm (70 mg/m³) (OSHA 1988)

613 UK : 40 ppm (68 mg/m³) Short-term Exposure Limit (15 分間) 60 ppm (102 mg/m³)
614 (UK/HSE 2011)

615
616 引用文献

- ・ (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (AEGL 2014) AEGL : Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. vol. 16 (2014)
(http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/aliphatic_nitriles_final_volume_16_2014sf.pdf)
- ・ (CalEPA2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- ・ (CalEPA2009) California EPA: "Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- ・ (CERI 1997) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性（ハザード）評価シート：アセトニトリル（1997）
- ・ (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- ・ (EU/RAR 2002) European Commission : Risk Assessment Report, Vol.18 Acetonitrile. (2002)
- ・ (IARC 2014) Agents Classified by the IARC Monographs.
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- ・ (ICSC 2011) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語/英語版 ICSC 番号 88 (2011 年)
- ・ (IRIS) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showsubstanceelist>)
- (IRIS 1999) Integrated Risk Information System(IRIS):Toxicological Review of Acetonitrile, US EPA (1999)

- ・ (IUCLID 2000) European Chemicals Bureau:International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) (2000)
(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- ・ (MAK 2003) DFG:Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 19. 1-41 (2003)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- ・ (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft:List of MAK and BAT values. (2013)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- ・ (NIOSH) NIOSH:NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ”acetonitrile”
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- ・ (NITE 2007) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) : 初期リスク評価書 : アセトニトリル (2007 年)
- ・ (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) :12th Report on Carcinogens (2011)
- ・ (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- ・ (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- ・ (WHO/AQG-E) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- ・ (WHO/AQG-G) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- ・ (WHO/EHC 1993) International Programme on Chemical Safety (IPCS):Environmental health criteria 154, Acetonitrile. World Health Organization, Geneva (1993)
- (Wu et al, 2009) Wu JC, Hseu YC, Chen CH, Wang SH, Chen SC. Comparative investigations of genotoxic activity of five nitriles in the comet assay and the Ames test. J Hazard Mater. 169: 492-7, 2009.

- ・ (化工日 2014) 化学工業日報社：16514 の化学商品 (2014)
- ・ (環境省 2002) 環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価(第 2, 3 巻)」
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- ・ (経産省 2014) 経済産業省：優先評価化学物質等の製造・輸入数量 (H24 年度実績)
- ・ (産衛 2013) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度の勧告(2013 年度)、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 (2013)

617

618

619

有害性総合評価表

620

物質名：アセトニトリル

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 7,550 ppm/8H (雄)、12,400 ppm/8H(雌) 経口毒性：LD₅₀ = 1,327～6,762 mg/kg 体重 (14 日齢では 158 mg/kg 体重の報告もある) <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2,300～5,700 ppm/2H (7,551 ppm/8H) 経口毒性：LD₅₀ = 269～2,730 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 2,800 ppm/4H 経口毒性：LD₅₀ = 50 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> ・ ICR マウス(1 群雌雄各 5 匹)に、300、500、650、900、1,200 及び 2,000 mg/kg 体重のアセトニトリルを経口投与した結果、各々10、 30、60、80、90 及び 90%のマウスが投与 1 日後に死亡した。毒性兆候は、振戦、衰弱、自発運動低下、正向反射の低下、努力性呼吸、痙攣、喘ぎ呼吸、流涎及び体重の増加抑制がみられた。1 匹を除いてすべての生存動物は投与 3 日後には正常であった。 ・ ICR マウス(1 群雌雄各 5 匹)に、3,039、5,000、4,218 及び 3568 ppm のアセトニトリルを 4 時間吸入ばく露した結果、各々20、80、90 及び 50%がばく露翌日までに死亡した。ばく露中及びばく露 4 時間後までに、自発運動低下、異常歩行、正向反射の喪失、呼吸数減少、努力性呼吸、頻呼吸、喘ぎ呼吸、体温低下、右傾及び被毛の黄色化がみられた。5,000、4,218 及び 3,568 ppm 群の生存マウスは投与 2 日後までに正常となり、3,039 ppm 群のマウスは、観察期間の 14 日間で、自発運動低下及び排便減少がみられた。 ・ 雄 CD-1 マウスに 500 ～5,000 ppm のアセトニトリルを 60 分間ばく露した結果、LC₅₀ は 2,693 ppm で、5,000 ppm 群はすべてのマウスが 2 時間以内に死亡した。ばく露後 30～300 分間で、重度の呼吸困難、喘ぎ呼吸、振戦、痙攣及び角膜混濁がみられた。 ・ Nelson ラット (1 群雌雄各 12 匹)に、32,000、16,000、8,000、4,000、2,000 及び 1,000 ppm のアセトニトリルを 8 時間ばく露した結果、LC₅₀ は、雄で 7,551 ppm、

	雌で 12,435 ppm となり、衰弱と痙攣が死亡前にみられた。重度から中等度の肺の出血とうっ血が死亡ラットにも生存ラットにもみられた。 ・シリアンゴールデンハムスター(1群6あるいは12匹)の妊娠8日に1,800、3,800、5,000、及び8,000 ppmのアセトニトリルを1時間吸入ばく露した。1,800 ppm群では死亡も毒性兆候もみられず、3,800 ppm群(1/6)、5,000 ppm群(1/6)及び8000 ppm群(3/12)で死亡がみられ、眼刺激、呼吸困難、振戦、流涎、運動失調、体温低下及び昏睡がみられた。 ・NZWウサギ(雌雄各5匹)に、2,000 mg/kg体重のアセトニトリルを24時間経皮投与した結果、雌3匹で14日間の観察期間中の1日において排便減少がみられた。雄では2匹で体重低下がみられた以外異常はみられなかった。 ・1匹の雌サルに2,510 ppmのアセトニトリルを7時間吸入ばく露した結果、ばく露1日目は正常であったが、投与2日目に協調運動不全、努力性呼吸及び衰弱がみられ、その後死亡した。硬膜の毛細血管の充血及び胸水がみられた。 ・IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health)として、500 ppmが勧告されている。
イ 刺激性/腐食性	刺激性/腐食性：軽度の刺激性が動物とヒトで認められた。
ウ 感作性	皮膚感作性：判断できない 根拠：ビューラー法による感作性試験で、感作性は認められなかった。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別に記載)	NOAEL = 100 ppm (168 mg/m³) 根拠：B6C3F₁マウス(1群雌雄各10匹)に、アセトニトリルを0、100、200、400、800及び1,600 ppm (0、168、335、670、1340及び2,681mg/m³)の用量にて13週間(6時間/日、5日間/週)反復吸入ばく露した試験で、1,600 ppm群の全例が死亡、800 ppm群の雄1例、雌4例及び400 ppm群の雌1例で死亡が認められた。自発運動低下、円背位、筋硬直が800 ppm群以上の雌雄でみられた。肝臓重量が200 ppm以上の雄と800 ppm群の雌で増加した。200 ppm以上の雌と400 ppm群以上の雄の前胃に退色、褐色化及び黒色化が限局または多発してみられた。これらの病変は限局性あるいは多発性の扁平上皮過形成と診断された。上皮過形成のエリアに限局性の潰瘍が、200 ppm群の雌、1,600 ppm群の雌雄にみられた。肝細胞空胞化が、400 ppm群以上の雌雄にみられた。この結果から、雄に対するNOAELは200 ppm、雌に対するNOAELは100 ppmであった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 7.5 ppm (12.6 mg/m³)

	計算式：100 (NOAEL) ppm×6/8(時間補正)×5/5(日数補正)×1/10(種差)=7.5 ppm
オ 生殖毒性	生殖・発生毒性：判断できない。 参考(吸入ばく露) NOAEL = 1500 ppm (2,520 mg/m³) 根拠：SDラット雌(1群20匹)に、アセトニトリルを0、900、1,200、1,500及び1,800 ppm (0、1,512、2,016、2,520及び3,024 mg/m³) の用量にて妊娠6～20日までの15日間 (6時間/日) 吸入ばく露した試験で、1,800 ppm群で母動物の死亡、1,500 ppm以上の群で母動物の体重増加抑制もしくは減少、1,800 ppm群で吸収胚・胎児の増加、胎児数の減少が認められている。この結果から、親に対するNOAELは1,200 ppm、児に対するNOAELは1,500 ppmであった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 112.5 ppm (189 mg/m³) 計算式：1500ppm×6/8 ×1/10=112.5 ppm 参考 (経口ばく露) NOAEL = 15mg/kg 体重 根拠：NZWウサギ雌(1群25匹)に、アセトニトリルを0、2、15及び30 mg/kg体重の用量にて妊娠6～18日までの13日間経口投与した試験で、15 mg/kg体重以上の群で体重増加抑制もしくは減少、30 mg/kg体重群で摂餌量低下、母動物の死亡、流産、吸収胚の増加及び胎児数減少が認められた。また、15 mg/kg体重以上の群の胎児において頭頂骨の余剰骨化(extra skeletal ossification)が認められた(4例、自然発生)。この結果から、親及び児に対するNOAELは、ACGIHでは2 mg/kg体重/日及び30 mg/kg体重/日、EU RARでは15 mg/kg体重/日及び30 mg/kg体重/日、IRISでは15 mg/kg体重/日及び15 mg/kg体重/日、DFGでは2 mg/kg体重/日及び15 mg/kg体重/日とした。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 5.4 ppm (9 mg/m³) 計算式：15 mg/kg 体重×60 kg/10m³×1/10 =9 mg/m³
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：判断できない 根拠：アセトニトリルは、<i>in vitro</i> 遺伝毒性試験では酵母を用いた試験、ストレプトマイセス - グリセウスを用いる遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験では、陽性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験、

	マウスリンフォーマ細胞及び CHO 細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び不定期 DNA 合成試験で陰性であった。一方、<i>in vivo</i> においてショウジョウバエの試験では異数性、一部の小核試験では陽性を示したが、OECD のガイドラインに従った標準的な小核試験で陰性であった。よって、アセトニトリルの遺伝毒性は全般的に陰性であったが、遺伝毒性の有無については明確に判断することはできなかった。
キ 発がん性	発がん性：判断できない 根拠：ラット及びマウスの 2 年間の発がん性試験（ラット：アセトニトリル 0、100、200 及び 400 ppm 吸入ばく露、マウス：アセトニトリル 0、50、100 及び 200 ppm 吸入ばく露）では、ラット雄の最高用量においてのみ肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の合計した肝腫瘍の発生が増加したが、その頻度は背景データの上限をわずかに上回る程度であり、用量相関性は認められず、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認められなかった。200 ppm 以上の群の雄で肝臓の好塩基性変異肝細胞巣が有意に増加していたが、異型性は認められず、本変化が前がん病変か否かについては不明であった。ラット雌及びマウス雌雄では腫瘍発生の増加は認められなかった。この結果から、アセトニトリルの発がん性については、IRIS ではラット雄では“疑陽性”、ラット雌では“なし”、DFG、ACGIH 及び EU RAR では“なし”とした。また NTP はラット雄の結果からアセトニトリルの投与は不確実な証拠であるとしている。 ・米国の 2 化学工場と 1 開発研究センターの男性労働者 29,139 人を対象とし、アセトニトリルを含む 21 物質のばく露と造血・リンパ系の腫瘍による死亡（1940～1978 年）との関連性を検討した疫学調査で、雇用開始から死亡までの期間でマッチングした対照群と比較した結果、アセトニトリルのばく露を受けた労働者では、非ホジキンリンパ腫で 2 人（オッズ比 5.2）、非リンパ性白血病で 1 人（オッズ比 2.5）の死亡がみられたが、いずれもオッズ比の 95% 信頼区間下限値は 1 未満で、有意差はなかった。
ク 神経毒性	神経毒性：あり ・アセトニトリル 40 g を自殺目的で飲み込んだ男性（26 歳）の事例では、ばく露 3 時間後に嘔吐、痙攣、昏睡、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス及び 2 回の心停止が認められた。ばく露 3 ヶ月後に回復した。本事例の推定摂取量は 570 mg/kg 体重であり、これはヒトにおいて死亡すること無しに重篤な影響を発現する用量である。 ・アセトニトリルを含むマニキュア除去液（アセトニトリル 99%）59 mL を飲み込んだ女性（39 歳）の事例では、ばく露 7 時間後に嘔吐及び錯乱、ばく露 12 時間後に代謝性アシドーシス、痙攣及び表在呼吸が認められた。 ・ICR マウス（1 群雌雄各 5 匹）に、300、500、650、900、1,200 及び 2,000 mg/kg 体重のアセトニトリルを経口投与した結果、各々 10、30、60、80、90 及び 90% のマウスが投与 1 日後に死亡した。毒性兆候は、振戦、衰弱、自発運動低下、正向反射の低下、努力性呼吸、痙攣、喘ぎ呼吸及び流涎がみられた。1 匹を除いてすべての生

	存動物は投与 3 日後には正常であった。 ・ ICR マウス(1 群雌雄各 5 匹)に、3,039、5,000、4,218 及び 3568 ppm のアセトニトリルを 4 時間吸入ばく露した結果、各々 20、80、90 及び 50%がばく露翌日までに死亡した。ばく露中及びばく露 4 時間後までに、自発運動低下、異常歩行、正向反射の喪失、呼吸数減少、努力性呼吸、頻呼吸、喘ぎ呼吸、体温低下及び右傾がみられた。5,000、4,218 及び 3,568 ppm 群の生存マウスは投与 2 日後までに正常となり、3,039 ppm 群のマウスは、観察期間の 14 日間で、自発運動低下がみられた。 ・ 雄 CD-1 マウスに 500 ～5,000 ppm のアセトニトリルを 60 分間ばく露した結果、LC₅₀ は 2,693 ppm で、5,000 ppm 群はすべてのマウスが 2 時間以内に死亡した。ばく露後 30～300 分間で、重度の呼吸困難、喘ぎ呼吸、振戦及び痙攣がみられた。 ・ Nelson ラット(1 群雌雄各 12 匹)に、32,000、16,000、8,000、4,000、2,000 及び 1,000 ppm のアセトニトリルを 8 時間ばく露した結果、LC₅₀ は、雄で 7,551 ppm、雌で 12,435 ppm となり、衰弱と痙攣が死亡前にみられた。 ・ シリアンゴールデンハムスター(1 群 6 あるいは 12 匹)の妊娠 8 日に 1,800、3,800、5,000、及び 8,000 ppm のアセトニトリルを 1 時間吸入ばく露した。1,800 ppm 群では死亡も毒性兆候もみられず、3,800 ppm 群 (1/6)、5,000 ppm 群(1/6)及び 8000 ppm 群(3/12)で死亡がみられ、呼吸困難、振戦、流涎、運動失調、体温低下及び昏睡がみられた。 ・ 1 匹の雌サルに 2,510 ppm のアセトニトリルを 7 時間吸入ばく露した結果、ばく露 1 日目は正常であったが、投与 2 日目に協調運動不全、努力性呼吸及び衰弱がみられ、その後死亡した。 ・ F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に、アセトニトリルを 0、100、200、400、800 及び 1,600 ppm (0、168、335、670、1,340 及び 2,681mg/m³) の用量にて 13 週間 (6 時間/日、5 日間/週) 反復吸入ばく露した試験で、1,600 ppm 群雄で歩行失調、異常姿勢及び間代性痙攣が認められた。 ・ B6C3F₁ マウス(1 群雌雄各 10 匹)に、アセトニトリルを 0、100、200、400、800 及び 1,600 ppm (0、168、335、670、1340 及び 2,681mg/m³) の用量にて 13 週間 (6 時間/日、5 日間/週) 反復吸入ばく露した試験で、800 ppm 以上の群雌雄で筋硬直が認められた。 ・ アカゲザル雌 3 匹、雄 1 匹に、アセトニトリルを 330、660 及び 2,510 ppm (554、1,108 及び 4,217 mg/m³) の用量にて 99 日間(7 時間/日、5 日/週)反復吸入ばく露した試験で、660 ppm 以上の群では協調運動障害がみられた。
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 20 ppm (33 mg/m³)、経皮吸収 根拠：アセトニトリルの肺に対する潜在的悪影響を防御することから TLV-TWA は 20 ppm を勧告する。この基準はボランティア 3 名に 4 時間吸入させた結果、3 名中 1

名のみで胸部圧迫感などが認められた用量が 40 ppm であったことをもとにした。また、げっ歯類の吸入ばく露による発がん性試験では NOAEL は 200 ppm であった。ラット雄の最高用量において肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の合計した肝腫瘍の発生は増加したが、背景データの上限をわずかに上回る程度であり、ラット及びマウスで腫瘍発生の増加は認められなかった。反復吸入毒性試験においても、マウス 13 週間吸入試験で前胃過形成が認められたものの、その毒性学的意義は低く、げっ歯類に対して 200 ppm で重篤な毒性影響は認められていない。さらに、発生毒性はなく、遺伝毒性は哺乳類の小核試験で弱い陽性が報告されているものの、全般的に陰性である。ヒトにおける事例よりアセトニトリルの毒性はシアン化物への代謝に起因しており、げっ歯類及びヒトでは遊離シアンが血液及び尿に検出される。しかし、TLV-STEL を支持するほどの十分な量的なデータはない。シアン化水素に対する最近の ACGIH 勧告は TLV-CEILING である。上記の特異的な毒性学的情報を加味し、短期のガイダンスレベルが無いなかで、TLV-TWA を 40 ppm から 20 ppm に下げること、防御すべきとした。経皮吸収性「Skin」については経皮接触により中毒を起こした子供の症例とげっ歯類では経皮の半数致死量が 1000 mg/kg 体重以下であることを基に表記することが勧告する。発がん性についてはげっ歯類で陰性であったことから、ヒトへの発がん性物質として分類できない A4 とする。感作性「SEN」表記、TLV-STEL を勧告するための十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会等：設定なし

DFG MAK : 20 ppm (34 mg/m³) H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy Risk C

勧告根拠 (要約) : ラット及びマウスの 2 年間の発がん性試験ではラット雄において最高用量である 400 ppm 群において肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌がわずかに増加していた。試験担当及びコミッションともにアセトニトリルの発がん性については疑わしいとしているが、ラット及びマウスともにその他の臓器で変化は認められていない。さらに、アセトニトリルは遺伝毒性がないとされていることから、アセトニトリルは発がん性物質には区分されない。

ラットの 2 年間の発がん性試験では 100 ppm 以上の群雄で肝臓での好塩基性変異肝細胞巢が用量相関性に増加していた。100 ppm 群では好塩基性変異肝細胞巢の発生頻度は対照群より高いが、有意差は認められなかったことから、LOEL と考えられる。アセトニトリルの主たる影響は体内で放出されるシアン化物によるものとされている。文献的にヒトのシアン化物の解毒能は 1 時間当たり 0.1~1.0 mg/kg 体重である。よって、70 kg の労働者のシアン化物解毒能は 8 時間で 56~560 mg である。アセトニトリルが体内で完全にシアン化物に変化すると仮定すると、シアン化物から算出されるアセトニトリルの解毒能は 88~880 mg である。この量を吸入空気量

	10m³に当てはめると、空気中のアセトニトリル量は 8.8～88 mg/m³で 5～50 ppm となる。一方、4 時間 160 mL ばく露したヒトの吸入毒性試験で血中にはシアン化物は検出されていないことが報告されているが、動物試験結果よりアセトニトリルの MAK 値は暫定的に 20 ppm とする。ヒト血漿中のアセトニトリルの半減期は 30 時間、シアン化物は 15 時間で、マウス血漿中のアセトニトリルの半減期は 8.5 時間である。薬物動態の結果は高 excursion factor が適切であることを示唆しているが、好塩基性変異肝細胞巢の毒性学的意義は不確定であることから、低 excursion factor がすでに設定されており、アセトニトリルはピークばく露限度カテゴリーII(2)に区分する。信頼性のあるラット吸入発生毒性試験結果より胎児毒性は 1,200～1,500 ppm で認められていない。これは 500 mg/kg 体重/日に相当する。他の動物種での吸入発生毒性試験結果はないが、ウサギの経口投与による発生毒性試験では母動物毒性の発現した 15 mg/kg 体重の用量で、胎児毒性は認められなかった。この結果から、MAK は 20 ppm、1 日最大ばく露量は 5 mg/kg 体重（70kg 体重、吸収率 100%で 8 時間 10 m³の吸入量）であり、Pregnancy Risk は“C”に区分されることが妥当である。 ウサギでの経皮 LD₅₀は 1,000 mg/kg 体重 以下であり、ヒトでのアセトニトリルの中毒症例より経皮吸収も危険であることから、経皮吸収性は”H”に区分されるべきである。 生殖細胞変異についてはカテゴリーを設定するための十分なデータはない。 NIOSH : 20 ppm (34 mg/m³) OSHA : 40 ppm (70 mg/m³) UK : 40 ppm (68 mg/m³) Short-term Exposure Limit (15 分間) 60 ppm(102 mg/m³)
--	--

621

622