

有害性評価書

Ver. 0.4

No.139

ニトログリセリン

Nitroglycerin

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-236

CAS 登録番号：55-63-0

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

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

6. 環境中の生物への影響	6
6.1 水生生物に対する影響	6
6.1.1 微生物に対する毒性	6
6.1.2 藻類に対する毒性	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	7
6.1.4 魚類に対する毒性	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	9
6.2 陸生生物に対する影響	9
6.2.1 微生物に対する毒性	9
6.2.2 植物に対する毒性	9
6.2.3 動物に対する毒性	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命	10
7.2 疫学調査及び事例.....	15
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	24
7.3.4 反復投与毒性.....	26
7.3.5 生殖・発生毒性.....	32
7.3.6 遺伝毒性.....	37
7.3.7 発がん性.....	39
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	43
文 献	45
有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧	54
有害性評価書外部レビュー一覧	54

1 1. 化学物質の同定情報

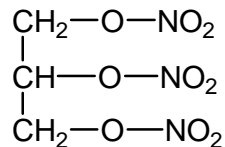
1.1 物質名 : ニトログリセリン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1574

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-236

1.4 CAS登録番号 : 55-63-0

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₃H₅N₃O₉

1.7 分子量 : 227.09

2

3

4 2. 一般情報

5 2.1 別名

6 トリニトログリセリン、三硝酸グリセリン、硝酸グリセロール

7

8 2.2 純度

9 99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

10

11 2.3 不純物

12 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリン (一般的な製品)

13 (化学物質評価研究機構, 2006)

14

15 2.4 添加剤または安定剤

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

18 (化学物質評価研究機構, 2006)

19

20 2.5 現在の我が国における法規制

21 化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

22 消防法：危険物第五類自己反応性物質ニトロ化合物

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

24 (1) 1錠中ニトログリセリン 0.3 mg (徐放性製剤たる口腔内貼付剤にあっては、2.5mg) 以下を含有
25 するもの

26 (2) 1 mL 中ニトログリセリン 5 mg 以下を含有する注射剤

27 (3) ニトログリセリン 2%以下を含有する軟膏

28 (4) 1 枚中ニトログリセリン 27 mg 以下を含有する貼付剤

29 (5) 1 噴霧中ニトログリセリン 0.3 mg 以下を含有するエアゾール剤及び液剤

30 労働基準法：疾病化学物質

31 労働安全衛生法：危険物爆発性の物、名称等を通知すべき有害物

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

42
43

44 3. 物理化学的性状

45 外 観：無色～黄色液体 (IPCS, 2004)
 46 融 点：13.5 (Merck, 2001)
 47 2.8 (ラビル型)、13.5 (スタビル型) (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
 48 沸 点：160 (2.0 kPa)^{注)} (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
 49 注：常圧下、加熱すると、50～60 で分解を開始し、218 で爆発する (Merck, 2001)。
 50 引 火 点：データなし^{注)}
 51 注：加熱により爆発する (NFPA, 2002)
 52 発 火 点：270 (IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)
 53 爆 発 限 界：データなし
 54 比 重：1.5918 (25 /4) (Merck, 2001)
 55 蒸 気 密 度：7.83 (空気 = 1、計算値)
 56 蒸 気 圧：0.033 Pa (20) (Verschueren, 2001)
 57 0.035 Pa (20)、41 Pa (93) (Merck, 2001)
 58 分 配 係 数：オクタン/水分配係数 log Kow = 1.62 (測定値)、1.51 (推定値) (SRC:KowWin , 2006)
 59 解 離 定 数：解離基なし
 60 スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
 61 m/z 46 (基準ピーク = 1.0)、76 (0.55)、30 (0.16) (NIST, 1998)
 62 吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc = 130 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2006)
 63 溶 解 性：水：1.38 g/L (20) (Howard and Meylan, 1991)
 64 1.8 g/L (20) (Verschueren, 2001)
 65 エタノール：250 g/kg、二硫化炭素：8.3 g/kg、
 66 エーテル、ベンゼン、クロロホルム：混和 (Merck, 2001)
 67 エーテル、アセトン、ベンゼン：可溶 (後藤ら:産業中毒便覧, 1994)
 68 ハンリー定数: $1.00 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($9.87 \times 10^{-8} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$)(25、測定値)(SRC:HenryWin, 2006)
 69 換 算 係 数：(気相、20) $1 \text{ ppm} = 9.45 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.106 \text{ ppm}$ (計算値)

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

71
72
73 **4. 発生源情報**

74 **4.1 製造・輸入量等**

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

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

80 **表 4-1 ニトログリセリンの製造・輸入量等 (トン)**

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

81 (製品評価技術基盤機構, 2004)

82
83
84 **4.2 用途情報**

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

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

88
89 **表 4-2 ニトログリセリンの用途別使用量の割合**

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

90 (製品評価技術基盤機構, 2004)

91
92
93 **4.3 排出源情報**

94 **4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源**

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

101 a. 届出対象業種からの排出量と移動量

102 2004 年度 PRTR データに基づき、ニトログリセリンの届出対象業種別の排出量と移動量を表
103 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2006)。

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

106

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

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

108 (経済産業省, 環境省, 2006)

109

110

111 4.3.2 その他の排出源

112 2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外のニトログリセリンの排出源の情報につい
113 ては、調査した範囲では得られていない。

114

115 4.4 環境媒体別排出量の推定

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

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

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

123 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
124 後の環境への排出を考慮していない。

125

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

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1.2	0.085	0

127 (経済産業省, 環境省, 2006)

128

129

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

132

133 4.5 排出シナリオ

134 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

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

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

140

141

142 5. 環境中運命

143 5.1 大気中での安定性

144 a. OHラジカルとの反応性

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

148

149 b. オゾンとの反応性

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

151

152 c. 硝酸ラジカルとの反応性

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

155

156 d. 直接光分解性

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

159

160 5.2 水中での安定性

161 5.2.1 非生物的分解性

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

167 したがって、一般的な水環境中での加水分解は無視できると推定される。

168

169 5.2.2 生分解性

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

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

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

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

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

183 以上のことから、ニトログリセリンは生分解されると推定される。

184

185 5.2.3 下水処理による除去

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

188

189 5.3 環境水中での動態

190 ニトログリセリンは、蒸気圧が 0.035 Pa 程度 (20)、水に対する溶解度が 1.38~1.8 g/L (20)
191 であり、ヘンリー定数が 1.00×10^{-2} Pa \cdot m³/mol (25) (3 章参照) であるので、水中から大気中へ
192 の揮散性は低いと推定される。ニトログリセリンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は 130 (3 章参照)
193 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。

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

196

197 5.4 生物濃縮性

198 調査した範囲内では、ニトログリセリンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得ら
199 れていない。しかし、ニトログリセリンの BCF はオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) の値 1.62
200 (3 章参照) から 3.5 と計算されており (SRC:BcfWin, 2006)、水生生物への濃縮性は低いと推定さ
201 れる。

202

203

204 6. 環境中の生物への影響

205 6.1 水生生物に対する影響

206 6.1.1 微生物に対する毒性

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

208

209 6.1.2 藻類に対する毒性

210 ニトログリセリンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

211 淡水緑藻のセレナストラム、珪藻のフナガタケイソウ及び藍藻のミクロシスティスを用いた
212 生長阻害試験について報告されている。最小値はセレナストラムに対する 96 時間 EC_{50} の 0.4

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

214

215

表 6-1 ニトログリセリンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.4 (n)	Bentley et al., 1978
<i>Navicula pelliculosa</i> (珪藻、ナカクヰイウ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.0 (n)	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	> 10 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

216

217

218 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

219 ニトログリセリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

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

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

229 海産種での試験報告は得られていない。

230

231

表 6-2 ニトログリセリンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

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

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

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) アセトン

232

233

234 6.1.4 魚類に対する毒性

235 ニトログリセリンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

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

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

242 海水魚についての試験報告は得られていない。

243

244

表 6-3 ニトログリセリンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	43 mm 1.9 g	止水	25	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.5 (n)	Bentley et al., 1978
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	41 mm 2.0 g	流水	21	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	1.67 (n)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	43 mm 0.9 g	止水	10	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	2.8 (n)	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマズ)	57 mm 1.2 g	止水	20	35	7.1	96 時間 LC ₅₀	3.2 (n)	
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	受精卵	流水 助剤 ¹⁾	22	38-42	6.9- 7.6	30 日間 NOEC 致死	0.03 (m)	Bentley et al., 1978
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマズ)	受精卵	流水 助剤 ¹⁾	22	26-34	ND	30 日間 NOEC 致死 30 日間 NOEC 成長	0.15 0.31 (n)	

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
-----	--------------	------------	-----------	---------------------------------	----	---------	--------------	----

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) アセトン

245

246

247 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

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

250

251 6.2 陸生生物に対する影響

252 6.2.1 微生物に対する毒性

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

255

256 6.2.2 植物に対する毒性

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

258

259 6.2.3 動物に対する毒性

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

261

262 6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

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

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

268 無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀（遊泳阻害）が 46 mg/L、
269 48 時間 LC₅₀ が 32 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性
270 を示す。

271 長期毒性については、信頼できるデータは得られていない。

272 魚類に対する急性毒性については、ブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ が 1.67 mg/L であり、
273 この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性について、ファ
274 ットヘッドミノーでは致死を指標とした 30 日間 NOEC が 0.03 mg/L、アメリカナマズでは致死
275 を指標とした 30 日間 NOEC が 0.15 mg/L であった。

276

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

280 得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノー

281 の致死を指標とした 30 日間 NOEC の 0.03 mg/L である。

282

283

284 7. ヒト健康への影響

285 7.1 生体内運命

286 a. 吸収

287 a-1. 皮膚経路等

288 ニトログリセリンは低蒸気圧~~(0.03 Pa)~~のため空気中での濃度が低く、ヒトでは皮膚からの
289 吸収が生体への影響の大きな部分を占める (Einert et al., 1963)。その皮膚経路で吸収されたニト
290 ログリセリンの全身における利用率は 68 ~ 76%であった (Nakashima et al., 1987)。また、狭心症
291 患者の胸部にニトログリセリン 0.2 mg/kg を貼付した試験で、貼付 15 分で血漿中ニトログリセ
292 リン濃度は 5 ng/L の平衡に達し、5 時間後まで持続した。0.4 mg/kg を貼付した場合には 2 時間
293 後に 34 ng/L に達した (林ら, 1981)。

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

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

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

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

312

313 a-2. 経口経路

314 ヒトにニトログリセリンを経口適用した時の生物学的利用率は 1%以下であり、血漿中のニ
315 トログリセリン濃度はほとんど 0.1 μg/L の検出限界以下であった (Bogaert, 1994; Bolt, 1996)。
316 ボランティアにニトログリセリン 2.5 mg と 6.5 mg の入った徐放性経口カプセルを投与したと
317 ころ、20 分後まで血漿中のニトログリセリンは検出できなかった (Blumenthal et al., 1977)。

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

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

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

324

325 a-3. 静脈内投与

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

328

329 b. 分布

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

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

336

337 c. 代謝

338 ニトログリセリンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

339 ニトログリセリンは、ヒトや動物に投与された場合、その大部分が肝臓で 1,2- 及び 1,3-ジニ
340 トログリセリンに代謝され、その他、小腸粘膜、腎臓、血管内皮細胞、平滑筋細胞、赤血球 (Bolt,
341 1996)、皮膚 (Auclair et al., 1998b) でも同様に代謝される。

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

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

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

349 ヒトにニトログリセリンを経口投与した実験で、代謝物の 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニ
350 トログリセリンの血漿中濃度は、投与したニトログリセリンの血漿中濃度のそれぞれ 100 倍と
351 50 倍であった (Bolt, 1996; Noonan and Benet, 1986)。これらの血漿中半減期もニトログリセリン
352 よりはるかに長く、40 ~ 50 分であった (Auclair et al., 1998a; Santoro et al., 2000a; Thadani and
353 Whisett, 1988)。

354 ヒトにニトログリセリン 4 μg/kg を静脈内投与すると、未変化体の血漿中濃度は二相性を示
355 して急速に減少し、半減期は 2.3 分 (相) 及び 11.9 分 (相) であった (医療薬日本医薬品集,
356 2001)。

357 うっ血性心不全患者 (Armstrong et al., 1980, 1982) や健康なボランティア (McNiff et al.,
358 1981) にニトログリセリンを静脈内投与した後、ニトログリセリンの血漿中の濃度を測定した

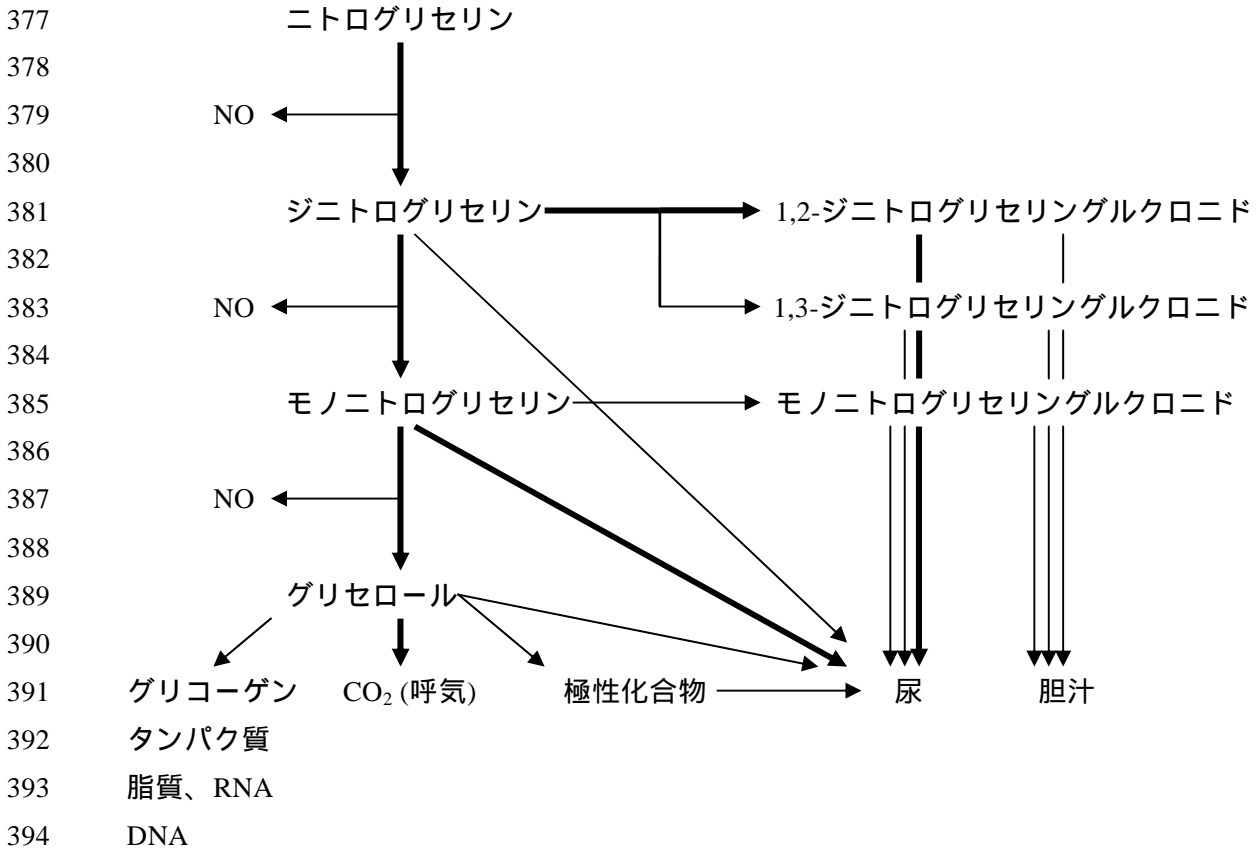
359 結果、その半減期は 1.4~2.8 分であり、消失は非常に速かった。この迅速な消失は体内への分
360 布と代謝によるものである (Bogaert, 1988; Bolt, 1996)。

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

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

367 ニトログリセリンの血管平滑筋への薬理効果は従来から狭心症に利用されている。ニトログ
368 リセリンは平滑筋細胞内に入り、グルタチオンやシステイン等の SH 化合物の存在下で亜硝酸
369 を遊離し、さらにこの亜硝酸は一酸化窒素に変換されると考えられている。この一酸化窒素は
370 SH 基と結合し、活性中間体 S-ニトロソチオールになり、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性
371 化してグアノシン 3',5'-環状一りん酸 (cGMP) の濃度を高める。その結果、血管平滑筋は弛緩
372 する (Harrison and Bates, 1993; Thadani and Whisett, 1988)。一酸化窒素自体がグアニル酸シク
373 ラーゼと直接反応して血管を拡張させるとも考えられている (中根ら, 1986)。一方、ニトログリ
374 セリンは一酸化窒素の仲介なしに血管拡張作用を示すという報告もある (Kleschyov et al.,
375 2003)。

376



395 図 7-1 ニトログリセリンの代謝経路図

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

397

398

399 **d. 排泄**

400 ニトログリセリンの動物における排泄結果を表 7-1 に示す。

401 **d-1. 経口投与**

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

405 雌 SD ラットに[1,3-¹⁴C]-ニトログリセリン (純度 98.3%) の 180 mg/kg を単回経口投与した実
406 験では、24 時間後に放射能は尿中 39.8%、呼気中 25.5%、糞中 6.3%、肝臓 4.3%、消化管 3.0%、
407 血液・腎臓・脳・肺にはそれぞれ 1%以下が検出され、ほとんどが尿と呼気から排泄された。
408 それ以外の体組織に残留した放射能は 5.4%であった。24 時間後の尿中の代謝物はいくつかの
409 から順に、モノニトログリセリン 10.6 % (投与量の) > 1,2-ジニトログリセリングルクロニド
410 10.0% > グリセロール 6.9% > 1,3-ジニトログリセリングルクロニド 3.5% > モノニトログリセリ
411 ングルクロニド 1.5%であった。他に、1,2-ジニトログリセリンと 1,3-ジニトログリセリンの未
412 抱合体は 1%未満 であった。ニトログリセリンは 0.1%未満であった (Hodgson and Lee, 1975)。

413 ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サルに[1,3-¹⁴C]-ニトログリセリン 180 ~ 200 mg/kg を単回
414 経口投与し、放射能の投与後 24 時間までの排泄は、マウスを除き尿中が最も多く、マウスでは
415 糞中への排泄が最も多かった。次いで多く排泄されるのは、ラット及びマウスでは呼気中であ
416 った。尿中への排泄は、ウサギで投与量の 72.0%、イヌ 71.6%、サル 45.0%、ラット 39.8%、マ
417 ウス 18.8%であった。糞中への排泄はマウスの 28.5%からウサギの 0.1%までの範囲内であった。
418 呼気への ¹⁴CO₂ の排泄はラット 25.5%、マウス 19.2%、ウサギ 7.8%、サル 3.6%、イヌ 2.5%であ
419 った。24 時間後の消化管では、サル 8.4 %からマウス 2.2 %の範囲で検出された。器官では、肝
420 臓 (ラット 4.3% ~ サル 6.8%) と骨格筋 (ウサギ 2.1% ~ サル 13.0%) で高い放射能が検出された。
421 放射能比 (器官/血漿) は、肝臓で最も高く (マウス 30.1、ウサギ 21.0、ラット 7.8、イヌ 7.5 と
422 サル 7.4)、腎臓はウサギ 4.3 からサル 2.2 の範囲内であった。ニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-
423 ジニトログリセリンの尿中合計排泄量は、イヌやサルではそれぞれ 4.3%、2.8%、マウス・ラッ
424 ト・ウサギでは共に投与量の 1.2% 以下であった。全ての動物で、多量の未同定の極性化合物
425 とグリセロールが尿中に排泄された。マウスではモノニトログリセリン、モノニトログリセリ
426 ングルクロニド、ジニトログリセリングルクロニドがごく少量 (投与量の 4.6%) 尿中排泄され、
427 ニトログリセリンが比較的完全に代謝されていることを示唆した。ラットとウサギの尿中の代
428 謝物は、ほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリングルクロニドで
429 あった。イヌとサルではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分
430 (23%) であった (Lee, 1987; Lee et al., 1975, 1976)。

431

432 **d-2. 静脈内投与**

433 雄ラットに ¹⁴C-ニトログリセリンを 30 分または 1 時間静脈内持続投与 (699.3 μg/時/匹) した実
434 験で、投与終了後 72 時間までに尿中に 42.2%、呼気中に 24.5%、糞中に 5.9%、合計 72.6%が排泄さ
435 れたが、残りの 27%は長く体内に残留した。これは代謝された ¹⁴C-グリセリンが組織内に取り込ま
436 れ、クエン酸サイクルを経て炭酸ガスにまで分解されるため遅延することを示唆した。尿中の

437 代謝物は、1,2-ジニトログリセリングルクロニド 30.9%、モノニトログリセリン 18.2%、モノニトロ
 438 グリセリングルクロニド 11.0%、グリセリン 8.4%、1,3-ジニトログリセリングルクロニド 3.5%で
 439 あった (井津ら, 1987)。

440
 441 以上から、ニトログリセリンには強力な血管平滑筋の弛緩作用があり、血管を拡張させるこ
 442 とから狭心症に利用されている。肺、皮膚、粘膜いずれの経路からでも数分で作用を現すが、
 443 低蒸気圧のため空気中での濃度が低く、主として皮膚経由で吸収される。ヒトの皮膚経由で吸
 444 収されたニトログリセリンの全身における利用能は 68~76%である。経口経路では 1%以下で
 445 ある。ヒトや動物の肝臓で 1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンに代謝される。代謝されてほとん
 446 どが尿、呼気から排泄される。ラットとウサギの尿中の代謝物はほとんどがモノニトログリセ
 447 リン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリングルクロニドであり、イヌとサルではモノニトログリ
 448 セリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分であった。

449

450

表 7-1 ニトログリセリンの排泄結果

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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																																										
				<p>ウサギ 4.8 0.2 <0.1 0.1 <0.1 2.1 0.6 イヌ 6.4 0.4 0.1 0.3 0.2 9.5 1.6 サル 6.8 0.3 <0.1 0.2 0.7 13.0 2.1</p> <p>a: 体重の40%として、b: 体重の7%として</p> <p>24時間後(器官/血漿放射能比^a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>肝臓</th> <th>腎臓</th> <th>脾臓</th> <th>肺</th> <th>脳</th> <th>骨格筋</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>7.8</td> <td>2.8</td> <td>--</td> <td>1.7</td> <td>1.0</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>30.1</td> <td>4.1</td> <td>2.6</td> <td>2.8</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>21.0</td> <td>4.3</td> <td>3.3</td> <td>2.8</td> <td>1.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>7.5</td> <td>2.7</td> <td>1.8</td> <td>1.4</td> <td>0.7</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>7.4</td> <td>2.2</td> <td>1.3</td> <td>1.3</td> <td>0.9</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 湿重量1g中の放射能/血漿1mL中の放射能</p> <p>ニトログリセリン、1,2-及び1,3-ジニトログリセリンの尿中合計排泄量: イヌ、サル: 投与量のそれぞれ4.3%、2.8% マウス、ラット、ウサギ: 1.2%以下</p> <p>マウスの尿中の代謝物: モノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニド、ジニトログリセリングルクロニドがごく少量(投与量の4.6%)尿中排泄</p> <p>ラットとウサギの尿中の代謝物: ほとんどがモノニトログリセリン、1,2-及び1,3-ジニトログリセリングルクロニド</p> <p>イヌとサルの尿中の代謝物: モノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分(23%)</p>		肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋	ラット	7.8	2.8	--	1.7	1.0	0.6	マウス	30.1	4.1	2.6	2.8	1.2	1.8	ウサギ	21.0	4.3	3.3	2.8	1.5	0.6	イヌ	7.5	2.7	1.8	1.4	0.7	0.8	サル	7.4	2.2	1.3	1.3	0.9	0.8	
	肝臓	腎臓	脾臓	肺	脳	骨格筋																																									
ラット	7.8	2.8	--	1.7	1.0	0.6																																									
マウス	30.1	4.1	2.6	2.8	1.2	1.8																																									
ウサギ	21.0	4.3	3.3	2.8	1.5	0.6																																									
イヌ	7.5	2.7	1.8	1.4	0.7	0.8																																									
サル	7.4	2.2	1.3	1.3	0.9	0.8																																									
ラット雄	静脈内	30分 または 1時間 持続投与	¹⁴ C-ニトログリセリン(699.3 µg/時/匹)	<p>累積排泄割合(投与量の%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>24</th> <th>48</th> <th>72時間後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>41.1</td> <td>41.8</td> <td>42.2</td> </tr> <tr> <td>呼気</td> <td>22.3</td> <td>23.7</td> <td>24.5</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>4.9</td> <td>5.6</td> <td>5.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>68.3</td> <td>71.1</td> <td>72.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿中の代謝物: 1,2-ジニトログリセリングルクロニド : 30.9% モノニトログリセリン : 18.2 モノニトログリセリングルクロニド : 11.0 グリセリン : 8.4 1,3-ジニトログリセリングルクロニド : 3.5</p>		24	48	72時間後	尿	41.1	41.8	42.2	呼気	22.3	23.7	24.5	糞	4.9	5.6	5.9	合計	68.3	71.1	72.6	井津ら、1987																						
	24	48	72時間後																																												
尿	41.1	41.8	42.2																																												
呼気	22.3	23.7	24.5																																												
糞	4.9	5.6	5.9																																												
合計	68.3	71.1	72.6																																												

451

452

453 7.2 疫学調査及び事例

454 ニトログリセリンの疫学調査及び事例を表7-2に示す。

455

456 a. 毒性症状

457 ニトログリセリンは医薬品としてうっ血性心不全の治療、心筋梗塞の治療、狭心症の長期予
458 防に広く用いられているが作用時間は短い。そのため硝酸イソソルビド等の硝酸エステル製剤

459 が開発されている (Todd et al., 1990; 内藤, 2001)。

460 ニトログリセリンを扱う爆薬作業等で以下の症状がよく知られている。

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

470 ニトログリセリンの更に強い影響として、医薬品として継続した服用を中止してから 1~3
471 日後に、断薬に起因する発作 (離脱反応) により心血管疾患のリスクは高まり、「月曜日の狭心
472 症 Monday morning angina」と呼ばれる症状が発現することがある。その所見は狭心症、心筋梗
473 塞、不整脈、突然死であり、剖検では血管病変は認められていない (Kristensen, 1989; Morton,
474 1977)。ニトログリセリンの血中からの急激な消失により冠動脈が収縮し狭心症を起こすと推定
475 されている (木全, 1989)。

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

481

482 b. 事例

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

487 健康な男性ボランティア 18 人の胸部皮膚にニトログリセリン 16、31、47 mg を 24 時間貼付
488 し、それぞれ 5、10、15 mg が体内に移行するように設定した実験で、頭痛はそれぞれ 13/18、
489 18/18、17/18 人と高頻度に出現したが、吐き気、嘔吐、めまいは 2/18 人以下で差はなかった
490 (Santoro et al., 2000b)。

491 47 歳の肥満女性が意図的に 24 mg のニトログリセリンを飲み、嘔吐しなかった症例では、15
492 分以内にけいれん、数時間チェーンストークス呼吸 (120 回呼吸/分) が続いた。収縮期血圧は
493 上昇し、明らかな頻脈であった。けいれんを止めるためのバルビツール酸系催眠薬の筋肉内注
494 射後、3~4 時間で意識を回復し無呼吸となった。呼吸装置を装着すると過呼吸に戻った。7 時
495 間でしびれ、ヒリヒリする痛み、易刺激性、紅潮、頭痛が認められたが、その後完全に回復し
496 た (Gosselin et al., 1984)。

497 ロケット発射薬として 37%ニトログリセリン-セルロース混合物を製造する作業員 200 人の

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

504 34歳の軍需工場作業員が日曜日の朝、心停止を起こした。過去にも週末に胸の痛みを訴えて
505 おり、ニログリセリンの職業性暴露による離脱症候群と診断された(Ben-David, 1989)。

506 ニログリセリン錠剤を週2~3回の単位で間欠的に製造している製薬作業員グループ(人数
507 不詳)で、ニログリセリン大気濃度 0.03~0.11 ppm (0.3~1.0 mg/m³、作業員の呼吸範囲)で
508 頭痛と刺激を訴え、0.01 ppm (0.1 mg/m³)以下では頭痛はみられなかった(Hanlon and Fredrick,
509 1966)。

510 オーストラリア、シドニーの爆発物貯蔵所で、ニログリセリンとニログリコールに混合
511 吸入暴露(ニログリセリンに換算して 0.36 mg/m³、範囲 0.10~0.53 mg/m³)されたダイナマイ
512 ト運搬作業員8人が頭痛を訴えた。血圧の変化はなかった。これを調べるためにボランティア
513 6人を混合吸入暴露環境下(ニログリセリンに換算して 2.0 mg/m³)に置いたところ、3分以
514 内に5人に血圧低下と明確な頭痛がみられた。同様に、ボランティア10人を 0.7 mg/m³ (範囲
515 0.65~0.74 mg/m³) (ニログリセリンに換算して)の混合吸入暴露環境下に25分間置くと、全
516 員に血圧低下とわずかな頭痛がみられた。ボランティア7人を 0.5 mg/m³ (0.40~0.67 mg/m³) (ニ
517 トログリセリンに換算して)の環境下では25分以内に全員に血圧低下とごくわずかな頭痛が
518 みられた(Trainor and Jones, 1966)。

519 スウェーデンの火薬製造作業員(男性7人、女性5人)で、ニログリセリンの吸収経路を明
520 らかにする目的で、作業時間中の脈拍数、血圧、頭痛と空気中と血漿中のニログリセリン濃
521 度との関連を調べた研究がある。空気中濃度は1.0~4.0 mg/m³ (平均2.4 mg/m³)であった。朝(就
522 業前)の頭痛はなかったが、就業中はほぼ全員が頭痛を訴えた。しかし、空気中と血漿中のニ
523 トログリセリン濃度との関連はなく、脈拍数、血圧とも関連しなかった。ニログリセリンの
524 血漿中で半減期は3分であった。著者らは、頭痛の重要な要因は、むしろ手や腕からの皮膚吸収
525 であると考え、就業中のニログリセリンとの皮膚接触を減少させることに主要な努力を割く
526 べきであるとしている(Gjesdal et al., 1985)。

527 米国 Public Health Service の報告書で、1.0 ppm (9.45 mg/m³)以下のニログリセリン暴露で
528 は全身性の影響はなかったが、局所的には 0.5 ppm (4.73 mg/m³)で激しい頭痛の発生が生じた
529 ことを、第二次世界大戦でのデータから報告している(McConnell et al., 1946)。

530

531 c. 疫学調査

532 スウェーデン

533 スウェーデンのニログリセリンとニログリコールのダイナマイト工場で、虚血性心疾患
534 及び脳血管疾患で死亡した男性作業員 169人とそれ以外の疾患と事故によって死亡した男性
535 184人の対照者について、症例対照研究が行われた。死亡記録、埋葬記録は1955~1975年のも
536 のを用いている。その結果、虚血性心疾患及び脳血管疾患による有意な過剰死亡率の増加がみ

537 られた (粗リスク比 2.5; SMR: 3.4; マンテル・ヘンツェルリスク比 3.2、95%CI: 1.4~7.3)。その
538 うち虚血性心疾患による過剰死亡率は、粗リスク比 2.7、SMR 3.6、マンテル・ヘンツェルリス
539 ク比 3.4 (95%CI: 1.5~7.8) であった。脳血管疾患の粗リスク比は 1.6 で有意ではなかった
540 (Hogstedt and Axelson, 1977)。その後、1976~1980年の死亡記録、埋葬記録まで調査範囲を拡大
541 した症例対照研究では、1955~1980年での脳血管疾患の粗リスク比は 2.9 (95%CI: 0.9~6.4)、
542 心血管疾患では 2.7 (95%CI: 1.4~5.4) であった (Hogstedt and Axelson, 1984)。

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

548 上記のスウェーデンのダイナマイト工場から採取された1958~1978年のほぼ年1回の多数の
549 短時間採取大気から、ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステルを測定し、平
550 均 $0.46\sim 1.31\text{ mg/m}^3$ (8時間 TWA 濃度 $0.20\sim 1.10\text{ mg/m}^3$) の範囲と算出された (Hogstedt and
551 Davidsson, 1980)。なお、ダイナマイトは当初ニトログリセリン単独であったが、1920年末期に
552 は凝固点を下げることと経済的理由でニトログリコールが加えられた。その比率はニトログリ
553 セリンとニトログリコールの混合比 4:1 であり、その後さらにニトログリコールが加えられて、
554 1970年代には 1:4 であった (Hogstedt and Davidsson, 1980)。Yeeら (1959) は、その混合比が
555 どうであれ硝酸エステル類の大気中の測定値は、ニトログリセリンが低蒸気圧であることから、
556 事実上すべてニトログリコールとみなせると述べている。

557

558 英国

559 スコットランドの爆薬工場での過剰死亡率 (虚血性心疾患、急性心筋梗塞、脳血管疾患、肺
560 がん、結腸・直腸がん、全がん、全死因) に関するコホート研究がある。コホートは1965年に
561 雇用されていた65歳以下の男性作業者を対象に1965~1980年にわたって、4,042人が調査さ
562 れた。作業者は発射火薬作業群 224人 (ニトログリセリンのみに暴露。以後ニトログリセリン
563 群と表示)、爆破作業群 659人 (ニトログリセリンとニトログリコールの4:1混合物に暴露。
564 以後ニトログリセリン+ニトログリコール群と表示)、非暴露内部対照群 3,159人の3群に分け、
565 ニトログリセリン+ニトログリコール群とニトログリセリン群はそれぞれ低暴露群と高暴露群
566 に分けた。外部対照群はエアーシア郡の一般集団とし、50歳以上に心筋梗塞が急激に増加して
567 いるため、全群を1965年で15~49歳の低年齢群と50~64歳の高年齢群に分けた。その結果、
568 高年齢群では、内部・外部対照群と比較してすべての群で死亡率の有意な増加はなかった。一
569 方、低年齢群では、ニトログリセリン+ニトログリコール群の高暴露群で、虚血性心疾患の有
570 意な増加 (観察値 12人/期待値 7~8人) がみられ、内訳としては急性心筋梗塞 (観察値 12人/
571 期待値 6~7人) によるものであった。また、内部対照群と比較してニトログリセリン+ニトロ
572 グリコール群の高暴露群で肺がんの死亡が増加 (観察値 4人/期待値 1人) した。ニトログリコ
573 ールは、ニトログリセリンに比べて非常に高い揮発性があり、肺から吸収され、皮膚からはさ
574 らに迅速に吸収されることを考慮すると、ニトログリセリン+ニトログリコール群での影響は
575 ニトログリコールによる影響が大きいと考えられた (Craig et al., 1985)。

576

577 **米国**

578 米国の弾薬施設で働く白人男性作業員 5,529 人について、ニトログリセリン暴露と心血管疾
579 患による死亡との関連を調査した後ろ向きコホート研究で、死亡率を米国の人口動態統計と非
580 暴露内部対照者 5,136 人と比較した。虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡は期待値に近く、
581 SMR はそれぞれ 1.07 と 0.90 であり、直接法標準化死亡率比 (SRR) はそれぞれ 1.07 と 0.87 で
582 あった。虚血性心疾患での死亡は、ポアソン回帰分析で年齢とニトログリセリン暴露との**関連**
583 **相関**が認められ、特に 45 歳以下の高頻度暴露群 (1 か月以上間を空けずにニトログリセリン
584 に暴露した群) では非暴露対照群の約 3 倍であった。死亡診断書によれば、症状の発現から死
585 亡までが短く、週末か週初めに死亡し、平均暴露期間は 7.7 年であった (SRR: 3.30、95%CI: 1.29
586 ~ 8.48)。また、全悪性腫瘍、リンパ・造血系腫瘍による SMR はそれぞれ 0.84、1.06 であり、
587 増加しなかった (Stayner et al., 1992)。

588

589 **d. 刺激性・感作性**

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

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

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

597 アレルギー性接触皮膚炎を示す 4 人のダイナマイト作業員にニトログリセリンのパッチテス
598 トを実施したところ陽性であった (Kanerva et al., 1991)。この他、ニトログリセリンによるア
599 ルギー性接触皮膚炎が報告されている (Carmichael and Foulds, 1989; de la Fuente Prieto et al.,
600 1994; Di Landro et al., 1989; Kanerva et al., 1991; Kounis et al., 1996; Machet et al., 1999; McKenna,
601 2000; Perez-Calderon et al., 2002; Sausker and Frederick, 1978; Silvestre et al., 2001; Weickel and
602 Frosch, 1986)。

603

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

614 ニトログリセリン単独での所見として、ニトログリセリン錠剤を週 2~3 回の単位で間欠的に

615 製造している作業員で、ニトログリセリン 0.03～0.11 ppm (0.3～1.0 mg/m³) で頭痛を訴え、0.01
 616 ppm (0.1 mg/m³) 以下で頭痛はみられなかった (Hanlon and Fredrick, 1966)。また、スウェーデン
 617 の火薬製造でニトログリセリン 1.0～4.0 mg/m³ (平均 2.4 mg/m³) の空气中濃度でほぼ全員が頭
 618 痛を訴えた (Gjesdal et al., 1985)。

619 混合暴露では、ニトログリセリンとニトログリコール混合吸入暴露で 0.5 mg/m³ (ニトログリ
 620 セリンに換算して) で 25 分以内に全員に血圧低下と軽度の頭痛を生じた (Trainor and Jones,
 621 1966)。ダイナマイト工場作業員の疫学研究で、虚血性心疾患・脳血管疾患による死亡率の増加
 622 が、ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステル平均 0.46～1.31 mg/m³ (8 時間
 623 TWA 濃度 0.20～1.10 mg/m³) で生じた (Hogstedt and Davidsson, 1980)。

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

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

628

629

表 7-2 ニトログリセリンの疫学調査及び事例

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

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
オーストラリア、シドニーの爆発物貯蔵所ダイナマイト運搬作業員 8 人	ニトログリセリンとニトログリコールに混合吸入暴露(ニトログリセリンに換算して 0.36 mg/m ³ 、範囲 0.10-0.53 mg/m ³)	頭痛を訴えた。血圧の変化なし	Trainor & Jones, 1966
ボランティア 6 人	混合吸入暴露(ニトログリセリンに換算して 2.0 mg/m ³)	3 分以内に 5 人に血圧低下と明確な頭痛	
ボランティア 10 人	混合吸入暴露(ニトログリセリンに換算して 0.7 mg/m ³ 、範囲 0.65-0.74 mg/m ³)	25 分間吸入暴露：全員に血圧低下、わずかな頭痛	
ボランティア 7 人	混合吸入暴露(ニトログリセリンに換算して 0.5 mg/m ³ 、範囲 0.40-0.67 mg/m ³)	25 分以内：全員によりわずかな頭痛、血圧低下	
スウェーデン 火薬製造作業員 (男性 7 人、女性 5 人)	空气中濃度 1.0-4.0 mg/m ³ (平均 2.4 mg/m ³)	朝の頭痛はなかったが、就業中はほぼ全員が頭痛を訴えた 空気中と血漿中のニトログリセリン濃度との関連なし 脈拍数、血圧とも関連なし ニトログリセリンの血漿中の半減期：3 分 皮膚接触による可能性あり	Gjesdal et al., 1985
米国 Public Health Service の報告書	1.0 ppm (9.45 mg/m ³)以下 0.5 ppm (4.73 mg/m ³) (局所的)	1.0 ppm 以下：全身性の影響はない 0.5 ppm (局所的)：激しい頭痛 第二次世界大戦での研究から報告	McConnell et al., 1946
疫学調査			
スウェーデン ニトログリセリンとニトログリコールのダイナマイト工場 1955-1975 年の虚血性心疾患・脳血管疾患死亡例 (男性 169 人)、対照死亡例 184 人 症例対照研究		虚血性心疾患及び脳血管疾患による有意な過剰死亡率の増加： 粗リスク比 2.5; SMR: 3.4; マンテル・ヘンツェルリスク比 3.2、95%CI: 1.4-7.3) 虚血性心疾患による過剰死亡率： 粗リスク比 2.7、SMR 3.6、マンテル・ヘンツェルリスク比 3.4 (95%CI: 1.5-7.8) 脳血管疾患の粗リスク比： 1.6 (有意差なし)	Hogstedt & Axelson, 1977
スウェーデン ニトログリセリンとニトログリコールのダイナマイト工場 1955-1980 年の虚血性心疾患・脳血管疾患死亡例 症例対照研究		1955-1980 年 脳血管疾患の粗リスク比： 2.9 (95%CI: 0.9-6.4) 心血管疾患の粗リスク比： 2.7 (95%CI: 1.4-5.4)	Hogstedt & Axelson, 1984

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
スウェーデン ダイナマイト工場 1927年以降に就業し 1965-1977年に死亡した ニトログリセリン とニトログリコール に暴露された男性作 業者 コホート研究		虚血性心疾患及び脳血管疾患による死亡： 観察値 9人/期待値 4.5人 (p<0.05) と増加 1年以上の暴露期間、20年以上の潜伏期を要する 死亡の内訳 (虚血性心疾患 6人、脳血管疾患 3人) がんによる死亡は増加しない	Hogstedt & Andersson, 1979
スウェーデン ダイナマイト工場 1958-1978年	ほぼ年1回の短 時間採取大気	ニトログリセリンとニトログリコールを含む硝酸エステル濃 度： 平均 0.46-1.31 mg/m ³ (8時間 TWA 濃度 0.20-1.10 mg/m ³)	Hogstedt & Davidsson, 1980
スコットランドの爆 薬工場 1965年に雇用されて いた 65歳以下の男性 作業者を対象に 1965-1980年にわたっ て、4,042人を調査 コホート研究	発射火薬作業群 224人 (ニトログ リセリンのみに 暴露) 爆破作業群 659 人 (ニトログリ セリンとニトロ グリコールの 4:1混合物に暴 露) 非暴露内部対照 群 3,159人の3群 非暴露外部対照 群はエアーシア 郡の一般集団で 50歳以上に心筋 梗塞が急激に増 加しているため、 1965年で 15-49 歳と 50-64歳の 年齢群に分けた	高年齢群の作業者： <u>爆破作業群 (ニトグ[*]リセリンとニトグ[*]リコールの 4:1 混合物)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>発射火薬作業群 (ニトグ[*]リセリンのみ)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし 低年齢群の作業者： <u>爆破作業群 (ニトグ[*]リセリンとニトグ[*]リコールの 4:1 混合物)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 虚血性心疾患による死亡の増加 (急性心筋梗塞の増 加 (観察値 12人/期待値 6-7人) による) 肺がんの死亡が増加 (観察値 4人/期待値 1人) <u>発射火薬作業群 (ニトグ[*]リセリンのみ)：</u> <u>低暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし <u>高暴露群：</u> 死亡率の有意な増加なし	Craig et al., 1985
米国の弾薬施設 白人男性作業員 5,529 人 後ろ向きコホート研 究	死亡率を米国の 人口動態統計と 非暴露内部対照 者 5,136人と比較	虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡の SMR はそれぞれ 1.07 と 0.90 直接法標準化死亡率比 (SRR) はそれぞれ 1.07 と 0.87 虚血性心疾患での死亡は、ポアソン回帰分析で年齢とニトログ リセリン暴露との 関連相関 あり 45歳以下の高頻度暴露群 (1か月以上間を空けずにニトログ リセリンに暴露した群) では非暴露対照群の約 3 倍 死亡診断書によれば、症状の発現から死亡までが短く、週末か 週初めに死亡し、平均暴露期間は 7.7 年 (SRR: 3.30、 95%CI: 1.29-8.48) 全悪性腫瘍、リンパ・造血系腫瘍による SMR はそれぞれ 0.84、 1.06	Stayner et al., 1992
刺激性・感作性			
ボランティア男女 30 人	ラノリン-ワセリ ン基剤にニトロ グリセリン 2% を含有する軟膏	上腕内側に 24 時間パッチ 刺激性は認められない	早川, 1980

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 24 人	ニトログリセリン 31、80 mg	胸部に 24 時間貼付 ほぼ全員に貼付部位の紅斑 数時間で消退	Santoro et al., 2000a
ボランティア 28 人	ニトログリセリン 31 mg 14 日間 12 時間/日	胸部に連続貼付、貼付終了 2 週間後に 12 時間の惹起貼付 血管拡張による貼付部位の一過性の軽微な紅斑 皮膚感受性はない	Santoro et al., 2001
ダイナマイト作業 者 (アレルギー性接触皮膚炎患者) 4 人	ニトログリセリンのパッチテスト	陽性	Kanerva et al., 1991

630

631

632 7.3 実験動物に対する毒性

633 7.3.1 急性毒性

634 ニトログリセリンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Anderson et al.,
635 1983; Lee et al., 1975; U.S. EPA, 1987)。

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

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

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

642 経口投与後 1 時間以内に全動物にチアノーゼと運動失調がみられ、鼻、前肢、尾は蒼白化し呼
643 吸は抑制された。死亡は通常 5 ~ 6 時間以内に生じ、剖検では異常はなかった。生存動物は 24 時
644 間以内に回復した (Lee et al., 1975)。ウサギの急性経皮毒性試験では、貼付部位に紅斑、浮腫等
645 の軽度の皮膚症状がみられたが一般状態、体重に異常はなかった (沢田ら, 1985)。マウス、ラ
646 ットへの静脈内投与では死亡は 5 分以内にみられた。マウスでは鎮静、虚脱、体重減少が、ラッ
647 トでは失調、後弓反張、腹臥、鎮静、けいれんがみられ、生存動物はマウスで 2 時間以内、ラッ
648 トで 1 時間以内に回復した (Anderson et al., 1983)。雌ラットへの皮下投与では、120 mg/kg で 4 時
649 間後に約 26% (全ヘモグロビン量に対して) のメトヘモグロビン血症がみられ、8 時間後には
650 13% と急速に減少した (Clark and Litchfield, 1973)。

651

652

表 7-3 ニトログリセリンの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

653

654

655

656 7.3.2 刺激性及び腐食性

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

658 7.3%ニトログリセリン (落花生油 25%、ニトログリセリンを含む乳糖 75%) をウサギの眼と
659 刈毛皮膚 (無傷・有傷) に適用したドレイズ変法で、眼では刺激性はなかったが、皮膚には非
660 常に軽度の刺激性がみられた (Lee et al., 1975)。

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

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

665 マウスの累積皮膚刺激性試験で、ニトログリセリン 31 mg/匹を刈毛皮膚に 21 時間/日、28 日
666 間反復適用し、非常に軽微な紅斑 (平均スコア 0.9) がみられたが、浮腫はなかった。試験終了
667 4 日後に適用部位に紫外線照射したが光毒性はみられなかった (Santoro et al., 2001)。

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

670

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

673

674

表 7-4 ニトログリセリンの刺激性及び腐食性試験結果

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

675 ND: データなし

676

677

678 7.3.3 感作性

679 ニトログリセリンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-5 に示す。

680 モルモットを用いた皮膚感作性試験（マキシマイゼーション法）で、ニトログリセリン
 681 3.41%（乳糖に含ませて落花生油に懸濁）で40%のモルモットに皮膚感作反応がみられ、中等度
 682 の感作性を示した（詳細な記載なし）(Lee et al., 1975)。

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

685 雌モルモットを用いた光接触感作性試験で、除毛した頸背部皮膚にニトログリセリン 25 mg
 686 を 24 時間貼付後、長波長紫外線を照射し、これを 6 回繰り返し感作した。最終感作日から 2
 687 週間後にニトログリセリン 25 mg で惹起したが、光接触感作性は認められなかった（藤井ら,
 688 1985)。

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

691 雌雄のイヌ（ビーグル、4匹/群）にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0 mg/kg/日（4週間）、0.05、
 692 0.5、5 mg/kg/日（9週間）をカプセル投与した試験で、血清IgE濃度、感作性、アレルギー性反応
 693 はみられなかった (Ellis et al., 1978^{ba})。

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

696

697 以上から、ニトログリセリンは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で陽性であ
 698 るが詳細な記載はなく、また、他の皮膚感作性試験では陰性であり、感作性の有無について明
 699 確な結論を導けない。

700

701

表 7-5 ニトログリセリンの感作性試験結果

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

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
			0.5、5 mg/kg/日(9 週間)		
ラット	混餌	13週間	2.5%	血清 IgE 濃度に変化なし	U.S. EPA, 1987

702 ND: データなし

703

704

705 7.3.4 反復投与毒性

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

707

708 a. 経口投与

709 a-1. マウス

710 雌雄のICRマウス(6匹/群)にニトログリセリン 0、0.001、0.01、0.1% (雄 0、1.3、11.5、107
711 mg/kg/日; 雌 0、1.3、10.9、95 mg/kg/日)を3週間混餌投与したところ影響はなく、用量を 0、
712 0.005、0.05、0.5% (雄 0、6.4、60.2、608 mg/kg/日; 雌 0、6.9、58.7、561 mg/kg/日)に増量し、
713 引き続き10週間投与した。その結果、雌雄の少数に軽度から中等度の肝臓/脾臓での髄外造血が
714 みられたが、用量依存性はみられなかった (Ellis et al., 1984)。

715 雌雄のICRマウス(58匹/群)にニトログリセリンを 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、11.1、114.6、
716 1,022 mg/kg/日; 雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/日)含む2年間混餌投与と試験で、12か月後の中
717 間検査では、0.1%群で琥珀色の色素沈着が一部のマウスの肝臓やわずかに脾臓または腎臓にみ
718 られ、雄の体重は対照群より低値であった。1.0%群では、雌雄共に体重は対照群より低値であ
719 り、赤血球数は正常であるものの網状赤血球数の増加を伴う代償性貧血がみられた。これらの
720 変化は赤血球内ハインツ小体の増加(雄2.41%、雌0.93%)を伴い、メトヘモグロビン(2.8%)は
721 雄でのみ有意に高かった(低・中用量群では測定していない)。色素沈着がほとんどのマウスに
722 みられ、肝臓のほか脾臓または腎臓にも少量みられた。この色素顆粒はヘモジデリン類似であ
723 ったが、鉄染色で弱染性であった。24か月後、0.1%以上の群で、色素沈着が12か月後の検査時
724 と同様の程度みられた。また、雌雄共に体重は対照群より低値であった (Ellis et al., 1978^{ba},
725 1984)。本評価書では、体重を指標にしてNOAELを0.01% (9.72 mg/kg/日)と判断した。

726 開発中の抗狭心症薬の参照物質としてニトログリセリンを用いた発がん性試験がある。雌雄
727 のC57BL/6Jmsマウス(雄49~66匹/群、雌45~63匹/群)にニトログリセリン 0、10、40、330 mg/L
728 (0、1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相当)を18か月間飲水投与した発がん性試験がある。330 mg/L群の
729 みは死亡例の増加と体重増加の抑制がみられたため12か月後に投与を中止し、6か月の回復試験
730 をしている。その結果、一般状態に異常はなかったが、330 mg/L群で体重が低下していた。投
731 与に伴う炎症や変性を伴う非腫瘍性病変に対照群との差異はなかった (Suzuki et al., 1975)。腫
732 瘍性病変については、「1.3.7 発がん性」の項で記載する。本評価書では、体重の低下を指標
733 にしてNOAELは40 mg/L (6.2 mg/kg/日)と判断した。

734

735 a-2. ラット

736 雌雄のSDラット(6匹/群)にニトログリセリン 0、0.001、0.01、0.1% (雄 0、0.8、6.0、59 mg/kg/

737 日; 雌 0、0.9、6.4、59 mg/kg/日) を5週間混餌投与し、毒性影響が認められなかったので、そ
738 の後8週間5倍量投与〔0、0.005、0.05、0.5% (雄 0、2.6、24.5、230 mg/kg/日; 雌 0、3.1、26.5、
739 234 mg/kg/日) 〕した試験で、5倍量投与後に最高用量群で摂餌量の減少と体重増加量のわずか
740 な減少があったが、他には異常はみられなかった。血液学的検査、剖検、病理組織学的検査で
741 も異常はなかった (Ellis et al., 1984)。

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

749 雌雄のSDラット (38匹/群) に、ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、
750 363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) を2年間混餌投与した。投与3か月後に、1.0%
751 群の雌雄で体重増加量の減少、メトヘモグロビン濃度^血 (全ヘモグロビンの10～30%)、網状赤
752 血球・赤血球数の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の増加がみられた。12か月後
753 では1.0%群で雌雄の体重は対照群に比べて低値を示し、メトヘモグロビンは依然として中程度に
754 観察されたが、赤血球数は正常値に戻った。更に、雌雄で肝臓絶対・相対重量の増加、肝臓腫大、
755 脾臓と腎臓にヘモジデリン類似の強い色素沈着がみられた。また、胆管線維症が観察された。
756 その他の病理組織学的病変として肝細胞がんの初期段階である肝細胞の変異巣 (foci of
757 hepatocellular alteration) が、0.01%以上の雌雄の群で頻度、程度共に用量依存性にみられた。24
758 か月後には、0.1%群では雌の体重は対照群に比べて有意に低かった。12か月後にみられた肝
759 細胞の変異巣は有意に増加し、肝細胞がん/腫瘍性結節は雄 4/26匹と雌 3/28匹にみられた。1.0%
760 群では、雌雄の体重は対照群に比べて低値を示し、メトヘモグロビンは消退し、雄では血清ア
761 ラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、
762 ALPが増加した。肝臓では、雌で絶対・相対重量及び雄で相対重量が有意に増加し、雌雄共に
763 著しい肝臓腫大であった。胆管線維症が雄 18/21匹、雌 24/25匹に観察された。肝細胞の変異
764 巣は有意に増加し、肝細胞がん/腫瘍性結節が雄 15/21匹、雌 16/25匹にみられた。脾臓と腎臓
765 の強い色素沈着もみられた (Ellis et al., 1978^{ab}, 1984)。本評価書では、24か月後の0.1%群でみ
766 られた体重の低下及び肝細胞の変異巣の増加を指標にしてNOAELは0.01% (3.04 mg/kg/日) と
767 判断した。なお、この試験の腫瘍性変化は「7.3.7 発がん性」の項を参照のこと。

768 SDラット (雄50～53匹、雌48～49匹) にニトログリセリン 0、0.03% (0、31 mg/kg/日相当) を
769 10か月間飲水投与し、8か月間の回復期間を設けた試験で、18か月後の体重、器官重量、血液学
770 的・血液生化学的検査項目に異常は認められなかった (Takayama, 1975)。

771

772 a-3. イヌ

773 雌雄のイヌ (ビーグル、4匹/群) にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0 mg/kgを1回/日、4週
774 間カプセル投与した試験で、一般状態、尿検査、血液学的・血液生化学的検査、剖検、病理組
775 織学的検査で異常はみられなかった。その後、用量をそれぞれ0、0.05、0.5、5 mg/kg/日に増量

776 して引き続き9週間投与し、合計13週間投与したが影響はみられなかった (Ellis et al., 1984)。

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

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

786

787 b. 吸入暴露

788 ネコ (1匹/群) に、ニトログリセリン飽和空気約5 mg/m³を8時間/日、5日/週の間隔で31、68、
789 156日間吸入暴露した試験で、31日間及び68日間暴露で軽微~中等度の貧血が観察され、ヘモグ
790 ロビン濃度と赤血球数の減少が示唆されたが、メトヘモグロビン濃度の増加やハインツ小体の
791 形成はみられなかった。68日間暴露では中等度のリンパ球増多症がみられた。156日間暴露では
792 正赤芽球及び網状赤血球の増加がみられ、摂餌量と体重増加量の減少も認められた (Gross et al.,
793 1942)。

794

795 c. 静脈内投与

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

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

800

801 d. 経皮投与など

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

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

810

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

813 ラットに、ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、
814 38.1、434 mg/kg/日) を2年間混餌投与した試験 (Ellis et al., 1984) で、0.1%群にみられた体重

815 減少及び肝細胞変異巢の増加を指標にして、NOAELは0.01% (3.04 mg/kg/日) である (Ellis et al.,
816 1978^{ab}, 1984)。

817 吸入暴露では、定量的に評価できる試験はなかった。

818

819

表 7-6 ニトログリセリンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 6匹/群	混餌 投与	3+10週間	(当初3週間) 0、0.001、 0.01、0.1% (雄0、1.3、 11.5、107 mg/kg/日; 雌 0、1.3、10.9、 95 mg/kg/日); (その後10週 間) 0、0.005、 0.05、0.5% (雄0、6.4、 60.2、608 mg/kg/日; 雌 0、6.9、58.7、 561 mg/kg/ 日)	当初3週間の投与で影響はみられなかったの で、投与量を増量した 毒性影響なし 雌雄の少数：肝臓/脾臓に軽度から中等度の髓 外造血 (用量依存性なし)	Ellis et al., 1984
マウス ICR 雌雄 58匹/群	混餌 投与	2年間	0、0.01、0.1、 1.0% (雄0、11.1、 114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 0、9.72、96.4、 1,058 mg/kg/ 日)	【12か月後】 0.1% (114.6/96.4 mg/kg/日) 群： 雄：体重低値 一部動物に肝臓、わずかに脾臓または腎 臓に色素沈着 1.0% (1,022/1,058 mg/kg/日) 群： 雌雄：体重低値 赤血球数は正常 網状赤血球数の増加を伴う代償 性貧血 赤血球内ハイツ小体 (雄 2.41%、雌0.93%) メトヘモグロビン濃度 (雄2.8%、 雌0.3%) (低・中用量群では測定し ていない) 肝臓及び脾臓または腎臓にわず かな色素沈着 【24か月後】 0.1% (114.6/96.4 mg/kg/日) 以上の群： 雌雄：体重低値 色素沈着は12か月後と程度同様 NOAEL：0.01% (9.72 mg/kg/日) (体重低値) (本評価書判断)	Ellis et al., 1978 ^{ab} , 1984
マウス C57BL/6 Jms 雄49-66 匹/群、 雌45-63 匹/群	飲水 投与	330 mg/L 群 は12か月間 投与-6か月 回復、他の 用量群は18 か月間投与	0、10、40、 330 mg/L (0、 1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相 当)	330 mg/L (58.1 mg/kg/日相当)群：体重低下 一般状態異常なし、炎症や変性を伴う非腫瘍 性病変に対照群との差異なし NOAEL：40 mg/L (6.2 mg/kg/日相当) (体重) (本評価書判断)	Suzuki et al., 1975

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 6匹/群	混餌 投与	5+8 週間	(当初 5 週間) 0、0.001、 0.01、0.1% (雄 0、0.8、 6.0、59 mg/kg/ 日; 雌 0、0.9、 6.4、59 mg/kg/ 日); (その後 8 週 間) 0、0.005、 0.05、0.5% (雄 0、2.6、 24.5、230 mg/kg/日; 雌 0、3.1、26.5、 234 mg/kg/ 日)	当初の用量で毒性影響が認められなかったため、5 倍量投与に変更した 最高用量群： 摂餌量の減少 体重増加量のわずかな減少	Ellis et al., 1984
ラット SD 雌雄 3匹/群、 (対照群) 4匹/群	混餌 投与 (ラト -ス 22.5 %)	13 週間	0、2.5% (雄 0、 1,406 mg/kg/ 日; 雌 0、 1,416 mg/kg/ 日)	2.5% (雄 1,406; 雌 1,416 mg/kg/日): 摂餌量： 最初の 8 週間まで半減、その後回復 体重： 一過性で減少 以下の項目は有意に増加(対照群: 2.5%群): 赤血球 (雄 4.14 : 5.84 × 10 ⁶ /mm ³ 、雌 3.88 : 6.12 × 10 ⁶ /mm ³) と網状赤血球数 (雄 1.47 : 2.47%、雌 1.69 : 2.73%)、ヘマトク リット値 (雄 48.5 : 57.3 vol%、雌 46.4 : 61.0 vol%)、ヘモグロビン濃度 (雄 15.7 : 17.8 g%、雌 14.8 : 18.8 g%)、血清 ALP (雄 49.3 : 76.3 IU/L、雌 25.3 : 44.0 IU/L) 以下の項目は有意に減少(対照群: 2.5%群): 空腹時血糖値 (雄 121.3 : 82.3 mg%、雌 113.5 : 83.3 mg%) 肝臓、脾臓に色素沈着、中等度から重度の 精巢変性/萎縮 (重度あるいは完全な精子 形成不全を伴う)	Ellis et al., 1978 ^{ab} , 1984
ラット SD 雌雄 38匹/群	混餌 投与	2 年間	0、0.01、0.1、 1.0% (雄 0、3.04、 31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、 434 mg/kg/ 日)	【3 か月後】 1.0% (363/434 mg/kg/日) 群： 雌雄：体重増加量の減少 以下の項目が有意(*)に増加： 対照群 1.0%群 メトヘモグロビン濃度(%) 雄 0.0 19.6* 雌 0.5 20.4* 網状赤血球数 (%) 雄 0.96 2.46* 赤血球数 (× 10 ⁶ /mm ³) 雌 6.94 8.10* ヘモグロビン濃度 (g%) 雄 15.7 17.3* 雌 14.8 16.9* ヘマトクリット値 (vol%) 雄 48.5 56.5* 雌 46.4 56.3*	Ellis et al., 1978 ^{ab} , 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>【12 か月後】</p> <p>0.01% (3.04/3.99 mg/kg/日) 以上の群： 雌雄：肝細胞の変異巣増加（頻度、程度共に用量依存性）</p> <p>1.0% (363/434 mg/kg/日) 群： 雌雄：体重低値、メトヘモグロビン中程度に観察 赤血球数正常、肝臓絶対・相対重量の増加、肝臓腫大、脾臓と腎臓にヘモジデリン類似色素高度沈着、胆管線維症</p> <p>【24 か月後】</p> <p>0.1% (31.5/38.1 mg/kg/日) 群： 雌：体重減少 雌雄：肝細胞の変異巣が有意に増加、肝細胞がん/腫瘍性結節（雄 4/26 匹、雌 3/28 匹）</p> <p>1.0% (363/434 mg/kg/日) 群： 雌雄：体重低値 メトヘモグロビン消退 著しい肝臓腫大 胆管線維症（雄 18/21 匹、雌 24/25 匹） 脾臓と腎臓の色素高度沈着 肝細胞の変異巣が有意に増加 肝臓重量増加（雌：絶対・相対重量、雄：相対重量が有意に増加） 肝細胞がん/腫瘍性結節（雄 15/21 匹、雌 16/25 匹） 雄：血清 ALT、AST、ALP 増加</p> <p>NOAEL：0.01% (3.04 mg/kg/日) (体重、肝細胞の変異巣) (本評価書判断)</p>	
ラット SD 雄 50-53 雌 48-49 匹	飲水 投与	10 か月間、 回復期間 8 か月間	0、0.03% (0、 31 mg/kg/日 相当)	体重、器官重量、血液学的・血液生化学的検査項目に異常なし	Takayama, 1975
イヌ ビ-グル 雌雄 4 匹/群	経口 投与 (カプセル)	4+9 週間 1 回/日	(当初 4 週間) 0、0.01、0.1、 1.0 mg/kg、1 回/日;(その 後 9 週間) 0、 0.05、0.5、5 mg/kg	毒性影響なし	Ellis et al., 1984
イヌ ビ-グル 雌雄 2 匹/群	経口 投与 (カプセル)	5 日間 1 回/日	0、25、50、 100、200 mg/kg	25 mg/kg/日以上： 一過性の用量依存性の強いメトヘモグロビン血症。200 mg/kg/日を除き、24 時間以内に回復 100 mg/kg/日以上： チアノーゼ 200 mg/kg/日： メトヘモグロビン血症の回復は不完全	
イヌ ビ-グル	経口 投与	12 か月 1 回/日	0、1、5、25 mg/kg	一般状態と体重に影響なし 1 mg/kg/日以上：	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
雌雄 6匹/群	(カセル)			9か月後用量依存性の軽度メトヘモグロビン血症 (3%以下) 12か月後に消退	
ネコ 1匹/群	吸入 暴露	31、68、156 日間、8時 間/日、5日 /週	ニトログリ セリン飽和 空気約5 mg/m ³	31日間及び68日間： 軽微-中等度の貧血 (ヘモグロビンと赤血 球濃度の減少を示唆) メトヘモグロビン濃度増加せず ハイツ小体の形成なし 68日間： 中等度のリンパ球増多症 156日間： 正赤芽球、網状赤血球増加 摂食量、体重増加量の減少	Gross et al., 1942
ラット 雌雄 10匹/群	静脈 内投 与	14日間 1回/日	0、2.5、5、10 mg/kg/日	異常なし	Anderson et al., 1983
イヌ 雌雄 2匹/群	静脈 内投 与	14日間、1 回/日	0、1、3 mg/kg/ 日	明確な用量依存性の臨床所見、病理所見なし	
ウサギ 日本白 色種 雌雄	刈毛 した 背部 皮膚	24時間ご とに35日 間連続貼 付	0、25、75 mg/ 匹	対照群を含む全群： 貼付部皮膚に紅斑、軽度の浮腫 75 mg群： 雌雄：脾臓及び子宮にわずかな重量低下傾 向	有賀ら, 1985
ウサギ 雄	口腔 内噴 霧	28日間	0、0.9、2.4、 6.0 mg/匹	一般状態、血液学的・血液生化学的検査、剖 検、病理組織学的検査で異常なし	永岡ら, 1990b

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

822

823

824 7.3.5 生殖・発生毒性

825 ニトログリセリンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-7に示す。

826 a. 生殖毒性

827 **雌雄のSD**ラットを用いた3世代試験で、F₀ラット (雄10、雌20匹/群) にニトログリセリン 0、
828 0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) を交配前6
829 か月間、妊娠期間中及びF_{1b} 出生児の離乳時まで混餌投与した。引き続き出生児には混餌投与
830 し、F_{3b}出生児の離乳時まで続けた。雌雄のF_{1b}出生児の3か月齢で10~12組を選び、F_{2b}世代を作
831 製し、同様の手順で雌雄のF_{2b}出生児からF_{3b}世代を作製した。1.0%群では、雌雄の親動物 (F₀) の
832 体重は有意に減少したが、受精能には変化はなかった。F₁、F₂世代の1.0%群では、雄の受精能
833 は著しく低下し、雄の病理組織学的検査で精巣間質の増加と精巣の萎縮 (正常の約1/4) を伴う
834 重度の精子形成不全が観察された。1.0%群のF_{2a} 雌を、投与していない対照群の雄と交配させ
835 て3回目の妊娠率が13/14であったことから、この受精能の低下は雄によるものであることが
836 確認された。着床率と**胚着床**生存率 (着床前後の吸収胚率) には影響はなかった。1.0%群のF_{1a}
837 **腹**児の検査では、性比を除くすべての検査項目 (腹児数、出産生存児率、分娩時体重、生存率、
838 哺育率、離乳時体重) が減少し、F_{1b}とF_{2a}**腹**児では、それらの項目の幾つかが減少したが、1.0%
839 群の親動物の栄養不良 (F_{1b}の妊娠期間中の摂餌量は対照群の65%) に起因する二次的な影響で

840 あると著者らは結論している (Ellis et al., 1978^{ab})。本評価書では、1.0%群での親動物の精巢の
841 病変と受精率の低下を指標にして、親動物の生殖毒性のNOAELは0.1% (31.5 mg/kg/日) である
842 と判断した。

843 雌雄のSDラット (20匹/群) を用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で、ニトログリセリン 0、
844 1、10、20 mg/kg/日を、雄は6週齢から交配前63日間以上、雌には11週齢から交配前14日間以上
845 腹腔内投与した後、これらを交配させ、雌はさらに妊娠0～7日目まで投与を継続した。雌雄共
846 に投与期間を通じ、20 mg/kg群に軽度のけいれんまたは自発運動抑制が一過性に散見された以
847 外は、一般状態に変化はみられず、体重、摂餌量、摂水量に影響は認められず、死亡もなかつ
848 た。以上からニトログリセリンは雌雄の生殖能力に影響はなく、妊娠初期投与でも催奇形性を
849 含む胎児毒性はなかった (桶谷ら, 1981^{db})。

850

851 b. 発生毒性

852 Ellisらの上記の3世代試験で、F₀の3回目の交配で得られたラット胎児の催奇形性についても
853 検討されている。胎児の内臓検査で、1.0%群で横隔膜ヘルニアがみられたが有意な増加ではな
854 かった。骨格検査では、同じ1.0%群で舌骨骨化遅延の頻度が有意に (P<0.05、2標本順位検定) 増
855 加した。著者らはこの骨格異常は発達遅延の指標ではあるが催奇形性を評価するには通常価値
856 がなく、胸骨分節、椎骨、頭骨には骨化遅延が観察されないことから、催奇形性はないとして
857 いる (Ellis et al., 1978^{ab})。

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

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

877 SDラットに、ニトログリセリン 0、1、10、20 mg/kg/日を、妊娠17日～哺育21日まで腹腔内
878 投与した周産期及び授乳期投与試験で、母動物は投与期間を通じ20 mg/kg/日群に軽度のけいれ

879 んまたは自発運動抑制が一過性に散見された以外は、一般状態に特に変化はみられず、妊娠及
880 び授乳期間中の体重、摂餌量、摂水量に影響は認められなかった。F₁ 出生児について、出生率、
881 離乳率、生後の児の発育分化、体重増加などに影響はなく、外表、内臓、行動、機能、生殖能
882 に異常は認められなかった。F₂ 胎児の観察でも各用量群との差は認められなかった。以上から
883 ニトログリセリンによる発生毒性はないと結論した (桶谷ら, 1981^a)。

884 日本白色種ウサギの妊娠6~18日にニトログリセリン 0.5、1、4 mg/kg/日を耳静脈内投与した
885 器官形成期投与試験で、4 mg/kg群の約1/3の動物で注射直後に一過性のけいれんがみられたほ
886 かは、一般状態、体重、摂餌量、摂水量に影響は認められなかった。胎児検査では、着床数、
887 吸収胚数、生存・死亡胎児数、胎盤重量、生存胎児の体重・性別、外表、内臓所見、骨格所見
888 に異常は認められなかった。以上からニトログリセリンによる催奇形性を含む発生毒性はない
889 と結論した (桶谷ら, 1981^b)。けいれんは用量設定試験で10 mg/kg/日で全例に、5 mg/kg/日で約
890 1/3に、2.5 mg/kg/日で時折みられたもので、10 mg/kg/日では2/5匹が死亡した。したがって、本
891 試験では4 mg/kg/日を高用量に設定している。

892
893 以上から、ニトログリセリンは混餌投与で親ラットの体重の減少と精巣毒性を引き起こし、
894 同じ用量で生殖毒性がみられた。発生毒性はみられていない。

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

897

表 7-7 ニトログリセリンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 10、雌 20 匹/群	混餌投 与3世代 試験	F ₀ (雄 10、雌 20 匹/群) に交配 前 6 か月間、妊 娠期間中、F _{1b} 出生児 (2 番目 の腹児) の離 乳時まで、引き 続き F _{3b} 世代の 離乳時まで投 与 雌雄の F _{1b} 出生 児の 3 か月齢 で 10~12 組を 選び、F _{2b} 世代 を作製し、同様 の手順で雌雄 の F _{2b} 出生児か ら F _{3b} 世代を作 製した	0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、 363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	1.0%群： 親動物 (F ₀)： 体重減少、受精能に変化なし F ₁ 、F ₂ 世代： 雄の受精能は著しく低下、精巣間 質増加、精巣の萎縮 (正常の約1/4) を伴う重度の精子形成不全。着床 率と <u>胚着床</u> 生存率 (着床前後の吸 収胚率) には影響なし F _{1a} 腹児： 性比以外の検査項目 (腹児数、出 産生存児率、分娩時体重、生存率、 哺育率、離乳時体重) が減少 F _{1b} 、F _{2a} 腹児： 上記検査項目の幾つかが減少 (1.0%群の親動物の栄養不良に起 因する二次的な影響と著者らは結 論。例えばF _{1b} の妊娠期間中の摂餌 量は対照群の65%) <u>E₁胎児：(3回目の交配児)</u> <u>横隔膜ヘルニアの出現 (有意差な し)、舌骨骨化遅延の頻度が有意に 増加</u> NOAEL：0.1% (31.5 mg/kg/日) (親動物 の一般毒性、及び生殖毒性) (本評価書判断)	Ellis et al., 1978 ^{ab}
ラット SD 雌雄 20 匹/群	腹腔内 投与	雄は 6 週齢か ら交配前 63 日 間以上、雌には 11 週齢から交 配前 14 日間以 上、妊娠 7 日ま で (妊娠前及び 妊娠初期投与 試験)	0、1、10、20 mg/kg/ 日	雌雄の生殖能力に影響なし 親動物の体重、摂餌量、摂水量に影響 なし 催奇形性を含む胎児毒性なし 20 mg/kg 群： 一過性のけいれんまたは自発運動抑 制	桶谷ら、 1981 ^{db}
ラット	混餌投 与	F ₀ (雄 10、雌 20 匹/群) に交配 前 6 か月間、妊 娠期間中	0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、 363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日)	1.0%群： 横隔膜ヘルニアの出現 (有意差な し) 舌骨骨化遅延の頻度が有意に増加	Ellis et al., 1978 ^{ab}

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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ 日本白色種	耳静脈 内投与	妊娠 6-18 日 (器官形成期投 与試験)	0.5、1、4 mg/kg/ 日	妊娠検査と胎児検査で影響なし 親動物毒性なし 4 mg/kg/日群： 約 1/3 の動物で注射直後に一過性のけ いれん母動物： 4 mg/kg/日群： 約 1/3 の動物で注射直後に一過性 のけいれん。体重、摂餌量、摂水 量に影響なし 胎児： 催奇形性を含む胎児毒性なし	桶谷ら、 1981 ^{ba}

899

900

901 7.3.6 遺伝毒性

902 ニトログリセリンの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

903 *in vitro*

904 a. 突然変異

905 ニトログリセリン飽和水溶液はS9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌 *Salmonella*
906 *typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538に復帰変異は陰性であった (Simmon et al.,
907 1977)。別の試験で、S9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌の5菌株のうち2菌株 (TA1535、
908 TA1537) で1000 μ g/プレートの濃度で弱陽性であった (Ellis et al., 1978^{ab})。ニトログリセリン1
909 ~5 μ mol/プレートの試験では、ネズミチフス菌TA1535で用量依存性に弱陽性であった (Wink
910 et al., 1991)。この試験は、遺伝毒性のある一酸化窒素の親化合物としてニトログリセリンを用
911 いている。

912 ニトログリセリンは 0、0.1~12.5 μ mol/プレートの濃度で、ハムスター肝臓のS9 mix無添加
913 条件下で、ネズミチフス菌TA100、TA100NR、TA102、TA1975、YG1026、TA1538で陰性であ
914 ったが、TA1535では、5 μ mol/プレートの濃度まで、ヒスチジン復帰変異株が増加 (4倍) した。
915 7.5 μ mol/プレート以上では細胞毒性が認められた。S9 mixを添加すると細胞毒性は減少し、10
916 μ mol/プレートの濃度まで増加 (5倍) した。このことから、ニトログリセリンは単一塩基突然
917 変異に反応する修復欠損株のみに陽性であった。追加の試験では、すべてのニトログリセリン
918 誘導変異株は、細胞内の一酸化窒素が関与する *hisG46* (CCC) 標的コドンの最初または2番目の
919 塩基にC T転位があることを示し、陽性の結果はニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素
920 によることを示唆した (Maragos et al., 1993)。

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

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

925

926 *in vivo*

927 a. 突然変異

928 雄ラットにニトログリセリンの0、0.01、0.1、1.0% (0、2.6、24.5、230 mg/kg/日) を13週間混

929 餌投与し、処女雌と交配させた優性致死試験で、雄の授精能、着床前後の吸収胚率に影響はな
930 く、陰性であった (Ellis et al., 1978^{ab})。

931

932 **b. 染色体異常**

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

936 ラットにニトログリセリン0.1% (59 mg/kg/日) を5週間、毒性影響がみられないため引き続き
937 0.5% (230 mg/kg/日) を8週間増量して混餌投与した試験で、末梢血リンパ球と腎臓細胞に数的・
938 構造的染色体異常を示さなかった (Lee et al., 1976)。

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

942

943 以上から、*in vitro* 突然変異試験、*in vivo* 優性致死試験、染色体異常試験で陰性であり、ニト
944 ログリセリンが遺伝毒性を有する可能性は低いと推察された。なお、*in vitro* 突然変異試験で陽
945 性の結果も得られているが、ニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素によるものと考えら
946 れている。

947

948

表 7-8 ニトログリセリンの遺伝毒性試験結果

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

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 - S9 +S9	文献
	異常試験	球、腎臓細胞	投与	5 mg/kg/日(9 週間)		
		ラット末梢血リンパ球、腎臓細胞	5+8 週間 混餌投与	0.1% (59 mg/kg/日, 5 週間)、0.5% (230 mg/kg/日,8 週間)	-	Lee et al., 1976
		ラット腎臓、骨髓細胞	2年間混餌投与	1.0% (雄 363、雌 434 mg/kg/日)	-	Ellis et al., 1978 ^{ab}

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

951

952

953 7.3.7 発がん性

954 ニトログリセリンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

955

956 a. マウス

957 開発中の抗狭心症薬の参照物質としてニトログリセリンを用いた発がん性試験がある。雌雄
958 の C57BL/6Jms マウス (雄 49 ~ 66 匹/群、雌 45 ~ 63 匹/群) にニトログリセリン 0、10、40、330
959 mg/L (0、1.5、6.2、58.1 mg/kg/日相当) を 18 か月間飲水投与した発がん性試験がある。330 mg/L
960 群のみは死亡例の増加と体重増加の抑制がみられたため 12 か月後に投与を中止し、6 か月の回
961 復試験をしている。腫瘍性病変については、肉眼的観察で担腫瘍動物数とその出現頻度は、330
962 mg/L 群の雌 (24/34 匹、70.6%; 対照群 22/56 匹、39.3%) を除いて対照群と差異はなかった。ま
963 た、病理組織学的観察では、40 mg/L 及び 330 mg/L 群の雌に下垂体腺腫のわずかな増加がみら
964 れたが、担腫瘍動物あたりの腫瘍結節割合は、雌雄共に全用量群と対照群との間に差異はなか
965 った。著者らは下垂体腺腫の増加については議論していないが、この試験条件下でニトログリ
966 セリンに発がん性はないと報告している (Suzuki et al., 1975)。Ellis ら (1984)はこの試験の下垂
967 体腺腫の増加の統計学的な検討を行い、分割表の正確確率検定 exact analysis of contingency table
968 を用いて 330 mg/L 群の雌で有意 ($p = 0.006$) としているが、その毒性学的意義は不明である。

969 雌雄の ICR マウス (58 匹/群) にニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、11.1、114.6、
970 1,022 mg/kg/日; 雌 9.72、96.4、1,058 mg/kg/日) を 2 年間混餌投与した試験で、腫瘍増加の記載
971 はなく、Suzuki ら (1975) の試験で観察された下垂体腺腫は、ICR マウスでは低用量群にのみ
972 みられていた (Ellis et al., 1984)。

973

974 b. ラット

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

978 雌雄 SD ラット (38 匹/群) にニトログリセリンを 0、0.01、0.1、1.0% (雄 0、3.04、31.5、363
979 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/日) 含む 2 年間の混餌投与試験がある。1.0%群の雌ラッ
980 トでは、自然発生性の下垂体色素嫌性腺腫と乳腺腫瘍の発生頻度の減少により対照群より寿命
981 は有意に長かった。腫瘍性病変として、12 か月後の中間殺では、肝細胞の前がん性病変の頻度
982 と程度に用量依存性があり、肝臓の腫瘍結節は 0.1%群の雄では 1/7 匹、1.0%群では雄 3/8 匹及

983 び雌 1/8 匹にみられた。肝細胞がんは 1.0%群の雄 1/8 匹にみられた。なお、腫瘍性病変ではな
984 いが、胆管線維症が 1.0%群の雄 6/8 匹及び雌 8/8 匹でみられている。24 か月後には、胆管線維
985 症は、雄で対照群から高用量群に順に、0/24、0/28、0/26、18/21 匹であり、雌では 0/29、0/32、
986 0/28、24/25 匹と 1.0%群で高頻度 (カイ 2 乗検定または分割表の正確確率検定で有意^{注)}) に観察
987 された。肝細胞がん/腫瘍結節については、雄で 1/24、0/28、4/26、15/21 匹、雌で 0/29、1/32、
988 3/28、16/25 匹と 1.0%群で高頻度 (統計学的に有意) に観察された。精巣間細胞腫 については、
989 2/24、1/28、3/26、11/21 匹と増加したが、この腫瘍は精巣の萎縮と無精子症を引き起こすもの
990 で、萎縮はニトログリセリンの二次的影響としている (Ellis et al., 1978^{ab}, 1984)。

991 注) 統計学的検定方法は記載されていたが用量との対応が明確でなく、文脈から読み取った。
992

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

998 その結果、肝細胞腺腫/がんは、肝臓部分切除の有無に係わりなくニトログリセリンの単回投
999 与では生じなかった (____群)。一方、ニトログリセリンを混餌投与した__群で、14週
1000 齢以降、前がん病変巣 (主に明細胞と混合型細胞) が観察され、主として小葉中心性にグルタ
1001 チオン-S-トランスフェラーゼ-P (GST-P) 陽性巣と一致した。肝細胞腺腫は32週齢から出現して
1002 明細胞、好酸性細胞、混合型細胞から構成されていた。幾つかの肝細胞胆管細胞腺腫/がんは好
1003 酸性細胞巣に生じていた。肝細胞がんは78週齢から出現し、明細胞巣または混合型細胞巣に由
1004 来しているようにみえた。84週齢では、肝細胞腺腫及び高分化型肝細胞がんの出現頻度は共に
1005 50~75%の頻度であった。以上から、肝細胞がんの発生はニトログリセリンの長期の食餌經由
1006 によるものであることが示された。18個の腫瘍 (がん8、腺腫9、異型巣1) をK-rasがん遺伝子
1007 とp53がん抑制遺伝子のコーディング領域における突然変異検出のために選んだところ、p53遺
1008 伝子の突然変異はみられず、K-rasがん遺伝子の突然変異が、しばしば胆管細胞を要素として含
1009 む8/18の腫瘍 (がん3、腺腫5) で検出された。このエクソン1のコドン12でみられた点突然変異
1010 は、5つの腫瘍が第1、2番目のG T塩基転換 (GGT TGT)、3つの腫瘍が第2番目のG A塩基転
1011 位 (GGT GAT) であった。著者らは、このような突然変異の型は、ニトログリセリンの代謝
1012 物である一酸化窒素でDNA損傷を受けた大腸菌にもよくみられるとしている。ニトログリセリ
1013 ンの大量でしかも生涯にわたる長期の食餌投与だけが腫瘍を引き起こすことから、大量投与で
1014 の耐性の問題も含めて、より複数の要因 (遺伝子やそれ以外の) からなる複合的な発がん機序
1015 がある可能性を示唆した (Tamano et al., 1996)。

1016 注) 換算式: WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. EHC104, WHO.
1017

1018 以上から、マウスの飲水投与試験で、ニトログリセリン投与による下垂体腺腫のわずかな増
1019 加がみられたが、混餌投与試験では腫瘍の発生はみられていない。ラットに飲水投与した試験
1020 では、腫瘍の有意な増加はなかったが、ラットにニトログリセリンを長期間混餌投与した2つ
1021 の試験で、肝細胞腺腫/がんが認められた。

1022 ニトログリセリンはマウスに発がん性の疑い、ラットに発がん性があると推察された。

1023

1024 国際機関等ではニトログリセリンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC, 2006;

1025 U.S.EPA, 2006; U.S.NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

1026

1027

表 7-9 ニトログリセリンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス C57BL /6Jms 雄 49-66 匹/群 雌 45-63 匹/群	飲水投 与	330 mg/L 群: 12 か 月間投 与-6 か 月回 復、他 の用量 群: 18 か 月間投 与	0、10、40、330 mg/L (0、1.5、 6.2、58.1 mg/kg/日相当)	<p>【肉眼的観察】 0 10 40 330 mg/L</p> <p>担腫瘍動物数</p> <p>雄 25/56 16/52 22/53 17/44 匹</p> <p>雌 22/56 17/41 17/40 24/34</p> <p>【病理組織学的観察】0 10 40 330 mg/L</p> <p>担腫瘍動物あたりの腫瘍結節割合</p> <p>雄 1.3 1.4 1.2 1.8</p> <p>雌 1.4 1.6 1.3 1.6</p> <p>担腫瘍動物あたりの下垂体腺腫</p> <p>雄 0/17 0/18 0/20 0/12</p> <p>雌 1/22 1/17 3/26 6/20</p>	Suzuki et al., 1975
マウス ICR 雌雄 58 匹/群	混餌投 与	2 年間	0、0.01、0.1、 1.0% (雄 0、11.1、 114.6、1,022 mg/kg/日; 雌 9.72、96.4、1,058 mg/kg/日)	腫瘍増加の記載なし Suzuki ら (1975) の試験で観察された下垂体腺腫 は、この試験では低用量群にのみみられた	Ellis et al., 1984
ラット SD 雄 50-53 匹 雌 48-49 匹	飲水投 与	10 か 月間、8 か月間 回復期 間	0、0.03% (0、 31 mg/kg/日相 当)	腫瘍の有意な増加なし	Takayama, 1975
ラット SD 雌雄 38 匹/群	混餌投 与	2 年間	0、0.01、0.1、 1.0% (雄 0、3.04、 31.5、363 mg/kg/日; 雌 0、3.99、38.1、 434 mg/kg/日)	<p>1.0%群:</p> <p>雌: 寿命は、自然発生性の下垂体色素嫌性腺腫と 乳腺腫瘍の発生頻度の減少のために、対照群 より有意に長かった</p> <p>12 か月後の中間殺: 肝細胞の前がん性変化の頻度 と程度に用量依存性</p> <p>【12 か月後】 0 0.01 0.1 1.0 %</p> <p>肝臓腫瘍結節</p> <p>雄 0/8 0/6 1/7 3/8 匹</p> <p>雌 0/8 0/8 0/8 1/8</p> <p>肝細胞がん</p> <p>雄 0/8 0/6 0/7 1/8</p> <p>雌 0/8 0/8 0/8 0/8</p> <p>胆管線維症</p> <p>雄 0/8 0/6 0/7 6/8</p> <p>雌 0/8 0/8 0/8 8/8</p> <p>【24 か月後】 0 0.01 0.1 1.0 %</p>	Ellis et al., 1978 ^{ab} , 19 84

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				胆管線維症 雄 0/24 0/28 0/26 18/21 匹 雌 0/29 0/32 0/28 24/25 肝細胞がん/腫瘍結節 雄 1/24 0/28 4/26 15/21 雌 0/29 1/32 3/28 16/25 精巢間質細胞腫 雄 2/24 1/28 3/26 11/21 乳腺腫瘍 雄 1/24 0/28 1/26 0/21 雌 13/29 19/32 12/28 2/25 下垂体色素嫌性腺腫 雄 14/23 12/25 14/25 5/19 雌 22/28 21/32 21/27 7/24	
ラット F344/NCr 6、8、9 週齢 雄	経口、 混餌	単回、 76週 間	単回強制経口 投与：1,200 mg/kg (500 mg/kg/日)； 混餌投与：1% (500 mg/kg/日)	<p style="text-align: center;"><u>肝細胞</u> <u>前がん病変巢 出現頻度 (匹)</u></p> <hr/> 病変巢の種類 < 14 週齢で剖検 > 明細胞 0/14 9/10*** 10/10*** - - 好酸性細胞 0/14 2/10 0/10 - - 好塩基性細胞 0/14 0/10 0/10 - - 混合型細胞 0/14 5/10** 0/10 - - 腺腫 / がん 0/14 0/10 0/10 - - <hr/> < 32 週齢で剖検 > 明細胞 0/10 9/10*** 9/10*** 0/10 - 好酸性細胞 0/10 1/10 1/10 0/10 - 好塩基性細胞 0/10 0/10 2/10 0/10 - 混合型細胞 0/10 5/10* 6/10** 0/10 - 腺腫 / がん 0/10 0/10 1/10 0/10 - <hr/> < 52 週齢で剖検 > 明細胞 1/5 5/5* - - - 好酸性細胞 0/5 2/5 - - - 好塩基性細胞 0/5 1/5 - - - 混合型細胞 0/5 5/5** - - - 腺腫 / がん 0/5 1/5 - - - <hr/> < 78 週齢で剖検 > 明細胞 1/6 5/5* 5/6* - 1/5 好酸性細胞 1/6 4/5 3/6 - 0/5 好塩基性細胞 3/6 1/5 3/6 - 3/5 混合型細胞 0/6 5/5** 5/6** - 0/5 腺腫 / がん 0/6 4/5* 4/6 - 0/5 <hr/> < 84 週齢で剖検 > 明細胞 9/25 22/22*** 4/4* 4/6 2/5 好酸性細胞 0/25 1/22 0/4 0/6 0/5 好塩基性細胞 6/25 0/22* 0/4 3/6 4/5* 混合型細胞 1/25 19/22*** 2/4* 1/6 0/5 腺腫 / がん 0/25 19/22*** 4/4*** 0/6 0/5 に対して：* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$	Tamano et al., 1996
				単回、 単回+混餌+肝切除、 混餌、 単回+肝	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				切除、 対照	

1028

1029

1030 **7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)**

1031 ニトログリセリンは吸入経路や皮膚経由で吸収される。ヒトの皮膚経由で吸収されたニトロ
 1032 グリセリンの全身における利用能は 68～76%である。経口経路では 1%以下である。肺、皮膚、
 1033 粘膜いずれの経路からでも数分で作用を現す。低蒸気圧 (0.03 Pa) のため空気中での濃度が低
 1034 く、経皮吸収が主要な経路である。ニトログリセリンは、ヒトや動物の肝臓で 1,2- 及び 1,3-
 1035 ジニトログリセリンに代謝され、ほとんどが尿、呼気から排泄される。ラットとウサギの尿中
 1036 の代謝物はほとんどがモノニトログリセリン、1,2- 及び 1,3-ジニトログリセリンであり、イヌ
 1037 とサルではモノニトログリセリン、モノニトログリセリングルクロニドが大部分であった。

1038 ニトログリセリンは医薬品としてうっ血性心不全の治療、心筋梗塞の治療、狭心症の長期予
 1039 防に広く用いられているが作用時間は短い。ごく少量で頭痛を起こし、しばしば吐き気を、時に
 1040 嘔吐と腹痛を伴う。耐性と習慣性がある。継続した投与を中止すると離脱反応により心血管疾
 1041 患のリスクは高まり、「月曜日の狭心症 Monday morning angina」と呼ばれる症状が発現するこ
 1042 とがある。ニトログリセリンの大量暴露で吐き気、嘔吐、血圧低下と抑うつが、ときに錯乱、
 1043 せん妄、メトヘモグロビン血症、チアノーゼが起きる。疫学研究ではダイナマイト工場の作業
 1044 者に虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡の増加がみられているが、同時に暴露されているニ
 1045 トログリコールの影響が主たるものと考えられている。肺がんの増加が 1 コホート研究で報告
 1046 されている。皮膚刺激性については、血管拡張による一過性の軽微な紅斑がみられた。また、
 1047 接触アレルギー性皮膚炎の報告がある。

1048 ニトログリセリンのヒトで悪影響を及ぼす最低値は、ニトログリセリンの錠剤を週 2～3 回の
 1049 単位で間欠的に製造している作業場で、0.03～0.11 ppm (0.3～1.0 mg/m³) で頭痛を訴え、0.01
 1050 ppm (0.1 mg/m³) 以下で頭痛は消失したこと (Hanlon and Fredrick, 1966)、スウェーデンの火薬製
 1051 造でニトログリセリン 1.0～4.0 mg/m³ (平均 2.4 mg/m³) の空気中濃度でほぼ全員が頭痛を訴え
 1052 たこと (Gjesdal et al., 1985) から、ニトログリセリンそのものの影響で生じた頭痛のみられた最
 1053 低値 (LOAEL) は 0.03 ppm (0.3 mg/m³) であり、0.01 ppm (0.1 mg/m³, NOAEL) では頭痛はみら
 1054 れていない。

1055 実験動物では、マウスの経口投与での LD₅₀ 値は 1,055～1,188 mg/kg、ラットでは 822～884
 1056 mg/kg であった。静脈内投与の LD₅₀ 値は、マウスで 17.3～18.2 mg/kg、ラットで 23.2～24.4 mg/kg
 1057 であった。経口投与後 1 時間以内に全動物にチアノーゼと運動失調がみられ、生存動物は 24
 1058 時間以内に回復した。静脈内投与では死亡は 5 分以内にみられ、マウスでは鎮静、虚脱、体重
 1059 減少が、ラットでは失調、後弓反張、腹臥、鎮静、けいれんがみられ、生存動物はマウスで 2
 1060 時間以内、ラットで 1 時間以内に回復した。

1061 実験動物を用いた皮膚及び眼に対する刺激性は、ほとんどないと判断された。皮膚累積刺激
 1062 性、光毒性、口腔粘膜刺激性も、ない又はほとんどなかった。

1063 ニトログリセリンはウサギの眼では刺激性はなかったが、皮膚には非常に軽度の刺激性がみ

1064 | ~~られた。光毒性はない。~~皮膚感作性は明確ではない。

1065 反復毒性試験では、ニトログリセリンは血液系、肝臓が標的器官であり、メトヘモグロビン
1066 血症、色素沈着及びラットでは肝臓の腫大及び肝細胞変異巢の増加が認められた。ラットに、
1067 ニトログリセリン 0、0.01、0.1、1.0%を2年間混餌投与した試験で、0.1%群にみられた体重の
1068 低下及び肝細胞変異巢の増加を指標にして、NOAELは0.01% (3.04 mg/kg/日)であった。吸入
1069 経路では定量的に評価できる試験はなかった。

1070 生殖・発生毒性試験では、ニトログリセリンは高濃度の混餌投与で親ラットの体重の減少と精
1071 巢毒性を引き起こし、同じ用量で生殖毒性がみられた。発生毒性はみられていない。ニトログ
1072 リセリン混餌投与したラットの3世代試験で、親動物の生殖毒性のNOAELは31.5 mg/kg/日であ
1073 る。

1074 遺伝毒性試験では、*in vitro*突然変異試験でニトログリセリンの代謝物である一酸化窒素が関
1075 与するとされる陽性結果があるが、*in vitro*の突然変異試験、*in vivo*の優性致死試験、染色体異
1076 常試験では陰性であり、遺伝毒性を有する可能性は低いと推察された。

1077 発がん性では、ラットにニトログリセリンを長期間混餌投与した2つの試験で、肝細胞腺腫/
1078 がんが認められた。ニトログリセリンはラットに発がん性があると推察された。国際機関等
1079 ではニトログリセリンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006年4月¹⁾)

- 1080
- 1081 Accashian, J.V., Smets, B.F. and Kim, B.J. (2000) Aerobic biodegradation of nitroglycerin in a
1082 sequencing batch reactors. *Wat. Environ. Res.*, **72**, 499-506.
- 1083 ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Nitroglycerin.
1084 Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed,
1085 Cincinnati OH.
- 1086 Anderson, J.A., McGuire, E.J., Watkins, J.R., Fitzgerald, J.E. and de la Iglesia, F.A. (1983) Toxicology
1087 studies with a stable intravenous formulation of nitroglycerin. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 161-165.
1088 (HCN, 2005 から引用)
- 1089 Armstrong, P.W., Armstrong, J.A. and Marks, G.S. (1980) Pharmacokinetic-hemodynamic studies of
1090 intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation*, **62**, 160-166.
- 1091 Armstrong, P.W., Moffat, J.A. and Marks, G.S. (1982) Arterial-venous nitroglycerin gradient during
1092 intravenous infusion in man. *Circulation*, **66**, 1273-1276.
- 1093 Auclair, B., Sirois, G., Ngoc, A.H. and Ducharme, M.P. (1998a) Population pharmacokinetics of
1094 nitroglycerin and of its two metabolites after a single 24-hour application of a nitroglycerin
1095 transdermal matrix delivery system. *Ther. Drug Monit.*, **20**, 607-611. (HCN, 2005 から引用)
- 1096 Auclair, B., Sirois, G., Ngoc, A.H. and Ducharme, M.P. (1998b) Novel pharmacokinetic modelling of
1097 transdermal nitroglycerin. *Pharm. Res.*, **15**, 614-619. (HCN, 2005 から引用)
- 1098 Barsotti, M. (1954) Stenocardiac attacks in workers engaged in the manufacture of dynamites
1099 containing nitroglycol. *Med. Lav.*, **45**, 544-548. (ACGIH, 2005 から引用)
- 1100 Ben-David, A. (1989) Cardiac arrest in an explosives factory worker due to withdrawal from
1101 nitroglycerin exposure. *Am. J. Ind. Med.*, **15**, 719-722. (Clayton and Clayton, 1994 から引用)
- 1102 Bentley, R.E., J.W. Dean, S.J. Ells, G.A. LeBlanc, S. Sauter, K.S. Buxton, and B.H. Sleight III (1978)
1103 Laboratory Evaluation of the Toxicity of Nitroglycerine to Aquatic Organisms. U.S.Army
1104 Medical Res.Develop.Command, Washington, D.C.:82 p.(U.S.NTIS AD-A061739).
- 1105 Blumenthal, H.P., Fung, H.-L., McNiff, E.F. and Yap, S.K. (1977) Plasma nitroglycerin levels after
1106 sublingual, oral and topical administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 241-242. (HCN, 2005
1107 から引用)
- 1108 Bogaert, M.G. (1987) Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and
1109 topical preparations. *Clin. Pharmacokinet.*, **12**, 1-11.
- 1110 Bogaert, M.G. (1988) Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview. *Eur. Heart J.*, **9** (Suppl
1111 A), 33-37. (HCN, 2005 から引用)
- 1112 Bogaert, M.G. (1994) Clinical pharmacokinetics of nitrates. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **8**, 693-699. (HCN,
1113 2005 から引用)
- 1114 Bolt, H.M. (1996) Glycerintrinitrat. In: Greim H, Lehnert G, eds. *Biologische*
1115 *Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende*

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

1116 Arbeitsstoffe (EKA). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 1st-8th ed. Weinheim,
1117 FRG: Wiley-VCH. (HCN, 2005 から引用)

1118 Capellos, C., Fisco, W.J., Ribaudó, C., Hogan, V.D., Campisi, J., Murphy, F.X., Castorina, T.C. and
1119 Rosenblatt, D.H. (1984) Basic hydrolysis of glyceryl nitrate esters. III. Trinitroglycerin. *Int. J.*
1120 *Chem. Kinet.*, **16**, 1027-1051.

1121 Carmichael, A.J. and Foulds, I.S. (1989) Allergic contact dermatitis from transdermal nitroglycerin.
1122 *Contact Dermatitis*, **21**, 113-114. (HCN, 2005 から引用)

1123 Christodoulatos, C., Bhaumik, S. and Brodman, B.W. (1997) Anaerobic biodegradation of nitroglycerin.
1124 *Water Res.*, **31**, 1462-1470.

1125 Clark, D.G. and Litchfield, M.H. (1973) Role of inorganic nitrite in methaemoglobin formation after
1126 nitrate ester administration to the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **48**, 162-168. (HCN, 2005から引用)

1127 Clayton, G.D. and Clayton, F.E. ed. (1994) *Patty's Industrial and Hygiene and Toxicology*, 4th ed. 【内
1128 藤裕史、横手規子 監訳 化学物質毒性ハンドブック (2000) 丸善、東京.】

1129 Craig, R., Gillis, C.R., Hole, D.J. and Paddle, G.M. (1985) Sixteen year follow-up of workers in an
1130 explosives factory. *J. Soc. Occup. Med.*, **35**, 107-110.

1131 de la Fuente Prieto, R., Armentia Medina, A. and Diez Perez, J.M. (1994) Contact dermatitis from
1132 nitroglycerin. *Ann. Allergy*, **4**, 344-346. (HCN, 2005 から引用)

1133 Di Landro, A., Valsecchi, R. and Cainelli, T. (1989) Contact dermatitis from Nitroderm. *Contact*
1134 *Dermatitis*, **21**, 115-116. (HCN, 2005 から引用)

1135 DiCarlo, F.J., Crew MC, Haynes LJ, Melgar, M.D. and Gala, R.L. (1968) The absorption and
1136 biotransformation of glyceryl trinitrate- 1,3-¹⁴C by rats. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2179-2183.
1137 (HCN, 2005 から引用)

1138 Einert, C., Adams, W., Crothers, R., Moore, H. and Ottoboni, F. (1963) Exposure to mixtures of
1139 nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **24**, 435-447. (Clayton
1140 and Clayton, 1994 から引用)

1141 Ellington, J.J. (1989) Hydrolysis rate constants for enhancing property-reactivity relationships. Report
1142 1989, EPA/600/3-89/063.

1143 Ellis, H.V. III, Hong, C.B., Lee ,C.C., Dacre, J.C. and Glennon, J.P. (1984) Subacute and chronic
1144 toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**,
1145 248-260.

1146 Ellis, H.V., Hagensen, J.H., Hodgson, J.R., Minor, J.L., Hong, C.-B., Ellis, E.R., Girvin, J.D., Helton,
1147 D.O., Herndon, B.L. and Lee, C.-C. (1978~~ba~~) Mammalian toxicity of munitions compounds.
1148 Phase III. Effects of life-time exposure. Part II: Trinitroglycerin. Progress Report No. 8, AD
1149 A078746/5. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073.

1150 Ellis, H.V., Hodgson, J.R. , Hwang, S.W., Halpap, L.M., Helton, D.O., Andersen, B.S., Van Goethem,
1151 D.L. and Lee, C.-C. (~~1978a~~1978b) Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal
1152 sensitization, disposition and metabolism, and Ames tests of additional compounds. Progress
1153 Report No. 6, AD A069333. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073.
1154 (U.S. EPA, 1987 から引用)

- 1155 Gjesdal, K., Bille, S., Bredesen, J.E., Bjorge, E., Halvorsen, B., Langseth, K., Lunde, P.K.M. and
 1156 Sivertssen, E. (1985) Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production: plasma
 1157 glyceryl trinitrate concentration, elimination kinetics, and discomfort among production
 1158 workers. *Br. J Ind. Med.*, **42**, 27-31.
- 1159 Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. (1984) eds. In: *Clinical toxicology of commercial products*.
 1160 Baltimore MD, USA: Williams & Wilkins,: III-317. (ACGIH, 2005; HCN, 2005 から引用)
- 1161 Gross, E., Bock, M. and Hellrung, F. (1942) Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des
 1162 Nitroglycerins. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **200**, 271-304. (HCN, 2005 から引用)
- 1163 Gross, E., Kiese, M. and Resag, K. (1960) Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut. *Arch.*
 1164 *Toxicol.*, **18**, 331-334. (HCN, 2005; U.S. EPA, 1987 から引用)
- 1165 Hanlon, J.J. and Fredrick, W.G. (1966) Great lead controversy. *Arch. Environ. Health*, **12**, 676.
- 1166 Harrison, D.G. and Bates, J.N. (1993) The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation*, **87**,
 1167 1461-1467.
- 1168 HCN, Health Council of the Netherlands (2005) Glycerol trinitrate; Health-based reassessment of
 1169 administrative occupational exposure limits. The Hague: Health Council of the Netherlands:
 1170 Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, 2000/15OSH/150.
 1171 (<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1304&p=1> から引用)
- 1172 Hodgson, J.R. and Lee, C.-C. (1975) Trinitroglycerol metabolism: denitration and glucuronide
 1173 formation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **34**, 449-455.
- 1174 Hogstedt, C. and Andersson, K. (1979) A cohort study on mortality among dynamite workers. *J. Occup.*
 1175 *Med.*, **21**, 553-556.
- 1176 Hogstedt, C. and Axelson, O. (1977) Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in
 1177 cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J. Occup. Med.*, **19**, 675-678.
- 1178 Hogstedt, C. and Axelson, O. (1984) Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite
 1179 workers - An extended case-referent study. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **13**, 399-403.
- 1180 Hogstedt, C. and Davidsson, B. (1980) Nitroglycol and nitroglycerine exposure in a dynamite industry
 1181 1958-1978. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **41**, 373-375.
- 1182 Howard, P.H. and Meylan, W.M. Eds. (1991) *Handbook of physical properties of organic chemicals*,
 1183 Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- 1184 Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991)
 1185 *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- 1186 IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the evaluation of
 1187 carcinogenic risks to humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- 1188 IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety
 1189 Cards, Geneva.
 1190 (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> か
 1191 ら引用)
- 1192 Kanerva, L., Laine, R., Jolanki, R., Tarvainen, K., Estlander, T. and Helander, I. (1991) Occupational
 1193 allergic contact dermatitis caused by nitroglycerin. *Contact Dermatitis*, **24**, 356-362. (Clayton

1194 and Clayton, 1994; HCN, 2005 から引用)

1195 Kleschyov, A.L., Oelze, M., Daiber, A., Huang, Y., Mollnau, H., Schulz, E., Sydow, K., Fichtlscherer,
1196 B., Mulsch, A. and Munzel, T. (2003) Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of
1197 nitroglycerin? *Circ. Res.*, **93**, e104-e112.
1198 (<http://circres.ahajournals.org/cgi/content/abstract/circresaha;93/9/e104> から引用)

1199 Konova, S.D., Korolev, A.M., Eremenko, L.T. and Gumanov, L.L. (1972) [The mutagenic effect of
1200 some esters of nitric acid on bacteriophage T4B]. In Russian. *Genetika*, **8**, 101-108. (HCN,
1201 2005 から引用)

1202 Kounis, N.G., Zavras, G.M., Papadaki, P.J., Soufras, G. D., Poulos, E. A., Goudevenos, J., Alangoussis,
1203 A., Antonakopoulos, K., Frangides, C. and Peristeropoulou, S.A. (1996) Allergic reactions to
1204 local glyceryl trinitrate administration. *Br. J. Clin. Pract.*, **50**, 437-439. (HCN, 2005 から引
1205 用)

1206 Kristensen, T.S. (1989) Cardiovascular diseases and the work environment. *Scand. J. Work Environ.*
1207 *Health*, **15**, 245-264. (Clayton and Clayton, 1994; HCN, 2005 から引用)

1208 Lange, R.L., Reid, M.S., Tresch, D.D., Keelan, M.H., Bernhard, V.M. and Coolidge, G. (1972)
1209 Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial
1210 nitroglycerin exposure. *Circulation*, **XLVI**, 666-678. (産業衛生学会, 1972 から一部引用)

1211 Lee, C.-C. (1987) Personal communication. (U.S. EPA, 1987 から引用)

1212 Lee, C.-C., Dilley, J.V., Hodgson, J.R., Helton, D.O., Wiegand, W.J., Roberts, D.N., Andersen, B.S.,
1213 Halfpap, L.M., Kurtz, L.D. and West, N. (1975) Mammalian toxicity of munition compounds.
1214 Phase I. Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitisation, disposition
1215 and metabolism. Progress Report No. 1, AD B011150L. Midwest Research Inst, Kansas City
1216 MO, DAMD-17-74-C-4073. (U.S. EPA, 1987 から引用)

1217 Lee, C.-C., Ellis, H.V., , Kowalski, J.J., Hodgson, J.R., Hwang, S.W., Short, R.D., Bhandari, J.C.,
1218 Sanyer, J.L., Reddig, T.W., Minor, J.L. and Helton, D.O. (1976) Mammalian toxicity of
1219 munition compounds. Phase II: Effects of multiple doses. Part I: Trinitroglycerin. Progress
1220 Report No. 2, AD A047067. Midwest Research Inst, Kansas City MO, DAMD-17-74-C-4073.
1221 (U.S. EPA, 1987 から引用)

1222 Machet, L., Martin, L., Toledano, C., Jan, V., Lorette, G. and Vaillant, L. (1999) Allergic contact
1223 dermatitis from nitroglycerin contained in 2 transdermal systems. *Dermatology*, **198**, 106-107.
1224 (HCN, 2005 から引用)

1225 Maragos, C.M., Andrews, A.W., Keefer, L.K. and Elespuru, R.K. (1993) Mutagenicity of glyceryl
1226 trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **298**, 187-195.

1227 McConnell, W.J., Flinn, R.H. and Brandt, A.D. (1946) Occupational diseases in government-owned
1228 ordinance explosive plants. *Occup. Med.*, **1**, 551-618. (ACGIH, 2005 から引用)

1229 McKenna, K.E. (2000) Allergic contact dermatitis from glyceryl trinitrate ointment. *Contact Dermatitis*,
1230 **42**, 246. (HCN, 2005 から引用)

1231 McNiff, E.F., Yap, P.S.K. and Fing, H.-L. (1980) Nitroglycerin. *Anal. Profiles Drug Subst.*, **9**, 519-541.
1232 (Smith, 1986 から引用)

1233 McNiff, E.F., Yacobi, A., Young-Chang, F.M., Golden, L.H., Goldfarb, A. and Fung, H.L. (1981)
1234 Nitroglycerin pharmacokinetics after intravenous infusion. in normal subjects. *J. Pharm. Sci.*,
1235 70, 1054-1058. (Bogaert, 1987 から引用)

1236 Yap, P.S.K. and Fing, H.-L. (1980) Nitroglycerin. *Anal. Profiles Drug Subst.*, **9**, 519-541. (Smith, 1986
1237 から引用)

1238 Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

1239 Morton, W.E. (1977) Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of
1240 coronary disease and hypertension. *J. Occup. Med.*, **19**, 197-200. (Clayton and Clayton, 1994;
1241 HCN, 2005 から引用)

1242 Nakashima, E., Noonan, P.K. and Benet, L.Z. (1987) Transdermal bioavailability and first-pass skin
1243 metabolism: a preliminary evaluation with nitroglycerin. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **15**,
1244 423-437. (HCN, 2005 から引用)

1245 NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire protection guide to hazardous materials*, 13th
1246 ed., Quincy, MA.

1247 NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*,
1248 Gaithersburg, MD.

1249 Noonan, P.K. and Benet, L.Z. (1986) The bioavailability of oral nitroglycerin. *J. Pharm. Sci.*, **75**,
1250 241-243. (HCN, 2005 から引用)

1251 Perez-Calderon, R., Gonzalo-Garijo, M.A. and Rodriguez-Nevado, I. (2002) Generalized allergic
1252 contact dermatitis from nitroglycerin in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis*,
1253 **46**, 203. (HCN, 2005 から引用)

1254 Rabinowitch, I.M. (1944) Acute Nitroglycerine Poisoning. *Can. Med. Assoc. J.*, **50**, 199-201. (ACGIH,
1255 2005; Clayton and Clayton, 1994 から引用)

1256 Santoro, A., Rovati, L.C. and Setnikar, I. (2001) Assessment of skin safety of a new glyceryl trinitrate
1257 transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **51**, 29-37. (HCN, 2005 から引用)

1258 Santoro, A., Rovati, L.C., Follet, M., Setnikar, I., Caplain, H. and Gualano, V. (2000b) Plasma levels of
1259 glyceryl trinitrate and dinitrates during application of three strengths of a new glyceryl
1260 trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **50**, 786-794. (HCN, 2005 から引用)

1261 Santoro, A., Rovati, L.C., Setnikar, I., Caplain, H. and Gualano, V. (2000a) Bioavailability and
1262 pharmacokinetic profile of glyceryl trinitrate and of glyceryl dinitrates during application of a
1263 new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung*, **50**, 779-785. (HCN, 2005か
1264 ら引用)

1265 Sausker, W.F. and Frederick, F.D. (1978) Allergic contact dermatitis secondary to topical nitroglycerin.
1266 *JAMA*, 239, 1743-1744. (HCN, 2005 から引用)

1267 Silvestre, J.F., Betlloch, I., Guijarro, J., Albares, M. P. and Vergara, G. (2001) Erythema-multiforme-like
1268 eruption on the application site of a nitroglycerin. patch, followed by widespread erythema
1269 multiforme. *Contact Dermatitis*, **45**, 299-300. (HCN, 2005 から引用)

1270 Simmon, V.F. et al. (1977) Mutagenicity of some munition wastewater chemicals and chlorine test kit
1271 reagents. Contract no. DAMD17-76-C-6013. Frederick, MD: U.S. Army Medical Research

1272 and Development. (U.S. EPA, 1987から引用)

1273 Skutt, V.M., Schardein, J., 松原孝雄, 大郷利治 (1985) Nitroglycerin 軟膏 (ニトロ・ビッド軟膏 :
1274 NGO) の経皮投与によるラットの器官形成期投与試験. 新薬と臨床, **34**, 261-275.

1275 Smith, J.G. (1986) Water quality criteria for nitroglycerin. Final report. Oak Ridge National Laboratory.
1276 Oak Ridge. TN.

1277 Spanggord, R.J., Mill, T., Chou, T.W., Mabey, W.R., Smith, J.H. and Lee, S. (1980) Environmental fate
1278 studies on certain munitions wastewater constituents. Final report, Phase I – Literature
1279 Review. SRI project No. LSU-7934. Contract No. DAMD 17-78-C-8081.
1280 (<http://www.syrres.com/esc/biolog.htm> から引用)

1281 SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse,
1282 NY.

1283 SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse,
1284 NY.

1285 SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse,
1286 NY.

1287 SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse,
1288 NY.

1289 SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse,
1290 NY.

1291 Stayner, L.T., Dannenberg, A.L., Thun, M., Reeve, G., Bloom, T.F., Boeniger, M. and Halperin, W.
1292 (1992) Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and
1293 dinitrotoluene. Scand. J. Work Environ. Health, **18**, 34-43.

1294 Suzuki, K., Sudo, K., Yamamoto, T. and Hashimoto, K. (1975) The carcinogenicity of
1295 *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin
1296 in C57BL/6Jms mice. Pharmacometrics, **9**, 229-242.

1297 Takayama, S. (1975) Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. Pharmacometrics, **9**,
1298 217-228.

1299 Tamano, S., Ward, J.M., Diwan, B.A., Keefer, L.K., Weghorst, C.M., Calvert, R.J., Henneman, J.R.,
1300 Ramljak, D. and Rice, J.M. (1996) Histogenesis and the role of *p53* and *K-ras* mutations in
1301 hepatocarcinogenesis by glycerol trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. Carcinogenesis,
1302 **17**, 2477-2486.

1303 Thadani, U. and Whitsett, T. (1988) Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties
1304 of the organic nitrates. Clin Pharmacokinet., **15**, 32-43. (HCN, 2005 から引用)

1305 Todd, P.A., Goa, K.L. and Langtry, H.D. (1990) Transdermal nitroglycerin (glyceryl trinitrate). A
1306 review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs, **40**, 880-902. (Clayton and Clayton,
1307 1994 から引用)

1308 Trainor, D.C. and Jones, R.C. (1966) Headaches in explosives magazine workers. Arch. Environ. Health,
1309 **12**, 231-234.

- 1310 U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1987) Trinitroglycerol. Health Advisory, Office of
1311 Drinking Water, Washington DC, USA, PB90-273558 (NTIS #PB90-273558).
- 1312 U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National
1313 Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- 1314 U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank,
1315 Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- 1316 U.S. NTP, U.S. National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Service.
1317 Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- 1318 U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public
1319 Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- 1320 Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley &
1321 Sons, Inc., New York, NY.
- 1322 Weickel, R. and Frosch, P.J. (1986) Kontaktallergie auf Glyceroltrinitrat (Nitroderm TTS). *Hautarzt*, **37**,
1323 511- 512. (HCN, 2005 から引用)
- 1324 Wink, D.A, Kasprzak, K.S., Maragos, C.M., Elespuru, R.K., Misra, M., Dunams, T.M., Cebula, T.A.
1325 Koch, W.H., Andrews, A.W., Allen, J.S. and Keefer, L.K. (1991) DNA deaminating ability
1326 and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*, **254**, 1001-1003.
- 1327 WHO (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. EHC104, WHO.
- 1328 Yee, H.T., Fosdick, L.B. and Bourne, H.G.Jr. (1959) Nitroglycerin and nitroglycol exposure in an
1329 explosives plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, **20**, 45-49. (Hogstedt and Davidsson, 1980 から引用)
- 1330
- 1331 有賀光久, 中川博司, 高橋昌三 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 2 報) - ウサギにおけ
1332 る経皮亜急性毒性試験 - . 基礎と臨床, **19**, 5633-5654.
- 1333 医療薬日本医薬品集 (2001) 株式会社 じほう, 東京.
- 1334 井津源市, 落合光子, 三宅崇捷, 伊藤正大, 橋本豊, 石橋正兀 (1987) ニトログリセリンのラッ
1335 トにおける血中濃度、排泄、分布および代謝 - 静脈内持続注入法による単回と連続投
1336 与の比較 - . 薬物動態, **2**, 163-176.
- 1337 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 館田智昭, 五福正也, 木葉徳安
1338 (1981^{ad}) Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 9 報) ラットにおける周産期および授
1339 乳期投与試験. *応用薬理*, **22**, 753-763.
- 1340 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981^{ba})
1341 Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 6 報) ウサギにおける器官形成期投与試験. *応
1342 用薬理*, **22**, 633-638.
- 1343 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981^c)
1344 Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 8 報) ラットにおける器官形成期投与試験. *応
1345 用薬理*, **22**, 737-751.
- 1346 桶谷米四郎, 満園東治, 糸納悠一, 市川浩一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安 (1981^{db})
1347 Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第 7 報) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投
1348 与試験. *応用薬理*, **22**, 639-648.

- 1349 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,
1350 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,
1351 http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 1352 化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).
- 1353 木全心一 (1989) 硝酸薬の DDS と withdrawal. *Clinician*, **385**, 43-48.
- 1354 経済産業省 (2006a) 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績結果) 結果
1355 概要報告 (速報)
1356 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/sokuhou18.html
1357 から引用)
- 1358 経済産業省 (2006b) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する
1359 法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 16 年度).
- 1360 経済産業省, 環境省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に
1361 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
1362 出外排出量の集計結果について 排出年度: 平成 16 年度
1363 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に
1364 記載あり).
- 1365 後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.
- 1366 沢田隆博, 中川博司, 高橋昌三 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 1 報) - ウサギにおけ
1367 る経皮急性毒性試験 -. 基礎と臨床, **19**, 5629-5632.
- 1368 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/
1369 製品評価技術基盤機構 (2007) 平成 18 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 1370 高橋昌三, 永江祐輔, 楠本澄雄, 照屋博之 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 5 報) - ウサ
1371 ギにおける皮膚一次刺激試験 -. 基礎と臨床, **19**, 5663-5673.
- 1372 田中頼久 (1997) 古くて新しい薬ニトログリセリンの耐性機構は未だ不明. 薬物動態, **12**,
1373 267-268.
- 1374 永岡哲夫, 森脇正彦, 小嶋克也, 浜本昇一, 鴻上英晴 (1990a) TY-0155(ニトログリセリンスプレ
1375 ー)のウサギにおける単回投与と口腔粘膜刺激試験. 基礎と臨床, **24**, 3085-3097.
- 1376 永岡哲夫, 森脇正彦, 小嶋克也, 浜本昇一, 鴻上英晴 (1990b) TY-0155(ニトログリセリンスプレ
1377 ー)のウサギにおける 28 日間口腔内噴霧による反復投与と粘膜刺激試験および 14 日間
1378 回復試験. 基礎と臨床, **24**, 3099-3119.
- 1379 中根正樹, 出口武夫 (1986) 情報伝達系としての cGMP の役割. 蛋白質 核酸 酵素, **31**, 33-45.
- 1380 内藤裕史 (2001) 93. ニトログリセリン(付:ニトログリコール). 「中毒百科」, 改定第 2 版, pp.393,
1381 南江堂, 東京.
- 1382 日本化学工業協会 (2005) (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
1383 について - 2004 年度化学物質排出量調査結果 - (2003 年度実績).
- 1384 日本産業衛生学会 (1986) ニトログリセリン. 産業医学, **28**, 234-235.
- 1385 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度). 産衛誌, **48**, 98-123.
- 1386 早川律子 (1980) ニトログリセリン軟膏 (SK-106N) のパッチテスト成績. 基礎と臨床, **14**,
1387 2381-2385.

- 1388 長谷川隆司, 村上永里子 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 3 報) - モルモットにおける
1389 皮膚感作性試験 - . 基礎と臨床, **19**, 5655-5657.
- 1390 林元英, 増田俊一, 佐野廣, 井上恒昭, 末永栄一 (1981) Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の生体内
1391 動態に関する研究. 基礎と臨床, **15**, 1950-1954.
- 1392 林昭 (1988) メトヘモグロビン. 中毒研究, **1**, 135-141.
- 1393 藤井清文, 宇田文昭 (1985) TTS-Nitroglycerin の毒性研究 (第 4 報) - モルモットにおける光接
1394 触感作性試験 - . 基礎と臨床, **19**, 5659-5662.

1395 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

1396

1397 有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

1398

1399 有害性評価責任者及び担当者

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

1400

1401

1402 有害性評価書外部レビュー一覧

1403 環境中の生物への影響（6章）

1404 山本 義和 神戸女学院大学 人間科学部

1405 ヒト健康への影響（7章）

1406 中江 大 東京都健康安全研究センター

1407

1408

1409 改訂記録

1410 2007年3月 Ver. 0.4 原案作成