

## 有害性評価書原案

物質名 : No.31 フェニルヒドラジン

### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称 : フェニルヒドラジン

別 名 : ヒドラジノベンゼン

化 学 式 :  $C_6H_5NHNH_2$

分 子 量 : 108.14

CAS 番号 : 100-63-0

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 470 号

### 2. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外観 : 無色～黄色の油状液体または結晶	凝固点 : データなし
比重 (水=1) : 1.1	引火点 (C.C.) : 88°C
沸 点 : 243.5°C (分解する)	発火点 : 174°C
初留点 : データなし	爆発限界 (空気中) : 1.1～? vol%、
蒸留範囲 : データなし	溶解性 (水) : 14.5g/100 ml (25°C)
蒸気圧 : 10 Pa (20°C)	オクターブ/水分配係数 $\log P_{ow}$ : 1.25
蒸気密度 (空気=1) : 3.7	換算係数 :
融 点 : 19.5°C	1ppm = 4.42 mg/m <sup>3</sup> @25°C
	1mg/m <sup>3</sup> = 0.23 ppm@25°C

#### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

- ア 火災危険性 : 可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性 : 88°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 燃焼すると分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物など)を生じる。強力な酸化剤と反応する。二酸化鉛と激しく反応する。

### 3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

生産量 : 情報なし

輸入量 : 情報なし

用 途 : 医薬、農薬の出発原料

製造業者 : 住友化学

### 4. 健康影響

#### (1) 実験動物に対する毒性

## ア 急性毒性

### 致死性

実験動物に対するフェニルヒドラジンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD50	175 mg/kg 166 mg/kg	188 mg/kg 180 mg/kg	80 mg/kg	80 mg/kg	200-250 mg/kg
経皮 LD50			90 mg/kg		
吸入 LC50	2.12 mg/l 2.093 mg/l	2.61 mg/l 2.745 mg/l			
腹腔内 LD50	200 mg/kg 170 mg/kg				
皮下 LD100	180 mg/kg				

。

### 健康影響

種々の実験動物を用いた急性毒性試験における臨床症状は、嘔吐、血尿、興奮と強直性/間代性痙攣、赤血球破壊による赤血球数減少、網状赤血球数増加、メトヘモグロビンおよびハイツ小体の形成、チアノーゼ、脾臓の腫大と暗調化、骨髄の増生が報告されている<sup>7,13,14</sup>。ラットの腹腔内投与(65 mg/kg)とイヌの皮下投与(15 mg/kg)では、肝臓障害が報告されている<sup>7</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

ウサギやラットの経皮曝露で適用部に紅斑と壊死が観察されている<sup>4,13</sup>。フェニルヒドラジンおよびその塩酸塩は皮膚および眼刺激性を示す<sup>7,13,14</sup>。

## ウ 感作性

モルモットとヒトパッチテスト、あるいはヒトの臨床事例で感作性を示す所見が報告されている<sup>4,6,7,12,13,14</sup>。

## エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

### 吸入ばく露

- ラットに対しフェニルヒドラジンを1.5 mg/m<sup>3</sup>までの濃度で3～4ヵ月間吸入曝露したところ、血液学的検査項目（項目名の記載はない）に軽度の変動がみられ、6ヵ月後の検査では回復した。21 mg/m<sup>3</sup>濃度では血液毒性（詳細不明）がみられたが、6ヵ月間吸入曝露で0.12 mg/m<sup>3</sup>濃度は無毒性値であった。210 mg/m<sup>3</sup>濃度の短期間（無記載）吸入曝露では死亡率が高く（6/35例）、血液毒性に加え、肝臓、脾臓、脳に異常が認められた<sup>7</sup>。

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ラット1匹あたりフェニルヒドラジン0.5 mgの用量にて週5日反復経口投与したところ、動

物が溶血性貧血を呈し死亡したため、6週以降用量を0.25 mgに下げた。40週時の生存率は25/40例で、これらに形態学的な異常は認めなかった<sup>4)</sup>。

- ワセリンにフェニルヒドラジン(Phenylhydrazine)を0.1%の濃度で混合し、ラットに対して4週間塗布したところ、体重低下、皮膚の角化亢進と棘細胞増生、炎症細胞浸潤を認めた<sup>4),14)</sup>。
- イヌに対し、フェニルヒドラジンを0、20、30、40 mg/kg用量にて2日間皮下投与すると、メトヘモグロビン、ハイツ小体、血尿を伴う溶血性貧血を認めた。40 mg/kg群では2回目の投与90分後に死亡し、剖検で脾臓、肝臓、腎臓の重度のうっ血とその他の内臓の暗褐色化を認めた。組織学的には肝臓クッパー細胞と腎臓尿細管上皮がヘモグロビンを充満し肥大していた。全用量群で精子形成が顕著に減少し、精巣上体から精子が消失した<sup>7),13)</sup>。
- イヌに対し、1日あたり60 mg/kgのフェニルヒドラジンを1~10回投与したところ(曝露経路不明)、赤血球数が顕著に減少した。イヌに対し、1日あたり60 mg/kgのフェニルヒドラジンを5日間投与したところ(曝露経路不明)、5日目に1例が切迫屠殺され、他の1例が死亡した。死亡例を剖検したところ、血液が褐色化し凝固能を失っていた。肝臓と腎臓は暗褐色化を呈し、いくつかの臓器は血管が拡張していた。組織学的検査では脾臓において血色素と破壊された赤血球が認められ、肝臓では肝細胞が萎縮し鉄含有量が増加していた<sup>13)</sup>。
- イヌに対しフェニルヒドラジンを14 mg/kg用量にて4日間経口投与したところ、赤血球数と血色素濃度の減少と白血球数の増加が認められた。最終投与から12日目にはこれらは回復した<sup>13)</sup>。
- ウサギに対してフェニルヒドラジン(用量不明)を1日おきに12週間腹腔内間欠投与したところ、虫垂のリンパ小節のリンパ球減少による萎縮が認められた。顕著な脾腫も認められた<sup>14)</sup>。
- ラットに対しフェニルヒドラジン(用量不明)を亜慢性的(期間不明)に投与したところ、顕著な貧血、網赤血球数増加、メトヘモグロビン症、赤血球崩壊症を認めた。肝細胞内にフリーの鉄含有量が顕著に増加し、DNAダメージの指標である8-OHdGレベルが有意に増加した。6ヵ月まで投与を延長したところ、DNAダメージが定着し肝細胞内のGGT活性が増加した<sup>14)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

- マウスを用いて妊娠17-19日の間、フェニルヒドラジンを10あるいは20 mg/kg用量にて経口投与したところ、児動物は重度の黄疸と貧血を呈し、行動が低減した<sup>4)</sup>。
- ラットを用いて妊娠17-19日の間、フェニルヒドラジン塩酸塩を10あるいは20 mg/kg用量にて腹腔内投与したところ、児動物の学習能力が低下した。20 mg/kg投与群では妊娠18-19日の胎児の血中ビリルビン値が母獣より高値を示し、死亡率も増加した<sup>7),14)</sup>。

#### カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ラットにフェニルヒドラジン65 mg/kg 体重を単回経口投与し、24時間後に肝臓のDNA付加体レベルを測定したところ、グアニン1 mol中に133±47 μmolのN7-メチルグアニンと微量のO6-メチルグアニンが検出された。メチル化のメカニズムは、フェニルヒドラジンが内因性に生成されたホルムアルデヒドと反応しホルムアルデヒド-フェニルヒドラゾン(Phenylhydrazol)を生成し、連続的な酵素反応による。内因性のホルムアルデヒドレベルは肝臓で最も高く、続いて腎臓、肺で高い<sup>7)</sup>。
- 6ヶ月齢のBALB/cやNMRIマウスに50 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与したところ、末梢赤血球の小核形成が増加していた。しかし、小核を有する赤血球の発生は出血や脾臓摘出後

の対照群でも同様に見られるので、フェニルヒドラジンによる直接的な遺伝毒性によるものであるかは明らかでない<sup>7)</sup>。

- 2-3ヶ月齢の雄のSwissマウスにフェニルヒドラジンを85 mg/kg 体重、または170 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、投与後それぞれ1時間後と6時間後に屠殺した。また、7.6 mg/kg 体重の用量で5日間毎日腹腔内投与し、最終投与から6時間後に屠殺した。85 mg/kg 体重投与の肺組織を除き、肝臓と肺の抽出物からの一本鎖DNAアルカリ溶出率は有意な増加が見られた<sup>4)</sup>。
- サルモネラ(*Salmonella typhimurium*)TA104株を使ってフェニルヒドラジンの変異原性(復帰突然変異)を3ヶ所の研究室で調べた。S9ミックスの存在下で1000 μg/plate以下5種類の濃度で測定した(3ヶ所の研究室で0, 250, 500, 1000 μg/plateは共通であり、各研究室で0~250 μg/plateの間の濃度を1種類測定した)。その結果、いずれの研究室においてもフェニルヒドラジンの変異原性が確認された<sup>7)</sup>。
- サルモネラ TA1535株とTA1537株を使ってフェニルヒドラジン塩酸塩の変異原性(復帰突然変異)を調べた。濃度は100, 200, 500, 1000 μg/plateとした。フェニルヒドラジン塩酸塩は両方の菌株において、S9ミックスの存在下、非存在下のどちらについても濃度依存的に変異原性を示した<sup>4)</sup>。
- サルモネラ TA1530株を使ってフェニルヒドラジンの変異原性(復帰突然変異)を調べた。S9ミックスの非存在下で、濃度は0.5, 1.0, 1.5, 2.5 mg/plateとした。どの濃度でも変異原性が見られた<sup>4)</sup>。
- ラット肝細胞の初代培養を共存させたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来V79細胞に対してフェニルヒドラジンは変異原性を示した<sup>7)</sup>。
- BALB/cマウスの骨髄細胞を用いた小核試験においてS9ミックス存在下でフェニルヒドラジンは染色体異常誘発作用を示した<sup>7)</sup>。

本物質は国による変異原性試験の結果、強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。<sup>10)</sup>

## キ 発がん性

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- フェニルヒドラジン塩酸塩を水に溶かし、7-8週齢のBALB/cとDBA/2を掛けあわせたF<sub>1</sub>マウス(CDF<sub>1</sub>)の雌に経口、雄に腹腔内投与した。投与は週1回、8週間(8回)行った。投与量は経口投与の場合は1回あたり2.9 mg/マウス(145 mg/kg 体重)、腹腔内投与の場合は1.45 mg/マウス(73 mg/kg 体重)とした。フェニルヒドラジン塩酸塩の投与により白血病は観察されなかった。肺腫瘍の発生率は経口投与で14%、腹腔内投与で13%であり、対照群の発生率(それぞれ10%、11%)よりやや増加したが、統計学的な有意差はなかった<sup>7), 13)</sup>。
- 25匹の雌のSwissマウスにフェニルヒドラジンを週5日、40週間経口投与した。最初は0.5 mg/日投与したが、著明な貧血のため6週間目から0.25 mg/日に用量を削減した。40-50週間目と50-60週間目に生き残ったマウスの肺腫瘍発生を観察した。25匹中生き残った8匹について、形態学的変化は見られなかった<sup>4), 7)</sup>。

- ・フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間にわたって 30 匹のBALB/c/Cb/Scマウスに 200 日間経口投与した。投与量は 1 mg/マウス/日 (およそ 50 mg/kg 体重)とした。毒性影響のため時々投与を中止し、全投与量は 200 mg/マウスであった。悪性肺腫瘍の発生率は対照群で 13.3 %であるのに対し、投与群では 53.3 %と増加し、統計学的に有意差が認められた<sup>4), 7), 13)</sup>。
- ・フェニルヒドラジン塩酸塩を 0.01 %になるように飲料水に溶かして、雌雄のSwissマウスに最大 110 週間与えた。およその投与量は、雄は 40.5 mg/kg 体重/日、雌は 31.5 mg/kg 体重/日であった。投与群では、対照群に比べて生存期間が短く、血管腫瘍の発生率が有意に増加した<sup>4), 7), 13)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

- ・ヒトでは真正多血症の治療にフェニルヒドラジン塩酸塩を用いることがあるが、好ましくない副作用として、黄疸、食欲不振、嘔気、皮膚炎、血管血栓形成が記載されている<sup>12)</sup>。

### イ 刺激性及び腐食性

情報なし。

### ウ 感作性

- ・多数例の接触皮膚炎が産業労働者、実験室作業員などで報告されている。また繰り返し皮膚接触した人に高率に発赤、腫脹、水泡形成を伴う湿疹性皮膚炎が認められている。しかし、皮膚あるいは蒸気曝露からの死亡例は報告されていない<sup>12)</sup>。
- ・ヒドラジン誘導体との交叉感作性も報告されている<sup>7)</sup>。

### エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

情報なし。

### オ 生殖・発生毒性

情報なし。

### カ 遺伝毒性

情報なし。

### キ 発がん性

フェニルヒドラジンのばく露とヒトのがんとの関係についての研究は見当たらない。

## 発がんの定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料に、経口ばく露によるNSRL( $10^{-5}$ )の値 1  $\mu$  g/dayが記載されているが、吸入ばく露についてユニットリスクに関する情報はない<sup>15)</sup>。

## 発がん性分類

ACGIH	: A3 (動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質) <sup>4)</sup>
EU Annex I	: Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある) <sup>6)</sup>
DFG MAK	: Carc. Cat. 3B (がんを引き起こす可能性がある物質) <sup>7)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.44mg/m<sup>3</sup>) , (2006)

ACGIH勧告要旨 : フェニルヒドラジンへの職業的曝露についてのTLV-TWAとして 0.1 ppm (0.44mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。この値は、鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、及び報告されている皮膚感作性の可能性を最小限とする意図で設定した。皮膚及び吸入経路の職業的曝露の結果である溶血性貧血症も又毒性効果の可能性がある。フェニルヒドラジンを局所的に塗布したげっ歯類で、体重が有意に減少することが観察されたことが、Skin注意書きを付記した理由である。

フェニルヒドラジンを胃管又は飲料水で与えたマウスで悪性腫瘍の発生が増加したことを基にしてA3 (動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明) の注意書きを付記した。フェニルヒドラジンは、メチルヒドラジンと類似した毒性特性を持ち、メチルヒドラジンの TLV-TWA は 0.01ppm であるが、この TLV は慎重に用いなければならない。SEN 注意書き、又は TLV-STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。

#### ACGIH TLV設定における有害性の評価について :

フェニルヒドラジンはモルモットやヒトに対して皮膚感作性を持つことが報告されている。その他の急性影響として、動物実験 (動物種は不明) において、神経毒性、チアノーゼ、低体温、血尿、嘔吐、痙攣、肝臓や腎臓の退行性変化が観察された。また、ウサギへの蒸気吸入ばく露 (濃度は測定されていない) により、低血圧、呼吸停止、血液色素の変化が観察された。イヌに 20, 30, 40 mg/kg のフェニルヒドラジンを 2 日間経口投与すると、溶血性貧血、赤血球のハインツ小体、血尿、メトヘモグロビン血症、脾腫、尿細管にヘモグロビンが多量に存在することによる肝臓、腎臓の肥大、精子形成の減少が観察され、腹腔内投与されたラットでも類似の症状が観察された。亜慢性影響としては、0.1 %フェニルヒドラジンをラットの皮膚に 1 日おきに 4 週間塗布すると、体重が減少し、塗布した部位で角質化、扁平上皮の増殖および白血球浸潤が見られた。

ヒトでは皮膚や吸入による職業上のばく露により、溶血性貧血、皮膚炎および皮膚過敏症が明らかになっている。

ヒトとの関連は不明だが、動物実験で発がん性が観察されている。フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間、全投与量 200 mg/マウス経口投与により肺腫瘍の発生率が増加し、また、0.01 %フェニルヒドラジン塩酸塩を含む飲料水をマウスに最大 110 週間にわたり与えると、血管腫瘍の発生率が増加した。また、*in vivo* および *in vitro* 試験で変異原性が明らかにされている。これらのことから、A3 (動物発がん物質であるが、ヒトの関連は不明) の注意書きが付記された。

日本産業衛生学会 : 設定なし

#### ドイツ DFG MAK Value (1995)

濃度設定なし、経皮吸収性、皮膚感作性

勧告要旨:唯一の長期吸入試験は不完全な記述しかなく評価が困難である。ラットの 6 ヶ月間曝露におけるNOELは 0.12mg/m<sup>3</sup> で全身曝露と推定され、経皮及び経口曝露も考慮する必要がある。しかしこのNOELはヒトのボランティアにフェニルヒドラジン塩酸塩を 30 mg/day (0,4 mg/kg

body weight) 8日間投与した結果、最大10%の溶血がみられたこと、フェニルヒドラジン塩酸塩を毎日15-30 mg5週間にわたってグルコース6リン酸脱水素酵素欠乏のヒトに経口投与し、ヘモグロビン濃度が13%しか低下しなかった結果などからも概算としては支持される。したがってフェニルヒドラジン1mg/m<sup>3</sup> (100%吸収として0.14mg/kg 体重)以下の濃度に労働現場で暴露されるヒトにとっては、経皮吸収の防護がされていれば、血液毒性は認められないと期待される。MAK valueは取り下げ、経皮吸収性、皮膚感作性が明らかであることから、経皮吸収性「H」、皮膚感作性「S」を割り当てる。

#### 引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0938 (2005年) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308の化学商品 (2008年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 4) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 5) European Commission, ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database
- 6) European Commission, ECB – IUCLID Database “phenylhydrazine” (2000)
- 7) DFG : MAK Value Documentations vol.11, p225-234 (1998)
- 8) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 9) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 10) Clayson DB, Biancifiori C, Milia U, Santill FEG (1966). The induction of pulmonary tumours in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydrazine. In: Severi L (ed). *Lung Tumours in Animals: Proceedings of the Third Perugia Quadrennial Conference on Cancer*. Division of Cancer Research, University of Perugia, Perugia, Italy.
- 11) Toth B, Shimizu H (1976). Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride. *Z Krebsforsch* 87:267-273.
- 12) 産業中毒便覧 後藤 稠、池田正之、原 一郎編 医歯薬出版 (1977)
- 13) Concise International Chemical Assessment Document 19
- 14) Hazardous Substance Data Bank (HSDB) (2008)
- 15) California Environmental Protection Agency, Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. (2002) Acces on August, 2008.