

有害性総合評価表

物質名：フェニルヒドラジン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 188 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 175 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 80 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 90 mg/kg bw</p> <p><u>モルモット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 80 mg/kg bw</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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ンツ小体の形成、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。ラットの腹腔内投与とイヌの皮下投与では、肝臓障害が報告されている。 <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 液体状フェニルヒドラジンに皮膚を通してばく露されたヒトでは、直後に液体を洗浄したにもかかわらず、赤血球破壊による溶血性黄疸などの全身毒性がみられた。 NIOSH は、フェニルヒドラジン急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health: 労働者に対する急性中毒の指標値)として 15 ppm を勧告
イ 刺激性/腐	皮膚刺激性/腐食性：あり

食性	<p>根拠：(1) フェニルヒドラジン塩酸塩粉末に経皮性ばく露された労働者に、一例では表層性の紅斑症と水泡性の皮膚隆起が腕の接触部位に、他の一例では多発性の火傷と小さな水泡がみられた。(2)ウサギやラットの経皮ばく露で適用部位に紅斑と壊死が観察されている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：調査した範囲では、情報は得られなかった。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：(1) 接触性皮膚炎の多数例が産業労働者、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。(2) ヒドラジン誘導体との交叉感作性も報告されている。(3) 一名の被験者の腕にフェニルヒドラジン結晶を適用するパッチテストを実施したところ、ばく露部位に、18時間後に顕著な紅斑と水腫が発現し、30時間後に小胞が形成され、さらに24時間後には殻皮化した。(4) 10%アルコール溶液を塗布した後、フェニルヒドラジン濃縮液をモルモットの皮膚に塗布する実験で、皮膚に顕著な発赤、腫脹、落屑および痂皮が認められた。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>反復投与毒性：リスク評価に資する情報は得られなかった。</p> <p>【神経毒性】</p> <p>フェニルヒドラジンにばく露された実験動物の中毒及びヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経への障害事例は報告されていない。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
カ 遺伝毒性(変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：ネズミチフス菌 TA104, TA1530, TA1535, TA1537 で陽性、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 細胞で変異原性を示した。BALB/c マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において S9 ミックス存在下で染色体異常誘発作用を示した。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある。</p> <p>根拠：ACGIH は A3 (動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明) に、DFG MAK は Carc. Cat. 3B (がんを引き起こす可能性がある物質) に分類しているが、EU Annex VI は Carc. Cat.2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類している。</p> <p>閾値の有無：閾値なし</p>

	<p>根拠：S9 ミックスの存在・非存在下条件でネズミチフス菌に対して変異原性を示した。</p> <p>ラットに 65 mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、肝臓の DNA 付加体が増加した。マウスに 85 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与すると、肝臓の抽出物からの一本鎖 DNA のアルカリ溶出率が増加した。マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、染色体異常誘発作用を示した。このように種々の試験において変異原性が確認されているため。</p> <p>陽性の発がん結果を示す 2 つの研究が発表されている。第一に、フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 42 週間にわたって 30 匹の BALB/c/Cb/Sc マウスに毎日強制経口投与した (投与量 25 mg PH/kg bw) 結果、投与群の肺腫瘍の発生率は、対照群(13.3 %)に比較して 53.3 %と有意に増加した。PH 投与群の肺腫瘍の 83%が腺腫 (半数が悪性に進行する過程にあると診断される) であり、17%はがんであった。第二に、フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 0.01% の濃度で飲料水に混入して雌雄の Swiss マウス各群 50 匹に生涯にわたり (最大 110 週間) 投与し、PH の発がん性を検討した結果 (投与量は、雄 40.5 mg/kg bw/日、雌 31.5 mg/kg bw/日)、PH 投与群の肝臓の血管腫瘍の発生率 (21 %) は対照群 (0%) に比べて有意な増加を示した。病理組織学的には、血管腫瘍は血管腫と血管肉腫であった。</p> <p>閾値なしの場合の評価レベルは、ユニットリスク値が入手できないので、推算できなかった。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.44 mg/m³)、経皮吸収性あり (1996 : 設定年)</p> <p>根拠：フェニルヒドラジンへの職業的ばく露についての TLV-TWA として 0.1 ppm (0.44mg/m³)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ばく露の結果である溶血性貧血症もまた毒性影響の可能性はある。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。</p> <p>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、ヒトへの関連は不明) 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。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし</p>

ドイツ DFG MAK (1995 : 設定年)

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ヶ月間吸入ばく露におけるNOELは0.12mg/m³と推定され、経皮及び経口ばく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 bw) 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 mg 5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/m³ (100%吸収として0.14mg/kg 体重)以下の濃度に労働現場でばく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。長期間経口投与したマウスに血管腫瘍の発生率が増加し、変異原性試験も陽性であることから、フェニルヒドラジンをカテゴリIII B (3B) に分類し、MAK value は取り下げた。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。