

(参考1)

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> <table border="1" data-bbox="384 504 1490 795"> <thead> <tr> <th></th> <th>ラット</th> <th>マウス</th> <th>ウサギ</th> <th>モルモット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吸入毒性：LC₅₀ =</td> <td>2.745 mg/L</td> <td>2.093 mg/L</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>経口毒性：LD₅₀ =</td> <td>180 mg/kg</td> <td>166 mg/kg</td> <td>80 mg/kg</td> <td>80 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>経皮毒性：LD₅₀ =</td> <td></td> <td></td> <td>90 mg/kg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>試験内容：記載なし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <p>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。</p> <p><u>実験動物への影響</u></p> <p>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נט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>		ラット	マウス	ウサギ	モルモット	吸入毒性：LC ₅₀ =	2.745 mg/L	2.093 mg/L			経口毒性：LD ₅₀ =	180 mg/kg	166 mg/kg	80 mg/kg	80 mg/kg	経皮毒性：LD ₅₀ =			90 mg/kg	
	ラット	マウス	ウサギ	モルモット																	
吸入毒性：LC ₅₀ =	2.745 mg/L	2.093 mg/L																			
経口毒性：LD ₅₀ =	180 mg/kg	166 mg/kg	80 mg/kg	80 mg/kg																	
経皮毒性：LD ₅₀ =			90 mg/kg																		
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：刺激性あり</p> <p>根拠：皮膚刺激性のデータは限られているが、Derelankoら(1987)は皮膚刺激性があるものと判断している。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：刺激性あり</p> <p>根拠：50%溶液を用いたウサギの試験において重篤な角膜炎が報告されている(Pham, 1979)。</p>																				
ウ 感作性 (評価レベルが 求めれば記載 し算出根拠を 記す)	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：10%アルコール溶液を塗布した後、原液モルモットの試験にて、顕著な発赤、腫脹、落屑および痂皮が認められた(Jadassohn, 1990)。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効率的に発赤、腫脹、水疱形成を伴う湿疹性皮膚炎が認められている。</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>無毒性量等 (NOEL) 0.12 mg/m³</p> <p>根拠：ラットに対しフェニルヒドラジンを 1.5 mg/m³までの濃度で 3~4 ヶ月間吸入ばく露したところ、血液学的検査項目に軽度の変動がみられ、6 ヶ月後の検査では回復した。21 mg/m³では血液毒性がみられたが、6 ヶ月間吸入ばく露で 0.12 mg/m³は無毒性値であった。210 mg/m³の短期間(無記載)吸入ばく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。</p> <p>UF = 10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル = 0.12 mg/m³ × 1/10 = 1.2 × 10⁻² mg/m³</p>																				

オ 生殖・発 生 毒性	明確な NOAEL を示す生殖・発毒性試験の資料なし。
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり、 根拠：ネズミチフス菌（サルモネラ菌）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：ヒトに対する発がん性が疑われる。 根拠：ACGIH A3 、 E U 2</p> <p>閾値の有無：閾値なし 根拠：S9 ミックスの存在・非存在下条件でネズミチフス菌（サルモネラ菌）に対して変異原性を示した。 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>閾値なしの場合の評価 カリフォルニア州EPAの資料には、経口ばく露によるNSRL(10⁻⁵)があるが、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。</p>
コ 許容濃度の設 定	<p>ACGIH TWA：0.1 ppm, 0.44 mg/m³、経皮吸収性あり 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又毒性効果の可能性もある。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。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし</p> <p>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 ヶ月間暴露におけるNOELは 0.12mg/m³で全身暴露と推定され、経皮及び経口暴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 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</p>

	<p>(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。</p>
--	--