

動物に吸入ばく露を行った実験研究は存在しない。¹⁾

経口投与

ACGIH のTLV-TWAは以下のように動物実験結果を考慮し設定された歴史的経過がある。すなわち、マウス、ラット、イヌで経口 5 mg/kg/day超の投与量でみられた軽度の貧血、神経・筋、肝、腎、生殖影響の可能性を最小限にするために、ニトロベンゼン (TLV-TWA : 5 mg/m³)、ジニトロベンゼン (TLV-TWA : 1 mg/m³) に勧告された許容濃度との類似性に鑑み、1946年から1991年までTLV-TWAは 1.5 mg/m³とされていた。その後1992年に、DNT異性体がばく露作業者の心疾患や生殖影響のリスクを上昇させる可能性があるとして、TLV-TWAが 0.15 mg/m³に下げられ、1996年には0.15 mg/m³も0.2 mg/m³も実質的に違いがないとして0.2 mg/m³とされ今日に至る。⁴⁾

経口投与による実験として、雌雄ICRマウスに2,4-DNTを0、0.01、0.07、0.5% (0、14、95、898 mg/kg/日相当) 含む飼料を24か月間投与した試験で、雄0.01%以上で腎臓の腺腫またはがんの誘発がみられた (0.01%群で6/22匹)。¹⁰⁾

雄F344ラットに2,4-DNT0、27 mg/kg/日相当を52週間混餌投与した試験で、27 mg/kg/日群の1/20匹に肝細胞腺腫が見られた。また、肝臓の変異細胞単の出現がみられた (IARCは動物数が少ないこと、投与期間が短いことを指摘している)。¹⁰⁾

雌雄F344ラットに2,4-DNTを0、0.008 (最初の19週間は0.0075)、0.02%含む飼料を78週間投与し、104週で解剖した試験で、雌0.02%で乳腺の繊維腺腫 (23/50匹) の発生率の増加がみられた。¹⁰⁾

雌雄SDラットに2,4-DNTを0、0.0015、0.01、0.07% (雄で0、0.57、3.92、34.5、雌で0、0.71、5.14、45.3 mg/kg/日相当) 含む飼料を24か月間投与した試験で、雌0.07%で肝細胞がん (10/25匹)、乳腺の線維腺腫 (21/25匹) の発生率の増加が、雄0.07%で皮膚の線維腫 (15/27匹) の発生率の増加がみられた。¹⁰⁾

・腹腔内投与

DNTのプロモーション活性の有無を検討するために、雄F344ラットに*N*-ニトロソジエチルアミンの単回腹腔内投与2週間後から被験物質を混餌投与し、肝臓のγ-GTP陽性細胞単を指標とする系を用いた試験で、2,6-体、2,4-体、異性体混合物 (2,4-体 76.2%、2,6-体 18.8%、3,4-体 2.4%、2,3-体 1.5%、2,5-体 0.7%、3,5-体 0.1%) のうち、全てにおいてプロモーション活性が認められた。¹⁰⁾

以上の結果から、2,4-体によってマウスに腎がんが誘発されること、またラットにおいては2,4-体または2,6-体によって肝細胞がん、乳腺の線維腺腫などの発生率の増加がみられることが示された。特に2,6-体は2,4-体に比べて低い用量 (7 mg/kg/日の52週間の混餌投与) で肝細胞がんを誘発している。2,6-体を18.8%含む工業用においては35mg/kg/日の52週間の混餌投与によって肝細胞がんの発生率の増加がみられた。2,6-体としての投与量は0.188x35 mg/kg/日 = 6.58、前記の実験とほぼ同じ約7 mg/kg/日である。また、本実験では104週において工業用3.5 mg/kg/日以上で肝細胞がんの発生率の増加がみられている。また、2,4-体、2,6-体は肝発がんにおけるプロモーション活性を有し、さらに2,6-体はイニシエーション活性も有することが示されている。¹⁰⁾

(2) ヒトへの影響

2,4-ジニトロトルエン (2,4-DNT) は通常の室内条件において気体として吸入されることはなく、この意味において、吸入ばく露量を定量したヒトでのデータは発がん性、非発がん毒性を問わず存

在しない。ただし、粉末の場合拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがあり、⁹⁾ 弾薬等の軍需品製造工場では吸入経路が主要なばく露経路である。

工場労働者が 2,4-または 2,6-DNT に曝露された場合、主に呼吸器あるいは少量ではあるが、皮膚から体内に入る。また、経口で体内に入る。チアノーゼ、貧血、白血球増加、頭痛、動悸、不眠症、めまい、食欲不振、振戦（手、腕、指、頭、舌）、眼振、反応遅延、視覚障害、嘔吐、下痢、体重減少、皮膚刺激、白血球減少、肝炎がみられている。¹⁰⁾

イリノイ州およびバージニア州の軍需工場で 1940 年代から 1950 年代に最低でも 1 カ月間 DNT に曝露された作業員（イリノイ州 156 人、バージニア州 301 人）において、1980 年までをコホート期間とする後ろ向きコホート研究では、発がん率の増加、肝および胆嚢がんによる死亡の増加はみられなかった。しかし、うっ血性心不全、心停止および動脈硬化がみられた。また、就労前とその後の調査で DNT に曝露された可能性のある作業員に心電図異常、頻脈がみられた。さらに、死亡および死因を統計学的期待値と比較した調査では、DNT による発がんはみられなかったが、虚血性心疾患による死亡数が増加した。¹⁰⁾しかし、この研究の統計学的検出力は十分でない。⁶⁾

バージニア州の軍需工場で 1949 年から 1980 年の間に最低 5 ヶ月間勤務し、最低でも 1 日間 DNT (2,4-DNT 約 98%, 2,6-DNT 約 2%) に曝露された白人男性 4,989 人の調査報告がある。1982 年年末までの生死を確定させた。アメリカ全体での死亡率に対する標準化死亡比 (SMR) が 2.7 (95% 信頼区間 1.0-5.8) であり、また、工場内非曝露コホート群 7,436 人の死亡率を用いて計算した標準化比率 (SRR, Standardized Rate Ratio) が 3.9 (95% 信頼区間 1.0-14.4) であり、胆管、肝臓および胆嚢がんの増加がみられたが、他の部位のがんでリスクの増加したものはなかった。DNT に 5 年を超えて曝露した労働者はほとんどいなかったため、曝露期間-反応関係の解析を行うことはできなかった。^{6, 10)}

第一次世界大戦中、フランス人労働者が大量の濃度不明の工業用 DNT を扱った結果、呼吸器及び皮膚から高濃度の DNT に曝露された事例で、チアノーゼ、膝関節の痛み、眩暈及び頭痛などの症状がみられている。しかし、他の物質の曝露やコントロールデータがないことからこのデータの分析には注意が必要である。トルエンジアミンを製造する化学工場では工業用 DNT 0.026~0.890 mg/m³

(平均 0.207 mg/m³ (0.027 ppm)) に曝露された 52 名の労働者について行った医学調査において、肝臓の血液化学検査及び腎臓に関する項目では異常が見られなかった。また、精子数、精子形態、卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルあるいは彼らの妻の流産発生率にコントロールと比較して異常は見られなかった。¹⁰⁾

CDC の調査ではケンタッキーの化学工場では DNT 及びトルエンジアミンに曝露された労働者は曝露されていない労働者よりも 50% 以上の精子の減少がみられている。米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) の調査では工業用の混合物に曝露された労働者 9 人の精子数が曝露されていない労働者に比べて少なかった。しかし、このケースでは理由は不明だが対照とした 9 人の精子数は多かった。労働者に泌尿器科の検査（精巣容積、血清 FSH、精子数、精子形態及び性経験、受精に関する要因についての問診）を行った。問診の際に曝露時期及び曝露頻度について調べた。全部で 203 人に問診を行い、FSH 測定用に 200 サンプルを採取、また、175 人中 150 人から最低 1 つの精子標本を採取した。調査した対象において身体的な影響は見られなかった。また、受精率の低下も認められなかった。曝露者の平均精子数及び正常形態の精子の割合が非曝露者及びわずかに曝露した人よりも高かったが、有意差はみられなかった。なお、FSH についても同様であった。¹⁰⁾

以上、DNT のヒトでの神経毒性、心血管系への影響、心疾患、発がんに関する調査など多数の報

告があるが、これらの影響とDNTの曝露量との関係が明らかな報告はない。¹⁰⁾

IARCは2,4-、2,6-及び3,5-DNTはいずれもヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、しかし、2,4-及び2,6-DNTの動物に対する発がん性の証拠は十分であるとして、2,4-及び2,6-DNTともグループ2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性のある物質）に分類、3,5-DNTはグループ3（ヒトに対する発がん性について分類できない物質）に分類しており、工業用DNTについては、現在発がん性について評価していない。¹⁰⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- 遺伝毒性に関して、微生物を用いた試験では、2,4-DNTはネズミチフス菌TA98、TA100、TA1538、TM677 及びTA100NR3（ニトロ還元酵素欠損株）において突然変異を誘発した。大腸菌WP2 *uvrA*およびネズミチフス菌TA98 を用いた標準的なプレート法による試験では、S9の有無にかかわらず変異原性を示さなかったが、TA98ではハムスターS9を添加した改変プレインキュベーション法で、添加したフラビンモノヌクレオチド濃度に依存した突然変異の誘発がみられた。また、ニトロ還元酵素(NR)やO-アセチル転移酵素(OAT)を発現するYG株でも変異原性を示した。特にNR及びOAT活性が高いYG1041 及びYG1042 で強い陽性を示した。2,4-DNTはネズミチフス菌を用いたDNA損傷試験でもS9無添加で陽性を示した。¹⁰⁾
- 培養細胞を用いた試験では、マウスリンパ腫P388細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、S9無添加で陽性であった。¹⁰⁾
- チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた場合は、好氣的条件下では陰性であったが、嫌氣的条件下では陽性を示した。また、CHO細胞を用いた染色体異常試験では陰性であったが、姉妹染色分体交換(SCE)試験ではラットS9の添加で弱い陽性を示した。2,4-DNTはヒト及びラットの肝細胞を用いたin vitro試験で不定期DNA合成を誘発しなかった。一方、Butterworthらは代謝物の2,4-ジアミノトルエンを用いて同様の試験を行い、ヒト及びラットの両方の肝細胞で不定期DNA合成が誘発されることを報告した。2,4-DNTはシリアンハムスター細胞を用いた試験で形質転換を誘発しなかったが、細胞間連絡は阻害した。2,4-DNTはラットの肝細胞を用いたin vitro試験でDNA鎖切断を誘起した。¹⁰⁾
- In vivo試験では、2,4-DNTをF344ラットに経口投与した実験で肝臓DNAとの結合がみられた。また、F344ラットへ腹腔内投与し、³²Pでポストラベルした実験では、3種類のDNA付加体が肝臓、腎臓、肺、乳腺に認められ、そのうち肝臓での付加体が最も多かった。ラット及びマウスへの腹腔内投与では肝臓、肺、小腸、大腸でDNAとの結合がみられた。DNAと結合する代謝物は2-ヒドロキシアミノ-6-ニトロベンジルアルコールと推定されており、DNA付加体は曝露2週間後で40%以上残存していた。また、ラットに投与した実験では肝臓で用量に依存した不定期DNAの合成がみられた。不定期DNAの合成の誘発は雌より雄で高かった。2,4-DNTに曝露されたヒトのリンパ球で染色体異常が報告されている。2,4-DNTのマウスを用いた骨髄小核試験及び優性致死試験は陰性であった。2,4-DNTはショウジョウバエを用いた試験では注射により伴性劣性致死を誘発した。¹⁰⁾
- 以上、2,4-DNTはバクテリア及び哺乳動物細胞の系で明らかに突然変異やDNA損傷を誘発している。また、in vivoではDNAとの結合や不定期DNA合成の誘発がみられていることから、遺伝毒性を有すると考えられる。¹⁰⁾

(4) 発がん性分類

IARC : 2B (人に対する発がんの可能性がある)⁶⁾

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)
(全ての異性体として)⁴⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2: R45 (がんを引き起こすことがある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2

GHS モデル分類 : 区分 2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : IARC (1996) で 2B に分類されていることから区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : ヒトに対して発がん性が疑われる。

ヒト : 米国の軍需工場労働者のコホート研究では、2,4-及び 2,6-DNT にばく露される労働者に肝及び胆嚢がんのリスク上昇をみとめた。これは 6 症例にもとづく結果である。同一工場と米国の別の軍需工場における、比較的少数の労働者集団を対象としたそれ以前の研究では、このような発がんリスク上昇は検出されなかった。したがって、これらの結果はヒトにおいて DNT の発がん性について結論づけるのに十分な強い、あるいは一貫した知見とはみなされない。⁵⁾

動物 : 2,4-DNT 経口投与によるマウス及びラットを用いた各 2 つの適切な研究が存在する。マウスを用いた 1 つの研究では催腫瘍性は認められなかったが、さらに高用量を用いた 2 つ目の研究では、腎尿管上皮の腫瘍が雄で認められた。ラットを用いた 2 つの研究ではともにさまざまな外皮系腫瘍の発生が雄で増加した。肝細胞がんの発生は 1 つの研究の雌雄で増加した。両方の研究で、雌の乳腺線維腺腫の発生が増加した。⁵⁾ したがって、実験動物に対する発がん性については十分な証拠がある。⁵⁾

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : 2,4-DNT はバクテリア及び哺乳動物細胞の系で明らかに突然変異や DNA 損傷を誘発している。また、in vivo では DNA との結合や不定期 DNA 合成の誘発がみられていることから、遺伝毒性を有すると考えられる。¹⁰⁾

(3) 閾値なしの場合の評価

2,4-DNT の UR は US EPA の IRIS プログラムでは評価が終了していないため求められていない。⁸⁾

California EPA (2005) では、2,4-DNT の UR を以下の値としている。

UR = 8.9×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ ¹⁵⁾ これから RL を求めると、

LR (10^{-4}) = $1/(0.89) = 1.1$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

当リスク評価事業における前提条件 (呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240/年、労働年数 45/75) に基づいて換算すれば以下となる。

労働法補正 LR (10^{-4}) = LR (10^{-4}) $(10/20 \times 240/360 \times 45/75) = 1.1/0.2 = 5.5$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
= 5.5×10^{-3} mg/kg (7.2×10^{-4} ppm)

一方、2,4-/2,6-DNT 混合物として、IRIS では飲水中の UR、RL (10^{-4}) を以下の値として算出している。

$$\text{Drinking Water UR} = 1.9 \times 10^{-5} (\mu\text{g/L})^{-1} \quad 14)$$

$$\text{RL}(10^{-4}) = 5 \mu\text{g/L} \quad 14)$$

吸入によるURは算出されていないが、参考までにヒトの1日飲水量を2L、吸収率100%、労働時間中の呼吸量10m³として吸入ばく露に換算すれば以下となる。

$$\text{RL}(10^{-4}) (\text{吸入計算値}) = 5\mu\text{g/L} \times 2\text{L/日} / (10 \text{ m}^3/\text{日}) = 1\mu\text{g/m}^3$$

$$\text{労働補正RL}(10^{-4}) = \text{RL}(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75)$$

$$= 5 \mu\text{g/m}^3 = 0.005 \text{ mg/m}^3 (0.00065 \text{ ppm}) \quad \text{----- 参考値}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠：動物試験で得られたLOAEL=100 ppm food (0.01% food以上で腎臓の腺腫またはがんの誘発)¹⁰⁾

不確実性係数 UF = 1000

(種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10)

$$\begin{aligned} \text{計算：評価レベル} &= 100 \text{ ppm food} \times 0.05 \text{ kg food/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/1000 \\ &= 0.039 \text{ ppm} (0.03 \text{ mg/m}^3) \end{aligned}$$

評価レベル 0.0039 ppm (0.03 mg/m³) --- 参考値

[ちなみに、ACGIH勧告では腎臓の腫瘍については触れられていない。同勧告で触れられている肝細胞がんの発生をエンドポイントとした場合のLOAELは700 ppm food^{4, 10)}である。このときの参考値は0.273 ppm (0.21 mg/m³)となる。]

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.2 mg/m³ ジニトロトルエン (全ての異性体として) (2001) ³⁾

ACGIH勧告要旨⁴⁾ :

ジニトロトルエン (DNT) への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.2mg/m³を勧告する。この値は心臓障害、生殖影響の可能性を最小限とするため設定する。この値は同様にメトヘモグロビン血症の発症を予防する余地を与える。爆発物製造工業の労働者の調査の結果は、皮膚接触がDNTばく露からの吸収の主たる経路であることを示唆しており、経皮吸収性「Skin」表記を付す。

ラット及びマウスにDNTを含む食餌を投与する試験では肝臓がん、繊維肉腫、皮下繊維腫、及び胆肝がんの発生が認められこれを根拠に発がん性分類を「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」とした。

感作性「SEN」表記、TLV-STELを勧告するために十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし

有害性評価に関する担当委員レビュー：

ACGIHはジニトロトルエン (DNT) への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.2mg/m³を勧告している。この値は心疾患、生殖影響の可能性を最小限とする観点で設定され、メトヘモグロビン血症の発症についても十分予防できる数値である。爆発物製造工業における労働者の調査の結果は、皮膚接触がDNTばく露からの吸収の主たる経路であることを示唆しており、経皮吸収性「Skin」表記が付されている。

ラット及びマウスにDNTを含む食餌を投与する試験では、肝臓がん、線維肉腫、皮下線維腫、

及び胆管がんの発生が認められ、これを根拠に発がん性分類を「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」とされた。感作性「SEN」表記、TLV-STELは十分な情報が入手できず勧告されていない。

今回行った定量的な発がん性評価に関しては、IRISでは2,4-DNT純品のUR、RL(10^{-4})が現在に至るまで算出されていないが、California EPA(2005)が算出した吸入UR= 8.9×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ から求めたRL(10^{-4})は1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、これに労働補正を加えると0.0055 mg/kg (0.00072 ppm)と評価された。なお、IRISで示されている2,4-/2,6-DNT混合物の経口UR、RL(10^{-4})を用いて算出した吸入経路の評価値は、それぞれ 9.5×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹、0.005 mg/m³ (0.00065 ppm)であった。また、仮に閾値があると仮定した場合の参考評価値は腎臓の腺腫またはがん（このHong et al (1985)の論文は文献^{6,10)}で引用されているがACGIH documentation⁴⁾では触れられていない)については0.03 mg/m³ (0.0039 ppm)、肝細胞がんの発生^{4,10)}をエンドポイントとした場合は0.21 mg/m³ (0.273 ppm)となり、後者はTLV-TWAとほぼ同じ値となった。

引用文献

- 67) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0727 (2005年) IPCS
- 68) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 69) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 70) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 71) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 72) IARC Monograph Vol.65 (1996), IARC
- 73) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 74) US EPA, Integrated Risk Information System “2,4-Dinitrotoluene”
- 75) EC ECB, IUCLID Dataset “2,4-Dinitrotoluene” (2000)
- 76) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 77) DFG: MAK Value Documentations Vol.13, p181-186
- 78) (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
- 79) European Commission, ECB: Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 80) EPA IRIS <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0397.htm>
- 81) California EPA(2005) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/May2005Hotspots.pdf

有害性評価書

物質名：ジメチルヒドラジン

53. 化学物質の同定情報

名称：N,N-ジメチルヒドラジン

別名：1,1-ジメチルヒドラジン

化学式：C₂H₈N₂

分子量：60.1

CAS 番号：57-14-7

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 295 号

54. 物理的・化学的性状 ⁵⁾

外観：刺激臭のある、無色の発煙性で吸湿性の液体。空気にはよく露すると黄色になる。	比重：0.8
沸点：63 °C	引火点：-15 °C (CC)
融点：-58 °C	発火点：249 °C
蒸気圧：16.4 kPa (20°C)	爆発限界：2~95 vol% (空气中)
相対蒸気密度 (空気=1)：2.1	水への溶解性：非常によく溶ける
	オクタノール/水分配係数 log Pow：-1.9
	換算係数：1ppm=2.50@20°C、2.46@25°C 1mg/m ³ =0.40@20°C、0.41@25°C

55. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：200 トン (2003 年) ¹⁾

用途：合成繊維・樹脂安定剤、医薬・農薬原料、ミサイル推進剤、海面活性剤反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係(難溶化合物溶剤)) ¹⁾

ジェット燃料およびロケット燃料の成分、酸性ガスの吸収剤、植物成長調整剤として用いられる。写真や化学合成に用いられる。³⁾

製造業者：日本ヒドラジン¹⁾

56. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性) ³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンを 4 時間吸入ばく露したときの LC₅₀ 値はラットで 252ppm、ハムスターで 392ppm である。イヌに 110ppm の 4 時間ばく露を行うと死亡したが、24ppm では死亡しなかった。1,1-ジメチルヒドラジンを経皮投与したときの LD₅₀ 値はイヌで 1200~1680 mg/kg、モルモットで 1329mg/kg、ウサギで 1060mg/kg である。ウサギを用いて閉塞経皮投与試験を実施した場合には毒性が増大し、LD₅₀ 値が 156mg/kg となる。

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし。

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性
報告なし。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性
DFG(MAK)ではSh (皮膚感作性の恐れのある物質) としている。⁶⁾

オ 生殖細胞変異原性
報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 ³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンは種々の試験で遺伝作用を発現する。Salmonella typhimurium を用いる試験系において陽性結果が得られている。L5178Y マウスリンパ腺細胞およびV-79 肝臓細胞において、1,1-ジメチルヒドラジンは突然変異を誘発した。Escherichia coli の栄養欠乏株は復帰変異を示したが、1,1-ジメチルヒドラジンは Escherichia coli のλプロフェージ突然変異を誘発しなかった。肝細胞において不定期 DNA 合成が誘導された。ラット肝臓 S-9 活性化系非存在下で実施したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる試験系において、姉妹染色分体交換が誘発された。イヌの小核試験およびマウスの優性致死試験などの in vivo 動物試験において陰性であり、マウスに精子異常は誘発されなかった。1,1-ジメチルヒドラジン投与後、マウスの骨髄に小核は誘発されなかったが、1,1-ジメチルヒドラジンを注射し、部分肝切除を行った96時間後に測定を行った場合、小核を有する肝細胞が誘発された。DNA 相互作用はラット肝臓細胞における単鎖切断として証明され、1,1-ジメチルヒドラジンばく露後に認められた。アルカリ溶出法を用いた in vivo 試験において肝臓細胞障害が認められ、腹腔内投与を行ったマウスの肝臓および肺において、DNA 切断が認められた。

本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質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。¹⁰⁾

カ 発がん性

1. 吸入ばく露 ³⁾

イヌ、ラット、マウス、ハムスターに 0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日の割合で 6 ヶ月間吸入ばく露する試験を実施した。ばく露 17~20 ヶ月後にこれらのげっ歯類を計画的に屠殺した。1,1-ジメチルヒドラジンには不純物として発がん性物質であるジメチルニトロソアミンが 0.12%混入していた。このジメチルニトロソアミンが製造過程で混入したのか、1,1-ジメチルヒドラジンの分解産物であるのかは不明である。5ppm ばく露群のイヌの肝臓機能検査で軽度異常および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) の上昇が認められた。これより低用量では化合物に関連する作用は認められなかった。これらのパラメータはばく露期間終了後、可逆的に回復した。ハムスターについては、いずれの用量群においても化合物に関連する腫瘍発生率の上昇は認められなかった。5ppm ばく露群のラットで肺腫瘍、扁平上皮がんおよび肝臓がんの発生率が上昇し

た。0.5ppm ばく露群のラットですい臓のランゲルハンス島細胞腺腫発生率が上昇したが、5ppm ばく露群ではごくわずかに上昇したのみであった（統計的有意差なし）。線維性組織球腫が 0.5 ppm ばく露群のラットでは軽度に、5ppm ばく露群では有意に上昇し、非染色性腺腫が 0.5ppm ばく露群の両方のラットで上昇した。これらの腫瘍発生率の上昇はジメチルニトロソアミンによる可能性がある。濃度 5ppm の 0.12%ジメチルニトロソアミン含有 1,1-ジメチルヒドラジンを 8.5 週間にわたりイヌにばく露すると、SGPT が上昇し、肝臓形態が極わずかに変化した。しかしながら、精製 1,1-ジメチルヒドラジン (5ppm) ばく露したイヌの肝機能パラメータは正常であり、肝臓に対する形態学的な影響も認められなかった。肝臓に対する作用はジメチルニトロソアミンによるものであると考えられる。しかしながら、データから推定することはできない。ヒドラジン自身の発がん性作用はすべてその刺激性作用によるものであることが指摘されている。DNA の間接的アルキル化はヒドラジンの変異原性および「発がん性作用の両方に寄与していると推定され（すなわち、発がん過程において中間体である細胞性物質と反応する）、これが毒性作用と密接に関連している。

この物質は人で発がん性を示す可能性がある。⁵⁾

(事務局注：N,N-ジメチルヒドラジンのメーカーによれば、「当該物質は空気との反応性が高く、反応すればジメチルニトロソアミンを生成する可能性は高い。ただし、メーカーで生産した段階では、N,N-ジメチルヒドラジンの純度は高く（ジメチルニトロソアミンが混入している可能性はない）、貯蔵、供給の段階では窒素封により空気・光との接触を断っているの、上記文献中の濃度（0.12%）に至るジメチルニトロソアミンの生成の可能性はない」としている。）

2. 経口投与 ³⁾

いくつかの試験において、ハムスター0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 日 6 時間、飲料水に添加して投与した。マウスの場合、血管、肺、腎臓、肝臓の腫瘍発生率が有意に上昇した。ラットでは肝臓がんが、ハムスターでは血管および盲腸の腫瘍が発現した。

3. 皮下投与 ³⁾

37mg/kg (オス) または 32mg/kg (メス) の 1,1-ジメチルヒドラジンを一生にわたり 1 週間に 1 回の割合で皮下投与したハムスターは悪性末梢神経鞘腫瘍を発現し、全般的な新生物性反応が上昇した。この試験とは対照的に、シリアンゴールデンハムスターに 8~5mg/kg の 1,1-ジメチルヒドラジンを 1 週間に 1 回、皮下投与しても処置に関連した腫瘍は発現しなかった。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない。(1999)⁴⁾

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との関連が未知の物質 (2004年)²⁾

産業衛生学会 2B：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質 (2004) ⁷⁾

キ 生殖毒性

1. 腹腔内投与 ³⁾

妊娠ラットに 10、30、60mg/kg の 1,1-ジメチルヒドラジンを妊娠 5 日目から 15 日目まで腹

腔内投与した。妊娠ラットにおいて 1,1-ジメチルヒドラジンは胎芽毒性を示したが、催奇形性は認められなかった。処置の結果、母動物の体重も減少した。LD50 値の 0.1、0.25、0.4、0.55、0.7 倍量の 1,1-ジメチルヒドラジンを 5 日間腹腔内投与したマウスで形態学的に異常な精子の割合が有意かつ可逆的に上昇した。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）³⁾

1,1-ジメチルヒドラジンはイヌの皮膚から容易に吸収され、塗布後 30 秒以内に血中に検出される。イヌの皮膚に 1,1-ジメチルヒドラジンを塗布すると、角膜混濁も誘発される。経皮ばく露により紅斑が発現する。急性ばく露による毒性作用は嘔吐、痙攣、その他の神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

この物質は中枢神経系、肝臓に影響を与え、呼吸不全、肝障害を生じることがある。蒸気にばく露すると死に至ることがある。⁵⁾

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）³⁾

ラット、マウス、イヌに 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間の割合で 1,1-ジメチルヒドラジン蒸気を吸入ばく露した。ばく露濃度はラットおよびマウスで 75ppm の 7 週間ばく露または 140ppm の 6 週間ばく露とした。イヌには 5ppm の 26 週間ばく露または 25ppm の 13 週間ばく露を実施した。75 または 140ppm ばく露群のラットおよびマウスで死亡率上昇、神経学的作用、呼吸作用が認められたが、形態学的組織変化は認められなかった。25ppm ばく露群のイヌ 1 匹が死亡し、残りのイヌで神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および細網内皮系組織の血鉄症が認められた。5ppm ばく露群のイヌでは軽度の体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

この物質は神経系、肝臓、血液に影響を与えることがある。⁵⁾

ヒトへの影響 ³⁾

ヒトの 1,1-ジメチルヒドラジン吸入ばく露事例が数例報告されている。ばく露濃度は不明である。ばく露症状は呼吸器作用、悪心、嘔吐、神経系作用、肺水腫、SGPT 上昇などであった。

コ 許容濃度の設定

ACGIH（2004 年）²⁾ TLV-TWA : 0.01ppm、経皮吸収性

根拠：1,1-ジメチルヒドラジン（UDMH）はラットにおいて 0.05ppm で鼻腫瘍発生率がわずかに上昇したこと、また、他のヒドラジン類、特に、メチルヒドラジンが 0.02ppm でラットおよびマウスに鼻刺激など他の毒性徴候を誘発する事実と類似していることから、UDMH の TLV=TWA 勧告値を 0.01ppm に設定している。

日本産業衛生学会⁷⁾：設定されていない。

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし。

イ 環境運命

分解性：報告なし

生物蓄積性：log Pow：-1.9⁵⁾

57. 物理的・化学的危険性⁵⁾

- ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフューム(またはガス)を放出する。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。火災と爆発の危険性がある。
- ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。
- エ 化学的危険性：この物質は空気に触れると自然発火することがある。燃焼すると、窒素酸化物、水素、アンモニア、ジメチルアニリン、窒化水素酸などの有毒あるいは引火性のフュームを生成する。この物質は強力な還元剤であり、四酸化窒素、過酸化水素、硝酸のような酸化剤と激しく反応する。この物質は強塩基で、酸と激しく反応して、腐食性を示す。酸素と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。プラスチックを侵す。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996年)、ACGIH 中災防訳を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 82) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社
- 83) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 84) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1996年)、ACGIH 和訳版
- 85) IARC Monograph Vol.1, Suppl. 7(1987)
- 86) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版、第3集 (1997)、IPCS
- 87) List of MAK and BAT Values 2003、DFR
- 88) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 89) Rinehart, W.E., E. Donati, and E.A. Greene. 1960. The sub-acute and chronic toxicity of 1,1-dimethylhydrazine vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. June :207-210.
- 90) Haun CC. 1977. Canine hepatotoxic response to the inhalation of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH) and 1,1-dimethylhydrazine with dimethylnitrosamine (DMNA). AMRL-TR-76-125.
- 91) MacEwen JD, EH Vernot, Toxic Hazard Research Unit Annual Technical Report, AMRL-TR-77-46, AS A046—085. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Wright-Patterson Air Force Base, Ohio (1977)
- 92) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 (2000)、JETOC

有害性評価書

物質名：ニトロプロパン

58. 化学物質の同定情報

名称：2-ニトロプロパン(2-Nitropropane)

別名：イソニトロプロパン(Isonitropropane)

ジメチルニトロメタン(Dimethylnitromethane)

sec-ニトロプロパン(sec-Nitropropane)

化学式：C₃H₇NO₂

分子量：89.1

CAS 番号：79-46-9

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425号

59. 物理的・化学的性状 7)

外観：無色の油状の液体

発火点：428°C

比重(水=1)：0.99

爆発限界(容量%) 下限：2.6 上限：11

沸点：120°C

溶解性(水)：1.7ml/100ml(25°C)

蒸気圧：1.7kPa(20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.93

蒸気密度(空気=1)：3.1

換算係数：

融点：-93°C

1ppm=3.71mg/m³@20°C、3.64@25°C

引火点：24°C(CC)

1mg/m³=0.27ppm@20°C、0.27@25°C

60. 生産・輸入量、使用量、用途 1)

生産量/輸入量：報告なし

用途：溶剤、溶媒(酢酸セルロース、ビニル樹脂、合成ゴム、染料など)、ロケット燃料

なお、日本塗料工業会によれば本物質は数年前(2002年頃)より塗料溶剤としての使用は行われていない。

製造業者：

61. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性(致死性) 4)

Sprague-Dawley系ラットに2-ニトロプロパン(2-NP)を急性経口投与したときのLD₅₀値は720mg/kgであると報告されている。

ネコ、ラット、ウサギ、モルモットおよびサルを用いた2-NPの吸入試験がTreonとDutraによって報告されている。4.5時間吸入ばく露時の最小致死濃度(LCLo)について検討が行われている。これらのLCLo値はネコ、ラット、ウサギ、モルモットのそれぞれでは714ppm、1513ppm、2381ppm、4622ppmであった。

イ 皮膚腐食性/刺激性

報告なし 4)

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

報告なし 4)

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし 4)

オ 生殖細胞変異原性 4)

2-ニトロプロパン (2-NP) はエームス試験において陽性であり、*in vitro* で DNA と反応する。不定期 DNA 合成試験、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、ラットを用いる優性致死試験または細胞遺伝試験、マウス精子異常試験、マウスを用いた染色体異常誘発能に関する小核試験において、遺伝毒性は認められていない。従って、2-NP は一部の非哺乳類試験系において遺伝毒性を示すと考えられるが、*in vivo* 哺乳類試験系では有意な変異原性反応は証明されていない。

(表 省略)

カ 発がん性 4)

国立労働安全保健研究所 (NIOSH) が依頼した吸入試験において、Sprague-Dawley系オスラットおよびNew Zealandオスシロウサギに市販グレードの 2-ニトロプロパン (2-NP、純度 94.45wt.%) を 1 日 7 時間、1 週間に 5 日間の割合で 6 ヶ月間ばく露した。ラット 50 匹およびウサギ 15 匹からなる 1 群に 207ppm (750mg/m³) のばく露を行い、同じ動物数からなる 2 番目の群には 27ppm (98mg/m³) のばく露を行い、3 番目の群を同時対照とした。207ppm (750mg/m³) の 2-NPばく露 6 ヶ月後に屠殺した 10 匹のラットすべてで肝細胞がんまたは肝細胞腺腫が認められた。今回の試験において、対照群を含めて、他の動物 (ウサギまたは低用量ラット) に腫瘍は認められなかった。207ppm の 3 ヶ月間ばく露を受けたラットにおいて肝細胞の肥大、過形成および壊死が報告されている。また、207ppm の 1、3 および 6 ヶ月間ばく露を受けたラットで肝重量が増加した。

Griffin らは、雌雄の Sprague-Dawley 系オス・メスラットに 200、100 および 25ppm の 2-NP をばく露する吸入試験を実施した。200ppm において、オス・メス両方で肝細胞がんが発現した。100ppm では、12 ヶ月間ばく露後の Sprague-Dawley 系オスラットおよび 18 ヶ月間ばく露後の Sprague-Dawley 系メスラットで肝腫瘍が発現した。25ppm では、最長 22 ヶ月のばく露まで、良性又は悪性腫瘍あるいは何らかの病変 (肝臓の病変を含む) の発生率が上昇したり、2-NP ばく露に起因すると考えられる何らかの疾病が発現することはなかった。腫瘍および他の病変の分布は対照群およびばく露群のオス・メスラットで類似した。

国際がん研究機関 (IARC) は、上記の試験について検討し、2-NPの動物に対する発がん性に関して十分な証拠が得られていると結論している。(事務局注：疫学調査の情報はヒトの発がんを評価するには適切でないとし、発がん性を 2Bと分類している。6) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) による 2-NP (1992 年) の基礎資料でもこれらの試験の追加検討が行われている。(事務局注：EHC 138¹⁶⁾ では、上記の NIOSH の依頼試験、Griffin らによる試験結果等を検討した結果、実験動物への影響として、「ラットに 100ppm の本物質を 7 時間/日、5 日/週、18 ヶ月間

吸入ばく露するとオスに肝細胞がんを含む肝臓障害が見られ、207 ppmを同条件でばく露すると、より早期に、高い頻度で肝細胞がんが見られる。また、中濃度慢性 (Moderate-chronic oral dosage) 経口ばく露でもラットに肝細胞がんの発現が認められることから、本物質による実験動物での発がんにおいては明確な証拠がある。一方、ラットの長期吸入ばく露 (25-27 ppm) では何の障害も認められず、また、マウスとウサギをラットで肝細胞がんを発現する条件でばく露しても、影響は僅かしか認められなかった (ただし、これらの試験は、2種の動物の発がん性を完全に排除するに十分ではないが。) と評価している。

また、ヒトへの影響については、「職業上の高濃度ばく露事例しかなく、通常業務上の長期ばく露によるヒトへの影響調査するには不適切である。」としている。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC グループ 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁶⁾

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との関連が未知の物質²⁾

日本産業衛生学会 2B：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質⁵⁾

NTP R：発がん性の疑いのある物質

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁴⁾には、経口ばく露によるNSRL*の値は $30 \mu\text{g/day}$ と記載されている。

*NSRL：No Significant Risk Level；生涯ばく露により 10^5 人に 1 人のがん誘発が予測される 1 日ばく露量

キ 生殖毒性 ⁴⁾

妊娠 1 日から 15 日まで 170mg/kg の 2-ニトロプロパン (2-NP) を腹腔内投与した妊娠ラットで胎児の 1-2 日の発育遅延が、母体毒性の発現しない投与量でも認められたが、催奇形性は認められなかった。本化合物の妊娠動物の腹腔内投与による経路はヒトが 2-NP ばく露を受ける経路と異なり、また、他の動物種への直接外挿には適さない。

ク 特定臓器毒性／全身毒性 (単回ばく露)

ネコに 750ppm の 2-NP を 4.5 時間ばく露したときのメトヘモグロビンレベルは 25.35% であり、 280ppm の 7 時間ばく露ではメトヘモグロビンレベルが 15%~25% となった。⁴⁾ 事故で大量をばく露して死亡したヒトの肝細胞に障害が見られた^{3, 10, 11)}。

ケ 特定臓器毒性／全身毒性 (反復ばく露)

反復ばく露条件下において、ネコが最も感受性が高く、呼吸困難が認められ、1 日 7 時間、1 週間に 5 回の割合で 328ppm (1190mg/m^3) の反復ばく露を行うと死亡した。病理組織検査において、肝臓の重度実質細胞変性や局所壊死および心臓や腎臓の軽度から中程度の変性が報告されている。 328ppm 以下のばく露を受けたサル、ウサギ、モルモットまたはラットの組織において、ばく露期間に関係なく、組織学的変化は報告されていない。⁴⁾

ラットに 25ppm (78mg/m^3) を 7 時間/日 × 5 日/週 × 22 ヶ月間ばく露した実験で、肝重量の増加、肝細胞の巣状空胞化等がみられた^{12, 13)}。

コ 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 ppm (36mg/m^3) ²⁾

根拠：2-ニトロプロパン (2-NP) について、TLV-TWA：10 ppm を勧告する。この値は肝障害と肝がんの可能性を最小化することを意図している。肝腫瘍形成が陽性即ち 6 から 8 ヶ月間 2-NP に吸入ばく露したラットで肝細胞線種、がんが認められたことを根拠に A3 (動物発がん物質でヒトでの証拠が不十分) が付された。決定的ではないが、2-NP にばく露した労働者の疫学データに基づけば A2 (ヒトの発がんが疑わしい物質) が不十分ながら示唆される。

経皮吸収性の付記および STEL 勧告値の設定十分なデータはない。
日本産業衛生学会：未設定

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

報告なし ④

イ 環境運命

報告なし ④

62. 物理的・化学的危険性 ⑦

ア 火災危険性：引火性である。多くの反応により火災または爆発を生じることがある。火災時に刺激性もしくは有毒なフューム(またはガス)を放出する。

イ 爆発危険性：24℃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。

ロ 物理的危険性：情報なし

ハ 化学的危険性：燃焼すると分解し、窒素酸化物を生じる。酸、アミン、無機塩基、重金属酸化物により、衝撃に敏感な化合物が形成される。活性炭と反応し、火災の危険をもたらす。マスクのフィルターの活性炭により分解することがある。

備考

この有害性評価書は、Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992 和訳 ACGIH) を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 93) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社、他
- 94) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 95) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 96) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1992)、和訳、ACGIH
- 97) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 98) IARC Monographs vol.71 (1999)、IARC
- 99) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0187 (1995)、IPCS
- 100) Hazardous Substances Data Bank(HSDB)、National Library of Medicine
- 101) Treon JF, Dutra FR (1952) Physiological response of experimental animals to the vapor of 2-nitropropane. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 5, 5261
- 102) Hine CH, Pasi A, Stephens BG. Fatalities following exposure to 2-nitropropane. J Occup Med (1978) 20, 333-7.
- 103) Gaultier, M., Fournier, P., Gervais, P. and Sicot, C. (1964). Intoxication par le Nitropropane. Arch. Mal. Prof. Med., 25 : 425-428.
- 104) US EPA Integrated Risk Information System 2-Nitropropane (CASRN 79-46-9) (2002)
- 105) Griffin, T.B., A.A. Stein and F. Coulston. 1981. Histological study of tissues and organs from

- rats exposed to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 5(2): 194-201.
- 106) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005) ,California EPA
- 107) Lewis et al: Subchronic Inhalation Toxicity of Nitromethane and 2-Nitropropane, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 233-249(1979)
- 108) Environmental Health Criteria(EHC) 138, (1992), International Programme on Chemical Safety(IPCS)

有害性評価書

物質名：ヒドラジン

63. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：ヒドラジン

別 名：ジアミド、ジアミン

化学式： $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2$

分子量：32.05

CAS 番号：302-01-2

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 459 号

64. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：刺激臭のある、無色で発煙性かつ吸湿性液体

比重 (水=1)：1.01

沸 点：114°C

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：1.4 kPa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：1.1

融 点：2°C

凝固点：℃

引火点 (C. C.)：38°C

発火点：データなし

爆発限界 (空气中)：1.8~100vol%

溶解性 (水)：非常によく溶ける

オクターブ/水分配係数 $\log P_{ow}$ ：-3.1

換算係数：

1ppm=1.31 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.76 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性。

イ 爆発危険性：38°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。
多くの物質と接触すると火災および爆発を起こす危険性がある。

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：分解してアンモニアのフューム、水素、窒素酸化物を生じ、火災および爆発の危険をもたらす。この物質は強力な還元剤であり、酸化剤と激しく反応する。中程度の強塩基である。多くの金属、金属の酸化物、多孔性物質と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。空気や酸素がなくても分解する。

65. 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量：データなし

輸入量：データなし

用 途：無水ヒドラジンはロケット燃料、エアバック用起爆剤、水加物はプラスチック発砲剤製造、制缶剤、水処理剤、還元剤、重合触媒及び各種誘導体、試薬、農薬。

製造業者：(水和物) エムジーシー大塚ケミカル、日本カーバイド、日本ファインケム

66. 発がん性データ

(1) 動物への影響

(1)-1 吸入ばく露

ヒドラジンの吸入ばく露発がん性試験がラット、マウス、及びハムスターを用いて行われた³⁾。

ラットを用いた吸入ばく露試験では、雌雄F344ラットに0.05, 0.25, 1, 5 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露し、実験開始後30か月に屠殺を行った。その結果、鼻腔良性腫瘍の発生頻度は1及び5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/147, 0.05 ppm群: 1/99, 0.25 ppm群: 0/100, 1 ppm群: 4/97, 5 ppm群: 31/98, 雄; 対照群: 0/149, 0.05 ppm群: 2/99, 0.25 ppm群: 2/99, 1 ppm群: 10/98, 5 ppm群: 66/99)。鼻腔悪性腫瘍の発生頻度は5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/147, 0.05 ppm群: 0/99, 0.25 ppm群: 0/100, 1 ppm群: 0/97, 5 ppm群: 5/98, 雄; 対照群: 0/149, 0.05 ppm群: 1/99, 0.25 ppm群: 0/99, 1 ppm群: 10/98, 5 ppm群: 6/99)。また、5 ppm群雄において甲状腺がんの発生頻度の有意な増加が認められた(対照群: 7/149, 0.05 ppm群: 6/99, 0.25 ppm群: 5/99, 1 ppm群: 9/98, 5 ppm群: 13/99)。

雄性C57BL-6マウスに0.05, 0.25, 1 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露した試験では、実験開始後27か月に肺腺腫の発生頻度は1 ppm群で対照群と比較して有意に増加した(対照群: 4/378, 0.05 ppm群: 3/364, 0.25 ppm群: 5/382, 1 ppm群: 12/379)。

雄性ゴールデンハムスターに0.25, 1, 5 ppm濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露した実験では、実験開始後24か月に鼻粘膜ポリープの発生頻度は5 ppm群で対照群と比較して有意に増加した(対照群: 1/181, 0.25 ppm群: 0/154, 1 ppm群: 1/148, 5 ppm群: 16/160)。

(1)-2 経口投与

雌雄のNMRIマウスにヒドラジン水和物を2, 10, 50 ppm の用量で生涯飲水投与した試験では⁴⁾、雌の50 ppm群では肺良性腫瘍の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した(対照群: 6/50, 2 ppm群: 6/50, 10 ppm群: 9/50, 50 ppm群: 15/47)。

雌雄のWistarラットにヒドラジン水和物を2, 10, 50 ppm の用量で生涯飲水投与した実験では⁵⁾、肝臓良性腫瘍の発生頻度は50 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した(雌; 対照群: 0/50, 2 ppm群: 0/50, 10 ppm群: 0/50, 50 ppm群: 4/47, 雄; 対照群: 0/50, 2 ppm群: 1/49, 10 ppm群: 1/50, 50 ppm群: 4/49)。肝臓悪性腫瘍の発生頻度は雌の50 ppm群に対照群と比較して有意に増加した(対照群: 0/50, 2 ppm群: 0/50, 10 ppm群: 0/50, 50 ppm群: 3/47)。また、子宮悪性腫瘍の発生頻度は雌の50 ppm群に対照群と比較して有意に増加した(対照群: 7/50, 2 ppm群: 9/50, 10 ppm群: 8/50, 50 ppm群: 14/47)。

(2) ヒトへの影響

ヒドラジンの推定ばく露濃度が1-10 ppmのコホート研究では、ヒドラジンばく露と発がん性の間に因果関係はないと結論された⁶⁾。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

ヒドラジンは*in vitro*では、復帰突然変異試験で陽性であり、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験及びチャイニーズハムスター細胞を用いた小核試験でも陽性である。*in vivo* 試験では、マウスを用いた優性致死試験は陰性であるが、ショウジョウバエの遺伝子突然変異(誘発)試験では陽性である⁷⁾。以上から、ヒドラジンは遺伝毒性を有すると判断する。

(4) 発がん性分類

- IARC : 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)
NTP 11th : R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
ACGIH : A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明の物質)
産業衛生学会 : 第2群B (人間に対しておそらく発がん性であると考えられる物質)
EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)
DFG MAK : Carc. Cat. 2
GHS モデル分類: 区分2 (発がんのおそれの疑い)
(分類の根拠): IARC(1999)で2B、ACGIH(2005)でA3、IRIS (2005)でB2、NTP(2005)でRに分類されていることから区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定: 人に対する発がん性が疑われる。

根拠:

動物:

ヒドラジンは吸入ばく露発がん性試験では、ラットでは鼻腔にがん、甲状腺にがんを誘発した。また、ヒドラジン水和物の経口投与試験では、ラットの肝臓と子宮にがんを誘発した。したがって、ヒドラジンは動物実験で明確に発がん性を有する。

ヒト:

ヒトでの発がん性を示すデータはない。

(2) 閾値の有無判定: 閾値なし

根拠:

*in vitro*の様々な遺伝毒性試験で陽性の結果を示す。ショウジョウバエの遺伝子突然変異(誘発)試験でも陽性の結果を示す。

(3) 閾値なしの場合の評価

$UR=4.9 \times 10^{-3}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

$RL(10^{-4})=0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2.0×10^{-5} mg/m³, 1.5×10^{-5} ppm)

根拠:

EPA (米国環境保護庁) のIRIS に掲載された吸入ばく露による過剰発がん生涯リスクレベル (RL(10⁻⁴))及び吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値に基づく。なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を20m³/日、ばく露日数を360日/年としており、呼吸量10m³/日、ばく露日数240日/年及び就業年数/生涯年数=45/75に基づいて労働補正すれば以下となる。

労働補正後のRL(10⁻⁴)に対応する濃度

$RL(10^{-4})/(10/20 \times 240/360 \times 45/75)=0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.0×10^{-4} mg/m³, 7.6×10^{-5} ppm)

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

根拠: ラットの吸入ばく露発がん性試験では、0.05 ppm群で鼻腔良性腫瘍の軽度な増加が認め

られたことから（雌；対照群：0/147、0.05 ppm群：1/99、雄；対照群：0/149、0.05 ppm群：2/99）⁸⁾、LOAELは0.05 ppm として評価レベルを算出する。

不確実性係数 UF=1000

（種差 10、LOAEL から NOAEL への変換 10、発がんの重要性 10）

計算：評価レベル = $0.05 \times 6/8/1000$ ppm = 0.000375 ppm (0.049 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

（労働時間 8 時間への補正を行った。）

評価レベル 0.000375 ppm(0.049 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) — 参考値

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：0.01 ppm, (2006)⁸⁾

ACGIH 勧告要旨：

ヒドラジンへの職業的曝露についての TLV-TWA として 0.01 ppm を勧告する。一部はメチルヒドラジンの TLV との類似性もある（最新のメチルヒドラジンの TLV Documentation を参照）。この値は、0.05ppm で曝露したラットで観察された鼻腔がん、及び肝臓に対する悪影響の可能性を最小限とする意図で設定した。ヒドラジンを皮膚に塗布した試験動物で、急激で著しい吸収があり、その結果、火傷及び腐食、並びに重度の全身毒性が生じることが報告されていることから、経皮吸収性「Skin」の表記が勧告された。げっ歯類を用いる複数の試験においてヒドラジンの発がん性が示されている。影響を受ける一次器官は肝臓、肺、及び鼻腔上皮である。腫瘍の種類は肺腺種及び腫瘍、及び肝がんである。従って、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。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：

ヒドラジンへの職業ばく露について、TLV-TWA としてヒドラジンと類似性のあるメチルヒドラジンに対する TLV を加味して 0.01ppm と勧告する。この値は、0.05 ppm ヒドラジンをラットに吸入ばく露させた場合に鼻腔良性腫瘍の軽度な増加が認められた事実に基づいており（雌；対照群：0/147、0.05 ppm 群：1/99、雄；対照群：0/149、0.05 ppm 群：2/99）、腫瘍の発生可能性を最小限とすることを意図している。ヒドラジンの吸入ばく露による発がんの標的臓器はラットでは鼻腔と甲状腺、マウスでは肺、ハムスターでは鼻腔である。ヒドラジン水和物の経口投与による発がんの標的臓器はラットでは肝臓と子宮、マウスでは肺である。以上のように、ヒドラジンは動物実験では発がん性があることが明確に示されていることから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトとの関連は不明の物質」とされる A3 に分類・記載される。しかしながら現段階においては、SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会：0.01 ppm (0.013mg/m³)，(1994)⁹⁾

許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1)ACGIH が A2 (A suspected human carcinogen) に分類している、(2)動物実験で 5ppm ではラットおよびハムスターの鼻腔粘膜に腫瘍を生じる、(3)代謝における遺伝的多型性の存在、の 3 点である。0.25ppm では催腫瘍性は証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

イソニアジッドはヒト結核の治療のため 300mg/日程度は使用される。投与量 200mg を成人に投与した場合、Slow acetylator で 10ng/ml 程度の血中濃度となる。ラットでの薬物動態的検討から肝、

肺、血漿、濃度は変わらず体内水分に均等に分布すると考えられる。ヒトにおいても同様に分布すると予想され、成人（65kg）では約36Lの分布容積を持つことになる。0.01ppmを許容濃度と仮定し100%が肺から吸収されるとすると、作業時間内に体内に吸収するヒドラジンの総量は作業時呼吸空気量を10m³とすれば約0.13mgとなる。この総量が36Lに分布すると仮定すると約3.6ng/mLの血漿濃度となりイソニアジット200mgの服用の約1/3の濃度に相当する。

（前述のヒトの症例2, 3は）ヒドラジンの母物質であるイソニアジット服用時に、副作用として認められる症状を起こしたものであると考えられる。これら副作用は極めて低い曝露濃度で発症しているが、これらの症状は特殊な場合と考えられ、用量-反応関連では捉えきれない。従って許容濃度の目的からは、提案に際し配慮すべきであるとは考えられない。

以上の諸点から0.01ppmを許容濃度として採用した場合、提案に際し考慮すべき(1)~(3)の要件は十分配慮されたものとする。また発がん性が動物実験から疑われるため第2群Bに区分することを提案する。さらにヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため、(皮)を付けることを提案する。

有害性評価に関する担当委員レビュー：

許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1)ACGIHがA2 (A suspected human carcinogen) に分類している、(2)ヒドラジンは吸入ばく露発がん性試験では、ラットにおいて1ppmでは鼻腔に良性腫瘍、5ppmでは鼻腔および甲状腺にがん、マウスにおいては1ppmで肺に良性腫瘍、ハムスターにおいては5ppmで鼻腔に良性腫瘍を誘発した。ヒドラジン水和物の経口投与試験では、50ppmでラットの肝臓と子宮にがん、マウスの肺に良性腫瘍を誘発した。(3)代謝における遺伝的多型性の存在、の3点である。0.25ppmでは発がんは証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

イソニアジットはヒト結核の治療のため300mg/日程度は使用される。投与量200mgを成人に投与した場合、Slow acetylatorで10ng/ml程度の血中濃度となる。ラットでの薬物動態的検討から肝、肺、血漿、濃度は変わらず体内水分に均等に分布すると考えられる。ヒトにおいても同様に分布すると予想され、成人（65kg）では約36Lの分布容積を持つことになる。0.01ppmを許容濃度と仮定し100%が肺から吸収されるとすると、作業時間内に体内に吸収するヒドラジンの総量は作業時呼吸空気量を10m³とすれば約0.13mgとなる。この総量が36Lに分布すると仮定すると約3.6ng/mLの血漿濃度となりイソニアジット200mgの服用の約1/3の濃度に相当する。

（前述のヒトの症例2, 3は）ヒドラジンの母物質であるイソニアジット服用時に、副作用として認められる症状を起こしたものであると考えられる。これら副作用は極めて低い曝露濃度で発症しているが、これらの症状は特殊な場合と考えられ、用量-反応関連では捉えきれない。従って許容濃度の目的からは、提案に際し配慮すべきであるとは考えられない。

以上の諸点から0.01ppmを許容濃度として採用した場合、提案に際し考慮すべき(1)~(3)の要件は十分配慮されたものとする。また発がん性が動物実験から疑われるため第2群Bに区分することを提案する。さらにヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため、(皮)を付けることを提案する。

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 0281 (1995年) IPCS
2. 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)

3. MacEwen, J.D., Kinkead, E.R. and Vernot, E.H. (1981) Chronic inhalation toxicity of hydrazine, Oncogenic effects. Air Force Aerospace Med. Res. Lab., Report No. AFAMRL-TR-81-56.
4. Steinhoff, D., Mohr, U. and Schmidt, W.M. (1990) On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results. *Exp. Pathol.*, **39**, 1-9.
5. Steinhoff, D. and Mohr, U. (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp. Pathol.*, **33**, 133-143.
6. Wald, N., Boreham, J., Doll, R. and Bonsall, J. (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br J Ind Med*, 41, 31-4.
7. European Commission, ECB-IUCLID Database "Hydrazine" (2000)
8. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006) ACGIH
9. 「許容濃度等の勧告 (1994)」 産業衛生学会 ヒドラジン許容濃度提案理由書

有害性評価書

物質名：フェニルヒドラジン

67. 化学物質の同定情報 ¹⁾

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

68. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：無色～黄色の油状液体または結晶

比重 (水=1)：1.1

沸 点：243.5°C

初留点：データなし

蒸留範囲：データなし

蒸気圧：10 Pa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：3.7

融 点：19.5°C

凝固点：データなし

引火点 (C.C.)：88°C

発火点：174°C

爆発限界 (空气中)：1.1～? vol%、

溶解性 (水)：14.5g/100 ml (25°C)

オクタード/水分配係数 $\log Pow$ ：1.25

換算係数：

1ppm=4.42 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.23 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

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ュ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：

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフューム(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。

69. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：2005 年 50 トン (推定)

輸入量：

用 途：有機顔料中間体

製造業者：山陽色素、三星化学工業、大日精化

70. 発がん性データ

(1) 経口投与 (一部、腹腔内投与)

- ・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 をかけあわせたF₁マウス (CDF₁) 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 7)。

- 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 4), 7)。
- 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 4), 7)。
- 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 4), 7)。

(2) ヒトへの影響

- 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。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- 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 $133 \pm 47 \mu \text{mol}$ 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 7)。
- 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 7)。
- 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 4)。
- サルモネラ菌(*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 $\mu \text{g/plate}$ 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 $\mu \text{g/plate}$ は共通であり、各研究室で 0~250 $\mu \text{g/plate}$ 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 7)。
- サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)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 $\mu \text{g/plate}$ 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 4)。

- ・ サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)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 4)。
- ・ 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 7)。
- ・ 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 7)。

(4) 発がん性分類

ACGIH : A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明) 4)

EU Annex I : Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある) 6)

DFG MAK : Carc. Cat. 3B

GHS モデル分類: 区分 2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠): EU でカテゴリー 2 (EU-Annex I, 2005) に分類されているが、ACGIH で A3 (ACGIH 7th, 2001) に分類されていることから、区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定: ヒトに対する発がん性が疑われる

ヒト: 発がん性を示すデータはない。

動物: フェニルヒドラジン塩酸塩を 42 週間、全投与量 200 mg/マウスを経口投与すると、肺腫瘍の発生率が増加した 4) 7)。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 4) 7)。

(2) 閾値の有無判定: 閾値なし

根拠: S9 ミックスの存在・非存在下条件でサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)に対して変異原性を示した 4) 7)。

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 7)。

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 4)。

(3) 閾値なしの場合の評価

RL(10^{-4}) = $5 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($5 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$, $1.2 \times 10^{-4} \text{ppm}$)

UR = $2 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

計算根拠: カリフォルニア州 EPA の資料に記載された、経口ばく露による NSRL(10^{-5}) の値 $1 \mu\text{g}/\text{day}^*$ から吸入ばく露における過剰発がん生涯リスクレベル (RL(10^{-4})) に対応する濃度を次の計算式を用いて算出した。

$$RL(10^{-4})[\mu g/m^3]=NSRL(10^{-5})[\mu g/day]\times 10\times 1/20[m^3/day]$$

$$RL(10^{-4})=1\times 10\times 1/20=5\times 10^{-1}$$

また、 $RL(10^{-4})[\mu g/m^3]=10^{-4}\div UR[\mu g/m^3]^{-1}$ の計算式からユニットリスク(UR)をとって算出した。

$$UR=10^{-4}/0.5=2\times 10^{-4}$$

なお、カリフォルニア州EPAのUR算出根拠(呼吸量=20 m³/日、生涯ばく露=75年)を当リスク評価事業における前提条件、呼吸量(10/20)、労働日数(240/360)、労働年数(45/75)に基づいて換算すれば以下となる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正}RL(10^{-4}) &= RL(10^{-4})/(10/20\times 240/360\times 45/75) \\ &= 2.5 \mu g/m^3 (2.5\times 10^{-3} mg/m^3, 5.8\times 10^{-4} ppm) \end{aligned}$$

*BALB/c/Cb/Se マウスにフェニルヒドラジン塩酸塩を42週にわたって200日間、1 mg/dayの用量で経口投与した実験(10)と、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、5-6週齢の雌雄Swissマウスに生涯与えた実験(11)から、Cancer Potencyをそれぞれ求めて(Swissマウスの実験に関しては雌雄それぞれ別に求めた)幾何平均を計算し、フェニルヒドラジン塩酸塩のCancer Potencyとした。この値を分子量で補正してフェニルヒドラジンのCancer Potencyを求めNSRLを計算した。 <参考コメント>

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価(参考)

今までの発がん性に関わる実験は用量反応関係を検討した研究がないため、NOAELやLOAELが求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.44mg/m³) , (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/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部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נט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。

TLV-TWA を設定した根拠となる影響（鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、皮膚感作性、職業的ばく露の結果である溶血性貧血症および局部的に塗布したげっ歯類における体重の減少）を報告した論文が入手できなかったため、評価値として適用すべきか否かは判断できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし

引用文献

- 109) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0938 (2005 年) IPCS
- 110) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007 年)
- 111) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 112) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 113) European Commission, ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database
- 114) European Commission, ECB – IUCLID Database “phenylhydrazine” (2000)
- 115) DFG : MAK Value Documentations vol.11, p225-234
- 116) (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
- 117) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 118) Clayson DB, Biancifiori C, Milia U, Santill FEG (1966). The induction of pulmonary tumours in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydradine. 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.
- 119) Toth B, Shimizu H (1976). Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride. *Z Krebsforsch* 87:267-273.

有害性評価書

物質名：1,3-プロパンスルホン

71. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：1,3-プロパンスルホン

別 名：1,2-オキサチオラン-2,2-ジオキサイド

化学式：C₃H₆O₃S

分子量：122.14

CAS 番号：1120-71-4

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 492 号

72. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶または 凝固点：データなし

無色の液体

比重 (水=1)：1.393 (40°C)

引火点 (O.C.)：データなし

沸点以下で分解する。

発火点： °C

初留点：データなし

爆発限界 (空気中)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：10g/100 ml

蒸気圧： kPa (20°C)

オクターブ水分配係数 log Pow:

蒸気密度 (空気=1)：データなし

換算係数：

融 点：31°C

1ppm=5.00 mg/m³@25°C

1mg/m³=0.20 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性：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：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフェーム(イオウ酸化物など)を生じる。湿気と反応し、有毒な 3-プロパンスルホン酸を生成する。

73. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

生産量：

輸入量：

用 途：合成樹脂、繊維、塗料、染料、医農薬の合成中間体

製造業者：片山化学工業、東京化成工業

74. 発がん性データ

(1) 動物実験

吸入ばく露による発がん性

これまでに、1,3-プロパンスルホンの吸入ばく露試験は報告されていない。

経口投与による発がん性

ラットの経口投与試験での発がん性が報告されている。

雌雄のCDラットに1,3-プロパンスルトンを28mg/kg/日、56mg/kg/日の投与量で週2回、それぞれ60週間、32週間、経口投与した。コントロール群、28mg/kg群、56mg/kg群の脳での悪性腫瘍の発生率は、雄ではそれぞれ1/16, 10/26, 11/26であり、雌では1/16, 12/26, 12/26であった。同様に、小脳での悪性腫瘍の発生率は、雄では0/16, 6/26, 11/26であり、雌では0/16, 8/26, 4/26であった。また雌では、コントロール群、28mg/kg群、56mg/kg群の乳癌の発生率は、それぞれ0/16, 6/26, 13/26であった。そのほか、1,3-プロパンスルトン投与群では少数であるが白血病、小腸癌、耳管腫瘍などの発生も観察された¹¹⁾。以上のように、1,3-プロパンスルトン投与群では雌雄ともに、脳の悪性腫瘍の発生率の有意な増加、さらに雌では乳癌の発生率の有意な増加がみられた^{6,8)}。

またラットに1,3-プロパンスルトンを30mg/kg/日、週1回、48週間にわたり経口投与した結果、悪性腫瘍の発生率は4/10であり、うち2例は脳腫瘍であった⁸⁾。

静脈投与による発がん性

1,3-プロパンスルトンの単回投与により発がん性がみられた⁶⁾。

ラット32匹に1,3-プロパンスルトンを150mg/kgの投与量で単回静脈注射した結果、9匹で脳腫瘍を含む様々な部位のがんによる死亡が観察された⁸⁾。

さらに、ラットへの反復静脈投与によっても、脳腫瘍をはじめ全身の様々な組織での腫瘍発生が報告されている。ラットに、1,3-プロパンスルトンを10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgの投与量で週1回、31週間(40mg/kgのみ16週間)にわたり静脈投与した。すべての腫瘍発生率は10、20、40mg/kg群でそれぞれ2/11、3/8、3/10であった⁸⁾。

皮下投与による発がん性

1,3-プロパンスルトンの単回投与により発がん性がみられた⁶⁾。

ラットに対する1,3-プロパンスルトンの単回皮下投与では、10 mg/kg、30 mg/kg、100mg/kgの投与量での局所の肉腫発生率は、それぞれ、4/15、12/18、18/18であった⁸⁾。

さらに、ラットおよびマウスへの反復皮下投与による局所の腫瘍発生が報告されている。

ラットに1,3-プロパンスルトンを15mg/kg、30mg/kgの投与量で週1回、21週間皮下投与した結果、局所の肉腫発生率は、7/12、11/11と高率に認められた⁸⁾。

そのほか、雄ラットに1,3-プロパンスルトンを62, 125, 166 mg/kgの投与量で、15日間隔で1～7回の皮下投与を行い、肺がんの発生率が17/73であった報告¹²⁾があるが、IARCワーキンググループでは発がん性データとして限定的な報告であると記している⁶⁾。

一方、マウスでは、1,3-プロパンスルトンを0.3mg/kgの投与量で週1回、63週間皮下投与した結果、投与部位の腫瘍発生率は21/30(そのうち悪性腫瘍発生率は13/30)と高かった⁸⁾。

皮膚投与による発がん性

3系統(CF-1,C3H, CBah)のマウス(雄25匹、雌25匹)に対し、ベンゼンを溶媒に用いた2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週2回、4週間皮膚投与後、トルエンを溶媒に用いた2.5% 1,3-プロパンスルトン溶液を週2回、1年間皮膚投与した。また溶媒対照群では、ベンゼンのみを週

2回4週間皮膚投与後、トルエンのみを週2回、1年間皮膚投与した。その結果、未処置および溶媒対照群では皮膚腫瘍の発生はみられなかったが、1,3-プロパンスルトン投与群では、全体で約60%のマウスで皮膚腫瘍（癌、肉腫を含む）の発生がみられた¹³。マウス系統別の皮膚腫瘍発生率は、CF1マウスは雄で15/21、雌で3/24、C3Hマウスは雄で20/22、雌で6/25、CBahマウスは雄で20/23、雌で18/25であった。さらに2系統のマウスでは、1,3-プロパンスルトン投与により、局所だけでなく全身性の腫瘍発生率の有意な増加がみられた。CF1マウスでは、リンパ網内系腫瘍の発生率について、未処置群では雄が1/24、雌が1/23、溶媒対照群では雄が0/22、雌が3/25であったのに対し、1,3-プロパンスルトン投与群では雄が12/21、雌が7/24と高かった⁶。また、C3H雌マウスでは、乳腺および子宮の腫瘍の発生率が有意に高かった¹³。

経胎盤による仔への発がん性

妊娠15日のラットに対し、1,3-プロパンスルトンを20mg/kg単回静脈投与した結果、仔に悪性神経原性腫瘍の発生がみられた⁴。

(2) ヒトへの影響

- ・ヒトに対する発がん性に関する疫学データは報告されていない^{4,6,8}。
- ・1,3-プロパンスルトンの職業ばく露歴があり、悪性腫瘍を発症した男性13例の報告がある。このうち9例は、ラット、マウスの動物実験で発がんがみられた中枢神経系、消化器、造血器/リンパ系組織、腎、呼吸器の悪性腫瘍であった¹⁴。
- ・ヒトへの健康影響として、接触皮膚炎がみられたことが記載されている⁸。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・種々の変異原性、形質転換試験のほぼすべてで、1,3-プロパンスルトンは陽性であることが示されている⁸。
- ・細菌を用いた試験では、1,3-プロパンスルトンはDNA損傷を引き起こし、復帰突然変異試験で陽性結果が示されている^{6,8}。
- ・ほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター細胞やヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験などで陽性結果が示されている^{6,8}。そのほか、マウスC3H 10T1/2CL8細胞株やヒト上皮細胞株を用いた細胞形質転換試験で陽性結果が報告されている^{6,8}。
- ・*in vivo*遺伝毒性試験では、SDラットに1,3-プロパンスルトン31mg/kgを静脈投与後、ラット脳細胞でDNA鎖の切断が誘導された^{6,15}。
- ・1,3-プロパンスルトンは、*in vitro*でpH6-7.5の条件下でグアノシンおよびDNAと反応し、反応生成物の90%以上はN7-アルキルグアノシンである⁶。

(4) 発がん性分類

IARC	: 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある) ⁶
NTP 11 th	: R(ヒトに対して発がん性のあることが合理的に推定される物質)
ACGIH	: A3 (動物に対して発がん性であるが、ヒトの関連は不明) ⁴
産業衛生学会	: 第2群B (人間に対しておそらく発がん性のあると考えられる物質)
EU Annex I	: Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2

GHS モデル分類 : 区分 2 (発がんのおそれの疑い)

(分類の根拠) : EU ではカテゴリー 2 (EU ANNEX I (2005)) に分類されているが、IARC および日本産業衛生学会では 2B (IARC 71 (1999)、産衛学会勧告 (2005))、ACGIH では A3 (ACGIH, 7th, 2001)、NTP では R(NTP RoC (11th, 2005)) に分類されていることから、区分 2 とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 : ヒトに対する発がん性が疑われる

ヒト : ヒトでの発がん性を示す疫学データはない。

動物 : ラットでは、経口投与、静脈注射、皮下投与、妊娠動物への出生前投与といった複数の投与経路により、脳、乳腺を含む様々な部位での発がんが報告されている。また、マウスでは、皮膚投与、皮下投与により、局所での発がんが報告されている。このような種々の試験結果から、動物において発がん性は十分である。

(2) 閾値の有無判定 : 閾値なし

根拠 : 体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験 (ラット脳細胞における DNA 損傷試験) で陽性結果があり、さらに *in vitro* 変異原性試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験など) で陽性結果が示されている。このような種々の試験において、変異原性、遺伝毒性が確認されている。

(3) 閾値なしの場合の評価

$$UR = 6.9 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

$$RL (10^{-4}) = 0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3 (1.4 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3, 2.8 \times 10^{-5} \text{ ppm})$$

計算根拠 : California EPA に掲載された吸入ばく露による生涯過剰発がんのユニットリスクに基づいて計算する。

(なお、ユニットリスクは、UllandらおよびWeisburgerら¹¹⁾の 1,3-プロパンスルトンの経口投与試験による雄ラットの小脳での悪性膠腫の発生率のデータをもとに計算されている¹⁶⁾。)

RL (10⁻⁴)の値を当リスク評価事業における前提条件、呼吸量(10m³/20m³)、労働日数(240 日/360 日)、労働年数(45 年/75 年)に基づいて換算すれば、以下の通りとなる。

$$\begin{aligned} \text{労働補正RL} (10^{-4}) &= \text{RL} (10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) = 0.14/0.2 \\ &= 0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3 (7.0 \times 10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3, 1.4 \times 10^{-4} \text{ ppm}) \end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

これまでの発がん性に関わる実験結果からは NOAEL や LOAEL が求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : 設定なし

引用文献

- 120) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1524 (2004年) IPCS
- 121) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 122) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 123) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 124) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 125) IARC Monograph Vol.71 (1999), IARC
- 126) NTP : Report on Carcinogen 11th “1,3-Propane sultone”
- 127) DFG : MAK Value Documentations
- 128) (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
- 129) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 130) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH: Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.
- 131) Gupta SC, Mehrotra TN, Srivastava UK. Carcinogenic effect of 1:3 propane sultone. Int Surg 1981; 66: 161-163.
- 132) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE: The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 1976; 6: 139-154.
- 133) Bolt HM, Golka K: 1,3-Propane sultone, an extremely potent experimental carcinogen: what should be expected in humans? Toxicol Lett 2004;151:251-4.
- 134) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. Teratog Carcinog Mutag 1987; 7: 175-181.
- 135) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA): Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, 2002, pp. 500-503.

有害性評価書

物質名：プロピレンイミン

75. 化学物質の同定情報

名称：プロピレンイミン(Propylenimine)

別名：2-メチルアジリジン(2-Methylaziridine)、2-メチルアザシクロプロパン、
メチルエチレンイミン(Methylethylenimine)、メチルエチルイミン

化学式：C₃H₇N

分子量：57.1

CAS 番号：75-55-8

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 493 号

76. 物理的・化学的性状⁷⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色で油状の発煙性液体	引火点：-4℃ (CC)	爆発限界 (容量%) 上限： 下限：
沸点：67℃	溶解性 (水、)：混和する	オクタノール/水分配係数 log Pow:
蒸気圧：14.9 k Pa (20℃)	換算係数：	
蒸気密度 (空気=1)：2.0	1ppm=2.34mg/m ³ @25℃	
融点：-63℃	1mg/m ³ =0.43ppm@25℃	
比重 (水=1)：0.8		

77. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量/輸入量：報告なし

用途：プロピレンイミンは様々な紙製品、繊維製品、ゴム、薬品の製造上で化学中間体として利用される。また、付着性を改善させる目的でラテックス表面コーティング樹脂の製造でも使われる。³⁾

78. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

プロピレンイミンの生理作用はエチレンイミンに類似しているが、非常に限定的なラット吸入試験で、強度はエチレンイミンの 1/4 から 1/8 に相当すると考えられる。ラットの 4 時間 LCLo は 500ppm で、同じ濃度はモルモットの 1 時間 LCLo に相当する。²⁾

イ 皮膚腐食性/刺激性

プロピレンイミンは皮膚、気道刺激性を有する。³⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

プロピレンイミンは眼刺激性を有し、ウサギの眼に 5% 水溶液を注入すると、角膜障害を起こす。

²⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性
報告なし。²⁾

オ 生殖細胞変異原性
報告なし²⁾

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 ⁶⁾

2-Methylaziridine は細菌に対して、突然変異を誘発し、*Saccharomyces cerevisiae* に対しては有糸分裂組換えを誘発する。キイロシヨウジョウバエに対しては、修復欠損遺伝子型のキイロシヨウジョウバエを用いた場合、食餌実験においていくつかの異なるタイプの体細胞突然変異と、吸入実験において伴性劣性致死突然変異を誘発した。標準的なアッセイが用いられた場合、マウス C3H 10T1/2 細胞において形質転換は誘発されなかったが、処理された細胞が再培養された場合、形質変換コロニーが生じた。

(表 省略)

カ 発がん性

Ulland らは、プロピレンイミン 10mg/kg を週 2 回、60 週間、経管にて経口投与したところ、52 匹のラット中 37 匹に 45 箇所の腫瘍が発症したと報告した。顆粒性白血病、耳孔扁平上皮がん及び神経膠腫が観察された。著者らは、この化合物がラットの様々な臓器に強力な発がん作用を表すという結論に達した。国際がん研究機関 (IARC) は Ulland らの試験を検討し、2B に分類している。

ヒトへの影響

発がん性評価

IARC 2B: ヒトに対して発がん性があるかもしれない⁶⁾

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との関連が未知の物質¹⁾

日本産業衛生学会 2B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質⁴⁾

NTP R: 発がん性の疑いのある物質

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹⁰⁾には、経口ばく露によるNSRL*の値は 0.028 μ g/dayと記載されている。

*NSRL : No Significant Risk Level ;生涯ばく露により 10⁵人に1人のがん誘発が予測される1日ばく露量

キ 生殖毒性
報告なし²⁾

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)