IPCS

UNEP/ILO/WHO

# 国際化学物質簡潔評価文書

# Concise International Chemical Assessment Document

No.19　Phenylhydrazine　(2000)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2004

目　次

１．要 約 ---------- 4
２．物理的・化学的性質 ---------- 6
３．分析方法 ---------- 6
４．ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 7
５．環境中の移動・分布・変換 ---------- 8
６．環境中濃度およびヒトの暴露量 ---------- 9
6.1 環境中濃度
6.2 ヒトの暴露量
７．実験動物およびヒトでの体内動態並･代謝の比較 ---------- 11
８．実験哺乳類および in vitro(試験管内)試験系への影響 ---------- 11
8.1 単回暴露
8.2 刺激作用および感作
8.3 短期暴露
8.4 長期暴露
8.4.1 亜慢性暴露
8.4.2 慢性暴露と発がん性
8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント
8.6 生殖および発生毒性
8.7 免疫学的および神経学的影響
９．ヒトへの影響 ---------- 19
１０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響 ---------- 20
10.1 水生環境
10.2 陸生環境
１１．影響評価 ---------- 23
11.1 健康への影響の評価
11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価
11.1.2 フェニルヒドラジンの参考指針値設定基準
11.1.3 リスクの総合判定例
11.2 環境影響の評価
１２．国際機関によるこれまでの評価 ---------- 27
１３．健康の保護および緊急措置 ---------- 27
13.1 健康障害
13.2 医師への忠告
13.3 健康監視に対する忠告

１４．現行の規則、ガイドラインおよび基準 ---------- 28

国際化学物質安全性カード ---------- 29

文献 ---------- 30

付録１　原文書 ---------- 42
付録２　ＣＩＣＡＤのピアレビュー ---------- 43
付録３　CICAD の最終検討委員会 ---------- 44

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.19　Phenylhydrazine

(フェニルヒドラジン)

序言 http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　参照

## １．要 約

フェニルヒドラジンの CICAD は、英国健康安全管理庁（Brooke ら、1997)による主として職業性のヒト健康影響に関するレビューおよび環境関連既存化学物質に関するドイツ諮問委員会(German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance）のために作成した報告（BUA、1995）に基づいて作られた。したがって、本文書は職場環境に関連した経路を介する暴露に焦点を当てているが、環境情報も含んでいる。1993 年 12 月および 1994 年 12 月の時点においてそれぞれ確認されたデータが網羅された。1998 年 1 月までの追加文献につき検索が行われたが、それはレビューの完成以前に公表されていたその他の情報を承認するためである。ピアレビューの性格、あるいは元になる文書の入手法などを付録 1 に示す。また、本 CICAD のピアレビューに関する情報については付録 2 に示す。この CICAD は、1998 年 12 月 8～11 日に、米国ワシントン DC で開催された最終検討委員会会議において、国際的な評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者は付録 3 に示してある。IPCS が 1993 年に作成したフェニルヒドラジンの国際化学物質安全性カード（ICSC 0938）を本 CICAD に転載する。

フェニルヒドラジン（CAS 番号：100-63-0）は、黄色ないし薄茶色の結晶、または黄色味を帯びた油状の液体として存在する。フェニルヒドラジンは水にはやや溶けにくく、他の有機溶媒と混和できる。

フェニルヒドラジンは、主に、医薬品、農業用化学物質、化学物質の工業で化学的中間体として世界中で使われている。

フェニルヒドラジンまたはその塩酸塩に暴露されている可能性がある従業員の数は分かっていないが、それは小さいものと予想されている。作業現場におけるいくつかのパラメーターから濃度範囲を推定する知識ベースシステム Estimation and Assessment of

Substance Exposure(EASE)のモデルは暴露量（8 時間加重平均）がおよそ 2.3 mg/m$^3$ (0.5 ppm)であると予測しているが、従業員の暴露データは入手されていない。実際には、8 時間加重平均暴露量はこの数字よりも小さいであろう。

体内毒性動態（トキシコキネティクス）に関する限られたデータは、フェニルヒドラジンが吸入、経口および皮膚経路を介してよく吸収され、赤血球のヘモグロビンに容易に結合することを示している。代謝は、環水酸化と恐らくグルクロン酸との抱合を介して起こる。排泄は主に尿を介している。

フェニルヒドラジンは経口経路を介する暴露で毒性があり（$LD_{50}$は 80~188 mg/kg 体重）、また、吸入および皮膚経路によっても毒性があると予想されている（これらの暴露経路でのデータはあまり明らかではない）。フェニルヒドラジンには皮膚と眼に対する刺激性があり、ヒトでは皮膚感作性があるとの証拠がある。フェニルヒドラジンへの暴露は赤血球に障害を起こさせ、貧血をもたらして、必然的に脾臓や肝臓のような他の臓器にも二次的な影響をもたらすであろう。フェニルヒドラジンは in vitro（試験管内）で変異原性があり、遺伝毒性活性を in vivo（生体内）で有する可能性を示す証拠がいくつかある。フェニルヒドラジンは経口投与によってマウスで明らかに発がん性があり、脈管系の腫瘍を誘発する。

腫瘍形成の機序は明らかではないが、遺伝毒性成分の関与を排除することはできない。したがって、発がん性または遺伝毒性の影響リスクがない暴露濃度を正確に確認することはできないと考えられている。

生殖または発生影響に関して利用できる十分なデータはなく、それ故、ヒトの健康に対するリスクをこれらの影響で用いられるエンドポイントで評価することができない。

職場環境におけるリスク濃度は不明である。その結果、現在利用できる技術により、合理的に可能な程度まで暴露濃度を減らすことが絶えず要求されている。

一般環境から個人のフェニルヒドラジンに対する間接的暴露を見積もるための根拠として役立たせる適切なデータがないので、一般集団に対する発がんリスクの特徴付けが不可能である。

フェニルヒドラジンの放出が主に水域であれば、水域から大気への極度に低い揮発およびヒドロキシラジカルとの反応による計測された大気中の早い半減期のために、大気汚染については余り問題はないと思われる。

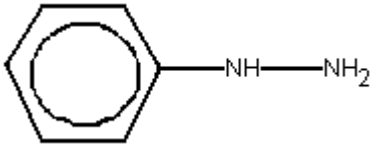
フェニルヒドラジンは、光化学的に分解され、水域では自動酸化する。フェニルヒドラジンは容易に生物分解を受けるため、環境中にあっては、これが分解の主な経路と推測されている。粒子にはほとんど吸着しない。

フェニルヒドラジンは水生生物に対して毒性があり、標準的な急性魚類試験では 0.01 mg/L が最も低く報告されている無影響濃度（NOEC）である。なお、魚類は一般にミジンコ類あるいは細菌よりも高感度である。ゼブラフィッシュ（*Brachydanio* rerio） の胎芽-幼生期の場合には、NOEC が 0.49 µg/L であると報告されている。

非常に控えめに見積もっても、水生生物に対するリスクは低いと推測されている。

## ２．物理的・化学的性質

フェニルヒドラジン（$C_6H_8N_2$ ; 分子量 108 ; CAS 番号 100-63-0 ; 下記の構造式を参照）は、黄色ないし薄茶色の結晶、または黄色味を帯びた油状の液体として存在し、凝固点 19.6°C、沸点 243.4°C、72°C での蒸気圧が 133 Pa である。フェニルヒドラジンは水に可溶（24°C で 145~837 g/L の範囲の値が報告されている）で、アルコール、エーテル、クロロホルム、ベンゼン、およびアセトンと混和できる。フェニルヒドラジンの換算係数は 1 ppm = 4.5 mg/m$^3$（20°C、101 kPa で）である。フェニルヒドラジンのその他の物理化学的特性については、本文書中に転載された国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card に示されている。




## ３．分析方法

水中のフェニルヒドラジンの測定には、フェニルヒドラジンによる Cu(II) から Cu(I) への還元が着色複合体を測定する分光分析法の基準として利用されている(Besada, 1988; Hasan, 1988)。それらの方法は特異的ではなく、他の還元性物質にも反応する。検出限界として 10 µg/L が一方法の場合に示されている(Hasan, 1988)。

職場環境空気中のフェニルヒドラジンの測定に NIOSH (1994)によって公表された方法の場合、塩酸が入っている超小型の洗気ビンの中に空気をサンプリングしている。リンモリブデン酸がその得られた溶液に加えられ、そしてフェニルヒドラジンとの反応によって、分光光度計を用いて 730 nm で測定ができる青みがかった緑色の複合体が形成される。この方法は 100 リットルのサンプルに基づくと、検出限界が約 5 mg/m$^3$ (約 1 ppm) である。干渉可能性はその他のヒドラジンの誘導体、アルデヒド、およびケトンとして一覧表示されている。

MIRAN 1B と Bruel & Kjaer 1302 複合ガス監視装置のいずれも、大気中のフェニルヒドラジンの測定に使用でき、検出限界はおよそ 13.5 mg/m$^3$ (3 ppm)である(Brooke et al., 1997)。類似の赤外線吸収を有する他の物質はいずれも測定に干渉するものと予想できる。

フェニルヒドラジンに利用できる生物学的な監視方法で公表されたものはない。

## ４．ヒトおよび環境の暴露源

フェニルヒドラジンが植物で自然に生じているという 2~3 の報告がある(BUA, 1995)。フェニルヒドラジンはアニリンのジアゾ化に続くアゾ化合物の還元によって商業的に製造される。

ドイツにおける 1990~1992 年の生産統計は年間に約 3,000~4,000 トンであった。なお、1988 年における西ヨーロッパの使用統計は総計 6,650 トンであった(BUA, 1995)。1988 年の西ヨーロッパおよび 1990~1992 年のドイツにおける使用実態を表 1 に示している。

表１　西ヨーロッパおよびドイツにおけるフェニルヒドラジンの使用実態

| 業界 | フェニルヒドラジンの使用割合 (%) | |
|---|---|---|
| | 西ヨーロッパ、1988 | ドイツ、1990-1992 |
| 医薬品 | 37.6 | 70.2 |
| 農業用化学物質 | 42.9 | 7.2 |
| 染料 | 15 | 21.8 |
| その他 | 4.5 | 0.8 |

1990~1992 年のドイツにおけるフェニルヒドラジンの製造と加工に基づいて、推定で 50 kg および 13 トン未満が大気圏および水圏へそれぞれ毎年放散された。50 トン未満の塩化フェニルヒドラジニウムが同時期に水域に毎年放出された(BUA, 1995)。

現在、英国にはフェニルヒドラジンまたはフェニルヒドラジン塩酸塩の製造業者はいない(Brooke et al., 1997)。英国にフェニルヒドラジンを輸入する 2 社が知られており、1 社はドイツの生産拠点から他の 1 社は日本の生産拠点からである。英国におけるフェニルヒドラジンの総販売は年間およそ 20 トンであると考えられており、他方、フェニルヒドラジン塩酸塩の販売については分かっていない。フェニルヒドラジンの販売はここ数年間固定している。

フェニルヒドラジンは、主に、医薬品、農業用化学物質、化学物質の工業で化学的中間体として世界中で使われている。英国の使用実態が代表的であるように思える。写真産業で使用する化学的中間体の製造のために 1 社がフェニルヒドラジンを使用している。もう 1 社の製造者は有機化学物質の合成においてフェニルヒドラジンを使用している。フェニルヒドラジンは、英国で医薬品および農業用化学物質産業での化学的中間体としても使用されている。さらに、本化学物質の実験室規模の使用が若干ある。

英国或いはドイツで、フェニルヒドラジンまたはその塩酸塩の民生用で知られたものはない。他の諸国で消費者暴露の可能性に関する情報は入手されていない。

## ５．環境中における移動・分布・変換

フェニルヒドラジンの環境への放出の大部分は水域である。酸性 pH でフェニルヒドラジンは塩となる(BUA, 1995)。

大気中で、フェニルヒドラジンは気相にのみ存在すると思われる(HSDB, 1998)。大気中でヒドロキシラジカルとの反応後のフェニルヒドラジンの半減期は、3.1 時間 (BUA, 1995)や 9 時間 (Meylan & Howard, 1993)と計算されて報告されている。

フェニルヒドラジンは環境問題上で重大な波長範囲の紫外線を強く吸収するので、直射日光の下で光分解することが示唆されている(HSDB, 1998)。酸素が存在しないときの拡散日光の下では緩慢な光分解が生じることが BUA (1995)で推論されている。酸素が存在するとき、フェニルヒドラジンは自動酸化を受け、光と熱でそれは加速される。フェニルヒドラジンが空気暴露されると、この自動酸化の結果として赤褐色になる(Ullmann, 1977)。

加水分解は起こらないと推定されている(BUA, 1995)。

フェニルヒドラジンのヘンリーの法則定数は $9.69 \times 10^{-3}$ Pa·m$^3$/mol と算出された(BUA, 1995)。これは無次元のヘンリー法則定数（空気/水分配係数）の $3.92 \times 10^{-6}$ に相当する。これらの値はフェニルヒドラジンが水面から本質的に揮発しないことを示している。

報告されているオクタノール/水分配係数の常用対数値(log $K_{ow}$)は 1.25~1.90 (BUA, 1995)の範囲に及ぶ。低い方の値に基づくと推定生物濃縮係数は 5 であり、生物蓄積の可能性は低いことを示唆している。しかしながら、化学結合に基づく吸着が可能であり、ある程度の生物蓄積につながっているであろう(BUA, 1995)。土壌吸着係数（$K_{oc}$)が 7.3 （経済協力開発機構 OECD の技法ガイダンスマニュアル）~11 (Karickhoff et al., 1979)の範囲にあると算出できることから、粒子にはほとんど吸着せずに土壌での移行性を示唆している。しかし、これらの推定値が基づいている回帰式は疎水性化合物から得られており、親水性のフェニルヒドラジンの吸着性を十分に反映していない可能性がある。

改良OECD易生分解性スクリーニング試験(OECD 301E)において、フェニルヒドラジンは「易生分解性」であった。すなわち、非順応活性汚泥の植種源を用いて、消失率が10日後に77%と28日後に97%であった。対照における非生物的プロセスを介した消失率は10日後と28日後の双方で11%であった(BASF, 1993)。本来備わっている生分解性のためのZahn-Wellens試験(OECD 302B)において、3時間に20~30%の除去（吸着）が生じ、非馴養の工業環境活性汚泥non-acclimatized industrial activated sludgeを用いると化学的酸素要求量で80%消失に15日以上かかった。馴養の工業環境活性汚泥acclimatized industrial activated sludgeを用いると、10日後に85%の消失が見られた(Hoechst, 1980, 1992)。9~13日で同様の消失率の85%が、Wellens (1990)による同じ試験で報告されていた。

## ６．環境中濃度およびヒトの暴露量

### 6.1　環境中濃度

日本環境庁(1987)によると、フェニルヒドラジンは一般環境の 1986 年のモニタリングにおいて、表層水の 30 試料に検出（高速液体クロマトグラフィーによる検出限界が 0.002 μg/L）されなかった。また、底質の 30 試料中にもフェニルヒドラジンは検出（高速液体クロマトグラフィーによる検出限界が 0.2 μg/kg）されなかった。

ドイツのヘキスト社製造工業の廃水モニタリングで、廃水の流入と流出のいずれにもフェニルヒドラジンを検出（検出限界が 500 μg/L）しなかった(BUA, 1995)。

6.2　ヒトの暴露量

フェニルヒドラジンまたはその塩酸塩に暴露されている可能性がある従業員の数は分かっていないが、それは小さいものと予想されている(Brooke et al., 1997)。英国の業界は従業員の暴露データを提供できていないが、1993~1994 年にかけて大気中フェニルヒドラジンへの暴露は工程の密閉化、局所排気設備の規定、および個人の保護具によって規制されていることが示されている。

利用できる測定データがないために、EASE のモデルによるコンピュータモデル化暴露データの利用を以下に説明する。職場暴露評価のための汎用予測モデルがあり、これは測定暴露データが限られているか或いは入手できない場合に利用されている。現行様式で、新規・既存物質の職業的暴露評価のために欧州連合全体で本モデルは普及している。

使用中の注意についての記述によれば、EASE モデルの最適使用パラメータは所定位置での局所排気による非拡散使用である。これらの前提による 25 ~40°C での暴露は、2.3~13.5 mg/m$^3$ (0.5~3 ppm)（8 時間加重平均）の範囲内であると予測されている。さらになお、少ない分量の場合であって、しかも容器の注出口のところだけ開放させて移送を吸引移送で行えるようにすることで広範な封じ込めがなされているときは、暴露はこの範囲の最下位（すなわち、2.3 mg/m$^3$ [0.5 ppm] 8 時間加重平均）にあるであろう。実際には、フェニルヒドラジンへの暴露が関係する作業は交替勤務のうちの僅かな時間だけに行われるので、8 時間加重平均暴露はこの数字よりも少ないであろう。

これらの予測暴露はヒューム定風量フード内で行われる作業であればさらに低く、呼吸用保護具の使用により操作者は暴露が非常に緩和されるであろう。空気供給全身防護服はこのような程度の暴露をゼロにまで効果的に減少させるであろう。

直接取り扱い・非拡散使用法の場合（プロセス記述から想定される接触レベルが付随）、EASE は 0~0.1 mg/cm$^2$/日の範囲の皮膚暴露を予測している。もし直接取り扱いを除外すれば、皮膚暴露は極めて低い。この場合も先と同様に、これらの暴露はこのアセスメントで説明されている高品質の保護具と遠隔手法の適用によって事実上ゼロまで減らされるであろう。

７．実験動物およびヒトでの体内動態並びに代謝の比較

フェニルヒドラジンは生体分子に一般的に存在するカルボニル基の-C=O と容易に反応する。したがって、生体分子への直接結合が起こることが推定されている。

フェニルヒドラジンの体内毒性動態に関して利用できる情報は非常に限られている。体内毒性動態研究と毒性研究やヒトの経験による証拠から、フェニルヒドラジンは動物およびヒトにおいて吸入、経口、皮膚経路でよく吸収されることがわかっている。

一旦吸収されると、一部のフェニルヒドラジンは赤血球により迅速に捉えられて、破壊的な細胞内の反応が生じるように見える。

in vitro（試験管内）と in vivo(生体内)での多くの研究による証拠から、フェニルヒドラジンはヘモグロビンおよび酸化反応におけるチトクローム P-450 と反応するため、破壊的フリーラジカルを生成させ、その後の溶血の原因となっていることが示唆されている（例えば、Itano et al., 1975; Valenzuela et al., 1977, 1981; Goldberg et al., 1979; Jain & Hochstein, 1979; Jonen et al., 1982; Hill, 1985; Marks, 1985; Di Cola et al., 1988, 1989; Maples et al., 1988）。

組織分布に関して利用できる情報はほとんどない。

ウサギに経口投与後のフェニルヒドラジンの代謝と排泄を検討している僅かに 1 件の研究が入手されている(McIsaac et al., 1958)。この研究は、フェニルヒドラジンは経口投与後、完全な代謝経路は解析されていないが大部分が代謝されることを明らかにしている。この研究で確認された主な反応は､芳香環の p−ハイドロキシフェニルヒドラジンへの水酸化、それに続くおそらくグルクロン酸との抱合、そして天然ケト酸との反応によるフェニルヒドラゾン産生であった。

この研究は代謝の主要経路が尿を介していることも明らかにした。単回投与の有意な割合が比較的緩やかに排泄された。すなわち、用量の 50%が投与の 4 日以内に排泄された。反復暴露したときに体組織にフェニルヒドラジンの蓄積があるかどうかを確定するにはデータが十分ではない。

８．実験哺乳類および in vitro(試験管内)試験系への影響

フェニルヒドラジンについて報告された多くの試験はフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて行われている。この塩は弱い複合体形成化合物であり、生理的媒体に応じて塩または遊離塩基のいずれかが生じる（フェニルヒドラジンが投与される形状に関係なく）(NIOSH, 1978)。したがって、その塩の毒物学的特性は遊離のフェニルヒドラジンの毒物学的特性に少なくとも等しいと見なすことができる。pH や溶解度のような性状が毒性発現に寄与する場合には、毒性の違いが生じるかもしれない。本文書の全体に渡って値を付けているすべての用量値は遊離のフェニルヒドラジンのことをいう。

8.1　単回暴露

吸入暴露に関連して、非常にあいまいな報告の試験が 1 件だけあって、その試験は暴露期間の記載がない $LC_{50}$ 値をラットの場合は 2,745 mg/m$^3$ (610 ppm)、マウスでは 2,093 mg/m$^3$ (465 ppm)であると報告している(Pham, 1979)。なお、経口や経皮暴露後に見られる著明な毒性は吸入暴露でも示されるものと予想されている。フェニルヒドラジンは経口投与によって毒性があり、80~188 mg/kg 体重の範囲の経口 $LD_{50}$ 値がラット、マウス、モルモット、ウサギで報告されている(Ekshtat, 1965; Pham, 1979)。報告された臨床徴候は運動性興奮と緊張性・間代性痙攣であった。ウサギの場合、フェニルヒドラジン 380 mg/kg 体重を皮膚暴露 24 時間すると 20~30%の死亡率であったが、この用量でラットでは死亡例がなかった(Derelanko et al., 1987)。毒性影響は赤血球の破壊が特徴になっており、赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、メトヘモグロビン形成、ハインツ小体の形成を引き起こし、そしてチアノーゼ性外観を呈する。脾臓の肥大と暗色化も報告されており、これらの影響は赤血球損傷に伴うものと見なされている。

8.2　刺激作用および感作

前節で報告されているウサギおよびラットでの単回投与の皮膚毒性試験において、フェニルヒドラジン塩酸塩は、蒸留水で湿らせた固形物として密封または半密封包帯法で 24 時間、皮膚に適用された(Derelanko et al., 1987)。皮膚刺激がすべてのウサギで見られ、適用後 24 時間目に処理部位で壊死および皮膚のかさぶた剥離が報告されていたウサギがいた。暴露後 24 時間以内に現れて 7 日間も持続する皮膚刺激がラットで高率に認められた。壊死が少数のラットで生じた。

その他の試験による皮膚刺激データの質には制約がある。しかし、全般的に見ればそれらの結果は Derelanko ら(1987)によって到達された結論、すなわち、フェニルヒドラジンは皮膚刺激物であるという結論 (Jadassohn, 1930; von Oettingen & Deichmann-Gruebler, 1936; Roudabush et al., 1965; Schuckmann, 1969; Derelanko et

al., 1987)を支持している。これらの試験の詳細を出典(Brooke et al., 1997)で得られる。

動物におけるフェニルヒドラジンの眼刺激性に関して入手可能な唯一の情報は、不十分に記述されている試験から得られており、ここにはウサギの眼にフェニルヒドラジンの50%溶液を適用して重篤な化膿性結膜炎を引き起こしたと報告されていた(Pham, 1979)。

フェニルヒドラジンの皮膚感作性を検討した動物での良質の利用できる試験はない。不十分に記述されているモルモットでの唯一の試験が入手できる(Jadassohn, 1930)。アルコールによるフェニルヒドラジンの 10%溶液を 2~3 週間前に非希釈のフェニルヒドラジンで前処置していた皮膚に塗ると、非常に強い紅斑と腫脹、その後、剥がれとかさぶたの形成が確実に見られた。10%フェニルヒドラジンに対するこの反応は、前処置していなかったモルモットで説明されていた反応よりも重篤であった。

呼吸器官の感作の関係での情報は入手できてない。

8.3　短期暴露

短期間の反復投与毒性の関係で入手できるデータは内容が乏しくて質が良くないものしかない。見られた影響は単回暴露で見られた影響（特に、循環赤血球の破壊）に類似している。脾臓、肝臓、腎臓に対する毒性も動物試験で観察されており、これらはおそらく溶血に伴うものである。

Kelly ら(1969)はフェニルヒドラジン塩酸塩を 21 匹のマウスに、経口強制投与により週に 1 回 8 週間（推定用量：85 mg/kg 体重/週）投与した。10 匹の生食投与の対照マウスがあった。その試験報告は腫瘍関連所見のみを記述していた。死亡率が対照マウスでゼロであったが、投与マウスでは 30%であった。

血液学的変化がフェニルヒドラジン 60 mg/kg 体重を投与された 4 匹のイヌで報告されており、投与法は単回投与か、或いは連続日に 2、3 または 10 の分割の等量投与でなされた(Giffin & Allen, 1928)。赤血球数の著明な減少が起こり、その減少度は 10 日目の終わりにはすべてのイヌで同程度であったが、単回高用量では反復低用量に比べるとより早い速度で起こった。

イヌによるもう 1 件の試験の場合、フェニルヒドラジン 60 mg/kg 体重が毎日 3 匹のイヌに 5 日間投与された(Allen & Giffin, 1928)。1 匹のイヌは 5 日目の屠殺時に瀕死状態であり、他の 1 匹のイヌは 5 日目に死亡していたが、死亡が投与に関連したものであったか

は明確に述べられていない。徹底した剖検が 1 匹のイヌについてのみ行われ、血液は茶色になって容易に凝集しないことが明らかにされた。肝臓と腎臓を含む数種の器官は暗色化し、鬱血した毛細血管のある器官がいくつかあった。血色素と部分的に破壊した赤血球が脾臓中に認められた。肝細胞萎縮が認められ、肝臓の鉄含量の増加があった。同様の肝臓影響が他の 2 匹のイヌで見られた。

Bolton (1935)が、フェニルヒドラジン塩酸塩の 14 mg/kg 体重の用量を 1 匹のイヌに 4 日間連続して経口投与したときの影響を簡単に報告していた。赤血球数とヘモグロビン濃度の低下が起こったが、白血球数は徐々に増加した。これらのパラメータは最後の投与から 12 日目には、投与前の値近くまで戻っていた。病理学的所見は決定的ではないと報告されていたが、詳細は示されなかった。

概して、上述の報告されている試験全体を通じ、暴露の頻度、期間、および濃度がしばしば変わっていたため、結果の解釈は極めて困難である。すべての試験において、フェニルヒドラジン塩酸塩としてのフェニルヒドラジンが胃管または皮下注射のいずれかにより投与された。著者らは投与経路のいかんを問わず同様の所見が得られたことを報じている。対照動物は使用されていなかった。いずれの投与動物も毒性の臨床徴候を示さず、体重の過度の減少または増加の報告はなかった。

フェニルヒドラジンの短期間の反復非経口投与の影響を検討している多くの試験がある(Bodansky, 1923; von Oettingen & Deichmann-Gruebler, 1936; Säterborg, 1974; Ades & Cascarano, 1979; Jain & Hochstein, 1979; Goldstein et al., 1980; Nishida et al., 1982; Dornfest et al., 1986)。これらの試験はフェニルヒドラジンの赤血球損傷能を確認しているものの、暴露の職業性に関連する経路によって投与されたフェニルヒドラジンの毒性に関しては何らの情報も提供していない。

## 8.4　長期暴露

### 8.4.1　亜慢性暴露

限られた結論しか引き出せない非常にあいまいな報告の試験において、ラット、マウス、モルモット、およびウサギがフェニルヒドラジンの蒸気に 0、0.1、15.8、22.5、225 mg/m$^3$ (0、0.03、3.5、5、50 ppm)の濃度で暴露された(Pham, 1979)。群サイズ、暴露期間、および暴露法が示されていなかったが、数匹の動物は少なくとも 6 ヶ月間暴露されたことが推測できる。フェニルヒドラジン 225 mg/m$^3$ に暴露された動物で死亡が起こることが報告されていた（種族は明記されていない）。体重の過度の減少、明確でない血液学的変化、

および中枢神経系機能の変化が死亡に先立って報告され、そして肝臓、脾臓、および小脳で溶血と栄養障害性変化の証拠が認められた。15.8 と 22.5 mg/m$^3$に暴露された動物は、赤血球数とヘモグロビン濃度の低下、網状赤血球数の増加、およびメトヘモグロビン血症が起こることが報告されていた。なお、15.8 mg/m$^3$のときはこれらの変化は可逆的であった。また、肝臓と明記されていない他の器官における溶血と栄養障害性変化が 2.5 mg/m$^3$に暴露された動物の場合に報告されていた。0.1 mg/m$^3$での病理学的変化についての情報は入手されていない。何れかの暴露濃度で肺への影響があったのかは明確でない。

腎臓・肝臓機能および赤血球産生に及ぼすフェニルヒドラジン投与の影響が 3 匹のイヌで検討された(Allen & Giffin, 1928)が、これはあいまいな報告の試験であり、確固たる結論を引き出すことは不可能である。3 匹のイヌが 146 日量のフェニルヒドラジンを 8 ヶ月間に渡って投与されて、総投与量は 950 mg/kg 体重になった。投与処方は単回用量の断続されない投与または 2 用量（6~12 mg/kg 体重/日）で約 60 日間になっていた。この場合も先と同様に、投与経路は不明であった。投与によって腎機能と肝機能は影響を受けなかった。暴露期間に関係ない割合で赤血球数が減少したが、投与中止後に回復した。したがって、このことは投与量が赤血球産生機能に対して影響がないことを暗示している。病理学的検査が 3 匹中 2 匹のイヌについて 12 ヶ月目または 13 ヶ月目に行われた。脾臓毒性、肝臓鬱血、および腎臓病変の証拠があった。

非常に簡単に報告されている試験で、フェニルヒドラジンが 25 匹の雌の Swiss マウスに経口強制によって、週に 5 日、40 週間、推定 1 日投与量 17~33 mg/kg 体重が投与された(Roe et al., 1967)。85 匹の非投与対照があった。著明な貧血のため、投与の 6 週間で用量削減が必要になった。その他の毒性は観察されなかった。

8.4.2　慢性暴露と発がん性

フェニルヒドラジン塩酸塩が 30 匹の BALB/c マウスに対して、42 週間、フェニルヒドラジン 25 mg/kg 体重の推定投与量で胃管により毎日投与された(Clayson et al., 1966)。対照マウス 30 匹が試験に含まれていたが、投与マウスが死亡すれば、残存率を合わすために対照マウスも屠殺されていた。肺腫瘍を有するマウスの発生率が対照群(13%)に比較して投与群(53%)で統計的に有意に増加した。マウス当たりの平均腫瘍数もわずかに増大し、投与マウスの大部分に多発性肺腫瘍があった。投与群肺腫瘍の 83%は腺腫（そのうちの半分は悪性化へ進行していると判定された）が占め、腫瘍の 17%は癌腫であった。

フェニルヒドラジン塩酸塩は飲料水に溶かして 100 匹の Swiss マウスに生存期間中投与され、推定 1 日用量は 22 mg/kg 体重であった(Toth & Shimizu, 1976)。200 匹の対照マ

ウスが存在した。徹底した剖検がすべてのマウスについて行われた。すべての器官が肉眼的観察で検査され、組織学的分析が歴然たる病状を示している器官ばかりでなく、広い範囲の組織についても行われた。フェニルヒドラジンは対照に比べて生存率を減少させると報告されており、数の記載はなかったが、投与による死亡例の多くが巨脾症を示していた。肝臓の血管腫瘍（主に血管肉腫と血管腫）の統計的に有意な発生率が、対照マウス(0%)に比べて投与マウス(21%)で見られた。

8.5　遺伝毒性と関連エンドポイント

フェニルヒドラジンとフェニルヒドラジン塩酸塩が、多くのエームス試験で検討されており、それらの試験は種々の菌株で、プレート当たりフェニルヒドラジンまたはフェニルヒドラジン塩酸塩を 1,000 μg まで用いて外因性の代謝活性化の存在・非存在下条件でなされている(Shimizu et al., 1978; Tosk et al., 1979; De Flora, 1981; Parodi et al., 1981; Levin et al., 1982; Malca-Mor & Stark, 1982; Rogan et al., 1982; De Flora et al., 1984a,b; Wilcox et al., 1990; Muller et al., 1993)。これらの試験の質は一般に高く、結果の詳細な報告は必ずしも入手できないが、標準的方法論に従って明らかに試験が行われていた。

外因性の代謝活性化の非存在下、サルモネラ菌 Salmonella typhimurium の TA97、TA100、TA102、TA1537 および TA1538 株で陽性結果が得られていたが、これらの所見には若干の変動がある。さらに、代謝活性化の存在下、TA98 および TA1535 株で陽性結果が得られていた。数人の研究者が突然変異誘発作用は外因性の代謝活性化の存在によってわずかに低下することを報告している(Parodi et al., 1981; Malca-Mor & Stark, 1982; De Flora et al., 1984a,b)。しかし、1 件の試験は代謝活性化の存在下で変異原活性の増大を報告している(Rogan et al., 1982)。

フェニルヒドラジンは、外因性の代謝活性化の存在・非存在下において、多くのその他のあまりよくバリデートされてない細菌試験（サルモネラ菌 S. typhimurium の TA2638、TP138、BA9、BA13 のような菌株を用いて）でも陽性結果を出している(De Flora et al., 1984b; Ulitzur et al., 1984; Ruiz-Rubio et al., 1985; Levi et al., 1986; Muller et al., 1993)。

フェニルヒドラジンは in vitro（試験管内）の染色体異常試験では試験されていない。代謝活性化の存在下および非存在下での、V79 細胞における哺乳動物細胞突然変異試験に関する短い要約のなかで、フェニルヒドラジンに対して陽性結果が報告されていた(Kuszynski et al., 1981)。しかしながら、報告内容の不足のためにこの報告から確固たる

結論を引き出すことはできない。

ラットとマウスの初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では、フェニルヒドラジン塩酸塩が 1 リットル当たり 0.0144~144 mg の濃度で評価された(Mori et al., 1988)。毒性は測定されたが、詳細は示されておらず、定量的なデータは報告されてなかった。両方の細胞種で陽性結果が得られていたが、影響は小さかった。

フェニルヒドラジンが初代マウス骨髄細胞を用いて in vitro（試験管内）小核試験で試験された(Suzuki, 1985)。代謝活性化の存在下および非存在下で、大腿骨由来の骨髄細胞がフェニルヒドラジン 1~50 μg に 30 分間暴露された。各濃度当たり総数 1,500 の多染性赤血球(PCEs)が小核の存在につき記録された。細胞毒性の指標はなかった。

小核を有する PCEs の割合が、S9 存在下の場合だけ、フェニルヒドラジン濃度が 5 μg/mL 以上で濃度に依存して統計的に有意に増大した。

BALB/c マウスがフェニルヒドラジンの単回腹腔内注射をされて、骨髄における小核を有する多染性赤血球の出現頻度が 24 と 48 時間目に測定された(Suzuki, 1985)。フェニルヒドラジンはこの試験で陽性であると報告されていたが、結果または試験の詳細は示されていなかった。あいまいな報告であり、この試験から確固たる結論を引き出すことはできない。

11~12 匹の雌性 BALB/c マウスよりなる群に、フェニルヒドラジン（生食溶液）50 mg/kg 体重の用量が単回腹腔内注射された(Steinheider et al., 1985)。尾静脈血の血液塗抹標本が 7 または 11 日間、24 時間間隔で調製されて、正染性赤血球と多染性赤血球中の網状赤血球数並びに小核が計測された。マウス 1 匹当たり計測された細胞数は述べられていない。毒性についての報告はなされていなかった。

フェニルヒドラジンは、注射後 2~4 日に網状赤血球数と 3 日目に多染性赤血球数の統計的に有意な増加をもたらした。統計的に有意な出現頻度の増大が、注射後 24 時間目に小核を有する多染性赤血球（1,000 細胞当たり 1~4.7 細胞）、および注射後 48 時間目に小核を有する正染性赤血球（1,000 細胞当たり 0.7~2.3 細胞）で認められた。

しかしながら、小核を有する正染性赤血球の同様な増大がマウスの出血や脾臓摘出後にも見られた。フェニルヒドラジン投与後に見られた小核の増加は、その少なくとも一部分の原因は、フェニルヒドラジンによって誘起された溶血による赤血球産生刺激によるものであり、そのため核排出のより多くの誤りをもたらしていることと、したがって、結果は

必ずしもフェニルヒドラジンの直接的な遺伝毒性作用を示すものではないことを著者等は示唆している。

7~12 匹のマウスよりなる群がフェニルヒドラジンを 85 または 170 mg/kg 体重の用量が単回腹腔内注射され、投与後 1 および 6 時間後にそれぞれ屠殺された(Parodi et al., 1981)。さらに、6 匹のマウスがフェニルヒドラジンを 5 日間毎日 7.6 mg/kg 体重の用量が腹腔内注射され、最後の注射の 6 時間後に屠殺された。対照マウスは生食のみを注射された。肝と肺組織抽出物からの一本鎖ＤＮＡのアルカリ溶出率の測定によって DNA 損傷が評価された。

フェニルヒドラジン 85 mg/kg 体重の用量を単回注射されたマウスからの肺組織 DNA のとき以外は、対照に比較してすべての投与マウス群において、肝と肺の損傷 DNA の溶出率の統計的に有意な変化が見られた。フェニルヒドラジンはこの DNA 損傷試験で陽性結果を示すと考えられている。

肝臓中に DNA 付加体の形成（$N^7$-メチルグアニンと微量の $O^6$-メチルグアニン）が経口強制によってフェニルヒドラジン 65 mg/kg 体重の用量を投与したラットで証明された(Mathison et al., 1994)。他の組織は調べられなかった。

8.6　生殖および発生毒性

3 匹のイヌ（1 用量に 1 匹）にそれぞれフェニルヒドラジン 20、30 または 40 mg/kg 体重の用量（生食溶液）が 2 日連続して皮下注射された(Witchett, 1975)。2 匹の対照のイヌは何も注射されなかった。投与してから数日以内に 3 匹すべてについて行われた剖検で、精巣上体の精子欠損を伴う「著しい」精子形成の減少が報告された。明らかに極端に早すぎる影響を考えると、この結果の妥当性は明白ではない。

8~12 匹の妊娠 Wistar ラットよりなる群が、フェニルヒドラジン塩酸塩が 7.5 mg（フェニルヒドラジン）/kg 体重の用量を妊娠 17、18 および 19 日、または妊娠 18 と 19 日に 15 mg（フェニルヒドラジン）/kg 体重の用量を腹腔内注射された(Tamaki et al., 1974)。対照のラットは無処置であった。母体毒性報告や、妊娠または新生児の生育性に対する投与の影響に関する報告はなかった。投与動物の出生児の間に黄疸や貧血が起こる場合に限り、新生児の毒性が報告されていた。投与した母獣から選ばれた重篤な黄疸や貧血がある 12 匹の雄の出生児、および対照の母獣からの 9 匹の雄の出生児が、9~22 週令で機能状態と行動状態について評価された。

著者等はいくつかのテストで実験動物は対照動物に比べると統計的に有意な差異を示していると報告していたが、使用された動物数が少ないことと解析から対照動物が排除されていたために、これらの知見は信頼できるものではないと見なされている。その上、妊娠期間の短い部分だけがその投与法（17~19 日）によって適用範囲に入っていたことが注目されている。この投与法の選択に対する説明がなされていない。

Yamamura ら(1973)は短い要約のなかで、妊娠 18 と 19 日のラットに、15 mg フェニルヒドラジン/kg 体重の用量をフェニルヒドラジン塩酸塩で腹腔内注射すると胎児および新生児で高ビリルビン血症（溶血に起因している）をもたらすことを報告した。

8.7　免疫学的および神経学的影響

免疫学的および神経学的エンドポイントを特に検討している試験は入手されておらず、動物での毒性試験からの関連情報はない。

## ９．ヒトへの影響

ヒトの場合に、吸入または経口経路を介した単回暴露に関連する情報は入手できていないが、皮膚暴露後に見られる影響と類似の影響が起こるものと予想される。ヒトの場合にフェニルヒドラジン溶液に皮膚暴露されてから、汚染した衣類の脱衣と皮膚の水洗によって暴露量を減らす試みが直ちになされたけれども、全身毒性を発症した(Schuckmann, 1969)。毒性は赤血球に対する損傷によって明白であり、一事例では溶血性黄疸を引き起こしていた。固体のフェニルヒドラジン塩酸塩で皮膚汚染した二事例では、そのような全身的影響が報告されていなかった。

皮膚刺激に関連して、作業員暴露データからの情報が利用できる。事故による暴露でフェニルヒドラジン溶液に暴露された作業員における刺激作用報告はなかったが、全身作用は見られていた(Schuckmann, 1969)。フェニルヒドラジン塩酸塩の粉末に接触後の皮膚刺激が事故時被暴した 2 名の作業員で報告されていた。腕に粉末の漏洩があった一事例では局所的刺激、表層性紅斑および部分的水疱・丘疹性変化が認められ、第二の事例ではフェニルヒドラジン塩酸塩が作業員の手袋と靴の中に漏洩したが、この場合には接触部位の複数のやけ跡と小さい水疱が報告されていた。フェニルヒドラジン塩酸塩による様々な重篤度の多数の皮膚刺激事例を記述している作業時医療記録に著者達は言及しているが、詳細は示されていない。

ヒトにおけるフェニルヒドラジンの眼刺激性に関して利用できるデータはない。

フェニルヒドラジンおよびその塩酸塩に対するヒトにおける皮膚過敏反応の症例報告が多数ある。Solomons (1946)はフェニルヒドラジン結晶を前腕に包帯で貼付した一被験者でパッチテストを行った（暴露期間は述べられていない）。暴露部位で 18 時間後に著明な紅斑と若干の浮腫が発症し、30 時間後に水疱形成を伴い、さらにその 24 時間後には痂皮化していた。

同様の過敏皮膚反応が、フェニルヒドラジンまたはフェニルヒドラジン塩の固形物或いは水溶液に対する個人的暴露により報告されている(Wright & Joyner, 1930; Frost & Hjorth, 1959; Pevny & Peter, 1983)。

交差感作がヒドラジン化合物間で起こりうるという証拠もあるため、既知の皮膚感作物質であるヒドラジンに対して既に感作されている被験者はフェニルヒドラジンを含むヒドラジン化合物に対しても感作されている(Malten, 1962; Van Ketel, 1964; Hovding, 1967; Rothe, 1988)。

フェニルヒドラジンが呼吸器官感作を引き起こす可能性についてのデータは入手できてない。

今世紀の早い時期に、フェニルヒドラジンとフェニルヒドラジン塩酸塩が血液疾患の治療のために経口で投与（通例、およそ 100~200 mg/日）された（例えば、Giffin & Allen, 1933）。いくつかの事例では、治療が有効であったが、他の事例では結果は致命的であった（例えば、Giffin & Conner, 1929）。見られた影響（有益か或いはそうでなく）はおそらく疾病の経過に関連していたと思われ、フェニルヒドラジンに全面的に帰することはできない。

## １０．実験室および自然界におけるその他の生物への影響

### 10.1　水生環境

水生生物に対する急性毒性試験の結果を表 2 に要約している。すべての濃度は名目上の濃度である。

表 2 に要約されている幼生期の試験(Xiu et al., 1992)において、ゼブラフィッシュの新

たに受精した卵が孵化期間から幼生期まで各種濃度のフェニルヒドラジンに暴露された（全暴露期間は 16 日）。NOEC（生存）は受精後 5 日卵に対して 0.0039 mg/L と設定され、最低影響濃度 (LOEC)は 0.0078 mg/L と設定された。試験終了期（16 日）に、幼生に対する NOEC は 0.00049 mg/L、そして LOEC は 0.00098 mg/L であった。この試験はスウェーデンの標準プロトコール(ss 028193)に従って行われた。

金魚(Carassius auratus)について行われた試験で、フェニルヒドラジンの名目上の濃度 1 mg/L に 48 時間暴露させたとき、金魚の 40%が死亡した。毒性徴候には不安定な遊泳、試験水槽の底までの沈降、および抑制された不安定な呼吸があった。解剖後に肉眼的病変は見当たらなかったが、すべての内臓は巣状出血を示していた(Houston et al., 1988)。

血球および造血系に対する影響（哺乳動物で認められた影響に匹敵して）がフェニルヒドラジンを注射された魚で見られた。マスノスケ(Oncorhynchus tshawytscha)の幼魚がフェニルヒドラジンを 12.5 mg/kg 体重注射された。赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットが投与の 10 日以内にそれらの正常値の 1~5%に低下し、投与後 15 日に僅かな上昇が報告され、そして投与後 95 日目には正常値に戻っていた(Smith et al., 1971)。

10.2　陸生環境

栄養培地中 21.6 mg/L 濃度のフェニルヒドラジンは種々の土壌菌類の増殖に影響しなかった(Zsolnai, 1975)。

水耕液中 50 mg/L のフェニルヒドラジン濃度は少なくとも 6 日間はオオムギ種子の発芽を阻害したのに、バイナズナの場合は成長が促された。100 mg/L では、実生の成長はオオムギでは促されたが、バイナズナでは促されなかった。500 mg/L では、フェニルヒドラジンは両種の実生の成長を阻害したが、実生は未だ明らかに「健康的」であった(Bokorny, 1933)。

培養土壌線虫の Caenorhabditis briggsae を培地にフェニルヒドラジンを添加して暴露（50 mg/L）すると全４幼生期（最終脱皮期に対して最も影響が著明であった）の成長を抑制したので、成虫への発育を遅らせた。しかし、次代の数は減少したが、成虫は繁殖能があった。高濃度に比べると程度は低いが、15 mg/L の濃度でも発育を遅らせた(Kampfe et al., 1986a,b)。同じ線虫の培養での次代産生に対して、6-日 $EC_{50}$ 値が 12 mg/L と報告された(Kreil, 1982)。

表２　水性生物に対する急性毒性

| 生物 | エンドポイント | 濃度（mg/L） | 出典 |
|---|---|---|---|
| 細菌 | | | |
| 発光細菌 Photobacterium phosphoreum | 30-分 $EC_{50}$（ルミネセンス） | 66.9 | Kaiser et al. (1987) |
| 通性嫌気性菌（混合培養） | 24 時間毒性閾値 | 60 | Hoechst (1980) |
| 大腸菌 | 最小発育阻止濃度 | 109.3 | Romero & Canada (1991) |
| 大腸菌、ミクロコッカス・ルテウス Micrococcus luteus、バチルス・リケニフォルミス Bacillus licheniformis | 最小発育阻止濃度 | >3,000 | Zemek et al. (1978) |
| 無脊椎動物 | | | |
| ミジンコ（Daphnia magna） | $LC_{50}$（遊泳阻害） | 2~5 | Hoechst (1980) |
| 魚類 | | | |
| ゼブラフィッシュ（Brachydanio rerio） | 96-時間 $LC_{50}$ | 0.16~0.25 | Hoechst (1982) |
| | 96-時間 NOEC | 0.1 | |
| ゼブラフィッシュ（Brachydanio rerio） | 5-日 NOEC（卵） | 0.0039 | Xiu et al. (1992) |
| | 16-日 NOEC（幼生） | 0.000 49 | |
| ニホンメダカ（Oryzias latipes） | 48-時間 $LC_{50}$ | 15.7 | Tonogai et al. (1982) |
| コイ(Cyprinus carpio) | 24-時間 $LC_{100}$ | 1.0 | Menzie (1979)[a] |
| | 96-時間 NOEC | 0.1 | |
| ブルーギル(Lepomis macrochirus) | 48-時間 $LC_{50}$ | 0.1 | Menzie (1979)[a] |
| | 96-時間 NOEC | 0.01 | |

[a] Menzie C (1979)の値は DIMDI/ECDIN データベースによる。「米国魚類野生生物サービス、スポーツ・魚類・野生生物局内務省、ワシントン市 the United States Fish and Wildlife Service, Bureau of Sports, Fisheries and Wildlife, Department of the Interior, Washington, DC」で行われた試験（BUA, 1995 に引用されている）。

鳥類で食餌または経口投与毒性試験は行われていない。しかし、注射試験が鳥類での溶血性貧血および白血球数減少を明らかにした。哺乳動物と対照的に、赤血球産生組織における細胞分裂はフェニルヒドラジンにより影響を受けない(Williams, 1972; Clark et al., 1988; Datta et al., 1989, 1990)。

## １１．影響評価

### 11.1　健康への影響の評価

#### 11.1.1　ハザードの特定および用量反応評価

フェニルヒドラジンは経口経路による単回暴露によって有毒（$LD_{50}$ は 80~188 mg/kg 体重）であり、吸入および皮膚経路（これらの経路によるデータはあまり明らかでない）によって有毒であると推定されている。フェニルヒドラジン溶液はウサギの眼に対して強い刺激性がある。したがて、フェニルヒドラジンがヒトの場合にかなりの眼刺激性があると予測するのは妥当である。

フェニルヒドラジンは皮膚刺激性もあり、そして皮膚感作性があるというヒトの症例報告の証拠がある。フェニルヒドラジンへの暴露は赤血球に損傷を起こさせ、貧血をもたらして、必然的に脾臓や肝臓のような他の臓器にも二次的な影響をもたらすであろう。赤血球の損傷誘発の用量（暴露）－反応特性はほとんど明確にされておらず、無作用濃度も確認されていない。フェニルヒドラジンがヒトで血液疾患の治療のために経口投与により治療法として用いられた場合、1.5~4 mg/kg 体重/日の範囲の 1 日量は赤血球数を減少させた。しかしながら、個人の健康状態のことを考えると、これらのデータは使用が制限される。フェニルヒドラジンは in vitro（試験管内）で変異原性があり、遺伝毒性活性を in vivo(生体内)で発現する可能性を示唆している証拠がいくつかある。フェニルヒドラジンはマウスでは経口投与により明らかに発がん性があり、脈管系の腫瘍を誘発する。腫瘍形成の機序は不明であり、そしてフェニルヒドラジンの遺伝毒性の特徴を考えると、遺伝毒性の構成要素であることを除外できない。遺伝毒性と動物での発がん性の特徴、特にその他のフェニルヒドラジン毒性の発現がヒトを含めて多くの種族に共通していることを考えると、ヒトでの発がん性を除外できない。

生殖または発生に関する入手できる情報からは結論が引き出せない。

#### 11.1.2　フェニルヒドラジンの参考指針値設定基準

生殖または発生影響に関して利用できる十分なデータはなく、それ故、ヒトの健康に対するリスクをこれらのエンドポイントで評価することができない。

フェニルヒドラジンの使用形態と物理・化学的特性から、一般住民の暴露は無視し得ることが示唆される。

例証として英国内の作業環境（6.2 節）を利用すると、フェニルヒドラジン蒸気への暴露（最も多い職務上うける工程の間に）は、70kg の作業員が作業日の 1 日に 10 $m^3$ の空気を吸い込んでフェニルヒドラジンは 100%吸収されると仮定すれば、最大身体負荷量で 0.33 mg/kg 体重/日になるであろう。皮膚からの摂取は無視できると予想されているが、皮膚摂取の身体負荷への寄与を推定するのに利用できるデータはない。赤血球の損傷誘発閾値がおそらく存在するが、確認されていない。しかし、およそ 1.5 mg/kg 体重/日以上と計算された経口投与 1 日量はそのような影響を及ぼす。概して、予想される吸入暴露のこれらの濃度では、赤血球損傷の発症リスクは低いと考えられている。しかし、濃度がもっと上回ると（例えば、数 ppm の濃度、およそ 5~20 mg/$m^3$）、心配の原因になるであろう。

フェニルヒドラジンの発がん性が遺伝毒性機序と関係があることに基づいて、閾値（それ以下の濃度ではヒトの健康に対するリスクにならない職業性のフェニルヒドラジン暴露濃度）を確認することは不可能である。

11.1.3 リスクの総合判定例

例として選択されたシナリオは英国における職業的暴露である。

フェニルヒドラジン暴露に関係した主要な健康上の懸念は、赤血球の損傷、遺伝物質への有害影響およびがんの発生である。

遺伝毒性・発がん性物質に対するヒトの健康リスクを評価して、次に着手するリスクマネージメントには、多くの異なるアプローチがあることが認められている。さらに、英国では利用されていないけれども、作用強度 potency の特性化モデルがあり、それらは作用強度設定の計画の際にある程度役立つであろう。英国の職業暴露濃度設定において、最大暴露レベル Maximum Exposure Limit または MEL（健康準拠の規格ではない）は 0.9 mg/$m^3$ (0.2 ppm)（8 時間加重平均）で提案されている。MEL の数値は英国内の職場条件下でかなり実行できると判断された（組合、使用者、政府の三者の合意によって by tripartite agreement）規制水準に基づいていた。そして英国では、現在利用できる技術により、合理的に可能な程度まで暴露濃度を減らすことが継続要望されている。

フェニルヒドラジンには皮膚と眼の刺激性もあり、そしておそらく皮膚感作作用がある。入手可能な情報はこれら組織の局所暴露は起こりそうもないことを示している。しかし、もし起これば、眼に対する刺激の危険性と刺激性およびアレルギー性の皮膚炎発症の危険性がある。

## 11.2　環境影響の評価

フェニルヒドラジンの放出が主に水域であれば、水域から大気への極度に低い揮発およびヒドロキシラジカルとの反応による計測された大気中の早い半減期のために、大気汚染についてはあまり問題がないと思われる。

陸生生物の場合の毒性試験はほとんど入手できず、陸への放出はほとんど予想されていない。この根拠により、陸生環境場合に定量的なリスク評価が試みられることはない。

フェニルヒドラジンは、光化学的に分解され、水域では自動酸化する。フェニルヒドラジンは容易に生物分解を受けるため、環境中にあっては、これが分解の主な経路と推測されている。粒子にはほとんど吸着しない。

フェニルヒドラジンは水生生物に対して毒性があり、急性魚類試験では 0.01 mg/L が最も低く報告されている無影響濃度（NOEC）である。なお、魚類は一般にミジンコ類あるいは細菌よりも高感度である。受精してから暴露 16 日間の胎芽－幼生期の NOEC がゼブラフィッシュで 0.00049 mg/L であったと報告されている。

環境媒体中のフェニルヒドラジンの報告測定値はない。ドイツの Hoechst Hochst 社製造工業の廃水処理工場の流入・流出試料のモニタリング調査は、毎週 1 回の採取試料中にフェニルヒドラジンを検出（検出限界が 500 μg/L）しなかった。廃水への最大排出は 13 トン/年と推定されており、これが最悪の例として利用されるであろう。

この放出率に基づき、そして主に経済協力開発機構技術ガイダンスマニュアル OECD Technical Guidance Manual からのデフォルト値を用いると、河川水中のフェニルヒドラジンの初期の環境中予測濃度（$PEC_{local\ (water)}$、g/L で表示）は次のようになるであろう。

$$PEC_{local\ (water)} = \frac{C_{effluent}}{(1 + K_{p(susp)} \times C_{susp}) \times D}$$

ただし、

* $C_{effluent}$ は廃水処理工場の廃液中のフェニルヒドラジン濃度（g/L）であり、$C_{effluent} = W \times (100 - P)/(100 \times Q)$として計算される。

ただし、

W =排出率(35.6 kg/日)

P = 廃水処理工場における除去%（化合物の「易生物分解性」に基づく、91%）

Q =廃水量 $m^3$/day（10,000 人の住民の集団の場合のデフォルトは 200L/日/人；製造工業の廃水量は不明）

* $K_{p(susp)}$は、$K_{p(susp)} = K_{oc} \times f_{oc(susp)}$ として計算された水に浮遊状態での浮遊物質の吸着係数である。

ただし、

$K_{oc}$ =有機炭素/水の分配係数(7.3)

$f_{oc}$(susp) =浮遊物質における有機炭素の割合(デフォルト 0.1)

* $C_{susp}$ は河川水中の浮遊物質濃度（kg/L で表示；デフォルト 15 mg/L）

* D は河川流に対する希釈率（廃水の推定流速 0.02 $m^3$/秒に比較して河川主平均流速 188 $m^3$/秒；希釈係数およそ 10,000）

これらの非常に慎重な条件下で、$PEC_{local\ (water)}$ = 0.16 μg/L となる。

環境下の生物に対する急性毒性試験結果の報告のうち、試験された魚類の大部分の毒性試験結果は試験された他の生物の毒性試験結果よりも毒性が大体低い。したがって、予測無影響濃度（PNEC）は魚類の結果に基づく様である。

長期の試験結果は入手されていない。ブルーギル(Lepomis macrochirus)で最も低い報告の基準急性 $LC_{50}$ 値の 0.1 mg/L に不確定性係数 1,000 を適用すると PNEC の値が 0.1 μg/L になるであろう。この値は同じ種族での最低報告の NOEC よりも 100 倍も低い。もう一つの方法として、不確定性係数 10 をゼブラフィッシュ幼生についての幼生期試験の NOEC に適用すると PNEC の値 0.049 μg/L を与える。より慎重な値がリスク予測で用いられるであろう。

環境中予測濃度 PEC の 0.16 μg/L は現場のモニタリングで検出されなかったであろう。この値が最悪のものであるとして、PEC/PNEC 比として 3.2 が導かれる。このことは、非常に慎重に見積もっても水生生物に対するリスクは低いことを示している。図 1 では、最悪の環境中予測濃度 PEC に対して毒性試験の報告結果の分布をプロットし、安全限界を図解している。

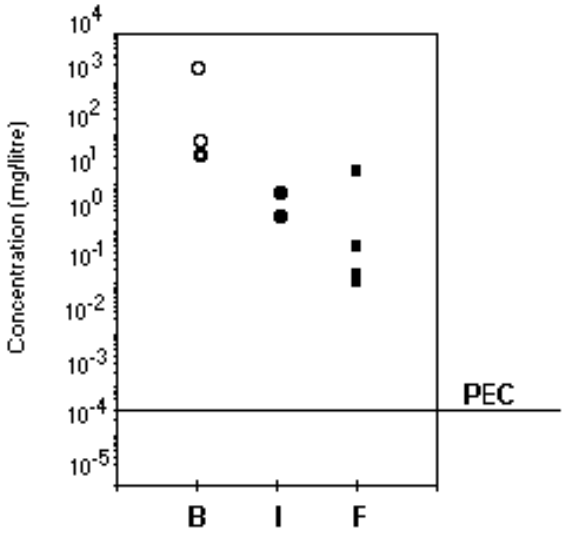



図１　細菌（B)、無脊椎動物（I)および魚類（F)における
フェニルヒドラジンの急性毒性値の環境中予測濃度（PEC)
に対するプロット

## １２．国際機関によるこれまでの評価

他の国際機関によるこれまでの評価は確認されなかった。国際的なハザード分類および表示に関する情報は、本文書で複製された国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card(ICSC 0938)に収められている。

## １３．健康の保護および緊急措置

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に本文書に転載された国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0938)に紹介されている。

### 13.1　健康障害

フェニルヒドラジンは赤血球に対する損傷を引き起こす。本物質との反復または長期の接触により皮膚が感作されることがあり、また発がん性の懸念の原因になる。

### 13.2　医師への忠告

フェニルヒドラジンは溶血性物質である。特定の解毒剤はないが、支持療法を行なう

13.3　健康監視に対する忠告

フェニルヒドラジンに暴露された部分の皮膚および毎年の血球数の定期健診が健康監視計画に含まれる必要がある。

## １４．現行の規制、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、ジュネーブにある国連環境計画化学物質部門 UNEP Chemicals （IRPTC）から取り寄せることができる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

# 国際化学物質安全性カード

## フェニルヒドラジン

ICSC番号:0938

フェニルヒドラジン
PHENYLHYDRAZINE
Hydrazinobenzene
Monophenylhydrazine
$C_6H_8N_2$ / $C_6H_5NHNH_2$
分子量:108.1

CAS登録番号:100-63-0
RTECS番号:MV8925000
ICSC番号:0938
国連番号:2572
EC番号:612-023-00-9

| 災害／暴露のタイプ | 一次災害／急性症状 | 予防 | 応急処置／消火薬剤 |
|---|---|---|---|
| 火災 | 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。 | **裸火禁止** | 水噴霧、水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素 |
| 爆発 | 88℃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。 | 88℃以上では、密閉系および換気。 | 火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。 |
| 身体への暴露 | | **あらゆる接触を避ける！** | |
| 吸入 | 咳、咽頭痛、脱力感、めまい | 局所排気または呼吸用保護具。 | 新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。 |
| 皮膚 | **吸収される可能性あり！**<br>皮膚の乾燥、発赤、痛み | 保護手袋、保護衣 | 汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。 |
| 眼 | 発赤、痛み、かすみ眼 | 顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。 | 数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。 |
| 経口摂取 | 腹痛、下痢、めまい、吐き気、嘔吐、脱力感 | 作業中は飲食、喫煙をしない。 | 口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。医療機関に連絡する。 |

| 漏洩物処理 | 貯蔵 | 包装・表示 |
|---|---|---|
| ・危険区域から立ち退く!<br>・(個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣)。<br>・液体の場合:漏れた液を密閉式の容器に集め、残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。<br>・固体の場合:こぼれた物質を容器内に掃き入れ、残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。<br>**・この物質を環境中に放出してはならない。** | ・強力な酸化剤、食品や飼料から離しておく。<br>・排水管や下水管へのアクセスのない場で貯蔵する。 | ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。<br>・EU分類<br>記号：T, N<br>R：45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-68-50<br>S：53-45-61<br>Note：E<br>・国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1<br>・国連包装等級(UN Packing Group):II |

**重要データは次ページ参照**

ICSC番号:0938

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

# 国際化学物質安全性カード

## フェニルヒドラジン

ICSC番号:0938

| | | |
|---|---|---|
| 重要データ | **物理的状態; 外観:**<br>**無色～黄色の油状液体または結晶。空気、光に暴露すると赤茶色になる。**<br><br>**物理的危険性:**<br><br>**化学的危険性:**<br>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。<br><br>**許容濃度:**<br>TLV:0.1 ppm(TWA) (皮膚) A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質) (ACGIH 2005)<br>MAK:皮膚吸収(H); 皮膚感作(Sh); Carcinogen category発がん性カテゴリー:3B; (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照) | **暴露の経路:**<br>体内への吸収経路:エーロゾルの吸入、経皮、経口摂取<br><br>**吸入の危険性:**<br>20℃で気化すると、空気が汚染されてやや急速に有害濃度に達することがある。<br><br>**短期暴露の影響:**<br>眼、皮膚、気道を刺激する。血液に影響を与え、溶血を生じることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。<br><br>**長期または反復暴露の影響:**<br>反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。血液に影響を与え、貧血を生じることがある。人で発がん性を示す可能性がある。 |
| 物理的性質 | ・沸点(分解する):243.5℃<br>・融点:19.5℃<br>・比重(水=1):1.1<br>・水への溶解度:14.5 g/100 ml(25℃) | ・蒸気圧:10 Pa(20℃)<br>・相対蒸気密度(空気=1):3.7<br>・引火点:88℃(C.C.)<br>・発火温度:174℃<br>・爆発限界:1.1～?vol%(空気中)<br>・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.25 |
| 環境に関するデータ | ・水生生物に対して毒性が強い。 | |

**注**

・溶血症状は数時間経過するまで現われない。
**・作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GT1-II
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)2;R(反応危険性)0;

**付加情報**

ICSC番号:0938
更新日:2005.04

フェニルヒドラジン

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

文献

Ades I, Cascarano J (1979) Mitochondrial alterations in heart, kidney and liver of rats subjected to anemic hypoxia. *Experimental molecular pathology,* 30:94-109.

Allen E, Giffin H (1928) Experiments with phenylhydrazine. II. Studies on renal and hepatic function and erythropoiesis. *American journal of medical science*, 185:677-682.

BASF (1993) *Abschlussbericht. Prufung der biologischen Abbaubarkeit von Phenylhydrazin im modifizierten OECD-Screeningtest.* Ludwigshafen, BASF AG.

Besada A (1988) Analytical use of copper(II)-neocuproine in the spectrophotometric determination of hydrazines. *Analytical letters*, 21:1917-1925.

Bodansky M (1923) The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury as measured by the effect on levulose tolerance. *Journal of biological chemistry*, 58:799-811.

Bokorny T (1933) Uber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die Keimung der Pflanzensamen. Wachstumsforderung durch einige. II Mitteilung. *Biochemische Zeitschrift*, 50:49-61.

Bolton V (1935) A laboratory study of amidopyrine, barbital, phenylhydrazine, and benzene in relation to agranulocytic angina. *Journal of laboratory and clinical medicine*, 20:1199-1203.

Brooke I, Cain J, Cocker J, Groves J (1997) *Phenylhydrazine.* Sudbury, Suffolk, HSE Books (Risk Assessment Document EH72/1; ISBN 0 7176 1355 0).

BUA (1995) *Phenylhydrazine*. Beratergremium fur Umweltrelevante Altstoffe (BUA). GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, S. Hirzel, Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft (Report No. 120; ISBN 3-7776-0691-X).

Clark M, Gildersleeve R, Thaxton J, Parkhurst C, McRee D (1988) Hematological effects of ethyl methanesulfate, paraquat and phenylhydrazine in Japanese quail. *Comparative biochemistry and physiology,* 89C:15-30.

Clayson D, Biancifiori C, Milia U, Santilli F (1966) The induction of pulmonary tumours in BALB/c/Cb/Se mice by derivatives of hydrazine. In: *Lung tumours in animals.* Proceedings of the 3rd Perugia Quadrennial International Conference on Cancer, University of Perugia, Perugia, pp. 869-880.

Datta K, Soni J, Awadhiya R, Datta I (1989) Erythrophagocytosis in phenylhydrazine-induced acute anaemia in chickens. *Research in* veterinary science, 47:136-137.

Datta K, Soni J, Datta I (1990) Sequential morphological changes in chicken erythrocytes after *in vivo* and *in vitro* exposure to phenylhydrazine hydrochloride. *Research in veterinary science*, 48:12-17.

De Flora S (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis,* 2:283-298.

De Flora S, Camoirano A, Zanacchi P, Bennicelli C (1984a) Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutation research*, 134:159-165.

De Flora S, Zanacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati G (1984b) Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutation research*, 133:161-198.

Derelanko M, Gad S, Gavigan F, Babich P, Rinehart W (1987) Toxicity of hydroxylamine sulfate following dermal exposure: variability with

exposure method and species. *Fundamental and applied toxicology*, 8:583-594.

Di Cola D, Sacchetta P, Battista P (1988) Proteolysis in human erythrocytes is triggered only by selected oxidative stressing agents. *Italian journal of biochemistry*, 37:129-138.

Di Cola D, Battista P, Santarone S, Sacchetta P (1989) Fragmentation of human hemoglobin by oxidative stress produced by phenylhydrazine. *Free radical research communications*, 6:379-386.

Dornfest B, Lapin D, Naughton B, Adu S, Korn L, Gordon A (1986) Phenylhydrazine-induced leukocytosis in the rat. *Journal of leukaemia biology*, 39:37-48.

Ekshtat B (1965) Maximum permissible concentrations of hydrazine hydrate and phenylhydrazine in water bodies. *Hygiene and sanitation (USSR)*, 30:191-197.

Frost J, Hjorth N (1959) Contact dermatitis from hydrazine hydrochloride in soldering flux. Cross sensitization to Apresoline and isoniazid. *Acta Dermato-Venereologica*, 39:82-86.

Giffin H, Allen E (1928) Experiments with phenylhydrazine. I. Studies on the blood. *Annals of internal medicine*, 1:655-676.

Giffin H, Allen E (1933) The control and complete remission of polycythemia vera following the prolonged administration of phenylhydrazine hydrochloride. *American journal of medical science*, 185:1-13.

Giffin H, Conner H (1929) The untoward effects of treatment by phenylhydrazine hydrochloride. *Journal of the American Medical Association*, 92:1505-1507.

Goldberg B, Stern A, Peisach J, Blumberg W (1979) The detection of

superoxide anion from the reaction of oxyhemoglobin and phenylhydrazine using EPR spectroscopy. *Experientia*, 35:488-489.

Goldstein B, Rozen M, Kunis R (1980) Role of red cell membrane lipid peroxidation in hemolysis due to phenylhydrazine. *Biochemical pharmacology*, 29:1355-1359.

Hasan T (1988) Resin bead detection and spectrophotometric determination of phenylhydrazine using inorganic reagents. *Analytical letters*, 21:633-640.

Hill H (1985) Dioxygen-derived radicals in biological systems. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, B 311:605-615.

Hoechst (1980) *Abwasserbiologische Untersuchung von Phenylhydrazin, Unveroffentlichte Untersuchung der Abt. RWL vom 15.04.1980 und vom* 03.06.1980. Frankfurt/Main, Hoechst AG.

Hoechst (1982) *Phenylhydrazin-Reinbase D, Prufung der akuten* Toxizitat am Fisch Brachydanio rerio *(Hamilton-Buchanan) uber 96 Stunden. Unverffentlichter Bericht Nr 691/82 der Abt. Pharma Forschung Toxicologie*. Frankfurt/Main, Hoechst AG.

Hoechst (1992) *Okologische Daten zu Phenylhydrazin. Bericht uber Ergebnisse zuruckliegender Versuche anhand der vorliegenden Laboraufzeichungen und Angaben in der UWS.* Frankfurt/Main, Hoechst AG.

Houston A, Murad A, Gray J (1988) Induction of anemia in goldfish, *Carassius auratus* L., by immersion in phenylhydrazine hydrochloride. *Canadian journal of zoology*, 66:729-736.

Hovding G (1967) Occupational dermatitis from hydrazine hydrate used in boiler protection. *Acta Dermato-Venereologica*, 47:293-297.

HSDB (1998) *Hazardous substances data bank.* Micromedex Inc. (CD-ROM version).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card - Phenylhydrazine.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0938).

Itano H, Hirota K, Hosokawa K (1975) Mechanism of induction of haemolytic anaemia by phenylhydrazine. *Nature*, 256:665-667.

Jadassohn W (1930) Sensitization of guinea-pig skin to phenylhydrazine. *Klinische Wochenschrift*, 9:551.

Jain S, Hochstein P (1979) Generation of superoxide radicals by hydrazine. Its role in phenylhydrazine-induced hemolytic anemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 586:128-136.

Japan Environment Agency (1987) *Chemicals in the environment, a report of nationwide surveys.* Environmental Health and Safety Division, Environmental Health Department, December.

Jonen H, Werringloer J, Prough R, Estabrook R (1982) The reaction of phenylhydrazine with microsomal cytochrome P-450. Catalysis of heme modification. *Journal of biological chemistry*, 257:4404-4411.

Kaiser K, Palabrica V, Robi J (1987) QSAR of acute toxicity of mono-substituted benzene derivatives to *Photobacterium phosphoreum.* In: Kaiser KLE, ed. *QSAR environmental toxicology II.* Dordrecht, D. Reidel Publishing Company, pp. 153-168.

Kampfe L, Bode K, Ullrich H-L (1986a) Zur Wirkung einiger Lathyrogene auf Nematoden. *Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Rijksuniversiteit Gent*, 51(3b):1267-1277.

Kampfe L, Kreil V, Ullrich, H-L (1986b) Wirkung lathyrogener Substanzen und des Synergisten Piperonylbutoxid (PBO) auf die

freilebended Nematoden *Caenorhabditis briggsae* und *Rhabditis oxycerca. Zoologische Jahrbuecher, Abteilung fuer Allgemeine Zoologie und Physiologie der Tiere*, 90:257-271.

Karickhoff S, Brown D, Scott T (1979) Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water research*, 13:241-248.

Kelly M, O'Gara R, Yancey S, Gadekar K, Botkin C, Oliverio V (1969) Comparative carcinogenicity of *N*-isopropyl-alpha-(2-methyl hydrazino)- *p*-toluamide.HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. *Journal of the National Cancer Institute*, 42:337-344.

Kreil V (1982) *Prufung xenobiotischer Substazen auf ihre Wirkung* gegenuber Caenorhabditis briggsae *unter exenischen Kultivierungsbedingungen.* Thesis, University of Greifswald, Greifswald [cited in Kampfe et al., 1986b].

Kuszynski C, Langenbach R, Malick L, Tompa A, Toth B (1981) Liver cell-mediated mutagenesis of V79 cells by hydrazine and related compounds. *Environmental mutagenesis*, 3:323-324.

Levi B, Kuhn J, Ulitzur S (1986) Determination of the activity of 16 hydrazine derivatives in the bioluminescence test for genotoxic agents. *Mutation research*, 173:233-237.

Levin D, Hollstein M, Christman M, Schwiers E, Ames B (1982) A new *Salmonella* tester strain (TA102) with A-T base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79:7445-7449.

Malca-Mor L, Stark A (1982) Mutagenicity and toxicity of carcinogenic and other hydrazine derivatives: correlation between toxic potency in animals and toxic potency in *Salmonella typhimurium* TA1538. *Applied environmental microbiology*, 44:801-808.

Malten K (1962) Industrial contact dermatitis caused by hydrazine derivatives, with group hypersensitivity to hydralazine (Apresoline) and isoniazid (INH). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 106:2219-2222.

Maples K, Jordan S, Mason R (1988) *In vivo* rat hemoglobin thiyl free radical formation following phenylhydrazine administration. *Molecular pharmacology*, 33:344-350.

Marks G (1985) Exposure to toxic agents: the heme biosynthetic pathway and hemoproteins as indicator. *CRC critical reviews in toxicology*, 15:151-179.

Mathison B, Murphy S, Shank R (1994) Hydralazine and other hydrazine derivatives and the formation of DNA adducts. *Toxicology and applied pharmacology*, 127:91-98.

McIsaac W, Parke D, Williams R (1958) Studies in detoxication. 77. The metabolism of phenylhydrazine and some phenylhydrazones. *Biochemical journal*, 70:688-697.

Meylan W, Howard P (1993) Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone. *Chemosphere*, 26:2293-2299.

Mori H, Sugie S, Yoshimi N, Iwata H, Nishikawa A, Matsukubo K, Shimizu H, Hirono I (1988) Genotoxicity of a variety of hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Japanese journal of cancer research (Gann)*, 79:204-211.

Muller W, Englehart G, Herbold B, Jackh R, Jung R (1993) Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environmental health perspectives*, 101(3):33-36.

NIOSH (1978) *Criteria for a recommended standard...occupational*

*exposure to hydrazines*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (DHEW (NIOSH) Publication No. 78-172).

NIOSH (1994) Method 3518, Phenylhydrazine. In: *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

Nishida N, Nakamura I, Kudo Y, Kagami M (1982) Effects of aromatic nitro and amino compounds on the osmotic fragility of red cells. *Japanese journal of industrial health*, 24:172-180.

Parodi S, De Flora S, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C, Brambilla G (1981) DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer research*, 41:1469-1482.

Pevny I, Peter G (1983) Allergic contact dermatitis to derivatives of pyridine and hydrazine. *Dermatitis*, 31:78-83.

Pham K-C (1979) Toxicity of phenylhydrazine in inhalatory exposure. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 3:45-47.

Roe F, Grant G, Millican D (1967) Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature*, 216:375-376.

Rogan E, Walker B, Gingell R, Nagel D, Toth B (1982) Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutation research*, 102:413-424.

Romero M, Canada A (1991) RCI-1, a GSH-deficient mutant of *Escherichia coli* B: response to oxidants and thiol-reacting compounds. *Current microbiology*, 23:85-88.

Rothe A (1988) Contact dermatitis from *N*-(alpha-chlorobenzylidene)-phenylhydrazine. *Contact dermatitis*, 18:16-19.

Roudabush R, Terhaar C, Fassett D, Dziuba S (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicology and applied pharmacology*, 7:559-565.

Ruiz-Rubio M, Alejandre-Duràn E, Pueyo C (1985) Oxidative mutagens specific for A-T base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in *Salmonella typhimurium*. *Mutation research*, 147:153-163.

Säterborg N (1974) Bone marrow abnormalities after phenylhydrazine induced hemolysis in rabbits. *Acta Radiologica, Therapy, Physics, Biology*, 13:345-356.

Schuckmann F (1969) Observations on the various forms of poisoning by phenylhydrazine. *Zentralblatt fuer Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 11:338-341.

Shimizu H, Hayashi K, Takemura N (1978) Relationships between the mutagenic and carcinogenic effects of hydrazine derivatives. *Japanese journal of hygiene*, 33:474-485.

Smith C, McLain L, Zaugg W (1971) Phenylhydrazine-induced anemia in chinook salmon. *Toxicology and applied pharmacology*, 20:73-81.

Solomons B (1946) A case of allergy to phenylhydrazine. *British journal of dermatology*, 58:236-237.

Steinheider G, Neth R, Marquardt H (1985) Evaluation of nongenotoxic and genotoxic factors modulating the frequency of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of mice. *Cell biology and toxicology*, 1:197-211.

Suzuki Y (1985) The development of a sensitive micronucleus test (Part II): an *in vitro* method using cultured bone marrow cells. *Tokyo Jikeikai medical journal*, 100:709-719.

Tamaki Y, Ito M, Semba R, Yamamura H, Kiyono S (1974) Functional disturbances in adult rats suffered from icterus gravis neonatorum due to maternal application of phenylhydrazine hydrochloride. *Congenital anomalies*, 14:95-103.

Tonogai Y, Ogawa S, Ito Y, Iwaida M (1982) Actual survey of TLm (median Tolerance Limit) values of environmental pollutants, especially amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *Journal of toxicological sciences*, 7:193-203.

Tosk J, Schmeltz I, Hoffmann D (1979) Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium. Mutation research*, 66:247-252.

Toth B, Shimizu H (1976) Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride in Swiss mice. *Zeitschrift fuer Krebsforschung*, 87:267-273.

Ulitzur S, Weiser I, Levi B, Barak M (1984) Determination of 100 chemicals by the improved bioluminescence test for mutagenic agents. In: *Analytical and applied bioluminescence and chemiluminescence. Proceedings of the 3rd International Symposium.* New York, NY, Academic Press, pp. 533-536.

Ullmann (1977) In: *Ullmann's Encyklopadie der technischen Chemie. 4. Neubearbeitete und erweiterte Auflage*. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH.

Valenzuela A, Rios H, Neiman G (1977) Evidence that superoxide radicals are involved in the hemolytic mechanism of phenylhydrazine. *Experientia*, 33:962-963.

Valenzuela A, Guerra R, Fernandez N (1981) Evidence that peroxide radicals and hydroxide radicals are involved in the hemolytic action of phenylhydrazine. *IRCS medical science*, 9:342-343.

van Ketel W (1964) Contact dermatitis from a hydrazine-derivative in a stain remover. Cross sensitization to Apresoline and isoniazid. *Acta Dermato-Venereologica*, 44:49-53.

von Oettingen W, Deichmann-Gruebler W (1936) On the relation between the chemical constitution and pharmacological action of phenylhydrazine derivatives. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 18:1-16.

Wellens H (1990) Biodegradability of monosubstituted and disubstituted benzene derivatives. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 23:85-98.

Wilcox P, Naidoo A, Wedd D, Gatehouse D (1990) Comparison of *Salmonella typhimurium* TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. *Mutagenesis*, 5:285-291.

Williams A (1972) The nature of immature avian erythrocytes in severe anaemia induced by phenylhydrazine. *Journal of cell science*, 11:771-776.

Witchett C (1975) Exposure of dog erythrocytes *in vivo* to phenylhydrazine and monomethylhydrazine: a freeze-etch study of erythrocyte damage. Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory (Report AMRL-TR-74-88).

Wright I, Joyner E (1930) Skin hypersensitivity to phenylhydrazine hydrochloride. Report of a case. *American journal of medical science*, 179:683-687.

Xiu R, Gao S, Xu Y, Ren G (1992) Toxicity of hydrazine and phenylhydrazine to embryos and larvae of zebrafish. *Journal of environmental science (Beijing)*, 13(6):67-69.

Yamamura H, Semba R, Keino H, Ohta K, Murakami U (1973) Experimental

studies on the developmenal disorder due to icterus gravis neonatorum: I. Perinatal hemolytic jaundice and its effect on postnatal development. *Teratology*, 8:110.

Zemek J, Bilik V, Kucar S, Linek K, Augustin J (1978) Antibacterial effect of some phenylhydrazones. *Folia Microbiologica (Prague)*, 23:304-307.

Zsolnai T (1975) Neure Antimycotika. I Phenylhydrazin-Derivate. *Zentralblatt fuer Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1: Originale, Reihe A*, 232:119-128.

付録１　原文書

Brooke I, Cain J, Cocker J, Groves J (1997) Phenylhydrazine. Sudbury, Suffolk, HSE Books (Risk Assessment Document EH72/1; ISBN 0 7176 1355 0)

著者の草案版は、およそ 10 名の安全衛生庁 Health and Safety Executive の専門家（主に毒物学者であるが、疫学や労働衛生学のような他の関連研究分野も含む）のグループにより最初に内部で審査される。修正草案の毒性セクションはそれから英国厚生省 United Kingdom Department of Health の毒物学者によって審査される。その後、全体の評価文書は、英国の安全衛生委員会の特性化学物質評価委員会作業部会（WATCH）の 3 者共同委員会で再調査される。この委員会には、企業側の専門家、労働組合と学術的な立場からの毒性学者、職業衛生学者などの専門家が参加している。

ピアレビュー時の WATCH 委員会の委員は下記の通りであった。

当時の WATCH のピアレビューに参加した委員は、独立顧問の S. R. Bailey 氏、Surrey 大学の J. Bridges 教授、労働組合議会の H. Cross 博士、労働組合議会の A. Fletcher 博士、化学工業会の I.G. Guest 博士、労働組合議会の A. Hay 博士、化学工業会の J. Leeser 博士、バーミンガム職業衛生研究所の L. Levy 博士、化学工業会の A. Moses 氏、労働組合議会の R. Owen 博士、独立顧問の J. Sanderson 氏、および Surrey 大学の M. Sharratt 氏。

BUA (1995) Phenylhydrazine. Beratergremium fur Umweltrelevante Altstoffe (BUA). GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (Report No. 120; ISBN 3-3776-0691-X)

BUA の検討プロセスのために、報告書の作成を担当する会社（通常、ドイツにおける最大生産者）が広範な資料検索文献の他、自社試験結果を用いて素案を用意する。本草案は、政府機関、学会および業界からの代表者よりなる作業委員会の数度の読み込み期間にピアレビューを受けている。

## 付録 2　CICAD のピアレビュー

フェニルヒドラジンに関する CICAD 草案を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、国際化学物質安全性計画 IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、同じく IPCS により認定されている機関および組織にも審査のために送付した。コメントを下記の機関から受け取った。

Department of Health, London, United Kingdom

Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin Germany

Institut de Recherches en Santé et Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Canada

Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Senatskommission der Deutschen GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberscheissheim, Germany

United States Department of Health and Human Services [National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati; National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park; Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta], USA)

United States Environmental Protection Agency [National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; Region VIII], USA)

付録 3　CICAD の最終検討委員会
1998 年 12 月 8～11 日
米国、ワシントン DC

会議参加者

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden
( *Vice-Chairperson*)

Mr R. Cary, Toxicology Unit, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom ( *Rapporteur*)

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr G. Foureman, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA ( *Chairperson*)

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr E.V. Ohanian, Office of Water/Office of Science and Technology, Health and Ecological Criteria Division, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr K. Austin, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr I. Daly (ICCA representative), Regulatory and Technical Associates, Lebanon, NJ, USA

Ms K.L. Lang (CEFIC, European Chemical Industry Council, representative), Shell International, London, United Kingdom

Ms K. Roberts (ICCA representative), Chemical Self-funded Technical Advocacy and Research (CHEMSTAR), Chemical Manufacturers Association, Arlington, VA, USA

Dr W. Snellings (ICCA representative), Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr M. Sweeney, Document Development Branch, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr M. Baril, Institut de Recherches en Santé et Sécurité du Travail du

Québec (IRSST), Montreal, Quebec, Canada

Dr H. Galal-Gorchev, Chevy Chase, MD, USA

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.G. Liteplo, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland