

(参考1)

有害性総合評価表

物質名：ヒドラジン（及びヒドラジン一水和物）

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性（ヒドラジン）</u> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 570 ppm (4h) (ラット)、 = 252 ppm (4h) (マウス) 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 60 mg/kg (ラット)、 = 59 mg/kg (マウス) 経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 91 mg/kg (ウサギ)、 = 190 mg/kg (モルモット)</p> <p><u>致死性（ヒドラジン水和物）</u> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 129 mg/kg (ラット)、 = 83 mg/kg (マウス)、 = 35 mg/kg (ウサギ)、 = 26 mg/kg (モルモット)</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> マウスとラットに4時間吸入ばく露した試験では、死亡した濃度で痙攣、興奮、不活発等の中樞神経系に対する影響がみられている<sup>1)</sup>。ラットのヒドラジンの吸入ばく露試験で肺の浮腫、気管支粘膜の損傷、肺のうっ血が観察された。また、ラットに1,000 mg/m<sup>3</sup>(760 ppm)の濃度で1時間ばく露し、24時間後に、鼻粘膜上皮の変性（壊死、落屑、炎症）がみられた<sup>2)</sup>。</p> <p><u>ヒトへの影響</u> 吸入ばく露 ヒドラジン蒸気に事故により4～5時間ばく露した労働者で、吐き気、嘔吐、露出皮膚・結膜及び上部気道の局所刺激、肝臓毒性に関連した酵素値の大幅な上昇がみられた。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：ウサギの皮膚に対して強い刺激性、腐食性を有する。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：ウサギの眼に適用した実験で、重篤な角膜の傷害がみられている。</p>
ウ 感作性 (評価レベルが 求めれば記載 し算出根拠を 記す)	<p>皮膚感作性：あり 根拠：ヒドラジンとその塩はヒトに接触アレルギーを発症する。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし 根拠：日本産業衛生学会は気道感作性2群に分類している。</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>試験で得られた LOAEL = 0.05 ppm 根拠：雌雄ラットに0、0.05、0.25、1および5 ppm を6時間/日、5日/週、12か月間吸入ばく露した試験では、0.05 ppm 以上で雌雄ともに体重増加抑制、雄に喉頭及び気管粘膜上皮の炎症と扁平上皮化生、肺胞上皮過形成が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差10 LOAEL から NOAEL への変換 10 評価レベル = 3.8 × 10<sup>-4</sup> ppm 計算式： 0.05 × 6/8/10 0ppm = 0.000375 ppm (0.494.9 µg/m<sup>3</sup>) (労働時間8時間への補正を行った。)</p>

<p>オ 生殖・発生 毒性</p>	<p>無毒性量等 (LOAEL) = 8 mg/kg/day (経口投与)  根拠：ラットにヒドラジンを2.5、5及び10 mg/kg/dayの濃度で妊娠6日から15日までの10日間経口投与した試験では、5 及び10 mg/kgで母動物及び胎児に対する毒性がみられたが、奇形はみられていない。ラットに8 mg/kg/dayを妊娠11日から20日までの10日間経口投与した試験で、体重減少、死亡率を含む母動物に対する毒性と、胎児の体重減少及び死亡率の増加がみられたが、奇形はみられていない。</p> <p>不確実性係数 UF = 100  根拠：LOAEL から NOAEL(10)、種差(10)  評価レベル = <math>3.6 \times 10^{-1}</math> ppm (0.48mg/m<sup>3</sup>)  計算式：8 mg/kg/day × 60kg/(10m<sup>3</sup>/day)/(1/100)=0.48mg/m<sup>3</sup> = 0.36 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり  根拠：<i>in vitro</i> では、復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、ラット細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスリンフォーマ細胞およびヒト線維芽細胞を用いる突然変異試験、ヒトの線維芽細胞を用いる形質転換試験など多くの試験で陽性と報告されている。<i>in vivo</i> では、マウスを用いた優性致死試験は陰性であるが、マウススポット試験、マウス肝臓および肺を用いた DNA 鎖切断試験、ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異(誘発)試験および伴性劣性致死試験では陽性である。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：<u>ヒトに対する発がん性が疑われる大に</u>  <u>根拠：IARC 2B (参考：EU 2)</u>  動物：吸入ばく露発がん性試験では、ラットの鼻腔にがん、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。</p> <p>閾値の有無：閾値なし  根拠：：<i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> の種々の遺伝毒性試験で陽性である。</p> <p>閾値がない場合  UR=<math>4.9 \times 10^{-3}</math> per <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>  RL(<math>10^{-4}</math>)= 0.02 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> (0.0000152 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(<math>10^{-4}</math>))及び吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値に基づく。  (2/23/09確認) なお、IRIS における過剰発がん生涯ばく露が、呼吸量を20m<sup>3</sup>/日、ばく露日数を360 日/年としており、呼吸量 10m<sup>3</sup>/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。</p> <p>労働補正後のRL(<math>10^{-4}</math>) = <math>7.6 \times 10^{-6}</math> ppm (0.1 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)  計算式：RL(<math>10^{-4}</math>)/(10/20×240/360×45/75)=0.1 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> (0.000076 ppm)</p> <p>仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考)  LOAEL = 0.05 ppm  根拠：雌雄F344 ラットに 0, 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、試験開始後 30 か月に屠殺を行った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) 7、</p>

	<p>LOAELは 0.05 ppm として評価レベルを算出する。</p> <p>不確実性係数 UF=1000  根拠：種差 10、LOAEL から NOAEL への変換 10、発がんの重要性 10  評価レベル = <math>3.8 \times 10^{-5}</math> ppm(0.049 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>) --- 参考値  計算式：<math>0.05 \times 6/8/1000</math> ppm = 0.0000375 ppm (0.049 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)  (労働時間 8 時間への補正を行った。)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH  TWA：0.01 ppm、感作性、経皮吸収性  根拠：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。</p> <p>日本産業衛生学会  TWA：0.1 ppm、感作性、経皮吸収性  根拠：許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は、(1)IARC が 2B(A possibly carcinogenic to humans)に分類している。(2)動物実験で 1 ppm でラット鼻腔粘膜に腫瘍を生じ、0.25 ppm 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。(3) (acetyltransferase) SA 型の存在、の 3 点である。0.25 ppm 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。</p> <p>作業現場でのヒトでの疫学情報によれば、0.1 ppm ではばく露に関連した健康影響は acetyltransferase の表現形によらず、証明されなかった。以上から 0.1ppm 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)の条件を満たすものとする。またヒト及び動物で経皮吸収がばく露経路として認められるため、(皮)を付けを付けること提案する。さらに皮膚への感作性があることから、感(皮)第 2 類へ分類することを提案する。</p>