

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

優先評価化学物質のリスク評価(一次)

人健康影響に係る評価

有害性情報の詳細資料

ヒドラジン

優先評価化学物質通し番号 2



平成 29 年 1 月

厚生労働省

目 次

1		
2	1 有害性評価（人健康）	1
3	1-1 有害性評価値に関する国内外の評価	2
4	1-1-1 一般毒性	2
5	（1）経口	2
6	（2）吸入	2
7	1-1-2 生殖発生毒性	3
8	1-1-3 発がん性	3
9	（1）経口	4
10	（2）吸入	5
11	1-2 一般毒性	5
12	1-2-1 経口暴露	5
13	（1）ヒトへの影響	6
14	（2）動物への影響	6
15	1-2-2 吸入暴露	8
16	（1）ヒトへの影響	9
17	（2）動物への影響	9
18	1-2-3 有害性評価値の導出	10
19	1-3 生殖・発生毒性	11
20	1-3-1 経口暴露	11
21	（1）ヒトへの影響	11
22	（2）動物への影響	11
23	1-3-2 吸入暴露	12
24	（1）ヒトへの影響	12
25	（2）動物への影響	12
26	1-3-3 有害性評価値の導出	12
27	1-4 変異原性（遺伝毒性）	13
28	1-4-1 ヒトへの影響	13
29	1-4-2 変異原性に関する試験	13
30	（1） <i>In vitro</i> 試験	13
31	（2） <i>In vivo</i> 試験	16
32	1-4-3 変異原性の評価	17
33	1-5 発がん性	17
34	1-5-1 経口暴露	18
35	（1）ヒトへの影響	18
36	（2）動物への影響	18
37	1-5-2 吸入暴露	21
38	（1）ヒトへの影響	21
39	（2）動物への影響	22
40	1-5-3 有害性評価値の導出	23
41	1-6 その他の有害性に関する情報	24
42	1-6-1 生体内運命（体内動態）	24
43	（1）吸収	24
44	（2）分布	25

1	(3) 代謝	26
2	(4) 排泄	27
3	1-6-2 急性毒性.....	28
4	(1) ヒトに関する情報.....	28
5	(2) 動物に関する情報.....	29
6	1-6-3 刺激性及び腐食性.....	29
7	(1) ヒトへの影響	29
8	(2) 動物への影響	30
9	1-6-4 感作性	30
10	(1) ヒトへの影響	30
11	(2) 動物への影響	31
12	1-6-5 作用機序.....	32
13	1-7 有害性評価値のまとめ.....	35
14	1-8 文献	37
15	1-9 (参考) BMD 算出データ	46
16		

1 有害性評価（人健康）

はじめに

ヒドラジンの人健康に関する有害性評価の優先度を検討するため、スクリーニング評価が実施された。スクリーニング評価において、ヒドラジンの有害性クラスは、一般毒性「2」、生殖発生毒性「3」、変異原性「2」、発がん性「2」と評価された。この結果を受け、人健康影響の観点からヒドラジンは優先評価化学物質に指定された。さらに有害性評価Ⅰを行った結果、有害性評価Ⅱを行う必要がある物質であると判断された。

ヒドラジンのリスク評価における対象物質は、物理化学的性状の検討により以下に示す6物質とされた。また、人健康に対する有害性の観点においても、これらのヒドラジン無水物、水和物、及び塩は、生体内に吸収された後に同様の挙動を示すと推定される。よって、本有害性評価ではこれら6物質について得られた有害性情報に基づき、ヒドラジンとしての有害性評価値を導出した。

<評価対象物質>

- ヒドラジン(無水物) CAS 302-01-2
- ヒドラジン一水和物 CAS 7803-57-8
- ヒドラジン・塩酸塩 CAS 2644-70-4
- ヒドラジン・2塩酸塩 CAS 5341-61-7
- ヒドラジン・硫酸塩 CAS 10034-93-2
- 2ヒドラジン・硫酸塩 CAS 13464-80-7

スクリーニング評価における有害性データ収集対象情報源リストの優先順位1及び2について調査したところ、下記に示す評価書等が得られた。これらの情報源からヒドラジンの有害性情報を収集し、既存の有害性情報として知見の整理を行った。必要に応じて文献検索を行い、新たな知見の追加を行った。この中からキースタディを選定し、有害性評価値を導出した。

<既存の有害性情報の情報源として収集した評価書等>

- Environmental Health Criteria (EHC) 68 (1987年)
- 米国環境保護庁(EPA) IRIS Summary (1991年)
- 米国毒性物質疾病登録局(ATSDR) Toxicological Profile (1997年)
- 日本産業衛生学会 許容濃度提案理由書及び許容濃度等の勧告(1998年)
- WHO 国際がん研究機関(IARC) IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risk to humans (IARC Monographs) vol.71 (1999年)
- 米国産業衛生専門家会議(ACGIH) ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (化学物質許容濃度文書)(2001年)
- 化学物質の環境リスク初期評価(2002年)
- NITE 初期リスク評価書(2005年)
- 欧州食品安全庁(EFSA) 科学的意見書(2010年)
- EC SCOEL 職業暴露限度に関する科学評議会の勧告(2010年)
- 我が国の内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価(2013年)

本評価書では、ヒドラジンの吸入濃度の単位換算係数として $1.33 \text{ mg/m}^3/\text{ppm}$ ¹を用いた。また、分子量はヒドラジン 32.04、ヒドラジーン水和物 50.06、硫酸ヒドラジン 130.12 を用いた。

1-1 有害性評価値に関する国内外の評価

1-1-1 一般毒性

(1) 経口

● ATSDR (1997)

ATSDR は、Hydrazines の評価書（毒性学的プロファイル）において、無水ヒドラジン、ヒドラジン塩、1,1-ジメチルヒドラジン、及び 1,2-ジメチルヒドラジンを評価対象としていた。化審法に係る本評価で評価対象としているヒドラジンの水和物及び塩の評価値は算出されていない。本評価では対象外の物質に関する参考情報ではあるが、ATSDR は 1,2-ジメチルヒドラジン中期暴露の経口 MRL を算出していた。Vissek et al. 1991 による 1,2-ジメチルヒドラジンの 5 か月間混餌投与において、雄マウスにみられた軽度の肝炎に基づく LOAEL 0.75 mg/kg/day を、不確実係数 1,000 (LOAEL 使用 10、種差 10、個体差 10) で除し、中期暴露の経口 $\text{MRL} = 8 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}$ とした。1,1-ジメチルヒドラジンの急性又は慢性暴露に関する経口 MRL は得られなかったとしていた。

● 食品健康影響評価（食品安全委員会, 2013）

食品安全委員会は、添加物ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価において、ヒドラジンを不純物として評価した。ヒドラジンには遺伝毒性及び発がん性が認められるとし、非発がん影響の定量評価は行っていない。

● U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS) 1991

Oral RfD が設定されておらず、発がん性のみ定量評価が行われていた。

(2) 吸入

● 日本産業衛生学会(1998)

日本産業衛生学会の許容濃度委員会は、ヒドラジン及びヒドラジーン水和物の評価を行った。動物実験では 1 ppm でラット鼻腔粘膜に腫瘍を生じること、0.25 ppm では催腫瘍性は証明されていないことを挙げ、許容濃度はこの値以下に設定されるべきとした。作業現場での疫学情報より、0.1 ppm では暴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ことから、許容濃度として 0.1 ppm (無水ヒドラジン 0.13 mg/m^3 、ヒドラジーン水和物 0.21 mg/m^3) を提案した。

● ATSDR (1997)

ATSDR は、ヒドラジンの中期暴露に関する MRL として次の 2 つの値を算出している。Haun and Kinkead 1973 によるヒドラジンの 6 か月間吸入暴露で雌マウスに観察された中等度の肝脂肪性変化に対する LOAEC 0.2 ppm に基づく MRL を $4 \times 10^{-3} \text{ ppm}$ とした。また、

¹ $20 \times 1 \text{ 気圧}$ として計算した単位換算係数 = 分子量 $32.0 \div 24.04 = 1.33 [\text{mg/m}^3/\text{ppm}]$

本評価では対象外物質であるが、Haun et al. 1984 による 1,1-ジメチルヒドラジンの 6 か月間吸入暴露で雌マウスにみられた肝臓影響（胆嚢の硝子変性）に対する LOAEC 0.05 ppm に基づく MRL を 2×10^{-4} ppm とした。なお、ヒドラジンの急性又は慢性暴露に関する吸入 MRL は得られなかったとした。

- U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS)

Inhalation RfC は設定されておらず、発がん性のみ定量評価が行われていた。

- NITE 初期リスク評価書（2005）

吸入経路の反復毒性の MOE 算出に用いる毒性値として、ラットの 12 か月間吸入暴露試験 (MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985) における気道粘膜の炎症と扁平上皮化生等の慢性刺激性変化を指標とした LOAEC 0.05 ppm (0.066 mg/m³) を採用している。6 時間/日、5 日/週の吸入暴露で得られた LOAEC であるため、24 時間/日、7 日/週の暴露に補正し、ラットの体重を 0.35 kg、呼吸量を 0.26m³/日と仮定して 1 日推定吸入摂取量を 0.0088 mg/kg/日とした。この値とヒトの 1 日推定吸入摂取量 0.0040 µg/kg/day をもとに、MOE を 2,200 と算出した。

1-1-2 生殖発生毒性

調査した範囲において、生殖発生毒性に関する有害性評価値の報告はなかった。

1-1-3 発がん性

IARC (1999) は、ヒドラジンについて、ヒトへの発がん性については十分な証拠はないが、実験動物に関しては十分な証拠があることから、Group 2A (ヒトに対しておそらく発がん性を示す) に位置づけている。

表 1 ヒドラジンの発がん性分類

評価機関名	評価物質名	分類
IARC (4, Sup 7, 71, 115 in prep)	ヒドラジン	2A: ヒトに対しておそらく発がん性を示す
U.S. EPA, 1986	ヒドラジン/ヒドラジン硫酸塩	B2: 動物での十分な証拠に基づいて、おそらくヒト発がん性物質
NTP	ヒドラジン及びヒドラジン硫酸塩	R: ヒト発がん性があると合理的に予測される物質
EU	ヒドラジン	1B: ヒトに対しておそらく発がん性がある物質
EC SCOEL, 2010	ヒドラジン	B: 閾値のない遺伝毒性発がん物質 genotoxic carcinogen, for which a threshold is not sufficiently supported.
産業衛生学会	無水ヒドラジン及びヒドラジン-水和物 (無水ヒドラジン)	2B: ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質

(1) 経口

● U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS), 1988 (Last revised 1991)

U.S. EPA IRIS は、Biancificori (1970) が報告したヒドラジン硫酸塩のマウス 25 週間強制経口投与試験における雄の肝腫瘍 (hepatoma) の発生頻度について、線形マルチステージ法による外挿を行い、経口スロープファクター (SF) を $3.0 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、飲料水ユニットリスク (UR) を $8.5 \times 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ 、過剰腫瘍発生リスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する飲料水中のヒドラジン濃度をそれぞれ 1.0、0.1、0.01 $\mu\text{g/L}$ と算出した。用量反応評価に用いたヒト等価量は投与期間 175 日、試験期間 607 日 (各投与群の平均試験期間) であることを考慮し、マウスの体重を 0.03 kg、生涯を 730 日と仮定したとされている。ただし、詳細不明のため計算過程の検証が困難であった。

また、U.S. EPA IRIS はヒドラジン硫酸塩 0.012% (0.74 mg/day) の一用量の生涯飲水試験 (Toth, 1969) における雄の Swiss マウスの肺腫瘍の SF を $9.01 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出し、これら 2 試験においてヒドラジンを腫瘍形成の原因と推定している。しかしながら、ヒドラジンとヒドラジン硫酸塩では吸収率が異なる可能性があり、用量をヒドラジン硫酸塩からヒドラジンに変換したとしても、ヒドラジン硫酸塩に基づいて計算された SF はヒドラジンとしては適切でない可能性があると考えられている。Swiss マウスのヒドラジン生涯飲水試験 (Toth, 1972) は対照群が設定されていないため SF の計算には不適切とした。

● EFSA, 2010

EFSA は、添加物「Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate」(ヒドラジンを 1 mg/kg 含有する添加物) の評価において、Biancificori (1970) による硫酸ヒドラジンのマウス 25 週間強制経口投与試験を用いた発がん性の定量評価を行っている。この試験における硫酸ヒドラジンの投与量は 0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/動物/日 (週 6 日) であった。EFSA は、マウスの体重を 25 g と仮定し、週 7 日の暴露に補正して、マウスの体重 1 kg 当たりの暴露量を 0、4.8、9.4、18.9、38.6 mg/kg/day と算出した。この暴露量を用い、雄マウスの肝腫瘍発生頻度 (肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌を合算) について BMD 解析を行った。Weibull モデルによって算出された硫酸ヒドラジンの BMDL_{10} を 2.3 mg/kg/day (ヒドラジンとして 0.57 mg/kg/day) とし、この BMDL_{10} と成人及び小児の暴露量 (それぞれ 0.024、0.016 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日) を比較した。MOE (暴露マージン) が硫酸ヒドラジンでは 96,000 (成人) 及び 140,000 (小児)、ヒドラジンでは 23,000 (成人) 及び 36,000 (小児) といずれも 10,000 を超えていることから、ヒドラジンの残留限度: 1 mg/kg 以下という規格はヒトの健康への懸念は低い、可能な限りの低減を検討するべきと評価した。

● 我が国の食品安全委員会, 2013

ヒドラジンは、添加物ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価において、不純物として評価された。食品安全委員会は、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量 (480 mg/人/日) まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討し、EFSA が算出した $\text{BMDL}_{10} = 2.3 \text{ mg/kg/day}$ (ヒドラジンとして 0.57 mg/kg/day) から求めた $\text{UR} = 0.18 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ より、我が国における生涯リスクを 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) と算出した。この発がんリスクの値は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは

極めて低いと考えられることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

(2) 吸入

- U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS), 1988 (Last revised 1991)

U.S. EPA IRIS は、MacEwen et al. 1981 の F344 ラット 1 年間吸入試験における雄の鼻腔腺腫又は腺癌の発生頻度について、線形マルチステージ法による外挿を行い、吸入 UR = $4.9 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 、過剰腫瘍発生リスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する空気中のヒドラジン濃度をそれぞれ 0.02、0.002、0.0002 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出した。ヒト等価量は、投与期間が 365 日、試験期間が 910 日であることを考慮し、ラットの体重を 350 g、生涯を 910 日と仮定したとされている。

- European Commission, SCOEL, 2010

EC SCOEL はヒドラジンを閾値の無い遺伝毒性発がん物質と評価し、8-hour TWA 等の値を設定しなかった。

表 2 ヒドラジンの国内外における規制

項目	基準値・指針値
環境基準	未設定
労働安全衛生法	管理濃度：未設定 (基準濃度として 0.13 mg/m ³ (ヒドラジンとして)、2006 年) 職場のあんぜんサイトの安全データシートより http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_DET.aspx
産業衛生学会 2009 年版	許容濃度：0.1 ppm ¹ (無水ヒドラジン 0.13 mg/m ³ 、ヒドラジン-水和物 0.21 mg/m ³)
ACGIH, 2010 年版	TLV-TWA：0.01 ppm (1 日 24 時間、週 7 日の暴露に補正すると 0.0032 mg/m ³ ² に相当)
EC/SCOEL, 2010	8-hour TWA, STEL (15 min): not assigned

1：4-1-1 (2) 一般毒性の吸入の項を参照

2：本評価による換算： $0.01[\text{ppm}] \times 1.33[\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}] \times 8[\text{h}]/24[\text{h}] \times 5[\text{day}]/7[\text{day}] = 0.0032[\text{mg}/\text{m}^3]$

1-2 一般毒性

1-2-1 経口暴露

国内外の評価機関によるヒドラジンの経口経路の一般毒性に関する定量評価の結果を表 3 に示す。調査した範囲において、本評価で対象としているヒドラジン及びその塩に関する評価値を算出している評価機関はなかった。ATSDR はジメチルヒドラジンも含めてヒドラジンの評価を行っているが、評価値算出は 1,2-ジメチルヒドラジンのみで、ヒドラジン水和物及び塩の評価値は算出されていない。評価概要は「1-1 有害性評価値に関する国内外の評価」にも記載した。

表3 ヒドラジンの経口経路の一般毒性に関する国内外の定量評価(非発がん影響)

評価機関	根拠データ	エンドポイント	評価値等	評価値算出方法・備考
NITE 2005 初期リスク 評価書	ラット生涯飲水 投与試験(ヒド ラジナー水和 物) Steinhoff and Mohr, 1988	胆管増生 (雄)	-	LOAEL : 0.08 mg/kgday (ヒドラジンとし て)

(1) ヒトへの影響

ヒドラジンの経口暴露による神経影響が報告されている。ATSDR (1997) の評価書によると、ヒドラジンは癌患者の化学療法に用いられているが、硫酸ヒドラジンとして 0.2 ~ 0.7 mg/kg/day のヒドラジンを中期投与された癌患者に副反応として神経影響が観察されている。大半が比較的軽度の神経影響であったが、2 つの研究 (Gershanovich et al. 1976 and 1981; Ochoa et al. 1975) でより重篤な神経影響として知覚異常、感覚運動異常、多発性神経炎が報告されており、重篤な影響の出現は暴露期間の長さに関連する可能性があった。硫酸ヒドラジンカプセルの 1 日 3 回、1 ~ 6 か月間の投与において、悪心、嘔吐、めまい、興奮、不眠、多発性神経炎の LOAEL が 0.6 mg/kg/day であった (Gershanovich et al., 1981)。1 日 3 回、1 ~ 47 日間又は 30 日間の投与した研究では、悪心やめまいの LOAEL が 0.6 又は 0.7 mg/kg/day であった (Spremulli et al., 1979; Chlebowski et al., 1984)。ATSDR (1997) は、これらの研究でみられた神経影響について、被験者がヒドラジン暴露を受ける前から健康を損なっていたという限界があり、基礎疾患に起因する可能性があるが、経口暴露した人では中枢神経がヒドラジンの標的であることを強く示唆するとしている。

急性影響や中毒については 1-6-2 (1) を参照。

(2) 動物への影響

マウス、ラット及びハムスターにおいて、経口投与による肝臓、腎臓、副腎への影響が報告されていた。また、ATSDR (1997) の評価書によると、ヒトでは経口暴露による神経影響が報告されているが、動物での報告は得られていない。

キースタディ候補として検討が必要な中期及び長期経口試験は、マウス 3 試験 (Biancifiori, 1970; Steinhoff et al., 1990; Matsumoto et al., 2016)、ラット 2 試験 (Steinhoff and Mohr, 1988; Matsumoto et al., 2016) であった。このうち、Biancifiori, 1970 のみ硫酸ヒドラジンの投与であったが、他の試験はいずれもヒドラジナー水和物の投与であった。

Biancifiori, 1970 の試験は、EPA、EFSA、及び食品安全委員会による発がん性定量評価のキースタディとなっている。CBA/Cb/Aw マウス (各群雌雄各 24 ~ 30 匹) に硫酸ヒドラジン (0, 4.8, 9.4, 18.9, 38.6 mg/kg /day ; EFSA による週 7 日暴露補正值) を週 6 日で 25 週間強制経口投与し、生涯にわたって観察したところ、雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加がみられた他、4.8 mg/kg /day 以上の雌に副腎の褐色変性がみられ、一般毒性の LOAEL = 4.8 mg/kg /day (ヒドラジンとして 1.18 mg/kg /day) であった。

Steinhoff et al., 1990 の試験では、NMRI マウス (50 匹/性/群) にヒドラジナー水和物を 2

年間飲水投与（雌雄 0、2、10、50 ppm）したところ、50 ppm で雌雄に軽度の体重増加抑制がみられたが（対照群と比べた最終体重低下は 10%未満）、非腫瘍性及び腫瘍性組織変化は認められていない。最終体重低値に基づく LOAEL = 50 ppm（体重当たりの暴露量不明）であった。

Steinhoff and Mohr, 1988 の試験では、Wister ラット（50 匹/性/群）にヒドラジーン水和物が生涯飲水投与（雌雄 0、2、10、50 mg/L）された。NITE 初期リスク評価書（2005）で雄の 2 mg/L 以上でみられた胆管増生の発生率増加（0/50、4/50、5/50、7/50）を指標に一般毒性の LOAEL = 2 mg/L（ヒドラジーンとして 0.08 mg/kg/day）としている。しかし、統計学的検定が行われておらず、用量依存性もはっきりしないため、ベンチマークドース法による解析を行ったところ、雄の胆管増生の BMDL₁₀ = 0.676 mg/kg/day（ヒドラジーンとして）であった（表 4）。本評価では NITE の LOAEL は過大評価と考え、BMDL₁₀ の方を本試験の毒性値とした。また、本試験では肝腫瘍増加がみられていないものの、より高用量まで投与したラットの試験（Matsumoto et al., 2016）では肝腫瘍誘発が示されており、肝内で生じた胆管増生は腫瘍性変化と関連する可能性が考えられた。

**表 4 Steinhoff and Mohr, 1988 のラット試験における胆管増生の発生頻度
（ヒドラジーン水和物、生涯飲水投与）**

飲水中濃度 [mg/L]	0	2	10	50	BMDL ₁₀ [mg/kg/day]
【雄ラット】					
飲水量 [mL/kg/day]	60	60	60	60	
摂取量 [mg/kg/day] ²	0	0.12	0.60	3.00	
	(0)	(0.08)	(0.38)	(1.92)	
胆管増生	0/50	4/50	5/50	7/50	1.06 (0.676) LogLogistic model, restrict
【雌ラット】					
飲水量 [mL/kg/day]	100	100	80	75	
摂取量 [mg/kg/day] ¹	0	0.20	0.80	3.75	
	(0)	(0.12)	(0.51)	(2.40)	
胆管増生	2/50	1/50	7/50	6/50	適合モデル無し

括弧内の数値は分子量換算によりヒドラジーン重量で示したもの

1：本評価における換算

Matsumoto et al., 2016 の試験は、最も新しく信頼性の高い発がん性試験（GLP 及び OECD TG 451）である。Crj:BDF₁ マウス及び F344 ラット（50 匹/性/群）にヒドラジーン水和物が 2 年間飲水投与（マウス雄・ラット雌雄：0、20、40、80 ppm；マウス雌：0、40、80、160 ppm）された。

ラットでは肝腫瘍の発生増加（4-5-1（2）参照）の他に、40 ppm 以上で雌雄の体重増加抑制（最終体重低値）及び肝臓の非腫瘍性組織変化（好酸性細胞巣、好塩基性細胞巣）20 ppm 以上で雌雄の飲水量減少、摂餌量減少、及び腎障害がみられた。雌雄の腎臓非腫瘍性組織変化（腎乳頭壊死、腎盂上皮過形成）に基づくラットの LOAEL = 20 ppm（ヒドラジーンとして雄 0.97 mg/kg/day、雌 1.28 mg/kg/day）であった。

マウスでは最終体重低値、飲水量減少、摂餌量減少に基づく雄の NOAEL = 20 ppm（ヒドラジーンとして 1.44 mg/kg/day）雌の LOAEL = 40 ppm（ヒドラジーンとして 3.54 mg/kg/day）であった。

本試験ではラットの最低用量から影響がみられ、ラットの NOAEL が得られなかったため、最終体重、腎重量、腎乳頭壊死、腎盂上皮過形成についてベンチマークドース法による用量反応解析を行った。その結果、ラット雌雄の最終体重及び腎相対重量については適

合モデルがなく、BMDL を算出することができなかった。ラットの腎非腫瘍性変化について BMDL₁₀ を算出することができ、雄ラットの腎盂上皮過形成の BMDL₁₀=0.114 mg/kg/day² (ヒドラジンとして) が最小であった (表 5)。

表 5 Matsumoto ら (2016) による発がん性試験のラット腎非腫瘍性変化の用量反応解析 (ヒドラジン-水和物 2 年間飲水投与)

飲水中濃度	0 ppm	20 ppm	40 ppm	80 ppm	BMDL ₁₀ [mg/kg/day] ¹
【雄ラット】					
摂取量 [mg/kg/day]	0.00 (0.00)	0.97 (0.62)	1.84 (1.18)	3.86 (2.47)	
腎乳頭壊死	0/50	0/50	1/50	20/50**	
腎乳頭鉾質沈着	0/50	6/50*	8/50**	29/50**	
腎梗塞	0/50	1/50	5/50*	11/50**	
腎盂上皮過形成	6/50	16/50**	27/50**	28/50**	0.178 (0.114) Maltistage model (poly=2), unrestrict
【雌ラット】					
摂取量 [mg/kg/day]	0.00 (0.00)	1.28 (0.82)	2.50 (1.60)	5.35 (3.42)	
腎乳頭壊死	0/50	1/50	35/50**	42/50**	
腎乳頭鉾質沈着	0/50	13/50**	36/50**	47/50**	0.253 (0.162) Maltistage model (poly=3), restrict
腎梗塞	0/50	3/50	35/50**	29/50**	
腎盂上皮過形成	19/50	22/50	42/50**	45/50**	

*: p<0.05; **: p<0.01 by Fisher's exact test

1: 括弧内の数値は分子量換算によりヒドラジン重量で示したもの

以上より、上記 Steinhoff and Mohr, 1988 及び Matsumoto et al., 2016 の 2 試験を比較検討した結果、より低い毒性値 (BMDL₁₀=0.114 mg/kg/day) が得られた Matsumoto et al., 2016 のラットの試験をキースタディに採用した。

1-2-2 吸入暴露

国内外の評価機関によるヒドラジンの吸入経路の一般毒性に関する定量的評価の結果を表 6 に示す。算出方法などの詳細は「1-1 有害性評価値に関する国内外の評価」を参照。

表 6 ヒドラジンの吸入経路の一般毒性に関する国内外の定量評価 (非発がん影響)

評価機関	根拠データ	エンドポイント	評価値等	評価値算出方法・備考
日本産業衛生学会 1989	作業現場での疫学情報	健康影響	許容濃度 : 0.1 ppm、0.21 mg/m ³	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とし、作業現場でのヒトでの疫学情報によれば、0.1ppm では暴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ことを理由に 0.1 ppm を提案。
ATSDR 1997	マウス 6 か月間吸入試験 (ヒドラジ)	中等度の肝脂肪性変化 (雌)	MRL : 4 × 10 ⁻³ ppm 0.0053 mg/m ³	LOAEC : 0.2 ppm (連続暴露) = 0.266 mg/m ³ ヒト等価濃度 (HEC) : 1.154 ppm (マウスの呼吸量 0.043 m ³ /day、体重 0.026

² Mstistage model (poly=2), unrestrict

	ン) Haun and Kinkead 1973			kg、ヒトの呼吸量 20 m ³ /day、体重 70 kg と 仮定) UF : 300 (LOAEL 使用 10、種差 3、個体差 10)
NITE 2005 初期リスク 評価書	ラット 12 か月 間吸入試験 (ヒドラジ ン) MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985	気道粘膜の 炎症と扁平 上皮化生等 の慢性刺激 性変化 (雄)	-	LOAEC : 0.066 mg/m ³ (6 時間/日、5 日/週) 1 日推定吸入摂取量換算値 : 0.0088 mg/kg/day (ラットの体重を 0.35 kg、呼吸量を 0.26m ³ / 日と仮定)

(1) ヒトへの影響

ヒドラジンに慢性的に暴露したヒトの情報として、死亡症例の報告 1 件と横断調査 1 件が得られた。

ヒドラジン水和物を週 1 回で 6 か月間扱った 59 歳の機械工が死亡し、剖検で肺炎、重度腎炎、尿細管壊死、糸球体腎炎、限局性肝細胞壊死がみられた。作業環境の空气中濃度は 0.071 mg/m³ と推定された (Sotaniemi et al. 1971)。

ヒドラジンー水和物製造作業に従事していた男性 172 名 (年齢 18 ~ 60 歳、平均 39.6 歳、暴露期間 0.5 ~ 35 年間) と対照群の男性 125 名について日本で横断調査が行われた。調査時点での暴露レベルの評価として、作業環境の呼吸域の空气中ヒドラジンー水和物濃度の測定、尿中ヒドラジン及びアセチルヒドラジン (N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) による主要代謝物) の測定が行われ、それぞれの平均値は 0.0109 ppm (ND ~ 0.2003 ppm)、0.8660 µmol/gCre (ND ~ 14.20 µmol/gCre)、2.80 ppm-years (0.003 ~ 19 ppm-years) であった。健康影響の評価としては、質問紙調査、血液尿検査、過去 3 年間の罹患率の調査が行われた。量-反応関係の解析には NAT2 遺伝子多型による調整も行われた。その結果、質問表での悪夢の訴えがヒドラジンー水和物暴露と有意に関連したが、それ以外に調査時点及び累積的ヒドラジン水和物暴露と関連する健康影響はみられなかった。

日本産業衛生学会 (1989) の許容濃度の評価では、作業現場でのヒトの無毒性量を 0.1 ppm (= 0.13 mg/m³) としている。

(2) 動物への影響

無水ヒドラジンの中期及び長期の吸入暴露による一般毒性 (非発がん影響) として、ラットの呼吸器影響、げっ歯類、イヌ及びサル、ハムスターの肝臓影響、ハムスターのアミロイドーシス、イヌの神経影響等が報告されていた。

キースタディ候補として検討が必要な中期及び長期吸入試験は、マウス 1 試験 (Haun and Kinkead, 1973)、ラット 1 試験 (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985) であった。これらの試験について NOAEC 又は LOAEC に相当する内部暴露量を算出し、比較検討した。

Haun and Kinkead, 1973 のマウスの試験は、ATSDR がキースタディとしたものである。ICR マウス (雌、40 匹/群) にヒドラジン 0、0.2、1 ppm (0、0.26、1.33 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で 6 か月間吸入させたところ、0.26 mg/m³ 以上で雌マウスに中等度の肝脂肪性

変化がみられたことから、ATSDR は $\text{LOAEC} = 0.266 \text{ mg/m}^3$ (連続暴露に補正後 0.0475 mg/m^3 ³⁾) とした。この LOAEC 補正值は、マウスの呼吸量及び体重を $0.05 \text{ m}^3/\text{day}$ 、 0.03 kg と仮定すると内部暴露量 0.0792 mg/kg/day ⁴⁾ に相当する。しかし、肝脂肪性変化の発生頻度が不明であるため、用量反応関係が評価できない。また、本試験は非常に古く、マウスの体重及び臓器重量が測定されていない。

MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985 のラットの試験は、NITE が反復毒性のキースタディとし、U.S. EPA が発がん性の定量評価でキースタディとしたものである。F344 ラットにヒドラジン 0、0.05、0.25、1、5 ppm (0、0.066、0.33、1.33、6.65 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週で 12 か月間吸入暴露したところ (追跡期間 18 か月) 0.066 mg/m^3 以上の全投与群で雄の体重増加抑制 (詳細不明) がみられ、鼻腔腫瘍の発生増加の他に非腫瘍性組織変化として 1.33 mg/m^3 以上の雌に気管炎症及び肝臓の変異肝細胞巣、6.65 mg/m^3 の雌雄に鼻腔の扁平上皮化生、上皮過形成、咽頭及び気管の扁平上皮化生、炎症の有意な発生率増加がみられた。ATSDR は雌雄にみられた上気道の炎症、過形成、及び化生に基づく呼吸器影響の $\text{NOAEC} = 1.33 \text{ mg/m}^3$ とし、雌の変異肝細胞巣に基づく肝臓影響の $\text{NOAEC} = 0.33 \text{ mg/m}^3$ とした。一方、NITE は雄の気道粘膜の炎症と扁平上皮化生等の慢性刺激性変化を指標に $\text{LOAEC} = 0.066 \text{ mg/m}^3$ とした。しかし、雄の咽頭及び気管の炎症の発生率は 0.066 mg/m^3 でも統計学的有意に増加しているが、用量依存性がない。本評価では、雌の気管炎症及び変異肝細胞巣の発生率増加に基づき、本試験における一般毒性 (非発がん影響) の $\text{NOAEC} = 0.33 \text{ mg/m}^3$ (連続暴露に補正後 0.0589 mg/m^3 ⁵⁾) と判断した。この NOAEC 補正值はラットの呼吸量及び体重を $0.26 \text{ m}^3/\text{day}$ 、 0.35 kg と仮定すると内部暴露量 0.0438 mg/kg/day ⁶⁾ に相当する。

上記 Haun and Kinkead, 1973 及び MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985 の 2 試験を比較検討した結果、Haun and Kinkead, 1973 のマウスの 6 か月間吸入試験の方が低い LOAEL が報告されていたが、データの詳細が不明であった。本評価では、暴露期間が長く、より多くの指標を評価している MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985 のラット 12 か月間吸入試験をキースタディに選定した。

1-2-3 有害性評価値の導出

経口経路については、Steinhoff and Mohr, 1988 及び Matsumoto et al., 2016 の 2 試験を比較検討した結果、最小の BMDL_{10} が得られた Matsumoto et al., 2016 のラットを用いたヒドラジン-水和物 2 年間飲水投与試験をキースタディに選定した。本試験における雄ラットの腎盂上皮過形成の $\text{BMDL}_{10} = 0.114 \text{ mg/kg/day}$ ⁷⁾ (ヒドラジンとして) を外挿の出発点 (POD) とし、 $\text{UF} = 100$ を適用して一般毒性の経口経路の評価値を $1.1 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$ ⁸⁾ (ヒドラジンとして) と算出した。

吸入経路については、Haun and Kinkead, 1973 及び MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985 の 2 試験を比較検討した結果、暴露期間が長く、より多くの指標を評価している MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985 のラットを用いたヒドラジン 12 か月間吸入試験をキースタディ

³⁾ 連続暴露補正值 = $0.266[\text{mg/m}^3] \times 6[\text{h}]/24[\text{h}] \times 5[\text{day}]/7[\text{day}] = 0.0475[\text{mg/m}^3]$

⁴⁾ 内部暴露量 = $0.0475[\text{mg/m}^3] \times 0.05[\text{m}^3/\text{day}]/0.03[\text{kg}] = 0.0792[\text{mg/kg/day}]$

⁵⁾ 連続暴露補正值 = $0.33[\text{mg/m}^3] \times 6[\text{h}]/24[\text{h}] \times 5[\text{day}]/7[\text{day}] = 0.0589[\text{mg/m}^3]$

⁶⁾ 内部暴露量 = $0.0589[\text{mg/m}^3] \times 0.26[\text{m}^3/\text{day}]/0.35[\text{kg}] = 0.0438[\text{mg/kg/day}]$

⁷⁾ Multistage model (poly=2), unrestricted

⁸⁾ 経口評価値 = $0.114[\text{mg/kg/day}]/\text{UF}100 = 0.0011[\text{mg/kg/day}]$

1 イに選定した。本試験における雌ラットの変異肝細胞巢に基づく肝臓影響の NOAEC =
2 0.0589 mg/m³ (連続暴露に補正)(ヒドラジンとして)で、ラットの体重及び呼吸量を 0.35
3 kg、0.26 m³/day と仮定すると内部暴露量は 0.0438 mg/kg/day⁹と算出される。これを POD と
4 して UF = 100 を適用し、ヒトの体重及び呼吸量を 50 kg、20 m³/day と仮定すると吸入濃度
5 は 1.1 × 10⁻³ mg/m³¹⁰ (ヒドラジンとして)と換算でき、この値を一般毒性の吸入経路の評
6 価値とした。
7

8 1-3 生殖・発生毒性

9 調査した範囲において、生殖発生毒性に関する有害性評価値の報告はなかった。

11 1-3-1 経口暴露

13 (1) ヒトへの影響

14 調査した範囲において、ヒドラジンを経口暴露したヒトの生殖・発生毒性に関する情報
15 は得られなかった。

17 (2) 動物への影響

18 Biancifiori 1970 の 15-25 週間経口投与試験では、9.3 又は 5.3 mg/kg/day のヒドラジンを
19 投与されたマウス及びハムスターの卵巣に病理組織学的影響はみられていない。

20 Matsumoto et al., 2016 のラット 2 年間試験では、ヒドラジン-水和物が 40 ~ 180 mg/kg/day
21 で飲水投与されたが、雌雄の生殖器への病理組織学的影響はみられていない。しかし、こ
22 れらの 2 試験では生殖機能への影響が調べられていない。

23 OECD の生殖 / 発生毒性スクリーニング試験ガイドライン TG421 に沿った GLP 試験が
24 得られた。本試験では親動物に一般毒性がみられる用量で発生毒性が認められている。

25 Crj:CD (SD) IGS 系ラット (12 匹/性/群) にヒドラジン-水和物 2、6、18 mg/kg/day を交
26 配前 14 日間及び交配期間 14 日間を通じて強制経口投与し、さらに雄では交配期間終了後
27 20 日間、雌では妊娠期間を通して分娩後の哺育 3 日まで連続投与した。その結果、親動物
28 への影響として、6 mg/kg/day 以上で雌雄の流涎、雌の腎臓及び脾臓の重量増加、雄の肝臓
29 の脂肪化 (軽度) 及び脾臓の色素沈着 (中等度) が認められた。交尾能及び受胎能への影
30 響は認められなかった。親動物の一般毒性の NOAEL は雌雄ともに 2 mg/kg/day であった。
31 生殖能への影響として、雌では 18 mg/kg/day で胚・胎児への致死作用が認められ、妊娠維
32 持が不可能であったが、雄の生殖能への影響は認められなかった。よって、親動物の生殖
33 発生毒性の NOAEL は雌 6 mg/kg/day、雄 18 mg/kg/day であった。また、児動物の発生・発
34 育への影響として、催奇形性は認められなかったが、6 mg/kg/day で哺育 4 日の体重が低値
35 傾向を示し、哺育 4 日の生存率低下も認められ、発生毒性の NOAEL は 2 mg/kg/day (ヒド
36 ラジンとして 1.28 mg/kg/day¹¹) であった (厚生労働省 2003)。

37 本評価では上記の厚生労働省 2003 の生殖発生毒性試験をキースタディに選定した。

⁹ 内部暴露量 = 0.0589[mg/m³] × 0.26[m³/day]/0.35[kg] = 0.0438[mg/kg/day]

¹⁰ 吸入評価値 = 0.0438[mg/kg/day]/UF100 × 50[kg]/20[m³/day] = 0.0011[mg/m³]

¹¹ 分子量換算値 = 2[mg/kg/day] × 32.04 / 50.06 = 1.28[mg/kg/day] (ヒドラジンとして)

1-3-2 吸入暴露

(1) ヒトへの影響

調査した範囲において、ヒドラジンを吸入暴露したヒトの生殖・発生毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 動物への影響

吸入暴露による動物の生殖・発生毒性試験の情報は得られなかった。反復投与試験において、以下に示す生殖器の変化が報告されている。

Vernot et al., 1985 の試験では、ラットとハムスターにヒドラジンを間欠的に 1 年間吸入暴露したところ（暴露後追跡期間 12-18 か月）ラットでは 5 ppm の吸入で卵巣萎縮、子宮内膜炎、及び卵管炎がみられた。ハムスターでは 1 ppm の吸入で加齢性精細管萎縮が観察され、0.25 ppm ではこのような変化はみられなかった。5ppm で暴露したハムスターでは精子産生がみられなかった。著者らは、正常な状態で加齢と関連する精巣変化がヒドラジンによって早まったと結論した。

上記試験では生殖機能への影響を調べていない。報告された生殖器の変化は投与開始後約 2 年経過した老齢の動物で観察されたものであり、生殖能力への影響はないと推測されるため、本試験データを吸入暴露による生殖発生毒性のキースタディとするのは適切でない。

1-3-3 有害性評価値の導出

ヒドラジンを経口又は吸入暴露したヒトの生殖・発生毒性に関する情報は得られなかった。動物実験のデータも非常に限定的で、吸入経路では生殖発生毒性を評価できるデータが得られなかった。唯一入手できたのは厚生労働省（2003）が実施したヒドラジン－水和物の強制経口投与によるラットの生殖発生毒性試験（OECD TG421）であり、これをキースタディとした。この試験データを元に経口経路及び吸入経路の両方の有害性評価値を算出することとした。

哺育 4 日の体重低値傾向及び生存率低下に基づく発生毒性の NOAEL = 1.28 mg/kg/day（ヒドラジンとして）を POD とし、これに UF100 を適用して、経口経路の生殖発生毒性の評価値を 1.3×10^{-2} mg/kg/day¹²（ヒドラジンとして）と算出した。これはヒトの体重及び呼吸量を 50 kg、20 m³/day と仮定すると 3.2×10^{-2} mg/m³¹³（ヒドラジンとして）と換算でき、この値を吸入経路の生殖発生毒性の評価値とした。

¹² 経口評価値 = 1.28[mg/kg/day] / UF100 × 50[kg] = 0.013[mg/kg/day]

¹³ 吸入換算値 = 1.28[mg/kg/day] / UF100 × 50[kg] / 20[m³/day] × 吸収率 1.0 = 0.032[mg/m³]

1-4 変異原性（遺伝毒性）

1-4-1 ヒトへの影響

調査した範囲において、ヒトへの変異原性に関する影響は報告されていない（ATSDR1997; IARC 1999; EC SCOEL 2010）。

1-4-2 変異原性に関する試験

ATSDR（1997）、IARC（1999）、EC SCOEL（2010）、EFSA（2010）、NITE（2005）及び食品安全委員会（2013）の評価書に記載されたデータと、本評価において新たに入手したデータについてレビューを行い、主な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表7、表8にまとめた。

(1) *In vitro* 試験

表7に示したように、細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた前進突然変異試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験等の多数の *in vitro* 遺伝毒性試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下で陽性結果が報告されている。

表7 主な*in vitro*遺伝毒性試験の結果

試験系	試験材料	用量 μg/plate	結果	文献 (引用元の評価書)
			S9 - S9 +	
無水ヒドラジン				
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA 98、1538 TA100、1535	12-1,200	ND - ND +	Herbold, 1978 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA 1536、1537、1538 TA1535 G46	120-12,000	ND - ND + ND +	Herbold & Buselmaier, 1976 (NITE 2005、IARC 1999)
	ネズミチフス菌 TA 100 TA 1535、98、1538	0.1-1,000	- + - -	McMahon et al., 1979 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA1535 TA100、98、1537	0.0763-5,000	+ + - -	厚生労働省・職場のあんげん サイト※
	大腸菌 WP2 / WP2uvrA ⁻	0.1-1,000	- +	McMahon et al., 1979 (NITE 2005)
	大腸菌 B/r / WP2uvrA	0-365	+ +	Noda et al., 1986 (NITE 2005、ATSDR 1997)
	大腸菌 WP2uvrA	0.0763-5,000	+ +	厚生労働省・職場のあんげん サイト※
前進突然変異試験	酵母 <i>S. cerevisiae</i> XY726-7C(RAD),-7D (RAD),-7a(rad6-1),78 42-(RAD)	6,400	+ ND	Lemontt & Lair, 1982 (NITE 2005)

遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	3.2-160	+ ND	Rogers & back, 1981 (NITE 2005、ATSDR 1997)
	ラット新生児肝細胞	40	+	Kumari et al., 1992 (NITE 2005)
小核試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	1.86-3.84	+ ND	Onfelt, 1987 (NITE 2005)
コメットアッセイ	雄ラット肺初代培養細胞 ヒト肺初代培養細胞	0.5 - 4 mM	+ +	Robbiano et al., 2006 (EFSA 2010)
ヒドラジン水和物				
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA 98、100、1537、1538 TA1535	50-500	- (+) - (+)	De Flora, 1981 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA98、100、1537、1538 TA1535	62.5-100	- - + +	Parodi et al., 1981 (NITE 2005、ATSDR 1997、IARC 1999)
	ネズミチフス菌 TA100 TA1535	10-500	- - + +	Fraunhofer Institute, 1990a (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA100 TA1535	6-384	- ND + ND	Bayer, 1989 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	9.77-313 9.77-625 4.88-156 9.77-313	- - + + + + + -	厚生労働省2003※
	大腸菌 WP2 uvrA/pKM101	9.77-156	+ +	厚生労働省2003※
	チャイニーズハムスター CHL/IU細胞	62.5-500 μg/mL	+ + (構造異常)	厚生労働省2003※
染色体異常試験	チャイニーズハムスター CHL細胞	2.5-400 μg/mL	+ + (構造異常)	厚生労働省・職場のあんぜ んサイト※
DNA損傷試験	大腸菌 WP2, WP67, CM871	75-800	+ -	DeFlora et al., 1984 (NITE 2005)
不定期DNA合成試験	摘出肝一次培養細胞 ラット (ACI/N) マウス (C3H/HeN)	0.005-50	- +	Mori et al., 1988 (NITE 2005、ATSDR 1997)
ヒドラジン塩酸塩				
前進突然変異試験	酵 母 <i>S. cerevisiae</i> XY5054-18C, XY-222- 1A, XY491-4B	10.5- 21,000	+ ND	Lemontt & Lair, 1982 (NITE 2005)
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	6.6-105	+ ND	MacRae & Sitch, 1979 (NITE 2005)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	68.5-137	+ ND	Speit et al., 1984 (NITE 2005)
ヒドラジン硫酸塩				

復帰突然変異試験	大腸菌 WP2、WP2 uvrA、 CM871 uvrA、 recA、 lexA	spot tests : 最高用量2.0 μmol、 liquid-incubati on tests : 最高用量1.0 μmol/mL	+	+	Wright and Tikkanen, 1980 (食品安全委員会2013)
	大腸菌 343/113/uvrB	200-4,000	ND	+	Mohn et al., 1981 (NITE 2005)
	大腸菌 WP2	5-2,000	+	+	Mohn et al., 1981 (NITE 2005)
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> XV185-14C (倍数体)	133-266	+	ND	Mehta & von Borstel, 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TM677	-1,000	ND	+	Skopek et al., 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	酵母 <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0.05-5	+	+	Loprieno, 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
DNA損傷試験	大腸菌 WP2, WP67, CM871	ND	+	+	Green, 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	大腸菌 343/636, -/591/	-2,834	+	-	Hellmer & Bolcsfoldi, 1992 (NITE 2005)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター CHO細胞	0.04-500	-	-	Hsie et al., 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	35.1-851	(+)	ND	Amacher et al, 1980 (NITE 2005)
	チャイニーズハムスター CHO 細胞 AT3-2	800-2,000	-	-	Carver et al., 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	ヒト胚線維芽細胞 HSC172	200-1,000	-	+	Gupta & Goldstein, 1981 (NITE 2005)
不定期DNA合成試験	ヒトがん細胞 HeLa	0.1-100	+	-	Martin & McDermid, 1981 (NITE 2005)
	ヒト胚線維芽細胞 WI-38	63-1,000	-	-	Robinson & Mitchell, 1981 (NITE 2005)
宿主經由 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1950	150 mg/kg 皮下	+		Braun et al., 1976 (NITE 2005)
宿主經由 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 G 46	10, 25, 50 mg/kg 皮下	+		Rohrborn et al., 1972 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA1535 腹腔内投与	420 mg/kg 経口	+		Simmon et al., 1979 (NITE 2005)
姉妹染色分体交換試験	DON 細胞	0.13-3	+	+	Baker et al., 1983
	チャイニーズハムスター CHO細胞	32-1,667	-	-	Natarajan & van Kesteren-van Leuwen, 1981 (NITE 2005)
	チャイニーズハムスター CHO 細胞	0.1-100	(+)	(+)	Perry & Thomson, 1981 (NITE 2005)

1 ND: データなし、+: 陽性、 -: 陰性、(+): 弱い陽性、 : 本評価において追加したデータ

(2) *In vivo* 試験

表 8 に示したように、ヒドラジンはショウジョウバエに体細胞突然変異を誘発した。げっ歯類を用いた *in vivo* 試験では肝臓及び肺等の DNA 損傷及び DNA メチル化を示された。しかし、MutaTMMouse を用いた遺伝子突然変異試験は陰性であった。

なお、遺伝毒性のメカニズムについては「4-6-5 作用機序」の項を参照のこと。

表 8 主な *in vivo* 遺伝毒性試験の結果

試験系	試験材料	投与条件	結果	文献（引用元の評価書）
無水ヒドラジン				
優性致死試験	マウス ICR-Ha Swiss 雄	腹腔内、単回 42、52 mg/kg	-	Epstein et al., 1972; Epstein & Shafner, 1968 (NITE 2005)
遺伝子突然変異試験	ショウジョウバエ Oregon K	経口(給餌) 10 又は20 mモル/ND	+	Jain & Shukla, 1972 (NITE 2005)
コメットアッセイ	マウス 肝、肺、腎、脳、骨 髄、胃粘膜、大腸、 胆嚢	静脈内投与 経口投与	+ (胃肝肺) + (脳)	Sasaki et al., 1998 (EFSA 2010)
コメットアッセイ	ラット 肺	経口投与、単回 1/2LD ₅₀	+	Robbiano et al., 2006 (EFSA 2010)
ヒドラジン水和物				
スポット試験	マウス C57BL-6J 雌	腹腔内、単回投与 (妊娠9日) 40 mg/kg	+	Fraunhofer-Institute, 1989 (NITE 2005)
DNA損傷試験 (アルカリ溶出)	マウス Swiss	腹腔内、単回投与 78、156 mg/kg 又は 52 mg/kg、5 回	+ (肝肺)	Parodi et al., 1981 (NITE 2005、食品安全委員会2013、IARC 1999)
ヒドラジン塩酸塩				
スポット試験	マウス C57BL 雌	腹腔内、単回投与 (妊娠8-10日) 40、60、80 mg/kg	+	Neuhauser-Klaus & Chauhan, 1987 (NITE 2005)
不定期DNA合成試験	マウス (101×C3H)F1 雌	腹腔内、単回投与 10-120 mg/kg	-	Sotomayor et al., 1982 (NITE 2005)
ヒドラジン硫酸塩				
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	経口(給餌) ND 幼虫前半又は後半	+	Narda & Migliani, 1972 (NITE 2005)
	ショウジョウバエ Canton-S-	経口(給餌) 2,100 ppm 注射2,500 ppm/3日	-	Yoon et al., 1985 (NITE 2005)
染色体組換え試験	ショウジョウバエ diverse 雌雄	経口(給餌) 80, 160 mg/L 長期投与	(+)	Vogel & Nivard, 1993 (NITE 2005)

小核試験	マウス ICR 雄 骨髓	腹腔内 11、22、44 (=1/2 LD ₅₀) mg/kg	-	Kirkhart, 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	マウス B6C3F1 雄 骨髓	腹腔内、2 回 24 時間後 70 mg/kg体重/day (LD ₅₀ の80%)	(+)	Salamone et al., 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
	マウス ICR 雌雄 骨髓	腹腔内 11、22、44(=1/2LD ₅₀) mg/kg	-	Tsuchimoto & Matter, 1981 (NITE 2005、 IARC 1999)
DNAメチル化試験	シリアンハムスター 肝、腎、肺のN7-及び N6-メチルグアニン を測定	2年間飲水投与 170、340、510 mg/L (ヒドラジン4.6、8.3、 10.3 mg/kg/day)	+ (全投与群)	Bosan et al., 1987 (EC SCOEL 2010、 IARC 1999)
遺伝子突然変異試験	Muta TM Mouse 40.6系統 肺、肝臓、骨髓	経口投与、単回 ～ 400 mg/kg体重	-	Douglas et al., 1995 (EFSA 2010)

ND: データなし、+: 陽性、 -: 陰性、(+): 弱い陽性

1-4-3 変異原性の評価

ヒドラジン及びその塩に関しては多くの試験が行われている。*In vitro* 試験系において、代謝活性化系の有無にかかわらず、ヒドラジンは種々のネズミチフス菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験(主に塩基対置換を検出する菌株)及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示した。また、哺乳類培養細胞に DNA 損傷、及び染色体異常を誘発することが示されている。また、*in vivo* 試験系においても、ヒドラジンはげっ歯類の発がん部位である肝臓、及び肺に DNA 損傷を生じさせることが示されている一方、広く評価に受け入れられている小核試験や MutaTMMouse を用いた遺伝子突然変異試験において陰性であった。本評価では、複数の *in vitro* 試験で遺伝子突然変異誘発性が示され、*in vivo* 試験でも DNA 損傷性や遺伝子突然変異誘発性が示されていることから、ヒドラジンは変異原性を有すると判断した。

一方、ヒドラジンによる遺伝毒性発現機序としては、代謝過程において様々な経路で生じるフリーラジカルや、内在性ホルムアルデヒドとの反応生成物であるメチル化剤ジアゾメタンが関与すると推定されており、DNA への作用は間接的なものである可能性がある。MutaTMMouse で肺や肝臓に遺伝子突然変異の誘発が認められなかったことは、生体にとって顕著な遺伝毒性は無いことを示唆するものであるが、閾値の有無に関する十分なデータは得られておらず、閾値のない遺伝毒性発がん物質であると判断した。

1-5 発がん性

IARC (1999) は、ヒドラジンについて、ヒトへの発がん性については十分な証拠はないが、実験動物に関しては十分な証拠があることから、Group 2A (ヒトに対しておそらく発がん性を示す) に位置づけている。U.S. EPA、NTP、EU、EC SCOEL, 2010、産業衛生学会でも同様の評価である。

1-5-1 経口暴露

国内外の評価機関によるヒドラジンの経口経路の発がん性に関する定量評価の結果を表9に示す。U.S. EPA、EFSA、食品安全委員会の3機関が同一のマウス試験(Biancificori, 1970)の肝腫瘍を指標に定量評価を行っていた。算出方法などの詳細は「4-1 有害性評価値に関する国内外の評価」を参照。

表9 ヒドラジンの経口経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ のリスク ¹
U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS) 1991	マウス 25 週間強制経口投与試験(生涯観察) 硫酸ヒドラジン) Biancificori, 1970	肝腫瘍(雄)	Linearized multistage 法による外挿 SF: 3.0 (mg/kg/day) ⁻¹ UR: 8.5 × 10 ⁻⁵ (μg/L) ⁻¹ 過剰腫瘍発生リスク 10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ に相当する飲料水中のヒドラジン濃度は、それぞれ 1.0、0.1、0.01 μg/L (投与期間が考慮されたようだが、詳細不明のため計算過程の検証が困難)	3.3×10 ⁻⁶ mg/kg/day
EFSA, 2010	マウス 25 週間試験(硫酸ヒドラジン) Biancificori, 1970	肝腫瘍(腺腫及び腺癌)(雄)	BMDL ₁₀ = 2.3 mg/kg/day(ヒドラジンとして 0.57 mg/kg/day) (週7日の投与に補正したが、投与期間の補正はしていない)	5.7×10 ⁻⁵ mg/kg/day
食品安全委員会 2013	マウス 25 週間試験(硫酸ヒドラジン) Biancificori, 1970	肝腫瘍(腺腫及び腺癌)(雄)	添加物ポリビニルピロリドンの不純物として評価。EFSA が算出した BMDL ₁₀ = 0.57 mg/kg/day を採用。 UR: 0.18 (mg/kg/day) ⁻¹	5.7×10 ⁻⁵ mg/kg/day

1: 本評価における算出

(1) ヒトへの影響

調査した範囲において、ヒドラジンの経口暴露によるヒトでの発がん性の情報は得られなかった。

ヒドラジンは結核治療に使われるイソニアジド(イソニコチン酸ヒドラジド)の代謝物であるが、イソニアジドの予防的投与の臨床試験2件のデータ(各試験に25,000人を9~14年追跡)を用いた解析では、がん死亡の増加がみられなかった(Glassroth et al., 1977)。

(2) 動物への影響

各評価機関による評価書をレビューした結果、無水ヒドラジン、ヒドラジン-水和物、又は硫酸ヒドラジンを経口投与(飲水、強制経口)したマウス5試験(Biancificori, 1970; Maru and Bhide, 1982; Bhide et al., 1976; Toth, 1969, 1972; Steinhoff et al., 1990) ラット2試験(Steinhoff & Mohr, 1988; Biancificori et al., 1966) ハムスター1試験(Bosan et al., 1987) が得られ、これら3種のげっ歯類に対する発がん性が示されていた。投与期間は25週間から1年程度、あるいは一生涯であった。経口暴露による主な腫瘍発生部位は肝臓(Biancificori,

1970; Steinhoff & Mohr, 1988; Bosan et al., 1987) 及び肺 (Maru and Bhide, 1982; Bhide et al., 1976; Toth, 1969 and 1972; Biancificori et al., 1966) で、その他に乳腺 (Bhide et al., 1976) 及び子宮 (Steinhoff & Mohr, 1988) での腫瘍発生も報告されていた。

その後、新しいデータとして Matsumoto ら (2016) がヒドラジーン水和物を 2 年間飲水投与したマウス及びラットの発がん性試験 (GLP、OECD TG 451) を報告した。

キースタディの候補として検討が必要な長期試験は、以下に示す Biancificori, 1970 (マウス) 及び Matsumoto et al., 2016 (マウス、ラット) であった。これらの試験について、最も感受性の高い肝腫瘍を指標としてベンチマークドース法¹⁴を用いた用量反応解析を行った。

Biancificori, 1970 のマウスを用いた硫酸ヒドラジン 25 週間強制経口投与試験は、EPA、EFSA、及びわが国の食品安全委員会の 3 つの国際機関がキースタディに採用し、肝細胞癌のデータを用いた定量評価が行われていた。本試験について以下に示す。

8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス (各群雌雄各 24 ~ 30 匹) に硫酸ヒドラジン (0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/動物/日) を週 6 日で 25 週間強制経口投与し、生涯にわたって観察した。その結果、雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加がみられた (表 10)。EFSA は、マウスの体重を 25 g と仮定し、週 7 日の暴露に補正して、マウスの体重 1 kg 当たりの投与量をそれぞれ 0、4.8、9.4、18.9、38.6 mg/kg /day としている。EPA は、硫酸ヒドラジンの投与量について、ヒトに換算するとそれぞれ 0、0.044、0.103、0.222、0.403 mg/kg 体重/日であるとしている。

表 10 Biancificori (1970) によるマウス発がん性試験の腫瘍発生頻度
(硫酸ヒドラジン 25 週間強制経口投与)

腫瘍の種類	性別	投与量 [mg/kg/day] ¹					BMDL ₁₀ [mg/kg/day] ²
		0	4.8	9.4	18.9	38.6	
肝腫瘍	雄	3/30	1/26	7/25	12/25	15/25	EFSA : 2.30 (0.570) Weibull model ³ 本評価 : 2.39 (0.588) Weibull model, Unrestrict ⁴⁰
	雌	1/29	0/25	2/25	16/24	15/24	本評価 : 適合モデルなし

1: 投与量は EFSA による換算値で、文献値 [mg/animal/day] をマウスの体重を 0.025 kg と仮定し、週 7 日の投与に補正。

2: 括弧内の数値は分子量換算によりヒドラジン重量で示した BMDL₁₀ (分子量は硫酸ヒドラジン 130.12、ヒドラジン 32.04)

3: BMDS version 2.1.2. software

4: BMDS version 2.6.0.1 software

上の表 10 の Biancificori, 1970 における雄マウス肝腫瘍は BMDL₁₀ = 0.588 mg/kg/day (ヒドラジンとして) と算出され、EFSA が算出した BMDL₁₀ とほぼ同じであった。

Matsumoto et al., 2016 の発がん性試験では、F344/DuCrj ラット及び Crj:BDF₁ マウスの雌雄各群 50 匹に、ヒドラジーン水和物を 2 年間飲水投与した。飲水中のヒドラジーン水和物濃度は、雌雄のラット及び雄のマウスが 0、20、40、80 ppm で、雌のマウスのみ 0、40、80、160 ppm であった。その結果、雌雄のラットに肝腫瘍の用量依存的増加がみられた。雌のマウスにも肝腫瘍の増加がみられた。表 11 及び 12 にラット及びマウスの肝腫瘍の発生頻度を示す。

¹⁴ 本評価におけるモデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。

表 11 Matsumoto ら (2016) による発がん性試験のラットの腫瘍発生頻度
(ヒドラジンー水和物 2 年間飲水投与)

飲水中濃度	0 ppm	20 ppm	40 ppm	80 ppm		BMDL ₁₀ [mg/kg/day] ¹
雄：						
摂取量 (mg/kg/day)	0.00	0.97	1.84	3.86		
肝細胞腺腫	0/50	0/50	0/50	3/50	↑↑	
肝細胞癌	0/50	0/50	0/50	1/50		
肝細胞腺腫又は癌	0/50	0/50	0/50	4/50	↑↑	
雌：						
摂取量 (mg/kg/day)	0.00	1.28	2.50	5.35		
肝細胞腺腫	1/50	0/50	3/50	4/50	↑	
肝細胞癌	0/50	0/50	0/50	4/50	↑↑	
肝細胞腺腫又は癌	1/50	0/50	3/50	6/50	↑↑	3.33 (2.13) Quantal-linear model

↑=p<0.05; ↑↑=p<0.01 by Peto's test

1：括弧内の数値は分子量換算によりヒドラジン重量で示したもの（分子量は硫酸ヒドラジン 130.12、ヒドラジン 32.04）

上の表 11 の Matsumoto et al., 2016 における雌ラット肝細胞腺腫又は癌は BMDL₁₀ = 2.13 mg/kg/day（ヒドラジンとして）と算出された。

表 12 Matsumoto ら (2016) による発がん性試験のマウスの腫瘍発生頻度
(ヒドラジンー水和物 2 年間飲水投与)

飲水中濃度	0 ppm	20 ppm	40 ppm	80 ppm	160 ppm		BMDL ₁₀ [mg/kg/day] ¹
雄：							
摂取量 [mg/kg/day]	0.00	1.44	2.65	4.93			
肝細胞腺腫	17/50	12/50	8/50*	6/50**			
肝細胞癌	21/50	14/50	9/50**	4/50**			
肝細胞腺腫又は癌	34/50	24/50*	15/50**	10/50**			
血管腫	0/50	0/50	4/50	0/50			
血管肉腫	3/50	1/50	2/50	0/50			
血管腫又は血管肉腫	3/50	1/50	6/50	0/50			
組織球性肉腫	3/50	4/50	0/50	3/50			
雌：							
摂取量 [mg/kg/day]	0.00		3.54	6.80	11.45		
肝細胞腺腫	5/50		6/50	2/50	14/50*	↑↑	
肝細胞癌	2/50		2/50	1/50	4/50	↑↑	
肝細胞腺腫又は癌	7/50		8/50	3/50	17/50*	↑↑	8.18 (5.23) Gamma model, Restrict and Unrestrict
血管腫	0/50		0/50	1/50	3/50	↑↑	
血管肉腫	1/50		2/50	0/50	1/50		
血管腫又は血管肉腫	1/50		2/50	1/50	4/50	↑	
組織球性肉腫	0/50		1/50	2/50	1/50		

*: p<0.05; **: p<0.01 by Fisher's exact test

↑: p<0.05; ↑↑: p<0.01 by Peto's test

1：括弧内の数値は分子量換算によりヒドラジン重量で示したもの。

表 12 の Matsumoto et al., 2016 における雌マウス肝細胞腺腫又は癌は BMDL₁₀ = 5.23 mg/kg/day（ヒドラジンとして）と算出された。

これらの試験を比較検討した結果、最も低い BMDL₁₀ が得られたのは Biancifiori, 1970 のマウス硫酸ヒドラジン 25 週間強制経口投与試験の方であった。しかしながら、本評価は化学物質の環境経路の低用量慢性暴露のリスク評価を目的としたものであることから、暴露形態としては Matsumoto et al., 2016 のヒドラジンー水和物 2 年間飲水投与試験の方が適しており、試験の信頼性も高かった。よって、本評価では 2 番目に低い BMDL₁₀ が得られた

Matsumoto et al., 2016 のラットの試験をキースタディに選定した。

1-5-2 吸入暴露

各評価機関によるヒドラジンの吸入経路の発がん性に関する定量的評価の結果を表 13 に示す。発がんデータをレビューしている評価書は複数得られたが、評価値を導出しているのは U.S. EPA のみであった。算出方法などの詳細は「1-1 有害性評価値に関する国内外の評価」を参照。

表 13 ヒドラジンの吸入経路の発がん性に関する国内外の定量的評価

評価機関	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ のリスク
U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS) 1991	ラット 1 年間吸入試験 MacEwen et al., 1981	鼻腔腺腫又は腺癌（雄）	Linearized multistage 法による外挿 UR: $4.9 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 過剰腫瘍発生リスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する空気中のヒドラジン濃度はそれぞれ 0.02、0.002、0.0002 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	EPA 算出値： $2.0 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{m}^3$

(1) ヒトへの影響

ロケット燃料に含まれるヒドラジンに暴露する米国の宇宙航空産業の労働者を対象とした後ろ向きコホート研究 2 件 (Ritz et al., 2006、Boice et al., 2006) が得られたが、結果は一致していない。

Ritz et al., 2006 による男性労働者約 6,107 名の解析では、業務内容等に基づいてヒドラジン暴露レベルを高・中・低の 3 群に分け、癌の発生率及び死亡率を調べたところ、ヒドラジン暴露は肺癌及び大腸癌の罹患率及び死亡率と関連がみられ、高暴露群の罹患率比は肺癌 RR=2.49 (95%信頼区間 1.28-4.86、P for trend=0.003)、大腸癌 RR=2.16 (95%信頼区間 1.02-4.59、P for trend=0.041) であった。死亡率比は有意でなかった。

Boice et al., 2006 の解析では、ロケットエンジンテストに 6 か月以上従事した労働者 8,372 名において、いずれの癌についても標準化死亡比 (SMR) の有意な上昇はみられていない。

また、比較的小規模な集団の疫学研究ではあるが、英国のヒドラジン製造工場の男性労働者 427 人を対象としたコホート研究が行われており、50 年間追跡調査した Morris ら (2015) の最新の報告では発がんリスクの上昇はみられていない。

その他、ヒドラジン長期暴露と皮膚がんとの関連を示唆した症例報告 (Aigner et al., 2010) が得られた。蒸気発電所でヒドラジンを含む蒸気に 10 年以上暴露した 68 歳男性の顔と腕の皮膚に、暴露開始後 4 年から多発性基底細胞がんが生じた。しかし、ヒドラジンの暴露レベルは不明であった。

上記のように、ヒドラジンの職業暴露による肺癌及び大腸癌のリスクの上昇を示唆したコホート研究もあったが、暴露濃度が不明であり、研究間で一貫した結果が得られておら

ず、現時点においてヒドラジンのヒトに対する発がん性を明確に示す疫学的証拠は得られていない。

(2) 動物への影響

各評価機関による評価書をレビューした結果、無水ヒドラジンを1年間吸入暴露させたマウス1試験 (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985) ラット2試験 (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985; Latendresse et al., 1995) 及びハムスター2試験 (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985; Latendresse et al., 1995) が得られ、これらのげっ歯類に対する発がん性が示されていた。吸入暴露による主な腫瘍の発生部位は呼吸器系であり、無水ヒドラジンの1年間吸入暴露により、ラット及びハムスターではそれぞれ1 ppm 及び5 ppm で鼻腔腫瘍が増加した (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985)。この試験ではマウスでも1 ppm でわずかな肺腺腫の増加傾向がみられたが、偶発所見と報告された。これらの試験以降、新たな長期吸入試験は報告されていない。

キースタディ候補として検討が必要な試験は、1 ppm 以上で鼻腔腫瘍の用量依存的増加がみられたラットの1試験 (MacEwen et al., 1981/Vernot et al., 1985) のみであった。

本試験では、雌雄各群100匹のF344ラットに0.05、0.25、1.0、5.0 ppmのヒドラジン蒸気 (純度97%) を6時間/日、5日/週で1年間吸入暴露させ、その後18か月間観察した。その結果、雄の1.0 ppm 以上及び雌の5.0 ppm で鼻腔腫瘍の有意な増加がみられた。Vernot et al., 1985 に記載された雄ラットの腫瘍発生頻度を下の表15に示す。雄ラットの鼻腔腫瘍のうち、腺腫性ポリープが1 ppm 以上、絨毛性ポリープが5 ppm で有意であった。

U.S. EPA (1991) は、本試験の試験報告書であるMacEwen et al., 1981をキースタディとして引用している。雄ラットの鼻腔腺腫又は腺癌を指標とし、0.05 ppm と0.25 ppm を除く3群の発生頻度 (対照群、1.0 ppm、5.0 ppm ; 0/149、11/98、72/99) を用いてユニットリスク (UR) を $4.9 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出した。このデータを用いてベンチマークドース解析を行ったところ、全群のデータを用いなかった理由は適合モデルが得られなかったためと推測されたが、低用量群のデータを除外する科学的合理性または生物学的蓋然性が乏しい。

一方、Vernot et al., 1985の論文は上記MacEwen et al., 1981の試験報告書と同一試験であるが、腫瘍発生頻度の値が若干修正されているため、本評価では後から発表されたVernot et al., 1985をキースタディのデータとして採用した。

表14 Vernot et al., 1985におけるF344雄ラットの腫瘍発生頻度

腫瘍の種類	対照群	0.05 ppm (0.0665 mg/m ³)	0.25 ppm (0.333 mg/m ³)	1.0 ppm (1.33 mg/m ³)	5.0 ppm (6.65 mg/m ³)	BMCL ₁₀ (本評価における算出)
鼻腔						
腺腫性ポリープ	0/146	2/96	1/94	9/97**	58/98**	0.553 ppm (0.736 mg/m ³) Quantal-linear model
絨毛性ポリープ	0/146	0/96	0/94	1/97	12/98**	3.04 ppm (4.05 mg/m ³) Log-Probit model, unrestrict
腺癌	0/146	1/96	0/94	0/97	0/98	
扁平上皮細胞乳頭腫	0/146	0/96	0/94	0/97	3/98	

扁平上皮細胞癌	0/146	0/96	0/94	1/97	2/98
---------	-------	------	------	------	------

** : p 0.01; *: 0.01 < p 0.05

上記表 14 に示す雄ラットの鼻腔腫瘍を指標として、ベンチマークドース法を用いた用量反応解析を行った。腺腫性ポリープの発生頻度を用いた場合に最小の $BMCL_{10} = 0.553 \text{ ppm}$ (0.736 mg/m^3) (Quantal-linear model) が得られた。また、U.S. EPA が UR 算出に用いた鼻腔腺腫又は腺癌の低用量 2 群を除外したデータについて $BMCL_{10}$ を算出したところ、上記とほぼ同じ値が得られた。

1 - 5 - 3 有害性評価値の導出

ヒドラジンのヒトでの発がん性は明らかになっていないが、動物では経口暴露で肝臓及び肺、吸入暴露で鼻腔や肺等の呼吸器系に腫瘍が発生し、動物に対する発がん性は明らかであった。

変異原性が示されていることから、本評価ではヒドラジンを遺伝毒性発がん物質、すなわち閾値のない発がん物質として評価し、有害性評価値としてリスクレベル 10^{-5} の実質安全量 (VSD) を算出することとした。

経口経路については、U.S. EPA、EFSA、及び食品安全委員会が採用した Biancifiori, 1970 によるマウス硫酸ヒドラジン 25 週間強制経口投与試験と、新たに報告された Matsumoto ら (2016) のマウス及びラットを用いたヒドラジン一水和物 2 年間飲水投与試験 (GLP、OECD TG 451) について比較検討を行った。その結果、本評価は環境経由の低用量慢性暴露のリスク評価を目的としたものであることから、Matsumoto et al., 2016 の試験の方が暴露形態として適しており、試験の信頼性も高かったため、本試験をキースタディに選定した。本試験における最小の $BMDL_{10}$ は雌ラットの肝細胞腺腫又は癌に基づく $BMDL_{10} = 2.13 \text{ mg/kg/day}$ (ヒドラジンとして) (Quantal-linear model) ¹⁵ であった。この値を外挿の出発点 (POD) として原点まで直線外挿すると、 $SF = 0.0469 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ となり、 $VSD = 2.1 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}$ ¹⁷ と算出され、本評価ではこの値を経口経路における発がん性の有害性評価値とした。

吸入経路については、U.S. EPA が採用したラットのヒドラジン 1 年間吸入暴露試験 (MacEwen et al., 1981/ Vernot et al., 1985) をキースタディに選定した。本評価では、後から発表された Vernot et al., 1985 の論文に記載されたデータを採用することとした。本試験において最も感受性の高い指標であった雄ラットの鼻腔腫瘍について用量-反応評価を行ったところ、最小の $BMCL_{10}$ は腺腫性ポリープの発生頻度に基づく $BMCL_{10} = 0.553 \text{ ppm}$ (0.736 mg/m^3) (Quantal-linear model) ¹⁸ であった。暴露条件について、6 時間/日、5 日/週、試験期間 910 日のうちの 365 日の暴露であることを考慮すると、 $BMCL_{10}$ の補正值は 0.0527 mg/m^3 ¹⁹ となる。呼吸量及び体重をラット $0.26 \text{ m}^3/\text{day}$ 、 0.35 kg 、ヒト $20 \text{ m}^3/\text{day}$ 、 50 kg と仮

¹⁵ 詳細は「4-9 (参考) BMD 算出データ」を参照

¹⁶ 経口 $SF = 0.1/BMDL_{10} = 0.1/2.13[\text{mg/kg/day}] = 0.0469[\text{(mg/kg/day)}^{-1}]$

¹⁷ 経口 $VSD = BMDL_{10} \times 10^{-4} = 2.13 \times 10^{-4}[\text{mg/kg/day}] = 2.1 \times 10^{-4}[\text{mg/kg/day}]$

¹⁸ 詳細は「4-9 (参考) BMD 算出データ」を参照

¹⁹ 暴露条件補正值 $= 0.736[\text{mg/m}^3] \times 6[\text{時間/日}]/24[\text{時間/日}] \times 5[\text{日/週}]/7[\text{日/週}] \times 365[\text{日}]/910[\text{日}] = 0.0527[\text{mg/m}^3]$

定すると、内部暴露量は $0.0392 \text{ mg/kg/day}^{20}$ となり、これはヒトの吸入濃度 0.979 mg/m^{321} に相当する。この吸入濃度を POD として原点まで直線外挿すると、 $\text{UR}=1.02 \times 10^{-3} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ 22 となり、 $\text{VSD} = 9.8 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ 23 と算出され、本評価ではこの値を吸入経路における発がん性の有害性評価値とした。これは、ヒトの 1 日呼吸量 $20 \text{ m}^3/\text{day}$ 、体重 50 kg と仮定すると、ヒトの 1 日摂取量としては $3.9 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$ 24 に相当する。

1-6 その他の有害性に関する情報

1-6-1 生体内運命（体内動態）

以下に示す体内動態に関する知見については、ATSDR（1997）の内容を取りまとめたものである。ただし、代謝経路図（図 1）については、NITE 初期リスク評価書（2005）より引用した。

ヒトが吸入、経口、経皮によりヒドラジンに暴露した場合の毒物動態学的データは得られなかった。動物を用いた吸入、経口、経皮による暴露に関する実験では、ヒドラジンは血中に速やかに吸収されることが示されている。また、ヒドラジンは特異的な部位に蓄積することなく、組織に速やかに分布することも動物実験で示されている。遊離アミノ基を有するヒドラジンは、内因性 α -ケト酸と反応することができ、様々な健康への悪影響を引き起こす。*In vivo* 及び *in vitro* での研究において、ヒドラジンは酵素的及び非酵素的な複数の経路で代謝されることが示されている。ヒドラジンが代謝される際にフリーラジカル及びカルボニウムイオンといった中間体が生成され、これらもヒドラジン暴露によって引き起こされる健康への悪影響に関与している可能性がある。数少ない動物実験からのデータは、ヒドラジン代謝物が主に尿中と呼気中に排泄されることを示している。

（1）吸収

● 吸入暴露

ヒトのヒドラジン吸入暴露後の吸収に関する研究は得られなかった。

肺におけるヒドラジンの吸収について調べた動物実験 1 件が得られた。一群 8 匹のラットに 10、60、500 ppm のヒドラジンを鼻部暴露チャンバーにて 1 時間暴露させた（Llewellyn et al., 1986）。48 時間以内に尿中排泄されたヒドラジン及びその代謝物の濃度に基づくと、ヒドラジンの吸収率は少なくとも 8.4～29.5%と推定された。しかし、投与量の大部分が体内に残留していたか、糞便中に排泄もしくは肺から排出された可能性があるため、肺における吸収率は 8.4～29.5%よりもかなり高いと推定された。

²⁰ 内部暴露量 = 暴露条件補正值 [mg/m^3] $\times 0.26 [\text{m}^3/\text{day}] \times$ 吸収率 $1.0 \div 0.35 [\text{kg}]$
 $0.0392 [\text{mg/kg/day}]$

²¹ ヒト吸入濃度 = 内部暴露量 [mg/kg/day] $\times 50 [\text{kg}] \div 20 [\text{m}^3/\text{day}] = 0.0979 [\text{mg/m}^3]$

²² 吸入 UR = $0.1 / \text{ヒト吸入濃度} [\text{mg/m}^3] = 1.02 \times 10^{-3} [(\mu\text{g/m}^3)^{-1}]$

²³ 吸入 VSD = ヒト吸入濃度 [mg/m^3] $\times 10^{-4} = 0.979 \times 10^{-5} = 9.8 \times 10^{-6} [\text{mg/m}^3]$

²⁴ 吸入評価値の 1 日摂取量換算値 = $9.8 \times 10^{-6} [\text{mg/m}^3] \times 20 [\text{m}^3/\text{日}] \times 1.0 (\text{吸収率}) / 50 [\text{kg}] = 3.9 \times 10^{-6} [\text{mg/kg/day}]$

● 経口暴露

ヒトのヒドラジン経口暴露後の吸収に関する研究は得られなかった。しかしながら、結核治療に使用される薬剤イソニアジドは代謝されてヒドラジンになるため、イソニアジドを投与された患者では血漿中ヒドラジン濃度が上昇することに留意すべきである (Blair et al., 1985)。

動物でヒドラジンの経口吸収について検討した試験 1 件が得られた。一群 15 匹のラットに、ヒドラジン 2.9 ~ 81 mg/kg を単回投与した (Preece et al., 1992a)。24 時間以内に尿中排泄されたヒドラジン及びその代謝物の濃度に基づくと、投与量の少なくとも 19 ~ 46% が吸収された。しかし、本試験で採用された分析方法では、ヒドラジンの特定の代謝物を検出することができず、また、尿中の代謝物をすべて収集するには 24 時間では十分ではない可能性があることから、ヒドラジンの消化管吸収は 19 ~ 46% よりも高い可能性があった。同一と推定される試験のより詳細な記述によると、Preece ら (1992b) は、尿中排泄及び肝臓中のヒドラジン濃度に関して、投与量に対する飽和現象を報告した。血漿ヒドラジン濃度の肝臓ヒドラジン濃度に対する割合、及び尿中に排泄されたヒドラジンとアセチルヒドラジンの割合はいずれも投与量とともに低下した。また、同著者らは、最高用量 (81 mg/kg) でのみ脂肪肝、肝臓重量及び体重の減少がみられることを報告した。

● 経皮暴露

ヒトのヒドラジン経皮暴露後の吸収に関する研究は得られなかった。

イヌを使用した試験が 1 件得られた。ヒドラジン 96 ~ 480 mg/kg を皮膚に単回塗布したイヌでは、投与後 30 秒以内にヒドラジンが血中で検出され、血中ヒドラジン最高濃度 (約 70 µg/L) は暴露後 3 時間に検出された (Smith and Clark, 1972)。このデータにより、ヒドラジンは、皮膚から血中に速やかに吸収されることが示されている。しかし、この実験では、ヒドラジンがどの程度吸収されたのかを推定できる十分な情報を提供していない。動物実験で経皮反復投与が行われなかったのは、おそらくヒドラジンの腐食性と皮膚感作性のためと推測された。

(2) 分布

● 吸入暴露

ヒトまたは動物のヒドラジン吸入暴露後の分布に関する試験は得られなかった。

● 経口暴露

ヒトのヒドラジン経口暴露後の分布に関する試験は得られなかった。

動物試験 1 件において、ヒドラジンの経口暴露後の分布について限定的な情報が報告された。ラットにヒドラジン 2.9 ~ 81 mg/kg を単回経口投与したところ、血漿中及び肝臓における濃度は 30 分以内にピークに達した (Preece et al., 1992a)。血漿では約 0.0003 ~ 0.01 mg/mL、肝臓では約 0.0006 ~ 0.006 mg/kg の範囲であった。他の組織におけるヒドラジン濃度は報告されなかった。同一と推定される試験のより詳細な記述によると、Preece ら (1992b) は、投与後 24 時間の肝臓中のヒドラジン濃度は、血漿中濃度よりも 5 倍高いことを見出した。その際にはアセチルヒドラジンは検出されなかった。肝臓中のヒドラジン濃度 (他の臓器では検討されなかった) は、投与量に比例して上昇せず、飽和現象が示唆された。同様に、尿中排泄は用量依存性であり、低用量の方が高用量よりもヒドラジンとアセチルヒドラジンの排泄量が多かった。

● 経皮暴露

ヒトまたは動物のヒドラジン経皮暴露後の分布に関する試験は得られなかった。

● 他の経路による暴露

ヒトが他の経路でヒドラジンに暴露した場合の分布に関する研究は得られなかった。

ヒドラジン 9.9 mg/kg を皮下注射にて単回投与したラットでは、ヒドラジンは速やかに組織に分布することが観察された (Kaneo et al., 1984)。組織中濃度は、肝臓、肺、血漿、特に腎臓で 30 分以内にピークに達した。ヒドラジン 5.1 mg/kg を静脈注射したラットでは、0.5 ~ 1 µg/g の濃度のヒドラジンが脳で検出された (Matsuyama et al., 1983)。ラットの様々な組織におけるヒドラジン濃度の半減期は、2.3 ~ 3.3 時間の範囲と報告された (Kaneo et al., 1984)。

このデータにより、ヒドラジンは単回注入後、選択的蓄積を伴わず、すべての組織に速やかに分布することが示された。

(3) 代謝

酵素的及び非酵素的な複数の経路がヒドラジンの代謝に関与している。アセチル化が遅い遺伝子型を有するヒトでは、ヒドラジンを代謝し排泄する能力が劣ることから血漿中により多くのヒドラジンが蓄積する可能性がある (Blair et al., 1985)。各代謝経路が代謝全体に対してどの程度寄与しているかは、暴露経路により異なる可能性が多少はあるが (例としては、経口暴露における初回通過効果) 関与する代謝経路の種類及び生成される代謝物の種類は暴露経路に依存しないようであった。よって、本項では、暴露経路に言及せずにデータを考察した。

ラットにヒドラジン 10 ~ 500 ppm を 1 時間暴露すると、吸入量の約 2 ~ 10% は未変化体として、1.74% はアセチルヒドラジンとして、4.5 ~ 11.4% はジアセチルヒドラジンとして尿中に排泄された (Llewellyn et al., 1986)。ヒドラジン 16 ~ 64 mg/kg を単回投与されたラットでは、約 20% は未特定のヒドラジン誘導体として、30% は未変化体として尿中に排泄され、ヒドラジンに含まれる窒素の 25% は窒素ガスとして呼気に放出された (Springer et al., 1981)。ヒドラジン 2 ~ 81 mg/kg を単回投与されたラットでは、投与量のわずかな量 (1 ~ 19%) は、アセチルヒドラジン及び / またはジアセチルヒドラジンとして暴露後 2448 時間以内に回収された (Kaneo et al., 1984; Llewellyn et al., 1986; Preece et al., 1992a)。より投与量が多い、ヒドラジン 427 mg/kg の暴露後では、アセチルヒドラジン、ジアセチルヒドラジン、ピルビン酸ヒドラゾン、尿素、環状化合物 (2-オキシグルタミン酸とヒドラジンとの反応生成物である 1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジンカルボン酸) など多数の代謝物が尿中に排泄された (Preece et al., 1991)。これらのデータにより、*in vivo* ではヒドラジンはアセチル化を受けて、細胞の分子と反応しうることが示されている。

ヒドラジンは *in vitro* ではラット肝ミクロソームにより速やかに代謝される (Timbrell et al., 1982)。酸素、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 及び活性酵素が最大活性に必要とされる。ラット肝細胞によるヒドラジン代謝は、ラットをシトクロム P450 誘発薬 (フェノバルビタール及びリファンピシン) で前処理すると増加し、シトクロム P450 阻害薬 (メチラポン及びピペロニルブトキシド) を追加すると低下した (Noda et al., 1987)。ヒドラジン毒性について、シトクロム P450 阻害薬により増加し、誘発薬により低下することも報告されており、代謝と毒性の関連が示されている (Timbrell et

al., 1982)。ヒドラジンを経口投与したラットにヒドロキシルラジカルを生成させることが報告された (Noda et al., 1988)。NADPH と酸素を必要とするこの反応は、FAD により刺激され、スーパーオキシドジスムターゼにより阻害されるが、一酸化炭素による影響は受けなかった。フリーラジカルは、ヒドラジンがラット灌流肝において代謝された際にも認められた (Sinha, 1987)。これらのフリーラジカルにはアセチルラジカル、ヒドロキシルラジカル、及び水素ラジカルが含まれており、灌流液に対する賦活系 (西洋ワサビペルオキシダーゼ、または銅イオン) の追加に依存性のある分子種であった。アセチルラジカルの発生は、ヒドラジンがラジカル生成の前にアセチル化されることを示唆している。これらのデータにより、ヒドラジンはシトクロム P450 によって代謝されるが、他の酵素系 (ペルオキシダーゼ) や非酵素的反応 (銅イオン介在性) を介した変換が起こる可能性も示唆している。ヒドラジン代謝過程のフリーラジカル生成は、ヒドラジン毒性の作用機序において重要である可能性がある。

(4) 排泄

● 吸入暴露

ヒトのヒドラジン吸入暴露後の排泄に関する試験は得られなかった。

ラットにヒドラジン 10～500 ppm を 1 時間暴露した後 48 時間の時点では、吸入量の約 8.4～29.5% が尿中に排泄された (Llewellyn et al., 1986)。回収量のほとんどは、最初の 24 時間で排泄された。未変化体のヒドラジン、アセチルヒドラジン、ジアセチルヒドラジンの 3 つの代謝物が尿中から同定された。動物が吸入によりヒドラジンに暴露した場合の排泄に関する他の試験は得られなかった。

● 経口暴露

ヒトのヒドラジン経口暴露後の排泄に関する試験は得られなかった。

ヒドラジンに経口暴露したときの排泄について報告した動物試験が 1 件得られた。

ラットにヒドラジン 2.9～81 mg/kg を単回経口投与した後 24 時間の時点では、投与量の約 19～46% が尿中で回収された (Preece et al., 1992a)。未変化体のヒドラジンとアセチルヒドラジンの 2 つの代謝物が尿中から同定された。糞中排泄及び呼気への放出については本試験では検討されなかった。

● 経皮暴露

ヒトが経皮によりヒドラジンに暴露した場合の排泄に関する試験は得られなかった。

ヒドラジンの排泄に関する動物試験 2 件が得られた。1,1-ジメチルヒドラジン 300～1,800 mg/kg を皮膚に単回塗布されたイヌでは、5 時間以内に尿中で最大 600 µg/L の 1,1-ジメチルヒドラジンが検出された (Smith and Clark, 1971)。同様に、ヒドラジン 96～480 mg/kg を皮膚に単回塗布されイヌでは、3 時間以内に尿中で最大 70 µg/mL が検出された (Smith and Clark, 1972)。しかし、いずれの実験も糞中排泄は検討されず、投与量に対して尿中に排泄された量の割合を推定する十分な情報は提供されなかった。

● 他の暴露

ヒトに上記以外の経路でヒドラジンに暴露した場合の排泄に関する試験はみつからなかった。

ヒドラジン 16～64 mg/kg を留置カテーテルで投与されたラットでは、血中ヒドラジン濃

度は二相性で低下し、半減期は 0.74 時間及び 26.9 時間であったことが報告された (Springer et al., 1981)。ヒドラジン 16～64 mg/kg を留置カニューレで単回投与されたイヌでは、投与量の約 25% が呼気中で、約 50% が尿中で 48 時間以内に回収された (Springer et al., 1981)。ヒドラジン 2～12 mg/kg を単回静脈内投与されたラットでは、投与後 48 時間の時点で、投与量の約 13.8～37.3% が尿中に排泄された (Llewellyn et al., 1986)。ラットにヒドラジン 9.9 mg/kg を単回皮下投与した場合では、約 29.2% は 48 時間後に尿中に排泄された (Kaneo et al., 1984)。これらのデータは、糞中排泄に関する情報が欠如しているため限定された内容であるが、吸収されたヒドラジンの大半は尿中に排泄されるが、投与量のうち相当な量は呼気に放出される可能性を示唆している。

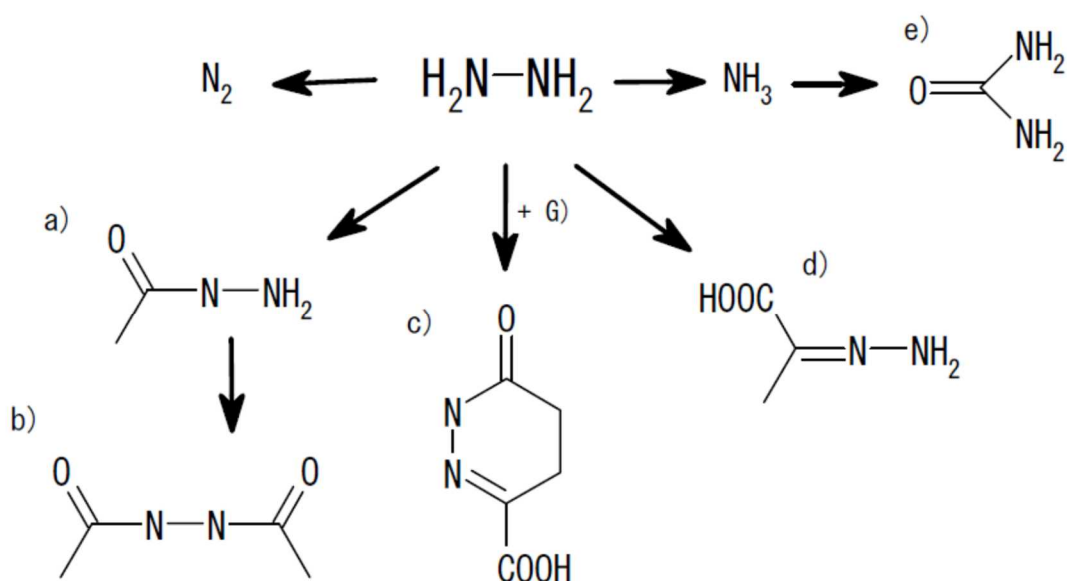


図 1-1 Preece et al., 1991 によるヒドラジンの代謝図(NITE, 2005)

a) アセチルヒドラジン、b) ジアセチルヒドラジン、c) 1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピラジンカルボン酸、d) ピルビン酸ヒドラゾン、e) 尿素、+G) 2-オキソグルタル酸

1-6-2 急性毒性

(1) ヒトに関する情報

以下に示すヒトの急性毒性に関する情報は EC SCOEL (2010) の内容をまとめたものである。

ヒドラジン蒸気は強いアンモニア臭が顕著である。臭気閾値は約 3-4 ppm であり、急性中毒の危険は少ないが、慢性中毒が起きやすい (DFG, 1991)。

摂取した液体のヒドラジンは局所刺激を生じさせ、遷延性嘔吐を引き起す。ヒトでの主な症状は、中枢神経由来の眠気、運動失調、情動不安、協調運動失調、感覚異常である。治療によってこれらの症状は数日以内に軽減する。一過性の呼吸器及び心調律異常も中枢神経由来のようである (Drews et al., 1960; Reid, 1965)。

ヒドラジン蒸気の暴露は、数時間の潜伏期の後、悪心嘔吐、眼の局所刺激 (特に結膜)、呼吸困難を伴う上気道粘膜刺激、及び暴露部分の皮膚刺激を引き起こす (Byrkit, 1950;

Sutton, 1963)。

致死性中毒の症例 1 例が報告され、これは 6 か月以上にわたって週に一度(時間数不明) ヒドラジン (ヒドラジン水和物) を扱っていた男性の症例であった。シミュレーションした条件において、ヒドラジン濃度はわずか 0.071 mg hydrazine/m³ であったが、おそらく皮膚暴露も起きている。男性は暴露後に結膜炎、震え、倦怠感を経験していた。最後に暴露した後、男性は発熱し、下痢、嘔吐した。6 日後、入院中に結膜炎、胃炎、不整脈、上腹部痛、腹部腫脹、黄疸、肝臓の圧痛及び触知、黒色便、支離滅裂、乏尿といった多くの異常が認められた。X 線検査では胸水と肺に影がみられ、血中ビリルビン及びクレアチニンレベルの上昇、尿中に蛋白及び赤血球が認められた。治療は血液透析及びビタミン B 投与で、これにより一時的に症状が緩和したが、男性は最後の暴露から 21 日後に死亡した。剖検では肺炎、重篤な尿細管壊死、腎炎、軽度の肝細胞障害が認められた (Sotaniemi et al., 1971)。

急性ヒドラジン中毒による多数の全身性中枢神経症状 (例 : 発作) は、ヒドラジン代謝の結果生じた高アンモニア血症に起因する (Zelnick et al., 2003)。

(2) 動物に関する情報

EC SCOEL (2010) の評価書によると、ヒドラジンの急性毒性試験における主な症状は、興奮後の呼吸低下、強直間代性痙攣、血圧低下、神経伝導障害、経口摂取後の嘔吐 (胃粘膜の刺激による) で、病理組織学的変化は肝臓の脂肪変性と腎臓の変化であった (DFG, 1991)。ラット及びマウスの 4 時間吸入試験における LC₅₀ はそれぞれ 570 及び 252 ppm であった (Jacobsen et al., 1955)。

食品安全委員会 (2013) の評価書によると、ヒドラジンの単回投与による LD₅₀ 値は、マウス (経口、静脈内、腹腔内投与) で 57 ~ 82 mg/kg 体重、ラット (経口、静脈内、腹腔内投与) で 55 ~ 64 mg/kg 体重、モルモット (経口) で 26 mg/kg 体重、ウサギ (経口) で 35 mg/kg 体重であった。

その他に、OECD の急性経口毒性試験ガイドライン TG401 に沿った GLP 試験が得られた。CD (SD) IGS 系雌雄ラットに 0、100、130、169、220 及び 286 mg/kg 体重のヒドラジン水和物を単回強制経口投与した。死亡例は 1 日目に 169 mg/kg の雌雄各 2 例、220 mg/kg 体重の雄 1 例、雌 5 例、285 mg/kg 体重の雄 3 例、雌 5 例で、投与後 24 時間以内に死亡した。自発運動低下、歩行異常、流涎、腹臥位、側臥位、被毛の汚れ、削痕が観察され、100 mg/kg 体重以上の雌雄で投与後 7 日の体重が低値を示し、剖検では死亡例に肺の赤色斑 / 区域あるいは鼻からの出血及び腺胃の黒色斑 / 区域が認められた。LD₅₀ は雄では 262 mg/kg 体重であり、雌では 169 ~ 220 mg/kg 体重の間にあると推定された (厚生労働省 2003)。

1-6-3 刺激性及び腐食性

ヒト及び動物に対するヒドラジンの刺激性及び腐食性について、EC SCOEL (2010) の情報を以下に示す。

(1) ヒトへの影響

ヒドラジンの直接的な接触による皮膚病変に関して、特に頻度が高いのはヒドラジン又はその誘導体の生産に従事する人の皮膚炎症の報告である。ヒドラジン臭化水素酸塩を含むはんだ付け液が飛び散って覆っていない皮膚が汚れるか、あるいはこの液体ではんだ付けされた金属部品を取り扱う労働者は、皮膚の暴露部位に皮膚炎を起こした (DFG, 1991)。

1 北欧の専門家グループは、大規模な文献調査に基づき、純粋なヒドラジンは強い腐食性
2 があり、ヒドラジン希釈液及び塩は皮膚と粘膜を刺激すると結論した (Jakobsen & Jensen,
3 1985)。

5 (2) 動物への影響

6 サルでは 1 ppm のヒドラジン吸入暴露の最初の数週間に軽微な眼の刺激がみられた
7 (Haun & Kinkead, 1973)。この影響は、0.2 ppm のヒドラジンに暴露したサルや、1 ppm の
8 ヒドラジンに断続的に 1 年間暴露したマウスでは観察されなかった (Haun & Kinkead, 1973,
9 Vernot et al., 1985)。

11 1-6-4 感作性

13 (1) ヒトへの影響

14 ヒトに対するヒドラジンの皮膚感作性が報告されている。EC SCOEL (2010) の情報を
15 以下に示す。

17 アレルギー性の接触湿疹が工業の異なる部門からの多くの文献に記載されている。

18 1 件のレポートが 1959 年から 1983 年のヒドラジンによるアレルギー性接触湿疹の届け
19 出約 150 件を報告した (Pevny and Peter 1983)。特筆すべき点は、パッチテストをした男性
20 を感作させるのに十分なベースラインがヒドラジン硫酸塩の濃度が 0.08 mmol/L と非常に
21 低い濃度であることと (Lepoittevin et al. 1995)。物質の揮発性によって生じた湿疹の範囲
22 だ。感作が起きた後、ほんのわずかなヒドラジン器具汚染や環境大気中ヒドラジンは湿疹
23 を引き起こすのに十分であることがいくつかの研究で強調されている (Brandt 1960,
24 Wheeler et al. 1965, Wrangsjö and Martensson 1986)。

26 ヒドラジンの感作作用について、次のような報告がある。

27 ヒドラジン硫酸塩を製造する工場において、5 人の従業員がその物質に対する接触性ア
28 レルギーを起こし、そのうちの 4 人が製造現場か研究施設で硫酸塩に接触していた。一人
29 の従業員は製造工場を通らなければならなかったために感作されたようであり、ヒドラジ
30 ン硫酸塩をプラスチック製の袋に移す際に湿疹を繰り返した (Brandt, 1960)。

32 女性従業員 34 人のはんだ付けを行う店で、ヒドラジン－水素塩酸塩及び希塩酸の混合物
33 を含む新しいはんだ付け液が導入された後、12 人の女性に湿疹が発生した。このうち 6 人
34 の女性では 1% のヒドラジン塩を含む水を用いたテストで陽性結果が得られ、30 人の対照
35 群では陰性結果であった。患者のうちの 1 人はヒドラジン誘導体であるヒドララジン、フ
36 ェニルヒドラジン、イソニコチン酸ヒドラジドにも反応した (Frost and Hjorth, 1959)。

37 スウェーデンのスズ溶接工場でも、4.5% ~ 60% のヒドラジン－臭化水素酸塩を主成分と
38 する新しいはんだ付け液の導入後数週間で 22 人中 8 人の従業員が体調を崩した (Misfeldt
39 and Thormann, 1984)。

40 継電器を製造する工場ではんだ付けを行う 70 人中 35 人において、ヒドラジンを含む新
41 しいはんだ付け剤に初めて接触した後、3 週間から数か月以内に皮膚変化が生じた。他の
42 研究でも報告されたように、顔 (特に眼瞼) と防護服で覆われていなかった部分の腕に湿
43 疹が発生した (Wheeler et al. 1965)。

火薬製造工場において、これらの職場では平均わずか 12 人の労働者であったが、様々な防護手段を講じていたにもかかわらず、25 症例の湿疹が記録された (Querangal des Essarts, 1955)。

ヒドラジンによる強い感作作用が、職業暴露した人のパートナーに生じた珍しい湿疹症例によって示された。30 歳の女性が、初めて日焼けクリーム (活性物質 : dibenzalazine) を使用した際に重篤で広範囲に及ぶ接触湿疹を起こした。この反応は日焼けクリームに含まれていたヒドラジンか、あるいはベンゾアルデヒドヒドラゾンの急速な加水分解により皮膚で生じたヒドラジンによって惹起されたものと推測された。テストによって判明した接触湿疹の原因は、彼女の夫の作業着であった。作業着は皮膚テストで反応を引き起こし、女性は頻繁に作業着の洗濯を行っていた。夫はボイラー係であったため、定期的にヒドラジンに接触していた (Ippen 1962)。

12.5%ヒドラジン水和物水溶液による爪真菌症の治療が行われた。6 か月間治療を受けた 87 人の患者において、適用は爪体に限定されたはずであったが、湿疹性皮膚変化を呈した 7 人の症例が発生した (Chen et al. 1991)。

ヒドラジンに対する交差反応は、ヒドラジド (例 : イソニコチン酸ヒドラジド、ヒドラジン、デヒドラジン) によって感作された症例 (Hövding, 1967) の方が、最初の感作がヒドラジンによる症例におけるヒドラジドへの反応 (Bandmann and Dohn, 1967; Schultheiss, 1959) よりも発生頻度が高いようだ。

再暴露試験において、ヒドラジン接触後の検査技師に全身性エリテマトーデスと類似した自己免疫応答が観察された (Durant and Harris, 1980)。医薬品として用いられるヒドラジン誘導体、特に降圧剤ヒドラジン (ヒドラジノフタラジン) 及びジヒドラジン (ジヒドラジノフタラジン) に対するそのような重篤なアレルギー反応がしばしば記載されている (Malten, 1962)。

最大化テストが米国の囚人 23 人で実施された (Kligman, 1966)。反応誘発のために、前腕又は下肢のテスト部位が 5% ドデシル硫酸塩水溶液で 24 時間閉塞性処理され、その後 5% ヒドラジン溶液で 48 時間閉塞性処理された (詳細不明)。この方法が数回繰り返され、10 日後に背中に 0.5% ヒドラジン溶液の 48 時間皮膚適用試験が行われた。23 人の被験者すべてが感作されたため、ヒドラジンは極めて強い感作剤とみなされた。

文献ではヒドラジンに対する気道刺激反応を示す多数の記述があるが (Brooks et al., 1985; Keller, 1988; Malo and Bernstein, 1993; Vernot et al., 1985) ヒドラジンが呼吸器にアレルギー反応を引き起こすという証拠はない。

なお、日本産業衛生学会 (1998) は皮膚感作性物質の第 2 類に分類している。

(2) 動物への影響

EC SCOEL (2010) の評価書によると、ヒドラジン、ヒドラジン水和物、またはヒドラジン塩による感作に関する動物実験の報告は入手できなかった (DFG, 1999)。

1-6-5 作用機序

ATSDR (1997) の評価書より得られた情報を以下に示す。

動物実験では、ヒドラジンは経皮により速やかに吸収されることが示され (Smith and Clark 1971、1972)、肺及び消化管でも吸収されることが推測される。ヒドラジンが血中に吸収されるメカニズムは検討されていないが、本化合物の極性的な特質から受動拡散により起こるとは考え難い。

ヒドラジンが健康への悪影響を及ぼすメカニズムについては多くの研究で検討されている。これらのデータにより、ヒドラジンでは異なる作用機序が2つ以上存在することが示唆されている。1つは遊離アミノ基を有するヒドラジン (ヒドラジン及び 1,1-ジメチルヒドラジン) の主要な細胞の分子への直接結合に関するものであり、もう1つは代謝によるフリーラジカル中間体またはメチルジアゾニウムイオンなどの反応性分子種の生成に関するものである。これらのメカニズムの存在を支持する研究を以下で述べる。

ヒドラジンは α -ケト酸と反応してヒドラゾン化合物を生成することが *in vitro* での研究で示されている (O'Leary and Oikemus, 1956)。 *In vitro* では、ケト酸と結合してヒドラゾンを生成することにより、ヒドラジンはミトコンドリア基質とともに酸素の消費を阻害した (Fortney, 1967)。このメカニズムは、*in vivo* ではヒト (Ochoa et al., 1975) 及びイヌ (Fortney, 1967) で認められたヒドラジンの乳酸値を上昇させる作用と血糖値を低下させる作用の主な原因であると推測される。ヒドラジン及び 1,1-ジメチルヒドラジンは、ビタミン B6 誘導体とともにヒドラゾンを生成することができる (Comish, 1969)。ビタミン B6 誘導体と結合することにより、ヒドラジンと 1,1-ジメチルヒドラジンは補助因子としてビタミン B6 を必要とする反応を阻害することができる。これらの反応には、アミノ基転移反応、脱炭酸反応、アミノ酸の他の転換、脂質及び核酸の代謝、ならびにグリコーゲンリン酸化反応が含まれる (NRC, 1989)。ビタミン B6 の欠乏は、痙攣、皮膚炎及び貧血の原因となることがある。これらのデータにより、動物実験で認められた痙攣及び貧血は、ビタミン B6 のヒドラゾン誘導体生成の結果によるものであることが示唆されている。さらに、ヒドラジン及び 1,1-ジメチルヒドラジンでみられる遊離アミノ基は、ヒドラゾン生成に必要であると提唱している著者もいる (Comish, 1969)。これは、痙攣がヒドラジン及び 1,1-ジメチルヒドラジンへの暴露に伴うものであり、1,2-ジメチルヒドラジンに伴うものではない理由を説明する。ピリドキシン (ビタミン B6 の一種) は、ヒドラジンまたは 1,1-ジメチルヒドラジンに暴露したヒトへの治療に使用されることが多い点に留意すべきである。

ヒドラジンの代謝過程で反応中間体が生成されることが多数の *in vitro* 研究で報告されている。メチルラジカル、アセチルラジカル、ヒドロキシルラジカル、水素ラジカルなどのラジカルの生成に関するエビデンスは、ヒドラジン代謝過程 (Ito et al., 1992; Noda et al., 1988; Runge-Morris et al., 1988; Sinha, 1987)、1,1-ジメチルヒドラジン代謝過程 (Albano et al., 1989; Tomasi et al., 1987)、1,2-ジメチルヒドラジン代謝過程 (Albano et al., 1989; Augusto et al., 1985; Netto et al., 1987; Tomasi et al., 1987) において認められている。酵素的及び非酵素的な経路を含む複数の経路がフリーラジカル生成に関与していると考えられている。フリーラジカルは、ヒトの赤血球では、ヒドラジンに伴う蛋白 (ヘモグロビン) 損傷に関与しており (Runge-Morris et al., 1988)、フリーラジカルは *in vivo* にて動物で認められたヒドラジンの貧血作用に関与している可能性が示唆されている (Haun and Kinkead, 1973;)

1 Rinehart et al., 1960)。1,2-ジメチルヒドラジンの代謝においても、反応性のメチルジアゾニ
2 ウムイオンが生成されることが提唱されている (Feinberg and Zedeck, 1980; Sohn et al.,
3 1991)。また、ヒドラジン代謝過程の反応種の生成により、*in vivo* での DNA 付加体及び
4 RNA 付加体の生成などの遺伝毒性作用について説明がつく可能性がある (Becker et al.,
5 1981; Beranek et al., 1983; Bolognesi et al., 1988; Bosan et al., 1986; Netto et al., 1992;
6 Pozharisski et al., 1975; Quintero-Ruiz et al., 1981)。DNA 付加体及び RNA 付加体は、多くの
7 *in vitro* 研究で認められた遺伝子変異の原因であると推測され (DeFlora and Mugnoli, 1981;
8 Hawks and Magee, 1974; Kang, 1994; Kerklaan et al., 1983; Levi et al., 1986; Malaveille et al.,
9 1983; Noda et al., 1986; Oravec et al., 1986; Parodi et al., 1981; Rogers and Back, 1981; Sedgwick,
10 1992; Wilpart et al., 1983)。また、*in vivo* でのヒドラジン誘発性の癌イベントを開始させる
11 役割を担っている可能性がある。

12
13 EC SCOEL (2010) の評価書より得られた情報を以下に示す。

14
15 げっ歯類へのヒドラジン投与により、肝臓 DNA に N7-メチルグアニン及び N6-メチルグ
16 アニンが形成される。L-[メチル-¹⁴C] メチオニン又は [¹⁴C]ギ酸塩と共にヒドラジンを投与
17 するとメチルグアニンが標識され、これはメチル化過程の 1-炭素プールへの関与を示唆し
18 ている (Quintero-Ruiz et al., 1981)。

19 メチル化機序は、強力なメチル化剤のジアゾメタンに代謝されうるホルムアルデヒドヒ
20 ドラゾンを生じるヒドラジンと内在性ホルムアルデヒドとの反応が関与するという説が提
21 唱されている (Bosan & Shank, 1983; Bosan et al., 1986; 図 X 参照)。

22 Barrows ら (1983) によると、ヒドラジン投与したラットではメチオニンの重水素標識
23 メチル基の 5-メチル-シトシンへの直接的な取り込みは増加しなかった。*In vitro* でラット
24 肝臓由来の postmitochondrial (S9)、ミクロソーム、サイトゾル、又はミトコンドリアの細
25 胞分画を用いた実験において、DNA グアニンのメチル化が起こり、S9 が最も活性が高い
26 細胞分画であった。P450 モノオキシゲナーゼ及びフラビンモノオキシゲナーゼシステムの
27 いずれもヒドラジン/ホルムアルデヒド誘導性 DNA メチル化において重要ではないよう
28 だった。

29 しかしながら、アジ化ナトリウム、シアナミド、及び一酸化炭素のすべてが S9 にサポ
30 ートされた DNA メチル化を阻害した。ウシの肝カタラーゼ、ヘム含有シトクロムは、ヒ
31 ドラジン/ホルムアルデヒドをメチル化剤に容易に変換した。このデータは、ヒドラジン
32 及びホルムアルデヒドの縮合生成物であるホルムアルデヒド-ヒドラゾンが様々な (肝)
33 細胞分画中で DNA メチル化剤へと速やかに変換されるという説を支持した (Lambert &
34 Shank, 1988)。この代謝概念は図 2 にまとめられている。

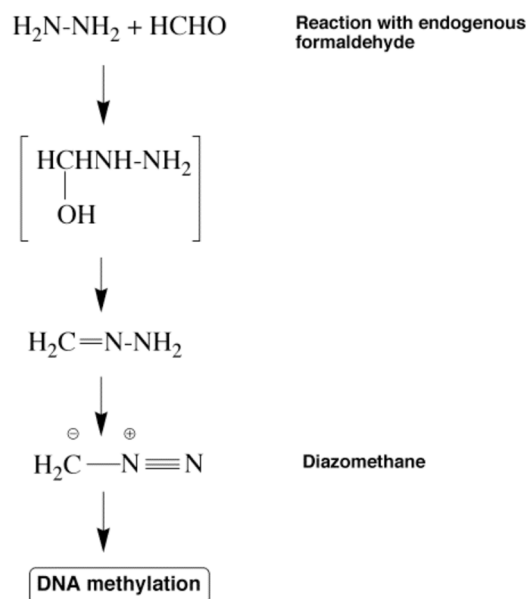


図2 ヒドラジン暴露による“間接的な”DNA メチル化の代謝概念 (EC SCOEL 2010 より引用)

ヒドラゾンを生成するヒドラジンと内源性ホルムアルデヒドの反応。酸化されて強力なメチル化剤のジアゾメタンとなる。(Bosan & Shank, 1983)

その後、van Delft ら (1997) がさらに DNA メチル化パターンについて調べた。様々な用量のヒドラジンを投与して 16 時間後に、ラットの肝臓 DNA の N7-及び O6-メチルグアニンを調べた。DNA 単離後、免疫化学法及び物理化学的技法で DNA 中の N7-メチルグアニンを調べた (HPLC 電気化学的検出)。この 2 つの方法を適用した結果、体重 kg 当たり 0.1 から 10 mg のヒドラジンを経口投与されたラットではグアニン N7-メチル化の用量依存的誘導がほぼ同じパターンとなり、106 ヌクレオチド当たりの N7-メチルグアニンが 1.1-1.3 から 39-45 に増加した。最低用量では付加体レベルが一定で、未処置ラット (背景レベル) と同等であった。O6-メチルグアニンレベルが HPLC 分離と競合的放射免疫測定を併用して分析された。未処置ラットでは背景レベルであったが、0.2 mg/kg までの投与群では増加がみられなかった。0.2 から 10 mg/kg のヒドラジン投与後、O6-メチルグアニンが 109 ヌクレオチド当たり 0.29 から 134 に増加した。そのデータは、発がん影響が実験的に記述されていない最大耐量 (0.6 mg/kg/day) より低い投与量であってもメチル DNA 付加体が形成されたことを示すと解釈された。著者らもまた、この結果は前述のヒドラジン誘導性 DNA メチル化機構概念 (図 2) と一致すると結論した。

Zheng and Shank (1996) は、制限断片長多型の変化を明らかにすることにより、肝臓腺腫及び肝細胞がんを誘導する 21 か月間における肝 DNA 選択遺伝子の DNA メチル化維持の変化を追跡する研究を行った。雄のシリアンゴールデンハムスターに、これまでに用量依存的肝腫瘍誘発が示されている 3 用量 (170、340、510 mg/L) でヒドラジン硫酸塩が飲水投与された。高濃度で 6、12、16、20、21 か月間暴露された動物と、低濃度又は中濃度で 21 か月間暴露された動物から得られた肝 DNA は、制限酵素 EcoRI、MspI、HindIII 又は BamHI、あるいはこれらのエンドヌクレアーゼの 1 つとメチル化感受性制限酵素 HpaII 又は HhaI の組み合わせで消化された。酵素消化された DNA はサザンプロット解析が行われた。この解析には DNA メチルトランスフェラーゼ、c-Ha-ras、c-jun、c-fos、及び c-myc 癌原遺伝子、p53 癌抑制遺伝子、又は γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ遺伝子のうちの 1 つの c-DNA プローブが用いられた。メチル化感受性エンドヌクレアーゼによって消化された DNA 断片の変化は、調べられた 7 遺伝子のうちの 4 遺伝子 (DNA メチルトランスフェ

ラーゼ、c-Ha-ras、p53、c-jun) で検出された。最高濃度のヒドラジン硫酸塩ではわずか 6 か月間の暴露、中間濃度のヒドラジン硫酸塩では 21 か月間の暴露で、c-Ha-ras の認識部位に変化がみられた。認識部位の初期変化は、DNA メチルトランスフェラーゼ、c-Ha-ras、c-jun の c-DNA プローブでみられた。P53 癌抑制遺伝子の認識部位の変化は肝臓腺腫及び肝細胞がんの出現に関連した晩発性変化であった。P53 及び c-jun 遺伝子の低メチル化と c-Ha-ras 及び DNA メチルトランスフェラーゼ遺伝子の高メチル化の証拠が示され、この研究はヒドラジンによる発がん過程における部位特異的低メチル化及び高メチル化の両方の誘発を支持すると解釈された。

1-7 有害性評価値のまとめ

経口及び吸入経路の一般毒性、生殖・発生毒性、及び発がん性に関する有害性評価値を下表 16 にまとめた。ヒドラジンはヒトでの発がん性は明確になっていないが、実験動物に対する発がん性は明らかであった。ヒドラジンは変異原性試験で陽性の結果が得られていることから、本評価では閾値のない遺伝毒性発がん性物質として評価した。経口及び吸入暴露のいずれにおいても、最も感受性の高い有害性指標は発がん性であった。

発がん性の経口経路については、Matsumoto et al., 2016 のラットを用いたヒドラジン水和物 2 年間飲水投与試験における雌の肝細胞腺腫又は癌の発生率増加に基づく有害性評価値が $2.1 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}$ であった。この値を本評価におけるヒドラジンの経口経路の有害性評価値とした。

発がん性の吸入経路については、Vernot et al., 1985 のラットを用いたヒドラジン 1 年間吸入暴露試験における雄の鼻腔腺腫性ポリープの発生率増加に基づく有害性評価値が $9.8 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ であった。この値を本評価におけるヒドラジンの吸入経路の有害性評価値とした。

このように、経口及び吸入経路における評価値は、根拠としたげっ歯類の腫瘍発生部位が暴露経路により異なっており、両暴露経路におけるリスク比を合算するための毒性学的根拠が乏しいことから、本評価書における発がん性に係るリスク推計は、暴露経路別に行うことが妥当であると考えられた。一般毒性についても、標的臓器が異なることから暴露経路別に行うことが妥当と考えられた。一方、生殖・発生毒性については経口及び吸入経路で同一データを根拠としていることから、両経路の HQ を合算したリスク推計を行うことが妥当と考えられた。

表 16 ヒドラジンの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性	有害性評価値
経口	一般毒性	$1.1 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$
	生殖・発生毒性	$1.3 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$
	発がん性	$2.1 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}^*$
吸入	一般毒性	$1.1 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$

	生殖・発生毒性	$3.2 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ (経口評価値からの換算値)
	発がん性	<u>$9.8 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$</u> * (1日摂取量 $3.9 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$ 相当)

1 *各暴露経路における最小の有害性評価値

2

1 1 - 8 文献

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2010) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., 7th ed.
- Aigner BA, Darsow U, Grosber M, Ring J, Plötz SG. Multiple basal cell carcinomas after long-term exposure to hydrazine: case report and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(4):300-2. Review.
- Albano E, Tomasi A, Gorla-Gatti L, et al. 1989. Free radical activation of monomethyl and dimethyl hydrazines in isolated hepatocytes and liver microsomes. *Free Radic Biol Med* 6:3-8.
- Amacher, D.E., Paillet, S.C., Turner, G.N., Ray, V.A. and Salsburg, D.S. (1980) Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, 72, 447-474.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological profile for Hydrazines, Atlanta, GA.
- Augusto O, Du Plessis LR, Weingrill CL. 1985. Spin-trapping of methyl radical in the oxidative metabolism of 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Biophys Res Commun* 2:853-858.
- Baker, R.S.U., Mitchell, G.A., Meher-Homji, K.M. and Podobna, E. (1983) Sensitivity of two Chinese hamster cell lines to SCE induction by a variety of chemical mutagens. *Mutat. Res.*, 118, 103-116.
- Bandmann HJ, Dohn W (1967) Die Epicutantestung. Verlag JF Bergmann, München.
- Barrows, L.R., Shank, R.C., Maggee, P.N. (1983) S-Adenosylmethionine metabolism and DNA methylation in hydrazine-treated rats. *Carcinogenesis* 4: 953-957.
- Bayer (1989) Salmonella/microsome test to evaluate correlation between bacteriotoxicity and mutagenicity (unveröffentlichte Untersuchung vom 5.9.1 989), Bericht Nr. 1 8338. Bayer AG. Wuppertal.
- Becker RA, Barrows LR, Shank RC. 1981. Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O6-methylguanine formation and persistence in rats. *Carcinogenesis* 11: 1181- 1188.
- Becker RA, Barrows LR, Shank RC. 1981. Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O6-methylguanine formation and persistence in rats. *Carcinogenesis* 11: 1181- 1188.
- Beranek DT, Weis CC, Evans FE, et al. 1983. Identification of N5-methyl-N5-formyl-2,5,6-triamino-4-hydroxypyrimidine as a major adduct in rat liver DNA and after treatment with the carcinogens, n,n-dimethylnitrosamine or 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Biophys Res Commun* 2:625-631.
- Bhide SV, D'Souza RA, Sawai MM, et al. 1976. Lung tumor incidence in mice treated with hydrazine sulphate. *Int J Cancer* 18:530-535.
- Biancifiori. C., Giornelli-Santiili, F.E., Milia, U. and Severi, L. (1966) Pulmonary tumours in rats induced by oral hydrazine sulphate. *Nature*, **212**, 414-415.
- Biancifiori, C. (1970) Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate. *J. Natl. Cancer Inst.* 44: 943-953.
- Blair IA, Tinoco RM, Brodie MJ, et al. 1985. Plasma hydrazine concentrations in man after isoniazid and hydralazine administration. *Human Toxicol* 4:195-202.
- Bosan, W.S., Shank, R.C., MacEwen, J.D., Gaworski, C.L. and Newberne, P.M. (1987) Methylation

- of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*, 8, 439-444.
- Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, Henderson BE, McLaughlin JK. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *J Occup Environ Med*. 2006 Oct;48(10):1070-92.
- Bolognesi C, Mariani MR, Boffa LC. 1988. Target tissue DNA damage in inbred mouse strains with different susceptibility to the colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Carcinogenesis* 8: 1347-1350.
- Bosan, W.S., Shank, R.C., MacEwen, J.D., Gaworski, C.L. and Newberne, P.M. (1987) Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*, 8, 439-444.
- Brandt B (1960) Über allergische Hautschäden durch Hydrazinsulfat. *Dermatol. Wochenschr.* 141: 376-381
- Braun. R., Schubert, J. and Schoneich, J. (1976) On the mutagenicity of isoniazid. *Biol. Zbl.*, 95, 423-436.
- Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein, I.L. (1985) Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposure. *Chest* 88: 376-384
- Byrkit, G. D., Michalek G. A (1950) *Ind. Eng. Chem.* 42, 1862 [as cited bgy DFG, 1991]
- Carver, J.H., Salazar, E.P., Knize, M.G. and Wandres, D.L. (1981) Mutation induction at multiple gene loci in chinese hamster ovary cells, The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. *Progr. Mut. Res.*, 1, 594-601.
- Chen X., Wan M., Chen Y. (1991) Behandlung der Onychomykose mit Hydrazinhydrat. *Mycoses* 34: 107-109
- Comish HH, Hartung R. 1969. The subacute toxicity of 1,1-dimethylhydrazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 15:62-68.
- Comish HH. 1969. The role of vitamin B6 in the toxicity of hydrazines. *Ann N Y Acad Sci* 136-145.
- D'Souza RA, Bhide SV. 1975. Metabolic studies on the effect of hydrazine sulphate & isoniazid on newborn & adult Swiss mice. *Indian J Exp Biol* 13:542-544.
- De Flora, S. (1984) Detoxification of genotoxic compounds as a threshold mechanism limiting their carcinogenicity. *Toxicol. Pathol.*, 12, 337-343.
- DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft] (1991) Hydrazine. In: *Occupational Toxicants* (ed. Henschler, D.) Vol. 1, pp.171-183. VCH, Weinheim
- DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft] (1999) Hydrazine, hydrazine hydrate and hydrazine salts. In: *Occupational Toxicants* (ed. Greim, H.) Vol. 13, pp.181-186. WILEYVCH, Weinheim
- Douglas GR, Gingerich JD and Soper LM, 1995. Evidence for in vivo non-mutagenicity of the carcinogen hydrazine sulfate in target tissues of lacZ transgenic mice. *Carcinogenesis*, 16(4), 801-804.
- Drews, A., K. Eversmann, E. Fritze (1960) Oral poisoning with hydrazine. *Med. Welt* 1295-1297 (1960)
- Durant PJ, Harris RA (1980) Hydrazine and Lupus. *N Engl J Med* 303: 584-585
- EC SCOEL (2010) European Commission. Employment, Social Affairs and Inclusion. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for hydrazine. SCOEL/SUM/164, August 2010

- EFSA (2010) European Food Safety Authority. Scientific Opinion On the safety of polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(12): 1948
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 23, 288-325.
- Feinberg A, Zedeck MS. 1980. Production of a highly reactive alkylating agent from the organospecific carcinogen methylazoxymethanol by alcohol dehydrogenase. *Cancer Res* 40:4446-4450.
- Fortney SR. 1967. Effect of hydrazine on carbohydrate metabolism in vivo and in vitro. *Aerospace Med* 727-73 1.
- Fraunhofer-Institut (1989) Effects of Hydrazine in the mammalian spot test. Final Report of Spot Test No. 191-192 (unveroffentlicht). Fraunhofer-Institut for Toxikologie und Aerosolforschung. Hannover.
- Fraunhofer-Institut (1990a) Final Report; Genetic toxicology; Salmonellal microsome assay, Bericht Nr. R 5200 (unveroffentlicht). Fraunhofer-Institut fur Toxikologie und Aerosolforschung. Hannover.
- Frost J, Hjorth N (1959) Contact dermatitis from hydrazine hydrochloride in soldering flux. Cross sensitization to apresoline and isoniazid. *Acta Derm Venereol* 39: 82-86
- Glassroth JL, White MC, Snider Jr, DE. 1977. An assessment of the possible association of isoniazid with human cancer deaths. *Am Rev Resp Dis* 116:1065-1074.
- Green, M.H.L. (1981) A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. *Prog. Mutat. Res.*, 1, 183-194.
- Gupta, R.S. and Goldstein, S. (1981) Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF DIPR) system. *Prog. Mutat. Res.*, 1, 614-625.
- Haun CC, Kinkead ER. 1973. Chronic inhalation toxicity of hydrazine. Springfield, VA: U.S. Department of Commerce. AMRL-TR-73-125.
- Haun CC, Kinkead ER, Vemot EH, et al. 1984. Chronic inhalation toxicity of unsymmetrical dimethylhydrazine: Oncogenic effects. AFAMRL-TR-85-020.
- Hawks A, Magee PN. 1974. The alkylation of nucleic acids of rat and mouse in vivo by the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Br J Cancer* 30:440-447.
- Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvr Brec A DNA repair host-mediated assay, II. In vivo results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat. Res.*, 272, 161-173.
- Herbold, B. and Buselmaier, W. (1976) Induction of point mutations by different chemical mechanisms in the liver microsomal assay. *Mutat. Res.*, 40, 73-84.
- Herbold, B.A. (1978) Mutagenitätsuntersuchungen mit dem Lebermikro-somentest. *Biol. Zbl.*, 97, 137-152.
- Hövdig G (1967) Occupational dermatitis from hydrazine hydrate use in boiler protection. *Acta. Derm. Venerol.* 47: 293-297
- Hsie, A.W., O'Neill, J.P., Machanoff, R., Schenley, R.L. and Brimer, P.A. (1981) Screening for mutagenic response of four coded chemicals by the CHO/ HGPRT system. *Progr. Mutat. Res.*, 1, 602-607.
- IARC (1999) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 1999; pp.991-1013.

- Ippen H (1962) Contact dermatitis of a woman due to husband's occupational exposure, Univ. of Düsseldorf. [As cited by DFG, 1999]
- Ito K, Yamamoto K, Kawanishi S. 1992. Manganese-mediated oxidative damage of cellular and isolated DNA by isoniazid and related hydrazines: Non-Fenton-type hydroxyl radical formation. *Biochemistry* 31:11606-11613.
- Jacobson, K.H., Clem, J.H., Wheelwright, H.J. (1955) The acute toxicity of the vapors of some methylated hydrazine derivatives. *AMA Arch. Ind. Health* 12: 609-616
- Jain, H.K. and Shukla, P.T. (1972) Locus specificity of mutagens in *Drosophila*. *Mutat. Res.*, 14, 440-442.
- Jakobsen, B.M., Jensen, A.A. (1985) Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 56. Hydrazin och hydrazinsalter. *Arbete och Hälsa* 6: 1-63.
- Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al. 1984. Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats, *J Pharmacobiodyn* 7:556-562.
- Kang JO. 1994. Methylated purine bases in hepatic and colonic RNA of rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Med Metab Biol* 53:52-57.
- Keller WC (1988) Toxicity assessment of hydrazine fuels. *Aviat. Space Environ. Med.* 59: 100-106
- Kerklaan P, Bouter S, Mohn G. 1983. Activation of nitrosamines and other carcinogens by mouse liver S9, mouse hepatocytes and in the host-mediated assay produces different mutagenic-responses in *Salmonella* TA1535. *Mutat Res* 110:9-22.
- Kirckhart, B. (1981) Micronucleus test on 21 compounds. *Progr. Mutat. Res.*, 1, 698-704.
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J. Invest. Dermatol.* 47: 393-409
- Latendresse, J.R. Marit, G.B., Vernot. E.H., Haun, C.C. and Flemming, C.D. (1995) Oncogenic potential of inhaled hydrazine in the nose of rats and hamsters after 1 or 10 1-hr exposures. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 27, 33-48.
- Lemontt, J.F. and Lair, S.V. (1982) Plate assay for chemical- and radiation-induced mutagenesis of CAN1 in yeast ASA function of post-treatment DNA replication, the effect of RAD6-1. *Mutat. Res.*, 93, 339-352.
- Lepoittevin, J.P., Benezra, C., Sigman, C.C. (1995) Molecular aspects of allergic contact dermatitis. In: Rycroft, R.J.G., Menne, T., Frosch, P.J. (Eds) *Textbook of Contact Dermatitis*, 2nd edition, Springer, Berlin Heidelberg New York, 105-119 (1995)
- Llewellyn BM, Keller WC, Olson CT. 1986. Urinary metabolites of hydrazine in male Fischer 344 rats following inhalation or intravenous exposure. *AAMRL-TR-86-025*.
- Loprieno, N. (1981) Screening of coded carcinogenic/noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Progr. Mut. Res.*, 1, 424-433.
- MacEwen, J.D., E.H. Vernot, C.C. Haun, E.R. Kinkead and A. Hall, III. (1981) Chronic Inhalation Toxicity of Hydrazine: Oncogenic Effects. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. NTIS, Springfield, VA. Report No. AFAMRL-TR-81 -56.
- MacRae WD, Stich HF. 1979. Induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by thiol and hydrazine compounds. *Mutat Res* 68:351-365.

- Martin, C.N. and McDermid, A.C. (1981) Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *Prog. Mut. Res.*, 1, 533-537.
- Maru GB, Bhide SV. 1982. Effect of antioxidants and antioxiants of isoniazid on the formation of lung tumours in mice by isoniazid and hydrazine sulphate. *Cancer Lett* 17:75-80.
- Malaveille C, Brun G, Bartsch H. 1983. Studies on the efficiency of the Salmonella/rat hepatocyte assay for the detection of carcinogens as mutagens: Activation of 1,2-dimethyl-hydrazine and procarbazine into bacterial mutagens. *Carcinogenesis* 4:449-455.
- Malo, J.L., Bernstein, I.L. (1993) Other chemical substances causing occupational asthma. in: Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J.-L., Bernstein, D.I. (eds) *Asthma in the Workplace*, Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, 481-502
- Malten, K.E. (1962) Contacteczeem door industrieel gebruikte hydrazine-derivaten met groeps over gevoeligheid voor hydralazine (Apresoline) en isoniazide (INH). *Ned Tijdschr Geneesk* 106: 2219-2222
- Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, Katagiri T, Umeda Y, Fukushima S. Carcinogenicity and chronic toxicity of hydrazine monohydrate in rats and mice by two-year drinking water treatment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Apr;76:63-73.
- Matsuyama K, Sendo T, Yamashita C, et al. 1983. Brain distribution of hydrazine and its GABA elevating effect in rats. *J Pharm Dyn* 6:136-138.
- McMahon, R.E., Cline, J.C. and Thompson, C.Z. (1979) Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Research*, 39, 682-693.
- Mehta, R.D. and Von Borstel, R.C. (1981) Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. *Prog. Mut. Res.*, 1, 414-423.
- Misfeldt J, Thormann J (1984) Kontakteksem som følge af hydrazinhydrobromid i loddevaeske. *Ugeskr Laeg* 146: 1080-1082
- Mohn, G.R., Vogels-Bouter, S. and Van der Horst-van der Zon, J. (1981) Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12/343/113 and derivatives. *Prog. Mut. Res.*, 1, 396-413.
- Mori H, Sugie S, Yoshimi N, et al. 1988. Genotoxicity of a variety of hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Jpn J Cancer Res* 79:204-211.
- Morris JK, Wald NJ, Springett AL. Occupational Exposure to Hydrazine and Subsequent Risk of Lung Cancer: 50-Year Follow-Up. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9)
- Narda, R.D. and Miglani, G.S. (1972) Role of protein synthesis in induction of recessive lethals by chemical mutagens. *Dros. Info. Serv.*, 48, 105.
- Natarajan, A.T. and van Kesteren-van Leuwen, A.C. (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Prog. in Mut. Res.*, 1, 551-559.
- Neuhauser-Klaus, A. and Chauhan, P.S. (1987) Studies on somatic mutation induction in the mouse with isoniazid and hydrazine. *Mutation Res.*, 191, 111-116.
- Netto LE, Leite LC, August0 O. 1987. Enzymatic activation of the carcinogens 2-phenylethylhydrazine and 1,Zdimethylhydrazine to carbon-centered radicals. *Braz J Med Biol Res* 20:865-868.

- Netto LE, Ramakrishna NV, Kolar C, et al. 1992. Identification of C8-methylguanine in the hydrolysates of DNA from rats administered 1,2-dimethylhydrazine. *J Biol Chem* 267:21524-21527.
- Noda, A., Ishizawa, M. Ohno, K., Sendo, T. and Noda, H. (1986) Relationship between oxidative metabolites of hydrazine and hydrazine-induced mutagenicity. *Toxicol. Lett.*, 31, 131-137.
- Noda A, Noda H, Misaka A, et al. 1988. Hydrazine radical formation catalyzed by rat microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Biochem Biophys Res Commun* 153:256-260.
- Noda A, Sendo T, Ohno K, et al. 1987. Metabolism and cytotoxicity of hydrazine in isolated rat hepatocytes. *Chem Pharmacol Bull* 35:2538-2544.
- NRC. 1989. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Research Council, Commission on Life Sciences. 142-149.
- O'Leary JF, Oikemus A. 1956. Correspondence: Treatment of hydrazine toxicity. *Arch Ind Health* 569-570.
- Ochoa M, Wittes RE, Krakoff III. 1975. Trial of hydrazine sulfate (NSC-150014) in patients with cancer. *Cancer Chemother Rep* 59:1151-1154.
- Oravec CR, Jones CA, Huberman E. 1986. Activation of the colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine in a rat colon cell-mediated mutagenesis assay. *Cancer Res* 46:5068-5071.
- Parodi, S., De Flora, S. and Cavanna, M. (1981) DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.*, 41, 1469-1482.
- Parodi S, DeFlora S, Cavanna M, et al. 1981. DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res* 41:1469-1482.
- Perry, P.E. and Thomson, E.J. (1981) Evaluation of sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *Prog. in Mut. Res.*, 1, 560-569.
- Pevny I, Peter G (1983) Allergisches Kontaktekzem auf Pyridin- und Hydrazinderivate. *Dermatosen Beruf Umwelt* 31: 78-83
- Pozhariski KM, Kapustin YM, Likhachev AJ, et al. 1975. The mechanism of carcinogenic action of 1,2dimethylhydrazine (SDMH) in rats. *Int J Cancer* 15:673-683.
- Preece NE, Forrow S, Ghatineh S, et al. 1992a. Determination of hydrazine in biofluids by capillary gas chromatography with nitrogen-sensitive or mass spectrometric detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 573:227-234.
- Preece NE, Ghatineh S, Trimble JA. 1992b. Studies on the disposition and metabolism of hydrazine in rats in vivo. *Human Exp Toxicol* 11: 121-127.
- Preece NE, Nicholson JK, Trimble JA. 1991. Identification of novel hydrazine metabolites by ¹⁵N-NMR. *Biochem Pharmacol* 9:1319-1324.
- Querangal des Essarts, J.M. (1955) Les dermatoses professionnelles dans les arsenaux et établissements industriels des forces armées. *Bull. Soc. Franc. Dermatol. Symp.* 62: 112-117
- Quintero-Ruiz A, Paz-Net-i LL, Villa-Trevino S. 1981. Indirect alkylation of CBA mouse liver DNA and RNA by hydrazine in vivo: A possible mechanism of action as a carcinogen. *J Natl Cancer Inst* 3:613-618.
- Reid, F. J. (1965) Hydrazine poisoning. *Brit. med. J.* II, 1246
- Reinhardt CF, Dinman BD. 1965b. Toxicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine (UDMH):

Hepatostructural and enzymatic change. Arch Environ Health 10:859-869.

- Ritz B, Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H. Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. Epidemiology. 2006 Mar;17(2):154-61.
- Robbiano L, Baroni D, Novello L and Brambilla G, 2006. Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats. Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis, 605 (1-2), 94-102.
- Robinson, D.E. and Mitchell, A.D. (1981) Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. Prog. in Mut. Res., 1, 517-527.
- Rogers AM, Back KC. 1981. Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. Mutat Res 89:321-328.
- Rogers AM, Back KC. 1981. Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. Mutat Res 89:321-328.
- Rohrborn, G., Propping, P. and Buselmaier, W. (1972) Mutagenic activity of isoniazid and hydrazine in mammalian test systems. Mutation Res., 16, 189-194.
- Rothberg S, Cope OG. 1956. Toxicity studies on hydrazine, methylhydrazine, symmetrical dimethylhydrazine, unsymmetrical dimethylhydrazine and dimethylnitrosamine (U). Chemical Warfare Laboratories Report No. 2027.
- Salamone, M.F., Heddle, J.A. and Katz, M. (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay Prog In Mutat Res., 1, 686-697.
- Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsusaka N and Tsuda S, 1998. Organ-specific genotoxicity of the potent rodent colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine and three hydrazine derivatives: difference between intraperitoneal and oral administration. Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis, 415 (1-2), 1-12.
- Schultheiss E (1959) Überempfindlichkeit gegenüber Hydrazin. Berufs-Dermatosen 7: 131-136
- Sedgwick B. 1992. Oxidation of methylhydrazines to mutagenic methylating derivatives and inducers of the adaptive response of Escherichia coli to alkylation damage. Cancer Res 52:3693-3697.
- Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E, and Poirier, L.A. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. J. Natl. Cancer Inst., 62, 911-918.
- Sinha BK. 1987. Activation of hydrazine derivatives to free radicals in the perfused rat liver: A spintrapping study. Biochimica Biophysica Acta 924:261-269.
- Sinha BK. 1987. Activation of hydrazine derivatives to free radicals in the perfused rat liver: A spintrapping study. Biochimica Biophysica Acta 924:261-269.
- Skopek, T.R., Andon. B.M., Kaden, D.A. and Thilly, W.G. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in Salmonella typhimurium. Prog. in Mut. Res., 1, 371-375.
- Smith EB, Clark DA. 1971. Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin. Toxicol Appl Pharmacol 18:649-659.
- Smith EB, Clark DA. 1971. Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin. Toxicol Appl Pharmacol 18:649-659.
- Smith EB, Clark DA. 1972. Absorption of hydrazine through canine skin. Toxicol Appl Pharmacol 21:186-193.

- Smith EB, Clark DA. 1972. Absorption of hydrazine through canine skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 21:186-193.
- Sohn OS, Ishizaki H, Yang CS, et al. 1991. Metabolism of azoxymethane, methylazoxymethanol and N-nitrosodimethylamine by cytochrome P450IIE1. *Carcinogenesis* 12:127-131.
- Sotaniemi, E., Hirvonen, J., Isomäki, H., Takkunen, J., Kaila, J. (1971) Hydrazine toxicity in the human. Report of a fatal case. *Ann. Clin. Res.* 3: 30-33.
- Sotomayor RE, Chauhan PS, Ehling UH. 1982. Induction of unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice after treatment with hydrazine or procarbazine. *Toxicology* 25:201-211.
- Speit, G., Mehnert, K. and Vogel, W. (1984) Induction of endoreduplication by hydrazine in Chinese hamster V79 cells and reduced incidence of sister chromatid exchanges in endoreduplicated mitoses. *Chromosoma*, 89, 79-84.
- Springer DL, Krivak BM, Broderick DJ, et al. 1981. Metabolic fate of hydrazine. *J Toxicol Environ Health* 8:21-29.
- Steinhoff, D. and Mohr, U. (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp. Pathol.*, 33, 133-143.
- 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.
- Sutton, W.L. (1963) In: Patty, F.A. (ed), *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2nd rev. Ed., Vol. II, p. 2218. Interscience Publ., New York, London.
- Timbre11 JA, Scales MD, Streeter AJ. 1982. Studies on hydrazine hepatotoxicity. 2. Biochemical findings. *J Toxicol Environ Health* 10:955-968.
- Tomasi A, Albano E, Botti B, et al. 1987. Detection of free radical intermediates in the oxidative metabolism of carcinogenic hydrazine derivatives. *Toxicol Pathol* 15:178-183.
- Toth, B. (1969) Lung tumor induction and inhibition of breast adeocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 42, 469-475.
- Toth, B. (1972) Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. *Int. J. Cancer*, 9, 109-118.
- Tsuchimoto, T. and Matter. B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Progr. Mutat. Res.*, 1, 706-711.
- U.S. EPA Integrated Risk Information System (IRIS) Hydrazine/Hydrazine sulfate (CASRN 302-01-2), Last revised 04/01/1991 <http://www.epa.gov/iris/subst/0352.htm>
- UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. *IPCS Environmental Health Criteria* 68. 1987.
- van Delft, J.H., Steenwinkel, M.J., de Groot, A.J., van Zeeland, A.A., Eberle-Adamkiewicz, G., Rajewski, M.F., Thomale, J., Baan, A.A. (1997) Determination of 7- and O6-methylguanine in rat liver DNA after oral exposure to hydrazine by use of immunochemical and electrochemical detection methods. *Fundam. App. Toxicol.* 35:131-137.
- Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE, Hall A, Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, Young JT (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundam Appl Toxicol* 5: 1050-1064
- Visek WJ, Clinton SK, Imrey PB, et al. 1991. Dietary protein and chronic toxicity of 1,2-dimethylhydrazine fed to mice. *J Toxicol Environ Health* 32:383-413.

- Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M. (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*, 8, 57-81.
- Wargovich, M.J., Goldberg, M.T., Newmark, H.L. and Bruce, W.R. (1983) Nuclear aberrations as a short-term test for genotoxicity to the colon: Evaluation of nineteen agents in mice. *JNCI*, 71, 133-137.
- Wheeler CE, Penn SR, Cawley EP (1965) Dermatitis from hydrazine hydrobromide solder flux. *Arch Dermatol* 91: 235-239
- Wilpart M, Mainguet P, Maskens A, et al. 1983. Mutagenicity of 1,2-dimethylhydrazine towards *Salmonella typhimurium*, co-mutagenic effect of secondary biliary acids. *Carcinogenesis* 1:45-48.
- Wrangsjö K, Martensson A (1986) Hydrazine contact dermatitis from gold plating. *Contact Dermatitis* 15: 244-245
- Wright AV and Tikkanen L: Hydrazine and methylhydrazine as *recA*⁺ -independent mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat Res.* 1980; 71: 269-71.
- Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, 7, 349-367.
- Zelnick, S.D., Mattie, D.R., Stepaniak, P.C. (2003) Occupational exposure to hydrazines: treatment of acute central nervous system toxicity. *Aviat. Space Environ. Med.* 74: 1285-1291
- Zheng, H., Shank, R.C. (1996) Changes in methyl-sensitive restriction sites of liver DNA from hamsters chronically exposed to hydrazine sulfate. *Carcinogenesis* 17: 2711-2717
- 厚生労働省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験（エームス・染色体異常）結果（2016年8月29日にアクセス）
 （Ames試験）<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B302-01-2.pdf>
 （染色体異常試験）<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/C/C302-01-2.pdf>
- 厚生労働省（2003）化学物質毒性試験報告, Vol. 10, 423-468, ISSN 1340-3842
 試験成績は既存化学物質毒性データベース（JECDB）の下記 URL でも入手可能
 単回投与試験 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF7803-57-8a.pdf
 28日間反復投与試験 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF7803-57-8b.pdf
 簡易生殖発生毒性試験 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF7803-57-8c.pdf
 Ames試験 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF7803-57-8e.pdf
 染色体異常試験 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF7803-57-8f.pdf
- 食品安全委員会（2013）添加物評価書 ポリビニルピロリドン
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050621001>
- 日本産業衛生学会（1998）許容濃度等の勧告(1998年度) 産衛誌, 40, 174-177

1

2

1 - 9 (参考) BMD 算出データ

モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。

● Matsumoto et al., 2016 のラットを用いたヒドラジン-水和物 2 年間飲水投与試験 (経口キースタディ)

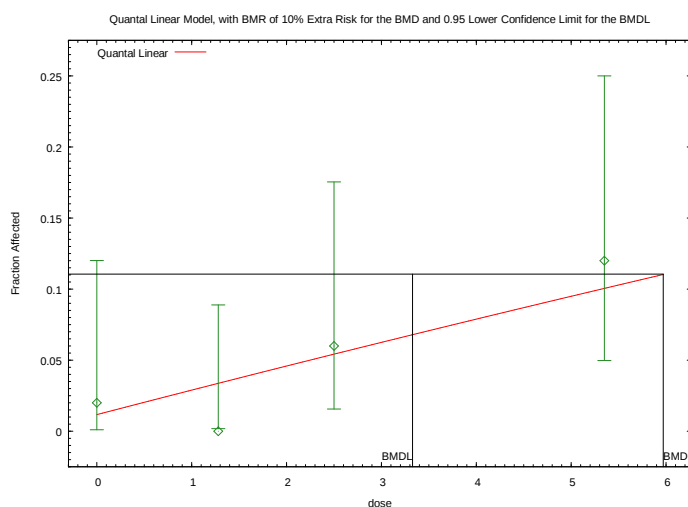
雌ラットの肝腫瘍 hepatocellular adenoma and/or carcinoma

Dose [mg/kg/day]	N	Effect
0	50	1
1.28	50	0
2.5	50	3
5.35	50	6

Quantal-linear model
BMDL₁₀ = 3.33 mg/kg/day
(ヒドラジンとして 2.13 mg/kg/day)

Model Name	BMD ₁₀	BMDL ₁₀	BMD ₁₀ /BMDL ₁₀	P-value	AIC
Gamma model, restrict	4.91596	3.49727	1.405656412	0.1847	77.8341
Logistic model	5.08433	4.00437	1.269695358	0.3781	76.2019
Log-Logistic model, restrict	4.93262	3.48182	1.416678634	0.1838	77.8676
Log-Probit model, restrict	4.8	3.44493	1.393351969	0.4213	75.6866
Multistage model, restrict	4.94897	3.62745	1.364311017	0.4062	75.8928
Multistage model, restrict	4.94897	3.62745	1.364311017	0.4062	75.8928
Probit model	5.0421	3.84207	1.312339442	0.3844	76.1788
Weibull model, restrict	4.95267	3.51799	1.407812416	0.1818	77.8913
Quantal-Linear model	5.97052	3.32801*	1.794021052	0.3199	77.0989
Gamma model, unrestrict	4.91618	3.49727	1.405719318	0.1847	77.8341
Log-Logistic model, unrestrict	4.93262	3.48182	1.416678634	0.1838	77.8676
Log-Probit model, unrestrict	4.83816	3.38138	1.430824101	0.1991	77.6645
Multistage model, unrestrict	4.89249	3.64575	1.341970788	0.1597	77.815
Multistage model, unrestrict	computation failed. BMD is larger than three times maximum input doses.		#VALUE!	0	3.65E+53
Weibull model, unrestrict	4.95267	3.51799	1.407812416	0.1818	77.8913

* 採用した BMDL₁₀



18:03 08/22 2016

● Vernot et al., 1985 のラットを用いたヒドラジン吸入試験（吸入キースタディ）

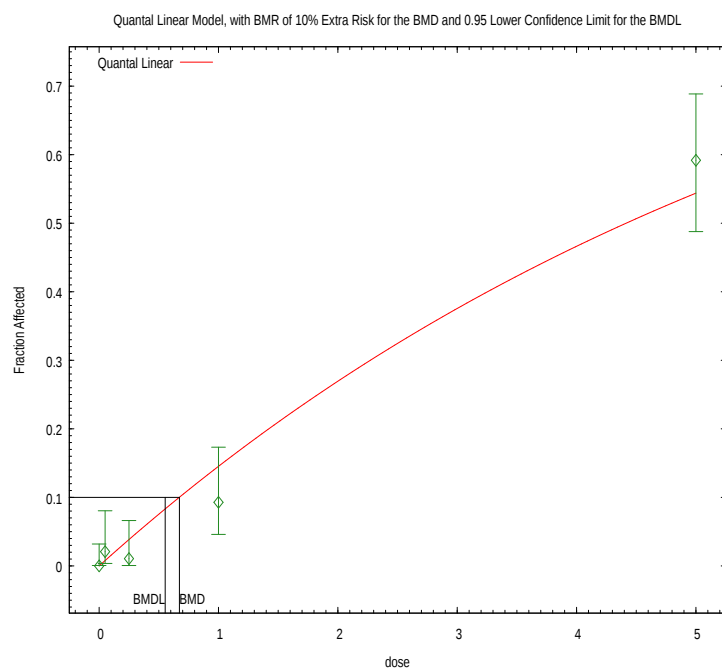
雄ラット鼻腔腫瘍 nasal adenomatous polyp

Dose [ppm]	N	effect
0	146	0
0.05	96	2
0.25	94	1
1	97	9
5	98	58

Quantal-linear model
BMCL₁₀ = 0.553 ppm (0.736 mg/m³)

Model Name	BMC ₁₀	BMCL ₁₀	BMC ₁₀ /BMCL ₁₀	P-value	AIC
Gamma model, restrict	1.12685	0.713241	1.579900763	0.1678	232.754
Logistic model	2.2127	1.93028	1.14631038	0.0292	237.636
Log-Logistic model, restrict	1.11593	0.761348	1.465729207	0.1744	232.73
Log-Probit model, restrict	1.10339	0.92715	1.190087904	0.3544	230.717
Multistage model, restrict	1.12086	0.700084	1.601036447	0.1531	232.429
Multistage model, restrict	1.95257	1.70796	1.14321764	0.0656	235.826
Probit model	1.12866	0.705029	1.600870319	0.1595	232.735
Weibull model, restrict	0.672449	0.553398*	1.215127268	0.1287	232.496
Quantal-Linear model	1.12683	0.713241	1.579872722	0.1678	232.754
Gamma model, unrestrict	1.11593	0.761348	1.465729207	0.1744	232.73
Log-Logistic model, unrestrict	1.0955	0.793235	1.381053534	0.2106	232.708
Log-Probit model, unrestrict	1.12086	0.700084	1.601036447	0.1531	232.429
Multistage model, unrestrict	3.22063	3.24E-07	9931265.649	0	9.07E+46
Multistage model, unrestrict	1.12866	0.705029	1.600870319	0.1595	232.735

* 採用した BMCL₁₀



18:12 09/09 2016