

## 急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Hydrazine (302-01-2)

ヒドラジン

Table AEGL 設定値

Hydrazine 302-01-2 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
AEGL 2	23	16	13	3.1	1.6
AEGL 3	64	45	35	8.9	4.4

設定根拠 (要約) :

ヒドラジン (分子量32.05) は、室温で液体であり、25°Cにおける蒸気圧は14.4 mm Hgである。ヒドラジンは単純なジアミンで (構造式 :  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ )、還元性が強い。脱酸素剤として作用し、他の多くの化学物質との反応性が非常に高い。ヒドラジンは、様々な化学製品 (例えば、軟質・硬質フォーム、殺虫剤) の製造工程、軍事分野 (ミサイルやロケットの推進剤)、電源などで使用される。生産量は、米国で2,000万ポンド、全世界で8,000万ポンドと推定される。アンモニア臭があり、臭気閾値は3.0~4.0 ppmである。

ヒトでは、ヒドラジンへの急性吸入曝露による毒性のデータは、確定的な曝露データの無い事例報告に限られている。この情報については、曝露量が定量化されておらず、別の化学物質への同時曝露が生じており、また、同時に複数の曝露経路が関与していることにより、有用性が損なわれている。

動物を用いた試験のデータによって、ヒドラジンは、アセチルヒドラジン、ジアセチルヒドラジン、アンモニア、尿素に代謝され、一方、ピルビン酸や2-オキシグルタル酸と反応して、ヒドラゾンを形成し得ることが示されている。ヒドラジンの生体内分解の少なくとも一部は、肝臓のモノオキシゲナーゼによって媒介される。ヒドラジンの急性吸入曝露による侵襲部位への即時毒性作用に関しては、代謝や吸収・排泄の動態の役割は不明である。ただし、ヒドラジンの高い反応性自体が、侵襲部位における急性毒性作用を左右する因子である可能性が高い。

AEGL値は、AEGLのレベルごとに設定されている毒性評価項目を明確にするデータセットに基づいた。ヒドラジンについて、曝露の濃度-時間関係を明確に実証しているデータは、得られなかった。全身に作用する刺激性の蒸気とガスの多くは、曝露の濃度-時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、指数 $n$ は0.8～3.5の範囲の値をとる (ten Berge et al. 1986)。ヒドラジンについては、データによって経験的に導出される固有の指数 $n$ が得られていないため、 $C^n \times t = k$ の式を適用するに当たり、標準作業手順書に従い、指数 $n$ として、短い曝露時間に外挿する場合はデフォルト値の3、長い曝露時間に外挿する場合はデフォルト値の1を使用した。

AEGL-1値の導出は、House (1964) の試験に基づいた。この試験では、雄のサルに対し、0.4 ppmのヒドラジンへの24時間連続曝露が行われ、曝露後に皮膚紅潮と眼刺激が現れている。それらのサルに対してさらに89日間の24時間連続曝露が行われたが、AEGL-1値の導出には、最初の24時間の中に現れた影響のみを考慮した。ヒドラジン固有のデータがないため、指数 $n$ にデフォルト値の3を適用し、House (1964) の試験における24時間の曝露量 (0.4 ppm) を、AEGL-1の各曝露時間に外挿した ( $k = 0.4 \text{ ppm}^3 \times 24 \text{ h} = 1.54 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ )。種間変動に関しては、不確実係数3を適用した。それは、反応性の高いヒドラジンとの接触によって起こる表面刺激は種差がそれほど大きくないと予想されること、そして非ヒト霊長類が試験動物種であったことによる。種内変動に関しては、不確実係数3を適用した。それは、反応性の高いヒドラジンとの接触による刺激は、感受性の高い人の場合も含めて個人差がそれほど大きくないと予想されることによる。ヒドラジンは反応性が極めて高く、感覚刺激作用を時間よりもむしろ濃度依存的に示すため、AEGL-1値については、のいずれの曝露時間についても、0.1 ppmが適切であると考えられた (30分間、1時間、4時間、および8時間の各値は、いずれも約0.1 ppm)。

ヒドラジンの特異的臭気認知濃度 (level of distinct odor awareness、LOA) は、63 ppmである (Appendix Eを参照)。LOAは、それを超える濃度で曝露された人の半数以上が少なくとも何の臭いかわかり、約10 %がきついと感ずる臭気強度の濃度である。LOAは、化学災害対策策定者および対応要員にとって、公衆が臭気を知覚して曝露を自覚しているかどうかを評価する際の助けとなる。

AEGL-2値の導出は、Latendresseら (1995) の試験に基づいた。この試験では、ラットを750 ppmのヒドラジンに1時間曝露したところ、鼻の病変が生じている。この1時間曝露値の750 ppmを基に、1時間より短い曝露時間に外挿する場合は $n = 3$ 、1時間より長い曝露時間に外挿する場合は $n = 1$ として、AEGLに関して設定されている各曝露時間についてスケールリングを行った。吸入されたヒドラジンに対する毒性反応における種差に関する不確実性を考慮して、種間変動には不確実係数3を適用した。低濃度での急性曝露に対する毒性反応は、反応

性の高いヒドラジンの直接接触によって生じるため、デフォルト値の10より小さい値を適用するのは妥当である。反応性の高いヒドラジンの侵襲部位における影響は、気道組織との直接の相互作用に起因していると考えられるため、種内変動にも不確実係数3を適用した。この接触刺激については、個人差はそれほど大きくないと考えられる。AEGL-2レベルの影響（ヒドラジンへの急性吸入曝露による、重大または不可逆的であるが非致命的な影響）と整合する毒性反応の確定に関してデータが不十分な点を考慮し、修正係数2を適用した。Latendresseら（1995）や英国ハンティンドン研究所（Huntingdon Research Centre : HRC）（1993）などの近年の試験で測定されたヒドラジンの濃度は信頼できると思われるが、ヒドラジンは曝露器具の表面と反応する可能性があり、曝露濃度の測定精度が不明確であるため、ヒドラジンに関するデータセット全体の信頼性は低下している。したがって、この低下の影響を考慮して、さらに修正係数3を適用した。よって、総修正として60倍を施し、AEGL-2値を導出した。重大な影響（鼻病変）は、ヒドラジンの一連の毒性（気道刺激、肺組織損傷、潜在的腫瘍原性）と整合しており、したがって、AEGL-2値の導出に適切であると考えられた。

AEGL-3値のは、ラットにおける吸入試験（HRC 1993）に基づいて導出した。1時間LC<sub>50</sub>値（3,192 ppm）の3分の1の値を、致死閾値の推算値（1,064 ppm）とした。この推算値は、750 ppmのヒドラジンへの1時間曝露に複数回供されたラットが死亡しなかった（Latendresse et al. 1995）ことから、妥当なものであると考えられる。また、この導出の方法も、ヒドラジンの曝露反応曲線の勾配が急であることから、妥当であるといえる。やはり指数式 $C^n \times t = k$ を用いて、時間スケージングを行った。指数nの値は、短い曝露時間に外挿する場合は3、長い曝露時間に外挿する場合は1とした。上述のAEGL-2の場合と同じ理由で、AEGL-3値の導出にも総不確実係数10を適用した。近年の試験（HRC 1993）で測定されたヒドラジンの濃度は信頼できるが、ヒドラジンは曝露器具の表面と反応する可能性があり、曝露濃度の測定精度が不明確であるため、ヒドラジンに関するデータセット全体の信頼性は低下している。したがって、この低下の影響を考慮して、さらに修正係数3を適用した。よって、総修正として30倍を施し、AEGL-3値を導出した。

ヒドラジンの吸入による発がんスロープ係数を導出し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ の各発がんリスクレベルに基づいたAEGLの値と比較したところ、発がん性以外の毒性評価項目から導出したAEGL-2の値は、 $10^{-4}$ の過剰発がんリスクのレベルについて計算した暴露濃度より大きかった。ただし、吸入されたヒドラジンに対する腫瘍性の反応は、反復曝露の結果長引くこととなった組織への刺激の関数であり、低濃度での単回曝露によるものではないことが、得られた動物のデータによって示唆されている。このことと、まれな事象、すなわち、限られた地域や小さな集団での一生に一度しかないような曝露にも、AEGL値は適用できることから、発がん性以外の評価項目に基づくAEGL値が、より妥当性があると考えられた。

Tableに、レベルごとのAEGLの値を示す。

## APPENDIX E

### Level of Distinct Odor Awareness (LOA) for Hydrazine

#### DERIVATION OF THE LOA: HYDRAZINE

The level of distinct odor awareness (LOA) represents the concentration above which it is predicted that more than half of the exposed population will experience at least a distinct odor intensity, about 10 % of the population will experience a strong odor intensity. The LOA should help chemical emergency planners and responders in assessing the public awareness of the exposure due to odor perception. The LOA derivation follows the guidance given by van Doorn et al. (2002).

The odor detection threshold ( $OT_{50}$ ) for hydrazine was calculated to be 4 ppm (van Doorn et al. 2002).

The concentration (C) leading to an odor intensity (I) of distinct odor detection (I = 3) is derived using the Fechner function:

$$I = kw \times \log (C/OT_{50}) + 0.5$$

For the Fechner coefficient, the default of  $kw = 2.33$  will be used due to the lack of chemical-specific data:

$$\begin{aligned} 3 &= 2.33 \times \log (C/4) + 0.5 \text{ which can be rearranged to} \\ \log (C/4) &= (3-0.5)/2.33 = 1.07 \text{ and results in} \\ C &= (10^{1.07}) \times 4 = 47 \text{ ppm} \end{aligned}$$

The resulting concentration is multiplied by an empirical field correction factor. It takes into account that in every day life factors, such as sex, age, sleep, smoking, upper airway infections and allergy as well as distraction, increase the odor detection threshold by a factor of 4. In addition, it takes into account that odor perception is very fast (about 5 seconds) which leads to the perception of concentration peaks. Based on the current knowledge, a factor of 1/3 is applied to adjust for peak exposure. Adjustment for distraction and peak exposure lead to a correction factor of  $4 / 3 = 1.33$ .

The LOA for hydrazine is 63 ppm.

$$LOA = C \times 1.33 = 47 \text{ ppm} \times 1.33 = 63 \text{ ppm}$$

-----  
注:本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード(ICSC)および急性曝露ガイドライン濃度(AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

[https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=ja&p\\_card\\_id=0281&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0281&p_version=2)

AEGL(原文)

[https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/hydrazine\\_final\\_volume8\\_2010.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/hydrazine_final_volume8_2010.pdf)