

有害性評価書原案

物質名 : No.30 ヒドラジン及びヒドラジン水和物

イ) 化学物質の同定情報¹⁾

名 称 : ヒドラジン

別 名 : ジアミド、ジアミン

化 学 式 : $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2$

分 子 量 : 32.05

CAS 番号 : 302-01-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 459 号

ロ) 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ¹⁾

外観 : 刺激臭のある、無色で発煙性かつ吸湿性液体	引火点 (C.C.) : 38°C
比重 (水=1) : 1.01	発火点 : データなし
沸 点 : 114°C	爆発限界 (空気中) : 1.8~100vol%
初留点 : データなし	溶解性 (水) : 非常によく溶ける
蒸留範囲 : データなし	オクターブ/水分分配係数 log Pow: -3.1
蒸気圧 : 1.4 kPa (20°C)	換算係数 :
蒸気密度 (空気=1) : 1.1	1ppm = 1.31 mg/m ³ @25°C
融 点 : 2°C	1mg/m ³ = 0.76 ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

- ア 火災危険性 : 引火性。
- イ 爆発危険性 : 38°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。
多くの物質と接触すると火災および爆発を起こす危険性がある。
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 分解してアンモニアのフェーム、水素、窒素酸化物を生じ、火災および爆発の危険をもたらす。この物質は強力な還元剤であり、酸化剤と激しく反応する。中程度の強塩基である。多くの金属、金属の酸化物、多孔性物質と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。空気や酸素がなくても分解する。

ハ) 生産・輸入量/使用量/用途²⁾

生産量 : 15,373 トン (2002 年)¹⁰⁾

輸入量 : データなし

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

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

4. 健康影響

本評価書では、ヒドラジンとは無水ヒドラジンを指す。ヒドラジン水和物を指す場合には、その都度明記する。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するヒドラジンおよびヒドラジン水和物の急性毒性試験結果を以下にまとめる¹⁻²⁾。

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	モルモット
ヒドラジン					
吸入 LC50	252 ppm (4h)	570 ppm (4h) 2584-4408 ppm (1h)	ND	ND	ND
経口 LD50	59 mg/kg	60 mg/kg	ND	ND	ND
経皮 LD50	ND	ND	91 mg/kg	ND	190 mg/kg
静脈内 LD50	57 mg/kg	55 mg/kg	20-26 mg/kg	25 mg/kg	ND
腹腔内 LD50	62 mg/kg	59 mg/kg	ND	ND	ND
ヒドラジン水和物					
経口 LD50	83 mg/kg	129 mg/kg	35 mg/kg	ND	26 mg/kg
腹腔内 LD50	56 mg/kg	80-100 mg/kg	ND	ND	ND

ND：データなし

健康影響

(1) 吸入ばく露

マウスとラットに4時間吸入ばく露した試験では、死亡した濃度で痙攣、興奮、不活発等の中枢神経系に対する影響がみられている¹⁾。ラットのヒドラジンの吸入ばく露試験で肺の浮腫、気管支粘膜の損傷、肺のうっ血が観察された。また、ラットに1,000 mg/m³(760 ppm)の濃度で1時間ばく露し、24時間後に、鼻粘膜上皮の変性(壊死、落屑、炎症)がみられた²⁾。

(2) 経皮投与

ウサギの皮膚に3 mlを1分間適用した後、適用箇所を洗浄したが、60-90分後に死亡した¹⁾。

(3) 腹腔内投与

ラットに39、52 mg/kgを腹腔内投与した試験で自発運動の低下がみられている。ラットに10-60 mg/kgを腹腔内投与した試験で肝臓のATPの用量依存性の減少が見られている¹⁾。

(4) 静脈内投与

イヌに20 mg/kg のヒドラジンを単回静脈内投与した試験では、腎臓に対する毒性がみられ、投

与20～240分後にクレアチニンのクリアランスの減少、尿細管のグルコース再吸収の有意な低下がみられた²⁾。また、痙攣はみられないが神経筋の活動の増加、流涎、下痢、嘔吐、過呼吸がみられている¹⁾。

イ 刺激性及び腐食性

皮膚、目に対して刺激性、腐食性を有する²⁾。無水ヒドラジンの35%溶液0.5 mlをNZWウサギの背部剃毛皮膚に閉塞適用した試験で、皮膚適用部位に刺激性がみられ、2/6匹のウサギは死亡した。また、ヒドラジン水和物の55%溶液0.5 mlを日本白色ウサギの背部剃毛皮膚に閉塞適用した試験で7/11匹の皮膚適用部位に腐食がみられ。無水ヒドラジンをNZWウサギの結膜嚢に点眼した試験では、眼粘膜の重度の損傷がみられた。

ウ 感作性

実験動物を用いたヒドラジンの感作性試験の報告はない。

エ 反復投与毒性

① 吸入ばく露

雌雄ラットにヒドラジンを0、0.05、0.25、1および5 ppmの濃度で6時間/日、5日/週、12か月間吸入ばく露した試験では、0.05 ppm以上で雌雄ともに体重増加抑制、雄に喉頭及び気管粘膜上皮の炎症と扁平上皮化生、肺胞上皮過形成、1 ppm以上で雌に肝細胞過形成、雄に心筋変性、5 ppmで雌雄に上部気道粘膜上皮の扁平上皮化生と過形成または炎症が認められた²⁾。

ラットに4.5、14 ppm 6時間/日、5日/週、6か月間、あるいは20、53及び224 ppmを6時間/日、5日/週、5-40日間ばく露した試験では、全ての群で死亡率の増加、6か月間ばく露で不活発、20、53及び224 ppmばく露群では、傾眠、不穏、体重の減少、肺水腫がみられ、224 ppmに5日間ばく露した群で脂肪肝がみられている¹⁾。

マウス、ラット、イヌ、サルに0.2、1 ppmを連続して6か月間ばく露、あるいは1、5 ppmを6時間/日、5日/週、6か月間ばく露した試験では、全投与群でラットでは低体重、マウスで肝臓の脂肪変性、イヌで赤血球数の減少、サルで肝臓の軽度の脂肪変性、1 ppm以上で、マウスでは昏睡を含む中枢神経系の抑制を伴った死亡率の増加、イヌで体重、摂餌量、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少、肝臓の脂肪変性、サルで軽度の眼刺激、5 ppmではイヌの1例で強直性痙攣がみられている¹⁾。

マウスに130 ppmを1時間/日、6日/週、4週間ばく露した試験で、赤血球数及びヘマトクリット値の減少、浸透圧抵抗性の減弱による溶血がみられている¹⁾。

② 経口投与

マウス、ラットに5、10、20 mg/kgを3-10日間投与した試験では、マウス及びラット共に死亡はみられなかったものの衰弱がみられ、10 mg/kg以上の群で肝細胞の巨大ミトコンドリアあるいは中等度のミトコンドリアの腫大を伴った脂肪空胞化、限局性の滑面小胞体の増生が誘発されている¹⁾。

③ 腹腔内投与

ラットに10、20 mg/kgを5回/週、5週間腹腔内投与した試験では、20 mg/kgの8-21回投与で10/25例が死亡し、死亡率の増加がみられている。10 mg/kg以上で体重、ヘマトクリット値の減少、20 mg/kgで衰弱、昏睡、痙攣がみられ、病理学的検査で20 mg/kgで肺のうっ血、水腫、肝臓の軽度の脂肪空胞化がみられている。

サルを用いた試験で、6頭には5 mg/kgを5回/週、4週間、2頭には20 mg/kgを4-5回投与後に10 mg/kgを8回、6頭には20 mg/kgのみを4-5回腹腔内投与した試験では、死亡はみられなかったが、全ての投与群で体重の減少がみられ、20 mg/kgで昏睡、衰弱及び嘔吐がみられ、1例で振戦がみられている。肝臓、腎臓の近位尿細管、心臓及び骨格筋の脂肪変性が20 mg/kg群と一部の5 mg/kg群でみられている¹⁾。

④ 静脈内投与

ウサギに14.6、32.3 mg/kgを5日間静脈内投与した試験で、小葉中心性の肝細胞壊死がみられている¹⁾。

以上、ヒドラジンの反復投与毒性試験での標的臓器/組織は、呼吸器系、肝臓、腎臓、神経系、心臓、造血系であった。呼吸器系への影響は吸入ばく露では認められたが、その他の経路では認められなかった。

オ 生殖・発生毒性

① 吸入ばく露

調査した範囲では評価できる情報は得られていない。

② 経口投与¹⁾

ラットにヒドラジンを2.5、5及び10 mg/kg/dayの濃度で妊娠6日目から15日目までの10日間経口投与した試験では、5及び10 mg/kgで母動物及び胎児に対する毒性がみられたが、奇形はみられていない。ラットに8 mg/kg/dayを妊娠11日目から20日目までの10日間経口投与した試験で、体重減少、死亡率を含む母動物に対する毒性と、胎児の体重減少及び死亡率の増加がみられたが、奇形はみられていない。

③ 腹腔内投与¹⁾

ラットにヒドラジンを2.5、5及び10 mg/kg/dayの濃度で妊娠6日目から15日目までの10日間腹腔内投与した試験で、用量依存的に母動物の体重増加の抑制と吸収胚の増加がみられた。ラットに2.5、5、10及び50 mg/kg/dayを妊娠6日目から15日目までの10日間投与した試験で、用量依存的に胎児の死亡率が増加し、無眼、過剰肋骨、癒合肋骨、水腎症、脳室拡張、水頭症、右側大動脈、骨化遅延がみられている。

マウスにヒドラジンを4、12、20、30及び40 mg/kg/dayの濃度で妊娠6日目から9日目までの4日間投与した試験では、40 mg/kgで母動物の死亡率が増加し、30及び40 mg/kgで胎児死亡率が増加し、12及び20 mg/kgで胎児体重が減少し、外脳症、水腎症、過剰肋骨が増加

している。

カ 遺伝毒性（変異原性）

ヒドラジンの遺伝毒性試験結果²⁾を以下の表に示す。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9+, -)	+
		ネズミチフス菌(S9+)	+
		ネズミチフス菌(S9-)	+
		大腸菌(S9+)	+
		大腸菌(S9-)	+
	不定期DNA合成	ラット初代培養細胞	+
	突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(S9-)	+
		ヒト線維芽細胞(S9+)	+
	DNA鎖切断	ラット肝細胞	+
	形質転換試験	ヒト線維芽細胞	+
	染色体異常試験	CHO細胞(S9+)	+
		CHL細胞(S9-)	+
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞(S9+)	+	
<i>in vivo</i>	DNA鎖切断試験	マウス肝臓および肺	+
	突然変異試験	ショウジョウバエ	+
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	+
	マウススポット試験	マウス	+
	優性致死試験	マウス	-

－：陰性　＋：陽性

ヒドラジンは*in vitro*では、復帰突然変異試験、CHO細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、ラット細胞を用いる不定期DNA合成試験、マウスリンパ腫細胞およびヒト線維芽細胞を用いる突然変異試験、ヒトの線維芽細胞を用いる形質転換試験など多くの試験で陽性と報告されている。*in vivo*では、マウスを用いた優性致死試験は陰性であるが、マウススポット試験、マウス肝臓および肺を用いたDNA鎖切断試験、ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異(誘発)試験および伴性劣性致死試験では陽性である。以上から、ヒドラジンは遺伝毒性を有すると判断する。

キ 発がん性

(1)-1 吸入ばく露

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

ラットを用いた吸入ばく露試験では、雌雄F344ラットに0, 0.05, 0.25, 1, 5 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露し、試験開始後30か月に屠殺を行った。その結果、鼻腔良性腫瘍の発生頻度は1及び5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加

した（雌；対照群：0/147、0.05 ppm群：1/99、0.25 ppm群：0/100、1 ppm群：4/97、5 ppm群：31/98、雄；対照群：0/149、0.05 ppm群：2/99、0.25 ppm群：2/99、1 ppm群：10/98、5 ppm群：66/99）。鼻腔悪性腫瘍の発生頻度は5 ppm群では雌雄ともに対照群と比較して有意に増加した（雌；対照群：0/147、0.05 ppm群：0/99、0.25 ppm群：0/100、1 ppm群：0/97、5 ppm群：5/98、雄；対照群：0/149、0.05 ppm群：1/99、0.25 ppm群：0/99、1 ppm群：1/98、5 ppm群：6/99）。また、5 ppm群雄において甲状腺がんの発生頻度の有意な増加が認められた（対照群：7/149、0.05 ppm群：6/99、0.25 ppm群：5/99、1 ppm群：9/98、5 ppm群：13/99）。

雄性C57BL-6マウスに0, 0.05, 0.25, 1 ppm 濃度のヒドラジン空気混合気流を1日6時間、週5日、12か月吸入ばく露した試験では、試験開始後27か月に肺腺腫の発生頻度は1 ppm群で対照群と比較して有意に増加した（対照群：4/378、0.05 ppm群：3/364、0.25 ppm群：5/382、1 ppm群：12/379）。

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

(1)-2 経口投与

雌雄のNMRIマウスにヒドラジン水和物を0, 2, 10, 50 ppm の濃度で生涯飲水投与した試験では⁴⁾、雌の50 ppm群では肺良性腫瘍の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した（対照群：6/50、2 ppm群：6/50、10 ppm群：9/50、50 ppm群：15/47）。

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

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性¹⁾

一般症状として嘔吐、肺水腫による呼吸器系への影響、中枢神経抑制作用、肝障害、腎障害が報告されている。直接ヒドラジンに接した場合、皮膚刺激性があり、灼熱感、重度の皮膚炎、さらにはアレルギー性皮膚炎が報告されているほか、眼刺激性もあるとされている。

① 吸入ばく露

ヒドラジン蒸気に事故により4～5 時間ばく露した労働者で、吐き気、嘔吐、露出皮膚・結膜及び上部気道の局所刺激、肝臓毒性に関連した酵素値の大幅な上昇がみられた。

ヒドラジン及び1,1-ジメチルヒドラジンの等濃度混合物を、最長90 分吸入した労働者では、神経症状、肺への影響（水腫）がみられたが、ピリドキシン（ビタミンB6）の投与により回復した。

ヒドラジンの爆発事故で経皮あるいは吸入によりばく露された男性についての報告では、被災者は全身の22%にやけどを負い、14時間後に昏睡状態になり、血尿、呼吸障害を示している。ピロドキシン投与により12時間後に昏睡状態は回復している。また、肝障害がばく露後3日目から5週目までみられている。

② 経口ばく露

男性の労働者が、ヒドラジンの6%水溶液20-30mlを誤飲した例がある。この被災者は直ちに吐き出したが、昏睡、呼吸障害、不整脈、白血球増加が発現している。さらに2日後に体温上昇と血尿がみられたが、事故の5日後には回復している。

ヒドラジンをコップ1杯誤飲した男性の例では、被災者は直ちに吐き出したが、運動失調、意識不明、乏尿を示している。予後については報告されていない。

24才の男性がヒドラジンを誤飲した例では、意識が混濁して昏睡状態になり、3-4日後には肝機能の障害がみられている。この時点でピロドキシン(ビタミンB6)を投与した結果、回復性がみられたが、その後6ヵ月間にわたり末梢性の神経症がみられている。この神経症についてはピロドキシンの過剰投与によるものとされている。

イ 刺激性及び腐食性

報告なし

ウ 感作性

ヒドラジンとその塩はヒトに接触アレルギーを発症することが報告され、ヒドラジンに感作性があることも報告された¹⁾。日本産業衛生学会(2002)は許容濃度等の勧告で、ヒドラジンまたはその化合物を皮膚感作性物質第2群(第1群に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質)に分類している。

エ 反復ばく露毒性¹⁾

ヒドラジンに皮膚接触と吸入ばく露により6ヵ月間ばく露された労働者の例では、結膜炎、振戦、胃炎、上腹部の痛み、不整脈、黄疸、肝腫大、黒色便、言語錯乱、乏尿がみられ、X線検査で胸水と肺の陰影化が、血液生化学的検査でビリルビンとクレアチニンの上昇が、尿検査で蛋白尿、血尿がみられ、最後のばく露から21日目に死亡したと報告されている。死後の検査では重度の気管炎、気管支炎、肺炎、腎臓の尿細管の壊死、心筋線維の変性を伴う心肥大、中等度の肝細胞障害がみられている。

ヒドラジンを20年間あるいは23年間扱っていた作業者に接触性皮膚炎がみられたが、ヒドラジンを扱わないようになり回復したと報告されている。また、水酸化ヒドラジンを5ヵ月間以上扱っていた作業者、塩酸ヒドラジンを5年間以上扱っていた作業者においても皮膚炎が観察されている。

オ 生殖・発生毒性

報告なし

カ 遺伝毒性
報告なし

キ 発がん性

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

発がんの定量的リスク評価

EPA (米国環境保護庁) のIRIS に掲載された吸入ばく露によるユニットリスク(UR)の値は $4.9 \times 10^{-3} \mu$
g/m³ である。

発がん性分類

IARC	: 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない物質)
NTP 11 th	: R(合理的にヒト発がん性があることが懸念される物質)
ACGIH	: A3 (動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が 未知の物質)
産業衛生学会	: 第 2 群 B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質 証 拠が比較的十分でない物質)
EU Annex□	: Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある)
DFG MAK	: Carc. Cat. 2 (ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質)

許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.01 ppm, (2006)⁸⁾

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

日本産業衛生学会 許容濃度 TWA : 0.1 ppm (0.13mg/m³) , (1998)⁹⁾

設定の根拠：許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1)IARCが 2B(A possibly carcinogenic to humans)に分類している 2),(2)動物実験で1ppmでラット鼻腔粘膜に腫瘍を生じ,0.25 ppmでは催腫瘍性は証明されず,許容濃度はこの値以下に設定されるべきである(3) (acetyltransferase) SA型の存在,の 3 点である.0.25 ppmでは催腫瘍性は証明されず,許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

作業現場でのヒトでの疫学情報によれば, 0.1 ppm では曝露に関連した健康影響は acetyltransferase の表現形によらず,証明されなかった。以上から 0,1 ppm を許容濃度として採用した場合,提案に際し考慮すべき(1)― (3)の条件を満たすものとする。またヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため,(皮)を付けを付けること提案する。さらに皮膚への感作性があることから,感(皮)第 2 類へ分類することを提案する。

引用文献

1. 化学物質評価研究機構：化学物質安全性(ハザード)評価シート(1997年)
2. 新エネルギー・産業技術総合開発機構、化学物質評価研究機構、(独)製品評価技術基盤機構(NITE)：化学物質の初期リスク評価書 (2005年)
3. MacEwen, J.D., Kinkead, E.R. and Vernet, E.H. (1981) Chronic inhalation toxicity of hydrazine, Oncogenic effects. Air Force Aerospace Med. Res. Lab., Report No. AFAMRL-TR-81-56.
4. Steinhoff, D., Mohr, U. and Schmidt, W.M. (1990) On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results. Exp. Pathol., 39, 1-9.
5. Steinhoff, D. and Mohr, U. (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. Exp. Pathol., 33, 133-143.
6. Wald, N., Boreham, J., Doll, R. and Bonsall, J. (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Br J Ind Med, 41, 31-4.
7. European Commission, ECB-IUCLID Database "Hydrazine" (2000)
8. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006) ACGIH
9. 「許容濃度等の勧告 (1998)」 産業衛生学会 ヒドラジン許容濃度提案理由書 40 巻 p174-177
10. 11. US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS 0352) (2002) Access on August, 2008.