

ヒドラジン HYDRAZINE

CAS : 302-01-2

Diamide; Diamine; Nitrogen hydride

N_2H_4

H_2N-NH_2

皮膚

TLV-TWA, 0.01 ppm (0.013 mg/m³)

A3—動物発がん性物質

1956-1962: TLV-TWA, 1 ppm

1961-現在: 皮膚の明示

1963: TLV-CEILING, 1 ppm

1964-1976: TLV-TWA, 1 ppm

1975: TLV-TWA, 0.1 ppm; A2, ヒトに対して発がん性が疑われる物質; 提案

1976: TLV-STEL, 0.3 ppm; 提案

1977: TLV-STEL 提案中止

1977-1994: TLV-TWA, 0.1 ppm; A2

1989: TLV-TWA, 0.01 ppm; 提案

1994: A3, 動物発がん性物質; 提案

1995: TLV-TWA, 0.01 ppm; 皮膚; A3

1996: 文書改定

物理化学的性質

ヒドラジンは無色で発煙性の油性液体で、アルキルヒドラジン特有のアンモニア様もしくは魚臭い臭いがする。ヒドラジンは冷暗所にてガラス製容器に保管する必要がある。本物質は、以下の物理化学的性質を有する⁽¹⁻³⁾。

分子量 : 32.05

比重 : 25°Cで 1.0036

融点 : 2°C

沸点 : 760torr で 113.5°C

蒸気圧 : 20°Cで 10.4torr、25°Cで 14.4torr

引火点 : 37.78°C、クローズドカップ

爆発限界 : 上限 100%、下限 4.7% 空気中容積

自己発火温度 : 270°C

臨界温度 : 380°C

溶解性 : クロロホルムおよびエーテルに溶けず、水ならびにメチル、エチル、プロピルおよびイソブチルアルコールに混和する。

反応性：金属酸化物（銅、鉄、モリブデン等）、銅、鉛、マンガンおよびそれらを含む合金もしくは酸化剤に混合不適合であり、接触時に発熱性の激しい反応が現われることがある。

分解生成物：毒性気体および蒸気（一酸化炭素、窒素酸化物等）がヒドラジンにより生じた炎中に放出されることがある。

25℃での換算係数：1ppm=1.3mg/m³、1mg/m³=0.76ppm

主たる用途および職業ばく露源

ヒドラジンは高エネルギーロケット燃料および還元剤として用いられるとともに、有機ヒドラジン誘導体の調製にも用いられる。また、ボイラー水の酸素補集剤としても使用される。

動物試験

急性

ヒドラジンは皮膚、消化管および肺によりすみやか且つ十分に吸収されるが⁽⁹⁾、その蒸気は皮膚を介して多量に吸収されない⁽⁹⁾。

ヒドラジンは1回投与後強い毒性を示し、ラットにおける経口 LD₅₀ は 60mg/kg である⁽⁹⁾。また、皮膚ばく露により高度の刺激、熱傷、腐食、感作および致死的状态に至り、ウサギおよびモルモットにおける皮膚 LD₅₀ は 93~283mg/kg におよぶ⁽⁶⁻⁸⁾。ウサギの皮膚に 3ml の無水ヒドラジンを1分間塗布したのちに塗布部を洗浄したところ、洗浄したにもかかわらず塗布後 60~90 分で死亡が認められた⁽⁹⁾。また、ヒドラジンの急性毒性は、肝の脂肪変性、赤血球破壊および貧血を伴う肝障害、食欲不振、体重減少、脱力感、嘔吐、興奮性、低血糖ならびに痙攣に特徴付けられる⁽⁹⁾。ヒドラジン 10~60mg/kg の腹腔内注射後ラットにおいて肝アデノシン 5'-三リン酸（ATP）の濃度依存的な低下がみられたことから、ヒドラジンの急性毒性は ATP の枯渇に起因することが示唆された⁽¹⁰⁾。

ラットにおけるヒドラジンの4時間吸入 LC₅₀ は 570ppm であり、気道刺激や肺、肝臓および腎臓の病理学的障害に特徴付けられる毒性が認められる⁽⁹⁾。エアロゾル化したヒドラジンの64%水溶液（ヒドラジンとして）のラットにおける LC₅₀（1時間）推定値はオスで 5.8mg/L およびメスで 3.4mg/L であった。ばく露中に認められた唯一の臨床徴候は過度の呼吸性運動であった。また、ばく露後において著明から中等度の体重減少、摂餌量および摂水量の低下、嗜眠、眼からの分泌物ならびに外見不良が報告されたが、これらはばく露後4日以内に消失した⁽¹¹⁾。

亜慢性

6か月間吸入試験⁽¹²⁾において、ラット、マウス、イヌおよびサルを 0.2ppm または 1ppm のヒドラジンに継続ばく露させるかあるいは 1ppm または 5ppm に週あたり5日、1日あたり6時間ばく露させた。0.2ppm へのばく露では、ラットの体重は対照群と比較して低く、マウスにおいて肝に病理学的変化がみられた。また、イヌでは赤血球数の減少およびサルでは肝脂肪沈着の軽微な増加がそれぞれ認められた。これらの変化に加え、1ppm ではマウスにおいて死亡率の上昇および中枢神経系（CNS）の抑制（主として嗜眠）、イヌにおいて体重減少ならびにサルにおいて眼刺激がそれぞれ認められた。さらに、5ppm にばく露させたイヌ1頭において硬直性痙攣が観察された。

5~40日間にわたり 20、53 または 224ppm のヒドラジンに週あたり5日、1日あたり6時間あるいは6か月間にわたり 4.5ppm または 14ppm にばく露させたラットでは、全試験群において死亡率の上昇ならびに体重減少が用量依存的に認められた⁽¹³⁾。ばく露中嗜眠がみられるとともに、全試験群の

ラットにおいて肺および肝障害が確認された。

慢性/発がん性

様々な試験において、ヒドラジンは腫瘍形成反応を誘発することが示されている。マウスに対する慢性経口投与により、肺アデノーマもしくはがん、肝がん、骨髄性白血病、縦隔の細網細胞肉腫瘍およびリンパ腫を含む多様な型の腫瘍が認められた⁽¹⁴⁻²⁷⁾。対照的に、マウスにヒドラジンが経口投与された2件の試験では、腫瘍の増大は確認されなかった^(28,29)。また、ラットにおいてもヒドラジンの慢性経口投与により肺アデノーマおよびがんならびに肝腫瘍が認められたが^(15,29,30)、ハムスターではヒドラジンの経口投与後腫瘍の増加がみられなかった^(14,31)。作用機序の探索に頻繁に用いられる独特な投与経路によりヒドラジンの腫瘍形成作用を検討した試験について報告がなされている。ヒドラジンは腹腔内注射後マウスにおいて腫瘍を生じさせたが^(18,23)、ラットでは皮下注射後もしくは気管支内注入後のいずれにおいても腫瘍の増加は見られなかった⁽²⁹⁾。

動物をヒドラジン蒸気にばく露させた長期吸入試験から最も有益な情報が得られている。0.2、1または5ppmのヒドラジンにばく露させたマウスでは、全試験群において肺腫瘍の発現率に上昇が認められた^(12,32)。また、別に実施された吸入試験では、1年間にわたりラット、マウス、イヌおよびハムスターを0.05ppm（ラット、マウス）、0.25または1.0ppm（ラット、マウス、ハムスター、イヌ）もしくは5ppm（ラット、ハムスター、イヌ）の蒸気濃度に週あたり5日、1日あたり6時間ばく露させたのち、これら動物の追跡が終生にいたるまでもしくは38か月間行われた^(33,34)。その結果、1および5ppmでラットにおいて良性および悪性鼻腫瘍の発現率に上昇が認められた。0.05ppmでは、ラットにおける鼻腫瘍の発現率に有意ではないが対照群を上回るわずかな上昇が確認された。5ppmにばく露させたハムスターでは良性鼻ポリープの発現率に上昇がみられた。さらに、0.25ppm以上にばく露させたハムスターではアミロイドーシスを含む変性疾患に特有の病理学的変化が認められ、5ppmにばく露させたハムスターでは甲状腺腫瘍および直腸腫瘍がごくわずかに増加した。マウスでは、1ppmで肺アデノーマの発現率に上昇がみられたが、1ppm以下では腫瘍の増加は認められなかった。イヌではいずれの用量においてもヒドラジンに起因すると考えられる腫瘍形成作用もしくは非腫瘍形成作用は確認されなかった⁽³⁴⁾。

げっ歯動物を用いた大半の試験では、ヒドラジンが生涯投与後において発がん性を示したことが立証されている。発がん性のみられる主な組織は肝臓、肺ならびに吸入後では鼻腔上皮である。SteinhoffおよびMohr⁽²⁹⁾は、これらの作用は概して明白な毒性徴候（刺激、組織障害）が認められる状況下において発現することを指摘している。また、作用機序は、それ自体がヒドラジンの毒性作用に密接に関連するDNAの非間接的なアルキル化（がん誘発過程における中間体である細胞物質への作用を通して）を介するものであると考えられる。

生殖/発生

ラットの試験群を妊娠期間中体重1kgあたり8mgのヒドラジン（一塩酸塩として）に経口ばく露させたところ⁽³⁵⁾、死亡や体重減少を含む母体毒性がみられるとともに、胎仔重量および生存度の低下を含む胎仔毒性も認められた。一部の胎仔は血色が悪く水腫状であったが、重大な先天異常はきたされなかった。

別の発生毒性試験では、妊娠6～15日目に0、2.5、5または10mg/kgのヒドラジン（遊離基）を経口投与したラットについて検討された⁽³⁶⁾。この試験には、妊娠7～9日目に10mg/kgを経口投与した

ラットからなる試験群も含まれた。5 および 10mg の用量では母体毒性および胎仔毒性が発現したことから、2.5mg/kg が明らかな NOEL であると考えられた。また、胎仔において発育遅延が認められたが、奇形は確認されなかった。

マウスに対して妊娠 6~9 日目に体重 1kg あたり 0、4、12、20、30 または 40mg のヒドラジン（遊離基）を腹腔内投与したところ⁽⁵⁷⁾、母動物死亡（40mg/kg）、胎仔死亡増加（30 および 40mg/kg）ならびに胎仔重量低下および若年性奇形（脳ヘルニア、水腎症、過剰肋骨）のみられる同腹仔数の増加（12 および 20mg/kg）という作用が認められた。胃管強制経口投与試験⁽⁵⁸⁾では、交尾前 30 日間にわたり 1 日量 13mg/kg のヒドラジンを投与したラットにおいて発生毒性の証拠はみられなかった。また、ラットを飲料水中に混入したヒドラジン（用量 0.00016~0.16 mg/kg）にばく露させた試験⁽⁵⁹⁾では、母動物および胎仔のいずれにおいても作用は認められなかった。ヒドラジンばく露による作用に対する感受性は母動物と比較して胎仔で低いものと思われる。

遺伝毒性

ヒドラジンは、遺伝毒性を指標とするほとんど全ての試験において陽性を示す。また、ヒドラジンは枯草菌^(40,41)、植物^(42,43)および哺乳類細胞^(44,45)における前進性突然変異誘発試験でも陽性である。ヒドラジンは培養新生仔ラット肝細胞において H-ras の第 61 位コドン列に点突然変異を誘発し⁽⁴⁶⁾、また枯草菌⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾、真菌⁽⁵⁰⁾およびマウスにおける宿主経路試験⁽⁵¹⁾において復帰突然変異を誘発した。さらに、ショウジョウバエ⁽⁵²⁾において伴性劣性致死を誘発し、植物細胞^(53,54)および動物細胞⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾では染色体切断もしくは染色体異常を誘発した。小核を用いた 1 つの試験では陽性であったものの⁽⁵⁹⁾、染色体異常誘発性に関するその他 2 つの試験^(60,61)、即ち、マウスへの経口ばく露後の核異常誘発⁽⁶²⁾もしくはマウスにおける腹腔内注射後の優性致死率の上昇⁽⁶³⁾については不活性であった。

ヒト研究

ヒトにおいて皮膚および眼刺激が発現しており⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾、またアレルギー性接触皮膚炎が報告されている⁽⁶⁸⁻⁷³⁾。報告されたこれらのばく露では全身反応は認められていない。数件の全身中毒が報告されており、その主な作用部位は中枢神経系（CNS）、呼吸器系および胃となっている。6%水溶液 20~30ml の摂取後では嘔吐、脱力感および不規則呼吸がきたされたが、これらは 5 日以内に回復した⁽⁷⁴⁾。また、別の摂取時には嘔吐、無意識状態および感覚異常を伴う一過性の凶暴行動が報告されたが、これらの転帰については言及されていなかった⁽⁷⁵⁾。年齢 24 歳の男性が少量のヒドラジンを誤飲したところ、錯乱、嗜眠および不安がきたされ臨床的には肝障害が認められたが、その他の全身毒性症状は積極的な治療措置により阻止されたものと思われた⁽⁷⁶⁾。また、別の男性はヒドラジンの爆発により重度の化学的熱傷（体表面 22%におよぶ）を被った。肝機能異常の生化学的指標を伴った昏睡期間を経たのち、5 週間でこの男性に回復がみられた⁽⁷⁷⁾。蒸気の吸入により肺浮腫が発現しているが（考察対象 6 例）、これらはピリドキシンを用いて治療に成功している⁽⁷⁸⁾。6 か月間以上にわたる濃度不明のヒドラジンへの職業ばく露（皮膚接触および吸入）では結膜炎、振せんおよび嗜眠が認められた。また、肺および肝障害が発現し、最終ばく露後 21 日目に 1 例の死亡が確認された⁽⁷⁹⁾。

ヒドラジン製造工場に 6 か月以上勤務する男性労働者 427 名のコホートにおける死因からはヒドラジンへのばく露と死因との関連性は明らかにならなかった⁽⁸⁰⁾。ヒトでのがんのリスクを予測するために、げっ歯動物における発がん性データとこのヒト研究とを定量的に比較したところ⁽⁸¹⁾、動物データからヒトのばく露の条件（推定 1~10ppm）で、ヒトにおける肺がんの発現率は背景的発現率と非

常に類似することが明らかに示されている⁽⁸¹⁾。ヒドラジン製造施設 9 件における労働者で認められたがん死は、予備研究においてみられた通常のがん死と相違しないように思われた⁽⁸²⁾。また、ヒドラジン製造工場において心筋梗塞例の有意な増加が報告された⁽⁸³⁾。ただし、このような結論は非常に少数の母集団に基づくものであり、追跡情報は得られていないことを著者は警告している。

TLV 勧告値

0.05ppm にばく露させたラットで認められた鼻の腫瘍の発現率がわずかに高かったこと^(33,34)に基づき、またラットおよびマウスにおいて 0.02ppm で鼻に対する刺激を含む他の毒性徴候が認められたメチルヒドラジン⁽⁸⁴⁾等のその他ヒドラジンから類推して、TLV 委員会はヒドラジンについて 0.01ppm という TLV-TWA を勧告している。さらに、皮膚接触後動物において全身作用が認められていることから⁽⁶⁹⁾、皮膚を明示することが勧告されている。ヒドラジンは一連の段階を経たのちに発がん作用を示すが、これは多くの場合結果が左右され易い。たとえば、その発がん作用は、食物中の繊維、二次化学物質もしくは殺虫剤へのばく露等の多様な因子やその他因子により減弱もしくは排除することができる。ヒトと比較できる動物での活性化経路に関する情報がさらに入手されるまで、当面のところ TLV 委員会はヒドラジンの発がん性分類として A3、即ち、動物発がん性物質を勧告している。

他の勧告値

OSHA PEL : 1989 年、OSHA は皮膚を明示してヒドラジンの 8 時間 PEL-TWA を 0.1ppm と定めた⁽⁸⁵⁾。OSHA は、この限度により PEL を上回る濃度にばく露された動物において明白に認められたがん、肝疾患および造血作用のリスクを有意に低下させることができるであろうという結論に至った。1989 年規則設定に基づき発布された PEL が無効とされた 1992 年第 11 回米国連邦巡回控訴裁判所による決定の結果⁽⁸⁶⁾、ヒドラジンについて皮膚を明示したまま 1ppm という PEL-TWA が規定された⁽⁸⁷⁾。

NIOSH REL/IDLH : 2 時間の空気試料により上限値として 0.03ppm (0.04mg/m³) という NIOSH REL が定められているが⁽⁸⁸⁾、この限度はサンプリング期間を通じて最も低い検出可能濃度であった⁽⁸⁹⁾。NIOSH は、様々な投与経路によりげっ歯動物においてヒドラジンの発がん性が示された試験を引き合いに出し、1989 年 OSHA PEL [Ex 8~47、表 N6B]と REL とを一致させなかった。NIOSH はヒドラジンが潜在的職業発がん性物質に分類されるべきであると述べた。動物における急性毒性に基づき、ヒドラジンの IDLH 値として 50ppm が定められている⁽⁸⁸⁾。さらに、発がん性に関する本機関の方針の一環として、NIOSH はヒドラジン濃度が 0.03ppm を上回る場合は保護機能の高い呼吸用マスクを装着することを薦めている。

PEL または REL と異なる TLV 関する ACGIH の根拠 : TLV はばく露労働者において生じる可能性のある重篤な健康へのリスク、即ち、がん、肝疾患および血液疾患を（現行の PEL もしくは REL と比較して）より効果的に予防する。0.01ppm (0.013mg/m³) という TLV は、0.05ppm にばく露させたラットにおいて認められたわずかに高い鼻腫瘍の発現率に基づくものである。また、その正当性が立証されていることに鑑み、皮膚の明示が継続して勧告されている。ヒトと比較できる動物での活性化経路に関する最新情報が不足しているという理由から、発がん性分類は A2 から A3 に変更された。

NTP 試験 : NTP はヒドラジンに関して慢性毒性試験および発がん性試験を実施していない。硫酸ヒドラジンの遺伝毒性について検討したところ、サルモネラを用いた突然変異試験において陽性の結果が示されたが、伴性劣性致死遺伝突然変異に関するショウジョウバエを用いた試験では陰性の結果が得られた。

発がん性分類

- IARC：グループ 2B、ヒトに対して発がん性がある可能性がある
- MAK：グループ A2、動物実験において発がん性が立証されている物質
- NIOSH：発がん性物質、これ以上は分類されていない
- NTP：グループ 2、合理的に発がん性があることが懸念される物質
- TLV：A3、動物発がん性物質

他国の状況

オーストラリア：0.1ppm、カテゴリー II、動物における発がん性が立証された物質、皮膚、感作性物質（1993）；ドイツ連邦共和国：MAK 勧告値なし、グループ A2、動物試験のみにおいて発がん性が明確に立証されている物質、皮膚、感作性物質（1995年）；スウェーデン：0.1ppm、短時間値 0.3ppm、15分、皮膚、発がん性物質、感作性物質（1993）、イギリス：危険度リスク警句「R45」（がんをきたす可能性がある物質）、MEL（最大ばく露限度）設定検討中（1995）