

有害性評価書

**Ver. 1.0**

**No. 217**

1,1-ジメチルヒドラジン

**1,1-Dimethylhydrazine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：2-43

**CAS 登録番号：57-14-7**

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

委託先 住化テクノサービス株式会社

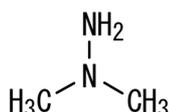
## 目 次

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1. 化学物質の同定情報.....               | 1 |
| 1.1 物質名 .....                   | 1 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....      | 1 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 .....    | 1 |
| 1.4 CAS 登録番号.....               | 1 |
| 1.5 構造式 .....                   | 1 |
| 1.6 分子式 .....                   | 1 |
| 1.7 分子量 .....                   | 1 |
| 2. 一般情報 .....                   | 1 |
| 2.1 別 名 .....                   | 1 |
| 2.2 純 度 .....                   | 1 |
| 2.3 不純物 .....                   | 1 |
| 2.4 添加剤または安定剤.....              | 1 |
| 2.5 現在の我が国における法規則 .....         | 1 |
| 3. 物理化学的性状.....                 | 2 |
| 4. 発生源情報 .....                  | 2 |
| 4.1 製造・輸入量等.....                | 2 |
| 4.2 用途情報 .....                  | 3 |
| 4.3 排出源情報 .....                 | 3 |
| 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源..... | 3 |
| 4.3.2 その他の排出源.....              | 3 |
| 4.4 環境媒体別排出量の推定.....            | 3 |
| 4.5 排出シナリオ .....                | 3 |
| 5. 環境中運命 .....                  | 3 |
| 5.1 大気中での安定性.....               | 3 |
| 5.2 水中での安定性.....                | 4 |
| 5.2.1 非生物的分解性.....              | 4 |
| 5.2.2 生分解性 .....                | 4 |
| 5.2.3 下水処理による除去.....            | 4 |
| 5.3 環境水中での動態.....               | 4 |
| 5.4 生物濃縮性 .....                 | 5 |
| 6. 環境中の生物への影響.....              | 5 |

|                            |                       |    |
|----------------------------|-----------------------|----|
| 6.1                        | 水生生物に対する影響.....       | 5  |
| 6.1.1                      | 微生物に対する毒性.....        | 5  |
| 6.1.2                      | 藻類に対する毒性.....         | 5  |
| 6.1.3                      | 無脊椎動物に対する毒性.....      | 6  |
| 6.1.4                      | 魚類に対する毒性.....         | 7  |
| 6.1.5                      | その他の水生生物に対する毒性.....   | 8  |
| 6.2                        | 陸生生物に対する影響.....       | 8  |
| 6.2.1                      | 微生物に対する毒性.....        | 8  |
| 6.2.2                      | 植物に対する毒性.....         | 8  |
| 6.2.3                      | 動物に対する毒性.....         | 9  |
| 6.3                        | 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 9  |
| 7.                         | ヒト健康への影響.....         | 9  |
| 7.1                        | 生体内運命.....            | 9  |
| 7.2                        | 疫学調査及び事例.....         | 11 |
| 7.3                        | 実験動物に対する毒性.....       | 11 |
| 7.3.1                      | 急性毒性.....             | 11 |
| 7.3.2                      | 刺激性及び腐食性.....         | 12 |
| 7.3.3                      | 感作性.....              | 12 |
| 7.3.4                      | 反復投与毒性.....           | 12 |
| 7.3.5                      | 生殖・発生毒性.....          | 13 |
| 7.3.6                      | 遺伝毒性.....             | 14 |
| 7.3.7                      | 発がん性.....             | 19 |
| 7.4                        | ヒト健康への影響 (まとめ).....   | 21 |
| 文 献                        | .....                 | 23 |
| 有害性評価実施機関名、有害性評価責任者及び担当者一覧 | .....                 | 30 |
| 有害性評価報告書外部レビュー一覧           | .....                 | 30 |
| 改訂記録                       | .....                 | 30 |

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 1,1-ジメチルヒドラジン  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-200  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 2-43  
1.4 CAS 登録番号 : 57-14-7  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>  
1.7 分子量 : 60.10

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

*N,N*-ジメチルヒドラジン、非対称ジメチルヒドラジン、UDMH

### 2.2 純度

98%以上

(化学工業日報社, 2006)

### 2.3 不純物

不明

### 2.4 添加剤または安定剤

不明

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質審査規制法：第二種監視化学物質

化学物質排出把握管理促進法：第二種指定化学物質

労働安全衛生法：変異原性が認められた既存化学物質、危険物・引火性の物、名称等を通  
知すべき危険物及び有害物

毒物及び劇物取締法：劇物

消防法：危険物第五類自己反応性物質（ヒドラジンの誘導体）

航空法：輸送禁止

船舶安全法：毒物類・毒物

海洋汚染防止法：個品運送P（10重量%以上）

港則法：危険物・毒物類

### 3. 物理化学的性状

|        |   |                            |
|--------|---|----------------------------|
| 外 観    | : 無色液体  | (IPCS, 1994)               |
| 融 点    | : -58°C   | (Merck, 2006)              |
| 沸 点    | : 63.9°C  | (Merck, 2006)              |
| 引 火 点  | : -15°C (密閉式)   | (NFPA, 2002)               |
| 発 火 点  | : 249°C   | (NFPA, 2002)               |
| 爆発限界   | : 2-95 vol% (空气中)   | (IPCS, 1994)               |
| 比 重    | : 0.791 (22°C)  | (Merck, 2006)              |
| 蒸気密度   | : 2.1 (空気=1、計算値)  |                            |
| 蒸 気 圧  | : 16.4 kPa (20°C)   | (IPCS, 1994)               |
|        | : 22.3 kPa (25°C)   | (Kirk-Othmer, 1995)        |
| 分配係数   | : オクタノール/水分配係数 log Kow = -1.9   | (IPCS, 1994)               |
|        | : オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.4 (実測値)   | (通商産業省, 1992)              |
|        | : オクタノール/水分配係数 log Kow = -1.19 (推定値)  | (SRC: KowWin, 2006)        |
| 解離定数   | : pKa = 7.21 (実測値)  | (Braun and Zirrolli, 1983) |
| スペクトル  | : 主要マススペクトルフラグメント   |                            |
|        | : m/z 60 (基準ピーク = 1.0)、42 (0.73)、45 (0.48)、59 (0.47)                                      | (NIST, 2006)               |
| 吸脱着性   | : 土壌吸着係数 Koc = 19.8、Log Koc = 1.29 (推定値)  | (SRC: PcKocWin, 2006)      |
| 溶 解 性  | : 水: 混和   | (Merck, 2006)              |
|        | : 水: 1,000 g/L (推定値)  | (SRC: WsKow, 2006)         |
|        | : アルコール、エーテル、ジメチルホルムアミド、炭化水素に混和   | (Merck, 2006)              |
| ヘンリー定数 | : 1.35 Pa · m <sup>3</sup> /mol (1.33 × 10 <sup>-5</sup> atm · m <sup>3</sup> /mol) (推定値) | (SRC: HenryWin, 2006)      |
| 換算係数   | : (気相、20°C) 1 ppm = 2.50 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.400 ppm               |                            |
| その他    | : 空気に触れると自然発火することがある。   | (IPCS, 1994)               |
|        | : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。  | (IPCS, 1994)               |

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

1,1-ジメチルヒドラジンの2003年度の製造・輸入量は176トン、2004年度の製造・輸入量は179トンと報告されている(経済産業省, 2005)。また、2004年度の製造量は200トンであるとの報告がある(化学工業日報社, 2006)。

表 4-1 1,1-ジメチルヒドラジンの製造・輸入量 (トン)

| 年      | 2003 | 2004 |
|--------|------|------|
| 製造・輸入量 | 176  | 179  |

(製造・輸入量: 経済産業省, 2005)

## 4.2 用途情報

1,1-ジメチルヒドラジンは、合成原料（医薬品、農薬）、合成繊維ならびに合成樹脂の安定剤、及びロケット燃料として使われる（化学工業日報社, 2006）。

## 4.3 排出源情報

### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

1,1-ジメチルヒドラジンは化学物質排出把握管理促進法に基づく排出量及び移動量の届出の対象物質となっていないため、情報は得られていない。

### 4.3.2 その他の排出源

1,1-ジメチルヒドラジンは、用途情報より、製造または使用工場から排出されることが推定される。ロケットの燃料として使用される際、一部未反応のまま排気ガス中に含まれることが報告されている。また、農薬のダミノジッドの分解物として存在することが報告されている。（HSDB, 2006）

## 4.4 環境媒体別排出量の推定

1,1-ジメチルヒドラジンに関する排出量情報が得られなかったため、環境媒体別排出量の推定は行わなかった。

## 4.5 排出シナリオ

1,1-ジメチルヒドラジンは、用途情報から主に製造段階及び使用段階での排出が考えられる。また農薬のダミノジッドの分解物として存在することが報告されているが、定量的なデータは得られていない。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,1-ジメチルヒドラジンとOHラジカルとの反応速度定数が  $3 \times 10^{-11} \sim 7 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ （試験に基づく推定値）（Harris et al., 1979）で、OHラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期の計算値は、2.8～13 時間である。また、反応速度定数が  $2.53 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ （構造に基づく推定値）としたときの報告（SRC:AopWin, 2006）があり、この反応速度定数を用いた時の半減期の計算値は3.2～6.4 日である。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、1,1-ジメチルヒドラジンとオゾンとの反応速度定数が  $1 \times 10^{-15} \text{ cm}^3/\text{分子}/$

秒超(試験に基づく推定値) (Atokins and Carter, 1984)で、オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期の計算値は、16.5 分未満である。

### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

池水、海水及び蒸留水における 1,1-ジメチルヒドラジンの非生物的分解による半減期 (比色法による分析に基づき、同等の吸光係数の代謝物も含む) が報告されている。池水及び海水の 1,1-ジメチルヒドラジンの初期濃度を 781mg/L 及び 390 mg/L とし、金属イオンを洗浄により除去した反応容器を用いた条件で得られた 1,1-ジメチルヒドラジンの半減期は、池水でそれぞれ 22 日及び 16 日、海水ではいずれも 13 日である。初期濃度を 390 mg/L とする条件の試験において、ガスクロマトグラフ質量分析法による分析をした場合の半減期は、池水及び海水でそれぞれ 8.8 日及び 4.7 日である。蒸留水中における 1,1-ジメチルヒドラジンの半減期は 13 日である (比色法による分析、初期濃度不明) (Braun and Zirrolli, 1983)。1,1-ジメチルヒドラジンの溶存酸素による酸化速度を銅 (II) イオン濃度の関数として測定した試験で、1,1-ジメチルヒドラジンは無触媒反応あるいは銅 (II) イオンによる触媒反応で自動酸化されると報告されている (Banerjee et al., 1984)。

### 5.2.2 生分解性

1,1-ジメチルヒドラジンは、化学物質審査規制法の好氣的生分解性試験においては、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件で、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率が 0% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素濃度 (TOC) 測定での分解率は 9%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 6% であった (通商産業省, 1992)。

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの嫌氣的生分解に関する報告は得られていない。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

モデル河川 (水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒) 及びモデル湖水 (水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒) におけるヘンリー定数に基づく水面からの揮散の半減期は、それぞれ 36 時間及び 19 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。1,1-ジメチルヒドラジンは土壌吸着係数は

小さく (Koc=19.8)、水溶性が高く (混和) (3章参照)、水に溶解して移動すると考えられる。ただし、1,1-ジメチルヒドラジンの pKa が 7.21 (3章参照) であるので、一般的な水環境では一部は解離して陽イオンとして存在し、水中の浮遊物質や汚泥に吸着される可能性がある (U.S.NLM:HSDB, 2006)。

以上のこと及び 5.2 の結果より河川水等の環境水中に 1,1-ジメチルヒドラジンが排出された場合は、一部は水面から大気に移行するが、環境水中では溶存酸素などにより分解すると考えられる。

## 5.4 生物濃縮性

フラスコ振とう法による 1,1-ジメチルヒドラジンのオクタノール/水分配係数 log Kow は-0.4 と低く、1,1-ジメチルヒドラジンは蓄積性がないまたは低いと判断されている (通商産業省, 1992)。この log Kow を用いて計算した生物濃縮係数 (BCF) は 3.2 である (SRC:BcfWin, 2006)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌での毒性影響について種々の試験の EC<sub>50</sub> 値が報告されており、これらの試験での最小値は、アンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標にした 3~7 時間 EC<sub>50</sub> の 19.2 mg/L であった (Kane and Williamson, 1983)。

表 6-1 1,1-ジメチルヒドラジンの微生物に対する毒性試験結果

| 生物種                                    | 温度 (°C) | エンドポイント                 |           | 濃度 (mg/L) | 文献                      |
|--|---------|-------------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| <i>Nitrosomonas sp.</i><br>(アンモニア酸化細菌) | 20      | 3-7 時間 EC <sub>50</sub> | アンモニア消費阻害 | 19.2 (n)  | Kane & Williamson, 1983 |
| <i>Nitrobacter sp.</i><br>(亜硝酸酸化細菌)    | 20      | 3-7 時間 EC <sub>50</sub> | 亜硝酸消費阻害   | 1,160 (n) |                         |
| 脱窒素還元細菌                                | ND      | 6 時間 EC <sub>50</sub>   | 硝酸消費阻害    | 9,060 (n) |                         |
| 嫌気性細菌                                  | ND      | 6 日間 EC <sub>50</sub>   | 分解阻害      | 1,790 (n) |                         |

ND: データなし、(n): 設定濃度

#### 6.1.2 藻類に対する毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及び緑藻の一種 (*Chloranomala cupricola*) を用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムでは、被験物質を試験期間中に追加して、その濃度を維持した試験があり、その 10 日間 EC<sub>50</sub> は 2.4 mg/L (バイオマス) 及び 10 日間 NOEC は 0.6

～0.8 mg/L (バイオマス) であった。この試験を除くと、セテナストラムの 6 日間EC<sub>50</sub>、8 日間EC<sub>50</sub>及び 10 日間EC<sub>50</sub>は、それぞれ 3.7 mg/L、5.2 mg/L及び 4.0～8.3 mg/Lの範囲 (いずれもバイオマス)で、6 日間NOEC、8 日間NOEC及び 10 日間NOECは 0.4 mg/L、2.4 mg/L及び 0.4～2.4 mg/L (いずれもバイオマス)であった。*Chloranomala cupricola*では、6 日間EC<sub>50</sub>は 3.3 mg/L (バイオマス)、10 日間EC<sub>50</sub>は 1.2 mg/L (バイオマス)で、6 日間NOECは 0.8 mg/L (バイオマス)、10 日間NOECは 0.8 mg/L (バイオマス) であった。これらの試験では、OECD等の標準テストガイドラインとは異なる試験法またはエンドポイントが用いられている。また、試験内でのエンドポイント値の変動が大きく、データの信頼性は低いと判断される。

表 6-2 1,1-ジメチルヒドラジンの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種  | 試験法/<br>方式              | 温度<br>(°C) | エンドポイント   | 濃度<br>(mg/L)   | 文献                    |
|--|-------------------------|------------|---|--|-----------------------|
| 淡水   |                         |            |   |  |                       |
| <i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup><br>(緑藻、セテナストラム) | 止水<br>非滅菌               | 23±3       | 10 日間EC <sub>50</sub><br>10 日間 NOEC   | 生長阻害<br>バイオマス<br>バイオマス<br>4.0-7.9<br>0.8-2.4<br>(n) <sup>2)</sup>  | Dixon et al.,<br>1979 |
|  | 止水 <sup>3)</sup><br>非滅菌 | 23±3       | 10 日間EC <sub>50</sub><br>10 日間 NOEC   | 生長阻害<br>バイオマス<br>バイオマス<br>2.4<br>0.6-0.8<br>(n) <sup>2)</sup>  |                       |
|  | 止水                      | ND         | 6 日間EC <sub>50</sub><br>8 日間EC <sub>50</sub><br>10 日間EC <sub>50</sub><br>6 日間 NOEC<br>8 日間 NOEC<br>10 日間 NOEC | 生長阻害<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>3.7<br>5.2<br>8.3<br>0.4<br>2.4<br>0.4<br>(n) <sup>2)</sup>  | Harrah, 1978          |
| <i>Chloranomala cupricola</i> (緑藻)                             | 止水<br>非滅菌               | 23±3       | 6 日間EC <sub>50</sub><br>8 日間EC <sub>50</sub><br>10 日間EC <sub>50</sub><br>6 日間 NOEC<br>8 日間 NOEC<br>10 日間 NOEC | 生長阻害<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>バイオマス<br>3.3<br>>4.0<br>1.2<br>0.8<br>0.4<br>0.8<br>(n) <sup>2)</sup> | Dixon et al.,<br>1979 |

(n) : 設定濃度

- 1) 現学名 : *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 比重 0.791 (22°C) を用いて、濃度を  $\mu$ L/L から mg/L に換算、  
3) 濃度維持のために 2 日おきに被験物質を追加。添加量は測定濃度に基づき、期間中の総添加量は最大で設定濃度の 48%に相当した。

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対する 1,1-ジメチルヒドラジンの急性毒性については、淡水種としてヨコエビ、ミズムシを用いた報告がある。ヨコエビに対する 48 時間LC<sub>50</sub>は 4.7 mg/L、ミズムシに対する 48 時間LC<sub>50</sub>は 12.4 mg/Lであった。ヨコエビでは、対照区における死亡率も高く、信頼性は低い (Fisher et al., 1980)。

表 6-3 1,1-ジメチルヒドラジンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種                                     | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式 | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH      | エンドポイント                             | 濃度<br>(mg/L) | 文献                  |
|---|--------------|------------|------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|--------------|---------------------|
| 淡水                                      |              |            |            |                                 |         |                                     |              |                     |
| <i>Hyalella azteca</i><br>(甲殻類、コエビ類の一種) | ND           | 止水         | 22.5       | 132                             | 7.5-8.2 | 48 時間LC <sub>50</sub> <sup>1)</sup> | 4.7          | Fisher et al., 1980 |
| <i>Asillidae</i> sp.<br>(等脚類、ミズシロ科)     | ND           | 止水         | 24         | 96                              | 7.1-7.9 | 48 時間LC <sub>50</sub> <sup>2)</sup> | 12.4         |                     |

ND: データなし

1)対照区における死亡率は 37.5%。実測濃度（吸光度分析）は設定濃度の 13.6~85.8%。

2)実測濃度（吸光度分析）は 10 mg/L 以上の設定濃度において 80%以上、5 mg/L で 45.4%。

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚に対する急性毒性については、ファットヘッドミノー及びグッピーを用いた試験報告があり、得られた 96 時間 LC<sub>50</sub>はそれぞれ 7.85 mg/L (Geiger et al., 1990) 及び 26.5 mg/L (Slonim, 1977) であった。また、OECDガイドラインの推奨する硬度の範囲外の硬水を用いたグッピーの試験があり、得られた 96 時間 LC<sub>50</sub>は 10.1 mg/Lであった (Slonim, 1977)。

長期毒性としては、ふ化後 1~4 日のメダカを 28 日間暴露した報告があり、成長と生存を指標とした NOEC が 4.17 mg/L であった (Johnson et al., 1993a,b)。

海産種に対する報告は得られなかった。

表 6-4 1,1-ジメチルヒドラジンの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種   | 大きさ/<br>成長段階                     | 試験法/<br>方式 | 温度<br>(°C) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH      | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)        | 文献                      |
|---|----------------------------------|------------|------------|---------------------------------|---------|--|---------------------|-------------------------|
| 淡水  |                                  |            |            |                                 |         |  |                     |                         |
| <i>Pimephales promelas</i><br>(ファットヘッドミノー)          | 平均 1.75 cm<br>0.07 g<br>30 日齢    | 流水         | 24.5       | 46.4                            | 8.0     | 96 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 EC <sub>50</sub><br>症状 | 7.85<br>7.85<br>(m) | Geiger et al., 1990     |
| <i>Lebistes reticulatus</i> <sup>1)</sup><br>(グッピー) | 2.4-3.6 cm<br>0.1-0.25 g<br>4 か月 | 止水         | 22-24.5    | 400-500                         | 7.7-8.6 | 96 時間LC <sub>50</sub>                                  | 10.1                | Slonim, 1977            |
|   | 2.4-3.6 cm<br>0.1-0.25 g<br>4 か月 | 止水         | 22-24.5    | 20-25                           | 7.7-8.6 | 96 時間LC <sub>50</sub>                                  | 26.5                |                         |
| <i>Oryzias latipes</i><br>(メダカ)                     | ふ化後<br>1-4 日                     | 流水         | 25         | ND                              | ND      | 28 日間 NOEC<br>成長<br>28 日間 NOEC<br>生存                   | 4.17<br>4.17<br>(m) | Johnson et al., 1993a,b |

ND: データなし、(m): 測定濃度

1) 現学名 : *Poecilia reticulata*

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

2種のサンショウウオの幼生に 1,1-ジメチルヒドラジンを暴露した試験で、96 時間 LC<sub>50</sub>は硬水(400~500 mg CaCO<sub>3</sub>/L) では 28.9 mg/Lであり、軟水 (20~25 mg CaCO<sub>3</sub>/L) では 115 mg/Lであった (Slonim, 1986)。アフリカツメガエルの幼生を用いた報告がある。120 時間LC<sub>100</sub>は 10 mg/L、120 時間 LC<sub>0</sub>は 1 mg/Lであった。また、1 mg/Lの濃度で全発生期間暴露した幼生の変態は正常であった (Greenhouse, 1976a)。さらに、アフリカツメガエルの胚を胞胚期からふ化まで 1,1-ジメチルヒドラジンに暴露し、孵化後は 1,1-ジメチルヒドラジンを含まない水に移し、観察を行った試験が報告されている。幼生に尾の捩れや小頭症などの奇形が認められ、異常な胚と幼生には頭部、体幹及びひれに浮腫が認められた。奇形発現のED<sub>50</sub> (奇形が 50% 発現すると推定される濃度) は 7 mg/Lであった (Greenhouse, 1976b,1977)。

表 6-5 1,1-ジメチルヒドラジンの両生類に対する毒性試験結果

| 生物種  | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式 | 温度<br>(°C)    | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH      | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)    | 文献                         |
|--|--------------|------------|---------------|---------------------------------|---------|--|-----------------|----------------------------|
| 淡水   |              |            |               |                                 |         |  |                 |                            |
| <i>Ambystoma maculatum</i> /<br><i>Ambystoma opacum</i><br>(トーフサンショウウオ属) | 幼生           | 止水         | 20.5-<br>23.5 | 400-500                         | 7.8-8.2 | 96 時間LC <sub>50</sub>  | 28.9            | Slonim,<br>1986            |
|  |              |            |               | 20-25                           | 6.3-6.9 | 96 時間LC <sub>50</sub>  | 115             |                            |
| <i>Xenopus laevis</i><br>(アフリカツメガエル)                                     | 幼生           | ND         | ND            | ND                              | ND      | 120 時間LC <sub>100</sub><br>120 時間LC <sub>0</sub> <sup>1)</sup> | 10<br>1         | Greenhouse,<br>1976a       |
|  | 幼生           | ND         | ND            | ND                              | ND      | NOEC <sup>2)</sup><br>生存、変態                                    | 1 <sup>3)</sup> |                            |
|  | 胞胚期~<br>ふ化   | ND         | ND            | ND                              |         | ED <sub>50</sub> <sup>4)</sup><br>催奇形性                         | 7 <sup>5)</sup> | Greenhouse,<br>1976b, 1977 |

1) 死亡の見られない濃度、2) 全発生期間の暴露、3) 試験した最高濃度、4) 奇形が 50%発現すると推定される用量、5) 4回の試験データを合わせて解析

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では 1,1-ジメチルヒドラジンの陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの動物に関する試験報告は得られていない。

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

1,1-ジメチルヒドラジンの環境中の生物に対する毒性影響については、データが少なく、一部の生物について、致死、生長阻害などを指標に検討が行われている。

微生物については、水生の細菌に対する最小の毒性値は、アンモニア酸化細菌のアンモニア消費阻害を指標にした、3～7時間EC<sub>50</sub>の 19.2 mg/Lであった。

藻類の生長阻害試験では、信頼性のあるデータは得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類では信頼性のあるデータは得られていない。淡水種の等脚類のミズムシでの 48 時間LC<sub>50</sub>は 12.4 mg/kgであった。

魚類の急性毒性としては、淡水魚のファットヘッドミノー及びグッピーに対する報告が得られており、96 時間 LC<sub>50</sub>は、それぞれ 7.85 mg/L及び 26.5 mg/Lであった。小さい方の値はGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い毒性を示す。調査した範囲内では海産種での報告はない。

長期毒性としては、ふ化後 1～4 日のメダカを 28 日間暴露した報告があり、成長と生存を指標とした NOEC が 4.17 mg/L であった。

その他、両生類であるサンショウウオ及びアフリカツメガエルを用いた報告がある。サンショウウオの幼生に対する 96 時間LC<sub>50</sub>は 28.9 mg/L (硬水) 及び 115 mg/L (軟水) であった。アフリカツメガエルの幼生に対する 120 時間LC<sub>100</sub>は 10 mg/Lで、120 時間LC<sub>0</sub>は 1 mg/Lであった。また、アフリカツメガエルの胚を胞胚期からふ化まで暴露した時に、幼生に尾の振れや小頭症などの奇形を認め、催奇形性を指標とするEC<sub>50</sub>は 7 mg/Lであった。

陸生生物に関する試験報告は得られていない。

以上から、1,1-ジメチルヒドラジンは、水生生物に対する急性毒性として魚類に対し GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

得られた毒性値のうち水生生物に対する最小値は、魚類であるメダカの成長と生存を指標とした 28 日間NOECの 4.17 mg/Lである。両生類のアフリカツメガエルの胚を胞胚期からふ化まで暴露した時の催奇形性を指標とするEC<sub>50</sub>は 7 mg/Lであった。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

1,1-ジメチルヒドラジンの生体内運命に関する結果を表 7-1 に示す。

#### a. 吸収

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物における吸収速度については、イヌの皮膚から速やかに吸収されると報告されている (Smith and Clark, 1971)。一方、表 7-1 に示すようにラットの腹腔内投与ではあるが、血清や臓器中への分布や排泄に関するデータから、投与部位から速やかに

吸収され、大部分が尿及び呼気中に排泄されていた (Back et al., 1963)。

## b. 分布

$^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジン 20、60、80 mg/kgをラットに単回腹腔内投与した 53 時間後の組織中残存量は 20 mg/kgで 44 %、60 mg/kgで 35 %、80 mg/kgで 11 %であった (Dost et al., 1966)。

ウサギに $^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジン 50 mg/kgを単回腹腔内投与したところ、投与 2~4 時間後に肝臓、腎臓、結腸及び血清に高濃度の $^{14}\text{C}$ が検出され、血清中におけるそのピーク時間は 2 時間後であった (Back et al., 1963)。

## c. 代謝及び排泄

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物での代謝 (ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル) に関しては、肝臓ミクロソーム混合機能アミン酸化酵素による、*N*-酸化と脱メチル化に続くホルムアルデヒドが生成され、1,1-ジメチルヒドラジンの代謝物として、DNA と共有結合しうるフリーラジカル中間体の検出が報告されている (Prough, 1973 ; Prough et al., 1976 ; Tomasi et al, 1987 ; Wittkop et al., 1969)。

ラットに $^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジン 20、60、80 mg/kgを単回腹腔内投与した実験では、27 時間後の尿中排泄量は 20 mg/kg で 56%、60 mg/kgで 53%、80 mg/kgで 70%、呼気中排泄量は 20 mg/kg で 21%、60 mg/kgで 12%、80 mg/kgで 19%であった (Dost et al., 1966)。

一方、ネコ及びイヌに $^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジンをそれぞれ 50 mg/kg、及び 100 mg/kg単回腹腔内投与したところ、投与後 5 時間以内の尿中排泄率は 30~50%であり、尿中濃度の最高値時間はいずれも 30 分~1 時間であった (Back et al., 1963)。

表 7-1 1,1-ジメチルヒドラジンの生体内運命

| 動物種等             | 投与条件    | 投与量   | 結果  | 文献                |
|------------------|---------|---|---|-------------------|
| ラット              | 単回腹腔内投与 | $^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジン<br>20、60、80 mg/kg  | 分布：投与 53 時間後、組織中残存量は 20 mg/kg で 44%、60 mg/kg で 35%、80 mg/kg で 11%<br>排泄：投与 27 時間後、尿中排泄量は 20 mg/kg で 56%、60 mg/kg で 53%、80 mg/kg で 70%、呼気中排泄量は 20mg/kg で 21 %、60 mg/kg で 12%、80 mg/kg で 19%  | Dost et al., 1966 |
| ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル | 単回腹腔内投与 | $^{14}\text{C}$ -1,1-ジメチルヒドラジン、または非標識体<br>(ラット)<br>10-50 mg/kg<br>(ウサギ)<br>50 mg/kg<br>(ネコ)<br>10、50 mg/kg<br>(イヌ)<br>100 mg/kg<br>(サル)<br>1-40 mg/kg | 吸収：ラット、ネコ、イヌ、サルで左記の用量で投与後、血清のピーク濃度時間はいずれにおいても 15-60 分<br>分布：ウサギ 50 mg/kg投与 2-4 時間後、肝臓、腎臓、結腸、血清に高濃度の $^{14}\text{C}$ 検出 血清のピーク濃度時間は 2 時間<br>排泄：ネコ 50 mg/kg、イヌ 100 mg/kg 投与後、5 時間以内の尿中排泄率は未変化体として、30-50%<br>投与後、15、30 分、1、2、3、4、5 時間後に測定した尿中濃度の最高値時間はいずれも 30 分-1 時間 | Back et al., 1963 |

| 動物種等 | 投与条件   | 投与量                               | 結果  | 文献                  |
|------|--------|-----------------------------------|---|---------------------|
| イヌ   | 単回皮膚塗布 | 5-30 mmole/kg<br>(300-1800 mg/kg) | 吸収：血中に投与 30 秒後から検出され、そのピーク濃度時間は 1-3 時間後<br>その後血中濃度は漸減 | Smith & Clark, 1971 |

## 7.2 疫学調査及び事例

1,1-ジメチルヒドラジンのヒトにおける事例を表 7-2 に示す。

米国における 1,1-ジメチルヒドラジンの漏洩事故による急性的な暴露により、肺や消化管への刺激作用が認められている。発生場所から 750 ヤード離れた地点での暴露により、2 人の作業員は最初に息苦しさと呼吸困難から、4 時間後に極度の吐き気を催したのちほとんど消化されていない食物を嘔吐し、口には 1,1-ジメチルヒドラジンの臭気と味が残っていた。また 11 名の従業員の臨床生化学的検査により、肝臓への影響が疑われる証拠が示された (Shook and Cowart, 1957)。

同様にデンマークの空軍でロケットの液体燃料充填などに携わる作業員に 1,1-ジメチルヒドラジンの肝臓への有害性が認められている。即ち 1193 名中 46 名に血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇が見られ、この 26 名の肝臓の生検により 6 例に脂肪変性があり、5 例は病理学的所見が不明確、15 例は正常であった (Petersen et al., 1970)。

これらの事例では、1,1-ジメチルヒドラジンの暴露量は測定されておらず、信頼できるヒトへの影響データではないと判断した。

表 7-2 1,1-ジメチルヒドラジンのヒトにおける事例

| 対象集団・性別・人数               | 暴露状況             | 暴露量 | 結果   | 文献                    |
|--------------------------|------------------|-----|--|-----------------------|
| 米国<br>作業員 2 人            | 漏洩事故による急性的暴露     | 不明  | 発生場所から 750 ヤード離れた地点での暴露により、いずれも最初に息苦しさと呼吸困難、4 時間後に極度の吐き気を催したのちほとんど消化されていない食物を嘔吐し、口には 1,1-ジメチルヒドラジンの臭気と味が残存 | Shook & Cowart, 1957  |
| 米国<br>従業員 11 名           | 恒常的日常生活による暴露     |     | 臨床生化学的検査により、肝臓への影響が疑われる証拠  |                       |
| デンマーク<br>空軍作業員<br>1193 名 | ロケット液体燃料充填などに従事中 | 不明  | 肝臓への有害性が認められ、46 名に血清 ALT の上昇、この 26 名の肝臓の生検により 6 例が脂肪変性、5 例が病理学的所見不明確、15 例が正常                               | Petersen et al., 1970 |

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (ACGIH, 2001 ; Jacobson, 1958 ; Jacobson et al., 1955 ; O'Brien et al., 1964)。

マウス、ラット、ハムスターにおける吸入LC<sub>50</sub>値はそれぞれ 172、252、392 ppm (各々 423、618、962 mg/m<sup>3</sup>)であり、イヌにおいては、110 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>相当；本評価書換算)で死亡がみられたが、24 ppm (59 mg/m<sup>3</sup>相当；本評価書換算)では死亡はなかった。ウサギにおける経皮投与試験では閉塞適用によって毒性が強くなり、そのLD<sub>50</sub>値は 156 mg/kg であった (Hodge, 1954)。一方、イヌに対する皮膚適用で角膜の混濁が認められた (Smith and Castaneda, 1970)。

1,1-ジメチルヒドラジンの急性暴露でみられた主な症状は嘔吐、けいれんなどの神経系への影響であり、肉眼的病理検査では過血糖症やけいれんの二次的な影響と考えられる肺の浮腫や出血以外は特に所見は認められなかった (Jacobson et al., 1955; U.S. NIOSH, 1997)。

表 7-3 1,1-ジメチルヒドラジンの急性毒性試験結果

|   | マウス                   | ラット                   | ウサギ                     | モルモット | ハムスター                 | イヌ                         |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|----------------------------|
| 経口LD <sub>50</sub> (mg/kg)                            | ND                    | 122                   | ND                      | ND    | ND                    | ND                         |
| 吸入LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup> | 423/<br>4 時間<br>(172) | 618/<br>4 時間<br>(252) | ND                      | ND    | 962/<br>4 時間<br>(392) | 59-270<br>4 時間<br>(24-110) |
| 経皮LD <sub>50</sub> (mg/kg)                            | ND                    | ND                    | 1,060<br>156 (閉塞<br>適用) | 1,329 | ND                    | 1,200-1,680                |
| 腹腔内LD <sub>50</sub> (mg/kg)                           | ND                    | 102                   | ND                      | ND    | ND                    | ND                         |
| 静脈内LD <sub>50</sub> (mg/kg)                           | ND                    | 119                   | ND                      | ND    | ND                    | ND                         |

ND：データなし、1) 1 ppm=2.45 mg/m<sup>3</sup>で計算 (括弧内はppm値)

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験に関する試験報告は得られていない。1,1-ジメチルヒドラジンは強アルカリ性で揮散性の液体であり、動物の皮膚、眼に重度の刺激性、腐食性を起こし、ヒトにも同様に作用すると予想される (Grant, 1986)。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する感作性試験に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

1,1-ジメチルヒドラジンのマウス、ラット、イヌにおける反復吸入試験 (6時間/日、5日間/週) において、マウスに対し140 ppmの濃度で6週間、ラットに対し75 ppmの濃度で7週間、イヌに対し5 ppmの濃度で26週間、及び25 ppmの濃度で13週間暴露したところ、マウス、ラットいずれも死亡や神経症状、呼吸器症状が認められたが、各組織の形態学的な変化はみられなかった。イヌにおいては、25 ppmで1匹の死亡が見られ、他動物では神経症状、体重減少、溶血性貧血、細網内皮系組織のヘモジデリン沈着、5 ppmでは体重減少が僅かに認められたほか、溶血性貧

血、脾臓のヘモジデリン沈着が認められた (Rinehart et al., 1960)。

1,1-ジメチルヒドラジンのラットにおける3週間反復腹腔内投与試験は10、30、50、70 mg/kg/日の投与量で各群10匹のラットを用いて実施された1,1-ジメチルヒドラジンのラットにおける3週間反復腹腔内投与試験では投与後3日までに、用量依存的に、各々、0、5、6、9匹の死亡が発現し、10 mg/kg/日以上投与群で生存例の体重の増加と投与期間を通して顕著な利尿作用が認められた。投与期間終了後の臨床生化学的検査において50 mg/kg/日以上に血中尿素窒素(BUN)とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の有意な上昇があり、病理組織学的には腎臓の尿細管上皮細胞の脂肪浸潤が認められ、1,1-ジメチルヒドラジンが腎臓に影響を及ぼすことを示している (Cornish and Hartung, 1969)。

以上より、吸入暴露試験では単一用量での影響発現によりNOAELは決定できないが、腹腔内投与試験のNOAELは10 mg/kg/日と判断した。

表 7-4 1,1-ジメチルヒドラジンの反復投与毒性試験結果

| 動物種等                               | 試験法<br>投与方法 | 投与期間                  | 投与量   | 結果   | 文献                      |
|------------------------------------|-------------|-----------------------|---|--|-------------------------|
| マウス<br>ICR<br>雌                    | 吸入暴露        | 6週間<br>6時間/日<br>5日/週  | 0、140 ppm   | 140 ppm :<br>死亡や神経症状、呼吸器症状が認められたが、各組織の形態学的な変化はみられなかった  | Rinehart et al., 1960   |
| マウス<br>BC3F <sub>1</sub> /CU<br>M雄 | 腹腔内投与       | 5日間<br>回復期間<br>3週間    | LD <sub>50</sub> の0.1、<br>0.25、0.4、<br>0.55、0.7倍<br>相当量 | 全用量 :<br>成熟精子の頭部形態異常増加が投与後1週間から3週間見られたが7週間以内に回復  | Wyrobek & London, 1973  |
| ラット<br>SD<br>雌<br>10匹/群            | 腹腔内投与       | 3週間                   | 0、10、30、<br>50、70<br>mg/kg/日                            | 10 mg/kg 以上 :<br>利尿作用<br>50 mg/kg 以上 :<br>BUN と AST の有意な上昇、病理組織学的に腎臓の尿細管上皮細胞の脂肪浸潤<br>NOAEL : 10 mg/kg/日(本評価書の判断) | Cornish & Hartung, 1969 |
| イヌ<br>ビーグル<br>雌                    | 吸入暴露        | 26週間<br>6時間/日<br>5日/週 | 0、5 ppm<br>(別群<br>0、25 ppm<br>13週間)                     | 5 ppm :<br>体重減少、溶血性貧血、脾臓ヘモジデリン沈着<br>25 ppm :<br>神経症状、体重減少、溶血性貧血、細網内皮系組織のヘモジデリン沈着                                 | Rinehart et al., 1960   |

### 7.3.5 生殖・発生毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

雌F344 ラット (14~18 匹/群) に 1,1-ジメチルヒドラジン 10、30、60 mg/kg/日を妊娠 6~15 日目に腹腔内投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した実験で、最高用量群のF<sub>0</sub>動物で体重増加抑制、また胎仔毒性がみられたが、催奇形性はなかった (Keller et al., 1984)。この実験から、F<sub>0</sub> (一般

毒性) 及び生殖・発生毒性のNOAELはいずれも 30 mg/kg/日と判断された。

BC3F<sub>1</sub>/CUM雄マウスに 1,1-ジメチルヒドラジンのLD<sub>50</sub>の 0.1、0.25、0.4、0.55、0.7 倍相当量を 5 日間腹腔内投与した実験では、全用量群で成熟精子の形態異常増加が投与後 1~3 週間認められ、7 週間以内に回復することが報告されている (Wyrobeck and London, 1973)。一方、C57BL/C3H雄マウスを用いたほとんど同じデザインの実験においては精子の異常は認められていない (Bruce and Heddle, 1979 ; Wyrobeck and Bruce, 1975)。

表 7-5 1,1-ジメチルヒドラジンの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等                               | 試験法<br>投与方法 | 投与期間                         | 投与量  | 結果   | 文献                        |
|------------------------------------|-------------|------------------------------|--|--|---------------------------|
| マウス<br>BC3F <sub>1</sub> /CUM<br>雄 | 腹腔内投与       | 5 日間<br>回復期間<br>3 週間         | LD <sub>50</sub> の<br>0.1、0.25、<br>0.4、0.55、<br>0.7 倍相当<br>量 | 全用量：<br>成熟精子の頭部形態異常増加<br>が投与後 1 週間から 3 週間見ら<br>れたが 7 週間以内に回復   | Wyrobek &<br>London, 1973 |
| マウス<br>C57BL/C3H<br>雄              | 腹腔内投与       | 5 日間<br>回復期間<br>1、4、10<br>週間 | 10-100<br>mg/kg/日で<br>4 用量                                   | 精子の形態異常はみられなかつ<br>た  | Wyrobek &<br>Bruce, 1975  |
|                                    |             | 5 日間<br>回復期間<br>35 日間        | 500 mg/kg/<br>日まで 5 用<br>量                                   | 精子の形態異常はみられなかつ<br>た  | Bruce & Heddle,<br>1979   |
| ラット<br>F344<br>雌<br>14-18 匹/群      | 腹腔内投与       | 妊娠 6-15<br>日目                | 0、10、30、<br>60 mg/kg<br>/日                                   | 妊娠 20 日目 (帝王切開群)<br>F <sub>0</sub> ：<br>60 mg/kg/日：体重増加抑制<br><br>F <sub>1</sub> ：<br>60 mg/kg/日：胎仔体重の減少、<br>吸収胚の増加<br>催奇形性なし<br>NOAEL：F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> いずれも 30 mg/kg/<br>日 | Keller et al.,<br>1984    |

### 7.3.6 遺伝毒性

1,1-ジメチルヒドラジンの遺伝毒性試験結果を表 7-6、遺伝毒性試験結果のまとめを表 7-7 に示す。

*in vitro* 系では、細菌を用いた復帰突然変異試験等で陰性の結果もあるが (Brusick and Matheson, 1977 ; Shimizu et al., 1978 ; Wright and Tikkanen, 1980)、一方、以下に示すように陽性の結果も多く報告されている (ACGIH, 2001 ; IARC, 1999)。即ちネズミチフス菌 TA1535 において代謝活性化 (S9) の有無にかかわらず陽性、TA1537 において S9 存在下で陽性 (Rogan et al., 1982)、TA100、102、1530 の S9 非存在下で陽性 (Matsushita et al., 1993 ; Tosk et al., 1979)、TA98、100 の S9 存在下で陽性 (Bruce and Heddle, 1979)、大腸菌 WP2uvrA/pKM101 において S9 の有無にかかわらず陽性 (労働省, 1997a)、コウジ菌 *su-methA1* において S9 非存在下で陽性 (Bignami et al., 1981)、マウスリンパ腫細胞 L5178Y の S9 存在下、非存在下及び V79 細胞で陽

性 (Beije et al., 1984 ; Brusick and Matheson, 1977 ; Kuszynski et al., 1981 ; Rogers and Back, 1981)、  
 チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞による染色体異常試験で陽性 (労働省, 1997b)、マウス  
 肝の初代細胞による不定期 DNA 合成試験で陽性 (Mori et al., 1988)、またチャイニーズハムス  
 ター卵巣 (CHO) 細胞による姉妹染色分体交換試験においても陽性であった (Calandra et al.,  
 1990)。

*in vivo* 系では、イヌ小核試験 (Benz and Beltz, 1980)、マウス小核試験 (Bruce and Heddle, 1979 ;  
 U.S. NTP, 1989)、マウス優性致死試験 (Brusick and Matheson, 1977 ; Epstein et al., 1972) におい  
 て陰性であるが、マウスの腹腔内投与による各種臓器を対象にした小核試験 (Benning et al.,  
 1994 ; Cllet et al., 1989,1993)、ショウジョウバエの体細胞突然変異試験 (Vogel and Nivard, 1993)  
 で陽性の結果が報告されている。

一方、ヒドラジン類縁化合物は酸化されて活性アルキル化剤や活性酸素種を生成し、DNA の  
 損傷やアルキル化から DNA 鎖の切断を起こすことが知られ、細胞毒性や遺伝毒性、発がん性  
 などとの関連が報告されている (Albano et al., 1989 ; Gamberini et al., 1998)。

1,1-ジメチルヒドラジンも *in vitro* におけるラット肝細胞 DNA の一本鎖切断 (Sina et al., 1983)、  
*in vivo* におけるラット経口投与後の肝臓 DNA との結合による 7-メチルグアニンの生成  
 (Sagelsdorff et al., 1988)、マウス腹腔内投与による肺の DNA の切断が認められている (Parodi  
 et al., 1981)。

以上から、1,1-ジメチルヒドラジンは、細菌を用いた復帰突然変異試験で文献によって異なっ  
 た結果が得られているが、培養細胞の遺伝子突然変異試験、*in vitro*、*in vivo* DNA 損傷試験、小  
 核試験共に陽性を示していることから、遺伝毒性ありと判断される。

表 7-6 1,1-ジメチルヒドラジンの遺伝毒性試験結果

| 試験方法<br>試験系     |            | 試験材料                      | 処理条件                 | 用量                                     | 結果 <sup>a), b)</sup> |                     | 文献                             |
|-----------------|------------|---------------------------|----------------------|--|----------------------|---------------------|--------------------------------|
|                 |            |                           |                      |  | -S9                  | +S9                 |                                |
| <i>in vitro</i> | 復帰突然<br>変異 | ネグミチス菌<br>TA1535          | マウスの<br>S9           | 0.01, 0.1, 1, 5<br>( $\mu$ g/plate)    | —                    | —                   | Brusick &<br>Matheson,<br>1977 |
|                 |            | TA1537                    |                      |  | —                    | —                   |                                |
|                 |            | TA1538                    |                      |  | —                    | —                   |                                |
|                 |            | TA98                      |                      |  | —                    | —                   |                                |
|                 |            | 酵母 D4<br>大腸菌<br>(WP2uvrA) |                      | 5 ( $\mu$ l/mL)                        | —                    | —                   |                                |
|                 |            | ネグミチス菌<br>TA98            | PCB 誘導<br>ラットの<br>S9 | 100, 200, 400, 800<br>( $\mu$ g/plate) | —                    | —                   | Shimizu et al.,<br>1978        |
|                 |            | TA100                     |                      |  | —                    | —                   |                                |
|                 |            | TA1537                    |                      |  | —                    | —                   |                                |
|                 |            | ネグミチス菌<br>TA1530          | ND                   | 10, 20, 50<br>(mg/plate)               | +                    | ND<br>(20 mg/plate) | Tosk et al.,<br>1979           |



| 試験方法<br>試験系             | 試験材料   | 処理条件                                      | 用量   | 結果 <sup>a), b)</sup>  |                      | 文献                             |
|-------------------------|--|---|--|---|----------------------|--------------------------------|
|                         |  |   |  | -S9   | +S9                  |                                |
| プロフェー<br>ジインダク<br>ション試験 | プロフェー<br>ジλ clts857<br>大腸菌<br>K12 envA<br>uvrB | Aroclor、<br>フェノバ<br>ルビター<br>ル誘導ラ<br>ットのS9 | 17,000<br>(μg/mL)  |   | -                    | Ho & Ho,<br>1981               |
| 遺伝子突然<br>変異             | マウスリン<br>パ腫細胞<br>L5178Ytk <sup>+/-</sup>       | マウスの<br>S9                                | S9- : 0.01、0.05、<br>0.1、0.25<br>(μl/mL)<br>S9+ : 0.005、0.01、<br>0.05、0.25<br>(μl/mL) | -   | +                    | Brusick &<br>Matheson,<br>1977 |
|                         | マウスリン<br>パ腫細胞<br>L5178Ytk <sup>+/-</sup>       | ND  | 0.1、1、2.5、5<br>(mM)  | +   | (2.5mM)              | Rogers &<br>Back,<br>1981      |
|                         | V79 細胞   | ND  | ND   | +   | +                    | Kuszynski<br>et al., 1981      |
|                         | V79 細胞 <sup>1)</sup>                           | ラット<br>灌流肝臓                               | 5<br>(mM)  |   | +                    | Beije et al.,<br>1984          |
|                         | 染色体異常<br>試験                                    | CHL 細胞                                    | ND   | S9- : 0.05、0.1、0.2、<br>0.4、0.8<br>S9 : 0.1、0.2、0.4、<br>0.8、1.2<br>(mg/mL) | +                    | +                              |
| 姉妹染色分<br>体交換試験          | CHO 細胞   | ND  | ND   |   | +                    | Calandra et<br>al., 1990       |
| 不定期DNA<br>合成            | ヒト正常二<br>倍体 WI-38<br>株細胞                       | マウスの<br>マイクロソ<br>ーム                       | 0.1、0.5、1<br>(μl/mL)   | -   | -                    | Brusick &<br>Matheson,<br>1977 |
|                         | 初代マウ<br>ス、ラット<br>肝細胞                           |   | 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup><br>(M)                          | マウス+  | (10 <sup>-4</sup> M) | Mori et al.,<br>1988           |
|                         |  |   |  | ラット-  |                      |                                |
| DNA 鎖<br>損傷、切断          | ラット肝細<br>胞                                     |   | 0.03、0.3、3<br>(mM)   | +   |                      | Sina et al.,<br>1983           |
| <i>in vivo</i>          | 優性致死<br>試験                                     | マウス                                       | 腹腔内<br>5日間投与   | 1.25、4.20、12.5<br>(mg/kg/日)   | -                    | Brusick &<br>Matheson,<br>1977 |
|                         |  | マウス<br>ICR/Ha 雄                           | 腹腔内<br>単回投与  | 25、63 (mg/kg/日)   | -                    | Epstein et al.,<br>1972        |

| 試験方法<br>試験系    | 試験材料                     | 処理条件         | 用量  | 結果 <sup>a), b)</sup> |                             | 文献                         |                         |
|----------------|--------------------------|--------------|---|----------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                |                          |              |   | -S9                  | +S9                         |                            |                         |
| 小核試験           | イヌ                       | 吸入暴露         | ND  |                      | -                           | Benz & Beltz, 1980         |                         |
|                | マウス<br>B6C3F1<br>骨髄      | 経口<br>3回投与   | 25、50、100、200、<br>300、400 (mg/kg/<br>日)   |                      | -                           | U.S.NTP,<br>1989           |                         |
|                | マウス<br>C57BL/C3H<br>骨髄   | 腹腔内<br>5回投与  | 500 mg/kg まで<br>5用量   |                      | -                           | Bruce & Heddle,<br>1979    |                         |
|                | マウス<br>CD1/CR 雄<br>肝臓    | 腹腔内<br>2日間投与 | 14、28、56<br>(mg/kg)   |                      | +                           | (14 mg/kg)                 | Clivet et al.,<br>1989  |
|                | マウス<br>CD1/CR 雄<br>骨髄、精巣 | 腹腔内<br>単回投与  | 28、56、83<br>(mg/kg)   |                      | 骨髄 -<br>精巣 +                | (83 mg/kg)                 | Clivet et al.,<br>1993  |
|                | マウス<br>CD1 雄<br>脾臓       | 腹腔内<br>単回投与  | 13.8、27.7、55.5<br>(mg/kg)   |                      | +                           | (13.8 mg/kg)               | Benning et<br>al., 1994 |
|                | マウス<br>BALB/c 雄<br>骨髄    | 腹腔内<br>単回投与  | 20 (mg/kg)  |                      | -                           |                            | Suzuki et<br>al., 1994  |
| 体細胞突然<br>変異    | ショウジョ<br>ウバエ             | 混餌           | 5 (mM)  |                      | +                           | Vogel &<br>Nivard,<br>1993 |                         |
| 伴性劣性致<br>死試験   | ショウジョ<br>ウバエ             | 混餌<br>注入     | 6, 7.5 (mM)<br>20 (mM)  |                      | -                           | Zijlstra &<br>Vogel, 1988  |                         |
| 不定期DNA<br>合成   | ラット<br>Fischer 344<br>腎臓 | 腹腔内<br>単回投与  | 50 (mg/kg)  |                      | -                           | Tyson &<br>Mirsalis, 1985  |                         |
| DNA 鎖<br>損傷、切断 | マウス                      | 腹腔内          | 4.16 mmole/kg<br>(単回)<br>0.7 mmole/kg<br>(5日間連投)  |                      | - (肝臓、肺)<br>+ (肺)<br>- (肝臓) | Parodi et al.,<br>1981     |                         |
| DNA 結合<br>試験   | ラット<br>SD<br>肝臓          | 経口<br>単回投与   | <sup>14</sup> C-シ <sup>3</sup> メチルト <sup>3</sup> ラジ <sup>3</sup><br>ン: 19 (mg/kg)<br><sup>3</sup> H-シ <sup>3</sup> メチルト <sup>3</sup> ラジ <sup>3</sup><br>ン: 0.2、2、20 (mg/kg) |                      | 7-メチルグアニ<br>ンが用量相関性<br>に生成  | Sagelsdorff et<br>al, 1988 |                         |
| 核型分析           | マウス<br>C57BL/6J<br>結腸    | 経口           | 25、50、100<br>(mg/kg)  |                      | -                           | Wargovich et<br>al., 1983  |                         |

1) CHL 細胞：チャイニーズハムスター肺細胞

a) - : 陰性、+ : 陽性      b) カッコ内は陽性反応が観察された用量      ND : データなし

表 7-7 1,1-ジメチルヒドラジンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

|                         | DNA 損傷性 | 突然変異 | 染色体異常 |
|-------------------------|---------|------|-------|
| バクテリア                   | —       | +, — | ND    |
| カビ/酵母/植物                | ND      | +    | ND    |
| 昆虫                      | ND      | +, — | ND    |
| 培養細胞                    | +, —    | +    | +     |
| ほ乳動物 ( <i>in vivo</i> ) | +, —    | —    | +     |

ND : データなし、— : 陰性、+ : 陽性

### 7.3.7 発がん性

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に、国際機関等での発がん性評価結果を表 7-9 に示す。

マウス、ラット、ハムスターに 1,1-ジメチルヒドラジンを飲水投与した結果 (ACGIH, 2001 ; Goldenthal, 1989a,b,1990 ; Roe et al., 1967 ; Toth, 1972,1973,1977)、マウスにおいて顕著な生存期間の短縮あるいは死亡率の増加が見られ、血管、肺、腎臓、肝臓の腫瘍及び肺癌、ラットでは肝臓腫瘍、ハムスターでは血管及び盲腸腫瘍の増加が認められた。

またマウス、ラットに 1,1-ジメチルヒドラジンを 0.05、0.5、5 ppm の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、6 か月間吸入暴露した実験がある (ACGIH, 2001 ; Haun et al., 1979 ; MacEwen and Vernot, 1977)。1,1-ジメチルヒドラジンに発がん物質のジメチルニトロソアミンが 0.12% 混入しており、腫瘍の発現に関連している可能性があるが、マウスにおける 5 ppm 暴露群で血管肉腫及びクッパー細胞肉腫の増加が認められ、ラットにおいても 5 ppm 暴露群で肺腺腫、扁平上皮がん、0.5 ppm 以上の群で膵島細胞がん、線維性組織球腫、色素嫌性腺腫がみられた。イヌにおける 1,1-ジメチルヒドラジン 5 ppm の濃度で 8.5 週間暴露の結果、GPT の上昇を伴う肝臓の形態学的変化が認められているが、1,1-ジメチルヒドラジンの精製品による同一デザインの試験では肝臓機能に関する血液生化学的パラメーターは正常であり、肝臓の形態学的変化はみられず、肝臓への影響がジメチルニトロソアミンに起因するものと推測された (Haun, 1976)。上記ラットの腫瘍発現におけるジメチルニトロソアミンの関与についてはこれらのデータからは判断できないが、ヒドラジン自身の発がん性については、遺伝毒性の項で記載のように DNA のアルキル化によるものと考えられている (Steinhoff and Mohr, 1988)。ハムスターに 1,1-ジメチルヒドラジンを 37 mg/kg (雄) あるいは 32 mg/kg (雌) の用量で毎週 1 回、生涯皮下投与したところ悪性の神経鞘腫がみられ、腫瘍の総数においても発現率が増加した (Ernst et al., 1987)。

この試験とは対照的にシリアンゴールデンハムスターに同一投与経路、期間で、8~35 mg/kg の用量で投与したところ、腫瘍発生の増加はみられなかった (Jeong and Kamino, 1993)。

一方、1,1-ジメチルヒドラジンの発がん修飾因子に関連した非常に多数の報告がある。たとえば葉酸の欠乏 (Cravo et al., 1992) や食餌中の銅含量の低下 (Disilvestro et al., 1992) により発がんの促進がみられるが、食餌中の繊維添加による結腸発がんの抑制は認められなかった (Thorup et al., 1992)。

以上の結果をもとに、1,1-ジメチルヒドラジンの発がん性について、IARC では2B (ヒトにおける発がんの可能性あり)、EU では2 (ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質)、ACGIH ではA3 (動物に発がん性を示す物質)、U.S.NTP ではR (ヒト発がん性があると合理的に予測される物質) に分類している。

表 7-8 1,1-ジメチルヒドラジンの発がん性試験結果

| 動物種等                               | 試験法<br>投与方法 | 投与期間                     | 投与量   | 結果  | 文献                        |
|------------------------------------|-------------|--------------------------|---|---|---------------------------|
| マウス<br>Swiss<br>雌雄<br>各 50 匹<br>/群 | 経口<br>(飲水)  | 生涯                       | 0、0.01%<br>(0.7 mg/kg/<br>日)  | 雌雄総計：生存期間の顕著な短縮、<br>血管腫瘍 79%、肺腫瘍 71%、腎臓腫瘍<br>10%、肝臓腫瘍 6%<br>(対照群は各 2、11、0、0%)   | Toth, 1972,<br>1973       |
| マウス<br>ICR<br>雌雄<br>各 90 匹<br>/群   | 経口<br>(飲水)  | 2 年間                     | 雄：0、1、5、<br>10 ppm<br>(0、0.19、0.97、<br>1.9 mg/kg/日)<br>雌：0、1、5、<br>20 ppm<br>(0、0.27、1.4、<br>2.7 mg/kg/日) | 死亡率：雄 10 ppm で有意に増加<br>肺の腫脹/結節：雌 20 ppm で増加<br>肺胞/気管支腺腫、がん：雌 20 ppm で有意<br>に増加 (49 匹中各 20、7 例、対照群は<br>49 匹中各 5、1 例)   | Goldenthal,<br>1989a      |
| マウス<br>ICR<br>雌雄<br>各 90 匹<br>/群   | 経口<br>(飲水)  | 2 年間                     | 0、40、80 ppm<br>(雄：0、7.34、<br>13.0 mg/kg/日<br>雌：0、11.6、<br>21.8 mg/kg/<br>日)                               | 死亡率：雌雄 80 ppm で有意に増加<br>肺の結節、肝臓の腫脹/結節：雌雄いずれ<br>の投与量群でも増加<br>肝臓血管腫/血管肉腫：雄 9、67、81%、雌<br>4、26、82%/0、40、80 ppm<br>肺胞/気管支腫瘍：<br>(8-12 か月間途中死亡/と殺例)<br>雄 18、45、55%、雌 14、50、48%/0、<br>40、80 ppm<br>(最終解剖例)<br>雄 54、73、51%、雌 31、53、56%/0、<br>40、80 ppm | Goldenthal,<br>1990       |
| マウス<br>Swiss<br>雌<br>25 匹/群        | 強制経口        | 週 5 回<br>40 週<br>間       | 33 mg/kg/日<br>(0.5 mg/15 g<br>匹)  | 肺腫瘍の増加<br>(同様の投与条件でヒドラジンも上記腫<br>瘍を発現、メチルヒドラジンはなし)   | Roe et al.,<br>1967       |
| マウス<br>C57BL/<br>6J 雌              | 吸入          | 6 か月間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、0.05、0.5、<br>5 ppm  | 5 ppm：<br>血管肉腫、クッパー細胞肉腫増加   | MacEwen &<br>Vernot, 1977 |

| 動物種等  | 試験法<br>投与方法 | 投与期間                     | 投与量   | 結果  | 文献                         |
|---|-------------|--------------------------|---|---|----------------------------|
| ラット<br>Fischer<br>344<br>雌雄<br>各 70 匹<br>/群 | 経口<br>(飲水)  | 2 年間                     | 0、1、50、100<br>ppm<br>(雄：0、0.07、<br>3.2、6.2<br>mg/kg/日<br>雌：0、0.1、4、<br>5、7.9 mg/kg/<br>日) | 下垂体腺腫：雌 100 ppm 群で増加 (56%、<br>対照群は 32%)<br>肝細胞腫瘍：雌 50、100 ppm 群で増加 (い<br>ずれも 10%、対照群は 0%) | Goldenthal,<br>1989b       |
| ラット<br>Fischer<br>344<br>雌雄                 | 吸入          | 6 か月間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0、0.05、0.5、<br>5 ppm  | 0.5 ppm 以上：<br>膵島細胞がん、線維性組織球腫、色素嫌<br>性腺腫増加<br>5 ppm：<br>肺腺腫、扁平上皮がん増加                      | MacEwen &<br>Vernot, 1977  |
| ハムス<br>ター<br>雌雄<br>各 50 匹<br>/群             | 経口<br>(飲水)  | 生涯                       | 0、0.1%  | 血管腫瘍 (雄 30%、雌 20%)<br>盲腸腫瘍 (雄 28%、雌 4%)   | Toth, 1977                 |
| ハムス<br>ター<br>雌雄<br>各 15 匹<br>/群             | 皮下          | 生涯                       | 37 mg/kg (雄)<br>32 mg/kg (雌)<br>週 1 回投与   | 悪性末梢神経鞘腫瘍 (雄 43%、雌 40%)<br>総腫瘍発現率増加   | Ernst et al.,<br>1987      |
| ハムス<br>ター<br>雌雄<br>各 12 匹<br>/群             | 皮下          | 生涯                       | 0、8、17、35<br>mg/kg<br>週 1 回投与   | 腫瘍発現の増加なし   | Jeong &<br>Kamino,<br>1993 |

表 7-9 国際機関等での 1,1-ジメチルヒドラジンの発がん性評価

| 機関/出典           | 分類      | 分類基準   |
|-----------------|---------|--|
| IARC (1999)     | 2B      | ヒトに対して発がん性を示す可能性あり。  |
| EU              | 2       | ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質。一般に次の事項に基づいて、ある物質へのヒトの暴露ががんを発生させることになるかもしれないことを強く推測させる十分な証拠がある：適切な長期の動物実験、その他の関連情報 |
| ACGIH (2001)    | A3      | 動物に対して発がん性が確認された物質であるが、ヒトへの関連性は不明。   |
| 日本産業衛生学会 (2006) | 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のうち、証拠が比較的十分でない物質   |
| U.S.EPA (2006)  | —       | 2006 年現在発がん性について評価されていない。  |
| U.S.NTP (2006)  | R       | ヒト発がん性があると合理的に予測される物質。   |

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

1,1-ジメチルヒドラジンはいヌの皮膚から速やかに吸収されると報告されており、ラット、ネコ、イヌ及びサルに<sup>14</sup>C-1,1-ジメチルヒドラジンを腹腔内単回投与した実験で、血清や臓器中への分布や排泄に関するデータから、投与部位から速やかに吸収され、大部分が尿及び呼気中に排泄されていた。同様にウサギの腹腔内投与実験においても、投与後早期に肝臓、腎臓、結腸及び血清に高濃度の<sup>14</sup>Cが検出されている。1,1-ジメチルヒドラジンの代謝については、肝臓ミクロソーム混合機能アミン酸化酵素によるN-酸化と脱メチル化に続くホルムアルデヒドの生成、また1,1-ジメチルヒドラジンが代謝されて、DNAと共有結合しうるフリーラジカル中間体の検出が報告されている。

1,1-ジメチルヒドラジンのヒトに対する毒性知見は限られており、暴露量が測定されていないので信頼できるデータではないが、その漏洩事故による急性的な暴露例、またロケットの液体燃料充填に携わる作業員の臨床生化学的検査などにより、血清ALTの上昇など肝臓への影響が疑われる証拠が示されている。

1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物における急性暴露でみられた主な症状は嘔吐、けいれんなどの神経系への影響であり、肉眼的病理検査では過血糖症やけいれんの二次的な影響と考えられる肺の浮腫や出血以外は特に所見は認められておらず、マウス、ラット、ハムスターにおける吸入LC<sub>50</sub>値はそれぞれ172、252、392 ppm (各々423、618、962 mg/m<sup>3</sup>)であった。吸入暴露以外の投与経路における急性毒性LD<sub>50</sub>値の報告は少なく、ラット経口投与で122 mg/kg、ウサギ、イヌによる経皮投与でそれぞれ1,060 mg/kg、1,200~1,680 mg/kgであった。

マウス、ラットにおける1,1-ジメチルヒドラジンの反復吸入試験において、いずれも神経、呼吸器に関する症状が認められたが、各組織の形態学的な変化はみられなかった。イヌにおいてはこの他溶血性貧血、脾臓などのヘモジデリン沈着が認められているが、これらの一連の機作に関しメチルヒドラジンにおける知見のような明確な報告は見当たらない。

生殖・発生毒性試験では、妊娠ラットに腹腔内投与した試験で母動物に体重増加抑制がみられた条件下で胎仔毒性がみられたが、催奇形性はないと報告されている。

遺伝毒性では、*in vivo*系の小核試験や優性致死試験で陰性の結果も報告されているが、*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験や培養細胞の遺伝子突然変異、染色体異常、不定期DNA合成、姉妹染色分体交換試験、また*in vivo*小核試験で陽性の結果が多く報告されている。一方、ヒドラジン類縁化合物は酸化されて活性アルキル化剤や活性酸素種を生成し、DNAの損傷やアルキル化からDNA鎖の切断を起こすことが知られており、1,1-ジメチルヒドラジンについても*in vitro*ラット肝細胞DNAの一本鎖切断、またマウス腹腔内投与による同様の分析からも肺のDNAの切断が認められている。細菌を用いた復帰突然変異試験で文献によって異なった結果が得られているが、培養細胞の遺伝子突然変異試験、*in vitro*、*in vivo* DNA損傷試験、小核試験共に陽性を示していることから、遺伝毒性ありと判断される。

1,1-ジメチルヒドラジンの発がん性に関する知見についても、マウス、ハムスターに対する1,1-ジメチルヒドラジンの生涯飲水投与試験やハムスターの生涯皮下投与試験で腫瘍発現の明確な増加がみられており、IARCでは2B(ヒトにおける発がんの可能性あり)、EUでは2(ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質)、ACGIHではA3(動物に発がん性を示す物質)、U.S.NTPではR(ヒト発がん性があると合理的に予測される物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2006 年 12 月<sup>1</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) 1,1-Dimethylhydrazine: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., 4 .
- Albano, E., Tomasi, A., Gorla-Gatti, L. and Iannone, A. (1989) Free radical activation of monomethyl and dimethyl hydrazines in isolated hepatocytes and liver microsomes. *Free Radical Biol. Med.*, **6**, 3-8.
- Back, K.C., Pinkerton, M.K., Cooper, A.B. and Thomas, A.A. (1963) Absorption, distribution, and excretion of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Toxicol. Appl. Pharmol.*, **5**, 401-413.
- Banerjee, S., Pack, E.J.Jr., Sikka, H. and Kelly, C.M. (1984) Kinetics of Oxidation of Methylhydrazines in Water. Factors Controlling the Formation of 1,1-Dimethylnitrosamine. *Chemosphere*, **13**, 549-559.
- Beije, B., Onfelt, A. and Olsson, U. (1984) Influence of dietary selenium on the mutagenic activity of perfusate and bile from rat liver, perfused with 1,1-dimethylhydrazine. *Mutat. Res.*, **130**, 121-126.
- Benning, V., Brault, D., Duvinage, C., Thybaud, V. and Melcion, C. (1994) Validation of the in vivo CD1 mouse splenocyte micronucleus test. *Mutagenesis*, **9**, 199-204.
- Benz, R.O. and Beltz, P.A. (1980) Cytogenetic toxicologic testing with dogs. *Environ. Mutagen.*, **2**, 312-313.
- Bignami, M., Conti, G., Crebelli, R. and Carere, A. (1981) Growth-mediated metabolic activation of promutagens in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **80**, 265-272.
- Braun, B.A. and Zirrolli J.A. (1983) Environmental Fate of Hydrazine Fuels in Aqueous and Soil Environments. ESL TR-82-45, Tyndall Air Force Base, Florida, USA.
- Bruce, W.B. and Heddle, J.A. (1979) The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella, and sperm abnormality assays. *Can. J. Genet. Cytol.*, **21**, 319-333.
- Brusick, D. and Matheson, D. (1977) Mutagenic evaluation of 1,1-dimethylhydrazine, methylhydrazine and n-phenyl- $\alpha$ -naphthylamine. 7th Proc. Annu. Conf. Environ. Toxicol. AMRL-TR-76-125, 108-129.
- Calandra, T.D., Caruso, J.E. and Shahied, S.I. (1990) Sister-chromatid exchange in chinese hamster ovary cells with daminozide and 1,1-Dimethylhydrazine. *Environ. Mol. Mutagen. Suppl.*, **15**, 12. (ACGIH, 2001 から引用)
- Cliet, I., Fournier, E., Melcion, C. and Cordiner, A. (1989) In vivo micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat. Res.*, **216**, 321-326.
- Cliet, I., Melcion, C. and Cordiner, A. (1993) Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test : comparison with four carcinogens. *Mutat. Res.*, **292**, 105-111.
- Cornish, H.H. and Hartung, R. (1969) The subacute toxicity of 1,1-dimethylhydrazine. *Toxicol. Appl.*

---

<sup>1</sup> データベースの検索を 2006 年 12 月に実施し、その後に入手した文献等については適宜採用した。

- Pharmacol., **15**, 62-8.
- Cravo, M.L., Mason, J.B., Dayal, Y., Hutchinson, M., Smith, D., Selhub, J. and Rosenberg, I.H. (1992) Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Res.*, **52**, 5002-5006.
- Disilvestro, R.A., Greenson, J.K. and Liao, Z. (1992) Effects of low copper intake on Dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **201**, 94-97.
- Dixon, P.S., Sherfig J. and Justice, C.A. (1979) Environmental quality, research use of unicellular algae for evaluation of potential aquatic contaminants. 4th annual report. AMRL-TR-79-90. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, USA
- Dost, F.N., Reed, D.J. and Wang, C.H. (1966) The metabolic fate of monomethylhydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine. *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1325-1332.
- 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.
- Ernst, H., Rittinghausen, S., Wahnschaffe, U. and Mohr, U. (1987) Induction of malignant peripheral nerve sheath tumors in European hamsters with 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Cancer Letters*, **35**, 303-311.
- Fisher, J.W., Myers, D.S. and Meyers, M.L. (1980) The Effects of Selected hydrazines upon fish and invertebrates. AMRL-TR-79-93, 25. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, USA.
- Gamberini, M., Cidade, M.R., Valotta, L.A., Armelin, M.C.S. and Leite, L.C.C. (1998) Contribution of hydrazines-derived alkyl radicals to cytotoxicity and transformation induced in normal *c-myc*-overexpressing mouse fibroblasts. *Carcinogenesis.*, **19**, 147-155
- Geiger, D. L., Brooke, L. T. and Call, D. J., ed. (1990) Acute toxicity of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume V. Center for Lake Superior Environmental Studies University of Wisconsin-Superior, WI: 332.
- Goldenthal, E.I. (1989a) Two-year oncogenicity study in mice. Unpublished report No. 399-063 by IRDC. Submitted to WHO by Uniroyal Chemical Company, USA. (JMPR 1991 から引用)
- Goldenthal, E.I. (1989b) Two-year oncogenicity study in rats. Unpublished report No. 399-062 by IRDC. Submitted to WHO by Uniroyal Chemical Company, USA. (JMPR 1991 から引用)
- Goldenthal, E.I. (1990) Two-year oncogenicity study in mice. Unpublished report No. 399-065 by IRDC. Submitted to WHO by Uniroyal Chemical Company, USA. (JMPR 1991 から引用)
- Grant, W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. p. 349, Charles, C., Thomas Publisher, Springfield, IL.
- Greenhouse, G. (1976a) The evaluation on toxic effects of chemicals in fresh water by using frog embryos and larvae. *Environ. Pollut.*, **11**, 303-315.
- Greenhouse, G. (1976b) Evaluation of the Teratogenic Effects of Hydrazine, Methylhydrazine, and Dimethylhydrazine on Embryos of *Xenopus laevis*, the South African Clawed Toad. *Teratology*, **13**, 167-178.

- Greenhouse, G.A. (1977) Toxicity of N-phenyl- $\alpha$ -naphthyl amine and hydrazine to *Xenopus laevis* embryos and larvae. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **18**, 503-511.
- Harrah, C.B. (1978) Biological effects of aqueous hydrazine solutions. In: CEEDO-TR-78-14, Proc. Conf. Environ. Chem. Hydrazine Fuels, Sept. 13, 1977, Tyndall AFB, FL:167-176.
- Harris, G.W., Atkinson, R.A. and Pitts, J.N. (1979) Kinetics of the reactions of the OH Radical with Hydrazine and Methylhydrazine. The Journal of Physical Chemistry., 83(20), 2557-2559.
- Haun, C.C. (1976) Canine hepatotoxic response to the inhalation of 1,1-Dimethylhydrazine (UDMH) and 1,1-Dimethylhydrazine with Dimethylnitrosamine (DMNA). Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, Technical Report No. AMRL-TR-76-125, Paper No. 9, pages 188-192, 5 references.
- Haun, C.C., Hall, A., Amster, R.L., Baskin, G.B., Young, J.T., Eason, R.L., Schmidt, R.E., Mackenzie, W.f., and Ayers, K.M. (1979) A six-month chronic inhalation exposure of animals to UDMH to determine its oncogenic potential. Iss AMRL-TR-79-68 Proc. Conf. Environ. Toxicol. 141-53.
- Ho, Y.L. and Ho, S.K. (1981) Screening of carcinogens with the prophage  $\lambda$  clts857 induction test. Cancer Res., **41**, 532-536.
- Hodge, H.C. (1954) Screening toxicity tests of unsymmetrical dimethylhydrazine. Univ. of Rochester, School of Medicine and Dentistry, Division of Pharmacology and Toxicology, Rochester, NY. (ACGIH, 2001 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. **71**, 1425-1436.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) ICSC:00147, 1,1-Dimethylhydrazine. ICSC, International Chemical Safety Cards (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues (1991) Daminozide, PESTICIDE RESIDUES IN FOOD – 1991 evaluations Part II Toxicolgy, (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr09.htm>から引用)
- Jacobson, K.H.(1958) Chemical Warfare Laboratories Special Publication 2-10, p. 28. Chemical Warfare Laboratories, U.S. Army Chemical Center, MD (August 1958)
- Jacobson, K.H., Clem, J.H. and Wheelwright, H.J., et al. (1955) The acute toxicity of the vapors of some methylated hydrazine derivative. Arch. Ind. Health., **12**, 609-616.
- Jeong, J.Y. and Kamino, K. (1993) Lack of tumorigenic activity of 1,1-dimethylhydrazine in Syrian golden hamsters treated by subcutaneous injection. Exp. Toxicol. Pathol., **45**, 61-3.
- Johnson, R., Tietge, J. and Stokes, G. (1993a) Validation of the medaka assay for chemical carcinogens and the medaka carcinogenesis model. In: Technical Report 9306, Compendium of the FY1988 & FY1989 research reviews for the research methods branch, U.S.Army

- Biomedical Research & Development Lab., Ft. Detrick, Frederick, MD: 147-172 (U.S.NTIS AD-A272667).
- Johnson, R., Tietge, J., Stokes, G. and Lothenbach, D. (1993b) The medaka carcinogenic model. In: Technical Report 9306, Compendium of the FY1988 & FY1989 research reviews for the research methods branch, U.S.Army Biomedical Research & Development Lab., Ft. Detrick, Frederick, MD: 45-60 (U.S.NTIS AD-A272667).
- Kane, D.A. and Williamson, K.J. (1983) Bacterial toxicity and metabolism of hydrazine fuels. *Arch. Environ. Toxicol.* **12**, 447-453.
- Keller, W.C., Olson, C.T., Back, K.C. and Gaworski, C.L. (1984) Teratogenic assessment of three methylated hydrazine derivatives in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **13**, 125-131.
- Kirk-Othmer (1995) *Encyclopedia of Chemical Technology*. 4th ed. Volumes 1: New York, NY. John Wiley and Sons, 1991-Present., p. V13, 564 (U.S. NLM: HSDB, 2006 より引用)
- Kuszynski, C., Langenbach, R., Malick, L., Tompa, A. and Toth, B. (1981) Liver cell-mediated mutagenesis of V-79 cells by hydrazine and related compounds. *Environ. Mutagen.*, **3**, 323-324.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds*. pp 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2006 から引用)
- MacEwen, J.D. and Vernot, E.H., (1977) Toxic hazards research unit annual technical report. AMRL-TR-77-46, AS A046-085. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. (ACGIH, 2001 から引用)
- Matsushita, H., Jr, Endo, O., Yamamoto, M. and Mochizuki, M. (1993) Mutagenicity of alkylhydrazine oxalates in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA102 demonstrated by modifying the growth conditions of the bacteria. *Mutat. Res.* **301**, 213-222.
- Merck (2006) *The Merck Index*, 14th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mori, H., Sugie, S., Yoshimi, N., Iwata, H., Nishikawa, A., Matsukubo, K., Shimizu, H. and Hirono, I. (1988) Genotoxicity of a variety of hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Jap. J. Cancer Res.* **79**, 204-211
- NIST, National Institute of Standards and Technology (2006) *NIST Chemistry WebBook*, NIST Standard Reference Database No. 69, Gaithersburg, MD (<http://webbook.nist.gov/chemistry/>から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA (U.S. NLM: HSDB, 2006 より引用)
- O'Brien, R.D., Kirkpatrick, M. and Miller, P.S. (1964) Poisoning of the rat by hydrazine and alkylhydrazines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 371-377.
- 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.

- Petersen, P., Bredahl, E., Lauritsen, O. and Laursen, T. (1970) Examination of the liver in personnel working with liquid rocket propellant. *Br. J. Ind. Med.*, **27**, 141-146.
- Prough, R.A. (1973) The N-oxidation of alkylhydrazines catalyzed by the microsomal mixed-function amine oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.*, **158**, 442-444.
- Prough, R.A., Coomies, M.L. and Dunn, D.L. (1976) The microsomal metabolism of carcinogenic and-or therapeutic hydrazines. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **357**, 1050.
- Rinehart, W.E., Donati, E. and Green, E.A. (1960) The subacute and chronic toxicity of 1, 1-Dimethylhydrazine vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **21**, 207-210.
- Roe, F.J.C., Grant, G.A. and Millican, D.M. (1967) Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature*, **216**, 375-376.
- Rogan, E.G., Walker, B.A., Gingell, R., Nagel, D.L. and Toth, B. (1982) Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat. Res.*, **102**, 413-424.
- Rogers, A.M. and Back, K.C. (1981) Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, **89**, 321-328.
- Sagelsdorff, P., Lutz, W.K. and Schlatter, C. (1988) DNA methylation in rat liver by daminozide, 1,1-dimethylhydrazine and dimethylnitrosamine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 723-730.
- Shimizu, H., Hayashi, K. and Takemura, N. (1978) Relationships between the mutagenic and carcinogenic effects of hydrazine derivatives. *Jap. J. Hyg.*, **33**, 474-485.
- Shook, B.S. and Cowart, O.H. (1957) Health hazards associated with unsymmetrical dimethylhydrazine. *Ind. Med. Surg.*, **26**, 333-336.
- Sina, J.F., Bean, C.L. and Dysart, G.R., et al. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a prediction of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391.
- Slonim, A.R. (1977) Acute Toxicity of Selected Hydrazines to the Common Guppy. *Water Res.* **11**, 889-895.
- Slonim, A.R. (1986) Acute toxicity of some hydrazine compounds to salamander larvae, *Ambystoma* spp. *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **37**, 739-747.
- Smith, E.B. and Castaneda, F.A. (1970) Effect of UDMH on blood coagulation, the blood-aqueous barrier and the cornea. *Aerosp. Med.*, 1240-1243.
- Smith, E.B. and Clark, D.A. (1971) Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **18**, 649-659.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software ver. 1.91, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, N.Y.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software ver 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software ver. 1.67, North Syracuse, NY.

- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) WsKow Estimation Software ver. 1.41, North Syracuse, NY.
- Steinhoff, D. Mohr, U.: The Question of Carcinogenic Effects of Hydrazine. *Exp. Pathol.* 33:133-143 (1988).
- Suzuki, Y., Shimizu, H., Ishikawa, T., Sakaba, H., Fukumoto, M., Okonogi, H. and Kadokura, M. (1994) Effect of prostaglandin E2 on the micronucleus formation in the mouse bone-marrow cells by various mutagens. *Mutat. Res.*, **311**, 287-293.
- Thorup, I., Meyer, O. and Kristiansen, E. (1992) Effect of a dietary fiber (beet fiber) on dimethylhydrazine-induced colon cancer in Wistar rats. *Nutr. Cancer.*, **17**, 251-261.
- Tomasi, A., Albano, E. and Botti, B., et al. (1987) Detection of free radical intermediates in the oxidative metabolism of carcinogenic hydrazine derivatives. *Toxicol. Pathol.*, **15**, 178-183.
- Tosk, J., Schmeltz, I. and Hoffmann, D. (1979) Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **66**, 247-252.
- Toth, B. (1972) Comparative studies with hydrazine derivatives. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **13**, 34.
- Toth, B. (1973) 1,1-Dimethylhydrazine (unsymmetrical) carcinogenesis in mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **50**, 181-194.
- Toth, B. (1977) The large bowel carcinogenic effects of hydrazines and related compounds occurring in nature and the environment. *Cancer*, **40**, 2427-2431.
- Tyson, C.K. and Mirsalis, J.C. (1985) Measurement of unsheduled DNA synthesis in rat kidney cells following in vivo treatment with genotoxic agent. *Environ. Mutag.*, **7**, 889-899.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2007) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH (1997) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard - Occupational Exposure to 1,1-Dimethylhydrazine. DHEW (NIOSH) Pub. No. 78-172; 1978. In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA. (ACGIH, 2001 から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Services, National Toxicology Program ([http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm) から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2006) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens.
- Vogel, E.W. and Nivard, M.J. (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. *J. Natl. Cancer Inst.*, **71**, 133-137.
- Wittkop, J.A. et al. (1969) Oxidative demethylation of N-methylhydrazines by rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys.*, **134**, 308-15.
- Wright, A. and Tikkanen, L. (1980) The comparative mutagenicities of hydrazine and its monomethyl and dimethyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat. Res.*, **78**, 17-24.
- Wyrobek, A.J. and Bruce, W.R. (1975) Chemical induction of sperm abnormality in mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 4425-4429.
- Wyrobek, A.J. and London, S.A. (1973) Effect of hydrazines on mouse sperm cells. *Proceed. 4th Ann. Conf. Environ. Toxicol. Rpt. No. AMRL-TR-73-125*: 417-46.
- Zijlstra, J.A. and Vogel, E.W. (1988) Influence of inhibition of the metabolic activation on the mutagenicity of some nitrosamines, triazenes, hydrazines and seneciophylline in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **202**, 251-267.

化学工業日報社 (2006) 14906 の化学商品, 化学工業日報社

経済産業省 (2005) 告示第 288 号 (平成 17 年 11 月 8 日)

通商産業省 (1992) 通商産業省公報 (1992 年 12 月 24 日)製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.safe.nite.go.jp> から引用)

産業衛生学会 (2006) 許容濃度の勧告, 産衛誌, **48**, 98-123

労働省 (1997a) 微生物を用いる変異原性試験. 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修, (社) 日本化学物質安全・情報センター編, 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 297-300.

労働省 (1997b) CHL 細胞を用いる染色体異常試験. 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修, (社) 日本化学物質安全・情報センター編, 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, 282-283.

## 有害性評価実施機関名、有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：住化テクノサービス株式会社

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |       |
|--------------|-------|
| 有害性評価責任者     | 細川 俊治 |
| 有害性評価担当者     |       |
| 1. 化学物質の同定情報 | 大下 博文 |
| 2. 一般情報      | 大下 博文 |
| 3. 物理化学的性状   | 大下 博文 |
| 4. 発生源情報     | 大下 博文 |
| 5. 環境中運命     | 大下 博文 |
| 6. 生態影響評価    | 大下 博文 |
| 7. ヒト健康影響評価  | 細川 俊治 |

### 有害性評価報告書外部レビュー一覧

#### 環境中の生物への影響 (6 章)

川合 真一郎 神戸女学院大学人間科学部

#### ヒト健康への影響 (7 章)

今井 清 財団法人食品農医薬品安全性評価センター

### 改訂記録

2007 年 3 月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき NITE 有害性評価書原案作成

2008 年 3 月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会

第 33 回安全性評価管理小委員会審議了承