

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.1**

**No. 73**

ヒドラジン

**Hydrazine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号： 1-253

**CAS 登録番号： 302-01-2**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 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告示整理番号.....	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 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状 .....	2
4. 発生源情報 .....	3
4.1 製造・輸入量等 .....	3
4.2 用途情報 .....	4
4.3 排出源情報 .....	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 .....	4
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 排出経路の推定 .....	6
5. 環境中運命 .....	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性 .....	7
5.2.3 下水処理による除去 .....	7
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性.....	8
6. 環境中の生物への影響.....	8

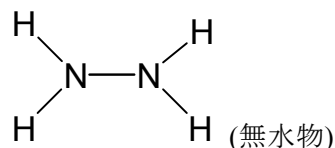
6.1 水生生物に対する影響.....	8
6.1.1 微生物に対する毒性 .....	8
6.1.2 藻類に対する毒性.....	9
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....	10
6.1.4 魚類に対する毒性.....	11
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 .....	14
6.2 陸生生物に対する影響.....	16
6.2.1 微生物に対する毒性 .....	16
6.2.2 植物に対する毒性.....	16
6.2.3 動物に対する毒性.....	18
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) .....	18
7. ヒト健康への影響.....	19
7.1 生体内運命 .....	19
7.2 疫学調査及び事例.....	31
7.3 実験動物に対する毒性.....	34
7.3.1 急性毒性 .....	34
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	34
7.3.3 感作性 .....	36
7.3.4 反復投与毒性.....	36
7.3.5 生殖・発生毒性.....	40
7.3.6 遺伝毒性 .....	44
7.3.7 発がん性 .....	49
7.3.8 その他の影響.....	52
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	55
文 献 .....	58
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 .....	76
有害性評価報告書外部レビュー一覧 .....	76

## 1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるヒドラジンは、ヒドラジン (無水物) 及びヒドラジン水和物の総称として用いられている。本評価書では、特に断りがない限り、ヒドラジンとはヒドラジン (無水物) 及びヒドラジン水和物の総称を指す。ヒドラジン (無水物) 又はヒドラジン水和物を指す場合には、その都度明記する。

- 1.1 物質名 : ヒドラジン  
1.2 化学物質審査規制法官報告示整理番号 : 1-374  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-253  
1.4 CAS登録番号 : 302-01-2 (無水物)  
7803-57-8 (一水和物)

### 1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $N_2H_4$  (無水物)  
1.7 分子量 : 32.05 (無水物)

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

ジアミン、ジアミド、ジアザン、ヒドラジーン一水和物

### 2.2 純度

99.0 %以上 (ヒドラジーン一水和物の水分を除いた純度、一般的な製品)  
(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

鉄、ナトリウム (ヒドラジーン一水和物、一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (ヒドラジーン一水和物、一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質 (無水物、水和物)

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質) (無水物、水和物)

消防法 : 危険物第四類第二石油類 (無水物)

危険物第四類第三石油類 (一水和物)

毒劇物取締法：毒物 (無水物)

劇物 (一水和物、一水和物溶液 (含有量が 30%以下のものを除く))

労働安全衛生法：危険物引火性の物 (無水物)

名称等を通知すべき有害物 (無水物、水和物)

変異原性が認められた既存化学物質 (無水物)

船舶安全法：腐食性物質 (無水物、水和物、含有量が 37～64%の水溶液)

毒物類 (含有量が 37%以下の水溶液)

航空法：腐食性物質 (無水物)

毒物 (含有量が 37%以下の水溶液)

港則法：腐食性物質 (無水物、水和物、含有量が 37～64%の水溶液)

### 3. 物理化学的性状

ヒドラジンは、一般的な製品としてヒドラジン一水和物が流通していることから併せて示す。

#### a. ヒドラジン (無水物)

外 観	：無色液体	(IPCS, 1987; Merck, 2001)
融 点	：2.0℃	(IPCS, 1987; Merck, 2001)
沸 点	：113.5℃	(IPCS, 1987; Merck, 2001)
引 火 点	：38℃ (密閉式)	(IPCS,1999)
	52℃	(Merck, 2001)
発 火 点	：38℃	(NFPA, 2002)
	24℃ (鉄錆表面)	(IPCS, 1999 ; NFPA, 2002)
	156℃ (ステンレス鋼表面)	(NFPA, 2002)
	270℃ (ガラス表面)	(IPCS, 1999 ; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	：1.8～100 vol% (空気中)	(IPCS, 1999)
	2.9～98 vol% (空気中)	(NFPA, 2002)
比 重	：1.0036 (25℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	：1.10 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	：1.4 kPa (20℃)	(IPCS, 1999)
分 配 係 数	：オクタノール/水分配係数 log Kow = -0.16 (測定値)	(通商産業省, 1992)
	-2.07 (測定値)、-1.47 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数	：pKa = 7.96	(SRC:PhysProp, 2002)
スペクトル	：主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 31 (基準ピーク = 1.0)、17 (0.76)、29 (0.75)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	：土壌吸着係数 Koc = 14 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	：水：混和	(Merck, 2001)

メタノール、エタノール、プロパノールなどの有機溶媒：混和

(Merck, 2001)

ハンリー定数： $6.15 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  ( $6.07 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25°C、推定値)

(SRC:PhysProp, 2002)

換算係数：(気相、20°C)  $1 \text{ ppm} = 1.33 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.750 \text{ ppm}$

その他：強アルカリ性の吸湿液体で、空気中では180°Cで分解してアンモニアのヒュームと窒素を生じる。また、非常に酸化されやすく金属、金属酸化物と激しく反応し、火災・爆発の危険性がある (IPCS, 1999)。

#### b. ヒドラジン一水和物 分子式： $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：50.06

外観：無色液体

(IPCS, 1987; Merck, 2001)

融点： $-51.7^\circ\text{C}$

(Merck, 2001)

沸点： $118 \sim 119^\circ\text{C}$ (99 kPa)

(Merck, 2001)

引火点： $75^\circ\text{C}$ (開放式)

(IPCS, 1987)

発火点： $270^\circ\text{C}$

(GDCh BUA, 1996)

爆発限界： $3.4 \sim 100 \text{ vol}\%$  (空気中)

(IPCS, 1987)

比重： $1.03$  ( $21^\circ\text{C}$ )

(Merck, 2001)

蒸気密度： $1.73$  (空気 = 1)

蒸気圧： $1 \text{ kPa}$  ( $20^\circ\text{C}$ )

(IPCS, 1987)

分配係数：データなし

解離定数：データなし

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント：データなし

吸脱着性：データなし

溶解性：水：混和

(Merck, 2001)

エタノール：混和

クロロホルム、エーテル：不溶

(Merck, 2001)

ハンリー定数：データなし

換算係数：(気相、20°C)  $1 \text{ ppm} = 2.08 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.480 \text{ ppm}$

その他：強アルカリ性

(Merck, 2001)

## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量等

ヒドラジンは、無水ヒドラジン (CAS No.302-01-2) と一水和物であるヒドラジン水和物 (CAS No.7803-57-8) とがあり、2001年度の製造・輸入量は7,619トンと報告されている (経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、ヒドラジン水和物の1997年から2001年までの5年間の製造量と輸出量は表4-1の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 4-1 ヒドラジン水和物の製造量及び輸出量 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	18,867	18,599	17,086	15,728	15,373
輸出量	1,281	1,663	1,088	1,071	2,702

(製品評価技術基盤機構, 2003)

## 4.2 用途情報

ヒドラジンには、無水ヒドラジンとヒドラジン水和物が含まれるが、無水ヒドラジンはロケット燃料として年間数トン程度製造されているのみである。そのため、本評価書ではより一般的に用いられるヒドラジン水和物の用途についてまとめた。

ヒドラジン水和物の用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。ヒドラジン水和物の多くはプラスチック発泡剤の原料として使われる。また、他にも清缶剤や各種工業薬品原料等として使用される (製品評価技術基盤機構, 2003)。

表 4-2 ヒドラジン水和物の用途別使用量の割合

用途	割合 (%)	詳細
発泡剤原料 (誘導体として)	40.8	プラスチック発泡剤 (アゾジカルボンアミド) 製造用
清缶剤・水処理剤	28.1	ボイラー給水の脱酸素剤、pH 調整剤、水処理剤 (金属回収、廃水処理等)
工業薬品合成原料	21.4	有機合成の還元剤及び誘導体としてアゾ系ラジカル重合開始剤、エポキシ樹脂硬化剤、繊維改質剤など
農薬合成原料	2.6	マレイン酸ヒドラジド等として植物成長抑制剤、除草剤
医薬合成原料	0.6	結核治療薬 (イソニコチン酸ヒドラジド)
その他	6.5	
合計	100	

(製品評価技術基盤機構, 2003)

## 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

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、ヒドラジンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 3 トン、公共用水域へ 11 トン排出され、廃棄物として 208 トン、下水道に 1 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 268 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。なお、化学物質排出把握管理促進法によって規定されたヒドラジンには、無水ヒドラジンもヒドラジン水和物も含まれるが、ヒドラジン水和物は無水ヒドラジンに換算した量が報告されている。今後、単にヒドラジンと記載するが両方を含む。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、ヒドラジンの対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構，2003）。

表 4-3 ヒドラジンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） <sup>1)</sup>			排出計 <sup>3)</sup>	割合（%）
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
電気業	<0.5	1	0	0	<0.5	19	63	0	84	30
一般廃棄物処理業	0	0	0	0	0	8	27	0	35	12
化学工業	2	9	0	1	113	5	15	0	31	11
繊維工業	0	<0.5	0	0	0	6	19	0	25	9
機械修理業	—	—	—	—	—	3	10	0	13	4
輸送用機械器具製造業	—	—	—	—	—	3	9	0	11	4
石油製品・石炭製品製造業	0	<0.5	0	0	0	3	9	0	11	4
窯業・土石製品製造業	—	—	—	—	—	3	8	0	11	4
木材・木製品製造業	—	—	—	—	—	2	7	0	10	3
その他 <sup>2)</sup>	1	<0.5	0	1	94	12	38	0	51	18
合計 <sup>3)</sup>	3	11	0	1	208	63	205	0	282	100

（製品評価技術基盤機構，2003）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

—：届出なし又は推計されていない。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のヒドラジンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会，2002）からヒドラジンの製造段階における排出量は、大気へ434kg、水域へ7トンと推定される（製品評価技術基盤機構，2003）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのヒドラジンの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

#### b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、ヒドラジンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省，環境省，2003b）。

#### 4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のヒドラジンの排出源として、次のような



例がある。水処理剤として塩酸ヒドラジンのような誘導体で使用された場合は、事実上ヒドラジンとして環境中へ排出される可能性がある。また、農薬として、玉ねぎ、ニンニク、ジャガイモの発芽防止に適用される植物成長調整剤中の不純物としてのヒドラジンが農作物に含有される可能性がある。また、ヒドラジンは、エポキシ樹脂粉体塗料の硬化剤として水道施設や給水装置の内面塗装に使用されており、水道水へのヒドラジンの溶出の可能性がある。現在、水道法で水道水質基準（平成16年4月1日施行）要検討項目（目標値は設定されていない）となっている（厚生労働省，2004）。このため、水道用ダクタイル鋳鉄管内面エポキシ樹脂塗装における日本水道協会規格の塗料の品質として塗装品からの浸出性が0.005mg/L以下であるとされている（日本水道協会，2004）。

その他の例として、たばこの煙が指摘されている（Liu et al., 1974）ほか、アゾトバクターによる窒素固定からの生成があると報告されている（IARC, 1972）。

また、Bayer AGによると、ヒドラジンを含む蒸気で処理された製品中にヒドラジンが残存する可能性はほとんどなく、もし蒸気のなかにヒドラジンが残っていても、紙や木材、繊維などの表面で起こる触媒作用のもとでは、空気中の酸素によってヒドラジンが分解されるとしている（Bayer AG, 1993）。

しかし、これらについての詳細な情報は、調査した範囲では入手できなかった。

#### 4.4 排出経路の推定

ヒドラジンは、多くは発泡剤原料、清缶剤、工業薬品原料等として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる排出経路は、ヒドラジンあるいはヒドラジンを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。たばこの煙、窒素固定による生成物については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

ヒドラジンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ65トン、水域へ216トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

ヒドラジン（無水）は吸湿性の強い液体であり、大気中の水分と水和してヒドラジン一水和物になる。

##### a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ヒドラジン（無水）とOHラジカルとの反応速度定数が $6.1 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒である（U.S. NLM;HSDB, 2002）。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期は4～7時間と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、ヒドラジン（無水）とオゾンとの反応速度定数が $3 \times 10^{-17}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒である（Atkinson and Carter, 1984）。オゾン濃度を $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期は9時間と計

算される。

### c. 硝酸ラジカルとの反応性

ヒドラジンと硝酸ラジカルとの反応速度定数については、調査した範囲内では報告されていない。

しかし、ヒドラジン（無水）は大気中の窒素酸化物と速やかに反応すると予想される (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

## 5.2 水中での安定性

ヒドラジン（無水）は水中では、水和して直ちにヒドラジン（一水和物）になる。

### 5.2.1 非生物的分解性

ヒドラジンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。しかし、溶存酸素 (8.8 mg/L) を含むヒドラジン（無水）の 6.41 mg/L 水溶液中では、25°C の条件で 60 日間に 90% が自動酸化されるとの報告がある。自動酸化速度は共存する銅 (II) イオン及びオルトリン酸イオンの濃度に影響を受ける (GDCh BUA, 1996)。ヒドラジンは、水中での自動酸化により、窒素と水を生じる (U.S. NLM:HSDB, 2002)。

### 5.2.2 生分解性

ヒドラジンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 2% であり、難分解性と判定されている。なお、イオンクロマトグラフ (IC) による直接測定での分解率は 0% であった (通商産業省, 1992)。

ヒドラジンは、好氣的条件において硝化細菌による共代謝により窒素ガスを発生して分解した (Kane and Williamson, 1983)。

なお、ヒドラジンの嫌氣的条的生分解性については、調査した範囲内では報告されていない。

### 5.2.3 下水処理による除去

ヒドラジンを連続式廃水処理設備に加えた時、その濃度が 1 mg/L 以下の場合、ヒドラジンは完全に分解して流出水に検出されなかった。しかし、10 mg/L 以上では分解を受けず数日間での化学的酸素要求量 (COD) 測定では分解を示さなかった。さらに、20 mg/L 以上で硝化作用を妨げたとの報告がある (Farmwald and MacNaughton, 1981)。

## 5.3 環境水中での動態

ヒドラジン（無水）は水中では、水和して直ちにヒドラジン（一水和物）になると考えられる。ヒドラジンは土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値 14（無水物、3 章参照）から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。ヒドラジンについては、水と混和し、蒸気圧は 1 kPa（一水和物、20°C）で、ヘンリー定数は  $6.15 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ （無水物、25°C）と小さい（3 章参照）。

以上及び 5.2 から、環境水中にヒドラジンが排出された場合は、水面からの揮散による除去

は考えにくい。ヒドラジンは加水分解を受けないが、環境水中の溶存酸素などにより容易に酸化されて分解する。ヒドラジンは低濃度の場合、生分解による除去が考えられるが、酸化による分解と比較して遅いと考えられる。

#### 5.4 生物濃縮性

ヒドラジンについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験が実施されていない。しかし、ヒドラジン（無水）のオクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  は-0.16（3章参照）であることから、濃縮性がない又は低いと判定されている（通商産業省, 1992）。

ヒドラジンの生物濃縮係数（BCF）の測定値は、グッピーでは 316 が報告されている（Slonim and Gisclard, 1976）。

### 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

水生微生物に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-1に示す。

細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、最小値は、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした 8 日間毒性閾値（ $EC_3$ ）の 0.00008 mg/L（Bringmann and Kuhn, 1976; 1978）、原生動物では鞭毛虫類（*Chilomonas paramecium*）の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値（ $EC_5$ ）の 0.0017 mg/L（Bringmann et al, 1980）であった。

表 6-1 ヒドラジンの水生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
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	20	16時間毒性閾値 <sup>1)</sup> 増殖阻害	0.019 (n) ヒドラジン水和物	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Mycrocystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8日間毒性閾値 <sup>1)</sup> 増殖阻害	0.00008 ヒドラジン	Bringman & Kuhn, 1976, 1978
<i>Photobacterium phosphoreum</i> K57 (海洋性発光細菌)	15	20分間 $EC_{50}$ 発光阻害	0.01 (n) ヒドラジン	Yates, 1985
活性汚泥	ND	毒性閾値 アンモニアの硝化阻害	<3 ヒドラジン	Farmwald & MacNaughton, 1981
<i>Nitrobacter</i> sp. (亜硝酸酸化細菌)	ND	10日間以上毒性閾値 基質の消費阻害	14.6 ヒドラジン	Kane & Williamson, 1983
<i>Nitrosomonas</i> sp. (アンモニア酸化細菌)	ND		94.8 ヒドラジン	
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	0.93 (n) ヒドラジン水和物	Bringmann, 1978
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	0.0017 (n) ヒドラジン水和物	Bringmann et al., 1980

生物種	温度(°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	22時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	0.24 (n) ヒドラジン水和物	Bringmann & Kuhn, 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、2) 対照区と比較して5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

藻類に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-2に示す。

緑藻 (淡水産) の生長阻害に関する試験で、セテナストラムの 72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.0061 mg/L、NOEC は 0.001 mg/L (Harrah, 1978)、クロレラの 48 時間 EC<sub>50</sub> は 10 mg/L であった (Heck et al., 1963)。同じ緑藻であるセネデスムスの生長阻害試験では、8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) は 0.005 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978) が、この試験は OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。

海産種ではドゥナリエラの 8 日間 EC<sub>50</sub> は 0.0008 mg/L、NOEC は 0.0005 mg/L であった (Harrah, 1978)。

また一般的な試験ではないが、3 種の緑藻、セテナストラム (淡水産)、クロレラ (海水産)、ドゥナリエラ (海水産) をそれぞれが生育する淡水又は海水条件で、培養液の条件を貧栄養又は富栄養として、10 日間 (セテナストラムの富栄養条件では 8 日間) の生長阻害の EC<sub>50</sub> 及び無影響濃度 (NOEC) を算出する試験が行われた。その結果、10 日間 EC<sub>50</sub> は 0.0012(ドゥナリエラ、貧栄養培地)~0.0756(セテナストラム、貧栄養培地) mg/L であった。また、セテナストラム、クロレラおよびドゥナリエラの 10 日間 NOEC は、それぞれ、0.0020mg/L、0.0080~0.0202mg/L 及び 0.0003~0.0008mg/L であった。藻類に対する毒性は、ドゥナリエラ、クロレラ、セテナストラムの順に強く発現した。10 日間 EC<sub>50</sub> の培地組成による差異は明確には認められないが、10 日間 NOEC は培地組成により変動し、いずれの種についても貧栄養培地で小さかった。(Scherfig et al., 1978 ; Dixon et al., 1979)。

表 6-2 ヒドラジンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>					
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	72 時間 EC <sub>50</sub> 72 時間 NOEC	0.0061 0.001 (a, n) ヒドラジン	Harrah, 1978
	貧栄養培地 閉鎖系	23±3	10 日間 EC <sub>50</sub> 10 日間 NOEC	0.0756 0.0020 ヒドラジン	Scherfig et al., 1978; Dixon et al., 1979
	富栄養培地 閉鎖系		8 日間 EC <sub>50</sub> 8 日間 NOEC		

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスマス)	止水 pH7.0	27	8日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	生長阻害	0.005 (n) ヒドラジン	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水 pH6.8-7.5	23	48時間 EC <sub>50</sub> 48時間 EC <sub>100</sub>	生長阻害	10 100 (n) ヒドラジン	Heck et al., 1963
<b>海水</b>						
<i>Chlorella stigmatophora</i> (緑藻、クロレラ)	貧栄養培地 閉鎖系	23±3	10日間 EC <sub>50</sub> 10日間 NOEC	生長阻害	0.0192 0.0080 ヒドラジン	Scherfig et al., 1978; Dixon et al., 1979
	富栄養培地 閉鎖系				0.0343 0.0202 ヒドラジン	
<i>Dunaliella tertiolecta</i> (緑藻、ドゥナリエア)	貧栄養培地 閉鎖系	ND	8日間 EC <sub>50</sub> 8日間 NOEC	生長阻害	0.0012 0.0003 ヒドラジン	Harrah, 1978
	富栄養培地 閉鎖系				0.0017 0.0008 ヒドラジン	
	止水				0.0008 0.0005 (a, n) ヒドラジン	

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

無脊椎動物に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-3に示す。

甲殻類であるオオミジンコ、ミジンコ及びヨコエビ科の一種等に関する試験報告がある。

オオミジンコの24時間 LC<sub>50</sub>は0.81 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977b)、24時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は2.3 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1982) であった。

ミジンコでは、遊泳阻害を指標とした24時間 EC<sub>50</sub>は0.76 mg/L、48時間 EC<sub>50</sub>は0.175 mg/L (Velte, 1984)、また24時間 LC<sub>50</sub>は1.16 mg/L (Heck et al., 1963)であった。

ヨコエビ科の一種 (*Hyalella azteca*) に対する48時間 LC<sub>50</sub>は0.04 mg/Lであり (Fisher et al., 1980a)、この値が無脊椎動物に対する最小の毒性値であった。

なお、調査した範囲では無脊椎動物に対するヒドラジンの海産種及び長期毒性試験報告は得られなかった。

表 6-3 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/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイン ト	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキアミ)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系	20- 22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC <sub>50</sub>	0.81 (n) ヒドラジン 水和物、 純度 80%	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水 閉鎖系	20	ND	8	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.3 (n) ヒドラジン 水和物、 純度 80%	Bringmann & Kuhn, 1982
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ)	ND	止水	ND	ND	8.2	24 時間 LC <sub>50</sub>	1.16 (n) ヒドラジン	Heck et al., 1963
	生後 24 時間	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	20	35	7.1- 7.2	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.76 0.175 (m) ヒドラジン 水和物	Velte, 1984
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一 種)	ND	APHA <sup>1)</sup> 止水	22.5	132	7.3- 8.7	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.04 (m) ヒドラジン、 純度 95%)	Fisher et al., 1980a
<i>Asellus sp.</i> (甲殻類、 ミスミシの一 種)	ND	APHA <sup>1)</sup> 止水	23- 24	96	6.5- 7.8	72 時間 LC <sub>50</sub>	1.3 (m) ヒドラジン、 純度 95%	

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

魚類に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-4、奇形発現等への影響に関する試験結果を表 6-5に示す。

淡水魚としてはファットヘッドミノー、ブルーギル、キンギョ、ゼブラフィッシュ、グッピー、及びアメリカナマズ等に関する急性毒性データがある。96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.61~7.7 mg/L の範囲であり、最小値はグッピーに対する 0.61 mg/L であった。

ヒドラジンを用いて試験条件の違いによる毒性差が検討されている。Hunt ら (1981) は、ブルーギルを流水及び止水条件で暴露し、96 時間の LC<sub>50</sub> を用いて比較した。21°C では毒性に大きな差はなかったが、10°C ではそれぞれ 1.6 及び 7.7 mg/L と流水条件で毒性が強く発現した結果を得た。

発育段階の異なるゼブラフィッシュの 24 時間 LC<sub>50</sub> は、5 日齢の幼魚で 1.17 mg/L、3 か月齢の成魚で 3.18 mg/L と幼魚は成魚の 3 倍の感受性を示した (Proteau et al., 1979)。また、硬水 (400~500 mg CaCO<sub>3</sub>/L)、及び軟水 (20~25 mg CaCO<sub>3</sub>/L) の条件でグッピーにヒドラジンを暴露し、

96 時間 LC<sub>50</sub> を求めたところ、軟水では 0.61 mg/L、硬水では 3.85 mg/L となり、軟水での急性毒性が強く現われた (Slonim, 1977)。

海水魚を用いたヒドラジンの急性毒性として、イトヨに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 3.4 mg/L であった (Harrah, 1978)。なお、魚類に対するヒドラジンの長期毒性試験報告は得られなかった。

ファットヘッドミノーの胚の卵割中期にヒドラジンを 24 または 48 時間暴露した試験で、0.01mg/L の濃度に 24 時間暴露した胚には心室の肥大、脊柱側弯がみられ、0.1mg/L の濃度では軽度又は中等度の心拍動の異常、ヘモグロビン量異常、身体運動量異常、心室の拡張及び脊椎側弯が観察された。1.0 mg/L 以上では、これらの異常や奇形の程度は強く、さらに体色素は発現せず、発育は停止した。1.0 mg/L のヒドラジンに 48 時間暴露された胚は、ほとんど生残しなかった。生残胚では色素沈着の欠如及び発育不全、管状心臓、ヘモグロビン欠如、身体運動性の変化、腹部膨満がみられた (Henderson et al., 1981)。

Henderson ら (1983) は、ニジマスの胚に、ヒドラジンを 48 時間暴露した結果、5 mg/L 以下の暴露で用量依存的に、顎の固定不全、口蓋の異常及び体運動性欠如がみられたが、死亡率、心拍、ふ化率及びふ化期間に影響はみられなかった。また 1 及び 5 mg/L で、仔魚の、筋発育不全及び骨成長不全がみられたが、死亡率、心拍、ふ化率及びふ化期間には影響はなかった。

表 6-4 ヒドラジンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	5 日齢	AFNOR <sup>1)</sup> 90303 止水	26± 0.5	110	7.8	24 時間 LC <sub>50</sub>	1.17 (n) ヒドラジン 水和物	Proteau et al., 1979
	3 か月齢		20± 1					
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	成魚	U.S. EPA 600/ 3- 75-009 流水	20	31.2	7.0	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub> 96 時間 LC <sub>50</sub>	7.63 6.19 5.98 (m) ヒドラジン 水和物	Velte, 1984
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	51-74 mm 2.3 g	止水	20- 24	240-292	7.2- 8.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.08 (m) ヒドラジン	Fisher et al., 1978
	ND	流水	23- 24	164	7.8- 7.9	96 時間 LC <sub>0</sub>	0.43 (m) ヒドラジン	Fisher et al., 1980b
		止水		239	7.1- 7.9		0.1 (m) ヒドラジン	
	ND	流水		10	160- 190	6.7- 8.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.6 (m) ヒドラジン
15.5				1.0 (m) ヒドラジン				

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
			21				1.2 (m) ヒトラジン	
		止水	10				7.7 (m) ヒトラジン	
			15.5				3.8 (m) ヒトラジン	
			21				1.7 (m) ヒトラジン	
<i>Poecilia reticulates</i> (グッピー)	4 か月齢 24-36 mm 0.1-0.2 5g	止水	22- 24	400- 500	7.8- 8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.85 (m) ヒトラジン	Slonim, 1977
				20-25	6.3- 6.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.61 (m) ヒトラジン	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	ND	止水 通気	ND	ND	8.2- 8.5	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	4.2 2.8 (n) ヒトラジン	Heck et al., 1963
	8 g	AFNOR <sup>1)</sup> 90303 止水	19± 1	245	8.1- 8.5	24 時間 LC <sub>50</sub>	1.48 (m) ヒトラジン 水和物	Proteau et al., 1979
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	1.52±0.3 g	DIN <sup>2)</sup> 38412-15 止水	20± 1	268±54	7-8	48 時間 LC <sub>50</sub>	0.75 (n) ヒトラジン	Juhnke & Ludemann, 1978
<i>Rutilus rutilus</i> (roach、コイ科)	8 g	ANOR <sup>1)</sup> 90303 止水	19± 1	245	8.1- 8.5	24 時間 LC <sub>50</sub>	0.85 (n) ヒトラジン 水和物	Proteau et al., 1979
<i>Lepomis cyanellus</i> (グリーンサンフィッシュ、サンフィッシュ科)	ND	止水	ND	ND	8.2- 8.5	48 時間 LC <sub>50</sub>	5.1 (n) ヒトラジン	Heck et al., 1963
	ND	止水	ND	ND	8.2- 8.5	48 時間 LC <sub>50</sub>	3.6 (n) ヒトラジン	
	ND	止水	ND	ND	8.2- 8.5	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.6 (n) ヒトラジン	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	7.97 cm 4.76 g	APHA <sup>3)</sup> 止水	22.0- 22.5	106-113	6.8- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.00 (m) ヒトラジン、 純度 95%	Fisher et al., 1980a
	5.8 cm 1.41 g	APHA <sup>3)</sup> 止水	21.0- 21.5	140-173	6.5- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.12 (m) ヒトラジン、 純度 95%	
<i>Notomigonus crysoleucas</i> (ヨーロッパンシヤイナ)	5.8 cm 1.41 g	APHA <sup>3)</sup> 止水	21.0- 21.5	140-173	6.5- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.12 (m) ヒトラジン、 純度 95%	
急性毒性 海水								



生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Gasterosteus aculeatus</i> (トヨ)	ND	半止水	14- 15.5	ND	7.7- 8.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.4 (a, n) ヒドラジン	Harrah, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度  
 1) フランス規格協会 (Association Francaise de Normalisation) テストガイドライン、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、3) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

表 6-5 ヒドラジンの魚類に対する毒性試験結果 (奇形発現等への影響)

生物種	大きさ/ 成長段階/ 使用数	試験方式/ 観察期間/ 被験物質	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	観察結果	文献
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミ ノ)	卵割中期  200 個/群	24 または 48 時間暴露  ヒドラジン	21	150	7- 7.5	0.01 mg/L、24 時間暴露: 心室の肥大、脊柱側弯 (胚の 2%) 0.1 mg/L、24 時間暴露: 胚に、軽度又は中等度 の心拍動の乱れ、ヘモ グロビン量及び身体 運動量(眼色素の動き による)異常 1.0 mg/L、24 時間暴露: 上記変化程度増大、体 色素発現なし、発育停 止 48 時間暴露: 稚魚の 発育遅延、その後生残 ほとんどなし。生残胚 は色素の沈着欠如及 び発育不全に併せ、管 状心臓、ヘモグロビン 欠如、身体運動性の変 化、腹部膨満 5mg/L、48 時間暴露: 胚の死亡	Henderson et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	胚	48 時間暴 露、流水、 設定濃度  ヒドラジン	11.5 -12	15	7- 7.5	5mg/L 以下(用量依存的): 顎の固定不全、口蓋の 異常及び体運動性欠 如がみられたが、死亡 率、心拍、ふ化率、ふ 化期間に影響なし 1 及び 5mg/L: 仔魚の筋発育不全及 び骨成長不全 (著者らは、ヒドラジ ンとカルシウムが結 合し、カルシウム欠乏 が発生したと推定)	Henderson et al., 1983

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

その他の水生生物に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-6、奇形発現等への影響に関す

る試験結果を表 6-7 に示す。

2種のサンショウウオの幼生に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4.1 mg/Lであり、軟水(20~25 mg CaCO<sub>3</sub>/L)では2.1 mg/Lであった(Slonim, 1986)。アフリカツメガエルの幼生にヒドラジンを暴露した結果、0.01 mg/L及び0.1 mg/Lでの120時間後の生存率はそれぞれ100%、87%であったが、2 mg/L以上の濃度区では24~48時間後に死亡した(Greenhouse, 1976a)。

アフリカツメガエルの胚を用いた10日間の催奇形性試験で、10mg/Lでは幼生に尾の湾曲、二重尾(稀)、小頭、単眼、浮腫(体表面、頭部あるいはヒレ)、脊椎の過剰発育がみられた。25 mg/L以上ではすべての胚(卵)が奇形を示した。感受性は神経管形成期に最も高かった(Greenhouse, 1976c)。この試験での催奇形性を指標としたNOECは1 mg/Lであった(Greenhouse, 1975, 1976b)。

卵割期~ふ化期のアフリカツメガエルにヒドラジンを暴露した試験で、ふ化時の奇形発現率は10 mg/Lでは32%、25 mg/Lでは100%であった。奇形発現のEC<sub>50</sub>(奇形が50%発現すると推定される濃度)は12.5 mg/Lであった(Greenhouse, 1976b, 1977)。

表 6-6 ヒドラジンのその他の水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法 / 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ambystoma opacum/ Ambystoma maculatum</i> (両生類、サンショウウオの一種)	幼生	止水	22.4- 24	400-500	7.8- 8.2	24時間 LC <sub>50</sub>	>10	Slonim, 1986
						48時間 LC <sub>50</sub>	8.0	
						96時間 LC <sub>50</sub>	4.1	
				20-25	6.3- 6.9	24時間 LC <sub>50</sub>	>10	
						48時間 LC <sub>50</sub>	5.2	
						96時間 LC <sub>50</sub>	2.1 (n) ヒドラジン 硫酸塩	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	幼生	ND	ND	ND	ND	120時間後生存率	0.01 0.1 2 mg/L 以上	Greenhouse, 1976a
						100%		
						87%		
						0% (24-48時間後)		

(n): 設定濃度

表 6-7 ヒドラジンのその他の水生生物に対する毒性試験結果(奇形発現等への影響)

生物種	大きさ/ 成長段階/ 使用数	試験方式/ 観察期間/ 被験物質	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	観察結果	文献
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメカエル)	胚	催奇形試験 24-48 時間 暴露、止水  暴露前に卵 膜を除去、 10 日間観察 設定濃度 ヒドラジン	ND	ND	7.7- 8.6	10mg/L: 尾の湾曲、二重尾 (稀)、小頭、単眼、浮 腫(体表面、頭部、ヒ レ)、脊椎の過剰発育  25mg/L 以上: すべての胚は奇形を 示した(対照の奇形発 生率: 2-6%) 神経管形成期の暴露 が奇形を発現 催奇形の NOEC: 1mg/L	Greenhouse, 1975, 1976b, c
	ND		卵割期-ふ 化期に暴露 設定濃度 ヒドラジン	ND	ND	ND	ふ化時奇形率 10mg/L: 32% 15mg/L: 83% 20 mg/L: 99% 25 mg/L: 100%  ED <sub>50</sub> <sup>1)</sup> : 12.5 mg/L

ND: データなし、1) 奇形が 50%発現すると推定される用量

## 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ヒドラジンの陸生微生物(土壤中の細菌や菌類等)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

陸生植物に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-8 に示す。

Heck らは、ヒドラジンを水耕培養液への添加又は燻蒸適用し、種子発芽及び芽生え生長に対するヒドラジンの影響を調査した(Heck et al., 1963)。

カボチャ、ラッカセイ、及びトウモロコシの各種子を 0~1,000 mg/L の濃度でヒドラジンを含む水に 48 時間、30°C で浸漬した。最高濃度ではラッカセイ及びトウモロコシ種子の発芽は抑制され、芽生えの生長は、カボチャは 10 mg/L 以上、トウモロコシは 100 mg/L 以上、ラッカセイは 1000 mg/L で抑制された。

発芽 16 日後のワタを 0~1,000 mg/L でヒドラジンを添加した試験水で 9 日間水耕栽培した。50 mg/L 以上の濃度で白化または壊死を伴わない水分の喪失、300 mg/L 以上の濃度では枯死が観察された。

さらに、ダイズ、ササゲ、インゲンマメ、ワタ、エンダイブ(チコリ)、アルファルファ及びカボチャにヒドラジン蒸気を 0~100 mg/m<sup>3</sup> 含む空気中で 4 時間暴露した。30 mg/m<sup>3</sup> で 2~24 時間暴露した全作物種で葉の萎凋が観察され、その後萎凋は全体に及び、この濃度ではインゲンマメ及びエンダイブは枯死した。30 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度では、ダイズ及びアルファルファも枯死し

た。生残植物はすべて、暴露 6 日後から回復しはじめた。

表 6-8 ヒドラジンの陸生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件(pH/°C/暴露期間等)	暴露濃度 (mg/L)	試験結果等	文献
<i>Cucurbita pepo</i> (カボチャの一種)	30°C、 48 時間浸漬	0-1,000 ヒドラジン	芽生えの生長抑制: $\geq 10$ mg/L	Heck et al., 1963
<i>Arachis hypogaea</i> (アサヒ)			芽生えの生長抑制: 1,000 mg/L	
<i>Zea mays</i> (トウモロコシ)			芽生えの生長抑制: $\geq 100$ mg/L	
<i>Gossypium hirsutum</i> (ワタ)	22-29°C で水耕培養 (発芽 16 日後の芽生え)	培養液に添加 0-1,000 ヒドラジン	白化/壊死のない水分喪失: 50 mg/L: 9 日後 300 mg/L 以上: 24 時間後 枯死: 300 mg/L: 48 時間後 300 mg/L 以上: 30 時間後	
<i>Glycine max</i> (大豆)	4 時間蒸気暴露	0-100 mg/m <sup>3</sup> 空気 ヒドラジン	30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 30mg/m <sup>3</sup> 以上: 枯死、生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Vigna sinensis</i> (ササゲ)			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Phaseolus vulgaris</i> (インゲン)			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 以後萎凋は全体に及ぶ 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Gossypium hirsutum</i> (ワタ)			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Cichorium endivia</i> (チコリ(一種))			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Medicago sativa</i> (アルファルファ)			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 30mg/m <sup>3</sup> 以上: 枯死 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Cucurbita pepo</i> (カボチャの一種)			30 mg/m <sup>3</sup> : 2-24 時間暴露: 葉の萎凋、 その後萎凋は全体に及ぶ 生残植物は暴露 6 日後から回復	
<i>Sorghum bicolor</i> (ホウキモロコシ)	pH8.5 (ホウ酸緩衝液)、25°C、 種子の浸漬 24 時間、 洗浄 30 分	160.3、320.5、 480.8、641、961.5 ヒドラジン水和物	7 日後: 濃度依存的に発芽率、主根長、 種子サイズ、子葉鞘サイズの低下	Reddy & Smith, 1984
<i>Oryza sativa</i> (籾)	pH8.5 (ホウ酸緩衝液)、26±1°C、 種子の浸漬; 24 時間、 洗浄 30 分	160.3、480.8、961.5 ヒドラジン水和物	480.8 mg/L で種子サイズの低下 葉緑素の変異の発現: 160.3 mg/L: 0.21% 480.8 mg/L: 0.33% 961.5 mg/L: 0.94%	Reddy et al., 1974
<i>Cicer arietinum</i> (ヒヨコマメ)	pH7 (ホウ酸緩衝液)、25±2、 種子の浸漬; 6 時間	0.1% ヒドラジン水和物	3 日後の発芽率の低下(47%、 対照 97%)、 種子サイズの低下、発芽の損傷	Farook & Nizam, 1979
<i>Zea mays</i> (トウモロコシ)	種子の浸漬; 23 時間	288.5 ヒドラジン水和物	5 日後の発芽率の低下 (58%、 対照 96%)	Chandra & Reddy, 1971

生物種	試験条件(pH/°C/暴露期間等)	暴露濃度 (mg/L)	試験結果等	文献
<i>Avena sativa</i> (カラスミギ)	pH8.5、 種子の浸漬; 24 時間	96.2、160.3 ヒドラジン水和物	96.2 mg/L 以上: 発芽率/芽の生残率/ 種子結実率が対照に比べ低下	Kak & Kaul, 1975
<i>Ricinus communis</i> (トウモロコシ)	26±1°C、 種子の浸漬; 5-6 時間	0.1% ヒドラジン硫酸塩	開花期の遅延(種子結実率が対照に 比べ低下)、総状花の増加	Athma & Reddy, 1985

### 6.2.3 動物に対する毒性

動物に対するヒドラジンの毒性試験結果を表 6-9に示す。

ペプトン-酵母抽出肝臓培地による純粋培養下の線虫 (*Caenorhabditis briggsae*) にヒドラジン水和物で6日間暴露し、その産仔虫数を指標としたEC<sub>50</sub>は、540 mg/L (設定濃度)であった (Kampfe et al., 1986)。

表 6-9 ヒドラジンの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Caenorhabditis briggsae</i> (線虫類、センチュウの一種)	ペプトン- 酵母抽出 肝臓培地 純粋培養	ND	ND	ND	6 日間 EC <sub>50</sub> 産仔虫数	540 (n) ヒドラジン 水和物	Kampfe et al., 1986

ND: データなし、(n): 設定濃度

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヒドラジンの環境中の生物に対する毒性については、多くのデータがあり、生長阻害、致死、遊泳阻害、発育、奇形、発芽などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、最小の毒性値は、細菌では藍色細菌の 0.00008 mg/L であり、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の 0.0017 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラム 72 時間 EC<sub>50</sub> が 0.0061 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、セレナストラム 72 時間 NOEC は 0.001 mg/L、ドゥナリエラに対する 8 日間 NOEC は 0.0005 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類のオオミジンコ、ミジンコ及びヨコエビの一種等を用いた報告がある。ミジンコ類の遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> は、0.76～2.3 mg/L であり、48 時間 EC<sub>50</sub> は 0.175 mg/L、またヨコエビ科の一種 (*Hyaella azteca*) の 48 時間 LC<sub>50</sub> は 0.04 mg/L であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性に関する試験報告は得られなかった。

魚類の急性毒性は、淡水魚としてはファットヘッドミノー、ブルーギル、キンギョ、ゼブラフィッシュ、グッピー及びアメリカナマズ等に関するデータがある。その 96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.61～7.7 mg/L の範囲であり、最小値はグッピーに対する 0.61 mg/L であった。この値は、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、海水魚としてイトヨの報告があり、

96 時間 LC<sub>50</sub> は 3.4 mg/L であった。長期毒性に関する試験報告は得られなかった。

陸生生物に関しては、植物ではカボチャ、トウモロコシ、ラッカセイ、ホウキモロコシ、イネ、ヒヨコマメ、カラスムギ等の発芽、生長阻害、種子結実阻害、枯死等を指標とした報告がある。陸生動物では、線虫の産仔虫数を指標とした 6 日間 EC<sub>50</sub> が 540mg/L とした報告がある。

その他の影響として魚類と両生類に対する奇形発現の報告がある。ファットヘッドミノーでは、胚へ 0.1~1.0 mg/L で 24 時間暴露した時に、色素沈着欠如及び発育不全、脊椎側彎曲、身体運動性の変化、腹部膨満、死亡などがみられ、ニジマスの胚に 1~5 mg/L を 48 時間暴露した時に、顎の固定不全、口の裂け目過多及び体運動性欠如がみられた。また、卵割期~ふ化期のアフリカツメガエルにヒドラジンを暴露した時のふ化時の奇形発現率は、10 mg/L で 32%、20 mg/L では 99%、25 mg/L では 100%であった。

以上から、ヒドラジンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対してGHS 急性毒性有害性区分IIに相当し、極めて強い有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるドゥナリエラの生長阻害を指標とした8日間NOECの0.0005 mg/Lである。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

ヒドラジンの生体内運命試験結果を表 7-1に、代謝経路を図 7-1 に示す。

#### a. 吸収

ヒドラジンは、吸入、経口、経皮いずれの投与経路でも速やかに吸収される。以下に、経路ごとにその概要をまとめる。

##### a-1. 吸入暴露

ラット (6 匹/群) の鼻部にヒドラジン 10、60、500 ppm を 1 時間暴露した試験で、48 時間以内の尿中排泄量 (ヒドラジンとその代謝物) から推定した吸収率は暴露濃度に対応し、8.4~29.5%の範囲であった。糞中及び呼気排泄、体内残留も高率に生じたと考えられるため、実際の吸収率はこれを大きく上回ると推定された (Llewellyn et al., 1986)。

SD ラットにヒドラジンを 17~32 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 6 時間吸入暴露した試験で、血中濃度は最初の 60 分までは迅速に上昇し、その後はバラツキがみられた。15~20 mg/m<sup>3</sup> のヒドラジンを 6 時間吸入暴露した試験では、血中濃度は 0.64 μg/mL であった (Dost et al., 1981)。

##### a-2. 経口投与

ラット(15 匹/群)にヒドラジン水和物を 3、9、27、81 mg/kg の用量で単回経口投与した試験で、24 時間までの尿中排泄量 (ヒドラジンとその代謝物) から推定される消化管からの吸収率は、19~46%であった。血漿中濃度が最高に達するのは、27 mg/kg 用量では 10 分後であったが、81 mg/kg では 90 分後であった。肝臓中の最高濃度はどの用量でも 10~30 分後にみられた。3 及び 9 mg/kg では血漿中濃度より肝臓中濃度の方が高かった。肝臓中濃度に対する血漿中濃度の比率ならびにヒドラジンとアセチルヒドラジン濃度の対投与量比率は用量の増加に依存して減少した (Preece et al., 1992b)。使用した GC/MS 分析法では一部の代謝物は検出できず、24 時間

の採尿期間は短いため、消化管からの吸収率は19～46%より高いと考えた (Preece et al., 1992a)。

ラットにヒドラジン水和物を 0.7 又は 3.5 mg/kg の用量で経口投与した試験で、血中濃度は 15 分後に最高に達した(Bayer, 1986)。

### a-3. 経皮投与

麻酔下のイヌ(雑種)にヒドラジンを 96～480 mg/kg 用量で単回経皮適用(剃毛胸部皮膚: 約 300 cm<sup>2</sup> 非閉塞)した試験で、投与 30 秒後に動脈血中にジメチルヒドラジンを検出した。血漿中濃度は、個体差は大きいものの約 60 分後に最高になり、用量に依存して高くなった (Smith and Clark, 1972)。ウサギを用いた同様の研究で、血中最高濃度は 50～90 分後にみられ、吸収率は投与量の 86%であった (Keller et al., 1984)。なお、F344 ラットに吸入チャンバーを用いてヒドラジン蒸気の経皮吸収を検討した試験で、ヒドラジンの浸透定数は  $6 \times 10^{-5}$  cm/時間であり、水蒸気と同程度の低い浸透性を示した (McDougal et al., 1986)。

### a-4. 皮下投与

雄 NMRI マウスにヒドラジン硫酸塩を 150 mg/kg の用量で皮下投与した試験で、15 分後に血中ヒドラジン濃度は最高に達した (Braun, 1976)。

## b. 分布

ラットにヒドラジンを 2.9～81 mg/kg の用量で経口投与した試験で、血漿及び肝臓のヒドラジンの濃度は 30 分以内に最高に達し、血漿濃度は 0.3～10  $\mu$ g/mL 超、肝臓濃度は 0.6～6  $\mu$ g/mL であった。投与 24 時間後には肝臓中の濃度は血漿中の 5 倍になったが、代謝物であるモノアセチルヒドラジンは検出されなかった。肝臓中濃度は用量依存的な増加はせず、飽和効果があると推定された (Preece et al., 1992b)。

ラットにヒドラジンを 0.7 及び 3.5 mg/kg の用量で単回経口投与した試験で、血中半減期はそれぞれ 35 分及び 90 分であった。マウス、ラットに 10 ppm 及び 50 ppm のヒドラジンを 20 日間飲水投与した試験では、10 ppm でラット、マウスいずれでも血中濃度は検出限界 (13 ng/mL) 付近であり、50 ppm ではラットで 48 ng/mL、マウスで 32 ng/mL であった (Bayer, 1986)。

SD ラット (雄) にヒドラジンを 60 mg/kg の用量で皮下投与し、2 時間 (6 匹/群) 後及び 20 時間 (3 匹/群) 後のヒドラジン濃度 (代謝物を含まない) を測定した試験で、2 時間後には、腎臓が最高濃度 (56  $\mu$ g/g 組織) を示し、その他の組織にはほぼ均等に分布 (5.5～18.6  $\mu$ g/g、例外 0.8  $\mu$ g/g 脂肪組織) した。投与 20 時間後には低濃度を示し、腎臓で 8.1  $\mu$ g/g、他の器官では 0.5～1.9  $\mu$ g/g、脂肪では 0.1  $\mu$ g/g であった。各器官の分布濃度の順位は 2 時間後と 20 時間後で基本的に差はみられなかった(Dambrauska and Cornish, 1964)。

Wistar 雄ラット(3～9 匹/群)にヒドラジン硫酸塩(内部標準として <sup>15</sup>N 標識体を使用し GC/MS により測定)を 40 mg/kg の用量で皮下投与し、0.5、1、2、4、8 時間後に分析した。投与 0.5 時間後に腎臓、肝臓、肺の濃度は最高になり、特に腎臓では他の組織に比べ高値を示した(Kaneo et al., 1984)。

ラットの皮下に 9.9 mg/kg 投与した試験で、各組織には迅速に分布し、肝臓、肺、血漿、及び腎臓の濃度は 30 分後に最高となった (Kaneo et al., 1984)。

ヒドラジンはすべての臓器に迅速に分布し、単回投与では特定の臓器・組織への優先的な蓄積はないものと考えられる (IPCS, 1987)。

ラットにヒドラジンを 5.1 mg/kg の用量で静脈内投与した試験では、脳から 0.5~1  $\mu$ g/g を検出した (Matsuyama et al., 1983)。

SD ラットに  $^{15}\text{N}$  標識-ヒドラジンを 32 mg/kg の用量で腹腔内投与した試験で、血中濃度は二相性の減少を示し、第一相の半減期は 0.74 時間、第二相(緩速相)の半減期は 26.9 時間であった。なお、血中のヒドラジンの加水分解性代謝物濃度は 30 分後には最高濃度に達し、その後は急速に低下した (Dost et al., 1981)。

また、ウサギ (雄) にヒドラジン水和物を 6.25 mg/kg の用量で静脈内投与した試験では、血漿からの消失は投与後 0.25~2.56 時間 (Noda et al., 1983)、ラットの組織中からの半減期は、2.3~3.3 時間とした報告 (Kaneo et al., 1984) がある。

ヒドラジンの血中からの二相性の消失については、マウスによるヒドラジン硫酸塩の研究 (Nelson and Gordon, 1982) 及びラットによるヒドラジンの研究 (Dost, 1979)でも報告されている。

### c. 代謝

投与経路により代謝には若干の差はあるが、ヒドラジンの代謝の形態と代謝物は投与経路による差はないと考えられる (ATSDR, 1997)。また、ヒドラジンの塩 (ヒドラジン硫酸塩、ヒドラジン塩酸塩) 及び水和物は生体内でヒドラジン (遊離塩基) として存在すると考えられるため、生体内の分布、代謝、排泄に差はないものとして評価する。

ラット及びマウスでは、最初の 2 時間にヒドラジンの投与量の約 20~30%が窒素ガスとして排出され、投与量の約 25%は、未検出物として体内に残留する (Nelson and Gordon, 1982; Springer et al., 1981)。

ヒドラジンの代謝は主にアセチル化とフリーラジカル生成の経路により行われることから、以下に代謝パターンごとに概説する。

雄 SD ラットの溶血血液に  $^{15}\text{N}$  標識-ヒドラジン硫酸塩を添加培養し、1、2、3 時間後、それぞれ投与量の約 15、20、30%が  $^{15}\text{N}_2$  として検出された (Dost, 1979)。

#### c-1. アセチル化

皮下、腹腔内及び静脈内投与された  $^{15}\text{N}$ -ヒドラジンは、イヌ (McKennis et al., 1955) 及びウサギ (McKennis et al., 1959) の尿の中に未変化体またはモノアセチルヒドラジンとして排泄された。酸加水分解後、少量の 1,2-ジアセチルヒドラジンはウサギの尿中に確認されたが、イヌの尿中には確認されなかった。

Dambrauskas and Cornish (1964) はマウス及びラットにヒドラジンを 60 mg/kg の用量で皮下投与し、尿中にヒドラジンまたはモノアセチルヒドラジンとして、用量の 48.3 (マウス) 及び 27.3% (ラット) が回収された。

5 mg/kg のヒドラジン水和物をラットの腹腔内に投与した試験では、約 14%が尿中から回収され、用量に対する割合は、ヒドラジンは 10.3%、モノアセチルヒドラジンは 2.2%、及びジアセチルヒドラジンは 1.2% であった (Wright and Timbrell, 1978)。

アセチル化酵素発現遺伝子の欠損によるヒドラジンの代謝 (アセチル化) が著しく遅いヒト (slow acetylator) は、ヒドラジンを吸収すると、血漿中にヒドラジンを蓄積する可能性があることが報告されている (Blair et al., 1985)。小泉ら (Koizumi et al., 1998) はアセチル化酵素 (NAT2)



がヒトのヒドラジンの代謝に関連するとし、調査したヒドラジン生産工場の日本人労働者で *slow acetylator* に分類された割合は 10%としている。

ラットに 10~500ppm のヒドラジンを 1 時間、吸入暴露した試験で、尿中には未変化体 2~10%、モノアセチルヒドラジン 1.74%、ジアセチルヒドラジン 4.5~11.4%が排泄された (Llewellyn et al., 1986)。

ラットでの同様な研究として、30%のヒドラジン一塩酸塩を 2.6 及び 5.1 mg/kg の用量で皮下投与した試験で、尿中には、ヒドラジンは 19%、モノアセチルヒドラジンは 10%、ジアセチルヒドラジンは少量が排泄された (Perry et al., 1981)。

Wistar ラット雄 (3~9 匹/群) にヒドラジン硫酸塩を 40 mg/kg の用量で皮下投与した試験で、投与 48 時間までの尿中に、未変化体 (ヒドラジン) は投与量の 24%、モノアセチルヒドラジンは 2.9%、ジアセチルヒドラジンは 2.5%の割合で検出された (Kaneo et al., 1984)。

大用量 (427 mg/kg)のヒドラジンを投与(使用動物未記載)した試験で、代謝物として図 7-1 に示すモノ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 [1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジン-カルボキシル酸 (2-オキソグルタル酸とヒドラジンの反応生成物)]が尿中に排泄された (Preece et al., 1991)。この報告はヒドラジンがアセチル化され、*in vivo* で生体分子と反応することを示している (ATSDR, 1997)。また、Nelson and Gordon, 1982 による、酸加水分解誘導体のいくつか (Preece et al., 1991 と同様の代謝物)を同定したとの報告がある。

### c-2. ラジカルの形成

ヒドラジンはラット肝ミクロソームにより、*in vitro* で迅速に代謝される (Timbrell et al., 1982)。ヒドラジン硫酸塩に酸化ヘモグロビンを加え培養して、ラジカル形成が確認され (Nelson and Gordon, 1982, Thornalley, 1984)、ラット肝ミクロソームにヒドラジンを加え、代謝の中間産物として、フリーラジカル ( $\cdot\text{NHNH}_2$ 、ヒドラジンラジカル) の形成が確認されたことから、ラットの肝シトクロム P450 は、フリーラジカルの形成に関係していると考えられた (Noda et al., 1985a)。

また、ラット肝シトクロム P450 は、ヒドラジンのミクロソームによる酸化反応の際のジアゼンの前駆体と考えられるフリーラジカル中間体の形成に関係することが推定されている (Noda et al., 1985a)。

ラットから抽出した肝臓に 5~10 mM ヒドラジン水和物を加え灌流した実験で、アセチルラジカルを含む各種のラジカルが灌流液中に確認された (Sinha, 1987)。ヒドラジンは精製 NADPH シトクロム P450 還元酵素により、フリーラジカルを生成するとの報告がある (Noda et al., 1988)。

この代謝は、酸素、NADPH 及び活性酵素を必要とし、シトクロム P450 システムの阻害物質により阻害された (GDCh BUA, 1996)。シトクロム P450 誘導物質 (フェノバルビタール及びリファンピシン) を投与されたラットでは、肝臓でのヒドラジンの代謝は増加し、シトクロム P450 の阻害物質 (メチラポン、及びピペロニルブトキサイド) を加えて投与されたラットでは、肝臓でのヒドラジンの代謝は減少した (Noda et al., 1985b)。フリーラジカルは、毒性の作用機作に関連していると考えられている (Williams and Weisburger, 1991)。

### c-3. その他の代謝

イヌの血中で、血中尿素窒素濃度の上昇を伴わないアンモニアの生成が確認された (Floyd, 1980)。しかし、ラットに  $^{15}\text{N}$ -ヒドラジンを投与しても尿中には標識アンモニアは検出されず (Springer et al., 1981)、イヌでみられた血中のアンモニアは、ヒドラジンから誘導されたものではなく、ヒドラジンが別の代謝経路に影響して生成したものと考えられた (Floyd, 1980, Springer et al., 1981)。

*in vitro* 試験により、赤血球中の酸化ヘモグロビン及び肝ミクロソームのオキシゲナーゼによる酸化触媒作用により、ヒドラジンから窒素 (ガス) が形成されることを明らかにした (Clark et al., 1968; Nelson and Gordon, 1982; Springer et al., 1981)。最初の 15~30 分間の初期の窒素放出後は、窒素放出は少なくなり、アセチル化及びカルボニル基の反応が尿代謝物を生成する主要な代謝過程となる (Nelson and Gordon, 1982)。

窒素ガス ( $\text{N}_2$ ) として呼気中への排泄に関する以下の試験報告がみられた。

雄 SD ラット ( $n=3$  匹/群) に  $^{15}\text{N}$ -標識ヒドラジン硫酸塩を 130 mg/kg の用量で腹腔内投与し、ヒドラジン代謝物  $\text{N}_2$  の肺経由の排泄を調べた試験で、投与 0~24 時間の呼気中  $^{15}\text{N}$ -標識  $\text{N}_2$  の総量を測定し、投与 30 分後では用量の 15%、24 時間後では約 23%であった。同じ用量で腹腔内投与と他の経路を比較した試験で、静脈内投与では、投与 4 時間 (他の時間での測定は行われなかった) までは呼気中の  $^{15}\text{N}_2$  量は多く、皮下投与では少なかった (Dost, 1979)。

雄 Swiss-Webster マウスに  $^{15}\text{N}$ -標識硫酸ヒドラジンを 130 mg/kg の用量で腹腔内投与し、1~48 時間までの  $^{15}\text{N}_2$  の呼気への排泄の時間曲線を研究した。最初の 1~2 時間以内に、用量の約 20%は、呼気中に  $^{15}\text{N}_2$  としてすでに排泄され、投与 48 時間後には合計約 35%が呼気中に排泄された。著者らは、血液の酸化ヘモグロビンによる触媒反応でヒドラジンが、 $\text{N}_2$  に酸化されることを示唆している (Nelson and Gordon, 1982)。

ラット(雄)に 15~80 mg/kg のヒドラジン水和物を腹腔内投与し、0~6 時間尿及び 6~12 時間尿を採取し、プロトン-NMR 分光法で分析した結果、図 7-1 に示した代謝物以外に、メチラミンを確認した (Sanins et al., 1988)。またこのグループの初期の NMR による研究でメチルヒドラジンと  $\alpha$ -ケトグルタル酸ヒドラゾンをヒドラジンの代謝物として報告している (Sanins et al., 1986)。

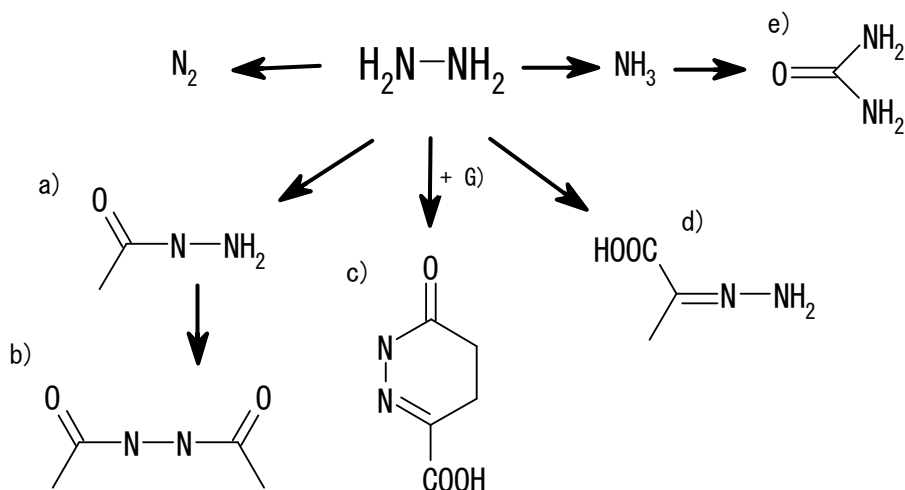


図 7-1 ヒドラジンの代謝経路 (Preece et al., 1991による)

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-ピラダジンカルボン酸、  
d) ピルピン酸ヒドラゾン、e) 尿素、 +G) 2-オキソグルタール酸

#### d. 排泄

吸入、経口、静脈内、経皮、皮下、静脈内等各種経路による、ヒドラジン (またはその水和物、塩) を用いた尿中への排泄に関する試験結果の概要を以下に示す。

ラットに 10、60、500 ppm のヒドラジンを 1 時間吸入暴露した試験で、暴露終了 48 時間後に用量の 8.4~29.5%が尿中に排泄された (Llewellyn et al., 1986)。大部分は最初の 24 時間以内に排泄された。また、ラットに 2~12 mg/kg のヒドラジンを単回静脈内投与した試験で、48 時間後に、投与量の 13.8~37.3%が尿中に排泄された (Llewellyn et al., 1986)。

ラット (3 匹) に 0.7、3.5 mg/kg のヒドラジンを単回経口投与し、24 時間後には尿中に未変化体として、それぞれ投与量の 13 及び 17%が排泄された (Bayer, 1986)。

SD ラット (3 匹) に 3、9、27 及び 81 mg/kg のヒドラジンを単回経口投与した試験で、24 時間後には投与量の 19~81%が尿中に排泄された (Preece et al., 1992a)。9 mg/kg 以下では、用量の 40%が未変化体 (ヒドラジン) として、5%がモノアセチルヒドラジンとして尿中に排泄されたが、これより高用量 (27 及び 81 mg/kg) では用量依存的な排泄の減少がみられ、ヒドラジンはそれぞれ 20.5%及び 17.5%、モノアセチルヒドラジンはそれぞれ 2.1%及び 1.1%と、投与量に対する排泄量の割合は低用量の方が高かった (Preece et al., 1992b)。

イヌ (雑種)の胸部剃毛皮膚約 300  $\text{cm}^2$  にヒドラジンを 96~480 mg/kg の用量で非閉塞経皮適用した試験で、ヒドラジン 118 mg/kg 以下では、尿中にヒドラジンが最高濃度になるのは約 90~120 分後であったが、128 mg/kg 以上のヒドラジンの用量では最高となるのは 240 分後であった (Smith and Clark, 1972)。

ラットに 9.9 mg/kg のヒドラジンを単回皮下投与した試験では、48 時間後に投与量の 29.2%が尿中に排泄され、このうちモノアセチルヒドラジン及びジアセチルヒドラジンの比率はそれ

ぞれ、2.9 及び 2.5%であった (Kaneo et al., 1984)。

雄 Swiss ICR マウス (3~8 匹/群) に、ヒドラジンを 40~100 mg/kg の用量で 静脈内または皮下に単回または 2 回の分割投与 (2 回目の投与間隔は 0.5 時間) した試験で、尿中未変化体ヒドラジンの累積排泄及び動物体中からの回収率を 0.5 から 48 時間後まで測定した。60 mg/kg 以下の用量では、投与 48 時間後までに投与量の約 50%が未変化体として排泄された。ヒドラジンの回収率は、初期に約 30 及び 60%であったのが、48 時間後には約 1%まで低下し、72 時間後には体中からはヒドラジンは検出されなかった (検出限界は不明)。60 mg/kg 以下では代謝されるヒドラジンの比率は 50~60%であり、これ以上の用量では 40~50%であった。ヒドラジンは投与後の 30 分以内に主に代謝される (Dambrauskas and Cornish, 1964)。

雄 SD ラットにヒドラジンを 32 mg/kg の用量で腹腔内投与した試験で、ヒドラジン及びその代謝物としての尿中への排泄された総量は、投与 1 時間後には 5%、投与 6 時間後には 3%、投与 24 時間後には 1%、投与 48 時間後には 0.25%であった。尿中への累積排泄比率は、ヒドラジンとしては用量の 28%、加水分解性誘導体としては 24%であった (Dost, 1979)。

雄 Swiss-Webster マウスにヒドラジン硫酸塩を 130 mg/kg の用量で腹腔内投与し、ヒドラジンの 6~48 時間の尿中累積排泄及び尿中代謝物の研究で、投与 48 時間後には、用量の 15%は遊離ヒドラジンまたは不安定結合物 (詳細な記載なし)、25%はヒドラジンの酸加水分解物として排泄された。なお、投与 6 時間後の値は、それぞれ約 10 及び 15%であった (Nelson and Gordon, 1982)。

ラットに異なる投与経路によりヒドラジン水和物を 5 mg/kg の用量で投与し、0~48 時間後の尿中への未変化体ヒドラジンの排泄を比較研究した。回収率は、経口投与で 23%、皮下投与で 51%、気管内滴下で 28%及び経皮適用で 7.5%であった (Bayer, 1986)。

ラットに 16~64 mg/kg のヒドラジンを静脈内投与 (留置カテーテル投与) した試験で、尿中に未同定ヒドラジン代謝物 20%、未変化体 30%が排泄され、ヒドラジンの窒素の 25%は呼気中に窒素ガスとして排泄された (Springer et al., 1981)。

ラットに 32 mg/kg のヒドラジンを腹腔内投与し、24 時間以内に胆汁中には、用量の 1%以下しか排泄されないことから、胆汁排泄はヒドラジンの主要な排泄経路ではないと考えられている (Dost et al, 1981)。

表 7-1 ヒドラジンの生体内運命試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
吸収				
ラット (6 匹/群)	吸入暴露 (鼻部) 1 時間、 ヒドラジン	10, 60, 500 ppm	48 時間以内の尿中排泄量 (ヒドラジン、代謝物) から推定した吸収率: 8.4-29.5% 糞中、呼気中排泄、体内残留は高率と推定、 実吸収率はこの値を上回ると推定	Llewellyn et al., 1986
ラット SD	吸入暴露 6 時間 ヒドラジン	17-32 mg/m <sup>3</sup>	ヒドラジン血中濃度: 暴露開始後 60 分ま では急速に上昇、以後一定せず	Dost et al., 1981
	6 時間 ヒドラジン	15-20 mg/m <sup>3</sup>	血中濃度: 0.64 μg/mL	

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット (15匹/群)	単回経口投与 ヒドラジン水和物	3、9、27、81 mg/kg	24 時間までの尿中排泄量 (ヒドラジンとその代謝物)に基づく推定吸収率: 19-46%。 血漿中 Cmax <sup>1)</sup> : 27 mg/kg: 10 分後 81 mg/kg: 90 分後 3 及び 9 mg/kg: 血漿中濃度<肝臓中濃度 血漿濃度/肝臓濃度比率、血漿濃度対投与量比率、肝臓濃度対投与量比率: 用量増加に依存し減少 肝臓中最高濃度到達時間: どの用量でも 10~30 分後 一部代謝物は使用した分析法では検出不可、また 24 時間の採尿期間以後も体内残留未変化体、代謝物の排泄は多く、尿中排泄物に基づく消化管の吸収率は 19-46%以上と推定	Preece et al., 1992a, b
ラット	経口投与 ヒドラジン水和物	0.7、3.5 mg/kg	最高血中濃度: 投与 15 分後。	Bayer, 1986
イヌ (雑種、麻酔下)	経皮暴露 (剃毛胸部皮膚: 約 300 cm <sup>2</sup> 非閉塞) 単回 ヒドラジン	96-480 mg/kg	投与 30 秒後: 動脈血中にジメチルヒドラジン検出 血漿中濃度: 約 60 分後に最高、用量に依存し増加(個体差大)	Smith & Clark, 1972
ウサギ	経皮暴露	ND	血中ヒドラジン Tmax <sup>2)</sup> : 50-90 分 吸収率: 投与量の 86%	Keller et al., 1984
ラット F344	経皮暴露 蒸気吸入チャンパー内 ヒドラジン	ND	浸透定数 6×10 <sup>-5</sup> cm/時間(水蒸気と同程度の低い浸透性)	McDougal et al., 1986
マウス NMRI (雄)	皮下投与 ヒドラジン硫酸塩	150 mg/kg	血中ヒドラジン Tmax: 15 分	Braun, 1976
分布				
ラット	経口投与 ヒドラジン	2.9-81 mg/kg	血漿及び肝臓中ヒドラジンの Tmax: 30 分以内 Cmax: 血漿: 0.3-10 µg/mL 超、肝臓: 0.6-6 µg/mL) 投与 24 時間後: 肝臓濃度は血漿の 5 倍 モノアセチルヒドラジン不検出 肝臓中濃度は用量依存的な増加を示さず(飽和効果を推定)	Preece et al., 1992b
ラット	経口投与 単回 ヒドラジン	0.7、3.5 mg/kg	半減期: 0.7 mg/kg: 35 分 3.5 mg/kg: 90 分	Bayer, 1986
マウス、ラット	経口投与 (飲水) 20 日間 ヒドラジン	10ppm、 50ppm	10 ppm: ラット、マウスの血中ヒドラジン濃度検出限界 (13 ng/mL) 付近 50 ppm: ラット 48 ng/mL、マウス 32 ng/mL	
ウサギ (雄)	静脈内投与 ヒドラジン水和物	6.25 mg/kg	血漿からの消失: 投与後 0.25-2.56 時間	Noda et al., 1983
ND	ND	ND	ラットの組織中からの半減期: 2.3-3.3 時間	Kaneo et al., 1984

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD (雄)	皮下投与 ヒドラジン	60 mg/kg	ヒドラジン濃度: 投与 2 時間後: 腎臓が最高濃度 (56 $\mu$ g/g 組織) 他の組織への分布はほぼ均等 (5.5-18.6 $\mu$ g/g、例外 0.8 $\mu$ g/g 脂肪組織) 投与 20 時間後: 腎臓 8.1 $\mu$ g/g、他の器官 0.5-1.9 $\mu$ g/g、脂肪 0.1 $\mu$ g/g	Dambrauska & Cornish, 1964
ラット Wistar 雄(3-9 匹/群)	皮下投与 ヒドラジン 硫 酸塩 (内部標準: $^{15}$ N 標 識 体 使 用 GC/MS で測定) 測定時間: 0.5、 1、2、4、8 時間 後	40 mg/kg	ヒドラジン濃度: 腎臓、肝臓、肺: $T_{max}$ 0.5 時間 腎臓では他の器官より高濃度	Kaneo et al., 1984
ラット	皮下投与	9.9 mg/kg	各組織に迅速に分布 肝臓、肺、血漿、腎臓中ヒドラジン濃度: い ずれも $T_{max}$ 30 分	Kaneo et al., 1984
ラット	静脈内投与 ヒドラジン	5.1 mg/kg	脳: 0.5-1 $\mu$ g/g 分布	Matsuyama et al., 1983
ラット SD	腹腔内投与 $^{15}$ N 標識-ヒドラ ジン	32 mg/kg	血中濃度: 減少(二相性) $T_{1/2}$ (第一相) 0.74 時間 $T_{1/2}$ (第二相) 26.9 時間 血中ヒドラジン加水分解性代謝物濃度: $T_{max}$ 30 分、その後は急速に低下	Dost et al., 1981
マウス	ND ヒドラジン 硫 酸塩	ND	ヒドラジンの血中からの消失; 二相性	Nelson & Gordon, 1982
ラット	ND ヒドラジン	ND		Dost, 1979
代謝				
<i>in vitro</i>	雄 SD ラットの 溶血血液への 添加培養 $^{15}$ N 標識-ヒドラ ジン硫酸塩	ND	1, 2, 3 時間後、投与量の約 15、20、30% が $^{15}$ N <sub>2</sub> として検出	Dost, 1979
イヌ	皮下、腹腔内、 静脈内投与 ヒドラジン	ND	尿中への排泄: 未変化体またはモノアセ チルヒドラジン。 1,2-ジアセチルヒドラジンは排泄されず	McKennis et al., 1955
ウサギ	皮下、腹腔内、 静脈内投与 ヒドラジン	ND	尿中への排泄: 未変化体またはモノアセ チルヒドラジン 酸加水分解後の少量の 1,2-ジアセチルヒ ドラジンが尿中に排泄	McKennis et al., 1959
マウス及びラ ット	皮下投与 ヒドラジン	60 mg/kg	尿中への排泄: 未変化体またはモノアセ チルヒドラジン用量の 48.3 (マウス) 及び 27.3% (ラット) 排泄、体中には残留せず	Dambrauskas & Cornish, 1964
ラット	腹腔内投与 ヒドラジン水 和物	5 mg/kg	尿中から回収率(対投与量): 約 14% (ヒド ラジン 10.3%、モノアセチルヒドラジン 2.2%、ジアセチルヒドラジン 1.2%)	Wright & Timbrell, 1978
ヒト	ND	ND	アセチル化酵素 (NAT 1) 発現遺伝子欠損 者(slow acetylator、アセチル化経路の代謝 が著しく遅い) は、ヒドラジンを血漿中に 蓄積する可能性あり	Blair et al., 1985

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヒト ヒドラジン生 産工場 (日本人労働 者)	ND	ND	アセチル化酵素 (NAT2) はヒトのヒドラジンの代謝に関連する slow acetylator に分類された割合は調査対象者の 10%。	Koizumi et al., 1998
ラット	吸入暴露 1時間 ヒドラジン	10-500ppm	尿中排泄: ヒドラジン 2-10%、モノアセチルヒドラジン 1.74%、ジアセチルヒドラジン 4.5-11.4%	Llewellyn et al., 1986
ラット	吸入暴露 1時間 30%ヒドラジン 一塩酸塩	2.6、5.1 mg/kg	尿中排泄: ヒドラジン投与量の 19%、モノアセチルヒドラジン 10%、ジアセチルヒドラジンは少量	Perry et al., 1981
ラット Wistar 雄(3-9 匹/群)	皮下投与 ヒドラジン硫 酸塩	40 mg/kg	尿中排泄(投与 48 時間まで、対投与量): ヒドラジン 24%、モノアセチルヒドラジン 2.9%、ジアセチルヒドラジン 2.5%	Kaneo et al., 1984
<i>in vitro</i>	酸化ヘモグロ ビンへの添加 ヒドラジン硫 酸塩	ND	ラジカル形成を確認	Nelson & Gordon, 1982; Thornalley, 1984
<i>in vitro</i>	ラット肝臓ミ クロソームへ の添加(シトク ロム P450 への 添加) ヒドラジン	1mM	ヒドラジンのミクロソームによる酸化反応過程でフリーラジカル (「 $\cdot\text{NHNH}_2$ 、ヒドラジンラジカル」) が形成され、これが中間代謝物であるジアゼン(ジイミド)の前駆体となると推定	Noda et al., 1985a
<i>in vitro</i>	精製 NADPH シ トクロム P450 還元酵素への 添加 ヒドラジン	ND	精製 NADPH シトクロム P450 還元酵素により代謝され、フリーラジカル生成 この反応は、NADPH と酸素が必要、FAD(フラビンアデニンジヌクレオチド)で刺激、SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)で阻害、一酸化炭素では無影響	Noda et al., 1988
<i>in vitro</i>	ラットの切り 出し肝臓灌流 液に添加し灌 流 ヒドラジン水 和物	5-10 mM	アセチルラジカルを含む各種のラジカルを灌流液中に確認	Sinha, 1987
<i>in vitro</i>	ラット肝ミク ロソーム	ND	ヒドラジンの迅速代謝を確認(酸素、NADPH 及び活性酵素に依存、シトクロム P450 阻害物質で阻害)	Jenner & Timbrell, 1990; Timbrell et al., 1982
<i>in vitro</i>	ラット シトクロム P450 誘導物質 (フェノバルビ タール、リファ ンピシン) 併用 投与 シトクロム P450 阻害物質 (メチラポン、ピ ペロニルプト キサイド) の併 用投与	ND	P450 誘導物質併用投与: 肝臓でのヒドラジン代謝は増加 P450 阻害物質併用投与: 肝臓でのヒドラジン代謝は減少	Noda et al., 1987

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
<i>in vivo</i>	ND	ND	最初の 15-30 分間の初期の窒素放出後、窒素放出は減少、アセチル化、カルボニル化が尿中排泄物誘導の主要代謝過程	Nelson & Gordon, 1982
ラット SD 雄 (3 匹/群)	腹腔内投与 ヒドラジン代謝物(N <sub>2</sub> )の呼気 中排泄 <sup>15</sup> N-標識ヒドラ ジン硫酸塩	130 mg/kg	投与 30 分後: 用量の 15%、4 時間後: 23% 同じ用量で投与 4 時間までの呼気中 <sup>15</sup> N <sub>2</sub> 量を他の経路を比較: 静脈内投与の排 泄は多く、皮下投与の排泄は少ない	Dost, 1979
ラット及びマ ウス	腹腔内投与 <sup>15</sup> N-標識硫酸ヒ ドラジン	130 mg/kg	最初の 2 時間に投与量の約 20-30%が窒素 ガスとして呼気中排泄 投与量の約 25%は未検出物として体内残 留	Springer et al., 1981; Nelson & Gordon, 1982
ラット SD	腹腔内投与 ヒドラジン	427 mg/kg	図 7-1 に示す代謝物{モノアセチルヒドラ 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 [1,4,5,6- テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジン-カル ボキシル酸 (2-オキソグルタール酸と ヒドラジンの反応生成物)]}; 尿中に確認 ヒドラジンはアセチル化され、生体分子と の反応を確認 ( <i>in vivo</i> )	Preece et al., 1991
マウス Swiss-Webster 雄	腹腔内投与 <sup>15</sup> N-標識硫酸ヒ ドラジン	130 mg/kg	1-48 時間の <sup>15</sup> N <sub>2</sub> の呼気排泄の時間曲線: 最初の 1-2 時間: 用量の約 20%呼気中に <sup>15</sup> N <sub>2</sub> として排泄 投与 48 時間後: 約 35%が呼気中に排泄 酸化ヘモグロビンの触媒作用により、ヒド ラジンは窒素 (ガス) に酸化される	Nelson & Gordon, 1982
<i>in vitro</i>	ND	ND	赤血球中の酸化ヘモグロビン又は肝ミク ロソームのオキソゲナーゼの酸化触媒作 用で、ヒドラジンは窒素(ガス)に代謝	Clark et al., 1968; Springer et al., 1981; Nelson & Gordon, 1982
<i>in vitro</i>	イヌ 血液	ND	血中尿素窒素濃度の上昇を伴わないアン モニアの生成を確認	Floyd, 1980
ラット	ND  <sup>15</sup> N-ヒドラジン	ND	尿中から <sup>15</sup> N-アンモニアは不検出 上記イヌの試験の血中のアンモニアは、ヒ ドラジンの代謝物ではなく、ヒドラジンが 別の代謝過程に影響して生成したと推定	Floyd, 1980, Springer et al., 1981;
ラット 雄	腹腔内投与 ヒドラジン水 和物	15-80 mg/kg	0-6 時間尿及び 6-12 時間尿を採取し、プロ トン-NMR 分光法により、図 7-1 に示した 代謝物以外のメチラミンを検出	Sanins et al., 1988
ND	NMR による分 析	ND	ヒドラジンの代謝物としてメチルヒドラ ジンと α-ケトグルタール酸ヒドラゾンを 検出	Sanins et al., 1986
排泄				
ラット	吸入暴露 1 時間 ヒドラジン	10、 60、500 ppm	暴露終了 48 時間後尿中排泄: 用量の 8.4-29.5% 最初の 24 時間以内に大部分が排泄	Llewellyn et al., 1986
ラット	静脈内投与 単回 ヒドラジン	2-12 mg/kg	48 時間尿中排泄量: 用量の 13.8-37.3%	
ラット (3 匹)	経口投与 単回 ヒドラジン	0.7、3.5 mg/kg	24 時間後尿中排泄: 用量の 13 及び 17%の 未変化体	Bayer, 1986。
SD ラット (3 匹)	経口投与 単回	3、9、27、81 mg/kg	24 時間後尿中排泄: 用量の 19-81% 糞便中及び呼気への排泄は調べず	Preece et al., 1992a



動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
	ヒドラジン		9 mg/kg 以下: 尿中に用量の 40%が未変化体(ヒドラジン)、5%がモノアセチルヒドラジンとして排泄 27 mg/kg 以上:用量依存的な排泄の減少、ヒドラジン 20.5%及び 17.5%、モノアセチルヒドラジン 2.1%及び 1.1%	Preece et al., 1992b
雑種犬	経皮暴露 非閉塞 胸部剃毛皮ふ 約 300cm <sup>2</sup> ヒドラジン	96-480 mg/kg	118mg/kg 以下: ヒドラジンの尿中排泄は約 90-120 分後に最大 128 mg/kg 以上: ヒドラジンの尿中排泄は 240 分後に最大になる	Smith & Clark, 1972
ラット	皮下投与 単回 ヒドラジン	9.9 mg/kg	48 時間後: 投与量の 29.2%が尿中に排泄 このうちモノアセチルヒドラジン及びジアセチルヒドラジンはそれぞれ、2.9、2.5%	Kaneo et al., 1984
雄 Swiss-ICR マウス (3-8 匹/群)	静脈内/ 皮下投与 尿中累積排泄量及び0.5-48 時間後の回収率、単回(静脈内投与) 2 回分割(間隔 0.5 時間、皮下投与) ヒドラジン	40-100 mg/kg	60 mg/kg 以下: 投与 48 時間後の未変化体(ヒドラジン)累積排泄: 用量の約 50% ヒドラジン回収率: 初期: 約 30 及び 60% 48 時間後: 約 1% 72 時間後: 不検出 (検出限界不明) ヒドラジンの代謝物比率(著者らの推定、対用量比): 60 mg/kg 以下: 50-60% 60 mg/kg 以上: 40 -50% (これ以外の情報なし)	Dambrauskas & Cornish, 1964
SD ラット 雄	腹腔内投与 ヒドラジン	32 mg/kg	ヒドラジン及び代謝物の尿中排泄総量: 投与 1 時間後: 5%、6 時間後: 3% 24 時間後: 1%、48 時間後: 0.25% 尿中への累積排泄比率 (対用量): ヒドラジン: 28% 加水分解性誘導体: 24%	Dost, 1979
マウス Swiss-Webster 雄	腹腔内投与 6-48 時間尿 ヒドラジン硫酸塩	130 mg/kg	尿中排泄 (対用量比率) 投与 6 時間後: 遊離ヒドラジン/不安定結合物 (詳細不明): 10% ヒドラジン・酸加水分解物: 15% 投与 48 時間後: 遊離ヒドラジン/不安定結合物: 15% ヒドラジン酸加水分解物: 25%	Nelson & Gordon, 1982
ラット	経口、皮下、 気管内、経皮投与 ヒドラジン水和物 0-48 時間後未変化体尿中累積排泄比較 ヒドラジン	5 mg/kg	48 時間尿中排泄(対投与量比率) 経口投与: 23%、皮下投与: 51% 気管内滴下: 28%、経皮適用: 7.5%	Bayer, 1986
ラット	静脈内投与(留置カテーテル投与) 単回 <sup>15</sup> N-ヒドラジン	16-64 mg/kg	尿中排泄: 未同定ヒドラジン代謝物 20%、未変化体 30% ヒドラジン分子中の窒素の 25%: 窒素ガスとして呼気中に排泄	Springer et al., 1981
ラット	腹腔内投与 ヒドラジン	32 mg/kg	胆汁排泄: 24 時間以内で用量の 1%以下 ヒドラジン及びその加水分解性誘導体: 胆汁排泄は主要排泄経路ではない	Dost et al, 1981

ND: データなし

1) Cmax: 生体へ投与後、その化合物等の血液中等における最高濃度、2) Tmax: Cmax に到るまでの時間

## 7.2 疫学調査及び事例

### a. 疫学調査

ヒドラジンの疫学調査を表 7-2に示す。

ヒドラジン製造工場作業員 423 人 (性別不明) には、遡及的コホート研究でヒドラジンへの暴露による発がんのリスク増加はない (Roe, 1978) とした報告があり、また、これとほぼ同一集団に対する調査でも発がんリスクの増加はないと結論した (Henschler, 1985; Wald et al., 1984)。

ヒドラジン水和物製造作業に従事している 0.5 年から 35 年間暴露された男性 172 名 (18-60 歳) について横断調査を行った研究では、現在のヒドラジン平均濃度 0.0109 ppm と N-アセチルトランスフェラーゼの表現型の検出による累積ヒドラジン暴露の健康影響との関連は示唆されなかった。質問表では「悪夢」の訴え以外ヒドラジン水和物の健康影響は認められなかった。

「悪夢」の訴えをヒドラジン水和物によるものとするには根拠は不十分である (Nomiya et al., 1998)。

表 7-2 ヒドラジンの疫学調査

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
ヒドラジン製造工場作業員 423 人(性別不明)	ND	遡及的コホート研究で発がんリスクの増加なし	Roe, 1978
上記集団とほぼ同一 427 人(6 か月以上作業従事者)	暴露期間 1945-1971 年 再現暴露濃度 78 人: 1-10ppm (時々 100ppm)、 残り (n=375): 1ppm 以下	発がんリスクの増加なし。 肺がん、他のタイプのがん、その他の原因による死亡率いずれも期待値の以内(喫煙者数の調査実施は不明)	Wald et al., 1984; Henschler, 1985
ヒドラジン水和物製造作業員 男性 172 名 18-60 歳	現在の暴露濃度: 0.0109 ppm 暴露期間 0.50-34.17 年	「悪夢」の訴え以外影響なし 検査項目: 自覚症状質問表、肝腎機能検査中心の臨床検査、N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT2) 測定	Nomiya et al., 1998

ND: データなし

### b. 職業暴露及び事故例

ヒドラジンの職業暴露及び事故例等を表 7-3 に示す。

ヒドラジンはアンモニア臭ないしアミン臭を呈し、ヒトの嗅覚閾値は 3~4 ppm (Jacobson et al., 1955) と低濃度まで感知できるので急性中毒は発生しにくい、慢性中毒に至る可能性はある (Henschler, 1971)。

急性中毒事故としては、ヒドラジンの爆発事故により体表の 22%に火傷を負った労働者の例では、入院時に神経症状はみられなかったが、14 時間後に昏睡、脳波活性低下 (特に右半球で

顕著)がみられ、その後 60 時間は神経症状の改善はみられなかった。解毒剤ピリドキシンの投与 4 時間後から自発運動は回復し、解毒剤処置開始 12 時間後には神経障害からの回復がみられた。この症例では神経症状に加えて、暴露事故 3 日後に、腎障害のない血尿、血糖値の上昇、肝機能障害がみられた (Kirklin et al., 1976)。

ヒドラジン蒸気に事故により 4~5 時間暴露した労働者で、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 (Henschler, 1971)。

導管の亀裂により、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 (浮腫) がみられたが、ピリドキシンの投与により回復した (Frierson, 1965)。

事故によるヒドラジン水和物又はヒドラジンの経口摂取で、嘔吐、肝毒性、神経症状、心臓症状等がみられた (Drews et al., 1960; Harati and Niakan, 1986; Kulkarni and Nawaz, 1982; Reid, 1965)。0.071 mg/m<sup>3</sup> の濃度 (事故後測定) のヒドラジン水和物を 6 か月間 (週 1 回) 扱った 59 歳の機械工は、取り扱い日とその翌日に疲労感、振戦、結膜炎が生じた。その後 1 か月間の継続的暴露後、発熱、嘔吐、下痢、腹痛、黒色便、黄疸が発症したため入院し、入院 15 日後に死亡した。死後の剖検では肺炎、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 (Sotaniemi et al., 1971)。

この他に、志願者の皮膚を暴露した試験で、25%ヒドラジン硫酸塩又はその濃縮液を 24 時間適用しても皮膚に対する刺激性をみとめなかった (Bayer, 1954) とした報告がある。

感作性については、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 (Kayser and Schlede, 1995)、ヒドラジンに感作性があることも報告された (Kligman, 1966)。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。

表 7-3 ヒドラジンの職業暴露及び事故例等

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
急性的中毒				
労働者	爆発事故	ND	火傷(体表の 22%) 入院時神経症状なし 爆発 14 時間後: 昏睡、脳波活性低下 (右半球顕著)、その後 60 時間までに 改善なし、解毒剤 (ピリドキシンの 作用機作不明) 投与 4 時間後自発的 運動再開、投与 12 時間後神経障害 消失。 他の全身性影響: 暴露 3 日目-血尿 (腎臓障害なし)、 血糖値上昇、肝機能障害	Kirklin et al., 1976
労働者	蒸気暴露	ND	暴露 4-5 時間後、吐き気、嘔吐、結膜 の刺激及び上部気道の刺激、露出皮膚 の局所的刺激、肝臓毒性の指標となる 酵素検査値上昇	Henschler, 1971

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
労働者 2名	吸入暴露 (導管からの漏出)	50%ヒドラジン 50%1,1-ジメチルヒドラジン 混合物 最長 90分	神経症状 肺への影響 (浮腫)  解毒剤 (ピリドキシン) 処置により回復	Frierson, 1965
ヒト 40歳	経口摂取 事故で吸飲	2-3mL の 80% ヒドラジン水和物溶液の吸飲直後吐き出す	摂取後の経過: 24時間後まで: 1回嘔吐、他の症候なし 2日後: 眠気のため入院 3日後: 黄疸、その後重篤な肝性昏睡、その他(振戦、限局性足底反射) 5日後: ピリドキシンを使わない解毒処置実施 その後8日目に寛解。	Kulkarni & Nawaz, 1982
ヒト	経口摂取	ND	事故 3 日後: 肝毒性 (ASAT 及び LDH 上昇、総ビリルビン上昇), 嗜眠、動揺、錯乱	Harati & Niakan, 1986
ヒト	経口摂取	ND	神経系への影響 (傾眠、集中力欠如、チェーン・ストークス呼吸、尿滞留、運動失調、超過活動性、運動協調の欠如、知覚異常)、 循環器系への影響 (絶対性不整脈を伴う一時的心房細動)	Dreus et al., 1960; Reid, 1965
慢性的中毒				
機械工 59歳	ヒドラジン水和物を 6 か月間 (週 1 回) 取り扱い、その後 1 か月継続的に暴露	0.071mg/m <sup>3</sup> (事故後測定)	経過: 取り扱い日及び翌日に疲労感、振戦、結膜炎、その後 1 か月間継続的暴露後、発熱、嘔吐、下痢、腹痛、黒色便、黄疸発症のため入院、入院 15 日後死亡 剖検所見: 肺炎、重度腎炎尿管壊死、糸球体炎、限局性肝細胞壊死	Sotaniemi et al., 1971
皮膚暴露				
6名 (志願者)	綿球 (被験液浸漬) を皮膚に貼付	ヒドラジン硫酸塩 25% 又は濃縮液 24 時間	皮膚刺激性なし	Bayer, 1954
6名 (志願者)	写真現像の停止液 (0.1%含有) を綿球に浸潤させ皮膚に貼付	ヒドラジン硫酸塩 (0.1%) 24 時間	皮膚刺激性なし	Bayer, 1962
23名 (志願者)	5%ラウリル硫酸ナトリウム塩を 24 時間前処置後 (炎症反応を惹起)、5% 溶液を 48 時間閉塞貼付 (上腕部、感作) した (感作処置: 4 回/区の反復)	0.5%ヒドラジン溶液 48 時間貼付適用 (惹起)	貼付適用終了 0-48 時間後、全志願者に陽性反応を確認、  結論: 感作性あり	Kligman, 1966

ND: データなし

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ヒドラジン及びヒドラジン水和物の急性毒性試験結果を表 7-4 に示す (Becker et al., 1981; Comstock et al., 1954; Ekshtat, 1965; Horton and Conn 1954; HRC, 1993; Jacobson et al., 1955; Parodi et al., 1981; Scales and Timbrell, 1982; Smith and Clark, 1972 ; Witkin, 1956)。

ヒドラジンの急性毒性症状は、経口投与、非経口的投与で大差なく、運動失調、活動性低下、呼吸困難、興奮性の亢進、流涎、嘔吐及び痙攣がみられた (Henschler, 1971; IPCS, 1987)。致死用量のヒドラジンの単回投与では、肝臓のリピドーシス<sup>1)</sup>、腎臓の病理学的な変化がみられた (Henschler, 1971; IPCS, 1987)。

ヒドラジンの吸入暴露で肺の浮腫、気管支粘膜の損傷 (Comstock et al., 1954)、肺のうっ血 (HRC, 1993) が観察された。ラット及びハムスターに 1,000 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 時間暴露し、24 時間後に、鼻粘膜上皮の変性 (壊死、落屑、炎症) がみられた (Latendresse et al., 1995)。イヌに 20 mg/kg のヒドラジンを単回静脈内投与すると、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 (Wong, 1966)。アカゲザルにヒドラジン硫酸塩を 10~80 mg/kg の用量で単回静脈内投与した結果、病理学的検査で最高用量に肝細胞のリピドーシスがみられたが、肝機能検査を含む臨床生化学検査では影響はなかった (Warren et al., 1984)。

1) 網内系脂肪蓄積症

表 7-4 ヒドラジン及びヒドラジン水和物の急性毒性試験結果

	投与経路	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
ヒドラジン	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	59	60-90	ND	ND	ND
	吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	330 (4 時間暴露)	350-760 (4 時間暴露) 4,200 (1 時間暴露)	ND	ND	ND
	経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	91	ND	96 (LDLo)
	静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	57	55	ND	ND	25
	腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	62-156	59	ND	ND	ND
ヒドラジン 水和物	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	83	129	55	40	ND
	腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	56	80-100	ND	ND	ND

ND: データなし、LDLo: 最小致死量

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ヒドラジンの刺激性試験結果を表 7-5に示す。

##### a. 皮膚

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

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 (Hathaway, 1984)。

触媒として使用したヒドラジンの35%溶液をNZWウサギにドレイズ(Draiz)法により閉塞適用(60 mg/kgに相当)した試験で、刺激反応がみられた (Mobay Chemical, 1984) と報告しているが、GDCh BUA (1996)は4/6匹のウサギが死亡したことから、その結果に疑問があるとしている。

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た (Otsuka Chemical, 1978)。

ヒドラジン水和物の5%水溶液0.5 mLをNZWウサギにOECDテストガイドライン404に従い半閉塞適用した試験で、皮膚適用部位に刺激性はみられなかった (Bayer, 1988)。

## b. 眼

ヒドラジンをNZWウサギの結膜嚢に点眼(原液と考えられるが詳細不明)した試験で、眼粘膜に重度の損傷が生じたと報告されている (Bayer, 1988)。

表 7-5 ヒドラジンの刺激性試験結果

投与物質	動物種等	投与方法	適用期間	投与量	結果	文献
皮膚						
ヒドラジン	ウサギ NZW種 6匹	剃毛背部 閉塞適用 Draiz法	4時間	35%水溶液 0.5mL	2/6匹に刺激反応 2匹死亡	Hathaway, 1984
	ウサギ NZW種 6匹	剃毛背部 閉塞適用 Draiz法	4時間	35%溶液(触媒と して使用後:媒体 不明) 60mg/kgに相当す る用量	刺激反応 24時間後に4匹死亡したた め刺激反応とする判定は 疑わしい	Mobay Chemical, 1984
ヒドラジン 水和物	ウサギ 日本白色 種雄 11匹	剃毛背部 閉塞適用	4時間	55%溶液(媒体不 明) 0.5mL	腐食性反応 (7/11匹)	Otsuka Chemical, 1978
	ウサギ NZW種 6匹	半閉塞 OECD404	4時間	5%水溶液	刺激性なし	Bayer, 1988
ヒドラジン 硫酸塩	ウサギ	被験物質 浸漬綿球 を外耳に 固定	24時間	2ヒドラジン硫酸 塩	肉眼的に観察できる症状 なし	Bayer, 1954
	ウサギ	綿球を耳 の皮膚に 絆創膏で 固定	24時間	0.1%写真用液	適用7日後まで刺激性発現 なし	Bayer, 1962
眼						
ヒドラジン	ウサギ NZW種	結膜嚢点 眼 点眼後洗 浄		ND	眼粘膜に重度の損傷	Bayer, 1988

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、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。

### 7.3.4 反復投与毒性

ヒドラジンの反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

#### a. 経口投与

##### a-1. ヒドラジン

ラット (10 匹/群) にヒドラジンの 0、500、1,000、2,000 mg/L (約 0、60、120、240 mg/kg/日) を含む水を 3~4 週間与えた試験、及び 0、100、200 mg/L (約 0、12、24 mg/kg/日) を含む水を 14 週間与えた試験で、用量依存性の摂水量の減少と体重増加抑制を示した。後者の試験では、100 mg/L 群で 4 例が 5~9 週後に、200 mg/L 群で 6 例が 4~6 週後に死亡したが、病理組織学的には特異な変化は認められなかった (Weatherby and Yard, 1955)。

##### a-2 ヒドラジン水和物

NMRI マウス (雌雄各 50 匹/群) に、0、2、10、50 mg/L のヒドラジン水和物 (純度 99.3%、ヒドラジンとして雄: 0、0.3、1.1、3.7mg/kg/日相当、雌: 0、0.3、0.7、3.1mg/kg/日相当) を含む水を生涯与えた試験で、雌雄とも用量に依存した摂水量の減少を示し、50 mg/L に被毛粗剛、活動性低下と体重増加抑制がみられた。体重増加抑制は雌の 50 mg/L で顕著であり、2 mg/L でも軽度にもみられた。器官重量と組織学的検査で変化は認められなかった (Steinhoff et al., 1990)。本評価書では LOAEL は 2 mg/L (ヒドラジン 0.3 mg/kg/日相当) と判断した。

Wistar ラット (6 週齢、雌雄各 50 匹/群) に、0、2、10、50 mg/L のヒドラジン水和物 (純度 99.3%、雄: 0、0.2、1.0、5.0 mg/kg/日相当、雌: 0.24、1.2、6.0 mg/kg/日相当、ヒドラジンとして雄: 0、0.13、0.64、3.2 mg/kg/日相当、雌: 0、0.15、0.77、3.8 mg/kg/日相当) を含む水を生涯与えた試験で、高用量 (50 mg/L) 群で雌雄とも体重増加抑制、雌で生存率低下がみられた。死亡例又は切迫屠殺例の器官重量は、対照群と差はなかった。組織学的検査では、10 mg/L 以上の雌と全暴露群の雄に胆管増生を示す個体が増加したが、その他に変化はなかった (Steinhoff and Mohr, 1988)。本評価書では LOAEL は 2mg/L (ヒドラジン 0.08 mg/kg/日相当) と判断した。

##### a-3 ヒドラジン硫酸塩

雌雄の CBA マウスと Syrian golden (SG) ハムスターにヒドラジン・硫酸塩 (溶媒:水) を 15~25 週間強制経口投与した試験で、2.3 と 4.9 mg/kg/日で死亡率が増加し、マウスでは 1.1 mg/kg/日以上で雌に副腎の変性が、ハムスターでは 4.9mg/kg/日で肝臓に硬変、細網内皮細胞増生、胆管増生が観察された (Biancifiori, 1970b)。

雄の SG ハムスター (病理評価として 31~34 匹/群) に 0、170、340、510 mg/L のヒドラジン、硫酸塩 (純度>99%、ヒドラジンに換算すると平均 4.6、8.3、10.3 mg/kg/日) を含む水を 2 年間与えた試験で、用量に依存した摂水量と生存率の減少の傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。しかし、18 か月間暴露後の組織学的検査では肝臓に肝細胞の結節状過形成、肥大、壊死が用量に依存して認められた (Bosan et al., 1987; Henschler, 1989)。

## b. 吸入暴露

### b-1 ヒドラジン

雌雄 F344 ラット (5 匹/性) と雄 SG ハムスター (10 匹/群) に 1,000 mg/m<sup>3</sup> のヒドラジン (純度 98.8%) を 1 時間/週、10 週間吸入暴露した試験で、鼻粘膜に炎症、鼻粘膜上皮の壊死と鱗屑化、過形成、扁平上皮化生 (ラットのみ) が認められた。上皮の過形成は雄ラットで顕著であった (Latendresse et al., 1995)。以上、ヒドラジンは 1,000 mg/m<sup>3</sup> の高濃度の吸入暴露で気道粘膜に強い刺激性を示した。

MacEwen ら (1981) 及び Vernot ら (1985) は、低濃度のヒドラジンの影響を比較検討するため、マウス、ラット、ハムスター、イヌにヒドラジン (純度 99.8%) を 6 時間/日、5 日/週、12 か月間吸入暴露した。C57BL/6 マウス雌 400 匹/群に 0、0.066、0.33、1.33 mg/m<sup>3</sup> (0、0.05、0.25、1ppm) を暴露した試験では、全暴露群に影響は認められなかった。F344 ラット雌雄各 100 匹/群に 0、0.066、0.33、1.33、6.65 mg/m<sup>3</sup> (0、0.05、0.25、1、5 ppm) を暴露した試験では、0.066 mg/m<sup>3</sup> 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、1.33 mg/m<sup>3</sup> 以上で雌に肝細胞過形成、雄に心筋変性、6.65 mg/m<sup>3</sup> 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。本評価書では LOAEL は 0.066 mg/m<sup>3</sup> と判断した。

雄 SG ハムスター (200/群) に 0、0.33、1.33、6.65 mg/m<sup>3</sup> を暴露した試験では、0.33 mg/m<sup>3</sup> 以上で体重増加抑制と死亡率増加、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、副腎のアミロイドーシス、肝臓のヘモジデローシス、精巣萎縮が用量に依存して認められた。アミロイドーシス、ヘモジデローシス、精巣萎縮は加齢性の変化としてもみられるが、ヒドラジンへの暴露で亢進された (MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985)。

雌雄のイヌ (ビーグル、4 頭/群) に 0、0.33、1.33 mg/m<sup>3</sup> を暴露した試験では、1.33 mg/m<sup>3</sup> で 1 例に ALT 増加と肝細胞の空胞化が認められた (MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985)。

他の吸入試験での変化はマウス、イヌ及びサルにおける肝毒性 (リピドーシス) (Haun and Kinkead, 1973) とラットにおける気道の可逆性変化 (肺気腫と無気肺) (Comstock et al., 1954) であった。

マウス (ICR、雌 40 匹/群)、ラット (SD、雄 50 匹/群)、イヌ (ビーグル、雄 8 匹/群)、サル (アカゲザル、雌 4 匹/群) に 0.26、1.33 mg/m<sup>3</sup> (0.2、1 ppm) のヒドラジンを 6 時間/日、5 日/週、6 か月間吸入暴露した試験で、マウス、イヌ、サルに 0.26 と 1.33 mg/m<sup>3</sup> で肝臓の脂肪変性、イヌに 1.33 mg/m<sup>3</sup> で Hb、Ht、RBC の有意な減少 (約 25~30%) が認められた (Haun and Kinkead, 1973)。

以上、ヒドラジンの呼吸器粘膜への影響ではマウス、ハムスター及びイヌに比べラットで感受性が高く、ラットの最低暴露量の 0.066 mg/m<sup>3</sup> (0.05 ppm) 以上からみられ、NOAEL は求まらなかった。吸入暴露の LOAEL は 0.066 mg/m<sup>3</sup> である。吸入暴露によるヒドラジンの肝臓への毒性作用はハムスターでは最も強く、マウスでは最も小さかった。また、肝毒性の NOAEL はマウス、ラット及びイヌでは 0.33~1.33 mg/m<sup>3</sup> である。



### c. 腹腔内投与

ラットに致死量のヒドラジンを腹腔内投与した実験で、中脳、間脳、延髄、大脳皮質にセロトニン濃度の増加、大脳皮質にノルアドレナリン濃度及び小脳、中脳、間脳にγ-アミノ酪酸(GABA)の増加が認められた(Uchida and O'Brian, 1964)。また、ウサギに致死量付近のヒドラジン硫酸塩を反復腹腔内投与した実験では、脳波で視覚野における興奮性閾値の減少及び神経病理学的検査で白質と灰白質の間の視覚野に巣状壊死が認められ(Edelwejn, 1967)、中枢神経系への影響を示した。

アカゲザル7頭に15~25 mg/kg/日のヒドラジンを3日間腹腔内投与した実験で、heart index(Fick法による)と収縮期駆出時間(systolic ejection time)、収縮期血圧×心拍数(tension time index)の有意な低下、心筋の脂肪変性が認められ(Hayden and Murray, 1965)、循環器系への影響を示した。

以上の結果から、ヒドラジンの反復投与毒性試験では、呼吸器系、肝臓、腎臓、中枢神経系、細網内皮系、副腎、心臓等循環系に影響が認められた。呼吸器系については、吸入暴露では、気道粘膜に慢性刺激による過形成などの増殖性変化が認められたが、その他の経路では認められなかった。ヒドラジンの暴露経路による毒性の強さは、吸入暴露による気道粘膜への影響が最も強く(MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985)、LOAELは0.066 mg/m<sup>3</sup>であり、経口投与では、最低用量の雄のラットで胆管増生がみられた(Steinhoff et al., 1988)ため、LOAELは2 mg/L(ヒドラジンとして0.13 mg/kg/日相当)である。

表 7-6 ヒドラジンの反復投与毒性試験結果

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 10匹/群	経口投与 (飲水)	3-4週間	ヒドラジン0、500、 1,000、2,000 mg/L (約0、60、120、240 mg/kg/日)	用量依存性の摂水量の減少と体重 増加抑制	Weatherby & Yard, 1955
		14週間	ヒドラジン0、100、 200 mg/L(約0、12、 24 mg/kg/日)	100 mg/L : 4/10 例死亡(5-9週目)、 200 mg/L : 6/10 例死亡(4-6週目) 病理組織学的変化なし	
マウス NMRI 雌雄 50匹/群	経口投与 (飲水)	生涯	ヒドラジン水和物 0、2、10、50 mg/L ヒドラジンとして 雄: 0、0.3、1.1、 3.7mg/kg/日相当、 雌: 0、0.3、0.7、 3.1mg/kg/日相当: CERIによる換算)	2 mg/L : 雌 体重増加抑制(軽度) 50 mg/L : 被毛粗剛、活動性低下、 体重増加抑制(雌で顕著) 器官重量、組織学的変化なし 雌雄で用量依存した摂水量減少(対 照群に対する割合 2、10、50 mg/L 雄でれ 2、27、51%、雌で 10、29、 59%) LOAEL: 2 mg/L(ヒドラジン 0.3 mg/kg/日相当)(本評価書の判断)	Steinhoff et al., 1990

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wister 雌雄 (6週齢) 各50匹/群	経口投与 (飲水)	生涯	ヒドラジン水和物 0、2、10、50 mg/L (雄: 0、0.2、1.0、 5.0 mg/kg/日相当、 雌: 0、0.24、1.2、 6.0 mg/kg/日相当、 ヒドラジンとして 雄: 0、0.13、0.64、 3.2 mg/kg/日相当、 雌: 0、0.15、0.77、 3.8 mg/kg/日相当: CERIによる換算)	2 mg/L 以上: 雄、胆管増生増加 (雌、 10 mg/L 以上: 胆管増生増加) 50 mg/L: 雌雄 体重増加抑制、雌 生 存率低下 死亡例又は切迫屠殺例の器官重 量変化なし 雌雄で用量に依存した摂水量減少  LOAEL: 2 mg/L (ヒドラジン 0.13 mg/kg/日相当) (本評価書の判 断)	Steinhoff & Mohr, 1988
マウス CBA 雌雄 ハムスター SG 雌雄	経口投与 (飲水)	15-25 週 間	ヒドラジン硫酸塩 (溶媒:水) 0、1.1、2.3、4.9 mg/kg/日	マウス 1.1 mg/kg/day 以上: 雌に副腎変性 2.3 mg/kg/day: 死亡率増加 ハムスター 4.9mg/kg: 死亡率増加、肝臓に硬 変、細網内皮細胞増生、胆管増生	Biancifiori, 1970b
ハムスター SG 雄 (病理評価用 31-34 匹/群)	経口投与 (飲水)	2年間	ヒドラジン硫酸塩 (純度 >99%) 0、170、340、510 mg/L (ヒドラジン 相当平均 0、4.6、 8.3、10.3 mg/kg / 日)	用量依存の飲水量と生存率の減少 (有意差なし) 18 か月間暴露後、肝臓に肝細胞の結 節状過形成、肥大、壊死	Bosan et al., 1987; Henschler, 1989
ラット F344、 雌雄 5 匹/性 SG ハムスタ ー 雄	吸入暴露	10 週間 1 時間/週	ヒドラジン (純度 98.8%) 1,000 mg/m <sup>3</sup> (752 ppm)	ラット 鼻粘膜上皮: 炎症、壊死、鱗屑化、 扁平上皮化生、過形成	Latendresse et al., 1995
マウス C57BL/6、 雌 400 匹/群、 対照群 800 匹 /群	吸入暴露	12 か月間 6 時間/日、 5 日/週、 追跡調査 15 か月	ヒドラジン (純度 99.8%) 0、0.066、0.33、1.33 mg/m <sup>3</sup> (0、0.05、0.25、1 ppm)	全暴露群: 変化なし(腫瘍性変化は 含めず 8.3.7 参照)  NOAEL; 0.33 mg/m <sup>3</sup> (肺腺腫の発現 が見られない用量)	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
マウス ICR 雌 40 匹/群 ラット SD 雄、50 匹/群 イヌ(ビーグ ル)雄 8 匹/群 アカゲザル 雌 4 匹/群	吸入暴露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	ヒドラジン 0.26、1.33 mg/m <sup>3</sup> (0.2、1 ppm)	マウス、イヌ、サル: 0.26 mg/m <sup>3</sup> 以 上肝臓のリピドーシス イヌに 1.33mg/m <sup>3</sup> : Hb、Ht、RBC の減少 (約 25-30%) 回復性あり	Haun & Kinkead, 1973

動物種	投与経路	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344、雌雄、各 100 匹/群、対照群 150 匹/群	吸入暴露	12 か月間 6 時間/日 5 日/週 追跡調査 18 か月	ヒドラジン (純度 99.8%) 0、0.066、0.33、1.33、6.65 mg/m <sup>3</sup> (0、0.05、0.25、1、5 ppm)	0.066 mg/m <sup>3</sup> 以上 雌雄: 体重増加抑制 雄: 喉頭と気管粘膜上皮の扁平上皮化生と炎症、肺上皮過形成 1.33 mg/m <sup>3</sup> 以上 雌: 肝細胞過形成 雄: 心筋変性 6.65 mg/m <sup>3</sup> 雌雄: 鼻粘膜上皮の扁平上皮化生と過形成、喉頭と気管粘膜上皮の扁平上皮化生と炎症 雌: 子宮内膜過形成、子宮内膜炎、卵巣萎縮、卵管炎、 雄: 精巣ライディッヒ細胞過形成 LOAEL: 0.066 mg/m <sup>3</sup> (本評価書の判断)	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
ハムスター SG 雄 200 匹/群	吸入暴露	12 か月間 6 時間/日 5 日/週 追跡調査 12 か月	ヒドラジン(純度 99.8%) 0、0.33、1.33、6.65 mg/m <sup>3</sup> (0、0.25、1、5 ppm)	全暴露群 体重増加抑制、死亡率増加 用量依存性の加齢性変化促進 アミロイドーシス(肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、副腎)、ヘモジデロシス(肝臓)、精巣萎縮	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
イヌ ビーグル 雌雄 各 4 頭/群	吸入暴露	12 か月間 6 時間/日 5 日/週 追跡調査 38 か月	ヒドラジン (純度 99.8%) 0、0.33、1.33 mg/m <sup>3</sup> (0、0.25、1 ppm)	0.33 mg/m <sup>3</sup> 変化なし 1.33 mg/m <sup>3</sup> ; ALT 増加と肝細胞空胞化	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
ラット	腹腔内投与	ND	ヒドラジン 致死量	中脳、間脳、延髄、大脳皮質: セロトニン濃度増加 大脳皮質: ノルアドレナリン濃度増加 小脳及び中脳、間脳: γ-アミノ酪酸濃度増加	Uchida & O'Brian, 1964
ウサギ	腹腔内投与	反復 (期間不明)	ヒドラジン硫酸塩 致死量付近	脳波: 視覚野の興奮性閾値 (excitability threshold) の減少 神経病理学的検査: 白質と灰白質の間の視覚野に巣状壊死	Edelwejn, 1967
アカゲザル 7 匹	腹腔内投与	3 日間	ヒドラジン 15-25 mg/kg/日	heart index (Fick method) 、収縮期駆出時間、tension time index (収縮期血圧×心拍数) の有意な低下 心筋の脂肪変性	Hayden & Murray, 1965

ND: データなし

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ヒドラジンの生殖・発生毒性試験結果を表 7-7に示す。

#### a. 生殖毒性

雌雄ラットにヒドラジン硝酸塩を 13 mg/kg/日の用量で、交尾前 30 日間強制経口投与し、生殖機能 (雌の受精能、新生児数及び胚の吸収) に関する影響を調査した試験で、生存同腹児の発育に、対照群との差はなかった (Savchenkov and Samoilova, 1984)。

雌雄のラット (10 匹/投与群及び 20/対照群) に、ヒドラジン (純度 99.5%) を 0.002、0.018、0.82 mg/L の濃度で、飲料水中に混合し 6 か月間投与した (設定用量 0.00016、0.0014、0.016 mg/kg/日;水消費量を 20 mL/日及び体重 250 g として著者らが算出) 試験で、0.002 mg/L では投与の影響はみられず、0.82 mg/L (最高濃度) で雌では、対照にくらべ生存胚の減少及び吸収胚の増加 (着床前及び後の死亡と同様に) がみられ、暴露群の胎児 293 匹に発生学的な異常はみられなかった。6 か月間投与後、雄ラット (親) に生殖腺上皮細胞の損傷が、0.018 及び 0.82mg/L の濃度で観察された (Duamin et al., 1984)。

またラットに 0.01、0.13、0.85mg/m<sup>3</sup> の濃度のヒドラジンを 4 か月間、5 日/週、5 時間/日の割合で、吸入暴露 (0.0012、0.016、0.10 mg/kg/日相当、6L 空気/時間呼吸容量及び 200 g 体重を想定) した試験で、0.13、0.85mg/m<sup>3</sup> で、経口投与毒性試験の中用量高用量でみられたものと同程度の胚への毒性 (胚の吸収、死亡) 影響がみられた。315 匹の胎児に異常は観察されなかった。雄ラットの生殖腺への毒性はみられなかった (Duamin et al., 1984)。

生殖毒性試験ではないが、雌雄のラット及びハムスターを用いた生殖器に対する影響が報告されている。

F344 ラット雌雄各 100 匹/群に 0.066、0.33、1.33、6.65 mg/m<sup>3</sup> のヒドラジンを 1 年間吸入暴露した試験で、6.65 mg/m<sup>3</sup> のヒドラジン暴露群で、子宮内膜過形成、子宮内膜炎、卵巣萎縮、卵管炎、進行性糸球体腎症、雄に精巣のライディッヒ細胞過形成が認められた (MacEwen et al., 1981)。

ラット及びハムスターに 1 年間吸入暴露した試験で、ラットで 5 ppm で卵巣萎縮、子宮内膜炎と卵管炎が、加齢性の精巣萎縮が 1 ppm に認められたが、0.25 ppm では認められなかった (Vernot et al., 1985; MacEwen et al., 1981)。ハムスターでは精子産生欠如が 5 ppm に観察された。この変化は正常の動物にも現われる加齢性の変化であるが、ヒドラジン暴露により促進された可能性がある。

以上、雌雄のラットに、ヒドラジンを 0.002、0.018、0.82 mg/L の濃度で、飲料水中に混合し 6 か月間投与した (設定用量 0.00016、0.0014、0.016 mg/kg/日;水消費量を 20 mL/日及び体重 250 g として著者らが算出) 試験で、0.002 mg/L では投与の影響はみられず、0.82 mg/L (最高濃度) で雌では、対照にくらべ生存胚の減少及び吸収胚の増加 (着床前及び後の死亡と同様に) がみられたが、暴露群の全胎児 293 匹に発生学的な異常はみられなかった。6 か月間投与後、雄ラット (親) に生殖腺上皮細胞の損傷が、0.018 及び 0.82mg/L の濃度で観察され (Duamin et al., 1984)、吸入暴露 (Duamin et al., 1984) でも同様に低い NOAEL が得られているが、原著論文が入手できず、実験条件などが不明なため、本評価書では参考値とする。

## b. 発生毒性

Wistar ラット (26 匹/群) を用い、妊娠 11~20 日目に、ヒドラジン塩酸塩を 0、8 mg/kg の用量で皮下投与した試験で、母動物に体重の減少 (20%) を示し、2 匹が死亡した。妊娠 21 日目に母動物を帝王切開し、そのうち 9 匹で生存胎児数の減少 (生存胎児数/総胎児数、投与群: 63/172、対照: 142/179) がみられたが、着床数には影響みられなかった。胎児には、体重の減少及び蒼白化を伴う浮腫が発現 (部位及び例数不明、全身性の変化と推定) したが、主要な奇形

はみられなかった (Lee and Aleyassine, 1970)。

F344 ラット (6~27 匹/群) の妊娠 6~15 日目に、ヒドラジン 0、2.5、5、10mg/kg を腹腔内投与した試験で、母動物の体重増加の減少、母動物あたりの吸収胚又は胎児の数は用量依存的に増加した (5、10mg/kg で統計学的に有意)。いずれの用量でも母動物あたりの着床数及び胎児重量には影響はなく、異常のある児の母動物数または異常胎児数は、増加しなかった (Keller et al., 1980, 1982)。

ラット (10~11 匹、対照群 27 匹) に、ヒドラジン 10mg/kg の用量で妊娠 7~9 日目に腹腔内投与した試験で、10mg/kg 群で異常の発生した同腹又は胎児の発生率はそれぞれ 6/8 及び 8/16 であり、先に実施した試験の対照より高率 (8/27 及び 11/181) であった。異常の内容は過剰肋骨及び肋骨癒合、骨形成の遅延、中等度の水腎症及び脳室の中等度の拡張であった (Keller et al., 1982)。

ICR マウスに、ヒドラジン 0、4、12、20、30、40 mg/kg/日を妊娠 6~9 日目に腹腔内投与した試験で、12 mg/kg 以上で母動物動物の体重は減少し、12 及び 20 mg/kg では、17 日齢の胎児の体重は減少した。12mg/kg 以上で、児の異常 (主に外脳症、水腎症及び過剰肋骨)発生率の用量依存的な増加、30 mg/kg 以上では吸収胚数の増加がみられた。40 mg/kg では母動物の少数に死亡がみられた (Lyng et al., 1980)。本評価書では発生毒性の NOAEL を 4 mg/kg と判断した。

以上の結果から、ヒドラジンの発生毒性として、マウスへの腹腔内投与で 12 mg/kg 以上で胎児体重の減少、30 mg/kg 以上で吸収胚数の増加、12mg/kg 以上で、外脳症、水腎症及び過剰肋骨の発生が用量に依存し増加したため (Lyng et al., 1980)、ヒドラジンの発生毒性の NOAEL は 4 mg/kg である。

表 7-7 ヒドラジンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
<b>生殖毒性</b>					
ラット 雌雄	強制経口 投与	1日に1回、交尾前 30日間	ヒドラジン (ヒ ドラジン硝酸塩) 13 mg/kg/日	生殖機能 (雌の受精能、新生児数及び吸収 胚) 調査 生存同腹児の発育は、対照との差なし	Savchenkov & Samoilova, 1984
ラット 雌雄 10匹/投与 群 及び 20匹/対照 群	経口投与 (飲水)	6か月間  試験手順及び交 尾時期不明	ヒドラジン (純 度 99.5%) 0、0.002、0.018、 0.82mg/L、 (0、0.00016、 0.0014、 0.016mg/kg/日相 当:水摂取量 20mL/日、体重 250g とし算出)	0.002 mg/L:投与の影響なし 0.018、0.82 mg/L: 雄親ラット、生殖腺上 皮細胞の損傷。 0.82 mg/L:雌親:生存胚の減少及び吸収胚 数の増加、着床前及び後の死亡数増加 暴露群の全胎児 (293 匹) に発生学的な異 常なし	Duamin et al., 1984
ラット	吸入暴露	4か月間  5日/週、1日5時 間暴露 試験手順及び交 尾時期不明	ヒドラジン 0.01、0.13、0.85 mg/m <sup>3</sup> (0.0012、 0.016、0.10 mg/kg/日相当、吸 入空気容量 6 L/ 時間、体重 200 g	0.13、0.85 mg/m <sup>3</sup> :重度の胚毒性 (上記試験 の 2 高用量と同程度の影響) 胎児 (315) には異常なし 雄親生殖腺の影響なし	Duamin et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			とし算出)		
<b>反復投与試験における生殖器への影響</b>					
ラット F344、雌雄 各100/群)	吸入暴露	1年間	ヒドラジン 0.25, 1, 5 ppm (0.33-6.65 mg/m <sup>3</sup> )	0.25 ppm: 変化なし 1 ppm: 加齢性の精巣萎縮 5 ppm: 卵巣萎縮、子宮内膜炎と卵管炎  NOAEL :0.25 ppm (0.33 mg/m <sup>3</sup> ) (本評価書の判断)	Vernot et al., 1985; MacEwen et al., 1981
ハムスタ ー SG、雄 200/群)				5 ppm: 精子産生欠如。 (加齢性変化だが、ヒドラジンにより促進されたと考えられ、生殖作用への影響を示唆)	
ラット F344雌雄 各100匹/群	吸入暴露	1年間	0.066, 0.33, 1.33、 6.65 mg/m <sup>3</sup>	6.65 mg/m <sup>3</sup> : 雌:子宮内膜過形成、子宮内膜炎、卵巣萎縮、卵管炎、進行性糸球体腎症 雄: 精巣のライディッチ細胞過形成	MacEwen et al., 1981
<b>発生毒性</b>					
ハムスタ ーSG 24匹/群	経口投与	妊娠12日目	ヒドラジン水和物 0、260 mg/kg	児の腸粘膜繊毛の刷子縁酵素活性に影響 口蓋裂の発生なし 他の項目の検査はされず	Schiller et al., 1979
ラット F344 投与群 11-13匹/群 対照群 ND	経皮暴露	妊娠9日目  妊娠20日目に帝王切開	ヒドラジン (純度>95%)投与 0、5、50 mg/kg/日	5 mg/kg 以上:適用 24 時間後に体重増加の抑制、投与部位表皮の壊死、 20 日目の帝王切開で着床率、吸収胚率、胎児体重外観、内臓、骨格に異常なし 50 mg/kg: 胎児吸収 (10/12 母動物)	Keller et al., 1982
ラット Wistar 26匹/群	皮下投与	妊娠11-20日目 妊娠21日目に帝王切開	(ヒドラジン塩酸塩) 0、8 mg/kg/日	8 mg/kg: 母動物: 体重減少 (20%)、死亡 (2 匹) 生存胎児数減少 (9/26 匹) (生存胎児数/総胎児数:投与群-63/172、対照-142/179) 着床数への影響なし 胎児には、体重の減少及び蒼白で浮腫が発現したが、奇形発生せず	Lee & Aleyassine, 1970
マウス ICR	腹腔内投与	妊娠6-9日目 妊娠17日目に帝王切開	ヒドラジン 0、4、 12、20、30、40 mg/kg/日	親: 12 mg/kg 以上:体重増加抑制 40 mg/kg: 一部の母動物死亡(生存胎児なし) 児: 12 mg/kg 以下: 同腹あたりの吸収胚数対照との差なし 12、20 mg/kg: 17 日齢胎児の体重の減少 用量依存的増加:外脳症、水腎症 及び過剰肋骨発生率 30 mg/kg 以上:胎児毒性 (詳細記載なし) NOAEL (本評価書): 胚毒性、胎児毒性: 20 mg/kg、 発生毒性: 4 mg/kg	Lyng et al., 1980
ラット F344 投与群 6-19匹/群 対照群 27匹/群	腹腔内投与	妊娠6-15日目 妊娠20日目に帝王切開	ヒドラジン (純度 >95%)投与 0、2.5、5、10 mg/kg/日	用量依存的な母動物体重増加抑制、母動物あたりの吸収胚/死亡胎児数の増加。 (5、10 mg/kg では統計学的に有意) 母動物あたりの着床数及び胎児体重にはいずれの用量も影響なし 異常胎児発生母動物、異常胎児の発生率は	Keller et al., 1980, 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				いずれの用量でもほぼ同等 5 mg/kg 以上: 母: 体重増加の抑制、胎児体重の減少 10 mg/kg: 児: 体重減少 着床率は有意な変化なし 胎児の外観、内臓、骨格異常なし 1/6 匹の母動物は成育可能な胎児をもち、そのうちの 6 匹の胎児を検査。 主たる異常は過剰肋骨及び肋骨癒合、骨形成遅延、中等度水腎症及び中程度脳室拡張 (母動物の毒性の記載、妊娠動物数不足のため現行ガイドラインに準拠した試験としての信頼性低し、GDCh BUA, 1996)	
ラット F344 投与群 10-11匹/群 上欄試験の対照を使用	腹腔内投与	妊娠7-9日目(a) 又は13-15日目(b) 妊娠20日目に帝王切開	ヒドラジン(純度>95%)投与 0、10 mg/kg/日	母動物体重の増加抑制、児体重の顕著な減少(a、b 群) 吸収胚と異常胎児(水腎症、水頭症、過剰肋骨)の発現数の有意な増加、 出産後の児の発育は対照と差なし 母動物又は胎児の異常発生率:それぞれ 6/8 及び 8/16 で、上欄試験の対照(8/27 及び 11/181)と比較し有意に高率 (母動物の毒性の記載、妊娠動物数不足のため現行ガイドラインに準拠した試験としての信頼性低し、GDCh BUA, 1996)	Keller et al., 1982

### 7.3.6 遺伝毒性

ヒドラジンとその塩の遺伝毒性試験結果を表 7-8 に、遺伝毒性試験結果のまとめを表 7-9 に示す。なお、ヒドラジンの代謝の形態と代謝物は投与経路による差はないと考えられる (ATSDR, 1997) ため本項の各試験に使用されているヒドラジンの水和物または塩には、遺伝毒性の発現に差はないとして評価する。

ヒドラジン (Chu et al., 1973; Herbold, 1978; Herbold and Buselmaier, 1976; McMahon et al., 1979; Noda et al., 1986) 及びヒドラジン水和物 (Bayer, 1989; De Flora, 1981; Fraunhofer-Institute, 1990a; Parodi et al., 1981) の復帰突然変異試験を総括すると、代謝活性化系の有無に関わらず変異原性があり、他の細菌又は真核細胞を用いた遺伝子変異性試験 (Kumari et al., 1992; Lemontt and Lair, 1982; Rogers and back, 1981) でも代謝活性化系の有無に関わらず変異原性があると結論できる。

肝細胞を用いたアルカリ溶出試験 (Sina et al., 1983) 及び不定期 DNA 合成試験 (Mori et al., 1988) でも遺伝子に対する毒性がみられた。姉妹染色分体交換試験でヒドラジンの細胞毒性がみられない濃度で、代謝活性化系のない条件で、姉妹染色分体交換の増加及び小核試験での陽性がみられた。ヒドラジンに関する最近の細胞遺伝学的手法 (OECD ガイドライン 473 準拠) での研究では、代謝活性化系の有無に関わらず、ヒトのリンパ球に対して細胞質遺伝(染色体)に対する影響はみられなかった (Fraunhofer-Institute, 1990b)。酵母を用いた遺伝子突然変異試験では陽性であった (Lemontt, 1978)。

ヒドラジン硫酸塩を用いた宿主経路遺伝子変異性試験で変異原性があり、DNA 損傷性を示す。

酵母を用いた遺伝子変換試験 (gene conversion test) 及び遺伝子変異性試験では変異原性を示した。

哺乳動物細胞を用いた遺伝子変異性試験のほとんどは、陰性又は弱い陽性の結果を示したが、形質転換試験では陽性であった。哺乳動物の細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陽性と陰性の結果が得られた。代謝活性化系を加えたアルカリ溶出試験では陰性であった。

酵母を用いた試験で、代謝活性化系のない条件で異数性がみられ、哺乳動物細胞では陽性と陰性の結果が相半ばみられ、姉妹染色分体交換試験では判定を明確にできなかった。

*in vivo* 試験のうち、ヒドラジンのマウスを用いた優性致死試験 (Epstein et al., 1972 ; Epstein and Shafner, 1968) と不定期 DNA 合成試験 (Sotomayor et al., 1982) では陰性であったが、ショウジョウバエを用いた遺伝子変異性試験 (Jain and Shukla, 1972) では陽性を示した。

またマウスのアルカリ溶出試験で DNA 一本鎖切断の発生率の増加 (Parodi et al., 1981) がみられ、マウススポット試験では陽性 (Fraunhofer-Institute, 1989; Neuhauser-Klaus and Chauhan, 1987) の結果がみられ、これらの著者はヒドラジンの変異原性は弱い陽性であるとしている。

以上から、ヒドラジンには多くの実験で陽性の結果が得られており、遺伝毒性はあると判断される。

なお、ヒドラジンの変異原性では、ヒドラジン及びヒドラジン硫酸塩は他の肝毒性を示す化合物 (エタノール、四塩化炭素等) と同様に、毒性用量又はその近辺で、肝臓 DNA のグアニンのメチル化を生じる。肝臓には、DNA のグアニンに付加したメチル基を除去する生理機構があるが、ヒドラジンは、肝臓 DNA に対して生じる脱メチル化以上にメチル基を付加し、生理的均衡を妨げ、遺伝的な毒性が発現すると報告されている (Henschler, 1985, 1989)。

なお、DNA のメチル化に関して DNA のグアニンが 7-メチルグアニン、 $O^6$ -メチルグアニンに変わることによること及びそれに関連した報告 (Barrows and Shank, 1981; Barrows et al., 1983; Becker et al., 1981; Bosan and Shank, 1983; Leakakos and Shank, 1994; Shank, 1987; TNO, 1990) がみられる。

以上、ヒドラジンは *in vitro* で復帰突然変異、不定期 DNA 合成、染色体異常等、多くの試験で陽性の結果が得られている。また、*in vivo* 試験では、マウスを用いた優性致死試験と不定期 DNA 合成試験は陰性であるが、マウススポット試験で陽性、ショウジョウバエの遺伝子突然変異性試験では陽性である。したがって、ヒドラジンは遺伝毒性を有すると判断する。



表 7-8 ヒドラジンとその塩の遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献	
			S9-	S9+		
<i>in vitro</i>	ヒドラジン					
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA 98、1538 TA100、1535	12-1,200	ND	-	Herbold, 1978
		ネズミチフス菌 TA 1536、1537、1538 TA1535 G46	120-12,000	ND	-	
		ネズミチフス菌 TA 100 TA 1535、98、1538	0.1-1,000	-	+	McMahon et al., 1979
		大腸菌 WP2 / WP2uvrA <sup>-</sup>	0.1-1,000	-	+	
		大腸菌 B/r / WP2uvrA	0-365	+	+	Noda et al., 1986
		バクテリオファージ /hpt 203	160	+	ND	Chu et al., 1973
	前進突然変異	酵母/ <i>S. cerevisiae</i> XY726-7C(RAD),-7D (RAD),-7a(rad6-1),78 42-(RAD)	6,400	+	ND	Lemontt & Lair, 1982
	遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	3.2-160	+	ND	Rogers & back, 1981
		ラット新生児肝細胞	40	+		Kumari et al., 1992
	形質転換	ヒト新生児線維芽細胞	35	+	ND	Milo et al., 1981
	アルカリ溶出	ラット摘出肝細胞	0.96-96	+		Sina et al., 1983
	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
	ヒドラジン水和物					
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA 98、100、1537、 1538 TA1535	50-500	-	<sup>w</sup> +	De Flora, 1981
		ネズミチフス菌 TA 98、100、1537、 1538 TA1535	62.5-100	-	-	
		ネズミチフス菌 TA 100 TA1535	10-500	-	-	Fraunhofer Institute, 1990a
		ネズミチフス菌 TA 100、 TA 1535	6-384	-	ND	
DNA 損傷	大腸菌 WP2, WP67, CM871	75-800	+	-	DeFlora et al., 1984	
不定期 DNA 合成	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	
細胞質遺伝	ヒト末梢リンパ球	15-90	-	-	Fraunhofer Institute, 1990b	
ヒドラジン塩酸塩						

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献
			S9-	S9+	
前進突然変異	インフルエンザ菌 <i>Haemophilus influenzae</i>	210-105,000	+	ND	Kimball & Hirsch, 1975
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> XY5054-18C, XY-222-1A, XY491-4B	10.5-21,000	+	ND	Lemontt & Lair, 1982
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターCHO 細胞	6.6-105	+	ND	MacRae & Sitch, 1979
	チャイニーズハムスターV79 細胞	68.5-137	+	ND	Speit et al., 1984
ヒドラジン硫酸塩					
復帰突然変異	大腸菌 343/113/ <i>uvrB</i>	200-4,000	ND	+	Mohn et al., 1981
	大腸菌 WP2	5-2,000	+	+	Mohn et al., 1981
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> XV185-14C (倍数体)	133-266	+	ND	Mehta & von Borstel, 1981
前進突然変異	ネズミチフス菌 TM677	-1,000	ND	+	Skopek et al., 1981
	酵母 <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0.05-5	+	+	Loprieno, 1981
DNA 損傷	大腸菌 WP2, WP67, CM871	ND	+	+	Green, 1981
	大腸菌 343/636, -/591/	-2,834	+	-	Hellmer & Bolcsfoldi, 1992
遺伝子変換	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D7 (倍数体)	385	+	-	Zimmermann & Scheel, 1981
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D3 (倍数体)	-50,000	-	-	Simmon, 1979
	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D4 (倍数体)	0.33-333	-	+	Jagannath et al., 1981
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターCHO 細胞	0.04-500	-	-	Hsie et al., 1981
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	35.1-851	<sup>w</sup> +	ND	Amacher et al, 1980
	チャイニーズハムスターCHO 細胞 AT3-2	800-2,000	-	-	Carver et al., 1981
	ヒト胚線維芽細胞 HSC172	200-1,000	-	+	Gupta & Goldstein, 1981
形質転換	シリアンゴールドンハムスター胚細胞	1-150	ND	+	Pienta et al., 1978; Pienta, 1980
不定期 DNA 合成	ヒトがん細胞 HeLa	0.1-100	+	-	Martin & McDermid, 1981
	ヒト胚線維芽細胞 WI-38	63-1,000	-	-	Robinson & Mitchell, 1981
アルカリ溶出	マウスリンパ腫細胞 L5278Y	130-1,300	ND	-	Garberg et al., 1988
宿主經由 遺伝子突然変異	ネズミチフス菌 TA1950	150mg/kg 皮下		+	Braun et al., 1976

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献	
			S9-	S9+		
宿主經由 遺伝子突然変異	ネズミチフス菌 G 46	10, 25, 50 mg/kg 皮下	+		Rohrborn et al., 1972	
	ネズミチフス菌 TA1535 腹腔内投与	420 mg/kg 経口	+		Simmon et al., 1979	
姉妹染色分体交換	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	
	チャイニーズハムス ターCHO 細胞	0.1-100	w+	w+	Perry & Thomson, 1981	
<i>in vivo</i>	ヒドラジン					
	優性致死	マウス ICR-Ha Swiss 雄	腹腔内、単 回 42、 52 mg/kg	-		Epstein et al., 1972; Epstein & Shafner, 1968
	遺伝子突然変異	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
	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
	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	+		Parodi et al., 1981
	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
	不定期 DNA 合成	マウス (101×C3H)F1 雌	腹腔内、単 回投与 10-120 mg/kg	-		Sotomayor et al., 1982
	ヒドラジン硫酸塩					
	伴性劣性致死	ショウジョウバエ	経口(給餌) ND 幼虫前 半又は後 半	+		Narda & Migliani, 1972
		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

試験系	試験材料	用量 μ g/plate	結果		文献
			S9-	S9+	
染色体組換え	ショウジョウバエ diverse 雌雄	経口(給餌) 80, 160 mg/L 長期投与		w+	Vogel & Nivard, 1993
細胞質遺伝	マウス C57BL-6J 雌雄	強制経口、 単回 25, 50, 100 mg/kg		-	Wargovich et al., 1983
	ショウジョウバエ Oregon K	経口(給餌) ND 幼虫前 半又は後半		+	Narda & Migliani, 1972
小核試験	マウス ICR 雄	腹腔内 11, 22, 44 (=1/2 LD <sub>50</sub> ) mg/kg		-	Kirkhart, 1981
	マウス B6C3F1 雄	腹腔内、 2回 24時間後 LD <sub>50</sub> の 80%		w+	Salamone et al., 1981
	マウス ICR 雌雄	腹腔内 11, 22, 44 (LD <sub>50</sub> の 1/2) mg/kg		-	Tsuchimoto & Matter, 1981

ND: データなし、+: 陽性、-: 陰性、w+: 弱い陽性

表 7-9 ヒドラジンとその塩の遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	+	+	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	+	+	ND
昆虫	ND	+, -	+, -	+
培養細胞	+	+, -	+	+, -
哺乳動物 (in vivo)	+, -	+	+, -	-
ヒト	ND	ND	ND	ND

### 7.3.7 発がん性

ヒドラジン、ヒドラジン水和物及びヒドラジン硫酸塩の発がん性試験結果を表 7-10 に示す。

#### a. ヒドラジン

ヒドラジンの吸入暴露 (6 時間/日、5 日/週、12 か月) による最も顕著な腫瘍の発現部位は呼吸器系で、マウスでは肺腫瘍、ラットとハムスターでは鼻腔に腫瘍を生じた。これらの腫瘍は、

マウス及びラットでは  $1.33 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) でみられたが、ハムスターでは  $6.65 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) でみられた (MacEwen et al., 1981 ; Vernot et al., 1985)。

マウスに 0.001%のヒドラジンを含む水を生涯与えた試験で悪性リンパ腫の頻度の増加 (Toth, 1972)、ラットの吸入試験で、毒性量  $6.65 \text{ mg/m}^3$  で甲状腺がんの発現頻度の増加 (MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985) が認められた。

その他、現在のガイドラインに適合していないヒドラジンの発がん試験 (少数の動物、1 処置群のみ、統計なし、片性) において、吸入 (MacEwen and Vernot, 1974)、経皮 (肺腫瘍、Milia and Di Leo, 1965)、及び腹腔内投与 (肉腫、白血病、Juhasz, 1967; Juhasz et al., 1966,1967) でマウスに発がん性が認められている。

#### b. ヒドラジン水和物

ヒドラジン水和物の経口投与 (飲水) 試験では、マウスで肺腫瘍の発現頻度の増加、ラットで悪性子宮腫瘍の発現頻度の増加と肝臓腫瘍の発現を示した。これらの腫瘍はマウス、ラットとも  $50 \text{ mg/L}$  で生じた (Steinhoff and Mohr, 1988, 1990)。

#### c. ヒドラジン硫酸塩

ヒドラジン硫酸塩について現在のガイドラインに適合した発がん試験はない (GDCh BUA, 1996)。多くの試験 (一部の試験成績を表 7-10 に示した) は、ヒドラジン硫酸塩がヒドラジンと類似した発がん作用を示し、経口投与でマウスに肺腫瘍 (Bhide et al., 1976; Biancifiori, 1970b; Biancifiori, 1978; Biancifiori et al., 1964; Cavaliere et al., 1986; Kelly et al., 1969; Maru and Bhide, 1982; Menon and Bhide, 1983; Milia et al., 1965; Severi and Biancifiori, 1968; Yamamoto and Weisburger, 1970) と肝臓腫瘍 (Biancifiori et al., 1964)、ラットに肝臓腫瘍と肺腫瘍 (Biancifiori et al., 1966)、及びハムスターに肝臓腫瘍 (Bosan et al., 1987)、腹腔内投与でマウスに肺腫瘍 (Kelly et al., 1969; Milia et al., 1965; Mirvish et al., 1969) が認められている。

以上、ヒドラジンは吸入暴露試験と経口投与試験で発がん性が認められている。吸入暴露による最も顕著な腫瘍の発現部位は呼吸器系で、マウスでは肺腫瘍、ラットとハムスターでは鼻腔に腫瘍を生じた。これらの腫瘍は、マウスでは体重や死亡率に有意差のない用量  $1.33 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) でみられたが、ラットとハムスターでは毒性量 (死亡がみられる用量)  $6.65 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) でみられている。また、経口投与により、マウスでは肺腫瘍が、ラットでは肝腫瘍、子宮腫瘍が、ヒドラジン硫酸塩の経口投与ではマウスに肝腫瘍、肺腫瘍、ラットに肺腫瘍がみられている。

国際機関等でのヒドラジンの発がん性評価を表 7-11に示す。

IARCは、グループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

なお、米国 EPA (2002) は、ヒドラジン硫酸塩の CBA/Cb/Se 雄マウスを用いた経口強制投与試験 (Biancifiori, 1970b) の結果から、発がんの経口スロープファクターを  $3.0/(\text{mg/kg/日})$ 、飲料水ユニットリスクを  $8.5 \times 10^{-5}/(\mu \text{ g/L})$ 、ヒドラジンの F344 ラットを用いた吸入暴露試験 (MacEwen et al., 1981) の結果から吸入ユニットリスクを  $4.9 \times 10^{-3}/(\mu \text{ g/m}^3)$  と算出している。こ

れらから  $10^{-6}$  の生涯過剰発がんリスクに対応する飲料水中濃度は  $0.01 \mu\text{g/L}$  であり、 $10^{-5}$  では  $0.1 \mu\text{g/L}$  である。また、 $10^{-6}$  の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度は  $0.0002 \mu\text{g/m}^3$  であり、 $10^{-5}$  では  $0.002 \mu\text{g/m}^3$  である。

表 7-10 ヒドラジンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与量 投与期間(追跡期間) (被験物質純度)	結 果	文 献
<b>ヒドラジン</b>				
マウス Swiss 雌雄	経口投与 (飲水)	0, 0.001% (生涯) (>95%)	肺腫瘍 良性、悪性 0 0.001% 0 0.001% 雄 11/110, 24/50 雌 14/110, 27/50 悪性リンパ種 雄 2/110, 7/50 雌 16/110, 9/50	Toth, 1969, 1972
マウス C57BL-6 雌	吸入暴露	0, 0.066, 0.33, 1.33 $\text{mg/m}^3$ (no TE) (0, 0.05, 0.25, 1 ppm) 6 時間/日、5 日/週、 12 か月 (15 か月) (99.8%)	肺腺腫 0 0.066 0.33 1.33 $\text{mg/m}^3$ 雌 4/373, 3/364, 5/382, 12/379*	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
ラット F344 雌雄	吸入暴露	0, 0.066, 0.33, 1.33 (MTD)、6.65 (TE) $\text{mg/m}^3$ (0, 0.05, 0.25, 1, 5 ppm) 6 時間/日、5 日/週、 12 か月 (18 か月) (99.8%)	鼻腔上皮 良性腫瘍 0 0.066 0.33 1.33 6.65 $\text{mg/m}^3$ 雄 0/149, 2/99, 2/99, 10/98*, 66/99* 雌 0/147, 1/99, 0/100, 4/97*, 31/98* 鼻腔上皮 悪性腫瘍 雄 0/149, 1/99, 0/99, 1/98, 5/99* 雌 0/147, 0/99, 0/100, 0/97, 5/98* 甲状腺腺がん 雄 7/149, 6/99, 5/99, 9/98, 13/99*	
ラット F344 雌雄	吸入暴露	0, 100 (TE)、1,000 (MNL) $\text{mg/m}^3$ (0, 75, 750 ppm) 1 時間/週、10 週間(28 か月) (98.8%)	鼻腔上皮 良性腫瘍 0 100 1,000 $\text{mg/m}^3$ 雄 0/98, 0/93, 4/99* 雌 0/98, 0/約 100, 6/95*	Latendresse et al., 1995
ハムスタ ー Syrian golden 雄	吸入暴露	0, 0.33, 1.33 (MTD)、 6.65 (TE) $\text{mg/m}^3$ (0, 0.25, 1, 5 ppm) 6 時間/日、5 日/週、 12 か月 (12 か月) (99.8%)	鼻粘膜ポリープ 0 0.33 1.33 6.65 $\text{mg/m}^3$ 1/181, 0/154, 1/146, 16/160*	MacEwen et al., 1981; Vernot et al., 1985
ハムスタ ー Syrian golden 雄	吸入暴露	0, 100 (no TE)、1,000 (TE) $\text{mg/m}^3$ (0, 75, 750 ppm) 10 週間 (22 か月) (98.8%)	鼻腔上皮 良性腫瘍、悪性腫瘍 0 100 1,000 $\text{mg/m}^3$ 雄 0/100, 1/93, 5/94 <sup>a)</sup>	Latendresse et al., 1995
<b>ヒドラジン水和物</b>				
マウス NMRI 雌雄	経口投与 (飲水)	0, 2, 10 (MTD)、50 $\text{mg/L}$ (TE)、生涯 (99.3%)	肺腫瘍 良性(雌のみ) 0 2 10 50 $\text{mg/L}$ 雌 6/50, 6/50, 9/50, 15/47*	Steinhoff & Mohr, 1990

動物種等	投与方法	投与量 投与期間(追跡期間) (被験物質純度)	結 果	文 献
ラット Wistar 雌雄	経口投与 (飲水)	0、2、10 (MTD)、50 (TE) mg/L、生涯投与 (99.3%)	肝腫瘍 良性 0 2 10 50 mg/L 雄 0/50、1/49、1/50、4/49* 雌 0/50、0/50、0/50、4/47* 肝腫瘍 悪性 雌 0/50、0/50、0/50、3/47* 子宮腫瘍 悪性 雌 7/50、9/50、8/50、14/47*	Steinhoff & Mohr, 1988
<b>ヒドラジン硫酸塩</b>				
マウス Swiss 雌雄	経口投与 (飲水)	0、0.012% 25 週間 (生涯) (純度不明)	肺腫瘍 0 0.012% 雄 11/110、25/50 <sup>a)</sup> 雌 14/110、24/50 <sup>a)</sup>	Toth, 1969
マウス CBA/Cb/S e 雌雄	強制経口 投与	0、0.14、0.28、0.56、 1.13 mg/匹/日 25 週間(計 150 回) 生涯観察 (純度不明)	肝腫瘍 0 0.14 0.28 0.56 1.13 mg/匹/日 雄 3/30、1/26、7/25、12/25、15/25 <sup>a)</sup> 雌 1/29、0/25、2/25、16/24、15/24 <sup>a)</sup>	Biancifiori, 1970b
ラット CBRI-Se 雌雄	経口投与 (強制)	雄 0、18 mg/匹/日 雌 0、12 mg/匹/日 68 週間 (生涯) (純度不明)	肺腫瘍 良性、悪性 0 18(12) mg/匹/日 雄 0/28、3/14 <sup>a)</sup> 雌 0/22、5/18 <sup>a)</sup>	Biancifiori et al., 1966
ハムスタ ー Syrian golden 雄	経口投与 (飲水)	0、170、340、510 mg/L (全投与群、毒性用 量)、2 年間 (>99%)	肝細胞がん 0 170 340 510 mg/L 雄 0/31、0/31、4/34、11/34 <sup>a)</sup>	Bosan et al., 1987

a) 統計評価なし \* 統計的に有意差あり

MNLD: 最大非致死用量、 MTD: 最大耐量、 TE: 毒性量

表 7-11 国際機関等でのヒドラジンの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第2群B	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	グループ B2	おそらくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2001)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

### 7.3.8 その他の影響

#### a. 中枢神経系

中枢神経系への影響として、特に痙攣の発生及びラット及びマウスを用いた脳内の抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸のレベルの変化とヒドラジンの影響の関連が研究されている。

以下 (a)、(b)、(c) のラットを用いた研究で、脳全体の  $\gamma$ -アミノ酪酸レベルの増加が観察された。

(a) ヒドラジン 51mg/kg の単回腹腔内投与 (Medina, 1963)

(b) 硫酸ヒドラジン 5mg/kg の単回静脈内投与 (Matsuyama et al., 1983)

(c) 塩酸ヒドラジン 2.6 mg/kg/日を 109 日間以上皮下投与 (Perry et al., 1981)

またマウスでも、ヒドラジン 54 mg/kg 単回筋肉内投与後、脳全体の  $\gamma$ -アミノ酪酸レベルの増加がみられた (Wood et al., 1980)。アミノ酸濃度の変化は、 $\gamma$ -アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ及びグルタミン酸デカルボキシラーゼを必要とするピリドキシンリン酸の阻害により発生した (Medina, 1963; Perry et al., 1981)。

$\gamma$ -アミノ酪酸の脳全体の含量の増加は、脳の興奮状態と神経終末での  $\gamma$ -アミノ酪酸含量の減少との関連があることが示唆された (Wood et al., 1980; Geddes and Wood, 1984)。

なお、ラットへのヒドラジン投与により、脳内の一般アミノ酸にも不均衡が生じた (Perry et al., 1981)。

## b. 脂質代謝

ラットにヒドラジンを単回腹腔内投与した試験で、肝臓に用量依存的な中性脂肪量の増加を生じ、その閾値用量はヒドラジン水和物 10~20 mg/kg であった。ヒドラジン水和物の 40 または 60 mg/kg の投与では、投与 4 時間後の中性脂肪量は、対照の 7 倍に増加した (Timbrell et al., 1982)。

この他に、ヒドラジンを単回投与し、ラットの肝臓に中性脂肪の蓄積が認められた (Amenta and Dominguez, 1965a; Clark et al., 1970; Lamb and Banks, 1979)。

以下に、推定できる毒性発現機作を示す (IPCS, 1987)。

1) 脂肪組織からの遊離脂肪酸の移動の増加 (特に低血漿グルコース時に観察される) は、遊離脂肪酸の摂取の増加を引き起こし、肝臓で中性脂肪合成量が上昇する (Trout, 1965, 1966; Clark et al., 1970)。このような遊離脂肪酸の移動は、おそらくヒドラジンがもたらす低血糖に反応した交感神経系及び副腎ステロイドホルモン濃度への作用によるものかもしれない (Amenta and Dominguez, 1965a)。

Cooling らは、ヒドラジンに暴露されたラットの循環コルチコステロン濃度の上昇、及び血清中のインシュリン濃度の減少を確認した (Cooling et al., 1979)。

2) *in vivo* 及び *in vitro* で、肝細胞中の中性脂肪合成は、フォスファチジン酸リン酸加水分解酵素活性の上昇により増加することが確認された (Lamb and Banks, 1979)。これはコルチコステロン量の増加した結果であることを示唆 (Cooling et al., 1979) し、さらに、Marshall et al. (1983) は、ヒドラジン投与後、ラットの肝臓で脂肪酸合成が上昇することを確認した。

3) 肝臓から血漿中へのリポタンパク分泌の減少の結果、中性脂肪が肝細胞に集積された (Amenta and Dominguez, 1965a; Clark et al., 1970)。これは、リン脂質とコレステロールの濃度比率の変化を伴ったリポタンパクの脂質結合能の減少、または脂質の過酸化が上昇するためである (Di Luzio et al., 1973; Kopylova et al., 1982)。



### c. 炭水化物及びタンパク質代謝

絶食により貯蔵グリコーゲンの枯渇を生じたラット及びイヌに、それぞれヒドラジン（遊離塩基または硫酸ヒドラジン）64 mg/kg 及び 25 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、乳酸及びピルビン酸の同時的上昇を伴った、血漿グルコース量の迅速な低下がみられた。十分な栄養状態のイヌに対する投与では、血糖低下が生じる前に、高血糖及び貯蔵グリコーゲンの枯渇がみられ、アシドーシス（乳酸塩/ピルビン酸塩比の増加）が徐々に発現した (Fortney, 1966; Fortney et al., 1967; Ray et al., 1970)。

ヒドラジンはグリコーゲン代謝を抑制すると推定され (Fortney, 1966; Fortney et al., 1967)、これは、リン酸ピリドキシン依存性のアミノトランスフェラーゼ及びデカルボキシラーゼの阻害を通して発現する。

ヒドラジンはリン酸ピリドキシンの合成を、*in vitro* (McCormick and Snell, 1961) 及び *in vivo* (Chatterjee and Sengupta, 1980) で阻害することが明らかになった。

トランスアミナーゼ（活性）阻害も、ラットの血漿、肝臓、脳及び筋 (Cornish and Wilson, 1968; Banks, 1970) 及びイヌの血漿及び尿 (Korty and Coe, 1968) で観察した遊離アミノ酸の増加を説明している。それは、さらにラットを用いたいくつかの報告で観察されている、アミノ酸の二酸化炭素への変換の抑制 (Amenta and Dominguez, 1965b; Dost et al., 1971)、血漿-グルコースへのアミノ酸のとりこみ増加 (Fortney et al., 1967)、及びヒドラジン暴露 24 時間後の肝臓タンパクにアミノ標識した酸の取り込みの増加等を説明できた。

また、タンパク質合成の阻害が、ラットの肝臓で暴露後 8.5 時間まで観察された (Lopez-Mendoza and Villa-Trevino, 1971)。

ラットへのヒドラジン投与は、特異的アミノトランスフェラーゼ及びデカルボキシラーゼ活性を抑制した。抑制された酵素には、肝臓アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Stein et al., 1971)、脳  $\gamma$ -アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ及びグルタミン酸デカルボキシラーゼ (Medina, 1963; Perry et al., 1981)、及び肝臓オルニチン 2-オキソ酸アミノトランスフェラーゼ (Roberge et al., 1971) が含まれていた。また、ヒドラジン暴露後に、ラット肝臓オルニチンデカルボキシラーゼ活性の上昇がみられた (Springer et al., 1980)。

*in vitro* で、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害が確認された。

ヒドラジンは、ラット肝臓での、クエン酸、マレイン酸及びオキサロ酢酸量を上昇させた (Ray et al., 1970)。

また、ヒドラジンは、尿素回路に影響を及ぼす。すなわち、ラットへのヒドラジン投与により、オルニチン 2-オキソ酸アミノトランスフェラーゼ活性が低下 (Roberge et al., 1971) し、肝臓 (Banks, 1970)、脳及び血漿 (Perry et al., 1981) のオルニチン量を上昇させた。肝臓、腎臓、脳及び血液中のシトルリン濃度及び尿素濃度の上昇、アルギニンコハク酸分解酵素の活性の上昇がみられた (Roberge et al., 1971)。

### d. ミトコンドリア及びミクロソーム

ヒドラジンの投与により、ラット及びマウスで肝ミトコンドリアの腫脹が観察された (Ganote and Rosenthal, 1968; Scales and Timbrell, 1982; Wakabayashi et al., 1983)。

*in vitro* 試験では、高濃度のヒドラジンはミトコンドリアの機能に影響し、ケト酸酸化の減少

がみられた (von Krulik, 1966)。

ラットにヒドラジンの単回腹腔内投与し、コハク酸塩及びグルタミン酸塩のミトコンドリア酸化反応を軽度刺激し、P/O 比(合成された ATP と消費された酸素のモル比)、呼吸調節速度及びリン酸化速度の軽度の上昇がみられたが、ATP 分解酵素活性には影響しなかった (Higgins and Banks, 1971)。

ヒドラジンをマウスに 3 日間経口投与 (給餌、10%) し、また、ラットに 8 日間経口投与(給餌、20%) した試験で、肝臓に巨大ミトコンドリアがみられ、そこではコハク酸塩及びグルタミン酸塩の酸化、結合効率、P/O 比、及び ATP 分解酵素及びシトクロム c 酸化酵素活性の軽度の低下、一方モノアミンオキシダーゼ (MAO) の活性の中程度の減少がみられた (Wakabayashi et al., 1983)。

ラット及びマウスにヒドラジン投与し、肝細胞で滑面小胞体 (SER) の増加が観察された (Ganote and Rosenthal, 1968; Wakabayashi et al., 1983)。

この他、ラットにヒドラジンを単回投与し、肝臓のシトクロム P450 含量が減少 (Gorshtein and Kopylova, 1983)したとする報告及びラットにヒドラジン (ヒドラジン硫酸塩) を投与し、肝臓ミクロソームのシトクロム P450 量には影響しなかったが、シトクロム b5 量の軽度の低下、ベンゾピレンヒドロキシラーゼの阻害及びアニリンのパラ位水酸化の上昇 (Akin and Norred, 1978) を認めた報告がある。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒドラジンは、吸入、経口、経皮いずれの投与経路でも速やかに吸収される。

投与経路により各組織への分布パターンに大差はなく、投与約 30 後に腎臓、肝臓、肺の濃度は最高になり、腎臓は他の組織に比べ高値を示す。静脈内投与では脳からも検出された。肝臓では飽和効果があると考えられる。20 時間後までは各器官の分布濃度の順位に基本的に差はなく、血中濃度は二相性の減少を示す。

ヒドラジンの代謝の形態 (主にアセチル化とフリーラジカルの生成) とその代謝物は投与経路による差はない。ラットの尿中にはヒドラジン、モノ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 [1,4,5,6-テトラヒドロ-6-オキソ-3-ピリダジン-カルボキシル酸 (2-オキソグルタル酸とヒドラジンの反応生成物)] がみられ、呼気には窒素ガスとして排泄される。なお、アセチル化酵素発現遺伝子の欠損によりアセチル化が著しく遅いため、血漿中にヒドラジンが蓄積する可能性があるヒトが存在するとの報告があり、これらのヒトへの配慮が必要と思われる。

ヒドラジンの爆発による中毒事故で、昏睡、脳波活性低下がみられるが、ピリドキシリン投与で、自発運動障害、神経障害は回復した。また、血尿、血糖値の上昇、肝機能障害がみられる。ヒドラジン蒸気の吸入により神経症状、肺の浮腫が発生したが、ピリドキシリン投与により回復が認められている。

ヒドラジン水和物又はヒドラジンの経口摂取事故で、嘔吐、肝毒性、神経症状、循環器症状がみられた。

ヒドラジンはアンモニア臭ないしアミン臭を呈し、ヒトの嗅覚閾値は3~4 ppmと低濃度でも検出できるため、高濃度の急性的暴露事故は少ない。その一方で低濃度、長期暴露で中毒を生じる可能性がある。

皮膚に、ヒドラジン硫酸塩を適用し刺激性を認めなかったとする報告がある一方、ヒドラジンには感作性があることが確認され、日本産業衛生学会は許容濃度等の勧告の中で、ヒドラジンまたはその化合物を皮膚感作性物質(第2群)に分類している。

各種の動物実験による急性毒性値は、経口LD<sub>50</sub>はマウスで59 mg/kg、ラットで60~90 mg/kg、吸入LC<sub>50</sub>(4時間暴露)は、マウスで330 mg/m<sup>3</sup>、ラットで350~760 mg/m<sup>3</sup>、経皮LD<sub>50</sub>はウサギで91 mg/kgであり、ヒドラジン水和物でも同程度の値が得られた。急性毒性症状としては、運動失調、活動性低下、呼吸困難、興奮性の亢進、流涎、嘔吐及び痙攣がみられる。急性吸入暴露では、肺の浮腫、気管支粘膜の損傷、肺のうっ血、鼻粘膜上皮の変性(壊死、落屑、炎症)がみられ、静脈内投与で、腎毒性がみられた。この他には急性投与で肝毒性がみられる。

ウサギの皮膚適用で、刺激性、腐食性がみられ、眼に対しては、眼粘膜に重度の損傷が生じる。

反復投与毒性として、呼吸器系、肝臓、腎臓、中枢神経系、循環器系に変化が認められ、呼吸器系と肝臓の変化が顕著であった。

吸入暴露では、0.066 mg/m<sup>3</sup> (0.05 ppm) で気道粘膜の炎症と扁平上皮化生等の慢性刺激性変化を示した。経口投与ではヒドラジン水和物の最低用量 2 mg/L (ヒドラジン 0.15 mg/kg/日相当)で雌に体重増加抑制がみられた。吸入・経口とも、最低用量でも毒性が認められ、ヒドラジンのLOAELは吸入暴露では0.066 mg/m<sup>3</sup> (0.05 ppm)、経口投与では0.13 mg/kg/日である。

生殖毒性としては、雌雄のラットに、ヒドラジンを0.002、0.018、0.82 mg/Lの濃度で、飲料水中に混合し6か月間投与した(設定用量0.00016、0.0014、0.016 mg/kg/日;水消費量を20 mL/日及び体重250 gとして著者らが算出)試験で、0.002 mg/Lでは投与の影響はみられず、0.82 mg/L(最高濃度)で雌では、対照にくらべ生存胚の減少及び吸収胚の増加(着床前及び後の死亡と同様に)がみられた。暴露群の全胎児293匹に発生学的な異常はみられなかった。6か月間投与後、雄ラット(親)に生殖腺上皮細胞の損傷が、0.018及び0.82 mg/Lの濃度で観察され(Duamin et al., 1984)、吸入暴露でも同様に低いNOAELが得られている。このデータは原著論文が入手できず、実験条件などが確認できないため、低いNOAELではあるが、本評価書では参考値とする。

発生への影響としては、ラットへの皮下投与で、生存胎児数の減少、胎児体重の減少及び浮腫がみられ、ラットへの腹腔内投与で、過剰肋骨及び肋骨癒合、骨形成の遅延、中等度の水腎症及び脳室の中程度の拡張等がみられた。マウスへの腹腔内投与では12 mg/kgで胎児体重の減少、吸収胚数の増加、外脳症、水腎症及び過剰肋骨の発生がみられた。ヒドラジンの発生毒性のNOAELは4 mg/kgである。

遺伝毒性については、復帰突然変異試験で陽性であり、アルカリ溶出試験及び不定期DNA合成試験でも遺伝子に対する毒性がみられた。姉妹染色分体交換試験で、異数性と姉妹染色分体交換が増加した。ヒトのリンパ球に対して変異原性はみられなかったが、酵母による遺伝子変異試験は陽性であった。哺乳動物細胞を用いた細胞変換試験も陽性であった。アルカリ溶出試験では陰性、酵母を用いた試験で異数性がみられ、姉妹染色分体交換試験では結果が得られた

*in vivo* 試験では、マウスを用いた優性致死試験と不定期 DNA 合成試験は陰性であるが、ショウジョウバエの遺伝子変異性試験、マウススポット試験等では陽性であり、ヒドラジンは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、ヒトでの疫学データ（コホート研究）で発がんリスクの増加はないとされた報告があるが、実験動物では経口投与試験と吸入暴露試験で発がん性が認められている。ヒドラジンの吸入暴露による最も顕著な腫瘍の発現部位は呼吸器系で、マウスでは肺腫瘍、ラットとハムスターでは鼻腔に腫瘍がみられている。これらの腫瘍は、マウスでは体重や死亡率に有意差のない用量  $1.33 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) でみられたが、ラットとハムスターでは毒性量（死亡がみられる用量） $6.65 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) でみられている。経口投与ではマウスでは肺腫瘍が、ラットでは肝腫瘍、子宮腫瘍が、ヒドラジン硫酸塩の経口投与ではマウスに肝腫瘍、肺腫瘍、ラットに肺腫瘍がみられている。IARC は、グループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）に分類している。

文 献 (文献検索時期 2002 年 4 月)<sup>1)</sup>

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., 7th ed.
- Akin, F.J. and Norred, W.P. (1978) Effects of short-term administration of maleic hydrazine or hydrazine on rat hepatic microsomal enzymes. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **43**, 287-292. (IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Amenta, J.S. and Dominguez, A.M. (1965a) Fatty acid flux and triglyceride secretion in the hydrazine-induced fatty liver. *Exp. Mol. Pathol.*, **4**, 282-302. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Amenta, J.S. and Dominguez, A.M. (1965b) The effect of hydrazine and congeners on C<sub>14</sub>O<sub>2</sub> respiratory pattern of various metabolic substrates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 236-246. (IPCS, 1987 から引用)
- Athma. P. and Reddy, T.P. (1985) Induction of variability for certain polygenic attributes in castor (*Ricinus communis* L.). *Genet. Agr.*, **39**, 143-152. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Atkinson, R. and Carter, W.P.L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. *Chem. Rev.*, **84**, 437-470.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological profile for Hydrazines, Atlanta, GA.
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Banks, W.L. (1970) Effect of hydrazine treatment on hepatic protein biosynthesis *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 275-283. (IPCS, 1987 から引用)
- Barrows, L.R. and Shank, R.C. (1981) Aberrant methylation of liver DNA in rats during hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 334-345. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Barrows, L.R., Shank, R.C. and Magee, P.N. (1983) S-Adenosylmethionine metabolism and DNA methylation in hydrazine-treated rats. *Carcinogenesis*, **4**, 953-957. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer (1954) Toxikologische Untersuchungen (unveröffentlichte Untersuchungen vom 29.01 .1 954). Bayer AG, Leverkusen. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer (1962) Hautreiztest (unveröffentlichte Untersuchung vom 06.1 1 .1 962). Bayer AG, Leverkusen. (GDCh BUA, 1996 から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Bayer (1986) Hydrazin, Eliminationskinetik in Blut und Urin bei Ratte und Maus (unveröffentlichte Untersuchung vom 24.4.1986), Bericht-Nr. 14578. Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer (1988) Untersuchungen zum Reiz-/Atzpotential an Haut und Auge (Kaninchen) nach OECD-Richtlinie No. 404 und 405 (unveröffentlichte Untersuchung vom 18.10.1988). Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer (1989) *Salmonella*/microsome test to evaluate correlation between bacteriotoxicity and mutagenicity (unveröffentlichte Untersuchung vom 5.9.1989), Bericht Nr. 18338. Bayer AG, Wuppertal. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bayer AG (1993) unveröffentlichte Mitteilung (BUA から引用).
- Becker, R.A., Barrows, L.R. and Shank, R.C. (1981) Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity; dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O<sup>6</sup>-methylguanine formation and persistence in rats. *Carcinogenesis*, **2**, 1181-1188. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bhide, S.V., D'Souza, R.A., Sawai, M.M. and Ranadive, K.J. (1976) Lung tumour incidence in mice treated with hydrazine sulphate. *Int. J. Cancer*, **18**, 530-535. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Biancifiori, C., Bucciarelli, E., Clayson, D.B. and Santilli, F.E. (1964) Induction of hepatomas in CBA/Cb/Se mice by hydrazine sulphate and the lack of effect of croton oil on tumour induction in BALB c/Cb/Se mice. *Br. J. Cancer*, **18**, 543-550. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Biancifiori, C., Giornelli-Santilli, F.E., Milia, U. and Severi, L. (1966) Pulmonary tumours in rats induced by oral hydrazine sulphate. *Nature*, **212**, 414-415. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Biancifiori, C. (1970a) Tumori polmonari ed epatici da idrazina solfato a dosi ridotte in topi BALB c/Cb/Se. *Lav. Anat. Pat. Perugia*, **30**, 89-99. (in italienisch, englische KurzÜbersetzung). (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Biancifiori, C. (1970b) Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate. *J. Nat. Cancer Inst.*, **44**, 943-953. (ATSDR, 1997 から引用)
- Biancifiori, C. (1978) Carcinogenesis by hydrazine sulphate and isoniazid in combination with sodium nitrite in adult and newborn mice. *Proc. Perugia quadrenn. Int. Conf. Cancer*, **6**, 1041-1051. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Blair, I.A., Mansilla Tinoco, R., Brodie, M.J., Clare, R.A., Dollery, C.T., Timbrell, J.A. and Beever, J.A. (1985) Plasma hydrazine concentrations in man after isoniazid and hydrazine administration. *Human Toxicol.*, **4**, 195-202. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bosan, W.S. and Shank, R.C. (1983) Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 324-334. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Braun, R., Schubert, J. and Schoneich, J. (1976) On the mutagenicity of isoniazid. *Biol. Zbl.*, **95**, 423-436. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forschung, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1978) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kühn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch, **13**, 170-173.
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Cavaliere, A., Bufaiari, A. and Vitali, R. (1986) Carcinogenicity and cocarcinogenicity test of phenobarbital sodium in adult BALB/C mice. Tumori, **72**, 125-128. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Chandra, S.V.S. and Reddy, G.M. (1971) Specific locus mutations in maize by chemical mutagens. Curr. Sci., **40**, 136-137. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Chatterjee, A.K. and Sengupta, K. (1980) Regulation of formation *in vivo* of pyridoxal phosphate in hydrazine-treated rats. Int. J. Vitam. Nutr. Res., **50**, 24-28. (IPCS, 1987 から引用)
- Chu, B.C.F., Brown, D.M. and Burdon, M.G. (1973) Effect of nitrogen and of catalase on hydroxylamine and hydrazine mutagenesis. Mutat. Res., **20**, 265-270. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Clark, D.A., Bairrington, J.D., Bitter, H.L., Coe, F.L., Medina, M.A., Merrit, J.H. and Scott, W.N. (1968) Pharmacology and toxicology of propellant hydrazines, Springfield, Virginia, US Department of Commerce (Aeromedical Reviews No. 11-68) (AD 688500). (IPCS, 1987 から引用)
- Clark, D.A., Leeder, L.G., Fould, E.L. and Trout, D.L. (1970) Changes in lipids of rat liver after hydrazine injection. Biochem. Pharmacol., **19**, 1743-1752. (IPCS, 1987 から引用)
- Comstock, C.C., Lawson, L.H., Greene, E. A. and Oberst, F.W. (1954) Inhalation toxicity of hydrazine vapor. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **10**, 476-490. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- Cooling, J., Burditt, S.L., and Brindley, D.N. (1979) Effects of treating rats with hydrazine on the circulating concentration of corticosterone and insulin in relation to hepatic triacylglycerol synthesis. *Biochem. Soc. Trans.*, **7**, 1501-1503. (IPCS, 1987 から引用)
- Cornish, H.H. and Wilson, C.E. (1968) Amino acid levels in hydrazine-treated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **12**, 265-272. (IPCS, 1987 から引用)
- Dambrauskas, T. and Cornish, H.H. (1964) The distribution, metabolism, and excretion of hydrazine in rat and mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 653-663. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- De Flora, S. (1984) Detoxification of genotoxic compounds as a threshold mechanism limiting their carcinogenicity. *Toxicol. Pathol.*, **12**, 337-343. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Di Luzio, N.R., Stege, T.E. and Hoffman, E.O. (1973) Protective influence of diphenyl-*p*-phenylenediamine on hydrazine-induced lipid peroxidation and hepatic injury. *Exp. Mol. Pathol.*, **19**, 284-292. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Dixon, P.S., Scherfig, J. and Justice, C.A. (1979) Use of unicellular algae for evaluation of potential aquatic contaminants. Air Force Aeospace Med. Res. Lab. Report No. AMRL-TR-79-90.
- Dost, F.N. (1979) Metabolic fate of hydrazine. *Aerospace Med. Res. Lab.*, 87-100.
- Dost, F.N., Broderick, D.J., Krivak, B.M. and Reed, D.J. (1981) Metabolism of hydrazine. AFAMRL-TR-81-26 Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Dost, F.N., Reed, D.J. and Wang, C.H. (1971) Effects of various hydrazines upon the metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA)-1-<sup>14</sup>C by rats. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1702-1707.
- Drews, A., Keversmann, K. and Fritze, E. (1960) Ober eine orale Vergiftung mrt Hydrazin. *Med. Welt.*, **23**, 1295-1297. (IPCS, 1987 から引用)
- Duamin, V.V., Denisov, V.L., Andropova, S.N. and Maletin, V.P. (1984) [Influence of hydrazine on reproductive function of animals when administered in organisms by different routes.] *Gig. i Sanit.*, **9**, 25-28 (in Russian). (IPCS, 1987 から引用)
- Edelwejn, Z. (1967) Electroencephalographic investigations on the effect of chronic intoxication with hydrazin compounds on the bioelectric activity of the rabbit brain. *Acta Physiologica Polonica*, **18**, 74-81. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Ekshtat, B.Y. (1965) Maximum permissible concentrations of hydrazine hydrate and phenylhydrazine in water bodies. *Hyg. Sanit.*, **30**, 191-197. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Epstein, S.S. and Shafner, H. (1968) Chemical mutagens in the human environment. *Nature*, **219**, 385-387. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Farmwald, J.A. and MacNaughton, M.G. (1981) Effects of hydrazine on the activated sludge process. *J. Water Pollut. Control. Fed.* **53**, 565-575. (GDCh BUA, 1996 から引用)



- Farook, S.A.F. and Nizam, J. (1979) Mutagenic sensitivity on base specific chemicals in chick-pea. *Ind. J. Bot.*, **2**, 12-16. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Fisher, J.W., Harrah, C.B., Weaver, L.K. and Wingo, W.I. (1978) Acute and behavioral effects of hydrazine on *Lepomis macrochirus*. *Aerospace Med. Res. Lab. Report No. AMRL-TR-78-51*. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Fisher, J.W., Myers, D.S. and Meyers, M.L. (1980a) The effects of selected hydrazines upon fish and invertebrates. *Aerospace Med. Res. Lab. Report No AMRL-TR-79-93*, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio.
- Fisher, Harrah, C.B. and Berry, W.O. (1980b) Hydrazine; acute toxicity to bluegills and sublethal effects on dorsal light response and aggression. *Trans. Am. Fish Soc.*, **109**, 304-309.
- Floyd, W.N. (1980) The importance of ammonia in the metabolic effects of hydrazine. *Aviat. Space Environ. Med.*, **51**, 899-901. (IPCS, 1987 から引用)
- Fortney, C.S. (1966) Effect of hydrazine on liver glycogen, arterial glucose, lactate, pyruvate, and acid-base balance in the anaesthetized dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**, 562-568. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Fortney, C.S., Clark, D.A. and Stein, E. (1967) Inhibition of gluconeogenesis by hydrazine administration in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **156**, 277-284. (IPCS, 1987 から引用)
- Fraunhofer-Institut (1989) Effects of Hydrazine in the mammalian spot test. Final Report of Spot Test No. 191-192 (unveroffentlicht). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung. Hannover. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Fraunhofer-Institut (1990a) Final Report; Genetic toxicology; Salmonellal microsome assay, Bericht Nr. R 5200 (unveroffentlicht). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung. Hannover. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Fraunhofer-Institut (1990b) *In vitro* cytogenetic test for the analysis of chromosomal aberrations in human peripheral lymphocytes. Bericht Nr. 5030 (unveroffentlicht). Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Frierson, W.B. (1965) Use of pyridoxine HCl in acute hydrazine and UDMH intoxication. *Industrial Medicine and Surgery*, **34**, 650-651. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Hydrazine, Hydrazine hydrate, and Hydrazine sulfate, BUA Report No.205 (December 1996), S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Ganote, C.E. and Rosenthal, A.S. (1968) Characteristic lesions of methylazoxymethanol -induced liver damage. A comparative ultrastructural study with dimethylnitrosamine, hydrazine sulfate, and carbon tetrachloride. *Lab. Invest.*, **19**, 382-398. (IPCS, 1987 から引用)
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research*, **203**, 155-176. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- Geddes, J.W. and Wood, J.D. (1984) Changes in the amino acid content of nerve ending (synaptosomes) induced by drugs that alter the metabolism of glutamate and gamma-aminobutyric acid. *J. Neurochem.*, **42**, 16-24. (IPCS, 1987 から引用)
- Gorshtein, E.S. and Kopylova, T.N. (1983) [Effect of hydrazine hydrochloric acid on the hepatic microsomal hydroxylation system of rats.] *Eksp. Med.*, **15**, 22-26 (in Russian). (IPCS, 1987 から引用)
- Green, M.H.L. (1981) A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 183-194. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Greenhouse, G.A. (1975) Effects of pollutants on embryos and larvae of frogs, a system for evaluating teratogenic effects of compounds in fresh water environment (Report-No. AMR-TR-73-125). In : Effects of hydrazine, (mono) methylhydrazine, and dimethylhydrazine on *Xenopus laevis*. Proceeding of the 6th Annual Conference on Environmental Toxicology, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, 498-511. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Greenhouse, G. (1976a) The evaluation of toxic effects of chemicals in fresh water by using frog embryos and larvae. *Environ. Pollut.*, **11**, 303-315.
- Greenhouse, G. (1976b) Effects of pollutants on embryos and larvae of amphibian species. Aerospace Med. Res. Lab Report No. AMRL-TR-76-59, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio.
- Greenhouse, G. (1976c) 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Harati, Y. and Niakan, E. (1986) Hydrazine toxicity, pyridoxine therapy, and peripheral neuropathy. *Ann. Intern. Med.*, **104**, 728-729. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Harrah, C.B. (1978) Biological effects of aqueous hydrazine solutions. In: Proceedings of the Conference on Environmental Chemistry, Hydrazine Fuels, 1977, Florida, Tyndall Air Force Base, Civil and Environmental Engineering Development Office, pp. 167-176 (CEEDO-TR-78-14) (AD/A054194).
- Hathaway, T.R. (1984) Skin corrosion of Levoxin 35 (V-335) in albino rabbits. *Toxicology Report* 530, 1-13. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1973) Chronic inhalation toxicity of hydrazine. *Proc. Ann. Conf. Environ. Toxicol.*, **4**, 351-363. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Hayden, R.O. and Murray, R.H. (1965) Cardiopulmonary effects of subacute hydrazine poisoning in rhesus monkeys. *Ind. Med. Surg.*, **34**, 925-933. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Heck, W.W., Bloodworth, M.E., Clark, W.J., Darling, D.R. and Hoover, W. (1963) Environmental

- pollution by missile propellants, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory (AMRL-TDR-63-75). (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvr *B* rec *A* DNA repair host-mediated assay, II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat. Res.*, **272**, 161-173. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Henderson, V., Fisher, J.W. and D'allessandris, R. (1981) Toxic and teratogenic effects of hydrazine on fathead minnow (*Pimephales promelas*) embryos. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 807-812. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Henderson, V., Fisher, J.W., D'allessanderis, R. and Livingston, J.M. (1983) Effects of hydrazine on functional morphology of rainbow trout embryos and larvae. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **112**, 100-104. (IPCS, 1987 から引用)
- Henschler, D. (1971) Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Hydrazin. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Henschler, D. (1985) Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Hydrazin, Nachtrag (1985) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Henschler, D. (1989) Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Hydrazin, Nachtrag 1989. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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 Lebermikrosomentest. *Biol. Zbl.*, **97**, 137-152. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Higgins, E.S. and Banks, W.L. (1971) Cognate effects of ethanol, hydrazine, and tissue regeneration on hepatic mitochondrial activities. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1513-1524. (IPCS, 1987 から引用)
- Horton, R.G. and Conn, L.W. (1954) Personal Communication to the author. Zitiert in: Krop, S. (1954) Toxicology of hydrazine. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **9**, 199-204. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- HRC, Huntingdon Research Centre (1993) Hydrazine 68% aqueous solution acute inhalation toxicity in rats, 1-hour exposure. Report No. CMA 81930523. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Hunt, T.P., Fisher, J.W., Livingston, J.M. and Putnam, M.E. (1981) Temperature effects on hydrazine toxicity to bluegills. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 588-595. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1972) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 4.

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1987) Hydrazine. Environmental Health Criteria, 68, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm>から引用)
- Jacobson, K.H., Clem, J.H., Wheelwright, H.J., Rinehart, W.E. and Mayes, N. (1955) The acute toxicity of the vapors of some methylated hydrazine derivatives., *AMA Arch. Ind. Health*, **12**, 609-616. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Jagannath. D.R., Vultaggio, D.M. and Brusick, D.J. (1981) Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. *Progr. in Mut. Res.*, **1**, 456-467. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Jain, H.K. and Shukla, P.T. (1972) Locus specificity of mutagens in *Drosophila*. *Mutat. Res.*, **14**, 440-442. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Jenner, H.S. and Timbrell, J.A. (1990) Hydrazine metabolism in rat liver microsomes. *Human Exp. Toxicol.*, **9**, 335-336. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Juhasz, J., Balo, J. and Szende, B. (1966) Tumour-inducing effect of hydrazine in mice. *Nature*, **210**, 1377. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Juhasz, J. (1967) On potential carcinogenicity of some hydrazine derivatives used as drugs. *UICC Monogr. Ser.*, **7**, 180-187. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Juhasz, J., Balo, J. and Szende, B. (1967) Ober die geschwulsterzeugende Wirkung des Hydrazins. *Zeitschrift fur Krebsforschung*, **70**, 150-156. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Juhnke, I. and Ludemann, D. (1978) Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen Verbindungen auf akute Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Z. f. Wasser- u. Abwasser-Forsch.*, **11**, 161-164. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kak, S. N. and Kaul, B.L. (1975) Mutagenic activity of hydrazine and its combinations with maleic hydrazide and X-rays in barley. *Cytobios*, **12**, 1 23-1 28. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kampfe, L. Bode, K. and Ullich, H.-L. (1986) Zur Wirkung einiger Lathyrogene auf Nematoden. *Med. Fac Landbouww.* **51/3b**, 1267-1277. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kane, D.A. and Williamson, K.J. (1983) Bacterial toxicity and metabolism of hydrazine fuels. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **12**, 447-453. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kaneo, Y., Iguchi, S., Kubo, H., Iwagiri, N. and Matsujama, K. (1984) Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. *J. Pharm. Dyn.*, **7**, 556-562. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kayser, D. and Schlede, E. (1995) *Chemikalien und Kontaktallergie- eine bewertende Zusammenstellung*. MMV Medizin Verlag Monchen. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Keller, W.C., Olson, C. T., Gaworski, C.L., Back, K.C. and Andrachek, P. (1980) Comparison of the embryotoxicity of hydrazine and monomethylhydrazine. *Abstr. Pap. Soc. Toxicol.*, **19**, A21

- (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Keller, W.C., Olson, C. T., and Back, K.C. (1982) Evaluation of the embryotoxicity of hydrazine in rats. Air Force Aerospace Med. Res. Lab. Report No AFAMRL-TR-82-29. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Keller, W.C., Murphy, J. P. F., Brunner, R.H., Andersen, M. E. and Olson, C. T. (1984) Toxicokinetics of Hydrazine administered percutaneously to the rabbit. Air Force Aerospace Med. Res. Lab. Report No. AFAMRL-TR-84-035. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kelly, M.G., O'Gara, R.W., Yancey, S.T., Gadekar, K., Botkin, C. and Oliverio, V.T. (1969) Comparative carcinogenicity of N-isopropyl- $\alpha$ -(2-methylhydrazino)-*p*-toluamide- HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. J. Nat. Cancer Inst., **42**, 337-344. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kimball, R.F. and Hirsch, B.F. (1975) Tests for the mutagenic action of a number of chemicals on *Haemophilus influenzae* with special emphasis on hydrazine. Mutat. Res., **30**, 9-20. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kirkhart, B. (1981) Micronucleus test on 21 compounds. Progr. Mutat. Res., **1**, 698-704.
- Kirklin, J.K., Watson, M., Bondoc, C.C. and Burke, J.F. (1976) Treatment of hydrazine-induced coma with pyridoxine. New Eng. J. Med., **294**, 938-939. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kligman, A.M. (1966) The identification of contact allergens by human assay. J. Invest. Dermatol., **47**, 393-409. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Koizumi, A., Nomiyama, T., Tsukada, M., Wada, Y., Omae, K., Tanaka, S., Miyauchi, H., Imamiya, S. and Sakurai, H. (1998) Evidence on N-acetyltransferase allele associated metabolisms of hydrazine in Japanese workers. J. Occup. Environ. Med., **40**, 217-222.
- Kopylova, T.N., Majore, A., Elerte, D., Nozdrunova, N.A. and Rozenberg, I.E. (1982) [Lipid peroxidation in hydrazine hydrochloride-induced toxicity of the liver.] Eksp. Med., **14**, 35-45 (in Russian). (IPCS, 1987 から引用)
- Korty, P. and Coe, F. (1968) The effects of hydrazine on the concentration of free amino acids of plasma and urine. J. Pharmacol. Exp. Ther., **160**, 212-216. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kulkarni, S.G. and Nawaz, M. (1982) Acute hepatic encephalopathy following hydrazine-hydrate poisoning. J. Assoc. Physic. Ind., **30**, 171-172. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kumari, H.L., Dudi, D.V. and Iype, P.T. (1992) Hydrazine-induced mutation in rat liver epithelial cells. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., **33**, 192. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Lamb, R.G. and Banks, W.L. (1979) Effect of hydrazine exposure on hepatic triacylglycerol biosynthesis. Biochim. Biophys. Acta, **574**, 440-447. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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.
- Leakakos, T. and Shank, R.C. (1994) Hydrazine genotoxicity in the neonatal rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **126**, 295-300.
- Lee, S.H. and Aleyassine, H. (1970) Hydrazine toxicity in pregnant rats. Arch. Environ. Health, **21**,

- 615-619. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Lemontt, J.F. (1978) Loss of hydrazine-induced mutability in wild-type and excision repair-defective yeast during post-treatment inhibition of cell division. *Mutation Res.*, **50**, 57-66.
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Liu, Y.Y., Schmeltz, I. and Hoffmann, D. (1974) Chemical studies on tobacco smoke: quantitative analysis of hydrazine in tobacco and cigarette smoke. *Anal. Chem.*, **46**: 885-889 (EHC から引用).
- Llewellyn, B.M., Keller, W.C. and Olson, C.T. (1986) Urinary metabolites of hydrazine in male Fischer 344 rats following inhalation or intravenous exposure. AAMRL-TR-86-025. (ATSDR, 1997から引用)
- Lopez-Mendoza, D. and Villa-Trevino, S. (1971) Hydrazine-induced inhibition of amino acid incorporation into rat liver protein. *Lab. Invest.*, **25**, 68-72. (IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Lyng, R.D., Keller, W.C. and Back, K.C. (1980) Effects of hydrazine on pregnant ICR mice. Air Force Aerospace Med. Res. Lab. Report No. AFAMRL-TR-80-19. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- MacEwen, J.D. and Vernot, E.H. (1974) Toxic hazards research unit annual technical report. Aerospace Med. Res. Lab. vol. TR-74-78. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- MacEwen, J.D., Kinkead, E.R. and Vernot, E.H. (1981) Chronic inhalation toxicity of hydrazine, Oncogenic effects. Air Force Aerospace Med. Res. Lab., Report No. AFAMRL-TR-81 -56. (GDCh BUA, 1996 から引用; IPCS,1987 から引用)
- MacRae, W.D. and Stich, H.F. (1979) Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by thiol and hydrazine compounds. *Mutat. Res.*, **68**, 351-365. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Marshall, C.E., Watts, D.I. and Sugden, M.C. (1983) Effects of hydrazine on liver and brown adipose tissue lipogenesis in 24 h-starved rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 460-461. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Maru, G.B. and Bhide, S.V. (1982) Effects of antioxidants and antitoxicants of isoniazid on the formation of lung tumours in mice by isoniazid and hydrazine sulphate. *Cancer Lett.*, **17**, 75-80. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Matsuyama, K., Yamashita, C., Sendoh, T., Noda, A., Goto, S. and Iguchi, S. (1983) Further investigations on brain distribution of hydrazine and its gamma-aminobutyric acid elevating effect in rats. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **6**, 932-937. (IPCS, 1987 から引用)

- McCormick, D.B. and Snell, E.E. (1961) Pyridoxal phosphokinases. II. Effects of inhibitors. *J. Biol. Chem.*, **236**, 2085-2088. (IPCS, 1987 から引用)
- McDougal, J.N., George, M.E. and Clewell, H.J. (1986) Dermal absorption of hydrazine vapors in rats. *Toxicologist*, **6**, 243. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mckennis, H., Weatherby, J.H. and Witkin, L.B. (1955) Studies on the excretion of hydrazine and metabolites. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health*, **12**, 511-514. (IPCS, 1987 から引用)
- Mckennis, H., Yard, A.S., Weatherby, J.H. and Hagy, J.A. (1959) Acetylation of hydrazine and the formation of 1,2-diacetyl-hydrazine *in vivo*. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **126**, 109-116. (IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Medina, M.A. (1963) The *in vivo* effects of hydrazines and vitamin B6 on the metabolism of gamma-aminobutyric acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **140**, 133-137. (IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Menon, M.M. and Bhide, S.V. (1983) Perinatal carcinogenicity of isoniazid (INH) in Swiss mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 258-261. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Milia, U. and Di Leo, F.P. (1965) Tumours of the lung induces with hydrazine hydrate in mice of the BALB/c/Cb/Se substrain. *Lav. Anat. Patol. Perugia*, **25**, 149-154. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Milia, U., Biancifiori, C. and Santilli, F.E.G. (1965) Late findings in pulmonary carcinogenesis by hydrazine sulphate in newborn BALB/c/Cb/Se substrain mice. *Lav. Anat. Patol. Perugia*, **25**, 165-171. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Milo, G.E., Oldham, J.W., Zimmerman, R., Hatch, G.G. and Weisbrode, S.A. (1981) Characterization of human cells transformed by chemical and physical carcinogens *in vitro*. *In Vitro*, **17**, 719-729. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mirvish, S.S., Chen, L., Haran-Ghera, N. and Berenblum, I. (1969) Comparative study of lung carcinogenesis, promoting action in leukaemogenesis and initiating action in skin tumorigenesis by urethane, hydrazine and related compounds. *Int. J. Cancer*, **4**, 318-326. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mobay Chemical (1984) Skin corrosion of Levoxin 35 (V-335) in albino rabbits, Toxicology Report No. 530, unver6ffentlichte Daten. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mori, H., Sugie, S., Yoshimi, N., Iwata, H., Nishikawa, A., Matsukubo, K., Shimuzu, 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. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), **79**, 204-211. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Nelson, S.D. and Gordon, W.P. (1982) Metabolic activation of hydrazines. Biological reactive intermediates, II Proceedings of the Second International Symposium, Plenum Press, New York, 971-981. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Noda, A., Hsu, K.Y., Noda, H., Yamamoto, Y. and Kurozumi, T. (1983) Is isoniazid-hepatotoxicity induced by the metabolite, hydrazine? J.UOEH, **5**, 183-190. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Noda, A., Noda, H., Ohno, K., Sendo, T., Misaka, A., Kanazawa, Y., Isobe, R. and Hirata, M. (1985a) Spin trapping of a free intermediate formed during microsomal metabolism of hydrazine. Biochem. Biophys. Res. Commun., **133**, 1086-1091. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Noda, A., Sendo, T., Ohno, K., Goto, S., Noda, H., and Hsu, K.Y. (1985b) Effects of rifampicin and phenobarbital on the fate of isoniazid and hydrazine *in vivo* in rats. Toxicol. Lett., **25**, 313-317. (IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Noda, A., Sendo, T., Ohno, K., Noda, H. and Goto, S. (1987) Metabolism and cytotoxicity of hydrazine in isolated rat hepatocytes. Chem. Pharmacol. Bull., **35**, 2538-2544.
- Noda, A., Noda, H., Misaka, A., Sumimoto, H. and Tatsumi, K. (1988) Hydrazine radical formation catalyzed by rat microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. Biochem. Biophys. Res. Commun., **153**, 256-260. (ATSDR, 1997から引用)
- Nomiyama T., Omae K., Tanaka S., Miyauchi H., Koizumi A., Tsukada M., Wada Y., Mogi T., Imamiya S., Sakurai H. (1998) A cross-sectional observation of the effects of hydrazine hydrate on workers' health. J Occup Health., **40**, 177-185.
- Onfelt, A. (1987) Spindle disturbances in mammalian cells, III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms. Mutat. Res., **182**, 135-154. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Otsuka Chemical (1978) Report on the corrosive test of 55% hydrazine hydrate solution to the skin of the rabbits, unveroffentlichte Daten August 1978 (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Perry, T.L., Kish, S.J., Hansen, S., Wright, J.M., Wall, R.A., Dunn, W.L. and Bellward, G.D. (1981) Elevation of brain GABA content by chronic low-dosage administration of hydrazine, a metabolite of isoniazid., *J. Neurochem.*, **37**, 32-39. (IPCS, 1987 から引用)
- Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B. (1978) Further evaluation of a hamster embryo cell carcinogenesis bioassay. *Prev. Detect. Cancer*, **1**, 1993-2011. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Pienta, R.J. (1980) Evaluation and relevance of the syrian hamster embryo cell carcinogenesis bioassay. *Prev. Detect. Cancer*, **1**, 1993-2011. (IPCS, 1987 から引用)
- Preece, N.E., Nicholson, J.K. and Timbrell, J.A. (1991) Identification of novel hydrazine metabolites by <sup>15</sup>N-NMR. *Biochem. Pharmacology*, **41**, 1319-1324. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Preece, N.E., Forrow, S., Ghatineh, S., Langley, G.J. and Timbrell, J.A. (1992a) Determination of hydrazine in biofluids by capillary gas chromatography with nitrogen-sensitive or mass spectrometric detection. *J. Chromatography*, **573**, 227-234. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Preece, N.E., Ghatineh, S. and Timbrell, J.A. (1992b) Studies on the disposition and metabolism of hydrazine in rats *in vivo*. *Human Exp. Toxicol.*, **11**, 121 -127. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Proteau, J.P., Lim, P. and Labat, R. (1979) Toxicity of a nitrogenous derivative, hydrazine hydrate, for *Carassius carassius*, *Rutilus rutilus* and different developmental stages of *Brachydanio rerio*. *Ann. Limnol.*, **15**, 337-346. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Ray, P.D., Hanson, R.L. and Lardy, H.A. (1970) Inhibition by hydrazine of gluconeogenesis in the rat. *J. Biol. Chem.*, **245**, 690-696. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Reddy, C.S. and Smith, J.D. (1984) Mutagenic effectiveness and efficiency of hydrazine and ethyl methanesulphonate in *Sorghum bicolor*. *Indian. J. Genet.*, **44**, 49-54(GDCh BUA, 1996 から引用)
- Reddy, T.P., Reddy, C.S. and Reddy, G.M. (1974) Interaction of certain basespecific chemicals and diethylsulphate in the induction of chlorophyll mutations in *Oryza sativa* L. *Mutat. Res.*, **22**, 127-132. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Reid, F.J. (1965) Hydrazine poisoning. *Br. Med. J.*, **1246**. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Roberge, A., Gosselin, C. and Charbonneau, R. (1971) Effect of hydrazine on urea cycle enzymes *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 2231-2238. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Roe, F.J.C. (1978) Hydrazine. *Ann. Occup. Hyg.*, **21**, 323-326. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- ら引用)
- Rohrborn, G., Propping, P. and Buselmaier, W. (1972) Mutagenic activity of isoniazid and hydrazine in mammalian test systems. *Mutation Res.*, **16**, 189-194. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sanins, S., Nicholson, J.K. and Timbrell, J.A. (1986) High resolution NMR studies of the toxicity and metabolism of hydrazine. *Toxicol. Lett.*, **31**, 242. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sanins, S.M., Timbrell, J.A., Elcombe, C. and Nicholson, J.K. (1988) Proton NMR studies on the metabolism and biochemical effects of hydrazine *in vivo*. *Methodol. Surv. Biochem. Anal.*, **18**, 375-381. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Savchenkov, M.F. and Samoiloova, T.J. (1984) [Effect of hydrazine nitrate on reproductive function of albino rats.] In: [Problems of limitation of environmental pollutants circulation,] Ufa, pp.82-84 (in Russian). (IPCS, 1987 から引用)
- Scales, M.D.C. and Timbrell, J.A. (1982) Studies on hydrazine hepatotoxicity. I. Pathological findings. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 941-953. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Scherfig, J., Dixon, P.S. and Justice, C.A. (1978) Environmental quality research, use of unicellular algae for evaluation of potential aquatic contaminants. 3rd annual report, Aerospace Med. Res. Lab. Report No. AMRL-TR-78-36, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Schiller, C.M., Walden, R. and Kee, T.E.Jr. (1979) Effects of hydrazine and its derivatives on the development of intestinal brush border enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **49**, 305-311. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Severi, L. and Biancifiori, C. (1968) Hepatic carcinogenesis in CBA/Cb1Se mice and Cb/Se rats by isonicotinic acid hydrazide and hydrazine sulfate. *J. Natl. Cancer Inst.*, **41**, 331-349. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Shank, R.C. (1987) Comparative study on the indirect methylation of liver DNA guanine by the 1-carbon pool in hepatotoxicity. *Arch. Toxicol., Suppl.*, **10**, 204-216. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Simmon, V.F. (1979) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 893-899. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sinha, B.K. (1987) Activation of hydrazine derivatives to free radicals in the perfused rat liver, a spin-trapping study. *Biochim Biophys. Acta*, **924**, 261-269. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Slonim, A.R. and Gisclard, J.B. (1976) Hydrazine degradation in aquatic systems. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **16**, 301-309.
- 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**, 739-746. (GDCh BUA, 1996から引用)
- Smith, E.B. and Clark, D.A. (1972) Absorbtion of hydrazine through canine skin. Toxicol. Appl. Pharmacol., **21**, 186-193. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sotaniemi, E., Hirvonen, J., Isomaki, H., Takkunen, J. and Kaila, J. (1971) Hydrazine toxicity in the human. Ann. Clin. Res., **3**, 30-33. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sotomayor, R.E., Chauhan, P.S. and Ehling, U.H. (1982) Induction of unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice after treatment with hydrazine of procarbazine. Toxicology, **25**, 201-211. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Spencer, A.B. and Colonna, G.R. (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA. Springer, D.L., Broderick, D.J. and Dost, F.N. (1980) Effects of hydrazine and its derivatives on ornithine decarboxylase synthesis, activity, and inactivation. Toxicol. Appl. Pharmacol., **53**, 365-372. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Springer, D.L., Krivak, B.M., Broderick, D.J., Reed, D.J. and Dost, F.N. (1981) Metabolic fate of hydrazine. J. Toxicol. Environ. Health, **8**, 21-29. (IPCS, 1987 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stein, E.R., Clark, D.A. and Fortney, S.R. (1971) Inhibition of glutamic-oxaloacetic transaminases of rat liver by hydrazine. Toxicol. Appl. Pharmacol., **18**, 274-284. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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.
- Thornalley, P.J. (1984) The haemolytic reactions of 1-acetyl-2-phenylhydrazine and hydrazine, a spin trapping study. Chem.-Biol. Interactions, **50**, 339-349. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Timbrell, J.A., Scales, M.D.C. and Streeter, A.J. (1982) Studies on hydrazine hepatotoxicity. 2.

- Biochemical findings. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 955-968. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- TNO (1990) Determination of N7- and O<sup>6</sup>-methylguanine adducts in liver DNA from rats exposed to hydrazine by use of immunochemical and electrochemical detection methods, TNO Medical Biological Laboratory. Final Report. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Toth, B. (1969) Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J. Nat. Cancer Inst.* **42**, 469-475. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Trout, D.L. (1965) Effects of hydrazine on plasma-free fatty acid transport. *Biochem. Pharmacol.*, **14**, 813-821. (IPCS, 1987 から引用)
- Trout, D.L. (1966) Effects of hydrazine on fat transport unaffected by blood glucose concentration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **152**, 529-534. (IPCS, 1987 から引用)
- Tsuchimoto, T. and Matter. B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 706-711. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Uchida, T. and O'Brian, R.D. (1964) The effects of hydrazines on rat brain 5-hydroxytryptamine, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 725-730. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Velte, J.S. (1984) Acute toxicity of hydrazine hydrate to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) and daphnid (*Daphnia pulex*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 598-604.
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Bruner, R.H., Haun, C.C., Kinkead, E.R., Prentice, D.E., Hall, A., Schmidt, R.E., Eason, R.L., Hubbard, G.B. and Young, J.T. (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 1050-1064. (GDCh BUA, 1996 から引用; IPCS, 1987 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- von Krulik, R. (1966) [The influence of hydrazine and isonicotinic acid hydrazine on certain substances of the sugar metabolism *in vitro*.] *Arzneim. Forsch.*, **16**, 1623-1626 (in German). (IPCS, 1987 から引用)

- Wakabayashi, T., Horiuchi, M., Sakaguchi, M., Onda, H. and Misawa, K. (1983) Induction of megamitochondria in the mouse and rat livers by hydrazine. *Exp. Mol. Pathol.*, **39**, 139-153. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Wald, N., Boreham, J., Doll, R. and Bonsall, J. (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 31-34. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Warren, D., Cornelius, C. and Ford, B. (1984) Liver function studies on rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following the administration of hydrazine sulfate. *Vet. Hum. Toxicol.*, **26**, 295-299.
- Weatherby, J.H. and Yard, A.S. (1955) Observations on the subacute toxicity of hydrazine. *Arch. Ind. Health*, **11**, 413-419. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Williams G.M. and Weisburger J.H. (1991) Chemical carcinogenesis. In: Casarett and Doull's Toxicology, the basic science of poisons. Amdur, M.O., Doull, J., Klaasen, C.D., eds., Elmsford, NY, Pergamon Press, Inc. 180-181. (ATSDR, 1997から引用)
- Witkin, L.B. (1956) Acute toxicity of hydrazine and some of its methylated derivatives. *Arch. Ind. Health*, **13**, 34-36. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Wong, E.T. (1966) Renal functional response to hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **8**, 51-56. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Wood, J.D., Russell, M.P. and Kurylo, E. (1980) The gamma-aminobutyrate content of nerve endings (synaptosomes) in mice after the intramuscular injection of gamma-aminobutyrate-elevating agents: a possible role in anticonvulsant activity. *J. Neurochem.*, **35**, 125-130. (IPCS, 1987 から引用)
- Wright, J.M. and Timbrell, J.A. (1978) Factors affecting the metabolism of <sup>14</sup>C- acetylhydrazine in rats. *Drug Metab. Dispos.*, **6**, 561-566. (IPCS, 1987 から引用)
- Yamamoto, R.S. and Weisburger, J.H. (1970) Failure of arginine glutamate to inhibit lung tumor formation by isoniazid and hydrazine in mice. *Life Sciences*, **9**, 285-289. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Yates, I.E. (1985) Differential sensitivity to mutagens by *Photobacterium phosphoreum*. *J. Microbiol. Method*, **3**, 171-180. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- 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. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Zimmermann, F.K. and Scheel, I. (1981) Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. *Prog. Mut. Res.*, **1**, 481-490. (GDCh BUA, 1996 から引用)

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm),

[http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

経済産業省 (2003) 平成 13 年度化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表,  
経済産業省告示第 53 号.  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf) から引用)

経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) から引用).

厚生労働省 (2004) 水道法 水道水質基準 厚生労働省令 101 号 (平成 15 年 5 月 30 日)

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.

通商産業省 (1992) 通商産業公報 (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.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

日本水道協会 (2004) 「厚生労働省令等改正に伴う日本水道協会規格の一部改正」 (<http://www.jwwa.or.jp/teiki/free/imade/free/> から引用)

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：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資 舟橋 紀男

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)

吉岡 義正 大分大学教育福祉科学部

ヒト健康への影響 (7章)

高橋 道人 昭和大学客員教授

改訂記録

2003年3月 原案作成

2003年10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会  
第17回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、  
新たな情報の追加