

平成 18 年度

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名 : 1,2-ジメチルヒドラジン**

**CAS No. : 540-73-8**

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 19 年 3 月

## 要 約

1,2-ジメチルヒドラジンの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 100 mg/kg、マウスで 26～60 mg/kg、急性経皮 LD<sub>50</sub> 値は、ウサギで 467 mg/kg、モルモットで 131 mg/kg、急性吸入（蒸気）LC<sub>50</sub> 値はラットで 0.688 mg/L (=280 ppm) (4hr)であった。これらの値は、一部劇物に相当（ラット経口ならびにウサギ経皮投与）したものの、マウス経口、モルモット経皮およびラット吸入投与では毒物に該当したことから、本物質は毒物への指定が妥当と考えられる。

一方、1,2-ジメチルヒドラジンは、皮膚刺激性に関する定性的な知見ならびにヒドラジン類としての類似性などから、皮膚刺激性ならびに眼等の粘膜に対する損傷性は有するものと判断されるが、その程度は不明であり、本観点から劇物に指定するに足る証拠はない。必要に応じ in vitro 試験系等による腐食性/刺激性作用の確認が望まれる。

### 1. 目的

本報告書の目的は、1,2-ジメチルヒドラジンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD<sub>50</sub> 値や LC<sub>50</sub> 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

### 2. 調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定が可能かどうかについて考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるウェブサイトのデータベースあるいは成書を対象に行った。物質を特定した情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために、原則として CAS No.を用いた。また、データベースから得られた情報のうち、LD<sub>50</sub> (LC<sub>50</sub>) 値については、必要に応じ原著論文の収集を行った。

#### 2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- The Chemical Database (CD、<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>) : Akron 大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) <http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) 及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (13<sup>th</sup> ed., 2002, NFPA と略) : NFPA (National Fire Protection Association、米国防火協会) が編集した防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (85<sup>th</sup>, 2004, CRC と略) : CRC 出版が発行する物理化学的性状に関するハンドブック。
- Merck Index (13<sup>th</sup> ed., 2001, Merck と略) : Merck and Company, Inc.が発行する化学物質事典。

## 2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : 米国で広く利用されている環境保全、労働衛生関連のデータ/法令集のオンライン検索システムである TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) を通じた米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) の化学物質毒性データベース。
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>) : National Library of Medicine (NLM、米国国立医学図書館) の検索システム TOXNET (Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) を通じた NLM の有害物質データベース。TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) から提供されている。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID、<http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hvp&DEPUIIS=autre>) : European Chemicals Bureau (ECB、欧州化学品庁) の化学物質データベース。当局に提出された社内資料データも登録されている。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) 及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供)] : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Patty's Toxicology (Patty, 5<sup>th</sup> edition, 2001) : Wiley-Interscience 社出版の産業衛生学の権威ある成書。化学物質毎の物性ならびに毒性情報が豊富に掲載されている。

また、最新あるいは引用された原著論文を検索する場合は、以下を利用する。

- TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) : NLM TOXNET の毒性関連文献検索システム

なお、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質であることが確認された場合に

は、以下も利用する。

- Environmental Health Criteria (EHC、環境保健クライテリア、<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) : WHO/IPCS による化学物質等の総合評価文書。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD、国際簡潔評価文書、<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>) : WHO/IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書。
- EU Risk Assessment Report (EURAR、EU リスク評価書、<http://ecb.jrc.it/esis/esis/php?PGM=ora> Query タブ) : EU による化学物質のリスク評価書。
- Screening Information Data Set (SIDS、<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>) : OECD の化学物質初期評価報告書。
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR、<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>) : 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH, 7<sup>th</sup> edition, 2001) : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書。
- Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (DFGOT) : ドイツ学術振興会(DFG)による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- EU-Annex I の分類 (EU-Annex I、<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>または <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>) あるいは EU : 危険な物質のリスト (第 7 版、2004、(社) 日本化学物質安全情報センター) : EU の化学物質分類リスト。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG, 14<sup>th</sup> ed., 2005, UN) : 国連の危険物輸送に関する分類。オンライン版は [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html) より提供。

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質に関する毒性情報は ICSC、IUCLID、EHC、CICAD、EURAR、SIDS、ACGIH 及び DFGOT には収載されていなかった。

情報ソース	収載	情報ソース	収載
• CD	: あり	• EHC	: なし

・ ICSC	: なし	・ CICAD	: なし
・ NFPA	: なし	・ EURAR	: なし
・ CRC	: あり	・ SIDS	: なし
・ Merck	: あり	・ ATSDR	: あり
			(ヒドラジン類として)
・ RTECS	: あり	・ ACGIH	: なし
・ HSDB	: あり	・ DFGOT	: なし
・ IUCLID	: なし	・ EU-Annex I	: あり
・ Patty	: あり	・ TDG	: あり
・ TOXLINE	: あり		

CD (資料 1)、CRC (資料 2)、Merck (資料 3)、HSDB (資料 4)、RTECS (資料 5)、Patty (資料 6)、ATSDR (資料 7)、TOXLINE (資料 8)、EU-Annex I (資料 9) 及び TDG (資料 10) をそれぞれ添付する。

### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1-4)

#### 3.1.1. 物質名

和名：1,2-ジメチルヒドラジン

英名：1,2-Dimethylhydrazine; Symmetrical dimethylhydrazine;  
N,N'-Dimethylhydrazine

#### 3.1.2. 物質登録番号

CAS : 540-73-8

RTECS : MV2625000

UN : 2382

ICSC : - (未収載)

#### 3.1.3. 物性

分子式：C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> / H<sub>3</sub>CNHNHCH<sub>3</sub>

分子量：60.1

構造式：図 1

概観：無色の液体 (空気に触れると黄変する)

比重：0.83g/cm<sup>3</sup>

沸点：81℃

融点：-9℃

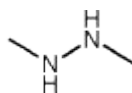
蒸気圧：9.3 kPa (25℃)

蒸気密度：2.07 (空気=1)

水への溶解性：よく溶ける（1kg/L, 25℃）

その他への溶解性：アルコール、エーテル、ジメチルホルムアミドに溶ける

図 1



### 3.1.4. 用途

研究用試薬。商業用途は知られていない。かつて高エネルギーロケット燃料として実験的に検討されたことがある。

## 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 4-7）

RTECS、Patty 及び ATSDR に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、HSDB に急性毒性に関する記載は認められたものの、掲載された値は RTECS ならびに Patty と同じで、かつ二次資料からの引用であったことから、ここには記載しなかった。

### 3.2.1. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	100 mg/kg	1
	静脈内	176 mg/kg	2
	皮下	220 mg/kg	3*
	腹腔内	163 mg/kg	2
マウス	経口	36 mg/kg	2
	静脈内	29 mg/kg	2
	皮下	24 mg/kg	4
	腹腔内	85 mg/kg	2
ハムスター	筋肉内	95 mg/kg	5
イヌ	静脈内	100 mg/kg	2

\*： RETCS では、著者名を Smith RC と記載しているが、当該文献 3 の著者は Druckrey H であり、記載ミスと思われる。

### 3.2.2. Patty（資料 6）

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	100 mg/kg	1
	吸入	280 ppm/4H (= 0.688 mg/L/4H、蒸気) *	6**
	静脈内	176 mg/kg	2 ***
	皮下	220 mg/kg	3
	腹腔内	163 mg/kg	7*4
マウス	経口	36 mg/kg	7*4
	静脈内	29 mg/kg	7*4
	皮下	24 mg/kg	3
	腹腔内	35 mg/kg	7*4
ハムスター	筋肉内	95 mg/kg	5

\* : 1,2-ジメチルヒドラジンの飽和蒸気圧が 9 kPa であることから、飽和濃度は  $10^6 \times 9 \text{ kPa} / 101 \text{ kPa} = 8911 \text{ ppm}$  となり、試験濃度の 280 ppm は蒸気暴露と推察される。また、本物質の分子量は 60.1 であることから、280 ppm は、 $280 \text{ ppm} / (1000 \times 24.45 / 60.1) = 0.688 \text{ mg/L}$  となる。

\*\* : Patty 原文では、"Gatani E, Laureri CF and Vitto M; Boll. Chim. Farm., 126, 365-367, 1987"として引用しているが、当該文献は HPLC 測定法に関するもので、吸入毒性に関する記述は認められないため、引用ミスと思われる。従って、本吸入毒性データにおける原著は確認できていない。

\*\*\* : Patty 原文では、"Defries EA, Ruwlat and Sheriff MU; Toxicol. Lett., 8, 87, 1973."として引用しているが、当該文献 (文献 4) は正しくは 1981 年であること、また内容は皮下投与であることから、引用ミスと思われ、ここにあげた文献 2 が原著と思われる。

\*4 : Patty にて引用されている当該文献 7 は、ヒドラジン水和物のモルモットにおける反復投与の影響について検討したものであり、引用ミスと思われる。

### 3.2.3. ATSDR (資料 7)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
マウス	経口	26 mg/kg (雄)、60 mg/kg (雌) *	8
ウサギ	経皮	467 mg/kg	9
モルモット	経皮	131 mg/kg	9

\* : ATSDR では、LD<sub>50</sub> 値を 11.7 mg/kg (雄)、27.1 mg/kg (雌) と記載してあるが、当該文献 8 では本表記載の数値となっているため、記載ミスと思われる。

### 3.2.3. TOXLINE (資料 8)

キーワードとして、CAS No.と acute toxicity の組合せ (540-73-8 AND acute toxicity) で TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) を行ったところ、18 件の情報が得られたが、既存情報あるいは関連情報として適切なものではなかったため、検討には加えなかった。

### 3.3. 刺激性に関する情報 (資料 4、6、7、8)

HSDB (資料 4)、Patty (資料 6)、ATSDR (資料 7) に認められた刺激性に関する情報を以下に示す。

#### 3.3.1. HSDB (資料 4)

- ・過剰暴露による影響の可能性は、眼および皮膚の刺激性である (1,1-Dimethylhydrazine として/出典 : Merck Index, 13<sup>th</sup> ed., 2001)。
- ・皮膚に対し腐食性 (出典 : Merck Index, 13<sup>th</sup> ed., 2001)。

#### 3.3.2. Patty (資料 6)

- ・1,2-ジメチルヒドラジンは強アルカリゆえ、皮膚、眼、粘膜に対し強い腐食性や刺激性を示すと考えられる (出典 : W.M. Grant, Toxicology of eyes, 3<sup>rd</sup> ed., Thomas, Springfield, IL, 1986, pp.828-829.)。

#### 3.3.3. ATSDR (資料 7)

- ・皮膚への影響 (脱色、刺激性) および眼への影響 (角膜腫脹) が、ヒドラジン、1,1-ジメチルヒドラジン、および 1,2-ジメチルヒドラジンを経皮暴露されたイヌ、ウサギ、モルモットでみられた。
- ・ウサギとモルモットの試験から 1,2-ジメチルヒドラジンの急性皮膚暴露は、刺激性と致死性を示すことが示唆される (文献 9)。

#### 3.3.4. TOXLINE (資料 8)

TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) にて、CAS No.と irritation の組合せ (540-73-8 AND irritation) で文献検索を行ったところ、1 件が認められたが、abstract の記載に unsymmetrical dimethylhydrazine (540-73-8) (UDMH) と記載されており、当該 CAS 番号物質は symmetrical dimethylhydrazine (UDMH としての CAS 番号は 57-14-7) であるため矛盾しており、更なる検討は行わなかった。



### 3.4. 規制分類に関する情報（資料 3、資料 9、資料 10）

国連危険物分類（TDG）：Class 6.1(毒物)、副次的危険性 3（引火性液体）、  
容器等級 I

EU-Annex I 分類：Carci. Cat. 2; R45 (May cause cancer.),

T (Toxic); R23/24/25 (Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.),

N (Dangerous for the environment); R51/53 (Toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.)

## 4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準（別添 1）では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD <sub>50</sub> が 50mg/kg 以下のもの 劇物：LD <sub>50</sub> が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg 以下のもの 劇物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの
(c) 吸入（ガス）	毒物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)以下のもの 劇物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの
吸入（蒸気）	毒物：LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)以下のもの 劇物：LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)を越え 10mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ガス、ミスト)	毒物：LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)以下のもの 劇物：LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)を越え 1.0mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

#### 皮膚に対する腐食性

劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

#### 眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）

劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 $\geq 3$ または虹彩炎 $> 1.5$ で陽性応答が見られる場合。

RTECS、Patty 及び ATSDR の検索から、1,2-ジメチルヒドラジンの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 100 mg/kg、マウスで 26~60 mg/kg、急性経皮 LD<sub>50</sub> 値はウサギで 467 mg/kg、モルモットで 131 mg/kg、急性吸入(蒸気) LC<sub>50</sub> 値はラットで 0.688 mg/L (=280 ppm) (4hr) との情報得られた。これらの数値を上記の毒物劇物の判定基準により分類すると、ラット経口投与ならびにウサギ経皮投与では劇物に相当したものの、マウス経口投与、モルモット経皮投与およびラット吸入投与では毒物に該当した。従って、本物質は毒物への指定が妥当と考えられる。この指定は、EU-Annex I 分類の T (Toxic); R23/24/25 (Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.)ならびに国連危険物分類 (TDG) の Class 6.1(毒物)、容器等級 I (毒性蒸気を発する液体では、飽和蒸気濃度が LC<sub>50</sub> 値の 10 倍以上で、かつ LC<sub>50</sub> 値が 1000 mL/m<sup>3</sup> (= 1000 ppm)以下) に合致したものと考えられる。なお、TDG では、経口毒性における容器等級 I には LD<sub>50</sub> 値が 5mg/kg 以下のものが該当するが、これには適合しない。

一方、本物質の皮膚に対する腐食性ならびに眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関する情報は、定性的なものしか認められなかった。すなわち、HSDB、Patty、ATSDR の記載によると、1,1-ジメチルヒドラジンとの類似性、物性(アルカリ性)、ならびに急性皮膚暴露試験における知見から、定性的に皮膚、眼に刺激性を示すとしており、具体的な皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性の動物データは認められなかった。従って、本知見ならびに国連危険物分類において副次的危険性に 8 (腐食性) が付与されていないことから、本物質は皮膚や眼に刺激性を示すものの、劇物に相当するか否かの判断は困難である。なお、類似物質のヒドラジン、メチルヒドラジンおよび 1,1-ジメチルヒドラジンについて、国連の危険物分類あるいは副次的危険性分類では、8 (腐食性) が付与されている。

## 5. 結論

- 1,2-ジメチルヒドラジンは毒物への指定が妥当と考えられる (マウス経口 LD<sub>50</sub> 値 : 26 ~60 mg/kg、モルモット経皮 LD<sub>50</sub> 値 : 131 mg/kg、ラット吸入 LC<sub>50</sub> 値 (蒸気) : 0.688 mg/L (=280 ppm) (4hr))
- 1,2-ジメチルヒドラジンは、ヒドラジン類としての類似性などから、皮膚刺激性ならびに眼等の粘膜に対する損傷性は有するものと判断されるが、その程度は不明であり、本観点から劇物に指定するに足る証拠はない。必要に応じ in vitro 試験系等による腐食性/刺激性作用の確認が望まれる。

- ・ 1,2-ジメチルヒドラジン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）を参考資料1にとりまとめた。

## 6. 文献

文献1、2および8については、添付した。

1. Druckrey H. et al.; Selektive erzeugung von darmkrebs bei ratten durch 1,2-dimethylhydrazin, *Naturwissenschaften*, 54, 285-286, 1967.
2. Swieciki W. *Medycyna Pracy. Industrial Medicine*, 24, 71-79, 1973.
3. Druckrey H.; Specific carcinogenic and teratogenic effects of 'indirect' alkylating methyl and ethyl compounds, and their dependency on stages of ontogenic developments, *Xenobiotica*, 3, 271-303, 1973.
4. Defries EA, Ruwatt C and Sheriff MU; The effects of age on tumour induction in C57BL mice using 1,2-dimethylhydrazine. *Toxicology Letters*. 8, 87-98, 1981.
5. Oswald H. and Kruger FW.; Die cancerogene wirkung von 1,2-dimethylhydrazin beim goldhamster, *Arzneimittel-Forschung*, 19, 1891-1982, 1969.
6. Gatani E, Laureri CF and Vitto M; *Boll. Chim. Farm.*, Determinazione mediante HPLC con rilevamento fluorimetrico di morfolina cicloesilamina, idrazina ed ammoniaca in soluzione acquosa, 126, 365-367, 1987
7. Swiecicki W et al; *Acta Pol. Pharma.*, 30, 213-221, 1973.
8. Visek WJ, Clinton SK, Imrey PB, et al.; Dietary protein and chronic toxicity of 1,2-dimethylhydrazine fed to mice. *J Toxicol Environ Health* 32, 383-413, 1991.
9. Rothberg S, Cope OG.; Toxicity studies on hydrazine, methylhydrazine, symmetrical dimethylhydrazine, unsymmetrical dimethylhydrazine and dimethylnitrosamine (U). *Chemical Warfare Laboratories Report No. 2027*, 1956.

## 7. 別添（略）