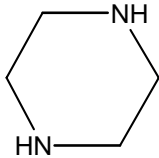


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 13	官報公示 整理番号	5 - 953(化審法：指定化学物質) 1 - 258(化学物質管理促進法)	CAS 番号	110 - 85 - 0
名 称	ピペラジン		構 造 式		
分子式	C ₄ H ₁₀ N ₂		分子 量	86.14	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99%以上</p> <p>不純物 : モノエタノールアミン</p> <p>添加剤または安定剤 : 無添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観 : 白色固体²⁾</p> <p>融 点 : 106³⁾</p> <p>沸 点 : 146³⁾</p> <p>引 火 点 : 81-88⁴⁾</p> <p>発 火 点 : 文献なし</p> <p>爆発限界 : 文献なし</p> <p>比 重 : d_4^{20} 1.1⁴⁾</p> <p>蒸気密度 : 2.97(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧 : 26.4 kPa(106³⁾)</p> <p>分配係数 : log Pow ; 1.17(実測値)³⁾、-0.80(計算値)⁵⁾</p> <p>加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし</p> <p>解離定数 : pKa = 4.19³⁾</p> <p>スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 44(基準ピーク, 1.0)、29(0.50)、28(0.41)、30(0.41)⁶⁾</p> <p>吸脱着性 : 文献なし</p> <p>粒度分布 : 文献なし</p> <p>溶解性 : 水、エタノールに易溶³⁾ エーテルに難溶³⁾</p> <p>換算係数 : 1 ppm = 3.58 mg/m³ (気体, 20³⁾) 1 mg/m³ = 0.279 ppm</p> <p>そ の 他 : 酸化性物質と激しく反応する⁴⁾</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 1,107 t (製造 601 t 輸入 506 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：アンチモン・ビスマス・金の検出試薬、ウレタンの合成触媒、有機合成中間原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
1.4%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 1.68×10^{-10} cm³/分子・sec(25)で⁹⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 2 ~ 3 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
-	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	1 mg/L	< 0.3 ~ 0.9
第 2 区	0.1 mg/L	< 3.9

3) 環境分布・モニタリングデータ¹⁰⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
61	0/30 - (30)	1/24 0.07 (0.03)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

報告なし。

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{11, 12, 13, 14, 15)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	600-20,000 mg/kg	600-11,200 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	5,400 mg/m ³ (2h)	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	4,000 mg/kg
皮下 LD ₅₀	1,100 mg/kg	3,700 mg/kg	-
静脈内 LD ₅₀	1,100-1,180 mg/kg	1,300-3,700 mg/kg	-
筋肉 LD ₅₀	-	> 2,500 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	125-1,900 mg/kg	-	-

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 250 µg を適用した実験で、強度の刺激性を示す^{11, 13, 14)}。

ウサギの皮膚に 500 mg を 24 時間適用した実験で、中等度の刺激性を示す^{11, 13)}。

3) 感作性

モルモットのアナフィラキシー試験で陰性である¹³⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 0.1、1、3% を 90 日間混餌投与した実験で、1% 以上で肝臓及び腎臓に中程度の組織変化(詳細不明)がみられている¹⁴⁾。

ネコに本物質のクエン酸塩 275 mg 錠剤の半分量を 2 日間経口投与した実験で、てんかん様発作がみられている¹⁴⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

	試験方法	試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、S9 mix(+), 215-862 µg/plate ¹³⁾ (S9(-)で陰性)	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9 mix(+/-)、33-2,167 µg/plate ¹³⁾	-
	遺伝子突然変異試験	酵母 XV 185-14C、S9 mix(-)、0.01-0.02 mmol/mL ¹³⁾	-

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y TK+/-、S9 (+/-)、200、250、300、350、400 µg/mL ¹³⁾	-
	体細胞組み換え試験	酵母 D5、S9(-)、0.01-0.04 mmol/mL ¹³⁾	-
	染色体異常試験	CHO-K1 細胞、S9(+/-)、11、55、110 µg/mL ¹³⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雄 A マウスに 780、2,250 mg/kg/day を 5 日間/週 × 25 週間混餌投与し、その後 10-13 週間観察した実験では用量相関性のある腫瘍発生数増加はみられていないが、本物質と亜硝酸ナトリウムとの併用投与では肺腺腫の明らかな増加がみられている¹³⁾。

Swiss マウスに 750 mg/kg/day を 28 週間混餌投与し、その後 12 週間観察した実験で、本物質のみの投与群に腫瘍発生率の増加はみられていないが、亜硝酸ナトリウム 1 g/L の飲水投与を併せた群では肺腺腫の発生率が有意に増加している¹³⁾。

MRC ラットに 0.025% (20-25 mg/kg/day 相当量) を 5 日間/週 × 75 週間投与し、生涯観察した実験で、亜硝酸ナトリウム 0.05% を添加した群に下垂体腫瘍発生率の増加がみられている¹³⁾。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質の粉体に急性暴露を受けたヒトで軽度から中等度の薬傷が報告されている。また、ピペラジン塩酸塩のダストを吸入し、軽度から中等度の喘息を誘発する例が示されている^{11, 14)}。

2) 慢性影響

本物質を服用した例では、頭痛、嘔気、嘔吐、下痢、嗜眠、振戦、協調不能、筋衰弱などが報告されている。また、片側直筋麻痺を起した小児の例、30 mg/kg を 10 日間服用し、意識不明、構語障害、失行症、間代性痙攣、振戦、筋衰弱、幻覚、思考低下を来した 35 才の腎不全患者の例が報告されている。過剰な服用や腎機能不全で薬物が蓄積した場合、服用中止により消失するが、協調不能や筋衰弱、眩暈、言語障害、錯乱、筋クローヌス性収縮も報告されている。さらに、クエン酸ピペラジンにはてんかん患者に発作を誘発する可能性があることが知られている。このため、腎機能や肝機能不全患者、てんかん患者への本物質の適用は禁忌である¹⁴⁾。

3) 発がん性^{16, 17, 18)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{16, 17)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は経口投与により消化管から速やかに吸収される。20%が未変化のまま尿中に排泄される¹⁴⁾。

本物質の約25%が肝臓中で代謝される。本物質は胃液中で*N*-モノニトロソピペラジンにニトロソ化され、さらに*N*-ニトロソ-3-ヒドロキシピロリジンに代謝される¹⁴⁾。

8. 分 類(OECD分類基準)

区 分	分 類* ¹⁰⁾
急性毒性	カテゴリー4、カテゴリー5または分類基準外(経口及び経皮のデータによる)
水圏生態毒性	データがないため分類できない

*本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、ヒトで軽度から中等度の薬傷が報告され、ピペラジン塩酸塩のダストを吸入し、軽度から中等度の喘息を誘発する例が示されている。実験動物においても眼に強度の刺激性、皮膚に中等度の刺激性が報告されている。

本物質を服用し、振戦、協調不能、筋衰弱、さらに片側直筋麻痺や言語障害、失行症、間代性痙攣など中枢神経症状が報告されている。また、クエン酸ピペラジンはてんかん発作を誘発する可能性があることが知られており、ネコを使った実験でもてんかん様発作がみられている。変異原性・遺伝毒性は陰性で、発がん性試験においても、亜硝酸ナトリウムとの併用経口投与でマウスで肺腺腫、ラットで下垂体腫瘍の発生がみられているものの、本物質の単独投与では腫瘍の発生は報告されていない。生殖・発生毒性に関する報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中ではOHラジカルとの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングデータでは底質から検出されたことがある。

2) 指摘事項

- (1) ヒトへの急性影響として軽度から中等度の薬傷や喘息が報告されている。
- (2) ヒトの経口摂取例で言語障害、失行症、間代性痙攣など中枢神経症状が報告されている。
- (3) 亜硝酸ナトリウム共存下において実験動物で腫瘍発生がみられている。
- (4) 水圏環境生物に対する毒性等のデータが必要である。
- (5) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを行うと共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) 13901 の化学商品, 化学工業日報社(2001).
- 3) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 4) IPCS, International Chemical Safety Cards(1995).
- 5) KowWin ver 1.66(Syracuse Research Corporation).
- 6) NIST Library of 54K Compounds.
- 7) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 8) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 10) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No.33 (2001).
- 11) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 12) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 13) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 14) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 15) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 16) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 17) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 18) 許容濃度等の勧告, 日本産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) ほ乳動物毒性図

ほ乳動物毒性図(経口投与)

反復	発がん		
ネコ	マウス	マウス	ラット
2 d	5 d/w×25 w	28 w	5 d/w×75 w

