

CERI 有害性評価書

ピペラジン

Piperazine

CAS 登録番号 : 110-85-0

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

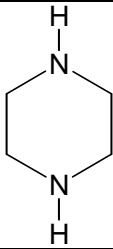
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	3
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	4
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	4
7. ヒト健康への影響.....	4
7.1 生体内運命.....	4
7.2 疫学調査及び事例.....	4
7.3 実験動物に対する毒性.....	7
7.3.1 急性毒性.....	7
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	8
7.3.3 感作性.....	8
7.3.4 反復投与毒性.....	8
7.3.5 生殖・発生毒性.....	8
7.3.6 遺伝毒性.....	9
7.3.7 発がん性.....	9
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	10
文 献.....	11

1. 化学物質の同定情報

物質名	ピペラジン ジエチレンジアミン、 ヘキサヒドロピラジン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-258
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 5-953
CAS登録番号	110-85-0
構造式	
分子式	C ₄ H ₁₀ N ₂
分子量	86.14

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	指定可燃物可燃性固体類
船舶安全法	腐食性物質
航空法	腐食性物質
港則法	腐食性物質

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	白色～淡黄色固体	U.S. NLM:HSDB, 2003
融点	106°C	Merck, 2001
沸点	146°C	Merck, 2001
引火点	81°C (開放式)	NFPA, 2002
発火点	320°C 340°C	IPCS, 2003 NFPA, 2002
爆発限界	4～14 vol% (空气中)	IPCS, 2003 ; NFPA, 2002
比重	1.1 (20°C)	NFPA, 2002
蒸気密度	2.97 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	21.3 Pa (20°C)	U.S.NLM: HSDB, 2003
分配係数	log Kow = -1.50 (測定値)、-0.80 (推定値)	SRC:KowWin, 2003
解離定数	pKa ₁ = 5.333 (25°C)、 pKa ₂ = 9.781 (25°C)	Dean, 1999
土壌吸着係数	Koc = 53 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2003

溶 解 性	水：混和	Merck, 2001
	グリセリン、グリコール：混和、 エーテル：不溶	Merck, 2001
ヘンリー定数	$2.23 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、推定値)	SRC:HenryWin, 2003
換 算 係 数 (気相、20°C)	$1 \text{ ppm} = 3.58 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0.279 \text{ ppm}$	計算値
そ の 他	水溶液は強い塩基性を示す (10%水溶液は pH 10.8~11.8) 空気中の水分及び二酸化炭素を吸収する	Merck, 2001

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 ピペラジンの国内使用量 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
国内使用量	500~600	500~600	500~600	500~600	1000

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

ピペラジンの用途としては、駆虫薬 (ヒト及び動物のぎょう虫やかい虫の駆除)^{注1)}、エポキシ樹脂硬化剤^{注2)}、アンチモン・ビスマス・金の検出試薬、ウレタン合成触媒がある (製品評価技術基盤機構, 2004)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$)	濃 度 ($\text{分子}/\text{cm}^3$)	半減期
OH ラジカル	1.69×10^{-10} (25°C、推定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	1~2 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

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。

注 1：駆虫薬としては、主にりん酸ピペラジン、クエン酸ピペラジンとして使用。

注 2：主にアミノエチルピペラジンとして使用される。エポキシ樹脂としての具体的な用途は不明。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	1	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	3	
全有機炭素濃度 (TOC) 測定	1	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日)

この他に、本質的分解性試験である修正 Zahn-Wellens 試験では、28 日間の試験期間における DOC 測定での分解率は 90% 超という報告もある (EU, 2000)。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

水に混和し、蒸気圧は 21.3 Pa (25°C) であり、ヘンリー定数は 2.23×10^{-4} Pa·m³/mol (25°C) と小さい。水中から大気への揮散は小さいと推定される。土壌吸着係数 K_{oc} の値 53 から、非解離の状態では水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、解離定数 pK_{a1} が 5.333、 pK_{a2} が 9.781 であることから、一般の環境水中ではピペラジンのイミノ基の一部はプロトン付加体として存在し、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと強く結合すると推定され、腐植物質などを多く含む懸濁物質及び底質汚泥には吸着されやすいと推定される。

以上のことなどから、環境水中にピペラジンが排出された場合は、容易には生分解されないが馴化などの特定の条件が調った場合には、生分解による除去の可能性はある。揮散による除去はほとんどないと推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	1	6	0.9 未満	濃縮性がない 又は低い
	0.1		3.9 未満	

出典：通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月25日)

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 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、ピペラジンの藻類に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性

調査した範囲内では、ピペラジンの無脊椎動物に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

6.1.3 魚類に対する毒性

ピペラジンのコイを用いた経口投与による急性毒性試験の 67 時間致死量は 52~159 mg/kg であった (Loeb and Kelly, 1963)。

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ピペラジンの水生生物に対する影響は、コイを用いた経口投与による急性毒性試験の 67 時間致死量は 52~159 mg/kg であった。藻類及び無脊椎動物、ならびにその他の生物種に対する試験報告は得られていない。

以上から、現時点で報告されているピペラジンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対する経口投与試験1件のみであるが、その結果からは有害性を判断できない。なお、ピペラジンは生分解され難く、環境中に排出された場合は、長期間水中に留まる可能性もあり (5.2.2及び5.3参照)、今後水系での生物の影響を評価するために、長期毒性を含めたデータの集積が必要であろう。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

ピペラジンの生体内運命に関する報告は非常に限られている。

ピペラジンはヒトへの経口投与で、消化管から速やかに吸収され、約 25%が肝臓で代謝され、約 20%が未変化体のまま尿中に排泄される。経口摂取では、ピペラジンと唾液又は胃液中の亜硝酸と反応して、N-ニトロソピペラジンが生成する。又ラットの試験から、亜硝酸ナトリウムを同時摂取すると発がん性物質である N,N-ジニトロソピペラジンの生成が推定されている。

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

ピペラジンのヒトへの健康影響としては、皮膚腐食性がある。また、ピペラジン及びその塩類の職業暴露による皮膚炎、気道感作性の報告があり、ピペラジン暴露と気道症状 (咳、呼吸困難、発作、慢性気管支炎等) の発生との間に強い関連があるとする報告が数例あり、高濃度の

吸入暴露は気道感作を引き起こす可能性が高い。ピペラジンの塩類を駆虫薬として服用した患者において、協調不能、筋萎縮、間代性けいれんなど中枢神経症状が報告されている。てんかん患者が服用し、死亡した例がある。ピペラジンはエチレンジアミンと交差性感作があると報告されている (Burry, 1968; Eedy, 1993; Wright and Hartman, 1983)。

表 7-1 ピペラジンの疫学的調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ボランティア、8人	パッチテスト 9-48時間、前腕部に適用	ピペラジン 六水和物 25%水溶液	皮膚刺激性あり (6/8)	McCullagh, 1968
29歳男性、1人 製薬会社研究室技師	モルヒネ、アミン類、エチレンジアミン、クエン酸ピペラジン、アジピン酸、ジエチレントリアミン、アミノエチルピペラジン、ジグリコールアミンを扱っていた。	不明	指に発疹。発疹は手のひら、手の甲にも拡大。3週間休業後、復帰すると発疹は再発。 パッチテストで、1%エチレンジアミン、1%トリエチレンテトラミン、ピペラジンに対して陽性。	Calnan, 1975
55歳男性、1人	職業暴露	不明	ピペラジンとエチレンジアミンを含む種々の化合物を扱う工場でそれらのダストに暴露。2か月後、手、腕、顔、陰茎に湿疹。週末は回復。再開して2日後にはまた湿疹発。呼吸器系の症状も現れた。転職後、すべての症状が改善。 1%ピペラジン水溶液を15時間適用のパッチテストでは、翌朝呼吸器系症状が起き、適用部位に掻痒感。5～6時間後には呼吸器系症状は解消。48時間後、パッチテストの結果は強い陽性。	Fregert, 1976
50歳女性、1人	職業暴露 製薬工場で6年間薬剤アンプルの取扱い	不明	右手指、次いで両手、さらに腋に皮膚炎。チオダジン (0.05% ピペラジンと0.001% チオウレアで調製される。2 mL アンプル入り) のアンプル取扱いで症状が悪化。 ピペラジンとチオウレアを用いたパッチテスト(48時間貼付) で、96時間後の観察で、ピペラジン 0.1, 0.5, 1.0 % で陽性反応。	Rudzki & Grzywa, 1977
ピペラジン及びその他の化学物質を扱う工場の作業員130人及び退職者400人	職業暴露	不明	33人が職業暴露による喘息患者と診断。29人はピペラジン、3人はエチレンジアミン、1人は2-メチル-3,5-ジニトロベンズアミドが原因物質と判断。 33人中12人は無水ピペラジンの製造工程に従事し、喘息発作発生。この作業環境中のピペラジン濃度は、1.2 mg/m ³ -TWA(時間加重平均)。ピペラジン六水和物製造工程では、患者に喘息発作なし。この作業環境中のピペラジン濃度は0.3 mg/m ³ -TWA(時間加重平均)。	Hagmar et al., 1982
ピペラジン及びそ	職業暴露	不明	ピペラジン暴露と、気道症状(激しいか	Hagmar et al., 1984

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
他の化学物質を扱う工場に1942から1979年に勤務または勤務していたことがある男性602人			ら咳、息苦しさ、呼吸困難発作、慢性気管支炎)の発生頻度に強い関連。	
化学工場働く男性、30人 年齢：20～65歳 (平均39.7歳) 14人は喫煙者	職業暴露 ピペラジンの蒸気またはダストに暴露	不明	リンパ球をアメリカゴボウ マイトジェン (PWM) で刺激したときの小核出現率が、対照群よりも高値。	Hoegstedt et al., 1988
60歳男性工場作業 者、1人	職業暴露 1964年5-6月にピペラジン六水和物と酒石酸を混合する作業に従事	不明	6月はじめ、激しい咳と呼吸困難が生じ、呼吸困難は夜になると悪化。12月まで休業。翌1月仕事に復帰。復帰2日後、再度呼吸困難。仕事を休むと、症状は回復。ピペラジン六水和物に暴露試験では、暴露直後には異常はみられなかったが、夜になって重篤な症状があらわれた。ピペラジン六水和物には気道感作性があると考察。	McCullagh, 1968
ピペラジンにより湿疹を生じた男性、4人	職業暴露	不明	ピペラジン六水和物 (0.1-25.0%) のパッチテストで、4人中3人は皮膚反応。また、4人ともパッチ部位から離れた部位の症状 (鼻炎、呼吸疾患、顔、前腕及び胸部の湿疹) が悪化。	McCullagh, 1968
13歳男子学生、1人	プラスチック製のバンドの腕時計を使い始めたところ、前腕部に慢性湿疹ができた。	不明	パッチテストでピペラジン 1% に対して陽性反応。プラスチックバンド自体には陰性であったが、湿った皮膚ではプラスチックバンドでも陽性 (含有乳化剤や硬化剤の溶出影響とみられる)。	Savini et al., 1990
5歳男児、1人	クエン酸ピペラジンを服用	1,000 mg/日	クエン酸ピペラジン 1,000 mg/日を7日間服用するが異常なし。3か月後、再度クエン酸ピペラジン1,000 mg/日を服用した2日後、炎症性でじん麻疹様の赤い浮腫が顔、眼瞼、陰茎に、じん麻疹が胴と足に発疹。	Hill, 1957
37歳女性、1人	クエン酸ピペラジンを服用	不明	服用翌日麻疹状の発疹。パッチテストでエチレンジアミンに対し陽性。以前に使用したクリーム中のエチレンジアミンでの感作で、ピペラジンと交差性感作が発症。	Burry, 1968
37歳女性、1人	クエン酸ピペラジンを服用	ピペラジンとして 500 mg	服用後、3/4 時間で紅斑と激しいかゆみを伴う発疹。心拍数増加と微熱も発生。1週間後、再びクエン酸ピペラジンを服用したところ、15分でアレルギー症状があらわれた。	Butler, 1968
10歳女兒、1人	クエン酸ピペラジンを服用	クエン酸ピペラジン 4.8 g	服用8日後、鼻血、歯茎からの出血、血尿、全身に紫斑。ピペラジン服用によるアレルギー性紫斑症と考えられた。	Shakner & Gulati, 1969
2歳半の女兒、1人	クエン酸ピペラジンを服用	5 mL 又は 750 mg/日	筋萎縮、歩行異常、協調運動失調、思考低下。服用をやめると、症状は直ちに回復。	Persons, 1971
37歳男性、1人	クエン酸ピペラジンを服用	不明	線虫駆除のため服用12時間後、全身にかゆみのある麻疹状の発疹。1年後、再度駆虫薬として服用、3時間以内に重篤な	Wright & Hartman, 1983

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
			落屑性紅皮症。パッチテストで1%エチレンジアミンに対し陽性。皮膚炎治療のため使用していたTri-Adcortylクリームにエチレンジアミンが含有。エチレンジアミンとピペラジンの交差性感作反応による症状と考察。	
1歳11か月の女兒、 1人	クエン酸ピペラ ジンを服用	65 mg/kg/ 日、7日間	眠気、支えなしでは立てない、手足の震え、眼振等の小脳性運動失調。発症8日前まで駆虫剤としてクエン酸ピペラジンを服用。発症5日後には完全に回復。	Shroff & Huston, 2002
25歳女性、1人	リン酸ピペラジ ンを服用	不明	臨床症状、血液生化学検査結果、及び肝臓の生検結果から、中毒性肝炎を発症したと考えられた。	Hamlyn, et al., 1976
48歳女性、1人	リン酸ピペラジ ンを服用	不明	服用1時間後、両目と舌に血管神経性浮腫。パッチテストでエチレンジアミンに対し陽性。 以前使用していた軟膏に安定化剤としてエチレンジアミン含有。エチレンジアミンとピペラジンの交差感作性によると考察。	Eedy, 1993
61歳男性、1人	ピペラジン水和 物とリン酸ピペ ラジンを服用	ピペラジン 水和物: 1日 2.25g リン酸ピペ ラジン: 1日 4g	血小板減少症。15年前のピペラジンを用いた治療による過敏症と考察。	Cork et al., 1990
子供 (性別不明)	ピペラジン六水 和物を服用	不明	服用開始2-5日目、眠気、意識混濁、めまい、嘔吐、重度の歩行失調、協調不能、間代性けいれん意識混濁といった神経毒性症状。てんかん患者の2人のうち1人は症状が2.5時間継続し、もう1人は6日間継続したのち死亡。 また、中枢神経系の長期にわたる疾患をもつ子供19人中10人で、ピペラジン六水和物投与により同様の症状。	Schuch et al., 1966

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

実験動物での急性毒性は、ラットにおける経口投与のLD₅₀は2,830 mg/kg、ウサギにおける経皮投与のLD₅₀は1,590 mg/kgである。

表 7-2 ピペラジンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,830	ND
吸入 LC ₅₀	ND	飽和蒸気暴露 (8時間) 死亡なし	ND
経 皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	1,590
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	1,100	ND	ND

ND：データなし

出典：Myers and Ballantyne, 1997; Koch, 1954

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

ピペラジンは動物試験で皮膚、眼に対して腐食性を示す。

表 7-3 ピペラジンの刺激性試験結果

動物種・性別・週齢	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ N Z W 雄 5匹/群	経皮	30分又は4時間	30% 水溶液 0.01 mL (3 mg)	皮膚刺激性あり 中等度の毛細管充血 4時間閉塞適用では壊死がみられた。	Myers & Ballantyne, 1997
ウサギ N Z W 雄 5匹/群	眼 結膜のう に適用	18-24時間	5、15% (25、75 mg)	眼刺激性あり 5%群: 軽度の角膜混濁、虹彩炎 15%群: 重度の角膜混濁、虹彩炎、 眼瞼の出血及び浮腫	Myers & Ballantyne, 1997
ウサギ 系統、使用匹数 記載なし	眼 角膜に適 用	18-24時間	原体 (0.005 mL) 5%プロピレング リコール溶液	強い眼刺激性あり	Carpenter & Smyth, 1946

7.3.3 感作性

感作性に関するピペラジン自身の報告はないが、クエン酸ピペラジンでは、モルモットにおいて皮膚感作性はみられなかった。

7.3.4 反復投与毒性

ピペラジンの実験動物における反復投与毒性については、ラットにアジピン酸ピペラジンの 300 mg/kg/日 (ピペラジンとして 112 mg/kg/日相当) を 8 週間経口 (混餌) 投与した試験で、剖検及び病理組織学的検査で影響はみられなかったとの報告 (Cross et al., 1954) や、ラットにピペラジン 150 mg/kg/日の投与量で 30 日間強制経口投与した試験で、肝臓、心臓、腎臓、肺の重量及び血清中脂質の減少がみられたとの報告 (Raj, 1973) があるが、いずれの報告も試験実施時期が古く、かつ 1 用量のみの試験であり、これらの試験結果からピペラジンの反復投与毒性を判断できない。

7.3.5 生殖・発生毒性

SD ラットの妊娠 13 日目に開腹し、一方の子宮角にピペラジンを吸着させた (60 μ g/ろ紙) ろ紙を挿入、もう一方の子宮角に対照物質 (塩酸、酢酸) を吸着させたろ紙を挿入し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、催奇形性はみられなかったとの報告 (Wilk et al., 1970) があるが、この試験方法は、通常の生殖・発生毒性試験と異なり胎児への直接的影響をみた試験であり、また 1 用量のみで行われていることから、ピペラジンの生殖・発生毒性を判断できない。

7.3.6 遺伝毒性

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で S9 添加の有無にかかわらず陰性であった (Haworth et al., 1983) が、調査した範囲内において、*in vivo* 試験に関する報告は得られておらず、現時点ではデータが限られていることから、ピペラジンの遺伝毒性の有無を判断できない。

7.3.7 発がん性 (表 7-4)

国際機関等ではピペラジンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. EPA, 2003; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2003)。

Swiss マウス (雌雄各 40 匹/群) にピペラジン 6,250 ppm 含む飼料を毎日、28 週間与え、その後 12 週間観察した試験では腫瘍発生率の増加はみられなかった。しかし、ピペラジンと亜硝酸ナトリウムの同時投与により発がん物質 *N,N*-ジニトロソピペラジンの生成が疑われるため、この飼料に亜硝酸ナトリウムを 1,000 ppm 添加した試験では、肺腺腫発生率の増加がみられ、動物内で、*N,N*-ジニトロソピペラジン生成の可能性が示された (Greenblatt et al., 1971)。

A マウス (雄 40 匹/群) にピペラジンを 0、690、2,080、6,250、18,750 ppm (0、2.1、6.4、19.1、57.4 mg/日/マウス相当) を含む飼料を投与する群及び亜硝酸ナトリウム 1,000 ppm を含む飲水をあわせて投与する群に分け、毎日、25 週間投与し、その後 13 週間観察した試験で、ピペラジンのみの投与群に腫瘍発生率の増加はみられなかったが、亜硝酸ナトリウムを併せて投与した群には肺腺腫の発生率が増加した (Greenblatt and Mirvish, 1973)。

MRC ラット (雌雄各 15 匹/群) にピペラジン 250 ppm (13.7 mg/kg/日相当) を含む飲水を毎日、75 週間投与し、生涯観察した試験で、腫瘍発生率の増加はみられず、亜硝酸ナトリウム 500 ppm を同時に投与した群でも腫瘍発生率の増加がみられなかった (Garcia and Lijinsky, 1973)。

ピペラジン単独の発がん試験では、腫瘍発生率の増加はみられなかったが、亜硝酸ナトリウムとの併用経口投与では、マウスに肺腺腫の発生率の増加がみられた。しかし、いずれの試験も投与期間が短く、かつ 1 あるいは 2 用量のみであり、発がん性試験としての信頼性は低い。

表 7-4 ピペラジンの発がん性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス Swiss 6-11 週齢 雌雄各 40 匹/群	経口 (混餌)	28 週間 毎日 (さらに 12 週間観察)	0、6,250 ppm	6,250 ppm: 影響なし 6,250 ppm+亜硝酸ナトリウム 1,000 ppm: 肺腺腫発生率の増加	Greenblatt et al., 1971
マウス A 7-9 週齢 雄 40 匹/ 群	経口 (混餌)	25 週間 毎日 (さらに 13 週間観察)	0、690、2,080、 6,250、18,750 ppm (0、2.1、 6.4、19.1、 57.4mg/日/マ ウス相当)	6,250 ppm 影響なし 18,750 ppm 影響なし 690、2,080、6,250、18,750 ppm+亜硝酸ナ トリウム 1,000 ppm (5.1 mg/日/マウス相	Greenblatt & Mirvish, 1973

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				当): 肺腺腫発生率の増加	
ラット MRC 8-10週齢 雌雄各 15匹/群	経口 (飲水)	75週間 毎日 生涯観察	0、250 ppm (total 1.8 g) (13.7 mg/kg/ 日に相当)	250 ppm 雄: 影響なし 雌: 影響なし 250 ppm+亜硝酸ナトリウム 500 ppm 雄: 影響なし 雌: 影響なし	Garcia & Lijinsky, 1973

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ピペラジンはヒトへの経口投与で、消化管から速やかに吸収され、一部が肝臓で代謝され、一部は未変化体のまま尿中に排泄される。経口摂取では、ピペラジンと唾液又は胃液中の亜硝酸と反応して、N-ニトロソピペラジンが生成する。又ラットの試験から、亜硝酸ナトリウムを同時摂取すると発がん性物質であるN,N-ジニトロソピペラジンの生成が推定される。

ピペラジンには皮膚腐食性がある。また、ピペラジン及びその塩類の職業暴露による皮膚炎、気道感作性の報告がある。ピペラジンの塩類を駆虫薬として服用した患者において、協調不能、筋萎縮、間代性けいれんなど中枢神経症状が報告されている。てんかん患者が服用し、死亡した例がある。

実験動物での急性毒性は、ラットにおける経口投与のLD₅₀は2,830 mg/kg、ウサギにおける経皮投与のLD₅₀は1,590 mg/kgである。また、実験動物の眼、皮膚に対して腐食性を有する。

感作性に関するピペラジン自身の報告はないが、クエン酸ピペラジンでは、モルモットにおいて皮膚感作性はみられなかった。

実験動物における反復投与毒性は、1用量のみの試験、又生殖・発生毒性については、直接の胎児影響をみた1用量の試験で、共に試験実施時期も古く、信頼できるN(L) OAELは得られていない。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験でS9の添加の有無にかかわらず陰性である。*in vivo* の試験結果はなく、現時点ではデータが限られていることから、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、ピペラジン単独の発がん性試験では腫瘍発生は報告されていない。亜硝酸ナトリウムとの併用経口投与でマウスでは肺腺腫の発生がみられたが、発がん性試験として試験期間、動物数、投与量から判断するとその信頼性は低い。国際機関等ではピペラジンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2001 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Bellander, B.D.T. and Hagmar, L. (1984) Nitrosation of piperazine in man. IARC Sci. Publ., **57**, 171-178.
- Bellander, T., Osterdahl, B.G. and Hagmar, L. (1985) Formation of *N*-mononitrosopiperazine in the stomach and its excretion in the urine after oral intake of piperazine. Toxicol. Appl. Pharmacol., **80**, 193-198.
- Bellander, T., Osterdahl, B.G. and Hagmar, L. (1988) Excretion of *N*-mononitrosopiperazine after low level exposure to piperazine in air: effects of dietary nitrate and ascorbate. Toxicol. Appl. Pharmacol., **93**, 281-287.
- Burry, J. N. (1968) Ethylnediamine sensitivity with a systemic reaction to piperazine citrate. Contact Dermatitis, **4**, 380.
- Butler, B. M. (1968) Allergic reaction to piperazine. Med. J. Aust., **1**, 676.
- Calnan, C. D. (1975) Occupational piperazine dermatitis. Contact dermatitis, **1**, 126.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Ophthalmol., **29**, 1363-1372.
- Cork, M. J., Cooke, N. J. and Mellor, E. (1990) Pruritus ani, piperazine, and thrombocytopenia. Br. Med. J., **301**, 1398.
- Cross, B. G., David, A. and Vallance, D. K. (1954) Piperazine adipate: a new anthelmintic agent. J. Pharm. Pharmacol., **6**, 711-717.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Schmahl, D. (1967) Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitrosoverbindungen an BD-Ratten. Z. Krebsforsch., **69**, 103-201. (Hecht, et al., 1984 から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- Eedy, D. J. (1993) Angioneurotic oedema following piperazine ingestion in an ethylenediamine-sensitive subject. Contact Dermatitis, **28**, 48-49.
- Fregert, S. (1976) Respiratory symptoms with piperazine patch testing. Contact Dermatitis, **2**, 61-62.
- Garcia, H. and Lijinsky, W. (1973) Studies of the tumorigenic effect from feeding nitrosamino acids and low doses of amines and nitrite to rats. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol., **79**, 141-144.
- Greenblatt, M. and Mirvish, S. (1973) Dose-response studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain A mice. J. Natl. Cancer Inst., **50**, 119-124.
- Greenblatt, M., Mirvish, S. and So, B.T. (1971) Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. J. Natl. Cancer Inst., **46**, 1029-1034.
- Hagmar, L., Bellander, T., Bergoo, B. and Simonsson, B. G. (1982) Piperazine-induced occupational asthma. J. Occup. Med., **24**, 193-197.
- Hagmar, L., Bellander, T., Ranstam, J. and Skerfving, S. (1984) Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. Am. J. Ind. Med., **6**, 347-357.
- Hamlyn, A. N., Morris, J. S., Sarkany, I. and Sherlock, S. (1976) Piperazine hepatitis. Gastroenterology, **70**, 1144-1147.
- Hanna, S. and Tang, A. (1973) Human urinary excretion of piperazine citrate from syrup formulations. J. Pharmaceutical Sciences, **62**, 2024-2025.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen, **5**, Suppl. 1, 3-142.
- Hecht, S. S., Morrison, J. B. and Young, R. (1984) *N*-Nitroso(2-hydroxyethyl)glycine, a urinary metabolite of *N,N*-dinitrosopiperazine with potential utility as a monitor for its formation *in vivo* from piperazine. Carcinogenesis., **5**, 979-981.
- Hill, B. H. R. (1957) An acute urticarial reaction to piperazine citrate. New Zealand Medical Journal, **56**, 572.
- Hoegstedt, B., Bratt, I., Holmen, A., Hagmer, L. and Skerfving, S. (1988) Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin and pokeweed mitogen in workers exposed to piperazine. Hereditas, **109**, 139-142.
- Hoffmann, D., Raineri, R., Hecht, S.S., Maronpot, R.R. and Wynder, E.L. (1975) A study of tobacco carcinogenesis. XIV. Effects of *N*-nitrosonornicotine and *N*-nitrosoanabasine in rats. J. Natl. Cancer Inst., **55**, 977-981. (Hecht, et al., 1984 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards,

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月、2003 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。

- Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Koch, R. (1954) Zur toxikologie verschiedener theophyllinverbindunge und -derivate sowie einiger lösungsvermitter. *Arzneimittelforsch*, **4**, 649-654.
- Lijinsky, W. and Taylor, H.W. (1975) Carcinogenicity of methylated dinitrosopiperazines in rats. *Cancer Res.*, **35**, 1270-1273. (Hecht, et al., 1984 から引用)
- Loeb, H.A. and Kelly, W.H. (1963) Acute oral toxicity of 1,496 Chemicals Force-Fed to Carp. U.S. Fish. Wildl. Serv., Sp. Sci. Rep. -Fish. No. 471, Washington, D.C., 124. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- McCullagh, S. F. (1968) Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Brit. J. Industr. Med.*, **25**, 319-325.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Myers, C., and Ballantyne, B. (1997) Comparative acute toxicity and primary irritancy of various classes of amines. *Toxic. Subst. Mech.* **16**, 151-193.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Persons, A. C. (1971) Piperazine neurotoxicity: "Worm Wobble". *British Medical Journal*, **4**, 792.
- Raj, R.K. (1973) Effect of 30-day feeding of piperazine on rats. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*, **17**, 387-389.
- Ratner, B. and Flynn, G. J. (1955) Anaphylactogenic properties of piperazine citrate. *Ann. Allergy*, **13**, 176-179
- Reynolds, T. (1989) Comparative effects of heterocyclic compounds on inhibition lettuce fruit germination. *J. Exp. Bot.*, **40**, 391-404. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Rockvill, M.D. (1994) USP Convention. USPDI-Drug Information for the Health Care Professional. 14th ed. Volume 1, 2960-2962, United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Rudzki, E. and Grzywa, Z. (1977) Occupational piperazine dermatitis. *Contact dermatitis*, **3**, 216.
- Savini, C., Morelli, R. and Peluso, A.M. (1990) Contact dermatitis due to piperazine in a plastic watch strap. *Contact Dermatitis*, **22**, 119-120.
- Schuch, P., Stephan, U. and Jacobi, G. (1966) Neurotoxic side-effects of piperazines. *Lancet*, **1**, 1218.
- Shakner, A. and Gulati, J. (1969) Purpura after administration of piperazine. *Br. Med. J.*, **1**, 1622.
- Shroff, R. and Houston, B. (2002) Unusual cerebellar ataxia: "worm wobble" revisited. *Arch. Dis. Child*, **87**, 333-334.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotos/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) 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 (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Wilk, A.L., Steffek, A. J. and King, C. T. G. (1970) Norchlorcyclizine analogs: relationship of teratogenic activity to in vitro cartilage binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **117**, 118-126
- Wright, S. and Hartman, R. R. M. (1983) Ethylenediamine and piperazine sensitivity. *Br. Med. J.*, **287**, 463-464.
- 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)
- 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). (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm に記載あり).
- 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 に記載あり).

- 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 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 25 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) 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 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.
- 日本薬局方 (2001) 第 14 改正日本薬局方、厚生労働省

CERI 有害性評価書 ピペラジン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。