

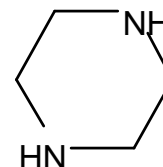
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## ピペラジン

物質名 : Piperazine

化学式 :  $C_4H_{10}N_2$ 

CAS No. : 110-85-0



## SIAR の結論の要旨

## ヒトの健康

ブタにおいてピペラジンは胃腸管から容易に吸収され、吸収された本物質の大部分が未変化のままピペラジンとして最初の48時間に排泄される。ピペラジンとその代謝物の主な排泄経路は尿であり、少量が糞から回収される (16%)。ヒトにおけるピペラジンとその代謝物の吸収と排泄の動態、及び尿中代謝物はブタと大体同じであるが、代謝物への変換の特性と程度は明らかにされていない。

ピペラジンは経口、経皮、皮下の各ばく露経路によりげっ歯類に対して低い急性毒性を示したが ( $LD_{50}=1\sim 5\text{g/kg}$  体重)、適切な吸入毒性データは見つからなかった。しかし、 $90\sim 130\text{mg/kg}$  のピペラジンを投与した (1日2回) 89名の小児の37%に脳波の変化が見られ、これはピペラジンがGABA ( $\gamma$ アミノ酪酸) 受容体作用薬であるという説により裏付けられる。これより高用量のばく露後に神経毒性の臨床症状が起こることがあるので、急性ばく露後のヒトにおける急性神経毒性の LOAEL はピペラジン塩基で  $110\text{mg/kg}$  と提案されている。

濃縮水溶液のピペラジンは皮膚に対して強い刺激性を有し、眼に対しては腐食性を有すると見なされる。ピペラジンおよびその塩へのばく露はヒトにアレルギー性皮膚炎ならびに気道感作を引き起こすことが明らかにされている。LLNA\*JETOC 註により示されるように、ピペラジンは動物において感作性を有する。ピペラジンは明らかに感作性を有するが、現在のデータベースからはこの影響の NOAEL を決定できない。

(\*JETOC 註：局所リンパ増殖試験)

反復ばく露後のビーグル犬における肝臓毒性に関するピペラジンの NOAEL は  $25\text{mg/kg/日}$  が選択された。ヒトの臨床医療から神経毒性の記録 (希少例) に基づいてピペラジンの LOAEL は  $30\text{mg/kg/日}$  と提案されている。神経毒性は他の動物種 (たとえばウサギ、イヌ、ネコ、トラ、ウマ) にも現れるがげっ歯類には無い。

ピペラジンの生殖影響については、生殖能力への影響すなわちラットの受胎率の低下、着床部位の減少、同産仔数の減少について NOAEL が  $125\text{mg/kg/日}$  であった。催奇形性がラットとウサギを対象とした適切な研究により検討された。ウサギでは催奇形性影響が母獣にも毒性を有する用量で引き起こされるようである。母獣 LOAEL はピペラジン塩基で  $94\text{mg/kg/日}$ 、NOAEL は  $42\text{mg/kg/日}$  である。ラットの試験では母

獣と仔の双方の体重減少が最高用量（ピペラジン塩基で2100mg/kg/日）で見られたが、どのような奇形の徴候も存在しなかった。

遺伝毒性は *in vitro*（Ames試験、酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* とチャイニーズハムスター卵巣細胞による非標準試験）と *in vivo*（マウスの小核試験）の両方で検討され、全試験で陰性の結果が出た。動物試験にもヒトを対象とした研究にもピペラジンの発がん性影響を示す確実な証拠は存在しない。遺伝毒性作用が無いことから、ピペラジンが発がんリスクをもたらすことはありそうも無い。

## 環境

ピペラジンの蒸気圧は44Pa（24.2℃）、水への溶解度は150g/L（20℃）、分配係数（n-オクタノール/水）は  $\log P_{ow} -1.24$ （25℃）である。EUSES における計算では最低の  $\log P_{ow}$  が-1、SIMPLETREAT モデルでは最低の  $\log P_{ow}$  が 0 であり、したがってこれらの数値も使用される。

中性 pH でピペラジンは正の電荷を有し、したがって、負の電荷を持つことが多い土壌粒子および腐植土と理論上結合するだろう。1件の吸着試験が入手でき、 $K_d$ 値は7.9~20mL/gと導出された。これらの結果から土壌へのピペラジンの収着は土壌の有機炭素含量とは相関しないことが示される。汚水処理場について、SIMPLETREAT により分布が計算され、水相への分布が示された。

ピペラジンは大気中で急速に光分解すると推定され、半減期は 0.8 時間と予測された。自然水中では光分解に対して安定であると考えられる。いくつかの非標準研究から、ピペラジンは環境条件下では加水分解に対して安定であると予想できる。ピペラジンは易生分解性ではないが、本質的生分解性であると考えてよい。

生物蓄積の可能性は低く、BCF はコイ (*Cyprinus carpio*) で <3.9 と報告されている。

水生生物に対する短期影響試験が藻類、水生無脊椎動物、魚類について入手できた。藻類 (*Selenastrum capricornutum*) の  $NOE_{rC}$  (72時間) は >1000mg/L と決定された。オオミジンコ (*Daphnia magna*) の  $EC_{50}$  (48時間) は21mg/L、魚類 (グッピー=*Poecilia reticulata*) の  $LC_{50}$  (96時間) は >1800mg/L である。短期試験で最も鋭敏であった種のオオミジンコの長期試験から、NOEC (21日間の半止水式繁殖試験) 12.5mg/L が得られた。

## ばく露

1999年に欧州では3つの工場がピペラジンを製造した。米国と日本がピペラジンを製造してEUに輸出していることが知られている。1997年にEU内で扱われたピペラジンの総トン数(製造量+輸入量-輸出品)は<5000トンであった。

ピペラジンはそれ自体でまたは塩として、主に化学工業(医薬品の製造も含む)で中間体として使用される。また、ピペラジンはそれ自体でまたは塩として、医薬品および動物薬に、気体洗浄剤の成分として、およびウレタン製造の触媒としても使用される。

それ自体または塩としての本物質の製造、加工、調剤の際に、またピペラジンを含有する製品の使用および廃棄処分の際に、環境への放出が予想される。ピペラジンまたはその塩を製造するかまたは取り扱う職場では人体ばく露の可能性がある。

## 勧告

本物質は追加作業の候補である。

## 勧告の根拠と勧告された追加作業の内容

### ヒトの健康

本物質はヒトの健康への有害性を示唆する特性を有する。本物質の使用パターンから判断して、ばく露評価および必要ならばヒトの健康に関するリスク評価を実施することを加盟国に勧める。

注意：EU 既存化学物質規則に則って実施されたリスク評価では、とくに皮膚および気道感作を考慮すること、また幾つかのシナリオにおける神経毒性と生殖毒性から判断して、職場のリスクを制限する必要があることが結論された。

### 環境

本物質は環境への有害性は低いことを示唆する特性を有するが、EU 既存化学物質規則に則って実施されたリスク評価では、気体洗浄剤の加工およびその他の職場における局所的な濃度でリスクが確認された。ばく露評価および必要ならば環境に関するリスク評価の実施を他の国々に勧める。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。