

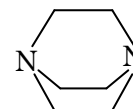
初期評価プロファイル (SIAP)

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタン

物質名 : 1,4-Diazabicyclo [2,2,2] octane

化学式 : C₆H₁₂N₂

CAS No. : 280-57-9



SIAR 結論の要旨

ヒトの健康

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの代謝に関するはっきりした情報は入手できない。三級アミンはモノアミン酸化酵素に対して十分な基質でないため、1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは P450 モノ酸化酵素によりN-酸化経路、またはフラビン含有モノ酸化酵素によるN-酸素付加経路により代謝されると推定される。

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンはラットにおいて急性経口 LD₅₀ が 700-2260 mg/kg bwであり、一方、ウサギにおける経皮 LD₅₀ は >2000 mg/kg bwである。ラットにおける吸入 LC₅₀(1時間)は >20.2mg/L(設定濃度;20%溶液) かまたは飽和蒸気濃度 (8時間) より大きい。経口投与試験において、非-致死用量で一時的な機能低下及び身づくろい行動の抑制が観察された。致死用量で重篤な機能低下及び運動失調が迅速に進行し、数時間以内に昏睡及び死亡に至った。経皮試験では、数日以内に回復する重度の紅斑の誘発だけが特記所見であった。吸入試験では、軽度の一時的な眼及び粘膜の刺激性、並びに僅かな機能低下だけが特記所見であった。1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの静脈内投与でネコ及びイヌに薬理学的影響が、特に血圧について観察された。

ウサギの皮膚及び眼の刺激性試験は、1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンが皮膚に中程度の刺激性があり、眼に重度の刺激性があることを示唆している。1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンはモルモットの皮膚感作性物質ではない。ヒトにおいて、glaucoptasia (青いかすみ、または輪状視症) がいくつかの発泡体製造工場で報告され、大気中に三級アミンが高濃度で存在するのが原因であった。適切に換気された発泡体製造工場で実施されたサンプル採取で、1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの濃度は大体 1ppm 以下であり、glaucoptasia は報告されなかった。

ラットの吸入ばく露試験で、1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンのエアゾールを設定濃度 0、0.0058、0.063、並びに 0.62 mg/L (実測濃度は 0、<0.011、0.06、並びに 0.41 mg/L/6h/d) で、6 時間/日、5 日間/週で 4 週間 (20 回) ばく露した。低用量は分析の検出限界値 (0.011 mg/L) 以下であった。対照動物は媒体 (蒸留水) のみにばく露した。高用量群の1匹の雌が5日目に死亡した。高用量群の動物は耳、鼻、並びに眼に壊死性皮膚炎を発現した。高用量群で摂食量が減少し、体重増加は抑制された。組織病理学検査は中-及び高用量群における中程度の慢性喉頭炎を示した。死亡した雌は重度の急性壊死性喉頭炎であった。化学物質に関連する影響は低用量では見られなかった。雄で絶対的及び相対的な睾丸重量及び相対的な副腎重量は

試験の終わりに統計学的に有意に増加した；しかしながら、これらの器官の顕微鏡検査はばく露に関連した影響を明らかにしなかった。最低用量濃度は測定できなかったため、NOAEC は確認できない。しかしながら、本試験の LOAEC は接触部である上気道の局所影響に基づいて 0.06 mg/L/6 時間/日である。

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンはバクテリアに変異原性がなく、*in vivo*マウス小核試験で染色体異常は誘発されなかった。

ラットの経口による 28 日間反復投与/生殖発生毒性スクリーニング試験で、0、100、300、および 1000 mg/kg bw/日の1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンをばく露した。投与溶液は5 mL/kgの用量で強制的に胃内投与された。対照群は媒体（脱イオン水）だけを投与した。1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの経口投与試験では 1000 mg/kg bw/日の用量で雌雄の親 (F₀) の全身毒性が生じた。それは、動物の臨床症状の変化、体重及び摂食量の減少、自発活動の減少(雌)、血清アルカリホスファターゼ濃度の増加(雌)、肝臓重量の増加(雌)、並びに腎臓及び/または膀胱における顕微鏡的变化（炎症及び/または増殖病変）で明らかとなった。1000 mg/kg bw/日投与群のみの雌の腎臓及び膀胱における病変を除いて、上記の所見のいずれも 14 日間の回復期の終わりまでは持続しなかった。300 mg/kg bw/日群における F₀の全身毒性は雄における腎臓の慢性炎症に限定された。100 mg/kg bw/日群の雄及び雌における F₀ 全身毒性は示唆されなかった。

交配及び受精成功率は 1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタン投与による影響はなかった。生殖及び F₁ 新生仔毒性は 1000 mg/kg/体重/日群で認められた；吸収の増加、生存同腹仔数の減少、出生後生存仔数の減少、並びに仔の体重の減少。新生仔毒性は100及び300 mg/kg bw/日では観察されなかった。得られたデータに基づいて、F₀生殖毒性及びF₁新生仔毒性のNOAELは300 mg/kg bw/日であった。F₀ の雄及び雌の全身毒性のNOAELはそれぞれ、100及び300 mg/kg bw/日であった。

環境

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは吸湿性の白い結晶性固体で、融点が 158°C、沸点が 174°C、並びに蒸気圧が 0.6~0.68hPa(20°C)である。1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは水溶解度が 610g/L で、推定 K_{oc}(土壌)が 95、並びに logK_{ow} が-1.13 ~-0.49 である。

ヒドロキシル化定数 76×10⁻¹²cm³/モル・秒を用いた、大気中の 1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの間接的光分解（ヒドロキシルラジカルとの反応）の半減期は 1.7 時間である。大気、水、並びに土壌中への同等の放出の際、EPIWIN EQC レベルⅢモデルは 1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの環境分布を水（55.6%）並びに土壌（43.6%）区分を予想している。水中において、加水分解及び光分解は発生しないと予想される。1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは易生分解性ではない。logK_{ow} が-0.49 であることに基いて、1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは BCF は 3.2 と算出された。コイで実施された生物濃縮性試験は 1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンの BCF は<13 であった。よって、本化学物質は生物蓄積されないようである。

1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタンは魚、ミジンコ、並びに藻類の短期試験において EC₅₀または LC₅₀ は >100 mg/L であった。以下の水生影響/無作用濃度が入手可能である；

魚(*Cyprinus carpio*)LC₀(96時間)=100 mg/L (LC₅₀(96時間)>100 mg/L)

無脊椎動物(*Daphnia magna*) $EC_{0}(48時間)=92\text{ mg/L}(EC_{50}(48時間)>92\text{ mg/L})$

藻類(*Selenastrum capricornutum*(新名：*Pseudokirchneriella subcapitata*))

$E_bC_{50}(72時間)=110\text{ mg/L}$ ； $E_rC_{50}(0-72時間)=180\text{ mg/L}$

ばく露

1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンは主にポリウレタンフォーム製造の際に触媒として用いられる。製造される 1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの約 90%がこの目的に用いられる。1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンは化学中間体として、並びに退色防止剤としても用いられる。2004 年における 1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの世界市場は 1000～5000 トンの範囲であった。

正常状態に基づく標準的な製造作業によれば、1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの製造に関連する大気への排出並びに廃水の放出はない。低レベルの大気排出は漏洩及び洗浄作業の結果として発生するかもしれない。漏洩及び洗浄作業による少量の 1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの廃水処理施設への排出があるかもしれない。

職業ばく露はポリウレタンフォームの製造中に吸入及び皮膚接触により、発生するかもしれない。1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンはポリウレタンフォーム製造工程において消費されない。触媒の多くは泡の内に閉じ込められている。よって1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタン蒸気は、発泡体製造工程の際に放出される；粉碎作業；鋳型からの離型作業；更に仕上げ・装飾加工、および修繕作業中。蒸気は産業プロセス換気または一般的な排気を通して作業領域から除去される。ヒトにおいて、*glauropsia*（青いかすみ、または輪状視症）はいくつかの発泡体製造施設で報告され、大気中の三級アミンが高濃度で存在することが原因であった。適切に換気された発泡体製造施設で試料採取すると、1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタン濃度は大体 1ppm 以下であり、そこでは *glauropsia* は報告されなかった。現在のところ、1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの職業ばく露許容濃度は存在しない。

たとえ、ポリウレタンフォームが広範囲の様々な消費者製品に使われているとしても、破碎工程後に発泡体中に残っている 1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンは発泡体の中に強く結合していると思われる。

加熱または溶媒抽出により発泡体からの 1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンの除去を試みたが成功しなかった。メタノールのような非常に極性のある溶媒だけが効果的である。消費者ばく露についてデータは入手できない。しかしながら、発泡体から除去が極めて困難であるので、1,4-ジアザビシクロ〔2,2,2〕オクタンへの消費者ばく露は最小限であると予想される。

勧告と勧告の理論的根拠と勧告された追加研究の特徴

ヒトの健康

本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。本化学物質はヒトの健康に有害性（皮膚、眼、上気道の刺激性、並びに高用量でラットにおける発生影響）を示唆する。担当国により提出されたデータ（世界製造量に占める割合が不明な、2国の2製造企業による製造に関連するデータ、およびOECD 加盟の2国における使用パターンに関係したデータ）に基づいて、ヒトへのばく露は低いと予想される。各国は担当国によって提出されていないばく露シナリオを調査するよう要望するかもしれない。

環境

本化学物質は現在のところ、その有害性プロファイルが低いために、追加研究の優先度は低い。

[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。