

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 19

ピペラジン

Piperazine

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-258

CAS 登録番号：110-85-0

2005 年 11 月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

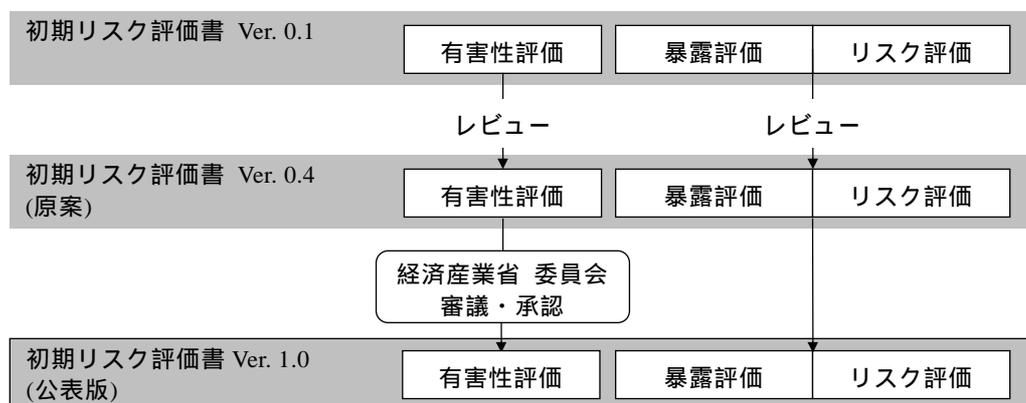
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ピペラジンには、主として医薬中間体合成原料、エポキシ樹脂硬化剤等の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、ピペラジンの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 37 kg、公共用水域に 8 トンに排出され、廃棄物として 92 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 2 トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: ピペラジンの河川水中濃度のモデル推定値は $0.081 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、この値を採用した。水生生物に対する無影響濃度は得られず、環境中の水生生物に対する MOE が算出できないことから、現時点ではリスク評価はできない。リスク評価に採用できる適切な毒性試験結果が得られた場合は、再度初期リスク評価する必要がある。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 ($3.2 \times 10^{-4} \mu\text{g/m}^3$ (推定値))、飲料水 (河川水: $0.081 \mu\text{g/L}$ (推定値))、食物 (魚類: $0.032 \mu\text{g/kg}$ (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 0.00013 及び、 $0.0033 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。ピペラジンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていない。またピペラジンに関する実験動物での信頼できる報告は非常に少なく、現時点ではヒト健康に対する MOE が算出できないことから初期リスク評価はできない。リスク評価に適切な試験結果が得られた時点で、再度初期リスク評価を行う必要がある。

なお、ピペラジンは日本産業衛生学会では気道感作性物質としており、疫学事例においても、ピペラジンと気道症状との間に強い相関関係があるとする報告がある。定量的には不明であるが、高濃度ピペラジンの吸入は、気道感作を引き起こす可能性があるため注意が必要である。

目 次

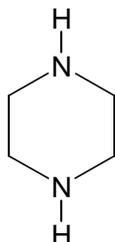
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報.....	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報.....	2
4.3 排出源情報.....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命.....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 暴露評価.....	5
6.1 環境中分布予測.....	5

6.2	環境中濃度	6
6.2.1	環境中濃度の測定結果	6
6.2.2	環境中濃度の推定	7
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	8
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	9
6.4.1	環境経由の暴露	9
6.4.2	消費者製品経由の暴露	9
6.5	推定摂取量	9
7.	環境中の生物への影響	10
7.1	水生生物に対する影響	10
7.1.1	微生物に対する毒性	10
7.1.2	藻類に対する毒性	10
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	10
7.1.4	魚類に対する毒性	10
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	10
7.2	陸生生物に対する影響	10
7.2.1	微生物に対する毒性	10
7.2.2	植物に対する毒性	10
7.2.3	動物に対する毒性	10
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	11
8.	ヒト健康への影響	11
8.1	生体内運命	11
8.2	疫学調査及び事例	12
8.3	実験動物に対する毒性	15
8.3.1	急性毒性	15
8.3.2	刺激性及び腐食性	15
8.3.3	感作性	16
8.3.4	反復投与毒性	17
8.3.5	生殖・発生毒性	17
8.3.6	遺伝毒性	17
8.3.7	発がん性	17
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	18
9.	リスク評価	19
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	19
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	19
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	19

9.1.3 暴露マージンの算出	20
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果	20
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	20
9.2.1 ヒトの推定摂取量	20
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量	20
9.2.3 暴露マージンの算出	21
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	21
文 献	22

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : ピペラジン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-953
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-258
1.4 CAS登録番号 : 110-85-0
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $C_4H_{10}N_2$
1.7 分子量 : 86.14

2. 一般情報

2.1 別名

ジエチレンジアミン、ヘキサヒドロピラジン

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

モノエタノールアミン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

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

外 観	: 白色～淡黄色固体	(U.S. NLM:HSDB, 2003)
融 点	: 106	(Merck, 2001)
沸 点	: 146	(Merck, 2001)
引 火 点	: 81 (開放式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 320	(IPCS, 2003)
	340	(NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 4～14 vol% (空气中)	(IPCS, 2003 ; NFPA, 2002)
比 重	: 1.1 (20)	(NFPA, 2002)
蒸 気 密 度	: 2.97 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	: 21.3 Pa (20)	(U.S. NLM:HSDB, 2003)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = -1.50 (測定値)、 -0.80 (推定値)	(SRC:KowWin , 2003)
解 離 定 数	: pKa ₁ = 5.333 (25)、 pKa ₂ = 9.781 (25)	(Dean, 1999)
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)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 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)
ハ ン リ - 定 数	: $2.23 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($2.20 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25)、 推定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、 20) 1 ppm = $3.58 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.279 \text{ ppm}$	
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. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ピペラジンの2001年度の製造・輸入量は872トンと報告されている(経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところピペラジンの1997年から2001年までの5年間の国内使用量は表4-1の通りであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。

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

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

ピペラジンの用途としては、医薬中間体合成原料、駆虫薬(ヒト及び動物のぎょう虫やかいかい虫

の駆除)の合成原料¹⁾、エポキシ樹脂硬化剤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げられる(製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001年度PRTRデータ)によると、ピペラジンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ37kg、公共用水域へ8トン排出され、廃棄物に92トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から2トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、ピペラジンの対象業種別の環境媒体(大気、公共用水域、土壌)への排出量と移動量を表4-2に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-2 ピペラジンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等(トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量(推計) ¹⁾			排出計	割合(%)
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌		
化学工業	<0.5	8	0	0	84	-	-	-	8	89
繊維工業	-	-	-	-	-	<0.5	1	0	1	11
非鉄金属製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
その他の製造業	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
窯業・土石製品製造業	0	<0.5	0	0	0	-	-	-	<0.5	0
高等教育機関	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
電気機械器具製造業	0	0	0	0	8	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
自然科学研究所	-	-	-	-	-	<0.5	<0.5	0	<0.5	0
合計	<0.5	8	0	0	92	<0.5	2	0	10	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

-: 届出なし又は推計されていない。

0.5トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、日本化学工業協会によれば、2001年のピペラジンの製造量及びその製造段階での排出原単位からピペラジンの製造段階における排出量は、大気へ20kg、水域へ8トンと報告される(日

¹⁾ 駆虫薬としては、主に燐酸ピペラジン、クエン酸ピペラジンとして使用。

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。

本化学工業協会, 2002a)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのピペラジンの排出量についても、そのほとんどは製造段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、ピペラジンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲内では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のピペラジンの排出源に関する報告は得られていない。

4.4 排出経路の推定

ピペラジンは、医薬中間体合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、ピペラジンの製造段階での排出と考えられる。

ピペラジンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 37 kg、水域へ 10 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

ピペラジンは、融点が 106 の固体であり、蒸気圧が 21.3 Pa (20) であることから、大気中には主に粉じんとして排出されると推定される。ピペラジンは水に混和するので (3 章参照)、雨滴に溶解して沈降すると考えられる。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ピペラジンと OH ラジカルとの反応速度定数が 1.69×10^{-10} cm³/分子/秒 (25 、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。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 1~2 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ピペラジンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ピペラジンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ピペラジンには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。

5.2.2 生分解性

ピペラジンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 1% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 3%、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 1% であった (通商産業省, 1979)。

しかし、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)。

調査した範囲内では、ピペラジンの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ピペラジンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ピペラジンの蒸気圧は 21.3 Pa (25 °C) であり、水溶解度は大きく (混和)、ヘンリー定数は $2.23 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25 °C) と小さいので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。一方、ピペラジンの土壌吸着係数 K_{oc} の値 53 (3 章参照) から、中性のピペラジン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 であり pK_{a2} が 9.781 (3 章参照) 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、フミン物質のカルボキシル基などと強く結合すると考えられ、腐食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。

以上のこと及び 5.2 の結果から、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がある。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

ピペラジンは化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 1 mg/L 及び 0.1 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.9 未満及び 3.9 未満であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1979)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ピペラジンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構、

2001)。

ピペラジンは、大気に放出された場合は、水域及び土壌に分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域と土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 ピペラジンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	0.4	50.9	48.5	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.0	45.3	54.5	0.2

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

調査した範囲において、ピペラジンの大気中濃度に関する測定結果は得られなかった。

b. 公共用水域中の濃度

ピペラジンの公共用水域中濃度として、環境庁による 1985 年度の調査結果があり、測定結果は 10 地点、30 検体いずれにおいても不検出 (検出限界: 1~30 µg/L) であった (環境庁, 1986)。

また、ピペラジンの底質中の濃度として、環境庁による 1985 年度の調査結果を表 6-2に示す (環境庁, 1986)。

表 6-2 ピペラジンの底質中濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 (µg/g-dry)	検出限界 (µg/g-dry)
1985	1/8	1/24	nd-0.07	0.005-0.03

(環境庁, 1986)

nd: 不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、ピペラジンの水道水中の濃度に関する測定結果は得られなかった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、ピペラジンの食物中の濃度に関する測定結果は得られなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体へのメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省、環境省、2003a）（以下、「2001年度PRTRデータ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した。（製品評価技術基盤機構、2004）

ピペラジンの全国における環境媒体別排出量を表6-3に示す。

表 6-3 ピペラジンの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	< 0.5	8	0
対象業種届出外 ¹⁾	< 0.5	2	0
合計	< 0.5	10	0

（製品評価技術基盤機構、2004）

1) 大気、水域、土壌への排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0（産業技術総合研究所、2003；東野ら、2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

ピペラジンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-4に示す。ピペラジンは、中国地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、中国地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $3.2 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-4 ピペラジンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	0.0000177	83,500	2.12×10^{-10}	11
東北	0.000372	64,000	5.81×10^{-9}	10
北陸	0.000806	17,900	4.50×10^{-8}	5
関東	0.0182	32,100	5.67×10^{-7}	2
中部	0.00097	31,200	3.11×10^{-8}	6
東海	0.00181	18,200	9.95×10^{-8}	3
近畿	0.00136	27,200	5.00×10^{-8}	4
中国	0.0203	31,800	6.38×10^{-7}	1
四国	0.000164	18,800	8.72×10^{-9}	8
九州	0.000337	39,900	8.45×10^{-9}	9
沖縄	0.0000487	2,270	2.15×10^{-8}	7
全国	0.0444	378,000 ¹⁾	1.17×10^{-7}	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

ピペラジンの2001年度PRTRデータ(届出及び届出外排出量)から推定した全国における水域への排出量10トン/年のうち、河川への排出量は2トン/年と推定される。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定にはPRTR対象物質簡易評価システム(日本化学工業協会, 2002b)を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、ピペラジンの河川水中濃度は、0.081 µg/Lであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度(EEC)を、6.2.1 b及び6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求める。

ピペラジンの公共用水域中の濃度としては、環境庁による1985年度の調査結果があり、いずれにおいても不検出(検出限界1~30 µg/L)であった。

また、ピペラジンのPRTR対象物質簡易評価システムを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、0.081 µg/Lであった。

そこで、本評価書ではEECとして、公共用水域中濃度の測定結果が古く、かつ検出限界の値も大きいため、現在の河川水中濃度としてはモデル推定結果のほうが適切であると判断し、モデル推定値である0.081 µg/Lを採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

ピペラジンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は得られなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報から、薬物（クエン酸ピペラジン等）の使用があげられるが、薬物の使用・服用は、本評価書において消費者製品からの暴露として扱わない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、魚類摂食量を $0.12 \text{ kg}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

ピペラジンの大気中の測定濃度結果は得られなかったため AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値 $3.2 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ を大気中濃度として用いる。

飲料水については、ピペラジンの水道水（浄水）中濃度の測定結果を得られなかったが、評価の安全側に立ち、水道水中の濃度は、地下水中濃度又は河川水中濃度を超えることはなく、水道水中濃度を地下水中濃度又は河川水中濃度と同等と考える。ピペラジンの公共用水域中の濃度としては、環境庁による 1985 年度の調査結果があり、いずれにおいても不検出（検出限界 $30 \mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。また、ピペラジンの PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、 $0.081 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。ここでは、公共用水域中濃度の測定結果が古く検出限界の値も大きいため、現在の河川水中濃度としてはモデル推定結果のほうが適切であると判断し、モデル推定値である $0.081 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いる。

魚体内濃度は、測定結果を得られなかったため、海域（内湾）に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。海域（内湾）濃度は測定結果が得られなかったため、河川水中濃度の $1/10$ に希釈されると仮定し、モデル推定値の $1/10$ ($0.0081 \mu\text{g}/\text{L}$) とする。魚体内濃度は、海域（内湾）での濃度と仮定した $0.0081 \mu\text{g}/\text{L}$ に生物濃縮係数 (BCF) として 3.9 (5.4 参照) を乗じた値を用いる。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.00032 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.0064 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.081 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.16 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0.0081 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 3.9 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.0038 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 0.0064 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.00013 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.16 + 0.0038) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0033 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : (0.00013 + 0.0033) (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.0034 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

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

7.1.2 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。

7.1.3 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。

7.1.4 魚類に対する毒性

ピペラジンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

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)。

表 7-1 ピペラジンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/kg)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	ND	経口	18.3	ND	6.7	67 時間致死量	52-159 (n)	Loeb & Kelly, 1963

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ピペラジンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ピペラジンの陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

レタスの発芽抑制を指標とした 72 時間 EC₅₀ が 37 mol/m³ と報告されている (Reynolds, 1989)。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ピペラジンの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 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。

陸生生物に対する影響としては、レタスの発芽抑制濃度 72 時間 EC₅₀ の 37 mol/m³ があった。

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 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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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。

a. 吸収・代謝

ピペラジンのヒトへの経口投与は消化管から速やかに吸収され、ピペラジンの約 25% が肝臓中で代謝され、約 20% が未変化のまま尿中に排泄される。また胃液中で *N*-モノニトロソピペラジンにニトロソ化されて、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という報告 (Rockvill, 1994) があるが、詳細は不明である。

b. 排泄

年齢 23 ~ 38 歳の男女 5 人のボランティアにピペラジン六水和物 3.5 g を含むピペラジンシロップ 35 mL を経口摂取させた試験で、尿中への未変化体は 2.5 ~ 4.5 時間後に最高に達し、投与量の 15 ~ 75% が未変化体として排泄された (Hanna and Tang, 1973)。

代謝との直接的な関連はないが、ピペラジンと唾液あるいは胃液中の亜硝酸との反応でのニトロソピペラジンの生成に関して、以下のとおり、複数の報告がある。

10 時間以上絶食した男性ボランティア 4 人に 10 mL のピペラジンシロップ (ピペラジン 48 mg/mL、サッカリン 680 mg/mL、クエン酸、シトラスフルーツフレーバー、*p*-メチル安息香酸、及び *N*-モノニトロソピペラジン 2 µg/g 含有) を経口摂取させた試験で、投与 30 分後に胃液中のモノニトロソピペラジン濃度が最高に達し、120 分後までに検出された *N*-モノニトロソピペラジンの総量は 27 ~ 47 µg であり、ジニトロソピペラジンは検出されなかった (ジニトロソピペラジン検出限界 0.5 mg/L 未満) (Bellander and Hagmar, 1984; Bellander et al., 1985)。

年齢 35 ~ 45 歳の男性 4 人のボランティアをピペラジン 0.3 mg/m³ に 8 時間吸入暴露した試験 (絶食なし) で、尿中への *N*-モノニトロソピペラジン排泄量は暴露後 4 時間で最高に達し、ジニトロソピペラジンは検出されなかった (Bellander et al., 1988)。

これらの試験において *N*-モノニトロソピペラジンが検出されたことに関し、硝酸塩を経口摂取すると唾液中の亜硝酸塩濃度は 21 時間高値であったと報告されていることから、著者らは試験開始前に取った食事からの硝酸塩から生成した亜硝酸塩と反応し、*N*-モノニトロソピペラジンが生成

したと考察している (Bellander et al., 1988)。

F344 ラットにピペラジン 1.65 mg (19.2 μ mol) と亜硝酸ナトリウム 13.2 mg (191 μ mol) を強制経口投与試験で、48 時間後の尿中に *N*-ニトロソ-2-ヒドロキシエチルグリシン (NHEG) 1.6 μ mol が検出された (Hecht et al., 1984)。Hecht らは、同報告の中でラットに *N,N*-ジニトロソピペラジン 120 mg/kg を強制経口投与した試験で、48 時間後の尿中代謝物に NHEG を検出した。このことから、ピペラジンと亜硝酸ナトリウムを同時に投与することにより、体内で発がん性物質である *N,N*-ジニトロソピペラジン (強力な発がん性物質: Druckrey et al., 1967; Hoffmann et al., 1975; Lijinsky and Taylor, 1975) が生成すると考察している (Hecht, et al., 1984)。

8.2 疫学調査及び事例

ピペラジンの疫学的調査及び事例を表 8-1 に示す。

ピペラジンやその塩類については、職業暴露、及び駆虫薬として服用した例の報告がある。

ピペラジン六水和物の 25% 水溶液を、9~48 時間ボランティア 8 人の前腕部皮膚に適用した試験で、6 人に皮膚刺激性がみられた (McCullagh, 1968)。

パッチテストの結果、ピペラジンによる皮膚炎がみられた (Calnan, 1975; Fregert, 1976; Rudzki and Grzywa, 1977)。

ピペラジン及びその他の化学物質を扱う工場に勤務したことのある労働者 530 人中 33 人が職業暴露による喘息と診断され、その 33 人中 29 人はピペラジンが原因物質とされた (Hagmar et al., 1982)。また、その工場に勤務したことのある男性 602 人を対象にしたアンケートによる調査研究では、ピペラジン暴露と、気道症状 (激しいから咳、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がみられた (Hagmar et al., 1984)。

ピペラジン六水和物を扱う作業に従事していた作業者が激しい咳と呼吸困難を生じ、休職により症状は改善したものの、復帰後再び呼吸困難を生じた。ピペラジン六水和物は気道感作性を示すと考察している (McCullagh, 1968)。また、ピペラジン六水和物を扱う作業では、職業性皮膚炎もみられた (McCullagh, 1968)。

ピペラジンあるいはその塩を駆虫薬として服用した例では、じん麻疹、嘔吐、思考低下、協調運動失調、筋萎縮、間代性けいれん、嗜眠、アレルギー性紫斑症、血小板減少、中毒性肝炎が報告されている (Butler, 1968; Cork et al., 1990; Hamlyn et al., 1976; Hill, 1957; Persons, 1971; Schuch et al., 1966; Shakner and Gulati, 1969; Shroff and Houston, 2002)。

りん酸ピペラジンは古くからぎょう虫、回虫の駆虫薬として、ヒト及び動物に用いられており、その駆虫作用は殺虫性ではなく、虫体筋を収縮するアセチルコリンの作用を遮断し、虫体の運動を麻痺させる作用である。参考までに、日本薬局方ではぎょう虫駆除 (成人) としてりん酸ピペラジン 2.08 g (ピペラジン六水和物として 2.0 g 相当) を 1 日 1~2 回に分け、7 日間、空腹時に投与することとなっている (日本薬局方, 2001)。

てんかん患者がピペラジンを服用 (服用量不明) し、死亡した例がある (Schuch et al., 1966)。

エチレンジアミンを含むクリームを使用していた人がピペラジンの塩を駆虫剤として服用して発疹や血管神経性浮腫を生じたことから、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 8-1 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 者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 の他の化学物質を 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	職業暴露	不明	ピペラジン暴露と、気道症状(激しいか 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。	Hagmar et al., 1984
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	リンバ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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
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%)のパツ 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歳女児、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歳半の女児、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。	Wright & Hartman, 1983
1歳11か月の女児、 1人	クエン酸ピペラ ジンを服用	65mg/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	Hamlyn, et al., 1976

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
			たと考えられた。	
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

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ピペラジンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2に示す。

ラットに経口投与した試験で、呼吸抑制及び昏睡がみられ、LD₅₀は2,830 mg/kgであった (Myers and Ballantyne, 1997)。

ウサギに経皮投与した試験で、適用部位の壊死がみられ、LD₅₀は1,590mg/kgであった (Myers and Ballantyne, 1997)。また、マウスの皮下投与した試験で、LD₅₀は1,100 mg/kgであった (Koch, 1954)。

ラットをピペラジンの飽和蒸気に8時間吸入暴露した試験では、死亡はみられなかった (Myers and Ballantyne, 1997)。

表 8-2 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

8.3.2 刺激性及び腐食性

ピペラジンの実験動物に対する刺激性試験結果を表 8-3に示す。

ウサギの皮膚に 30%水溶液 0.01 mL (3 mg) を 30 分間開放適用した試験で、適用 18～24 時間後に中等度の毛細管充血がみられた。4 時間閉塞適用した試験では、適用部位に壊死がみられた (Myers and Ballantyne, 1997)。

ウサギの眼にピペラジンの 5、15%水溶液 0.5 mL を適用した試験で、適用 18～24 時間後に 5%群に軽度の角膜混濁、虹彩炎、15%群に重度の角膜混濁、及び虹彩炎、眼瞼の出血、浮腫がみられた (Myers and Ballantyne, 1997)。また、ウサギの眼に原体 (0.005 mL) 及び 5%プロピレングリコール溶液を適用した試験で、強い眼刺激性がみられた (Carpenter and Smyth, 1946)。

以上のデータから、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 8-3 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 NZW 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 NZW 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

8.3.3 感作性

モルモットにクエン酸ピペラジンシロップ (ピペラジン六水和物として 100 mg/mL 相当) 0.5～1.0 mL を 9 日間腹腔内投与して感作し、21 日後にクエン酸ピペラジンシロップ 0.1 mL を静脈内投与したアナフィラキシー試験で、陰性であった (Ratner and Flynn, 1955)。

モルモットにクエン酸ピペラジンシロップ (ピペラジン六水和物として 100 mg/mL 相当) 0.2 mL を 6 日間皮内投与し、1 週間後さらに 6 日間皮内投与して感作し、感作 16 日後にクエン酸ピペラジン水溶液 (ピペラジン六水和物として 100 mg/mL) 0.1 mL を静脈内投与又は皮内投与した試験で、陰性であった (Ratner and Flynn, 1955)。

モルモットにクエン酸ピペラジンシロップ (ピペラジン六水和物として 100 mg/mL) とフロイソドアジュバントの混合液 1.0 mL を皮下投与し、20 日後にクエン酸ピペラジン水溶液 0.02 mL を皮内投与した試験で、陰性であった。また 2 日後にさらにクエン酸ピペラジン水溶液 0.1 mL を静脈内投与したが、影響はみられなかった (Ratner and Flynn, 1955)。

以上、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。

8.3.4 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 (Cross et al., 1954)。

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 (Raj, 1973)。

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。

8.3.5 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 µg/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 (Wilk et al., 1970)。

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。

8.3.6 遺伝毒性

ピペラジンの遺伝毒性試験結果を表 8-4 に示す。

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)。

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いない。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。

表 8-4 ピペラジンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	S9 無添加	S9 添加	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537	ブレイ ン キ ュ ベ ー シ ヨ ン 法	33.3	2,167	S9 無添加 - ¹⁾	S9 添加 -	Haworth et al., 1983

1) - : 陰性

8.3.7 発がん性

ピペラジンの発がん性試験結果を表 8-5 に示す。

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)。

以上、ピペラジン単独投与では、腫瘍発生率の増加はみられなかった。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が、ラットではみられなかった。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。

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)。

表 8-5 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/マウス相当): 肺腺腫発生率の増加	Greenblatt & Mirvish, 1973
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

8.4 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、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る。

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。

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、両毒性とも信頼できる N (L) OAEL は求められなかった。

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、単独投与での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、ラットではみられなかった。しかし、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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階（藻類・甲殻類・魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、公共用水域の測定結果の測定年度が古く、いずれの測定地点においても不検出であったため、ピペラジンの EEC として、PRTR 対象物質簡易評価システムによって推定された値である 0.081 µg/L を用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

ピペラジンについては、3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のいずれについても、調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られなかった (7.参照)。

なお、魚類であるコイを用いた 67 時間 LC₁₀₀ 52 ~ 159 mg/kg (コイ重量) の試験データは、LC₁₀₀ で濃度の幅も大きく、リスク評価に用いる無影響濃度として適切なデータではないため採用しな

い。

9.1.3 暴露マージンの算出

ピペラジンの無影響濃度が得られなかったことから、環境中の生物に対する MOE は算出できなかった。

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

ピペラジンの環境中の生物に対する MOE が算出できないことから、現時点ではリスク評価はできなかった。3つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のいずれかについて、リスク評価に採用できる適切な毒性試験結果が得られた場合は、再度初期リスク評価する必要がある。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。ピペラジンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする（8.参照）。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量を推定摂取量で除した値である暴露マージン（MOE）と、無毒性量に採用した毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

ピペラジンは、主に飲料水及び食物（魚類）から、またわずかに大気を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの推定摂取量を表 9-1のように整理した（6.5 参照）。

リスク評価のヒトの推定摂取量として、吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの推定摂取量 0.00013、0.0033、0.0034 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を採用した。

表 9-1 ピペラジンの推定摂取量

摂取経路		推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	0.0064	0.00013
経口	飲料水	0.16	0.0033
	食物 (魚類)	0.0038	
	経口 小計	0.16	
全経路	合計	0.17	0.0034

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ピペラジンのヒトにおける定量的な健康影響データ、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な無毒性量を判断するに適切な反復投与毒性試験の報告及び生殖・発生毒性試験の報告はいずれも得られなかった。

9.2.3 暴露マージンの算出

ピペラジンは、ヒトに対して主として経口の暴露経路からの摂取が推定されるが、ピペラジンのリスク評価に必要な無毒性量が得られなかったことから、ヒト健康に対する暴露マージン(MOE)は算出できなかった。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

ピペラジンに関する実験動物での信頼できる報告は非常に少なく、現時点ではヒト健康に対する MOE が算出できないことからリスク評価はできない。必要な試験結果が得られた時点で、再度初期リスク評価を行う必要がある。

なお、ピペラジンは日本産業衛生学会では気道感作性物質としており、疫学事例においても、ピペラジンと気道症状との間に強い相関関係があるとする報告がある(8.2 参照)。定量的には不明であるが、高濃度ピペラジンの吸入は、気道感作を引き起こす可能性があるため注意が必要である。

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) Ethylenediamine 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.

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。

- 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-nitrosornicotine 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, 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)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- 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 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 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)
- 環境庁 (1986) 昭和 62 年度版 化学物質と環境
- 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).
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 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).
- 通商産業省 (1992) 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 化審法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. (製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,
<http://www.nite.go.jp> に記載あり).
- 日本化学工業協会 (2002a) (社) 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).
- 日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0
- 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
- 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100 ~ 115.

化学物質の初期リスク評価書

No.19 ピペラジン

作成経緯

2002年 3月	有害性評価部分：初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
2004年 3月	初期リスク評価指針 Ver1.0 ^{注)} に基づき原案作成
2005年 1月	有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年 5月	有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第22回安全評価管理小委員会審議了承
2005年 11月	Ver.1.0 公表

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学大学院農学研究院

大嶋雄治

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人 食品農医薬品安全評価センター

今井清

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

金井勝彦

林浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小谷憲雄

連絡先

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 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959