

有 害 性 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

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

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	3
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	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
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. 環境中の生物への影響.....	5

6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 微生物に対する毒性.....	5
6.1.2 藻類に対する毒性.....	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	6
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	6
6.2 陸生生物に対する影響.....	6
6.2.1 微生物に対する毒性.....	6
6.2.2 植物に対する毒性.....	6
6.2.3 動物に対する毒性.....	6
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	13
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	13
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	15
文 献.....	16
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	20
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	20

1. 化学物質の同定情報

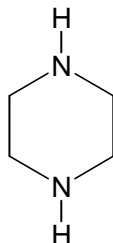
1.1 物質名 : ピペラジン

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°C	(Merck, 2001)
沸点	: 146°C	(Merck, 2001)
引火点	: 81°C (開放式)	(NFPA, 2002)
発火点	: 320°C	(IPCS, 2003)
	340°C	(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)	
蒸気圧	: 21.3 Pa (20°C)	(U.S. NLM:HSDB, 2003)
分配係数	: $\log K_{ow} = -1.50$ (測定値)、 -0.80 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	: $pK_{a1} = 5.333$ (25°C)、 $pK_{a2} = 9.781$ (25°C)	(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)
吸着性	: 土壌吸着係数 $K_{oc} = 53$ (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	: $2.23 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($2.20 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、推定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換算係数	: (気相、20°C) $1 \text{ ppm} = 3.58 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.279 \text{ ppm}$	
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、駆虫薬（ヒト及び動物のぎょう虫やかい虫の駆除）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 37 kg、公共用水域へ 10 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、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、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			移動量		排出量（推計） ¹⁾			排出量合計	
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計	割合（%）
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（及び移動量）はすべて「<0.5」と表記した。

¹ 駆虫薬としては、主に磷酸ピペラジン、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。

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20 kg、水域へ8トンと報告される(日本化学工業協会, 2002)。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°Cの固体であり、蒸気圧が21.3 Pa (20°C)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°C、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. 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 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。

6.1.2 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。

6.1.3 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。

6.1.4 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 6-1 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 6-1 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 (°C)	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

6.1.5 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。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 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。

6.2.2 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)。

6.2.3 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。

6.3 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。

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。

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 μmol)と亜硝酸ナトリウム 13.2 mg (191 μmol)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 μmol 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)。

7.2 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7-1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 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%トリエチレントトラミン、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	職業暴露 ピペラジンの蒸気またはダスト	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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
(平均39.7歳) 14人は喫煙者	に暴露			
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	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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
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

ピペラジンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 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 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

7.3.2 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 7-3 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 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

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) とフロイン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。

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 (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。

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 (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。

7.3.6 遺伝毒性

ピペラジンの遺伝毒性試験結果を表 7-4 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 7-4 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	プレインキュベーション法	(μ g/plate)	33.3 - 2,167	S9 無添加 — ¹⁾	S9 添加 —	Haworth et al., 1983

1) — : 陰性

7.3.7 発がん性

ピペラジンの発がん性試験結果を表 7-5 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 7-5 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

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、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。

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) Ethylnendiamine 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.

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。

- 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*-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)
- 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) (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

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	金井 勝彦 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	金井 勝彦

有害性評価報告書外部レビュアー一覧

環境中の生物への影響

大嶋 雄治 九州大学大学院農学研究院

ヒト健康への影響

今井 清 財団法人 食品農医薬品安全評価センター 常務理事

改訂記録

- 2002年 3月 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ver.1.0^{注)}に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2005年 1月 Ver.0.4 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 Ver.1.0 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

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。