

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

リスク評価書（案）

No.〇〇〇（初期）

アジピン酸
(Adipic acid)

目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	15
別添2 有害性評価書	19
別添3 ばく露作業報告集計表	29
別添4 標準測定分析法	31

20 1 物理化学的性質 (別添2 参照)

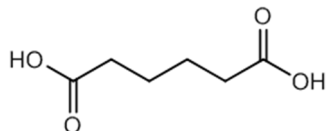
21 (1) 化学物質の基本情報

22 名 称 : アジピン酸

23 別 名 : ヘキサン二酸、1,4-ブタンジカルボン酸、Adipic acid、Hexanedioic acid,
24 1,4-Butanedicarboxylic acid

25 化学式 : $C_6H_{10}O_4$

26 構造式 :



31 分子 量 : 146.14

32 CAS 番号 : 124-04-9

33 労働安全衛生法施行令別表第9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第10
34 号

35
36 (2) 物理的・化学的性質

外観 : 無臭の無色の結晶性粉末

密度 : 1.36 g/cm³

沸 点 : 338°C

蒸気圧 : 10Pa (18.5°C)

蒸気密度 (空気=1) : 5.04

融 点 : 152°C

引火点 (C.C.) : 196°C

発火点 : 422°C

爆発限界(空気中) : -

溶解性 (水) : 1.4 g/100 mL (15°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.08

換算係数 : 1 ppm = 5.98 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.17 ppm (25°C)

pKa : pKa1 = 4.34、pKa2 = 5.44

37 (3) 物理的・科学的危険性

38 ア 火災危険性 : 可燃性

39 イ 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して、爆発性の混合気体を生じる。

40 ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。乾燥状態
41 では、攪拌、空気輸送、注入などにより、静電気を帯びることがある。

42 エ 化学的危険性 : 加熱すると分解し、吉草酸他の有毒で腐食性のフェームを生じる。この
43 物質は弱酸である。酸化性物質と反応する。

44
45 (4) 製造・輸入量、用途等

46 生産量 : 約 1,204 トン (2018 年、推定)

47 輸入量 : 39,080.539 t(2018 年)(化工日 2020)

48 製造・輸入数量 : 50,000 t 以上 60,000 t 未満 (2018 年度)(経産省 2019)用 途 : ポリアミド (ナ
49 イロン 66) の原料、ウレタン原料、可塑剤原料、紙力増強剤、香料原料

50 製造業者 : 旭化成

51 輸入業者：BASF、ソルベイ、インビスタ、アセンド

52

53 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

54 (1) 発がん性

55 ○ヒトに対する発がん性は判断できない

56 根拠： 調査した範囲では吸入ばく露による発がん性の報告は得られていない。

57 雄 Wistar ラット（1群20匹）にアジピン酸0、0.1、1、3、5%（約75、750、
58 2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当）の濃度で2年間混餌投与した実験では、腫瘍
59 発生率に有意な差はみられていない。しかし、この試験は現在のガイドラインに準
60 拠していないことから、結果は限定的とされている。(Horn et.al. 1957) (SIDS 2004)
61 また、国際機関による分類も行われていない。

62 (各評価区分)

63 IARC：情報なし(IARC 2020)

64 産衛学会：情報なし(産衛 2019)

65 EU CLP：情報なし(EU CLP) (2020/07/02 検索)

66 NTP RoC 14th：情報なし(NTP 2016)

67 ACGIH：情報なし(ACGIH 2001)

68 DFG：情報なし(MAK 2019)

69 US EPA：情報なし(IRIS) (2020/07/02 検索)

70

71 ○閾値の有無：あり

72 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

73

74 発がんの定量的リスク評価：

75 閾値なしの場合

76 ユニットリスクに関する情報なし

77

78 (2) 発がん性以外の有害性

79 ○急性毒性

80 致死性(環境省 2016) (SIDS 2004) (ACGIH 2001)

81 ラット

82 吸入：LC₅₀=>7,700 mg/m³（4時間）

83 経口：LD₅₀=5,050 mg/kg 体重

84 5,560 mg/kg 体重

85

86 マウス

87 経口：LD₅₀=1,900mg/kg 体重

88

89 ウサギ

90 経口：LD₅₀=>11,000 mg/kg 体重

91 経皮：LD₅₀=>7,940 mg/kg 体重

92
93 健康影響

- 94 ・ マウスにおいて経口投与のアジピン酸の LD₅₀ 値が 1,900 mg/kg 体重とされた試験
95 で、死亡動物の解剖で、胃と小腸の拡張及び腸の炎症と出血がみられた(ACGIH
96 2001)。
- 97 ・ ウサギにアジピン酸 2,430、4,860 mg/kg 体重/日を経口投与した試験で、2,430
98 mg/kg では死亡はみられず、自発運動の低下、摂餌量の減少、胃の膨張、下痢がみ
99 られ、これらの症状は投与後 48 時間までに消失している。4,860 mg/kg では投与後
100 10~30 時間に死亡がみられ、剖検では腸全体の腫脹がみられており、腸は褐色の液
101 体の塊で満たされていた(ACGIH 2001)。

102
103 ○皮膚刺激性/腐食性：あり（刺激性）

104 根拠：

- 105 ・ 6 匹のウサギの皮膚にプロピレングリコールで 50%に調製したアジピン酸
106 500 mg を 24 時間半閉塞適用した試験では 3 匹に軽度の刺激性が見られた(SIDS
107 2004)。
- 108 ・ ヒトにおいて、アジピン酸が皮膚、眼、呼吸器と直接接触した場合（特に呼
109 吸器に対しては）、軽度の化学火傷を生じる(ACGIH 2001)。

110
111 ○眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり（刺激性）

112 根拠：

- 113 ・ 3 匹のウサギの結膜嚢にアジピン酸 100 mg を適用した試験では、全てのウサ
114 ギで、それぞれグレード 3 及び 2 までの角膜混濁及び虹彩の刺激が見られたが、
115 16 日以内に回復した(SIDS 2004)。
- 116 ・ ヒトに対するアジピン酸の眼刺激性の閾値は 20 mg/m³ との報告がある(ACGIH
117 2001)。

118
119 ○皮膚感作性：判断できない

120 根拠： モルモットの実験で、アジピン酸は皮膚感作性を示さない(SIDS 2004)との結
121 果があるが他に試験結果がなく、ヒトに関する情報もないことから判断できな
122 いとした。

123
124 ○呼吸器感作性：あり

125 根拠： 女性労働者が、はんだ作業 3 年従事後に鼻炎症状を起こした。約 4 年後に導
126 入されたアジピン酸含有のコロホニーフリーのはんだが導入された。その 2 年
127 後、彼女は息切れと胸部絞扼感の発症が増加し始めた。誘発試験を行うと、ア
128 ジピン酸を含有していないコロホニー含有はんだでは喘息は起こらず、アジピ
129 ン酸含有はんだの場合のみ遅延性喘息反応を示した。呼吸器機能検査で 1 秒量
130 (FEV1)は約 28%まで低下、誘発試験後のメタコリン反応は約 2 倍(誘発前 3.45

131 μg、誘発後 1.73 μg)であった(MAK 2017)。

132

133 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

134 NOAEL = 750 mg/kg 体重/日

135 根拠： 雄 Wistar ラット（1 群 20 匹）にアジピン酸 0、0.1、1、3、5%（約 75、750、
136 2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当）の濃度で、雌ラット（対照群 10 匹、投与
137 群 19 匹）に 0、1%（約 750 mg/kg 体重/日）の濃度で、2 年間混餌投与した。
138 各投与群の生存率は対照群より高かった。0、0.1 及び 1%群の雌雄ラットの試
139 験期間中の体重に差はみられなかった。3%以上の群で体重増加の有意な抑制
140 を認めたが、臓器の肉眼的剖検所見及び病理組織学的所見に影響はみられな
141 かった。SIDS は雌雄ともに NOAEL は 1%（約 750 mg/kg 体重/日）としてい
142 る(Horn et.al. 1957) (SIDS 2004)。

143

144 労働補正：労働日数補正 7/5

145 不確実係数 UF=10

146 根拠：種差（10）

147 評価レベル=630 mg/m³

148 計算式：750 mg/kg/日 × 60 kg/10 m³ × 1/10 × 7/5 = 630 mg/m³

149

150 LOAEL = 1,600 mg/kg 体重/日

151 根拠： 雌雄ラットにアジピン酸 1,600、3,200 mg/kg 体重/日を 33 週間混餌投与し
152 た実験で、1,600 mg/kg 体重で腸の慢性炎症がみられ、3,200 mg/kg 体重で死亡
153 率の増加、体重増加抑制、粗毛及び行動（無関心）の異常、及び激しい下痢が
154 みられている(SIDS 2004)。

155

156 労働補正：労働日数補正 7/5

157 不確実係数 UF=100

158 根拠：種差（10）、LOAEL から NOAEL への変換（10）

159 評価レベル= 134.4 mg/m³

160 計算式：1,600 mg/kg/日 × 60 kg/10 m³ × 1/100 × 7/5 = 134.4 mg/m³

161

162 ○生殖毒性：判断できない

163 根拠： 調査した範囲では、ヒトへの影響を調査した報告及び吸入ばく露による動物試
164 験報告は得られていない。経口投与によるラット、マウス、ウサギ、ハムスター
165 での催奇形性試験では、いずれも陰性結果を示しているが、生殖能に関する試験
166 情報が得られていないことから生殖毒性は判断できない。

167

168 ○遺伝毒性：なし

169 根拠： *in vitro* 試験系では、復帰突然変異試験、突然変異試験、染色体異常試験、宿
170 主経路試験のいずれにおいても陰性を示している(SIDS 2004) (厚労省) (JECFA

171 1997)。又、*in vivo* 試験系では染色体異常試験、優性致死試験のいずれにおいても
172 陰性を示していることから、遺伝毒性なしと判断した(SIDS 2004)。

173

174 生殖細胞変異原性：判断できない

175 ヒトにおける遺伝毒性の報告はない。ラットを用いた優性致死試験は陰性で
176 あった。又、様々な *in vivo* 及び *in vitro* 試験で、宿主経路試験の一つを除いて
177 アジピン酸の遺伝毒性は陰性であったことから、生殖細胞変異原性は判断でき
178 ないとした(SIDS 2004) (厚労省) (JECFA 1997)。 *in vivo*

179

180 ○神経毒性：あり

181 根拠：

- 182 ・ アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピン酸ダストの吸
183 入によって自律神経系に障害が起こることが報告されている(ACGIH 2001)。
- 184 ・ ラット (1 群 6 匹) にアジピン酸 3,600 mg/kg 体重/日以上を 5 日間投与した
185 実験では、抑うつ、呼吸困難、運動失調、痙攣などが投与 2 日目からみられて
186 いる(SIDS 2004)。
- 187 ・ ラットにアジピン酸 800 mg/匹/日を 5 あるいは 33 週間混餌投与した実験
188 で、行動の異常 (無関心) がみられている(SIDS 2004)。

189

190 (3) 許容濃度等

191 ACGIH TLV-TWA : 5 mg/m³ (1993 : 年設定年)

192 根拠： アジピン酸の TLV を勧告するヒトへの影響あるいは空气中濃度のデータ
193 は少ない。Krapotkina らの研究では、ヒトに対する眼刺激性の閾値は 20
194 mg/m³ であり、アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピ
195 ン酸ダストの吸入によって自律神経系、胃腸及び上部気道の粘膜に障害が起
196 こるとされており、著者はアジピン酸ダストの職業ばく露限界は 4 mg/m³ と
197 している。このことより、アジピン酸にばく露した労働者に対する TLV-TWA
198 5 mg/m³ は自律神経系と消化管の機能的障害及び上部気道の粘膜刺激を最小
199 にするだろうとしている。TLV 委員会は、5 mg/m³ の TLV 勧告をサポート
200 するために使用可能な追加の情報を求めている(ACGIH 2001)。

201

202 日本産業衛生学会：設定なし(産衛 2019)

203

204 DFG MAK : 2 mg/m³(inhalable fraction)、ピークばく露限度カテゴリー I (エクスカージョン
205 ファクター 2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで))、Pregnancy Risk Group
206 C(2016 : 設定年)

207 根拠： ラットの経口投与による 2 年間試験で、2,250 mg/kg/日の用量で体重減少が見ら
208 れたことから、NOAEL は 750 mg/kg/日である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³、
209 吸入による吸収率を 100%と仮定してヒトに換算すると 920 mg/m³ となる。アジ

210 ピン酸は眼刺激性が極めて高いことを考慮すると、この値を職場でのばく露限界
211 値とするにはあまりにも大きすぎる。

212 そこで、リン酸との類似性から、アジピン酸の MAK 値を設定することとし
213 た。この方法は、酒石酸やコハク酸に適用している。これらの物質はすべて室温
214 で個体である。アジピン酸(飽和水溶液の pH 2.71、pKa 値 4.34、5.44)は酒石酸
215 (pH 1.24、pKa 値 2.98、4.34) に比べ、酸性度が低い、pKa 値はコハク酸 (0.1
216 M 水溶液の pH 2.7、pKa 値 4.21、5.64) と同程度である。しかし、アジピン酸の
217 眼刺激作用はコハク酸より著しく弱い、より高い MAK 値を導出できるデータ
218 はない。そこで、適切なデータが利用できるようになるまでは、MAK 値が 2
219 mg/m^3 (0.02 mmol/m^3 、アジピン酸 2.92 mg/m^3 相当)であるリン酸を基準として、
220 類推によりアジピン酸の MAK 値を 2 mg/m^3 I (inhalable fraction)と設定する。こ
221 の値はアジピン酸に対する最も厳しいケースとみなすべきである。

222

223 NIOSH REL：設定なし

224 OSHA PEL：設定なし

225 UK HSE：設定なし

226 OARS：設定なし

227

228 (4) 評価値

229 ○一次評価値：なし

230 動物試験により導き出された評価レベルが二次評価値の 1 / 10 以上であるため。(反
231 復投与毒性の欄参照)

232

233 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、
234 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値のな
235 い発がん性の場合には過剰発生率 10^{-4} に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リ
236 スク評価の手法」に基づき設定している。

237

238 ○二次評価値：5 mg/m^3

239 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

240

241 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合にも、
242 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
243 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ
244 き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用して
245 いる。

246

247 3 ばく露実態評価

248 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添 3 に添付)

249 アジピン酸の有害物ばく露作業報告については、122 事業場から計 161 作業について報告
 250 があり、対象物質の主な用途は、「他の製剤等の原料」、「触媒又は添加剤」、「対象物の製造」
 251 で、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「充填又は袋詰めの中
 252 作業」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」、「サンプリング、分析、試験又は研究の業
 253 務」であった。

254
255 **表 1 ばく露作業報告集計表**

報告数	122事業場	計161件
年間製造・取扱量	～500kg未満	7%
	500kg～1t未満	7%
	1t～10t未満	42%
	10t～100t未満	21%
	100t～1000t未満	14%
	1000t～	9%
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	4%
	1～1000未満	67%
	1000～	29%
1日当たり 作業時間	～15分未満	32%
	15分～30分未満	22%
	30分～1時間未満	24%
	1時間～3時間未満	12%
	3時間～5時間未満	6%
	5時間～	4%
発散抑制措置	密閉化設備	6%
	局所排気装置	64%
	プッシュプル	
	全体換気装置	17%

256
257
258 (2) ばく露実態調査結果

259 有害ばく露作業報告のあった 122 事業場のうち、平成 27 年度に 7 事業場、平成 29 年度に 1
 260 事業場及び令和元年度に 1 事業場（合計 9 事業場）を選定してばく露実態調査を実施した。対
 261 象事業場においては、製造・取扱作業に従事する 15 人について個人ばく露測定を行うとともに、
 262 5 単位作業場について作業環境測定のア測定、13 地点についてスポット測定を実施した。個人
 263 ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）を算定
 264 した。

265
266 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添 4 に添付）

- 267 ・サンプリング：NOBIAS RP-SG1WA（大気捕集用）（㈱日立ハイテクノロジーズ製）を用
 268 いて捕集
- 269 ・分析法：高速液体クロマトグラフ法：脱着（メタノール（HPLC 用）5 mL を 1 mL/min 流
 270 速にて通液脱着する。）

271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294

○対象事業場における作業の概要

対象事業場における、アジピン酸の用途は、「他製剤の原料」、「対象物質の製造」、「触媒、添加剤」であった。

アジピン酸のばく露の可能性のある主な作業は、「対象物質の仕込み」、「梱包」、「反応釜に投入する作業」等の作業で1回当たり1～40分間の作業であった。

また、作業環境は、調査した作業は、屋内又は屋外で行われ、ばく露防止対策として、54.5%の作業で局所排気装置が設置され、100%の作業で呼吸用保護具が使用されていた。

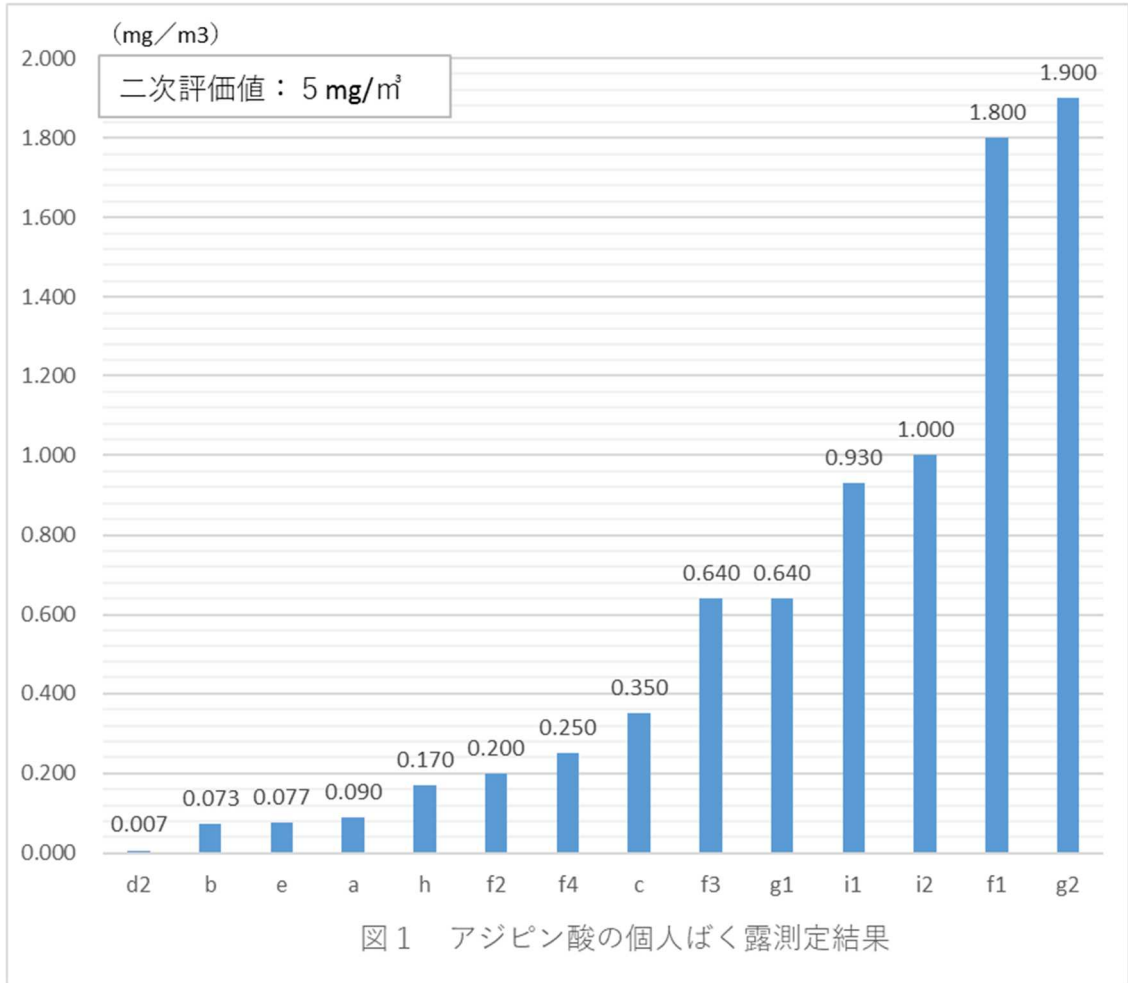
○測定結果

測定は、15人の労働者に対し実施し、定量下限値未満の1データを除き、14データを評価データとして採用した。個人ばく露測定の結果から、8時間TWAの最大値は、フレコンバッグからアジピン酸（粉状）を反応釜に投入する作業中に測定された1.9 mg/m³であった。

また、ガイドラインに従い、上位10個までのデータ（今回は全14データ）用いて区間推定を行ったところ、全14データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は、1.9 mg/m³（参考値）となった。正規確率プロットの傾きが高濃度（上位10データ）と低濃度（下位2データ）で違いがあるため、同集団は2つの階層に分かれると考え、上位10データで信頼率90%で区間推定した上限値（上側5%）は、4.5 mg/m³であった。

このことから、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値の4.5 mg/m³となるが、二次評価値に比べると低いTWA値を示した。

また、スポット測定の実測データは、最大で対象物質の仕込み作業で16.092 mg/m³であり、1回の作業時間は各約40分間の作業であった。



295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313

314

表2 被測定者とばく露の可能性のある作業一覧

被測定者	ばく露の可能性のある作業(測定中の実施時間)
g2	仕込み作業(約40分間)
f1	仕込み60分 梱包20分
f3	梱包40分 仕込み90分
i2	仕込み作業(準備、投入、清掃を含めて約60分)
i1	仕込み作業(準備、投入、清掃を含めて約60分)
g1	仕込み作業(約40分間)
c	投入作業(約10分間)
f4	梱包20分
f2	仕込み70分
h	フレコン充填作業(136分間) サンプルング作業(4分間) 休憩前の作業着へのエアブロー作業(2分間) フレコン充填作業(119分間) サンプルング作業(4分間) 休憩前の作業着へのエアブロー作業(2分間)
a	投入35分間、片付け10分間、仕込み3分間
e	仕込み8分間 フレコンバック片付け2分間
b	アジピン酸仕込み(15分)
d2	計量作業(約10分間)

315

316

317

表3 最大ばく露濃度の推定

アジピン酸：ばく露濃度の区間推定上側限界値	
有効データ数	14
個人ばく露実測データの最大値 (TWA 値)	1.9 mg/m ³
コルモゴロフ・スミルノフ検定 (KS 検定)	P 値>=0.10 (対数正規分布に適合する)
区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	4.5mg/m ³
ガイドラインに基づく参考データ 上位 10 データでの区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	1.9 mg/m ³
二次評価値	5 mg/m ³

(KS 検定にはエクセル統計を用いた)

318

319 4 リスクの判定及び今後の対応

320 以上のとおり、アジピン酸の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量(区間推定上側限界
321 値)は 4.5 mg/m³であり、二次評価値である 5mg/m³を下回っていることから、経気道ばく露の
322 によるリスクは低いと考えられる。

323 他方、ばく露実態調査におけるスポット測定の結果、原料投入作業において当該物質が高濃度
324 に発散した作業場所が一部で認められた。これらの作業場所では、局所排気装置が有効に機能
325 しておらず、また原料の大量投入やフレキシブルコンテナバック内に残った原料を叩いて落と
326 すなど作業態様が認められ、これらが原因となり短時間ではあるが高濃度のアジピン酸が作業
327 場内へ漏れ出ていたものと考えられる。

328 なお、本物質について、日本産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はなされて
329 いない。

330 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメント
331 の義務対象物質となっている。

332 よって、本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本物質が、皮膚刺激性／
333 腐食性、眼に対する重篤な刺激性、呼吸器感作性、反復投与毒性及び神経毒性を有することか
334 ら、事業者は、その製造・取扱作業に従事する労働者を対象としたリスクアセスメントに基づ
335 くリスク提言措置を講ずることが必要である。

表4 ばく露実態調査集計表 (アジピン酸)

対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [mg/m ³]		スポット測定結果 [mg/m ³]		作業環境測定結果 (A測定準拠) [mg/m ³]					
	測定数	平均 (※1)	8時間TWA 平均 (※2)	最大 (※3)	単位 作業場所数	平均 (※4)	最大 (※3)	単位 作業場所数	平均 (※5)	最大 (※3)
1	1	0.1848	0.1700	0.170	3	0.027	0.049	1	0.0130	0.0380
7	10	0.7928	0.5630	1.900	8	2.502	16.092	3	1.1728	10.2640
1	4	0.8757	0.7225	1.800	2	0.630	1.760	1	0.1140	0.2650
9	15	0.774	0.579	1.900	13	1.643	16.092	5	0.7291	10.2640
集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）										
※1：測定値の平均値（加重平均）										
※2：8時間TWAの平均値（算術平均）										
※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す										
※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その平均（加重平均）										
※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その平均（加重平均）										
※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とはばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。										

別添 1 : 有害性総合評価表

物質名 : アジピン酸

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性 : LC₅₀ = >7,700 mg/m³(4 時間) 経口毒性 : LD₅₀ = 5,050 mg/kg 体重 5,560 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 経口毒性 : LD₅₀ = 1,900 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性 : LD₅₀ = >11,000 mg/kg 体重 経皮毒性 : LD₅₀ = >7,940 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> ・マウスにおいて経口投与のアジピン酸の LD₅₀ 値が 1,900 mg/kg 体重とされた試験で、死亡動物の解剖で、胃と小腸の拡張及び腸の炎症と出血がみられた。 ・ウサギにアジピン酸 2,430、4,860 mg/kg 体重/日を経口投与した試験で、2,430 mg/kg では死亡はみられず、自発運動の低下、摂餌量の減少、胃の膨張、下痢がみられ、これらの症状は投与後 48 時間までに消失している。4,860 mg/kg では投与後 10~30 時間に死亡がみられ、剖検では腸全体の腫脹がみられており、腸は褐色の液体の塊で満たされていた。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性 : あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 匹のウサギの皮膚にプロピレングリコールで 50% に調製したアジピン酸 500 mg を 24 時間半閉塞適用した試験では 3 匹に軽度の刺激性が見られた。 ・ヒトにおいて、アジピン酸が皮膚、眼、呼吸器と直接接触した場合(特に呼吸器に対しては)、軽度の化学火傷を生じる。 ・ヒトにおいてアジピン酸の蒸気、ミスト、ダストは、鼻、喉などの上部気道に軽度の刺激を示す。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性 : あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3 匹のウサギの結膜嚢にアジピン酸 100 mg を適用した試験では、全てのウサギで、それぞれグレード 3 及び 2 までの角膜混濁及び虹彩の刺激が見られたが、16 日以内に回復した。 ・ヒトに対するアジピン酸の眼刺激性の閾値は 20 mg/m³ との報告がある。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性 : 判断できない</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>・モルモットの試験で、アジピン酸は、皮膚感作性は示さないとの結果があるが他に試験結果がなく、ヒトに関する情報もないことから判断できないとした</p> <p>呼吸器感作性：あり</p> <p>・女性労働者が、はんだ作業3年従事後に鼻炎症状を起こした。約4年後に導入されたアジピン酸含有のコロホニーフリーのはんだが導入された。その2年後、彼女は息切れと胸部絞扼感の発症が増加し始めた。誘発試験を行うと、アジピン酸を含有していないコロホニー含有はんだでは喘息は起こらず、アジピン酸含有はんだの場合のみ遅延性喘息反応を示した。呼吸器機能検査で1秒量(FEV1)は約28%まで低下、誘発試験後のメタコリン反応は約2倍(誘発前3.45 μg、誘発後1.73 μg)であった。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は除く)</p>	<p>参考：混餌投与の結果を吸入ばく露に換算した。</p> <p>NOAEL = 750 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：雄 Wistar ラット(1群20匹)にアジピン酸0、0.1、1、3、5%(約75、750、2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で、雌ラット(対照群10匹、投与群19匹)に0、1%(約750 mg/kg 体重/日)の濃度で、2年間混餌投与した。各投与群の生存率は対照群より高かった。0、0.1及び1%群の雌雄ラットの試験期間中の体重に差はみられなかった。3%以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたと、臓器の肉眼的剖検所見及び病理組織学的所見に影響はみられなかった。SIDSは雌雄ともにNOAELは1%(約750 mg/kg 体重/日)としている。</p> <p>労働補正：労働日数補正 7/5 不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 630 mg/m³ 計算式：750 mg/kg/日 × 60 kg/10 m³ × 7/5 × 1/10 = 630 mg/m³</p> <p>LOAEL = 1,600 mg/kg 体重/日</p> <p>雌雄ラットにアジピン酸1,600、3,200 mg/kg 体重/日を33週間混餌投与した試験で、1,600 mg/kg 体重で腸の慢性炎症がみられ、3,200 mg/kg 体重で死亡率の増加、体重増加抑制、粗毛及び行動(無関心)の異常、及び激しい下痢がみられている。</p> <p>労働補正：労働日数補正 7/5 不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)</p>

有害性の種類	評価結果
	評価レベル = 134.4 mg/m ³ 計算式 : 1,600 mg/kg/日 × 60 kg/10 m ³ × 7/5 × 1/100 = 134.4 mg/m ³
オ 生殖毒性	生殖毒性 : 判断できない。 根拠 : 調査した範囲では、ヒトへの影響を調査した報告及び吸入ばく露による動物試験報告は得られていない。又、経口投与によるラット、マウス、ウサギ、ハムスターでの催奇形性試験では、いずれも陰性結果を示しているが、生殖能に関する試験情報が得られていないことから生殖毒性は判断できない。
カ 遺伝毒性	遺伝毒性 : なし 根拠 : アジピン酸は、 <i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験、突然変異試験のいずれでも陰性を示している。又、 <i>in vivo</i> 試験系では染色体異常試験、優性致死試験、宿主経路試験のいずれでも陰性を示していることから、遺伝毒性なしと判断する。 生殖細胞変異原性 : 判断できない 根拠 : ヒトにおける遺伝毒性の報告はない。ラットを用いた優性致死試験は陰性であった。又、様々な <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 試験で、宿主経路試験の一つを除いてアジピン酸の遺伝毒性は陰性であった。
キ 発がん性	発がん性 : 情報なし。 ・調査した範囲では吸入ばく露による発がん性の報告は得られていない。雄 Wistar ラット(1群 20匹)にアジピン酸 0、0.1、1、3、5%(約 75、750、2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で 2年間混餌投与した実験では、腫瘍発生率に有意な差はみられていない。しかし、この試験は現在のガイドラインに準拠していないことから、結果は限定的とされている。
ク 神経毒性	神経毒性 : あり ・アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピン酸ダストの吸入によって自律神経系に障害が起こることが報告されている。 ・ラット(1群 6匹)にアジピン酸 3,600 mg/kg 体重/日以上を 5日間投与した実験では、抑うつ様行動、呼吸困難、運動失調、痙攣などが投与 2日目からみられている。 ・ラットにアジピン酸 800 mg/匹/日を 5あるいは 33週間混餌投与した実験で、行動の異常(無関心)がみられている。
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TWA : 5 mg/m ³ 根拠 : アジピン酸の TLV を勧告するヒトへの影響あるいは空气中濃度のデータは少ない。Krapotkina らの研究では、ヒトに対する眼刺激性の閾値は 20 mg/m ³ であり、アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピン酸ダストの吸入によって自律神経系、胃腸及び上部気道の粘膜に障害が起こるとされており、著者はアジピン酸ダストの職業ばく露限

有害性の種類	評価結果
	<p>界は4 mg/m³としている。このことより、アジピン酸にばく露した労働者に対する TLV-TWA 5 mg/m³ は自律神経系と消化管の機能的障害及び上部気道の粘膜刺激を最小にするだろうとしている。TLV 委員会は、5 mg/m³ の TLV 勧告をサポートするために使用可能な追加の情報を求めている。</p> <p>日本産業衛生学会等：設定なし</p> <p>DFG MAK：2 mg/m³ ピークばく露限度カテゴリー I(エクスカージョンファクター2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで))</p> <p>根拠：ラットの経口投与による 2 年間試験で、2,250 mg/kg/日の用量で体重減少が見られたことから、NOAEL は 750 mg/kg/日である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³、吸入による吸収率を 100%と仮定してヒトに換算すると 920 mg/m³ となる。アジピン酸は眼刺激性が極めて高いことを考慮すると、この値を職場でのばく露限界値とするにはあまりにも大きすぎる。</p> <p>そこで、リン酸との類似性から、アジピン酸の MAK 値を設定することとした。この方法は、酒石酸やコハク酸に適用している。これらの物質はすべて室温で個体である。アジピン酸(飽和水溶液の pH 2.71、pKa 値 4.34、5.44)は酒石酸(pH 1.24、pKa 値 2.98、4.34)に比べ、酸性度が低いが、pKa 値はコハク酸(0.1 M 水溶液の pH 2.7、pKa 値 4.21、5.64)と同程度である。しかし、アジピン酸の眼刺激作用はコハク酸より著しく弱いが高 MAK 値を導出できるデータはない。そこで、適切なデータが利用できるようになるまでは、MAK 値が 2 mg/m³ (0.02 mmol/m³、アジピン酸 2.92 mg/m³ 相当)であるリン酸を基準として、類推によりアジピン酸の MAK 値を 2 mg/m³ I (inhalable fraction)と設定する。この値はアジピン酸に対する最も厳しいケースとみなすべきである。</p> <p>NIOSH REL：設定なし OSHA PEL：設定なし UK WEL：設定なし OARS WEEL：設定なし</p>

最終改定日：令和 2 年 10 月 6 日

別添 2 : 有害性評価書

341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380

物質名 : アジピン酸

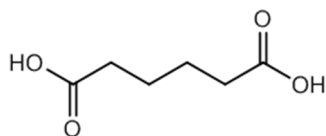
1. 化学物質の同定情報(ICSC 1998 : NIHS 2018) (NITE CHRIP) (2020/07/02 検索) (厚労省 2015)

名 称 : アジピン酸

別 名 : ヘキサン二酸、1,4-ブタンジカルボン酸、Adipic acid、Hexanedioic acid、
1,4-Butanedicarboxylic acid

化学式 : $C_6H_{10}O_4$

構造式 :



分子 量 : 146.14

CAS 番号 : 124-04-9

適用法規 : 労働安全衛生法施行令第 18 条、18 条の 2、別表第 9

(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物)第 10 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状(ICSC 1998 : NIHS 2018) (MAK 2017)

外観 : 無臭の無色の結晶性粉末

引火点(C.C.) : 196°C

密度 : 1.36 g/mL

発火点 : 422°C

沸点 : 338°C

爆発限界(空気中) : -

蒸気圧 : 10 Pa(18.5°C)

溶解性(水) : 1.4 g/100 mL(15°C)

相対蒸気密度(空気=1) : 5.04

オクターブ/水分配係数 $\log Pow$: 0.08

融点 : 152°C

pKa : pKa1 = 4.34、pKa2 = 5.44

*換算係数 : 1 ppm = 5.98 mg/m³(25°C)

1 mg/m³ = 0.17 ppm(25°C)

*モル体積(22.4 L/mol)、分子量と温度より計算

(2) 物理的危険性(ICSC 1998 : NIHS 2018)

ア. 火災危険性 : 可燃性。

イ. 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して、爆発性の混合気体を生じる。

ウ. 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。乾燥状態では、攪拌、空気輸送、注入などにより、静電気を帯びることがある。

エ. 化学的危険性 : 加熱すると分解し、吉草酸他の有毒で腐食性のフェームを生じる。この物質は弱酸である。酸化性物質と反応する。

3. 製造・輸入数量/用途/製造業者

生産量 : 約 1,204 t (推定) (2018 年) (化工日 2020)

381 輸入量：39,080.539 t(2018 年)(化工日 2020)
 382 造・輸入数量：50,000 t 以上 60,000 t 未満 (2018 年度)(経産省 2019)
 383 用途：ポリアミド(ナイロン 66)の原料、ウレタン原料、可塑剤原料、紙力増強剤、香料原料(化
 384 工日 2020)
 385 製造業者：旭化成、輸入=BASF、ソルベイ、インビスタ、アセンド(化工日 2020)
 386

387 4. 健康影響

388 【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

- 389 ・1 人のボランティア (70 kg) にアジピン酸 70 g (100 mg/kg 体重/日) を 10 日間(合計 70 g) 経口
 390 投与し、尿サンプルは投与期間中毎日と投与終了後 2 日間回収した。投与量の 61% が尿中
 391 に検出された。別のグループの 3 人には 23.4、19.0 及び 23.4 g をそれぞれ 6、5、9 日間投
 392 与した。投与量の 53% が尿中に検出された (SIDS 2004)。
- 393 ・ラットに ¹⁴C でラベルしたアジピン酸 50 mg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与
 394 した放射活性の最大 70% が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄され、1 位の炭素をラベルした方が
 395 2 位の炭素をラベルした場合よりも速く代謝されたが、いずれも呼気中の ¹⁴CO₂ は 2 時間
 396 後までにピーク濃度に達した後に急速に減少した。放射活性の体内残留はごくわずかし
 397 みられず、肝臓、腎臓で最も高かった。尿中からは未変化のアジピン酸のほかに、尿素、
 398 グルタミン酸、乳酸、β-ケトアジピン酸、クエン酸が代謝物として検出され、β-ケトア
 399 ジピン酸の存在から、アジピン酸は β 酸化によって代謝されることが示唆された。なお、
 400 肝臓から抽出したグリコーゲンに放射活性はみられなかったが、ブドウ糖とともに ¹⁴C で
 401 ラベルしたアジピン酸を経口投与したところ、グリコーゲンに放射活性の蓄積がみられる
 402 ようになった (環境省 2016)。
- 403 ・アジピン酸は脂肪酸代謝における中間代謝物であり、日本の新生児から成人の尿中排泄量
 404 を調べた報告では、新生児では微量であったが、2 歳をすぎると年齢による変動はあまり
 405 みられず、平均で 7~13 mg/g クレアチニンの範囲にあった。しかし、ケトーシス患児では
 406 74 mg/g クレアチニンと約 6 倍多かった (環境省 2016)。

407 (1) 実験動物に対する毒性

408 ア. 急性毒性

409 致死性

- 410 ・実験動物に対するアジピン酸の急性毒性試験結果を以下にまとめる(環境省 2016) (SIDS
 411 2004) (ACGIH 2001)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	>7,700 mg/m ³ (4 時間)、粉塵	情報なし
経口、LD ₅₀	1,900 mg/kg 体重	5,050 mg/kg 体重 >11,000 mg/kg 体重 5,560 mg/kg 体重	>11,000 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	>7,940 mg/kg 体重
腹腔内、LD ₅₀	275 mg/kg 体重	275 mg/kg 体重	情報なし

414 健康影響

416 ・ マウスにおいてアジピン酸の経口投与の LD₅₀ 値が 1,900 mg/kg 体重とされた試験で、死
417 亡動物の解剖で、胃と小腸の拡張及び腸の炎症と出血がみられた (ACGIH 2001)。
418 ・ ウサギにアジピン酸 2,430、4,860 mg/kg 体重を経口投与した試験で、2,430 mg/kg 体重群
419 では死亡はみられず、自発運動の低下、摂餌量の減少、胃の膨張、下痢がみられ、これ
420 らの症状は投与後 48 時間までに消失している。4,860 mg/kg 体重群では投与後 10~30 時
421 間に死亡がみられ、剖検では腸全体の腫脹がみられており、腸は褐色の液体の塊で満た
422 されていた (ACGIH 2001)。

423

424 イ. 刺激性及び腐食性

425 ・ 6 匹のウサギの皮膚にプロピレングリコールで 50%に調製したアジピン酸 500 mg を 24
426 時間半閉塞適用した試験では 3 匹に軽度の刺激性が見られた (SIDS 2004)。
427 ・ 3 匹のウサギの結膜嚢にアジピン酸 100 mg を適用した試験では、全てのウサギで、それ
428 ぞれグレード 3 及び 2 までの角膜混濁及び虹彩の刺激が見られたが、16 日以内に回復し
429 た (SIDS 2004)。

430

431 ウ. 感作性

432 ・ 10 匹のモルモットにアジピン酸 1.0%水溶液 0.1 mL を 3 週間(週 1 回)仙骨皮下投与した
433 試験で感作性は見られなかった (SIDS 2004)。

434

435 エ. 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

436 吸入ばく露

437 ・ 雌雄各 2 匹のラットにアジピン酸 126 mg/m³ を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 3 週間ばく露
438 した試験では、剖検時の血液学的検査及び、臓器の肉眼的、組織学的検査のいずれにお
439 いても毒性の徴候はみられなかった (ACGIH 2001)。

440

441 経口投与

442 ・ 雄ラット(1 群 8~10 匹)にアジピン酸ナトリウム 0、50、100、200、400 mg/日(0、420、
443 840、1,700、3,400 mg/kg 体重/日に相当)を 19 週間混餌投与した。400 mg/kg/群にのみ、
444 肝臓及び腸の炎症に軽微な影響が見られた。NOAEL は 3,333 mg/kg 体重/日であった
445 (SIDS 2004)。

446 ・ 雄 SD ラット(1 群 6 匹)にアジピン酸 3,600、4,000、4,500、5,000、5,600 mg/kg 体重/日
447 を 5 日間投与した実験で、3,600 mg/kg 体重群で 3 匹死亡、4,000 mg/kg 体重群で 5 匹死
448 亡、4,500 mg/kg 体重以上の群で全匹死亡した。投与 2 日目から 5 日までの毒性徴候とし
449 て、抑うつ、呼吸困難、運動失調、痙攣などがみられている(SIDS 2004)。

450 ・ 雄ラット(系統不明)15~18 匹を 1 群とし、0、200、400、800 mg/日 (0、3,333、6,666、
451 13,333 mg/kg 体重/日に相当)を 7 日/週、5 週間混餌投与した実験で/週)混餌投与した結
452 果、800 mg/日で体重増加の有意な抑制を認めた。又、800 mg/日では 2~3 週に重度の下
453 痢と被毛の汚れがみられたが、4~5 週には下痢も治まり、被毛の汚れもみられなくなっ
454 た (SIDS 2004) (環境省 2016)。

455 ・ 雌雄ラット(1 群 13~15 匹)にアジピン酸 0、400、800 mg/日(0、1,600、3,200 mg/kg 体重

456 /日に相当)を 33 週間混餌投与した実験で、400 mg/日で腸の慢性炎症がみられ、800 mg/
457 日で死亡率の増加、体重増加抑制、粗毛、無関心及び激しい下痢がみられた (SIDS 2004)。
458 ・雄 Wistar ラット(1 群 20 匹)にアジピン酸 0、0.1、1、3、5%(約 75、750、2,250、3,750 mg/kg
459 体重/日に相当)の濃度で、雌ラット(対照群 10 匹、投与群 19 匹)に 0、1%(約 750 mg/kg 体
460 重/日)の濃度で、2 年間混餌投与した。各投与群の生存率は対照群より高かった。0、0.1
461 及び 1%群の雌雄ラットの試験期間中の体重に差はみられなかった。3%以上の群で体重
462 増加の有意な抑制を認めたが、臓器の肉眼的剖検所見及び病理組織学的所見に影響はみ
463 られなかった。SIDS は雌雄ともに NOAEL は 1%(約 750 mg/kg 体重/日)としている(Horn
464 et.al. 1957) (SIDS 2004)。

465

466 オ. 生殖毒性

467 吸入ばく露

468 ・調査した範囲内で情報は得られなかった。

469

470 経口投与/経皮投与/その他の経路等

471 ・雌 Wistar ラット(1 群 20~24 匹)に、アジピン酸 0、2.9、13、62、288 mg/kg/日を妊娠 6
472 日から 15 日まで強制経口投与した結果、母ラット及び胎児に影響はなく、奇形の発生率
473 増加もなかった。この結果から、環境省は NOAEL を 288 mg/kg/日以上としている(環境
474 省 2016)。

475 ・雌 CD-1 マウス(1 群 20~24 匹)に、アジピン酸 0、2.6、12、56、263 mg/kg/日を妊娠 6
476 日から 15 日まで強制経口投与した結果、母マウス及び胎児に影響はなく、奇形の発生率
477 増加もなかった。この結果から、環境省は NOAEL を 263 mg/kg/日以上としている(環境
478 省 2016)。

479 ・雌 Golden ハムスター(1 群 21~23 匹)に、アジピン酸 0、2.0、9.5、44、205 mg/kg/日を
480 妊娠 6 日から 10 日まで強制経口投与した結果、母ハムスター及び胎児に影響はなく、奇
481 形の発生率増加もなかった (環境省 2016)。

482 ・雌 Dutch-belted ウサギ(1 群 10~14 匹)に、アジピン酸 0、2.5、12、54、250 mg/kg/日を
483 妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した結果、母ウサギ及び胎児に影響はなく、奇形の
484 発生率増加もなかった (環境省 2016)。

485

486 ・カ. 遺伝毒性

487 ・*In vitro* において、アジピン酸は、ネズミチフス菌あるいは大腸菌を用いた復帰突然変異
488 試験で代謝活性化の有無にかかわらず結果は陰性であった。又、酵母の突然変異試験も
489 陰性であった。ヒト線維芽細胞を用いた染色体異常試験は陰性であった。マウスを用い
490 た宿主経路試験は、アジピン酸単回投与で酵母を用いた場合以外は陰性であった (SIDS
491 2004) (厚労省) (JECFA 1997)。

492 ・*In vivo* において、アジピン酸は、ラット骨髓細胞を用いた染色体異常試験及びラットを
493 用いた優性致死試験は、陰性であった (SIDS 2004)。雌雄のショウジョウバエに経口投与
494 し、得られた幼虫で性染色体の不分離や消失は誘発されなかった (環境省 2016)。

495 ・生殖細胞変異原性：ラットを用いた優性致死試験は陰性であった。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9有無・濃度/用量	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1538、 TA1535、TA1537、～10 mg/plate(±S9)	—
		ネズミチフス菌TA1530、G46(代謝活性化、濃度について の記載なし)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538、大腸菌WP2uvrA、100～10,000 µg/plate(±S9)	—
	突然変異試験	酵母 D3、～200 µg/mL (—S9)	—
	染色体異常試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 WI-38、2、20、200 µg/mL)	—
	宿主経路試験	マウス雄、3.75、37.5、375 mg/kg、単回強制経口投与及び 5日間強制経口投与、ネズミチフス菌 TA1530、G46 マウス雄、3.75、37.5、375 mg/kg、 単回強制経口投与、酵母 D3 5日間強制経口投与、酵母 D3	— + —
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	ラット雄、骨髓細胞、～5,000 mg/kg、単回強制経口投与、 ～2,500 mg/kg、5日間強制経口投与	—
	優性致死試験	ラット雄、5,000 mg/kg、単回強制経口投与、2,500 mg/kg、 5日間強制経口投与	—
	染色体異常試験	ショウジョウバエ、4,000 ppm、混餌	—

—：陰性 +：陽性

497

498

499

キ. 発がん性

500

吸入ばく露

501

・調査した範囲内では報告なし。

502

503

経口投与/経皮投与/その他の経路等

504

・雄 Wistar ラット(1群 20匹)にアジピン酸 0、0.1、1、3、5%(約 75、750、2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で、雌ラット(対照群 10匹、投与群 19匹)に 0、1%(約 750 mg/kg 体重/日)の濃度で、2年間混餌投与した。腫瘍発生率に有意な差はみられていない。

506

507

SIDS は、この試験は現在のガイドラインに準拠していないことから、結果は限定的としている (動物数が少ない。病理検査は 15 の組織のみで、各群の検査動物数は示されていない。雌は 1 濃度のみの試験で、MTD に到達していない。アジピン酸の純度は示されていない。)(Horn et.al. 1957) (SIDS 2004)。

509

510

511

512

ク. 神経毒性

513

吸入ばく露

514

・調査した範囲内では報告なし。

515

516

経口投与/経皮投与/その他の経路等

517

・SD 雄ラット(1群 6匹)にアジピン酸 3,600 mg/kg 体重/日以上を 5日間経口投与した試験

518

では、抑うつ様行動、呼吸困難、運動失調、痙攣などが投与 2日目からみられている(SIDS

- 519 2004)。
- 520 ・ラットにアジピン酸 800 mg/日を 5 あるいは 33 週間混餌投与した試験で、無関心がみら
521 れている(SIDS 2004)。
- 522
- 523 (2)ヒトへの影響(疫学調査及び事例)
- 524 ア. 急性毒性
- 525 ・調査した範囲内では報告なし。
- 526
- 527 イ. 刺激性及び腐食性
- 528 ・アジピン酸は皮膚、眼、呼吸器と直接接触した場合(特に呼吸器に対しては)、軽度の化学
529 火傷を生じる(ACGIH 2001)。
- 530 ・ヒトに対するアジピン酸の眼刺激性の閾値は 20 mg/m³ との報告がある(ACGIH 2001)。
- 531
- 532 ウ. 感作性
- 533 ・製薬工場でアジピン酸を原料とするスピラマイシンを扱っていた 2 人の作業員が気管支
534 喘息を起こし、そのうちの 1 人は刺激性を示さない濃度のアジピン酸でも気管支喘息を
535 起こしている(ACGIH 2001)。
- 536 ・女性労働者が、はんだ作業 3 年従事後に鼻炎症状を起こした。約 4 年後にアジピン酸含
537 有のコロホニーフリーのはんだが導入された。その 2 年後、彼女は息切れと胸部絞扼感
538 の発症が増加し始めた。誘発試験を行うと、アジピン酸を含有していないコロホニー含
539 有はんだでは喘息は起こらず、アジピン酸含有はんだの場合のみ遅延性喘息反応を示し
540 た。呼吸器機能検査で 1 秒量(FEV1)は約 28%まで低下、誘発試験後のメタコリン反応は
541 約 2 倍(誘発前 3.45 µg、誘発後 1.73 µg)であった(MAK 2017)。
- 542
- 543 エ. 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
- 544 ・アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピン酸ダストの吸入によって
545 自律神経系や胃腸、上部気道に障害が起こることが報告されている(ACGIH 2001)。
- 546 ・米国労働衛生研究所の調査によるとアジピン酸取り扱い大規模 2 工場の気中濃度は、
547 各々、0.47~0.79 mg/m³ と検出限界以下であり、作業には影響が見られなかった
548 (ACGIH 2001)。
- 549
- 550 オ. 生殖毒性
- 551 ・調査した範囲内では報告なし
- 552
- 553 カ. 遺伝毒性
- 554 ・調査した範囲内では報告なし
- 555 ・生殖細胞変異原性：報告なし
- 556
- 557 キ. 発がん性
- 558 ・調査した範囲内では報告なし

559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598

発がんの定量的リスク評価

・(IRIS) (2020/07/02 検索)、(WHO/AQG-E)、(WHO/AQG-G)、(CalEPA 2019)に、ユニットリスクに関する情報なし。

発がん性分類

IARC：情報なし(IARC 2020)
産衛学会：情報なし(産衛 2019)
EU CLP：情報なし(EU CLP) (2020/07/02 検索)
NTP RoC 14th：情報なし(NTP 2016)
ACGIH：情報なし(ACGIH 2001)
DFG：情報なし(MAK 2019)
US EPA：情報なし(IRIS) (2020/07/02 検索)

ク．神経毒性

・アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査で、アジピン酸ダストの吸入によって自律神経系に障害が起こることが報告されている(ACGIH 2001)。

(3)許容濃度の設定

ACGIH TLV：TWA 5 mg/m³(1993：設定年)
根拠：アジピン酸の TLV を勧告するヒトへの影響あるいは空気中濃度のデータは少ない。Krapotkina らの研究では、ヒトに対する眼刺激性の閾値は 20 mg/m³ であり、アジピン酸製造工場における労働者の疫学調査では、アジピン酸ダストの吸入によって自律神経系、胃腸及び上部気道の粘膜に障害が起こるとされており、著者はアジピン酸ダストの職業ばく露限界は 4 mg/m³ としている。このことより、アジピン酸にばく露した労働者に対する TLV-TWA 5 mg/m³ は自律神経系と消化管の機能的障害及び上部気道の粘膜刺激を最小にするだろうとしている。TLV 委員会は、5 mg/m³ の TLV 勧告をサポートするために使用可能な追加の情報を求めている(ACGIH 2001)。

日本産業衛生学会：設定なし(産衛 2019)

DFG MAK：2 mg/m³ (inhalable fraction)、ピークばく露限度カテゴリー I (エクスカージョンファクター2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで))、Pregnancy Risk Group C(2016：設定年)

根拠：ラットの経口投与による 2 年間試験で、2,250 mg/kg/日の用量で体重減少が見られたことから、NOAEL は 750 mg/kg/日である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³、吸入による吸収率を 100%と仮定してヒトに換算すると 920 mg/m³ となる。アジピン酸は眼刺激性が極めて高いことを考慮すると、この値を職場でのばく露限界値とするにはあまりにも大きすぎる。

そこで、リン酸との類似性から、アジピン酸の MAK 値を設定することとした。こ

599 の方法は、酒石酸やコハク酸に適用している。これらの物質はすべて室温で個体で
600 ある。アジピン酸(飽和水溶液の pH 2.71、pKa 値 4.34、5.44)は酒石酸(pH 1.24、pKa
601 値 2.98、4.34)に比べ、酸性度が低い、pKa 値はコハク酸(0.1 M 水溶液の pH 2.7、
602 pKa 値 4.21、5.64)と同程度である。しかし、アジピン酸の眼刺激作用はコハク酸よ
603 り著しく弱い、より高い MAK 値を導出できるデータはない。そこで、適切なデー
604 タが利用できるようになるまでは、MAK 値が 2 mg/m³ (0.02 mmol/m³、アジピン酸
605 2.92 mg/m³ 相当)であるリン酸を基準として、類推によりアジピン酸の MAK 値を 2
606 mg/m³ I (inhalable fraction)と設定する。この値はアジピン酸に対する最も厳しいケ
607 ースとみなすべきである。

608 又、局所効果を考慮し、リン酸と同様に、ピークばく露制限をカテゴリーI、エク
609 スカーションファクターを 2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで)に設定す
610 る。

611 アジピン酸の強制経口投与によるラット、マウス及びウサギの発生毒性試験(そ
612 れぞれ、288、263、250 mg/kg 体重/日まで)で、胎児毒性又は催奇性は見られな
613 かった。母体毒性はいずれの試験においても見られなかった。ラット、マウス及び
614 ウサギの NOAEL を職場の空気中の濃度に外挿すると、それぞれ 504、263 及び
615 729 mg/m³ air となる。これらの濃度と MAK 値 2 mg/m³ との差はそれぞれ 252、
616 132、365 倍で、十分に大きい。1 日限界用量 1,000 mg/kg 体重までの試験はない。
617 しかし、アジピン酸は食品添加物であり、胚毒性の兆候は上記試験の濃度までで
618 は見られていない。よってアジピン酸を Pregnancy Risk Group C(MAK 値又は BAT
619 値が守られていれば胚又は胎児の障害のおそれはない)に分類する。

620 様々な *in vivo* 及び *in vitro* 試験でアジピン酸の遺伝毒性は見られていない。同様
621 にラットの優性致死試験でも陰性の結果であった。従って、アジピン酸を生殖細
622 胞変異原性物質カテゴリーに分類しない。

623 アジピン酸の皮膚透過についての利用可能なデータはない。ウサギを用いた急
624 性経皮毒性試験で、LD50 値は得られなかった (> 7940 mg/kg 体重)。モデル計算
625 に基づき、手及び前腕の 1 時間ばく露では、最大浸透量が 6.9 mg になる。ラット
626 の 2 年間経口投与試験では、全身 NOAEL が 750 mg/kg 体重/日であった。この値
627 のヒトへの外挿で、全身耐用量は 9,187 mg と算出される。よって、皮膚を通して
628 吸収される量は、全身耐用量の 25%未満である。従って、アジピン酸には「H」
629 を指定しない。

630 アジピン酸の皮膚又は気道への感作性に関し利用可能な信頼性のある臨床所見
631 はない。試験のガイドラインに準拠していない試験では、モルモットでの接触感
632 作性の証拠は得られなかった。従って、アジピン酸には「Sh」又は「Sa」を指定
633 しない(MAK 2017)。

634

635 NIOSH REL : 設定なし(NIOSH 2020)

636 OSHA PEL : 設定なし(OSHA 2018)

637 UK WEL : 設定なし(UK/HSE 2020)

638 OARS WEEL : 設定なし(OARS) (2020/07/02 検索)

引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation, ADIPIC ACID (2001) (CD-ROM 2019)
- (CalEPA 2019) California EPA: The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Air. Air Toxic Hot Spots. “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2019) (<https://oehha.ca.gov/media/CPFs042909.pdf>)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): C&L Inventory. Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation). adipic acid (<https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/95360>)
- (Horn 1957) Horn HJ, Holland EG, Hazleton LW. Food Additives, Safety of Adipic Acid as Compared with Citric and Tartaric Acid. J. Agric. Food Chem., 1957; 5: 759–762.
- (IARC 2020) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of classifications, Volumes 1–127 Last updated: 2020-06-26 (<https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>)
- (ICSC 1998 ; NIHS 2018) 国際化学物質安全性カード(ICSC):アジピン酸. ICSC 番号 0369(1998) (日本語版) 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)翻訳(2018)
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). IRIS Assessments. List A to Z. (https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/atoz.cfm?list_type=alpha)
- (JECFA 1997) WHO/IPCS : Summary of toxicological data of certain food additive, WHO Food additive series No. 12. ADIPIC ACID(1997) (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je02.htm>)
- (MAK 2017) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Adipic acid [MAK Value Documentation, 2017] (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb12404kske6218>) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb12404kske6218>)
- (MAK 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values (2019) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527826889>)
- (NIOSH 2020) -National Institute for Occupational Safety & Health(NIOSH) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Page last reviewed: February 18, 2020 (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/>) (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/>)
- (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP)
- (OARS) Occupational Alliance for Risk Science (OARS) : OARS WEEL TABLE. (<https://tera.org/OARS/https://tera.org/OARS/>)
- (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database. ADIPIC ACID. Last Updated: 01/31/2018 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=181>)
- (SIDS 2004) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : OECD SIDS. SIDS Initial Assessment Report. Adipic Acid(2004) (<https://hpychemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=57b53efe-e3c3-46cb-871f-030746856047>)
- (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended). (Fourth Edition 2020) (<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)
- (化工日 2020) 化学工業日報社 : 17120 の化学商品(2020)
- (環境省 2016) 環境省 環境リスク評価室 : 環境リスク初期評価第 14 巻 (2016) アジピン酸 (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h28-01/pdf/chpt1/1-2-2-01.pdf>)

- (経産省 2019) 経済産業省：一般化学物質の製造・輸入数量(H30 年度実績)
(厚労省 2015) 厚生労働省：職場の安全サイト.GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報、安全データシート、アジピン酸. 改訂日 2015 年 3 月 31 日
(https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_DET.aspx)
(厚労省) 厚生労働省：職場の安全サイト. 変異原性試験(エームス・染色体異常)結果、アジピン酸
(<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B124-04-9.pdf>)
(産衛 2019) 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告(2019 年度)、産業衛生学雑誌 61 巻 170-202 (2019)