

有害性総合評価表

1

2 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></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ >7,700 mg/m³ (4 時間)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 5,050 mg/kg 体重 5,560 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：情報なし</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 1,900 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし</p> <p>経口毒性：LD₅₀ >11,000 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ >7,940 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
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。 <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。

	<p>・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。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <p>・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>・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おこしている。</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>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。3%以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたが、生存率、臓器の重量や組織に影響はなかった。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</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 107.1 ppm (630 mg/m³)</p> <p>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>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p> <p>評価レベル = 22.8 ppm (134.4 mg/m³)</p> <p>計算式：1,600 mg/kg/日 × 60 kg/10 m³ × 1/100 × 7/5 = 134.4 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない。</p> <p>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。また、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、母体毒性も見られない用量であること及び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なしとは判断できない。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p>

	<p>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、突然変異試験染色体異常試験、宿主経路試験のいずれにおいても陰性を示している。また、<i>in vivo</i> 試験系では染色体異常試験、優性致死試験、伴性劣性致死試験のいずれにおいても陰性を示していることから、遺伝毒性なしと判断する。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：人に対する発がん性は判断できない</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、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	<p>ACGIH TWA : 0.85 ppm (5 mg/m³)</p> <p>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。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。このことを踏まえ、労働者に対する TLV-TWA 5 mg/m³ が、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であろう。TLV 委員会は、5 mg/m³ の TLV 勧告をサポートするために使用できる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</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、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</p>

刺激作用はコハク酸より著しく弱いが高い 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。

NIOSH REL : 設定なし

OSHA PEL : 設定なし

UK WEL : 設定なし

OARS : 設定なし