リスク評価書

No.117 (初期)

アジピン酸 (Adipic acid)

目 次

本文・	• • • • • • • • • •	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	1
別添1	有害性総合評価表・・	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	13
別添 2	有害性評価書・・・・	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	17
別添3	ばく露作業報告集計表	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	27
別添4	標準測定分析法・・・	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	28

2021年9月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

- 1 1 物理化学的性質(別添2参照)
- 2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称:アジピン酸

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

1,4-Butanedicarboxylic acid

6 化学式: C₆H₁₀O₄

7 構造式:

но

1011

13

8 9

5

12 分子量:146.14

14 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

15 号

16 17

(2)物理的化学的性状

CAS 番号: 124-04-9

外観:無臭の無色の結晶性粉末 引火点 (C.C.):196℃

沸 点:338℃ 爆発限界(空気中):-

蒸気圧:10Pa(18.5℃) 溶解性(水):1.4 g/100 mL(15℃)

蒸気密度(空気=1):5.04 オクタノール/水分配係数 log Pow:0.08

融 点:152℃ 換算係数:1 ppm= 5.98 mg/m³ (25℃)

 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.17 \text{ ppm } (25^{\circ}\text{C})$

pKa : pKa1 = 4.34, pKa2 = 5.44

18 (3) 物理的化学的危険性

19 ア 火災危険性 : 可燃性

20 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。

21 ウ 物理的危険性:粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。乾燥状態

では、撹拌、空気輸送、注入などにより、静電気を帯びることがある。

23 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ュームを生じる。この

物質は弱酸である。酸化性物質と反応する。

2526

24

22

(4) 製造・輸入量、用途等

27 生産量:約1,204 トン(2018年、推定)

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

29 製造・輸入数量: 50,000 t 以上 60,000 t 未満 (2018 年度) (経産省 2019)

30 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

31 原料

32	製造業者:旭化成
33	輸入業者:BASF、ソルベイ、インビスタ、アセンド
34	
35	2 有害性評価の結果(別添1及び別添2参照)
36	(1)発がん性
37	○ヒトに対する発がん性は判断できない
38	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。
39	雄 Wistar ラット (1 群 20 匹) にアジピン酸 0、0.1、1、3、5% (約 75、750、
40	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
41	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
42	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)
43	また、国際機関による分類も行われていない。
44	(各評価区分)
45	IARC:情報なし(IARC 2020)
46	産衛学会:情報なし(産衛 2019)
47	EU CLP:情報なし(EU CLP) (2020/07/02 検索)
48	NTP RoC 14th:情報なし(NTP 2016)
49	ACGIH:情報なし(ACGIH 2001)
50	DFG:情報なし(MAK 2019)
51	US EPA:情報なし(IRIS) (2020/07/02 検索)
52	
53	○閾値の有無:あり
54	根拠:「遺伝毒性」の判断を根拠とする。
55	
56	発がんの定量的リスク評価:
57	閾値なしの場合
58	ユニットリスクに関する情報なし
59	
60	(2) 発がん性以外の有害性
61	○急性毒性
62	致死性(環境省 2016) (SIDS 2004) (ACGIH 2001)
63	<u>ラット</u>
64	吸入: LC ₅₀ > 7,700 mg/m³ (4 時間)
65	経口:LD ₅₀ = 5,050 mg/kg 体重
66	5,560 mg/kg 体重
67	
68	<u>マウス</u>
69	経口: LD ₅₀ = 1,900mg/kg 体重
70	
71	<u>ウサギ</u>

5 0	ダロ・ID > 11,000 /1 仕手
72 7 2	経口: LD ₅₀ > 11,000 mg/kg 体重
73 - 4	経皮:LD ₅₀ > 7,940 mg/kg 体重
74	
75	健康影響
76	・ 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
77	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
78	2001).
79	・ 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
80	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
81	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
82	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
83	体の塊で満たされていた(ACGIH 2001)。
84	
85	○皮膚刺激性/腐食性:あり(刺激性)
86	根拠:
87	・ 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
88	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
89	$2004)_{\circ}$
90	・ 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
91	吸器に対しては)、軽度の化学火傷を生じる(ACGIH 2001)。
92	
93	○眼に対する重篤な損傷性/刺激性:あり(刺激性)
94	根拠:
95	・ 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
96	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、
97	16 日以内に回復した(SIDS 2004)。
98	・ 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
99	$2001)_{\circ}$
100	
101	○皮膚感作性:判断できない
102	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
103	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
104	いとした。
105	
106	○呼吸器感作性:あり
107	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年後にア
108	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
109	女は息切れと胸部絞扼感が発症し、その頻度が増加し始めた。誘発試験を行う
110	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
111	ず、アジピン酸含有の(コロホニーフリーの)はんだの場合のみ遅延性喘息反

112	応を示した。呼吸機能検査で1秒量(FEV1)は約28%まで低下、誘発試験後のメ
113	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(MAK 2017)。
114	
115	○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)
116	NOAEL = 750 mg/kg 体重/日
117	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、
118	2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当) の濃度で、雌 Wistar ラット (対照群 10 匹、
119	投与群 19 匹)に 0、1%(約 750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で、2 年間混餌
120	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%群のラッ
121	トに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
122	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
123	られなかった。SIDS は雌雄ともに NOAEL は 1%(約 750 mg/kg 体重/日)と
124	している(Horn et.al. 1957) (SIDS 2004)。
125	
126	労働補正:労働日数補正 7/5
127	不確実係数 UF=10
128	根拠:種差(10)
129	評価レベル=630 mg/m³
130	計算式:750 mg/kg/ $ ext{B} imes 60$ kg/ $ ext{10}$ m 3 $ imes 1/10 imes 7/5$ $=630$ mg/m 3
131	
132	LOAEL = 1,600 mg/kg 体重/日
133	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
134	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
135	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
136	みられている(SIDS 2004)。
137	
138	労働補正:労働日数補正 7/5
139	不確実係数 UF=100
140	根拠:種差(10)、LOAELからNOAELへの変換(10)
141	評価レベル= 134.4 mg/m³
142	計算式:1,600 mg/kg/日× 60 kg/10 m ³ × 1/100×7/5 =134.4 mg/m ³
143	
144	○生殖毒性:判断できない
145	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
146	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
147	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
148	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。
149	
150	○遺伝毒性:なし

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、宿主経由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 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)。

生殖細胞変異原性:判断できない

 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 *in vivo* 及び *in vitro* 試験で、宿主経由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ことから、生殖細胞変異原性は判断できないとした(SIDS 2004) (厚労省) (JECFA 1997)。

○神経毒性:あり

163 根拠:

164 ·

- ・ 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(ACGIH 2001)。
- ・ 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、行動抑制、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 2004)。
- ・ 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(SIDS 2004)。

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA: 5 mg/m³ (1993:年設定年)

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 (エクスカーションファクター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/日とされた。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固体である。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。

203204205

206207

191

192

193

194195

196

197198

199

200

201

202

NIOSH REL: 設定なし

OSHA PEL : 設定なし

UK HSE:設定なし

OARS : 設定なし

208209210

211

212

(4)評価値

○一次評価値:なし

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。(反復投与毒性の欄参照)

213214215

216

217

※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、 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。閾値のない発がん性の場合は過剰発生率10⁴に対応した濃度で設定する等、有害性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

218219220

○二次評価値: 5 mg/m³

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。

221222223

224 225

226

※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、 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 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 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 いる。

 $\begin{array}{c} 227 \\ 228 \end{array}$

229

230

3 ばく露実態評価

(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)

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」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」、「充填又は袋詰めの作業」、「ろ過、混合、撹拌、混練又は加熱の作業」、「サンプリング、分析、試験又は研究の業務」であった。

表 1 ばく露作業報告集計表

報告数 122事業場 計161件

	~500kg未満	7%
	500kg~1t未満	7%
年間製造・取扱量	1t~10t未満	42%
中间表色。如汉皇	10t~100t未満	21%
	100t~1000t未満	14%
	1000t∼	9%
作業1回当たり製造・取扱量	~1未満	4%
(単位kg又はL)	1~1000未満	67%
	1000~	29%
	~15分未満	32%
	15分~30分未満	22%
1日当たり	30分~1時間未満	24%
作業時間	1時間~3時間未満	12%
	3時間~5時間未満	6%
	5時間~	4%
	密閉化設備	6%
発散抑制措置	局所排気装置	64%
九月以14中11日1日	プッシュプル	
	全体換気装置	17%

(2) ばく露実態調査結果

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 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、5 単位作業場について作業環境測定のA測定、13 地点についてスポット測定を実施した。個人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)を算定した。

247

250

- ○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)
 - ・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) を用いて捕集
 - ・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流速にて通液脱着する。)

○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)を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/m^3 (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 データを用いて信頼率 90%で区間推定した上限値(上側 5%)は、4.5 mg/m^3 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/m^3 であり、 1 回の作業時間は各約 40 分間の作業であった。

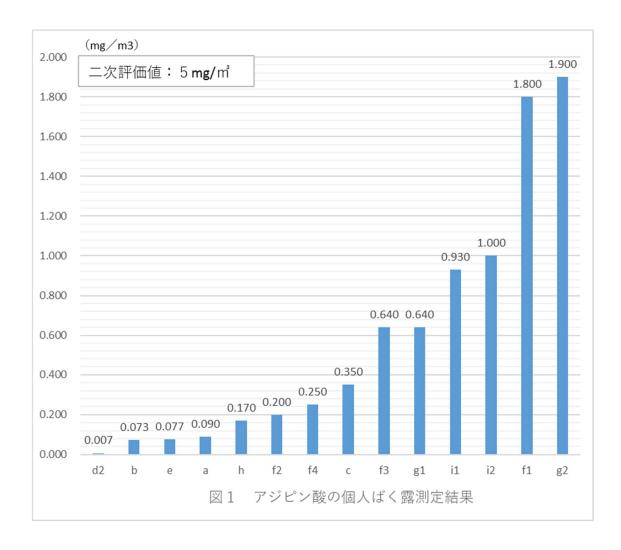


表2 被測定者とばく露の可能性のある作業一覧

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)
С	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) サンプリング作業(4分間) 休憩前の作業着へのエアーブロー作業(2分間) フレコン充填作業(119分間) サンプリング作業(4分間) 休憩前の作業着へのエアーブロー作業(2分間)
a	投入35分間、片付け10分間、仕込み3分間
е	仕込み8分間 フレコンハ・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)

297298

299

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
コルモコロフ・ハミルノノ検定(KS 検定)	(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	1.9 mg/m^3
(信頼率 90%、上側 5%)	
二次評価値	5 mg/m^3

(KS 検定にはエクセル統計を用いた)

300 301

4 リスクの判定及び今後の対応

302 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
 303 値)は4.5 mg/m³であり、二次評価値である 5 mg/m³を下回っていることから、経気道ばく露に
 304 よるリスクは低いと考えられる。

305	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
306	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
307	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
308	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
309	場内へ漏れ出ていたものと考えられる。
310	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
311	いない。
312	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
313	の義務対象物質となっている。
314	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/
315	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
316	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
317	くリスク提言措置を講ずることが必要である。
318	特に、実際の作業においては、投入作業における原料の漏出が発生しないよう、十分な措置を
319	検討することが必要である。
320	
321	最終改訂日:令和2年10月19日
299	

			7111	表4 (ばく露	ばく露実態調査集計表		(アッパン製)				
	対象事業場数		個人ばく露測定績	則定結果 [mg/m³]		スポッ	スポット測定結果 [mg/m³]	1/m ₃]	<u>ル</u> (A)	作業環境測定結果 (A測定準拠) [mg/m³]	m³]
	(%1)	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 ばく露作業報告 対象物の製造	1	1	0.185	0.170	0.170	м	0.027	0.049	11	0.013	0.038
2 ばく露作業報告 対象物を含有する製 剤その他の物の製造 を目的とした原料と しての使用	2	10	0.793	0.563	1.90	&	2.50	16.1	м	1.17	10.3
3 触媒又は添加剤 としての使用	1	4	0.876	0.723	1.80	2	0.630	1.76	1	0.114	0.265
†	6	15	0.774	0.579	1.90	13	1.643	16.1	S	0.729	10.3
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※1:測定値の平均値(加重平均)	限未満の値及び個 (加重平均)	1々の測定値は測		(測定時間×流速)	により有効桁数が異なるが、		計にはこの値を	集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した	下3桁で処理した	(1以上は有効数字3桁)	女字 3 桁)
	: 8時間TWAの平均値(算術平均)	(妇)									
※3:個人ばく露測点	: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	t8時間TWAの、	それ以外についる	ては測定値の、島	曼大値を表す						
※4:短時間作業を/	: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、	別定した値の単	位作業場所ごとの	の算術平均を代		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)	の幾何平均を代表	値とし、その平	均 (加重平均)								
※6:同一事業場で移	:同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。	ている場合があ	るので、対象事	業場数とばく露う	実態調査を行 った	三事業場数は一致	いしない。				

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	<u>ラット</u> 吸入毒性: LC ₅₀ > 7,700 mg/m³(4 時間) 経口毒性: LD ₅₀ = 5,050 mg/kg 体重 5,560 mg/kg 体重
	<u>マウス</u> 経口毒性:LD ₅₀ = 1,900 mg/kg 体重
	<u>ウサギ</u> 経口毒性: LD ₅₀ > 11,000 mg/kg 体重 経皮毒性: LD ₅₀ > 7,940 mg/kg 体重
	健康影響 ・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	皮膚刺激性/腐食性:あり ・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。
ウ 感作性	眼に対する重篤な損傷性/刺激性:あり ・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。 皮膚感作性:判断できない

有害性の種類	評 価 結 果
	・モルモットの実験で、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
	呼吸器感作性:あり・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が発症し、その頻度が増加し始めた。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、アジピン酸含有の(コロホニーフリーの)はんだの場合のみ遅延性喘息反応を示した。呼吸機能検査で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3.45μg、誘発後1.73μg)であった。
工 反復投与毒	参考:混餌投与の結果を吸入ばく露に換算した。
性(生殖毒性/	NOAEL = 750 mg/kg 体重/日
遺伝毒性/発	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、
がん性/神経 毒性は除く)	2,250、3,750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で、雌 Wistar ラット(対照群 10 匹、投与群 19 匹)に 0、1%(約 750 mg/kg 体重/日に相当)の濃度で、2 年
φ1±10(//, ()	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%群のラットに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。
	 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/m ³ 計算式: 750 mg/kg/日×60 kg/10 m ³ ×7/5×1/10 =630 mg/m ³
	LOAEL = 1,600 mg/kg 体重/日 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。
	労働補正:労働日数補正 7/5 不確実係数 UF = 100

有害性の種類	評 価 結 果
	根拠:種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)
	評価レベル =134.4 mg/m³
	計算式: 1,600 mg/kg/日×60 kg/10 m ³ ×7/5×1/100 = 134.4 mg/m ³
才 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、in vitro 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、in vivo 試験系では染色体異常試
	験、優性致死試験、宿主経由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 in vivo 及び in vitro 試験で、宿主経由試験の
	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
> 1169-4411	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、行動抑制、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
上赤海冲中不	で、行動の異常(無関心)がみられている。
ケ許容濃度の	ACGIH TWA: 5 mg/m³
設定	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、マジャン酸ダストの吸入によって自律地収え、胃明みび上郊気送の料理
	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

有害性の種類	評価 結果
	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4mg/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。
	日本産業衛生学会等:設定なし
	DFG MAK: 2 mg/m³ ピークばく露限度カテゴリー I (エクスカーションフ
	ァクター2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで))
	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/日とされた。これを体重
	70kg、呼吸量10m³、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固体である。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ックを トルギル くらいば トルカン MAK はた道出できる データはな
	ハク酸より著しく弱いがより高い 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 WEEL: 設定なし

最終改定日:令和2年10月6日

328	別添2	: 有害性評価書
329	741	
330	物質名:アジピン酸	
331		
332	1. 化学物質の同定情報(ICSC 1998: NIHS 2	018) (NITE CHRIP) (2020/07/02 検索) (厚労省 2015)
333	名 称:アジピン酸	
334	別 名:ヘキサン二酸、1,4-ブタンジ	カルボン酸、Adipic acid、Hexanedioic acid、
335	1,4-Butanedicarboxylic acid	
336	化 学 式: C ₆ H ₁₀ O ₄	
337	構造式:	
338	HO. ^ Å	
339	OH OH	
340	0	
341	分子量:146.14	
342	CAS 番号: 124-04-9	
343	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
344	(名称等を表示し、又は通知	田すべき危険物及び有害物)第 10 号
345		
346	2. 物理化学的情報	
347	(1) 物理化学的性状(ICSC 1998: NIHS 2018)	(MAK 2017)
348	外観:無臭の無色の結晶性粉末	引火点(C.C.): 196℃
349	密度:1.36 g/mL	発火点:422℃
350	沸点:338℃	爆発限界(空気中): -
351	蒸気圧:10 Pa(18.5℃)	溶解性(水): 1.4 g/100 mL(15°C)
352	相対蒸気密度(空気=1):5.04	オクタノール/水分配係数 log Pow: 0.08
353	融点:152℃	pKa : pKa1 = 4.34, pKa2 = 5.44
354 355		* 換算係数: 1 ppm = 5.98 mg/m ³ (25°C) 1 mg/m ³ = 0.17 ppm(25°C)
356	**	ル体積(22.4 L/mol)、分子量と温度より計算
357		,
358	(2) 物理的化学的危険性(ICSC 1998: NIHS 2	2018)
359	ア. 火災危険性 : 可燃性。	
360	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。
361	ウ. 物理的危険性:粉末や顆粒状で空気と	: 混合すると、粉塵爆発の可能性がある。乾燥状態で
362	は、撹拌、空気輸送、	注入などにより、静電気を帯びることがある。
363	エ. 化学的危険性:加熱すると分解し、吉耳	草酸他の有毒で腐食性のフュームを生じる。この物質
364	は弱酸である。酸化性	:物質と反応する。
365		

366 3. 製造・輸入数量/用途/製造業者

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

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

369 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

371 工日 2020)

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)

4. 健康影響

【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

- ・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 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 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 与した。投与量の 53%が尿中に検出された (SIDS 2004)。
- ・ラットに 14 C 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 時間で投与した放射活性の最大 70%が 14 CO₂ として呼気中に排泄され、1 位の炭素をラベルした方が 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 14 CO₂ は 2 時間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かみられず、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、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、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 14 C で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ようになった (環境省 2016)。
- ・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74 mg/g クレアチニンと約6倍多かった (環境省2016)。

(1)実験動物に対する毒性

ア. 急性毒性

致死性

・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 2004) (ACGIH 2001)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	情報なし	>7,700 mg/m³(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
		>11,000 mg/kg 体重	
		5,560 mg/kg 体重	
経皮、LD50	情報なし	情報なし	>7,940 mg/kg 体重
腹腔内、LD50	275 mg/kg 体重	275 mg/kg 体重	情報なし

402

健康影響

- ・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
 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)。
 - ・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 体重群では投与後 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 (ACGIH 2001)。

407

イ. 刺激性及び腐食性

- ・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 (SIDS 2004)。
- ・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 (SIDS 2004)。

ウ. 感作性

・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 試験で感作性は見られなかった (SIDS 2004)。

421 422

425

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)

吸入ばく露

・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いても毒性の徴候はみられなかった (ACGIH 2001)。

経口投与

- ・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、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、 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 (SIDS 2004)。
- ・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 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て、行動抑制、呼吸困難、運動失調、痙攣などがみられている(SIDS 2004)。
- ・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、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た (SIDS 2004) (環境省 2016)。
- ・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

443 / 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/ 444 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)。

・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 et.al. 1957) (SIDS 2004)。

447

才. 生殖毒性

吸入ばく露

・調査した範囲内で情報は得られなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・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 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 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(環境省 2016)。
- ・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 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 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(環境省 2016)。
- ・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 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 形の発生率増加もなかった (環境省 2016)。
- 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 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 発生率増加もなかった (環境省 2016)。

472

478

・カ. 遺伝毒性

- ・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。マウスを用いた宿主経由試験は、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 2004) (厚労省) (JECFA 1997)。
- ・In vivo において、アジピン酸は、ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験及びラットを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)。
- ・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
In vitro	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)	_
	宿主経由試験	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	_
		マウス雄、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、ネズミチフス菌 TA1530、	
		G46、酵母 D3	
In vivo	染色体異常試験	ラット雄、骨髄細胞、~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	_
		ı.	

-:陰性 +:陽性

キ. 発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では報告なし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・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。 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)。

ク. 神経毒性

吸入ばく露

・調査した範囲内では報告なし。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・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では、行動抑制、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

506 2004) 507 ・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 508 れている(SIDS 2004)。 509 510 (2)ヒトへの影響(疫学調査及び事例) ア. 急性毒性 511・調査した範囲内では報告なし。 512 513 514 イ. 刺激性及び腐食性 ・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 515 火傷を生じる(ACGIH 2001)。 516 ・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)。 517518 ウ. 感作性 519・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 520 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 521522起こしている(ACGIH 2001)。 ・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 523 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 524が発症し、その頻度が増加し始めた。誘発試験を行うと、アジピン酸を含有していない 525 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 526 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 527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(MAK 2017)。 528529 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) 530 ・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 531 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)。 532 ・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、 533 各々、0.47~0.79 mg/m³と検出限界以下であり、作業者には影響が見られなかった 534 (ACGIH 2001)_o 535 536 537 才. 生殖毒性 ・調査した範囲内では報告なし 538 539 540 カ. 遺伝毒性 ・調査した範囲内では報告なし 541

544 キ. 発がん性

542543

545

・調査した範囲内では報告なし

・ 生殖細胞変異原性:報告なし

発がんの定量的リスク評価 547・(IRIS) (2020/07/02 検索)、(WHO/AQG-E)、(WHO/AQG-G)、(CalEPA 2019)に、ユニットリ 548 スクに関する情報なし。 549 550 発がん性分類 551IARC:情報なし(IARC 2020) 552 553 産衛学会:情報なし(産衛 2019) EU CLP:情報なし(EU CLP) (2020/07/02 検索) 554 NTP RoC 14th:情報なし(NTP 2016) 555 ACGIH:情報なし(ACGIH 2001) 556 DFG:情報なし(MAK 2019) 557 US EPA:情報なし(IRIS) (2020/07/02 検索) 558 559 ク. 神経毒性 560 ・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 561 562 律神経系に障害が起こることが報告されている(ACGIH 2001)。 563 (3)許容濃度の設定 564 565 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。 566 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 567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 568 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 569 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 570 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 571 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 572 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)。 573 574 日本産業衛生学会:設定なし(産衛 2019) 575 576 DFG MAK: 2 mg/m³ (inhalable fraction)、ピークばく露限度カテゴリー I (エクスカーショ 577 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 578 C(2016: 設定年) 579 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 580 たことから、NOAEL は 750 mg/kg/日とされた。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³、 581 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 582 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 583 するにはあまりにも大きすぎる。 584

546

585

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固体で 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 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。

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、エクスカーションファクターを $2(15\, \odot)$ の平均値が MAK 値の 2 倍まで)に設定する。

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、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。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 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。

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胞変異原性物質カテゴリーに分類しない。

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」を指定しない。

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」を指定しない(MAK 2017)。

NIOSH REL:設定なし(NIOSH 2020)

605

622

OSHA PEL:設定なし(OSHA 2018)

UK WEL: 設定なし(UK/HSE 2020)

625 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; NIF	IS 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
(IRIS)	本語版) 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)翻訳(2018) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). IRIS Assessments. List A to Z.
(JECFA 1997)	(https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/atoz.cfm?list_type=alpha) WHO/IPCS: Summary of toxicological data of certain food additive, WHO Food additive series No. 12. ADIPIC ACID(1997)
(MAK 2017)	(http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je02.htm) 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)
(MAK 2019)	(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb12404kske6218) 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
(NITE CHRIP) (OARS)	(https://www.cdc.gov/niosh/npg/) 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) 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
(SIDS 2004)	(https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=181) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): OECD SIDS. SIDS Initial Assessment Report. Adipic Acid(2004)
(UK/HSE 2020)	(https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=57b53efe-e3c3-46cb-871f-030746856047) 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)
(化工日 2020) (環境省 2016)	(https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf) 化学工業日報社: 17120 の化学商品(2020) 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)

別添3:アジピン酸のばく露作業報告集計表

				が がら、 アンレン By い											たりの代	業時間		Т	の状況 回答可)																																																
作業の種類		象物の製造	変用 ②他の製剤等の原料として	用の触媒又は添加剤として使	で使用 希釈又は溶媒と -	⑤洗浄を目的とした使用	使用とは防錆を	キとして使用	料、会科、金科又はした使用		②試換分析用の試薬として	着を目的とした使	①建材の原料として使用	事業場数※	作業数		D (500 51 kg 以 1 未	2) 00 g 上 t 満	③ 1t 以上 10t 長満	④ 10t 以上 100t 未満	⑤ 100t 以上 1000t 未満	⑥ 1000t 以上	1	② 1kg L t 満は 1g L kkg 満	③ 1t 以上 又は 1kg 以上	①ベレット状の固体	又は粒状の固体	軽量パウダー	④液体(練粉、液状混合物	⑤ 気 体	① 0°C 未満	② 0°C 以5°C 表清	③ 25°C 5 以上 以上 大 50°C 1 未満	④ 0°C 1 以上 00°C 1 未満	⑤ 00℃ 以上 55℃ 未満	⑥ 150℃ 以上	① 5分 未満 3 5	② (2) 33 55分 以上 00分 映满 非	③分上1間満井	4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	⑤ ⑥ ⑥ ⑤ 5 · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	10 5人未油上	② 5人 以上 10人 未満	③ 10人 以上 20人 未満	④ 20人 以上	①密閉化設備	2周所排気装置	③ ブッシュ プル	④全体換気装置	⑤ その他																	
		1	2	3	4	5	#J 6		"	8	9	10	11	12			1	2	3	4	5	6	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4 1	2	3	4	5																	
30 印刷の作業	30																																																																		
31 掻き落とし、剥離又は回収の作業	31	T	1	1											:	2	1	T	1					2			1	1	T			2					2						2				1			1																	
32 乾燥の作業	32															t		\dagger																																_																	
33 計量、配合、注入、投入又は小 分けの作業	33	1 1	109	14			2		2				1	1	130	0	6	9	51	32	21	11	2	85	43	2	75	46	7			114	11	2	3		39	29	35	16	8	3 10	4 1	5 10) 1	1 8	96		27	21																	
34 サンプリング、分析、試験又は研究の業務	34	1	3								1				+	5	2					3	4	1			1	1	3			2		1	2		5						5				1		2																		
研究の業務 35 充填又は袋詰めの作業	35	3	8	+	+				+	+	-	+	+	+	1:	+	2	+	5	2	1	1		9	2		5	3	3	\dashv	\dashv	8	3	-	-	\dashv	2	1	2	2	2	+	9 :	,	-	1	10		2	\dashv																	
36 消毒、滅菌又は燻蒸の作 業		+	-	+	+	_			+	\vdash		+	+	+	1	+	-	+	_	-				-1	-		-	+	+	\dashv	\dashv	-	_		_	+	-	1	_	-	-	-	-			1	10			\dashv																	
業 37 成型、加工又は発泡の作	36	+							+				+	-		+		+	_										+	_		_					_									-		\vdash		_																	
業	37		1	1										-	-	2		1	1				1	1		2			_			1				1		1				1	1		1	1	2	\vdash																			
38 清掃又は廃棄物処理の作 業	38																																																																		
39 接着の作業	39																																															Ш																			
40 染色の作業	40																																																																		
41 洗浄、払しょく、浸漬又 は脱脂の作業	41						1									1															1																																				
42 吹付け塗装以外の塗装又 は塗布の作業	42																																																																		
43 鋳造、溶融又は湯出しの 作業	43																																																																		
44 破砕、粉砕又はふるい分 けの作業	44															İ																																																			
45 はんだ付けの作業	45																																																																		
46 吹付けの作業	46	T														Ť		\dagger	\dagger										1	1																																					
47 保守、点検、分解、組立 又は修理の作業	47	T											\dagger	\dagger		t		$^{+}$	\dagger										†	1						\dagger																															
48 めっき等の表面処理の作業	48	$^{+}$			+					\vdash	+		+	+		t		+	+										+	\dashv		+	+			+													\exists	-																	
** 49 ろ過、混合、撹拌、混練 又は加熱の作業	49	+	3	2		1			1	+						7	+	1	6				\dashv	7			2	3	1	1		5	+	2		+	3	3	+	1			6	1		2	6			\dashv																	
又は加熱の作業 50 その他	50	+	1	7	+	-			+	\vdash				2	-	3	+	1	2				\dashv	3		1	2		7	-		1	1	1		1	7	\dashv	1	1		-	2	<u> </u>	1	<u> </u>	2			_																	
合計		5 1	26	10	+	1	-	,	2	+	1	+		-	16.	1 -	70/-	+	-	210/	1.40/	00/	40/		200/	30/		504	20%	\dashv		$\overline{}$		20/	20/	10/ 7	204 2	20/-	10/- 1	1	60/ 4	+	+	604	10/	501	_		170/	130/																	
(%表示は全作業における割 合)		ا ا	.26	18		1	3		3		T		1	3 12	2 16	1 /	7% 7	% 4.	2%	21%	14%	9%	4%	67%	29%	3%	54% 3	9%	9%			84%	9%	3%	3%	1% 3	2% 2	2% 2	4% 1	2%	6% 4	% 809	0 129	6%	1%	6%	64%	ш	17%	13%																	

^{※ 1}事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているので、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

別添4:標準測定分析法

物質名:アジピン酸標準測定分析法

化学式:C₆H₁₀O₄ 分子量:146.14 CAS №124-04-9

許容濃度等

ACGIH TLV-TWA: 5 mg/m³

OSHA TLV-TWA:— 日本産業衛生学会:— 物性等 沸点:338℃ 融点:152℃

蒸気圧:10Pa(18.5℃)

形状:結晶性粉末

別名 \wedge キサン二酸 , 1.4-ブタンジカルボン酸

サンプリング

サンプラー: NOBIAS RP-SG1WA (大気捕集用)

(株式会社日立ハイテクノロジーズ製)

サンプリング流量: 1.0 L/min サンプリング時間: 10 分(10 L) 4 時間(240 L)

採気量:10 L以上

保存性:添加量 $1.00 \, \mu g$ 、 $50.0 \, \mu g$ 、 $2005 \, \mu g$ におい

て、冷蔵で少なくとも7日間は安定である事

を確認。

ブランク:分析時はブランクが必要。

糖	度
1117	

脱着率	:	

添加量 1.00 μg の場合 93.7% 50.0 μg の場合 91.5% 2005 μg の場合 97.0%

回収率:(4時間通気)

添加量 1.00 μg の場合 96.6% 50.0 μg の場合 97.0% 2005 μg の場合 99.2%

検出下限(3SD) $0.0045~\mu g/mL$ (最終試料液濃度) 定量下限(10SD) $0.0152~\mu g/mL$ (最終試料液濃度) 採気量 10L $0.0076mg/m^3$ 採気量 240L $0.0003mg/m^3$ ______ 分 柞

分析方法:高速液体クロマトグラフ法

脱着方法:メタノール (HPLC 用) 5 mL を 1

mL/min 流速にて通液脱着する。

プレカラム誘導体化

1) ADAM (9-アンスロニルジアゾメタン、フナコシ (株製) を酢酸エチル (HPLC用) で溶解し 0.1% (w/v)に調製。この ADAM 反応溶液は用時調製と する。

2) 試料溶液 0.5 mL を HPLC 測定用の褐色バイアル瓶 (2 mL) に移し入れ、ADAM 反応溶液 0.5 mL を添加する。ボルテックスミキサで 30 秒撹拌し、室温 (25℃) で 4 時間以上静置する。

標準溶液:アジピン酸をメタノールで溶解し、メタ ノールで適宜希釈して調製する。その 後、プレカラム誘導体化を行い測定に用 いる。

測定条件

機器:日立高速液体クロマトグラフ Chromaster

(㈱日立ハイテクノロジーズ製)

カラム: LaChrom C18(4.6 mmI.D.,×150 mmL, 5 μm) (㈱日立ハイテクノロジーズ製) ラム

温度:40℃

移動相: (A) アセトニトリル (HPLC 用)、(B) H₂O、(C) アセトニトリル/酢酸エチル

=90/10

グラジエントタイムプログラム:速:1.0 mL/min

時間(min)	%A	%B	%C
0.0	81.0	19.0	0.0
15.0	81.0	19.0	0.0
15.1	0.0	0.0	100.0
25.0	0.0	0.0	100.0
25.1	81.0	19.0	0.0
45.0	81.0	19.0	0.0

検出器: 蛍光検出器 (Ex=365 nm, Em=412

nm)

試料注入量:20 μL 保持時間:15.3 min

検量線: 0.05~10 μg/mL の範囲で直線性が得られて

いる。

定量法:絶対検量線法

適用:個人ばく露濃度測定、作業環境測定

妨害:

引用文献

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版、ICSC 番号 0369(1998 年 3 月更新)

ACGIH 2007

- 3) N.Nimura and T.Kinoshita, Analytical Letters, 13, 191-202 (1980) 4) フナコシ㈱HP, 脂肪酸分析用蛍光試薬 ADAM (9-Anthryldiazomethane) 情報 http://www.funakoshi.co.jp/contents/2376

注;エアロゾルの捕集効率については更なる検討が必要

作成日:平成25年2月