

[1] アジピン酸

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：アジピン酸

CAS 番号：124-04-9

化審法官報公示整理番号：2-858

化管法政令番号：

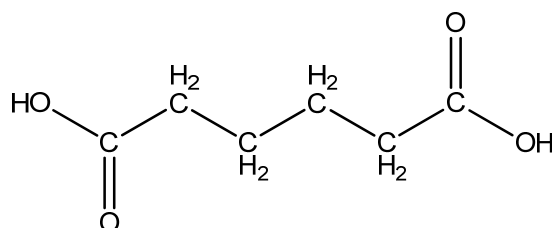
RTECS 番号：AU8400000

分子式：C₆H₁₀O₄

分子量：146.14

換算係数：1 ppm = 5.98 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、白色単斜柱状晶である¹⁾。

融点	151.5°C ²⁾ 、152°C ^{3),4)} 、150.85°C ⁵⁾
沸点	337.5°C(760 mmHg) ^{2),3),4)} 、
密度	1.360 g/cm ³ (25°C) ²⁾ 、
蒸気圧	7.30 × 10 ⁻² mmHg (=9.73 Pa) (18°C) ⁴⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	0.08 ^{4),6)} 、0.093(25°C) ⁷⁾
解離定数(pKa)	pKa ₁ =4.41 (18°C) ²⁾ 、pKa ₂ =5.41 (18°C) ²⁾ 、 pKa ₁ =4.41(25°C) ³⁾ 、pKa ₂ =5.28 (25°C) ³⁾ 、4.44 ⁴⁾ 、 pKa ₁ =4.43 (25°C) ⁷⁾ 、pKa ₂ =5.44 (25°C) ⁷⁾
水溶性(水溶解度)	1.48 × 10 ⁴ mg/1000g (15°C) ²⁾ 、3.24 × 10 ² mg/L (25°C) ⁴⁾ 、2.3 × 10 ⁴ mg/L(25°C) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性が良好と判断される化学物質⁸⁾)

分解率：BOD 81% (平均値)、TOC 98% (平均値)、HPLC 100% (平均値)

(試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：5.6 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN¹⁰⁾ により計算)

半減期：0.96～9.6 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³¹¹⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たないため、環境中では加水分解しないと考えられる⁷⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹²⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：24 (KOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{14),15),16),17)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t)	100,000	80,000	80,000	70,000

注：製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す^{18),19),20)}。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量	10,000～100,000 t /年未満	100,000～1,000,000 t /年未満	100,000～1,000,000 t /年未満

注：化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質の国内生産量²¹⁾、輸入量²²⁾の推移を表 1.3 に示す。

表 1.3 国内生産量・輸入量の推移

平成(年)	17	18	19	20	21
生産量 (t) ^{a)}	約 1,204	約 1,204	約 1,204	約 1,204	約 1,204
輸入量 (t) ^{b)}	52,281	43,113	43,591	45,126	26,166
平成(年)	22	23	24	25	26
生産量 (t) ^{a)}	約 1,204	約 1,204	約 1,204	約 1,204	— ^{c)}
輸入量 (t) ^{b)}	37,443	36,459	37,047	35,513	39,989

注：a) 推定値

b) 普通貿易統計[少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計。

c) 公表されていない

OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000 t/年未満、輸入量は 10,000～100,000 t/年未満である。

本物質は、アジピン酸ジブチル（CAS 番号 105-99-7）の加水分解により生成する²³⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、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、香料原料とされている²⁴⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成 26 年 3 月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	29.3	0.0	0.2	2.4
水 域	13.1	99.6	8.8	33.2
土 壌	57.5	0.1	91.0	64.2
底 質	0.0	0.3	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	µg/m ³	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09^{b)}	0.09	0/5	全国	2007	2)
室内空気	µg/m ³									
食物	µg/g									
飲料水	µg/L									
地下水	µg/L									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<3.8	<3.8	<3.8	<3.8	3.8	0/3	北海道、 神奈川県、 大阪府	2006	3)
公共用水域・海水	μg/L	<3.8	<3.8	<3.8	<3.8	3.8	0/3	北海道、 神奈川県、 大阪府	2006	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.012	0.015	0.0063	0.024	0.006	2/2	大阪府、 神奈川県	2006	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.011	0.026	<0.006	0.068	0.006	2/3	北海道、 神奈川県、 大阪府	2006	3)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 統一の検出下限値未満の値として0.011 μg/m³が得られている。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ15 m³、2 L及び2,000 gと仮定し、体重を50 kgと仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平 均	大気		
	一般環境大気	概ね 0.09 μg/m ³ 未満 (2007)	概ね 0.027 μg/kg/day 未満
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 3.8 μg/L 未満 (2006)	概ね 0.15 μg/kg/day 未満
最 大 値	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気		
	一般環境大気	概ね 0.09 μg/m ³ 未満 (2007)	概ね 0.027 μg/kg/day 未満
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒体	濃度	一日曝露量
最大値	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 3.8 µg/L 未満 (2006)	概ね 0.15 µg/kg/day 未満
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気から概ね 0.09 µg/m³ 未満となった。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水から算定すると概ね 0.15 µg/kg/day 未満であった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<u>0.027</u>	<u>0.027</u>
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.15</u>	<u>0.15</u>
食物			
土壌			
経口曝露量合計		<u>0.15</u>	<u>0.15</u>
総曝露量		<u>0.177</u>	<u>0.177</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、同海水域ともに概ね 3.8 µg/L 未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)
海水	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 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 $^{14}\text{CO}_2$ 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 $^{14}\text{CO}_2$ 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みられず、肝臓、腎臓で最も高かった。尿中からは未変化の本物質のほかに、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、本物質は 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 でラベルした本物質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¹⁾。

本物質又は本物質のナトリウム塩をラット、ウサギ、イヌに経口、静注、皮下注射などにより投与したところ、投与量の 18~71% が未変化のままで尿中に排泄された^{2,3,4)}。ラットに本物質 730 mg を 28 日間経口投与した試験では、本物質の尿中排泄量は毎日ほぼ同じであったことから、この間の本物質蓄積はなかったものと考えられた⁴⁾。

ヒトでは、7 g/day の本物質を 10 日間経口投与したボランティアで投与量の 61% が 12 日間の尿中に未変化のままで排泄された。また、5~9 日間で 19~23 g の本物質を経口投与した 3 人のボランティアでは、平均で投与量の 53% が未変化のままで尿中に排泄された⁵⁾。

本物質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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンと約 6 倍多かった⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	5,050 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	>11,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,900 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	>11,000 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	>7,700 mg/m ³ (4hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>7,940 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、気道を刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、エアロゾルを吸入すると喘息様の反応を生じることがある。眼に入ると発赤、痛みを生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Fischer 344 ラット雄 4 匹を 1 群とし、0、2%の濃度で本物質を餌に添加して 3 週間投与した結果、一般状態や体重、肝臓の重量やカタラーゼ活性、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性に影響はなく、肝臓のペルオキシゾーム増殖もみられなかった⁹⁾。
- イ) 雄ラット (系統不明) 15~18 匹を 1 群とし、0、200、400、800 mg/匹を添加した餌を 5 週間 (7 日/週) 投与した結果、800 mg/匹群で体重増加の有意な抑制を認めた。また、800 mg/匹群では 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¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 400 mg/匹 (4,400 mg/kg/day 程度) とする。
- ウ) 雌雄ラット (系統不明) 約 30 匹を 1 群とし、0、400、800 mg/匹を添加した餌を 33 週間 (7 日/週) 投与した結果、400 mg/匹群では体重や一般状態に影響はなかったが、800 mg/匹群では 3 週まで重度の下痢がみられ、4 週までに 10 匹が死亡した。また、800 mg/匹群では体重増加の有意な抑制がみられたが、途中から回復し、33 週には 400 mg/匹群と同程度の体重となった¹⁰⁾。なお、400 mg/匹以上の群の小腸で軽微な、肝臓及び腎臓でさらに軽微な組織変化がみられたとの記載があったが、具体的な発生状況が不明であったため、NOAEL の評価はできなかった。
- エ) Carworth Farms ラット雄 20 匹を 1 群とし、0、0.1、1、3、5%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、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。また、雌 19 匹を 1 群とし、0、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、体重や生存率、臓器の重量等に影響はなかった¹¹⁾。各群平均の体重と摂餌量から用量を推定すると、雄は 0、40、470、1,520、2,790 mg/kg/day、雌は 0、630 mg/kg/day となった。この結果から、NOAEL を 1% (雄 470 mg/kg/day、雌 630 mg/kg/day) とする。
- オ) Alderley Park ラット雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、126 mg/m³を 3 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、一般状態や体重、血液、臓器の重量や組織等に影響はなかった¹²⁾。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Carworth Farms ラット雄 20 匹、雌 19 匹を 1 群とし、雄に 0、0.1、1、3、5%、雌に 0、1%濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった¹²⁾。
- イ) Wistar ラット雌 20~24 匹を 1 群とし、0、2.9、13、62、288 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、母ラット及び胎仔に影響はなく、奇形の発生率増加もなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 288 mg/kg/day 以上とする。
- ウ) ICR マウス雌 20~24 匹を 1 群とし、0、2.6、12、56、263 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、母マウス及び胎仔に影響はなく、奇形の発生率増加もなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 263 mg/kg/day 以上とする。
- エ) Golden ハムスター雌 21~23 匹を 1 群とし、0、2.0、9.5、44、205 mg/kg/day 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仔に影響はなく、奇形の発生率増加もなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 205 mg/kg/day 以上とする。
- オ) Dutch-belted ウサギ雌 10~14 匹を 1 群とし、0、2.5、12、54、250 mg/kg/day を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した結果、母ウサギ及び胎仔に影響はなく、奇形の発生率増加

もなかった¹⁴⁾。この結果から、NOAELを250 mg/kg/day以上とする。

④ ヒトへの影響

- ア) 7 g/dayを10日間経口投与したボランティア(1人)、5~9日間で19~23 gを経口投与したボランティア(3人)の試験では⁵⁾、悪影響が生じたという報告はなかった。
- イ) 本物質には皮膚の乾燥作用があり、皮膚炎を起こすことがある。1970年代半ばの時点で本物質の産業利用に伴う傷害の報告はなく、低い蒸気圧を考慮すると、一般環境では本物質の蒸気曝露は考えられないが、爆発限界が10~15 g/m³と低いため、注意を要する¹⁵⁾。
- ウ) ポリエステル製造工場で機械修理を行う労働者(51歳)が3~4年前から手やその他の曝露部位に皮膚炎を発症するようになったことからパッチテストを実施した結果、本物質に対する陽性反応がみられた¹⁶⁾。
- エ) スピラマイシン製造工場で気管支喘息を発症して入院した労働者2人では、スピラマイシン粉末の曝露後に咳や息切れ、喘息症状を訴え、3~4日以上作業から遠ざかると症状は消失した。刺激作用が生じない濃度で実施した吸入チャレンジテストでは、2人ともアジピン酸スピラマイシンに対して即時性、遅発性の2相反応を示した。そのうち1人は本物質に対しても即時性の反応を示し、退院(退職)の半年後に実施した再テストでも同様に本物質に対する反応がみられたが、どちらのテスト時にもアレルギー性喘息及び鼻炎治療薬のクロモグリク酸ナトリウムの事前投与で本物質による症状を防止できたことから、この労働者については本物質に対する過敏性反応と考えられた。なお、パッチテストでは2人とも陰性であった¹⁷⁾。
- オ) 過去にPCB含有熱交換器を使用していたアメリカの化学工場で労働組合の要請により実施した健康影響評価調査では、ポリエステル部門の労働者12人中7人が粘膜刺激を訴えており、3人の個人サンプラーによる本物質の測定値(8時間平均)は0.55、0.47、0.79 mg/m³であった。同部門では、他の刺激物質としてグリコールの取り扱いもあったが、測定結果は不検出であり、許容濃度を大きく下回っていたことから、本物質の刺激作用と考えられた。なお、局所排気装置が未設置であったため、設置の勧告を行った¹⁸⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌及び大腸菌^{19~23)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)²³⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、S9 無添加のネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異、ヒト胎児肺線維芽細胞 (WI-38) で染色体異常を誘発しなかった²⁴⁾。

in vivo 試験系では、雌雄のショウジョウバエに経口投与して得られた仔 (幼虫) で性染色体の不分離や消失を誘発しなかった²⁵⁾。また、経口投与したラットで優性致死突然変異、骨髄細胞で染色体異常を誘発せず、経口投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌、酵母に遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁴⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Carworth Farms ラット雄 20 匹、雌 19 匹を 1 群とし、雄に 0、0.1、1、3、5%、雌に 0、1% 濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、雌雄で腫瘍の発生率に増加はなかった¹¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 470 mg/kg/day (体重増加の抑制) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	470 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	概ね 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満		310,000 超

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに概ね 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。無毒性量等 470 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 310,000 超となる。環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

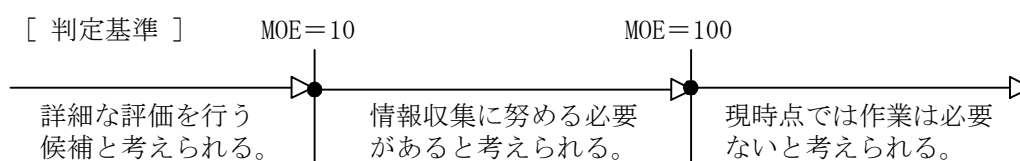
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	概ね 0.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満	概ね 0.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満	—	—
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 1,570 mg/m³ となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度 0.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 1,700,000 超となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類	○		31,300	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (biomass)	3	B	B	4)-1
		○	40,600 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		58,900 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類		○	6,250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		46,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B ^{*2}	B ^{*2}	2)
	○		85,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2
魚類	○		97,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-719
	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		230,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)-3
	○		>1,000,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)-4
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値 (太字) : 採用可能な知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可
E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

biomass : 曝露終了時の生物量により求める方法

*1 文献2)をもとに、設定濃度に基づき速度法により再計算した値

*2 濃度区における pH の低下が大きいため、試験の信頼性を「B」とした。

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

ドイツ工業規格の試験方法 (DIN Standard 38412, Part9) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が実施された⁴⁾¹⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、1.95、3.91、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500 mg/L (公比 2) であった。72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 31,300 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、8.00、13.8、23.6、40.6、69.8、120 mg/L (公比 1.7) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 97~108%及び 98.5~103%であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 40,600 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、35.0、45.5、59.2、76.9、100 mg/L (公比 1.3) であった。試験用水には、硬度 40.5 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 97.5~102%及び 96.8~108%であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 46,300 µg/L であった。なお、濃度区における pH の低下が大きいため、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とした。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1997 年 4 月提案) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式 (約 10 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には、硬度 39.5 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0、7、14、18 日目において設定濃度の 81.3~106%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 6,250 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、25.0、50.0、100 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、硬度 40.5 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 98.5~101%及び 98.8~102%であった。最高濃度区においても死亡は

確認されず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	31,300 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	46,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類の 31,300 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 313 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	40,600 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	6,250 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類の 6,250 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 62 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 62 µg/L を採用する。

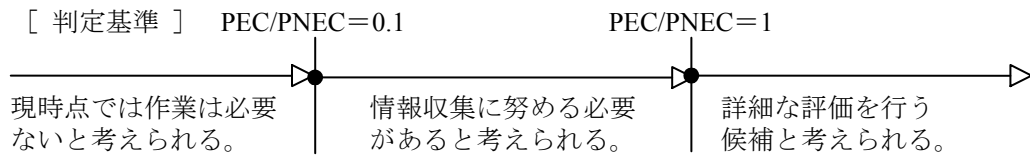
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)	62 µg/L	<0.06
公共用水域・海水	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)	概ね 3.8 µg/L 未満(2006)		<0.06

注：1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに概ね $3.8 \mu\text{g/L}$ 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに概ね $3.8 \mu\text{g/L}$ 未満であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.06 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィック : 18-19.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 248.
- 5) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, adipic acid. (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2015.9.3 現在)
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 23.
- 7) OECD High Production Volume Chemicals Program (1998) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, ADIPIC ACID.
- 8) 通産省公報(1989.12.28).
- 9) アジピン酸 (被験物質番号 K-922) の微生物による分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 経済産業省(2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (22 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseeki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 15) 経済産業省(2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (23 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseeki-matome.html, 2013.3.25 現在).
- 16) 経済産業省(2014) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (24 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H24jisseeki-matome.html, 2014.3.7 現在).
- 17) 経済産業省(2015) : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (25 年度実績) について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H25jisseeki-matome.html, 2015.3.27 現在).
- 18) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).

- 19) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 20) 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 21) 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品 ; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品 ; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品 ; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品 ; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品.
- 22) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2015.08.12 現在)
- 23) 脂肪族カルボン酸 (C = 6~13) ジアルキル (C = 1~8) [アジピン酸ジブチル (被験物質番号 K-1226) にて試験実施] の微生物による分解度試験報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 24) 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成 19 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2008) : 平成 18 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Rusoff II, Baldwin RR, Domingues FJ, Monder C, Ohan WJ, Thiessen R Jr. (1960): Intermediary metabolism of adipic acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2: 316-330.
- 2) Mori Y. (1918): The decomposition of muconic and adipic acids in the animal body. *J Biol Chem.* 35: 341-351.
- 3) Bernhard K, Andreae M. (1936): Stoffwechselfersuche mit Dicarbonsäuren. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem.* 245: 103-106. (in German).
- 4) Enders A. (1941): Verträglichkeit und Ausscheidungsverhältnisse von Dicarbonsäuren. *Naunyn Schmiedeberg Arch Exp Path.* 197: 597-610. (in German).
- 5) Weitzel G.(1947) : Die Bernsteinsäureausscheidung bei Stoffwechselbelastung mit höheren n-Dicarbonsäuren. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 282: 185-191. (in German).
- 6) 児玉浩子(1984): 小児における有機酸の研究 正常値および種々の疾患での尿中有機酸変動の検討. *阪大医学誌.* 33: 277-285.
- 7) US National Institute for Occupational Safety and Health., Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2015.12.14 現在).
- 8) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 0369. Adipic acid.

- 9) Moody DE, Reddy JK. (1978): Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol Appl Pharmacol.* 45: 497-504.
- 10) Lang K, Bartsch AR. (1953): Über den stoffwechsel und die verträglichkeit der adipinsäure. *Biochem Z.* 323: 462-468. (in German).
- 11) Horn HJ, Holland EG, Hazleton LW. (1957): Food additives, safety of adipic acid as compared with citric and tartaric acid. *J Agric Food Chem.* 5: 759-762.
- 12) Gage JC. (1970): The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med.* 27: 1-18.
- 13) Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973): Teratologic evaluation of FDA-71-50 (adipic acid) in three species of animals (rats, mice, and hamsters). NTIS/PB221802.
- 14) Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974): Teratologic evaluation of compound. FDA 71-50. Adipic acid in rabbits. NTIS/PB267202.
- 15) Patterson RM, Bornstein MI, Garshick E. (1976): Assessment of adipic acid as a potential air pollution problem. Volume XIII. Final report. NTIS/PB258365.
- 16) Guin JD. (2001): Sensitivity to adipic acid used in polyester synthesis. *Contact Dermatitis.* 44: 256-257.
- 17) Moscato G, Naldi L, Candura F. (1984): Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid. *Clin Allergy.* 14: 355-361.
- 18) Cummings CE, Roseman J. (1985): Health Hazard Evaluation Report No HETA-83-166-1594. Witco Chemical Corporation. Perth Amboy, New Jersey, USA. NTIS/PB86145638.
- 19) Simmon VF, Eckford SL. (1978): Microbial mutagenesis testing of substances; compound report: F76-009, adipic acid. NTIS/PB89178701.
- 20) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴 (1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. *産業医学.* 27: 400-419.
- 21) Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. (1991): Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res.* 260: 321-329.
- 22) 労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課 監修 (1996): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集. (社)日本化学物質安全・情報センター.
- 23) Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RH. (2006): A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol.* 19: 627-644.
- 24) Litton Bionetics, Inc. (1974): Mutagenic evaluation of adipic acid. NTIS/PB245466.
- 25) Ramel C, Magnusson J. (1979): Chemical induction of nondisjunction in drosophila. *Environ Health Perspect.* 31: 59-66.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

719 : Mattson, V.R., J.W. Arthur, and C.T. Walbridge (1976): Acute Toxicity of Selected Organic Compounds to Fathead Minnows. EPA-600/3-76-097, U.S.EPA, Duluth, MN :12 p.

- 2) 環境庁(1996)；平成9年度 生態影響試験
- 3) 国立環境研究所 (2016)：平成27年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) OECD High Production Volume Chemicals Program (1998)：SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Adipic acid.
 - 1：BASF AG (1996). Internal Report: Algal growth inhibition test. (Report No.1136/87). Translated summary of the original report from 15.03.1988.
 - 2：BASF AG (1988). Internal Report: Determination of the acute toxicity of adipic acid to *Daphnia magna* Straus. (Report No. 1/1136/2/87).
 - 3：BASF AG (1980). Internal report: Determination of the acute toxicity of adipic acid to *Leuciscus idus*. (Report No.79/557), 15.10.1980.
 - 4：Bayer AG (1991). Study of the ecological behaviour of adipic acid. Unpublished Report (No.244 A/91).