

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	98 - 12	官報公示 整理番号	2 - 858	CAS 番号	124 - 04 - 9
名 称	アジピン酸 別名：1,4-ブタンジカルボン酸		構 造 式	HOOC-(CH ₂) ₄ -COOH	
分 子 式	C ₆ H ₁₀ O ₄		分 子 量	146.14	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99.6 %以上 不純物 : 水分 添加剤又は安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 無色結晶(粉末) ²⁾ 融 点 : 152 ³⁾ 、153 ⁴⁾ 沸 点 : 337.5 ^{3,4,5)} 引 火 点 : 196 ⁵⁾ 発 火 点 : 422 ²⁾ 爆発限界 : 文献なし 比 重 : d ₄ ²⁵ 1.360 ^{3,5)} 蒸気密度 : 5.04(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 10 Pa (7.5 × 10 ⁻² mmHg) (18.5 ²⁾) 分配係数 : log Pow ; 0.08(実測値) ⁶⁾ 、-0.10(計算値) ⁶⁾ 加水分解性 : 加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数 : K ₁ =3.90 × 10 ⁻⁵ (25 ³⁾) ³⁾ 、K ₂ =5.29 × 10 ⁻⁶ (25 ³⁾) ³⁾ スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント m/z 55(基準ピーク, 1.0)、100(0.46)、45(0.35)、27(0.39) ⁷⁾ 吸脱着性 : 文献なし 粒度分布 : 文献なし 溶 解 性 : アジピン酸 / 水 ; 15 g/l (15 ⁸⁾)、160 g/l (60 ⁸⁾) ⁸⁾ エーテルに 6.33 g/l。メタノール、エタノールに自由に混和。アセトンに可溶。 シクロヘキサンの難溶。ベンゼンに不溶 ⁹⁾ 。 換算係数 : 1 ppm = 6.06 mg/m ³ (気体, 20 ⁸⁾) 1 mg/m ³ = 0.165 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 75,253 t(製造 61,117 t 輸入 14,136 t)¹⁰⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：ナイロン 6 6 原料、ポリエステルジオール原料、可塑剤原料、香料原料、食品添加物¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解¹¹⁾ (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/l	30 mg/l
BOD から算出した分解度		
68 ~ 90%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中における OH ラジカルとの反応の半減期は 4.4 日と報告されている¹²⁾。

2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
60	0 / 27 - (2)	6 / 27 70 ~ 410 (30)	調査データなし	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間) : 影響指標	OECD 分類基準 (案) ¹⁴⁾
藻類	<i>Scenedesmus Subspicatus</i> ¹⁵⁾ (セネデスムス)	/	31.3(72-h) : 増殖阻害	harmful
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁵⁾ (オオミジンコ)	/	85.7(48-h) : 遊泳阻害	harmful
魚類	<i>Pimephales Promelas</i> ^{8, 12, 15, 16)} (ファットヘッドミノー) <i>Leuciscus idus</i> ¹⁵⁾ (ウグイ)	97(96-h) 230(96-h)	/	harmful 分類基準なし

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の推奨生物種以外

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{9, 16, 17, 18, 19, 20)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,900-4,200 mg/kg	3,600-11,000 mg/kg <	> 11,000 mg/kg
吸入 LC ₅₀	-	31,000 mg/m ³ (1h) 7,700 mg/m ³ (4h)	-
経皮 LD ₅₀	-	-	-
静脈内 LD ₅₀	680 mg/kg	-	-
腹腔内 LD ₅₀	170-275 mg/kg	275 mg/kg	-

マウスに経口投与した実験では胃と小腸の膨大、腸の炎症と出血がみられ、LD₅₀ 値が 1,900 mg/kg とされている¹⁸⁾。

ウサギに 2,430、4,860 mg/kg を経口投与した実験で、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、胃の膨大、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、剖検で褐色内容物を含んだ腸の膨大がみられている¹⁸⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に中等度または重度の刺激性を示す^{12,16)}。

ウサギの皮膚にプロピレングリコールで 50% に調製したもの 500 mg を 24 時間閉塞適用した実験では軽度の刺激性を示す¹⁶⁾。

3) 感作性

モルモットの実験で、皮膚感作性は示さない¹⁶⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 3,600、4,000、5,600 mg/kg/day を 5 日間投与した実験で、3,600 mg/kg/day 以上で死亡、5,600 mg/kg/day で抑うつ、呼吸困難、運動失調、痙攣などがみられている²⁰⁾。

ラットに 16,000 mg/kg/day を 5 週間経口投与した実験で、下痢、体重増加抑制、死亡がみられている¹⁹⁾。

ラットに 800、1,600、3,200 mg/kg/day 相当量を 5 週間混餌投与した実験で、3,200 mg/kg/day で体重増加抑制、下痢がみられている¹⁶⁾。

ラットに 800 mg/kg/day を 33 週間強制経口投与した実験で、体重増加抑制と被毛及び行動の異常がみられている¹⁹⁾。

ラットに 678、1,356 mg/kg/day を 33 週間混餌投与した実験で、678 mg/kg/day 以上で腸の慢性炎症、1,356 mg/kg/day で死亡率の増加、体重増加抑制、下痢がみられている^{16,18)}。

ラットに 0.1、1、3、5% (17、175、505、814 mg/animal/day) の濃度で 2 年間混餌投与した実験で、3% 以上で体重増加抑制がみられている^{16,18)}。

ラットに 1,500 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した実験で、体重増加抑制がみられている¹⁹⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 126 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日/週 × 3 週間暴露した実験では、剖検、血液学的検査、組織学的検査のいずれにおいても異常はみられていない¹⁸⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	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 S9(+/-) ¹⁶⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1530、G46 ¹⁶⁾	-
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> 、WP2 S9(+/-) ^{12,16)}	-
	突然変異試験	酵母 D3 ¹⁷⁾	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット骨髓細胞、経口、単回及び反復 ¹⁶⁾	-
	優性致死試験	ラット、経口、単回、反復 ¹⁶⁾	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ¹⁶⁾	-
<i>in vivo- in vitro</i>	宿主由来試験	マウス、経口、単回 ネズミチフス菌 TA1530、G46 ¹⁶⁾	-
		マウス、経口、単回 酵母 D3 ¹⁶⁾	+ / -

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雄のラット(系統不明)に 17、175、505、814 mg/animal/day 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^{16, 18, 20)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウスに 2.6、12、56、263 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験、ラットに 2.9、13、62、288 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験、ウサギに 2.5、12、54、250 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間投与した実験、ハムスターに 2、9.5、44、205 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間投与した実験のいずれにおいても、母動物、胎児、新生児に影響はみられず、奇形発生率への影響もみられていない¹⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

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し、皮膚、眼、呼吸器と直接接触した場合は弱い火傷を起こす²⁰⁾。また、皮膚との繰り返しの接触は皮膚炎を起こす。ヒトに対する眼刺激性の閾値は 20 mg/m³ との報告がある¹⁸⁾。

2) 慢性影響

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や胃腸、上部気道に障害が起ることが報告されている。また、製薬工場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¹⁸⁾。

なお、本物質は酸味料として使用される食品添加物であり、WHO は一日許容摂取量を 0-5 mg/kg/day としている¹⁶⁾。

3) 発がん性^{21, 22, 23)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994 年)		1996 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996 年)	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1997 年)	-	1997 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1997 年)	-	1997 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{22,23)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997年)	5 mg/m ³	-
日本産業衛生学会(1997年)	記載なし	-

7. 生体内運命

アジピン酸は胃腸から容易に吸収され、速やかに尿中に排泄される¹⁶⁾。放射標識したアジピン酸を投与したラットでは、尿中代謝物として尿素、グルタミン酸、乳酸、 β -ケトアジピン酸、クエン酸及び未変化体のアジピン酸が検出されている。アジピン酸は酸化によって代謝されると考えられている^{12,17)}。

8. 分類(OECD分類基準・案¹⁴⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ラットでクラス 4-5、ウサギでクラス 5 に、吸入暴露ではラットでクラス 4-5 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても harmful に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

アジピン酸は酸味料として認められている食品添加物である。本物質の蒸気、ミスト、ダストは鼻、喉などの上部気道に軽度の刺激性を有し、皮膚、眼、呼吸器官との直接の接触は弱い火傷を起こす。また、皮膚への繰り返しの接触では皮膚炎を起こす。ヒトへの慢性影響として自律神経系や胃腸、上部呼吸器の障害及び気管支喘息の発生などが報告されている。実験動物での経口投与では、胃や小腸の膨大、腸の炎症と出血及び下痢がみられるほか、抑鬱、呼吸困難、運動失調、痙攣がみられている。変異原性・遺伝毒性については、*in vivo*、*in vitro* とも、ほとんどの試験で陰性で、ヒトでの発がんに関する報告はなく、ラットにおける 2 年間のがん原性試験では有意な腫瘍発生率の増加はみられていない。生殖・発生毒性については、動物実験では奇形の発生は報告されていない。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて主として水圏及び底質中に分布するものと予想される。水圏では主として生分解により分解される。大気圏では主として OH ラジカルとの分解反応が関与している。環境庁のモニタリングデータでは底質から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても harmful である。

2) 指摘事項

- (1) 眼及び上部気道及び皮膚に対し刺激性を有する。
- (2) 慢性的暴露で、ヒトでは自律神経系や胃腸障害、及び喘息等の呼吸器障害を起こす。

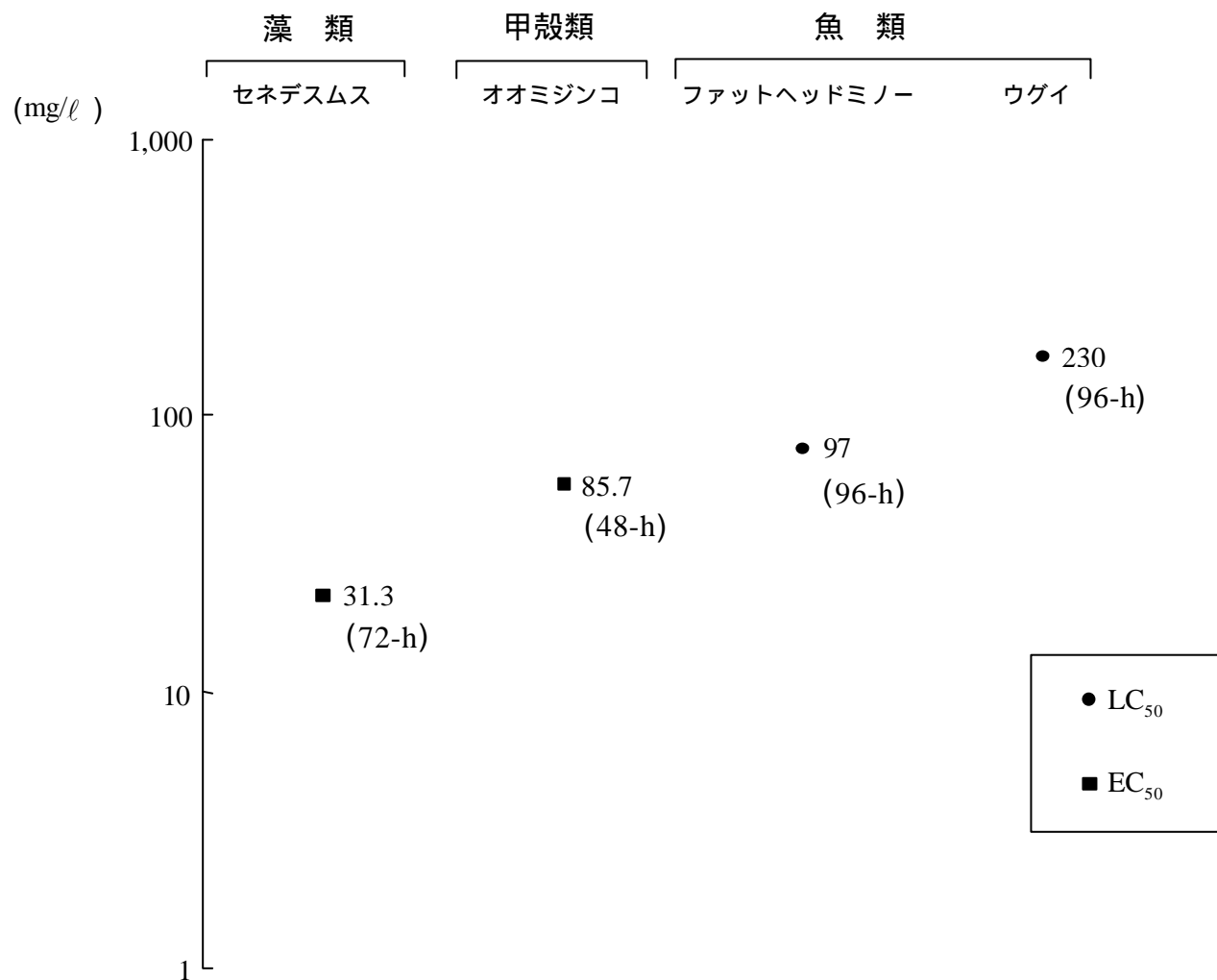
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1998).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1992).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) 有機合成化学協会編, 有機化学物辞典, 講談社(1985).
- 5) Richardson, M.L., et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 6) 分配係数計算用プログラム “ C Log P ” , アダムネット(株).
- 7) NIST Library of 54K Compounds.
- 8) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1996).
- 9) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1991).
- 10) 平成 8 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 11) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 12) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine (1996).
- 13) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1998).
- 14) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 15) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 16) BUA Report, **68**(1991).
- 17) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH (1996).
- 18) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 19) ECDIN(Environmental Chemicals Data Information Network) Data Bank, EU(1998).
- 20) The Canadian Center for Occupational Health and Safety CCOHS CHEMINFO(1996).
- 21) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 3 版(1997).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1997).
- 23) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **39**, 129-149(1997).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

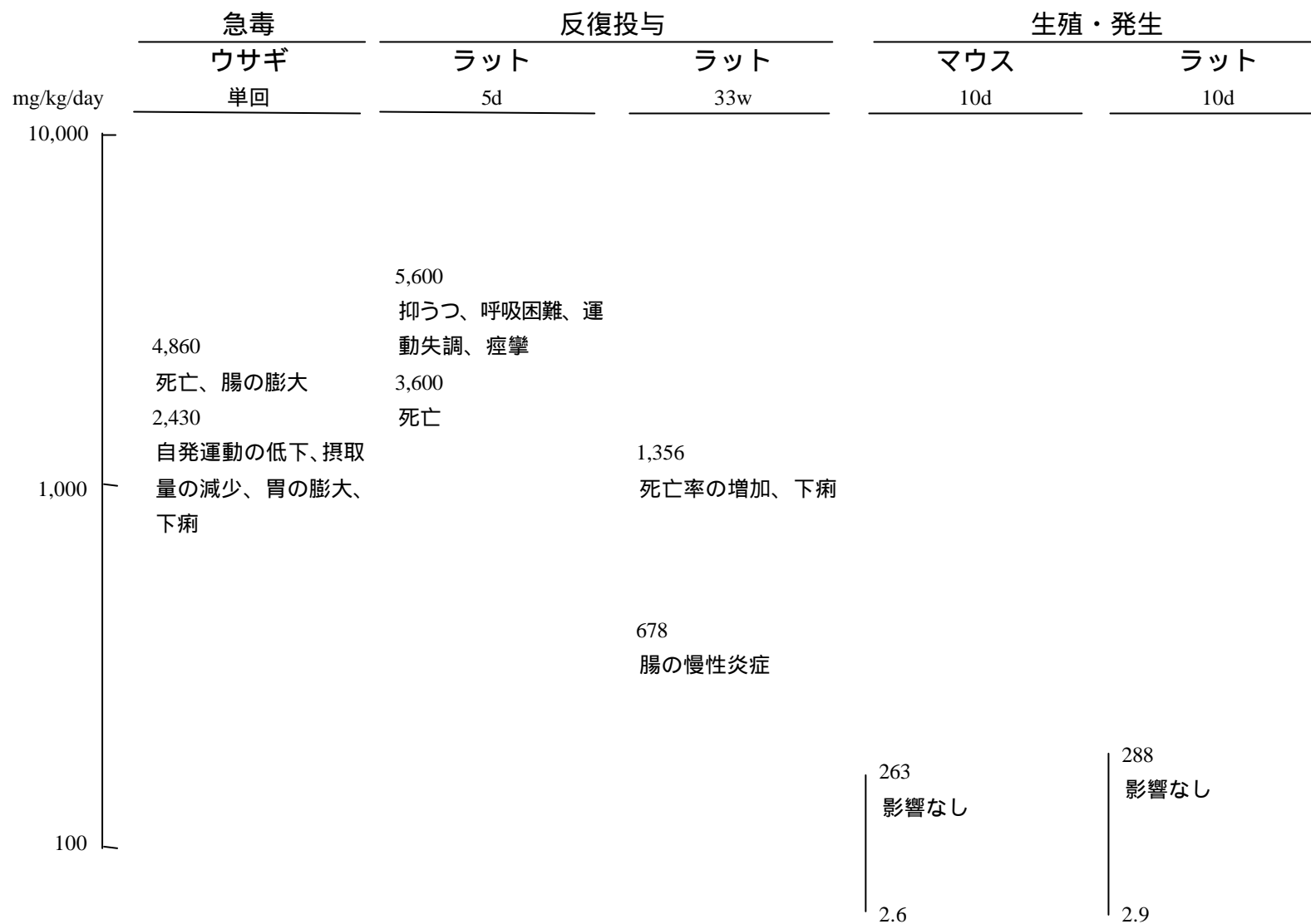
生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1995).
- 3) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co(1996).
- 4) BUA Report, 68(1991).

ほ乳動物毒性図 (経口投与)



ほ乳動物毒性図 (経口投与)

