IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.16　　Azodicarbonamide (1999)

アゾジカルボンアミド

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目　次

序　言
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 5
3. 分析方法 ---- 6
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 7
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 8
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 8
6.1 環境中の濃度 ---- 8
6.2 ヒトの暴露量 ---- 9
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 9
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 10
8.1 単回暴露 ---- 10
8.2 刺激と感作 ---- 10
8.3 短期暴露 ---- 11
8.4 長期暴露 ---- 12
8.4.1 準長期暴露 ---- 12
8.4.2 長期暴露と発がん性 ---- 12
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 13
8.6 生殖・発生毒性 ---- 14
8.7 免疫系および神経系への影響 ---- 14
9. ヒトへの影響 ---- 14
9.1 症例報告 ---- 15
9.2 疫学研究 ---- 16
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 18
11. 影響評価 ---- 19
11.1 健康への影響評価 ---- 19
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 19
11.1.2 指針値の設定基準 ---- 20
11.1.3 リスクの総合判定例 ---- 21
11.2 環境への影響評価 ---- 21
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 21
13. ヒトの健康保護と緊急措置 ---- 22
13.1 健康への危険有害性 ---- 22
13.2 健康監視に関する助言 ---- 22
14. 現行の規制・ガイドライン・基準 ---- 22

参考文献 ---------- 23

添付資料１　原資料 ---------- 28
添付資料２　CICAD ピアレビュー ---------- 29
添付資料３　CICAD 最終検討委員会 ---------- 30

国際化学物質安全性カード
アゾジカルボンアミド(ICSC0380) ---------- 33

国際化学物質簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.16　アゾジカルボンアミド（Azodicarbonamide）

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

アゾジカルボンアミドに関するこの CICAD は、英国衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive)によって作成された、主として産業衛生上のヒトの健康に対するレビュー(Ball et al., 1996)に基づくものである。したがって、本 CICAD には環境に関する入手可能なデータの評価が含まれているが、とくに職場環境におけるヒトへのリスクに主眼がおかれ、職場における暴露経路に関する情報が強調されている。レビューには 1994 年 6 月までに確認されたデータが網羅されている。レビューの完成以後に公表された新しい情報を確認するため、1997 年 7 月までの文献につきさらに検索が行われた。原資料は環境問題には触れていない。文献調査でもこの分野での研究情報を確認できなかったので、環境リスクアセスメントは試みられていない。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料 1 に示す。また、本 CICAD のピアレビューに関する情報は添付資料 2 に示す。本 CICAD は、1998 年 6 月 30 日から 7 月 2 日にかけて東京で開催された最終検討委員会で、国際的評価の一つとして認定されている。この最終検討委員会出席者のリストを添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性計画によって作成されたアゾジカルボンアミドに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0380)(IPCS, 1993)もまた、本文書に転載されている。

アゾジカルボンアミド(CAS No. 123-77-3)の毒物動態に関するデータはあまりないが、げっ歯類においては吸入あるいは経口投与によってよく吸収されるとみられる。大部分は胃腸管に吸収されず、糞便によって排泄される。アゾジカルボンアミドは、唯一確認された分解物であるビ尿素(biurea)に容易に変換するので、全身暴露ではおもに親化合物ではなく、この分解誘導産物に暴露されていると思われる。吸収されたアゾジカルボンアミド／ビ尿素は速やかに、主として尿を経由して排泄され、ビ尿素は体内にほとんど残らない。

アゾジカルボンアミドの急性毒性の程度は低く、実験動物の皮膚、眼あるいは気道に対して刺激性を示さない。厳密性に欠けるが、ある皮膚感作性試験では陰性であり、またモルモットを用いたある試験では、喘息様の反応はみられなかった。実験動物の吸入試験で、

200mg/m^3 まで 13 週にわたって何らの毒性も認められていない。反復経口投与によって、数種の動物系においては尿細管に円柱と結晶様沈着を伴う腎盂腎炎がみられた。しかしながら、これらの変化を誘発するためには高用量を要する(1 年間にわたる試験で、200 mg/kg 体重/日以上)。アゾジカルボンアミドは細菌に対して変異原性を示すが、同じような作用が *in vivo* で起こるという証拠はない。アゾジカルボンアミドの発がん性や生殖毒性については詳細には検討されていないが、その分解産物であるビ尿素について以前に行われた動物試験では、腫瘍形成あるいは抗受精作用は認められていない。発生毒性試験は実施されていない。

ヒトに関する研究は、アゾジカルボンアミドによる喘息誘発あるいは皮膚刺激性に絞られている。アゾジカルボンアミドがヒトに喘息を引き起こすという所見は、徴候のある個人に気管支負荷を行ったとき、あるいはアゾジカルボンアミドを生産または使用している現場従業員の健康評価に際して見つかったものである。アゾジカルボンアミドが皮膚感作を起こす可能性を示した報告もある。

アゾジカルボンアミドがヒトに対する喘息の原因物質か否か、また非感受性個人の喘息誘発に要する濃度や感受性をもつ個人が発症する濃度も不明であるという理由から、現在の職業性暴露の条件では、ヒトに対してリスクがあると結論されている。リスクのレベルについては不明であるため、暴露レベルはできる限り低目にするべきであろう。

アゾジカルボンアミドを添加することによって、パンやビールなど消費者製品中にカルバミン酸エチルが形成されるということも確認されている。アゾジカルボンアミドの一般の人々に対する暴露については、データが存在しないため評価はできない。

表層水へ放出されたアゾジカルボンアミドは、粒子にほとんど収着せず水圏に分布することになる。大気中におけるヒドロキシラジカルとの反応に要する半減期を計算すると、0.4 日となる。下水汚泥を用いた 3 つの試験のうち 2 つでは、アゾジカルボンアミドは容易に生物分解を受け、土壌中では 14 日間で 20～70%が分解された。魚およびミジンコに対する無影響濃度(NOEC)は、それぞれ 50mg/L 以上および 5mg/L 以上と報告されている。環境中への放出については情報が不足しているため、定量的なリスク評価はできない。

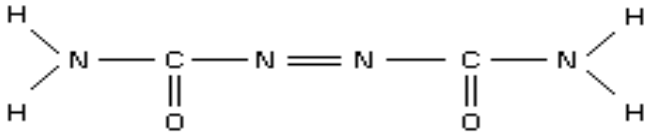
2. 物質の特定および物理的・化学的性質

アゾジカルボンアミド($C_2H_4N_4O_2$、CAS No. 123-77-3)は、常温で黄橙色結晶の合成化学物質である。水に難溶だが(<50mg/L・20℃)、熱水には可溶である。多くの有機溶剤に

不溶だが、*N,N*-ジメチルホルムアミド(*N,N*-dimethyl formamide)とジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)には可溶である。蒸気圧は非常に低い(2.53×10^{-11} kPa・20℃)。その他の物理的・化学的性質は、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card)に記されている。

一般的な別名として、ADA、ADC、アゾビスカルボンアミド(azobiscarbonamide)、アゾビスカルボキサミド(azobiscarboxamide)、アゾジカルボジアミド(azodicarbodiamide)、アゾジカルボキサミド(azodicarboxamide)、アゾジホルムアミド(azodiformamide)、アゾビスホルムアミド(azobisformamide)、1,1′-アゾビスホルムアミド(1,1′-azobisformamide)、ジアゼンジカルボキサミド(diazenedicarboxamide)、ジアゼンジカルボン酸アミド(diazenedicarbonic acid amide)がある。商品名は本文書に転載した国際化学物質安全性カードに記されている。

構造式は以下のとおり。



変換係数(20℃・101.3kPa)は以下のとおり。

1mg/m^3 = 0.21ppm

1ppm = 4.8mg/m^3

3. 分析方法

作業環境空気中のアゾジカルボンアミド測定方法は 2 種ある。一つは、ポリエチレンライナー付きの 37mm テフロンフィルターにセルロースパッドを重ねて試料を捕集する方法で(Ahrenholz & Neumeister, 1987)、流速 2L/分でサンプリング時間は 7～486 分間とする。フィルターからジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)により回収後、高速液体クロマトグラフィーで分析する。1 検体あたりの定量下限値は 5μg とされる。空気中の定量下限値は、2L/分・15 分間で 0.167mg/m^3 等量、8 時間では 0.005mg/m^3 等量になる。

もう一つは流速 15～20L/分で 37mm ガラス繊維フィルターに捕集する方法である(Vainiotalo & Pfaffli, 1988)。フィルターからはジメチルスルホキシドで溶出する。水酸化

ナトリウム(sodium hydroxide)とグルコース(glucose)溶液の添加により、アゾジカルボンアミドは還元されヒドラジン(hydrazine)になる。4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(4-dimethylaminobenzaldehyde)を添加し、アルダジン(aldazine)の生成量を分光測光法 460 nm で測定する。4m³ 空気試料の検出下限値は 0.001mg/m³ とされる(1 検体あたり 4μg 等量)。通常、個別の暴露試料評価のために捕集する場合と比べ、はるかに体積が大きい。標準的な流速 2L/分で 8 時間サンプリングした 960L の空気の検出下限値は、約 0.005mg/m³ である。同速度での 15 分間の検出下限値は約 0.16mg/m³ になる。

ラットでアゾジカルボンアミドとその代謝物ビ尿素(biurea 慣用名)を測定する方法が発表されているが(Bechtold et al., 1989; Mewhinney et al., 1987 も参照)、ヒトの体液についての報告はない。

4. ヒトおよび環境の暴露源

アゾジカルボンアミドの主たる最終用途は、ゴム・プラスチック工業における発泡剤である。塩化ポリビニル、ポリオレフィン、天然・合成ゴムなど、多様なポリマーの利用が進むにつれ、使用量も増えた。アゾジカルボンアミドを約 190～230℃で熱分解すると発泡作用が生じ、ガス(窒素、一酸化炭素、二酸化炭素、アンモニア)や、固形残渣、昇華物が生成する。低温では、金属塩や酸化物の形態の分解促進剤も添加して分解する。

英国とアイルランドのパン製造業で粉の改良剤として使用されていたことがあるが(他の EU 加盟国を除く)、現在この用途は認可されていない。これが世界的に一般的な用途かどうかは不明である。その他の消費者製品には使用されていない。

アゾジカルボンアミドの製造には、高温・高圧下で硫化ジヒドラジン(dihydrazine sulfate)と尿素(urea)を反応させる。生成物を塩素酸ナトリウム(sodium chlorate)で酸化し、遠心分離機にかけ、アゾジカルボンアミド含有のスラリーを得る。不純物を洗浄除去後、乾燥して粉末状の製品にする。包装前に微粉末化する(粒子の 95%の粒子径<10μm、呼吸[respirable 肺胞到達]サイズ)。

生産量に関する情報は非常に少ない。Hazardous Substance Data Bank(HSDB, 1996)によると、米国での生産量は“4.54 トン以上”である。英国でも最近まで製造されていたが、現在は中止され、ほぼ独占的に扱うある企業を通じ全量が輸入され、毎年約 2500 トンが英国市場に供給されている。純品アゾジカルボンアミド(約 2200 トン)と最終用途に応じ含有率 10～95%の混合製品(300 トン)が輸入されている。ポリオレフィンによりペレッ

ト化した“マスターバッチ”と、ペースト状の可塑剤との混合物もゴム・プラスチック産業に供給されている。英国内では、粉塵抑制粉剤、ペースト、“マスターバッチ”への加工・販売も行われている。

パンやビール中のカルバミン酸エチル(ethyl carbamate)の量へのアゾジカルボンアミドによる影響が検討された(Canas et al., 1997; Dennis et al., 1997a,b)。これら製品に未反応アゾジカルボンアミドが含まれているかどうか明らかではないため、摂取時の総体内負荷量への影響を評価することはできない。

5. 環境中の移動・分布・変換

大気中のヒドロキシラジカル反応に対する半減期は 0.4 日間と計算された[1]。

乾燥重量で 1kg あたり 200mg の窒素が混入した 5 種の土壌に、アゾジカルボンアミドを添加すると、14 日間で 21.1～66.1％が分解された(無機窒素回収分として測定)(Frankenberger & Tabatabai, 1982)。

下水汚泥微生物によるアゾジカルボンアミドの分解が、3 通りの Sturm 試験を用いて調査された(経済協力開発機構[OECD]ガイドライン 301B)。3 種中 2 種の試験で「容易に生物分解可能」と確認され、もう 1 種でも 30 日間で 21％が分解された(Uniroyal, 1992)[2]。

Mackay のレベル I フガシティモデルによると、表層水に放出されると、あまり粒子状物質には収着されず水圏に分配される[3]。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

調査した限りでは、大気・水・土壌・底質中の濃度を示すデータはない。

---

1 Bayer, Atkinson 法に基づく未公表の計算値(1988); 化学物質データベース(IUCLID, 欧州連合データベース), 1996 年 2 月 7 日版に提示.

2 Bayer, 未公表の計算値(1991); IUCLID, 1996 年 2 月 7 日版に提示; 詳細は不明.

3 Bayer, IUCLID 1996 年 2 月 7 日版に注記.

6.2　ヒトの暴露量

本文書の筆者らが把握するところでは、労働環境以外のデータはない。英国では推計で数千人がアゾジカルボンアミドの暴露環境で働いている。そのうち、配合、混合、原材料の取扱いなど、主たる業務の一環で暴露を受けるのは数百人程度に過ぎない。

英国衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive)が、微粉砕ミルによるアゾジカルボンアミド粉末製造工場で計 4 検体(昼夜各 2 検体)を採集して得たデータでは、労働者の平均暴露量は昼間勤務で 11.8 および 9.8mg/m^3、処理量が少ない夜間勤務で 2.3 および 2.8mg/m^3 であった。試料の採取時間は 4 時間で、担当職務は微粉末化した製品の袋詰め、計量、包装である。

文献によると、1981 年に Slovak はアゾジカルボンアミド製造時における総粉塵濃度の時間加重平均値を 2～5mg/m^3 と報告している。しかし、具体的な職域や作業については記載がない。米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH)の研究(Ahrenholz et al., 1985)では、アゾジカルボンアミドを取り扱う床張り材製造作業員の暴露量を個別に調査した。作業内容は、ペーストやペンキを調剤するための、可塑剤・樹脂・顔料などの添加剤とアゾジカルボンアミド粉末の調合である。暴露はおもに粉末の計量や廃棄処分時に起きる。個別短時間(サンプリング時間 70 分未満)暴露濃度は 0.15～12mg/m^3(中央値 2.7mg/m^3)である。Ahrenholz および Anderson(1985)の研究では、プラスチック射出成形時のアゾジカルボンアミド使用について検討した。この工程ではアゾジカルボンアミド粉末が樹脂と混合される。全勤務時間の測定を 2 回実施し、8 時間加重平均濃度の中央値は昼間 6.2μg/m^3(不検出～280 μg/m^3)、夜間 25μg/m^3(痕跡量～752μg/m^3)であった。

調査した限り、皮膚暴露濃度に関するデータはない。

7.　実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

調査した限りでは、ヒトにおけるアゾジカルボンアミドの体内動態に関する情報はない。

毒物動態に関するデータの大半は動物試験によるものである(Mewhinney et al., 1987)。ラットに放射性標識アゾジカルボンアミドを暴露すると、最大 6 時間の単回吸入暴露で投与量の 34%、単回経口投与で 10～33%が吸収される。対照的に、単回気管内滴注では投与量の約 90%が吸収されるとみられる。吸入と気管内滴注による吸収の相違は、吸入の場

合は多くが下気道まで到達しないことに関係するとみられる。ラットに空気力学的質量平均径 3.4μm の乾燥エーロゾル 25mg/m^3 の鼻部限定暴露を 6 時間行なったところ、30 分後には総摂取量計算値の 78%が消化管に分布していた。

吸入、経口暴露ともに、かなりの量が消化管から吸収されないまま、糞便へと排泄される。アゾジカルボンアミドは同定された唯一の分解産物であるビ尿素に変換しやすく、全身暴露では主として親化合物ではなく、この誘導体に暴露しているとみられる。吸収されたアゾジカルボンアミド／ビ尿素の排出は速く、おもに尿を経由して排泄され、ビ尿素の全身貯留量はごくわずかである。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

毒性学的研究にはビ尿素を用いたものがある。アゾジカルボンアミドはチオール基の存在下では、還元作用により安定なビ尿素へと変化しやすい。多くの生体分子にチオール基が存在することを考えると、アゾジカルボンアミドが生体中のチオール基に遭遇すれば、どこでもこの反応が起きる可能性がある。このことは、放射標識したアゾジカルボンアミドをラットの新鮮血に添加した実験でも証明されている(Mewhinney et al., 1987)。未処理の血液を使用すると、放射能の全量は 5 分間以内にビ尿素に現れる。アゾジカルボンアミドと結合した放射能は、血液 1mL あたり未標識アゾジカルボンアミドを 5mg 添加処理したときのみ、血中から検出される。この値はヒト体内で想定される値よりはるかに大きい。

8.1 単回暴露

いずれの暴露経路でも、アゾジカルボンアミドの急性毒性は低い。ラットおよびマウスに乾燥エーロゾル(空気力学的質量中位径 5.8±2.25μm[幾何標準偏差])の 4 時間暴露を行なったところ、50%致死濃度(LC_{50})は 6100mg/m^3 より高かった(IRDC, 1982a,b)。ラットに最大 5000mg/kg 体重の経口投与をしても死に至らなかった(Loeser, 1976)。ウサギに塗布し閉鎖包帯を適用したときの 24 時間経皮 50%致死量(LD_{50})は、>2000mg/kg 体重であった(MB Research Laboratories Inc., 1986)。どの単回暴露試験でも特異的な毒性はほとんど認められなかった。

8.2 刺激と感作

大半の研究が質的に確実性を欠き、また現在の規制に適合していないものも多いが、数件の皮膚・眼刺激試験の結果から、アゾジカルボンアミドは皮膚・眼刺激物ではないとみ

られる(Kimmerle, 1965; Conning, 1966; Mihail, 1977; MB Research Laboratories Inc., 1986)。ある呼吸器刺激試験で、アゾジカルボンアミドをプレチスモグラフィー・チューブ内でモルモット頭部にのみ暴露しても、さまざまな肺機能パラメータに懸念されるような変化や影響は生じず、濃度 97g/m^3・1 時間暴露までは刺激はごくわずかだった(Shopp et al., 1987)。

ただ 1 件確認された皮膚感作性試験では、感作の誘導・負荷試験時に使用したジメチルホルムアミドを溶媒とする溶液の濃度が 1%と非常に低く、試験群に用いたモルモットは 4 匹のみで、試験部位は密閉されていなかったなど、試験の質が不良なため、動物に対するアゾジカルボンアミドの皮膚感作原性について結論を得ることはできなかった(Stevens, 1967)。10 匹を 1 群とするモルモットに 1 日 6 時間、週 5 日ずつ 4 週間にわたり、0、51、200mg/m^3 の非抱合型アゾジカルボンアミドの反復吸入暴露を行なったところ、肺刺激やぜんそく型反応の証拠は認められなかった(特異的気道コンダクタンスに変化なし、上・下気道に組織病理学的影響の証拠なし、循環抗体の証拠なし)(Gerlach et al., 1989)。

8.3 短期暴露

動物実験では、反復吸入・経口暴露によるアゾジカルボンアミドの毒性は比較的低い。よく管理された 2 週間の吸入試験で、雌雄各 10 匹を 1 群とする F344/N ラットまたは B6C3 F_1 マウスに、0、2、10、50、100、200mg/m^3 の乾燥エーロゾル(空気力学的質量中位径 2μm)を 1 日 6 時間、週 5 日間暴露した(Medinsky et al., 1990)。メトヘモグロビンや血中コリンエステラーゼの分析、また詳細な肉眼的・顕微鏡的病理検査を実施しても、毒性を示すような変化は認められなかった。

雌雄各 5 匹を 1 群とするマウスに、0、625、1250、5000、10000mg/kg 体重/日のアゾジカルボンアミドをトウモロコシ油溶液として、週 5 日ずつ 2 週間強制経口投与した[4]。1250mg/kg 体重/日以上の群で、処置に関連するとみられる死亡が認められた。組織病理検査では、1250mg/kg 体重/日以上の群で、尿細管に円柱を伴う腎盂腎炎が生じ、尿細管と膀胱に結晶様沈着がみられた。

ラットでも同様の試験が実施され、やはり 1250mg/kg 体重/日以上の群で投与に関連した死亡が増加し、腎臓に同様の病変が観察されたが、影響が認められたのは雄 1250mg/kg 体重/日以上、雌 2500mg/kg 体重/日以上の群であった[4]。

初期の 1 件の短報で、300mg/kg 体重/日を 5 日間投与した雄ラットに、詳細は不明なも

[4] IRCD, 未公表データ; BG Chemie に引用(1995).

のの毒性徴候がみられたが、200mg/kg 体重/日群では確認されなかった(Kimmerle, 1965)。

甲状腺への有害作用を調べるため(甲状腺へのヨウ素取込みと血清タンパク結合ヨウ素の調査のみ)、1～4 週間ラットの低ヨウ素の食餌に 1、5、10%アゾジカルボンアミドまたは 5、10%ビ尿素を混ぜても、甲状腺毒性の明確な証拠は認められなかった(Gafford et al., 1971)。

反復皮膚暴露の影響に関するデータはない。

8.4 長期暴露

8.4.1 準長期暴露

雌雄各 10 匹を 1 群とする F344/N ラットまたは $B6C3F_1$ マウスに、空気力学的質量中位径 2μm の乾燥エーロゾル 0、50、100、200mg/m^3 を、1 日 6 時間ずつ週 5 日の割合で 13 週間暴露した(Medinsky et al., 1990)。各尿中酵素の活性分析、血液所見、血中コリンエステラーゼ(cholinesterase)、血清トリヨードチロニン(triiodothyronine)、血清チロキシン(thyroxine)、膣細胞診、精子形態、肺・腎内のアゾジカルボンアミドおよびビ尿素の量(Mewhinney et al., 1987)を調べ、詳細な肉眼・顕微鏡的病理検査を実施したが、毒性学的に問題となるような変化はみられなかった。

10 匹を 1 群として、雄マウスに 1、78、156、312、625、1250mg/kg 体重/日、雌マウスに 0、156、312、625、1250、2500mg/kg 体重/日のアゾジカルボンアミドを、トウモロコシ油溶液として、週 5 日ずつ 13 週間、強制経口投与した[1]。§8.3 でみた 2 週間試験とは異なり、致死例も組織病理での異常も認められなかった。

10 匹 1 群の雄ラットに 1、100、500、2500mg/kg 体重/日、雌ラットに 0、200、1000、5000mg/kg 体重/日のアゾジカルボンアミドを、トウモロコシ油溶液として、週 5 日ずつ 13 週間、強制経口投与した[5]。雄の 2500mg/kg 体重/日群、雌の 5000mg/kg 体重/日群でのみ死亡がみられた。組織病理検査では、雄の 2500mg/kg 体重/日群、雌の 5000mg/kg 体重/日群でのみ、腎盂腎炎および結晶様沈着が認められた。

8.4.2 長期暴露と発がん性

アゾジカルボンアミド長期暴露の影響について、詳細には研究されておらず、一般的な

[5] IRCD, 未公表データ; BG Chemie に引用(1995).

発がん性試験もないとみられる。ただ一つのデータは、ラットおよびイヌに各種量のビ尿素を混餌投与した 1 年間および 2 年間試験のものである。1 年間試験では、ラットおよびイヌに 5 または 10%ずつビ尿素を混餌した(Oser et al., 1965)。10%群のラットが 1 匹死に、同群の雄で体重増加がわずかに抑制された。ラットの剖検でその他の毒性徴候は認められなかった。両用量群ともにイヌの大半が死んだ。剖検では、塊状の多発性腎結石、膀胱結石、慢性腎盂腎炎を認めた。しかし、被験体となったイヌの血統は不明確でばらばらであった。したがって、以上の試験から有効な結果を得ることはできない。結石の主成分(80～100%)はビ尿素と同定された。

2 年間試験では、ラットおよびイヌの餌に、未処置の粉で焼いたパンに 750、2370、7500 mg/kg いずれかのビ尿素を添加するか、あるいは粉に 100mg/kg のアゾジカルボンアミドを添加し焼いたパンを混ぜた(Oser et al., 1965)。コントロールには未処置の粉で焼いたパンを混餌した。アゾジカルボンアミドがビ尿素に変換しやすいのであれば(Joiner et al., 1963)、アゾジカルボンアミド添加の粉で焼いたパンを混餌された動物はビ尿素に暴露されたものとみられる。前出の研究同様、この研究で使用されたイヌの血統は不明確かつばらばらなので、有効な結果は得られなかった。ラットでは投与に関連した死亡も、関連があるとみられる有害影響も認められなかった。1 日の飼料消費量を 20g、平均体重を 350g とすると、食餌中のビ尿素含有量はおよそ 45、140、450mg/kg 体重/日に相当する。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

アゾジカルボンアミドは、*in vitro* で代謝活性の有無に関わらず細菌に塩基対置換変異を誘発し、変異原性を示す(Pharmakon Research International, 1984a; Mortelmans et al., 1986; Hachiya, 1987) [1]。対照的に、哺乳動物細胞系での複数の標準的な *in vitro* 試験では陰性の結果が示された。ヒポキサンチングアニンホスホリボシル転移酵素(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase)遺伝子座を用いたチャイニーズハムスター卵巣細胞、およびチミジンキナーゼ(thymidine kinase)遺伝子座を用いたマウスリンパ腫細胞での遺伝子突然変異試験が実施され、併せて *in vitro* 肝臓不定期 DNA 合成試験およびチャイニーズハムスター卵巣細胞での姉妹染色分体交換試験も行なわれた(Pharmakon Research International, 1984b,c)[6, 7]。チャイニーズハムスター卵巣細胞での染色体異常試験で陽性所見が示されたが、結果に再現性は認められなかった[7]。ショウジョ

---

[6] T. Cameron, 米国国立がん研究所がん病因研究部門委託短期プログラムによるエームス試験およびマウスリンパ腫試験の未公表の結果(1990)(米国国立がん研究所 Chemical Carcinogenesis Research Information System [CCRIS]のデータベースに引用).

[7] NTP, アゾジカルボンアミドのチャイニーズハムスター卵巣細胞染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験での未公表データ, 米国国家毒性計画(National Toxicology Program), 国立保健研究所(National Institutes of Health), 保健社会福祉省(Depart-

ウバエ(*Drosophila*)伴性劣性致死試験では陰性の結果が得られた(Yoon et al., 1985)。2 件の腹腔内投与(アゾジカルボンアミド 0 または 150mg/kg 体重)によるマウス *in vivo* 骨髄小核試験では、ともに陰性の結果が得られた(Pharmakon Research International, 1984d; Hachiya, 1987)。

8.6 生殖・発生毒性

唯一行なわれている研究[8]はラットの 3 世代試験で、最大 7500mg/kg(約 450mg/kg 体重/日)のビ尿素を混餌した(Oser & Oser, 1963; Oser et al., 1965)。各世代で、ラットを 2 回交配させ、初産仔は離乳期に殺処分した。第 2 産仔から、次世代を産出するための雌雄各 10 匹を無作為に選択した。F_3 世代の離乳期で試験を終了し、各世代で、妊娠率(妊娠に至った交配率[%])、出産率(生仔出産した妊娠数)、生存率(viability index)(4 日以上生存する仔の数)、哺育率(4 日生存仔が離乳まで生存する数)を確認した。生殖への影響は認められなかった。

以上の結果以外に、最大 200mg/m^3 のアゾジカルボンアミドによる 13 週反復吸入暴露試験で、ラットおよびマウスの生殖器に重量や組織学的変化は認められなかったことがわかっている(§ 8.4.1 参照、Medinsky et al., 1990)。

アゾジカルボンアミドの発生毒性に関する研究はない。

8.7 免疫系および神経系への影響

これらの毒性に関する研究は調査した限りでは見当たらず、動物による毒性試験の情報もない。

9. ヒトへの影響

ヒトのアゾジカルボンアミド暴露の影響は十分には検証されていない。いかなる経路でも単回暴露の影響を詳細に検討したデータはない。アゾジカルボンアミドによる反復暴露の影響では呼吸器症状に関するものがもっとも多く、それよりは少ないが、皮膚感作反応もみられる。他の全身性の有害作用について可能性を指摘する報告はない。暴露されたヒ

---

ment of Health and Human Services), Research Triangle Park, NC へ提出.

[8] 本 CICAD 作成中に、OECD 試験法 421 に準じた生殖毒性スクリーニング試験が実施されているとの情報を得た。

トの遺伝、発がん、生殖に及ぼす影響は検討されていない。

9.1 症例報告

アゾジカルボンアミド暴露による喘息誘発を申し立てた個別の労働者の症例報告は多数ある。もっとも強力な裏づけになるのは 2 症例を扱う研究で(アトピー性および非アトピー性各 1 例)、対象は約 4 年間同じプラスチック工場に勤務していた(Malo et al., 1985; Pineau et al., 1985)。両者とも 1～2 週間の継続作業に年間 3～4 回従事し、断続的に暴露を受けている。初回暴露の数ヵ月後、両者とも作業時に“眼・鼻刺激”と記録された症状が発現し、数時間後に夜間性喘息症状が生じた。暴露を 1 ヵ月中断してから、ともに肺吸入誘発試験を実施した。1 秒努力肺活量(FEV_1)、努力肺活量(FVC)、FEV_1 を 20%下落させるヒスタミン濃度($PC_{20}H$)の各基礎値を、スパイロメトリーにより求めた。両被験者ともコントロールとして乳糖による誘発試験を行い、翌日は乳糖とアゾジカルボンアミドの 50：50 の混合液を用いて 15 秒間の試験を実施した。両日とも、経時的に反応を追跡するために肺機能をモニターした。盲験化されていなかったと報告されている。

乳糖単独の負荷試験では肺機能に影響はなかった。しかし、アゾジカルボンアミド投与 3 時間後、アトピー性患者被験者の呼吸応答が遅延し、6 時間後に FEV_1 が 24%下落ピークを示した。$PC_{20}H$ の下落も報告され、気道反応亢進が増大し、6 週間後にも基礎値まで回復しなかった。非アトピー性被験者もアゾジカルボンアミドに対する二相性反応として、暴露の 30 分後と 5～6 時間後に、FEV_1 の 20%以上の下落ピークを示した。この被験者では $PC_{20}H$ の有意な低下は認められなかった。同工場の作業員で、作業に関連して呼吸への影響が認められなかったアトピー性喘息コントロール患者にも試験を実施した。$PC_{20}H$ 基礎値はアトピー性被験者と類似していたが、同様条件のアゾジカルボンアミド暴露 15 分後に肺機能に変化は認められなかった(このコントロールは気道反応が弱かったので、暴露時間を延長した)。アゾジカルボンアミドは不溶性なので、皮膚プリック試験は実施しなかった。

文献ではこのほかに 6 例の報告があるが、いずれもアゾジカルボンアミドを呼吸器症状の原因とするには証拠が薄弱である。他の喘息誘発物質に暴露する可能性がある産業において暴露歴がある症例や、気管支負荷試験が実施されていないか、実施されていても計画に不備が認められる例もあった(Valentino & Comai, 1985; Alt & Diller, 1988; Normand et al., 1989)。

皮膚感作性に関する症例報告は 3 例ある。もっとも新しい報告は発泡プラスチック製耳栓のアゾジカルボンアミドに暴露した男性織物工のもので、耳の再発性皮膚炎の原因を確

認するために、パッチ試験を実施した(Nava et al., 1983; Bonsall, 1984; Yates & Dixon, 1988)。多数の標準アレルゲン(International Contact Dermatitis Research Group standard series)を試しても反応は誘発されなかった。しかし、患者は耳栓に対し、48 および 96 時間後に強い陽性反応を、また耳栓の成分であるアゾジカルボンアミドの 1 および 5%の石油溶液にも強い陽性反応を示したものの、0.1%石油溶液には反応しなかった。10 人のコントロールは 1 および 5%の石油溶液のパッチ試験に反応はなく、患者も耳栓の使用を停止すると症状は再発しなかった。

9.2 疫学研究

アゾジカルボンアミドを扱う労働者の呼吸器症状の有無を調査するため、製造・使用する作業環境では健康調査も実施されている。

アゾジカルボンアミド製造工場で、151 人の作業員を対象に職業性喘息について検討した(Slovak, 1981)。喘息の診断は用意した質問票と研究者による詳細な職歴の聴取り調査を基に行なった。質問票の回答から対象集団を感作の可能性がある者、日常的に暴露しているが無症状の者、アゾジカルボンアミドやその他の感作物質に暴露していない者の 3 群に分けた。第 1 日目、勤務前後にスパイロメトリーを実施し、1 秒量(FEV_1)、努力肺活量(FVC)、FEV_1／FVC 比を求めた。アトピー状態の検索のため一般的なアレルゲンと、ジメチルスルホキシドを溶媒とした 0.1、1、5%アゾジカルボンアミド溶液を用いて、皮膚プリック試験も実施した。対象が暴露する大気中アゾジカルボンアミド濃度を調べるため、個別の大気試料測定も併せて実施した。

個別的な測定では、調査時の大気中アゾジカルボンアミド 8 時間加重平均濃度は 2～5 mg/m^3 であった。質問票および職歴調査から、28 人(18.5%)がアゾジカルボンアミド暴露に関連するとみられる喘息患者と診断された。さらに 12 人が過去の従業員記録から職業性喘息であったと診断された。アゾジカルボンアミドは十分に溶解しないため、皮膚プリック試験の適切な実施はできなかった。

感作群に分類された 28 人の現従業員のうち、半数以上が初回暴露から 3 ヵ月以内に発症し、1 年以内では 21 人(75%)になった。症候は息切れ、胸部絞扼感、喘鳴、せき、鼻炎、結膜炎、発疹である。28 人中、直接型反応は 6 人(21%)、遅発性反応は 16 人(57%)、二相性反応は 6 人(21%)であった。二相性のうち、1 人を除く全員が初期は遅発性パターンを示した。総計で 28 人中 13 人(46%)がアゾジカルボンアミド暴露を継続すると症状が増悪し、職場復帰と症状再発の間隔が短くなった。発症後 3 ヵ月以上アゾジカルボンアミドに暴露した 13 人中 8 人が、二酸化イオウやタバコ煙など過去には耐容性があった刺激物質に対

し感作を起こし、アゾジカルボンアミド暴露の停止後 1 ヵ月以上も続いた。5 人はこの気道反応性亢進が 3 年以上も持続した。どの群でも勤務中の FEV_1 や FVC に変化はなかった。影響発現までの潜伏期、28 人中 12 人(43%)に生じた遅発あるいは二相性発症、反復暴露による感受性亢進、発症後も継続暴露した労働者の肺の反応亢進の持続をみると、これらの対象はアゾジカルボンアミドに対し感作したものとみられる。

Ahrenholz および Anderson(1985)と Whitehead ら(1987)は、約 325 名が勤務するプラスチック工場で、作業員の詳細な調査を行なった。肺機能試験と、職歴、喫煙習慣、既往歴、あらゆる症状の経過も含めて呼吸器・鼻・眼・皮膚刺激について情報を得るため、多くの作業員を対象に聴取り調査を実施した。肺機能検査において、アゾジカルボンアミドの暴露群と非暴露群で、明確な差は認められなかった。しかし、質問票の回答から刺激・せき・喘鳴・息切れ・頭痛の症状と、現在または過去における射出成形機操作の経験との間に強い関連があることが明らかになった。射出成形部門勤務経験がある者では、統計的有意ではないものの皮膚発疹の申告がわずかに増加した。上記のすべての症状のこの部門での有病率は、アゾジカルボンアミド導入前か、その使用量が工程の変更により大幅に減少した時期以後に限定すると低かった。

個別のサンプリングから大気アゾジカルボンアミド濃度は、全勤務時間の平均で、検出濃度下限値(0.001mg/m^3)未満～0.32mg/m^3(中央値 0.006mg/m^3 ; 幾何平均値 0.004 mg/m^3)であった。射出成形機操作員のアゾジカルボンアミドの最高暴露濃度は 0.01mg/m^3 であった。トルエン、スチレン、フェノール、リン酸トリフェニルもそれぞれの臭気閾値以下の濃度で検出された。

17 人を 1 群とする別の個別サンプリングデータでは、全勤務時間の平均で、痕跡量～0.8 mg/m^3(中央値 0.03mg/m^3 ; 幾何平均値 0.02mg/m^3)であった。2 番目に高い値は 0.4mg/m^3 で、次は 0.06mg/m^3 であった。アゾジカルボンアミドに暴露した労働者は勤務後に FEV_1 (平均減少量 64mL)および FVC(平均減少量 77mL)の統計的有意だが中等度の低下がみられた。作業時のせき、喘鳴、胸部絞扼感も報告され、症状は日曜より週日に増悪するようにみえた。

アゾジカルボンアミド取扱い者の鼻血、粘膜刺激、皮膚発疹が報告された床材製造工場で、詳細な従業員調査が実施された(Ahrenholz et al., 1985)。2 件の調査が行なわれ、初めの調査でみられた症状は、眼刺激＞鼻刺激＞せき＞夜間性せき＞息切れ＞喘鳴＞胸部絞扼感の順になった。6 週後、さらに詳細な追跡調査が実施された。勤務時間前後の聴診、肺機能試験の結果、および呼吸器症状(質問票の回答による)を記録した。血液検体も免疫学的検査のために採取した。

表 1　水生生物の急性毒性

生 物 種	プロトコール	エンドポイント	濃度(mg/L)	参考文献
ファットヘッドミノー (*Pimephales promelas*)	OECD 203	96 時間 NOEC	≥50	Uniroyal(1992)
ミ ジ ン コ (*Daphnia magna*)	OECD 202	48 時間 NOEC	4.8(測定) ～16(名目)	Uniroyal(1992)
		48 時間 EC_{50} 遊泳阻害	11(測定) 29(名目)	

質問票の回答で、せき、喘鳴、息切れなどの下気道症状を示したのは、定期的な暴露を受ける作業員 30 人中では 15 人であるのに対し、暴露未経験の 16 人中では 1 人だった。勤務時間前後で FEV_1 および FVC の計測値に有意差はなかった。アゾジカルボンアミドに暴露されていないとみられる者、または間接的に暴露を受けた者(周辺で作業しているが、アゾジカルボンアミドを直接取り扱わない者)の 8 時間加重平均濃度は、<0.001～0.1 mg/m^3 であった。しかし、直接的な暴露を受ける計量と袋詰めの作業時には、ピークは 0.15～12mg/m^3(中央値 2.7mg/m^3)に達した。

10.　実験室および自然界の生物への影響

OECD ガイドラインのプロトコールに準じ、魚類 1 種およびミジンコ(*Daphnia magna*)中のアゾジカルボンアミドについて、試験結果が未公表の産業レポートにまとめられたが、ピアレビューは実施されていない(表 1 参照)。プロトコールや適正動物試験実施基準(GLP)を適用することなく実施されたもう 1 件の研究では、8mg/L のアゾジカルボンアミド溶液によるゼブラダニオ(*Brachydanio rerio*)への影響は認められなかった[9]。>10000mg/L(本物質の溶解度よりはるかに大きい数値で、この濃度の根拠は不明)のアゾジカルボンアミドに 3 時間暴露しても、下水汚泥微生物の酸素消費量に影響はなかった[10]。以上の研究を総合しても、妥当な結論を導くことはできないといえる。

9　化学物質データベース(IUCLID: 欧州連合データベース)1996 年 2 月 7 日版.

10　Bayer, 未公表データ(1988), IUCLID に提示, 1996 年 2 月 7 日版, 詳細不明.

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

毒性研究にはアゾジカルボンアミドではなく、ビ尿素を用いたものがある。しかし、アゾジカルボンアミドは *in vivo* ではビ尿素に変換しやすい。したがって、毒性も同様と考えられる。

アゾジカルボンアミドは全経路で急性毒性が低く、不備がある動物実験による結論だが、固体であれば皮膚や眼の刺激物質ではないと考えられる。気道刺激については、モルモットに最大 97mg/m^3 のアゾジカルボンアミド・エーロゾルを 1 時間暴露しても、毒性を示すような変化は認められなかった。

現在ある動物試験の質は不良で、皮膚感作性に関する結論を引き出すことはできない。喘息誘発性を調べた動物実験で有効なものはないとみられるが、最大 200mg/m^3 のアゾジカルボンアミド・エーロゾルを 1 日 6 時間、週 5 日ずつ 4 週間暴露したモルモットに肺刺激や喘息性反応の証拠は認められなかった。

同様に、最大 200mg/m^3 のアゾジカルボンアミド・エーロゾルを 1 日 6 時間、週 5 日ずつ最大 13 週間吸入暴露したラットまたはマウスに毒性を示すような変化は生じなかった。

反復経口投与試験から安定したデータは得られなかった。最大 450mg/kg 体重/日のビ尿素をラットに 2 年間与えた試験で、有害作用は認められなかった。未公表の情報によると、13 週間、アゾジカルボンアミドを最大 1250mg/kg 体重/日与えた雄マウスと、最大 2500 mg/kg 体重/日与えた雌マウスに有害作用はみられなかった。しかし、未公表の 2 週間の短期試験で、1250mg/kg 体重/日以上を投与した雌雄のラットおよびマウスの腎臓に組織学的病変が認められた。13 週間のラット試験で 2500mg/kg 体重/日で雄の腎臓に病変が示されたが、二番目に低い用量の 500mg/kg 体重/日で有害作用は認められなかった。雌ラットには 5000mg/kg 体重/日で腎臓に病変がみつかり、1000mg/kg 体重/日では有害作用はみられなかった。反復皮膚暴露に関してはデータがない。

アゾジカルボンアミドは細菌系に対する変異原性物質と確認されたが、哺乳動物細胞の

in vitro 試験系、または骨髄を用いた 2 件の *in vivo* 哺乳動物試験で変異原性は認められなかった。したがって、細菌系にアゾジカルボンアミドが示した変異原性が *in vivo* で発現することはないとみられる。しかし、確認のため別の組織による *in vivo* 試験の実施が望まれる。

発がん、生殖、発生に及ぼす影響に関して適切なデータは調査した限りではないため、これらのエンドポイントについてヒトの健康に対するリスクを検証することはできない。

気管支負荷試験がいくつか報告されているが、合理的な証拠を示し、作業による喘息症状の原因をアゾジカルボンアミドと特定しているのは 1 件だけである。この報告ではアゾジカルボンアミド負荷により喘息性反応が示されたが、刺激反応は示さなかったと考えられる。動物試験から、最大 200mg/m^3 の大気濃度であれば肺刺激の徴候もごくわずかか、まったくないとみられるが、この負荷試験で用いた濃度は動物試験に近いものであったとは考えにくい。アゾジカルボンアミド負荷に対する遅延反応、ある被験者でみられた気道反応亢進を伴う FEV_1 減少の程度、また同様の条件で軽度の気道亢進を示すコントロールは暴露を延長しても反応しないという事実など、喘息誘発性に対する新たな証拠が得られた。作業環境における健康評価を行なえば、アゾジカルボンアミドと呼吸器障害との関連性を示す証拠も得られる。個々の研究に難点があることは否めないが、証拠の重みからアゾジカルボンアミドは暴露人口のかなりの部分に喘息を引き起こすことが示唆されている。

アゾジカルボンアミドの局所暴露による皮膚反応を示す症例報告が数例ある。その一部の結果には疑問が残る。しかし、作業環境における健康調査では、皮膚発疹の発生率はアゾジカルボンアミドの定期的暴露人口のほうが高かった。不備がある動物実験報告から確かな結論を引き出すことはできないが、ある個人のアゾジカルボンアミドによる皮膚感作の証拠は明白であり、作業環境の健康調査で皮膚に悪影響を及ぼすことも確認されたため、アゾジカルボンアミドはヒトの皮膚感作物質とみなしてもよいと考えられる。

結論として、アゾジカルボンアミドがヒトに示す主要な毒性は喘息誘発性であるといえる。この毒性は気管支負荷試験と作業環境における健康評価から証拠づけられる。調査した限りでは、アゾジカルボンアミドの刺激性は弱いと考えられる。したがって、以上の研究で認められた呼吸器症状は、気道刺激よりむしろ喘息性反応に由来すると考えるのが妥当であろう。喘息症状を誘発あるいは惹起する濃度について明確な情報はない。

アゾジカルボンアミドがヒトに皮膚感作を引き起こすとする情報もある。

11.1.2　指針値の設定基準

この物質で懸念されているのは、おもに職業性喘息の発生リスクとの関連である。用量反応関係、または過敏状態の誘発あるいは喘息反応の惹起に結びつく濃度に関する情報は調査した限りではない。したがって、職業性喘息の発生リスクを正確に定量することは不可能である。

11.1.3　リスクの総合判定例

英国のある工場のデータとサンプル暴露データ(§6.2)をみると、70 分未満～4 時間測定の大気中アゾジカルボンアミドの最大濃度は 12mg/m^3 であった。短時間ピーク暴露濃度はこの値より高いとみられる。

英国の職場環境において、健康に有害影響が及ばない基準となる濃度を特定できない物質については、最大暴露限界(MEL)の設定が推奨されている。これはヒトの健康を基に考慮したものではなく、産業界が実際に達成できる規制基準を勘案して決められる。8 時間加重平均で 1mg/m^3 という MEL は、英国内の作業環境条件下で三者協定によって達成可能とみられた管理水準を基にしている。産業界には、技術革新により暴露濃度を低下させることが重ねて望まれる。喘息原因物質は、喘息様症状を誘発したり、きっかけとなるような何らかの役割を果たすとみられるため、短時間暴露限界(STEL)を設定してピーク暴露を抑制することも推奨される。STEL の決定に参考となるような具体的な数値データはないため、3mg/m^3(15 分期間)と設定されている。

アゾジカルボンアミドは皮膚感作物質であるので、適切な防護具を使用せずに皮膚接触すると、アレルギー性皮膚炎発症のリスクがある。

アゾジカルボンアミドが、パンやビールなどの消費者製品に添加されているとの証拠がある。毒性データベースには限界があり、暴露データもないので、ヒトの暴露リスクを適切に評価することは困難である。したがって、新たな情報が待たれるところである。

11.2　環境への影響評価

環境への放出に関する情報はないので、リスクを定量的に評価することはできない。

12.　国際機関によるこれまでの評価

過去に国際機関による評価は行なわれていない。国際危険有害性分類表示についての情報は、本文書に転載されている国際化学物質安全性カードに記載されている。

13. ヒトの健康保護と緊急措置

ヒトの健康への有害性は、予防・保護手段および推奨緊急措置とともに、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 0380)に記されている。

13.1 健康への有害性

アゾジカルボンアミドの急性毒性は低いが、反復あるいは長期接触すると、喘息および皮膚感作を引き起こすことがある。

13.2 健康監視に関する助言

労働衛生調査プログラムに関わる医師は、アゾジカルボンアミドが喘息原因物質となることに留意する必要がある。

14. 現行の規制・ガイドライン・基準

国別の規制、ガイドライン、基準に関する情報は、ジュネーブの国連環境計画(UNEP)の国際有害化学物質登録制度(IRPTC)で得られる。

ある国の化学物質に関する規制は、その国の法的枠組みの中でのみ十分に理解されるものであることに留意する必要がある。全世界の規制やガイドラインは変更可能で、必ず適用の前に適切な法的機関に検証されるべきである。

参考文献

Ahrenholz S, Anderson K (1985) *Health hazard evaluation report of Leon Plastics, Grand Rapids, MI.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services (Report No. HETA-83-156-1622; PB89-143200).

Ahrenholz S, Neumeister C (1987) Development of a sampling and analytical method for azodicarbonamide. *American Industrial Hygiene Association journal*, 48(5):442-446.

Ahrenholz S, Morawetz J, Liss G (1985) *Health hazard evaluation report of Armstrong World Plastics, Lancaster, PA.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services (Report No. HETA-83-451-1547; PB86-105582).

Alt E, Diller W (1988) "Hyperreactivity cough" in occupational medicine. *Zentralblatt fuer Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Prophylaxe Ergonomie*, 38 (Suppl. 2):22-26.

Ball E, Saleem A, Ogunbiyi A, Wiley K, Groves J (1996) *Azodicarbonamide; Criteria document for an occupational exposure limit.* Sudbury, Suffolk, Health and Safety Executive, HSE Books (ISBN 0 7176 10926).

Bechtold W, Medinsky M, Cheng Y, Hobbs C (1989) Azodicarbonamide: methods for the analysis in tissues of rats and inhalation disposition. *Xenobiotics*, 19:1003-1012.

BG Chemie (1995) Azodicarbonamide. In: GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, eds. *Toxicological evaluations, potential health hazards of existing chemicals. Vol.* 8. Stuttgart, S. Hirzel (ISBN 0 387 58287 8).

Bonsall J (1984) Allergic contact dermatitis to azodicarbonamide. *Contact dermatitis*, 10:42.

Canas B, Diachenko G, Nyman P (1997) Ethyl carbamate levels resulting from azodicarbonamide use in bread. *Food additives and contaminants*, 14(1):89-94.

Conning D (1966) *Azodicarbonamide (Genitron AC4). Toxicological* report. Unpublished report submitted to Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield (Report No. TR/522).

Dennis M, Massey R, Ginn R, Parker I, Crews C, Zimmerli B, Zoller O, Rhyn P, Osborne B (1997a) The effect of azodicarbonamide concentrations on ethyl carbamate concentrations in bread and toast. *Food additives and contaminants*, 14(1):95-100.

Dennis M, Massey R, Ginn R, Willetts P, Crews C, Parker I (1997b) The contribution of azodicarbonamide to ethyl carbamate formation in bread and beer. *Food additives and contaminants*, 14(1):101-108.

Frankenberger W, Tabatabai M (1982) Transformations of amide nitrogen in soils. *Soil Science Society of America journal*, 46:280-284.

Gafford F, Sharry P, Pittman J Jr (1971) Effect of azodicarbonamide (1,1-azobisformamide) on thyroid function. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 32:659-662.

Gerlach R, Medinsky M, Hobbs C, Bice D, Bechtold W, Cheng Y, Gillett N, Birnbaum L, Mauderly J (1989) Effect of four week repeated inhalation exposure to unconjugated azodicarbonamide on specific and non-specific airway sensitivity of the guinea pig. *Journal of applied toxicology*, 9(3):145-153.

Hachiya N (1987) Evaluation of chemical genotoxicity by a series of short term tests. *Akita Igaku*, 14:269-292.

HSDB (1996) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, US National Library of Medicine. CHEM-BANK, SilverPlatter compact disk.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Diazenedicarboxamide.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0380).

IRDC (1982a) *Acute inhalation toxicity test with azodicarbonamide in rats.* Unpublished report submitted by the International Research and Development Corporation to the National Toxicology Program, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (Report No. 5703-115).

IRDC (1982b) *Acute inhalation toxicity test with azodicarbonamide in mice*. Unpublished report submitted by the International Research and Development Corporation to the

National Toxicology Program, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (Report No. 5703-111).

Joiner R, Vidal F, Marks H (1963) A new powdered agent for flour maturing. *Cereal chemistry*, 40:539-553.

Kimmerle G (1965) *Toxicological studies on Porofor ADC, Urazol and plastic foam extracts.* Unpublished report, Institute of Toxicology, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld.

Loeser E (1976) *Acute oral toxicity: Porofor ADC/K.* Unpublished report, Institute of Toxicology, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld.

Malo J, Pineau L, Cartier A (1985) Occupational asthma due to azobisformamide. *Clinical allergy*, 15:261-264.

MB Research Laboratories Inc. (1986) *Acute dermal toxicity in rabbits. MB 86-83 93 B. Celogen AZ 120*. Unpublished report submitted to Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Medinsky M, Bechtold W, Birnbaurn L, Bond J, Burt D, Cheng Y, Gillett N, Gulati D, Hobbs C, Pickrell J (1990) Effect of inhaled azodicarbonamide on F344/N rats and B6C3F1 mice with 2-week and 13-week inhalation exposures. *Fundamental and applied toxicology*, 15:308-319.

Mewhinney J, Ayres P, Bechtold W, Dutcher J, Cheng Y, Bond J, Medinsky M, Henderson R, Birnbaum L (1987) The fate of inhaled azodicarbonamide in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 8:372-381.

Mihail T (1977) *Studies of skin and mucous membrane tolerance: Porofor ADC/K.* Unpublished report, Institute of Toxicology, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld.

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Trainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: 11. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 8 (Suppl. 7):1-119.

Nava C, Beretta F, Elena A, Ghizzi A, Pattarin R, Villa L (1983) Allergic dermatitis due to

improvers and other flour additives. *Medicina del Lavoro*, 74(5):376-379.

Normand J, Grange F, Hernandez C, Ganay A, Davezies P, Bergeret A, Prost G (1989) Occupational asthma after exposure to azodicarbonamide: report of four cases. *British journal of industrial medicine*, 46:60-62.

Oser B, Oser M (1963) Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. 11. Reproduction and lactation. *Journal of nutrition*, 60:489-505.

Oser B, Oser M, Morgareidge K, Stemberg S (1965) Studies of the safety of azodicarbonamide as a flour maturing agent. *Toxicology and applied pharmacology*, 7:445-472.

Pharmakon Research International (1984a) *Ames Salmonella/microsome plate test (EPA/OECD). PH 301-UN-004-84. Celogen AZ-130.* Unpublished report submitted to Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Pharmakon Research International (1984b) *CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. PH 314-UN-003-84. Celogen AZ.* Unpublished report submitted to Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Pharmakon Research International (1984c) *Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. PH 311-UN-003-84. Celogen AZ-130.* Unpublished report submitted to Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Pharmakon Research International (1984d) *Micronucleus test (MNT) OECD. PH-309A-UN-003-84. Celogen AZ-130.* Unpublished report submitted to Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Pineau L, Cartier A, Malo J-L (1985) Occupational asthma due to azobisformamide. *Journal of allergy and clinical immunology*, 75:170.

Shopp G, Cheng Y, Gillet N, Bechtold W, Medinsky M, Hobbs C, Birnbaum L, Mauderly J (1987) Acute inhalation exposure of azodicarbonamide in the guinea pig. *American Industrial Hygiene Association journal*, 48(2):127-132.

Slovak A (1981) Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax*, 36(12):906-909.

Stevens M (1967) Use of the albino guinea pig to detect the skin sensitising ability of chemicals. *British journal of industrial medicine*, 24:189-202.

Uniroyal (1992) Unpublished report from the Uniroyal Chemical Company Inc., Middlebury, CN.

Vainiotalo S, Pfaffli P (1988) Measurement of azodicarbonamide in workroom air in the plastics processing industry. *Annals of occupational hygiene*, 43:203-208.

Valentino M, Comai M (1985) Occupational asthma from azodicarbonamide: Case report. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 7(2-3):97-99.

Whitehead L, Robins T, Fine L, Hansen D (1987) Respiratory symptoms associated with the use of azodicarbonamide foaming agent in a plastics injection moulding facility. *American journal of industrial medicine*, 11:83-92.

Yates V, Dixon J (1988) Contact dermatitis from azodicarbonamide in earplugs. *Contact dermatitis*, 19(2):155-156.

Yoon J, Mason J, Valencia R, Woodruff R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 7:349-367.

添付資料 1　原資料

Ball et al. (1996): *Azodicarbonamide; Criteria document for an occupational exposure limit*

執筆者らの原案は、まず約 10 名の英国衛生安全実行委員会の専門家グループ(毒性学者を主要メンバーとし、疫学・産業衛生など関連分野の科学者も含む)が検討した。修正された原案のうち毒性に関連する箇所は、さらに英国厚生省の毒性学者が検討を重ねた。次いで基準に関する原資料は、英国衛生安全委員会に属する三者諮問委員会である毒性化学物質評価作業部会(Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals: WATCH)(訳注: 現在の WATCH[化学物質管理作業部会]の前身)が検討した。この委員会は産業界、労働組合、学界の毒性学と産業衛生の専門家で構成される。

ピアレビュー実施時の WATCH 委員会メンバーは以下のとおり。

Mr S.R. Bailey, Independent Consultant
Professor J. Bridges, University of Surrey
Dr H. Cross, Trade Unions Congress
Dr A Fletcher, Trade Unions Congress
Dr I.G. Guest, Chemical Industries Association
Dr A. Hay, Trade Unions Congress
Dr J. Leeser, Chemical Industries Association
Dr L. Levy, Institute of Occupational Hygiene, Birmingham
Mr A. Moses, Chemical Industries Association
Dr R. Owen, Trade Unions Congress
Dr M. Sharratt, University of Surrey

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

アゾジカルボンアミドの CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関と組織、および専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

Department of Health, London, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

József Fodor National Center of Public Health, Budapest, Hungary

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

United States Department of Health and Human Services (National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA; National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

United States Environmental Protection Agency (Drinking Water Program, Denver, USA)

添付資料 3： CICAD 最終検討委員会

1998 年 6 月 30 日～7 月 2 日　　東京

メンバー

Dr R. Benson, Drinking Water Program, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr C. DeRosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (座長)

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan (副座長)

Professor S.A. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia (報告者)

Professor P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, Institute of Occupational Medicine, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Professor F.M.C. Carpanini,[1] Secretary-General, ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium

Dr M. Ema, Division of Biological Evaluation, National Institute of Health Sciences, Osakai, Japan

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Mr T. Jacob,[1] Dupont, Washington, DC, USA

Dr H. Koeter, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Mr H. Kondo, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International Trade and Industry, Tokyo, Japan

Ms J. Matsui, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International Trade and Industry, Tokyo, Japan

Mr R. Montaigne,[1] European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Nishimura, Environmental Health Science Laboratory, National Institute of

Health Sciences, Osaka, Japan

Ms C. Ohtake, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr T. Suzuki, Division of Food, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr K. Takeda, Mitsubishikasei Institute of Toxicological and Environmental Sciences, Yokohama, Japan

Dr K. Tasaka, Department of Chemistry, International Christian University, Tokyo, Japan

Dr H. Yamada, Environment Conservation Division, National Research Institute of Fisheries Science, Kanagawa, Japan

Dr M. Yamamoto, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr M. Yasuno, School of Environmental Science, The University of Shiga Prefecture, Hikone, Japan

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

---

1) 欠席者

事務局

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

アゾジカルボンアミド

ICSC番号:0380

アゾジカルボンアミド
AZODICARBONAMIDE
Diazenedicarboxamide
1,1'-Azobisformamide
$C_2H_4N_4O_2$ / $NH_2CON=NCONH_2$
分子量:116.1

CAS登録番号:123-77-3
RTECS番号:LQ1040000
ICSC番号:0380
国連番号:3242
EC番号:611-028-00-3

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性。 火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙**	泡消火薬剤、粉末消火薬剤
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！**	
吸入	咳、頭痛、息切れ、咽頭痛、喘鳴、疲労、虚脱	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤	保護衣	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。安静。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 容器内に掃き入れる;湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・(個人用保護具:有害粒子用P2フィルター付マスク)。		・EU分類 記号 : Xn R : 42-44 S : (2-)22-24-37 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):4.1 ・国連包装等級(UN Packing Group):II

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

アゾジカルボンアミド

ICSC番号:0380

重要データ

物理的状態; 外観:
橙赤色結晶または黄色粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱や燃焼により分解し、有毒なフューム(窒素酸化物)を生じる。

許容濃度:
TLV は設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路:エーロゾルの吸入

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、気道を刺激する。粉塵を吸入すると、喘息様反応を引き起こすことがある(「注」参照)。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を引き起こすことがある。反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある。

物理的性質

・融点(分解する):225℃
・比重(水=1):1.65
・水への溶解性:溶けない

環境に関するデータ

注

・喘息の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・Genitron AC、Kempore 125、Porofor LK1074、Unifoam AZ はいずれも商品名である。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－41GSR1-S

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。