

- anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437_MAIN.pdf
- 22) 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. プチル 2,3 エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書 2005: 試験番号 0438: URL: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438_MAIN.pdf
- 23) Thorgeirsson A, Fregert S, Magnusson B. Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pig. *Berufsdermatosen* 1975; 23: 178-183.
- 24) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 268-276.
- 25) Rao KS, Betso JE, Olson KJ. A collection of guinea pig sensitization test results-grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 1981; 4: 331-351.
- 26) Anderson HH, Hine CH, Guzman RJ, Wellington JS. Chronic vapor toxicity of n-butyl glycidyl ether. Confidential Report to Shell Development Company, Emeryville California from Department of Pharmacology and Experimental therapeutics, University of California School of Medicine, San Francisco, U.C. Report 1957; No.270 [Submitted to NIOSH by Shell, June 1978]
- 27) Hine H, Rowe VK, White ER, Darmer K, Youngblood GT. Epoxy compounds. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3ed rev. ed., vol.2A, John Wiley and Sons, New York, Brisbane, Toronto, 1981, 2201.
- 28) United States Environmental Protection Agency (US EPA). International Uniform Chemical Information Dataset of CAS No. 2426-08-6 (IUCILID 201-16334), 2006.
- 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for n-Butyl glycidyl ether 2005. Cincinnati, USA.
- 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2014. Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.

発がん性分類暫定物質 (2016) の提案理由

平成 28 年 5 月 24 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

オルト-トルイジン
 $C_6H_4(NH_2)CH_3$
[CAS No. 95-53-4]
発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会では, 1991 年にオルト-トルイジン (以下, *o*-トルイジン) の許容濃度を設定¹⁾し, 1986 年には発がん分類について第 2 群 A²⁾としてきたが 1995 年に第 2 群 B に引き下げ, 再度, 2001 年に第 2 群 A³⁾とした. その後コホート研究による発がん性に関する報告が増え, 2015 年 12 月には, わが国において *o*-トルイジン取扱作業者の膀胱癌の報告があり⁴⁾, また国際がん研究機関

(IARC) では 2010 年発行のモノグラフ vol.99 において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更⁵⁾していることから, 発がん性分類について検討した.

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ vol.99⁵⁾では, モノグラフ vol.77⁶⁾以降, ドイツ, イタリア, 英国, 米国などの 5 つのコホート研究が増え, ヒトにおける知見として, 膀胱癌について発がん性を示す十分な根拠があると判断した. また, 動物実験においても発がん性を示す十分な根拠があると判断された. これにより, 発がん分類を Group 1 に変更している.

2. ヒト発がんに関する知見

IARC では, 2010 年の発がん分類 Group 1 変更⁵⁾に加えて, 2012 年 (モノグラフ vol. 100F)⁷⁾においても再度検討している. 参照された主要なコホート研究および最新の再解析されたコホート研究について以下に検討した.

Rubino ら⁸⁾は, イタリアの 1922 年から 1970 年にかけて染料工場に従事していた *o*-トルイジンおよび 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン) に曝露されていた作業員 53 名において, 5 名の膀胱癌死亡例が観察され, 標準化死亡比は 62.5 (95% 信頼区間: 20.3-145.9) であったとしているが, 混合曝露であるので正しく評価することは困難であると報告している. Stasik ら⁹⁾は, ドイツにおいて 1929 年から 1982 年にかけて 4-クロロ-*o*-トルイジン製造に従事していた男性作業員 335 名 (4-または 6-クロロ-*o*-トルイジン, N-アセチル-*o*-トルイジンおよび *o*-トルイジンの複合曝露) を 1986 年まで観察した結果, 8 名の膀胱癌死亡例が観察され, 標準化罹患比が 72.7 (95% 信頼区間: 31.4-143.3) と膀胱癌の増加を報告している. Ward ら¹⁰⁾は, 米国において 1957 年から 1988 年にゴム用薬品合成作業に従事していた作業員 1,749 名のうち, 明らかに *o*-トルイジンおよびアニリン曝露があった 708 名について解析した結果, 膀胱癌に罹患したものは 7 名で標準化罹患比が 6.48 (90% 信頼区間: 3.04-12.2) であり, これらを曝露期間で層別化すると曝露 5 年未満に比して 10 年以上の曝露者では標準化罹患比が 27.2 (90% 信頼区間: 11.8-53.7) となり, 明らかに曝露により膀胱癌の発生率が増加していることを報告している. なお, 1975 年以前の曝露濃度は不明であるが, 1988 年に NIOSH が室内空气中の濃度を測定しており, 1ppm 以下であったと報告している. Carreon ら^{11,12)}は Ward ら¹⁰⁾のデータを用いて再評価を 2 度実施している. 1988 年までの解析結果¹¹⁾では, 明らかに *o*-トルイジンおよびアニリン曝露があった男性作業員 962 名中 11 名の膀胱癌が観察され, 標準化罹患比は 5.8 (95% 信頼区間: 2.9-10.5), さらに 10 年以上の曝露者では標準化罹患比が 11.1 (95% 信頼区間:

5.07-21.05) であった。追跡期間を 2007 年まで延長して解析した結果¹²⁾、900 名中 27 名の膀胱癌が観察され、標準化罹患比は 3.90 (95% 信頼区間: 2.57-5.68)、*o*-トルイジンおよびアニリンに曝露されていない作業員 562 名では膀胱癌に罹患したものは 5 名未満であり、標準化罹患比が 0.59 (95% 信頼区間: 0.07-2.12) であった。曝露濃度については、1990 年に NIOSH により測定された呼吸エリアの *o*-トルイジンの個人曝露濃度は、0.02-0.37 ppm (88-1628 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、GM: 0.051-0.096 ppm (220-430 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であったことが示されている。なお、このプラントは 1970 年には化学物質曝露を軽減させるため作業のプロセスなどを変更しているが、膀胱癌の発生は明らかに増加している¹²⁾。

また Ward ら¹³⁾は、1996 年に上記同プラントのゴム用薬品合成作業に従事していた作業員 73 名 (曝露群 $n=46$ 、対照群 $n=27$) について、作業前後の尿中 *o*-トルイジン濃度を測定した結果、曝露群の作業前が $15.4 \pm 27.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であったのに対し、作業後では $98.7 \pm 119.4 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。また、*o*-トルイジンのヘモグロビン (Hb) 付加体量は、曝露群で $40,830 \pm 32,518$ 、対照群で $3,515 \pm 6,036 \text{ pg}/\text{gHb}$ であった。なお、Hb 付加体が検出された群 ($n=28$) と検出されなかった群 ($n=7$) では、*o*-トルイジン曝露濃度は各々 $412 \pm 366 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $516 \pm 513 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.09-0.12 ppm) で有意差はなかった。同対象者に対し、このプラントで複合曝露が考えられる発がん性の高い 4-アミノビフェニルの Hb 付加体も測定した結果、曝露の有無によって付加体濃度に有意差は認められず、対照群 (非喫煙) と同程度であった。またアニリンの発がん性も報告されていないことから、膀胱癌への罹患の原因は *o*-トルイジン曝露ではないかと考察している^{7,13)}。

Sorahan ら^{14,15)}は、英国において 1955 年から 1984 年にかけてゴム用薬品合成作業に 6 ヶ月以上従事していた男性作業員 2,160 名中、特に *o*-トルイジン曝露があった 53 名について評価している。3 名の膀胱癌による死亡が観察され標準化死亡比が 15.9 (95% 信頼区間: 3.3-46.4) で、5 年以上曝露では相対危険度が 7.7 (95% 信頼区間: 1.0-56.9) と、年齢や曝露期間で調整後でも膀胱癌の有意なリスク増加が示されたとしている。

なお、Ott ら¹⁶⁾は、米国において 1940 年から 1958 年に染料合成工場に従事していた男性作業員 342 名中特に *o*-トルイジンに曝露されている 117 名について 1975 年まで観察した結果、膀胱癌死亡者数は 0 人であり、また 1948 年当時の工場内の気中 *o*-トルイジン濃度は 0.5 ppm 以下であったと報告したが、膀胱癌との因果関係なしと結論づけるには対象者数が少なすぎると IARC⁵⁾ は評価している。

以上、コホート研究のいくつかでは膀胱癌の原因となり得る他の化学物質への曝露もあったが、全体的な証拠

として *o*-トルイジンへの曝露による膀胱癌との関連について、概ね一致した有意なリスク増加が観察され、*o*-トルイジンの発がん性については、疫学研究からの証拠が十分であると考えられた。

3. 動物発がんに関する知見

動物実験における発がん性に関する情報については、*o*-トルイジンの塩酸塩の経口投与によりラットに脾臓や膀胱等の複数の臓器に悪性腫瘍の発生増加、またマウスに肝臓と腹腔に悪性腫瘍または良性と悪性を合わせた腫瘍の発生が増加することが複数の試験で報告されている。すなわち、F344 ラット雌雄に *o*-トルイジンの塩酸塩を 3,000、6,000 ppm の濃度 (ラットは 1 日に体重の 5% の飼料を摂取すると仮定して約 150、300 mg/kg 体重/日に相当) で 101~104 週間混餌投与した試験において、脾臓や腹膜の間葉系腫瘍 (血管肉腫、線維腫、線維肉腫、骨肉腫等) が雌雄に、腹膜や陰囊の中皮腫と皮下組織の線維腫が雄に、膀胱の移行上皮癌と乳腺の線維腺腫が雌で発生増加したことが報告されている。膀胱の移行上皮癌の発生増加が認められた用量は 3,000 ppm 以上であり、この用量では雌雄とも膀胱に上皮の過形成がみられている¹⁷⁾。また、F344 ラット雄に *o*-トルイジンの塩酸塩を 0.028 mol/kg 飼料 (約 4,000 ppm、約 200 mg/kg 体重/日に相当) の濃度で 72 週間混餌投与した試験で腹膜に肉腫、皮膚と脾臓に線維腫、乳腺に線維腺腫の発生増加が報告されている¹⁸⁾。SD ラット雄に *o*-トルイジンの塩酸塩を 8,000、16,000 ppm の濃度で 3 ヶ月、その後 4,000、8,000 ppm に濃度 (約 200、400 mg/kg 体重/日に相当) を下げ 15 ヶ月混餌投与した試験でも、皮下に線維腫と線維肉腫を合わせた発生の増加、また、膀胱に移行上皮癌の発生増加が報告されている¹⁹⁾。B6C3F1 マウス雌雄に *o*-トルイジンの塩酸塩を 1,000、3,000 ppm の濃度 (マウスは 1 日に体重の 10% の飼料を摂取すると仮定して約 100、300 mg/kg 体重/日に相当) で 102~103 週間混餌投与した試験では、雄に腹腔の生殖器周囲 (主に精巣上体周囲の脂肪組織) の血管肉腫の発生増加、雌に肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生の増加が報告されている¹⁷⁾。また、ICR マウス雌雄に *o*-トルイジンの塩酸塩を 16,000、32,000 ppm の濃度で 3 ヶ月、その後 8,000、16,000 ppm に濃度 (約 800、1,600 mg/kg 体重/日に相当) を下げ 15 ヶ月混餌投与した試験でも、雌雄とも腹部臓器に血管腫と血管肉腫を合わせた発生の増加が認められている¹⁹⁾。従って、*o*-トルイジンの発がん性は、動物実験からの証拠が十分であると考えられる。

4. 発がんメカニズムについて

発がんメカニズムに係る事項として以下が報告されている^{5,7)}。すなわち、*o*-トルイジンの吸収、体内分布、代

謝, 排泄が, 実験動物およびヒトにおいて明らかになっていること, 実験動物において *o*-トルイジンはヘモグロビン・アルブミン・DNA との付加体を形成し, 曝露者でも検出されていること, 実験動物において *o*-トルイジン代謝物の 4-アミノ-3-メチルフェノールは銅 (CuII) 存在下で, 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンを生成すること, アルカリ溶出法により DNA 損傷が誘導されることなど, *o*-トルイジンによる腫瘍誘発には遺伝毒性が関与していると考えられる。

5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 1991 年に *o*-トルイジンの許容濃度を設定¹⁾し, 1986 年には発がん性分類について第 2 群 A²⁾としてきたが, その後のコホート研究により発がん性に関する報告が増え, 膀胱癌についてはヒトに対する有意なリスク増加が確認されたことから, 疫学研究からの十分な証拠があると判断した。なお, 動物実験においても脾臓, 肝臓, 膀胱など複数の臓器において腫瘍の発生を認める十分な証拠があると判断した。また IARC は, 2000 年 (モノグラフ vol. 77) において Group 2A⁶⁾としていたが, 2010 年 (モノグラフ vol. 99)³⁾において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更しており, 2012 年 (モノグラフ vol. 100F)⁷⁾でも再度検討し同様の結論を得ている。

以上より, *o*-トルイジンの発がん性分類を, 第 2 群 A から第 1 群へ変更することを提案する。

6. 許容濃度について

日本産業衛生学会では, 許容濃度 1 ppm (4.4 mg/m³) としているが, これはヒトへの吸入または皮膚接触によるメトヘモグロビン形成, 頭痛, 疲労感, 血尿などの中毒作用および, アニリンの許容濃度が現行 1 ppm であることや実際の管理面を考慮して設定されている¹⁾。しかし, *o*-トルイジンの腫瘍発生は遺伝毒性が関与していると考えられることより, 表中に「ψ」のマークを付し, 発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が設定されている物質として, 注意を喚起することとしたが, 許容濃度は別途検討する必要があると思われる。

7. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)	第 1 群
2001 年度 (改定)	第 2 群 A
1995 年度 (改定)	第 2 群 B
1986 年度 (新設)	第 2 群 A

文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の暫定値 (1991) の提案理由書. 産業医学 1991; 33: 317-318.
- 2) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (1986). 産業医学 1986; 28: 221.
- 3) 日本産業衛生学会. 発がん物質暫定物質 (2001) の提案理由書. 産業衛生学雑誌 2001; 43: 158-160.
- 4) 厚生労働省. 「芳香族アミンによる健康障害の防止対策について」平成 27 年 12 月 18 日 基安発 1218 第 1 号 [online]. 2015 [cited Dec. 19, 2015]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000107468.html>.
- 5) IARC. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2010; 99: 1-658.
- 6) IARC. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: some industrial chemicals. 15-22 February 2000, Lyon, France. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2000; 77: 1-529.
- 7) IARC. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 100F: 9-562.
- 8) Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ Res 1982; 27: 241-254.
- 9) Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health 1988; 60: 21-24.
- 10) Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 501-506.
- 11) Carreon T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM. Increased bladder cancer risk among workers exposed to *o*-toluidine and aniline: a reanalysis. Occup Environ Med 2010; 67: 348-350.
- 12) Carreon T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Bladder cancer incidence among workers exposed to *o*-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med 2014; 71: 175-182.
- 13) Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, et al. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1046-1052.
- 14) Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and *o*-toluidine. Occup Environ Med 2000; 57: 106-115.
- 15) Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. Occup Med (Lond) 2008; 58: 496-501.
- 16) Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. J Occup Med 1983; 25: 763-768.
- 17) National Cancer Institute (NCI). Bioassay of *o*-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1979; 153: 1-147.
- 18) Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats. Cancer Lett 1982; 16: 103-108.
- 19) Weisburger EK, Russfeld AB, Homburger F, et al. Testing of

twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 2: 325-356.

ベリリウムおよびその化合物

Be

[CAS No. 7440-41-7]

発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会では、1963年に許容濃度を設定¹⁾し、1986年には発がん分類第2群A²⁾としてきたが、その後のコホート研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関 (IARC) においても1993年発行のモノグラフ Vol. 58において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更³⁾していることから、発がん性分類について検討した。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC monograph では、Supplement 7 (1987)⁴⁾以降、米国のベリリウム症例登録 (Beryllium Case Registry) を中心とするコホート研究の追跡期間が延長され、金属ベリリウムと合金を扱う労働環境が肺がんのリスク増加の原因になる、との結論を支持しているとした。その理由として、肺がん死亡リスク比が安定して増加している、複数の場所で同様に増加している、1950年以前の曝露量が多いと考えられる期間の従事者でよりリスクが高い、曝露量が高いと考えられる急性ベリリウム肺炎患者でよりリスクが高い、などをあげ、ヒトにおける発がん性について十分な証拠があると判断して、Group 1 に変更している。

2. ヒト発がんに関する知見

疫学研究における発がん性に関する情報は、主として、米国のベリリウム症例登録の追跡調査⁵⁾⁶⁾と米国における7か所のベリリウム加工工場従業員のコホート研究⁷⁾に基づいており、肺がん死亡リスク増加が示されている。7か所の中には、過去に報告された個別の工場のコホート研究^{8)~10)}のデータが含まれている。

ベリリウム症例登録では、689例の急性ベリリウム関連肺炎と慢性ベリリウム関連非腫瘍性疾患が登録された。ベリリウム曝露開始年と終了年の平均は、それぞれ1944年と1950年であった (平均ベリリウム曝露期間6年)。さらに死亡についても追跡され、1988年までに158例の死亡が観察された (平均観察期間20年)。このうち28例が肺がん死亡であり、標準化死亡比は2.00 (95%信頼区間: 1.33-2.89) であった。

7か所のベリリウム加工工場コホート研究では、1940年から1969年までの間に少なくとも2日間従事した

9,225人の従業員 (従事期間1年未満4,583人、1-5年2,156人、5-10年727人、10年以上1,759人) が1988年まで追跡され、280例の肺がん死亡が観察された (平均観察期間30年)。標準化死亡比は1.26 (95%信頼区間: 1.12-1.42) であった。また、標準化死亡比の値は工場別にみても大きなばらつきはなく、従事期間の長い従業員でリスクが高い傾向があった。ただし、これはベリリウム症例登録のデータとオーバーラップしている。

さらに、7か所のベリリウム加工工場コホート研究のうち、過去の曝露情報が利用可能な2か所において、コホート内症例対照研究が実施された¹¹⁾¹²⁾。142例の肺がん死亡症例と各5例の対照とで検討したところ、10年の潜伏期間を仮定した場合の曝露と肺がん死亡との関連が最も強く観察され、喫煙を調整した場合でも関連は変わらなかった。

これらの結果から、ベリリウムおよびその化合物の発がん性は、疫学研究からの証拠が十分であると考えられた。

3. 動物発がんに関する知見

動物実験における発がん性に関する情報については、ベリリウム金属、硫酸ベリリウム四水和物、水酸化ベリリウム、酸化ベリリウムおよびベリリウム鉱石を吸入曝露あるいは気管内投与したラットに肺の悪性腫瘍が発生したことが報告されている。

すなわち、ベリリウム金属およびバシバート処理 (不動態化処理) したベリリウムの粒子をラットに、0.5、2.5 mg の用量で1回気管内投与した試験において、肺腫瘍 (主に腺癌と腺腫) の発生が増加したことが報告されている¹³⁾。また、ベリリウム金属をラットに1回吸入曝露 (410~980 mg/m³ の濃度で8~48分) した結果、肺腫瘍 (腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌) が発生したと報告されている¹⁴⁾。なお、ヘテロ接合体 *p53* ノックアウトマウスにベリリウム金属を34 µg/L の濃度で112分間×3回吸入曝露した試験においても、肺腫瘍 (扁平上皮癌、腺癌) の発生増加が報告されている¹⁵⁾。硫酸ベリリウム四水和物は、エアロゾルをラットに35.8 µg/m³ (ベリリウムとして) の濃度で180日間吸入曝露した試験において、肺腫瘍 (腺癌、腺腫、扁平上皮癌) の発生増加が報告されている¹⁶⁾。また、ラットに硫酸ベリリウム四水和物のエアロゾルを34.25 µg/m³ (ベリリウムとして) の濃度で72週間吸入曝露した試験でも、肺腫瘍 (腺癌) の発生増加が報告されている¹⁷⁾。水酸化ベリリウムは、ラットに50 µg (ベリリウムとして) の用量で1回気管内投与し、さらに10ヵ月後に25 µg を気管内投与した試験において、肺腫瘍 (腺癌、腺腫、類表皮癌) の発生増加が報告されている¹⁸⁾。酸化ベリリウムは、ラットに1 mg (ベリリウムとして) の用量で1回/週、15週間、気管内投与