

- 7) Watt DL, Utzat CD, Hilario P, Basu AK. Mutagenicity of the 1-nitropyrene-DNA adduct N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene in mammalian cells. *Chem Res Toxicol* 2007; 20 (11): 1658-1664.
- 8) Silvers KJ, Eddy EP, McCoy EC, Rosenkranz HS, Howard PC. Pathways for the mutagenesis of 1-nitropyrene and dinitropyrenes in the human hepatoma cell line HepG2. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 6: 195-200.
- 9) Rosser PF, Ramachandran P, Sangaiah R, Austin RN, Gold A, Ball LM. Role of O-acetyltransferase in activation of oxidised metabolites of the genotoxic environmental pollutant 1-nitropyrene. *Mutat Res* 1996; 369 (3-4): 209-220.

6-ニトロクリセン



[CAS No. 7496-02-8]

発がん性分類 第2群A

1. 発がん性分類の提案

IARC は 1989 年のモノグラフ 46「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」において、6-ニトロクリセンを Group 2B に分類した。その後の動物実験の結果の体内動態および代謝についての報告を踏まえ、2014 年のモノグラフ 105「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」²⁾で、動物実験について十分な証拠があると評価して、6-ニトロクリセンを Group 2A に分類した。

6-ニトロクリセンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットでの腫瘍増加が報告されている。新生仔の雌雄 Swiss-Webster BLU-Ha マウスに 3 回に分けて総量として 0, 38, 189 μg を腹腔内投与し 26 週後で肺腫瘍が有意に増加した³⁾。新生仔の雌雄 CD-1 マウスに 3 回に分けて総量として 0, 692 μg を腹腔内投与した 1 年後に肝臓の腺腫と腺癌および悪性リンパ腫の有意な増加が見られた。また 10 週齢の雌雄 CD-1 マウスに 173 μg を 1 回腹腔内投与した 1 年後に肝腫瘍、肺腫瘍および悪性リンパ腫が有意に増加した⁴⁾。50 から 55 日齢の雌 CD-1 マウスの皮膚に 10 回に分けて総量として 1 mg を塗布後、プロモータとして TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) を 25 週塗布した結果、扁平上皮乳頭腫が有意に増加した⁵⁾。また、30 日齢の雌仔 CD-1 ラットに毎週 1 回投与を 8 週間続けて総量として 0, 24.7, 49.5 および 989 μg を経口投与した 23 週後に乳腺癌などが有意に増加した⁶⁾。以上の結果より、6-ニトロクリセンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

6-ニトロクリセンは環酸化などの代謝を経て、ヒドロキシルアミノ代謝物が DNA との付加体 5-(deoxyguanosin-N₂-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochrysene など生成する^{7,8)}ことが示されている。以上の結果より、

6-ニトロクリセンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会は 6-ニトロクリセンを第 2 群 A とすることを提案する。

2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

文 献

- 1) IARC. Monograph 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 1987: 267-276.
- 2) IARC. Monograph 105 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 2014: 577-600.
- 3) Busby WF Jr, Garner RC, Chow FL, et al. 6-Nitrochrysene is a potent tumorigen in newborn mice. *Carcinogenesis* 1985; 6 (5): 801-803.
- 4) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, et al. Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz [a] anthracene, chrysene and benzo [a] pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis* 1986; 7 (8): 1317-1322.
- 5) El-Bayoumy K, Hecht SS, Hoffmann D. Comparative tumor initiating activity on mouse skin of 6-nitrobenzo [a] pyrene, 6-nitrochrysene, 3-nitroperylene, 1-nitropyrene and their parent hydrocarbons. *Cancer Lett* 1982; 16 (3): 333-337.
- 6) El-Bayoumy K, Desai D, Boyiri T, et al. Comparative tumorigenicity of the environmental pollutant 6-nitrochrysene and its metabolites in the rat mammary gland. *Chem Res Toxicol* 2002; 15 (7): 972-978.
- 7) El-Bayoumy K, Sharma AK, Lin JM, et al. Identification of 5-(deoxyguanosin-N₂-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochrysene as the major DNA lesion in the mammary gland of rats treated with the environmental pollutant 6-nitrochrysene. *Chem Res Toxicol* 2004; 17 (12): 1591-1599.
- 8) Boyiri T, Leszczynska J, Desai D, Amin S, Nixon DW, El-Bayoumy K. Metabolism and DNA binding of the environmental pollutant 6-nitrochrysene in primary culture of human breast cells and in cultured MCF-10A, MCF-7 and MDA-MB-435s cell lines. *Int J Cancer* 2002; 100 (4): 395-400.

タングステンカーバイドを含むコバルト金属

Co [CAS No. 7440-48-4]

WC [CAS No. 12070-12-1]

発がん性分類 第 2 群 A

1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会は、1995 年に「コバルトおよびコバルト化合物」を第 2 群 B としている¹⁾。また、脚注として「発がんに関与する物質のすべてが同定されているわけではない」と記載している。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、2006 年のモノグラフ (Vol. 86)²⁾において、「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」を Group 2A に変更し、「タングステンカーバイドを含ま

ないコバルト金属」,「硫酸コバルトおよび他の水溶性コバルト (II) 塩」を Group2B と分類していることから, 発がん性分類について検討した。

コバルトは, 携帯電話やノートパソコン等に使用されるリチウムイオン二次電池として主に使われている。この他, 合金材料として幅広い用途で使われており, ニッケル, モリブデン, クロム, 鉄, タングステン等との合金は, 超硬合金として切削工具や耐磨工具に利用されたり, 特殊鋼部品として工作機械部品や航空機エンジン部品等に利用されている。炭化タングステン (タングステンカーバイド) とコバルトを焼結させたものは, その代表的なものである。炭酸コバルトは, 永久磁石や VTR テープ等の磁性材料のほか, パソコン・携帯電話や電気自動車等の蓄電池, 重油脱硫用等の触媒等に使われている。酸化コバルトは, 古くから磁器の染付けに用いられている藍色の顔料 (呉須) の主な成分で, 塩化コバルトとともに陶磁器やガラスの青色の顔料, 触媒に使われている。塩化コバルト (無水和物) は, 塗料, 陶磁器の着色剤のほか, メッキ, インキ乾燥剤用原料等に使われているほか, 乾湿指示薬として利用されており, 乾燥剤のシリカゲルにも, 塩化コバルトを染み込ませている青いタイプのものがある。また, 塩化コバルトは, 触媒の製造, 保健用医薬品, 毒ガスの吸着剤にも用いられている。硫酸コバルトは, 触媒, 磁性粉 (磁気テープの原料), 蓄電池やメッキ等の表面処理薬剤等に使われているほか, 食欲不振等を防ぐため家畜等の飼料にも添加されている³⁾。

2. IARC の発がん分類変更理由

2006 年のモノグラフ²⁾における疫学の証拠は, 超硬合金製造工場での「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」の粉塵への曝露等による肺がんリスクの増加に基づいているが, これらの報告には喫煙や他の発がん物質による交絡等の可能性があると考えられることから限定された証拠と評価している。また, コバルト金属粉末は筋肉内投与によってラットに肉腫の発生が報告されている。

3. ヒト発がんに関する知見

スウェーデンとフランスの超硬合金工場作業員コホートの調査結果が報告されている。

スウェーデンの超硬合金工場作業員男性 3,163 名 (1940-82 年に従事) を, 1951 から 82 年に追跡した⁴⁾。曝露レベルは 4 段階で, 気中コバルト濃度が, 2 以下, 1~5, 10~30, 60~11,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で, 粉じんは, タングステンカーバイドを含む, 292 名の死亡がみられ, SMR は 0.96, がん死は 73 名で, SMR1.05 (0.82-1.32), その内肺がんは 17 名で, SMR1.34 (0.77-2.13) であった。曝露レ

ベルで差はなかったが, 10 年以上の従事者で, 曝露開始から 20 年以上の作業員では, 肺がんの SMR は 2.78 (1.11-5.72) であった。喫煙は一般集団と同じであったとされるが, 他の要因の調整は, 十分ではない。

フランスの 709 名の超硬合金男性作業員の 1956~89 年の追跡調査⁵⁾では, 曝露レベルを, 非曝露群, 低濃度曝露群 (気中コバルト濃度 < 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 尿中コバルト 0.01~0.02 $\mu\text{mol}/\text{L}$), 中濃度曝露群 (気中コバルト 15~40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 尿中コバルト 0.01~0.10 $\mu\text{mol}/\text{L}$), 高濃度曝露群 (気中コバルト > 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 尿中コバルト 0.02~0.28 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の 4 群に分けている。総死亡の SMR は 1.05 (0.82-1.31), 肺がん死 10 名の SMR は 2.13 (1.02-3.93), その内, 高濃度曝露群では, 肺がん死 6 名で SMR5.03 (1.85-10.95) であったが, 低, 中濃度曝露群では, それぞれ 0, 3 名であり有意ではなかった。

この継続調査⁶⁾では, 上記工場を含む 10 工場, タングステンカーバイドを含むコバルト金属曝露者 7,459 名 (男 5,777, 女 1,682) を, 1945~91 年まで追跡し, 総死亡 684 名の SMR0.93, 肺がん死 63 名の SMR1.30 (1.00-1.66) を得ている。この中から, 肺がん 61 名, 対照 180 名の Nested case control 研究がなされた。タングステンカーバイドを含むコバルト金属曝露のオッズ比は, 1.93 (1.03-3.62) で, 累積曝露により 4 群に分けると, オッズ比は, 低い群から, 1.00, 2.64, 2.59, 4.13 であった。焼結前粉じんの曝露者ではオッズ比は 1.69 (0.88-3.27) であり, 累積曝露との関連があった。焼結後粉じん曝露者のオッズ比は 1.26 (0.66-2.40) で, 累積曝露との関連はなかった。タングステンカーバイドを含まないコバルト金属のみの曝露者では, オッズ比 2.21 (0.99-4.90) であった。

Wild らは⁷⁾, 上記 10 工場の内最大の工場, より詳細な曝露推定を行い, 1968-92 年に, 2,860 名を追跡し, 総死亡 399 名から SMR1.02 (0.92-1.13), 肺がん死 46 名から SMR1.70 (1.24-2.26), 内, 低度曝露者では肺がん死 20 名から SMR1.41 (0.86-2.17), 高濃度曝露者では肺がん死 26 名から SMR2.02 (1.32-2.96) を得た。焼結前曝露では, 2.42 (1.10-4.59), 焼結後では 1.28 (0.41-2.98) であった。

国内では, 肺癌が合併したとみられるコバルトタングステン合金作業員のびまん性肺疾患の症例報告がある⁸⁾。

その他, コバルト金属製造工場⁹⁾, コバルト尖硝石工場¹⁰⁾の調査では, 肺がんに関して有意な結果を見ていない。

4. 動物発がんに関する知見

金属コバルトの吸入試験は NTP により実施されている¹¹⁾。雌雄各 50 匹のラットとマウスに, 0, 1.25, 2.5, 5 mg/m^3 の濃度で 6 時間/日, 週 5 日, 計 105 週間曝露した。ラットは, 肺に細気管支-肺胞上皮がんが濃度依存的

に発生し(雄で0, 16, 34, 36, 雌で0, 9, 17, 30匹), 雌雄とも最低濃度の1.25 mg群まで有意な増加であった。また, 副腎に良性と悪性の褐色細胞腫が雌雄で, 脾臓に脾島腫瘍が雄で濃度依存的に発生増加し, 主に2.5 mg以上の群で有意な増加が認められた。マウスでも肺に細気管支-肺胞上皮がんが濃度依存的に発生増加し(雄で11, 38, 42, 46, 雌で5, 25, 38, 43匹), 雌雄とも最低濃度の1.25 mg群まで有意な増加であった。

コバルト金属の筋注投与試験が行われている。雌雄各10匹のラットに, コバルト金属粉末28 mgを1回筋注した結果, 雄4/10, 雌5/10の投与部に肉腫が見られた¹²⁾¹³⁾。2群の10匹のラットで胸腔内(横隔膜と肋間)に28 mgコバルト金属粉末を投与し, 生存した12匹の内4匹に肉腫が見られた¹⁴⁾。ウサギ15から20匹に, コバルト金属粉末が, 大腿骨に投与され, 2匹に肉腫が見られた¹⁵⁾。

コバルト-クロム-モリブデン合金28 mgの, 80匹雌ラットへの筋注では, 16匹に肉腫が見られた¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし, 同量のより大きな粒子の筋肉内移植では, ラット, モルモットに, 腫瘍は見られなかった¹⁸⁾。コバルト-クロム-モリブデン合金2 mm径ペレットの皮下投与では腫瘍は見られなかった¹⁹⁾。コバルトとクロム, ニッケル, モリブデン, タングステン, ジルコニウムの各合金が, ラットとウサギ大腿骨に投与されたが, 腫瘍はできなかった²⁰⁾。コバルト-クロム-モリブデン合金を, ラット20匹の腹腔に, 600 mg/kg投与し, 組織球腫, 肉腫が各1匹に見られた²¹⁾。

コバルト-アルミニウム-クロム尖硝石を, 50匹のラットに, 10 mg/kgを2週ごと, 18回気管内投与した実験では, 扁平上皮がんが雄1, 雌2匹に見られた²¹⁾。

ラットに, 5 mgのコバルトおよびコバルト硫酸を, 腎投与したが, 腫瘍はできなかった²²⁾。

5. 発がんメカニズムについて

遺伝毒性試験の結果は, 金属コバルトおよび合金は, DNA鎖切断, コメットアッセイ, 小核試験で陽性を示している。発がんのメカニズムとしては, 活性酸素の生成や金属から溶出されるコバルトイオンにより修復酵素の成分である亜鉛が, コバルトに置き換わることによる活性の抑制が考えられ, 特にタングステンカーバイドと共存する場合は, コバルト単体の場合よりも活性酸素を作り, より強い変異原性を示すようである。

6. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 1995年に発がん分類第2群Bとしてきた¹⁾が, その後の研究により, コホート研究による「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」の発がん性に関する報告が増え, 発がん性に関して限定的な証拠があり, 動物実験ではコバルト金属曝露により肺の

発がんを確認した。またIARCは, 1987年においてGroup 2Bとしていたが, 2006年(Vol. 83)において発がん性について十分な証拠があるとして「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」をGroup 2Aに変更している。タングステンカーバイドの有無が, 発がん作用に重要な役割を示すようであり, 従来のコバルト化合物とは, 別扱いとしたい。以上より, 「コバルトおよびコバルト化合物」として第2群Bとしていたものとは別に, 「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」を第2群Aとすることを新規に提案する。

7. 勧告の履歴

2016年度(新設) 発がん性分類 第2群A

文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告(1995). 産業衛生学会誌 1995; 37: 269-270.
- 2) Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 86, IARC, WHO, 2006.
- 3) 環境省(2012). 化学物質ファクトシート—2012年版—(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 4) Hogstedt C, Alexandersson R. Mortality among hard metal workers. *Arbete Hälsa* 1990; 21: 1-26.
- 5) Lasfargues G, Wild P, Moulin JJ, et al. Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med* 1994; 26: 85-595.
- 6) Moulin JJ, Wild P, Romazini S, et al. Lung cancer risk in hard metal workers. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 241-248.
- 7) Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ, Pellet F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000; 57: 568-573.
- 8) 日下幸則, 桑原 修, 北村 旦. 1984 超合金労働者に見られた肺癌合併のびまん性肺疾患の1例. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984; 22: 804-808.
- 9) Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Fournier-Betz M, Mercier-Gallay M. A mortality study of cobalt production workers: An extension of the follow-up. *Am J Ind Med* 1993; 23: 281-288.
- 10) Tüchsen F, Jensen MV, Villadsen E, Lynge E. Incidence of lung cancer among cobalt-exposed women. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 444-450.
- 11) National Toxicology Program (NTP). NTP technical report on the toxicology studies of cobalt metal in F344/N rats and B6C3F1/N mice (Inhalation studies), NTP TR 581 NIH Publication No. 14-5923. (2013).
- 12) Heath JC. Cobalt as a carcinogen. *Nature* 1954; 173: 822-823.
- 13) Heath JC. The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *Br J Cancer* 1956; 10: 668-673.
- 14) Heath JC, Daniel MR. The production of malignant tumours by cobalt in the rat: Intrathoracic tumours. *Br J Cancer* 1962; 16: 473-478.
- 15) Schinz HR, Uehlinger E. Metals: A new principle of carcinogenesis. *Z Krebsforsch* 1942; 52: 425-437.
- 16) Heath JC, Freeman MAR, Swanson SAV. Carcinogenic prop-

erties of wear particles from prostheses made in cobalt-chromium alloy. *Lancet* 1971; 297: 564-566.

- 17) Swanson SAV, Freeman MAR, Heath JC. Laboratory tests on total joint replacement prostheses. *J Bone Joint Surg* 1973; 55B: 759-773.
- 18) Meachim G, Pedley RB, Williams DF. A study of sarcogenicity associated with Co.Cr.Mo particles implanted in animal muscle. *J Biomed Mat Res* 1982; 16: 407-416.
- 19) Mitchell DF, Shankwalker GB, Shazer S. Determining the tumorigenicity of dental materials. *J Dent Res* 1960; 39: 1023-1028.
- 20) Memoli VA, Urban RM, Alroy J, Galante JO. Malignant neoplasms associated with orthopedic implant materials in rats. *J Orthopaed Res* 1986; 4: 346-355.
- 21) Steinhoff D, Mohr U. On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Exp Pathol* 1991; 41: 169-174.
- 22) Jasmin G, Riopelle JL. Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Lab Invest* 1976; 35: 71-78.

塩化ベンゾイル



[CAS No. 98-88-4]

発がん性分類 第2群B

1. 発がん性分類の提案

IARCは、1999年のモノグラフ vol.71¹⁾で、英国と米国におけるα-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルへの労働曝露についての小規模なコホート研究で肺がんの増加が報告されていることからヒトで限定された証拠があるとし、また、動物実験について塩化ベンジルとベンゾトリクロリドは十分な証拠、塩化ベンザルは限定された証拠、塩化ベンゾイルについては不十分な証拠と評価し、「α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの混合曝露」としてGroup 2Aに分類している。

日本産業衛生学会は、IARCの分類変更をうけて、2001年にα-塩素化トルエン類の発がん性分類の見直しを行い、塩化ベンジルと塩化ベンザルを第2群Bから第2群Aに変更した^{2,3)}。なお、ベンゾトリクロリドについては、我が国の工場でベンゾトリクロリド合成作業者に高率に肺がんの発生を認め、動物実験で発がん性が確認され、遺伝毒性でも陽性の結果が得られていることから、肺がんはベンゾトリクロリド曝露に由来すると考えるのが妥当と判断し、第1群のままとした⁴⁾。しかし、塩化ベンゾイルについては検討されていなかったことから、今回その発がん性分類について検討した。

ヒトの知見については、日本における塩化ベンゾイル製造工場での肺がんの症例報告^{5,6)}、および英国^{7,8)}と米国⁹⁾における塩素化トルエン製造工程に従事した作業者の疫学調査での肺がん増加を示唆する報告がある。しかし、塩化ベンゾイルと各種塩素化トルエンへの混合曝露であ

り、その発がん性が塩化ベンゾイルに起因するか否かについては確認できないため、限定された証拠と考える。動物実験における発がん性に関する情報については、マウスを用いた吸入曝露¹⁰⁾および皮膚塗布¹¹⁾による実験の報告があり、肺腫瘍と皮膚腫瘍の発生がみられている。しかし、いずれの腫瘍も発生匹数が少なく、統計学的有意差が認められないことから、限定された証拠と考える。遺伝毒性については、細菌を用いた試験で変異原性が陰性であることが報告されている¹²⁾。

以上より、IARCではGroup 2A (α-塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの混合曝露として)に分類しているが、日本産業衛生学会では塩化ベンゾイルの発がん性分類を第2群Bとするのが妥当と判断し、発がん性分類表の第2群Bに新規で掲載することを提案する。

2. 勧告の履歴

2016年度(新設) 発がん性分類 第2群B

文 献

- 1) IARC monograph Volume 71 (1999) α-Chlorinated toluenes and benzoyl chloride
- 2) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告(2001) 塩化ベンジル. 産衛誌 2001; 43: 157-158.
- 3) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告(2001) 塩化ベンザル. 産衛誌 2001; 43: 156-157.
- 4) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告(2001) ベンゾトリクロリド. 産衛誌 2001; 43: 148-149.
- 5) Sakabe H, Matsushita H, Koshi S. Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 67-70.
- 6) Sakabe H, Fukuda K. An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Industrial Health* 1977; 15: 173-174.
- 7) Sorahan T, Waterhouse JAH, Cooke MA, Smith EMB, Jackson JR, Temkin L. A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann Occup Hyg* 1983; 27: 173-182.
- 8) Sorahan T, Cathcart M. Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-84. *Br J Ind Med* 1989; 46: 425-427.
- 9) Wong O. A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am J Ind Med* 1988; 14: 417-431.
- 10) 吉村博之, 竹本和夫, 福田一夫, 松下秀鶴. ベンゾトリクロリドおよび塩化ベンゾイルの吸入曝露によるマウス発癌性. 産業医学 1986; 28: 352-359.
- 11) Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrchloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann* 1981; 72: 655-664.
- 12) Yasuo K, Fujimoto S, Katoh M, Kikuchi Y, Kada T. Mutagenicity of benzotrchloride and related compounds. *Mutat Res* 1978; 58: 143-150.