

**炭化けい素ウイスキー**  
**SiC**  
**[CAS No. 409-21-2, 308076-74-6]**  
**許容濃度 0.1繊維/ml**  
**発がん性分類 第2群A**

### 1. 物理化学的特性並びに用途

炭化けい素ウイスキー silicon carbide whisker (SiCW) は、SiCを基本構造とした、幅(直径)が数 $\mu\text{m}$ 程度以下の細長い針状の単結晶をいう。一方、繊維状物質は、幾何形状で規定(概ね長さが $5\mu\text{m}$ 超、幅が $3\mu\text{m}$ 未満、長さが幅の3倍を超える繊維)とされている。SiCWの形状は、繊維状物質の定義に包括されることが多いので、実質上、SiCWは繊維状物質に含まれる。従って、SiCWの毒性評価は、繊維状物質の毒性評価を基に行う。繊維状物質の毒性評価において、幾何形状(特に長さ)が病変に寄与することから、各試験における物理化学的特性も併せて表記する。SiCWの主な用途は、織布、プラスチック、金属、セラミック複合材料として航空機構造部材、エンジン部材、電磁波吸収材料、軽水炉炉心材などに用いられている。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

吸収, 代謝, 分布に関する情報はない。蓄積, 排泄に関しては、溶解性が低い素材であること、繊維状の形態であること、動物試験の肺内滞留性の試験結果から、蓄積しやすく排泄されにくい、すなわち滞留性の高い物質であると考えられる。

Wistar 雄性ラットに平均曝露濃度  $10.4 \pm 0.5 \text{ mg/m}^3$  ( $214 \pm 31 \text{ fiber/cc}$ ) の SiCW (幾何平均径  $0.4 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $2.2 \mu\text{m}$ ) を 4 週間吸入曝露 (1 日 6 時間, 週 5 日間) し、曝露終了後 3 日後から最大 12 ヶ月まで観察した結果、肺内沈着量は  $0.6 \text{ mg/lung}$  (3 日後) で半減期が 4 ヶ月であった<sup>1)</sup>。

Wistar 雄性ラットに平均曝露濃度  $2.6 \pm 0.4 \text{ mg/m}^3$  ( $98 \pm 19 \text{ fiber/cc}$ ) の SiCW (幾何平均径  $0.5 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $2.8 \mu\text{m}$ ) を 12 ヶ月吸入曝露 (1 日 6 時間, 週 5 日間) し、曝露終了後 6 日後から最大 12 ヶ月まで観察し、肺内滞留性を調べたところ、肺内沈着量は  $5.3 \text{ mg/lung}$  (6 日後) で、半減期が 16 ヶ月であった<sup>2)</sup>。著者らは、肺内沈着量の増加が、1 ヶ月の吸入に比べ 12 ヶ月の吸入ではクリアランスの遅延につながったことを示唆した。

### 3. ヒトに対する影響

SiCW 単独によるヒトへの影響に関する報告は、調査した範囲では得られていない。

### 4. 動物に対する影響

#### 4.1 単回曝露による急性・慢性毒性

SiCW の単回気管内注入試験では、同じ重量用量の比較では、SiCW は石綿より炎症や線維化能を有することが報告されている。

9 週齢の Fischer 344 雌性ラットに 2 種類の SiCW (SiCW-1: 幾何平均径  $0.8 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $18.1 \mu\text{m}$ , SiCW-2: 幾何平均径  $1.5 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $19.0 \mu\text{m}$ )、クロシドライト (石綿) を  $0.1 \text{ mg/rat}$ ,  $0.5 \text{ mg/rat}$  気管内注入し、1, 7, 28 日後に炎症細胞の検討を行った<sup>3)</sup>。SiCW-1 では BALF のマクロファージ数が 7 日後から 28 日後まで増加し、SiCW-2 も SiCW-1 の半分程度ではあるが、増加した。これらの細胞増加は、クロシドライト以上であった。又、18 ヶ月後に頻度の差はあるが、SiCW-1, SiCW-2 の低・高用量とも肉芽腫を認め、クロシドライトでは高用量のみに認められた。

Wistar ラット 9 週齢に SiCW (幾何平均径  $0.3 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $5.1 \mu\text{m}$ )、結晶質シリカ、クロシドライトを  $2 \text{ mg}$  気管内注入し 3 日後から 6 ヶ月間、肺の炎症と線維化を検討した<sup>4)</sup>。SiCW は両所見とも一過性であったが、結晶質シリカやクロシドライトは、肺の炎症も線維化も持続性であった。

F344/N 雌性ラット 9 週齢に、1 種類の SiCW (SiCW1 幾何平均径  $0.3 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $18.1 \mu\text{m}$ )、クロシドライトを 2 用量 (低用量  $1.0 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  分時換気量; 高用量  $5.0 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  分時換気量) を気管内注入し、1 日後から 28 日後まで BALF による肺炎症を観察したところ、マクロファージを主体とした炎症細胞の持続的増加を認めた<sup>3)</sup>。SiCW の方がクロシドライトよりも炎症細胞数は多かった。又、2 種類の SiCW (SiCW1; SiCW2 幾何平均径  $1.5 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $19.0 \mu\text{m}$ ) とクロシドライトを上記 2 用量で気管内注入し 18 ヶ月後の肺病理組織を観察すると、2 種類の SiCW とも低用量、高用量とも肉芽腫を形成したが、クロシドライトでは高用量のみ肉芽腫を形成した。

#### 4.2 反復投与毒性

##### 吸入曝露

Wistar 雄性ラットに平均曝露濃度  $2.6 \pm 0.4 \text{ mg/m}^3$  ( $98 \text{ fiber/cc}$ : 繊維の定義アスペクト比 3 以上のみ) であった。SiCW (幾何平均径  $0.5 \mu\text{m}$ , 幾何平均長さ  $2.8 \mu\text{m}$ ) を 12 ヶ月吸入曝露 (1 日 6 時間, 週 5 日間) し、曝露終了後最大 12 ヶ月後まで観察した。肺病理所見では、線維化が認められ、持続性であり、特に繊維が集簇している部位では著明であった。又気管支肺胞上皮細胞の過形成 (bronchoalveolar hyperplasia) が認められた<sup>2)</sup>。

ラット (系統, 性別, 週齢不明) に SiCW, グラス繊維 (100/475), 長いアモサイトを  $1,000 \text{ fiber/cc}$  (長さ  $5 \mu\text{m}$  以上) の繊維濃度で 3 日, 14 日間吸入曝露し、曝露終了

後に気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞の解析を行った。非曝露群と比較して、好中球比率が SiCW > アモサイト > グラス繊維の順で、蛋白濃度では 3 群ともほとんど同レベルの増加を示した。LDH に関しては、アモサイト、グラス繊維では増加したが、SiCW では増加しなかった<sup>5,6)</sup>。雌雄の SD ラット (平均体重雄 230 g, 雌 165 g) (雌雄各 50 匹/群) に SiCW を 0, 630, 1,746, 7,276 fiber/cc (0.09 (陰性対照), 3.97, 10.7, 60.5 mg/m<sup>3</sup>) にて 6 時間/日, 5 日間/週, 13 週間吸入曝露を行い、曝露終了直後と 26 週間の観察期間後に肺内病変を検討した<sup>7)</sup>。線維化所見では、細気管支壁の肥厚は、曝露終了後では雌雄とも用量依存性に増加したが、26 週間後では低下した。肺胞壁の肥厚も、雌雄とも曝露終了後に用量依存性に増加し、さらに 26 週間後も雄はさらなる増加をし、雌は肥厚のレベルを維持していた。又、adenomatous hyperplasia の所見は、曝露直後では雌のみ高濃度群で 48% (12/25) と高頻度に認められたが、26 週後では雌雄とも用量依存性に所見が認められ、雌に関しては、直後より発症率はさらに上昇した。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 4.3 生殖毒性

##### 吸入曝露

調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 4.4 遺伝毒性

SiCW では、*in vitro* 試験で、ヒト肺がん細胞 (A549) およびチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた DNA 鎖切断試験が陽性、ヒト胎児肺細胞を用いた染色体異常試験も陽性だった<sup>8)</sup>。そのうち、4 種類の SiCW (SiCW-1 幾何平均長さ 14  $\mu\text{m}$ , 幾何平均径 0.8  $\mu\text{m}$ , SiCW-2 幾何平均長さ 14  $\mu\text{m}$ , 幾何平均径 0.9  $\mu\text{m}$ , SiCW-3 幾何平均長さ 12  $\mu\text{m}$ , 幾何平均径 0.7  $\mu\text{m}$ , SiCW-4 幾何平均長さ 12  $\mu\text{m}$ , 幾何平均径 0.7  $\mu\text{m}$ ) を用いた DNA 鎖切断試験では、すべて陽性対照のクロシドライト (石綿) と同レベルであった。SiC 繊維 (繊維と記載されているが、詳細不明) では、*in vitro* の染色体異常試験及び小核試験が陽性であった<sup>9)</sup>。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
In vitro	DNA 鎖切断試験	SiCW : ヒト肺がん細胞 (A549) 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて 1 時間	+
		SiCW 4 種類 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) : 0.3–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて 20 時間	+

染色体異常試験	SiCW ヒト胎児肺細胞 2.5 or 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて 24 時間	+
	SiC 繊維 M3E3/C3 ハムスター肺上皮細胞株 0.1–2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて 48–96 時間	+
小核試験	SiC 繊維 M3E3/C3 ハムスター肺上皮細胞株 0.1–2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にて 48–96 時間	+

- : 陰性 + : 陽性

SiCW を含む 10 種類の人造鉱物繊維をヒトの単球由来のマクロファージ細胞に加え、ケミルミネッセンスにて酸化ストレスを解析し、繊維の種類にかかわらず、長さが 6  $\mu\text{m}$  以上の繊維で酸化ストレスが上昇したことを認めた<sup>10)</sup>。(Ohyama et al. 2001)

#### 4.5 発がん性

ラット (AF/HAN 系, 性別, 週齢不明) に SiCW (平均径 0.45  $\mu\text{m}$ , 長さが 5  $\mu\text{m}$  以上), microfiber (グラスファイバー: Code 100/475, 平均径 0.32  $\mu\text{m}$ ), アモサイトを各々 1,000 fiber/cc (長さが 5  $\mu\text{m}$  以上の繊維に濃度調整) にて、1 年間吸入曝露 (40 匹  $\times$  2 群, 7 時間/日, 5 日間/週) を実施し、以後寿命まで観察し呼吸器系の病理学的検討を行った。SiCW では肺がん 12% (5/42), 肺腺腫 12% (5/42), 胸膜中皮腫 24% (10/42), アモサイトでは肺がん 17% (7/42), 腺腫 21% (9/42), 胸膜中皮腫 5% (2/42) と高率に腫瘍発生を認めたが、Microfiber では肺がんと中皮腫を認めず (0/38), 肺腺腫は 11% (4/38) に認められた。総腫瘍発生率は、SiCW で 47.6% (20/42), アモサイトで 42% (18/42) であった<sup>6)</sup>。但し、陰性対照群を設けていなかった。著者らは、同じ実験室で、同様の試験デザインの以前の研究の同系統の対照ラット群において、肺腺腫の発生率は 47 例中 1 例、肺がんは 47 例中 1 例 (肺腺腫と肺がんは別の個体), 中皮腫は 47 例中 0 例であったことを報告している<sup>11)</sup>。

Wistar 雄性ラットに平均曝露濃度 2.6  $\pm$  0.4 mg/m<sup>3</sup> (98 fiber/cc) の SiCW (幾何平均径 0.5  $\mu\text{m}$ , 幾何平均長さ 2.8  $\mu\text{m}$ ) を 12 ヶ月間吸入曝露 (1 日 6 時間, 週 5 日間) し、曝露終了後 6 日後から最大 12 ヶ月まで観察したが、有意な肺腫瘍の発生は認められなかった<sup>2)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

ラット (AF/HAN 系, 性別, 週齢不明) に SiCW, アモサイト, microfiber 1  $\times$  10<sup>9</sup> 繊維を腹腔内注入し、中皮腫の発生率を観察した。中皮腫の発生は、SiCW で 91.7% (22/24), アモサイト 87.5% (21/24) と高率であったのに対して、Microfiber では 33% (8/24) であった。但し、陰性対照群を設けていなかった<sup>6)</sup>。

Wistar 雌性ラット (週齢不明) に、SiCW (長さ 3.1  $\mu\text{m}$ ,

径 0.31  $\mu\text{m}$ ) 0.05, 0.25, 1.25, 6.25, 25 mg を腹腔内注入 (陰性対照: 生理食塩水) し, 最大130週間観察した. 腹腔内に中皮腫又は肉腫の発症率は, 陰性対照 4% (2/50), 0.05 mg 12.5% (2/16), 0.25 mg 21.7% (5/23), 1.25 mg 61.9% (13/21), 6.25 mg 76.7% (23/30), 25 mg 97.3% (36/37) と用量依存性に増加した<sup>12)</sup>.

F344/N ラットに3種類のSiCWs (SiCW1 幾何平均径 0.42  $\mu\text{m}$ , 幾何平均長さ 4.5  $\mu\text{m}$ ; SiCW2 幾何平均径 0.75  $\mu\text{m}$ , 幾何平均長さ 20.1  $\mu\text{m}$ ; SiCW3 幾何平均径 0.32  $\mu\text{m}$ , 幾何平均長さ 6.6  $\mu\text{m}$ ), クロシドライト, セラミックフィラメント 20 mg を胸膜内に注入 (陰性対照: 生理食塩水) し, 以後寿命まで観察し胸膜腫瘍の発生率を検討した<sup>13)</sup>. 2種類のSiCWs (SiCW1, SiCW2) は生存期間も短く, 胸膜中皮腫の発生率は87-90%であった. 以下, 胸膜中皮腫の発生率は, クロシドライトでは57%, 1種類のSiCW (SiCW3) では23%であった. 陰性対照群とセラミックフィラメントでは中皮腫の発生を認めなかった.

F344/N 雌性ラット (9週齢) に 20 mg のSiCW (幾何平均径 1.5  $\mu\text{m}$ , 幾何平均長さ 19  $\mu\text{m}$ ) を腹腔内注入 (陰性対照: PBS) し, 観察期間18ヵ月とした. 腹腔内の線維化は, 90%に認められたが, 中皮腫は認められなかった. 肺, 肝臓, 腎臓, 心臓など他臓器には腫瘍は認められなかった<sup>3)</sup>.

F344/N 雌性ラット (5週齢) に 5, 10 mg のSiCW (幾何平均長さ 6.4  $\mu\text{m}$ , 幾何平均径 0.3  $\mu\text{m}$ , 414 $\times$ 10<sup>3</sup> 繊維/ $\mu\text{g}$ ) を腹腔内に注入し, 2年間観察した. 陽性対照として標準アスベストである UICC クリソタイル B 10 mg 注入した. 中皮腫の発症率が, 5, 10 mg のSiCW では70%, 100%であった. UICC クリソタイル B では, 85%であった<sup>14)</sup>.

#### 4.6 ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

##### ア 急性毒性

調査した範囲内では, 報告は得られていない.

##### イ 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では, 報告は得られていない.

##### ウ 感作性

調査した範囲内では, 報告は得られていない.

##### エ 反復曝露毒性 (生殖毒性, 遺伝毒性, 発がん性, 神経毒性は別途記載)

SiC 粒子の主な製造方法である Acheson 法 (炭素と石英の炭素熱反応により2,000度以上の高温で生成する方法) であり, 製造の際に SiCW を含む SiC 繊維が副産物として製造される. SiCW 製造における疫学的報告が得られていないため, 副産物として SiCW を含有する SiC 製造工場の疫学的調査報告を示す. 但し, 論文中には SiC 繊維の記載はあるが SiCW の記載はない.

カナダのケベック州の SiC 製造工場の171名の男性作業者を対象にレントゲン写真と肺機能検査を行った. レントゲン写真では, 粒状影 (>0/1) を認める作業者が32名 (19%), 線状影 (>0/1) を認める作業者が28名 (16%) であった. 粒状影は, 吸入性粒子の曝露レベルに依存し, 線状影は年齢や喫煙と関連があった. 又肺機能検査に関しては, 努力肺活量は, 吸入性粒子の曝露レベル, 1秒量は二酸化硫黄や喫煙との関連があった. 但し, 著者らは, 吸入性粒子には, 結晶質シリカ, シリコンカーバイド, 有機溶剤が含まれており, レントゲン写真や肺機能の変化はそれらの混合影響と考えている. 繊維状物質の濃度測定の記事はなかった<sup>15)</sup>.

同 SiC 製造工場にて156名の男性作業者を対象に肺機能と吸入性粒子の曝露との関連を検討した. 作業者の1秒量は年間 8.2 ml, 努力肺活量は 9.4 ml 減少した. そのうち, 非喫煙者は, 1秒量の減少量は年間 17.8 ml, 努力肺活量は 17.0 ml 減少し, 一方, 喫煙者では, 1秒量が年間 9.1 ml 努力肺活量が 14.4 ml 減少した. 1秒量や努力肺活量の減少は累積吸入性粒子の曝露量と関連したが有意ではなかった<sup>16)</sup>.

又, 同 SiC 製造工場にて145名の男性作業者を対象にして症状の解析を行い, 肺機能や症状は, 吸入性粉じんと関連は認めなかった<sup>17)</sup>.

SiC セラミック工場で作業した2名の男性は息切れなどの自覚所見があり, 胸部レントゲン写真では, 両側性に広範なびまん性網状粒状影を認めた. 開胸肺生検から肺の線維化領域に多数のシリコンカーバイド繊維と含鉄小体が認められた<sup>18)</sup>.

接着剤の製造工場において10年間の曝露があるじん肺の一症例において, 肺内の定量的鉱物解析を行った結果, 乾燥肺重量 1 g あたり 120 mg の鉱物を認め, そのうち 43% SiC, 24% 酸化アルミニウム, 2.3% クリストバライト, 2% 結晶質シリカであった<sup>19)</sup>.

SiC 製造工場の128名の作業員 (SiC 濃度が最大で 0.5 mg/m<sup>3</sup>, 結晶質シリカ, クリストバライト, グラファイトなどを含む) から1977年と1984年の胸部レントゲン写真を解析し, 28名から珪肺結節を思わせるような結節影, 混合粉じん性じん肺 (mixed dust pneumoconiosis) を思わせる網状影のいずれかを認めた. じん肺陰影の肺の平均密度は, 1.02 (1977年) から0.54 (1984年) と減少した. 1/1以上の陰影の悪化は, 認めなかった<sup>20)</sup>.

カナダの SiC 工場のコホート研究では, 1950年から80年の間に2年以上勤務した作業員585名の追跡調査を行った. 腫瘍以外の呼吸器疾患の標準化死亡比 SMR (2.03: 95% CI 1.21-3.22) は有意に増加した. 結晶質シリカやクリストバライトの調整の記載はない<sup>21)</sup>.

##### オ 生殖毒性

調査した範囲内では, 報告は得られていない.



## カ 遺伝毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

## キ 発がん性

カナダの SiC 製造工場のコホート研究では、1950年から80年の間に2年以上勤務した作業員585名の追跡調査を行った。すべてのがんや部位別がんの死亡率を、ケベック州の一般人口と比較した。SiC 作業員においてすべての死亡の標準化死亡比 SMR は 1.05 (95% CI 0.9–1.23) であったが、肺がんの SMR (1.69; 95% CI 1.09–2.52) は有意に増加した。ただし、肺がんの SMR は、蓄積総粉じん量の増加とともに増加したが、有意ではない。又、胃がんの SMR は 2.18 (95% CI 0.88–4.51) であった。又、SiC 繊維の情報はない<sup>21)</sup>。

ノルウェーの SiC 製造工場でのコホート研究では、1913年から2003年の間に6ヵ月以上作業員した2,612名を対象として、1953年から2005年まで追跡調査を行った。就業期間を3年以下と以上に分け、短期と長期作業員に分類した。短期作業員におけるすべてのがんの標準化罹患比 SIR は、1.4 (95% CI: 1.2–1.6)、肺がんでは 2.6 (95% CI: 1.9–3.5) であった。長期作業員におけるすべてのがんの標準化罹患比 SIR は、1.2 (95% CI: 1.1–1.3)、肺がんでは 1.7 (95% CI: 1.3–2.2) であった。ただし、曝露情報の記載はない<sup>22)</sup>。

さらに、同コホート研究を2008年まで追跡した研究では、3年以上の作業員を対象とし、総粉じん、吸入性粉じん、SiC 粒子や SiC 繊維、シリカ、クリストバライト曝露による job-exposure matrix に基づいた解析を行った。SiC 繊維 (繊維の定義: 不明) の累積曝露による肺がんの罹患率の増加 (2.0–93 fiber-year/ml: 潜伏期間なし 2.2 (95% CI: 1.6–3.0)、潜伏期間 20年 2.6 (95% CI: 1.8–3.9) が認められた。但し、クリストバライトや SiC 粒子などの交絡因子による調整は行われていない<sup>23)</sup>。

又、同コホート研究において、1,166名の既喫煙者を対象として蓄積 SiC 繊維量と肺がんの関連を検討し、潜伏期がない場合は、累積曝露量と肺がん罹患率比に関連を認めなかったが、20年の潜伏期間の場合は、0–0.5 fiber-years/ml の肺がん罹患率を 1 とした場合、0.5–2 fiber-year/ml では、1.4 (95% CI: 0.7–2.9) と有意差がなく、2.0–93 fiber-year/ml では 2.3 (95% CI: 1.2–4.4) と有意な増加を認めた。但し、クリストバライトや SiC 粒子で調整すると、有意差を認めなかった<sup>23)</sup>。

## 5. 許容濃度の提案

SiCW の疫学的調査において十分な情報がないこと、また SiCW を含む SiC 繊維を解析した SiC 製造の疫学的調査において SiC 繊維と有意な腫瘍発生との関連を認めなかったため、動物試験によるデータを元にして許容濃度を設定する。

ラットに1年間の SiCW の吸入曝露を行い、1年間の観察期間をおいた試験では、エンドポイントとして肺の線維化とすると、用量が1用量 (98 fiber/cc) であるため、98 fiber/cc を LOAEL 相当と考えることができる。また、ラットに1年間吸入曝露した試験では、これも1用量 (1,000 fiber/cc) であり、陰性対照群が用意されていなかったが、以前の報告による陰性対照群の肺腫瘍発生率と比較して SiCW による肺腫瘍発生率が高いことから、1,000 fiber/cc を LOAEL 相当と考えることができる。

また、前者の用量が低いので、これを用いることとした。98 fiber/cc に対して、LOAEL から NOAEL への変換として10、用量が1用量しかないため、試験の信頼性が十分ではないことから4、重大な影響 (腫瘍につながる持続性線維化) 10、種差は、dynamics 2.5 (難溶性物質のラットの吸入ばく露試験により kinetics 1<sup>24)</sup>) にて除すと、0.098 fiber/cc となる。従って、0.1 fiber/cc を許容濃度として提案する。

複数の動物ばく露試験において SiCW は石綿と同等の腫瘍発生率を認めていること<sup>6, 12–14)</sup>から、石綿と同等の肺毒性を有すると考えられる (閾値なし) が、SiCW の腫瘍発生の基礎病態として線維化が存在しており、人造繊維については、一般にこの傾向が認められ、線維化を先行病変とすれば、閾値があるとも考えることも可能である。従って、線維化をエンドポイントとした上記の許容濃度を遵守すれば、腫瘍の発生抑制も可能と考える。

発がん分類に関しては、ヒトの発がんを評価できる研究が報告されていないため、動物試験等から評価する。動物による研究では、SiCW 曝露による中皮腫や肺腫瘍を認めた報告が4報あることから、SiCW は発がんの十分な証拠があると判断した。

腫瘍発生に関する機序に係わる所見として、*in vivo* 試験における肺の前がん病変、線維化、肺内滞留性、*in vitro* 試験における遺伝毒性に関して、SiCW はいずれも陽性所見を示した。遺伝毒性の *in vitro* 試験や長期吸入曝露試験の線維化所見においては、石綿と同等のレベルであることを認めた。以上より、腫瘍発生機序に関する複数の所見が陽性であり、石綿と同等の所見もあることから腫瘍活性を有する証拠があると考える。以上より、SiCW を第2群 A とすることを提案する。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH TLV<sup>25)</sup>: Fibrous forms (including whiskers) TWA  
0.1 f/cc, Respirable fibers\* (2003: 設定年) (ACGIH 2003)

\*長さ  $\geq 5 \mu\text{m}$ , 縦横比  $\geq 3:1$

根拠: ウィスカーも含む SiC 繊維状物質は、ラットやヒツジなどを用いて、肺や胸膜の線維化、肺がん、中皮腫の誘発能があり、*in vivo* 試験系では、

角閃石系の石綿と類似した作用をもつ。 *in vitro* 試験でも角閃石系の石綿と類似した作用がある。人のケースレポートでも SiC 作業者の肺がんの発症を認めた。疫学研究で胸部レントゲン写真上曝露関連の異常陰影、肺機能の低下、肺がんや腫瘍以外の呼吸器疾患を誘発した。ヒトや動物試験の結果をまとめると、SiC 繊維は、角閃石系の石綿と類似した作用がある。作業環境中の SiC 繊維の許容曝露濃度は、クロシドライトの基準である 0.1 fibers/cc と同等にすべきである。

DFG MAK : 設定なし (MAK 1997)<sup>26)</sup>

NIOSH REL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (total), TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (resp) (NIOSH 2016)<sup>27)</sup>

OSHA : TWA 15 mg/m<sup>3</sup> (total), TWA 5 mg/m<sup>3</sup> (resp) (OSHA)<sup>28)</sup>

IARC 発がん分類 Group 2 A<sup>29)</sup>

## 7. 勧告の履歴

2019年度 (新設案)

許容濃度 0.1繊維/m<sup>3</sup>

発がん性分類 第2群 A

## 文 献

- Akiyama I, Ogami A, Oyabu T, Yamato H, Morimoto Y, Tanaka I. Clearance of deposited silicon carbide whisker from rat lungs inhaled during a 4-week exposure. *J. Occup Health* 2003;45:31-35.
- Akiyama I, Ogami A, Oyabu T, Yamato H, Morimoto Y, Tanaka I. Pulmonary effects and biopersistence of deposited silicon carbide whisker after 1-year inhalation in rats. *Inhal Toxicol* 2007;19(2):141-147.
- Vaughan GL, Trently SA, Wilson RB. Pulmonary response, in vivo, to silicon whiskers. *Environ Res* 1993;63:191-201.
- Ogami A, Morimoto Y, Myojo T, Oyabu T, Murakami M, Nishi K, Kadoya C, Tanaka I. Histopathological changes in rat lung following intratracheal instillation of silicon carbide whiskers and potassium octatitanate whiskers. *Inhal Toxicol* 2007;19:753-758.
- Cullen RT, Miller BG, Davis JMG, Brown DMA, Donaldson K. Short-term inhalation and in vitro tests as predictors of fiber pathogenicity. *Environ Health Perspect Suppl* 5:1235-1240 (1997).
- Davis JMG, Brown DM, Cullen RT, Donaldson K, Jones AD, Miller BC, et al. A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol* 1996;8(8):747-770.
- Lapin CA, Craig DK, Valerio MG, McCandless JB, Bogoroch R. A subchronic inhalation toxicity study in rats exposed to silicon carbide whiskers. *Fundamental Applied Toxicol* 16:128-146 (1991).
- Svensson I, Artursson E, Leanderson P, Berglund R, Lindgren F. Toxicity in vitro of some silicon carbides and silicon nitrides: whiskers and powders. *Am J Ind Med* 1997;31(3):335-343.
- Peraud A, Riebe-Imre M. Toxic and chromosome-damaging effects of natural and man-made fibers in epithelial cells in vitro. In: Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdorster G, editors. *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*. Washington (DC), USA: ILSI Press, 1994:569-574.
- Ohyama M, Otake T, Morinaga K. Effect of size of man-made and natural mineral fibers on chemiluminescent response in human monocyte-derived macrophages. *Environ Health Perspect* 2001;109(10):1033-1038.
- Davis JMG, Jones AD, Miller BG. Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation coupled with the inhalation of titanium dioxide or quartz. *J Exp Pathol* 1991;72:501-525.
- Pott F, Roller M, Ripe RM et al. Tumors by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibres. In: *Brown fibre carcinogenesis*. New York (NY), USA: Plenum Press, 1991:547-565.
- Johnson NF, Hahn FF. Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers or continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 1996;53:813-816.
- Adachi S, Kawamura K, Takemoto K. A trial on the quantitative risk assessment of man-made mineral fibres by the rat intraperitoneal administration assay using the JFM standard fibrous samples. *Ind Health* 2001; 39(2): 168-174.
- Peters JM, Smith TJ, Bernstein L, Wright WE, Hammond SK. Pulmonary effects of exposures in silicon carbide manufacturing. *Br J Ind Med* 1984;41:109-115.
- Osterman JW, Greaves IA, Smith TJ, et al. Work related decrement in pulmonary function in silicon carbide production workers. *Br J Ind Med* 1989;46:708-716.
- Osterman JW, Greaves IA, Smith TJ, et al. Respiratory symptoms associated with low level Sulphur dioxide exposure in silicon carbide production workers. *Br. J Ind Med* 1989;46:629-635.
- Funahashi A, Schlueter DP, Pintar K et al. Pneumoconiosis in workers exposed silicon carbide. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:635-640.
- Hayashi H, Kijata A. Silicon carbide in lung tissue of a worker in the abrasive industry. *Am J Ind Med* 1988;14:145-155.
- Durand P, Begin R, Samson L et al. Silicon carbide pneumoconiosis: A radiographic assessment. *Am J Ind Med* 1991;20:37-41.
- Infante-Rivard C, Dufresne A, Armstrong B, Bouchard P, Thériault G. Cohort study of silicon carbide production workers. *Am J Epidemiol* 1994;140(11):1009-1015.
- Bugge MD, Kjuus H, Martinsen JI, Kjaerheim K. Cancer incidence among short- and long-term workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Scan J Work Environ Health* 2010;36(1):71-79.
- Bugge MD, Kjaerheim K, Førelund S, Eduard W, Kjuus H. Lung

cancer incidence among Norwegian silicon carbide industry workers: associations with particulate exposure factors. *Occup Environ Med* 2012;69:527-533.

- 24) ILSI Risk Science Institute Workshop Participants. The relevance of the rat lung responses to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhal Toxicol* 2000;12:1-17.
- 25) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): 2015 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM.
- 26) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Silicon carbide. Fibrous Dust [MAK Value Documentation, 1997].
- 27) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb0243fase0008/pdf>) NIOSH: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Silicon carbide (Page last updated: April 11, 2016) (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0555.html>).
- 28) Occupational Safety and Health Administration (OSHA): OSHA Occupational Chemical Database. SILICON CARBIDE (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=368>).
- 29) IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Some Nanomaterials and Some Fibres. Silicon carbide. vol. 111 (2011) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol111/mono111-03.pdf>).

## ベンジルアルコール (ベンゼンメタノール)



[CAS No.100-51-6]

最大許容濃度 25 mg/m<sup>3</sup>  
感作性分類 皮膚 第2群

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

ベンジルアルコールは、沸点204.7℃、融点-15.19℃、密度1.0419 g/cm<sup>3</sup> (24℃)、分子量108.14、蒸気圧0.023 mmHg (=3Pa, 30 ppm) (20℃)、水溶解度 3.5×10<sup>4</sup> mg/l (20℃)、オクタノール/水分配係数 (Log P<sub>ow</sub>) 1.1の無色透明の中性の液体で、弱い芳香と焼くような味を有する。水に約1:40の混合比で溶け、アルコール、エーテルまたはクロロホルムに任意に混和する。時間が経過すると、自然酸化により一部がベンズアルデヒドとベンジルエーテルに変化する。濃度単位の換算は 1 ppm=4.42 mg/m<sup>3</sup> (25℃) である。揮発保留剤として有用であり、クリーム香料として広く用いられる。ジャスミン、イランイランの調合や、塗料、溶剤、エステル製造の原料として、また最近ではビタミンB注射液の痛み止めとしても多く用いられる<sup>1,2)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ベンジルアルコールは、吸入により肺から吸収され、経口摂取されると消化管から、また皮膚接触した場合は透過速度 0.073 mg/cm<sup>2</sup>/hr で吸収される。本物質はトルエンの中間代謝物であり、トルエンと同様の代謝を受けると考えられる。すなわち、アルコール脱水素酵素によってベンズアルデヒドに代謝され、さらにアルデヒド脱水素酵素によって安息香酸となり、グリシンと抱合して馬尿酸となるのが主要代謝経路である。イスにベンジルアルコールを52または 105 mg/kg の用量で静脈内投与したときの血漿中半減期は1.5時間であった<sup>3)</sup>。3匹の雌成体ラットに 0.41 mmol のベンジルアルコールを腹腔内投与すると、投与量のそれぞれ41.7%, 53.7%, 78.0% (平均57.8%) が馬尿酸として尿中に排泄された<sup>4)</sup>。また、平均99-234 mg/day (153±13 mg/kg, 平均±標準誤差) のベンジルアルコールを毎日静脈内投与されて Gasping 症候群 (あえぎ症候群) を発症した乳児5名では、安息香酸および馬尿酸がそれぞれ尿中に 0.088-0.685 mmol/l (平均0.377±0.119), 0.854-2.121 (平均1.469±0.251) mmol/l 排泄された<sup>5)</sup>。

### 3. ヒトに対する影響

#### 3.1 吸入曝露による気道への影響

過去に呼吸器疾患既往の無い健康な成人10人を対象とする、溶媒として無菌生理食塩水を使用したベンジルアルコールの二重盲検比較吸入試験を実施した。1回に3