

## 有害性評価書

### 物質名：リフラクトリーセラミックファイバー

#### 1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：リフラクトリーセラミックファイバー (Refractory ceramic fibers)

リフラクトリーセラミックファイバーはアルミナ (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) とシリカ (SiO<sub>2</sub>) を主成分とした非晶質 (ガラス質) の人造鉱物繊維である。一般的なリフラクトリーセラミックファイバーの化学組成は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 30-60 重量%、SiO<sub>2</sub> 40-60 重量%、RnO<sub>m</sub> 0-20 重量% (R は Zr 又は Cr) である。

広義のセラミックファイバーと区別するために、リフラクトリーセラミックファイバーという呼称が用いられている。

別 名：セラミック繊維、RCF

化 学 式：特定不能

分 子 量：特定不能

CAS 番号：142844-00-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 314 号

#### 【リフラクトリーセラミックファイバーの組成】

リフラクトリーセラミックファイバーはアルミナ (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) とシリカ (SiO<sub>2</sub>) を主成分とした非晶質 (ガラス質) の人造鉱物繊維である。一般的なリフラクトリーセラミックファイバーの化学組成は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 30-60 重量%、SiO<sub>2</sub> 40-60 重量%、RnO<sub>m</sub> 0-20 重量% (R は Zr 又は Cr) である。

#### 2. 物理化学情報

##### (1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外 観：無臭の繊維状の固体。1000℃を超えると結 平均繊維径：2~4 μm

晶性物質となる。 発火点：不燃性

物理的状態：ウール状、繊維 溶解性：水、有機溶剤に不溶

色：白色

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

- ア 火災危険性 : 不燃性
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 情報なし

3. 生産・輸入量／使用量／用途<sup>2), 3)</sup>

生産量 : 16,000 トン以上 (平成 17 年度、輸入量を含む)<sup>4)</sup>

輸入量 : 上記参照

用途 : 炉のライニング材、防火壁保護材、高温用ガスケット・シール材、タービン、絶縁保護材、伸縮継手への耐熱性充填材、炉の絶縁材、熱遮蔽版、耐熱材、熱によるひび、割れ目のつぎあて、炉・溶接+溶接場のカーテン<sup>5)</sup>

製造業者 : I T M、イソライト工業、イビデン、新日本サーマルセラミックス、ニチアス、

4. 健康影響

セラミックファイバーのような繊維状物質は、繊維形状、サイズ、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる。そのため、セラミックファイバーの健康影響の評価では、評価試験用に調整された標準繊維または多施設で共通に使用されている標準繊維に準ずるような繊維を使用することが多い。

従って、ここでは以下の有害性評価に使用されているリフラクトリーセラミックファイバーの繊維を以下に示し、物理化学的特性も合わせて記載する。

概して、有害性は、RCF シリーズが、RF シリーズや fibrefrax よりも強い傾向にあると思われる<sup>6)</sup>。

(1) 評価試験用繊維の種類と成分

ア. RCF シリーズ : セラミックファイバーの種類と成分<sup>10, 26)</sup>

(1) 種類

種類	種類の内容
RCF1	カオリンベースのセラミックファイバー (非繊維状物質 25%含有)
RCF1a	RCF1 のうち、粒子状物質を取り除き、繊維状物質を選択的に回収したセラミックファイバー (非繊維状物質 2%含有)
RCF2	アルミナジルコニウムシリカベースのセラミックファイバー
RCF3	高純度のセラミックファイバー
RCF4	カオリンベースのセラミックファイバー (RCF1) を 1,316℃で 24 時間加熱処理をしており、27%のシリカ結晶構造 (クリストバライト) を含有している

(2) 成分

最も多く使用されている3種のRCFの化学成分<sup>10, 26)</sup>

RCF	RCF1	RCF2	RCF3
構成成分	カオリンアルミ ナシリケート	ジルコニアアルミ ナシリケート	高純度アルミナ シリケート
SiO <sub>2</sub>	49.5-53.5	47.5-50	48.5-54
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	43.5-47	35-36	45.5-50.5
K <sub>2</sub> O	<0.01	<0.01	<0.01
Na <sub>2</sub> O	0.5	<0.3	0.2
MgO	<0.1	0.01	<0.01
CaO	<0.1	<0.05	<0.05
TiO <sub>2</sub>	2	0.04	0.02
ZrO <sub>2</sub>	0.1	15-17	0.20
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1	<0.05	<0.2
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<0.03	<0.01	<0.01

イ RF シリーズ：日本の繊維状物質研究協議会が頒布した標準セラミックファイバーの種類

種類	種類の内容
RF1	セラミックファイバー（非晶質）幾何平均径 0.77 μm (SD: 2.53) 幾何平均長さ 12.0 μm (SD: 2.36)
RF2	セラミックファイバー（非晶質）幾何平均径 1.1 μm (SD: 2.00) 幾何平均長さ 11.0 μm (SD: 1.96)

なお、RF1、RF2 の長さ、直径等の物理的特性と形状、結晶性及び化学成分については文献<sup>46)</sup>に詳述されている。

ウ. Fibrefrax : アルミナシリケートセラミックファイバー

Fibrefrax の繊維は、L8.3 μm、D0.91 μm

(3) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するリフラクトリーセラミックファイバーの致死性急性毒性影響(LC<sub>50</sub>、LD<sub>50</sub>等)の情報は得られなかった。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし

腹腔内 LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
----------------------	------	------	------

### 健康影響

#### 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

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

#### エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

### 吸入ばく露

#### 炎症：

#### RCF1-4

- ・4種類のカオリンベースのセラミックファイバー（RCF1、RCF2、RCF3、RCF4）を1群140匹の離乳した雄Fischer 344ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験（24ヵ月、6時間/日、5日/週、30 mg/m<sup>3</sup>）で、炎症に関連した知見として、全てのRCFばく露群で軽度-中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が3ヵ月のばく露で生じた<sup>8)</sup>。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。

#### RCF1

- ・RCF1を雄Fischer 344ラットに2年間（6時間/日、5日/週）の鼻部吸入ばく露（3、9、16 mg/m<sup>3</sup>；約26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>\*注）を行い、病理学的検討を行った。（\*注：“WHO fibers（以降、WHO fと略記）”とは、WHOによって定義された繊維の特性（長さ/直径比（アスペクト比） $\geq 3:1$ 、長さ $>5 \mu\text{m}$ 、直径 $<3 \mu\text{m}$ ）を有する繊維の数を表す。）炎症に関連した知見として、全てのばく露濃度（3~16 mg/m<sup>3</sup>）で、投与開始から12ヵ月までに軽度のマクロファージの浸潤、小肉芽腫形成、細気管支化が認められた<sup>9)</sup>。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。
- ・雄ゴールデンハムスターに、RCF1を30 mg/m<sup>3</sup>（215 f/cm<sup>3</sup>、幾何平均長さ15.9  $\mu\text{m}$ 、幾何平均径0.78  $\mu\text{m}$ ）を1.5年間吸入ばく露（6時間/日、5日/週）後、寿命まで観察した発がん性試験（「キ発がん性」項で詳述）において、炎症に関連する知見として、肺でマクロファージの浸潤と微小肉芽腫形成を認めた<sup>5,10)</sup>。
- ・ラットにRCF 151.2 mg/m<sup>3</sup>（679 WHO f/cm<sup>3</sup>）を3週間吸入ばく露した試験において、ばく露終了後3ヵ月にわたりBALFの好中球の増加を認めた<sup>5)</sup>。
- ・F344ラットとハムスターにセラミックファイバー46 mg/m<sup>3</sup>（300 WHO f/cm<sup>3</sup>、32%が非繊維状物質）を12週間吸入ばく露した試験において、炎症に関連する知見として、両方の動物種にBALFと胸腔液の検査で炎症性変化を認めた<sup>5)</sup>。

### 線維化

#### RCF1-4

- ・1群140匹の離乳した雄Fischer 344ラットにRCF1、RCF2、RCF3、RCF4をそれぞれ30 mg/m<sup>3</sup>（最

大耐量)の重量濃度 (RCF1:187 WHO f/cm<sup>3</sup>、 RCF2:220 WHO f/cm<sup>3</sup>、 RCF3:182 WHO f/cm<sup>3</sup>、 RCF4:153 WHO f/cm<sup>3</sup>) で2年間 (1日6時間、週5日) 吸入ばく露した発がん性試験 (「キ発がん性」項で詳述) において、3 - 6匹のラットをばく露3、6、9、12、18、24ヵ月に剖検して肺障害の進展を調べた。全てのRCFでマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が3ヵ月ばく露で、間質性線維化が6ヵ月ばく露でみられた。これらの障害の程度は12-15ヵ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が9ヵ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。胸膜の線維化に関しては、陽性対照であるクリソタイルアスベストと同様にRCF1, 2, 3においてコラーゲンの軽度から中等度の沈着が認められた<sup>5, 8, 10)</sup>。

- さらに、RCF1を雄Fischer344ラットに2年間 (1日6時間、週5日) 鼻部吸入ばく露 (3、9、16 mg/m<sup>3</sup>; 26、75、120 WHO f/cm<sup>3</sup>) した発がん性試験において、肺の病理組織学的知見として線維化 (Wagnerスケール4以上) を検討した (下記Wagnerスケールを参照)。9 mg/m<sup>3</sup>と16 mg/m<sup>3</sup>の濃度において、間質性線維化 (Wagner Scale 4以上<sup>(注)</sup>) が12ヵ月ばく露でみられた。16 mg/m<sup>3</sup>の濃度では、巣状胸膜線維化が試験終了時に軽度のレベルに進展した。3 mg/m<sup>3</sup>群では線維化は認められなかった<sup>5, 9)</sup>。

(注) : ワグナースケール (Wagner scale) : 化学物質の吸入による腫瘍形成には、持続的炎症や線維化 (一過性でなく持続性又は進行性線維化) が関与すると考えられている。この線維化を定量的に表すのにワグナースケール (下表) が使用されており、4以上を線維化としている。

Wagner scale: 肺の炎症線維化のスコア<sup>5)</sup>

Cellular change (細胞変化)	Normal	1	病変なし
	Minimal	2	マクロファージの反応
	Mild	3	細気管支化、炎症
Fibrosis (線維化)	Minimal	4	ごく軽度の線維化
	Mild	5	連結した線維化
	Moderate	6	コンソリデーション
	Severe	7	著しい線維化とコンソリデーション
8		大部分の気道が完全閉塞	

### RF1

- 雄Wistarラットにアルミナシリケートリフラクトリーファイバー (RF1) 2.8 mg/m<sup>3</sup> またはオクタチタンウィスカー (PT1) 2.2 mg/m<sup>3</sup> のエアロゾルを、6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露し、ばく露終了後に屠殺し、肺のサイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1) をRT-PCRで解析し、肺の病理学的検討を実施した。PT1にばく露したラットの肺TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1は対照群とRF1ばく露群よりも有意に増加したが、RF1にばく露したラットではTGF- $\beta$ 1のみが対照群よりも有意に増加した。対照群とRF1ばく露群の肺に有意な所見はみられなかったが、PT1にばく露されたラット肺では、繊維を貪食したマクロファージの周囲

に細気管支化と軽度の線維化が認められた<sup>13)</sup>。

- Fischer 344 ラットとシリアンゴールドデンハムスターに RCF 1 を 30 mg/m<sup>3</sup> (220 f/cm<sup>3</sup>) (直径が 1 μm、長さが 25 μm 以下) を、それぞれ 2 年と 1.5 年間鼻部長期吸入ばく露 (6 時間/日、5 日/週) した発がん性試験 (「キ 発がん性」項で詳述) において、両動物種ともに細気管支と肺胞管の分岐部にコラーゲンが沈着し、さらに胸膜の線維化も認められた。ただし、ハムスターでは、クリソタイルと比較して、RCF1 ばく露では、肺組織の線維化は少ないが、一方、胸膜の線維化は進行した<sup>5, 8, 12)</sup>。
- Fischer344 ラットとシリアンゴールドデンハムスターに 46 mg/m<sup>3</sup> (300 WHO f/cm<sup>3</sup>, 32%が非繊維状物質である) の RCF1 を 12 週間吸入ばく露 (4 時間/日、5 日/週) して線維化を検討した。ハムスターの胸膜には中皮細胞増殖を伴うコラーゲンの沈着が増加したが、ラットでは認められなかった<sup>5)</sup>。

### 経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### [神経毒性]

リフラクトリーセラミックファイバーによる動物実験での健康影響の中で、中枢、末梢神経系の影響は報告されていない。

### オ 生殖・発生毒性

#### 吸入ばく露

- 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。

### カ 遺伝毒性 (変異原性)

- 遺伝毒性で代表的な試験である突然変異復帰試験の報告は得られなかったが、染色体異常試験や小核試験 (*in vitro*) のいずれの試験でも複数の報告で陽性であった。成虫と幼虫 ショウジョウバエに RCF を与えた *in vivo* 試験では異数性が陽性となったが、用量—反応関係は存在しなかった。報告された小核試験はすべて陽性の結果を与えた<sup>5)</sup>。従って、RCF は遺伝毒性を有すると考えられる。繊維状物質による遺伝毒性発現のメカニズムとして、炎症性細胞から持続的かつ長期にわたって発生する活性酸素種 (ROS) が DNA 傷害に重要な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一次的(primary)ではなく、二次的(secondary)なものともみなすことができる<sup>26, 34)</sup>。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果
------	-----------	----

In Vitro	染色体異常試験	ヒト胎児の肺細胞伝毒性を認めること、セラミックファイバーには、8-ヒドロキシデオキシグアニン 1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RF1, RF2)	+
		ヒト肺胞上皮細胞 (A549細胞) 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	+
	小核試験	ヒト羊膜細胞 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	+
		チャイニーズハムスター 卵巣細胞5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RCF1-4)	+
	DNA付加体検出試験	マロンジアルデヒド修飾DNA付加体 ネズミチフス菌TA-104 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (RCF1)	+
	遺伝子突然変異試験	AL細胞 : <i>hprt</i> 遺伝子座位 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RCF1)	-
AL細胞 : <i>Sl</i> 遺伝子座位 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RCF1)		-	
DNA損傷、DNA修復、DNA鎖間の共有結合 (インターストランドクロスリンク) の誘導試験	ヒトA549細胞 (肺胞上皮細胞) 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RF1, RF2)	+	
DNA損傷試験 -8OHdG-	J744細胞 (マウス網内肉腫細胞) 27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	-	
In vivo 昆虫 経口試験 (混餌試験)	染色体異常試験 -異数性-	シヨウジョウバエの成虫雌 25 mg/mL : RCF1, 2, 3, 4	+
		シヨウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle : RCF1, 3	+
		シヨウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle : RCF2, 4	-

- : 陰性 + : 陽性

## 発がん性に関わる試験

繊維状物質の発がん性に係わる要因として、溶解性や肺内滞留性があげられる。

### 1) 溶解性試験<sup>5)</sup>

- 溶解性試験とは、繊維が溶液中に溶出する速度を測定する試験であり、手法としては、繊維をフィルターで固定し、生理食塩液などの流水を通して、溶出した繊維成分を算出する。溶解性を示す指標は、溶解速度係数 ( $K_{dis}$ ) ( $\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) であり、数値が大きいほど、繊維が溶解しやすいことを意味する。下表は、繊維の溶解性試験と短期吸入試験の滞留性、長期吸入試験の線維化や腫瘍形成の関係を示している。溶解性が低いほど長期吸入試験では腫瘍形成を引き起こしやすい。セラミックファイバーの溶解性は、石綿と他の人造鉱物繊維 (MMVF) の間ではあるが、石綿にほぼ近い値である。

### 2) 肺内滞留性試験 (繊維の肺内クリアランス)<sup>5)</sup>

- 肺内滞留性試験は、通常短期 (5日間) の吸入ばく露試験による 20  $\mu\text{m}$  以上の長さの繊維の肺内滞留性を測定する試験であり、繊維本数が半減する日数 (半減期) を用いて表す。

表に示すように、アスベストのような半減期の長い繊維は、長期吸入ばく露試験での肺の線維化、腫瘍を誘発する、一方、スラグウールや HT ストーンファイバーのように半減期が短い繊維では、肺内病変を認めていない。セラミックファイバーは、アスベストほどではないが半減期も長く、長期の吸入試験では線維化や腫瘍を誘発している。また、特記すべきことは、長期吸入試験において線維化を引き起こした繊維のみから腫瘍が発生している。

表 繊維の溶解性、滞留性と肺毒性<sup>5)</sup>

繊維	溶解性試験	短期吸入試験における 20 μm 以上の繊維の滞留性	長期吸入試験	
	K <sub>dis</sub>	半減期 (日)	線維化	腫瘍
Amosite	<1	418	+	+
Crocidolite	<1	817	+	+
E Glass wool	9 (7)	79	+	+
Ceramic fiber (RCF1a)	3	55	+	+
475 Glass wool	12 (13)	49	+	+/-
Rockwool	20 (72)	91	+	-
901 Glass wool	300	37	-	-
Hybrid fibre	990	9.8	-	-
Glass wool	100 (25)	9	-	-
Slag wool	400 (459)	9	-	-
HT stone wool	59 (620)	6	-	-

キ 発がん性

吸入ばく露

ラット

- 12 週齢の SPF WistarAF/HAN ラット (性不詳) にセラミックファイバー (アルミナシリケートガラス: 繊維の特定はされていない) の全身吸入ばく露 (吸入性粉じん 10.0 ± 4.8 mg/m<sup>3</sup>, 総粉じん 9.6 ± 8.4 mg/m<sup>3</sup>, 95 WHO f/cc) を 7 時間/日、5 日/週、12 ヶ月間実施した。40 匹の非ばく露ラットを対照群として用いた。ばく露群と対照群の間には生存時

間に有意な差は無かった。セラミックファイバーにばく露された動物には48匹中8例の肺腫瘍（腺腫1例、癌3例、悪性組織球腫4例）がみられたが、対照群には肺腫瘍はみられなかった。肺以外では、ばく露群で8例に良性腫瘍、1例の腹膜の中皮腫を含む8例に悪性の腫瘍（臓器が記載されていない）が認められた<sup>5)</sup>。

#### RCF1～4

- 1群140匹の離乳した雄Fischer 344ラットに4種類のセラミックファイバー(RCF1、RCF2、RCF3、RCF4)をそれぞれ30 mg/m<sup>3</sup>(最大耐量\*<sup>注</sup>)の重量濃度(RCF1:187 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF2:220 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF3:182 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF4:153 WHO f/cm<sup>3</sup>)で2年間(6時間/日、5日/週)の吸入ばく露試験を行った。ラットは、ばく露終了後に生存率が約20%となるまで非ばく露状態にし、約30ヵ月後に剖検を行った。3 - 6匹のラットをばく露3、6、9、12、18、24ヵ月に剖検して肺障害の進展と肺へのRCF負荷を調べた。肺負荷は急速に増加し、12ヵ月で一定となった。24ヵ月で全てのRCFばく露の肺負荷は2.6 - 9.6×10<sup>5</sup> fibres/mg乾燥肺重量となった。ばく露に関連した障害は肺に限定されていた。全てのRCFばく露群でマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が3ヵ月ばく露で、間質性線維化が6ヵ月ばく露でみられた。これらの障害は12-15ヵ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が9ヵ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。ばく露に関連した肺の腫瘍(細気管支-肺胞上皮腺腫と癌を合わせた発生率)は全てのRCFでみられた(対照群:2/120例、RCF1:16/123、RCF2:9/121、RCF3:19/121、RCF4:4/118)。胸膜中皮腫はRCF1:2例、RCF2:3例、RCF3:2例、RCF4:1例であった。クリソタイルばく露ラット(陽性対照群)では肺腫瘍の発生率は13/69例(18.8%)、中皮腫は1例であった。本研究の結果は、4種のRCFには最大耐量のばく露で発がん性があることを示した<sup>8)</sup>。なお、\*注:著者らは、最大耐量30 mg/m<sup>3</sup>を、同一研究室で実施した28日間吸入ばく露試験の用量-反応関係のデータから推定した。
- カオリンベースのセラミックファイバー(RCF1)を1群140匹の離乳した雄Fischer 344ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験(24ヵ月、6時間/日、5日/週)を行った。ばく露濃度はフィルターを通した清浄空気(対照)、3、9、16 mg/m<sup>3</sup>(約26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>)であった。ラットは、ばく露終了後に生存率が約20%となるまで非ばく露状態にし、約30ヵ月後に剖検を行った。3 - 6匹のラットをばく露3、6、9、12、18、24ヵ月に剖検して肺障害の進展と肺へのRCF負荷を調べた。繊維の肺負荷の用量に関連した増加が観察され、24ヵ月後では5.6 × 10<sup>4</sup>~27.8 × 10<sup>4</sup> f/mg乾燥肺重量となった。肺絶対重量と相対重量の増加が認められた。全てのばく露群で軽度-中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が12ヵ月ばく露の後で生じた。また、間質性線維化と巣状胸膜線維化が12ヵ月後の9と16 mg/m<sup>3</sup>群でみられた。細気管支-肺胞上皮腺腫と癌は全ての群にみられ(対照群:1/129、3 mg/m<sup>3</sup>群:2/123、9 mg/m<sup>3</sup>群:5/127、16 mg/m<sup>3</sup>群:2/124)、いずれの群の発生率も雄F344ラットで報告されている範囲内にあり、これらの濃度では肺腫瘍の有意な増加がなかったとしている。これに対し、9 mg/m<sup>3</sup>群に胸膜中皮腫が1例みられ、ばく露による発生であると考察している。著者らは、前項の30 mg/m<sup>3</sup>

の濃度での吸入試験の報告<sup>8)</sup>の結果と合わせて、肺腫瘍の用量—反応関係は曲線が急勾配であるが、中皮腫はそれほど急ではないことを示唆した<sup>9)</sup>。

IARC Working group は、RCF1 の粒子成分が多いことが炎症とその後の発がん反応に影響を及ぼしたかもしれないと述べているが、この影響の程度を定量的に評価することは困難であるとしている<sup>5)</sup>。

- 2 群 140 匹の離乳した雄ゴールデンハムスターに、HEPA フィルターを通した清浄空気または大きさをそろえた RCF 30 mg/m<sup>3</sup> (WHO fiber : 215 f/cm<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、18 カ月間鼻部吸入ばく露した。その後ばく露を中止し、生存率が 20%になるまで観察した(20 カ月)。陽性対照群として 80 匹のゴールデンハムスターに 10 mg/m<sup>3</sup> のクリソタイルアスベストをばく露した。3 匹のハムスターを 3、6、9、12 カ月で取り出し、18 カ月までばく露を中止し、回復させた。RCF ばく露によって 3 カ月でマクロファージ浸潤、肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成、6 カ月で間質性線維化と巣状の胸膜線維化が認められ、12 カ月まで肺障害がさらに進行したが、その後は一定となった。胸膜の線維化は試験終了まで進行した。回復群では、ばく露終了後にみられた肺と胸膜の障害は進行しなかった。RCF にばく露されたハムスターでは肺腫瘍はみられなかったが、胸膜中皮腫が 41% (42/102) で認められた。クリソタイルアスベストの陽性対照群では肺にも胸膜にも腫瘍は観察されなかったが、より重篤な線維化がみられた<sup>12)</sup>。対照群ハムスターの肺や胸膜に腫瘍の発生はみられなかった。

## Fibrefrac

### 吸入ばく露

- Fibrefrax を Osborne-Mendel 雌ラットに 10.8 mg/m<sup>3</sup> (幾何平均径 0.9 μm、幾何平均長さ 25 μm、10 ミクロン以上の長さの繊維 88 f/cm<sup>3</sup>) の重量濃度にて 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) の鼻部吸入ばく露試験を行ったが、肺腫瘍 (0/55、非ばく露群では 0/59) は認められなかった<sup>40)</sup>。
- Fibrefrax を一群 70 匹の雄シリアンゴールデンハムスターに 10.8 mg/m<sup>3</sup> (200 f/cm<sup>3</sup>) にて 2 年間の鼻部吸入ばく露を行った試験では、肺腫瘍 (1/70、非ばく露群では 1/58) に統計学的に有意な増加は認められなかった<sup>40)</sup>。

### 気管内注入試験

- Fibrefrax を雌 Osborne-Mendel ラットに 1 回 2mg を毎週 1 回、5 週間にわたり合計 10mg を気管内注入し、寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。Fibrefrax による気管支肺胞化生が 22 匹中 6 例にみられたが、肺腫瘍は 1 例も認められなかった。一方、UICC クロシドライトでは、8% (25 匹中 2 匹) に気管支肺胞腫瘍 (broncho-alveolar tumor) が認められた<sup>40)</sup>。
- 1 群 25 匹の雄シリアンゴールデンハムスター 100 日齢に 2mg の fibrefrax を毎週 1 回、5 週間にわたり、合計 10 mg を気管内注入し、寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。セラミックファイバーや対照群 (生理食塩液注入) では肺腫瘍は認められなかった (0/25) が、UICC クロシドライトで処理した 27 匹のハムスター

のうち、27 匹中 20 例に細気管支—肺泡腫瘍が認められ、その 20 例の腫瘍のうち、13 匹は良性、7 匹は悪性であった<sup>40)</sup>。

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

#### 胸腔内注入試験

- 一群 31-36 匹の雌雄 Wistar 系ラット 13 週齢に 20 mg の種々の繊維を単回胸腔内投与した実験では、refractory ceramic fiber (繊維の特定はできない) を投与した動物の 9.7% (3/31) に胸膜中皮腫が認められた。一方、クリソタイルを注入したラットでは、64% (23/36) に胸膜中皮腫が認められた<sup>42)</sup>。
- 雌雄とも 1 群 24 匹の Wistar 由来の Alpik:AP ラット 8 週齢に 2 種類のアリナシリカ繊維 (A 繊維;カオリンファイバー、直径 3 μm 以下が 66%、長さ 10 μm 以上が 80%、B 繊維;アリナシリケートファイバー、直径 3 μm 以下が 92%、長さ 10 μm 以上が 46%) 20mg を単回胸腔内投与した。A 繊維では胸膜腫瘍は認められなかったが、B 繊維では、胸膜または腹腔に悪性中皮腫が 6.3% (3/48) 認められた。クリソタイル A では 14.5% (7/48) に胸膜腫瘍を認めた<sup>43)</sup>。

#### 腹腔内注入試験

- 1 群 32 匹の Wistar ラットに 25mg の RCF (約 90%が長さ 3 μm 以下で直径が 0.3 μm 以下) を単回腹腔内注入した。観察期間は不明であるが、RCF 注入群では 9.4% (3/32)、対照群 (生理食塩液注入) では 7% (2/29) に腹膜腫瘍が認められた<sup>45)</sup>。
- 50 匹の雌 Wistar ラット 8 週齢に Fiberfrax (計 45mg、長さ 8.3 μm、直径 0.91 μm) と Manville refractory ceramic fiber wool (繊維の特定ができない。計 75mg、長さ 6.93 μm、直径 1.1 μm)、二酸化チタン (計 100mg、P25 Degussa 社製) を週 1 回で 5 週間注入し、28 ヶ月後に病理学的検討を行った。Fiberfrax で 68% (32/47)、Manville refractory ceramic fiber wool 22% (12/54)、二酸化チタン 9.4% (5/53)、対照群 (生理食塩液 2 ml) (2/102) に肉眼的に腹部腫瘍を認めた<sup>41)</sup>。IARC 作業部会委員会はこの研究で病理組織学的検索が実施されたかどうか不明であるとしている<sup>5)</sup>。
- 1 群 25 匹の雌 Osborne-Mendel ラット 100 日齢に Fiberfrax 25 mg を単回腹腔内投与し、寿命まで観察した。腹膜中皮腫は、Fiberfrax 注入群で 83% (19/23 ; 1 匹の線維肉腫を含む) に認められたが、生理食塩液注入の非ばく露群では認められなかった (0/25)<sup>40)</sup>。
- 1 群 18-24 匹の Wistar ラット 12 週齢に RCF1、RCF2、RCF4 (長さ 5 μm 以上の繊維が 10<sup>9</sup> 繊維に相当する重量 (RCF1 計 110mg ; RCF2 計 188mg ; RCF4 計 90mg)) を 2 日に分けて腹腔内注入し、寿命まで観察した。肉眼的な中皮腫の発生率は、RCF1 では 88% (21/24)、RCF2 では 72% (13/18)、RCF4 では 0% (0/22) であった<sup>44)</sup>。

## (2) 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

- ・ヨーロッパの7工場のセラミックファイバー製造作業員 628 人に実施された横断調査において、吸入繊維濃度が 0.2 繊維/cc 以下で非喫煙者を対照として、年齢、喫煙、性について調整後のオッズ比をみると（下表参照）、眼、皮膚の刺激症状では、ばく露濃度が増加するとオッズ比が有意に増加した<sup>26)</sup>。呼吸器への刺激性として、喘鳴や息切れについてもばく露濃度の増加とともに増加する傾向が認められた。乾性咳嗽や鼻閉についてもオッズ比の有意な増加がみられたが、ばく露濃度とともに増加する傾向は見られなかった<sup>26)</sup>。

症状	有症率 (%)	吸入性繊維濃度 (繊維/cc)				P 値
		0.2-0.6		>0.6		
		OR	95%CI	OR	95%CI	
乾性咳嗽	13	2.53	1.25-5.11	2.01	1.05-3.84	<0.05
慢性気管支炎	12	1.00	0.48-2.09	1.02	0.54-1.93	NS
喘鳴	18	1.14	0.59-2.19	1.42	0.81-2.49	<0.0001
息切れ	17	1.26	0.61-2.6	2.66	1.31-5.42	<0.05
鼻閉	55	2.06	1.25-3.39	1.23	0.8-1.89	<0.05
眼刺激性	36	2.16	1.32-3.54	2.63	1.7-4.08	<0.0001
皮膚刺激性		1.25	0.74-2.11	3.18	2.01-5.03	<0.0001

## ウ 感作性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

## エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

### 肺機能：

- ・米国とヨーロッパのコホート研究では、セラミックファイバーの吸入ばく露により肺機能障害が生じることが報告されている<sup>5)</sup>。アメリカのコホート研究では、736 名のセラミックファイバーの製造作業員において呼吸器症状の相対リスクは男性で 2.9（95%CI、1.4-6.2）、女性で 2.4（95%CI、1.1-5.3）であった。男性の作業員では、喫煙者や既喫煙者において努力肺活量（FVC）の有意な低下、喫煙者において 1 秒量の有意な低下を認めた。一方、女性作業員では、非喫煙者において努力肺活量（FVC）の有意な低下を認めた。ヨーロッパのコホート研究では、喫煙者と既喫煙者において、セラミックファイバーの蓄積ばく露量と気道閉塞の関連が示された。このコホートの後の検討においても、セラミックファイバーの推定累積ばく露量と肺機能（FVC と 1 秒量）との間に有意な負の相関を認めた<sup>5)</sup>。
- ・横断的研究によれば、RCF 労働者の肺機能は繊維へのばく露の増加とともに低下するといわれている。本研究は 17 年間にわたって現役と退職した RCF 労働者を追跡し、5243 の肺機能検査の結果を収集した。累積繊維ばく露と生産年は、5 つの製造部署でばく露濃度に従って分類されたが、本研究では限定的な Cubic Spline モデルを開発し、年齢とともに非

線形的に低下する肺機能を説明した。その結果、60 f-月/cc ばく露労働者は第一回の検査で有意な機能低下を示した。検査結果を縦断的に調べると、最も高いばく露を受けた労働者は高齢者が多いので、累積ばく露は年齢と交絡した。この交絡のために、対照群に対して年齢で調整した縦断的モデルを適用した。RCF ばく露による一貫した縦断的な機能低下はみられなかった。喫煙と体重及び体重増加が有意な要因であった。結論として、RCF ばく露による、一貫した肺機能の低下はみられなかったが、横断的研究と縦断的研究の成果は一致していない。加齢とともに交絡し、加速度的に低下する肺機能と時間依存性の変数を考慮する必要がある<sup>36)</sup>。

#### じん肺：

- 米国とヨーロッパにおけるコホート研究より、相異なる結果が報告されている。米国では、不整形陰影 ( $\geq 1.0$ ) の発症率は、セラミックファイバー吸入ばく露により有意なオッズ比の上昇を認めていない（累積ばく露量が 135 fibers  $\times$  月/cm<sup>3</sup> の作業者のじん肺のオッズ比が 4.7 (95%信頼区間 0.95-23.7)）と報告されている。10年以上の作業者でも同様の傾向（オッズ比が 4.3 (95%信頼区間 0.9-28.3)）であった。ヨーロッパでも同様の傾向であり、累積ばく露量とじん肺には有意な関連を認めなかった。ただし、唯一関連が認められたのは、1971年以前にばく露をされた時のみであった<sup>5)</sup>。

#### 胸膜肥厚斑：

- ヨーロッパのセラミックファイバー製造作業において胸膜肥厚斑の過度の出現を認めている<sup>5)</sup>。ただし、このような胸膜病変には、濃度依存性が認められなかった。しかし、米国の2つのコホート研究では、胸膜異常と潜伏期間、ばく露の累積期間に有意な関連を認めた。これらの有意性は石綿ばく露を調整後においても認められた。後に米国やヨーロッパでのコホート研究が行われ、米国の研究ではアスベストや年齢調整を行い、ばく露期間、潜伏期間、累積ばく露量と相関があり、もっともばく露の高いクラス、つまり、ばく露期間が20年以上、潜伏期が20年以上、累積ばく露量が 135 fibers/cm<sup>3</sup>-月以上では、オッズ比が各々 3.7 (95%信頼限界 1.1-11.8)、6.1 (95%信頼限界 1.9-27.1)、6.0 (95%信頼限界 1.4-33.1) であった。ヨーロッパの研究では、アスベストばく露のないセラミックファイバー作業員において、胸膜病変は、潜伏期間とともに増加することを示した<sup>5)</sup>。

#### 滞留性：

- 米国とヨーロッパからそれぞれ一報ずつケースレポートが報告されている。ヨーロッパでは、セラミックファイバーの現役作業員 7 名、米国では 3 名に対して BAL を行い、BALF の繊維解析を行った。BALF の繊維濃度は 63-764 fibers/ml (ヨーロッパ) であり、大部分の繊維は、石綿小体のようにコーティングされたり、構成成分である Al や Si が溶出し欠損した繊維が認められた。同一の胸部のクリニックで行った 1992 年から 1997 年までの 1800 例の BALF 解析の review では、鋳物や製鉄業における 9 人 (0.5%) の作業員から、偽石綿小体が認められた。一方、ガラス、ロック、スラグウールの作業員では、このような

小体が認められなかった。筆者は、セラミックファイバーは肺内で残留性をもち、少なくとも数ヶ月は残留し、肺胞マクロファージに作用するものと結論した。RCF 作業者の肺、肺洗浄液や痰から偏光顕微鏡で検出された含鉄小体の存在は、アスベスト小体と混同しないように注意して解釈する必要がある。

#### [神経毒性]

リフラクトリーセラミックファイバーによるヒトへの健康影響の中で、中枢、末梢神経への影響は報告されていない。

#### オ 生殖・発生毒性.

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### カ 遺伝毒性

- ・あり。

#### キ 発がん性

- ・米国では 1952 年から 1997 年にかけて 1 年間以上セラミックファイバー作業に従事した 2 つのプラントの男性作業員 927 名を対象としたコホート研究が行われた。1950 年代の 10 fibers/cm<sup>3</sup> (8-hr TWA) から 1990 年代の 1 fiber/cm<sup>3</sup> 未満の推定ばく露において、肺がんの死亡率の増加は認められなかった。肺がんによる標準化死亡比 (SMR) は、0.64 (95%信頼限界 0.24-1.27) であり、中皮腫の発症は認められなかった<sup>39)</sup>。IARC Working group は、この調査では肺がん以外のがん例の観察および期待数が不明であり、コホートの定義、観察期間、ばく露の開始やその期間も不明であること、また実施した人数が少ないので、この情報の信頼性について制約があると述べている<sup>5)</sup>。
- ・吸入性ガラス繊維、アスベスト、RCF にばく露された労働者のコホート研究 (白人男性 2,933 名) の中で症例対照研究が 45 名の肺がんと 122 名の健常な作業員を対象に行われた。肺がんのリスクは、累積ばく露量により増加せず、むしろ低下した (0.01-1 fibre/cm<sup>3</sup> のオッズ比 0.36 (95%信頼限界 0.04-3.64)、1-40 fibre/cm<sup>3</sup> のオッズ比 0.30 (95%信頼限界 0.11-0.77))。ただし、喫煙や他の繊維のばく露による調整は行われなかった<sup>38)</sup>。IARC Working group は、症例が少数であり、かつ、多種の繊維状物質へのばく露である故に、作業場における RCF へのばく露の影響を他種の繊維状物質の影響から分離することは困難であるとコメントしている<sup>5)</sup>。

#### 発がんの定量的リスク評価

WHO は肺がんについての労働環境のユニットリスクを  $1 \times 10^{-6}$  per fibre/L (繊維長 > 5 μm、アスペクト比 3:1) としている<sup>14)</sup>

勧告根拠：WHO はカナダ保健省 (Health Canada) の評価を引用してユニットリスクを設定しているが、具体的な方法は記載されていない。カナダ保健省は、雄の Fischer 344 ラッ

トの長期吸入試験で観察された肺腫瘍の発生率をもとにマルチステージモデルを用いて RCF の発がん性の強さを推定している。その結果、RCF の Tumorigenic Concentration 05 (TC<sub>05</sub>、腫瘍の発生を 5% 増加させる気中濃度) を 110 f/ml と評価した。なお、中皮腫の発生率では TC<sub>05</sub> を計算できなかったとしている<sup>18)</sup>。

### 発がん性分類

- IARC : 2B<sup>5)</sup>

勧告根拠：ヒトでの証拠については、米国における RCF 労働者の死因分析による疫学研究の中間集計の報告がある。しかし、このデータからは RCF へのばく露による発がんリスクを十分に評価できないため、ヒトでの証拠は不十分とした。実験動物での証拠については、適切にデザインされたラットを用いた RCF の長期吸入試験で肺腫瘍の統計学的に有意な発生増加及び少数の中皮腫の発生、また、適切にデザインされたハムスターを用いた RCF の長期吸入試験で有意な中皮腫の発生増加が示されている。ラットとハムスターを用いた腹腔内投与では、中皮腫の発生は繊維の長さ用量に相関がみられた。これらの結果から、RCF の実験動物での発がん性の証拠は十分とした。よって、RCF のヒトに対する発がん性の総合評価をグループ 2B (ヒトに対する発がんの可能性がある) とした。

- 産衛学会：第 2 群 B (人造鉱物繊維 セラミック繊維・ガラス微細繊維) (2003：設定年)<sup>25)</sup>

勧告根拠：疫学研究において大きなばく露集団がないため、セラミックファイバーのばく露が肺がんや中皮腫を増加させるという証拠はない。動物ばく露試験や *in vitro* 試験の結果は、陽性であるが、疫学研究があるので優先しない。セラミックファイバーの滞留性が高いことを重要視し、第 2 群 B とした。

- EU Annex VI : Carc. Cat. 2、Carc. 1B (Hazard Class and Category Code)<sup>20)</sup>
- NTP 11<sup>th</sup> : 設定なし<sup>21)</sup>
- ACGIH : A2 (Suspected Human Carcinogen)<sup>15)</sup>

勧告根拠：RCF を動物に吸入ばく露すると肺の線維化、肺がんおよび中皮腫を発生させる。これらの健康影響はヒトへの発がん性が確証されているアスベストに類似している。しかし、肺癌や中皮腫のリスクを正確に評価するためには現在までのヒトの RCF へのばく露は短期間すぎる。よって、A2 に分類された。

- DFG : IIIA2 Ceramic fibres (fibrous dust)<sup>23)</sup>

勧告根拠：数種のセラミックファイバーを用いた吸入ばく露試験や腹腔内注入試験において、肺腫瘍や中皮腫などの腫瘍誘発を認めたことから、発がん性をもつことが考えられる。よって、IIIA2 に分類された。

- EC (European Commission, SCOEL/SUM/165 (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres, European Commission, Employment, Social Affairs, and Inclusion) <sup>26)</sup>:種々の研究で得られた遺伝毒性影響は二次的なものであり、RCFはSCOEL発がん分類Cの発がん物質、即ち、実質的な閾値の存在が支持される遺伝毒性を有する発がん物質に分類される。なお、EC SCOEL (許容濃度設定科学委員会)はリフラクトリーセラミックファイバー(RCF)の発がん性に関して「閾値のある発がん」の概念を提唱している。概要は以下の通りである：IARCは2002年に炎症は繊維物質の毒性発現に重要な役割を担っていること、および、いくつかの健康影響の引き金となっていることを結論づけた。炎症性細胞から遊出される活性酸素種(ROS)はDNA損傷を引き起こす。また、炎症性細胞はサイトカイン、成長因子、プロテアーゼを遊出し、前がん細胞の増殖性、分化、移動に影響を与える。慢性的な炎症は癌の進展に寄与することは確立されているので、炎症が意味のある機序であると結論できる。肺の炎症は十分な粒子または繊維の用量のみで持続する故に、繊維の発がん性には基本的には閾値があると考えられる。線維状物質の毒性と発がん性のメカニズム原理が若干の総説論文で評価されている。特に、1953年にRCF生産を開始した米国の施設で働く労働者の疫学研究はこの発がん閾値説を支持した。当初、労働者は10 f/ml以上の高濃度のRCFにばく露されていたが、ばく露開始から30年以上経過しても、さらなる肺がんの症例は報告されていない。Greimら<sup>31)</sup>は、粒子状または線維状物質の発がん性の閾値の存在を、ばく露用量の閾値(肺泡マクロファージのクリアランス能)と抗酸化性防御とDNA修復機構の側面から議論している。

### (3) 許容濃度の設定

- ACGIH TLV-TWA : 0.2 f/cc、吸入性繊維として(2001:設定年)<sup>15)</sup>

勧告根拠:RCFは1970年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が20-30年必要である。これらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団での評価は十分ではない。

ラットへの長期のばく露では、肺の線維化、胸膜肥厚および肺がんと中皮腫が誘発されることが示された。疫学的な研究は進んでいない。RCFにばく露されるほとんどの労働者のばく露期間が短いため、現在の研究結果から悪性腫瘍や線維化の発生増加について予測することは非現実的である。しかし胸膜肥厚の潜伏期間は短く、RCFの製造工程の労働者に発生が認められている。加えて、喫煙している労働者ではRCFばく露と肺機能の変化の関連が認められている。

RCFは他のSVFsよりも溶解性が低く(残留性が高い)、RCFは主に吸入可能なサイズの繊維であることから、これらの観察は難しい問題をはらんでいる。以上のことから、RCFの毒性は、他のSVFsとアスベストとの中間に位置すると考えられ、さらにはヒトへの毒性は、アスベストに近いものと考えられる。したがって、RCFのTLV-TWAは他のSVFsより低く、ヒト発がん物質の疑い(A2)を付した0.2f/ccと設定する。利用できるデータ

は乏しいが、0.2f/cc はばく露を受ける個人を発がんおよび非発がん性の健康影響から十分に保護するものと考えられる。

- 日本産業衛生学会：設定なし
- NIOSH：週 40 時間、1 日 10 時間の労働で 0.5 f/cm<sup>3</sup> 値を勧告<sup>27)</sup>
- DFG MAK：設定なし<sup>6)</sup>
- UK：1 fibre/millilitre、5 mg/m<sup>3</sup><sup>24)</sup>
- その他の国のリフラクトリーセラミックファイバーの職業性ばく露限界値(OEL)は下記のように要約される<sup>26)</sup>。

国名	OEL (f/ml)	コメント
オーストラリア	0.5	
オーストリア	0.5	
カナダ	0.2 - 1.0	状態による
ベルギー	0.5	
デンマーク	1.0	
フランス	0.1	リスクアセスメントに準拠
ドイツ	0.1	耐用濃度
オランダ	1.0	LOEL 25 f/ml, AF 25
ニュージーランド	1.0	
ノルウェー	0.1	
ポーランド	0.5	0.5 f/ml for RCF/MMMF
スウェーデン	1.0	
英国	1.0	
ACGIH	0.2	理由不明
NIOSH	0.5	0.25 f/ml アクション濃度

## 引用文献

- 1) IPCS： 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0123 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社： 17510 の化学商品 (2010 年)
- 3) 経済産業省： 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告
- 4) 中央労働災害防止協会：平成 18 年度石綿代替繊維の労働衛生対策に係る報告書 (人造鉱物繊維の労働衛生対策に係る調査・検討結果報告書(2007))
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002)： IARC Monographs on the

- evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 81: Man-made vitreous fibers. Lyon, IARC.
- 6) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2009)
  - 7) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2010))
  - 8) Mast RW et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalation Toxicology* 1995; 7: 425-467.
  - 9) Mast RW, McConnell EE, Hestberg TW, Chavalier I, Kotin P, Thevonnaz DM, Bernstein DM, Glass LR, Miller W, Anderson R. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhalation Toxicology* 1995; 7: 469-502.
  - 10) Mast RW, Maxim LD, Walker AM. Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analyses—a review. *Inhalation Toxicology* 2000; 12: 359-399.
  - 11) Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell M. A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: An assessment of the MTD and implication for risk assessment. *Inhalation Toxicology* 2000; 12: 1141 - 1172.
  - 12) McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier I, Kotin P, Bernstein DM, Thevonnaz P. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhalation Toxicology* 1995; 7: 503-532.
  - 13) Morimoto Y, Tsuda T, Yamato H, Oyabu T, Higashi T, Tanaka I, Kasai T, Ishimatu S, Hori H, Kido M. Comparison of gene expression of cytokines mRNA in lungs of rats induced by intratracheal instillation and inhalation of mineral fibers. *Inhalation Toxicology* 2001; 13: 589-601.
  - 14) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
  - 15) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : Synthetic Vitreous Fibers. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Synthetic vitreous fibres. (2001) .
  - 16) 石綿代替品の有害性に係わる文献調査報告書 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター (2004)
  - 17) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition” (2000)
  - 18) Health Canada “Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List. Supporting Documentation: Health-based tolerable daily intakes/concentrations and tumourigenic doses/concentrations for priority substances” , (1996)  
(<http://www.tera.org/iter/HCPSSL1supportdoc.pdf>)
  - 19) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の報告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012) 194 - 224.
  - 20) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex

VI to Regulation (EC) No 1272/2008

[\(http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/\)](http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/)

- 21) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 22) ACGIH: TLVs and BELs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. 2012. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 23) DFG: Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 8, 141-338.(1997).  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 24) UK: EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 25) (社) 日本産業衛生学会: 許容濃度の提案理由書 人造鉱物繊維、産業衛生学雑誌 45 巻 178-182 (2003)
- 26) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres. European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, SCOEL/SUM/165, September 2011.
- 27) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational exposure to refractory ceramic fibers. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-123. 2006.
- 28) Baan R, Grosse Y. Man-made mineral (vitreous) fibers: evaluations of cancer hazards by the IARC Monograph Programme. Mutation Res 2004; 553: 43 - 58.
- 29) Cavalio D, Campopiano A, Caradinali G, Casciardi S, De Simone P, Kavacs D, Permiconi B, Spagnoli G, Ursini C, Canizza C. Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibres (MMVFs) in human mesothelial cell line. Toxicology 2004; 201: 219 - 229.
- 30) DeVisser K, Korets L, Voussens I. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. Cancer Cell 2005; 7: 411 - 423.
- 31) Greim H, Borm PH, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hsarstwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G. Toxicity of fibres and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26 - 27 October 2000. Inhalation Toxicology 2001; 13: 737 - 754.
- 32) LeMasters GK, Lockey JE, Yin JH, Levin LS, McKay RT, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fiber. J Occup Environ Med 2003; 45: 440 - 450.
- 33) Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. CHEST 2002; 121: 2044 - 2051. Workplace monitoring of occupational exposure to refractory ceramic fibers - A 17-year retrospective. Inhalation Toxicology 2008; 20: 289 - 309.

- 34) Schins RPF. Mechanism of genotoxicity of particles and fibers. *Inhalation Toxicology* 2002; 14: 57 - 78.
- 35) Turim J, Brown RC. A dose-response model for refractory ceramic fibers. *Inhalation Toxicology* 2003; 15: 1103 - 1118.
- 36) McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH, Borton EK, Lockey JE. A long term study of pulmonary function among US refractory ceramic fiber workers. *J Occup Environ Med* 2011; 68: 89 - 95.
- 37) Health Council of the Netherlands: Refractory ceramic fibres. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2011/29, The Hague, November 15, 2011.
- 38) Chiazzè LJ, Watkins DK, Fryar C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. 1. White men. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 432 - 441.
- 39) Walker AM, Maxim LD, Utell M. Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 95 - 104.
- 40) Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987; 31: 731-754.
- 41) Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibers, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987; 82: 129 - 152.
- 42) Wagner JC, Berry G, Timbrell V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 1973; 28: 173 - 185.
- 43) Pigott GH, Ismael J. The effect of intrapleural injections of alumina and aluminosilicate (ceramic) fibers. *Int J Exp Pathol* 1992; 73: 137 - 146.
- 44) Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA. Influence of the fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 1999; 43: 155 - 166.
- 45) Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminum silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. In: *Biological Effects of Man-made Fibres (Proceedings of WHO/IARC Conference)*, Vol. 2, Copenhagen, WHO, pp. 303 - 322.
- 46) Koyama N, Tanaka I, Tomita M, Kudo M, Shinohara Y. Characteristics of Standard Reference samples of Fibrous Minerals for Biological Experiments. *Industrial Health*. 1997 ; 35 : 415-432.