

リスク評価対象物質・案件の選定の考え方（案）

- 1 リスク評価対象物質・案件の選定については、これまで国際がん研究機関（IARC）の発がん性指標の高いグループ1→2A→2Bの順に物質を選定するとともに、最近では、生殖毒性や神経毒性の高い物質についても選定してきたところである。今後もハザード（特に発がん性）の高い物質を優先的に選定する原則は、変更する必要がないと考えるが、リスク評価の現状を見ると、過年度選定した物質について、測定手法の確立が困難なこと、ばく露実態調査対象事業場の確保ができないこと、必要な有害性情報が不足していることのため、リスク評価が進まない物質がかなり見られるところである。
- 2 このため、今後の選定に当たっては、以下のように進めることとする。
 - （1）優先順位は、発がん性については、IARCグループ1、2A、2B（別紙リスト参照）の順とし、発がん性の次に生殖毒性その他の毒性の高い物質を優先する。
 - （2）測定手法の開発について、（1）の優先度の高い物質順に委託事業等であらかじめ実施し、開発が困難な物質については選定を猶予する。
 - （3）再告示してもばく露作業報告対象事業場がなく、打ち切りとなったものが、かなりの頻度で見られることから、（1）のリストの同じグループの中では一定数の数量又は広い用途があるものを優先する。
 - （4）モデルSDSがない等有害性情報が不足している物質についても選定を猶予する。

なお、国際機関における発がん性評価等の変更があった場合、がん等の重篤な健康障害を生じさせた化学物質に関する情報が得られた場合、生産量・輸入量が急増・急減している場合等については、優先順位を適時変更することとする。

さらに、経皮吸収の評価方法について検討しているが、結論が出たのちには、過去にリスクが低いと評価された化学物質のうち、経皮吸収の勧告のあるものについては、再リスク評価を行うことも含め出された結論に従って取り扱うこととする。

また、必要に応じ、有害物ばく露作業報告を省略することができるものとする。（木材粉じん（別添1）、溶接ヒューム（別添2）、ナノマテリアル（別添3）など）

（別紙 略）

厚生労働省科学研究費補助金
木材粉じんばく露による労働者の健康影響
と欧米の規制状況に関する調査研究
平成27年度 総括研究報告書より抜粋

I. 総括研究報告

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献調査

研究代表者 堀江 正知

産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学研究室 教授

権守 直紀¹、川波 祥子²、堀江 正知³

¹産業医科大学産業生態科学研究所産業保健管理学研究室 大学院生、

²同学内講師、³同教授

研究要旨

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献を調査した。国際がん研究機関(IARC)が木材粉じんの発がん性に関する2009年までの文献を体系的に整理した結果を2012年にMonographs100cとして公表し、木材粉じんへの曝露による鼻腔・副鼻腔・鼻咽頭がんをGroup 1に分類した後も、国際学術誌に関連分野の原著論文やメタ分析が公表されていた。鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭のがんについては、IARCと同様に有意に相関するという結論であった。また、肺がんについて盛んに研究が実施されており、その結果は有意ではないとする論文が多いが、有意と結論づけているメタ分析もあった。

A. 研究目的

木材粉じんによる発がんに関する最近の文献を調査することを目的とした。木IARCは、1981年に、木工家具製造業への就業による鼻腔腺がんをGroup 1に分類し、大工・建具業への就業による鼻腔腺がんとHodgkin病をGroup 2Bに分類した。次に、1995年に、業種ではなく木材粉じんへの曝露による鼻腔・副鼻腔腺がんをGroup 1に分類した。そして、2012年に、再度、見直しを行って、扁平上皮がんを含めて、鼻腔・副鼻腔・鼻咽頭がんをGroup 1に分類した。その後も木材粉じんへの曝露による鼻腔がん、副鼻腔がん鼻咽頭がんによる死亡と有意な関連を示す研究が欧米を中心に蓄積されてい

る。そこで、本研究は、最近の木材粉じんの健康影響に係る国内外の文献を収集して、取りまとめることにした。

B. 研究方法

木材粉じんによる発がん性については、IARCのワーキンググループが2009年までの文献をレビューしており、2012年にIARC Monographs 100cとして改訂版を発表しており、その要点をまとめた。次に、2009年以降の文献をPubMedで検索した。検索式は(wood AND dust) AND (neoplasms OR carcinogens OR cancer)とした。検索期間は2009年1月1日から2015年12月8日とした。この方法により抽出された文献を研究者で点検し、疫

学研究の成果を掲載している英文の原著又はメタ分析を抽出した。さらに、メタ分析に引用されている疫学研究についても点検して、PubMed で検索されていなかった文献を追加した。これらの内容を取りまとめた。

C . 研究結果

1 IARC Monographs 100c, 2012 の要約

木材粉じんと副鼻腔がんとの間には一貫した強力なエビデンスが確認されている。組織像を特定した症例対照研究においては、副鼻腔腺がんと木材粉じん曝露の関係に非常に大きなリスクの増大が観察された。また、症例シリーズでは腺がんの症例の多くが木工職人に見られた。木材粉じんが鼻咽頭がんを引き起こすという弱いエビデンスもある。このことは、木材粉じん曝露の程度と強い関連が観察されたコホート研究のプール解析によって支持されている。交絡因子としてホルムアルデヒド曝露が懸念されたが、木材粉じんとは逆相関であった。一方、咽頭、喉頭および肺についても弱いエビデンスがあったが、コホート研究において支持されなかった。研究の多くは、労働者が曝露した樹種もしくは曝露が主に硬材であったか軟材であったかについては報告していなかった。副鼻腔がんと硬材粉じん曝露の関連には強力なエビデンスがあるが、軟材ではリスクの増加は硬材と比較して小さく、主に扁平上皮がんに関連したものであった。これらの結果、木材粉じんの発がん性に関してはヒトにおける十分なエビデンスがあり、木材粉じん

は鼻腔と副鼻腔および鼻咽頭のがんの原因となると結論づけた。

2 PubMed 等による近年の文献検索

文献検索の結果 86 件が検索された。その中から除外するものとして、言語が英語以外であるもの、症例シリーズや発症機序に関するもの等を除外し、メタ分析で引用されていた原著 11 編を追加した結果、メタ分析 4 編及び原著 25 編を抽出した(図 1、表 1)。このうちメタ分析 4 編と原著 5 編の疫学研究の合計 9 編について以下に概要を示す。

(1) メタ分析 (Paget-Bailly S, 2012)

職業曝露と喉頭がんのメタ分析を行った。PubMed を使用して文献検索し、期間は 1980-2010 年、言語はフランス語と英語以外は除外した。最終的に 99 文献を分析した。木材粉じんの項目については 22 文献を対象に分析した。曝露評価を低曝露群と高曝露群の 2 段階にした。木材粉じんの高曝露群においてメタ分析で $RR0.95 (0.80-1.14)$ であった。異質性は $I^2=48.8\%$ と中等度であり、公表バイアスも明らかには認めなかった。

(2) メタ分析 (Binazzi A, 2015)

職業曝露と鼻腔がんのメタ分析を行った。データベースは PubMed、Google Scholar、Scopus で 1968-2013 年の文献を収集した。1360 文献が対象となり、最終的には 28 件の文献を分析した。症例対照研究のメタ分析は $RR5.91(4.31-8.11)$ と有意だったが、 $I^2=90.4$ と異質性も高かった。腺がんでは $RR29.43(16.46-52.61)$ 、 $I^2=80.3$ であった。コホート研究のメタ分析は $RR1.61(1.10-2.37)$ と報告した。

(3) メタ分析 (Alonso M, 2015)

1957-2013 年の期間で MEDLINE (PubMed) を用いて木材粉塵の職業曝露とがんの関係をシステマティックレビューした。114 文献をレビューし、鼻腔がんが 22 文献、肺がんは 11 文献、その他のがんは 9 文献をレビューした。鼻腔腺がんのメタ分析は 4 文献で行い OR10.28 (5.92-17.85) と有意であったが、 $I^2=85\%$ と異質性も高かった。

(4) メタ分析 (Hancock DG, 2015)

木材粉じん曝露と肺がんのメタ分析を行った。データベースは CINAHL, EMBASE, Google Scholar, JSTOR, MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Wiley Online Library を使用した。期間は 2014 年 6 月までとし、言語は英語と中国語を使用して、15057 文献に当たった。その中には IARC モノグラフも入っており、参考文献もレビューした。最終的に 85 件でメタ分析を行った。木材粉じん曝露で RR1.25(1.11-1.41) と有意であったが、異質性も高かった ($I^2=82.1\%$)。主に軟材を扱う北欧では RR0.63(0.39-0.99) とリスクが有意に低下したが、その他の地域 (軟材と硬材の混合) では RR1.34(1.19-1.5) とリスクは上昇し、 $I^2=69.2\%$ と異質性も高かった。木材粉じん関連職業でも RR1.15(1.07-1.23) と有意であったが異質性も非常に高かった。

(5) 疫学研究 (Ekburanawat W, 2010)

2007 ~ 2008 年でバンコクの国立がん研究所において鼻咽頭がんの症例対照研究を実施した。症例は 327 例集めた。対照は病院対照で、性別、年齢、居住地を適合させ 327 例集めた。曝露は面談し職

歴から評価した。喫煙と教育で調整し OR1.63 (1.02-2.61) と有意であった。しかし症例者の 90%以上が EBV の感染が認められたが、EBV の調整はしていなかった。

(6) 疫学研究 (Santibanez M, 2015)

1995-1999 年スペイン南東で、胃がんの症例対照研究が行われた。症例は 399 例集まり、対照は病院対照で年齢、性別、居住地を適合させ 455 例集めた。曝露の評価は面談で職歴等を質問し職業曝露マトリックスで評価した。OR は教育、たばこ、飲酒、食事で調整した。胃がんは OR2.00(0.98-4.10) と有意ではなかったが、びまん型胃がんは OR3.05 (1.11-8.32) と有意な結果であった。

(7) 疫学研究 (Langevin SM, 2013)

1999-2003 年と 2006-2011 年にアメリカで鼻咽頭がんを除く頭頸部扁平上皮がんの症例対照研究が行われた。症例は 951 例集まり、対照は住民対照で年齢 (± 3 歳)、性別、居住地を適合させ 1193 例集まった。曝露の評価は質問票による職歴で評価された。OR は年齢、性別、人種、たばこ、酒、教育、HPV16 で調整した。喉頭がんは OR1.4 (1.0-2.2) と有意ではなかった。また咽頭がん OR0.9 (0.7-1.2)、頭頸部がん OR1.0 (0.8-1.2) も有意な結果は出なかった。

(8) 疫学研究 (Lacourt A, 2013)

2000-2004 年、INTERPHONE study として 7 か国 (オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、ニュージーランド、イギリス) による脳における glioma の症例対照研究が行われた。症例は 1800 例集まり、対照は住民対照で年

年齢、性別（5歳以内）、センターで適合させ、5160例が集まった。曝露の評価は面談による職業曝露マトリックスで評価された。ORは年齢、教育、国際標準職業分類（ISCO）、アトピー、回答者で調整した。木材粉じん曝露はOR1.1（0.8-1.5）であり、有意でなかった。

(9)疫学研究(Vallieres E, 2015)

1996-2001年、カナダのモントリオールで肺がんの症例対照研究を行った。症例は736例集まり、対照は住民対照で、年齢、性別、居住区で適合させ894例集まった。曝露は面談による職歴等で評価した。ORは年齢、言語、教育、収入、たばこ、回答者、アスベスト、排気ガス、ホルムアルデヒド、カドミウム、クロニウム、ニッケル、シリカで調整した。曝露ありはOR1.1（0.9-1.5）であった。また、ある程度以上の曝露（仕事の週5%以上で5年間以上の中高濃度の曝露）においてはOR1.7（1.1-2.7）と有意な結果であると報告した。

D. 考察

IARCは木材粉じんの項目を改訂し、新たに鼻咽頭がんを追加した。今までは交絡因子のホルムアルデヒド曝露が懸念されていたが、木材粉じん曝露とは逆相関することを確認した。副鼻腔がんにおいては以前からがんとの関係を認めているが、最近は木の種類特に硬材や軟材の違いによるがんの組織像の関係性についての研究がされており、軟材と扁平上皮がんの関係性も小さいものの認められていた。また、咽頭、喉頭、肺の部位に関して実施された症例対照研究では木材粉じ

んとのエビデンスがでてきているが、コホート研究において支持されなかったために明らかな関係性は認められなかったと結論づけていた。今後は、木の種類や組織像、また咽頭、喉頭、肺などの部位における新たな研究が待たれるとしている。

2009年以降の文献調査では、IARC Monographs 100cを支持していた。Hancock DGらが行った肺がんのメタアナリシスは有意な結果ではあったが、一部に逆向きに有意となる研究が含まれているなど異質性が高いために信頼性は低かった。

木材粉じんの曝露に関しては、症例対照研究やコホート研究において定性的又は職業曝露マトリックスを用いて半定量的に行われることが多く、定量的に評価している研究は見当たらなかった。木材粉じんによる発がんリスクを推定するには、定量的な曝露の結果とがんの発生との関連性について評価した研究が必要と考えた。

E. 結論

木材粉じんへの長期間の曝露歴を有する労働者を対象とした発がんに関する質の高い疫学研究からは、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がんとの関連性があると考えられた。特に、硬材（hard wood）による曝露であること及び腺がんであることが強い関連性を示していた。喉頭がん、肺がんについては有意な関連性を指摘する研究もあるが結果のばらつきが大きく一定の結論は得られないと考えた。

F . 健康危険情報

なし

表、平成 28 年 5 月 26 日

H . 知的財産権の出願・登録情報

なし

G . 研究発表

第 89 回日本産業衛生学会ポスター発

労働安全衛生総合研究所 平成27年行政要請研究
日本国内の職場における木材粉じんのばく露状況に
係る調査・研究

【担当】

作業環境研究グループ

研究代表者 小野真理子

共同研究者 小嶋 純、加藤伸之、甲田茂樹、篠原也寸志、
鷹屋光俊、中村憲司、萩原正義、井上直子

【背景】

木材粉じんがIARCによりグループ1(ヒトへの発がん性がある)に位置づけられている。労働衛生課から現場測定による国内のばく露実態の把握について依頼があった。文献調査等は産業医大が厚労科研でH27に実施済。

【目的】

- 1) 国内の木材加工作業場における業務内容を調査する。
- 2) 発がん分類されている家具製造作業において、ばく露実態を確認する。具体的には、硬木(広葉樹を原料とする材木)を加工して、椅子やテーブルを作製する作業について、個人ばく露測定と付近の環境濃度を把握する。

各種作業場の実態 1

製材工場

- 国内で算出されるスギ・ヒノキ(軟木)の原木から適当なサイズの角材や板を切り出し、切削、研磨等の作業を行って、柱材・床材を製造する
- 原木からの切り出しには排気設備は無いが、切り出した木材から、各種パーツを仕上げる作業には排気設備があった。効果的なものがある一方で、メンテナンスが不備なものがあった。
- 呼吸用保護具の着用はなかった。(一般的なマスクの着用あり)

各種作業場の実態 2

プレハブ住宅建築用部材製造工場

- 住宅建築用部材製造工場で使用する材料は、軟木であり、かつホルムアルデヒド放散量が少ない規格のものであった。
- 主として北米や北欧等からの輸入材(針葉樹)
- 切断・研磨作業の多くは囲い込み・自動化・局排付きであり、ばく露は少ない。

各作業場の実態 3

家具製造工場

- 家具製造工場で使用される材木は、殆どが**硬木**であり、かつホルムアルデヒド放散量が少ない規格のもの
- ほとんどが欧州からの輸入材 (**赤カシ、クルミ、ブナ**など)
- 家具の仕上げに使用される塗料もホルムアルデヒド含有量は少ない規格のもの。
- 作業員一人一人が設置型の専用装置(切り出し、研磨)で作業を行うが、局所排気があまり有効ではない。工場内には作業員の数に近い数の装置がある。
- 手持ち工具(やすり掛け)での、顔を研磨位置に近づけて行う作業がある。
- 家具への塗装作業、塗装後の研磨作業がある。

現場調査の内容

個人ばく露測定

- 対象者: 手持ち工具や専用工具を使用してばく露が高いと予想される作業員 6名 2日間(始業から終業まで)
- 使用していた木材: 主として赤カシ、クルミ

環境測定

- 作業員から2 m程度離れた地点で4ヶ所 2日間(始業から終業まで)
- 測定内容:
 1. 粉じん濃度 (IOMサンプラー: インハラブルと言われる鼻部から肺深部まで吸入される粒径範囲の粒子が対象)
 2. ホルムアルデヒド濃度 (パッシブサンプラー)

現場測定結果

ACGIHのTLV-TWAや米国NIOSHのREL:1 mg/m³

表1 インハラブル木材粉じんの個人ばく露濃度

	作業内容	質量濃度* (mg/m ³)		TWA(8h) (mg/m ³)	
		1日目	2日目	1日目	2日目**
1	椅子座面加工	5.4	6.1	5.3	4.0**
2	椅子前磨	5.4	6.3	4.8	4.5**
3	椅子の塗装・塗装後研磨	2.6		1.9	
4	テーブル中塗り研磨	2.2		1.8	
5	テーブル天板の手磨き***		7.9		5.6**
6	椅子組立前の部品研磨		6.3		4.6**

**作業時間内の平均値

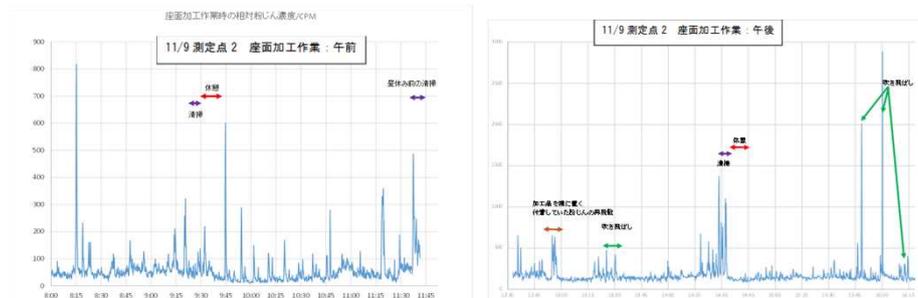
**2日目は、全作業の3/4で測定を終了したため、時間加重平均(8h-TWA)では過小評価である

***手持ちサンダー、紙等のやすり使用

現場の状況

- ホルムアルデヒドや塗装用シンナーの有機溶剤は管理濃度の1/10以下
- 粉じん濃度は、加工時、製品表面の粉じんの吹き飛ばし、箒による清掃を行ったときに高くなった。

作業1の粉じん計の結果



現場測定結果

ACGIHのTLV-TWAやNIOSHのRELの値:1 mg/m³

表2 インハラブル木材粉じんの環境濃度

	作業内容	質量濃度 (mg/m ³)	
		1日目	2日目
1	椅子座面加工		
2	椅子前磨き	0.7	
3	椅子の塗装・塗装後研磨	0.5	
4	テーブル中塗り研磨		
5	テーブル天板の手磨き		2.7
6	椅子組立前の部品研磨		3.0

サンプリング時間の平均濃度(清掃時間もサンプリングは継続)

日米の基準値

表3 木材粉じんの各種基準値

基準	質量濃度(mg/m ³)	
	8hTWA	STEL
産衛許容濃度	現在検討中*	
ACGIH	1 (inhalable)*	
NIOSH REL	1*	
OSHA PEL	5 (respirable) 15 (total)	10

*産衛では発がん性分類第1群である。ISRPではグループA(ヒトへの発がん性あり)で下の樹種があげられているが、OSHAの樹種とはやや異なる。また、NIOSHから、「発がん性ではあるが、現実的に管理を実施するために、基準値を定めた」とのコメントが出ている。産衛では許容濃度を検討中である。
樹種:birch, oak, beech, mahogan, teak, walnut (カバ、オーク(樫)、ブナ、マホガニー、チーク、クルミ)など

まとめ

- 米国NIOSHは発がん性を考慮しながら、実際的な値としてRELを決定している。硬木と軟木(広葉樹と針葉樹)で分けた数値ではない。ACGIHは樹種をAppendixに記載している。
- かつて副鼻腔がんが出た状況(海外)では粉じん濃度が高かったが、現在は工具や排気設備が改良されているため、濃度は低くなる傾向がある。
- ACGIH TLV-TWAやNIOSH REL(1mg/m³)と比較すると、今回の測定値はかなり高い
⇒手持ち工具で作業する場合の作業環境管理は難しいが、ばく露濃度は、削りくずの吹き飛ばし方や掃除の工夫で下げることが可能か。
- 鼻への刺激性もあるため、防じんマスクの着用が必要である。
- 塗装と研磨の作業がある場合は、有機溶剤ばく露にも注意が必要である(作業環境測定、呼吸用保護具の選択)。本測定による有機溶剤の値は低かった。

Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide

In March 2017, 17 scientists from ten countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC; Lyon, France) to evaluate the carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. These assessments will be published in volume 118 of the IARC Monographs.¹

Worldwide, an estimated 11 million workers have a job title of welder, and around 110 million additional workers probably incur welding-related exposures. Welding can involve exposures to fumes, gases, radiation (ultraviolet [UV] radiation and electromagnetic fields) and co-exposures to asbestos and solvents. Welding involves several processes (eg, oxyfuel [gas], arc, and resistance welding) and materials (eg, mild and stainless steel). Exposure determinants include the process, material welded, ventilation, degree of enclosure, and use of personal protection.

The carcinogenicity of welding fumes was assessed by IARC in 1989² and classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B), based on “limited evidence in human beings” and “inadequate evidence” in experimental animals.³ UV radiation was classified in Group 1 in volume 100D of the IARC Monographs. Substantial new evidence has since accumulated from observational and experimental studies. In the present evaluation, welding fumes and UV radiation from welding were classified as “carcinogenic to humans” (Group 1).

Arc welding generates UV radiation, a risk factor for the rare cancer ocular melanoma. Various ocular disorders (eg, cataracts or keratoconjunctivitis) occur in both welders and nearby workers. Sufficient evidence for the carcinogenicity of UV radiation from welding came from eight partly

overlapping case-control studies and two census-based cohort studies that reported on ocular melanoma. Most case-control studies showed positive associations, with risks of developing ocular melanoma generally increased by between two-fold and ten-fold. Two of three studies that assessed risk by duration of employment as a welder showed positive trends.^{3,4} These studies also showed increased ocular melanoma risk associated with eye burns—a proxy for UV exposure—and one reported a positive exposure-response association for cumulative occupational exposure to artificial UV radiation, including welding.^{3,4} Risks persisted after adjustment for sun exposure, sun bed use, or both.⁴⁻⁶

Welding fumes are produced when metals heated above their melting point vaporise and condense to fine particles (mostly <1 µm in size). Most studies, including more than 20 case-control studies and nearly 30 occupational or population-based cohort studies, reported increased risks of lung cancer in welders or other workers exposed to welding fumes. Exposure-response associations with indices of longer or greater cumulative exposure to welding fumes were also reported in several studies, some of which were large, high-quality studies.⁷⁻¹⁰ Exposure to fumes was assessed indirectly through welding process or material, branch of industry, job title, expert assessment, or self-report.

Asbestos exposure and tobacco smoking, which are important potential confounders, could not explain the observed excess lung cancer risk in welders. Positive associations persisted after adjusting directly or indirectly for smoking, asbestos co-exposure, or both,⁷⁻¹⁰ restricting to non-smokers or low-level smokers,¹¹ and in cohorts with low or minimal asbestos exposure.¹²

Positive associations for occupation as a welder and kidney cancer were reported in nearly all relevant cohort and case-control studies. However, few studies adjusted for solvents used for cleaning metal in tandem with welding, such as trichloroethylene (a risk factor for kidney cancer). Increased risks were consistently reported across countries, occupational settings, and study designs. However, chance, bias, and confounding could not be reasonably ruled out because some findings were not statistically significant, several studies had few exposed cases, and there was little evidence of an exposure-response association.

For all other cancers, the evidence for carcinogenicity was inadequate because of inconsistent findings across studies, insufficient numbers of studies, or the potential for confounding or selection bias. The Working Group concluded that there is “sufficient evidence in humans” that welding fumes cause lung cancer and limited evidence for kidney cancer.

There is limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of gas metal arc-stainless steel welding fumes. In one oropharyngeal aspiration study and one inhalation study in male A/J mice, gas metal arc-stainless steel welding fumes promoted 3-methylcholanthrene-induced lung tumours.^{13,14}

Absorption and excretion of metals (chromium, nickel, and manganese) was shown in people exposed to welding fumes, but data for particle deposition and clearance in welders were scarce. Strong evidence suggests that welding fumes induce chronic inflammation and are immunosuppressive. Lung and systemic inflammation biomarkers were increased in many panel studies (of cross-sectional and cohort design) of various arc welding fumes.¹⁵ Risk for infection (pneumonia) was increased

Published Online

April 10, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30255-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30255-3)

For more on the IARC

Monographs see

<http://monographs.iarc.fr/>

Upcoming meetings

June 6–13, 2017, Volume 119:

Some chemicals in food and consumer products

Oct 10–17, 2017, Volume 120:

Benzene

IARC Monograph Working

Group Members

J Hansen (Denmark)—Meeting Chair; A K Nerseyan (Austria); J Lavoué (Canada); D Luce (France); W Ahrens (Germany); S Fukushima (Japan);

H Kromhout, S Peters

(Netherlands); A 't Mannetje

(New Zealand); M Albin

(Sweden); M G Baker,

D C Christiani, J M Fritz,

W M Gwinn, R M Lunn, E J Tokar,

P C Zeidler-Erdely (USA)

Declaration of interests

SP declares that her previous research unit at the University of Western Australia received research support (ceased July, 2014) from WestTrac Ltd (Western Australia, Australia)—

a construction equipment supplier—to investigate the adverse health effects of environmental asbestos exposure. All other working group members declare no competing interests.

Invited Specialists

None

Representatives

Y Chen, for the Health and Safety

Executive (HSE), UK; P Guillou,

for the French Agency for Food,

Environmental and Occupational

Health and Safety (ANSES),

France; F Pega, for WHO, Geneva,

Switzerland; A Ullrich, for WHO,

Geneva, Switzerland

Declaration of interests

All representatives and World

Health Organization members

declare no competing interests.

Observers

A Hall, for the University of

British Columbia, Canada;

S Hubbard, for the International

Molybdenum Association

(IMO), UK; L Levy, for the

International Molybdenum

Association (IMO); A Oller, for Eurometaux, Belgium; V Thomas, for the University Paris Dauphine, France; W Zschiesche, for the Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance, Germany

Declaration of interests

SH is a consultant for the International Molybdenum Association (IMO), was a recent employee of RioTinto Ltd (until the end of 2015), and has received IMO funding to travel to the IARC meeting. LL provides consulting expertise in occupational health toxicology to the IMO. AO is employed by NiPERA Inc. All other observers declare no competing interests.

IARC Secretariat

L Benbrahim-Tallaa; V Bouvard; R Carel; F El Ghissassi; Y Grosse; N Guha; KZ Guyton; D Hashim; MK Honayyar; R Khlifi; D Loomis; K Muller; L Stayner; K Straif; N Vilahur

Declaration of interests

All secretariat declare no competing interests.

For the Preamble to the IARC Monographs see

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>

For IARC declarations of interests see <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol118-participants.pdf>

in epidemiological studies of different designs. In rodents, welding fumes induced chronic pulmonary inflammation and, in fewer studies, impaired resolution of pulmonary infection.

Molybdenum trioxide (MoO₃) is a high-production-volume chemical with rare natural occurrence. Of the >100 000 tons of MoO₃ produced annually, most is used in steel production, with other uses in biocides and increasingly in photovoltaic technology. Environmental exposures to MoO₃ are negligible, but occupational exposures can occur—mainly in mining and metallurgy, steel foundries, welding, and other high-temperature processes using steel. No epidemiological and few toxicokinetic and mechanistic data for MoO₃ were available. In one inhalation study in mice, MoO₃ increased the incidences of bronchioloalveolar carcinoma in male and bronchioloalveolar adenoma or carcinoma (combined) in female mice, and caused a positive trend in the incidence of bronchioloalveolar carcinoma in female mice.¹⁶ Molybdenum trioxide was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) based on sufficient evidence in experimental animals.

Indium tin oxide (ITO) is a low-production-volume chemical, not naturally occurring, which is a mixture of indium oxide (In₂O₃) and stannic oxide (SnO₂). It is mainly used in producing transparent conductive films on glass or plastic panels used in electronic devices. Exposure to ITO occurs mainly in occupational settings,

during ITO production and processing, or during elemental indium recycling. Indium has been detected in exposed workers, but toxicokinetic data for ITO were otherwise sparse. Long-term studies in rats, mice, and hamsters provided strong evidence that ITO induces chronic inflammation. In 2-year inhalation studies, ITO increased the incidences of bronchioloalveolar carcinoma in male and female rats, and caused a positive trend in the incidence of bronchioloalveolar adenoma or carcinoma (combined) in female mice.¹⁷ Indium tin oxide was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) based on sufficient evidence in experimental animals.

We declare no competing interests.

Neela Guha, Dana Loomis, Kathryn Z Guyton, Yann Grosse, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Lamia Benbrahim-Tallaa, Nadia Vilahur, Karen Muller, Kurt Straif, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

References

- International Agency for Research on Cancer. Volume 118: welding, indium tin oxide, molybdenum trioxide. IARC Working Group. Lyon, France; 21–28 March, 2017. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* (in press).
- International Agency for Research on Cancer. Chromium, nickel and welding. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1990; **49**: 1–648.
- Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2004; **112**: 896–900.
- Guenel P, Laforest L, Cyr D, et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control* 2001; **12**: 451–59.
- Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH. Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology* 1996; **7**: 55–61.
- Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol* 1990; **108**: 1274–80.
- ‘t Mannetje A, Brennan P, Zaridze D, et al. Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 706–14.
- Matrat M, Guida F, Mattei F, et al. Welding, a risk factor of lung cancer: the ICARE study. *Occup Environ Med* 2016; **73**: 254–61.
- Sorensen AR, Thulstrup AM, Hansen J, et al. Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 2007; **33**: 379–86.
- Siew SS, Kauppinen T, Kyyronen P, Heikkilä P, Pukkala E. Exposure to iron and welding fumes and the risk of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2008; **34**: 444–50.
- Kendzia B, Behrens T, Jockel KH, et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; **178**: 1513–25.
- Steenland K. Ten-year update on mortality among mild-steel welders. *Scand J Work Environ Health* 2002; **28**: 163–67.
- Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, et al. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. *Part Fibre Toxicol* 2013; **10**: 45.
- Falcone LM, Erdely A, Meighan TG, et al. Inhalation of gas metal arc-stainless steel welding fume promotes lung tumorigenesis in A/J mice. *Arch Toxicol* 2017; published online Jan 4. DOI:10.1007/s00204-016-1909-2.
- Kim JY, Chen JC, Boyce PD, Christiani DC. Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses. *Occup Environ Med* 2005; **62**: 157–63.
- Program NT. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS no. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1997; **462**: 1–269.
- Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. *J Occup Health* 2011; **53**: 175–87.

ナノマテリアルのリスク評価の方針 (平成23年12月「化学物質のリスク評価検討会」とりまとめ)

本検討会においては、本年6月に「化学物質のリスク評価に係る企画検討会」から示された3項目の検討項目について、10月11日から11月30日にかけて3回の検討会を開催して検討を行い、以下のとおり取りまとめた。

なお、検討に当たっては、ナノマテリアルの有害性に詳しい有識者2名の追加参集を求めるとともに、第3回の検討会においては、関係業界から2名の出席を要請し、ナノマテリアルの製造・取り扱いに当たってのリスク管理の状況について聴取し、意見交換を行った。

1 ナノマテリアルのリスク評価手法について

ナノマテリアルの特性を踏まえ、リスク評価手法における留意事項と、当面用いるべき妥当な手法について、主要なものを別表のとおり取りまとめた。今後、個別物質のリスク評価の実施に際して、これらを活用していくこととする。

2 リスク評価の対象候補物質について

(1) 酸化チタン

酸化チタンについては、既に、粒子サイズを特定せずにリスク評価の対象として選定されており、平成22年度に、ナノサイズ以外のものについて、ばく露実態調査等を行ったところである。

一方、ナノサイズの酸化チタンについては、動物試験結果で発がん性を示す報告があること等から、本年度からリスク評価に着手することとし、労働環境におけるばく露評価のための測定法の検討及び有害性評価書案の作成を行っているところである。

今後、24年度以降にナノサイズのもののばく露実態調査を実施して、リスク評価を進める予定である。

(2) カーボンブラック

カーボンブラックについては、IARCの発がん性評価において「グループ2B」に区分されていること、製造・取扱い量が相当程度あること等から、リスク評価の対象とすべきと考える。

具体的には、平成24年度に、労働環境におけるばく露評価のための測定法の検討及び有害性評価書案の作成を行うこととしたい。

(3) カーボンナノチューブ

カーボンナノチューブについては、動物実験で発がん性、肺毒性等が指摘されていること、すでに一定程度の製造・取扱い量があり、今後の用途の拡大が予想されていること等から、リスク評価の対象とすべきと考える。

具体的には、厚生労働省の委託により実施されている動物の吸入ばく露発がん性試験の結果を待って、すぐにリスク評価ができるように、平成24年度から、労働環境におけるばく露評価のための測定法の検討等を実施することとしたい。

(4) フラーレン及び銀

今後技術開発の進展により多様な用途での活用が見込まれるフルラーレン、及び抗菌剤等の用途に利用され、代表的なナノサイズ金属である銀については、一部の動物試験で有害性が報告されていることから、今後、リスク評価の対象とすべきと考える。

(5) その他のナノマテリアル

その他のナノマテリアルのうち、製造・取扱い量が比較的多いものについては、継続して有害性情報の収集等を実施すべきである。

3 リスク評価の終了までの間における行政指導について

(1) 本検討会で行うリスク評価は、労働安全衛生法に基づく制度的な規制の検討の根拠となるものであり、結論を得るまでの調査・検討に通常3～4年間の期間を必要とする。

この期間において、事業者がナノマテリアルの製造・取り扱い等の業務におけるリスク管理を適切に行えるように、リスク評価の過程で、作業環境管理の基準となる気中濃度、当該濃度の測定方法、局所排気装置等の性能の基準等のうち、適当と判断されるものについては、リスク評価の終了をまたずに、厚生労働省の行政指導通達等を通じて、事業者に示すことが必要であると考えられる。

(2) 本年10月のナノマテリアルの定義に関する欧州委員会の勧告において、ナノサイズ粒子の個数比率の基準が設けられていることを勘案し、行政指導の対象とするナノマテリアルの範囲においても、対象物質中におけるナノサイズ粒子の比率の基準を設けることについて、今後検討すべきである。

(3) その他、行政指導通達の改正等に直接つながるものではないが、本検討会での議論の中で次のような意見があった。

① 事業者が自らナノマテリアルの有害性試験を行い、リスク管理に役立てる際に、有害性試験の方法に関する基準（統一的で、かつ事業者の負担の少ないもの）があると対応しやすい。

② 一般に作業環境中には一つの発生源から広い粒度分布の粉じんが発生していることから、現行の行政指導通達においては、粉じん計等による通常サイズの粒子の濃度の測定結果であっても、ナノマテリアルの管理には一定程度は有効であるとしている。

このような考えに基づき粉じん計等による作業環境の測定を行う場合には、凝縮粒子計数器（CPC）による計測を補完的に行うことにより、より適切な作業管理を行うことができる。

(別表) ナノマテリアルのリスク評価手法における留意点等について

留意すべき項目	留意すべき内容	当面用いるべき妥当な手法
<p>1 有害性及びばく露評価のための測定方法</p>	<p>他の物質のリスク評価では、通常、重量濃度を基準として有害性及びばく露の評価を行っているが、ナノマテリアルは、その特性から、粒子の表面積や粒子数を基準とすることが適当な場合があるとされている。</p>	<p>① 有害性に関する情報は重量濃度を基準としている場合が多いこと等を勘案し、評価の一次的な基準としては、原則として、重量濃度を用いる。</p> <p>② さらに詳細なリスク評価を行うに当たって、物質の特性や有害性及びばく露状況に関する情報等を勘案し、適正な評価を行うために必要な場合には、表面積や個数濃度を基準とした評価を行う。</p> <p>③ このため、有害性情報の収集やばく露実態調査に当たって、可能な限り、表面積、個数濃度、粒子サイズの分布等に関する情報も収集する。</p>
<p>2 同じ種類のナノマテリアルの中の有害性の違い</p>	<p>同じ種類のナノマテリアルであっても、結晶構造、粒子等の形状、表面処理、粒子の凝集状態、粒子サイズとその分布等によって、有害性が異なる。</p> <p>また、化学的な修飾によっても有害性が変化する。</p>	<p>① 酸化チタンのアナターゼ型とルチル型、カーボンナノチューブの単層構造のものと多層構造のもの、フラーレンとフラーレンに官能基を修飾して水溶化したもの等、同じ種類のナノマテリアルであっても、特性の相当程度異なるものは、グループ分けして、リスク評価に当たって配慮を行う。</p> <p>② 同じグループの中では、まず、有害性の高いものに着目して、労働環境でのリスクを検討し、全体の評価に役立てる。</p> <p>③ このため、有害性情報の収集やばく露実態調査に当たって、可能な限り、対象物質の特性（結晶構造、粒子等の形状、表面処理、一次粒子径と二次粒子径、粒子サイズの分布等）に関する情報を収集する。</p> <p>また、化学的な修飾が行われている場合は、他のものとは別に整理する。</p>

留意すべき項目	留意すべき内容	当面用いるべき妥当な手法
<p>3 有害性試験で用いられる試料と労働現場でのばく露では、凝集状態等が異なること</p>	<p>有害性試験では、気中や溶液中でできるだけ分散させて小さな粒子を使用しているのに対して、労働現場では凝集して大きな粒子となっているため、有害性も異なっている可能性がある。</p>	<p>粒子が小さいほうが有害性が大きい可能性があるため、基本的には、粒子を分散させた有害性試験では安全側をみることでできていると想定して、ばく露の状況との比較を行う。 また、懸濁のための媒体の影響や粒子サイズの分布等についても、情報収集を行う。</p>
<p>4 その他有害性評価に当たって留意すべき事項</p>	<p>① 神経毒性が問題となる物質のリスク評価においては、嗅覚神経から脳への粒子の移行の可能性についても注意が必要である。</p> <p>② 不溶性のナノマテリアルの肺毒性が指摘されているところであり、これに対応した有害性試験のエンドポイントとして、肺の炎症反応が使用されているが、炎症反応を伴わない胸膜等への組織沈着にも注意が必要である。</p> <p>③ 実験動物の亜慢性的試験結果のヒトへの外挿については、発がん性のおそれのある物質のリスク評価に当たって、その活用の限界も指摘されているので、注意が必要である。</p>	<p>左記①～③の事項については、今後、個別のナノマテリアルのリスク評価に当たって、注意を行う。</p>
<p>5 その他ばく露評価に当たって留意すべき事項</p>	<p>① 対象物質の濃度測定において、バックグラウンドとして存在する他のナノ粒子との区別が困難である。</p> <p>② 事業場におけるナノマテリアルの測定については、測定結果の公表に制限のかかる場合が多く、研究開発に当たっての障害となっている。</p>	<p>左記①、②の事項については、今後、個別のナノマテリアルのばく露実態調査に当たって、対応方策を検討する。</p>

(参考1) ナノマテリアルのリスク評価の当面のスケジュール (想定)

	平成23年度	24年度	25年度	26年度	27年度
酸化チタン	<ul style="list-style-type: none"> 労働環境における測定法の検討 有害性評価書案の作成 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (初期評価) 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (詳細評価) 	<ul style="list-style-type: none"> リスク評価とりまとめ (必要な場合) 健康障害防止措置の検討 	<ul style="list-style-type: none"> (必要な場合) 法制度による規制
カーボンブラック		<ul style="list-style-type: none"> 労働環境における測定法の検討 有害性評価書案の作成 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (初期評価) 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (詳細評価) 	<ul style="list-style-type: none"> リスク評価とりまとめ (必要な場合) 健康障害防止措置の検討
カーボンナノチューブ	<ul style="list-style-type: none"> がん原性試験 (※) (実験動物の13週間吸入ばく露試験) 			<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (初期評価) 有害性評価書案の作成 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (詳細評価)
フラーレン及び銀			<ul style="list-style-type: none"> 労働環境における測定法の検討 有害性評価書案の作成 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (初期評価) 	<ul style="list-style-type: none"> ばく露実態調査 (詳細評価)

※カーボンナノチューブについては、厚生労働省の委託によりがん原性試験を実施中

(参考2) リスク評価の対象とするナノマテリアルの主な用途、製造量等

	主 な 用 途	主 な 特 性	製造・輸入量(※1) (2008年度推定)
酸化チタン(ナノサイズ)	化粧品、塗料、トナー外添剤	紫外線遮断効果、光触媒効果	約 950 t
カーボンブラック	タイヤ(ゴムの補強)、顔料、導電性用途	耐候性・耐久性の向上、導電性、着色性の向上	約 100 万 t
カーボンナノチューブ	半導体トレイ、導電ペースト、高速動作トランジスタ、燃料電池、水素ガス吸蔵	導電性、高強度、伝熱性、電磁波シールド性、成形品の表面平滑性	約 500 t
フラーレン	スポーツ用途(ラケット、ゴルフクラブ等)	反発性能の向上、軽量化、強度向上	1 t 未満
銀(ナノサイズ)	抗菌剤、電子デバイスの接合・配線材料	抗菌効果の向上、少量での導電性	約 50 t (※2)

※1：製造・輸入量は厚生労働省委託調査結果より。

※2：銀は2006年国内使用量(銀ナノ粒子に加え、無機微粒子に銀を担持させたものを含む。)