

有害性総合評価表

物質名：リフラクトリーセラミックファイバー

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 情報なし</p> <p><u>健康影響</u> ・調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>刺激性/腐食性：あり 皮膚刺激性/腐食性：情報なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性：あり 根拠：ヨーロッパの7工場のセラミックファイバー製造作業者に実施された断面調査において、吸入繊維濃度が0.2 f/cm³以上の作業者に眼の刺激症状は増加した。さらに、ばく露濃度が増加すると、皮膚症状のオッズ比が有意に増加した。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性： 調査した範囲内では、報告は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性： 調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>反復投与毒性：あり LOAEL = 3 mg/m³ (26 WHO f/cm³) (ラット、吸入ばく露、2年間試験)</p> <p>根拠：RCF1を雄Fischer 344ラットに2年間(1日6時間、週5日)の鼻部吸入ばく露(3、9、16 mg/m³; 約26、75、120 WHO fibers/cm³)した試験で、炎症に関連した知見として、全てのばく露濃度で、投与開始12ヵ月までに軽度のマクロファージ浸潤、小肉芽腫形成、細気管支化が認められた。従って、本有害性評価書では、これらの病理組織学的所見が最低ばく露濃度の3.0 mg/m³から発現することから、これらのエンドポイントに対するLOAELは3.0 mg/m³であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p>

	<p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10) の変換</p> <p>評価レベル = 0.023 mg/m³ (0.2 WHO f/cm³)</p> <p>計算式：3 mg/m³ (26 WHO f/cm³) × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.023 mg/m³ (0.2 WHO f/cm³)</p> <p>[神経毒性]</p> <p>リフラクトリーセラミックファイバーによる動物実験およびヒト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。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>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。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：通常の遺伝毒性試験とは異なり、低溶解性のため行われる試験が制限されているためであると思われるが、エームス試験など代表的な遺伝毒性試験が行われていない。<i>in vitro</i> での染色体異常試験および小核試験のいずれの試験でも複数の報告で陽性であり、他の遺伝毒性試験においても陽性とする報告が多い。よって、遺伝毒性があるものとする。ただし、RCFの遺伝毒性は弱いとする報告もある。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。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がんの<u>可能性がある性が疑われる。</u></p> <p>根拠：IARCは2Bに、日本産業衛生学会は第2群Bに分類しているが、ACGIHはA2「ヒトに対しておそらく発がん性がある」に分類している。</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：遺伝毒性の結果から発がんは酸化ストレスによる二次的な遺伝毒性メカニズムによると考えられる。従って、本有害性評価書では、発がん性の閾値は存在すると判断した。</p> <p>【閾値がある場合】</p> <p>NOAEL = 16 mg/m³ (120 WHO f/cm³) (ラット、吸入ばく露、雄の肺腫瘍)</p> <p>根拠：カオリンベースのセラミックファイバー(RCF1)について、ラットを用いた長期吸入試験の結果が同じ施設から2つ報告されている。</p> <p>第1の報告では、雄 Fischer 344 ラット (140 匹/群) に最大耐量である 30 mg/m³ (187 WHO f/cm³) の RCF1 又は清浄空気 (対照群) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した。その結果、肺腫瘍発生率 (細気管支一肺</p>

	<p>胞上皮腺腫と癌を合わせた発生率)の有意な増加がみられた(対照群:2/120例、RCF1ばく露群:16/123例)。また、胸膜中皮腫が2例に発生した。RCF1は最大耐量のばく露で発がん性を示した。</p> <p>第2の報告では、RCF1を0(清浄空気)、3、9、16 mg/m³(約26、75、120 WHO fibers/cm³)の濃度で雄Fischer 344ラット(140匹/群)に2年間(6時間/日、5日/週)吸入ばく露した。その結果、肺腫瘍の発生率は、対照群:1/129例、3 mg/m³群:2/123例、9 mg/m³群:5/127例、16 mg/m³群:2/124例であり、これらのRCF1濃度では肺腫瘍の有意な増加が認められなかった。なお、9 mg/m³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た。著者らは、第1の報告の30 mg/m³濃度での吸入試験の報告の結果と合わせて、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した。</p> <p>本有害性評価書では、両報告を合わせてNOAELを設定することは妥当であると判断した。また、RCF1のばく露によって肺腫瘍と中皮腫の発生が増加したが、肺腫瘍の発生増加がより明確であることから、肺腫瘍の発生をNOAELの設定に採用し、発がん性(肺腫瘍)をエンドポイントとするNOAELは16 mg/m³(120 WHO fibers/m³)であると判断した。</p> <p>労働補正:労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF = 100 根拠:種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.12 mg/m³ (0.9 WHO f/cm³) 計算式:16 mg/m³ (120 WHO f/cm³) × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.12 mg/m³ (0.9 WHO f/cm³)</p> <p>参考:【閾値がない場合】 WHOが設定した肺がんについての労働環境のユニットリスクに基づくユニットリスク (UR) = 1 × 10⁻⁶ (fiber/L)⁻¹ = 1 × 10⁻³ (fiber/cm³)⁻¹ 発がんの過剰発生リスク (10⁻⁴)に相当するばく露濃度= 0.1 fiber/cm³ 計算式:10⁻⁴ / 1 × 10⁻³(fiber/cm³)⁻¹ = 1 × 10⁻¹ fiber/cm³ 従って、1 × 10⁻⁴の余剰発がんレベルに相当する濃度は 0.1 f/cm³である。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA: 0.2 f/cc、吸入性繊維として(2001:設定年) 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年とされ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。</p> <p>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</p>

露される多くの労働者のばく露期間は短いため、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。加えるに、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）、多くの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ものと考えられ、さらに、ヒトに対する毒性は、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と考えられる。

日本産業衛生学会
値の設定はなし

DFG MAK :
値の設定はなし

UK :
1 f/mL、5mg/m³

根拠：長期吸入ばく露試験である Research and Consulting Company (RCC)の2試験をもとに、ラットからヒトへの肺内沈着量を推測し、非喫煙者の集団と鉄工所作業者集団における過剰肺がんのリスクを推測した。0.5 f/ccの職業性ばく露であれば、過剰肺がんのリスク（95%信頼限界の上限）は、非喫煙者の集団では 2.5×10^{-5} 、鉄工所作業者集団では 9.1×10^{-5} であった。これらのリスクは、職業性ばく露の基準（ 1×10^{-4} ）を超えない。