

- ・雄のすべての曝露群および雌の 5000ppm 曝露群では、血管肉腫の発生率がコントロール群よりも有意に高かった。雄の 5000ppm 群を除くすべての群で、大腸（盲腸）の癌腫が見られた。
- ・雌の 25000ppm および 5000ppm 群で、肝細胞新生物の発生率が有意に上昇していた。好酸性および好塩基性の病巣やごく小さいあるいは中程度の壊死を含む非腫瘍性の肝臓の病変が雌雄の曝露群で増加していた。また、雄の曝露群では限局性の肝細胞合胞変性が、雌の 5000ppm 曝露群では肝細胞の壊死と限局性の肝細胞の細胞質空胞変性が見られた。
- ・雄の曝露群および雌の 5000ppm 群で、尿細管の色素沈着の頻度が大きかった。雌雄の 2500ppm あるいは 5000ppm 曝露群のすべてで、嗅上皮の変性が見られ、その程度は曝露濃度の増加とともに強くなっていた。

(2) ヒトへの影響

- ・ヒトでの発がんあるいは遺伝毒性に関するデータはない。⁶⁾

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・2-ニトロトルエンは、細菌を用いた変異原性試験では遺伝毒性は見られない。⁶⁾
- ・2-ニトロトルエンは、ヒト肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 試験、あるいは、ラットの精原細胞を用いた *in vitro* 試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった。⁶⁾
- ・2-ニトロトルエンは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞（CHO細胞）を用いた *in vitro* 試験では、染色体異常を引き起こさないが、S9 存在下で姉妹染色分体交換を引き起こした。⁶⁾
- ・Fisher 344 雌雄ラットを用いた 200mg/kg 体重の経口投与実験では、肝臓の高分子との共有結合量は、2-ニトロトルエンが 3-ニトロトルエンあるいは 4-ニトロトルエンよりも多かった（2-、3-、4-ニトロトルエンの順に、雄では 36.6、6.9、10.1 nmol/g 蛋白、雌では 11.2、7.9、8.5 nmol/g 蛋白）。2-ニトロトルエンでは性差が見られ、共有結合量は雄が雌の 3 倍多かった。胆管挿管により腸肝循環を妨害すると、雄では共有結合量は 93% 減少（擬似手術をしたコントロールとの比較）、あるいは 98% 減少（手術なしのコントロールとの比較）し、雌では共有結合量は 78% 減少（擬似手術をしたコントロールとの比較）、あるいは 85% 減少（手術なしのコントロールとの比較）した。⁶⁾
- ・2-ニトロトルエンは *in vivo* 試験で、ラットの肝臓の DNA を含む高分子と共有結合した。 *in vitro* の試験では、DNA と共有結合する 2-ニトロトルエンの代謝物は 2-アミノベンジル硫酸であった。⁶⁾
- ・2-ニトロトルエンは、経口投与後の Fisher 344 雄ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成を引き起こしたが、 *in vitro* での処理では肝細胞で不定期 DNA 合成を引き起こさなかった。また、無菌動物での実験では、不定期 DNA 合成を引き起こさなかったが、このことは、代謝活性化における腸内細菌の役割が不可欠なことを示している。Fisher 344 ラットの雌雄は同じような腸内細菌を持っているが、雄でのみ不定期 DNA 合成を引き起こす。この違いは、胆汁排泄の性差で説明されるかもしれない。⁶⁾

（注：文献 6 が引用している NTP の報告では、雌でも不定期 DNA 合成を引き起こす。文献 6 の Table 3 にもそのように記載されている。ただし、雄が 200mg/kg 体重から引き起こすのに対して、雌は 750 mg/kg 体重から引き起こす。文献 6 で「雄のみが不定期 DNA 合成を引き起こす」と記載しているのは、おそらく低用量の場合と思われる。）

- ・3-ニトロトルエンは、 *in vivo* 試験で、ラットの肝臓の高分子と共有結合するが、DNA とは共有結

合しない。また、CHO細胞を用いた*in vitro*試験で、染色体異常は引き起こさないが、弱い姉妹染色分体交換を引き起こした。*in vivo*での3-ニトロトルエン投与でも、*in vitro*での処理でも、Fisher344 ラットの肝細胞で不定期DNA合成を引き起こさなかった。また、ラットの精原細胞を用いた*in vitro*試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった。⁶⁾

- 4-ニトロトルエンは、*in vivo*試験で、ラットの肝臓の高分子と共有結合するが、DNAとは共有結合しない。4-ニトロトルエンは、1つの実験では、CHO細胞を用いた*in vitro*試験で、姉妹染色分体交換および染色体異常を引き起こした。4-ニトロトルエンは、Fisher344 ラットの初代培養肝細胞で、*in vitro*処理後でも、*in vivo*処理後でも不定期DNA合成を引き起こさなかった。4-ニトロトルエンは、ラットの精原細胞を用いた*in vitro*試験では、不定期DNA合成を引き起こさなかった。⁶⁾
- 4-ニトロトルエンは、BDF1 雄マウスへの腹腔内投与後、多染性赤血球に小核を誘発しなかった。⁶⁾

(4) 発がん性分類

IARC : グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質)
(2-Nitrotoluene、3-Nitrotoluene、4-Nitrotoluene) ⁶⁾

EU Annex I : カテゴリー2 (ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質) ⁷⁾

DFG : カテゴリー2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

GHS モデル分類 : 区分外

(分類の根拠) : EU でカテゴリー2 (EU-Annex I, 2005)に分類されているが、IARC ではグループ 3 (IARC 65, 1996) に分類されていることから、区分外とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対して発がん性が疑われる。

ヒト：疫学調査はなく、ヒトでの発がん性に関するデータはない。

動物：NTPによるラットを用いた長期間の発がん試験では、悪性中皮腫、皮膚新生物、乳腺線維腺腫、肝細胞腺腫・癌腫、胆管癌、肺癌・細気管支腺腫・癌腫が、マウスを用いた長期間の発がん試験では、血管肉腫、大腸癌腫、肝細胞新生物が発生しており、動物に対して発がん性があるといえる。

(2) 閾値の有無判定：不明

根拠：NTPによるラットを用いた長期間の発がん性試験では、もっとも低い用量でも影響が出ているため、NOAELは求まらない。また、細菌を用いた変異原性試験では遺伝毒性は認められず、ヒト肝初代培養細胞あるいはラット精原細胞を用いた*in vitro*試験でも不定期DNA合成を引き起こさなかった。しかし、ラットを用いた*in vivo*試験では、肝臓のDNAを含む高分子と共有結合し、また、肝細胞で不定期DNA合成を引き起こした。⁶⁾したがって変異原性の有無が不明確である。このため、閾値の有無は不明である。

(3) 閾値なしの場合の評価

US-EPA の IRIS および WHO の Air Quality Guidelines: Second Edition (2000) ・ Global Update 2005 ではニトロトルエンは取り上げられていないため、ユニットリスクに関する情報がない。

(4) 仮に閾値ありと仮定した場合の評価（参考）

LOAELは示されていないが、2002年報告のNTP実験¹⁶⁾におけるもっとも低い用量は25mg/kg 体重/日であり、この値をLOAELと仮定する。不確実性計数UF=1000（種差 10、LOAELからNOAELへの変換 10、発がんの重要性 10）とすれば、 $NOAEL/UF = 25/1000 = 0.025\text{mg/kg/day}$ となり、これに労働者の呼吸量 10m^3 、体重を 60kg、年間労働日数を 240 日として計算すると、評価値 $= 0.025\text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 / (240\text{day}/360\text{day}) = 0.23\text{mg/m}^3$ となる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (11mg/m^3) , (全ての異性体として) (2006)³⁾

ACGIH勧告要旨⁴⁾：

2-、3-および4-ニトロトルエンへの職業ばく露について、構造的に類似の、アニリンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして2ppm (11mg/m^3) を勧告する。この値は、メトヘモグロビン血症およびその結果としての酸素欠乏症とチアノーゼの可能性を最小限とする意図で設定する。異性体ごとに固有にまたばく露濃度に応じて様々な程度の肝臓、腎臓、および生殖障害の可能性を示唆する限られたデータもある。ニトロトルエンと構造が類似しているアニリンとニトロベンゼン（皮膚接触や通常の投与でチアノーゼを発生させる）との類似性を根拠に経皮吸収性「Skin」表記を付す。感作性「SEN」表記、発がん性の分類、およびTLV-SYELの設定のための十分な情報は入手できなかった。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

動物実験としては、ラットおよびマウスに0、625、1250、2500、5000、10000mg/kgの食餌を13週間投与したNTPの毒性試験をレビューしている。2-ニトロトルエンの場合、2500mg/kg以上で体重増加の抑制、1250mg/kg以上で肝臓、脾臓、腎臓への影響、625mg/kgで肝臓重量の増加を認めている。また、雄ラットでは、2500mg/kg以上で血液指標の変化、雌ラットでは、2500mg/kg

以上で肝臓と脾臓の病変が見られている。マウスでは肝臓、腎臓あるいは脾臓の損傷は見られないが、2500mg/kg 以上で、鼻腔の病変、および体重減少が認められている。3-ニトロトルエンの場合、10000mg/kg で体重減少、雄ラットでは 625mg/kg 以上で腎障害、雌雄ラットでは 2500mg/kg 以上で脾臓に病理組織学的損傷が認められている。マウスでは変化はない。4-ニトロトルエンの場合、10000mg/kg で体重減少、ラットでは、すべての濃度レベルで腎臓と脾臓に病理組織学的損傷が見られたが、マウスではそのような変化は見られていない。

発がん性との関連では、2-ニトロトルエンの場合、雄ラット 10000mg/kg 群の 10 匹中 2 匹に、精巣上体を被う鞘膜の中皮細胞の過形成が見られ、5000mg/kg 群の 10 匹中 3 匹に同部位の中皮腫が認められた。また、生殖・発達毒性の関連では、いずれの全異性体でも、雄ラットで精子濃度の減少、運動性低下、精子数の減少が、雌ラットで発情サイクルの遅延が見られたが、マウスでは影響は見られなかった。

遺伝毒性では、いずれの異性体も *Salmonella typhimurium* strain TA100, TA1535, TA1537, TA98 を用いた変異原性試験は陰性であった。CHO 細胞を用いた試験では、いずれの異性体も姉妹染色分体交換を引き起こすとともに、4-ニトロトルエンは染色体異常も引き起こす。マウスのリンパ球 L5178Y を用いた試験では、4-ニトロトルエンは代謝活性により変異原性が認められる。2-ニトロトルエンを経口投与した雌雄ラットおよび雌雄マウスの肝培養細胞により、不定期 DNA 合成の増加が認められた。ただし、3-および 4-ニトロトルエンを経口投与した雄ラットの肝培養細胞では不定期 DNA 合成の増加は認められなかった。2-ニトロトルエンは、ラットの肝細胞で s-phase DNA 合成を誘導するが、マウスでは見られない。

ヒトでの中毒事例は見当たらないが、Linch はニトロベンゼンの毒性よりも弱いと考えている。また、異性体で毒性が異なるようである。一般に、芳香族ニトロ化合物はメトヘモグロビン生成能がある。Linch によると、ニトロトルエンの酸欠毒性は比較的弱い。また、2-ニトロトルエンは他の異性体より毒性が低い。

以上の考察から、ACGIHは以下のような勧告を行っている。ニトロトルエンは化学構造が類似のアニリンやニトロベンゼンと同様にメトヘモグロビン血症を発症させると考えられ、アニリンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして2ppm (11mg/m³) を勧告する。また、皮膚吸収の定量的データはないが、アニリンやニトロベンゼンとの構造類似性から皮膚吸収ありとする。感作性の有無、発がん性の有無、TLV-STELを決定するだけの十分なデータがない。

以上のように、TLV-TWA はメトヘモグロビン血症を予防するための数値であり、発がん性との関連はない。ACGIH はニトロトルエンの発がん性の有無を決定していないため、がん予防のためのTLV-TWAを設定することができない。

参考：アニリン

ACGIH TLV-TWA 2 ppm (7.6mg/m³) (2006)³⁾

ACGIH勧告要旨¹⁰⁾：

アニリンへの職業ばく露について、動物で 5ppmにおいて血中ヘモグロビンの増加が見られること、構造的に類似のニトロベンゼンのTLVに基づいて、TLV-TWAとして2 ppm (7.6mg/m³) を勧告する。

ラットにアニリンの塩酸塩を混入した食餌を投与する発がん性試験において、脾臓及びその他の組織に血管肉腫および線維肉腫と肉腫の発生が認められた。これらの動物データに基づき、ま

た、ヒトの疫学データとの関連性が不確かであることを理由に、発がん性を「A3：動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」に分類する。

感作性「SEN」表記、TLV-STELを設定するための十分な情報は入手できなかった。

参考：ニトロベンゼン

ACGIH TLV-TWA 1 ppm (5mg/m³) (2006)³⁾

ACGIH勧告要旨¹⁾：

ニトロベンゼンへの職業ばく露について、メトヘモグロビン血症の可能性を最小限とするためにTLV-TWAとして1 ppm (5mg/m³)を勧告する。他の毒性として、貧血、チアノーゼ、酸素欠乏、神経毒性（頭痛、吐き気、めまい）、肝毒性（肝臓肥大、肝細胞壊死）、および血液化学値の変化等が動物およびヒトで示されている。

ラットおよびマウスでの2年間の吸入ばく露試験において実証された肺胞、気管支、甲状腺、肝臓、及び腎臓の腫瘍原性に基づき発がん性を「A3：動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」に分類する。

感作性「SEN」表記、TLV-STELを設定するための十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし

NIOSH REL 2ppm

OSHA PEL 5ppm

引用文献

- 5) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0931 (2000年) IPCS
- 6) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 7) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 8) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrotoluene (2001) ACGIH
- 9) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 10) IARC Monograph Vol.65 (1996), IARC
- 11) ECB – Classification and Labelling, Search ClassLab Database, European Commission,
- 12) ECB –IUCLID Database “2-nitrotoluene” (2000), European Commission,
- 13) 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成13年度実績）結果報告、経済産業省
- 14) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Aniline (2001), ACGIH
- 15) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Nitrobenzene (2001) ACGIH
- 16) DFG : MAK Value Documentations
- 17) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 18) NTP Technical Report on Toxicity Studies of o-, m-, and p-Nitrotoluenes Administered in Dosed Feed to F334/N Rats and B6C3F₁ Mice. (1992), National Institute of Health
- 19) NTP Technical Report on Comparative Toxicity and Carcinogenicity Studies of o-Nitrotoluene and o-Toluidine Hydrochloride Administered in Feed to Male F334/N Rats. (1996), National

Institute of Health

- 20) NTP Technical Report on Toxicology and carcinogenesis studies of o-nitrotoluene (CAS no. 88-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) (2002). National Institute of Health

有害性評価書

物質名：コバルト及びその化合物

28. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：コバルト及びその化合物

別 名：

化 学 式：複数物質であるため特定できない。

分 子 量： 同 上

CAS 番号： 同 上

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 172 号

29. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ^{1) -1~1) -5}

	コバルト ^{1) -1}	酸化コバルト (II) ^{1) -2}	酸化コバルト (III) ^{1) -3}	塩化コバルト ^{1) -4}	硫酸コバルト ^{1) -5}
CAS 番号	7440-48-4	1307-96-6	1308-04-9	7646-79-9	10124-43-3
分子量	58.93 (原子量)	74.93	165.86	129.84	155.00
外観	銀-灰色の粉末	黒-緑色の結晶 あるいは粉末	黒-灰色の結晶 性粉末	淡青色、吸湿性 の粉末。	薄紫~紺色の結 晶
密度 g/cm ³	8.9	5.7~6.7	5.2	3.4	3.71
沸点 °C	2870			1049	
蒸気圧 kPa(°C)				5.33 (770°C)	
融点 °C	1493	1935	895 (分解)	735	735 (分解)
水への溶解性 g/100ml (20°C)	溶けない	溶けない	溶けない	53	36.2
オクターブ/水分係 数 log Pow				0.85	

(2) 物理的・化学的危険性の 1 例：硫酸コバルト ^{1) -5}

ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：735°Cまで加熱すると分解し、有害なフェーム(イオウ酸化物)を生じる。粉塵の状態が強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

30. 生産・輸入量/使用量/用途 ²⁾

コバルト

生産量：2005 年：470,875kg、輸出=379,669kg(塊、粉)、輸入=

輸入量： 12,772kg(塊、粉)

用 途：磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒

製造業者：住友金属鉱山

塩化コバルト

生産量：情報なし

輸入量：情報なし

用途：乾湿指示薬、陶磁器の着色剤、メッキ、触媒の製造、保健用医薬品、毒ガスの吸着剤

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

硫酸コバルト

生産量：2005年 4000ト (推定)

輸入量：情報なし

用途：コバルト塩の原料、蓄電池、メッキ用、ペイント・インキの乾燥剤、陶磁器の顔料、触媒

製造業者：関西触媒化学、日本化学産業、松垣薬品工業、伊勢化学工業、田中化学研究所

31. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露 (マウス、ラット)

金属コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは無いと IARC Monograph Vol.86 (2006)では記載している。

硫酸コバルトの吸入による発がん性データが米国 National Toxicology Program (NTP; TR-471, 1998)で報告されている (IARCモノグラフでも引用)。B6C3F1 マウス (6週齢、雌雄各 50 匹) を 0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルト七水和物 (純度約 99%; MMAD, 1.4-1.6 μm; GSD, 2.-2.2 μm) を含む水エアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、生存率・生存日数ともに対照群との違いは認められなかったが、平均体重は雄の 3.0 mg/m³投与群で 96 週から 105 週まで対照群よりも低く、雌では全コバルト投与群で 20 週から 105 週まで逆に増加が認められた。びまん性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³投与群の雌で対照群よりも有意に高く発生していた。また肺胞/気管支腫瘍 (アデノーマおよび/またはカルシノーマ) が観察され、雌雄共に 3.0 mg/m³投与群で高い発生率を認めた。肺胞/気管支アデノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、肺胞/気管支カルシノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、およびこれらを合わせた発生率は、NTPにおける吸入実験のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。なお腫瘍発生には濃度依存性があり、また他の臓器には発生せず肺にのみ腫瘍形成が認められた(NTP, 1998)。

Fischer344/Nラットを用いた系では、上述の系と同様に雌雄各 50 匹を用い、0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルト七水和物を含むエアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、体重変動や生存数は対照群と違いは認められなかったが、タンパク症、肺胞上皮化生、肉芽腫性肺胞炎症、間質性繊維症の発生率および重篤度は全ての硫酸コバルトばく露群で雌雄共に顕著であった。肺胞上皮過形成の発生率は雄では全ばく露群で、雌では 3.0 mg/m³ばく露群で有意に増加し、扁平上皮化生および異型肺胞上皮過形成は雌の 1.0 mg/m³および 3.0 mg/m³ばく露群でそれぞれ有意な増加が認められた。また肺胞/気管支腫瘍が観察され、雄では 3.0 mg/m³ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では 1.0 mg/m³および 3.0 mg/m³ばく露群でこれら腫瘍の発生率が増加しており、National Toxicology Program (NTP)のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。扁平上皮がんは雌の 1.0 mg/m³ばく露群で 1 匹、3.0 mg/m³ばく露群で 1 匹観察した。良性または悪性褐色性細胞腫の発生率は雄の 1.0 mg/m³ばく露群および雌の 3.0 mg/m³ばく露群で対照群よりも有意に高く、NTPヒストリカル・コントロールレンジを超えた。その他、鼻部側壁過形成、嗅上皮萎縮、喉頭蓋扁平上皮化生の発生率は雌雄共に全ばく露群で有意に増加し、濃度

依存性が認められた。なお鼻部側壁の扁平上皮化生および嗅上皮の化生は雌雄共に 3.0 mg/m³ばく露群で対照群よりも有意に増加した(NTP, 1998)。

気管内注入 (ラット)

Steinhoff and Mohr (1991)はラットをコバルト-アルミニウム-クロムスピネル(spinel) 粉体でばく露した結果を報告している。用いたスピネルは青色粉体でCo²⁺ 0.66, Al³⁺ 0.7, Cr³⁺ 0.3, O²⁻ 3.66の組成(実験式)を持ち、CaO, Al(OH)₃, Cr₂O₃を1,250°Cで焼結させてできる(粒子の80%が< 1.5 μm)。SDラット(10週齢、雌雄各50匹)に10 mg/kgのスピネルを2週間ごとに18回(19回目から31回目は4週間ごとに1回)、2年間気管内注入した。ばく露による体重および生存期間の変動は認められなかったが、スピネルばく露群で肺胞/気管支の異常増殖を認め(100匹中61匹; 対照群では0匹)、1匹の雄および2匹の雌に扁平上皮がん(carcinoma)を認めた(IARC, 2006)。

Farrellら(1974)の検討では、ラット(雌雄共に25匹)にまず0.5 mgのN-ニトロソジエチルアミンを皮下投与し、その後4 mgの酸化コバルトを30週間気管内投与したところ、50匹中2匹のラットに肺胞肺がんが発生した(ACGIH, 2001)。

筋肉内投与 (ラット、マウス)

Heathら(1954, 1956)はラット(10ヵ月齢、雌雄各10匹)に28 mgの金属コバルト粉体を大腿部筋肉内に単回投与し、投与後122週までに雄(4/10)および雌(5/10)に投与部位での肉腫(ほとんどが横紋筋肉腫)の形成を認めた。追加検討では金属コバルト粉体(雌、n=10)の他に亜鉛(雌、n=5)粉体あるいはタングステン粉体(雌、n=5)をそれぞれ28 mg 筋肉内単回投与し、投与後105週までにコバルト投与群(8/10)で肉腫(横紋筋肉腫)の形成を認めた。この時亜鉛あるいはタングステン投与群では肉腫形成は生じなかった(IARC, 2006)。

Heathら(1971)およびSwansonら(1973)は、ラット(7-9週齢、雌)に人工股関節あるいは人工膝関節の摩耗によって生じた“摩耗”粒子(粒子径0.1-1 μm) 28 mgを筋肉内投与した。人工関節には生体用金属材料としてコバルト-クロム-モリブデン合金が使用されている(コバルト66.5%、クロム26.0%、モリブデン6.65%、マンガン1.12%)。3回の実験(合計80匹)を行った結果、投与29ヵ月後までに投与部位に肉腫の形成を確認した(1回目: 3/16、2回目: 4/14、3回目: 16/50)。半数は横紋筋肉腫、他はほとんどが線維肉腫であった(IARC, 2006)。

Gilmanら(1962)はラットおよびマウスに酸化コバルトあるいは硫化コバルトを筋肉内に単回投与し、発がん活性は酸化コバルトよりも硫化コバルトの方が高いこと、またマウスよりもラットの方が高頻度に発がん性を示すことを報告している。Gilmanら(1962)はその後の検討で酸化コバルト(筋肉内投与)によるラットでの横紋筋肉腫の発生率が50%であったのに対し、マウスでは全く認められなかったと報告している(ACGIH, 2001)。

骨内埋込 (ラット、ウサギ)

Memoliら(1986)によれば、コバルト合金(クロムやニッケル、モリブデン、タングステン、ジルコニウム等を使用)をSDラット(30-43日齢、雄10-17匹、雌8-15匹)の大腿骨に埋め込み(直径1.6 mm、長さ4 mmの微小ロッド、あるいは粉体物、多孔性圧縮素線として)、30ヵ月まで観察を続けたところ、移植部位に肉腫の形成を認めたと報告している: コバルト41%を含むコバルト合金粉体移植群(1/18)、33%コバルトを含むニッケル-コバルト粉体群(3/26)、51%コバルトを含む多孔性圧縮素線群(3/32)。(IARC, 2006)

また 15-20 匹のウサギ (種、性別、日齢不明) 大腿骨洞に金属コバルト粉じんあるいは金属クロム粉じんを埋め込み 6 年後まで腹部 X 線を用いた解析を行ったところ、コバルト移植群で 2 匹、クロム移植群で 3 匹に投与部位の肉腫形成が認められたとの報告(Schinz & Uehlinger, 1942)があるが、IARC ワーキンググループは limited report として記述している(IARC, 2006)。

腹腔内投与 (ラット)

Steinhoff & Mohr (1991)は SD ラット (10 週齢、雌雄各 10 匹) にコバルト-アルミニウム-クロムスピネル粉体 (上述(1)-2 と同) を 2 ヶ月に 1 回、3 回腹腔内投与した (総投与量、600 mg/kg 体重)。自然死に至るまで観察したところ、スピネル投与群で 2 匹のラットに腹膜腫瘍が認められた (組織球腫 1 匹、肉腫 1 匹)。なお対照群 1 匹に組織球腫を認めている(IARC, 2006)。

胸郭内投与 (ラット)

Heath & Daniel (1962)はラット (2-3 ヶ月齢、雌) 10 匹に 28 mg の金属コバルト粉体を胸郭内投与した。投与経路は横隔膜右側 (第 1 グループ)、または左側第 4 肋間隙 (第 2 グループ) とし、28 ヶ月まで観察を続けた。投与 3 日までに第 1 および第 2 グループでそれぞれ 6/10、2/10 のラットが死亡したが、生存したラットについて調べたところ、12 匹中 4 匹に胸郭内肉腫を認めた(IARC, 2006)。

皮下投与 (ラット)

Steinhoff and Mohr (1991)は、SD ラット (雌雄共に 1 群 20 匹) に 2 mg/kg の酸化コバルトを 5 週間繰り返し皮下投与、あるいは 20 mg/kg の単回投与を行い、2 年後まで観察を続けたところ、20 mg/kg の単回投与群で 20 匹中 9 匹に限局性腫瘍を認めた(ACGHI, 2001)。

(2) ヒトへの影響

単発ばく露例が Schulz ら(1978)により報告されている。ミネラルオイル精油所で働く労働者が、触媒として使用するフタロシアニンコバルトを含む袋を開けた際、誤って多量の(considerable) フタロシアニンコバルトを口中に含んだ。5 ヶ月後、口腔内に巨細胞腫の発生を認めた。(MAK Value Documentations, 2005)

Wegnerら(1986)はドイツのゴスラーにある金属精錬所においてコバルト (註: コバルト化合物と表記) にばく露されている 40 人の労働者を対象に 1983-1984 年にフィールドスタディを行った。平均年齢は 42.7 ± 9.3 歳、コバルトにばく露された総平均期間は 11.3 ± 8.04 年であった。作業環境空気中のコバルト平均濃度は $313.6 \pm 451.4 \text{ g/m}^3$ であった。対象労働者の血球数、肺機能テストおよび肺の X 線写真像からのスクリーニングではコバルトに特異的な徴候は認められなかった。そこでこの金属精錬所で少なくともコバルトに 10 年以上ばく露された労働者で、死亡した 70 人のうち 67 人の死因を調べた。肺がんで死亡した労働者の死亡時の年齢は 63.6 ± 10.03 歳であり、全体の平均 (65.7 ± 10.23 歳) より若干低かった。1981 年のドイツ連邦共和国での死亡率(23%)と比較すると、対象集団のがんによる死亡率は 43.3% (29/67) と顕著に高く、気管支がんが 19.4% (13/67) (うち喫煙者 92.3% (12/13))、胃がんが 9.0% (6/67) (うち喫煙者 83.3% (5/6))、他の悪性腫瘍が 14.9% (10/67) であった。ただしこの調査は学術誌に掲載されておらずシンポジウムの要旨であるため研究デザインに関する情報に欠けており、またニッケルの同時ばく露やヒ素への過去のばく露 (農業部局でのばく露) が死亡率を上げている可能性を除外できない。(MAK Value Documentations, 2005)

Oeschら(1999)はヒトにおけるコバルトによる染色体異常誘発を報告している。金属精錬所(職場環境中コバルト濃度 $>4 \text{ g/m}^3$)で働く労働者78人のうち11人のリンパ球を用いた解析を行ったところ、DNA一本鎖切断の増加およびDNA酸化的障害の修復能減少が観察された。一方でde Boeckら(2000)はコバルトばく露労働者(24人; 21.5 g コバルト/ g 尿中クレアチニン)および超硬合金粉じんばく露労働者(29人; 19.9 g コバルト/ g 尿中クレアチニン)のリンパ球では小核形成の増加、DNA切断、DNA酸化的障害は認められなかったと報告している。なお対照集団の尿中コバルト濃度は 1.7 g コバルト/ g 尿中クレアチニンであった。(MAK Value Documentations, 2005)

Hogstedtらはスウェーデンにある3カ所の超硬合金工場働く労働者のうち、1940-1982年の間に少なくとも1年間超硬合金粉じんにばく露された3,163名の男性労働者を対象とし、1951-1982年の間追跡調査を行った結果を報告している。この調査ではばく露を4つのカテゴリーに分けている(カッコ内は空気中コバルト濃度):超硬合金取扱室に時々立ち入る($<2 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金取扱室に常時立ち入るが、作業者は超硬合金を扱っていない($1-5 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金物の製造を行っている($10-30 \mu\text{g/m}^3$)、超硬合金物の製造を行う際に粉体状のコバルトにばく露されている($60-11,000 \mu\text{g/m}^3$)。なお対象労働者はタングステンカーバイドのような、超硬合金製造に使用される多種の他物質にもばく露されていた。その結果、調査期間の間に80歳以下で292人が死亡したが(SMR, 0.96、95% CI, 0.85-1.07)、73人の死因ががんであり(SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.32)、そのうち17人に肺がんを認めた(SMR, 1.34; 95% CI, 0.77-2.13)。ばく露強度の高い群と低い群と比較したがSMRは同様であった。一方、潜在期間(初回ばく露からの時間)に関してはばく露を20年以上としたサブコホートでより高く、雇用10年以上および初回ばく露から20年以上経過した群で肺がんによる有意な超過死亡が認められた(7例; SMR, 2.78; 95% CI, 1.11-5.72)。さらにこのコホートでは肺線維症による死亡が4例確認された(この数は全死亡数の1.4%に相当し、全国比0.2%に比べると高い数値であると著者らは言及している)。1970年代の終わりに行われた調査では、スウェーデンの超硬合金製造労働者と一般のスウェーデン人男性の喫煙習慣に違いはなかったことが示されている。[IARCワーキンググループは、肺がん死亡例数が少ないこと、他の発がん物質ばく露の調整がないこと、肺がんリスクとばく露強度に正の相関がないことを指摘している](IARC, 2006)

Lasfarguesらはフランスの超硬合金製造プラントにおけるコホート研究を行っている。雇用後少なくとも1年を経過した男性労働者709人を対象に1956年から1989年まで追跡を行った。1983年に測定された粉じん中コバルト濃度および労働者の尿中コバルト濃度から4つのばく露群に分類した:無ばく露群(超硬合金粉じんに直接ばく露されていない)、低ばく露群(粉じん中コバルト濃度, $<10 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01-0.02 \mu\text{mol/L}$)、中程度ばく露群(粉じん中コバルト濃度, $15-40 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01-0.10 \mu\text{mol/L}$)、高濃度ばく露群(気中平均コバルト濃度, $>50 \mu\text{g/m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.02-0.28 \mu\text{mol/L}$)。対象者709人中634人(89.4%)が生存しており、そのうち295人が追跡調査終了まで雇用されていた。喫煙習慣は対象労働者の81%、また死亡した人の69%にあった。その結果、全体の死亡率は予期値とほぼ一致していたが(75人死亡; SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.31)、肺がんによる死亡率に過剰が認められ(10人死亡; SMR, 2.13; 95% CI, 1.02-3.93)、この過剰は高濃度ばく露区域で働いていた労働者に最も高く認められることを報告している(6人死亡; SMR, 5.03; 95% CI, 1.85-10.95)。(IARC, 2006)

このLasfarguesらのレポートに続いて、フランスの超硬合金製造工場を対象にコバルトおよびタングステンカーバイドの職業ばく露と肺がん発生率との関連を調べる大規模な死亡率研究の結果が報告された(Moulinら、1998年)。これは上記Lasfarguesら(1994年)の対象プラントを含む10カ所の工場から7,459人の労働者(男性5,777人、女性1,682人)を対象としたコホートであり、

それぞれの工場が開設された時期（1945～1965年）から1991年12月31日まで調査を行っている。雇用最短期間はLasfarguesら(1994年)の対象プラントで1年、他の9工場で3ヵ月であり、死亡率追跡調査は1968年から1991年まで行った。死亡した684人の死因は死亡診断書(633人)およびカルテ(29人)で確認したが、22人(3.2%)については不明であった。フランス全土の死亡率と比較すると、死因を特定しない場合のSMRは0.93(684人; 95% CI, 0.87-1.01)であり、肺がんによる死亡ではSMR 1.30(63人; 95% CI, 1.00-1.66)と増加していた。[コホート内ケースコントロール研究によりほとんど影響はなくなるだろうと考えられるが、追跡調査を行わないことでSMRが過小評価されていく可能性をIARCワーキンググループは指摘している]。(IARC, 2006)

Moulinら(1998)のコホート内ケースコントロール研究では、61例のケース(肺がん死亡例)および180人のコントロールを対象としている。コホート参加者から1ケースあたり3例のコントロールを抽出した:(a)追跡調査に基づき、ケースが死亡した日に雇用3ヵ月を経過しておりかつその時点で生存していたことが分かっている、(b)同じ性であり誕生日が±6ヵ月である。ケースおよびコントロールの職場におけるばく露はジョブエクスポージャーマトリックスを用いて得た(320の就業期間と、0-9の半定量的なばく露スコアを含む)。ばく露は、(i)コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露(超硬合金製造業に特徴的)、(ii)コバルトと他物質との同時ばく露(他の製造過程で生じる物質)、として判定した。コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露は、職務経歴の任意の期間でコード化した最大強度スコアや、強度 ≥ 2 でばく露された継続期間、および推定累積ばく露を基に解析した。累積ばく露は非加重スコアまたは頻度-加重スコア(強度 \times 継続期間 \times 頻度)として表した。累積ばく露スコアはコバルトへのばく露有無を区別した後、対照群におけるばく露分布の四分位値に分割した。各リスクに対するばく露スコアはケースが死亡する10年前までの情報に基づいた。喫煙習慣(習慣無し、以前吸っていた、現在も吸っている)に関する情報は同僚や親類あるいは被験者本人にインタビューして得、解析時には被験者を喫煙習慣の有無(never versus never)により分けた(喫煙習慣に関する情報は全被験者の80%に適用できた)。ジョブエクスポージャーマトリックスに挙げられている発がん物質や社会経済的レベルおよび喫煙などの交絡因子の影響はマルチロジスティックモデルを利用して評価した。その結果、コバルトおよびタングステンカーバイド同時ばく露作業者のオッズ比はばく露レベル2-9とレベル0-1を対比して1.93(95% CI, 1.03-3.62)であった。このオッズ比はばく露継続期間および非加重累積量で増加したが、ばく露レベルまたは頻度-加重累積量でははっきりしなかった。焼結過程前のコバルト-タングステンカーバイドばく露ではリスクが増加し(オッズ比1.69; 95% CI, 0.88-3.27)、頻度-加重累積ばく露で有意に上昇した($p=0.03$)。一方焼結後のコバルト-タングステンカーバイドばく露のオッズ比は低く(オッズ比1.26; 95% CI, 0.66-2.40)、累積ばく露でも有意差は認められなかった。既知もしくは可能性のある発がん物質へのばく露を補正したが結果は変わらなかった。喫煙による影響(全体の80%に喫煙習慣あり)を補正するとオッズ比は2.29(95% CI, 1.08-4.88)に対して2.6(95% CI, 1.16-5.82)と若干上昇した。(IARC, 2006)

Wildら(2000)は上述のMoulinら(1998)のコホートの中で最も大きいプラントを対象に、同様のジョブエクスポージャーマトリックスを用いてより詳細な職務経歴を作成し、1968年から1992年まで追跡調査を行った。対象2,860人のうち死因を特定しない場合(性別も分けていない)のSMRは1.02(399人; 95% CI, 0.92-1.13)であり、肺がんによる死亡は男性で増加した(46人; SMR, 1.70, 95% CI, 1.24-2.26)。ばく露強度 ≥ 2 で超硬合金粉じんによるばく露された場合のSMRは上昇し(26人; SMR, 2.02, 95% CI, 1.32-2.96)、焼結前の超硬合金製造現場で働く労働者の肺がん死亡はさらに高い値を示した(9人; SMR, 2.42, 95% CI, 1.10-4.59)。一方、焼結後のプラントにおける肺が

ん死亡はSMR 1.28 (5人; 95% CI, 0.41-2.98)であった。喫煙および他の職場発がん物質を加味したポアゾン回帰モデルでは、焼結前のコバルトおよびタングステンカーバイドばく露による肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇することを示す(10年間で1.43)。しかし焼結後のばく露では上昇が認められない。(IARC, 2006)

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

サルモネラ菌 TA100 株を用いたエイムス試験では、肝臓 S9 ミックスの有無にかかわらず硫酸コバルト七水和物の変異原性が認められた。なお TA98 株および TA1535 株では変異原性が確認されなかった(NTP, 1998)。

哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝毒性が認められ、シリアンハムスター胚細胞では形質転換および小核形成が生じた。マウス繊維芽細胞ではがん抑制遺伝子 *p53* の発現が認められ、過酸化水素存在下ではDNAの一本鎖切断や明らかなDNA鎖内クロスリンクが生じたが、8-ヒドロキシ-2'-デオキシングアノシン付加体の形成は認められなかった。ヒトリンパ球(白血球細胞)では分裂期細胞の割合が減少したが、小核形成や染色体異常(染色体構造および染色体数を指標)の誘発は認められなかった。コバルトイオンによる発がん機構は明らかにされていないが、コバルトが二価の必須金属イオン(マグネシウム、カルシウム、鉄、銅、亜鉛)と置換し細胞機能に影響を及ぼす可能性が考えられている。またコバルトがDNA修復を阻害することや、過酸化水素と相互作用して活性酸素種を生成しDNA障害を与えることも一つの可能性と思われる(Report on Carcinogens 11th, 2004)。その他、IARCモノグラフ(2006)、MAK Value Documentations (2005)に系統立てて整理して報告されている。

(4) 発がん性分類

IARC : 2B(ヒトに対する発がんが疑われる) (Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts)⁶⁻¹, Cobalt and cobalt compounds⁶⁻²

: 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (Cobalt metal with tungsten carbide)

ACGIH : A3(ヒトに対する発がんが疑われる)⁴⁾

EU Annex I : Cat.2; R-49 (ヒトに対する発がんが疑われる: 吸入) (塩化コバルト、硫酸コバルト)⁸⁾

産業衛生学会 : 第2群B (ヒトに対する発がんが疑われる) (コバルトおよびコバルト化合物)⁷⁾

DFG MAK : Category 2 (Cobalt and its compounds (inhalable dusts and aerosols))

GHS モデル分類 : 区分2 (ヒトに対する発がんが疑われる)

(分類の根拠) : ACGIH (2001)で A3 (cobalt and inorganic compounds として)、IARC (1991)で Group 2B (cobalt and cobalt compounds として)、日本産業衛生学会で 2B (コバルト及びコバルト化合物として) であることから、区分2とした。

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定 :

Cobalt and cobalt compounds, Cobalt metal without tungsten carbide, Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts) : 人に対する発がん性が疑われる。

Cobalt metal with tungsten carbide : 人に対しておそらく発がん性がある。

《ヒトの場合》

超硬合金は、タングステンカーバイトにコバルト等の金属粉末を混合し、これを金型にて圧縮成形し焼結することにより製造する。スウェーデンの超硬合金製造工場を対象としたコホート研究では肺がんによる死亡が多く認められ、ばく露期間が長いほど SMR が高いことが報告されている(Hogstedt)。またフランスにおける超硬合金製造プラントを対象としたコホート研究で肺がんによる死亡が多く認められ、コバルトに高濃度にばく露された群で SMR がより高いこと(Lasfargues)、複数の超硬合金製造工場を対象とした大規模コホート調査でも肺がん発生率が高いこと(Moulin)、特に焼結前の超硬合金製造現場の労働者に肺がん発生率が高く、肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇する(Wild)との知見がある。これらはコバルトの吸入ばく露による発がん例であり、他の職業性発がん物質による影響は明確にはできないが、その影響を補正した場合でも肺がんリスクは高いと考えられる。なおフタロシアンコバルトの口内ばく露で口腔内に巨細胞腫が観察されたとの報告があり、これは単発ばく露による短期発がん例と考えられる。

《動物の場合》

げっ歯類を用いた動物実験では、金属コバルト、金属コバルト粉じん、金属コバルト粉末およびコバルト無機化合物(硫酸コバルト、硫化コバルト、酸化コバルト)の発がん性が明らかに認められている。投与経路も吸入ばく露をはじめ気管内投与、筋肉内投与、骨内埋込、腹腔内投与、胸郭内投与、皮下投与と十分な検討がなされており、何れも投与経路に応じた部位で発がん(肺胞腫瘍、気管支腫瘍、筋肉腫、肺がん、扁平上皮がん)が認められていることから、動物における発がんは確認されていると考える。

(2) 閾値の有無判定：閾値なし

根拠：コバルトおよびその塩について、エイムス試験陽性であり、また種々の哺乳類細胞や昆虫細胞を用いた系で小核形成、DNA 一本鎖切断、姉妹染色分体交換、遺伝子変異などの変異原性および遺伝子障害性を示す数多くの報告がある。従って閾値がないと考える。

(3) 閾値なしの場合の評価

IRIS Cancer Unit Risk Values (US EPA)および Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (WHO)で検索を行ったが、コバルトに関する記載は認められなかった("cobalt"で検索)。

また OEHHA Cancer Potency List (California EPA)および First Priority Substances List Assessment Report (Canada EPA)でも同様に検索を行ったが cobalt の情報は記載されていない。

(4) 閾値があると仮定した場合の評価 (参考)

金属コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは現時点では存在しないため(IARC, 2006)、硫酸コバルトの吸入ばく露による発がんデータを参考として評価値を算出する。0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³の硫酸コバルトで6時間/日、5日/週の条件で105週間吸入ばく露したところ、肺胞/気管支腫瘍(アデノーマ、カルシノーマ)がB6C3F1 マウスで雌雄共

に 3.0 mg/m³の投与量で、またF344/Nラットでは肺胞/気管支腫瘍、扁平上皮がん、悪性褐色性細胞腫が雌雄で 1.0 または 3.0 mg/m³の投与量で認められた(NTP; TR-471, 1998)。従ってNOAELを 0.3 mg/m³として算定する。

根拠：動物試験で得られたNOAEL=0.3 mg/m³ (NTP; TR-471, 1998)¹⁰⁾

25°Cにおける換算係数：コバルト 1 mg/m³ = 0.41 ppmより 0.3 mg/m³ = 0.123 ppm

不確実性係数 UF=100 (種差 10, 発がんの重要性 10, NOAEL 1)

NOAEL/UF = 3 × 10⁻³ mg/m³ (1.23 × 10⁻³ ppm)

労働時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)で補正。

評価レベル = 0.3 × 1/100 / (8/6 × 5/5) = 4 × 10⁻³ mg/m³ --- 参考値

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)³⁾
ACGIH 勧告要旨：

ACGIH (2001)⁴⁾¹⁾ではコバルトおよび無機コバルトのTLV-TWAを 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm)と定め、ぜんそくの進行や肺機能変性、心筋への影響を最小限に防ぐことを意図している。このTLV値は超硬合金タングステンカーバイド工場におけるコバルトばく露に適用するが、研磨微粒子へのばく露が同時に生じておりこれも肺変性に関わると考えられる。実験動物では種々の経路を通じたコバルトばく露試験で腫瘍形成が認められていることから、発がん性をA3 (動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質) に分類する。しかしACGIHはヒトにおけるコバルト及びコバルト化合物の発がん性は不確実であることを認識している。経皮吸収性「Skin」や感作性「SEN」見解またはTLV-STELを勧告するための十分なデータは入手できていない。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性はLD₅₀で 10-200 mg/kg体重と報告されている。また金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドの各 5%溶液を 1 ml (註：50 mg)ラット (一群 6 匹) に気管内投与したところ、金属タングステンおよびタングステンカーバイドでは有害性は認められなかったのに対し、金属コバルト投与群は数時間以内に死亡した。剖検結果から、重篤な肺水腫が生じており多数の小出血が認められた。さらにラット、ゴールデンハムスター、ウサギ、モルモット、マウスに金属コバルト粉じんを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露した結果、昏睡、努力性呼吸、死亡、肺全体の浮腫および出血など、全ての動物種において同様の反応が認められたが、金属コバルト粉じんのばく露濃度が不明な報告である。ハムスターに 100 mg/m³の酸化コバルトを 3 または 6 時間/日ばく露した結果、4 日以内に死亡した。慢性ばく露では、ミニブタに 0.1 または 1.0 mg/m³の金属コバルト粉末を 6 時間/日、5 日/週で 3 ヶ月間吸入ばく露した結果、全体的な肺コンプライアンスの低下が認められ、心電図では心室収縮強度の減少が観察された。また肺胞中隔が顕著に肥厚しており、コラーゲン、弾性組織、繊維芽細胞の量に起因すると考えられる。これらの肺の変化は 0.1 mg金属コバルト/m³で認められた。疫学調査では 0.1 mg/m³以下の金属コバルトおよび無機コバルト化合物のばく露により喘息や肺の変化が観察された。コバルト・亜鉛製造工場における硫酸コバルトばく露 (0.1 mg/m³以下) で喘息の発症リスクが 5 倍であったとの報告がある。スウェーデンの超硬合金工場では 0.06 mg/m³以下のコバルトばく露により一過性の心筋変化が認められた。これらの報告を踏まえ、コバルトおよび無機コバルトのTLV-TWAを 0.02 mg/m³ (8.2 x 10⁻³ ppm)と勧告している。同じ勧告値をカーバイドやダイヤモンドの接合材質としてコバルトを用いる超硬合金タングステンカーバイド工場に適用するが、肺変性に関わると考えられる研磨

微粒子へのばく露も同時に生じていると考えられる。

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm), as Co (ハイドロカルボニルコバルト) (2001)⁴⁾²

ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)はハイドロカルボニルコバルト (C₄HCoO₄, CAS No. 16842-03-8) のTLV-TWAを0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm)と定め、肺のうっ血、浮腫、出血への影響を最小限に防ぐことを意図している。空気中ではハイドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。経皮吸収性「Skin」や感作性「SEN」見解またはTLV-STELを勧告するための十分なデータは入手できていない。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について :

ラットのLC₅₀ (30分) は 165 mg/m³ (67.65 ppm)とされている。ハイドロカルボニルコバルトの動物実験での臨床像はカルボニルニッケルやペンタカルボニル鉄と同様で、肺浮腫や肺全体の障害(うっ血、出血、肺全体の硬化)が認められる。しかしカルボニルニッケルの 1/2 の毒性である。空気中ではハイドロカルボニルコバルトのガス状態から固体微粒子への迅速な分解が生じるため、確実な毒性データは得られていない。ほとんどの場合、吸入ばく露は無機コバルト化合物に対するものであり、また毒性に関してもハイドロカルボニルではなく無機コバルトのものである。カルボニルコバルトのTLV-TWAはコバルトとして 0.1 mg/m³ (4.1 x 10⁻² ppm)を提案する。この値により肺浮腫や肺全体の障害などの急性毒性や、長期ばく露による健康影響に対して有意な防御が可能となる。コバルトおよびコバルト化合物のヒトに対する発がん性は不明であるが、ACGIHは“ヒトへの発がん性が疑わしい” A2 に分類するには根拠不十分と判断され、“動物実験では発がんが確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知”であるA3 標記となっている。

日本産業衛生学会 : 0.05mg/m³ (2.05 x 10⁻² ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)⁷⁾

日本産業衛生学会勧告の要旨 :

産業衛生学会提案理由書(1992)ではコバルトおよびコバルト化合物 (Coとして ; CAS No. 7440-48-4) の許容濃度を 0.05 mg/m³と定めている。提案理由として、平均コバルトばく露 0.06 mg/m³ないしそれ以上で気道の不可逆的な閉塞が認められることからコバルトについての許容濃度を 0.05 mg/m³ (2.05 x 10⁻² ppm)として提案している⁸⁾

有害性評価に対する担当委員レビュー :

げっ歯類を用いた動物実験の結果は、コバルトが発がん性を有することを明確に示していると言える。ヒトにおける発がん性は比較的大きなコホートでの調査結果から、肺がんのリスク増加が指摘されている。これは吸入ばく露による発がん例であると言える。

ところでコバルトには金属コバルト単体に加え、種々のコバルト無機化合物(硫酸コバルト、硫化コバルト、酸化コバルト等)が存在する。MAK Value Documentations (2005)に以下の記載がある。例えば硫酸コバルトはラットやマウスを用いた吸入実験で発がん性が立証されているが、そのメカニズム研究からコバルトイオンが発がんに寄与する本体と考えられている。従って水に溶けやすい(溶解度>0.1 g/L)全てのコバルト化合物はCaricnogen category 2 に分類するとしている。一方金属コバルトや、水に溶けにくいコバルト化合物(硫化コバルト、酸化コバルト)でも発がん性やDNA障害(一本鎖切断増加、修復能低下)が認められることから、これら不溶性・難溶性コバルトからコバルトイオンがリリースされていると考えられる。以上のことから水溶性コバルト化合物

(硫酸コバルト等)と同様に、難溶性コバルト化合物(硫化コバルト、酸化コバルト等)や不溶性コバルト(金属コバルト)も Carcinogen category 2 に分類するとしている。(MAK Value Documentations, 2005)¹³⁾

従ってそれぞれのコバルトに対する規制の必要性も考えられるが、労働現場において単独化合物へのばく露はむしろ考えにくく複合ばく露を考慮すべきであることから、「コバルトおよびその化合物」としての規制を行うのが良いのかもしれない。

ところで超硬合金は、タングステンカーバイドにコバルト等の金属粉末を混合し、これを金型にて圧縮成形し焼結することにより製造する。焼結前後の工程で比較した場合、焼結前の超硬合金製造現場の労働者に肺がん発生率が高いとの知見がある。このことから IARC では Cobalt metal with tungsten carbide を 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)とし、Cobalt metal without tungsten carbide の 2B (ヒトに対する発がんが疑われる)と区別して分類しており(IARC, 2006)、新しい考え方が導入されたと言える。

引用文献

- 1)-1 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「コバルト」 ICSC 番号:0782 (2004年) IPCS
- 1)-2 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(II)」 ICSC 番号:1551 (2004年) IPCS
- 1)-3 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(III)」 ICSC 番号:0785 (2004年) IPCS
- 1)-4 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「塩化コバルト(II)」 ICSC 番号:0783 (2004年) IPCS
- 1)-5 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「硫酸コバルト」 ICSC 番号:1127 (2001年) IPCS
- 2) 「15107の化学商品」化学工業日報社(2007年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH←??
- 4)-1 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
“Cobalt and inorganic compounds”
- 4)-2 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
“Cobalt Hydecarbonyl”
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6)-1 IARC Monograph Vol.86 (2006), IARC “Metallic cobalt particles”
- 6)-2 IARC Monograph Vol.86 (1991), IARC “Cobalt and Cobalt Compounds”
- 7) 「許容濃度の勧告(2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98・産業衛生学会
- 8) 「許容濃度等の勧告(2000)」P-84 産業衛生学会 コバルトおよびコバルト化合物許容濃度提案理由書
- 9) EU Annex I <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/> EU/ECB
- 10) NTP : Report on Carcinogen 11th “Cobalt sulfate”
- 11)-1 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt”(2000)
- 11)-2 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt sulfate”(2000)
- 12)-1 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(2+) oxide”(2007)
- 12)-2 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(III) oxide”(2007)
- 12)-3 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(II) chloride”(2007)
- 13) DFG : MAK Value Documentations Vol. 23, DFG (2005)
- 14) 化学物質評価研究機構(CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 15) (独)製品評価技術基盤機構(NITE): GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ

16) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC

有害性評価書

物質名：酸化プロピレン

32. 化学物質の同定情報

名称：酸化プロピレン (Propylene Oxide)

別名：プロピレンオキシド、1,2-プロピレンオキシド、1,2-エポキシプロパン、メチルオキシラン

化学式：C₃H₆O

分子量：58.08

CAS 番号：75-56-9

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195号

33. 物理的・化学的性状⁷⁾

外観：特徴的な臭気のある、揮発性の高い無色の液体 融点：-104℃

比重 (水=1)：0.8

引火点：-37℃ (C.C.)

沸点：34℃

発火点：449℃

蒸気圧 (20℃)：59 k Pa

爆発限界 (空気中 vol%)：2~38.5

蒸気密度 (空気=1)：2.0

溶解性 (水)：40.5g/100 ml (20℃)

換算係数：1ppm=2.42@20℃、2.38@25℃

分配係数 log Pow：0.03

1mg/m³=0.41@20℃、0.42@25℃

34. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：426千トン (2003年)¹⁾

輸入量：3,155千トン (2003年)¹⁾

輸出量：54千トン (2003年)¹⁾

用途：プロピレングリコール、プロピレンハロヒドリン、イソプロパノールアミン、オキシエステル類、オキシエーテル類、アリルアルコール、プロピオンアルデヒド、アセトン、プロピレンカーボネート、顔料、医薬品の間mediate、殺菌剤の原料¹⁾

プロピレンオキシドは燻蒸剤として、またウレタンフォーム、プロピレングリコール、プロピレングリコールエーテル、界面活性剤、洗剤の製造で利用され、特殊タピオカでんぷんや合成潤滑剤にも使われる。また、滅菌剤や消毒薬、および電子顕微鏡の試料調製で溶媒として利用される。¹³⁾

製造業者：旭硝子、トクヤマ、日本オキシラン

35. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性²⁾

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
吸入LC ₅₀	1,740 ppm(4h)	4,000 ppm (4 h)	—	—
経口LD ₅₀	630 mg/kg	520-1,140 mg/kg	660-690 mg/kg	—
経皮LD ₅₀	—	—	7,168 mg/kg	1,244-1,500 mg/kg

呼吸困難や鼻からの出血のほか運動失調や鎮静作用などの神経症状が認められている。

イ 皮膚腐食性/刺激性²⁾

ウサギの無傷な皮膚を剃毛し、10%または20%酸化プロピレン水溶液を塗布後、プラスチック製カバーで密封し、6分間以上ばく露させると、充血や浮腫が生じた。もっとも重度のばく露部位では痂皮形成が生じた。¹⁶⁾

ヒトへの影響

皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。²⁾

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、表皮の海綿症、皮膚の浮腫、単核細胞を伴う血管周囲の浸潤がみられている。²⁾

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性²⁾

眼及び皮膚に重度の刺激性を示す。

ヒトへの影響

皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている。²⁾

1,500 ppm の酸化プロピレンに15分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激が見られる。²⁾

ヒトでは酸化プロピレンへのばく露により、角膜熱傷をきたした。¹⁶⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性²⁾

感作性はない。

ヒトへの影響

ACGIH (2004年) は感作性物質に分類している。³⁾

オ 生殖細胞変異原性

報告なし

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

In vitro ではネズミチフス菌TA1535/pSK1002 のumu 試験とHGPRT 遺伝子突然変異試験で陽性、ラット肝細胞、CHO 細胞、ヒトリンパ球培養細胞でいずれも染色体異常の誘発が報告されている。²⁾

In vivo ではマウスを用いる小核試験で100-500 mg/kg の範囲で小核の誘発は認められていないが、CD-1 雄マウスに300 mg/kg の腹腔内投与では小核の誘発が示されている。

SD 雄ラットを298 ppm に7時間/日×5日間吸入ばく露した場合やCD-1 雄マウスに

50-250mg/kg を14 日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを298ppm に7 時間/日×5 日間/週×1-9 週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない。²⁾

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露

NTP で実施した雌雄のB6C3F1 マウスを200、400 ppm に6 時間/日×5 日/週×103 週間ばく露した実験では、雌雄の400 ppm 群で鼻腔の血管腫の発生率が有意に増加し、雄の400ppm 群では鼻腔の血管肉腫の発生率が有意に増加している。その他、雄の400 ppm 群で鼻腔の扁平上皮がんが1/50、鼻腔の乳頭腫が1/50 みられ、雌の400 ppm 群では鼻腔の腺がんが2/50 みられている。²⁾

同様にNTP で実施した雌雄のF344 ラットを200、400 ppm に6 時間/日×5 日/週×103週間ばく露した実験では、雌の400 ppm 群で鼻腔の乳頭腺腫の発生率が有意に増加している。²⁾

(2) 経口投与

雌のSD ラットに15、60 mg/kg/week で112 週間投与した実験では、前胃の扁平上皮がんの発生率が用量に相関して増加している。²⁾

(3) 皮下投与

雌のNMRI マウスに0.1、0.3、1.0、2.5 mg/マウスで1 回/週×95 週間投与した実験では、1.0 mg/マウス以上の群で皮下の線維肉腫の発生率が有意に増加している。²⁾

本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。¹⁷⁾