

## 有害性総合評価表

物質名：コバルト及びその化合物

| 有害性の種類    | 評 価 結 果                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |       |       |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|-------|-------|
| ア 急性毒性    | <u>致死性</u>                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |       |       |
|           | 金属コバルト                                                                                                                                                                                                                                                                         | マウス     | ラット        | ウサギ   | モルモット |
|           | 吸入、LC50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | 10 mg/L 1h | データなし | データなし |
|           | 経口、LD50 (mg/kg bw)                                                                                                                                                                                                                                                             | データなし   | 6171~8610  | データなし | データなし |
|           | 経皮、LD50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | データなし      | データなし | データなし |
|           | 塩化コバルト                                                                                                                                                                                                                                                                         | マウス     | ラット        | ウサギ   | モルモット |
|           | 吸入、LC50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | データなし      | データなし | データなし |
|           | 経口、LD50 (mg/kg bw)                                                                                                                                                                                                                                                             | 80      | 42.4~418   | データなし | 55~80 |
|           | 経皮、LD50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | データなし      | データなし | データなし |
|           | 硫酸コバルト                                                                                                                                                                                                                                                                         | マウス     | ラット        | ウサギ   | モルモット |
|           | 吸入、LC50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | データなし      | データなし | データなし |
|           | 経口、LD50 (mg/kg bw)                                                                                                                                                                                                                                                             | 123~584 | 418~768    | データなし | データなし |
|           | 経皮、LD50                                                                                                                                                                                                                                                                        | データなし   | データなし      | データなし | データなし |
|           | <u>健康影響</u>                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |            |       |       |
|           | シリアンゴールドデンハムスターに酸化コバルトを吸入ばく露（106 mg/m <sup>3</sup> 、3 時間または 6 時間）したところ、3 時間ばく露群では 24 時間以内に 14 匹中 1 匹が、また 6 時間ばく露群では 2 匹が死亡した。この死亡はばく露した酸化コバルトの総量だけでなく、ばく露速度も関係したと考えられ、酸化コバルトは組織液に溶けやすく、吸入後速やかに肺で吸収され他の組織へと移行することが判明した(Wehner 1972) (ACGIH, CICAD) 4)・1, 19。」                   |         |            |       |       |
| イ 刺激性/腐食性 | 皮膚刺激性/腐食性：報告なし                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |            |       |       |
|           | <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：判断できない</p> <p>根拠：眼に対する刺激性の報告は、ダイヤモンド研磨工場（ベルギー）を対象にしたコバルトばく露と呼吸器への影響に関する断面調査の中で、コバルトばく露グループ（空气中平均濃度 0.0151±0.0117 mg/m<sup>3</sup>）で呼吸症状を訴える例が多い傾向にあり、また眼や鼻、喉に炎症を生じ咳を伴う労働者が有意に多かった、との報告があるのみである(Nemery 1992) (CICAD) 19)。従って眼に対する重篤な損傷性/刺激性は「判断できない」とした。</p> |         |            |       |       |
| ウ 感作性     | <p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コバルトの皮膚感作性はよく知られている。コバルトのばく露によりアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすが、特にセメントカーバイト工場で働く労働者に多く認め</li> </ul>                                                                                                                        |         |            |       |       |

られる。じんま疹も報告されている。ニッケルも感作性を有し、ニッケルとの交差反応は頻度が高い。コバルトによる皮膚障害は全ての化合物形（金属コバルトやコバルト塩など）で生じるものと思われる（IARC86）<sup>6)1</sup>。

- ・ またパッチテストは良く行われるが、パッチテスト陽性者でコバルトばく露が明らかな例はまれであり、このことがコバルトやコバルト塩のアレルギー性接触皮膚炎の調査解析を困難にしている。コバルトへの感受性は、ニッケルに既に感作している若い女性に頻度高く認められる（Enders ら, 1988）。なおニッケルほどではないが重クロム酸に感作している女性にもコバルト感作が認められている（Geier 1988）（MAK23）<sup>13)</sup>。
- ・ パッチテストでは一般に 1%の塩化コバルトをワセリンに混和して用いる。パッチテストでアレルギー反応が認められる閾値濃度は 0.01~0.1%（塩化コバルト）と報告されている（Rystedt 1979, Wahberg 1973）（MAK23）<sup>13)</sup>。しかし顕著な反応を起こす患者の例も報告されている。既に感作が認められている 9 名の患者では塩化コバルト水溶液によって湿疹性接触皮膚炎が引き起こされ、その場合の濃度は皮膚のコンディションにも寄るが 0.001%（塩化コバルト）で十分に引き起こされた（Allenby 1989）（MAK10）<sup>18)</sup>。
- ・ 塩化コバルトに反応する患者の割合は 567 人中 1.1%あるいは 1,141 人中 2.3%とのデータがあるが（Nielsen 1992, Sch 2001）、より対象を多くした場合 5%~20%と広いレンジであることが報告されている（MAK23）<sup>13)</sup>。
- ・ Buehler は 1965 年に Hartley モルモットを用いたビューラーテスト（Buehler test）を行った。0.2%テトラプロピレンベンゼンスルホン酸塩水溶液に溶解した 50%塩化コバルトを、1 回に 3 時間、1 週間ごとに 6 回被覆塗布した。その結果コバルト塗布による毛嚢炎は顕著に認められなかったが、その発生頻度が対照動物と比べて高い（対照が 5 匹中 2 匹に対し、10 匹中 9 匹）と記載している。その後多くの研究者により感作性が調べられたが、全て感作性陽性であると報告されている（MAK23）<sup>13)</sup>。
- ・ BALB/c マウスを用いた local lymph node assay (LLNA)では、5%塩化コバルト（DMSO 溶解）の 3 回塗布で陽性反応が認められ、1 回のみでは反応は生じなかった。また CBA/Ca マウスに 0.5%, 1%, 1.5%化コバルト（DMSO 溶解）を塗布したところ、3 倍のリンパ球増殖を観察したが、濃度依存性は認められなかった（刺激指数(SI)はそれぞれ 3.2, 3.7, 2.8）（MAK23）<sup>13)</sup>。その後多くの研究者により感作性が調べられたが、全て感作性陽性であると報告されている。

ところでコバルトとニッケルには交叉感作性が認められることは注意すべきことである。

- ・ 1%塩化コバルト（ラノリンに溶解）を 5 回／週、4 週間塗布して感作された Hartley モルモット（5 匹、雌）を用いた open epicutaneous test (OET)では、2%硫酸ニッケル（ラノリンに溶解）の 48 時間被覆塗布で誘発された。硫酸ニッケルで感作されたモルモットでも塩化コバルトへの誘発が認められた（Cavelier 1989）。しかし他グループからの再現性は乏しいとの記載がある（MAK23）<sup>13)</sup>。

また、上記の Enders (1988)および Geier (1988)（MAK23）<sup>13)</sup>の報告にあるように、ニッケルに既に感作している若い女性にコバルトへの感受性が頻度高く認められること、ニッケルほどではないが重クロム酸に感作している女性にもコバルト感作が認められていることなどヒトでも交叉感作性が確かめられている。

呼吸器感作性：あり

根拠：

- ・ 気管支喘息は接触性皮膚炎と同様にコバルトへの免疫学的感受性であるが、多くの

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>コバルト化合物で報告され、セメントカーバイド粉じんにはばく露した労働者だけでなくコバルト塩などの「純粋な」コバルト粒子へのばく露でも生じるとの記載がある(IARC86)<sup>6)-1</sup>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ タングステンカーバイド製造会社で働く 1,500 人の労働者のうち 9 名に喘息症状が認められ、1 名は肺活量および一秒量(FEV<sub>1</sub>)の低下を観察した(Coates 1973)。それより以前にコバルト精製工場で働く 120 名の労働者のうち 7 名が喘息症状を訴えたとの報告がある (Key 1961)。しかしその後の追跡は行われていない(MAK23)<sup>13)</sup></li> <li>・ 磁器塗装従事者のコバルト暴露例があり、ばく露者は肺機能値が低下し呼吸器症状を頻繁に訴えたが、尿中および血中コバルト濃度との相関は認められなかった。194 名のダイヤモンド研磨工について断面調査を行ったところ、対照群 (低濃度ばく露 102 名および非ばく露者 59 名) に対し、高濃度ばく露の 92 名に努力肺活量の低下および FEV<sub>1</sub> の低下が認められた。また鼻粘膜炎および咳の発生率も高濃度ばく露群で高頻度に観察した。職場環境中の平均ばく露量は非ばく露、低濃度ばく露、高濃度ばく露でそれぞれ 0.4, 1.6, 10.2 g コバルト/m<sup>3</sup>であった(Nemery 1992) (MAK23)<sup>13)</sup>。</li> <li>・ モルモットを塩化コバルトで経皮感作し、その後塩化コバルトエアロゾルを 6 時間/日、2 週間吸入ばく露したところ (平均 2.4 mg コバルト/m<sup>3</sup>)、気管支肺胞洗浄液 (BALF)中に好中球や好塩基球の増加傾向が認められた(Camner 1993)。しかしこの報告からはコバルトの気道への感作作用を推論することはできないと記載されている(MAK23)<sup>13)</sup>。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <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> | <p>コバルトの吸入ばく露による肺への影響 (変性、間質性肺炎、X 線像異常、肺機能異常など) はヒトで多く報告されている。また動物実験においてもコバルト (金属コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト) の吸入ばく露で肺障害、心臓障害、気管支への影響、胸腺への影響、そして喉頭部への影響などが数多く報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1979 年～1983 年にかけて、スウェーデンのセメントカーバイド工場において様々な調査が行われた。コバルトばく露濃度は職種によっても異なりほとんどが 0.1 mg コバルト/m<sup>3</sup> よりも低かったが、圧縮、整形、研磨に従事する労働者に最もばく露レベルが高かった。健康障害を以下に要約する：(1)平均ばく露濃度 0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup> の労働者に閉塞性の肺変性が認められた(Alexandersson, 1979-1)、(2) 平均ばく露濃度 0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup> の労働者は肺に刺激性的違和感を訴えた。尿中および血中コバルト濃度とコバルトの平均ばく露濃度に正の相関を認めた (Alexandersson, 1979-2)、(3) コバルトばく露 (0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup>) を回避しても、4 週間は肺機能の損傷が持続した(Alexandersson, 1979-3)、(4) 湿式研削に携わる労働者 (コバルトばく露濃度 0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup>) に心電図の異常が認められたが、労働ばく露とは無関係と考えられ、その後の調査で 4 週間仕事から離れると心電図異常は認められなくなった(Alexandersson, 1980&amp;1983) (ACGIH)<sup>4)-1</sup>。</li> <li>・ セメントカーバイド製造工場に働いていた 42 名の労働者について調査を行った。この工場は 1982 年に閉鎖されたが、調査は 1983 年から 1985 年にかけて行われた。4 名に対して肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎を認め、また高濃度のタングステンカーバイドが検出された。16 名に肺 X 線像の異常および肺機能異常を認めた。限局的なエアサンプリングが行われており、粉じん室の空气中コバルト濃度は 0.14~0.16 mg コバルト/m<sup>3</sup>であった (OSHA による測定が 1981 年に行われ、0.05 mg コバルト/m<sup>3</sup>としているが著者らは信頼性に疑問を持っている) (Auchincloss 1992) (ACGIH)<sup>4)-1</sup>。</li> </ul> <p>何れも ACGIH からの情報であるが、Auchincloss (1992)の報告では 0.14~0.16 mg コバルト/m<sup>3</sup>で OSHA 測定の 0.05 mg コバルト/m<sup>3</sup>を疑問視していること、また</p> |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <p>Alexandersson (1979)による報告 (0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup>) では用量相関性が記述されていない。そこで以下の CICAD の報告を基に評価レベルを求める。</p> <p>「Nemery はベルギーにあるダイヤモンド研磨工場を対象に、194 人のダイヤモンド研磨工および 10 人のダイヤモンド研磨作業所労働者と、59 人のダイヤモンド工場内の作業所で働く労働者 (対照者) について、コバルトばく露と呼吸器への影響に関して断面調査を行った。ダイヤモンド研磨工へのコバルトばく露は、コバルトを含む研磨盤から発生する空气中コバルトにより生ずる。空气中のサンプルにはコバルトが検出されたがタングステンに含まれず、わずかに他の金属を認めた。尿試料を集めコバルト濃度を調べたところ、尿中コバルト濃度と空气中コバルト濃度に相関を認め、また 3 段階のばく露程度に分類された：コントロールレベル (平均濃度 0.0004±0.0006 mg/m<sup>3</sup>)、低レベル (平均濃度 0.0053±0.0032 mg/m<sup>3</sup>)、および高レベル (平均濃度 0.0151±0.0117 mg/m<sup>3</sup>)。高レベルばく露グループでは呼吸症状を訴える例が多い傾向にあり、また眼や鼻、喉に炎症を生じ、咳を伴う労働者が有意に多かった。咳や痰などの症状を示す労働者数は低ばく露レベルグループでも対照グループに比べて上昇していたが、有意差 (P&lt;0.05)は認められなかった。肺機能は努力肺活量(FVC)、一秒量(FEV<sub>1</sub>)、最大中間呼気流量(MMEF)、平均呼気最大流量(PEFR)で評価し、何れも高レベル群では低レベルばく露群および対照群と比較して有意に低下していた。ばく露量に性別での違いは無かったが、女性の方が男性よりも症状を強く訴えることが明らかとなった。なお低レベルばく露群での肺機能の低下は認められなかった。喫煙習慣に関しては全ての群で同様であった。以上の結果から低ばく露群の平均ばく露濃度を NOAEC (0.0053 mg/m<sup>3</sup>)として決定した(Nemery 1992) (CICAD) <sup>19)</sup>。」</p> <p>ヒトで得られた NOAEL = 5.3 x 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup> (コバルトとして) (CICAD) <sup>19)</sup></p> <p>不確実性係数 UF=1 (種差 1、LOAEL からの変換 1)<br/> NOAEL/UF = 5.3 x 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup><br/> 労働時間 8 時間への補正：(元が労働者データであり補正不要。)<br/> 評価レベル= 5.3 x 10<sup>-3</sup> × mg/m<sup>3</sup></p> |
| オ 生殖・発生<br>毒性 | <p>ヒトにおける催奇形性および遺伝毒性は認められないとの報告がある(Smith 1981)。また出産時に抗貧血剤として塩化コバルトを服用した女性から産まれた新生児に臨床学的な変化は認められなかったと報告されている(Raybin 1961) (NTPtr471)。そこで以下の動物実験結果から評価レベルを計算する。</p> <p>「B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物を吸入ばく露 (0.3, 1, 3, 10, 30 mg/m<sup>3</sup> : これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m<sup>3</sup>に相当、6 時間/日、5 日/週、13 週間) したところ、30 mg/m<sup>3</sup>ばく露で雄マウスに精巣萎縮が、雌マウスに発情周期期間の増加が認められた。精子運動の低下は 3 mg/m<sup>3</sup>またはそれ以上のコバルトをばく露したマウスで認められ (低濃度での評価は行っていない)、30 mg/m<sup>3</sup>ばく露で異常精子の増加、精巣重量および精巣上体重量の低下が観察された(Bucher 1990) (NTP, CICAD) <sup>17), 19)</sup>。」</p> <p>マウスで得られた NOAEL = 3.8 x 10<sup>-1</sup> mg/m<sup>3</sup> (コバルトとして) (NTP, CICAD)</p> <p>不確実性係数 UF=50 (種差 10、LOAEL からの変換 1、試験期間 5)<br/> NOAEL/UF = 7.6 x 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup><br/> 労働時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)で補正。<br/> 評価レベル= 3.8 x 10<sup>-1</sup> × 1/50 / (8/6 × 5/5) = 5.7 × 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>カ 遺伝毒性<br/>(変異原性を<br/>含む)</p> | <p>遺伝毒性：あり<br/>根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ネズミチフス菌 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)<sup>17)</sup>。</li> <li>・ 水溶性コバルト塩は哺乳類細胞に対して染色体異常は誘発しなかったが、姉妹染色分体交換(SCE)を増加させ、また細胞小核や細胞形質転換をわずかながら上昇させた(MAK23)<sup>13)</sup>。</li> <li>・ 哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝子毒性が認められ、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 <i>p53</i> 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 11<sup>th</sup>, 2004)。その他、IARC vol 86 (2006)<sup>6)1)</sup>、MAK Value Documentations vol. 23 (2005)<sup>13)</sup>に系統立てて整理して報告されている。</li> <li>・ スイスマウス雄に塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 4.96, 9.92 19.8 mg/kg bw）の単回経口投与で骨髓細胞中に投与量依存的な染色体異常の増発が認められた(Palit 1991) (CICAD)<sup>19)</sup>。</li> <li>・ 雄ハムスターに塩化コバルトを腹腔内投与したところ、骨髓細胞に異数体、特に高倍数体を誘発したとの報告がある(Farah 1983)。この報告は総投与量が 400 mg/kg コバルト/kg bw で毒性量に近いこと、誘発効果が比較的弱いこと、また判定に用いた細胞数が少数であることから評価の信頼性が乏しい(MAK23)<sup>13)</sup>。</li> <li>・ BALB/c マウスへの塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 6.19, 12.4, 22.3 mg/kg bw）の単回腹腔内投与により、投与後 30 時間以内に多染性赤血球に小核形成の増加を認めた(Suzuki 1993)。F344 ラットでは酢酸コバルト（0, 3, 6 mg/kg bw）の腹腔内投与により、投与後 2 および 10 日後に肝臓、腎臓、および肺に DNA 塩基の酸化的障害のレベルが上昇した(Kasprzak 1994) (CICAD)<sup>19)</sup>。</li> <li>・ 実験動物を用いた遺伝毒性試験で吸入ばく露での検討例は無い(CICAD)<sup>19)</sup>。</li> <li>・ コバルトの経口および経皮ばく露によるヒトの遺伝子毒性に関する報告は無いと記載されている(CICAD)<sup>19)</sup>。</li> <li>・ しかし、1999 年に以下の報告がなされている。「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&gt;4 g/m<sup>3</sup>）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)」。ただし、この報告では用量相関性が得られない。</li> </ul> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>コバルト、クロム、ニッケル、および鉄への職業ばく露が生じた 26 人の男性労働者に、姉妹染色分体交換ランク値の増加（分散分析による）が認められた(Gennart 1993) (CICAD) <sup>19)</sup>。</li> <li>コバルト、カドミウム、および鉛への職業ばく露が生じた 78 人の労働者から得た単核血球で DNA 一本鎖切断の誘導が確認された。ばく露濃度はコバルト（空气中濃度範囲、0~10 µg/m<sup>3</sup>）、カドミウム（空气中濃度範囲、0.05~138 µg/m<sup>3</sup>）、そして鉛（空气中濃度範囲、0~125 µg/m<sup>3</sup>）であり、22 人の非ばく露対照者との比較結果である。ノンパラメトリック相関分析の結果、DNA 鎖切断とコバルト(P&lt;0.001; r=0.401)およびカドミウム(P&lt;0.001; r=0.371)間に有意な相関が認められたが、鉛との相関は認められなかった(Hengstler 2003) (CICAD) <sup>19)</sup>。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| キ 発がん性 | <p>発がん性の有無：ヒトに対する発がん性が疑われる。</p> <p>コバルトと炭化タングステン合金については「人に対しておそらく発がん性がある」<br/> 根拠：IARC は発がん性を 2B に分類し、コバルトと炭化タングステン合金については 2A に分類している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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」</li> <li>Cobalt metal with tungsten carbide：「人に対しておそらく発がん性がある」</li> </ul> <p>閾値の有無：閾値なし</p> <p>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。</p> <p>閾値なしの場合の評価</p> <p>ユニットリスクに関し、US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values (2/9/09 確認) <sup>20)</sup>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 California EPA OEHHA Cancer Potency List (2/9/09 確認) <sup>21)</sup>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かった。</p> <p>閾値があると仮定した場合の評価（参考）</p> <p>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/m<sup>3</sup>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/m<sup>3</sup>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/m<sup>3</sup>の投与量で認められた(NTP; TR-471, 1998)。従って NOAEL を 0.3 mg/m<sup>3</sup>として算定する。</p> <p>動物試験で得られた NOAEL=0.3 mg/m<sup>3</sup> (NTP; TR-471, 1998) <sup>10)</sup></p> <p>不確実性係数 UF=100（種差 10, 発がんの重要性 10, NOAEL 1）</p> <p>NOAEL/UF = 3×10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup></p> <p>労働補正：時間 8 時間への補正：時間(8/6)、労働日数(5/5)、45/75 年で補正（6 時間の 5 日／週ばく露のため）。</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 評価レベル= $0.3 \times 1/100 / (8/6 \times 5/5) \times 1/(45/75) = 3.7 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ --- 参考値                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| コ<br>許容濃度の設定 | <p>ACGIH<br/> <u>TLV-TWA: 0.02 mg/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm), as Co</u> (コバルトおよび無機化合物) (1994) <sup>4)-1</sup>。<br/> 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。</p> <p>根拠：<br/> 金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性は LD<sub>50</sub> で 10-200 mg/kg bw 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。</p> <p>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。</p> <p>ハムスターに 100 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> で認められた。</p> <p>疫学調査では 0.1 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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。</p> <p>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/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> 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。</p> <p>日本産業衛生学会<br/> 0.05mg/m<sup>3</sup> (2.05 x 10<sup>-2</sup> ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (1993) <sup>7)</sup></p> <p>根拠：<br/> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> として提案している <sup>8)</sup></p> |