

## **資料 6 有害性評価書（8 物質）**

有害性総合評価表

物質名：アクリル酸エチル

GHS 区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> &lt;1,000-2,180 ppm(4h) (ラット)、=3,950 ppm(4h) (マウス)、&lt;1,000-4,000 ppm(4h) (ウサギ)</p> <p>試験内容：ラット・ウサギでは最小値は確認されていないと推定される。</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> =500-2,000 mg/kg (ラット)、=1,300-1,800 mg/kg (マウス)、&lt;280-1,800 mg/kg (ウサギ)</p> <p>試験内容：ウサギでは最小値は確認されていないと推定される。</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> =2,000-5,000&lt; mg/kg (ラット)、=2,000-5,000&lt; mg/kg (マウス)、=126-2,000 mg/kg (ウサギ)</p> <p>試験内容：「ウサギに10分間隔で20分間×3回、計5,400 mg/kgを、または20分間隔で10分間×24回、計40,700 mg/kgを閉塞適用した実験では死亡はみられていない。一方、ウサギに5分間隔で10分間×30回、計49,800 mg/kgを、または10分間隔で10分間×36回、計69,100 mg/kgを閉塞適用した実験では全例が死亡している。」との記載があり、上記のウサギの数値と合致しない。</p>
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	<p>皮膚腐食性／刺激性：あり</p> <p>根拠：ラットの皮膚に24時間閉塞適用した場合で重度の紅斑、浮腫、痂皮、乾燥がみられている。開放適用した場合にはわずかな紅斑のみみられている。</p> <p>ウサギの皮膚に4時間閉塞適用した場合には重度の紅斑と浮腫がみられる。また、開放適用した場合にはわずかな充血がみられている。</p> <p>ヒト及び実験動物において皮膚、眼及び粘膜に対する刺激性と、感作性が認められている。<sup>1)</sup></p>
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	<p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギの眼に適用した場合で0.1 ml で中等度の、0.5 ml で重度の壊死がみられている。</p> <p>ヒト及び実験動物において皮膚、眼及び粘膜に対する刺激性と、感作性が認められている。<sup>1)</sup></p>
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：ヒトでは、皮膚、眼、胃腸及び呼吸器の粘膜に対して刺激性を示す。また、感作性が認められており、本物質を1%含有するメタノールで194人中39人に、5%含有する溶液の48時間パッチテストで約半数に、4%含有するワセリンで24人中10人にそれぞれ感作性がみられたとの報告がある。<sup>1)</sup></p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
オ 生殖細胞変 異原性	<p>生殖細胞変異原性：やや疑われる</p> <p>根拠：in vivo somatic cell mutagenicity tests であるマウス小核試験で陽性のため Category 2 と考えられる。</p> <p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) =得られない</p> <p>根拠：</p>
カ	<p>発がん性：あり (経口ばく露)</p>

<p>発がん性</p>	<p>根拠：IARC:2B、ACGIH:A4（2009年7月31日確認）</p> <p>閾値の有無：不明</p> <p><i>In vitro</i>では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験のTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538において代謝活性化系の有無に関わらず陰性との報告がある一方で、代謝活性化系を添加した場合で陽性との報告もある。ただし、変異原性の有無について評価が分かれているので、将来的には結論が変わる可能性がある。</p> <p>[参考]</p> <p>閾値がある場合</p> <p>B6C3F1 マウスおよび F344 ラットを 25、75ppm に 6 時間/日×5 日/週×27 ヶ月、225ppm に 6 時間/日×5 日/週×6 ヶ月（吸入）ばく露した実験では、ばく露に係した腫瘍発生率の増加は見られていない。（IARC は経口ばく露による試験結果に基づいて 2B と分類しているが、当該リスク評価事業では吸入ばく露による影響を優先することとしている）</p> <p>試験で得られた NOAEL=75ppm</p> <p>不確実性係数 UF =100</p> <p>根拠：種差、発がん性</p> <p>評価レベル <math>RL(10^{-4}) = 2.3 \text{ mg/m}^3</math>（0.56 ppm）</p> <p>計算式 <math>75 \text{ ppm} \times \frac{6}{8} \text{ hr/hr} \times \frac{1}{100} = 0.56 \text{ ppm} = 2.3 \text{ mg/m}^3</math></p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。</p> <p>労働年数補正後の = <math>3.8 \text{ mg/m}^3</math> (0.93 ppm)</p> <p>計算式 <math>2.3 / \frac{45}{75} = 3.8 \text{ mg/m}^3 = 0.93 \text{ ppm}</math></p> <p><math>\text{mg/m}^3 \text{ 年/年}</math></p> <p>[参考]</p> <p>閾値がない場合</p> <p>ユニットリスク = 情報なし</p>
<p>キ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり(経口)</p> <p>根拠：ラットに 25、50、100、200 及び 400 mg/kg/day を妊娠 7 日から 16 日までの 10 日間経口投与した実験で、母動物で体重増加の抑制がみられ、100 mg/kg/day 以上では吸収胚増加がみられている。胎児ではすべての投与量で骨化遅延がみられている。<sup>1)</sup></p> <p>試験で得られた LOAEL = 25 mg/kg-bw/day</p> <p>根拠：ラットに 25、50、100、200 及び 400 mg/kg/day を妊娠 7 日から 16 日までの 10 日間経口投与した実験で、胎児ではすべての投与量で骨化遅延がみられている。<sup>1)</sup></p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL (10)</p> <p>評価レベル：<math>(25 \text{ mg/kg-bw/day} \times 60 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3) / 100 = 1.5 \text{ mg/m}^3</math> (0.37 ppm)</p> <p>[参考]</p> <p>試験で得られた NOAEL = 50 ppm (208 mg/m<sup>3</sup>)</p>

	<p>根拠：ラットの妊娠 6-15 日に 6 時間/日、0, 50, 150 ppm を吸入ばく露したところ、発生毒性はみられなかったが、150 ppm で母体毒性がみられた。<sup>13)</sup></p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差</p> <p>評価レベル = <math>208 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 1/10 = 15.6 \text{ mg/m}^3 (3.8 \text{ ppm})</math></p>
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	<p>試験で得られた (LOAEL) = 12.5 ppm</p> <p>根拠：ヒトにおいてめまい、眠気、意識障害が 12.5-25 ppm の濃度範囲で報告されている。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：ヒトの短時間吸入ばく露の LOAEL</p> <p>評価レベル = 1.25 ppm</p>
ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)	<p>試験で得られた NOAEL=75 ppm (312 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：マウス、ラットを 75、150、300 ppm に 6 時間/日×5 日/週×30 日間ばく露した実験で、150 ppm 以上で体重増加の抑制がみられたほか、腎臓、肝臓では相対重量の増加がみられたが組織学的変化はみられていない。また、ラットを 540 ppm に 7 時間/日×5 日/週×19 日間、あるいは 70、300 ppm に 7 時間/日×5 日/週×30 日間ばく露した実験で、300 ppm 以上で肺のうっ血、肝臓の混濁腫脹及びうっ血、腎臓の混濁腫脹、脾臓の色素沈着がみられている<sup>1)</sup>。</p> <p>なお、経口投与では刺激性にもとづく胃壁の変化が認められている<sup>1)</sup>。</p> <p>不確実性係数 UF = 30</p> <p>根拠：4 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた NOAEL を使用する。</p> <p>すなわち、UF として、種差 (10)、NOAEL の使用 (1)、期間 (3 : GHS に基づく) の積を用いるとともに、(7 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。</p> <p>評価レベル = <math>312 \text{ mg/m}^3 \times (7/8 \times 5/5) / 30 = 9.1 \text{ mg/m}^3 (2.2 \text{ ppm})</math></p>
コ 許容濃度の設定	<p>許容濃度等</p> <p>ACGIH TWA : 5ppm、STEL : 15ppm (2009 年 7 月 31 日確認)</p> <p>ACGIH Documentation 2001 要旨<sup>6)</sup></p> <p>アクリル酸エチルによる職業ばく露により引き起こされる眼、皮膚、粘膜、気道並びに胃腸を刺激する可能性を最小限にするために 5ppm(21mg/m<sup>3</sup>)の TLV-TWA 並びに 15ppm(61mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。推奨された TLV-TWA の 5 倍以上の濃度で作業者が長時間ばく露されると、眠気、頭痛並びに吐き気を引き起こすと報告されている。ラット並びにマウスの不確実なデータに基づき、A4、(ヒト発がん性物質として分類できない)、が割り当てられる。限定されたデータからアクリル酸エチルは皮膚感作性を引き起こす可能性を指示している。推奨された TLV-STEL は刺激性影響並びに感作性の可能性を防ぐための追加的措置を提供するものである。Skin 表示並びに SEN 表示を推奨するには、十分なデータは入手していない。推奨された TLV は感受性のある作業者をすでに感作性を有する者の感作性の可能性又はアレルギー反応の可能性から必ずしも保護するものではない；したがって、ばく露は可能な限り推奨された TLV より低く維持されるべきである。</p>

水環境有害性	分類		毒性値	毒性区分
	急性毒性	魚類		LC <sub>50</sub> = 1.2 mg/L
甲殻類			EC <sub>50</sub> = 4.4 mg/L	
藻類			ErC <sub>50</sub> = 48 mg/L	
その他			EC <sub>50</sub> =	
慢性毒性	魚類		NOEC =	≤1
	甲殻類		NOEC = 0.46 mg/L (21d)	
	藻類		NOEC = 25 mg/L (48h) : 生長阻害	
	その他		NOEC =	
<p>環境残留性：生分解性 = 93% (TOC, 2週間)</p> <p>生物濃縮性：BCF = , log P<sub>o/w</sub> = 1.32</p> <p>なお、藻類生長阻害試験による毒性値は得られているが、本物質は金属の共存、光により容易に重合するとの情報があり、試験条件下で不安定であるため毒性値の取り扱いには注意を要する。</p>				
健康影響評価 T F 結論	<p>選択した評価レベル：発がん性</p> <p>閾値の有無：不明</p> <p>根拠：<i>In vitro</i>では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験のTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538において代謝活性化系の有無に関わらず陰性との報告がある一方で、代謝活性化系を添加した場合で陽性との報告もある。ただし、変異原性の有無について評価が分かれているので、将来的には結論が変わる可能性がある。</p> <p>この物質については信頼できる情報が限られており、十分な評価が得られないため更に検討を要する。</p> <p>評価レベル：許容濃度 (2009年7月31日確認)</p> <p>ACGIH TWA : 5ppm、STEL : 15ppm</p> <p>ACGIH Documentation 2001 要旨 ⑥</p> <p>アクリル酸エチルによる職業ばく露により引き起こされる眼、皮膚、粘膜、気道並びに胃腸を刺激する可能性を最小限にするために 5ppm(21mg/m<sup>3</sup>)の TLV-TWA 並びに 15ppm(61mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。推奨された TLV-TWA の5倍以上の濃度で作業者が長時間ばく露されると、眠気、頭痛並びに吐き気を引き起こすと報告されている。ラット並びにマウスの不確実なデータに基づき、A4、(ヒト発がん性物質として分類できない)、が割り当てられる。限定されたデータからアクリル酸エチルは皮膚感作性を引き起こす可能性を指示している。推奨された TLV-STEL は刺激性影響並びに感作性の可能性を防ぐための追加的措置を提供するものである。Skin 表示並びに SEN 表示を推奨するには、十分なデータは入手していない。推奨された TLV は感受性のある作業者をすでに感作性を有する者の感作性の可能性又はアレルギー反応の可能性から必ずしも保護するものではない；したがって、ばく露は可能な限り推奨された TLV より低く維持されるべきである。</p>			

## 有害性評価書

物質名：アクリル酸エチル

### 1. 化学物質の同定情報

名称：アクリル酸エチル(Ethyl acrylate)

別名：2-プロペン酸エチル (Ethyl 2-propenoate)

化学式：CH<sub>2</sub>=CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

分子量：100.1

CAS 番号：140-88-5

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3号

### 2. 物理的・化学的性状<sup>2)</sup>

外観：刺激臭のある、無色の液体

比重(水=1)：0.92

沸点：99°C

蒸気圧：3.9kPa (20°C)

蒸気密度(空気=1)：3.45

融点：-71°C

引火点(CC)：9°C

発火点：345°C

爆発限界(容量%) 下限：1.4 上限：14

溶解性(水)：：1.5 g/100 ml(20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow: 1.32

換算係数：

1ppm=4.16mg/m<sup>3</sup>@20°C、4.09@25°C

1mg/m<sup>3</sup>=0.240ppm@20°C、0.244@25°C

### 3. 生産・輸入量、用途、製造業者

生産量：4,010 トン/平成5年度<sup>1)</sup>

輸入量：20,253 トン/平成5年度<sup>1)</sup>

用途：粘・接着剤原料(30%)、塗料原料(30%)、成形樹脂用原料(15%)、  
アクリルゴム原料(10%)、その他(15%)<sup>1)</sup>

製造業者：東亜合成、日本触媒、三菱化学<sup>10)</sup>

### 4. 有害性データ

#### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性(致死性)<sup>1)</sup>

	マウス	ラット	ウサギ
吸入LC50	3,950 ppm(4h)	<1,000-2,180 ppm(4h)	<1,000-4,000 ppm(4h)
経口LD50	1,300-1,800 mg/kg	500-2,000 mg/kg	<280-1,800 mg/kg
経皮LD50	2,000-5,000< mg/kg	2,000-5,000< mg/kg	126-2,000 mg/kg
腹腔内LD50	600 mg/kg	450-600 mg/kg	—
皮下LD50	—	—	1,950 mg/kg

(1) 吸入ばく露

ラットに吸入ばく露した実験で呼吸困難を引き起こす呼吸器刺激性、痙攣、鎮静、酸素欠乏症による死亡がみられている。

(2) 経口投与

ラットに経口投与した実験で胃腸への刺激性、胃粘膜の変性、肺の充血がみられている。ウサギに経口投与した実験で胃粘膜の肥厚と発赤がみられている。また、雌のウサギに280mg/kgを経口投与した実験で投与後間もなく嗜眠、耳血管の拡張がみられ、続いて後肢の走り運動、振戦、横隔膜の痙攣、呼吸困難、チアノーゼ、体温低下がみられ、投与後12時間以内に全例死亡している。

(3) 経皮投与

マウスに経皮投与した実験で運動低下、紅斑、浮腫、白斑、痂皮がみられている。

ウサギに10分間隔で20分間×3回、計5,400 mg/kgを、または20分間隔で10分間×24回、計40,700 mg/kgを閉塞適用した実験では死亡はみられていない。一方、ウサギに5分間隔で10分間×30回、計49,800 mg/kgを、または10分間隔で10分間×36回、計69,100 mg/kgを閉塞適用した実験では全例が死亡している。剖検では、皮膚では局所発赤、浮腫、壊死、炎症がみられ、心臓、肝臓、腎臓で充血と組織の変性、また肺で充血と壊死がみられている。

イ 皮膚腐食性／刺激性<sup>1)</sup>

ラットの皮膚に24時間閉塞適用した場合で重度の紅斑、浮腫、痂皮、乾燥がみられている。開放適用した場合にはわずかな紅斑のみみられている。

ウサギの皮膚に4時間閉塞適用した場合には重度の紅斑と浮腫がみられる。また、開放適用した場合にはわずかな充血がみられている。

ヒトへの影響

ヒトでは、皮膚に対して刺激性を示す。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性<sup>1)</sup>

ウサギの眼に適用した場合で0.1 mLで中等度の、0.5 mLで重度の壊死がみられている。

ヒトへの影響

ヒトでは眼に対して刺激性を示す。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性<sup>1)</sup>

モルモットにビューラー法で行った実験では感作性がみられている。

モルモットでは種々のアクリル酸エステルとの交差感作性が認められているが、メタクリル酸エステルとの交差感作性は認められていない。

ヒトへの影響

ヒトでは、皮膚、眼、胃腸及び呼吸器の粘膜に対して刺激性を示す。また、感作性が認められており、本物質を1%含有するメタノールで194人中39人に、5%含有する溶液の48時間パッチテストで約半数に、4%含有するワセリンで24人中10人にそれぞれ感作性がみられたとの報告がある。

オ 生殖細胞変異原性<sup>1)</sup>

報告なし

#### 生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料<sup>1)</sup>

*In vitro*では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験のTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538において代謝活性化系の有無に関わらず陰性との報告がある一方で、代謝活性化系を添加した場合で陽性との報告もある。CHO細胞、CHL細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験では陽性と報告されている。一方、CHO細胞を用いる突然変異試験及びマウス脾臓リンパ球細胞を用いる染色体異常試験では陰性と報告されている。マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験では、細胞毒性の現れている高い用量で陽性と報告されている。

*In vivo*ではラットに経口投与した場合で前胃にはDNA損傷はみられなかったと報告されている。マウスの脾臓リンパ球細胞を用いた試験では、姉妹染色分体交換の増加はみられないものの、小核の増加は報告されている。また、Balb/cマウスを用いて24時間間隔で2回連続腹腔内投与をした小核試験では225 mg/kg以上で陽性と報告されている。ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験では陰性と報告されている。

#### カ 発がん性<sup>1)</sup>

##### (1) 吸入ばく露

B6C3F1マウスを25、75 ppmに6時間/日×5日間/週×27ヵ月間、225 ppmに6時間/日×5日間/週×6ヵ月間ばく露した実験では、ばく露に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。同様にF344ラットを25、75 ppmに6時間/日×5日間/週×27ヵ月間、225 ppmに6時間/日×5日間/週×6ヵ月間ばく露した実験では、ばく露に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。

##### (2) 経口投与

米国NTPで実施したB6C3F1マウスに100、200 mg/kg/dayを5日間/週×103週間強制経口投与した実験では、全投与群で前胃粘膜上皮の過形成が見られ、雄の200 mg/kg/day群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生率が有意に増加している。同様にNTPで実施したF344ラットに100、200 mg/kg/dayを5日間/週×103週間強制経口投与した実験では、全投与群で前胃粘膜上皮の過形成が見られ、雄の100 mg/kg/day以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生率が有意に増加している。

##### (3) 経皮投与

雄のC3H/HeJマウスの背部皮膚に23 mg/回を3回/週×生涯塗布した実験では、投与に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。



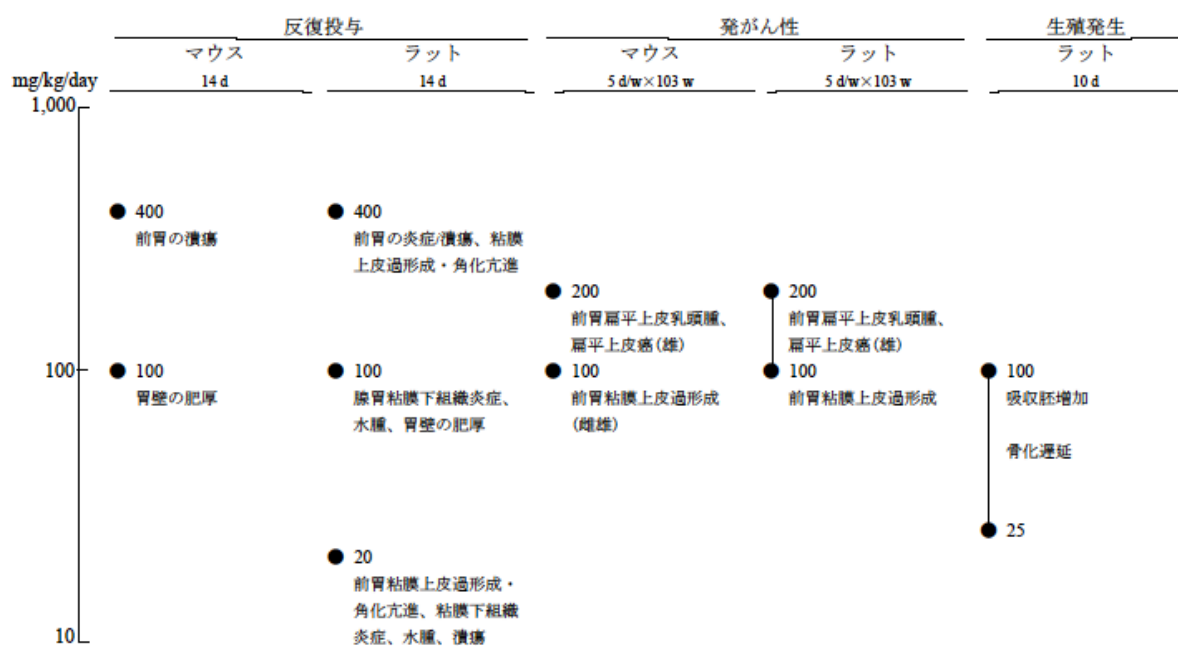
## ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献
			雄			雌			
マウス (B6C3F <sub>1</sub> )	経口 (強制)	用量: 100、200 mg/kg/day 投与期間: 5日/週×103週間	(mg/kg/day)						1)-5)
			0	100	200	0	100	200	
ラット (F344)	経口 (強制)	用量: 100、200 mg/kg/day 投与期間: 5日/週×103週間	(mg/kg/day)						1)-5)
			0	100	200	0	100	200	
			前胃						
			扁平上皮乳頭腫+癌		0/48 5/47 12/50 1/50		5/49 7/48		
			前胃						
			扁平上皮乳頭腫+癌		1/50 18/50 36/50 1/50		6/50 11/50		

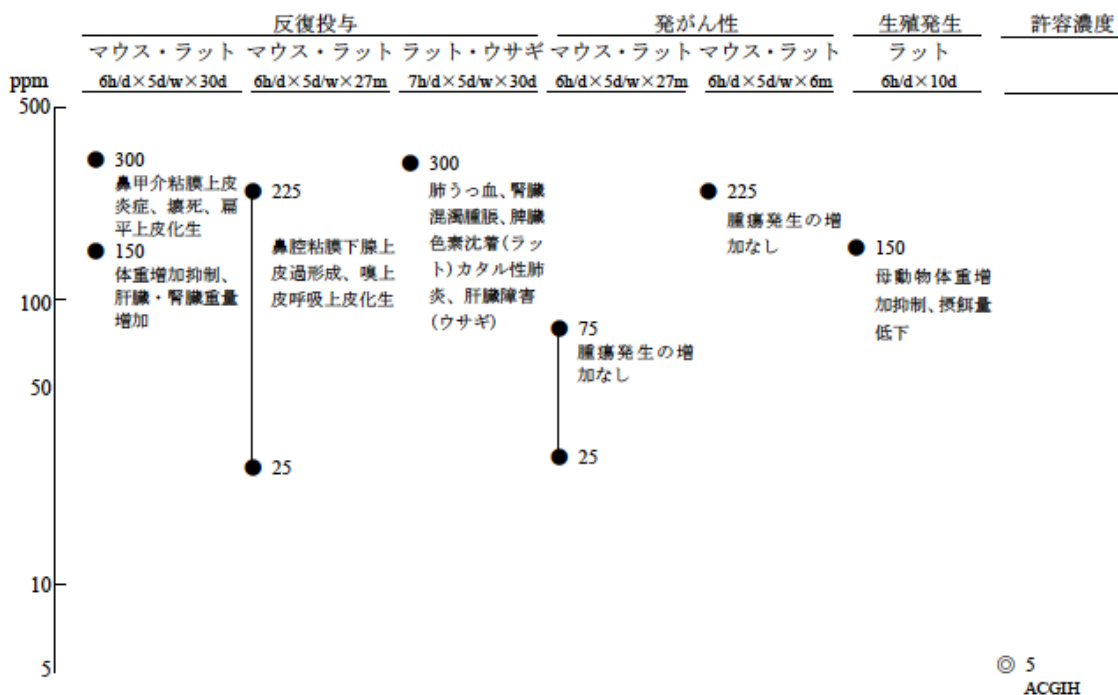
## 引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 39 (1986).
- 2) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991).
- 3) BUA Report, 128 (1992).
- 4) ECETOC, Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 28 (1994).
- 5) National Toxicology Program Technical Report Series, 259 (1986).

## ほ乳動物毒性図(経口投与)



## ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



## ヒトへの影響

アクリル酸エチルに関して3つの集団での調査が行われている。1つはアクリル酸エチルとメタクリル酸メチルの生産工場における調査で、1933年から1945年までに雇われた白人男性3,934名のうち43人が結腸癌、10人が直腸癌で死亡しており、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルにばく露していた労働者では地域住民とくらべて結腸癌の発生率の増加がみられている。しかし、同じ工場で1946年から1986年までに雇われた6,548人の白人男性についての調査と、別の工場(アクリルガスを生産)で1943年から1982年までに雇われた3,381人の白人男性についての調査では、結腸及び直腸癌の増加はみられていない。また、両工場共に呼吸器系癌の発生はみられていない。このアクリル酸エチル及びメタクリル酸メチルのばく露と結腸、直腸癌との相関は、実験動物での発がん性試験の結果及びアクリル酸エチルの活性についてのデータと一致しないことから、結論できないとされている。

## 発がん性評価 (2009年7月31日確認)

IARC 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある<sup>8)</sup>

ACGIH A4: ヒト発がん性物質として分類できない<sup>4)</sup>

日本産業衛生学会 第2群B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質<sup>7)</sup>

キ 生殖毒性<sup>1)</sup>

## (1) 吸入ばく露

ラットに50、150 ppmを6時間/日で妊娠6日から15日までの10日間ばく露した実験で、150 ppmで母

動物に体重増加の抑制と摂餌量の低下がみられたが、奇形の発現頻度の上昇はみられていない。

1)

## (2) 経口投与

ラットに25、50、100、200及び400 mg/kg/dayを妊娠7日から16日までの10日間経口投与した実験で、母動物で体重増加の抑制がみられ、100 mg/kg/day以上では吸収胚増加がみられている。胎児ではすべての投与量で骨化遅延がみられている。<sup>1)</sup>

## ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）<sup>1)</sup>

### ヒトへの影響

ヒトでは呼吸器の粘膜に対して刺激性を示す。

12.5-25 ppm で 20-90 分間ばく露された場合で、めまい、眠気、意識障害がみられている。

## ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）<sup>1)</sup>

### (1) 吸入ばく露

マウス、ラットを75、150、300 ppmに6時間/日×5日/週×30日間ばく露した実験で、150 ppm以上で体重増加の抑制がみられたほか、腎臓、肝臓では相対重量の増加がみられたが組織学的変化はみられていない。また300 ppmで鼻甲介粘膜上皮の炎症、変性、限局性壊死及び扁平上皮化生がみられている。

マウス、ラットを25、75、225 ppmに6時間/日×5日/週×27ヵ月間ばく露した実験で、用量に依存した鼻腔粘膜下腺上皮の過形成、嗅上皮の呼吸上皮化生の増加がみられている。ラットを540 ppmに7時間/日×5日/週×19日間、あるいは70、300 ppmに7時間/日×5日/週×30日間ばく露した実験で、300 ppm以上で肺のうっ血、肝臓の混濁腫脹及びうっ血、腎臓の混濁腫脹、脾臓の色素沈着がみられている。

ウサギでの同条件の実験では300 ppmでカタル性肺炎と肝臓の障害がみられている。

### (2) 経口投与

マウス、ラットに100、200、400、600、800 mg/kg/dayを14日間強制経口投与した実験で、マウスでは100 mg/kg/day以上で胃壁の肥厚、400 mg/kg/day以上で前胃の潰瘍、ラットでは100 mg/kg/day以上で胃壁の肥厚、400 mg/kg/day以上で前胃の炎症または潰瘍、粘膜上皮の過形成、角化亢進がみられている。

ラットに2、10、20、50、100、200 mg/kg/dayを2週間強制経口投与した実験で、20 mg/kg/day以上で前胃粘膜上皮のびまん性または限局性過形成、角化亢進、粘膜下組織の炎症、水腫、潰瘍がみられ、腺胃では100 mg/kg/day以上で粘膜下組織の炎症と水腫がみられている。また、ラットに23、99、197、369 mg/kg/dayを2週間飲水投与した場合は強制経口投与よりも影響が弱くみられ、99 mg/kg/day以上で前胃粘膜上皮のびまん性過形成、197 mg/kg/day以上で角化亢進、粘膜下組織の炎症と前胃粘膜上皮の限局性の出血がみられ、腺胃では異常はみられていない。ラットの雄に0.46、4.7、115 mg/kg/day、雌に0.69、6.3、163 mg/kg/dayを2年間飲水投与した実験では、雌雄とも最高用量で摂餌量と摂水量の減少に伴った体重増加の抑制がみられているほかは異常はみられていない。

イヌに0.25、2.5、25 mg/kg/dayを2年間経口投与した実験では、試験開始時に25 mg/kg/dayで嘔

吐したため最高用量を7.5 mg/kg/dayから徐々に25 mg/kg/dayまで上げて実施したところ、異常はみられていない。

(3) 経皮投与

マウスに23 mg/回を3回/週×生涯経皮投与した実験で、表皮の壊死、角化亢進、真皮の線維化がみられている。

ヒトへの影響

50-75 ppmの継続ばく露で眠気、頭痛、吐き気がみられたとの報告がある。

0.98-14.21 ppmの本物質と9.54 ppmのアクリル酸ブチルを平均5年間ばく露された33人の労働者のうち14人が自律神経失調を訴えたが、脳波を調べた結果では異常(器質的疾患)は認められていない。また、アクリル酸エステル製造(アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸を含む)に従事する731名の労働者で用量に相関した嗅覚の低下がみられているが、この症状は可逆的であった。

ボタン製造工場での労働者(主に女性)で最高200-240 ppmをばく露された例で高血圧、萎縮性鼻炎、結膜炎、自律神経障害の発生率が高値を示したとの報告がある。

コ 許容濃度の設定 (2009年7月31日確認)

ACGIH (1986) <sup>4)</sup> TWA:5ppm STEL 15ppm

日本産業衛生学会 設定なし <sup>7)</sup>

ACGIH Documentation 2001 要旨 <sup>6)</sup>

アクリル酸エチルによる職業ばく露により引き起こされる眼、皮膚、粘膜、気道並びに胃腸を刺激する可能性を最小限にするために 5ppm(21mg/m<sup>3</sup>)の TLV-TWA 並びに 15ppm(61mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。推奨された TLV-TWA の5倍以上の濃度で作業者が長時間ばく露されると、眠気、頭痛並びに吐き気を引き起こすと報告されている。ラット並びにマウスの不確実なデータに基づき、A4、(ヒト発がん性物質として分類できない)、が割り当てられる。限定されたデータからアクリル酸エチルは皮膚感作性を引き起こす可能性を指示している。推奨された TLV-STEL は刺激性影響並びに感作性の可能性を防ぐための追加的措置を提供するものである。Skin 表示並びに SEN 表示を推奨するには、十分なデータは入手していない。推奨された TLV は感受性のある作業者をすでに感作性を有する者の感作性の可能性又はアレルギー反応の可能性から必ずしも保護するものではない；したがって、ばく露は可能な限り推奨された TLV より低く維持されるべきである。

(2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ<sup>1)</sup>

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C <sub>50</sub> (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC (mg/L) (ばく露時間) : 影響指標
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> (セネデスマス) <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> <sup>12)</sup>	EC50 48mg/L (72-h) : 増殖阻害 ErC50 61 mg/L (48h) : 生長速度	25 mg/L (48h) : 生長速度
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	EC50 4.4mg/L (48-h) : 遊泳阻害	0.46 mg/L (21d) : 繁殖
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス) <i>Orizias latipes</i> <sup>12)</sup> (メダカ)	LC50 4.6mg/L (96-h)  LC50 1.2 mg/L (96h)	

イ 環境運命<sup>1)</sup>

分解性 :

好氣的 良分解<sup>13)</sup>(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg/L	30mg/L
BOD から算出した分解度		
52%		

注)試験終了後の試験液のTOC 分析値から算出した分解度は92.6 %であった。

嫌氣的

アクリル酸エチル溶液に110 日間浸して順化させた嫌気汚泥により、100 mg/L のアクリル酸エチルの95%がメタンと二酸化炭素に分解されたと報告されている<sup>14)</sup>。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $2.8 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子・sec (計算値) で、OHラジカル濃度 =  $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は6.9~13.7 時間と計算される。

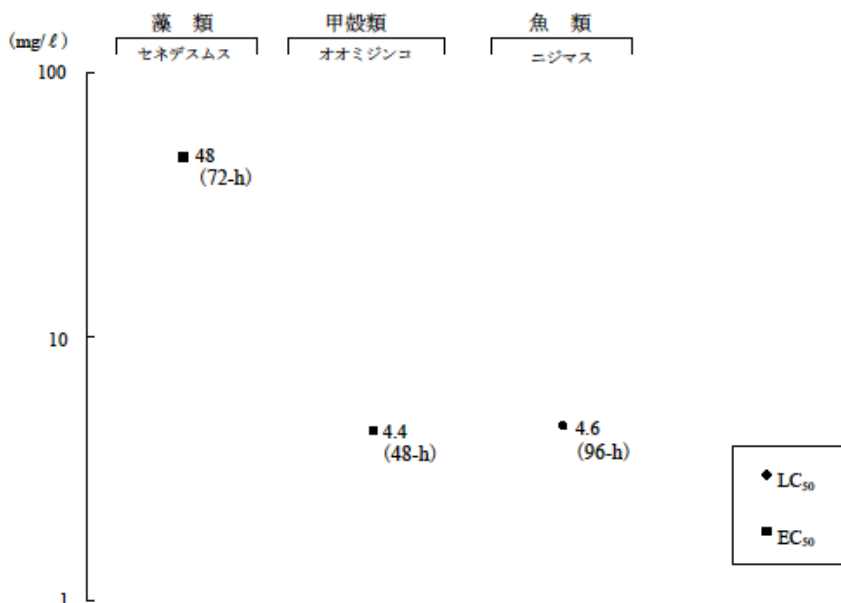
オゾンとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $1.96 \times 10^{-18}$  m<sup>3</sup>/分子・sec、 $5.7 \times 10^{-18} \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/分子・sec(25°C)で、オゾン濃度 =  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は、それぞれ5.8日、2.0 日と計算される。

生物蓄積性 log Pow:1.32(実測値) 、1.33(計算値)

濃縮倍率を測定した文献はない。

## 生態毒性図



## 引用文献

- 1) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 3rd. Ed., Van Nostrand Reinhold Co. (1996).
- 2) BUA Report, 128 (1992).
- 3) ECETOC, Joint Assessment of Commodity Chemicals, 28 (1994).

ウ 環境分布・モニタリングデータ<sup>1)</sup>

昭和 55 年度 水質 0/51 (検出数/検体数)

平成 13 年度 大気 3/15 (検出数/検体数) 0.6~1.8 ng/m<sup>3</sup> (検出範囲)

(3) 物理的・化学的危険性<sup>2)</sup>

ア 火災危険性 : 引火性が高い。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性 : この物質の蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。蒸気は抑制されておらず、排気孔や火災防止器内で重合体を生成して、排気孔を詰まらせることがある。

エ 化学的危険性 : 加温、光の影響、過酸化化物との接触により、自然に重合することがある。

## 備考

この有害性評価書は、「既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(1998)、化学物質評価研究機構(CERI)」を主として原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成 17 年度(平成 18 年 3 月)作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又は US EPA IRIS 等適宜改訂される情報は平成 21 年 7 月の時点で更新した。

## 引用文献

- 1) 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート(1998)、化学物質評価研究機構(CERI)

- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0267 (2003) IPCS
- 3) 化学工業日報社「14705 の化学商品」(2005)
- 4) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1991)、積  
ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)、ACGIH
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 8) IARC 発がん性物質リスト <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>、IARC
- 9) IARC Monograph Vol.9, Suppl.7, Vol.71(1999), IARC
- 10) 新化学インデックス 2003 年版(2002) 化学工業日報社
- 11) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省  
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>
- 12) 環境庁、生態影響試験結果一覧(平成 16 年 9 月版)<http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/02.pdf>

## 有害性総合評価表

物質名：アセトアルデヒド

GHS 区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 13,300 ppm(4-h)(ラット)<sup>6)</sup>、=17,236 ppm(4-h) (ハムスター)</p> <p>試験内容：</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 660-1,930 mg/kg (ラット) 、=1,230 mg/kg (マウス)</p> <p>試験内容：</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p>試験内容：</p>
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	<p>皮膚腐食性／刺激性：あり</p> <p>根拠：(ヒトにおいて)アセトアルデヒド蒸気のばく露により、眼や粘膜への刺激、皮膚の紅潮、肺水腫、咽頭痛がみられる。<sup>1)</sup></p> <p>ウサギに 500mg を開放塗布し、軽度の皮膚刺激を認めた。<sup>6)</sup></p>
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	<p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>根拠：(ヒトにおいて)アセトアルデヒド蒸気のばく露により、眼や粘膜への刺激、皮膚の紅潮、肺水腫、咽頭痛がみられる。液状のアセトアルデヒドは角膜表面を傷害する。<sup>1)</sup></p>
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>根拠：</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>根拠：</p>
オ 生殖細胞変 異原性	<p>生殖細胞変異原性：やや疑われる</p> <p>根拠：in vivo somatic cell mutagenicity test であるラットの染色体異常試験で陽性である<sup>6)</sup>。また「C57BL/6J マウスに 6 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与した実験で成熟赤血球の小核の増加」が観察されている<sup>1)</sup>と報告されている。</p> <p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 得られない</p>
カ 発がん性	<p>発がん性：あり</p> <p>根拠：IARC：2B、ACGIH:A3、IRIS:B2</p> <p>閾値の有無:閾値なし</p> <p>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、変異原性が認められた。</p> <p>閾値がない場合</p> <p>UR = 2.2 × 10<sup>-6</sup> per ug/m<sup>3</sup></p> <p>RL(10<sup>-4</sup>)=5×10 ug/m<sup>3</sup> =0.028 ppm</p> <p>根拠：IRIS<sup>14)</sup> 吸入発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについて Linearized multistage-variable exposure input form で算出されている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10/20m<sup>3</sup>/日、ばく露日数 240 日/年、労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。</p>



	<p>労働補正 <math>RL(10^{-4}) = 2.5 \times 10^2 \mu g/m^3 = 0.14 \text{ ppm}</math>  計算式 <math>RL(10^{-4}) / (10/20 \times 240/360 \times 45/75)</math>  <math>= 2.5 \times 10^2 \mu g/m^3 = 0.14 \text{ ppm}</math></p> <p>[参考]  閾値がある場合  試験で得られた LOAEL = 750ppm  根拠：雌雄のWistar ラットを750、1,500、1,533 ppm に6 時間/日×5 日/週×28 カ月間吸入ばく露した実験では、ばく露群において用量に相関して鼻腔に癌腫の発生がみられた。  不確実性係数 UF = 1000  根拠：種差、がん、LOAEL→NOAEL  評価レベル = <math>0.56 \text{ ppm} = 1.0 \text{ mg/m}^3</math>  <math>750 \times 6/8 \times 1/1000 = 0.563 \text{ ppm} = 1.029 \text{ mg/m}^3</math></p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。  労働補正評価レベル = <math>0.93 \text{ ppm} = 1.7 \text{ mg/m}^3</math>  計算式 <math>0.56 \times 75/45 = 0.934 \text{ ppm} = 1.707 \text{ mg/m}^3</math></p>
<p>キ  生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：報告なし  試験で得られた（NOEL、NOAEL、LOAEL） = 得られない  根拠：</p>
<p>ク  特定標的臓器／全身毒性（単回ばく露）</p>	<p>試験で得られた LOAEL=135 ppm  根拠：ヒトにおける毒性は刺激性で眼や気道が標的であり、135 ppm30 分間ばく露では 14 名中 14 名が上気道の軽度刺激を訴えた<sup>1、4)</sup>。これは区分 3 に該当する。それ以外の毒性については、濃度が記載されていない。  麻酔ラットの 1 分間吸入ばく露により心臓の交感神経興奮作用が報告されており、1668-16680 ppm で血圧の有意な上昇、6672-13900 ppm で頻脈発生、その無作用量の上限が 556 ppm となっている<sup>4)</sup> が、これは麻酔下における実験なので GHS 区分に適切なデータではないと考えられる。  不確実性係数 UF = 10  根拠：ヒトの 30 分間吸入ばく露による刺激の LOAEL  評価レベル = 13.5 ppm</p>
<p>ケ  特定標的臓器／全身毒性（反復ばく露）</p>	<p>試験で得られた NOEL=390 ppm (714 mg/m<sup>3</sup>)  根拠：ハムスターに 390～4560 ppm を 6 時間/日×5 日/週×13 週間反復ばく露した実験では、1,340 ppm 以上で気管上皮の障害、4,560 ppm で成長遅延や眼の刺激性、鼻腔、喉頭及び肺の上皮に障害、白血球数の増加、心臓、腎臓重量の増加がみられ、NOEL は 390 ppm と報告されている。  不確実性係数 UF = 10  根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた NOEL を使用する。  すなわち、UF として、種差 (10)、NOEL の使用 (1)、期間 (1) の積を用いるとともに、(6 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。  評価レベル = <math>714 \text{ mg/m}^3 \times (6/8 \times 5/5) / 10 = 54 \text{ mg/m}^3 (30 \text{ ppm})</math></p>

<p>コ 許容濃度の 設定</p>	<p>許容濃度等 (2009年7月31日確認) ACGIH C(天井値) : 25ppm ACGIH Documentation (2001)<sup>6)</sup> 要旨 アセトアルデヒドによる職業ばく露によって引き起こされる眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 25ppm(45mg/m<sup>3</sup>)の TLV-天井値が推奨される。感受性の鋭い作業者は 25ppm 程度の低い濃度でも眼刺激を経験しているが、大多数の作業者は 50ppm 以上で刺激性を経験している。約 750ppm で 28ヶ月、あるいは約 1650ppm で 1年間、アセトアルデヒド蒸気にそれぞればく露したラットとハムスターにおいて、鼻および喉部のがんが、更に、アセトアルデヒドによる <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の変異原性が報告されている。この証拠により、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A3 注記が付記された。感受性の鋭い労働者では、25ppm の天井値でもアレルギー感作を抑えることはできないことは認識されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。 日本産業衛生学会 C(最大許容濃度) : 50ppm</p>																													
<p>水環境有害 性</p>	<table border="1" data-bbox="375 817 1300 1198"> <thead> <tr> <th colspan="2">分類</th> <th>毒性値</th> <th>毒性区分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">急性 毒性</td> <td>魚類</td> <td>LC<sub>50</sub> = 30.8mg/L(96-h)</td> <td>急性Ⅲ</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>EC<sub>50</sub> = 48.3mg/L(48-h):遊泳阻害</td> <td>急性Ⅲ</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>ErC<sub>50</sub> = 237-249mg/L(5-d):増殖阻害</td> <td>区分外</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>EC<sub>50</sub> =</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">慢性 毒性</td> <td>魚類</td> <td>NOEC =</td> <td rowspan="4">&gt;1 or ≤1</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>NOEC =</td> </tr> </tbody> </table> <p>環境残留性：生分解性 = 80% (BOC, 2週間) 生物濃縮性：BCF = , log P<sub>o/w</sub> = 0.63 GHS 区分：急性区分：Ⅲ、慢性区分：区分外 根拠：本物質は、水生生物に対して有害（魚類：30.8mg/L）であり、急性Ⅲに該当する。本物質の生分解性は高く良分解であり、かつ log P<sub>o/w</sub> が 0.63 であることから生物蓄積性は低いと推測される、そのため慢性区分は区分外に該当する。</p>			分類		毒性値	毒性区分	急性 毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 30.8mg/L(96-h)	急性Ⅲ	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 48.3mg/L(48-h):遊泳阻害	急性Ⅲ	藻類	ErC <sub>50</sub> = 237-249mg/L(5-d):増殖阻害	区分外	その他	EC <sub>50</sub> =		慢性 毒性	魚類	NOEC =	>1 or ≤1	甲殻類	NOEC =	藻類	NOEC =	その他	NOEC =
分類		毒性値	毒性区分																											
急性 毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 30.8mg/L(96-h)	急性Ⅲ																											
	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 48.3mg/L(48-h):遊泳阻害	急性Ⅲ																											
	藻類	ErC <sub>50</sub> = 237-249mg/L(5-d):増殖阻害	区分外																											
	その他	EC <sub>50</sub> =																												
慢性 毒性	魚類	NOEC =	>1 or ≤1																											
	甲殻類	NOEC =																												
	藻類	NOEC =																												
	その他	NOEC =																												
<p>健康影響評 価 T F 結論</p>	<p>選択した評価レベル：発がん性</p> <p>閾値の有無：閾値なし 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、変異原性が認められた。</p> <p>閾値がない場合 UR = 2.2 × 10<sup>-6</sup> per ug/m<sup>3</sup> RL(10<sup>-4</sup>) = 5 × 10 ug/m<sup>3</sup> = 0.028 ppm 根拠：IRIS<sup>14)</sup> 吸入発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについて Linearized multistage-variable exposure input form で算出されている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10/20m<sup>3</sup>/日、ばく露日数 240日/年、労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 RL(10<sup>-4</sup>) = 2.5 × 10<sup>2</sup> μg/m<sup>3</sup> = 0.14 ppm</p>																													

計算式  $RL(10^{-4})/(10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 2.5 \times 10^2 \mu g/m^3 = 0.14ppm$

許容濃度等 (2009年7月31日確認)

ACGIH C(天井値) : 25ppm

ACGIH Documentation (2001)<sup>6</sup> 要旨

アセトアルデヒドによる職業ばく露によって引き起こされる眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 25ppm(45mg/m<sup>3</sup>)の TLV-天井値が推奨される。感受性の鋭い作業者は 25ppm 程度の低い濃度でも眼刺激を経験しているが、大多数の作業者は 50ppm 以上で刺激性を経験している。約 750ppm で 28 ヶ月、あるいは約 1650ppm で 1 年間、アセトアルデヒド蒸気にそれぞればく露したラットとハムスターにおいて、鼻および喉部のがんが、更に、アセトアルデヒドによる *in vitro* および *in vivo* の変異原性が報告されている。この証拠により、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A3 注記が付記された。感受性の鋭い労働者では、25ppm の天井値でもアレルギー感作を抑えることはできないことは認識されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会 C(最大許容濃度) : 50ppm

## 有害性評価書

物質名：アセトアルデヒド

### 1. 化学物質の同定情報

名称：アセトアルデヒド(Acetaldehyde)

別名：エタナール(Ethanal)

化学式：CH<sub>3</sub>CHO

分子量：44.1

CAS 番号：75-07-0

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14号

### 2. 物理的・化学的性状<sup>2)</sup>

外観：刺激臭のある、気体または無色の液体 発火点：185℃  
比重(水=1)：0.78 爆発限界(容量%) 下限：4 上限：60  
沸点：20.2℃ 溶解性(水)：混和する  
蒸気圧：101kPa(20℃) オクタノール/水分配係数 log Pow: 0.63  
蒸気密度(空気=1)：1.5 換算係数：  
融点：-123℃ 1ppm=1.83mg/m<sup>3</sup>@20℃、1.81@25℃  
引火点(CC)：38℃ 1mg/m<sup>3</sup>=0.546ppm@20℃、0.554@25℃

### 3. 生産・輸入量、用途

生産量：362,476 トン/平成15年<sup>1)</sup>

用途：製造原料(酢酸、過酢酸、無水酢酸、酢酸エチル、ラクチン、ポリアセトアルデヒド、クロトンアルデヒド、パラアルデヒド、ペンタエリスリトール、エチルアルコール、アクロレイン、アセトアルドール、メトキシブチルアセテート、ソルビン酸、トリメチロールプロパン、クロラール、グリオキサール、1,3-ブタンジオール、ピリジン、ピコリン、エチルアミン、ウレア、DL-アラニン)、魚の防腐剤、防かび剤、写真現像用薬品、燃料配合剤、還元剤、医療用薬品、香料、中間原料(染料、プラスチック、合成ゴム)<sup>1)</sup>

製造業者：協和発酵ケミカル、日本アルデハイド、昭和電工<sup>3)</sup>

### 4. 有害性データ

#### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性(致死性)<sup>1)</sup>

	ラット	マウス	ハムスター	イヌ
吸入LC50	3,344-20,572 ppm 13,300ppm(4-h) <sup>6)</sup>	—	17,236 ppm(4-h)	—
経口LD50	660-1,930 mg/kg	1,230 mg/kg	—	> 600 mg/kg
経皮LD50	—	—	—	—
皮下LD50	640 mg/kg	560 mg/kg	—	—

##### イ 皮膚腐食性/刺激性

ウサギに500mgを開放局所塗布し、軽度の皮膚刺激を認めた。<sup>6)</sup>

#### ヒトへの影響<sup>1)</sup>

アセトアルデヒド蒸気のばく露により、眼や粘膜への刺激、皮膚の紅潮、肺水腫、咽頭痛がみられ、経口摂取により、悪心、嘔吐、下痢、混迷、呼吸不全などの症状が認められている。

液状のアセトアルデヒドは角膜表面を傷害する。

被検者に対してアセトアルデヒドのチャンバー内ばく露を行ったところ、25 ppm では不快感、50 ppm では眼刺激がみられている。健常男子を134 ppm に30 分間ばく露をしたところ、上気道に中等度の刺激を生じたことが報告されている。5%溶液の静脈内注射によって心拍数及び呼吸数の増加、肺胞内二酸化炭素濃度の減少も報告されている。

東洋系の被検者12 例に対してパッチテストを行ったところ、全例で皮膚の紅斑が認められ陽性と判断された。

アセトアルデヒド蒸気の反復ばく露により、皮膚炎や結膜炎がみられ、長期ばく露では赤血球及び白血球の減少や持続性の血圧上昇を生じることが報告されている。

#### ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性<sup>6)</sup>

ウサギの眼に40mgのアセトアルデヒドを滴下した実験で強度の眼刺激が報告されている。

#### ヒトへの影響<sup>1)</sup>

アセトアルデヒド蒸気のばく露により、眼や粘膜への刺激、皮膚の紅潮、肺水腫、咽頭痛がみられ、経口摂取により、悪心、嘔吐、下痢、混迷、呼吸不全などの症状が認められている。

液状のアセトアルデヒドは角膜表面を傷害する。

被検者に対してアセトアルデヒドのチャンバー内ばく露を行ったところ、25 ppm では不快感、50 ppm では眼刺激がみられている。健常男子を134 ppm に30 分間ばく露をしたところ、上気道に中等度の刺激を生じたことが報告されている。5%溶液の静脈内注射によって心拍数及び呼吸数の増加、肺胞内二酸化炭素濃度の減少も報告されている。

東洋系の被検者12 例に対してパッチテストを行ったところ、全例で皮膚の紅斑が認められ陽性と判断された。

アセトアルデヒド蒸気の反復ばく露により、皮膚炎や結膜炎がみられ、長期ばく露では赤血球及び白血球の減少や持続性の血圧上昇を生じることが報告されている。

#### エ 呼吸器感作性または皮膚感作性<sup>1)</sup>

報告なし。

#### オ 生殖細胞変異原性<sup>1)</sup>

報告なし。

## 生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

C57BL/6J マウスに 6 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与した実験で成熟赤血球の小核の増加が観察されている。<sup>1)</sup>

in vivo somatic cell mutagenicity test であるラットの染色体異常試験で陽性である。<sup>6)</sup>

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、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。

<sup>12)</sup>

## カ 発がん性<sup>1)</sup>

### (1) 吸入ばく露

雌雄のWistar ラットを750、1,500、1,533 ppm に6 時間/日×5 日/週×28 カ月間ばく露した実験では、ばく露群において用量に相関して鼻腔に癌腫の発生がみられた。肺、喉頭及び気管には腫瘍発生率の増加はみられなかった。<sup>1)</sup>

雌雄のゴールデンハムスターを、最初の9 週間は2,500 ppm から1,650 ppm まで徐々に濃度を下げ、7 時間/日×5 日/週×52 週間ばく露した実験では、ばく露群で雌雄とも1 例ずつに鼻腔の癌腫がみられ、喉頭の癌腫の発生率が増加した。気管支及び肺には腫瘍の発生はみられなかった。

<sup>1)</sup>

### (2) 経口投与

報告なし。

### (3) 経皮投与

報告なし。

## ヒトへの影響

作業環境中にアセトアルデヒドやその他の化学物質が検出される化学工場に20 年以上就労した作業者の150 例中9 例(いずれも喫煙者)に腫瘍の発生がみられ、発生部位は気道に5 例、口腔に2 例、胃及び大腸に各1 例であった。呼吸器腫瘍の発生が一般集団と比較して高いと考えられるが、アセトアルデヒドとの関連性については明らかではない。

### 発がん性評価 (2009 年 7 月 31 日確認)

IARC 2B : ヒトに対して発がん性の可能性がある<sup>9)</sup>

ACGIH A3: 動物発がん性物質であることが確認されたが、ヒトとの関連は不明<sup>4)</sup>

日本産業衛生学会 第2 群 B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質<sup>7), 8)</sup>

### 発がん性の定量的評価 (2009 年 7 月 31 日確認)

USEPA/IRIS<sup>14)</sup> : 吸入ばく露発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについて、Linearized multistage-variable exposure input form で下記のユニットリスクを算出している。<sup>15)</sup>

・ Inhalation Unit Risk --  $2.2 \times 10^{-6}$  per ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

・ Air Concentrations at Specified Risk Levels: E-4 (1 in 10,000)  $5 \times 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   
WHO<sup>16)</sup> : 吸入ばく露発がん性試験<sup>17)</sup>で誘発した扁平上皮がんに基づき、多段階線形モデルに基づき  $10^{-5}$ 生涯ばく露過剰発がん濃度を  $11-65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ としている。

キ 生殖毒性<sup>1)</sup>

報告なし。

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)<sup>1)</sup>

ヒトにおける毒性は刺激性で眼や気道が標的であり、135 ppm30 分間ばく露では 14 名中 14 名が上気道の軽度刺激を訴えた<sup>1, 6)</sup>。それ以外の毒性については、濃度が記載されていない。麻酔ラットの 1 分間吸入ばく露により心臓の交感神経興奮作用が報告されており、1668-16680 ppm で血圧の有意な上昇、6672-13900 ppm で頻脈発生、その無作用量の上限が 556 ppm となっている<sup>6)</sup>。

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

(1) 経口投与

ラットに675 mg/kg を4 週間投与した実験で前胃の角化亢進がみられ、NOEL は 125mg/kg と報告されている。またラットに40 mg/kg/day を6 カ月間飲水投与(0.05%)した実験では、肝臓でコラーゲン合成の増加がみられている。<sup>1)</sup>

(2) 吸入ばく露

ラットに6 時間/日×5 日/週×4 週間ばく露した実験で、1,000 ppm 以上で成長の遅延、2,200ppm 以上で死亡率の増加がみられている。また、243 ppm に8 時間/日×5 日/週×5 週間のばく露により、鼻腔の炎症や嗅上皮の過形成がみられている。<sup>1)</sup>  
ハムスターに390~4560 ppmを6 時間/日×5 日/週×13 週間反復ばく露した実験では、1,340 ppm 以上で気管上皮の障害、4,560 ppm で成長遅延や眼の刺激性、鼻腔、喉頭及び肺の上皮に障害、白血球数の増加、心臓、腎臓重量の増加がみられ、NOELは 390 ppm と報告されている<sup>1, 6)</sup>。

(3) 腹腔内投与

ラットに200 mg/kg を10 日間投与した場合、肝臓に脂肪蓄積がみられている。<sup>1)</sup>

ヒトへの影響

アセトアルデヒド蒸気の反復ばく露により、皮膚炎や結膜炎がみられ、長期ばく露では赤血球及び白血球の減少や持続性の血圧上昇を生じることが報告されている。エタノールによる肝障害や飲酒癖のある母親から出生した子供の先天異常にアセトアルデヒドの関与が示唆されている。<sup>1)</sup>

コ 許容濃度の設定 (2009年7月31日確認)

ACGIH (1992) 4) : C(天井値) 25 ppm

日本産業衛生学会 最大許容濃度 : 50ppm 2005 7)

アセトアルデヒド ACGIH Documentation (2001)<sup>6)</sup> 要旨

アセトアルデヒドによる職業ばく露によって引き起こされる眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 25ppm(45mg/m<sup>3</sup>)の TLV-天井値が推奨される。感受性の鋭い作業者は 25ppm 程度の低い濃度でも眼刺激を経験しているが、大多数の作業者は 50ppm 以上で刺激性を経験している。約 750ppm で 28 ヶ月、あるいは約 1650ppm で 1 年間、アセトアルデヒド蒸気にそれぞればく露したラットとハムスターにおいて、鼻および喉部のがんが、更に、アセトアルデヒドによる in vitro および in vivo の変異原性が報告されている。この証拠により、動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A 3 注記が付記された。感受性の鋭い労働者では、25ppm の天井値でもアレルギー感作を抑えることはできないことは認識されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

## (2) 水生環境有害性

### ア 生態毒性データ 1)

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C <sub>50</sub> (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC (mg/L) (ばく露時間) : 影響指標
藻類	<i>Nitzschia sp</i> (珪藻)	EC50 237-249mg/L(5-d) :増殖阻害	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>10)</sup> (オオミジンコ)	EC50 48.3mg/L(48-h) :遊泳阻害	
魚類	<i>Pimephales promelas</i> <sup>10)</sup> (ファットヘッドミノー) <i>Lepomis macrochirus</i> <sup>10)</sup> (ブルーギル)	LC50 30.8mg/L(96-h)  LC50 53mg/L(96-h)	

### イ 環境運命 1)

分解性 : 好氣的

良分解(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg/L	30mg/L
BOD から算出した分解度		
80 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性



対流圏大気中では、速度定数 =  $1.6 \times 10^{-11} \text{cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$  (25°C)、OH ラジカル濃度 =  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は0.5～1 日と計算される。  
平均滞留時間は0.365 日という報告がある。

生物蓄積性 log Pow : 0.43(実測値) -0.22 (計算値)

ウ 環境分布・モニタリングデータ<sup>13)</sup>

平成7年度 水質 0/33 (検出数/検体数)

平成7年度 大気 46/47 (検出数/検体数) 1,800～45,000ng/m<sup>3</sup> (検出範囲)

5. 物理的・化学的危険性<sup>2)</sup>

ア 火災危険性 : 引火性がきわめて高い。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性: この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性: 空気と接触すると爆発性過酸化物を生成することがある。痕跡量の金属(鉄)が存在すると、酸、アルカリ性水酸化物の影響下で重合することがあり、火災または爆発の危険を伴う。強力な還元剤で、酸化剤、強酸、ハロゲン、アミンと激しく反応し、火災 や爆発の危険をもたらす。

6. 事故事例<sup>18)</sup>

発生年月	被災者数	発生状況
平成12年 10月	中毒2名	研究所の設備等の各種計器メーター点検のため巡回作業を行っていた労働者2名が、貯水槽から空気中に発散していた高濃度のアセトアルデヒドおよびホルムアルデヒドのガスを吸引し、中毒症状を起こしたものの。
平成14年 5月	薬傷1名	新設タンクの配管工事において、既存の使用してない設備から配管を流用するために、配管の取り外し作業をおこなっていたところ、タンク内部に溜まっていたアセトアルデヒドを含む液体を浴び呼吸困難となり、病院に搬送され、急性肺水腫と診断されたものの。

備考

この有害性評価書は、「既存化学物質等安全性(ハザード)評価シート(1997)、化学物質評価研究機構(CERI)」を主として原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成17年度(平成18年3月)作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又はUS EPA IRIS等適宜改訂される情報は平成21年7月の時点で更新した。

引用文献

- 1) 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート(1997)、化学物質評価研究機構(CERI)
- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC番号0009(2003)IPCS

- 3) 化学工業日報社「14705 の化学商品」(2005)
- 4) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1994)、和訳 ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 8) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 32 巻 (1990)、日本産業衛生学会
- 9) IARC 発がん性物質リスト <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>、IARC
- 10) IARC Monograph Vol.36, Suppl.7, Vol.71(1999),IARC
- 11) 石油化学工業協会
- 12) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 3 版 (2005) JETOC
- 13) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省 <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>
- 14) IRIS データベース <http://www.epa.gov/iris/>、USEPA/
- 15) Woutersen, R.A. and L.M. Appelman. 1984. Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure. Report No. V84.288/190172. CIVO-Institutes TNO, The Netherlands.
- 16) Environmental Health Criteria 167 Acetaldehyde、IPCS
- 17) Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, & Feron VJ (1986)、Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology, 41(2): 213-231., 1986
- 18) 中央労働災害防止協会「労働衛生のしおり」(2001、2003)

有害性総合評価表

物質名 : No.43 インジウム及びその化合物

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> 報告なし  経口毒性：LD<sub>50</sub> =&gt;10g ラット（酸化インジウム）  試験内容：情報なし  経皮毒性：LD<sub>50</sub> 報告なし</p> <p><u>健康影響</u>  <u>実験動物への影響</u>  塩化インジウムの気管内投与実験ではインジウムとして 0.16 μg/kg が NOAEL、3.25 μg/kg が LOAEL である。  リン化インジウムの気管内投与ではインジウムとして 0.9 μg/kg が LOAEL である。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり  根拠：可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性がある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</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>LOAEL：リン化インジウム 0.03 mg/m<sup>3</sup>、インジウムとして 0.024 mg/m<sup>3</sup>  酸化インジウム 24mg/m<sup>3</sup> インジウムとして 19.9 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：NTP における吸入ばく露実験で最小吸入ばく露濃度(リン化インジウム 0.03 mg/m<sup>3</sup>、インジウムとして 0.024 mg/m<sup>3</sup>)においても肺の腺がんおよび腺腫発生率がラット（雄、雌）44%、20%（対照群 14%、2%）マウス（雄、雌）46%、22%（対照群 36%、8%）と有意に対照群に比べて増加していたことから LOAEL とした。</p> <p>不確実性係数 UF =12.5  根拠：(LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)、期間 (3/24 月)  評価レベル = 0.024 mg/m<sup>3</sup> × (1/12.5) × (6/8) = 1.4 × 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup></p> <p>また、ラットを用いた酸化インジウムの吸入ばく露実験で、酸化インジウムを 24~97 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、合計 224 時間、連日吸入ばく露した実験でラットの肺においては広範な肺水腫が観察されたことから LOAEL は 24mg/m<sup>3</sup>(インジウムとして 19.9 mg/m<sup>3</sup>) とした。</p> <p>不確実性係数 UF =300  根拠：(LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)、期間 (224 時間は約 1 ヶ月で係数は 3 とする。)  評価レベル = 19.9 mg/m<sup>3</sup> × (1/300) = 6.6 × 10<sup>-2</sup> mg/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖・発生毒性	<p>無毒性量等 (NOEL、NOAEL、LOAEL) 現在までの実験報告からは求められない。</p>

<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない 根拠：マウスを用いたInPのin vivoにおける小核試験で多染性赤血球では雄で陽性成績であったが、雌では陰性であり、さらに正染性赤血球では雄、雌ともに陰性であった。一方、体細胞突然変異β-catenin mutationでは陽性であったが、H-ras mutationでは陰性だった。さらに三塩化インジウムの突然変異原性試験では陰性であり、遺伝毒性は疑われるが、確定的ではない。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠：IARCではリン化インジウムとしての発がん性はグループ2Aと分類した。リン化インジウム以外のインジウム化合物の発がん性に関しては現在までに明らかな証拠はないが、動物実験でリン化インジウムでは明らかな発がん性の証拠があり、発がん性はインジウムに起因していると考えられる。</p> <p>閾値の有無：閾値あり 根拠：マウスを用いたリン化インジウムのin vivoにおける小核試験や体細胞突然変異試験結果から遺伝毒性は疑われるが、確定的ではない。吸入ばく露実験の結果より肺の持続的な炎症反応の結果、肺胞・細気管支上皮が増生し、肺がん進展すると考えられる。</p> <p>閾値がある場合 LOAEL：リン化インジウム 0.03 mg/m<sup>3</sup>、インジウムとして 0.024 mg/m<sup>3</sup> 根拠：NTPにおける吸入ばく露実験で最小吸入ばく露濃度(リン化インジウム 0.03 mg/m<sup>3</sup>、インジウムとして 0.024 mg/m<sup>3</sup>)においても肺の腺がんおよび腺腫発生率がラット(雄、雌) 44%、20% (対照群 14%、2%) マウス(雄、雌) 46%、22% (対照群 36%、8%) と有意に対照群に比べて増加していたことから LOAEL とした。 不確実性係数 UF =1000 根拠：(LOAEL→NOAELの変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10)) 評価レベル = 0.024 mg/m<sup>3</sup> × 1/1000 × (6/8) / (45/75) = 3.0 × 10<sup>-5</sup> mg/m<sup>3</sup></p>
<p>コ 許容濃度の設 定</p>	<p>ACGIH TWA：0.1mg/m<sup>3</sup> 根拠：ラットを用いて、酸化インジウムを24~97 mg/m<sup>3</sup>の濃度で、連日吸入ばく露し、合計224時間ばく露が行われた。その結果、ラットの肺では広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。さらに、ばく露期間中およびばく露終了12週間後においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。この値(0.1mg/m<sup>3</sup>)は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定された。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度：設定はない。 生物学許容値 血清インジウム濃度 3μ mg/L 根拠：労働環境において予防すべき健康影響は、KL-6、SP-D等の上昇を影響指標とした肺間質性変化と考え、ChonanらおよびHamaguchiらの2つの労働者集団の観察結果を総合的に判断し、インジウムおよびその化合物の生物学的許容値として、3 μg/L (血清中インジウムとして、試料採集時期は特定せず)が提案された。</p>

## 有害性評価書

### 物質名 : No.43 インジウム及びその化合物

#### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称 : インジウム

化 学 式 : In

分 子 量 : 114.82

CAS 番号 : 7440-74-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称 : リン化インジウム

別 名 : インジウムリン

化 学 式 : InP

分 子 量 : 145.79

CAS 番号 : 22398-80-7

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 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称 : 酸化インジウム

化 学 式 : In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分 子 量 : 277.64

CAS 番号 : 1312-43-2

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 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称 : 三塩化インジウム

化 学 式 : InCl<sub>3</sub>

分 子 量 : 221.18

CAS 番号 : 10025-82-8

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 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称 : 水酸化インジウム

化 学 式 : In(OH)<sub>3</sub>

分 子 量 : 165.84

CAS 番号 : 20661-21-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 58 号(インジウム及びその化合物)

#### 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 <sup>1), 2), 3)</sup>

物質名	インジウム	リン化 インジウム	酸化 インジウム	三塩化 インジウム	水酸化 インジウム
外観	銀白色のやわらかい金属	灰白色の金属光沢のある結晶	淡黄色の結晶	白色の結晶	白色粉末
比重 (水=1)	7.282 (24℃)	4.81 (25℃)	7.179	3.46 (25℃)	
沸点	2072℃	データなし	850℃	500℃で分解	
融点	156.6℃	1062℃	950℃以上		150℃付近で分解
水への溶解性 g/100ml (25℃)	情報なし	情報なし	不溶	212	不溶

## (2) 物理的・化学的危険性 <sup>13)</sup>

### インジウム

- ア 火災危険性 : 不燃性。
- イ 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。
- ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。
- エ 化学的危険性 : 強酸、強酸化剤、イオウと反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

### リン化インジウム

- ア 火災危険性 : イオウとの混合物を加熱すると発火する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 湿った空気中でゆっくり酸化される。350℃で臭化第2水銀と激しく反応する。

## 3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>1)</sup>

### インジウム

生産量 : 平成 18 年 50 トン 543.6 トン (リサイクル) <sup>4)</sup>

輸入量 : 平成 18 年 433 トン (塊, くずおよび粉)

用途 : 銀ロウ、銀合金接点、ハンダ、低融点合金、液晶セル電極用、歯科用合金、防食アルミニウム、テレビカメラ、ゲルマニウム・トランジスター、光通信、太陽熱発電、電子部品、軸受金属、リン化インジウム結晶の原料

製造業者 : 普通品=日鉱金属、DOWA メタルマイン、三井金属鉱業、東邦亜鉛、日亜化学工業、三菱マテリアル、新興化学工業

高純度品=三菱マテリアル、大阪アサヒメタル、住友金属鉱山

### リン化インジウム

用途 : InP 単結晶の原料

製造業者 : 日亜化学工業

### 酸化インジウム

用 途：ITO 用原料

製造業者：新興化学工業、高南無機

### 三塩化インジウム

用 途：透明電極材料用原料

製造業者：新興化学工業、高南無機

### 水酸化インジウム

用 途：酸化インジウム製造用原料、硝酸インジウム、硫酸インジウム製造用原料、電池電極材料

製造業者：新興化学工業、高南無機

## 4. インジウムおよびインジウム化合物の健康影響

### (1) 実験動物に対する毒性

#### ア 急性毒性

##### 致死性

実験動物に対する（インジウムおよびインジウム化合物）の急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>1,5,6)</sup>。

	マウス	ラット
吸入、LC50	データなし	データなし
経口、LD50	3,300 mg/kg(硝酸インジウム水和物)	>10g/kg(酸化インジウム)
経皮、LD50	データなし	データなし
腹腔内 LD50	7.95 mg/kg(硝酸インジウム)	2,370 $\mu$ g/kg(三塩化インジウム) 5.55 mg/kg(硝酸インジウム)

##### 健康影響

可溶性の三塩化インジウム ( $\text{InCl}_3$ ) の気管内投与や鼻部ばく露による重度の肺障害と肺線維症が報告されている<sup>5)</sup>。F344 雌ラットの気管内に  $\text{InCl}_3$ 、1.3 mg/kg (In として) を 1 回投与し、肺沈着および肺からのクリアランスについて評価した実験<sup>5)</sup> では、 $\text{InCl}_3$  の投与による炎症反応は投与後 56 日目まで持続した。投与後 28 日目では  $\text{InCl}_3$  を投与されたラットでは対照群と比較して肺重量は 2.5 倍、肺胞洗浄液中の総細胞数 (67%は好中球) は 32 倍に増加していた。肺中のヒドロキシプロリン量は、投与後 28 日目と 56 日目では対照群の約 2 倍に増加しており、肺胞洗浄液中のファイブロネクチンと  $\text{TNF-}\alpha$  は投与後 24 時間まで著明に増加し、56 日目まで持続していた。インジウム量として 0.00016, 0.00325, 0.065, 1.3 mg/kg の  $\text{InCl}_3$  を気管内に投与した場合、0.00325 mg/kg のインジウムの投与によっても炎症細胞の浸潤が観察された。これらの結果から、塩化インジウムは重度の肺障害を引き起こし、肺線維症を発現させることが示唆された。インジウムとして 0.2、2.0、20 mg/m<sup>3</sup> の濃度で  $\text{InCl}_3$  をラットの鼻に 1 時間の吸入ばく露 1 回を行った鼻部吸入ばく露実験<sup>5)</sup> では、肺の炎症は 0.2 mg/m<sup>3</sup> のばく露濃度から見られ、20 mg/m<sup>3</sup> の濃度では、ばく露 7 日目に肺胞洗浄液中の細胞数、ファイブロネクチン、 $\text{TNF-}$

$\alpha$  のレベルが対照群に比較して、8、40、5 倍に上昇しており、急性の拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道反応性の亢進も観察された。ばく露後 42 日目では 20 mg/m<sup>3</sup> ばく露群で代償性の肺容量と CO 拡散能の増加が認められ、肺障害からの回復が示唆された。ばく露 42 日目では用量依存性に肺のコラーゲン量が増加していた。これらの結果から、InCl<sub>3</sub> の 1 時間の吸入ばく露によっても、重度の肺炎と線維症が引き起こされると報告されている。

雄 F344 ラットに平均粒径 0.8  $\mu$ m のリン化インジウム(InP)単結晶粉末を、0、1、10、100 mg/kg(0、0.79、7.9、79 mg In/kg)を単回気管内投与し、翌日および 8 日後に BAL 分析および肺病理検索を実施した結果、いずれの群でも強い肺炎症所見を観察した<sup>5)</sup>。

さらに、同様の粉末を、0、1.2、6.0、62.0  $\mu$ g/kg(0、0.9、4.7、48.8  $\mu$ g In/kg)単回気管内投与を実施した<sup>5)</sup>。翌日の検査では、軽度の SOD および LDH の上昇は観察されたが、炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった。8 日目の検査では、62.0  $\mu$ g/kg 投与群でのみ好中球・リンパ球、総蛋白、LDH 活性、リン脂質、コレステロールの増加等の炎症所見、肺胞上皮の剥脱、肺胞腔内浸出液が観察された。

#### イ 刺激性及び腐食性

可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性がある<sup>7)</sup>。

#### ウ 感作性

データなし

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

### 吸入ばく露

ラットを用いた酸化インジウムの吸入ばく露実験が報告されている<sup>7)</sup>。酸化インジウムを 24~97 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、合計 224 時間、連日吸入ばく露したラットの肺においては広範な肺水腫が観察された。通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留しており、これらの病変は針状や他の形態の細胞が肺胞壁へ浸潤しているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了 12 週間においても、これらの病変はほとんど変わらず、線維化もほとんど観察されなかったことから、酸化インジウムは肺全体に肺胞蛋白症に類似した特異的な病像を引き起こすと考えられた。

アメリカ National Toxicity Program(NTP)<sup>8)</sup> は雌雄の F344 ラットおよび雌雄の B6C3F マウスを用いてリン化インジウム（平均粒子径 1.2  $\mu$ m）を 0(対照群)、1、3、10、30、100 mg/m<sup>3</sup> のばく露濃度で 1 日 6 時間、週 5 日間あるいは週 7 日間、1 4 週間の吸入ばく露実験を行った。ほとんどすべてのばく露群のラットおよびマウスでは、肺の肺胞蛋白症、慢性炎症、間質性線維症、および肺胞上皮細胞の増生が観察された。さらに、NTP は雌雄の F344 ラットおよび雌雄の B6C3F マウスを用いてリン化インジウムの長期吸入ばく露実験を行った。ばく露濃度は 0(対照群)、0.03、0.1、0.3 mg/m<sup>3</sup> であった。ラットおよびマウスの対照群および 0.03 mg/m<sup>3</sup> 群では 105 週間ばく露したが、0.1 mg/m<sup>3</sup> 群 および 0.3 mg/m<sup>3</sup> 群では一般状態が悪化したため、ラットでは 22 週間、マウスでは 21 週目でばく露を中止し、その後、正常空気をばく露した。各リン化インジ



ウムばく露群の雌雄のほとんどすべてのラットの肺では肺胞上皮の異型性増生、慢性活動性炎症、肺胞上皮の化生、肺胞蛋白症、間質の線維症、肺胞上皮の増生が観察された。さらに雌ラットでは用量依存性に肺の squamous cyst の発生増加が観察された。雌雄のマウスの肺では慢性活動性炎症、漿膜の線維化が観察された。

#### 鼻部ばく露および気管内投与

ハムスターに砒化インジウム（1回投与量；0.5mg as As/kg）およびリン化インジウム（1回投与量；0.5 mg as P/kg）を週1回、15週間にわたり気管内投与を行い、その後無処置で放置し、生涯観察を行った実験では、砒化インジウム群で体重増加の抑制が観察されたが、リン化インジウム群では対照群と同様の推移を示した。肺胞蛋白症、肺胞および細気管支上皮の増殖、肺炎、肺気腫、骨異形成が対照群と比較して有意に増加していた。砒化インジウムおよびリン化インジウムの気管内投与で肺障害が引き起こされることが明らかになった<sup>5)</sup>。

ハムスターの気管内に砒化インジウム（1回投与量；7.7mg as InAs/kg）、ガリウムヒ素（同；7.7mg as GaAs/kg、または三酸化ヒ素（同；1.3mg as As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/kg）を週2回、7週（砒化インジウム群）または8週間（リン化インジウム群、三酸化ヒ素群、対照群）にわたって投与し、最終投与日の翌日に肺病変について評価した気管内投与実験が報告されている。砒化インジウム群では投与期間中体重増加の抑制が著しく、他の投与群に比べて、肺炎の程度が著しく重度であった。さらに、砒化インジウム群でのみ、前がん病変と考えられる肺の限局性扁平上皮の増生、扁平上皮化生を伴った限局性肺胞および細気管支上皮の増生、扁平上皮化生が認められ、砒化インジウムの発がん性が強く示唆された<sup>5)</sup>。同モルの砒化インジウム（1回投与量；4 mg as InAs/kg）およびリン化インジウム（同；3 mg as InP/kg）をハムスターの気管内に週2回、8週間にわたって投与し、投与終了翌日、8週目、16週目、40週目、64週目、88週目に血清中のインジウム濃度を測定した結果によると、血清中の各群のインジウム濃度は投与終了直後が最も高く、砒化インジウム群のインジウム濃度は、7.62 μM、リン化インジウム群では3.17 μMで、2相性に減少し、砒化インジウムの半減期は第1相が2.5週、第2相は60.8週、リン化インジウムの第1相の半減期は6.2週、第2相は60.0週と、半減期は非常に長かった。

インジウム・スズ酸化物 (Indium-tin oxide ; ITO) およびリン化インジウムの肺障害について、ハムスターの気管内に6mg/kg（各粒子として）を週1回、16週間にわたって投与し、投与終了直後に評価を行った実験では、投与期間中、リン化インジウム投与群では体重増加の抑制が観察されたが、ITO投与群では対照群と同様の増加を示した。肺炎や線維性の増殖が両群で観察され、その程度はリン化インジウム投与群が重度であったが、ITOの気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった<sup>5)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

報告は見当たらない。

#### オ 生殖・発生毒性

三塩化インジウム (InCl<sub>3</sub>) の経口投与または静注による報告が行われている<sup>5)</sup>。Swiss マウス

に  $\text{InCl}_3$  を 250 mg/kg 以下(130 mg In/kg)を毎日強制経口投与した実験では、雄の生殖能および肝機能に影響なかったが、尿中 NAG は減少した。同様に雌については、受胎能には影響なかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠 6～15 日に  $\text{InCl}_3$  250 mg/kg 以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では、胎仔奇形は増加しなかった。妊娠 9 日目の全胚培養による *in vitro* の試験では、5  $\mu\text{M}$  48 時間ばく露でも奇形が増加し 50  $\mu\text{M}$  で直接毒性により胚死亡が発生した<sup>5)</sup>。

ラットを用いた実験<sup>5)</sup>では、妊娠 9 日目の Wistar ラットに、 $\text{InCl}_3$  を静注(0.1～0.4 mg In/kg)または経口(75～300 mg In/kg)で 1 回投与し、妊娠 20 日に胎仔の成長と奇形を観察した。0.4 mg In/kg 静注では、有意に胎仔体重が低下し、胎仔死亡、奇形発生は有意に増加し、尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口ばく露では、300 mg In/kg でも対照群と有意な差はなかった。

Wistar ラットの 9.5 日胚または 10.5 日胚に  $\text{InCl}_3$  を 25～200  $\mu\text{M}$  を 48 時間培養ばく露した結果、25  $\mu\text{M}$  で卵黄嚢の縮小、神経管の縮小、奇形が観察され、インジウムは胚に直接毒性を示した。

$\text{InAs}$ 、 $\text{InP}$ 、 $\text{ITO}$  の気管内投与によるハムスターまたはラットにおける精巣障害が報告されている<sup>5)</sup>。ハムスターに  $\text{InAs}$  (1 回投与量; 7.7mg as  $\text{InAs}/\text{kg}$ ) ,  $\text{GaAs}$ (同; 7.7mg as  $\text{GaAs}/\text{kg}$ )、 $\text{As}_2\text{O}_3$ (同; 1.3mg as  $\text{As}_2\text{O}_3/\text{kg}$ )を 7～8 週間気管内に投与した結果、 $\text{GaAs}$  投与では精巣障害が観察されたが、 $\text{InAs}$  や  $\text{As}_2\text{O}_3$  投与では、精巣障害は認められなかった。しかし、ラットにハムスターと同量の  $\text{InAs}$ 、 $\text{GaAs}$ 、 $\text{As}_2\text{O}_3$  を気管内に週 2 回 8 週間にわたって投与した場合には、精巣上体の精子数の減少が観察され、 $\text{GaAs}$  に比べて軽度ではあるが、 $\text{InAs}$  による精巣障害がみられた<sup>5)</sup>。さらに、同モルの  $\text{InAs}$  (1 回投与量; 4 mg as  $\text{InAs}/\text{kg}$ ) および  $\text{InP}$  (同; 3 mg as  $\text{InP}/\text{kg}$ ) をハムスターの気管内に週 2 回 8 週間投与し、約 2 年間観察を行った結果、雄性生殖器の重量の低下、精巣上体尾部の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、 $\text{InP}$  や  $\text{InAs}$  投与によって明らかな精巣障害が認められた<sup>5)</sup>。 $\text{ITO}$  (6 mg  $\text{ITO}/\text{kg}$ ) および  $\text{InP}$ (6 mg  $\text{InP}/\text{kg}$ )をハムスターの気管内に週 1 回 16 週間投与した実験では、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、 $\text{InP}$  に比べて軽度ではあるが、 $\text{ITO}$  によっても精巣障害が起こった<sup>5)</sup>。

## カ 遺伝毒性 (変異原性)

### リン化インジウム

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vivo	小核試験 (NCEs)	マウス(雄、雌) <sup>8)</sup>	-
	小核試験(PCEs)	マウス(雄) <sup>8)</sup>	+
	小核試験(PCEs)	マウス(雌) <sup>8)</sup>	-
	体細胞突然変異 ( <i>H-ras</i> mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) <sup>8)</sup>	-
	体細胞突然変異 ( $\beta$ -catenin mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) <sup>8)</sup>	+

- : 陰性 + : 陽性

NTPによるInP 30 mg/m<sup>3</sup>の14週間吸入ばく露実験(2001)<sup>8)</sup>において雌雄のマウスの正染赤血球を用いた小核試験は陰性であった。雄のマウスの多染性赤血球を用いた小核試験では陽性であったが、雌では陰性であった。さらにInP 0.03 mg/m<sup>3</sup>(105週間吸入ばく露)群および0.3 mg/m<sup>3</sup>(21週間吸入曝露)群の雌雄のマウスでは肝細胞腺腫および肝細胞がんの*H-ras codon 61 mutations*の頻度は対照群と同様であったが、*β-catenin mutation*の頻度は用量依存性に増加し、0.3 mg/m<sup>3</sup>群では40%(対照群では10%)であった。

### 三塩化インジウム

放射性同位体(<sup>111</sup>In)による復帰突然変異試験では陰性であった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9+, -) TA100,TA2637,TA94,TA98 <sup>9)</sup>	-
		大腸菌(S9+, -) WP2 <i>uvrA</i> -, WP2 <i>uvrA</i> + <sup>9)</sup>	-

- : 陰性 + : 陽性

### オ 発がん性

#### 吸入ばく露

NTPが行ったInPの吸入ばく露実験(2001)<sup>8)</sup>において発がん性が確認されている。雌雄のラットおよびマウスを用いてInP(平均粒子径; 1.2 μm)の1日6時間、週5日間の吸入ばく露を行った。InPの0.03 mg/m<sup>3</sup>のばく露濃度では2年間、0.1 mg/m<sup>3</sup>および0.3 mg/m<sup>3</sup>のばく露濃度では22週間(ラット)および21週間(マウス)吸入ばく露を行い、その後は実験終了時(ばく露開始より105週)まで清浄空気下で飼育した。各ばく露群で肺腫瘍の発生が観察された。肺腺腫または腺がん担腫瘍動物発生率は、ラットの雄では対照群:14%、0.03 mg/m<sup>3</sup>群:44%、0.1 mg/m<sup>3</sup>群:60%、0.3 mg/m<sup>3</sup>群:70%、であり、ラットの雌では対照群:2%、0.03 mg/m<sup>3</sup>群:20%、0.1 mg/m<sup>3</sup>群:12%、0.3 mg/m<sup>3</sup>群:52%、マウスの雄では対照群:12%、0.03 mg/m<sup>3</sup>群:30%、0.1 mg/m<sup>3</sup>群:44%、0.3 mg/m<sup>3</sup>群:26%、マウスの雌では対照群:8%、0.03 mg/m<sup>3</sup>群:22%、0.1 mg/m<sup>3</sup>群:30%、0.3 mg/m<sup>3</sup>群:28%であった。一方、肺腺腫と肺腺がんに加えてラットの雄でのみ0.3 mg/m<sup>3</sup>群で扁平上皮がんの発生(発生率:8%)が認められている。ラットでは最低ばく露濃度の0.03 mg/m<sup>3</sup>群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加し、用量依存性に発生率は増加し、特に雄では顕著であった。同様に、雌雄のマウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率が最低ばく露濃度の0.03 mg/m<sup>3</sup>群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな用量依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎褐色細胞腫(雄、雌)とマウスの肝臓がん(雄、雌)は対照群と比べて有意な発生増加が認められた。さらに、ラットでは単核性白血病(雄、雌)、皮膚の線維腫(雄)、乳がん(雌)、マウスでは小腸の腺腫および腺がん(雄)が対照群と比べて有意ではないが、増加していた。

さらに、ラットおよびマウスの吸入ばく露実験におけるInPの発がん性のメカニズムに関しては、InPが肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化的ストレス、DNA傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測さ

れている<sup>5)</sup>。

ハムスターを用いた InP や InAs の気管内投与による慢性実験は行われているが、約 2 年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない<sup>5)</sup>。

### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

インジウム化合物の吸入ばく露、気管内投与以外の投与方法による発がん性の報告は見当たらない。

## (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

### ア 急性毒性

報告は見当たらない。

### イ 刺激性及び腐食性

報告は見当たらない。

### ウ 感作性

報告は見当たらない。

### エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

2003 年以降、7 例の症例（症例 1～7）が報告されている<sup>5)</sup>。

Homma et al. は、1994 年より ITO ターゲット板研磨作業に 3 年間従事していた 28 歳の男性の症例を報告した<sup>5)</sup>。1998 年初に、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、および 10 ヶ月間で 10kg の体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は 10 本/日を 10 年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。バチ状指、呼吸音で fine crackle 聴取、胸部 X 線撮影では全肺野のスリガラス状陰影(ground-glass pattern)、および胸部高解像度 CT(HRCT)では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺とスリガラス状陰影(GGA)を認めた。胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy, 以下 VATS) で、肺胞腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径 1  $\mu\text{m}$  前後の微細粒子が肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔に認められ、X 線分析によりインジウムとスズが検出されたことから ITO 粒子と同定された。血清中インジウム濃度(In-S)は、290 $\mu\text{g/L}$  と著明に上昇していた。以上より ITO 粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療をおこなわれたが効果はなく、2001 年 4 月に両側気胸を併発し死亡した。

2 例目は 1 例目と同一職場の 30 歳の男性の報告<sup>5)</sup>である。喫煙歴は 3 本/日を 3 年間、1994 年より ITO 研磨作業に従事し、1997 年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002 年 1 月に某病院受診した。胸部 X 線撮影で右上肺野に網状影、胸部 HRCT で、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性の GGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査では、KL-6 は 799 U/mL（正常範囲：<500 U/mL）、In-S は 51  $\mu\text{g/L}$  であった。VATS で、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ

異物巨細胞を伴う肺肺炎を認めた。茶色の微細粒子の X 線分析でインジウムとスズが検出され、ITO 吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

症例 3~5 は、症例 1、2 と同一職場であり、2002 年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された<sup>5)</sup>。症例 3~5 の年齢は 31, 39, 28 歳、喫煙歴は非喫煙、18 箱・年、非喫煙であった。症例 3 では、%DLco 軽度低下、胸部 HRCT で GGA、経気管支鏡生検(TBLB)でコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6 は 1930 U/mL、In-S は 40 µg/L であった。症例 4 では、HRCT で GGA、TBLB でコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6 は 3750 U/mL、In-S は 127µg/L であった。症例 5 では、閉塞性障害、%DLco 軽度低下、HRCT で GGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本でコレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、KL-6 は 1190 U/mL、In-S は 99 µg/L であった。

症例 6<sup>5)</sup>は 44 歳の非喫煙者である。2000 年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002 年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005 年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部 HRCT で異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、DLco 低下、胸部 X 線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCT で上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査で KL-6 は 3450 U/mL と著明に上昇し、SP-D も 346 ng/mL (正常範囲 : <110 ng/mL) も著明に上昇、TLBL による病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-S は 64.7 µg/L であった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例 7<sup>5)</sup>は 20 年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は 20 本を 10 年の 47 歳男性の報告である。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミ、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998 年より咳を自覚、2002 年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003 年に某病院紹介受診、胸部 X 線、胸部 CT にて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清 LDH 462 IU/L、KL-6 6395 U/mL と著明な上昇、TBLB で針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004 年 VATS で肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し、一部はマクロファージに貪食、褐色粒子を X 線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Zn が検出された。In-S は 92 µg/L であり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

インジウム化合物取り扱い作業者の疫学調査に関して、以下の報告が行われている。

Chonan ら<sup>5)</sup>は、症例 1~5 の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、ばく露歴 1 年以上の男性 108 名 (うち 27 名が過去ばく露者)、および、HRCT と In-S の比較対照とした 38 名の成人男性である。18 名 (うち 3 名は非喫煙者) が慢性の咳/痰、4 名がバチ状指、23 名(21%)が HRCT で網状影および/または GGA の間質性変化、14 名(13%)が気腫性変化、6 名が拘束性呼吸機能障害、4 名が閉塞性呼吸機能障害、4 名が DLco 低下、40 名(43%)が KL-6 高値 (基準値 <500)であり、In-S の幾何平均値(GM)は 7.9 µg/L (幾何標準偏差 GSD 4.3)と、対照群の GM 0.3 (GSD 2.6)より有意に高かった。In-S を 4 分位 (0.2~2.9, 3.2~8.0, 8.3~21.7, 22.2~126.8 µg/L) に分割し第 1 分位群と比較すると、KL-6 は第 2 分位群以上で有意に増加、%TLC と %DLco は第 4 分位群で有意に低下、KL-6、筆者による HRCT スコア (間質性変化、気腫性変化)、KL-6 有所見率、HRCT

の間質性変化有所見率は、第1～第4分位群で有意な正のトレンド、%VC、%TLC、%DLcoは第1～第4分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi et al.<sup>5)</sup>は、ITO製造およびインジウムリサイクル工場で1年以上インジウム作業に従事している93名の男性ばく露群と104名の男性非ばく露群の時間断面研究を公表した。In-S( $\mu\text{g/L}$ )のGM(GSD)は、ばく露群で8.3(4.6)、非ばく露群で0.3(3.0)であり、KL-6、SP-D(基準値 < 110)、SP-A(基準値 < 43.8)は平均値、有所見率ともにばく露群で有意に高かったが、HRCTおよびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-Sにより1.0  $\mu\text{g/L}$ 未満(GM 0.2、第0群)、1.0～4.9(1.9、第1群)、5.0～9.9(7.4、第2群)、10.0～19.9(13、第3群)、20.0～29.9(24、第4群)、30.0～49.9(41、第5群)、50.0以上(78、第6群)に分割して第0群と平均値を比較すると、KL-6は第2群以上、SP-Dは第3群以上、SP-Aは第5群以上で有意に高値であった。第0群～第6群のKL-6のGM(有所見率)は、241.9(2.1%)、252.6(7.1%)、432.1(38.5%)、444.9(33.3%)、847.9(81.8%)、867.1(80.0%)、1951.0(100.0%)であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。HRCTによる間質性変化については、第5、6群で増加傾向は見られたものの、有意なトレンドではなかった。

野上ら<sup>10)</sup>はインジウム取り扱い作業員40名に対して呼吸器検診を実施し、インジウム吸入の肺に及ぼす影響について報告した。その結果、HRCTで気腫化4例、肺がん1例を認めたが、間質性変化は認めなかった。9例(22.5%)がKL-6値が基準値の500U/mlを超えていた。血清インジウム濃度高値群(>3ng/ml; 13例)と低値群(<3ng/ml; 27例)での比較では、就労年数(高値群; 50.0±116.8ヶ月、低値群; 29.3±28.1ヶ月)とKL-6値(高値群; 583.3±187.9 U/ml、低値群; 261.0±149.9U/ml)で有意な差を認めた。平均血清インジウム濃度は2.23±3.32 ng/mlであり、血清インジウム濃度とKL-6値との間に正の相関( $r=0.73$ )を認めた。

オ 生殖・発生毒性.

報告は見当たらない。

カ 遺伝毒性

報告は見当たらない。

キ 発がん性

報告は見当たらない。

### 発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報はない。

### 発がん性分類

IARC : 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質)<sup>11)</sup>

NTP 11<sup>th</sup> : 設定なし

産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m<sup>3</sup>, インジウムとして (2008)<sup>12)</sup>

#### ACGIH 勧告要旨：

インジウム及びその化合物への職業ばく露について TLV-TWA として  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  (インジウムとして) を勧告する。この値は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定する。毒性反応の程度と性質は個々のインジウム化合物によって固有である。経皮吸収性、感作性、発がん性の表記及び STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。<sup>7)</sup>

ACGIH 勧告の根拠として重点を置いているのが酸化インジウムの吸入ばく露実験である。ラットを用いて、酸化インジウムを  $24\sim 97\text{mg}/\text{m}^3$  の濃度で、連日吸入ばく露し、合計 224 時間ばく露を行った。ラットの肺において、広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。これらの障害は肺胞壁が紡錘形細胞や他の形態の細胞に置き換わっているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了 12 週間においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。酸化インジウムの粉塵の吸入によって肺からの酸化インジウムのクリアランスが減少し、肺胞蛋白症に類似した特異的な病像引き起こされた<sup>7)</sup>。

#### ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

酸化インジウムの吸入ばく露実験においてばく露時間が連日吸入ばく露で 224 時間であることより、1 日 8 時間、28 日間のばく露が推測される。ばく露終了 12 週間観察している事より、吸入開始から観察終了まで 16 週間であると考えられる。ばく露期間および観察期間中は蛋白症様の病変が観察されたが、線維化への進展はなかった。

日本産業衛生学会：生物学的許容値：

血清中インジウム濃度  $3\mu\text{g}/\text{L}$  の勧告が提案された (2007)<sup>5)</sup> が、許容濃度の勧告は行われなかった。

#### 引用文献

- 1) 15308の化学商品：化学工業日報社 (2008) p221-223
- 2) Hazardous Substances Data Bank, Last Rev. Aug. 29. (2003).
- 3) Speight, J., G. :Lange's Handbook of Chemistry 16th Ed. (2005) p1.37
- 4) 「工業レアメタル 124、annual review 2008」 pp.114-115,アルム出版社 (2008)
- 5) 「許容濃度の勧告 (2007 年度)」産業衛生学雑誌 49 巻、4 号、196-202 (2007)
- 6) 「酸化インジウム」安全衛生情報センター、(2005)
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)  
“Indium and compounds” ACGIH
- 8) National toxicology program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP TR 499, U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institute of Health, (2001)

- 9) 石館 基 監修「微生物を用いる変異原性試験データ集」Life-Science information center, pp.315-316, (1991)
- 10) 野上ら、インジウム吸入による肺障害について、日本呼吸器学会雑誌、46(1), 60-64 (2008)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monograph Vol.86 Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide (2006)、 p197-224
- 12) ACGIH, CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 13) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 IPCS  
インジウム : ICSC 番号:1293 (2001)



有害性総合評価表

物質名：エチルベンゼン

GHS 区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC <sub>50</sub> = 4,000 ppm(4h) (ラット)、 =13,367 ppm(2h) (ラット) 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 3,500-4728 mg/kg (ラット) 経皮毒性：LD <sub>50</sub> = 15,415 mg/kg (ウサギ)
イ 皮膚腐食性／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり 根拠：ウサギの皮膚に対して壊死を伴う中等度の刺激性を有する <sup>3)</sup>
ウ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり 根拠：ウサギの眼に対して軽度の刺激性を示し、角膜では傷害を与えないとする報告がある一方でわずかな不可逆性傷害を引き起こすとの報告もみられる <sup>3)</sup>
エ 皮膚感作性又は呼吸器感作性	皮膚感作性：報告なし 根拠： 呼吸器感作性：報告なし 根拠：
オ 生殖細胞変異原性	生殖細胞変異原性：おそらくなし 根拠：いくつかの in vitro mutagenicity test (ヒトリンパ球細胞における姉妹染色分体交換試験及びマウス L5178Y リンフォーマ細胞突然変異試験)でのみ陽性を示し、その他の試験では陰性を示している。in vivo somatic cell genotoxicity test(ラット肝細胞を用いた染色体異常試験)は陰性と報告されている。また、ショウジョウバエの劣性致死試験は陰性との報告がなされている。 <sup>3)</sup>

GHS 区分	評 価 結 果
カ 発がん性	<p>発がん性：あり</p> <p>根拠：エチルベンゼンは、皮膚、肺及び胃腸管からよく吸収される。エチルベンゼンは殆ど完全に代謝され、1番目の経路は側鎖二つの炭素のヒドロキシル化で、主に尿中に排泄される代謝物の領域まで、更に酸化を続ける。エチルベンゼンの運命は、動物とヒトで同一である。ヒトの15年の疫学調査でがん死亡の過剰は認められなかった。<sup>11)</sup> IARCはこの物質の発がん性を「2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない」と分類している。</p> <p>閾値の有無：閾値あり</p> <p>根拠：ヒトリンパ球細胞 姉妹染色分体交換試験、マウス L5178Y リンフォーマ細胞 突然変異試験でのみ陽性を示し、Ames 試験他の多くの試験系では陰性との報告がある。<sup>3)</sup></p> <p>試験で得られた NOAEL = 250 ppm (1,085 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：NTP TR-466 より引用した。<sup>12)</sup></p> <p>対象動物：F344N 雄ラット(1.9 ppm)</p> <p>ばく露条件：吸入ばく露 0、75、250、750ppm 6時間/日、5日/週、104週間</p> <p>腫瘍のタイプ：750ppm で、尿細管肉腫、肉腫とがん腫の混成誘発の有意な発生の増加。但し、対照に比し、生存率は著しく低い。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差、発がん性</p> <p>評価レベル = <math>250 \times 1/100 \times 5/5 \times 6/8 \times 4.34 = 8.2 \text{ mg/m}^3 (1.9 \text{ ppm})</math></p> <p>労働年数補正後 = <math>8.2 \text{ mg/m}^3 / (45/75) = 14.2 \text{ mg/m}^3 (3.2 \text{ ppm})</math></p>
キ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>試験で得られた NOAEL = 100 ppm (434 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：ウサギの妊娠 1-24 日 (6-7 時間/日、7 日/週) 吸入ばく露したところ、1000 ppm で生存胎児数の減少がみられたが、100 ppm では影響はみられなかった。<sup>4)</sup></p> <p>不確実性係数 UF= 10</p> <p>根拠：種差</p> <p>評価レベル = <math>434 \text{ mg/m}^3 \times 6.5/8 \times 1/10 = 36 \text{ mg/m}^3 (8.1 \text{ ppm})</math></p>
ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)	<p>根拠：マウスでは 1,430 ppm に数分間の吸入ばく露で、呼吸率(数)が 50%に減少している。モルモットでは、2,000 ppm に 6 時間のばく露で運動失調と意識消失がみられている<sup>3)</sup>。</p> <p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL、UR) = 得られない</p> <p>根拠：経口、吸入、経皮投与による LD<sub>50</sub> のデータは報告されているが<sup>1)</sup>、単回ばく露の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。</p>

GHS 区分	評 価 結 果
ケ 特定標的 臓器／全 身毒性(反 復ばく露)	<p>試験で得られた LOAEL=400 ppm (1ppm=4.34 mg/m<sup>3</sup>@25°C)</p> <p>根拠：ラットを 6 時間/日×5 日/週×4 週間ばく露した実験で、382 ppm で肝臓の相対重量の増加、782 ppm で白血球数の増加がみられている。ラットを 7-8 時間/日×5 日/週×6 ヶ月間ばく露した実験では、400 ppm(1736 mg/m<sup>3</sup>)で肝臓及び腎臓の重量増加、1,250 ppm で肝細胞及び尿管上皮の混濁腫脹がみられている<sup>3)</sup>。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた LOAEL を使用するため、LOAEL→NOAEL に変換する係数を 10、期間に対する係数を 1 とする。すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換(10)、期間 (1)の積を用いるとともに、(7.5 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。</p> <p>評価レベル=1736 mg/m<sup>3</sup> ×(7.5/8×5/5)／100 =16 mg/m<sup>3</sup> (3.7 ppm)</p> <p>労働年数補正後 = 8.2 mg/m<sup>3</sup> / (45/75) = 14.2 mg/m<sup>3</sup> (3.2 ppm)</p>
コ 許容濃度 の設定	<p>許容濃度等 (2009 年 7 月 31 日確認)</p> <p>ACGIH (2008 年) TLV-TWA : 100ppm、STEL : 125ppm</p> <p>‘09 Notice of Intended Change では TLV-TWA 50ppm を提案中</p> <p>根拠：TLV-TWA 100ppm(434mg/m<sup>3</sup>)及び TLV-STEL 125ppm(543mg/m<sup>3</sup>)をこの物質への職業ばく露について眼及び皮膚の刺激の可能性を最小限とする意図で勧告する。また、この値はこの物質による中枢神経の著しい抑圧や肝・腎障害の可能性を最小限とすることを意図している。</p> <p>日本産業衛生学会 (2004 年) TWA : 50ppm (217mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：妊娠ラットへのばく露 100ppm で過剰胎発生が認められた。急性毒性値はトルエンに類似等より、トルエンの TLV-TWA に合わせ 50ppm を提案する。</p>
水環境有 害性	<p>急性毒性・魚類 : LC<sub>50</sub>= 4.2 mg/L (96-h)</p> <p>急性毒性・甲殻類 : EC<sub>50</sub>= 2.1 mg/L (48-h):遊泳阻害</p> <p>急性毒性・藻類 : ErC<sub>50</sub>= 4.6 mg/L (72-h):増殖阻害</p> <p>環境残留性 : 生分解性 = 81~126% (BOD, 2 週間)</p> <p>生物濃縮性 : BCF=対数値:1.9(キンギョ)、log P o/w = 3.2</p>

GHS 区分	評 価 結 果
健康影響 評価 T F 結論	<p>選択した評価レベル：発がん性</p> <p>閾値有無：あり</p> <p>試験で得られた NOAEL = 250 ppm (1,085 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：NTP TR-466 より引用した。<sup>12)</sup></p> <p>対象動物：F344N 雄ラット</p> <p>ばく露条件：吸入ばく露 0、75、250、750ppm 6時間/日、5日/週、104週間</p> <p>腫瘍のタイプ：750ppm で、尿細管肉腫、肉腫とがん腫の混成誘発の有意な発生の増加。但し、対照に比し、生存率は著しく低い。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差、発がん性</p> <p>評価レベル = <math>250 \times 1/100 \times 5/5 \times 6/8 \times 4.34 = 8.2 \text{ mg/m}^3</math> (1.9ppm)</p> <p>労働補正</p> <p>許容濃度等</p> <p>ACGIH (2009年) TLV-TWA : 100ppm、STEL : 125ppm</p> <p>‘09 Notice of Intended Change では TLV-TWA 50ppm を提案中</p> <p>根拠：TLV-TWA 100ppm(434mg/m<sup>3</sup>)及び TLV-STEL 125ppm(543mg/m<sup>3</sup>)をこの物質への職業ばく露について眼及び皮膚の刺激の可能性を最小限とする意図で勧告する。また、この値はこの物質による中枢神経の著しい抑圧や肝・腎障害の可能性を最小限とすることを意図している。</p> <p>日本産業衛生学会 (2004年) TWA : 50ppm (217mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：妊娠ラットへのばく露 100ppm で過剰肋発生が認められた。急性毒性値はトルエンに類似等より、トルエンの TLV-TWA に合わせ 50ppm を提案する。</p>

## 有害性評価書

物質名：エチルベンゼン

### 1. 化学物質の同定情報

名称：エチルベンゼン (Ethylbenzene)

別名：フェニルエタン、エチルベンゾール

化学式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

分子量：106.2

CAS 番号：100-41-4

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 70 号

### 2. 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

比重：0.9

引火点：18°C (CC)

沸点：136°C

発火点：432°C

初留点：°C

爆発限界 (空気中) 上限：6.7 下限：1.0 vol%

蒸気圧：0.9 kPa(20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow: : 3.2

蒸気密度 (空気=1) : 3.7

換算係数 :

融点：-95°C

1ppm=4.42mg/m<sup>3</sup>@20°C、4.34@25°C

溶解性 (水) : 0.015 g/100 ml(20°C)

1mg/m<sup>3</sup>=0.23ppm@20°C、0.23@25°C

### 3. 生産・輸入量、使用量、用途

輸出量：218 トン (2003 年)<sup>1)</sup>

製造量等：363,705 t (製造 361,696 t 輸入 2,009 t) (1993 年)<sup>3)</sup>

用途：スチレンモノマーの中間原料、有機合成、溶剤、希釈剤<sup>1)</sup>

製造業者：電気化学工業、三菱ガス化学、出光石油化学、三菱化学、新日鉄化学、  
日本オキシラン<sup>1)</sup>

### 4. 有害性データ

#### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性 (致死性)<sup>3)</sup>

	ラット	マウス	ウサギ
経口 LD50	3,500-4728 mg/kg	—	—
吸入 LC50	4,000 ppm(4h) 13,367 ppm(2h)	—	—
経皮 LD50	—	—	15,415 mg/kg
腹腔内 LD50	—	2,624 µl/kg	—

イ 皮膚腐食性/刺激性<sup>3)</sup>

ウサギの皮膚に対して壊死を伴う中等度の刺激性を有する。

ヒトへの影響<sup>3)</sup>

本物質の蒸気は眼、鼻粘膜、呼吸器系へ強い刺激性を示す。

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性<sup>3)</sup>

ウサギの眼に対して軽度の刺激性を示し、角膜では傷害を与えないとする報告がある一方でわずかな不可逆性傷害を引き起こすとの報告もみられる。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性<sup>3)</sup>

感作性についての報告はされていない。

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<sup>3)</sup>

*In vitro*では、ヒトリンパ球細胞における姉妹染色分体交換試験及びマウスL5178Yリンフォーマ細胞の突然変異試験でのみ陽性を示し、その他の試験では陰性を示している。CHO細胞を用いる染色体異常試験、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化の有無に関わらず陰性を示し、ラット肝細胞においても染色体異常は陰性を示すと報告されている。

*In vivo*では、ショウジョウバエの劣性致死試験は陰性との報告がなされている。

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露

雌雄 50 匹を 1 群とする F344/N ラットを 0、75、250、750ppm のエチルベンゼンに 6 時間/日、5 日/週、104 週間にわたり吸入ばく露をする発がん性試験が行われた。

その結果、750ppm にばく露の雄ラットは対照に比して著しく生存数が少なかった。また、750ppm にばく露の雄ラットは尿細管肉腫、肉腫とがん腫の混成誘発、および尿細管における過形成の発生が対照に比して有意に多かった。<sup>12)</sup>

(2) 経口投与<sup>3)</sup>

雌雄のSDラットに500 mg/kg/dayを4-5日/週×104週間強制経口投与した実験では、悪性腫瘍総数の増加がみられているが、特定の腫瘍の増加はみられていない。

ヒトへの影響

発がん性評価 (2009年7月31日確認)

IARC(1999年) 2B: ヒトに対して発がん性があるかもしれない

ACGIH(2004年) A3: 動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質

日本産業衛生学会(2004年) 2B: 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質

## キ 生殖毒性

### (1) 吸入ばく露<sup>3)</sup>

マウスを115 ppmに全妊娠期間ばく露した実験で、母動物では毒性はみられず、出生児で泌尿器の奇形が発生している。

ラットを138、552 ppmに24時間/日で妊娠期間の9日間ばく露した実験で吸収胚の増加と骨化遅延がみられ、552 ppmではさらに過剰肋骨の増加及び泌尿器の奇形がみられている。ラットを600 ppmに24時間/日で妊娠7-15日の9日間ばく露した実験で、母動物では中等度の毒性がみられ、胎児において体重の減少、骨化遅延、過剰肋骨の増加、内臓の奇形の増加及び尾の異常が出現している。また、ラットを1,000 ppmに交配前に7時間/日×5日/週×3週間、さらに妊娠1-19日の19日間に6-7時間/日ばく露した実験で過剰肋骨が増加している。母動物では肝臓、腎臓及び脾臓の重量増加が報告されている。

ウサギを100、1,000 ppmに6-7時間/日で妊娠1-24日の24日間ばく露した実験で生存胎児数が減少している。また、雄ウサギに600 ppmを7時間/日×5日/週×186日間ばく露した実験で精巣の精上皮の変性が認められている。

雄アカゲザルを600 ppmに7-8時間/日×5日/週×6ヵ月間ばく露した実験で精巣管上皮の変性がみられている。

### (1) 経口投与<sup>3)</sup>

雌ラットに500、1,000 mg/kgを単回投与した実験で末梢ホルモン(LH、プロジェステロン、エストラジオール17-β)レベルが低下しているが、データとしての信頼性は低い

## ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)<sup>3)</sup>

マウスでは1,430 ppmに数分間の吸入ばく露で、呼吸率(数)が50%に減少している。

モルモットでは、2,000 ppmに6時間のばく露で運動失調と意識消失がみられている。また、モルモットでの死亡所見で肺の充血、水腫や肺の充血がみられている。1,000 ppmでは鼻への刺激、流涙がみられ、2,000 ppmでは眼及び鼻粘膜への刺激、運動失調が起こり、5,000及び10,000 ppmでは結膜刺激、鼻粘膜への刺激、よろめき、意識消失、振戦、四肢の攣縮、呼吸の変化がみられている。5,000 ppm以上の濃度では脳の充血、肺の充血、浮腫がみられている。

ウサギへの吸入ばく露で白血球、赤血球、ヘモグロビン及び血小板の減少がみられている。

## ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

### (1) 吸入ばく露<sup>3)</sup>

マウスを1,200 ppmに6時間/日×4日間ばく露した実験で死亡がみられている。

ラットを2,400 ppmに6時間/日×4日間ばく露した実験で死亡がみられている。また、ラットを6時間/日×5日/週×4週間ばく露した実験で、382 ppmで肝臓の相対重量の増加、782 ppmで白血球数の増加がみられている。ラットを7-8時間/日×5日/週×6ヵ月間ばく露した実験では、400 ppmで肝臓及び腎臓の重量増加、1,250 ppmで肝細胞及び尿細管上皮の混濁腫脹がみられている。

ウサギを1,610 ppmに6時間/日×5日/週×4週間ばく露した実験で体重増加の抑制がみられている。また、ウサギを600 ppmに7-8時間/日×5日/週×6ヵ月間ばく露した実験で精細管上皮

の変性がみられている。ウサギを750 ppmに12時間/日×7日間ばく露した実験で脳内ドーパミンの減少がみられている。

(2) 経口投与<sup>3)</sup>

ラットに408 mg/kg/dayを5日/週×6ヵ月間強制経口投与した実験で肝細胞及び尿細管上皮の混濁腫脹がみられている。

コ 許容濃度の設定 (2009年7月31日確認)

ACGIH (2009年) TLV-TWA : 100ppm、STEL : 125ppm

‘09 Notice of Intended Change では TLV-TWA 50ppm を提案中

根拠 : TLV-TWA 100ppm(434mg/m<sup>3</sup>)及び TLV-STEL 125ppm(543mg/m<sup>3</sup>)この物質への職業ばく露について眼及び皮膚の刺激の可能性を最小限とする意図で勧告する。  
また、この値はこの物質による中枢神経の著しい抑圧や肝・腎障害の可能性を最小限とすることを意図している。

日本産業衛生学会 (2004年) TWA : 50ppm (217mg/m<sup>3</sup>)

根拠 : 妊娠ラットへのばく露 100ppm で過剰肋発生が認められた。急性毒性値はトルエンに類似等より、トルエンの TLV-TWA に合わせ 50ppm を提案する。

(2) 水生環境有害性 (データがある場合のみ)

ア 生態毒性データ

分類	生物名	LC50(mg / L) (ばく露時間)	EC50(mg / L) (ばく露時間):影響指標	GHS 分類基準
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> (セレナストラム)	—	4.6(72-h):増殖阻害	急性2
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ) <i>Artemia salina</i> (ブラインシュリンプ)	—	2.1(48-h):遊泳阻害 9.2(48-h)	急性2 分類基準なし
魚類	<i>Morone saxatilis</i> 1 (striped bass) <i>Oncorhynchus Mykiss</i> 14 (ニジマス)	4.0(96-h) 4.2(96-h)	—	分類基準なし 急性2

分類基準なし : 試験生物種がGHS分類基準の推奨生物種以外。

イ 環境運命

分解性 : 良分解(化審法既存化学物質点検)<sup>3)</sup>

試験期間	被験物質	活性汚泥
2週間	30 mg/L	100 mg/L
BOD から算出した分解度		
81~126%		

生物蓄積性 log Pow : 3.2<sup>3)</sup>



BCF(濃縮倍率)の対数值:1.9(金魚)、0.67(ハマグリ) <sup>3)</sup>

ウ 環境分布・モニタリングデータ <sup>13)</sup>

昭和 61 年度	水質	7/133 (検出数/検体数)	0.03~1.1 μg/L (検出範囲)
平成 11 年度	大気	45/45 (検出数/検体数)	89~10,000ng/m <sup>3</sup> (検出範囲)

5. 物理的・化学的危険性 <sup>10)</sup>

- ア 火災危険性：引火性が高い。
- イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。
- ウ 物理的危険性：この蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。
- エ 化学的危険性：強酸化剤と反応する。プラスチック、ゴムを侵す。

備考

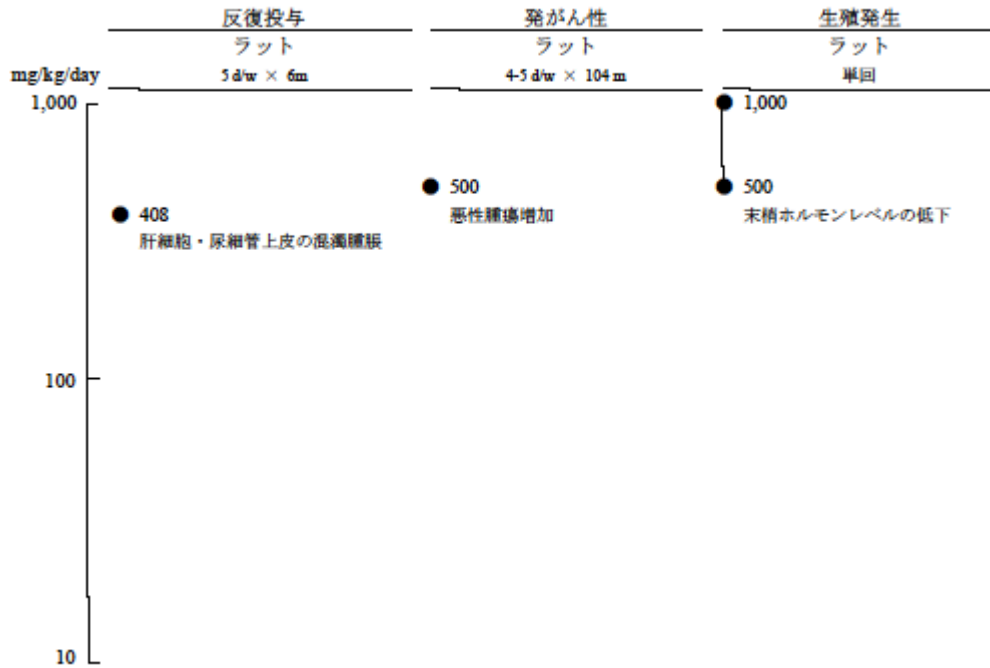
この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）を主として原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成 16 年度（平成 17 年 3 月）作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又は US EPA IRIS 等適宜改訂される情報は平成 21 年 7 月の時点で更新した。

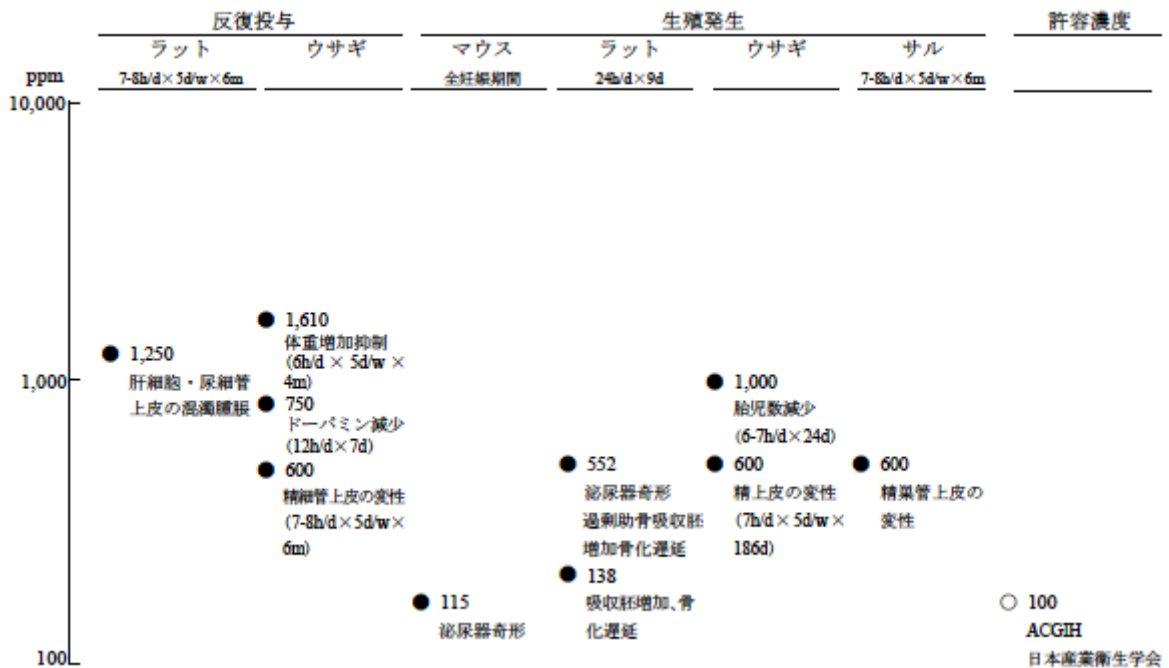
引用文献

- 1) 化学工業日報社「14504 の化学商品（2004）」
- 2) 経産省製造・輸入量実態調査
- 3) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 4) 化学物質の環境リスク初期評価（2002）、環境省
- 5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1991）、ACGIH
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻（2004）、日本産業衛生学会
- 8) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 43 巻（2001）、日本産業衛生学会
- 9) <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>、IARC
- 10) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0268（1995）、IPCS
- 11) IARC Monograph Vol.77（2000）
- 12) NTP TR-No.466 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Inhalation Studies)(1999)
- 13) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）平成 17 年度 環境省  
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>

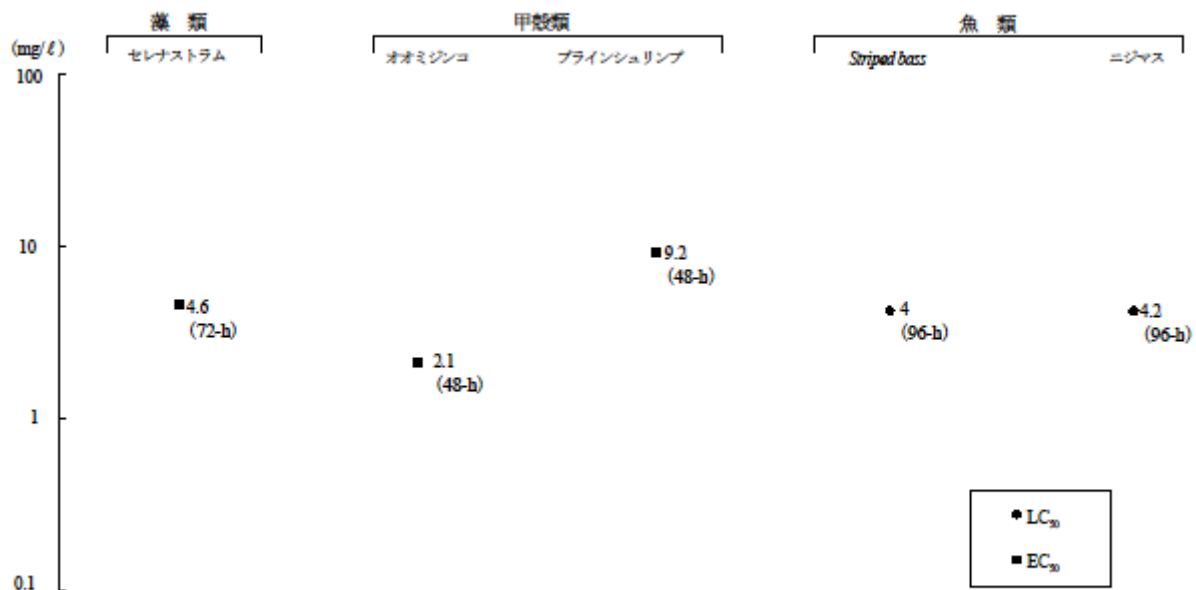
ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995)
- 2) M.L. Richardson, The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry (1992-1994)
- 3) IRPTC (International Register of Potentially Toxic Chemicals), UN.
- 4) ECETOC, Joint Assessment of Commodity Chemicals, 7 (1986)

## 有害性総合評価表

物質名：カテコール

GHS 区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</p> <p>試験内容：</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 260 mg/kg (ラット)、= 260 mg/kg (マウス)、= 210 mg/kg (モルモット)、= 130 mg/kg (イヌ)、= 100 mg/kg (ネコ)</p> <p>試験内容：</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 800 mg/kg (ウサギ)</p> <p>試験内容：</p>
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	<p>皮膚腐食性／刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギの皮膚に刺激性を示す。<sup>1)</sup></p> <p>カテコール 500mg をウサギの正常および擦過した皮膚の領域に最高 24 時間にわたり投与したところ、正常の皮膚では軽度から中等度の紅斑および軽度の浮腫が、また擦過した皮膚では壊死を生じた。<sup>6)</sup></p>
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	<p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>根拠：カテコール 100mg をウサギに点眼したところ、中等度の結膜炎になって滲出物を生じ、また角膜が混濁しさらに進行して 72 時間後には重度の結膜炎、虹彩炎、広範にわたるびまん性角膜混濁になった。点眼から 14 日後には、角膜に血管新生、肉芽組織浸潤が見られ、また角膜が突出した (円錐角膜) <sup>6)</sup></p>
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
オ 生殖細胞変 異原性	<p>生殖細胞変異原性：やや疑われる</p> <p>根拠：in vivo mutagenicity test であるマウス小核試験で陽性、in vivo genotoxicity test であるラット不定期 DNA 合成で陽性である。この他 in vitro mutagenicity tests で陽性が報告されている。</p> <p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 得られない</p> <p>根拠：</p>

<p>カ 発がん性</p>	<p>発がん性：あり（経口ばく露） 根拠：IARC:2B、ACGIH:A3、日本産業衛生学会：第2群B（2009年7月31日確認）</p> <p>閾値の有無：判断できない 根拠：本物質は労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち「微生物を用いる変異原性試験で陰性」を示し、変異原性が認められなかった。しかし、IARCによると、in vitro試験でネズミチフス菌、及び大腸菌WP2hcrを用いた復帰突然変異試験代謝活性化系の有無に関わらず陽性を示している。また、哺乳動物培養細胞で染色体異常とSCEが報告されている。マウス小核試験では一試験では陰性であったが、3試験で陽性であったと記載されている。</p> <p>[参考] 閾値がない場合： ユニットリスクに関する情報なし（2009年7月31日確認）</p> <p>[参考] 閾値がある場合： 吸入ばく露実験 報告無し 経口ばく露 ラットに0.8%の濃度で104週間混餌投与した実験で腺胃の腺癌及び前胃の乳頭腫・扁平上皮癌が発生した。の情報があがるが NOAEL,LOAEL 等は求められない。<sup>1)</sup></p>
<p>キ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>試験で得られた LOAEL = 1000 mg/kg/day 根拠：ラットの妊娠11日に1000 mg/kg/day 経口投与したところ、胎児数減少が認められた。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差、LOAEL 評価レベル = 1000 mg/kg/day x 60 kg/10 m<sup>3</sup> x 1/100 = 60 mg/m<sup>3</sup> (13 ppm)</p>
<p>ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)</p>	<p>試験で得られた NOAEL=1500 mg/m<sup>3</sup>(330 ppm) 根拠：ラットは1500 mg/m<sup>3</sup>(330 ppm)のカテコールに8時間ばくろされても目に見える作用はなく耐えられたが、2800 mg/m<sup>3</sup>(620 ppm)以上で、筋攣縮や振戦がおこると推定されている<sup>6)</sup> ことから、ラットの吸入ばく露における武佐用量を1500 mg/m<sup>3</sup>(330 ppm)とした。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 評価レベル = 150 mg/m<sup>3</sup> (33 ppm)</p>
<p>ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)</p>	<p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) = 適切なデータなし 根拠：雄のF344ラットに本物質を0.8%の濃度で2年間混餌投与した実験で、体重増加の抑制と肝臓の相対重量の増加がみられている<sup>1)</sup>。なお、この用量で腺胃の腺癌、前胃の乳頭腫、扁平上皮癌が発生している。</p>

<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>許容濃度等 ACGIH (2004) TWA : 5ppm (2009年7月31日確認) 根拠: カテコールの職業的ばく露に対して 5ppm(23mg/m<sup>3</sup>)の TLV-TWA がフェノール (現行のフェノールの TLV ドキュメンテーション参照) との類似性により推奨される。この値は、眼および気道刺激性、および皮膚炎の可能性を最小限にするために定めた。マウスによる経皮試験、経皮ばく露した作業場でフェノールにばく露した場合と同様の症状が見られること、あるいは中枢神経系影響などに基づき Skin 注記が指定されている。胃管法でカテコールを投与したラットとマウスの前胃に過形成と扁平上皮乳頭腫が観察されたことを根拠として、カテコールに対して、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である A3 注記が指定されている。マウスの皮膚に塗布した 2 つの試験ではカテコールは Benzo[a]pyrene (B[a]P) の発がん補助物質であることが認められている。SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。</p>																											
<p>水環境有害性</p>	<table border="1" data-bbox="375 728 1300 1120"> <thead> <tr> <th colspan="2">分類</th> <th>毒性値</th> <th>毒性区分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">急性毒性</td> <td>魚類</td> <td>LC<sub>50</sub> = 8.9mg/L (96-h)</td> <td rowspan="2">急性 II</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>EC<sub>50</sub> = 1.7(48-h) : 遊泳阻害</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>ErC<sub>50</sub> = 22 mg/L (96-h) 生長速度</td> <td rowspan="2">急性 III</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>EC<sub>50</sub> =</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">慢性毒性</td> <td>魚類</td> <td>NOEC =</td> <td rowspan="4">&gt;1 or ≤1</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>NOEC =</td> </tr> </tbody> </table> <p>環境残留性 : 生分解性 = 83% (BOD, 2 週間) GHS 区分 : 急性区分 : II、慢性区分 : 区分外 根拠 : 得られた急性毒性値の中では甲殻類に対する 1.7 mg/L が最も低い値であった。ここから判断して急性 II に該当する。本物質は、生分解性が高く、かつその logPow 値 0.88 から推定して生物濃縮性は懸念されず、従って慢性区分は区分外に該当する。なお、魚毒性 3.5 mg/L を引用する評価書もあるが、OECD SIAM 17 で当該毒性値は信頼性が低いとの結論で合意された。本検討でもその結論を尊重した。</p>			分類		毒性値	毒性区分	急性毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 8.9mg/L (96-h)	急性 II	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 1.7(48-h) : 遊泳阻害	藻類	ErC <sub>50</sub> = 22 mg/L (96-h) 生長速度	急性 III	その他	EC <sub>50</sub> =	慢性毒性	魚類	NOEC =	>1 or ≤1	甲殻類	NOEC =	藻類	NOEC =	その他	NOEC =
分類		毒性値	毒性区分																									
急性毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 8.9mg/L (96-h)	急性 II																									
	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 1.7(48-h) : 遊泳阻害																										
	藻類	ErC <sub>50</sub> = 22 mg/L (96-h) 生長速度	急性 III																									
	その他	EC <sub>50</sub> =																										
慢性毒性	魚類	NOEC =	>1 or ≤1																									
	甲殻類	NOEC =																										
	藻類	NOEC =																										
	その他	NOEC =																										

健康影響評価 T F 結論	<p>発がん性  閾値の有無：不明</p> <p>根拠：本物質は労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち「微生物を用いる変異原性試験で「Negative」を示し、変異原性が認められなかった。しかし、IARCによると、in vitro試験で哺乳動物細胞に突然変異を起こしたとされている。また、哺乳動物培養細胞で染色体異常とSCEが報告されている。マウス小核試験では一試験では陰性であったが、3試験で陽性であったと記載されている。</p> <p>参考：閾値がない場合：  ユニットリスクに関する情報なし</p> <p>参考：閾値がある場合：  （経口ばく露）ラットに0.8%の濃度で104週間混餌投与した実験で腺胃の腺癌及び前胃の乳頭腫・扁平上皮癌が発生した。の情報があるがNOAEL, LOAEL等は求められない。<sup>1)</sup></p> <p>許容濃度（2009年7月31日確認）  ACGIH TWA：5ppm（根拠：刺激、中枢神経障害、肺障害）  根拠：カテコールの職業的ばく露に対して5ppm(23mg/m<sup>3</sup>)のTLV-TWAがフェノール（現行のフェノールのTLVドキュメンテーション参照）との類似性により推奨される。この値は、眼および気道刺激性、および皮膚炎の可能性を最小限にするために定めた。マウスによる経皮試験、経皮ばく露した作業場でフェノールにばく露した場合と同様の症状が見られること、あるいは中枢神経系影響などに基づきSkin注記が指定されている。胃管法でカテコールを投与したラットとマウスの前胃に過形成と扁平上皮乳頭腫が観察されたことを根拠として、カテコールに対して、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であるA3注記が指定されている。マウスの皮膚に塗布した2つの試験ではカテコールはBenzo[a]pyrene(B[a]P)の発がん補助物質であることが認められている。SEN注記、またはTLV-STELを推奨するまでの十分なデータは得られていない。</p> <p>この物質については信頼できる情報が限られており、十分な評価が得られないため更に検討を要する。</p>
---------------	--

## 有害性評価書

物質名：カテコール

### 1. 化学物質の同定情報

名称：カテコール (Catechol)

別名：ピロカテコール、1,2-ジヒドロキシベンゼン

Pyrocatechol、1,2-Benzenediol、1,2-Dihydroxybenzene

化学式：C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：110.1

CAS 番号：120-80-9

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 128 号

### 2. 物理的・化学的性状 <sup>2)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色の結晶。 凝固点： °C

空気や光にばく露すると茶色になる。 引火点 (C.C.)：127°C

比重 (水=1)：1.3

発火点：510°C

沸点：245.5°C

爆発限界 (容量%) 下限： 上限：

蒸気圧： Pa (°C)

溶解性 (水)：43g/100ml

蒸気密度 (空気=1)：3.8

オクターブ/水分配係数 log Pow:0.88

融点：105°C

換算係数：該当せず

### 3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：1,608 トン/平成 10 年度 <sup>1)</sup>

輸入量：504 トン/平成 10 年度 <sup>1)</sup>

用途：重合防止剤原料、医薬原料、香料合成原料、製鞣剤原料、酸化抑制剤、ゴム加硫剤、  
分析試薬 <sup>3)</sup>、中間物 <sup>4)</sup>

製造業者：宇部興産 <sup>3)</sup>

### 4. 有害性データ

#### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性 (致死性) <sup>1)</sup>

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ	ネコ
経口 LD <sub>50</sub>	260 mg/kg	260 mg/kg	—	210 mg/kg	130 mg/kg	100 mg/kg
吸入 LC <sub>50</sub>	—	—	—	—	—	—
経皮 LD <sub>50</sub>	—	—	800 mg/kg	—	—	—
腹腔内 LD <sub>50</sub>	68-190 mg/kg	—	—	—	—	—
皮下 LD <sub>50</sub>	179-247mg/kg	—	—	—	—	—

##### イ 皮膚腐食性/刺激性

ウサギの皮膚に刺激性を示す。 <sup>1)</sup>



カテコール500mgをウサギの正常および擦過した皮膚の領域に最高24時間にわたり投与したところ、正常の皮膚では軽度から中等度の紅班および軽度の浮腫が、また擦過した皮膚では壊死を生じた。<sup>6)</sup>

#### ヒトへの影響

接触性皮膚炎がみられている。<sup>1)</sup>

カテコールが皮膚に触れると湿疹性皮膚炎になる。<sup>6)</sup>

#### ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 <sup>1)</sup>

カテコール 100mg をウサギに点眼したところ、中等度の結膜炎になって滲出物を生じ、また角膜が混濁しさらに進行して 72 時間後には重度の結膜炎、虹彩炎、広範にわたるびまん性角膜混濁になった。点眼から 14 日後には、角膜に血管新生、肉芽組織浸潤が見られ、また角膜が突出した (円錐角膜) <sup>6)</sup>

#### エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

報告なし

#### オ 生殖細胞変異原性 <sup>1)</sup>

#### 生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 <sup>1)</sup>

	試験方法	試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、S9(-)、4 µg/plate	+
		ネズミチフス菌、S9(+)、1,652µg/ plate	+
		大腸菌 WP2uvrA、S9(-)、144-480 µg/plate	+
	突然変異試験	マウスリンパ球、2,500 µ g/L	+
		ハムスター胎児細胞、1,101 µ g/L	+
	染色体異常試験	ハムスター胎児細胞、330 µ g/L	+
		ハムスター卵巣細胞、50 mg/L	+
	小核試験	ハムスター肺細胞、2,753 µ g/L	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球、4,404 µ g/L	+
ハムスター胎児細胞、1,101 µ g/L		+	
ハムスター肺細胞、137.6 mg/L		+	
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験	枯草菌、500 mg/L	+
	コメットアッセイ試験	ヒトリンパ球、11 mg/L、S9(+) (S9(-)で陰性)	+
	DNA 損傷試験	ラット肝細胞、330mg/L	+
		マウスリンパ球、55 mg/L	+
	不定期 DNA 合成試験	ハムスター胎児細胞、110 µ g/L	+
形質転換試験	ハムスター胎児細胞、3,303 µ g/L	+	
<i>in vivo</i>	宿主経路 DNA 修復試験	大腸菌 K-12、マウス、200 mg/kg、経口投与	-
	小核試験	マウス、10 mg/kg、腹腔内投与	+
		マウス、40 mg/kg、経口投与	+
		マウス骨髄細胞、40 mg/kg、腹腔内投与	+
		マウス骨髄細胞、40 mg/kg、経口投与	+
不定期 DNA 試験	ラット、1,000 mg/kg、経口投与	+	

\*- : 陰性 + : 陽性

IARC は、in vitro 試験で哺乳動物細胞に突然変異を起こしたとしている<sup>9)</sup>。また、哺乳動物培養細胞で染色体異常と姉妹染色分体交換 (SCE) を報告している<sup>9)</sup>。マウス小核試験では一試験では陰性であったが、3 試験で陽性であったと記載している<sup>9)</sup>。

本物質は労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち微生物を用いる変異原性試験で陰性を示し、変異原性が認められなかった<sup>10)</sup>。

## カ 発がん性<sup>1)</sup>

### (1) 経口投与

雄のWistar、Lewis、SD ラットに本物質を0.8%の濃度で104 週間混餌投与した実験で、腺胃の腺癌がWistar ラットで67%、Lewis ラットで73%、SD ラットで77%にみられ、さらに、SD ラットでは前胃の乳頭腫が20%、扁平上皮癌が3%に発生している。

### ヒトへの影響 (2009 年 7 月 31 日確認)

#### 発がん性評価

IARC 2B : ヒトに対して発がん性の可能性がある<sup>9)</sup>

ACGIH A3 : 動物発がん性であるが、ヒトとの関連は不明<sup>5)</sup>

日本産業衛生学会 2 群 B : 人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質<sup>8)</sup>

## キ 生殖毒性<sup>1)</sup>

### (1) 経口投与

ラットに 1,000 mg/kg を妊娠 11 日目に投与した実験で、胎児数の減少がみられている。

### (2) 皮下投与

ラットに5 mg/kg を交配前日に投与した実験で、母動物の卵巣、卵管に傷害がみられている。

## ク 特定臓器毒性／全身毒性 (単回ばく露)

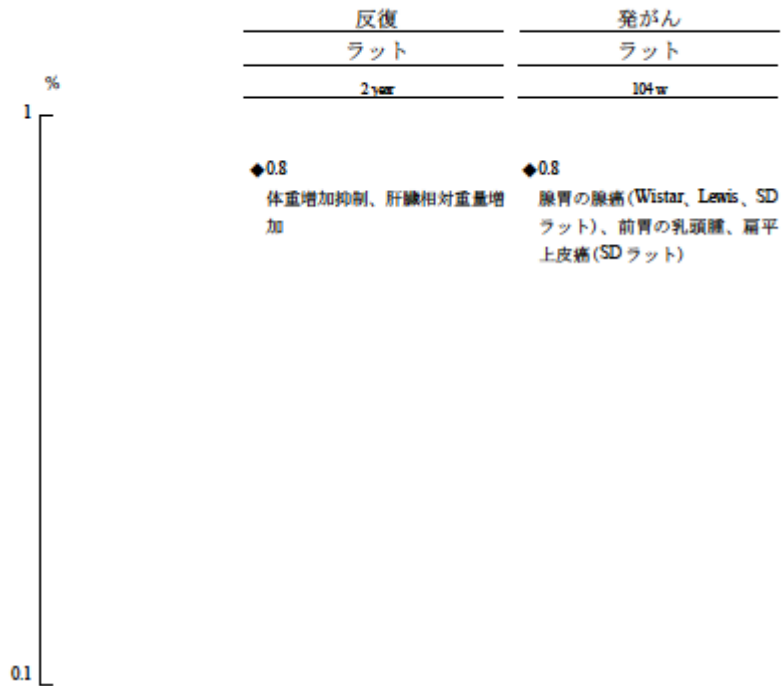
ラットは 1500 mg/m<sup>3</sup> (330 ppm) のカテコールに 8 時間ばく露されても目に見える作用はなく耐えられたが、900 mg/m<sup>3</sup> (235 ppm) のフェノールに同様にばく露させたところ、眼および鼻の刺激、4 時間後に筋攣縮を伴う軽い協調性喪失、8 時間後には振戦が見られた。カテコールでこのような影響をもたらすには、3 倍 (2800 mg/m<sup>3</sup>、620 ppm) より高い濃度でばく露する必要がある。<sup>6)</sup>

## ケ 特定臓器毒性／全身毒性 (反復ばく露)<sup>1)</sup>

### (1) 経口投与

雄のF344 ラットに本物質を0.8%の濃度で2 年間混餌投与した実験で、体重増加の抑制と肝臓の相対重量の増加がみられている。

ほ乳動物毒性図(経口投与)



コ 許容濃度の設定<sup>1)</sup> (2009年7月31日確認)

ACGIH (2008)<sup>5)</sup> TWA : 5ppm

日本産業衛生学会 設定なし<sup>8)</sup>

ACGIH Documentation (2001) 要旨<sup>7)</sup>

カテコールの職業的ばく露に対して 5ppm(23mg/m<sup>3</sup>)の TLV-TWA がフェノール(現行のフェノールの TLV ドキュメンテーション参照)との類似性により推奨される。この値は、眼および気道刺激性、および皮膚炎の可能性を最小限にするために定めた。マウスによる経皮試験、経皮ばく露した作業場でフェノールにばく露した場合と同様の症状が見られること、あるいは中枢神経系影響などにに基づき Skin 注記が指定されている。胃管法でカテコールを投与したラットとマウスの前胃に過形成と扁平上皮乳頭腫が観察されたことを根拠として、カテコールに対して、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である A3 注記が指定されている。マウスの皮膚に塗布した2つの試験ではカテコールは Benzo[a]pyrene(B[a]P)の発がん補助物質であることが認められている。SEN 注記、または TLV-STEL を推奨するまでの十分なデータは得られていない。

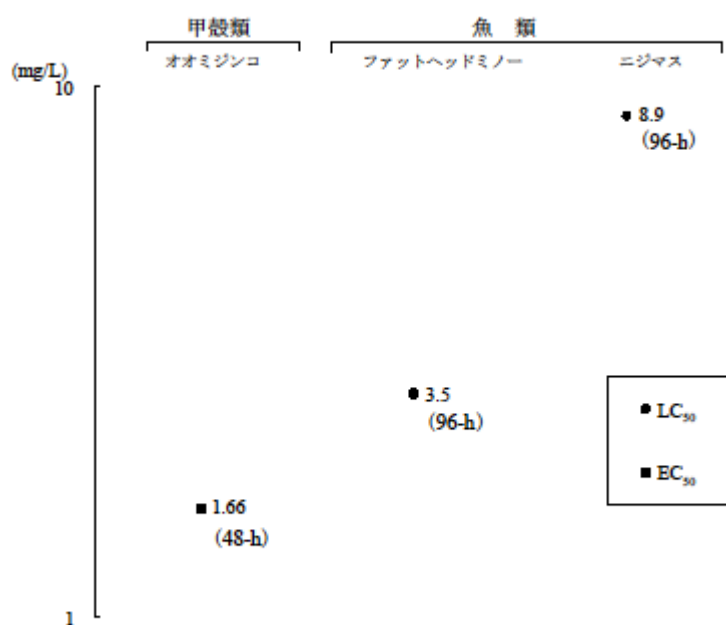
(2) 水生環境有害性<sup>9)</sup>

ア 生態毒性データ<sup>1), 11)</sup>

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C <sub>50</sub> (mg/L)	慢性毒性値 NOEC (mg/L)

		(ばく露時間)	(ばく露時間)：影響指標
藻類	<i>Chlorella vulgaris</i> (クロレラ) <sup>11)</sup>	ErC50 22 mg/L (96-h) ：生長速度	—
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	1.66 (48-h)：遊泳阻害	—
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー) <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	9.2 (96-h) 8.9 (96-h)	—

#### 生態毒性図



#### 引用文献

- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

#### イ 環境運命<sup>1)</sup>

分解性：

好氣的

良分解 (化審法既存化学物質点検データ)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg/l	30mg/l
BOD から算出した分解度		
83%		

4 種の土壌(pH=5~7.4)中、23℃、6 か月間で24~50%が二酸化炭素に分解されたとの報告がある。

#### 嫌氣的

嫌氣汚泥により、21 日間の誘導期を経た後の13 日間で67%が二酸化炭素とメタンに分解されたとの報告がある5, 10)。また、28 日間で98%分解されたとの報告もある(誘導期間：21 日間、分解度はメタンの生成量から算出)。

#### 非生物的

##### OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $2.45 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}(25^\circ\text{C})$ で5, 10)、OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は0.3 ～0.7 日と計算される。

#### 濃縮性

log Pow : 0.88(実測値)、0.88(計算値)

#### 5. 物理的・化学的危険性<sup>2)</sup>

- ア 火災危険性 : 可燃性。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 燃焼すると、刺激性のフェームを生成する。酸化剤と反応する。
- エ 化学的危険性 : 情報なし

#### 備考

この有害性評価書は、主として「既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（2002）」、化学物質評価研究機構（CERI）を原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成 17 年度（平成 18 年 3 月）作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又は US EPA IRIS 等適宜改訂される情報は平成 21 年 7 月の時点で更新した。

#### 引用文献

- 1) 既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（2002）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0411（1997）
- 3) 化学工業日報社「14705 の化学商品」（2005）
- 4) 経産省・輸入量実態調査
- 5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1996）、積 ACGIH
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001）ACGIH
- 8) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 47 巻（2005）、日本産業衛生学会
- 9) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. VOL.: 71（1999）
- 10) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 3 版（2005）JETOC
- 11) OECD SIDS 初期リスク評価文書（SIAM17,2003）、UNEP (in press).

## 有害性総合評価表

物質名 : No.10 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	
	<p><u>健康影響</u></p> <p>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。」</p>					
	イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <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、セメントカーバイト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>4)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気中コバルトにより生ずる。空気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は含まれず、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気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) 19。」</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) 19)</p> <p>不確実性係数 UF=1 (種差 1、LOAEL からの変換 1)  NOAEL/UF = 5.3 x 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup>  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。)  評価レベル= 5.3 x 10<sup>-3</sup> × mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<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) 17, 19。」</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)  NOAEL/UF = 7.6 x 10<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup>  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= 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>

カ 遺伝毒性  
(変異原性を  
含む)

遺伝毒性：あり  
根拠：

- ・ 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>。
- ・ 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>。
- ・ 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 *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。
- ・ 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髄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>。
- ・ 雄ハムスターに塩化コバルトを腹腔内投与したところ、骨髄細胞に異数体、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>。
- ・ 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>。
- ・ 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>。
- ・ 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>。
- ・ 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>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。

	<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」  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>  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<sup>-3</sup> mg/m<sup>3</sup>  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>

	<p>評価レベル = <math>0.3 \times 1/100 / (8/6 \times 5/5) \times 1/(45/75) = 3.7 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3</math> --- 参考値</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH  <u>TLV-TWA : 0.02 mg/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006) 4-1.</u>      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。      根拠：      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。      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/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。      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。      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><u>TLV-TWA : 0.1 mg/m<sup>3</sup> (4.1 x 10<sup>-2</sup> ppm), as Co (コバルトヒドロカルボニル) (2001) 4-2.</u>      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。      根拠：      ラットの急性吸入ばく露毒性における LC<sub>50</sub> (30 分) は 165 mg/m<sup>3</sup> (67.65 ppm) とされている。コバルトヒドロカルボニル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。空気中ではコバルトヒドロカルボニル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ヒ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/m<sup>3</sup> 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。</p>

	<p>日本産業衛生学会 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) (2006) <sup>7)</sup> 根拠： 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>
--	--

## 有害性評価書

### 物質名 : No.10 コバルト及びその化合物

#### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

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

#### 2. 物理化学情報

##### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup> -1~1) -5

	コバルト <sup>1)</sup> -1	酸化コバルト (II) <sup>1)</sup> -2	酸化コバルト (III) <sup>1)</sup> -3	塩化コバルト <sup>1)</sup> -4	硫酸コバルト <sup>1)</sup> -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 <sup>3</sup>	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
オクタノール/水分配係 数 log Pow				0.85	

##### (2) 物理的・化学的危険性の 1 例 : 硫酸コバルト <sup>1)</sup> -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 : 情報なし

ウ 物理的危険性 : 情報なし

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 で強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

#### 3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

コバルト

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

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

### 4. 健康影響

#### (1) 実験動物に対する毒性

##### ア 急性毒性

##### 致死性

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

#### 健康影響

##### 吸入ばく露

シリアンゴール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)。<sup>4)-1, 19)</sup>

Sprague-Dawley ラットにコバルト粉末のエアロゾル (10 mg/L) を 1 時間吸入ばく露しても死亡動物は認められず、LD<sub>50</sub> 値は >10 mg/L としている (Union Mineiere Bruxelles) (IUCLID 7440)<sup>11)-2)</sup>。

ラットに水酸化コバルトを 30 分間吸入ばく露した時の LC<sub>50</sub> 値は 165 mg/m<sup>3</sup>であった (Palmer 1959)。水酸化コバルトの投与により認められる実験動物での毒性所見は、カルボニルニッケルおよびペンタカルボニル鉄ばく露による臨床像と類似しており、肺水腫や、肺のうっ血、出血、硬化といった肺全体の障害が生じている。しかし毒性量はカルボニルニッケルの約半分量である (Stokinger 1981) (ACGIH) (CICAD)<sup>4)-2, 19)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口投与

ラット (雄および雌) へのコバルトの経口ばく露による LD<sub>50</sub> 値は雄で 8,610 mg/kg bw、雌で 6,170 mg/kg bw との報告がある (Union Mineiere Bruxelles)。またラットへの経口ばく露による LD<sub>50</sub> 値は >7,000 mg/kg bw との報告がある (OMG Kokkola Chemicals) (IUCLID 7440)<sup>11)-2)</sup>。

Stokinger and Wagner は 20 mg/kg bw の塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している (ヒトへの影響赤血球参照) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ラットにおけるコバルト経口投与時の LD<sub>50</sub> 値は投与したコバルトの化学形 (フッ化コバルト、酸化コバルト、リン酸コバルト、臭化コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト、硝酸コバルト、酢酸コバルト) で異なり、150 mg/kg bw ~ 500 mg/kg bw との記述がある (この濃度をモル表示すると 1.5 mmol/kg bw ~ 3.0 mmol/kg bw となる)。動物で認められる急性症状は鎮静状態、下痢、そして体温低下であった (Speijers 1982) (IARC 52)<sup>6)-2)</sup>。

RTECS に、各種コバルト化合物の経口投与による LD<sub>50</sub> 値の記載がある。塩化コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)、ラット (418 mg/kg bw ; 尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)、モルモット (80 mg/kg bw ; 毒性データ無し)。硫酸コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (424 mg/kg bw ; 震え。胃腸管運動亢進、下痢。体重減少、食餌摂取量低下)、ラット (424 mg/kg bw ; 尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (584 mg/kg bw ; 行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおける LD<sub>50</sub> 値：ラット (6,171 mg/kg bw ; 行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)<sup>12)-1, -2, -3)</sup>。

コバルトを経口投与した場合、その LD<sub>50</sub> 値は投与したコバルトの化合物形および検討した動物種によって異なる：ウィスターラットと SD ラットでは LD<sub>50</sub> 値が 42.4 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ~ 317 mg コバルト/kg bw (炭酸コバルトとして) であった (FDRL 1984)。ウィスターラットにおける塩化コバルトの LD<sub>50</sub> 値が 418 mg コバルト/kg bw との報告 (Speijers 1982)、不溶性コバルトである四酸化コバルトの SD ラットにおける LD<sub>50</sub> 値が 3,672 mg コバルト/kg bw との報告がある (FDRL 1984)。またスイスマウスでは LD<sub>50</sub> 値が 89.3 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ~ 123 mg コバルト/kg bw (硫酸コバルトとして) であった (Singh 1991) (CICAD)<sup>19)</sup>。



### 腹腔内投与

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100-200 mg/kg bwと報告されている(Fredrick 1946)(ACGIH)<sup>4)1)</sup>。ラットにコバルトを腹腔内投与した時のLD<sub>50</sub>値は100~200 mg/kg bwとの報告がある(試験方法不明)(Union Mineiere Bruxelles)(IUCLID 7440)<sup>11)2)</sup>。

RTECSに、各種コバルト化合物の腹腔内投与によるLD<sub>50</sub>値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(17.4 mg/kg bw；毒性データ無し)、マウス(80 mg/kg bw；毒性データ無し)。硫酸コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(31.6 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)、マウス(126 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(100 mg/kg bw；細動脈拡張あるいは静脈拡張)<sup>12)1, 2, 3)</sup>。

### 気管内投与

ラット(一群6匹)に金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドを気管内投与(各5%溶液を1 ml(註：50 mg))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(Harding 1950)(ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

### 胃内投与

ウイスターラット(雄および雌)に硫酸コバルトを胃挿管した場合のLD<sub>50</sub>値は768 mg/kg bwとの報告がある(IUCLID 10124)<sup>11)1)</sup>。

### 静脈内投与

RTECSに、各種コバルト化合物の静脈内投与によるLD<sub>50</sub>値の記載がある。塩化コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(4.3 mg/kg bw)、マウス(23.3 mg/kg bw)。硫酸コバルトにおけるLD<sub>50</sub>値：ラット(18.2 mg/kg bw)、マウス(27.1 mg/kg bw)。何れの場合も「行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響」が認められたと記載されている<sup>12)1, 2, 3)</sup>。

## イ 刺激性及び腐食性

記載無し

## ウ 感作性

### 皮膚感作性

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>。

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>。

フロイントアジュバント複合体を用いた単回投与アジュバント試験で、試験に用いた 10 匹のモルモット全てに塩化コバルトへの反応が認められた。この試験では 0.35%塩化コバルト溶液を 0.4 ml 投与し、2 週間後に 1%塩化コバルト溶液で誘発を行った(Allenby 1989) (MAK10)<sup>18)</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%塩化コバルト(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>。

塩化コバルト (DMSO に溶解) をマウス、ラット、およびモルモットに 3 日間塗布ばく露したところ、local lymph node assay (LLNA)で細胞増殖の増加が認められた。各濃度はマウス (10.8, 27, 54.1 mg コバルト/kg bw/日)、ラット (9.6, 19.2 mg コバルト/kg bw/日)、およびモルモット (14.7 mg コバルト/kg bw/日) であった(Ikarashi 1992) (CICAD)<sup>19)</sup>。

#### 呼吸器感作性

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>。

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

##### 吸入ばく露

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吸入ばく露 (6 時間/日、4 日間) 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。しかし金属コバルト粉じんのばく露濃度に関する情報は無い(ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ミニブタに金属コバルト粉末を吸入ばく露 (0.1 または 1.0 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週で 3 ヶ月間) して亜慢性実験を行った。ミニブタは生理学的にも組織学的にも免疫学的にもヒトに類似した実験動物である。また用いた金属コバルト粉末は 50%が $\alpha$ 型 (立方体)、50%が $\beta$ 型 (六方晶体) であり、粒子サイズは 0.4~3.6  $\mu\text{m}$  であった。その結果、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(Kerfoot 1975) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

ハムスターに酸化コバルト (10 mg/m<sup>3</sup>、7 時間/日、5 日/週) を生涯にわたって吸入ばく露したところ、肺気腫を認め、また肺胞上皮および末端気管支に過形成および異常肥大を観察した(Wehner 1977)。ウサギに塩化コバルトを吸入ばく露 (0.4 mg/m<sup>3</sup> または 2.0 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週、14~16 週間) したところ、II 型肺胞細胞の結節性凝集、肥大化し空胞化した肺胞マクロファージの異常蓄積、そして間質性炎症が生じた(Johannson 1987) (IARC 52)<sup>6)-2)</sup>。

ラットおよびマウスに硫酸コバルトを吸入ばく露 (19 mg/m<sup>3</sup> および 1.9 mg/m<sup>3</sup>、16 日間) したところ、気管支上皮にネクロシス、炎症、さらには胸腺のネクロシスおよび精巣萎縮が観察された(Bucher 1990)。CFY ラット雄に塩化コバルトを経口投与 (50mg/kg bw : 12.4 mg コ

バルト/kg bw に相当、3週間) し、同時に 10%エタノールおよび 5%砂糖を含む飲水を与えたところ、初期の心臓障害および心筋線維化を伴う多発性の心筋細胞溶解が認められた(Morvai 1993) (NTPtr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。ラットにコバルト超微粒子(一次径 20 nm)を吸入ばく露(2.72 mg/m<sup>3</sup>を 5 時間、あるいは 2.12 mg/m<sup>3</sup>を 5 時間/日で 4 日間)したところ、下気道上皮の限局性肥大・増殖、マクロファージ障害、I 型肺胞上皮浮腫、間質性浮腫、そして II 型肺胞上皮増殖が認められた(Kyono 1992) (CICAD)<sup>19)</sup>。

ウサギ雄に塩化コバルト(0.5 mg コバルト/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週)を 1~4 ヶ月間吸入ばく露したところ、II 型肺胞上皮細胞の結節増加および間質性炎症を引き起こしており、また気管支の肺胞領域への損傷を認めた(Johansson 1992) (NTPtr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。

F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物(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)を 13 週間吸入ばく露したところ、ラット、マウス共に 0.3 mg/m<sup>3</sup>(0.11 mg コバルト/m<sup>3</sup>)以上の濃度で喉頭部(最も感受性の高い組織)に扁平上皮化生を認めた。この時 NOAEC は求めている。F344/N ラットでは 1 mg/m<sup>3</sup>以上のばく露で喉頭部に慢性炎症が生じ、高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害を認めた。B6C3F1 マウスは 3 mg/m<sup>3</sup>以上のばく露で鼻腔に急性炎症が認められ、ラットと同様にそれよりも高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害が生じた。30 mg/m<sup>3</sup>のばく露では B6C3F1 マウスに縦隔リンパ節の肥大および精巣萎縮、雌マウスでの発情周期期間の増加が認められ、またラットとマウスで肺に組織球性浸潤物を観察した(Bucher 1990) (NTP, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。

モルモットにタングステンカーバイド-金属コバルト粉じんを吸入ばく露(3:1 の混在比、粒子径 0.5~2 μm、250~300 x 10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)を 20 日間行い、5 日間後にさらに 10~15 日間の吸入ばく露(80 x 10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)を行った。ばく露に用いた粉じん濃度の粒子数(10<sup>6</sup> 粒子/立法フィート)から重量比(mg/m<sup>3</sup>)への変換は不可能であった。タングステンカーバイド-金属コバルト粉じんには毒性が認められ、モルモットは広範囲に及ぶ急性肺炎で死亡した。生存したモルモットを初回ばく露から 181 日後および 585 日後に解剖したところ、肺に淡い拡散した粉じん沈着が認められた。以上の結果から、金属コバルトは肺組織に対して強い刺激性があり、タングステンカーバイドと混粒することでコバルトの毒性が増強されると報告している(Delahant 1955) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

##### 経口投与

ラットに塩化コバルト(0.5 および 2.5 mg/kg bw/日、6 回/週)を 7 ヶ月間経口投与したところ、赤血球増多症および白血球機能の抑制が認められた(Krasovskii 1971)。ラット雄(系統名不明)に塩化コバルト(10 mg コバルト/kg bw/日、5 回/週)を 150 日間経口投与したところ、血液中の赤血球数、ヘマトクリット値、およびヘモグロビン濃度の増加が認められた。この時細胞あたりのヘモグロビン濃度に変化は認められなかったことから、単一の赤血球増多症が生じていることを示す(Murdock 1959) (NTPtr471)<sup>17)</sup>。

ラットに硫酸コバルトを含む食餌(硫酸コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw/日)あるいは塩化コバルトを含む飲水(塩化コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw)を 8 週間与えたところ、30 匹中 26 匹のラットに心臓重量の増加および心臓変性損傷が認められた(Grice 1969, Domingo

1984)。ラットに硫酸コバルトを含む食餌（硫酸コバルトとして 8.4 mg/kg bw/日）を 24 週間与えたところ、心臓で発現している酵素群（マンガンスーパーオキシドディスムターゼ (Mn-SOD)、コハク酸チトクローム C オキシダーゼ、NADH チトクローム C リダクターゼ、チトクローム C オキシダーゼ) およびミトコンドリア ATP 産生の有意な低下が認められた(Clyne 2001) (CICAD) <sup>19)</sup>。

#### 気管内投与

モルモットに酸化コバルトを気管内投与（50 mg、1 回/週、3 週間）し、1, 4, 8, 12 ヶ月後まで観察した。その結果、総量 150 mg の酸化コバルト投与により限局性の気管支炎症を認めたが、1 年以内に完全に回復した。この結果から、酸化コバルトは気管支への有害性が疑わしいと分類している(Scheper 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

モルモットに金属コバルト微粒子を気管内点滴（5, 25 または 50 mg）したところ、25 および 50 mg の単回投与で肺に急性炎症が認められた。この時 5 mg の単回投与では炎症は認められなかったが、1 週間後に再び 5 mg 投与したところ「予期せず」死亡した。これはアレルギー反応によるものと思われる。金属コバルトによる最も重篤な障害は閉塞性気管支炎であったが、気管支腺腫を引き起こした個体も認められ、これは金属コバルトが気管支に限局して滞留したためと考えられる(Schepers 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

モルモットにタングステンカーバイドと金属コバルトの混粒を気管内点滴（10:1 または 3:1 の混在比、150 mg）したところ、一過性の炎症反応が生じ、気管支上皮および気管支周囲の肥大、また動脈周囲の線維化が認められた。高比率混粒(10:1)では急性炎症反応を認めた(Schepers 1955) (ACGIH) <sup>4)1)</sup>。

### オ 生殖・発生毒性

#### 吸入ばく露

マウスおよびラットに硫酸コバルトを吸入ばく露（3 mg/m<sup>3</sup>あるいはそれ以上、13 週間）したところ、精子運動の低下および/または異常精子数の増加が引き起こされたが、この現象はマウスに認められ、ラットでは確認されなかった(NTP tr471) <sup>17)</sup>。

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> ばく露で異常精子数の増加、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>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

##### 経口投与

CD-1 マウスに塩化コバルトを飲水投与(23, 42, 72 mg/kg bw、13 週間)したところ、受精率、精子濃度、そして精巣重量の投与量依存的な低下が認められた(Pedigo 1988) (MAK23)(NTP tr471) <sup>13), 17)</sup>。

B6C3F1 マウスを用いた優性致死試験で、雄マウスに塩化コバルト(400 mg コバルト/L, 72 mg コバルト/kg bw) を 10 週間飲水投与後、無処理の雌マウスと交配させた。その結果、塩化コバ

ルト投与群では妊娠動物数が減少し (31 匹中 18 匹。対照群 : 32 匹中 29 匹)、また妊娠雌マウス 1 匹あたりの生胎児数も減少した (対照群 8.3 に対し塩化コバルト投与群 6.5)。さらに妊娠雌マウス 1 匹あたりの着床前死亡は有意に増加した (対照群 0.43 に対し塩化コバルト投与群 2.4)。着床後死亡は観察されなかったが、妊娠マウスの数が少ないために統計学的有意性は評価できなかった。これは精子濃度の低下が原因と考えられ、そのため受精率が低下したものと思われる。その後 6 週間の回復期間を設置したところ、精子濃度の回復は観察されなかったが精子の運動量および運動速度 (progressive velocity: VSL) は正常レベルにまで回復した (Pedigo 1993) (MAK23)<sup>13)</sup>。

SD ラットを 265 ppm のコバルトを含む食餌で 98 日間飼育したところ、精巣に退行性変化が認められた。これはコバルトが引き起こす低酸素状態による二次的な反応と考えられる (Mollenhaur 1985)。SD ラットに塩化コバルト (20 mg コバルト/kg bw) を 98 日間食餌投与したところ、精巣の退縮およびネクロシス、セルトリ細胞の変性、精子形成能の低下、そして精母細胞および (または) 精子細胞に巨細胞の形成が認められた。この時間質性リーディッヒ細胞に変化は認められなかった (Corrier 1985) (MAK23)<sup>13)</sup>。

コバルトには胎盤通過性があることが示されており、塩化コバルト溶液あるいは硝酸コバルト溶液をマウス母獣に単回投与することにより胎児に口蓋裂が生じること、この口蓋裂はコルチゾンあるいはフェニトインの投与により抑制されることが報告されている (Kasirsky 1969, Mitala 1978) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。

雌ラットに塩化コバルト (塩化コバルトとして 5.4 および 21.8 mg/kg bw/日) を妊娠 14 日から授乳 21 日まで経口投与したところ、新生児の発育不全およびその後の生存率の低下が認められた。コバルト投与により母体にも毒性を引き起こし、体重低下、食餌摂食量低下、そして血液学的検査値の変化が認められた。なお催奇形性は観察されなかった (Domingo 1985) (NTP tr471, CICAD)<sup>17), 19)</sup>。この報告とは異なり、妊娠 SD ラットに塩化コバルト (最大 100 mg/kg bw、1 回/日、妊娠 6 日~15 日) をチューブで強制経口投与しても胎児毒性や催奇形性は認められなかったとの報告がある (Paternain 1988) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。またマウスに塩化コバルト (81.7 mg コバルト/kg bw、1 回/日、妊娠 8 日~12 日) を投与しても胎児の成長および死亡率に変化は認められなかったとの報告がある (Seidenberg 1986) (NTP tr471)<sup>17)</sup>。

ラットを塩化コバルト (塩化コバルトとして 13.3 ~58.9 mg/kg bw/日) を含む食餌あるいは飲水で 2~3 ヶ月間飼育した場合、およびマウスを塩化コバルト (塩化コバルトとして 43.4 mg/kg bw/日) で 13 週間飼育した場合の両群で、精巣の変性および萎縮が認められた (Anderson 1992, 1993) (CICAD)<sup>19)</sup>。

性的に成熟した雄マウスを塩化コバルト (200, 400, 800 mg/L) を含む飲水で 12 週間飼育し、受精率を調べるために無処理の雌マウスと交配させた。その結果、400 mg/L および 800 mg/L のコバルトにばく露した雄と交配した雌の着床数が有意に低下し、また胎児の生存数は全ばく露濃度群で低下が認められた。精巣上体の絶対重量の低下は 800 mg/L ばく露群で生じたが、精巣の相対重量および絶対重量は 400 mg/L および 800 mg/L ばく露群で観察された。精巣上体中の精子数の低下は全ばく露群で認められ、400 mg/L および 800 mg/L ばく露群では精巣中精子数および一日あたりの精子産生数が減弱した。さらに精巣には重度の異常が認められ、リーディッヒ細胞の肥大、血管のうっ血、精原細胞変性、そして細精管および間質組織のネクロシスが観

察された(Elbetieha 2004) (CICAD) 19)。

#### 腹腔内投与

CD1 マウスに塩化コバルト (200 mol/kg bw, 11.8 mg コバルト/kg bw) を 3 回腹腔内投与したところ、精子濃度および精巣重量に変化は認められなかった(MAK23) 13)。

#### カ 遺伝毒性 (変異原性)

##### In vitro

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) 17)。

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) 13)

ヒト線維芽細胞を用いた実験では、コバルトイオンは UV-C 照射により引き起こされた DNA 障害の修復過程、特に DNA の切断、重合過程を阻害した (ライゲーシオンの過程には影響を与えなかった) (Karwn 1997)。またコバルトイオンは、色素性乾皮症(*Xeroderma pigmentosum*)に関わる亜鉛フィンガー型のタンパク質でヌクレオチド除去修復を担う XPA (*Xeroderma pigmentosum* group A)の機能阻害を引き起こすことが報告されている(Asmuß 2000) (MAK23) 13)。

水溶性コバルト塩は多くの哺乳類細胞で DNA 鎖切断を引き起こすが、金属コバルト粉じんの染色体異常誘発効果が超合金工場で働く労働者のリンパ球で認められたことが報告されている。この誘発効果はコバルト単体よりもコバルトとタングステンカーバイドが混在する超合金製造工場でより重度であった(Anard 1997, Boeck 1998) (MAK23) 13)。

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) 6)-1、MAK Value Documentations vol. 23 (2005) 13)に系統立てて整理して報告されている。

2 価のコバルト化合物はネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)に対する変異原性はほとんど陰性であり、古草菌(*Bacillus subtilis*)で弱陽性反応が認められただけである。2 価コバルトで陽性反応が唯一報告されているのはネズミチフス菌(*S. typhimurium*)TA100 株 (肝 S9 ミックス有無両者) を用いた例であり、TA98 株および TA1535 株では陰性であった(NTP 1988) 17)。出芽酵母(*S. cerevisiae*)で 2 価コバルト化合物による変異原性が認められたとの報告が 3 報あるが(Fukunaga 1982, Singh 1983,

Kharab 1985)、同じ出芽酵母で異なる結果が出る理由は不明である(CICAD)<sup>19)</sup>。

### In vivo

#### 吸入ばく露

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>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口投与

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>。

##### 腹腔内投与

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 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>。

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>。

シリアンハムスターに塩化コバルトを 9 日間で 7 回腹腔内投与（総投与量 400 mg/kg bw）し、9 日後に生殖細胞の異数性を調べたところ、初回の減数分裂中期における高倍数体の出現率が塩化コバルト投与群では上昇していた。次の減数分裂中期では違いを認めなかった(Farah 1983)。減数分裂前期が開始する前の最終分裂と、初回の減数分裂中期が開始する時期は約 11~13 日間かかることから、この報告で用いた 9 日間という期間は精母細胞の染色体異常を検出するには充分ではないと考えられる。

### キ 発がん性

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)<sup>6)1)</sup> では記載している。

#### 吸入ばく露

硫酸コバルトの吸入ばく露による発がん性データが米国 National Toxicology Program (NTP; TR-471, 1998)<sup>10), 17)</sup> で報告されている (IARC モノグラフ<sup>6)1)</sup> 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/m<sup>3</sup> の硫酸コバルト七水和物 (純度約 99%; MMAD, 1.4-1.6 μm; GSD, 2.2-2.2 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雌で対照群よりも有意に高く発生していた。また肺泡/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/m<sup>3</sup>

投与群で高い発生率を認めた。肺胞／気管支アデノーマ（雄、 $3.0 \text{ mg/m}^3$ ）の発生率、肺胞／気管支カルシノーマ（雄、 $3.0 \text{ mg/m}^3$ ）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)<sup>10), 17)</sup>。

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,  $3.0 \text{ mg/m}^3$  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  $3.0 \text{ mg/m}^3$  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  $1.0 \text{ mg/m}^3$  および  $3.0 \text{ mg/m}^3$  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  $3.0 \text{ mg/m}^3$  ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では  $1.0 \text{ mg/m}^3$  および  $3.0 \text{ mg/m}^3$  ばく露群でこれら腫瘍の発生率が増加しており、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  $1.0 \text{ mg/m}^3$  ばく露群で 1 匹、 $3.0 \text{ mg/m}^3$  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  $1.0 \text{ mg/m}^3$  ばく露群および雌の  $3.0 \text{ mg/m}^3$  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  $3.0 \text{ mg/m}^3$  ばく露群で対照群よりも有意に増加した(NTP, 1998)<sup>10), 17)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 気管内投与

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  $\text{Co}^{2+}$  0.66,  $\text{Al}^{3+}$  0.7,  $\text{Cr}^{3+}$  0.3,  $\text{O}^{2-}$  3.66 の組成（実験式）を持ち、 $\text{CaO}$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  を  $1,250^\circ\text{C}$  で焼結させてできる（粒子の 80%が  $< 1.5 \mu\text{m}$ ）。SD ラット（10 週齢、雌雄各 50 匹）に  $10 \text{ mg/kg}$  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)<sup>6)-1)</sup>。

Farrell ら(1974)の検討では、ラット（雌雄共に 25 匹）に先ず  $0.5 \text{ mg}$  の N-ニトロソジエチルアミンを皮下投与し、その後  $4 \text{ mg}$  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)<sup>4)-1)</sup>。

##### 腹腔内投与

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,  $600 \text{ mg/kg bw}$ ）。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)<sup>6)-1)</sup>。

##### 胸郭内投与

Heath & Daniel (1962)はラット（2-3 ヶ月齢、雌）10 匹に  $28 \text{ mg}$  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肋間間隙（第2グループ）とし、28ヵ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匹に胸部内肉腫を認めた(IARC, 2006)<sup>6)1)</sup>。

#### 皮下投与

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)。

#### 骨内埋込

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)<sup>6)1)</sup>

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)<sup>6)1)</sup>。

#### 筋肉内投与

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)<sup>6)1)</sup>。

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)<sup>6)1)</sup>。

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)<sup>4)1)</sup>。

## (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

記載無し

イ 刺激性及び腐食性

記載無し

ウ 感作性

皮膚感作性

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>。

コバルトへの感作率がレンガ職人、建設作業員、金属表面加工職人、そして印刷工で高いことが皮膚科情報ネットワーク（IVDK）の行った多職種対象パッチテストで判明した。コバルト感作は高頻度に見出され、特にクロム酸による湿疹を引き起こしているレンガ職人や建設作業員に多いが、これはおそらくセメント中のコバルトにもばく露しているためと思われる（Geier 1988, Guo 1999）。他の職種では超硬合金の製造工場・加工工場および磁器製品や陶磁器（セラミック）工場がコバルト感作を引き起こす職場と言える。またダイヤモンド研磨工場での気中接触感作（airborne contact dermatitis）例が 2 例報告されている（Dooms 1986）（MAK23）<sup>13)</sup>。

458 人に金属コバルトディスクを、492 人に 1%塩化コバルト（ワセリンに溶解）を用いたパッチテストを行ったところ、塩化コバルト群で 23 名（4.6%）が陽性反応を示し、そのうち 10 名は硫酸ニッケルにも反応性を示した。この 23 名のうち 19 名に金属コバルトディスクに対する陽性反応が認められた（de Fine Olivarius 1992）（MAK10）<sup>18)</sup>。

コバルトおよびニッケルを用いたパッチテストで、1,310 人中 76 名（5.8%）に交叉反応が認

められた。1,310 人中 50 名 (3.8%) がコバルトに対してアレルギー反応を示した(van Joost 1982, Marcussen 1963)。コバルトアレルギーはニッケルや他の金属、特にクロムに感作した患者に多く認められ、4,140 人の患者を対象にした大きなコホート調査では塩化コバルトへの感作率が 7.1%であった(Schnuch 1993)。12,026 名を対象にした他のコホート調査では塩化コバルトへの感作率は 4.7%であった(Enders 1988) (MAK10)<sup>18)</sup>。

223 人のナースを対象にしたパッチテストで 1%塩化コバルトに対し 22 名 (9.9%) に、歯科医 79 名中 16 名 (20.3%) に接触性皮膚炎が生じたことが報告されている(Kiec-Swierczynska 2000, 2002) (CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルトアレルギー患者に水溶性コバルトを毎日連続塗布しても手湿疹が生じなかったことから、コバルトによるアレルギー反応はコバルト塩によるものではなく主に金属コバルト自体によるものであることが示唆されている(Nielsen 2000) (CICAD)<sup>19)</sup>。

### 呼吸器感作性

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、多くのコバルト化合物で報告され、セメントカーバイト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>。

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>。

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>。

塩化コバルトエアロゾルの吸入ばく露により感作された患者に喘息発作を引き起こすことが報告されている(Shirakawa 1989) (CICAD)<sup>19)</sup>。FEV<sub>1</sub> レベルの低下と、血中・尿中コバルト濃度および空气中コバルトレベルとの量反応関係が調べられている。コバルト製造工場で働く 122 人の労働者を対象に 13 年間 (1988~2001 年) のフォローアップ研究を行ったが、FEV<sub>1</sub> レベルは年数と共に減少することが観察されたが喫煙との相関が認められたただけであった(Verougstraete 2004) (CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルトおよびコバルト塩が、超硬合金の製造工場・加工工場およびダイヤモンド研磨工場働く労働者の気道に感作作用を示すことが報告されている。コバルト化合物が気道に感作性を有することを示す最も重要な検討はケーススタディから報告されている。塩化コバルトを用いた誘発試験では、超硬合金工場働く労働者のうち喘息の認められる 12 人の労働者が陽性反応を示し、線量計での測定では 10<sup>-5</sup>~1%濃度 (塩化コバルト) であった。これは 0.007~0.893 mg/m<sup>3</sup> のレンジで 3 年またはそれ以上のばく露との記載もある(CICAD)<sup>19)</sup>。コバルトへの皮内テスト反応陽性者は 8 人に認められ、そのうちの 6 人がコバルト-HAS 複合体を用いた放射性アレルギー

一吸着テスト(RAST)に反応し、コバルト特異的 IgE および IgA が検出された(CICAD)<sup>19)</sup>。この 6 人は硫酸ニッケルの皮内テストでも陽性反応を示し、ニッケル-HAS に対する特異 IgE が検出された(Shirakawa 1988) (CICAD, MAK23)<sup>13), 19)</sup>。

コバルト精製工場働く 82 名の労働者を対象に断面調査を行い、血中および尿中コバルト濃度、赤血球数の変動、甲状腺代謝、肺機能、皮膚障害、そして数種の血清中酵素群について調べた。対象の労働者達は金属コバルト、コバルト塩、コバルト酸化物にばく露しており、空気中平均濃度は 0.125 mg/m<sup>3</sup> (0.001~7.7 mg/m<sup>3</sup> レンジ) であった。その結果、血中および尿中コバルト濃度は空気中コバルト濃度と有意に相関していること、呼吸困難および喘鳴を訴える患者数はばく露群で有意に増加していること、さらに湿疹や紅斑などの皮膚障害の発生もばく露群で有意に高いことが明らかとなった(Swennen 1993) (CICAD)<sup>19)</sup>。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

#### 吸入ばく露

タングステンカーバイドを用いるセメントカーバイド製造工場で 2 年間働いている 27 名の労働者のうち、2 名に肺 X 線像の異常を認めた。これはセメントカーバイド金属が肺に影響を与えることを示した最初の報告である。その後、1952 年に Millar らは米国のセメントカーバイド製造工場から 3 例のじん肺患者を認め、コバルトが原因であることを示唆した(Jobs 1940) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

タングステンカーバイド製造・研磨工場働く 1,500 人の労働者のうち、12 名に進行性・間質性じん肺を認めた。12 名のうち 9 名は製造に、3 名は研磨に従事していた。平均ばく露年数は 12.6 年 (1 ヶ月~28 年) であった。初期症状として乾性咳嗽および運動後の息切れを観察した。12 名のうち 8 名は死亡し、そのうち 4 名から得た肺組織像は線維化を伴う斑状の間質性浸潤が認められた。肺組織中には少量のコバルトを含むタングステンカーバイドが検出された。環境中コバルト濃度は 0.1 mg/m<sup>3</sup> を超えていた(Coates 1971) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

タングステンカーバイド研磨に従事する 22 名の労働者について解析を行った。従事年数平均は 11 年 (1~30 年) であった。肺 X 線像に異常は認められず、肺機能も特に大きな変化は認めなかったが、研磨粉じんが限局的な肺機能障害を引き起こしていることが考えられた。研磨機周辺の空気中コバルト濃度は > 0.1 mg コバルト/m<sup>3</sup> (15~25 サンプル) および > 5.0 mg タングステン/m<sup>3</sup> (10 サンプル) であった(Lichtenstein 1975) (ACGIH)<sup>4)-1)</sup>。

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の違和感を訴えた。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&1983) (ACGIH) 4-1。

セメントカーバイト製造に従事し肺疾患を認めた労働者2名の肺組織中コバルト濃度を対照者と比較検討した。対照者のコバルト濃度が0.0052 µg/gであったのに対し、2名の労働者のコバルト濃度は0.14および1.01 µg/gであり27~194倍高濃度であった。最もコバルト濃度の高い部位は縦隔リンパ節であり、対照者0.002 µg/gに対し3.28 µg/g (1,640倍)であった (Hillerdal 1983) (ACGIH) 4-1。

米国のセメントカーバイト製造工場働く41名の労働者に呼吸困難(41名中34名)、X線像異常(41名中13名)、肺機能異常(41名中23名)を認めた。肺X線像に異常が認められた労働者の約半数がセメントカーバイト製造工場10年以上働いていた。そのうちの2名について肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎および線維化を認めた。スウェーデンのセメントカーバイト製造工場におけるばく露データ(Alexandersson, 1979-1)から、著者らは空气中コバルト濃度を0.06 mg コバルト/m<sup>3</sup>としている(Fischbein 1992) (ACGIH) 4-1。

セメントカーバイト製造工場働いていた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トが検出された。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) 4-1。

ベルギー(フランダース地方)のダイヤモンド研磨労働者に発生した5例のいわゆる「コバルト肺」が報告されている。フランダースにおけるダイヤモンド研磨は主要産業であり、ダイヤモンド研磨を営む多くの店舗がそれぞれの工場に存在(10~100店舗)する。各店舗がそれぞれの研磨機を用い作業しているため作業環境はそれぞれ大きく異なる。ダイヤモンド研磨機は高速回転するダイヤモンドコバルト研削盤から成り、その研磨表面は純コバルトで固めたダイヤモンド微粒子である。コバルトばく露は高速回転するこのダイヤモンドコバルト研削盤由来と考えられる。5名のうち4名について肺生検を得て病理検査を行ったところ、上記Coates (1971)らのセメントカーバイト吸入ばく露例の報告と大まかに一致した(Demedts 1984)。この報告に加え、Lahayeら(1984)はさらに追加情報を加えた。ダイヤモンド微粒子をコバルトで固めたこの研磨盤は1970年から使われ始めたが、ほとんどの場合局所排気が行われていない。空气中粉じんを解析するとコバルト、鉄(研磨盤のフレーム由来と考えられる)、少量のシリコン、非晶質炭素、そしてダイヤモンド断片が認められた。局所排気を行うことにより、粉じん濃度は0.1 mg/m<sup>3</sup>となり、コバルト濃度は最も高く45 µg コバルト/m<sup>3</sup>であった。Lahayeらはセメントカーバイト疾患にコバルトの関与は必然であり、セメントカーバイト疾患ではなく「コバルト肺炎」と称している (ACGIH) 4-1。

フィンランドのコバルトおよび亜鉛製造工場働く労働者に喘息や慢性気管支炎症状、呼吸機能不全が生じていることを報告した。このコバルト工場では240,000トンの黄鉄鉱石(0.5%のコバルトを含有)から毎年1,000~1,200トンのコバルトを産生し、230~240人の労働者が働いている。本工場の産業医は、1966年の操業開始から気管支喘息を訴える労働者が毎年新たに1~2人出ることに気付いていた。この工場行う過程はコバルト焼成、コバルト溶液精製、溶出、還元

である。コバルト焼成時に発生する総粉じん濃度は 8~19 mg/m<sup>3</sup>であり、この中には 0.5~1.0% の水溶性コバルトが含まれる。Roto は喘息を認めた 21 人のコバルトばく露労働者および、喘息を発していないランダムに抽出した 55 人の労働者を対象としたケースコントロール研究も行っている。その結果、対照群に対してコバルトばく露群の相対リスクは 4.1 であった。なおコバルトばく露者の数人は二酸化硫黄にもばく露されていたが、硫酸コバルト (0.1 mg/m<sup>3</sup> 以下) にばく露した労働者の喘息罹患リスクは約 5 倍増加したと記している。さらに Roto はコバルトあるいは亜鉛含有エアロゾルが慢性気管支炎や呼吸量減少を引き起こすのか調べる目的で断面調査を行った。その結果、0.1 mg コバルト/m<sup>3</sup> 以下を含む硫酸コバルト含有エアロゾルに 6~8 年ばく露されても慢性気管支炎を引き起こすリスクは増加しなかったことから、喫煙以外に慢性気管支炎を引き起こす要因は存在しないと明記している(Roto 1980) (ACGIH) <sup>4)1</sup>。

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気中コバルトにより生ずる。空気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は含まれず、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気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<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)、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>。

半溶性のコバルト釉薬(コバルト亜鉛シリカ；コバルト濃度として 0.05 mg/m<sup>3</sup>) に職業ばく露した女性労働者に甲状腺機能障害が認められ、血清中チロキシン濃度の有意な上昇が認められた。なおトリヨードチロニンレベルに変化は認められなかった(Prescott 1992)。これに対し、酸化コバルト、コバルト塩、および金属コバルトにばく露した労働者では血清中チロキシンレベルの変動は認められず、血清中トリヨードチロニンレベルが有意に低下したとの報告がある(Swennen 1993) (CICAD) <sup>19)</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口摂取

1965 年にキューベックで発生した心筋症はビールに混ぜた硫酸コバルトが原因である。病院に収容された 48 人の患者のうち 20 人が心衰弱で死亡したが、死後の解剖で心筋原繊維サイズの縮小および心筋の細胞質空胞変性が生じていることが確認された。患者全員が同じブランドのビールをかなり大量に飲んだことが判明した。この時代はビールの泡を長持ちさせるために硫酸コバ

ルトを加えるようになっていた。同様の、しかし小規模の疫学調査が米国およびベルギーからも報告されている。心筋症発症におけるコバルトの役割はよく分かっていないが、ビールの過剰摂取自体が心筋症を引き起こす可能性があり、硫酸コバルトが同時に体内に摂取されることによりビールを大量に飲む人の健康影響を著しく悪化させたのかもしれない(Bonenfant 1967)(ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

1960年代前半から中盤にかけて、米国、カナダ、ヨーロッパのビール会社が、泡の安定剤としてビールに硫酸コバルトを添加して販売した。このビールを大量に飲んだ消費者が心筋症で死亡した例が複数報告されている。この場合、コバルトばく露が0.04~0.14 mg/kg bw/日(8~30ポイント/日; 4.4~16.5 リットル/日)で数年間続いた場合に死亡に結びついたと考えられる。死亡した消費者の18%が急性死亡であり、40~50%が病院に収容され数年のうちに心筋症で死亡した。コバルトが引き起こしたこの心筋症の交絡因子と考えられるものとして、大量にビールを飲むためにタンパク質の少ない食事を取っていたこと、またアルコール自体の心臓への障害である。ビールに含有されるコバルトが引き起こす心筋症とアルコールによる心筋症や脚気は、コバルトで心筋症を突然生じるのを除けば類似している。死亡した患者は肝障害も引き起こしており、肝細胞のネクロシスや血清中ビリルビン値および血清中酵素群の値が上昇していた(Alexander 1972)(CICAD)<sup>19)</sup>。

コバルト化合物を経口あるいは経口摂取することにより骨髄および血球産生成分が活性化され、赤血球増多症を引き起こす。コバルトばく露労働者に赤血球増多症が認められることは幾つか報告があったが、科学的厳密性に乏しいものであった。Stokinger and Wagnerは20 mg/kg bwの塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している。ヒトの赤血球増多症は犬の7分の1の量で生じる。このレベルを超える大量のばく露が無い限り、労働環境における赤血球増多症は生じないと考えられる(Stokinger 1958)(ACGIH)<sup>4)1)</sup>。

6人の正常ボランティア男性(20~47歳)に塩化コバルト(150 mg/日)を22日間経口摂取したところ赤血球増多症が生じた。赤血球数は初期値より50~119万高く、これは投与前の値に比べて16~20%の増加であった。ヘモグロビン値も投与前に比べて6~11%上昇した(Davis 1958)(CICAD)<sup>19)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

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)<sup>17)</sup>。

#### カ 遺伝毒性

コバルトの経口および経皮ばく露によるヒトの遺伝毒性に関する報告は無いと記載されている(CICAD)<sup>19)</sup>。

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 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)<sup>13)</sup>。

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>。

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  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、カドミウム (空气中濃度範囲、0.05~138  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、そして鉛 (空气中濃度範囲、0~125  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 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 ( $P<0.001$ ;  $r=0.401$ ) およびカドミウム ( $P<0.001$ ;  $r=0.371$ ) 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>。

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

Wegner ら(1986)はドイツの Goslar にある金属精錬所においてコバルト化合物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  $42.7 \pm 9.3$  歳、コバルトにばく露された総平均期間は  $11.3 \pm 8.04$  年であった。作業環境空气中のコバルト平均濃度は  $313.6 \pm 451.4 \text{ g}/\text{m}^3$  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  $63.6 \pm 10.03$  歳であり、全体の平均 ( $65.7 \pm 10.23$  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 (農薬部局でのばく露) が死亡率を上げている可能性を除外できない。(MAK Value Documentations, 2005)<sup>13)</sup>

Hogstedt らはスウェーデンにある 3 ヶ所の超硬合金工場で働く労働者のうち、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 (カッコ内は空气中コバルト濃度) : 超硬合金取扱室に時々立ち入る ( $< 2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、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 ( $1-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、超硬合金物の製造を行っている ( $10-30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、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 ( $60-11,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )。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で比較したが 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)<sup>6-1</sup>

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 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.01-0.02 µmol/L)、中程度ばく露群 (粉じん中コバルト濃度, 15-40 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.01-0.10 µmol/L)、高濃度ばく露群 (気中平均コバルト濃度, > 50 µg/m<sup>3</sup>, 尿中コバルト濃度, 0.02-0.28 µmol/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)<sup>6-1</sup>

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 ヶ所の工場から 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 ヶ月であり、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)<sup>6-1</sup>

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 ヶ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) 同じ性であり出生日が ±6 ヶ月である。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 $\geq 2$  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 ever)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)<sup>6)1</sup>

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 $\geq 2$  で超硬合金粉じんには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)<sup>6)1</sup>。

#### 経口投与／経皮投与／その他の経路等

##### 経口摂取

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(Schulz 1978) (MAK Value Documentations, 2005)<sup>13)</sup>。

## 発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関し、US EPA IRIS Cancer Unit Risk Values (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris> 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 (<http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB> 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。

### 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)<sup>6)1</sup>, Cobalt and cobalt compounds<sup>6)2</sup>  
: 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) (Cobalt metal with tungsten carbide)<sup>6)1</sup>
- ACGIH : A3(ヒトに対する発がんが疑われる)<sup>4)1</sup>
- 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)<sup>8)</sup>
- 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)<sup>7)</sup>
- DFG MAK : Category 2 (Cobalt and its compounds (inhalable dusts and aerosols))<sup>13)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m<sup>3</sup> (8.2 x 10<sup>-3</sup> ppm), as Co (コバルトおよび無機化合物) (2006)<sup>4)1</sup>  
ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)<sup>4)1</sup>では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 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（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/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。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。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。

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m<sup>3</sup> (4.1 x 10<sup>-2</sup> ppm), as Co (コバルトヒドロカルボニル) (2001) <sup>4)2</sup>

ACGIH 勧告要旨 :

ACGIH (2001)はコバルトヒドロカルボニル (C<sub>4</sub>HCoO<sub>4</sub>, CAS No. 16842-03-8) のTLV-TWAを0.1 mg/m<sup>3</sup> (4.1 x 10<sup>-2</sup> 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。空気中ではヒ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 :

ラットの急性吸入ばく露毒性におけるLC<sub>50</sub> (30分) は165 mg/m<sup>3</sup> (67.7 ppm)とされている。ヒ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。空気中ではヒ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ヒ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/m<sup>3</sup> (4.1 x 10<sup>-2</sup> 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/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) (2006)<sup>7)</sup>

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/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> (2.05 x 10<sup>-2</sup> ppm)として提案している<sup>8)</sup>

## 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) 「15308の化学商品」化学工業日報社 (2008年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)
- 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.52 (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 11<sup>th</sup> “Cobalt sulfate” (2004)
- 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
- 17) NTP : NTP TR 471 (1998)

- 18) DFG : MAK Value Documentations Vol. 10, DFG (1989)
- 19) CICAD 69 (2006), "Cobalt and inorganic cobalt compounds"
- 20) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 21) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB>

## 有害性総合評価表

物質名：ナフタレン

GHS 区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	吸入毒性：LC <sub>50</sub> >65 ppm(1-h)、 >100 ppm(8-h 以上) (ラット) 経口毒性：LD <sub>50</sub> = 490-9,430 mg/kg (ラット)、350-710 mg/kg (マウス)、1,200 mg/kg (モルモット) 経皮毒性：LD <sub>50</sub> ≥2,500 mg/kg (ラット)、>20,000 mg/kg (ウサギ)
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	皮膚腐食性／刺激性：あり 根拠：軽度から中等度の皮膚刺激性 <sup>3)</sup>
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり 根拠：ごく軽度から中等度の眼刺激性を有する <sup>3)</sup>
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	皮膚感作性：報告なし 根拠： 呼吸器感作性：報告なし 根拠：
オ 生殖細胞変 異原性	生殖細胞変異原性：判断できない 根拠：in vitro mutagenicity test の結果は、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験では陽性であるが、サルモネラを用いる復帰変異試験では陰性である。in vivo genotoxicity test (ラット肝を用いる一本鎖 DNA 切断試験) で陰性である。ただしショウジョウバエを用いる特定座位試験では陽性である。

<p>カ 発がん性</p>	<p>発がん性：あり 根拠：ナフタレンの発がん性に関して、ヒトにおける証拠は不十分であり、動物における証拠は十分である。発がん作用機序は、マウスにおけるナフタレンの高い代謝率に比して、ラット、ヒトの代謝率は10-100倍低いことを指摘している。発がん性評価対象となったマウスは特に高い代謝率が認められている。<sup>1)</sup> IARCはこの物質の発がん性を「2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない(2002)」に分類している。」</p> <p>閾値の有無：判断できない 根拠：<i>In vitro</i>試験ではCHO細胞を用いる染色体異常試験の代謝活性化法及び姉妹染色分体交換試験で陽性を示す。一方、サルモネラ菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験等で陰性と報告されている。<i>In vivo</i>試験ではショウジョウバエを用いる特定座位試験で陽性であるが、他に報告はない。<sup>3)</sup> ただし、変異原性の有無について評価が分かれているので、将来的には結論が変わる可能性がある。</p> <p>参考：閾値がある場合 試験で得られた NOAEL = 10 ppm (52.4mg/m<sup>3</sup>) 根拠：対象動物：B6C3F1 マウス ばく露条件：吸入ばく露、0、10、30ppm、6時間/日、5日/週、104週間 腫瘍のタイプ：雌、30ppmで肺の細気管支/肺胞上皮腺腫発生率の有意な増加<sup>3)</sup></p> <p>不確実性係数 UF= 100 根拠：種差、発がん性 評価レベル = <math>10 \times 1/100 \times 6/8 \times 5/5 \times 5.24 = 3.9 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3</math> (0.075ppm)</p> <p>参考：閾値がない場合 ユニットリスクについての情報がない。</p>
<p>キ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり？ 試験で得られた LOAEL = 20 mg/kg/day 根拠：ウサギの妊娠6-19日に20-120 mg/kg/dayを経口投与したところ用量依存的な肋骨癒合がみられた(引用文献3；母体毒性は不明)。 不確実性係数 UF= 100 根拠：LOAEL、種差 評価レベル = <math>20 \text{ mg/kg/day} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3/\text{day} \times 1/100 = 1.2 \text{ mg/m}^3</math> (0.23ppm)</p>
<p>ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)</p>	<p>試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL、UR) = 得られない。 根拠：経口、吸入、経皮投与によるLD<sub>50</sub>のデータは報告されているが<sup>1)</sup>、単回ばく露のNOAEL等を判断するに適切なデータはなかった。</p>



<p>ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)</p>	<p>ヒトへの影響から得られた LOAEL = 2.1 mg/m<sup>3</sup>  不確実性係数 UF= 10  根拠：ヒトの疫学データに基づき LOAEL→NOAEL に変換するため。  評価レベル = 2.1 mg/m<sup>3</sup>/10 = 0.21 mg/m<sup>3</sup> (4.0 × 10<sup>-2</sup>ppm, 0.040ppm)</p> <p>試験で得られた LOAEL = 10 ppm (1ppm=5.24 mg/m<sup>3</sup>@25°C)  根拠：NTP で実施した雌雄の B6C3F1 マウスを 10、30 ppm に 6 時間/日×5 日/週×104 週間ばく露した実験で、10 ppm 群に嗅上皮の慢性炎症及び化生、呼吸上皮の過形成、肺の慢性病変の増加がみられている<sup>3)</sup>。  不確実性係数 UF= 100  根拠:マウスの2年間の吸入ばく露試験で得られた LOAEL を使用するため、LOAEL→NOAEL に変換する係数を 10、期間に対する係数を 1 とする。すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換(10)、期間 (1)の積を用いるとともに、(6 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。  評価レベル = 52.4 mg/m<sup>3</sup> × (6/8×5/5) /100 = 0.39 mg/m<sup>3</sup> (0.075ppm)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>許容濃度等  ACGIH(1992)<sup>4)</sup> TLV-TWA : 10ppm、STEL : 15ppm、経皮吸収性  根拠：この物質の職業ばく露について、TLV-TWA 10ppm(52mg/m<sup>3</sup>)、TWA-STEL15ppm (79mg/m<sup>3</sup>) を勧告する。これらの値は、眼および呼吸器系の刺激、眼毒性(白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性)の可能性を最小限とすることを意図している。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含む。</p>
<p>水環境有害性</p>	<p>急性毒性・魚類 : LC<sub>50</sub>= 0.11 mg/L (96-h)  急性毒性・甲殻類 : LC<sub>50</sub>= 2.16 mg/L (48-h):致死  急性毒性・藻類 : ErC<sub>50</sub>= データはあるが使用できない  環境残留性 : 生分解性 = 2% (BOD)  生物濃縮性 : BCF = 23~146、log P o/w = 3.3</p>

## 有害性評価書

物質名：ナフタレン

### 1. 化学物質の同定情報

名称：ナフタレン (Naphthalene)

別名：ナフタリン、Naphthaline、Naphthene

化学式：C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>

分子量：128.18

CAS 番号：91-20-3

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 407 号

### 2. 物理的・化学的性状 <sup>8)</sup>

外観：特徴的な臭気のある白色固体

引火点：79℃

密度：1.16 g/cm<sup>3</sup>

発火点：567℃

沸点：218℃

爆発限界 上限：5.9、下限：0.9 (vol%)

初留点：該当しない

溶解性 (水)：溶けない

蒸留範囲：該当しない

オクタン-1/水分配係数 log Pow：3.3

蒸気圧：11Pa (25℃)

換算係数：

蒸気密度 (空気=1)：4.42

1ppm=5.33mg/m<sup>3</sup>@20℃、5.24@25℃

融点：80℃

1mg/m<sup>3</sup>=0.19ppm@20℃、0.19@25℃

### 3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：201,568 トン/ (2006 年) <sup>1)</sup>

用途：染料中間体、合成樹脂、爆薬、防虫剤、有機顔料、テトラリン、デカリン、ナフチルアミン、無水フタル酸 <sup>1)</sup>、滅菌剤等、燃料、色素 (塗料・顔料) <sup>2)</sup>

製造業者：大阪ガス、シーケム、JFE ケミカル、三井鉱山

### 4. 有害性データ

#### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性 (致死性) <sup>3)</sup>

	ラット	マウス	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub>	490-9,430 mg/kg	350-710 mg/kg	—	1,200 mg/kg
吸入 LC <sub>50</sub>	>65 ppm(1-h) >100 ppm(8-h 以上)	—	—	—
経皮 LD <sub>50</sub>	≥2,500 mg/kg	—	>20,000 mg/kg	—
静脈内 LD <sub>50</sub>	—	100 mg/kg	—	—
腹腔内 LD <sub>50</sub>	ca 1,000 mg/kg	150-380 mg/kg	—	—
皮下 LD <sub>50</sub>	—	969-5,100 mg/kg	—	—

イヌで貧血、嘔吐、下痢がみられ、マウスの経口投与では浅呼吸、運動失調、眼瞼下垂がみられる。

イ 皮膚腐食性／刺激性<sup>3)</sup>

軽度から中等度の皮膚刺激性

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性<sup>3)</sup>

ごく軽度から中等度の眼刺激性を有するが、眼洗浄により刺激性が軽減する。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性<sup>3)</sup>

報告なし

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<sup>3)</sup>

*In vitro*試験ではCHO細胞を用いる染色体異常試験の代謝活性化法及び姉妹染色分体交換試験で陽性を示す。一方、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験、枯草菌を用いるRec assay、ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出法による一本鎖DNA損傷試験ではいずれも陰性と報告されている。

*In vivo*試験ではショウジョウバエを用いる特定座位試験で陽性であるが、他に報告はない。

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うち「微生物を用いる変異原性試験」の結果「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。<sup>12)</sup>

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露<sup>3)</sup>

NTPで実施した雌雄のB6C3F1マウスを10、30 ppmに6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験では、雌の30 ppm群で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有意に増加し、雌の30ppm群の他の1例では肺の細気管支/肺胞上皮がんが発生している。雄ではばく露に関連した腫瘍の発生はみられていない。

(2) 経口投与<sup>3)</sup>

ラットに41 mg/kg/dayを2年間混餌投与した実験では、腫瘍の発生はみられていない。

ヒトへの影響

発がん性評価 IARC 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない

(12/09/09 確認した。) <sup>14)</sup>

日本産業衛生学会：情報なし <sup>6)</sup>

ACGIH (1995) <sup>4)</sup> A4 : ヒトに対する発がん性と分類しかねる物質

NTP R : ヒトに対して発がん性であることが合理的に推定される物質 <sup>9)</sup>

#### キ 生殖毒性

##### (1) 吸入ばく露 <sup>3)</sup>

マウスの雌雄を 30 ppm に 2 年間ばく露した実験では生殖器に異常はみられていない。

##### (2) 経口投与 <sup>3)</sup>

ラットに 400 mg/kg/day を 13 週間投与した実験では、精巣の組織学的異常はなく、450 mg/kg/day を妊娠 6-15 日の期間投与した実験で、奇形はみられていない。

マウスに 267 mg/kg/day を 14 日間あるいは 133 mg/kg/day を 90 日間投与した実験では精巣重量に異常はなく、200 mg/kg/day を 13 週間投与した実験では精巣の組織学的異常はみられていない。ウサギに 20-120 mg/kg/day を妊娠 6-19 日の期間投与した実験で、用量依存的な胸骨癒合がみられている。

マウスに 300 mg/kg/day を妊娠 7-14 日の期間投与した実験で、母動物で体重増加の抑制及び死亡動物がみられ、生存胎児数が減少したが、奇形はみられていない。

ウサギにナフタレンの代謝物を 16 mg/kg/day で妊娠 20、22 及び 24 日に投与した実験で出生児で白内障や網膜障害がみられている。

##### (3) 腹腔内投与 <sup>3)</sup>

マウスに 14mg/kg を妊娠 2 日目に投与した後の胚の培養実験で成長障害がみられている。また、ラットに 395 mg/kg/day を妊娠 1-15 日の期間投与した実験で、骨化及び心臓の発達遅延がみられている。

##### (4) その他の経路 <sup>3)</sup>

マウスの妊娠 3 日目の胚を、ナフタレンを 0.16 mM 含む培地で培養した実験で染色体異常がみられている。

#### ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

報告なし。

##### ヒトへの影響 <sup>3)</sup>

ナフタレンは溶血作用及びメトヘモグロビン血症を起こす血液毒の 1 つである。また、ナフタレンは局所刺激作用があり、皮膚に付着した場合、人によっては過敏症を示すため皮膚炎を起す。ヒトにおける中毒例の大部分は、小児の防虫用ナフタレンの誤飲で、いずれも急性溶血性貧血と血色素尿症がみられ、下痢、悪心、嘔吐、発熱、無欲状態等の症状を呈する。血液所見としては貧血、網状赤血球及び白血球の増加、有核赤血球の出現がみられ、尿は暗赤褐色を呈し、血色素、タンパク共に陽性で、一部に肝臓や脾臓の腫大を認めている。職業的ばく露の例としては、化学工場におけるナフタレン粉末機の修理作業における高濃度のナフタレンの粉塵吸入による急性毒性の例があり、頭痛、悪心、嘔吐等の症状、さらに赤血球減少、ウロビリノーゲン尿、尿潜血反応陽性、肝臓の腫大、溶血性貧血などみられている。その他、妊娠時ナフタレンにばく露し、その代謝物が胎盤を通して胎児に移行し、新生児に溶血性貧血を発症した例が

ある。

#### ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

##### (1) 吸入ばく露<sup>3)</sup>

マウスを10 ppmに6時間/日×5日間/週×104週間ばく露した実験で、嗅上皮の慢性炎症及び化生、呼吸上皮の過形成、肺の慢性病変の増加がみられている。

##### (2) 経口投与<sup>3)</sup>

マウスに267 mg/kg/dayを14日間投与した実験では、体重増加の抑制と死亡がみられている。また、雄で胸腺の絶対重量の減少、雌でビリルビンの増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少、肺の絶対及び相対重量の増加がみられ、NOAELは53 mg/kg/dayと推定されている。

マウスに53 mg/kg/dayを7日/週×90日間投与した実験で肝臓のベンゾピレンヒドロキシラーゼ活性の減少がみられ、NOAELは5.3 mg/kg/dayと推定されている。

ラットに5日/週×13週間投与した実験では、400 mg/kg/dayで間欠性の下痢と皮質尿細管の変性がみられている。また100 mg/kg/dayで10%の体重増加量の抑制がみられ、NOAELは50 mg/kg/dayと推定されている。

ラットに37.5 mg/kg/dayを3週間、続いて70 mg/kg/dayを11週間混餌投与した実験で摂餌量の減少、体重増加の抑制、肝臓の腫大、肝臓のうっ血及び肝細胞の腫大、腎炎がみられている。雌ラットに50 mg/kg/dayを妊娠6-15日の9日間投与した実験で傾眠、虚脱、呼吸緩徐、探索行動の減少がみられている。

ラットに500 mg/kg/dayを3.5日/週×4週間投与した実験で水晶体の混濁がみられている。

ラットに1,000 mg/kg/dayを1回/日×18日間投与した実験で白内障がみられている。

イヌに220 mg/kgを7日間投与した実験で下痢、虚脱、食欲の欠如、運動失調、貧血がみられている。また、イヌに1,500 mg/kgを40日間投与した実験で溶血性貧血、血色素尿症がみられたが、投与中止後回復している。

ウサギに1,000 mg/kgを10日間投与した実験で水晶体の混濁、眼房水中のアスコルビン酸の低下がみられている。

##### ヒトへの影響<sup>3)</sup>

ナフタレンの慢性影響としては、ナフタレンの分別作業場(濃度2.1 mg/m<sup>3</sup>)及び圧搾場(濃度41.4-590 mg/m<sup>3</sup>)で実施された作業員の健康調査報告で、皮膚、目及び咽喉頭の刺激及び炎症、胃腸障害、貧血、尿の糖及びジアゾ反応陽性、視野狭窄が示されている。また、他の例では5年間にわたり高濃度のナフタレン蒸気にはく露された21名の作業員中8名に水晶体の混濁がみられたという報告がある。

#### コ 許容濃度の設定

ACGIH(1992)<sup>4)</sup> TLV-TWA : 10ppm、STEL : 15ppm、経皮吸収性

根拠： この物質の職業ばく露について、TLV-TWA 10ppm(52mg/m<sup>3</sup>)、TWA-STEL15ppm(79mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。これらの値は、眼および呼吸器系の刺激、眼毒性（白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性）の可能性を最小限とすることを意図してい

る。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含む。

日本産業衛生学会<sup>6)</sup> 設定されていない

(2) 水生環境有害性[s1]

ア 生態毒性データ<sup>3)</sup>

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C <sub>50</sub> (mg/L) (ばく露時間)：影響指標	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間)：影響指標
藻類	<i>Chlorella vulgaris</i> (クロレラ)	33(24-h):増殖阻害	
	<i>Nitzschia palea</i> (珪藻)	2.82(4-h[s2]):	
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (セレナストラム)	2.96(4-h)[s3]:	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	2.16(48-h)	
	<i>Daphnia pulex</i> (ミジンコ)	4.66(48-h):遊泳阻害	
魚類	<i>Microterus salmoides</i> (オオクチバス)	0.51(96-h)	
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.11(96-h)	
その他	<i>Physa gyrina</i> (サカマキガイ)	5.02(48-h):	

イ 環境運命

分解性：

好氣的 難分解（化審法既存物質点検データ）<sup>3)</sup>

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	30mg l	100mg l
BOD から算出した分解度		
2%		

生分解の半減期として、3日から1,700日までの広範囲の値が報告されている。分解速度はオイルで汚染された水中では速く(半減期=約7日)、非汚染水中では遅く(半減期>1、700日)、ナフタレン濃度とともに増大することが報告されている<sup>13)</sup>。地下水での分解でもラグタイムはオイルによる汚染の程度により減少する。すなわち汚染された水でのラグタイムは1.2日であるのに対し、汚染されていない水では12日との報告がある。底質中では上層水より8~20倍速く分解するとの報告がある。オイルで汚染された底質での半減期は4.9日、汚染されていない底質では88日以上との報告がある。

## 生物蓄積性

log Pow : 3.3 <sup>8)</sup>

低濃縮性（化審法既存物質点検データ） <sup>3)</sup>

脂質含量		試験期間	
—		8 週間	
	試験濃度	濃縮倍率	
第 1 区	0.15mg l	36.5～168	
第 2 区	0.015mg l	23～146	

ウ 環境分布・モニタリングデータ <sup>13)</sup>

昭和 51 年度 水質 0/20（検出数/検体数）

## 5. 物理的・化学的危険性 <sup>8)</sup>

ア 火災危険性 : 可燃性

イ 爆発危険性 : 79°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。空气中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性 : 燃焼すると刺激性で有毒なガスを生成する。強酸化剤と反応する。

## 備考

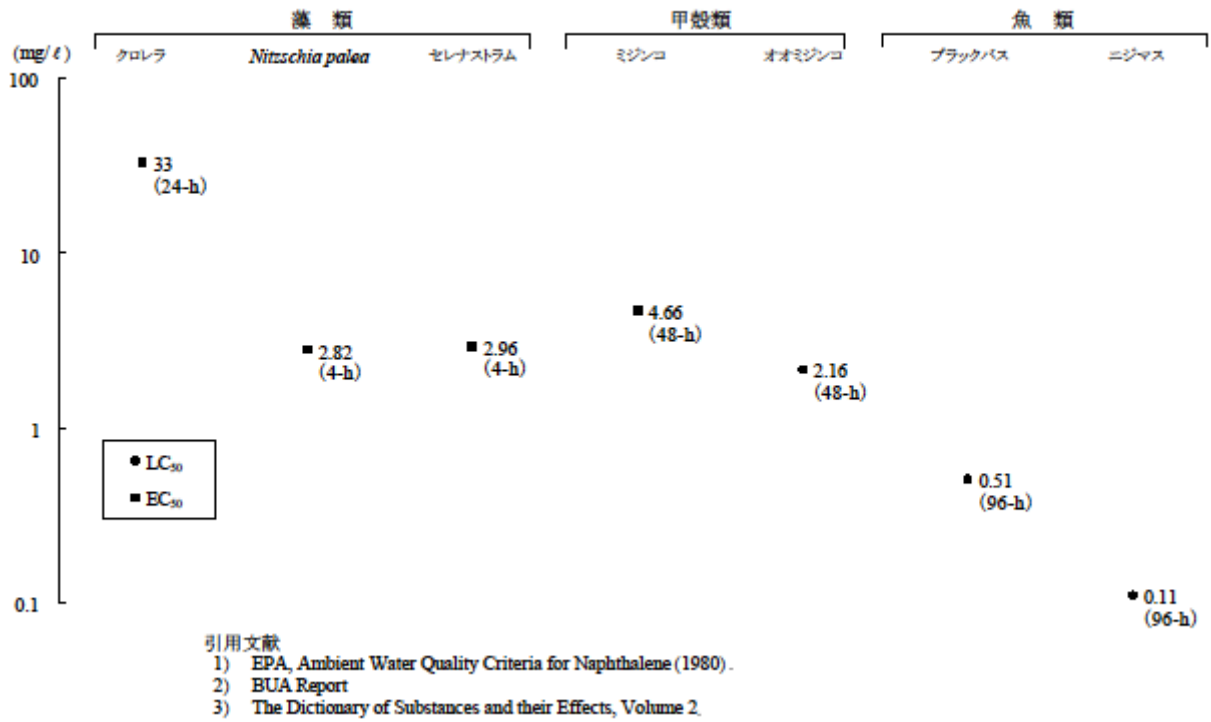
この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997年）、化学物質評価研究機構（CERI）を主として原文のまま引用したものである。

## 引用文献

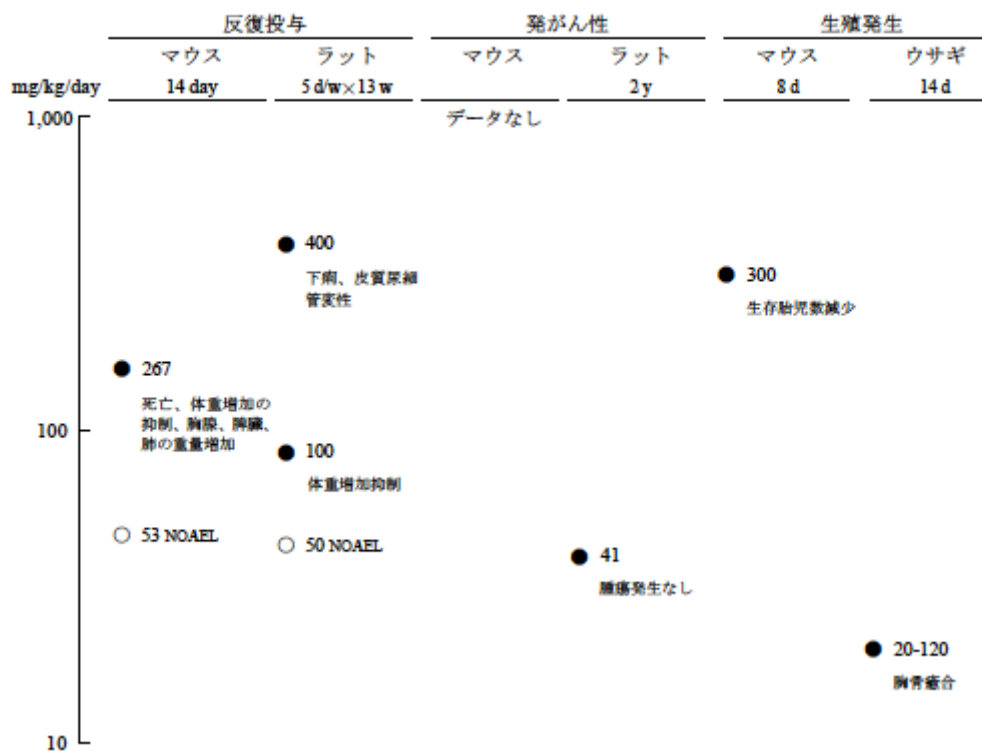
- 1) 14705 の化学商品（2008）、化学工業日報社
- 2) 経産省製造・輸入量実態調査
- 3) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 4) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2009）、ACGIH
- 5) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1992）、ACGIH
- 6) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 51 巻（2009）、日本産業衛生学会
- 7) IARC Monograph Vol/ 82(2002)
- 8) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0667（2000）、IPCS
- 9) NTP Report on Carcinogens, Eleventh Edition
- 10) NTP TR-No.410 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Naphthalene in B6C3F1 Mice(Inhalation Studies)（1992）
- 12) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集（1998）、JETOC
- 13) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）平成 17 年度 環境省  
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>
- 14) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

《参考図》 3)

生態毒性図

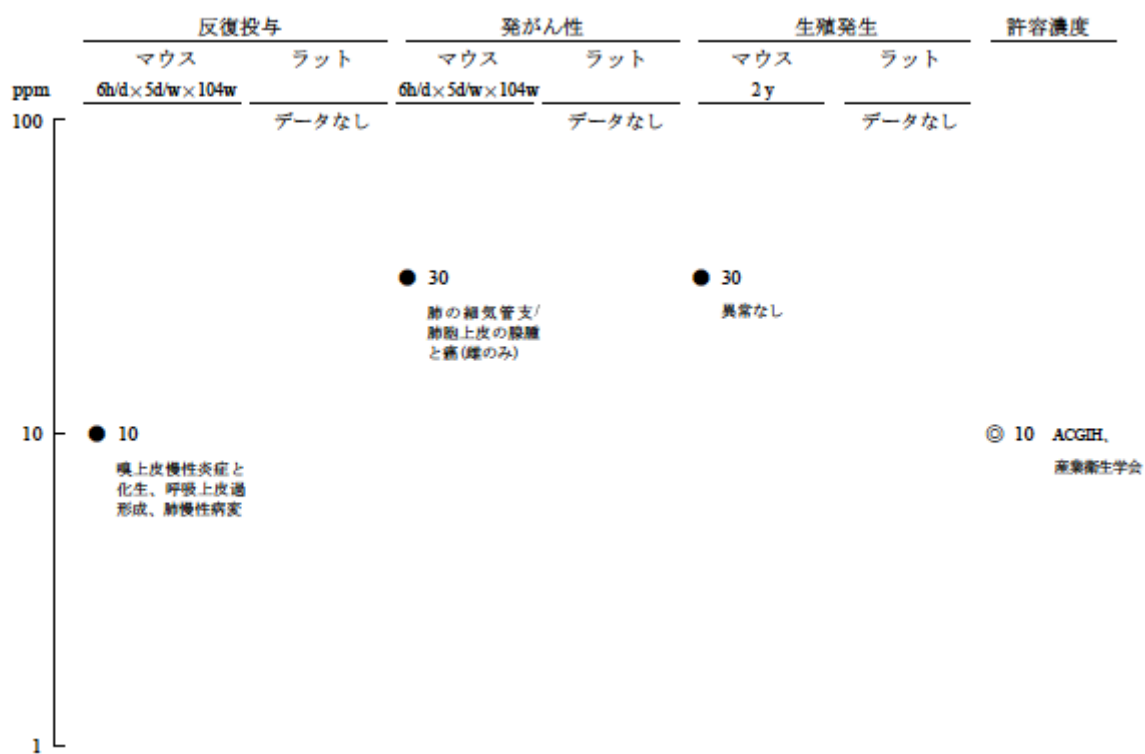


ほ乳動物毒性図(経口投与)





ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



## 有害性総合評価表

物質名：酢酸ビニル

有害性区分	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> =1,243-3,680ppm(4 h) (ラット)、=1,460-5,150ppm(4 h) (マウス)、 =2,500-8,800 ppm(4 h) (ウサギ)、=5,210-21,800ppm(4 h) (モルモット)</p> <p>試験内容： 経口毒性：LD<sub>50</sub> =2,920 mg/kg (ラット)、=1,613 mg/kg (マウス)</p> <p>試験内容： 経皮毒性：LD<sub>50</sub> =2,335-7,474 mg/kg (ウサギ)</p> <p>試験内容：</p>
イ 皮膚腐食性 ／刺激性	<p>皮膚腐食性／刺激性：あり</p> <p>根拠：(ヒト) 皮膚刺激性を有し、皮膚に水疱形成を引き起こす。<sup>1)</sup></p>
ウ 眼に対する 重篤な損傷 性／刺激性	<p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>根拠：眼刺激性については低いと報告されている。<sup>1)</sup> (ヒト) 酢酸ビニルの眼及び鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m<sup>3</sup>)と報告されている。<sup>1)</sup></p>
エ 皮膚感作性 又は呼吸器 感作性	<p>皮膚感作性：可能性がある</p> <p>根拠：(ヒト) 酢酸ビニル樹脂加工されたガーターベルトや時計バンドによって感作されたという報告がある<sup>1)</sup>が詳細は不明であり、区分するに足りる根拠とはいえない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
オ 生殖細胞変 異原性	<p>生殖細胞変異原性：やや疑われる</p> <p>根拠：in vivo somatic cell mutagenicity test であるマウス小核試験で陽性である。<sup>1), 6)</sup> また in vivo somatic cell genotoxicity test であるマウス SCE 試験で陽性である。<sup>6)</sup> 培養細胞やヒトリンパ球を用いる in vitro mutagenicity tests で陽性である。<sup>1), 6)</sup> 試験で得られた (NOEL、NOAEL、LOAEL) =得られない</p>
カ 発がん性	<p>発がん性：あり (経口ばく露)</p> <p>根拠：IARC:2B、ACGIH:A3、日本産業衛生学会：第2群 B(2009年7月31日確認)</p> <p>閾値の有無：有り</p> <p>根拠：CHO 細胞を用いた SCE で陽性、ヒトリンパ球で染色体異常、SCE,小核で陽性がみとめられたと報告されているが、労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち、微生物を用いる変異原性試験で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。</p> <p>閾値がある場合 実験で得られた NOAEL=50ppm</p> <p>根拠：(吸入ばく露) 雌雄の SD ラットに 50,200, 600ppm6 時間週 5 日 104 週ばく露したところ、雌雄の 600ppm 群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の 200ppm 以上で鼻腔の乳頭腫、雄の 600ppm 群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の 600ppm 群で鼻腔の総腫瘍発生率が有意に増加している。<sup>1)</sup></p>

	<p>不確実係数 UF=100  根拠：種差（10）、発がん（10）  評価レベル=50ppm×6/8×1/100=0.38ppm  労働年数補正後 = 0.38 ppm / (45/75) = 0.63 ppm</p> <p>[参考]  閾値がない場合  ユニットリスクについての情報なし。</p> <p>[参考]  なお、酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されているので、代謝物であるアセトアルデヒドとしての評価を参考として下記に示した。</p> <p>閾値の有無:閾値なし  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、変異原性が認められた。</p> <p>閾値がない場合  UR = 2.2 × 10<sup>-6</sup> per ug/m<sup>3</sup>  RL(10<sup>-4</sup>)=5×10 ug/m<sup>3</sup> =0.027 ppm  根拠：IRIS<sup>14</sup> 吸入発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんについて Linearized multistage-variable exposure input form で算出されている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10/20m<sup>3</sup>/日、ばく露日数 240日/年、労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。</p> <p>労働補正 RL(10<sup>-4</sup>)= 2.5×10<sup>2</sup> μg/m<sup>3</sup> = 0.14 ppm  計算式  労働補正 RL(10<sup>-4</sup>)=RL(10<sup>-4</sup>)/(10/20×240/365×45/75)=2.5×10<sup>2</sup> μg/m<sup>3</sup>=0.14ppm</p>
キ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり（軽微）</p> <p>試験で得られた LOAEL = 1000 ppm (3580 mg/m<sup>3</sup>)  根拠：ラットの妊娠 6-15 日（6 時間/日）に 1000 ppm を吸入ばく露したところ、母体重増加抑制、胎児の骨格変異等がみられた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100  根拠：種差、LOAEL  評価レベル = 3580 mg/m<sup>3</sup> x 6/8 x 1/100 = 26.9 mg/m<sup>3</sup> (7.6 ppm)</p>

<p>ク 特定標的臓器／全身毒性(単回ばく露)</p>	<p>試験で得られた (NOAEL) = 36 ppm          根拠：ボランティアに 19.7・71 ppm の酢酸ビニルを 0.5-4h ばく露したところ、気管支に刺激が見られたとの報告があるが、NOAEL、LOAEL に関する情報はない<sup>6)</sup>。ウサギを用いた 40 分間吸入ばく露実験において中枢神経への影響を観察した報告では、興奮性の低下がみられ、36 ppm が NOAEL、71 ppm が LOAEL であった<sup>6、7)</sup>。これは麻酔作用なので、区分 3 に該当する。          不確実性係数 UF = 10          根拠：種差          評価レベル = 3.6 ppm</p>																						
<p>ケ 特定標的臓器／全身毒性(反復ばく露)</p>	<p>試験で得られた LOAEL = 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)          根拠：ラットを 5 時間×5 日/週×10 ヶ月間ばく露した実験で、10 ppm では気管支上皮の扁平上皮化生、100 ppm では肝細胞の脂肪変性、滑面小胞体の増加、毛細胆管の変化がみられている<sup>1)</sup>。          不確実性係数 UF = 100          根拠：13 週間以上のばく露期間の動物試験で得られた LOAEL を使用する。          すなわち、UF として、種差 (10)、LOAEL→NOAEL への変換 (10)、期間 (1) の積を用いるとともに、(5 時間/8 時間×5 日/5 日) を乗じて労働ばく露への補正を行う。          評価レベル = 36 mg/m<sup>3</sup> × (5/8×5/5) / 100 = 0.23 mg/m<sup>3</sup> (0.063 ppm)</p>																						
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>許容濃度等(2009 年 7 月 31 日確認)          ACGIH TWA : 10ppm、STEL : 15ppm          要旨 <sup>7)</sup>          酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系 (CNS) 影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) の TLV-TWA、15ppm(53mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。          酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A 3 注記が付記された。眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。</p>																						
<p>水環境有害性</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">分類</th> <th>毒性値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">急性毒性</td> <td>魚類</td> <td>LC<sub>50</sub> = 2.4 mg/L (96-h)</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>EC<sub>50</sub> = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*)</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>ErC<sub>50</sub> = 8.9 mg/L (48-h)生長阻害 (速度法)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>EC<sub>50</sub> =</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">慢性毒性</td> <td>魚類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>甲殻類</td> <td>NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害</td> </tr> <tr> <td>藻類</td> <td>NOEC =</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>NOEC =</td> </tr> </tbody> </table>	分類		毒性値	急性毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 2.4 mg/L (96-h)	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*)	藻類	ErC <sub>50</sub> = 8.9 mg/L (48-h)生長阻害 (速度法)	その他	EC <sub>50</sub> =	慢性毒性	魚類	NOEC =	甲殻類	NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害	藻類	NOEC =	その他	NOEC =	<p>環境残留性：生分解性 = 82~98% (BOD、2 週間)          生物濃縮性：BCF = 、log P<sub>ow</sub> = 0.73          GHS 区分：急性区分：II、慢性区分：区分外          根拠：本物質の最も低い急性毒性値として魚類に対する 2.4 mg / L が得られており、ここから判断して急性 II に該当する。本物質は、生分解性が高く、かつその</p>
分類		毒性値																					
急性毒性	魚類	LC <sub>50</sub> = 2.4 mg/L (96-h)																					
	甲殻類	EC <sub>50</sub> = 9.2 mg/L (48-h):遊泳阻害*)																					
	藻類	ErC <sub>50</sub> = 8.9 mg/L (48-h)生長阻害 (速度法)																					
	その他	EC <sub>50</sub> =																					
慢性毒性	魚類	NOEC =																					
	甲殻類	NOEC = 0.32 (21-d) 繁殖阻害																					
	藻類	NOEC =																					
	その他	NOEC =																					

	<p>logPow0.73 から判断して生物濃縮性の懸念が低いことから慢性区分は区分外に該当する。</p>
<p>健康影響評価 T F 結論</p>	<p>発がん性</p> <p>閾値の有無：有り</p> <p>根拠：CHO 細胞を用いた SCE で陽性、ヒトリンパ球で染色体異常、SCE,小核で陽性がみとめられたと報告されているが、労働安全衛生法有害調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験のうち、微生物を用いる変異原性試験で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されている。アセトアルデヒドはアルコールの代謝物でもある。</p> <p>閾値がある場合</p> <p>実験で得られた NOAEL=50ppm</p> <p>根拠：(吸入ばく露) 雌雄の SD ラットに 50,200, 600ppm6 時間週 5 日 104 週ばく露したところ、雌雄の 600ppm 群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の 200ppm 以上で鼻腔の乳頭腫、雄の 600ppm 群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の 600ppm 群で鼻腔の総腫瘍発生率が有意に増加している。<sup>1)</sup></p> <p>不確実係数 UF=100</p> <p>根拠：種差 (10)、発がん (10)</p> <p>評価レベル=50ppm × 6/8 × 1/100= 0.38ppm</p> <p>労働年数補正後 = 0.38 ppm / (45/75) = 0.63 ppm</p> <p>[参考]</p> <p>なお、酢酸ビニルは体内で速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されるが、アセトアルデヒドに遺伝毒性があると報告されているので、代謝物であるアセトアルデヒドとしての評価を参考として下記に示した。</p> <p>閾値の有無:閾値なし</p> <p>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、変異原性が認められた。</p> <p>閾値がない場合</p> <p>UR = 2.2 × 10<sup>-6</sup> per ug/m<sup>3</sup></p> <p>RL(10<sup>-4</sup>)=5 × 10 ug/m<sup>3</sup> =0.027 ppm</p> <p>根拠：IRIS<sup>14)</sup> 吸入発がん性試験で rat/SPF Wistar, 雄に誘発した扁平上皮がんにつ</p>

いて Linearized multistage-variable exposure input form で算出されている。

なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10/20m<sup>3</sup>/日、ばく露日数 240日/年、労働生涯 45/75）に基づいて換算すれば以下となる。

$$\text{労働補正 RL}(10^{-4}) = 2.5 \times 10^2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.14 \text{ ppm}$$

計算式

$$\text{労働補正 RL}(10^{-4}) = \text{RL}(10^{-4}) / (10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 2.5 \times 10^2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.14 \text{ ppm}$$

許容濃度(2009年7月31日確認)

ACGIH TWA=10ppm、STEL : 15ppm

要旨

酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系（CNS）影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>) の

TLV-TWA、15ppm(53mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。

酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとする A 3 注記が付記された。眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

## 有害性評価書

### 物質名：酢酸ビニル

#### 1. 化学物質の同定情報

名称：酢酸ビニル (Vinyl acetate)

別名：ビニルアセテート、酢酸ビニルモノマー

Vinyl acetate monomer、VAC、VAM

Acetic acid ethenyl ester、1-Acetoxyethylene、Acetic acid vinyl ester

化学式：C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：86.1

CAS 番号：108-05-4

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 180 号

#### 2. 物理的・化学的性状 <sup>2)</sup>

外観：特徴的な臭気のある無色流動性液体	凝固点：      °C
比重 (水=1)：0.9	引火点 (C.C.)：- 8°C
沸点：72°C	発火点：402°C
初留点：      °C	爆発限界 (容量%) 下限：2.6 上限：13.4
蒸留範囲：      °C ~      °C	溶解性 (水)：2.5g/100ml (20°C)
蒸気圧：11.7kPa (20°C)	オクタン-1/水分配係数 log Pow:0.73
蒸気密度 (空気=1)：3.0	換算係数：
融点：-93°C	1ppm=3.58mg/m <sup>3</sup> @20°C 3.52@25°C
	1mg/m <sup>3</sup> =0.279ppm@20°C 0.284@25°C

#### 3. 生産・輸入量、使用量、用途

生産量：110,483 トン/2003 年 <sup>3)</sup>

輸入量：9,355 トン/2003 年 <sup>3)</sup>

用途：酢酸ビニル樹脂用モノマー、エチレン・スチレン・アクリレート・メタクリレート等との共重合用モノマー、ポリビニルアルコール、接着剤、エチレン・酢ビコポリマー、合成繊維、ガムベース <sup>3)</sup>、中間物 <sup>4)</sup>

製造業者：日本合成化学工業、クラレ、昭和電工、日本酢ビ・ポバール、電気化学工業 <sup>3)</sup>

#### 4. 有害性データ

##### (1) 健康影響

##### ア 急性毒性 (致死性) <sup>1)</sup>

	ラット	マウス	ウサギ	モルモット
経口 LD <sub>50</sub>	2,920 mg/kg	1,613 mg/kg	—	—
吸入 LC <sub>50</sub>	1,243-3,680ppm(4 h)	1,460-5,150ppm(4 h)	2,500-8,800 ppm(4 h)	5,210-21,800ppm(4 h)
経皮 LD <sub>50</sub>	—	—	2,335-7,474 mg/kg	—

急性毒性の死亡例ではいずれの動物種においても努力呼吸、継続の痙攣がみられ、肺の障害が報告されている。

#### イ 皮膚腐食性／刺激性<sup>1)</sup>

##### ヒトへの影響

皮膚刺激性を有し、皮膚に水疱形成を引き起こす。

#### ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性<sup>1)</sup>

眼刺激性については低いと報告されている。

##### ヒトへの影響

酢酸ビニルの眼及び鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m<sup>3</sup>)と報告されている。

#### エ 呼吸器感作性または皮膚感作性<sup>1)</sup>

##### ヒトへの影響

酢酸ビニル樹脂加工されたガータベルトや時計バンドによって感作されたという報告がある。<sup>1)</sup>

#### オ 生殖細胞変異原性

##### 生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

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うち「微生物を用いる変異原性試験」で「陰性」を示し、変異原性が認められなかった。<sup>10)</sup>

*In vitro*試験では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示しているが、その他の試験系では全て陽性である。CHO細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、シリアンハムスター胚細胞を用いるトランスフォーメーション試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験でいずれも陽性の結果が報告されている。また、大腸菌及びヒトリンパ球のDNAとクロスリンクを生じるという報告がある。<sup>1)</sup>

生体内マウス骨髄細胞において、酢酸ビニルは投与量と相関のあるSCEの発生頻度増加を示した。<sup>6)</sup>

*In vivo*試験ではC57BL/6マウスに1,000-2,000 mg/kgを腹腔内投与した実験で骨髄細胞の小核を有意に誘発させる。ラット及びマウスを1,000 ppm以下に6時間/日×5日/週×4週及び6時間/日×5日/週×3カ月で吸入ばく露を行った実験でいずれも小核の誘発は認められていない。また、ラット及びマウスに4週間の飲水投与を行った実験でも骨髄で小核の誘発は認められていない。<sup>1)</sup>

#### カ 発がん性<sup>1)</sup>

##### (1) 吸入ばく露

雌雄のSwissマウスを50、200、600 ppmに6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験では、ばく露に関連した腫瘍の発生はみられていない。

同様に雌雄のSDラットを50、200、600 ppmに6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験では、雌雄の600 ppm群で鼻腔の扁平上皮癌、雄の200 ppm以上の群で鼻腔の乳頭腫、雄の600



ppm群で鼻腔の上皮内癌が発生している。雄の600 ppm群では鼻腔の総腫瘍発生率が有意に増加している。

## (2) 経口投与

日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄のBDF1マウスに400、2,000及び10,000 ppmを104週間飲水投与した実験では、雌雄の10,000 ppm群で口腔及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、食道及び喉頭の扁平上皮癌、雌の2,000 ppm群で食道の扁平上皮乳頭腫及び喉頭の扁平上皮癌の発生が認められている。

同様に日本バイオアッセイ研究センターで実施された雌雄のF344ラットに400、2,000及び10,000 ppmを104週間飲水投与した実験では、雄の10,000 ppm群で口腔の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌の400 ppm以上の群で口腔の扁平上皮癌、雌の10,000 ppm群で食道の扁平上皮癌の発生が認められている。

## ヒトへの影響

### 発がん性評価 (2009年7月31日確認)

IARC 2B：ヒトに対して発がん性の可能性がある<sup>9)</sup>

ACGIH A3：動物発がん性であるが、ヒトとの関連は不明<sup>5)</sup>

日本産業衛生学会 第2群B：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質<sup>8)</sup>

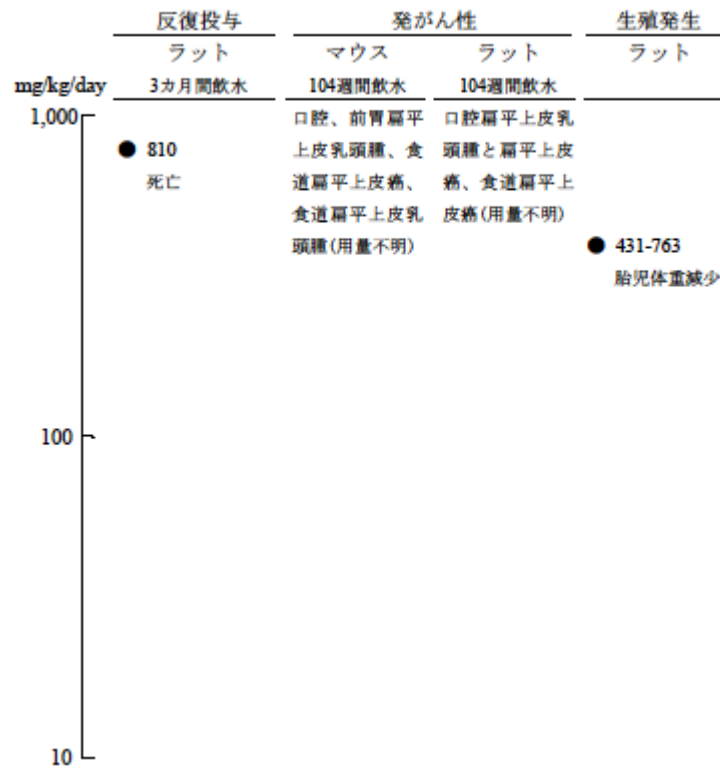
### ほ乳動物毒性因(発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)								文献		
			雄				雌						
			(ppm)										
			0	400	2,000	10,000	0	400	2,000	10,000			
マウス (BDF1)	経口 (飲水)	用量：400、2,000、10,000 ppm 投与期間：104週間	口腔									1)	
			扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	4/50	0/50	0/50	0/50	3/49		
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	13/50	0/50	0/50	0/50	15/49		
			食道										
			扁平上皮乳頭腫	—	—	—	—	0/50	0/50	1/50	0/49		
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	7/50	0/50	0/50	0/50	1/49		
			前胃										
扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	0/50	1/49					
扁平上皮癌	1/50	0/50	0/50	7/50	0/50	0/50	0/50	3/49					
喉頭													
扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50	1/49					
ラット (F344)	経口 (飲水)	用量：400、2,000、10,000 ppm 投与期間：104週間	口腔									1)	
			扁平上皮乳頭腫	0/50	0/50	0/50	2/50	—	—	—	—		
			扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	5/50	0/50	1/50	1/50	3/50		
			食道										
扁平上皮癌	—	—	—	—	0/50	0/50	0/50	1/50					
ラット (SD)	吸入	用量：50、200、600 ppm 投与期間：6時間/日×5日/週 ×104週間	鼻腔									2) 3)	
			扁平上皮癌	0/59		2/59	0/60	0/60	0/60	4/59			
			乳頭腫	0/59	1/59	4/59							
			潜在癌	0/59		1/59							

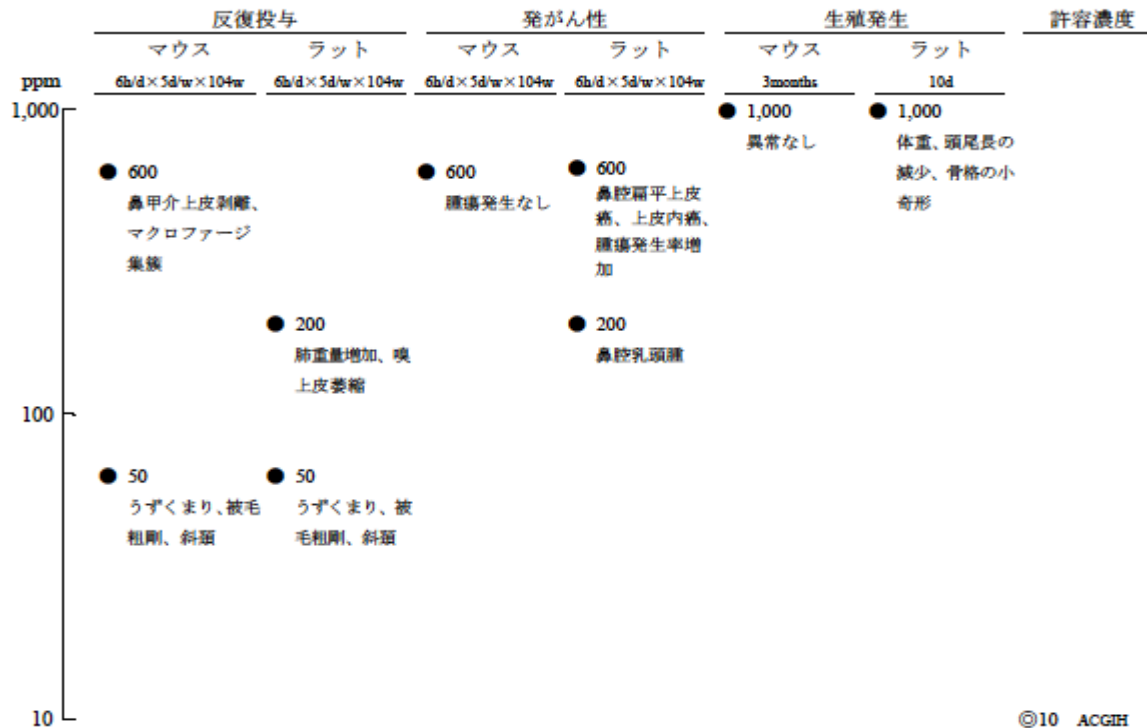
### 引用文献

- 1) 労働省基発第651号の2、酢酸ビニル等4物質に係わるがん原性試験の結果について (1996)。
- 2) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 63 (1995)。
- 3) ATSDR, Draft Toxicological Profile for Vinyl Acetate (1991)。

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図(吸入暴露)



©10 ACGIH

## キ 生殖毒性<sup>1)</sup>

### (1) 吸入ばく露

マウスを1,000 ppmに3ヵ月間ばく露した実験では雌雄とも生殖器官に異常はみられていない。ラットを1,000 ppmに6時間/日で妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で、母動物で毒性がみられ、胎児では骨化遅延を含む成長遅延がみられている。

ラットを1,000 ppmに妊娠6-15日の10日間ばく露した実験で、胎児の体重及び頭尾長が減少し、骨格の小奇形及び変異がみられたが、奇形は出現しなかった。母動物では体重増加の抑制及び肺のうっ血がみられている。

### (2) 経口投与

ラットに5,000 ppmを飲水投与した2世代生殖試験では、F0及びF1世代において雄に起因する受精率の低下がみられている。また、1,000 ppmを妊娠6-15日の10日間飲水投与した実験では、母動物で体重増加の抑制と肺のうっ血がみられ、腹児数が減少し、胎児の体重及び頭尾長が減少し、骨の軽微な奇形及び変異が増加している。

ラットに5,000 ppm(477 mg/kg/day相当)を妊娠6-15日の10日間飲水投与した実験で、母動物で体重増加の抑制がみられ摂餌量及び飲水量が減少したが、胎児に毒性及び奇形はみられていない。

ラットに5,000 ppm(431-763 mg/kg/day相当)を飲水投与した2世代生殖試験では、F0母動物で体重増加の抑制及び摂水量の減少がみられ、F1世代の体重が減少したが、奇形はみられていない。また、ラットに950 mg/kg/dayを3ヵ月間または235 mg/kg/dayを104週間飲水投与した実験では雌雄の生殖器官に異常は認められていない。

## ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

ボランティアに19.7-71 ppmの酢酸ビニルを0.5-4hばく露したところ、気管支に刺激が見られたとの報告がある<sup>6)</sup>。

酢酸ビニルの鼻に対する刺激性の閾値は、10-22 ppm(35-77 mg/m<sup>3</sup>)と報告されており、喉に対する刺激は200 ppm(704 mg/m<sup>3</sup>)からみられている。<sup>1)</sup>

ウサギを用いた40分間吸入ばく露実験において中枢神経への影響を観察した報告では、興奮性の低下がみられ、36 ppmがNOAEL、71 ppmがLOAELであった<sup>6、7)</sup>。

## ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)<sup>1)</sup>

### (1) 経口投与

ラットおよびマウスに810 mg/kg/dayを3ヵ月間飲水投与した実験で死亡がみられていない。

### (2) 吸入ばく露

マウスを6時間/日×5日/週×4週間ばく露した実験で、500 ppmでは呼吸困難、1,000 ppmでは体重増加の抑制がみられている。同じ条件でラットでも500 ppmで呼吸困難がみられている。

マウスを6時間×5日/週×3ヵ月間ばく露した実験で、200 ppmでは鼻甲介上皮の炎症、軽度の多巣性気管支炎、1,000 ppmでは上部気道の上皮の過形成及び化生がみられている。

マウスを6時間/日×5日/週×104週間ばく露した実験で、50 ppmではうずくまり、被毛粗剛、

斜頸、600 ppmでは鼻甲介上皮の剥離、マクロファージの集簇がみられている。同じ条件でラットでは50 ppmではうずくまり、被毛粗剛、斜頸、200 ppmでは肺の相対重量の増加、嗅上皮の萎縮がみられている。

マウスまたはラットを600 ppmに104週間ばく露した実験で血糖値の減少、嗅上皮の萎縮と再生、肺の重量増加、気管支上皮の剥離とマクロファージの集簇などがみられている。

ラットを5時間×5日/週×10ヵ月間ばく露した実験で、10 ppmでは気管支上皮の扁平上皮化生、100 ppmでは肝細胞の脂肪変性、滑面小胞体の増加、毛細胆管の変化がみられている。

ラットを6時間/日×15日間ばく露した実験で、2,000 ppmでは鼻刺激、肺でのマクロファージの集簇、雄の体重増加の抑制、250 ppmでは雌の体重増加の抑制がみられている。

コ 許容濃度の設定 (2009年7月31日確認)

ACGIH TLV : 10 ppm (TWA) ; 15 ppm (STEL) (2008)<sup>6)</sup>

日本産業衛生学会 設定なし<sup>8)</sup>

ACGIH Documentation (2001) 要旨<sup>7)</sup>

酢酸ビニルによる職業ばく露によって引き起こされる中枢神経系 (CNS) 影響、眼および上気道に対する刺激の可能性を減らすために 10ppm(53mg/m<sup>3</sup>)の TLV-STEL が推奨される。

酢酸ビニルはすみやかにアセトアルデヒドに代謝されることが刺激性影響の原因と考えられる。(現行のアセトアルデヒドに対する TLV ドキュメンテーションを参照)。げっ歯類での慢性バイオアッセイで酢酸ビニルの発がん性が陽性であることが示されていること証拠として、酢酸ビニルに対して動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知であるとするA3注記が付記された。眼刺激性に対する安全措置として TLV-STEL が推奨されている。Skin または SEN 注記を付記するまでの十分なデータは得られていない。

(2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ<sup>1)</sup>

分類	生物名	急性毒性値 L(E)C <sub>50</sub> (mg/L) (ばく露時間)	慢性毒性値 NOEC(mg/L) (ばく露時間):影響指標
藻類	<i>Scenedesmus quadricauda</i> (セネデスマス) <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> <sup>12)</sup>	370(7-d):増殖阻害 (EC <sub>0</sub> ) ErC <sub>50</sub> 8.9 (48-h) 生長阻害 (速度法)	7.4 (48-h)生長阻害 (速度法)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	52(48-h):遊泳阻害  9.2 (48-h):遊泳阻害 <sup>12)</sup>	0.32 (21-d) 繁殖阻害
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー) <i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル) <i>Orizias latipes</i> <sup>12)</sup>	19(96-h)  18.0(96-h)  2.4 (96-h)	

## イ 環境運命

分解性：

好氣的 良分解性（化審法既存物質点検）

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100mg/l	30mg/l
BOD から算出した分解度		
82～98%		

嫌氣的

3日間の誘導期間の後、100%分解されたとの報告がある。

非生物的

OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数= $26.32 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}(25^\circ\text{C})$ で11)、OHラジカル濃度= $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は7.3～14.6時間と計算される。

スモッグチャンバー試験では、光酸化反応による半減期は4.1～6.5時間と報告されている。

濃縮性 <sup>1)</sup>

報告なし。

生物蓄積性（BCF 又は log Pow）：

log Pow=0.73 <sup>2)</sup>

## ウ 環境分布・モニタリングデータ <sup>1)</sup>

平成 7 年度 4/18（検出数/検体数） 55～5,000ng/m<sup>3</sup>（検出範囲）

平成 12 年度 8/42（検出数/検体数） 5/14（検出地点/調査地点） 21～5,500ng/m<sup>3</sup>（検出範囲）

## 5. 物理的・化学的危険性 <sup>2)</sup>

ア 火災危険性：引火性が高い。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある；遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性：加温や光、過酸化物の影響により容易に重合して、火災または爆発の危険を伴う。強酸化剤と激しく反応する。

## 備考

この有害性評価書は、主として「既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（2002）」（化学物質評価研究機構（CERI））を原文のまま引用したものである。

この有害性評価書は平成 17 年度（平成 18 年 3 月）作成したものであるが、許容濃度や発がん分類又は US EPA IRIS 等適宜改訂される情報は平成 21 年 7 月の時点で更新した。

#### 引用文献

- 1) 既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 2) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0347 （1995）
- 3) 化学工業日報社「14705 の化学商品」（2005）
- 4) 経済産業省 化学物質の製造・輸入に関する実態調査（平成 13 年度実績）の確報値
- 5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1996）和訳、ACGIH
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2001）ACGIH
- 8) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 47 巻（2005）、日本産業衛生学会
- 9) IARC Monograph Vol.63 (1995), IARC
- 10) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性データ集 補遺 3 版(2005) JETOC
- 11) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」（冊子の pdf 版）平成 17 年度 環境省  
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>
- 12) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻、環境省（2003）