

- several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model. Int Arch Occup Environ Health 1997;70(1):41–50.
- 36) Altmann L, Neuhann HF, Krämer U, Witten J, Jermann E. Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethylene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. Environ Res 1995;69(2):83–9.
- 37) Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, et al. Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. Environ Health Perspect 2002;110(7):655–64.

発がん性分類（2025）の提案理由

2025年5月14日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

水溶性コバルト（II）塩 発がん分類第2群A

日本産業衛生学会では、1995年に「コバルトおよびコバルト化合物（タングステンカーバイドを除く）」の発がん性分類を第2群Bとした。他方、IARCでは、2006年に「硫酸コバルト等水溶性コバルト（II）塩」を、動物に対する十分な証拠があることから、発がん性グループ2Bに分類していたが¹⁾、近年、発がん作用機序の証拠が出てきたことから、2023年に当該グループを2Aに変更した²⁾。このことから、産業衛生学会では、コバルト化合物に含まれる、水溶性コバルト（II）塩の発がん性分類を検討した。なお、水溶性コバルト（II）塩とは、水に容易に溶解しコバルトイオン（Co²⁺）を放出するコバルト化合物のことであり、塩化コバルト、硫酸コバルト、酢酸コバルト、硝酸コバルト等が含まれる。

ヒトにおける発がん性評価では、水溶性コバルト（II）塩の影響を、酸化コバルトや金属コバルト等、他の形態のコバルトの影響と区別して評価できる研究はない。

動物発がんについては、GLP準拠で硫酸コバルトを吸入ばく露（全身）した発がん性試験がある。Fischer 344/Nラット、及び、B6C3F1マウス（1群：雌雄各50匹）に、粉末状の硫酸コバルト（七水和物）を0、0.3、1、3 mg/m³で2年間（6時間／日、5日／週）吸入ばく露した結果、ラットでは雌の1 mg/m³以上の群で、細気管支-肺胞上皮腫瘍（腺腫、癌、腺腫又は癌）の発生率に有意な増加を認め、雄の3 mg/m³群で細気管支-肺胞上皮腺腫又は癌の発生率に有意な増加が認められた。また、雌の3 mg/m³群の副腎髓質で良性の褐色細胞腫、良性又は悪性の褐色細胞腫の発生率に有意な増加が認められた。マウスでは、3 mg/m³群の雌雄で細気管支-肺胞上皮腫瘍（腺腫、癌、腺腫又は癌）の発生率に有意な増加を認め、雌では1 mg/m³群でも細気管支-肺胞上皮腺腫又は癌の発生率に有意な増加が認められた³⁾。

他方、Wistarラット（雄4週齢：各郡20匹）の腹壁に塩化コバルト（生理食塩水に溶解）を皮下投与し（0、4 mg/100 g体重を連続5日間投与、9日後に再度同じ処理）、その8か月後、及び、12か月後に評価した試験では、両評価ポイントで、塩化コバルト投与群の皮下組織に顕著な線維肉腫の形成が認められた（8か月後：対照群：0/20匹、処理群：6/20匹・12か月後：対照群：0/20

匹, 処理群: 8/20匹). また, 12か月後に評価した線維肉腫を発生した8匹のうち, 4匹は注射部位から離れた場所に線維肉腫を発症しており, これらの腫瘍は注射部位近くで発生したものよりも多形性が高かったとされる⁴⁾.

水溶性コバルト(II)塩の発がん作用機序に関して, 水溶性コバルト(II)塩にばく露したヒトに関する知見は存在しないが, ヒト初代細胞を含めたin vitro実験及び動物実験では, 以下が報告されている²⁾.

水溶性コバルト(II)塩のヒト細胞における遺伝毒性について, ヒト初代細胞(末梢血リンパ球, 皮膚線維芽細胞, 気管支上皮細胞等)に加え, 各種ヒト正常・がん細胞株に塩化コバルト作用によりDNA損傷(鎖切断や塩基酸化損傷), 及び, 姉妹染色分体交換, 小核, 異数性といった染色体の数的・構造的異常を誘発することが一貫して示されている.

動物に対する水溶性コバルト(II)塩の遺伝毒性試験では, マウス(一群雄: 5匹)に塩化コバルト(六水和物)を経口投与(20 mg/kg体重)した試験において, 投与6–24時間後にマウス骨髄細胞に染色体異常及び倍数性異常の誘導が確認されている. 同じくマウス(一群雄: 5匹)に塩化コバルトを腹腔内投与(11.25 mg/kg体重)した試験では, 24時間後に骨髄細胞に小核が誘発されることが確認されている. 塩化コバルトをラットに飲水投与した試験では, ラットの肝細胞にDNA鎖切断(一群雄: 8匹, 摂取量: 10.37 ± 0.38 mg/日/匹・4週間), 骨髄細胞に小核(一群雄: 8匹, 7日間最大推定摂取量: 36 mg/kg体重), 腎細胞に塩基酸化損傷(一群雄: 10匹, 300 mg/lを4週間摂取)が誘導されることが示されている. さらに, ラット(一群雌雄: 12匹)に酢酸コバルトを腹腔内投与し(50, 100 μmol/kg体重), 2日後または10日後に各種臓器中の8-oxo-dG等塩基酸化損傷量を定量した試験では, 特に肝臓及び腎臓において, 用量及び日数依存的に顕著な酸化損傷量の増加が認められている.

動物細胞を使用した水溶性コバルト(II)塩の各種遺伝毒性試験では, 隱性/陽性結果が混在しているものの, 塩化コバルト作用がDNA損傷, 染色体異常, 遺伝子変異を示すことが一定数報告されている. 動物細胞を使用した形質転換試験では, 塩化コバルト及び硫酸コバルト共に, 一定数の陽性結果が認められている. 細菌(サルモネラ菌等), ショウジョウバエ, 植物(タマネギ等)を使用した各種遺伝毒性試験においても, 塩化コバルト及び硫酸コバルト共に, 一定数の陽性結果が認められている. また, DNA損傷修復に影響, 又は, ゲノム不安定性を引き起こすメカニズムの一部として, コバルトイオンが無細胞系においてDNA塩基と結合することやDNA損傷応答酵素と結合することが示されている. ヒト初代細胞を含む各種細胞株に対しては, コバルトイオンがトボ

イソメラーゼIIαの阻害, 各種DNA損傷応答酵素の機能低下, DNA複製における忠実度の低下等を引き起こすことが示されている.

その他, 水溶性コバルト(II)塩は, 以下記載の発がん性物質の主要な特徴を示すことが報告されている.

酸化ストレスの誘導については塩化コバルトがヒト初代細胞(末梢血リンパ球, 皮膚微小血管内皮細胞, 肺胞上皮細胞等)に加え, 各種ヒト正常・がん細胞株に細胞内活性酸素種量を増加させるという一貫した結果が存在する. また, 複数の動物種(ラビット, ラット, マウス, モルモット)の様々な臓器に酸化ストレスを誘導することが, 各種酸化ストレスマーカーを使用し多角的に示されている.

炎症応答については塩化コバルトが, ヒト初代細胞(胎盤細胞, 滑膜線維芽細胞, 骨芽細胞等)及び各種ヒト正常細胞株に, 炎症性サイトカインや炎症関連酵素の発現誘導を促すことが一貫して示されている. 動物試験(マウス, ラット, ウサギ)では, 塩化コバルト, 硫酸コバルト共に, 吸入ばく露, または, 飲水投与において, 咽頭, 鼻, 肺, 腎で炎症が惹起されること, 及び炎症性サイトカイン等各種炎症マーカーの誘導がなされることが示されている.

免疫抑制作用については塩化コバルトが単離ヒト末梢血リンパ球にアポトーシスを誘導することが複数の研究で示されている. 動物実験では, 塩化コバルトを摂餌投与したラットで甲状腺重量が減少することが示されている(肝, 腎等非リンパ組織には影響なし). また, 塩化コバルトはマウス単離マクロファージのToll様受容体を減少させることができている.

遺伝子発現等エピジェネティックな変化については塩化コバルト及び硫酸コバルトが, 各種正常ヒト細胞株及びヒトがん細胞株に細胞増殖因子の誘導, 生存シグナル経路の活性化を促すことが複数の研究で報告されている. ランスクリプトーム解析においても, 酸化ストレス, 炎症, 細胞生存, 細胞増殖, エネルギー代謝等に関連する遺伝子が発現することが示されている. 動物実験では, 塩化コバルトばく露により, ウサギの肺胞上皮細胞, ラットの腎, 肝, 膀胱上皮細胞の増殖(組織障害に対応する再生)が示されている. 硫酸コバルトでは肺胞上皮の過形成, 非定型腺腫性過形成, 鼻腔呼吸上皮過形成, 扁平上皮化生, 及び, 喉頭扁平上皮化生が報告されている.

以上, 水溶性コバルト(II)塩のヒト発がん性に関する疫学情報はないが, 動物実験では, GLP準拠で実施された吸入ばく露による長期発がん性試験において, 細気管支・肺胞上皮癌・腫瘍等を引き起こすこと, また, 皮下投与試験において, 投与部に線維肉腫を形成することが示されており, 水溶性コバルト(II)塩の動物に対する

る発がんの証拠は十分にあると考えられる。発がん作用機序の検証では、慣習的に溶解度が大きい塩化コバルトが多用される傾向にあるが、作用機序としてはコバルトイオンが作用していることが重要であると考えることができる。この点において、水溶性コバルト（II）塩は、特に、ヒト末梢血リンパ球、ヒト皮膚線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞等のヒト初代細胞に遺伝毒性、酸化ストレス、炎症、免疫抑制作用、エピジェネティックな変化等を誘導することが一貫して報告されており（その他、ヒト培養細胞株及び動物においても同様）、発がん作用機序の面から水溶性コバルト（II）塩がヒト発がん物質としての重要な性質を示す強い証拠があると考えられる。これらのこととを総合的に勘案し、水溶性コバルト（II）塩について、発がん性分類第2群Aを提案する。

勧告の履歴

2024年（改正案）：水溶性コバルト（II）塩 発がん性分類第2群A

1995年（新設）：「コバルトおよびコバルト化合物（タンゲステンカーバイドを除く）」発がん性分類第2群B

文 献

- 1) IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 86. 2006.
- 2) IARC. Cobalt, Antimony Compounds, and Weapons-grade Tungsten Alloy. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 131. 2023.
- 3) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 471. 1998.
- 4) Shabaan AA, Marks V, Lancaster MC, Dufen GN. Fibrosarcomas induced by cobalt chloride (CoCl_2) in rats. Lab Anim 1977;11(1):43-6.

感作性物質（2025）の提案理由

2025年5月14日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

**2-ブチル-1,2-ベンゾチアゾル-3(2H)-オン
(2-ブチルベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン)
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}$
[CAS No. 4299-07-4]**

感作性分類 皮膚第2群

2-ブチル-1,2-ベンゾチアゾル-3(2H)-オン(BBIT)は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、切削油、壁紙用接着剤、洗剤、皮革、ゴム、エポキシ樹脂、シリコーンシーラントなど、さまざまな製品に幅広く防腐剤あるいは防カビ剤として使用されている¹⁾。

35歳のComputer Numerical Control (CNC)オペレーターの男性が、外来受診の5か月前より手指の湿疹を発症した。両側の第2、3指に病変が出現していた²⁾。この男性は現在の仕事には3年前より従事しているが、それ以前にも同様の仕事に従事していた。この病変は、休暇などで仕事を離れると軽快し、仕事に戻ると数日のうちに再発した。金属、冷却液の成分、などの標準シリーズの物質、およびこの男性が使用している切削油についてパッチテストが実施された。その結果、切削油のみ陽性を示した。また、製造元よりこの切削油の成分として、5種類の物質(1-phenoxy-2-propanol, 1-amino-2-propanol, 2-amino-2-methylpropanol, N-methyldiethanolamine, BBIT)が含まれているという情報が提供された。これらの物質のうちで、BBITのみがパッチテストにて陽性を示した。また、他のチアゾリン系防腐剤である、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン(MCI), 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン(MI), これらの混合物(MCI/MI), 1,2-ベンゾチアゾリン-3-オン(BIT), 2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン(OIT)は、いずれも陰性を示した²⁾。

アトピーがあり金属加工工程に従事している44歳の男性が、6か月前より続いている手指の湿疹のため皮膚科外来を受診した³⁾。診察時には両側の第2、3、4指の背側に鱗屑、乾燥、亀裂がみられた。この湿疹は、休暇があると消失し、仕事を始めると数日のうちに再発した。この男性は、2007年より金属加工会社に勤務し、フライス盤を使用していた。年2回フライス盤のメンテナンスの際に切削液の交換を行っていた。1年前に新しい切削液に変更になったが、その成分の中には、高純度鉱油、