

リスク評価候補物質選定参考資料

1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか

表1(2～7ページ)に有害性情報の概要を示す。

この表は、中央労働災害防止協会が実施した情報収集調査結果(平成22年度厚生労働省委託調査)から、動物試験、疫学調査、臨床事例報告の概要をとりまとめ、必要に応じ、粒子サイズを限定しない酸化亜鉛の有害性情報をモデルMSDSにより補足した。

2 技術的な観点から、当面、リスク評価の実施が可能であるかどうか

(1) 有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか

① 関係機関による許容濃度等の設定状況

上記の委託調査結果では、ナノサイズに限定した酸化亜鉛に関する許容濃度等の設定の情報は得られなかった。

② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況

上記の委託調査結果で得られた有害性試験データの概要は表1(2～7ページ)のとおり。

(2) ばく露実態の把握が可能であるかどうか

① 公表されている主要な測定方法の状況

表2(ナノマテリアル全体を対象とした測定方法)(8ページ)のとおり。

(酸化亜鉛の有害性に関する情報)

ア 対象とした有害性の種類

人の症例報告及び動物試験の情報を整理した。

イ 作成に用いた資料

1)「ナノマテリアルに係る有害性等の情報収集報告書」(平成23年3月中央労働災害防止協会(22年度委託調査報告書))
酸化亜鉛の有害性に関する情報を要約して、表に記載。(「出典」の右肩の1))

2) 厚生労働省ホームページ「職場の安全サイト」掲載のモデルMSDS (「出典」の右肩の2))

表1 酸化亜鉛の有害性情報

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
1 発がん性 (動物試験)	該当情報なし ¹⁾	日本産業衛生学会、ACGIH、NIOSH、OSHA、DFG、IARCで未設定。
2 生殖・発生 毒性 (動物試験)	<p>[出典]Zhang et al. (2008)¹⁾</p> <p>[投与方法]気管内投与(5回)</p> <p>[試料]酸化亜鉛ナノ粒子(粒子径20-30 nm)</p> <p>[試験体]妊娠ラット</p> <p>[用量]7.5 mg/kg</p> <p>[結果]<u>妊娠率の低下(57.2%、対照群は100%)がみられた</u></p>	ラットを用い交配21日前から妊娠15日まで混餌投与により0.4%の濃度で全胎児の吸収(EU-RAR (2004))、およびラットの妊娠0日から14日までの混餌投与により、2000 ppm以上で死産仔の発生(EU-RAR (2004))がそれぞれ報告されている。以上の毒性用量で母動物の一般毒性の発現が否定されていないのでGHSの区分2とされている ²⁾
3 肺毒性 (1) 吸入ばく露 (動物試験)	<p>[出典]Amdur et al. (1982)¹⁾</p> <p>[試料]酸化亜鉛ナノ粒子(一次粒子の個数中位径8 から40 nm)</p> <p>[試験体] Hartley 系モルモット</p> <p>[用量] 0.90±0.17 mg/m³ 及び 0.91±0.14 mg/m³ の濃度で1時間ばく露 (亜鉛を480°Cに加熱溶解し、蒸発した亜鉛を空気により酸化させことにより、酸化亜鉛粒子を発生させる装置(McCarthy et al. ,1982)を使用)</p> <p>[結果] <u>呼吸機能への影響を調べた結果、コンプライアンスに有意な低下があった</u></p>	ヒトで酸化亜鉛微粉じんの吸入による金属ヒューム熱の発症が多数報告され、咳、胸痛、悪寒、発熱、呼吸困難、筋肉痛、嘔気などの症状が見られている(ACGIH (2003)、IRIS (2005)、ATSDR (2005))。金属ヒューム熱は主に呼吸器系の症状を呈することからGHSの区分1(単回ばく露)(肺、全身毒性)とされている ²⁾

区分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
<p>3 肺毒性 (1)吸入ばく露 (動物試験) (つづき)</p>	<p>[出典]Warheit et al.(2009)¹⁾</p> <p>[試料]2種類のうち1種類は、酸化亜鉛ナノ粒子 (一次粒子径 90-168 nm)</p> <p>[試験体] SD 系ラット雄</p> <p>[用量] 25 mg/m³ 及び50 mg/m³ 1 時間または3 時間、単回鼻部ばく露した (ジェットミルを用いて空気と混合させる吸入ばく露装置を使用)</p> <p>* 吸入ばく露チャンバー内の粒子のMMAD ナノ酸化亜鉛で25 mg/m³群が2.8 μm(GSD:1.6)、 50 mg/m³ 群が2.8 μm(GSD:1.5)、</p> <p>[試験内容] BALF の検査をばく露終了24 時間後、72 時間後及び8 日後、 肺の病理組織学的検索をばく露終了8 日後に行った。</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ナノ酸化亜鉛、微小酸化亜鉛とも、BALF 中の多核白血球の増加が、25 mg/m³ 及び50 mg/m³ の濃度で3 時間ばく露した群に、ばく露24 時間後に認められた。 多核白血球の増加は、72 時間後では50 mg/m³ の濃度にばく露した群にのみ認められ、8 日後には25 mg/m³ 及び50 mg/m³ 群とも回復した。 BALF 中のLDH とアルブミン(microprotein)の値も多核白血球の増加と同様な変化を示した。病理組織検索では、肺に有害影響を認めなかった。 	<p>[出典]同左</p> <p>[試料]酸化亜鉛微小粒子(一次粒子径 111-243 nm)</p> <p>[試験体] 同左</p> <p>[用量]50 mg/m³</p> <p>* 吸入ばく露チャンバー内の粒子のMMAD 微小酸化亜鉛で25 mg/m³群 3.3 μm(GSD:1.5)、 50 mg/m³群 3.2 μm(GSD:1.5)</p> <p>[試験内容] 同左</p> <p>[結果] 同左</p>

区分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
3 肺毒性 (1) 吸入ばく露 (動物試験) (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> 著者らは、本研究で発生した肺の変化が、<u>一時的な肺の炎症と細胞毒性でありばく露後数日で回復することから、ナノ酸化亜鉛粒子と微小酸化亜鉛粒子のラットへの吸入ばく露によって金属ヒューム熱が発生したと考察している</u> 	
3 肺毒性 (2) 気管内投与 (動物試験)	<p>[出典] Sayes et al. (2007)¹⁾</p> <p>[試料] 2種類のうち1種類は、ナノサイズの酸化亜鉛(90 nm) 形状は六角形の結晶状</p> <p>[試験体] 雄のSD(CD)ラット</p> <p>[用量] 1 及び5 mg/kg 酸化亜鉛をPBS に懸濁、気管内投与 投与後24 時間、1 週間、1ヶ月、3 ヶ月後に気管支肺胞洗浄液の検査</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ナノサイズ、微小サイズの酸化亜鉛とも1及び5 mg/kg の用量で炎症性の変化(LDH、細胞数、多核白血球の増加)が投与後24時間と1週間でみられたが、その後、回復 	<p>[出典] 同左</p> <p>[試料] 微小サイズの酸化亜鉛(111 nm) 同左</p> <p>[試験体] 同左</p> <p>[用量] 同左</p> <p>[結果] 同左</p>
	<p>[出典] Warheit et al. (2009)¹⁾</p> <p>[試料] 酸化亜鉛ナノ粒子(一次粒子径90-168 nm)</p> <p>[試験体] SD 系ラット雄</p>	<p>[出典] 同左</p> <p>[試料] 酸化亜鉛微小粒子(一次粒子径111-243 nm)</p> <p>[試験体] 同左</p>

区分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
3 肺毒性 (2)気管内投与 (動物試験) (つづき)	<p>[用量] 1 及び5 mg/kg PBS に懸濁し、単回気管内投与露 対照群: 石英(Min-U-Sil)を気管内投与 投与24 時間後、1 週間後、1 ヶ月後及び3 ヶ月後にBALF の 検査と肺の病理組織学的検索</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ナノ酸化亜鉛、微小酸化亜鉛とも、BALF 中の多核白血球の増加が、24 時間後に1 mg/kg 及び5 mg/kg の用量で認められた。 ・ 多核白血球の増加は、1 週間後には軽度になり、1 ヶ月後には回復していた。 ・ BALF 中のLDH とアルブミン(microprotein)の値も多核白血球の増加と同様な変化を示した。 ・ 病理組織検索では、肺に有害影響を認めなかった。 ・ これらの変化は、ナノ酸化亜鉛と微小酸化亜鉛に差がなかった ・ なお、石英を投与したラットの肺には、持続的に肺の炎症性反応がみられた。 ・ 著者らは、本研究で発生した肺の変化が、<u>一時的な肺の炎症と細胞毒性でありばく露後数日で回復することから、ナノ酸化亜鉛粒子と微小酸化亜鉛粒子のラットへの気管内投与によって、吸入ばく露と同様な金属ヒューム熱が発生したと考察している。</u> 	<p>[用量]同左</p> <p>[結果] 同左</p>
3 肺毒性 (反復) 吸入ばく露 (動物試験)	<p>[出典]Lam et al.(1985)¹⁾ [投与方法]吸入ばく露 6 日間(3 時間/日)</p>	

区分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
<p>3 肺毒性 (反復) 吸入ばく露 (動物試験) (つづき)</p>	<p>[試料]酸化亜鉛ナノ粒子(粒径50 nm) [試験体] 雄のHartley 系モルモット [用量]5 mg/m³ [結果] <ul style="list-style-type: none"> ・ 肺活量、機能残気量、肺胞換気量、一酸化炭素肺拡散能力、流量抵抗、コンプライアンス及び全肺気量の低下がみられた ・ 肺胞管とその周囲の肺胞の炎症及びこれに伴う肺重量の増加が認められた ・ 細気管支上皮の核には再生を示すチミジンの取り込み増加が認められた </p>	
<p>4 その他の有害性</p>	<p>[出典]Wang et al. (2008)¹⁾ [試料]2種類のうち1種類はナノサイズ、20 nmの酸化亜鉛粉末 両者とも球形あるいは楕円形 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁 [試験体] 雌雄のCD-ICR マウス [用量] 1, 2, 3, 4 及び5 g/kg 経口投与し、投与2週間後に解剖 血液学的検査、血液生化学的検査、病理検査 臓器への亜鉛の沈着を調べた [結果] <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 nm と120 nm の酸化亜鉛投与とも動物の死亡があり ・ LD50 値は、20 nm の酸化亜鉛は5 g/kg 以上 </p>	<p>[出典]同左 [試料]120 nm の酸化亜鉛粉末 同左 [試験体] 同左 [用量]同左 [結果] 同左 <ul style="list-style-type: none"> ・ LD50 値は120 nm の酸化亜鉛は2-5 g/kg </p>

区分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 血液への影響として、血液の粘度の増加(プロトロンビン時間や活性化トロンボプラスチン時間の短縮、フィブリノーゲンの増加)が、20 nm の酸化亜鉛の低用量群と中用量群、及び、120 nm の酸化亜鉛の高用量群に認められたとしている。 ▪ 病理組織学的検査では、20 nm の酸化亜鉛投与は<u>肝臓、脾臓及び膵臓に傷害がみられたが用量との相関がなかった</u>としている。 ▪ 20 nm と120 nm の酸化亜鉛とも、亜鉛の蓄積が主に骨、腎臓及び膵臓にみられたと報告している。 <p>(この報告で観察された変化の多くは用量-反応関係が不明確である)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 同左 ▪ 病理組織学的検査では、120 nm の酸化亜鉛投与は<u>胃、肝臓、心臓及び脾臓に用量に相関した傷害がみられた</u> ▪ 同左 ▪ 同左

(2)ばく露実態の把握が可能かどうか。

① 公表されている主要な測定手法の状況等

文献名	目的等	測定手法の概要
<p>OECD Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology</p> <p>“Emmission Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace :Compilation of Existing Guidance”(2009)</p>	<p>OECD工業用ナノマテリアル作業部会プロジェクト8の取組の一環として、労働現場におけるナノマテリアルのsimple semi-quantitative determinationを示したもの(対象はナノマテリアル全体)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・CPC及びOPCによる測定によって、バックグラウンドに対する気中粒子数の増加を求める。 ・バックグラウンドに対し、気中の粒子数が10%以上増加している場合は、フィルターによるサンプリングを行い、電子顕微鏡(TEM又はSEM)により粒子の識別及び重量濃度の測定を行う。 ・必要に応じ、比較的大きな粒子を取り除くために、カスケードコンパクターやサイクロンを用いる。
<p>NIOSH</p> <p>“Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineered Nanomaterials”(2009)</p>	<p>「安全なナノテクノロジーへのアプローチ(Approaches to Safe Nanotechnology)」の付属書として、ナノマテリアル全体を対象としたInitial Assessment の手法を示している。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・半定量的なアプローチとして、CPC、OPC による粒子個数濃度の測定とフィルターによるサンプリングの組合せを示している。 ・粒子個数濃度を測定し、バックグラウンドの濃度からの高まりが見られる場合は、フィルターによるサンプリングを行う。 ・フィルターによるサンプルを用いて、電子顕微鏡による粒子の識別と特性の把握を行い、一方で、重量濃度の把握のための分析を行う。 ・粒子の計測としては、OPC、CPC、DMA、SMPS、APSIによる粒径 ・個数濃度の測定とSEMやTEMによる電子顕微鏡観察がある。