

有害性総合評価表

物質名： 酸化チタン(ナノサイズの酸化チタンは評価対象とはしなかった)

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経口毒性：LD50 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経口毒性：LD50 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経皮毒性：LD50 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ハムスター</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経皮毒性：LD50 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> ラットで 1.25 mg/kg 体重の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・局所および全身細血管収縮への影響が、さらに 5 mg/kg 体重の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・代謝への影・炎症反応が認められたとの記載がある⁴⁾。 一方でラットの肺に微量のニッケルあるいはクロムが混入した二酸化チタン（アナターゼ型、ルチル型、および微量のニッケルあるいはクロムが混入したルチル型）でも線維化活性は認められなかったことが報告されており、この結果はウシ肺胞マクロファージ細胞を用いた <i>in vitro</i> の系でも確認されている²⁵⁾。 急性影響を判断するには情報不足であるが、上記報告を基にすると LOAEL は 1mg/kg 体重と言える。</p> <p><u>ヒトへの影響</u> 経口摂取された二酸化チタンは実質的に無害と考えられている。1 ポンド(450 g)の二酸化チタンを経口摂取した場合も影響は無く、24 時間以内に糞中に排泄されたとの記載がある(ACGIH)²⁰⁾。これはヒトに関する急性毒性の記載と捉えられ、急性影響は無いと考えられるが、1 例のみであり判断できない。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり（軽微）</p> <p><u>根拠</u>： ヒトの皮膚に行った Draize 試験（局所性刺激試験）で、300 μg（3 日間断続的に塗布）で軽微な反応が認められたとの記載がある⁴⁾。 ウサギの皮膚（無傷、擦傷）に 100 mg の二酸化チタンを 24 時間密着してばく露し、48 時間後に観察した Draize 試験（局所性刺激試験）では炎症は認められなかった。</p>

	<p>一方、ウサギ（6匹）を剃毛し、皮膚（無傷）に0.5gの固形二酸化チタンを24時間ばく露したところ、わずかな炎症を認めた。またモルモットを剃毛し、皮膚（無傷）に二酸化チタン28%ペースト（生理食塩水で作製）を塗布したが炎症は認められなかった²⁷⁾。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：ウサギに2%あるいは3.7%酸化アンチモンを含む二酸化チタン(2%)の点眼によりわずかな炎症が認められた（期間不明）。ウサギの下部結膜嚢に100mgの二酸化チタンを点眼し、5分後に洗浄して、72時間観察したが炎症反応は認められなかった²⁷⁾。従って報告は少ないが、眼に対する重篤な刺激性はないと判定できる。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし（報告が少ない）</p> <p>根拠：290人の皮膚疾患患者にパッチ試験を行ったが感作の例はなかったとの記載がある（条件不明）。動物実験での報告は見出せない。しかし報告は1例であり、情報に乏しいと考えられる。</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>NOAEL = 35 mg/m³</p> <p>根拠：ヒトでのケーススタディや断面調査において、二酸化チタンばく露によりわずかな線維化やじん肺症を認めたとの報告（(ACGIH)¹⁵⁾, (IARC)¹⁷⁾）がある一方で、肺に大量の二酸化チタン蓄積が認められるにもかかわらず炎症・線維化（(IARC)²⁵⁾）、肺X線像・血液学的数値に異常を認めなかったとする報告があり（DFGOT)²²⁾、またそれぞれのばく露濃度が不明である。従って実験動物で得られた数値を基に算出する。</p> <p>実験動物でNOAELを求めた例があることから、その数値を採用する。</p> <p>「ラット（F344/N、雌）に0.1, 1, 10, および35 mg/m³の二酸化チタンを6時間/日、5日/週4週間吸入ばく露し、1, 8, 26週間観察したが肺胞洗浄液中のどのパラメーターも上昇せず、マクロファージの軽度な過形成を認めた。NOAELを35 mg/m³としている。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差（10）、試験の期間（10）</p> <p>評価レベル = 0.26 mg/m³</p> <p>計算式：労働時間8時間への補正：(8/6)で補正。 $= 35 \text{ mg/m}^3 \times 1 / (8/6) \times 1 / 100 = 0.26 \text{ mg/m}^3$</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>

<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：なし 根拠：<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> とともに報告されているデータすべてにおいて陰性である</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：疑われる 根拠：IARC：2B⁵⁾ IARC 作業グループは、比較的少ない疫学データから、ヒトの発がんのスクの増加は少ないとしている。最も有益な研究は二酸化チタン製造労働者の一般住民と比較して肺がんリスクが軽度ではあるが増加し、量反応関係が示唆されるという多国間調査がある。しかしこの研究でも腎臓がんリスクは増加していない。他の 2 つのコホート研究では肺がんおよび腎臓がんリスクの増加はないと報告している。これらを総合評価し、ヒトでの調査では不十分な証拠と結論する。 ラットへ二酸化チタンを吸入暴露した 2 つの研究の 1 つで、肺腫瘍の過剰発生が雌雄で、他の 1 つでは雌のみで認められている。ラットへの気管内投与試験でも肺腫瘍の発生が増加した。マウス及びハムスターでの気管内投与試験では増加は認められていない。他の異なる投与経路の試験でも過剰発生は認められていない。ラットでの肺腫瘍の増加に基づき、二酸化チタンには実験動物では発がん性の十分な証拠がある。 閾値の有無：あり 根拠：<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> とともに報告されているデータすべてにおいて陰性である。 <u>閾値ありの場合</u> NOAEL = 50 mg/ m³ 根拠：動物実験の報告は詳細について不明点が多いが、IARC 報告の CD ラットを用いた吸入実験の結果から NOAEL を 50 mg/m³ として採用し計算する。 不確実性係数 UF = 100 (種差 10、がんの重大性 10) 労働補正 (6 時間/日、5 日/週ばく露のため) 評価レベル = 6.3 × 10⁻¹ mg/ m³ 計算式：50 mg/ m³ × 6/8 × 1/(45/75) × 1/100 = 6.3 × 10⁻¹ mg/ m³ <u>閾値なしの場合 (参考)</u> ユニットリスクに関する報告はない^{9), 10), 11), 12)} (7/22/11 参照資料により確認)</p>
<p>コ 許容濃度の設 定</p>	<p>ACGIH ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, および 250 mg/m³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m³ 投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 10mg/m³ の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、また肺組織の応答は可逆的と考えられる。疫学的調査では、二酸化チタンのばく露と呼吸器疾患との間には関連性がなかったと報告されている。さ</p>

らに二酸化チタンへの職業ばく露が肺の線維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠はない。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m³を勧告する。二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに二酸化チタンを A4（ヒトに対する発がん性については分類できない）に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータはない²⁰⁾。

日本産業衛生学会：設定なし

DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A

NIOSH：

職業性発がん物質 勧告 1988 年¹⁶⁾

2.4 mg/m³（微粒子:fine）、0.3 mg/m³（超微粒子:ultrafine, including engineered nanoscale） 勧告 2011 年²⁸⁾

勧告根拠：

1988 年、NIOSH は二酸化チタンを職業性発がん物質に分類し、そのばく露を可能な限り管理することを勧告した。この勧告は、ラットにおける 250 mg/m³での微粒子二酸化チタンの慢性吸入試験での肺腫瘍（非悪性）についての観察結果によっている。その後、平均濃度 10 mg/ m³の超微粒子二酸化チタンに 2 年間ばく露されたラットの吸入試験において、統計学的に有意な肺がんの増加が示された。最近の 2 件の疫学研究では、総二酸化チタンまたは吸入性二酸化チタンと肺がんとの関連性は見出されなかった。しかし、後者の研究における二酸化チタンの男子労働者の肺がん死亡率は、一般集団の標準化死亡比との比較で上昇が認められた。しかしこの研究においても、ばく露－反応関連性は示されなかった。何れの疫学研究においても、非悪性の呼吸器疾患死亡率に、統計学的に有意な増加

($p < 0.05$) は示さなかった。

二酸化チタンは直接作用を有する発がん物質ではないが、二酸化チタンのみに特定されない、二次的遺伝毒性メカニズムを介して、主として粒子サイズと表面積に関連して作用すると結論した。労働者の健康リスクの評価について最も妥当性の高いデータは、超微粒子二酸化チタン（100 nm 未満）を用いた慢性動物吸入実験による、統計学的に有意な腺癌増加の結果である。これは、ラットおよびマウスにおける持続性の肺の炎症を含む二酸化チタンにより誘発される反応パターンおよび表面積と関連する PSLT 粒子類のがんの反応により支持されている。従って、Heinrich らの試験及び肺の炎症反応のパターンより、超微粒子二酸化チタンばく露は職業性発がん物質とみなすべきであると決定した。微粒子サイズの二酸化チタン（色素グレード）（100 nm を超える）については、発がん性を評価したデータは限定的である。一般的に、微粒子二酸化チタンについての疫学研究は、動物の用量－反応データの支持あるいは否定の何れかを決定する統計学的検出力が不十分であるため決定的ではない。これは、弱

い発がん物質に共通してみられる。唯一の慢性動物吸入試験では、微粒子サイズの二酸化チタンでは 250 mg/m³において吸入ばく露で肺腫瘍（細気管支肺胞腺腫）の発症を示したが、10 または 50 mg/m³ではみられなかった。また、微粒子二酸化チタンにより肺腫瘍の発生がみられないことは、Muhle らによるラットに対する 5 mg/m³のばく露においても報告されている。100 mg/m³を超えるばく露濃度は、現在の吸入毒性試験では認められない。従って、証拠の重みにより、NIOSH は労働者の発がん性のハザードとして、二酸化チタンのばく露の分類について、250 mg/m³の用量についての妥当性に疑問を持ち、微粒子二酸化チタンをこの時点では職業性発がん物質に分類するにはデータが不十分であると結論した。