

有害性評価書等

① フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)	1
② 1, 2-ジクロロプロパン	2 3
③ フェニルヒドラジン	4 7
④ リフラクトリーセラミックファイバー	6 1
⑤ 酸化チタン (ナノ粒子)	8 5

## 有害性評価書

物質名： フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）(Di-(2-ethylhexyl)phthalate)

別名：フタル酸ジオクチル、DEHP、DOP

化学式： $C_{26}H_{44}(COOC_8H_{17})_2$ 

分子量：390.6

CAS 番号：117-81-7

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 481 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色～淡色の 粘稠液体	引火点 (O.C.) : 215 °C
比重 (水=1) : 0.986	発火点 : 350 °C
沸点 : 385 °C	溶解性 (水) : 溶けない
蒸気圧 : 0.001 kPa (20°C)	オクタノール/水分配係数 log Pow : 5.03
蒸気密度 (空気=1) : 13.45	換算係数 :
融点 : -50 °C	1ppm = 16.0 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
	1mg/m <sup>3</sup> = 0.063 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

- ア 火災危険性：可燃性。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：加熱すると分解し、刺激性のフェームを生じる。強力な酸化剤、酸、アルカリ、ニトラーと反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2), 3)</sup>

生産量：166,311 トン(2008年)

輸入量：27,000 トン(2008年)

フタル酸ジアルキル (C=6~20) として 10 万~100 万トン未満(平成 20 年化学物質別製造(出荷)及び輸入量)

用途：機能性樹脂の可塑剤、硬質ウレタンフォーム、断熱材として使用、塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムに良好な相溶性があり、特に塩化ビニル製品との相溶性が良いため塩化ビニル製シート、レザー、電線被覆材、農用フィルム、ペーストに適する。

製造業者：花王、黒金化成、ジェイ・プラス、シージーエスター、昭和エーテル、新日本理化、  
田岡化学工業、DIC

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（以下 DEHP）の急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>4), 22), 26), 27), 28), 29), 30), 31), 32)</sup>。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	>1,457 ppm (1h) <sup>26)</sup> , >37 ppm (6h) <sup>26)</sup> , >10.62 mg/L/4h <sup>38)</sup>	データなし
経口、LD50	>20,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup> 1,500 mg/kg 体重 <sup>4)</sup> >10,000 mg/kg 体重 <sup>38)</sup>	30,600mg/kg 体重 <sup>27)</sup> ≥6,860 mg/kg 体重 <sup>32)</sup> >20,000 mg/kg 体重 <sup>38)</sup> (報告は多数あり、30,000 mg/kg 体重程度とするものが多い)	33,900mg/kg 体重 <sup>27), 30)</sup> (24,750 <sup>29)</sup> -33,900mg/kg 体重) <sup>27), 28), 29), 31)</sup>
経皮、LD50	データなし	データなし	25,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup> 24,750 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>
腹腔内 LD50	14,000-75,000 mg/kg 体重 <sup>27)</sup> ≥4,200 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>	30,700 mg/kg 体重 <sup>27), 30)</sup> >4,900 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>	データなし 24,500 mg/kg 体重 <sup>32)</sup>

健康影響

- GLP基準に従って実施された1つの研究において、雌雄ラット各5匹からなる各群を、清浄空気（対照群）またはDEHP（純度は特定されず）3.39, 6.82, 10.62 mg/L (3,390, 6,280, 10,620 mg/m<sup>3</sup>)いずれかの濃度で4時間単回吸入曝露した。最高用量は、試験物質のアエロゾル生成の技術的限界濃度と考えられた。対照群と最低用量群とは同じ日に曝露した。中等度用量群と最高用量群は別の日に曝露した。曝露は経鼻のみで行った。ラットの臨床徴候を曝露中及び曝露後最初の4時間観察した。その後の14日間の観察期間に、毎日2回ラットの状態を確認した。体重を曝露前および観察期間中定期的に測定した。観察期間終了時点に行う解剖時に、すべての動物の詳細な肉眼的検査を実施した。曝露中または曝露後に死亡した動物はいなかった。曝露群のすべての動物は曝露後1-2日の間やや毛並みが乱れた外観を呈し、最高用量群の動物は毛が黄色に染まっていた。この群ではまた、曝露後2日目に体重増加抑制が見られたが、その後正常パターンにもどった。すべての群で解剖後の検査で肺に暗紅色の斑点及び変色部が認められた。これらの所見は曝露群の動物でより高頻度に見られた。結論として、この研究でのDEHPの吸入半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、10.620 mg/L/4時間を超える<sup>38)</sup>。

- ・ ラットについての急性中毒実験で、1,457 ppmのDEHPへの1時間ばく露では死亡は生じていない。ラットでの他の実験で、37 ppmの6時間ばく露でも死亡は生じていない。ヘキソバルビタール麻酔時間への影響をみたマウスの実験では、DEHPの中枢神経興奮作用が認められた<sup>26)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ DEHP の皮膚刺激性は、良好に報告されている3つの動物実験で試験され、これらの実験はGLPのガイドラインと原則に準拠して実施されている。DEHPは皮膚にわずかに刺激性のあることが認められた。この刺激性は、EU基準による皮膚刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった<sup>38)</sup>。
- ・ 眼刺激性データについては、良好に報告されている3つの動物実験で示されている。これらの実験は既存のガイドラインに従って行われ、GLPに準拠していた。研究結果は、DEHPが目になぜか刺激性のあることを示している。この刺激は一過性であり、EU基準による眼刺激性ありと分類するのに十分なほど強いものではなかった<sup>38)</sup>。
- ・ 気道への刺激性は評価できていない。吸入による急性毒性について情報が得られるようデザインされた1つの研究の結果によれば、DEHPは肺障害を引き起こすことが示唆される。しかし、障害の内容は顕微鏡的には調べられていないし、量反応関係は調べられていない<sup>38)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・ DEHPはBuehler試験及びMagnusson-Kligmanモルモットマキシミゼーション試験により感作性が調べられ、動物では皮膚感作性がない結果が得られている。限られたin vitro試験ではMEHP産生により気道過敏性を誘発するかもしれないことが示されている<sup>38)</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

- ・ 本物質のエアロゾルの呼吸器系に対する影響として、ラットを1,000 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で肺の重量増加、泡沫細胞の増加、肺胞中隔の肥厚がみられている。肝臓に対する影響として、ラットを1,000 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日×5日/週×4週間ばく露で相対重量増加がみられている<sup>29)</sup>。
- ・ 雌雄のWistar/Chbb:Thomラットに10, 50, 1,000 mg/m<sup>3</sup>のDEHP（空気力学的質量中央径1.2 μm以下）を6時間/日、5日/週、4週間吸入ばく露した結果、肺と肝臓の重量の増加が最高濃度でばく露した雌でのみ観察された。これらの変化はばく露中止後8週間以内に消失した。これらの動物では精巣毒性も肝臓のペルオキシゾーム（酸素分子から過酸化水素を産生し、カタラーゼ、ペルオキシダーゼ、オキシダーゼを含む細胞小器官）の増殖の証拠も見られなかった。1,000 mg/m<sup>3</sup>を吸入した雄ラットでは、びまん性の泡沫細胞の増殖をとまなう肺胞中隔の肥厚が進行した<sup>22)</sup>。
- ・ Wistarラット（主用量群(main dose group)では1群10匹の雌雄；付随群(satellite group)Iでは1群2匹の雌雄；付随群IIでは1群15匹の雄と2-5匹の雌；各群で同じ数

の対照ラット；ばく露開始時に9週齢）に吸入可能な粒子径（空気力学的質量中央径  $1.2 \pm 2.9$  から  $9.5 \mu$  未満）の DEHP（純度 99.7%）エアロゾルまたは空気（対照群）を頭鼻部吸入ばく露装置でばく露した。ばく露期間は 6 h/日、5 日/週、4 週間で濃度は 0, 0.01, 0.05, 1.0 mg/L (0, 10, 50, 1000 mg/m<sup>3</sup>) であった。主用量群の動物はばく露期間終了時に解剖した。解剖前に、付随群 II の雄ラットはばく露終了後 2 または 6 週間の回復期間をおいた。付随群 I 及び II の動物の肝臓は光学及び電子顕微鏡で観察した。実験期間中に死亡した動物はいなかった。臨床症状と血液生化学的パラメーターについては、ばく露に関連した影響は認められなかった。ばく露ラットと対照群の体重は同様であった。最高濃度群では、雄ラットで肺の相対重量の有意な増加が観察された。これは泡沫細胞の増殖と肺胞中隔の肥厚を伴っていた。肝臓の絶対重量（雌）と相対重量（雌雄）はわずかではあるが有意に増加し、しかしこれに一致する組織学的所見は見られなかった。これらすべての影響は、ばく露終了後の観察期間内で可逆的であった。組織学的な精巣毒性は検出されなかった。ばく露終了時及びばく露終了後観察期間後における、3 段階の濃度群すべて及び対照群より得た肝臓サンプルの電子顕微鏡的検査では、ばく露またはペルオキシゾーム増殖に起因すると考えることのできる肝細胞の明らかな超微細構造的変化は見られなかった。この研究での NOAEL は 50 mg/m<sup>3</sup> である。この研究の結論は、記載された数値に常に基づいているわけではないことに留意しなければならない。例えば、肝臓と肺の影響の可逆性を支持する証拠は示されていない。また、精巣の組織学的結果と絶対及び相対重量についての情報は欠けている。さらに、この研究の信頼性には疑問があり、その理由は、以前に実施された BASF（作成委員注：会社名）による類似の研究とは対照的にペルオキシゾーム増殖への影響が観察されなかったことによる。その報告では、‘ばく露に関連した’ペルオキシゾーム増殖が 200~1000 mg/m<sup>3</sup> のばく露濃度で母獣に観察されたばく露濃度決定実験について言及している。したがって、この研究はリスク判定上信頼できるとは見なされない<sup>38)</sup>。

### 経口投与—マウス

- マウスを DEHP 2.5% 添加飼料で 90 日間飼育した場合、初期体重減少を伴う成長抑制、両側腎腫大とびまん性嚢胞様結節形成および肝萎縮が認められた。さらに、肝細胞の混濁変性、壊死、腎の尿細管上皮の混濁変性、精巣での精子形成消失などの報告もある<sup>26)</sup>。
- 雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス（6 週齢）に DEHP 0, 1,000, 5,000, 10,000, 25,000 ppm（雄：0, 245, 1,209, 2,579, 6,992 mg/kg/日相当、雌：0, 270, 1,427, 2,897, 7,899 mg/kg/日相当）を 4 週間混餌投与した試験では、5,000 ppm 以上の投与群で雌雄に肝細胞の壊死を伴う肝臓重量増加、雄に炎症を伴う腎臓重量の減少と貧血が、25,000 ppm 投与群で雌雄に胸腺の萎縮、雄に精巣重量の減少及び精巣の萎縮が、雌に卵胞の消失がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 245 mg/kg/日、雌 270 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- 雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス（5-6 週齢）に DEHP 0, 800, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500 ppm（雄：0, 144, 289, 578, 1,156, 2,311 mg/kg/日相当、雌：0, 157, 314, 629, 1,258, 2,516 mg/kg/日相当）を 13 週間混餌投与した試験では、3,100 ppm 以上の投与群で雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 289 mg/kg/日、雌 314 mg/kg/日としてい

る<sup>27)</sup>。

- B6C3F<sub>1</sub> マウスに 3, 6 g/kg の DEHP を混餌投与した実験では、雌マウスでばく露濃度依存的な体重減少が観察された。雄マウスの精巣の精細管の変性以外非腫瘍性病変の増加は観察されなかった<sup>33)</sup>。
- 肝臓に対する影響として、マウスでは 2,000 mg/kg/日の 7 日間投与で肝臓重量の増加や P450 を含む MF0 (Mixed Function Oxidase) 酵素活性の増加、390 mg/kg/日の 166 日間混餌投与で肝臓重量の増加がみられた<sup>29)</sup>。

### 経口投与—ラット

- 雌雄の F344 ラット(週齢記載なし)に DEHP 0, 0.01, 0.1, 0.6, 1.2, 2.5% (雄 : 0, 11, 101, 667, 1,224, 2,101 mg/kg/日相当、雌 : 0, 12, 109, 643, 1,197, 1,892 mg/kg/日相当) を 21 日間混餌投与した試験で、2.5%投与群で雄に精巣重量の減少と精巣の萎縮、0.6%以上の投与群で雌雄に組織学的変化を伴う肝臓重量の増加がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 101 mg/kg/日、雌 109 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- 雌雄の F344 ラット(8 週齢)に DEHP 0, 1,000, 4,000, 12,500, 25,000 ppm (雄 : 0, 63, 261, 850, 1,724 mg/kg/日相当、雌 : 0, 73, 302, 918, 1,858 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した試験で、1,000 ppm 投与群で雄に肝臓重量の増加、4,000 ppm 投与群で雌雄に肝臓重量の増加、雄に腎臓重量の増加と赤血球の減少、12,500 ppm 以上の投与群で雌雄に肝臓および腎臓重量の増加、組織学的には肝細胞の腫大、腎近位尿細管細胞の色素沈着、25,000 ppm 投与群で雌に子宮重量の減少、雄に精巣重量の減少、無精子症を伴う精巣の萎縮、雄に下垂体及び副腎の組織学的変化がみられており、著者らは本試験の LOAEL を 63 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- 雌雄の SD ラット(5-6 週齢)に DEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppm (雄 : 0, 0.4, 3.7, 37.6, 375 mg/kg/日相当、雌 : 0, 0.4, 4.2, 42.2, 419 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した試験で、500 ppm 以上の投与群の雄で精巣にセルトリ細胞の空胞化がみられ、5,000 ppm の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシソームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化、5,000 ppm 投与群の雄に貧血、精巣の相対重量の減少、精細管の萎縮、精子数の減少ないし精子の完全消失がみられており、著者らは本試験の NOAEL を 50 ppm (3.7 mg/kg/日)としている<sup>27)</sup>。
- 雌雄の F344 ラット (5-6 週齢)に DEHP 0, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500, 25,000 ppm (雄 : 0, 160, 320, 641, 1,282, 2,563 mg/kg/日相当、雌 : 0, 182, 364, 727, 1,454, 2,908 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した試験で、12,500 ppm 以上の投与群で雄に精巣の萎縮、25,000 ppm の投与群で雌雄に体重増加抑制がみられており、著者らは本試験での NOAEL を雄 641 mg/kg/日、雌 727 mg/kg/日としている<sup>27)</sup>。
- ラットに DEHP 0.04, 0.13, 0.4%を含む試料で 2 年間飼育した結果によると、0.04, 0.13% 群では有害作用は認められなかったが、0.4%群では体重増加の抑制と肝・腎の重量増大が認められている。しかし、組織学的変化はみられていない<sup>26)</sup>。
- 各群 5 匹の雄アルビノラットに 90 日間 0, 0.375, 0.75, 1.5, 3% (0, 200, 400, 900, 1,900 mg/kg/日) DEHP を混餌投与した。被験物質投与により死亡したラットはいなかった。0.75,

- 1.5, 3%群では体重増加の抑制がみられた。血球数、ヘモグロビン、白血球分画は正常のままであった。1.5, 3%投与群で精細管の萎縮・変性がみられたが、他の群ではみられなかった。心臓・肝臓・脾臓では病理学的変化はみられなかった<sup>32)</sup>。
- 各 10 匹雌雄の F344 ラットに 13 週間 0, 1,600, 3,100, 6,300, 12,500, 25,000 ppm (約 0, 80, 160, 320, 630, 1,250 mg/kg/日)投与した。6,300 ppm の雄ラットが 1 匹死亡した。25,000 ppm 群の体重増加は雄で 29%、雌で 53%減少した。25,000 ppm ばく露群の雄の 10 匹全てで精巢の萎縮がみられたが、生命を脅かすものではなかった。また、12,500 ppm の雄でも同様の変化はみられたが、それほど顕著ではなかった。他に病理学的変化はみられなかった。
  - ラットに 0.4 g/kg 体重/日以上 DEHP の経口投与で体重増加の減少が 2, 3 日以内に観察された。ラットに 2, 10, 20 g/kg 体重/日の DEHP を 17 週間混餌投与した結果体重の減少が見られた。12.5 又は 25 g/kg 体重/日の 13 週間投与ラットにおいても体重減少は観察されている。1.6-6.3 g/kg では体重の僅かな上昇が見られるか、変化が見られなかった<sup>33)</sup>。
  - 6.4 g/kg 体重/日の MEHP をラットに混餌投与した結果、体重増加の減少が見られた。0.625 g/kg 体重/日を 3 か月投与した結果、体重は変化が見られなかったが、血糖の有意な減少が見られた<sup>33)</sup>。
  - ラットで 50 mg/kg/日の 9 ヶ月間混餌投与で体重の減少がみられた<sup>29)</sup>。
  - 10, 20 g/kg 体重/日を 17 週間混餌投与したラットでヘモグロビン、血中血球容積、赤血球数の減少が見られたが、2 g/kg 体重/日ではそのような変化は見られなかった<sup>33)</sup>。
  - 12 ヶ月ばく露実験では、雌雄各 20 匹の Wistar ラットが 0 (対照群) または 3.5 g/kg の DEHP を混餌投与された。解剖時にばく露群にみられた唯一の肉眼的、顕微病理学的変化は肝肥大だけであった。しかしながら、実験中に 30%が小腸の閉塞や胃腸の粘膜の消失で死亡し、それらの個体には化膿性肺炎や子宮内膜炎が合併していた<sup>33)</sup>。
  - 肝臓に対する影響として、ラットでは 10 mg/kg/日の 5 日間投与で palmitoyl CoA oxidase 及び carnitine acetyl transferase 活性が増加し、50 mg/kg/日の 21 日間混餌投与では肝臓重量の増加及びペルオキシゾーム増生がみられた。50 mg/kg/日の 9 ヶ月間混餌投与では、肝臓で重量の増加、肝細胞の腫大、門脈周囲の脂肪沈着、リソゾームでの脂質の充満、グリコーゲンの枯渇がみられ、胆管構造の変化、ペルオキシゾーム酵素及びチトクローム P-450 の誘導などもみられた<sup>29)</sup>。
  - 幼若雄ラットに 2.14 mg/kg 体重の DEHP を週 3 回 12 ヶ月になるまで強制経口投与し腎臓への影響について記述した。クレアチニンクリアランスの 50%減少と腎のう胞形成の重症化が観察された。この病変は加齢ラットでよく観察される自然発生の腎症と一致しており、ばく露により若いラットで発症するのかもしれない。さらに、NTP の報告では 6, 12 g/kg DEHP を雌雄 F344 ラットに 2 年間混餌投与した場合には腎障害は見られなかった<sup>33)</sup>。

#### 経口投与—その他の動物

- モルモット雌雄各 23-24 匹を 1 群とし、0, 19, 64 mg/kg/日を 12 ヶ月混餌投与した結果、19 mg/kg/日群で肝臓重量の増加を認めたが、組織所見 (肝臓、腎臓、肺、脾臓、精巢) に明瞭な変化を認めなかった<sup>34)</sup>。この結果から、19 mg/kg/日が LOAEL となる<sup>30)</sup>。

- ・ モルモットで 2,000 mg/kg/日の 15 日間混餌投与で体重の減少がみられた<sup>29)</sup>。
- ・ ウサギでは 2,000 mg/kg/日の 7 日間投与で 50%、15 日間投与で 100%、モルモットでは 2,000 mg/kg/日の 15 日間投与で 40%の死亡率がみられた<sup>29)</sup>。
- ・ 肝臓に対する影響として、モルモットでは 2000 mg/kg/日の 15 日間投与で肝臓重量の増加や酵素活性の減少がみられた<sup>29)</sup>。  
雌雄のモルモットに 0, 0.4, 1.3 g/kg の DEHP を 12 か月ばく露した実験で、低濃度ばく露群の体重は対象群に比べ有意に上昇し、雌のばく露群では相対肝重量が僅かに上昇した。それ以外にはばく露依存的な変化は見られなかった<sup>33)</sup>。
- ・ ラットで 90 日から 2 年、モルモットで 1 年、イヌで 1 年の経口投与で、経口による無作用量は約 60 mg/kg/日とされている。大量投与によっては、成長抑制と肝・腎の重量増加を起すすが、組織変化はなく、腫瘍の発生増加もみられなかった。4 匹のイヌへの飼育実験でも DEHP の慢性毒性が小さいことが確認された<sup>22), 26)</sup>。
- ・ 25-500 mg/kg 体重/日を 2-4 週間ビーグル犬に経口投与した結果、外観がショック肺のような肺の出血と炎症反応が観察された<sup>33)</sup>。
- ・ いくつかの研究で DEHP 5-20 g/kg の混餌投与により血漿中のトリグリセライドとコレステロールの減少が報告されている。DEHP はコレステロールの生合成を抑制する。この影響はリン脂質症とともに生じ、同じ影響が MEHP によってもみられる<sup>33)</sup>。
- ・ 雄のフェレットに 0, 10 g/kg の DEHP を 14 か月混餌投与した結果、体重の減少と肝臓の相対重量の増加が観察されたが、明らかなペルオキシゾームの増殖は見られなかった<sup>33)</sup>。  
サルでは、2,000 mg/kg の 14 日間投与で精巣重量に異常は認められていない<sup>29)</sup>。

### 強制経口投与

- ・ ラットに 1, 4 および 10 ml/kg の DEHP を胃ゾンデで 3 週間連続投与した場合、10 ml/kg 群では雌雄ともに高死亡率、体重減少、肝重量増加を、雄ではさらに腎・脾重量の減少を認めた。4 ml/kg 群では成長抑制と肝肥大が認められた<sup>26)</sup>。
- ・ 3.4 g/kg 体重/日をオリーブ油に混ぜて 90 日間ラットに強制経口投与した結果、20 匹中 15 匹が死亡した。しかしながら、3%の DEHP (1.9 g/kg 体重/日)を 90 日間混餌投与した場合や、US National Toxicology Program でラットに 14 日間 50 g/kg 体重/日を混餌投与した場合 死亡は観察されなかった<sup>33)</sup>。
- ・ 雌雄のマーモセットに DEHP 0, 100, 500, 2,500 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した実験では、100 mg/kg/日以上投与群の雄、500 mg/kg/日以上投与群の雌雄でシトクロム P450 の増加傾向が、2500 mg/kg/日投与群の雄で体重減少がみられた。また 100 mg/kg/日投与群の雄で僅かな平均ペルオキシゾーム体積 (volume) の増加がみられているが、器官重量及び病理組織学的検査において肝臓の大きさの増加、肝細胞の肥大はみられず、ペルオキシゾーム系酵素活性、ペルオキシゾームの数、体積密度 (volume density)、形態に对照群との差がみられていないことからペルオキシゾームの増生は生じないと考えられている<sup>27)</sup>。
- ・ カニクイザルに DEHP 0, 100, 500 mg/kg/日を 25 日間強制経口投与した実験ではペルオキシゾームの増生は認められていない<sup>27)</sup>。



## オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 雄の Wistar ラット (10 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0、0.01、0.05、1mg/L (0、10、50、1000 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間ばく露した試験では、ばく露終了 2 週間後及び 6 週間後に無処置雌と交配した結果、雄の生殖能に影響は見られなかった。また、精巣毒性も認められなかった<sup>38)</sup>。
- ・ 雌の Wistar ラット (25 匹/群) に DEHP のエアロゾル 0、0.01、0.05、0.3 mg/L (0、10、50、300 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、妊娠 6 日から 15 日までばく露し、妊娠雌 20 匹は妊娠 20 日に解剖し、5 匹は妊娠を継続し児動物への影響を調べた試験では、妊娠黄体数、子宮重量、着床数、吸収胚数、死亡胎児数及び新生児に投与の影響はみられなかった<sup>38)</sup>。

経口投与-マウス

- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (24-30 匹/群) に DEHP 0、0.025、0.05、0.1、0.15% (0、44、91、191、292.5 mg/kg/日相当) を妊娠 0 日から 17 日まで混餌投与した試験では、親動物への毒性として 0.05% 投与群以上で嗜眠状態、0.1% 以上の投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加が見られた。胎児への毒性として、0.05% 投与群で奇形胎児の増加が見られ、奇形の種類は眼瞼開裂、眼球突出、外脳症、短尾・絞扼尾あるいは無尾、心血管系の奇形、肋骨の癒合あるいは分岐、胸椎椎体の癒合あるいは不整列であった。0.1% 以上の投与群で吸収胚、死亡胎児の増加、生存胎児数、生存胎児の体重減少がみられ、NOAEL を 0.025% (44 mg/kg/日相当) とした<sup>27)</sup>。
- ・ 雌雄の ICR (CD-1) マウス (雌雄各 20 匹/投与群、40 匹/対照群) に DEHP 0、0.01、0.1、0.3% (0、14、141、425 mg/kg/日相当) を同居前 7 日間及び 98 日間 (同居期間、交配後から分娩までの 21 日間及びその後 21 日間) 混餌投与した試験では、0.1% 投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3% 投与群では妊娠が成立しなかった。さらに、雌雄で肝臓重量の増加や生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、卵管、子宮) 重量の減少、雄で精細管の萎縮がみられ、精子運動性と精子数の減少、形態異常精子の増加がみられた。交配試験では、0.3% 投与雌雄の交配では妊娠が成立しなかった。0.3% 投与雄と対照雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照雄と 0.3% 投与雌の交配では出産児が得られなかった。よって NOAEL を 0.01% (14 mg/kg/日相当) とした<sup>22)、27)、30)、36)、38)</sup>。
- ・ 雌の ICR (CD-1) マウス (15 匹/投与群、30 匹/対照群) に DEHP 0、40、200、1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与し試験では、親動物への毒性として 1,000 mg/kg/日投与群で体重減少、肝臓相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 200 mg/kg/日投与群でわずかな外表異常、内臓異常の増加や胎児数の減少がみられた。1000 mg/kg/日投与群で吸収胚数の増加、胎児の生存率の低下、胎児体重の減少、骨格奇形 (肋骨の癒合や胸椎椎体・椎弓の癒合)、内臓奇形 (心血管系異常、肺の分葉異常、肝臓の発育不全、腎臓の異常) の増加がみられた。親動物に対する NOAEL は 200 mg/kg/日、胎児に対する NOAEL は 40 mg/kg/日としている<sup>27)、38)</sup>。
- ・ 雌の ICR-JCL マウスに DEHP 0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0% (0、70、190、400、830、2,200

mg/kg/日相当)を妊娠 0-18 日に混餌投与した試験で、親動物への影響として 0.2%以上の投与群で体重減少(妊娠 18 日)が、胎児への毒性として 0.1%以上の投与群で胎児の死亡率の増加、0.2%投与群で胎児体重の減少、奇形胎児(神経管の異常として外脳症と脊椎裂、尾の奇形、胃壁破裂、内反足)の増加、0.4%以上の投与群で 100%の胎児の死亡がみられた。親動物と胎児に対する NOAEL は 0.05%とした<sup>27), 38)</sup>。

- 雌の ICR (CD-1) マウス(30-31 匹/群)に DEHP0, 0.01, 0.025, 0.05% (0, 19, 48, 95 mg/kg/日相当)を混餌投与した二世世代試験で、F2 胎児への毒性として 0.05%投与群で胎児の死亡率と新生児の死亡率の増加がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響はなかった。<sup>27)</sup>。

### 経口投与-ラット

- 雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験では、母動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量及び子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で吸収胚の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低下、外表・骨格・内臓奇形(尾、脳、尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした<sup>27), 38)</sup>。
- 雌の F344/Cr1Br ラット(22-25 匹/群)に DEHP 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0% (0, 357, 666, 856, 1055 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与した試験では、母動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加がみられた。胎児への毒性として 0.5%以上の投与群で体重の低下、2.0%投与群で吸収胚の増加、死亡胎児の増加がみた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 0.5% (357 mg/kg/日)とした<sup>38)</sup>。
- 雌の F344 ラットに DEHP 0, 0.25, 0.5, 1.0% (0, 164, 313, 573 mg/kg/日相当)を妊娠 0-20 日に混餌投与し、児動物を生後 128 日まで観察した試験で、親動物への影響として 0.5%以上の投与群で摂餌量の低下、1.0%投与群で体重増加の抑制が、児動物への毒性として 0.5%投与群で新生児の体重増加の抑制、1.0%投与群で新生児の体重、成長の低下、生存率の減少がみられているが、生存した動物の成長、発育に影響は見られなかった<sup>27)</sup>。
- 雌の Wistar ラット(9-10 匹/群)に DEHP 0, 40, 200, 1,000 mg/kg/日を妊娠 6-15 日に強制経口投与した試験で、親動物への影響として 1,000 mg/kg/日の投与群で摂餌量の減少、子宮重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が見られた。胎児への毒性として 1,000 mg/kg/日の投与群で生存胎児数の減少、体重低下、外表、内臓、骨格奇形主として尾、脳、尿管、生殖腺、脊柱、胸骨)の増加がみられた。親動物及び胎児に対する NOAEL を 200 mg/kg/日とした<sup>27), 38)</sup>。
- 雌雄の Wistar ラット(F0: 10 匹/性/群)に DEHP 0, 1,000, 3,000, 9,000 ppm (0, 110, 339, 1060 mg/kg/日相当)を混餌投与した二世世代試験の濃度決定試験(F1 の飼育と交配、F2 の生後 2 日まで)では、親動物への影響として、1,000 ppm 以上の群の F0 雌、3,000 ppm 以上の群の F0 雄に肝臓重量の増加がみられた。9,000 ppm 群では F0 雌と F1 雌雄に摂餌量と体重の減少がみられ、F1 雌雄では加えて死亡も認められた。F1 雄では精巣と精巣上体に病変が特異的にみられた。児動物への影響として、F1 児動物の 9,000 ppm 群で着床後の胚損

失の増加、出産児数の減少、生後 0-4 日の生存率の減少、離乳までの体重の減少、雄の乳輪/乳首の発現、性成熟の遅延(陰開口、包皮分離)、精母細胞の消失がみられた。F2 児動物では 3,000 ppm 以上の群で出生児数の減少、9,000 ppm 群で出産児数と肛門生殖器間距離 (AGD) の減少がみられた<sup>38)</sup>

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- DEHP は多くの *in vitro* 試験で、遺伝毒性、変異原性は、陰性であり、DEHP 投与ラットの尿にも変異原性代謝産物は見いだされていない。しかし、*in vitro* で染色体の異数性を観察したいくつかの試験では陽性結果が得られていることから、*in vitro* では細胞の遺伝子に影響があるとみなせる<sup>26)</sup>。
- わずかな例外を除いて、細菌や真核細胞の変異原性試験は陰性、DNA 損傷試験では全て陰性であった。DEHP やその代謝物は DNA と共有結合はできないという DNA 結合試験の結果と一致していた。染色体異常試験や姉妹染色体分体交換試験も大部分が陰性であった。いくつかの *in vivo* 試験では小核、不定期 DNA 合成、DNA 鎖切断の誘導試験もまた陰性で、DEHP 投与ラットの尿からはサルモネラ試験で遺伝毒性を有する代謝物は検出されなかった。

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 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (+/-S9) <sup>25), 27)</sup>	—
		大腸菌WP2uvrA (+/-S9) <sup>25), 27)</sup>	—
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 <sup>27)</sup>	—
	染色体異常試験	ラット肝株細胞 <sup>27)</sup>	—
		チャイニーズハムスターCHO細胞 <sup>27)</sup>	—
	姉妹染色分体交換試験	ラット肝株細胞 <sup>27)</sup>	—
		チャイニーズハムスターCHO細胞 (+/-S9) <sup>27)</sup>	—
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (-S9) 7.5-20 µg/mL で陽性 <sup>27)</sup>	+
チャイニーズハムスターの肝細胞 25-50µg/mL <sup>27)</sup>		+	
In vivo	不定期DNA合成試験		— <sup>22)</sup>
	DNA との共有結合		— <sup>22)</sup>
	優性致死試験	ICRCD雄マウス、12.5-25 g/kgの単回経口投与 <sup>27)</sup>	—
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ <sup>27)</sup>	—
	小核試験	マウス (末梢血) <sup>27)</sup>	—

— : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ ハムスターに生涯を通じて 23 時間/日、 $15 \pm 5 \text{ mg/m}^3$  を吸入ばく露した結果、腫瘍の発生率は増加しなかった<sup>22)</sup>。

経口投与-マウス

- ・ 各群 50 匹の雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (6 週齢) に DEHP 0, 3, 000, 6, 000 ppm (雄 : 0, 672, 1, 325 mg/kg/日相当、雌 : 0, 799, 1, 821 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雄の 1, 325 mg/kg/日及び雌の 799 mg/kg/日以上投与群で肝細胞癌の発生率が対照群に比較し有意に増加した。この発症率の増加はばく露濃度依存的であった。生存数には影響を与えなかった<sup>10), 27), 29)</sup>。
- ・ 雌雄の B6C3 F<sub>1</sub> マウスに DEHP 0, 100, 500, 1, 500, 6, 000 ppm (雄 : 0, 19, 99, 292, 1, 266 mg/kg/日、雌 : 0, 24, 117, 354, 1, 458 mg/kg/日相当) を 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果雌雄のラットの 2, 500 ppm 群以上で肝腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、マウスでは 100 ppm (19 mg/kg/日相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意な増加はみられなかった<sup>27)</sup>。

経口投与-ラット

- ・ 雌雄の F344 ラットに DEHP 0, 100, 500, 2, 500, 13, 500 ppm (雄 : 0, 5.8, 29, 147, 789 mg/kg/日、雌 : 0, 7.3, 36, 182, 939 mg/kg/日相当) を 104 週間混餌投与した試験が実施された。その結果、雌雄のラットの 2, 500 ppm 群以上で肝腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、ラットでは 500 ppm (29 mg/kg/日相当) 以下の用量では肝腫瘍の発生の有意な増加はみられなかった<sup>27)</sup>。
- ・ 各群 50 匹の雌雄の F344 ラット (5-6 週齢) に DEHP 0, 6, 000, 12, 000 ppm (雄 : 0, 322, 674 mg/kg/日、雌 : 0, 394, 774 mg/kg/日相当) を 103 週間混餌投与し、105 週で解剖し病理学的精査を行った。雌雄とも高濃度ばく露群で肝細胞がん又は肝臓の腫瘍性結節の発生率が上昇していた<sup>10)</sup>。全投与群で肝臓の肝細胞腺腫 (肝細胞癌または腫瘍性結節) の発生率が増加し、雌の 774 mg/kg/日投与群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した<sup>10), 22), 27), 29)</sup>。
- ・ DEHP の発がん性については、反復投与毒性試験で肝ペルオキシソームの増生がみられることから、その関連性の試験が多く行われており、肝ペルオキシソームの増生に伴い、肝細胞の増殖が促進されてラットの肝がんをプロモートするとの報告もある。また、DEHP の肝臓におけるペルオキシソームの増生作用に関しては、動物種によって著しく異なることが知られている。フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) 及び代謝物のフタル酸 2-エチル 5-オキソヘキシルはラット培養肝細胞では非常に高いペルオキシソーム増生作用を示すが、ヒトやカニクイザル、マーモセット、モルモットの肝細胞ではほとんどペルオキシソーム増生作用を示さない<sup>27)</sup>。
- ・ F344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0, 6, 12 g/kg、マウスに 0, 3, 6 g/kg を食餌に添加して 103 週間投与した結果、雌雄のラットと雌のマウスでは肝細胞がんの発生率の増加を認め、マウスでは肺への転移も認められた。DEHP の肝腫瘍は動物ではペルオキシソームの増殖と関連していた。げっ歯類の肝臓のペルオキシゾ

ームの増殖は DEHP の代謝物(フタル酸モノ (2-エチルヘキシル)、モノ (2-エチル-5-オキソヘキシル)、モノ (2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル) )の作用によって引き起こされ、その後の肝がんにつながっているが、霊長類ではペルオキシゾームの増殖は起こらない。

<sup>22)</sup> しかし、作用機構の検討により、本物質によるがんは霊長類では発生しない事が示唆され、げっ歯類特有の発がんと考えられている <sup>30)</sup>。

- ・ 2ヶ月齢の Sherman ラット(32匹/性別/群)に 0, 400, 1,300, 4,000 ppm の DEHP を2年になるまで混餌投与した。動物は最大 8匹/性別/群をサブグループとし、2年間まで投与し、その他は1年間で解剖した。120日以上ばく露を受けた高濃度群の雌の F<sub>1</sub> 世代のラット 80匹は 4,000 ppm の DEHP を1年間混餌投与した。1年後生存ラットを解剖した。悪性腫瘍はばく露群では観察されなかった。4,000 ppm ばく露群の 3匹、1,300 ppm の 4匹、400 ppm の 2匹、対照群の 5匹で良性腫瘍が観察された。ばく露した F<sub>1</sub> 世代のラットのうち (vs. 対照群のうち 1匹) 2匹が良性腫瘍を有していた。2年経過時の死亡率は対照群で 70.3%、ばく露群では 60-70%の間であった。生存率が低いため、発がん影響評価から除外した <sup>10)</sup>。
- ・ 交雑系のモルモット (~23匹/性別/群)にも 0, 1,300, 4,000 ppm の DEHP を1年間混餌投与し解剖した。ばく露群の生存率は低下していた。発がん影響は観察されなかった <sup>10)</sup>。
- ・ 4匹の犬にも 0.03 ml/kg 体重の DEHP をゼラチンカプセルに入れたものを週 5日、19回、0.06 ml/kg 体重を 240回投与した。対照群 4匹も用意した。どちらの群でも腫瘍は観察されなかった <sup>10)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

- ・ ボランティア (成人 2人)への DEHP の経口投与で、5,000 mg では何ら症状は認められなかったが、10,000 mg で軽い胃腸障害と下痢がみられている <sup>26)、27)、29)</sup>。

### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 目・皮膚・気道を刺激する <sup>28)</sup>。
- ・ ヒトにおいて皮膚刺激性は中程度である <sup>26)、29)</sup>。

### ウ 感作性

- ・ ポリ塩化ビニル加工作業者に、ばく露濃度不明の DEHP による職業性喘息の 1名が報告されている <sup>22)、26)</sup>。
- ・ ヒトにおいて弱い感作性を認めている <sup>26)、29)</sup>。
- ・ 希釈しない DEHP を 23名の背部皮膚に 7日間パッチテストした結果、陰性であった <sup>22)、26)、29)</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)

- ・ ポリ塩化ビニル加工の男性作業員 54名が調査対象であるが、DEHP の単独ばく露でなく、diisodecylphthalate および butylbenzylphthalate のばく露も受けている。平均フタレートばく露濃度 0.1, 0.2, 0.7 mg/m<sup>3</sup>によって、3群に等分して、末梢神経系の症状を中心

に調べた結果、どの検査項目にもばく露と関連した増加はなく、また作業関連の閉塞性肺疾患も見られなかった。通常の肺機能検査においてもばく露との関連は認められなかった<sup>22), 26)</sup>。

- ロシアの研究者が、数種のリタレート可塑剤が使われている人工皮革産業の作業者について研究している。Dibutylphthalate と高次の alkylphthalate が最も多く使われ、DEHP と benzyl butyl phthalate が定期的に使われ、幾つかの配合では少量の sebacates 及び adipates が使われている。tri-*o*-cresylphosphate (TOCP)が、この作業部署の 10-20%で造られる不燃性物質の一成分である。主要なばく露物質はリタレート可塑剤である。気中可塑剤量 (混合エステル)濃度は 1.7-66 mg/m<sup>3</sup> の間に分布している。147 名の作業者(女性 87 名、男性 60 名、75%が 40 歳以下、雇用期間 0.5-19 年)において、最も多い訴えは、上・下肢の痛み、麻痺、痙攣で、これらの症状は 6 年目から 7 年目に始まっており、痛みや無感覚は主に夜の休憩時に気付いている<sup>22)</sup>。神経学的研究により、多発神経障害 47 名 (32%) と前庭機能の障害 (78%) (文献<sup>22)</sup>では 32%が多発性神経炎、49.6%が基本的に健康であるとしている。) が認められている。本報告では、気中混合エステル 1.7-66 mg/m<sup>3</sup> のばく露によって、多発性神経障害と前庭部機能障害が生じているが、動物実験では、DEHP による神経系障害は認められておらず、これらの神経障害は、末梢神経毒性をもつ TOCP ばく露のためと考えるべきであろう。また、ばく露を受けている主要リタレートは dibutylphthalate と高次の alkylphthalate であり、その他のリタレートも、動物における亜急性・慢性毒性は、すべて DEHP よりは強いものである。従って、この報告は DEHP の許容濃度の検討の参考とはなし得ないと考えられる<sup>22), 26)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

- プエルトリコ在住の女兒の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女兒(6 ヶ月～8 才)の血清サンプル 41 件中 28 件から DEHP 及びフタル酸ジブチルを主としたフタル酸エステルが検出された。28 サンプル中 DEHP は 25 件 (187-2,098 µg/L)、フタル酸ジブチルは 13 件 (15-276 µg/L)に検出されている。血清中の DEHP 及びフタル酸ジブチルの濃度は、同年齢の健常女兒の血清サンプル 35 件に比して有意に高く、性成熟前乳房発育症の発生に主として DEHP を含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられるものの、著者は本症の発生がフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による影響と結論するには、さらにヒトでの疫学研究、動物実験での実証が必要であると報告している<sup>27)</sup>。
- 吸入、経口、皮膚ばく露のいずれにおいても精巢毒性をしめすヒトのデータはない<sup>22)</sup>。

#### カ 遺伝毒性

- ドイツで DEHP 製造に 10-30 年間従事した労働者 10 人における染色体異常に関する研究では、ばく露濃度 0.0006-0.01 ppm (0.09-0.16 mg/m<sup>3</sup>) の範囲では染色体異常の出現頻度の増加は報告されていない<sup>26), 27), 29)</sup>。

#### キ 発がん性

- DEHP を製造している工場の労働者 221 人の死亡率が 1940 年から 1966 年まで追跡された。

大部分の対象者（135人/221人）は1965年より後に雇用され、製造工程は1966年に完全に閉鎖系に移された。ばく露レベルに関する情報は提供されていない。外国人労働者（人数は記載されていない）の生死に関する情報は対象者の55%についてしか得られなかったが、その残りのコホートについては完全であるようだった。参照死亡率は地元の集団（ラインヘッセン-ファルツ地方、ロードビヒシャーフェン市）と国民の死亡率から得た。追跡期間中に全部あわせて8人の死亡が発生し、それに対して地元の死亡率から算出した期待死亡数は15.9人（標準化死亡比0.50；95%信頼区間0.22-0.99）で国民の死亡率から算出した期待死亡数は17.0人であった。ばく露期間の長い（20年以上）労働者のうち1人は膵臓がん（期待値0.13）で、1人は膀胱乳頭腫（期待値0.01）により死亡した。このコホートのさらに長期間の追跡結果の報告をIARCワーキンググループは入手できなかった。[ワーキンググループは、コホート参加者の大多数はばく露レベルが相当低下した後に雇用されたこと、また、この研究の方法は不十分にしか記載されていないことを注記した。]<sup>11)</sup>

### 発がんの定量的リスク評価

- ・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot に経口試験結果に基づくユニットリスクに関する情報は得られたが、吸入試験結果に基づくユニットリスクに関する情報は得られなかった（'10/07/08 確認）<sup>5), 6), 7), 8), 9), 10)</sup>。

### 発がん性分類

IARC : Group 3<sup>11)</sup>

分類変更の根拠：IARC はラットやマウスでは反復投与毒性試験でペルオキシソームの増生がみられるが、霊長類では必ずしも生じない事、また、ヒト肝臓から単離した培養肝細胞を用いた数多くの in vitro 実験で、ラット肝細胞では生じるペルオキシソーム増生に関連した反応がヒトの細胞では生じないことを理由に、IARC は2000年2月にDEHPをグループ2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）からグループ3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に変更している<sup>24)</sup>。（なお、今理由でGroup 3としたことに対する異論もあるので、今後のIARCの議論を見守る必要がある。）

産衛学会：2B<sup>12)</sup>

EU Annex VI：設定なし<sup>13)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>：R<sup>14)</sup>

ACGIH：A3<sup>15)</sup>

DFG：4<sup>16)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：5 mg/m<sup>3</sup>（1999：設定年）<sup>15)</sup> 5 mg/m<sup>3</sup><sup>22), 26), 25), 28)</sup>

ACGIH STEL：10 mg/m<sup>3</sup><sup>22), 26)</sup>

勧告根拠：すべてのばく露経路で低毒性であり、ばく露による刺激を最小限とすることを考慮し、TLV-TWAを5 mg/m<sup>3</sup>と勧告する。動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢

性神経障害が生じると科学的に断言できる情報はない。したがって、ACGIHは、DEHPの職場でのTLV-TWA勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLVはラットでの繰り返し連日吸入ばく露のNOAELの1/10である<sup>22)</sup>。

日本産業衛生学会：5 mg/m<sup>3</sup>（1995：設定年）<sup>12)</sup>

勧告根拠：ヒトについての資料は乏しいが、0.7 mg/m<sup>3</sup>以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHPは低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、5 mg/m<sup>3</sup>を提案する<sup>26)</sup>。

DFG MAK：10 mg/m<sup>3</sup> ピークばく露限度カテゴリー：II(8)、C(MAK, BAT値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)<sup>16)</sup>

勧告根拠：ペルオキシゾーム増殖やアポトーシス阻害などの影響についての研究は主に比較的高い濃度のDEHPを用いている。しかしながら、精巣、腎臓、肝臓の病理学的変化はずっと低い濃度で観察されている為、これらをMAK値の設定に用いた。Sprague-Dawleyラットに13週間500 mg/kg diet (38 mg/kg 体重/日)以上のDEHPをばく露した際にセルトリ細胞の空胞化の増加が観察された。NOAELは50 mg/kg diet (3.7 mg/kg 体重/日)(Poon et al., 1997)であった。F344ラットを用いた発がん実験では、100 mg/kg diet (約6 mg/kg 体重/日)で週齢依存的な腎乳頭の石灰化の発生増加が観察された。アブストラクトのみしか見ることができなかった3世代試験では、300 mg/kg diet (24 mg/kg 体重/日)のDEHPばく露に依存的な変化は見られなかった。B6C3F<sub>1</sub>マウスについては発がん実験や多世代試験のNOAELが100 mg/kg diet (20 mg/kg 体重/日)であった。50 mg/kg dietは3.7 mg/kg 体重/日に相当する為、これをMAK値評価の出発点とした。体重70 kgの人の場合8時間に吸う空気の量が10 m<sup>3</sup>であり、25.9 mg/m<sup>3</sup>に相当する。したがって、MAK値は10 mg/m<sup>3</sup>に維持した。全身への影響は最も重要で、DEHPはピークばく露限度カテゴリーをカテゴリーIIにした。12時間という長い半減期から、excursion factorを8と設定した。DEHPは胚毒性、催奇形性をラットやマウスで有している。WistarラットではDEHPを妊娠期にばく露したところ、1000 mg/kg 体重/日以上で胎児の奇形が増大した。NOAELは200 mg/kg 体重/日であった(Hellwig et al., 1997)。CD-1マウスにおいて、90, 190 mg/kg 体重/日以上で奇形が見られた。NOAELは44 mg/kg 体重/日(Try et al., 1988)、48 mg/kg 体重/日(NTP, 1988)、75 mg/kg 体重/日(Shiota & Nishimura, 1982)であった。MAK値は10 mg/m<sup>3</sup>(職場でのばく露としては約1.4 mg/kg 体重/日に相当)と実験の結果とは十分な差が見られる為、妊娠リスクグループはCのままとした<sup>17)</sup>。

NIOSH：TWA 5 mg/m<sup>3</sup> ST 10 mg/m<sup>3</sup> Ca(発がん物質)<sup>18), 26)</sup>

OSHA：TWA 5 mg/m<sup>3</sup><sup>19), 26), 25)</sup> 15分STEL：10 mg/m<sup>3</sup><sup>26), 25)</sup>

## 引用文献



- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0271 (2001年)
- 2) 化学工業日報社: 17510の化学商品 (2010年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成20年実績)結果報告
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2010))
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA  
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) WHO “Air Quality Guidelines - global update 2005  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 8) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 9) “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada  
([http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psll-lspl/index_e.html))
- 10) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 12) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 51 巻 5 号 (2009)
- 13) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932> )
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2010)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2009)
- 17) DFG : “The MAK-Value Documentations” Vol. 25. 77-164 (2009)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 18) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 19) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 20) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 21) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007)  
(<http://www.aiha.org/ldocuments/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)

- 22) ACGIH: ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Di (2-Ethylhexyl phthalate). (2001)
- 23) National Institute of Health: NTP Carcinogenesis Bioassay of Di (2- Ethylhexyl phthalate (Feed studies). TR-217. (1982)
- 24) IARC: IARC Monograph Vol. 77. (2000)
- 25) (社) 日本化学物質安全・情報センター: 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 64, 89(1996)
- 26) (社) 日本産業衛生学会: 許容濃度の勧告値の提案理由書 フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、産業衛生学雑誌 37 巻 292 (1995)
- 27) 化学物質評価研究機構 CERI 有害性評価書 ver1.1 No. 7 (2004)
- 28) 化学工業日報社 15710 の化学商品 (2009)
- 29) 化学物質評価研究機構: 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート: フタル酸ジ(2-エチルヘキシル (2002)
- 30) 環境省 化学物質の環境リスク評価 第1巻: 361-374 (2002)
- 31) Toxicological Reviews of Selected Chemicals 190  
<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/117-81.html>
- 32) IUCLID Dataset, [http://www.cbims.net/doc/pdf/1-1%20rev\\_Dossier.pdf](http://www.cbims.net/doc/pdf/1-1%20rev_Dossier.pdf)
- 33) UN WHO The international Programme on Chemical Safety(IPCS), Environmental Health Criteria 131(1992)
- 34) Carpenter, C.P. *et al.* Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 8:219-226 (1953)
- 35) Tyl, R.W. *et al.* Fund. Appl. Toxicol., 10 : 395-412(1988)
- 36) Lamp, J. C. *et al.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 88:255-269
- 37) Poon, R. *et al.* Food Chem. Toxicol., 35:225-239(1997)
- 38) European Commission Joint research Centre : European Union Risk Assessment Report: bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CAS No: 117-81-7 EINECS No:204-211-0

有害性総合評価表

物質名： フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p>致死性 他にもいくつかの値で報告されているが、よく2次資料に引用されている代表的な値を下記に示した。</p> <p><u>ラット</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 1,457 ppm (1h), &gt;37 ppm (6h), &gt;10.62 mg/L/4h            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 30,600 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし            経口毒性：LD<sub>50</sub> = &gt;20,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u>            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 33,900 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットに経口及び腹腔内投与した試験における主な症状として、下痢がみられている。また、ラットで500 mg/kgを腹腔内投与により自発運動の減少及び行動異常がみとめられた。</li> <li>ヘキソバルビタール麻酔時間への影響をみたマウスの実験では、DEHPの中枢神経興奮作用が認められた。</li> </ul>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性： わずかな刺激性あり。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性： わずかな刺激性あり。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性： 動物では皮膚感作性はない。</p> <p>呼吸器感作性：不明 調査した範囲では、明確な報告はない。</p>

<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>参考：吸入毒性情報では評価できる定量的な情報が無い。          NOAEL=500 ppm food (雄：37.6 mg/kg/日、雌：42.2 mg/kg/日)          根拠：雌雄の SD ラットに DEHP 0, 5, 50, 500, 5,000 ppm を 13 週間混餌投与した試験で、5,000 ppm 投与群で肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞の肥大、ペルオキシゾームの増生、甲状腺に濾胞径の縮小及びコロイド濃度の減少を伴った組織学的変化が見られている。(生殖器への影響は 500 ppm food でみられる。)          不確実性係数 UF = 100          根拠：種差 (10)、試験の期間 (10)          評価レベル = 70 ppm food or 3.2 mg/m<sup>3</sup>          計算式：500 ppm food×7/5×1/100 = 7 ppm food 又は          37.6 mg/kg bw×60 kg bw/10 m<sup>3</sup>×7/5×1/100 = 3.2 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>参考：吸入毒性情報では評価できる定量的な情報が無い。          NOAEL=14 mg/kg 体重/日          根拠：雌雄の ICR マウスにフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) 0, 0.01, 0.1, 0.3% (0, 14, 141, 425 mg/kg/日相当)を 106 日間 (同居前 7 日間及び 98 日間の同居中)混餌投与した実験では、0.1%投与群で妊娠率の低下、産児数及び生存児数の減少がみられ、0.3%投与群では妊娠が成立しなかった。また組換え交配試験では、最高用量の雄と対照群の雌の交配で妊娠率、産児数、生存出生児率の減少がみられ、対照群の雄と最高用量群の雌の交配で 1 匹も妊娠が成立しなかった (Lamb et al., 1987)。          不確実性係数 UF = 10          根拠：種差 (10)          評価レベル = 11.8 mg/m<sup>3</sup>          計算式：14 mg/kg bw×60 kg bw/10 m<sup>3</sup>×7/5×1/10=11.8 mg/m<sup>3</sup></p> <p>参考：吸入による下記情報が EU Risk Assessment Report から得られたが、原著が入手不可能なことから参考とした。          NOAEL=300 mg/m<sup>3</sup>          根拠：雌の Wistar ラット(25 匹/群)に DEHP のエアロゾル 0, 0.01, 0.05, 0.3 mg/L (0, 10, 50, 300 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/日、妊娠 6 日から 15 日までばく露し、妊娠雌 20 匹は妊娠 20 日に解剖し、5 匹は妊娠を継続し児動物への影響を調べた試験では、妊娠黄体数、子宮重量、着床数、吸収胚数、死亡胎児数及び新生児に投与の影響はみられなかった。          不確実性係数 UF = 10          根拠：種差 (10)</p>

	<p>評価レベル = 22.5 mg/m<sup>3</sup>          計算式： 300 mg/m<sup>3</sup> × 6/8 × 1/10 = 22.5 mg/m<sup>3</sup></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>、<i>in vivo</i>においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：評価できない。          根拠：ヒトに対する情報が十分に無いため。</p>
<p>コ          許容濃度の設          定</p>	<p>ACGIH TWA : 5 mg/m<sup>3</sup> (1999 : 設定年)          根拠：動物実験や職域でのコホートでは、中枢性、末梢性神経障害が生じると科学的に断言できる情報はない。したがって、ACGIH は、DEHP の職域での TLV-TWA 勧告値でのばく露により、現在の職場ばく露環境では神経毒性ハザードは生じえないと結論した。TLV はラットでの吸入反復ばく露の NOAEL の 1/10 である。          日本産業衛生学会 : 5 mg/m<sup>3</sup> (1995 : 設定年)          根拠：ヒトについての資料は乏しいが、0.7 mg/m<sup>3</sup> 以下のばく露での健康障害は認められておらず、動物実験の結果では、DEHP は低毒性の部類に属すると考えられるので、その許容濃度として、5 mg/m<sup>3</sup> を提案する。</p> <p>DFG MAK : 10 mg/m<sup>3</sup> ピークばく露限度カテゴリー : II (8)、C (MAK, BAT 値をまもれば胚、胎児への障害を恐れる理由はない)          根拠：Sprague-Dawley ラットに 13 週間 500 mg/kg diet (38 mg/kg 体重/日) 以上の DEHP をばく露した際にセルトリ細胞の空胞化の増加が観察された。NOAEL は 50 mg/kg diet (3.7 mg/kg 体重/日) (Poon et al., 1997) であった。F344 ラットを用いた発がん実験では、100 mg/kg diet (約 6 mg/kg 体重/日) で週齢依存的な腎乳頭の石灰化の発生増加が観察された。アブストラクトのみしか見ることができなかった 3 世代試験では、300 mg/kg diet (24 mg/kg 体重/日) の DEHP ばく露に依存的な変化は見られなかった。B6C3F<sub>1</sub> マウスについては発がん実験や多世代試験の NOAEL が 100 mg/kg diet (20 mg/kg 体重/日) であった。50 mg/kg diet は 3.7 mg/kg 体重/日に相当する為、これを MAK 値評価の出発点とした。体重 70 kg の人の場合 8 時間に吸う空気の量が 10 m<sup>3</sup> であり、25.9 mg/m<sup>3</sup> に相当する。したがって、MAK 値は 10 mg/m<sup>3</sup> に維持した。全身への影響は最も重要で、DEHP はピークばく露限度カテゴリーをカテゴリー II にした。12 時間という長い半減期から、excursion factor を 8 と設定した。DEHP は胚毒性、催奇形性をラットやマウスで有している。Wistar ラットでは DEHP を妊娠期にばく露したところ、1000 mg/kg 体重/日以上で胎児の奇形が増大した。NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった (Hellwig et al., 1997)。CD-1 マウスにおいて、90, 190 mg/kg 体重/日以上で奇形が見られた。NOAEL は 44 mg/kg 体重/日 (Try et al., 1988)、48 mg/kg 体重/日 (NTP,</p>

	<p>1988)、75 mg/kg 体重/日 (Shiota &amp; Nishimura, 1982)であった。MAK 値は 10 mg/m<sup>3</sup> (職場でのばく露としては約 1.4 mg/kg 体重/日に相当)と実験の結果とは十分な差が見られる為、妊娠リスクグループはCのままとした。</p> <p>NIOSH : TWA 5 mg/m<sup>3</sup> ST 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OSHA : TWA 5 mg/m<sup>3</sup></p>
--	--

## 有害性評価書

## 物質名：1,2-ジクロロプロパン

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：1,2-ジクロロプロパン

別 名：二塩化プロピレン

化学式： $C_3H_6Cl_2$ 

分子量：113.0

CAS 番号：78-87-5

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 254 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：16°C

比重：1.16

発火点：557°C

沸 点：96°C

爆発限界 (空気中)：3.4 ~ 14.5 vol%

蒸気圧：27.9 kPa (20°C)

溶解性 (水)：0.26 g/100 ml (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：3.9

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.02

融 点：-100 °C

換算係数：

1 ppm = 4.62 mg/m<sup>3</sup> (25°C)1 mg/m<sup>3</sup> = 0.22 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</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い。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：燃焼すると有毒で腐食性のフェュームを生成する。アルミニウム合金、ある種のプラスチックを侵す。

## 3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量：1,806 トン (H22 年度化審法優先評価化学物質届出結果)<sup>3)</sup>

用 途：金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物 (中災防調査、2012 年)

製造業者：情報なし

## 4. 健康影響

[体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)]

## ア 吸収

- ・1,2-ジクロロプロパンの吸収について定量的なデータは得られていない。なお、ラットに<sup>14</sup>C-1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験で、投与後24時間以内にいずれの場合も70%以上が尿及び呼気中に排泄されていることから、経口投与では胃腸から、吸入ばく露では肺から容易に吸収されると考えられる<sup>24)</sup>。

## イ 分布

- ・ラットに<sup>14</sup>C-1,2-ジクロロプロパン1、100mg/kgを経口投与した実験で、投与後24時間以内に投与量の80～90%が排泄され、7.1～10.6%が組織及び屠体に残存していた。投与48時間後に体内から検出された放射能は多くの組織や器官に分布していたが、中でも肝臓での放射性濃度が最も高かった。ラットに<sup>14</sup>C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm(23.3、233、466mg/m<sup>3</sup>)を6時間吸入ばく露した実験では、血中の放射性濃度はばく露開始から4時間後に最高値(0.06、1.00、4.55 μg/g血液)に達した。ばく露終了後2時間以内に検出限界値以下になり、血中からは速やかに排出された<sup>24)</sup>。

## ウ 代謝

- ・ラットに1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験では、尿中に、N-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、N-アセチル-S-(2-オキソ-プロピル)-L-システインとN-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システインの3つのメルカプツール酸が同定された<sup>24)</sup>。また、ラットでは、1,2-ジクロロプロパンは1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンから1,2-エポキシプロパン、さらにプロペンジオール、乳酸塩へと代謝され、二酸化炭素とアセチルCo-Aになることが報告されている。アセチルCo-AはTCAサイクルに入り二酸化炭素に代謝され、あるいはさらに様々な生合成経路へと利用される。1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンは別経路でβ-クロロラクトアルデヒドからβ-クロロ乳酸に代謝されると考えられている<sup>24)</sup>。1,2-ジクロロプロパンは、ヒトチトクロームP-450 IIE1(ヒトCYP2E1)により代謝され、グルタチオン(GSH)抱合体になる<sup>41)</sup>。

## エ 排泄

- ・1,2-ジクロロプロパンは酸化およびグルタチオン抱合をうけ、尿中にメルカプツール酸として排泄される。ラットに1,2-[1-<sup>14</sup>C]ジクロロプロパン0.8mgを強制経口投与した実験で投与24時間後に尿中には50.2% (以下いずれも雌雄の平均値) がメルカプツール酸として、呼気中には19.3%が二酸化炭素として、また23.1%がその他の揮発性物質として排出され、糞中には4.4%が排泄された。投与4日目には皮膚に1.7%、屠体には3.7%が残留していた<sup>24)</sup>。また、ラットに<sup>14</sup>C-1,2-ジクロロプロパン5、50、100ppm(23.3、233、466mg/m<sup>3</sup>相当)を6時間吸入ばく露した実験では、急速な吸収、代謝、排泄がみられ、投与開始から48時間後には、尿中に55～65%がメルカプツール酸として、呼気中には16～23%が二酸化炭素として排泄された。糞中には6.3～9.7%、屠体には5.8～10%がみられ、性差は認められなかった<sup>24)</sup>。

## (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1,2-ジクロロプロパンの急性毒性試験の結果を以下に記載する。



	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	300 ppm (8h) <sup>4)</sup> 2,000 ppm(4h) <sup>4, 28)</sup> >2,200 ppm(7h) <sup>4, 28)</sup> 3,000 ppm(8h) <sup>20, 24)</sup> 2,000~3,000ppm(8h) <sup>25)</sup> 9,400 mg/m <sup>3</sup> (8h) <sup>23)</sup> 14,000 mg/m <sup>3</sup> (8h) <sup>23, 26)</sup>	720 ppm(10h) <sup>20, 24)</sup> 2,256 mg/m <sup>3</sup> (10h) <sup>4, 23)</sup>	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	487 mg/kg bw <sup>20)</sup> 1,700~2,100 mg/kg bw <sup>24)</sup> 1,900 mg/kg bw <sup>4, 22)</sup> 1.9 mL/kg bw <sup>20)</sup> 1,942 mg/kg bw <sup>23)</sup> 1,947 mg/kg bw <sup>26)</sup> 2 mL/kg bw <sup>5)</sup> 1,380~2,300 mg/kg bw <sup>25)</sup> 2,196 mg/kg bw <sup>23, 28)</sup> 2,890 mg/kg bw <sup>4, 28)</sup>	860 mg/kg bw <sup>23, 24, 28)</sup> 960 mg/kg bw <sup>4, 23, 28)</sup>	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	>2,000 mg/kg bw <sup>4)</sup> 9 mL/kg bw <sup>5)</sup> 10,430 mg/kg bw <sup>25)</sup>	情報なし	8,750 mg/kg bw <sup>22, 26)</sup> 8,750 uL/kg bw <sup>4, 20)</sup> 10,115 mg/kg bw <sup>23, 28)</sup> 10,200 mg/kg bw <sup>25)</sup>
腹腔内、LD <sub>50</sub>	230 mg/kg bw <sup>4, 28)</sup> 1,100 mg/kg bw <sup>23, 28)</sup>	情報なし	情報なし

### 健康影響

- ・急性ばく露による影響として、中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられた<sup>5, 20)</sup>。
- ・吸入ばく露による影響として、肝臓に小葉中心性肝細胞壊死および脂肪変性、腎尿細管上皮の脂肪沈着がみられた<sup>23, 24)</sup>。
- ・吸入急性ばく露により、血漿 GOT および GPT レベルの増加がみられた<sup>5, 23)</sup>。
- ・マウスに 1,022~5,538ppm 濃度の吸入ばく露(ばく露時間不明)により、興奮、協調運動失調がみられ、続いて緩慢、筋弛緩、間代性痙攣、正向反射の消失がみられた<sup>25)</sup>。
- ・経口投与による影響として、流涎、流涙、呼吸困難、運動性低下、昏睡、胃腸の出血、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられた<sup>23, 24)</sup>。
- ・イヌに 250 mg/kg 以上の用量の経口投与で消化管の刺激性がみられた。580 mg/kg で尿細管上皮細胞の腫大と曲尿細管の脂肪変性、5,800 mg/kg で協調運動失調、昏睡、死亡がみられた。死亡例の剖検で肺、腎臓、膀胱のうっ血、胃と気管の出血、肝臓と腎臓の

脂肪変性がみられた<sup>25)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚への適用(0.5 mL<sup>28)</sup>)により軽度の刺激性を示した<sup>24, 25, 28)</sup>。
- ・ウサギの皮膚への適用により刺激性はみられなかった<sup>28)</sup>。
- ・ウサギの皮膚への0.01 mlの適用により刺激はみられなかった<sup>23)</sup>。
- ・ウサギの眼に500 mg<sup>24)</sup>もしくは0.1 mL<sup>25)</sup>点眼により中等度の刺激性を示した。
- ・ウサギの眼に500 mg<sup>28)</sup>もしくは500 mL<sup>23)</sup>の点眼により軽度の刺激性を示した。
- ・ウサギの眼に50 µgの点眼により軽度の刺激性を示した<sup>28)</sup>。
- ・モルモットにおいて、2,000 ppm濃度での長時間ばく露により、眼瞼および結膜の浮腫がみられた<sup>25)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・マウスを用いたLLNA法で陰性であった。〈GLP対応試験〉<sup>28)</sup>。
- ・モルモット maximization testにて皮膚感作性は陽性であった(詳細不明)<sup>20)</sup>。
- ・呼吸器感作性については、調査した範囲内で情報が得られなかった。

#### 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

- ・雌雄のF344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0,125,250,500,1,000,2,000 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1,000 ppm以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP活性の増加を認めた。2,000 ppm群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。〈GLP対応試験〉<sup>29, 36)</sup>。
- ・雌雄F344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0,15,50,150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雌雄の15 ppm以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm以上の群に嗅上皮の変性、150 ppm群に体重増加抑制が認められた<sup>24)</sup>。〈GLP対応試験〉。製品評価技術基盤機構のリスク評価書<sup>24)</sup>およびOECD SIDS<sup>28)</sup>は鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変化とせず、NOAELは15 ppm(70.5 mg/m<sup>3</sup>)と判断した。また、ACGIH<sup>20)</sup>およびIPCS<sup>22)</sup>ではNOELを15 ppmと判断した。
- ・ラットに53.7 ppmの濃度で6時間/日、5日/週、6週間の吸入ばく露により肝臓の相対重量の増加を、同様に12週間のばく露で腎臓および肝臓の相対重量の増加がみられた<sup>25)</sup>。
- ・雌雄のB6C3F<sub>1</sub>系マウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0,15,50,150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の15 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の150 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン

濃度の減少がみられた。これらの結果について、著者らは、雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、1,2-ジクロロプロパンに由来する変化ではないと考察し、NOAELは150 ppmであると結論している。〈GLP対応試験〉<sup>20, 24, 28)</sup>。

- 雌雄のB6D2F1/Cr1jマウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、50、100、200、300、400 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間吸入全身ばく露した。300 ppm群の雄2匹、400 ppm群の雄6匹、雌1匹が死亡した。雄の全投与群、雌の300 ppm以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等、貧血パラメータに変化がみられた。雌雄の300 ppm以上の群で肝臓重量の増加、鼻腔では、嗅上皮の壊死、萎縮及び呼吸上皮化生が、肝臓に小葉中心性の肝細胞の腫脹、心臓にすり硝子状変化が認められた。雌の300 ppm以上の群の骨髄には造血充進が、脾臓には髄外造血の充進がみられた。雄の400 ppm群、雌の300 ppm以上の群で前胃の過形成がみられ、雌雄の400 ppm群で脾臓には巨核球の増加がみられた。LOAELは雄の血液学的変化により50 ppmであった。〈GLP対応試験〉<sup>37)</sup>。
- マウスに53.7 ppmの濃度で6時間/日、5日/週、12週間の吸入ばく露により、軽度から中等度のびまん性肝細胞腫大がみられた<sup>25)</sup>。
- 雌雄のNew Zealand White系ウサギ(7匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、150、500、1000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の150 ppm以上の群および雌の500 ppm以上の群で赤血球の減少、雌雄の500 ppm以上の群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加、骨髄過形成がみられた。また、雄の1000 ppm群で嗅上皮の変性、雌雄の1000 ppmで骨髄におけるヘモジデリン貧食マクロファージの増加がみられた。LOAELは150 ppmであった。〈GLP対応試験〉<sup>20, 24, 28)</sup>。
- 上述のマウス、ラットおよびウサギの13週試験の予備試験として、6時間/日、2週間吸入ばく露試験(ばく露9日)を実施した。雌雄のF344系ラット(5匹/群)および雄New Zealand Whiteウサギ(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、100、300、1,000 ppm、雌雄のマウス(5匹/群)に0、30、100、300 ppmの濃度でばく露した。ラットにおいて、すべてのばく露群で体重の低値を認め、100 ppm以上で嗅上皮の変性を認めた。マウスにおいて、雌雄の300 ppmで肝臓の障害を認め、さらに雄の300 ppmおよび雌の100 ppm以上で嗅上皮の変性を認めた。ウサギでは、1,000 ppmにて嗅上皮の変性を認めた<sup>9)</sup>。
- イヌ、ウサギ、モルモット、ラットに1,2-ジクロロプロパン1,000~2,200 ppm濃度で7時間/日、ほぼ5日/週の頻度でばく露した。2200 ppm濃度のばく露により、実験に供したウサギ(4匹)、モルモット(16匹)、ラット(20匹)およびマウス(11匹)のほとんどは、8回のばく露までに死亡した。1600 ppm濃度の5回のばく露では、ウサギ(2匹)、モルモット(10匹)およびラット(13匹)の内、ウサギ1匹を除き全例生存した。1500 ppm濃度の35回のばく露により、ウサギ(4匹)およびモルモット(18匹)の多くは生存したが、ラット(18匹)については半数弱の動物が死亡した。1000 ppm濃度にイヌ(9匹)、ウサギ(4匹)、モルモット(12匹)およびラット(39匹)を長期間の反復ばく露を実施したが、イヌ、モルモット、ラットは、それぞれ22回、96回、6回のばく露後に死亡がみられたが、多くの動物は100回のばく露以降も生存した。マウスは、1000 ppm濃度のばく露では4時間の単回ばく露においても全例(26匹)死亡した。死亡した動物において、肝臓

および腎臓の脂肪変性、肝臓の凝固壊死等がみられた。また、ラットで副腎のリポイド枯渇、モルモットで副腎の広域の壊死を認めた<sup>33)</sup>。

- ・ラット(49匹)、モルモット(32匹)およびイヌ(5匹)に1,2-ジクロロプロパン 400 ppmを7時間/日、5日/週、128~140回ばく露した。ラットにおいて体重増加抑制を認めたが、その他の動物種では臨床症状を認めなかった。ばく露の影響によると考えられる病理組織学的変化はみられなかった。C57系マウス(16匹)を1~12回、400 ppmの濃度にて7時間/日のばく露を実施し、病理組織学的検索をしたところ、肝臓および腎臓の脂肪変性がみられた。C3H系マウス(80匹)に1,2-ジクロロプロパンを400 ppmの濃度で4~7時間/日のばく露を37回実施したところ、3匹の動物のみが生存した。生存動物では肝細胞がんがみられた。死亡動物では、肝臓のうっ血、脂肪変性、小葉中心性の凝固壊死、腎臓の脂肪変性をみとめた<sup>34)</sup>。

### 経口投与

- ・雌雄のF344系ラット(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を14日間強制経口投与した。1000 mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられ、2000 mg/kg/日群では全例が死亡した。また、2000 mg/kg/日で腎臓髄質の赤色化がみられた。(13週投与試験の濃度設定試験) <GLP対応試験><sup>21)</sup>。
- ・雌雄のF344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、60、125、250、500、1,000 mg/kg/日を5日/週の頻度で、13週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群で雄に体重増加抑制がみられ、半数が死亡した。また、1,000 mg/kg/日で雌雄の全数死亡、肝臓にうっ血、雌では小葉中心性肝細胞壊死がみられた。NOAELは250 mg/kg/日であった。(2年間投与試験の濃度設定試験) <GLP対応試験><sup>21)</sup>。
- ・雄のSD系ラット(15~16匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、100、250、500、750 mg/kg/日を5日/週の頻度で13週間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制および溶血性貧血がみられた。さらに250 mg/kg/日以上群でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の減少、ビリルビン濃度の増加、肝臓および腎臓におけるグルタチオン濃度の増加、肝臓および脾臓の相対重量の増加、500 mg/kg/日以上群で中枢神経抑制、精上皮の変性、精子数の減少および精巣上体管腔の変性精原細胞の増加が認められ、500 mg/kg/日群では13週間で半数以上が死亡した。また、750 mg/kg/日では10日以内に半数以上が死亡した。LOELは100 mg/kg/日であった<sup>40)</sup>。
- ・雄のSD系ラット(6~8匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、100、250、500、1000 mg/kg/日を10日強制経口投与し、1、5、10日目に剖検を実施した。500 mg/kg/日以上群で、1日目から中枢抑制を、5日目から溶血性貧血を、10日目に体重増加抑制を認めた<sup>24)</sup>。250 mg/kg/日群で中枢抑制、体重低下、renal nonprotein sulfhydryl (NPS)の増加を認め、500 mg/kg/日以上で肝臓の形態学および酵素学的影響を認めた<sup>20)</sup>。ACGIHおよびIPCSはNOELを100 mg/kg/日と判断した<sup>20,22)</sup>。OECD, SIDSは、NOAELを100 mg/kg/日と判断した<sup>28)</sup>。DFGは、肝臓への影響(小葉中心性壊死)を100 mg/kg/日以上群に認めている<sup>23)</sup>。
- ・雌雄B6C3F<sub>1</sub>系マウス(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を14日間強制経口投与した。500 mg/kg/日以上群で死亡がみられた。投

与群の動物で腎臓髓質の赤色化がみられた<GLP 対応試験> (13 週間投与試験の濃度設定試験) <sup>21)</sup>。

- ・雌雄の B6C3F<sub>1</sub> 系マウス (10 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 30, 60, 125, 250, 500 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群まで投与に関連する症状の発現および病理組織学変化はなかった。<GLP 対応試験> (2 年間投与試験の濃度設定試験) <sup>21)</sup>。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した <sup>28)</sup>。
- ・雌雄の F344 系ラット (10 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 300, 500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。雌雄の 300 mg/kg/日以上群で投与 1 時間後に流涙、嗜眠などの一過性の影響がみられ、肝臓および腎臓の相対重量の増加、肝臓に肝細胞の小葉中心性肝細胞核小体明瞭化、変性および壊死が、雄に体重増加抑制、脾臓の相対重量の減少が認められた <sup>22, 23, 24)</sup>。
- ・雌のウサギ (2 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 250, 500, 1, 000 mg/kg/日を 13 日間強制経口投与した。250 mg/kg/日以上群で体重増加抑制がみられ、500 mg/kg/日以上群で死亡および肝臓の壊死がみられた <sup>23, 28)</sup>。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した <sup>28)</sup>。

#### [神経毒性]

- ・雌雄 F344 系ラット (15 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 20, 65, 200 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与し、神経系に対する影響を検討した。すなわち、投与期間中の 1 ヶ月毎に運動活性や後肢の握力測定等の神経機能への影響を検討するとともに投与終了時に神経組織病理検索を実施した。65 mg/kg/日以上群で体重増加抑制がみられたが、神経毒性に関連する影響はみられなかった。NOAEL は 20 mg/kg/日であった。<GLP 対応試験><sup>28)</sup>。
- ・雌雄の F344 系ラット (10 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 300, 500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。自発運動量および総合機能観察 (行動における異常反応、痙攣、振戦の発現、知覚機能等) を評価した。検討した項目には影響はみられなかった <sup>22)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

##### 吸入ばく露

- ・情報なし

##### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雌雄の SD 系ラット (30 匹/群) に 1, 2-ジクロロプロパン 0, 0.024, 0.1, 0.24%濃度で交配の 10 週間前から 2 世代にわたり飲水投与した。親動物では、全世代の 0.1%以上の群で対照群に比較して飲水量が減少し、それに伴い、体重増加抑制がみられた。0.24%群では、児動物に関して、生後 21 日までの授乳期間中に出生児の体重低値と死亡率の増加がみられたが、母動物への毒性による二次的影響と考えられた。交配率、妊娠率、生存出生児数、死産率に被験物質投与による影響はみられなかった。親動物の NOAEL を 0.024%(雄: 18 mg/kg/日、雌: 38 mg/kg/日相当)、児動物の NOAEL は 0.1%(121 mg/kg/日相当)であり、生殖毒性の NOAEL は、0.24%(250 mg/kg/日相当)としている <sup>24)</sup>。<GLP

対応試験

DFG では、親動物の NOAEL を 25mg/kg/日 (0.024%)、児動物の NOEL を 100mg/kg/日 (0.1%)、生殖毒性の NOEL を 190mg/kg/日 (0.24%) と評価している<sup>23)</sup>。ACGIH および IPCS は、親動物の NOAEL を 0.024%、生殖毒性の NOAEL を 0.1% と評価している<sup>20, 22)</sup>。OECD SIDS では、親動物および児動物の NOAEL を 0.1%、生殖毒性の NOAEL を 0.24% と評価した<sup>28)</sup>。

- SD 系ラット (30 匹/群) の妊娠 6~15 日に 1, 2-ジクロロプロパン 0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP 対応試験〉<sup>20, 22, 24, 28)</sup>。OECD SIDS は、母動物および胎児毒性の NOAEL を 30 mg/kg/日と評価している<sup>28)</sup>。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 30 mg/kg/日と評価している<sup>20, 22)</sup>。
- New Zealand White 系ウサギ (18 匹/群) の妊娠 7~19 日に 1, 2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。150 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、貧血がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった〈GLP 対応試験〉<sup>20, 22, 23, 24, 28)</sup>。OECD SIDS は、母動物毒性および胎児毒性の NOAEL を 50 mg/kg/日と評価している<sup>28)</sup>。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 50 mg/kg/日と評価している<sup>20, 22)</sup>。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- バクテリアを用いた *in vitro* 試験では、塩基対置換型変異を惹起しやすいとされるネズミチフス菌 TA100 および TA1535 株による復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず陽性であったが、フレームシフト変異を惹起しやすいとされる TA98、TA1537 株については S9 添加の有無に係らず陰性であった<sup>24)</sup>。
- F344 系ラットにラベルした 1, 2-ジクロロプロパンを用いた実験では、7 時間の吸入ばく露により、摘出した肝臓 DNA 中の放射活性の 11% がヌクレオチド付加物として認められた。また F344 系ラットにラベルした 1, 2-ジクロロプロパンを 0.94、7、255 mg/kg で単回経口投与して 6 時間後の肝臓 DNA 中の共有結合係数はそれぞれ 2.2、1.7、0.3 であった。この共有結合係数は発がん物質のアフラトキシン B1 の 1/1,000 分のレベル以下であった<sup>23)</sup>。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、10-50 mg/plate (-S9/+S9) <sup>20, 22, 24)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1978、10-50 mg/plate (-S9/+S9) <sup>20, 22, 24)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100、65% 1, 2-ジクロロプロパン、1, 3-ジクロロプロパン 62.5-8000 mg/mL (+S9) <sup>24)</sup>	+

	ネズミチフス菌 TA1535、65% 1, 2-ジクロロプロパン、1, 3-ジクロロプロパン 62.5-8000 mg/mL (-S9/+S9) <sup>24)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA98、TA1537、65% 1, 2-ジクロロプロパン、1, 3-ジクロロプロパン 62.5-8000 mg/mL (-S9/+S9) <sup>24)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA1535, TA100, TA1537, TA98 20-5000 ug/plate, 3000-6000 ul/30L dessicator (-S9/+S9) <sup>28)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA100、1, 10, 100 umol/plate (-S9/+S9) <sup>22, 23, 24)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1-10 μL/plate (-S9/+S9) <sup>22, 24)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538 1-10 μL/plate (-S9/+S9) <sup>22, 24)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 0.33-10 mg/plate (-S9/+S9) <sup>22, 24)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA98、TA1537 0.33-10 mg/plate (-S9/+S9) <sup>22, 24)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 33-2000 μg/plate (-S9/+S9) <sup>22, 23, 24)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1-10 μL/plate (-S9/+S9) <sup>23, 24)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538 1-10 μL/plate (-S9/+S9) <sup>23, 24)</sup>	-
	Streptomyces coelicolor 2315-115600 μg/plate (-S9) <sup>28)</sup>	-
	Aspergillus nidulans 11560-462400 μg/plate, 346800 ug/plate <sup>28)</sup>	+
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535, WP2, TA98, TA1537, TA102, TA104 2.44-10000 μL/plate (-S9/+S9) <sup>27)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA98, TA1535, TA100, TA1535 31.5-3150 nL/plate (-S9/+S9) <sup>28)</sup>	-
	ネズミチフス菌 TA98, TA1535, TA100, TA1535 Vapour exposure 0.3-10mL/20 L dessicator, 4h(-S9/+S9) <sup>28)</sup>	-
	大腸菌 WP2s 7-7000 μg/mL (-S9/+S9) <sup>24, 28)</sup>	-
前進突然変異試験	大腸菌 (-S9) <sup>25)</sup>	-
	麴菌 DABAA1, ANA1, YA1, METHGI, NICA2, NICB8 <sup>25)</sup>	+
	出芽酵母 JD1 65% 62.5-8000 mg/mL (-S9) <sup>24, 25)</sup>	-
	出芽酵母 JD1 65% 62.5-8000 mg/mL (+S9) <sup>24, 25)</sup>	+
	放線菌 2-100 μL/plate (-S9/+S9) <sup>24)</sup>	-
	糸状菌 100-400 μL/plate (-S9) <sup>24)</sup>	+
不定期DNA合成試験	ヒトリンパ球 11.3-1130 μg/mL <sup>23, 24, 25)</sup>	-
DNA障害・修復試験	ネズミチフス菌 TA1535 476 μg/ml (-S9/+S9) <sup>28)</sup>	-
	大腸菌 PQ37 2700 μg/mL (-S9/+S9) <sup>28)</sup>	-
	大腸菌 W3110/polA+, p3478/polA- 2-20 μl/plate (-S9/+S9) <sup>28)</sup>	-
染色体異常試験	糸状菌 Aspergillus nidulans 0.05-0.25% (-S9) <sup>20, 22, 23, 24)</sup>	-

		CHO細胞 S9(-) 1180-1580 µg/mL、 (+S9) 460-950 µg/mL <GLP> <sup>23, 24, 28)</sup>	+	
		CHO細胞 460-1500 µg/mL (-S9/+S9) <sup>22, 24, 26)</sup>	+	
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 112.7-1127 µg/mL (-S9/+S9) <GLP対応試験> <sup>21)</sup>	+	
		CHO細胞 370 µg/mL (-S9/+S9) <sup>24)</sup>	+	
		CHV79細胞 113-1130 µg/mL (-S9/+S9) <sup>20, 22, 23, 24)</sup>	+	
		CHO細胞 113-1130 µg/mL (-S9/+S9) <sup>20, 22, 24)</sup>	+	
	マウスリンフオーマ試験	マウスリンフオーマ細胞 62.5-1000 nL/mL (-S9) <sup>28)</sup>	-	
		マウスリンフオーマ細胞 3.13-100 nL/mL (+S9) <sup>28)</sup>	+	
	<i>In vivo</i>	小核試験	マウス経口 0, 150, 300, 600 mg/kg 24h後に骨髓摘出<GLP対応試験> <sup>28)</sup>	-
		伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 吸入 7200 ppm <sup>22, 23, 24)</sup> Injection 4200 µg/mL <sup>22, 23, 24)</sup>	- -
優性致死試験		ラット 飲水0, 0.24, 1, 2.4 g/mL 14 weeks (combined with reproduction study) <GLP対応試験> <sup>22, 23, 24)</sup>	-	
体細胞突然変異試験		ラット 吸入 2200 mg/m <sup>3</sup> 3日間 肝細胞 <sup>28)</sup>	+	

- : 陰性 + : 陽性

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

- 雌雄の F344/DuCr1j(Fischer)ラット(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、80、200、500 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間全身吸入ばく露した。生存率と体重には、ばく露群と対照群の間に有意な差は認められなかった。500 ppm群の最終体重は、対照群に比べて、雄で11%、雌で8%低下した。雌雄ともに500 ppmで鼻腔の乳頭腫の有意な増加(雄:0/50, 0/50, 3/50, 15/50、雌:0/50, 0/50, 0/50, 9/50)を認めた。また、雄の80および200 ppm群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50, 2/50, 1/50, 0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50, 2/50, 4/50, 15/50)であった。非腫瘍病変として、すべての投与群において鼻腔の移行上皮の過形成を認め、雄の200 ppm以上および雌の500 ppm群で扁平上皮細胞の過形成を認めた。呼吸上皮において扁平上皮化生および炎症像、および嗅上皮の萎縮がすべての投与群で認められた<sup>30)</sup>。また、本がん原性試験の報告書<sup>29)</sup>では、1,2-ジクロロプロパンには、雌雄に鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論している。<GLP対応試験>。
- 雌雄の B6D2F<sub>1</sub>/Cr1jマウス(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、32、80、200 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間吸入全身ばく露した。生存率と最終体重には1,2-ジクロロプロパンの影響はみられなかった。雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加



(1/50, 2/50, 3/50, 6/50) が認められた。また、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加(細気管支-肺胞上皮がん+細気管支-肺胞上皮腺腫: 2/50, 4/50, 5/50, 8/50) が認められた。この他、雄では、肺に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の増加(細気管支-肺胞上皮がん+細気管支-肺胞上皮腺腫: 9/50, 18/50, 14/50, 18/50) が認められたが、濃度依存的増加が認められないことからばく露との関連は明らかでなかったとしている。さらに、雄の脾臓に血管腫と血管肉腫を合わせた発生数の増加(0/50, 4/50, 3/50, 6/50) が認められたが、ヒストリカルコントロールの上限値であることから、ばく露との関連は明らかでなかったとしている。肝臓には腫瘍性病変、非腫瘍性病変の増加とも認められなかった。腎臓では雄の全投与群で重量増加、尿細管の好塩基性変化及び鉍質沈着の増加がみられた。本がん原性試験報告書は、1,2-ジクロロプロパンには、雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠があると、および、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められ、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論した。〈GLP 対応試験〉<sup>38)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ F344 系ラット(50 匹/群)の雄に 0、62、125 mg/kg/日、雌に 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄の高用量群で体重の低値を認めた。雌の高用量群で、肝臓に明細胞変化(clear-cell change)および壊死を認めたが、肝腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。雌の低用量群に乳腺の過形成が増加した(対照群 10/50、低用量群 20/50)が、線維腺腫の増加と生存率の低下のために、高用量群の発生率は 1/50 であった。雌の乳腺において用量依存性の腺がんの増加(1/50, 2/50, 5/50)が認められた。雌の高用量群において乳腺線維腺腫の発生頻度の低下(15/50, 20/50, 7/50)がみられた〈GLP 対応試験〉<sup>21)</sup>。NTP は、1,2-ジクロロプロパンの発がん性について、雄では発がん性の証拠はない(no evidence of carcinogenicity)とし、雌では不確実な証拠(equivocal evidence of carcinogenicity)<sup>21)</sup>と結論づけている<sup>21)</sup>。IARC は、本試験結果から雌の発がん性については結論を引き出せない(inconclusive)とし、雄に対しては影響が認められなかったとしている<sup>5)</sup>。また、IARC の報告書に、「ワーキンググループは、雌の高用量群の低い生存率、および 5 匹にみられた乳腺腺腫の内 3 匹については、病理学者が細胞成分が豊富な線維腺腫(fibroadenoma)の変異型もしくは腺線維腫(adenofibroma)として診断するようなグレードの低い悪性腫瘍であると注釈した。」との記載がある<sup>5)</sup>。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、ラットでは発がん性を示す証拠は示されていないと評価されている<sup>24)</sup>。OECD SIDS は、雌マウスの乳腺の腺がんについて不確実な証拠(equivocal evidence)と結論づけている<sup>28)</sup>。
- ・ 雌雄の B6C3F<sub>1</sub>系マウス(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄において、肝細胞腺腫(雄: 7/50, 10/50, 17/50、雌: 1/50, 5/50, 5/50) および肝細胞がん(雄: 11/50, 17/50, 16/50、雌: 1/50, 3/50, 4/50) の発生頻度の増加がみられた。雄の 250 mg/kg/日および雌の 125 mg/kg/日以上群で肝細胞腺腫と肝細胞がんを合算した

発生率の有意な上昇がみられた(雄：18/50, 26/50, 33/50、雌：2/50, 8/50, 9/50)。〈GLP 対応試験<sup>21)</sup>〉。NTP は、マウスの肝細胞がん、主に肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、1,2-ジクロロプロパンの発がん性についてある程度の証拠(some evidence)があると結論づけた<sup>21)</sup>。IARC は、雌雄のマウスにおいて肝細胞がんの用量相関のある発生率の増加が認められたとしている<sup>5)</sup>。IPCS および DFG も、同様に雌雄のマウスで肝臓の腫瘍(neoplasms)の発生率の増加を認めている<sup>22,23)</sup>。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、肝細胞腺腫および肝細胞がん発生率の有意な増加がみられたと評価されている<sup>24)</sup>。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

- ・多量な経口摂取(50 mL、組成不明)により精神錯乱、ショック、昏睡、心臓麻痺を示し、死に至った。肝臓の壊死が認められた<sup>20,23, 24)</sup>。
- ・経口摂取により播種性血管内凝固(DIC)症候群および中枢神経系、肝臓、腎臓機能への影響がみられた<sup>22,26)</sup>。
- ・3例の症例報告(経口1例、吸入1例、吸入および経皮1例)では、急性腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、播種性血管内凝固がみられ、うち1例の腎生検では急性尿細管壊死がみられており、ばく露経路の違いに係わらずこれらの所見は同様であった<sup>26)</sup>。
- ・皮膚および粘膜に対する刺激性を示すほか、頭痛、目まい、流涙、貧血がみられた<sup>25)</sup>。
- ・自動車と汽車の衝突事故で1,2-ジクロロプロパンを含む液体(o-ジクロロベンゼン：1,2-ジクロロプロパン：二塩化エチレン=4：2：1)300ガロンが流失し、24時間以内に7人が死亡し、6人が上下気道上皮の障害、肺の水腫および気腫、気管支炎、頰脈で入院し、その内3人が死亡した<sup>25,26)</sup>。
- ・自殺目的で経口摂取により門脈圧亢進を伴う肝臓毒性がみられた<sup>20, 22, 24,25,26,28)</sup>。
- ・1,2-ジクロロプロパンを含む脱色剤の誤飲により、2日後に腎臓障害および利尿作用を、4日後に溶血性貧血を示し、7日後に敗血症性ショックで死亡した<sup>20, 22, 24)</sup>。
- ・1,2-ジクロロプロパン60%を含む溶剤の吸入により、食欲不振、腹痛、夜間の発熱、急性の肝臓および腎臓障害、溶血性貧血および血栓を認めた<sup>20,22,24)</sup>。
- ・1,2-ジクロロプロパン90%を含む洗浄剤180mlを自殺目的で経口摂取し、肝臓および腎臓の機能低下および血液凝固障害を示し、48時間後に死亡した<sup>28)</sup>。
- ・1,2-ジクロロプロパン35~40%を含む溶液に事故により衣類に付着させ、その後6時間の間、吸入と経皮ばく露することにより、頰脈性不整脈、高カリウム血症、急性乏尿性腎不全、肝細胞壊死、横紋筋融解症および血液凝固障害がみられた<sup>28)</sup>。
- ・NIOSHは、1,2-ジクロロプロパンの急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately dangerous to Life or Health:生命と健康にただちに危険な濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として400ppmを勧告している<sup>16)</sup>。

### イ 刺激性及び腐食性

- ・事故で顔に浴びた作業員で、眼に刺すような痛みが数時間継続し、角膜の一部に障害が発生したが、すぐに回復した<sup>25)</sup>。

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10~40%)に4年間作業中にばく露した10人の塗装工および金属加工作業員に手の甲や指に痒みを伴う紅斑、浮腫および小疱の症状を示した皮膚炎を認めた<sup>20, 22, 24)</sup>。
- ・プラスチック工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに6年間ばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた<sup>5,24,26)</sup>。
- ・ベークライトの部品生産工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた<sup>5, 24, 26)</sup>。
- ・皮膚に対して穏やかな刺激性を有する<sup>26)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10-40%)に4年間作業中にばく露し、皮膚炎を認めた10名の塗装工および金属加工作業員で、2%以上の1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストの結果、全員に陽性反応を示した<sup>20, 23, 24)</sup>。
- ・プラスチック工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した<sup>20, 22, 24)</sup>。
- ・ベークライトの部品生産工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した<sup>20, 22, 24)</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）

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む染み抜き剤の吸入(乱用)により、1ヶ月後に嘔吐、腹痛、斑状出血、血尿を認め、回復後の再吸入により、乏尿、鼻出血、血尿、子宮出血、結膜出血、重度の腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、血栓、尿細管壊死を認めた<sup>20, 22, 24)</sup>。

#### オ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

#### カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

#### キ 発がん性

- ・オフセット校正印刷会社にて1,2-ジクロロプロパンを含む溶剤に1年以上ばく露した約40名の作業員の内、5名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内4名が死亡した。発症年齢は25~45歳であった<sup>31)</sup>。
- ・大阪府内の印刷工場に勤務する労働者に胆管がんが発症した災害について、(独法)労働安全衛生総合研究所が現場において排気用空調システムの性能評価を行い、かつ、過去に使用した可能性があるジクロルメタン(DCM)と1,2-ジクロロプロパン(DCP)の混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1) 通風が不十分な地下室で有害物を排出するために設置された床下排気系+排気ダクトは、排気効果が少ないことが判明した。(2) 1.75 L/hrの使用量に対して、作業環境濃度は、DCMで70~190 ppm、DCPで30~80 ppmとなった。研究所職員が印刷機の払拭を模擬した作業では、個人ばく露濃度は、DCMでは130 ~ 360 ppm、DCPでは70 ~ 190 ppmと推定された<sup>39)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

- ・1,2-ジクロロプロパンについてのユニットリスクに関する報告はない<sup>9,10,11,12,13</sup>。

(2012/7/9 確認)

- ・雌雄の F344/DuCr1Cr1j (Fischer) ラット (50 匹/群) に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。雄の鼻腔腫瘍の発生数は、対照群：0/50、80 ppm 群：2/50、200 pm 群：4/50、500 ppm 群：15/50) であった。米国環境保護庁 (US. EPA) の発がんリスクアセスメント法<sup>42)</sup>に基づいて、この用量—鼻腔腫瘍発生率との関係から、BMCL<sub>10</sub> (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US. EPA ベンチマークソフトウエア (Version 2.2)<sup>43)</sup>で Linearized multistage model を適用して計算した結果、BMCL<sub>10</sub> 値は 234 ppm となった。労働時間 (6 時間/8 時間) と週の労働日数 (5 日/5 日) を補正した後では 176 ppm である。

なお、ラットデータのヒトへの外挿の不確実性係数として、デフォルト値 10 の代わりに、US. EPA が開発した次式 RGDR (ET) (Regional Gas Dose Ratio for the extrathoracic region) によるヒト等価濃度 (Human Equivalent Concentration: HEC) への変換法<sup>35)</sup>を採用した。即ち、

$$\text{RGDR (ET)} = [\text{MVa/S (ET) a}] / [\text{MVh/S (ET) h}] = (0.3/15) / (20/200) = 0.2$$

MVa: ラットの分換気量 (0.30 m<sup>3</sup>/日)、S (ET) a: ラットの胸腔外領域の表面積 (15 cm<sup>2</sup>)、ヒトの分換気量 (20 m<sup>3</sup>/日)、S (ET) a: ヒトの胸腔外領域の表面積 (200 cm<sup>2</sup>)。従って、ヒトに等価な BMCL<sub>10</sub> 値はラットの BMCL<sub>10</sub> 値に RGDR (ET) を乗ずることによって得られ、その値は 35.1 ppm である。発がんの過剰発生リスク 1x10<sup>-4</sup> レベルに相当する濃度は、0.035 ppm となり、この値に労働生涯 (75/45) を補正すると、0.059 ppm である。この計算法は文献 30 に記載されている。

### 発がん性分類

IARC : 3 (1999)<sup>5)</sup>

産衛学会 : 情報なし

EU Annex VI : 情報なし

NTP 12<sup>th</sup> : 情報なし

ACGIH : A4 (2006)<sup>14,20)</sup>

DFG MAK : 3B (in vitro 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分ではない発がん性の証拠が得られた物質)<sup>15)</sup>

NIOSH: Ca (職業性発がん物質) として指定 (指定発がん物質数は 132 種)。注釈 (Appendices) で、取扱いに当たって遵守すべき労働衛生管理 (呼吸保護具、作業環境測定法、応急処置等) を勧告<sup>16)</sup>。

厚生労働省 : 化学物質 (1,2-ジクロロプロパン) による健康障害防止指針を公表<sup>32)</sup>

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (46 mg/m<sup>3</sup>)、SEN、A4 (2006 : 設定年)<sup>14, 20)</sup>

勧告根拠：

ラット 13 週間吸入毒性試験にて 15 ppm より高いばく露濃度で体重減少および気道(鼻部)の刺激がみられたことから TLV-TWA : 10 ppm を勧告した。マウスやウサギを用いた同様な亜慢性吸入毒性試験では、150 ppm 以下では影響は認められず、ラットが最も感受性が高い動物種であることを示唆するものである。前述のラット 13 週間吸入毒性試験が最も低い NOEL を有するとの考えを補強する経口ばく露試験の総括的な一連の試験結果がある。雌雄の Fischer-344 ラットおよび B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた強制経口の反復投与毒性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。それ故、本化合物は、A4、即ちヒトの発がん物質として分類できないとの表記の区分に分類された。Skin(皮膚吸収の表記)に十分なデータはないが、モルモットの感作性試験での陽性反応やヒトの皮膚感作性の報告があるため、SEN(感作性)の表記は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった<sup>20)</sup>。

日本産業衛生学会：情報なし

OSHA : TWA 75 ppm, STEL 110 ppm<sup>16)</sup>

引用文献

- 1) IPCS： 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 441 (2007)
- 2) 化学工業日報社：16112 の化学商品 (2012) 情報なし
- 3) 経済産業省：平成 22 年度製造・輸入量実態調査集計結果、優先評価化学物質(2012)
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)：Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))
- 5) IARC : IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 41(1986), Vol. 71. (1999)  
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12> )
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : “Air Quality Guidelines - global update 2005”  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06\\_02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06_02_eng.pdf))
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)

- ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 14) ACGIH: TLVs and BELs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (2012). ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT values. (2011)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ' 07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2010)  
([http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL\\_Values2010.pdf](http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf))
- 20) ACGIH: Propylene Dichloride: In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for propylene dichloride. (2006)
- 21) National Institute of Health : NTP Technical Report on Toxicity Studies of 1,2-Dichloropropane in F344/N Rats and B6D3F<sub>1</sub> Mice (Gavage Studies). (TR-263) (1986)
- 22) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria 146, 1,3-Dichloropropene, 1,2-Dichloropropane and Mixtures. World Health Organization, Geneva (1993)
- 23) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 9. 21-39 (1998)
- 24) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構 : 初期リスク評価書 : 1,2-ジクロロプロパン (2005)
- 25) 化学物質評価研究機構 : 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート : 1,2-ジクロロプロパン (1998)
- 26) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価 (第 2, 4 巻)」  
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 27) (社) 日本化学物質安全・情報センター : 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 2 巻 39 (2000)
- 28) OECD : Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report, 1,2-dichloropropane (2006)

- 29) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書（2006）
- 30) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal. Toxicol*, 22: 1116-1126. (2010)
- 31) 熊谷信二、車谷典男、「オフセット校正印刷作業者に多発している肝内・肝外胆管癌」産業衛生学雑誌、54、297（2012）
- 32) 厚生労働省：化学物質による健康障害防止指針が新しくなりました、平成 23 年 10 月 28 日公示（2011）  
(<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anzen/dl/111108-01.pdf>)
- 33) Heppel L. A. et al. : Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). I. Studies on effects of daily inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28, 1-8 (1946)
- 34) Heppel L. A. et al. : Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). IV. Effects of repeated exposure to a low concentration of the vapor. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 30, 189-191 (1948)
- 35) US. Environmental Protection Agency (EPA). 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F) Washington DC, US. EPA.
- 36) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書（2003）
- 37) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書（2003）
- 38) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書（2006）
- 39) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害 平成 24 年 8 月 31 日 (<http://www.jniosh.go.jp>)
- 40) Bruckner JV. et al. : Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: Acute, short-term, and long-term studies in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 12, 713-730 (1989)
- 41) Guengerich F.P. et al. : Role of Human Cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol*, 4, 168-179 (1991)
- 42) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 43) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version 2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US. EPA.

有害性総合評価表

物質名：1,2-ジクロロプロパン

有害性の種類	評価結果
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub>(4h) = 2,000 ppm  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,700~2,890 mg/kg bw  経皮毒性：LD<sub>50</sub> =&gt;2,000 ~10,430 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub>(10h) = 720 ppm  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 860~960 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 8,750~1,200 mg/kg bw  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 8,750 ~10,200 mg/kg bw</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性ばく露により中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられる。また、溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられる。</li> <li>NIOSH は IDLH(Immediately dangerous to Life or Health：労働者への急性毒性指標値)として 400 ppm を勧告。</li> </ul>
<p>イ 刺激性/腐食性</p>	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり  根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度の皮膚刺激性が示されている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性：あり  根拠：動物実験およびヒトの事例で軽度～中等度の眼刺激性が示されている。</p>
<p>ウ 感作性</p>	<p>皮膚感作性：あり  根拠：  <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトにおいて、1,2-ジクロロプロパンを含む混合剤にばく露した作業員にパッチテストを実施した結果、陽性を示したとの報告が複数ある。</li> <li>マウス LLNA 法では陰性であるが、モルモット maximization 法では陽性との報告(詳細不明)がある。</li> </ul> </p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない</p>
<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>反復投与毒性：あり  1) LOAEL= 15 ppm (ラット、吸入ばく露、13 週間試験)  根拠：雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雌雄の 15 ppm 以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm 以上の群に嗅上皮の変性、呼吸粘膜の過形成が認められた。鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変化とせず、NOAEL は 15 ppm とする評</p>



価(製品評価技術基盤機構のリスク評価書、OECD SIDS)もあるが、本有害性評価書では、それらの変化は毒性影響と捉え、LOAELを15 ppmと判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.1 ppm (0.52 mg/m<sup>3</sup>)

計算式：15ppm×6/8×5/5×1/100 = 0.11 ppm (0.52 mg/m<sup>3</sup>)

## 2) LOAEL= 125 ppm (ラット、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄の F344/DuCrIj(Fischer)ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1000、2000 ppmの濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1000 ppm以上の群で体重の低値、脾臓および骨髄の造血能の上昇、γGTP活性の増加を認めた。2,000 ppm群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性の肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。本有害性評価書では、最低ばく露濃度で鼻腔の上皮に過形成と壊死を認めたので、LOAELは125 ppmであると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAELの変換 (10)

評価レベル = 0.94 ppm (4.3 mg/m<sup>3</sup>)

計算式：125ppm×6/8×5/5×1/100 = 0.94 ppm (4.3 mg/m<sup>3</sup>)

## 3) NOAEL= 150 ppm (マウス、吸入ばく露、13週間試験)

根拠：雌雄の B6C3F<sub>1</sub>系マウス(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雄の15 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の150 ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、被験物質の影響ではないとし、NOAELは150 ppmと考えられた。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 (10)

評価レベル = 11 ppm (52 mg/m<sup>3</sup>)

計算式：150ppm×6/8×5/5×1/10 = 11.3 ppm (52 mg/m<sup>3</sup>)

[神経毒性] 1,2-ジクロロプロパンばく露による実験動物及びヒトへの健康影響の中

	<p>で、中枢・末梢神経系への明らかな影響は報告されていない。</p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>生殖・発生毒性：判断できない (参考)</p> <p>根拠：SD系ラット(30匹/群)の妊娠6～15日に1,2-ジクロロプロパン0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠21日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP対応試験〉。この試験では胎児毒性がみられるが、母体毒性の二次的影響と考えられることから、判断できないとした。</p> <p>NOAEL = 30 mg/kg bw/日</p> <p>UF=10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 18 mg/m<sup>3</sup> (4.0 ppm)</p> <p>計算式 = 30 mg/kg bw x 60 kg/10 m<sup>3</sup> x 1/10 = 18 mg/m<sup>3</sup> (4.0 ppm)</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験(TA100, TA1535)、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) のいずれでも陽性を示している。また、<i>in vivo</i> 試験系で小核試験、ラット優性致死試験では陰性であったが、ラット体細胞突然変異試験で陽性を示した。総合的に判断し、遺伝毒性ありと判断する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：あり</p> <p>根拠：日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験において、雌雄F344/DuCr1Cr1j(Fischer)ラット(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、80、200、500 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間全身吸入ばく露した試験で、雌雄ともに鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。また、雌雄B6D2F<sub>1</sub>/Cr1jマウス(50匹/群)に1,2-ジクロロプロパン0、32、80、200 ppmの濃度で1日6時間、5日/週の頻度で104週間吸入全身ばく露した試験で、雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加と、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加が認められた。ハーダー腺腺腫の発生増加は、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠であり、雌の細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加は、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論された。〈GLP対応試験〉。</p> <p>なお、以下に記すIARCのグループ3、ACGIHのA4、DFG MAKの3B分類の評価には、厚労省の試験結果(日本バイオアッセイ研究センターの試験報告書および原著論文)は含まれていない。</p>

国内、国際機関による発がん性分類とその根拠：

**IARC : 3** (ヒトに対する発がん性について分類できない)

実験データ：強制経口投与によるマウスおよびラットの各 1 試験が実施されている。雌雄のマウスにおいて用量依存性の肝細胞がんの発生率の増加が認められている。ラットでは雌においては不確定な結果が得られており、雄では影響は認められていない。繁殖毒性および胎児毒性を評価すべきデータはない。ネズミチフス菌では変異原性を認めたが、ストレプトマイセス菌(*coelicolor*)では認められていない。糸状菌での染色体異常試験では陰性である。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陰性である。

ヒトデータ：繁殖および出生前の影響を評価できる情報はない。発がん性についての症例報告もしくは疫学情報はない。

評価：実験動物において発がん性の限定された証拠がある。ヒトの発がん性について評価できない。

**ACGIH : A4** (ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質)

雌雄の Fischer344 ラットおよび B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた強制経口による慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠があると結論づけた。従って、ヒトに対して発がん性物質として分類できない物質の表記である A4 に区分される。

**DFG MAK : 3B** (*in vitro* 試験または動物実験で他のカテゴリーに分類するには十分でない発がん性の証拠が得られた物質)

利用可能な変異原性試験は、1,2-ジクロロプロパンは *in vitro* 遺伝毒性を有すること、および *in vivo* で肝臓の DNA に弱い結合作用を有することを示す。2 年間の強制経口投与試験は、高用量のみ雌雄のマウスで肝臓腫瘍の発生、雌ラットの乳腺の腫瘍性変化のわずかの発生率の増加、また死亡率の増加および体重増加抑制を認めた。発がん試験の結果は、明確には判断できないが、変異原性試験は *in vitro* および *in vivo* で陽性の結果を示しており、本化合物は 3B に分類される。なお、利用可能な試験結果から本物質を「S」と指定するには不十分である。

**NIOSH : Ca** (職業性発がん物質)

厚生労働省：化学物質 (1,2-ジクロロプロパン) による健康障害防止指針を公表

閾値の有無：なし

根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする

**【閾値がない場合】**

吸入ばく露による発がん性試験における雄ラットのばく露濃度と鼻腔腫瘍発生率の用量—反応関係のデータをもとに、US EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.2) で Linearized multistage model を適用して計算した。

BMCL<sub>10</sub> = 234 ppm

	<p>BMCL<sub>10</sub> 値 (234 ppm) を過剰発がんリスクレベル <math>1 \times 10^{-4}</math> に直線外挿すると 0.234 ppm となり、労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5、労働生涯補正 75/45 を行えば、0.293 ppm (1.35 mg/m<sup>3</sup>) である。</p> <p>評価レベル = 0.29 ppm (1.35 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式： <math>0.234 \text{ ppm} \times 6/8 \times 5/5 \times 75/45 = 0.293 \text{ ppm}</math></p> <p>なお、US.EPA の RGDR(ET)法 (ラットとヒトの呼吸量/鼻腔面積比) による外挿を適用した場合には、ヒトに等価な BMCL<sub>10</sub> 値は下記の式で与えられる：</p> $234 \text{ ppm} \times (0.3 \text{ m}^3 / 15 \text{ cm}^2) / (20 \text{ m}^3 / 200 \text{ cm}^2) = 46.8 \text{ ppm}$ <p>BMCL<sub>10</sub> 値 (46.8 ppm) を過剰発がんリスクレベル <math>1 \times 10^{-4}</math> に直線外挿すると 0.0468 ppm となり、労働時間(6/8)、労働日数(5/5)と労働生涯(75/45)を補正すれば、評価レベルは 0.059 ppm (0.27 mg/m<sup>3</sup>) となる。</p> <p>参考：【閾値がある場合】 ラットがん原性試験から導出</p> <p>LOAEL = 80 ppm (ラット、吸入ばく露、雄の鼻腔腫瘍) (ラット鼻腔腫瘍)</p> <p>根拠：雌雄の F344/DuCrIj(Fischer)ラット(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。雌雄ともに 500 ppm で鼻腔の乳頭腫の有意な増加 (雄：0/50, 0/50, 3/50, 15/50、雌：0/50, 0/50, 0/50, 9/50) を認めた。また、雄の 80 および 200 ppm 群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50, 2/50, 1/50, 0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50、2/50、4/50、15/50)であったので、LOAEL は 80 ppm であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 1000</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL の変換(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 0.06 ppm (0.28 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式： <math>80 \text{ ppm} \times 6/8 \times 5/5 \times 1/1000 = 0.06 \text{ ppm} (0.28 \text{ mg/m}^3)</math></p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p><b>ACGIH TLV-TWA : 10 ppm (46 mg/m<sup>3</sup>)、SEN、発がん性分類 : A4</b></p> <p>根拠：ラット 13 週間吸入毒性試験にて 15 ppm より高いばく露濃度で体重減少および気道(鼻部)の刺激がみられたことから TLV-TWA : 10 ppm を勧告した。マウスやウサギを用いた同様な亜慢性吸入毒性試験では、150 ppm 以下では影響は認められず、ラットが最も感受性が高い動物種であることを示唆するものである。前述のラット 13 週間吸入毒性試験が最も低い NOEL を有するとの考えを補強する経口ばく露試験の総括的な一連の試験結果がある。雌雄の F-344 ラットおよび B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた強制経口の慢性試験が実施されており、IARC はそれらの試験を検討し、動物試験においてジクロロプロパンに発がんの限定された証拠が</p>

	<p>あると結論づけた。それ故、A4、即ちヒトに対して発がん性物質として分類できない物質に分類される。Skin(皮膚吸収の表記)に十分なデータはないが、モルモットの感作性試験での陽性反応や皮膚感作性の報告があるため、SEN(感作性)の評価は妥当である。なお、TLV-STEL の勧告に用いられる十分なデータはなかった。</p> <p>日本産業衛生学会： 情報なし</p> <p>OSHA : TWA 75 ppm、 STEL 110 ppm</p>
--	--

## 有害性評価書

## 物質名：フェニルヒドラジン

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：フェニルヒドラジン

別 名：ヒドラジノベンゼン

化 学 式：C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub>

分 子 量：108.14

CAS 番号：100-63-0

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 470 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：無色～黄色の油状液体または結晶	凝固点：データなし
比重（水=1）：1.1	引火点（C.C.）：88℃
沸 点：243.5℃(分解する)	発火点：174℃
初留点：データなし	爆発限界（空気中）：1.1～? vol%、
蒸留範囲：データなし	溶解性（水）：14.5g/100 ml (25℃)
蒸気圧：10 Pa (20℃)	オクタノール/水分配係数 log Pow：1.25
蒸気密度（空気=1）：3.7	換算係数：
融 点：19.5℃	1 ppm=4.42 mg/m <sup>3</sup> at 25℃
	1 mg/m <sup>3</sup> =0.23 ppm at 25℃

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

- ア 火災危険性：可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性：88℃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。
- ウ 物理的危険性：情報なし。
- エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフェーム(窒素酸化物など)を生じる。強力な酸化剤と反応する。二酸化鉛と激しく反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2)</sup>

生産量：情報なし。

輸入量：情報なし。

用 途：染料・顔料中間体（ケム e データ）<sup>2)</sup>製造業者：岩城製薬株式会社（ケム e データ）<sup>2)</sup>

## 4. 健康影響

## (1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するフェニルヒドラジンの急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>4)</sup>。

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD <sub>50</sub>	175 mg/kg bw	188 mg/kg bw、	80 mg/kg bw	80 mg/kg bw	200-250 mg/kg bw
経皮 LD <sub>50</sub>			90 mg/kg bw		
吸入 LC <sub>50</sub>					
腹腔内 LD <sub>50</sub>	170 mg/kg bw				
皮下 LD <sub>100</sub>		40 mg/kg bw 180 mg/kg bw	80 mg/kg bw		
静脈内 LD <sub>50</sub>					120 - 200 mg/kg bw

健康影響

- ・ イヌに対して、フェニルヒドラジンを 0、20、30、40 mg/kg 用量にて 2 日間皮下投与すると、メトヘモグロビン、ハインツ小体、血尿を伴う溶血性貧血を認めた。40 mg/kg 群では 2 回目の投与 90 分後に死亡し、剖検で脾臓、肝臓、腎臓の重度のうっ血とその他の内臓の暗褐色化を認めた。組織学的には肝臓クッパー細胞と腎臓尿細管上皮が赤血球で充満し、肥大していた。全用量群で精子形成が顕著に減少し、精巣上体から精子が消失した<sup>8,14)</sup>。
- ・ 種々の実験動物を用いた急性毒性試験における臨床症状は、嘔吐、血尿、興奮と強直性/間代性けいれん、赤血球破壊による赤血球数減少、網状赤血球数増加、メトヘモグロビンおよびハインツ小体の形成、チアノーゼ、脾臓の腫大と暗調化、骨髄の増生が報告されている<sup>8, 14, 15)</sup>。ラットの腹腔内投与(65 mg/kg bw)とイヌの皮下投与(15 mg/kg bw)では、肝臓障害が報告されている<sup>7)</sup>。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ ウサギやラットの経皮ばく露で適用部位に紅斑と壊死が観察されている<sup>19)</sup>。
- ・ フェニルヒドラジンおよびその塩酸塩は皮膚および眼刺激性を示す<sup>7,13)</sup>。

ウ 感作性

- ・ 10%アルコール溶液を塗布した後、フェニルヒドラジン濃縮液をモルモットの皮膚に塗布する実験で、皮膚に顕著な発赤、腫脹、落屑および痂皮が認められた<sup>21)</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

- ・ ラットに対して、フェニルヒドラジンを 1.5 mg/m<sup>3</sup> までの濃度で 3~4 ヶ月間吸入ばく露した（フェニルヒドラジン）

ところ、血液学的検査項目（項目名の記載はない）に軽度の変化がみられ、6ヶ月後の検査では回復した。21 mg/m<sup>3</sup>濃度では血液毒性（詳細不明）がみられたが、6ヶ月間吸入ばく露で0.12 mg/m<sup>3</sup>濃度はNOELであった。210 mg/m<sup>3</sup>濃度の短期間（無記載）吸入ばく露では死亡率が高く（6/35例—17%）、血液毒性に加え、肝臓、脾臓、脳に異常が認められた<sup>8)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ ラット1匹あたりフェニルヒドラジン 0.25 mg～0.5 mg の用量にて週5日、40週間反復強制経口投与したところ、動物が溶血性貧血を呈し、死亡したため、6週以降用量を0.25 mg に下げた。40週時の生存率は25/40例で、これらに形態学的な変化は認めなかった<sup>5)</sup>。
- ・ ワセリンにフェニルヒドラジンを0.1%の濃度で混合し、ラットに対して4週間塗布したところ、体重低下、皮膚の角化亢進と棘細胞増生、炎症細胞浸潤を認めた<sup>5,15)</sup>。
- ・ イヌに対し、1日あたり60 mg/kg bw のフェニルヒドラジンを1～10回投与したところ（ばく露経路不明）、赤血球数が顕著に減少した。イヌに対し、1日あたり60 mg/kg のフェニルヒドラジンを5日間投与したところ（ばく露経路不明）、5日目に1例が切迫屠殺され、他の1例が死亡した。死亡例を剖検したところ、血液が褐色化し凝固能を失っていた。肝臓と腎臓は暗調化を呈し、いくつかの臓器は血管が拡張していた。組織学的検査では脾臓において血色素と破壊された赤血球が認められ、肝臓では、肝細胞が萎縮し、鉄含有量が増加した<sup>14)</sup>。
- ・ イヌに対してフェニルヒドラジンを14 mg/kg bw 用量にて4日間経口投与したところ、赤血球数と血色素濃度の減少と白血球数の増加が認められた。最終投与から12日にはこれらは回復した<sup>14)</sup>。
- ・ ウサギに対してフェニルヒドラジン(用量不明)を1日おきに12週間腹腔内反復投与したところ、虫垂のリンパ小節のリンパ球減少による萎縮が認められた。顕著な脾腫も認められた<sup>15)</sup>。
- ・ ラットに対しフェニルヒドラジン(用量不明)を亜慢性的(期間不明)に投与したところ、顕著な貧血、網赤血球数増加、メトヘモグロビン血症、赤血球破壊の増加を認めた。肝細胞内にフリーの鉄含有量が顕著に増加し、DNA傷害の指標である8-OHdGレベルが有意に増加した。6ヶ月まで投与を延長したところ、DNA傷害が定着し、肝細胞内のガンマ-グルタミルトランスペプチターゼ(γ-GT)活性が増加した<sup>15)</sup>。

#### [神経毒性]

フェニルヒドラジン投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響に関する報告はなかった。

- ・ フェニルヒドラジンに短期吸入（濃度とばく露期間は不明）ばく露されたラットで、肝臓と脾臓に加えて、脳にも異常がみられたと文献<sup>8)</sup>で要約されているが、「脳への障害 brain dystrophy」とのみ記載し、詳細は一切不明である。

#### オ 生殖・発生毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### カ 遺伝毒性（変異原性）

- ・ ネズミチフス菌 TA104 を使ってフェニルヒドラジンの変異原性（復帰突然変異）を3ヶ所の



研究室で調べた。S9 ミックスの存在下で 1000  $\mu$ g/plate 以下 5 種類の濃度で測定した (3 ヶ所の研究室で 0, 250, 500, 1000  $\mu$ g/plate は共通であり、各研究室で 0~250  $\mu$ g/plate の間の濃度を 1 種類測定した)。その結果、いずれの研究室においてもフェニルヒドラジンの変異原性が確認された<sup>8)</sup>。

- ・ ネズミチフス菌 TA1535 と TA1537 を使ってフェニルヒドラジン塩酸塩の変異原性(復帰突然変異)を調べた。濃度は 100, 200, 500, 1000  $\mu$ g/plate とした。フェニルヒドラジン塩酸塩は両方の菌株において、S9 ミックスの存在下、非存在下のどちらについても濃度依存的に変異原性を示した<sup>8)</sup>。
- ・ ネズミチフス菌 TA1530 を使ってフェニルヒドラジンの変異原性 (復帰突然変異) を調べた。S9 ミックスの非存在下で、濃度は 0.5、 1.0、 1.5、 2.5 mg/plate とした。どの濃度でも変異原性が見られた<sup>5)</sup>。
- ・ フェニルヒドラジンは、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79 細胞)に対してラット S9 ミックスを加えた条件で変異原性を示した<sup>8)</sup>。
- ・ BALB/c マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において S9 ミックス存在下でフェニルヒドラジンは染色体異常誘発作用を示した<sup>8)</sup>。
- ・ ラットにフェニルヒドラジン 65 mg/kg bw を単回経口投与し、24 時間後に肝臓の DNA 付加体レベルを測定したところ、グアニン 1 mol 中に  $133 \pm 47 \mu$  mol の N7-メチルグアニンと微量の O6-メチルグアニンが検出された。メチル化のメカニズムは、フェニルヒドラジンが内因性に生成されたホルムアルデヒドと反応しホルムアルデヒド-フェニルヒドラゾンを生じ、連続的な酵素反応による。内因性のホルムアルデヒドレベルは肝臓で最も高く、続いて腎臓、肺で高い<sup>7)</sup>。
- ・ 6 ヶ月齢の BALB/c や NMRI マウスに 50 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与したところ、末梢赤血球の小核形成が増加していた。しかし、小核を有する赤血球の発生は出血や脾臓摘出後の対照群でも同様に見られるので、フェニルヒドラジンによる直接的な遺伝毒性によるものであるかは明らかでない<sup>7)</sup>。
- ・ 2-3 ヶ月齢の雄の Swiss マウスにフェニルヒドラジンを 85 mg/kg bw、または 170 mg/kg bw の用量で単回腹腔内投与し、投与後それぞれ 1 時間後と 6 時間後に屠殺した。また、7.6 mg/kg bw の用量で 5 日間毎日腹腔内投与し、最終投与から 6 時間後に屠殺した。85 mg/kg bw 投与群の肺組織を除き、肝臓と肺の抽出物からの一本鎖 DNA アルカリ溶出率は有意な増加が見られた<sup>5)</sup>。

なお、本物質は国による変異原性試験の結果、強い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>11)</sup>。

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 TA104 (-S9, +S9) <sup>9)</sup>	+
		ネズミチフス菌TA1535、TA1537 (-S9, +S9) <sup>9)</sup>	+
		ネズミチフス菌TA1530(-S9) <sup>6)</sup>	+

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽V79細胞 <sup>9)</sup>	+
	小核試験	BALB/cマウス骨髓細胞(+S9) <sup>9)</sup>	+
In vivo	小核試験	BALB/cマウス、NMRIマウス 50 mg/kg bw腹腔内投与、末梢赤血球 <sup>8)</sup>	+
	コメットアッセイ	雄Swissマウス 85、170 mg/kg bw腹腔内投与、7.6 mg/kg/日 x 5日腹腔内投与、肝臓と肺の抽出物から一本鎖DNAの増加 <sup>6)</sup>	+
	DNA付加体試験	ラット 65 mg/kg bw腹腔内投与、肝臓のDNA付加体を検出 (N7-メチルグアニンとO6-メチルグアニン) <sup>8)</sup>	+

— : 陰性 + : 陽性

#### キ 発がん性

##### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 42 週間にわたって 30 匹の BALB/c/Cb/Sc マウスに毎日強制経口投与した。30 匹のマウスを対照群として用いたが、生存率をマッチングするために、PH 投与群が死ぬ度に、対照群マウスもト殺した。投与量は 25 mg PH/kg bw と推定された。肺腫瘍の発生率は、対照群で 13.3 %であるのに対し、投与群では 53.3 %と増加し、統計学的に有意差が認められた。マウス 1 匹当りの平均腫瘍数も若干増加し、PH 投与群の大多数は複数の肺腫瘍を持っていた。PH 投与群の肺腫瘍の 83%が腺腫（半数が悪性に進行する過程にあると診断される）であり、17%はがんであった（Clayson et al.の発ガン試験結果を文献 14 より要約）<sup>14)</sup>。
- フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 0.01%の濃度で飲料水に混入し Swiss マウス（雌雄各 50 匹）に生涯にわたり投与した（最大 110 週間）。およその投与量は、雄は 40.5 mg/kg bw/日、雌は 31.5 mg/kg bw/日であった。PH 投与群は肝臓の血管腫瘍（血管腫と血管肉腫）の発生率（21%）が対照群（0%）に比較して有意に増加した。なお、PH 投与群の生存期間は、対照群に比べて短かった<sup>12,14)</sup>。
- フェニルヒドラジン塩酸塩を水に溶かし、7-8 週齢の BALB/c と DBA/2 をかけあわせた F<sub>1</sub> マウス（CDF<sub>1</sub>）の雌に経口、雄に腹腔内投与した。投与は週 1 回、8 週間（8 回）行った。投与量は経口投与の場合は 1 回あたり 2.9 mg/匹（145 mg/kg 体重）、腹腔内投与の場合は 1.45 mg/マウス（73 mg/kg 体重）とした。フェニルヒドラジン塩酸塩の投与により白血病は観察されなかった。肺腫瘍の発生率は経口投与で 14 %、腹腔内投与で 13 %であり、対照群の発生率（それぞれ 10 %、11 %）よりやや増加したが、統計学的な有意差はなかった<sup>8,14)</sup>。
- 25 匹の雌の Swiss マウスにフェニルヒドラジンを週 5 日、40 週間強制経口投与した。最初は、最大耐量に近い 0.5 mg/日投与したが、毒性影響が強いために、6 週から用量を 0.25 mg/日に削減した。従って、肺腫瘍を引き起こすヒドラジンや 1,1-ジメチルヒドラジンとモル用

量で等しい用量を投与することができなかったが、フェニルヒドラジンには発がん作用は認められなかった。この実験の意味づけは限定的ではあるが、ヒドラジンや 1,1-ジメチルヒドラジン投与でみられたような肺腫瘍への発展はみられなかった<sup>23)</sup>

## (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

### ア 急性毒性

- ・ ヒトでは真性多血症の治療にフェニルヒドラジン塩酸塩を用いることがあるが、好ましくない副作用として、黄疸、食欲不振、嘔気、皮膚炎、血管血栓形成が記載されている<sup>13)</sup>。
- ・ 1900 年の前半に血液障害の患者の治療のために、フェニルヒドラジンとその塩酸塩を経口投与(100 – 200 mg/日)された。治療効果があった場合もあり、死亡した場合もあった<sup>14)</sup>。
- ・ 液体状フェニルヒドラジンに皮膚を通してばく露されたヒトでは、直後に液体を洗浄したにもかかわらず、赤血球破壊による溶血性黄疸などの全身毒性がみられた<sup>14)</sup>。
- ・ NIOSH は、フェニルヒドラジンの急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health:生命と健康にただちに危険な濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として 15 ppm を勧告している<sup>24)</sup>。

### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 事故により、フェニルヒドラジン塩酸塩粉末に皮膚接触性ばく露された労働者の 2 つの事例のうち、一例では、表層性の紅斑症と水泡性の皮膚隆起が腕の接触部位にみられ、他の一例では多発性の火傷と小さな水泡がみられた<sup>14)</sup>。

### ウ 感作性

- ・ 多数例の接触皮膚炎が産業労働者、実験室作業者などで報告されている。また繰り返し皮膚接触した人に高率に発赤、腫脹、水泡形成を伴う湿疹性皮膚炎が認められている。しかし、皮膚あるいは蒸気ばく露からの死亡例は報告されていない<sup>13, 14)</sup>。
- ・ ヒドラジン誘導体との交叉感作性が報告されている<sup>8, 14)</sup>。
- ・ 一名の被験者の腕にフェニルヒドラジン結晶を適用するパッチテストを実施したところ、ばく露部位に、18 時間後に顕著な紅斑と浮腫が発現し、30 時間後に小嚢が形成され、さらに 24 時間後には痂皮となった<sup>14)</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）

- ・ ヒトのボランティアにフェニルヒドラジン塩酸塩を 30 mg/day (0.4 mg/kg bw) 8 日間経口投与した結果、最大 10%の溶血がみられた。また、フェニルヒドラジン塩酸塩を毎日 15-30 mg 5 週間にわたってグルコース 6 リン酸脱水素酵素欠乏のヒトに経口投与した結果、ヘモグロビン濃度が 13%低下した<sup>8)</sup>。

### 【神経毒性】

フェニルヒドラジンにばく露されたヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経への障害事例は報告されていない。

### オ 生殖・発生毒性

- ・ 情報なし。

### カ 遺伝毒性

・情報なし。

#### キ 発がん性

・フェニルヒドラジンのばく露とヒトのがんとの関係についての研究は見当たらない。

#### 発がんの定量的リスク評価

US.EPA, WHO, Cal/EPA にユニットリスクに関する情報を得られなかった<sup>15-17)</sup>。ただし、カリフォルニア州 EPA の資料に、2つの発がん試験の結果 (Clayson et al.<sup>14)</sup> と Toth and Shimizu<sup>12)</sup>) に基づいて、経口投与による  $10^{-5}$  レベルの非有意性リスク濃度 (NSRL: No Significant Risk Level at  $10^{-5}$ ) の値  $1.0 \mu\text{g}/\text{日}$  が記載されているが、吸入ばく露についてユニットリスクに関する情報はない<sup>18)</sup>。

#### 発がん性分類

ACGIH	: A3 (動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明) <sup>5)</sup>
EU Annex VI	: Carc. Cat. 2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある) <sup>7)</sup>
DFG MAK	: Carc. Cat. 3B (がんを引き起こす可能性がある物質) <sup>8)</sup>
NTP 12 <sup>th</sup>	: 設定なし <sup>22)</sup>
IARC	: 情報なし

#### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA :  $0.1 \text{ ppm}$  ( $0.44 \text{ mg}/\text{m}^3$ ), 経皮吸収あり、2012 年に変更予定なし<sup>4,5)</sup>

ACGIH 勧告要旨 : フェニルヒドラジンへの職業的ばく露についての TLV-TWA として  $0.1 \text{ ppm}$  ( $0.44 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) を勧告する。この値は、鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、及び報告されている皮膚感作性の可能性を最小限とする意図で設定した。皮膚及び吸入経路の職業的ばく露の結果である溶血性貧血症も又毒性影響の可能性がある。フェニルヒドラジンを局所的に塗布したげっ歯類で、体重が有意に減少することが観察されたことが、Skin 注意書きを付記した理由である。

フェニルヒドラジンを胃管又は飲料水で与えたマウスで悪性腫瘍の発生が増加したことを基にして A3 (動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明) の注意書きを付記した。フェニルヒドラジンは、メチルヒドラジンと類似した毒性特性を持ち、メチルヒドラジンの TLV-TWA は  $0.01 \text{ ppm}$  であるが、この TLV は慎重に用いなければならない。SEN 注意書き、又は TLV-STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。

#### ACGIH TLV 設定における有害性の評価について :

フェニルヒドラジンはモルモットやヒトに対して皮膚感作性を持つことが報告されている。その他の急性影響として、動物実験 (動物種は不明) において、神経毒性、チアノーゼ、低体温、血尿、嘔吐、けいれん、肝臓や腎臓の退行性変化が観察された。また、ウサギへの蒸気吸入ばく露 (濃度は測定されていない) により、低血圧、呼吸停止、血液色素の変化が観察された。イヌに  $20, 30, 40 \text{ mg}/\text{kg}$  のフェニルヒドラジンを 2 日間経口投与すると、溶血性貧血、赤血球のハイנטツ小体、血尿、メトヘモグロビン血症、脾臓の腫脹、尿細管にヘモグロビンが多量に存在することによる肝臓、腎臓の肥大、精子形成の減少が観察され、腹腔内投与されたラットでも類似の症状が観察された。亜慢性影響としては、 $0.1 \%$  フェニルヒドラジンをラットの皮膚に 1 日おきに 4 週間塗布すると、

体重が減少し、塗布した部位で角質化、扁平上皮の増殖および白血球浸潤が見られた。

ヒトでは皮膚や吸入による職業上のばく露により、溶血性貧血、皮膚炎および皮膚過敏症が明らかになっている。

ヒトとの関連は不明だが、動物実験で発がん性が観察されている。フェニルヒドラジン塩酸塩を42週間、全投与量200 mg/匹をマウス経口投与により肺腫瘍の発生率が増加し、また、0.01 %フェニルヒドラジン塩酸塩を含む飲料水をマウスに最大110週間にわたり与えると、血管腫瘍の発生率が有意に増加した。また、*in vivo*および*in vitro*試験で変異原性が明らかにされている。これらのことから、A3（動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明）の注意書きが付記された。

日本産業衛生学会：設定なし。

#### ドイツ DFG MAK (1995)

濃度設定なし、経皮吸収性、皮膚感作性

勧告要旨:唯一の長期吸入試験は不完全な記述しかなく評価が困難である。ラットの6ヶ月間吸入ばく露におけるNOELは0.12 mg/m<sup>3</sup>と推定され、経皮及び経口ばく露も考慮する必要がある。しかしこのNOELはヒトのボランティアにフェニルヒドラジン塩酸塩を30 mg/day (0.4 mg/kg bw) 8日間投与した結果、最大10%の溶血がみられたこと、フェニルヒドラジン塩酸塩を毎日15-30 mg 5週間にわたってグルコース6リン酸脱水素酵素欠乏のヒトに経口投与し、ヘモグロビン濃度が13%しか低下しなかった結果などからも概算としては支持される。したがってフェニルヒドラジン1 mg/m<sup>3</sup> (100%吸収として0.14mg/kg 体重)以下の濃度に労働現場でばく露されるヒトにとっては、経皮吸収の防護がされていれば、血液毒性は認められないと期待される。長期間経口投与したマウスに血管腫瘍の発生率が増加し、変異原性試験も陽性であることから、フェニルヒドラジンをカテゴリIII B (3B) に分類し、MAK value は取り下げた。経皮吸収性、皮膚感作性が明らかであることから、経皮吸収性「H」、皮膚感作性「S」を割り当てる<sup>8)</sup>。

#### 引用文献

- 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語版 ICSC 番号 0938 (2005) .
- 2) ケム e データ (Accessed on September 4, 2012)
- 3) Trochimowicz HJ, Kennedy Jr GL, Krivanek ND. Phenylhydrazine in Alkylpyridines and Miscellaneous Organic Nitrogen Compounds. In: Patty' s Toxicology 5th ed. by Bingham E, Cohn B, Powell CH. Vol 4, Chapt. 60, pp.1306 - 1310. Wiley-Interscience, New York, NY, USA. 2001.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2012 TLVs and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 5) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Phenylhydrazine. In: the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices [CD-ROM issued in 2009]. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

- 6) European Commission, European Chemicals Bureau (ECB) - Classification and Labelling, Search ClassLab Database.
- 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : Phenyl Hydrazine. In: Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK values and Classification of Carcinogens. Vol. 11, pp 225 - 234. ed by H Greim, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. 1998. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- 9) (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
- 10) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 11) 労働安全衛生法 有害調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 4 版、2008、(社)日本化学物質安全・情報センター(JETOC)
- 12) Toth B, Shimizu H (1976). Tumorigenic effects of chronic administration of benzylhydrazine dihydrochloride and phenylhydrazine hydrochloride. *Z Krebsforsch* 87, 267-273.
- 13) フェニルヒドラジン 産業中毒便覧 増補第 2 版、1994、pp 1359 - 1360、医歯薬出版(株)、東京
- 14) International Programme on Chemical Safety (IPCS), WHO. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 19, Phenylhydrazine, WHO, Geneva, 2000.
- 15) Hazardous Substance Data Bank (HSDB) (2008). The database of the National Library of Medicine' s TOXNET system. (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) on August 15, 2008.
- 16) US. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.  
<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>
- 17) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 18) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 19) Derelanko W et al. (1987) Toxicity of hydroxylamine sulfate following dermal exposure:variability with exposure method and species. *Fundam Appl Toxicol* 8: 583 - 594.
- 20) Pham K-C (1979). Toxicity of phenylhydrazine in inhalatory exposure. *Gigiena Truda I Professional' nye Zabolevaniya* 3: 45 - 47.
- 21) Jadassohn W (1930). Sensitization of guinea-pig skin to phenylhydrazine. *Klinische Wochen Schrift* 9: No.12, 551.
- 22) National Institute of Health:Report on Carcinogens in the twelveth edition, 2011  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.

- 23) Roe FJC, Grant GA, Millican DM. Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature* 1967; 216: 375 - 376.
- 24) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

有害性総合評価表改訂版

物質名：フェニルヒドラジン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 188 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 175 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 80 mg/kg bw            経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 90 mg/kg bw</p> <p><u>モルモット</u>            吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし            経口毒性：LD<sub>50</sub> = 80 mg/kg bw</p> <p><u>健康影響</u>  <u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>種々の実験動物を用いた急性毒性試験における臨床症状は、嘔吐、血尿、興奮と強直性/間代性痙攣、赤血球破壊による赤血球数減少、網状赤血球数増加、メトヘモグロビンおよびハインツ小体の形成、チアノーゼ、脾臓の腫大と暗調化、骨髄の増生が報告されている。ラットの腹腔内投与とイヌの皮下投与では、肝臓障害が報告されている。</li> </ul> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>液体状フェニルヒドラジンに皮膚を通してばく露されたヒトでは、直後に液体を洗浄したにもかかわらず、赤血球破壊による溶血性黄疸などの全身毒性がみられた。</li> <li>NIOSH は、フェニルヒドラジン急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health: 労働者に対する急性中毒の指標値)として 15 ppm を勧告</li> </ul>
イ 刺激性/腐	皮膚刺激性/腐食性：あり



<p>食性</p>	<p>根拠：(1) フェニルヒドラジン塩酸塩粉末に経皮性ばく露された労働者に、一例では表層性の紅斑症と水泡性の皮膚隆起が腕の接触部位に、他の一例では多発性の火傷と小さな水泡がみられた。(2)ウサギやラットの経皮ばく露で適用部位に紅斑と壊死が観察されている。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：調査した範囲では、情報は得られなかった。</p>
<p>ウ 感作性</p>	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：(1) 接触性皮膚炎の多数例が産業労働者、実験室作業員などで報告されている。また、繰り返し皮膚接触した人に高率に発赤、腫脹、水疱形成を伴う湿疹性皮膚炎が認められている。(2) ヒドラジン誘導体との交叉感作性も報告されている。(3) 一名の被験者の腕にフェニルヒドラジン結晶を適用するパッチテストを実施したところ、ばく露部位に、18 時間後に顕著な紅斑と水腫が発現し、30 時間後に小胞が形成され、さらに 24 時間後には殻皮化した。(4) 10%アルコール溶液を塗布した後、フェニルヒドラジン濃縮液をモルモットの皮膚に塗布する実験で、皮膚に顕著な発赤、腫脹、落屑および痂皮が認められた。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
<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>反復投与毒性：リスク評価に資する情報は得られなかった。</p> <p>【神経毒性】</p> <p>フェニルヒドラジンにばく露された実験動物の中毒及びヒトへの健康影響の中で、中枢・末梢神経への障害事例は報告されていない。</p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<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：あり</p> <p>根拠：ネズミチフス菌 TA104, TA1530, TA1535, TA1537 で陽性、ラット肝細胞の初代培養を共存させたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来 V79 細胞で変異原性を示した。BALB/c マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において S9 ミックス存在下で染色体異常誘発作用を示した。</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。</p> <p>根拠：ACGIH は A3 (動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明) に、DFG MAK は Carc. Cat. 3B (がんを引き起こす可能性がある物質) に分類しているが、EU Annex VI は Carc. Cat.2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類している。</p> <p>閾値の有無：閾値なし</p> <p>根拠：S9 ミックスの存在・非存在下条件でネズミチフス菌に対して変異原性を示した。ラットに 65 mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、肝臓の DNA 付加体が増加した。マウスに 85 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与すると、肝臓の抽出物からの一本鎖</p>

	<p>DNA のアルカリ溶出率が増加した。マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、染色体異常誘発作用を示した。このように種々の試験において変異原性が確認されているため。</p> <p>陽性の発がん結果を示す 2 つの研究が発表されている。第一に、フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 42 週間にわたって 30 匹の BALB/c/Cb/Sc マウスに毎日強制経口投与した (投与量 25 mg PH/kg bw) 結果、投与群の肺腫瘍の発生率は、対照群(13.3 %)に比較して 53.3 %と有意に増加した。PH 投与群の肺腫瘍の 83%が腺腫 (半数が悪性に進行する過程にあると診断される) であり、17%はがんであった。第二に、フェニルヒドラジン(PH)塩酸塩を 0.01%の濃度で飲料水に混入して雌雄の Swiss マウス各群 50 匹に生涯にわたり (最大 110 週間) 投与し、PH の発がん性を検討した結果 (投与量は、雄 40.5 mg/kg bw/日、雌 31.5 mg/kg bw/日)、PH 投与群の肝臓の血管腫瘍の発生率 (21 %) は対照群 (0%) に比べて有意な増加を示した。病理組織学的には、血管腫瘍は血管腫と血管肉腫であった。</p> <p>閾値なしの場合の評価レベルは、ユニットリスク値が入手できないので、推算できなかった。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.44 mg/m<sup>3</sup>)、経皮吸収性あり (1996 : 設定年) 根拠 : フェニルヒドラジンへの職業的ばく露についての TLV-TWA として 0.1 ppm (0.44mg/m<sup>3</sup>)を勧告する。この値は、鼻腔及び皮膚刺激、皮膚炎、及び報告されている皮膚感作性の可能性を最小限とする意図で設定した。皮膚及び吸入経路の職業的ばく露の結果である溶血性貧血症もまた毒性影響の可能性がある。フェニルヒドラジンを局所的に塗布したげっ歯類で、体重が有意に減少することが観察されたことが、Skin 注意書きを付記した理由である。</p> <p>フェニルヒドラジンを胃管又は飲料水で与えたマウスで悪性腫瘍の発生が増加したことを基にして A3 (動物発がん物質であるが、ヒトへの関連は不明) の注意書きを付記した。フェニルヒドラジンは、メチルヒドラジンと類似した毒性特性を持ち、メチルヒドラジンの TLV-TWA は 0.01ppm であるが、この TLV は慎重に用いなければならない。SEN 注意書き、又は TLV-STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。</p> <p>日本産業衛生学会 設定なし</p> <p>ドイツ DFG MAK (1995 : 設定年) 濃度設定なし、経皮吸収性、皮膚感作性 勧告要旨:唯一の長期吸入試験は不完全な記述しかなく評価が困難である。ラットの 6 ヶ月間吸入ばく露における NOEL は 0.12mg/m<sup>3</sup>と推定され、経皮及び経口ばく露も考慮する必要がある。しかしこの NOEL はヒトのボランティアにフェニルヒドラジン塩酸塩を 30 mg/day (0,4 mg/kg bw) 8 日間投与した結果、最大 10%の溶血がみられたこと、フェニルヒドラジン塩酸塩を毎日 15-30 mg 5 週間にわたってグルコース 6 リン酸</p>

脱水素酵素欠乏のヒトに経口投与し、ヘモグロビン濃度が13%しか低下しなかった結果などからも概算としては支持される。したがって、フェニルヒドラジン  $1\text{mg}/\text{m}^3$  (100%吸収として  $0.14\text{mg}/\text{kg}$  体重)以下の濃度に労働現場でばく露されるヒトにとっては、経皮吸収の防護がされていれば、血液毒性は認められないと期待される。長期間経口投与したマウスに血管腫瘍の発生率が増加し、変異原性試験も陽性であることから、フェニルヒドラジンをカテゴリ-III B (3B) に分類し、MAK value は取り下げた。経皮吸収性、皮膚感作性が明らかであることから、経皮吸収性「H」、皮膚感作性「S」を割り当てる。

## 有害性評価書

物質名：リフラクトリーセラミックファイバー

### 1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名 称：リフラクトリーセラミックファイバー (Refractory ceramic fibers)

別 名：セラミック繊維、RCF

化 学 式：特定不能

分 子 量：特定不能

CAS 番号：142844-00-6

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 314 号

### 【セラミックファイバーの種類と組成】

セラミックファイバーはアルミナ ( $Al_2O_3$ ) とシリカ ( $SiO_2$ ) を主成分とした人造鉱物繊維の総称で、非晶質 (ガラス質) のリフラクトリーセラミックファイバーと結晶質のアルミナ繊維及びムライト繊維があり、アルミナ短繊維とアルミナ長繊維に区分され、アルミナ含有量が 60% 以上である。(セラミックファイバー工業会のホームページより)

セラミックファイバーの健康影響の評価では、標準繊維または多施設で共通に使用されている標準繊維に準ずるような繊維を使用することが多い。なぜならば、セラミックファイバーであっても、繊維形状、サイズ、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる。

従って、ここではセラミックファイバーの標準繊維または試験に通常使用されている繊維を以下に示し、物理化学的特性も合わせて記載する。

### 1. RCF シリーズ：セラミックファイバーの種類と成分<sup>10, 26)</sup>

#### (1) 種類

種類	種類の内容
RCF1	カオリンベースのセラミックファイバー (非繊維状物質 25%含有)
RCF1a	RCF1 のうち、粒子状物質を取り除き、繊維状物質を選択的に回収したセラミックファイバー (非繊維状物質 2%含有)
RCF2	アルミナジルコニウムシリカベースのセラミックファイバー
RCF3	高純度のセラミックファイバー
RCF4	カオリンベースのセラミックファイバー (RCF1) を 1,316°C で 24 時間加熱処理をしており、27%のシリカ結晶構造 (クリストバライト) を含有している

(2) 成分

最も多く使用されている 3 種の RCF の化学成分<sup>10, 26)</sup>

RCF	RCF1	RCF2	RCF3
構成成分	カオリンアルミ ナシリケート	ジルコニアアルミ ナシリケート	高純度アルミナ シリケート
SiO <sub>2</sub>	49.5-53.5	47.5-50	48.5-54
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	43.5-47	35-36	45.5-50.5
K <sub>2</sub> O	<0.01	<0.01	<0.01
Na <sub>2</sub> O	0.5	<0.3	0.2
MgO	<0.1	0.01	<0.01
CaO	<0.1	<0.05	<0.05
TiO <sub>2</sub>	2	0.04	0.02
ZrO <sub>2</sub>	0.1	15-17	0.20
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1	<0.05	<0.2
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<0.03	<0.01	<0.01

2. RF シリーズ：日本の繊維状物質研究協議会が頒布した標準セラミックファイバーの種類

種類	種類の内容
RF1	セラミックファイバー（非晶質）幾何平均径 0.77 μm (SD: 2.53) 幾何平均長さ 12.0 μm (SD: 2.36)
RF2	セラミックファイバー（非晶質）幾何平均径 1.1 μm (SD: 2.00) 幾何平均長さ 11.0 μm (SD: 1.96)
RF3	セラミックファイバー：ムライト質繊維（結晶質）幾何平均径 2.4 μm (SD: 1.37) 幾何平均長さ 11.0 μm (SD: 1.75)

なお、RF1、RF2、RF3 の長さ、直径等の物理的特性と形状、結晶性及び化学成分については文献<sup>46)</sup>に詳述されている。

3. Fibrefrax：アルミナシリケートセラミックファイバー

幾何平均径 0.2 μm、幾何平均長さ 8.3 μm

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：無臭の繊維状の固体。1000℃を超えると結晶性物質となる。

密度：2.6～2.7 (g/cm<sup>3</sup>)

融点：1,700～2,040℃

引火点 (C.C.)：不燃性

発火点：不燃性

溶解性 (水)：溶けない

換算係数：分子量が特定できないため算出不能

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

- ア 火災危険性 : 不燃性
- 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 : 情報なし

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2), 3)</sup>

生産量 : 16,000 トン以上 (平成 17 年度、輸入量を含む)<sup>4)</sup>

輸入量 : 上記参照

用途 : 炉のライニング材、防火壁保護材、高温用ガスケット・シール材、タービン、絶縁保護材、伸縮継手への耐熱性充填材、炉の絶縁材、熱遮蔽版、耐熱材、熱によるひび、割れ目のつぎあて、炉・溶接+溶接場のカーテン<sup>5)</sup>

製造業者 : イソライト工業、ニチアス、サンゴバン・ティーエム、イビデン、住友スリーエム

4. 健康影響

以下の有害性評価に使用されているセラミックファイバーは、RCF シリーズ、RF シリーズ、fibrefrax である。概して、有害性は、RCF シリーズが、RF シリーズや fibrefrax よりも強い傾向にあると思われる<sup>6)</sup>。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するリフラクトリーセラミックファイバーの致死性急性毒性影響(LC<sub>50</sub>、LD<sub>50</sub>等)の情報は得られなかった。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内 LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし

健康影響

イ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

ウ 感作性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

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****炎症：****RCF1-4**

- 4 種類のカオリンベースのセラミックファイバー (RCF1、RCF2、RCF3、RCF4) を 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験 (24 ヶ月、6 時間/日、5 日/週、30 mg/m<sup>3</sup>) で、炎症に関連した知見として、全ての RCF ばく露群で軽度-中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が 3 ヶ月のばく露で生じた<sup>8)</sup>。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。

**RCF1**

- RCF1 を雄 Fischer 344 ラットに 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) の鼻部吸入ばく露 (3、9、16 mg/m<sup>3</sup>; 約 26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>\*注) を行い、病理学的検討を行った。(\*注:” WHO fibers (以降、WHO f と略記)” とは、WHO によって定義された繊維の特性 (長さ/直径比 (アスペクト比)  $\geq 3:1$ 、長さ  $> 5 \mu\text{m}$ 、直径  $< 3 \mu\text{m}$ ) を有する繊維の数を表す。) 炎症に関連した知見として、全てのばく露濃度 (3~16 mg/m<sup>3</sup>) で、投与開始から 12 ヶ月までに軽度のマクロファージの浸潤、小肉芽腫形成、細気管支化が認められた<sup>9)</sup>。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。
- 雄ゴールデンハムスターに、RCF1 を 30 mg/m<sup>3</sup> (215 f/cm<sup>3</sup>、幾何平均長さ 15.9  $\mu\text{m}$ 、幾何平均径 0.78  $\mu\text{m}$ ) を 1.5 年間吸入ばく露 (6 時間/日、5 日/週) 後、寿命まで観察した発がん性試験 (「キ 発がん性」項で詳述) において、炎症に関連する知見として、肺でマクロファージの浸潤と微小肉芽腫形成を認めた<sup>5,10)</sup>。
- ラットに RCF 151.2 mg/m<sup>3</sup> (679 WHO f/cm<sup>3</sup>) を 3 週間吸入ばく露した試験において、ばく露終了後 3 ヶ月にわたり BALF の好中球の増加を認めた<sup>5)</sup>。
- F344 ラットとハムスターにセラミックファイバー 46 mg/m<sup>3</sup> (300 WHO f/cm<sup>3</sup>、32%が非繊維状物質) を 12 週間吸入ばく露した試験において、炎症に関連する知見として、両方の動物種に BALF と胸腔液の検査で炎症性変化を認めた<sup>5)</sup>。

**線維化****RCF1-4**

- 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに RCF1、RCF2、RCF3、RCF4 をそれぞれ 30 mg/m<sup>3</sup> (最大耐量) の重量濃度 (RCF1:187 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF2:220 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF3:182 WHO f/cm<sup>3</sup>、RCF4:153 WHO f/cm<sup>3</sup>) で 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) 吸入ばく露した発がん性試験 (「キ発がん性」項で詳述) において、3 - 6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、24 ヶ月に剖検して肺障害の進展を調べた。全ての RCF でマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が 3 ヶ月ばく露で、間質性線維化が 6 ヶ月ばく露でみられた。これらの障害の程度は 12-15 ヶ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が 9 ヶ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。胸膜の線維化に関しては、陽性対照であるクリソチルアスベストと同様に RCF1, 2, 3 においてコラーゲンの軽度から中等度の沈着が認められた<sup>5, 8, 10)</sup>。
- さらに、RCF1 を雄 Fischer 344 ラットに 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) 鼻部吸入ばく露 (3、

9、16 mg/m<sup>3</sup> ; 26、75、120 WHO f/cm<sup>3</sup>) した発がん性試験において、肺の病理組織学的知見として線維化(Wagner スケール4以上)を検討した(下記Wagner スケールを参照)。9 mg/m<sup>3</sup> と 16 mg/m<sup>3</sup> の濃度において、間質性線維化(Wagner Scale 4 以上<sup>(注)</sup>)が 12 ヶ月ばく露でみられた。16 mg/m<sup>3</sup> の濃度では、巣状胸膜線維化が試験終了時に軽度のレベルに進展した。3 mg/m<sup>3</sup> 群では線維化は認められなかった<sup>5,9)</sup>。

(注) : ワグナースケール (Wagner scale) : 化学物質の吸入による腫瘍形成には、持続的炎症や線維化(一過性でなく持続性又は進行性線維化) が関与すると考えられている。この線維化を定量的に表すのにワグナースケール(下表) が使用されており、4 以上を線維化としている。

Wagner scale:肺の炎症線維化のスコア<sup>5)</sup>

Cellular change (細胞変化)	Normal	1	病変なし
	Minimal	2	マクロファージの反応
	Mild	3	細気管支化、炎症
Fibrosis (線維化)	Minimal	4	ごく軽度の線維化
	Mild	5	連結した線維化
	Moderate	6	コンソリデーション
	Severe	7	著しい線維化とコンソリデーション
8		大部分の気道が完全閉塞	

### RF1

- 雄 Wistar ラットにアルミナシリケートリフラクトリーファイバー(RF1) 2.8 mg/m<sup>3</sup> またはオクタチタンウィスカー(PT1) 2.2 mg/m<sup>3</sup> のエアロゾルを、6 時間/日、5 日/週、1 年間吸入ばく露し、ばく露終了後に屠殺し、肺のサイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1)を RT-PCR で解析し、肺の病理学的検討を実施した。PT1 にばく露したラットの肺 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 は対照群と RF1 ばく露群よりも有意に増加したが、RF1 にばく露したラットでは TGF- $\beta$ 1 のみが対照群よりも有意に増加した。対照群と RF1 ばく露群の肺に有意な所見はみられなかったが、PT1 にばく露されたラット肺では、繊維を貪食したマクロファージの周囲に細気管支化と軽度の線維化が認められた<sup>13)</sup>。
- Fischer 344 ラットとシリアンゴールデンハムスターに RCF 1 を 30 mg/m<sup>3</sup> (220 f/cm<sup>3</sup>) (直径が 1 $\mu$ m、長さが 25  $\mu$ m 以下) を、それぞれ 2 年と 1.5 年間鼻部長期吸入ばく露(6 時間/日、5 日/週)した発がん性試験(「キ 発がん性」項で詳述)において、両動物種ともに細気管支と肺胞管の分岐部にコラーゲンが沈着し、さらに胸膜の線維化も認められた。ただし、ハムスターでは、クリソタイルと比較して、RCF1 ばく露では、肺組織の線維化は少ないが、一方、胸膜の線維化は進行した<sup>5,8,12)</sup>。
- Fischer344 ラットとシリアンゴールデンハムスターに 46 mg/m<sup>3</sup> (300 WHO f/cm<sup>3</sup>, 32%が非繊維状物質である) の RCF1 を 12 週間吸入ばく露(4 時間/日、5 日/週)して線維化を検討した。ハムスターの胸膜には中皮細胞増殖を伴うコラーゲンの沈着が増加したが、ラッ



トでは認められなかった<sup>5)</sup>。

**経口投与**

調査した範囲内では、報告は得られていない。

**[神経毒性]**

リフラクトリーセラミックファイバーによる動物実験での健康影響の中で、中枢、末梢神経系の影響は報告されていない。

オ 生殖・発生毒性

**吸入ばく露**

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

**経口投与/経皮投与/その他の経路等**

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性（変異原性）

- ・遺伝毒性で代表的な試験である突然変異復帰試験の報告は得られなかったが、染色体異常試験や小核試験（*in vitro*）のいずれの試験でも複数の報告で陽性であった。成虫と幼虫ショウジョウバエに RCF を与えた *in vivo* 試験では異数性が陽性となったが、用量—反応関係は存在しなかった。報告された小核試験はすべて陽性の結果を与えた<sup>5)</sup>。従って、RCF は遺伝毒性を有すると考えられる。繊維状物質による遺伝毒性発現のメカニズムとして、炎症性細胞から持続的かつ長期にわたって発生する活性酸素種（ROS）が DNA 傷害に重要な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一次的(primary)ではなく、二次的(secondary)なものともみなすことができる<sup>26, 34)</sup>。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In Vitro	染色体異常試験	ヒト胎児の肺細胞伝毒性を認めること、セラミックファイバーには、8-ヒドロキシデオキシグアニン 1.0 μg/cm <sup>2</sup> (RF1, RF2, RF3)	+
		ヒト肺胞上皮細胞 (A549細胞) 40 μg/cm <sup>2</sup>	+
	小核試験	ヒト羊膜細胞 0.5 μg/cm <sup>2</sup>	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 0.5 μg/cm <sup>2</sup>	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 10 μg/cm <sup>2</sup>	+
	チャイニーズハムスター 卵巣細胞5 μg/cm <sup>2</sup> (RCF1-4)	+	
DNA付加体検出試験	マロンジアルデヒド修飾DNA付加体 ネズミチフス菌TA-104 40 μg/mL (RCF1)	+	

	遺伝子突然変異試験	AL細胞： <i>hprt</i> 遺伝子座位 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RCF1) AL細胞： <i>SI</i> 遺伝子座位 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RCF1)	— —
	DNA損傷、DNA修復、DNA鎖間の共有結合（インターストランドクロスリンク）の誘導試験	ヒトA549細胞（肺胞上皮細胞） 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RF1、RF2、RF3)	+
	DNA損傷試験 -8OHdG-	J744細胞（マウス網内肉腫細胞） 27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	—
<i>In vivo</i> 昆虫 経口試験（混餌試験）	染色体異常試験 -異数性-	シヨウジョウバエの成虫雌 25 mg/mL : RCF1, 2, 3, 4	+
		シヨウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle : RCF1, 3	+
		シヨウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle : RCF2, 4	—

—：陰性 +：陽性

### 発がん性に関わる試験

繊維状物質の発がん性に係わる要因として、溶解性や肺内滞留性があげられる。

#### 1) 溶解性試験<sup>5)</sup>

- 溶解性試験とは、繊維が溶液中に溶出する速度を測定する試験であり、手法としては、繊維をフィルターで固定し、生理食塩液などの流水を通して、溶出した繊維成分を算出する。溶解性を示す指標は、溶解速度係数 ( $K_{dis}$ ) ( $\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) であり、数値が大きいほど、繊維が溶解しやすいことを意味する。下表は、繊維の溶解性試験と短期吸入試験の滞留性、長期吸入試験の線維化や腫瘍形成の関係を示している。溶解性が低いほど長期吸入試験では腫瘍形成を引き起こしやすい。セラミックファイバーの溶解性は、石綿と他の人造鉱物繊維 (MMVF) の間ではあるが、石綿にほぼ近い値である。

#### 2) 肺内滞留性試験（繊維の肺内クリアランス）<sup>5)</sup>

- 肺内滞留性試験は、通常短期（5日間）の吸入ばく露試験による 20  $\mu\text{m}$  以上の長さの繊維の肺内滞留性を測定する試験であり、繊維本数が半減する日数（半減期）を用いて表す。表に示すように、アスベストのような半減期の長い繊維は、長期吸入ばく露試験での肺の線維化、腫瘍を誘発する、一方、スラグウールや HT ストーンファイバーのように半減期が短い繊維では、肺内病変を認めていない。セラミックファイバーは、アスベストほどではないが半減期も長く、長期の吸入試験では線維化や腫瘍を誘発している。また、特記すべきことは、長期吸入試験において線維化を引き起こした繊維のみから腫瘍が発生している。

表 繊維の溶解性、滞留性と肺毒性<sup>5)</sup>

繊維	溶解性試験	短期吸入試験における 20 $\mu$ m 以上の繊維の滞留性	長期吸入試験	
	K <sub>dis</sub>	半減期 (日)	線維化	腫瘍
Amosite	<1	418	+	+
Crocidolite	<1	817	+	+
E Glass wool	9 (7)	79	+	+
Ceramic fiber (RCF1a)	3	55	+	+
475 Glass wool	12 (13)	49	+	+/-
Rockwool	20 (72)	91	+	-
901 Glass wool	300	37	-	-
Hybrid fibre	990	9.8	-	-
Glass wool	100 (25)	9	-	-
Slag wool	400 (459)	9	-	-
HT stone wool	59 (620)	6	-	-

キ 発がん性

吸入ばく露

ラット

- 12 週齢の SPF WistarAF/HAN ラット (性不詳) にセラミックファイバー (アルミナシリケートガラス: 繊維の特定はされていない) の全身吸入ばく露 (吸入性粉じん 10.0  $\pm$  4.8 mg/m<sup>3</sup>, 総粉じん 9.6  $\pm$  8.4 mg/m<sup>3</sup>, 95 WHO f/cc) を 7 時間/日、5 日/週、12 ヶ月間実施した。40 匹の非ばく露ラットを対照群として用いた。ばく露群と対照群の間には生存時間に有意な差は無かった。セラミックファイバーにばく露された動物には 48 匹中 8 例の肺腫瘍 (腺腫 1 例、癌 3 例、悪性組織球腫 4 例) がみられたが、対照群には肺腫瘍はみられなかった。肺以外では、ばく露群で 8 例に良性腫瘍、1 例の腹膜の中皮腫を含む 8 例に悪性の腫瘍 (臓器が記載されていない) が認められた<sup>5)</sup>。

RCF1~4

- 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに 4 種類のセラミックファイバー (RCF1、RCF2、RCF3、RCF4) をそれぞれ 30 mg/m<sup>3</sup> (最大耐量\*<sup>注</sup>) の重量濃度 (RCF1: 187 WHO f/cm<sup>3</sup>, RCF2: 220 WHO f/cm<sup>3</sup>, RCF3: 182 WHO f/cm<sup>3</sup>, RCF4: 153 WHO f/cm<sup>3</sup>) で 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) の吸入ばく露試験を行った。ラットは、ばく露終了後に生存率が約 20% となるまで非ばく露状態にし、約 30 ヶ月後に剖検を行った。3 - 6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、24 ヶ月に剖検して肺障害の進展と肺への RCF 負荷を調べた。肺負荷は急速に増加し、12

カ月で一定となった。24 カ月で全ての RCF ばく露の肺負荷は  $2.6 - 9.6 \times 10^5$  fibres/mg 乾燥肺重量となった。ばく露に関連した障害は肺に限定されていた。全ての RCF ばく露群でマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が 3 カ月ばく露で、間質性線維化が 6 カ月ばく露でみられた。これらの障害は 12-15 カ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が 9 カ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。ばく露に関連した肺の腫瘍（細気管支—肺胞上皮腺腫と癌を合わせた発生率）は全ての RCF でみられた（対照群：2/120 例、RCF1：16/123、RCF2：9/121、RCF3：19/121、RCF4：4/118）。胸膜中皮腫は RCF1：2 例、RCF2：3 例、RCF3：2 例、RCF4：1 例であった。クリソタイルばく露ラット（陽性対照群）では肺腫瘍の発生率は 13/69 例（18.8%）、中皮腫は 1 例であった。本研究の結果は、4 種の RCF には最大耐量のばく露で発がん性があることを示した<sup>8)</sup>。なお、\*注：著者らは、最大耐量  $30 \text{ mg/m}^3$  を、同一研究室で実施した 28 日間吸入ばく露試験の用量—反応関係のデータから推定した。

- カオリンベースのセラミックファイバー (RCF1) を 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験（24 カ月、6 時間/日、5 日/週）を行った。ばく露濃度はフィルターを通した清浄空気（対照）、3、9、 $16 \text{ mg/m}^3$ （約 26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>）であった。ラットは、ばく露終了後に生存率が約 20%となるまで非ばく露状態にし、約 30 カ月後に剖検を行った。3 - 6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、24 カ月に剖検して肺障害の進展と肺への RCF 負荷を調べた。繊維の肺負荷の用量に関連した増加が観察され、24 カ月後では  $5.6 \times 10^4 \sim 27.8 \times 10^4$  f/mg 乾燥肺重量となった。肺絶対重量と相対重量の増加が認められた。全てのばく露群で軽度—中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が 12 カ月ばく露の後で生じた。また、間質性線維化と巣状胸膜線維化が 12 カ月後の 9 と  $16 \text{ mg/m}^3$  群でみられた。細気管支—肺胞上皮腺腫と癌は全ての群にみられ（対照群：1/129、 $3 \text{ mg/m}^3$  群：2/123、 $9 \text{ mg/m}^3$  群：5/127、 $16 \text{ mg/m}^3$  群：2/124）、いずれの群の発生率も雄 F344 ラットで報告されている範囲内にあり、これらの濃度では肺腫瘍の有意な増加がなかったとしている。これに対し、 $9 \text{ mg/m}^3$  群に胸膜中皮腫が 1 例みられ、ばく露による発生であると考察している。著者らは、前項の  $30 \text{ mg/m}^3$  の濃度での吸入試験の報告<sup>8)</sup>の結果と合わせて、肺腫瘍の用量—反応関係は曲線が急勾配であるが、中皮腫はそれほど急ではないことを示唆した<sup>9)</sup>。

IARC Working group は、RCF1 の粒子成分が多いことが炎症とその後の発がん反応に影響を及ぼしたかもしれないと述べているが、この影響の程度を定量的に評価することは困難であるとしている<sup>5)</sup>。

- 2 群 140 匹の離乳した雄ゴールデンハムスターに、HEPA フィルターを通した清浄空気または大きさをそろえた RCF  $30 \text{ mg/m}^3$  (WHO fiber : 215 f/cm<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、18 カ月間鼻部吸入ばく露した。その後ばく露を中止し、生存率が 20%になるまで観察した（20 カ月）。陽性対照群として 80 匹のゴールデンハムスターに  $10 \text{ mg/m}^3$  のクリソタイルアスベストをばく露した。3 匹のハムスターを 3、6、9、12 カ月で取り出し、18 カ月までばく露を中止し、回復させた。RCF ばく露によって 3 カ月でマクロファージ浸潤、肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成、6 カ月で間質性線維化と巣状の胸膜線維化が認められ、12 カ月まで肺障害がさらに進行したが、その後は一定となった。胸膜の線維化は試験終了まで進行

した。回復群では、ばく露終了後にみられた肺と胸膜の障害は進行しなかった。RCF にばく露されたハムスターでは肺腫瘍はみられなかったが、胸膜中皮腫が 41% (42/102) で認められた。クリソタイルアスベストの陽性対照群では肺にも胸膜にも腫瘍は観察されなかったが、より重篤な線維化がみられた<sup>12)</sup>。対照群ハムスターの肺や胸膜に腫瘍の発生はみられなかった。

## Fibrefrac

### 吸入ばく露

- Fibrefrax を Osborne-Mendel 雌ラットに 10.8 mg/m<sup>3</sup> (幾何平均径 0.9 μm、幾何平均長さ 25 μm、10 ミクロン以上の長さの繊維 88 f/cm<sup>3</sup>) の重量濃度にて 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) の鼻部吸入ばく露試験を行ったが、肺腫瘍 (0/55、非ばく露群では 0/59) は認められなかった<sup>40)</sup>。
- Fibrefrax を一群 70 匹の雄シリアンゴールデンハムスターに 10.8 mg/m<sup>3</sup> (200 f/cm<sup>3</sup>) にて 2 年間の鼻部吸入ばく露を行った試験では、肺腫瘍 (1/70、非ばく露群では 1/58) に統計学的に有意な増加は認められなかった<sup>40)</sup>。

### 気管内注入試験

- Fiberfrac を雌 Osborne-Mendel ラットに 1 回 2mg を毎週 1 回、5 週間にわたり合計 10mg を気管内注入し、寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。Fiberfrac による気管支肺胞化生が 22 匹中 6 例にみられたが、肺腫瘍は 1 例も認められなかった。一方、UICC クロシドライトでは、8% (25 匹中 2 匹) に気管支肺胞腫瘍 (broncho-alveolar tumor) が認められた<sup>40)</sup>。
- 1 群 25 匹の雄シリアンゴールデンハムスター 100 日齢に 2mg の fibrefrac を毎週 1 回、5 週間にわたり、合計 10 mg を気管内注入し、寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。セラミックファイバーや対照群 (生理食塩液注入) では肺腫瘍は認められなかった (0/25) が、UICC クロシドライトで処理した 27 匹のハムスターのうち、27 匹中 20 例に細気管支—肺胞腫瘍が認められ、その 20 例の腫瘍のうち、13 匹は良性、7 匹は悪性であった<sup>40)</sup>。

## 経口投与/経皮投与・その他の経路等

### 胸腔内注入試験

- 一群 31-36 匹の雌雄 Wistar 系ラット 13 週齢に 20 mg の種々の繊維を単回胸腔内投与した実験では、refractory ceramic fiber (繊維の特定はできない) を投与した動物の 9.7% (3/31) に胸膜中皮腫が認められた。一方、クリソタイルを注入したラットでは、64% (23/36) に胸膜中皮腫が認められた<sup>42)</sup>。
- 雌雄とも 1 群 24 匹の Wistar 由来の Alpk:AP ラット 8 週齢に 2 種類のアルミナシリカ繊維 (A 繊維;カオリンファイバー、直径 3 μm 以下が 66%、長さ 10 μm 以上が 80%、B 繊維;アルミナシリケートファイバー、直径 3 μm 以下が 92%、長さ 10 μm 以上が 46%) 20mg を単回胸腔内投与した。A 繊維では胸膜腫瘍は認められなかったが、B 繊維では、胸膜または腹腔に悪性中皮腫が 6.3% (3/48) 認められた。クリソタイル A では 14.5% (7/48) に胸膜腫瘍を認

めた<sup>43)</sup>。

腹腔内注入試験

- 1群 32匹のWistar ラットに 25mg の RCF (約 90%が長さ 3 $\mu$ m 以下で直径が 0.3 $\mu$ m 以下) を単回腹腔内注入した。観察期間は不明であるが、RCF 注入群では 9.4% (3/32)、対照群 (生理食塩液注入) では 7% (2/29) に腹膜腫瘍が認められた<sup>45)</sup>。
- 50匹の雌Wistar ラット8週齢にFiberfrax (計45mg、長さ 8.3 $\mu$ m、直径 0.91 $\mu$ m) と Manville refractory ceramic fiber wool (繊維の特定ができない。計 75mg、長さ 6.93 $\mu$ m、直径 1.1 $\mu$ m)、二酸化チタン (計 100mg、P25 Degussa 社製) を週 1 回で 5 週間注入し、28 カ月後に病理学的検討を行った。Fiberfrax で 68% (32/47)、Manville refractory ceramic fiber wool 22% (12/54)、二酸化チタン 9.4% (5/53)、対照群 (生理食塩液 2 ml) (2/102) に肉眼的に腹部腫瘍を認めた<sup>41)</sup>。IARC 作業部会委員会はこの研究で病理組織学的検索が実施されたかどうか不明であるとしている<sup>5)</sup>。
- 1群 25匹の雌 Osborne-Mendel ラット 100 日齢に Fiberfrax 25 mg を単回腹腔内投与し、寿命まで観察した。腹膜中皮腫は、Fiberfrax 注入群で 83% (19/23 ; 1 匹の線維肉腫を含む) に認められたが、生理食塩液注入の非ばく露群では認められなかった (0/25)<sup>40)</sup>。
- 1群 18-24 匹の Wistar ラット 12 週齢に RCF1、RCF2、RCF4 (長さ 5 $\mu$ m 以上の繊維が 10<sup>9</sup> 繊維に相当する重量 (RCF1 計 110mg ; RCF2 計 188mg ; RCF4 計 90mg)) を 2 日に分けて腹腔内注入し、寿命まで観察した。肉眼的な中皮腫の発生率は、RCF1 では 88% (21/24)、RCF2 では 72 % (13/18)、RCF4 では 0% (0/22) であった<sup>44)</sup>。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

- ヨーロッパの 7 工場のセラミックファイバー製造作業員 628 人に実施された横断調査において、吸入繊維濃度が 0.2 繊維/cc 以下で非喫煙者を対照として、年齢、喫煙、性について調整後のオッズ比をみると (下表参照)、眼、皮膚の刺激症状では、ばく露濃度が増加するとオッズ比が有意に増加した<sup>26)</sup>。呼吸器への刺激性として、喘鳴や息切れについてもばく露濃度の増加とともに増加する傾向が認められた。乾性咳嗽や鼻閉についてもオッズ比の有意な増加がみられたが、ばく露濃度とともに増加する傾向は見られなかった<sup>26)</sup>。

症状	有症率 (%)	吸入性繊維濃度 (繊維/cc)				P 値
		0.2-0.6		>0.6		
		OR	95%CI	OR	95%CI	
乾性咳嗽	13	2.53	1.25-5.11	2.01	1.05-3.84	<0.05
慢性気管支炎	12	1.00	0.48-2.09	1.02	0.54-1.93	NS
喘鳴	18	1.14	0.59-2.19	1.42	0.81-2.49	<0.0001

息切れ	17	1.26	0.61-2.6	2.66	1.31-5.42	<0.05
鼻閉	55	2.06	1.25-3.39	1.23	0.8-1.89	<0.05
眼刺激性	36	2.16	1.32-3.54	2.63	1.7-4.08	<0.0001
皮膚刺激性		1.25	0.74-2.11	3.18	2.01-5.03	<0.0001

#### ウ 感作性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 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）

##### 肺機能：

- ・ 米国とヨーロッパのコホート研究では、セラミックファイバーの吸入ばく露により肺機能障害が生じることが報告されている<sup>5)</sup>。アメリカのコホート研究では、736名のセラミックファイバーの製造作業員において呼吸器症状の相対リスクは男性で2.9（95%CI、1.4-6.2）、女性で2.4（95%CI、1.1-5.3）であった。男性の作業員では、喫煙者や既喫煙者において努力肺活量（FVC）の有意な低下、喫煙者において1秒量の有意な低下を認めた。一方、女性作業員では、非喫煙者において努力肺活量（FVC）の有意な低下を認めた。ヨーロッパのコホート研究では、喫煙者と既喫煙者において、セラミックファイバーの蓄積ばく露量と気道閉塞の関連が示された。このコホートの後の検討においても、セラミックファイバーの推定累積ばく露量と肺機能（FVCと1秒量）との間に有意な負の相関を認めた<sup>5)</sup>。
- ・ 横断的研究によれば、RCF労働者の肺機能は繊維へのばく露の増加とともに低下するといわれている。本研究は17年間にわたって現役と退職したRCF労働者を追跡し、5243の肺機能検査の結果を収集した。累積繊維ばく露と生産年は、5つの製造部署でばく露濃度に従って分類されたが、本研究では限定的なCubic Splineモデルを開発し、年齢とともに非線形的に低下する肺機能を説明した。その結果、60 f-月/ccばく露労働者は第一回の検査で有意な機能低下を示した。検査結果を縦断的に調べると、最も高いばく露を受けた労働者は高齢者が多く、累積ばく露は年齢と交絡した。この交絡のために、対照群に対して年齢で調整した縦断的モデルを適用した。RCFばく露による一貫した縦断的な機能低下はみられなかった。喫煙と体重及び体重増加が有意な要因であった。結論として、RCFばく露による、一貫した肺機能の低下はみられなかったが、横断的研究と縦断的研究の成果は一致していない。加齢とともに交絡し、加速度的に低下する肺機能と時間依存性の変数を考慮する必要がある<sup>36)</sup>。

##### じん肺：

- ・ 米国とヨーロッパにおけるコホート研究より、相異なる結果が報告されている。米国では、不整形陰影（ $\geq 1.0$ ）の発症率は、セラミックファイバー吸入ばく露により有意なオッズ比の上昇を認めていない（累積ばく露量が135 fibers  $\times$  月/cm<sup>3</sup>の作業員のじん肺のオッズ比が4.7（95%信頼区間 0.95-23.7））と報告されている。10年以上の作業員でも同様の

傾向（オッズ比が 4.3 (95%信頼区間 0.9-28.3)）であった。ヨーロッパでも同様の傾向であり、累積ばく露量とじん肺には有意な関連を認めなかった。ただし、唯一関連が認められたのは、1971 年以前にばく露をされた時のみであった<sup>5)</sup>。

#### 胸膜肥厚斑：

- ヨーロッパのセラミックファイバー製造作業において胸膜肥厚斑の過度の出現を認めている<sup>5)</sup>。ただし、このような胸膜病変には、濃度依存性が認められなかった。しかし、米国の 2 つのコホート研究では、胸膜異常と潜伏期間、ばく露の累積期間に有意な関連を認めた。これらの有意性は石綿ばく露を調整後においても認められた。後に米国やヨーロッパでのコホート研究が行われ、米国の研究ではアスベストや年齢調整を行い、ばく露期間、潜伏期間、累積ばく露量と相関があり、もっともばく露の高いクラス、つまり、ばく露期間が 20 年以上、潜伏期が 20 年以上、累積ばく露量が 135 fibers/cm<sup>3</sup>-月以上では、オッズ比が各々 3.7 (95%信頼限界 1.1-11.8)、6.1 (95%信頼限界 1.9-27.1)、6.0 (95%信頼限界 1.4-33.1) であった。ヨーロッパの研究では、アスベストばく露のないセラミックファイバー作業員において、胸膜病変は、潜伏期間とともに増加することを示した<sup>5)</sup>。

#### 滞留性：

- 米国とヨーロッパからそれぞれ一報ずつケースレポートが報告されている。ヨーロッパでは、セラミックファイバーの現役作業員 7 名、米国では 3 名に対して BAL を行い、BALF の繊維解析を行った。BALF の繊維濃度は 63-764 fibers/ml (ヨーロッパ) であり、大部分の繊維は、石綿小体のようにコーティングされたり、構成成分である Al や Si が溶出し欠損した繊維が認められた。同一の胸部のクリニックで行った 1992 年から 1997 年までの 1800 例の BALF 解析の review では、鋳物や製鉄業における 9 人 (0.5%) の作業員から、偽石綿小体が認められた。一方、ガラス、ロック、スラグウールの作業員では、このような小体が認められなかった。筆者は、セラミックファイバーは肺内で残留性をもち、少なくとも数ヶ月は残留し、肺胞マクロファージに作用するものと結論した。RCF 作業員の肺、肺洗浄液や痰から偏光顕微鏡で検出された含鉄小体の存在は、アスベスト小体と混同しないように注意して解釈する必要がある。

#### [神経毒性]

リフラクトリーセラミックファイバーによるヒトへの健康影響の中で、中枢、末梢神経への影響は報告されていない。

#### オ 生殖・発生毒性.

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### カ 遺伝毒性

- 調査した範囲内では、報告は得られていない。



## キ 発がん性

- ・米国では 1952 年から 1997 年にかけて 1 年間以上セラミックファイバー作業に従事した 2 つのプラントの男性作業員 927 名を対象としたコホート研究が行われた。1950 年代の 10 fibers/cm<sup>3</sup> (8-hr TWA) から 1990 年代の 1 fiber/cm<sup>3</sup> 未満の推定ばく露において、肺がんの死亡率の増加は認められなかった。肺がんによる標準化死亡比 (SMR) は、0.64 (95%信頼限界 0.24-1.27) であり、中皮腫の発症は認められなかった<sup>39)</sup>。IARC Working group は、この調査では肺がん以外のがん例の観察および期待数が不明であり、コホートの定義、観察期間、ばく露の開始やその期間も不明であること、また実施した人数が少ないので、この情報の信頼性について制約があると述べている<sup>5)</sup>。
- ・吸入性ガラス繊維、アスベスト、RCF にばく露された労働者のコホート研究 (白人男性 2,933 名) の中で症例対照研究が 45 名の肺がん と 122 名の健常な作業員を対象に行われた。肺がんのリスクは、累積ばく露量により増加せず、むしろ低下した (0.01-1 fibre/cm<sup>3</sup> のオッズ比 0.36 (95%信頼限界 0.04-3.64)、1-40 fibre/cm<sup>3</sup> のオッズ比 0.30 (95%信頼限界 0.11-0.77))。ただし、喫煙や他の繊維のばく露による調整は行われなかった<sup>38)</sup>。IARC Working group は、症例が少数であり、かつ、多種の繊維状物質へのばく露である故に、作業場における RCF へのばく露の影響を他種の繊維状物質の影響から分離することは困難であるとコメントしている<sup>5)</sup>。

**発がんの定量的リスク評価**

WHO は肺がんについての労働環境のユニットリスクを  $1 \times 10^{-6}$  per fibre/L (繊維長 > 5  $\mu$ m、アスペクト比 3:1) としている<sup>14)</sup>

**勧告根拠**：WHO はカナダ保健省 (Health Canada) の評価を引用してユニットリスクを設定しているが、具体的な方法は記載されていない。カナダ保健省は、雄の Fischer 344 ラットの長期吸入試験で観察された肺腫瘍の発生率をもとにマルチステージモデルを用いて RCF の発がん性の強さを推定している。その結果、RCF の Tumorigenic Concentration 05 (TC<sub>05</sub>、腫瘍の発生を 5% 増加させる気中濃度) を 110 f/ml と評価した。なお、中皮腫の発生率では TC<sub>05</sub> を計算できなかったとしている<sup>18)</sup>。

**発がん性分類**

- ・ IARC : 2B<sup>5)</sup>

**勧告根拠**：ヒトでの証拠については、米国における RCF 労働者の死因分析による疫学研究の中間集計の報告がある。しかし、このデータからは RCF へのばく露による発がんリスクを十分に評価できないため、ヒトでの証拠は不十分とした。実験動物での証拠については、適切にデザインされたラットを用いた RCF の長期吸入試験で肺腫瘍の統計学的に有意な発生増加及び少数の中皮腫の発生、また、適切にデザインされたハムスターを用いた RCF の長期吸入試験で有意な中皮腫の発生増加が示されている。また、気管内投与では、2 つの研究でラットに腫瘍の発生増加が示されている。ラットとハムスターを用いた腹腔内投与では、腫瘍の発生は繊維の長さ用量に相関がみられた。これらの結果から、RCF の実験動物での発がん性の証拠は十分とした。よって、RCF のヒトに対

する発がん性の総合評価をグループ 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）とした。

- ・産衛学会：第 2 群 B（人造鉱物繊維 セラミック繊維・ガラス微細繊維）（2003：設定年<sup>25)</sup>

勧告根拠：疫学研究において大きなばく露集団がないため、セラミックファイバーのばく露が肺がんや中皮腫を増加させるという証拠はない。動物ばく露試験や *in vitro* 試験の結果は、陽性であるが、疫学研究があるので優先しない。セラミックファイバーの滞留性が高いことを重要視し、第 2 群 B とした。

- ・EU Annex VI：Carc. Cat. 2、Carc. 1B (Hazard Class and Category Code)<sup>20)</sup>
- ・NTP 11<sup>th</sup>：設定なし<sup>21)</sup>
- ・ACGIH：A2 (Suspected Human Carcinogen)<sup>15)</sup>

勧告根拠：RCF を動物に吸入ばく露すると肺の線維化、肺がんおよび中皮腫を発生させる。これらの健康影響はヒトへの発がん性が確証されているアスベストに類似している。しかし、肺癌や中皮腫のリスクを正確に評価するためには現在までのヒトの RCF へのばく露は短期間すぎる。よって、A2 に分類された。

- ・DFG：ⅢA2 Ceramic fibres (fibrous dust)<sup>23)</sup>

勧告根拠：数種のセラミックファイバーを用いた吸入ばく露試験や腹腔内注入試験において、肺腫瘍や中皮腫などの腫瘍誘発を認めたことから、発がん性をもつことが考えられる。よって、ⅢA2 に分類された。

- ・EC (European Commission, SCOEL/SUM/165 (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres, European Commission, Employment, Social Affairs, and Inclusion)<sup>26)</sup>：種々の研究で得られた遺伝毒性影響は二次的なものであり、RCF は SCOEL 発がん分類 C の発がん物質、即ち、実質的な閾値の存在が支持される遺伝毒性を有する発がん物質に分類される。なお、EC SCOEL（許容濃度設定科学委員会）はリフラクトリーセラミックファイバー(RCF)の発がん性に関して「閾値のある発がん」の概念を提唱している。概要は以下の通りである：IARC は 2002 年に炎症は繊維物質の毒性発現に重要な役割を担っていること、および、いくつかの健康影響の引き金となっていることを結論づけた。炎症性細胞から遊出される活性酸素種(ROS)は DNA 損傷を引き起こす。また、炎症性細胞はサイトカイン、成長因子、プロテアーゼを遊出し、前がん細胞の増殖性、分化、移動に影響を与える。慢性的な炎症は癌の進展に寄与することは確立されているので、炎症が意味のある機序であると結論できる。肺の炎症は十分な粒子または繊維の用量のみで持続する故に、繊維の発がん性には基本的には閾値があると考えられる。線維状物質の毒性と発がん性のメカニズム原理が若干の総説論文で評価されている。特に、1953 年に RCF 生産を開始した米国の施設で働く労働者の疫学研究はこの発がん閾値説を支持した。当初、労働者は 10 f/ml 以上の高濃度の RCF にばく露されていたが、ばく露開始から 30 年以上経過しても、さらなる肺がんの症例は

報告されていない。Greim ら<sup>31)</sup>は、粒子状または線維状物質の発がん性の閾値の存在を、ばく露量の閾値（肺胞マクロファージのクリアランス能）と抗酸化性防御と DNA 修復機構の側面から議論している。

(3) 許容濃度の設定

- ACGIH TLV-TWA : 0.2 f/cc、吸入性繊維として (2001 : 設定年)<sup>15)</sup>

報告根拠:RCF は 1970 年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が 20-30 年必要である。これらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団での評価は十分ではない。

ラットへの長期のばく露では、肺の線維化、胸膜肥厚および肺がんと中皮腫が誘発されることが示された。疫学的な研究は進んでいない。RCF にばく露されるほとんどの労働者のばく露期間が短いため、現在の研究結果から悪性腫瘍や線維化の発生増加について予測することは非現実的である。しかし胸膜肥厚の潜伏期間は短く、RCF の製造工程の労働者に発生が認められている。加えて、喫煙している労働者では RCF ばく露と肺機能の変化の関連が認められている。

RCF は他の SVFs よりも溶解性が低く（残留性が高い）、RCF は主に吸入可能なサイズの繊維であることから、これらの観察は難しい問題をはらんでいる。以上のことから、RCF の毒性は、他の SVFs とアスベストとの中間に位置すると考えられ、さらにはヒトへの毒性は、アスベストに近いものと考えられる。したがって、RCF の TLV-TWA は他の SVFs より低く、ヒト発がん物質の疑い (A2) を付した 0.2f/cc と設定する。利用できるデータは乏しいが、0.2f/cc はばく露を受ける個人を発がんおよび非発がん性の健康影響から十分に保護するものと考えられる。

- 日本産業衛生学会 : 設定なし
- NIOSH: 週 40 時間、1 日 10 時間の労働で 0.5 f/cm<sup>3</sup> 値を勧告<sup>27)</sup>
- DFG MAK : 設定なし<sup>6)</sup>
- UK : 1 fibre/millilitre、5 mg/m<sup>3</sup><sup>24)</sup>
- その他の国のリフラクトリーセラミックファイバーの職業性ばく露限界値 (OEL) は下記のように要約される<sup>26)</sup>。

国名	OEL (f/ml)	コメント
オーストラリア	0.5	
オーストリア	0.5	
カナダ	0.2 - 1.0	状態による

ベルギー	0.5	
デンマーク	1.0	
フランス	0.1	リスクアセスメントに準拠
ドイツ	0.1	耐用濃度
オランダ	1.0	LOEL 25 f/ml, AF 25
ニュージーランド	1.0	
ノルウェー	0.1	
ポーランド	0.5	0.5 f/ml for RCF/MMMF
スウェーデン	1.0	
英国	1.0	
ACGIH	0.2	理由不明
NIOSH	0.5	0.25 f/ml アクション濃度

#### 引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0123 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社: 17510 の化学商品 (2010 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 20 年実績)結果報告
- 4) 中央労働災害防止協会: 平成 18 年度石綿代替繊維の労働衛生対策に係る報告書(人造鉱物繊維の労働衛生対策に係る調査・検討結果報告書(2007))
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 81: Man-made vitreous fibers. Lyon, IARC.
- 6) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2009)
- 7) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 8) Mast RW et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. Inhalation Toxicology 1995; 7: 425-467.
- 9) Mast RW, McConnell EE, Hestberg TW, Chavalier I, Kotin P, Thevenaz DM, Bernstein DM, Glass LR, Miller W, Anderson R. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. Inhalation Toxicology 1995; 7: 469-502.
- 10) Mast RW, Maxim LD, Walker AM. Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analyses—a review. Inhalation Toxicology 2000; 12: 359-399.
- 11) Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell M. A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: An assessment of the MTD and implication for risk assessment. Inhalation Toxicology 2000; 12: 1141 - 1172.

- 12) McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier I, Kotin P, Bernstein DM, Thevonnaz P. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhalation Toxicology* 1995; 7: 503-532.
- 13) Morimoto Y, Tsuda T, Yamato H, Oyabu T, Higashi T, Tanaka I, Kasai T, Ishimatu S, Hori H, Kido M. Comparison of gene expression of cytokines mRNA in lungs of rats induced by intratracheal instillation and inhalation of mineral fibers. *Inhalation Toxicology* 2001; 13: 589-601.
- 14) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” , (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 15) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : Synthetic Vitreous Fibers. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Synthetic vitreous fibres. (2001) .
- 16) 石綿代替品の有害性に係わる文献調査報告書 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター (2004)
- 17) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition” (2000)
- 18) Health Canada “Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List. Supporting Documentation: Health-based tolerable daily intakes/concentrations and tumourigenic doses/concentrations for priority substances” , (1996)  
(<http://www.tera.org/iter/HCPSSL1supportdoc.pdf>)
- 19) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012) 194 - 224.
- 20) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 21) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 22) ACGIH : TLVs and BELs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. 2012. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 23) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 8, 141-338.(1997).  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 24) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ’ 07)  
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 25) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の提案理由書 人造鉱物繊維、産業衛生学雑誌 45 巻 178-182 (2003)
- 26) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres. European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, SCOEL/SUM/165, September 2011.
- 27) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational exposure

- to refractory ceramic fibers. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-123. 2006.
- 28) Baan R, Grosse Y. Man-made mineral (vitreous) fibers: evaluations of cancer hazards by the IARC Monograph Programme. *Mutation Res* 2004; 553: 43 - 58.
- 29) Cavalio D, Campopiano A, Caradinali G, Casciardi S, De Simone P, Kavacs D, Permiconi B, Spagnoli G, Ursini C, Canizza C. Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibres (MMVFs) in human mesothelial cell line. *Toxicology* 2004; 201: 219 - 229.
- 30) DeVisser K, Korets L, Voussens I. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell* 2005; 7: 411 - 423.
- 31) Greim H, Borm PH, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hsartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G. Toxicity of fibres and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26 - 27 October 2000. *Inhalation Toxicology* 2001; 13: 737 - 754.
- 32) LeMasters GK, Lockey JE, Yin JH, Levin LS, McKay RT, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fiber. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 440 - 450.
- 33) Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *CHEST* 2002; 121: 2044 - 2051. Workplace monitoring of occupational exposure to refractory ceramic fibers - A 17-year retrospective. *Inhalation Toxicology* 2008; 20: 289 - 309.
- 34) Schins RPF. Mechanism of genotoxicity of particles and fibers. *Inhalation Toxicology* 2002; 14: 57 - 78.
- 35) Turim J, Brown RC. A dose-response model for refractory ceramic fibers. *Inhalation Toxicology* 2003; 15: 1103 - 1118.
- 36) McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH, Borton EK, Lockey JE. A long term study of pulmonary function among US refractory ceramic fiber workers. *J Occup Environ Med* 2011; 68: 89 - 95.
- 37) Health Council of the Netherlands: Refractory ceramic fibres. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2011/29, The Hague, November 15, 2011.
- 38) Chiazzè LJ, Watkins DK, Fryar C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. 1. White men. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 432 - 441.
- 39) Walker AM, Maxim LD, Utell M. Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 95 - 104.
- 40) Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987; 31:

731-754.

- 41) Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibers, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987; 82: 129 - 152.
- 42) Wagner JC, Berry G, Timbrell V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 1973; 28: 173 - 185.
- 43) Pigott GH, Ismael J. The effect of intrapleural injections of alumina and aluminosilicate (ceramic) fibers. *Int J Exp Pathol* 1992; 73: 137 - 146.
- 44) Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA. Influence of the fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 1999; 43: 155 - 166.
- 45) Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminum silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. In: *Biological Effects of Man-made Fibres (Proceedings of WHO/IARC Conference)*, Vol. 2, Copenhagen, WHO, pp. 303 - 322.

## 有害性総合評価表改訂版

物質名：リフラクトリーセラミックファイバー

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>健康影響</u>  ・調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>刺激性/腐食性：あり</p> <p>皮膚刺激性/腐食性：情報なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性：あり</p> <p>根拠：ヨーロッパの7工場のセラミックファイバー製造作業者に実施された断面調査において、吸入繊維濃度が0.2 f/cm<sup>3</sup>以上の作業者に眼の刺激症状は増加した。さらに、ばく露濃度が増加すると、皮膚症状のオッズ比が有意に増加した。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：  調査した範囲内では、報告は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：  調査した範囲内では、報告は得られていない。</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>反復投与毒性：あり</p> <p>LOAEL = 3 mg/m<sup>3</sup> (26 WHO f/cm<sup>3</sup>) (ラット、吸入ばく露、2年間試験)</p> <p>根拠：RCF1を雄Fischer 344ラットに2年間(1日6時間、週5日)の鼻部吸入ばく露(3、9、16 mg/m<sup>3</sup>; 約26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>)した試験で、炎症に関連した知見として、全てのばく露濃度で、投与開始12ヵ月までに軽度のマクロファージ浸潤、小肉芽腫形成、細気管支化が認められた。従って、本有害性評価書では、これらの病理組織学的所見が最低ばく露濃度の3.0 mg/m<sup>3</sup>から発現することから、これらのエンドポイントに対するLOAELは3.0 mg/m<sup>3</sup>であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10)の変換</p>



	<p>評価レベル = 0.023 mg/m<sup>3</sup> (0.2 WHO f/cm<sup>3</sup>)          計算式 : 3 mg/m<sup>3</sup> (26 WHO f/cm<sup>3</sup>) × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.023 mg/m<sup>3</sup> (0.2 WHO f/cm<sup>3</sup>)</p> <p>[神経毒性]          リフラクトリーセラミックファイバーによる動物実験およびヒトでの健康影響の中で、中枢、末梢神経系の影響は報告されていない。</p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>生殖・発生毒性：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：あり          根拠：通常の遺伝毒性試験とは異なり、低溶解性のため行われる試験が制限されているためであると思われるが、エームス試験など代表的な遺伝毒性試験が行われていない。<i>in vitro</i> での染色体異常試験および小核試験のいずれの試験でも複数の報告で陽性であり、他の遺伝毒性試験においても陽性とする報告が多い。よって、遺伝毒性があるものとする。ただし、RCF の遺伝毒性は弱いとする報告もある。繊維状物質による遺伝毒性発現のメカニズムとして、炎症性細胞から持続的かつ長期にわたって発生する活性酸素種 (ROS) が DNA 傷害に重要な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一次的 (primary) ではなく、二次的 (secondary) なものとみなすことができる。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる。          根拠：IARC は 2B に、日本産業衛生学会は第 2 群 B に分類しているが、ACGIH は A2 「ヒトに対しておそらく発がん性がある」に分類している。</p> <p>閾値の有無：あり          根拠：遺伝毒性の結果から発がんは酸化ストレスによる二次的な遺伝毒性メカニズムによると考えられる。従って、本有害性評価書では、発がん性の閾値は存在すると判断した。</p> <p><b>【閾値がある場合】</b>          NOAEL = 16 mg/m<sup>3</sup> (120 WHO f/cm<sup>3</sup>) (ラット、吸入ばく露、雄の肺腫瘍)          根拠：カオリンベースのセラミックファイバー (RCF1) について、ラットを用いた長期吸入試験の結果が同じ施設から 2 つ報告されている。          第 1 の報告では、雄 Fischer 344 ラット (140 匹/群) に最大耐量である 30 mg/m<sup>3</sup> (187 WHO f/cm<sup>3</sup>) の RCF1 又は清浄空気 (対照群) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した。その結果、肺腫瘍発生率 (細気管支—肺胞上皮腺腫と癌を合わせた発生率) の有意な増加がみられた (対照群 : 2/120 例、RCF1 ばく露群 : 16/123 例)。また、胸膜中皮腫が 2 例に発生した。RCF1 は最大耐量のばく露で発がん性を示した。          第 2 の報告では、RCF1 を 0 (清浄空気)、3、9、16 mg/m<sup>3</sup> (約 26、75、120 WHO fibers/cm<sup>3</sup>) の濃度で雄 Fischer 344 ラット (140 匹/群) に 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ば</p>

	<p>く露した。その結果、肺腫瘍の発生率は、対照群：1/129 例、3 mg/m<sup>3</sup> 群：2/123 例、9 mg/m<sup>3</sup> 群：5/127 例、16 mg/m<sup>3</sup> 群：2/124 例であり、これらの RCF1 濃度では肺腫瘍の有意な増加が認められなかった。なお、9 mg/m<sup>3</sup> 群に胸膜中皮腫が 1 例みられ、ばく露による発生であると考察した。著者らは、第 1 の報告の 30 mg/m<sup>3</sup> 濃度での吸入試験の報告の結果と合わせて、肺腫瘍の用量-反応関係は曲線が急勾配であるが、中皮腫はそれほど急ではないことを示した。</p> <p>本有害性評価書では、両報告を合わせて NOAEL を設定することは妥当であると判断した。また、RCF1 のばく露によって肺腫瘍と中皮腫の発生が増加したが、肺腫瘍の発生増加がより明確であることから、肺腫瘍の発生を NOAEL の設定に採用し、発がん性（肺腫瘍）をエンドポイントとする NOAEL は 16 mg/m<sup>3</sup> (120 WHO fibers/m<sup>3</sup>) であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5          不確実性係数 UF = 100          根拠：種差(10)、がんの重大性(10)          評価レベル = 0.12 mg/m<sup>3</sup> (0.9 WHO f/cm<sup>3</sup>)          計算式：16 mg/m<sup>3</sup> (120 WHO f/cm<sup>3</sup>) × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.12 mg/m<sup>3</sup> (0.9 WHO f/cm<sup>3</sup>)</p> <p>参考：【閾値がない場合】          WHO が設定した肺がんについての労働環境のユニットリスクに基づくユニットリスク (UR) = 1 × 10<sup>-6</sup> (fiber/L)<sup>-1</sup> = 1 × 10<sup>-3</sup> (fiber/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>          発がんの過剰発生リスク (10<sup>-4</sup>) に相当するばく露濃度 = 0.1 fiber/cm<sup>3</sup>          計算式：10<sup>-4</sup> / 1 × 10<sup>-3</sup> (fiber/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> = 1 × 10<sup>-1</sup> fiber/cm<sup>3</sup>          従って、1 × 10<sup>-4</sup> の余剰発がんレベルに相当する濃度は 0.1 f/cm<sup>3</sup> である。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH          TLV-TWA：0.2 f/cc、吸入性繊維として (2001：設定年)          根拠：RCF は 1970 年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。          疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が 20-30 年とされるこれらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団での評価は十分ではない。          ラットへの長期のばく露では、肺の線維化、胸膜肥厚および肺がんと中皮腫が誘発されることが示された。疫学的な研究は進んでいない。RCF にばく露される多くの労働者のばく露期間は短いため、現在の研究結果から悪性腫瘍や線維化の発生増加について予測することは非現実的である。しかし胸膜肥厚の潜伏期間は短く、RCF の製造工程の労働者に発生が認められている。加えるに、喫煙している労働者では RCF ばく露と肺機能の変化の関連が認められている。          RCF は他の SVFs よりも溶解性が低く (残留性が高い)、多くの RCF は主に吸入可能なサイズの繊維であることから、これらの観察は難しい問題をはらんでいる。以上のことから、RCF の毒性は、他の SVFs とアスベストとの中間に位置するものと考え</p>

	<p>られ、さらに、ヒトに対する毒性は、アスベストに近いものと考えられる。したがって、RCF の TLV-TWA は他の SVFs より低く、ヒト発がん物質の疑い (A2) を付した 0.2f/cc と設定する。利用できるデータは乏しいが、0.2f/cc はばく露を受ける個人を発がんおよび非発がん性の健康影響から十分に保護すると考えられる。</p> <p>日本産業衛生学会 値の設定はなし</p> <p>DFG MAK : 値の設定はなし</p> <p>UK : 1 f/mL、5mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：長期吸入ばく露試験である Research and Consulting Company (RCC) の 2 試験をもとに、ラットからヒトへの肺内沈着量を推測し、非喫煙者の集団と鉄工所作業者集団における過剰肺がんのリスクを推測した。0.5 f/cc の職業性ばく露であれば、過剰肺がんのリスク (95% 信頼限界の上限) は、非喫煙者の集団では <math>2.5 \times 10^{-5}</math>、鉄工所作業者集団では、<math>9.1 \times 10^{-5}</math> であった。これらのリスクは、職業性ばく露の基準 (<math>1 \times 10^{-4}</math>) を超えない。</p>
--	--

## 有害性評価書

物質名：酸化チタン（ナノ粒子）

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：酸化チタン（IV）

別名：二酸化チタン

化学式： $\text{TiO}_2$ 

分子量：79.9

CAS 番号：酸化チタン： 13463-67-7

ルチル型： 1317-80-2

アナターゼ型：1317-70-0

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 191 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：無色～白色の結晶性粉末

密度：3.9～4.3 g/cm<sup>3</sup>

沸点：2500～3000 °C

融点：1855 °C

溶解性（水）：溶けない

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：不燃性

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：報告なし

## (3) その他

酸化チタンには、アナターゼ（Anatase；鋭錐石）、ルチル（Rutile；金紅石）、ブルカイト（Brookite；板チタン石）の 3 種の結晶形態がある。このうち、工業的に利用されているのはルチルとアナターゼで、ブルカイトは工業面の利用はない。

## 3. 生産・輸入量／使用量／用途

生産量<sup>2)</sup>：（ナノ酸化チタン（ルチル型、アナターゼ型合計） 13,490 トン（2010 年）

用途<sup>2)</sup>：(ルチル型) 化粧品、塗料、トナー外添剤、ゴム充填剤、反射防止膜  
(アナターゼ型) 光触媒、工業用触媒担体塗料、

製造業者<sup>3)</sup>：石原産業、堺化学工業、チタン工業、テイカ、富士チタン工業

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

##### ア 急性毒性

##### 致死性

- ・経口試験にて二酸化チタンナノ粒子のLD50が5000 mg/kg体重以上であった1報告<sup>17)18)19)</sup>以外は、得られていない。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD50	情報なし	5,000 mg/kg bw 以上 Uf-C (P25 と同じ)	情報なし
経皮、LD50	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内 LD50	情報なし	情報なし	情報なし

Uf-C : P25 ; 中位径 21nm, 表面積 38.5 m<sup>2</sup>/g, 79%アナターゼ/21%ルチル、表面活性 0.9 delta b (ブランクに対する活性比)、蒸留水中の粒径 (動的光散乱 (DLS) 径) 140±44 nm

##### 健康影響

##### 気管内注入試験

- ・一次粒径 20nm (Degussa社製 表面積 50 m<sup>2</sup>/g)および 250 nm (Fisher社製 表面積 6.5 m<sup>2</sup>/g) のアナターゼ型TiO<sub>2</sub>粒子を雄性F344 ラットに 500 μg/匹を気管内注入し、注入後 24 時間時点において肺の炎症を検討した<sup>20)</sup>。一次粒径 20 nmのTiO<sub>2</sub>粒子を注入したラット群は、BALF中の総細胞数、マクロファージ数、好中球割合のいずれについても対照群と比較して有意に高く、250 nmのTiO<sub>2</sub>粒子を注入した群と比べてより重度の炎症反応を引き起こした。
- ・一次粒径 29 nmのTiO<sub>2</sub>粒子 (Evonik Degussa社製) および一次粒径 250 nmのTiO<sub>2</sub>粒子 (Tioxide Ltd.社製) をWistar系雄性ラットに、125 と 500 μg/匹の 2 用量を気管内注入し、注入後 24 時間後の炎症反応を調べた<sup>21)</sup>。BALF中の好中球比率、γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) 活性、タンパク濃度、LDH濃度は、粒径 29 nmのTiO<sub>2</sub>粒子 500 μgを注入したラット群のみにおいて、有意な増加が認められた。

- ・一次粒径 21 nm の P25-TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (Evonik Degussa 社製、P25: 表面積 38.5 m<sup>2</sup>/g, 79% アナターゼ / 21% ルチル) を雄性 F344 ラットに 0.26, 0.52, および 1.04 mg/匹の 3 用量を気管内注入, 最高 42 日間の観察期間をおき、肺の病理組織および BALF 検査が行われた<sup>22)</sup>。P25-TiO<sub>2</sub> ナノ粒子の注入により BALF 中の好中球数, LDH, アルブミン濃度, および サイトカイン (TNF- $\alpha$ , MIP-2, IL-26 など) 濃度の有意な増加が持続した。また、粒径 1  $\mu$ m の TiO<sub>2</sub> 粒子 (Sigma Aldrich 社製: #224227、ルチル型) を、P25-TiO<sub>2</sub> ナノ粒子と同等の表面積用量を気管内注入し、肺の炎症反応を比較した。同様に炎症反応が増加したが、P25-TiO<sub>2</sub> ナノ粒子の方がより低い用量 (粒子重量) で大きな変化が見られた。
- ・DuPont 社製の一次粒径 300 nm のルチル型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (R-100), 幅 20–35 nm, 長さ 92–233 nm のロッド形状をしたアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (nano rod), 一次粒径 5.8–6.1 nm のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (nano dot) の 3 種類の粒子を雄性 SD ラットに 1 および 5 mg/kg を気管内注入し、3 ヶ月まで肺の炎症を比較した<sup>23)</sup>。いずれの TiO<sub>2</sub> 粒子ばく露群でも 1 mg/kg ばく露群ではほとんど影響が認められず、5 mg/kg ばく露群では注入後一過性の炎症で 1 週間までには対照群と同程度まで回復した。
- ・粒径の異なる 4 種類の TiO<sub>2</sub> 粒子 (Table 1 参照、F-1 は fine 粒子、uf-1, uf-2, uf-3 は ultrafine 粒子である)、すなわち、R-100 TiO<sub>2</sub> 粒子、DuPont 社製の粒径約 140 nm のルチル型 TiO<sub>2</sub> 粒子 2 種類 (uf-1 および uf-2), および uf-3 TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) を 1 および 5 mg/kg を雄性 SD ラットに気管内注入し、注入後 3 ヶ月まで、同様に肺の炎症を比較した<sup>24)</sup>。その結果、uf-3 以外の 3 種類の TiO<sub>2</sub> 粒子では、一過性の軽微な炎症が引き起こされた。一方、uf-3 TiO<sub>2</sub> 粒子では、炎症細胞数・炎症バイオマーカーの増加および肺組織の炎症が持続した。

Table 1. Warheit らが試験に使用した二酸化チタンの物理化学的特性<sup>24)</sup>

試料	結晶構造	中位径 (nm)		比表面積 (m <sup>2</sup> /g)	pH		表面活性 delta b*
		in water*	in PBS		deionized water	in PBS	
F-1	ルチル	382.0 ±36%	2667.2 ±35%	5.8	7.49	6.75	0.4
uf-1	ルチル	136.0 ±35%	2144.3 ±45%	18.2	5.64	6.78	10.1
uf-2	ルチル	149.4 ±50%	2890.7 ±31%	35.7	7.14	6.78	1.2
P25 (uf-3)	アナターゼ 80% / ルチル 20%	129.4 ±44%	2691.7 ±31%	53.0	3.28	6.70	23.8

\*:界面活性剤として 0.1%ピロリン酸四ナトリウムを含む水

delta b : ブランクに対する活性比

- ・一次粒径の違いが肺に及ぼす影響を検討するために、石原産業社製 3 種類のアナターゼ型TiO<sub>2</sub>粒子（一次粒径 5, 23, および 154 nm）5 mg/kgを雄性SDラットに気管内注入し、肺の炎症を検討した<sup>25)</sup>。いずれのTiO<sub>2</sub>粒子でも、注入後 1 週間あるいは 1 ヶ月時点までで回復する一過性の炎症反応であり、一次粒径の違いによる反応の差異は認められなかった。さらに凝集状態の差異の検討を行うために、一次粒径 5 nm粒子を用いて、二次粒径 18, 65, および 300 nmの粒子を作製、5 mg/kgを気管内注入し、同様に肺の炎症を比較した。いずれのTiO<sub>2</sub>粒子でも、注入後 1 週間あるいは 1 ヶ月までに回復する一過性の炎症反応であり、二次粒径の違いによる反応の差異は認められなかった。

#### 経口試験

- ・サイズの異なる 2 種類のナノTiO<sub>2</sub>（サイズ：25 nmまたは 80 nm，純度：> 99%，Hangzhou Dayang Nanotechnology製）またはファインTiO<sub>2</sub>（サイズ：155 nm，純度：> 99%，Zhonglian Chemical Medicine製）を、雌雄CD-1(ICR)マウスに 5 g /kgを単回経口投与した<sup>36)</sup>。投与 2 週後の雌マウスにおいて、Tiは主に、肝臓、腎臓、脾臓および肺に蓄積し、3 群の比較では、80 nm TiO<sub>2</sub>投与群では肝臓で最も高く、25 nm TiO<sub>2</sub>および 155 nm TiO<sub>2</sub>投与群では脾臓で最も高かった。雄マウスでは、25 nmおよび 80 nm TiO<sub>2</sub>において、腎毒性の指標である血清中の尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン(CR)濃度の上昇が認められた。雌マウスでは、25 nm TiO<sub>2</sub>投与群の血清BUNレベル、ALTおよびALT/AST比が、25 nmおよび 80 nm TiO<sub>2</sub>投与群で血管系損傷の指標である血清LDH およびα-hydroxybutyrate dehydrogenase (α-HBDH)レベルが高値であった。病理組織学的所見は雌雄とも同様であり、80 nmおよび 155 nm TiO<sub>2</sub>投与群において、海馬領域の細胞減少、肝臓に中心静脈周囲の水腫性変性および肝細胞の散在性壊死が観察された。また、80 nm TiO<sub>2</sub>投与群で、腎尿細管、155 nm TiO<sub>2</sub>投与群では腎糸球体の重度な腫脹がみられた。心臓、肺、精巣、卵巣および脾臓にはTiO<sub>2</sub>投与の影響はみられなかった。25 nm TiO<sub>2</sub>投与群ではいずれの組織にも病理組織学的変化は認められなかった。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ultrafine TiO<sub>2</sub>-C (uf-C : P25: 表面積 38.5 m<sup>2</sup>/g, 79%ルチル、21%アナターゼ、表面活性 0.9 delta b (ブランクに対する活性比)、蒸留水中の粒径 (動的光散乱 (DLS) 径) 140±44 nm 液中のpH 4.8) 0.5gをニュージーランド白色ウサギに塗布し、急

性皮膚刺激試験を行った<sup>17)</sup>。二酸化チタンを 4 時間塗布し、その後 72 時間まで、Draize スコアを評価し、皮膚の刺激性は認められなかった。8 週齢の雄ヘアレスラットの皮膚にTiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (ST-01, アナターゼ型, 1 次粒子径 26.7 nm、2 次粒子径 391.6 nm 表面無修飾, Ishihara Sangyo Ltd.) を単回塗布して、皮膚におけるTi粒子と組織学的検討を行った。TiO<sub>2</sub>は毛包間表皮の剥離層および毛漏斗角質化層に局在していたが、表皮の生細胞領域には認められず、細胞の変化も観察されなかった<sup>41)</sup>。

- Ultrafine-C (uf-C; TiO<sub>2</sub>)を用いて急性眼刺激性試験を行った<sup>17)</sup>。uf-Cをニュージーランドホワイトウサギに塗布し、二酸化チタン約 57mgを片目に点眼し、その後 72 時間まで、結膜、虹彩、角膜を評価した。急性期に結膜の発赤 (スコア 1, 2) は、認められたが、可逆性であり、24 時間、48 時間後に正常になった。有意な所見は、認められなかった。

#### ウ 感作性

- Ultrafine-C (uf-C : P25:表面積 38.5 m<sup>2</sup>/g, 79%アナターゼ、21%ルチル、表面活性 0.9 delta b (ブランクに対する活性比)、蒸留水中の粒径 (動的光散乱 (DLS) 径) 140±44 nm 液中のpH 4.8)を、局所リンパ節試験法 (local lymph Node Assay (LLNA)) を行った。3 日間連続で、雌性CBA/JHsd マウスの両耳に二酸化チタンナノ粒子を塗布し、耳介リンパ節におけるH<sup>3</sup>-Thymidineの取り込みを測定した<sup>17)</sup>。Ultrafine TiO<sub>2</sub>-Cは、皮膚感作性を認めなかった。

#### 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

- Wistar系雄性ラットに、二酸化チタン(TiO<sub>2</sub> 表面コートなし、純度 95.1%、アナターゼ 86%/ルチル 14%、一次粒子径 25.1±8.2 nm (粒径の範囲 13-71 nm)、表面積 51.1±0.2 m<sup>2</sup>/g、Zeta 電位 16.1±2.2 mV in 1 mM KCl)の 5 日間吸入ばく露(6 時間/日)を行い、ばく露終了後 16 日まで観察した<sup>26)</sup>。ばく露濃度は、0, 2, 10 及び 50 mg/m<sup>3</sup> であった。ばく露濃度に依存して、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の総細胞数、好中球数、clusterin, haptoglobin, monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)、macrophage colony stimulating factor (M-CSF)、macrophage-derived chemoattractant (MDC)、macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)、myeloperoxidase、osteopontin 濃度が増加した。これらの変化は、ばく露直後とばく露終了後 3 日後で顕著であったが、総細胞数とhaptoglobin以外のマーカーは、ばく露終了後 16 日後も増加した。気管支・細気管支および肺胞における上皮細胞の細胞増殖能の亢進が、ばく露終了直後で、全ての濃度で観察されたが、一過性であった。



- ・ラット (Wistar、雌、一群 24 匹) に  $8.6 \text{ mg/m}^3$  の二酸化チタンナノ粒子 (アナターゼ型、空気力学的直径  $4.8 \mu\text{m}$ 、1 次粒子径  $15\text{-}40\text{nm}$ ) を 7 時間/日、5 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、間質のマクロファージに二酸化チタン粒子を認め、また肺間質へ細胞浸潤およびリンパ組織にチタン粒子を貪食したマクロファージを認めた<sup>27)</sup>。
- ・米国の Nanostructured & Amorphous Materials Inc (NanoAmor) 社製の一次粒径  $3\text{-}5 \text{ nm}$  のアナターゼ型  $\text{TiO}_2$  粒子 (平均一次粒径  $3.5 \pm 1.0 \text{ nm}$ 、BET 表面積  $219 \pm 3 \text{ m}^2/\text{g}$ 、チャンバー内の SMPS のモビリティ径  $120\text{-}128 \text{ nm}$ ) を、雄性 C57BL/6 マウスに吸入ばく露を 1 日または 10 日間行った<sup>29)</sup>。1 日のばく露においては、 $0.77$  および  $7.22 \text{ mg/m}^3$  の気中濃度で、4 時間の吸入ばく露を行い、高濃度では、BALF 中マクロファージ数の一過性の増加を認めたが、低濃度では有意な変化は認められなかった。一方、10 日間 (4 時間/日) の試験では、ばく露終了後 2 週間まで、BALF 中のマクロファージ数の有意な増加が認められたが、一過性であった。また、BALF 中の好中球およびリンパ球数、LDH、タンパク、サイトカイン (INF- $\gamma$ , IL-6, IL-18) 濃度については、有意な変化は認められなかった。
- ・Fisher 344 ラットに、平均 1 次粒径が  $21\text{nm}$  (Degussa 社製、表面積  $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 、密度 3.8、空気力学的直径  $1.7 \mu\text{m}$ 、アナターゼ) と  $250\text{nm}$  (Fisher Scientific 社製、表面積  $6.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 、密度 3.8、空気力学的直径  $1.9 \mu\text{m}$ 、アナターゼ) の二酸化チタンを各々  $23.5 \pm 3.2 \text{ mg/m}^3$ 、 $23.0 \pm 4.1 \text{ mg/m}^3$  の濃度で、6 時間/日、5 日/週、12 週間にわたり全身ばく露した<sup>30)</sup>。リンパ節内の沈着量は、 $21\text{nm}$  の粒子が  $250\text{nm}$  のそれと比較して多かった。また、BAL で洗浄されずに肺に残存した粒子とリンパ節の粒子の割合も、 $21\text{nm}$  の粒子の方が  $250\text{nm}$  の粒子と比べて多かった、つまり肺胞から間質へより多く移行したことが示唆された。 $21\text{nm}$  の粒子の肺内の半減期は 501 日で、 $250\text{nm}$  の粒子の半減期の 174 日に比べ、ほぼ 3 倍に遅延した。以上より、粒径の小さな粒子は、間質へ移行しやすく、肺内滞留性が高かった。
- ・ラットに二酸化チタンナノ粒子 (石原産業製、一次粒子  $35\text{nm}$ 、ルチル型) を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週、18 日間)、吸入ばく露させ、肺内沈着量や肺病理学的所見の検討を行った<sup>31)</sup>。ばく露チャンバー内の空気中幾何平均径及び平均粒子個数濃度は、 $51 \pm 9 \text{ nm}$ 、 $2.8 \times 10^5 \text{ 個/cm}^3$  であった。二酸化チタンの初期沈着量 (吸入終了 4 日後) は  $12.3 \pm 1.1 \mu\text{g}$  であり、半減期は 2.5 ヶ月であった。二酸化チタンによる肺組織における炎症反応、また、BALF 中の総細胞数や好中球の増加を認めなかった。なお、マトリックスに関わる matrix metalloproteinases (MMPs)、Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) コラーゲンの遺伝子発現も亢進を認めなかった。
- ・ナノ  $\text{TiO}_2$  (アナターゼ型 70%/ルチル型 30%、表面無修飾、サイズ:  $20\text{-}33 \text{ nm}$ 、BET 表面積:  $48.6 \text{ m}^2/\text{g}$ ) または顔料グレード  $\text{TiO}_2$  (ルチル型、純度: 99.4%、

粒子サイズ中央値：200 nm, BET表面積：6 m<sup>2</sup>/g、KRONOS International) を各々88 mg/m<sup>3</sup>, 274 mg/m<sup>3</sup>の重量濃度にて雄性Wistarラットに5日間連続(6時間/日)鼻部吸入ばく露を行った<sup>32)</sup>。ばく露終了の直後および14日後に組織内のTiを測定したところ、両TiO<sub>2</sub>とも、肝臓, 腎臓, 脾臓および嗅球を含む脳においてTiが検出されなかった。一方、肺および縦隔リンパ節では、Tiが検出され、顔料グレードTiO<sub>2</sub>がナノTiO<sub>2</sub>より両組織における沈着量が多かった。ナノおよび顔料グレードTiO<sub>2</sub>ともに最終投与直後にBALF中の多形核白血球の増加および肺に病理組織学的中等度の好中球性炎症がみられたが、一過性であった。ナノTiO<sub>2</sub>ばく露後の回復傾向は、顔料グレードTiO<sub>2</sub>に比べて速かった。

- TiO<sub>2</sub>ナノ粒子 (Evonik Degussa社製; P25; 平均一次粒径 21 nm, アナターゼ80%/ルチル20%) を用いて, 雌性F344ラット, 雌性B3C3F1マウス, および雌性SYRハムスターの3種類の動物に対して, 0.5, 2, および10 mg/m<sup>3</sup>の重量濃度で, 吸入ばく露試験を行った<sup>28)</sup>。TiO<sub>2</sub>ナノ粒子のチャンバー内の空気力学的直径は, 1.29-1.44μmであった。いずれの動物でも13週間(6時間/日, 5日/週)の吸入ばく露を行い, ばく露終了後4, 13, 26, および52週間(ハムスターでは49週)後に肺の反応を測定した。ラットやマウスにおいては, 10 mg/m<sup>3</sup>の気中濃度にてばく露した群では, BALF中の総細胞数, その分画である好中球数, マクロファージ数, リンパ球数, LDHやタンパク濃度の有意な増加が認められたが, 2 mg/m<sup>3</sup>以下の気中濃度にてばく露した群ではほとんど影響が認められなかった。なお, 10 mg/m<sup>3</sup>のばく露では, TiO<sub>2</sub>粒子を吸入ばく露したラットおよびマウスの群では, 肺内のクリアランスが遅延し, 肺の過負荷が起きていることが示された。一方, ハムスターにおいては, 10 mg/m<sup>3</sup>の気中TiO<sub>2</sub>濃度にてばく露した群においても, 上記の炎症反応の有意な増加は見られなかった。なお, 2 mg/m<sup>3</sup>群ラットの13週ばく露終了直後に, BrdUラベルされた肺胞細胞の有意な増加がみられたが, 4週間後には認められず, 一過性であった。
- 雌性マウスに6種類の二酸化チタン粒子を吸入ばく露し炎症反応を検討した<sup>34)</sup>。使用した二酸化チタン粒子は, nanoTiO<sub>2</sub>+SiO<sub>2</sub> rutile (Sigma-Aldrich製, 粒径10 nm×40 nm, ルチル型, 比表面積132 m<sup>2</sup>/g, 組成TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>にてコート), nanoTiO<sub>2</sub> アナターゼ(Sigma-Aldrich製, 粒径<25 nm, アナターゼ型, 比表面積222 m<sup>2</sup>/g, 組成Ti, O), coarse TiO<sub>2</sub>ルチル (Sigma-Aldrich製, 粒径<5 μm, ルチル型, 比表面積2 m<sup>2</sup>/g, 組成Ti, O), nanoSiO<sub>2</sub> (NanoAmor製, 粒径10 nm, 非晶質, 比表面積515 m<sup>2</sup>/g, 組成Si, O), nanoTiO<sub>2</sub> ルチル/アナターゼ(NanoAmor製, 粒径30 nm×40 nm, ルチル型90%/アナターゼ型10%, 比表面積23 m<sup>2</sup>/g, 組成Ti, O), nanoTiO<sub>2</sub> アナターゼ/ブルカイト (Reactor-generated/FIOH, 粒径21 nm, アナターゼ型+brookite [3:1], 比表面積61 m<sup>2</sup>/g, 組成Ti, O)であった。マウスに2時間, 4日間(2時間/日), あるいは, 4週間(2時間/日, 4

日/週)連続で、132 mg/m<sup>3</sup>の濃度で吸入ばく露させた。その結果、nanoTiO<sub>2</sub>+SiO<sub>2</sub> rutile のみが、肺の好中球増多を認めた。その他の粒子では肺の炎症反応を引き起こさなかった。肺の好中球増多には、肺組織中tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )とneutrophil-attracting chemokine CXCL1 の発現亢進を伴っていた。

### 鼻腔内注入

- ・ナノTiO<sub>2</sub> (ルチル型, 表面無修飾, 平均サイズ: 71 nm, 比表面積: 23 m<sup>2</sup>/g, 純度: > 99%, Hangzhou Dayang Nanotechnology Co., Ltd.) またはファインTiO<sub>2</sub> (アナターゼ型, 純度: > 99%, 平均サイズ: 155 nm, 比表面積: 10 m<sup>2</sup>/g, Zhonglian Chemical Medicine Co.) の 500  $\mu$ g /匹を雌CD-1(ICR)マウスに, 隔日に, 15回鼻腔内注入、脳組織におけるICP-MSによりTiレベルを測定した<sup>33)</sup>。Tiレベルは海馬で最も高く, 次いで嗅球で高く, 小脳および大脳皮質で検出された。病理学的検討では, 両TiO<sub>2</sub>とも海馬において肥大した細長い錐体細胞, 不規則錐体層が観察され, 全脳で脂質過酸化反応, タンパク質酸化, カタラーゼ活性上昇, グルタミン酸/一酸化窒素の過剰放出などの酸化ストレスが亢進した反応が認められた。ファインTiO<sub>2</sub>注入後の血清IL-1 $\beta$ および脳TNF- $\alpha$ 濃度の有意の上昇がみられたが, ナノTiO<sub>2</sub>投与マウスではIL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ 濃度は軽度の上昇のみであった。

### 経口投与

- ・TiO<sub>2</sub> (Polysciences製、ルチル型, 粒子サイズ: 475 nm) を蒸留水に懸濁し, 12.5 mg/kg/dayを 10 日間, 雌SDラットに経口投与し、組織中のTi濃度を測定した<sup>35)</sup>。検出されたTiO<sub>2</sub>は投与量に対して, 結腸で 1.13%, パイエル板及び腸間膜リンパ節で 2.18%であり, また小腸, 肝臓, 肺, 腹膜組織, 脾臓でもTiが検出されたが, 心臓及び腎臓では検出されなかった。これらの所見は, TiO<sub>2</sub>粒子は小腸のパイエル板を介して取り込まれ, 腸間膜網に移行し, その後腸間膜リンパ節に蓄積され, また, 一部の粒子は全身循環に移行し, 肝臓および脾臓に取り込まれることを示唆した。
- ・ナノTiO<sub>2</sub> (アナターゼ型, 平均粒子サイズ: 5 nm) を雌CD-1(ICR)マウスに, 62.5, 125, 250 mg/kg/dayを隔日に 30 日間強制経口投与し, 最終投与の 1 日後全身的影響を検討した<sup>37)</sup>。62.5 mg/kg以上の投与で, 白血球数および網状赤血球比率の上昇, B細胞及びナチュラルキラー細胞の比率の低下, 血清IL-2 レベルの低下, 血清NOレベルの上昇がみられた。125 mg/kg以上の投与で, 体重低下, 肝臓, 腎臓, 脾臓および胸腺の比重量の増加, ALT, AST, alkaline phosphatase, cholinesterase, total cholesterolおよびtriglyceride血清レベルの上昇, A/G比および総ビリルビンレベル, 赤血球数, ヘモグロビン, 平均赤血球色素濃度などの低下が観察された。250 mg/kg体重の投与で, CD3, CD4 およびCD8 細胞の比率の低下, 肝臓に広範

囲の肝細胞の構造不鮮明および間質血管の充血が認められた。

### 経皮投与

- 10%ナノTiO<sub>2</sub>（石原産業製、アナターゼ型、表面積：236 m<sup>2</sup>/g、一次粒子径：26.4 ± 9.5 nm）を含むエマルジョン（凝集径：391.6 ± 222 nm）をヘアレスラットに0.4 mg/cm<sup>2</sup> (TiO<sub>2</sub>)の用量で4時間塗布し、24、72、168時間後にTi粒子と形態的観察を行った<sup>38</sup>。Ti粒子は、角質層上層や毛包漏斗部角質層には認められたが、生細胞領域には観察されなかった。皮膚の病理学的所見においては、形態的变化は認められず、さらに免疫染色によるアポトーシス細胞の増加も認められなかった。
- ナノTiO<sub>2</sub>（アナターゼ型、粒子サイズ：5 nm、表面積：200 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、疎水性、Zhejiang Wanjin Material Technology Co., Ltd.）およびナノTiO<sub>2</sub>（ルチル型、粒子サイズ：60 nm、表面積：40 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、疎水性、Zhejiang Hongsheng Material Technology社製）を1.2 mg/pig、4週齢の雄ブタの耳介背側に連続30日間塗布し、最終塗布の24時間後にTi粒子と組織学的検討を行った<sup>39</sup>。TiO<sub>2</sub>は角質層、顆粒層および有棘細胞層から検出され、より深部の基底細胞層からは5 nm TiO<sub>2</sub>塗布後のみに検出されたが、真皮からは検出されなかった。TiO<sub>2</sub>塗布による細胞間隙拡大、デスモソーム損傷及び基底細胞核周囲の空胞増大などの病理学的変化がみられたが、皮膚刺激性は認められなかった。さらに、7-8週齢のBALB/cヘアレスマウス（6匹/群）の背部皮膚に、粒子サイズが10nmから90nmまでの5種類TiO<sub>2</sub>を塗布して皮膚刺激試験を行った<sup>39</sup>。使用した粒子は、ナノTiO<sub>2</sub>（アナターゼ型、粒子サイズ：10 nm、表面積：160 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、疎水性、Zhejiang Wanjin Material Technology Co., Ltd.）、ナノTiO<sub>2</sub>（ルチル型、粒子サイズ：25 nm、表面積：80 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、親水性、Zhejiang Hongsheng Material Technology Co., Ltd.）、P25（アナターゼ型75%+ルチル型25%、粒子サイズ：約21 nm、表面積：50 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、親水性、Degussa）、ナノTiO<sub>2</sub>（ルチル型、粒子サイズ：60 nm、表面積：40 m<sup>2</sup>/g、純度：99.6%、疎水性、Zhejiang Hongsheng Material Technology社製）またはナノTiO<sub>2</sub>（ルチル型、粒子サイズ：90 nm、表面積：40 m<sup>2</sup>/g、純度：99.5%、疎水性、Zhejiang Hongsheng Material Technology製）であった。これらのTiO<sub>2</sub> 1.2 mg /匹/日を連続60日間塗布し、Ti粒子と組織学的検討を行った。Tiの蓄積は、10 nm TiO<sub>2</sub>、25 nm TiO<sub>2</sub> P25、60 nm で、心臓、肝臓、脾臓等で認められたが、90 nm TiO<sub>2</sub>ではこれらの組織へのTiの蓄積はみられなかった。皮膚では、10 nm TiO<sub>2</sub>、25 nm TiO<sub>2</sub>および60 nm TiO<sub>2</sub>、P25 塗布により過剰な角質化、真皮薄化およびしわ表皮がみられた。肝臓では、25 nm TiO<sub>2</sub>およびP25 塗布により限局性壊死、心臓では10 nm TiO<sub>2</sub>塗布後だけに微量の白血球浸潤がみられた。60 nm と90nmのTiO<sub>2</sub>塗布後には異常は観察さ

れなかった。これらの実験結果から、90 nmよりも小さなTiO<sub>2</sub>はマウスの皮膚を通過して、全身に移行すること示している。

- T-Lite SF (ルチル型, 直径: 20-30 nm, 長さ: 50-150 nm, 水酸化アルミニウム/ジメチコーン共重合体により表面修飾, ドイツBASF製), P25 (アナターゼ型/ルチル型, 粒子サイズ: 30-50 nm, 表面無修飾, Degussa社製), CR-50 (ルチル型, 粒子サイズ: 300-500 nm, 表面無修飾, 石原産業製) を雌ミニブタに1日4回, 週5日, 22日間塗布しTi粒子と組織学的検討を行った<sup>40)</sup>。いずれのTiO<sub>2</sub>塗布後にもリンパ節および肝臓におけるTiレベルの上昇は認められず, Tiは表皮で多く, 角質層および上部毛包腔に観察され, T-Lite SFで顕著であった。いずれのTiO<sub>2</sub>処置でも刺激性や皮膚細胞の構造異常所見は認められなかった。これらのことから, ナノサイズおよび顔料グレードのTiO<sub>2</sub>とも健常なミニブタの表皮を通過しないことが示された。

#### オ 生殖・発生毒性

##### 吸入ばく露

- 妊娠 8-18 日のC57BL/6BomTacマウスに 42 mg/m<sup>3</sup> (1.7×10<sup>6</sup>n/cm<sup>3</sup>; peak-size: 97 nm)のUV-titan L181 (ルチル型: Zr, Si, Alにより修飾, ポリアルコール表面修飾, TiO<sub>2</sub>: 70.8%, Zr: 8.7%, Si: 5.6%, Al: 2.4%, Na: 0.5%, 揮発物質: 5.2%, X線解析平均サイズ: 20.6 nm, 比表面積: 107.7 m<sup>2</sup>/g, Kemira製) を吸入ばく露 (1時間/日 計 11日間) した。母動物の肺でTiが検出され, 炎症 (BALFの好中球数増加) を認めたが, 母および児動物の肝臓, 児動物胃内の母乳中にはTiは検出されなかった。児動物の行動に関しては, 14 週齢に実施したオープンフィールド試験においてTiO<sub>2</sub>ばく露群のF1 児のフィールド中央部への侵入頻度および雌の中央部での滞在時間の減少がみられ, 4 ヶ月齢に実施した聴覚性驚愕反応試験では雌に強いプレパルス抑制の増強効果がみられた。しかし, 11-16 週齢に実施したモリス水迷路試験による記憶学習に関しては, F1 児にTiO<sub>2</sub>ばく露の影響は認められなかった。生殖能に関しては, 生後 19 週にTiO<sub>2</sub>ばく露群の雄F1 児を無処置の雌CBA/Jマウスと交配したところ, 初回交配開始からF2 児出産までの期間が, 有意ではないが, 延長する傾向がみられた<sup>42)</sup>。

##### 鼻腔内注入

- 妊娠 14 日および非妊娠マウスに, TiO<sub>2</sub> 50 µg/マウスを単回鼻腔内注入し, 投与後 48 時間に肺の炎症反応を観察した。TiO<sub>2</sub>投与により, 非妊娠マウスに比べて妊娠マウスで肺胞洗浄液 (BALF) 中の好中球が著しく増加し, 血清中の炎症性サイトカインの上昇がみられた。妊娠マウスから得られた児の生後 4 日に卵白アルブミン (OVA) とミョウバンを腹腔内投与し, 生後 4-14 日にOVAを噴霧し, 気道過敏

性を検討した。TiO<sub>2</sub>投与の児では気道の過敏反応性の上昇およびBALF中の好酸球増加および肺に炎症細胞浸潤がみられた<sup>43)</sup>。

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- TiO<sub>2</sub>ナノパウダー（アナターゼ型，粒子サイズ：25–70 nm，表面積：20–25 m<sup>2</sup>/g，Sigma-Aldrich Japan）をSlc:ICRマウスの妊娠 6, 9, 12 および 15 日に 100 μg/匹皮下投与し，妊娠 16 日の雄胎児および生後 2, 7, 14, 21 日の雄児の脳を採取し，網羅的遺伝子の解析を行った。TiO<sub>2</sub>投与群で，発現が変化した遺伝子は成長に従って増加し，生後 21 日で最も多くなった。また，脳の発生，細胞死，酸化的ストレス反応に関連する遺伝子等の発現に変化が認められた<sup>45)</sup>。
- TiO<sub>2</sub>（Sigma-Aldrich製 アナターゼ型，粒子サイズ：25–70 nm，表面積：20–25 m<sup>2</sup>/g，純度：99.9%）をICRマウスの妊娠 3, 7, 10, 14 日に 100 μg/匹の用量で皮下投与し，生後 4 日及び 6 週の雄児におけるTiO<sub>2</sub>の蓄積や精巣の病理学的及び機能的解析を行った。雄児の脳および精巣中にTiO<sub>2</sub>粒子が観察された。また，6 週齢の雄児の精巣の形態学的異常（精細管の構造異常など），1 日精子産生能，精巣上体精子運動能およびセルトリ細胞数の減少などの機能的異常が観察された<sup>46)</sup>。
- TiO<sub>2</sub>（Sigma-Aldrich製、アナターゼ型，粒子サイズ：25–70 nm，表面積：20–25 m<sup>2</sup>/g）をICRマウスに妊娠 6, 9, 12, 15, 18 日に 100 μg/匹で皮下投与し，6 週齢の児動物の脳内の影響を検討した。脳内のドパミンやその代謝産物（3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 3-methoxytyramine (3-MT)) の濃度が、前頭前皮質や新線条体で上昇していることが認められた<sup>63)</sup>。
- TiO<sub>2</sub>（Tayca製 ルチル型，粒子サイズ：35 nm）0.8mgをBALB/cマウスの妊娠 16 日、17 日に 2 日続けて静脈注入し，妊娠 18 日に母及び児動物への影響を検討した。母体重、子宮重量が低下した。胎盤重量の低下はなかったが、血管構築に係わる抗血管新生因子であるfms-like tyrosine kinase-1(Flt-1)の胎盤での濃度が低下した。胎児に関しては、胎児死亡率の増加、体重減少がみられ、さらに胎盤、肝臓、脳組織においてTiO<sub>2</sub>が検出された<sup>64)</sup>。

#### カ 遺伝毒性（変異原性）

- 試験結果のコメント、評価等

細菌を用いた復帰突然変異試験に関しては、ネズミチフス菌（TA97 株、TA98 株、TA100 株、TA102 株、TA1535 株、TA1537 株、）大腸菌（WP2urvA株）を用いて、UV/vis照射またはS9の有無にかかわらず陰性であった<sup>18, 19)</sup>。3 報告のうち 2 報告は、二酸化チタンの中で炎症誘発能が強いP25 を用いた試験であった。細菌を用いた試験において二酸化チタンナノ粒子の変異原性は認められなかった<sup>18)19)</sup>。

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、チャニーズ・ハムスター肺線維芽細胞とチャニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた 3 報告のうち、2 報告では陰性であったが、1 報告では、UV/vis照射により陽性(照射なしでは陰性)となった<sup>18,19)</sup>。  
**gpt delta**遺伝子や**hprt**遺伝子の遺伝子突然変異試験では、陽性および陰性の結果が認められた。これらの染色体異常試験と同等と考えられるマウスリンフォーマ TK試験では、陰性であった<sup>18,19)</sup>。ヒトのリンパ球を用いた試験も含む**In vitro**の小核試験や姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が多く認められた<sup>18, 19, 61)</sup>。

- **In vivo**の遺伝毒性試験において小核試験は、1 報告のみで、**P25** 総量 **500 mg/kg** を飲水投与した成熟雄マウス末梢赤血球にて陽性が認められた<sup>18,19)</sup>。
- 二酸化チタンナノ粒子 **P25** (アナターゼ型 **75%** + ルチル型 **25%**、一次粒子サイズ:**21 nm**, 比表面積:**50 m<sup>2</sup>/g**, **Evonik**製) を、**P**-遺伝子を組み込んだ妊娠 **8.5-18.5** 日に **600 µg/mL** (総投与量:**500 mg/kg**) を飲水投与し、遺伝毒性を**DNA deletion assay** (遺伝子欠失が認められると、色素を持たない網膜色素細胞が色素をもつ) にて検討した<sup>44)</sup>。生後 **20** 日の児の眼の網膜色素細胞の色素陽性率が増加したことから、二酸化チタンナノ粒子が、児動物の**DNA**欠失頻度を上昇させたことを示している。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	<b>P25</b> ネズミチフス菌 <b>TA98</b> 株, <b>TA100</b> 株, <b>TA102</b> 株 <sup>18)19)</sup> UV/vis照射の有無にかかわらず	—
		<b>ultrafine TiO<sub>2</sub> (uf-C) =P25</b> ネズミチフス菌 <b>TA98</b> 株, <b>TA100</b> 株, <b>TA1535</b> 株および <b>TA1537</b> 株, 大腸菌 <b>WP2urvA</b> 株 (-S9, +S9) <sup>18)19)</sup>	—
		二酸化チタン(直径 < 40 nm、 <b>Sigma-Aldrich</b> 社製) ネズミチフス菌 <b>TA97</b> 株 <sup>18)19)</sup>	—
	染色体異常試験	<b>P25</b> チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 ( <b>CHL/IU</b> ) <sup>18)19)</sup> 非UV/vis 照射 UV/vis照射	(-) (+)
<b>ultrafine TiO<sub>2</sub> (uf-C)</b> チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 ( <b>CHO</b> ) (-S9, +S9) <sup>18)19)</sup>		—	

	8種のナノサイズTiO <sub>2</sub> チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO-WBL) <sup>18)19)</sup> UV照射の有無にかかわらず	—
姉妹染色分体交換試験	TiO <sub>2</sub> (Standard solution, Merck) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) <sup>18)19)</sup>	+
	TiO <sub>2</sub> (アルドリッチ社製 20nm) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) <sup>18)19)</sup>	+
マウスリンフォーマTK試験	P25 マウス・リンパ腫細胞 (L5178Y) <sup>18)19)</sup> UV/vis照射の有無にかかわらず	—
遺伝子突然変異試験 <i>gpt</i> 遺伝子座位 (欠失を含む)	1) TiO <sub>2</sub> 5 nm (アナターゼ型, 平均一次粒子直径: 5 nm, 比表面積: 114 m <sup>2</sup> /g, Sigma-Aldrich)	—
	2) TiO <sub>2</sub> 40 nm (アナターゼ型, 平均一次粒子直径: 40 nm, 比表面積: 38.2 m <sup>2</sup> /g, Inframat Advanced Materials LLC),	+
	3) TiO <sub>2</sub> -320 mesh (直径: -325 mesh, 比表面積: 8.9 m <sup>2</sup> /g, Sigma-Aldrich) <i>gpt delta</i> トランスジェニック・マウス由来の初代培養胚線維芽細胞 (MEF) <sup>18)19)</sup>	—
遺伝子突然変異試験 <i>hprt</i> 遺伝子座位	TiO <sub>2</sub> (純度99%, アナターゼ型, サイズ中央値: 6.57 nm, 比表面積: 148 m <sup>2</sup> /g, Sigma-Aldrich) ヒトB細胞リンパ芽球様株化細胞 (WIL2-NS) <sup>18)19)</sup>	+
小核試験	P25, UV-TITAN M160 (ルチル型, 水酸化アルミニウムおよびステリン酸による表面修飾, 結晶サイズ: 20 nm, Kemira)および顔料TiO <sub>2</sub> (アナターゼ型, 結晶サイズ: 170 nm, Kemira) ラット肝上皮細胞 <sup>18)19)</sup>	—



	TiO <sub>2</sub> (Standard solution, Merk) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) <sup>18)19)</sup>	+
	TiO <sub>2</sub> (アルドリッチ社製 20nm) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) <sup>18)19)</sup>	+
	二酸化チタン (アナターゼ : 10nm(Hombikat UV100), 20 nm(Millenium PC500)) ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) <sup>18)19)</sup> photoactivation (-)	+
	3種類の二酸化チタン (ナノサイズルチル型、ナノサイズアナターゼ型、微小粒子ルチル型) : ヒト気管支上皮細胞 (BEAS 2B) <sup>18)19)</sup> ナノサイズアナターゼ型のみ 他の2つの試験 (ナノサイズルチル型、微小粒子ルチル型)	+ -
	P25 50, 100 µg/ml 成人健康女性から採取した末梢血リンパ球 <sup>61)</sup>	いずれも +
酸化了的DNA損傷試験	Ultrafine TiO <sub>2</sub> (Sigma-Aldrich 社製、 99%、結晶型未記載) ヒトlymphblastoid 細胞(WIL2-NS) <sup>18)19)</sup>	+
	TiO <sub>2</sub> (ルチルとアナターゼの混合, 不明) ヒト肺上皮細胞(A549) <sup>18)19)</sup>	+
	二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )ナノ粒子(アナターゼ、slashed circle < 100 nm) ヒトlung diploid fibroblast cell [IMR-90]、ヒトbronchial epithelial cell [BEAS-2B] <sup>18)19)</sup>	いずれも -

	酸化了的DNA損傷試験 (コメットアッセイ)	二酸化チタン (アナターゼ : 10nm (Hombikat UV100), 20 nm(Millennium PC500)) ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) <sup>18)19)</sup> photoactivation (-)	+
In vivo	酸化了的 DNA 損傷試験	P25 0.15-1.2 mg 気管内投与 90 日のラット肺 <sup>18)19)</sup>	-
	小核試験	P25 総量500 mg/kgを5日間飲水投与した成 熟雄マウス末梢赤血球 <sup>18)19)</sup> UV照射にかかわらず	+
	遺伝子欠失試験	P25 (アナターゼ型75% + ルチル25%) 胎児期 8.5-18.5日) Pun マウス <sup>44)</sup>	+

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

二酸化チタンによるフリーラジカル産生に関する論文は以下の通りである。

- ・ナノサイズの二酸化チタンばく露による培養マウス脳ミクログリア(BV2)への障害性についてin vitro で検討している。使用した二酸化チタンは、P25 (Degussa社製、アナターゼ型 70%・ルチル型 30%、粒径 30 nm、表面積 52.7±3.6 m<sup>2</sup>/g) で、2 種類の溶媒 (細胞培養液DMEM、生理的緩衝液HBSS)に懸濁した<sup>47)</sup>。両溶媒において、5 から 120 ppm までの濃度増加に伴い、凝集サイズ (幾何平均流体力学的半径 : particle geometric mean hydrodynamic diameter)は 826 から 2368 nm まで変動した。また、ゼータ電位は、細胞培養液DMEM 中で-11.6±1.2 mV、生理的緩衝液HBSS 中で-9.25±0.73 mV であった。脳ミクログリアに対して細胞障害性を示さない濃度の 2.5 から 120 ppm P25 ばく露により、早期 (5 分以内)かつ持続性 (120 分まで)の活性酸素種 (過酸化水素H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、酸素ラジカルO<sup>2-</sup>)の増加が検出された。
- ・二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>、Tioxide Europe社製)、ナノサイズ粒子の二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>-np、Degussa社製)を用いて、ヒト肺胞上皮由来細胞(A549)にて酸化ストレスの早期の指標としてglutathione(GSH)を検討し、いずれの粒子の場合もglutathione(GSH)が低下したことを示した<sup>48)</sup>。
- ・二酸化チタンナノ粒子 (10-100 μg/mL)で 24 から 72 時間、培養線維芽細胞 (NIH3T3 細胞、ヒトfibroblast HFW 細胞)に加え、活性酸素種産生をもたらした<sup>49)</sup>。
- ・二酸化チタンナノ粒子(粒径 15 nm、透過型電子顕微鏡による粒径 12±2 nm、表

面積 210 m<sup>2</sup>/g、ゼータ電位 -24 mV)が気管支上皮細胞 (16HBE14o細胞、正常ヒト気管支上皮細胞)に加え、フリーラジカルの産生能を検討し、活性酸素種の産生は認められたが、過酸化水素の上昇は認められなかった<sup>50)</sup>。

- 二酸化チタンとしてP25粒子を用いて培養細胞であるphagocytic cell line (RAW 264.7)にて活性酸素種産生の検討を行い、P25粒子 (0.5 mg/L)は、非生物的 (無細胞下)条件下 (abiotic conditions)では自然に活性酸素種を産生するのに対し、RAW 264.7細胞では活性酸素種を産生しなかった<sup>51)</sup>。
- 各種の吸入性金属系ナノ粒子(Ag 150 nm, Al 100 nm, Zn 100 nm, Ni 100nm, TiO<sub>2</sub> 30 nm)及びミクロンサイズ粒子(TiO<sub>2</sub> 1 μm、Silica 1-5 μm)をヒト肺胞上皮細胞に、1時間ばく露しROS産生(2',7'-dichlorodihydrofluorescein dacetate [DCFDA]法)を測定した。細胞内のROS産生上昇は、n-Znのみ有意となった<sup>52)</sup>。

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

- 二酸化チタンナノ粒子 (Evonik Degussa社製; P25; 平均一次粒径 21 nm, 一次粒子サイズ:15~40 nm、アナターゼ 80%/ルチル 20%)を乾式分散により、雌Wistarラットに24ヶ月間、1日18時間、週5日全身吸入ばく露し、さらにラットを6ヶ月間清浄な空気下で飼育した後、肺腫瘍発生を検討した。ばく露濃度は、最初の4ヶ月間:7.2 mg/m<sup>3</sup>, 続く4ヶ月間:14.8 mg/m<sup>3</sup>, 9ヶ月から実験終了まで:9.4 mg/m<sup>3</sup> (平均:10.4 mg/m<sup>3</sup>)であり、累積ばく露量は88.1 g/m<sup>3</sup> × 時間(24ヶ月)であった。18ヶ月で肺に最初の腫瘍発生がみられ、二酸化チタンナノ粒子ばく露による肺腫瘍発生数は、良性扁平上皮腫瘍 (benign squamous-cell tumor)20/100 (対照群 0/217)、扁平上皮癌 (squamous-cell carcinoma)3/100 (対照群 0/217)、腺腫 (adenoma)4/100 (対照群 0/217)、腺癌 (adenocarcinoma)13/100 (対照群 1/217)で、腫瘍発生ラット数は32/100であり、対照群の担肺腫瘍ラット数(1/217)より有意に高かった。ただし、ばく露群に認められた肺腫瘍の中に良性嚢胞状角化扁平上皮腫瘍(Keratinizing cystic squamous-cell tumor)が含まれていた。この腫瘍を除外した場合の肺腫瘍発生数は19/100であり、この腫瘍発生率も対照群に比べて有意に高かった。本評価書では、肺腫瘍発生数を19/100として計算した。同様にP25を雌性NMRIマウスに13.5ヶ月間、1日18時間、週5日全身吸入ばく露し、さらに最長9.5ヶ月間清浄な空気下で飼育した後、肺腫瘍を検討した。平均ばく露濃度は、10.4 mg/m<sup>3</sup>であり、累積ばく露量は51.5 g/m<sup>3</sup> × 時間(13.5ヶ月)であった。TiO<sub>2</sub>ばく露マウスで観察された肺腫瘍は、腺腫(11.3%)と腺癌(2.5%)だけであり、腺腫と腺癌を合わせた発生率は13.8%であり、非ばく露群のマウスでの発生率(30%)より低かった<sup>53)</sup>。
- 8週齢の雌雄各50匹のSDラットに15.95 mg/m<sup>3</sup>のTiO<sub>2</sub>粒子、一次粒子径:99.9%

が 0.5  $\mu\text{m}$ 以下) を 12 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入ばく露し, 実験開始後 140 週に腫瘍誘発性を検討した<sup>54)</sup>。140 週後の死亡率は雄で 88%, 雌で 90%であった。気道に腺腫および扁平上皮乳頭腫が雄の各 1 例の気道に中等度から重度な炎症を伴って観察され, 細気管支肺胞腺腫が雌 1 例に観察された。生存率および腫瘍発生率にTiO<sub>2</sub>ばく露による影響は認められず, TiO<sub>2</sub>の発がん性を示す所見も示されなかった。

#### 気管内注入

- 8-9 週齢の雌性WistarラットにTiO<sub>2</sub>粒子 (P25; 一次粒子径 25nm以下、比重 3.8 g/mL、比表面積 52 m<sup>2</sup>/g、AL23; 平均一次粒子径 200nm以下、アナターゼ、比重 3.9 g/mL、比表面積 9.9m<sup>2</sup>/g) を複数回気管内注入し、肺腫瘍の発生率を検討した。陰性対照群では肺腫瘍を発生しなかったのに対し、P25 を 5mg/ratを 3 回、5mg/ratを 6 回、10mg/ratを 6 回注入し、良性・悪性を含めた肺腫瘍発生率は 52.4%、67.4%、69.6%であった。AL23 についても 10mg/ratを 6 回、20mg/ratを 6 回注入し、肺腫瘍発生率は 29.5%、63.6%であった<sup>55)</sup>。
- 微粒子 (F) TiO<sub>2</sub> (粒子サイズ: 0.25  $\mu\text{m}$ ) の 10 mgを週 1 回, 6 週間 (計 60mg), または, ウルトラファイン (UF) TiO<sub>2</sub> (粒子サイズ: 21 nm) 6 mgを週 1 回、5 週間 (計 30mg), Wistarラットに気管内注入し, 129 週後に腫瘍誘発性を検討した<sup>56)</sup>。F-TiO<sub>2</sub>およびUF-TiO<sub>2</sub>ともに慢性炎症を惹起した。腫瘍発生率は対照群で 5%, F-TiO<sub>2</sub>群で 20.9%, UF-TiO<sub>2</sub>群で 50%であった。F-TiO<sub>2</sub>群の腫瘍発生率は肺胞マクロファージおよび顆粒球の増加の程度と相関していたが, UF-TiO<sub>2</sub>群では肺胞マクロファージ及び顆粒球増加の程度が低いにも関わらず, 腫瘍発生率は高かった。
- 雌雄のSyrian goldenハムスターに 3 mg/0.2 mLのTiO<sub>2</sub>粒子 (平均サイズ: 0.5  $\mu\text{m}$ ) を週 1 回, 15 週にわたって気管内注入した<sup>57)</sup>。実験開始後 80 週では無処置対照群の生存率は 46%であったが, TiO<sub>2</sub>ばく露ではすべてのハムスターが死亡した。TiO<sub>2</sub>ばく露ハムスターの肺に間質の線維化および軽度の炎症が観察されたが, 肉芽腫形成や腫瘍は認められなかった。
- 雄Syrian goldenハムスターにTiO<sub>2</sub>粒子を 0.15 mLの生理食塩水に懸濁して 1 mgを週 1 回、8 週間にわたり気管内注入し、観察期間を 130 週おいた。TiO<sub>2</sub>ばく露の 135 匹のハムスターには肺がんおよび中皮腫は認められなかったが、2 匹に胸部肉腫が観察された。

#### 経口投与/経皮投与・その他の経路等

- TiO<sub>2</sub>ナノ粒子 (P25, アナターゼ型, Degussa社製) を週 1 回腹腔内注射したのち, 最大 2.5 年の経過観察を行い、腫瘍発生率 (子宮の腫瘍を除いた腹部における肉腫,

中皮腫および癌腫の発生率)を検討した<sup>58)</sup>。腫瘍を有するラットの頻度は、9週齢の雌Wistarラットに5回腹腔内注射(総投与量 90 mg/rat)した群で5.3%、8週齢の雌SDラットに5 mg/ratを単回腹腔内注射した群で3.8%、4週齢の雌Wistarラットに5 mg/匹を単回腹腔内注射した群で0%、5週齢の雌Wistarラットに3回腹腔内注射(2+4+4 mg/匹, 総投与量 10 mg/rat)した群で0%、また、8週齢の雌Wistarラットに20回腹腔内注射(5 mg/匹を20回, 総投与量 100 mg/rat)した群で9.4%であった。生理食塩水を腹腔内注射した5つの対照群の腫瘍発生ラットの発現率は0-6.3%であり、TiO<sub>2</sub>による腫瘍発現頻度の上昇はみられなかった。

## (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

### イ 刺激性及び腐食性

- ・T805(微粉末化TiO<sub>2</sub>, 平均粒子サイズ: 20 nm, 形状: 立方体, トリメチルオクチルシラン表面修飾により疎水化, Degussa製), Eusolex T-2000(ウルトラファインTiO<sub>2</sub>, 一次粒子の平均サイズ: 10-15 nm, 二次凝集体サイズ: 100 nm, 形状: 針状, 非共有結合Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (8-11%)/SiO<sub>2</sub> (1-3%)により表面修飾, 両親媒性, Merck製)またはTioveil AQ-10P(水及びプロピレングリコールに親水性分散したTiO<sub>2</sub>, サイズ: 100 nm, 形状: 針状, コーティング: 4.25%アルミナおよびシリカ1.75%シリカにより表面修飾, Solaveil)を4%含有したエマルジョン4 mg/cm<sup>2</sup>(TiO<sub>2</sub>として160 µg/cm<sup>2</sup>)をボランティアの前腕11.3 cm<sup>2</sup>に6時間塗布した。TiO<sub>2</sub>の粒子サイズ, 形状および表面修飾は皮膚吸収に影響を及ぼさなかった。微粉末化TiO<sub>2</sub>は角質層の最も外側に沈着し, 角質層の深部では観察されなかった<sup>59)60)</sup>。
- ・T805(平均直径: 約20 nm, トリメチルオクチルシラン表面修飾により疎水化, Degussa)3%含む水/油エマルジョン2 mg/cm<sup>2</sup>(TiO<sub>2</sub>として60 µg/cm<sup>2</sup>)を, 3人の健康な女性ボランティアの上腕部11.3 cm<sup>2</sup>に5時間塗布した<sup>58)</sup>。TiO<sub>2</sub>は皮膚を通過せず, 角質層の最外側に蓄積していた。

### ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

### 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)

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性。  
 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性  
 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性  
 調査した範囲内では、報告は得られていない。

### 発がんの定量的リスク評価

- ・二酸化チタンについてのユニットリスクに関する報告はない<sup>9-13)</sup>。
- ・NIOSH は発がん試験より 1/1000 過剰発がんのリスク評価を行っている<sup>62)</sup>。
- ・本有害性評価書では、Appendix において、ナノ(**ultrafine**)粒子と微粒子(**fine**)二酸化チタン発がん性試験のデータに基づいて、ナノ及び微粒子二酸化チタンの定量的リスク評価を行った。

### 発がん性分類

以下は、二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない。

IARC : 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる) (2010)<sup>5)</sup>

疫学的研究 : 不十分な証拠 (1 報告でわずかに肺がん発症が増加、2 報告では、有意な発症を認めない)

動物試験 : 十分な証拠 (ラットの吸入ばく露試験 2 件、気管内注入試験で肺腫瘍を有意に発症、マウスやハムスターでは認められず)

メカニズム : 二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍をひきおこすかもしれない  
 発がん性において、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠であること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くはないことから、Group 2B と判断した。

産衛学会 : 設定なし<sup>6)</sup>

EU Annex VI : 設定なし<sup>7)</sup>

NTP 12<sup>th</sup>: 設定なし<sup>8)</sup>

ACGIH : A4 (ヒト発がん性について分類できない物質) (1996)<sup>14)</sup>

DFG MAK : 発がん性区分 3A (inhalable fraction: except for ultrafine particles)<sup>15)</sup>

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (1992)<sup>14)</sup>

(二酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子には限らない。発がんに関する分類も同じ。)

発がんに関する分類 A4 (ヒトに対する発がん性については分類できない)

勧告根拠:

ラットに二酸化チタン粉末を 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> の投与群では肺の既存の構築は保たれており、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。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無かったと報告されている。さ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/m<sup>3</sup> 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 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<sup>16)</sup>。

日本産業衛生学会：設定なし<sup>6)</sup>

NEDO プロジェクト:

許容ばく露濃度 (PL:時限) : 0.6 mg/m<sup>3</sup><sup>19)</sup>

ラットの 13 週間の吸入ばく露試験において、過剰負荷がなく、かつほとんど生体反応を認めないばく露濃度 2 mg/m<sup>3</sup> を NOAEL とし、ヒトへの換算を行った。ただし、当面 15 年程度の亜慢性のばく露期間を想定した許容濃度であり、10 年程度での見直しを前提としている。

NIOSH : Recommended Exposure Limit (REL): 吸入性粒子 TiO<sub>2</sub> 微粒子 2.4 mg/m<sup>3</sup>、TiO<sub>2</sub> 超微粒子 0.3 mg/m<sup>3</sup> (1 週間 40 時間 (1 日 10 時間まで))<sup>62)</sup>

根拠: ラットの長期吸入ばく露試験 (2 年間) において肺重量あたりの肺保持量 (粒子表面積) を用量の指標としてベンチマーク用量法 (1/1,000 過剰肺腫瘍リスクを生じる用量の 95%信頼下限値) を適応し、ラットからヒトへ外挿した。

EC : Derived No Effect Level (DNEL) : 0.017 mg/m<sup>3</sup>

Dupont : Acceptable Exposure Limit (AEL): 1mg/m<sup>3</sup>

Table 1 Wahrheit が試験に使用した二酸化チタンの物理化学的特性<sup>24)</sup>

Recommended benchmark limits:  $4.0 \times 10^4$  /cm<sup>3</sup><sup>66)</sup>

Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA)によって提案された基準値：二酸化チタンナノ粒子のように6,000kg/m<sup>3</sup>以下の比重を持つ滞留性顆粒状ナノ材料で1-100nmの範囲の粒子の個数基準濃度（8時間労働）

#### 引用文献

- 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 338 (2002)
- 2) 日本酸化チタン工業会資料
- 3) 化学工業日報社: 15911 の化学商品 (2011 年)
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Carbon Black, Titanium dioxide and Talc Vol.93. (2010)
- 6) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 52 巻 5 号 (2010)
- 7) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report  
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US. Environmental Protection Agency (EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) World Health Organization (WHO) : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf))
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009"(2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf))



- 14) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2011)
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT values. (2010)  
([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 16) ACGIH: Titanium Dioxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)
- 17) Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM (2007c) Development of a base set of toxicity test using ultrafine TiO<sub>2</sub> particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicol Lett* 171, 99–110.
- 18) 中央労働災害防止協会: 平成 22 年度ナノマテリアルの有害性等の情報収集報告書報告。酸化チタン (2011)
- 19) 蒲生昌志 編: ナノ材料リスク評価書—二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)—最終報告書版:2011.7.22、NEDOプロジェクト (P06041) 「ナノ粒子特性評価手法の調査研究」 (2011)
- 20) Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm AC, Finkelstein J (1992) Role of the alveolar macrophage in lung injury: Studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 97, 193–199.
- 21) Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K (2004) Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61, 442–447.
- 22) Sager TM, Kommineni C, Castranova V (2008) Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: Role of particle surface area. *Part Fibre Toxicol* 5, 17.
- 23) Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL (2006) Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: Toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 91, 227–236.
- 24) Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM (2007) Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: Differential responses related to surface properties. *Toxicology* 230, 90–104.
- 25) Kobayashi N, Naya M, Endoh S, Maru J, Yamamoto K, Nakanishi J (2009) Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO<sub>2</sub> particles of different sizes and agglomerations in rats: Different short- and long-term post-instillation results. *Toxicology* 264, 110–118.
- 26) Ma-Hock L, Burkhardt S, Strauss V, Gamer AO, Wiench K, van Ravenzwaay B, Landsiedel R (2009) Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance. *Inhalation Toxicology* 21, 102-18.
- 27) Takenaka S, Dornhöfer-Takenaka H, Muhle H (1986). Alveolar distribution of fly

- ash and of titanium dioxide after long-term inhalation by Wistar rats. *J Aerosol Sci* 17, 361–364. doi:10.1016/0021-8502(86)90105-9.
- 28) Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI (2004) Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 77: 347 – 357.
- 29) Grassian VH, O' Shaughnessy PT, Adamcakova-Dodd A, Pettibone JM, Thorne PS (2007) Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. *Environ Health Perspect* 115, 397–402.
- 30) Ferin J, Oberd rster G, Penney DP (1992) Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6, 535-542.
- 31) Morimoto Y, Oyabu T, Ogami A, Myojo T, Kuroda E, Hirohashi M, Shimada M, Lenggoro W, Okuyama K, Tanaka I. (2011) Investigation of gene expression of MMP-2 and TIMP-2 mRNA in rat lung in inhaled nickel oxide and titanium dioxide nanoparticles. *Ind Health* 49, 344-352.
- 32) van Ravenzwaay B, Landsiedel R, Fabian E, Burkhardt S, Stauss V, Ma-Hock L (2009) Comparing fate and effects of three particles of different surface properties: nano-TiO<sub>2</sub>, pigmentary TiO<sub>2</sub> and quartz. *Toxicol Lett* 186, 152–159.
- 33) Wang J, Cken C, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li Y, Li B, Ge C, Zhou G, Gao Y, Zhao Y, Chai Z (2008) Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett* 183, 72–80.
- 34) Rossi EM, Pylkkanen L, Koivisto AJ, Vippola M, Jensen KA, Miettinen M, Sirola K, Nykasenoja H, Karisola P, Stjernvall T, Vanhala E, Kiilunen M, Pasanen P, Makinen M, Hameri K, Joutsensaari J, Tuomi T, Jokiniemi J, Wolff H, Savolainen K, Matikainen S, Alenius H (2010) Airway exposure to silica-coated TiO<sub>2</sub> nanoparticles induces pulmonary neutrophilia in mice. *Toxicol Sci* 113, 422-433.
- 35) Jani PU, McCarthy DE, Florence AT (1994) Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI and translocation to systemic organs after oral administration. *Int J Pharm* 105, 157–168.
- 36) Wang JX, Chen CY, Yu HW, Sun J, Li B, Li YF, Gao YX, He W, Huang YY, Chai ZF, Zhao YL, Deng XY, Sum HF (2007) Distribution of TiO<sub>2</sub> particles in the olfactory bulb of mice after basal inhalation using microbeam SRXRF mapping techniques. *J Radioanal Nucl Chem* 272, 527–531
- 37) Duan Y, Liu J, Ma l, Li N, Liu H, Wang J, Zheng L, Liu C, Wang X, Zhao X, Yan J, Wang S, Wang H, Zhang X, Hong F (2010) Toxicological characteristics of nanoparticles anatase titanium dioxide in mice. *Biomaterials* 31, 894–899.
- 38) Adachi K, Yamada N, Yamamoto K, Yoshida Y, Yamamoto O. (2010) In vivo effect of

- industrial titanium dioxide nanoparticles experimentally exposed to hairless rat skin. *Nanotoxicology* 4(3): 296-306
- 39) Wu J, Lui W, Xue C, Zhou S, Lan F, Bi L, Xu H, Yang X, Zeng FD (2009) Toxicity and penetration of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicol Lett* 191, 1–8.
- 40) Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, Siitonen PH, Cozart CR, Patri AK, Mcneil SE, Howard PC, Doub WH, Buhse LF (2010) Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO<sub>2</sub> particles. *Toxicol Sci* 115, 156–166.
- 41) Adachi K, Yamada N, Yamamoto K, Yoshida Y, Yamanoto O (2010) In vivo effect of industrial titanium dioxide nanoparticles experimentally exposed to hairless rat skin. *Nanotoxicology* 4, 296-306.
- 42) Hougaard KS, Jackson P., Jensen KA, Sloth JJ, Löschner K, Larsen EH, Birkedal RK, Vibenholt A, Boisen, A-MZ, Wallin H, Vogel U. (2010) Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice. *Part Fibre Toxicol* 2010, 7,16 doi:10.1186/1743-8977-7-16.
- 43) Fedulov AV, Leme A, Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani TJ, Kobzik L (2008) Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol* 38, 57–67.
- 44) Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH (2009) Titanium dioxide nanoparticles induced DNA damage and gene instability *in vivo* in mice. *Cancer Res* 69, 8784-8789.
- 45) Shimizu M, Tainaka H, Oba T, Mizuo K, Umezawa M, Takeda K (2009) Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse. *Part Fibre Toxicol* 6, 20.
- 46) Takeda K, Suzuki K, Ishihara A, Kubo-Irie M, Fujimoto R, Tabata M, Oshio S, Nihei Y, Ihara T, Sugamata M (2009) Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci* 55, 95–102.
- 47) Long TC, Saleh N, Tilton RD, Lowry GV, Veronesi B (2006) Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2). implications for nanoparticle. *Environ Scie Technol* 40, 4346-4352.
- 48) Monteiller C, Tran L, MacNee W, Faux S, Jones A, Miller B, Donaldson K (2007) The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: The role of surface area. *Occup Environ Med* 64, 609-615.

- 49) Huang S, Chueh PJ, Lin YW, Shih TS, Chuang SM (2009) Disturbed mitotic progression and genome segregation are involved in cell transformation mediated by nano-TiO<sub>2</sub> long-term exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 241, 182-194.
- 50) Hussain S, Thomassen LCJ, Ferecatu I, Borot MC, Andreau K, Martens JA, Fleury J, Baeza-Squiban A, Marano F, Boland S (2010) Carbon black and titanium dioxide nanoparticles elicit distinct apoptotic pathways in bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 7, 10.
- 51) Xia T, Kovochich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, Sioutas C, Yeh JI, Wiesner MR, Nel AE (2006) Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Letters* 6, 1794-1807.
- 52) Park S, Lee YK, Jung M, Kim KH, Chung N, Ahn EK, Lim Y, Lee KH (2007) Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. *Inhalation Toxicology* 19, Supplement 1, 59-65.
- 53) Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K (1995) Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhalation Toxicol* 7, 533-556.
- 54) Thyssen J, Kimmerle G, Dickhaus S, Emminger E, Mohr U (1978) Inhalation studies with polyurethane foam dust in relation to respiratory tract carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol* 1, 501-508.
- 55) Pott F, Roller M. (2005) Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 10(4): 249-281
- 56) Stenbäck F, Rowland J, Sellakumar A (1976) Carcinogenicity of benzo(a)pyrene and dusts in the hamster lung (instilled intratracheally with titanium oxide, aluminum oxide, carbon and ferric oxide). *Oncology* 33, 29-34.
- 57) Mohr U, Pott F, Vonnahme FJ (1984) Morphological aspects of mesotheliomas after intratracheal instillations of fibrous dust in Syrian golden hamsters. *Exp Pathol* 26, 179-183.
- 58) Pflücker F, Wendel V, Hohenberg H, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H. (2001) The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronized titanium dioxide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14 (Suppl. 1), 92-97.
- 59) Schulz J, Hohenberg H, Pflücker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP. (2002) Distribution of sunscreen on skin. *Adv Drug Del Rev* 54 (Suppl. 1), 157-163.

- 60) Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P (2006) *In vitro* percutaneous absorption and *in vivo* stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol* 20, 10–20.
- 61) 森本泰夫, 田中勇武 (2008) ナノ粒子の有害性評価. 産衛誌 50, 37–48.
- 62) NIOSH (2011): Current Intelligence Bulletin 63. Occupational exposure to titanium dioxide. NIOSH Publication No 2011-160. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160/pdf/> assessed on January 7, 2013)
- 63) Takahashi Y, Mizuo M, Shinkai, Oshio S, Takeda K (2010) Paternal exposure to titanium dioxide nanoparticles increases dopamine levels in the prefrontal cortex and neocortex of mice. *J Toxicol Sci* 35, 749-756.
- 64) Yamashita K, Yoshioka Y, Hatakeyama K et al (2011) Silica titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice, *Nature Nanotech.* 6, 312-328/
- 65) IUCLID Dataset. 13463-67-7 (18 Feb. 2000)
- 66) IFA (Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance). 2010. Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures. <http://www.dguv.de/ifa/en/fac/nanopartikel/beurteilungsmassstaebe/index.jsp>, accessed on May 31, 2012.

有害性総合評価表

物質名：酸化チタン（ナノ粒子）

有害性の種類	評価結果
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし  経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>健康影響</u>  ・吸入ばく露試験や気管内注入試験において、肺の炎症（非特異的炎症）を認める。但し、1次粒子がナノ粒子であるほど急性期の炎症は強い傾向にあるが、一過性である。</p>
<p>イ 刺激性/腐食性</p>	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし  1 報告のみであるが、P25 によるウサギ急性皮膚刺激試験が行われており、有意な皮膚の刺激性は認められなかった。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし  1 報告のみであるが、P25 による急性眼刺激性試験が行われており、有意な結膜、虹彩、角膜の刺激性は認められなかった。</p>
<p>ウ 感作性</p>	<p>皮膚感作性：なし  1 報告のみであるが、P25 による局所リンパ節試験法が行われており、耳介リンパ節における有意な H3-Thymidine の取り込みを認めず、皮膚感作性を認めなかった。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし  調査した範囲内で情報は得られていない</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性)</p>	<p>反復投与毒性：あり  NOAEL = 2 mg/m<sup>3</sup>  根拠： TiO<sub>2</sub> ナノ粒子（P25）を用いて、雌性ラット、マウスに対して、0.5、2、およ</p>

<p>/発がん性は除く) (信頼できる評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>	<p>び 10 mg/m<sup>3</sup>の重量濃度で、13 週間(6 時間/日, 5 日/週)の吸入ばく露試験を行い、10 mg/m<sup>3</sup>では肺炎症を認めたと、2 mg/m<sup>3</sup>以下の気中濃度ではほとんど影響が認められなかった。さらに、2 mg/m<sup>3</sup>では、肺内のクリアランスも遅延していない。0.5 mg/m<sup>3</sup>では肺への影響が認められず、肺内のクリアランスも遅延していない。</p> <p>本有害性評価書では、2 mg/m<sup>3</sup>群ラットの13 週ばく露終了直後にみられた BrdU-ラベル肺胞細胞の有意な増加は一過性とみなし、炎症性反応は、10 mg/m<sup>3</sup>群で明らかに認められ、かつ、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子ばく露に関連した肺反応であることから、NOAEL は 2.0 mg/m<sup>3</sup>であると判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 0.15 mg/m<sup>3</sup> 計算式：2 mg/m<sup>3</sup>×6/8(時間補正)×5/5(日数補正)×1/10(種差)=0.15 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖・発生毒性 (信頼できる評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>	<p>生殖・発生毒性：判断できない。</p> <p>根拠：生理的ばく露とは異なる手法や投与量で行われている方法がほとんどであるので、必ずしも信頼できる評価レベルとはいえないことから、生殖・発生毒性については、判断できないとした。</p> <p>(参考) LOAEL = 42 mg/m<sup>3</sup> × 0.708 = 29.7 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：妊娠 8-18 日の C57BL/6BomTac マウスに 42 mg/m<sup>3</sup> (1.7×10<sup>6</sup>n/cm<sup>3</sup>; peak-size: 97 nm) の UV-titan L181 (ルチル型：Zr, Si, Al により修飾, ポリアルコール表面修飾, TiO<sub>2</sub>: 70.8%, Zr: 8.7%, Si: 5.6%, Al: 2.4%, Na: 0.5%, 揮発物質：5.2%, X 線解析平均サイズ：20.6 nm, 比表面積：107.7 m<sup>2</sup>/g, Kemira 製) を吸入ばく露 (1 時間/日計 11 日間) した。母動物の肺で Ti が検出され、炎症 (BALF の好中球数増加) を認めたと、母および児動物の肝臓, 児動物胃内の母乳中には Ti は検出されなかった。児動物の行動に関しては、14 週齢に実施したオープンフィールド試験において TiO<sub>2</sub> ばく露群の F1 児のフィールド中央部への侵入頻度および雌の中央部での滞在時間の減少がみられ、4 ヶ月齢に実施した聴覚性驚愕反応試験では雌に強いプレパルス抑制の増強効果がみられた。しかし、11-16 週齢に実施したモリス水迷路試験による記憶学習に関しては、F1 児に TiO<sub>2</sub> ばく露の影響は認められなかった。生殖能に関しては、生後 19 週に TiO<sub>2</sub> ばく露群の雄 F1 児を無処置の雌 CBA/J マウスと交配したところ、初回交配開始から F2 児出産までの期間が、有意ではないが、延長する傾向がみられた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)</p>

	<p>評価レベル = 0.037 mg/m<sup>3</sup>          計算式 : 42 mg/m<sup>3</sup> × 0.708 × 1/8 × 1/100 (UF) = 0.037 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>カ 遺伝毒性          (変異原性を          含む)</p>	<p>遺伝毒性 : あり          根拠 : 複数の <i>in vitro</i> の小核試験、<i>in vivo</i> の小核試験および遺伝子欠失試験で陽性を認めるので、遺伝毒性ありと考える。但し、TiO<sub>2</sub> のように難溶解性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的 (2 次的) 遺伝毒性が関与する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性 : ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>IARC の発がん分類 : 2B (ヒトに対する発癌性が疑われる)          (二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない。)</p> <p>根拠 :</p> <p>疫学的研究 : 不十分な証拠 (1 報告でわずかに肺がん発症が増加、2 報告では、有意な発症を認めない)。          動物試験 : 十分な証拠          メカニズム : 二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍をひきおこすかもしれない。          以上より、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠であること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くはないことから、Group 2B と判断した。</p> <p>閾値の有無 : あり          根拠 : 遺伝毒性試験で <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で陽性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えられる。</p> <p>[閾値ありの場合]          LOAEL = 10.4 mg/m<sup>3</sup>          根拠 : 二酸化チタンナノ粒子 (21 nm) を乾式分散により、Wistar ラットに 24 ヶ月間、1 日 18 時間、週 5 日全身吸入ばく露 (平均 : 10.4 mg/m<sup>3</sup>) し、腫瘍発生ラット数は 19/100 であり、非ばく露群 (1/217) より有意に高かった。二酸化チタンのクリアランスに関するデータはないが、おそらく過負荷の状態であり、腫瘍形成には、粒子の過負荷が関与すると考える。しかし、唯一の長期吸入ばく露試験であるので、LOAEL として採用した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000          根拠 : 種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10)</p>



	<p>評価レベル = 0.023 mg/m<sup>3</sup>          計算式： 10.4 mg/m<sup>3</sup> × 18/8(時間補正) × 1/1,000(UF) = 0.023mg/m<sup>3</sup></p> <p>参考[閾値なしの場合] (本項の計算は Appendix に記載)          ユニットリスク (UR) : 報告なし          発がんの過剰発生リスク (10<sup>-4</sup>)に相当するばく露濃度</p> <p>1) ナノ粒子の発がん性試験における肺腫瘍発生率と用量を直線外挿した場合          この値を基に、労働時間補正(18/8)と労働生涯補正 (45/75) を行う。          過剰発生リスク (10<sup>-4</sup>)に相当するばく露濃度= 5 µg/m<sup>3</sup>          労働生涯補正後の発がん過剰発生リスク (10<sup>-4</sup>)に相当するばく露濃度= 18.7 µg/m<sup>3</sup>          計算式： 5 µg/m<sup>3</sup> / (45/75) × (18/8) = 18.7 µg/m<sup>3</sup></p> <p>2) リスク評価の算出          ベンチマーク用量モデルから過剰発がんの肺内保持量 (表面積用量) を算出し、MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。基本的には NIOSH の方法と類似しているが、モデル式の平均化をしていないこと、肺重量の基準値が異なる。1/1000 および 1/10000 の過剰発がん率より求めたナノ粒子の吸入ばく露濃度 (45年ばく露) は、それぞれ、0.28-0.30 mg/m<sup>3</sup>、0.03 mg/m<sup>3</sup>である。</p> <p>3) NIOSH の報告          ベンチマーク用量モデルから過剰発がんの肺内保持量 (表面積用量) を算出し、MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。1/1000 および 1/10000 の過剰発がん率より求めたナノ粒子の吸入ばく露濃度 (45年ばく露) は、それぞれ、0.29 mg/m<sup>3</sup>、0.07 mg/m<sup>3</sup>である。</p>
<p>コ          許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH          TLV-TWA: 10 mg/m<sup>3</sup> (二酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子に限らない。)          発がんに関する分類 A4 (ヒトに対する発がん性については分類できない)          根拠: ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, 250 mg/m<sup>3</sup> の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> の投与群では肺の既存の構築は保たれており、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。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無い。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m<sup>3</sup> 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 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。<sup>20)</sup></p>

	<p>日本産業衛生学会等 設定なし</p> <p>NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度 (PL:時限) : 0.6 mg/m<sup>3</sup>  ラットの 13 週間の吸入ばく露試験において、過剰負荷がなく、かつほとんど生体反応を認めないばく露濃度 2mg/m<sup>3</sup> を NOAEL とし、ヒトへの換算を行った。ただし、当面 15 年程度の亜慢性のばく露期間を想定した許容濃度であり、10 年程度での見直しを前提としている。</p> <p>NIOSH : Recommended Exposure Limit (REL): 0.3 mg/m<sup>3</sup>  ラットの長期吸入ばく露試験 (2 年間) において肺重量あたりの肺保持量 (粒子表面積) を用量の指標としてベンチマーク用量法 (1/1000 過剰肺腫瘍リスクを生じる用量の 95%信頼下限値) を適応し、ラットからヒトへ外挿した。</p> <p>EC : Derived No Effect Level (DNEL) : 0.017 mg/m<sup>3</sup></p> <p>Dupont : Acceptable Exposure Limit (AEL): 1mg/m<sup>3</sup></p> <p>Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA): 1-100nm の範囲の粒子の個数基準濃度 (8時間労働)  Recommended benchmark limits: 4.0 × 10<sup>4</sup> /cm<sup>3</sup></p>
--	---

## Appendix 二酸化チタンナノ(*ultrafine*)粒子の定量的リスク評価

### 1) ナノ粒子(超微粒子(*ultrafine*))と微粒子(*fine*)の用量-反応(炎症反応と発がん性)関係における *dosemetrics*

図1は二酸化チタンのナノ粒子と微粒子をラットに気管内投与した肺洗浄液(BALF)中の好中球比率を示す。ナノ粒子は微粒子に比べて、同一質量濃度でより多くの好中球を産生することがわかる。

図1 異なる粒子サイズを気管内注入したBALF好中球比率 -重量基準-<sup>30)65)</sup>

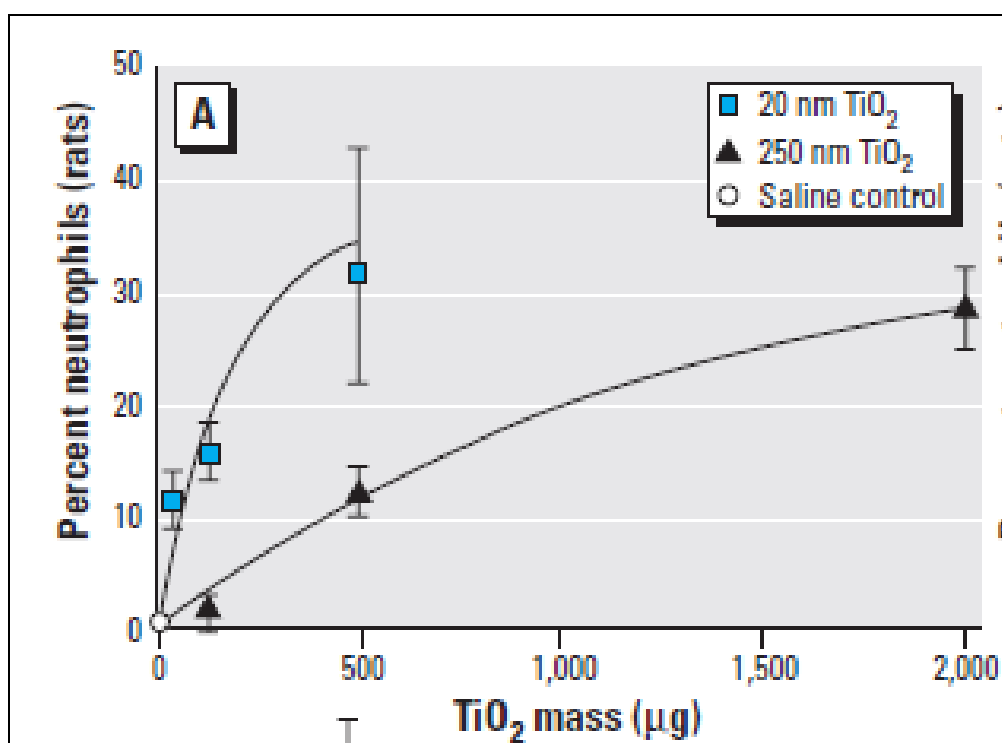


図2は、*dosemetrics* として質量濃度ではなく、粒子の表面積を用いた場合のラット肺洗浄液中の好中球産生率との関係を示す。図1の質量濃度に比べて、粒子の表面積は *dosemetrics* として炎症性反応をよりの確に表現できる。

図 2. 異なる粒子サイズを気管内注入したBALF好中球比率 -表面積基準-<sup>30)65)</sup>

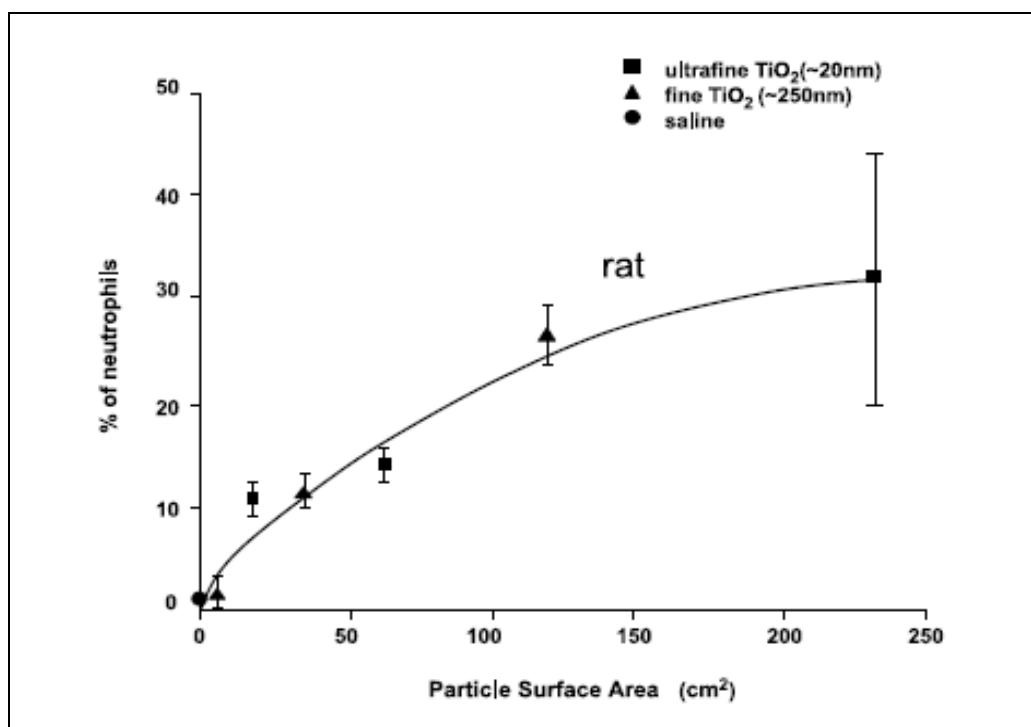
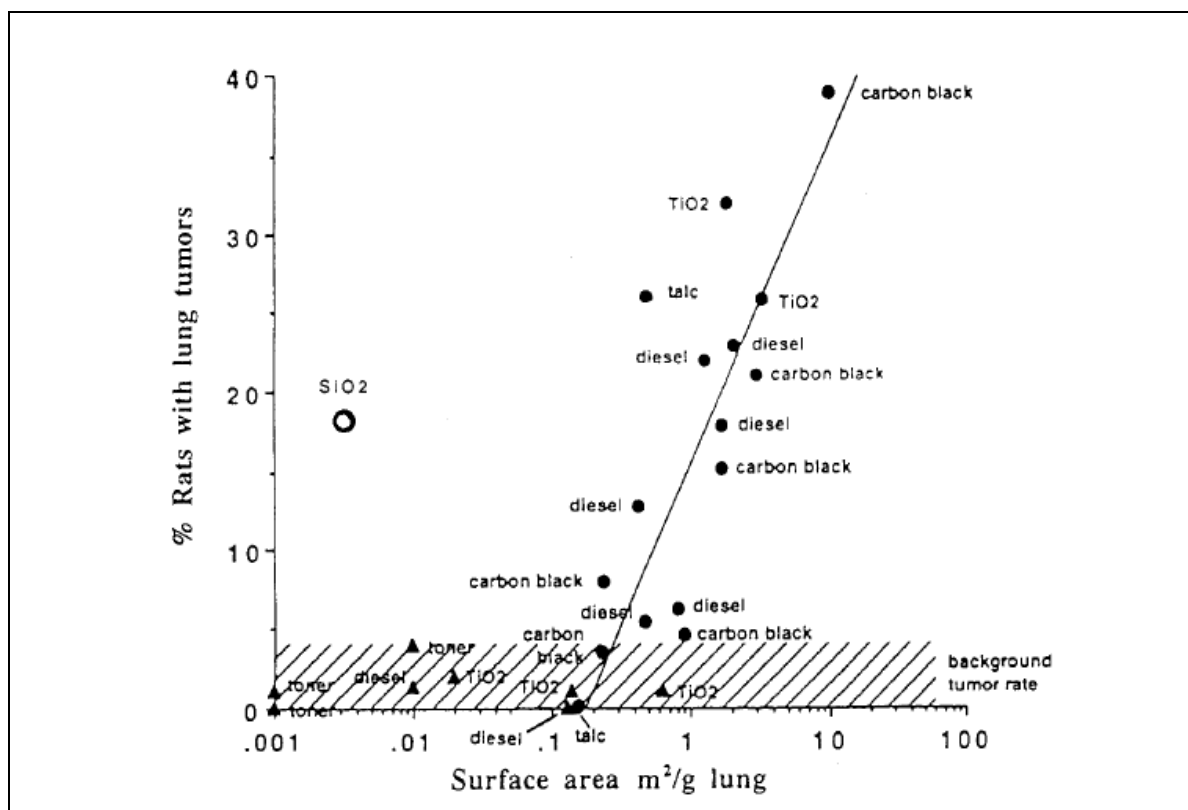


図 3 は長期吸入ばく露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性化学物質の表面積用量との関連を示している。表面積用量を用いると一定の用量から急に比率が上昇している。低毒性の物質でも過剰投与すると肺腫瘍の発生率が増加することを示している。この過剰投与による肺腫瘍の発生率の増加は、NIOSH、IARCのレポートに報告されている<sup>5, 62)</sup>。また、この傾向に関しては、肺腫瘍だけでなく、肺の炎症（図 1 と 2 を参照）と表面積用量においても認められる。

図 3 難溶性低毒性化学物質の用量(表面積)と腫瘍発生率<sup>62)</sup>

## 2) 微粒子及び超微粒子投与（ばく露）の発がん性試験及び亜慢性毒性試験の結果と肺過負荷

### 2-1) 定量的リスク評価に用いる二酸化チタン微粒子及びナノ粒子の発がん性試験

#### ・ Lee et al による二酸化チタン微粒子の発がん性試験

二酸化チタン微粒子エアロゾル(E.I.duPont製、吸入性粉じん約 84%、MMAD: 1.5 ~ 1.7 μm、ばく露濃度 : 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>)を雌雄CDラットに6時間/日、5日/週、2年間反復吸入ばく露し、肺腫瘍を検討した。対照群に比べて、ばく露群に臨床症状、体重の変化、死亡率の変化は見られなかった。2年ばく露終了後のチタン肺負荷量は、乾燥肺重量1g当り、10 mg/m<sup>3</sup>群では3.1%(26.5 mg/lung)、50 mg/m<sup>3</sup>群では16.9%(124 mg/lung)、250 mg/m<sup>3</sup>群では28%(665 mg/lung)であった。肺クリアランス機序は損傷され、250 mg/m<sup>3</sup>で過負荷になった。しかし、10と50 mg/m<sup>3</sup>群では肺クリアランス速度に差はなかった。過負荷の肺クリアランスメカニズムを示す早期の肺反応は粉塵を呑食したマクロファージ、粉じんを含む泡沫性細胞、それらの細胞の残屑等の集積を特徴とした。過負荷の肺クリアランスメカニズムのマーカーである肺胞蛋白症は1年ばく露終了後の50と250 mg/m<sup>3</sup>群に発現した。250

mg/m<sup>3</sup>の2年ばく露終了後に、II型肺細胞の過形成を示す肺泡に細気管支肺泡腺腫が発現した。また、肺泡道領域の細気管支化を示す扁平上皮化生から進展した角質性扁平上皮癌が認められた。腺腫は250 mg/m<sup>3</sup>群の雄では77匹中12例、雌では74匹中413例および扁平上皮癌は250 mg/m<sup>3</sup>群の雄では77匹中1例、雌では74匹中13例に認められた<sup>s1, s2</sup>。

• **Muhle et al と Bellmann et al** による二酸化チタン微粒子の発がん性試験

99.5%のルチル型二酸化チタン微粒子（ドイツ、Bayer AG社製、吸入性粉じん MMAD 1.1 μm、GSD 1.6、ばく露濃度：0、5mg/m<sup>3</sup>）を雌雄F-344ラットに6時間/日、5日/週、2年間反復吸入ばく露した。体重、臨床生化学指標、摂餌量、臓器重量はばく露群と対照群の間に有意差はみられなかった。2年ばく露終了後の肺と肺周囲リンパ節のチタン肺負荷量は、重量1g当り、雄では3.2 mg/g、雌では2.24 mg/gであった。2年間吸入ばく露後の肺腫瘍発生率は、対照群では腺腫が100匹中2例と腺癌が100匹中1例（合計3例）であり、ばく露群では腺腫が100匹中1例、腺癌が100匹中1例（合計2例）であった<sup>s3, s4</sup>。

• **Heinrich et al** による二酸化チタンナノ粒子の発がん性試験

二酸化チタンナノ粒子（Evonik Degussa社製; P25; 平均一次粒径 21 nm, 一次粒子サイズ: 15–40 nm、アナターゼ 80%/ルチル 20%）を乾式分散により、雌Wistarラットに24ヶ月間、1日18時間、週5日全身吸入ばく露し、さらにラットを6ヶ月間清浄な空気下で飼育した後、肺腫瘍発生を検討した。ばく露濃度は、最初の4ヶ月間: 7.2 mg/m<sup>3</sup>, 続く4ヶ月間: 14.8 mg/m<sup>3</sup>, 9ヶ月から実験終了まで: 9.4 mg/m<sup>3</sup>（平均: 10.4 mg/m<sup>3</sup>）であり、累積ばく露量は 88.1 g/m<sup>3</sup> x 時間（24ヶ月）であった。18ヶ月で肺に最初の腫瘍発生がみられ、二酸化チタンナノ粒子ばく露による肺腫瘍発生数は、良性扁平上皮癌 (benign squamous-cell carcinoma) 20/100 (非ばく露群 0/217)、扁平上皮癌 (squamous-cell carcinoma) 3/100 (非ばく露群 0/217)、腺腫 (adenoma) 4/100 (非ばく露群 0/217)、腺癌 (adenocarcinoma) 13/100 (非ばく露群 1/217) で、腫瘍発生ラット数は 32/100 であり、非ばく露群 (1/217) より有意に高かった<sup>53</sup>（本有害性評価書の発がん性項にて既述）。

2-2) 高濃度の二酸化チタン粒子ばく露による肺過負荷

水に不溶性で低い毒性の粒子・繊維状物質の実験動物への吸入ばく露と気管内投与は肺への過負荷を引き起こす(Lung overload)ことが知られている。二酸化チタン微粒子エアロゾルの吸入ばく露では、上記のLeeらによる250 mg/m<sup>3</sup>の2年間吸入ばく露試験<sup>s1, s2</sup>と下記の250 mg/m<sup>3</sup>の3か月吸入ばく露試験の2つの研究が報告されている。

- ルチル型p-TiO<sub>2</sub>(DuPont 製、MMAD 1.44 μm、GSD 1.72)粒子の濃度 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>を雌CDF(F344)/Cr1BRラット、雌B3C3F1/Cr1BRマウス、雌

LVG(SYR)BRハムスターに 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露し、ばく露終了後 0、4、13、26、52 週間の回復期を設定し、ばく露終了時とその後の肺とリンパ節の粒子負荷と肺反応（炎症、細胞毒性、肺細胞の増殖性）を検討した。肺および肺周囲のリンパ節のTiO<sub>2</sub>粒子の負荷量はばく露濃度に依存して増加した。ラットとマウスでは 50 と 250 mg/m<sup>3</sup>で肺過負荷がみられた。炎症として、3 種の動物ともにマクロファージと好中球及び肺洗浄液中の可溶性炎症成分の増加が認められた。250 mg/m<sup>3</sup>群では、ばく露終了後 52 週まで、肺洗浄液中の炎症性成分は増加していた。肺障害はラットが最も重度であり、250 mg/m<sup>3</sup>群で進行性の上皮変化と線維増殖性変化がみられた。上皮性の増殖変化がBrdUラベル肺上皮細胞の増加として認められた。結論として、吸入したp-TiO<sub>2</sub>粒子に対する肺反応には大きな種差が存在すること、肺過負荷を誘発する条件では、ラットはマウスやハムスターよりもより重度で持続性の炎症性反応を惹起すること、および高濃度 250 mg/m<sup>3</sup>の 90 日ばく露によってラットは進行性の線維増殖性障害と肺胞上皮性化生を引き起こす<sup>s5)</sup>。

### 2-3) 肺過負荷に対する見解

・ Oberdörster(1997)の見解<sup>s8)</sup> : 粒子・繊維状物質の実験動物への 2 年間反復吸入ばく露による発がん性試験では、用量設定は最も重要な課題であり、最高ばく露濃度は最大耐性量(Maximum Tolerated Dose: MTD)を遵守することが求められている。従来のMTDの定義は、腫瘍以外の病変による死亡率の増加がないこと、及び体重減少が 10%以下であることであった。粒子・繊維状物質ばく露に対するMTDに関しては意見の一致はみられず、体重と生存率以外の要因を加えた定義の修正が必要である。粒子・繊維状物質に対するMTDは 90 日試験で得られた非腫瘍性病変(肺の炎症、上皮細胞の増殖、肺重量の増加、粒子クリアランスの阻害、マクロファージによる粒子のクリアランス、有意な肺の病理組織所見)の中でも、粒子・繊維状物質の肺におけるクリアランスの阻害と持続的な肺の炎症反応はMTDを決定する際の重要な因子であり、肺腫瘍発生の中で重要な役割を演じる（上記Bermudes et alの論文<sup>s5)</sup>を参照）。例えば、US.EPAは高濃度の二酸化チタン粒子エアロゾルの吸入ばく露による肺腫瘍は、肺への粒子過負荷(Lung overload)によって惹起される二次的な発がんであるとみなした。Oberdörsterは、2 年吸入ばく露による発がん性試験の結果で高濃度群のみに有意な腫瘍形成がみられた場合には、MTDの条件を再考すべきであるとしている。マウスとハムスターは、ラットに比較して、肺の炎症反応、線維症、発がんに対して感受性が低いので、このマウス・ハムスター対ラットの種差、さらには炎症細胞の浸潤性及びヒトとげっ歯類との種差を解明すること、及び粒子によって誘発される肺腫瘍のメカニズムの解明がMTDを理解するのに重要である。Muhle et al<sup>s3)</sup>は、発がん性試験で用いたカーボンブラック（ト

ナー) の用量 (1、4、16 mg/m<sup>3</sup>) において、高用量はMTDに適合していることを論じているが、同じ発がん性試験で用いた二酸化チタン微粒子 5 mg/m<sup>3</sup>の用量の MTD適合性は言及していない。

- NIOSHの見解 : Lee らによる 250 mg/m<sup>3</sup>二酸化チタン微粒子ばく露によるラット肺腫瘍発生率の増加<sup>s1, s2)</sup>は、従前のNIOSHによるTiO<sub>2</sub>職業性発がん物質の指定の根拠となっていた。その後、NIOSHはTiO<sub>2</sub>職業性発がん物質の指定を取り消す代わりに、Heinrichらによる 10 mg/m<sup>3</sup>二酸化チタンナノ粒子ばく露によるラット肺腫瘍の発現とMuhle らによる 5 mg/m<sup>3</sup>二酸化チタン微粒子ばく露による肺腫瘍が認められないという結果も合わせて、これらの3報の肺腫瘍発生率とチタン粒子の表面積との用量—反応関係を活用して、発がん性の定量的リスク評価を行い、二酸化チタン微粒子及びナノ粒子のRecommended Exposure Limit値を提言した<sup>62)</sup>。NIOSHは、ラットで観察されたTiO<sub>2</sub>微粒子の肺過負荷による肺腫瘍の発現がヒトで認められるかどうかについては、炭鉱夫のような高濃度の粉じんが浮遊する職場で働くヒトでも観察されると報告されている<sup>s7, s8)</sup>ことを勘案すると、ヒトと同様な肺過負荷がラットにも生じたと考察している<sup>62)</sup>。炭粉 200 mg/m<sup>3</sup>を 2 年間吸入ばく露されたラットに炭粉の肺過負荷による肺腫瘍が観察されたとの報告もある<sup>s9)</sup>。また、NIOSHの Castranova<sup>s10)</sup>は、吸入性結晶シリカにばく露された労働者にみられるばく露濃度依存性の肺癌<sup>s11)</sup>は、炎症と酸化性の組織損傷が肺腫瘍の原因として存在すると主張している。従って、NIOSHは、肺過負荷を引き起こしたLee et al らの発がん性試験の肺腫瘍のデータを含めて二酸化チタン微粒子の表面積を dosemetric として用いた定量的リスク評価は有効であるとしている。

- 本有害性評価書における見解 :

リスク計算 (低濃度外挿) に用いる式は、確率ベースでも、発がんメカニズムベースでも、低濃度と高濃度では傾きが異なる。低濃度は、slope が緩徐である。つまり、低濃度は Overloading に達する前のデータ、高濃度は Overloading の後のデータを当てはめたのだと考察される。従って、今回の計算は、理論式よりも実測値に合わせること (3つのモデル式を用いてそれぞれに比率を配分し、実測値にフィットさせた) により、Overloading をあまり気にせず、リスク評価したと考えられる。(従来は、1つの理論式で低濃度リスクを評価していたことが多かった)。なお、慢性高濃度暴露試験は、1980年代から1990年の前半には良く行われていましたが、近年は行われていない。

### 3) 二酸化チタン超微粒子(ultrafine)発がんの定量的リスク評価

#### 3-1) 過剰発がん率と用量を直線外挿する場合 (Worst case)

二酸化チタンナノ粒子による発がん試験は、1濃度しかないので、直線外挿を行い、1/1000、1/10000の過剰発がん濃度を求める。



Heinrich らによる二酸化チタンナノ粒子吸入ばく露発がん性試験における腫瘍発生率 <sup>s3)</sup>		
ばく露濃度	0 mg/m <sup>3</sup>	10 mg/m <sup>3</sup>
肺腫瘍 (雌)	1/217 (0.5 %)	19/100 (19 %)
肺保持量 mg TiO <sub>2</sub> /lung (雌)	0 mg	39.29mg
肺重量 (g) (雌)	1.44 mg	

$$\text{過剰発がん率} = (19/100 - 1/217) \div (1 - 1/217) = 0.18625$$

$$10^{-3} \text{ のリスク濃度} = 10 \times 0.001 \div 0.18625 = 50 \mu\text{g}/\text{m}^3 \quad (\text{worst case})$$

$$10^{-4} \text{ のリスク濃度} = 10 \times 0.0001 \div 0.18625 = 5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \quad (\text{worst case})$$

### 3-2) 表面積基準による定量的リスク評価

本来であれば、ナノ粒子による発がん性試験の結果を基にしてリスク評価を行いたいのであるが、上述のように1濃度しかないので、ベンチマーク用量を用いた評価が困難である。よって、二酸化チタン微粒子の発がん試験のデータを追加した。以下に示すのは、追加した二酸化チタン微粒子の発がん試験の結果である。

Lee らによる二酸化チタン微粒子吸入ばく露発がん性試験のばく露濃度—腫瘍発生率 <sup>s1,s2)</sup>				
ばく露濃度	0 mg/m <sup>3</sup>	10 mg/m <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>3</sup>	250 mg/m <sup>3</sup>
肺腫瘍 (雄)	2/79 (2.5 %)	2/71 (2.8 %)	1/75 (1.3 %)	12/77 (15.6 %)
	0/77 (0%)	0/75 (0 %)	0/74 (0 %)	14/74 (18.9 %)
肺保持量 (雄)	0 mg	20.7 mg	118.3 mg	784.8mg
	0 mg	32.3 mg	130 mg	545.8 mg
mg TiO <sub>2</sub> /lung (雌)	0 mg	32.3 mg	130 mg	545.8 mg
	0 mg	32.3 mg	130 mg	545.8 mg
肺重量 (雄)	3.25 mg			
	2.35 mg			
(g) (雌)	2.35 mg			

Muhle による二酸化チタン微粒子吸入ばく露発がん性試験における腫瘍発生率 <sup>s3,s4)</sup>		
	0 mg/m <sup>3</sup>	5 mg/m <sup>3</sup>
肺腫瘍 (雌)	3/100 (3.0 %)	2/100 (2.0 %)
肺保持量 mg TiO <sub>2</sub> /lung (雌)	0 mg	2.72 mg
肺重量 (g) (雌)	1.05 mg	

リスク評価の算出方法としては、まず、肺重量あたりの表面積保持量（二酸化チタン重量保持量×比表面積/肺重量/1000）を計算し、肺腫瘍発生率とベンチマーク用量モデルにて1/1000の過剰発がん用量を算出、2）次にヒトの肺内保持量を算出し、MPPDモデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。

以下に、上記の吸入ばく露試験により算出したラット肺重量あたりの表面積保持量とラット肺の過剰腫瘍発生率を示す。

ナノ粒子 (雌)		ナノ粒子と微粒子 (雌)		ナノ粒子と微粒子 (雄、 雌)	
TiO <sub>2</sub> 表面 積保持量	肺腫瘍発 生率	TiO <sub>2</sub> 表面積 保持量	肺腫瘍発 生率	TiO <sub>2</sub> 表面積 保持量	肺腫瘍発 生率
0	1/217	0	1/294	0	6/473
1.31	19/100	0.068586	0/75	0.0129	2/100
		0.276043	0/74	0.031782	2/71
		1.158954	14/74	0.068586	0/75
		1.31	19/100	0.181636	1/75
				0.276043	0/74
				1.158954	14/74
				1.20497	12/77
				1.31	19/100

次に EPA のベンチマーク用量計算ソフトを用いて、上記のデータより BMDL を計算した。これにより 1/1000、1/10000 の BMDL を求めた。

	ナノ粒子+微粒子 (雌)				ナノ粒子+微粒子 (雄・雌)			
	1/1000	1/1000*	1/10000	1/10000*	1/1000	1/1000*	1/10000	1/10000*
Multistage (polynomial 3)	0.014 P=0.62	0.008	0.0015 P=0.63	0.0008	0.015 P=0.64	0.0082	0.0016 P=0.64	0.0008
Multistage Cancer (polynomial 3)	0.014 P=0.62	0.0077	0.0015 P=0.63	0.0008	0.015 P=0.62	0.0082	0.0016 P=0.62	0.0008
Weibull	0.03 P=0.44	0.0076	0.007 P=0.44	0.0007	0.04 P=0.56	0.0082	0.0075 P=0.56	0.0008
Log-probit	0.067 P=0.55	0.0072	0.0292 P=0.55	0.0007	0.0711 P=0.61	0.0077	0.0304 P=0.61	0.0008

1/1000\* : BMDL (1/10) の 1/100 として算出、1/10000\* : BMDL (1/10) の 1/1000 として算出

1/1000 : BMDL (1/1000) として算出、1/10000 : BMDL (1/10000) として算出

各モデル式による BMD(1/10)あたりの曲線は、sub-linear であるので、1/1000 や 1/10000 の BMDL は、BMDL (1/10) の 1/100、1/1000 を直線外挿するよりは、計算ソフトによる BMDL (1/1000)、BMDL (1/10000) を直接求めることにした。なお、使用したモデル式は、multistage である。

雌のデータによる吸入ばく露濃度推定

ナノ粒子	ヒトの保持量への変換		ヒトの吸入ばく露濃度
	粒子表面積 (m <sup>2</sup> /lung) (×1100)	粒子重量 (g/lung) (÷48)	MPPD によるばく露濃度
multistage 雌 1/1000	15.4	0.321	0.28 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雌 1/1000*	8.8	0.183	0.16 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雌 1/10000	1.65	0.034	0.03 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雌 1/10000*	0.88	0.018	0.02 mg/m <sup>3</sup>

雄・雌のデータによる吸入ばく露濃度推定

ナノ粒子	ヒトの保持量への変換		ヒトの吸入ばく露濃度
	粒子表面積 (m <sup>2</sup> /lung) (×1100)	粒子重量 (g/lung) (÷48)	MPPD によるばく露濃度
multistage 雄・雌 1/1000	16.5	0.344	0.30 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雄・雌 1/1000*	9.02	0.188	0.16 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雄・雌 1/10000	1.76	0.037	0.03 mg/m <sup>3</sup>
multistage 雄・雌 1/10000*	0.902	0.019	0.02 mg/m <sup>3</sup>

ヒトの肺重量は、EPA の 1100g を用いた。

MPPD2 モデルのヒトの吸入ばく露の条件

モデル : Yeh/Schum Symmetric model

1 分間の呼吸回数 17.5 回/分、1 回換気量 : 1143 ml

作業時間 8 時間/日、5 回/週、45 年間 (2250 weeks)

比重 3.8、MMAD : 0.8 (GSD 1.8)、48 m<sup>2</sup>/g

### 3-3) NIOSH による定量的リスク評価 (表面積基準)

リスク評価の算出方法としては、まず、(1) 肺重量あたりの表面積保持量 (二酸化チタン重量保持量×比表面積/肺重量/1000) を計算し、肺腫瘍発生率とベンチマーク用量モデルにて 1/1000 の過剰発がん用量を算出、(2) 次にヒトの肺内保持量を算出し、MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。用いた発がん性試験のデータは、3-2)項と同じである。

まず、ベンチマーク用量計算ソフトを用いて 9 つのモデル式別の BML、BMDL を算出し、このうち、multistage、Weibell、Log-probit の 3 つのモデル式の平均用量モデル (比率は、multistage が 0.14、Weibell が 0.382、log-probit が 0.478 である)を用いて、BML、BMDL を算出した。得られた平均用量モデル (MA) からの BMDL よりヒトの肺内保持量を算出し、この保持量を基に MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。1/1000 および 1/10000 の過剰発がん率より求めたナノ粒子の吸入ばく露濃度 (45 年ばく露) は、0.29 mg/m<sup>3</sup>、0.07 mg/m<sup>3</sup> である。

### 引用文献

- s1) Lee KP, Trochimowicz, Reinhardt CF. (1985) Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. Toxicol Appl Pharmacol 79: 179 – 192.
- s2) Lee KP, Henry III NW, Trochimowicz, Reinhardt CF. (1986) Pulmonary response to impaired lung clearance in rats following excessive TiO<sub>2</sub> dust deposition. Environ Res 41: 144 – 167.
- s3) Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Basenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKennzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R. (1991) Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. Fundam Appl Toxicol 17: 280 – 299.
- s4) Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, Basenbrock C, Kilpper R, MacKennzie JC, Morrow P, Mermelstein R. (1991) Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. Fundam Appl Toxicol 17: 300 – 313.
- s5) Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Jamszem DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI (2002) Long-term pulmonary responses of three

- laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigimentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 70: 86 – 97.
- s6) Oberdörster G (1997) Pulmonary carcinogenicity of inhaled particles and the maximum tolerated dose. *Environmental Health Perspectives* 105, 1347–1355.
- s7) Calberg JR, Crable JV, Limtiaca LP, Norris HB, Holtz JL, Mauer P, Wolowicz FR (1971) Total dust, coal, free silica, and trace metal concentrations in bituminous coal miners' lungs. *Am Ind Hyg Assoc J* 32: 432 – 440.
- s8) Douglas AN, Robertson A, Chapman JS, Ruckley VA (1986) Dust exposure, dust recovered from the lung, and associated pathology in a group of British coalminers. *Br J Ind Med* 43: 795 – 801.
- s9) Martin JC, Daniel H, LeBouffant L (1977) Short- and long-term experimental study of the toxicity of coal-mine dust and some of its constituents. In: *Inhalation Particles IV* (WH Walton, ed). Vol. 1, pp.361-372. Pergamon, Oxford.
- s10) Castranova V (2000) From coal mine dust to quartz: mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Inhalation Toxicology* 3: 7 – 14.
- s11) Attfield MD, Costello J (2004) Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers. *Am J Ind Med* 45: 129 – 138.