別冊④

初期リスク評価書

No. 70（初期）

酸化チタン（ナノ粒子）
(Titanium(IV) oxide(Nanoparticle))

目　次

本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

別添１　有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

別添２　有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12

別添３　ばく露作業報告集計表・・・・・・・・・・・・・・・・・46

別添４　測定分析法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47

2013 年 7 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1　物理的性状等

（1）化学物質の基本情報　※酸化チタン（IV）としての情報

名　　称：　酸化チタン（IV）
別　　名：　二酸化チタン
化 学 式：　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）物理的化学的性状　※酸化チタン（IV）としての情報

外　観：無色～白色の結晶性粉末
密　度：3.9～4.3 g/cm^3
沸　点：2500～3000 ℃
融　点：1855 ℃
溶解性（水）：溶けない

（3）生産･輸入量、使用量、用途

※酸化チタンのうちナノ粒子に関する情報。なお、以下、「酸化チタン（ナノ粒子）」の表記は、酸化チタンのうちナノ粒子のみを示している。

生 産 量　：酸化チタン（ナノ粒子）（ルチル型、アナターゼ型合計）　13, 490 トン（2010 年）
用　　途　：（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　：石原産業、堺化学工業、チタン工業、テイカ、富士チタン工業

ルチル型とアナターゼ型の合計生産量（日本酸化チタン工業会集計）
平成 20 年度　13, 490 トン
平成 21 年度　13, 270 トン
平成 22 年度　10, 220 トン
平成 23 年度　 7, 755 トン
平成 24 年度　 9, 131 トン

2　有害性評価（詳細を別添１及び別添２に添付）

（1）発がん性

※以下は、酸化チタン（IV）のすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない。

○発がん性

IARC：2B（ヒトに対する発がんの可能性がある）（2010）

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：酸化チタン（Ⅳ）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。

日本産業衛生学会：設定なし

EU Annex VI：設定なし

NTP 12th：設定なし

ACGIH：A4 （ヒト発がん性について分類できない物質）（1996）

DFG MAK：発がん性区分 3A （inhalable fraction: except for ultrafine particles）

○閾値の有無の判断：あり

根拠：遺伝毒性試験で *in vitro* および *in vivo* 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。

（２）発がん性以外の有害性

※以下は、酸化チタン（ナノ粒子）に関する情報

○急性毒性：経口毒性：LD_{50} ＝ 5,000 mg/kg bw 以上（ラット）

○皮膚刺激性／腐食性：なし

○目に対する重篤な損傷性／刺激性：なし

○皮膚感作性：なし

○呼吸器感作性：なし

○反復投与毒性：あり

○生殖・発生毒性：判断できない

○遺伝毒性（変異原性を含む）：あり

（３）許容濃度等

○ACGIH

TLV-TWA：10 mg/m^3 （1992）（酸化チタン（Ⅳ）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）

根拠：　ラットに酸化チタン（Ⅳ）粉末を 0、10、50、250 mg/m^3 の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m^3 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^3 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、酸化チタン（Ⅳ）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。さらに酸化チタン（Ⅳ）への職業ばく露と肺の線維化、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^3 を勧告する。

酸化チタン（Ⅳ）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酸化チタン（Ⅳ）を A4 に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する充分なデータはない。

※以下は、酸化チタン（ナノ粒子）に関する情報
○日本産業衛生学会：設定なし
○NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度（PL：時限）：0.6 mg/m^3
○NIOSH：Recommended Exposure Limit (REL)：0.3 mg/m^3
○EC：Derived No Effect Level (DNEL)：0.017 mg/m^3
○Dupont：Acceptable Exposure Limit (AEL)：1mg/m^3
○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 × 10^4 /cm^3

（４）評価値：酸化チタン（ナノ粒子）
○ 一次評価値：評価値なし
○ 二次評価値：0.15 mg/m^3（８時間 TWA）

ラット、マウス、ハムスターの 13 週間吸入ばく露試験※より、試験の気中重量濃度による NOAEL（最大無毒性量）をヒトのばく露濃度に換算した値を二次評価値とした。

※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.

３　ばく露実態評価：酸化チタン（ナノ粒子）

（１）有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添３に添付）

平成21年における酸化チタン（Ⅳ）の有害物ばく露作業報告（酸化チタン（Ⅳ）全体を対象としており、ナノ粒子には限らない。）は、合計920事業場から、4,123作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は57,637人（延べ）であった。また、

対象物質の取扱量の合計は約101万トン（延べ）であった。

主な用途は、「顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用」、「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用」等、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「吹き付け塗装以外の塗装又は塗布の作業」、「吹き付けの作業」、「ろ過、混合、攪拌、混錬又は加熱の作業」等であった。

（２）ばく露実態調査結果

平成22年度に、有害物ばく露作業報告をもとに、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）等によって、酸化チタン（Ⅳ）のばく露レベルが高いと推定される事業場を選定して、ばく露実態調査を行った結果、以下の作業で高いばく露がみられた。

①酸化チタン（Ⅳ）を塗料として使用する粉体塗装の作業

②酸化チタン（ナノ粒子）を製造する事業場で臨時に行われた篩い分けの作業

このため、関係業界団体からヒアリングし、酸化チタン（ナノ粒子）を製造し、又は取り扱っている事業場から、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」（以下「ガイドライン」という。）に基づき、24年度に９事業場を選定してばく露実態調査を実施した。

対象事業場においては、酸化チタン（ナノ粒子）を製造又は取扱い作業に従事する 25 人について個人ばく露測定を行うとともに、１単位作業場において作業環境測定基準に基づくＡ測定を行い、26 地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、８時間加重平均濃度（８時間 TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。

○測定分析法（詳細な測定分析法は別添４に添付）

・サンプリング：メンブランフィルターを用いたろ過捕集

・分析法：黒鉛炉原子吸光法

○対象事業場における作業の概要

対象事業場における酸化チタン（ナノ粒子）の用途は、「他の製剤の製造原料として使用」、「対象物質の製造」であった。

酸化チタン（ナノ粒子）のばく露の可能性のある主な作業は、「梱包」、「充填」、「投入」等の作業であった。また、大多数の作業場では局所排気装置が設置されており、すべての作業において作業者は防じんマスクを着用していた。

○測定結果

個人ばく露測定の最大値は、酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場における包装作業場での袋パレット積み作業で、1.644 mg/m^3 であった。

全データを用いて信頼率 90％で区間推定した上限値（上側５％）は 2.887 mg/m^3 となった。

スポット測定結果において、酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場で、粉砕後製品の袋詰め作業で最大値が 0.733 mg/m^3 となっており、作業時間が１回当たり 40 分間であった。

ばく露測定の結果、８時間 TWA 最大値（1.644 mg/m^3）が、二次評価値（0.15 mg/m^3）を上回っていた。

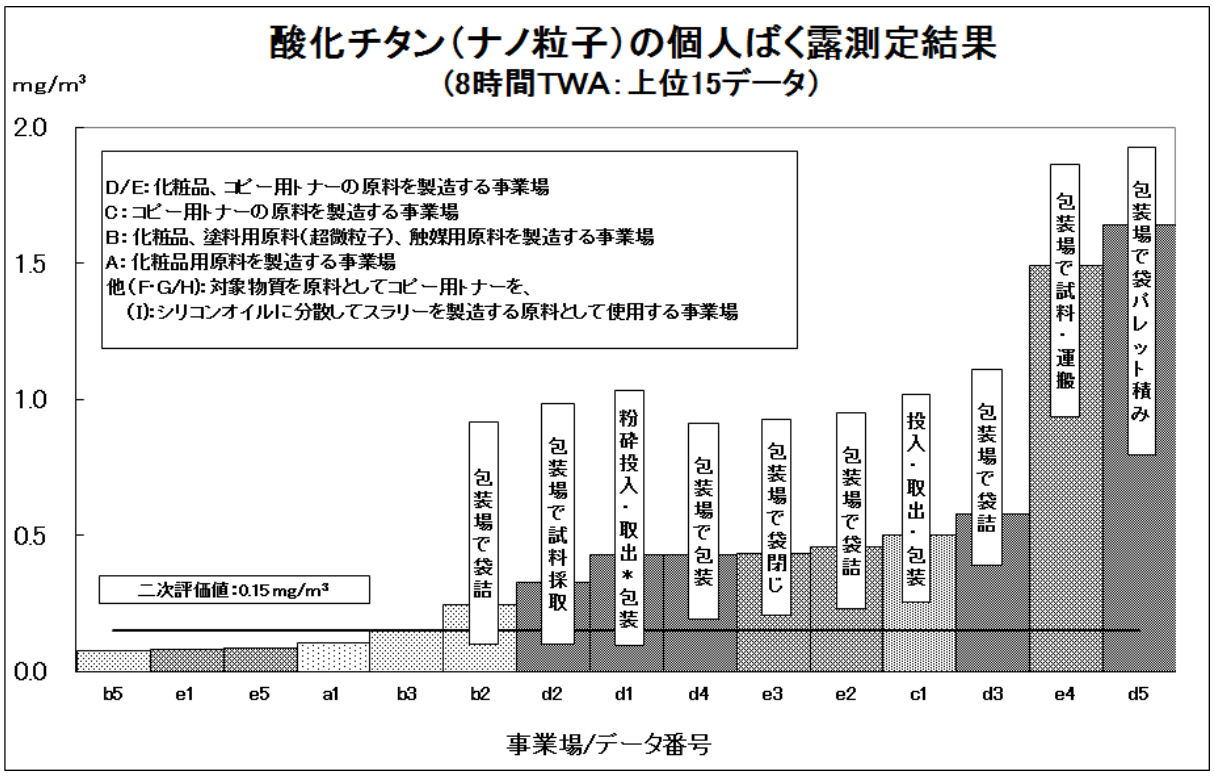
４　リスクの判定及び今後の対応

以上のことから、酸化チタン（ナノ粒子）については、今後、さらに詳細なリスク評価が必要である。

その際、酸化チタン（ナノ粒子）を取り扱う作業、特に当該物質の製造工程における充填、梱包作業を行う事業場に対して、当該作業に係る追加調査を行い、当該作業工程に共通した問題かをより詳細に分析する必要がある。

また、詳細なリスク評価の実施に関わらず、当該物質は発がん性が疑われる物質であるため、事業者は製造・取扱い作業に従事する労働者等を対象として、自主的なリスク管理を行うことが必要と考える。

個人ばく露測定結果



ばく露実態調査集計表

		個人ばく露測定結果、mg/m³				スポット測定結果、mg/m³			作業環境測定結果（A測定準拠）、mg/m³		
用途	対象事業場数	測定数	平均（※1）	8時間TWAの平均（※2）	最大（※3）	単位作業場所数	平均（※4）	最大値（※3）	単位作業場所数	平均（※5）	最大値（※3）
酸化チタン（ナノ粒子）											
1.ばく露作業報告対象物質の製造	4	17	0.204	0.2200	1.644	17	0.102	0.733	－	－	－
2.他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用	5	8	0.013	0.0098	0.106	9	0.033	0.146	1	0.15	0.80
計	9	25	0.082	0.078	1.644	26	0.069	0.733	1	0.15	0.80

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下 3 桁で処理した(1 以上は有効数字3桁）
※1：測定値の幾何平均値
※2：8時間TWAの幾何平均値
※3：個人ばく露測定結果においては、8 時間 TWA の、それ以外については測定値の、最大値を表す
※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均
※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均