

# リスク評価書（案）

No. 70（詳細）

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   | 9  |
| 別添 2 有害性評価書     | 14 |
| 別添 3 ばく露作業報告集計表 | 48 |
| 別添 4 測定分析法      | 50 |

2014 年 7 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

23 1 物理的性状等

24 (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 :  $\text{TiO}_2$

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 (名称等を通知すべき有害物) 第 191 号

25

26 (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 :  $3.9 \sim 4.3 \text{ g/cm}^3$

沸 点 :  $2500 \sim 3000 \text{ }^\circ\text{C}$

融 点 :  $1855 \text{ }^\circ\text{C}$

溶解性 (水) : 溶けない

27

28 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

29 ※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)」

30 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  
(平成 20 年度)

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

31

32 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)

33 平成 20 年度 13,490 トン

34 平成 21 年度 13,270 トン

35 平成 22 年度 10,220 トン

36 平成 23 年度 7,755 トン

37 平成 24 年度 9,131 トン

38

39 2 有害性評価 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

40 (1) 発がん性

41 ※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  
42 い。

43 ○発がん性 ヒトに対して発がんの可能性はある。

根拠：IARC は、ヒトに対する証拠は不十分であるが、動物実験で発がん性の十分な証拠があったとして、2B（ヒトに対して発がんの可能性があると分類しているため（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。

（各評価区分）

IARC：2B(2010)

日本産業衛生学会：情報なし

EU Annex VI：情報なし

NTP 12<sup>th</sup>：情報なし

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<sub>50</sub> = 5,000 mg/kg bw 以上（ラット）

ヒトへの影響：調査した範囲内では、報告は得られていない。

○皮膚刺激性／腐食性：報告なし

○目に対する重篤な損傷性／刺激性：報告なし

○皮膚感作性：報告なし

○呼吸器感作性：報告なし

○反復投与毒性：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が、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。

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。

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>

○生殖毒性：判断できない

○遺伝毒性（変異原性を含む）：あり

根拠：複数の in vitro の小核試験、in vivo 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。

### （3）許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (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<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、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<sup>3</sup> 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 を提言する十分なデータはない。

※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 : 0.3 mg/m<sup>3</sup> (2013)

根拠： 二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物曝露試験では、  
10 mg/m<sup>3</sup> の長期吸入ばく露により、ラットでは肺腫瘍の発生が増加した  
がマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは  
overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものである  
と考えられるので、採用しない。Bermudez らの亜慢性試験（13 週間）  
において、2 mg/m<sup>3</sup> の曝露濃度は、overload ではないこと、肺に  
ほとんど影響もないことから NOAEL と考えた。Workshop report に基  
づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、さらに曝露期間が短いことによ  
る不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、  
0.33 mg/m<sup>3</sup> と推定される。

以上の疫学的研究や動物曝露研究から、総合的に判断して、二酸化チ  
タンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m<sup>3</sup> と設定する。

○NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度（PL：時限）：0.6 mg/m<sup>3</sup>

○NIOSH：Recommended Exposure Limit (REL)：0.3 mg/m<sup>3</sup>

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

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

○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>

#### （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<sup>3</sup>（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。

平成25年度は、初期リスク評価でリスクが高いとされた酸化チタン（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6事業場に対して、当該作業に係る追加調査を行い、製造・取扱い作業に従事する21人について個人ばく露測定を行うとともに、2単位作業場所について作業環境測定のA測定、28地点についてスポット測定を実施した。なお、平成25年度に追加調査を行った6事業場のうち、5事業場については平成24年度の初期リスク評価での測定対象事業場と同一事業場を選定した。

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
- ・前処理：酸化チタン表面にコーティングが施されているものについては、ふっ化水素酸と熱硫酸による溶解処理を行った。

### ○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。

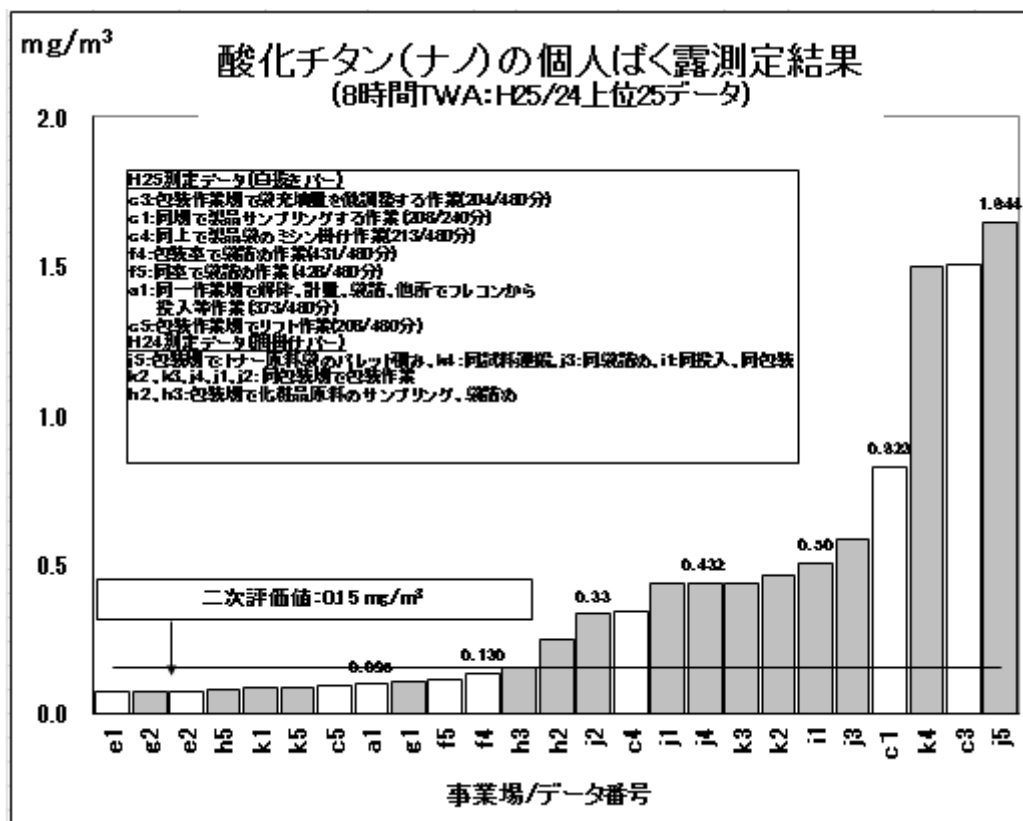
酸化チタン（ナノ粒子）のばく露の可能性のある主な作業は、「袋詰め」、「分取・微調整」、「梱包」、「充填」、「投入」等の作業で、1回当たり約1時間から2時間の作業を、1日に数回繰り返す作業であった。

また、作業環境はすべての作業が屋内で行われ、ばく露防止対策は84%の作業で局所排気装置が設置され、すべての作業で呼吸用保護具（防じんマスク）が使用されていた。

## ○測定結果

追加調査での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分取・微調整作業で、 $1.502 \text{ mg/m}^3$ であった。

2年間のばく露実態調査の結果、8時間 TWA の値が、二次評価値を超えたのは、平成 24 年度の 4 事業場で 10 名、平成 25 年度の 1 事業場で 3 名であり、全体での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、 $1.644 \text{ mg/m}^3$ であった。



2年間の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  $1.353 \text{ mg/m}^3$  となった。

スポット測定結果においては、追加調査では酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場における袋詰め作業で、 $0.509 \text{ mg/m}^3$  で最大であったが、2年間の全データでは酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場で、粉碎後製品の袋詰め作業で最大値が  $0.733 \text{ mg/m}^3$  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<sup>3</sup>) が、二次評価値 (0.15 mg/m<sup>3</sup>) を上回っていた。

#### 4 リスクの判定及び今後の対応

ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、リスクの高い作業としては、酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場における充填又は袋詰め業務が確認された。

当該業務のばく露レベルは、二次評価値 0.15mg/m<sup>3</sup>を超えるものであった。また、その要因を解析したところ、酸化チタン（ナノ粒子）のもつ物性や作業の態様から、酸化チタン（ナノ粒子）の製造をしている事業場における充填又は袋詰め業務については、作業工程に共通する問題である。

今回、酸化チタンのナノ粒子について、ばく露実態調査等を実施し、リスク評価を行った。

一方、平成 24 年度に公表した「酸化チタン（IV）に係る平成 23 年度ばく露実態調査対象物質についてのリスク評価中間報告」に基づき、今後、今回のリスク評価結果と中間報告でとりまとめた結果と併せ、両者の整合も図りながら、粒子の大きさと労働者の健康障害リスクの関係を踏まえた対応を検討することとする。

平成 23 年度ばく露実態調査対象物質に係るリスク評価のばく露実態調査において、高いばく露がみられた作業（総粉じんまたは吸入性粉じん（レスピラブル粒子））については、粒子の大きさと有害性との関係を踏まえて評価値を再検討したうえで、リスク評価を実施し、対応を検討することとする。

このうち、粉体塗装の作業については、評価値の再検討と並行して、当該作業の実態を把握し、必要な場合は適切な発散抑制措置等を検討することとする。

#### ばく露実態調査集計表

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |        | 個人ばく露測定結果、mg/m <sup>3</sup> |            |               |            | スポット測定結果、mg/m <sup>3</sup> |            |             | 作業環境測定結果<br>(A測定準拠)、mg/m <sup>3</sup> |            |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|------------|---------------|------------|----------------------------|------------|-------------|---------------------------------------|------------|-------------|
| 用途                                                                                                                                                                                                                                                                    | 対象事業場数 | 測定数                         | 平均<br>(※1) | 8時間TWAの平均(※2) | 最大<br>(※3) | 単位作業場所数                    | 平均<br>(※4) | 最大値<br>(※3) | 単位作業場所数                               | 平均<br>(※5) | 最大値<br>(※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                                                                                                                                                                                                                                                      | 9      | 35                          | 0.114      | 0.100         | 1.644      | 42                         | 0.043      | 0.733       | 1                                     | 0.001      | 0.001       |
| 2.他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用                                                                                                                                                                                                                                              | 6      | 11                          | 0.017      | 0.015         | 0.106      | 12                         | 0.049      | 0.146       | 2                                     | 0.099      | 0.80        |
| 計                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15     | 46                          | 0.071      | 0.063         | 1.644      | 54                         | 0.044      | 0.733       | 3                                     | 0.001      | 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)<br>※1: 測定値の幾何平均値<br>※2: 8時間TWAの幾何平均値<br>※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<br>※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<br>※5: 単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均 |        |                             |            |               |            |                            |            |             |                                       |            |             |



|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

254

255

256

257

## 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ア 急性毒性                                    | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 5,000 mg/kg bw 以上</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データなし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = データなし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・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> |
| イ 刺激性/腐食性                                 | <p>皮膚刺激性/腐食性：なし</p> <p>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</p> <p>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>                                                                                                                                                                                                  |
| ウ 感作性                                     | <p>皮膚感作性：なし</p> <p>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</p> <p>調査した範囲内で情報は得られていない</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)<br>(信頼できる) | <p>NOAEL = 2 mg/m<sup>3</sup></p> <p>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が、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、</p>                                                            |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>                     | <p>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ー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<br/> 根拠：種差 (10)<br/> 評価レベル = 0.15 mg/m<sup>3</sup><br/> 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<br/>(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)<br/> LOAEL = 42 mg/m<sup>3</sup> × 0.708 = 29.7 mg/m<sup>3</sup><br/> 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。</p> <p>不確実性係数 UF = 100<br/> 根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)<br/> 評価レベル = 0.037 mg/m<sup>3</sup><br/> 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<br/>(変異原性を<br/>含む)</p> | <p>遺伝毒性：あり</p> <p>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の可能性はある</p> <p>IARC の発がん分類：2B（ヒトに対する発がんの可能性はある）<br/>(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）。</p> <p>動物試験：十分な証拠</p> <p>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起こすかもしれない。</p> <p>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</p> <p>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]</p> <p>LOAEL = 10.4 mg/m<sup>3</sup></p> <p>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</p> <p>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></p> <p>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）</p> <p>ユニットリスク（UR）：報告なし</p> <p>発がんの過剰発生リスク（<math>10^{-4}</math>）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<br/>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。<br/>過剰発生リスク（<math>10^{-4}</math>）に相当するばく露濃度= <math>5 \mu\text{g}/\text{m}^3</math><br/>労働生涯補正後の発がん過剰発生リスク（<math>10^{-4}</math>）に相当するばく露濃度= <math>18.7 \mu\text{g}/\text{m}^3</math><br/>計算式：<math>5 \mu\text{g}/\text{m}^3 / (45/75) \times (18/8) = 18.7 \mu\text{g}/\text{m}^3</math></p> <p>2) リスク評価の算出<br/>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、<math>0.28\text{--}0.30 \text{ mg}/\text{m}^3</math>、<math>0.03 \text{ mg}/\text{m}^3</math> である。</p> <p>3) NIOSH の報告<br/>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、<math>0.29 \text{ mg}/\text{m}^3</math>、<math>0.07 \text{ mg}/\text{m}^3</math> である。</p> |
| <p>コ<br/>許容濃度の設定</p> | <p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA：<math>10 \text{ mg}/\text{m}^3</math>（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。）</p> <p>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）</p> <p>根拠：ラットに二酸化チタン粉末を <math>0, 10, 50, 250 \text{ mg}/\text{m}^3</math> の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、<math>250 \text{ mg}/\text{m}^3</math> 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 <math>10 \text{ mg}/\text{m}^3</math> 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 <math>10 \text{ mg}/\text{m}^3</math> を勧告する。</p> <p>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。</p> <p>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：0.3 mg/m<sup>3</sup> (2013)</p> <p>根拠： 二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物曝露試験では、10 mg/m<sup>3</sup> の長期吸入ばく露により、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは <b>overload</b> により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので、採用しない。Bermudez らの亜慢性試験 (13 週間) において、2 mg/m<sup>3</sup> の曝露濃度は、<b>overload</b> ではないこと、肺にほとんど影響もないことから <b>NOAEL</b> と考えた。Workshop report に基づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、さらに曝露期間が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、0.33 mg/m<sup>3</sup> と推定される。</p> <p>以上の疫学的研究や動物曝露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m<sup>3</sup> と設定する。</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></p> <p>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 <b>NOAEL</b> 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></p> <p>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：erived 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)</p> <p>Recommended benchmark limits：4.0 × 10<sup>4</sup> /cm<sup>3</sup></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：TiO<sub>2</sub>

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LD<sub>50</sub>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、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 | 5,000 mg/kg bw 以上<br>Uf-C (P25 と同じ) | 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 |

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-α, MIP-2, IL-28 など) 濃度の有意な増加が持続した。また、粒径 1 µm 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<br>delta b* |
|---------------|---------------------------|---------------|----------------|--------------------------|-----------------|--------|------------------|
|               |                           | in water*     | in PBS         |                          | deionized water | in PBS |                  |
| F-1           | ルチル                       | 382.0<br>±36% | 2667.2<br>±35% | 5.8                      | 7.49            | 6.75   | 0.4              |
| uf-1          | ルチル                       | 136.0<br>±35% | 2144.3<br>±45% | 18.2                     | 5.64            | 6.78   | 10.1             |
| uf-2          | ルチル                       | 149.4<br>±50% | 2890.7<br>±31% | 35.7                     | 7.14            | 6.78   | 1.2              |
| P25<br>(uf-3) | アナターゼ<br>80% /<br>ルチル 20% | 129.4<br>±44% | 2691.7<br>±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  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase ( $\alpha$ -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

131 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  
132 を認めなかった。

133  
134 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）

135 吸入ばく露

136 ・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  
137 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  
138 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、  
139 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。  
140 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,  
141 haptoglobin, monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)、macrophage colony  
142 stimulating factor (M-CSF)、macrophage-derived chemoattractant (MDC)、  
143 macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)、myeloperoxidase、osteopontin 濃度が  
144 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  
145 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  
146 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  
147 濃度で観察されたが、一過性であった。

148 ・ラット（Wistar、雌、一群 24 匹）に 8.6 mg/m<sup>3</sup> の二酸化チタンナノ粒子（アナターゼ  
149 型、空気力学的直径 4.8 μm、1 次粒子径 15-40nm）を 7 時間/日、5 日/週、1 年間  
150 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  
151 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>。

152 ・米国の Nanostructured & Amorphous Materials Inc (NanoAmor) 社製の一次粒径 3-5  
153 nm のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子（平均一次粒径 3.5 ± 1.0 nm, BET 表面積 219 ± 3  
154 m<sup>2</sup>/g,チャンバー内の SMPS のモビリティ径 120-128 nm)を、雄性 C57BL/6 マウスに吸  
155 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  
156 mg/m<sup>3</sup> 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  
157 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  
158 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  
159 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  
160 球数、LDH、タンパク、サイトカイン（INF-γ, IL-6, IL-18）濃度については、有意な  
161 変化は認められなかった。

162 ・Fisher 344 ラットに、平均 1 次粒径が 21nm（Degussa 社製、表面積 50 m<sup>2</sup>/g、密度  
163 3.8、空気力学的直径 1.7 μm、アナターゼ）と 250nm（Fisher Scientific 社製、表面積  
164 6.5 m<sup>2</sup>/g、密度 3.8、空気力学的直径 1.9 μm、アナターゼ）の二酸化チタンを各々 23.5±3.2  
165 mg/m<sup>3</sup>, 23.0±4.1 mg/m<sup>3</sup> の濃度で、6 時間/日、5 日/週、12 週間にわたり全身ばく露し  
166 た<sup>30)</sup>。リンパ節内の沈着量は、21nm の粒子が 250nm のそれと比較して多かった。ま  
167 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、21nm の粒子の  
168 方が 250nm 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。21nm の粒子の肺内の半減期は 501 日で、250nm 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 35nm, 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、 $51 \pm 9$  nm、 $2.8 \times 10^5$  個/cm<sup>3</sup> であった。二酸化チタンの初期沈着量 (吸入終了 4 日後)は  $12.3 \pm 1.1$   $\mu$ 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 TiO<sub>2</sub> (アナターゼ型 70%/ルチル型 30%, 表面無修飾, サイズ: 20–33 nm, BET 表面積: 48.6 m<sup>2</sup>/g) または顔料グレード TiO<sub>2</sub> (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、1.29–1.44  $\mu$ m 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-α (TNF-α)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 μg /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-18 および脳 TNF-α 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-18 および TNF-α 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 (WP2uvrA 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



359           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  
360           認められた<sup>18, 19, 61)</sup>。

361           ・ *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  
362           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>。

363           ・ 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,  
364           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  
365           (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  
366           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  
367           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、  
368           児動物の DNA 欠失頻度を上昇させたことを示している。

369

| 試験方法     |            | 使用細胞種・動物種                                                                                                                          | 結果  |
|----------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| In vitro | 復帰突然変異試験   | P25ネズミチフス菌 TA98株, TA100株、<br>TA102 株 <sup>18)19)</sup><br>UV/vis照射の有無にかかわらず                                                        | —   |
|          |            | ultrafine TiO <sub>2</sub> (uf-C) = P25<br>ネズミチフス菌TA98株, TA100株,<br>TA1535株およびTA1537株,<br>大腸菌 WP2urvA株 (−S9、+S9) <sup>18)19)</sup> | —   |
|          |            | 二酸化チタン(直径 < 40 nm、<br>Sigma-Aldrich 社製)<br>ネズミチフス菌 TA97株 <sup>18)19)</sup>                                                         | —   |
|          | 染色体異常試験    | P25<br>チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞<br>(CHL/IU) <sup>18)19)</sup><br>非UV/vis 照射                                                              | (−) |
|          |            | UV/vis照射                                                                                                                           | (+) |
|          |            | ultrafine TiO <sub>2</sub> (uf-C)<br>チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞<br>(CHO) (−S9、+S9) <sup>18)19)</sup>                                         | —   |
|          |            | 8種のナノサイズTiO <sub>2</sub><br>チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞<br>(CHO-WBL) <sup>18)19)</sup><br>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)<br>チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞<br>(CHO-K1) <sup>18)19)</sup>                                      | +   |
|          |            |                                                                                                                                    |     |

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

|         |                           |                                                                                                                                                                           |           |
|---------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|         |                           | 二酸化チタン（アナターゼ：<br>10nm(Hombikat UV100),<br>20 nm(Millennium PC500) )<br>ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) <sup>18)19)</sup><br>photoactivation (－)                                       | ＋         |
|         |                           | 3種類の二酸化チタン(ナノサイズルチル<br>型、ナノサイズアナターゼ型、微小粒子<br>ルチル型)：ヒト気管支上皮細胞 (BEAS<br>2B) <sup>18)19)</sup><br>ナノサイズアナターゼ型のみ<br>他の2つの試験 (ナノサイズルチ<br>ル型、微小粒子ルチル型)                          | ＋<br>－    |
|         |                           | P25 50, 100 µg/ml<br>成人健康女性から採取した末梢血リンパ<br>球 <sup>61)</sup>                                                                                                               | いずれも<br>＋ |
|         | 酸化了的DNA損傷試験               | Ultrafine TiO <sub>2</sub> (Sigma-Aldrich 社製、<br>99%、結晶型未記載)<br>ヒトlymphblastoid 細胞(WIL2-NS)<br><sup>18)19)</sup>                                                          | ＋         |
|         |                           | TiO <sub>2</sub> (ルチルとアナターゼの混合、不明)<br>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<br>ーゼ、slashed circle < 100 nm)<br>ヒトlung diploid fibroblast cell<br>[IMR-90]、ヒトbronchial epithelial cell<br>[BEAS-2B] <sup>18)19)</sup> | いずれも<br>－ |
|         | 酸化了的DNA損傷試験<br>(コメットアッセイ) | 二酸化チタン（アナターゼ：10nm<br>(Hombikat UV100), 20 nm(Millennium<br>PC500) )<br>ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) <sup>18)19)</sup><br>photoactivation (－)                                       | ＋         |
| In vivo | 酸化了的 DNA 損傷試験             | P25 0.15-1.2 mg 気管内投与<br>90 日のラット肺 <sup>18)19)</sup>                                                                                                                      | －         |
|         | 小核試験                      | P25<br>総量500 mg/kgを5日間飲水投与した成<br>熟雄マウス末梢赤血球 <sup>18)19)</sup><br>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%)<br>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  $52.7 \pm 3.6 \text{ m}^2/\text{g}$ ) 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  $-11.6 \pm 1.2 \text{ mV}$ 、生理的緩衝液 HBSS 中で  $-9.25 \pm 0.73 \text{ mV}$  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  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、酸素ラジカル  $\text{O}_2^-$ ）の増加が検出された。
- ・二酸化チタン( $\text{TiO}_2$ 、Tioxide Europe 社製)、ナノサイズ粒子の二酸化チタン( $\text{TiO}_2\text{-np}$ 、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 ( $10\text{-}100 \text{ }\mu\text{g/mL}$ )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  $12 \pm 2 \text{ nm}$ 、表面積  $210 \text{ m}^2/\text{g}$ 、ゼータ電位  $-24 \text{ mV}$ )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 ( $0.5 \text{ mg/L}$ )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,  $\text{TiO}_2$  30 nm)及びミクロンサイズ粒子( $\text{TiO}_2$   $1 \text{ }\mu\text{m}$ 、Silica  $1\text{-}5 \text{ }\mu\text{m}$ )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 μm 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 に関しても 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 μm）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> 群では肺泡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 μm）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面に沈着し、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の可能性がある) (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：情報なし<sup>6)</sup>

EU Annex VI：情報なし<sup>7)</sup>

NTP 12<sup>th</sup>：情報なし<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：0.3 mg/m<sup>3</sup>（2013）<sup>6)</sup>（二酸化チタンナノ粒子）

#### 勧告根拠：

二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物曝露試験では、10 mg/m<sup>3</sup> の長期吸入ばく露により、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので、採用しない。Bermudez らの亜慢性試験（13 週間）において、2 mg/m<sup>3</sup> の曝露濃度は、overload ではないこと、肺にほとんど影響もないことから NOAEL と考えた。Workshop report に基づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、さらに曝露期間が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、0.33 mg/m<sup>3</sup> と推定される。

以上の疫学的研究や動物曝露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m<sup>3</sup> と設定する。

NEDO プロジェクト：



許容ばく露濃度 (PL:時限) : 0.6 mg/m<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 × 10<sup>4</sup> /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 6,000 kg/m<sup>3</sup> 以下の比重を持つ滞留性顆粒状ナノ材料で 1-100 nm 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 55 巻 (2013)
- 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),

596 Cancer Unit Risk Values

597 10) World Health Organization (WHO) : “Air Quality Guidelines for Europe, Second  
598 Edition” ,(2000)  
599 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)

600 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"  
601 ([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))

602 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
603 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )

604 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines  
605 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for  
606 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage  
607 exposures.May 2009”(2009)  
608 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )

609 14) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs  
610 (Booklet 2011)

611 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT values. (2010)  
612 ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))

613 16) ACGIH: Titanium Dioxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values and  
614 Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)

615 17)Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM (2007c) Development of  
616 a base set of toxicity test using ultrafine TiO<sub>2</sub> particles as a component of nanoparticle  
617 risk management. Toxicol Lett 171, 99–110.

618 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  
619 チタン (2011)

620 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  
621 プロジェクト (P06041) 「ナノ粒子特性評価手法の調査研究」 (2011)

622 20)Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm AC, Finkelstein J (1992) Role of the alveolar  
623 macrophage in lung injury: Studies with ultrafine particles. Environ Health Perspect 97,  
624 193–199.

625 21)Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K (2004) Increased inflammation and altered  
626 macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. Occup Environ  
627 Med 61, 442–447.

628 22)Sager TM, Kommineni C, Castranova V (2008) Pulmonary response to intratracheal  
629 instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: Role of particle surface area. Part  
630 Fibre Toxicol 5, 17.

631 23)Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL (2006) Pulmonary instillation  
632 studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: Toxicity is not dependent upon particle  
633 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, Oberdörster 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, Yamamoto 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 Sci 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,

- Gres-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/](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf/) assessed on January 7, 2013)
- 63) Takahashi Y, Mizuo M, Shinkai S, Oshio S, Takeda K (2010) Paternal exposure to titanium dioxide nanoparticles increases dopamine levels in the prefrontal cortex and neostriatum of mice. *J Toxicol Sci* 35, 749–756.
- 64) Yamashita K, Yoshioka Y, Hagashisaka 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.

## 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>

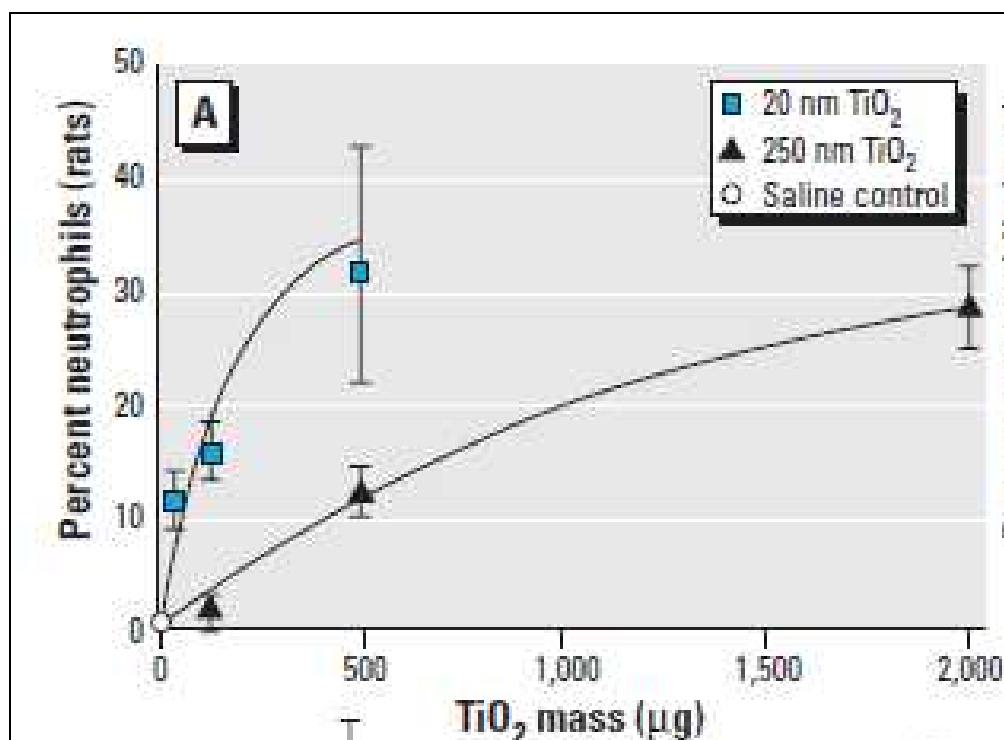
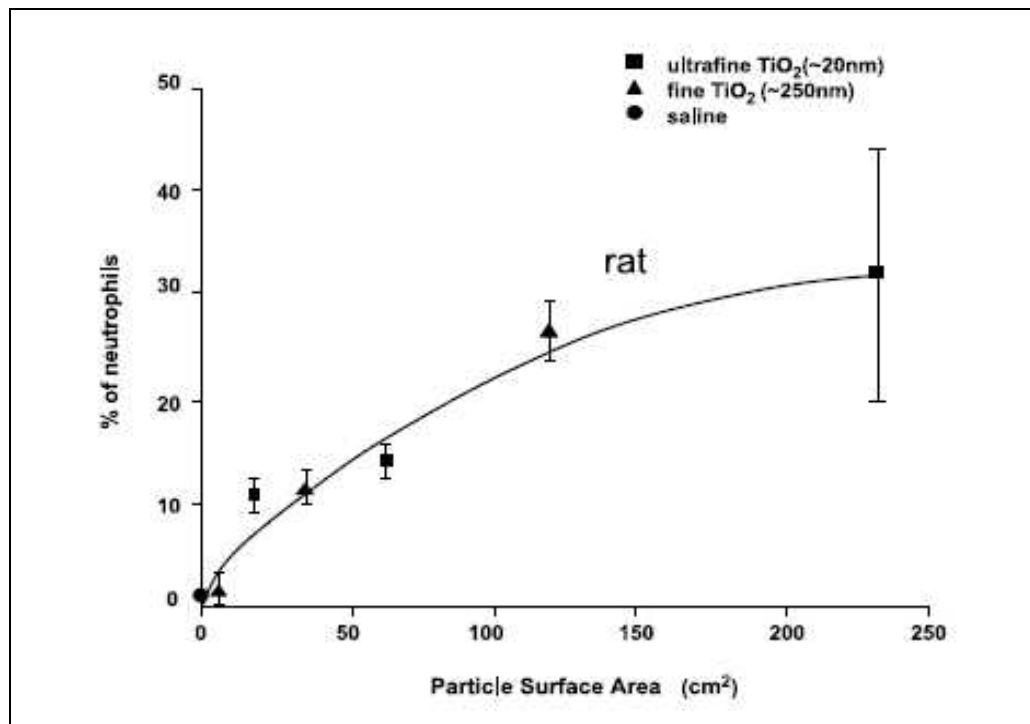


図2は、dosemetrics として質量濃度ではなく、粒子の表面積を用いた場合のラット肺洗浄液中の好中球産生率との関係を示す。図1の質量濃度に比べて、粒子の表面積は dosemetrics として炎症性反応をよりの確に表現できる。

15

16 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>



17

18

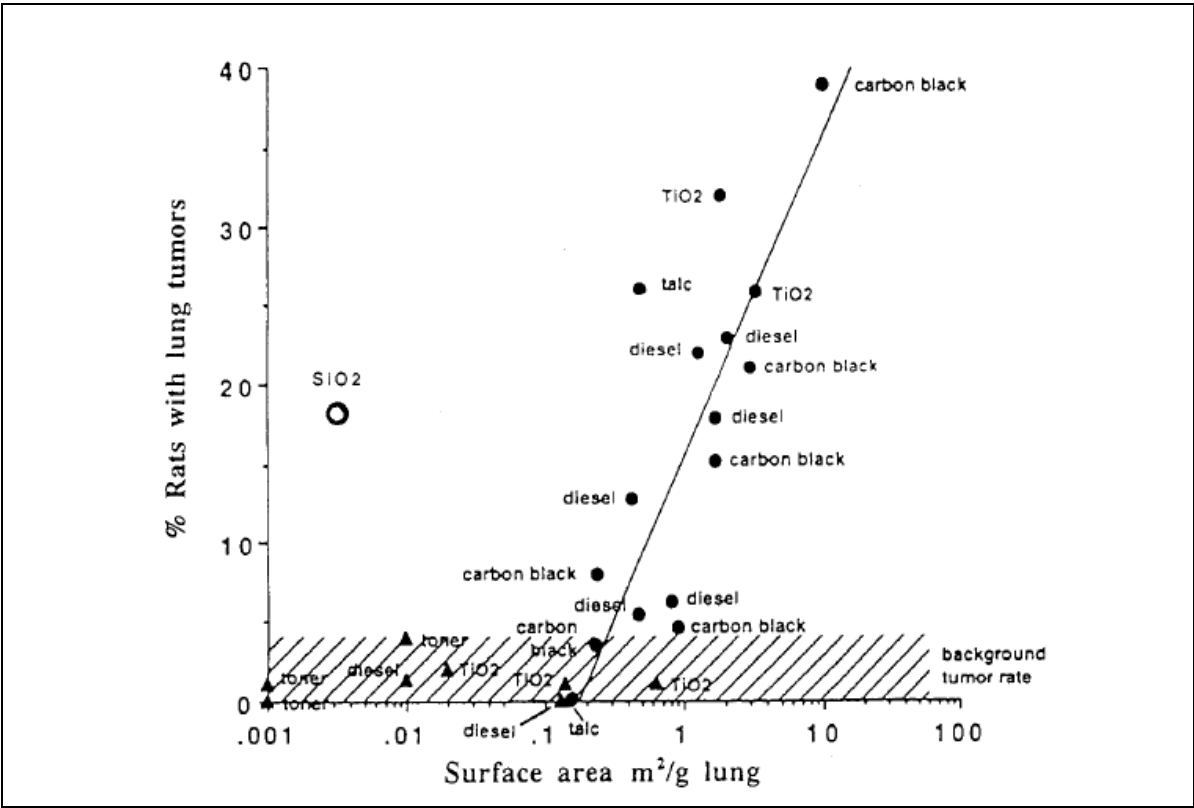
19 図3は長期吸入ばく露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性化学物質の表面積用量  
20 との関連を示している。 表面積用量を用いると一定の用量から急に比率が上昇している。  
21 低毒性の物質でも過剰投与すると肺腫瘍の発生率が増加することを示している。この過剰投  
22 与による肺腫瘍の発生率の増加は、NIOSH、IARC のレポートに報告されている<sup>5, 62)</sup>。また、  
23 この傾向に関しては、肺腫瘍だけでなく、肺の炎症（図1と2を参照）と表面積用量におい  
24 ても認められる。

25



26  
27

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>



28  
29  
30  
31  
32

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

33  
34

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

35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

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  $\mu\text{m}$ 、ばく露濃度: 0、10、50、250  $\text{mg}/\text{m}^3$ )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 1 g 当り、10  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では 3.1%(26.5  $\text{mg}/\text{lung}$ )、50  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では 16.9%(124  $\text{mg}/\text{lung}$ )、250  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では 28%(665  $\text{mg}/\text{lung}$ )であった。肺クリアランス機序は損傷され、250  $\text{mg}/\text{m}^3$  で過負荷になった。しかし、10 と 50  $\text{mg}/\text{m}^3$  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吞噬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蛋白症は 1 年ばく露終了後の 50 と 250  $\text{mg}/\text{m}^3$  群に発現した。250  $\text{mg}/\text{m}^3$  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  $\text{mg}/\text{m}^3$  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 1 g 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 dose-metric 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（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>53)</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<br>mg TiO <sub>2</sub> /lung (雌)                      | 0 mg                | 39.29mg              |
| 肺重量<br>(g) (雌)                                             | 1.44 mg             |                      |

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

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

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

#### 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

155 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、  
 156 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  
 157 ン微粒子の発がん試験の結果である。

158

| 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               |
| mg TiO <sub>2</sub> /lung (雌)                              | 0 mg                | 32.3 mg              | 130 mg               | 545.8 mg              |
| 肺重量 (雄)                                                    | 3.25 mg             |                      |                      |                       |
| (g) (雌)                                                    | 2.35 mg             |                      |                      |                       |

159

| 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             |                     |

160

161 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  
 162 ×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  
 163 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  
 164 濃度を推定した。

165 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  
 166 過剰腫瘍発生率を示す。

| ナノ粒子<br>(雌)                 |            | ナノ粒子と微粒子 (雌)                |            | ナノ粒子と微粒子 (雄、<br>雌)          |            |
|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| TiO <sub>2</sub> 表面<br>積保持量 | 肺腫瘍発<br>生率 | TiO <sub>2</sub> 表面積<br>保持量 | 肺腫瘍発<br>生率 | TiO <sub>2</sub> 表面積<br>保持量 | 肺腫瘍発<br>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<br>(polynomial 3)           | 0.014<br>P=0.62 | 0.008   | 0.0015<br>P=0.63 | 0.0008   | 0.015<br>P=0.64  | 0.0082  | 0.0016<br>P=0.64 | 0.0008   |
| Multistage<br>Cancer<br>(polynomial 3) | 0.014<br>P=0.62 | 0.0077  | 0.0015<br>P=0.63 | 0.0008   | 0.015<br>P=0.62  | 0.0082  | 0.0016<br>P=0.62 | 0.0008   |
| Weibull                                | 0.03<br>P=0.44  | 0.0076  | 0.007<br>P=0.44  | 0.0007   | 0.04<br>P=0.56   | 0.0082  | 0.0075<br>P=0.56 | 0.0008   |
| Log-probit                             | 0.067<br>P=0.55 | 0.0072  | 0.0292<br>P=0.55 | 0.0007   | 0.0711<br>P=0.61 | 0.0077  | 0.0304<br>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)<br>(×1100) | 粒子重量 (g/lung)<br>(÷48) | MPPD によるばく露濃度          |
| multistage 雌<br>1/1000  | 15.4                                    | 0.321                  | 0.28 mg/m <sup>3</sup> |
| multistage 雌<br>1/1000* | 8.8                                     | 0.183                  | 0.16 mg/m <sup>3</sup> |
| multistage 雌<br>1/10000 | 1.65                                    | 0.034                  | 0.03 mg/m <sup>3</sup> |
| multistage 雌            | 0.88                                    | 0.018                  | 0.02 mg/m <sup>3</sup> |

|          |  |  |  |
|----------|--|--|--|
| 1/10000* |  |  |  |
|----------|--|--|--|

### 雄・雌のデータによる吸入ばく露濃度推定

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



ばく露作業報告集計表(酸化チタン)

別 添 3

| ①作業の種類                 | ⑫用途                                                                                                                                                                                                                                                                               | ②事業<br>場数※1 | ③作<br>業数 | 当該作業従事<br>労働者数<br>(人) |                           | 製剤等の製造量・消費量<br>(トン) |                           |                           | 対象物の量<br>(トン) |                           |                           | 当該作業従事時間(時間／月) |                  |                 |                 |                      |                                 | ⑰換気設備設置状況<br>(作業数)              |                |            |                | ⑱保護具使用状況<br>(作業数) |            |                   |         |          |          |    |     | ⑲性状<br>(作業数) |        |        |        | ⑳温度<br>(作業数) |                   |                                   |                        |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|------------|----------------|-------------------|------------|-------------------|---------|----------|----------|----|-----|--------------|--------|--------|--------|--------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------|
|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |          | ④<br>総数※2             | ⑤<br>事業<br>場当<br>たり<br>平均 | ⑥<br>総量<br>※2       | ⑦<br>事業<br>場当<br>たり<br>平均 | ⑧<br>労働<br>者当<br>たり<br>平均 | ⑨<br>総量<br>※2 | ⑩<br>事業<br>場当<br>たり<br>平均 | ⑪<br>労働<br>者当<br>たり<br>平均 | ⑬コード(作業数)      |                  |                 |                 | ⑭<br>総従<br>事時<br>間※3 | ⑮<br>事業<br>場当<br>たり<br>平均<br>※3 | ⑯<br>労働<br>者当<br>たり<br>平均<br>※3 | 局所<br>排気<br>装置 | ブッシ<br>ュプル | 全体<br>換気<br>装置 | その他               | 防じん<br>マスク | 防<br>毒<br>マ<br>スク | 保護<br>衣 | 保護<br>眼鏡 | 保護<br>手袋 | なし | その他 |              | 固<br>体 | 粉<br>末 | 液<br>体 | 気<br>体       | 5<br>0℃<br>未<br>満 | 5<br>0℃<br>以<br>上<br>1<br>0<br>0℃ | 1<br>0<br>0℃<br>以<br>上 |
|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |          |                       |                           |                     |                           |                           |               |                           |                           | 1<br>～<br>20hr | 2<br>21～<br>50hr | 3<br>51～<br>100 | 4<br>101h<br>r～ |                      |                                 |                                 |                |            |                |                   |            |                   |         |          |          |    |     |              |        |        |        |              |                   |                                   |                        |
|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |          |                       |                           |                     |                           |                           |               |                           |                           |                |                  |                 |                 |                      |                                 |                                 |                |            |                |                   |            |                   |         |          |          |    |     |              |        |        |        |              |                   |                                   |                        |
| 30 印刷の作業               | 07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)53作業                                                                                                                                                                                                                                                     | 16          | 53       | 655                   | 40.9                      | 369.1               | 23.1                      | 0.6                       | 513           | 32.1                      | 0.8                       | 19             | 1                |                 | 33              | 4350                 | 271.9                           | 6.6                             | 27             |            | 38             | 4                 | 7          | 19                | 22      | 19       | 37       | 3  |     | 4            |        | 48     | 1      | 36           |                   | 17                                |                        |
| 31 掻き落とし、剥離又は回収の作業     | 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)22作業<br>03(触媒、安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)5作業<br>07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)1作業<br>12(その他)2作業                                                                                                                                             | 9           | 30       | 240                   | 26.7                      | 2193.3              | 243.7                     | 9.1                       | 251.4         | 27.9                      | 1.0                       | 4              | 18               | 4               | 1               | 1095                 | 121.7                           | 4.6                             | 22             |            | 12             | 1                 | 28         | 1                 | 22      | 11       | 26       |    |     | 4            | 23     | 3      |        | 29           | 1                 |                                   |                        |
| 32 乾燥の作業               | 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)15作業<br>03(触媒、安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)1作業<br>06(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)2作業                                                                                                                                | 14          | 19       | 102                   | 7.3                       | 5828.4              | 416.3                     | 57.1                      | 1819          | 129.9                     | 17.8                      | 15             |                  | 1               | 2               | 475                  | 33.9                            | 4.7                             | 11             |            | 7              | 2                 | 16         | 1                 | 6       | 14       | 17       |    | 2   | 8            | 8      | 3      |        | 17           | 1                 | 1                                 |                        |
| 33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造)9作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)618作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)144作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用)18作業<br>5(洗浄を目的とした使用)1作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)8作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)997作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)1作業<br>10(接着を目的とした使用)7作業<br>11(建材の原料としての使用)9作業<br>12(その他)64作業 | 548         | 1888     | 23015                 | 42.0                      | 779072.3            | 1421.7                    | 33.9                      | 407643        | 743.9                     | 17.7                      | 1245           | 206              | 241             | 175             | 59610                | 108.8                           | 2.6                             | 1626           | 51         | 661            | 104               | 1633       | 250               | 719     | 1052     | 1636     | 9  | 9   | 116          | 1495   | 276    | 1      | 1847         | 27                | 14                                |                        |
| 34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造)3作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)21作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)8作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)19作業<br>12(その他)3作業                                                                                                                                                        | 21          | 54       | 563                   | 26.8                      | 146593.8            | 6980.7                    | 260.4                     | 59515.3       | 2834.1                    | 105.7                     | 37             | 7                | 10              |                 | 1365                 | 65.0                            | 2.4                             | 38             |            | 27             |                   | 36         | 4                 | 11      | 43       | 32       | 2  |     | 8            | 38     | 8      |        | 42           | 7                 | 5                                 |                        |
| 35 充填又は袋詰め作業           | 1(ばく露作業報告対象物の製造)24作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)76作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)13作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)28作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)1作業<br>10(接着を目的とした使用)2作業<br>11(建材の原料としての使用)1作業<br>12(その他)6作業                                                      | 60          | 152      | 2386                  | 39.8                      | 347096.7            | 5784.9                    | 145.5                     | 269107        | 4485.1                    | 112.8                     | 57             | 47               | 25              | 23              | 6965                 | 116.1                           | 2.9                             | 118            | 16         | 49             | 15                | 124        | 9                 | 80      | 76       | 134      | 2  | 3   | 17           | 102    | 33     |        | 143          | 9                 |                                   |                        |
| 37 成型、加工又は発泡の作業        | 1(ばく露作業報告対象物の製造)1作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)10作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)10作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)27作業<br>11(建材の原料としての使用)8作業<br>12(その他)17作業                                                                                                   | 35          | 74       | 920                   | 26.3                      | 22212               | 634.6                     | 24.1                      | 1404.2        | 40.1                      | 1.5                       | 31             | 13               | 13              | 17              | 3865                 | 110.4                           | 4.2                             | 39             | 3          | 22             | 16                | 33         | 4                 | 7       | 13       | 52       | 17 | 1   | 37           | 25     | 12     |        | 54           | 1                 | 19                                |                        |
| 38 清掃又は廃棄物処理の作業        | 1(ばく露作業報告対象物の製造)2作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)11作業<br>5(洗浄を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)3作業                                                                                                                                                                           | 9           | 17       | 682                   | 75.8                      | 404844.9            | 44982.8                   | 593.6                     | 138145        | 15349.4                   | 202.6                     | 13             | 3                |                 | 1               | 360                  | 40.0                            | 0.5                             | 6              |            | 1              | 9                 | 15         | 1                 | 3       | 13       | 14       |    |     |              | 15     | 2      |        | 15           | 1                 | 1                                 |                        |
| 39 接着の作業               | 10(接着を目的とした使用)30作業<br>12(その他)2作業                                                                                                                                                                                                                                                  | 15          | 32       | 496                   | 33.1                      | 964.7               | 64.3                      | 1.9                       | 57.3          | 3.8                       | 0.1                       | 10             | 6                | 1               | 15              | 2260                 | 150.7                           | 4.6                             | 12             |            | 7              | 13                | 13         | 9                 | 4       | 21       | 23       | 2  | 4   | 10           |        | 20     | 2      | 23           |                   | 9                                 |                        |
| 40 染色の作業               | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)13作業                                                                                                                                                                                                                      | 9           | 15       | 226                   | 25.1                      | 1700                | 188.9                     | 7.5                       | 690.4         | 76.7                      | 3.1                       | 4              | 6                | 3               | 2               | 725                  | 80.6                            | 3.2                             | 8              |            | 3              | 6                 | 10         | 3                 | 6       | 4        | 7        |    |     |              | 8      | 7      |        | 15           |                   |                                   |                        |
| 41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業   | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)8作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)1作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)4作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)3作業<br>12(その他)1作業                                                                                                                                                    | 6           | 17       | 68                    | 11.3                      | 11786.9             | 1964.5                    | 173.3                     | 3009.4        | 501.6                     | 44.3                      | 14             | 2                | 1               |                 | 285                  | 47.5                            | 4.2                             | 10             |            | 12             |                   | 13         |                   | 13      | 9        | 17       |    |     | 2            | 5      | 10     |        | 15           | 2                 |                                   |                        |
| 42 吹き付け塗装以外の塗装又は塗布の作業  | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)1作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用)2作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)13作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)371作業<br>10(接着を目的とした使用)7作業<br>12(その他)3作業                                                                                               | 72          | 398      | 12458                 | 173.0                     | 18532.67            | 257.4                     | 1.5                       | 1698.3        | 23.6                      | 0.1                       | 161            | 30               | 27              | 179             | 27060                | 375.8                           | 2.2                             | 259            | 20         | 231            | 82                | 57         | 288               | 219     | 195      | 346      | 6  | 17  | 1            | 23     | 366    | 8      | 382          | 11                | 5                                 |                        |



| ①作業の種類                | ⑫用途                                                                                                                                                                                                       | ②事業<br>場数※1 | ③作<br>業数 | 当該作業従事<br>労働者数<br>(人) |                                       | 製剤等の製造量・消費量<br>(トン) |                                       |                               | 対象物の量<br>(トン) |                                       |                               | 当該作業従事時間(時間／月) |                  |                 |                |              |                                             | ⑰換気設備設置状況<br>(作業数)                  |                |                |                | ⑱保護具使用状況<br>(作業数) |                |                       |             |                  |                  |    | ⑲性状<br>(作業数) |    |        |        | ⑳温度<br>(作業数) |        |               |                         |            |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|--------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------------|-------------|------------------|------------------|----|--------------|----|--------|--------|--------------|--------|---------------|-------------------------|------------|
|                       |                                                                                                                                                                                                           |             |          | ④総<br>数※2             | ⑤事<br>業<br>場<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均 | ⑥総<br>量※2           | ⑦事<br>業<br>場<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均 | ⑧労働者<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均 | ⑨総<br>量※2     | ⑩事<br>業<br>場<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均 | ⑪労働者<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均 | ⑬コード(作業数)      |                  |                 |                | ⑭総従<br>事時間※3 | ⑮事<br>業<br>場<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均<br>※3 | ⑯労働者<br>当<br>た<br>り<br>平<br>均<br>※3 | 局所排<br>気装<br>置 | ブッシ<br>ュプ<br>ル | 全体換<br>気装<br>置 | その他               | 防じん<br>マス<br>ク | 防<br>毒<br>マ<br>ス<br>ク | 保<br>護<br>衣 | 保<br>護<br>眼<br>鏡 | 保<br>護<br>手<br>袋 | なし | その他          |    | 固<br>体 | 粉<br>末 | 液<br>体       | 気<br>体 | 50℃<br>未<br>満 | 50℃<br>以上<br>100℃<br>未満 | 100℃<br>以上 |
|                       |                                                                                                                                                                                                           |             |          |                       |                                       |                     |                                       |                               |               |                                       |                               | 1<br>～<br>20hr | 2<br>21～<br>50hr | 3<br>51～<br>100 | 4<br>101h<br>～ |              |                                             |                                     |                |                |                |                   |                |                       |             |                  |                  |    |              |    |        |        |              |        |               |                         |            |
|                       |                                                                                                                                                                                                           |             |          |                       |                                       |                     |                                       |                               |               |                                       |                               |                |                  |                 |                |              |                                             |                                     |                |                |                |                   |                |                       |             |                  |                  |    |              |    |        |        |              |        |               |                         |            |
| 43 鑄造、溶融又は湯だしの作業      | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 5作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 1作業<br>8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 4作業<br>11(建材の原料としての使用) 1作業<br>12(その他) 8作業                         | 7           | 22       | 153                   | 21.9                                  | 4724.4              | 674.9                                 | 30.9                          | 364.8         | 52.1                                  | 2.4                           | 19             | 1                | 1               | 1              | 425          | 60.7                                        | 2.8                                 | 9              | 1              | 11             | 2                 | 21             | 1                     | 16          | 22               | 21               |    |              | 14 | 7      | 1      |              | 15     |               | 7                       |            |
| 44 破碎、粉碎又はふるいわけの作業    | 1(ばく露作業報告対象物の製造)6作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 40作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 3作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用) 2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 9作業<br>12(その他) 5作業                                               | 33          | 65       | 718                   | 21.8                                  | 46647.5             | 1413.6                                | 65.0                          | 7911.2        | 239.7                                 | 11.0                          | 20             | 20               | 19              | 6              | 3075         | 93.2                                        | 4.3                                 | 54             | 11             | 24             | 5                 | 63             |                       | 38          | 30               | 59               |    |              | 7  | 56     | 2      |              | 64     | 1             |                         |            |
| 45 はんだ付け等の作業          | 10(接着を目的とした使用) 1作業                                                                                                                                                                                        | 1           | 1        | 10                    | 10.0                                  | 0                   | 0.0                                   | 0.0                           | 0             | 0.0                                   | 0.0                           | 1              |                  |                 |                | 10           | 10.0                                        | 1.0                                 |                |                |                | 1                 | 1              |                       | 1           | 1                | 1                |    |              | 1  |        |        |              |        |               | 1                       |            |
| 46 吹き付けの作業            | 1(ばく露作業報告対象物の製造)7作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 27作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用) 7作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用) 18作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 608作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)2作業<br>10(接着を目的とした使用) 3作業<br>12(その他) 4作業 | 144         | 676      | 7548                  | 52.4                                  | 145842              | 1012.8                                | 19.3                          | 7698.64       | 53.5                                  | 1.0                           | 176            | 73               | 181             | 241            | 48015        | 333.4                                       | 6.4                                 | 337            | 273            | 153            | 96                | 102            | 559                   | 474         | 388              | 531              | 2  | 6            | 1  | 37     | 617    | 21           | 671    |               | 5                       |            |
| 47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業 | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 28作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 4作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 13作業<br>11(建材の原料としての使用) 7作業<br>12(その他) 1作業                                                   | 18          | 54       | 557                   | 30.9                                  | 32414.37            | 1800.8                                | 58.2                          | 2933          | 162.9                                 | 5.3                           | 48             | 4                | 1               | 1              | 820          | 45.6                                        | 1.5                                 | 8              |                | 44             | 2                 | 45             | 1                     | 21          | 51               | 25               |    |              | 33 | 13     | 8      |              | 41     | 13            |                         |            |
| 48 めっき等の表面処理の作業       | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 1作業                                                                                                                                                                             | 1           | 1        | 1                     | 1.0                                   | 6.2                 | 6.2                                   | 6.2                           | 2.1           | 2.1                                   | 2.1                           | 1              |                  |                 |                | 10           | 10.0                                        | 10.0                                | 1              |                | 1              |                   |                | 1                     |             | 1                | 1                |    |              |    |        | 1      |              | 1      |               |                         |            |
| 49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造)8作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 101作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 41作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 327作業<br>10(接着を目的とした使用) 3作業<br>12(その他) 12作業                                               | 170         | 492      | 6188                  | 36.4                                  | 286476.5            | 1685.2                                | 46.3                          | 107394        | 631.7                                 | 17.4                          | 282            | 85               | 73              | 50             | 17520        | 103.1                                       | 2.8                                 | 402            | 14             | 176            | 35                | 379            | 90                    | 223         | 204              | 420              | 25 | 3            | 18 | 348    | 126    |              | 458    | 16            | 17                      |            |
| 50 その他                | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 1作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 19作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 26作業<br>8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 1作業<br>12(その他) 9作業                                              | 21          | 63       | 651                   | 31.0                                  | 2411.2              | 114.8                                 | 7.0                           | 364           | 17.3                                  | 0.6                           | 45             | 3                | 4               | 11             | 2230         | 106.2                                       | 3.4                                 | 52             |                | 50             | 5                 | 47             | 27                    | 27          | 52               | 54               |    | 1            | 11 | 30     | 11     | 5            | 47     | 9             | 7                       |            |
| 合計<br>(⑬以降は全作業における割合) |                                                                                                                                                                                                           | (※)<br>920  | 4123     | 57637                 |                                       | 2259717             |                                       |                               | 1010521       |                                       |                               | 54%            | 13%              | 15%             | 19%            |              |                                             |                                     | 74%            | 9%             | 37%            | 10%               | 64%            | 31%                   | 46%         | 54%              | 84%              | 2% | 1%           | 7% | 54%    | 38%    | 1%           | 95%    | 2%            | 3%                      |            |

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているので、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。  
 ※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるので、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。  
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

## 別紙

## ナノ粒子酸化チタン標準測定分析法

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 構造式:TiO <sub>2</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | CASNo.: 13463-67-7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 許容濃度等:<br>日本産業衛生学会: 二酸化チタンナノ粒子 0.3mg/m <sup>3</sup><br>(2013 年暫定)<br><br>ACGIH TLV: 10mg/m <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | 物性等<br><br>分子量: 79.9<br>比重: 3.9～4.3<br>沸点: 2500～3000℃<br>融点: 1855℃                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 別名 二酸化チタン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| サンプリング                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  | 分析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| サンプラー : 37mmφ メンブランフィルター<br>(AAWP03700・日本ミリポア(株))<br>吸入性粉じん (PM4.0) としてサンプリング<br>採気量: 20L 以上<br>保存性: 溶解後 14 日間程度まで常温で変化がない事を確認<br>ブランク: 検出せず                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | ・分析方法: 黒鉛炉原子吸光法<br>・溶解:<br>試料を採取したメンブランフィルターを 50mL テフロンビーカーに入れ、超純水 2mL・硝酸 1mL・ふっ化水素酸 1mL・硫酸 3mL を加え、120℃ホットプレート上で 20 分加熱。その後、無水硫酸の白煙が出る(溶液は黄色透明)まで 240℃で 60 分程度加熱。冷却後、超純水で 50ml に定容し、チタンとして定量する。アナターゼ型の酸化チタンは 240℃では溶解しない場合があるので、240℃で加熱後、白濁した際には、試料溶液を 50mL コニカルビーカーに移し、260℃で溶液が黄色透明になるまで加熱し、冷却後、超純水で 50 mL に定容。<br>・機器: HITACHI Z-5010<br>HITACHI チタン中空陰極管<br>パイロチューブ A<br>・測定条件<br>測定波長 364.3nm<br>試料注入量 10μL<br>乾燥温度 1 70-110℃ 25 秒<br>乾燥温度 2 110-310℃ 25 秒<br>灰化温度 1000℃ 15 秒<br>原子化温度 2800℃ 5 秒<br>・検量線: チタン標準液(1000ppm・原子吸光分析用)を 3%硫酸溶液で希釈<br>0.000 μ g/mL、0.025 μ g/mL<br>0.050 μ g/mL、0.100 μ g/mL<br>0.150 μ g/mL、0.200 μ g/mL<br>0.300 μ g/mL、0.400 μ g/mL<br>・定量法: 絶対検量線<br><br>※ふっ化水素酸を用いる際には、SDS に従った安全衛生措置を実施すること |  |
| 精度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 回収率<br><br>以下の製品について 1mg、10mg の添加量で回収率 95%以上<br>① 酸化チタン(表面処理剤: Si、撥水性: 無)<br>酸化チタン含有率: 67%<br>② 酸化チタン(表面処理剤: Si、Al、撥水性: 無)<br>酸化チタン含有率: 85%<br>③ 酸化チタン(表面処理剤: Al、Zr、撥水性: 無)<br>酸化チタン含有率: 81%<br>④ 酸化チタン(表面処理剤: Si、Al、シリコンオイル、撥水性: 有) 酸化チタン含有率: 66%<br>⑤ 酸化チタン(表面処理剤: アルキルシラン、撥水性: 有) 酸化チタン含有率: 91%<br>⑥ 酸化チタン(表面処理剤: Al、ステアリン酸、撥水性: 有) 酸化チタン含有率: 81.7%<br>⑦ 酸化チタン(アナターゼ型、標準試薬)<br>酸化チタン含有率: 98.5%<br>⑧ 酸化チタン(ルチル型、標準試薬)<br>酸化チタン含有率: 99.9% |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 定量下限 (10σ)<br><br>0.0007mg(溶解液中の酸化チタン絶対量として)<br>0.054mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 20L・溶解液量 50mL の場合)<br>0.001mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 960L・溶解液量 50mL の場合)                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 適用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 妨害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |

作成日 平成 26 年 2 月 27 日

## 酸化チタン（ナノ粒子）標準測定分析法（表面コーティングあり）

| 構造式: $\text{TiO}_2$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | CASNo.: 13463-67-7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 許容濃度等: 日本産業衛生学会: 未設定<br>ACGIH TLV: $10\text{mg}/\text{m}^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | 物性等<br>分子量: 79.9<br>比重: 3.9~4.3<br>沸点: $2500\sim 3000^\circ\text{C}$<br>融点: $1855^\circ\text{C}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 別名 二酸化チタン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| サンプリング                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | 分析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| サンプラー: 37mmφメンブランフィルター<br>(AAWP03700・日本ミリポア㈱)<br>PM4.0としてサンプリング<br>サンプリング流量: $2.0\text{L}/\text{min}$<br>サンプリング時間: $2.0\text{L}/\text{min}$ 10min以上<br>採気量: 20L以上<br>保存性: 溶解後14日間程度まで常温で変化がない事を確認<br>ブランク: 検出せず                                                                                                                                    |  | ・分析方法: 黒鉛炉原子吸光法<br>・溶解:<br>試料を採取したメンブランフィルターに超純水 3mL と硝酸 1mL を加え、界面活性剤 (トリトン X-100) を一滴加えて軽く攪拌した後、硫酸 3mL を加え、 $120^\circ\text{C}$ ホットプレート上でメンブランフィルターが溶けるまで加熱。その後、 $240^\circ\text{C}$ までゆるやかに加熱後、溶液が黄色透明になるまで加熱。冷却後、超純水で 50mL に定容。チタンとして定量。<br>・機器: HITACHI Z-5010<br>HITACHI チタン中空陰極管<br>パイロチューブ A<br>・測定条件<br>測定波長 364.3nm<br>試料注入量 10μL<br>乾燥温度 1 $70\sim 110^\circ\text{C}$ 25 秒<br>乾燥温度 2 $110\sim 310^\circ\text{C}$ 25 秒<br>灰化温度 $1000^\circ\text{C}$ 15 秒<br>原子化温度 $2800^\circ\text{C}$ 5 秒<br>・検量線: チタン標準液 (1000ppm・原子吸光分析用) を 3%硫酸溶液で希釈<br>0.000 μg/mL、0.025 μg/mL<br>0.050 μg/mL、0.100 μg/mL<br>0.150 μg/mL、0.200 μg/mL<br>0.300 μg/mL、0.400 μg/mL<br>・定量法: 絶対検量線 |
| 精度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 回収率<br>シリコンコート酸化チタン<br>添加量 1mg の場合 102.8%<br>10mg 105.1%<br>ステアリン酸アルミコート酸化チタン<br>添加量 1mg の場合 98.8%<br>10mg 102.8%<br>酸化チタン (ルチル型)<br>添加量 1mg の場合 101.6%<br>10mg 99.5%<br>定量下限 (10σ)<br>0.0007mg<br>(溶解液中の酸化チタン絶対量として)<br>0.054mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 20L・溶解液量 50mL の場合)<br>0.001mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 960L・溶解液量 50mL の場合) |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 適用 本法はシリコンコート酸化チタン、ステアリン酸アルミコート酸化チタン、酸化チタン (ルチル型) について、確認したものである。                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 妨害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



## 酸化チタン(アナターゼ型・ルチル型)標準測定分析法

|                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 構造式:TiO <sub>2</sub>                                                                                                                                                      |  | CASNo.: 13463-67-7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| 許容濃度等: 日本産業衛生学会: 未設定<br>ACGIH TLV: 10mg/m <sup>3</sup>                                                                                                                    |  | 物性等<br>分子量: 79.9<br>比重: 3.9～4.3<br>沸点: 2500～3000℃<br>融点: 1855℃                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 別名 二酸化チタン                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| サンプリング                                                                                                                                                                    |  | 分析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| サンプラー : 37mmφメンブランフィルター<br>(AAWP03700・日本ミリポア株)<br>サンプリング流量: 2.0L/min<br>サンプリング時間: 2.0L/min 10min 以上<br>採気量: 20L 以上<br>保存性: 溶解後 14 日間程度まで常温で変化がない事を確認<br>ブランク: 検出せず        |  | ・分析方法: 黒鉛炉原子吸光法<br>・溶解:<br>試料を採取したメンブランフィルターに超純水 3mL・硝酸 1mL・硫酸 3mL を加え、260℃ホットプレート上で 1 時間加熱。冷却後、超純水で 50ml に定容。<br>チタンとして定量<br>・機器: HITACHI Z-5010<br>HITACHI チタン中空陰極管<br>パイロチューブ A<br>・測定条件<br>測定波長 364.3nm<br>試料注入量 10μL<br>乾燥温度 1 70-110℃ 25 秒<br>乾燥温度 2 110-310℃ 25 秒<br>灰化温度 1000℃ 15 秒<br>原子化温度 2800℃ 5 秒<br>・検量線: チタン標準液(1000ppm・原子吸光分析用)を 3%硫酸溶液で希釈<br>0.000 μ g/mL、0.025 μ g/mL<br>0.050 μ g/mL、0.100 μ g/mL<br>0.150 μ g/mL、0.200 μ g/mL<br>0.300 μ g/mL、0.400 μ g/mL<br>・定量法: 絶対検量線 |  |
| 精度                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 回収率<br>アナターゼ型<br>添加量 0.117 μ g の場合 95.9%<br>1.010 μ g 95.4%<br>10.006 μ g 99.8%<br>ルチル型<br>添加量 0.109 μ g の場合 98.8%<br>1.017 μ g 96.5%<br>10.010 μ g 103.7%                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 定量下限 (10σ)<br>0.0007mg<br>(溶解液中の酸化チタン絶対量として)<br>0.054mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 20L・溶解液量 50mL の場合)<br>0.001mg/m <sup>3</sup><br>(酸化チタンとして、採気量 960L・溶解液量 50mL の場合) |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 適用                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 妨害                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |