

酸化チタン（ナノ粒子）の評価値（二次評価値）について

1 現在までの経緯

酸化チタン（ナノ粒子）の評価値（二次評価値）については、昨年5月のリスク評価検討会（第2回合同検討会）において、以下の①～③の候補を比較検討のうえ設定することとされたが、詳細な検討方法等については、有害性評価小検討会に委ねられている。

- ① NIOSH の CIB63 において勧告されている R E L
- ② NEDO プロジェクト報告書において提案されている許容ばく露濃度
- ③ 有害性総合評価表案において、毒性試験からの外挿により導出されている評価レベル

2 二次評価値の候補の概要

（１）NIOSH の CIB63 において勧告されている R E L

CIB63(2011)の 51 ～ 71 ページを参照

→ <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf#search='NIOSH CIB63'>

A 設定の考え方

労働生涯（45年間）を通じてばく露しても、肺がんの過剰発生リスクが 1/1,000 未満と計算されるばく露レベル（ナノ粒子及びレスピラブル粒子の2種類の R E L が勧告されている。）

B 濃度レベル

R E L (Recommended Exposure Limit) — T W A (Time Weighted Average)

0. 3 mg/m³（一次粒径が 100 nm 未満のレスピラブル粒子）

1 日 1 0 時間以内、週 4 0 時間の平均値

C 評価のエンドポイント 肺腫瘍

D 外挿に用いた試験結果

ラットの2年間吸入ばく露試験（3件）

- ・Heinrich *et al.* (1995) 試料：ナノサイズ P25
- ・Lee *et al.* (1985) 試料：顔料級 ルチル型
- ・Muhle *et al.* (1989) 試料：顔料級 ルチル型

E 外挿の方法

肺重量当たりの粒子表面積を指標として、上記Dの試験の肺腫瘍発生率との関係を統計モデルにあてはめて、1/1,000 過剰発がんリスクに対応するベンチマーク用量信頼下限値を求め、ヒトのばく露濃度に換算

- ① 上記の3つの試験結果から、ラットの肺重量当たりの粒子表面積と肺腫瘍（扁平上皮の keratinizing cyst を除く）の量－反応関係を把握
- ② 3種類の統計モデルを①の量－反応関係との適合性を加味して加重平均し、1/1,000 過剰発がんリスクに対応するベンチマーク用量信頼下限値を導出 $0.029\text{m}^2/\text{g}$ （肺重量当たり粒子表面積）
- ③ ラットとヒトの肺の表面積の違いにより、②の数値をヒトに外挿し、気中濃度に換算 $0.3\text{ mg}/\text{m}^3$

F その他

CIB63 では、上記の肺腫瘍以外にも、肺の炎症をエンドポイントとして、ベンチマーク用量信頼下限値を導出している。その概要は以下のとおり。

- ① ラットの試験で肺のクリアランスの状況等から、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率が4%となる反応をエンドポイントとして設定
- ② 以下の4つのラットの亜慢性吸入ばく露試験を用いて、肺重量当たりの粒子表面積と気管支肺胞洗浄液中の好中球比率の量－反応関係を把握。（4つの吸入ばく露試験のうち、Bermudez *et al.* (2004) のみがナノ粒子を用いている。）

Tran *et al.* (1999)、Cullen *et al.* (2002)、Bermudez *et al.* (2002)、Bermudez *et al.* (2004)

- ③ 上記の試験結果から、ベンチマーク用量を求めるためのモデルを用いて、ベンチマーク用量信頼下限値を導出、 $0.11\text{ mg}/\text{m}^3$ を採用（ラットとヒトの肺表面積の違いを考慮して、ヒトに対する数値に外挿）

- ④ 上記③の数値 (0.11mg/m^3) を不確実係数 2.5 で除して、 0.004 mg/m^3 のばく露濃度を算出
不確実係数は、種間差 2.5 (上記③の数値の算出過程でトキシコカインेटィックスは既に考慮されていることから、トキシコダイナミックスに相当する 2.5 のみを採用) と個体差 1.0 の積を採用

CIB63 では、上記④のばく露濃度 0.004 mg/m^3 は、肺の炎症を防止し、肺の炎症によって二次的に引き起こされる有害性 (肺がんを含む) を防止するとしている。

ただし、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率 4 % を採用したこと、及び不確実係数 2.5 を採用したことが、安全側に偏っている可能性があるとして、REL としては、上記 E の 1/1,000 過剰発がんリスクに対応するベンチマーク用量信頼下限値から算出した数値を勧告している。

(2) NEDO プロジェクト報告書において提案されている許容ばく露濃度

NEDO プロジェクト報告書 (ナノ材料リスク評価書—二酸化チタン—(2011)) V-1 ~ V-16 ページを参照
→ https://www.aist-riss.jp/projects/nedo-nanorisk/nano_rad2/download/download.cgi?TiO2

A 設定の考え方

当面 15 年程度の亜慢性のばく露期間を想定した許容ばく露濃度 (10 年程度での見直しを前提)

B 濃度レベル

許容ばく露濃度 (PL (Period Limited)) 0.6 mg/m^3 (吸入性粉じんとして)
1 日 8 時間、週 5 日の平均値

C 評価のエンドポイント 肺の炎症

D 外挿に用いた試験結果

ラット、マウス及びハムスターの 13 週間吸入ばく露試験
Bermudez *et al.* (2004) 試料: P25

酸化チタン (ナノ粒子) を用いた 4 つの吸入ばく露試験結果 (Bermudez *et al.* (2004)、Oberdorster *et al.* (1994)、Grassian *et al.* (2007)、Heinrich *et al.* (1995)) を比較検討し、NOAEL の求めることのできる 2 つの試験結果のうち、Grassian *et al.* (2007) はばく露期間が 1 日と短いことから Bermudez *et al.* (2004) を採用

E 外挿の方法

上記 D の試験の気中重量濃度による NOAEL をヒトのばく露濃度に換算

- ① NOAEL として 2 mg/m^3 を採用
2 mg/m^3 でラット、マウス、ハムスターのいずれにおいても、肺の炎症反応はほとんど見られていないことから、この用量を NOAEL として採用
- ② 以下についてラットとヒトの差を補正 $2 \text{ mg/m}^3 \rightarrow 1.82 \text{ mg/m}^3$
- ・ 分時肺換気量
 - ・ 1 日のばく露時間
 - ・ 肺への二次粒子の沈着率（MMAD 等から推定）
 - ・ 体重
- ③ 以下により不確実係数 3 を採用 $1.82 \text{ mg/m}^3 \rightarrow 0.6 \text{ mg/m}^3$
- ・ 種間差 1（肺への沈着率については上記②で補正済み）
 - ・ 用量指標（肺胞沈着速度→肺保持量） 3
 - ・ ばく露期間（亜慢性→慢性） 1（時限的数値のため）

（３）有害性総合評価表案において、毒性試験からの外挿により導出されている評価レベル

- A 設定の考え方
労働生涯を通じてばく露しても、健康障害を引き起こさないばく露レベル
- B 濃度レベル
0.15 mg/m^3 （8 時間 TWA）
- C 評価のエンドポイント 肺の炎症
- D 外挿に用いた試験結果（上記（イ）と同じ試験）
ラット、マウス及びハムスターの 13 週間吸入ばく露試験
Bermudez *et al.* (2004) 試料：P 25
- E 外挿の方法
上記 D の試験の気中重量濃度による NOAEL をヒトのばく露濃度に換算

- ① NOAEL として 2 mg/m^3 を採用（上記（ウ）と同じ数値）
- ② 不確実係数及び時間補正によりヒトに外挿 $2 \text{ mg/m}^3 \rightarrow 0.15 \text{ mg/m}^3$
- ・不確実係数として 10（種間差）を採用
 - ・ばく露時間を補正（6時間→8時間）

F その他

有害性総合評価表案では、生殖・発生毒性についても評価レベルが記載されているが、表面処理をした酸化チタン（ナノ粒子）を用いた試験結果から導出したものであるため、参考扱いとされている。

（参考）現行の評価値（二次評価値）の設定方法

（ア）許容濃度又はTLVが設定されている場合

原則として、設定されている次のいずれかの濃度を選定する。

両者の値がある場合、両者が一致している場合はその値を、また、両者が異なっている場合には、最新の知見を考慮して、いずれかの値とする。

なお、最新の知見から判断し、（イ）による決定方法のほうが適切な場合は、（イ）の方法によるものとする。

- a 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度
- b 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が提言しているばく露限界値（TLV）

（イ）（ア）以外の場合（許容濃度、TLVが設定されていない場合）

- a 米国のREL（Recommendable Exposure Limit；勧告ばく露限界）、ドイツのMAK（Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen；最大職場濃度）、英国のWEL（Workplace Exposure Limit；職場ばく露限界）その他の外国機関において職場環境に関する濃度基準が定められている場合は、最新の知見を考慮していずれかの値を用いる。
- b aの値が設定されていない場合は、一般環境に関する濃度基準が定められている場合には、最新の知見を考慮してその値を参考にする。

- c a 及び b の値が設定されていない場合は、発がん性以外の毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) から外挿した値を用いる。
- d a ～ c の値が設定されていない場合又は得られない場合は、構造的に類似した化学物質で、有害性等の性質も類似していると思われる物質について、(ア)、(イ) a ～ c の優先順位で二次評価値を決定する。
- e 構造的に類似した化学物質の許容濃度等がない場合については、個別に検討を行って二次評価値を決定する。個別に検討を行う場合の方法として、たとえば次の方法が挙げられる。
 - 職場での定量下限値、工学的対策の最大設定時の管理可能な最低値など feasibility (実行可能性) のある最低値を参考にする。

(平成 24 年 3 月 22 日 有害性評価小検討会資料より)