

リスク評価候補物質選定参考資料

＜目 次＞

1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか	-----	2
酸化チタンの粒子サイズによる有害性の比較	-----	3
2 技術的な観点から、当面、リスク評価が実施可能であるかどうか		
(1) 有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか	-----	2 1
① 関係機関における許容濃度等の設定状況	-----	2 1
② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況	-----	2 2
(2) ばく露実態の把握が可能であるかどうか	-----	2 3
① 公表されている主要な測定方法の状況	-----	2 3
② 労働現場におけるばく露実態調査の例	-----	2 5

注：酸化チタンについては、既に、リスク評価検討会において、ナノサイズのもののリスク評価の実施が決定されているが、本資料は、他の物質の状況を酸化チタンと比較することにより、リスク評価候補物質の選定に役立てるために作成したものである。

1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか

次ページ以降に、酸化チタンの粒子サイズによる有害性の比較表を示す。この比較表で対象とした有害性の種類、及び作成に用いた資料は以下のとおり。

(1) 対象とした有害性の種類

リスク評価対象物質の選定に当たって勘案している主な有害性である、発がん性、生殖毒性、神経毒性の3種類に、多くの試験研究報告において酸化チタンの主要な有害性とされている肺毒性を加えた4種類

(2) 作成に用いた資料

①「ナノマテリアルに係る有害性等の情報収集報告書」（平成23年3月中央労働災害防止協会（22年度委託調査報告書））
ナノサイズの酸化チタンの有害性に関する情報を要約して、表に記載。（「出典」の右肩の1）

②有害性評価書（平成21年度に中央労働災害防止協会への委託により作成）
この有害性評価書の記載の中で、酸化チタンの一次粒子径について情報のあるものを抜き出して、表に記載。（「出典」の右肩の2）

③「ナノ材料リスク評価書「酸化チタン」」（平成23年7月）（経済産業省委託研究（NEDOプロジェクト）報告）
上記①を補足するために、ナノサイズの酸化チタンの有害性に関する情報を要約して、表に記載。（「出典」の右肩の3）

④IARC MONOGRAPHS Vol.93
IARCの発がん性評価の根拠となっている有害性情報のうち、Pott & Roller(2005)の要約を表に記載。（「出典」の右肩の4）

酸化チタンの粒子サイズによる有害性の比較

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等																														
1 発がん性 (動物試験) ①吸入ばく露	[出典] Heinrich <i>et al.</i> (1995) ^{1) 3)} [期間] 2 年間ばく露、6 ヶ月観察 [試料] P 2 5 一次粒径 15 ～ 40nm、比表面積 48 m²/g ～ 80 %アナターゼ型、～ 20 %ルチル型 [ばく露濃度] 平均 <u>10 mg/m³</u> 7.5 mg/m³ 4 ヶ月、15 mg/m³ 4 ヶ月、10 mg/m³ 1 6 ヶ月 [動物種と結果] ・ Wistar ラット (雌性) 腫瘍発生 32 / 100 (コントロール群 1 / 217) 良性扁平上皮腫瘍 20 / 100 (0 / 217) 扁平上皮癌 3 / 100 (0 / 217) 腺腫 4 / 100 (0 / 217) 腺癌 13 / 100 (1 / 217) 血管腫 0 / 100 (0 / 217) ・ NMRI マウス (雌性) 同様なばく露を行った結果、腫瘍発生数増加を認めなかった。	[出典] Lee <i>et al.</i> (1985) ²⁾ [期間] 2 年間ばく露 (6 時間／日、5 日／週) 3 ～ 12 ヶ月観察 [試料] <u>ルチル型</u>、84 %が吸入性粒子 [ばく露濃度] 10、50、<u>250 mg/m³</u> [動物種と結果] C D ラット 肺腫瘍 <table><tr><td></td><td>対象群</td><td>低濃度群</td><td>中濃度群</td><td>高濃度群</td></tr><tr><td>雄</td><td>2 / 79</td><td>1 / 71</td><td>1 / 75</td><td>12 / 77</td></tr><tr><td>雌</td><td>0 / 77</td><td>0 / 75</td><td>0 / 74</td><td>13 / 74</td></tr></table> 嚢胞性角質扁平上皮癌 <table><tr><td></td><td>対象群</td><td>低濃度群</td><td>中濃度群</td><td>高濃度群</td></tr><tr><td>雄</td><td>0 / 79</td><td>0 / 71</td><td>0 / 75</td><td>1 / 77</td></tr><tr><td>雌</td><td>0 / 77</td><td>1 / 75</td><td>0 / 74</td><td>13 / 74</td></tr></table>		対象群	低濃度群	中濃度群	高濃度群	雄	2 / 79	1 / 71	1 / 75	12 / 77	雌	0 / 77	0 / 75	0 / 74	13 / 74		対象群	低濃度群	中濃度群	高濃度群	雄	0 / 79	0 / 71	0 / 75	1 / 77	雌	0 / 77	1 / 75	0 / 74	13 / 74
		対象群	低濃度群	中濃度群	高濃度群																											
雄	2 / 79	1 / 71	1 / 75	12 / 77																												
雌	0 / 77	0 / 75	0 / 74	13 / 74																												
	対象群	低濃度群	中濃度群	高濃度群																												
雄	0 / 79	0 / 71	0 / 75	1 / 77																												
雌	0 / 77	1 / 75	0 / 74	13 / 74																												
		[出典] Muhle <i>et al.</i> (1989) ^{2) 3)} [期間] 2 年間ばく露 (6 時間／日、5 日／週) [試料] <u>ルチル型</u>、気中粒子径 1.1 μ m [ばく露濃度] 5 mg/m³ [動物種と結果] F344 ラット 雌雄、1 群 100 匹 <u>肺がん発生率に対象群との違いはなし。</u>																														

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等																																																														
②気管内投与	[出典] Pott & Roller(2005) ⁴⁾ [期間] 5～30 週間（1 回／週）ばく露、最大 30 ヶ月観察 [試料] 3 種類のうち 2 種類がナノサイズ ・ P 2 5（親水性） 中央粒径 ～ 25 nm、<u>主にアナターゼ型</u> 比表面積 52m²/g ・ P 8 0 5（疎水性） 中央粒径 21 nm（類似の酸化チタンナノ粒子から推定） 比表面積 32.5m²/g [用量] ・ P 2 5 5 × 3 mg、5 × 6 mg、10 × 6 mg ・ P 8 0 5 15 × 0.5 mg、30 × 0.5 mg [動物種] SPF Wistar ラット（雌性） P 2 5 各群 48 匹（処理後 42 ～ 46 匹） P 8 0 5 15 × 0.5 mg <u>24 匹（処理後 11 匹）</u> 30 × 0.5 mg <u>48 匹（処理後 15 匹）</u> 無処理 48 匹（処理後 46 匹） [結果] 肺腫瘍の発生率（％） <table><tr><th></th><th></th><th>良性</th><th>悪性</th><th>合計</th><th>他の臓器からの転移</th></tr><tr><td rowspan="3">P 2 5</td><td>5 × 3 mg</td><td>21.4</td><td>31.0</td><td><u>52.4</u></td><td>14.3</td></tr><tr><td>5 × 6 mg</td><td>17.4</td><td>50.0</td><td><u>67.4</u></td><td>15.2</td></tr><tr><td>10 × 6 mg</td><td>23.9</td><td>45.7</td><td>69.6</td><td>15.2</td></tr><tr><td rowspan="2">P 8 0 5</td><td>15 × 0.5 mg</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>9.1</td></tr><tr><td>30 × 0.5 mg</td><td>6.7</td><td>0.0</td><td>6.7</td><td>6.7</td></tr><tr><td>無処理</td><td></td><td>0.0</td><td>0.0</td><td><u>0.0</u></td><td>13.0</td></tr></table>			良性	悪性	合計	他の臓器からの転移	P 2 5	5 × 3 mg	21.4	31.0	<u>52.4</u>	14.3	5 × 6 mg	17.4	50.0	<u>67.4</u>	15.2	10 × 6 mg	23.9	45.7	69.6	15.2	P 8 0 5	15 × 0.5 mg	0.0	0.0	0.0	9.1	30 × 0.5 mg	6.7	0.0	6.7	6.7	無処理		0.0	0.0	<u>0.0</u>	13.0	[出典] 同左 [期間] 同左 [試料] 3 種類のうち 1 種類はナノサイズよりもやや大きいと考えられる。 ・ AL 23 203-3（親水性） 中央粒径 ～ 200 nm、<u>アナターゼ型</u> 比表面積 9.9m²/g [用量] ・ AL 23 203-3 10 × 6 mg、20 × 6 mg [動物種] 同左 AL 23 203-3 各群 48 匹（処理後 44 匹） 無処理 同左 [結果] 肺腫瘍の発生率（％） <table><tr><th></th><th></th><th>良性</th><th>悪性</th><th>合計</th><th>他の臓器からの転移</th></tr><tr><td rowspan="2">処理</td><td>10 × 6 mg</td><td>15.9</td><td>13.6</td><td><u>29.5</u></td><td>11.4</td></tr><tr><td>20 × 6 mg</td><td>38.6</td><td>25.0</td><td><u>63.6</u></td><td>2.3</td></tr><tr><td>無処理</td><td></td><td>0.0</td><td>0.0</td><td><u>0.0</u></td><td>13.0</td></tr></table>			良性	悪性	合計	他の臓器からの転移	処理	10 × 6 mg	15.9	13.6	<u>29.5</u>	11.4	20 × 6 mg	38.6	25.0	<u>63.6</u>	2.3	無処理		0.0	0.0	<u>0.0</u>	13.0
		良性	悪性	合計	他の臓器からの転移																																																											
P 2 5	5 × 3 mg	21.4	31.0	<u>52.4</u>	14.3																																																											
	5 × 6 mg	17.4	50.0	<u>67.4</u>	15.2																																																											
	10 × 6 mg	23.9	45.7	69.6	15.2																																																											
P 8 0 5	15 × 0.5 mg	0.0	0.0	0.0	9.1																																																											
	30 × 0.5 mg	6.7	0.0	6.7	6.7																																																											
無処理		0.0	0.0	<u>0.0</u>	13.0																																																											
		良性	悪性	合計	他の臓器からの転移																																																											
処理	10 × 6 mg	15.9	13.6	<u>29.5</u>	11.4																																																											
	20 × 6 mg	38.6	25.0	<u>63.6</u>	2.3																																																											
無処理		0.0	0.0	<u>0.0</u>	13.0																																																											

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
②気管内投与 (つづき)	[出典] Boom <i>et al.</i> (2000)³⁾ [期間] 5 週間 (1 回/週) ばく露、129 週間観察 [試料] 2 種類のうち 1 種類がナノサイズ 粒子径 21 nm [用量] 6 mg [動物種] Wistar ラット [結果] <u>腫瘍発生率 50 %</u> (対象群 5 %)	[出典] 同左 [期間] 6 週間 (1 回/週) ばく露、129 週間観察 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりも大きい。 粒子径 250 nm [用量] 10 mg [動物種] 同左 [結果] <u>腫瘍発生率 20.9 %</u> (対象群 5 %)
	[出典] Yokohira <i>et al.</i> (2005)¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類がナノサイズ [動物種と結果] F344 ラット (雄性) <u>有意な影響は認められず。</u> (ただし 1 群 15 匹の実験)	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類がミクロンサイズ [動物種と結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
③腹腔内投与	[出典] Pott <i>et al.</i> (1987)³⁾ [期間] 単回～20週投与、30ヶ月観察 [試料] P25 <u>アナターゼ型</u> [用量] 5mg 単回投与 ～ 5mg/回×1回/週×20週 [動物種と結果] ・SDラット（雌性） 5mg 単回投与 <u>腫瘍を有する個体の増加なし</u> ・Wistarラット（雌性） 5mg 単回 週1回・3週 2,4,4mg 週1回・5週 合計90mg 週1回・20週 5mg/回 <u>腫瘍を有する個体の増加なし</u>	
2 生殖毒性 (動物試験)	[出典] Takeda <i>et al.</i> (2009)¹⁾ [試料] <u>アナターゼ型</u>、粒径 25～70 nm Sigma-Aldrich 社製 [動物種] ICR マウス [投与方法] 妊娠マウスに皮下投与 [用量] 0.1mg、交尾後3、7、10、14日の4回 [結果] 6週齢仔の精巣及び脳内に酸化チタンのナノ粒子が見い出され、精子産生量の減少及び脳の嗅球内における変化（カスパーゼ-3（アポトシスのバイオマーカー）陽性細胞数の増加）が認められた。	[出典] Fedulov <i>et al.</i> (2008)³⁾ [試料] 吸入性サイズの酸化チタン [動物種] マウス [投与方法] 妊娠マウスに単回鼻腔内投与 [用量] 妊娠14日目に50 µg [結果] 非妊娠マウスに比べて、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が上昇児に、生後12～14日において、気道の過敏反応性及びアレルギー感受性が上昇（BALF中の好酸球の増加）、肺浸潤がみられた。

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
2 生殖毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Shimizu <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試料] <u>アナターゼ型</u>、粒径 25 ～ 70 nm、比表面積 20 ～ 25m²/g Sigma-Aldrich 社製 [動物種] CD-1 (ICR) マウス [投与方法] 妊娠マウスに皮下投与 [用量] 1 μg / μl 懸濁液 100 μl 妊娠 6、9、12、15 日目の 4 回 [結果] 新生仔脳内でアポトーシスに関連した遺伝子発現変動が認められ、出生後早期に脳発達に関連する遺伝子発現変動が、2 ～ 3 週齢の脳内で酸化ストレス応答に関連する遺伝子発現変動が認められた。また、神経伝達と精神疾病に関連する遺伝子発現変動が認められた。以上から、妊娠中の酸化チタンのナノ粒子へのばく露は、<u>中枢神経系の発達及び機能に関連する遺伝子発現を変動させる可能性がある</u>と結論されている。	
	[出典] Hougaard <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] UV-titanL181 <u>ルチル型</u> 平均 XRD サイズ 20.6 ± 0.3nm 比表面積 107.7m²/g、多価アルコールで表面をコート [動物種] C57BL/6BomTac マウス [投与方法] 妊娠マウスに吸入ばく露 [用量] 妊娠 8 ～ 18 日目に、1 日 1 時間、42mg/m³ [結果] 母体の BALF 中の細胞計測で肺の炎症所見を認めた。 <u>仔には、中程度の神経行動変化 (open field の中央を回避する傾向、雌にブレパルス抑制の増大)</u> がみられた。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
2 生殖毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Trouiller <i>et al.</i> (2009) ³⁾ [試料] P 25 <u>アナターゼ型 75 %、ルチル型 25 %</u> <u>一次粒子径 21 nm、比表面積 50m²/g</u> [動物種] C57B1/6Jp^{mn}/p^{mn} マウス [投与方法] 妊娠マウスに飲水投与 [用量] 妊娠 8.5 ～ 18.5 日に 500mg/kg [結果] <u>児の生後 20 日の眼で DNA 欠失頻度の上昇がみられた。</u>	
3 神経毒性 (動物試験)	[出典] Wang J <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズ 80 nm、<u>ルチル型</u> [動物種] CD-1 (ICR) マウス (雌性) [投与方法] 鼻腔内に注入 [用量] 30 日間に 1 日おきに 15 回、500 μg / 匹 [結果] ・脳のチタン濃度は、海馬>嗅球>小脳>皮質となった。 ・<u>海馬 CA1 領域で明らかなニューロンの形態変化等が観察された。</u> ・<u>全脳レベルで、酸化ストレスに伴う変化が観察された。</u> ・GFAP やアセチルコリンの含有量は対象群に比べて有意に増加した。<u>(右欄のアナターゼ型のものが、本欄のルチル型よりも有意に高かった。)</u>	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりやや大きい。155 nm、<u>アナターゼ型</u> [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
3 神経毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Wang J <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズ 80 nm、<u>ルチル型</u>、Hangzhou Dayang Nanotechnology 社 [動物種] CD-1 (ICR) マウス (雌性) [投与方法] 鼻腔内に注入 [用量] 約 500 μg を 1 日おきに投与し、2、10、20、30 日後に 屠殺 [結果] ・投与された二酸化チタンは、嗅球を経由して、直接、脳に移 行した。 ・<u>病理学的変化は、海馬と嗅球に認められた。</u> ・<u>脂質過酸化(酸化ストレス反応)は、特に右欄のアナターゼ 型のものを 30 日間投与した個体において顕著であった。</u> ・<u>右欄のアナターゼ型のものの投与では、TNF-αと IL-1 β レベ ルの上昇を伴う強い炎症反応を惹起した。</u>	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりやや 大きい。 155 nm、<u>アナターゼ型</u>、 Zhonglian Chemical Medicine 社 [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典] Hu R <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] テトラフルフルトキシタンの加水分解により調整 平均径 5 nm、比表面積 174.78m²/g、<u>アナターゼ型</u> [動物種] CD-1 (ICR) マウス [投与方法] 経胃的に投与 [用量] 0、5、10、50mg/kg 60 日間 [結果] ・<u>空間認識記憶行動の障害が認められた。</u> ・<u>脳内の微量元素量の変動、Na⁺/K⁺-ATPase 等の酵素の活性低 下、脳内コリン作動性機能の障害、ノルエピネフリン等の神経伝達 物質とその代謝物の量の低下、アセチルコリン等の増加が認められ た。</u>	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験)	[出典] Ferin <i>et al.</i> (1992)¹⁾ [試料] 4 種類のうち 2 種類はナノサイズ ・ TiO₂-S 一次粒径 12 nm、<u>ルチル型</u> ・ TiO₂-D 一次粒径 21 nm、<u>アナターゼ型</u>、比表面積 50m²/g [動物種] F344 ラット (雄性) [投与方法] ・ 気管内投与 TiO₂-S、TiO₂-D ・ 吸入ばく露 TiO₂-D 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) [用量] ・ 気管内投与 500 μg (TiO₂-D は 65 ~ 1000 μg) ・ 吸入ばく露 23.5 ± 3.2 mg/m³ [結果] ・ 右欄の粒子に比べて、<u>粒子の小さいもののほうがより多く、肺間質に移行した。</u> ・ 肺クリアランスも粒子の小さいもののほうが遅延した。 ・ 間質への移行は急性の炎症反応を伴った。 ・ ばく露終了後、<u>多核白血球数は、ほぼコントロールレベルまで減じた。</u>	[出典] 同左 [試料] 4 種類のうち 2 種類はナノサイズよりも大きい。 ・ TiO₂-R 一次粒径 230 nm、<u>ルチル型</u> 比表面積 8.0m²/g ・ TiO₂-F 一次粒径 250 nm、<u>アナターゼ型</u> 比表面積 6.5m²/g [動物種] 同左 [投与方法] ・ 気管内投与 TiO₂-R、TiO₂-F ・ 吸入ばく露 TiO₂-F 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) [用量] ・ 気管内投与 500 μg ・ 吸入ばく露 23.0 ± 4.1 mg/m³

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Oberdorster <i>et al.</i> (1994)¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズ TiO₂-D 粒径 20 nm、<u>アナターゼ型</u> [動物種] F344 ラット (雄性) [投与方法] 吸入ばく露 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) [用量] 23.5 ± 2.9mg/m³ [結果] ・右欄のものよりも本欄の<u>ナノサイズのもののほうが、より強い炎症反応を引き起こした。</u> ・ばく露終了 1 年後の全肺内滞留、肺間質移行、上皮細胞への影響、間質繊維化巣、肺泡マクロファージ機能障害は、ナノサイズのものがより顕著で、粒子表面積と相関が認められた。	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりも大きい。 TiO₂-F 粒径 250 nm、<u>アナターゼ型</u> [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 22.3 ± 4.2mg/m³ [結果] 同左
	[出典] 森本ら (2008)¹⁾ [試料] ばく露チャンバー内の空气中幾何平均径 51 nm [動物種] ラット [投与方法] 吸入ばく露 4 週間 (6 時間/日、5 日/週、18 日間) [用量] 平均粒子濃度 2.8 × 10⁵ / cc [結果] ・肺の病理学的検討では顕著な炎症反応は認められなかった。 ・BALF 中の総細胞数や好中球の増加を認めなかった。ケモカイン CINC-3 濃度は増加した。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Ma-Hock <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試料] 一次粒径 25.1nm (13 ~ 71nm)、比表面積 51.1m²/g <u>アナターゼ型 86 %、ルチル型 14 %</u> 表面コートなし [動物種] Wistar ラット (雄性) [投与方法] 吸入ばく露 5 日間 (6 時間/日) [用量] 0、2、10、50 mg/m³ [結果] ・ <u>ばく露により、肺の形態学的変化や重量増加が観察された。</u> ・ 濃度に依存して、BALF 中の総細胞数、多形核好中球、総蛋白、各種酵素活性、各種細胞内メディエーターが増加し、肺の炎症が示唆された。 ・ 全身毒性は認められなかった。 ・ 気管支・細気管支における細胞増殖亢進が全ての濃度で観察された。	
	[出典] Kim <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試料] Degussa 社、粒径 30 nm、<u>ルチル型</u>、比表面積 35.7m²/g [動物種] マウス (Balb/C、雄性) [投与方法] 咽頭吸入ばく露 連続 5 日間 [用量] 0.1、1、5 mg/kg/日 [結果] ・ <u>ナノサイズのは右欄のものに比べて、細胞毒性が強く、量に依存して、肺の損傷及び好中球浸潤がみられた。</u> ・ BALF 中の総細胞数では、ナノサイズの 1 mg/kg 投与で有意な上昇がみられた。	[出典] 同左 [試料] Sigma-Aldrich 社、粒径 1 μm、<u>ルチル型</u> 比表面積 5.8m²/g [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Rossi <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] 5種類のうち、4種類がナノサイズ (外に非晶質ナノシリカ 1種類) ▪ nanoTiO₂+SiO₂ rutile 粒径 10 nm × 40 nm、<u>ルチル型、シリカコーティング</u> 比表面積 132 m²/g ▪ nanoTiO₂anatase 粒径 < 25 nm、<u>アナターゼ型</u>、比表面積 222 m²/g ▪ nanoTiO₂ rutile/anatase 粒径 30 nm × 40 nm、<u>ルチル型 90 %、アナターゼ型 10 %</u>、比表面積 23 m²/g ▪ nanoTiO₂ anatase/brookite 粒径 ~ 21 nm、<u>アナターゼ型+ブルカイト型 (3 : 1)</u> 比表面積 61 m²/g [動物種] マウス (BALB/c/Sca、雌性) [投与方法] 吸入ばく露 4日連続で2時間、 又は、4週間にわたり4日連続で2時間 [用量] 132 mg/m³ [結果] <u>nanoTiO₂+SiO₂ rutile のみが、肺の好中球増多を生じ、他のコーティングのない酸化チタンもナノシリカも肺の炎症反応を引き起こさなかった。</u>	[出典] 同左 [試料] 5種類のうち、1種類はナノサイズよりも大きい ▪ coarseTiO₂ rutile 粒径 < 5 μm、<u>ルチル型</u>、比表面積 2 m²/g [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典] Oberdoerster <i>et al.</i> (1990) ²⁾ [試料] 超微粒子 [動物種] F344 ラット [投与方法] 吸入ばく露 10日間 (6時間/日) [用量] 24 mg/m³ [結果] <u>肺の炎症反応を認め、その程度は超微粒子で強かった。</u>	[出典] 同左 [試料] 微粒子 [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Bermudez <i>et al.</i> (2004)³⁾ [試料] P 25 平均一次粒径 21 nm <u>アナターゼ型 80 %、ルチル型 20 %</u> [動物種] F344 ラット (雌性)、B6C3F1 マウス (雌性)、 SYR ハムスター (雌性) [投与方法] 吸入ばく露 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) [用量] 0.5、2、10mg/m³ [結果] - ラット及びマウスにおいては、10mg/m³ で BALF 中の LDH やタンパク濃度が有意に増加し、肺内からの酸化チタン粒子のクリアランスが有意に低下 - ハムスターにおいては、10mg/m³ でも炎症バイオマーカーの有意な増加、肺内からの酸化チタン粒子のクリアランスの有意な低下はみられなかった。	[出典] 同左 [結果] 左記の動物群の反応が、過去に筆者の行った顔料級酸化チタン (ルチル型) の 13 週連続ばく露試験 (Bermudez <i>et al.</i> (2002)) の 50mg/m³ ばく露群と同程度であったと記されており、ばく露濃度を重量ではなく、粒子表面積で表した場合に、両試験のばく露濃度は同程度になると考察されている。
	[出典] Grassian <i>et al.</i> (2007)³⁾ [試料] Nanostructured & Amorphous Material Inc 社製 平均一次粒径 5 nm、<u>アナターゼ型</u>、比表面積 219m²/g [動物種] C57BL/6 マウス (雄性) [投与方法] 吸入ばく露 4 時間 (1 日)、10 日間連続 4 時間 [用量] 0.77、7.22mg/m³ 1 日、8.88mg/m³ 10 日 [結果] 10 日間のばく露では、ばく露終了後 2 週間まで、BALF 中のマクロファージ数の有意な増加が認められたが、3 週間時点では回復が確認され、<u>変化は一過性であった。</u>	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Oberdorster <i>et al.</i> (1990)¹⁾ [試料] 2種類のうち1種類はナノサイズ TiO₂-D 粒径 30 nm [動物種] F344 ラット(雄性) [投与方法] 気管内注入 1、29、59 日後に屠殺 [結果] ・ <u>ナノサイズのものは、1 日後に強い炎症反応を惹起 (マクロファージ及び好中球の浸出、BALF 中蛋白量の上昇)</u> ・ 29 日後には上記の炎症反応は消失	[出典] 同左 [試料] 2種類のうち1種類はナノサイズよりも大きい。 TiO₂-F 粒径 250 nm [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [結果] 同左
	[出典] Oberdorster <i>et al.</i> (1992)¹⁾ [試料] 2種類のうち1種類はナノサイズ TiO₂-D 粒径～20 nm、<u>アナターゼ型</u> [動物種] ラット [投与方法] 気管内投与 [用量] 500 μg [結果] ・ <u>ナノサイズのもののほうがより強い炎症反応を伴う間質への移行を示した。肺の炎症は、滞留粒子の量や数でなく、表面積に相関していた。</u> ・ この結果から、ナノサイズのものの肺毒性は、大きな表面積と肺間質への移行に起因すると結論されている。	[出典] 同左 [試料] 2種類のうち1種類はナノサイズよりも大きい。 TiO₂-F 粒径～250 nm、<u>アナターゼ型</u> [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Oberdorster <i>et al.</i> (2001)¹⁾ [試料] 一次粒径～ 20 nm シラン（水素化ケイ素）でコートした疎水性粒子 コートしていない親水性粒子 [動物種] ラット [投与方法] 気管内投与 [結果] 投与後 24 時間で肺炎症反応 (PMN) を比較すると、<u>疎水性粒子のほうが炎症反応は弱かった。</u>	
	[出典] Renwick <i>et al.</i> (2004)¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズ Degussa より入手 粒径 29.0 nm、比表面積 49.78m²/g [動物種] Wistar ラット（雄性） [投与方法] 気管内注入 [用量] 125 μ g 又は 500 μ g [結果] ・ <u>ナノサイズのものが、より強い肺炎症反応、上皮細胞傷害、細胞毒性を示した。</u> ・ 2 種類の酸化チタンは、ともに肺胞マクロファージの貪食機能を障害した。 ・ 走化性に関しては、ナノサイズのモノのみが感受性を増強させた。	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりも大きい。 Tioxide Ltd より入手 粒径 250.0 nm 比表面積 6.6m²/g [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Warheit <i>et al.</i> (2006) ¹⁾ [試料] 3 種類のうち 2 種類はナノサイズ ・ <u>アナターゼ型</u>、200 nm × 35 nm、比表面積 26.5m²/g ・ <u>アナターゼ型</u>、粒径 10 nm、比表面積 169.4m²/g [動物種] ラット [投与方法] 気管内注入 [用量] 1 又は 5 mg/kg [結果] ・ 投与後、24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月の時点で、BALF、細胞増殖、肺組織病理像について評価した結果、<u>24 時間後に一過性の炎症反応と細胞傷害作用をもたらした。</u> ・ <u>ナノサイズのものの肺毒性は、右欄の R-100 ルチル型と差がなかった。</u>	[出典] 同左 [試料] 3 種類のうち 1 種類はナノサイズよりも大きい。 ・ R-100 <u>ルチル型</u>、粒径 300 nm、比表面積 6 m²/g [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典] Sager <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズ 一次粒径 21 nm、<u>アナターゼ型 80 % ルチル型 20 %</u> [動物種] F344 ラット [投与方法] 気管内投与 [結果] ・ 細胞毒性、炎症反応、マクロファージ活動性、繊維化を比較した結果、質量基準では、<u>ナノサイズのものが有意に強い作用（数十倍の potency 差）を示し、表面積基準ではわずかに強い作用を示した。</u> ・ 肺沈着量の測定結果では、<u>ナノサイズのものが間質により多く移行した。</u>	[出典] 同左 [試料] 2 種類のうち 1 種類はナノサイズよりも大きい。 一次粒径 1 μ m、<u>ルチル型</u> [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Inoue <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試料] 粒径 15、50、100 nm [動物種] CD-1 (ICR) マウス [投与方法] 気管内投与 炎症反応惹起物質であるリポ多糖 (LPS) と混合投与 [用量] 8 mg/kg [結果] <u>混合投与により、LPS による炎症反応及び血管の透過性を増悪させ、全体として、粒子サイズが小さくなるほど影響が大きくなる傾向がみられた。</u>	
	[出典] Kobayashi <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試料] 3 種類のうち 2 種類はナノサイズ ・ ST-01 石原産業、<u>アナターゼ型</u>、一次粒径 4.9 nm 比表面積 316 m²/g、二次粒径 19.0 nm ・ ST-21 石原産業、<u>アナターゼ型</u>、一次粒径 23.4 nm 比表面積 66.0 m²/g、二次粒径 28.4 nm [動物種] Crl:CD (SD) ラット (雄性) [投与方法] 気管内注入 [用量] 5 mg/kg [結果] ・ BALF 中の細胞、炎症バイオマーカー、肺等の病理組織学的検査を行った結果、投与 1 週間後までは、<u>粒径が小さいほど、強い肺炎反応を惹起することが判った。</u> ・ 投与 1 週間後には粒径サイズに関わりなく、肺炎反応は収まった。 ・ ST-01 を用いて、3 種類の異なる二次粒径 (18.0 nm、64.5 nm、299.2 nm) を有する粒子を調整し、投与したところ、<u>肺炎反応に明らかな相関は認められなかった。</u>	[出典] 同左 [試料] 3 種類のうち 1 種類はナノサイズよりもやや大きい ・ ST-41 石原産業、<u>アナターゼ型</u>、一次粒径 154.2 nm 比表面積 10.0 m²/g、二次粒径 176.3 nm [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Moon <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] P 25 一次粒径 21 nm、<u>アナターゼ型 80 %・ルチル型 20 %</u> 比表面積 48.08m²/g [動物種] マウス [投与方法] 腹腔内投与 [用量] 40mg/kg [結果] ・投与 4 時間後、<u>BALF 中の好中球、蛋白、活性酸素の上昇を認めた。</u> ・BALF 中の前炎症性メディエーター、肺組織中の腫瘍壊死因子-α、インターロイキン-1 β mRNA レベルの上昇を認めた。 ・肺組織と肺胞マクロファージにおける炎症シグナル分子、肺組織 NF-κ B 経路の顕著な活性化を呈した。	
	[出典] Rehn <i>et al.</i> (2003) ³⁾ [試料] ・ <u>P 25</u> Degussa 社、一次粒径約 20 nm、表面処理なし ・ <u>T805</u> Degussa 社、一次粒径約 20 nm、<u>オクチルトリメチシラン</u>で表面処理 [動物種] Wistar ラット (雌性) [投与方法] 気管内投与 [用量] 0.75、1.5、3.0、6.0mg/kg [結果] ・BALF 中の炎症細胞数、炎症バイオマーカーを測定した結果、<u>いずれのばく露群においても変化は軽微であり、表面処理による影響の違いは認められなかったと結論されている。</u> ・NEDO 報告書の中では、BALF 中の炎症細胞数の経時的変化をみると、P 25 のほうが反応性が強いことが分かったと指摘している。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	同じ化学組成の物質等
4 肺毒性 (動物試験) (つづき)	[出典] Warheit <i>et al.</i> (2007)³⁾ [試料] 4 種類のうち 1 種類がナノサイズ ・ <u>P 25</u> Degussa 社 [動物種] S D ラット (雄性) [投与方法] 気管内投与 [用量] 1、5 mg/kg [結果] ・ <u>BALF 中炎症細胞数、炎症バイオマーカーの増加がみられ、1 mg ばく露群では投与後 1 週間から 1 ヶ月で回復し、5 mg ばく露群では 3 ヶ月 (観察終了) 時点まで持続した (肺組織の炎症所見も持続した)。</u> ・ 右欄の 3 種類の粒子との結果の差は、粒子の表面化学に依存していると結論されている。	[出典] 同左 [試料] 4 種類のうち 3 種類がナノサイズよりも大きい。 ・ R-100 DuPont 社、一次粒径 300 nm、<u>ルチル型</u> ・ DuPont 社の粒子径約 140 nm、<u>ルチル型 2 種類</u> [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [用量] 同左 [結果] ・ <u>5 mg ばく露群で、一過性の軽微な炎症が引き起こされた。</u> ・ 3 種類の粒子間では、影響の違いは認められなかった。
	[出典] Zhang <i>et al.</i> (2009)¹⁾ [試料] ナノサイズ酸化チタン [動物種] Kunming マウス [投与方法] 気管内注入 [用量] 1、10 mg/kg [結果] ・ <u>10 mg 投与群では、対象群及び 1 mg/kg 投与群に比べ、全ての測定項目 (BALF 中 LDH 活性、MDA 量、総蛋白量、白血球数) において強い影響を認め、組織病理学的にも肺炎症所見を認めた。</u> ・ 投与 28 日後、肺間質には多数の酸化チタン粒子を認めたが、炎症反応は徐々に消失した。	

2 技術的な観点から、当面、リスク評価が実施可能であるかどうか

(1) 有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか

① 関係機関における許容濃度等の設定状況

ナノサイズの酸化チタンを対象として設定された主な許容濃度等としては、下表の経済産業省委託研究（NEDO プロジェクト）の提案、及びNIOSHの勧告があり、この他に、DuPont 社のAEL（Acceptable Exposure Limit）、欧州ENRHE S（Engineered Nanoparticles: Review of Health and Environmental Safety プロジェクト）のDNEL（Derived No Effect Level）がある。

	経済産業省委託研究（NEDO プロジェクト）提案(2011)	NIOSH勧告(2011)
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）	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
許容濃度等	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	REL (Recommended Exposure Limit) －TWA (Time Weighted Average) 0.3 mg/m ³ （一次粒径が100 nm未満の粒子） 1日10時間以内、週40時間の平均値
評価のエンドポイント	肺の炎症	肺腫瘍
計算の根拠とした試験	ラットの13週間吸入ばく露試験 Bermudez <i>et al.</i> (2004) 試料：ナノサイズ Evonik Degussa 社 P 25 （アナターゼ型80%、ルチル型20%）	ラットの2年間吸入ばく露試験 Heinrich <i>et al.</i> (1995) 試料：ナノサイズ Evonik Degussa 社 P 25 （アナターゼ型80%、ルチル型20%） Lee <i>et al.</i> (1985) 試料：顔料級 ルチル型 Muhle <i>et al.</i> (1989) 試料：顔料級 ルチル型
計算方法の概要	上記試験の気中重量濃度によるNOAELをヒトでのばく露濃度に換算	肺重量当たりの粒子表面積を指標として、上記試験の肺腫瘍発生率との関係をベンチマーク用量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指標を求めた上で、ヒトのばく露濃度に換算

	経済産業省委託研究（NEDOプロジェクト）提案(2011)	N I O S H 勧告(2011)
計算内容	上記試験におけるラットのNOAEL 2 mg/m³ 以下についてラットとヒトの差を補正 → 1.82 mg/m³ ・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 以下により不確実係数＝3を採用 → 0.6 mg/m³ ・種間差 1（肺への沈着率については上記で補正済） ・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）	上記の3つの試験から、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 3種類の統計モデルを上記の量－反応関係との適合性を加味して加重平均し、1/1,000 過剰リスクレベルを算出 0.029m²/g（肺重量当たり） ラットで得られた 1/1,000 過剰発がんリスクレベル（肺の重量当たりの粒子表面積）をラットとヒトの肺の表面積の違いにより、ヒトに換算のうえ、気中重量濃度に換算 0.3 mg/m³

- ② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況
有害性に関する動物試験のデータは、本資料の1を参照。

(2) ばく露実態の把握が可能かどうか。

① 公表されている主要な測定手法の状況

文 献 名	目 的 等	測定手法の概要
OECD Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology "Emmision Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Worlplace :Compilation of Existing Guidance" (2009)	OECD工業用ナノマテリアル作業部会プロジェクト8の取組の一環として、労働現場におけるナノマテリアルの simple semi-quantitative determination を示したもの（対象はナノマテリアル全体）	・CPC及びOPCによる測定によって、バックグラウンドに対する気中粒子数の増加を求める。 ・バックグラウンドに対し、気中の粒子数が10%以上増加している場合は、フィルターによるサンプリングを行い、電子顕微鏡（TEM又はSEM）により粒子の識別及び重量濃度の測定を行う。 ・必要に応じ、比較的大きな粒子を取り除くために、カスケードコンパクターやサイクロンを用いる。
NIOSH Current Intelligence Bulletin 63 "Occupational Exposure to Titanium Dioxide" (2011)	酸化チタンに関するCIBにおいて、限界ばく露濃度（REL）の勧告とともに、労働環境での測定方法を示したもの（対象は、酸化チタンの吸入性粒子及びナノ粒子）	・NIOSH は労働環境における酸化チタンのばく露の測定は、粒子表面積を用いることが望ましいとしているが、使用可能な個人ばく露サンプラーがないことから、当分の間の方法として、重量濃度の測定方法を示している。 ・吸入性粒子の濃度を測定する。必要な場合は、分光光度計により酸化チタンを識別する。 ・必要な場合は、エネルギー分散型X線分光器を装備した電子顕微鏡を用いてナノ粒子の識別を行う。 注：NIOSH は2009年に公表した「安全なナノテクノロジーへのアプローチ」の付属書の「工業用ナノ物質の発生と放出の特定のためのナノ粒子放出評価技術 Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineerd Nanomaterials」(NEAT)により、ナノマテリアル全体を対象とした Initial Assessment としてCPC、OPCによる測定と、化学的分析や顕微鏡による分析のためのフィルターによるサンプリングの組合せを示している。

② 労働現場におけるばく露実態調査の例

出 典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測 定 結 果 の 概 要
Beges <i>et al.</i> (2007)	走査型移動度粒径測定器 (S M P S) 透過型電子顕微鏡 (T E M)	製造施設の容器詰めエリアの気中濃度 (S M P Sによる個数濃度、粒径：14 ～ 673 nm) 15,000 ～ 156,000 個／cm ³ (屋外 13,000 個／cm ³) (参考) 作業環境サンプリング 吸引性粉じん 0.232 mg/m ³ 吸入性粉じん 0.10 mg/m ³ 個人ばく露サンプリング 吸入性粉じん 0.141 mg/m ³ T E Mを用いた観察では、フィルター表面の粒子のほとんどは凝集していた。 一次粒子径は 25 ～ 100 nm、粒子の主要元素はチタン。
Witschger <i>et al.</i> (2010)	(吸入性粉じんの測定) 走査型電子顕微鏡 (S E M)	製造施設の袋詰め工程における気中濃度 (吸入性粉じん) ホッパーと袋の連結口から 1 m以内の場所で測定 2種類の酸化チタンのナノ材料 (Nano (A)、Nano (B)) について Nano (A) (一次粒子径 15 ～ 25 nm) 0.084 ～ 0.284 mg/m ³ Nano (B) (一次粒子径 5 ～ 10 nm) 0.401 ～ 0.763 mg/m ³ S E Mを用いた観察で、最も小さな凝集体は約 100 nm であった。
ナノ材料リスク評価 書—二酸化チタン— 経済産業省委託研究 NEDO プロジェクト 報告 (2011)	凝縮粒子計数器 (C P C) 光散乱式粒子計数器 (O P C) カスケードインパクター 電子顕微鏡	製造施設の表面処理から袋詰めまでの工程における気中濃度 C P Cによる個数濃度 (粒径：約 10 ～ 1,000 nm) 製造施設内よりも屋外で高く、作業と関連した明確な濃度上昇はみられなかった。 O P Cによる個数濃度 (粒径：300 nm 以上) カスケードインパクターによる重量濃度 サイクロンによる吸入性粉じんの重量濃度 いずれも作業に関連した濃度上昇が認められた。 袋詰めで濃度が高く、表面処理、濾過洗浄、乾燥工程付近では相対的に低かった。 カスケードインパクターによる重量濃度では、2.5 μm 以上の粒子の割合が高かった。 袋詰めエリアで採集した粒子の電子顕微鏡観察では、数百 nm から数μm に凝集した粒子が多数観察された。(一次粒子径は 15 nm)

注：経済産業省委託研究 NEDO プロジェクト報告 (2011) の記載から作成

労働現場におけるばく露実態調査の例（つづき）

出 典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測 定 結 果 の 概 要
Wake <i>et al.</i> (2001,2002)	凝縮粒子計数器 (C P C)	酸化チタンを原料として化粧品や日焼け止めの製造を行う施設における気中濃度 個数濃度（粒径：約 20 ～ 1,000 nm） 袋詰め時 4,150 ～ 16,615 個／cm ³ （屋外 9,718 ～ 58,355 個／cm ³ ） Dust prep 4,998 ～ 21,167 個／cm ³ （屋外 7,268 ～ 48,523 個／cm ³ ）
Ichihara <i>et al.</i> (2008,2009)	C P C インパクター	酸化チタンを使用する製造施設における気中濃度 一次粒子径：100 nm 未満 C P Cによる個数濃度（粒径：数十 nm ～ 1 μm） 袋詰めエリアとオフィス内で大きく変わらなかった。 インパクターによる重量濃度（個人ばく露サンプリング） 空気力学径が 1 μm より大きな粒子は、袋詰めエリアがオフィス内の約 500 倍。 0.25 ～ 10 μm の範囲で、粒子サイズが大きいほど重量濃度が高かった。
Methner <i>et al.</i> (2010)	C P C 光散乱式粒子計数器 (O P C)	酸化チタンを取り扱う製造施設における気中濃度 一次粒子径：40 nm 排出源に可能な限り近い位置の個数濃度 C P Cによる個数濃度の増加（粒径：約 10 ～ 1,000 nm） 3,500 ～ 144,800 個／cm ³ O P Cによる個数濃度の増加（粒径：0.3 ～ 1 μm） 178 ～ 898 個／cm ³

注：経済産業省委託研究 NEDO プロジェクト報告 (2011) の記載から作成

労働現場におけるばく露実態調査の例（つづき）

出 典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測 定 結 果 の 概 要
厚生労働省委託調査報告（労働安全衛生総合研究所）2011	C P C O P C 粉じん計 カスケードインパクター	酸化チタンの製造事業場におけるホッパーからの袋詰め作業に関連する気中濃度 C P Cによる個数濃度（粒径：約 10 ～ 1,000 nm）では、作業に関連する変動がみられなかった。 O P C及び粉じん計によるサブミクロンからミクロンオーダーの個数濃度は、作業時間に明確に高くなった。

注：「ナノマテリアルの作業環境中における挙動等の調査事業報告書」（平成23年3月労働安全衛生総合研究所）より作成