

リスク評価候補物質選定参考資料

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

表 1（2～17 ページ）に有害性情報の概要を示す。

この表は、中央労働災害防止協会が実施した情報収集調査結果（平成 22 年度厚生労働省委託調査）から、動物試験の概要（ヒトの疫学調査、臨床事例報告の情報は得られなかった。）をとりまとめ、必要に応じ、粒子サイズを限定しないシリカの有害性情報をモデル MSD S により補足した。

現在、ナノマテリアルとして扱われているのは、主に乾式シリカ等の非晶質シリカである。

結晶質シリカの発がん性や肺毒性については既知のとおりであるが、ナノサイズ以外の非晶質シリカについての有害性情報は、必ずしも多くない。

なお、有害性の試験の中には、結晶質のナノシリカを使用しているものもある。

2 技術的な観点から、当面、リスク評価の実施が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 関係機関による許容濃度等の設定状況

上記の委託調査結果では、ナノサイズに限定したシリカに関する許容濃度等の設定の情報は得られなかった。

② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況

上記の委託調査結果で得られた有害性試験データの概要は表 1（2～17 ページ）のとおり。

（2）ばく露実態の把握が可能であるかどうか

① 公表されている主要な測定方法の状況

表 2（ナノマテリアル全体を対象とした測定方法）（18 ページ）のとおり。

② 労働現場におけるばく露実態調査の例

上記の委託調査結果で得られたばく露実態調査例の概要は表 3（19 ページ）のとおり。

表 1 シリカの有害性情報

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
1 発がん性 (動物試験)	[出典] Hansen <i>et al.</i> (2006) ¹⁾ [試料] シリカのナノ粒子及びバルク素材 [動物種] ラット [投与方法] 脊髄近傍の筋肉内と皮下への埋め込み [結果] ・シリカナノ粒子を埋め込んだ群では肉眼的に異常は認められず、組織学的に慢性炎症所見と肥満細胞が集積が認められたのみであった。	IARCでは、結晶質のシリカを「グループ1」に、非晶質のシリカを「グループ3」に分類している。いずれも粒子サイズを考慮したものではない。

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
2 生殖・発生 毒性 (動物試験)	[出典] Nelson <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] 3種類のうち2種類はナノサイズ シリカナノワイヤー (55nm × 2.1 μ m) シリカナノ粒子 (粒径 50nm) (この試験の試料はいずれも独自に作成された。) [動物種] ゼブラフィッシュ [投与方法] [投与方法] 胚に 3 nL を受精後投与 (受精後 0-1 時間 [1-2 細胞期]、6 時間 [原腸形成期]、36 時間 [器管形成期]) [用量] 10ng/mL, 100g/nL, 1 μ g/mL [結果] ・ ナノワイヤーについては、1-2 細胞期の胚に有害であり、<u>胚の死亡がより早く、より多く認められた。</u>また受精後 6 時間の胚でも同様の胚死亡率の増加が認められた。 ・ シリカナノワイヤーは死亡率の有意な増加を示し、<u>LD₅₀ 値はおおよそ 110pg/g と算出された。</u>シリカナノ粒子は、粒径に関係なく胚死亡率の有意な増加はみられず、<u>LD₅₀ 値はおおよそ 20ng/g と算出された。</u> ・ <u>胚奇形の発生は受精後 0-1 時間後あるいは 6 時間後でのシリカワイヤー注入で増加したが、シリカナノ粒子注入群ではこうした奇形は認められなかった。</u> ・ 観察された結果より、ナノワイヤーとナノ粒子の毒性の違いはナノワイヤーが原腸あるいは神経胚の形態形成過程を阻害していると考察した。	[出典] 同左 [試料] シリカナノ粒子 (粒径 200nm) [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	ナノサイズ以外に関する情報
3 肺毒性 (動物試験) ①吸入ばく露	[出典] Chen Z <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試料] 平均粒径 37.9nm の非晶質シリカナノ粒子 [動物種] 雄 SD 種ラット (生後 3 週[幼齢]、8 週[若齢]、20 ヶ月[高齢]) [投与方法] 非晶質シリカナノ粒子を平均 24.1mg/m³ の濃度で 40 分、4 週間ばく露 [結果] ・ <u>BALF で好中球及びリンパの割合と週齢の間に有意な関連が認められた。(高齢>幼齢>若齢)</u> ・ 肺毒性については週齢依存性であり、高齢になるほど大きく、心臓の虚血性変化は高齢でのみ認められた。	結晶質・石英（粒子サイズを限定せず）のモデル MSDS では、呼吸器系に対する毒性（反復ばく露及び単回ばく露）に関して、GHS の区分 1 としている。 ²⁾
	[出典] van Ravenzwaay <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試料] DQ12 エアロゾル [動物種] 雄 Wistar 系ラット [投与方法] 100mg/m³ で 6 時間、5 日間ばく露 [結果] ・ <u>総細胞数及びリンパ球、単核球の増加、特に多核好中球の著大な増加が認められた。</u> ・ 電顕により、肺胞 マクロファージの細胞室内に DQ12 粒子の存在が確認された。 ・ 従隔リンパ節でおびただしい数のマクロファージがリンパ洞内に存在し、<u>肉芽腫性炎症が認められた。</u>	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
①吸入ばく露 (続き)	[出典] Sayes <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] 平均粒径が 37nm 及び 83nm のシリカナノ粒子 [動物種] 約 8 週齢の雄 Crl:CD (SD) IGS BR ラット [投与方法] 1 日あたり 6 時間、3.1×10^7 粒子/cm³ で 1 日及び 1.8×10^8 粒子/cm³ で 3 日ばく露 [結果] ・ BALF の分析及び組織病理学的分析において、<u>毒性を示す所見は全く認められなかった。</u> ・ 小核試験ではフローサイトメトリーにより小核網状赤血球の頻度を測定したが、結果は検出限界以下であった。	
	[出典] Rossi <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試料] 酸化チタンナノ粒子（シリカコーティング）の肺毒性を評価する試験において、非晶質シリカナノ粒子を比較検討 米 NanoAmor 社製 粒径 10 nm、比表面積 132m²/g [動物種] 雌 BALB/c/Sca マウス [投与方法] 2 時間単回ばく露、4 日間（1 日 2 時間）、 4 週間（1 日 2 時間、週 4 日） [結果] <u>酸化チタンでは炎症反応がみられたが、シリカではみられなかった。</u>	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
②気管内投与 または咽喉内 投与	[出典] Chen Y <i>et al.</i> (2004)¹⁾ [試料] 粒径 10 ± 5nm のシリカナノ粒子 [動物種] 7 週齢、180-200g の雌雄 Wistar ラット [用量] 濃度 40mg/mL の溶液を 0.5mL [結果] ・体重に対する肺重量比の測定、肺内のヒドロキシプロリン、IL-4、TGF-β 1 の各指標は、<u>ナノサイズシリカ投与群では有意な変化は認められなかった。</u> ・ナノサイズシリカ粒子の気管内投与後に生じる肺の繊維化が明確であるのは、<u>粒子が肺外に移行しやすい</u>ためと考察している。	[出典] 同左 [試料] 粒径 0.5-10 μ m のシリカミクロン粒子 [動物種] 同左 [用量] 同左 [結果] ・体重に対する肺重量比の測定、肺内のヒドロキシプロリン、IL-4、TGF-β 1 の各指標は、ミクロンサイズシリカ投与群では有意に増加した。 ・肺への繊維化所見では、ナノサイズ投与群よりも強く、投与 1 ヶ月後よりも 2 ヶ月後で進行した繊維化所見が認められた。
		[出典] 大神ら (2005)¹⁾ [試料] 市販の結晶質シリカを用いた平均粒径 1.8 μ m の分画 (S_{1.8}) と同 0.7 μ m の分画 (S_{0.7}) [動物種] ラット [投与方法] 気管内投与 ・投与後 6 ヶ月で、S_{1.8} 群では肺野全体に炎症所見が認められたが、S_{0.7} 群では炎症所見はそれほど顕著ではなかった。 ・BALF 中の白血球数はばく露後の観察期間が長くなるほど増加していた。

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
②気管内投与 または咽喉内 投与	[出典] Kaewamatawong <i>et al.</i> (2006) ¹⁾ [試料] 低容量の超微細コロイダルシリカ（平均粒径 14nm） [動物種] 7-8 週齢、雄 ICR マウス [投与方法] 気管内投与 [用量] 用量－反応関係の検討：0, 0.3, 3, 10, 30, 100 μ g 投与後の時間経過に伴う変化の検討：0, 30, 50 μ g [結果] ・投与群では、対照群よりも有意に体重の減少、BALF 分析値の増加、好中球の湿潤や粒子を含んだ肺胞マクロファージを伴う炎症所見等がみられたが、<u>いずれも一過性のものであった。</u> ・炎症部位における気管上皮と肺実質細胞の基底膜に沿って、弱く非連続的なラミニンの染色像が認められた。 ・<u>アポトーシスについては、気管支上皮細胞では一時的な増加が認められたのみであるが、肺実質細胞では常に有意な増加が認められた。</u> ・酸化損傷が気管内投与後の肺の炎症と傷害の進展に重要な役割を果たすと考察している。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
②気管内投与 または咽喉内 投与 (つづき)	[出典] Warheit <i>et al.</i> (2007)¹⁾ [試料] 4種類のうち2種類がナノサイズ 平均粒径 50nm (Nanoquartz I), 12nm (Nanoquartz II) のα-石英粒子 [動物種] 8週齢の雄 Crl:CD (SD) IGS BR ラット [投与方法] 気管内投与 [期間] 投与後 24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月 [用量] 1 ないし 5 mg/kg [結果] ・BALF を分析したところ、<u>Min-U-Sil5 と Nanoquartz II では、用量依存的で、投与後 24 時間から 3 ヶ月までにわたる持続的な炎症反応がみられた。</u> ・Nanoquartz I 投与群では、投与後初期に炎症反応が認められたものの、以降の反応は中等度に満たないものであった。Fine quartz に対する炎症反応は、Nanoquartz I と同程度であった。 ・気管支炎上皮細胞増殖率の測定及び肺実質細胞の増殖率は Nanoquartz II と Min-U-Sil5 投与後 24 時間と 1 週間でのみ有意な変化がみられた。 ・肺組織の組織病理学的検索や溶血能についても他の結果と一致しており、<u>石英粒子の溶血能はその表面におけるか酸化水素算出性と関連するとされていることと、以上の結果から、石英粒子の肺毒性作用は、粒子のサイズや表面積の大きさよりも、界面活性と関連するとしている。</u>	[出典] 同左 [試料] 平均粒径 300nm (Fine quartz), 542nm (Min-U-Sil 5) のα-石英粒子 [動物種] 同左 [投与方法] 同左 [期間] 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	ナノサイズ以外に関する情報
②気管内投与 または咽喉内 投与 (つづき)	[出典] Choi <i>et al.</i> (2007) ¹⁾ [試料] 非晶質シリカナノ粒子(平均粒径 14nm) [動物種] 5週齢の雄 A/J マウス [投与方法] 気管内投与 [期間] ばく露後 24 時間、1、4、14 週間 [用量] 0,2,10 及び 50mg/kg の溶液を、1 個体あたり 50 μ L [結果] ・ <u>組織学的検索では、投与後 24 時間で肺胞壁の肥厚と好中球の湿潤が認められたが、4 週間後には肥厚は明らかに減弱し、14 週後にはほぼ正常となった。</u> ・ 蛋白質発現量については、免疫組織化学的評価により遺伝子発現量とよく関連した結果が得られた。	[出典] Sayes <i>et al.</i> (2007) ¹⁾ [試料] 結晶質シリカ(平均粒径 452nm) 及び 沈降非晶質シリカ(平均粒径 354nm) [動物種] 雄 Crl:CD (SD) IGS BR ラット [投与方法] 気管内投与 [期間] ばく露後 24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月 [用量] 1 あるいは 5 mg/kg [結果] ・ <u>BALF 中の LDH は結晶質シリカでは増加しており、持続する細胞傷害性反応を示したが、非晶質シリカでは一過性の影響であった。</u>

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性		結晶性・石英（粒子サイズを限定せず）のモデルMSDSでは、腎臓に対する毒性（反復ばく露）に関して、GHSの区分1としている。 ²⁾
	[出典] Hansen <i>et al.</i> (2006) ¹⁾ [試験方法] 5種類のナノ物質について、ナノ粒子をラットの左側傍脊椎筋内に、バルク素材を脊椎右側の皮下に埋め込み、病理学的影響を比較検討 [試料] シリカナノ粒子 粒径 14 nm [動物種] 雄SDラット [結果] ・シリカ埋め込み群では、12ヶ月の観察期間中、<u>慢性炎症性浸潤と肥満細胞の増加が認められたのみ</u>であった。 ・コバルト埋め込み群のナノ粒子側で、12ヶ月後に悪性腫瘍（多形型肉腫）が、ニッケル埋め込み群では、ナノ粒子、バルク素材双方で、6ヶ月後に悪性腫瘍（黄紋筋肉種）が観察された。	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] シリカバルク素材 径 12mm、高さ 1 mm [動物種] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] Cha and Myung (2007) ¹⁾ [試験方法] マウスに経口投与し、3日後の心臓、肝臓、脾臓、胃、腸の状態について、組織病理学的検索を行った。 [試料] シリカナノ粒子、ミクロンサイズ粒子 [動物種] 雄 Balb/c マウス [用量] 2.5g [結果] ・ <u>心臓と肝臓に非特異的、限局性の出血がみられたが、他の臓器には異常な所見は認められなかった。</u> ・ <u>ミクロンサイズ粒子でも同様の結果が得られた。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] 同左 [動物種] 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	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] Hudson <i>et al.</i> (2008)¹⁾ [試験方法] ラット、マウスへの皮下投与、 マウスへの腹腔内投与、尾静脈からの投与 [試料] メソ多孔質シリカ 4 種類 100 nm ～ 4 μ m (マウス尾静脈への投与は最も小さい 100 ～ 150 nm の粒子のみ) [動物種] 雄 S D ラット、SV129 マウス [結果] ・ラットへの皮下投与では、いずれの粒子においても、炎症反応が認められたが、時間の経過とともに減弱し、周辺組織への有意な障害は認められなかった。 ・マウスへの皮下投与では、特記すべき毒性は認められなかった。 ・<u>腹腔内投与を受けたマウスは、すべての粒子において、30 mg、24 時間で全例が死亡した。静脈投与では 15 分未満で死亡した。</u> 肺動脈、細動脈、毛細血管の血栓が認められ、これらが死因となったと考えられている。	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] 同左 [動物種] 同左 [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] So <i>et al.</i> (2008)¹⁾ [試験方法] もみ殻由来シリカ粒子をマウスに混餌投与 (10 週間) [試料] もみ殻を加工したナノサイズ粒子 (30 ～ 90 nm)、 ミクロンサイズ粒子 (0.5 ～ 30 μ m) [動物種] Balb/c 及び C57BL/6J マウス [用量] 140 g/kg [結果] ・白血球数等血液指標については、ナノ粒子投与群、ミクロン粒子投与群、対象群の間に有意な差は認められなかった。 ・生化学的指標については、ナノ粒子投与群で、GOT と GPT 値のみ、ミクロン粒子投与群、対象群に対して有意な増加がみられる程度であった。 ・組織学的検索では、ナノ粒子投与群で脂肪肝の所見が認められた。肝臓中のケイ素は、ナノ粒子投与群で少ない傾向が示された。 これらの結果から、明確な差は認められなかったものの、<u>ナノ粒子は、ミクロン粒子よりもマウスの肝臓に対して強い影響を及ぼすことが示唆されたとされている。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] 同左 [動物種] 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	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] Nishimori <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試験方法] マウスへの血管内投与 単回投与（3種類の試料） ナノサイズ粒子のみ3日ごとに4週間反復投与 [試料] 3種類のうち1種類がナノサイズ ドイツ Micromod Partikeltechnologie GabH 製 粒径 70 nm（球形、無孔性） [動物種] Balb/c マウス [用量] 単回投与 10 ～ 100 mg/kg 反復投与 10 ～ 30 mg/kg [結果] ・ <u>ナノサイズ粒子投与群でのみ、肝細胞の変性壊死、ALT、IL-6、TNF-αの有意な増加と用量－効果関係が認められた。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] ドイツ Micromod Partikeltechnologie GabH 製 粒径 300 nm、1,000 nm（球形、無孔性） [動物種] 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	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] Nishimori <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試験方法] マウスへの血管内投与 4 週間反復投与（週 2 回） [試料] ドイツ Micromod Partikeltechnologie GmbH 製 粒径 70 nm（球形、無孔性） [動物種] Balb/c マウス [用量] 10、30 mg/kg [結果] ・ <u>肝臓における微小肉芽腫形成と脾臓における巨核球の形成が認められた。</u> ・ 肝臓については、細胞障害のマーカである ALT、繊維化のマーカである HYP の有意な増加が認められた。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 その他の有害性（つづき）	[出典] Park E and Park K (2009) [試験方法] マウスに腹腔内投与 [試料] Degussa 社製、平均粒径 12 nm 非晶質 [動物種] ICR マウス [用量] 50、100、250 mg/kg [結果] ・ <u>腹腔内マクロファージには、投与 12 時間で活性化を示す細胞質拡散がみられ、24 ～ 72 時間では、細胞毒性を示す細胞内の空胞がみられた。</u> マクロファージからの MO 産生量は、投与後、時間とともに増加し、72 時間後には、対象群の約 30 倍に達した。 ・ マクロファージから抽出された炎症関連遺伝子の発現量も、時間依存的に増加した。 ・ 脾細胞増殖試験で、脾細胞は 50 mg/kg で増殖し、増殖能は対象群の 180 %に達した。より高濃度の 100、250 mg/kg では毒性を示し、細胞生存能は低下した。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
	[出典] Park YH <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試験方法] Draize 試験 ウサギの皮膚の表面をテープで処理し、表層を剥離した場合としなかった場合で、ばく露の影響を比較 [試料] 2種類のシリカナノ粒子 粒径 7 nm と 10 ～ 20 nm [結果] 24 時間後、72 時間後で浮腫・紅斑は全く認められなかった。	

注： 1) は、「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）により作成

2) は、厚生労働省ホームページ「職場のあんぜんサイト」のモデルMSDSにより作成

表2 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 "Emission Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: 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 "Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineered Nanomaterials" (2009)	「安全なナノテクノロジーへのアプローチ (Approaches to Safe Nanotechnology)」の付属書として、ナノマテリアル全体を対象とした Initial Assessment の手法を示している。	・半定量的なアプローチとして、CPC、OPC による粒子個数濃度の測定とフィルターによるサンプリングの組合せを示している。 ・粒子個数濃度を測定し、バックグラウンドの濃度からの高まりが見られる場合は、フィルターによるサンプリングを行う。 ・フィルターで捕集したサンプルを用いて、電子顕微鏡による粒子の識別と特性の把握を行い、一方で、重量濃度の把握のための化学分析を行う。

表3 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
厚生労働省委託調査 報告(労働安全衛生総 合研究所)2011	CPC OPC 粉じん計 シウタスインパクター	ナノシリカ粉体投入作業に関連する気中濃度 OPC では、作業に伴う粒子濃度の上昇が明確に測定されている CPC(100 nm以下の粒子径の粒子濃度)では、作業に伴う粒子よりも外気から流入する粒子の濃度変化の方が遙かに大きく、粒子の濃度変化の測定では、当該作業に伴いナノ粒子の飛散の有無の確認は困難 SMPS を用いて作業の前と作業中に測定した粒子サイズ別濃度は、作業の前後で粒径分布のパターンの変化はみられない この結果より、作業に伴いナノサイズの粒子の発生があったとしても測定器で検知できる量以下であることが推定される CPCで測定されるナノ粒子の濃度は場所、時間ともに作業に関連づけられる濃度変化はなかった 0.5 μm 以上の粒子については、作業に関連づけられる濃度上昇が観測されるとともに、その影響は距離を離れることで少なくなるものの24 m 遠方でも濃度変化は観測された 粒子のSEM観察像に共通している 点 シウタスインパクターが想定している捕集粒子径(カットオフ粒径)より大きな粒子が捕集されている。 サブミクロンから数ミクロンサイズの粒子では、一次粒子10 nm 前後の粒子の凝集塊と思われる粒子と一次粒子径が数ミクロンあると考えられる粒子が混在している

「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