

リスク評価候補物質選定参考資料

＜鉄＞

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(2～10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、疫学調査、臨床事例報告の概要をとりまとめ、必要に応じ、粒子サイズを限定しない鉄の有害性情報をモデルMSDSにより補足した

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鉄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)(11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情報の概要は、表3(12ページ)のとおり

(鉄の有害性に関する情報)

ここでは、鉄、酸化鉄等のナノ粒子を対象とする、動物試験の情報を整理した。(ナノ粒子を対象としたヒト疫学調査、症例報告の情報はなかった)

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))
鉄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))

表1 鉄の有害性情報

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)	該当情報なし ¹⁾	ACGIHは粒子サイズを限定しない鉄の発がん性について、グループ「A4」(ヒト発がん性に分類できない物質)に分類している 日本産業衛生学会、NIOSH、OSHA、DFG、IARCでは、未設定
2 生殖・発生 毒性 (動物試験)	[出典]Borrinet <i>et al.</i>(2006)¹⁾ [投与方法]静脈注射 [試料]dextranでコートした Ferumoxtran-10(30nm) (Ultrasmall supermagnetic iron oxide) [試験体、投与時期等] ① SDラット オスラットに交配前9週から、交配まで静注 メスラットに交配前9週から、妊娠7日目まで静注 オスラットは、交配後、メスは妊娠20日目に観察 ② SD ラット、ウサギ SD ラットに妊娠6-15 日静注 ウサギに妊娠6-18 日まで静注 ラットは妊娠20 日、ウサギは妊娠29 日に観察 [用量]① 2, 6, 17.9 mg Fe/Kg/day ② 5, 15, 50 mg Fe/Kg/day [結果] ① 6, 17.9 mg 投与で体重減少が見られた - 親の所見では、すべての群で顎下・腸間膜リンパ節の黒変、すべてのオスと一部のメスに肝、脾に褐色変化および腫大、筋・脂肪組織の茶変が見られた	酸化鉄に関する生殖毒性のデータはない ²⁾

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) (つづき)	・ <u>受胎能、交配率、交配までの日数に変化はなかった。また、胎児の性別差、重量、外観に変化はなかった。内臓・骨格にも奇形は認めなかった</u> ② 胚-胎児成長への影響を見た実験 ・ とともに、5 mg 投与で親に毒性は見られなかった ・ ラットでは、15, 50 mg 投与で体重減少、食事摂取量の減少、肝・脾の重量増加が見られ、50 mg 投与で16 日目に1 例の流産が見られた ・ しかし、すべてで胚毒性は認められなかった ・ 胎児の主要な骨格奇形（上腕骨・肩甲骨の変形、橈骨・尺骨・大腿骨・腓骨の曲がり）が50 mg のみで見られたが、その他の主要な奇形は認めなかった ・ 小さなものとしては、15, 50 mg で胸骨分節の非対称性、50 mg で結節状や波状肋骨が見られた ・ また、15, 50 mg で軟部組織の欠損が見られた（15, 50 mg での腎盂・尿管の拡張、50 mg での脳室の拡張） ・ ウサギでの実験において15 mg で肝重量の増加、1 例の流産を認めた ・ 50 mg では流産の増加（13/14）、流産しなかったウサギでは、体重減少、排泄量の減少や停滞、腎・肝の重量増加を認めた ・ 胎児への影響として、15 mg で胎児、胎盤の重量が減少していた。50 mg でも同様であった ・ 骨格奇形として、15 mg で1 例に大腿骨・上腕骨奇形が見られ、すべての投与群で胸骨融合や脾臓サイズが小さい胎児の増加が見られた	

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
2 生殖・発生毒性 (動物試験) (つづき)	・ また、15 mg で軟部組織の欠損（脾臓サイズの縮小や欠損）が増加した ・ つまり、変異原性はないが、<u>催奇形性がラット及びウサギに見られたとしている。原因として、母体毒性による可能性があるが、この種系統では高い自然発生率があるので、生物学的な有意性は不確かとしている</u> ・ 受精後36時間での注入実験では、いずれの物質についても、胚死亡率の有意な増加は認められなかった	
3 肺毒性 (動物試験)		[出典]Pauluhn(2009 b) ¹⁾ [投与方法]経鼻吸入 4 週(6 時間/日、5 日/週、) [試料]Fe_3O_4 ((300–600 nm)(やや大きい粒子) [試験体] Wistarラット [用量] 10, 20, 50, 100 mg/m³ (0.75 L/分)) [結果] 肺の炎症をBALFの顆粒球数で検討した結果 ・ 非ばく露群に比べ、<u>36 日目</u>で50 mg/m³, 100 mg/m³ で有意な障害を認め、85 日目、197 日目では、100 mg/m³ で有意な障害を認めた ・ 肺への毒性（炎症）は、肺への蓄積質量負荷量と非常によく相関し、表面積とは相関がなかったとしている [出典] Sayes et al. (2007) ¹⁾

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) (つづき)		[投与方法]気道内投与 [試料]Carbonyl iron (358 nm) [試験体] SD ラット [用量] 1mg/kg, 5 mg/kg [結果] 24 時間後、1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後に気管支洗浄中の好中球及びLDH で肺への炎症、毒性を検討した結果 ・ 24 時間後に気管支洗浄中の好中球の増加を認めるのみで、あとは有意な変化を認めず、<u>肺への毒性はほとんど認めなかった</u>
	[出典]Zhu et al. (2008)¹⁾ [試料]Fe₂O₃ 2種類のうち1種類はナノサイズ(平均22 nm) [投与方法]気道内投与 [試験体] SD ラット [用量] 0.8 mg/kg BW と20 mg/kg BW [結果] ・ <u>両粒子とも肺障害を惹起し、障害は濃度が高いほど高度であった</u> ・ 投与後30 日目でも炎症反応は持続していた。 ・ 肺内において両粒子で高濃度、低濃度ともに酸化ストレスの産生がみられた	[出典]同左 [試料]Fe₂O₃ (平均280 nm) [投与方法]気道内投与 [試験体] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典]Cho et al. (2009)¹⁾ [投与方法]気道内投与 [試料]superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) にCy5.5 を結合させたCy5.5-conjugated thermally cross-linked SPION (TCL-SPION)(36±8.1 nm)	

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) (つづき)	[試験体] BALB/c マウス [用量] 0.6 mg/kg BW, 1.8 mg/kg BW, 5.4 mg/kg BW をそれぞれ50 μ L 24 時間後にBALF 中の細胞数で測定 [結果] <u>1.8 mg/kg, 5.4 mg/kg 投与で、BALF中の細胞は約2 倍に上昇したが、0.6 mg/mL ではほとんど影響はなかった</u>	
	[出典] James et al. (2009) ¹⁾ [投与方法] 吸入ばく露 10 日間ばく露(3時間/日) [試料] ガスアーク溶接ヒューム 100 nm から1 μ m 程度(100 nm 以下も存在) ヒュームの成分は鉄、マンガン、珪素、銅 [試験体] オスSD ラット [用量] 40 mg/m³ [結果] 肺内に有意な金属重量の増加 (Fe, Mn, Cu) を認めたが、<u>炎症は認めなかった</u>	[出典] 同左 [投与方法] 吸入ばく露 [試料] 同左100 nm から1 μ m 程度(100 nm 以下も存在) [試験体] 同左 [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典] Park et al. (2010)¹⁾ [投与方法] 気管内投与 [試料] 鉄ナノ粒子 (5.3$\pm$3.6 nm) [試験体] オスICR マウス [用量] 250 μ g/kg, 500 μ g/kg、1 mg/kg	

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) (つづき)	[結果] ・ 投与1 日後のBAL 中のGSH 濃度は、250 μ g/mL 投与では対照群と変化がなかったが、500 μ g/kg, 1 mg/mL では容量依存性に有意に減少した ・ 細胞サイクルは、1 mg/kg 投与下で1, 7, 14, 28 日目に解析を行った ・ G1 pahseが対照群79.6%に比べ、1 日目で94.3%、以後経時的に増加し、細胞サイクルの停止が見られた ・ しかし、S phase は有意に減少した ・ BAL 中、IL-1, TNF-α , IL-6 は1 日目ですべての濃度において容量依存性に増加した ・ その他、1 mg/kg 投与下でBAL 中IL-1, TNF-α , IL-6, IL-2, IL-12,IL-4, IL-5, TGF-β , IgE を1, 7, 14, 28 日目に測定したところ、IgE 以外の物質で、期間中に有意な上昇を認めた ・ 1 mg/kg 投与での肺病理所見としては、1 日目に肺胞腔周辺に粒子を認め、7, 14 日目に肺胞マクロファージによる貪食が見られ、この期間において排除の働きが活発であることを示している ・ また、微小肉芽腫性変化が肺胞腔に見られ、慢性炎症の反応が見られた ・ 遺伝子発現は、1 mg/kg 投与下で、heat shock protein, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinases, serum amyloid A といった炎症や細胞障害に関連するものの発現が有意に見られた。 ・ これらから、<u>鉄ナノ粒子は、亜慢性の炎症を惹起する可能性を述べている。</u>	
4 遺伝毒性 (in vivo) (動物試験)	[出典] Bourrinet et al. (2006) ¹⁾ [試料] dextyranでコートしたFerumoxtran-10 (30 nm) (ultrasmall supermagnetic iron oxide)	

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 遺伝毒性 (in vivo) (動物試験) (つづき)	[試験体] ① マウス ② Fischer-344ラット [用量] ① 250, 500, 1000 mg Fe/kg ② 4, 40, 400 mg Fe/mg [結果] ① マウスに静注し、24, 48, 72時間後に骨髄を用いて<u>小核試験を行ったところ有意な増加は見られなかった</u> ② Fischer-344ラットに静注し、2, 16 時間後に肝を取り出し、<u>初代培養細胞でDNA repair assay を行ったところ結果は対照群と同レベルであったとしている</u> . [出典] Wang et al. (2009) ¹⁾ [試料] Fe₂O₃ (20 nm) [試験体] BALB/c nude マウス [用量] 40 mg/kg [結果] Fe₂O₃の遺伝毒性を小核試験で検討 Fe₂O₃ を40 mg/kg 腹腔内投与し、大腿骨の骨髄に対する影響をみた結果、<u>遺伝毒性は認めなかった</u>	
5 その他の有害性	[出典] Rohner et al. (2007)¹⁾ [投与方法] 経口投与	

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
5 その他の有害性 (つづき)	[試料] FePO_4 (10.7 nm, 30.5nm, 64.7 nm) $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [試験体] S D ラット 鉄欠乏食 (2.5 mg/kg) を24日間与えた後、 FePO_4 10 mgFe/kg diet と20 mg Fe/kgdiet 与えた群、 $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$を10 mg Fe/kg diet と20mg Fe/kg diet 与えた群、 鉄を加えない群に分けた [用量] 10 mgFe/kg diet, 20 mgFe/kg diet [マーカー] 組織学的変化-TBARS [結果] 変化なし	
	[出典] Jain et al.(2007)¹⁾ [投与方法] 静脈注射 [試料] オレイン酸 - プルロニックコートmagnetic ナノ粒子 (酸化鉄11±2nm) [試験体] SD ラット [用量] 10 mg Fe/kg [マーカー] AST、ALT、ALP、TIBC、酸化ストレス、組織学的変化 [結果] AST, ALT, ALP, TIBC は投与後6-24 時間後に一時的な増加 酸化ストレスの増加は、肝、脾、腎で投与3 日目にピーク 肺、脳、心では有意な酸化ストレスの変化なし 肝、脾、腎に組織学的な変化なし	

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
5 その他の有害性 (つづき)	[出典] Wang et al.(2009) ¹⁾ [投与方法]腹腔内及び肝内投与 [試料]Fe ₂ O ₃ (20 nm) [試験体]Kunming マウス、豚 [用量]1.25, 1.75, 2.5, 3.5, 5, 7.07, 10 g/kg [マーカー]病理学的変化(LD50)、病理学的変化、AST,ALT, BUN,Cre [結果]LD50 は5.75 g/kg で、nototoxicity の分類 病理学的な変化なし。 AST, ALT, BUN, Cre に影響なし	
	[出典] Kwon et al.(2009) ¹⁾ [投与方法]経鼻吸入 4週(4時/日、5日/週) [試料]Fluorescent magnetic nanoparticle(49 — 51 nm) [試験体]ICR マウスSD [用量]4.89 × 10 ⁵ cm ³ (L)、 9.34 × 10 ⁵ cm ³ (H) [マーカー]体重、行動、血球数、病理学的変化 [結果] L, H とも有意な体重減少、 WBC 増加、行動変化(一)、 脾臓での髄外造血、肺障害(一) オス; H で死亡(1/10)、好中球増加。 メス ; L, H ともHb, Ht, MCV低下。	

GHS, MSDS 情報¹⁾

今回の調査では、鉄ナノ粒子の GHS 分類結果はない。(酸化鉄(Fe₂O₃)がある)

鉄ナノ粒子の MSDS 情報は得られなかった。

安全衛生情報センターは酸化鉄(Fe₂O₃)を作成

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

(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等

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。 ・ フィルターによるサンプルを用いて、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分析を行う。 ・ 粒子の計測としては、OPC、CPC、DMA、SMPS、APSIによる粒径 ・ 個数濃度の測定とSEMやTEMによる電子顕微鏡観察がある。

② その他

文 献 名	測 定 手 法 の 概 要
	鉄ナノについてのばく露測定の実例はない。
NIOSH の現場測定のとまとめ文書 (Methner et al. , 2010) の中には、シリカ - 鉄複合材 (粒径6-20 nm) についての記述がある。	・ 排気のあるチャンバー内で、吸収材に溶液をスプレーした後、繊維化するプロセス。 ・ バックグラウンドではCPC (10-1000nm)、OPC (300-500 nm, 500-1000 nm) で13000-20000, 9500-50000, 2800-9400 個/L であったが、スプレーチャンバーについてはチャンバー内で80000, 570000, 420000 個/L、チャンバーの外で2300, 0, 0 個/L ・ 繊維化チャンバーについては、チャンバー内で6400, 23000, 5300 個/L、チャンバーの外の燃糸場所では0, 18000, 4100 個/L ・ 粒子の質量濃度の代わりに鉄成分を定量しているが、バックグラウンドとスプレーチャンバーの外部で定量下限の0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$未満、スプレーチャンバー内で46000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、繊維化チャンバーの内部と外部とでは、それぞれ1.1, 2.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

注 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月中央災害防止協会(22年度委託調査報告書)) により作成