

有害性総合評価表

物質名：酸化チタン

(なお、ナノサイズのみに特化した有害性については、調査の段階であり、今回の評価には含めていない。)

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経口毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経口毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経皮毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重 <u>ハムスター</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経皮毒性：LD₅₀ = 10,000 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> ラットで 1.25 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・局所および全身細血管収縮への影響が、さらに 5 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・代謝への影・炎症反応が認められたとの記載がある³⁾。 一方でラットの肺に微量のニッケルあるいはクロムが混入した二酸化チタン（アナターゼ型、ルチル型、および微量のニッケルあるいはクロムが混入したルチル型）でも線維化活性は認められなかったことが報告されており、この結果はウシ肺胞マクロファージ細胞を用いた <i>in vitro</i> の系でも確認されている¹⁷⁾。 急性影響を判断するには情報不足であるが、上記報告を基にすると LOAEL は 1 mg/kg と言える。 <u>ヒトへの影響</u> 経口摂取された二酸化チタンは実質的に無害と考えられている。1 ポンド(450 g)の二酸化チタンを経口摂取した場合も影響は無く、24 時間以内に糞中に排泄されたとの記載がある(ACGIH)¹⁵⁾。これはヒトに関する急性毒性の記載と捉えられ、急性影響は無いと考えられるが、1 例のみであり判断できない。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり（軽微） 根拠： ヒトの皮膚に行った Draize 試験（局所性刺激試験）で、300 µg（3 日間断続的に塗布）で軽微な反応が認められたとの記載がある³⁾。 ウサギの皮膚（無傷、擦傷）に 100 mg の二酸化チタンを 24 時間密着してばく露し、48 時間後に観察した Draize 試験（局所性刺激試験）では炎症は認められなかった。一方、ウサギ（6 匹）を剃毛し、皮膚（無傷）に 0.5 g の固形二酸化チタンを 24 時間ばく露したところ、わずかな炎症を認めた。またモルモットを剃毛し、皮膚（無傷）に二酸化チタン 28%ペースト（生理食塩水で作製）を塗布したが炎症は認められな

	った²⁰⁾。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし 根拠： ウサギに 2%あるいは 3.7%酸化アンチモンを含む二酸化チタン(2%)の点眼によりわずかな炎症が認められた（期間不明）。ウサギの下部結膜嚢に 100 mg の二酸化チタンを点眼し、5 分後に洗浄して、72 時間観察したが炎症反応は認められなかった²⁰⁾。従って報告は少ないが、眼に対する重篤な刺激性はないと判定できる。
ウ 感作性	皮膚感作性：なし（報告が少ない） 根拠：290 人の皮膚疾患患者にパッチ試験を行ったが感作の例はなかったとの記載がある（条件不明）。動物実験での報告は見出せない。しかし報告は 1 例であり、情報に乏しいと考えられる。 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	NOAEL = 35 mg/m³ 根拠： ヒトでのケーススタディや断面調査において、二酸化チタンばく露によりわずかな線維化やじん肺症を認めたとの報告（ACGIH¹⁵⁾, (IARC)¹⁷⁾）がある一方で、肺に大量の二酸化チタン蓄積が認められるにもかかわらず炎症・線維化（IARC)¹⁷⁾、肺 X 線像・血液学的数値に異常を認めなかったとする報告があり(DFGOT)¹⁸⁾、またそれぞれのばく露濃度が不明である。従って実験動物で得られた数値を基に算出する。 実験動物で NOAEL を求めた例があることから、その数値を採用する。 「ラット（F344/N、雌）に 0.1, 1, 10, 35 mg/m³ の二酸化チタンを 6 時間／日、5 日／週、4 週間吸入ばく露し、1, 8, 26 週間観察したが肺胞洗浄液中のどのパラメーターも上昇せず、マクロファージの軽度な過形成を認めた。NOAEL を 35 mg/m³としている。」 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、試験の期間(10) NOAEL = 100 評価レベル = 0.26 mg/m³ 計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。 評価レベル = 35 mg/m³ × 1/(8/6) × 1/100 = 0.26 mg/m³
オ 生殖・発生毒性	生殖毒性：調査した範囲内では、報告は得られていない。
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	遺伝毒性：なし 根拠：<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> とともに報告されているデータすべてにおいて陰性である
キ 発がん性	発がん性の有無：「人に対する発がん性が疑われる」 根拠： IARC : 2B⁸⁾ <u>ラットの肺腫瘍発症の増加の結果に基づいて、酸化チタンが実験動物で発がん性があるという十分な証拠であると結論。</u> 産衛学会：設定なし⁹⁾ EU Annex I：発がん性物質に分類されていない¹⁰⁾

	NTP 11th:報告なし ¹¹⁾ ACGIH : A4 ¹²⁾ 閾値の有無：あり 根拠：<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> とともに報告されているデータすべてにおいて陰性である <u>閾値がある場合</u> NOAEL = 50 mg/m³ 根拠：動物実験の報告は詳細について不明点が多いが、IARC 報告の CD ラットを用いた吸入実験の結果から NOAEL を 50 mg/m³ として採用し計算する。 不確実性係数 UF = 100 (種差 10、がんの重大性 10) 労働補正 (6 時間/日、5 日/週ばく露のため) 評価レベル = $3.8 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ 計算式：$50 \times 6/8 \times 1/100 = 3.8 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ <u>閾値なしの場合 (参考)</u> ユニットリスクに関する報告はない 4), 5), 6), 7)。
コ 許容濃度の設 定	ACGIH TWA : 10 mg/m³ 根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, 250 mg/m³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m³ 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との報告がある。なお 10 mg/m³ の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、繊維化を示す兆候も認められず、また肺組織の応答は可逆的と考えられる。 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繊維化、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 10 mg/m³ を勧告する。二酸化チタンの発がん活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 (ヒトに対する発がん性は認められない) 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無い。 日本産業衛生学会 <u>許容濃度 総粉じん 4 mg/m³ 吸入性粉じん 1 mg/m³</u> <u>(2 種粉じんに分類)</u>

有害性評価書

物質名：酸化チタン

(なお、ナノサイズのみの特化した有害性については、調査の段階であり、今回の評価には含めていない。)

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：酸化チタン (IV)

別名：二酸化チタン

化学式：TiO₂

分子量：79.9

CAS 番号：13463-67-7

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¹⁾

外観：無色～白色の結晶性粉末	融点：1,855 °C
密度：3.9～4.3 g/cm ³	溶解性（水）：溶けない
沸点：2,500～3,000 °C	

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

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²⁾

生産量：24 万トン/2007

輸入量：1 万 6 千トン/2007

輸出量：3 万 1 千トン/2007

用途：塗料、化合物のつや消し、印刷インキ、化粧品、乳白ガラス、有機チタン化合物原料、ゴム/プラスチックの着色、リノニウム用顔料、絵の具、クレヨン、陶器の釉薬、静止、コ

ンデンサー、用切望被覆剤、歯科材料、レザー、石鹼、な染原料、皮革なめし、アスファルトタイル

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

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

経口投与

- ・ ラットに二酸化チタンを経口投与した場合の致死量は 20 g/kg であった¹⁸⁾。
- ・ ラットに二酸化チタンを経口投与した場合の LD₅₀ は>20,000 mg/kg , >10,000 mg/kg, >12,000 mg/kg であった²⁰⁾。
- ・ マウスに二酸化チタンを経口投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg であった²⁰⁾。
- ・ ウサギに二酸化チタンを経皮投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg であった²⁰⁾。
- ・ ハムスターに二酸化チタンを経皮投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg であった²⁰⁾。
- ・

実験動物に対する酸化チタンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ	ハムスター
吸入、LC50	記載無し	記載無し	記載無し	記載無し
経口、LD50	10,000 mg/kg 体重 ²⁰⁾	10,000 mg/kg 体重 ²⁰⁾	記載無し	記載無し
経皮、LD50	記載無し	記載無し	10,000 mg/kg 体重 ²⁰⁾	10,000 mg/kg 体重 ²⁰⁾
腹腔、LD50	記載無し	記載無し	記載無し	記載無し

健康影響

吸入ばく露

- ・ ラットに二酸化チタン（アナターゼ型およびルチル型）を吸入ばく露した実験では、ばく露 4 週間後のラット肺でプロリン水酸化酵素の誘導を認めなかった¹⁷⁾。
- ・ 二酸化チタン顔料（アナターゼ型や他の型）は腹腔内マクロファージを遊走させることがマウスへの腹腔内投与実験で明らかにされているほか、二酸化チタン顔料によりマクロファージの酸性フォスファターゼレベルが低下することが *in vitro* 実験で確かめられている。IARC は、二酸化チタンの細胞毒性は石英（二酸化ケイ素）やアスベストに比べて低いとしている¹⁷⁾。

その他の経路等

気管内投与

- ・ ラットに二酸化チタンを気管内投与し、肺組織への影響を調べた。肺組織中に 50 mg の二酸化チタンを投与した結果、肺実質組織中に濃色の被覆物(deposits)が生じた。

このとき結節は認めなかった。また一例について肺胞内にマクロファージが浸潤した痕跡を観察し、さらに広汎性線維化の兆候があった¹⁵⁾。

- ・ ラットで 1.25 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動、局所および全身細血管収縮への影響が認められた³⁾。
- ・ ラットで 1.6 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系への影響が認められた³⁾。
- ・ ラットで 5 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動、代謝への影響、炎症反応が認められた³⁾。
- ・ ラットの肺に二酸化チタン（アナターゼ型、ルチル型、および微量のニッケルあるいはクロムが混入したルチル型）を気管内投与したが線維化活性は認められなかったことが報告されており、この結果はウシ肺胞マクロファージ細胞を用いた *in vitro* の系でも確認された¹⁷⁾。
- ・ ウサギを用いて行われた上記と同様の検討では、ウサギの肺に二酸化チタン粉末を気管内投与した結果、1 週間以内に肺換気能の減少を認めた。剖検の結果、肺胞壁の肥厚とともに肺胞内で二酸化チタン粉末に対する肺胞細胞の明らかな反応があったとしている。しかし気管内投与 3 ヶ月後まで生存したウサギの肺は正常な状態に回復した¹⁵⁾。

経口投与

- ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

腹腔内投与

- ・ 二酸化チタンを含有する工場粉じん（数ヶ所から採集）をモルモットに腹腔内投与し、各組織の反応を調べた。その結果、調べた粉じんは組織中に残存する傾向があったが、細胞分裂など細胞の増殖を引き起こさないことから、生物学的に不活性であった¹⁵⁾。

胸腔内投与

- ・ ラットの胸腔に未処理のアナターゼ型二酸化チタン（粒子径 0.8-16 μm）を投与したが胸水滲出は認められず、集積したマクロファージの周囲にわずかな結合組織を観察したのみであった。その他、ラットやウサギを用いた *in vivo* 試験では全て二酸化チタンの線維化活性を認めなかった¹⁷⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 刺激性（炎症反応）の動物実験結果として以下が記載されている：ウサギの皮膚（無傷、擦傷）に 100 mg の二酸化チタンを 24 時間密着してばく露し、48 時間後に観察した Draize 試験（局所性刺激試験）では炎症は認められなかった。一方、ウサギ（6 匹）を剃毛し、皮膚（無傷）に 0.5 g の固形二酸化チタンを 24 時間ばく露したところ、わずかな炎症を認めた。またモルモットを剃毛し、皮膚（無傷）に二酸化チタン 28%ペースト（生理食塩水で作製）を塗布したが炎症は認められなかった²⁰⁾。
- ・ 眼への刺激（炎症反応）として以下が記載されている：ウサギに 2%あるいは 3.7%

酸化アンチモンを含む二酸化チタン(2%)の点眼によりわずかな炎症が認められた(期間不明)。またウサギの下部結膜嚢に 100 mg の二酸化チタンを点眼し、5 分後に洗浄して、72 時間観察したが炎症反応は認められなかった)²⁰⁾。

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）

吸入ばく露

- ・ ラットに二酸化チタンを 10～328 mppcf (10^6 particles/ft³)の濃度で 2 時間/1 日、5 日/週、13 ヶ月間吸入ばく露した。その結果、二酸化チタン粉末の凝集により引き起こされたと考えられる肺気腫を示す領域が生じた¹⁵⁾。
- ・ ラットに肺クリアランスを超える量のルチル型二酸化チタン 250 mg/m³を 6 時間/日、5 日/週、2 年間ばく露したところ、二酸化チタン粒子を取り込んだ大量のマクロファージを肺胞に認め、また肺胞タンパク症およびコレステロール肉芽腫が発生していた。この時肺重量は増加し、また蓄積した二酸化チタン粒子の白色斑点を観察した¹⁷⁾。
- ・ ラットに 250 mg/m³の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間ばく露したところ、慢性の肺浮腫が認められた。また同条件で 50 mg/m³のばく露量では、気管支に組織変化および機能変化が認められた。さらに同条件で 10 mg/m³のばく露量では、肺間質部に線維化を、また炎症反応を認めた³⁾。
- ・ マウスに 10 mg/m³の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、13 週間ばく露したところ、気管支に組織変化および機能変化が認められたとの記載がある。また同条件で行われた他の報告では炎症反応を認めた³⁾。
- ・ ラット (ChR-CD、雄、1 群 25 匹) に 120 mg/m³または 1,120 mg/m³の二酸化チタン粉じんを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露し、1 年間観察した結果、LOAEL を 1,120 mg としている²⁰⁾。
- ・ ラット (Fischer 344、性別不明) に 100 mg/m³の二酸化チタン粉じんを 4 時間/日、4 日間全身吸入ばく露し、14 日後まで観察した結果、数種の酵素活性低下および細胞学的変化を認めた²⁰⁾。
- ・ ラット (F344/N、雌) に 0.1, 1, 10, 35 mg/m³の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露し、1, 8, 26 週間観察したが肺胞洗浄液中のどのパラメーターも上昇せず、マクロファージの軽度な増殖を認めた。NOAEL を 35 mg/m³としている。またラット (Fischer 344、雌) に 5 mg/m³の二酸化チタン 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露したが、呼吸器系機能パラメーターの変化は認められなかった。21 ヶ月ばく露後の肺組織中二酸化チタン濃度は 2.24 mg/lung であった²⁰⁾。
- ・ ラット (系統不明、雌、1 群 50 匹) に 21.1 mg/m³の二酸化チタン 5 時間/日、4 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、時間経過とともに肺重量およびリンパ節重

量の増加が認められた。この時二酸化ケイ素の同時ばく露で二酸化チタンの滞留時間および組織への浸透量が増加した²⁰⁾。

- ・ ラット (Wistar、雄、対照群 23 匹、ばく露群 22 匹) に二酸化チタンを 42~328 mppcf (10^6 particles/ft³) の濃度で 4 回/日 (2 時間おき)、5 日/週、13 ヶ月間吸入ばく露し、7 ヶ月後に観察したところ、総投与量の約 10% が肺に蓄積していたが肺機能低下や肺への障害は認められなかった²⁰⁾。
- ・ ラット (Wistar、雌、一群 24 匹) に 8.6 mg/m³ の二酸化チタン (アナターゼ型、粒子径 4.8 μ m) を 7 時間/日、5 日/週、1 年間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、また肺間質細胞の凝集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²⁰⁾。
- ・ ラット (Fischer 344、雌、一群 10 匹) に 3.2, 8, 20 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型、粒子径 1.22 μ m) を 7 時間/日、5 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、肺胞にチタン粒子貪食マクロファージのばく露量依存的な増加が認められ、肺胞上皮細胞の肥大や過形成、および単球細胞の浸潤による肺胞壁の限局的な肥厚が認められるとともに、リンパ節にチタン粒子の沈着を認めた²⁰⁾。
- ・ ラット (Alpk:AP、雄雌、一群 40 匹) に 5,637, 6,476 mg/m³ の二酸化チタンを 6 時間/日、7 日/週、28 日間鼻部ばく露し、52 週まで観察したところ、臨床検査上数値、体重増加、および肺重量に対照群との違いは認められなかった。光顕によりわずかな反応が認められた：ばく露 4 週間後に肺実質組織への肺胞マクロファージ浸潤を認め、肺胞の肥厚を観察した²⁰⁾。
- ・ ラット (Fischer344、性別不明、一群 6 匹) に 10 mg/m³ の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、2 および 4 ヶ月間吸入ばく露したが、体重および肺重量に対照群との差を認めなかった²⁰⁾。
- ・ ラット (CD、雌雄、一群 200 匹) に 10, 50, 250 mg/m³ の二酸化チタン (球形状、粒子系 1.5-1.7 μ m) を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露したが、臨床的所見、体重変動、死亡率に異常は認められず、また腫瘍性あるいは非腫瘍性病変の発生率、程度にも違いは観察されなかった。肝臓および脾臓にばく露量依存的なチタン粉じんの沈着を認めたが、リンパ節を含むこれら組織での反応は認めなかった²⁰⁾。
- ・ ラット (系統および雌雄不明) に 1, 10, 20, 90 mg/m³ の二酸化チタンを 16 週間連続的に吸入ばく露させた結果から、肺へのチタン負荷閾値は 1,800 μ g であった²⁰⁾。
- ・ ラット (Fischer344、性別不明) に 24 mg/m³ の二酸化チタン (超微粒子および微粒子：肺への負荷量を 928 μ g (超微粒子) および 1,184 μ g (微粒子) と予測) を 6 時間/日、10 日間吸入ばく露したところ、肺の炎症反応を認め、その程度は超微粒子で強かった²⁰⁾。
- ・ ラット (Wistar、雌) に 10 mg/m³ の二酸化チタンを 19 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露し、6 ヶ月後に観察したところ、肺重量の増加および肺胞からのチタン粒子クリアランスの増加を認めた²⁰⁾。
- ・ ラット (PVG、性別不明) に 10, 50 mg/m³ の二酸化チタンを 7 時間/日、5 日/週、

75 日間吸入ばく露し、64 日後に観察したところ、肺胞洗浄液中のマクロファージ数、白血球走化性、および酵素群に変動は認められなかった。同様の検討で白血球のごくわずかな走化性を認めた報告もある²⁰⁾。

- ・ ラット (Fischer344、雄) に 50 mg/m³ の二酸化チタンを 7 時間/日、5 日間吸入ばく露し、63 日後まで観察したが、肺胞洗浄液の生化学値や細胞分画像、マクロファージ滲出量に変動は認められず、また組織病理学的な反応も観察されなかった²⁰⁾。
- ・ ラット (Fischer344、性別不明) に 10 mg/m³ の二酸化チタンを 7 時間/日、12 週間吸入ばく露し、12 ヶ月後まで観察したが、中皮腫、肺胞肥厚、肺間質線維化は観察されず、肺胞細胞数やマクロファージ数にも変動を認めなかった²⁰⁾。
- ・ ラット (Wistar、雄) に 1, 10, 15, 30, 90 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型、粒子径 1.5 μm) を 7 時間/日、5 日/週、222 日間吸入ばく露し、38 日後まで観察したところ、肺へのチタン蓄積量はばく露濃度依存的に増加し、ある閾値を超えるとリンパ節に蓄積することを観察した²⁰⁾。
- ・ ラット (系統、性別不明) に 1,000 mg/m³ の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露し、1 年後まで観察したところ、臨床的および病理的所見から、典型的な粉じんに対する細胞応答が認められた²⁰⁾。
- ・ ラット (系統、性別不明) に 40-60 mg/m³ の二酸化チタンを 1-12 ヶ月間吸入ばく露したところ、肺組織の剥離を認め、また間質性じん肺、気管支炎、および肺気腫が観察された²⁰⁾。
- ・ マウス (CBA/ca、性別不明) に 2, 20 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 20 時間/日、7 日/週、10 日間および 2, 4 週間吸入ばく露し、10 日後まで観察した。この検討では、肺のクリアランス能を調べるためにばく露終了後にパスツール菌 (*Pasteurella haemolytica*) を投与した。その結果、20 mg/m³ で 4 週間ばく露した群で菌クリアランスの低下が認められた。この群では肺からチタン粉じんが漏出し、大半がマクロファージに局在することを組織学的に観察した²⁰⁾。
- ・ モルモット (Dunkin-Hartley、雌) に 23 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 20 時間/日、7 日/週、14 日間吸入ばく露し、6 週間後まで観察した。この検討では、感染への影響を調べるためにばく露終了後にレジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*) を投与した。その結果、肺にごくわずかな反応、およびチタン粒子包含マクロファージが観察された。クリアランス能に変化は認められなかった。またレジオネラ菌への感染性増大も観察されなかった²⁰⁾。
- ・ モルモット (系統、性別不明、1 群 30 匹) に 24-26 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 8 時間/日、5 日/週、3 週間吸入ばく露したが (ばく露終了後 4, 8, 16, 24, 50 週間後に肺胞洗浄)、線維芽細胞で蛋白合成がわずかに上昇傾向にあったが、他の全てのパラメーターで変動は認められなかった²⁰⁾。

その他の経路等

気管内投与

- ・ ハムスターに 3 mg の二酸化チタンを 1 回/週、15 週間気管内投与した検討では、

わずかな肺の炎症およびその後の間質性線維化を認めた¹⁷⁾。

- ・ ラットにイルメナイト（チタン酸鉄）あるいは二酸化チタン粉じんをラットに気管内投与したところ、炎症およびコラーゲン線維の形成を認めた¹⁷⁾。

経口投与

- ・ ラット（Fischer 344、雌雄、1 群 20 匹）およびマウス（B6C3F1、雌雄、1 群 20 匹）に 6250, 12500, 25000, 50000, 100000 mg/kg の二酸化チタン（アナターゼ型）を含む飼料を 14 日間与え経口投与した検討では、個体死は認められず、体重変化も影響を受けず、病理学的所見にも変化は認められなかった²⁰⁾。
- ・ ラット(Fischer 344、雌雄、1 群 50 匹)およびマウス（B6C3F1、雌雄、1 群 50 匹）に 25000 ppm または 25000 ppm の二酸化チタン(アナターゼ型)を含む食餌で 103 週間飼育し、104 週間目に屠殺したが生殖器官への影響は認められなかった¹⁶⁾。

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（変異原性）

- ・ ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) TA100 株、TA1535 株、および大腸菌 WP2uvrA 株（ともに塩基置換検出株）を用いたエイムス試験では、代謝活性肝臓 S9 ミックス（ラット、マウス、シリアンハムスターの肝臓から得た非処理またはアルコール誘導後の肝ミクロソームを使用）の有無にかかわらず二酸化チタン（99.9% 精製；50 µg/plate～5,000 µg/plate の範囲）の変異原性は観察されなかった。また TA98 株および TA1537 株（ともにフレームシフト検出）を用いた場合も同様に変異原性を示さなかったことから、エイムス試験陰性と判定されている^{17),19)}。
- ・ 二酸化チタンによるシリアンハムスター胚細胞への形質転換誘導は認められず、またこの時 SA7 アデノウイルスによる形質転換の促進も観察されなかった(IARC)¹⁷⁾,²⁰⁾。
- ・ ヒト胎児肺線維芽細胞を用いた DNA 合成試験でチミジン取り込み量に影響は無く、また線維形成活性も認められなかった²⁰⁾。
- ・ 組み換え修復機能欠損枯草菌(*Bacillus subtilis*) rec+/-と野生株間で生存率に違いは認められなかった（詳細記載無し）¹⁷⁾。
- ・ ラット(系統不明、雌)に 1,000 mg/kg の二酸化チタンを単回経口摂取させ、アルカリ溶出法により DNA 損傷試験を行ったが陰性であった²⁰⁾。
- ・ ショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を用いた体細胞変異試験では、0, 100, 300 mM の二酸化チタンを 48 時間経口（詳細不明）摂取させたが、陰性であった²⁰⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA100株、TA1535株 ^{17), 19), 20)}	—

	(S9の有無で同結果)	大腸菌WP2uvrA株 ^{17), 19), 20)}	—
		ネズミチフス菌TA98株およびTA1537株 ^{17), 19), 20)}	—
	形質転換誘導試験	シリアンハムスター胚細胞 ^{17), 20)}	—
	DNA合成試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 ²⁰⁾	—
	DNA修復試験	枯草菌(<i>Bacillus subtilis</i>) rec+/- ^{17), 20)}	—
	DNA損傷試験	ハムスター細胞 ²⁰⁾	—
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 ²⁰⁾	—
	染色体異常試験	ハムスター卵巣(CHO)細胞 ²⁰⁾	—
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 ²⁰⁾	—
<i>In vivo</i>	DNA損傷試験	ラット ²⁰⁾	—
	体細胞変異試験	ショウジョウバエ(<i>Drosophila melanogaster</i>) ²⁰⁾	—

—：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

キ 発がん性

吸入ばく露

- 雌雄各 100 匹の CD ラット（5 週齢）に 10, 50, 250 mg/m³ の二酸化チタン（ルチル型、純度 99%。84%が吸入性粒子）を、6 時間／日、5 日／週で 2 年間吸入ばく露させた。各ばく露濃度の雌雄ラットを 3 ヶ月目（5 匹）、6 ヶ月目（5 匹）、12 ヶ月目（10 匹）に屠殺し検討を加えた。その結果、生存数、体重および臨床検査上数値に違いは認められなかった。鼻腔内を組織学的に調べたが腫瘍形成も認められなかった。肺腫瘍（肺線腫）は主として高濃度ばく露群で雌雄ともに認められ、その頻度は雄の対照群（2/79）、低濃度群（1/71）、中濃度群（1/75）、高濃度群（12/77）であり、雌では対照群（0/77）、低濃度群（0/75）、中濃度群（0/74）、高濃度群（13/74）であった。また囊胞性角質扁平上皮がんの発生頻度は雄で対照群（0/79）、低濃度群（0/71）、中濃度群（0/75）、高濃度群（1/77）であり、雌では対照群（0/77）、低濃度群（1/75）、中濃度群（0/74）、高濃度群（13/74）であった。なお未分化癌を低濃度の雄で 1 例認めた。これら肺腫瘍は気管支肺胞上皮領域にあり、転移の形跡は認められなかった。なお著者らは扁平上皮がんと扁平上皮の角質化生とを識別するのは困難であったとしている¹⁷⁾ ほか、発生したがんの特徴がユニークでありラットに実験的に発生した腫瘍であり、この結果をヒトに外挿するには妥当性に疑問が残るとの考えを示している。ラットの肺にばく露された二酸化チタンの量から、この扁平上皮がんは正常な肺クリアランス機構が飽和（オーバーロード現象）した結果と考えられる。つまり、50 mg/m³ のばく露で、二酸化チタンを溜めたマクロファージや泡沫化細胞、そして遊離の二酸化チタン粒子が大量に蓄積していたことから、過剰量ばく露を示すものと考えられる。10 mg/m³ のばく露では“他に指定が無い微粒子”（PNOS: Particulate (Insoluble) Not Otherwise Specified)の基準——含気腔（air space）構造は正常に保たれており、瘢痕組織の有意な形成は認められず、そして組織に反応が生じた場合は可逆的に回復する——を満たすものであった^{15), 20)}。

- ・ ラットに吸入粒子径サイズの二酸化チタン粉じんを 250 mg/m³ の濃度まで吸入ばく露したが、104 週目まで病態生理学的障害は認められなかった。104 週間後に、250 mg/m³ の二酸化チタン粉じんばく露群を解剖したところ、扁平上皮がんおよび気管支肺胞腺腫がそれぞれ 10% および 15% の動物で認められ、この頻度は有意であった。これより低濃度でのばく露、あるいは短い期間でのこれら腫瘍の形成は認められなかった^{18), 20)}。
- ・ ラットに 10 mg/m³ の二酸化チタンを 18 時間／日で 2 年間ばく露したところ、肺、胸郭、および呼吸器系統に腫瘍形成を認めた（RTECS 基準では発がん性 (carcinogenic)）³⁾。
- ・ 雌雄各 50 匹の Sprague-Dawley ラット（8 週齢）に 15.95 mg/m³ の二酸化チタン（純度不明）を、6 時間／日、5 日／週で 12 週間吸入ばく露させた。140 週間後（最終ばく露から 128 週間後）に生存している全てのラットを屠殺し検討を加えた。雌雄それぞれの平均生存日数は雄の対照群およびばく露群でそれぞれ 116 週および 113 週、雌の対照群およびばく露群でそれぞれ 114 週および 120 週であった。また屠殺時点でのラットの生存数は、雄で対照群 39 匹、ばく露群 44 匹であり、雌では対照群 45 匹、ばく露群 45 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差は無く、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった。IARC ワーキンググループは、この検討はばく露期間が短いこと、また比較的低レベルでのばく露であることを指摘している¹⁷⁾。
- ・ ラット（Fischer344、雌雄、1 群 100 匹）に 5 mg の二酸化チタン（ルチル型、粒子径 1.1 μm）を 6 時間／日、5 日／週、2 年間吸入ばく露したが、生存期間や死因、解剖時の肺重量および肺がん発生率に対照群との違いはなく、肺の線維化および肺へのマクロファージ蓄積も認められなかった²⁰⁾。

その他の経路等

経口投与

- ・ Fischer344 ラット（雌雄各 50 匹、9 週齢）を 2.5% および 5%（約 1,875 および 3,750 mg/kg 体重に相当）の二酸化チタン（アナターゼ型、純度 98% 以上）を含む飼料で 103 週間飼育し、最終投与 1 週間後（109 週齢）にラットを屠殺し検討を加えた。屠殺時点でのラットの生存数に投与群と対照群との間で雌雄ともに有意差は認められなかった：雄では対照群 36 匹に対して低濃度投与群(2.5%) 31 匹、高濃度投与群(5%) 37 匹、雌では対照群 34 匹に対して低濃度投与群、高濃度投与群それぞれ 36 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差は無く、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった^{17), 20)}。
- ・ B6C3F1 マウス（雌雄各 50 匹、5 週齢）を 2.5% および 5%（約 3,750 および 7,500 mg/kg 体重に相当）の二酸化チタン（アナターゼ型、純度 98% 以上）を含む飼料で 103 週間飼育し、最終投与 1 週間後（109 週齢）にマウスを屠殺し検討を加えた。屠殺時点でのマウス（雄）の生存数に対照群との有意差は認められず、対照群 40 匹に対して低濃度投与群(2.5%) 32 匹、高濃度投与群(5%) 40 匹であった。一方、雌マウスでは投与群において投与量依存的な有意な生存数低下が認められ(p = 0.001、

Tarone 解析)、対照群 33 匹に対して低濃度投与群(2.5%) 45 匹、高濃度投与群(5%) 39 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差は無く、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった^{17), 20)}。

- ・ ラット (Fischer344、雌雄、1 群 60 匹) に 1, 2, 5%の二酸化チタンを含む飼料で 130 週間飼育した。用いた二酸化チタンは二酸化チタン被覆雲母であり、二酸化チタン 28%および雲母 72%から成る 10-35 μm の平面片である。1, 2, 5%飼料はおおよそ 750, 1,500, 3,700 mg/kg 体重/日に相当する。その結果、生存期間や体重増加、血液学および臨床検査上数値に对照群との違いは認められなかった。しかし白内障と診断される所見が雄ラットに認められ、またわずかな副腎髄質の過形成が雄ラットで観察された。この条件での発がん性は認められなかった²⁰⁾。
- ・ シリアンゴールデンハムスター (雌雄各 24 匹、6~7 週齢) に、0 または 3 mg の二酸化チタン (純度不明、97%が粒子径<5 μm) を 0.2 ml 生理食塩水に懸濁し 1 回/週で 15 週間気管内投与した。投与後の生存数を観察したところ、対照群が投与後 120 週後までに、投与群が 80 週後までに死亡した。気道および全体的に障害を認めた他の臓器について顕微鏡的所見を調べたが、投与群で気道における腫瘍形成は認められなかった。なお対照群 (2 匹) で気管に乳頭腫を認めた¹⁷⁾。
- ・ ラットを 5%の二酸化チタンを含む飼料で 2 年間まで飼育したところ、発がんは認められなかった¹⁸⁾。

腹腔内投与

- ・ Wistar ラット (雌) を 3 グループに分け、0.9%塩化ナトリウムに懸濁した粒状 (granular)二酸化チタン (純度不明) 2 ml を腹腔内投与した。グループ 1 (9 週齢、113 匹) には総量 90 mg の二酸化チタンを 1 週間で 5 回投与した。グループ 2 (5 週齢、47 匹) には 5 mg を単回投与した。グループ 3 (4 週齢、32 匹) は 2, 4, 4 mg の二酸化チタン (訳註: 総量 10 mg) を 1 週間で 3 回投与した。これら 3 グループの共通の対照群として、5 週齢 Wistar ラット (32 匹) に生理食塩水を単回投与した。平均生存期間は対照群 120 週に対しそれぞれのグループでは 120 週、102 週、130 週であった。またグループ 2 およびグループ 3 では腹腔内に腫瘍は観察されなかったが、グループ 1 の 6 匹のラット腹腔内に肉腫、中皮腫、および癌腫を認めた (その数は明示されていなかった)。なお対照群 2 匹に腹腔内腫瘍が観察された^{17), 20)}。
- ・ Marsh-Buffalo 雄マウス (6 ヶ月齢; 対照群 30 匹、投与群 32 匹) に 0, 25 mg の二酸化チタン (純度 $\geq$ 98%、手作業での研磨) 0.25 ml を 1 回腹腔内投与し、投与 18 ヶ月後に生き残っていた全てのマウス (対照群 10 匹、投与群 13 匹) を解剖した。その結果、対照群、投与群ともに投与部位あるいはそれ以外の部位で腫瘍形成は認められなかった。[ワーキンググループは実験に用いた動物数が少ないと指摘している]¹⁷⁾。
- ・ ラット (Wistar、雌、1 群 47-52 匹) に 5 mg の二酸化チタン (アナターゼ型) を単回腹腔内投与した。投与後の生存日数および腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった。ラット (Wistar、雌、1 群 32 匹) に 3 週間で 2+2+4 mg (1 回/週、

総量 10 mg) の二酸化チタン (アナターゼ型) を腹腔内投与したが投与後の生存日数および腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった²⁰⁾。

- ・ マウス (Marsh-Buffalo、雌、1 群 30-32 匹) に 25 mg/動物の二酸化チタンを単回腹腔内投与し 18 ヶ月後に観察したが、腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった²⁰⁾。

皮下投与

- ・ Sprague-Dawley ラット (雌雄各 20 匹、13 週齢) に、1 ml の生理食塩水または 30 mg/ml の二酸化チタン (≥99%、≥95%、≥85%純度の 3 種) 1 ml を脇腹皮下に 1 回投与した。投与後の生存数を観察したところ、対照群および各二酸化チタン投与群はそれぞれ 136 週後、126 週後、146 週後、および 133 週後までに死亡した。どのグループにおいても投与部位に腫瘍の形成は認められなかった IARC ワーキンググループは不十分な報告としている^{17), 20)}。

気管内投与

- ・ Syrian golden ハムスター (雌雄各 24 匹、6-7 週齢) に 3 mg の二酸化チタン (純度不明、97%が<5 μm の粒子径) およびベンゾ[a]ピレン混合液 0.2 ml を週 1 回 15 週間気管内投与した。コントロール群にはベンゾ[a]ピレンを単独投与した。投与後の生存数を観察したところ、ベンゾ[a]ピレン単独投与群および二酸化チタン-ベンゾ[a]ピレン混合投与群はそれぞれ 100 週後、70 週後までに死亡した。二酸化チタン-ベンゾ[a]ピレン混合投与群の 48 匹の咽頭 (乳頭腫 11 ヶ所、扁平上皮がん 5 ヶ所)、気管 (乳頭腫 3 ヶ所、扁平上皮がん 14 ヶ所、腺がん 1 ヶ所)、および肺 (腺腫 1 ヶ所、腺がん 1 ヶ所、扁平上皮がん 15 ヶ所、退形成がん 1 ヶ所) に腫瘍の形成を認めた。なおベンゾ[a]ピレン単独投与群に咽頭部の乳頭腫 2 ヶ所を認めた^(17), 20)。
- ・ ハムスター (Syrian、雄) に 1 mg の二酸化チタン (粒状) を 1 回/週、8 週間気管内投与し、130 週後まで観察したが、中皮腫や肺がんは認められず、135 匹中 2 匹に咽頭部での肉腫が観察された²⁰⁾
- ・ マウスで 100 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により腫瘍発生頻度が増加した³⁾。

筋肉内投与

- ・ ラットに 360 mg/kg の二酸化チタンを 2 年間筋肉内投与したところ、ホジキンリンパ腫を認め、また投与部位に腫瘍が発生した (RTECS 基準判定:腫瘍性(neoplastic))。また 260 mg/kg の投与量で 84 週間筋肉内投与したところ、同様にホジキンリンパ腫を認め、また投与部位に腫瘍が発生した (RTECS 基準では腫瘍性物質であるか不明瞭(equivocal tumorigenic agent))³⁾。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ 経口摂取された二酸化チタンは実質的に無害と考えられている。1 ポンド(450 g)の二酸化チタンを経口摂取した場合も影響は無く、24 時間以内に糞中に排泄された¹⁵⁾。

20)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ ヒトの皮膚に行った **Draize 試験**（局所性刺激試験）により、300 µg（3 日間断続的に塗布）で軽微な反応が認められた³⁾。

ウ 感作性

- ・ 290 人の皮膚疾患患者にパッチ試験を行ったが感作の例はなかった（条件不明）²⁰⁾。

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）

- ・ 二酸化チタンにばく露された 3 人の労働者についてケーススタディを行い、肺細胞の破壊および極めてわずかな線維化を顕微鏡レベルで認めるとともに、肺の二酸化チタン量が有意に高いことを見出した。著者らはこのケースの場合、二酸化チタンは肺間質に対して低刺激性であろうと推測している。しかし、3 人中 2 人が喫煙者であり、喫煙者に典型的な呼吸器症状を有していたこと、また他の 1 人はこの二酸化チタン工場に雇用される数年前から結核の治療を受け続けていた。このケースについての二酸化チタンのばく露歴は不明である¹⁵⁾。
- ・ 二酸化チタンのじん肺症が報告されており、この例は肺がんで死亡した喫煙者の検視解剖で見出された。対象者は二酸化チタンの包装に 13 年間関わっており、剖検の結果、肺間質にわずかな線維化や肺全体にチタンの沈着が分散した状態で観察され、さらに乳頭腺がんが認められた¹⁵⁾。
- ・ イルメナイト（チタン酸鉄）抽出工場で働く労働者（ルチル型二酸化チタンにもばく露）の肺 X 線像で、136 人中（そのうち 24 人が 10 年以上のばく露経験があった）、3 人の労働者に異常を認めたが、対照群で認められた割合（170 人中 4 人に異常）と同じ割合であった [IARC ワーキンググループは、用いた X 線技術が重度の塵肺を検出したに過ぎないのではと指摘している]¹⁷⁾。
- ・ 二酸化チタンを缶に詰め込む作業場で働く男性 1 名（9 年間ばく露）に、じん肺の発生を認めた。5 年後に肺組織を調べたところ細気管支および肺胞腔周辺に間質組織のわずかな線維化が認められた。二酸化チタン工場に働いていた労働者の解剖（1 例）および開胸手術（2 例）より得た肺組織を調べたところ、間質組織に二酸化チタンの沈着を認め、細胞の破壊とわずかな線維化が生じていた。二酸化チタンによる線維化形成は、二酸化チタン粉じん中に共存するシリコン化合物によるものだと示唆する報告がある。しかし、二酸化チタン顔料製造工場で働く労働者の肺に大量のルチル型二酸化チタンが堆積しているにもかかわらず、炎症も線維化も認められないとの報告もある。また二酸化チタン粉碎工場で 15 年以上ばく露した労働者に線維化が認められなかった¹⁷⁾。
- ・ イルメナイト鉱石から二酸化チタンを製造する工場で働く 207 人の労働者について断面調査を行ったところ、気管支の閉塞性変化を主な兆候として認めた。対象労働者のうち 26 人に肺 X 線像で不規則な、あるいは限定的な結節状陰影を認めた。そ

のうちの 8 人にはシリカまたはアスベストへのばく露歴があることが分かっている。IARC ワーキンググループは、イルメナイト鉱石から二酸化チタンを製造する際、鉱石を一度硫酸にて処理(digest)するために労働者は硫酸ミストと二酸化チタンの両方にばく露することになることから、二酸化チタンの効果を評価したことにはならない、と指摘している¹⁷⁾。

- ・ 金属製造工場で働く 209 人の労働者についての断面調査で、還元工程に携わる 78 人の労働者に肺機能（1 分間の最大換気量）の低下が認められた。この還元工程では四塩化チタン蒸気やオキシ塩化チタン、および二酸化チタン粒子へのばく露があることから、著者らは、肺機能の低下は四塩化チタンによるものであらうと指摘している。四塩化チタンは水と激しく反応して熱を放出し、また塩酸や酸塩化チタンおよび二酸化チタンを産生する。胸膜プラークおよび胸膜肥厚を伴う胸膜疾患が 209 名中 36 名に認められ、この中には還元工程で働く 78 名の労働者のうち 8 名が含まれていた。胸膜疾患を認めた労働者のうち、おそらく以前のアスベストばく露が原因と思われる数例があったが、アスベストばく露歴のない労働者の中で雇用 10 年以上の労働者における胸膜疾患の危険率は、5 年未満の労働者に比べて 3.8 倍高かった。著者らはチタン製造工場でのアスベストへの過去ばく露(past exposure)がリスクに関わっている可能性もあると指摘している¹⁷⁾。
- ・ 2 ヶ所の二酸化チタン製造工場から 336 名の労働者の肺 X 線像を調べたところ、19 名に胸膜異常（肥厚およびプラーク）が認められた。なお同じ工場で働く対象とする非ばく露労働者では 62 名中 3 名に異常を認めた。二酸化チタンばく露による肺 X 線像異常のオッズ比は 1.4 であった。肺に線維化は認めず、また両工場ではばく露される物質は四塩化チタン、チタン酸カリウムおよびアスベストであった¹⁷⁾。
- ・ 肉芽腫性肺疾患の例が 1 例報告されている。これはアルミニウム精錬工場で二酸化チタンにばく露された可能性のある労働者で認められ、耐火煉瓦溶鉱炉付近で働いていた。リンパ球形質転換試験では二酸化チタンに対し増殖反応があり調べた他の金属には反応が認められなかったことから、チタンへの過敏性が示唆された¹⁷⁾。
- ・ 長期間二酸化チタン粉じんにはばく露された労働者に臨床検査上数値や、X 線写真像、さらには血液学的数値にも異常は認められなかった¹⁸⁾。
- ・ 二酸化チタン粉じんにはばく露された労働者に線維化は認められなかったとの報告がある。1977 年にイルメナイト鉱石から硫酸塩法により二酸化チタンを製造する工場では働く 207 人の労働者を対象に行われた調査では、対象とする労働者の 90%が 20 年以上二酸化チタン粉じんにはばく露されていた。肺活量測定の結果、調査対象の 47%の労働者に気管閉塞(airway obstruction)が認められた。肺 X 線像からは塵肺所見がごくわずかに認められたケースがあったが、肺機能変化とは関連していなかった。硫酸塩法は上気道炎症の原因となり得ることから、彼らが見出した気道への影響は酸化チタン粉じんへのばく露による障害というよりも硫酸塩法のプロセス自体がもたらす副次的な影響である可能性が高いと指摘している¹⁸⁾。
- ・ スリランカで働く 136 人の労働者（イルメナイト、ルチルおよびジルコンにばく露）を対象に調査を行った結果、肺 X 線像に対照者との違いは認めなかった¹⁸⁾。

- ・ 非常に高濃度の二酸化チタンを 15 年間吸入した 49 歳の労働者の死因について調べ、解剖の結果、炎症反応も線維化も認めなかったとの報告、二酸化チタン吸入による蓄積がこれら組織の変化を生じなかった、また非常に高いレベルの二酸化チタン(ルチル型；エネルギー分散 X 線分光分析(EDAX)により解析)にばく露された 55 歳の労働者の剖検では、肺に炎症や線維化などの所見は認められなかった¹⁸⁾。
- ・ フィンランドのグループによる所見では、二酸化チタンにばく露された労働者から肺の剖検サンプルや生検サンプルを得、顕微鏡下で観察することにより細胞障害や軽度の線維化が報告されている。また、より重篤な例として、二酸化チタンにばく露された労働者の肺に肉芽腫形成を認めたとの報告がある。しかしこの結果が二酸化チタンのばく露のみによるものなのか、著者自身疑問を呈している¹⁸⁾。
- ・ 二酸化チタン製造工場における職場健康診断の結果から、二酸化チタンに長期間ばく露された労働者の肺には、臨床的にも X 線画像的診断にも病理的所見に変化は認められなかった。このうち少なくとも数人は 15 mg/m³ を超える二酸化チタン粉じん(粒子径 0.3-0.5 μm)に短期間ばく露されていた¹⁸⁾。

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

- ・ ルチル鉱（金紅石）へのばく露経験がある労働者が未分化腫瘍の肺転移により死亡したことを受け、剖検によって肺に多量のルチルが蓄積していたとの報告がある。しかしこのケースの場合、肺に過剰の二酸化チタンが蓄積していたにもかかわらず、肺実質組織中には過形成およびその他の反応は認められなかった。また二酸化チタンのばく露歴は不明である¹⁵⁾。
- ・ 1935 年から 1984 年の間に、二酸化チタンに少なくとも 1 年以上ばく露されたと考えられる 1,576 人の労働者を 2 ヶ所の製造工場から集め、このコホートを用いて慢性呼吸器疾患、肺 X 線像の異常および肺の線維化の発生頻度に対する、肺がん発生率との関連を解析した。死亡例 211 人のうち、14 例は呼吸器系がん、また 11 例は良性の呼吸器疾患に関連すると考えられた。これは米国死因・死亡率データベース(U.S. mortality database)に基づいた期待値と比較した数値（それぞれ 18.3 および 13.8）であり、対象製造工場が 1957 年から調査している経験死亡率に基づく予定死亡率は、呼吸器がんで 16.6、良性呼吸器疾患では 8.3 であった。なお良性呼吸器疾患に由来する死亡数の増加は、工場全体の経験値と比較して有意ではなかった($p > 0.05$)。これらの結果から、著者らは二酸化チタンのばく露と呼吸器系がんとの発生には有意な関連は無いと結論付けている^{15), 20)}。
- ・ 二酸化チタンばく露労働者 1 人に悪性腫瘍が認められ、肺にルチル型チタンの蓄積

(肺組織の変化は観察されなかった)があったとのケースレポートが記載されている(詳細不明)²⁰⁾。

- ・ 肺腫瘍のケースレポートが記載されている(詳細不明)。肺の鉱物粒子を調べたところ、雲母やタルクそしてシリカが大半であり、さらにアスベスト繊維およびルチル繊維が認められた²⁰⁾。
- ・ 22歳の男性に異常な色素症についての記載がある。二酸化チタンを含有する塗り薬を使用したところ、陰茎部に黄色腫様の色素症が現れた。この亀頭炎の原因はヘルペス(浸食性疱疹としてチタン塗布時点で存在)を介した二酸化チタンの経皮吸収増加であることが微小部分分析法(electron probe microanalysis)を用いて解析された²⁰⁾。

発がんの定量的リスク評価

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。^{4)、5)、6)、7)}

(6/26/09 参照資料により確認した)

発がん性分類

IARC : 2B⁸⁾

ラットの肺腫瘍発症の増加の結果に基づいて、酸化チタンが実験動物で発がん性があるという十分な証拠であると結論。

産衛学会 : 設定なし⁹⁾

EU Annex I : 発がん性物質に分類されていない¹⁰⁾

NTP 11th: 報告なし¹¹⁾

ACGIH : A4¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV¹²⁾

TWA : 10 mg/m³ (二酸化チタン、1992)

勧告根拠¹⁵⁾ (要約) :

ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, 250 mg/m³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m³ 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 10 mg/m³ の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、また肺組織の応答は可逆的と考えられる。

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無い。

以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m³ を勧告する。二酸化チタンの発がん活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（ヒトに対する発がん性は認められない）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無い。

日本産業衛生学会⁹⁾

許容濃度 総粉じん 4 mg/m³ 吸入性粉じん 1 mg/m³
(2 種粉じんに分類)

DFG MAK TLV¹³⁾

TWA : 1.5 mg/m³ (R : Respirable Fraction)

勧告根拠¹⁸⁾ (要約) :

二酸化チタンの毒性に関し、臨床的所見、職場健康診断結果、および動物実験結果の大半が生物学的影響はほとんど無いとされている。影響ありとしている Angebault らも影響の原因は不明瞭だとしており、臨床的に影響が認められた場合でも二酸化チタンばく露の濃度依存性に関しては証拠がない。

動物を用いた組織学的検討では、二酸化チタンの蓄積と炎症反応は一貫して無関係とされ、この蓄積が細胞増殖の促進に関わる、あるいは線維化を引き起こすとの知見も得られていない。また変異原性、細胞毒性、さらにはアレルギー反応を誘発するとの証拠も無い。二酸化チタンが肺サーファクタント量を変動させるとの動物実験結果は、二酸化チタンが II 型肺細胞へ影響を及ぼした結果であることは確実であるが、短期間の反応であり持続性の病理的变化をもたらすとは考えにくい。

二酸化チタンばく露により気管支系統の排泄能が低下したとの結果についても、その妥当性は組織にほとんど影響を与えない、あるいは抵抗性を示すことが知られている他の不活性粉じんの排泄能も低下するとの結果があってはじめて成り立つ。

ラットの肺に扁平上皮がんが発生したとの知見については、二酸化チタンに特異的に生じたものではなく極端に多量の二酸化チタン粉じんを呼吸器系統に負荷した結果である可能性もある。その他病態生理学的に検討した全ての結果に有意性を認めなかった。従って、二酸化チタンに対する MAK value を粉じんに対する限界値(TLV)として 6 mg/m³ (fine dust)とし、評価期間を 1 年間として提案する。

UK TLV¹⁴⁾

TWA : 10 mg/m³ (Total inhalable)、4 mg/m³ (Respirable)

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版_酸化チタン ICSC 番号 0338 (2002 年更新)
- 2) 化学工業日報社: 15509 の化学商品 (2009)
- 3) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 4) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 5) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)

- 6) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 7) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 8) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 9) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 10) European chemical Substances Information System、Annex I of Directive 67/548/EEC、当物質の分類情報なし (8/17/09 確認)
- 11) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 12) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2008)
- 14) UK : EH40/2005 Table-1: List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 15) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)
- 16) National Cancer Institute, TR-97. Bioassay of Titanium Dioxide for Possible Carcinogenicity. (1979)
- 17) IARC: IARC Monograph Vol.47. (Titaniumdioxide、1989)、Vol.93. (準備中)
- 18) Deutsche Forschungsgemeinschaft、Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol.2.(1991) p199-204
- 19) 日本化学物質安全・情報センター、労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集、酸化チタン(1996) p202.
- 20) IUCLID 13463-67-7 (2000)