

平成 26 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

酸化チタン（ナノ粒子）

物質名	化学式 構造式	物理化学的性状	生産量等 用途	重視すべき有害性 発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
名称、別名、CASNo. 名称：酸化チタン （ナノ粒子） 別名：酸化チタン （ナノ粒子） CAS 番号：酸化チタン： 13463-67-7 ルチル型： 1317-80-2 アナターゼ 型：1317-70-0	化学式 化学式：TiO ₂ 構造式	外観、沸点、融点、 蒸気圧 外観：無色～白色の結 晶性粉末 沸点：2500～3000 融点：1855 密度：3.9～4.3 g/cm ³ 溶解性（水）：溶けな い	生産量、輸入量、 用途 生産量：（ナノ酸化 チタン（ルチル型、 アナターゼ型合計） 13,490 トン（2010 年） 用途：（ルチル型） 化粧品、塗料、トナ ー外添剤、ゴム充填 剤、反射防止膜 （アナターゼ型）光 触媒、工業用触媒担 体塗料	発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる IARC で 2B と分類している。（ナノ粒子に限らない） 根拠：疫学的研究：不十分な証拠（1 報告でわずかに肺がん発症が 増加、2 報告では、有意な発症を認めない）。 動物試験：十分な証拠 メカニズム：二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍をひきおこす かもしれない。 以上より、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠 であること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くはないことから、 Group 2B と判断した。 （各評価区分） IARC：2B（ヒトに対する発がんの可能性がある）（2010） 産衛学会：設定なし（産衛 2013） EU Annex VI：設定なし（CLP 2008） NTP 12th：設定なし（NTP 2011） ACGIH：A4（ヒト発がん性について分類できない物質）（1996） DFG MAK：発がん性区分 3A（inhalable fraction: except for ultrafine particles）（DFG 2010）	生殖毒性：判断できない 根拠：生理的ばく露とは異なる手法や投与量で行われている方法が ほとんどであるので、必ずしも信頼できる評価レベルとはいえない ことから、生殖毒性については、判断できないとした。 神経毒性：判断できない 根拠：二酸化チタンナノ粒子 2.5、5、10 mg/kg/日 を CD-1 マウス の鼻腔に、90 日間連続投与（ばく露量が明瞭に記載されていない が、おそらくこの量と思われる）し、脳障害を検討したところ、 二酸化チタンナノ粒子は脳内に蓄積し、脳内のグリア細胞の増殖亢 進や壊死領域を認めたこと、海馬細胞のアポトーシスを認めた（Ze et al. 2014）。また、同著者の同じ実験デザインの論文により、マ ウスの脳で、酸化的ストレスの亢進と神経膠細胞の増殖亢進や出血 巣を認めた（Ze et al. 2013）。これらの論文は、過剰投与してい ることが考えられること、また論文の内容に関して、問題点も指摘 されていることから判断できない。 遺伝毒性：あり 根拠：複数の in vitro の小核試験、in vivo の小核試験および遺 伝子欠失試験で陽性を認めるので、遺伝毒性ありと考える。但し、 TiO ₂ のように難溶解性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直 接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的（2 次的）遺伝 毒性が関与する。
閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性試験で in vitro および in vivo で陽 性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えら れること、および肺内保持量が overload を超えてお り、閾値をもって肺腫瘍発生率が増加することから閾 値ありと考えた。 発がん性試験に関する動物試験データ LOAEL = 10.4 mg/m ³ 根拠：Wistar ラットに二酸化チタンナノ粒子（21 nm） を乾式分散により、18 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間 全身吸入ばく露（平均：10.4 mg/m ³ ）し、腫瘍発生ラ ット数は 19/100 であり、非ばく露群（1/217）より有 意に高かった。二酸化チタンのクリアランスに関する データはないが、おそらく過負荷の状態であり、腫瘍 形成には、粒子の過負荷が関与すると考える。しかし、 唯一の長期吸入ばく露試験であるので、LOAEL として 採用した。 不確実性係数 UF = 1,000、根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.023 mg/m ³ 計算式：10.4 mg/m ³ × 18/8(時間補正) × 1/1,000(UF) = <u>0.023mg/m³</u>		許容濃度等 ACGIH TLV-TWA：10 mg/m ³ （二酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子に限らない。）（1992） 根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0、10、50、250 mg/m ³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m ³ 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 10mg/m ³ の投与群では肺の既存の構築は保たれて おり、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。疫学的調査では、二酸化チタンのばく露と呼吸器疾患と の間には関連性がな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/m ³ を勧告する。 二酸化チタンの発がん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 に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する充分なデータはない。 日本産業衛生学会 0.3 mg/m³（二酸化チタンナノ粒子）（2013） 根拠：二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物ばく露試験では、10 mg/m ³ の長期吸入ばく露によ り、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので、採用しない。 Bermudez らの亜慢性試験（13 週間）において、2 mg/m ³ のばく露濃度は、overload ではないこと、肺にほとん ど影響もないことから NOAEL と考えた。ILSI Workshop report に基づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、 さらにばく露期間が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさないばく露濃度は、0.33 mg/m ³ と推定される。 以上の疫学的研究や動物ばく露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m ³ と設定する。 NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度（PL:時限）：0.6 mg/m ³ NIOSH：Recommended Exposure Limit (REL): 0.3 mg/m ³ EC：Derived No Effect Level (DNEL)：0.017 mg/m ³	評価値（案） 一次評価値 （リスクが十分に低いか否かの指標 行政指導の参考として活用） 一次評価値 0.023mg/m³ （理由）閾値のある発がん性の場合で、発がん性に関する動物試験 により導き出された最小毒性量（LOAEL）から不確実係数を考慮し て算定した評価レベル 二次評価値 （健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標） 二次評価値 0.3 mg/m³ （理由）日本産業衛生学会が疫学的研究や動物曝露研究から、総合 的に判断して、許容濃度として 0.3mg/m ³ を勧告している。		