

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

# 詳細リスク評価書（案）

## No.52（詳細）

### 酸化チタン（ナノ粒子を除く） (Titanium(IV) oxide(Nanoparticle))

#### 目 次

|                 |   |
|-----------------|---|
| 本文              | 1 |
| 別添 1 有害性総合評価表   |   |
| 別添 2 有害性評価書     |   |
| 別添 3 ばく露作業報告集計表 |   |
| 別添 4 測定分析法      |   |

2016年 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

25 1 物理的性状等

26 (1) 化学物質の基本情報

名 称： 酸化チタン (IV)  
別 名： 二酸化チタン  
化 学 式：  $TiO_2$   
分 子 量： 79.9  
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

労働安全衛生法施行令別表9 (名称等を通知すべき有害物) 第191号

27

28 (2) 物理的・化学的性状

外 観：無色～白色の結晶性粉末  
密 度：3.9～4.3 g/cm<sup>3</sup>  
沸 点：2500～3000 °C  
融 点：1855 °C  
溶解性 (水)：溶けない

29

30 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

生 産 量 : 173,904 トン (2013年) 輸 入 量 : 15,195 トン (2013年)

用 途 : 塗料、化合織のつや消し、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、リノリウム用顔料、絵の具、クレヨン、陶器の釉薬、製紙、コンデンサー、溶接棒被覆剤、歯科材料、レーザー、石鹼、なっ染顔料、皮革 (なめし剤)、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

31

32 2 有害性評価 (詳細を別添1及び別添2に添付)

33 (1) 発がん性

34 ○発がん性 ヒトに対する発がん性が疑われる。

35 根拠：ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1群各性80匹)に0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>のルチル型二酸化  
36 チタン(MMAD: 1.5-1.7 μm、球状、約84%の粒子が吸入可能なサイズ:< 13 μm)を6時  
37 間/日、5日/週、24か月間全身吸入ばく露した実験において、250 mg/m<sup>3</sup>群で細気管支肺  
38 胞腺腫、扁平上皮化生、肺嚢胞、扁平上皮がんがみられたが、10および50 mg/m<sup>3</sup>群では、  
39 ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m<sup>3</sup>群でみられた腫瘍は継続的な肺のク  
40 リアランスメカニズム以上の粒子取り込みによる継続的な炎症と線維形成によるものと  
41 考えられた。以上の結果から二酸化チタンは吸入ばく露により発がん性を有すると考え  
42 られた。

43

44 (各評価区分)

45 IARC : 2B(2010)  
46 日本産業衛生学会 : 第 2 群 B (暫定分類 2015)  
47 EU CLP : 情報なし  
48 NTP 13<sup>th</sup> : 情報なし  
49 ACGIH : A4 (ヒト発がん性について分類できない物質) (1996)  
50 DFG MAK : 発がん性区分 3A (inhalable fraction: except for ultrafine particles)

51  
52 ○閾値の有無の判断 : 判断できない

53 根拠 : *in vitro* の試験では、ほとんどの試験結果は陰性であった (Ames 試験、染色体異常試験  
54 および哺乳類細胞を用いた突然変異試験)。陽性結果が小核試験 2 試験、*in vitro* 姉妹  
55 染色分体交換試験 2 試験でみられたが、これらは酸化ストレスによる DNA 損傷の結果で  
56 あると考えられた。*in vivo* 体細胞試験の結果は陰性であったが、二酸化チタンの肺胞  
57 細胞を用いた非標準的な *in vivo* 遺伝子毒性試験において陽性の結果が得られているこ  
58 とから、*in vivo* 遺伝毒性については結論できない。

59  
60 (2) 発がん性以外の有害性

61 ○急性毒性 :

62 吸入毒性 :  $LC_{50} > 5.09 \text{ mg/L (4h)}$  (ラット)

63 経口毒性 :  $LD_{50} = 5,000 \text{ mg/kg bw}$  以上 (ラット)

64 ヒトへの影響 : 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  
65 (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  
66 れたとの記載がある。

67 ○皮膚刺激性/腐食性 : 判断できない

68 ○目に対する重篤な損傷性/刺激性 : なし

69 ○皮膚感作性 : なし

70 ○呼吸器感作性 : 報告なし

71 ○反復投与毒性 :  $LOAEL = 5 \text{ mg/m}^3$

72 根拠 : 実験動物での LOAEL が最小であった下記の試験の数値を用いる。ラット (Fischer344、  
73 雌雄、50 匹/性/群) に  $0.5 \text{ mg/m}^3$  のルチル型二酸化チタン (MMAD :  $1.1 \mu\text{m}$ 、GSD 1.6、呼  
74 吸可能分画 78%、 $3.87 \pm 0.28 \text{ mg/m}^3$  相当) を 6 時間/日、5 日/週、24 か月間にわたって  
75 全身吸入ばく露 (ドライエアゾール) した。二酸化チタンばく露群では肺線維化の発生率  
76 が 5% であった。ばく露後、BALF の細胞パターンに軽度な変化がみられた。二酸化チタン  
77 ばく露群では肺付属リンパ節のリンパ過形成がみられた。以上の結果から、本試験にお  
78 ける LOAEL は  $5 \text{ mg/m}^3$  と考えられる。

79  
80 不確実性係数 UF = 100

81 根拠 : 種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)

82 評価レベル =  $0.04 \text{ mg/m}^3$

83 計算式 : 労働時間 8 時間への補正 : (8/6) で補正。

84 =  $5 \text{ mg/m}^3$  (LOAEL)  $\times 1/(8/6)$  (時間補正)  $\times 1/100$

85 = 0.0375 mg/ m<sup>3</sup>

86  
87 ○生殖毒性：判断できない

88 根拠： 吸入ばく露試験の情報が得られていない。また、経口投与試験は1試験あるが、限度  
89 試験であることから、生殖毒性について判断する情報が少ない。

90 ○遺伝毒性（変異原性を含む）：あり

91 根拠： *in vitro*の試験では、ほとんどの試験結果は陰性であった（Ames 試験、染色体異常試  
92 験および哺乳類細胞を用いた突然変異試験）。陽性結果が小核試験 2 試験、*in vitro* 姉  
93 妹染色分体交換試験 2 試験でみられたが、これらは酸化ストレスによる DNA 損傷の結果  
94 であると考えられた。*in vivo* 体細胞試験の結果は陰性であったが、二酸化チタンの肺  
95 胞細胞を用いた非標準的な *in vivo* 遺伝子毒性試験において陽性の結果が得られている  
96 ことから、*in vivo* 遺伝毒性については結論できない。

97  
98 (3) 許容濃度等

99 ○ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (1992)

100 発がんに関する分類 A4 (ヒトに対する発がん性については分類できない)

101 根拠： ラットに酸化チタン (IV) 粉末を 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>の濃度で吸入ばく露させた慢  
102 性実験において、250 mg/m<sup>3</sup>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  
103 お 10mg/m<sup>3</sup>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  
104 変も認められない。疫学的調査では、酸化チタン (IV) のばく露と呼吸器疾患との間に  
105 は関連性が無かったと報告されている。さらに酸化チタン (IV) への職業ばく露と肺の  
106 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ない。以上のこと  
107 から、TLV-TWA 値として 10 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。

108 酸化チタン (IV) 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  
109 ことから、これらの結果をもとに酸化チタン (IV) を A4 に分類する。Skin や SEN 表記  
110 あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータはない (Oberdörster et al. 1992)。

111  
112 ○日本産業衛生学会：第2種粉塵；吸入性粉塵 1 mg/ m<sup>3</sup>、総粉塵 4 mg/m<sup>3</sup>

113  
114 ○DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A

115 ○NIOSH 職業性発がん物質 勧告 1988 年 (NIOSH 2015)

116 2.4 mg/m<sup>3</sup> (微粒子:fine)、

117 0.3 mg/m<sup>3</sup> (超微粒子:ultrafine, including engineered nanoscale)

118 勧告 2011 年 (NIOSH 2011)

119  
120 (4) 評価値：酸化チタン (ナノ粒子)

121 ○一次評価値：なし

122 発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性が判断できない場合で、生涯過剰発がん 1×10<sup>-4</sup>  
123 レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。

124 ○二次評価値：1mg/m<sup>3</sup>

125 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。

126

127 3 ばく露実態評価：酸化チタン（ナノ粒子）

128

129 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）

130 平成21年における酸化チタン（IV）の有害物ばく露作業報告（酸化チタン（IV）全体を対象とし  
131 ており、ナノ粒子には限らない。）は、合計920事業場から、4,123作業についてなされ、作業従事  
132 労働者数の合計は57,637人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約101万トン（延べ）  
133 であった。

134 主な用途は、「顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用」、「他の製剤等の製造を目的と  
135 した原料としての使用」等、主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、  
136 「吹き付け塗装以外の塗装又は塗布の作業」、「吹き付けの作業」、「ろ過、混合、攪拌、混錬又  
137 は加熱の作業」等であった。

138

139 (2) ばく露実態調査概要

140 平成22年度に、有害物ばく露作業報告をもとに、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）  
141 等によって、酸化チタン（IV）のばく露レベルが高いと推定される事業場を選定して、ばく露実態  
142 調査を行った結果、以下の作業で高いばく露がみられた。

143 ①酸化チタン（IV）を塗料として使用する粉体塗装の作業

144 ②酸化チタン（ナノ粒子）を製造する事業場で臨時に行われた篩い分けの作業

145 なお、篩い分けの作業を行っていた事業場は、酸化チタン（ナノ粒子）を製造していることが判  
146 明したところ、酸化チタン（ナノ粒子を除く）のリスク評価に当たっては、酸化チタンを用いての  
147 粉体塗装を行う事業場を対象として、さらにばく露実態を調査し、詳細なリスク評価を行う必要が  
148 あるとされた。

149

150 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

151 ・サンプリング（個人ばく露測定、スポット測定及びA測定）

152 : GS-3 サイクロン（SKC 社製 4.0  $\mu$ m50%カット）により、メンブレンフィルター（37 mm）  
153 に吸入性粉じん（レスピラブル粒子）を、グリットポットにその他の粉じんを携帯ポンプ  
154 で捕集（総粉じんは両者の合計の値とした。）

155 ・分析法：黒鉛炉原子吸光法

156

157 ○対象事業場における作業の概要

158 対象事業場における酸化チタン（ナノ粒子を除く。）の用途は、「他の製剤の製造原料として使  
159 用」、「対象物質の製造」、「顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用」であった。

160 酸化チタン（ナノ粒子を除く。）のばく露の可能性のある主な作業は、「袋詰め」、「分取・微  
161 調整」、「梱包」、「充填」、「投入」、「塗装」等の作業で、塗装作業以外の作業については、  
162 長いものでは1回当たり約1時間から2時間の作業を1日に数回繰り返す作業があったが、「塗  
163 装」の作業では、ほぼ1日塗装作業に従事しているものもあった。

164 また、作業環境はすべての作業が屋内で行われ、ばく露防止対策は一部の作業では局所排気装

165 置が設置されていない、又は設置されていても有効に稼働していないものが認められた。呼吸用  
 166 保護具についても概ね使用されていたが、一部に使用されていない状況が認められた。

167  
 168 ○測定結果

169 平成 22 年度から平成 27 年度に実施された、個人ばく露測定の最大値は、酸化チタン（ナノ粒  
 170 子を除く）の粉体塗装をしている作業で、3.1 mg/m<sup>3</sup>（吸入性粉じん）であった。

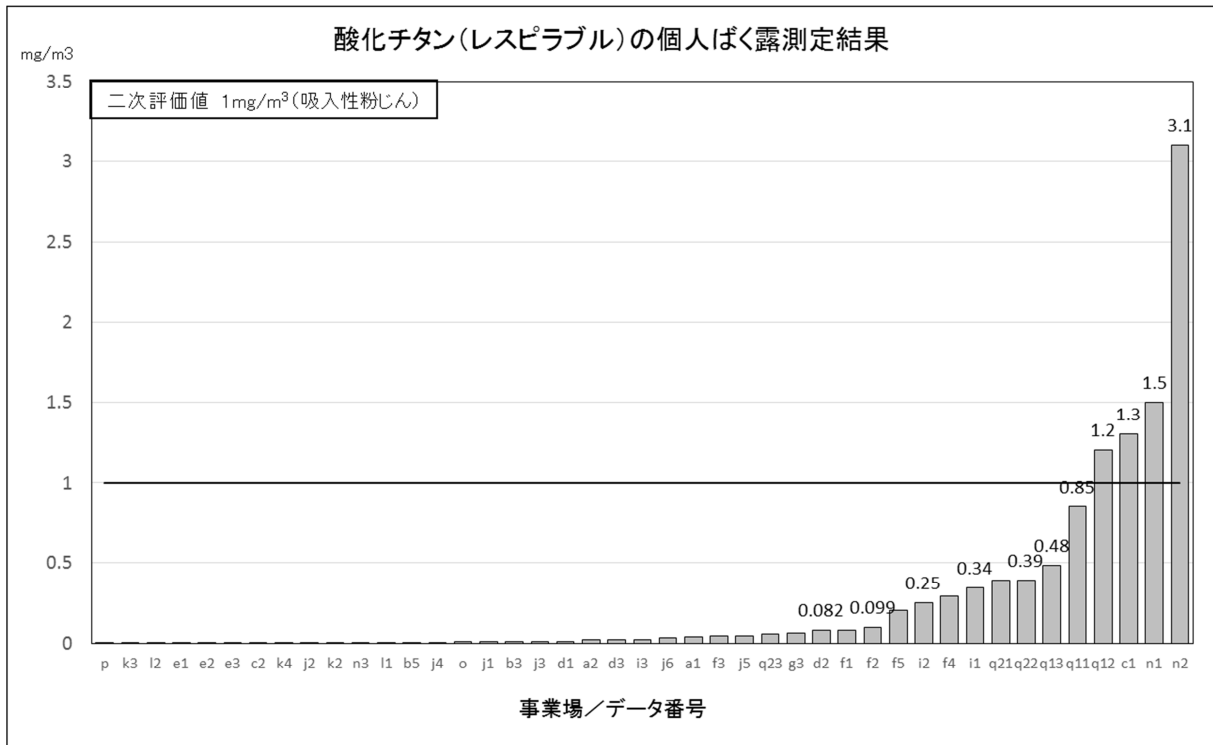
171 ばく露実態調査の結果、8 時間 TWA の値が、二次評価値（1 mg/m<sup>3</sup>）を超えたのは、平成 24 年  
 172 度の 1 事業場で 1 名、平成 23 年度の 1 事業場で 2 名、平成 27 年度の 1 事業場で 1 名であった。

173 平成 22 年度から平成 27 年度の全データを用いて信頼率 90%で区間推定した上限値(上側 5%)  
 174 は 1.4 mg/m<sup>3</sup>となった。

175 スポット測定結果においては、酸化チタン（ナノ粒子以外）を粉体塗装している事業場（C 事  
 176 業場）における作業で、4.49 mg/m<sup>3</sup>と最大であり、作業時間が 1 日 3 回の作業で 60~90 分間とい  
 177 うものであった。

178 ばく露測定の結果、ガイドラインの規定（個人ばく露最大値と区間推定上側限界値の大きい方  
 179 をばく露最大値とする）によるばく露最大値である 8 時間 TWA 最大値（3.1 mg/m<sup>3</sup>）が、二次評価  
 180 値を上回り、高いばく露が確認された。

181



182  
 183

| 作業者        | 作業内容   |
|------------|--|
| n2         | 粉体塗料塗装作業(105分)、清掃 1 回(約10分)(モップ(乾式),圧縮エアー清掃)                                   |
| n1         | 粉体塗料塗装作業(105分)、清掃 1 回(約10分)(モップ(乾式),圧縮エアー清掃)                                   |
| c1         | 粉体塗料(白)補充作業(10分)   |
| q12<br>q11 | 酸化チタンが含有されている白系の塗料を用いて、金属製品の粉体塗装を行っていた。加えて、色替え時には床、作業衣等の清掃(エアー吹き)を実施。(2.5時間程度) |

|            |  |
|------------|--|
| q13        | 白系塗料を用いた塗装の後の色替え時に、床や塗装機等の清掃に従事していた。ほかに塗装機の調整や短時間であるが吹付け塗装作業も担当。(計約2時間程度)  |
| q22<br>q21 | 酸化チタンが含有されている白系の塗料を用いて、静電粉体塗装を行っていた。加えて、色替え時には床、作業衣等の清掃(エア吹き)を実施。(2.5時間程度) |
| i1         | 酸化チタン粉体投入・ミキサー内清掃(400分)  |
| f4         | 篩い掛け(約2時間)   |
| i2         | 酸化チタン計量・ふるい・投入(392分)   |
| f5         | 篩い掛け(約3時間)   |
| f2         | サンプリング(2~3分間)  |
| f1         | F品バンカー(西)投入(6分間)   |
| d2         | 造粒機ホッパー投入(3分)  |
| g3         | 酸化チタンドラム缶充填、サンプリング(240分)   |
| q23        | 白系塗料を用いた塗装の後の色替え時に、床や塗装機等の清掃に従事していた。ほかに塗装機の調整や塗装作業をアシストすることもあった。(計約2時間程度)  |
| j5         | 包装・サンプル塗装・ロット切り換え(371分)  |
| f3         | 袋詰め作業(約1時間)  |
| a1         | 秤量(45分)、仕込み(3分)、排出(40分)、清掃(18分)  |
| j6         | 包装・サンプル塗装・ロット切り換え(310分)  |
| i3         | 検査(320分)   |
| d3         | 匣鉢への移し替え(20分)  |
| a2         | 秤量(35分)  |
| d1         | 秤量、調合、空袋処理(21分)、フィルタープレスかき落とし(20分)   |
| j3         | 投入・混合作業(60分)   |
| b3         | 原料(酸化チタン)の端数計量作業(21分)  |
| j1         | 酸化チタン計量作業(5分)  |
| o          | 仕込み(約1分)、手吹き塗装(約75分)※色替え、清掃未実施   |
| j4         | 投入・混合作業(44分)   |
| b5         | 原料(酸化チタン)の投入作業(25分)  |
| l1         | 原料秤量、投入作業(60分)   |
| n3         | 上塗り作業(約210分)   |
| k2         | 6S原料置場ベルトコンベヤ下部清掃(10分)6S原料ミル3階ベルトコンベヤ下部清掃(20分)                             |
| j2         | 酸化チタンの計量を行う作業者がいる作業場で酸化チタンを含まない粉体の計量を行った。                                  |
| k4         | 6S原料ミル1階排石清掃(22分)  |
| j2         | 電着塗装の前処理時に電着槽の近傍で作業(90分)   |
| e3         | 巻取り作業(240分間)   |
| e2         | 対象物質の直接の取扱はないが、対象物質を取り扱う作業場で他の作業を行っていた。                                    |
| e1         | チタンの投入作業(30分間)   |
| l2         | 秤量作業を行う予定であったが、測定当日は計量作業を行わなかった。   |
| k3         | 6S原料置場ベルトコンベヤ下部清掃(10分)、6S原料ミル3階ベルトコンベヤ下部清掃(20分)                            |
| p          | 黒色粉体塗装の為、酸化チタンの含有なし。このためばく露無し<br>自動塗装機塗装ガン調整(約5分)、自動塗装(約70分)、塗装ブース清掃(約15分) |

表：最大ばく露濃度の推定

|  |  |
|--|--|
| 使用データ数                                     | 43   |
| 個人ばく露実測データの最大値(TWA 値)                      | 3.1 mg/m <sup>3</sup>                            |
| コルモゴロフ・スミルノフ検定(K S 検定)                     | P 値>=0.1   |
|  | 対数正規分布に適合する                                      |
| 区間推定上側限界値(信頼率 90%、上側 5%)                   | 1.4 mg/m <sup>3</sup>                            |
| (参考)上位 10 データで区間推定上側限界値<br>(信頼率 90%、上側 5%) | 3.3 mg/m <sup>3</sup>                            |
| 二次評価値                                      | 1 mg/m <sup>3</sup><br>(吸入性粉じんとして)<br>(日本産業衛生学会) |

(K S 検定にはエクセル統計 2012 を用いた)

186

## 187 4 リスクの判定及び今後の対応

## 188 (1) 酸化チタン (ナノ粒子) について (平成27年度詳細リスク評価書)

189 ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、リスクの高い作業としては、酸化チタン (ナ  
190 ノ粒子) を製造している事業場における充填又は袋詰め業務が確認された。当該業務のばく露レ  
191 ベルは、二次評価値 0.3mg/m<sup>3</sup>を超えるものであった。また、その要因を解析したところ、酸化チ  
192 タン (ナノ粒子) のもつ物性や作業の態様から、酸化チタン (ナノ粒子) を製造している事業場  
193 における充填又は袋詰め業務については、作業工程に共通する問題と考えられる。

194

## 195 (2) 酸化チタン (ナノ粒子以外) について

196 ナノ粒子以外の酸化チタンについては、日本産業衛生学会における第2種粉塵 (吸入性粉じん)  
197 の許容濃度である 1mg/m<sup>3</sup>を二次評価値としたところであり、平成 22 年度のばく露実態調査で高い  
198 ばく露が確認された粉体塗装の作業については、平成 27 年度にばく露実態調査を実施したところ、  
199 個人ばく露測定の結果、最高で 1.2 mg/m<sup>3</sup>と二次評価値を超えるばく露をしていることが明らかと  
200 なった。酸化チタンを粉体塗装している事業場については、作業工程に共通する問題と考えられ  
201 る。

202

## 203 (3) 今後の対応について

204 酸化チタンは、吸入による健康障害のおそれがあるものと考えられるところ、ばく露実態調査  
205 の結果、高いリスクが作業工程に共通して確認されたことから、その製造・取扱作業において、  
206 労働者の健康障害防止措置の検討が必要と考えられる。

207 なお、健康障害防止措置の検討に当たっては、酸化チタン (ナノ粒子) の充填又は袋詰めにお  
208 いて高いばく露が確認されたこと、及び酸化チタン (ナノ粒子以外) の粉体塗装の作業について、  
209 二次評価値を超えた個人ばく露測定の結果が出ていることに留意が必要である。

210 また、これまで測定に用いてきた個人ばく露測定方法や作業環境測定方法では、ナノ粒子とそ  
211 れ以外の粒子の区別がつけられないことにも留意が必要である。



212 ばく露実態調査集計表

|  | 対象事業場数 | 個人ばく露測定結果 [ppm] |            |                        |            | スポット測定結果[ppm] |            |             | 作業環境測定結果<br>(A測定準拠) [ppm] |            |             |
|--|--------|-----------------|------------|------------------------|------------|---------------|------------|-------------|---------------------------|------------|-------------|
|  |        | 測定数             | 平均<br>(※1) | 8時間TWA<br>Aの平均<br>(※2) | 最大<br>(※3) | 単位作業<br>場所数   | 平均<br>(※4) | 最大値<br>(※3) | 単位作業<br>場所数               | 平均<br>(※5) | 最大値<br>(※3) |
| 酸化チタン(ナノ粒子除く)  |        |                 |            |                        |            |               |            |             |                           |            |             |
| 1 ばく露作業報告対象物の製造  | 1      | 5               | 0.124      | 0.115                  | 0.29       | 3             | 0.081      | 0.764       | 3                         | 0.056      | 1.71        |
| 2 ばく露作業報告対象物質を含有する製剤その他の者の製造を目的とした原料としての使用   | 9      | 35              | 0.010      | 0.010                  | 0.34       | 30            | 0.061      | 0.636       | 12                        | 0.039      | 0.073       |
| 7 顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用  | 7      | 19              | 0.142      | 0.100                  | 3.1        | 21            | 0.231      | 4.85        | 2                         | 0.007      | 0.036       |
| 計  | 17     | 59              | 0.034      | 0.029                  | 3.1        | 54            | 0.090      | 4.85        | 17                        | 0.034      | 1.71        |
| <p>集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁)</p> <p>※1：測定値の幾何平均値                      ※2：8時間TWAの幾何平均値</p> <p>※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す</p> <p>※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均</p> <p>※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均</p> |        |                 |            |                        |            |               |            |             |                           |            |             |



## 有害性総合評価表

1  
2  
3

物質名： 酸化チタン(ナノサイズの酸化チタンは評価対象とはしなかった)

| 有害性の種類    | 評価結果   |
|-----------|--|
| ア 急性毒性    | <p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u><br/> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> &gt; 5.09 mg/L (4h)<br/> 経口毒性：LD<sub>50</sub> &gt; 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u><br/> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データ無し<br/> 経口毒性：LD<sub>50</sub> &gt; 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u><br/> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データ無し<br/> 経皮毒性：LD<sub>50</sub> = データ無し</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>  |
| イ 刺激性/腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性: 判断できない</p> <p>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。</p> <p>50 人のボランティアによるパッチテストにおいて、ワセリンに 50%の濃度で調製した二酸化チタンは刺激性を示さなかった。</p> <p>(参考)</p> <p>0.5 g の二酸化チタンを 0.25 mL の脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたってウサギ(New Zealand White、雄 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したが、いずれの観察時間においても皮膚反応はみられず、皮膚刺激性はみられなかった。</p> <p>0.5 g の二酸化チタンを脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたって ウサギ 6 例(New Zealand White、雌雄各 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したところ、1 時間後には 2/6 例に軽度の紅斑と 1/6 例に中等度の紅斑が、24 時間後には 3/6 例に軽度の紅斑が、48 および 72 時間後には 1/6 例に軽度の紅斑がみられたが、これらの影響には回復性がみられた。いずれの観察時間においても浮腫はみられなかった。二酸化チタンは刺激性なしと考えられた。</p> |

|       |   |
|-------|---|
|       | <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：約 57 mg の二酸化チタンをウサギ (New Zealand White) の下部結膜嚢(右側)に適用し、適用後、1, 24, 48 および 72 時間の角膜、虹彩、結膜の反応を Draize に従ってスコア化した。まず 1 匹に適用し、重篤な影響が認められなかったことからさらに 2 匹のウサギに適用した。1 および 24 時間後の観察において、結膜の発赤(スコア 1 または 2)が 3 例全てのウサギにみられたが、24 あるいは 48 時間後には正常な状態に回復した。フルオレセイン(蛍光)染色検査において角膜の傷害はみられなかった。以上のように、二酸化チタンはウサギに対し眼刺激性はみられなかった。この他の 2 試験においても眼刺激性はみられなかった。</p>  |
| ウ 感作性 | <p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：290 人の皮膚疾患患者に、ワセリンに 5%の濃度で調製した二酸化チタンのパッチテストを行ったが接触性皮膚炎はなかった。</p> <p>Hartley 系雄性モルモット 20 匹を用いた Buehler 法の試験において、惹起適用後 24 および 48 時間に皮膚反応を観察したが、20 例の動物いずれにおいても皮膚反応はみられず、感作性はなかった。</p> <p>CBA/JHsd 系雌性マウスを用いた LLNA (Local lymph node assay；マウス局所リンパ節増殖試験)において、0% (溶媒対照)、5%、25%、50%または 100%の濃度の二酸化チタン 25 <math>\mu</math>L をマウス(5 匹/群)の耳介に 3 日間(Day 0-2)にわたって塗布した後、Day 5 に RI 標識物質(3H-チミジン)20 <math>\mu</math>Ci を静脈内投与し、投与 5 時間後に耳介リンパ節を採取した。陽性対照物質および陽性対照溶媒も同時に試験した。RI 標識物質の取込量を測定したところ、Stimulation index(SI)は 3.0(陽性と判定される基準)以下であり、二酸化チタンは皮膚感作物質ではないと考えられた(SIDS2013a、ECHA2006)。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>エ 反復投与<br/>毒性(生殖毒<br/>性/遺伝毒性/<br/>発がん性は除<br/>く)</p> | <p><b>LOAEL = 5 mg/m<sup>3</sup></b></p> <p>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、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、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。</p> <p>実験動物での LOAEL が最小であった下記の試験の数値を用いる。</p> <p>ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に 0、5 mg/m<sup>3</sup> のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.1 μm、GSD 1.6、呼吸可能分画 78%、3.87±0.28 mg/m<sup>3</sup>相当)を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間にわたって全身吸入ばく露(ドライエアゾール)した。二酸化チタンばく露群では肺線維化の発生率が 5%であった。ばく露後、BALF の細胞パターンに軽度な変化がみられた。二酸化チタンばく露群では肺付属リンパ節のリンパ過形成がみられた。以上の結果から、本試験における LOAEC は 5 mg/m<sup>3</sup> と考えられる。</p> <p>(参考)</p> <p>ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1 群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.5 - 1.7 μm、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ : &lt; 13 μm)を 6 時間/日、5 日/週、2 年間全身吸入ばく露したが、何れの群においても死亡の増加はみられなかった。ばく露による影響として、250 mg/m<sup>3</sup> の群でヘマトクリットおよびヘモグロビンの上昇が、全ての投与群で白血球数および好中球数の上昇とリンパ球数の減少、カルシウム濃度の減少、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肺および胸腺重量の増加がみられた。また、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で、ばく露量に相関したダスト細胞(粒子を取り込んだマクロファージ)の集積、泡沫マクロファージ、肺胞タンパク症、肺胞の細気管支化、コレステリン肉芽腫、肺炎、巣状胸膜炎がみられ、全ての投与群で肺炎、気管炎、鼻腔前部の扁平上皮化生を伴う鼻炎の発生率の上昇がみられた。10 mg/m<sup>3</sup> 群において気管炎、鼻腔前方部の扁平上皮化生を伴う鼻炎、肺炎、細気管支炎の発生率の上昇がみられたことから、LOAEL を 10 mg/m<sup>3</sup> とする。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10)</p> <p>評価レベル = 0.04 mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。<br/> = 5 mg/m<sup>3</sup> (LOAEL) × 1/(8/6) (時間補正) × 1/100 = 0.0375 mg/m<sup>3</sup></p> |
|--|---|

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <p>オ 生殖毒性</p>                    | <p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：吸入ばく露試験の情報が得られていない。また、経口投与試験は1試験あるが、限度試験であることから、生殖毒性について判断する情報が少ない。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL=1,000mg/kg/day</p> <p>ラット(Sprague-Dawley、10匹/性/群)に0、1,000 mg/kg bw/day(限度試験)の用量で、雄動物は交配前2週間、交配中および交配後約2週間にわたって、雌動物は交配前2週間、交配中、妊娠期間および授乳期間3日後まで、二酸化チタンを強制経口投与した。観察期間中、親動物の一般状態、体重、摂餌量、交配、妊娠、分娩、臓器重量、剖検および組織学的検査において投与に関連した変化はみられなかった。児動物についても一般状態、体重、生存指数、外表奇形および性比に投与に関連した変化はみられなかった。したがって、生殖発生毒性のNOAELは1,000 mg/kg bw/dayであった。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル = 600 mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式： 1,000 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m<sup>3</sup> = 600mg/m<sup>3</sup></p> |
| <p>カ 遺伝毒性<br/>(変異原性を<br/>含む)</p> | <p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：<i>in vitro</i>の試験では、ほとんどの試験結果は陰性であった(Ames試験、染色体異常試験および哺乳類細胞を用いた突然変異試験)。陽性結果が小核試験2試験、<i>in vitro</i>姉妹染色分体交換試験2試験でみられたが、これらは酸化ストレスによるDNA損傷の結果であると考えられた。<i>in vivo</i>体細胞試験の結果は陰性であったが、二酸化チタンの肺胞細胞を用いた非標準的な<i>in vivo</i>遺伝子毒性試験において陽性の結果が得られていることから、<i>in vivo</i>遺伝毒性については結論できない。</p>   |
| <p>キ 発がん性</p>                    | <p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1群各性80匹)に0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>のルチル型二酸化チタン(MMAD：1.5-1.7 μm、球状、約84%の粒子が吸入可能なサイズ：&lt;13 μm)を6時間/日、5日/週、24ヵ月間全身吸入ばく露した実験において、250 mg/m<sup>3</sup>群で細気管支肺胞腺腫、扁平上皮化生、肺嚢胞、扁平上皮がんがみられたが、10および50 mg/m<sup>3</sup>群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m<sup>3</sup>群でみられた腫瘍は継続的な肺のクリアランスメカニズム以上の粒子取り込みによる継続的な炎症と線維形成によるものと考えられた。以上の結果から二酸化チタンは吸入ばく露により発がん性を有すると考えられた。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p>   |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>NOAEL = 50 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：上記試験結果から発がん性の NOAEL を 50 mg/m<sup>3</sup> として採用し計算する。<br/>不確実係数 UF = 100(種差 10、がんの重大性 10)<br/>労働補正(6 時間/日、5 日/週ばく露のため)</p> <p>評価レベル=3.75 × 10<sup>-1</sup> mg/ m<sup>3</sup></p> <p>計算式：50 mg/ m<sup>3</sup> × 6/8 × 1/100=3.75 × 10<sup>-1</sup> mg/ m<sup>3</sup></p> <p><u>閾値なしの場合(参考)</u></p> <p>ユニットリスクに関する報告はない</p>   |
| ク 神経毒性    | 調査した範囲では、報告は得られていない。  |
| ケ 許容濃度の設定 | <p>ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (1992) (ACGIH2015)</p> <p>根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の濃度で吸入ばく露した慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup> 投与群で肺への炎症および扁平上皮癌の形成を認めた。なお 10mg/m<sup>3</sup> の投与群では肺の気腔 (air-space) に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、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ない。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m<sup>3</sup> を勧告する。</p> <p>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判断できない結果であることから、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については分類できない) 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。</p> <p>日本産業衛生学会：第 2 種粉塵；吸入性粉塵 1 mg/m<sup>3</sup>、総粉塵 4 mg/m<sup>3</sup></p> <p>DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A</p> <p>NIOSH</p> <p>職業性発がん物質 勧告 1988 年(NIOSH 2015)</p> <p>2.4 mg/m<sup>3</sup> (微粒子:fine)、0.3 mg/m<sup>3</sup> (超微粒子:ultrafine, including engineered nanoscale) 勧告 2011 年 (NIOSH 2011)</p> <p>根拠：1988 年、NIOSH は二酸化チタンを職業性発がん物質に分類し、そのばく露を可能な限り管理することを勧告した。この勧告は、ラットでの微粒子二酸化チ</p> |

タンの慢性吸入試験において、250 mg/m<sup>3</sup>で肺腫瘍（非悪性）がみられたことによる。

その後、平均濃度 10 mg/m<sup>3</sup>の超微粒子二酸化チタンに2年間吸入ばく露したラットにおいて、統計学的に有意な肺がんの増加が示された。最近の2件の疫学研究では、総二酸化チタンまたは吸入性二酸化チタンと肺がんとの関連性は見出されなかった。しかし、後者の研究において二酸化チタン工場の男性労働者の肺がん死亡率は、一般集団の標準化死亡比との比較で上昇が認められた。しかしこの研究においても、ばく露-反応関連性は示されなかった。何れの疫学研究においても、非悪性の呼吸器疾患死亡率に、統計学的に有意な増加 ( $p < 0.05$ ) はみられなかった。

二酸化チタンは直接作用を有する発がん物質ではないが、二酸化チタンのみに特定されない、二次的な遺伝毒性メカニズムを介して、主として粒子サイズと表面積に関連して作用すると結論した。労働者の健康リスクの評価について最も妥当性の高いデータは、超微粒子二酸化チタン（100 nm 未満）を用いた動物慢性吸入実験による、統計学的に有意な腺癌増加の結果である。これは、ラットおよびマウスにおける持続性の肺の炎症を含む二酸化チタンにより誘発される反応パターンと表面積と関連する PSLT 粒子類のがん発症反応による。従って、Heinrich らの試験（Heinrich 1955）および肺の炎症反応のパターンより、超微粒子二酸化チタンばく露は職業性発がん物質とみなすべきであると決定した。微粒子サイズの二酸化チタン（色素グレード）（径は 100 nm を超える）については、発がん性を評価したデータは限定的である。微粒子二酸化チタンについての疫学研究のほとんどは、動物の用量-反応データを支持するか否定するかを決定する統計学的検出力が不十分であり、結論できない。これは、弱い発がん物質に共通してみられる。唯一の動物慢性吸入試験では、微粒子サイズの二酸化チタンでは 250 mg/m<sup>3</sup>において吸入ばく露で肺腫瘍（細気管支肺胞腺腫）の発症を示したが、10 または 50 mg/m<sup>3</sup>ではみられなかった。また、微粒子二酸化チタンにより肺腫瘍の発生がみられないことは、Muhle らによるラットに対する 5 mg/m<sup>3</sup>のばく露試験においても報告されている。現在の吸入毒性試験の方法からみると 100 mg/m<sup>3</sup>を超えるばく露は高すぎる濃度である。従って、証拠の重みにより、NIOSH は労働者の発がん性のハザードとして、二酸化チタンのばく露の分類について、250 mg/m<sup>3</sup>の用量についての妥当性に疑問を持ち、微粒子二酸化チタンをこの時点では職業性発がん物質に分類するにはデータが不十分であると結論した。



## 有害性評価書

物質名：酸化チタン（ナノ粒子を除く）

### 1. 化学物質の同定情報（ICSC 2002）

名 称：酸化チタン（IV）

別 名：二酸化チタン

化 学 式：TiO<sub>2</sub>

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) 物理化学的性状（ICSC 2002）

外 観：無色～白色の結晶性粉末

密 度：3.9～4.3 g/cm<sup>3</sup>

沸 点：2500～3000 °C

融 点：1855 °C

溶解性（水）：溶けない

#### (2) 物理的・化学的危険性（ICSC 2002）

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

生産量：173,904 トン（2013 年）

輸入量：15,195 トン（2013 年）

用 途：塗料、化合織のつや消し、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、リノリウム用顔料、絵の具、クレヨン、陶器の釉薬、製紙、コンデンサー、溶接棒被覆剤、歯科材料、レーザー、石鹼、なっ染顔

38 料、皮革（なめし剤）、アスファルトタイル  
39 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

40

#### 41 4. 健康影響

42 (注) 結晶形態および粒径について、情報が得られなかった場合は記載していない

##### 43 【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

- 44 ・ 雌雄ラット(3匹/性/群)に4種の二酸化チタン(厚い血小板形ルチル型、薄い血小板形ルチル型、  
45 非晶質ルチル型、アナターゼ型)、0、200 mg/kg(設定濃度、約30 mg/kg/bw相当)の濃度  
46 で餌に混入して7日間にわたって投与し、その後、対照飼料を3日間与えた。投与終了後、1、  
47 24、72時間後に組織中(肝臓、腎臓、筋肉、全身血液)、および72時間にわたって採取した  
48 尿および糞中のチタン含量を測定した。各剖検時間あたり、3匹/性/群の動物を用いた。糞が  
49 主要な排泄経路であり、糞への排泄の割合は、全ての投与群で同程度であった。投与終了後  
50 から72時間の糞中へのチタンの平均排泄総量は雄で1.1-2.2 mg、雌で1.1-1.3 mgであった。  
51 全ての投与群で尿への排泄および全身のチタン含量は定量限界以下であり、肝臓、腎臓およ  
52 び筋肉にはチタンは検出されなかった。尿への排泄量の結果に基づき、本試験では4種の二  
53 酸化チタンの吸収の差は見いだせなかった(SIDS 2013a)。
- 54 ・ 二酸化チタンを0.25%の濃度で餌に添加してラットに投与した結果、7日間で投与量の92%  
55 が糞中に排泄され、そのほとんどが2日以内の排泄であった(環境省 2010)。
- 56 ・ 12.5 mg/kg bw/day の二酸化チタン(粒子径0.5 μm)を10日間強制経口投与したラットでは、  
57 体内のTi粒子は腸間膜のリンパ組織で最も多くみられ、次いで大腸や腹膜、肝臓にもあり、  
58 小腸や脾臓、肺でもわずかにみられたが、心臓や腎臓にはなかった。体内への取り込みは投  
59 与量の11.9%と見積もられたが、胃や大腸等の組織を除外しても6.5%が吸収されたことにな  
60 り、ポリスチレンラテックスの微粒子を投与した場合の吸収率と同程度であった(環境省  
61 2010)。
- 62 ・ 雄ラットに空気動学的質量中央粒径(MMAD)が1.0 μmのアナターゼ型二酸化チタンを  
63 16.5 mg/m<sup>3</sup>、MMADが0.83 μmのルチル型二酸化チタンを19.3 mg/m<sup>3</sup>の濃度で7時間吸  
64 入させ、1、8、27、132日後に1群8~10匹の雄ラットの肺への沈着量を確認した。ばく露  
65 終了時(day0)の肺沈着量はアナターゼ型で136±14 μg、ルチル型で151±30 μgと推定され、  
66 132日後の肺沈着量はアナターゼ型で23±11 μg、ルチル型で23±9 μgであった。1、8、27  
67 および132日後の肺沈着量にアナターゼ型、ルチル型に有意な差はみられず、肺クリアラン  
68 スの半減期はそれぞれ51日と53日であった(SIDS 2013b)。
- 69 ・ 雄ラット(6匹/群)に0(生理食塩液)、0.5、5.0 mg/匹のアナターゼ型またはルチル型二酸化チ  
70 タンを気管内投与し(陽性対照群の5匹にはPbOを1 mg/匹投与)、投与24時間後に肺胞洗浄  
71 液の検査を実施した。細胞数および細胞分布にアナターゼ型、ルチル型に差異はみられな  
72 かった。5.0 mg/匹群では、肺胞洗浄液中の多核白血球およびペルオキシダーゼ陽性肺胞マクロ  
73 ファージの増加がみられた。陽性対照群では各パラメータの増加がみられた(SIDS 2013a)。
- 74 ・ 二酸化チタン(0.1~0.4 μm)をラットに10、50、250 mg/m<sup>3</sup>の濃度で2年間(6時間/日、5日/

75 週)吸入させた試験では MMAD は 1.5~1.7  $\mu\text{m}$  であり、粒子の大部分は細気管支周囲および  
 76 肺血管周囲組織内の粉じん細胞中に蓄積していたが、一部の粒子は気管支周囲のリンパ管や  
 77 肺血管から全身の循環系に入り、ばく露濃度に対応して肝臓の小葉周辺や、脾臓の白脾髄な  
 78 どもにも移動することが示された(環境省 2010) (SIDS 2013a)。

- 79 ・サイズの異なる 2 種類のナノ二酸化チタン(一次粒径：25 nm または 80 nm)またはファイン  
 80 二酸化チタン(一次粒径：155 nm)5 g/kg を雌雄 CD-1(ICR)マウスに単回経口投与した。投与  
 81 2 週後の雌マウスにおいて、チタンは主に肝臓、腎臓、脾臓および肺に蓄積し、3 群の比較で  
 82 は、80 nm 二酸化チタン投与群では肝臓で最も高く、25 nm 二酸化チタンおよび 155 nm 二  
 83 酸化チタン投与群では脾臓で最も高かった(産衛 2013)。
- 84 ・ナノ二酸化チタン(一次粒径：20 ~30 nm、比表面積：48.6  $\text{m}^2/\text{g}$ )または顔料グレード二酸化  
 85 チタン(粒子サイズ中央値：200 nm)を各々 88  $\text{mg}/\text{m}^3$ 、274  $\text{mg}/\text{m}^3$  の重量濃度にて雄性 Wistar  
 86 ラットに 5 日間連続鼻部吸入ばく露を行い、組織内のチタンを測定した。両サイズとも、肝  
 87 臓、腎臓、脾臓および嗅球を含む脳においてチタンは検出されなかったが、縦隔リンパ節で  
 88 はチタンが検出された(産衛 2013)。
- 89 ・ナノ二酸化チタン(平均一次粒径：71 nm、比表面積：23  $\text{m}^2/\text{g}$ )またはファイン二酸化チタン(平  
 90 均一次粒径：155 nm、比表面積：10  $\text{m}^2/\text{g}$ )の 500  $\mu\text{g}/\text{匹}$  を雌 CD-1 マウスに、隔日に、15 回  
 91 鼻腔内注入、脳組織による ICP-MS によりチタンレベルを測定した。チタンレベルは海馬で  
 92 最も高く、次いで嗅球で高く、小脳および大脳皮質で検出された(産衛 2013)。

93  
 94 (1) 実験動物に対する毒性

95 ア 急性毒性

96 致死性

97 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  |
|---------------------|---|---|------|
| 吸入、LC <sub>50</sub> | 情報なし  | > 5.09 mg/L (4h 鼻部)<br>(粒子径 < 3.5 $\mu\text{m}$ 20%、<br>MMAD 7.0 $\mu\text{m}$ ) (SIDS 2013b) | 情報なし |
| 経口、LD <sub>50</sub> | > 5,000 mg/kg bw<br>(155 nm および 25~80)<br>(Wang 2007) | > 5000 mg/kg bw<br>(SIDS 2013b)<br>> 2000 mg/kg bw<br>(SIDS 2013b)                            | 情報なし |
| 経皮、LD <sub>50</sub> | 情報なし  | 情報なし  | 情報なし |

99  
 100 健康影響

101 吸入ばく露

- 102           • 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  
103           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（IARC 1989）。  
104           • 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  
105           とがマウスへの腹腔内投与実験で明らかにされている（IARC 1989）。  
106           • 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  
107           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  
108           酸化ケイ素）やアスベストに比べて低いとしている（IARC 1989）。

109

#### 110           経口投与

- 111           • 調査した範囲では情報は得られなかった。

112

#### 113           胸腔内投与

- 114           • 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  $\mu\text{m}$ ）を投与した  
115           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  
116           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  
117           タンの線維化活性を認めなかった（IARC 1989）。

118

#### 119           イ 刺激性および腐食性

- 120           • 0.5 g の二酸化チタンを 0.25 mL の脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたってウサギ  
121           (New Zealand White、雄 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温  
122           水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したが、  
123           いずれの観察時間においても皮膚反応はみられず、皮膚刺激性はみられなかった  
124           (SIDS 2013a) (SIDS 2013b)。

- 125           • 0.5 g の二酸化チタンを脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたって ウサギ 6 例(New  
126           Zealand White、雌雄各 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温  
127           水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したと  
128           ころ、1 時間後には 2/6 例に軽度の紅斑と 1/6 例に中等度の紅斑が、24 時間後には 3/6  
129           例に軽度の紅斑が、48 および 72 時間後には 1/6 例に軽度の紅斑がみられたが、これら  
130           の影響には回復性がみられた。いずれの観察時間においても浮腫はみられなかった。  
131           二酸化チタンは刺激性なしと考えられた(SIDS 2013a) (SIDS 2013b)。

- 132           • 約 57 mg の二酸化チタンをウサギ (New Zealand White) の下部結膜囊(右側)に適用  
133           し、適用後、1、24、48 および 72 時間の角膜、虹彩、結膜の反応を Draize に従って  
134           スコア化した。まず 1 匹に適用し、重篤な影響が認められなかったことからさらに 2  
135           匹のウサギに適用した。1 および 24 時間後の観察において、結膜の発赤(スコア 1 また  
136           は 2)が 3 例全てのウサギにみられたが、24 あるいは 48 時間後には正常な状態に回復  
137           した。フルオレセイン(蛍光)染色検査において角膜の傷害はみられなかった。以上のよ  
138           うに、二酸化チタンはウサギに対し眼刺激性はみられなかった。この他の 2 試験にお

139 いても眼刺激性はみられなかった(SIDS 2013a) (SIDS 2013b)。

140

141 ウ 感作性

142 ・ Hartley 系雄性モルモット 20 匹を用いた Buehler 法の試験において、惹起適用後 24  
143 および 48 時間に皮膚反応を観察したが、20 例の動物いずれにおいても皮膚反応はみら  
144 れず、感作性はなかった(SIDS 2013a)。

145 ・ CBA/JHsd 系雌性マウスを用いた LLNA (Local lymph node assay ; マウス局所リン  
146 パ節増殖試験) において、0% (溶媒対照)、5%、25%、50%または 100% の濃度の二酸  
147 化チタン 25  $\mu\text{L}$  をマウス(5 匹/群)の耳介に 3 日間(Day 0-2)にわたって塗布した後、Day  
148 5 に RI 標識物質( $^3\text{H}$ -チミジン)20  $\mu\text{Ci}$  を静脈内投与し、投与 5 時間後に耳介  
149 リンパ節を採取した。陽性対照物質および陽性対照溶媒も同時に試験した。  
150 RI 標識物質の取込量を測定したところ、Stimulation index(SI)は 3.0(陽性  
151 と判定される基準)以下であり、二酸化チタンは皮膚感作物質ではないと考  
152 えられた(SIDS 2013a) (ECHA 2006)。

153 ・妊娠 14 日の BALB/c マウスと非妊娠マウスに、粒子状物質( $\text{TiO}_2$  または DEP : ディ  
154 ーゼル排ガス粒子)あるいは分散媒のみを鼻腔内投与し、肺の炎症反応を評価した。さ  
155 らに投与を受けた妊娠雌の産児に対して、卵アルブミンで感作誘導し、その後の惹起  
156 試験で気道の過敏性とアレルギー性炎症反応を調べた。非妊娠雌の肺は  $\text{TiO}_2$  粒子に対  
157 してわずかな反応しか示さなかったのに対して妊娠雌では  $\text{TiO}_2$  または DEP(ディー  
158 ゼル排ガス粒子)に対して明確で持続的な急性炎症反応を示した。 $\text{TiO}_2$  または DEP の  
159 ばく露を受けた雌の産児では、卵アルブミンに対する惹起試験で気道の過敏性とアレ  
160 ルギー性炎症反応が見られ、妊娠期の粒子ばく露が児の喘息感受性を増加させた。以  
161 上は妊娠により低毒性粒子に対する肺の炎症反応が増加すること、環境粒子状物質へ  
162 のばく露が粒子の毒性によらず児のアレルギー感受性を増大させることを示す  
163 (Fedulov 2007)。

164

165 エ 反復投与毒性 (生殖、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

166 吸入ばく露

167 ・ ラット (Wistar, 雄、対照群 23 匹、ばく露群 22 匹) に二酸化チタンを 10~328 mppcf  
168 (注 ; 1~32.8  $\text{mg}/\text{m}^3$  に相当)( $10^6$  particles/ $\text{ft}^3$ ) の濃度で 4 回/日 (2 時間おき)、5 日/  
169 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  
170 積していた。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小さな巣状  
171 の肺気腫を示す領域が生じたが、炭末でみられたものと同様であった。結論として、  
172 二酸化チタンによる特異的な病変はみられなかった。(ACGIH 2001、SIDS 2013b)。

173 ・ ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1 群各性 80 匹)に 0、10、50、250  $\text{mg}/\text{m}^3$  のルチル型二酸  
174 化チタン(MMAD : 1.5 - 1.7  $\mu\text{m}$ 、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ : < 13  $\mu\text{m}$ )を 6 時  
175 間/日、5 日/週、2 年間全身吸入ばく露したが、何れの群においても死亡の増加はみら

176 れなかった。ばく露による影響として、250 mg/m<sup>3</sup> の群でヘマトクリットおよびヘモ  
177 グロビンの上昇が、全ての投与群で白血球数および好中球数の上昇とリンパ球数の減  
178 少、カルシウム濃度の減少、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肺および胸腺重量の増加がみられた。  
179 また、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で、ばく露量に相関したダスト細胞(粒子を取り込んだマクロ  
180 ファージ)の集積、泡沫マクロファージ、肺胞タンパク症、肺胞の細気管支化、コレス  
181 テリン肉芽腫、肺炎、巣状胸膜炎がみられ、全ての投与群で肺炎、気管炎、鼻腔前部  
182 の扁平上皮化生を伴う鼻炎の発生率の上昇がみられた。10 mg/m<sup>3</sup> 群において気管炎、  
183 鼻腔前方部の扁平上皮化生を伴う鼻炎、肺炎、細気管支炎の発生率の上昇がみられた  
184 ことから、LOAEL を 10 mg/m<sup>3</sup> とする (SIDS 2013b)。

- 185 ・ ラット(Fischer344、雌、1群 65 匹)に 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> (実測値 0、9.5、47.7、  
186 239.1 mg/m<sup>3</sup>) のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.44 μm、GSD 1.71) を 6 時間/日、5  
187 日/週、13 週間全身吸入ばく露したが、死亡はみられなかった。回復群は、ばく露終了  
188 後 4、13、26、52 週間にわたって観察した。肺および肺部リンパ節における二酸化チ  
189 タン量は、ばく露濃度に相関して上昇した。50 および 250 mg/m<sup>3</sup> 群では肺の過負荷が  
190 みられ、また、マクロファージと好中球の増加、可溶性炎症マーカーの出現といった  
191 炎症を示す所見がみられた。250 mg/m<sup>3</sup> 群ではばく露終了後の回復期間を通して炎症  
192 反応の上昇が継続し、同群では進行性の上皮および線維増殖性変化を伴う肺の病変が  
193 みられた。同群でのこれらの上皮の変化は肺の増殖性試験において肺胞細胞のラベル  
194 の上昇がみられたことから明らかであった。以上の結果から、本試験における  
195 NOAEC は 10 mg/m<sup>3</sup> と考えられる (SIDS 2013a)。
- 196 ・ ラット(Wistar、雄)に 0、25、50 mg/m<sup>3</sup> のルチル型二酸化チタン(MMAD : 2.1、GSD 2.2)  
197 を 7 時間/日、5 日/週、13 週間以上 (25 mg/m<sup>3</sup> 群は 209 日間、50 mg/m<sup>3</sup> は 118 日間) 全  
198 身吸入ばく露した。継時的に 6 時点で剖検したが、各剖検につき、通常は 12 匹/群(6  
199 匹は肺胞洗浄液検査、6 匹は負荷量測定)を用いた。最終ばく露時点での低用量および  
200 高用量の肺負荷はそれぞれ 24 および 17 mg/g であった。平均リンパ節負荷および多核  
201 細胞数(PMN)は、ばく露量の増加に伴って上昇した。50 および 25 mg/m<sup>3</sup> 群において  
202 69 日および 139 日ばく露後には、リンパ節負荷が高くなるに従い、高度の炎症がおき  
203 た。高用量および低用量群における推定 PMN はそれぞれ 28% および 16% であった。  
204 肺胞マクロファージ数は対照群と同程度であった。二酸化チタンは有意な線維化活性  
205 を示さなかった。したがって二酸化チタンの LOAEC は、ばく露に関連したリンパ節  
206 負荷に伴う好中球上昇がみられた濃度である 25 mg/m<sup>3</sup> 群と考えられる (SIDS 2013b)。
- 207 ・ ラット(Fischer344/N、雌、6 匹/濃度群、18 匹/対照群)に 0、0.1、1.0、10 mg/m<sup>3</sup> の二  
208 酸化チタン(MMAD : 1.3、GSD 2.6、呼吸可能分画についての情報なし) を 6 時間/日、  
209 5 日/週、4 週間にわたって鼻部ばく露し、ばく露終了 1 週間後に肺負荷を確認した。肺  
210 胞洗浄液(BALF)検査をばく露終了から 1、8 および 24 週間後に実施し、組織学的検査  
211 を 24 週後に実施した。肺負荷は 420 μg/g までになったが、いずれのばく露後時間  
212 においても BALF 検査において変化はみられず、組織学的変化もみられなかった。した

- 213 がつて、本試験における NOAEC は  $10 \text{ mg/m}^3$  と考えられる (SIDS 2013a)。
- 214 ・ ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に  $0, 5 \text{ mg/m}^3$  のルチル型二酸化チタン(MMAD :
- 215  $1.1 \mu\text{m}$ 、GSD 1.6、呼吸可能分画 78%、 $3.87 \pm 0.28 \text{ mg/m}^3$  相当)を 6 時間/日、5 日/週、
- 216 24 ヶ月間にわたって全身吸入ばく露(ドライエアゾール)した。二酸化チタンばく露群
- 217 では肺線維化の発生率が 5%であった。ばく露後、BALF の細胞パターンに軽度な変化
- 218 がみられた。二酸化チタンばく露群では肺付属リンパ節のリンパ過形成がみられた。
- 219 以上の結果から、本試験における LOAEC は  $5 \text{ mg/m}^3$  と考えられる(SIDS 2013b)。
- 220 ・ マウス(B6C3F1、雌、73 匹/群)およびハムスター(Lak:LVG Syrian、雌、73 匹/群)に 0、
- 221 10、50、250  $\text{mg/m}^3$  のルチル型二酸化チタン(MMAD : マウス ;  $1.39 \mu\text{m}$ 、ハムスター ;
- 222  $1.36 \mu\text{m}$ )を 6 時間/日、5 日/週、13 週間にわたってばく露し、ばく露終了後、4、13、
- 223 26、52 週間の回復群を設けた。肺パラメーターとして炎症、細胞毒性、肺胞細胞増殖、
- 224 組織学的変化を評価した。肺およびリンパ節における二酸化チタン粒子負荷は濃度に
- 225 相関して上昇した。50 および  $250 \text{ mg/m}^3$  群では、炎症がみられたことが、BALF 中の
- 226 マクロファージと好中球の上昇並びに可溶性炎症指標の上昇から明らかであった。以
- 227 上の結果から、マウスおよびハムスターに対する NOAEC は  $10 \text{ mg/m}^3$  であった (SIDS
- 228 2013a)。
- 229 ・ Syrian Golden ハムスター雌雄 132 匹を 1 群とし、 $0, 40 \text{ mg/m}^3$  の二酸化チタン
- 230 (MMAD :  $1.1 \mu\text{m}$ )を 4 ヶ月間吸入(6 時間/日、5 日/週)させ、5 ヶ月から  $0, 30 \text{ mg/m}^3$
- 231 に下げて 18 ヶ月まで吸入させた結果、ばく露群の時間加重平均濃度は  $32 \text{ mg/m}^3$  であ
- 232 った。一般状態や生存率、体重、血液、臨床生化学において影響はみられなかったが、
- 233  $32 \text{ mg/m}^3$  群の雄は 3 ヶ月後、雌は 9 ヶ月後の検査時から肺の相対重量に有意な増加を
- 234 認め、分葉好中球数の増加とリンパ球百分率の減少は軽度だが有意差があり、肺は軽
- 235 度の炎症反応を示していた。また、 $32 \text{ mg/m}^3$  群では気管支肺胞洗浄液検査からも肺の
- 236 慢性炎症が明らかであり、組織検査では肺胞で多巢性の多形核白血球浸潤、細気管支
- 237 -肺胞以降部で過形成、肺で線維化、肺に関連したリンパ節でリンパ系細胞の過形成
- 238 がいずれも高い発生率でみられた(環境省 2010)。

239

#### 240 その他の経路等

##### 241 気管内投与

- 242 ・ ハムスターに  $3 \text{ mg}$  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
- 243 かな肺の炎症およびその後の間質性線維化を認めた(IARC1989)。
- 244 ・ 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気管内投与した
- 245 ところ、炎症およびコラーゲン線維の形成を認めた(IARC1989)。
- 246 ・ Sprague-Dawley ラット雄 20 匹を 1 群とし、二酸化チタンの微粒子(ルチル型  $0.3 \mu\text{m}$ )
- 247 または超微粒子(棒状のアナターゼ型  $0.2 \times 0.035 \mu\text{m}$  または粒状のアナターゼ型  $0.01$
- 248  $\mu\text{m}$ )を  $1, 5 \text{ mg/kg bw}$  の用量で単回気管内投与し、3 ヶ月間観察した試験では、微粒子
- 249 または超微粒子で炎症反応の程度に違いはなかった(環境省 2010)。

250 ・ ルチル型の微粒子または超微粒子、アナターゼ型とルチル型を混合(8 : 2)した超微粒子  
251 を用いて同様に気管内投与して観察した結果、ルチル型の微粒子または超微粒子では  
252 一過性の炎症が生じただけであったが、アナターゼ型混合物では肺の炎症反応や細胞  
253 毒性、増殖作用がより強く現れ、結晶構造の違いによる表面活性の差が重要な要因で  
254 あることが示唆された(環境省 2010)。

255

#### 256 経口投与

257 ・ ラット(Sprague-Dawley、雌雄、5 匹/性/群)に 0(溶媒対照、1%メチルセルロース溶液)、  
258 250、500、1000 mg/kg bw/day の用量で二酸化チタンを 28 日間にわたって強制経口  
259 投与した。さらに、対照群および最高用量群については 5 匹/群の回復群を設け、投与  
260 終了後 14 日間、観察した。雌雄、何れの群においても死亡はみられなかった。投与に  
261 よる影響として、被験物質の色の糞、機能行動検査におけるわずかな変化、血液学的  
262 検査並びに血液生化学的検査におけるいくつかの項目の変化、肝臓並びに胸腺重量の  
263 変化がみられたが、これらの変化は毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。し  
264 たがって、NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day と考えられた (SIDS 2013a)。

265 ・ ラット(Crl:CD(SD)IGS BR、雄、5 匹/群)に 0 および 24,000 mg/kg bw/day の用量で  
266 28 日間にわたって強制経口投与したが、投与による影響はみられず、NOAEL は 24,000  
267 mg/kg bw/day と考えられた (SIDS 2013a)。

268 ・ ラット (Fischer344、雌雄、1 群 50 匹) を二酸化チタン被覆雲母(二酸化チタン 28%、  
269 雲母 72%から成る 10-35  $\mu\text{m}$  の平面片)を 1、2、5%の濃度で含む混合飼料で 130 週間  
270 飼育した。その結果、生存率や体重、血液学的および血液生化学的検査に影響はみら  
271 れなかったが、雄ラットで投与量に相関した白内障の発生の増加がみられた(対照群：  
272 2/43、2.3%、5%群：12/46、26%、 $p < 0.05$ )。130 週後の生存数は雌雄ともに 5%群で  
273 最も多かったが、5%群の雄で 26/50 匹に副腎髄質過形成がみられ、その発生率は有意  
274 に高かった。このため、1、2%群で未検鏡であった組織標本も含めて再検査したところ、  
275 5%群での副腎髄質過形成の発生率は依然として有意に高かったが、対照群との差は半  
276 減し、腫瘍も含めた副腎髄質での増殖性病変の発生率は 5%群と対照群でほぼ同様であ  
277 り、投与に関連した影響はなかったと判断された(SIDS 2013b) (環境省 2010)。

278 ・ ラット (Fischer 344、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チ  
279 タンを含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、1,250 および 2,500 mg/kg  
280 bw/day 相当)、1 週間観察後、104 週に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群  
281 と投与群で同様であった。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。  
282 変性、増殖性および炎症性変化の発生頻度も Fischer 344 ラットで加齢性変化として通  
283 常観察される自然発生性の病変であった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられな  
284 かった(SIDS 2013a)。

285 ・ マウス (B6C3F1、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チタン  
286 を含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、3,250 および 6,500 mg/kg bw 相



287 当)、104 週後に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であつた。  
288 雄マウスでは死亡率の上昇はみられなかったが、雌マウスでは投与量に相関した  
289 死亡率の有意な上昇( $p = 0.001$ )がみられた。平均体重には変化はなかった。投与に関連  
290 した非腫瘍性病変はみられなかった。変性、増殖性および炎症性変化も B6C3F1 マウ  
291 スの加齢性変化として通常観察される数と種類であった(SIDS 2013a)。

292

293 オ 生殖毒性

294 吸入ばく露

295 ・調査した範囲では、情報は得られなかった。

296

297 経口投与

298 ・ラット(Sprague-Dawley、10 匹/性/群)に 0、1,000 mg/kg bw/day(限度試験)の用量で、  
299 雄動物は交配前 2 週間、交配中および交配後約 2 週間にわたって、雌動物は交配前 2  
300 週間、交配中、妊娠期間および授乳期間 3 日後まで、二酸化チタンを強制経口投与し  
301 た。観察期間中、親動物の一般状態、体重、摂餌量、交配、妊娠、分娩、臓器重量、  
302 剖検および組織学的検査において投与に関連した変化はみられなかった。児動物につ  
303 いても一般状態、体重、生存指数、外表奇形および性比に投与に関連した変化はみら  
304 れなかった。したがって、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day であった  
305 (SIDS 2013a)。

306

307 カ 遺伝毒性

308 *In vitro*

309 ・ネズミチフス菌の複数の菌株および大腸菌 2 菌株を用いた Ames 試験において、二酸  
310 化チタンは代謝活性化系の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった (SIDS  
311 2013a)。  
312 ・マウスリンフォーマ L5178Y TK+/-細胞を用いたマウスリンフォーマ試験において、二  
313 酸化チタンは代謝活性化系の有無に係わらず変異原性はなかった (SIDS 2013a)。  
314 ・二酸化チタンは *in vitro* でチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)およびヒトリンパ  
315 球に対し、代謝活性化系の有無に係わらず染色体異常誘発性を示さなかった (SIDS  
316 2013a)。  
317 ・CHO-K5 細胞では、二酸化チタンは小核を誘発しなかったが、CHO-K1 およびヒトリ  
318 ンパ球では小核を誘発した(SIDS 2013a)。  
319 ・CHO-K1 ならびにヒトリンパ球を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換(SCE)試験において、  
320 二酸化チタンは両細胞で SCE 頻度を上昇させたが、CHO 細胞では SCE 頻度の上昇を  
321 おこさなかった (SIDS 2013a)。  
322 ・枯草菌 H17(rec+)株および M45 (rec-) 株を用いた組み換え修復試験において、二酸化  
323 チタンは陰性であった (SIDS 2013a)。

324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339

*In vivo*

- ・ 二酸化チタンはマウス骨髄細胞において染色体異常を誘発せず、マウス骨髄細胞における小核の出現率を有意に上昇させることもなかった(SIDS 2013a)。
  - ・ ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において、二酸化チタンは陰性であった(SIDS 2013a)。
  - ・ 非標準的な *hprt* 遺伝子突然変異試験において、ラットに二酸化チタンをばく露した後のⅡ型肺胞上皮細胞の *hprt* 突然変異が有意に上昇した(SIDS 2013)。
- 以上より、二酸化チタンは、*in vitro* の試験では、ほとんどの試験結果は陰性であった(Ames 試験、染色体異常試験および哺乳類細胞を用いた突然変異試験)。陽性結果が小核試験 2 試験、*in vitro* 姉妹染色分体交換試験 2 試験でみられたが、これらは酸化ストレスによる DNA 損傷の結果であると考えられた。*In vivo* における体細胞を用いた試験の結果は陰性であったが、ラットの肺胞細胞を用いた非標準的な遺伝子突然変異試験において陽性の結果が得られていることから、二酸化チタンの *in vivo* 遺伝毒性については結論できない(SIDS 2013a)。

|                 | 試験方法                 | 使用細胞種・動物種  | 結果 |
|-----------------|----------------------|--|----|
| <i>In vitro</i> | 復帰突然変異試験<br>(Ames試験) | ネズミチフス菌 TA100、TA1535、<br>TA98、TA1537、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 、<br>100～5,000 µg/plate (+/-S9)        | —  |
|                 |                      | ネズミチフス菌 TA100、TA1535、<br>TA98、TA1537、大腸菌WP2、<br>WP2 <i>uvrA</i> 、100～5,000 µg/plate<br>(+/-S9) | —  |
|                 |                      | ネズミチフス菌 TA100、TA1535、<br>TA97、TA98、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 、<br>100 ~10,000 µg/plate (+/-S9)        | —  |
|                 | 遺伝子突然変異試験            | マウスリンフォーマ、L5178Y TK<br>+/-細胞、31 ~500 µg/mL (+/-S9)   | —  |
|                 |                      | マウスリンフォーマ、L5178Y細胞<br>clone 3.7.2C、1.56 ~50 µg/mL<br>(+/-S9)                                   | —  |
|                 | 染色体異常試験              | CHO細胞<br>125 ~2,500 µg/mL (+/-S9mix)   | —  |

|                |                        |  |                                     |
|----------------|------------------------|--|-------------------------------------|
|                |                        | CHO細胞<br>試験1; 68.72 ~800 µg/mL (-S9)<br>167.8 ~800 µg/mL (+S9)<br>試験2; 167.8 ~800 µg/mL (+S9)) | —                                   |
|                |                        | ヒトリンパ球<br>10~100 µg/mL (+/-S9)   | —                                   |
|                |                        | CHO細胞<br>15 ~25 µg/mL (+/-S9mix)   | —                                   |
|                | 小核試験                   | ヒト末梢血リンパ球、1 ~10 µM、  | <i>in vitro</i> での酸化ストレスによるDNA損傷の亢進 |
|                |                        | CHO-K1細胞、1 ~20 µM  | +                                   |
|                |                        | CHO-K5細胞<br>0.025 ~10.0 µg/mL (-S9)<br>0.25 ~10.0 µg/mL (+S9)                                  | —                                   |
|                | 姉妹染色分体交換試験(SCE)        | CHO-K1細胞、1 ~5 µM   | +                                   |
|                |                        | CHO細胞、2.5 ~25 µg/mL (+/-S9)  | —                                   |
|                |                        | ヒト末梢血リンパ球、1 ~10 µM   | <i>in vitro</i> での酸化ストレスによるDNA損傷の亢進 |
|                | 枯草菌組み換え修復試験(Rec-assay) | 枯草菌H17 (rec+), M45 (rec-),<br>0.005 ~ 0.5M   | —                                   |
| <i>In vivo</i> | 染色体異常試験                | 骨髄細胞、B6C3F1マウス、雄8匹/群、625 ~2,500 mg/kg bw、単回腹腔内投与   | —                                   |
|                | 小核試験                   | 骨髄細胞、B6C3F1マウス、雄各> 5匹/群、24時間間隔3回、腹腔内投与、<br>試験1; 0 ~1,000 mg/kg bw<br>試験2; 0 ~1,500 mg/kg bw    | —                                   |
|                | 伴性劣性致死試験               | ショウジョウバエ<br>混餌試験: 1500 ppm<br>投与: 5,680 ppm  | —                                   |
|                | <i>hprt</i> 遺伝子突然変異試験  | ラットII型肺胞上皮細胞、10、100 mg/kg bw   | +                                   |

340 — : 陰性 + : 陽性 (SIDS2013a)

341

342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378

キ 発がん性

吸入ばく露ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.5 – 1.7 μm、球状、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ : < 13 μm)を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間全身吸入ばく露したが、何れの群においても両性とも死亡の増加はみられなかった。2 年間ばく露後の肺への二酸化チタン残留量は 10 mg/m<sup>3</sup> では 3.1%、50 mg/m<sup>3</sup> では 9.6%、250 mg/m<sup>3</sup> では 28%であり、250 mg/m<sup>3</sup> 群ではクリアランスメカニズムは飽和していた。用量に相関した粒子の残留がみられた。組織学的検査において、二酸化チタン投与群では肺炎の発生率の増加(対照群 : 雄 1/79、雌 1/77、10 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 7/71、雌 11/75、50 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 8/75、雌 10/74、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 7/77、雌 5/74)、気管支炎の発生率(対照群 : 雄 2/79、雌 1/77、10 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 52/68、雌 34/74、50 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 53/74、雌 37/69、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 61/77、雌 28/65)および鼻腔前方部扁平上皮化生の発生率 (対照群 : 雄 8/79、雌 7/76、10 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 26/71、雌 14/74、50 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 20/73、雌 21/74、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 44/76、雌 40/73)の増加がみられた。気管支肺胞腺腫(対照群 : 雄 2/79、250 mg/m<sup>3</sup> : 雄 12/77、雌 13/74)、扁平上皮化生(対照群 : 雌 0、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雌 2/74)、肺ケラチン嚢胞(対照群 : 雄 0、雌 0、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雄 1/77、雌 11/74)、扁平上皮癌 (対照群 : 雌 0、250 mg/m<sup>3</sup> 群 : 雌 1/74)がみられた。250 mg/m<sup>3</sup> 群で細気管支肺胞腺腫、扁平上皮化生、肺嚢胞、扁平上皮癌がみられたが、10 および 50 mg/m<sup>3</sup> 群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m<sup>3</sup> 群でみられた腫瘍は継続的な肺のクリアランスメカニズム以上の粒子取り込みによる継続的な炎症と線維形成によるものと考えられた。以上の結果から二酸化チタンは吸入ばく露により発がん性を有すると考えられた(SIDS 2013a、2013b)。なお著者らは扁平上皮癌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ほか、発生したがんの特徴がユニークで、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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> のばく露では、特定されない不溶性粒子の基準—肺の気腔 (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、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 (ACGIH 2001)。

- ラット(Sprague-Dawley、雌雄、50 匹/性/群)に 0、15.95 mg/m<sup>3</sup> の二酸化チタン(99.9%、< 0.5 μm)を 6 時間/日、5 日/週、12 週間にわたって吸入ばく露した。ばく露終了後、死亡するまで観察を続け、104 週後に生存動物を剖検した。試験終了時の生存率は対照群の雄は 78%、ばく露群は 88%、雌の対照群およびばく露群は 90%であった。対照群とばく露群の腫瘍発生率に有意な差はみられなかった(肺およびその他の気道の腫瘍は良性であった ; 肺でみられた他の腫瘍は他部位からの転移であった)(SIDS 2013a、

379 2013b)。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  
380 低レベルでのばく露であることを指摘している (IARC 1989)。

381 ・ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に 0、5 mg/m<sup>3</sup> (限度試験) のルチル型二酸化チ  
382 タン(MMAD : 1.1 μm、GSD 1.6、呼吸可能分画 78%、3.87±0.28 mg/m<sup>3</sup>)を 6 時間/  
383 日、5 日/週、24 ヶ月にわたって全身吸入ばく露(ドライエアゾール)した。二酸化チタ  
384 ンばく露群の肺の腫瘍発生率(2/100 ; 腺腫 1 例、腺癌 1 例)は対照群(3/100 ; 腺腫 2 例、  
385 腺癌 1 例)と同程度であった。(SIDS 2013a、2013b)。

386

387 その他の経路

388 経口投与

389 ・ラット (Fischer 344、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チ  
390 タンを含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、1,250 および 2,500 mg/kg  
391 bw/day 相当)、1 週間観察後、104 週に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群  
392 と投与群で同様であった。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。  
393 変性、増殖性および炎症性変化の発生頻度も Fisher344 ラットで加齢性変化として通  
394 常観察される自然発生性の病変であった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられな  
395 かった。雄ラットにおいて、副腎髄質の褐色細胞腫 (対照群: 7/49 (14%)、25,000 ppm 群:  
396 9/49 (18%)、50,000 ppm 群: 14/50 (28%))および皮下の線維腫(対照群: 1/49 (2%)、  
397 25,000 ppm 群: 5/50 (10%)、5,000 ppm 群: 5/50 (10%))が、対照群に比し投与群でわず  
398 かに上昇したが、その頻度は本系統、本週齢におけるヒストリカルコントロールの発  
399 生頻度と同様であった。雌ラットにおいては、子宮内膜間質ポリープの発生頻度が、  
400 対照群に比し投与群で上昇したが (対照群: 6/50 (12%)、25,000 ppm 群: 15/50 (30%)、  
401 50,000 ppm 群: 10/49 (20%))、その頻度はヒストリカルコントロールの発生頻度と同様  
402 であった。同時に実施した対照群と投与群のこれらの腫瘍の発生頻度には有意差はみ  
403 られなかったことから、これらの変化は二酸化チタンばく露に関連したものとは考え  
404 られなかった。雌ラットにおいて、甲状腺の C 細胞腺腫および C 細胞がんの発生が用  
405 量に相関( $p = 0.013$ )してみられたが、Bonferroni 法で  $p = 0.025$  に合致するほど高く(対  
406 照群と高用量群の直接比較、 $p = 0.043$ )はなかった(対照群: 1/48、25,000 ppm 群: 0/47、  
407 50,000 ppm 群: 6/44)。したがって、この甲状腺腫瘍は投与によるものとは考えられな  
408 かった。組織学的検査の結果に基づき、本試験条件下において、二酸化チタンは  
409 Fisher344 ラットに対し発がん性を有さなかった(SIDS 2013a、2013b)。

410 ・マウス (B6C3F1、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チタン  
411 を含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、3,250 および 6,500 mg/kg bw 相  
412 当)、104 週後に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であ  
413 った。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。投与に関連した非腫瘍  
414 性病変はみられなかった。対照群と投与群共に低頻度で腫瘍の発生がみられたが、観  
415 察された腫瘍は本系統の本週齢で通常みられる種類のものであった。肝細胞癌の発生

416 頻度が高用量群雄でわずかに上昇したが(対照群: 8/47 (17%)、25,000 ppm 群: 9/47  
417 (19%)、50,000 ppm 群: 14/49 (29%))、この発生頻度は本系統、本週齢のマウスのヒス  
418 トリカルコントロールの発生頻度を超えるものではなかった。変性、増殖性および炎  
419 症性変化も B6C3F1 マウスの加齢性変化として通常観察される数と種類であった。雌  
420 雄いずれにおいても、同時に実施した対照群に比し、発生頻度が有意に上昇した腫瘍  
421 はみられなかった。組織学的検査の結果に基づき、本試験条件下において、二酸化チ  
422 タンは B6C3F1 マウスに対し、発がん性を有さなかった(SIDS 2013a、2013b)。  
423 ・ラット (Fischer344、雌雄、1 群 50 匹) を二酸化チタン被覆雲母(二酸化チタン 28%、  
424 雲母 72%から成る 10-35  $\mu\text{m}$  の平面片)を 1、2、5%の濃度で含む混合飼料で 130 週間  
425 飼育した。130 週後も生存していた雄の 10/17、10/16、13/16、22/25 匹、雌の 16/23、  
426 7/12、7/16、17/20 匹に単核細胞白血病がみられ、その発生率は雄の 5%群で有意に高  
427 かった。しかし、試験期間中に死亡したラットを含めた全数でみると、有意な発生率  
428 の増加を示した腫瘍はなかった。本試験条件において、発がん性および有意な毒性影  
429 響は認められなかった(SIDS 2013b、環境省 2010)。

430

#### 431 腹腔内投与

432 ・ラット (Wistar、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  
433 (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、  
434 113 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  
435 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 および 4  
436 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  
437 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。  
438 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 週および  
439 130 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  
440 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  
441 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 (IARC  
442 1989)。  
443 ・マウス (Marsh-Buffer、雄、6 ヶ月齢; 対照群 30 匹、投与群 32 匹) に 0、25 mg  
444 の二酸化チタン (純度 $\geq$ 98%、手作業での研磨) 0.25 mL を単回腹腔内投与し、投与 18  
445 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  
446 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  
447 れなかった。IARC 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  
448 る (IARC 1989)。

449

#### 450 皮下投与

451 ・ラット (Sprague-Dawley、雌雄各 20 匹、13 週齢) に、1 mL の生理食塩水または 30  
452 mg/mL の二酸化チタン ( $\geq$ 99%、 $\geq$ 95%、 $\geq$ 85%純度の 3 種) 1 mL を脇腹皮下に 1 回

453 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  
454 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  
455 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  
456 は不十分な報告としている (IARC 1989)。

457

#### 458 気管内投与

459 ・ マウス(A/J、雌、二酸化チタン投与群 24 匹、対照群 22 匹、20 週齢) に 0.5 mg の二酸  
460 化チタン(純度>99.9%、サイズは不明) を生理食塩液に懸濁して単回気管内投与し、対  
461 照群には生理食塩液を投与したのち 105 週齢時まで飼育した。肺腫瘍発生率(対照群：  
462 19/22、投与群：17/24)または腫瘍数(対照群：1.42±0.77、投与群：2.24±1.35)に変化  
463 はみられなかった。IARC ワーキンググループは低用量の単回投与であるとしている  
464 (IARC2010)。

465 ・ ラット(Wistar CRP/WU、雌)に二酸化チタンの微粒子(0.25 μm)10 mg を 6 回または超  
466 微粒子(0.021 μm)6 mg を 5 回気管内投与し、2.5 年後まで飼育した結果、微粒子群お  
467 よび超微粒子群での肺腫瘍の発生率は肉眼検査でそれぞれ 21%および 50%、組織学的  
468 検査で 27%、66%であったが、対照群での発生率は 5~6%であった。同時に実施した  
469 石炭粉末(4.0 μm)や炭坑粉じん(2.3 μm)、石英粒子(2.6 μm)、シリカ(0.014 μm)、溶媒  
470 として用いた生理食塩水を気管内投与した場合の結果と合わせて検討すると、肉眼検  
471 査による肺の腫瘍発生率と顆粒球数はマクロファージ数との間に良い関連がみられた  
472 が、二酸化チタンの超微粒子群では腫瘍発生率が高く、顆粒球数やマクロファージ数  
473 が少なかったために、この関連からはずれていた(環境省 2010)。

474 ・ Syrian Golden 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  
475 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  
476 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  
477 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  
478 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。  
479 なお対照群 (2 匹) で気管に乳頭腫を認めた (IARC 1989)。

480 ・ 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  
481 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  
482 間気管内投与した。対照群にはベンゾ[a]ピレンを単独投与した。投与後の生存数を観  
483 察したところ、ベンゾ[a]ピレン単独投与対照群および二酸化チタン-ベンゾ[a]ピレン  
484 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]  
485 ピレン混合投与群の 48 匹の咽頭 (乳頭腫 11 匹、扁平上皮癌 5 匹)、気管 (乳頭腫 3 匹、  
486 扁平上皮癌 14 匹、腺癌 1 匹) および肺 (腺腫 1 匹、腺癌 1 匹、扁平上皮癌 15 匹、退  
487 形成がん 1 匹) に腫瘍の形成を認めた。なおベンゾ[a]ピレン単独投与対照群 2 匹に咽  
488 頭部の乳頭腫を認めた (IARC 1989)。

489 ・ マウスで 100 mg/kg 体重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

490 (RTECS 2009)。

491

492 筋肉内投与

493 ・ラットに 360 mg/kg 体重/日の二酸化チタンを 2 年間筋肉内投与したところ、ホジキン  
494 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  
495 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  
496 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  
497 であるか不明瞭 (equivocal tumorigenic agent)) (RTECS 2009)。

498

499 ク 神経毒性

500 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

501

502 ケ その他の試験

503 ・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  
504 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 (JETOC 2005)。

505

506 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

507 ア 急性毒性

508 ・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  
509 二酸化チタンを経口摂取した場合も影響はなく、24 時間以内に糞中に排泄された  
510 (ACGIH 2001)。

511

512 イ 刺激性および腐食性

513 ・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  
514 布) で軽微な反応が認められた (RTECS 2009)。

515 ・50 人のボランティアによるパッチテストにおいて、ワセリンに 50%の濃度で調製した  
516 二酸化チタンは刺激性を示さなかった(MAK 2009)。

517

518 ウ 感作性

519 ・290 人の皮膚疾患患者に、ワセリンに 5%の濃度で調製した二酸化チタンのパッチテ  
520 ストを行ったが接触性皮膚炎はなかった(MAK 2009)。

521

522 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)

523 ・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  
524 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  
525 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  
526 質に対して弱い刺激性を有し、これが線維化を招くと推測している。しかし、3 人中 2



527 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  
528 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  
529 ースについての二酸化チタンのばく露歴は不明である (ACGIH 2001)。

530 ・ 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  
531 剖で見出された。対象者は 53 歳で死亡するまで二酸化チタンの包装に 13 年間関わっ  
532 っていた男性で、40 年間にわたって一日に 17 本の煙草を喫煙しており、48 歳の時に(9  
533 年間のばく露後)じん肺症であると診断されていた。5 年後に肺組織を調べたところ細  
534 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。肺には乳頭腺が  
535 んも認められた(IARC1989、2010) (MAK 1991)。

536 ・ スリランカのイルメナイト (チタン酸鉄) 抽出工場で働く労働者 (イルメナイト、ルチ  
537 ル型二酸化チタン、ジルコンにもばく露) の肺 X 線像で、136 人中 (そのうち 24 人が  
538 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  
539 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  
540 いた X 線技術が重度のじん肺を検出したに過ぎないのではないかと指摘している  
541 (IARC 1989) (MAK1991)。

542 ・ 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  
543 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(IARC1989)。

544 ・ 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  
545 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  
546 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  
547 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  
548 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  
549 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  
550 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  
551 ている (IARC 1989)。

552 ・ 金属チタン製造工場の断面調査では、2 週間の調査期間に出勤していた製造部門の労働  
553 者 209 人(還元工程 78 人、粉碎・洗浄工程 73 人、点検・補修 58 人)を対象として実施  
554 した。還元工程では四塩化チタン蒸気やオキシ塩化チタン、二酸化チタン粒子、粉碎・  
555 洗浄工程ではチタンや塩化ナトリウム、塩酸の混合エアロゾルのばく露があり、咳や  
556 痰、慢性気管支炎等の訴えは粉碎・洗浄工程の労働者で多く、次いで還元工程の労働  
557 者の順であり、各群の訴えに有意な差はなかったが、診察時のラ音の発生率は粉碎・  
558 洗浄工程の労働者で有意に多かった。努力肺活量の 1 秒量と年齢や身長、総喫煙年数  
559 には有意な関連があり、これらを調整すると、還元工程での作業は 24 mL/年の 1 秒量  
560 減少( $p = 0.07$ )となった。胸部 X 線所見では各群に特有な変化はなかったが、全労働者  
561 の 17%にみられた胸膜肥厚の発生率は 10 年以上作業した労働者で有意に高かった。労  
562 働者の中の 12 人にはアスベストばく露の履歴もあったが、この 12 人だけでみても、  
563 また 12 人を除外した残りの労働者でみても、胸膜肥厚の発生率は 10 年以上作業した

564 労働者で、訴えのあった症状の出現率や診察所見、肺機能に有意な差はなかった（環境  
565 省 2010）。

566 ・ アメリカの 2 か所の二酸化チタン製造工場で 1984 年以前に 1 年以上雇用され、二酸化  
567 チタンばく露のあった 1576 人の男性労働者を対象として、1935 年から 1983 年までの  
568 期間について調査を実施した。現役並びに退職者の生存状況と死因については会社の  
569 記録を入手し、一般米国人の平均余命データと比較した。死亡者数(211 人、期待値 248.3  
570 人)、がんによる死亡者数(39 人、期待値 51 人)は減少した。9 例の肺がん患者がみられ  
571 たが、期待値は 17.3 であった。また、1984 年の時点で慢性呼吸器疾患のあった労働者  
572 88 人を症例として、呼吸器疾患のない健康な 898 人を対照としたコホート内症例探索  
573 研究では、二酸化チタンのばく露レベルをもとに 4 群に分けてオッズ比を算出したが、  
574 いずれも有意な増加はなかった、さらに 1984 年に 336 人の二酸化チタンばく露労働者  
575 と 62 人の非ばく露労働者について胸部 X 線検査を実施した結果、労働者群の 19 人  
576 (5.6%)、非ばく露群の 3 人(4.8%)に胸膜肥厚/プラークの陽性所見を認め、各群の 2 人  
577 に疑いがあったが、陽性所見の 22 人を症例とし、陰性所見の 272 人を対照としたコホ  
578 ート内症例対照研究では、ばく露レベルをもとに労働者を 3 群に分けてオッズ比を算  
579 出したが、いずれも有意な増加はなかった。肺に線維化は認めず、また両工場でばく  
580 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  
581 (MAK2009) (環境省 2010) (IARC1989)。

582 ・ 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  
583 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  
584 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  
585 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(IARC 1989)。

586 ・ アメリカの二酸化チタン製造工場(4 か所)で 1960 年から 2000 年末までの間に少なくと  
587 も 6 か月以上雇用され、二酸化チタンばく露の可能性のあった労働者 4,241 人(男性  
588 3,832 人)を対象にした調査では、この間に 533 人が死亡していたが、州内の死亡率を  
589 もとにした標準化死亡比(SMR)は 0.8(95%CI: 0.8~0.9)で有意に低く、呼吸器系疾患等  
590 の非腫瘍性疾患の SMR にも有意な増加はなかった。また、ばく露レベルから労働者の  
591 ばく露を低、中、高の 3 群に分け、心血管系疾患または呼吸器系疾患の相対リスクを  
592 求めた結果、いずれの相対リスクにも有意な増加はなかった(環境省 2010)。

593 ・ ヨーロッパの 6 か国(フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、イギ  
594 リス)にある 11 か所の二酸化チタン製造工場で、1927~1969 年から 1995~2001 年ま  
595 での雇用記録をもとに 1 年以上雇用された労働者の中から、1990 年以降に雇用された  
596 労働者や雇用期間が不明な労働者、非製造部門の労働者等を除外した 15,017 人(男性  
597 14,331 人)を対象にした調査では、1950~1972 年から 1997 年~2001 年までの期間に、  
598 2,652 人(男性 2,619 人、女性 33 人)が死亡しており、標準化死亡比(SMR)は男性で 0.87  
599 (95%CI : 0.83~0.90)、女性で 0.58(95%CI : 0.40~0.82)で男女ともに有意に低く、心  
600 血管系疾患や呼吸器系疾患、肝硬変等の非腫瘍性疾患の SMR にも有意な増加はなかつ

601 た。また、ばく露レベルから労働者を 4 群に分け、呼吸器系疾患の相対リスクを求め  
602 た結果、有意な増加はなかった(環境省 2010)。

603 ・ 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  
604 らには血液学的数値にも異常は認められなかった (MAK 1991)。

605 ・ 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、  
606 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  
607 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  
608 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  
609 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 (MAK 1991)。

610 ・ 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  
611 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  
612 なかった。このうち少なくとも数人は 15 mg/m<sup>3</sup> を超える二酸化チタン粉じん (粒子径  
613 0.3-0.5 μm) に短期間ばく露されていた (MAK 1991)。

614

615 オ 生殖毒性

616 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

617

618 カ 遺伝毒性

619 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

620

621 キ 発がん性

622 ・ 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  
623 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  
624 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  
625 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  
626 く露歴は不明である (ACGIH 2001)。

627 ・ 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  
628 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  
629 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  
630 関連を解析した。死亡例 211 人のうち、14 例は呼吸器系がんに、また 11 例は良性の  
631 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.  
632 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)  
633 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、  
634 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  
635 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  
636 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との発生には有意な関連  
637 はないと結論付けている (ACGIH 2001)。

- 638
- 639
- 640
- 641
- 642
- 643
- 644
- 645
- 646
- 647
- 648
- 649
- 650
- 651
- 652
- 653
- 654
- 655
- 656
- 657
- 658
- 659
- 660
- 661
- 662
- 663
- 664
- 665
- 666
- 667
- 668
- 669
- 670
- 671
- 672
- 673
- 674
- ・ アメリカの二酸化チタン製造工場(4か所)で1960年から2000年末までの間に少なくとも6か月以上雇用され、二酸化チタンばく露の可能性のあった労働者4,241人(男性3,832人)を対象にした調査では、この間に533人が死亡していたが、州内の死亡率をもとにした標準化死亡比(SMR)は0.8(95%CI: 0.8~0.9)で有意に低かった。SMRの有意な増加を示した腫瘍はなく、肺がんのSMRは二酸化チタンばく露に伴って増加せず、最も高いばく露を受ける作業に従事していた労働者のSMR(0.7、95%CI: 0.6~0.9)も有意に低かった。また、ばく露レベルから労働者のばく露を低、中、高の3群に分け、全腫瘍または肺腫瘍の相対リスクを求めた場合にも有意な増加はなかった(環境省2010)。
  - ・ ヨーロッパの6か国(フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、イギリス)にある11か所の二酸化チタン製造工場で、1927~1969年から1995~2001年までの雇用記録をもとに1年以上雇用された労働者の中から、1990年以降に雇用された労働者や雇用期間が不明な労働者、非製造部門の労働者等を除外した15,017人(男性14,331人)を対象にした調査では、1950~1972年から1997年~2001年までの期間に、2,652人(男性2,619人、女性33人)が死亡しており、全死因の標準化死亡比(SMR)は男性で0.87(95%CI: 0.83~0.90)、女性で0.58(95%CI: 0.40~0.82)で男女ともに有意に低かった。男性では肺がんのSMR 1.23(95%CI: 1.10~1.38)に有意な増加がみられたが、肺がんによる死亡率は雇用期間や二酸化チタン推定累積ばく露量とともに増加しなかった。また、対象とした労働者の1/3強で現在の喫煙データの利用が可能であったことから喫煙者に限って検討したところ、フィンランド、ドイツ、イタリアの3か国では対象労働者での有病率の方が全国平均よりも高かった。さらに雇用期間が5年未満の労働者を除外するとSMRは1.13(95%CI: 0.99~1.29)に減少した。このため、これらの結果は二酸化チタンによる肺がんの発生を示唆するものではないと考えられた(環境省2010)。
  - ・ カナダのモントリオールで1979年から1985年の間に肺がんと診断された35~70歳の男性がん患者857人を症例群、ランダムに抽出した健康な男性市民533人と肺以外の部位の男性がん患者533人を対照群とした症例対照調査では、症例群の33人、対照群の42人に二酸化チタン職業ばく露の履歴があったが、肺がんのオッズ比は0.9(0.5%CI: 0.3~2.7)であり、数名については二酸化チタンヒュームやその他のチタン化合物のばく露があったが、肺がんのリスクはこれらの物質についても有意に増加しなかった(環境省2010)。
  - ・ 上記モントリオールの男性肺がん患者857人、健康な男性市民533人を集団対照、肺以外の部位の男性がん患者1349人を患者対照とした研究I、さらに1995年から2001年に肺がんと診断された35~75歳の肺がん患者1236人(男性765人、女性471人)を症例、健康な市民1512人(男性899人、女性613人)を集団対照とした研究IIの症例-対照研究を実施したが、いずれもチタンのばく露に伴うオッズ比の有意な増加はなく、研究IとIIをプールして検討してもオッズ比に有意な増加はなかった(環境省2010)。

675 ・ 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  
676 剖で見出された。対象者は 53 歳で死亡するまで二酸化チタンの包装に 13 年間関わっ  
677 ていた男性で、40 年間にわたって一日に 17 本の煙草を喫煙しており、48 歳の時にじん  
678 肺症であると診断されていた。、肺には乳頭腺がんも認められた(IARC 1989、2010)。

679

#### 680 発がんの定量的リスク評価

681 ・ 二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(IRIS 2015)、  
682 (WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)、(CalEPA 2009) (2015.11.09 参照資料によ  
683 り確認した)。

684

#### 685 発がん性分類

686 以下は二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子を含む。

687 IARC : 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)(設定年 1989、2006)

688 IARC による二酸化チタンの発がん分類の経緯

689 IARC は 1989 年に、ヒトでの不十分な証拠(疫学的研究では結論できない) およ  
690 び動物実験における限られた証拠(吸入ばく露試験のうちラットを用いた 1 試験に  
691 おいて高濃度ばく露群でのみ雌雄共に肺腺腫が増加したが、ラットを用いた別の吸  
692 入ばく露試験および経口投与、気管内投与、腹腔内投与等、他の投与経路でのばく  
693 露試験では腫瘍発生の増加は見られていない) からグループ 3 (ヒトに対する発が  
694 ん性について分類できない) に分類した。

695 その後、下記の根拠によりグループ 2B に変更している。

696

697 根拠 :

698 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  
699 な発症を認めない)。

700 動物試験 : 十分な証拠(ラットの吸入ばく露試験 2 試験のうち、1 件では肺腫瘍の過  
701 剰発生が雌雄でみとめられ、他の 1 試験(注 ナノサイズ 15~40 nm の酸化チタン  
702 の試験、Heinrich 1955) では雌のみでみられている。ラットへの気管内投与試験で  
703 も肺腫瘍の発生が増加した。マウスおよびハムスターでの気管内投与試験では増加  
704 は認められていない。また、他の異なる投与経路の試験でも腫瘍の過剰発生は認め  
705 られていない。ラットでの肺腫瘍の増加に基づき、ワーキンググループは、二酸化  
706 チタンは実験動物では発がん性の十分な証拠があるとした)。

707 メカニズム : ワーキンググループは、二酸化チタンやその他のほとんど溶解しない  
708 粒子が、がんを引き起こす機序についての証拠を考慮し、二酸化チタンについて得  
709 られている腫瘍発症機序についての証拠は、Group 2B より上の分類とするほど強く  
710 はないと判断した。

711

712 産衛学会：第2群B（暫定分類 2015）（産衛 2015）  
713 根拠：2013年の二酸化チタンナノ粒子についての許容濃度設定時には発がん性  
714 分類は設定されなかったが、2015年に二酸化チタン全体について、暫定  
715 的に設定された。

716 EU CLP：調和された分類はない  
717 （EU CLP 2008）（2015.11.09 参照資料により確認した）

718 NTP 13th：設定なし（NTP 2014）

719 ACGIH：A4（ヒト発がん性について分類できない物質）（設定 1996）（ACGIH 2015）

720 根拠：二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性、もしくは判断できない結  
721 果であることから、A4（ヒト発がん性について分類できない物質）に分類する。

722 DFG MAK：3A（設定 2008年）（MAK 2015）

723 根拠：動物試験における二酸化チタンの発がん性のほとんどは、肺に沈着した粒子  
724 による増殖性炎症反応に起因する。炎症反応を引き起こさないばく露は発がん  
725 りリスクを上昇させないと結論できる。この作用機序に基づき、二酸化チタ  
726 ンは発がんカテゴリーA4に分類されると言えるであろう。MAK値は長期間  
727 のばく露後であっても粒子に関連した肺の炎症の発症を防止しなければならない。  
728 NOALは動物試験の結果を基に設定されることから、科学的に正当  
729 なMAK値が得られるわけではない、そのため、二酸化チタンの発がんカテ  
730 ゴリーを暫定的に3Aに分類する。

731

732 (3) 許容濃度の設定

733 ACGIH TLV-TWA：10 mg/m<sup>3</sup>（1992）（ACGIH 2015）

734 根拠：ラットに二酸化チタン粉末を0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>の濃度で吸入ばく露し  
735 た慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup>投与群で肺への炎症および扁平上皮癌の形  
736 成を認めた。なお10mg/m<sup>3</sup>の投与群では肺の気腔（air-space）に損傷は無く、  
737 線維化を示す兆候も認められず、不可逆的な病変も認められない。疫学的調  
738 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  
739 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、  
740 もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠はない。以上のことから、  
741 TLV-TWA値として10 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。

742 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判断できない結  
743 果であることから、これらの結果をもとに二酸化チタンをA4（ヒトに対する  
744 発がん性については分類できない）に分類する。SkinやSEN表記あるいは  
745 TLV-STELを提言する十分なデータは無い（ACGIH 2001）。

746

747 日本産業衛生学会：第2種粉塵；吸入性粉塵 1 mg/m<sup>3</sup>、総粉塵 4 mg/m<sup>3</sup>

748 （参考）ナノ粒子 許容濃度 0.3 mg/m<sup>3</sup>（提案 2013年）（産衛 2015）

749 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  
750 mg/m<sup>3</sup> 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  
751 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  
752 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  
753 用しない。Bermudez らの亜慢性試験(13 週間)において、2 mg/m<sup>3</sup> のばく露  
754 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  
755 と考えた。ILSI Workshop report に基づいて種差の不確実計数を 3 としたこ  
756 とと、さらにばく露気管が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに  
757 影響を及ぼさないばく露濃度は、0.33 mg/m<sup>3</sup> と推定される。以上の疫学的研  
758 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  
759 濃度は、0.3 mg/m<sup>3</sup> と設定する。

760

761 DFG MAK : 1984 年 6 mg/m<sup>3</sup> (fine dust)に設定したが、2008 年に発がん性区分 3A  
762 となったため MAK 値は取り消された(MAK 2015)。

763 NIOSH : 職業性発がん物質 (勧告 1988 年) (NIOSH 2015)

764 2.4 mg/m<sup>3</sup> (微粒子 fine)、0.3 mg/m<sup>3</sup> (超微粒子 ultrafine, including engineered  
765 nanoscale) (勧告 2011 年) (NIOSH 2011)

766 根拠：1988 年、NIOSH は二酸化チタンを職業性発がん物質に分類し、そのばく露を  
767 可能な限り管理することを勧告した。この勧告は、ラットでの微粒子二酸化  
768 チタンの慢性吸入試験において、250 mg/m<sup>3</sup> で肺腫瘍 (非悪性) がみられたこ  
769 とによる。

770 その後、平均濃度 10 mg/m<sup>3</sup> の超微粒子二酸化チタンに 2 年間吸入ばく露さ  
771 れたラットにおいて、統計学的に有意な肺がんの増加が示された。最近の 2  
772 件の疫学研究では、総二酸化チタンまたは吸入性二酸化チタンと肺がんとの  
773 関連性は見出されなかった。しかし、後者の研究において二酸化チタン工場  
774 の男性労働者の肺がん死亡率は、一般集団の標準化死亡比との比較で上昇が  
775 認められた。しかしこの研究においても、ばく露-反応関連性は示されな  
776 かった。何れの疫学研究においても、非悪性の呼吸器疾患死亡率に、統計学的  
777 に有意な増加 ( $p < 0.05$ ) はみられなかった。

778 二酸化チタンは直接作用を有する発がん物質ではないが、二酸化チタンの  
779 みに特定されない、二次的な遺伝毒性メカニズムを介して、主として粒子サ  
780 イズと表面積に関連して作用すると結論した。労働者の健康リスクの評価に  
781 ついて最も妥当性の高いデータは、超微粒子二酸化チタン (100 nm 未満) を  
782 用いた動物慢性吸入実験による、統計学的に有意な腺癌増加の結果である。  
783 これは、ラットおよびマウスにおける持続性の肺の炎症を含む二酸化チタン  
784 により誘発される反応パターンと表面積と関連する PSLT 粒子類のがん発  
785 症反応による。従って、Heinrich らの試験 (Heinrich 1955) および肺の炎症

786 反応のパターンより、超微粒子二酸化チタンばく露は職業性発がん物質とみ  
787 なすべきであると決定した。微粒子サイズの二酸化チタン（色素グレード）（径  
788 は 100 nm を超える）については、発がん性を評価したデータは限定的である。  
789 微粒子二酸化チタンについての疫学研究のほとんどは、動物の用量—反応デ  
790 ータを支持するか否定するかを決定する統計学的検出力が不十分であり、結  
791 論できない。これは、弱い発がん物質に共通してみられる。唯一の動物慢性  
792 吸入試験では、微粒子サイズの二酸化チタンでは 250 mg/m<sup>3</sup>において吸入ば  
793 く露で肺腫瘍（細気管支肺胞腺腫）の発症を示したが、10 または 50 mg/m<sup>3</sup>  
794 ではみられなかった。また、微粒子二酸化チタンにより肺腫瘍の発生がみら  
795 れないことは、Muhle らによるラットに対する 5 mg/m<sup>3</sup>のばく露試験におい  
796 ても報告されている。現在の吸入毒性試験の方法からみると 100 mg/m<sup>3</sup>を超  
797 えるばく露は高すぎる濃度である。従って、証拠の重みにより、NIOSH は労  
798 働者の発がん性のハザードとして、二酸化チタンのばく露の分類について、  
799 250 mg/m<sup>3</sup> の用量についての妥当性に疑問を持ち、微粒子二酸化チタンをこ  
800 の時点では職業性発がん物質に分類するにはデータが不十分であると結論し  
801 た。

802

803 OSHA : 15 mg/m<sup>3</sup> (Total particulate) (OSHA 2011)

804 UK : TLV—TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (Total inhalable)、4 mg/m<sup>3</sup> (Respirable) (UK/HSE 2011)

805

806 引用文献

- (ACGIH 2001) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)
- (ACGIH 2015) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (AIHA 2011) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2011)  
(<https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>) (設定なし)
- (CalEPA 2011) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf))
- (EU CLP) European Chemicals Agency (ECHA): C & L Inventory, Summary of Classification and Labelling  
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>)
- (Fedulov 2007) Fedulov A V, Leme A., Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani T J, Lobzil L (2007) Pulmonary Exposure to Particles during Pregnancy Causes Increased Neonatal Asthma Susceptibility. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 38, 57-67



- (Heinrich 1955) Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K (1995) Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal. Toxicol.* 7, 533–556.
- (IARC 1989) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 47 (1989)
- (IARC 2010) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol.93 (2010) (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety and Health : Current Intelligence Bulletin 63; Occupational Exposure to Titanium Dioxide, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011–160 (2011)
- (IARC 2015) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- (ICSC 2002) IPCS : 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 ICSC 番号 0338 (2002)
- (IRIS 2015) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS) (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- (JETOC 2005) (社) 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補遺 1 版 56, 278 (1997)、補遺 3 版 53, 152 (2005)
- (MAK 1991) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 2. 199-204 (1991)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2015) (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527695539>)The MAK Collection for Occupational Health and Safety (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>) (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>)
- (MAK2009) Deutsche Forschungsgemeinschaft MAK Supplement 2009: Titanium dioxide (respirable fraction)
- (NCI 1979) National Cancer Institute: Bioassay of Titanium Dioxide for Possible Carcinogenicity (TR-97) (1979)
- (NIOSH 2015) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
- (NTP 2014) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 13th Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)

- (OSHA 2011) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- (RTECS 2009) NIOSH : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances  
(RTECS)RTECS #: XR2275000 Titanium oxide  
(<http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/XR22B6B8.html>[2015/10/28 19:50:24])
- (SIDS 2013a) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS  
Initial Assessment Report For CoCAM 4, Titanium dioxide, 2013
- (SIDS 2013b) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS  
Dossier, Titanium dioxide, 2013
- (UK/HSE 2011) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments  
Oct. '07) (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- (Wang 2007) Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, Jia G, Gao Y, Li B, Sun J,  
Li Y, Jiao F, Zhao Y, Chai Z (2007) Acute toxicity and biodistribution of  
different sized titanium dioxide particles in mice after oral  
administration. Toxicol. Lett. 168, 176-185
- (WHO/AQG-E 2000) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" , (2000 )  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"  
([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品 (2015)
- (産衛 2013) (社) 日本産業衛生学会:許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 卷 5 号 234-239  
(2013)
- (産衛 2015) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 57 卷 4 号  
146-172 (2015)

ばく露作業報告集計表(酸化チタン)

| ①作業の種類                 | ⑫用途   | ②事業場数※1 | ③作業数 | ④当該作業従事労働者数(人) |           |          | ⑤製剤等の製造量・消費量(トン) |           |         | ⑥対象物の量(トン) |           |           | ⑦当該作業従事時間(時間/月) |        |       |        | ⑧換気設備設置状況(作業数) |        |      |        | ⑨保護具使用状況(作業数) |     |      |      | ⑩性状(作業数) |      | ⑪温度(作業数) |    |    |     |       |             |        |          |             |           |
|------------------------|---|---------|------|----------------|-----------|----------|------------------|-----------|---------|------------|-----------|-----------|-----------------|--------|-------|--------|----------------|--------|------|--------|---------------|-----|------|------|----------|------|----------|----|----|-----|-------|-------------|--------|----------|-------------|-----------|
|                        |   |         |      | ④総数※2          | ⑤事業場当たり平均 | ⑥総量※2    | ⑦事業場当たり平均        | ⑧労働者当たり平均 | ⑨総量※2   | ⑩事業場当たり平均  | ⑪労働者当たり平均 | ⑬コード(作業数) |                 |        |       | 局所排気装置 | ブッシュアップ        | 全体換気装置 | その他  | 防じんマスク | 防毒マスク         | 保護衣 | 保護眼鏡 | 保護手袋 | なし       | その他  | 固体       | 粉末 | 液体 | 気体  | 50℃未満 | 50℃以上100℃未満 | 100℃以上 |          |             |           |
|                        |   |         |      |                |           |          |                  |           |         |            |           | 1~20hr    | 21~50hr         | 51~100 | 101h~ |        |                |        |      |        |               |     |      |      |          |      |          |    |    |     |       |             |        | ⑬総従事時間※3 | ⑭労働者当たり平均※3 | ⑮事業場当たり平均 |
| 30 印刷の作業               | 07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)53作業   | 16      | 53   | 655            | 40.9      | 369.1    | 23.1             | 0.6       | 513     | 32.1       | 0.8       | 19        | 1               | 33     | 4350  | 271.9  | 6.6            | 27     |      | 38     | 4             | 7   | 19   | 22   | 19       | 37   | 3        |    | 4  |     | 48    | 1           | 36     |          | 17          |           |
| 31 掻き落とし、剥離又は回収の作業     | 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)22作業<br>03(触媒、安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)5作業<br>07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)1作業<br>12(その他)2作業   | 9       | 30   | 240            | 26.7      | 2193.3   | 243.7            | 9.1       | 251.4   | 27.9       | 1.0       | 4         | 18              | 4      | 1     | 1095   | 121.7          | 4.6    | 22   |        | 12            | 1   | 28   | 1    | 22       | 11   | 26       |    | 4  | 23  | 3     |             | 29     |          | 1           |           |
| 32 乾燥の作業               | 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)15作業<br>03(触媒、安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)1作業<br>06(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)2作業  | 14      | 19   | 102            | 7.3       | 5828.4   | 416.3            | 57.1      | 1819    | 129.9      | 17.8      | 15        |                 | 1      | 2     | 475    | 33.9           | 4.7    | 11   |        | 7             | 2   | 16   | 1    | 6        | 14   | 17       |    | 2  | 8   | 8     | 3           |        | 17       | 1           | 1         |
| 33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造)9作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)618作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)144作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用)18作業<br>5(洗浄を目的とした使用)1作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)8作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)997作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)1作業<br>10(接着を目的とした使用)7作業<br>11(建材の原料としての使用)9作業<br>12(その他)64作業 | 548     | 1888 | 23015          | 42.0      | 779072.3 | 1421.7           | 33.9      | 407643  | 743.9      | 17.7      | 1245      | 206             | 241    | 175   | 59610  | 108.8          | 2.6    | 1626 | 51     | 661           | 104 | 1633 | 250  | 719      | 1052 | 1636     | 9  | 9  | 116 | 1495  | 276         | 1      | 1847     | 27          | 14        |
| 34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造)3作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)21作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)8作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)19作業<br>12(その他)3作業  | 21      | 54   | 563            | 26.8      | 146593.8 | 6980.7           | 260.4     | 59515.3 | 2834.1     | 105.7     | 37        | 7               | 10     |       | 1365   | 65.0           | 2.4    | 38   |        | 27            |     | 36   | 4    | 11       | 43   | 32       | 2  |    | 8   | 38    | 8           |        | 42       | 7           | 5         |
| 35 充填又は袋詰め作業           | 1(ばく露作業報告対象物の製造)24作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)76作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)13作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)28作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用)1作業<br>10(接着を目的とした使用)2作業<br>11(建材の原料としての使用)1作業<br>12(その他)6作業  | 60      | 152  | 2386           | 39.8      | 347096.7 | 5784.9           | 145.5     | 269107  | 4485.1     | 112.8     | 57        | 47              | 25     | 23    | 6965   | 116.1          | 2.9    | 118  | 16     | 49            | 15  | 124  | 9    | 80       | 76   | 134      | 2  | 3  | 17  | 102   | 33          |        | 143      | 9           |           |
| 37 成型、加工又は発泡の作業        | 1(ばく露作業報告対象物の製造)1作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)10作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)10作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)27作業<br>11(建材の原料としての使用)8作業<br>12(その他)17作業   | 35      | 74   | 920            | 26.3      | 22212    | 634.6            | 24.1      | 1404.2  | 40.1       | 1.5       | 31        | 13              | 13     | 17    | 3865   | 110.4          | 4.2    | 39   | 3      | 22            | 16  | 33   | 4    | 7        | 13   | 52       | 17 | 1  | 37  | 25    | 12          |        | 54       | 1           | 19        |
| 38 清掃又は廃棄物処理の作業        | 1(ばく露作業報告対象物の製造)2作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)11作業<br>5(洗浄を目的とした使用)1作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)3作業   | 9       | 17   | 682            | 75.8      | 404844.9 | 44982.8          | 593.6     | 138145  | 15349.4    | 202.6     | 13        | 3               |        | 1     | 360    | 40.0           | 0.5    | 6    |        | 1             | 9   | 15   | 1    | 3        | 13   | 14       |    |    | 15  | 2     |             | 15     | 1        | 1           |           |
| 39 接着の作業               | 10(接着を目的とした使用)30作業<br>12(その他)2作業  | 15      | 32   | 496            | 33.1      | 964.7    | 64.3             | 1.9       | 57.3    | 3.8        | 0.1       | 10        | 6               | 1      | 15    | 2260   | 150.7          | 4.6    | 12   |        | 7             | 13  | 13   | 9    | 4        | 21   | 23       | 2  | 4  | 10  |       | 20          | 2      | 23       |             | 9         |
| 40 染色の作業               | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)13作業  | 9       | 15   | 226            | 25.1      | 1700     | 188.9            | 7.5       | 690.4   | 76.7       | 3.1       | 4         | 6               | 3      | 2     | 725    | 80.6           | 3.2    | 8    |        | 3             | 6   | 10   | 3    | 6        | 4    | 7        |    |    | 8   | 7     |             | 15     |          |             |           |
| 41 洗浄、拭き、浸漬又は脱脂の作業     | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)8作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)1作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)4作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)3作業<br>12(その他)1作業  | 6       | 17   | 68             | 11.3      | 11786.9  | 1964.5           | 173.3     | 3009.4  | 501.6      | 44.3      | 14        | 2               | 1      |       | 285    | 47.5           | 4.2    | 10   |        | 12            |     | 13   |      | 13       | 9    | 17       |    | 2  | 5   | 10    |             | 15     |          | 2           |           |
| 42 吹き付け塗装以外の塗装又は塗布の作業  | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用)1作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用)2作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用)13作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)371作業<br>10(接着を目的とした使用)7作業<br>12(その他)3作業   | 72      | 398  | 12458          | 173.0     | 18532.67 | 257.4            | 1.5       | 1698.3  | 23.6       | 0.1       | 161       | 30              | 27     | 179   | 27060  | 375.8          | 2.2    | 259  | 20     | 231           | 82  | 57   | 288  | 219      | 195  | 346      | 6  | 17 | 1   | 23    | 366         | 8      | 382      | 11          | 5         |

| ①作業の種類                | ⑫用途   | ②事業場数※1    | ③作業数 | 当該作業従事労働者数(人) |           | 製剤等の製造量・消費量(トン) |           |           | 対象物の量(トン) |           |           | 当該作業従事時間(時間/月) |         |        |       | ⑬換気設備設置状況(作業数) |        |        |     | ⑭保護具使用状況(作業数) |       |     |      | ⑮性状(作業数) |     | ⑯温度(作業数) |     |    |    |     |       |       |        |          |             |             |
|-----------------------|---|------------|------|---------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|---------|--------|-------|----------------|--------|--------|-----|---------------|-------|-----|------|----------|-----|----------|-----|----|----|-----|-------|-------|--------|----------|-------------|-------------|
|                       |   |            |      | ④総数※2         | ⑤事業場当たり平均 | ⑥総量※2           | ⑦事業場当たり平均 | ⑧労働者当たり平均 | ⑨総量※2     | ⑩事業場当たり平均 | ⑪労働者当たり平均 | ⑬コード(作業数)      |         |        |       | 局所排気装置         | フッシュブル | 全体換気装置 | その他 | 防じんマスク        | 防毒マスク | 保護衣 | 保護眼鏡 | 保護手袋     | なし  | その他      | 固体  | 粉末 | 液体 | 気体  | 50℃未満 | 50℃未満 | 100℃以上 |          |             |             |
|                       |   |            |      |               |           |                 |           |           |           |           |           | 1~20hr         | 21~50hr | 51~100 | 101h~ |                |        |        |     |               |       |     |      |          |     |          |     |    |    |     |       |       |        | ⑭総従事時間※3 | ⑮事業場当たり平均※3 | ⑯労働者当たり平均※3 |
| 43 鋳造、溶融又は湯だしの作業      | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 5作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 1作業<br>8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 4作業<br>11(建材の原料としての使用) 1作業<br>12(その他) 8作業                           | 7          | 22   | 153           | 21.9      | 4724.4          | 674.9     | 30.9      | 364.8     | 52.1      | 2.4       | 19             | 1       | 1      | 1     | 425            | 60.7   | 2.8    | 9   | 1             | 11    | 2   | 21   | 1        | 16  | 22       | 21  |    |    | 14  | 7     | 1     | 15     |          | 7           |             |
| 44 破砕、粉砕又はふるいわけの作業    | 1(ばく露作業報告対象物の製造) 6作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 40作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 3作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用) 2作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 9作業<br>12(その他) 5作業  | 33         | 65   | 718           | 21.8      | 46647.5         | 1413.6    | 65.0      | 7911.2    | 239.7     | 11.0      | 20             | 20      | 19     | 6     | 3075           | 93.2   | 4.3    | 54  | 11            | 24    | 5   | 63   |          |     |          |     |    |    | 7   | 56    | 2     | 64     |          | 1           |             |
| 45 はんだ付け等の作業          | 10(接着を目的とした使用) 1作業  | 1          | 1    | 10            | 10.0      | 0               | 0.0       | 0.0       | 0         | 0.0       | 0.0       | 1              |         |        |       | 10             | 10.0   | 1.0    |     |               |       |     | 1    | 1        |     |          |     |    | 1  |     |       |       |        |          | 1           |             |
| 46 吹き付けの作業            | 1(ばく露作業報告対象物の製造) 7作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 27作業<br>4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用) 7作業<br>6(表面処理又は防錆を目的とした使用) 18作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 608作業<br>9(試験分析用の試薬としての使用) 2作業<br>10(接着を目的とした使用) 3作業<br>12(その他) 4作業 | 144        | 676  | 7548          | 52.4      | 145842          | 1012.8    | 19.3      | 7698.64   | 53.5      | 1.0       | 176            | 73      | 181    | 241   | 48015          | 333.4  | 6.4    | 337 | 273           | 153   | 96  | 102  | 559      | 474 | 388      | 531 | 2  | 6  | 1   | 37    | 617   | 21     | 671      |             | 5           |
| 47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業 | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 28作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 4作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 13作業<br>11(建材の原料としての使用) 7作業<br>12(その他) 1作業   | 18         | 54   | 557           | 30.9      | 32414.37        | 1800.8    | 58.2      | 2933      | 162.9     | 5.3       | 48             | 4       | 1      | 1     | 820            | 45.6   | 1.5    | 8   |               | 44    | 2   | 45   | 1        | 21  | 51       | 25  |    |    | 33  | 13    | 8     | 41     |          | 13          |             |
| 48 めっき等の表面処理の作業       | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 1作業   | 1          | 1    | 1             | 1.0       | 6.2             | 6.2       | 6.2       | 2.1       | 2.1       | 2.1       | 1              |         |        |       | 10             | 10.0   | 10.0   | 1   |               | 1     |     |      | 1        | 1   | 1        |     |    |    |     | 1     |       |        |          |             |             |
| 49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業 | 1(ばく露作業報告対象物の製造) 8作業<br>2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 101作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 41作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 327作業<br>10(接着を目的とした使用) 3作業<br>12(その他) 12作業  | 170        | 492  | 6188          | 36.4      | 286476.5        | 1685.2    | 46.3      | 107394    | 631.7     | 17.4      | 282            | 85      | 73     | 50    | 17520          | 103.1  | 2.8    | 402 | 14            | 176   | 35  | 379  | 90       | 223 | 204      | 420 | 25 | 3  | 18  | 348   | 126   | 458    | 16       | 17          |             |
| 50 その他                | 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用) 1作業<br>3(触媒として、又は添加剤としての使用) 19作業<br>7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用) 26作業<br>8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用) 1作業<br>10(接着を目的とした使用) 1作業<br>12(その他) 9作業  | 21         | 63   | 651           | 31.0      | 2411.2          | 114.8     | 7.0       | 364       | 17.3      | 0.6       | 45             | 3       | 4      | 11    | 2230           | 106.2  | 3.4    | 52  |               | 50    | 5   | 47   | 27       | 27  | 52       | 54  |    | 1  | 11  | 30    | 11    | 5      | 47       | 9           | 7           |
| 合計<br>(⑬以降は全作業における割合) |   | (※)<br>920 | 4123 | 57637         |           | 2259717         |           |           | 1010521   |           |           | 54%            | 13%     | 15%    | 19%   |                |        | 74%    | 9%  | 37%           | 10%   | 64% | 31%  | 46%      | 54% | 84%      | 2%  | 1% | 7% | 54% | 38%   | 1%    | 95%    | 2%       | 3%          |             |

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしている。ただし、合計欄は実事業場数。  
 ※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるので、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。  
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

## ナノ粒子・吸入性粒子の酸化チタン標準測定分析法

|  |   |
|--|---|
| 構造式:TiO <sub>2</sub>   | CASNo.: 13463-67-7  |
| 許容濃度等：<br>日本産業衛生学会：<br>二酸化チタンナノ粒子 0.3 mg/m <sup>3</sup><br>第2種粉塵 二酸化チタン 吸入性粉塵 1 mg/m <sup>3</sup><br>総粉塵 4 mg/m <sup>3</sup><br>ACGIH TLV : Titanium dioxide 10 mg/m <sup>3</sup>  | 物性等<br>分子量：79.9<br>比重：3.9～4.3<br>沸点：2500～3000℃<br>融点：1855℃  |
| 別名 二酸化チタン  |   |
| サンプリング   | 分析  |
| <p>サンプラー：37mmφメンブランフィルター<br/>(AAWP03700・日本ミリポア株)<br/>GS-3レスピラブルダストサイクロン<sup>*1</sup><br/>サンプリング流量：2.75L/min<sup>*2</sup><br/>(*1,*2吸入性粉じんを捕集できるサンプラー)<br/>サンプリング時間：10min以上</p> <p>採気量：ナノ粒子25L以上、吸入性粉塵 7L以上、総粉塵 2L以上<br/>保存性：溶解後14日間程度まで常温で変化がない事を確認<br/>ブランク：検出せず</p>  | <p>・分析方法：黒鉛炉原子吸光法</p> <p>・溶解：試料を採取したメンブランフィルターを50mLテフロンビーカーに入れ、超純水2mL・硝酸1mL・ふっ化水素酸1mL・硫酸3mLを加え、120℃ホットプレート上で20分加熱。その後、無水硫酸の白煙が出る(溶液は黄色透明)まで240℃で60分程度加熱。冷却後、超純水で50mlに定容し、チタンとして定量する。アナターゼ型の酸化チタンは240℃では溶解しない場合があるので、240℃で加熱後、白濁した際には、試料溶液を50mL コニカルビーカーに移し、260℃で溶液が黄色透明になるまで加熱し、冷却後、超純水で50mLに定容。</p> <p>・機器：HITACHI Z-5010<br/>HITACHI チタン中空陰極管<br/>パイロチューブA</p> <p>・測定条件<br/>測定波長 364.3nm<br/>試料注入量 10μL<br/>乾燥温度 1 70-110℃ 25秒<br/>乾燥温度 2 110-310℃ 25秒<br/>灰化温度 1000℃ 15秒<br/>原子化温度 2800℃ 5秒</p> <p>・検量線：チタン標準液(1000ppm・原子吸光分析用)を3%硫酸溶液で希釈<br/>0.000 μg/mL、0.025 μg/mL<br/>0.050 μg/mL、0.100 μg/mL<br/>0.150 μg/mL、0.200 μg/mL<br/>0.300 μg/mL、0.400 μg/mL</p> <p>・定量法：絶対検量線</p> <p>※ふっ化水素酸を用いる際には、SDSに従った安全衛生措置を実施すること</p> |
| 精度   |   |
| <p>回収率<br/>以下の製品について1mg、10mgの添加量で回収率95%以上<br/>酸化チタン(表面処理剤：Si、撥水性：無)<br/>酸化チタン含有率：67%</p> <p>酸化チタン(表面処理剤：Si、Al、撥水性：無)<br/>酸化チタン含有率：85%</p> <p>酸化チタン(表面処理剤：Al、Zr、撥水性：無)<br/>酸化チタン含有率：81%</p> <p>酸化チタン(表面処理剤：Si、Al、シリコンオイル、撥水性：有)<br/>酸化チタン含有率：66%</p> <p>酸化チタン(表面処理剤：アルキルシラン、撥水性：有)<br/>酸化チタン含有率：91%</p> <p>酸化チタン(表面処理剤：Al、ステアリン酸、撥水性：有)<br/>酸化チタン含有率：81.7%</p> <p>酸化チタン(アナターゼ型、標準試薬)<br/>酸化チタン含有率：98.5%</p> <p>酸化チタン(ルチル型、標準試薬)<br/>酸化チタン含有率：99.9%</p> <p>定量下限 (10σ)<br/>0.0007mg<br/>(溶解液中の酸化チタン絶対量として)<br/>0.054mg/m<sup>3</sup><br/>(酸化チタンとして、採気量20L・溶解液量50mLの場合)<br/>0.001mg/m<sup>3</sup><br/>(酸化チタンとして、採気量960L・溶解液量50mLの場合)</p> |   |
| 適用 化学物質リスク評価 (個人ばく露測定、環境測定)、①～⑧以外の表面処理チタンの場合は追試して確認のこと   |   |
| 妨害   | -   |

