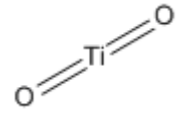
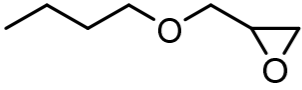


平成 27 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

酸化チタン（ナノ粒子を除く）（※ナノ酸化チタンに係る重視すべき有害性等については酸化チタン（ナノ粒子）（平成 27 年度第 1 回有害性評価小検討会資料 1-1）を参照）

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 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：酸化チタン  別 名：二酸化チタン  CAS 番号：酸化チタン： 13463-67-7</p>	<p>〈化学式〉 化 学 式：TiO<sub>2</sub>  構造式 </p>	<p>〈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<sup>3</sup>  溶解性（水）：溶 けない</p>	<p>〈生産量、輸入量、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、レザ ー、石鹸、なっ染顔料、皮革 （なめし剤）、アスファルト タイル</p>	<p>○発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる  根拠：ラット(Grj: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 ヶ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つ 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。 (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：第 2 群 B（暫定分類 2015） EU CLP：調和された分類はない NTP 13th：設定なし 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 2008)</p>	<p>○生殖毒性：判断できない  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。  ○神経毒性：判断できない  根拠：調査した範囲では、報告は得られていない。  ○遺伝毒性：判断できない  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>○閾値の有無：判断できない 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする  ○反復投与毒性に関する動物試験データ LOAEL = 5 mg/m<sup>3</sup> 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、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 か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 LOAEL は 5 mg/m<sup>3</sup> と考えられる。  不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10)  評価レベル = 0.04 mg/m<sup>3</sup> 計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。 = 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>許容濃度等 <b>ACGIH TLV-TWA：10 mg/m<sup>3</sup>（二酸化チタン全体を対象）（1992）</b> 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させた慢性実験にお いて、250 mg/m<sup>3</sup> 投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 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<sup>3</sup> 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 を提言する十分な データはない。 <b>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>（ ）</b> DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A NIOSH 職業性発がん物質 勧告 1988 年(NIOSH 2015) 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>評価値（案） <b>○一次評価値</b> (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) <b>一次評価値 なし</b>  (理由) 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> レベルに相当するばく露濃度が設定 できないため。 <b>○二次評価値</b> (健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標) <b>二次評価値 1mg/m<sup>3</sup>（吸入性粉じんとして）</b>  (理由) 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。</p>

平成27年度ばく露実態調査対象物質の評価値について  
ノルマルブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル

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 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>〈名称、別名、CASNo.〉 名 称：ノルマルブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル</p> <p>別 名：n-ブチルグリシジルエーテル</p> <p>CAS 番号：2426-08-6</p>	<p>〈化学式〉 化 学 式：C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub></p> <p>構造式</p> 	<p>〈外観、沸点、融点、蒸気圧〉 外観：特徴的な臭気のある、無色の液体</p> <p>沸 点：164℃</p> <p>融 点：-31℃</p> <p>蒸気圧：0.43 kPa (25℃)</p> <p>比重：0.91 (水=1)</p> <p>蒸留密度(空気=1): 3.78</p>	<p>〈生産量、輸入量、用途〉 製造・輸入量：1,000t未満 (2011年度)</p> <p>用 途：エポキシ樹脂、アルキド樹脂の反応性希釈剤、樹脂農薬などの安定剤、木綿・羊毛などの改質剤、分散染料、反応性染料の染色性改良剤、シランカップリング剤原料</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がんの可能性がある</p> <p>根拠：日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験 (GLP 対応試験) において、雌雄の Fischer ラットに 10、30、90 ppm の BGE 蒸気を 6 時間/日・5 日/週で 2 年間 (104 週間、各群 50 匹) 吸入全身ばく露したところ、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。</p> <p>(各評価区分)</p> <p>IARC：情報なし 産衛学会：情報なし EU CLP：carc. 2 NTP 12<sup>th</sup>：情報なし ACGIH：情報なし</p>	<p>○生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：調査した範囲内で、生殖毒性に関する十分な報告は得られていない。</p> <p>○神経毒性：判断できない</p> <p>根拠：調査した範囲内で、報告は得られていない。</p> <p>○遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験および染色体異常試験において強い変異原性を示すとともに、不定期 DNA 合成試験でも陽性を示し、また、<i>in vivo</i> 試験系でも優性致死試験、体細胞を用いた小核試験で陽性を示していることから、遺伝毒性ありと判断する。</p>
		許容濃度等			評価値 (案)
<p>閾値の有無：なし</p> <p>根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験および染色体異常試験において強い変異原性を示すとともに、不定期 DNA 合成試験でも陽性を示し、また、<i>in vivo</i> 試験系でも優性致死試験、体細胞を用いた小核試験で陽性を示していることから、遺伝毒性ありと考えられるため。</p> <p>○生涯過剰発がん 1×10<sup>-4</sup> レベルに相当するばく露濃度</p> <p>厚生労働省は平成 21 年度「化学物質による健康障害防止措置に係る検討会」の資料「がん原性試験から算定した評価参考値 (作業環境測定の指針値) について」で、BGE のマウスでの吸入ばく露発がん性試験の結果における雄の鼻腔の血管腫をエンドポイントとして、閾値のない評価での生涯過剰発がん 1×10<sup>-4</sup> レベルに相当するばく露濃度を 0.83ppb と算定している。</p> <p>○生殖毒性に関する動物試験データ</p> <p>吸入ばく露投与経路による試験結果を評価レベルの参考とする。</p> <p>根拠：雄ラットに BGE 蒸気 38、75、150、300 ppm (各群 10 匹) を 7 時間/日・5 日/週で計 10 週間吸入ばく露させたところ、300 ppm 群ではばく露 50 日までに 10 匹中 5 匹が死亡し、生存した 5 匹のうち 4 匹のラット精巣に萎縮が観察された。精巣萎縮がみられた 300 ppm 群のラットでは 1 匹を除くすべてに肺炎と限局性肝病変も認められた。75 ppm 群では 1 匹の精巣にのみ軽度の限局性萎縮病変が認められ、150 ppm 群では 9 匹中 1 匹に精巣萎縮と体重増加抑制がみられた。以上の結果から、10 週間吸入ばく露による生殖毒性の NOAEL は 38 ppm であるとした。</p> <p>労働補正：労働時間補正 7/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF =10、根拠：種差 (10) 評価レベル = 3 ppm (16 mg/m<sup>3</sup>) 計算式：38 (NOAEL) ppm × 7/8 × 5/5 × 1/10 (種差) = 3.325 ppm</p>	<p>ACGIH TWA：3 ppm (16 mg/m<sup>3</sup>)、経皮吸収および感作性に注意 (設定年 2005)</p> <p>根拠：Anderson らの雄マウスにおける吸入ばく露実験では、生殖毒性 (精巣萎縮) を指標とした NOAEL が 38 ppm であり、<i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> での変異原性試験で陽性結果がでていること、また、雄マウスの背部皮膚に BGE 1.5 g/kg 体重を閉塞適用した後に交配させた実験で発生毒性が認められたことから、1981~2004 年まで 25ppm であった設定値を見直し、2005 年に 3 ppm に変更した。また、ヒトや動物における経皮吸収と皮膚感作性が報告されていることから、“Skin; SEN” とされた。</p> <p>日本産業衛生学会 情報なし</p> <p>根拠：-</p> <p>DFG MAK：許容濃度の設定なし、経皮吸収および感作性に注意 発がん性カテゴリー：3B; 生殖細胞変異原性グループ：2 NIOSH：REL C 5.6 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>) [15 minute] PEL TWA 25 ppm (135 mg/m<sup>3</sup>) (設定年 2010) OSHA：PEL TWA 50 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>) (2011)</p>	<p>○一次評価値 (リスクが十分に低いかな否かの指標→行政指導の参考として活用)</p> <p>一次評価値 0.83ppb (ノルマルブチル-2,3-エポキシプロピルエーテルの吸入投与 (全身ばく露) によるラットおよびマウスでの発がん性試験の結果、閾値のない評価での生涯過剰発がん 1×10<sup>-4</sup> レベルに相当するばく露濃度を 0.83ppb と算定)</p> <p>○二次評価値 (健康障害防止措置の規制等が必要かな否かの指標)</p> <p>二次評価値 3 ppm</p> <p>(理由) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が発生毒性への影響を予防するために 3 ppm を勧告しているため。</p> <p>○その他 リスク評価に当たっては、経皮吸収にも留意する必要がある。</p>			

平成27年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

2-ブロモプロパン

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 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
<p>〈名称、別名、CASNo.〉 名称：2-ブロモプロパン</p> <p>別名：2BP、イソプロピルブロマイド、臭化イソプロピル</p> <p>CAS番号：75-26-3</p>	<p>〈化学式〉 化学式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br</p> <p>構造式</p> 	<p>〈外観、沸点、融点、蒸気圧〉 外観：無色透明な液体</p> <p>沸点：59.5℃</p> <p>融点：-89℃</p> <p>密度：1.314 g/cm<sup>3</sup></p> <p>蒸気密度（空気＝1）：4.52</p> <p>溶解性（水）：0.318 g/100 ml（20℃）</p> <p>オクタノール/水分配係数 log Pow：2.14</p>	<p>〈生産量、輸入量、用途〉 生産量：100トン（2011年推定）</p> <p>製造・輸入量：1,000トン（2011年）</p> <p>用途：医薬中間体、農薬中間体、感光剤中間体</p>	<p>○発がん性：発がん性の報告が得られていない（各評価区分）</p> <p>IARC：情報なし 産衛学会：情報なし EU CLP：情報なし NTP 12<sup>th</sup>：情報なし ACGIH：情報なし</p> <p>○生殖毒性：あり</p> <p>根拠：日本産業衛生学会2013年度許容濃度の勧告（暫定）で、生殖毒性第1群（ヒトにおいて生殖毒性を示すことが知られている物質）に分類されている。ヒトの疫学調査では、ばく露濃度が必ずしも明らかでないものの卵巣毒性、精巣毒性が明白であり、動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられる。生殖機能の障害は精巣細胞と卵巣の始原細胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。以上より、2BPを第1群に分類する。</p>	<p>○神経毒性：あり</p> <p>根拠：2BPはラットで、100 ppm以上、8時間/日、9週間のばく露で卵巣の障害が認められ、300 ppm以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8時間/日、12週間ばく露で末梢神経障害が認められたため、神経毒性ありと判断する。</p> <p>○遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：2BPは、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験、染色体異常試験のいずれでも陽性を示している。<i>in vivo</i> 試験系では小核試験では腹腔内投与では陰性、胎内ばく露では陽性であり、遺伝毒性ありと判断する。</p> <p>閾値の有無：なし 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>○生涯過剰発がん1×10<sup>-4</sup>レベルに相当するばく露濃度調査した範囲内では報告は得られていない。</p>
○生殖発生毒性に関する動物試験データ				許容濃度等	
<p>LOAEL = 100 ppm</p> <p>根拠：Wistar ラット各群雌9匹に0、100、300、1,000 ppmの2BPを9週間（8時間/日）毎日吸入させた結果、300 ppm以上の群で発情周期の乱れ、子宮重量の減少、1,000 ppm群で卵巣重量の減少に有意差を認め、300 ppm以上の群の卵巣で正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の濃度に有意差はなかったが、共に300 ppm以上の群で用量に依存した変化（LHは低下、FSHは増加）の傾向がみられた<sup>35)</sup>。その後、卵巣の切片標本を詳細に検討した結果、100 ppm以上の全投与群で原始卵胞及び発育中の卵胞、300 ppm以上の群で胞状卵胞の有意な減少を認め、各発育段階の卵胞数の減少が明らかとなった。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差（10）、LOAELからNOAELへの変換（10） 評価レベル = 0.97 ppm（4.9 mg/m<sup>3</sup>） 計算式：100 ppm × 8/8（時間補正） × 7/5（日数補正） × 9/13（試験期間補正） × 1/100（UF） = 0.97 ppm</p>				<p>ACGIH TLV-TWA：情報なし</p> <p>日本産業衛生学会 1 ppm（1999） 経皮吸収に注意</p> <p>根拠：</p> <p>（1）高濃度の2BPばく露を受けた労働者で、月経の停止、精子形成機能障害、造血器障害が発生しているが、その実際のばく露濃度の資料がなく、これらの健康障害とばく露量との量反応関係は不明である。また、16名中14名の女性労働者の月経はばく露中止後も回復していない。</p> <p>（2）2BPはラットで、100 ppm以上、8時間/日、9週間のばく露で卵巣の障害が認められ、300 ppm以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8時間/日、12週間ばく露で末梢神経障害が認められた。</p> <p>（3）生殖機能の障害は精巣の精祖細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。</p> <p>（4）動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。</p> <p>（5）変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。</p> <p>（6）6.5 ppm前後のばく露を受けた女性労働者では卵巣機能の明らかな障害は認められなかったが造血機能が軽度に抑制されている可能性がある。</p> <p>（7）類似構造のブロム化合物は生殖毒性、発がん性を有するものが多く、許容濃度は設定されていないか、0.5～5 ppmと低く設定されている。</p> <p>（8）2BP液に両手を1分間浸すと、1 ppm、8時間ばく露の吸収量の約4倍の皮膚吸収量が予測される。</p> <p>以上の資料を考慮して、ラットの最小毒性量（LOAEL）100 ppmから、動物からヒトへの外挿の不確実係数 = 10、亜急性ばく露から慢性ばく露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量（NOAEL）への外挿の不確実係数 = 10を考慮して、許容濃度として1 ppm（5.0 mg/m<sup>3</sup>）（皮）を提案する。</p> <p>DFG MAK：設定なし</p>	
				評価値（案）	
				<p>○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 なし</p> <p>（理由）発がん性を示す可能性があり、閾値がなく、遺伝毒性がある場合で、生涯過剰発がん1×10<sup>-4</sup>レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。</p> <p>○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 1ppm</p> <p>（理由）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。</p> <p>○その他 リスク評価に当たっては、経皮吸収にも留意する必要がある。</p>	