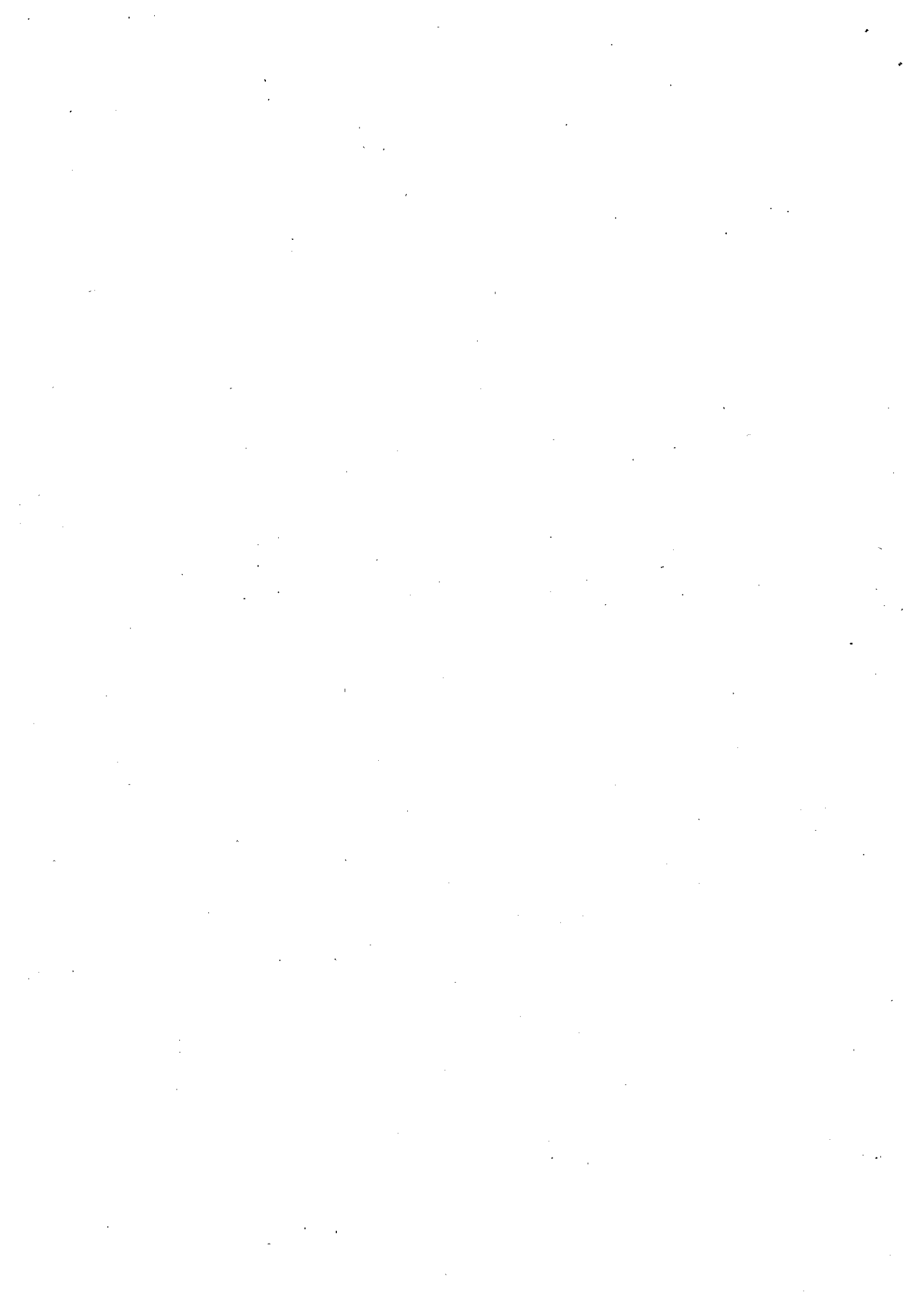


平成 27 年度ばく露実態調査対象物質に係る  
有害性評価書（厚生労働省委託事業）

- ① 酸化チタン（参考資料 2-1） P1
- ② ノルマルーブチル-2, 3-エポキシプロピル  
エーテル（参考資料 2-2） P33
- ③ 2-ブロモプロパン（参考資料 2-3） P51



## 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、化合繊のつや消し、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、リノリューム用顔料、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

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 μm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 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

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) (粒子径 < 3.5 μm 20%、 MMAD 7.0 μm) (SIDS 2013b)	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg bw (155 nm および 25~80) (Wang 2007)	> 5000 mg/kg bw (SIDS 2013b) > 2000 mg/kg bw (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

健康影響

100

吸入ばく露

101

- 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  $\mu$ 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( $^3$ H-チミジン)20  $\mu$ 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(TiO<sub>2</sub> または DEP:ディー  
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 TiO<sub>2</sub> 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 TiO<sub>2</sub> 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。TiO<sub>2</sub> 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 mg/m<sup>3</sup> に相当)(10<sup>6</sup> particles/ft<sup>3</sup>) 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 mg/m<sup>3</sup> のルチル型二酸  
174 化チタン(MMAD: 1.5 - 1.7  $\mu$ m、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ: < 13  $\mu$ 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 その他の経路等

##### 240 気管内投与

241 ・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  
 242 かな肺の炎症およびその後の間質性線維化を認めた(IARC1989)。  
 243 ・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  
 244 ところ、炎症およびコラーゲン線維の形成を認めた(IARC1989)。  
 245 ・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  $0.3 \mu\text{m}$ )  
 246 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  $0.01$   
 247  $\mu\text{m}$ )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  
 248 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)。  
 249

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 μm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 た。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 (Ames試験)	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> , 100~5,000 µg/plate (+/-S9)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、大腸菌WP2、 WP2 <i>uvrA</i> 、100~5,000 µg/plate (+/-S9)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA97、TA98、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> , 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 +/-細胞、31 ~500 µg/mL (+/-S9)	—
		マウスリンフォーマ、L5178Y細胞 clone 3.7.2C、1.56 ~50 µg/mL (+/-S9)	—
	染色体異常試験	CHO細胞 125 ~2,500 µg/mL (+/-S9mix)	—

		CHO細胞 試験1; 68.72 ~800 µg/mL (-S9) 167.8 ~800 µg/mL (+S9) 試験2; 167.8 ~800 µg/mL (+S9))	-
		ヒトリンパ球 10~100 µg/mL (+/-S9)	-
		CHO細胞 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 0.025 ~10.0 µg/mL (-S9) 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-), 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、 試験1; 0 ~1,000 mg/kg bw 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 混餌試験: 1500 ppm 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ヵ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  
380 的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

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

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  
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  
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  
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。  
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  
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  
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:  
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%)、  
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  
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  
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、  
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%)、  
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  
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  
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  
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  
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  
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、  
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  
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  
Fisher344 ラットに対し発がん性を有さなかった(SIDS 2013a、2013b)。

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  
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  
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  
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  
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  
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 µm 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-Buffalo、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:  $1.42 \pm 0.77$ 、投与群:  $2.24 \pm 1.35$ )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( $0.25 \mu\text{m}$ )10 mg を 6 回または超  
466 微粒子( $0.021 \mu\text{m}$ )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( $4.0 \mu\text{m}$ )や炭坑粉じん( $2.3 \mu\text{m}$ )、石英粒子( $2.6 \mu\text{m}$ )、シリカ( $0.014 \mu\text{m}$ )、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  $<5 \mu\text{m}$ )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  $<5 \mu\text{m}$  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  $\mu$ g (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ス  
520 トを行な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 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、また両工場ではばく  
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 ・ 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  
639 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  
640 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  
641 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  
642 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、  
643 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、95CI: 0.6~0.9)も有  
644 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、  
645 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  
646 2010)。
- 647 ・ 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  
648 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  
649 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  
650 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  
651 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、  
652 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  
653 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  
654 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  
655 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  
656 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  
657 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  
658 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  
659 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、  
660 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  
661 た(環境省2010)。
- 662 ・ 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  
663 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  
664 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  
665 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  
666 (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  
667 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  
668 かった(環境省2010)。
- 669 ・ 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  
670 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  
671 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  
672 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  
673 -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  
674 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 (ヒトに対する発がん  
694 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  
725 ん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  
728 ない。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 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 巻 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 巻 4 号  
146-172 (2015)

807

808

809

## 有害性総合評価表

810

811 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><b>致死性</b></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> &gt; 5.09 mg/L (4h)  経口毒性：LD<sub>50</sub> &gt; 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データ無し  経口毒性：LD<sub>50</sub> &gt; 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データ無し  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = データ無し</p> <p><b>健康影響</b></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(<math>^3</math>H-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 毒性(生殖毒 性/遺伝毒性/ 発がん性は除 く)</p>	<p>LOAEL = 5 mg/m<sup>3</sup></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。 = 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 (変異原性を 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。 不確実係数 UF = 100(種差 10、がんの重大性 10) 労働補正(6 時間/日、5 日/週ばく露のため)</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：ノルマル・ブチル・2,3-エポキシプロピルエーテル

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：ノルマル・ブチル・2,3-エポキシプロピルエーテル (n-Butyl-2,3-epoxypropylether)

別名：n-ブチルグリシジルエーテル (n-Butyl glycidyl ether, BGE)

1-Butoxy-2,3-epoxypropane, 2,3-Epoxypropyl butyl ether,

(Butoxymethyl)oxirane

化学式：C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

分子量：130.2

CAS 番号：2426-08-6

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 435 号

化学物質による健康障害を防止するための指針 (がん原性指針) 対象物質

## 2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1), 2)</sup>

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

融点：-31 °C

比重：0.91 (水=1)

引火点 (C.C.)：54 °C

沸点：164 °C

発火点：データなし

初留点：169 °C

爆発限界 (空気中)：データなし

蒸留範囲：データなし

溶解性 (水)：2 g/100 ml (20 °C)

蒸気圧：0.43 kPa (25 °C)

オクタノール/水分配係数 log Pow. : 0.63

蒸留密度 (空気=1)：3.78

換算係数：1ppm = 5.33 mg/m<sup>3</sup> (25 °C)

1mg/m<sup>3</sup> = 0.188 ppm (25 °C)

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：引火性

イ 爆発危険性：54 °C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：引火性液体

エ 化学的危険性：爆発性過酸化物を生成することがあると推測される。酸、アミン、塩基、強力な酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>3), 4)</sup>

製造・輸入量：1,000t 未満 (2011 年度)

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

製造業者：日油、四日市合成、ナガセケムテック、共栄社化学、阪本薬品工業、昭和電工、

4. 健康影響

[体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)]

実験動物への経口投与では速やかに吸収・代謝・排泄されることが知られているが、調査した範囲内では、吸収後の臓器分布に関する報告は得られていない。

5匹の雄 Wistar ラットと 2匹の雄 NZW ウサギに <sup>14</sup>C でラベルした BGE を 20 mg/kg 体重で単回経口投与した実験では、24 時間以内にラットで 86 %、ウサギでは 78 % が尿中排泄され、96 時間後にはそれぞれ 91.5 %、80 % が排泄された<sup>5), 6)</sup>。ラットでの BGE 20 mg/kg 体重の経口投与実験では、主な尿中代謝産物は 3-プトキシル-2-アセチルアミノプロプリオン酸が 23 %、プトキシ酢酸が 10 %、3-プトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸が 9 % であったと報告されている。ウサギでは 35 % が 3-プトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸、5 % がプトキシ酢酸として尿中排泄されたが、3-プトキシル-2-アセチルアミノプロプリオンは排泄されなかった。生体内では、ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテルが加水分解されることで始まる反応系と生体内アンモニウムやアミンによりアミノ化され始まる反応系の 2 つの代謝経路があると考えられている<sup>5), 6)</sup>。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する BGE の急性毒性試験結果を以下にまとめる<sup>7)</sup>。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	260 mg/m <sup>3</sup>	1,030 ppm (8h)	—
経口、LD <sub>50</sub>	1,530 mg/kg 体重	1,660 mg/kg 体重	—
経皮、LD <sub>50</sub>	—	>2,150 mg/kg	4,930 mg/kg(7h)
腹腔内 LD <sub>50</sub>	700 mg/kg	1,140 mg/kg	—

健康影響

- ・ Wistar ラットに 4000 ppm の BGE 蒸気を単回ばく露させた場合、中枢神経抑制による呼吸困難症状がみられ、4 時間後に 6 匹中 1 匹が死亡した<sup>8), 9)</sup>。
- ・ BGE 蒸気 1030 ppm に 8 時間ばく露された Long Evans ラット、および 3500 ppm に 4 時間ばく露された Webster マウスでは、肝臓に炎症細胞が出現した<sup>10)</sup>。
- ・ 腹腔内にそれぞれ 700 mg/kg 体重を投与された Webster マウス、および 1140 mg/kg 体重を投与された Long Evans ラットでは、興奮症状や中枢神経系機能の低下徴候 (運動失調、振戦せん妄、昏睡など) が認められたが、血液検査では白血球数のわずかな増加以外の所見はみられなかった<sup>10)</sup>。
- ・ BGE を 2520 mg/kg 体重で 24 時間皮膚に閉塞適用した NZW ウサギでは、わずかな薬理活性の徴候がみられたほかは、中枢神経系の症状等は何も観察されなかった<sup>8), 9)</sup>。

64 イ 刺激性及び腐食性

65 ・NZW ウサギの眼に BGE 91 mg を適用した試験、および皮膚に 454 mg を 3 日間適用  
66 した試験（投与方法の詳細不明）でともに軽度の刺激性が認められた<sup>10)</sup>。

67 ・NZW ウサギの皮膚に 20mg を 24 時間適用した試験では中等度の刺激性がみられ、ま  
68 た眼に 750 mg を 24 時間適用した試験では強度の刺激性がみられた<sup>11)</sup>。

69 ・BGE 原液を NZW ウサギの角膜に 5 時間適用した試験で刺激性が認められているが、  
70 投与量とその影響の強さは報告により一定していない。すなわち 0.1 mL の適用で軽度の  
71 眼刺激性（ドレイズ試験の評点 4）がみられ<sup>10)</sup>、0.005 mL の適用では重症の糜爛（びら  
72 ん）が<sup>8),9)</sup>、また別の報告では同量 0.005 mL の投与でごく弱い刺激性が認められた<sup>12)</sup>。  
73 あるいはウサギの角膜に 0.82  $\mu$ L を 24 時間適用した場合に強い刺激性がみられたとする  
74 もの<sup>13)</sup>もあり、影響の異なる複数の結果が得られている。

75 ・剃毛した NZW ウサギの脇腹と背面部に 0.5 mL の BGE 原液を 24 時間適用したところ、  
76 軽度の皮膚刺激性（ドレイズ評点 2.8）が認められた。また 0.2 mL を 1 時間/日、5 日間/  
77 週で繰り返し背面部に適用したところ、刺激性が最大であったのは 7 回目の適用時で、そ  
78 の際には皮膚紅斑を伴った刺激性（ドレイズ評点 3.3）が認められた<sup>10)</sup>。

79 ・NZW ウサギの剃毛腹部に 0.01 mL の BGE 原液を閉塞適用したところ、24 時間後には  
80 中程度の刺激性（ドレイズ評点 5）がみられたが、開放適用の場合に刺激性は認められな  
81 かった<sup>8),12)</sup>。

82 ・実験動物に対する腐蝕性に関する試験報告は、調査した範囲内では得られていない。

83

84 ウ 感作性

85 ・モルモットに BGE 0.1 mL（濃度不明）を隔日 3 回/週で 8 回反復皮下注射したところ、  
86 17 匹中 16 匹に感作性が認められた<sup>14)</sup>。

87 ・モルモットにマキシミゼーション・テストを行うため、10 % の BGE 0.1 mL を皮下注射  
88 し、1 週間後に 0.1 % BGE 惹起用パッチを 48 時間閉塞適用したところ、12 匹中 6 匹に陽性  
89 反応がみられた<sup>15)</sup>。

90 ・モルモット 10 匹の剃毛腹部に BGE 0.1 mL を 10 日間で 4 回皮膚適用し、3 回目以降に 0.2  
91 mL のフロインドアジュバントを同部位に皮下投与したところ、2 週間の観察期間では陽性  
92 反応は 1 匹もみられなかった<sup>16)</sup>。

93

94 エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

95 吸入ばく露

96 ・雌雄ラットに BGE 蒸気 18.5、92.5、185 ppm を 6 時間/日・5 日/週で計 28 日間ばく露  
97 させたところ、すべての群でリンパ球が有意に増加したほか、92.5 ppm 以上の群では鼻部  
98 粘膜の変性および気道絨毛上皮に過形成・化生性の病変がみられ、それらは特に雄ラットで  
99 顕著であった。18.5 ppm 以上の群の雄ではばく露 2 週間後に体重低下と肝臓・脳重量の低  
100 下が認められた<sup>17)</sup>（なお、各群の実験動物数は、18.5 ppm 群が雄 200、雌 250 匹、92.5 ppm  
101 群が雄 300、雌 350 匹、185 ppm 群が雄 400、雌 450 匹であった）。

102 ・雌雄の F344/DuCrj(Fisher)ラット（各群雌雄各 5 匹）に BGE 蒸気 19、38、75、150、

103 300 ppm を 6 時間/日・5 日/週で計 2 週間ばく露させたところ、300 ppm 群の雌雄に立毛、  
104 雌に異常呼吸音がみられ、150 ppm 群の雄と 300 ppm 群の雌雄に体重増加抑制がみられた。  
105 2 週間後の剖検時の血液学的検査・計測では、300 ppm 群の雄で分葉核好中球比の増加とリ  
106 ンパ球比の減少、胸腺と精巢の重量低下、および 150 ppm 以上群の雄と 300 ppm 群の雌で  
107 副腎の重量増加が認められた。病理組織学的検査では 300 ppm 群で鼻腔、鼻咽頭、喉頭、  
108 気管、肺、精巢、前立腺に変化がみられ、鼻腔の変化は 38~300 ppm 群まで多数の動物に、  
109 また、19 ppm 群では雄 1 匹のみにみられた。以上の結果から、ラットでの 2 週間吸入ばく  
110 露による LOAEL は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 19 ppm と考えられた<sup>18)</sup>。

111 ・雌雄の F344/DuCrj(Fisher)ラット (各群雌雄各 10 匹) に BGE 蒸気 12.5、25、50、100、  
112 200 ppm を 6 時間/日・5 日/週で計 13 週間ばく露させたところ、100 ppm 以上の群で体重  
113 増加抑制がみられ、剖検観察では 200 ppm 群で胸線の委縮が、また 100 ppm 以上の群の雄  
114 と 200 ppm 群の雌で胸線重量の低下、および 100 ppm 以上の群の雌で副腎重量の増加が認  
115 められた。病理組織学的検査では、200 ppm 群で鼻腔、眼球、胸線、精巢、腎臓に変化がみ  
116 られ、鼻腔の変化 (上皮傷害、炎症、修復・増殖性変化など) は 50 ppm 群までみられたが、  
117 25 ppm 以下の群ではみられなかった。以上の結果からラットでの 13 週間吸入ばく露による  
118 NOAEL は鼻腔の影響をエンドポイントとして 25 ppm であると考えられた<sup>19)</sup>。

119  
120 ・雌雄の Crj:BDF<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 5 匹) に BGE 蒸気 38、75、150、300、600 ppm  
121 を 6 時間/日・5 日/週で計 2 週間ばく露させたところ、600 ppm 群では異常呼吸音と体重減  
122 少がみられ、投与 4 日目までに雄雌各 5 匹の全動物が死亡した。これらの死亡動物の剖検観  
123 察では、胃、小腸、盲腸および腹腔にガスの貯留がみられ、病理組織学的検査では鼻腔、鼻  
124 咽頭、喉頭、気管の変化・傷害がみられた。300 ppm 以下の群では死亡はみられず、300  
125 および 150 ppm 群では体重増加抑制と貧血傾向がみられ、2 週間後の剖検・血中生化学的  
126 検査で 300 ppm 群では胸線の委縮、鼻腔・鼻咽頭・気管の変化、分葉核好中球比の増加と  
127 リンパ球比の減少、および GOT・GPT の上昇がみられた。鼻腔の変化は 38、75、150 ppm  
128 群、胸線重量の低下は 75、150 ppm 群においても多数の動物でみられた。以上の結果から  
129 マウスでの 2 週間吸入ばく露による LOAEL は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 38  
130 ppm と考えられた<sup>20)</sup>。

131 ・雌雄の Crj:BDF<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 10 匹) に BGE 蒸気 12.5、25、50、100、200 ppm  
132 を 6 時間/日・5 日/週で計 13 週間ばく露させたところ、50 ppm 以上の群の雄と 100 ppm  
133 以上の群の雌では体重増加抑制がみられ、剖検では胸線と脾臓重量の低下が認められた。病  
134 理組織学的検査では、100 ppm 以上の群で鼻腔の変化と前胃過形成がみられ、鼻腔の変化  
135 は主に呼吸上皮の壊死、嗅上皮萎縮、小嗅上皮化生であり 25 ppm 群までみられたが、12.5  
136 ppm 群では認められなかった。以上の結果からマウスでの 13 週間吸入ばく露による  
137 NOAEL は鼻腔の影響をエンドポイントとして 12.5 ppm であると考えられた<sup>21)</sup>。

#### 138 経口投与

139 ・調査した範囲内で、反復経口投与毒性に関する報告は得られていない。  
140  
141

142 オ 生殖毒性

143 吸入ばく露

144 ・38、75、150、300 ppm の BGE 蒸気を雄ラットに7時間/日、5日/週で10週間ばく露さ  
145 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  
146 ち4匹のラットに精巣萎縮が観察され、死亡した1匹（ばく露40日死亡例）にも同様の所  
147 見がみられた。精巣萎縮がみられた4匹中3匹のラットでは肺に炎症性変化と肝臓に限局性  
148 肝病変も認められた。75 ppm 群では10匹中1匹の精巣に軽度の限局性萎縮病変が認めら  
149 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。この実験でのNOAEL  
150 は38 ppm、LOAELは75ppmであった<sup>23,24</sup>。

151

152 経口投与/経皮投与/その他の経路等

153 ・雌の Crj:CD(SD)ラット（各群25匹）の妊娠0～19日に40、100、250 mg/kg 体重/日の  
154 BGE を強制経口投与した実験で、母動物の体重増加量や摂餌量にはどの投与群とも差異は  
155 なかったが、250 mg/kg 投与群では胎児発育不全と胎児数および着床率の減少がみられた  
156 <sup>25</sup>。

157 ・雄の B6D2F<sub>1</sub> マウス10匹の背部を剃毛し、BGE 1.5 g/kg 体重を1週間に3度、計8週  
158 間（計24回）皮膚に貼付・吸収させ、2週間ごとに各処置マウスを生殖能力のある雌マウ  
159 スと1:3の割合で交配させた。1週間処理群の妊娠率は対照群の73.4%に対し60.5%、  
160 また2週間処理群の妊娠率は対照群の83.5%に対し75.8%と有意に低下した。BGE を経  
161 皮適用した雄マウスと無処置雌との交配時の胚・胎児死亡割合は、1週間処理群では対照  
162 群0.073に対して0.076、2週間処理群では対照群の0.020に対し0.033と有意に高かった  
163 <sup>26</sup>。

164 ・雄の B6D2F<sub>1</sub> マウスの背部を剃毛し、BGE 0.375、0.75、1.5 g/kg 体重を1週間に3度  
165 （月・水・金曜）、計8週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと1:3  
166 の割合で計3週間交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかつた  
167 が、1.5 g/kg 投与群（処置雄計39匹）では1週間後処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率  
168 が対照群（36匹）の5.2%に対し7.8%と有意に高かった。処置2週および3週間後交配時で  
169 の胚・胎児死亡率はBGE 処置群・対照群ともに4%となり、有意差はみられなかつた<sup>27</sup>。

170

171 カ 遺伝毒性（変異原性）

172 ・BGE はヒト白血球細胞の *in vitro* 実験で不定期 DNA 合成を有意に増加させた<sup>26</sup>。

173 ・微生物を用いた変異原性試験（エームス試験）における最大比活性値は  $2.2 \times 10^3$   
174 revertants/mg [TA100, S9(-)]、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の D<sub>20</sub> 値は 0.075  
175 mg/mL [CHL, S9(+)]であった<sup>28</sup>。

176

177 ・雄の B6D2F<sub>1</sub> マウスを用いた *in vivo* 優性致死試験では、BGE1.5 および 3.0 g/kg を剃毛し  
178 た背部に週3度、計16週間（計48回）貼付して吸収させ、処置完了後に生殖能力のある  
179 雌マウスと毎週（計3週間）交配させたところ、両処置群ともに着床率と妊娠率の低下が  
180 みられ、3.0 g/kg 処置群では胚・胎児死亡率が対照群より高かった<sup>26,29</sup>。

- 181 ・雄の B6D2F<sub>1</sub> マウスを用いた *in vivo* 優性致死試験では、BGE 0.375、0.75、1.5 g/kg を  
 182 週 3 度、計 8 週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと 1:3 の割合で  
 183 計 3 週間交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかったが、1.5  
 184 g/kg 投与群（処置雄計 39 匹）では 1 週間後処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率が対照  
 185 群(36 匹)の 5.2% に対し 7.8% と有意に高かった。処置 2 週および 3 週間後交配時での胚・  
 186 胎児死亡率は BGE 処置群・対照群ともに 4% となり、有意差はみられなかった<sup>27)</sup>。  
 187 ・雌の B6D2F<sub>1</sub> マウスを用いた *in vivo* 小核試験では、BGE 225、450、675、900 mg/kg を 2  
 188 日間（計 2 回）腹腔内投与したところ、初回および 2 回目投与時ともに 675 mg/kg 以上  
 189 の群で骨髓細胞の小核形成の有意な増加を示した。BGE 200 mg/kg を雌マウスに 5 日間  
 190 経口投与した実験では、小核試験結果は陰性であった<sup>29)</sup>。  
 191 ・生殖細胞を用いた *in vivo* 変異原性試験では明らかな陽性結果は得られていない<sup>29,30)</sup>。  
 192

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	ネズミチフス菌 TA97 S9(+/-), TA100 S9(+/-), TA1535 S9(+/-) <sup>29,30)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1537 S9(-), TA98 S9(-) <sup>29)</sup>	-
	不定期DNA合成試験	ヒト白血球細胞 <sup>26)</sup>	+
		ヒトWI-38細胞 <sup>29)</sup>	-
		マウス リンパ腫細胞 L5178Y TK <sup>+/+</sup> <sup>29)</sup>	+
	形質転換試験	マウス胚細胞BALBC/3T3 A31-i-13 <sup>29)</sup>	-
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞(CHL/IU;肺由来) <sup>28)</sup>	+
<i>In vivo</i>	優性致死試験	マウス 0.375, 0.75, 1.5g/kg, 8週間皮膚適用 <sup>27)</sup>	+
		マウス 1.5, 3 g/kg, 16週間皮膚適用 <sup>26,29)</sup>	+
	小核試験	マウス赤血球 <sup>30)</sup>	+
		マウス 225-900 mg/kg, 2日間腹腔内投与 <sup>29)</sup>	+
		マウス 125-200 mg/kg, 5日間経口投与 <sup>29)</sup>	-
	宿主経由試験	ネズミチフス菌TA1535,TA98 (マウスに0.125-1.0g/kgを経口投与) <sup>26)</sup>	-

193 - : 陰性 + : 陽性

194  
 195 キ 発がん性

196 吸入ばく露

197 ・雌雄の F344/DuCrj(Fisher)ラットに 10、30、90 ppm の BGE 蒸気を 6 時間/日・5 日/週  
 198 で 2 年間 (104 週間、各群 50 匹) 全身ばく露したところ、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加  
 199 が認められた。90 ppm 群では雌雄に扁平上皮癌の有意な発生増加がみられ (雄 35/50, 雌  
 200 28/50 匹)、さらに雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫が、また雌に腺扁平上皮癌、鼻腔  
 201 神経上皮腫及び肉腫の発生がみられた (雌の鼻腔神経上皮腫は 2 例、他は各 1 例)。30 ppm  
 202 群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた (雄 5/50, 雌 2/50 匹)。また鼻腔の呼吸



203 上皮（扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成、炎症、呼吸部の移行上皮の過形成、嗅  
204 上皮（萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生）および粘膜下腺（過形成）に病変がみられた  
205 ほか、角膜炎の発生も認められた<sup>31)</sup>。本がん原性試験（GLP 対応試験）の報告書では、雌  
206 雄ラットにおいて鼻腔の扁平上皮癌の発生増加が認められ、BGE のがん原性を示す明らか  
207 な証拠であると結論している。

208 ・雌雄 Crj:BDF<sub>1</sub> マウスに 5、15、45 ppm の BGE 蒸気を 6 時間/日・5 日/週で 2 年間（104  
209 週間、各群 50 匹）全身ばく露したところ、雄は 5 ppm 以上、雌は 15 ppm 以上で鼻腔に  
210 血管腫の発生が有意に増加した（雄 5 ppm 群: 2/49 匹、15 ppm: 14/50, 45 ppm: 8/49、雌  
211 5 ppm: 0/50, 15 ppm: 2/50, 45 ppm: 7/50）。また、雄 2 例、雌 1 例に鼻腔に扁平上皮癌の  
212 発生が認められた。そのほか鼻腔の呼吸上皮（立方化、呼吸部の移行上皮の結節状過形成、  
213 エオジン好性変化の増強）、呼吸上皮下の血管（血管拡張）、嗅上皮（呼吸上皮化生）及び  
214 粘膜下腺（呼吸上皮化生）に病変の発生がみられた<sup>32)</sup>。本がん原性試験（GLP 対応試験）  
215 の報告書では、雌雄マウスにおいて鼻腔腫瘍の自然発生は稀であり、鼻腔血管腫の発生は  
216 BGE のがん原性を示す証拠であると結論している。

217

#### 218 経口投与/経皮投与・その他の経路等

219 ・調査した範囲内では、その他の経路の発がん性に関する報告は得られていない。

220

#### 221 (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

##### 222 ア 急性毒性

223 ・人への急性毒性については一事例のみ報告があり、疫学調査は行われていない。BGE 含有  
224 の注入剤を誤って床に撒き散らしたため（缶 3/4 量；濃度不明）清掃していた 2 名の作業  
225 者のうち、21 歳の男性が 1~1.5 時間後に眼・鼻の刺激症状、咳、頭痛、吐き気を訴えた。  
226 入院後も嘔吐が 18 時間止まず、頭痛は 6~7 日間、食欲不振は 10 日間続き、9 週間後まで  
227 嘔吐と吐血が繰り返され、その後激しい下腹部痛と盲腸炎を発症した。もう一人の 42 歳の  
228 男性作業者は、ばく露 1.5 時間にめまい・立ちくらみを自覚したため、休憩して 2 時間の  
229 睡眠をとったが悪心と吐き気で目覚めた。その後病院を受診した時点で嘔吐、咳、ふらつ  
230 き、激しい頭痛、充血眼、複視などの症状があった。眼の症状は翌日緩和したが、頭痛と  
231 集中力低下はその後 1 週間続き、4 週間後には労働中に吐血と下血により昏倒した。潰瘍  
232 や炎症症状は見られなかったが、ヘモグロビン値は 12.3 から 11.6 g/dl に低下し、3 ヶ月後  
233 まで断続的な頭痛と無気力、食欲不振、嘔吐が続いた<sup>33)</sup>。

234

##### 235 イ 刺激性及び腐食性

236 ・23~35 歳の白人男女において、ワセリンに BGE を含ませた脱脂綿を背中に 48 時間塗布（閉  
237 塞）し、皮膚への刺激性を調べたところ、100 %原液を適用した 5 名全員に皮膚に潰瘍、  
238 水疱丘疹、水腫、紅斑などの強い皮膚刺激反応がみられた。BGE 濃度 10 %の場合は 68 %  
239 （17/25 人）、濃度 5 %では 32 %（8/25 人）、濃度 2.5 %では 4 %（1/25 人）に皮膚刺激症  
240 状が確認されたが、濃度 1.25 %では一人も症状はみられなかった<sup>34)</sup>。

241 ・アセトンに溶かした 0.25 %BGE を皮膚に適用したところ 20 人中 2 人に皮膚刺激性反応が

242 みられた<sup>35)</sup>。  
243 ・BGE を用いた動物実験を行った者で眼や呼吸器系への刺激性反応が報告されている<sup>10)</sup>。

244

245 ウ 感作性

246 ・23~35 歳の白人男女において、ワセリンに BGE を含ませた脱脂綿を背中に 48 時間塗布（閉  
247 塞）し、2 週間後に感作性テストを以前に刺激反応がみられなかった BGE 濃度で実施した  
248 ところ、25 人中 5 人に皮膚感作性が認められた<sup>34)</sup>。

249 ・18~50 歳の男性 24 人（白人 10%、その他の人種率 90 %）における皮膚感作試験で、10 %  
250 BGE 溶液 1 ml を 48 時間、隔日で 5 回、額に貼付したところ、19 人に皮膚感作性が認め  
251 られた<sup>36)</sup>。

252 ・手の皮膚炎のある患者に対し、1985 年から 1992 年の間に皮膚感作試験を行った結果では、  
253 患者 343 人のうち BGE に感作性のあった者は一人もいなかった（但し過去に BGE へばく  
254 露されたことがあったかについては調査されていない）<sup>37)</sup>。

255 ・皮膚炎の症状のある 310 人の患者に対し、1991 年から 1996 年の間に皮膚感作試験を行っ  
256 たところ、2 名に BGE への陽性反応が認められた（但し過去に BGE へばく露されたこと  
257 があったかについては調査されていない）<sup>38)</sup>。

258

259 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

260 ・BGE を取り扱う作業（ばく露濃度不明）を 3 カ月間行った 8 名の労働者に皮膚炎その他の  
261 症状は認められなかった<sup>10)</sup>。

262 ・そのほか調査した範囲内で、反復ばく露毒性に関する報告は得られていない。

263

264 オ 生殖毒性

265 ・調査した範囲内では、生殖毒性に関する報告は得られていない。

266

267 カ 遺伝毒性

268 ・調査した範囲内では、遺伝毒性に関する報告は得られていない。

269

270 キ 発がん性

271 ・調査した範囲内では、発がん性に関する報告は得られていない。

272

273 発がんの定量的リスク評価

274 ・ユニットリスクに関する評価：報告は得られていない<sup>39-43)</sup>。（2013/9/30 確認）

275

276 ・参考までに、厚生労働省は「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  
277 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  
278 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、  
279 閾値のない評価での生涯過剰発がん  $1 \times 10^{-4}$  レベルに相当するばく露濃度を 0.83ppb と算定  
280 している<sup>44)</sup>。

281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319

発がん性分類

- IARC : 情報なし<sup>45)</sup>
- 産衛学会 : 情報なし<sup>46)</sup>
- EU CLP : carc.2<sup>47)</sup>
- NTP 12<sup>th</sup> : 情報なし<sup>48)</sup>
- ACGIH : 情報なし<sup>49)</sup>

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 3 ppm (16 mg/m<sup>3</sup>) Skin; SEN (2005) (経皮吸収・感作性に注意)<sup>49)</sup>

勧告根拠 : Anderson らの雄マウスにおける吸入ばく露実験<sup>23)</sup>では、生殖毒性(精巣萎縮)を指標とした NOAEL が 38 ppm であり、*in vitro*、*in vivo*での変異原性試験で陽性結果がでていること、また、雄マウス背部皮膚に BGE1.5g/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 25 ppm 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<sup>50)</sup>。

日本産業衛生学会 : 情報なし<sup>46)</sup>

DFG MAK : 1987 年までは 50 ml/m<sup>3</sup>とされていたが、入手可能なデータからは証明できないため撤回された。エポキシドの遺伝毒性は多くの試験で確認されている。がん原性試験結果は得られていないが、化学構造と変異原性試験から、ブチルグリシジルエーテルはフェニルグリシジルエーテル、ジグリシジルエーテルと同様にかん原性がある可能性が示唆され、MAK Values リストの Section III B に分類された(発がん性カテゴリー : 3B; 生殖細胞変異原性グループ : 2 (2005))。また、皮膚から容易に吸収され著しい感作性を示すことから、"H", "S"とされた<sup>29,51)</sup>。

NIOSH : REL C 5.6 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>) [15 minute] , PEL TWA 25 ppm (135 mg/m<sup>3</sup>) (2010)<sup>2)</sup>

設定根拠 : グリシジルエーテル類の *in vitro* 変異原性試験を基に、動物での精巣萎縮および造血障害の実験結果を加味して REL C 値は 1978 年に設定された。また、ラットで 10 週間吸入ばく露試験を行った際の生殖毒性(精巣萎縮)に対する NOAEL が 38 ppm であったことより<sup>23)</sup>、OSHA 設定の TWA である 50 ppm を 25 ppm に下げることが推奨されるとした<sup>7)</sup>。

OSHA : PEL TWA 50 ppm (270 mg/m<sup>3</sup>) (2011)<sup>52)</sup>

UK : 情報なし<sup>53)</sup>

320 引用文献

- 321 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0115 (2005 年)
- 322 2) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards 2011
- 323 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 324 3) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 (2013)
- 325 4) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 326 5) Eadsforth C.V, Hutson D.H, Logan C.J, and Morrison B.J. : The metabolism of n-butyl
- 327 glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica*. 15. 579-589. (1985)
- 328 6) Eadsforth C.V, Logan C.J, Page J.A, and Regan P.D. : n-Butylglycidyl ether: the formation
- 329 of a novel metabolite of an epoxide. *Drug Metab Dispos*. 13. 263-264. (1985)
- 330 7) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)(2011)
- 331 8) Smyth H.F, Carpenter Ch.P, Weil C.S, Pozzani U.C, and Striegel J.A. : Range-finding
- 332 toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J*. 23. 95-107. (1962)
- 333 9) Weil C.S, Condra N, Haun C, and Striegel J.A. : Experimental carcinogenicity and acute
- 334 toxicity of representative epoxides. *Am Ind Hyg Assoc J*. 24. 305-325. (1963)
- 335 10) Hine C.H, Kodama J.K, Wellington J.S, Anderson H.H, and Dunlap M.K. : The toxicology
- 336 of glycidol and some glycidyl ethers. *AMA Arch Ind H alth*. 14. 250-264. (1956)
- 337 11) JCAE : Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky. Marhold, J., Prague,
- 338 Czechoslovakia, Avicenum, 85 (1986)
- 339 12) Cornish H.H, and Block W.D. : The toxicology of uncured epoxy resins and amine curing
- 340 agents. *AMA Arch Ind Health*. 20.390-398. (1959)
- 341 13) Marhold J.V. : Sbornik Vysledku Toxicologicheho Vysetreni Latek A Pripravku, Institut
- 342 Pro Vycowu Vedoucicu Prakovniku Chemickeho Prumyclu Praha, Czechoslovakia, p135,
- 343 1972,cited in Registry of Toxic Effects of Chemical Substance, Supplement 1983, p1240
- 344 NIOSH, USDHHS, USA.
- 345 14) Thorgeirsson A, Fregert S, and Magnusson B. : Allergenicity of epoxy-reactive diluents in
- 346 the guinea pig. *Berufsdermatosen*. 23. 178-183. (1975)
- 347 15) Magnusson B, and Kligman A.M. : The identification of contact allergens by animal assay.
- 348 The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol*. 52. 268-276. (1969)
- 349 16) Rao K.S, Betso J.E, and Olson K.J. : A collection of guinea pig sensitization test
- 350 results-grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol*. 4. 331-351. (1981)
- 351 17) Gatz R.N. : Final report on the toxic effects of a 28-day inhalation exposure to butyl
- 352 glycidyl ether (TK-10 408) in the rat, BATTLE, Centre for Toxicology and Biosciences 7,
- 353 route de Drize, 1227 Carouge-Genf, Switzerland. (1985)
- 354 18) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター : ブチル 2,3 エポキシプロピルエー
- 355 テルのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書 : 試験番号 0411 (2003)
- 356 ([http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0411\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0411_MAIN.pdf))
- 357 19) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター : ブチル 2,3 エポキシプロピルエー
- 358 テルのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 : 試験番号 0415 (2003)

- 359 [\(\[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415\\\_MAIN.pdf\]\(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415\_MAIN.pdf\)\)](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415_MAIN.pdf)
- 360 20) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター：ブチル 2,3 エポキシプロピルエー  
361 テルのマウスを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書：試験番号 0412 (2003)
- 362 [\(\[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0412\\\_MAIN.pdf\]\(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0412\_MAIN.pdf\)\)](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0412_MAIN.pdf)
- 363 21) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター：ブチル 2,3 エポキシプロピルエー  
364 テルのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書：試験番号 0416 (2003)
- 365 [\(\[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416\\\_MAIN.pdf\]\(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416\_MAIN.pdf\)\)](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416_MAIN.pdf)
- 366 22) Hine C.H, Kodama J.K, Guzman R.J, Dunlap M.K, Lima R, and Loquvam G.S. : Effects of  
367 diglycidyl ether on blood of animals. Arch Environ Health. 2. 31-44. (1961)
- 368 23) Anderson H.H, Hine C.H, Guzman R.J, and Wellington J.S.: Chronic vapor toxicity of  
369 n-butyl glycidyl ether. Confidential Report to shell Development Company, Emeryville  
370 California from Department of Pharmacology and Experimental therapeutics, University  
371 of California School of Medicine, San Francisco, U.C. Report No.270. (1957) (Submitted to  
372 NIOSH by Shell, June, 1978)
- 373 24) Hine Ch.H, Rowe V.K, White E.R, Darmer K, and Youngblood G.T. : in Clyaton G.D., F.E.  
374 Clayton (Eds.) : Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3ed rev. ed., vol.2A, p2201,  
375 John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto.(1981)
- 376 25) US EPA : International Uniform Chemical Information Dataset (IUCLID), 201- 16334  
377 (2006)
- 378 26) Pullin T, and Legator M.S. : Integrated mutagenicity testing program. Report to the Dow  
379 Chemical Company. Midland Michigan from the University of Texas Medical Branch,  
380 Department of preventive Medicine and Community health, Division of Environmental  
381 Toxicology and Epidemiology. November 15,1977. (Submitted to NIOSH by Dow,  
382 December, 1977)
- 383 27) Whorton E.B. Jr, Pullin T.G, Frost A.F, Onofre A, Legator M.S, and Folse D.S. : Dominant  
384 lethal effects of n-butyl glycidyl ether in mice. Mutat Res. 124. 225-233. (1983)
- 385 28) 厚労省・化学物質の健康障害防止に係わる検討会：ノルマルブチル 2,3 -エポキシプロ  
386 ピルエーテルによる健康障害を防止するための指針、指針予定 8 物質の物性等の一覧 (2010)
- 387 [\(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0414-6f.pdf>\)](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0414-6f.pdf)
- 388 29) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and  
389 Classification of Carcinogens. N-Butyl glycidyl ether. Vol. 4 (1992)
- 390 30) US EPA: High Production Volume (HPV) Challenge Program. Test plan and robust  
391 summaries for n-Butyl glycidyl ether. (2002)
- 392 31) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター：ブチル 2,3 エポキシプロピルエー  
393 テルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書：試験番号 0437 (2005)
- 394 [\(\[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437\\\_MAIN.pdf\]\(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437\_MAIN.pdf\)\)](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437_MAIN.pdf)
- 395 32) 中央労働災害防止協会、日本バイオアッセイ研究センター：ブチル 2,3 エポキシプロピルエー  
396 テルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書：試験番号 0438 (2005)
- 397 [\(\[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438\\\_MAIN.pdf\]\(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438\_MAIN.pdf\)\)](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438_MAIN.pdf)

- 398 33) Wallace E. : Effects of n-butyl glycidyl ether exposure. J Soc Occup Med. 29.142-143.  
399 (1979)
- 400 34) Lea W.A.Jr, Block W.D, and Cornish H.H. : The irritating and sensitizing capacity of epoxy  
401 resins. AMA Arch Derm. 78. 304-308. (1958)
- 402 35) Fregert S, and Rorsman H. : Allergens in epoxy resins. Acta Allergol. 19. 296-299. (1964)
- 403 36) Kligman A.M. : The identification of contact allergens by human assay.III. The  
404 maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. J Invest  
405 Dermatol. 47. 393-409. (1966)
- 406 37) Tarvainen K. : Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and  
407 glues series. Contact Dermatitis. 32. 346-351. (1995)
- 408 38) Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T. : Patch-test reactions to plastic and glue  
409 allergens. Acta Derm Venereol. 79. 296-300. (1999)
- 410 39) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000)  
411 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 412 40) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"  
413 ([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))
- 414 41) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)  
415 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )
- 416 42) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines  
417 Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for  
418 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage  
419 exposures.May 2009"(2009)  
420 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf) )
- 421 43) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 422 44) 厚生労働省平成21年度 第3回 化学物質の健康障害防止措置に係る検討会 : 「(資料4) が  
423 ん原性試験から算定した評価参考値 (作業環境測定の指標値) について」  
424 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000sjxp-att/2r9852000000sk1o.pdf>)
- 425 45) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs  
426 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 427 46) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 194-224 (2012)
- 428 47) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to  
429 Regulation (EC) No 1272/2008
- 430 48) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report  
431 (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12> )
- 432 49) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 433 50) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for  
434 n-Butyl glycidyl ether. (2005)
- 435 51) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2010)  
436 ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))

- 437 52) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation  
438 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)  
439 53) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)  
440 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)  
441

有害性総合評価表

442

443

444

物質名：ノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル

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>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 1,030 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,660 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 260 mg/m<sup>3</sup>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,530 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u>  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 4,930 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラットに 4000 ml/m<sup>3</sup> の BGE 蒸気を単回吸入ばく露させた場合、中枢神経抑制による呼吸困難症状がみられ、4 時間後に 6 匹中 1 匹が死亡した<sup>8), 9)</sup>。</li> <li>・BGE 蒸気 1030 ml/m<sup>3</sup> に 8 時間ばく露されたマウスやラットでは、肝臓に炎症細胞が出現した<sup>10)</sup>。</li> <li>・腹腔内にそれぞれ 700 mg/kg 体重、1140 mg/kg 体重 を投与されたマウス・ラットでは、興奮症状や中枢神経系機能の低下徴候（運動失調、振戦せん妄、昏睡など）が認められた<sup>10)</sup>。</li> <li>・BGE を 2520 mg/kg 体重で 24 時間皮膚に閉塞適用したウサギでは、わずかな薬理活性の徴候がみられたほかは、中枢神経系の症状等は何も観察されなかった<sup>8), 9)</sup>。</li> </ul>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ウサギの皮膚に BGE 454 mg を 3 日間適用した試験（投与方法の詳細不明）で軽度の刺激性が認められたと報告されている<sup>10)</sup>。</li> <li>・ウサギの皮膚に 20 mg を 24 時間適用した試験では中等度の刺激性がみられたと報告されている<sup>11)</sup>。</li> <li>・剃毛したウサギの脇腹と背面部に 0.5 mL の BGE 原液を 24 時間適用したところ、軽度の皮膚刺激性（ドレイズ試験の評点 2.8）が認められた。また 0.2 mL を 1 時間/日、5 日間/週で繰り返し背面部に適用したところ、刺激性が最大であったのは 7 回目の適用時で、その際には皮膚紅斑を伴った刺激性（ドレイズ評点 3.3）が認められた<sup>10)</sup>。</li> <li>・ウサギの剃毛腹部に 0.01 mL の BGE 原液を閉塞適用したところ、24 時間後には中程度の刺激性（ドレイズ評点 5）がみられたが、開放適用の場合に刺激性は観察され</li> </ul>



	<p>なかった<sup>8), 12)</sup>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>23~35歳の白人男女において、ワセリンにBGEを含ませた脱脂綿を背中に48時間塗布（閉塞）し、皮膚への刺激性を調べたところ、100%原液を適用した5名全員に皮膚に潰瘍、水疱丘疹、水腫、紅斑などの強い皮膚刺激反応がみられた。BGE濃度10%の場合は68%（17/25人）、濃度5%では32%（8/25人）、濃度2.5%では4%（1/25人）に皮膚刺激症状が確認されたが、濃度1.25%では一人も症状はみられなかった<sup>34)</sup>。</li> <li>アセトンに溶かした0.25%BGEを皮膚に適用したところ20人中2人に皮膚刺激反応がみられた<sup>35)</sup>。</li> </ul> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ウサギの眼にBGE 91 mgを適用した試験（投与方法の詳細不明）で軽度の刺激性が認められたと報告されている<sup>10)</sup>。</li> <li>ウサギの眼に750 mgを24時間適用した試験では強度の刺激性がみられたと報告されている<sup>11)</sup>。</li> <li>ウサギの角膜にBGE原液0.82<math>\mu</math>L~0.1 mLを5時間または24時間適用した試験で刺激性が認められているが、投与量とその影響の強さは報告により一定していない<sup>8-10, 12, 13)</sup>。</li> <li>BGEを用いた動物実験を行った人で、眼や呼吸器系への刺激性がみられたことが報告されている<sup>10)</sup>。</li> </ul>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>モルモットにBGE 0.1mLを隔日3回/週で8回反復皮下注射したところ、17匹中16匹に皮膚感作性が認められた<sup>14)</sup>。</li> <li>モルモットにマキシミゼーション・テストを行うため、10%のBGE 0.1mLを皮下注射し、1週間後に0.1%BGE惹起用パッチを48時間閉塞適用したところ、12匹中6匹に陽性反応がみられた<sup>15)</sup>。</li> <li>25人の白人男女（年齢23~35歳）において、ワセリンにBGEを含ませた脱脂綿を背中に48時間塗布（閉塞）し、2週間後に感作性試験を行ったところ、5人に以前は刺激反応がみられなかった濃度でBGEによる皮膚感作反応が認められた<sup>34)</sup>。</li> <li>男性24人（年齢18~50歳、有色人種率90%）における皮膚感作試験で、10%BGE溶液1mlを48時間、隔日で5回額に貼付したところ、19人に皮膚感作反応が認められた<sup>36)</sup>。</li> <li>皮膚炎症状のある310人の患者に対し、皮膚感作試験を行ったところ、2名にBGEへの陽性反応が認められた（但し過去にBGEへばく露されたことがあったかについては調査されていない）<sup>38)</sup></li> </ul> <p>呼吸器感作性：報告なし（調査した範囲内で情報は得られていない）</p>

<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>NOAEL = 25 ppm (133 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：雌雄の Fischer ラットに BGE 蒸気 12.5、25、50、100、200 ppm (各群 10 匹) を 6 時間/日・5 日/週で計 13 週間吸入ばく露させたところ、100 ppm 以上の群で体重増加抑制がみられ、剖検観察では 200 ppm 群で胸線の委縮が、また 100 ppm 以上の群の雄と 200 ppm 群の雌で胸線重量の低下、および 100 ppm 以上の群の雌で副腎重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、200 ppm 群で鼻腔、眼球、胸線、精巣、腎臓に変化がみられ、鼻腔の変化(上皮傷害、炎症、修復・増殖性変化など)は 50 ppm 群までみられたが、25 ppm 以下の群ではみられなかった<sup>19)</sup>。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 2 ppm (10.6 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：25 (NOAEL) ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10(種差) = 1.875 ppm</p> <p>NOAEL = 12.5 ppm (67 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：雌雄の Crj:BDF<sub>1</sub> マウスに BGE 蒸気 12.5、25、50、100、200 ppm (各群 10 匹) を 6 時間/日・5 日/週で計 13 週間吸入ばく露させたところ、50 ppm 以上の群の雄と 100 ppm 以上の群の雌では体重増加抑制がみられ、剖検では胸線と脾臓重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、100 ppm 以上の群で鼻腔の変化と前胃過形成がみられ、鼻腔の変化は主に呼吸上皮の壊死、嗅上皮萎縮、小嗅上皮化生であり 25 ppm 群までみられたが、12.5 ppm 群では認められなかった<sup>21)</sup>。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：12.5 (NOAEL) ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10(種差) = 0.938 ppm</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>NOAEL = 38 ppm (201 mg/m<sup>3</sup>)</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<sup>23,24)</sup>。</p> <p>労働補正：労働時間補正 7/8、労働日数補正 5/5</p>

	<p>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>[参考]  LOAEL=250 mg/kg 体重/日  根拠：雌の Crj;CD(SD)ラット (各群 25 匹) の妊娠 0～19 日に 40、100、250 mg/kg 体重/日の BGE を強制経口投与した実験で、母動物の体重増加量や摂餌量にはどの投与群とも差異はなかったが、250 mg/kg 投与群では胎児発育不全と胎児数および着床率の減少がみられた<sup>25)</sup>。以上の結果から、19 日間強制経口投与による生殖毒性の LOAEL は 250 mg/kg とした。</p> <p>不確実性係数 UF =100  根拠：種差 (10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)  経口から吸入への換算：60 kg/10 m<sup>3</sup>  評価レベル=15 mg/ m<sup>3</sup> (2.8 ppm)  計算式：250 (LOAEL) mg/kg 体重/日×1/10×1/10×60 kg/10 m<sup>3</sup> =15 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>カ 遺伝毒性  (変異原性を  含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり  根拠：BGE 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、遺伝毒性ありと判断する。</p> <p>BGE は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の結果、変異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</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  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。90 ppm 群では雌雄に扁平上皮癌の有意な発生増加がみられ (雄 35/50、雌 28/50 匹)、さらに雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫が、また雌に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫及び肉腫の発生がみられた (雌の鼻腔神経上皮腫は 2 例、他は各 1 例)。30 ppm 群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた (雄 5/50、雌 2/50 匹)<sup>31)</sup>。</p> <p>また、雌雄の Crj:BDF<sub>1</sub> マウスに 5、15、45 ppm の BGE 蒸気を 6 時間/日・5 日/週で 2 年間 (104 週間、各群 50 匹) 全身吸入ばく露したところ、雄は 5 ppm 以上、雌は 15 ppm 以上で鼻腔に血管腫の発生が有意に増加し (雄 5 ppm 群: 2/49</p>

	<p>匹、15 ppm: 14/50, 45 ppm: 8/49、雌 5 ppm: 0/50, 15 ppm: 2/50, 45 ppm: 7/50)、雄 2 例、雌 1 例に鼻腔に扁平上皮癌の発生が認められた<sup>32)</sup>。雌雄ラットにおける鼻腔の扁平上皮癌の発生増加と、雌雄マウスにおける鼻腔血管腫および扁平上皮癌の発生は、BGE のがん原性を示す証拠であると結論された。</p> <p>・ EU ではヒト発がん性の疑いのある物質としてカテゴリ-3 に分類している。  ・ DFG MAK では「<i>in vitro</i> 試験または動物実験で他のカテゴリ-3 に分類するには十分でない発がん性の証拠が得られた物質」であるとし、3B に分類している。  (EU と MAK の分類評価には、厚労省 (日本バイオアッセイ研究センター委託) の試験結果は含まれておらず、化学構造と変異原性試験結果を基に評価されている。)</p> <p>閾値の有無：なし  根拠：カ項「遺伝毒性」の評価結果を根拠とする。</p> <p>【閾値がない場合】  ・ US EPA IRIS、WHO でユニットリスクに関する評価・報告は得られなかった。  (2013/9/30 確認)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</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)  根拠(妥当性の評価) : 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たこと、また、雄マウスの背部皮膚に BGE1.5 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  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-：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>

445

446

## 有害性評価書

物質名：2-ブロモプロパン

1. 化学物質の同定情報<sup>2)</sup>

名称：2-ブロモプロパン

別名：2BP、イソプロピルブロマイド、臭化イソプロピル

化学式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br

分子量：122.99

CAS 番号：75-26-3

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 504 号

## 2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>20),21)</sup>

外観：無色透明な液体

引火点：19℃

密度：1.314 g/cm<sup>3</sup> (20℃)

溶解性 (水)：0.318 g/100 ml (20℃)

沸点：59.5℃

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.14

蒸気圧：216 mmHg (25℃)

換算係数：

換算値 28.8 kPa(25℃)

1ppm = 5.03 mg/m<sup>3</sup> (25℃)

1mg/m<sup>3</sup> = 0.2 ppm (25℃)

蒸気密度 (空気=1)：4.52

融点：-89℃

## (2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性：引火性<sup>7)</sup>

イ 爆発危険性：蒸気は空気と爆発性の混合気を生じる<sup>27)</sup>

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：分解するまで過熱された場合、または火災の場合大部分が臭化水素か

らなる腐食性で有毒な蒸気が生じる<sup>27)</sup>

酸化性物質と反応する。<sup>28)</sup>

3. 生産・輸入量/使用量/用途<sup>2)</sup>

生産量：100 トン(2011 年推定)

製造・輸入量：1,000 トン<sup>3)</sup>

用途：医薬中間体、農薬中間体、感光剤中間体<sup>2)</sup>

製造業者：錦海化学、マナック、輸入：アルベマール<sup>2)</sup>

## 4. 健康影響

[体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)]

- 32 ・ラットに 2-ブロモプロパン(以下 2BP と記す)0、500、1,000、1,500 mg/m<sup>3</sup> を 4 時間  
 33 吸入させ、尿中の代謝物を分析した結果、500 mg/m<sup>3</sup> 以上の群でアセトン及び臭化物イ  
 34 オンの用量に依存した有意な増加を認めた。尿中にアセトンの排泄を認めたことから、  
 35 本物質がイソプロピルアルコールと臭化物イオンに加水分解され、さらにイソプロピル  
 36 アルコールがアセトンに酸化されたものと考えられたが、イソプロピルアルコールは  
 37 1,500 mg/m<sup>3</sup> 群でばく露時間内の尿中にわずかに検出されただけであった<sup>24)</sup>。
- 38 ・<sup>35</sup>S でラベルした酵母を含む餌を 3 日間与えたラットに本物質または 1-ブロモプロパン  
 39 を皮下注射し、尿中の代謝物を分析した結果、1-ブロモプロパン投与では *n*-プロピルメ  
 40 ルカブツール酸、2-ヒドロキシプロピルメルカブツール酸、*n*-プロピルメルカブツ  
 41 ル酸スルホキシドを認めたが、本物質の投与ではこれら代謝物は痕跡程度しか認められ  
 42 なかった。このため、本物質では SH 基のアルキル化が 1-ブロモプロパンよりも遅く進  
 43 行するか、加水分解あるいは SH 基以外のアルキル化が生じている可能性が示唆された  
 44 <sup>24)</sup>。
- 45 ・ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、基質の消失速度とイソプロピルア  
 46 ルコールの生成速度に差がみられたことから、イソプロピルアルコールへと代謝される  
 47 経路の他にも代謝経路があるか、インキュベーションによってさらに代謝が進行してい  
 48 た可能性が考えられた。本物質は十分に代謝されない化合物に分類される可能性が示唆  
 49 された<sup>24)</sup>。
- 50 ・ヘアレスマウスの腹部皮膚に本物質を 5 分間塗布した結果、皮膚吸収速度は 7.73  
 51 mg/cm<sup>2</sup>/hr であった。また、ヌードマウスでは 3.12 mg/cm<sup>2</sup>/hr であったが、*in vitro*  
 52 試験で求めた透過速度 4.165 mg/cm<sup>2</sup>/hr の約 75%であった<sup>24)</sup>。
- 53 ・本物質濃度が幾何平均で 3±1.47 mg/m<sup>3</sup> の職場の労働者 5 人について尿中のアセトン及  
 54 び臭化物イオンを測定した結果、4 人については非ばく露の 20 人から求めた正常範囲  
 55 内にあったが、他の 1 人(高濃度でばく露する機会の多かった職場責任者)は正常範囲  
 56 を大きく上回っていた。このため、アセトン及び臭化物イオンが生物学的モニタリング  
 57 の指標として有望と考えられた<sup>24)</sup>。

58  
 59 (1) 実験動物に対する毒性

60 ア 急性毒性

61 致死性

62 実験動物に対する 2-ブロモプロパ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、LC50	31171 ppm (4H) <sup>29)</sup>	7159 ppm(時間不明) <sup>22)</sup>	情報なし
経口、LD50	情報なし	2000 mg/kg 体重 以上 <sup>30)</sup>	情報なし
経皮、LD50	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内 LD50	483.7 mg/kg 体重 <sup>4)</sup>	情報なし	情報なし

63  
 64 健康影響

65 ・ICR マウス雌雄各群 3 匹に 2BP を 0、26,604、30,771、31,864、32,492、あるいは  
66 34,651 ppm で 4 時間ばく露した。ばく露中はほとんどの動物の運動が緩慢になった。  
67 26,604 ppm 群と 30,771 ppm 群ではばく露終了後運動が非常に活発になった。多くの  
68 動物に頭部、頸部、背部に他の動物と争ったためとみられる傷が生じた。剖検では死亡動  
69 物、生存動物とも呼吸器、生殖器、肝臓に異常所見はみられなかった<sup>29)</sup>。

70

71 イ 刺激性及び腐食性

72 ・アルビノウサギ 3 匹に 2BP 0.5 ml を 4 時間、半閉鎖適用し 72 時間まで観察した。  
73 Primary Irritation Index (PII)は 1.44 で皮膚刺激性は認められなかった<sup>31)</sup>。

74

75 ウ 感作性

76 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

77

78 エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

79 吸入ばく露

80 ・Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm(0、1,510、5,030、15,100  
81 mg/m<sup>3</sup>)の 2BP を 9 週間（7 日/週、8 時間/日）吸入（3,000 ppm では 9-11 日ばく露で  
82 瀕死状態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了まで飼育した。）させた  
83 結果、300 ppm 以上の全投与群で体重増加の有意な抑制、精巢、精巢上体、精囊、前  
84 立腺重量の有意な低値、赤血球数の有意な減少を認めた。また、300 及び 1,000 ppm  
85 群で腎臓重量、血小板数の減少、1,000 ppm 群で肝臓重量、ヘマトクリット値、白血球  
86 数の減少、1,000 ppm 以上の群で骨髄の巨核細胞の減少、脂肪細胞の増加などに有意差  
87 を認めた。これらの結果は雄ラットにおける骨髄の造血細胞の減少を生じ、永続的な汎  
88 血球減少症を起こすことを示唆した<sup>32)</sup>。

89

90 ・Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、100、1,000 ppm (0、500、5,030 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を  
91 12 週間（8 時間/日、7 日/週）吸入させ、運動神経伝達速度、遠位潜時を 4 週ごとに測  
92 定した。1,000 ppm 群で体重増加の抑制、脳、肝臓及び腎臓重量の減少、赤血球数、  
93 MCV、MCH、血小板数及び白血球数の減少に有意差を認めた。また、1,000 ppm 群で  
94 運動神経伝達速度の低下傾向（8 週目には有意に低下）、8 週目以降に遠位潜時の有意  
95 な遅延を認め、総腓骨神経では髄鞘の異常がみられた<sup>33), 34)</sup>。

96 ・Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m<sup>3</sup>)  
97 の 2BP を 9 週間毎日（8 時間/日）吸入させた結果、300 ppm 以上の群で子宮の絶対及  
98 び相対重量の有意な減少、1,000 ppm 群でばく露時に活動低下がみられ、筋緊張は徐々  
99 に低下した。また、1,000 ppm 群で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加、  
100 卵巣及び脾臓の絶対重量、胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた<sup>35)</sup>。

101

102 経口投与/腹腔内投与/その他の経路等

103 経口投与

104 ・ Sprague-Dawley ラット各群雄 5 匹に 0、330、1000 mg/kg 体重/日の 2BP を 28 日間  
105 強制経口投与し、25 日目にヒツジ赤血球を静脈内投与した結果、1000 mg/kg 体重/日  
106 群で体重増加の抑制、胸腺実重量の低値、白血球数、赤血球数、血小板数の減少、ALT  
107 活性の低下をみとめた。また、1000 mg/kg 体重/日群で脾臓の抗体形成細胞(AFC)、B  
108 細胞、T 細胞、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>の減少がみられた。胸腺では、330 mg/kg 体重/日以上  
109 での胸腺細胞数、CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>合計の減少が、1000 mg/kg 体重/日群で T 細胞の全  
110 分画の減少がみられ、ヒツジ赤血球に対する免疫作用の抑制が示された<sup>36)</sup>。

111

#### 112 腹腔内投与

113 ・ Sprague-Dawley ラット各群雌 10 匹に 0、300、600、900 mg/kg 体重/日の 2BP を 14  
114 日間投与した実験で 600mg 体重/日以上で投与 15 分後から傾眠、900 mg/kg 体重/日  
115 で卵巣の重量減少が報告されている<sup>37)</sup>。

116

#### 117 オ 生殖毒性

##### 118 吸入ばく露

119 ・ Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm (0、1,510、5,030、15,100  
120 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を 9 週間 (8 時間/日) 吸入 (3,000 ppm では、ばく露 9-11 日で瀕死状  
121 態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了まで飼育した。) させた結果、  
122 全投与群で用量に依存した精巣、精巣上体、前立腺及び精囊重量が有意に減少した。ま  
123 た、精子数の減少、精子運動能の低下を認め、1,000 ppm 以上の群で活動精子は全くみ  
124 られず、3,000 ppm 群ではばく露中止にもかかわらず影響の回復はなかった。また、全  
125 投与群で尾部欠損精子、頭部や尾部の形態異常精子の有意な増加を認め、頭部や尾部の  
126 形態が正常な精子は 1,000 ppm 以上の群でほとんどみられなかった<sup>32)</sup>。

127 ・ Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、100、1,000 ppm (0、500、5,030 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を 12  
128 週間 (8 時間/日) 吸入させた結果、1,000 ppm 群の精巣に生殖細胞はほとんどみられず、  
129 精細管の萎縮を認めたが、100 ppm 群の精巣に変化は認められなかった<sup>34)</sup>。

130 ・ Fischer344 ラット各群雌 6~9 匹に 0、50、200、1,000 ppm (0、250、1,000、5,030  
131 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を約 3 週間 (8 時間/日) 吸入させた結果、200 ppm 以上の群で用量に  
132 依存した性周期の延長がみられ、6 日以上性の周期を示した割合は 1,000 ppm 群で対照  
133 群の 2 倍以上に認められたが、有意な変化ではなかった。また、各群の体重、卵巣及び  
134 子宮重量、排卵数には差がなかった<sup>33)</sup>。

135 ・ Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m<sup>3</sup>)  
136 の 2BP を 9 週間 (8 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、300 ppm 以上の群で性周期の  
137 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  
138 上の群の卵巣で正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び囊胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減  
139 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  
140 差はなかったが、300 ppm 以上の群で用量に依存した変化 (LH は低下、FSH は増  
141 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、全投与群  
142 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



143 発育段階の卵胞数の減少が明らかとなった<sup>39)</sup>。  
144 ・Sprague-Dawley ラット各群雌 10 匹に 0、125、250、500、1,000 ppm (0、630、  
145 1,260、2,520、5,030 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を交配 2 週間前から吸入 (6 時間/日) させ、雌  
146 は雄ラットと交配後妊娠 19 日まで吸入させた。全投与群で母動物の一般状態や体重に  
147 影響はなかった。1,000 ppm 群で出生児数の有意な減少を認められたが、着床数に影響  
148 はみられなかった。生後 0 日の児動物の体重や性比、生後 4 日の生存率や体重には影響  
149 はみられなかった<sup>40)</sup>。

150

#### 151 経口投与/経皮投与/その他の経路等

152

##### 皮下投与

153 ・Wistar ラット各群雄 4 匹に 1,355 mg/kg 体重の 2BP を 1, 2, 3, 4, 5 回投与し各 6 時間  
154 後解剖(対照群は各 1 匹計 5 匹)した。1 回投与群ではステージ I 精祖細胞が減少し、他  
155 のステージの精祖細胞は複数回投与後に減少した。タイプ B 精祖細胞の有糸分裂の遅  
156 延は 5 回投与後に多くみられた。またステージ I パキテン期精母細胞の軽度の減少が 1  
157 回投与後のみにみられ、それ以降の複数回投与後にはみられなかった。よって精巢の精  
158 祖細胞が標的器官であると結論付けられる<sup>41)</sup>。

159 ・ICR マウス各群 11 匹に、0、500、1000、1,500 mg/kg 体重/日の 2BP を妊娠 6~17 日  
160 に皮下投与し、妊娠 18 日に帝王切開し胎児の外表、内臓、骨格を調べた。母動物の死  
161 亡はみられず、1,500 mg/kg 群の胎児に体重減少、血腫、外脳症、眼瞼開存、四肢の異  
162 常等がみられた<sup>42)</sup>。

163 ・Sprague-Dawley ラット雌(各群 8 匹)に、溶媒のみを投与した対照群、1,000 mg/kg 体  
164 重/日の 2BP を妊娠 6~10 日に皮下投与した群、代謝活性剤としてフェノバルビタール  
165 (PB) 80 mg/kg 体重/日を妊娠 3~5 日に皮下投与した後 1,000 mg/kg 体重/日の 2BP を  
166 妊娠 6~10 日に皮下投与した群、妊娠 11~16 日に 1,000 mg/kg 体重/日の 2BP を皮下  
167 投与した群を設け、妊娠 20 日に帝王切開し胎児の外表、内臓、骨格を観察した。母動  
168 物は各投与群とも体重増加の抑制がみられた。妊娠子宮重量の減少、早期死亡胎児数の  
169 増加が妊娠 6~10 日投与群、PB 投与後妊娠 6~10 日投与群に認められた。同様に胎児  
170 の奇形(無眼球症、小眼球症)、変異(尿管の拡張、骨格)、発達遅延も妊娠 6~10 日投与  
171 群、PB 投与後妊娠 6~10 日投与群に認められたが、妊娠 11~16 日投与群にはほとん  
172 ど認められなかった。妊娠 6~10 日投与群と PB 投与後妊娠 6~10 日投与群の差は認  
173 められなかった。2BP の発生への影響は器官形成期前半(妊娠 6~10 日)での投与が後  
174 半(妊娠 11~16 日)での投与より強く、PB による代謝活性化の影響も弱いことが示唆さ  
175 れた<sup>43)</sup>。

176

##### 177 腹腔内投与

178 ・ICR マウス各群 15 匹に、妊娠 0 日に 0、300、600、900、1,800 mg/kg 体重の 2BP を  
179 腹腔内投与し、妊娠 3 日に帝王切開した。母マウスの体重や黄体数、胚変性率に変化は  
180 なかったが、900 mg/kg 体重以上の群の胚で小核発生頻度の有意な増加を認め、投与濃  
181 度に対応した胚の構成細胞数の減少(発育抑制)傾向もみられた<sup>44)</sup>。

182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210

生殖毒性のメカニズム

・雄 SPF SD ラット(6 匹/群)に、2BP (1g/kg) を腹腔内に 7 日投与し、精子の特性、精巢の組織学的所見およびアポトーシスに関する指標を測定した研究で、2BP 処理により、精子の濃度が低下し、異常精子が増加した。さらに、精巢および精巢上体の GSH(Glutathione) の低下、MDA(Malondialdehyde) の増加、精巢上体の GST (Glutathione S-Transferase) および GR(Glutathione Reductase) 活性の低下、精細管の空胞化、変性および壊死が認められた。精巢の障害と並行して、精細管当たりのアポトーシス細胞が対照群に比べて有意に増加し、TUNEL 陽性精細管、カスパーゼ 3 活性陽性細胞が増加し、Bax、Bcl-2、p53 遺伝子およびタンパク発現が低下した。これらの作用は 1-プロモプロパンでは弱いと認められず、2つの異性体で毒性メカニズムが異なる可能性が示唆された<sup>50),51)</sup>。

・胚盤胞段階のマウス胚を *in vitro* で培養後、*in vivo* 胚移植する系で 2BP の細胞毒性を試験した。5 あるいは 10 $\mu$ M の 2BP で処理した胚盤胞はアポトーシスの有意な増加を示し、内細胞塊 (ICM) および栄養外胚葉細胞 (TE) 数の減少を示した。さらに、2-プロモプロパンで前処理した胚盤胞の移植成功率は無処理対照に比べ低かった<sup>52)</sup>。マウスに 20 $\mu$ M の 2BP を含む飲水を与えることにより、*in vivo* での卵母細胞成熟の抑制、*in vitro* での受精の低下、初期胚発生の障害が誘導された。これらの作用は、カスパーゼ 3 特異的阻害剤により阻害され、2BP による胚障害はカスパーゼ依存アポトーシス作用によることが示唆された<sup>53)</sup>。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

・*In vitro* 試験では 2BP は復帰突然変異試験で塩基対置換型株では陽性、フレームシフト型株では陰性で、最大比活性値は 212 revertants/mg であった<sup>25), 45)</sup>。また培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性、陰性両方の結果が報告されており、D<sub>20</sub> 値は 0.41 mg/ml であった<sup>26), 45)</sup>。*In vivo* 試験では妊娠 0 日の母動物に投与した試験で胎児に小核の増加がみられた<sup>44)</sup>。

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	ネズミチフス菌 TA100(代謝活性化+) <sup>45)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA1535(代謝活性化・および+) <sup>45)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA98, TA1537(代謝活性化+) <sup>45)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA100, TA1535(代謝活性化・および+) <sup>25)</sup>	+
		ネズミチフス菌 TA98, TA1537(代謝活性化・および+) <sup>25)</sup>	-
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(CHL細胞) <sup>45)</sup>	-

		チャイニーズハムスター(CHL/TU細胞) (代謝活性化 ・および+) 26)	+
In vivo	小核試験	ラット腹腔内投与 <sup>45)</sup>	-
		マウス胎児(母動物に腹腔内投与) <sup>44)</sup>	+

211 - : 陰性 + : 陽性

212 2BP は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の結果強い変  
213 異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための  
214 指針」の対象物質である。

215

216 キ 発がん性

217 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

218

219 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

220 ア 急性毒性

221 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

222

223 イ 刺激性及び腐食性

224 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

225

226 ウ 感作性

227 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

228

229 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

230 吸入ばく露

231 ・1994年2月から2BPが使用されるようになった韓国の電子部品製造工場の押しボタン  
232 式スイッチの組立工程で、翌年7月に2BPを取り扱う工程の労働者に月経停止が異常  
233 に多いことが分かり、調査の結果、女性25人中8人は汎血球減少症を併発しており、  
234 男性8人中1人は汎血球減少症を併発していた。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマト  
235 クリット値、白血球数、血小板数の低値がみられ、骨髓生検の結果女性2人は重度の低  
236 形成骨髓と診断された。自覚症状は女性で頭痛、眩暈、脱力感などが多く、2人は打撲  
237 で皮下出血しやすくなっており、男性では頭痛や眩暈の訴えがあった。調査時には既に  
238 作業中止されていたため、模擬作業を行って2BP濃度を測定したところ、作業所内14  
239 ヶ所の平均で12.4±3.1 ppm(9.2-19.6 ppm)、2BPを入れた浸漬槽フード内の液面上1  
240 mでは4140.7 ppmであった。しかし、手作業による供給や混合が行われていたことか  
241 ら、実際のばく露濃度はさらに高かったものと思われた<sup>24)</sup>。また当該工場の他の2つ  
242 の作業工程では骨髓の低機能と診断された作業者はいなかった<sup>47)</sup>。

243 ・中国の2BP製造工場の調査で、作業者の呼吸位置での気中濃度は、反応層の温度測定  
244 場所で2.5-17.2(中央値4.0) ppm、蒸留済製品のコンテナへの投入で8.2-90.9(中央値

245 27.6) ppm、炭酸水素ナトリウムとの混合場所で 17.6-57.6(中央値 38.8) ppm、製品の  
246 容器への充填で 19.8-110.8(中央値 88.6) ppm であった。拡散型個人サンプラーで測定  
247 したばく露濃度は男性労働者では 11 名中 4 名で 0.8-5.8 ppm、女性労働者 14 名中 12  
248 名で 2.9-16.2 ppm であった。月経が順調な女性でばく露濃度(0-8.6 ppm)と貧血パラメ  
249 ータであるヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の間に有意な相関関係がみられたこ  
250 とから、10 ppm 以下の低濃度でも長期ばく露によって造血機能に影響を受ける可能性  
251 が示唆された<sup>48)</sup>。

- 252
- 253 オ 生殖毒性
- 254 ・1994年2月から2BPが使用されるようになった韓国の電子部品製造工場の押しボタン  
255 式スイッチの組立工程で、翌年7月に2BPを取り扱う工程の労働者に月経停止が異常  
256 に多いことが分かり、調査の結果、女性25人中16人に月経停止、男性8人中2人は  
257 無精子、4人は精子減少であった。卵胞刺激ホルモン(FSH)は16名全員で、黄体化ホル  
258 モン(LH)もほとんどの月経停止の女性で上昇し、多くはほてりを訴えた。無精子、精  
259 子減少の男性のテストステロンは正常値の範囲内であった。(模擬作業での2BP濃度測  
260 定結果はエ 反復ばく露毒性を参照)<sup>46)</sup>。また当該工場の他の2つの作業工程では生殖器  
261 の低機能と診断された作業者はいなかった<sup>47)</sup>。
- 262 ・上記工場の月経停止した16人について2年間経過観察した結果、1人は無月経のまま  
263 で妊娠して健康な男児を出産し、他の1人はホルモン療法により規則的な月経を回復し  
264 たが、その他は月経停止のままであった。6人に実施した卵巣の腹腔鏡検査では、萎縮  
265 ~ほぼ正常の所見に分かれたが、そのうち4人に実施した卵巣の生検の結果は類似して  
266 おり、卵巣皮質には限局性または瀰漫性の線維症がみられ、卵胞は各発育段階ともみら  
267 れず、始原卵胞は不規則に萎縮し、始原卵胞の数は1例を除いて著しく減少していた。  
268 また、始原卵胞には卵母細胞及び顆粒膜細胞がみられず、白体の数は組織全体にわたっ  
269 て減少しており、髄質の血管には硝子化がみられた<sup>24)</sup>。
- 270 ・先に示した中国の2BP製造工場の調査で、月経不順、月経停止の女性労働者が認めら  
271 れたが、年齢との関係を否定できなかった。精子数及び活動精子率が正常値を大きく下  
272 回る男性が1人みられたが、この男性は工場立ち上げ時の技術責任者で、その後も設備  
273 の調整にあたっており、しばしば高濃度の2BPにばく露された可能性があった(2BP濃  
274 度測定結果はエ 反復ばく露毒性を参照)<sup>48)</sup>。
- 275 ・2BP製造工場での横断研究では、女性14名中ばく露をほとんど受けない会計係3名の月  
276 経は順調、ばく露者11名(7.2±3.7 ppm(2.9-16.2 ppm))中3名は閉経(いずれも46  
277 歳以上)、2名は不順(37、43歳)、6名は順調(40歳1名、30歳代2名、20歳代3  
278 名)で、順調なばく露作業者のばく露濃度は6.5±1.7 ppm(4.1-8.6 ppm)だった。男  
279 性11名中、調査時はばく露作業に従事していなかったが過去にかなりのばく露を受けた  
280 と推定される技術員で、精子数の減少(10.8×10<sup>6</sup>/mL、正常範囲>24×10<sup>6</sup>/mL)と  
281 運動精子率の低下(7.4%、正常範囲>50%)がみられた。調査時の曝露濃度は11名  
282 中6名が検出限界以下で、測定できた4名は2.2±2.4 ppm(0.8-5.8 ppm)であった<sup>6)</sup>。

284 カ 遺伝毒性  
285 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

286

287 キ 発がん性  
288 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

289

290 発がんの定量的リスク評価

291 ・2BP についてのユニットリスクに関する報告はない。9), 10), 11) 12), 13)

292

293 発がん性分類

294 IARC : 情報なし<sup>5)</sup>

295 産衛学会 : 情報なし<sup>6)</sup>

296 EU Annex VI : 情報なし<sup>7)</sup>

297 NTP 12<sup>th</sup> : 情報なし<sup>8)</sup>

298 ACGIH : 情報なし<sup>14)</sup>

299

300 (3) 許容濃度の設定

301 ACGIH : 情報なし<sup>14)</sup>

302 なお、1-プロモプロパンについての評価文書で不純物として含まれる 2BP の有害性につ  
303 いて記載しているが、TLV は 1-プロモプロパンについての値であり、2BP については適  
304 用できないとしている<sup>49)</sup>。

305

306 日本産業衛生学会 : 1 ppm (5.0 mg/m<sup>3</sup>)、皮 (経皮吸収に注意)<sup>6)</sup>

307 勧告根拠<sup>22)</sup> :

308 (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  
309 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  
310 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  
311 ていない。

312 (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、  
313 300 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  
314 梢神経障害が認められた。

315 (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  
316 は回復が困難である。

317 (4) 動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。

318 (5) 変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。

319 (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や精巣機能の明らかな障害は  
320 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。

321 (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  
322 されていないか、0.5~5 ppm と低く設定されている。

323 (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  
324 が予測される。

325 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  
326 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  
327 無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実係数 = 10<sup>2</sup> を考慮して、許容濃度として 1 ppm  
328 (5.0 mg/m<sup>3</sup>) (皮)を提案する。

329  
330 DFG MAK : 設定無し。2BP は MAK 値、発がん性、生殖毒性について検討すべき物質にリ  
331 ストされている<sup>15)</sup>。

332 上記以外の機関 (NIOSH、OSHA、UK、AIHA)<sup>16),17),18),19)</sup> において、許容濃度に関する  
333 情報は得られなかった。

334

### 335 引用文献

- 336 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 2BP については未  
337 発行
- 338 2) 化学工業日報社 : 1631 の化学商品 p954 (2013)
- 339 3) 経済産業省 : 平成 23 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 340 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (2011)
- 341 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs  
342 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 343 6) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 (2013)
- 344 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in  
345 Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008  
346 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 347 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report (2011)  
348 (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 349 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 350 10) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000)  
351 (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 352 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"  
353 ([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))
- 354 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated  
355 2011)  
356 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf))
- 357 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines  
358 Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for  
359 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage  
360 exposures. May 2009"(2009)  
361 ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf))

- 362 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2011)
- 363 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2012)
- 364 ([http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat\\_chemicals\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html))
- 365 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
- 366 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 367 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- 368 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 369 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December
- 370 2011)
- 371 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 372 19) AIHA : Workplace Environmental Exposure Levels, 2011 WEEL Values (2013)
- 373 ([http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/](http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf)
- 374 [2011WEELValues.pdf](http://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf))
- 375 20) Haynes WM, et al Eds. : CRC Handbook of Chemistry and Physics 91 st Ed. CRC Press
- 376 (2010).
- 377 21) Howard PH., Meylan WM. ed.: Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals.
- 378 CRC Press (1997).
- 379 22) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 41 巻 p142 (1999).
- 380 23) 化学物質評価研究機構 : 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート : 2-ブロモプロパン
- 381 (2002).
- 382 24) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 4 巻)」 (2005).
- 383 (<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 384 25) (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
- 385 物質 変異原性試験データ集 p 53, 262 (1996).
- 386 26) (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
- 387 物質 変異原性試験データ集 補遺版 p61, 215 (1997).
- 388 27) ギュンター ホンメル 編、新居六郎 訳 : 危険物ハンドブック カード 946、シュプリン
- 389 ガー・フェアラー東京 (1996).
- 390 28) National Toxicology Program : NTP-CERHR Monograph on the Potential Human
- 391 Reproductive and Developmental Effects of 2-Bromopropane. (2003).
- 392 29) Kim HY, Chung YH, Yi KH, Kin JG, Yu IJ : LC<sub>50</sub> of 2-bromopropane. Ind Health. 34: 403-
- 393 407(1996).
- 394 30) Yu IJ, Kim HY, Lim CH, Lee YM, Moon YH : The occupational exposure level (OEL) for
- 395 2-bromopropane: the first OEL established by Korea. Appl Occup Environ Hyg. 14: 356-
- 396 358 (1999).
- 397 31) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals : Skin Irritation and
- 398 Corrosion: Reference Chemicals Data Bank. Technical Report No. 66 p119 (1995).
- 399 32) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Tagawa Y, Mamijima M, et al. : Testicular and
- 400 hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer depleting

- 401 chlorofluorocarbons. *J Occup Health.* 39: 57-63 (1997).
- 402 33) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, et al. : Effect of inhalation exposure to 2-
- 403 bromopropane on the nervous system in rats. *Toxicology.* 135:87-93 (1999).
- 404 34) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, Kamijima M, Takeuchi Y : Neurotoxicity of
- 405 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons.
- 406 *Environ Res Sec A.* 85: 48-52 (2001).
- 407 35) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda K, et al. : Ovarian toxicity of 2-
- 408 bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health.* 39:144-149 (1997).
- 409 36) Jeong TC, Lee E-S, Chae W, Koh WS, Kan B-H, Han SS : Immunotoxic effects of 2-
- 410 bromopropane in male Sprague-Dawley rats: A 28-day exposure study. *J Toxicol Environ*
- 411 *Health A.* 65: 383-394 (2002).
- 412 37) Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Chung YH, Kim TG, et al : Effects of 2-bromopropane on the
- 413 female reproductive function in Sprague-Dawley rats. *Ind Health.* 35: 278-284 (1997).
- 414 38) Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, Honma T. : Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane,
- 415 and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology*
- 416 *Letters* 126: 41-49 (2002).
- 417 39) Yu X, Kamijima M, Ichihara G, Li W, Kitoh J, et al. : 2-Bromopropane causes ovarian
- 418 dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicol*
- 419 *Appl Pharmacol.* 159: 185-193 (1999).
- 420 40) Takeuchi T, Okuda H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T : Developmental
- 421 effects of inhalation exposure to 2-bromopropane in rats. *Reprod Toxicol.* 18: 431-437
- 422 (2004).
- 423 41) Omura M, Romero Y, Zhao M, Inoue N : Histopathological evidence that spermatogonia
- 424 are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett* 104:19-26 (1999).
- 425 42) Kim JC, Shin DH, Heo JD, Kim CY et al : Effects of 2-bromopropane on pregnant dams
- 426 and embryo-fetal development in the ICR mouse. *Environ Toxicol and Pharmacol.* 15:
- 427 103-110 (2004).
- 428 43) Shin IS, Lee JC, Kim KH, Ahn TH, Bae CS, et al. : Effects of exposure period on the
- 429 developmental toxicity of 2-bromopropane in Sprague-Dawley rats. *Toxicological*
- 430 *Research.* 24: 263-271 (2008).
- 431 44) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T : Induction of micronuclei formation in preimplantation
- 432 mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reprod Toxicol.* 15: 81-85
- 433 (2001).
- 434 45) Maeng SH, Yu IJ : Mutagenicity of 2-bromopropane. *Ind. Health.* 35: 87-95 (1997)
- 435 46) Kim Y, Jung K, Hwang T, Jung G, Kim H, et al. : Hematopoietic and reproductive
- 436 hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane
- 437 [published erratum appears in *Scand J Work Environ Health* 23: 80 (1997)]. *Scand J*
- 438 *Work Environ Health.* 22: 387-391 (1996).



- 439 47) Park JS, Kim Y, Park DW, Choi KS, Park SH, Moon YH : An outbreak of hematopoietic  
440 and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic  
441 factory, South Korea: Epidemiological survey. *J Occup Health*. 39: 138-143 (1997).
- 442 48) Ichihara G, Ding X, Yu X, Wu X, Kamijima M, et al : Occupational health survey on  
443 workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. *Am J Ind Med*. 35: 23-31  
444 (1999).
- 445 49) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure  
446 Indices for 1- Bromopropane.(2005).
- 447 50) Huang F, et al., *Wei Sheng Yan Jiu*. 2010 Jan;39(1):4-8
- 448 51) Xin QQ, et al., *Toxicol Ind Health*. 2010 Sep;26(8):513-24
- 449 52) Chan WH., *Int J Mol Sci*. 2010 Feb 11;11(2):731-44
- 450 53) Chan WH., *Int J Mol Sci*. 2010 Nov 3;11(11):4361-80
- 451

有害性総合評価表

452

453

454

物質名：2-ブロモプロパン

有害性の種類	評価結果
<p>ア 急性毒性</p>	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 7,159 ppm(時間不明)  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 2,000 mg/kg 体重以上</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 31,171 ppm (4H)  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>健康影響</u>  ・ICR マウス雌雄各群 3 匹に 2BP を 0、26,604、30,771、31,864、32,492 あるいは 34,651 ppm で 4 時間ばく露した。ばく露中はほとんどの動物の運動が緩慢になった。26,604 ppm 群と 30,771 ppm 群ではばく露終了後運動が非常に活発になった。多くの動物に頭部、頸部、背部に他の動物と争ったためとみられる傷が生じた。剖検では死亡動物、生存動物とも呼吸器、生殖器、肝臓に異常所見はみられなかった。</p>
<p>イ 刺激性/腐食性</p>	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし  アルビノウサギ 3 匹に 2BP 0.5 mL を 4 時間、半閉鎖適用し 72 時間まで観察した。Primary Irritation Index (PII)は 1.44 で皮膚刺激性は認められなかった。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし  調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
<p>ウ 感作性</p>	<p>皮膚感作性：報告なし  調査した範囲内で情報は得られていない。  呼吸器感作性：報告なし  調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>LOAEL = 300 ppm (1,510 mg/m<sup>3</sup>)  根拠：Wistar ラット各群雄 9 匹に 0、300、1,000、3,000 ppm(0、1,510、5,030、15,100 mg/m<sup>3</sup>)の 2BP を 9 週間 (7 日/週、8 時間/日) 吸入 (3,000 ppm では 9-11 日ばく露で瀕死状態となり、11 日以降のばく露を中止し、その後試験終了ま</p>

	<p>で飼育した。)させた結果、300 ppm 以上の全投与群で体重増加の有意な抑制、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺重量の有意な低値、赤血球数の有意な減少を認めた。また、300 及び 1,000 ppm 群で腎臓重量、血小板数の減少、1,000 ppm 群で肝臓重量、ヘマトクリット値、白血球数の減少、1,000 ppm 以上の群で骨髄の巨核細胞の減少、脂肪細胞の増加などに有意差を認めた。これらの結果は雄ラットにおける骨髄の造血細胞の減少を生じ、永続的な汎血球減少症を起こすことを示唆した。</p> <p>不確実性係数 UF = 100  根拠：種差 (10) LOAEL から NOAEL への変換 (10)  評価レベル = 2.9 ppm (14.6 mg/m<sup>3</sup>)  計算式：300 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×9/13(試験期間補正)×1/100(UF)  =2.9 ppm</p> <p>NOAEL = 100 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>)  根拠：Wistar 雌ラット 9 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を 9 週間毎日 (8 時間/日) 吸入させた結果、300 ppm 以上の群で子宮の絶対及び相対重量の有意な減少、1,000 ppm 群でばく露時に活動低下がみられ、筋緊張は徐々に低下した。また、1,000 ppm 群で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加、卵巣及び脾臓の絶対重量、胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10  根拠：種差 (10)  評価レベル = 9.7 ppm (49 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)×1/10(UF)  =9.7 ppm</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>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。</p> <p>根拠：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>NOAEL = 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>)  根拠：Fischer344 ラット各群雌 6~9 匹に 0、50、200、1,000 ppm (0、250、1,000、5,030 mg/m<sup>3</sup>) の 2BP を約 3 週間 (8 時間/日) 毎日吸入させた結果、200 ppm 以上の群で用量に依存した性周期の延長がみられ、6 日以上性の周期を</p>

	<p>示した割合は 1,000 ppm 群で対照群の 2 倍以上に認められたが、有意な変化ではなかった。また、各群の体重、卵巢及び子宮重量、排卵数には差がなかった。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.6 ppm (8.1 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：50 ppm×8/8(時間補正)×7/5(日数補正)×3/13(試験期間補正)×1/10(UF)</p> <p style="text-align: center;">= 1.6 ppm</p> <p>LOAEL = 100 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>根拠：Wistar ラット各群雌 9 匹に 0、100、300、1,000 ppm (0、500、1,510、5,030 mg/m<sup>3</sup>) 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 群で卵巢重量の減少に有意差を認め、300 ppm 以上の群の卵巢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、卵巢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)</p> <p>評価レベル = 0.97 ppm (4.9 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>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)</p> <p style="text-align: center;">= 0.97 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</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>2BP は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の結果、変異原性が認められ、「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：報告無し</p> <p>閾値の有無：なし</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</p>

	<p>でも陽性を、<i>in vivo</i> 試験系でも胎内ばく露の小核試験で陽性を示しており、遺伝毒性ありと判断されるため。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH 情報なし</p> <p>日本産業衛生学会</p> <p>1 ppm (5.0 mg/m<sup>3</sup>)、皮 (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や精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： 情報なし</p>

455

456

