

## 有害性総合評価表

### 物質名：酸化チタン

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

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> = データ無し  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 10,000 mg/kg 体重</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> = 10,000 mg/kg 体重</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> = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ハムスター</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = データ無し  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u>  <u>実験動物への影響</u>  ラットで 1.25 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・局所および全身細血管収縮への影響が、さらに 5 mg/kg の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動・代謝への影・炎症反応が認められたとの記載がある<sup>3)</sup>。  一方でラットの肺に微量のニッケルあるいはクロムが混入した二酸化チタン（アナターゼ型、ルチル型、および微量のニッケルあるいはクロムが混入したルチル型）でも線維化活性は認められなかったことが報告されており、この結果はウシ肺胞マクロファージ細胞を用いた <i>in vitro</i> の系でも確認されている<sup>17)</sup>。  急性影響を判断するには情報不足であるが、上記報告を基にすると LOAEL は 1 mg/kg と言える。</p> <p><u>ヒトへの影響</u>  経口摂取された二酸化チタンは実質的に無害と考えられている。1 ポンド(450 g)の二酸化チタンを経口摂取した場合も影響は無く、24 時間以内に糞中に排泄されたとの記載がある(ACGIH)<sup>15)</sup>。これはヒトに関する急性毒性の記載と捉えられ、急性影響は無いと考えられるが、1 例のみであり判断できない。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり（軽微）</p> <p><u>根拠</u>：</p> <p>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<sup>3)</sup>。</p> <p>ウサギの皮膚（無傷、擦傷）に 100 mg の二酸化チタンを 24 時間密着してばく露し、48 時間後に観察した Draize 試験（局所性刺激試験）では炎症は認められなかった。一方、ウサギ（6 匹）を剃毛し、皮膚（無傷）に 0.5 g の固形二酸化チタンを 24 時間ばく露したところ、わずかな炎症を認めた。またモルモットを剃毛し、皮膚（無傷）に二酸化チタン 28%ペースト（生理食塩水で作製）を塗布したが炎症は認められな</p>

	<p>った<sup>20)</sup>。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：  ウサギに 2%あるいは 3.7%酸化アンチモンを含む二酸化チタン(2%)の点眼によりわずかな炎症が認められた（期間不明）。ウサギの下部結膜嚢に 100 mg の二酸化チタンを点眼し、5 分後に洗浄して、72 時間観察したが炎症反応は認められなかった<sup>20)</sup>。従って報告は少ないが、眼に対する重篤な刺激性はないと判定できる。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし（報告が少ない）</p> <p>根拠：290 人の皮膚疾患患者にパッチ試験を行ったが感作の例はなかったとの記載がある（条件不明）。動物実験での報告は見出せない。しかし報告は 1 例であり、情報に乏しいと考えられる。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>NOAEL = 35 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（(ACGIH)<sup>15)</sup>、(IARC)<sup>17)</sup>）がある一方で、肺に大量の二酸化チタン蓄積が認められるにもかかわらず炎症・線維化（(IARC)<sup>17)</sup>）、肺 X 線像・血液学的数値に異常を認めなかったとする報告があり (DFGOT)<sup>18)</sup>、またそれぞれのばく露濃度が不明である。従って実験動物で得られた数値を基に算出する。  実験動物で NOAEL を求めた例があることから、その数値を採用する。  「ラット (F344/N、雌) に 0.1, 1, 10, 35 mg/m<sup>3</sup> の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露し、1, 8, 26 週間観察したが肺胞洗浄液中のどのパラメーターも上昇せず、マクロファージの軽度な過形成を認めた。NOAEL を 35 mg/m<sup>3</sup> としている。」</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、試験の期間(10)</p> <p>NOAEL = 100</p> <p>評価レベル = 0.26 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。  評価レベル = 35 mg/m<sup>3</sup> × 1/(8/6) × 1/100 = 0.26 mg/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖・発生毒性	<p>生殖毒性：調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> とともに報告されているデータすべてにおいて陰性である</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：「人に対する発がん性が疑われる」</p> <p>根拠：  IARC：2B<sup>8)</sup>  産衛学会：設定なし<sup>9)</sup>  EU Annex I：発がん性物質に分類されていない<sup>10)</sup>  NTP 11<sup>th</sup>: 報告なし<sup>11)</sup>  ACGIH：A4<sup>12)</sup></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>1987年のIARCモノグラフ vol. 47<sup>17)</sup>では二酸化チタンの発がん性分類はGroup 3（「ヒトに対する発癌性が分類できない (Not Classifiable as to its Carcinogenic)」であった。しかし2006年にGroup 2B（「ヒトに対する発癌性が疑われる (Possibly Carcinogenic)」)に再分類となり、IARCリスト<sup>8)</sup>には2B分類されているものの、そのモノグラフが未だ作成されていない。そのため再分類根拠の詳細が現時点で不明である。</li> </ul> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：<i>in vitro</i>及び<i>in vivo</i>ともに報告されているデータすべてにおいて陰性である</p> <p><u>閾値がある場合</u></p> <p>NOAEL = 50 mg/m<sup>3</sup></p> <p>根拠：動物実験の報告は詳細について不明点が多いが、IARC報告のCDラットを用いた吸入実験の結果からNOAELを50 mg/m<sup>3</sup>として採用し計算する。</p> <p>不確実性係数 UF = 100（種差10、がんの重大性10）</p> <p>労働補正（6時間/日、5日/週ばく露のため）</p> <p>評価レベル = <math>3.8 \times 10^{-1}</math> mg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：<math>50 \times 6/8 \times 1/100 = 3.8 \times 10^{-1}</math> 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<sup>4), 5), 6), 7)</sup>。</p>
<p>コ</p> <p>許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TWA：10 mg/m<sup>3</sup></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させた慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup>投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めたとの報告がある。なお10 mg/m<sup>3</sup>の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、繊維化を示す兆候も認められず、また肺組織の応答は可逆的と考えられる。</p> <p>疫学的調査では、二酸化チタンのばく露と呼吸器疾患の間には関連性が無かったと報告されている。さらに二酸化チタンへの職業ばく露が肺の繊維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠は無い。</p> <p>以上のことから、TLV-TWA値として10 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。二酸化チタンの発がん活性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに二酸化チタンをA4（ヒトに対する発がん性は認められない）に分類する。SkinやSEN表記あるいはTLV-STELを提言する十分なデータは無い。</p> <p>日本産業衛生学会等</p> <p>未設定</p>