

有害性総合評価表案（平成 23 年度委託調査結果）

物質名：酸化チタン（ナノ粒子）

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：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 5000 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入ばく露試験や気管内注入試験において、肺の炎症（非特異的炎症）を認める。但し、1次粒子がナノ粒子であるほど急性期の炎症は強い傾向にあるが、一過性である。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし</p> <p>1 報告のみであるが、P25 によるウサギ急性皮膚刺激試験が行われており、有意な皮膚の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：なし</p> <p>1 報告のみであるが、P25 による急性眼刺激性試験が行われており、有意な結膜、虹彩、角膜の刺激性は認められなかった。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>1 報告のみであるが、P25 による局所リンパ節試験法が行われており、耳介リンパ節における有意な H3-Thymidine の取り込みを認めず、皮膚感作性を認めなかった。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲内で情報は得られていない</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除	<p>反復投与毒性：あり</p> <p>NOAEL = 2 mg/m³</p> <p>根拠：TiO₂ ナノ粒子（P25）を用いて、雌性ラット、マウスに対して、0.5, 2, および 10 mg/m³ の重量濃度で、13 週間(6 時間/日, 5 日/週)の吸入ばく露試験を行い、10</p>

<p>く)</p> <p>(信頼できる評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>	<p>mg/m³では肺炎症を認めしたが、2 mg/m³以下の気中濃度ではほとんど影響が認められなかった。さらに、2 mg/m³では、肺内のクリアランスも遅延していない。よって、生体反応は、TiO₂ナノ粒子の過負荷による影響がないこと、TiO₂ナノ粒子特有の反応であることが考えられ、信頼性の高いデータである。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.15 mg/m³</p> <p>計算式：2 mg/m³ × 6/8(時間補正) × 5/5(日数補正) × 1/10(種差) = 0.15 mg/m³</p>
<p>オ 生殖・発生毒性</p> <p>(信頼できる評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>	<p>生殖・発生毒性：あり。但し、生理的ばく露とは異なる手法や投与量で行われている方法がほとんどであるので、必ずしも信頼できる評価レベルとはいえない。</p> <p>LOAEL = 42 mg/m³ × 0.708 = 29.7 mg/m³</p> <p>根拠：妊娠マウスに 42 mg/m³ (peak-size: 97 nm) のポリアルコール表面修飾二酸化チタン (TiO₂: 70.8%、平均サイズ：20.6 nm,) を吸入ばく露 (1 時間/日 計 11 日間) し、児の行動及び生殖能に変化が観察された。過負荷を引き起こすばく露濃度であると思われるが、唯一の吸入ばく露試験 (ヒトのばく露形態と同じ) である。</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 = 0.037 mg/m³</p> <p>計算式：42 mg/m³ × 0.708 × 1/8 × 1/100 (UF) = 0.037 mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性</p> <p>(変異原性を含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：複数の in vitro の小核試験、in vivo の小核試験および遺伝子欠失試験で陽性を認めるので、遺伝毒性ありと考える。但し、TiO₂ のように難溶解性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的遺伝毒性が関与することが示唆される。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：疑われる</p> <p>IARC の発がん分類：2B (ヒトに対する発癌性が疑われる)</p> <p>(酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない。)</p> <p>根拠：</p> <p>疫学的研究：不十分な証拠 (1 報告でわずかに肺がん発症が増加、2 報告では、有意な発症を認めない)。</p> <p>動物試験：十分な証拠 (ラットの吸入ばく露試験 2 件、気管内注入試験で肺腫瘍を有意に発症、マウスやハムスターでは認められず)。</p>

	<p>メカニズム：二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍をひきおこすかもしれない。以上より、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠であること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くはないことから、Group 2B と判断した。</p> <p>閾値の有無：不明</p> <p>根拠：遺伝毒性試験で <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で陽性反応が得られている。しかし、これらの結果にはフリーラジカルによる影響が強いことが考えられる。</p> <p><u>閾値ありの場合（参考）</u></p> <p>LOAEL = 10.4 mg/m³</p> <p>根拠：二酸化チタンナノ粒子（21 nm）を乾式分散により、Wistar ラットに 24 ヶ月間、1 日 18 時間、週 5 日全身吸入ばく露（平均：10.4 mg/m³）し、腫瘍発生ラット数は 32/100 であり、非ばく露群（1/217）より有意に高かった。二酸化チタンのクリアランスに関するデータはないが、おそらく過負荷の状態であり、腫瘍形成には、粒子の過負荷が関与すると考える。しかし、唯一の長期吸入ばく露試験であるので、LOAEL として採用した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 0.023 mg/m³</p> <p>計算式：</p> $10.4 \text{ mg/m}^3 \times 18/8(\text{時間補正}) \times 1/1000(\text{UF}) = 0.023 \text{ mg/m}^3$
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA：10 mg/m³（酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子に限らない。）</p> <p>発がんに関する分類 A4（ヒトに対する発がん性については分類できない）</p> <p>根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, 250 mg/m³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m³ 投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 10mg/m³ の投与群では肺の既存の構築は保たれており、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。疫学的調査では、二酸化チタンのばく露と呼吸器疾患との間には関連性がなかったと報告されている。さらに二酸化チタンへの職業ばく露が肺の線維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠は無い。以上ことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m³ 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結論に達していないことから、これらの結果をもとに二酸化チタンを A4 に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータはない。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定なし</p>

NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度 (PL:時限) : 0.6 mg/m³

ラットの 13 週間の吸入ばく露試験において、過剰負荷がなく、かつほとんど生体反応を認めないばく露濃度 2mg/m³ を NOAEL とし、ヒトへの換算を行った。

NIOSH : Recommended Exposure Limit (REL): 0.3 mg/m³ ラットの長期吸入ばく露試験 (2 年間) において肺重量あたりの肺保持量 (粒子表面積) を用量の指標としてベンチマーク用量法 (1/1000 過剰肺腫瘍リスクを生じる用量の 95% 信頼下限値) を適応し、ラットからヒトへ外挿した。

EC : Derived No Effect Level (DNEL) : 0.017 mg/m³

Dupont : Acceptable Exposure Limit (AEL): 1mg/m³