

リスク評価書（案）

No. 52（中間報告）

酸化チタン（IV） (Titanium Dioxide)

目 次

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

2012年5月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

はじめに

本報告は、平成22～23年度に実施したばく露実態調査結果の評価を中心に、酸化チタンのリスク評価を中間的にとりまとめるものである。

現在、職場において製造・取扱いの行われている酸化チタンには、一次粒径が100 nm以下のナノマテリアルと、一次粒径がこれよりも大きい顔料級と呼ばれるものなどがある。

酸化チタンは、従来から白色の顔料として広汎な用途に使用されており、生産・輸入量の大半は顔料級のものが占めるが、近年、日焼け止めや触媒等の用途にナノマテリアルの酸化チタンの使用が拡大してきている。

酸化チタンのリスク評価については、平成21年に有害物ばく露作業報告の対象とし、これをもとに対象事業場を選定して、22～23年度にばく露実態調査を行うなど、リスク評価を進めてきたところであるが、これらの対象は顔料級のものが中心であった。

一方、酸化チタン（ナノ粒子）を含むナノマテリアルについては、他の粒子サイズの物質とは異なる労働者への健康障害のリスクも指摘されていることから、本検討会においては、昨年、リスク評価の方針をとりまとめたところである。今後、これに沿ってリスク評価を順次実施していくこととしており、酸化チタン（ナノ粒子）についても、平成24年度からばく露実態調査を開始することとしている。

このため、今後、今回の中間とりまとめとナノ粒子に関するリスク評価結果から、両者の整合も図りながら、粒子の大きさと労働者の健康障害リスクの関係を踏まえた対応を検討することとする。

1 物理的性状等

(1) 化学物質の基本情報

名 称：酸化チタン（IV）（Titanium Dioxide）

別 名：二酸化チタン

化 学 式：TiO₂

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) 物理的・化学的性状

外 観： 無色～白色の結晶性粉末

密 度： 3.9～4.3 g/cm³

融点： 1,855 °C

溶解性（水）：溶けない

結晶形態：ルチル型、アナターズ型、ブルカイト型の3種類があり、工業的に利用されているのは、ルチル型とアナターズ型。

(3) 生産量、用途等

生産量：207,561 t (2010年)

うちルチル型 169,463 t、アナターズ型 38,098 t

輸出量：20,798 t (2010年)

輸出量：19,303 t (2010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、有機チタン化合物の原料、ゴム及びプラスチックの着色、リノリウム用顔料、絵具、クレヨン、ほうろうや陶磁器のうわ薬、製紙、チタンコンデンサー、溶接棒被覆剤、歯科材料、レザー、石けん、なっ染顔料、皮革（なめし剤）、アスファルトタイル

製造業者：石原産業、堺化学工業、チタン工業、テイカ、富士チタン工業

2 有害性評価の結果

(1) 重視すべき物質性状とばく露ルート

酸化チタンは常温で固体であり、粉体の状態で拡散した場合に、労働者の吸入によるばく露が問題になる。

(2) 重視すべき有害性

① 発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる

IARC（国際がん研究機関）では、ラットの吸入ばく露試験等で肺腫瘍の増加が認められたことから、2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）に区分している。

② 発がん性以外の有害性

○肺毒性

一部でじん肺の報告あり。また、動物の吸入ばく露試験等で肺の炎症反応等の報告あり。

(4) 許容濃度等

○ ACGIH TLV-TWA：10 mg/m³（1992年）

ACGIHは、呼吸器への影響を最小化する観点から TLV-TWA（総粉じん）を勧告した。

- 日本産業衛生学会 許容濃度（第2種粉じんに分類）
：総粉じん 4 mg/m³、吸入性粉じん 1 mg/m³ (1981年)
- NIOSH REL-TWA (2011)
：Fine（吸入性粉じん） 2.4 mg/m³
Ultrafine（一次粒径 100 nm 未満の吸入性粉じん） 0.3 mg/m³
- UK WEL-TWA (2005)
：Total inhalable 10 mg/m³、Respirable 4 mg/m³
- NEDO プロジェクト報告 (2011)
許容ばく露濃度（時限付き） 酸化チタン・ナノ材料
：0.6 mg/m³（吸入性粉じん）
- 作業環境評価基準（厚生労働省告示）
管理濃度（常時、酸化チタンの袋詰め作業が行われる屋内作業場に適用）
：3 mg/m³（吸入性粉じん全体の重量濃度）

(5) 評価値

- 一次評価値：未設定
- 二次評価値：10 mg/m³（総粉じん） ACGIH の TLV を採用

注：今後、ナノ粒子に対する評価値の設定方法との整合性について検討することは必要

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業

平成21年における酸化チタンの有害物ばく露作業報告（詳細は別添3）は、合計920事業場から、4,123作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は57,637人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は101万トン（延べ）であった。

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

平成22年度に、有害物ばく露作業報告をもとに、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）等によってばく露レベルが高いと推定される事業場を選定して、ばく露実態調査を行った結果、

- ① 酸化チタンを塗料として使用する粉体塗装の作業
- ② 酸化チタン（ナノ粒子）を製造する事業場で臨時に行われた篩い分けの作業で高いばく露がみられた。

（2）ばく露実態調査の概要

ばく露実態調査の対象事業場は、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）によるばく露予測等によって、ばく露レベルが高いと推定される15事業場を選定した。

調査に当たっては、選定事業場における酸化チタンの製造・取扱い状況について聞き取り調査を行い、その結果、ばく露が高いと予想された作業について、個人ばく露測定（※）（54人）、スポット測定（42地点）及びA測定（15単位作業場）を実施した。

※ 個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリング。

個人ばく露測定結果は、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。測定分析法は以下のとおり。

ア 測定分析法（詳細については別添4を参照）

- ・サンプリング（個人ばく露測定、スポット測定及びA測定）
：GS-3サイクロン（SKC社製4.0 μ m50%カット）により、メンブレンフィルター（37mm）に吸入性粉じん（レスピラブル粒子）を、グリットポットにその他の粉じんを携帯ポンプで捕集（総粉じんは両者の合計の値とした。）
- ・分析法：黒鉛炉原子吸光法

イ 調査結果の概要

① 総粉じん

個人ばく露測定（8時間TWA）の結果、最大値は22.9 mg/m³であった。ただし、この数値が測定された作業は、後述のように臨時の作業であり、この作業を除いた場合の最大値は14.7 mg/m³であった。これらの数値は、いずれも二次評価値（10 mg/m³）を上回っている。

○ばく露最大値（8時間TWA）の推定

- ・測定データの最大値 22.9 mg/m³

注：コロモロフ・スミルノフ検定の結果、母集団の分布が対数正規分布に近似してい

- ると言えないため、最大値の区間推定は行わなかった。
- (参考) 上位10データの区間推定上側限界値 65.7 mg/m³
- ・ 臨時の作業を除いた場合の測定データの最大値 14.7 mg/m³

ばく露実態調査の結果 (総粉じん)

作業等の種類	対象事業場数	個人ばく露測定結果 : mg/m ³				スポット測定結果 : mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠) : mg/m ³		
		測定数	平均 (※1)	8時間TWA の平均 (※2)	最大 値 (※2)	地点 数	平均 (※3)	最大 値 (※2)	単 位 作 業 場 数	平 均 (※4)	最 大 値 (※2)
粉体塗装を行う事業場の作業	3	6	0.327	0.310	14.7	5	0.531	12.5	—	—	—
臨時に実施した篩分け作業	1	2	23.8	22.9	22.9	—	—	—	1	0.118	0.118
その他の作業	12	46	0.032	0.028	3.38	37	0.070	0.455	14	0.045	0.131
合 計	15	54	0.053	0.048	22.9	42	0.089	12.5	15	0.048	0.131

集計上の注：定量下限未満の値及び有効桁数が異なる数値についても、当該数値を用いて小数点以下3桁（数値が1以上の場合は3桁）で処理した。

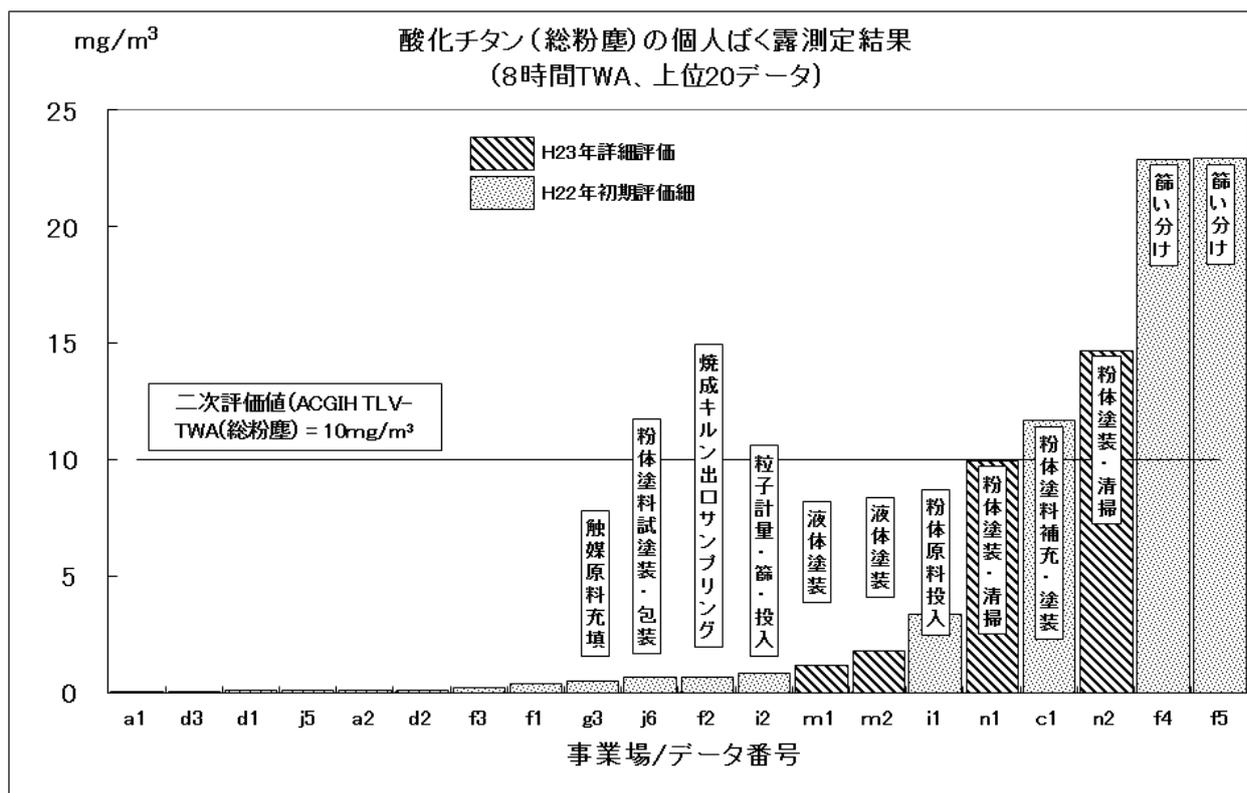
※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外においては測定値の最大値を示す。

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値を単位作業ごとに算術平均し、その幾何平均値を示す。

※5：単位作業ごとに幾何平均し、それをさらに幾何平均した数値を示す。



② 吸入性粉じん (レスピラブル粒子)

ばく露実態調査では、前述のように、総粉じんとともに、吸入性粉じん (レスピラブル粒子) の測定も行った。

吸入性粉じんの個人ばく露測定 (8時間 TWA) の結果、最大値は 3.11 mg/m³ であった。吸入性粉じんについては評価値を設定していないが、この最大値は、現在、酸化チタンの袋詰め作業が常時行われている屋内作業場に適用されている管理濃度 (吸入性粉じん全体の重量濃度として 3 mg/m³) を上回っている。

○吸入性粉じんに係るばく露最大値 (8時間 TWA) の推定

- ・ 測定データの最大値 3.11 mg/m³
- ・ 区間推定上限限界値 0.787 mg/m³

以上より、ばく露最大推定値は 3.11 mg/m³

(参考) 上位 10 データの区間推定上側限界値 3.99 mg/m³

ばく露実態調査の結果（吸入性粉じん）

作業等の種類	対象事業場数	個人ばく露測定結果 : mg/m ³				スポット測定結果 : mg/m ³			作業環境測定結果 (A測定準拠) : mg/m ³		
		測定数	平均 (※1)	8時間TWA の平均 (※2)	最大 値 (※2)	地点 数	平均 (※3)	最大値 (※2)	単 位 作 業 場 数	平均 (※4)	最 大 値 (※2)
粉体塗装を行う事業場の作業	3	6	0.087	0.081	3.11	5	0.308	4.49	—	—	—
臨時に実施した篩分け作業	1	2	0.247	0.237	0.288	—	—	—	1	0.043	0.043
その他の作業	12	46	0.011	0.010	0.341	37	0.063	0.455	14	0.041	0.123
合 計	15	54	0.017	0.014	3.11	42	0.076	4.49	15	0.042	0.123

集計上の注：定量下限未満の値及び有効桁数が異なる数値についても、当該数値を用いて小数点以下3桁（数値が1以上の場合は3桁）で処理した。

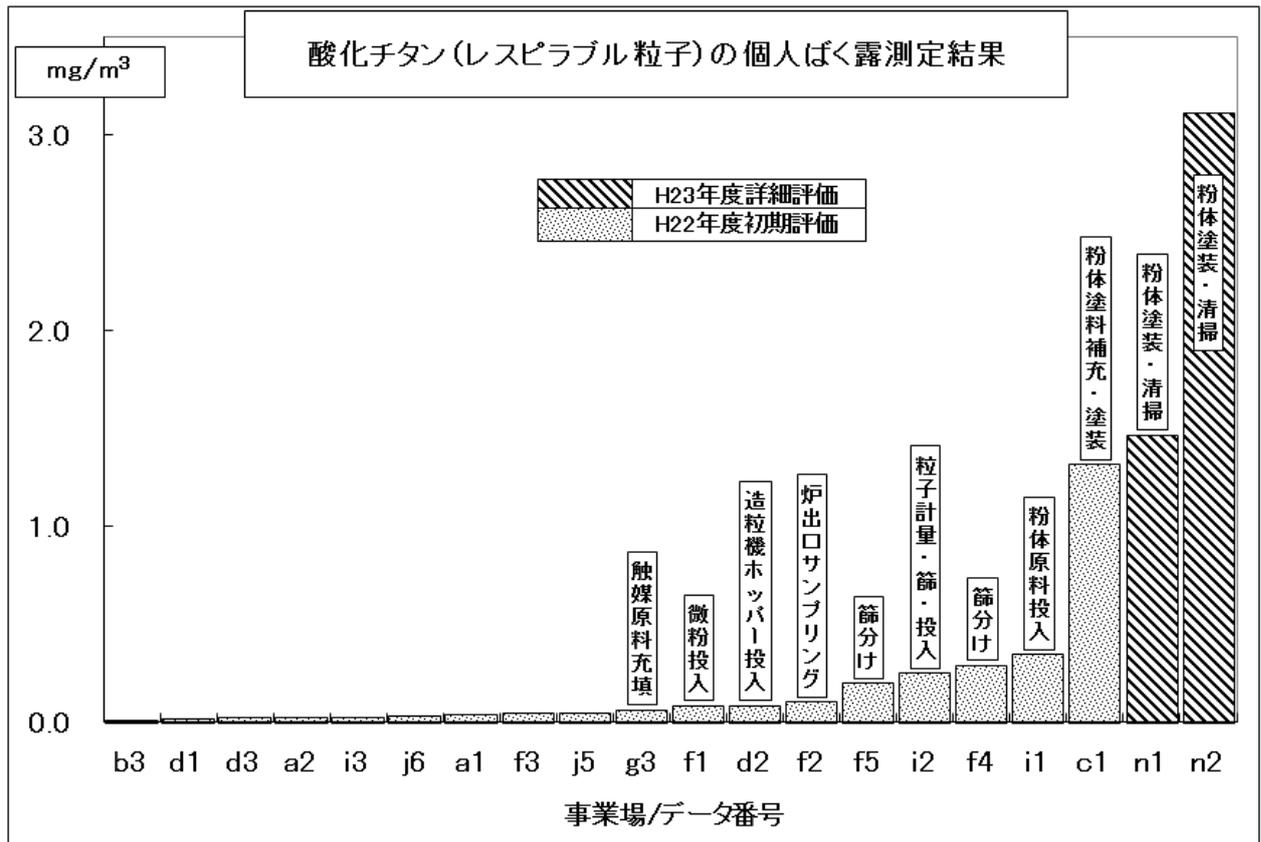
※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外においては測定値の最大値を示す。

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値を単位作業ごとに算術平均し、その幾何平均値を示す。

※5：単位作業ごとに幾何平均し、それをさらに幾何平均した数値を示す。



(3) ばく露の高い作業の詳細

(1) で述べたように、22年度のばく露実態調査において、高いばく露がみられた作業は、

- ① 酸化チタンを塗料として使用する粉体塗装の作業
- ② 酸化チタン (ナノ粒子) を製造する事業場で臨時に行われた篩い分けの作業であった。

23年度には、①の粉体塗装の作業に関連して、粉体塗装を行う事業場2カ所と液体塗装を行う事業場1カ所のばく露実態調査を行った。また、②に関連し、関係事業者団体からの情報等により、同様の作業を行う事業場を探したが、該当する事業場は見つからなかった。

ア 酸化チタンを塗料として使用する粉体塗装の作業

定常的に実施される作業のうち、総粉じんの測定で二次評価値 (10 mg/m³) を上回る8時間 TWA が測定されたのは、粉体塗装の作業のみであった。また、吸入性粉じんの測定 (8時間 TWA) で 1 mg/m³ (日本作業衛生学会の勧告における第二種粉じんの許容濃度) を上回ったのは、非定常の作業を含めても、粉体塗装の作業のみであった。

粉体塗装を行う3カ所の事業場において、周辺作業を行う労働者を除き、粉体塗

装作業を直接行う労働者4名について個人ばく露測定を行ったが、総粉じんの測定では、このうち2人の8時間TWAが二次評価値(10 mg/m³)を上回り、他の1人も9.9 mg/m³であった。

また、吸入性粉じんの測定(8時間TWA)では、4人中1人が3 mg/m³を上回り、3人が1 mg/m³を上回った。

これらの事業場では、粉体塗装の実施に当たり、外付け式又は囲い式の局所排気装置が設置されていたが、囲い式の局所排気装置が有効に機能していた事業場(測定対象労働者1人)では、総粉じんにおいても、吸入性粉じんにおいても、比較的低い8時間TWAが測定されたことから、発散抑制措置の状況がばく露レベルに影響していると考えられる。

また、これらの労働者は、いずれも防じんマスクを使用していた。

イ 酸化チタン(ナノ粒子)を製造する事業場で臨時に行われた篩い分けの作業

22年度ばく露実態調査において、1カ所の事業場で総粉じんについての8時間TWAで20 mg/m³を超える高いばく露(該当労働者2人)が見られたが、これは、製品に異物が混入したことから臨時で実施された篩い分けの作業において測定されたものであった。

この作業は当該事業場では通常行われなため、同様の作業を行う事業場がないか、関係事業者団体からの情報等により調査したが、該当する情報は得られなかった。

ばく露実態調査結果とばく露限界値との関係

区 分	8時間TWAと評価値との比較 対象労働者数(人)、 かっこ内は構成比(%)			8時間TWA の最大値 (mg/m ³)
	二次評価値 超	二次評価値 以下	全 体	
全体	4 (7)	50 (93)	54 (100)	22.9
粉体塗装を行う事業場	2 (33)	4 (67)	6 (100)	14.7
粉体塗装の作業	2 (50)	2 (50)	4 (100)	14.7
臨時に実施した篩分け作業	2 (100)	0 (0)	2 (100)	22.9
その他の作業	0 (0)	46 (100)	46 (100)	3.38

ばく露実態調査結果とばく露限界値との関係（吸入性粉じん）

区 分	8時間 TWA と評価値との比較 対象労働者数(人)、 かっこ内は構成比(%)				8時間 TWA の最大値 (mg/m ³)
	3 mg/m ³ 以上	1~3 mg/m ³	1 mg/m ³ 未満	全 体	
全体	1 (2)	2 (4)	45 (94)	48 (100)	3.11
粉体塗装を行う事業場	1 (17)	2 (33)	3 (50)	6 (100)	3.11
粉体塗装の 作業	1 (25)	2 (50)	1 (25)	4 (100)	3.11
臨時に実施した篩分け作業	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.288
その他の作業	0 (0)	0 (0)	42 (100)	42 (100)	0.341

注：3 mg/m³は、酸化チタンの袋詰め作業が常時行われている屋内作業場に適用されている管理濃度（吸入性粉じん全体の重量濃度）

1 mg/m³は、日本産業衛生学会から勧告されている第二種粉じんの許容濃度

4 今後の対応

今後、酸化チタンのナノ粒子について、ばく露実態調査等を実施し、リスク評価を行うこととしていることから、今回の中間報告でとりまとめた結果と併せ、両者の整合も図りながら、粒子の大きさや労働者の健康障害リスクの関係を踏まえた対応を検討することとする。

今回のばく露実態調査において、高いばく露がみられた作業については、粒子の大きさと有害性との関係を踏まえて評価値を再検討したうえで、リスク評価を実施し、対応を検討することとする。

このうち、粉体塗装の作業については、評価値の再検討と並行して、当該作業の実態を把握し、必要な場合は適切な発散抑制措置等を検討することとする。また、ナノ粒子を製造する事業場において臨時で実施された篩分けの作業については、ナノ粒子のリスク評価の中で、評価を行うこととする。

有害性総合評価表

物質名： 酸化チタン(ナノサイズの酸化チタンは評価対象とはしなかった)

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経口毒性：LD50 = 10,000 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 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経皮毒性：LD50 = 10,000 mg/kg 体重</p> <p><u>ハムスター</u> 吸入毒性：LC50 = データなし 経皮毒性：LD50 = 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 体重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 体重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⁴⁾。 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²⁵⁾。 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 1mg/kg 体重と言える。</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)²⁰⁾。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>： 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⁴⁾。 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。</p>

	<p>一方、ウサギ（6匹）を剃毛し、皮膚（無傷）に0.5g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かった²⁷⁾。</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100mg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²⁷⁾。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/m³</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)¹⁵⁾, (IARC)¹⁷⁾）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)²⁵⁾）、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)²²⁾、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NOAELを求めた例があることから、その数値を採用する。</p> <p>「ラット（F344/N、雌）に0.1, 1, 10, および35 mg/m³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/m³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>評価レベル = 0.26 mg/m³</p> <p>計算式：労働時間8時間への補正：(8/6)で補正。 $= 35 \text{ mg/m}^3 \times 1 / (8/6) \times 1 / 100 = 0.26 \text{ mg/m}^3$</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>

<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：なし 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>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：疑われる 根拠：IARC：2B⁵⁾ IARC 作業グループは、比較的少ない疫学データから、ヒトの発がんのスクの増加は少ないとしている。最も有益な研究は二酸化チタン製造労働者の一般住民と比較して肺がんリスクが軽度ではあるが増加し、量反応関係が示唆されるという多国間調査がある。しかしこの研究でも腎臓がんリスクは増加していない。他の 2 つのコホート研究では肺がんおよび腎臓がんリスクの増加はないと報告している。これらを総合評価し、ヒトでの調査では不十分な証拠と結論する。 ラットへ二酸化チタンを吸入暴露した 2 つの研究の 1 つで、肺腫瘍の過剰発生が雌雄で、他の 1 つでは雌のみで認められている。ラットへの気管内投与試験でも肺腫瘍の発生が増加した。マウス及びハムスターでの気管内投与試験では増加は認められていない。他の異なる投与経路の試験でも過剰発生は認められていない。ラットでの肺腫瘍の増加に基づき、二酸化チタンには実験動物では発がん性の十分な証拠がある。 閾値の有無：あり 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。 <u>閾値ありの場合</u> NOAEL = 50 mg/ m³ 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/m³ として採用し計算する。 不確実性係数 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) 評価レベル = 6.3 × 10⁻¹ mg/ m³ 計算式：50 mg/ m³ × 6/8 × 1/(45/75) × 1/100 = 6.3 × 10⁻¹ mg/ m³ <u>閾値なしの場合 (参考)</u> ユニットリスクに関する報告はない^{9), 10), 11), 12)} (7/22/11 参照資料により確認)</p>
<p>コ 許容濃度の設 定</p>	<p>ACGIH ラットに二酸化チタン粉末を 0, 10, 50, および 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 の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、線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。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</p>

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^3 を勧告する。二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに二酸化チタンを A4（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ない²⁰⁾。

日本産業衛生学会：設定なし

DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A

NIOSH：

職業性発がん物質 勧告 1988 年¹⁶⁾

2.4 mg/m^3 （微粒子:fine）、 0.3 mg/m^3 （超微粒子:ultrafine, including engineered nanoscale） 勧告 2011 年²⁸⁾

勧告根拠：

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、ラットにおける 250 mg/m^3 での微粒子二酸化チタンの慢性吸入試験での肺腫瘍（非悪性）についての観察結果によっている。その後、平均濃度 10 mg/m^3 の超微粒子二酸化チタンに 2 年間ばく露されたラットの吸入試験において、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、後者の研究における二酸化チタンの男子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

（ $p < 0.05$ ）は示さなかった。

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）を用いた慢性動物吸入実験による、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および表面積と関連する PSLT 粒子類のがんの反応により支持されている。従って、Heinrich らの試験及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）（ 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。一般的に、微粒子二酸化チタンについての疫学研究は、動物の用量－反応データの支持あるいは否定の何れかを決定する統計学的検出力が不十分であるため決定的ではない。これは、弱

い発がん物質に共通してみられる。唯一の慢性動物吸入試験では、微粒子サイズの二酸化チタンでは 250 mg/m^3 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^3 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^3 のばく露においても報告されている。 100 mg/m^3 を超えるばく露濃度は、現在の吸入毒性試験では認められない。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^3 の用量についての妥当性に疑問を持ち、微粒子二酸化チタンをこの時点では職業性発がん物質に分類するにはデータが不十分であると結論した。

有害性評価書

物質名： 酸化チタン (ナノ粒子を除く)

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：酸化チタン (IV)

別 名：二酸化チタン

化 学 式：TiO₂

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) 物理的・化学的性状¹⁾

外 観：無色～白色の結晶性粉末

密 度：3.9～4.3 g/cm³

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¹⁾

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^{2), 3)}

生産量：161,928 トン (2009 年)

輸入量：13,711 トン (2009 年)

用 途：塗料、化合物のつや消し、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、リノニウム用顔料、絵の具、クレヨン、陶器の釉薬、静止、コンデンサー、溶接被覆剤、歯科材料、レーザー、石鹼、な染原料、皮革なめし、アスファルトタイル

製造業者：石原産業、堺化学工業、チタン工業、テイカ、富士チタン工業

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

- ・ ラットに二酸化チタンを経口投与した場合の致死量は 20 g/kg 体重であった²²⁾。
- ・ ラットに二酸化チタンを経口投与した場合の LD₅₀ は>20,000 mg/kg 体重, >10,000 mg/kg, >12,000 mg/kg であった²⁷⁾。
- ・ マウスに二酸化チタンを経口投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg 体重であった²⁷⁾。
- ・ ウサギに二酸化チタンを経皮投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg 体重 であった²⁷⁾。
- ・ ハムスターに二酸化チタンを経皮投与した場合の LD₅₀ は>10,000 mg/kg 体重であった²⁷⁾。

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	モルモット
吸入、LC ₅₀	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
経口、LD ₅₀	1,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾	1,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾	記載なし	記載なし
経皮、LD ₅₀	記載なし	記載なし	1,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾	1,000 mg/kg 体重 ²⁷⁾
腹腔内 LD ₅₀	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

健康影響

吸入ばく露

- ・ 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²⁵⁾。
- ・ 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とがマウスへの腹腔内投与実験で明らかにされているほか、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（二酸化ケイ素）やアスベストに比べて低いとしている²⁵⁾。

気管内投与

- ・ ラットに二酸化チタンを気管内投与し、肺組織への影響を調べた。肺組織中に 50 mg の二酸化チタンを投与した結果、肺実質組織中に濃色の被覆物(deposits)が生じた。このとき結節は認めなかった。また一例について肺胞内にマクロファージが浸潤した痕跡を観察し、さらに広汎性線維化の兆候があった²⁵⁾。
- ・ ラットで 1.25 mg/kg 体重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認められた⁴⁾。
- ・ ラットで 1.6 mg/kg 体重の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系への影響が認めら

れた⁴⁾。

- ・ ラットで 5 mg/kg 体重の二酸化チタンの気管内投与により呼吸器系の変動、代謝への影響、炎症反応が認められた⁴⁾。
- ・ ラットの肺に二酸化チタン（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）を気管内投与したが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 *in vitro* の系でも確認された²⁵⁾。
- ・ ウサギを用いて行われた上記と同様の検討では、ウサギの肺に二酸化チタン粉末を気管内投与した結果、1 週間以内に肺換気能の減少を認めた。剖検の結果、肺胞壁の肥厚とともに肺胞内で二酸化チタン粉末に対する肺胞細胞の明らかな反応があったとしている。しかし気管内投与 3 ヶ月後まで生存したウサギの肺は正常な状態に回復した²⁰⁾。

経口投与

- ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

腹腔内投与

- ・ 二酸化チタンを含有する工場粉じん（数ヶ所から採集）をモルモットに腹腔内投与し、各組織の反応を調べた。その結果、調べた粉じんは組織中に残存する傾向があったが、細胞分裂など細胞の増殖を引き起こさないことから、生物学的に不活性であった²⁰⁾。

胸腔内投与

- ・ 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 μm ）を投与した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タンの線維化活性を認めなかった²⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 刺激性（炎症反応）の動物実験結果として以下が記載されている：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かった²⁷⁾。
- ・ 眼への刺激（炎症反応）として以下が記載されている：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）。またウサギの下部結膜囊に 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²⁷⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・ラットに二酸化チタンを 10~328 mppcf (106 particles/ft³)の濃度で 2 時間/日、5 日/週、13 ヶ月間吸入ばく露した。その結果、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肺気腫を示す領域が生じた²⁰⁾。
- ・ラットに肺クリアランスを超える量のルチル型二酸化チタン 250 mg/m³を 6 時間/日、5 日/週、2 年間ばく露したところ、二酸化チタン粒子を取り込んだ大量のマクロファージを肺胞に認め、また肺胞タンパク症およびコレステロール肉芽腫が発生していた。この時肺重量は増加し、また蓄積した二酸化チタン粒子の白色斑点を観察した²⁵⁾。
- ・ラットに 250 mg/m³の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、4 週間ばく露したところ、慢性の肺浮腫が認められた。また同条件で 50 mg/m³のばく露量では、気管支に組織変化および機能変化が認められた。さらに同条件で 10 mg/m³のばく露量では、肺間質部に線維化を、また炎症反応を認めた⁴⁾。
- ・マウスに 10 mg/m³の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、13 週間ばく露したところ、気管支に組織変化および機能変化が認められたとの記載がある。また同条件で行われた他の報告では炎症反応を認めた⁴⁾。
- ・ラット (ChR-CD、雄、1 群 25 匹) に 120 mg/m³または 1,120 mg/m³の二酸化チタン粉じんを 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入ばく露し、1 年間観察した結果、LOAEL を 1,120 mg/m³としている²⁷⁾。
- ・ラット (Fischer 344、性別不明) に 100 mg/m³の二酸化チタン粉じんを 4 時間/日、4 日間全身吸入ばく露し、14 日後まで観察した結果、数種の酵素活性低下および細胞学的変化を認めた²⁷⁾。
- ・ラット (F344/N、雌) に 0.1, 1, 10, 35 mg/m³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増殖を認めた。NOAEL を 35 mg/m³としている。またラット (Fischer 344、雌) に 5 mg/m³の二酸化チタン 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露したが、呼吸器系機能パラメーターの変化は認められなかった。21 ヶ月ばく露後の肺組織中二酸化チタン濃度は 2.24 mg/lung であった²⁷⁾。
- ・ラット (系統不明、雌、1 群 50 匹) に 21.1 mg/m³の二酸化チタン 5 時間/日、4 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、時間経過とともに肺重量およびリンパ節重量の増加が認められた。この時二酸化ケイ素の同時ばく露で二酸化チタンの滞留時間および組織への浸透量が増加した²⁷⁾。
- ・ラット (Wistar、雄、対照群 23 匹、ばく露群 22 匹) に二酸化チタンを 42~328 mppcf (106 particles/ft³)の濃度で 4 回/日 (2 時間おき)、5 日/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%が肺に蓄積していたが肺機能低下や肺への障害は認められなかった²⁷⁾。
- ・ラット (Wistar、雌、一群 24 匹) に 8.6 mg/m³の二酸化チタン (アナターゼ型、粒子

- 径 $4.8 \mu\text{m}$) を 7 時間/日、5 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、間質のマクロファージに二酸化チタン粒子を認め、また肺間質細胞の凝集およびリンパ組織にチタン粒子を貪食したマクロファージを認めた²⁷⁾。
- ・ ラット (Fischer 344、雌、一群 10 匹) に $3.2, 8, 20 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタン (ルチル型、粒子径 $1.22 \mu\text{m}$) を 7 時間/日、5 日/週、1 年間吸入ばく露したところ、肺胞にチタン粒子貪食マクロファージのばく露量依存的な増加が認められ、肺胞上皮細胞の肥大や過形成、および単球細胞の浸潤による肺胞壁の限局的な肥厚が認められるとともに、リンパ節にチタン粒子の沈着を認めた²⁷⁾。
 - ・ ラット (Alpk:AP、雄雌、一群 40 匹) に $5,637, 6,476 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタンを 6 時間/日、7 日/週、28 日間鼻部ばく露し、52 週まで観察したところ、臨床検査上数値、体重増加、および肺重量に対照群との違いは認められなかった。光顕によりわずかな反応変化が認められた：ばく露 4 週間後に肺実質組織への肺胞マクロファージ浸潤を認め、肺胞の肥厚を観察した²⁷⁾。
 - ・ ラット (Fischer344、性別不明、一群 6 匹) に 10 mg/m^3 の二酸化チタンを 6 時間/日、5 日/週、2 および 4 ヶ月間吸入ばく露したが、体重および肺重量に対照群との差を認めなかった²⁷⁾。
 - ・ ラット (CD、雌雄、一群 200 匹) に $10, 50, 250 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタン (球形状、粒子系 $1.5\text{-}1.7 \mu\text{m}$) を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露したが、臨床的所見、体重変動、死亡率に異常は認められず、また腫瘍性あるいは非腫瘍性病変の発生率、程度にも違いは観察されなかった。肝臓および脾臓にばく露量依存的なチタン粉じんの沈着を認めたが、リンパ節を含むこれら組織での反応は認めなかった²⁷⁾。
 - ・ ラット (系統および性別不明) に $1, 10, 20, 90 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタンを 16 週間連続的に吸入ばく露させた結果から、肺への二酸化チタンの負荷閾値は $1,800 \mu\text{g}$ であった²⁷⁾。
 - ・ ラット (Fischer344、性別不明) に 24 mg/m^3 の二酸化チタン (超微粒子および微粒子：肺への負荷量を $928 \mu\text{g}$ (超微粒子) および $1,184 \mu\text{g}$ (微粒子) と予測) を 6 時間/日、10 日間吸入ばく露したところ、肺の炎症反応を認め、その程度は超微粒子で強かった²⁷⁾。
 - ・ ラット (Wistar、雌) に 10 mg/m^3 の二酸化チタンを 19 時間/日、5 日/週、24 ヶ月間吸入ばく露し、6 ヶ月後に観察したところ、肺重量の増加および肺胞からのチタン粒子クリアランスの増加を認めた²⁷⁾。
 - ・ ラット (PVG、性別不明) に $10, 50 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタンを 7 時間/日、5 日/週、75 日間吸入ばく露し、64 日後に観察したところ、肺胞洗浄液中のマクロファージ数、白血球走化性、および酵素群に変動は認められなかった。同様の検討で白血球のごくわずかな走化性を認めた報告もある²⁷⁾。
 - ・ ラット (Fischer344、雄) に 50 mg/m^3 の二酸化チタンを 7 時間/日、5 日間吸入ばく露し、63 日後まで観察したが、肺胞洗浄液の生化学値や細胞分画像、マクロファージ滲出量に変動は認められず、また組織病理学的な反応も観察されなかった²⁷⁾。
 - ・ ラット (Fischer344、性別不明) に 10 mg/m^3 の二酸化チタンを 7 時間/日、12 週間吸入ばく露し、12 ヶ月後まで観察したが、中皮腫、肺胞肥厚、肺間質線維化は観察されず、

肺胞細胞数やマクロファージ数にも変動を認めなかった²⁷⁾。

- ・ ラット (Wistar、雄) に 1, 10, 15, 30, 90 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型、粒子径 1.5 μm) を 7 時間/日、5 日/週、222 日間吸入ばく露し、38 日後まで観察したところ、肺へのチタン蓄積量はばく露濃度依存的に増加し、ある閾値を超えるとリンパ節に蓄積することを観察した²⁷⁾。
- ・ ラット (系統、性別不明) に 1,000 mg/m³ 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 年後まで観察したところ、臨床的および病理的所見から、典型的な粉じんに対する細胞応答が認められた²⁷⁾。
- ・ ラット (系統、性別不明) に 40-60 mg/m³ の二酸化チタンを 1-12 ヶ月間吸入ばく露したところ、肺組織の剥離を認め、また間質性じん肺、気管支炎、および肺気腫が観察された²⁷⁾。
- ・ マウス (CBA/ca、性別不明) に 2, 20 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 20 時間/日、7 日/週、10 日間および 2, 4 週間吸入ばく露し、10 日後まで観察した。この検討では、肺のクリアランス能を調べるためにばく露終了後にパスツール菌 (*Pasteurella haemolytica*) を投与した。その結果、20 mg/m³ で 4 週間ばく露した群で菌クリアランスの低下が認められた。この群では肺からチタン粉じんが漏出し、大半がマクロファージに局在することを組織学的に観察した²⁷⁾。
- ・ モルモット (Dunkin-Hartley、雌) に 23 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 20 時間/日、7 日/週、14 日間吸入ばく露し、6 週間後まで観察した。この検討では、感染への影響を調べるためにばく露終了後にレジオネラ菌 (*Legionella pneumophila*) を投与した。その結果、肺にごくわずかな反応、およびチタン粒子包含マクロファージが観察された。クリアランス能に変化は認められなかった。またレジオネラ菌への感染性増大も観察されなかった²⁷⁾。
- ・ モルモット (系統、性別不明、1 群 30 匹) に 24-26 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型) を 8 時間/日、5 日/週、3 週間吸入ばく露したが (ばく露終了後 4, 8, 16, 24, 50 週間後に肺胞洗浄)、線維芽細胞で蛋白合成がわずかに上昇傾向にあったが、他の全てのパラメーターで変動は認められなかった²⁷⁾。

その他の経路等

気管内投与

- ・ ハムスターに 3 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、わずかな肺の炎症およびその後の間質性線維化を認めた²⁵⁾。
- ・ 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ラットに気管内投与したところ、炎症およびコラーゲン線維の形成を認めた²⁵⁾。

経口投与

- ・ ラット (Fischer 344、雌雄、1 群 20 匹) およびマウス (B6C3F1、雌雄、1 群 20 匹) に 6250, 12500, 25000, 50000, および 100000 mg/kg 体重/日の二酸化チタン (アナターゼ型) を含む飼料を 14 日間与え経口投与した検討では、個体死は認められず、体重変

化も影響を受けず、病理学的所見にも変化は認められなかった²⁷⁾。

- ・ ラット(Fischer 344、雌雄、1 群 50 匹)およびマウス (B6C3F1、雌雄、1 群 50 匹)に 25000 ppm または 25000 ppm の二酸化チタン (アナターゼ型) を含む食餌で 103 週間飼育し、104 週間目に剖検したが生殖器官への影響は認められなかった²¹⁾。

オ 生殖・発生毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・ ネズミチフス菌 TA100 株、TA1535 株、および大腸菌 WP2uvrA 株 (ともに塩基置換検出株) を用いたエームス試験では、代謝活性化 (ラット、マウス、シリアンハムスターの肝臓から得た非処理またはアルコール誘導後の肝ミクロソームを使用) の有無にかかわらず二酸化チタン (99.9%精製 ; 50 μ g/plate~5,000 μ g/plate の範囲) の変異原性は観察されなかった。また TA98 株および TA1537 株 (ともにフレームシフト検出) を用いた場合も同様に変異原性を示さなかったことから、エームス試験陰性と判定されている^{24),25)}。
- ・ 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^{24),27)}。
- ・ ヒト胎児肺線維芽細胞を用いた DNA 合成試験でチミジンの取り込み量に影響はなく、また線維形成活性も認められなかった²⁷⁾。
- ・ 組み換え修復機能欠損枯草菌 *rec+* と野生株間で生存率に違いは認められなかった (詳細記載なし)²⁷⁾。
- ・ ラット(系統不明、雌)に 1,000 mg/kg の二酸化チタンを単回経口摂取させ、アルカリ溶出法により DNA 損傷試験を行ったが陰性であった²⁷⁾。
- ・ ショウジョウバエを用いた体細胞変異試験では、0, 100, 300 mM の二酸化チタンを 48 時間経口 (詳細不明) 摂取させたが、陰性であった²⁷⁾。

	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 (S9の有無で同結果)	ネズミチフス菌TA100株、TA1535株 ^{24), 25), 27)}	—
		大腸菌WP2uvrA株 ^{24), 25), 27)}	—
		ネズミチフス菌TA98株、TA1537株 ^{24), 25), 27)}	—
	形質転換誘導試験	シリアンハムスター胚細胞 ^{25), 27)}	—
	DNA合成試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 ²⁷⁾	—
	DNA修復試験	枯草菌 <i>rec+</i> / ⁻ ^{25), 27)}	—
	DNA損傷試験	ハムスター細胞 ²⁷⁾	—
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 ²⁷⁾	—
	染色体異常試験	ハムスター卵巣(CHO)細胞 ²⁷⁾	—
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 ²⁷⁾	—	

In vivo	DNA損傷試験	ラット ²⁷⁾	—
	体細胞変異試験	ショウジョウバエ ²⁷⁾	—

—：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

オ 発がん性

吸入ばく露

- ・ 雌雄各 100 匹の CD ラット (5 週齢) に 10, 50, 250 mg/m³ の二酸化チタン (ルチル型、純度 99%、84% が吸入性粒子) を、6 時間/日、5 日/週で 2 年間吸入ばく露させた。各ばく露濃度の雌雄ラットを 3 ヶ月目 (5 匹)、6 ヶ月目 (5 匹)、12 ヶ月目 (10 匹) に剖検し検討を加えた。その結果、生存数、体重および臨床検査上数値に違いは認められなかった。鼻腔内を組織学的に調べたが腫瘍形成も認められなかった。肺腫瘍 (肺線腫) は主として高濃度ばく露群で雌雄ともに認められ、その頻度は雄の対照群 (2/79)、低濃度群 (1/71)、中濃度群 (1/75)、高濃度群 (12/77) であり、雌では対照群 (0/77)、低濃度群 (0/75)、中濃度群 (0/74)、高濃度群 (13/74) であった。また嚢胞性角化扁平上皮がんの発生頻度は雄で対照群 (0/79)、低濃度群 (0/71)、中濃度群 (0/75)、高濃度群 (1/77) であり、雌では対照群 (0/77)、低濃度群 (1/75)、中濃度群 (0/74)、高濃度群 (13/74) であった。なお未分化癌を低濃度群の雄で 1 例認めた。これら肺腫瘍は気管支肺胞上皮領域にあり、転移の形跡は認められなかった。なお著者らは扁平上皮がん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²⁵⁾ ほか、発生したがんの特徴がユニークであり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/m³ 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/m³ のばく露では“他に指定が無い微粒子” (PNOS: Particulate (Insoluble) Not Otherwise Specified) の基準一含気腔 (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、そして組織に反応が生じた場合は可逆的に回復する一を満たすものであった^{20),27)}。
- ・ ラットに吸入粒子径サイズの二酸化チタン粉じんを 250 mg/m³ の濃度まで吸入ばく露したが、104 週目まで病態生理学的障害は認められなかった。104 週間後に、250mg/m³ の二酸化チタン粉じんばく露群を解剖したところ、扁平上皮がんおよび気管支肺胞腺腫がそれぞれ 10% および 15% の動物で認められ、この頻度は有意であった。これより低濃度でのばく露、あるいは短い期間でのこれら腫瘍の形成は認められなかった^{22),27)}。
- ・ 雌雄各 50 匹の Sprague-Dawley ラット (8 週齢) に 15.95 mg/m³ の二酸化チタン (純度不明) を、6 時間/日、5 日/週で 12 週間吸入ばく露させた。140 週間後 (最終ばく露から 128 週間後) に生存している全てのラットを剖検し検討を加えた。雌雄それぞれの平均生存日数は雄の対照群およびばく露群でそれぞれ 116 週および 113 週、雌の対照群およびばく露群でそれぞれ 114 週および 120 週であった。また剖検時点でのラットの生存数は、雄で対照群 39 匹、ばく露群 44 匹であり、雌では対照群 45 匹、ばく露群

45 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差はなく、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった。IARC 作業グループは、この検討はばく露期間が短いこと、また比較的低レベルでのばく露であることを指摘している²⁵⁾。

- ・ ラット (Fischer344、雌雄、1 群 100 匹) に 5 mg の二酸化チタン (ルチル型、粒子径 1.1 μm) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入ばく露したが、生存期間や死因、解剖時の肺重量および肺がん発生率に対照群との違いはなく、肺の線維化および肺へのマクロファージ蓄積も認められなかった²⁷⁾。

その他の経路

経口投与

- ・ Fischer344 ラット (雌雄各 50 匹、9 週齢) を 2.5% および 5% (約 1,875 および 3,750 mg/kg 体重に相当) の二酸化チタン (アナターゼ型、純度 98% 以上) を含む混合飼料で 103 週間飼育し、最終投与 1 週間後 (109 週齢) にラットを剖検し検討を加えた。剖検時点でのラットの生存数には、投与群と対照群との間で雌雄ともに有意差は認められなかった: 雄では対照群 36 匹に対して低濃度投与群 (2.5%) 31 匹、高濃度投与群 (5%) 37 匹、雌では対照群 34 匹に対して低濃度投与群、高濃度投与群それぞれ 36 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差は無く、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった^{25), 27)}。
- ・ B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹、5 週齢) を 2.5% および 5% (約 3,750 および 7,500 mg/kg 体重に相当) の二酸化チタン (アナターゼ型、純度 98% 以上) を含む飼料で 103 週間飼育し、最終投与 1 週間後 (109 週齢) にマウスを屠殺し検討を加えた。剖検時点でのマウス (雄) の生存数に対照群との有意差は認められず、対照群 40 匹に対して低濃度投与群 (2.5%) 32 匹、高濃度投与群 (5%) 40 匹であった。一方、雌マウスでは投与群において投与量依存的な有意な生存数低下が認められ ($p = 0.001$, Tarone 解析)、対照群 33 匹に対して低濃度投与群 (2.5%) 45 匹、高濃度投与群 (5%) 39 匹であった。体重変動に投与群と対照群の間で有意差はなく、また投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は雌雄両方において観察されなかった^{25), 27)}。
- ・ ラット (Fischer344、雌雄、1 群 60 匹) を 1, 2, 5% の二酸化チタンを含む混合飼料で 130 週間飼育した。用いた二酸化チタンは二酸化チタン被覆雲母であり、二酸化チタン 28% および雲母 72% から成る 10-35 μm の平面片である。1, 2, 5% 飼料はおよそ 750, 1,500, 3,700 mg/kg 体重/日に相当する。その結果、生存期間や体重増加、血液学的および臨床検査上数値に対照群との違いは認められなかった。しかし白内障と診断される所見が雄ラットに認められ、またわずかな副腎髄質の過形成が雄ラットで観察された。この条件での発がん性は認められなかった²⁷⁾。
- ・ シリアンゴールデンハムスター (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 週までに、投与群が 80 週までに死亡した。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。なお対照群（2匹）で気管に乳頭腫を認めた²⁵⁾。

- ・ ラットを5%の二酸化チタンを含む飼料で2年間まで飼育したところ、発がんは認められなかった²²⁾。
- ・ Wistar ラット(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(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、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 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。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^{25), 27)}。
- ・ Marsh-Buffalo 雄マウス（6ヶ月齢；対照群30匹、投与群32匹）に0, 25 mg の二酸化チタン（純度 $\geq 98\%$ 、手作業での研磨）0.25 ml を1回腹腔内投与し、投与18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れなかった。[IARC作業グループは実験に用いた動物数が少ないと指摘している]²⁵⁾。
- ・ ラット（Wistar、雌、1群47-52匹）に5 mg の二酸化チタン（アナターゼ型）を単回腹腔内投与した。投与後の生存日数および腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった。ラット（Wistar、雌、1群32匹）に3週間で2+2+4 mg（1回/週、総量10 mg）の二酸化チタン（アナターゼ型）を腹腔内投与したが投与後の生存日数および腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった²⁷⁾。
- ・ マウス（Marsh-Buffalo、雌、1群30-32匹）に25 mg/マウスの二酸化チタンを単回腹腔内投与し18ヶ月後に観察したが、腫瘍発生率に対照群との違いは認められなかった²⁷⁾。

皮下投与

- ・ Sprague-Dawley ラット（雌雄各20匹、13週齢）に、1 mL の生理食塩水または30 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作業グループは不十分な報告としている^{25), 27)}。

気管内投与

- ・ 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週間

気管内投与した。コントロール群にはベンゾ[a]ピレンを単独投与した。投与後の生存数を観察したところ、ベンゾ[a]ピレン単独投与群および二酸化チタン-ベンゾ[a]ピレン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]ピレン混合投与群の 48 匹の咽頭（乳頭腫 11 ケ所、扁平上皮がん 5 ケ所）、気管（乳頭腫 3 ケ所、扁平上皮がん 14 ケ所、腺がん 1 ケ所）、および肺（腺腫 1 ケ所、腺がん 1 ケ所、扁平上皮がん 15 ケ所、退形成がん 1 ケ所）に腫瘍の形成を認めた。なおベンゾ[a]ピレン単独投与群に咽頭部の乳頭腫 2 ケ所を認めた^{25), 27)}。

- ・ ハムスター（Syrian、雄）に 1 mg の二酸化チタン（粒状）を 1 回/週、8 週間気管内投与し、130 週後まで観察したが、中皮腫や肺がんは認められず、135 匹中 2 匹に咽頭部での肉腫が観察された²⁷⁾。
- ・ 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⁴⁾。

筋肉内投与

- ・ 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であるか不明瞭（equivocal tumorigenic agent）⁴⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・ 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なく、24 時間以内に糞中に排泄された^{20), 27)}。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ ヒトの皮膚に行った Draize 試験（局所性刺激試験）により、300 μ g（3 日間断続的に塗布）で軽微な反応が認められた⁴⁾。

ウ 感作性

- ・ 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（条件不明）²⁷⁾。

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）

- ・ 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質に対して低刺激性であろうと推測している。しかし、3 人中 2 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。このケースについての二酸化チタンのばく露歴は不明である²⁰⁾。
- ・ 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剖で見出された。対象者は二酸化チタンの包装に 13 年間関わっており、剖検の結果、

肺間質にわずかな線維化や肺全体にチタンの沈着が分散した状態で観察され、さらに乳頭腺がんが認められた²⁰⁾。

- ・ イルメナイト（チタン酸鉄）抽出工場で働く労働者（ルチル型二酸化チタンにもばく露）の肺 X 線像で、136 人中（そのうち 24 人が 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、対照群で認められた割合（170 人中 4 人に異常）と同じ割合であった [IARC 作業ループは、用いた 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]²⁵⁾。
- ・ 二酸化チタンを缶に詰め込む作業場で働く男性 1 名（9 年間ばく露）に、じん肺の発生を認めた。5 年後に肺組織を調べたところ細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。二酸化チタン工場で働いていた労働者の解剖（1 例）および開胸手術（2 例）より得た肺組織を調べたところ、間質組織に二酸化チタンの沈着を認め、細胞の破壊とわずかな線維化が生じていた。二酸化チタンによる線維化形成は、二酸化チタン粉じん中に共存するシリコン化合物によるものだと示唆する報告がある。しかし、二酸化チタン顔料製造工場で働く労働者の肺に大量のルチル型二酸化チタンが堆積し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。また二酸化チタン粉碎工場で 15 年以上ばく露した労働者に線維化が認められなかった²⁵⁾。
- ・ イルメナイト鉱石から二酸化チタンを製造する工場で働く 207 人の労働者について断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 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 作業グループは、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、と指摘している²⁵⁾。
- ・ 金属製造工場で働く 209 人の労働者についての断面調査で、還元工程に携わる 78 人の労働者に肺機能（1 分間の最大換気量）の低下が認められた。この還元工程では四塩化チタン蒸気やオキシ塩化チタン、および二酸化チタン粒子へのばく露があることから、著者らは、肺機能の低下は四塩化チタンによるものであろうと指摘している。四塩化チタンは水と激しく反応して熱を放出し、また塩酸や酸塩化チタンおよび二酸化チタンを産生する。胸膜プラークおよび胸膜肥厚を伴う胸膜疾患が 209 名中 36 名に認められ、この中には還元工程で働く 78 名の労働者のうち 8 名が含まれていた。胸膜疾患を認めた労働者のうち、おそらく以前のアスベストばく露が原因と思われる数例があったが、アスベストばく露歴のない労働者の中で雇用 10 年以上の労働者における胸膜疾患の危険率は、5 年未満の労働者に比べて 3.8 倍高かった。著者らはチタン製造工場でのアスベストへの過去ばく露 (past exposure) がリスクに関わっている可能性もあると指摘している²⁵⁾。
- ・ 2 ヶ所の二酸化チタン製造工場から 336 名の労働者の肺 X 線像を調べたところ、19 名に胸膜異常（肥厚およびプラーク）が認められた。なお同じ工場で働く対象とする非ばく露労働者では 62 名中 3 名に異常を認めた。二酸化チタンばく露による肺 X 線像異常のオッズ比は 1.4 であった。肺に線維化は認めず、また両工場ではばく露される物質は四

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²⁵⁾。

- ・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²⁵⁾。
- ・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、さらには血液学的数値にも異常は認められなかった²²⁾。
- ・二酸化チタン粉じんにはばく露された労働者に線維化は認められなかったとの報告がある。1977 年にイルメナイト鉱石から硫酸塩法により二酸化チタンを製造する工場働く 207 人の労働者を対象に行われた調査では、対象とする労働者の 90%が 20 年以上二酸化チタン粉じんにはばく露されていた。肺活量測定の結果、調査対象の 47%の労働者に気管閉塞(airway obstruction)が認められた。肺 X 線像からは塵肺所見がごくわずかに認められたケースがあったが、肺機能変化とは関連していなかった。硫酸塩法は上気道炎症の原因となり得ることから、彼らが見出した気道への影響は酸化チタン粉じんへのばく露による障害というよりも硫酸塩法のプロセス自体がもたらす副次的な影響である可能性が高いと指摘している²²⁾。
- ・スリランカで働く 136 人の労働者（イルメナイト、ルチルおよびジルコンにはばく露）を対象に調査を行った結果、肺 X 線像に対照者との違いは認めなかった²²⁾。
- ・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、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（ルチル型；エネルギー分散 X 線分光分析(EDAX)により解析)にはばく露された 55 歳の労働者の剖検では、肺に炎症や線維化などの所見は認められなかった²²⁾。
- ・フィンランドのグループによる所見では、二酸化チタンにはばく露された労働者から肺の剖検サンプルや生検サンプルを得、顕微鏡下で観察することにより細胞障害や軽度の線維化が報告されている。また、より重篤な例として、二酸化チタンにはばく露された労働者の肺に肉芽腫形成を認めたとの報告がある。しかしこの結果が二酸化チタンのばく露のみによるものなのか、著者自身疑問を呈している²²⁾。
- ・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なかった。このうち少なくとも数人は 15 mg/m³ を超える二酸化チタン粉じん(粒子径 0.3-0.5 μm)に短期間ばく露されていた²²⁾。

オ 生殖・発生毒性.

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・ 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く露歴は不明である²⁰⁾。
- ・ 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. 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）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、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の発生には有意な関連はないと結論付けている^{20), 27)}。
- ・ 二酸化チタンばく露労働者1人に悪性腫瘍が認められ、肺にルチル型チタンの蓄積（肺組織の変化は観察されなかった）があったとのケースレポートが記載されている（詳細不明）²⁷⁾。
- ・ 肺腫瘍のケースレポートが記載されている（詳細不明）。肺の鉱物粒子を調べたところ、雲母やタルクそしてシリカが大半であり、さらにアスベスト繊維およびルチル繊維が認められた²⁷⁾。
- ・ 22歳の男性に異常な色素症についての記載がある。二酸化チタンを含有する塗り薬を使用したところ、陰茎部に黄色腫様の色素症が現れた。この亀頭炎の原因はヘルペス（浸食性疱疹としてチタン塗布時点で存在）を介した二酸化チタンの経皮吸収増加であることが微小部分分析法(electron probe microanalysis)を用いて解析された²⁷⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・ 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。^{9)、10)、11)、12)、13)}
(7/22/11 参照資料により確認した)

発がん性分類

IARC： 2B（ヒトに対する発癌性が疑われる）⁵⁾

根拠：

作業グループは、比較的少ない疫学データから、ヒトの発がんのスクの増加は少ないとしている。最も有益な研究は二酸化チタン製造労働者の一般住民と比較して肺がんリスクが軽度ではあるが増加し、量反応関係が示唆されるという多国間調査である。しかしこの研究でも腎臓がんリスクは増加していない。他の2つのコホート研究では肺がんおよび腎

臓がんリスクの増加はないと報告している。これらを総合評価し、ヒトでの調査では不十分な証拠と結論する。

ラットへ二酸化チタンを吸入暴露した2つの研究の1つで、肺腫瘍の過剰発生が雌雄で、他の1つ(ナノサイズの酸化チタン²⁹⁾)では雌のみで認められている。ラットへの気管内投与試験でも肺腫瘍の発生が増加した。マウス及びハムスターでの気管内投与試験では増加は認められていない。他の異なる投与経路の試験でも過剰発生は認められていない。ラットでの肺腫瘍の増加に基づき、二酸化チタンには実験動物では発がん性の十分な証拠がある。

産衛学会：設定なし⁶⁾

EU Annex VI：設定なし⁷⁾

NTP 12th：設定なし⁸⁾

ACGIH：A4 (ヒト発がん性について分類できない物質)¹⁴⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 mg/m³ (1992)¹⁴⁾

勧告根拠：

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の投与群では肺の含気腔構造(air-space)に損傷は無く、線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。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/m³を勧告する。二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに二酸化チタンをA4(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。²⁰⁾

日本産業衛生学会：設定なし⁶⁾

DFG MAK：発がん性区分 3A¹⁵⁾

NIOSH：

職業性発がん物質 勧告 1988 年¹⁶⁾

2.4 mg/m³(微粒子 fine)、0.3 mg/m³(超微粒子 ultrafine, including engineered nanoscale)

勧告 2011 年²⁸⁾

勧告根拠：

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、ラットにおける 250 mg/m³での微粒子二酸化チタンの慢性吸入試験での肺腫瘍(非悪性)についての観察結果によっている。

その後、平均濃度 10 mg/ m³の超微粒子二酸化チタンに 2 年間ばく露されたラットの吸入試験において、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、後者の研究における二酸化チタンの男子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 ($p < 0.05$) は示さなかった。

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) を用いた慢性動物吸入実験による、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および表面積と関連する PSLT 粒子類のがんの反応により支持されている。従って、Heinrich らの試験²⁹⁾及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。一般的に、微粒子二酸化チタンについての疫学研究は、動物の用量-反応データの支持あるいは否定の何れかを決定する統計学的検出力が不十分であるため決定的ではない。これは、弱い発がん物質に共通してみられる。唯一の慢性動物吸入試験では、微粒子サイズの二酸化チタンでは 250 mg/m³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/m³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/m³のばく露においても報告されている。100 mg/m³を超えるばく露濃度は、現在の吸入毒性試験では認められない。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/m³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。

OSHA : 15 mg/m³ (Total particulate)¹⁷⁾

UK : TLV-TWA 10 mg/m³ (Total inhalable)、4 mg/m³ (Respirable)¹⁸⁾

引用文献

- 1) IPCS : 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0338 (2002)
- 2) 化学工業日報社 : 15911 の化学商品 (2011)
- 3) 経済産業省 : 平成 20 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 4) NIOSH : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))
- 5) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 52 巻 5 号 (2010)

- 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009”(2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2011)
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2010)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
(<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>)
- 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007)
(<http://www.aiha.org/1documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 20) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)
- 21) National Cancer Institute: Bioassay of Titanium Dioxide for Possible Carcinogenicity (TR-97) (1979)
- 22) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 2. 199-204 (1991)
- 23) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価(第 7, 8 巻)」
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 24) (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)

- 25) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 47 (1989)
- 26) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol.93 (2010)
- 27) European Chemicals Bureau : International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) (2000)
(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- 28) National Institute for Occupational Safety and Health : Occupational Exposure to Titanium Dioxide, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011-160 (2011)
- 29) 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.

ばく露作業報告集計表(酸化チタン)

別添 3

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

①作業の種類	⑫用途	②事業場数※1	③作業数	当該作業従事労働者数(人)		製剤等の製造量・消費量(トン)			対象物の量(トン)			当該作業従事時間(時間/月)				⑰換気設備設置状況(作業数)				⑱保護具使用状況(作業数)						⑳温度(作業数)										
				④総数※2	⑤事業場当たり平均	⑥総量※2	⑦事業場当たり平均	⑧労働者当たり平均	⑨総量※2	⑩事業場当たり平均	⑪労働者当たり平均	⑬コード(作業数)				局所排気装置	ブッシュプル	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50℃未満	50℃以上100℃未満	100℃以上			
												1 ~ 20hr	2 21~ 50hr	3 51~ 100	4 101h ~																			⑭総従事時間※3	⑮事業場当たり平均※3	⑯労働者当たり平均※3
43 鑄造、溶融又は湯だしの作業	2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)5作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)2作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)1作業 8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用)1作業 10(接着を目的とした使用)4作業 11(建材の原料としての使用)1作業 12(その他)8作業	7	22	153	21.9	4724.4	674.9	30.9	364.8	52.1	2.4	19	1	1	1	425	60.7	2.8	9	1	11	2	21	1	16	22	21				14	7	1	15		7
44 破碎、粉碎又はふるいわけの作業	1(ばく露作業報告対象物の製造)6作業 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)40作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)3作業 6(表面処理又は防錆を目的とした使用)2作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)9作業 12(その他)5作業	33	65	718	21.8	46647.5	1413.6	65.0	7911.2	239.7	11.0	20	20	19	6	3075	93.2	4.3	54	11	24	5	63		38	30	59				7	56	2	64		1
45 はんだ付け等の作業	10(接着を目的とした使用)1作業	1	1	10	10.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	1			10	10.0	1.0				1	1		1	1	1				1						1
46 吹き付けの作業	1(ばく露作業報告対象物の製造)7作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)27作業 4(製剤等の溶剤、希釈又は溶媒としての使用)7作業 6(表面処理又は防錆を目的とした使用)18作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)608作業 9(試験分析用の試薬としての使用)2作業 10(接着を目的とした使用)3作業 12(その他)4作業	144	676	7548	52.4	145842	1012.8	19.3	7698.64	53.5	1.0	176	73	181	241	48015	333.4	6.4	337	273	153	96	102	559	474	388	531	2	6	1	37	617	21	671		5
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業	2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)28作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)4作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)1作業 10(接着を目的とした使用)13作業 11(建材の原料としての使用)7作業 12(その他)1作業	18	54	557	30.9	32414.37	1800.8	58.2	2933	162.9	5.3	48	4	1	1	820	45.6	1.5	8		44	2	45	1	21	51	25			33	13	8	41	13		
48 めっき等の表面処理の作業	2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業	1	1	1	1.0	6.2	6.2	6.2	2.1	2.1	2.1	1			10	10.0	10.0	1		1			1	1	1						1			1		
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	1(ばく露作業報告対象物の製造)8作業 2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)101作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)41作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)327作業 10(接着を目的とした使用)3作業 12(その他)12作業	170	492	6188	36.4	286476.5	1685.2	46.3	107394	631.7	17.4	282	85	73	50	17520	103.1	2.8	402	14	176	35	379	90	223	204	420	25	3	18	348	126	458	16	17	
50 その他	2(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業 3(触媒として、又は添加剤としての使用)19作業 7(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)26作業 8(除草、殺菌、剥離等を目的とした使用)1作業 10(接着を目的とした使用)1作業 12(その他)9作業	21	63	651	31.0	2411.2	114.8	7.0	364	17.3	0.6	45	3	4	11	2230	106.2	3.4	52		50	5	47	27	27	52	54		1	11	30	11	5	47	9	7
合計 (⑬以降は全作業における割合)		(※) 920	4123	57637		2259717			1010521		54%	13%	15%	19%				74%	9%	37%	10%	64%	31%	46%	54%	84%	2%	1%	7%	54%	38%	1%	95%	2%	3%	

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

酸化チタン(アナターゼ型・ルチル型)標準測定分析法

構造式:TiO ₂		CASNo.: 13463-67-7	
許容濃度等: 日本産業衛生学会: 未設定 ACGIH TLV: 10mg/m ³		物性等 分子量: 79.9 比重: 3.9~4.3 沸点: 2500~3000℃ 融点: 1855℃	
別名 二酸化チタン			
サンプリング		分析	
<p>サンプラー: サイクロン(25mmΦ,37mmΦ) (GS-3 Multiple-inlet Cyclone・SKC製) (GS-1 Respirable Dust Cyclone・SKC製) サンプリング流量: 2.75L/min (GS-3)、2.0 L/min (GS-1) サンプリング時間: 480min 採気量: 1320L (GS-3)、960L (GS-1) 保存性: 溶解後 14 日間程度まで常温で変化がない事を確認 ブランク: 検出せず</p>		<p>・分析方法: 黒鉛炉原子吸光法 ・溶解: 試料を採取したメンブランフィルターに超純水 3mL・硝酸 1mL・硫酸 3mL を加え、260℃ホットプレート上で 1 時間加熱。冷却後、超純水で 50ml に定容。 チタンとして定量 ・機器: HITACHI Z-5010 HITACHI チタン中空陰極管 パイロチューブ A ・測定条件 測定波長 364.3nm 試料注入量 10μL 乾燥温度 1 70-110℃ 25 秒 乾燥温度 2 110-310℃ 25 秒 灰化温度 1000℃ 15 秒 原子化温度 2800℃ 5 秒 ・検量線: チタン標準液(1000ppm・原子吸光分析用)を 3%硫酸溶液で希釈 0.000 μg/mL、0.025 μg/mL 0.050 μg/mL、0.100 μg/mL 0.150 μg/mL、0.200 μg/mL 0.300 μg/mL、0.400 μg/mL ・定量法: 絶対検量線</p>	
精度			
回収率			
アナターゼ型			
添加量	0.117 μg の場合 95.9%		
	1.010 μg 95.4%		
	10.006 μg 99.8%		
ルチル型			
添加量	0.109 μg の場合 98.8%		
	1.017 μg 96.5%		
	10.010 μg 103.7%		
定量下限 (10σ)			
	0.013 μg/mL (溶解液中のチタン濃度として)		
	0.054mg/m ³ (酸化チタンとして、採気量 20L・溶解液量 50mL の場合)		
	0.001mg/m ³ (酸化チタンとして、採気量 960L・溶解液量 50mL の場合)		
適用			
妨害			

作成日 2009/02/27