

有害性総合評価表

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 = 5,000 mg/kg bw 以上</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/発がん性は除く) (信頼できる)	<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 mg/m³ では肺炎症を認めたが、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</p>

<p>評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)</p>	<p>リアランスも遅延していない。0.5 mg/m³ では肺への影響が認められず、肺内のクリアランスも遅延していない。</p> <p>本有害性評価書では、2 mg/m³ 群ラットの 13 週ばく露終了直後にみられた BrdU-ラベル肺胞細胞の有意な増加は一過性とみなし、炎症性反応は、10 mg/m³ 群で明らかに認められ、かつ、TiO₂ ナノ粒子ばく露に関連した肺反応であることから、NOAEL は 2.0 mg/m³ であると判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 0.15 mg/m³ 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 (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：判断できない。</p> <p>根拠：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ことから、生殖・発生毒性については、判断できないとした。</p> <p>(参考) LOAEL = 42 mg/m³ × 0.708 = 29.7 mg/m³ 根拠：妊娠 8-18 日の C57BL/6BomTac マウスに 42 mg/m³ (1.7×10⁶n/cm³; peak-size: 97 nm) の UV-titan L181 (ルチル型：Zr, Si, Al により修飾，ポリアルコール表面修飾，TiO₂: 70.8%, Zr: 8.7%, Si: 5.6%, Al: 2.4%, Na: 0.5%, 揮発物質：5.2%, X 線解析平均サイズ：20.6 nm, 比表面積：107.7 m²/g, Kemira 製) を吸入ばく露 (1 時間/日 計 11 日間) した。母動物の肺で Ti が検出され、炎症 (BALF の好中球数増加) を認めたが、母および児動物の肝臓，児動物胃内の母乳中には Ti は検出されなかった。児動物の行動に関しては、14 週齢に実施したオープンフィールド試験において TiO₂ ばく露群の F1 児のフィールド中央部への侵入頻度および雌の中央部での滞在時間の減少がみられ、4 ヶ月齢に実施した聴覚性驚愕反応試験では雌に強いプレパルス抑制の増強効果がみられた。しかし、11-16 週齢に実施したモリス水迷路試験による記憶学習に関しては、F1 児に TiO₂ ばく露の影響は認められなかった。生殖能に関しては、生後 19 週に TiO₂ ばく露群の雄 F1 児を無処置の雌 CBA/J マウスと交配したところ、初回交配開始から F2 児出産までの期間が、有意ではないが、延長する傾向がみられた。</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 = 0.037 mg/m³ 計算式：42 mg/m³ × 0.708 × 1/8 × 1/100 (UF) = 0.037 mg/m³</p>

<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：あり 根拠：複数の <i>in vitro</i> の小核試験、<i>in vivo</i> 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（2次的）遺伝毒性が関与する。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がんの<u>可能性がある性が疑われる</u> IARC の発がん分類：2B (ヒトに対する発がんの<u>可能性がある性が疑われる</u>) (二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。) 根拠： 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）。 動物試験：十分な証拠 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。 閾値の有無：あり 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が、2 次的な遺伝毒性と考えられる。 [閾値ありの場合] LOAEL = 10.4 mg/m³ 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 19/100 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。 不確実性係数 UF = 1,000 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.023 mg/m³ 計算式： 10.4 mg/m³ × 18/8(時間補正) × 1/1,000(UF) = 0.023mg/m³</p>

	<p>参考[閾値なしの場合] (本項の計算は Appendix に記載)</p> <p>ユニットリスク (UR) : 報告なし</p> <p>発がんの過剰発生リスク (10^{-4})に相当するばく露濃度</p> <p>1) ナノ粒子の発がん性試験における肺腫瘍発生率と用量を直線外挿した場合 この値を基に、労働時間補正(18/8)と労働生涯補正 (45/75) を行う。 過剰発生リスク (10^{-4})に相当するばく露濃度= $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 労働生涯補正後の発がん過剰発生リスク (10^{-4})に相当するばく露濃度= $18.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 計算式 : $5 \mu\text{g}/\text{m}^3 / (45/75) \times (18/8) = 18.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$</p> <p>2) リスク評価の算出 ベンチマーク用量モデルから過剰発がんの肺内保持量(表面積用量)を算出し、MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。基本的には NIOSH の方法と類似しているが、モデル式の平均化をしていないこと、肺重量の基準値が異なる。1/1000 および 1/10000 の過剰発がん率より求めたナノ粒子の吸入ばく露濃度 (45 年ばく露) は、それぞれ、$0.28\text{-}0.30 \text{ mg}/\text{m}^3$、$0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$ である。</p> <p>3) NIOSH の報告 ベンチマーク用量モデルから過剰発がんの肺内保持量(表面積用量)を算出し、MPPD モデルによるヒトの吸入ばく露濃度を推定した。1/1000 および 1/10000 の過剰発がん率より求めたナノ粒子の吸入ばく露濃度 (45 年ばく露) は、それぞれ、$0.29 \text{ mg}/\text{m}^3$、$0.07 \text{ mg}/\text{m}^3$ である。</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA : $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ (二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 $0, 10, 50, 250 \text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、$250 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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 $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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とが肺の線維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠は無い。以上のことから、TLV-TWA 値として $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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。</p> <p>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⁾</p>

日本産業衛生学会：設定なし

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。ただし、当面15年程度の亜慢性のばく露期間を想定した許容濃度であり、10年程度での見直しを前提としている。

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

Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA)：1-100nmの範囲の粒子の個数基準濃度 (8時間労働)

Recommended benchmark limits：4.0 × 10⁴ /cm³