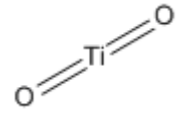


平成 27 年度ばく露実態調査対象物質の評価値について

酸化チタン

物質名	化学式 構造式	物理化学的性 状	生産量等 用途	重視すべき有害性 ①発がん性	重視すべき有害性 ②発がん性以外
〈名称、別名、CASNo.〉 名称：酸化チタン 別名：二酸化チタン CAS 番号：酸化チタン：13463-67-7	〈化学式〉 化学式：TiO ₂ 構造式 	〈外観、沸点、融点、蒸気圧〉 外観：無色～白色の結晶性粉末 沸点：2500～3000℃ 融点：1855℃ 密度：3.9～4.3 g/cm ³ 溶解性(水)：溶けない	〈生産量、輸入量、用途〉 生産量：173,904 トン(2013年) 輸入量：15,195 トン(2013年) 用途：塗料、化合織のつや消し、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、リノリウム用顔料、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、なっ染顔料、皮革(なめし剤)、アスファルトタイル	○発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：ラット(Grj:CD (SD)、雌雄、1群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m ³ 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 ヶ月間全身吸入ばく露した実験において、250 mg/m ³ 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 ³ 群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m ³ 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。 (各評価区分) IARC：2B (ヒトに対する発がんの可能性がある) (2006) 産衛学会：第 2 群 B (暫定分類 2015) EU CLP：調和された分類はない NTP 13th：設定なし ACGIH：A4 (ヒト発がん性について分類できない物質) (1996) DFG MAK：発がん性区分 3A (inhalable fraction: except for ultrafine particles) (DFG 2008)	○生殖毒性：判断できない 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。 ○神経毒性：判断できない 根拠：調査した範囲では、報告は得られていない。 ○遺伝毒性：判断できない 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。
○閾値の有無：判断できない 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする ○反復投与毒性に関する動物試験データ LOAEL = 5 mg/m ³ 根拠： 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。 ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に 0、5 mg/m ³ 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 ³ 相当)を 6 時間/日、5 日/週、24 か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 LOAEL は 5 mg/m ³ と考えられる。 不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10) 評価レベル = 0.04 mg/m ³ 計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。 = 5 mg/m ³ (LOAEL) × 1/(8/6) (時間補正) × 1/100 = 0.0375 mg/m ³				許容濃度等 ACGIH TLV-TWA：10 mg/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。)(1992) 根拠：ラットに二酸化チタン粉末を 0、10、50、250 mg/m ³ の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/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 10mg/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 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 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。 日本産業衛生学会：第 2 種粉塵；吸入性粉塵 1 mg/m³、総粉塵 4 mg/m³ 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(NIOSH 2015) 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(NIOSH 2011)	評価値(案) ○一次評価値 (リスクが十分に低いか否かの指標→行政指導の参考として活用) 一次評価値 なし (理由) 発がん性を示す可能性があり、遺伝毒性が判断できない場合で、生涯過剰発がん 1×10 ⁻⁴ レベルに相当するばく露濃度が設定できないため。 ○二次評価値 (健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標) 二次評価値 1mg/m³ (吸入性粉じんとして) (理由) 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。