

リスク評価書

No.52 (詳細)

酸化チタン(IV) (ナノ粒子を除く)
(Titanium(IV) oxide(except Nanoparticle))

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	10
別添2 有害性評価書	16
別添3 ばく露作業報告集計表	42
別添4 測定分析法	44

2016年12月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

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)
別 名： 二酸化チタン
化 学 式： TiO_2
分 子 量： 79.9
CAS 番号： 酸化チタン : 13463-67-7
 ルチル型 : 1317-80-2
 アナターゼ型 : 1317-70-0

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等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
沸 点：2500～3000 °C
融 点：1855 °C
溶解性 (水)：溶けない

(3) 生産・輸入量、使用量、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、レーザー、石鹼、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 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

(1) 発がん性

○発がん性 ヒトに対する発がん性が疑われる

根拠：ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1 群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m³ 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 か月間全身吸入ばく露した実験において、250 mg/m³ 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/m³ 群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m³ 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が疑われる。

(各評価区分)

IARC : 2B(2010)

日本産業衛生学会：第2群B（暫定分類 2015）

EU CLP：情報なし

NTP 13th：情報なし

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）

○閾値の有無の判断：判断できない

根拠：in vivo 遺伝毒性があると結論できないため。

（2）発がん性以外の有害性

○急性毒性：

吸入毒性：LC₅₀ > 5.09 mg/L（4h）（ラット）

経口毒性：LD₅₀ = 5,000 mg/kg bw 以上（ラット）

ヒトへの影響：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。

○皮膚刺激性／腐食性：判断できない

○目に対する重篤な損傷性／刺激性：なし

○皮膚感作性：なし

○呼吸器感作性：報告なし

○反復投与毒性：LOAEL = 5 mg/m³

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/m³ 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/m³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/m³ と考えられる。

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差（10）、LOAEL→NOAEL（10）

評価レベル = 0.04 mg/m³

計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。

$$= 5 \text{ mg/m}^3 \text{ (LOAEL)} \times 1/(8/6) \text{ (時間補正)} \times 1/100$$

$$= 0.0375 \text{ mg/m}^3$$

○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。

○遺伝毒性（変異原性を含む）：判断できない

根拠： *in vitro* 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、*in vitro* 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。*in vivo* 体細胞試験の結果は陰性であったが、二酸化チタンの肺細胞を用いた非標準的な *in vivo* 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、*in vivo* 遺伝毒性については結論できない。

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m³ (1992)

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)

根拠： ラットに酸化チタン (IV) 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、酸化チタン (IV) のばく露と呼吸器疾患との間には関連性が無かったと報告されている。さらに酸化チタン (IV) への職業ばく露と肺の線維化、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。

酸化チタン (IV) 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酸化チタン (IV) 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 (Oberdörster et al. 1992)。

○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

○ODFG 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/m³ (微粒子: fine)、

0.3 mg/m³ (超微粒子: ultrafine, including engineered nanoscale)

勧告 2011 年 (NIOSH 2011)

(4) 評価値：酸化チタン (ナノ粒子を除く)

○ 一次評価値：なし

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：1mg/m³

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。

3 ばく露実態評価：酸化チタン (ナノ粒子を除く)

(1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添 3 に添付)

平成21年における酸化チタン (IV) の有害物ばく露作業報告 (酸化チタン (IV) 全体を対象とし

ており、ナノ粒子には限らない。)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約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、混練又は加熱の作業」等であった。

(2) ばく露実態調査概要

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、酸化チタン(IV)の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、以下の作業で高いばく露がみられた。

- ①酸化チタン(IV)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

なお、篩い分けの作業を行っていた事業場は、酸化チタン(ナノ粒子)を製造していることが判明したところ、酸化チタン(ナノ粒子を除く)のリスク評価に当たっては、酸化チタンを用いての粉体塗装を行う事業場を対象として、さらにばく露実態を調査し、詳細なリスク評価を行う必要があるとされた。

○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

- ・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

○対象事業場における作業の概要

対象事業場における酸化チタン(ナノ粒子を除く。)の用途は、「他の製剤の製造原料として使用」、「対象物質の製造」、「顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用」であった。

酸化チタン(ナノ粒子を除く。)のばく露の可能性のある主な作業は、「袋詰め」、「分取・微調整」、「梱包」、「充填」、「投入」、「塗装」等の作業で、塗装作業以外の作業については、長いものでは1回当たり約1時間から2時間の作業を1日に数回繰り返す作業があったが、「塗装」の作業では、ほぼ1日塗装作業に従事しているものもあった。

また、作業環境はすべての作業が屋内で行われ、ばく露防止対策は一部の作業では局所排気装置が設置されていない、又は設置されていても有効に稼働していないものが認められた。呼吸用保護具についても概ね使用されていたが、一部に使用されていない状況が認められた。

○測定結果

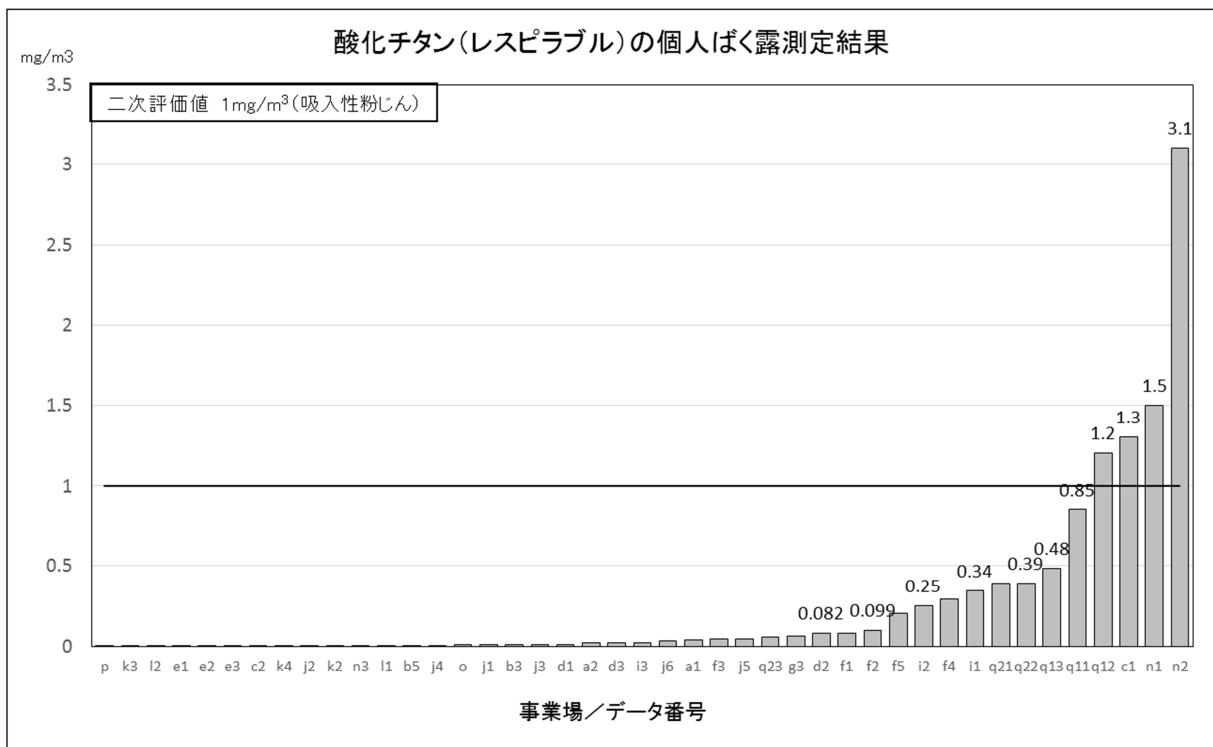
平成22年度から平成27年度に実施された、個人ばく露測定の最大値は、酸化チタン(ナノ粒子を除く)の粉体塗装をしている作業で、3.1mg/m³(吸入性粉じん)であった。

ばく露実態調査の結果、8時間 TWA の値が、二次評価値 (1 mg/m³) を超えたのは、平成 24 年度の 1 事業場で 1 名、平成 23 年度の 1 事業場で 2 名、平成 27 年度の 1 事業場で 1 名であった。

平成 22 年度から平成 27 年度の全データを用いて信頼率 90% で区間推定した上限値(上側 5%) は 1.4 mg/m³ となった。

スポット測定結果においては、酸化チタン (ナノ粒子以外) を粉体塗装している事業場 (C 事業場) における作業で、4.85 mg/m³ と最大であり、作業時間が 1 日 3 回の作業で 60~90 分間というものであった。

ばく露測定の結果、ガイドラインの規定 (個人ばく露最大値と区間推定上側限界値の大きい方をばく露最大値とする) によるばく露最大値である 8 時間 TWA 最大値 (3.1 mg/m³) が、二次評価値を上回り、高いばく露が確認された。



作業者	作業内容
n2	粉体塗料塗装作業(105分)、清掃 1 回(約10分)(モップ(乾式),圧縮エアークリナー)
n1	粉体塗料塗装作業(105分)、清掃 1 回(約10分)(モップ(乾式),圧縮エアークリナー)
c1	粉体塗料(白)補充作業(10分)
q12	酸化チタンが含有されている白系の塗料を用いて、金属製品の粉体塗装を行っていた。加えて、色替え時には床、作業衣等の清掃(エアークリナー)を実施。(2.5時間程度)
q11	
q13	白系塗料を用いた塗装の後の色替え時に、床や塗装機等の清掃に従事していた。ほかに塗装機の調整や短時間であるが吹付け塗装作業も担当。(計約2時間程度)
q22	酸化チタンが含有されている白系の塗料を用いて、静電粉体塗装を行っていた。加えて、色替え時には床、作業衣等の清掃(エアークリナー)を実施。(2.5時間程度)
q21	
i1	酸化チタン粉体投入・ミキサー内清掃(400分)
f4	篩い掛け(約2時間)
i2	酸化チタン計量・ふるい・投入(392分)

f5	篩い掛け(約3時間)
f2	サンプリング(2~3分間)
f1	F品バンカー(西)投入(6分間)
d2	造粒機ホッパー投入(3分)
g3	酸化チタンドラム缶充填、サンプリング(240分)
q23	白系塗料を用いた塗装の後の色替え時に、床や塗装機等の清掃に従事していた。ほかに塗装機の調整や塗装作業をアシストすることもあった。(計約2時間程度)
j5	包装・サンプル塗装・ロット切り換え(371分)
f3	袋詰め作業(約1時間)
a1	秤量(45分)、仕込み(3分)、排出(40分)、清掃(18分)
j6	包装・サンプル塗装・ロット切り換え(310分)
i3	検査(320分)
d3	匣鉢への移し替え(20分)
a2	秤量(35分)
d1	秤量、調合、空袋処理(21分)、フィルタープレスかき落とし(20分)
j3	投入・混合作業(60分)
b3	原料(酸化チタン)の端数計量作業(21分)
j1	酸化チタン計量作業(5分)
o	仕込み(約1分)、手吹き塗装(約75分)※色替え、清掃未実施
j4	投入・混合作業(44分)
b5	原料(酸化チタン)の投入作業(25分)
l1	原料秤量、投入作業(60分)
n3	上塗り作業(約210分)
k2	6S原料置場ベルトコンベヤ下部清掃(10分)6S原料ミル3階ベルトコンベヤ下部清掃(20分)
j2	酸化チタンの計量を行う作業者がいる作業場で酸化チタンを含まない粉体の計量を行った。
k4	6S原料ミル1階排石清掃(22分)
j2	電着塗装の前処理時に電着槽の近傍で作業(90分)
e3	巻取り作業(240分間)
e2	対象物質の直接の取扱はないが、対象物質を取り扱う作業場で他の作業を行っていた。
e1	チタンの投入作業(30分間)
l2	秤量作業を行う予定であったが、測定当日は計量作業を行わなかった。
k3	6S原料置場ベルトコンベヤ下部清掃(10分),6S原料ミル3階ベルトコンベヤ下部清掃(20分)
p	黒色粉体塗装の為、酸化チタンの含有なし。このためばく露無し 自動塗装機塗装ガン調整(約5分)、自動塗装(約70分)、塗装ブース清掃(約15分)

表：最大ばく露濃度の推定

使用データ数	43
個人ばく露実測データの最大値(TWA 値)	3.1 mg/m ³
コルモゴロフ・スミルノフ検定(K S 検定)	P 値>=0.1
	対数正規分布に適合する

区間推定上側限界値(信頼率 90%、上側 5%)	1.4 mg/m ³
(参考)上位 10 データで区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	3.3 mg/m ³
二次評価値	1 mg/m ³ (吸入性粉じんとして) (日本産業衛生学会)

(K S 検定にはエクセル統計 2012 を用いた)

4 リスクの判定及び今後の対応

(1) 酸化チタン (ナノ粒子) について (平成27年度詳細リスク評価書)

ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、リスクの高い作業としては、酸化チタン (ナノ粒子) を製造している事業場における充填又は袋詰め業務が確認された。当該業務のばく露レベルは、二次評価値 0.3mg/m³を超えるものであった。また、その要因を解析したところ、酸化チタン (ナノ粒子) のもつ物性や作業の態様から、酸化チタン (ナノ粒子) を製造している事業場における充填又は袋詰め業務については、作業工程に共通する問題と考えられる。

(2) 酸化チタン (ナノ粒子以外) について

ナノ粒子以外の酸化チタンについては、日本産業衛生学会における第2種粉塵 (吸入性粉じん) の許容濃度である 1mg/m³を二次評価値としたところであり、平成 22 年度のばく露実態調査で高いばく露が確認された粉体塗装の作業については、平成 27 年度にばく露実態調査を実施したところ、個人ばく露測定の結果、最高で 1.2 mg/m³と二次評価値を超えるばく露をしていることが明らかとなった。酸化チタンを粉体塗装している事業場については、作業工程に共通する問題と考えられる。

(3) 今後の対応について

酸化チタンは、吸入による健康障害のおそれがあるものと考えられるところ、ばく露実態調査の結果、高いリスクが作業工程に共通して確認されたことから、その製造・取扱作業において、労働者の健康障害防止措置の検討が必要と考えられる。

なお、健康障害防止措置の検討に当たっては、酸化チタン (ナノ粒子) の充填又は袋詰めにおいて高いばく露が確認されたこと、及び酸化チタン (ナノ粒子以外) の粉体塗装の作業について、二次評価値を超えた個人ばく露測定の結果が出ていることに留意が必要である。

また、これまで測定に用いてきた個人ばく露測定方法や作業環境測定方法では、ナノ粒子とそれ以外の粒子の区別がつけられないことにも留意が必要である。

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>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ > 5.09 mg/L (4h) 経口毒性：LD₅₀ > 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経口毒性：LD₅₀ > 5,000 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データ無し 経皮毒性：LD₅₀ = データ無し</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性: 判断できない</p> <p>根拠：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。</p> <p>50 人のボランティアによるパッチテストにおいて、ワセリンに 50%の濃度で調製した二酸化チタンは刺激性を示さなかった。</p> <p>(参考)</p> <p>0.5 g の二酸化チタンを 0.25 mL の脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたってウサギ(New Zealand White、雄 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したが、いずれの観察時間においても皮膚反応はみられず、皮膚刺激性はみられなかった。</p> <p>0.5 g の二酸化チタンを脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたって ウサギ 6 例(New Zealand White、雌雄各 3 例)の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したところ、1 時間後には 2/6 例に軽度の紅斑と 1/6 例に中等度の紅斑が、24 時間後には 3/6 例に軽度の紅斑が、48 および 72 時間後には 1/6 例に軽度の紅斑がみられたが、これらの影響には回復性がみられた。いずれの観察時間においても浮腫はみられなかった。二酸化チタンは刺激性なしと考えられた。</p>

	<p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>根拠：約 57 mg の二酸化チタンをウサギ (New Zealand White) の下部結膜嚢(右側)に適用し、適用後、1, 24, 48 および 72 時間の角膜、虹彩、結膜の反応を Draize に従ってスコア化した。まず 1 匹に適用し、重篤な影響が認められなかったことからさらに 2 匹のウサギに適用した。1 および 24 時間後の観察において、結膜の発赤(スコア 1 または 2)が 3 例全てのウサギにみられたが、24 あるいは 48 時間後には正常な状態に回復した。フルオレセイン(蛍光)染色検査において角膜の傷害はみられなかった。以上のように、二酸化チタンはウサギに対し眼刺激性はみられなかった。この他の 2 試験においても眼刺激性はみられなかった。</p>
ウ 感 作 性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：290 人の皮膚疾患患者に、ワセリンに 5%の濃度で調製した二酸化チタンのパッチテストを行ったが接触性皮膚炎はなかった。</p> <p>Hartley 系雄性モルモット 20 匹を用いた Buehler 法の試験において、惹起適用後 24 および 48 時間に皮膚反応を観察したが、20 例の動物いずれにおいても皮膚反応はみられず、感作性はなかった。</p> <p>CBA/JHsd 系雌性マウスを用いた LLNA (Local lymph node assay；マウス局所リンパ節増殖試験)において、0% (溶媒対照)、5%、25%、50%または 100%の濃度の二酸化チタン 25 μL をマウス(5 匹/群)の耳介に 3 日間(Day 0-2)にわたって塗布した後、Day 5 に RI 標識物質(3H-チミジン)20 μCi を静脈内投与し、投与 5 時間後に耳介リンパ節を採取した。陽性対照物質および陽性対照溶媒も同時に試験した。RI 標識物質の取込量を測定したところ、Stimulation index(SI)は 3.0(陽性と判定される基準)以下であり、二酸化チタンは皮膚感作物質ではないと考えられた(SIDS2013a、ECHA2006)。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲では、報告は得られていない。</p>

<p>エ 反復投与 毒性(生殖毒 性/遺伝毒性/ 発がん性は除 く)</p>	<p>LOAEL = 5 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、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、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>実験動物での LOAEL が最小であった下記の試験の数値を用いる。</p> <p>ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に 0、5 mg/m³ 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/m³相当)を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ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 LOAEC は 5 mg/m³ と考えられる。</p> <p>(参考)</p> <p>ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1 群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m³ のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.5 - 1.7 μm、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ : < 13 μm)を 6 時間/日、5 日/週、2 年間全身吸入ばく露したが、何れの群においても死亡の増加はみられなかった。ばく露による影響として、250 mg/m³ の群でヘマトクリットおよびヘモグロビンの上昇が、全ての投与群で白血球数および好中球数の上昇とリンパ球数の減少、カルシウム濃度の減少、50 mg/m³ 以上の群で肺および胸腺重量の増加がみられた。また、50 mg/m³ 以上の群で、ばく露量に相関したダスト細胞(粒子を取り込んだマクロファージ)の集積、泡沫マクロファージ、肺胞タンパク症、肺胞の細気管支化、コレステリン肉芽腫、肺炎、巣状胸膜炎がみられ、全ての投与群で肺炎、気管炎、鼻腔前部の扁平上皮化生を伴う鼻炎の発生率の上昇がみられた。10 mg/m³ 群において気管炎、鼻腔前部の扁平上皮化生を伴う鼻炎、肺炎、細気管支炎の発生率の上昇がみられたことから、LOAEL を 10 mg/m³ とする。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL(10)</p> <p>評価レベル = 0.04 mg/m³</p> <p>計算式：労働時間 8 時間への補正：(8/6)で補正。</p> <p style="text-align: center;">= 5 mg/m³ (LOAEL) × 1/(8/6) (時間補正) × 1/100 = 0.0375 mg/m³</p>
--	--

<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>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。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL=1,000mg/kg/day</p> <p>ラット(Sprague-Dawley、10匹/性/群)に0、1,000 mg/kg bw/day(限度試験)の用量で、雄動物は交配前2週間、交配中および交配後約2週間にわたって、雌動物は交配前2週間、交配中、妊娠期間および授乳期間3日後まで、二酸化チタンを強制経口投与した。観察期間中、親動物の一般状態、体重、摂餌量、交配、妊娠、分娩、臓器重量、剖検および組織学的検査において投与に関連した変化はみられなかった。児動物についても一般状態、体重、生存指数、外表奇形および性比に投与に関連した変化はみられなかった。したがって、生殖発生毒性のNOAELは1,000 mg/kg bw/dayであった。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル = 600 mg/m³</p> <p>計算式： 1,000 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m³ = 600mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>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。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1群各性80匹)に0、10、50、250 mg/m³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ヵ月間全身吸入ばく露した実験において、250 mg/m³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/m³群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m³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が疑われる。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする</p>

	<p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>NOAEL = 50 mg/m³</p> <p>根拠：上記試験結果から発がん性の NOAEL を 50 mg/m³ として採用し計算する。</p> <p>不確実係数 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=3.75 × 10⁻¹ mg/ m³</p> <p>計算式：50 mg/ m³ × 6/8 × 1/100=3.75 × 10⁻¹ mg/ m³</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</p>
ク 神経毒性	調査した範囲では、報告は得られていない。
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m³ (1992) (ACGIH2015)</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し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癌の形成を認めた。なお 10mg/m³ の投与群では肺の気腔 (air-space) に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、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。</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判断できない結果であることから、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。</p> <p>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</p> <p>DFG MAK：設定なし、発がん性区分 3A</p> <p>NIOSH</p> <p>職業性発がん物質 勧告 1988 年(NIOSH 2015)</p> <p>2.4 mg/m³ (微粒子:fine)、0.3 mg/m³ (超微粒子:ultrafine, including engineered nanoscale) 勧告 2011 年 (NIOSH 2011)</p> <p>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、ラットでの微粒子二酸化チタンの慢性吸入試験において、250 mg/m³ で肺腫瘍 (非悪性) がみられたこと</p>

による。

その後、平均濃度 10 mg/m^3 の超微粒子二酸化チタンに 2 年間吸入ばく露したラットにおいて、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、後者の研究において二酸化チタン工場の男性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 ($p < 0.05$) はみられなかった。

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、二次的な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) を用いた動物慢性吸入実験による、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と表面積と関連する PSLT 粒子類のがん発症反応による。従って、Heinrich らの試験 (Heinrich 1955) およ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。微粒子二酸化チタンについての疫学研究のほとんどは、動物の用量-反応データを支持するか否定するかを決定する統計学的検出力が不十分であり、結論できない。これは、弱い発がん物質に共通してみられる。唯一の動物慢性吸入試験では、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 のばく露試験においても報告されている。現在の吸入毒性試験の方法からみると 100 mg/m^3 を超えるばく露は高すぎる濃度である。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（ICSC 2002）

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) 物理化学的性状（ICSC 2002）

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（ICSC 2002）

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

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、レーザー、石鹼、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

4. 健康影響

(注) 結晶形態および粒径について、情報が得られなかった場合は記載していない

【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

- ・雌雄ラット(3匹/性/群)に4種の二酸化チタン(厚い血小板形ルチル型、薄い血小板形ルチル型、非晶質ルチル型、アナターゼ型)、0、200 mg/kg(設定濃度、約30 mg/kg/bw相当)の濃度で餌に混入して7日間にわたって投与し、その後、対照飼料を3日間与えた。投与終了後、1、24、72時間後に組織中(肝臓、腎臓、筋肉、全身血液)、および72時間にわたって採取した尿および糞中のチタン含量を測定した。各剖検時間あたり、3匹/性/群の動物を用いた。糞が主要な排泄経路であり、糞への排泄の割合は、全ての投与群で同程度であった。投与終了後から72時間の糞中へのチタンの平均排泄総量は雄で1.1-2.2 mg、雌で1.1-1.3 mgであった。全ての投与群で尿への排泄および全身のチタン含量は定量限界以下であり、肝臓、腎臓および筋肉にはチタンは検出されなかった。尿への排泄量の結果に基づき、本試験では4種の二酸化チタンの吸収の差は見いだせなかった(SIDS 2013a)。
- ・二酸化チタンを0.25%の濃度で餌に添加してラットに投与した結果、7日間で投与量の92%が糞中に排泄され、そのほとんどが2日以内の排泄であった(環境省 2010)。
- ・12.5 mg/kg bw/day の二酸化チタン(粒子径0.5 μm)を10日間強制経口投与したラットでは、体内のTi粒子は腸間膜のリンパ組織で最も多くみられ、次いで大腸や腹膜、肝臓にもあり、小腸や脾臓、肺でもわずかにみられたが、心臓や腎臓にはなかった。体内への取り込みは投与量の11.9%と見積もられたが、胃や大腸等の組織を除外しても6.5%が吸収されたことになり、ポリスチレンラテックスの微粒子を投与した場合の吸収率と同程度であった(環境省 2010)。
- ・雄ラットに空気動学的質量中央粒径(MMAD)が1.0 μmのアナターゼ型二酸化チタンを16.5 mg/m³、MMADが0.83 μmのルチル型二酸化チタンを19.3 mg/m³の濃度で7時間吸入させ、1、8、27、132日後に1群8~10匹の雄ラットの肺への沈着量を確認した。ばく露終了時(day0)の肺沈着量はアナターゼ型で136±14 μg、ルチル型で151±30 μgと推定され、132日後の肺沈着量はアナターゼ型で23±11 μg、ルチル型で23±9 μgであった。1、8、27および132日後の肺沈着量にアナターゼ型、ルチル型に有意な差はみられず、肺クリアランスの半減期はそれぞれ51日と53日であった(SIDS 2013b)。
- ・雄ラット(6匹/群)に0(生理食塩液)、0.5、5.0 mg/匹のアナターゼ型またはルチル型二酸化チタンを気管内投与し(陽性対照群の5匹にはPbOを1 mg/匹投与)、投与24時間後に肺胞洗浄液の検査を実施した。細胞数および細胞分布にアナターゼ型、ルチル型に差異はみられなかった。5.0 mg/匹群では、肺胞洗浄液中の多核白血球およびペルオキシダーゼ陽性肺胞マクロファージの増加がみられた。陽性対照群では各パラメータの増加がみられた(SIDS 2013a)。
- ・二酸化チタン(0.1~0.4 μm)をラットに10、50、250 mg/m³の濃度で2年間(6時間/日、5日/

週)吸入させた試験では MMAD は 1.5~1.7 μm であり、粒子の大部分は細気管支周囲および肺血管周囲組織内の粉じん細胞中に蓄積していたが、一部の粒子は気管支周囲のリンパ管や肺血管から全身の循環系に入り、ばく露濃度に対応して肝臓の小葉周辺や、脾臓の白脾髄などにも移動することが示された(環境省 2010) (SIDS 2013a)。

- サイズの異なる 2 種類のナノ二酸化チタン(一次粒径：25 nm または 80 nm)またはファイン二酸化チタン(一次粒径：155 nm)5 g/kg を雌雄 CD-1(ICR)マウスに単回経口投与した。投与 2 週後の雌マウスにおいて、チタンは主に肝臓、腎臓、脾臓および肺に蓄積し、3 群の比較では、80 nm 二酸化チタン投与群では肝臓で最も高く、25 nm 二酸化チタンおよび 155 nm 二酸化チタン投与群では脾臓で最も高かった(産衛 2013)。
- ナノ二酸化チタン(一次粒径：20 ~30 nm、比表面積：48.6 m^2/g)または顔料グレード二酸化チタン(粒子サイズ中央値：200 nm)を各々 88 mg/m^3 、274 mg/m^3 の重量濃度にて雄性 Wistar ラットに 5 日間連続鼻部吸入ばく露を行い、組織内のチタンを測定した。両サイズとも、肝臓、腎臓、脾臓および嗅球を含む脳においてチタンは検出されなかったが、縦隔リンパ節ではチタンが検出された(産衛 2013)。
- ナノ二酸化チタン(平均一次粒径：71 nm、比表面積：23 m^2/g)またはファイン二酸化チタン(平均一次粒径：155 nm、比表面積：10 m^2/g)の 500 $\mu\text{g}/\text{匹}$ を雌 CD-1 マウスに、隔日に、15 回鼻腔内注入、脳組織による ICP-MS によりチタンレベルを測定した。チタンレベルは海馬で最も高く、次いで嗅球で高く、小脳および大脳皮質で検出された(産衛 2013)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

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
吸入、LC ₅₀	情報なし	> 5.09 mg/L (4h 鼻部) (粒子径 < 3.5 μm 20%、 MMAD 7.0 μm) (SIDS 2013b)	情報なし
経口、LD ₅₀	> 5,000 mg/kg bw (155 nm および 25~80) (Wang 2007)	> 5000 mg/kg bw (SIDS 2013b) > 2000 mg/kg bw (SIDS 2013b)	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

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（IARC 1989）。
- ・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（IARC 1989）。
- ・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（IARC 1989）。

経口投与

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

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（IARC 1989）。

イ 刺激性および腐食性

- ・0.5 g の二酸化チタンを 0.25 mL の脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたってウサギ（New Zealand White、雄 3 例）の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したが、いずれの観察時間においても皮膚反応はみられず、皮膚刺激性はみられなかった（SIDS 2013a）（SIDS 2013b）。
- ・0.5 g の二酸化チタンを脱イオン水に湿らせて 4 時間にわたってウサギ 6 例（New Zealand White、雌雄各 3 例）の剃毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付除去後、温水で洗浄し、1、24、48 および 72 時間後に Draize 法に従って皮膚反応を観察したところ、1 時間後には 2/6 例に軽度の紅斑と 1/6 例に中等度の紅斑が、24 時間後には 3/6 例に軽度の紅斑が、48 および 72 時間後には 1/6 例に軽度の紅斑がみられたが、これらの影響には回復性がみられた。いずれの観察時間においても浮腫はみられなかった。二酸化チタンは刺激性なしと考えられた（SIDS 2013a）（SIDS 2013b）。
- ・約 57 mg の二酸化チタンをウサギ（New Zealand White）の下部結膜嚢（右側）に適用し、適用後、1、24、48 および 72 時間の角膜、虹彩、結膜の反応を Draize に従ってスコア化した。まず 1 匹に適用し、重篤な影響が認められなかったことからさらに 2 匹のウサギに適用した。1 および 24 時間後の観察において、結膜の発赤（スコア 1 または 2）が 3 例全てのウサギにみられたが、24 あるいは 48 時間後には正常な状態に回復した。フルオレセイン（蛍光）染色検査において角膜の傷害はみられなかった。以上のように、二酸化チタンはウサギに対し眼刺激性はみられなかった。この他の 2 試験にお

いても眼刺激性はみられなかった(SIDS 2013a) (SIDS 2013b)。

ウ 感作性

- ・ Hartley 系雄性モルモット 20 匹を用いた Buehler 法の試験において、惹起適用後 24 および 48 時間に皮膚反応を観察したが、20 例の動物いずれにおいても皮膚反応はみられず、感作性はなかった(SIDS 2013a)。
- ・ CBA/JHsd 系雌性マウスを用いた LLNA (Local lymph node assay; マウス局所リンパ節増殖試験) において、0% (溶媒対照)、5%、25%、50%または 100% の濃度の二酸化チタン 25 μL をマウス(5 匹/群)の耳介に 3 日間(Day 0-2)にわたって塗布した後、Day 5 に RI 標識物質(^3H -チミジン)20 μCi を静脈内投与し、投与 5 時間後に耳介リンパ節を採取した。陽性対照物質および陽性対照溶媒も同時に試験した。RI 標識物質の取込量を測定したところ、Stimulation index(SI)は 3.0(陽性と判定される基準)以下であり、二酸化チタンは皮膚感作物質ではないと考えられた(SIDS 2013a) (ECHA 2006)。
- ・ 妊娠 14 日の BALB/c マウスと非妊娠マウスに、粒子状物質(TiO_2 または DEP : ディーゼル排ガス粒子)あるいは分散媒のみを鼻腔内投与し、肺の炎症反応を評価した。さらに投与を受けた妊娠雌の産児に対して、卵アルブミンで感作誘導し、その後の惹起試験で気道の過敏性とアレルギー性炎症反応を調べた。非妊娠雌の肺は TiO_2 粒子に対してわずかな反応しか示さなかったのに対して妊娠雌では TiO_2 または DEP(ディーゼル排ガス粒子)に対して明確で持続的な急性炎症反応を示した。 TiO_2 または DEP のばく露を受けた雌の産児では、卵アルブミンに対する惹起試験で気道の過敏性とアレルギー性炎症反応が見られ、妊娠期の粒子ばく露が児の喘息感受性を増加させた。以上は妊娠により低毒性粒子に対する肺の炎症反応が増加すること、環境粒子状物質へのばく露が粒子の毒性によらず児のアレルギー感受性を増大させることを示す(Fedulov 2007)。

エ 反復投与毒性 (生殖、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

- ・ ラット (Wistar, 雄、対照群 23 匹、ばく露群 22 匹) に二酸化チタンを 10~328 mppcf (注 ; 1~32.8 mg/m^3 に相当)(10^6 particles/ ft^3) 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。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小さな巣状の肺気腫を示す領域が生じたが、炭末でみられたものと同様であった。結論として、二酸化チタンによる特異的な病変はみられなかった。(ACGIH 2001、SIDS 2013b)。
- ・ ラット(Crj: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 、約 84%の粒子が吸入可能なサイズ : < 13 μm)を 6 時間/日、5 日/週、2 年間全身吸入ばく露したが、何れの群においても死亡の増加はみら

れなかった。ばく露による影響として、250 mg/m³ の群でヘマトクリットおよびヘモグロビンの上昇が、全ての投与群で白血球数および好中球数の上昇とリンパ球数の減少、カルシウム濃度の減少、50 mg/m³ 以上の群で肺および胸腺重量の増加がみられた。また、50 mg/m³ 以上の群で、ばく露量に相関したダスト細胞(粒子を取り込んだマクロファージ)の集積、泡沫マクロファージ、肺胞タンパク症、肺胞の細気管支化、コレステリン肉芽腫、肺炎、巣状胸膜炎がみられ、全ての投与群で肺炎、気管炎、鼻腔前部の扁平上皮化生を伴う鼻炎の発生率の上昇がみられた。10 mg/m³ 群において気管炎、鼻腔前方部の扁平上皮化生を伴う鼻炎、肺炎、細気管支炎の発生率の上昇がみられたことから、LOAEL を 10 mg/m³ とする (SIDS 2013b)。

- ラット(Fischer344、雌、1群 65匹)に 0、10、50、250 mg/m³ (実測値 0、9.5、47.7、239.1 mg/m³) のルチル型二酸化チタン(MMAD : 1.44 μm、GSD 1.71) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間全身吸入ばく露したが、死亡はみられなかった。回復群は、ばく露終了後 4、13、26、52 週間にわたって観察した。肺および肺部リンパ節における二酸化チタン量は、ばく露濃度に相関して上昇した。50 および 250 mg/m³ 群では肺の過負荷がみられ、また、マクロファージと好中球の増加、可溶性炎症マーカーの出現といった炎症を示す所見がみられた。250 mg/m³ 群ではばく露終了後の回復期間を通して炎症反応の上昇が継続し、同群では進行性の上皮および線維増殖性変化を伴う肺の病変がみられた。同群でのこれらの上皮の変化は肺の増殖性試験において肺胞細胞のラベルの上昇がみられたことから明らかであった。以上の結果から、本試験における NOAEC は 10 mg/m³ と考えられる (SIDS 2013a)。
- ラット(Wistar、雄)に 0、25、50 mg/m³ のルチル型二酸化チタン(MMAD : 2.1、GSD 2.2) を 7 時間/日、5 日/週、13 週間以上 (25 mg/m³ 群は 209 日間、50 mg/m³ は 118 日間) 全身吸入ばく露した。継時的に 6 時点で剖検したが、各剖検につき、通常は 12 匹/群(6 匹は肺胞洗浄液検査、6 匹は負荷量測定)を用いた。最終ばく露時点での低用量および高用量の肺負荷はそれぞれ 24 および 17 mg/g であった。平均リンパ節負荷および多核細胞数(PMN)は、ばく露量の増加に伴って上昇した。50 および 25 mg/m³ 群において 69 日および 139 日ばく露後には、リンパ節負荷が高くなるに従い、高度の炎症がおきた。高用量および低用量群における推定 PMN はそれぞれ 28% および 16% であった。肺胞マクロファージ数は対照群と同程度であった。二酸化チタンは有意な線維化活性を示さなかった。したがって二酸化チタンの LOAEC は、ばく露に関連したリンパ節負荷に伴う好中球上昇がみられた濃度である 25 mg/m³ 群と考えられる (SIDS 2013b)。
- ラット(Fischer344/N、雌、6 匹/濃度群、18 匹/対照群)に 0、0.1、1.0、10 mg/m³ の二酸化チタン(MMAD : 1.3、GSD 2.6、呼吸可能分画についての情報なし) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間にわたって鼻部ばく露し、ばく露終了 1 週間後に肺負荷を確認した。肺胞洗浄液(BALF)検査をばく露終了から 1、8 および 24 週間後に実施し、組織学的検査を 24 週後に実施した。肺負荷は 420 μg/g までになったが、いずれのばく露後時間においても BALF 検査において変化はみられず、組織学的変化もみられなかった。した

がって、本試験における NOAEC は 10 mg/m^3 と考えられる (SIDS 2013a)。

- ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に $0, 5 \text{ mg/m}^3$ のルチル型二酸化チタン(MMAD: $1.1 \mu\text{m}$ 、GSD 1.6、呼吸可能分画 78%、 $3.87 \pm 0.28 \text{ mg/m}^3$ 相当)を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ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 LOAEC は 5 mg/m^3 と考えられる(SIDS 2013b)。
- マウス(B6C3F1、雌、73 匹/群)およびハムスター(Lak:LVG Syrian、雌、73 匹/群)に $0, 10, 50, 250 \text{ mg/m}^3$ のルチル型二酸化チタン(MMAD: マウス; $1.39 \mu\text{m}$ 、ハムスター; $1.36 \mu\text{m}$)を 6 時間/日、5 日/週、13 週間にわたってばく露し、ばく露終了後、4、13、26、52 週間の回復群を設けた。肺パラメーターとして炎症、細胞毒性、肺胞細胞増殖、組織学的変化を評価した。肺およびリンパ節における二酸化チタン粒子負荷は濃度に相関して上昇した。50 および 250 mg/m^3 群では、炎症がみられたことが、BALF 中のマクロファージと好中球の上昇並びに可溶性炎症指標の上昇から明らかであった。以上の結果から、マウスおよびハムスターに対する NOAEC は 10 mg/m^3 であった (SIDS 2013a)。
- Syrian Golden ハムスター雌雄 132 匹を 1 群とし、 $0, 40 \text{ mg/m}^3$ の二酸化チタン(MMAD: $1.1 \mu\text{m}$)を 4 ヶ月間吸入(6 時間/日、5 日/週)させ、5 ヶ月から $0, 30 \text{ mg/m}^3$ に下げて 18 ヶ月まで吸入させた結果、ばく露群の時間加重平均濃度は 32 mg/m^3 であった。一般状態や生存率、体重、血液、臨床生化学において影響はみられなかったが、 32 mg/m^3 群の雄は 3 ヶ月後、雌は 9 ヶ月後の検査時から肺の相対重量に有意な増加を認め、分葉好中球数の増加とリンパ球百分率の減少は軽度だが有意差があり、肺は軽度の炎症反応を示していた。また、 32 mg/m^3 群では気管支肺胞洗浄液検査からも肺の慢性炎症が明らかであり、組織検査では肺胞で多巢性の多形核白血球浸潤、細気管支-肺胞以降部で過形成、肺で線維化、肺に関連したリンパ節でリンパ系細胞の過形成がいずれも高い発生率でみられた(環境省 2010)。

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(IARC1989)。
- 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(IARC1989)。
- Sprague-Dawley ラット雄 20 匹を 1 群とし、二酸化チタンの微粒子(ルチル型 $0.3 \mu\text{m}$) または超微粒子(棒状のアナターゼ型 $0.2 \times 0.035 \mu\text{m}$ または粒状のアナターゼ型 $0.01 \mu\text{m}$)を $1, 5 \text{ mg/kg bw}$ の用量で単回気管内投与し、3 ヶ月間観察した試験では、微粒子または超微粒子で炎症反応の程度に違いはなかった(環境省 2010)。

- ・ルチル型の微粒子または超微粒子、アナターゼ型とルチル型を混合(8:2)した超微粒子を用いて同様に気管内投与して観察した結果、ルチル型の微粒子または超微粒子では一過性の炎症が生じただけであったが、アナターゼ型混合物では肺の炎症反応や細胞毒性、増殖作用がより強く現れ、結晶構造の違いによる表面活性の差が重要な要因であることが示唆された(環境省 2010)。

経口投与

- ・ラット(Sprague-Dawley、雌雄、5匹/性/群)に0(溶媒対照、1%メチルセルロース溶液)、250、500、1000 mg/kg bw/dayの用量で二酸化チタンを28日間にわたって強制経口投与した。さらに、対照群および最高用量群については5匹/群の回復群を設け、投与終了後14日間、観察した。雌雄、何れの群においても死亡はみられなかった。投与による影響として、被験物質の色の糞、機能行動検査におけるわずかな変化、血液学的検査並びに血液生化学的検査におけるいくつかの項目の変化、肝臓並びに胸腺重量の変化がみられたが、これらの変化は毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。したがって、NOAELは1,000 mg/kg bw/dayと考えられた(SIDS 2013a)。
- ・ラット(Crl:CD(SD)IGS BR、雄、5匹/群)に0および24,000 mg/kg bw/dayの用量で28日間にわたって強制経口投与したが、投与による影響はみられず、NOAELは24,000 mg/kg bw/dayと考えられた(SIDS 2013a)。
- ・ラット(Fischer344、雌雄、1群50匹)を二酸化チタン被覆雲母(二酸化チタン28%、雲母72%から成る10-35 μmの平面片)を1、2、5%の濃度で含む混合飼料で130週間飼育した。その結果、生存率や体重、血液学的および血液生化学的検査に影響はみられなかったが、雄ラットで投与量に相関した白内障の発生の増加がみられた(対照群:2/43、2.3%、5%群:12/46、26%、 $p<0.05$)。130週後の生存数は雌雄ともに5%群で最も多かったが、5%群の雄で26/50匹に副腎髄質過形成がみられ、その発生率は有意に高かった。このため、1、2%群で未検鏡であった組織標本も含めて再検査したところ、5%群での副腎髄質過形成の発生率は依然として有意に高かったが、対照群との差は半減し、腫瘍も含めた副腎髄質での増殖性病変の発生率は5%群と対照群でほぼ同様であり、投与に関連した影響はなかったと判断された(SIDS 2013b)(環境省 2010)。
- ・ラット(Fischer 344、雌雄、1群50匹)に0、25,000および50,000 ppmの二酸化チタンを含む飼料を7日/週、103週間にわたって与え(0、1,250および2,500 mg/kg bw/day相当)、1週間観察後、104週に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であった。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。変性、増殖性および炎症性変化の発生頻度もFischer 344ラットで加齢性変化として通常観察される自然発生性の病変であった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられなかった(SIDS 2013a)。
- ・マウス(B6C3F1、雌雄、1群50匹)に0、25,000および50,000 ppmの二酸化チタンを含む飼料を7日/週、103週間にわたって与え(0、3,250および6,500 mg/kg bw相

当)、104 週後に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であった。雄マウスでは死亡率の上昇はみられなかったが、雌マウスでは投与量に相関した死亡率の有意な上昇($p = 0.001$)がみられた。平均体重には変化はなかった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられなかった。変性、増殖性および炎症性変化も B6C3F1 マウスの加齢性変化として通常観察される数と種類であった(SIDS 2013a)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・調査した範囲では、情報は得られなかった。

経口投与

- ・ラット(Sprague-Dawley、10 匹/性/群)に 0、1,000 mg/kg bw/day(限度試験)の用量で、雄動物は交配前 2 週間、交配中および交配後約 2 週間にわたって、雌動物は交配前 2 週間、交配中、妊娠期間および授乳期間 3 日後まで、二酸化チタンを強制経口投与した。観察期間中、親動物の一般状態、体重、摂餌量、交配、妊娠、分娩、臓器重量、剖検および組織学的検査において投与に関連した変化はみられなかった。児動物についても一般状態、体重、生存指数、外表奇形および性比に投与に関連した変化はみられなかった。したがって、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day であった(SIDS 2013a)。

カ 遺伝毒性

In vitro

- ・ネズミチフス菌の複数の菌株および大腸菌 2 菌株を用いた Ames 試験において、二酸化チタンは代謝活性化系の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった(SIDS 2013a)。
- ・マウスリンフォーマ L5178Y TK+/-細胞を用いたマウスリンフォーマ試験において、二酸化チタンは代謝活性化系の有無に係わらず変異原性はなかった(SIDS 2013a)。
- ・二酸化チタンは *in vitro* でチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)およびヒトリンパ球に対し、代謝活性化系の有無に係わらず染色体異常誘発性を示さなかった(SIDS 2013a)。
- ・CHO-K5 細胞では、二酸化チタンは小核を誘発しなかったが、CHO-K1 およびヒトリンパ球では小核を誘発した(SIDS 2013a)。
- ・CHO-K1 ならびにヒトリンパ球を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換(SCE)試験において、二酸化チタンは両細胞で SCE 頻度を上昇させたが、CHO 細胞では SCE 頻度の上昇をおこさなかった(SIDS 2013a)。
- ・枯草菌 H17(rec+)株および M45 (rec-) 株を用いた組み換え修復試験において、二酸化チタンは陰性であった(SIDS 2013a)。

In vivo

- ・ 二酸化チタンはマウス骨髄細胞において染色体異常を誘発せず、マウス骨髄細胞における小核の出現率を有意に上昇させることもなかった(SIDS 2013a)。
- ・ ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において、二酸化チタンは陰性であった(SIDS 2013a)。
- ・ 非標準的な *hprt* 遺伝子突然変異試験において、ラットに二酸化チタンをばく露した後のⅡ型肺胞上皮細胞の *hprt* 突然変異が有意に上昇した(SIDS 2013)。

以上より、二酸化チタンは、*in vitro* 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、*in vitro* 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。*In vivo* における体細胞を用いた試験の結果は陰性であったが、ラットの肺胞細胞を用いた非標準的な遺伝子突然変異試験において陽性の結果が得られていることから、二酸化チタンの *in vivo* 遺伝毒性については結論できない(SIDS 2013a)。

	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 (Ames試験)	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 、 100～5,000 µg/plate (+/-S9)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537、大腸菌WP2、 WP2 <i>uvrA</i> 、100～5,000 µg/plate (+/-S9)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA97、TA98、大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 、 100 ~10,000 µg/plate (+/-S9)	—
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ、L5178Y TK +/-細胞、31 ~500 µg/mL (+/-S9)	—
		マウスリンフォーマ、L5178Y細胞 clone 3.7.2C、1.56 ~50 µg/mL (+/-S9)	—
	染色体異常試験	CHO細胞 125 ~2,500 µg/mL (+/-S9mix)	—

		CHO細胞 試験1; 68.72 ~800 µg/mL (-S9) 167.8 ~800 µg/mL (+S9) 試験2; 167.8 ~800 µg/mL (+S9))	—
		ヒトリンパ球 10~100 µg/mL (+/-S9)	—
		CHO細胞 15 ~25 µg/mL (+/-S9mix)	—
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球、1 ~10 µM、	<i>in vitro</i> での酸化ストレスによるDNA損傷の亢進
		CHO-K1細胞、1 ~20 µM	+
		CHO-K5細胞 0.025 ~10.0 µg/mL (-S9) 0.25 ~10.0 µg/mL (+S9)	—
	姉妹染色分体交換試験(SCE)	CHO-K1細胞、1 ~5 µM	+
		CHO細胞、2.5 ~25 µg/mL (+/-S9)	—
		ヒト末梢血リンパ球、1 ~10 µM	<i>in vitro</i> での酸化ストレスによるDNA損傷の亢進
	枯草菌組み換え修復試験(Rec-assay)	枯草菌H17 (rec+), M45 (rec-), 0.005 ~ 0.5M	—
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	骨髓細胞、B6C3F1マウス、雄8匹/群、625 ~2,500 mg/kg bw、単回腹腔内投与	—
	小核試験	骨髓細胞、B6C3F1マウス、雄各> 5匹/群、24時間間隔3回、腹腔内投与、 試験1; 0 ~1,000 mg/kg bw 試験2; 0 ~1,500 mg/kg bw	—
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 混餌試験: 1500 ppm 投与: 5,680 ppm	—
	<i>hprt</i> 遺伝子突然変異試験	ラットII型肺胞上皮細胞、10、100 mg/kg bw	+

— : 陰性 + : 陽性 (SIDS2013a)

キ 発がん性

吸入ばく露ラット(Crj:CD (SD)、雌雄、1群各性 80 匹)に 0、10、50、250 mg/m³ 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が、何れの群においても両性とも死亡の増加はみられなかった。2 年間ばく露後の肺への二酸化チタン残留量は 10 mg/m³ では 3.1%、50 mg/m³ では 9.6%、250 mg/m³ では 28%であり、250 mg/m³ 群ではクリアランスメカニズムは飽和していた。用量に相関した粒子の残留がみられた。組織学的検査において、二酸化チタン投与群では肺炎の発生率の増加(対照群: 雄 1/79、雌 1/77、10 mg/m³ 群: 雄 7/71、雌 11/75、50 mg/m³ 群: 雄 8/75、雌 10/74、250 mg/m³ 群: 7/77、雌 5/74)、気管支炎の発生率(対照群: 雄 2/79、雌 1/77、10 mg/m³ 群: 雄 52/68、雌 34/74、50 mg/m³ 群: 雄 53/74、雌 37/69、250 mg/m³ 群: 61/77、雌 28/65)および鼻腔前方部扁平上皮化生の発生率(対照群: 雄 8/79、雌 7/76、10 mg/m³ 群: 雄 26/71、雌 14/74、50 mg/m³ 群: 雄 20/73、雌 21/74、250 mg/m³ 群: 44/76、雌 40/73)の増加がみられた。気管支肺胞腺腫(対照群: 雄 2/79、250 mg/m³: 雄 12/77、雌 13/74)、扁平上皮化生(対照群: 雌 0、250 mg/m³ 群: 雌 2/74)、肺ケラチン嚢胞(対照群: 雄 0、雌 0、250 mg/m³ 群: 雄 1/77、雌 11/74)、扁平上皮癌(対照群: 雌 0、250 mg/m³ 群: 雌 1/74)がみられた。250 mg/m³ 群で細気管支肺胞腺腫、扁平上皮化生、肺嚢胞、扁平上皮癌がみられたが、10 および 50 mg/m³ 群では、ばく露による肺の腫瘍はみられなかった。250 mg/m³ 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(SIDS 2013a、2013b)。なお著者らは扁平上皮癌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ほか、発生したがんの特徴がユニークで、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、特定されない不溶性粒子の基準—肺の気腔(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、組織に反応が生じた場合は可逆的に回復する—を満たすものであった(ACGIH 2001)。

- ラット(Sprague-Dawley、雌雄、50 匹/性/群)に 0、15.95 mg/m³ の二酸化チタン(99.9%、< 0.5 μm)を 6 時間/日、5 日/週、12 週間にわたって吸入ばく露した。ばく露終了後、死亡するまで観察を続け、104 週後に生存動物を剖検した。試験終了時の生存率は対照群の雄は 78%、ばく露群は 88%、雌の対照群およびばく露群は 90%であった。対照群とばく露群の腫瘍発生率に有意な差はみられなかった(肺およびその他の気道の腫瘍は良性であった; 肺でみられた他の腫瘍は他部位からの転移であった)(SIDS 2013a、

2013b)。IARC ワーキンググループは、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 (IARC 1989)。

- ・ ラット(Fischer344、雌雄、50 匹/性/群)に 0、5 mg/m³ (限度試験) 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/m³)を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月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の肺の腫瘍発生率(2/100; 腺腫 1 例、腺癌 1 例)は対照群(3/100; 腺腫 2 例、腺癌 1 例)と同程度であった。(SIDS 2013a、2013b)。

その他の経路

経口投与

- ・ ラット (Fischer 344、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チタンを含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、1,250 および 2,500 mg/kg bw/day 相当)、1 週間観察後、104 週に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であった。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。変性、増殖性および炎症性変化の発生頻度も Fisher344 ラットで加齢性変化として通常観察される自然発生性の病変であった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられなかった。雄ラットにおいて、副腎髄質の褐色細胞腫 (対照群: 7/49 (14%)、25,000 ppm 群: 9/49 (18%)、50,000 ppm 群: 14/50 (28%))および皮下の線維腫(対照群: 1/49 (2%)、25,000 ppm 群: 5/50 (10%)、5,000 ppm 群: 5/50 (10%))が、対照群に比し投与群でわずかに上昇したが、その頻度は本系統、本週齢におけるヒストリカルコントロールの発生頻度と同様であった。雌ラットにおいては、子宮内膜間質ポリープの発生頻度が、対照群に比し投与群で上昇したが (対照群: 6/50 (12%)、25,000 ppm 群: 15/50 (30%)、50,000 ppm 群: 10/49 (20%))、その頻度はヒストリカルコントロールの発生頻度と同様であった。同時に実施した対照群と投与群のこれらの腫瘍の発生頻度には有意差はみられなかったことから、これらの変化は二酸化チタンばく露に関連したものとは考えられなかった。雌ラットにおいて、甲状腺の C 細胞腺腫および C 細胞がんの発生が用量に相関($p = 0.013$)してみられたが、Bonferroni 法で $p = 0.025$ に合致するほど高く (対照群と高用量群の直接比較、 $p = 0.043$) はなかった (対照群: 1/48、25,000 ppm 群: 0/47、50,000 ppm 群: 6/44)。したがって、この甲状腺腫瘍は投与によるものとは考えられなかった。組織学的検査の結果に基づき、本試験条件下において、二酸化チタンは Fisher344 ラットに対し発がん性を有さなかった(SIDS 2013a、2013b)。
- ・ マウス (B6C3F1、雌雄、1 群 50 匹) に 0、25,000 および 50,000 ppm の二酸化チタンを含む飼料を 7 日/週、103 週間にわたって与え (0、3,250 および 6,500 mg/kg bw 相当)、104 週後に生存動物を剖検した。観察された症状は対照群と投与群で同様であった。死亡率の上昇はみられず、平均体重にも変化はなかった。投与に関連した非腫瘍性病変はみられなかった。対照群と投与群共に低頻度で腫瘍の発生がみられたが、観察された腫瘍は本系統の本週齢で通常みられる種類のものであった。肝細胞癌の発生

頻度が高用量群雄でわずかに上昇したが(対照群: 8/47 (17%)、25,000 ppm 群: 9/47 (19%)、50,000 ppm 群: 14/49 (29%))、この発生頻度は本系統、本週齢のマウスのヒストリカルコントロールの発生頻度を超えるものではなかった。変性、増殖性および炎症性変化も B6C3F1 マウスの加齢性変化として通常観察される数と種類であった。雌雄いずれにおいても、同時に実施した対照群に比し、発生頻度が有意に上昇した腫瘍はみられなかった。組織学的検査の結果に基づき、本試験条件下において、二酸化チタンは B6C3F1 マウスに対し、発がん性を有さなかった(SIDS 2013a、2013b)。

- ・ラット (Fischer344、雌雄、1 群 50 匹) を二酸化チタン被覆雲母(二酸化チタン 28%、雲母 72%から成る 10-35 μm の平面片)を 1、2、5%の濃度で含む混合飼料で 130 週間飼育した。130 週後も生存していた雄の 10/17、10/16、13/16、22/25 匹、雌の 16/23、7/12、7/16、17/20 匹に単核細胞白血病がみられ、その発生率は雄の 5%群で有意に高かった。しかし、試験期間中に死亡したラットを含めた全数でみると、有意な発生率の増加を示した腫瘍はなかった。本試験条件において、発がん性および有意な毒性影響は認められなかった(SIDS 2013b、環境省 2010)。

腹腔内投与

- ・ラット (Wistar、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 (IARC 1989)。
- ・マウス (Marsh-Buffer、雄、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 を単回腹腔内投与し、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 ワーキング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 (IARC 1989)。

皮下投与

- ・ラット (Sprague-Dawley、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 ワーキンググループは不十分な報告としている (IARC 1989)。

気管内投与

- ・ マウス(A/J、雌、二酸化チタン投与群 24 匹、対照群 22 匹、20 週齢) に 0.5 mg の二酸化チタン(純度>99.9%、サイズは不明) を生理食塩液に懸濁して単回気管内投与し、対照群には生理食塩液を投与したのち 105 週齢時まで飼育した。肺腫瘍発生率(対照群：19/22、投与群：17/24)または腫瘍数(対照群：1.42±0.77、投与群：2.24±1.35)に変化はみられなかった。IARC ワーキンググループは低用量の単回投与であるとしている (IARC2010)。
- ・ ラット(Wistar CRP/WU、雌)に二酸化チタンの微粒子(0.25 μm)10 mg を 6 回または超微粒子(0.021 μm)6 mg を 5 回気管内投与し、2.5 年後まで飼育した結果、微粒子群および超微粒子群での肺腫瘍の発生率は肉眼検査でそれぞれ 21%および 50%、組織学的検査で 27%、66%であったが、対照群での発生率は 5~6%であった。同時に実施した石炭粉末(4.0 μm)や炭坑粉じん(2.3 μm)、石英粒子(2.6 μm)、シリカ(0.014 μm)、溶媒として用いた生理食塩水を気管内投与した場合の結果と合わせて検討すると、肉眼検査による肺の腫瘍発生率と顆粒球数はマクロファージ数との間に良い関連がみられたが、二酸化チタンの超微粒子群では腫瘍発生率が高く、顆粒球数やマクロファージ数が少なかったために、この関連からはずれていた(環境省 2010)。
- ・ Syrian Golden 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 μm) 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 週後までに、投与群が 80 週後までに死亡した。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 (IARC 1989)。
- ・ 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 μm 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。対照群にはベンゾ[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]ピレン単独投与対照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 匹、扁平上皮癌 5 匹)、気管 (乳頭腫 3 匹、扁平上皮癌 14 匹、腺癌 1 匹) および肺 (腺腫 1 匹、腺癌 1 匹、扁平上皮癌 15 匹、退形成がん 1 匹) に腫瘍の形成を認めた。なおベンゾ[a]ピレン単独投与対照群 2 匹に咽頭部の乳頭腫を認めた (IARC 1989)。
- ・ 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

(RTECS 2009)。

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)) (RTECS 2009)。

ク 神経毒性

- ・調査した範囲では情報は得られなかった。

ケ その他の試験

- ・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 (JETOC 2005)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

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 (ACGIH 2001)。

イ 刺激性および腐食性

- ・ヒトの皮膚に行った Draize 試験 (局所性刺激試験) により、300 µg (3 日間断続的に塗布) で軽微な反応が認められた (RTECS 2009)。
- ・50 人のボランティアによるパッチテストにおいて、ワセリンに 50% の濃度で調製した二酸化チタンは刺激性を示さなかった (MAK 2009)。

ウ 感作性

- ・290 人の皮膚疾患患者に、ワセリンに 5% の濃度で調製した二酸化チタンのパッチテストを行ったが接触性皮膚炎はなかった (MAK 2009)。

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弱い刺激性を有し、これが線維化を招くと推測している。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 (ACGIH 2001)。

- 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 53 歳で死亡するまで二酸化チタンの包装に 13 年間関わっていた男性で、40 年間にわたって一日に 17 本の煙草を喫煙しており、48 歳の時に(9 年間のばく露後)じん肺症であると診断されていた。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。肺には乳頭腺がんも認められた(IARC1989、2010) (MAK 1991)。
- スリランカのイルメナイト (チタン酸鉄) 抽出工場で働く労働者 (イルメナイト、ルチル型二酸化チタン、ジルコンにもばく露) 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 ワーキンググループは、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 (IARC 1989) (MAK1991)。
- 二酸化チタン顔料製造工場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(IARC1989)。
- イルメナイト鉱石から二酸化チタンを製造する工場働く 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 ワーキンググループは、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 (IARC 1989)。
- 金属チタン製造工場の断面調査では、2 週間の調査期間に出勤していた製造部門の労働者 209 人(還元工程 78 人、粉碎・洗浄工程 73 人、点検・補修 58 人)を対象として実施した。還元工程では四塩化チタン蒸気やオキシ塩化チタン、二酸化チタン粒子、粉碎・洗浄工程ではチタンや塩化ナトリウム、塩酸の混合エアロゾルのばく露があり、咳や痰、慢性気管支炎等の訴えは粉碎・洗浄工程の労働者で多く、次いで還元工程の労働者の順であり、各群の訴えに有意な差はなかったが、診察時のラ音の発生率は粉碎・洗浄工程の労働者で有意に多かった。努力肺活量の 1 秒量と年齢や身長、総喫煙年数には有意な関連があり、これらを調整すると、還元工程での作業は 24 mL/年の 1 秒量減少($p = 0.07$)となった。胸部 X 線所見では各群に特有な変化はなかったが、全労働者の 17%にみられた胸膜肥厚の発生率は 10 年以上作業した労働者で有意に高かった。労働者の中の 12 人にはアスベストばく露の履歴もあったが、この 12 人だけでみても、また 12 人を除外した残りの労働者でみても、胸膜肥厚の発生率は 10 年以上作業した

労働者で、訴えのあった症状の出現率や診察所見、肺機能に有意な差はなかった（環境省 2010）。

- アメリカの 2 か所の二酸化チタン製造工場で 1984 年以前に 1 年以上雇用され、二酸化チタンばく露のあった 1576 人の男性労働者を対象として、1935 年から 1983 年までの期間について調査を実施した。現役並びに退職者の生存状況と死因については会社の記録を入手し、一般米国人の平均余命データと比較した。死亡者数(211 人、期待値 248.3 人)、がんによる死亡者数(39 人、期待値 51 人)は減少した。9 例の肺がん患者がみられたが、期待値は 17.3 であった。また、1984 年の時点で慢性呼吸器疾患のあった労働者 88 人を症例として、呼吸器疾患のない健康な 898 人を対照としたコホート内症例探索研究では、二酸化チタンのばく露レベルをもとに 4 群に分けてオッズ比を算出したが、いずれも有意な増加はなかった、さらに 1984 年に 336 人の二酸化チタンばく露労働者と 62 人の非ばく露労働者について胸部 X 線検査を実施した結果、労働者群の 19 人(5.6%)、非ばく露群の 3 人(4.8%)に胸膜肥厚/プラークの陽性所見を認め、各群の 2 人に疑いがあったが、陽性所見の 22 人を症例とし、陰性所見の 272 人を対照としたコホート内症例対照研究では、ばく露レベルをもとに労働者を 3 群に分けてオッズ比を算出したが、いずれも有意な増加はなかった。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(MAK2009) (環境省 2010) (IARC1989)。
- 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(IARC 1989)。
- アメリカの二酸化チタン製造工場(4 か所)で 1960 年から 2000 年末までの間に少なくとも 6 か月以上雇用され、二酸化チタンばく露の可能性のあった労働者 4,241 人(男性 3,832 人)を対象にした調査では、この間に 533 人が死亡していたが、州内の死亡率をもとにした標準化死亡比(SMR)は 0.8(95%CI: 0.8~0.9)で有意に低く、呼吸器系疾患等の非腫瘍性疾患の SMR にも有意な増加はなかった。また、ばく露レベルから労働者のばく露を低、中、高の 3 群に分け、心血管系疾患または呼吸器系疾患の相対リスクを求めた結果、いずれの相対リスクにも有意な増加はなかった(環境省 2010)。
- ヨーロッパの 6 か国(フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、イギリス)にある 11 か所の二酸化チタン製造工場で、1927~1969 年から 1995~2001 年までの雇用記録をもとに 1 年以上雇用された労働者の中から、1990 年以降に雇用された労働者や雇用期間が不明な労働者、非製造部門の労働者等を除外した 15,017 人(男性 14,331 人)を対象にした調査では、1950~1972 年から 1997 年~2001 年までの期間に、2,652 人(男性 2,619 人、女性 33 人)が死亡しており、標準化死亡比(SMR)は男性で 0.87(95%CI : 0.83~0.90)、女性で 0.58(95%CI : 0.40~0.82)で男女ともに有意に低く、心血管系疾患や呼吸器系疾患、肝硬変等の非腫瘍性疾患の SMR にも有意な増加はなかつ

た。また、ばく露レベルから労働者を 4 群に分け、呼吸器系疾患の相対リスクを求めた結果、有意な増加はなかった(環境省 2010)。

- ・ 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 (MAK 1991)。
- ・ 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 (MAK 1991)。
- ・ 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 (MAK 1991)。

オ 生殖毒性

- ・ 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 (ACGIH 2001)。
- ・ 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との発生には有意な関連はないと結論付けている (ACGIH 2001)。

- ・ アメリカの二酸化チタン製造工場(4か所)で1960年から2000年末までの間に少なくとも6か月以上雇用され、二酸化チタンばく露の可能性のあった労働者4,241人(男性3,832人)を対象にした調査では、この間に533人が死亡していたが、州内の死亡率をもとにした標準化死亡比(SMR)は0.8(95%CI: 0.8~0.9)で有意に低かった。SMRの有意な増加を示した腫瘍はなく、肺がんのSMRは二酸化チタンばく露に伴って増加せず、最も高いばく露を受ける作業に従事していた労働者のSMR(0.7、95%CI: 0.6~0.9)も有意に低かった。また、ばく露レベルから労働者のばく露を低、中、高の3群に分け、全腫瘍または肺腫瘍の相対リスクを求めた場合にも有意な増加はなかった(環境省2010)。
- ・ ヨーロッパの6か国(フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、イギリス)にある11か所の二酸化チタン製造工場で、1927~1969年から1995~2001年までの雇用記録をもとに1年以上雇用された労働者の中から、1990年以降に雇用された労働者や雇用期間が不明な労働者、非製造部門の労働者等を除外した15,017人(男性14,331人)を対象にした調査では、1950~1972年から1997年~2001年までの期間に、2,652人(男性2,619人、女性33人)が死亡しており、全死因の標準化死亡比(SMR)は男性で0.87(95%CI: 0.83~0.90)、女性で0.58(95%CI: 0.40~0.82)で男女ともに有意に低かった。男性では肺がんのSMR1.23(95%CI: 1.10~1.38)に有意な増加がみられたが、肺がんによる死亡率は雇用期間や二酸化チタン推定累積ばく露量とともに増加しなかった。また、対象とした労働者の1/3強で現在の喫煙データの利用が可能であったことから喫煙者に限って検討したところ、フィンランド、ドイツ、イタリアの3か国では対象労働者での有病率の方が全国平均よりも高かった。さらに雇用期間が5年未満の労働者を除外するとSMRは1.13(95%CI: 0.99~1.29)に減少した。このため、これらの結果は二酸化チタンによる肺がんの発生を示唆するものではないと考えられた(環境省2010)。
- ・ カナダのモントリオールで1979年から1985年の間に肺がんと診断された35~70歳の男性がん患者857人を症例群、ランダムに抽出した健康な男性市民533人と肺以外の部位の男性がん患者533人を対照群とした症例対照調査では、症例群の33人、対照群の42人に二酸化チタン職業ばく露の履歴があったが、肺がんのオッズ比は0.9(0.5%CI: 0.3~2.7)であり、数名については二酸化チタンヒュームやその他のチタン化合物のばく露があったが、肺がんのリスクはこれらの物質についても有意に増加しなかった(環境省2010)。
- ・ 上記モントリオールの男性肺がん患者857人、健康な男性市民533人を集団対照、肺以外の部位の男性がん患者1349人を患者対照とした研究I、さらに1995年から2001年に肺がんと診断された35~75歳の肺がん患者1236人(男性765人、女性471人)を症例、健康な市民1512人(男性899人、女性613人)を集団対照とした研究IIの症例-対照研究を実施したが、いずれもチタンのばく露に伴うオッズ比の有意な増加はなく、研究IとIIをプールして検討してもオッズ比に有意な増加はなかった(環境省2010)。

- ・ 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 53 歳で死亡するまで二酸化チタンの包装に 13 年間関わっていた男性で、40 年間にわたって一日に 17 本の煙草を喫煙しており、48 歳の時にじん肺症であると診断されていた。、肺には乳頭腺がんも認められた(IARC 1989、2010)。

発がんの定量的リスク評価

- ・ 二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(IRIS 2015)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)、(CalEPA 2009) (2015.11.09 参照資料により確認した)。

発がん性分類

以下は二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子を含む。

IARC : 2B (ヒトに対する発がん性が疑われる)(設定年 1989、2006)

IARC による二酸化チタンの発がん分類の経緯

IARC は 1989 年に、ヒトでの不十分な証拠(疫学的研究では結論できない) および動物実験における限られた証拠(吸入ばく露試験のうちラットを用いた 1 試験において高濃度ばく露群でのみ雌雄共に肺腺腫が増加したが、ラットを用いた別の吸入ばく露試験および経口投与、気管内投与、腹腔内投与等、他の投与経路でのばく露試験では腫瘍発生の増加は見られていない) からグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類した。

その後、下記の根拠によりグループ 2B に変更している。

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(ラットの吸入ばく露試験 2 試験のうち、1 件では肺腫瘍の過剰発生が雌雄でみとめられ、他の 1 試験(注 ナノサイズ 15~40 nm の酸化チタンの試験、Heinrich 1955) では雌のみでみられている。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。マウスおよ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。また、他の異なる投与経路の試験でも腫瘍の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、ワーキンググループは、二酸化チタンは実験動物では発がん性の十分な証拠があるとした)。

メカニズム : ワーキンググループは、二酸化チタンやその他のほとんど溶解しない粒子が、がんを引き起こす機序についての証拠を考慮し、二酸化チタンについて得られている腫瘍発症機序についての証拠は、Group 2B より上の分類とするほど強くはないと判断した。

産衛学会：第2群B（暫定分類 2015）（産衛 2015）

根拠：2013年の二酸化チタンナノ粒子についての許容濃度設定時には発がん性分類は設定されなかったが、2015年に二酸化チタン全体について、暫定的に設定された。

EU CLP：調和された分類はない

（EU CLP 2008）（2015.11.09 参照資料により確認した）

NTP 13th：設定なし（NTP 2014）

ACGIH：A4（ヒト発がん性について分類できない物質）（設定 1996）（ACGIH 2015）

根拠：二酸化チタンの発がん性を調べた動物実験は陰性、もしくは判断できない結果であることから、A4（ヒト発がん性について分類できない物質）に分類する。

DFG MAK：3A（設定 2008年）（MAK 2015）

根拠：動物試験における二酸化チタンの発がん性のほとんどは、肺に沈着した粒子による増殖性炎症反応に起因する。炎症反応を引き起こさないばく露は発がんリスクを上昇させないと結論できる。この作用機序に基づき、二酸化チタンは発がんカテゴリーA4に分類されると言えるであろう。MAK値は長期間のばく露後であっても粒子に関連した肺の炎症の発症を防止しなければならない。NOALは動物試験の結果を基に設定されることから、科学的に正当なMAK値が得られるわけではない、そのため、二酸化チタンの発がんカテゴリーを暫定的に3Aに分類する。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 mg/m³（1992）（ACGIH 2015）

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し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癌の形成を認めた。なお10mg/m³の投与群では肺の気腔（air-space）に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、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判断できない結果であることから、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（ACGIH 2001）。

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

（参考）ナノ粒子 許容濃度 0.3 mg/m³（提案 2013年）（産衛 2015）

根拠：二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動物ばく露試験では、10 mg/m³ の長期吸入ばく露により、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので採用しない。Bermudez らの亜慢性試験(13 週間)において、2 mg/m³ のばく露濃度は、overload ではないこと、肺にほとんど影響もないことから NOAEL と考えた。ILSI Workshop report に基づいて種差の不確実計数を 3 としたことと、さらにばく露気管が短いことによる不確実係数を 2 とすると、ヒトに影響を及ぼさないばく露濃度は、0.33 mg/m³ と推定される。以上の疫学的研究や動物ばく露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m³ と設定する。

DFG MAK : 1984 年 6 mg/m³ (fine dust) に設定したが、2008 年に発がん性区分 3A となったため MAK 値は取り消された(MAK 2015)。

NIOSH : 職業性発がん物質 (勧告 1988 年) (NIOSH 2015)

2.4 mg/m³ (微粒子 fine)、0.3 mg/m³ (超微粒子 ultrafine, including engineered nanoscale) (勧告 2011 年) (NIOSH 2011)

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、ラットでの微粒子二酸化チタンの慢性吸入試験において、250 mg/m³ で肺腫瘍 (非悪性) がみられたことによる。

その後、平均濃度 10 mg/m³ の超微粒子二酸化チタンに 2 年間吸入ばく露されたラットにおいて、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、後者の研究において二酸化チタン工場の男性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 ($p < 0.05$) はみられなかった。

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、二次的な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) を用いた動物慢性吸入実験による、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と表面積と関連する PSLT 粒子類のがん発症反応による。従って、Heinrich らの試験 (Heinrich 1955) および肺の炎症

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。微粒子二酸化チタンについての疫学研究のほとんどは、動物の用量—反応データを支持するか否定するかを決定する統計学的検出力が不十分であり、結論できない。これは、弱い発がん物質に共通してみられる。唯一の動物慢性吸入試験では、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のばく露試験においても報告されている。現在の吸入毒性試験の方法からみると 100 mg/m³を超えるばく露は高すぎる濃度である。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) (OSHA 2011)

UK : TLV—TWA 10 mg/m³ (Total inhalable)、4 mg/m³ (Respirable) (UK/HSE 2011)

引用文献

- (ACGIH 2001) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Titanium Dioxide. (2001)
- (ACGIH 2015) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (AIHA 2011) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2011)
(<https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>) (設定なし)
- (CalEPA 2011) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (EU CLP) European Chemicals Agency (ECHA): C & L Inventory, Summary of Classification and Labelling
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>)
- (Fedulov 2007) Fedulov A V, Leme A., Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani T J, Lobzil L (2007) Pulmonary Exposure to Particles during Pregnancy Causes Increased Neonatal Asthma Susceptibility. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 38, 57-67

- (Heinrich 1955) 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.
- (IARC 1989) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 47 (1989)
- (IARC 2010) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol.93 (2010) (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety and Health : Current Intelligence Bulletin 63; Occupational Exposure to Titanium Dioxide, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011–160 (2011)
- (IARC 2015) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- (ICSC 2002) IPCS : 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 ICSC 番号 0338 (2002)
- (IRIS 2015) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS) (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- (JETOC 2005) (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)
- (MAK 1991) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 2. 199-204 (1991)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2015) (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527695539>)The MAK Collection for Occupational Health and Safety (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>) (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>)
- (MAK2009) Deutsche Forschungsgemeinschaft MAK Supplement 2009: Titanium dioxide (respirable fraction)
- (NCI 1979) National Cancer Institute: Bioassay of Titanium Dioxide for Possible Carcinogenicity (TR-97) (1979)
- (NIOSH 2015) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
- (NTP 2014) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 13th Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)

- (OSHA 2011) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- (RTECS 2009) NIOSH : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
(RTECS)RTECS #: XR2275000 Titanium oxide
(<http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/XR22B6B8.html>[2015/10/28 19:50:24])
- (SIDS 2013a) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS
Initial Assessment Report For CoCAM 4, Titanium dioxide, 2013
- (SIDS 2013b) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS
Dossier, Titanium dioxide, 2013
- (UK/HSE 2011) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments
Oct. '07) (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- (Wang 2007) Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, Jia G, Gao Y, Li B, Sun J,
Li Y, Jiao F, Zhao Y, Chai Z (2007) Acute toxicity and biodistribution of
different sized titanium dioxide particles in mice after oral
administration. Toxicol. Lett. 168, 176-185
- (WHO/AQG-E 2000) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" , (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品 (2015)
- (産衛 2013) (社) 日本産業衛生学会:許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 卷 5 号 234-239
(2013)
- (産衛 2015) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 57 卷 4 号
146-172 (2015)

ばく露作業報告集計表(酸化チタン)

別添3

①作業の種類	⑩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)					⑲性状(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	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	31~100	410hr																		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 サンプルング、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	2280	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、拭き、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)				⑬換気設備設置状況(作業数)				⑭保護具使用状況(作業数)					⑮性状(作業数)		⑯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	フッシュユル	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以上																			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 鋳造、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、粉砕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	
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				
49 ろ過、混合、攪拌、湿練又は加熱の作業	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

