

## 第 1 回検討会における指摘事項について

### 1. 繊維状のナノ材料に関する定義情報 (神山委員御指摘事項)

参照資料<sup>1</sup>を用いて今後整理する予定。

参照資料として検討中の資料における記述ぶりは以下の通り。

	U. S. EPA	EC SCCP(消費製品に関する化学委員会)	BSI(英国規格研究所)
出典	Nanotechnology White Paper	OPINION ON SAFETY OF NANOMATERIALS IN COSMETIC PRODUCTS	PAS 136:2007 Terminology for nanomaterials
Nanorod		縦横比 2:1 以下のまっすぐで硬い nanofibre。	2 つの次元が類似した nanoscale で、3 つ目の次元が他の次元よりも有意に大きい nano-objects。  注 1: 最も大きい次元が nanorod の長さで、必ずしも nanoscale である必要はない 注 2: 2 つの類似した次元の長さは 3 倍未満で、最長の次元の長さは他の次元の 3 倍以上 注 3: nanorod のどの断面形状も定義された次元の限界に合致する。
Nanofibre		2 つの次元が nanoscale で縦横比が 3:1 以上のもの nanofibre には nano-whisters、nanorods、nanowire を含む。	柔軟な nanorod。
Nanotube	炭素あるいは非炭素で構成された、nanometer の次元の筒状の構造。	穴の開いた nanofibre。	穴の開いた nanorod。
Nanowire	Nanometer サイズの直径の縦横比の大きな構造。中が詰まっているもの (nanorods) と中空のもの (nanotube) がある。		

<sup>1</sup> U. S. EPA 及び EC SCCP の資料は各資料中での扱いとされており、規格 (PAS: 一般仕様書) として公表されているのは英国 BSI のものである。

## 2. U.S.NIOSH による二酸化チタンに関する作業環境基準（中杉座長御指摘事項）

### （1）勧告値（案）

- ・ fine 粒子（直径  $2.5\mu$  以下）： $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ 、  
ultrafine（直径  $100\text{nm}$  以下）： $0.1\text{mg}/\text{m}^3$

（勧告値は週 40 時間、1 日 10 時間以内の作業を前提にした TWA）

### （2）設定根拠（別紙参照）

- ・ ラットの肺がん及び肺の炎症に関する実験データに基づき、粒子径の相違による表面積の相違を加味して計算。
- ・  $1/1000$  以下の発がんリスク（45 年間）に対応した複数のモデル計算結果は、fine 粒子（直径  $2.5\mu$  以下）については  $1\text{-}2\text{mg}/\text{m}^3$ 、ultrafine（直径  $100\text{nm}$  以下）については  $0.05\text{-}2\text{mg}/\text{m}^3$  であり、これらの結果から上記の勧告値が決定された。

### （3）検討の状況等

- ・ 勧告値案は、2005 年 11 月にパブコメに付された。

Draft: Niosh current intelligence bulletin: Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide

- ・ パブコメは 2006 年 3 月が締め切りであるが、現状の Niosh の web site では精査中とされており、最終案は現時点では公表されていない。

(別紙) U. S. NIOSH による二酸化チタンに関する作業環境基準勧告値の算出方法

出典 : U. S. NIOSH (November 1 er 22, 2005)

NIOSH CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN: Evaluation of Health Hazard and  
Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide

1. 肺の炎症に関する試験結果からの計算

- 下記の2種類 (※1) の試験結果でBMD (ベンチマーク投与量) を算出 (表面積で算出)  
⇒BMD:0.011 m<sup>2</sup>及び0.039m<sup>2</sup>を算出 (炎症を生じるラットの肺への負荷量として算出)

Data modeled	MLE	95% LCL	95% UCL
TiO <sub>2</sub> [Tran et al. 1999]	0.0134	0.0109	0.0145
TiO <sub>2</sub> [Cullen et al. 2002]	0.0409	0.0395	0.0484

<sup>†</sup>Abbreviations: BAL fluid = bronchoalveolar lavage; LCL = lower confidence limit;  
MLE = maximum likelihood estimate; PMNs = polymorphonuclear leukocytes; TiO<sub>2</sub> = titanium dioxide;  
UCL = upper confidence limit.

※1 :

- (1) 供試物質 : 直径2.1 μ m (6.7m<sup>2</sup>/g)、  
試験生物 : Rat (Male, Wistar rats)、  
ばく露方法 : Whole body inhalation 7 hr/day, 5 days/week、  
用量、期間 : 25 mg/m<sup>3</sup>, 7.5 months, 50 mg/m<sup>3</sup>, 4 months
  - (2) 供試物質 : 直径1.2 μ m (6.41m<sup>2</sup>/g)、  
試験生物 : Rat (Male, Wistar rats)、  
ばく露方法 : Nose-only inhalation 6 hr/day, 5 days/week  
用量、期間 : 140mg/m<sup>3</sup>・2 months、25 mg/m<sup>3</sup>・7.5 months、50 mg/m<sup>3</sup>・4 months
- BMD:0.011 m<sup>2</sup> を超える大気中濃度を算出 (45年間と想定) (途中でヒト肺への換算)
    - 2種類の粒子で計算 fine:直径 2.1 μ m(表面積 6.68m<sup>2</sup>/g)  
ultrafine : 直径 0.8 μ m(表面積 48m<sup>2</sup>/g)
- ⇒fine 粒子:<2-10 mg/m<sup>3</sup>、ultrafine 粒子 : <0.5-1.0 mg/m<sup>3</sup> (下記) を得た。  
なお、大気中濃度から肺への沈着量はICRP(国際放射線防護委員会)のMPPD (multi-path model of particle deposition) を使用した。

<fine 粒子（直径 2.1 μ m、表面積 6.68m<sup>2</sup>/g）を想定>

Item	Workers' mean airborne exposure (mg/m <sup>3</sup> )				
	0.5	1	2	5	10
Estimated TiO <sub>2</sub> surface area dose:					
Workers' lungs (m <sup>2</sup> )	3.5	7.0	14	35	70
Rat equivalent (m <sup>2</sup> )	0.0035	0.0070	0.014	0.035	0.070
Rat-based threshold for pulmonary inflammation:					
Exceeds LCL of 0.011 m <sup>2</sup> [Tran et al. 1999]	No	No	Yes	Yes	Yes
Exceeds LCL of 0.039 m <sup>2</sup> [Cullen et al. 2002]	No	No	No	No	Yes

Rat equivalent が  
0.011 を超える？

同 0.039 を超える？

<ultra fine 粒子（直径 0.8 μ m、48m<sup>2</sup>/g）を想定>

Item	Workers' mean airborne exposure (mg/m <sup>3</sup> )				
	0.05	0.1	0.5	1	2
Estimated TiO <sub>2</sub> surface area dose:					
Workers' lungs (m <sup>2</sup> )	3.1	6.2	31	62	120
Rat equivalent (m <sup>2</sup> )	0.0031	0.0062	0.031	0.062	0.12
Rat-based threshold for pulmonary inflammation:					
Exceeds LCL of 0.011 m <sup>2</sup> [Tran et al. 1999]	No	No	Yes	Yes	Yes
Exceeds LCL of 0.039 m <sup>2</sup> [Cullen et al. 2002]	No	No	No	Yes	Yes

## 2. 肺の腫瘍に関する試験結果からの計算

- ・ 3 種類の試験（※ 2 : 次頁表）結果を使用

Particle size and type; study	Rat strain	Treated rats										
		Mean body weight of controls at 24 months (g)		Mean lung weight of controls at 24 months (g)		Particle size MMAD ( $\mu\text{m}$ ) and specific SA ( $\text{m}^2/\text{g}$ $\text{TiO}_2$ )	Exposure concentration ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	Retained mean dose (mg $\text{TiO}_2$ / lung) <sup>†</sup>		Tumor proportion (rats with tumors / total rats)		
		Female	Male	Female	Male			Female	Male	Female	Male	Average
<i>Fine <math>\text{TiO}_2</math> (<math>\geq 99\%</math> rutile):</i>												
Lee et al. [1985, 1986]	Sprague-Dawley (crI:CD)	557	780	2.35	3.25	MMAD:	0	0	0	0/77	2/79	—
						1.5 to 1.7	10	32.3	20.7	1/75	2/71	—
						SA: 4.99 [Driscoll 1996]	50	130	118.3	0/74	1/75	—
							250	545.8	784.8	26/74	13/77 <sup>‡</sup>	—
Muhle et al. [1989, 1991, 1994]; Bellman et al. [1991]	Fischer-344	337	403	1.05	1.38	MMAD: 1.1 (GSD: 1.6)	0	0	—	—	—	3/100
							5	2.72	—	—	2/100 <sup>§</sup>	
						SA: 4.99 (estimate)						
<i>Ultrafine <math>\text{TiO}_2</math> (~80% anatase; ~20% Rutile):</i>												
Heinrich et al. [1995]; Muhle et al. [1994]	Wistar [crI:(WI)BR]	417	—	1.44		MMAD: 0.80 (GSD: 1.8) (agglomerates)	0	0		At 24 months: 0/10 (controls) 4/9 (all tumors)		
						0.015-0.040 (individual particles)	~10	39.29 (SD: 7.36)	At 30 months: 1/217 (controls) 19/100 (no keratinizing cysts)32/100 (all tumors)**			
					SA: 48 (SD: 2)							

- これらの結果を用いて、3種類のモデルで BMD 及び与えられた大気濃度でのばく露量を算出し（前記と同様に肺の沈着量を加味）、その比率が 1 以下の限界の大気濃度を確認（下表）。
- その結果、fine 粒子で 1-5 mg/m<sup>3</sup>、ultrafine 粒子で 0.05-0.5mg/m<sup>3</sup> を得た。

<fine 粒子（直径 2.1 μ m、表面積 6.68m<sup>2</sup>/g）を想定 >

Model	Airborne exposure concentration (mg/m <sup>3</sup> as 8-hr TWA)									
	0.5		1		2		5		10	
	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL
BMD multistage / linear extrapolation	0.36	0.42	0.73	0.83 <sup>†</sup>	1.46	1.67	3.65	4.17	7.33	8.33
Linearized multistage / model-predicted	3.98 × 10 <sup>-6</sup>	0.244	0.0000319	0.488	0.000255	0.975 <sup>†</sup>	0.00398	2.44	0.0319	4.87
BMD/BMA	0.073	—	0.15	—	0.30	—	0.80 <sup>†</sup>	—	1.76	—

<ultra fine 粒子（直径 0.8 μ m、48m<sup>2</sup>/g）を想定 >

Model	Mean airborne concentration (mg/m <sup>3</sup> as 8-hr TWA)											
	0.05		0.1		0.2		0.5		1		2	
	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL	MLE	UCL
BMD multistage / linear extrapolation	0.83	1.010 <sup>†</sup>	1.11	1.35	1.68	2.05	2.97	3.62	5.94	7.23	11.50	13.99
Linearized multistage / model-predicted	2.77 × 10 <sup>-6</sup>	0.216	2.21 × 10 <sup>-5</sup>	0.432	0.000160	0.836 <sup>†</sup>	0.00277	2.16	0.0221	4.31	0.160	8.36
BMD/BMA	0.184	—	0.249	—	0.384	—	0.703 <sup>†</sup>	—	1.53	—	3.43	—


UCL: 95% upper confidence limit.

### 3. まとめ


- 以上の 2 種類（炎症及び腫瘍）の両者を勘案し、粒子のサイズ別に勧告値を得た。

Response	Workers' mean airborne exposure (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	
	Fine TiO <sub>2</sub>	Ultrafine TiO <sub>2</sub>
Lung cancer excess risk ≤ 1/1,000 <sup>†</sup>	1-5	0.05-0.5
Pulmonary inflammation (below estimated threshold)	< 2-10	< 0.5-1.0



1.5mg/m<sup>3</sup>



0.1mg/m<sup>3</sup>