

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¹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。		

¹ 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 2.5μ 以下）： $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ 、
ultrafine（直径 100nm 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 2.5μ 以下）については $1\text{-}2\text{mg}/\text{m}^3$ 、ultrafine（直径 100nm 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 m²及び0.039m²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 ₂ [Tran et al. 1999]	0.0134	0.0109	0.0145
TiO ₂ [Cullen et al. 2002]	0.0409	0.0395	0.0484

[†]Abbreviations: BAL fluid = bronchoalveolar lavage; LCL = lower confidence limit;
MLE = maximum likelihood estimate; PMNs = polymorphonuclear leukocytes; TiO₂ = titanium dioxide;
UCL = upper confidence limit.

※1 :

- (1) 供試物質 : 直径2.1 μ m (6.7m²/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/m³, 7.5 months, 50 mg/m³, 4 months
 - (2) 供試物質 : 直径1.2 μ m (6.41m²/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/m³・2 months、25 mg/m³・7.5 months、50 mg/m³・4 months
- BMD:0.011 m² 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 6.68m²/g)
ultrafine : 直径 0.8 μ m(表面積 48m²/g)
- ⇒fine 粒子:<2-10 mg/m³、ultrafine 粒子 : <0.5-1.0 mg/m³ (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 6.68m²/g）を想定>

Item	Workers' mean airborne exposure (mg/m ³)				
	0.5	1	2	5	10
Estimated TiO ₂ surface area dose:					
Workers' lungs (m ²)	3.5	7.0	14	35	70
Rat equivalent (m ²)	0.0035	0.0070	0.014	0.035	0.070
Rat-based threshold for pulmonary inflammation:					
Exceeds LCL of 0.011 m ² [Tran et al. 1999]	No	No	Yes	Yes	Yes
Exceeds LCL of 0.039 m ² [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、48m²/g）を想定>

Item	Workers' mean airborne exposure (mg/m ³)				
	0.05	0.1	0.5	1	2
Estimated TiO ₂ surface area dose:					
Workers' lungs (m ²)	3.1	6.2	31	62	120
Rat equivalent (m ²)	0.0031	0.0062	0.031	0.062	0.12
Rat-based threshold for pulmonary inflammation:					
Exceeds LCL of 0.011 m ² [Tran et al. 1999]	No	No	Yes	Yes	Yes
Exceeds LCL of 0.039 m ² [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 (μm) and specific SA (m^2/g TiO_2)	Exposure concentration (mg/m^3)	Retained mean dose (mg TiO_2 / lung) [†]		Tumor proportion (rats with tumors / total rats)		
		Female	Male	Female	Male			Female	Male	Average		
<i>Fine TiO_2 ($\geq 99\%$ rutile):</i>												
Lee et al. [1985, 1986]	Sprague- Dawley (cr1: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 [‡]	—	
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 [§]
						SA: 4.99 (estimate)						
<i>Ultrafine TiO_2 (~80% anatase; ~20% Rutile):</i>												
Heinrich et al. [1995]; Muhle et al. [1994]	Wistar [cr1:(WI)BR]	417	—	1.44		MMAD: 0.80 (GSD: 1.8) (agglomer- ates)	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/m³、ultrafine 粒子で 0.05-0.5mg/m³ を得た。

<fine 粒子（直径 2.1 μ m、表面積 6.68m²/g）を想定 >

Model	Airborne exposure concentration (mg/m ³ 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 [†]	1.46	1.67	3.65	4.17	7.33	8.33
Linearized multistage / model-predicted	3.98 × 10 ⁻⁶	0.244	0.0000319	0.488	0.000255	0.975 [†]	0.00398	2.44	0.0319	4.87
BMD/BMA	0.073	—	0.15	—	0.30	—	0.80 [†]	—	1.76	—

<ultra fine 粒子（直径 0.8 μ m、48m²/g）を想定 >

Model	Mean airborne concentration (mg/m ³ 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 [†]	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 ⁻⁶	0.216	2.21 × 10 ⁻⁵	0.432	0.000160	0.836 [†]	0.00277	2.16	0.0221	4.31	0.160	8.36
BMD/BMA	0.184	—	0.249	—	0.384	—	0.703 [†]	—	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 ³) [†]	
	Fine TiO ₂	Ultrafine TiO ₂
Lung cancer excess risk ≤ 1/1,000 [†]	1-5	0.05-0.5
Pulmonary inflammation (below estimated threshold)	< 2-10	< 0.5-1.0



1.5mg/m³



0.1mg/m³