

# 化学物質の環境リスク評価 第 8 卷

## (抜粋)

- 第 1 編 化学物質の環境リスク初期評価等（第 8 次とりまとめ）
  - 2. 化学物質の環境リスク初期評価
    - (II) 化学物質の環境リスク初期評価（16物質）の結果
      - (8) チタン及びその化合物

平成 2 2 年 3 月

環境省環境保険部環境リスク評価室

8	CAS 番号：7440-32-6 (チタン)	物質名：チタン及びその化合物
化審法官報公示整理番号： 化管法政令番号： 元素記号：Ti 原子量：47.87		
<b>1. 物質に関する基本的事項</b> チタン化合物には、酸化チタン、チタン酸バリウムなどがある。酸化チタンは、水に不溶である。 微粒子状酸化チタンの主な用途は、化粧品、シリコーンゴム、UV カットの塗料、プラスチック繊維、磁気テープ、トナー、セラミックス、自動車塗料、その他化学品、インクジェット用インキとされている。四塩化チタンの主な用途は、金属チタンの製造原料、顔料、塗料、ポリエチレン重合触媒とされている。チタン酸バリウムの主な用途は電子部品（セラミックコンデンサー、EL（エレクトロルミネセンス））とされている。平成19年度における酸化チタン及びチタン酸バリウムの製造(出荷)及び輸入量は、それぞれ100,000～1,000,000t/年未満、1,000～10,000t/年未満であった。		
<b>2. ばく露評価</b> 本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。環境中におけるチタン及びその化合物の化学形態は明らかでないため、媒体別分配割合の予測を行うことは適切ではない。したがって、チタン及びその化合物の媒体別分配割合の予測は行わなかった。 人に対するばく露としての吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。経口ばく露の予測最大ばく露量は、食物及び土壌から算定すると $82 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。 水生生物に対するばく露を示す予測環境中濃度（PEC）は、水質のデータが得られず設定できなかった。		
<b>3. 健康リスクの初期評価</b> 二酸化チタン（ $\text{TiO}_2$ ）が眼に入ると発赤を生じる。四塩化チタン（ $\text{TiCl}_4$ ）は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると腐食性を示し、蒸気を吸入すると肺水腫を起こすことがある。吸入すると咽頭痛や咳、灼熱感、息切れ、息苦しさを生じ、経口摂取すると灼熱感や腹痛、ショック又は虚脱、眼や皮膚に付くと痛みや発赤、熱傷を生じる。なお、 $\text{TiCl}_4$ の毒性は水と反応して生じた塩化水素によるものと考えられており、チタンそのものの毒性とは異なることから、 $\text{TiCl}_4$ は本評価の対象外とする。 本物質の発がん性については十分な知見が得られなかったため、非発がん影響に関する知見に基づいて初期評価を行った。 無毒性量等として、経口ばく露については、ラットに $\text{TiO}_2$ を投与した中・長期毒性試験から得られた NOAEL $2,500 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ （影響のなかった最大用量）以上を採用し、 $2,500 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ （チタンとして $1,500 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ）を無毒性量等に設定した。吸入ばく露については、ヒトへの影響の知見から得られた $\text{TiO}_2$ の NOAEL $20 \text{ mg}/\text{m}^3$ （労働者に影響のなかった濃度）をばく露状況で補正した $4 \text{ mg}/\text{m}^3$ （チタンとして $2.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ ）を無毒性量等に設定する。 経口ばく露については、食物と土壌を摂取すると仮定した場合、チタンの予測最大ばく露量は $82 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 $1,500 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除し、さらに発がん性を考慮して5で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は370となる。従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。 吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、チタンの予測最大ばく露濃度は $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等 $2.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ と予測最大ばく露濃度から、発がん性を考慮して5で除して求めた MOE は2,400となる。従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。		

なお、ナノ材料としての二酸化チタンについては、その粒子が極めて小さいために代謝・動態や毒性等が異なると考えられることから、ばく露情報等を踏まえ、別途、リスク評価の必要性について検討する必要がある。

有害性の知見						ばく露評価			リスクの判定			総合的な判定
ばく露経路	リスク評価の指標			動物	影響評価指標 (エンドポイント)	ばく露の媒体	予測最大ばく露量及び濃度					
経口	無毒性量等	1,500	mg/kg/day	ラット	最大用量でも影響なし	飲料水	—	µg/kg/day	MOE	—	×	○
						食物＋土壌	82	µg/kg/day	MOE	370	○	
吸入	無毒性量等	2.4	mg/m³	ヒト	労働者に影響のなかった濃度	一般環境大気	0.2	µg/m³	MOE	2,400	○	○
						室内空気	—	µg/m³	MOE	—	×	×

注：ばく露量、ばく露濃度及び無毒性量等はチタンとしての値を示す。

#### 4. 生態リスクの初期評価

本物質の環境中濃度、初期評価に採用可能な有害性情報は得られず、生態リスクの判定はできなかった。

生態毒性データが得られたチタン化合物（ナノ粒子状物質は除く）の水溶解度は低く、本初期評価で採用できる知見は得られなかったが、収集したデータの限りでは有害性は認められていない。

一方、ナノ粒子状の二酸化チタンに関しては、評価方法が確立されていないため、評価を行っていない。

本物質については、有害性情報の集積や評価方法の確立がなされた後に、改めてリスク評価を検討することとする。

有害性評価（PNECの根拠）			アセスメント係数	予測無影響濃度 PNEC (µg/L)	ばく露評価		PEC/ PNEC 比	評価結果
生物種	急性・慢性の別	エンドポイント			水域	予測環境中濃度 PEC (µg/L)		
-	-	-	-	-	淡水	-	-	× (▲)
					海水	-	-	

#### 5. 結論

	結論		判定
健康リスク	経口ばく露	現時点では作業は必要ないと考えられる。	○
	吸入ばく露	現時点では作業は必要ないと考えられる。	○
生態リスク	<p>本物質の環境中濃度、初期評価に採用可能な有害性情報は得られず、生態リスクの判定はできなかった。</p> <p>生態毒性データが得られたチタン化合物（ナノ粒子状物質は除く）の水溶解度は低く、本初期評価で採用できる知見は得られなかったが、収集したデータの限りでは有害性は認められていない。</p> <p>一方、ナノ粒子状の二酸化チタンに関しては、評価方法が確立されていないため、評価を行っていない。</p> <p>本物質については、有害性情報の集積や評価方法の確立がなされた後に、改めてリスク評価を検討することとする。</p>		(▲)

【リスクの判定】 ○：現時点では作業は必要ない、▲：情報収集に努める必要がある、■：詳細な評価を行う候補、×：現時点ではリスクの判定はできない

(○)：情報収集を行う必要性は低いと考えられる、(▲)：情報収集等の必要があると考えられる

(—)：評価の対象外、あるいは評価を実施しなかった場合を示す

## [8] チタン及びその化合物

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

##### 1) チタン

物質名： チタン  
CAS 番号： 7440-32-6  
化審法官報公示整理番号：  
化管法政令番号：  
RTECS 番号： XR1700000  
元素記号： Ti  
原子量： 47.87  
換算係数： 1 ppm = 1.96 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

主なチタン化合物は以下の通りである。

No	物質名	CAS 番号	化審法官報 公示整理番号	RTECS 番号	分子量	化学式
2)	酸化チタン	12137-20-1	1-558(酸化チタンとして)		63.87	TiO
3)	二酸化チタン	13463-67-7	1-558(酸化チタンとして)	XR2275000	79.87	TiO <sub>2</sub>
4)	二酸化チタン (アナタース)	1317-70-0		BV6550000	79.87	TiO <sub>2</sub>
5)	二酸化チタン (ルチル)	1317-80-2		VM2940000	79.87	TiO <sub>2</sub>
6)	三酸化二チタン	1344-54-3	1-558(酸化チタンとして)	XR2305000	143.73	Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
7)	四塩化チタン	7550-45-0	1-262	XR1925000	189.68	TiCl <sub>4</sub>

#### (2) 物理化学的性状

チタンおよび主なチタン化合物の性状は以下の通りである。

No	化学式	性 状
1)	Ti	銀色の固体又は灰色の無定型粉末である <sup>1)</sup> 。
2)	TiO	黄黒色の等軸晶系晶である <sup>2)</sup> 。製法により褐色、青色などを示す <sup>3)</sup> 。
3)	TiO <sub>2</sub>	無色、正方晶系の結晶である <sup>2)</sup> 。結晶構造としてアナタース（アナターゼ）、ルチル、ブルッカイトがある <sup>4)</sup> 。
4)	TiO <sub>2</sub> (アナタース)	低温安定の正方晶系晶である <sup>2)</sup> 。黒褐色の正方晶系である <sup>3)</sup> 。
5)	TiO <sub>2</sub> (ルチル)	高温安定の正方晶系晶である <sup>2)</sup> 。無色から黒色までの種々の色を示すが、純粋なものは無色である <sup>3)</sup> 。
6)	Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	黒紫色の六方晶系である <sup>3)</sup> 。
7)	TiCl <sub>4</sub>	透明な液体 <sup>1)</sup> 又は淡黄色の液体 <sup>2)</sup> である。

No	化学式	融 点	沸 点	密 度
1)	Ti	1675°C <sup>1)</sup> 、1667°C <sup>2)</sup>	3260°C <sup>1)</sup> 、3285°C <sup>2)</sup>	4.5 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup>
2)	TiO	1700°C <sup>5)</sup> 、1750°C <sup>2),3)</sup>	>3000°C <sup>2),5)</sup>	4.95 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 4.93 g/cm <sup>3</sup> <sup>2)</sup>
3)	TiO <sub>2</sub>	1825°C <sup>2)</sup> 1640°Cで溶融 <sup>3)</sup>	3000°C以上で分解 <sup>2),3)</sup>	4.0 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup> 4.17 g/cm <sup>3</sup> <sup>2)</sup>
4)	TiO <sub>2</sub> (アナターズ)	1640°Cで溶融 <sup>3)</sup>	3000°C以上で分解 <sup>3)</sup>	3.9 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup>
5)	TiO <sub>2</sub> (ルチル)	1855°C <sup>5)</sup> 1640°Cで溶融 <sup>3)</sup>	2500～3000°C <sup>5)</sup> 3000°C以上で分解 <sup>3)</sup>	4.23 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup>
6)	Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1900°C <sup>5)</sup>	2130°Cで融解せずに 分解 <sup>3)</sup>	4.486 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup>
7)	TiCl <sub>4</sub>	-45°C <sup>5)</sup> 、-30°C <sup>1), 2)</sup>	136.4°C <sup>2), 5)</sup> 、136°C <sup>1)</sup>	1.726 g/cm <sup>3</sup> <sup>5)</sup>

No	化学式	蒸気圧	log Kow	解離定数
1)	Ti			
2)	TiO			
3)	TiO <sub>2</sub>			
4)	TiO <sub>2</sub> (アナターズ)			
5)	TiO <sub>2</sub> (ルチル)			
6)	Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			
7)	TiCl <sub>4</sub>	9.98mmHg(=1330Pa) (20°C) <sup>5)</sup>		

No	化学式	水溶性(水溶解度)
1)	Ti	水に不溶 <sup>1)</sup>
2)	TiO	水に不溶 <sup>2)</sup>
3)	TiO <sub>2</sub>	水に不溶 <sup>2)</sup>
4)	TiO <sub>2</sub> (アナターズ)	
5)	TiO <sub>2</sub> (ルチル)	
6)	Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	冷水、温水に不溶 <sup>3)</sup>
7)	TiCl <sub>4</sub>	冷水に可溶で、温水では分解する <sup>2)</sup> 。熱水により加水分解されて難溶性のオキシ塩化物 TiCl <sub>3</sub> OH、TiCl <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> 、TiCl(OH) <sub>3</sub> および水酸化物 Ti(OH) <sub>4</sub> を生ずる <sup>3)</sup> 。

### (3) 環境運命に関する基礎的事項

#### ①大 気

大気中のチタン化合物（例えば二酸化チタン）は、粒子状態で存在し、粒子状のチタン化合物は、乾性沈着または湿性沈着により大気から除かれる<sup>6)</sup>。気相中の四塩化チタンは、直ち

に反応して塩酸塩や二酸化チタンを生成する<sup>6)</sup>。

## ②水 域

環境中での主な酸化数は4価で、低い酸化状態（例えば、0価、3価）でも存在するが、直ちに酸化されて4価になる<sup>6)</sup>。単純な水溶性Tiイオンでは存在せず、酸性では $\text{TiO}_2^+$ 、 $\text{Ti}(\text{OH})_2^{2+}$ 、中性では溶解性Tiイオンは水和したチタン酸化物や不溶性のオキシニウム塩となる<sup>6)</sup>。

二酸化チタンは化審法の既存化学物質安全性点検により、高濃縮性ではないと判断されている<sup>7)</sup>。生物濃縮係数（BCF）は以下の通りである。

<1.1～9.6（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：2.0 mg/L）<sup>7)</sup>

<10（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.2 mg/L）<sup>7)</sup>

## ③土 壌

チタン化合物は主に不溶性酸化物や水和酸化物で存在するため、土壌中では移動しない<sup>6)</sup>。

## (4) 製造輸入量及び用途

### ① 生産量・輸入量等

チタン及びその化合物の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」における製造（出荷）及び輸入量を表1.1～表1.3に示す<sup>8), 9), 10)</sup>。

表 1.1 平成13年度における製造（出荷）及び輸入量

物質名称	製造（出荷）及び輸入量
酸化チタン	100,000～1,000,000t/年未満
チタン酸バリウム	1,000～10,000t/年未満

表 1.2 平成16年度における製造（出荷）及び輸入量

物質名称	製造（出荷）及び輸入量
酸化チタン	100,000～1,000,000t/年未満
チタン酸バリウム	1,000～10,000t/年未満

表 1.3 平成19年度における製造（出荷）及び輸入量

物質名称	製造（出荷）及び輸入量
酸化チタン	100,000～1,000,000t/年未満
チタン酸バリウム	1,000～10,000t/年未満

注：値は官報公示整理番号ごとに集計されたものを示す

酸化チタンの生産量の推移を表 1.4 に示す<sup>11)</sup>。

表 1.4 酸化チタンの生産量の推移

平成(年)	16	17	18	19	20
生産量(t)	253,364	259,015	239,916	245,976	225,228
アナターズ型	47,585	44,438	38,960	39,071	39,481
ルチル型	205,779	214,577	200,956	206,905	185,747

## ② 輸入量

チタンの酸化物、チタン及びその製品（くずを含む）の輸入量の合計値の推移を表 1.5 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.5 輸入量の推移

平成(年)	11	12	13	14	15
輸入量(t) <sup>a)</sup>	15,169	22,830	24,632	20,180	18,623
平成(年)	16	17	18	19	20
輸入量(t) <sup>a)</sup>	22,152	19,039	20,866	25,477	26,301

a) 普通貿易統計(少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く)品別国別表より集計

## ③ 輸出量

チタンの酸化物、チタン及びその製品（くずを含む）の輸出量の合計値の推移を表 1.6 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.6 輸出量の推移

平成(年)	11	12	13	14	15
輸出量(t) <sup>a)</sup>	48,037	45,118	47,588	43,801	46,603
平成(年)	16	17	18	19	20
輸出量(t) <sup>a)</sup>	54,261	51,565	53,053	57,175	52,173

a) 普通貿易統計(少額貨物(1 品目が 20 万円以下)、見本品等を除く)品別国別表より集計

## ④ 用 途

微粒子状酸化チタンの主な用途は、化粧品、シリコーンゴム、UV カットの塗料、プラスチック繊維、磁気テープ、トナー、セラミックス、自動車塗料、その他化学品、インクジェット用インキとされている<sup>12)</sup>。

四塩化チタンの主な用途は、金属チタンの製造原料、顔料、塗料、ポリエチレン重合触媒とされている<sup>12)</sup>。

チタン酸バリウムの主な用途は電子部品（セラミックコンデンサー、EL（エレクトロルミネセンス））とされている<sup>12)</sup>。

平成 19 年における酸化チタンの用途別国内需要量を表 1.7 に示す<sup>13)</sup>。

表 1.7 酸化チタンの用途別国内需要量（平成 19 年）

用 途	平成 19 年
塗料	74,423
ゴム	1,966
化学繊維	2,978
インキ・顔料	35,231
合成樹脂	18,295
製紙	10,140
その他	17,435

平成 21 年 7 月<sup>14)</sup>および平成 21 年 8 月<sup>15)</sup>における酸化チタンの用途別出荷量を表 1.8 に示す。

表 1.8 酸化チタンの用途別出荷量[t]

用 途	合 計		アナターズ型		ルチル型	
	平成 21 年 7 月	平成 21 年 8 月	平成 21 年 7 月	平成 21 年 8 月	平成 21 年 7 月	平成 21 年 8 月
塗料	4,216	3,823	181	186	4,035	3,637
ゴム	137	111	85	67	52	44
化繊	192	194	189	191	3	3
インキ・顔料	2,912	2,480	362	296	2,550	2,184
合成樹脂	1,078	888	230	180	848	708
製紙	437	396	216	202	221	194
電子セラミック	38	49	26	24	12	25
その他（硝子用、触媒用、その他）	992	710	471	273	521	437
計	10,002	8,651	1,760	1,419	8,242	7,232

金属チタンの主な用途としては配管、塔槽類、熱交換機の設備材が挙げられており、そのほか建築材料、自動車、二輪車のマフラー、医療用材料や民生品などにも用いられている<sup>16)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

チタン及びその化合物は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。



## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

環境中におけるチタン及びその化合物の化学形態は明らかでないため、媒体別分配割合の予測を行うことは適切ではない。したがって、チタン及びその化合物の媒体別分配割合の予測は行わなかった。

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 各媒体中の存在状況

媒 体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	0.053	0.056	0.03	0.083	- <sup>a)</sup>	8/8	全国	2008	1)
		0.054	0.058	0.02	0.11	- <sup>a)</sup>	12/12	全国	2007	2)
		0.071	0.083	0.04	0.2	- <sup>a)</sup>	9/9	全国	2006	3)
		0.11	0.11	0.086	0.13	- <sup>a)</sup>	2/2	東京都	2002	4)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g	0.040	0.044	0.02	0.11	-	49/49 <sup>c)</sup>	-	2000	5)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g	-	5400 <sup>b)</sup>	54 <sup>b)</sup>	26000 <sup>b)</sup>	-	- /78	全国	-	6)
公共用水域・淡水	μg/L	0.21	0.22	0.16	0.28	- <sup>a)</sup>	10/10	茨城県	2003	7) <sup>d)</sup>
公共用水域・海水	μg/L									
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 公表されていない

b) 原著の値を転記。濃度データは各調査地点(78地点)の平均値による集計値ではなく、各サンプル(514検体)の濃度データを集計したもの。調査地点は、森林が最も多いが、農地も含まれている

c) 調査対象66名のうち、食事とともに薬品を提供された試料は除いた49名を集計した

d) 0.2  $\mu\text{m}$  フィルターろ過水

#### (4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気及び食物の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.2）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌をそれぞれ 15  $\text{m}^3$ 、2 L、2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.2 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
平 均	大 気 一般環境大気	0.071 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2006)	0.021 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	0.040 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2000)	1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土 壤	5400 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度（算術平均値）	16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
最 大 値	大 気 一般環境大気	0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2006)	0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	0.11 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2000)	4.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土 壤	26000 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度	78 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.3 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 0.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、食物及び土壌のデータから算定すると 82  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。

表 2.3 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 (μg/kg/day)	予測最大ばく露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気	0.021	0.06
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物		1.6	4.4
土 壌		16	78
経口ばく露量合計		17.6	82.4
総ばく露量		17.621	82.46

## (5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.4 のように整理した。水質のデータは得られなかった。

表 2.4 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：淡水は、河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

なお、チタン及びその化合物の化学形態や水溶性、不溶性等で分けた評価はせず、チタンとして評価した。

#### (1) 体内動態、代謝

二酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ ) 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<sup>1)</sup>。12.5 mg/kg/day の  $\text{TiO}_2$  (粒子径 0.5  $\mu\text{m}$ ) 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<sup>2)</sup>。また、ラットに平均粒子径 0.025、0.08、0.155  $\mu\text{m}$  の  $\text{TiO}_2$  (5,000 mg/kg) を単回強制経口投与して 2 週間後に体内濃度を調べたところ、吸収されたチタンの残留は主に肝臓や脾臓、腎臓、肺でみられ、肝臓、肺の濃度は 0.08  $\mu\text{m}$  群、腎臓の濃度は 0.025、0.08  $\mu\text{m}$  群、脾臓の濃度は 0.025、0.08、0.155  $\mu\text{m}$  群でそれぞれ有意に高かった<sup>3)</sup>。

マウスに 60 mg/kg の  $\text{TiO}_2$  (0.015  $\mu\text{m}$ ) を静脈内投与して 5 分、72 時間、1 ヶ月後の体内濃度を調べた結果、5 分後の濃度は肝臓で最も高く、腎臓や肺、脾臓ではその数十分の一であった。時間の経過とともに肝臓や腎臓、肺の濃度は減少し、肝臓では 1 ヶ月で約 30% 減少したが、脾臓では逆に増加した<sup>4)</sup>。 $^{44}\text{Ti}$  ( $\text{TiCl}_4$ ) を静脈内又は腹腔内に投与したマウスでは、体内の放射活性の半減期は平均 642 日 (593~732 日) であったが、強制経口投与したマウスでは体内の放射活性は 24 時間後にバックグラウンドレベルになったことから、消化管からの吸収は無視できる程度と考えられた<sup>5)</sup>。 $^{44}\text{Ti}$  ( $\text{TiCl}_4$ ) を静脈内投与したヒツジでは、血漿の放射活性は急速に減少して約 4 時間後には投与直後の 50% になったが、その後の減少は緩慢で 48 時間後も 18.4% が血漿に残存していた。強制経口投与では 48 時間後までの糞中及び消化管内容物から 94~98% の放射活性が回収され、消化管からの吸収率は 5% 未満と考えられた<sup>6)</sup>。

空気動学的質量中央粒径 (MMAD) が 1.0  $\mu\text{m}$  のアナタース型  $\text{TiO}_2$  を 16.5 mg/m<sup>3</sup>、MMAD が 0.83  $\mu\text{m}$  のルチル型  $\text{TiO}_2$  を 19.3 mg/m<sup>3</sup> の濃度でラットに 7 時間吸入させた結果、ばく露終了時の肺沈着量はアナタース型で 136  $\mu\text{g}$ 、ルチル型で 151  $\mu\text{g}$  であり、有意差はなかった。また、1、8、27、132 日後の肺に残留していた  $\text{TiO}_2$  量にもアナタース型及びルチル型で有意差はなく、肺クリアランスの半減期は 51 日及び 53 日であり、肺の細胞応答性にも有意差はなかった<sup>7)</sup>。

$\text{TiO}_2$  の超微粒子 (0.02~0.03  $\mu\text{m}$ ) 88 mg/m<sup>3</sup>、微粒子 (0.2  $\mu\text{m}$ ) 274 mg/m<sup>3</sup> をラット (鼻部) に 5 日間 (6 時間/日) 吸入させた試験では、粒子は吸入時に凝集状態となって各群の MMAD は 1.0、1.1  $\mu\text{m}$  となり、0.1  $\mu\text{m}$  未満の質量分画は 0.5%、0.05% しかなかった。5、14 日後の肝臓、腎臓、脾臓、脳では  $\text{TiO}_2$  は検出限界値未満 (ND) であったが、肺、縦隔リンパ節では  $\text{TiO}_2$  の蓄積がみられ、その量は肺で圧倒的に多く、超微粒子群よりも微粒子群で数倍以上多かった。電子顕微鏡による観察では  $\text{TiO}_2$  粒子は主に肺胞や気管支内腔、肺胞マクロファージ内にあったが、超微粒子、微粒子とも吸入時と同サイズの凝集粒子のままで、再分散してはいなかった<sup>8)</sup>。

ラットに超微粒子 (0.021  $\mu\text{m}$ ) 又は微粒子 (0.25  $\mu\text{m}$ ) の  $\text{TiO}_2$  を約 23 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験では MMAD は 1.7、1.9  $\mu\text{m}$  であり、12 週までの肺の  $\text{TiO}_2$

沈着量に有意差はなかったが、肺洗浄後も肺に残存していた  $\text{TiO}_2$  と肺門リンパ節の  $\text{TiO}_2$  をあわせた分画の割合は 12 週後の超微粒子群で有意に高く、41、64 週後も有意に高い状態で持続し、肺クリアランスの半減期は超微粒子群で 501 日、微粒子群で 174 日であって超微粒子群が約 3 倍長かった。また、両粒子群とも肺門リンパ節の  $\text{TiO}_2$  量は 64 週までの観察期間内に一貫して増加したが、その量は超微粒子群の方がはるかに多かった。この結果は、ばく露濃度は同じでも、超微粒子では粒子の絶対数が多く、超微粒子は肺胞上皮経由で肺間質内に取り込まれて沈着するために肺残留量が多くなり、特に吸入後再分散する性質の粒子では、残留が多くなることを示している<sup>9)</sup>。 $\text{TiO}_2$  (0.1~0.4  $\mu\text{m}$ ) を 10、50、250  $\text{mg}/\text{m}^3$  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  $\mu\text{m}$  であり、粒子の大部分は細気管支周囲及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<sup>10)</sup>。

超微粒子の  $\text{TiO}_2$  を含む日焼け止め剤を 4 日間で 16 回前腕部に塗布して皮膚への浸透を調べた試験では、角質層上部の毛包に浸入した  $\text{TiO}_2$  粒子がみられたが、その総量は塗布量の 1% にも満たないものであった<sup>11)</sup>。また、粒子径 0.02  $\mu\text{m}$  の  $\text{TiO}_2$  (立方状)、0.01~0.015  $\mu\text{m}$  の粒子径だが凝集して約 0.1  $\mu\text{m}$  になった  $\text{TiO}_2$  (針状)、0.1  $\mu\text{m}$  の  $\text{TiO}_2$  (針状) をそれぞれ 1.8 mg、ボラソールの前腕部に 6 時間塗布した後にパンチ生検法で採取した皮膚試料を顕微鏡で観察した結果、 $\text{TiO}_2$  粒子は角質層の最外層にみられただけであった<sup>12)</sup>。なお、超微粒子の  $\text{TiO}_2$  をリボゾーム化して塗布すると角質層への浸入深度が増加した<sup>13)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

【二酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ )】<sup>14)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD	> 25,000 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	> 20,000 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	> 12,000 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	> 10,000 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	> 10,000 mg/kg
ラット	吸入	LC	> 6,820 $\text{mg}/\text{m}^3$ (4 hr)
ラット	吸入	LC	> 3,560 $\text{mg}/\text{m}^3$ (4 hr)
ラット	吸入	LC	> 2,290 $\text{mg}/\text{m}^3$ (4 hr)
ハムスター	経皮	LD <sub>50</sub>	> 10,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD	> 10,000 mg/kg

注：( ) 内の時間はばく露時間を示す。

【三塩化チタン ( $\text{TiCl}_3$ )】<sup>15)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	4,300 mg/kg

【四塩化チタン ( $\text{TiCl}_4$ )】<sup>16)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>100</sub>	464 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	1,100 mg/m <sup>3</sup> (2hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	1,300 mg/m <sup>3</sup> (1hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	3,000 mg/m <sup>3</sup> (30 min)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	5,500 mg/m <sup>3</sup> (15 min)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	36,000 mg/m <sup>3</sup> (5 min)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	18,000 mg/m <sup>3</sup> (2 min)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	460 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	100 mg/m <sup>3</sup> (2hr)
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	3,160 mg/kg

注：( ) 内の時間はばく露時間を示す。

二酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ ) が眼に入ると発赤を生じる<sup>17)</sup>。

四塩化チタン ( $\text{TiCl}_4$ ) は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると腐食性を示し、蒸気を吸入すると肺水腫を起こすことがある。吸入すると咽頭痛や咳、灼熱感、息切れ、息苦しさを生じ、経口摂取すると灼熱感や腹痛、ショック又は虚脱、眼や皮膚に付くと痛みや発赤、熱傷を生じる<sup>18)</sup>。なお、 $\text{TiCl}_4$ の毒性は水と反応して生じた塩化水素によるものと考えられており<sup>19)</sup>、チタンそのものの毒性とは異なることから、 $\text{TiCl}_4$ は本評価の対象外とする。

## ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.625、1.25、2.5、5、10%の濃度で二酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ ) を餌に添加して 13 週間投与した結果、ラット、マウスともに死亡はなく、体重増加への影響もなかった。また、組織にも投与に関連した影響はなかった<sup>20)</sup>。この結果から、NOAEL をラットで 10% (5,000 mg/kg/day 程度) 以上、マウスで 10% (13,000 mg/kg/day 程度) 以上とする。

イ)  $\text{TiO}_2$  をモルモット (2 匹) に 0.6 g/day、ウサギ (2 匹) とネコ (2 匹) に 3 g/day、イヌ (1 匹) に 9 g/day として 390 日間経口投与した結果、一般状態等に悪影響はなく、組織への影響もなかった<sup>21)</sup>。

ウ) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、2.5、5%の濃度で  $\text{TiO}_2$  を餌に添加して 103 週間投与した結果、ラットでは一般状態や生存率、体重、組織への影響はなかった。マウスでもほぼ同様の結果であったが、雄の生存率が 103 週後の各群で 64、80、80%であったのに対し、雌では 90、78、66%であり、有意な減少傾向にあった<sup>20)</sup>。この結果から、ラットで NOAEL を 5% (2,500 mg/kg/day 程度) 以上とする。マウスでは 5% 群 (6,500 mg/kg/day 程度) の雌の生存率低下は有意 ( $P \leq 0.01$ ) と試算されたが、過去に実施した同系統の雌の対照群での生存率の範囲内にあったこと、雌の対照群の生存率が他に比べて高かったことを考慮し、NOAEL 等の評価をしなかった。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、 $\text{TiO}_2$  で被覆した雲母 ( $\text{TiO}_2$  28%、雲母 72%) を 0、1、2、5%の濃度で餌に添加して 130 週間投与した結果、生存率や体重、血液、臨床生化学成分への影響はなく、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 匹に副腎髓質過形成がみられ、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切片も含めて再検査したところ、5%群での副腎髓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、腫瘍も含めた副腎髓質での増殖性病変の発生率は 5%群と対照群でほぼ同じであり、投与に関連した影響はなかったと判断された<sup>22)</sup>。この結果から、NOAEL を 5% (2,500 mg/kg/day 程度) 以上とする。

オ) Fischer 344 ラット雌 65 匹、B6C3F<sub>1</sub> マウス及び Syrian Golden ハムスター雌各 73 匹を 1 群として 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.4 μm) を 13 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、いずれの種も 50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の気管支肺胞洗浄液で LDH や好中球等の増加、組織では肺胞上皮と間質の線維化などを認め、ラット>マウス>ハムスターの順で強く現れた<sup>23,24)</sup>。次に、雌 25 匹を 1 群として超微粒子の TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.021 μm、MMAD: 1.37 μm) を 0、0.5、2、10 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 13 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、10 mg/m<sup>3</sup> 群のラット及びマウスで肺の炎症を認め、10 mg/m<sup>3</sup> 群のラットでは肺胞道周辺の粒子貪食マクロファージの集積部で、肺胞上皮増殖や化生、軽度の間質線維化などが 13 週間の回復期間中にも進展したが、マウスでは組織への影響はほとんどなく、ハムスターでは肺の炎症も組織への影響もなかった<sup>24,25)</sup>。ラット及びマウスでは一般的な微粒子の TiO<sub>2</sub> では 50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群、超微粒子の TiO<sub>2</sub> では 10 mg/m<sup>3</sup> 群で肺のクリアランスが過負荷となっており、微粒子 50 mg/m<sup>3</sup> 群の肺負荷量は超微粒子 10 mg/m<sup>3</sup> 群の約 5 倍程度であったが、組織の反応は微粒子 50 mg/m<sup>3</sup> 群と超微粒子 10 mg/m<sup>3</sup> 群とで類似しており、粒子の表面積 (微粒子 8 m<sup>2</sup>/g : 超微粒子 49 m<sup>2</sup>/g) で表した両群の肺負荷量も同程度であった<sup>24)</sup>。この結果から、NOAEL をラット、マウスで 2 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正 : 0.4 mg/m<sup>3</sup>)、ハムスターで 10 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正 : 1.8 mg/m<sup>3</sup>) とする。

カ) Fischer 344 ラットの雌雄 288 匹を 1 群として 0、5 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.1 μm) を最長で 24 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、一般状態や生存率、体重、臨床生化学成分、肺を含む主要臓器の重量や組織に影響はなかった<sup>26)</sup>。この結果から、NOAEL を 5 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正 : 0.9 mg/m<sup>3</sup>) 以上とする。

キ) Charles River CD ラット雌雄各 100 匹を 1 群とし、0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.5~1.7 μm) を 24 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、一般状態や生存率、体重に影響はなかったが、10 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で鼻炎、鼻腔前部の扁平上皮化生、気管炎の発生率に有意な増加を認めた。また、肺では 10 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で肺炎、肺胞細胞の過形成、50 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で絶対及び相対重量の増加、肺胞タンパク症、肺胞の細気管支化、コレステリン肉芽腫、膠原線維化、胸膜炎の発生率に有意な増加を認めた<sup>27)</sup>。この結果から、LOAEL を 10 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正 : 1.8 mg/m<sup>3</sup>) とする。

ク) Wistar ラット雌 288 匹を 1 群とし、超微粒子の TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.014~0.040 μm、MMAD: 0.80 μm) を 0、7.2 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 4 ヶ月間吸入 (18 時間/日、5 日/週) させた後に 0、14.8 mg/m<sup>3</sup> を 4 ヶ月間、さらに 0、9.4 mg/m<sup>3</sup> を 16 ヶ月間吸入させた結果、ばく露群の時間加重平均濃度は 9.9 mg/m<sup>3</sup> であった。9.9 mg/m<sup>3</sup> 群の死亡率 (60%) は対照群 (42%) に比べて高く、体重は有意に低かった。9.9 mg/m<sup>3</sup> 群では肺重量が増加して 18 ヶ月後には約 4 倍となり、肺クリアランスの半減期は有意に増加し、気管支肺胞洗浄液検査ではばく露に関連した影響がみられ、細気管支-肺胞移行部の過形成、肺間質の線維化は 9.9 mg/m<sup>3</sup> 群のほぼ全数にみられた<sup>28)</sup>。また、NMRI マウス雌 160 匹を 1 群とし、超微粒子の TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.014~

0.040  $\mu\text{m}$ 、MMAD: 0.80  $\mu\text{m}$ ) を 0、7.2  $\text{mg}/\text{m}^3$  の濃度で 4 ヶ月間吸入 (18 時間/日、5 日/週) させた後に 0、14.8  $\text{mg}/\text{m}^3$  を 4 ヶ月間、さらに 0、9.4  $\text{mg}/\text{m}^3$  を 5.5 ヶ月間吸入させた結果、ばく露群の時間加重平均度は 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  であり、10  $\text{mg}/\text{m}^3$  群の死亡率 (33%) は対照群 (10%) に比べて高く、体重は有意に低く、肺重量は約 4 倍増加した<sup>28)</sup>。この結果から、LOAEL をラットで 9.9  $\text{mg}/\text{m}^3$  (ばく露状況で補正: 5.3  $\text{mg}/\text{m}^3$ )、マウスで 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  (ばく露状況で補正: 5.4  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) とする。

ケ) Syrian Golden ハムスター雌雄各 132 匹を 1 群とし、0、40  $\text{mg}/\text{m}^3$  の  $\text{TiO}_2$  (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  $\text{mg}/\text{m}^3$  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  $\text{mg}/\text{m}^3$  であった。一般状態や生存率、体重、血液、臨床生化学成分に影響はなかったが、32  $\text{mg}/\text{m}^3$  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、肺の軽度の炎症反応を示していた。また、32  $\text{mg}/\text{m}^3$  群では気管支肺泡洗浄液検査からも肺の慢性炎症が明らかであり、組織検査では肺泡で多巢性の多形核白血球浸潤、細気管支-肺泡移行部で過形成、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<sup>29)</sup>。この結果から、LOAEL を 32  $\text{mg}/\text{m}^3$  (ばく露状況で補正: 5.7  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) とする。

コ) Fischer 344 ラット雄 19 匹を 1 群とし、微粒子 (0.25  $\mu\text{m}$ ) 又は超微粒子 (0.021  $\mu\text{m}$ ) の  $\text{TiO}_2$  を約 23  $\text{mg}/\text{m}^3$  の濃度で 12 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験では、MMAD は 1.7、1.9  $\mu\text{m}$  であったが、肺の炎症反応は超微粒子群でより強く現れ、64 週間後には対照群と同程度になったものの、炎症反応の回復は超微粒子群で明らかに遅かった<sup>9)</sup>。

一方、Sprague-Dawley ラット雄 20 匹を 1 群とし、 $\text{TiO}_2$  の微粒子 (ルチル型, 0.3  $\mu\text{m}$ ) 又は超微粒子 (棒状のアナタース型 0.2 $\times$ 0.035  $\mu\text{m}$  又は粒状のアナタース型 0.01  $\mu\text{m}$ ) を 1、5  $\text{mg}/\text{kg}$  の用量で単回気管内投与し、3 ヶ月間観察した試験では、微粒子と超微粒子で炎症反応の程度に違いはなかった<sup>30)</sup>。しかし、ルチル型の微粒子又は超微粒子、アナタース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、ルチル型の微粒子又は超微粒子では一過性の炎症が生じただけであったが、アナタース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<sup>31)</sup>。

超微粒子は凝集能が非常に強く、通常は凝集して微粒子径の二次粒子として存在している。このため、加圧式噴霧法を用いて  $\text{TiO}_2$  の超微粒子を Wistar ラット雄に 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験では、吸入時の  $\text{TiO}_2$  の粒子径は 0.051  $\mu\text{m}$ 、粒子数は  $2.8 \times 10^5$  個/mL であり、3 ヶ月後まで観察したが、肺の炎症は生じず、炎症、線維化関連遺伝子の発現変化もなかった<sup>32, 33)</sup>。

超微粒子の生体影響では、化学物質の重量濃度の他にも、個数や表面積、形状、ラジカル発生に係わる表面活性などが関与しているのは明らかであるが、影響評価を行う上でどのような用量計量値 (dose metrics) を用いるべきかに関しては、未だ議論の途上にある<sup>34)</sup>。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群として 0、2.5、5% の濃度で  $\text{TiO}_2$



を餌に添加して 103 週間投与した試験<sup>20)</sup>、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、TiO<sub>2</sub> で被覆した雲母 (TiO<sub>2</sub> 28%、雲母 72%) を 0、1、2、5% の濃度で餌に添加して 130 週間投与した試験<sup>22)</sup>、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群として 0、5 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.1 μm) を 24 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた試験<sup>26,35)</sup>、Syrian Golden ハムスター雌雄各 132 匹を 1 群として 0、40 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.1 μm) を 4 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させ、5 ヶ月から 0、30 mg/m<sup>3</sup> にさげて 18 ヶ月まで吸入させた試験<sup>29)</sup>、Charles River CD ラット雌雄各 100 匹を 1 群とし、0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.5~1.7 μm) を 24 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた試験<sup>27)</sup> では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。

イ) Long-Evans BLU ラットの雌雄 5 組を 1 群とし、0、0.0005% の濃度で飲水に添加したチタン酸塩 (明記されていないが、別報<sup>36)</sup> からシュウ酸チタンカリウムと思われる) を投与しながら少なくとも 9 ヶ月齢以上まで自由に繁殖させ、第 1~3 回の出産で得られた仔を次世代の繁殖群として同様の操作を繰り返した 3 世代試験の結果、チタンの影響として 0.0005% 群の F<sub>1</sub> (仔) で成長阻害、F<sub>2</sub> (仔) で成長阻害及び若齢期死亡、F<sub>3</sub> (仔) で成長阻害の発生率に有意な増加を認め、性比 (雄/雌) は F<sub>1</sub> の 1.43 から F<sub>2</sub> の 1.18、F<sub>3</sub> の 0.60 へと減少したとした報告があった<sup>37)</sup>。しかし、結果の記載が不十分なために不明な点が多く、組織の検査も未実施であり、奇形についても試験方法の項では評価項目にあがっていたが、結果の記載はなかった。

ウ) 三塩化チタン (TiCl<sub>3</sub>) の経口 LD<sub>50</sub> は 4,300 mg/kg であったが、その 1/5 量を水で希釈して 1 群 5~6 匹の Wistar ラット雌に妊娠 1、2、3 日のいずれかに単回強制経口投与し、妊娠 5 日に屠殺して対照群の胚の細胞数と比較した結果、妊娠 3 日に投与した群で 8 細胞期の胚数が有意に少なく、2 細胞期の胚数が有意に多かった。また、LD<sub>50</sub> の 1/10 量を妊娠 1 日、1~2 日の 2 日間、1~3 日の 3 日間強制経口投与して妊娠 5 日に屠殺した場合には、妊娠 1~2 日に投与した群で 8 細胞期の胚数が有意に少なく、妊娠 1~3 日に投与した群では 4 細胞期及び 8 細胞期の胚数が有意に少なく、2 細胞期の胚数が有意に多かった<sup>15)</sup>。

#### ④ ヒトへの影響

ア) アメリカの TiO<sub>2</sub> 製造工場で 1984 年以前に 1 年以上雇用され、TiO<sub>2</sub> ばく露のあった 1,756 人の男性労働者を対象とした調査では、1935 年から 1983 年までの間に 211 人の死亡があったが、心血管系疾患や呼吸器系疾患、消化器系疾患等による死亡数に有意な増加はなかった。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、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対照研究では、TiO<sub>2</sub> 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 TiO<sub>2</sub> 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<sup>38)</sup>。

著者らは TiO<sub>2</sub> のばく露濃度として、非ばく露を 0~1 mg/m<sup>3</sup>、低濃度を >1~4 mg/m<sup>3</sup>、中

濃度を $>4\sim9\text{ mg/m}^3$ 、高濃度を $>9\sim20\text{ mg/m}^3$ 、非常に高濃度を $20\text{ mg/m}^3$ 超に区分していたが、この結果から、少なくとも $20\text{ mg/m}^3$ 以内であれば健康影響は生じないと考えられたため、NOAELを $20\text{ mg/m}^3$ （ばく露状況で補正： $4\text{ mg/m}^3$ ）とする。

イ) アメリカの $\text{TiO}_2$ 製造工場（4ヶ所）で1960年から2000年末までの間に少なくとも6ヶ月以上雇用され、 $\text{TiO}_2$ 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、心血管系疾患又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<sup>39)</sup>。

ウ) ヨーロッパの6カ国（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ヶ所の $\text{TiO}_2$ 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1997～2001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った。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<sup>40)</sup>。

エ) 肉芽腫性肺疾患と診断された45才の男性労働者はアルミニウム精錬工場の溶鋳炉で13年間働いており、アルミニウムと亜鉛の合金製造時に放出される種々の金属ヒュームや粉塵にばく露されていた。5年前から空咳を伴った呼吸困難がみられるようになり、最初は労働時に限られたが、次第に一日中みられるようになった。男性は肺結核患者と接触歴はなく、その他の既往歴もなかった。診察では両肺野で吸気性の断続ラ音、胸部X線検査では線維性小結節がび漫性に両肺とも下肺野により多く認められ、呼吸機能検査では軽度の拘束性換気障害があったが、結核菌及びおたふくかぜの皮膚試験結果は陰性であり、喀痰に病原菌はなかった。気管支ファイバースコープ検査では気道に重度でび漫性の紅斑がみられ、肺の下葉から採取した生検試料にはアルミニウムや鉄、チタン、亜鉛、鉛等の金属から成る粒子が多く（ $1.39\times 10^9$ 個/ $\text{cm}^3$ ）あった。このため、塩化チタン、塩化アルミニウム、硫酸ニッケル、硫酸バリウムを用いてリンパ球幼若化試験を1年にわたって4回実施したところ、塩化チタンでのみ2回の陽性反応がみられ、他の金属では反応がなかったことから、チタンのばく露と肉芽腫性疾患の関連が示唆された<sup>41)</sup>。

オ) 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（ $\text{TiOCl}_2$ ）、 $\text{TiO}_2$ 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秒量と年令や身長、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 $24\text{ mL/年}$ 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の変化はなかったが、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有意に高いままであった。なお、胸膜肥厚の有無によって 2 群に分けた労働者間で、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<sup>42)</sup>。

カ) 鉄鋼工場や鉛・銅精錬所、化学・石油化学工場によって汚染されたベルギーの 14 都市で、過去 6 年間に記録された出生 238,221 例、自然流産 30,579 例について、妊娠中毒や自然流産、早産、死産、先天性奇形、早期の新生児疾患や死亡の発生率と大気中、飲料水中、土壌中の各種汚染物質との関連を検討した調査では<sup>43)</sup>、チタンは飲料水中の対象物質として検討されていたが、何らかの関連が示唆された物質リストの中には入っていなかった。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類 (TiO<sub>2</sub>)

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (2006)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH (1996)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、TiO<sub>2</sub>は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>44,45)</sup>、大腸菌<sup>44)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>46)</sup> で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO-WBL) 細胞で染色体異常<sup>47)</sup> 及び姉妹染色分体交換<sup>47)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K5) 細胞で小核<sup>48)</sup> を誘発しなかった。また、S9 無添加の枯草菌<sup>49)</sup>、マウス繊維芽細胞 (C3H10T1/2)<sup>50)</sup> で DNA 傷害、ラット II 型肺胞上皮細胞 (RLE-6TN) で遺伝子突然変異<sup>51)</sup>、ラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成<sup>52)</sup>、ヒト肺線維芽細胞 (WI-38) で DNA 合成の阻害<sup>53)</sup>、シリアンハムスター胚細胞 (初代培養) で小核<sup>54)</sup> を誘発しなかったが、S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞で姉妹染色分体交換及び小核を誘発した<sup>55)</sup>。TiO<sub>2</sub>の超微粒子では、S9 無添加のヒト B 細胞リンパ芽球様細胞 (WIL2-NS) で遺伝子突然変異、DNA 傷害、小核<sup>56)</sup>、ヒトリンパ球で姉妹染色

分体交換<sup>57)</sup>、DNA 傷害<sup>58)</sup>、小核<sup>57, 58)</sup>、シリアンハムスター胚細胞（初代培養）で小核<sup>54)</sup>を誘発した。

*in vivo* 試験系では、TiO<sub>2</sub>を経口投与又は注射したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異<sup>59)</sup>、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異<sup>60)</sup>、ラットで肝細胞のDNA傷害<sup>61)</sup>を誘発しなかった。腹腔内投与したマウスで骨髄の染色体異常<sup>62)</sup>、姉妹染色分体交換<sup>63)</sup>を誘発しなかったが、小核については誘発した報告<sup>64)</sup>と誘発しなかった報告<sup>65)</sup>に分かれた。100 mg/kgを気管内投与したラットで15ヶ月後の肺胞上皮細胞（II型）で遺伝子突然変異の発生率に有意な増加がみられたが、その程度は同用量の石英やカーボンブラックを投与した場合に比べて著しく低かった<sup>51)</sup>。TiO<sub>2</sub>の超微粒子を2年間吸入させたラットでばく露に関連したDNA付加体の生成はみられなかった<sup>66)</sup>。

なお、TiO<sub>2</sub>による遺伝子傷害性の主な原因の一つとして活性酸素種（ROS）による酸化ストレスが考えられている<sup>51, 56, 57, 58, 67, 68)</sup>。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット及びB6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各50匹を1群とし、0、2.5、5%の濃度でTiO<sub>2</sub>を餌に添加して103週間投与した結果、ラットの雄で外皮系の角化棘細胞腫、雌で甲状腺のC細胞腺腫又は癌の発生率に有意な増加傾向、雄で白血病の発生率に有意な減少傾向がみられたが、いずれも有意差のある変化ではなかった。マウスの雌では甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率に有意な減少傾向がみられたが、発生率に有意差はなかった<sup>20)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各60匹を1群とし、TiO<sub>2</sub>で被覆した雲母を0、1、2、5%の濃度で餌に添加して130週間投与した結果、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<sup>22)</sup>。

CD-1 マウス雌雄各54匹を1群とし、可溶性の四価Ti（シュウ酸チタンカリウム）を0、0.0005%の濃度で飲水に添加して生涯にわたって投与した結果、体重増加や生存率に影響はなく、肺を含む主要臓器での腫瘍発生率にも増加はなかった<sup>36)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群として0、5 mg/m<sup>3</sup>のTiO<sub>2</sub>（MMAD: 1.1 μm）を24ヶ月間吸入（6時間/日、5日/週）させ、さらに6週間飼育した結果、対照群の3/100匹、5 mg/m<sup>3</sup>群の2/100匹に肺腫瘍の発生があり、このうち腺癌は各1匹にみられた<sup>26, 35)</sup>。

Wistar ラット雌100匹を1群とし、超微粒子のTiO<sub>2</sub>（粒子径0.014～0.040 μm、MMAD: 0.80 μm）を0、7.2 mg/m<sup>3</sup>の濃度で4ヶ月間吸入（18時間/日、5日/週）させた後に0、14.8 mg/m<sup>3</sup>を4ヶ月間、さらに0、9.4 mg/m<sup>3</sup>を16ヶ月間吸入（24ヶ月間の時間加重平均9.9 mg/m<sup>3</sup>）させ、その後6ヶ月間飼育した結果、9.9 mg/m<sup>3</sup>群の細気管支－肺胞移行部で20/100匹に角質囊腫様の扁平上皮腫瘍、3/100匹に扁平上皮癌、4/100匹の腺腫、13/100匹に腺癌の発生を認めたが、対照群では1/217匹に腺癌がみられただけで、9.9 mg/m<sup>3</sup>群での肺腫瘍の発生率は有意に高かった<sup>28)</sup>。

Charles River CD ラット雌雄各100匹を1群とし、0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup>のTiO<sub>2</sub>（MMAD: 1.5～1.7 μm）を24ヶ月間吸入（6時間/日、5日/週）させた結果、250 mg/m<sup>3</sup>群の雄12/77

匹、雌 13/74 匹で細気管支－肺胞移行部の腺腫、雄 1/77 匹、雌 13/74 匹で肺の扁平上皮癌を認め、このうち雌の 3 匹には両タイプの肺腫瘍があった。なお、対照群では雄の 2/79 匹に細気管支－肺胞移行部の腺腫がみられただけであり、10、50 mg/m<sup>3</sup> 群も対照群と同程度であった<sup>27)</sup>。しかし、その後の新しい診断基準によって増殖性の扁平上皮病変を見直したところ、扁平上皮癌は 250 mg/m<sup>3</sup> 群の雌 1 匹に認められただけで、他のほとんどは角質嚢腫であり、2 例が扁平上皮化生であった<sup>69)</sup>。

NMRI マウス雌 80 匹を 1 群とし、超微粒子の TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.014~0.040 μm、MMAD: 0.80 μm) を 0、7.2 mg/m<sup>3</sup> の濃度を 4 ヶ月間吸入 (18 時間/日、5 日/週) させた後に 0、14.8 mg/m<sup>3</sup> を 4 ヶ月間、さらに 0、9.4 mg/m<sup>3</sup> を 5.5 ヶ月間吸入 (13.5 ヶ月間の時間加重平均 10 mg/m<sup>3</sup>) させ、その後 9.5 ヶ月間飼育した結果、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>28)</sup>。

Syrian Golden ハムスター雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、40 mg/m<sup>3</sup> の TiO<sub>2</sub> (MMAD: 1.1 μm) を 4 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させ、5 ヶ月から 0、30 mg/m<sup>3</sup> にさげて 18 ヶ月まで吸入させ、その後 23 ヶ月まで飼育した結果、肺腫瘍は 40→30 mg/m<sup>3</sup> 群の雌 1 匹で細気管支－肺胞移行部に小さな腺腫を認めたただけであった。なお、対照群の 4%、40→30 mg/m<sup>3</sup> 群の 17%の前胃で扁平上皮乳頭腫がみられたが、同時に実施したトナーバク露の 3 濃度群、陽性対照とした二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) 群でも 13~19%にみられ、濃度依存性もなかったことから、老化に伴う自然発生に粉塵による刺激が加わった結果と考えられた<sup>29)</sup>。

雌の Wistar ラットに 3 mg の TiO<sub>2</sub> を 15 回又は 20 回 (隔週ごとに数回/週) 気管内投与し、生涯にわたって飼育した結果、肺腫瘍の発生率は 15 回投与で 5%、20 回投与でも 3%と低かった<sup>70)</sup>。しかしその後、各群 48 匹の雌の Wistar ラットに 6 mg の TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.09~0.2 μm) を 10 回又は 20 回気管内投与し、生涯にわたって飼育した結果、26 週以上生存したうちの 30%、64%に肺腫瘍がみられ、悪性腫瘍は 14%、25%にあった。超微粒子 TiO<sub>2</sub> (粒子径 0.01~0.03 μm) を用いて 3 mg を 5 回又は 6 mg を 5 回、6 mg を 10 回気管内投与して生涯にわたって飼育した場合には、各群の 52%、67%、70%に肺腫瘍がみられ、悪性腫瘍は 31%、50%、46%にあった。いずれの場合も主な良性腫瘍は腺腫及び角質嚢腫、悪性腫瘍は腺癌及び扁平上皮癌であり、対照群では肺腫瘍の発生はなかった。なお、先に実施した試験での腫瘍の発生率が 3~5%と低かった原因として、組織切片の作成数が 3~5 枚と少なかったことが原因と考えられた<sup>71)</sup>。

また、雌の Wistar CRP/WU ラットに TiO<sub>2</sub> の微粒子 (粒子径 0.25 μm) 10 mg を 6 回又は超微粒子 (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、微粒子群及び超微粒子群での肺腫瘍の発生率は目視で 21%、50%、組織病理学的検査で 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あわせて検討すると、目視による肺の腫瘍発生率と顆粒球数又はマクロファージ数との間には良い関連がみられたが、TiO<sub>2</sub> 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、この関連から外れていた<sup>72)</sup>。

上記のように、微粒子であるか、超微粒子であるかを問わず、ラットでは TiO<sub>2</sub> の吸入又は気管内投与で肺腫瘍の発生がみられたが、マウスやハムスターでは発生せず、ラットの肺クリアランスに対して、粒子投与量が過負荷での腫瘍の発生であったことに注意が必要

である。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカの  $\text{TiO}_2$  製造工場で 1984 年以前に 1 年以上雇用され、 $\text{TiO}_2$  ばく露のあった 1,756 人の男性労働者を対象とした調査では、1935 年から 1983 年までの間に 211 人の死亡があったが、全腫瘍や呼吸器系腫瘍、肺がんによる死亡数に有意な増加はなかった。また、1956 年から 1985 年の間に発生したがん患者数（呼吸器、肺、泌尿器、リンパ系、悪性黒色腫、その他）についてみても有意な増加はなかった<sup>38)</sup>。

アメリカの  $\text{TiO}_2$  製造工場（4 ヶ所）で 1960 年から 2000 年末までの間に少なくとも 6 ヶ月以上雇用され、 $\text{TiO}_2$  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  $\text{TiO}_2$  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を低、中、高ばく露の 3 群に分けて全腫瘍又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<sup>39)</sup>。

ヨーロッパの 6 カ国（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 ヶ所の  $\text{TiO}_2$  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の不明な労働者、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 1997～2001 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 SMR は男性で 0.87（95%CI: 0.83～0.90）、女性で 0.58（95%CI: 0.40～0.82）であり、男女ともに有意に低かった。男性では肺がんの SMR 1.23（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  $\text{TiO}_2$  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 カ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  $\text{TiO}_2$  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<sup>40)</sup>と結論されている。

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 才の男性がん患者 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  $\text{TiO}_2$  職業ばく露の履歴があったが、肺がんのオッズ比は 0.9（95%CI: 0.5～1.5）であり、推定されたばく露の頻度やレベル、期間との間にも明らかな傾向はなかった。また、5 年以上にわたって中程度以上のばく露があった人達に限ってみてもオッズ比は 1.0（95%CI: 0.3～2.7）であり、数名については  $\text{TiO}_2$  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<sup>73)</sup>。

また、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 1,349 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 才の肺がん患者 1,236 人（男性 765 人、女性 471 人）を症例、健康な市民 1,512 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<sup>74)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた  $\text{TiO}_2$  の NOAEL 2,500 mg/kg/day 以上（影響のなかった最大用量）が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、2,500 mg/kg/day（チタンとして 1,500 mg/kg/day）を無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ヒトへの影響のア) の知見から得られた  $\text{TiO}_2$  の NOAEL 20 mg/m<sup>3</sup>（労働者に影響のなかった濃度）をばく露状況で補正した 4 mg/m<sup>3</sup>（チタンとして 2.4 mg/m<sup>3</sup>）が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

##### ② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1,500 mg/kg/day	ラット	—
	食物＋土壌	18 µg/kg/day 程度	82 µg/kg/day 程度			370

注：ばく露量及び無毒性量等はチタンとしての値を示す。

経口ばく露については、食物と土壌を摂取すると仮定した場合、チタンの平均ばく露量は 18 µg/kg/day 程度、予測最大ばく露量は 82 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1,500 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 370 となる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク（MOE の算定）

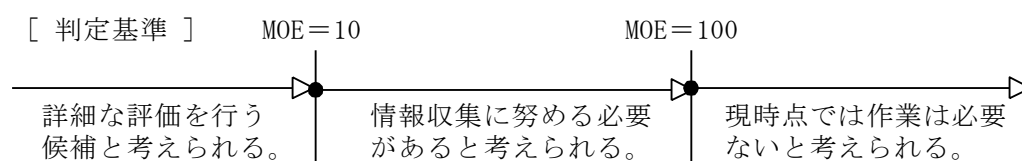
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.071 µg/m <sup>3</sup> 程度	0.2 µg/m <sup>3</sup> 程度	2.4 mg/m <sup>3</sup>	ヒト	2,400
	室内空気	—	—			—

注：ばく露濃度及び無毒性量等はチタンとしての値を示す。

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、チタンの平均ばく露濃度は  $0.071 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度、予測最大ばく露濃度は  $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であった。無毒性量等  $2.4 \text{ mg}/\text{m}^3$  と予測最大ばく露濃度から、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 2,400 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

なお、ナノ材料としての二酸化チタンについては、その粒子が極めて小さいために代謝・動態や毒性等が異なると考えられることから、ばく露情報等を踏まえ、別途、リスク評価の必要性について検討する必要がある。





## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。なお、二酸化チタン( $\text{TiO}_2$ )の毒性値のうち、ナノ粒子の影響を調べることを目的とした知見は、除外している。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

分類	急性	慢性	毒性値 [ $\mu\text{g Ti/L}$ ]	硬度 [mg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.	対象物質 (結晶構造)
藻類		○	10,100	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(FCC)	3	D	C	4)-2009147	$\text{TiO}_2$
	○		35,900	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(FCC)	3	D	C	4)-2009147	$\text{TiO}_2$
甲殻類	○		165,000	約250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	4)-2009146	$\text{TiO}_2$ (アナタース)
	○		>599,000	不明	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	C	1)-4940	$\text{TiO}_2$
魚類	○		>12,000	不明	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)-2009085	$\text{TiO}_2$
			>30,000	軟水	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR	～ふ化 後4	C	C	1)-101886	$\text{TiO}_2$ (>99.0% アナタース)
	○		>1,000,000	汽水 塩分 5.0	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	TL <sub>50</sub> MOR	4	C	C	1)-3731	$\text{TiO}_2$
	○		>1,000,000	汽水 塩分 25.3	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	TL <sub>50</sub> MOR	4	C	C	1)-3731	$\text{TiO}_2$
その他	○		20,000	不明	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	IC <sub>50</sub> GRO	9時間	B	C	1)-16142	$\text{TiCl}_4$

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可  
E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、IC<sub>50</sub> (Median Inhibition Concentration)：半数阻害濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度、

TL<sub>50</sub> (Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、成長（動物）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

( ) 内：毒性値の算出方法

FCC (Final Cell Concentration[or Counts])：試験終了時の藻類細胞密度（または細胞数）より求める方法

試験の信頼性および採用の可能性は確認していないが、ナノ材料に関する国内外資料<sup>5), 6)</sup>他より、ナノ粒子状二酸化チタンを用いて実施された水生生物に対する毒性試験の結果を整理すると表 4.2 のとおりとなった。

表 4.2 ナノ粒子状二酸化チタンを用いて行われた水生生物に対する毒性試験結果の概要

分類	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	硬度 [mg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	文献 No.	結晶構造
藻類		○	984	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(FCC)	3	4)-2009147	不明
	○		5,830	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(FCC)	3	4)-2009147	不明
	○		16,000	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(FCC)	3	4)-2009105	100%ルチル
	○		21,000	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(FCC)	3	4)-2009105	79%ルチル 21%アナタース
	○		32,000	不明	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	4)-2009104	20%ルチル 80%アナタース
	○		44,000	不明	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	4)-2009104	20%ルチル 80%アナタース
	○		>50,000	不明	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	4)-2009104	100%アナタース
	○		61,000	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	4)-2009105	100%ルチル
	○		87,000	不明	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	4)-2009105	79%ルチル 21%アナタース
甲殻類		○	3,000	約250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	4)-2010013	ルチル
	○		5,500	中硬度	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-86088	アナタース (ろ過処理)
	○		>10,000	中硬度	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-104806	20%ルチル 80%アナタース
	○		>10,000	中硬度	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-104806	20%ルチル 80%アナタース
	○		35,306	約250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	4)-2009146	アナタース
	○		>100,000	不明	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	4)-2009105	79%ルチル 21%アナタース
	○		>100,000	不明	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	4)-2009105	100%ルチル
	○		>100,000	不明	<i>Chydorus sphaericus</i>	マルミジンコ	LC <sub>50</sub> IMM	2	4)-2009106	ルチル+アナタース 混合(比不明)
	○		>100,000	不明	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	無甲目	LC <sub>50</sub> MOR	1	4)-2009107	不明
	○		>500,000	中硬度	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-86088	アナタース (超音波処理)
魚類	○		>10,000	中硬度	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-104806	20%ルチル 80%アナタース
	○		>100,000	不明	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	4)-2009105	79%ルチル 21%アナタース
	○		>100,000	不明	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	4)-2009105	100%ルチル
			>500,000	軟水	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR	～ふ化 後4	1)-101886	99.5%アナタース
その他	○		10,000～ 100,000		<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	EC <sub>50</sub> MPH	4	4)-2009107	不明

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長(植物)、成長(動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、  
MPH (Morphology) : 形態変化

( ) 内：毒性値の算出方法  
RATE：生長速度より求める方法（速度法）  
FCC (Final Cell Concentration [ or Counts])：試験終了時の藻類の細胞密度（または細胞数）より求める方法

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

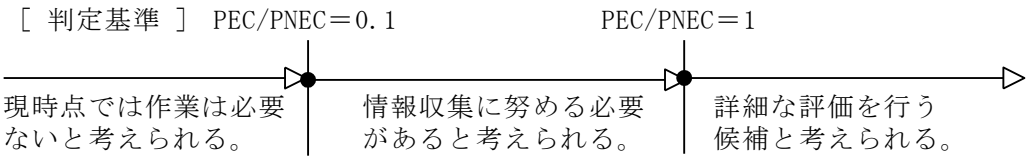
本物質については、本初期評価に採用可能な有害性情報は得られず、予測無影響濃度(PNEC)を設定できなかった。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.3 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	— μg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：1) 水質中濃度の ( ) 内の数値は測定年度を示す  
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の環境中濃度、本初期評価に採用可能な有害性情報は得られず、生態リスクの判定はできなかった。

生態毒性データが得られたチタン化合物（ナノ粒子状物質は除く）の水溶解度は低く、本初期評価で採用できる知見は得られなかったが、収集したデータの限りでは有害性は認められていない。

一方、ナノ粒子状の二酸化チタンに関しては、評価方法が確立されていないため、評価を行っていない。

本物質については、有害性情報の集積や評価方法の確立がなされた後に、改めてリスク評価を検討することとする。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986)：実用化学辞典 朝倉書店.
- 2) 大木道則ら(1989)：化学大辞典 東京化学同人.
- 3) 化学大辞典編集委員(1963)：化学大辞典（縮刷版）共立出版.
- 4) IPCS (1982): Environmental Health Criteria 24. Titanium.
- 5) Sidney L. Phillips (1997): Properties of Inorganic Compounds: Version 2.0, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 6) Hazardous Substances Data Bank (HSDB),  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>, 2009.1.25 現在).
- 7) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ.
- 8) 経済産業省 (2003)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm), 2005.10.現在)
- 9) 経済産業省 (2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).
- 10) 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 19 年度実績)の確報値, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/kakuhou19.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html), 2009.12.28 現在).
- 11) 経済産業省：化学工業統計年報,  
([http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/02\\_kagaku.html](http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/02_kagaku.html), 2009.9.8 現在).
- 12) 化学工業日報社 (2010)：15710 の化学商品.
- 13) シーエムシー出版 (2009)：内外化学品資料 2008 年度版 F ファイル：F31-01-E31-14.
- 14) 日本酸化チタン工業会：統計. (<http://www.sankatitan.org/>, 2009.9.8 現在).
- 15) 日本酸化チタン工業会：統計. (<http://www.sankatitan.org/>, 2009.10.14 現在).
- 16) (独)石油天然ガス・金属鉱物資源機構(2008): 鉱物資源マテリアル・フロー2007,  
([http://www.jogmec.go.jp/mric\\_web/jouhou/material\\_flow\\_frame.html](http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html), 2009.1.16 現在).
- 17) 財務省：貿易統計, (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2009.12.28 現在).

### (2) ばく露評価

- 1) 環境省水・大気環境局大気環境課(2009)：平成 20 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果）.
- 2) 環境省水・大気環境局大気環境課(2008)：平成 19 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
- 3) 環境省水・大気環境局大気環境課(2007)：平成 18 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
- 4) 環境省水・大気環境局大気環境課(2003)：平成 14 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.

- 5) 環境省(2001)：平成 12 年度土壌摂取食量調査報告書.
- 6) Akira Takeda, Kazuhiko Kimura and Shin-ichi Yamasaki (2004) : Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. *Geoderma*. 119(3-4):291-307.
- 7) 松永武, 柳瀬信之, 半澤有希子, 都築克紀, 長縄弘親 (2007) : 有害性金属元素の降雨時河川流出機構. JAEA-Research 2007-056.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lloyd, L.E., B.E. Rutherford and E.W. Crampton (1955): A comparison of titanite oxide and chromic oxide as index materials for determining apparent digestibility. *J. Nutr.* 56: 265-271.
- 2) Jani, P.U., D.E. McCarthy and A.T. Florence (1994): Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. *Int. J. Pharm.* 105: 157-168.
- 3) Wang, J., G. Zhou, C. Chen, H. Yu, T. Wang, Y. Ma, G. Jia, Y. Gao, B. Li, J. Sun, Y. Li, F. Jiao, Y. Zhao and Z. Chai (2007): Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol. Lett.* 168: 176-185.
- 4) Sugibayashi, K., H. Todo and E. Kimura (2008): Safety evaluation of titanium dioxide nanoparticles by their absorption and elimination profiles. *J. Toxicol. Sci.* 33: 293-298. (Erratum in: *J. Toxicol. Sci.* 2008 Dec;33(5):668-669.)
- 5) Thomas, R.G. and R.F. Archuleta (1980): Titanium retention in mice. *Toxicol. Lett.* 6: 115-118.
- 6) Miller, J.K., F.C. Madsen and S.L. Hansard (1976): Absorption, excretion, and tissue deposition of titanium in sheep. *J. Dairy Sci.* 59: 2008-2010.
- 7) Ferin, J. and G. Oberdörster (1985): Biological effects and toxicity assessment of titanium dioxides: anatase and rutile. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46: 69-72.
- 8) Van Ravenzwaay, B., R. Landsiedel, E. Fabian, S. Burkhardt, V. Strauss and L. Ma-Hock (2009): Comparing fate and effects of three particles of different surface properties: nano-TiO<sub>2</sub>, pigmentary TiO<sub>2</sub> and quartz. *Toxicol. Lett.* 186: 152-159.
- 9) Ferin, J., G. Oberdörster and D.P. Penney (1992): Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 6: 535-542.
- 10) Lee, K.P., H.J. Trochimowicz and C.F. Reinhardt (1985): Transmigration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) particles in rats after inhalation exposure. *Exp. Mol. Pathol.* 42: 331-343.
- 11) Lademann, J., H. Weigmann, C. Rickmeyer, H. Barthelmes, H. Schaefer, G. Mueller and W. Sterry (1999): Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 12: 247-256.
- 12) Pflücker, F., V. Wendel, H. Hohenberg, E. Gärtner, T. Will, S. Pfeiffer, R. Wepf and H. Gers-Barlag (2001): The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 14(Suppl. 1): 92-97.

- 13) Bennat, C. and C.C. Müller-Goymann (2000): Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *Int. J. Cosmet. Sci.* 22: 271-283.
- 14) European Commission (2000): IUCLID Dataset. Titanium dioxide. Year 2000 CD-ROM edition.
- 15) Malik, B., A.O. Prakash and M. Rai (2000): Effect of titanium exposure on embryonic development during pre-implantation period in rats. *Indian. J. Exp. Biol.* 38: 1255-1258.
- 16) European Commission (2000): IUCLID Dataset. Titanium tetrachloride. Year 2000 CD-ROM edition.
- 17) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 0338. Titanium dioxide.
- 18) IPCS (2004): International Chemical Safety Cards. 1230. Titanium tetrachloride.
- 19) IPCS (1982): Environmental Health Criteria 24. Titanium.
- 20) National Cancer Institute (1979): Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity. CAS No. 13463-67-7. NCI-CG-TR-97.
- 21) Lehman, K.B. and L. Herget (1927): Studies on the hygienic characteristics of titanium dioxide and titanium white. *Chem. Ztg.* 51: 793-794. (in German). Cited in: IPCS (1982): Environmental Health Criteria 24. Titanium.
- 22) Bernard, B.K., M.R. Osheroff, A. Hofmann and J.H. Mennear (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 29: 417-429.
- 23) Bermudez, E., J.B. Mangum, B. Asgharian, B.A. Wong, E.E. Reverdy, D.B. Janszen, P.M. Hext, D.B. Warheit and J.I. Everitt (2002): Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 70: 86-97.
- 24) Hext, P.M., D.B. Warheit, J. Mangum, B. Asgharian, B. Wong, E. Bermudez and J. Everitt (2002): Comparison of the pulmonary responses to inhaled pigmentary and ultrafine titanium dioxide particles in the rat, mouse and hamster. *Ann. Occup. Hyg.* 46(Suppl. 1): 191-196.
- 25) Bermudez, E., J.B. Mangum, B.A. Wong, B. Asgharian, P.M. Hext, D.B. Warheit and J.I. Everitt (2004): Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 77: 347-357.
- 26) Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, C. Dasenbrock, H. Ernst, R. Kilpper, J.C. MacKenzie, P. Morrow, U. Mohr, S. Takenaka and R. Mermelstein (1991): Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17: 280-299.
- 27) Lee, K.P., H.J. Trochimowicz and C.F. Reinhardt (1985): Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79: 179-192.
- 28) Heinrich, U., R. Fuhst, S. Rittinghausen, O. Creutzenberg, B. Bellmann, W. Koch and K. Levsen (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.
- 29) Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, W. Koch, C. Dasenbrock, H. Ernst, U. Mohr, P. Morrow and R. Mermelstein (1998): Pulmonary response to toner, TiO<sub>2</sub> and crystalline silica upon chronic inhalation exposure in Syrian Golden Hamsters. *Inhal. Toxicol.* 10: 699-729.

- 30) Warheit, D.B., T.R. Webb, C.M. Sayes, V.L. Colvin and K.L. Reed (2006): Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol. Sci.* 91: 227-236.
- 31) Warheit, D.B., T.R. Webb, K.L. Reed, S. Frerichs and C.M. Sayes (2007): Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology*. 230: 90-104.
- 32) 森本泰夫, 大神明, 大藪貴子, 村上昌宏, 明星敏彦, 廣橋雅美, 山崎小由美, 西賢一郎, 角谷力, 轟木基, 山本誠, 田中勇武 (2008): 金属ナノ粒子の吸入曝露試験による肺傷害の検討. *分子呼吸器病* 12: 65-70.
- 33) 森本泰夫, 大神明, 明星敏彦, 田中勇武(2008): 工業用ナノ材料の生体影響 —特にカーボン系材料について—. *エアロゾル研究*. 24: 163-170.
- 34) 平野靖史郎(2008): ナノ粒子・ナノ材料の健康問題 —その1— 「ナノ粒子健康影響の動向」. *日衛誌*. 63: 36-41.
- 35) Muhle, H., R. Mermelstein, C. Dasenbrock, S. Takenaka, U. Mohr, R. Kilpper, J. MacKenzie and P. Morrow (1989): Lung response to test toner upon 2-year inhalation exposure in rats. *Exp. Pathol.* 37: 239-242.
- 36) Schroeder, H.A. and M. Mitchener (1975): Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J. Nutr.* 105: 452-458
- 37) Schroeder, H.A. and M. Mitchener (1971): Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch. Environ. Health.* 23: 102-106.
- 38) Chen, J.L. and W.E. Fayerweather (1988): Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J. Occup. Med.* 30: 937-942.
- 39) Fryzek, J.P., B. Chadda, D. Marano, K. White, S. Schweitzer, J.K. McLaughlin and W.J. Blot (2003): A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 45: 400-409.
- 40) Boffetta, P., A. Soutar, J.W. Cherrie, F. Granath, A. Andersen, A. Anttila, M. Blettner, V. Gaborieau, S.J. Klug, S. Langard, D. Luce, F. Merletti, B. Miller, D. Mirabelli, E. Pukkala, H.O. Adami and E. Weiderpass (2004): Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control*. 15: 697-706.
- 41) Redline, S., B.P. Barna, J.F. Tomashefski Jr. and J.L. Abraham (1986): Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *Br. J. Ind. Med.* 43: 652-656.
- 42) Garabrant, D.H., L.J. Fine, C. Oliver, L. Bernstein and J.M. Peters (1987): Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. *Scand. J. Work Environ. Health*. 13: 47-51.
- 43) Tabacova, S. and M. Vukov (1992): Issues of human exposure to agents causing developmental toxicity. *Cong. Anom.* 32 (Suppl.): S21-S30.
- 44) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and V.F. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagen.* 7(Suppl. 5): 1-248.

- 45) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(Suppl. 12): 1-158.
- 46) Myhr, B.C. and W.J. Caspary (1991): Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 18: 51-83.
- 47) Ivett, J.L., B.M. Brown, C. Rodgers, B.E. Anderson, M.A. Resnick and E. Zeiger (1989): Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 165-187.
- 48) Miller, B.M., E. Pujadas and E. Gocke (1995): Evaluation of the micronucleus test *in vitro* using Chinese hamster cells: results of four chemicals weakly positive in the *in vivo* micronucleus test. *Environ. Mol. Mutagen.* 26: 240-247.
- 49) Kanematsu, N., M. Hara and T. Kada (1980): Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77: 109-116.
- 50) Poole, A., R.C. Brown and A.P. Rood (1986): The *in vitro* activities of a highly carcinogenic mineral fibre--potassium octatitanate. *Br. J. Exp. Pathol.* 67: 289-296.
- 51) Driscoll, K.E., L.C. Deyo, J.M. Carter, B.W. Howard, D.G. Hassenbein and T.A. Bertram (1997): Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis*. 18: 423-430.
- 52) Tennant, R.W., J.W. Spalding, S. Stasiewicz, W.D. Caspary, J.M. Mason and M.A. Resnick (1987): Comparative evaluation of genetic toxicity patterns of carcinogens and noncarcinogens: strategies for predictive use of short-term assays. *Environ. Health Perspect.* 75: 87-95.
- 53) Lemaire, I., D. Gingras and S. Lemaire (1982): Thymidine incorporation by lung fibroblasts as a sensitive assay for biological activity of asbestos. *Environ. Res.* 28: 399-409.
- 54) Rahman, Q., M. Lohani, E. Dopp, H. Pemsel, L. Jonas, D.G. Weiss and D. Schiffmann (2002): Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ. Health Perspect.* 110: 797-800.
- 55) Lu, P.J., I.C. Ho and T.C. Lee (1998): Induction of sister chromatid exchanges and micronuclei by titanium dioxide in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat. Res.* 414: 15-20.
- 56) Wang, J.J., B.J. Sanderson and H. Wang (2007): Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat. Res.* 628: 99-106.
- 57) Türkez, H. and F. Geyikoğlu (2007): An *in vitro* blood culture for evaluating the genotoxicity of titanium dioxide: the responses of antioxidant enzymes. *Toxicol. Ind. Health.* 23: 19-23.
- 58) Kang, S.J., B.M. Kim, Y.J. Lee and H.W. Chung (2008): Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.* 49: 399-405.
- 59) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 208-227.



- 60) Tripathy, N.K., F.E. Würgler and H. Frei (1990): Genetic toxicity of six carcinogens and six non-carcinogens in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat. Res.* 242: 169-180.
- 61) Kitchin, K.T. and J.L. Brown (1989): Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 9: 273-285.
- 62) Shelby, M.D. and K.L. Witt (1995): Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. *Environ. Mol. Mutagen.* 25: 302-313.
- 63) National Toxicology Program; Database Search Application. *In Vivo* Cytogenetics - Sister Chromatid Exchange.  
( [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=invivosc.scssummary&study\\_no=860815&cas\\_no=13463%2D67%2D7&endpointlist=SC](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invivosc.scssummary&study_no=860815&cas_no=13463%2D67%2D7&endpointlist=SC))
- 64) Shelby, M.D., G.L. Ereuxon, G.J. Hook and R.R. Tice (1993): Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Environ. Molec. Mutag.* 21: 160-179.
- 65) Karlsson, N., I. Fängmark, I. Häggqvist, B. Karlsson, L. Rittfeldt and H. Marchner (1991): Mutagenicity testing of condensates of smoke from titanium dioxide/hexachloroethane and zinc/hexachloroethane pyrotechnic mixtures. *Mutat. Res.* 260: 39-46.
- 66) Gallagher, J., U. Heinrich, M. George, L. Hendee, D.H. Phillips and J. Lewtas (1994): Formation of DNA adducts in rat lung following chronic inhalation of diesel emissions, carbon black and titanium dioxide particles. *Carcinogenesis*. 15: 1291-1299.
- 67) Gurr, J.R., A.S. Wang, C.H. Chen and K.Y. Jan (2005): Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology*. 213: 66-73.
- 68) Long, T.C., N. Saleh, R.D. Tilton, G.V. Lowry and B. Veronesi (2006): Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environ. Sci. Technol.* 40: 4346-4352.
- 69) Warheit, D.B. and S.R. Frame (2006): Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions. *J. Occup. Environ. Med.* 48: 1308-1313.
- 70) Pott, F., D.L. Dungworth, U. Heinrich, H. Muhle, K. Kamino, P.-G. Germann, M. Roller, R.M. Rippe and U. Mohr (1994): Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Ann. Occup. Hyg.* 38: 357-363.
- 71) Mohr, U., H. Ernst, M. Roller and F. Pott (2006): Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called "19-dust study". *Exp. Toxicol. Pathol.* 58: 13-20.
- 72) Borm, P. J.A., D. Höhr, Y. Steinfartz, I. Zeitträger and C. Albrecht (2000): Chronic inflammation and tumor formation in rats after intratracheal instillation of high doses of coal dusts, titanium dioxides, and quartz. *Inhal. Toxicol.* 12(Suppl. 3): 225-231.
- 73) Boffetta, P., V. Gaborieau, L. Nadon, M.F. Parent, E. Weiderpass and J. Siemiatycki (2001): Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand. J. Work Environ. Health.* 27: 227-232.

- 74) Ramanakumar, A.V., M.E. Parent, B. Latreille and J. Siemiatycki (2008): Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: results from two case-control studies in Montreal. *Int. J. Cancer*. 122: 183-189.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 3731 : Dorfman, D. (1977): Tolerance of *Fundulus heteroclitus* to Different Metals in Salt Waters. *Bull.N.J.Acad.Sci.* 22(2):21-23.
- 4940 : Haley, M.V., and C.W. Kurnas (1993): Toxicity and Fate Comparison Between Several Brass and Titanium Dioxide Powders. Rep.No.ERDEC-TR-094, Edgewood Res.Dev.Eng.Center, Aberdeen Proving Ground, MD :27.
- 16142 : Sauvant, M.P., D. Pepin, J. Bohatier, and C.A. Groliere (1995): Microplate Technique for Screening and Assessing Cytotoxicity of Xenobiotics with *Tetrahymena pyriformis*. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 32(2):159-165.
- 86088 : Lovern, S.B., and R. Klaper (2006): *Daphnia magna* Mortality when Exposed to Titanium Dioxide and Fullerene (C60) Nanoparticles. *Environ.Toxicol.Chem.* 25(4):1132-1137.
- 101886 : Zhu, X., L. Zhu, Z. Duan, R. Qi, Y. Li, and Y. Lang (2008): Comparative Toxicity of Several Metal Oxide Nanoparticle Aqueous Suspensions to Zebrafish (*Danio rerio*) Early Developmental Stage. *J.Environ.Sci.Health Part A* 43(3):278-284.
- 104806 : Griffitt, R.J., J. Luo, J. Gao, J.C. Bonzongo, and D.S. Barber (2008): Effects of Particle Composition and Species on Toxicity of Metallic Nanomaterials in Aquatic Organisms. *Environ.Toxicol.Chem.* 27(9):1972-1978.

##### 2) 環境省(庁)データ ; 該当なし

##### 3) (独)国立環境研究所 : 化学物質環境リスク評価検討調査報告書 ; 該当なし

##### 4) その他

- 2009085 : (財)化学品検査協会 (1995): 二酸化チタン (被験物質番号 K-433) のコイにおける濃縮度試験.
- 2009104 : Hund-Rinke, K., and M. Simon (2006): Ecotoxic Effect of Photocatalytic Active Nanoparticles (TiO<sub>2</sub>) on Algae and Daphnids. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 13(4): 225-232.
- 2009105 : Warheit, D.B., R.A. Hoke, C. Finlay, E.M. Donner, K.L. Reed, and C.M. Sayes (2007): Development of a Base Set of Toxicity Tests Using Ultrafine TiO<sub>2</sub> Particles as a Component of Nanoparticle Risk Management. *Toxicol. Lett.* 171(3): 99-110.
- 2009106: Velzeboer, I., A.J. Hendriks, A.M. Ragas, and D. van de Meent (2008): Aquatic Ecotoxicity Tests of Some Nanomaterials. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(9): 1942-1947.
- 2009107 : Blaise, C., F. Gagne, J.F. Ferard, and P. Eullaffroy (2008): Ecotoxicity of Selected Nano-Materials to Aquatic Organisms. *Environ. Toxicol.* 23: 591-598.
- 2009146 : Zhu, X., L. Zhu, Y. Chen and S. Tian (2009): Acute Toxicities of Six Manufactured Nanomaterial Suspensions to *Daphnia magna*. *J. Nanopart. Res.* 11 :67-75.

- 2009147 : Arouja, V., H.C. Dubourguier, K. Kasemets, and A. Kahru (2009): Toxicity of Nanoparticles of CuO, ZnO and TiO<sub>2</sub> to Microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata*. Sci. Total Environ. 407 :1461-1468.
- 2010013 : Wiench, K., R. Landsiedel, L. Ma-Hock, V. Hisgen, K. Radke, S. Zok, S. Schulte, and B. van Ravenzwaay (2007): Aquatic fate and toxicity of nanoparticles: agglomeration, sedimentation and effects on *Daphnia magna*. ([http://www.sustainability.basf.com/basfcorp/img/sustainability/dialog/Wiench\\_SOT\\_OekoNano\\_Poster.pdf](http://www.sustainability.basf.com/basfcorp/img/sustainability/dialog/Wiench_SOT_OekoNano_Poster.pdf). 2009 年 7 月現在) .
- 5) U.S. EPA.(2009): Nanomaterial Case Studies: Nanoscale Titanium Dioxide in Water Treatment and in Topical Sunscreen (External Review Draft). (EPA/600/R-09/057).
- 6) 平成 20 年度第 2 回ナノ材料環境影響基礎調査検討会：資料 2 ナノ材料の有害性情報について.