

研究開発項目④ 「工業ナノ粒子のリスク評価及び 適正管理の考え方の構築」

実施体制
(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門

研究開発項目④の事業原簿対応と目標達成状況

研究開発項目④	目標(事業原簿より)	達成度
<p>工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築</p>	<p>中間) 中間評価までに得られた情報と知見に基づいて、本研究開発で取り組むべき工業ナノ粒子のリスク評価の暫定的枠組みを構築するとともに、実施期間の後半に向けた課題を抽出する。</p> <p>最終) 工業ナノ粒子が人の健康と環境に与えるかもしれない潜在的な影響の可能性についてリスク評価を行うとともに、そのリスクを適正に管理するための考え方を取りまとめ、公開する。また、工業ナノ粒子を含むナノテクノロジーの社会的受容性に関するビジョンを策定して公開する。</p>	<p>○</p>

研究開発項目④ 「工業ナノ粒子のリスク評価及び 適正管理の考え方の構築」

「リスク評価書 TiO₂とC₆₀」

研究開発項目④ 「工業ナノ粒子の リスク評価及び 適正管理の考え 方の構築」	(1) 工業ナノ材料の 詳細リスク評価	リスク評価と評価書	産総研一 安全科学 研究部門
		二酸化チタン	
		フラーレン	
	(2) ナノテクノロジー の社会的受容性に 関する研究	カーボンナノチューブ	
	国際状況		
社会的受容性			

実施体制

(独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

リスク評価の目的

プロジェクトでの試験結果の解析及び広範な文献調査に基づいて、

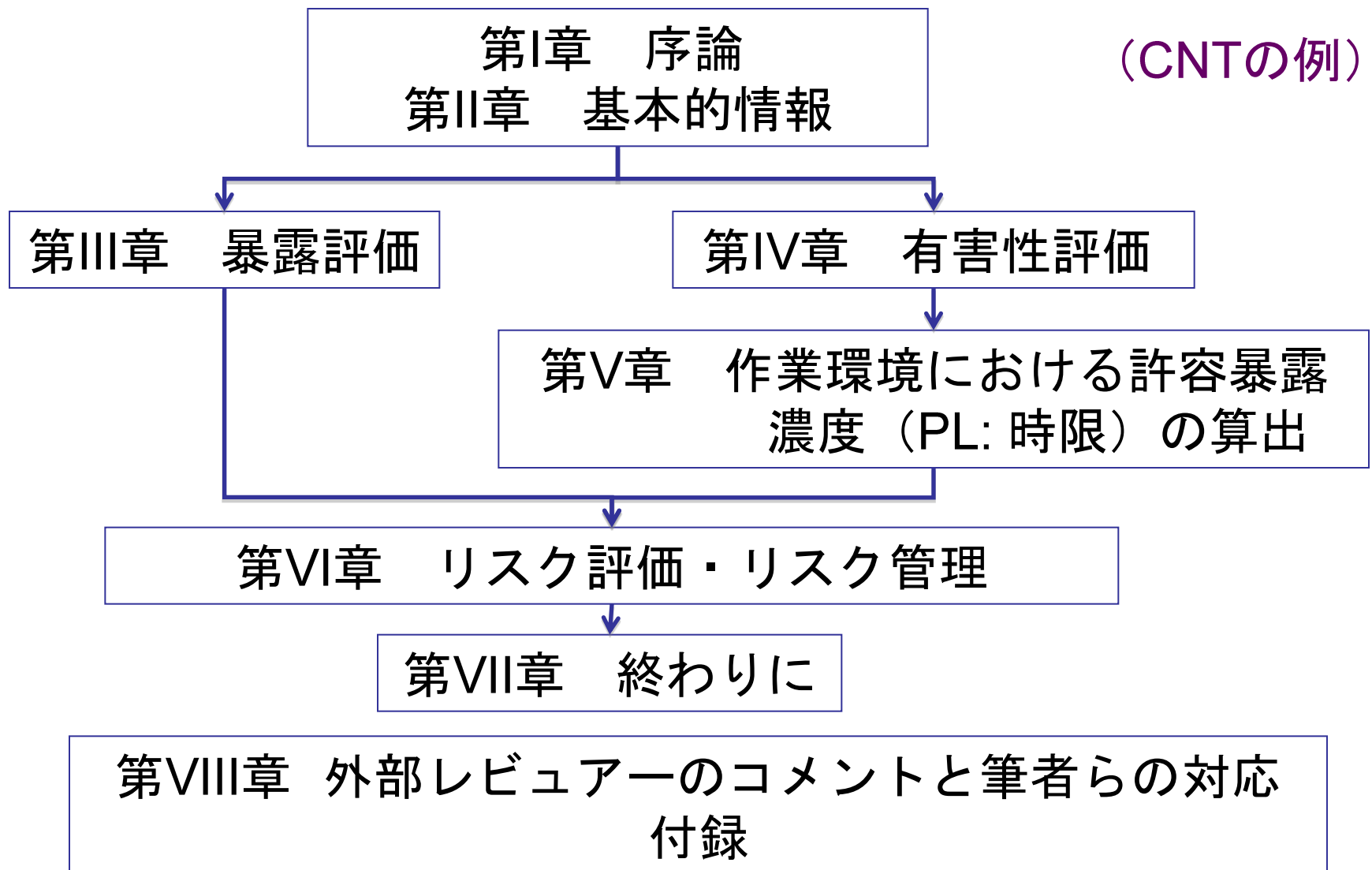
- ・ ナノ材料のリスク評価を実施し、考え方をケーススタディとして提示する（主にナノ材料を取り扱う作業環境）
- ・ 事業者の暴露管理のための、作業環境における許容暴露濃度（PL：時限）を提案する

カーボンナノチューブ（CNT）

フラーレン（ C_{60} ）

二酸化チタン（ TiO_2 ）

ナノ材料リスク評価書の構成



外部レビューを実施した

公開

- 伊藤潤平 三井化学株式会社
環境・安全センター センター長
- 市原 学 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
- 櫻井治彦 中央労働災害防止協会
労働衛生調査分析センター 技術顧問
- 高橋道人 病理ピアレビューセンター 医学博士
- 谷口武俊 電力中央研究所 研究参事
／東京大学大学院工学系研究科 客員教授

(五十音順)

二酸化チタンとフラーレンの評価

現場調査と模擬排出試験の組み合わせ (NEDOプロジェクト&文献情報)

暴露が起こりやすい工程は、袋詰め、回収、移し変えなど、粉体を乾燥状態で直接取り扱う工程であった。

様々な工程で、球相当径数十～10,000 nmの広い範囲の粒子排出が見られたが、気中に飛散するナノ材料の多くは数百nmから数 μ mに凝集した状態であった。(OPCによる計測および電子顕微鏡写真)

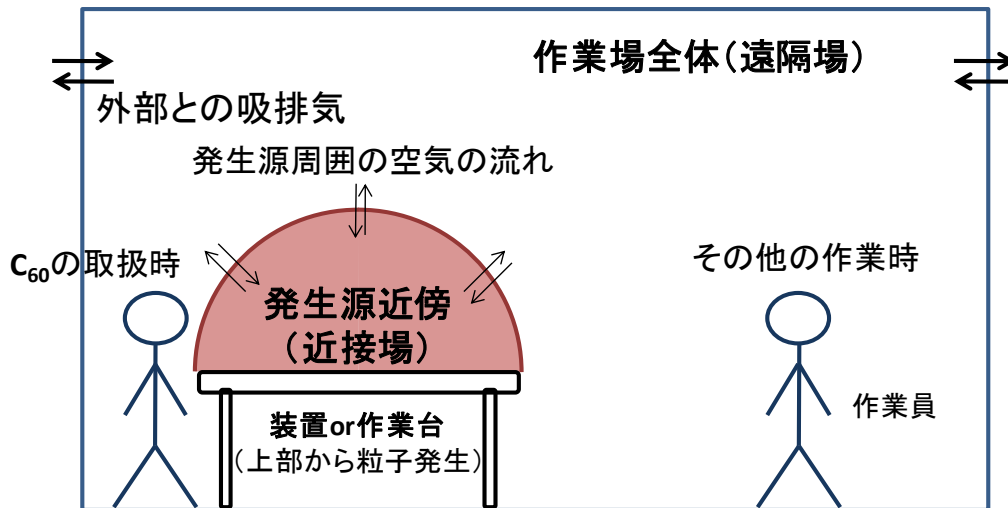
C ₆₀	製造工場の最高濃度: 6.3×10^{-3} mg/m ³ 二次製品製造: 4.2×10^{-3} mg/m ³ (推定) 工場近傍一般環境: 8.0×10^{-8} mg/m ³ (推定) (いずれも、全粒径の合計)
TiO ₂	中国でのワーストケースPM _{2.5} = 18 mg/m ³ その他袋詰め工程の吸入性粉じん濃度 = 約0.1 - 1 mg/m ³

模擬排出試験での排出粒子の個数(および重量)濃度は、同じ材料グループ(単層CNT、多層CNT、TiO₂)でも、2-3桁程度の差があった。材料の物性と排出濃度との明確な関連性は見出せなかった。

モデル計算(C₆₀)

模擬排出試験での飛散性の計測値に基づいた計算

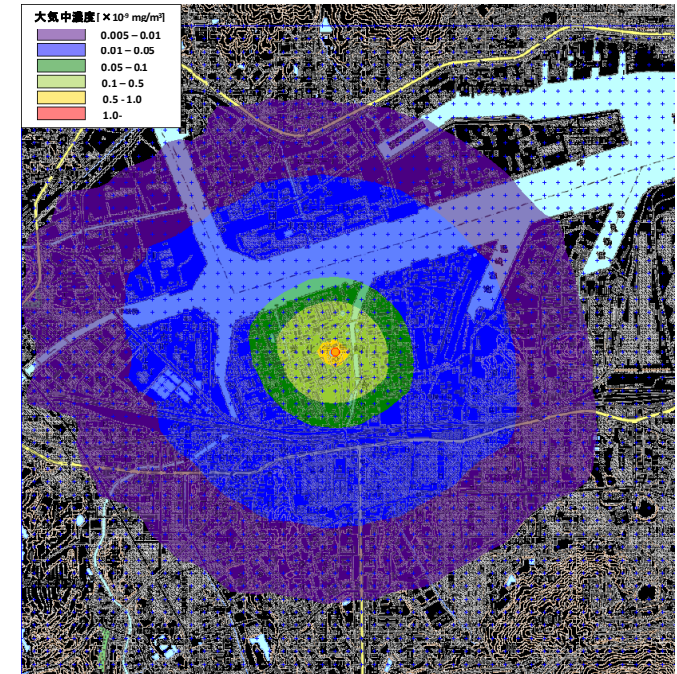
二次製品製造現場の暴露濃度推定



1.5 g/回取り扱う作業を
10分ごとに8時間/日で行う

- ・ C₆₀を直接扱う作業：近接場での暴露
- ・ その他の作業：遠隔場での暴露

工場近傍の一般環境の METI-LISによる推定



図Ⅲ-7. 工場近傍の C₆₀ 大気中濃度(将来予測)

- 40 t/年を一工場で製造
- 飛散量の0.03%が外気に排出

有害性評価

文献情報の収集、及び、
プロジェクトで実施した有害性試験の結果に基づく

項目	評価での位置付け
吸入暴露試験 (エアロゾルを吸入)	無毒性量の決定 → 許容暴露濃度
気管内投与試験 (分散液を気管に注入)	吸入暴露試験の補完 →二軸アプローチ(材料間比較)
体内動態	肺での残留、標的臓器の確認
遺伝毒性と発がん性	肺がんの機序、炎症との関係についての考察
生殖発生毒性 等	知見の整理

評価エンドポイントの考え方

肺での「炎症」と「発がん」を重点的に考察

「肺の炎症」：これが生じないような用量であれば、それ以降のより重篤な影響（線維化、肺腫瘍）の発生は懸念されないと考えられる。

TiO₂ナノ材料による発がん性に関する考察（江馬ら 2010）

- ・ TiO₂ナノ粒子の吸入暴露による腫瘍発生は、実験的にはラットでしか確かめられておらず（Heinrich *et al.* 1995），この病変はラット肺に惹起された慢性炎症を伴ったオーバーロードによる可能性が高い。
- ・ 間接的な遺伝毒性（持続的な炎症による）が関わっていることが示唆されている。

「有害影響なし」：

暴露後の観察期間で「肺の炎症」の持続的亢進のないこと。
病理組織学的試験結果に重きを置いて判断。
BALF中の炎症細胞やバイオマーカーも参考に。

C₆₀の吸入暴露試験

	一次粒子径	濃度、暴露期間 (動物)	概要
Baker <i>et al.</i> 2008	55 nm	2.22 mg/m ³ 10日 (ラット)	有害影響見られず。
Morimoto <i>et al.</i> 2010 NEDO pj	30 nm	0.12 mg/m ³ 4週 (ラット)	一過性の軽微な炎症

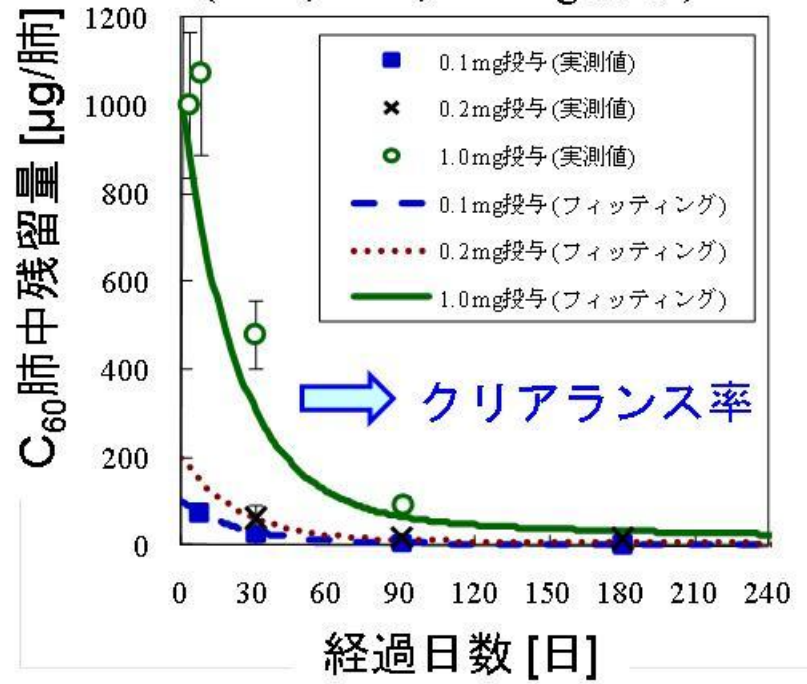
NOAEL = 0.12 mg/m³

肺への沈着とクリアランス(C₆₀)

- ・ 肺における半減期: 0.7~0.8 ヶ月 (気管内投与試験)
0.6 ヶ月 (吸入暴露試験)
- ・ 速度一次式では実測値と乖離 ⇒ 二段階減衰速度式で合致
 - ・ クリアランス率と沈着率を算出

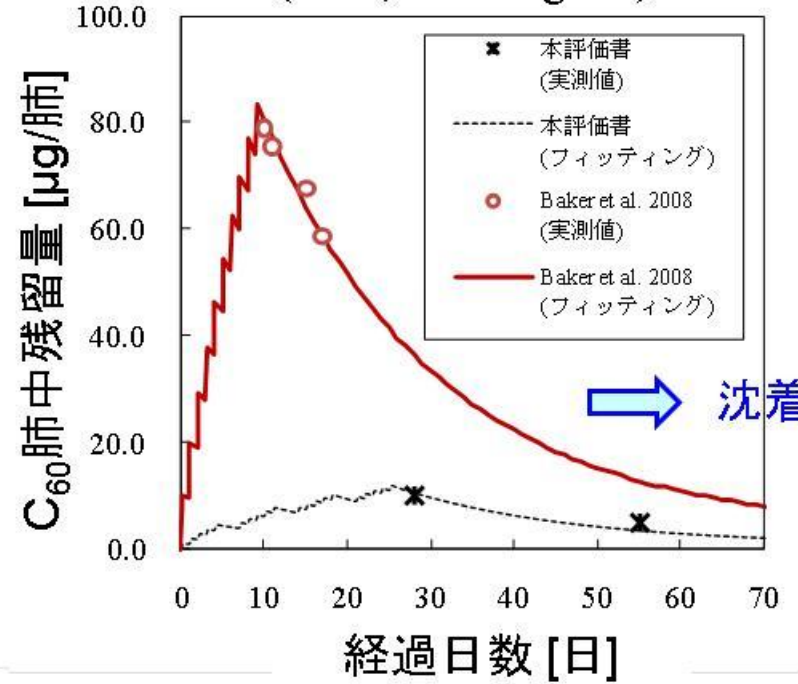
気管内注入試験

(0.10, 0.20, 1.0 mg投与)



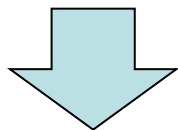
吸入暴露試験

(0.12, 2.22 mg/m³)



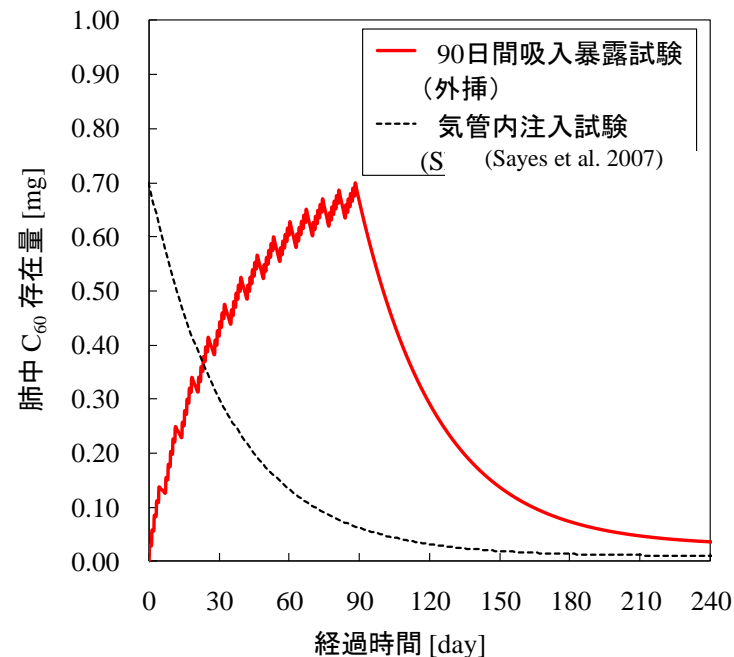
暴露期間の外挿: 気管内投与からの推定 (C_{60}) 公開

0.7 mg/ratの投与で3ヶ月後まで
有害影響なし (Sayes et al. 2007)



吸入暴露試験と気管内投与試験に
おいて、最大肺保持量が等しい時
に有害性も等しくなると仮定

⇒ 90日で肺保持量が0.7 mg/lung
となる暴露濃度は、3.1 mg/m³



不確実性係数 3 を導入



NOAELは3.1 mg/m³

(AUCが等しい時に等価だと仮定すると1.2 mg/m³)

TiO₂の吸入暴露試験

公開

	材料	一次粒子径 比表面積	濃度、暴露期間 (動物)	概要
Oberdörster <i>et al.</i> 1994	(TiO ₂ -D) アナターゼ	20 nm 77 m ² /g	23.5 mg/m ³ 12週 (ラット)	BALF炎症細胞の高値。 クリアランス低下。 暴露終了後6ヶ月には回復。
Bermudez <i>et al.</i> 2004	Evonik Degussa P25 アナターゼ80+ ルチル20	21 nm 73 m ² /g	0.5、2、10 mg/m ³ 13週 (ラット、マウス、 ハムスター)	ラット、マウスにおいて、 10 mg/m ³ の気中濃度で「肺の 過負荷」による持続的炎症。
Grassian <i>et al.</i> 2007	NanoAmor アナターゼ	5 nm 219 m ² /g	0.77、7.22 mg/m ³ 1日 (マウス) 8.88 mg/m ³ 10日 (マウス)	1日暴露：7.22 mg/m ³ でわずかな変化 10日暴露：3週で回復する炎症
Heinrich <i>et al.</i> 1995	Evonik Degussa P25 アナターゼ80+ ルチル20	15-40 nm 15-40 m ² /g	10 mg/m ³ 24ヶ月 (ラット) 13.5ヶ月 (マウス)	ラット：肺腫瘍の増加 マウス：肺腫瘍の増加なし

NOAEL = 2 mg/m³: P25 TiO₂

許容暴露濃度(PL:時限)

発がんを始め、長期暴露の影響について目配りはしたものの、長期暴露による有害影響については、より詳細な検討が必要。

今後、世界中から、試験結果が発表されることが期待される。

現時点で、無理に生涯の暴露を想定した許容暴露濃度に外挿することは適切ではなく、むしろ、**今後の科学的知見を待って10年程度のうちに見直すことを前提としつつ、15年程度の亜慢性の暴露期間を想定した許容暴露濃度とする。**

許容暴露濃度 (PL) と表記することにした。PLはPeriod Limited (時限付き) の意味である。

順応的管理の考え方に基づいている。

「重量」

原論文で必ず記載.

評価に用いたナノ材料の一次粒径が小さければ、評価としては安全側

「肺胞沈着速度」

「肺保持量」は同一種内ではに妥当性があるが、ヒトへの外挿では無理がある.

ただし、「肺沈着速度」に基づく計算は必ずしも安全側ではないため、不確実性係数3を導入。

「体重による基準化」

「肺重量」「肺胞表面積」による基準化の中で安全側.

許容暴露濃度(PL)の計算: TiO₂

TiO₂: ラット無毒性濃度 → 許容暴露濃度(PL)
 = 2 mg/m³
 Bermudez et al. 2004 = 0.6 mg/m³

		暴露時間 [h/day]	体重 [kg]
		ラット : 6	ラット : 0.1773
		ヒト : 8	ヒト : 73

ラット無毒性濃度

$$OEL(PL) = NOAEL_R \times \frac{(RMV_R \times T_R \times DF_R) / BW_R}{(RMV_H \times T_H \times DF_H) / BW_H} / UF$$

ヒト:	呼吸量 [m ³ /min]	肺胞沈着率 [-]	不確実性
許容暴露濃度(PL)	ラット : 0.123 × 10 ⁻³	ラット : 0.066	係数 = 3
	ヒト : 0.025	ヒト : 0.11	

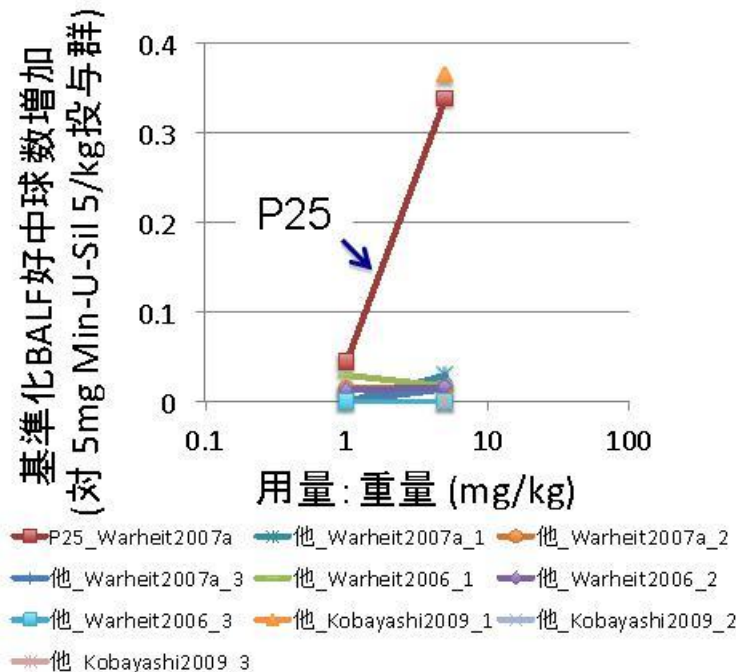
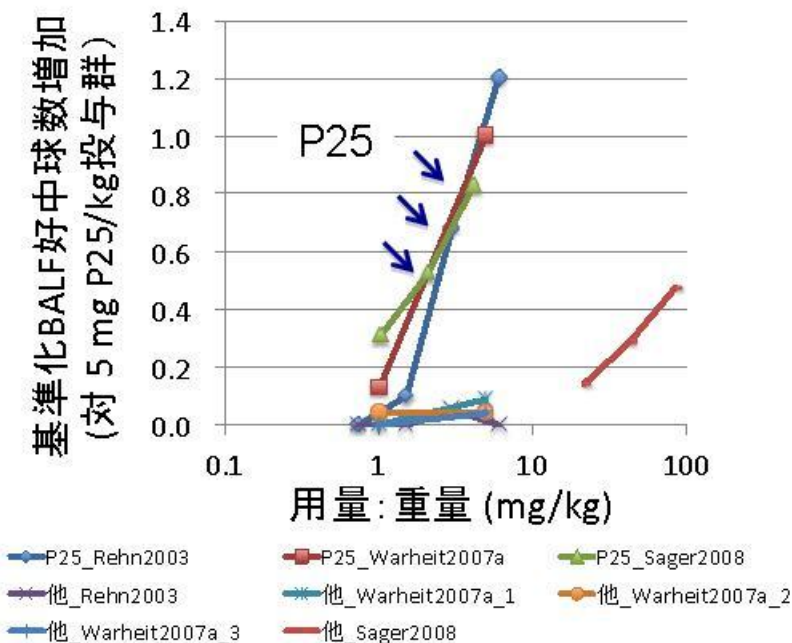
不確実性係数のまとめ

種類		CNT	C ₆₀	TiO ₂	根拠
暴露期間の外挿		2	3	1	CNT：1ヶ月の吸入暴露を3ヶ月に外挿 C ₆₀ ：気管内投与を3ヶ月吸入暴露に外挿 TiO ₂ ：当面15年の作業暴露を3ヶ月の吸入暴露試験から評価
種間外挿	体内動態	1	1	1	呼吸量や沈着率などは、換算時に考慮済み
	感受性	1	1	1	ラットは難溶解性粒子の吸入暴露に対して高感受性である
	用量指標の選択 「沈着速度」 「保持量」	3	3	3	「肺沈着速度」に基づく計算は必ずしも安全側ではない
個人差	作業環境	1	1	-	労働者の暴露を対象、高感受性群は含まず
	一般環境	10	10	-	高感受性の集団を考慮
合計		6 (60)	9 (90)	3	作業環境（一般環境）

気管内投与試験による材料間比較 (TiO₂)

公開

「二軸アプローチ」



5 mg/kgの気管内投与, 1ヶ月時点

P25 TiO₂に比べ, 他のTiO₂ナノ材料は, 相対的に肺での炎症反応が小さい。

→許容暴露濃度(PL)は、概ねTiO₂ナノ材料全体に適用しても安全側である。

作業環境での許容暴露濃度(PL)

公開

ナノ材料	許容暴露濃度 (PL:時限)	備考
フラーレン (C ₆₀)	0.39 mg/m ³	個数基準の幾何平均粒径96 nm (幾何標準偏差2.0)のC ₆₀ 粒子について
二酸化チタン (TiO ₂)	0.6 mg/m ³	TiO ₂ ナノ材料の中でも重量当たりの有害性が比較的強いと考えられるEvonik Degussa社製P25の結果

エンドポイント:肺での炎症

リスク評価 (C₆₀)

ハザード比 = 暴露濃度 / 許容暴露濃度(PL)
= 必要な暴露削減率

C₆₀製造現場の作業環境

$$HQ_{total} = 9.2 \times 10^{-2} < 1$$

C₆₀二次製品製造現場における取扱い

$$HQ_{total} = 6.4 \times 10^{-3} < 1$$

一般環境 (工場近隣住民)

$$HQ_{total} = 4.2 \times 10^{-7} \ll 1$$

作業環境・一般環境共にリスクの懸念なし。

(実際の作業環境では、防塵マスクの装着や工学的対策により
更にリスクは小さくなる)

リスク評価 (TiO₂)

大半の作業現場においては、作業者の健康リスクは概して小さいと考えられる。ただし、飛散しやすい材料や飛散・滞留しやすい作業においては、暴露量を適切に削減する必要がある。

	材料	工程	暴露濃度 [mg/m ³]	ハザード比
Ichihara et al. 2009	< 100 nm A	袋詰め (暴露管理等なし)	18 (PM _{2.5})	30
Berges et al. 2007	25-100 nm	容器詰め	0.14	0.23
Witschger et al. 2010	15-25 nm A	袋詰め (600kg 大袋)	0.18	0.3
	5-10 nm A	袋詰め (600kg 大袋)	0.54	0.9
NEDOプロジェクト	15 nm R (A1) (親水処理)	表面処理、濾過洗浄 (自動工程)	0.016	0.027
		袋詰め (局所排気 限定的)	0.95	1.6
	15 nm R (A2) (表面処理無)	袋詰め (局所排気 限定的)	0.072	0.12

R : ルチル、A : アナターゼ