

図 2-1. カーボンナノチューブおよびカーボンナノファイバーに職業暴露する可能性のある作業環境および業務

表 3-1. 特性が明らかでないカーボンナノチューブの短期気管内投与（IT）毒性試験の結果

試験設計および暴露/用量				観察された肺への影響		
著者/年	種	暴露経路	暴露または 用量	肉芽腫	炎症	線維症
Huczko ら [2001]	モルモット	CNT（特性が不明）を含む煤の IT	25 mg (評価: 暴露後 28 日)	NR	—	NR

NR：報告なし

＋：影響が観察された

－：影響が観察されなかった

表 3-2. 既報の SWCNT 短期気管内投与 (IT) 毒性試験の結果

試験設計および暴露/用量				観察された肺への影響		
著者/年	種	暴露経路	暴露または 用量	肉芽腫	炎症	線維症
Warheit ら [2004]	ラット	IT	1、5 mg (評価：暴露後 24 時間、1 週間、1 か 月、3 か月)	+ 用量依存 的でない	一過性	—
Lam ら [2004]	マウス	IT	0.1、0.5 mg (評価：暴露後 7 日 または 90 日)	+	+	NR
Inoue ら [2008]	マウス	IT	4 mg (評価：暴露後 24 時間)	NR	+	NR

NR：報告なし

＋：影響が観察された

－：影響が観察されなかった

表 3-3. 既報の SWCNT 短期吸引毒性試験の結果

著者／年	試験設計および暴露／用量			観察された肺への影響		
	種	暴露経路	暴露または用量	肉芽腫	炎症	線維症
Shvedova ら [2005]	マウス	咽頭吸引	10、20、40 μg (評価：暴露後 1、 3、7、28、60 日)	+	+	+
Mangum ら [2006]	ラット	咽頭吸引	2 mg/kg (評価：暴露後 1 または 21 日)	+	-	+(間質性 病変)
Shvedova ら [2007]	マウス (ビタミン E 欠乏)	咽頭吸引	40 μg (評価：暴露後 1、 7、28 日)	+	+	+
Mercer ら [2008]	マウス	咽頭吸引	10 μg (評価：暴露後 1 時間、1 日、7 日、 1 か月)	+ (分散し ていない) - (分散し ている)	+	+
Shvedova ら [2008]	マウス	咽頭吸引	5、10、20 μg (評価：暴露後 1、 7、28 日)	+	+	+

NR：報告なし

＋：影響が観察された

－：影響が観察されなかった

表 3-4. 既報の SWCNT および CNF 短期吸入毒性試験の結果

試験設計および暴露/用量				観察された肺への影響		
著者/年	種	暴露経路	暴露または 用量	肉芽腫	炎症	線維症
Shvedova ら[2008]	マウス	吸入	SWCNT—5 mg/m ³ 5 時間/日を 4 日間(評 価：暴露後 1、7、28 日)	+	+	+
DeLorme ら [2012]	ラット	鼻部吸入	CNF—0.54、2.5、25 mg/m ³ 6 時間/日を 90 日間 (評価：暴露 後 1、90 日)	—	— (0.54 mg/m ³) + (2.5 および 25 mg/m ³)	—

NR：報告なし

＋：影響が観察された

－：影響が観察されなかった

表 3-5. 既報の MWCNT 短期気管内投与 (IT) および肺内噴霧毒性試験の結果

著者/年	種	試験設計および暴露/用量		観察された肺への影響		
		暴露経路	暴露または用量	肉芽腫	炎症	線維症
Muller ら [2005]	ラット	IT	0.5、2、5 mg (評価: 暴露後 1 時間、3 日、15 日、28 日、60 日)	+	+	+
Huczko ら [2005]	モルモット	IT	15 mg (評価: 暴露後 90 日)	NT (肺炎様 反応)	+(肺抵 抗の上 昇)	+/-
Grubek-Jaworska ら [2005]	モルモット	IT	12.5 mg (評価: 暴露後 90 日)	+	+	+
Carrero-Sanchez ら [2006]	マウス	IT	1、2.5、5 mg/kg (評価: 暴露後 1、2、3、7、30 日)	+	+	+
Deng ら [2007]	マウス	IT	600 µg (評価: 暴露後 1 日)	NR	-	NR
Li ら [2007]	マウス	IT	0.05 mg (評価: 暴露後 8、16、24 日)	NR	+	NR
Liu ら [2008]	ラット	IT	1、3、5、7 mg/kg (評価: 暴露後 1 日、7 日、1 か月、3 か月)	+	+	NR
Muller ら [2008a]	ラット	IT	2 mg (評価: 暴露後 3、60 日)	+	+	NR
Muller ら [2008b]	ラット	IT	0.5 または 2 mg (評価: 暴露後 3 日)	NR	+	NR
Inoue ら [2008]	マウス	IT	4 mg/kg (評価: 暴露後 1 日)	NR	+	NR
Elgrabli ら [2008a]	ラット	IT	1、10、100 µg (評価: 暴露後 1、7、30、90、180 日)	-	-	-
Park ら [2009]	マウス	IT	0.04、0.2、1 mg/kg (評価: 暴露後 3 日、1 週間、1 か月、3 か月、6 か月)	+	+	NR
Aiso ら [2010]	ラット	IT	5、20、50 mg/kg (評価: 暴露後 1、3、7、14 日)	+	一過性	+
Kobayashi ら [2010]	ラット	IT	0.04 または 0.16 mg (評価: 暴露後 1、7、28、91 日)	一過性	一過性	-
Xu ら [2012]	ラット	肺内 噴霧	MWCNT—0.5 mL の 500 µg 懸濁液、9 日間にわたって 5 回投与後評価	+	+	NA

NR: 報告なし、+: 影響が観察された、-: 影響が観察されなかった

表 3-6. 既報の MWCNT もしくは CNF 短期吸引毒性試験の結果

試験設計および暴露/用量				観察された肺への影響		
著者/年	種	暴露経路	暴露または 用量	肉芽腫	炎症	線維症
Sriram ら [2007]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—10、20、40 µg	+	+	NR
					脳の神経系 炎症を含む	
Han ら [2008b]	マウス	オゾン暴露 を伴う咽頭 吸引	MWCNT—20 µg (評価: 暴露後 5、24 時間)	NR	+	NR
Hubbs ら [2009]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—20 または 80 µg (評価: 暴露後 7、56 日)	+	+	+
Sriram ら [2009]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—10 または 80 µg (評価: 暴露後 1、7、28 日)	NR	神経系炎症	NR
Wolfarth ら [2009]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—40 µg (評価: 暴露後 1、7、28、 56 日)	+	+	+
Porter ら [2010]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—10、20、40、80 µg (評価: 暴露後 1、7、28 日)	+	+	+
Han ら [2010]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—20 または 40 µg (評価: 暴露後 1、7 日)	NR	+	NR
Mercer ら [2011]	マウス	咽頭吸引	MWCNT—10、20、40、80 µg (評価: 1、7、28、56 日)	+	+	+
Murray ら [2012]	マウス	咽頭吸引	CNF—120 µg (評価: 暴露後 1、7、28 日)	+	+	+

NR: 報告なし

+: 影響が観察された

-: 影響が観察されなかった

表 3-7. 既報の MWCNT 短期吸入毒性試験の結果

著者/年	種	試験設計および暴露/用量		観察された肺への影響		
		暴露経路	暴露または用量	肉芽腫	炎症	線維症
Li ら [2007]	マウス	吸入	推定肺沈着用量：0.07、0.14、0.21 mg (評価：8、16、24 日)	NR	—	NR
Mitchell ら [2007]	マウス	吸入	0.3、1、5 mg/m ³ 6 時間/日を 7 または 14 日間 (評価：7、14 日)	—	—	—
Arkema [2008]	ラット	頭部— 鼻部吸 入	0.1、0.5、2.5 mg/m ³ 6 時間/日を 5 日間 (評価：7、28 日)	— (0.1 mg/m ³) + (0.5, 2.5 mg/m ³)	— (0.1 mg/m ³) + (0.5, 2.5 mg/m ³)	—
Ryman- Rasmussen ら[2009a]	既存のア レルギー 性炎症が あるマウ ス	鼻部吸 入	100 mg/m ³ で 6 時間 (約 10 mg/kg 肺胞用量) (評価：1、14 日)	肺損傷	+	+ 既存のア レルギー性 炎症が存在 するとき
Ma-Hock ら [2009]	ラット	頭部— 鼻部吸 入	0.1、0.5、2.5 mg/m ³ 6 時間/日—5 日間/週を 13 週間 (評価：13 週)	+	+	—
Porter ら [2009]	マウス	全身吸 入	10 mg/m ³ 5 時間/日を 2、4、8 日間、 その後評価	+	+	+
Sriram ら [2009]	マウス	全身吸 入	10 mg/m ³ 5 時間/日を 2、4、8 日間、 その後評価	NR	神経系炎症	NR
Ellinger- Ziegelbauer [2009]	ラット	鼻部吸 入	11、241 mg/m ³ で 6 時間 (評価：7、28、90 日)	NR	+	— (11 mg/m ³) + (241 mg/m ³)
Ryman- Rasmussen ら [2009b]	マウス	鼻部吸 入	1 または 30 mg/m ³ で 6 時 間 (約 0.2 mg/kg および 4 mg/kg 肺胞用量) (評価：1 日、2 週、6 週、 14 週)	—	— (1 mg/m ³) + (30 mg/m ³)	— (1 mg/m ³) + (30 mg/m ³)
Pauluhn [2010a]	ラット	鼻部吸 入	0.1、0.4、1.5、6 mg/m ³ で 6 時間 5 日間/週を 13 週間	+ (6 mg/m ³)	— (0.1 mg/m ³) + (0.4, 1.5, 6 mg/m ³)	— (0.1 mg/m ³) (0.4 mg/m ³ 、局 所性中隔肥 厚) + (1.5, 6 mg/m ³)

NR：報告なし

＋：影響が観察された

－：影響が観察されなかった

表 3-8. 既報の MWCNT または SWCNT 短期注入／移植毒性試験の結果

著者／年	試験設計および暴露／用量			観察された肺への影響		
	種	暴露経路	暴露または用量	中皮腫	炎症	線維症
Deng ら [2007]	マウス	静脈内投与 (強制経口投与も)	暴露経路によって 1~600 µg MWCNT	NR	—	NR
Takagi ら [2008]	マウス	腹腔内投与	5 µm を超えるものが 27.5% ; 1×10 ⁹ MWCNT/1 mL (3 mg に相当) (評価: 25 週)	中皮腫	+	+
Poland ら [2008]	マウス	腹腔内投与	長い および 短い MWCNT 50 µg (評価: 暴露後 1、7 日)	ファイバーの長さが長くなるにしたがって反応が増加	ファイバーの長さが長くなるにしたがって反応が増加	NR
Muller ら [2009]	ラット	腹腔内投与	MWCNT 平均の長さ < 1 µm ; 欠陥あり 2 または 20 mg、欠陥なし 20 mg (評価: 24 か月)	中皮腫なし		
Sakamoto ら [2009]	ラット	陰嚢内投与	MWCNT 長さ > 5 µm ; 0.24 mg (1 mg/kg 体重) 27.5%	中皮腫	NR	NR
Varga and Szendi [2010]	ラット	腹膜への移植 (ゼラチンカプセル含有)	10 mg の MWCNT (長さ 1~2 µm) もしくは SWCNT (長さ 4~15 µm)	中皮腫なし	—	—
Liang ら [2010]	マウス	腹腔内投与	MWCNT (長さ 200 nm~2 µm) ; 10、50、250 mg/kg (評価: 28 日)	中皮腫なし	— (10, 50 mg/kg) + (250 mg/kg)	— (10, 50 mg/kg) + (250 mg/kg)
Murphy ら [2011]	マウス	胸膜腔内投与	MWCNT さまざまな長さ ; 5 µg (評価: 1 日、1 週、4 週、12 週、24 週)	中皮腫なし	+長い MWCNT	+長い MWCNT
Nagai ら [2011]	ラット	胸膜腔内投与	MWCNT (平均の長さ約 4~5 µm) ; 1 または 10 mg (評価: 1 年まで) 凝集および非凝集	+1 mg (非凝集) 凝集している場合よりも高頻度の中皮腫	+ (1、10 mg)	+ (1、10 mg)

NR : 報告なし

+ : 影響が観察された

— : 影響が観察されなかった

表 5-1. バックグラウンドに対する肺有害影響の 10%リスクに関連する推定暴露濃度*

肺疾患の指標 [†]	推定生涯労働時間暴露濃度 (8 時間 TWA) [‡]	
	最尤推定値	95%下側信頼限界推定値
最小肺影響 (グレード 1 以上)	0.5~4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.2~2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
わずかなもしくは軽度の肺影響 (グレード 2 以上)	1~44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.7~19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

略語：TWA＝時間加重平均

* 45 年間生涯労働時間の過剰（暴露に起因する）リスク

[†] 多層カーボンナノチューブのラット亜慢性吸入試験における肉芽腫性炎症[Ma-Hock ら 2009]もしくは肺胞中隔肥厚[Pauluhn 2010]の組織病理結果

[‡] 推定値はラット試験および肺負荷推定方法によって変わる（付録 A、表 A-7 および A-8）

表 5-2. 45 年間生涯労働時間に推奨暴露限度 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 時間 TWA) で暴露した場合の肺有害影響の推定リスク

肺疾患の指標*	過剰リスク†	
	最尤推定値	95%上側信頼限界推定値
最小肺影響 (グレード 1 以上)	2.4%~33%	5.3%~54%
わずかなもしくは軽度の肺影響 (グレード 2 以上)	0.23%~10%	0.53%~16%

略語：TWA=時間加重平均

* 多層カーボンナノチューブのラット亜慢性吸入試験における肉芽腫性炎症[Ma-Hock ら 2009]もしくは肺胞中隔肥厚[Pauluhn 2010]の組織病理結果

† 暴露に起因するリスク (バックグラウンドを上回る追加リスク)。推定値はラット試験および肺負荷推定方法によって変わる (付録 A、表 A-7 および A-8)

表 5-3. 動物の影響レベルに関連するヒト等価生涯労働時間暴露濃度推定値の概要

動物の影響レベル	動物の肺反応	生涯労働時間の 8 時間 TWA ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		動物試験	CIB 中の表
		推定肺沈着量を仮定した場合*	推定肺保持量を仮定した場合*		
亜慢性試験					
NOAEL	統計的に有意な肺反応なし	nd	3.5	Pauluhn 2010a	A-13
LOAEL	最小の肉芽腫性炎症 (グレード 1+)	nd	4.0	Ma-Hock ら 2009	A-13
BMD ₁₀	最小の肉芽腫性炎症または肺胞中隔肥厚 (グレード 1+)	0.51、0.77	2.7、4.2	それぞれ、Ma-Hock ら 2009;	A-5
BMDL ₁₀		0.19、0.38	1.0、1.9	Pauluhn 2010a	
BMD ₁₀	わずかな/軽度の肉芽腫性炎症または肺胞中隔肥厚 (グレード 2+)	1.0、6.4	6.2、44	それぞれ、Ma-Hock ら 2009;	A-6
BMDL ₁₀		0.69、3.3	4、19	Pauluhn 2010a	
短期試験					
BMD ₁₀	肺胞結合組織肥厚	0.11、1.8、4.7	nd	それぞれ、Shvedova ら 2005; Mercer ら 2011; Shvedova ら 2008	A-3
BMDL ₁₀		0.075、1.0、2.5			
BMD ₁₀	ヒドロキシプロリン量	18	nd	Muller ら 2005	A-3
BMDL ₁₀		12			
BMD ₁₀	肉芽腫	10	nd	Lam ら 2004	A-4
BMDL ₁₀		1.7			

略語: nd=決定されていない; BMD10=有害反応の 10%追加リスクに関連するベンチマークドース (最尤推定値); BMDL10=BMD10 の 95%下側信頼限界推定値; LOAEL=最小毒性量; NOAEL=無毒性量

* 動物とヒトの肺胞表面積によって正規化した種間用量 (A.2.3.4 節)

表 5-4. CNT リスク評価における因子、仮定、評価されたオプション

因子	仮定	評価されたオプション
CNTの種類	動物の投与量もしくは推定肺用量と、初期段階の持続性肺反応との用量反応データに基づき、標準化法を用いると、さまざまな種類のCNTに関するリスク推定値は労働者暴露に関係がある。	SWCNT (Fe 2%) SWCNT (Fe 0.2~0.3%) SWCNT (Fe 18%) MWCNT (Co 2%、Fe 0.5%) MWCNT (Al ₂ O ₃ 9.6%) MWCNT (Co 0.5%)
暴露経路	肺用量は、暴露経路にかかわらず動物の反応に関係があり、また、ヒトの吸入量に関連する。	吸入 咽頭吸引 気管内投与
暴露時間	亜慢性もしくは短期暴露は、観察される肺反応に関係があり、また、ヒトに関連する。	13週間吸入暴露後 1日~26週観察 短期吸入暴露後 56日観察 単回暴露後 28~91日観察
種/系統	動物モデルはヒトに適している。	ラット ・ Sprague-Dawley ・ Wistar マウス ・ B6C3F1 ・ C57BL/6
性	性特異的な影響はない。	雄 雌
臨界影響	動物反応はヒトに関係がある。	非連続反応： 肉芽腫 肉芽腫性炎症* ・ グレード 1+ ・ グレード 2+ リポタンパク異常症 ・ グレード 1+ 肺胞中隔肥厚 ・ グレード 1+ ・ グレード 2 連続反応： 肺胞結合組織（中隔）の厚さ ヒドロキシプロリン量
臨界影響濃度	標的組織への用量（肺の肺胞領域における投与量、推定沈着量、推定保持量）は肺反応に関連している	BMDL BMD NOAEL LOAEL
ヒト等価用量	推定等価肺胞用量に対するヒトの肺反応（平均）は等しいだろう。	肺胞表面積

・種間正規化		肺胞マクロファージ量
・暴露時間	生涯労働時間の平均累積暴露は、ヒト等価肺反応に関係するだろう。	45 年間 (8 時間 TWA、40 時間労働 / 週、50 週 / 年)
・クリアランス動態	真の平均生涯労働時間暴露は、球状粒子線量モデルに基づく CNT 沈着量と CNT 保持量の間にある。	沈着量 (クリアランスなし) 保持量 (通常のクリアランス)
・換気速度	労働者は平均すると 1 日に同じ量の空気を呼吸する。標準の口鼻増加呼吸パターン。	参照労働者 (9.6 m ³ /d)
・肺胞沈着率	気中粒子サイズ分布は沈着率を予測する。	球状粒子をベースにしたモデル (MPPD)、2つのバージョンがある ・密度 1 ・密度 < 1

* グレード 1 : 最小の ; グレード 2 : わずかな / 軽度の

表 5-5. CNT に関する推奨職業暴露限度

参考文献	職業暴露限度 (OEL)	コメント
Pauluhn [2010b]	MWCNT (Baytubes [®]) に対して 0.05 mg/m ³ (8 時間 TWA)	MWCNT (Baytubes [®]) のラット亜慢性 (13 週間) 吸入試験や、肺クリアランス過負荷および付随する肺影響の防止に基づく。ラットの NOAEL 0.1 mg/m ³ を、労働者暴露日数、呼吸量、沈着、クリアランス動態に関して、係数 2 によって補正した。不確実性係数は適用しなかった。
Nakanishi (編) [2011a,b]	CNT に対して 30 µg/m ³ (8 時間 TWA)	SWCNT および MWCNT のラット 4 週間吸入試験に基づく。最も小さい NOAEL 0.13 mg/m ³ (表面積が大きい SWCNT に関する) を CNT OEL の根拠として用いた。労働者暴露日数、呼吸量、沈着率、体重に関して補正した。; 不確実性係数は 6。OEL は時限つき (15 年)。
Nanocyl [2009]	MWCNT に対して 2.5 µg/m ³ (8 時間 TWA)	ラットの LOAEL 0.1 mg/m ³ (亜慢性吸入) [Ma-Hock et al. 2009] を労働者に対して補正し、評価係数 40 を適用した。
Aschberger ら [2010]	MWCNT に対して 2 µg/m ³ (8 時間 TWA)	ラットの NOAEL 0.1 mg/m ³ (亜慢性吸入) [Pauluhn 2010a] を労働者暴露日数および呼吸量に関して補正した。; 評価係数は 25。
	SWCNT に対して 1 µg/m ³ (8 時間 TWA)	ラットの LOAEL 0.1 mg/m ³ (亜慢性吸入) [Ma-Hock et al. 2009] を労働者暴露日数および呼吸量に関して補正した。; 評価係数は 50。
BSI [2007]	高アスペクト比 (> 3:1、長さ > 5000 nm) の繊維状ナノ材料に対して 0.01 ファイバー/mL	ベンチマーク暴露レベル (BEL) は、アスベスト暴露限度の 10 分の 1 に基づいた。

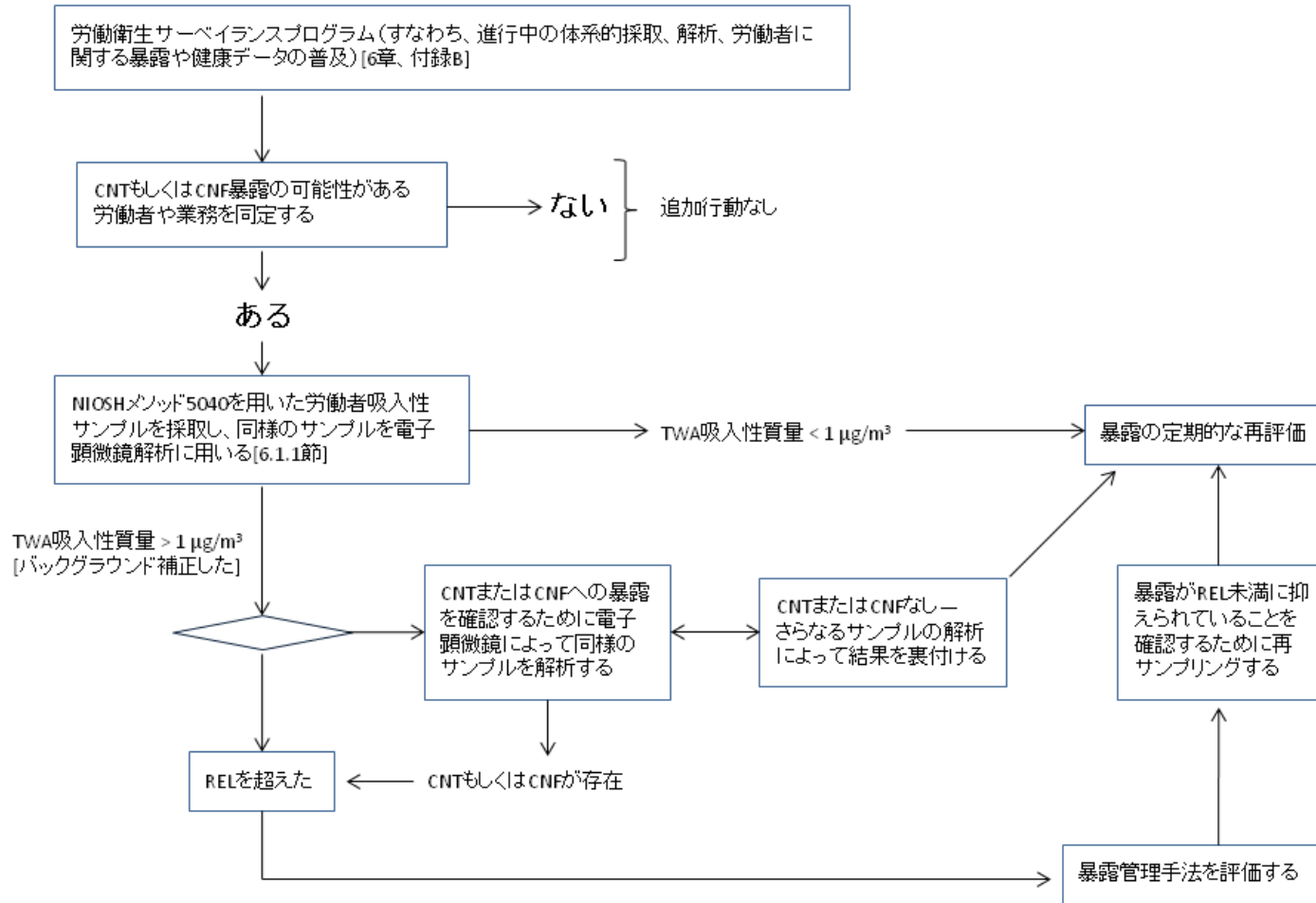


図 6-1. CNT および CNF に関する暴露測定戦略

表 6-1. 25 mm フィルタと 37 mm フィルタの EC LOD および LOQ ($\mu\text{g EC}/\text{cm}^2$)

25 mm フィルタ	EC (n = 10)	37 mm フィルタ	EC (n = 6)
平均	0.063	平均	0.033
標準偏差	0.030	標準偏差	0.028
LOD	0.09	LOD	0.08
LOQ	0.30	LOQ	0.28

表 6-2. 25 mm フィルタと 37 mm フィルタの OC LOD および LOQ ($\mu\text{g OC}/\text{cm}^2$)

25 mm フィルタ	OC (n = 10)	37 mm フィルタ	OC (n = 6)
平均	1.41	平均	1.94
標準偏差	0.413	標準偏差	0.281
LOD	1.24	LOD	0.84
LOQ	4.13	LOQ	2.81

表 6-3. 37 mm フィルタの OC、EC、TC LOD および LOQ

37 mm フィルタ	OC	EC	OC	EC	TC
平均	1.31	0.03	1.44	0.03	1.52
標準偏差	0.164	0.016	0.304	0.024	0.318
LOD	0.49	0.05	0.91	0.07	0.95
LOQ	1.64	0.16	3.04	0.24	3.18

表 6-4. フィルタブランクを用いて推定された EC LOD および LOQ

SD ブランク ($\mu\text{g EC/cm}^2$)	EC 限界 限界 ($\mu\text{g/cm}^2$)	EC LOD および LOQ ($\mu\text{g EC/m}^2$)						
		空気 3 m ³		空気 1 m ³		空気 0.5 m ³		
		37 mm フィルタ	25 mm フィルタ	37 mm フィルタ	25 mm フィルタ	37 mm フィルタ	25 mm フィルタ	
0.02	LOD	0.06	0.17	0.07	0.51	0.21	1.02	0.42
	LOQ	0.20	0.57	0.23	1.70	0.69	3.40	1.38
0.04	LOD	0.12	0.34	0.14	1.02	0.42	2.04	0.83
	LOQ	0.40	1.13	0.46	3.40	1.38	6.80	2.77

表 6-5. サンプルング時間と流量の例

流量 (lpm) †	示されたサンプルング時間 (hours) と流量に対する空気量 (m ³)			
	1 時間‡	2 時間	4 時間	8 時間
2	120	240	480	960
4	240	480	960	1920
6	360	720	1440	2880
7	420	840	1680	3360

† リットル/分 (lpm)。

‡ NIOSH の研究室で試験したサンプルング時間 (hours) および最高流量。Leland Legacy pump および 25 mm 石英ファイバーフィルタを用いて試験した。

表 6-6. 工学的管理の例

封じ込めのカテゴリー および説明	長所	短所
<p>A. 希釈換気および、工学的管理なし</p> <p>気中放出物を希釈するために、作業エリア全体に大量の空気を供給し排出する（通常 > 10 回換気 / 1 時間）。</p> <p>一般的な施設には冷暖房空調装置 (HVAC) が必要である。CNT および CNF への労働者暴露を管理するためには効めない。</p>	<p>局所排気装置 (LEV) や囲い込み設備が必要ない。</p> <p>気中放出物を作業エリア全体に分散 / 希釈する。</p>	<p>発生源での暴露管理を行わないので、作業エリア全体に広がった放出物により他の労働者が暴露する可能性がある。</p> <p>汚染物質を OEL 未満になるよう希釈するために高流量の排気が必要になることがよくあり、運転コストが増加する。</p> <p>汚染物質の発生がある程度均一で材料の毒性が低い場合にのみ検討すべきである。</p>
<p>B. 局所排気装置 (LEV)</p> <p>処理装置に対するフードやエンクロージャーで、放出源で排気し、装置に収集して、労働者の呼吸域から放出物を遠ざける。</p>	<p>良くデザインされたフードにより放出物をその発生源で捕らえる。</p> <p>放出物の捕捉を最適化するために、プロセスや作業に合わせてフードを調整できる。</p>	<p>LEV の空気量および前面風速は、放出物の捕捉を確実にできるような維持しなければならない。</p> <p>正しく使用できるよう労働者を訓練しなければならない。</p>
<p>B.1. HEPA フィルタ付実験室ヒュームフード (前面風速は通常 80~120 ft/min)</p>	<p>通常、全体的な排気流量は、希釈換気システムよりも小さくて済む。</p>	<p>適切なフード前面風速を確保するために、ヒュームフードのサッシの隙間を調節する必要がある。</p>
<p>B.2. 生物学的安全キャビネットクラス II</p>		<p>適切な捕捉を確保する一方で製品のロスを最小にするために、装置の排気流量を注意深く評価する必要があるかもしれない。</p>
<p>B.3. 暴露源に設置された LEV で、手持ち式のツールに組み込むことができる</p>		
<p>C. ダウンフローブース</p> <p>小さな部屋またはエンクロージャーで、低風速 (100 ft /min) の下降気流で押して / 引いて労働者呼吸域から汚染物質を遠ざける。</p>	<p>放出物を労働者呼吸域から遠ざける。</p> <p>柔軟に調節でき、いくつかの作業 / 工程に用いることができる。</p> <p>より多くの物を含むエンクロージャーが実現できない手動操作に役立つ (例えば、大量の材料や装置)。</p>	<p>適切な性能を確保するために、ブースの空気量や制御風速を監視 / 維持しなければならない。</p> <p>労働者の技術や作業プロセスのインターフェースが放出物の捕捉に干渉し得る。</p> <p>正しく使用できるよう労働者を訓練しなければならない。</p>

D. 閉鎖されたプロセス設計（隔離）	放出源が閉じ込められる。	エンクロージャーの中または外に材料や装置を動かすのに時間がかかる。
あらゆる段階のプロセスや業務が密閉されており、労働者暴露がほとんど生じない。	外部汚染が最小限に抑えられる。 労働者の PPE(呼吸用保護具など)が必要ない場合がある。	グローブを着けたときに材料を操作するのが難しい。
例：		アイソレーターの中に入れることができる材料の大きさに制限がある。
D.1. グローブボックスアイソレータ（HEPA フィルタ排気付）		
D.2. 生物学的安全キャビネットクラス III		エンクロージャーを定期的に清掃する必要がある。

出典：Industrial Ventilation（工場換気） [ACGIH 2007]

表 6-7. CNT および CNF 暴露を軽減するための工学的管理

プロセス/活動	潜在的暴露源と推奨される暴露の封じ込め*
A. 生産準備および研究開発工程	<p>暴露源: 流動床、化学気相成長などによる CNT および CNF の合成。: a) 合成後の収集/収穫、b) 粉末の移し替え、c) 反応炉の清掃、d) 基板からの CNT や CNF の分離、e) CNT や CNF の精製および/または機能化 [注意: 暴露する可能性があるのは、通常少量の CNT および CNF (すなわち μg、mg) であり、本格的な製造/合成時の大量の暴露 (kg など) (後述 C 参照) と比較するとかなり少ない]。</p> <p>暴露管理: a) 実験室ヒュームフード (必要な場合は HEPA フィルタ排気付)、b) HEPA フィルタ排気付エンクロージャー (グローブボックス)、c) 生物学的安全キャビネット。反応炉を開ける場合や収穫時には局所排気装置 (LEV) が必要かもしれない。</p>
B. 研究実験室	<p>暴露源: 少量 (μg、mg など) の CNT、CNF 粉末の取扱い (混合、秤量、配合、移動)、もしくは CNT、CNF 懸濁液の超音波処理時。</p> <p>暴露管理: a) 実験室ヒュームフード (必要な場合は HEPA フィルタ排気付)、b) HEPA フィルタ排気付エンクロージャー (グローブボックスアイソレータ)、c) 生物学的安全キャビネット。</p>
C. CNT や CNF の製造および合成	<p>暴露源: a) ~f) を含む、流動床、化学気相成長などによる CNT および CNF の合成。a) 合成後の収集/収穫、b) ドラムや袋への充填、c) 粉末の移し替え、d) 反応炉の清掃、e) 基板からの CNT や CNF の分離、f) CNT や CNF の精製および/または機能化 [注意: 通常、大量 (kg など) の CNT や CNF に暴露する可能性がある]。</p> <p>暴露管理: HEPA フィルタ排気付きの換気されている専用ルームおよび/または暴露源での HEPA フィルタ排気付き LEV。例えば、換気されている袋詰め/秤量ステーションや下降層流ブース、もしくは、袋詰め工程のための連続したライン状の荷降ろしシステムなどの換気オプションがない装置。製品を運ぶための換気されているバグダンピングステーション。</p>
CNT および CNF	<p>暴露源: 次のような少量の CNT や CNF 粉末および懸濁液の混合、秤量、移し替え。a) CNT もしくは CNF をマトリックス (ポリマー複合材料など) や塗装膜 (インクなど) に加える、b) CNT や CNF を表面に噴霧する。</p> <p>暴露管理: a) 実験室ヒュームフード (必要な場合は HEPA フィルタ排気付き)、b) HEPA フィルタ排気付きエンクロージャー (グローブボックスアイソレータ)、c) 生物学的安全キャビネット。</p>

暴露源:他のマトリックスの中に注ぎ込む、配合するなど、**大量**のCNTやCNF粉末の取扱い。さらに、ロープや布などを作るためにCNTを紡いだり、より合わせたり、織ったりする。; 表面の吹き付け塗装。

暴露管理:専用の換気ルームや、HEPA フィルタ排気付きのプロセスの囲い込みなどの隔離技術。換気されている袋詰め/秤量ステーション、下降層流ブース、袋詰め工程のための連続したライン状の荷降ろしシステムなどの換気オプションがない装置といった、プロセスに基づく管理。製品を運ぶための換気されているバグダンピングステーション。

暴露源:使用可能な材料/CNTやCNFを含有する複合材料に加える、粉碎、研磨、切断、ドリルでの穿孔や他の力学的エネルギー。

暴露管理:使用可能な材料/複合材料のCNTもしくはCNFの小片の取扱いのための、a) 実験室ヒュームフード(必要な場合はHEPA フィルタ排気付き)、b) HEPA フィルタ排気付きエンクロージャー(グローブボックスアイソレータ)、c) 生物学的安全キャビネット。

暴露管理:使用可能な材料/複合材料の大きなCNTやCNFを取り扱うための、また、大きな換気エンクロージャーが適していないような隔離技術を用いる場所での、a) 暴露源でのHEPA フィルタ排気付きLEVの使用(手持ち式ツールに組み込まれたLEVでもよい)、b) HEPA フィルタ排気付きの換気下降流ブース、c) 実験室ヒュームフード(HEPA フィルタ排気付き)、d) 湿式のこぎりなどの湿式粉じん抑制機械加工技術(適用できる場合)。

* **注意:**適切な工学的管理の選定や他の暴露管理戦略の選定に影響する因子には、取り扱うCNTもしくはCNFの物理学的形状(乾いた分散し易い粉末、液体スラリー、マトリックス/複合材料に含有など)、作業時間、頻度、量がある。管理手法の効果を確かめるために、潜在的放出源での気中暴露の測定を行うべきである。

表 6-8. CNT および CNF 暴露に対する呼吸保護

CNT および CNF の気中濃度 もしくは使用*選択の条件	最低限の呼吸保護
1~10 µg/m ³ (10 × REL)	使い捨て式防じんマスク、または適切な種類のろ過材 [†] がついているろ過式エラストマー半面形呼吸用保護具 半面形の陰圧式 (デマンド形) 送気マスク
≤ 25 µg/m ³ (25 × REL)	フードまたはヘルメット、高性能エアフィルター (HEPAフィルター) がついている電動ファン付き呼吸用保護具 [‡] フードまたはヘルメットがついている、一定流量形送気マスク
≤ 50 µg/m ³ (50 × REL)	N-100、R-100、またはP-100フィルタを装着しているろ過式全面形呼吸用保護具 タイトフィット形半面形面体で、高性能エアフィルターを装着している電動ファン付呼吸用保護具 全面形の陰圧式 (デマンド形) 送気マスク タイトフィット形半面形の一定流量形送気マスク 全面形の陰圧式 (デマンド形) 自給式呼吸用保護具
≤ 1000 µg/m ³ (1,000 × REL)	全面形のプレッシャデマンド形送気マスク

* 呼吸用保護具による保護は、(1) 呼吸用保護具の使用者が全てのプログラム要求を順守すること (例: OSHA in 29 CFR 1910.134で要求されていること)、(2) NIOSHで認定された呼吸用保護具を承認された形態で使用すること、そして(3) 一人ひとりの労働者にぴったり合わない呼吸用保護具をなくすために、個人に対してフィットテストを行うこと、を条件とする。

[†] 適切な種類のろ過材: 95または100シリーズ (N,R,またはP) のフィルタ。注意: N-95またはN-100シリーズフィルターは、オイルミストに暴露する可能性がある環境では使用すべきでない。

[‡] フード/ヘルメット形の電動ファン付き呼吸用保護具の中には、APFが1000とされているものがあり、CNTおよびCNFの気中濃度が高い (< 1000 µg/m³) 状況で用いることができるかもしれない。呼吸用保護具のメーカーに問い合わせて、これが適用できるかどうか決定する。そのような決定がない場合、フード/ヘルメット形の電動ファン付き呼吸用保護具は、ルーズフィット形呼吸用保護具として扱い、APFは25である。

注意: 呼吸用保護具の選定に関する完全な情報は以下を参照されたい: (1) OSHA報告書3352-02 2009 「改正呼吸保護基準に関する指定防護係数」 <http://www.osha.gov/Publications/3352-APF-respirators.html>

(2) NIOSH at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-100/default.html>

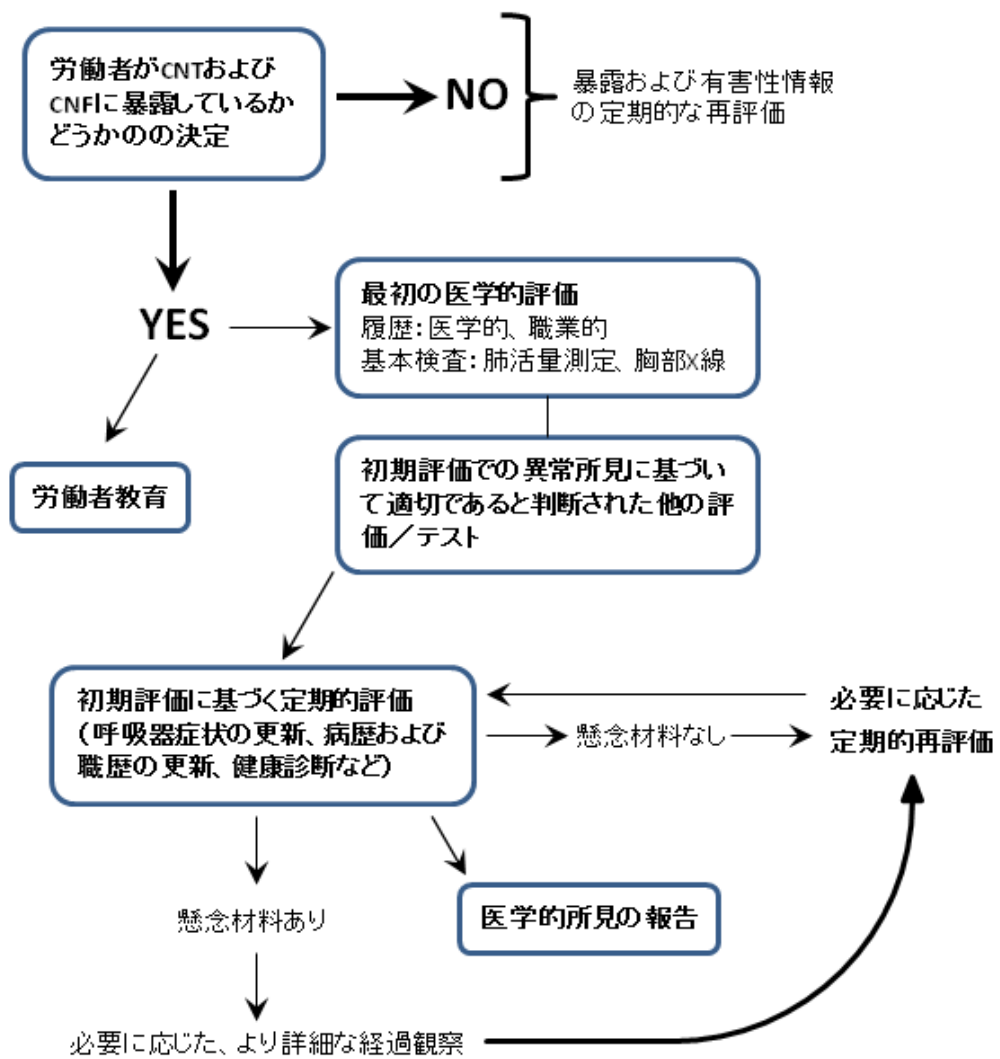


図 6-2. 医学的スクリーニングおよびサーベイランス勧告

表 A-1. 動物実験情報

動物試験	CNTタイプと 主要含有金属	種、系統、性	暴露経路 ^a	動物数	投与量 (および吸入の 場合は期間)	暴露後日数	肺応答
Lamら[2002]	SWCNT Fe 2.0%	マウス、 B6C3F1、雄	IT	5	0, 0.1 or 0.5 mg	90	肉芽腫 ^b
Shvedovaら[2002]	SWCNT Fe 0.2%	マウス、 C57BL/6、雌	PA	6 (28日) 3 (60日)	0, 10, 20, 40 µg	1, 3, 7, 28, 60	肺胞結合組織 肥厚 ^c
Mullerら[2005]	MWCNT Al 2%, Co 0.5%, Fe 0.5%	ラット、 SD、雌	IT	5	0, 0.5, 2, 5 mg	28および60	ヒドロキシプ ロリン量 ^c
Shvedovaら[2008]	SWCNT Fe 18%	マウス、 C57BL/6、雌	Inhal	5	0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/m ³ (6hr/d, 5d/wk, 13wk)	1, 7, 28 (4日間暴露後)	肺胞結合組織 肥厚 ^c
Ma-Hockら[2009]	MWCNT Al ₂ O ₃ 9.6%	ラット Wistar(Crl:WJ)、雌雄	Inhal	20 (雌雄各10)	0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/m ³ (6hr/d, 5d/wk, 13wk)	1	肉芽腫性炎症 (極小以上) ^b
Pauluhn[2010]	MWCNT Co 0.5%	ラット Wistar(HsdCpb:WU、雄)	Inhal	10	0, 0.10, 0.45, 1.62, 5.98 mg/m ³ (6hr/d, 5d/wk, 13wk)	1, 28, 91, 182	肺胞中隔肥厚 (極小以上) ^b
Mercerら[2011]	MWCNT Fe 0.3%	マウス、 C57BL/6J、雄	PA	6	0, 10, 20, 40, 80 µg	1, 7, 28, 56	肺胞結合組織 肥厚 ^c

^a ITは気管内投与、PAは咽頭投与、Inhalは吸入暴露

^b 非連続的反応

^c 連続的反応

表A-2. げっ歯類およびヒトにおけるCNTの粒子サイズと肺胞沈着率

試験	粒子サイズ情報	使用されたヒトDF _{alv} ^a およびMMAD(GSD)	げっ歯類DF _{alv} (同じMMADとGSD)
Lamら[2002]	報告なし；Shvedovaら[2005]と同じSWCNTソース。(Shvedovaら[2008]と同じMMAD(GSD)と仮定。	0.076 3.5 (2.34)	ad ^e
Shvedovaら[2002]	1~4 nm幅(一次粒子)(Shvedovaら[2008]と同じMMAD(GSD)と仮定)。	0.076 3.5 (2.34)	ad
Mullerら[2005]	9.7 nm幅；5.9 μm長(一次粒子)(Ma-Hockら[2009]と同じMMAD(GSD)と仮定)。	0.099 1.2 (2.7)	ad
Shvedovaら[2008]	0.8~1.2 nm幅；100-1000 nm長(一次粒子)；4.2 μm質量モードの直径。240 nm個数モードの直径；3.5 μm MMAD (2.14 GSD) ^d 。	0.076 3.5 (2.34)	0.01 ^e
Ma-Hockら[2009]	0.1, 0.5, 2.5 mg/m ³ でそれぞれ1.5(3.6), 1.2(2.7), 0.8(2.8) μm MMAD(GSD)(各濃度3値の中央値)。一次粒子：幅5~15 nm；長さ0.1~10 μm。	0.099 1.2 (2.7)	0.072 ^d
Pauluhn[2010]	0.4, 1.5, 6 mg/m ³ でそれぞれ3.05(1.98), 2.74(2.11), 3.42(2.14) μm MMAD(GSD)。一次粒子：幅~10 nm；長さ200~1000 nm。	0.066 2.74 (2.11)	0.046 ^d
Mercerら[2011]	Pauluhn [2010] から1.5 μm MMAD (GSDの報告なし；2と仮定)；個数平均幅(49 nm; 13.4SD)；中央値長さ3.86 μm (1.94 GSD)	0.10 1.5 (2)	ad ^e

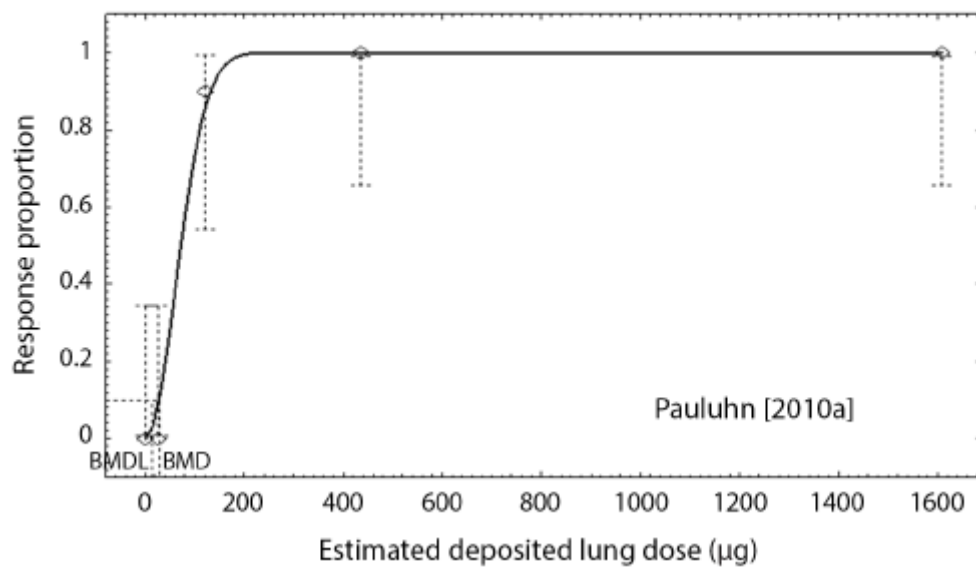
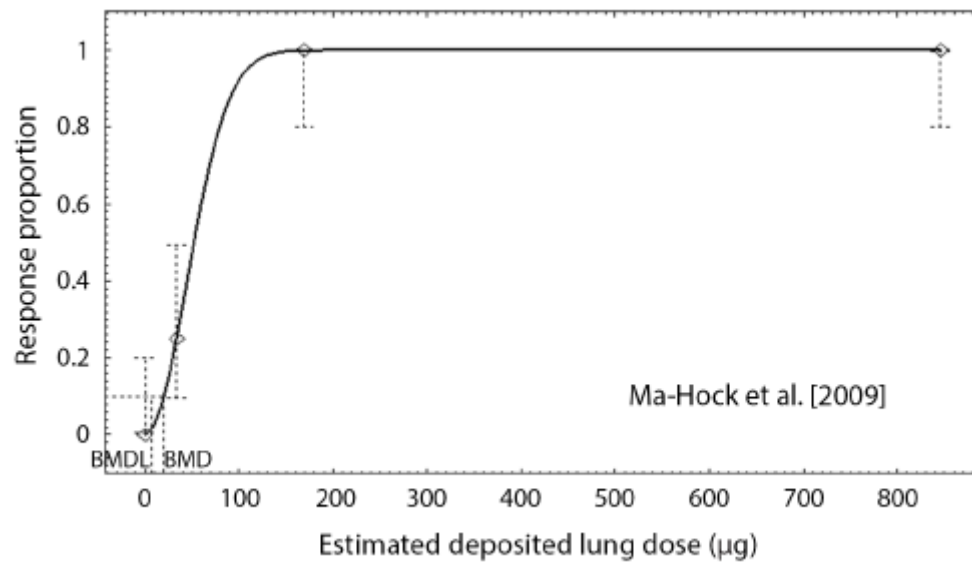
^aMPPD 2.0ヒト：Yeh and Schum沈着モデル；9.6 m³/8 時間・日(17.5 呼吸数/分で、20L/minまたは1143 mLの1回換気量)；吸入性調整；密度1を仮定。

^bShvedovaら[2008]のMMADおよびGSDは、Baronら[2008]で報告されたデータから推定された[2009年8月4日、B. ChenからE. Kuempelへの私信]。

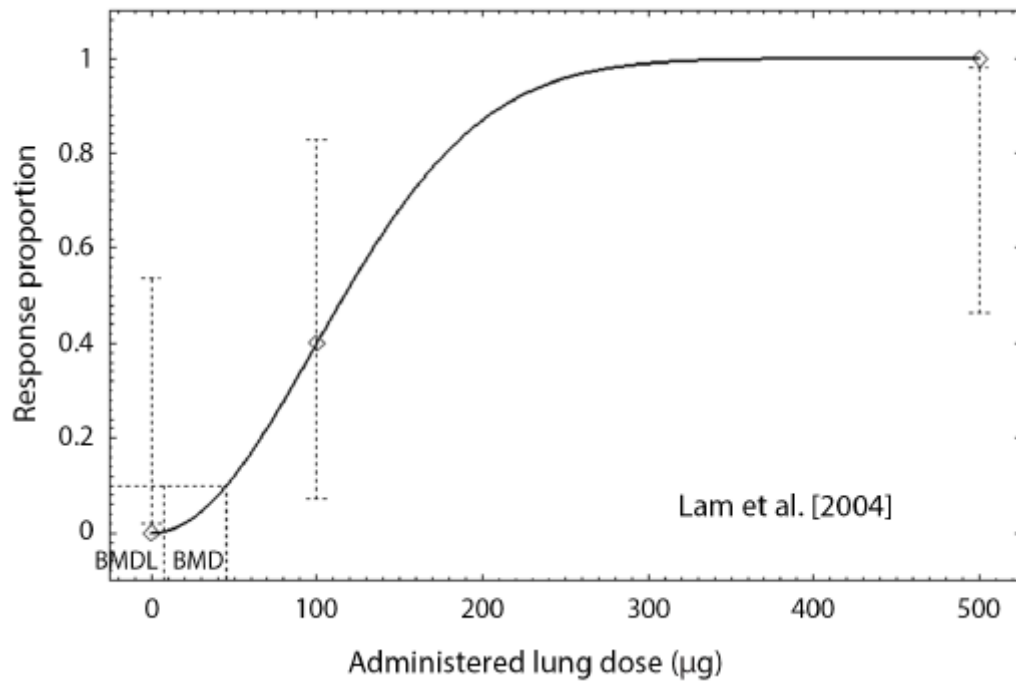
^cRaabeら[1988]；Raabeら[1988]の表2の値から内挿したマウスDF_{alv}。

^dMPPD 2.0ラット；0.21 L/分または2.45 mLの1回換気量(300g 雌雄ラットと仮定)[Ma-Hockら2009]；および0.25 L/分または2.45 mLの1回換気量(369gのオスのラット)[Pauluhn 2010；米国EPA 1994; 2006]；吸入性調整；密度1を仮定。

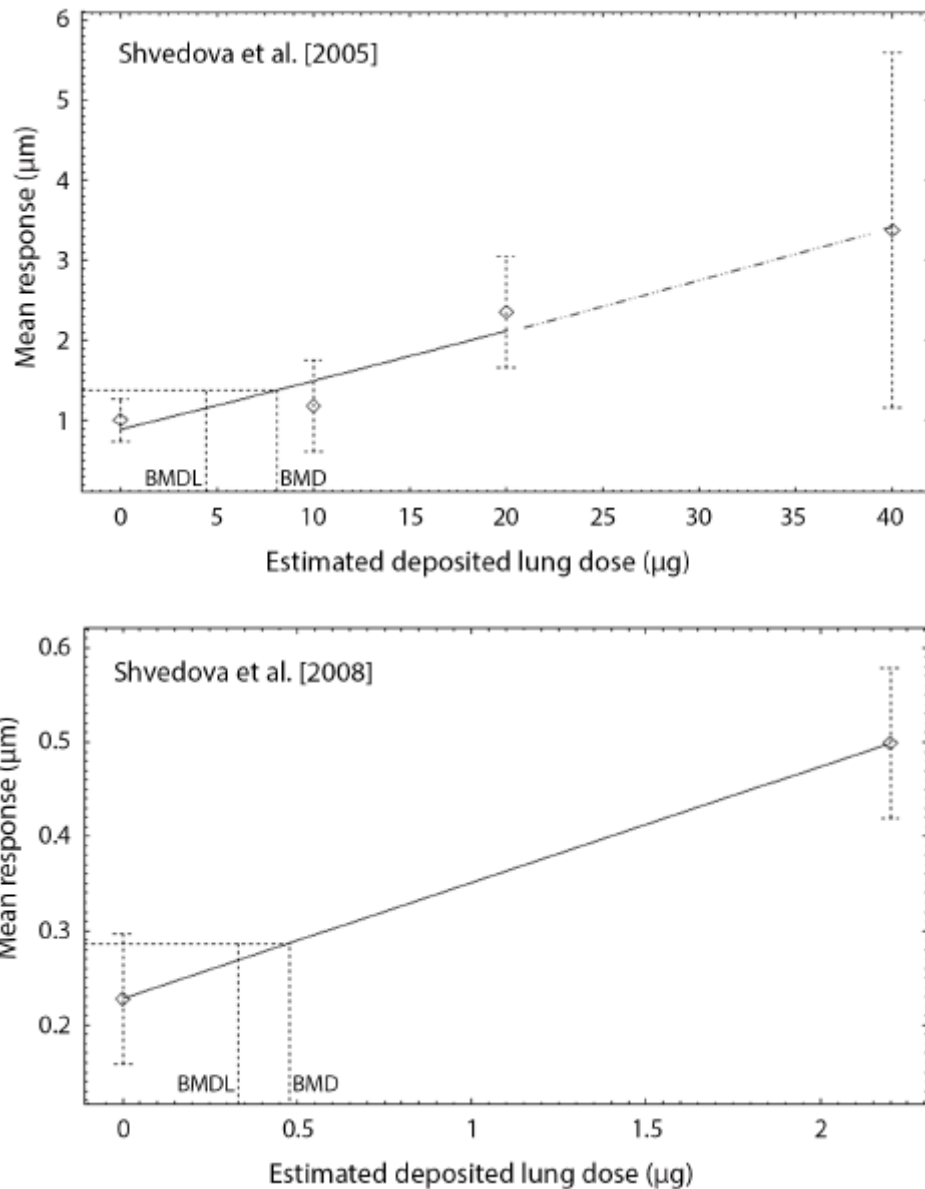
^ead—気管内投与または咽頭吸引による投与量。



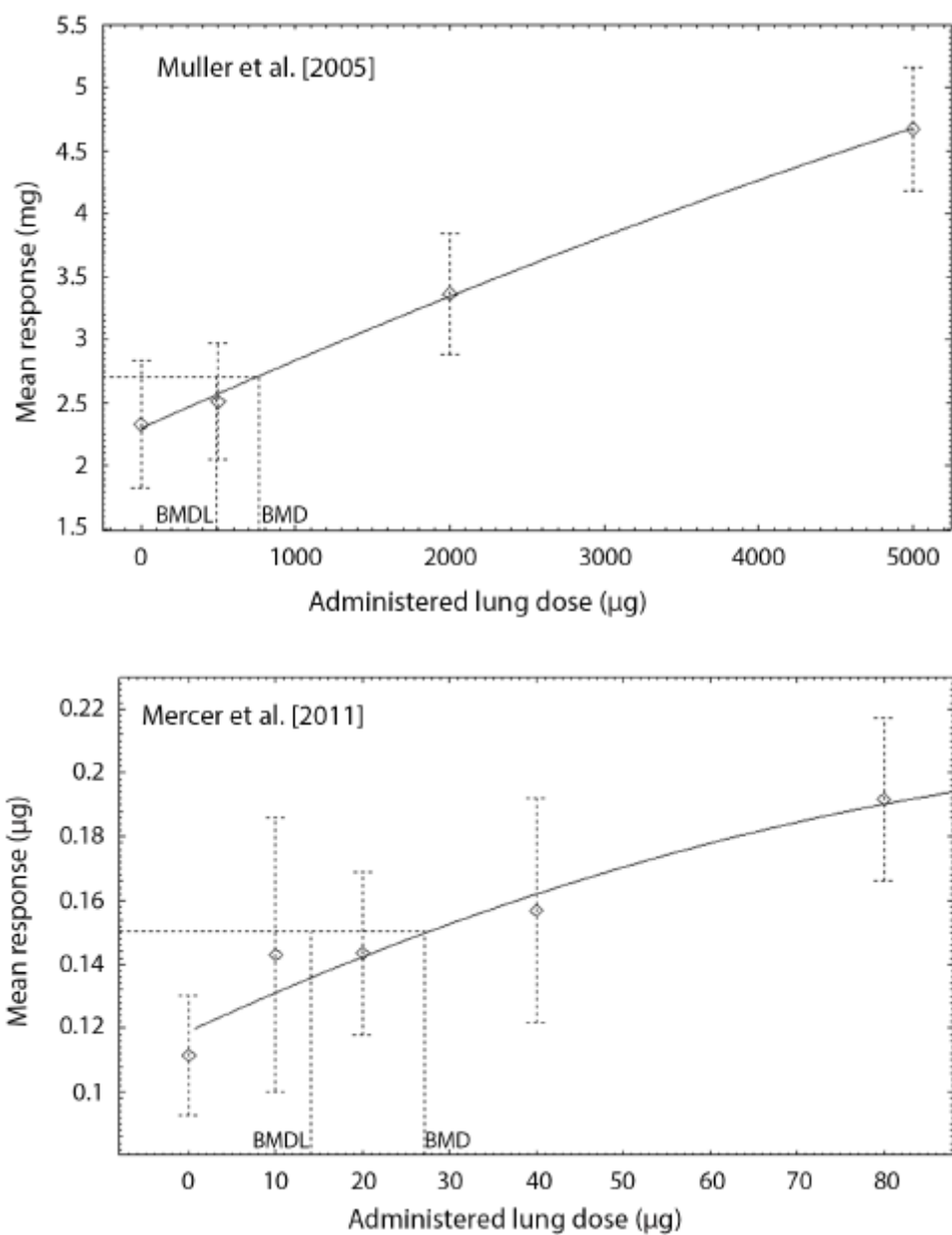
図A-1. 2例のMWCNTラット亜慢性吸入試験によるげっ歯類の用量反応データに適合するベンチマーク用量モデル（多段階の多項式次数2）：Ma-Hock ら[2009]、反応：肉芽腫性炎症； Pauluhn[2010a]、反応：肺胞中隔肥厚（極小またはそれより以上）。P値は、Ma-Hock ら[2009]が0.13、Pauluhn [2010a]が0.65。



図A-2. 非連続反応を用いたげっ歯類の用量反応データに適合するベンチマーク用量モデル(多段階の多項式次数2) : Lam ら[2004] (SWCNT、マウス、気管内投与; 反応: 肺肉芽腫) (P値は0.35)。



図A-3. 継続反応を用いた短期試験からのげっ歯類の用量反応データに適合するベンチマーク用量モデル： Shvedova ら[2005]（SWCNT、マウス、吸入；反応：肺胞結合組織肥厚）（P値は0.23）（多段階の多項式次数2、係数はnon-negativeに限定—不均一分散により最高用量群を除いたすべてのデータでフィッティング）； Shvedova ら[2008]（SWCNT、マウス、吸入；反応：肺胞結合組織肥厚）（P値は適用なし、直線性）ベンチマーク反応レベル：コントロール平均反応に対しての標準偏差1.1。



図A-3 (続き) . 連続反応を用いた短期試験からのげっ歯類の用量反応データに適合するベンチマーク用量モデル: Muller ら[2005] (MWCNT、ラット、気管内投与; 反応: ヒドロキシプロリン量) (P値は0.67): Mercer ら[2011] (MWCNT、マウス、咽頭吸入; 反応: 肺胞結合組織肥厚) (P値は0.35)。ベンチマーク反応レベル: コントロール平均反応に対しての標準偏差1.1。

表A-3. ベンチマーク用量推定値^a および関連するヒトの生涯労働時間の気中濃度—IT、PAまたは短期吸入によりSWCNTまたはMWCNTに暴露されたラットまたはマウスにおける連続反応データ（用量尺度：投与または推定された肺沈着量）

げっ歯類試験、CNTタイプおよび反応	げっ歯類		ヒト		ヒト生涯労働時間における気中濃度 ^b (µg/m ³)	
	BMD ^{c,d}	BMDL	BMD	BMDL	BMC	BMCL
	(µg/lung)	(µg/lung)	(µg/lung)	(µg/lung)		
ITまたはPA						
Mullerら[2005]—MWCNT (2% Al) ラットのヒドロキシプロリン量 (60日)	760	486	194	124	18	12
Shvedovaら[2005]—SWCNT (0.2% Fe) マウスの肺胞結合組織の厚さ (60日)	7.8	6.5	14	12	1.8	1.5
Mercerら[2011]—MWCNT (0.3% Fe) マウスの肺胞結合組織の厚さ (60日)	27.1	14.1	50	27	4.7	2.5
吸入 (5時間/日、4日)						
Shvedovaら[2008]—SWCNT(18% Fe) マウスの肺胞結合組織の厚さ (32日)	0.48	0.33	0.89	0.62	0.11	0.075

^a ベンチマーク反応レベル:推定対照平均反応より上の1.1標準偏差[Crump 1995;米国EPA 2010];異常反応10%増加に関連(対照反応の分布の99%より大きいと仮定)。

^b IT:気管内投与[Mullerら2005];PA:咽頭吸引[Shvedovaら2005]。

^c ヒト等価BMD(L)sに関連する8時間加重平均(TWA)濃度;BMC:ベンチマーク濃度の最大尤度推定;BMCL:MBCの95%下側信頼限界。

^d BMD:推定ベンチマーク用量(最大尤度推定);BMDL:MBCの95%下側信頼限界推定;多段階(多項式次数2)モデル[米国EPA 2010]。

^e げっ歯類反応モデルのP値:Mullerら[2005]は0.67、Shvedovaら[2005]は0.089、Shvedovaら[2008]は該当なし(線形)。

表A-4. ベンチマーク用量推定値^a および関連するヒトの生涯労働時間の気中濃度—気管内注入によりSWCNTに暴露されたラットまたはマウスにおける非連続反応データ（用量尺度：投与された肺用量）

げっ歯類試験、CNTタイプおよび反応	げっ歯類		ヒト		ヒト生涯労働時間における気中濃度 ^b (μg/m ³)	
	BMD ^{c,d}	BMDL	BMD	BMDL	BMC	BMCL
	(μg/lung)	(μg/lung)	(μg/lung)	(μg/lung)		
Lamら[2004]—SWCNT (2% Fe) マウス肉芽腫 (90日)	45	7.6	84	14	10	1.7

^a ベンチマーク反応レベル：暴露された動物における10%過剰（追加）リスク[米国EPA 2010]。

^b ヒト等価BMD(L)sに関連する8時間加重平均（TWA）濃度； BMC：ベンチマーク濃度の最大尤度推定； BMCL：BMCの95%下側信頼限界。

^c BMD：推定ベンチマーク用量（最大尤度推定）； BMDL：BMCの95%下側信頼限界推定；多段階（多項式次数2）モデル[米国EPA 2010]。

^d P値：1.0。

表A-5. ベンチマーク用量推定値および関連するヒトの生涯労働時間の気中濃度—MWCNT亜慢性吸入暴露後のラットにおけるグレード1以上の肺反応（用量尺度：推定肺沈着量または肺保持量）

げっ歯類試験および反応 ^a	げっ歯類		ヒト		ヒト生涯労働時間における気中濃度 ^c (µg/m ³)	
	BMD ^b	BMDL	BMD	BMDL	BMC	BMCL
	(µg/lung)	(µg/lung)	(µg/lung)	(µg/lung)		
肺沈着量（クリアランスなしと仮定）						
Ma-Hockら [2009] 肉芽腫性炎症	21	8.1	5.4	2.1	0.51	0.19
Pauluhn [2010a] 肺胞中隔肥厚	28	14	7.2	3.5	0.77	0.38
肺保持量（通常のクリアランスを仮定）						
Ma-Hockら [2009] 肉芽腫性炎症	11	3.8	2.7	0.97	2.7	1.0
Pauluhn [2010a] 肺胞中隔肥厚	14	6.5	3.6	1.7	4.2	1.9

^a 病理組織学的グレード1（極小）以上；ベンチマーク反応レベル—暴露された動物の10%過剰（追加）リスク [米国EPA 2010]。

^b BMD：推定ベンチマーク用量（最大尤度推定）。BMDL：MBCの95%下側信頼限界推定；多段階（多項式次数2）モデル [米国EPA 2010]。げっ歯類反応モデルのP値：Ma-Hockら [2009] は0.99、Pauluhn [2010a] は0.88（沈着量）；Ma-Hockら [2009] は1.0、Pauluhn [2010a] は0.94（保持量）。

^c ヒト等価BMD(L)sに関連する8時間加重平均（TWA）濃度；BMC：ベンチマーク濃度の最大尤度推定；BMCL：MBCの95%下側信頼限界。

表A-6. ベンチマーク用量推定値および関連するヒトの生涯労働時間の気中濃度—MWCNT亜慢性吸入暴露後のラットにおけるグレード2以上の肺反応（用量尺度：推定肺沈着用量または肺保持用量）

げっ歯類試験および反応 ^a	げっ歯類		ヒト		ヒト生涯労働時間における気中濃度 ^c (μg/m ³)	
	BMD ^b	BMDL	BMD	BMDL	BMC	BMCL
	(μg/lung)	(μg/lung)	(μg/lung)	(μg/lung)		
肺沈着量						
Ma-Hockら [2009] 肉芽腫性炎症	44	29	11	7.4	1.0	0.69
Pauluhn [2010a] 肺胞中隔肥厚	235	120	60	31	6.4	3.3
肺保持量						
Ma-Hockら [2009] 肉芽腫性炎症	24	16	6.3	4.0	6.2	4.0
Pauluhn [2010a] 肺胞中隔肥厚	150	66	38	17	44	19

^a 病理組織学的グレード2（軽度）[Ma-Hockら2009]またはslight/mild [Pauluhn 2010a]（反応があった動物の比率）。ベンチマーク反応レベル—暴露された動物の10%過剰（追加）リスク [米国EPA 2010]。

^b BMD：推定ベンチマーク用量（最大尤度推定）。BMDL：MBCの95%下側信頼限界推定；多段階（多項式次数2）モデル [米国EPA 2010]。げっ歯類反応モデルのP値：Ma-Hockら [2009] は0.67、Pauluhn [2010a] は0.98（沈着量）；Ma-Hockら [2009] は0.76、Pauluhn [2010a] は0.99（保持量）。

^c ヒト等価BMD(L)sに関連する8時間加重平均（TWA）濃度；BMC：ベンチマーク濃度の最大尤度推定；BMCL：MBCの95%下側信頼限界。

表A-7. 生涯労働時間パーセント、極小な（グレード1）肺反応に関連する低質量濃度CNTの過剰リスク推定値

ラット亜慢性吸入試験	生涯労働時間8時間 TWA気中濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	生涯労働時間過剰リスク (%) ^a	
		最尤推定値 (MLE)	MLEの 95%上限信頼限界
沈着による肺負荷（クリアランスなしと仮定）			
Ma-Hockら [2009]	1	33	54
	2	80	96
	7	>99	>99
Pauluhn [2010]	1	16	30
	2	50	72
	7	>99	>99
保持による肺負荷（通常のクリアランスと仮定）			
Ma-Hockら [2009]	1	3.7	10
	2	7.4	20
	7	49	73
Mercerら [2011]	1	2.4	5.3
	2	4.8	10
	7	25	42

^a 45年間生涯労働時間；10%BMC(L)以上の暴露で、多段階モデル（次数2）[米国EPA 2010]から推定。表A-5の低い方の暴露における10%BMC(L)による線形外挿法を用いて推定。

表A-8. 生涯労働時間パーセント、slight/mild（グレード2）肺反応に関連する低質量濃度CNTの過剰リスク推定値

ラット亜慢性 吸入試験	生涯労働時間8時間 TWA気中濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	生涯労働時間過剰リスク (%) ^a	
		最尤推定値 (MLE)	MLEの 95%上限信頼限界
沈着による肺負荷（クリアランスなしと仮定）			
Ma-Hockら [2009]	1	10	16
	2	31	44
	7	99	>99
Pauluhn [2010]	1	1.6	3.0
	2	3.1	6.1
	7	12	24
保持による肺負荷（通常のクリアランスと仮定）			
Ma-Hockら [2009]	1	1.6	2.5
	2	3.2	5.0
	7	12	21
Mercerら [2011]	1	0.25	0.53
	2	4.5	1.0
	7	1.6	3.7

^a 45年間生涯労働時間；10%BMC(L)以上の暴露で、多段階モデル（次数2）[米国EPA 2010]から推定。表A-6の低い方の暴露における10%BMC(L)による線形外挿法を用いて推定。

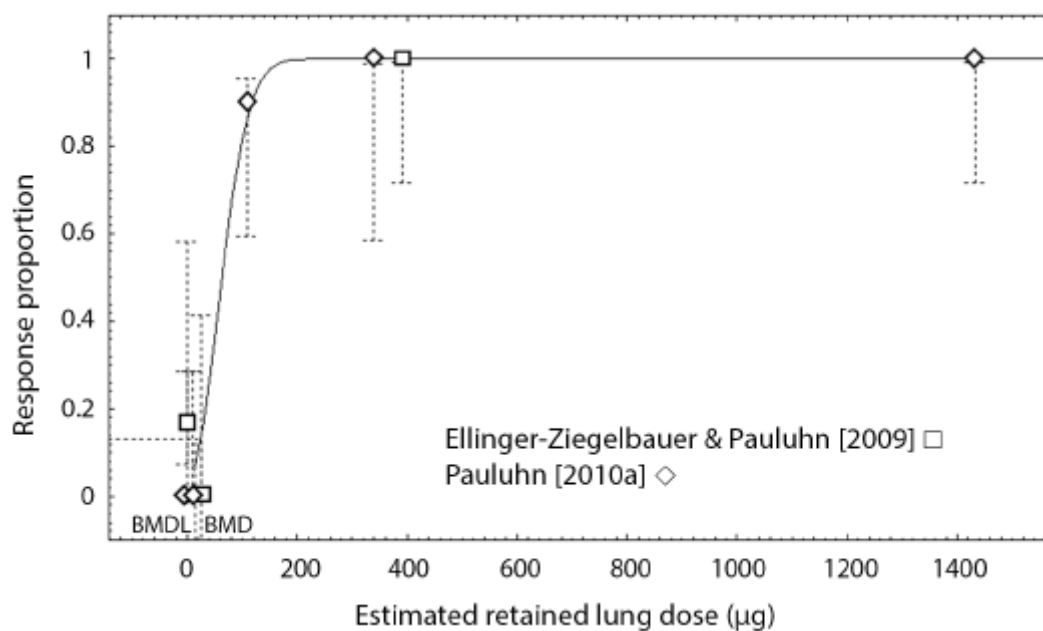


図 A-4. 1 日 [Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn 2009] または 13 週間吸入暴露 [Pauluhn 2010a] 後、13 週目に試験したコバルトトレーサー法に基づく MWCNT (Baytubes) と初期段階の肺線維症 (極小またはそれ以上の肺胞中隔肥厚を生じたラットの割合) の用量反応相関。用量グループは n=10 [Pauluhn 2010a] または n=6 [Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn 2009]。データは BMDs 2.2 [EPA 2010] の多段階 (多項式次数 2) モデルでフィッティングさせた。エラーバーは 95% 信頼限界。

表 A-9. MPPD のバージョンと仮定密度による吸入粒子のラットおよびヒト肺胞沈着率の比較^a

ラット亜慢性 吸入試験	MPPD 2.0		MPPD 2.1
	密度=1 (g/mL)	密度=1 (g/mL)	密度<1 (g/mL)
ラット推定値			
Ma-Hockら [2009]	0.072	0.044	0.024
Pauluhn [2010]	0.046	0.027	0.023
ヒト推定値			
Ma-Hockら [2009]	0.099	0.10	0.080
Mercerら [2011]	0.086	0.090	0.084

^a 密度 : 0.043 g/mL [Ma-Hockら2009] ; 0.2 g/mL [Pauluhn 2010a]。粒子MMAD (GSD) : 1.2 (2.7) [Ma-Hockら2009] ; 2.74 (2.11) [Pauluhn 2010a] ; 1回換気量2.1 mL [Ma-Hockら2009] ; 2.45 mL [Pauluhn 2010a] ; 吸入性調整 (すべて)。

表 A-10. MPPD のバージョンと MWCNT 肺負荷推定値に基づくコバルトトレーサー法の比較—
ラット亜慢性吸入暴露試験 [Pauluhn 2010a]

暴露濃度 (mg/m ³)	MPPD 2.0 ^a		MPPD 2.1 ^b		コバルトトレーサーか ら推定されたMWCNT 肺保持量 (μg) ^c
	肺沈着量 (μg)	肺保持量 (μg)	肺沈着量 (μg)	肺保持量 (μg)	
0.1	27	12	14	5.6	8.7
0.45	121	63	50	33	109
1.62	436	271	222	125	391
5.98	1610	1230	594	392	1433

^a MMAD (GSD) = 2.74 (2.11) ; 密度1 g/mLと仮定 ; 1回換気量=2.45 mL ; 肺胞沈着率推定値は0.046。

^b 密度2 g/mLと仮定 ; 1回換気量=2.45 mL ; 肺胞沈着率推定値はMMAD (GSD) が2.74 (2.11) より0.023。

^c コバルトの質量は、Pauluhn [2010a] の図6の暴露濃度増加分でそれぞれ約10、125、450および1650 ngから推定した。肺内CNT量は、CNTマトリクスに結合するコバルトは0.115%であったという報告から [Pauluhn 2010a]、残りの質量 (99.885%がCNTになると仮定) より推定した。CNT質量はゆえに次のとおり算出した。

$$\text{CNT } (\mu\text{g}) = [0.99885 \times \text{コバルト質量 (ng)}] / 0.00115 \text{ CNT (ng)} \times 0.001 \mu\text{g/ngイコールCNT } (\mu\text{g})$$

表 A-11. MPPD のバージョンと MWCNT 肺負荷推定値に基づくコバルトトレーサー法の比較—
1 日 (6 時間) ラット吸入暴露試験 [Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn 2009]

暴露濃度 (mg/m ³)	MPPD 2.0 ^a		MPPD 2.1 ^b		コバルトトレーサーか ら推定されたMWCNT 肺保持量 (μg) ^c
	肺沈着量 (μg)	肺保持量 (μg)	肺沈着量 (μg)	肺保持量 (μg)	
11	50	12	18	3.4	≤ 26
241	933	568	557	285	339

^a MMAD (GSD) — Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn [2009] より、11および241 mg/m³のときそれぞれ2.9 (1.8) および2.2 (2.6) ; 肺胞沈着率—11および241 mg/m³のときそれぞれ0.050および0.043 ; 密度1 g/mLと仮定 ; 1回換気量—2.45 mL。

^b 密度2 g/mLと仮定 ; 1回換気量—2.45 mL ; 肺胞沈着率—11および241 mg/m³のときそれぞれ0.019および0.026。

^c 暴露後91日のコバルトの質量は、Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn [2009] の図2からそれぞれ約0.03 μg (11 mg/m³)、0.39 μg (241 mg/m³) と推定した。肺内CNT量は、CNTマトリクスに結合するコバルトは0.115%であったという報告から [Pauluhn 2010a]、残りの質量 (99.885%がCNTになると仮定) より推定した。CNT質量はゆえにこのとおり算出した。

$$\text{CNT } (\mu\text{g}) = [0.99885 \times \text{コバルト質量 (ng)}] / 0.00115$$

表 A-12. 多層カーボンナノチューブ（MWCNT）亜慢性（13週間）吸入暴露後のラットにおける影響レベル推定値

試験	ラットにおける影響レベル				BMR
	LOAEL (mg/m ³)	NOAEL (mg/m ³)	BMC (mg/m ³)	BMCL (mg/m ³)	
Ma-Hockら [2009]	0.1	nd	0.060	0.023	肉芽腫性炎症 (≥ 極小、悪性度1+)
	0.5	0.1	0.12	0.082	肉芽腫性炎症 (≥ 軽度、悪性度2+) ^a
Pauluhnら [2010]	0.45	0.1	0.10	0.051	肺胞中隔肥厚 (≥ 極小、悪性度1+)
	1.3	0.45	0.87	0.45	肺胞中隔肥厚 (≥ 軽度、悪性度2+)

略語：NOAEL：無毒性量；LOAEL：最小毒性量；BMC：特定されたBMDの10%過剰リスクに関連するベンチマーク濃度（最大尤度推定）；BMCL：BMCの95%下側信頼限界；多段階モデル、多項式次数2、P=0.88）；BMR：ベンチマーク反応；nd：未決定。

^a 肺胞リポタンパク異常症についても、投与量あたりの反応率が同じなので、同じBMD(L)。

表 A-13. ラット亜慢性 NOAEL または LOAEL を 0.1 mg/m^3 としたときのヒト等価肺保持負荷および生涯労働時間 8 時間 TWA 濃度

ラット亜慢性試験および標準化係数	ラット肺負荷 (μg) ^a	ヒト等価肺負荷 (μg) ^b	生涯労働時間8時間 TWA ($\mu\text{g/m}^3$) ^c
Pauluhn [2010a]			
肺胞マクロファージ体積	11.7	13.5	16
肺胞上皮細胞表面積		3.0	3.5
Ma-Hockら [2009]			
肺胞マクロファージ体積	16.8	18	18
肺胞上皮細胞表面積		4.1	4.0

^a 表A-2の粒子サイズ (MMADおよびGSD) および単位密度と仮定し、MPPD 2.0 [CIIT and RIVM 2006] からラットに保持された肺負荷を推定。MPPDはラット換気速度、気道領域での沈着率で補正し、一次クリアランスモデル (高用量時のラット過負荷状態で) を用いている。

^b ヒト等価肺保持負荷は、種間相違を標準化する係数でラット肺負荷を除すことにより推定—それぞれ、総肺胞マクロファージ細胞体積 ($3.03 \times 10^{10} \mu\text{m}^3 / 3.49 \times 10^{13} \mu\text{m}^3$) (ラット/ヒト) または総肺胞上皮細胞表面積 ($0.4 \text{ m}^2 / 102 \text{ m}^2$) (ラット/ヒト)。

^c ラットNOAEL [Pauluhn 2010a] またはLOAEL [Ma-Hockら2009] に基づき、45年間生涯労働時間の8時間TWAとしたときのヒト等価濃度および出発点 (HEC_POD) は、MPPD 2.0 [CIIT and RIVM 2006] (YehとSchumのヒト沈着モデル)、参照労働者換気速度とパターン [ICRP 1994] および表A-2と同じ粒子サイズを用いて推定。

表 A-14. MWCNT 亜慢性吸入試験のラット影響レベルからヒト等価濃度の算出のために選択した不確実性係数 (UF) の例^a

UFのタイプ	使用可能なUF値	NOAEL [Pauluhn 2010a]	LOAEL [Ma-Hock ら2009]	理論的根拠
1.動物からヒトへの外挿	最大10 (TKが4、TDが2.5) [WHO 2005]	2	2	TK：用量測定は肺保持負荷の推定に基づく (表A-13)；CNTの遅いクリアランスに対し不確実性係数の追加 (特例的TK係数2) TD：それぞれの種において等価用量で同じ平均的な亜慢性反応と仮定 (TD係数1)
2.慢性データがない場合に用いる亜慢性動物用量反応データ	最大10 [米国EPA 1994]	2	2	ラット定常状態時の肺負荷が慢性影響に対して不確実と仮定し亜慢性データを使用 (特例的係数2)
3.敏感な小集団に対するヒト個人間変動	10 (TK, TDそれぞれ3.16)	5	5	労働者の個体差 (TKとTDを合わせて)；Aschbergerら [2010] より係数5
4.NOAELの代替としてのLOAELの利用	最大10 [米国EPA 1994]	1	3	NOAEL：係数1 LOAEL：LOAELの反応は病理組織学的に「極小」な悪性度 [Ma-Hockら2009]
5.係数の修正 (例：データの品質不足、重篤な影響)	最大10 [米国EPA 1994]	1	1	亜慢性試験が標準品質試験かつ肺への影響が初期段階
UF合計	3000 ^b	20	60	OELは、HEC_POD / UF合計で導出される

略語：TK—トキシコキネティクス (毒性動態学)、TD—トキシコダイナミクス (毒性動力学)、NOAEL—無毒性量、LOAEL—最小毒性量、POD—出発点、UF—不確実性係数。

^a これらUFの例は、表A-13の推定値から引用。

^b 不確実性経緯数の合計は、通常3000を上限とする [米国EPA 1994]。

表 A-15. ラットおよびマウス肺胞表面積から標準化された CNT 肺用量

種および用量 ^a	肺沈着量 (mg/m ² 肺) ^b	肺保持量 (mg/m ² 肺) ^b	肺反応
ラット：暴露濃度 (mg/m ³)			
0.54	0.47	0.084	NOAEL
2.5	1.9	0.25	LOAEL
25	16	1.1	中隔肥厚 (Slight ; グ レード2) およびタ イプII肺細胞の肥大 ／過形成
マウス：投与量 (μg)			
120	2.2 ^c	nd	中隔肥厚および肺 線維化

略語：NOAEL＝無毒性量、LOAEL＝最小毒性量、nd＝未決定。

^a 参照試験：ラット [DeLormeら2012]；マウス [Murrayら2012]。

^b ラットにおいて、肺沈着率および13週間肺保持負荷量は、MPPD 2.9 [ARA 2009] から推定。

^c マウスにおいて、この推定値は、咽頭吸入で投与されたものの100%が肺に沈着すると仮定。もしMWCNTのように81%の肺胞沈着率と仮定した場合 [Mercerら2010]、この推定値は、1.8 mg/m²肺となる。

表 A-16. ラットおよびマウス肺重量から標準化された CNT 用量

種および用量 ^a	肺沈着量 (mg/m ² 肺) ^b	肺保持量 (mg/m ² 肺) ^b
ラット (雄) : 暴露濃度 (mg/m ³)		
0.54	0.10	0.084
2.5	0.40	0.25
25	3.4	1.1
ラット (雌) : 暴露濃度 (mg/m ³)		
0.54	0.14	0.025
2.5	0.55	0.074
25	4.7	0.33
マウス (雌) : 投与量 (μg)		
120	0.80 ^c	nd

略語：nd=未決定。

^a 参照試験：ラット [DeLormeら2012]；マウス [Murrayら2012]。

^b ラットにおいて、肺沈着率および13週間肺保持負荷量は、MPPD 2.9 [ARA 2009] から推定。

^c マウスにおいて、この推定値は、咽頭吸入で投与されたものの100%が肺に沈着すると仮定。もしMWCNTのように81%の肺胞沈着率と仮定した場合 [Mercerら2010]、この推定値は、0.65 mg/g肺となる。

表 1. 37 mm カセット（総粉塵）とサイクロンサンプラー（咽頭通過性および吸入性粉塵）による CNF 製造施設の異なる場所で捕集された空気試料を用いた NIOSH 5040 の精度。OC、EC、TC は、気中濃度（ $\mu\text{g C/m}^3$ ）で表す。

試料	OC ¹	RFDorRSD ² (%)	EC ³	RPDorRSD (%)	TC	RPDorRSD (%)	備考
吸入性	16.42	0.97	[1.87] ⁴	13.37	18.28	2.19	paired ⁵
吸入性	22.19	8.25	3.41	22.29	25.66	10.0	paired
総粉塵	22.17	13.40	21.52	12.04	48.69	12.80	duplicate ⁶
吸入性	60.87	0.74	79.59	12.14	140.31	6.36	duplicate
吸入性	25.47	4.46	20.72	8.48	46.09	6.28	duplicate
総粉塵	12.42	6.84	4.14	4.59	16.60	4.88	triplicate ⁷
吸入性	19.89	3.22	3.05	4.59	22.93	2.22	triplicate
総粉塵	15.11	1.29	9.89	9.37	25.01	3.63	triplicate
総粉塵	17.80	9.72	11.07	7.97	28.88	9.15	paired
咽頭通過性	27.16	10.80	11.23	6.79	38.46	6.68	triplicate
吸入性	22.81	2.50	23.67	13.86	46.18	8.26	duplicate
吸入性	18.64	6.77	8.44	3.15	27.14	5.63	duplicate

¹ OC = 有機炭素

² RPDは相対誤差。 RSDは相対標準偏差。

³ EC = 元素状炭素。

⁴ カッコ内の結果はLODとLOQの間にある。

⁵ 2つの同一でペアのサンプラーの結果。

⁶ 同一フィルタで2回分析。

⁷ 同一フィルタで3回分析。