

資料 2

ナノテクノロジーの労働衛生と環境・健康・安全 (E, H & S) に関する国際会議：実行のための研究

International Conference on Nanotechnology Occupational and Environmental Health & Safety (NOEHS): Research to Practice ;

2006 年 12 月 4～7 日、米国オハイオ州シンシナチ市

米国国立労働衛生研究所 (NIOSH) とシンシナチ大学の共催

会議でのプレゼンテーションの大部分が以下の Web に収録されている。

http://www.uc.edu/noehs/conference_program.asp

12 月 4 日 (月)

機関の展望 (Institutional Perspective)

最初に、主催者である NIOSH とシンシナチ大学から活動の紹介があった。

Celia Merzbacher; NNI

ナノ物質の環境・健康・安全について (Addressing E, H&S Aspect of Nanomaterials)

NNI の EHS 問題に関する政策を概括的に述べた。

NNI の EHS 関連予算は、総額 34.8, 37.5, 44.1 M\$ (2005~2007) であり、NSF が約 6 割を占める。ところが、NIOSH は、3.0M\$ で一定である。

実行のための研究の概観 (Research to Practice Overview)

Martin Philbert, University of Michigan, School of Public Health

ナノテクノロジー - 実行のための研究 (Nanotechnology-Research to Practice)

ナノテクノロジーの応用製品は既に 300 種類以上上市されており、これからも医療応用など期待が大きい。ナノマテリアルの有毒性はサイズが全てではない。毒性をもたらす特性についての正確な情報が殆どない状態であるが、パニックになる必要はなく、警戒的 (vigilant) で用心深く (careful) していれば良い。

Michael Ellenbecker, University of Massachusetts at Lowell

制御とプラクティスの概観 (Control and Practices Overview)

“Ventilation for Control of the Work Environment”の共著者。

NSF の資金による高速ナノ製造技術センター (Center for High Rate Nanomanufacturing (CHN: マサチューセッツ大学ローウェル校、ノースイースタン大学、ニューハンプシャー大学で組織)) での活動の一つに健康と安全の評価活動があ

り、その中心で活動して、研究室環境の測定を実施している。空気中に浮遊するナノ粒子はガスと同様に振舞うので、有害ガス対策と同じで良いが、マスクは異なる。Engineering Control を適用する。代用 (Substitution (より毒性の低いものに転換、代用)) 隔離 (Isolation (ガスの封じ込めと同様)) 通気 (Ventilation) さらに、常識的な管理的コントロール (Common-sense Administrative Process ; 現在取られている対策) を実施。マスクは粒子サイズが分子近くになるものは、熱反撥 (thermal rebound) が心配。HEPA フィルターは有効のようであるが、サイクロンは作用しない。マスクについてはまだよくわかっていないので、NIOSH の研究にまつ。毒性や暴露限界基準値が決まっていない現状においては、はっきりするまで可能な最低レベル (lowest possible level) に暴露水準を抑えるべく、HSE (英国安全衛生庁) がだしている COSHH (Control of Substances Hazardous to Health) の “ classical 1H technique ” ガイドラインを適用すべきであろう。

製品のライフサイクルに沿ったナノ物質の管理 (Managing Nanomaterials Along the Product Life Cycle)

Charles Geraci, NIOSH

序論 (Introduction)

この会議の目的は我々の経験を共有化することである。我々の直面している挑戦は、経験に基づくガイドラインを策定し、科学でそれを裏付けることである。原初的な (Preliminary) データを対策に結び付けていくには、ハザードの同定 そのキャラクター化 リスクの評価 リスクのキャラクター化 リスクマネジメント、という方式で行うと良い。

害が出た後で対策が始まるという過去の例を打破しよう。

Alan Gotcher, Altairnano, CEO

ナノテクノロジービジネスを構築する中での環境・健康・安全の価値 (The Value of HS&E in Building a Nanotechnology Business)

80 人の小企業の経験。金属酸化物の凝集したナノマテリアルを扱っている。

“ オープンに、正直に、透明に、第 3 者 (NIOSH) とともに ” を掲げてやってきた。

Rena Goldman, 3M, Corporate Industrial Hygiene

研究におけるナノ物質の管理 (Managing Nanomaterials in R&D)

既存の労働衛生ガイダンスを何とかして使う。以下がその例

AIHA (American Industrial Hygiene Association) のナノテクノロジーとコントロール

バンディングの考え方や IH(Industrial Hygiene)のコントロールの階層の考え方など。
毒性ポテンシャルの判断基準 (Toxicity potential criteria): 種々の因子を挙げてラン
キングし、スコアをつける。

暴露ポテンシャル推定値 (Estimation of Exposure potential): 同上

この二つを XY 軸としてコントロールバンド (Control Band) を図示する。

Tabitha Maher, Altairnano, HS&E Facillitator

スケールアップと生産をしながら HSE プログラムを実施 (Developing an HS&E
Program during Scale-up and Production)

一年で生産が 5 倍、人員が 2 倍になるという成長のなかで、NIOSH パートナースhip
で HS&E 問題に真正面から取り組んだ。必要なら毒性試験も行う。

Donna Heidel, Johnson & Johnson, Director Industrial Hygiene Worldwide

ナノ物質の製品への組み込みの管理 (Managing the Incorporation of Nanomaterials
into Products)

ナノサイズに近い成分 N を含む長時間効く飲用薬。N はジルコニアビーズで結晶質の
ものを湿式粉碎する工程がある。この Drug Aerosol を暴露限界以下にするための対策を
詳細に述べた。

Richard Wenning, Environ, Principal

環境問題：排出制御/廃棄/運命 (Environmental Issues: Emission Control/Disposal/
Fate)

この分野はまだまだ分かっていないことが多い。いろいろな考慮すべきことについて考
察を進めた。

12 月 5 日 (火)

現状のプラクティスに焦点をあてて (Focus on Current Practice)

Matt Hull, Luna Innovation, Senior Research Scientist

リスクの同定と管理 (Risk Characterization and Management)

アーク放電によりフラレン、カーボンナノチューブ (Shingle, Multi Wall) を含む
すを発生させ、精製する小企業からの報告だが、多くのところから資金をもらっている
からか、詳細にわたって、話された。工場における設備の配置と安全対策。クローズド
ループシステムとしているが、排気はダクトで屋外に設置した集塵フィルターを通す。
暴露測定も実施した。アーク発生時はリアクター内でも濃度は低い。集粉時でも呼吸域
では殆どない。

エンドオブパイプ (End of Pipe) でも、環境より低い。すすの毒性も調査している。バイオアッセイ試験で死亡が出たが、不純物の金属と関連しているか。皮膚吸収で、粒子の一部が真皮に到達しているという結果がでている。粒子の動きと関連か。精製後の残物はリユース又はバイプロとしている。作業者にはボランティアに X 線撮影と肺機能検査を入社時と年一回実施している。

William Kojora, Department of Occupational Safety and Health, AFL-CIO

労働者の訓練 (Worker Training)

我々の知識が不完全な労働者は何を学ぶのか？

教育の要素 ナノの定義と背景 ハザードとリスク 暴露とその評価 労働者保護のための枠組み 暴露の制御方法 適用可能な OSHA Standard
、 では予防原則的な考え方が重要である。

Daniel Japuntich, 3M, Division Scientist

フィルターとマスク：現状の知識 (Filtration and Respirators: Current Knowledge)

フィルターが全てではなく、選択、顔面適合性、教育などもからんでくる。

ろ過理論はラングミュワー以来の理論が合う。マスクは保証試験がある。エレクトレットフィルターが良く粒子を捕集する (金沢大の江見、大谷らの測定を引用)。3nm 以下になると熱リバウンドが問題になってくる。

Doug Trout, NIOSH, Medical Officer

医学的評価と労働者の監視 (Medical Evaluation and Worker Surveillance)

まず、ニーズの評価が第一ステップとしてあり、定期的な再評価が必要。

ナノスペシフィックな監視 (surveillance) の提案はまだない。

Mark Methner, NIOSH, Industrial Hygienist

ハザード評価暴露量測定 (Hazard Evaluation: Exposure Measurement)

NIOSH の現場測定チーム (Field research team) で測定を行っている。実際の作業現場での評価 (Walk-through Evaluation) である。

測定機器は、電気的減圧インパクター (ELPI)、光学的粒子計数器 (OPC)、凝縮計数器 (CDC) などで、質量、径、数、表面積を測定。

カーボンナノファイバーの測定例は、10000 ~ 17000 個/m³、0.01 ~ 0.04 µg/m³ であり、外気のバックグラウンドより低い場合が多い。

測定例はまだ 4 例しかなく、無料なので、積極的に参加して欲しいとの呼びかけがあった。

Michele Ostraat, DuPont, Research engineer

産業ナノ粒子の労働安全と健康コンソーシアムの現状 (Industry Nanoparticle Occupational Safety & Health (NIOSH) Consortium Update)

DuPont 内に設置された NIOSH Consortium は、2003 年に始まったが、2004 年に P&G、Intel、Dow などが参加し、2006 年には 14 社になっている。合成したエアロゾルやクレイエアロゾルを用いている。ナノエアロゾルは安定性が良い。拡散して凝集し壁に付着する機構によりロスがでる。

Gina Gerritzen, University of California

ICON によるリスク管理プラクティスの調査(The ICON Survey of Risk Management Practices)

ICON 委託のカリフォルニア大による 7 ヶ月のプロジェクト。フェーズ 1 でベストプラクティスに向けた各国、各機関の動向調査を行い、フェーズ 2 では各国の機関・企業に現在実施しているプラクティスについての質問への答えを集め解析した。

12 月 6 日 (水)

規制とリスクの概観 (Regulatory and Risk Overview)

Roretta Schuman, OSHA (Occupational Safety and Health Administration)

OSHA (米国労働安全衛生局) の見通し (OSHA Perspective)

OSHA に既にあるナノテクノロジーに関連する法規や規定、基準などについて述べたが、ナノスペシフィックなものはまだない。MSDS や保護具などを具体的に挙げた。CNT の MSDS を示し、CASNo. や許容濃度 (PEL / TLV) がグラフィイトのものであることを認めた。

Jim Willis, EPA, Director of Chemical Controls Division

EPA の製品監督責任プログラム (EPA Stewardship Program)

EPA が発行しているナノテクノロジー白書 (White Paper) について説明した。この白書は今年末か来年初に正式に最終版が出る。ナノスケールマテリアルは TSCA で規制される新規物質 (New Chemical) ではない。EPA としてはナノマテリアル製品監督責任プログラム (Nanomaterials Stewardship Program) を推進する。また、OECD に協力していく。

Linda Katz, FDA, Director of Office of Cosmetics and Colors

規制とリスクの概観 : FDA の見通し (Regulatory and Risk Overview: FDA Perspective)

FDA は薬と食物を所管。Federal Food, Drug and Cosmetic Act で規制。新技術による新製品の出現は過去にもあったが対応できている。新製品は早めに interact することが望ましい。ナノテクに関するタスクフォースを立ち上げ、今年 10 月に公聴会を開いた。2007 年 7 月にコミッショナーへのレポートが提出される予定。

Trey Thomas, CPSC, Directorate for Health Science

消費製品安全の見通し (Consumer Product Safety Perspective)

Consumer Product Safety Commission (CPSC) は、1973 年に設置された独立エージェンシーで、420 人の人員と 62M\$ の予算で運営されている。ナノマテリアルを含む製品は WWICS(ウッドローウィルソン国際センター) によれば 300 以上あり、その 70% 程度が CPSC の対象になるといわれる (CPSC は確認していない)。CPSC は検査機能を有しており、検討は始まっている。

Louise Vallee, Chubb Commercial Insurance, R&D Specialist

ナノテクノロジー：保険業界の見通し (Nanotechnology: Insurance Industry Perspective)

ナノテクノロジーの不確定要素の中で、保険業界では、請求に基づく損害補償とともに、損失を制御するサービスが必要になってくる。労働者への補償 (ナノテクに従事する人口が増加する)、製造物責任、環境への責任、火災などと共に大規模なキャタストロフィックな損失も問題になる。

Terry Medley, DuPont, Global Director of Corporate Regulatory Affairs

提案されたリスク管理の枠組み (Proposed Risk Management Framework)

Environmental Defence と DuPont とのプロジェクトの説明。両者の共通点は Science である。望まれるアウトカムは、社会受容を容易にすることである (詳細は、北米出張報告)。

Eileen Kuempel, NIOSH

ナノ粒子に対するリスク評価のアプローチ (Risk Assessment Approaches for Nanoparticles)

酸化チタンの暴露基準値を決めた根拠について説明。CNT については、グラファイトの 5mg/m³ では、労働者を守れるかという問題提起があった。

ナノテクノロジーにおける国際的活動 (International Activities in Nanotechnology)

Lang Tran, Institute of Occupational Medicine, UK

毒性と健康影響 (Toxicological and Health Effects)

有名な毒性学者の一人。NIOSH の酸化チタンの基準値の決定のためのデータにはこの人のデータも基づいている。ナノ粒子は体内に広く分布する。過去の多くの例を引きながら、広くナノ粒子の影響を考察した。肺だけでなく、他の曝露経路も入れた Model の作成が必要であると結んだ。

Michael Naterlack, BASF, Associate Corporate Medical Director

ナノ粒子：健康影響と労働衛生上の医学的監視 (Nanoparticle: Health Effects and Occupational Medical Surveillance)

BASF は顔料として、ナノサイズの粒子を生産してきたが、労働者の間には肺疾患との関係は疫学的に証明されていない。工業ナノ粒子は生産していないし、毒性はまだわからない。医学的監視は早期発見に意味がある。BASF では、労働環境の測定もしており、曝露をミニマイズするように、独自の安全ガイドライン (Safety Guideline) を作っている。

Heinz Fissan, University of Duisburg-Essen

ナノケアプログラム：概観 (The NanoCare Program, An Overview)

ドイツの BMBF (文科省に相当) が助成して、3 年のプロジェクトとして開始された。BASF、Degussa などの大手化学企業をはじめとした全ての企業や研究機関、大学などの 13 機関が参加している。

ハザードの同定とキャラクタリゼーション、曝露測定とリスク評価までを行う。プロジェクトは知識の生成・管理・伝達を行う。

科学と研究 - 測定と制御 (Science and Research – Measurement and Control)

Kevin Ausman, Oklahoma State University

粒子のキャラクタリゼーション (Particle Characterization)

CNT を例に取り上げて、キャラクタリゼーションの手法について述べた。CNT についても多くの因子がある。何よりも先ず、TEM 観察が必要。試料調整によって表面が変化してしまうことが多いことに留意する必要がある。現実の試料は極めて複雑である。

Doug Evans, NIOSH

ナノエアロゾルのフィールド測定 (Field Measurement of Nano-Aerosols)

NIOSH のフィールド測定チームの活動について述べた。自動車工場の例。燃焼を伴う色々なプロセス (加熱バーナー、プロパン掃除機など) からのナノ粒子の発生源など

のバックグラウンドとの区別が難しい。湿式切断の例。破壊プロセスは高粒子濃度の発生源である。

Sergey Grinshpun, University of Cincinnati

ナノサイズの粒子径のエアロゾル及びバイオエアロゾル粒子からのマスクによる保護
(Respiratory Protection Against Aerosol & Bioaerosol Particles in Nano-Size Range)

マスクの入り側の濃度を外側の濃度で割った値が透過率である。ナノ粒子の捕集機構は細かい側が拡散で、大きい側が衝突とさえぎりであり、300nm がその中間で透過率が大きい。この 300nm でマスクの検定を行う。マスクの顔面へのフィッティングが重要である。捕集効率は物質によって異なる。現在有るよりももっと有効なマスクが必要とされている。

Kevin Dunn, NIOSH

ナノテクの暴露制御/ベストプラクティス (Exposure Controls/Best Practices)

毒性データや暴露限界値が定まっていない現在、工学的制御 (engineering control) が重要であり、我々は類似の問題を解決してきた知識とガイダンスによって試された方法を持っている。

例えばトレーサガスによる実験、煙による可視化、空気流速測定などである。

暴露制御は以下のような階層がある。

- (1) 廃止 (ハザードがあるプロセスを使わない)
- (2) 代用 (より低いハザードのプロセスへ)
- (3) 工学的制御 (隔離化、通気)
- (4) 管理 (作業手順、ポリシー、設計変更)
- (5) 個人保護具 (マスク、耳栓、手袋、ゴーグル・・・)

コントロールバンディングの考え方を適用する (物質の性質、発塵のしやすさ、ハザードのレベル、コントロールのレベルによって決まる)

- ・コントロールバンド 1 一般的通気、Good I H Practice
- ・コントロールバンド 2 工学的制御
- ・コントロールバンド 3 囲い込み/隔離
- ・コントロールバンド 4 専門家のアドバイス

労働環境における暴露の制御に関する情報源は、HSE の COSHH Essential Guideline、NIOSH のハザード制御、ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienist)の通気設計マニュアルなどである。

ナノテクフィールド測定研究からの知見について

- ・簡単な設計やプロセスの変更が有効である場合がある。

- ・ NIOSH の粉末取り扱いガイダンス
- ・ 湿式プロセスの採用（または湿式切断）
- ・ メンテナンス時は十分気をつけること
- ・ さらに研究を進めていく必要性

科学と研究 毒性と健康影響 (Science and Research Toxicology and Health Effects)

Anna Shvedona, NIOSH

肺への影響 (Pulmonary Effects)

SWCNT の肺毒性について、*in vivo* 実験で、労働衛生との関連を追求した。

C57BL/6 マウスの喉頭への注入実験を労働環境での曝露に相当する投与量で行った。試料は鉄触媒を含むナノローブ (HiPco 法) で、SWCNT の原料という位置づけである。シリカやカーボンブラックよりも毒性は強いという結論である。一年後に肉芽腫を確認している。

吸入の実験は $5\text{mg}/\text{m}^3$ で 5 時間/日、4 日/週で行ったが、炎症は急性であり、肺組織の繊維化も早期に発生しており、現在のグラファイトの規制値では不十分ではないかと提唱した。

Nancy Montero-Riviere, North Carolina State university

ナノ物質の皮膚への影響 (Assessing the Dermal Effects of Nanomaterials)

種々の大きさと表面状態の MWCNT、アミノ酸で置換されたフラーレン、量子ドットについて、皮膚のバリアー層である角質層を通過するかどうか、ヒト表皮細胞であるケラチン生成細胞 (HEK) との相互作用を調べた。

CVD 法による MWCNT の、誘導体の付いていない、生物応用のために最適化していないものは、HEK 細胞内に局在化し、労働衛生上の曝露の第一義的な経路である細胞内に刺激 (irritation) を与えるという結果を示した。

様々に表面コーティングされた市販されている量子ドットは表皮を通過し、その大きさと表面の性質に応じて、毒性と炎症作用を示した。

労働衛生上の設定では、持続的な手の運動のような繰り返し動作を含む活動は皮膚のバリアーの浸透性を変化させる可能性がある。そこで、手首のくりかえし運動を模擬する屈曲運動器具を作成して、フラーレンのフェニルアラニン誘導体を用いて実験したところ、屈曲した皮膚を通過することを確認した。

多種多様に開発されたナノ粒子の中には、皮膚を通過し、皮膚細胞と相互作用するものがあるので、広く用いられる際には、標準的なプロトコルに従って皮膚への通過、吸収、その局所的な毒性について調査する必要がある。

Petia Simeonova, NIOSH

心臓血管系への影響 (Cardiovascular Effects)

HiPco 法による SWCNT を炭素 99.7%、鉄 0.23%に精製 (1.4nm 、長さ 5μより大、ロープ状、凝集体)したものを試料として用い、ラットの咽頭に注入(呼気により吸入、10~40 μg/ラット)し、1~180 日後、調査した。CNT は肺毒性を有するのみならず、アテローム性動脈硬化症の進行を促進することが明らかになった。さらにシステミック (systemic) な炎症を起こさずに、血管壁における酸化性の変化 (modification) を伴うことが見出された。これらは CNT の肺毒性及び、または CNT の循環系での移動によるものと思われる (研究はまだ進行中)。

Gunter Oberdorster, University of Rochester

神経系への影響 (Neural Effects)

ナノ粒子が神経系経路に沿って細胞を横切って移動し、リンパ系や血液循環によって分布することは診断や治療の応用に適しているが、同時に同じ機構により有害となる可能性も有している。脳や血液への移動も報告されているが、その影響については、まだ殆ど分かっていない。

科学と研究 医学及び環境応用 (Science and Research – Medical and Environmental Applications)

Steve Sterm, National Characterization Laboratory(NCL)

ドラッグデリバリー (Drug Delivery)

NCL はがん診断・治療を目的とした、ナノ粒子の前臨床有効性評価と毒性試験を行う国の機関で、NCI(National Cancer Institute)、FDA、NIST と協力関係にある。医療応用を目指すナノ粒子プロバイダーに対して、インフラを提供したり、キャラクターゼーション 測定を行う。ナノ粒子の生体適合性のパラメーターや前臨床段階のキャラクターゼーションに用いられるアッセイ法などについて論じた。

Konstantin Sokolov, University of Texas at Austin

イメージング (Imaging)

プラズモニックな金ナノ粒子は、がんの光学的イメージングのための特定分子のコントラスト向上に使用する研究が進められている。さらに、光学的・熱的治療にも用いる可能性も追求されている。

Nick Wu, West Virginia University

センサー (Sensors)

量子ドット、金属および金属酸化物ナノ粒子・ナノワイヤは、バイオセンサー、化学センサーとして用いることができる。主に、これらの物質の調製法について述べた。

会議の終わりに

Charles Geraci NIOSH, Nanotechnology Research Center

“ Do the Right Thing! ” の一言で締められた。

資料3

安全なナノテクノロジーへのアプローチ： NIOSH との情報交換

米国保健福祉省(HHS)
疾病管理予防センター(CDC)
労働安全衛生研究所(NIOSH)

目 次

はじめに	14
意図と目的	15
適用範囲	17
解説と定義	19
潜在的な健康への懸念	24
潜在的な安全性に対する有害性	38
工業ナノ材料を扱った作業に関するガイドラインエラー! ブックマークが定義されていま せん。	
暴露評価と特性測定	44
暴露管理手順	56
労働衛生上の監視	69
研究	70

Introduction

Nanotechnology is the manipulation of matter on a near-atomic scale to produce new structures, materials, and devices. This technology has the ability to transform many industries and to be applied in many ways to areas ranging from medicine to manufacturing. Research in nanoscale technologies is growing rapidly worldwide. By 2015, the National Science Foundation estimates that nanotechnology will have a \$1 trillion impact on the global economy and will employ 2 million workers, 1 million of which may be in the United States [Roco and Bainbridge 2001].

Nanomaterials present new challenges to understanding, predicting, and managing potential health risks to workers. As with any new material being developed, scientific data on the health effects in exposed workers are largely unavailable. **In the case of nanomaterials, the uncertainties are great because the characteristics of nanomaterials may be different from those of the larger materials with the same chemical composition.** Safety and health practitioners recognize the critical lack of guidance on the safe handling of nanomaterials—especially now, when the degree of risk to exposed workers is unknown. In the meantime, the extensive scientific literature on airborne particles -- including toxicology and epidemiological studies, measurement techniques, and engineering controls -- provides the best available data from which to develop interim approaches for working safely with nanomaterials and to develop hypotheses for studies of new nanomaterials.

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is working in parallel with the development and implementation of commercial nanotechnology through (1) conducting strategic planning and research, (2) partnering with public- and private-sector colleagues from the United States and abroad, and (3) making information widely available. The NIOSH goal is to provide national and world leadership for incorporating research findings about the implications and applications of nanotechnology into good occupational safety and health practice for the benefit of all nanotechnology workers.

はじめに

ナノテクノロジーとは、原子スケール近傍で物質を操作し、新たな構造、物質、及び装置を生成することである。この技術には、多くの産業を変貌させ、医用から製造業に及ぶ分野にさまざまに適用される能力がある。ナノスケールでの技術研究は、世界規模で急速に高まっている。国立科学財団 (NSF) の推計によると、2015 年までにナノテクノロジーは、世界経済に対し 1 兆ドルの影響を及ぼし、2 百万人の雇用、そのうち百万人は、米国内での雇用につながるであろうとされている [Roco と Bainbridge 2001]。

ナノ材料は、作業者の潜在的な健康リスクの理解、予測、及び管理に対する新たな課題を提起する。どんな新しい物質の開発でもそうであるように、暴露された作業者の健康への影響に関する科学的データは、ほとんど手に入らない。ナノ材料の特性は、化学組成が同一のより大きな材料の特性と異なる可能性があるため、ナノ材料の場合は、不確実性が大きい。安全衛生実務担当者は、特に現在は、暴露された作業者に対するリスクの程度が不明であり、ナノ材料の安全な取扱いに関するガイダンスが極めて欠如していることを認識している。その一方で、毒性学的・疫学的研究、測定技術、及び工学的対策を含む浮遊粒

子に関する広範な科学文献から、利用可能な最善のデータが得られ、そこから、ナノ材料を取り扱う安全な作業への暫定的なアプローチ及び新しいナノ材料の研究に対する仮説が構築される。

国立労働安全衛生研究所（NIOSH）では、以下を通じて、商業用ナノテクノロジーの開発と実施に並行して取り組んでいる。

- (1) 戦略的計画及び研究を実施し、
- (2) 米国内外の公的・民間部門の同業者と提携し、
- (3) 情報を広く利用可能にする。

NIOSH は、全てのナノテクノロジー作業者の利益のために、ナノテクノロジーの及ぼす影響及び適用に関する研究結果を、良好な職場の安全衛生対策に取り入れるための国内及び世界のリーダーシップを提供することを目指す。

Intent and Purpose

With the launch of the *Approaches to Safe Nanotechnology* Web page, NIOSH hopes to do the following:

- **Raise awareness** of the occupational safety and health issues being identified in the rapidly moving and changing science involving implications and applications of nanotechnology.
- **Use the best information available to make interim recommendations** on occupational safety and health practices in the production and use of nanomaterials. These interim recommendations will be updated as appropriate to reflect new information. They will address key components of occupational safety and health, including monitoring, engineering controls, personal protective equipment, occupational exposure limits, and administrative controls. They will draw from the ongoing NIOSH assessment of current best practices, technical knowledge, and professional judgment. Throughout the development of these guidelines, the utility of a hazard-based approach to risk assessment and control will be evaluated and, where appropriate, recommended.
- **Facilitate an exchange of information** between NIOSH and its external partners from ongoing research, including success stories, applications, and case studies.
- **Respond to requests** from industry, labor, academia, and other partners who are seeking science-based, authoritative guidelines.
- **Identify information gaps** where few or no data exist and where research is needed.

The NIOSH Web site will serve as a starting point for developing good work practices and will set a foundation for developing proactive strategies for the responsible development of nanotechnologies in the U.S. workplace. This site will be dynamic in soliciting stakeholder input and featuring regular updates.

意図と目的

「安全なナノテクノロジーへのアプローチ（Approaches to Safe Nanotechnology）」のウェブページの立ち上げと共に、NIOSH は、次のことをしたいと考えている。

- ナノテクノロジーの及ぼす影響及び適用に関連した急激に動き・変化する科学によって確認されている職場の安全衛生に関する課題への関心を高める。
- 利用可能な最善の情報を使って、ナノ材料の生産及び使用の際の職場の安全衛生対策に関する暫定的な勧告を行う。これらの暫定的な勧告は、新情報を反映して適切に更新していき、監視、工学的対策、個人保護具、職業上の暴露限界及び管理上の規制を含む、職場の安全衛生の鍵となる要素に取り組んでいく。これらの勧告には、現時点での最良の作業の実施方法、技術知識及び専門的な判断に関して NIOSH が現在行っている評価から引用していく。これらのガイドラインの開発の間中、有害性（hazard）に基づくリスク評価及びリスク管理へのアプローチの有用性が評価され、必要に応じて、勧告されるであろう。
- NIOSH とその外部パートナー間で、成功例、適用及び事例研究を含む現在行われている研究からの情報交換を促進する。
- 産業界、労働者、学界及び、科学に基づいた信頼すべきガイドラインを求める他のパートナーからの要望に応える。
- データが全くあるいはほとんど無い場合や研究が必要な場合の情報格差を特定する。

NIOSH のウェブサイト(www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/)は、良好な作業管理（work practice）を構築するための出発点の役目を果たし、また、米国の作業環境でのナノテクノロジーの責任ある開発のための先行型戦略を開発するための土台を築くものとなるであろう。このサイトは、活発に関係者のアドバイスを求め、定期的に更新することを特色としたい。

Scope

This document has been developed to provide a resource for stakeholders who wish to understand more about the safety and health applications and implications of nanotechnology in the workplace. The information and guidelines presented here are intended to aid in evaluating the potential hazard of exposure to engineered nanomaterials and to set the stage for the development of more comprehensive guidelines for reducing potential workplace exposures in the wide range of tasks and processes that use nanomaterials. The information in this document will be of specific interest to the following:

- Occupational safety and health professionals who must (1) understand how nanotechnology may affect occupational health and (2) devise strategies for working safely with nanomaterials

- Researchers working with or planning to work with engineered nanomaterials and studying the potential occupational safety and health impacts of nanomaterials
- Policy and decision-makers in government agencies and industry
- Risk evaluation professionals
- People working with or potentially exposed to engineered nanomaterials in the workplace

In making this document available, NIOSH is requesting data and information from key stakeholders that is relevant to the development of occupational safety and health guidelines. The purpose will be to develop a complete resource of occupational safety and health information and recommendations for working safely with nanomaterials based on the best available science. Particular attention will be given to questions about the potential health risks associated with exposure to nanoparticles and to the steps that can be taken to protect worker health. The information provided in this document has been abstracted from peer-reviewed literature currently available. **This document and resulting guidelines will be systematically updated by NIOSH as new information becomes available from NIOSH research or others in the scientific community.**

Established safe work practices are generally based on an understanding of the hazards associated with the chemical and physical properties of a material. Engineered nanomaterials may exhibit unique properties that are related to their physical size, shape, and structure as well as chemical composition. Considerable uncertainty still exists as to whether these unique properties involve occupational health risks. Current information about the potential adverse health effects of engineered nanomaterials, exposure assessment, and exposure control is limited. However, the large body of scientific literature that exists on exposures and responses to ultrafine and other airborne particles in animals and humans may be useful in making preliminary assessments as to the health risks posed by engineered nanomaterials. **Until further information is available, interim safe working practices should be developed based on the best available information.** The information and recommendations in this document are intended to aid in assessment of the potential hazard of engineered nanomaterials and to set the stage for the development of more comprehensive guidelines for reducing potential workplace exposures.

適用範囲

本書は、作業環境におけるナノテクノロジーの安全で衛生的な適用及び及ぼす影響をより理解したいと願う関係者に情報資源を提供するために作成された。本書に記載した情報及びガイドラインは、工業ナノ材料に対する潜在的暴露の危険性を評価する際の助け、また、ナノ材料を使用した広範囲の作業及びプロセスでの潜在的作業環境暴露を低減するためのより包括的なガイドライン開発のための基礎を準備できるように意図されている。本書の情報は、次の人々が特別の興味を持つであろう。

- (1)ナノテクノロジーがいかに職場の衛生に影響を与える可能性があるかを理解し(2)ナノ材料を安全に使うための戦略を立案しなければならない労働安全衛生の専門家
- 工業ナノ材料を扱うあるいは扱おうと計画している研究者やナノ材料が職場の安全及び衛生に与える影響の可能性を研究する研究者
- 政府機関や産業界の政策・意思決定者

- リスク評価の専門家
- 作業環境で工業ナノ材料を取り扱っている、または暴露する可能性のある人々

本書を利用可能にするにあたり、NIOSH は、労働安全衛生ガイドラインの開発についての主要な関係者からのデータ及び情報を求めている。利用可能な最善の科学に基づき、ナノ材料を扱って安全に作業するための、職場の安全及び衛生に関する情報や勧告に関する完全な情報資源を構築することを目的とするであろう。ナノ粒子に対する暴露に関する潜在的健康リスクに関する疑問及び作業者の健康を保護するためにとられる措置に対して、特別の注意が払われるだろう。本章に記載した情報は、現時点で利用できるピアレビュー（査読）を経た文献から抜粋した。NIOSH の研究または科学界の他の人々からの新情報が利用可能になった際は、NIOSH は、本書及びその結果として生まれるガイドラインの更新を組織的に行う予定である。

従来の安全な作業管理は、材料の化学的・物理学的性質に関係がある危険性の理解に通常基づいている。工業ナノ材料は、化学組成だけでなく、その物理的寸法、形状及び構造に関連した独特の特性を呈する場合がある。これらの独特の特性が職場の健康リスクに影響を及ぼすかどうかについては、かなりの不確実さが依然存在する。工業ナノ材料の健康への潜在的有害影響、暴露評価、暴露管理に関する現時点の情報は、限定的であるが、超微粒子及び他の浮遊粒子の動物及びヒトに対する暴露及び反応に関する科学文献の大部分が、工業ナノ材料がもたらす健康リスクに関する予備的評価の際に、役立つ可能性がある。更なる情報が得られるまでは、暫定的な安全な作業管理を、利用可能な最善の情報に基づいて開発しなくてはならない。本書の情報及び勧告は、工業ナノ材料の潜在的危険性評価の際の助けとなるようにまた、作業環境における潜在的暴露を低減するためのより包括的なガイドラインの開発のための基礎を準備できるように意図されている。

Descriptions and Definitions

Nanotechnology involves the manipulation of matter at nanometer* scales to produce new materials, structures, and devices. The U.S. National Nanotechnology Initiative (NNI) (see nano.gov/html/facts/whatIsNano.html) defines a technology as nanotechnology only if it involves all of the following:

1. Research and technology development involving structures with at least one dimension in the range of 1 to100 nanometers (nm), frequently with atomic/molecular precision
2. Creating and using structures, devices, and systems that have unique properties and functions because of their nanometer-scale dimensions
3. The ability to control or manipulate on the atomic scale

Nanotechnology is an enabling technology that offers the potential for unprecedented advances in many diverse fields. The ability to manipulate matter at the atomic or molecular scale makes it possible to form new materials, structures, and devices that exploit the unique physical and chemical properties associated with nanometer-scale structures. The promise of nanotechnology goes far beyond extending the use of current materials. New materials and devices with intricate and closely engineered structures will allow for (1) new directions in optics, electronics, and optoelectronics; (2) development of new medical imaging and treatment technologies; and (3) production of advanced materials with unique properties and high-efficiency energy storage and generation.

Although nanotechnology-based products are generally thought to be at the pre-competitive stage, an increasing number of products and materials are becoming commercially available. These include nanoscale powders, solutions, and suspensions of nanoscale materials as well as composite materials and devices having a nanostructure. An inventory of such products was compiled by the Woodrow Wilson Center's Project on Emerging Nanotechnologies (www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology).

*1 nanometer (nm) = 1 billionth of a meter (10⁻⁹).

Nanoscale titanium dioxide, for instance, is finding uses in cosmetics, sun-block creams, and self-cleaning windows. And nanoscale silica is being used as filler in a range of products, including dental fillings. Recently, a number of new or "improved" consumer products using nanotechnology have entered the market—for example, stain and wrinkle-free fabrics incorporating "nanowhiskers," and longer-lasting tennis balls using butyl-rubber/nanoclay composites. Issues have been raised about the adequacy of testing and labeling requirements for nanomaterials used in consumer products [The Royal Society, The Royal Academy of Engineering 2004]. Further details on current and anticipated products can be found at www.nano.gov/html/facts/appsprod.html and www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology.

解説と定義

ナノテクノロジーは、ナノメートルスケールでの物質操作を伴い、新たな物質、構造及び装置を生み出す。全米ナノテクノロジー・イニシアチブ (NNI) (nano.gov/html/facts/whatIsNano.htmlを参照のこと)は、次の全てを含む技術だけをナノテクノロジーと定義している。

1. 少なくとも1つの寸法が1~100 ナノメートル (nm) の範囲内にあり、しばしば原子 / 分子の精度の構造に関わる研究及び技術開発
2. ナノメートルスケールの寸法のために独特の特性と機能を有する構造、装置、及びシステムを創出し使用する
3. 原子スケールでの制御及び操作能力

ナノテクノロジーは、多くのさまざまな分野でかつてないほどの進展の可能性を与える技術である。原子スケールまたは分子スケールでの物質操作能力は、ナノメートルスケールの構造に関係する物理的・化学的性質を生かす新たな物質、構造、及び装置の形成を可能にする。ナノテクノロジーの展望は、現行の物質の用途を広げ、はるかむこうに伸びている。複雑で綿密に設計された構造を持つ新たな物質及び装置により、(1)光学、電子工学、

光電子工学における新しい方向、(2)新しい医用画像及び医療技術の開発、及び(3)独特の特性及び高効率でのエネルギー貯蔵と生成を備えた先端材料の生産、が可能になるだろう。

ナノテクノロジーに基づいた製品は、前競争的な段階にあると一般的に思われているが、市販されている製品及び材料はますます増えている。これらの製品には、ナノ構造を有する複合材料や装置だけでなく、ナノスケールのパウダー、溶液、及びナノスケール材の懸濁液が含まれる。上記製品のリストが、ウッドローウィルソンセンターの「新興ナノテクノロジープロジェクト (Project on Emerging Nanotechnology)」によって編纂された (www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology)。

ナノスケールの二酸化チタンは、たとえば、化粧品、日焼け止めクリーム、セルフクリーニング機能付窓ガラスでの用途が見つかり、ナノスケールのシリカは、歯の詰め物を含むさまざまな製品の充填材として使用されている。最近では、ナノテクノロジーを使った多くの新しい消費者製品、あるいは「改良した」消費者製品が、市場に投入されてきた。たとえば、「ナノウィスカー（ひげ状の結晶）」を組み込んだしみ・しわになりにくい布地やブチルゴムとナノ粘土の複合材料を使用した長持ちするテニスボールがそうである。消費者製品に使用されるナノ材料の検査及び表示が要求されることの妥当性に関して問題が持ちあがっている [英国王立協会、王立工学アカデミー 2004]。現時点の製品及び予想される製品に関する詳しい情報は、www.nano.gov/html/facts/appsprod.html 及び www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology で得られる。

*1 ナノメートル (nm) = 10 億分の 1 メートル(10^{-9})

A. Nanoparticles

Nanoparticles are particles having a diameter between 1 and 100 nm. Nanoparticles may be suspended in a gas (as a nanoaerosol), suspended in a liquid (as a colloid or nano-hydrosol), or embedded in a matrix (as a nanocomposite). The precise definition of “particle diameter” depends on particle shape as well as how the diameter is measured. Particle morphologies may vary widely at the nanoscale. For instance, carbon fullerenes represent nanoparticles with identical dimensions in all directions (i.e., spherical), whereas single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) typically form convoluted, fiber-like nanoparticles with a diameter below 100 nm. Many regular but nonspherical particle morphologies can be engineered at the nanoscale, including “flower” and “belt”-like structures. For examples of some nanoscale structures, see www.nanoscience.gatech.edu/zwang/research.html

A. ナノ粒子

ナノ粒子とは、径が 1～100nm の粒子のことである。ナノ粒子は、(ナノエアロゾルとして) 気体中に浮遊したり、(コロイドまたはナノヒドロゾルとして) 液体中に懸濁したり、(ナ

ノコンボジットとして) 基質に埋め込まれている場合がある。「粒径」の厳密な定義は、粒径の測定方法だけでなく、粒子の形状に左右される。粒子の形態は、ナノスケールで幅広く変化する可能性がある。たとえば、カーボンフラーレンは、全方向同一寸法、すなわち球状のナノ粒子を表すのに対して、単層カーボンナノチューブ (SWCNT) は、一般的に、径が 100nm 未満のローブ状に入り組んだ、繊維状のナノ粒子を形成する。「花」や「ベルト」に似た構造を含む、多くの規則的だが、非球状の粒子形態が、ナノスケールで設計可能である。ナノスケールの構造のいくつかの例は、www.nanoscience.gatech.edu/zlwang/research.html で参照できる。

B. Ultrafine particles

The term “ultrafine particle” has traditionally been used by the aerosol research and occupational and environmental health communities to describe airborne particles typically smaller than 100 nm in diameter. Although no formal distinction exists between ultrafine particles and nanoparticles, **the term “ultrafine” is frequently used in the context of nanometer-diameter particles that have not been intentionally produced but are the incidental products of processes involving combustion, welding, or diesel engines.** Likewise, the term “nanoparticle” is frequently used with respect to particles demonstrating size-dependent physicochemical properties, particularly from a materials science perspective, although no formal definition exists. As a result, the two terms are sometimes used to differentiate between engineered (nanoparticle) and incidental (ultrafine) nanoscale particles. It is currently unclear whether the use of source-based definitions of nanoparticles and ultrafine particles is justified from a safety and health perspective. This is particularly the case where data on nonengineered, nanometer-diameter particles are of direct relevance to the impact of engineered particles. An attempt has been made in this document to follow the general convention of preferentially using the term “nanoparticle” in the context of intentionally-produced or engineered nanoscale particles and the term “ultrafine” in the context of incidentally-produced particles (e.g., combustion products). However, this does not necessarily imply specific differences in the properties of these particles as related to hazard assessment, measurement, or control of exposures, and this remains an active area of research. “Nanoparticle” and “ultrafine” are not rigid definitions. For example, since the term “ultrafine” has been in existence longer, some intentionally-produced particles with primary particle sizes in the nanosize range (e.g., TiO₂) are often called “ultrafine” in the literature.

B. 超微粒子

「超微粒子」という用語は、もともとは、エアロゾル研究団体及び職場・環境衛生団体が、一般的に径が 100nm 未満の浮遊粒子を表すために、使用してきた。超微粒子とナノ粒子の間に正式な区別は無いが、「超微粒子」という用語は、意図的に生成されたものでなく、燃焼、溶接、あるいはディーゼルエンジンが関わるプロセスの偶発的な生成物である、径がナノメートルの粒子という状況でしばしば用いられる。同様に「ナノ粒子」という用語は、正式な定義は無いけれども、特に物質科学的観点から、サイズに依存した物理化学的性質を示す粒子に対してしばしば用いられる。結果として、これら二つの用語は、設計された (ナノ粒子) と偶発的な (超微細) ナノスケール粒子との違いを付けるために用いられる場合もある。

ナノ粒子と超微粒子の発生源に基づく定義の使用が、安全及び衛生の観点から正当化されるかどうかは、現時点では、不明確である。このことは、設計されていない、径がナノメートルである粒子に関するデータが、設計された粒子の影響に直接関連するような場合は、特にそうである。意図的に作られたあるいは設計されたナノスケール粒子に関わる状況では「ナノ粒子」という用語を、偶発的に生じた粒子（例：燃焼生成物）に関わる状況では「超微粒子」という用語を、選択的に使用する一般規約に従うように本書では試みた。しかし、これは、有害性評価、測定、あるいは暴露管理に関して、これらの粒子の特性に明確な差があることを必ずしも示唆するものではなく、このことは研究の盛んな領域である。「ナノ粒子」と「超微粒子」は、厳格な定義ではない。たとえば、「超微粒子」という用語は、より古くから存在しているため、一次粒子の径がナノサイズの範囲にある、意図的に作られた粒子の中には、文献の中で、「超微粒子」としてよく呼ばれるものもある（例：TiO₂）。

C. Engineered nanoparticles

Engineered nanoparticles are intentionally produced, whereas incidental nanoscale or ultrafine particles are byproducts of processes such as combustion and vaporization. Engineered nanoparticles are designed with very specific properties (including shape, size, surface properties, and chemistry), and collections of the particles in an aerosol, colloid, or powder will reflect these properties. Incidental nanoscale particles are generated in a relatively uncontrolled manner and are usually physically and chemically heterogeneous compared with engineered nanoparticles.

C. 工業ナノ粒子（設計されたナノ粒子）

工業ナノ粒子は、意図的に作られたものである一方で、偶発的に生じるナノスケールまたは超微小の粒子は、燃焼及び蒸発などのプロセスの副生成物である。工業ナノ粒子は、非常に特異な特性（形状、寸法、表面特性、及び化学的性質を含む）を考慮して設計され、エアロゾル、コロイドまたはパウダー中の粒子の集合は、これらの特性を反映するであろう。偶発的に生じるナノスケール粒子は、比較的制御できない方法で生成され、通常は、工業ナノ粒子と比較すると物理的・化学的に不均一である。

D. Nanoaerosol

A nanoaerosol is a collection of nanoparticles suspended in a gas. The particles may be present as discrete nanoparticles, or as assemblies (aggregates or agglomerates) of nanoparticles. These assemblies may have diameters larger than 100 nm. In the case of an aerosol consisting of micrometer-diameter particles formed as agglomerates of nanoparticles, the definition of nanoaerosol is open to interpretation. It is generally accepted that if the nanostructure associated with the nanoparticles is accessible (through physical, chemical, or biological interactions), then the aerosol may be considered a nanoaerosol. However, if the nanostructure within individual micrometer-diameter particles does not directly influence particle behavior (for instance, if the

nanoparticles were inaccessibly embedded in a solid matrix), the aerosol would not be described as a nanoaerosol.

D. ナノエアロゾル

ナノエアロゾルは、気体中に浮遊したナノ粒子の集合である。それらの粒子は、離散したナノ粒子、または、ナノ粒子の集まり（凝結体または凝集体）として存在する場合がある。これらの集まりは、100nm を超える径を有する場合がある。ナノ粒子の集まりとして形成された径がマイクロメートルの粒子からなるエアロゾルの場合は、ナノエアロゾルの定義は、解釈が自由である。ナノ粒子に関係するナノ構造が（物理的・化学的・生物学的相互作用を通じて）現れている場合、そのエアロゾルは、ナノエアロゾルとみなしてもよいことが、一般的に認められている。しかし、径がマイクロメートルの個々の粒子内のナノ構造が、粒子の挙動に直接影響しない場合（たとえば、ナノ粒子が、その構造が現れないように固体の基質に埋め込まれている場合）は、そのエアロゾルは、ナノエアロゾルとはされないであろう。

E. Agglomerate

An agglomerate is a group of particles held together by relatively weak forces, including van der Waals forces, electrostatic forces and surface tension [ISO 2006].

E. 凝集体（Agglomerate）

凝集体は、ファンデルワールス力、静電気力及び表面張力を含む、比較的弱い力で結合された粒子の集団である [ISO 2006]。

F. Aggregate

An aggregate is a heterogeneous particle in which the various components are held together by relatively strong forces, and thus not easily broken apart [ISO 2006].

F. 凝結体（Aggregate）

凝結体は、不均一な粒子であり、その中では、さまざまな成分が、比較的強い力で結合されており、容易にバラバラにはならない[ISO 2006]。

Potential Health Concerns

Nanotechnology is an emerging field. As such, there are many uncertainties as to whether the unique properties of engineered nanomaterials (which underpin their commercial potential) also pose occupational health risks. These uncertainties arise because of gaps in knowledge about the factors that are essential for predicting health risks—factors such as routes of exposure, translocation of materials once they enter the body, and interaction of the materials with the body's biological systems. The potential health risk following exposure to a substance is generally associated with the magnitude and duration of the exposure, the persistence of the material in the body, the inherent toxicity of the material, and the susceptibility or health status of the person. More data are needed on the health risks associated with exposure to engineered nanomaterials. Results of existing studies in animals or humans on exposure and response to ultrafine or other respirable particles provide a basis for preliminary estimates of the possible adverse health effects from exposures to similar engineered materials on a nano-scale. Experimental studies in rodents and cell cultures have shown that the toxicity of ultrafine or nanoparticles is greater than that of the same mass of larger particles of similar chemical composition [Oberdörster et al., 1992, 1994a,b; Lison et al., 1997; Tran et al., 1999, 2000; Brown et al., 2001; Duffin et al., 2002; Barlow et al. 2005]. In addition to particle surface area, other particle characteristics may influence the toxicity, including solubility, shape, and surface chemistry [Duffin et al. 2002; Oberdörster et al. 2005a; Maynard and Kuempel 2005; Donaldson et al. 2006]. More research is needed on the influence of particle properties on interactions with biological systems and the potential for adverse effects. International research strategies for evaluating the safety of nanomaterials are actively being developed through cooperative efforts [Thomas et al. 2006].

Existing toxicity information about a given material can also help provide a baseline for anticipating the possible adverse health effects that may occur from exposure to that same material on a nanoscale.

潜在的な健康への懸念

ナノテクノロジーは、新興分野である。そのために、工業ナノ材料の商業的な可能性を支える独特な特性が、職場の健康リスクを引き起こすこともあるかどうかについては、不確実性が多い。健康リスクの予測に必須の要因 - 暴露経路、ひとたび体内に入ってから材料の移動、及び身体の生体システムと材料の相互作用などの要因 - に関する知識のギャップのせいで、これらの不確実性が生じる。材料への暴露に続いて起こる潜在的な健康リスクは、暴露の規模と継続時間、その材料の体内持続性、その材料の本来備えもった毒性、及びその人の感受性あるいは健康状態に一般的に関連する。工業ナノ材料への暴露に関連する健康リスクに関するより多くのデータが必要である。超微粒子あるいは他の吸入可能な (respirable) 粒子への暴露及び反応に関する動物あるいはヒトでの既存の研究結果は、ナノスケールで同様に設計された材料への暴露による起こりうる健康への有害影響を予備的に推定するための土台を提供する。超微粒子あるいはナノ粒子の毒性は、同様の化学組成を有する同質量のより大きな粒子の毒性よりも強いことが、齧歯動物及び細胞培養での実験的研究から示された [Oberdorsterほか 1992、1994a、b、Lisonほか 1997、Tranほか 1999、2000、Brownほか 2001、Duffinほか 2002、Barlowほか 2005]。粒子の表面積に加えて、溶解度、形状及び界面化学を含む他の粒子特性が毒性に影響を与える可能性がある [Duffinほか 2002、Oberdorsterほか 2005a、MaynardとKuempel 2005、Donaldson

ほか 2006]。生体システムとの相互作用に与える粒子特性の影響及び有害影響の可能性に関するより多くの研究が必要である。ナノ材料の安全性評価のための国際的な研究戦略が共同的取組みを通じて積極的に構築されているところである [Thomasほか 2006]。

既知の材料に関する既存の毒性情報を、ナノスケールの同じ材料への暴露から生じる可能性のある健康へ有害影響を予想するための基準の提供に役立てることもできる。

A. Exposure Routes

The most common route of exposure to airborne particles in the workplace is by inhalation. The deposition of discrete nanoparticles in the respiratory tract is determined by the particle's aerodynamic or thermodynamic diameter (depending on particle size). Agglomerates of nanoparticles will deposit according to the diameter of the agglomerate, not constituent nanoparticles. Research is still ongoing to determine the physical factors that contribute to the agglomeration and de-agglomeration of nanoparticles, and the role of agglomerates in the toxicity of inhaled nanoparticles.

Discrete nanoparticles are deposited in the lungs to a greater extent than larger respirable particles [ICRP 1994], and deposition increases with exercise due to increase in breathing rate and change from nasal to mouth breathing [Jaques and Kim 2000; Daigle et al. 2003] and among persons with existing lung diseases or conditions [Brown et al. 2002]. Based on animal studies, discrete nanoparticles may enter the bloodstream from the lungs and translocate to other organs [Takenaka et al. 2001; Nemmar et al. 2002; Oberdörster et al. 2002].

Discrete nanoparticles (35-37 nm count median diameter) that deposit in the nasal region may be able to enter the brain by translocation along the olfactory nerve, as was recently observed in rats [Oberdörster et al. 2004; Oberdörster et al. 2005a]. The transport of insoluble particles from 20 to 500 nm diameter to the brain via sensory nerves (including olfactory and trigeminus) was reported in earlier studies in several animal models [De Lorenzo 1970; Adams and Bray 1983; Hunter and Dey 1998]. This exposure route has not been studied in humans, and research is continuing to evaluate its relevance.

Ingestion is another route whereby nanoparticles may enter the body. Ingestion can occur from unintentional hand to mouth transfer of materials; this can occur with traditional materials, and it is scientifically reasonable to assume that it also could happen during handling of materials that contain nanoparticles. Ingestion may also accompany inhalation exposure because particles that are cleared from the respiratory tract via the mucociliary escalator may be swallowed [ICRP 1994]. Little is known about possible adverse effects from the ingestion of nanoparticles.

Some studies suggest that nanoparticles also could enter the body through the skin during occupational exposure. The U.K. Royal Society and Royal Academy of Engineers have reported that unpublished studies indicate nanoparticles of titanium dioxide used in sunscreens do not penetrate beyond the epidermis [The Royal Society and The Royal Academy of Engineering 2004]. However, the report also makes a number of recommendations addressing the need for further and more transparent information in the area of nanoparticle dermal penetration. Tinkle *et al.* [2003] have shown that particles smaller than 1 μm in diameter may penetrate into mechanically flexed skin samples.

A more recent study reported that nanoparticles with varying physicochemical properties were able to penetrate the intact skin of pigs (Ryman-Rasmussen et al. 2006). These nanoparticles were quantum

dots of different size, shape, and surface coatings. They were reported to penetrate the stratum corneum barrier by passive diffusion and localize within the epidermal and dermal layers within 8 to 24 hours. The dosing solutions were two- to four-fold dilutions of quantum dots as commercially supplied and thus represent occupationally relevant doses. This study suggests that the skin is a potential route of exposure for nanoparticles.

At this time, it is not known if skin penetration of nanoparticles would result in adverse effects as these studies have not been reported in animal models. Studies conducted in vitro using primary or cultured human skin cells have shown that both SWCNT and multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) can enter cells and cause release of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, and decreased viability [Monteiro-Riviere et al. 2005; Shvedova et al. 2003]. It remains unclear, however, how these findings may be extrapolated to a potential occupational risk, given that additional data are not yet available for comparing the cell model studies with actual conditions of occupational exposure. Research on the dermal exposure of nanoparticles is ongoing [www.uni-leipzig.de/~nanoderm/].

A. 暴露経路

作業環境における浮遊粒子への最も一般的な暴露経路は、吸入 (inhalation) によるものである。気道での離散したナノ粒子の堆積は、(粒子のサイズに応じて) その粒子の空気動力学あるいは熱力学的直径によって決定される。ナノ粒子の凝集体は、それを構成するナノ粒子ではなく、粒子の凝集体の径に応じて堆積するであろう。ナノ粒子の凝集作用及び解凝集作用に寄与する物理的要素、及び吸入されたナノ粒子の毒性における粒子の凝集体が果たす役割を決定するための研究が、現在まだ行われている。

離散したナノ粒子は、より大きな吸入可能な (respirable) 粒子に比べて、かなりの程度が肺に堆積し [ICRP 1994]、運動すると、呼吸数が増加し、鼻呼吸から口呼吸へ変化するために、堆積が増加し [Jaques と Kim 2000、Daigle ほか 2003]、また、肺疾患及び肺疾患の状態にある人々の間で堆積が増加する [Brown ほか 2002]。動物での研究によると、離散したナノ粒子は、肺から血流に入り込み、他の器官に転移 (translocate) するかもしれない [Takenaka ほか 2001、Nemmar ほか 2002、Oberdorster ほか 2002]。

鼻部位に堆積する離散ナノ粒子 (35 ~ 37nm、個数中央径) は、ラットで最近観察されたように、嗅神経に沿って転移し脳に入り込むことができるかもしれない [Oberdorster ほか 2004、Oberdorster ほか 2005a]。径が 20 ~ 500nm の不溶解性粒子が (嗅神経及び三叉神経を含む) 感覚神経を経て脳へ移動することが、初期の段階のいくつかの動物モデルで報告された [De Lorenzo 1970 年、Adams と Bray 1983 年、Hunter と Dey 1998 年]。本暴露経路のヒトでの研究は行われておらず、関連性評価のための研究が続けられている。

経口摂取は、ナノ粒子が体内に入る込む可能性のあるもう 1 つの経路である。経口摂取は、非意図的に物質を手から口へ運ぶことから起こりうる。このことは、従来の物質でも起こり得ることであり、ナノ粒子を含む物質を取り扱い中にも起こりうる、仮定することは

科学的に筋が通っている。粘膜纖毛体のエスカレータを経て気道から取り除かれる粒子を飲み込む可能性があるため、経口摂取は吸入による暴露を伴う場合もある [ICRP 1994]。ナノ粒子の経口摂取によって起こりうる有害影響についてはほとんど知られていない。

ナノ粒子はまた、職業性暴露の間に、皮膚を通して体内に入り込む可能性があることが、いくつかの研究で示唆されている。英国王立協会及び王立工学アカデミーは、日焼け止め剤に使われている二酸化チタンのナノ粒子が、表皮を超えて浸透しないことを示す未公表の研究を報告した [英国王立協会及び王立工学アカデミー 2004]。しかし、その報告書はまた、ナノ粒子の皮膚浸透の分野における更なる、そしてもっと透明性のある情報の必要性に注意を向けた多くの勧告も行っている。Tinkle ら [2003] は、径が 1 μ m 未満の粒子が、機械的に曲げられた皮膚サンプルを貫通する可能性があることを示した。

より最近の研究から、さまざまな物理化学的性質を有するナノ粒子は、傷の無いブタの皮膚を貫通できたことが報告されている (Ryman-Rasmussen ほか 2006)。これらのナノ粒子は、さまざまなサイズ、形状、及び表面被覆の量子ドットであった。それらのナノ粒子は、8 時間 ~ 24 時間以内に受動拡散により角質層の障壁を貫通し、表皮層と皮層に集中したと報告されている。投与液は、商業的に供給されている量子ドットの 2 倍 ~ 4 倍希釈物であり、職場での暴露に対応した用量を表している。本研究は、皮膚がナノ粒子の潜在的な暴露経路であることを示唆するものである。

これらの研究が動物モデルで報告されていないため、ナノ粒子の皮膚浸透が有害影響をもたらすかどうかは現時点では不明である。ヒトの皮膚の一次細胞あるいは培養細胞を使った試験管での研究は、SWCNTと多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の両方共細胞内に入り込むことができ、炎症誘発性サイトカインの放出、酸化ストレス、生存率の低下を引き起こすことを示した [Monteiro-Riviereほか 2005、Shvedovaほか 2003]。しかし、細胞モデルの研究と職業性暴露の実情を比較するための追加データがまだ手に入らないため、これらの研究結果をどのように潜在的職業性リスクに当てはめてよいか、依然はっきりしていない。ナノ粒子の皮膚暴露に関する研究が現在行われている [www.uni-leipzig.de/~nanoderml/]

B. Effects Seen in Animal Studies

Experimental studies in rats have shown that at equivalent mass doses, insoluble ultrafine particles are more potent than larger particles of similar composition in causing pulmonary inflammation, tissue damage, and lung tumors [Lee et al. 1985; Oberdörster and Yu 1990; Oberdörster et al. 1992, 1994a,b; Heinrich et al. 1995; Driscoll 1996; Lison et al. 1997; Tran et al. 1999, 2000; Brown et al. 2001; Duffin et al. 2002; Renwick et al. 2004; Barlow et al. 2005]. These studies have shown that for poorly-soluble and low toxicity (PSLT) particles, the dose-response relationships are consistent across

particle sizes when dose is expressed as particle surface area. In addition to particle size and surface area, studies have also shown that other particle characteristics can influence toxicity. For example, although the relationship between particle surface area dose and pulmonary inflammation is consistent among PSLT particles, crystalline silica is much more inflammogenic than PSLT particles at a given surface area dose [Duffin et al. 2002].

These studies indicate that for nanoparticles with similar properties (e.g., PSLT), the toxicity of a given mass dose will increase with decreasing particle size due to the increasing surface area. However, the dose-response relationship may differ for particles with different chemical composition and other properties. Consistent with these findings, a recent study reported doses of either fine or ultrafine TiO₂ in rats at which the lung responses did not significantly differ from controls, while crystalline silica caused more severe lung responses at the same dose [Warheit et al. 2006]. That study was unable to adequately test hypotheses about particle surface area dose and toxicity because the rat lung responses to either fine or ultrafine TiO₂ did not significantly differ from controls.

B. 動物実験に見られる影響

ラットでの実験的研究から、同質量の用量（投与量）で、不溶解性超微粒子は、同様の成分のより大きな粒子に比べて、肺の炎症、組織の損傷及び肺腫瘍をより強く引き起こすということが示された[Lee ほか 1985、Oberdorster と Yu 1990、Oberdorster ほか 1992、1994a、b、Heinrich ほか 1995、Driscoll 1996、Lison ほか 1997、Tran ほか 1999、2000、Brown ほか 2001、Duffin ほか 2002、Renwick ほか 2004、Barlow ほか 2005]。これらの研究は、低溶解性低毒性（PSLT）の粒子に関して、用量反応関係は、用量を粒子の表面積として表した場合、粒子サイズの全域で一貫性があることを示している。粒子サイズ及び表面積に加えて、他の粒子特性が、毒性に影響しうることも研究から示されている。たとえば、粒子の表面積に応じた用量と肺の炎症の間の関係は、PSLT 粒子の間で一貫しているが、結晶シリカは、所定の表面積に応じた用量では、PSLT 粒子よりも強い炎症を引き起こす [Duffin ほか 2002]。

これらの研究から、同様の特性を有するナノ粒子（例：PSLT）に関して、粒子サイズが小さくなるとともに、表面積が増加することから、一定の質量用量の毒性は増加することが示唆される。しかし、異なる化学組成及び他の特性を有する粒子に関しては、用量反応関係は、異なる可能性がある。これらの知見と一致して、最近の研究は、TiO₂ の微粒子も超微粒子も、ラットの肺の反応が対照群と有意差がなく、一方で、結晶シリカは、同用量でより深刻な肺の反応を生じた [Warheit ほか 2006]との報告がある。その研究では、TiO₂ の微粒子及び超微粒子のどちらに対しても、ラットの肺の反応が対照群と有意差がなかったため、粒子の表面積に応じた用量と毒性に関する仮説を十分に検証することはできなかった。

PTFE Fume

Among ultrafine particles, freshly-generated polytetrafluoroethylene (PTFE) fume (generated at temperatures >425°C) is known to be highly toxic to the lungs. Freshly-generated PTFE fume caused hemorrhagic pulmonary edema and death in rats exposed to less than 60 µg/m³ [Oberdörster et al. 1995]. In contrast, aged PTFE fume was much less toxic and did not result in mortality, which was attributed to the increase in particle size from accumulation and to changes in surface chemistry [Johnston et al. 2000; Oberdörster et al. 2005a]. Human case studies have reported pulmonary edema in workers exposed to PTFE fume and an accidental death in a worker when an equipment malfunction caused overheating of the PTFE resin and release of the PTFE pyrolysis products in the workplace [Goldstein et al. 1987; Lee et al. 1997]. While PTFE fume differs from engineered nanoparticles, these studies illustrate properties of ultrafine particles that have been associated with an acute toxic hazard. Enclosed processes and other engineering controls appear to have been effective at eliminating worker exposures to PTFE fume in normal operations, and thus may provide examples of control systems that may be implemented to prevent exposure to nanoparticles that may have similar properties.

PTFE フューム (蒸発気)

超微粒子のうちで、発生したばかりのポリテトラフルオロエチレン (PTFE) のフューム (425 °C を超える温度で発生) は、肺に強い毒性があることが知られている。発生したばかりのPTFEフュームは、60µg/m³ 未満の暴露で、ラットに出血性肺水腫を引き起こし、死をもたらした [Oberdorsterほか 1995]。対照的に、発生から時間が経過したPTFEフュームは、毒性はるかに低く、死亡には至らなかった。このことは、蓄積により粒子サイズの増加及び界面化学上の変化に起因すると考えられた [Johnstonほか 2000、Oberdorsterほか 2005a]。ヒトの事例研究では、PTFEフュームに暴露した作業者の肺水腫及び、設備の誤動作によりPTFE樹脂が過熱され、PTFE熱分解性生物が作業現場へ放出された際の、ある作業者の不慮の死が報告されている [Goldsteinほか 1987、Leeほか 1997]。PTFEフュームは、工業ナノ粒子とは異なりはするものの、これらの研究は、急性毒性の危険性に関連する超微粒子の特性を説明する。閉鎖型プロセスや他の工学的対策は、通常運転でのPTFEフュームへの作業者暴露を排除するのに有効であったと思われ、従って、同様の特性を有する可能性のあるナノ粒子への暴露を防ぐために実施してもよい管理システムの実例を与えるかもしれない。

Carbon nanotubes

Carbon nanotubes (CNT) are specialized forms or structures of engineered nanoparticles that have had increasing production and use [Donaldson et al. 2006]. Consequently, a number of toxicological studies of CNT have been performed in recent years. These studies have shown that the toxicity of CNT may differ from that of other nanoparticles of similar chemical composition. For example, single-walled CNTs (SWCNT) have been shown to produce adverse effects including granulomas in the lungs of mice and rats at mass doses of carbon that did not produce these adverse effects [Shvedova et al. 2005; Lam et al. 2004]. While both SWCNTs and carbon black are carbon-based, SWCNTs have a unique convoluted fibrous structure and specific surface chemistry that offers excellent electrical conductive properties. How these characteristics may influence toxicity is not known. CNTs may contain metal catalysts as byproducts of their production, which could also contribute to their toxicity.

In a study of SWCNTs instilled into the lungs of rats, multi-focal granulomas (without transient inflammation or persistent lesions) were observed at doses of 1 or 5 mg/kg body weight [Warheit et al. 2004]. In a study of mice instilled with one of several types of SWCNTs (raw, purified, iron-containing, and nickel-containing) at doses of 0.1 or 0.5 mg/mouse (approximately 3 or 16 mg/kg body weight), dose-dependent epithelioid granulomas were observed at 7 days, which persisted at 90 days [Lam et al. 2004, 2006]. Both the raw and purified forms produced interstitial inflammation, while mortality (5/9 mice) was observed in the high dose group of the Ni-containing SWCNT.

NIOSH researchers recently reported adverse lung effects following pharyngeal aspiration of SWCNTs in mice using doses between 10-40 µg/mouse (approximately 0.5–2 mg/kg body weight) [Shvedova et al. 2005]. The findings showed that exposure to SWCNTs in mice lead to transient pulmonary inflammation, oxidative stress, decrease in pulmonary function, decrease in bacterial clearance, and early onset of interstitial fibrosis. Deposition of agglomerates resulted in development of granulomas, while deposition of more dispersed nanotube structures resulted in the rapid development of interstitial fibrosis (within 7 days), which progressed over a 60 day post-exposure period.

SWCNT was more fibrogenic than an equal mass of either ultrafine carbon black or fine quartz [Shvedova et al. 2005; Lam et al. 2004]. Based on their findings in mice, Shvedova et al. [2005] estimated that workers may be at risk of developing lung lesions if they were exposed to SWCNT over a period of 20 days at the current OSHA Permissible Exposure Limit (PEL) for graphite (5 mg/m³). Lam et al. [2004, 2006] provided similar estimates and suggested that the graphite PEL should not be used (e.g., on MSDS) as a safe concentration for workers exposed to CNTs. Compared to instillation, the pharyngeal aspiration technique may approximate more closely the particle deposition that occurs during inhalation, although inhalation studies of CNTs may provide more definitive information about their potential toxicity in humans [Donaldson et al. 2006].

Multi-walled CNTs (MWCNT) were recently studied by intratracheal instillation in Sprague-Dawley rats receiving either 0.5, 2, or 5 mg (approximately 2, 9, or 22 mg/kg body weight) of either ground MWCNT or unground MWCNT [Muller et al. 2005]. Both forms produced pulmonary inflammation and fibrosis. The dispersion in the lungs was greater for the ground MWCNT, and fibrotic lesions were observed in the deep lungs (alveolar region) of the ground MWCNT-treated rats, while fibrosis was primarily seen in the airways of the rats treated with unground MWCNT. The biopersistence of the unground CNT was greater than that of the ground MWCNT, with 81% vs. 36%, respectively, remaining in the lungs at day 60. At an equal mass dose, ground MWCNT produced a similar inflammatory and fibrogenic response as chrysotile asbestos and a greater response than ultrafine carbon black [Muller et al. 2005]. Ground CNTs are used in polymer composites and other matrixes, and thus there is a potential for worker exposure to either ground or unground CNT.

These studies indicate the need for more data on potential exposures of workers to CNTs. Maynard et al. [2004] reported relatively low airborne mass concentrations of raw SWCNT material in one facility, although concentrations increased considerably when the material was agitated. Given the unusual toxicity of SWCNT observed in rodent lungs at relatively low mass doses and the uncertainty about potential adverse effects in workers if exposed, it is prudent to minimize worker exposure to airborne CNTs through the use of effective engineering controls, work practices, and personal protective equipment (see Section on Exposure Control Procedures)

カーボンナノチューブ

カーボンナノチューブ (CNT) は、生産と使用が増大している工業ナノ粒子の特殊な形態または構造である [Donaldson ほか 2006]。そのため、ここ数年、CNT に関して、多くの

毒性学的研究が行われた。これらの研究から、CNT の毒性は、同様の化学組成を有する他のナノ粒子の毒性と異なる可能性があることが示された。たとえば、単層カーボンナノチューブ (SWCNT) は、超微粒カーボンブラックがこれらの有害影響を引き起こさない質量用量で、マウスとラットの肺の肉芽腫を含む有害影響を引き起こすことが示された [Shvedova ほか 2005、Lam ほか 2004]。SWCNT とカーボンブラックの両方共、炭素を基礎とする一方で、SWCNT は、優れた電気伝導特性を与える独特の複雑に入り組んだ繊維状の構造及び特定の界面化学を有している。これらの特性がどのように毒性に影響するのかは、不明である。CNT は、その生産の副生成物としての金属触媒を含有する可能性があり、この金属触媒も、CNT の毒性に寄与することもあり得る。

ラットの肺に注入した SWCNT の研究では、1 または 5mg/kg 体重の用量で (一過性炎症あるいは持続性病変を持たない) 多発性肉芽腫が観察された [Warheit ほか 2004]。数種の SWCNT (未加工の SWCNT、精製済み SWCNT、鉄含有 SWCNT、ニッケル含有 SWCNT) の 1 つを注入したマウスの研究では、マウスあたり 0.1 または 0.5mg (およそ 3 または 16mg/kg 体重) で、用量依存性の類上皮肉芽腫が 7 日に観察され、90 日持続した [Lam ほか 2004、2006]。未加工の SWCNT と精製した SWCNT は、間質性炎症を引き起こしたが、その一方で、Ni 含有 SWCNT 高用量群では、大量の死亡が観察された (5/9 マウス)。

NIOSH の研究者達は、マウスあたり 10 ~ 40 μ g (およそ 0.5 ~ 2mg/kg 体重) の用量を使い、SWCNT を咽頭吸引させた後の肺への有害影響について最近報告した [Shvedova ほか 2005]。本研究結果は、マウスの SWCNT への暴露は、一過性の肺の炎症、酸化ストレス、肺機能の低下、細菌排除の低下、及び間質性繊維症の早期発生につながることを示した。粒子の凝集体の堆積は、肉芽腫の発症をまねくが、その一方で、より分散したナノチューブ構造の堆積は、間質性繊維腫を急速に発症する (7 日以内) 結果となり、暴露期間後 60 日を超えて進行した。

SWCNT は、同質量の超微粒カーボンブラックまたは微粒合成石英よりも、より繊維形成誘導性であった [Shvedova ほか 2005、Lam ほか 2004]。彼らの研究結果に基づき、Shvedova ほか [2005] は、作業者が、黒鉛に対する現在の OSHA 許容暴露限界 (PEL) (5mg/m³) で 20 日間 SWCNT に暴露した場合、肺病変の発症リスクがある可能性があると推計した。Lam ほか [2004、2006] は、同様の推計を行い、CNT に暴露する作業者に対する安全濃度として、黒鉛の PEL を使用すべきでないと提案した (例: MSDS 上)。CNT の吸入研究は、ヒトの潜在的毒性に関するより確定的な情報を提供するかもしれないのであるが、注入の場合と比較して、咽頭吸引手法は、吸入中に生じる粒子の堆積をより近似しているかもしれない [Donaldson ほか 2006]。

気管内注入によりスブラグドローラットに（ボールミルで）粉砕処理した多層カーボンナノチューブ（MWCNT）あるいは粉砕処理していないMWCNTのいずれかを、0.5、2、または5mg（およそ2、9、または22mg/kg体重）を与えことによるMWCNT研究が最近行われた [Mullerほか 2005]。両形態共、肺の炎症及び繊維症を引き起こした。粉砕処理したMWCNTの方が肺内部での分散が大きく、繊維化した病変が、粉砕処理したMWCNTで処理したラットの肺深部（肺泡域）で観察された一方、繊維症は、粉砕処理していないMWCNTで処理したラットの気道で主として見られた。粉砕処理していないCNTの生体持続性は、粉砕処理したMWCNTの生体持続性より高く、60日に肺に残留している割合は、それぞれ81%対36%であった。同質量用量で、粉砕処理したMWCNTは、クリソタイルアスベスト（温石綿）同様の炎症反応や繊維形成誘導性反応を引き起こし、超微粒カーボンブラックよりも大きな反応を生じた [Muller ほか 2005]。粉砕処理したMWCNT及び粉砕処理していないMWCNTのラットへの投与に使用した媒体（1% Tween 80）の影響は報告されていない。本研究で使用した対照群は、生理食塩水だけに暴露させた。粉砕処理したCNTは、高分子複合材料や他の基質に使用され、従って、粉砕処理したCNTまたは粉砕処理していないCNTのいずれかへの作業員暴露の可能性がある。

これらの研究は、CNTへの潜在的作業員暴露に関するより多くの情報の必要性を示唆している。Maynard ほか[2004]は、材料の攪拌時に濃度が増加はするが、一施設で未加工のSWCNT材料の浮遊質量濃度が比較的低いことを報告した。比較的低質量用量で齧歯動物の肺に観察されるSWCNTの特異な毒性があることや暴露した場合の作業員に対する潜在的有害影響に関する不確実性があるため、効果的な工学的対策、作業管理及び個人用保護具を適用することにより浮遊CNTへの作業員暴露を最小限にすることは賢明である（「暴露管理手順」のセクションを参照のこと）。

C. Observations from Epidemiological Studies Involving Fine and Ultrafine Particles

Epidemiological studies in workers exposed to aerosols including fine and ultrafine particles have reported lung function decrements, adverse respiratory symptoms, chronic obstructive pulmonary disease, and fibrosis [Kreiss et al. 1997; Gardiner et al. 2001; Antonini 2003]. In addition, some studies have found elevated lung cancer among workers exposed to certain ultrafine particles, e.g., diesel exhaust particulate [Steenland et al. 1998; Garshick et al. 2004] or welding fumes [Antonini 2003]. The implications of these studies to engineered nanoparticles, which may have different particle properties, are uncertain.

Epidemiological studies in the general population have shown associations between particulate air pollution and increased morbidity and mortality from respiratory and cardiovascular diseases [Dockery et al. 1993; HEI 2000; Pope et al. 2002; Pope et al. 2004]. Some epidemiological studies have shown adverse health effects associated with exposure to the ultrafine particulate fraction of air pollution [Peters et al. 1997; Penttinen et al. 2001; Ibaldo-Mulli et al. 2002; Timonen et al. 2004; Ruckerl et al. 2005], although uncertainty exists about the role of ultrafine particles relative to the

other air pollutants in causing the observed adverse health effects. The associations in these studies have been based on measurements of the particle number or mass concentrations of particles within certain size fractions (e.g., PM_{2.5}). In an experimental study of healthy and asthmatic subjects inhaling ultrafine carbon particles, changes were observed in the expression of adhesion molecules by blood leukocyte, which may relate to possible cardiovascular effects of ultrafine particle exposure [Frampton et al. 2006].

C. 微粒子及び超微粒子に関する疫学的研究からの所見

微粒子及び超微粒子を含むエアロゾルに暴露した作業者の疫学的研究では、肺機能の低下、有害な呼吸器症状、慢性閉塞性肺疾患、及び繊維症が報告された [Kreiss ほか 1997、Gardiner ほか 2001、Antonini 2003]。さらに、ディーゼル排出微粒子 [Steenland ほか 1998、Garshick ほか 2004]あるいは溶接フューム [Antonini 2003]のような特定の微粒子に暴露した作業者の中で肺がんが高まっていることがいくつかの研究で発見されている。異なる粒子特性を有する可能性のある工業ナノ粒子に対するこれらの研究のもたらす影響ははっきりとしていない。

一般の人々を対象とした疫学的研究は、微粒子物質による大気汚染と呼吸器系疾患や心臓血管疾患の罹患率と死亡率の上昇との間の関連性を示した [Dockery ほか 1993、HEI 2000、Pope ほか 2002、Pope ほか 2004]。観察される健康への有害影響を引き起こす他の大気汚染物質と比較した超微粒子の役割に関して不確実性が存在するけれども、いくつかの疫学的研究は、大気汚染の超微粒子物質の一部分への暴露と関連する健康への有害影響を示した [Peters ほか 1997、Penttinen ほか 2001、Ibald-Mulli ほか 2002、Timonen ほか 2004、Ruckerl ほか 2005]。これらの研究の関連性は、特定の粒度分率内の粒子の数あるいは質量の濃度測定に基づくものである（例：PM_{2.5}）。超微粒炭素粒子を吸入した健康な被験者と喘息をもった被験者での実験的研究では、血液の白血球による接着分子の発現に変化が観察され、これは超微粒子への暴露の起こりうる心臓血管への影響に関連しているかもしれない [Frampton ほか 2006]。

D. Hypotheses from Animal and Epidemiological Studies

The existing literature on particles and fibers provides a scientific basis from which to evaluate the potential hazards of engineered nanoparticles. While the properties of engineered nanoparticles can vary widely, the basic physicochemical and toxicokinetic principles learned from the existing studies are relevant to understanding the potential toxicity of nanoparticles. For example, we know from studies in humans that a greater proportion of inhaled nanoparticles will deposit in the respiratory tract (both at rest and with exercise) compared to larger particles [ICRP 1994; Jaques and Kim 2000; Daigle et al. 2003; Kim and Jaques 2004]. We know from studies in animals that nanoparticles in the lungs can be translocated to other organs in the body, although it is not well known how this may be influenced by the chemical and physical properties of the nanoparticles [Takenaka et al. 2001; Kreyling et al. 2002; Oberdörster et al. 2002, 2004; Semmler et al. 2004; Geiser et al. 2005]. Due to their small size, nanoparticles can cross cell membranes and interact with subcellular structures such as mitochondria, where they have been shown to cause

oxidative damage and impair function of cells in culture [Möller et al. 2002, 2005; Li et al. 2003; Geiser et al. 2005]. Animal studies have shown that nanoparticles are more biologically active due to their greater surface area per mass compared with larger-sized particles of the same chemistry [Oberdörster et al. 1992; 1994a,b; 2005a; Driscoll 1996; Lison et al. 1997; Brown et al. 2001; Duffin et al. 2002; Renwick et al. 2004; Barlow et al. 2005]. While this increased biological activity of nanoparticles is a fundamental component to the utility of nanoparticles for industrial, commercial, and medical applications, the consequences of unintentional exposures of workers to nanoparticles are uncertain.

Research reported from laboratory animal studies and from human epidemiological studies have lead to hypotheses regarding the potential adverse health effects of engineered nanoparticles. These hypotheses are based on the scientific literature of particle exposures in animals and humans. This literature has been recently reviewed [Donaldson et al. 2005; Maynard and Kuempel 2005; Oberdörster et al. 2005a, Donaldson et al. 2006]. In general, the particles used in past studies have not been characterized to the extent recommended for new studies in order to more fully understand the particle properties influencing toxicity [Oberdörster et al. 2005b; Thomas et al. 2006]. As this research continues, more data will become available to support or refute these hypotheses for engineered nanoparticles.

D. 動物及び疫学的研究からの仮説

粒子と繊維に関する既存の文献から、工業ナノ粒子の潜在的有害性を評価するための科学的根拠が与えられる。工業ナノ粒子の特性は、変化に富む一方で、既存の研究からわかる物理化学的・毒物動態学的基本原理は、ナノ粒子の潜在的毒性の理解に関連する。たとえば、ヒトの研究から、より大きな粒子と比較して、吸入されたナノ粒子はより多い割合で気道に堆積する（安静時および運動中の両方共）ということがわかっている [ICRP 1994、Jaques と Kim 2000、Daigle ほか 2003、Kim と Jaques 2004]。動物での研究から、肺に入ったナノ粒子は、体内の他の臓器へ転位するということがわかっている。しかしながら、ナノ粒子の化学的・物理的性質がこれにどのように影響する可能性があるのかは、よくわかっていない [Takenaka ほか 2001、Kreyling ほか 2002、Oberdorster ほか 2002、2004、Semmler ほか 2004、Geiser ほか 2005]。その小さなサイズのために、ナノ粒子は、細胞膜を横断し、ミトコンドリアなどの細胞内構造体と相互に作用することができ、ここでは、ナノ粒子が酸化的損傷を生じさせ、培養中の細胞の機能を損なうことが示された [Moller ほか 2002、2005、Li ほか 2003、Geiser ほか 2005]。ナノ粒子は、同等の化学的性質を有するより大きなサイズの粒子と比較して、質量あたりの表面積がより大きいため、生物学的活性がより高いことが動物実験から示された [Oberdorster ほか 1992、1994a、b、2005a、Driscoll 1996、Lison ほか 1997、Brown ほか 2001、Duffin ほか 2002、Renwick ほか 2004、Barlow ほか 2005]。ナノ粒子のこの生物学的活性の増加は、工業・商業・医療の用途へのナノ粒子の実用性の基本要素である一方で、ナノ粒子への作業者の意図しない暴露がまねく結果は、はっきりしていない。

実験室での動物実験及びヒトの疫学的調査から報告された研究は、工業ナノ粒子の潜在的な健康への有害影響に関する仮説を導いた。これらの仮説は、動物とヒトにおける粒子暴

露に関する科学文献に基づいている。本文献の見直しを最近行った [Donaldson ほか 2005、Maynard と Kuempel 2005、Oberdorster ほか 2005a、Donaldson ほか 2006、Kreyling ほか 2006]。一般に、これまでの研究で使用された粒子は、毒性に影響を与える粒子特性をより十分に理解できる程には、新しい研究で推奨される範囲に特性化されてこなかった [Oberdorster ほか 2005b、Thomas ほか 2006]。この研究が続けられるに従い、もっと多くのデータが入手でき、工業ナノ粒子に対するこれらの仮説を支持するまたは異議を唱えるようになるであろう。

1. Exposure to engineered nanoparticles is likely to cause adverse health effects similar to well-characterized ultrafine particles that have similar physical and chemical characteristics.

Studies in rodents and humans support the hypothesis that exposure to incidental ultrafine particles pose a greater respiratory hazard than the same mass of larger particles with a similar chemical composition. Studies of existing particles have shown adverse health effects in workers exposed to ultrafine particles (e.g., diesel exhaust particulate, welding fumes), and animal studies have shown that ultrafine particles are more inflammatory and tumorigenic in the lungs of rats than an equal mass of larger particles of similar composition [Oberdorster and Yu 1990; Driscoll 1996; Tran et al. 1999, 2000]. **If engineered nanoparticles have the same physiochemical characteristics that are associated with reported effects from ultrafine particles, they may also pose the same health concerns.**

Although the physiochemical characteristics of existing ultrafine particles and engineered nanoparticles can differ substantially, the toxicological and dosimetric principles derived from available studies may be relevant to postulating the health concerns for new engineered particles. The biological mechanisms of particle-related lung diseases (e.g., oxidative stress, inflammation, and production of cytokines, chemokines, and cell growth factors) [Mossman and Churg 1998; Castranova 2000, Donaldson and Tran 2002] appear to be a consistent lung response for respirable particles including ultrafine or nanoparticles [Donaldson et al. 1998; Donaldson and Stone 2003; Oberdorster et al. 2005]. Toxicological studies have shown that the chemical and physical properties that are important factors influencing the fate and toxicity of ultrafine particles may also be significant for other nanoparticles [Duffin et al. 2002; Kreyling et al. 2002; Oberdorster et al. 2002; Semmler et al. 2004].

1. 工業ナノ粒子への暴露は、同様な物理的・化学的性質を持ったよく特性化された超微粒子と同様な健康への有害影響を引き起こす可能性が高い

齧歯動物及びヒトにおける研究は、偶発的な超微粒子への暴露は、同様の化学組成を持つ同質量のより大きな粒子に比べて、より大きな危険を呼吸器系に及ぼすという仮説を支持している。既存の粒子の研究は、超微粒子（たとえば、ディーゼル排出微粒子、溶接フューム）に暴露した作業者の健康への有害影響を示しており、動物研究は、超微粒子は、同様の成分を持つ同質量のより大きな粒子に比べてラットの肺で炎症及び腫瘍を起す性質が高いことを示している [Oberdorster と Yu 1990、Driscoll 1996、Tran ほか 1999、2000]。もし、工業ナノ粒子が、超微粒子で報告された影響と関連するのと同じ生理化学的性質を有するなら、それらはまた、同じ健康への懸念をもたらすかもしれない。

既存の超微粒子と工業ナノ粒子は生理化学的性質が実質的には異なる可能性があるが、利用可能な研究から導き出される毒物学的・処方学的原理は、新しい工業粒子に対する健康懸念の仮定と関連性があるかもしれない。粒子に関連する肺疾患（たとえば、酸化ストレス、炎症、及び、サイトカイン、ケモカイン及び細胞成長因子の生成）[Mossman と Churg 1998、Castranova 2000、Donaldson と Tran 2002]の生物学的メカニズムは、超微粒子またはナノ粒子を含む呼吸可能な（respirable）粒子に対する肺の反応に一致しているように思われる [Donaldson ほか 1998、Donaldson と Stone 2003、Oberdorster ほか 2005]。毒物学的研究は、超微粒子の運命（fate）と毒性に影響を与える重要な要素である化学的・物理的性質は、他のナノ粒子に対してもまた重要である可能性があることを示している [Duffin ほか 2002、Kreyling ほか 2002、Oberdorster ほか 2002、Semmler ほか 2004]。

2. Surface area and activity, particle number may be better predictors of potential hazard than mass.

The greater potential hazard may relate to the greater number or surface area of nanoparticles compared with that for the same mass concentration of larger particles [Oberdorster et al. 1992; Oberdorster et al. 1994a,b; Driscoll et al. 1996; Tran et al. 2000; Brown et al. 2001; Peters et al. 1997; Moshhammer and Neuberger 2003]. This hypothesis is based primarily on the pulmonary effects observed in studies of rodents exposed to various types of ultrafine or fine particles (e.g., titanium dioxide, carbon black, barium sulfate, carbon black, diesel soot, coal fly ash, and toner) and in humans exposed to aerosols including nanoparticles (e.g., diesel exhaust and welding fumes). These studies indicate that for a given mass of particles, relatively insoluble nanoparticles are more toxic than larger particles of similar chemical composition and surface properties. Studies of fine and ultrafine particles have shown that particles with less reactive surfaces are less toxic [Tran et al. 1999; Duffin et al. 2002].

However, even particles with low inherent toxicity (e.g., titanium dioxide) have been shown to cause pulmonary inflammation, tissue damage, and fibrosis at sufficiently high particle surface area doses [Oberdorster et al. 1992, 1994 a,b; Tran et al. 1999, 2000].

Through engineering, the properties of nanomaterials can be modified. For example, a recent study has shown that the cytotoxicity of water-soluble fullerenes can be reduced by several orders of magnitude by modifying the structure of the fullerene molecules (e.g., by hydroxylation) [Sayes et al. 2004]. These structural modifications were shown to reduce the cytotoxicity by reducing the generation of oxygen radicals – which is a probable mechanism by which cell membrane damage and death occurred in these cell cultures. Increasing the sidewall functionalization of SWCNT also rendered these nanomaterials less cytotoxic to cells in culture [Sayes et al. 2005]. Cytotoxicity studies with quantum dots have shown that the type of surface coating can have a significant effect on cell motility and viability [Hoshino et al. 2004; Shiohara et al. 2004; Lovric et al. 2005]. Differences in the phase composition of nanocrystalline structures can influence their cytotoxicity; in a recent study comparing two types of titanium dioxide nanoparticles, anatase was more cytotoxic and produced more reactive species than did rutile with similar specific surface area (153 and 123 m²/g, respectively) [Sayes et al. 2006]. Reactive oxygen species were also associated with the cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles to mouse microglia (brain cells) grown in culture [Long et al. 2006].

The studies of ultrafine particles may provide useful data to develop preliminary hazard or risk assessments and to generate hypotheses for further testing. The studies in cell cultures provide

information about the cytotoxic properties of nanomaterials that can guide further research and toxicity testing in whole organisms. More research is needed of the specific particle properties and other factors that influence the toxicity and disease development associated with airborne particles, including those characteristics that may be most predictive of the potential safety or toxicity of new engineered nanoparticles.

2. 表面積と活性、粒子数は、質量よりも潜在的危険性のよりよい予測指標であるかもしれない。

同じ質量濃度の場合、より大きな粒子と比較して、ナノ粒子の粒子数あるいは表面積がより大きくなるが、このことが潜在的危険性がより大きくなることと関連している可能性がある [Oberdorster ほか 1992、Oberdorster ほか 1994a、b、Driscoll ほか 1996、Tran ほか 2000、Brown ほか 2001 ; Peters ほか 1997; Moshhammer and Neuberger 2003]。この仮説は、さまざまなタイプの超微粒子あるいは微粒子に暴露した齧歯動物の研究（たとえば二酸化チタン、カーボンブラック、硫化バリウム、ディーゼル煤煙、石炭飛散灰、トナーなど）及びナノ粒子を含むエアロゾルに暴露したヒトの研究（たとえば、ディーゼル排気ガスや溶接フューム）で観察された肺への影響に主として基づいている。これらの研究は、比較的不溶解性のナノ粒子は、ある質量で、同様な化学組成と表面特性を持つより大きな粒子よりも毒性が高いことを示唆する。微粒子及び超微粒子の研究は、生物学的反応性表面の低い粒子は、毒性が低いことを示している [Tran ほか 1999、Duffin ほか 2002]。しかし、固有の毒性が低い粒子（たとえば、二酸化チタン）でさえも、十分に高い粒子表面積で投与すると肺の炎症、組織の損傷、および繊維症を引き起こすことが示されている [Oberdorster ほか 1992、1994a、b、Tran ほか 1999、2000]。

工学技術を通して、ナノ材料の特性を変更することができる。たとえば、最近の研究は、水溶性フラーレンの細胞毒性は、フラーレン分子の構造を変更することにより（たとえば、水酸化により）数桁のオーダーで減少することができることを示している [Sayes ほか 2004]。これらの構造変更は、細胞培養で細胞膜の損傷と細胞死を引き起こした可能性のあるメカニズムである酸素ラジカルの発生を減少させることにより細胞毒性を低減することを示している。SWCNT の側壁機能性の増加はまた、培養細胞に対する細胞毒性の低いこれらのナノ材料を提供する [Sayes ほか 2005]。量子ドットでの細胞毒性の研究は、表面被覆の種類が細胞運動と生存度に重大な影響を与えることを示している [Hoshino ほか 2004 ; Shiohara ほか 2004 ; Lovric ほか 2005]。ナノ結晶性構造の相組成の差が、その細胞毒性に影響しうる。2 種類の二酸化チタンナノ粒子を比較した最近の研究では、アナターゼ型は、細胞毒性がより高く、同様の特定の表面積を持つルチル型より多くの反応種を生じた（それぞれ、153 と 123m²/g）[Sayes ほか 2006]。反応性酸素種も、培養したマウスの小グリア細胞（脳細胞）に対する二酸化チタンナノ粒子の細胞毒性と関連があった [Long ほか 2006]。

超微粒子の研究は、予備的な有害性あるいはリスク評価を行うための、そして、更なるテストの仮説を設定するための、有用なデータを提供するかもしれない。細胞培養での研究は、生命体全体での更なる研究及び毒性試験を導くことができる工業ナノ材料の細胞毒性に関する情報を与える。新たな工業ナノ粒子の潜在的安全性または毒性を最もよく予測するかもしれないこれらの特性を含めて、浮遊粒子に関連する毒性と疾病の発症に影響を与える特定の粒子特性とその他の要素について更なる研究が必要である。

Potential Safety Hazards

Very little is known about the safety risks that engineered nanomaterials might pose, beyond some data indicating that they possess certain properties associated with safety hazards in traditional materials. From currently available information, the potential safety concerns most likely would involve catalytic effects or fire and explosion hazards if nanomaterials are found to behave similarly to traditional materials in key respects.

潜在的な安全性に対する有害性

従来の材料における安全性に対する有害性に関連するある種の特性を工業ナノ粒子が持つことを示唆するいくつかのデータを超えて、工業ナノ材料が引き起こす可能性のある安全性に対するリスクについてはほとんど知られていない。現時点で入手できる情報から、ナノ材料が従来の材料と主要な観点で類似した挙動をすると見なされる場合、潜在的な安全上の懸念に、触媒効果あるいは火事や爆発の危険性が含まれることは最も可能性がある。

A. Fire and Explosion

Although insufficient information exists to predict the fire and explosion risk associated with nanoscale powders, **nanoscale combustible material could present a higher risk than coarser material of similar quantity** [HSE 2004]. Decreasing the particle size of combustible materials can reduce minimum ignition energy and increase combustion potential and combustion rate, leading to the possibility of relatively inert materials becoming highly combustible. Dispersions of combustible nanomaterial in air may present a greater safety risk than dispersions of non-nanomaterials with similar compositions. Some nanomaterials are designed to generate heat through the progression of reactions at the nanoscale. Such materials may present a fire hazard that is unique to engineered nanomaterials. **In the case of some metals, explosion risk can increase significantly as particle size decreases.**

The greater activity of nanoscale materials forms a basis for research into nanoenergetics. For instance, nanoscale Al/MoO₃ thermites ignite more than 300 times faster than corresponding micrometer-scale material [Granier and Pantoya 2004].

A. 火事と爆発

ナノスケールパウダーに関連する火事及び爆発のリスクを予測するための情報は不十分で

あるが、ナノスケールの可燃物は、その独特の特性を与えられた、同様の量の、より粗い物質よりも、リスクがより高い可能性がある [HSE 2004]。可燃物の粒子サイズの減少は、最小点火エネルギーを減少させ、燃焼可能性及び燃焼率を増加させることができ、比較的不活性な物質が燃えやすくなる可能性につながる。可燃性ナノ材料が空気中に分散すると、同様成分の非ナノ材料が分散するよりも、安全性に対するリスクがより大きくなる可能性がある。ナノ材料の中には、ナノスケールでの反応の進行を通して発熱するように設計されているものがある。こうした物質は、工業ナノ材料に独特の火事の危険性を呈する可能性がある。金属の場合は、粒子サイズが減少するにつれて、爆発リスクが著しく増大するものがある。

ナノスケールの物資のより高い活性は、ナノエネルギー論研究のための土台を形成する。たとえば、ナノスケールの Al/MoO₃ テルミットは、相当するマイクロメートル・スケールの物質の 300 倍よりも速く発火する [Granier と Pantoya 2004]。

B. Catalytic Reaction

Nanometer-diameter particles and nanostructured porous materials have been used for many years as effective catalysts for increasing the rate of reactions or decreasing the necessary temperature for reactions to occur in liquids and gases. **Depending on their composition and structure, some nanomaterials may initiate catalytic reactions and increase their fire and explosion potential that would not otherwise be anticipated from their chemical composition alone** [Pritchard 2004].

B. 触媒反応

径がナノメートルの粒子及びナノ構造をした多孔質物質は、反応速度を増大させるための、あるいは、液体や気体で生じる反応の必要温度を下げるための、有効な触媒として長年使用されてきた。その組成や構造次第で、ナノ材料の中には、その化学組成からだけでは予想されないような触媒反応を起こし、火事や爆発の可能性を増加させるものがある [Pritchard 2004]。

Guideline for Working with Engineered Nanomaterials

Engineered nanomaterials are diverse in their physical, chemical, and biological nature. The processes used in research, material development, production, and use or introduction of nanomaterials have the potential to vary greatly. **Until further information on the possible health risks and extent of occupational exposure to nanomaterials becomes available, interim precautionary measures should be developed and implemented.** These measures should focus on the development of safe working practices tailored to the specific processes and materials where workers might be exposed. Hazard information that is available about common materials that are being manufactured in the nanometer range (for example, TiO₂) should be considered as a starting point in developing appropriate work practices and controls.

The following guidelines are designed to aid in the assessment of hazard for engineered nanomaterials and for reducing exposures in the workplace. Using a hazard-based approach to evaluate exposures and for developing precautionary measures is consistent with good occupational safety and health practices, such as those recommended by the UK Royal Society and Royal Academy of Engineers [The Royal Society and The Royal Academy of Engineering 2004].

工業ナノ材料を扱った作業に関するガイドライン

工業ナノ材料は、その物理的・化学的・生物学的性質において多様性がある。研究、材料開発、生産で使われるプロセス、及びナノ材料の使用または導入は、非常に変化する可能性がある。起こりうる健康リスク及びナノ材料への職業性暴露の範囲に関する更なる情報が手に入るようになるまで、暫定的予防対策を開発し実施するべきである。これらの対策は、作業者が暴露する可能性のある特定のプロセスや材料に合わせた、安全な作業管理の開発に重点的に取り組むべきである。ナノメートルの範囲で製造されている一般的な物質（たとえば TiO₂）に関して入手可能な有害性情報は、適切な作業管理及び対策の開発の出発点とみなすべきである。

次に示すガイドラインは、工業ナノ材料に対する有害性評価に役立つように、また、作業環境における暴露軽減のために設計されている。暴露評価や予防措置の開発に有害性に基づくアプローチを使用することは、英国王立協会及び王立工学アカデミーが推奨する良好な職場の安全衛生対策と一致している [英国王立協会及び王立工学アカデミー 2004]。

A. Potential for Occupational Exposure

Few workplace measurement data exist on airborne exposure to nanoparticles that are purposely produced and not incidental to an industrial process. In general, it is likely that processes generating nanomaterials in the gas phase, or using or producing nanomaterials as powders or slurries/suspensions/solutions (i.e. in liquid media) pose the greatest risk for releasing nanoparticles. In addition, **maintenance on production systems (including cleaning and disposal of materials from dust collection systems) is likely to result in exposure to nanoparticles if it involves disturbing deposited nanomaterial.** Exposures associated with waste streams containing nanomaterials may also occur.

The magnitude of exposure to nanoparticles when working with nanopowders depends on the likelihood of particles

being released from the powders during handling. Studies on exposure to SWCNTs have indicated that although the raw material may release visible particles into the air when handled, the particle size of the agglomerate can be a few millimeters in diameter and the release rate of inhalable and respirable particles relatively low (on a mass or number basis) compared with other nanopowders; however, providing energy to the bulk dust (vortexing) generated significant levels of respirable dust [Maynard et al. 2004]. Since data are generally lacking with regard to the generation of inhalable/respirable particles during the production and use of engineered nanomaterials, further research is required to determine exposures under various conditions.

Devices comprised of nanostructures, such as integrated circuits, pose a minimal risk of exposure to nanoparticles during handling. However, some of the processes used in their production may lead to exposure to nanoparticles (for example, exposure to commercial polishing compounds that contain nanoscale particles, or exposure to nanoscale particles that are inadvertently dispersed or created during the manufacturing and handling processes). Likewise, large-scale components formed from nanocomposites will most likely not present significant exposure potential. However, if such materials are used or handled in such a manner that can generate nanostructured particles (e.g., cutting, grinding), or undergo degradation processes that lead to the release of nanostructured material, then exposure may occur by the inhalation, ingestion, and/or dermal penetration of these particles.

A. 職業性暴露の可能性

意図的に作られ、工業プロセスに対し非偶発的であるナノ粒子への浮遊暴露に関する作業現場での測定データはわずかしかない。一般に、ナノ材料を気相で生成するプロセス、または、パウダーあるいはスラリー／懸濁液／溶液（つまり、液体媒体中）としてナノ材料を使用または生産することは、ナノ粒子放出リスクを最大にする可能性がある。さらに、（清掃及び集じんシステムからの物質の廃棄を含む）生産システムの保守管理は、堆積したナノ粒子のかく乱を伴う場合、ナノ粒子への暴露をもたらす結果となりそうである。ナノ材料を含む廃棄物の流れに関連する暴露もまた起こる可能性がある。

ナノパウダーを扱った作業の際のナノ粒子への暴露規模は、取扱い中にパウダーから放出される粒子の可能性に左右される。NIOSH の研究者達は、さまざまなナノ材料がどのように比較的分散しているかを定量的に決定する研究を活発におこなっている。SWCNT への暴露に関する研究から、取扱いの際に原料から可視粒子が空気中に放出される可能性があるが、粒子の凝集体の粒子サイズの径は数ミリになり、（質量あるいは個数の基準で）吸入可能な（inhalable）粒子と呼吸可能な（respirable）粒子の放出速度は、他のナノパウダーと比べて、比較的遅いが、バルク粉塵に（渦形成させて）エネルギーを与えることにより、有意なレベルの呼吸可能な粉塵を生じることが指摘された [Maynard ほか 2004]。工業ナノ材料の生産及び使用中に吸入／呼吸可能な粒子の発生に関してデータが一般的に欠如しているため、さまざまな条件下で暴露を決定するための更なる研究が必要である。NIOSH の研究者達は、これらの知識のギャップのいくつかに対処するために、実験室での評価及び現場に基づいた評価の両方を実施している。

たとえば、集積回路などのナノ構造からなる装置は、取扱い中にナノ粒子の暴露としては

ごくわずかの最小限のリスクしかない。しかし、生産に使われるプロセスの中には、ナノ粒子への暴露につながる可能性のあるものがある（たとえば、ナノスケールの粒子を含んだ商業用研磨化合物への暴露、あるいは、製造・取扱いプロセス中に不注意で分散あるいは生成されたナノスケール粒子への暴露）。同様に、ナノコンポジットから形成された大きな部品は、ほとんど暴露の可能性を与えないであろう。しかし、こうした物質が、ナノ構造粒子を生成しうるそのような方法（例：切断、研磨）で使用あるいは取り扱われたり、あるいは、ナノ構造物質の放出につながる分解プロセスを受けた場合、これらの粒子を吸入、経口摂取、及び／または皮膚から浸透することにより暴露が生じる可能性がある。

B. Factors Affecting Exposure to Nanoparticles

Factors affecting exposure to engineered nanoparticles include the amount of material being used and whether the material can be easily dispersed (in the case of a powder) or form airborne sprays or droplets (in the case of suspensions). The degree of containment and duration of use will also influence exposure. In the case of airborne material, particle or droplet size will determine whether the material can enter the respiratory tract and where it is most likely to deposit. Inhaled particles smaller than 10 µm in diameter have some probability of penetrating to and being deposited in the gas exchange (alveolar) region of the lungs, but there is at least a 50% probability that particles smaller than 4 µm in diameter will reach the gas-exchange region [Lippmann 1977; ICRP 1994; ISO 1995]. Particles that are capable of being deposited in the gas exchange region of the lungs are considered respirable particles. **The mass deposition fraction of nanoparticles is greater in the human respiratory tract than that for larger respirable particles.** Up to 50% of inhaled nanoparticles may deposit in the gas-exchange region [ICRP 1994]. For inhaled nanoparticles smaller than approximately 30 nm, an increasing mass fraction of particles is also predicted to deposit in the upper airways of the human respiratory tract [ICRP 1994].

At present there is insufficient information to predict all of the situations and workplace scenarios that are likely to lead to exposure to nanomaterials. However, there are some workplace factors that can increase the potential for exposure. These include:

- Working with nanomaterials in liquid media without adequate protection (e.g., gloves) will increase the risk of skin exposure.
- Working with nanomaterials in liquid media during pouring or mixing operations, or where a high degree of agitation is involved, will lead to an increased likelihood of inhalable and respirable droplets being formed.
- Generating nanoparticles in the gas phase in nonenclosed systems will increase the chances of aerosol release to the workplace.
- Handling nanostructured powders will lead to the possibility of aerosolization.
- Maintenance on equipment and processes used to produce or fabricate nanomaterials will pose a potential exposure risk to workers performing these tasks.
- Cleaning of dust collection systems used to capture nanoparticles will pose a potential for both skin and inhalation exposure

B. ナノ粒子への暴露に影響を及ぼす要因

工業ナノ粒子への暴露に影響を及ぼす要因には、使用されている材料の量及び、その材料が容易に分散されるかどうか（パウダーの場合）、あるいは、浮遊スプレーや小滴を形成するかかどうか（懸濁液の場合）が含まれる。閉じ込めの程度及び使用継続時間も暴露に影響を及ぼす。

響を与えるであろう。浮遊材料の場合、粒子あるいは小滴のサイズは、その材料が気道に入り込み、そこで堆積する可能性が高いかどうかを決定するであろう。径が 10 μ m 未満の吸入された粒子は、肺のガス交換領域（肺胞）まで浸透し、堆積する可能性がいくらかあるが、径が 4 μ m 未満の粒子の場合は、ガス交換領域に到達する確率は少なくとも 50%ある [Lippmann 1977、ICRP 1994、ISO 1995]。肺のガス交換領域に堆積することができる粒子は、呼吸可能な粒子とみなす。ヒトの気道でのナノ粒子の堆積質量分率は、より大きな呼吸可能な粒子の堆積質量分率よりも大きい。吸入されたナノ粒子の 50%までが、ガス交換領域に堆積する可能性がある [ICRP 1994]。およそ 30nm 未満の吸入されたナノ粒子に対して、ヒトの気道の上部に堆積する質量分率の増大が予測される [ICRP 1994]。

現在、ナノ材料への暴露につながりそうな全ての状況や作業環境のシナリオを予測するには情報が不十分である。しかし、暴露に対する可能性を増大させる作業環境の要因がいくつかある。これらの要因には、次のものが含まれる。

- 適切な保護具（例：手袋）を使用せずに、液体媒体中のナノ材料を扱った作業は、皮膚暴露のリスクを増大させるであろう。
- 流し込み操作または混合操作中や、あるいは、高攪拌を伴う場合での、液体媒体中のナノ材料を扱った作業は、吸入可能な（*inhalable*）小滴及び呼吸可能な（*respirable*）小滴が形成される可能性の増大につながるであろう。
- 非閉鎖型システムにおける気相でのナノ粒子の生成は、作業環境へのエアロゾル放出の機会を増大させるであろう。
- ナノ構造パウダーの取扱いは、エアロゾル化の可能性につながるであろう。
- ナノ材料の生産あるいは加工に使用した機器及びプロセスの保守管理は、これらの作業を行う作業者に対して潜在的暴露リスクをもたらすであろう。
- ナノ粒子捕捉に使用した集じんシステムの清掃は、皮膚暴露及び吸入暴露両方の可能性をもたらすであろう。

Exposure Assessment and Characterization

There are currently no national or international consensus standards on measurement techniques for nanoparticles in the workplace. However, information and guidance for monitoring nanoparticle exposures in workplace atmospheres has recently been developed by the International Organization for Standardization and is in press [ISO 2006]. If the qualitative assessment of a process has identified potential exposure points and leads to the decision to measure nanoparticles, several factors must be kept in mind. Current research indicates that mass and bulk chemistry may be less important than particle size, surface area, and surface chemistry (or activity) for nanostructured materials [Oberdörster et al. 1992, 1994a,b; Duffin et al. 2002]. Research is ongoing into the relative importance of these different exposure metrics, and how to best characterize exposures to nanoparticles in the workplace. In addition, the unique shape and properties of some nanomaterials may pose additional challenges. For example, the techniques used to measure fiber concentrations in the workplace (e.g., phase contrast microscopy) would not be able to detect individual carbon nanotubes (diameter <100 nm), nor bundles of carbon nanotubes with diameters less than 250 nm [Donaldson et al. 2006].

暴露評価と特性測定

現在、作業環境におけるナノ粒子の測定技術に関して、国内であれ、国際的であれコンセンサスのとれた標準がない。しかし、作業環境でのナノ粒子暴露をモニターするための情報とガイダンスは、国際標準化機構によって最近開発されて、印刷中である [ISO 2006]。プロセスの定性的な評価によって潜在的暴露点を特定して、ナノ粒子を測るという決定がなされる場合には、いくつかの要因が考慮されなければならない。現在の研究は、ナノ構造材料においては、粒径、表面積と表面化学（または活性度）が質量とバルクの化学より重要かもしれないことを示している。[Oberdorster ほか、1992 (1994a,b); Duffin ほか、2002]。研究は、これらの異なる暴露の尺度の相対的重要度と作業場でのナノ粒子への暴露をいかに適切に測定するかの方に進行中である。そのうえ、いくつかのナノ材料の独特の形と特性は、更なる難問を起こす可能性がある。たとえば、仕事場で繊維濃度を測るのに用いられる技術（例えば位相差顕微鏡検査）は、個別のカーボンナノチューブ（直径が100nm より小）も 250nm 未満の直径のカーボンナノチューブの束（バンドル）も見つけることができない[Donaldson ほか、2006]。

A. Monitoring workplace exposures

While research continues to address questions of nanoparticle toxicity, a number of exposure assessment approaches can be initiated to help determine worker exposures. These assessments can be performed using traditional industrial hygiene sampling methods that include the use of samplers placed at static locations (area sampling), samples collected in the breathing zone of the worker (personal sampling), or real-time measurements of exposure that can be personal or static. In general, personal sampling is preferred to ensure an accurate representation of the worker's exposure, whereas area samples (e.g., size-fractionated aerosol samples) and real-time (direct-reading) exposure measurements may be more useful for evaluating the need for improvement of engineering controls and work practices.

Many of the sampling techniques that are available for measuring airborne nanoaerosols vary in complexity but can provide useful information for evaluating occupational exposures with respect to particle size, mass, surface area,

number concentration, composition, and surface chemistry. Unfortunately, relatively few of these techniques are readily applicable to routine exposure monitoring. These measurement techniques are described below along with their applicability for monitoring nanometer aerosols.

For each measurement technique used, it is vital that the key parameters associated with the technique and sampling methodology be recorded when measuring exposure to nanoaerosols. This should include the response range of the instrumentation, whether personal or static measurements are made, and the location of all potential aerosol sources. Comprehensive documentation will facilitate comparison of exposure measurements using different instruments and exposure metrics and will aid the re-interpretation of historic data as further information is developed on appropriate exposure metrics. **Regardless of the metric and method selected for exposure monitoring, it is critical that measurements be conducted before production or processing of a nanomaterial to obtain background exposure data.** Measurements made during production or processing can then be evaluated to determine if there has been an increase in exposure from background measurements. NIOSH is presently conducting research to evaluate various measurement techniques and will release those results on this site when they become available.

A. 作業環境における暴露監視

研究がナノ粒子毒性の問題について調べ続けている一方、数多くの暴露評価アプローチが作業場暴露を決定するのに助けるために始められている。これらの評価は、一定箇所に設置したサンプラーの使用（領域サンプリング）、作業場の呼吸するゾーンで集められるサンプル（個人サンプリング）すなわち個人的または静的暴露のリアルタイム測定値を含む従来の産業衛生サンプリング方法を用いることにより可能である。一般に、個人サンプリングは作業場の暴露の代表性を確実にするのに好まれ、領域サンプル（例えばサイズを分別されたエアロゾルサンプル）やリアルタイムの暴露測定は工学的対策と作業管理の改善の必要性を評価することに役立つ。

浮遊しているナノエアロゾルに利用できるサンプリング技術の多くは、複雑さで異なるが、職業的な暴露を評価するために、粒径、質量、表面積、個数濃度、組成と表面化学に関して役に立つ情報を提供することができる。残念なことに、これらの技術の比較的少数しか、定常的な暴露監視にすぐに適用できない。これらの測定技術を、ナノメートルエアロゾルのモニタリングへの適用性とともにより以下に記す。

ナノエアロゾルに対する暴露を測定するに当たり、各々の測定技術に関し、測定技術とサンプリング方法論に関連する重要なパラメータを記録することは不可欠である。これには、測定が個人に対してであれ静的であれ、機器の測定レンジと全ての潜在的エアロゾル源の位置を含まなければならない。広範囲のドキュメンテーションは、異なる装置と暴露尺度を用いた暴露の測定の比較を容易にし、また適当な暴露尺度に関する更なる情報が開発されてきたときに、過去のデータの再解釈に役立つ。暴露監視の尺度と方法に関係なく、ナノ材料の生産または処理の前にバックグラウンドデータ採取のため測定を行っておくことが重要である。そうすれば、生産または処理の間に行われる測定値が、バックグラウンド

データから増加したかどうか評価できる。NIOSH は現在、いろいろな測定技術を評価するために研究を実行しており、それらが利用できるようになれば、このサイトでその結果を公表する。

Size-fractionated aerosol sampling

Studies indicate that particle size plays an important role in determining the potential adverse effects of nanoparticles in the respiratory system, by influencing the physical, chemical, and biological nature of the material; by affecting the surface area dose of deposited particles, and by enabling deposited particles to more readily translocate to other parts of the body. Animal studies indicate that the toxicity of nanometer aerosols is more closely associated with the particle surface area and particle number than with the particle mass concentration when comparing aerosols with different particle size distributions. However, mass concentration measurements may be applicable for evaluating occupational exposure to nanometer aerosols where a good correlation between the surface area of the aerosol and mass concentration can be determined or if toxicity data based on mass dose are available for a specific nanometer aerosol associated with a known process (e.g., diesel exhaust particulate).

Aerosol samples can be collected using inhalable, thoracic, or respirable samplers, depending on the region of the respiratory system most susceptible to the inhaled particles. **Current information suggests that a large fraction of inhaled nanoparticles will deposit in the gas-exchange region of the lungs [ICRP 1994], suggesting the use of respirable samplers.** Respirable fraction samplers will also collect a nominal amount of nanometer-diameter particles that can deposit in the upper airways and ultimately be cleared or transported to other parts of the body.

Respirable fraction samplers allow mass-based exposure measurements to be made using gravimetric and/or chemical analysis [NIOSH 1994a]. However, they do not provide information on aerosol number, size, or surface area concentration, unless the relationship between different exposure metrics for the aerosol (e.g., density, particle shape) has been previously characterized. Currently, no commercially available personal samplers are designed to measure the particle number, surface area, or mass concentration of nanometer aerosols. However, several methods are available that can be used to estimate surface area, number, or mass concentration for particles smaller than 100 nm.

In the absence of specific exposure limits or guidelines for engineered nanoparticles, exposure data gathered from the use of respirable samplers [NIOSH 1994b] can be used to determine the need for engineering controls or work practices and for routine exposure monitoring of processes and job tasks. When chemical components of the sample need to be identified, chemical analysis of the filter samples can permit smaller quantities of material to be quantified, with the limits of quantification depending on the technique selected [NIOSH 1994a]. The use of conventional impactor samplers to assess nanoparticle exposure is limited to a lower efficiency of 200 to 300 nm. Low-pressure cascade impactors that can measure particles to ≈ 50 nm may be used for static sampling, since their size and complexity preclude their use as personal samplers [Marple et al. 2001, Hinds 1999]. A personal cascade impactor is available with a lower aerosol cut point of 250 nm [Misra et al. 2002], allowing an approximation of nanometer particle mass concentration in the worker's breathing zone. For each method, the detection limits are of the order of a few micrograms of material on a filter or collection substrate [Vaughan et al. 1989]. Cascade impactor exposure data gathered from worksites where nanomaterials are being processed or handled can be used to make assessments as to the efficacy of exposure control measures.

エアロゾルの分級サンプリング

様々な研究は、粒径が材料の物理的、化学的、生物学的性質に影響することによって、呼吸器系でのナノ粒子の潜在的有害作用を決定することで重要な役割を演ずることを示して

いる；すなわち粒径によって堆積粒子の表面積量が影響されること、および、堆積粒子が体の他の部分に、容易に転位することができることによる。動物実験は、ナノメートルエアロゾルの毒性は、異なる粒径分布で比較すると、粒子の質量濃度よりも粒子の表面積と粒子数に、より密接に関係が有ることを示す。しかし、ナノメートルエアロゾルの表面積と質量濃度間の良い相関関係がわかっているとき、あるいは、質量用量に基づく毒性データが利用できる既知のプロセス（例えばディーゼル排気微粒子）と関連する特定のナノメートルエアロゾルに対しては質量濃度測定値は、職業的な暴露を評価することに適用できるかもしれない。

エアロゾルサンプルは、吸入された粒子に最も影響されやすい呼吸器系の部位に従い、inhalableであるか（鼻や口で沈着する）、thoracic（肺気道までで沈着する）であるか、または、respirable（ガス交換部位（肺胞）まで沈着する）であるサンプラーを使用して集めることができる。現在の情報では吸入されたナノ粒子の大部分は肺のガス交換領域に沈着することを示唆し、respirableサンプラーの使用が提案されている [ICRP 1994]。respirableサンプラーは、上気道で沈着され、最終的にクリアーされるか、体の他の部分へ輸送されるナノサイズ粒子も集める。

respirable サンプラーは、重量計測および／または化学分析を使った質量基準の暴露量計測を可能とする [NIOSH 1994a]。しかし、エアロゾルのための異なる暴露測定尺度の関係（例えば密度、粒子形状）が事前に得られていない限り、それはエアロゾルの数、サイズまたは表面積濃度に関する情報を提供しない。現在は、市販の個人サンプラーは、ナノメートルエアロゾルの粒子数、表面積または質量濃度を測るようには設計されていない。しかし、いくつかの方法は 100nm 未満の粒子の表面積、数または質量濃度を推定するのに用いることができる。

人工ナノ粒子のための特定の暴露限界またはガイドラインがない状況では、respirable を使用して集められた暴露データは、工学的対策（engineering control）または作業管理（work practices）のため、あるいはプロセスと作業の定常的な暴露監視の必要性を決定するのに用いることができる [NIOSH 1994b]。サンプルの化学成分を特定する必要があるとき、フィルタサンプルの化学分析は選択した技術に応じた定量化に必要な量の範囲内で、少量の材料で定量化できる [NIOSH 1994a]。ナノ粒子暴露を評価する従来のインパクターサンプラーの使用は、200～300nm までのサイズに限られている。50nm の粒子まで測定できる低圧のカスケードインパクター装置は、そのサイズと複雑さから人間用のサンプラーとしては使えないが、静的サンプリングのためには使えるであろう [Marple ほか、2001 (Hinds 1999)]。人間用のカスケードインパクター装置は、250nm のエアロゾルを下限として利用でき、労働者の呼吸ゾーンでのナノメートル粒子の濃度の近似値をえることができる

[Misra ほか、2002]。各々の方法で、検出限界は、フィルタまたは収集基板上で 2、3 マイクログラムオーダーである[Vaughan ほか、1989]。ナノ材料が処理されているか、取り扱われている作業現場で収集されるカスケードインパクト装置暴露データは、暴露管理法の有効性に関する評価に用いることができる。

Real-time aerosol sampling

The real-time (direct-reading) measurement of nanometer aerosol concentrations is limited by the sensitivity of the instrument to detect small particles. Many real-time aerosol mass monitors used in the workplace rely on light scattering from groups of particles (photometers). This methodology is generally insensitive to particles smaller than 300 nm [Hinds 1999]. Optical instruments that size individual particles and convert the measured distribution to a mass concentration are similarly limited to particles larger than 100 to 300 nm.

The Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS) is widely used as a research tool for characterizing nanometer aerosols, although its applicability for use in the workplace may be limited because of its size, cost, and the inclusion of a radioactive source. The Electrical Low Pressure Impactor (ELPI) is an alternative instrument that combines a cascade impactor with real-time aerosol charge measurements to measure size distributions [Keskinen et al. 1992].

リアルタイムエアロゾルサンプリング

ナノメートルエアロゾル濃度のリアルタイム（直接読み取り）測定は、器具の微小粒子検出感度によって制限される。作業現場で利用される多くのリアルタイムエアロゾル質量モニター（光度計）は、粒子群からの光散乱を用いる。この方法は、通常、300nm 未満の粒子は検出されない[Hinds 1999]。個々の粒子の大きさを測定し、測定した分布を質量濃度に変換する光学器械は、同様に 100 ~ 300nm 以上の粒子に限られている。

Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS) は、ナノエアロゾルを特徴づける研究ツールとして広く使われているが、作業現場での使用は、その大きさ、価格と放射性源を含むため、制限される。Electrical Low Pressure Impactor (ELPI) は、カスケードインパクト装置とリアルタイムエアロゾル電荷測定を組み合わせた粒径分布を測るためのもう一つの装置である。[Keskinen、1992]。

Surface area measurements

Relatively few techniques exist to monitor exposures with respect to aerosol surface area. Isothermal adsorption is a standard off-line technique used to measure the specific surface area of powders that can be adapted to measure the specific surface area of collected aerosol samples. For example, the surface area of particulate material (e.g., using either a bulk or an aerosol sample) can be measured in the laboratory using a gas adsorption method (e.g., Brunauer, Emmett, and Teller, BET) [Brunauer et al. 1938]. However, the BET method requires relatively large quantities of material, and measurements are influenced by particle porosity and adsorption gas characteristics.

The first instrument designed to measure aerosol surface-area was the epiphaniometer [Baltensperger et al. 1988]. This device measures the Fuchs or active surface-area of the aerosols by measuring the attachment rate of radioactive ions. For aerosols less than approximately 100 nm in size, measurement of the Fuchs surface area is

probably a good indicator of external surface-area (or geometric surface area). However, for aerosols greater than approximately 1 μm the relationship with geometric particle surface-area is lost [Fuchs 1964]. Measurements of active surface-area are generally insensitive to particle porosity. The epiphaniometer is not well suited to widespread use in the workplace because of the inclusion of a radioactive source and the lack of effective temporal resolution.

This same measurement principle can be applied with the use of a portable aerosol diffusion charger. Studies have shown that these devices provide a good estimate of aerosol surface area when airborne particles are smaller than 100 nm in diameter. For larger particles, diffusion chargers underestimate aerosol surface area. However, further research is needed to evaluate the degree of underestimation. Extensive field evaluations of commercial instruments are yet to be reported. However, laboratory evaluations with monodisperse silver particles have shown that 2 commercially available diffusion chargers can provide good measurement data on aerosol surface area for particles smaller than 100 nm in diameter but underestimate the aerosol surface area for particles larger than 100 nm in diameter [Ku and Maynard 2005, 2006].

表面積測定

エアロゾル表面積に関連した、暴露監視の技術はほとんど存在しない。等温吸着は、収集したエアロゾルサンプルの比表面積を計るのに用いることができる粉体の比表面積を計る標準的なオフラインの技術である。たとえば、微粒子の材料（例えば、バルクかエアロゾルサンプル）の表面積は、ガス吸着方法を使用して研究室で計ることができる（例えば、Brunauer、Emmett と Teller (BET)) [Brunauer ほか、1938]。しかし、BET 法は比較的多くの量の材料を必要とし、粒子のポロシティーと吸着ガスの特性によって影響される。

最初のエアロゾル表面積を計る装置は、エピファニオメーター (epiphaniometer) であった [Baltensperger ほか、1988]。この装置は、放射性イオンの付着率を測定することによって、エアロゾルのフックスまたは活性表面積を計る。およそ 100nm 未満のエアロゾルの、フックス表面積の測定は、外部の表面積（または幾何学的な表面積）の良い指標であるであろう。しかし、およそ 1 μm を超えるエアロゾルでは、幾何学的な粒子表面積との関係は、失われる [Fuchs 1964]。一般的に活性表面積の測定値は、粒子のポロシティーと関係は密接ではない。エピファニオメーターは、効果的な時間軸分解度の欠如と放射性元素の使用のため、作業現場での広範囲にわたる使用には適していない。

この同じ測定原理は、携帯用のエアロゾル拡散チャージャに適用される。浮遊粒子が直径 100nm 未満であるとき、この装置がエアロゾル表面積の良い推定値を与えることが研究によって示された。より大きな粒子では、拡散チャージャは、エアロゾル表面積を過小評価するが、過小評価の程度を評価するためには更なる研究を必要とする。広範囲なフィールド評価用の商用装置は、まだ報告されていない。しかし、単分散の銀粒子を用いた実験室評価では、2 台の市販の拡散チャージャにより直径 100nm 未満の粒子のエアロゾル表面積に関し良い測定データを得られたが、直径 100nm より大きな粒子ではエアロゾル表面積を過小評価してしまうことが示された [Ku と Maynard 2005、2006]。

Particle number concentration measurement

Particle number concentration has been associated with adverse responses to air pollution in some human studies [Timonen et al. 2004; Ruckerl et al. 2005], while in toxicological studies, particle surface area has generally been shown to be a better predictor than either particle number, mass, or volume concentration alone [Oberdörster and Yu 1990; Tran et al. 1999; Duffin et al. 2002]. A two-variable dose metric of particle size and volume was shown to be the best predictor of lung cancer in rats from various types of particles [Borm et al. 2004; Pott and Roller 2005]. This illustrates some of the complexity of interpreting the existing data on particle dose metric and response. While adverse health effects appear to be more closely related with particle surface area the number of particles depositing in the respiratory tract or other organ systems may also play an important role.

Aerosol particle number concentration can be measured relatively easily using Condensation Particle Counters (CPCs). These are available as hand-held static instruments, and they are generally sensitive to particles greater than 10 to 20 nm in diameter. CPCs designed for the workplace do not have discrete size-selective inputs, and so they are typically sensitive to particles up to micrometers in diameter. Commercial size-selective inlets are not available to restrict CPCs to the nanoparticle size range; however, the technology exists to construct size-selective inlets based on particle mobility, or possibly inertial pre-separation. An alternative approach to estimating nanoparticle concentrations using a CPC is to use the instrument in parallel with an optical particle counter. The difference in particle count between the instruments will provide an indication of particle number concentration between the lower CPC detectable particle diameter and the lower optical particle diameter (typically 300 to 500 nm).

A critical issue when characterizing exposure using particle number concentration is selectivity. **Nanoparticles are ubiquitous in many workplaces**, from sources such as combustion, vehicle emissions, and infiltration of outside air. Particle counters are generally insensitive to particle source or composition **making it difficult to differentiate between incidental and process-related nanoparticles using number concentration alone**. In a study of aerosol exposures while bagging carbon black, Kuhlbusch et al. [2004] found that peaks in number concentration measurements were associated with emissions from fork lift trucks and gas burners in the vicinity, rather than the process under investigation. Although this issue is not unique to particle number concentration measurements, orders of magnitude difference can exist in aerosol number concentrations depending on concomitant sources of particle emissions.

Although using nanoparticle number concentration as an exposure measurement may not be consistent with exposure metrics being used in animal toxicity studies, **such measurements may be a useful indicator for identifying nanoparticle emissions and determining the efficacy of control measures**. Portable CPCs are capable of measuring localized aerosol concentrations, allowing the assessment of particle releases occurring at various processes and job tasks [Brouwer et al. 2004].

粒子数濃度測定

いくつかのヒトについての研究[Timonen ほか、2004 ; Ruckerl ほか、2005]においては、粒子数濃度を大気汚染の有害性と関連させてきているが、一方、毒性研究において、表面積が一般的に、粒子数や質量/体積濃度単独より良い予測性を示してきた[Oberdörster と Yu 1990; Tran ほか、1999;Duffin ほか、2002]。2 つの変数である粒子の大きさと体積という用量尺度がさまざまな粒子によるネズミの肺がんの最高の予測因子であることが示されている [Borm ほか、2004; Pott と Roller 2005]。これは、粒子用量尺度と反応に関して既存のデータを解釈する複雑さを示している。粒子表面積が健康によくない効果があるということにより密接に関係があるように見える一方で、気道または他の器官に沈着している

粒子の数もまた、重要な役割を演ずるかもしれない。

エアロゾルの粒子数濃度は、凝縮粒子計数器 (Condensation Particle Counters (CPCs)) を使って、比較的簡単に測ることができる。これらは手で持てるサイズの静的器具として使われ、通常、直径 10 ~ 20nm 以上の粒子を検知する。作業場用に設計される CPCs には別々のサイズ選択入力がなく、上限としてマイクロメートルオーダーまでの粒子を検知できる。商業的なサイズ選択インポートポートは、CPC をナノ粒子サイズ範囲に限定するためには利用できないが、粒子の易動度または慣性ブレ分離に基づくサイズ選択インポートポートを造る技術は存在する。CPC を使ってのナノ粒子濃度を推定する別の方法は、光学粒子カウンターを並行して使うものである。両装置間の粒子数の違いは、CPC 下限検知径と光学下限検知径の間の粒子径の粒子数濃度 (一般的に 300 ~ 500nm) を示す。

粒子数濃度による暴露の特性付けにおける非常に重要な項目は選択性である。例えば燃焼、車の排気ガス、外部空気の侵入のような発生源から、ナノ粒子は多くの作業場に遍在している。粒子カウンターは、通常、粒子の発生源や組成を特定せず、粒子濃度だけでは、プロセスからのナノ粒子と他の要因の粒子を区別することは難しい。カーボンブラックの袋詰めにおけるエアロゾル暴露の研究において、Kuhlbusch ほか [2004] は粒子濃度のピークが調査中のプロセスよりむしろ周辺のフォークリフトトラックやガスバーナーからの排出物と関係していることを見出した。この問題が粒子数濃度に特有でないけれども、規模のオーダーの差が、粒子の同時放出源に依存するエアロゾル数濃度に存在し得るのである。

暴露測定としてナノ粒子数濃度を使うことは、毒性の動物実験に使われる暴露測定尺度と一致していないかもしれないけれども、そのような測定はナノ粒子排出を特定して、制御方法の有効性を決定するために有用な指標である。ポータブル CPCs は局所的なエアロゾル濃度を測ることができ、いろいろなプロセスと作業で粒子発生が起きていることを評価できる [Brouwer ほか、2004]。

Surface Area Estimation

Information about the relationship between different measurement metrics can be used for estimating aerosol surface area. If the size distribution of an aerosol remains consistent, the relationship between number, surface area, and mass metrics will be constant. In particular, mass concentration measurements can be used for deriving surface area concentrations, assuming the constant of proportionality is known. This constant is the specific surface area (surface to mass ratio).

Size distribution measurements obtained through sample analysis by transmission electron microscopy may also be used to estimate aerosol surface area. If the measurements are weighted by particle number, information about particle geometry will be needed to estimate the surface area of particles with a given diameter. If the measurements are weighted by mass, additional information about particle density will be required.

If the airborne aerosol has a lognormal size distribution, the surface-area concentration can be derived using three independent measurements. An approach has been proposed using three simultaneous measurements of aerosol that included mass concentration, number concentration, and charge [Woo et al. 2001]. With knowledge of the response function of each instrument, minimization techniques can be used to estimate the parameters of the lognormal distribution leading to the three measurements used in estimating the aerosol surface area.

An alternative approach has been proposed whereby independent measurements of aerosol number and mass concentration are made, and the surface area is estimated by assuming the geometric standard deviation of the (assumed) lognormal distribution [Maynard 2003]. This method has the advantage of simplicity by relying on portable instruments that can be used in the workplace. Theoretical calculations have shown that estimates may be up to a factor of ten different from the actual aerosol surface-area, particularly when the aerosol has a bimodal distribution. Field measurements indicate that estimates are within a factor of three of the active surface-area, particularly at higher concentrations. In workplace environments, aerosol surface-area concentrations can be expected to span up to 5 orders of magnitude; thus, surface-area estimates may be suited for initial or preliminary appraisals of occupational exposure concentrations.

Although such estimation methods are unlikely to become a long-term alternative to more accurate methods, they may provide a viable interim approach to estimating the surface area of nanometer aerosols in the absence of precise measurement data. Additional research is needed on comparing methods used for estimating aerosol surface area with a more accurate aerosol surface area measurement method. NIOSH is conducting research in this area and will communicate results as they become available. In the interim, NIOSH welcomes additional information and input on this topic.

表面積推定

異なる方法間での測定値の関係の情報は、エアロゾル表面積を推定するために使うことができる。エアロゾルのサイズ分布が不変ならば、数、表面積と質量測定値の関係は一定である。特に、比例定数が既知であるとしたら、質量濃度測定を表面積濃度を求めるために使うことができる。この定数は、比表面積（表面積と質量の比）である。

透過型電子顕微鏡によるサンプル分析から得られるサイズ分布は、エアロゾル表面積を推定するのに用いることができる。測定が粒子数によって影響されるなら、粒子の表面積を推定するために所定の直径の粒子形状に関する情報が必要である。測定が質量によって影響されるなら、粒子密度に関するさらなる情報が必要となる。

空中エアロゾルの粒子が対数分布するならば、表面積濃度は 3 つの独立した測定値から引き出すことができる。一つのアプローチとして、質量濃度、粒子数濃度と電荷の 3 つを同時に測定することが提案された[Woo ほか 2001]。各々の計器の応答関数についての知識をもとに、エアロゾル表面積を推定する際に使われる 3 つの測定値を導出する対数分布のパラメータを推定するのに最小化技術が用いられた。

別のアプローチは、エアロゾル数と質量濃度のそれぞれを独立に測定し、表面積は対数分布の幾何学的な標準偏差を仮定することにより求めるという提案である[Maynard 2003]。

この方法は、作業場で使うことができる携帯用の機器を使うことができる単純さという長所がある。特にエアロゾルが二峰性分布をするとき、理論計算は推定値が実際のエアロゾル表面積と 10 倍の差となるかもしれないことを示した。現場測定によれば、特により高い濃度で、推定値が実際の表面積の 3 倍以内であることを示した。作業環境では、エアロゾル表面積濃度は、最高 5 桁まで上昇することがあるので、表面積推定値は、職業的な暴露濃度の最初かまたは予備的評価に適しているであろう。

このような評価方法が長期的により正確な方法の代替になりそうにないが、ナノメートルエアロゾルの正確な測定データがない場合、これらは表面積を推定する実現可能な暫定的方法となりえる。より正確なエアロゾル表面積測定方法とエアロゾル表面積を推定するために使用される方法を比較する、さらなる研究が必要である。NIOSH はこの領域の研究を実行しており、それらが利用できるようになれば、結果を公開する。その間に、NIOSH はこの話題に関するさらなる情報と入力を歓迎する。

B. Proposed Sampling Strategy

Currently, there is not one sampling method that can be used to characterize exposure to nanosized aerosols.

Therefore, any attempt to characterize workplace exposure to nanoparticles must involve a multifaceted approach incorporating many of the sampling techniques mentioned above. Brouwer et al. [2004] recommend that all relevant characteristics of nanoparticle exposure be measured, and a sampling strategy similar to theirs would provide a reasonable approach to characterizing workplace exposure.

The first step would involve identifying the source of nanoparticle emissions. A CPC provides acceptable capability for this purpose. **It is critical to determine ambient or background particle counts before measuring particle counts during the manufacture or processing of the nanoparticles involved.** If a specific nanoparticle is of interest (e.g. TiO₂), then area sampling with a filter suitable for analysis by electron microscopy should also be employed. Transmission electron microscopy (TEM) can identify specific particles and can estimate the size distribution of the particles.

Once the source of emissions is identified, aerosol surface area measurements should be conducted with a portable diffusion charger and aerosol size distributions should be determined with an SMPS or ELPI using static (area) monitoring. A small portable surface area instrument could be adapted to be worn by a worker, although depending on the nature of the work, this may be cumbersome. Further, losses of aerosol with the addition of a sampling tube would need to be calculated. The location of these instruments should be considered carefully. Ideally they should be placed close to the work areas of the workers, but other factors such as size of the instrumentation, power source, etc. will need to be considered.

Lastly, personal sampling using filters or grids suitable for analysis by electron microscopy or chemical identification should be employed, particularly if measuring exposures to specific nanoparticles is of interest. Electron microscopy can be used to identify the particles, and can provide an estimate of the size distribution of the particle of interest. The use of a personal cascade impactor or a respirable cyclone sampler with a filter, though limited, will help to remove larger particles that may be of limited interest and allow a more definitive determination of particle size. Analysis of these filters for air contaminants of interest can help identify the source of the respirable particles. Standard analytical chemical methodologies should be employed [NIOSH 1994a].

By using a combination of these techniques, an assessment of worker exposure to nanoparticles can be conducted. This approach will allow a determination of the presence and identification of nanoparticles and the

characterization of the important aerosol metrics. However, since this approach relies primarily on static or area sampling some uncertainty will exist in estimating worker exposures.

B. サンプリング戦略の提案

現在では、ナノサイズのエアロゾルへの暴露を特性づけるのに用いることができる単一のサンプリング法はない。したがって、ナノ粒子の作業場暴露を特徴づけるどんな試みでも、上で言及されるサンプリング技術の多くを取り入れている多面的なアプローチを必要とする。Brouwer ほか[2004]はナノ粒子暴露の全ての関連した特性を測るよう勧めており、彼らの提案に類似したサンプリング戦略は、作業場暴露を特性づける合理的なアプローチを提供する。

最初のステップは、ナノ粒子排出の源を確認することである。CPC は、このために許容できる測定を提供する。ナノ粒子の製造または処理の間の粒子数測定を行う前に、周辺あるいはバックグラウンド粒子数を確定しておくことが重要である。特定のナノ粒子が対象であれば（例えば TiO_2 ）、電子顕微鏡検査による分析にふさわしいフィルタによる領域サンプリングを採用すべきである。透過型電子顕微鏡検査（TEM）は、特定の粒子を同定し、粒子のサイズ分布を推定することができる。

一旦発生源が特定されたならば、エアロゾル表面積測定が携帯用の拡散チャージャで実行されるべきであり、そして、エアロゾルサイズ分布は静的（領域）モニタリングによって SMPS または ELPI で決定されるべきである。小さな携帯用の表面積器具は労働者が着用できるが、しかし、作業の性質によっては、これは難しいかもしれない。さらに、サンプリングチューブの追加によるエアロゾルの損失を、計算する必要がある。これらの機器の位置は、慎重に考慮されなければならない。理想的には、彼らは労働者の近くの作業領域に置かねばならないが、装置のサイズや電力源、その他要因を考慮する必要がある。

最後に、特に特定のナノ粒子に対する暴露測定を対象とするなら、電子顕微鏡分析または化学分析にふさわしいフィルタまたは格子を使つての個人サンプリングを適用しなければならない。電子顕微鏡分析は粒子を特定するのに用いることができ、対象粒子のサイズ分布の推定を提供することができる。使用に制限があるが、個人用のカスケードインパクターまたはフィルタによる吸引式サイクロンサンプラーの使用はあまり関係の無い大きな粒子を取り除き、粒径のより決定的な測定に役立つ。空気汚染物質のためのこれらのフィルタの分析は、吸引される粒子源を特定するのに役立つ。標準的な化学分析手法が用いられなければならない [NIOSH 1994a]。

これらの技術の組合せを用いて、ナノ粒子への労働者暴露の評価は、実行可能である。こ

のアプローチは、ナノ粒子の存在および特定と重要なエアロゾル測定の特性を決定付けるのに役立つ。しかし、このアプローチが主に静的または領域サンプリングに頼るため、労働者暴露を推定する上で若干の不確実性は存在する。

Exposure Control Procedures

Given the limited information about the health risks associated with occupational exposure to engineered nanoparticles, work practices and engineering controls should be tailored to the processes and job tasks in which exposure might occur. **For most processes and job tasks, the control of airborne exposure to nanoparticles can most likely be accomplished using a wide variety of engineering control techniques similar to those used in reducing exposures to general aerosols** [Rafterman 1996; Burton 1997]. To ensure that the appropriate steps are taken to minimize the risk of exposure, a risk management program should be implemented. Elements of such a program should include the establishment of guidelines for installing and evaluating engineering controls (e.g., exhaust ventilation), the education and training of workers in the proper handling of nanomaterials (e.g., good work practices), and the development of procedures for selecting and using personal protective equipment (e.g., clothing, gloves, respirators).

暴露管理手順

工業ナノ粒子への職業的な暴露に関連する健康リスクについて限られた情報しかないので、作業管理と工学的対策は、暴露が起こるかもしれないプロセスと仕事に合ったものでなければならない。大部分のプロセスと作業に対して、ナノ粒子の空中暴露の管理は、一般的なエアロゾルに対する暴露を低下するのに用いる様々な工学的対策技術と類似の手法を用いることにより達成できると思われる [Rafterman 1996 ; Burton 1997]。暴露の危険性を最小にするために適切な措置がとられることを確実にするために、危機管理プログラムが実行されなければならない。そのようなプログラムの内容は、工学的対策（例えば排気）を評価し、定着させるガイドラインの確立、労働者に対しナノ材料の正しい取扱いのための教育とトレーニングを行うこと、個人の保護器材（例えば衣類、手袋、マスク）の選定と使用手順の改良を含まなければならない。

A. Engineering controls

In general, control techniques such as source enclosure (i.e., isolating the generation source from the worker) and local exhaust ventilation systems should be effective for capturing airborne nanoparticles, based on what is known of nanoparticle motion and behavior in air. The use of ventilation systems should be designed, tested, and maintained using approaches recommended by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists [ACGIH 2001]. In light of current scientific knowledge about the generation, transport, and capture of aerosols, these control techniques should be effective for controlling airborne exposures to nanometer-scale particles [Seinfeld and Pandis 1998; Hinds 1999].

A. 工学的対策

一般に、空中でのナノ粒子の運動と挙動の知見に基づくと、発生源の囲い込み（すなわち、発生源を労働者から隔離する）と局所排気システムのような管理技術は空中のナノ粒子を捕集するのに効果的である。そして、排気システムの使用は、American Conference of Governmental Industrial Hygienists [ACGIH 2001] が推奨するアプローチを使って設計、

テスト、保守を行わなければならない。エアロゾルの発生、移動と捕集に関する現在の科学の知識によると、これらの管理技術は、ナノメートルサイズの粉体に対する気中暴露を管理するために効果的である[Seinfeld と Pandis 1998 ; Hinds 1999]。

Dust collection efficiency of filters

Current knowledge indicates that a well-designed exhaust ventilation system with a high- efficiency particulate air (HEPA) filter should effectively remove nanoparticles [Hinds 1999]. Filters are tested using particles that have the lowest probability of being captured (typically around 300 nm in diameter). It is expected that the collection efficiencies for smaller particles should exceed the measured collection efficiency at this particle diameter [Lee and Liu 1982]. NIOSH is conducting research to validate the efficiency of HEPA filter media used in environmental control systems and in respirators in removing nanoparticles. As results of this research become available, they will be posted on the NIOSH Web site.

If HEPA filters are used in the dust collection system, they should be coupled to a well-designed filter housing. If the filter is improperly seated, nanoparticles have the potential to bypass the filter, leading to filter efficiencies much less than predicted [NIOSH 2003].

フィルターのダスト捕集効率

最近の知見によれば、高効率粒子捕集フィルター（HEPA）を備えたうまく設計された排気システムはナノ粒子を効果的に除去する[Hinds 1999]。フィルターは、捕えられる確率が最も低い粒子（典型例として直径 300nm 程度）を使ってテストされる。より小さな粒子の捕集効率はこの粒径での捕集効率を上回る[Lee と Liu 1982]。NIOSH は、環境管理システムとマスクで使われる HEPA フィルターのナノ粒子除去効率を確認するための研究を実行している。この研究の結果が利用できるようになったら、NIOSH ウェブサイトに掲示する。HEPA フィルターをダスト捕集システムで使う場合は、うまく設計されたフィルターハウジングと合わせなければならない。フィルターが不適当に装着されたならば、ナノ粒子はフィルターをバイパスし、予測したよりはるかに低いフィルター効率になってしまう可能性がある [NIOSH 2003]。

B. Work Practices

The incorporation of good work practices in a risk management program can help to minimize worker exposure to nanomaterials. Examples of good practices include the following:

- Work areas should be cleaned at the end of each work shift (at a minimum) using either a HEPA-filtered vacuum cleaner or wet wiping methods. Dry sweeping or air hoses should not be used to clean work areas. Cleanup should be conducted in a manner that prevents worker contact with wastes; the disposal of all waste material should comply with all applicable Federal and State, and local regulations.
- The storage and consumption of food or beverages in workplaces should be prevented where nanomaterials are handled.
- Hand-washing facilities should be provided and workers encouraged using them before eating.

- smoking, or leaving the worksite.
- Facilities for showering and changing clothes should be provided to prevent the inadvertent contamination of other areas (including take-home) caused by the transfer of nanoparticles on clothing and skin.

B. 作業管理

危機管理プログラムに良い作業管理 (good work practice) を組み入れることは、労働者のナノ粒子への暴露を最小にするのに役立つ。良い作業管理の例は、以下を含む。

- 作業区域は、各シフト終了時 (最低限) HEPA フィルター付の掃除機か水拭き法で清掃しなければならない。乾燥掃きや空気のホースは、作業区域の清掃に用いてはならない。清掃は、廃棄物と労働者の接触を防ぐ方法で行われなければならない。全ての廃棄物の処分は、全ての適用される国、州、地方の条例に従わなければならない。
- 仕事場での食物または飲料の保管と摂取は、ナノ材料が取り扱われる所を避けなければならない。
手洗い設備を設置し、労働者に食べたり、休憩するとき、或いは現場を去る前に利用することを励行させる。
- シャワーを浴びて、服を替えるための設備を設置し、衣類と皮膚の上のナノ粒子が移動することに起因する他の地域 (持ち帰りのものを含む) の不注意な汚染を防がなければならない。

C. Personal protective clothing

Currently, no guidelines are available on the selection of clothing or other apparel for the prevention of dermal exposure to nanoparticles. Published research has shown that penetration efficiencies for 8 widely different fabrics (including woven, non-woven, and laminated fabrics) against 0.477 μm particles range from 0.0 % to 31%, with an average of 12% [Shalev et al. 2000]. Penetration efficiencies for nanoparticles have not been studied. However, even for powders in the macro scale, it is recognized that skin protective equipment (i.e. suits, gloves and other items of protective clothing) is very limited in its effectiveness to reduce or control dermal exposure [Schneider et al. 2000]. In any case, although nanoparticles may penetrate the epidermis, there has been little work to suggest that penetration leads to disease; and no dermal exposure standards have been proposed.

Some existing clothing standards already incorporate testing with nanometer-sized particles, and therefore provide some indication of the effectiveness of protective clothing to nanoparticles. For instance, ASTM standard F1671 03 specifies the use of a 27-nm bacteriophage to evaluate the resistance of materials used in protective clothing from the penetration of bloodborne pathogens [ASTM Subcommittee F23.40 2003].

NIOSH plans to conduct laboratory research on test methods to determine particle penetration through fabrics used into protective clothing and ensembles. As results from this research become available, they will be posted to the NIOSH website.

C. 個人保護用の衣服

現在では、皮膚のナノ粒子への暴露防止のために、衣類または服装を選定するための利用可能なガイドラインはない。発表された研究によると、 $0.477\text{ }\mu\text{m}$ の粒子に対して大きく異なる 8 種の生地（織物、不織布、積層生地を含む）の侵入効率が 0.0% から 31% まで変動し平均 12% であった [Shalev 他 2000]。ナノ粒子の侵入効率は、まだ研究されていない。しかし、マクロスケールの粉に対する皮膚保護具（すなわち防護服のスーツ、手袋と他のアイテム）が皮膚暴露を減らす効果は非常に限定的だと認められている [Shalev 他 2000]。いずれにせよ、ナノ粒子が表皮を透過するかもしれないけれども、侵入が病気につながることを示唆する研究ほとんどなかった。そして、皮膚暴露基準は提案されていない。若干の既存の衣類標準は、すでにナノメートルサイズの粒子でのテストを取り入れ、ナノ粒子に対する防護服の若干の効果を示している。たとえば、ASTM 標準 F1671-03 は、血液介在性病原体の侵入から防護服で使われる材料の抵抗を評価するために、27nm のバクテリオファージの使用を指定している [ASTM Subcommittee F23.40 2003]。NIOSH は、防護服や用具に使われる生地を通しての粒子侵入を判定するための試験方法を実験室研究で実行する予定で、この研究からの結果が利用できるようになったら、NIOSH ウェブサイトに掲載される。

D. Respirators

The use of respirators is often required when engineering and administrative controls do not adequately keep worker exposures to an airborne contaminant below a regulatory limit or an internal control target. Currently, there are no specific exposure limits for airborne exposures to engineered nanoparticles although occupational exposure limits and guidelines (e.g., OSHA, NIOSH, ACGIH) exist for larger particles of similar chemical composition. Current scientific evidence indicates that nanoparticles may be more biologically reactive than larger particles of similar chemical composition and thus may pose a greater health risk when inhaled. In determining the effectiveness of controls or the need for respirators, it would therefore be prudent to consider both the current exposure limits or guidelines (e.g., PELs, RELs, TLVs) and the increase in surface area of the nanoparticles relative to that of particles for which the exposure limits or guides were developed.

The decision to institute respiratory protection should be based on a combination of professional judgment and the results of the hazard assessment and risk management practices recommended in this document. The effectiveness of administrative, work practice, and engineering controls can be evaluated using the measurement techniques described in Exposure Assessment and Characterization. If worker airborne exposure to nanoparticles remains a concern after instituting measures to control exposure, the use of respirators can further reduce worker exposures. Several classes of respirators exist that can provide different levels of protection when properly fit tested on the worker. Table 1 lists various types of particulate respirators that can be used; information is also provided on the level of exposure reduction that can be expected from each and the advantages and disadvantages of each respirator type. To assist respirator users, NIOSH has published the document *NIOSH Respirator Selection Logic (RSL)* that provides a process that respirator program administrators can use to select appropriate respirators (see www.cdc.gov/niosh/docs/2005-100/default.html). As new toxicity data for individual nanomaterials become available, NIOSH will review the data and make recommendations for respirator protection.

When respirators are required to be used in the workplace, the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) respiratory protection standard [29 CFR 1910.134] requires that a respiratory program be established that includes the following program elements: (1) an evaluation of the worker's ability to perform the work while wearing

a respirator, (2) regular training of personnel, (3) periodic environmental monitoring, (4) respirator fit testing, and (5) respirator maintenance, inspection, cleaning, and storage. The standard also requires that the selection of respirators be made by a person knowledgeable about the workplace and the limitations associated with each type of respirator. OSHA has also issued guidelines for employers who choose to establish the voluntary use of respirators [29 CFR 1910.134 Appendix D].

Table 1 lists the NIOSH assigned protection factors (APF) for various classes of respirators. The APF is defined as the minimum anticipated protection provided by a properly functioning respirator or class of respirators to a given percentage of properly fitted and trained users. The APF values developed by NIOSH are based in part on laboratory studies and take into consideration a variety of factors including the inward leakage caused by penetration through the filter and leakage around the face seal of the respirator. NIOSH is not aware of any data specific to the face seal leakage of nanoparticles. Numerous studies have been conducted on larger particles and on gases/vapors. For example, work done by researchers at the U.S. Army RDECOM on a head-form showed that mask leakage (i.e., simulated respirator fit factor) measured using submicron aerosol challenges (0.72 μm polystyrene latex spheres) was representative of vapor challenges such as sulfur hexafluoride (SF_6) and isoamyl acetate (IAA) [Gardner et al, 2004]. NIOSH plans to conduct a laboratory study to determine whether nanoparticle face seal leakage is consistent with the leakage seen by larger particles and gases/vapors. As results from this research become available, they will be posted to the NIOSH website.

NIOSH tests and certifies the filtration performance of air purifying respirators. One NIOSH certification test uses a polydisperse distribution of NaCl particles with a count median diameter (CMD) of 0.075 \pm 0.020 μm and a geometric standard deviation (GSD) of less than 1.86 for N- designated respirators [NIOSH, 2005a]. For R- and P- designated respirators, NIOSH tests using a polydisperse distribution of dioctyl phthalate (DOP) particles with a CMD of 0.185 \pm 0.020 μm and a GSD of less than 1.60 [NIOSH, 2005b]. For the lognormal distribution of NaCl aerosols used in the certification test, a broad range of particle sizes (e.g., 95% of the particles lie in the range of 22 nm – 259 nm) with a mass median diameter (MMD) of about 0.24 μm (or 240 nm) is used to determine whether the respirator filter performance is at least 95%, 99%, or 99.97% efficient. All of the particles penetrating through the filter are measured simultaneously using a forward light scattering photometer. According to single fiber filtration theory, particles larger than 0.3 μm are collected most efficiently by impaction, interception, and gravitational settling, while particles smaller than 0.3 μm are collected most efficiently by diffusion or electrostatic attraction [Hinds 1999]. Penetration of approximately 0.3- μm particles represents the worst case because these particles are considered to be in the range of the most penetrating particle size [Stevens and Moyer 1989, TSI 2005; NIOSH 1996]. However, the most penetrating particle size range for a given respirator can vary based on the type of filter media employed and the condition of the respirator. For example, the most penetrating particle size for N95 respirators containing electrostatically charged filter media can range from 50-100 nm [Martin and Moyer, 2000; Richardson et al, 2005] to 30-70 nm [Balazy et al, 2006].

According to single fiber filtration theory, below the most penetrating particle size, filtration efficiency will increase as particle size decreases. This trend will continue until the particles are so small that they behave like vapor molecules. As particles approach molecular size, they may be subject to thermal rebound theory, in which particles literally bounce through a filter. As a result, particle penetration will increase. The exact size at which thermal rebound will occur has not been reported in the literature. However, a recent study by Heim et al [2005] found that there was no discernable deviation from classical single-fiber theory for particles as small as 2.5 nm diameter. NIOSH recently funded a contract with the University of Minnesota to study the collection efficiency of respirator filter media for particles in the 3-100 nm range. In this study, the researchers observed that penetration of nanoparticles through filter media decreased down to 3 nm as expected by traditional filtration theory [Pui and Kim, 2006]. No evidence for thermal rebound of nanoparticles in the size ranges studied was found. Based on these preliminary findings, NIOSH certified respirators should provide the expected levels of protection. NIOSH plans to continue studying the nanoparticle collection efficiency of NIOSH certified respirators to validate these findings. As results from this research become available, they will be posted to the NIOSH website.

D. 吸収保護具（マスク）

工学的ならびに運営による管理によって、空中汚染物質への労働者の暴露を規制値または内部の管理目標以下に十分に保てないとき、マスクの使用はしばしば必要となる。現在では、労働衛生上の暴露限界とガイドライン（例えば OSHA、NIOSH、ACGIH）が類似した化学組成のより大きな粒子のために存在するけれども、特定の工業ナノ粒子に対する気中暴露の制限値はない。現在の科学的な知見によると、ナノ粒子は同一化学組成のより大きな粒子より、生物学的により活性と思われ、吸入されるとより大きな健康リスクをもたらすかもしれないことが示されている。管理の効果またはマスクの必要を決定する際に、現在の暴露限界またはガイドライン（例えば PEL、RELs、TLVs）と、その暴露限界またはガイドラインが開発された粒子と比較したナノ粒子の表面積の増加の両方を考慮して慎重でなければならない。

呼吸保護を実施するという決定は、専門的な判断とこの文書で推奨する有害性評価とリスク管理に基づく作業管理の結果の組合せに基づかなければならない。運営管理、作業の実施方法と工学的対策の効果は「暴露評価と特性測定（Exposure Assessment and Characterization）」で記述される測定技術を使用して評価することができる。暴露を制御するための処置を開始した後でなお、ナノ粒子への労働者の気中暴露が懸念されるままならば、マスクの使用は労働者暴露をさらに減らすことができる。マスクにはいくつかのクラスが存在し、きちんと検査されて労働者にフィットするとき、保護の異なるレベルを提供することができる。表 1 は、使用可能なさまざまな微粒子用マスクをリストしている。さらに各々に期待できる暴露の低下レベル、そして、各タイプのマスクの長所と短所の情報を示す。マスクユーザーを援助するために、NIOSH はマスクプログラム管理者が適当なマスク（<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-100/default.html> 参照）を選ぶために使用することができるプロセスを提供する文書 NIOSH Respirator Selection Logic（RSL）を出版した。個々のナノ材料の新しい毒性データが利用できるようになると、NIOSH はデータをチェックして、呼吸保護のための勧告を出す。

マスクが仕事場で使われることが必要であるとき、職業安全衛生管理局（OSHA）の呼吸保護標準 [29 の CFR 1910.134] は以下の要素を含むマスクプログラムの確立を義務付ける。(1)マスクを着用しての作業能力の評価、(2)定期的なトレーニング、(3)定期的な環境モニタリング、(4)マスクのフィッティングテストと(5)マスクのメンテナンス、点検、掃除と保管。標準は、また、マスクの選択が作業場と各タイプのマスクの限界について知識のある人によっておこなわれなければならないことを義務づけている。OSHA は、マスクの自発的な使用を確立するほうを選ぶ雇い主のためのガイドラインも出した [29 の CFR 1910.134 付録 D]。

表 1 は、NIOSH が認定した各種マスクの保護係数（APF）リストを示す。保護係数の定義は、きちんと機能しているマスクが適正に装着され、訓練されたユーザーにクラスによる

所定のパーセンテージで提供される最低限の保護である。NIOSH によって開発された APF 値は、実験室レベルの研究と、フィルターを通して侵入する内部漏出およびマスクの顔面シール部周辺からの漏出を含むいろいろな要因への考慮を基にしている。NIOSH は、顔面シールのナノ粒子の漏出に関するいかなる特有のデータも認知していない。多数の研究は、より大きな粒子やガス/蒸気について行われた。たとえば、アメリカ陸軍 RDECOM の研究者による頭の形に関する研究では、ミクロン以下のエアロゾル ($0.72\text{ }\mu\text{m}$ のポリスチレンラテックス球) を用いてのマスク漏出 (すなわち、シミュレーションされたマスクのフィット係数) の測定が蒸気 (例えば硫黄六フッ化物 (SF_6) とイソアミルアセテート (IAA) [Gardner (2004)]) による測定と一致した。NIOSH は、ナノ粒子の顔面シール漏出がより大きな粒子やガス/蒸気の漏出と一致しているかどうか決定するために実験室での研究を行う予定である。この研究に見られる結果が出たら NIOSH ウェブサイトに掲載する。

NIOSH は、浄化マスクの空気の濾過性能をテストし、認定する。NIOSH 認定テストは N-指定マスクに対し、中央径 (CMD) $0.075 \pm 0.020\text{ }\mu\text{m}$ で幾何標準偏差 (GSD) が 1.86 未満の NaCl 粒子の多分散系を使用する [NIOSH, 2005a]。R-と P-指定マスクのために、NIOSH は CMD $0.185 \pm 0.020\text{ }\mu\text{m}$ 、GSD 1.60 未満のジオクチルフタル酸塩 (DOP) の多分散分布粒子を使ってテストする [NIOSH, 2005b]。認定テストで使われる NaCl エアロゾルの対数正規分布のために、質量中央径 (MMD) がおよそ $0.24\text{ }\mu\text{m}$ (または 240nm) で幅広い粒径分布 (例えば、粒子の 95% が、 22nm - 259nm の範囲) を用いて、マスクフィルター性能効率が少なくとも 95% か、99% か、99.97% であるかを決定する。フィルターを通過する粒子の全ては、前方光散乱光度計を使用して同時に測られる。単層繊維濾過理論によると、 $0.3\text{ }\mu\text{m}$ より大きな粒子は衝突、さえぎりと重力沈降によって最も能率的に集められ、粒子が $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 未満は拡散が静電引力によって最も能率的に集められる [Hinds 1999]。およそ $0.3\text{ }\mu\text{m}$ の粒子の通過は、これらの粒子が最も通過しやすい範囲にあると考えられるので、最悪のケースを代表する [Steven と Moyer 1989、TSI 2005 ; NIOSH 1996]。しかし、所定のマスクにとって最も通過しやすい粒径範囲は、使用されるフィルター材料のタイプやマスクの状態によって変化する。たとえば、静電気を荷電したフィルターを含む N95 マスクでは最も通過しやすい粒径が $50\text{-}100\text{nm}$ [Martin と Moyer (2000) ; Richardson 他 (2005)] から $30\text{-}70\text{nm}$ [Balazy 他 (2006)] まで変動する。

単層繊維濾過理論によると、最も通過しやすい粒径以下では、粒径の減少に伴い、濾過効率は増加する。この傾向は粒子が極端に小さくなり蒸気分子のようにふるまうようになるまで続く。粒子が分子サイズに近づくと、熱的反撥理論の対象になり、粒子はフィルターを通して文字通り撥ねる。その結果、粒子通過は増加する。熱的反撥が起こる正確な粒径の文献での報告はない。しかし、Heim らによる最近の研究 [2005]によると、 2.5nm ほどの小さな粒子で古典的な単層繊維濾過理論からの識別できる逸脱がないとわかった。NIOSH は、最近、ミネソタ大学と $3\text{-}100\text{nm}$ の範囲の粒子のマスク材料の収集効率の研究

に資金供給の契約をした。この研究において、研究者はフィルターを通してのナノ粒子の通過が従来の濾過理論 [Pui と Kim (2006)] の予想通りに粒子サイズ 3nm まで小さくなるまで減少することを観測した。ナノ粒子の熱反撥の証拠は研究したサイズの範囲では認められなかった。これらの予備調査結果に基づいて、NIOSH はマスクが期待されるレベルでの防御を提供することを確認した。NIOSH はこれらの調査結果を確認するために NIOSH が認定するマスクのナノ粒子捕集効率を研究し続ける計画である。この研究からの結果が利用できるようになれば NIOSH ウェブサイトに掲載する。

Table1. Air-Purifying Particulate Respirators

Respirator type	NIOSH assigned protection factor (106)	Advantages	Disadvantages	Cost (2004 dollars)
Filtering facepiece (disposable)	10	Lightweight No maintenance or cleaning needed No effect on mobility	<ul style="list-style-type: none"> - Provides no eye protection - Can add to heat burden - Inward leakage at gaps in face seal - Some do not have adjustable head straps - Difficult for a user to do a seal check - Level of protection varies greatly among models - Communication may be difficult - Fit testing required to select proper facepiece size - Some eyewear may interfere with the fit - Respirator must be replaced whenever it is soiled, damaged or has noticeably increased breathing resistance. 	\$0.70 to \$10
Elastomeric half-facepiece	10	Low maintenance Reusable facepiece and replaceable filters and cartridges No effect on mobility	<ul style="list-style-type: none"> Provides no eye protection Can add to heat burden Inward leakage at gaps in face seal Communication may be difficult Fit testing required to select proper facepiece size Some eyewear may interfere with the fit 	Facepiece: \$12 to \$35 filters: \$4 to \$8 each
Powered with loose-fitting facepiece	25	<ul style="list-style-type: none"> Provides eye protection Protection for people with beards, missing dentures or facial scars Low breathing resistance Flowing air creates cooling effect Face seal leakage is generally outward Fit testing is not required Prescription glasses can be worn Communication less 	<ul style="list-style-type: none"> Added weight of battery and blower Awkward for some tasks Battery requires charging Air flow must be tested with flow device before use 	Unit: \$400 to \$1,000 Filters: \$10 to \$30

		<p>difficult than with elastomeric half-facepiece or full-facepiece respirators</p> <p>Reusable components and replaceable filters</p>		
Elastomeric full-facepiece with N-100, R-100, or P-100 filters	50	<p>Provides eye protection</p> <p>Low maintenance</p> <p>Reusable facepiece and replaceable filters and cartridges</p> <p>No effect on mobility</p> <p>More effective face seal than that of filtering facepiece or elastomeric half-facepiece respirators</p>	<p>Can add to heat burden</p> <p>Diminished field-of-vision compared to half-facepiece</p> <p>Inward leakage at gaps in face seal</p> <p>Fit testing required to select proper facepiece size</p> <p>Facepiece lens can fog without nose cup or lens treatment</p> <p>Spectacle kit needed for people who wear corrective glasses</p>	<p>Facepiece: \$90 to \$240</p> <p>Filters: \$4 to \$8 each</p> <p>Nose cup: \$30</p>
Powered with tight-fitting half-facepiece or full-facepiece	50	<p>Provides eye protection with full-facepiece</p> <p>Low breathing resistance</p> <p>Face seal leakage is generally outward</p> <p>Flowing air creates cooling effect</p> <p>Reusable components and replaceable filters</p>	<p>Added weight of battery and blower</p> <p>Awkward for some tasks</p> <p>No eye protection with half-facepiece</p> <p>Fit testing required to select proper facepiece size</p> <p>Battery requires charging</p> <p>Communication may be difficult</p> <p>Spectacle kit needed for people who wear corrective glasses with full face-piece respirators</p> <p>Air flow must be tested with flow device before use</p>	<p>Unit: \$500 to \$1,000</p> <p>Filters: \$10 to \$30</p>
<p>Note: The assigned protection factors in this table are from the NIOSH Respirator Selection Logic [NIOSH 2004]. When the table was prepared, OSHA had proposed amending the respiratory protection standard to incorporate assigned protection factors. The Internet sites of NIOSH (www.cdc.gov/niosh) and OSHA (www.osha.gov) should be periodically checked for the current assigned protection factor values.</p>				

Table1. 呼吸用保護具(防じんマスク)

マスク タイプ	NIOSH 認定 保護 係数(106)	利点	欠点	価格 (2004 ドル)
顔面装 着フィル ター(使 い捨て) 使い捨て 式	10	軽量 メンテナンス、掃除が 不要 作業性に対する影響 がない	眼の保護機能は無い 熱負荷を増すことができる 顔面シール隙間からの侵入 調節可能なあごひもでないものもある ユーザーにとってシールチェックが難しい 保護レベルは、モデルによって異なる コミュニケーションは難しい可能性あり 適当な面体サイズを選ぶために装着テストが必要 アイウェアによっては、フィッティングを妨げる 汚れ、破損、通気抵抗が大きくなったときは、マ スクを交換しなければならない	\$0.70 to \$10
ハーフフ ェースタ イプ 半面型	10	低いメンテナンス フィルターとカートリッ ジ交換で再使用可能 作業性に対する影響 がない	眼の保護機能は無し 熱の負担を増すことができる 顔面シールの隙間の内側の漏出 コミュニケーションは難しい可能性あり 適当な面体サイズを選ぶことを要求される適当 なテストが必要 若干のアイウェアは、フィッティングを妨げる可能 性あり	面体\$12 - 35 フィルタ ー\$4 - 8
動力タイ プ (接合部 遊びあ り) フード型 電動ファ ン付	25	眼保護可能 あごひげ、総入れ歯ま たは顔の傷跡の人々 の保護 低い呼吸抵抗 流入空気による冷却 効果 外部への顔面シール 漏出 フィッティングテスト不 要 眼鏡はかけられる エラストメリック半面体 または全面体マスクで よりコミュニケーション は難しくない フィルター交換で再使 用可能	バッテリーとブロワーの重量増 ほんのちょっとの作業には厄介である バッテリーの充電が必要 使用前に流れ装置で送風テストが必要	ユニット \$400 - 1,000 フィルタ ー\$4-8
フルフェ ースタイ プ N-100, R-100 または P-100 全面型	50	眼保護可能 低いメンテナンス フィルターとカートリッ ジの交換で面体は再 使用可能 作業性に対する影響 でない フィルター面体 やエ ラストメリック半面マス クより効果的な顔面シ ール	熱の負担を増す 半面体タイプと比較して視野が狭くなる 顔面シールから内面への漏出がある 適当な面体サイズを選ぶのに装着テストが必要 鼻カップまたはレンズ処理無しでは、顔面ピース レンズが曇ることがある。 眼鏡をかける人々のために眼鏡キットが必要と なる	面体\$90 - 240 フィルタ ー\$4 - 8 Nose cup\$30
動力タイ	50	全面型で眼保護可能	バッテリーとブロワーの重量増	ユニット

ブ (接合部 遊びなし) 全面型 電動ファン付		呼吸抵抗が小さい 外部への顔面シール 漏出 流入空気による冷却 効果 フィルター交換で再使用可能	ほんのちょっとの作業には厄介である 半面タイプで眼保護なし 適当な面体サイズを選ぶのに装着テストが必要 バッテリーの充電が必要 会話は困難 全面タイプでは眼鏡をかける人々のために眼鏡 キットが必要となる 使用前に流れ装置で送風テストが必要	\$500 - 1,000 フィルタ ー\$10 - 30
注: このテーブルにおける認定保護係数は、NIOSH Respirator Selection Logic [NIOSH 2004] による。表が準備されたとき、OSHA は認定保護係数を取り入れるために呼吸保護標準改正の提案をした。NIOSH のインターネットサイト(www.cdc.gov/niosh)				

E. Cleanup and disposal of nanomaterials

No specific guidance is currently available on cleaning up nanomaterial spills or contaminated surfaces. Until relevant information is available, it would be prudent to base strategies for dealing with spills and contaminated surfaces on current good practices, together with available information on exposure risks and the relative importance of different exposure routes. Standard approaches to cleaning up powder and liquid spills include the use of HEPA-filtered vacuum cleaners, wetting powders down, using dampened cloths to wipe up powders and applying absorbent materials/liquid traps.

Damp cleaning methods with soaps or cleaning oils is preferred. Cleaning cloths should be properly disposed. Drying and reuse of contaminated cloths can result in re-dispersion of particles. Use of commercially available wet or electrostatic microfiber cleaning cloths may also be effective in removing particles from surfaces with minimal dispersion into the air.

Energetic cleaning methods such as dry sweeping or the use of compressed air should be avoided or only be used with precautions that assure that particles suspended by the cleaning action are trapped by HEPA filters. If vacuum cleaning is employed, care should be taken that HEPA filters are installed properly and bags and filters changed according to manufacturer's recommendations.

While vacuum cleaning may prove to be effective for many applications, the following issues should be considered. Forces of attraction may make it difficult to entrain particles off surfaces with a vacuum cleaner. The electrostatic charge on particles will cause them to be attracted to oppositely charged surfaces and repelled by similarly charged surfaces. An oppositely charged vacuum brush or tool may repel particles, making it difficult to capture the aerosol or even causing it to be further dispersed. Vigorous scrubbing with a vacuum brush or tool or even the friction from high flow rates of material or air on the vacuum hose can generate a charge. The vacuum cleaners recommended for cleaning copier and printer toners have electrostatic-charge-neutralization features to address these issues.

When developing procedures for cleaning up nanomaterial spills or contaminated surfaces, consideration should be given to the potential for exposure during cleanup. Inhalation exposure and dermal exposure will likely present the greatest risks. Consideration will therefore need to be given to appropriate levels of personal protective equipment. Inhalation exposure in particular will be influenced by the likelihood of material re-aerosolization. In this context, it is likely that a hierarchy of potential exposures will exist, with dusts presenting a greater inhalation exposure potential than liquids, and liquids in turn presenting a greater potential risk than encapsulated or immobilized nanomaterials and structures.

As in the case of any material spill or cleaning of contaminated surfaces, handling and disposal of the waste material should follow existing Federal, State, or local regulations.

E. 清掃とナノ材料の処分

ナノ材料の飛散物（こぼれ）や表面汚染をきれいにするための特定のガイダンスは現在まだ利用可能ではない。関連した情報が利用できるまで、暴露危険に関し利用できる情報と種々の暴露ルートの相対的な重要度と共に、現在の良い作業管理に基づく飛散物と汚染表面に対処するための戦略の基礎を形成することについては慎重に行うべきである。こぼれた粉と液体をきれいにする標準的なアプローチは HEPA フィルター付の掃除機の使用、粉を濡らしてふき取る方法、粉を拭くために湿る布を使う方法、吸収力のある材料/液体の使用を含む。

石鹸または掃除油を用いる湿式のクリーニング法は好ましい。掃除布は、きちんと廃棄されなければならない。汚染された布の乾燥再利用は、粒子の再飛散を引き起こす。市販の湿式清掃布や静電ミクロ線維清掃布の使用は、空中への分散を最小にしながら、表面から粒子を取り除くことに効果的である。

乾式掃除機や圧縮空気の使用のような激しい掃除方法は避けるか、或いは掃除によって舞い上がる粒子が HEPA フィルターによって捕捉されることが保証される予防措置を講じたときのみ限定すべきである。電気掃除機での掃除を採用するときは、HEPA フィルターがきちんと装着される、そして、バッグとフィルターをメーカーの推薦に従って交換するという注意を十分払って行わなければならない。

電気掃除機での掃除が多くのケースで効果的であることがわかっているが、以下の点は考慮されなければならない。引力が掃除機で粒子を表面から搬出することを難しくすることがある。粒子の静電荷は、逆に荷電した表面に引きつけられ、正に荷電された表面から反撥する。反対に荷電された真空ブラシまたはツールは粒子を反撥し、エアロゾルを捕獲することを難しくし、さらに分散することさえする。真空ブラシまたはツールによる荒々しいスクラビングや、真空ホース内の材料または空気的高速流による摩擦は、帯電につながる。これらの問題に対処するために、複写機やプリンタートナーの清掃に用いる掃除機には、帯電防止機能付が推奨される。

ナノ材料の飛散物や汚染表面をきれいにする手順を開発するとき、クリーンアップの間、暴露の可能性があることを考慮はしなければならない。吸入暴露と皮膚表面暴露は、最も大きな危険をもたらすと考えられる。したがって、個人の保護器材の適当なレベルを考慮する必要がある。吸入暴露は特に、材料の再飛散によって影響を受ける。ダストは液体より大きな吸入暴露可能性があり、次に液体は、カプセルに封入され或いは固定化されたナノ材料より潜在的に大きな危険を有するように、暴露可能性の階層が存在する。

どのような材料の飛散物または汚染された表面の掃除の場合でも、廃棄物の取扱いと処分は、国家、州または地方の条例に従わなければならない。

Occupational Health Surveillance

The unique physical and chemical properties of nanomaterials, the increasing growth of nanotechnology in the workplace, and information suggesting that engineered nanoscale materials may pose a health and safety hazard to workers all underscore the need for medical and hazard surveillance for nanotechnology. Every workplace dealing with nanoparticles, engineered nanomaterials, or other aspects of nanotechnology should consider the need for an occupational health surveillance program. NIOSH is in the process of formulating guidance relevant to occupational health surveillance for nanotechnology. The intent of the guidance is to provide a framework for utilizing existing medical and hazard surveillance mechanisms to create occupational health surveillance programs for nanotechnology workers. The NIOSH guidance will not be a proscriptive set of recommendations for a specific type of surveillance program, but rather will provide information that can be used to create appropriate occupational health surveillance to fit the needs of workers and organizations involved with nanotechnology. The framework will present information to help initiate occupational health surveillance where none exists. It is likely that, as the field of nanotechnology changes over time, continual reassessment of potential hazards and exposures will be required to initiate and maintain an effective surveillance program.

労働衛生上の監視

ナノ材料の独特な物理的・化学的性質、作業場でのナノテクノロジーの増大、工業ナノ材料が作業者に対して健康と安全上のハザードがある可能性を示す情報など全てが、ナノテクノロジーに対する医学上及びハザードの監視の必要性を際立たせている。

ナノ粒子や工業ナノ材料やナノテクノロジーの他の側面を取り扱う全ての職場は、労働衛生上の医学的監視プログラムの必要性を考慮しなければならない。

NIOSH はナノテクノロジーの労働衛生上の医学的監視に関するガイダンスを作成中である。このガイダンスの目的は、ナノテクノロジー作業者のための労働衛生上の医学的監視プログラムを創るために、既存の医学上及びハザードの監視体系を利用するための枠組みを提供することである。

NIOSH のガイダンスは、特定の形式の監視プログラムの推奨を禁止することではなく、ナノテクノロジーを一部分でも対象としている組織や作業者のニーズに合致するような適切な労働衛生上の医学的監視を創ることが可能な情報を提供することである。この枠組みは、これまで存在しなかった労働衛生上の医学的監視を開始するために助けとなる情報を与えるものである。

この監視プログラムが有効性を持って始まり、維持されるためには、ナノテクノロジーが時間の経過と共に変化するものであるから、ハザードと暴露の可能性の継続的な評価が必要とされるであろう。

Research

NIOSH has developed a strategic plan for research on several occupational safety and health aspects of nanotechnology. The plan is available at www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/strat_plan.html. Review and feedback on the plan is welcomed.

研究

NIOSH は、ナノテクノロジーの職場の安全衛生の側面での研究に関する戦略的計画を作成した。本計画は、www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/strat_plan.html で入手可能である。本計画に対するレビュー及びフィードバックを歓迎する。

Critical Research Topics

NIOSH has focused its research efforts in the following 10 critical topic areas to guide in addressing knowledge gaps, developing strategies, and providing recommendations.

Toxicity

- Investigating and determining the physical and chemical properties (ex: size, shape, solubility) that influence the potential toxicity of nanoparticles
- Evaluating short and long-term effects that nanomaterials may have in organ systems and tissues (ex: lungs)
- Determining biological mechanisms for potential toxic effects
- Creating and integrating models to assist in assessing possible hazards
- Determining if a measure other than mass is more appropriate for determining toxicity

Risk Assessment

- Determining the likelihood that current exposure-response data (human or animal) could be used in identifying and assessing potential occupational hazards
- Developing a framework for evaluating potential hazards and predicting potential occupational risk of exposure to nanomaterials.

Epidemiology & Surveillance

- Evaluating existing epidemiological workplace studies where nanomaterials are used
- Identifying knowledge gaps where epidemiological studies could advance understanding of nanomaterials and evaluating the likelihood of conducting new studies
- Integrating nanotechnology health and safety issues into existing hazard surveillance methods and determining whether additional screening methods are needed
- Using existing systems to share data and information about nanotechnology

Controls

- Evaluating the effectiveness of engineering controls in reducing occupational exposures to nanoaerosols and developing new controls where needed
- Evaluating and improving current personal protective equipment
- Developing recommendations to prevent or limit occupational exposures (ex: respirator fit testing)
- Evaluating suitability of control banding techniques where additional information is needed; and evaluating the effectiveness of alternative materials

Measurement Methods

- Evaluating methods of measuring mass of respirable particles in the air and determining if this measurement can be used to measure nanomaterials
- Developing and field-testing practical methods to accurately measure airborne nanomaterials in the workplace
- Developing testing and evaluation systems to compare and validate sampling instruments

Exposure & Dose

- Determining key factors that influence the production, dispersion, accumulation, and re-entry of nanomaterials into the workplace
- Assessing possible exposure when nanomaterials are inhaled or settle on the skin
- Determining how possible exposures differ by work process
- Determining what happens to nanomaterials once they enter the body

Safety

- Identifying current work practices that do not provide adequate precautions against exposures
- Recommending alternative work practices to eliminate or reduce workplace exposures.

Recommendations & Guidance

- Using the best available science to make interim recommendations for workplace safety and health practices during the production and use of nanomaterials
- Evaluating and updating occupational exposure limits for mass-based airborne particles to ensure good continuing precautionary practices

Communication & Education

- Establishing partnerships to allow for identification and sharing of research needs, approaches, and results
- Developing and disseminating training and educational materials to workers and health and safety professionals

Applications

- Identifying uses of nanotechnology for application in occupational safety and health
- Evaluating and disseminating effective applications to workers and occupational safety and health professional

重大な研究題目

NIOSH では、知識のギャップ解消に取組み、戦略を作成し、勧告を行う際に導きとなる次の 10 個の重大な題目分野に、研究の努力を集中させてきた。

- **毒性**：ナノ粒子の潜在的毒性に影響を与える物理的・化学的性質（たとえば、サイズ、形状、溶解度）の調査及び決定；ナノ材料が臓器系及び組織（例：肺）に与える可能性のある短期的・長期的効果の評価；潜在的毒性効果に関する生体メカニズムの決定；可能性のある危険性評価の際に役立つモデルの開発及び統合；質量以外の尺度が毒性決定により適しているかどうかの決定。
- **疫学及び調査**：ナノ材料が使用される作業環境の既存の疫学的研究の評価、疫学的研究が、ナノ材料の理解及び新たな研究を実行する可能性の評価を進展させる可能性のある知識のギャップの特定；ナノテクノロジーの健康及び安全に関する問題点の既存の危険性調査手法への統合及び追加の選別法が必要かどうかの決定；及び、ナノテクノロジーに関するデータ及び情報を共有する既存システムの使用。
- **リスク評価**：現在の暴露 - 反応データ（ヒトまたは動物）が、潜在的職業上の有害性の特定及び評価に使用できる可能性の決定；及び、潜在的危険性の評価及びナノ材料への潜在的職業性暴露の予測のための枠組みの開発。
- **測定方法**：空気中の呼吸可能な粒子の質量を測定する方法の評価及びこの測定がナノ材料の測定に使用できるかどうかの決定；作業環境での浮遊ナノ材料を正確に測定するための実用的方法の開発及び実地試験；及びサンプリング用計器を比較し、検証するための試験・評価システムの開発。
- **暴露及び用量**：ナノ材料の生産、分散、蓄積及び作業環境への再導入に影響を与える主要な要因の決定；ナノ材料が吸入される、あるいは、皮膚に定着した際の可能性のある暴露の評価；及びナノ材料がいったん体内に入ったときにナノ材料に何が起こるのかの決定。
- **管理**：作業者をナノエアロゾルから保護する際の工学的対策の有効性評価及びナノエ

アロゾルへの職業性暴露低減の新たな管理の開発、及び必要な場合は新たな管理の開発；現行の個人用保護具の評価及び改良；ナノエアロゾルからの職業性暴露の防止及び制限のための勧告の作成（たとえば、マスクのフィッティングテスト）；追加情報が必要な場合は、コントロールバンド手法の適合性評価；及び代替物質の有効性評価。

- **安全性：**暴露に対する適切な予防措置を講じていない現行の作業管理の特定；及び作業環境暴露の除去あるいは低減のための代わりとなる作業管理の推奨。
- **情報伝達及び教育：**研究のニーズ、アプローチ、及び結果の認識と共有を可能にするパートナーシップの確立；及び作業員及び衛生・安全専門家への研修・教育教材の開発及び普及。
- **勧告及びガイダンス：**ナノ材料の生産及び使用中の作業環境の安全衛生対策に関する暫定的勧告の作成に、利用可能な最善の科学を使用；良好な予防措置の実施方法の継続を確実にするために、質量に基づく浮遊粒子に対する職業性暴露限界の評価及び更新。
- **適用：**職場の安全衛生に適用するナノテクノロジーの使用を特定；及び作業員と職場の安全衛生の専門家への有効的な適用の評価及び普及。

References

ACGIH [2001]. Industrial ventilation: a manual of recommended practice. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Adams RJ, Bray D [1983]. Rapid transport of foreign particles microinjected into crab axons. *Nature* 303:718-720.

Antonini JM [2003]. Health effects of welding. *Crit Rev Toxicol* 33(1):61-103.

ASTM Subcommittee F23.40 [2003]. Standard test method for resistance of materials used in protective clothing to penetration by blood-borne pathogens using Phi X174 bacteriophage penetration as a test system. West Conshohocken, PA: American Society for Testing and Materials, ASTM F1671-03.

Balazy A, Toivola M, Reponen T, Podgorski A, Zimmer A, and Grinshpun [2006]. Manikin-Based Filtration Performance Evaluation of Filtering-facepiece Respirators Challenged with Nanoparticles, *Annals of Occupational Hygiene*.

Baltensperger U, Gaggeler HW, Jost DT [1988]. The epiphaniometer, a new device for continuous aerosol monitoring. *J Aerosol Sci* 19(7):931-934.

Barlow PG, Clouter-Baker AC, Donaldson K, MacCallum J, Stone V [2005]. Carbon black nanoparticles induce type II epithelial cells to release chemotaxins for alveolar macrophages. *Particle and Fiber Toxicol* 2, 14 pp [open access].

- Borm PJA, Schins RPF, Albrecht C [2004]. Inhaled particles and lung cancer, Part B: Paradigms and risk assessment. *Int J Cancer* 110:3-14.
- Brouwer DH, Gijsbers JHJ, Lurvink MWM [2004]. Personal exposure to ultrafine particles in the workplace: exploring sampling techniques and strategies. *Ann Occup Hyg* 48(5):439-453.
- Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K [2001]. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: A role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicology and Applied Pharmacology* 175(3): 191-199.
- Brown JS, Zeman KL, Bennett WD [2002]. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1240-1247.
- Brunauer S, Emmett PH, Teller E [1938]. Adsorption of gases in multimolecular layers. *J Am Chem Soc* 60:309.
- Burton J [1997]. General methods for the control of airborne hazards. In: DiNardi SR, ed. *The occupational environment its evaluation and control*. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association.
- Castranova V [1998]. Particles and airways: basic biological mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 13(8): 613-616.
- Castranova V [2000]. From coal mine dust to quartz: mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Inhal Tox* 12(Suppl. 3): 7-14.
- CFR. Code of Federal regulations. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Office of the Federal Register.
- Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ, Frampton MW [2003]. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhalation Toxicol* 15(6):539-552.
- De Lorenzo AJD [1970]. The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In *Taste and Smell in Vertebrates*. GEW Wolstenholme and J Knight, eds. CIBA Foundation Symposium Series. London: J&A Churchill, pp. 151-176.
- Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer BE [1993]. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329(24):1753-1759.
- Donaldson K, Li XY, MacNee W [1998]. Ultrafine (nanometer) particle mediated lung injury. *J Aerosol Sci* 29(5-6):553-560.
- Donaldson K and Stone V [2003]. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann 1st Super Sanita* 39(3):405-410.
- Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, MacNee W, Stone V. [2005]. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol.* 2:10, 14pp.
- Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G, Alexander A. [2006] Carbon Nanotubes: a Review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety. *Toxicol Sci.* 92(1): 5-22.
- Driscoll KE [1996]. Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particle exposure. In: Mauderly JL, McCunney RJ, eds. *Particle overload in the rat lung and lung cancer: implications for human risk assessment*. Philadelphia, PA: Taylor & Francis:139-152.
- Duffin R, Tran CL, Clouter A, Brown DM, MacNee W, Stone V, Donaldson K [2002]. The importance of surface area and specific reactivity in the acute pulmonary inflammatory response to particles. *Ann Occup Hyg* 46:242-245.

Frampton MW, Stewart JC, Oberdorster G, Morrow PE, Chalupa D, Pietropaoli, Frasier LM, Speers DM, Cox C, Huang LS, Utell MJ [2006]. Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *114*(1):51-8.

Fuchs NA [1964]. The mechanics of aerosols. Oxford, England: Pergamon Press.

Gardiner K, van Tongeren M, Harrington M [2001]. Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry. *Occup Environ Med* *58*(8):496-503.

Gardner P, Hofacre K, Richardson A [2004]. Comparison of Simulated Respirator Fit Factors using Aerosol and Vapor Challenges, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, *1*(1), 29-38.

Garshick E, Laden F, Hart JE, Rosner B, Smith TJ, Dockery DW, Speizer FE [2004]. Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect* *112*(15):1539-1543.

Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H, Semmler M, Im Hof V, Heyder J, Gehr P [2005]. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspectives* *113*(11):1555-1560.

Goldstein M, Weiss H, Wade K, Penek J, Andrews L, Brandt-Rauf P [1987]. An outbreak of fume fever in an electronics instrument testing laboratory. *J Occup Med* *29*:746-749.

Granier JJ, Pantoya ML [2004]. Laser ignition of nanocomposite thermites. *Combustion Flame* *138*:373-382.

HEI [2000]. Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality. Cambridge, MA: Health Effects Institute.

Heim, M., Mullins, B, Wild, M, Meyer, J. And Kasper, G [2005]. Filtration Efficiency of Aerosol Particles Below 20 Nanometers, *Aerosol Science and Technology*, *39*: 782-789.

Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K [1995]. Chronic inhalation exposure of wistar rats and 2 different strains of mice to diesel-engine exhaust, carbon-black, and titanium-dioxide. *Inhal Toxicol* *7*(4):533-556.

Hinds WC [1999]. Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience.

Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Suga M, Ssaki Y, Ohta T [2004]. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification. *Nano Lett* *4*(11):2163-2169.

HSE [2004]. Horizon scannion information sheet on nanotechnology. Sudbury, Suffolk, United Kingdom: Health and Safety Executive. www.hse.gov/pubns/hsin1.pdf.

Hunter DD and Dey RD [1998]. Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium. *Neuroscience* *83*(2):591-599.

Ibald-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A [2002]. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med Depos* *15*(2): 189-201.

ICRP [1994]. Human respiratory tract model for radiological protection. Oxford, England: Pergamon, Elsevier Science Ltd., International Commission on Radiological Protection Publication No. 66.

- ISO [1995]. Air quality particle size fraction definitions for health-related sampling, ISO 7708: Geneva, Switzerland: International Standards Organisation.
- ISO [2006]. Workplace Atmospheres Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols Exposure characterization and assessment. Geneva: Switzerland: International Standards Organization. Document no. ISO/TC 146/SC 2/WG1 N324, 32 pp [in press].
- Jaques PA, Kim CS [2000]. Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Toxicol* 12(8):715-731.
- Johnston CJ, Finkelstein JN, Mercer P, Corson N, Gelein R, Oberdorster G [2000]. Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 168:208-215.
- Keskinen J, Pietarinen K, Lehtimäki M [1992]. Electrical low pressure impactor. *J Aerosol Sci* 23:353-360.
- Kim CS, Jaques PA [2004]. Analysis of total respiratory deposition of inhaled ultrafine particles in adult subjects at various breathing patterns. *Aerosol Sci Technol* 38:525-540.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, Barna B [1997]. Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *54(8):605-612*.
- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdorster G, Ziesenis A [2002]. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health* 65(20):1513-1530.
- Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller W [2006]. Ultrafine Particle-Lung Interactions: Does Size Matter? *J Aerosol Med* 19(1): 74-83.
- Ku BK, Maynard AD [2005]. Comparing aerosol surface-area measurements of monodisperse ultrafine silver agglomerates by mobility analysis, transmission electron microscopy and diffusion charging. *J Aerosol Sci* 36:1108-1124.
- Ku BK, Maynard AD [2006]. Generation and investigation of airborne silver nanoparticles with specific size and morphology by homogeneous nucleation, coagulation and sintering. *J Aerosol Sci* 37:452-470.
- Kuhlbusch TAJ, Neumann S, Fissan H [2004]. Number size distribution, mass concentration, and particle composition of PM₁, PM_{2.5}, and PM₁₀ in bag filling areas of carbon black production. *J Occup Environ Hyg* 1(10):660-671.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL [2004]. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77:126-134.
- Lam C-W, James JT, McCluskey R, Arepalli S, Hunter RL [2006]. A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit Rev Toxicol* 36:189-217.
- Lee KW, Liu BYH [1982]. Theoretical study of aerosol filtration by fibrous filters. *Aerosol Sci Technol* 1(2):147-162.
- Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF [1985]. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol* 79:179-192.
- Lee CH, Guo YL, Tsai PJ, Chang HY, Chen CR, Chen CW, et al. [1997]. Fatal acute pulmonary oedema after inhalation of fumes from polytetrafluoroethylene (PTFE). *Eur Res J* 10:1408-1411.

Lippmann M [1977]. Regional deposition of particles in the human respiratory tract. In: Lee DHK, Murphy S, eds. Handbook of physiology; section IV, environmental physiology. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins:213-232.

Lison, D., C. Lardot, F. Huaux, G. Zanetti, Fubini B [1997]. Influence of particle surface area on the toxicity of insoluble manganese dioxide dusts. *Arch. Toxicol.* 71(12): 725-729.

Long TC, Saleh N, Tilton RD, Lowry GV, Veronesi B [2006]. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environ Sci & Technol* [published online: 16 June 2006].

Lovric J, Bazzi HS, Cuie Y, Fortin, GRA, Winnik FM, and D Maysinger [2005]. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. *J Mol Med* 83(5):377-385 Epub 2005 Feb2.

Marple VA, Olson BA, Rubow KL [2001]. Inertial, gravitational, centrifugal, and thermal collection techniques. In: Baron PA, Willeke K, eds. Aerosol measurement: principles, techniques and applications New York: John Wiley and Sons:229-260.

Martin S, and Moyer E [2000]. Electrostatic Respirator Filter Media: Filter Efficiency and Most Penetrating Particle Size Effects, *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 15(8), 609-617.

Maynard AD [2003]. Estimating aerosol surface area from number and mass concentration measurements. *Ann Occup Hyg* 47(2):123-144.

Maynard AD, Baron PA, Foley M, Shvedova AA, Kisin ER, Castranova V [2004]. Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single walled carbon nanotube material. *J Toxicol Environ Health* 67(1):87-107.

Maynard AM, Kuempel ED [2005]. Airborne nanostructured particles and occupational health. *J Nanoparticle Research* 7(6):587-614.

Misra C, Singh M, Shen S, Sioutas C, Hall PM [2002]. Development and evaluation of a personal cascade impactor sampler (PCIS). *J Aerosol Sci* 33(7):1027-1048.

Moller W, Hofer T, Ziesenis A, Karg E, Heyder J [2002]. Ultrafine particles cause cytoskeletal dysfunctions in macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 182(3): 197-207.

Moller W, Brown DM, Kreyling WG, Stone V [2005]. Ultrafine particles cause cytoskeletal dysfunctions in macrophages: role of intracellular calcium. *Part Fibre Toxicol.* 2:7, 12pp.

Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE [2005]. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 155(3):377-384.

Moshhammer H, Neuberger M [2003]. The active surface of suspended particles as a predictor of lung function and pulmonary symptoms in Austrian school children. *Atmos Environ* 37(13):1737-1744.

Mossman B, Churg A [1998]. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1666-1680.

Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier J-F, Delos M, Arras M, Fonseca A, Nagy JB, Lison D [2005]. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 207:221-231.

Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B [2002]. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105:411-414.

NIOSH [1994a]. NIOSH manual of analytical methods. 4th ed. Schlecht PC, O'Connor PF, eds. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication 94 113. [1st Supplement Publication 96 135, 2nd Supplement Publication 98 119; 3rd Supplement 2003 154. www.cdc.gov/niosh/nmam/].

NIOSH [1994b]. Method 0600 (Issue 3): particulates not otherwise regulated, respirable: In: NIOSH manual of analytical methods. 4th ed. Schlecht PC, O'Connor PF, eds. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication 94 113; 1st Supplement Publication 96 135, 2nd Supplement Publication 98 119; 3rd Supplement 2003 154 www.cdc.gov/niosh/nmam/].

NIOSH [1996]. NIOSH guide to the selection and use of particulate respirators certified under 42 CFR 84. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 96 101.

NIOSH [2003]. Filtration and air-cleaning systems to protect building environments. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2003 136.

NIOSH [2004]. NIOSH respirator selection logic. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2005 100. www.cdc.gov/niosh/docs/2005-100/.

NIOSH [2005a]. Procedure No. RCT-APR-STP-0057, 0058, 0059, Revision 1.1. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, National Personal Protective Technology Laboratory, Pittsburgh, PA. <http://www.cdc.gov/niosh/npptl/stps/pdfs/RCT-APR-0057%2058%2059.pdf>.

NIOSH [2005b]. Procedure No. RCT-APR-STP-0051, 0052, 0053, 0054, 0055, 0056, Revision 1.1, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, National Personal Protective Technology Laboratory, Pittsburgh, PA. <http://www.cdc.gov/niosh/npptl/stps/pdfs/RCT-APR-0051%2052%2053%2054%2055%2056.pdf>

Oberdörster G, Yu [1990]. The carcinogenic potential of inhaled diesel exhaust: a particle effect? *J Aerosol Sci* 21(S397 S401).

Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J [1992]. Role of the alveolar macrophage in lung injury studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 97:193 199.

Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE [1994a]. Correlation between particle-size, in-vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 102(S5):173 179.

Oberdörster G, Ferin J, Soderholm S Gelein R, Cox C, Baggs R, Morrow PE [1994b]. Increased pulmonary toxicity of inhaled ultrafine particles: due to lung overload alone? *Ann. Occup. Hyg.* 38(Suppl. 1): 295-302.

Oberdörster G, Gelein RM, Ferin J, Weiss B [1995]. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7(1):111-124.

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling W, Cox C [2002]. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 65 Part A(20):1531 1543.

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C [2004]. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16(6 7):437 445.

Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J [2005a]. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect.* 113(7):823-839.

Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H (ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group) [2005b]. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* 2:8.

Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, Mirme A, Russkanen J, Pekkanen J [2001]. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur Respir J* 17(3):428-435.

Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE [1997]. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J* 10(4):872-879.

Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski E, Ito K, Thurston GD [2002]. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287(9):1132-1141.

Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ [2004]. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 109(1):71-74.

Pott F, Roller M [2005]. Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 10(4):249-281.

Pritchard DK [2004]. Literature review explosion hazards associated with nanopowders. United Kingdom: Health and Safety Laboratory, HSL/2004/12.

Pui, David Y.H., and Kim, Seong Chan. Final Report NIOSH Contract No. 254-2005-M-11698, "Penetration of Nanoparticles through Respirator Filter Media", April 2, 2006.

Ratherman S [1996]. Methods of control. In: Plog B, ed. *Fundamentals of industrial hygiene*. Itasca IL: National Safety Council.

Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K [2004]. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particles. *Occup Environ Med* 61:442-447.

Richardson, A.W., Eshbaugh, J.P., Hofacre, K.C., and Gardner, P.D., Contract Report No. SP0700-00-D-3180, Respirator Filter Efficiency Testing Against Particulate and Biological Aerosols Under Moderate to High Flow Rates, Battelle Columbus Operations, November 2005.

Roco MC, Bainbridge W, eds. [2001]. *Societal implications of nanoscience and nanotechnology*. Arlington, VA: National Science Foundation.

Ruckerl R, A Ibaldo-Mulli, W Koenig, A Schneider, G Woelke, J Cyrys, J Heinrich, V Marder, M Frampton, HE Wichmann, Peters A [2005]. *Am J Respir Crit Care Med* 173(4):432-441.

Ryman-Rasmussen JP, JE Riviere JE, NA Monteiro-Riviere (2006). Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physiochemical properties. *Toxicological Sciences* 91(1):159-165.

Sayes CM, Fortner JD, Guo W, Lyon D, Boyd AM, Ausman KD, Tao YJ, Sitharaman B, Wilson LJ, Hughes JB, West JL, Colvin VL [2004]. The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters*. 4(10): 1881-1887.

Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM, Moore VC, Doyle CD, West JL, Billups WE, Ausman KD, Colvin VL [2005]. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro. *Toxicol Lett* 161(2): 135-42.

Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, Warheit DB, Colvin VL [2006]. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci* 92(1): 174-85.

Schneider T, Cherrie JW, Vermeulen R, Kromhout H [2000]. Dermal exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 44(7):493-499.

Seinfeld JA, Pandis SN [1998]. *Atmospheric chemistry and physics*. New York: John Wiley and Sons.

Semmler M, Seitz J, Erbe F, Mayer P, Heyder J, Oberdorster G, Kreyling WG [2004]. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 16(6-7): 453-459.

Shalev I, Barker RL, McCord MG, Tucker PA, Lisk BR [2000]. Protective textile particulate penetration screening. Performance of protective clothing: 7th Symposium, ASTM STP 1386, West Conshohocken, PA: American Society for Testing and Materials.

Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K [2004]. On the cytotoxicity of quantum dots. *Microbiol Immunol* 48(9):669-675.

Shvedova AA, Kisin ER, Murray AR, Gandelsman VZ, Maynard AD, Baron PA, Castranova V [2003]. Exposure to carbon nanotube material: assessment of the biological effects of nanotube materials using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health* 66(20):1909-1926.

Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI, Tyurina YY, Gorelik O, Arepalli S, Schwegler-Berry D [2005]. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L698-L708.

Steenland K, Deddens J, Stayner L [1998]. Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure-response analyses and risk assessment. *Am J Ind Med* 34(3):220-228.

Stevens, G. and Moyer, E [1989]. "Worst Case" Aerosol Testing Parameters: I. Sodium Chloride and Dioctyl Phthalate Aerosol Filter Efficiency as a Function of Particle Size and Flow Rate, *American Industrial Hygiene Association Journal* 50(5), 257-264.

Takenaka S, Karg D, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, Chramel P, Heyder J [2001]. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect* 109(suppl. 4):547-551.

The Royal Society, The Royal Academy of Engineering [2004]. *Nanoscience and nanotechnologies*. London, UK: The Royal Society and The Royal Academy of Engineering. www.nanotec.org.uk/finalReport.htm.

Thomas K, Aguar P, Kawasaki H, Morris J, Nakanish J, Savage N [2006]. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part VIII: International Efforts to Develop Risk-based Safety Evaluations for Nanomaterials. *Toxicological Sciences* 92(1):23-32.

Timonen KL, G Hoek, J Heinrich, A Bernard, B Brunekreef, J de Hartog, K Hameri, A Ibaldo-Mulli, A Mirme, A Peters, P Tiittanen, WB Kreyling, J Pekkanen [2004]. Daily variation in fine and ultrafine particulate air pollution and urinary concentrations of lung Clara cell protein CC16. *Occup Environ Med* 61(11):908-914.

Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Robert JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ [2003]. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 111(9):1202-1208.

Tran CL, Buchanan D, Cullen RT, Searl A, Jones AD, Donaldson K [2000]. Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal Toxicol* 12(12):1113-1126.

Tran CL, Cullen RT, Buchanan D, Jones AD, Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K [1999]. Investigation and prediction of pulmonary responses to dust. Part II. In: Investigations into the pulmonary effects of low toxicity dusts. Contract Research Report 216/1999 Suffolk, UK: Health and Safety Executive.

TSI [2005]. Mechanisms of filtration for high efficiency fibrous filters. Application Note ITI 041, TSI Incorporated. [www.tsi.com/AppNotes/appnotes.aspx?Cid=24&Cid2=195&Pid=33&lid=439&file=iti_041#mech]. Vaughan NP, Milligan BD, Ogden TL [1989]. Filter weighing reproducibility and the gravimetric detection limit. *Ann Occup Hyg* 33(3):331-337.

Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GA, Webb TR [2004]. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 77:117-125.

Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL [2006]. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 91(1): 227-36.
Woo K-S, Chen D-R, Pui DYH, Wilson WE [2001]. Use of continuous measurements of integral aerosol parameters to estimate particle surface area. *Aerosol Sci. Technol* 34:57-65.

Additional Resources

Aitken RJ, Creely KS, Tran CL [2004]. Nanoparticles: an occupational hygiene review. HSE Research Report 274, UK Health and Safety Executive, [www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr274.htm]

Balazy A, Podgórski A, Grado L [2004]. Filtration of nanosized aerosol particles in fibrous filters: I. Experimental results. European Aerosol Conference.

Baron PA, Willeke K [2001]. Aerosol measurement. Principles, techniques and applications. New York: Wiley-Interscience.

Blake T, Castranova V, SchweglerBerry D, Baron P, Deye GJ, Li CH, Jones W [1998]. Effect of fiber length on glass microfiber cytotoxicity. *J Toxicol Environ Health* 54(Part A)(4):243-259.

Borm PJA [2002]. Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. *Inhal Toxicology* 14:311-324.

Byrd DM, Cothorn CR [2000]. Introduction to risk analysis. Rockville, MD: Government Institutes.
Conhaim RL, Eaton A, Staub NC, Heath TD [1988]. Equivalent pore estimate for the alveolar-airway barrier in isolated dog lung. *J Appl Physiol* 64(3):1134-1142.

Driscoll KE, Costa DL, Hatch G, Henderson R, Oberdörster G, Salem H, Schlesinger RB [2000]. Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: uses and limitations. *Toxicol Sci* 55(1):24-35.

EC [2004]. Nanotechnologies: a preliminary risk analysis on the basis of a workshop organized in Brussels, March 1-2, 2004, by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission, Brussels. [http://eurpoa.eu.int/comm/health/ph_risk/events_risk_en.htm].

EPA [1992]. Guidelines for exposure assessment, Federal Register 57(104):22888-22938, U.S. Environmental Protection Agency.

Faux SP, Tran CL, Miller BG, Jones AD, Monteiller C, Donaldson K [2003]. In vitro determinants of particulate toxicity: The dose-metric for poorly soluble dusts. Research report 154 Suffolk, UK: Health and Safety Executive.

- Ferin, J, Oberdörster G [1992]. Translocation of particles from pulmonary alveoli into the interstitium. *J Aerosol Med* 5(3):179-187.
- Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, Warren PA, Mosley WS [1999]. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of US workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicol* 20(2-3):299-313.
- Hardman R [2006]. A toxicologic review of Quantum Dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspectives* 114(2):165-172.
- Hayes AW, ed. [2001]. Principles and methods of toxicology. 4th ed. Philadelphia, PA: Taylor and Francis.
- Hoet PHM, Bruske-Hohlfeld I, Salata OV [2004] Nanoparticles-known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology* 2(12):1-15.
- Hofmann W, Sturm R, Winkler-Heil R, Pawlak E [2003]. Stochastic model of ultrafine particle deposition and clearance in the human respiratory tract. *Radiat Prot Dosim* 105(1-4):77-80.
- Hood E [2004]. Nanotechnology: looking as we leap. *Environ Health Perspect* 112(13): A741-A749.
- Huckzko A, Lange H [2001]. Carbon nanotubes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. *Fullerene Science and Technology* 9(2):247-250.
- Huckzko A, Lange H, Calko E, Grubeck-Jaworska H, Droszcz P [2001]. Physiological testing of carbon nanotubes: are they asbestos-like? *Fullerene Science and Technology* 9(2):251-254.
- Keller A, Fierz M, Siegmann K, Siegmann HC, Filippov A [2001]. Surface science with nanosized particles in a carrier gas. *Journal of Vacuum Science and Technology a-Vacuum Surfaces and Films* 19(1):1-8.
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J [1986]. Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons. New York: Macmillan Publishing Company.
- Last JM [1983]. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press.
- Lee KW, Liu BYH [1981]. Experimental study of aerosol filtration by fibrous filters. *Aerosol Sci Technol* 1(1):35-46.
- Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang MY, Oberley T, Froines J, Nel A [2003]. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 111(4):455-460.
- Maynard AD [2001]. Experimental determination of ultrafine TiO₂ de-agglomeration in surrogate pulmonary surfactant preliminary results. Inhaled Particles IX, Cambridge, UK, BOHS.
- Maynard AD [2002]. Experimental determination of ultrafine TiO₂ de-agglomeration in surrogate pulmonary surfactant preliminary results. *Ann Occup Hyg* 46(Suppl 1):197-202.
- NCI [1979]. Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity. Technical Report Series No. 97, National Cancer Institute.
- Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Verbruggen A, Nemery BS [2001]. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med* 164(9):1665-1668.

- Nichols G, Byard S, Bloxham MJ, Botterill J, Dawson NJ, Dennis A, Diart V, North NC, Sherwood JD [2002]. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization. *J Pharm Sci* 91(10):2103-2109.
- Nel A, Xia T, Madler L, Li N [2006]. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 311:622-627.
- NIOSH [1987]. NIOSH guide to industrial respiratory protection. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, DHHS (NIOSH) Publication No. 87-116, Appendix B.
- NRC [1994]. Science and judgement in risk assessment. Washington D.C.: National Academy Press.
- Oberdörster E [2004]. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C60) induce oxidative stress in brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect* 112(10):1058-1062.
- Oberdörster G, Ferin J, Finkelstein J, Soderholm S [1992]. Thermal-degradation events as health-hazards: Particle Vs gas-phase effects, mechanistic studies with particles. *Acta Astronautica* 27:251-256.
- OSHA [1998]. Industrial hygiene. Washington, DC: U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, OSHA 3143 (revised).
- Patty [2000]. Patty's industrial hygiene and toxicology. New York: John Wiley and Sons.
- Pflucker F, Wendel V, Hohenberg H, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wept F, Gers-Barlag H [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.
- Pui DYH, Chen D [2002]. Experimental and modeling studies of nanometer aerosol filtration. Sponsored by the Department of Energy Minneapolis MN, University of Minnesota, Particle Technology Laboratory. Grant No. DOE/DE-FG02-98ER1490.
- Rao GVS, Tinkle S, Weissman DN, Antonini JM, Kashon ML, Salmen R, Battelli LA, Willard PA, Hoover MD, Hubbs AF [2003]. Efficacy of a technique for exposing the mouse lung to particles aspirated from the pharynx. *J Toxicol Environ Health* 66(15): 1441-1445.
- Renwick LC, Donaldson K, Clouter A [2001]. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(2):119-127.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, Defays M, Bernard A, Stanescu D [1987]. Epidemiologic survey among workers exposed to manganese: Effects on Lung, Central-Nervous-System, and Some Biological Indexes. *Am J Ind Med* 11(3):307-327.
- Schultz J, Hohenberg H, Plücker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP [2002]. Distribution of sunscreens on skin. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54(Suppl1):S157-S163.
- Scott R [1997]. Basic concepts of industrial hygiene. Boca Raton, LA: Lewis Publishers.
- Stefaniak AB, Hoover MD, Dickerson RM, Peterson EJ, Day GA, Breysse PN, Kent MS, Scripsick RC [2003]. Surface area of respirable beryllium metal, oxide, and copper alloy aerosols and implications for assessment of exposure risk of chronic beryllium disease. *Am Ind Hyg Assoc J* 64(3):297-305.
- Thomas K, Sayre P [2005]. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part 1: Evaluation the human health implications of exposure to nanoscale materials. *Toxicological Sciences* 87(2):316-321.

VanOsdell DW, Liu BYH, Rubow KL, Pui DYH [1990]. Experimental-study of submicrometer and ultrafine particle penetration and pressure-drop for high-efficiency filters. *Aerosol Sci Technol* 12(4):911-925.

Wang HC [1996]. Comparison of thermal rebound theory with penetration measurements of nanometer particles through wire screens. *Aerosol Sci Technol* 24(3):129-134.

Wang HC, Kasper G [1991]. Filtration efficiency of nanometer-size aerosol-particles. *J Aerosol Sci* 22(1):31-41.

Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M, Johansson L [1991]. Manganese exposure in steel smelters a health-hazard to the nervous-system. *Scand J Work Environ Health* 17(4):255-262.

