

【シンポジウム】

ナノ材料の安全性評価の現在：国内外の状況と気管内投与試験方法

会期： 平成 30 年 1 月 29 日（月） 13:30-16:55（受付 13:00-）

会場： 国立研究開発法人産業技術総合研究所 臨海副都心センター 別館 11F 会議室
（東京都江東区青海 2-4-7）

主催： 国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門

後援： 一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会

開催趣旨：

多様なナノ材料の研究開発が進み、各種方面での応用・市場化が現実のものとなってきています。それに合わせて、ナノ材料の安全性評価も、ナノ材料の持つ有害性を手探りで探索するフェーズから、ナノ材料の市場化に合わせた安全性の確認をどのように行っていくべきかということに関心が移行しつつあると考えられます。

産業技術総合研究所では、ナノ材料の安全性の評価手法の開発への取り組みとして、多数の他機関との連携のもと、平成 23 年度から平成 27 年度にかけての経済産業省委託事業「ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発」及び、フォローアップとしての「平成 28 年度・平成 29 年度化学物質安全対策（ナノ材料気管内投与試験法等の国際標準化に関する調査）」を実施してまいりました。

本講演会では、ナノ材料の安全性評価の国内外の状況に関する講演と、とくに今後その役割が期待される「気管内投与試験方法（ナノ材料の懸濁液を試験動物の気管に投与する試験方法。吸入経路での有害性のためのスクリーニング手法と位置付けられる）」についての具体的な研究成果の紹介を通して、ナノ材料の安全性評価の現在をお伝えいたします。

参加要項：

- 参加費：無料
- 定員：100 名（定員になり次第〆切）
- 参加申込み：以下のお申込みフォーマットに記載されている情報を、産総研安全科学研究部門ナノ安全シンポジウム事務局 (meti-nano-ml@aist.go.jp) に、E-mail にてご連絡下さい。参加申込みの受付が完了し次第、受付完了メールを差し上げます。

（※お問い合わせも上記メールアドレスをお願いいたします。）

- お申込みフォーマット：
 - ご氏名
 - ご氏名（ふりがな）
 - ご所属
 - ご連絡先電話番号
 - ご連絡先 E-mail

<<プログラム>>

13:30-13:35 開会の辞

蒲生 昌志（国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究部門付）

13:35-13:45 はじめに

福原 和邦（経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価企画官）

第 1 部：気管内投与試験方法

13:45-14:20 気管内噴霧投与によるカーボンナノチューブ等の肺・胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの高効率評価手法の開発

津田 洋幸（公立大学法人名古屋市立大学 津田特任教授研究室 特任教授）

14:20-14:55 気管内投与試験の標準化に向けた検討と同等性判断の構築

篠原 直秀（国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ 主任研究員）

14:55-15:10 休憩

第 2 部：ナノ材料の安全性評価に関する国内外の状況

15:10-15:35 気管内投与試験方法に関する OECD への発信

蒲生 昌志（国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究部門付）

15:35-16:00 ナノマテリアルの国際規制動向

大塚 研一（JFE テクノリサーチ株式会社 ビジネスコンサルティング本部 調査研究部 受託研究員）

16:00-16:25 ISO/TC229 WG3 の動向

則武 祐二（株式会社リコー 経済社会研究所 顧問／主席研究員）

16:25-16:50 NBCI のナノ安全に関する活動状況

加藤 豊（一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会（NBCI） 事務局 次長）

16:50-16:55 閉会の辞

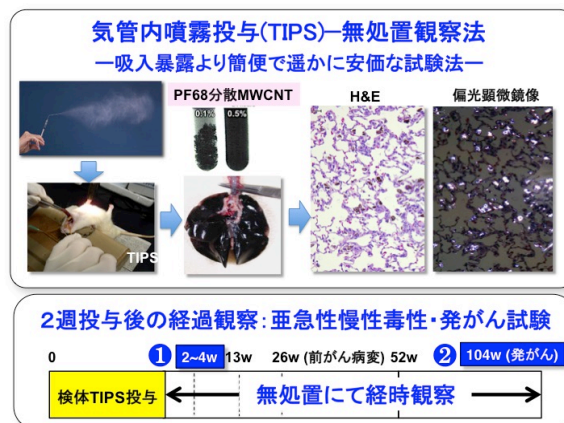
蒲生 昌志（国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究部門付）

要旨集

気管内噴霧投与によるカーボンナノチューブ等の肺・胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの高効率評価手法の開発

津田 洋幸 (公立大学法人名古屋市立大学)

多層カーボンナノチューブ (MWCNT) はその優れた物性から高性能電池、半導体、太陽光発電等に用いられ、将来は車両、航空機、建材、送電線等への大量使用が企図されている。MWCNT は難分解性のために肺・胸腔・腹腔において、アスベスト類似の持続性異物炎症を誘発することから発がん性が危惧され、事実、最近吸入曝露試験によって MWCNT-7 (固有名) に肺発癌性が見出された。他の多くの MWCNT についても吸入曝露試験が望まれるが、掛かる費用が極めて高額であるために、未だ積み残しの状態にある。この隘路打開を目的として、簡易で安価な経気管肺内噴霧 (TIPS) 法を開発した。



【方法】ラットに検体 MWCNT を 2～4 週間に 8 回 TIPS 法にて投与し (～1mg/ラット)、以下の①②の方法による短期・長期病変の解析を行った。

- ① in vivo-in vitro マクロファージ (M ϕ) 負荷試験: ラットへ検体投与後に、① 肺から M ϕ を採取し、その初代培養上清によるヒトの肺がん細胞・悪性中皮腫細胞の増殖誘発作用を観察した。② 肺組織と ③ 胸腔洗浄液と細胞ペレット、④ 血清における M ϕ 産生サイトカインの同定と定量解析を行った。これらによって発がんの早期マーカーの把握を試みている。
- ② 短期 TIPS 投与後無処置観察: 投与終了後 2 年まで無投与経時観察を行い、急性・亜急性毒性、慢性毒性・発がん性とその機序を明らかにし、①の結果と照合して早期病変の把握を検討する。

【結果と考察】

- (1) 本法では検体を抹消肺胸腔まで確実に送達でき、さらに早期の肺・胸膜病変の情報が得られる。
- (2) 本法にて、いくつかの MWCNT に発がん性を見出した。
- (3) 本法は圧倒的低コスト発がん試験法である (全身吸入曝露試験のおよそ 1/10)。よって、著しく渋滞している評価の加速化に貢献できる。
- (4) M ϕ に注目した本法によって、病変の発生機序についての情報が得られつつある。
- (5) 腹腔内投与法に較べて、ヒトへの外挿に合理性がある。

気管内投与試験の標準化に向けた検討と同等性判断の構築

篠原 直秀（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

ナノ材料の吸入暴露による有害性評価において、吸入暴露試験が現実の暴露を模しており妥当とされているが、莫大な費用が掛かることや高度な技術・施設を要することから、多くのナノ材料の有害性評価に適用するのは困難である。一方、簡便に実施可能な気管内投与試験によりナノ材料の有害性をスクリーニングすることで、多様なナノ材料の有害性を合理的かつ効果的に評価・管理できると考えられる。そこで、これまで我々は気管内投与試験の標準化に向けた検討を行ってきた。

1. 標準的手順の検討

気管内投与試験の標準化に向けて、投与器具・液量や麻酔の種類、手技の違いなどの試験条件がどの程度結果に影響するのかを検討し、標準的な手順を提案した。さらに、気管内投与試験と吸入暴露試験の比較や、単回気管内投与試験と複数回気管内投与試験の比較なども行った。

2. 同等性判断の構築

ナノ材料は、同じ元素や組成でも、サイズや形状などの物理化学的特性の違いによって有害性が異なる可能性がある。どの程度の物理化学特性の違いであれば、肺有害性に違いがなく同等と判断でき、新たな有害性評価を実施する必要があるのかを明らかにする同等性判断基準を整理した。そのために、物理化学的特性の異なる複数のナノ材料を用いた気管内投与試験における肺有害性や肺クリアランスに関する比較を行った。TiO₂、NiO、SiO₂を用いた試験を行った。

3. 機関間変動の評価

気管内投与試験を複数機関で実施した場合に、その結果がどの程度バラつくのかを明らかにすることを目的として研究を実施している。同じナノ材料を分散した投与液を用いて、複数の機関（5機関）で気管内投与試験を行い、肺における炎症反応や肺クリアランスの結果の比較を行った。ナノ材料としては、NiO、SWCNT、MWCNTを用いた。

気管内投与試験方法に関する OECD への発信

蒲生 昌志（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

気管内投与試験は、ナノ材料のエアロゾルを動物に吸入暴露させる代わりに、分散液を気管に投与する試験方法である。動物試験でありながら特別な施設等を要しない簡便さと低コストとから、ナノ材料の研究開発や市場化を行う事業者にとって、自主的なナノ材料のリスク管理のための現実的で有力な選択肢の一つであると言える。しかし、気管内投与試験方法は、学術的な研究には多く用いられてきたものの、これまで化学物質行政の国際的な議論の中での認知度は低く、そのことが一般の事業者による活用を阻害してきた側面がある。

そのような背景から、経済産業省「ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発」及び、その後のフォローアップ事業（平成 28 年度・平成 29 年度化学物質安全対策「ナノ材料気管内投与試験法等の国際標準化に関する調査」）では、ナノ材料を対象とした気管内投与試験方法の開発に合わせて、研究成果を OECD WPMN（ナノ材料作業部会）に対して発信をしてきた。OECD を発信先としたのは、世界の化学物質管理政策を先導してきたのは OECD であり、ナノ材料の安全性への取り組みについても化学物質管理と同様であると考えたからである。

我々は、OECD WPMN が主催したワークショップ（ナノ材料のカテゴリー化に関するもの（2014 年）、ナノ材料の体内動態に関するもの（2014 年））にて、気管内投与試験方法による試験結果を発表するとともに、自ら「in vivo 吸入毒性スクリーニング試験方法に関する情報共有セミナー」（2015 年）を開催するなどの活動をしてきた。これらの実績に基づいて、第 15 回 WPMN 会合（2015 年）にて、当該テーマに関するガイダンス文書の作成が WPMN の新規プロジェクトの候補となり、第 17 回 WPMN 会合（2017 年）では、正式なプロジェクトとして認定された。これは、気管内投与試験方法と 5 日間短期吸入試験方法と対象としたプロジェクトである。これから 2 年ほどかけて、それらの有用性の検討結果や標準的な試験方法を記述した報告書を取りまとめる予定である。この報告書が公開されれば、気管内投与試験の実施にあたって、国際機関での議論を踏まえた文書を参照することが可能になる。気管内投与試験の結果とその解釈の信頼性が向上することにより、事業者による気管内投与試験方法の活用と、ひいては事業者によるナノ材料のリスク管理が促進されることを期待している。

ナノマテリアルの国際規制動向

大塚 研一 (JFE テクノリサーチ株式会社)

2000 年初頭、米国は、ナノテクノロジーを 21 世紀の人類の繁栄と福祉に貢献する分野横断的な科学技術、基盤技術と位置付け、国家プロジェクト「National Nanotechnology Initiative; NNI」を開始した。EU を始め各国も同様な取り組みを実施しており、それらは現在も継続されている。ナノマテリアルは、サイズが極小であるため、既存物質であってもヒトや環境に与える影響が十分に知られておらず、初期には不適切な方法による実験結果で一般の不安を招く研究も発表された。大気汚染の一因であるナノ物質を含む超微粒子 (PM2.5) に肺への炎症性があることは認められており、代表的なナノ物質であり、新規な化学物質であるカーボンナノチューブの特定の範囲の径と長さのものに発がん性があることも確認され、既存物質のナノスケール物質についても規制が検討されている状況である。

各国のナノマテリアルの規制方法の特徴は、大きく分けると、新規物質のナノマテリアルのみ登録時に規制する米国型と、新規物質はもとより、既存物質のナノマテリアルは既存物質の登録の中で扱われるとする EU 型に分けられる。EU では REACH による全化学物質の段階的登録中であるという事情も関係している。

欧米では、ナノマテリアルの報告制度の採用が広がっており、EU 加盟国でもフランスをはじめ各国独自の取り組みがある。米国で 2017 年 8 月に発効した一回だけの報告とその総括や、EU が報告制度に代わるものと位置付けている公開ウェブサイト (ナノ材料の EU オブザーバトリ; EUON) の内容が注目される。

ナノマテリアルの有害性情報は、OECD によりテストガイドラインの制定/公開が進み、各国のプロジェクト等による研究が、広がりとし精細さを増しており、従来の「有害性は未解明である。」といわれた状況から脱しつつあるように思われる。その結果が今後の規制にどのように反映されるか、注視していく。

ISO/TC229 WG3 の動向

則武 祐二（株式会社リコー）

ISO/TC229/WG3 は 2006 年 6 月に東京で行なわれた第 2 回総会から実質上の議論が開始しました。それから 11 年の間に技術報告書を含めて 18 の標準が発行され、さらに現在、改定も含めて 12 の標準が検討されています。

標準の利用者としては、ナノ材料の製造者とナノ材料の取扱者が対象となります。ナノ材料の製造者は、ナノ材料の毒性等の評価を行い、製造現場で健康・環境・安全に関して悪影響を与えないようにし、廃棄処分を行なう際にも健康・環境・安全に悪影響がないように努める必要があります。ナノ材料の取扱者は、ナノ材料をナノ材料の製造者からの情報に基づき適切に扱うことによって、取り扱い時に健康・環境・安全に悪影響が出ないようにすると共に、最終消費者に安全に、安心して利用されるように情報提供することが望まれます。

これらのすべての段階に対して役立つように、ロードマップを定めて標準化が進められており、標準化の目的は、ナノ材料に係って、健康・環境・安全に関して悪影響を与えないことと、最終消費者に安全・安心に利用して頂くことです。

これまでの ISO/TC229/WG3 の活動と、今後に標準化が計画されているものについて理解し活用して頂ければ幸いです。

NBCIのナノ安全に関する活動状況

加藤 豊（一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会（NBCI））

ナノテクノロジービジネス推進協議会（NBCI）はナノテクノロジー関連企業が中心となって2003年に発足、日本のナノテクビジネスを早期に立ち上げるとともに、業界を牽引できるナノテクビジネスの基礎を築くことを活動目的としている。NBCIの主な活動はビジネスマッチング、政策提言活動、ナノテクノロジーの情報収集・分析、ISO等の標準化活動支援、安全性に関する情報発信等である。本講演会の主題である「ナノ材料の安全性評価の現在」に関連した活動は、NBCIにおいてもナノテクに関する産業創出上重要な課題と位置付けている。関係府省や研究機関と連携し、会員企業間の情報共有、共通課題設定とその取組み及び産業界のニーズ発信等を行っている。主な活動状況を列挙すると以下の通りである。

- ① ナノ安全の観点からの産業化促進を狙いとした活動
 - (1) カーボンナノチューブ（CNT）及びフラーレンを対象とした活動：
FAQ作成、安全性情報収集と見解整理/発信及びCNT安全基準作り等
 - (2) ナノ材料全般を対象とした活動：
新規分科会「ナノ材料安全分科会」設置（2017年10月）とその活動推進及び関連する他の協会・団体との連携等
 - (3) ナノ材料等の基準認証の仕組みに関する模索的検討
- ② ナノ材料に関する指針・標準化・規制等の分野及び計測・ばく露・安全性等の技術情報分野に大別した、情報入手・情報発信活動
- ③ 「ナノ材料の実用化促進のための目指すゴールの枠組み」を議論し内閣府主導の「ナノ安全に係る省庁横断検討会」を核に各省の課題設定につなげる活動
- ④ 標準化活動としてISO/TC229関連（ナノ材料判定のための簡易計測法の開発、国内審議委員会及び4分科会への意見提出等）及びOECD/WPMN情報収集とその対応等を中心とした活動