

令和6年度
経済産業省 委託調査報告書

令和6年度化学物質規制対策
(ナノ材料等に関する国内外の安全情報及び
規制動向等に関する調査)
報告書

令和7年3月
JFEテクノロジーサーチ株式会社

はじめに

ナノ材料は、抗菌加工、日焼け止め、化粧品などの日用品から、リチウムイオンバッテリー（電極添加剤）等の産業分野にまで幅広い用途があり、今後の更なる応用が期待されている。一方、その安全性を評価する方法が確立されていないことから、各国において予防的対応が取られており、例えば欧州においては、ナノ材料の届出・登録が各国で義務化の動きを見せ、フランス、ノルウェーでは 2013 年に、デンマークでは 2014 年に、ベルギーで 2016 年に、直近ではスウェーデンにおいて 2018 年から実施されている。また、2013 年より EU 化粧品規則が施行され、化粧品中に含まれるナノ材料に関し、安全性データの届出、表示等が義務づけられている。このような状況の中で、国際的な動きとして、OECD 工業ナノ材料作業部会 (WPMN) での有害性情報を収集するスポンサーシッププログラムにおいて、ドシエが整備され、公開される等、ナノ材料に関する科学的知見の蓄積は着実に進展しつつある。また、ナノ材料の開発も製品化に向けた具体的な取組みの中で、表面改質や複合材料の開発などによりナノ材料が複雑多岐にわたってきていることから、ナノ材料を含めた AdMa の安全性や規制での扱い等についても検討が開始されている。なかでも、開発から加工、使用、廃棄までも含めたサプライチェーン全体でのライフサイクル管理の必要性が重要視されており、欧州を中心に、「safe(r)-by-design」(SbD)と化学物質管理規制を結びつけようとする動きが活発化しており、ナノ材料に関しては OECD の WPMN において検討が開始されている。さらに、最近では、上記の SbD に持続可能性も含めた、「Safe and Sustainable by design」(SSbD)アプローチの検討が進められ、欧州プロジェクトを中心に、各種ツール開発等も進められている。

また、ナノ材料同様に、科学的検討が進められている化学物質の内分泌かく乱作用については海外、特に欧州において関心が高く、2018 年には、殺生物性製品及び植物保護製品に関して、規制対象として盛り込まれるとともに、内分泌かく乱作用の判断基準が策定されたところである。また、欧州では化粧品での利用を中心に、化学物質の安全性評価の検討が科学委員会を中心に進められているが、内分泌かく乱作用を有する物質に関する評価も多く確認されている。

さらに、欧州では 2020 年秋に新しい化学物質戦略が公表され、新たな化学物質管理に向けた取り組みが模索されており、欧州のこうした化学物質管理に係る新たな取組みは世界各国の化学物質管理政策にも影響を与える可能性があり注視が必要である。

本事業では、欧州及び米国を始めとした各国におけるナノ材料や内分泌かく乱物質の規制動向の把握、国際機関におけるガイダンス・テストガイドライン・規格等の調査、ナノ材料の安全性に関する情報の収集等を行うとともに、OECD/WPMN 試験プログラムへの我が国の対応を行った。

ここに、本事業で実施した調査等をまとめて報告書とした。本報告書が、我が国のナノ材料等の安全な管理、ナノ材料等の安全性に対する国際的貢献、ひいては我が国のナノテクノロジーの発展の一助となれば幸いである。

令和7年3月
JFE テクノリサーチ株式会社

目次

1. 国内外規制動向及び安全性情報	5
1.1. ナノ材料を含む AdMa に係る規制及び安全性動向	5
(1) 定義、規制やガイダンスの制定・改廃動向	5
1) ナノ材料	5
(i) 米国における動向	5
(a) 米国 EPA によるナノテクノロジー研究	5
(ii) 欧州における動向	6
(a) 化粧品	6
(b) 農薬	6
(iii) カナダにおける動向	7
(a) カナダ環境保護法における化学物質評価に関する計画	7
2) AdMa	9
(i) 欧州における動向	9
(a) 欧州 NSC (Network for Safety and sustainability of Chemicals and materials))	9
(2) 安全性に関する検討状況	14
1) ナノ材料	14
(i) 全般的な動向	14
(a) 欧州における動向	14
(b) 米国における動向	35
(ii) 二酸化チタンに関する動向	36
(a) 欧州	36
(iii) カーボンナノチューブ等炭素繊維に関する動向	44
(a) 日本における動向	44
(b) 欧州における動向	47
(c) 米国における動向	51
(iv) その他のナノ材料に関する動向	53
(a) 酸化亜鉛	53
(b) グラフェン	53
(c) セレン	54
(d) 二酸化ケイ素	55
(e) 量子ドット	55
2) AdMa	56
(i) リスク評価手法開発状況	56
(a) 欧州	56
(b) 日本と欧州	70
(c) その他:研究等	71
(3) 設計段階からの安全性確保 (Safe-by-design) に関する取組み状況	74

1)	OECDにおけるナノスケールの AdMa に対する SSbD の適用のための取組み	74
(i)	SSbD イノベーションのための信頼の構築と対話の強化に関する報告書	76
(ii)	OECD による持続可能性属性に関する調査	77
2)	欧州	78
(i)	EUON による炭酸カルシウムナノ粒子の SSbD に関するナノオピニオン	78
3)	オランダ	81
(i)	インフラ・水管理省と RIVM 共同による SSbD に関するエッセイ集	81
1.2.	化学物質の内分泌かく乱作用に係る規制及び安全性動向	81
2.	国際機関におけるガイダンス・テストガイドライン・規格等の動向	82
2.1.	OECD テストガイドラインに係る動向	82
(1)	WPMN における活動状況	82
1)	新規／改正テストガイドライン等の公表状況	82
2)	新規ガイドライン等の検討状況	82
2.2.	ISO 標準化の動向	83
(1)	出版済及び作業中の標準、技術仕様、技術レポート	83
1)	2023-2024 年に発行された規格の概要	92
(2)	WG3(健康・環境・安全関連)の動向	95
1)	プロジェクトの進行状況	95
(3)	AdMa 関連	97
3.	OECD/WPMN (Working Party on Manufactured Nanomaterials)	98
3.1.	OECD WPMN 関連会合等	98
(1)	WPMN24 会合	98
3.2.	OECD WPMN その他の活動	104
3.3.	各国のナノ材料及び AdMa に関する活動状況	105
(1)	オーストラリア	105
1)	規制全般	105
2)	定義関連	105
(2)	オーストリア	105
1)	規制全般	105
2)	安全性試験・評価関連	106
3)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	106
4)	SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究	107
(3)	カナダ	112
1)	規制全般	112
2)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	112
(4)	ドイツ	114
1)	規制全般	114
2)	安全性試験・評価関連	115

3)	試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連	116
4)	AdMa に関する取組み	116
5)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	116
6)	SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究	118
(5)	イタリア	118
1)	規制全般	118
2)	安全性試験・評価関連	119
3)	試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連	119
4)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	119
5)	SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究	121
(6)	日本	122
1)	規制全般	122
2)	安全性試験・評価関連	122
(7)	韓国	123
1)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	123
(8)	オランダ	123
1)	試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連	123
2)	AdMa に関する取組み	124
3)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	124
4)	SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究	126
(9)	南アフリカ	126
1)	規制全般	126
(10)	スウェーデン	127
1)	規制全般	127
2)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	127
3)	SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究	128
(11)	英国	128
1)	規制全般	128
2)	安全性試験・評価関連	129
3)	試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連	129
4)	AdMa に関する取組み	129
5)	安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略	130
(12)	米国	131
1)	規制全般	131
(13)	欧州	131
1)	規制全般	131
2)	試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連	131
3.4.	2025-2028 年作業計画と今後の WPMN の活動	132

(1) CBCからの次期作業計画に関する提案	132
(2) ナノ材料の安全性に関するプログラム	132
• 添付資料	134

1. 国内外規制動向及び安全性情報

OECD等で議論されているナノ材料を含むアドバンスドマテリアル(Advanced Materials: AdMa)及び化学物質の内分泌かく乱作用に関する化学物質管理、規制等の動向及び安全性情報を収集・整理した。

1.1. ナノ材料を含む AdMa に係る規制及び安全性動向

ナノ材料及び AdMa(混合物・複合材を含む)における、1)定義、規制やガイダンスの制定・改廃動向、2)AdMa 及びナノ材料の安全性に関する検討状況、3)ナノ材料や AdMa に関連した設計段階からの安全性確保(Safe-by-design)に関する取組み状況、に関する情報について、米国及び EU(欧州連合)のほか、ドイツ、フランス、オランダ、英国、カナダ、アジア諸国(中国・韓国等)等を中心に情報収集を行った。これらの収集した情報は 3 か月ごとに定期報告として取りまとめ「添付資料-1:ナノ EHS に関する国内外の安全情報及び規制動向定期報告」として添付している。

(1) 定義、規制やガイダンスの制定・改廃動向

ナノ材料及び AdMa の定義、また人健康・環境安全に係る規制等について、米国及び EU を中心に、現状及び今後の方向性について情報収集・分析を行った。

1) ナノ材料

(i) 米国における動向

(a) 米国 EPA によるナノテクノロジー研究

2024 年 4 月 2 日、米国環境保護庁(EPA)は「Advancing Environmental Safety: Celebrating 20 years of Nanotechnology Research at EPA」と題する研究最新情報¹を掲載した。この情報には、EPA はナノテクノロジー関連研究において連邦政府、州政府、産業界、国際社会にまたがって協力していると記載されている。内部でのナノテクノロジー研究に加え、EPA は、Science to Achieve Results(STAR)や Small Business Innovation Research(SBIR)プログラムなどの外部助成金プログラムを通じて、ナノテクノロジー関連研究を支援している。本情報によると、EPA のナノテクノロジー環境研究は、2021 年国家ナノテクノロジーイニシアチブ(NNI)戦略計画及び 2011 年 NNI 環境・健康・安全研究戦略(NanoEHS 戦略)に導かれている。

本情報によると、EPA の研究プログラムは、ナノ材料データの収集と採掘を継続するとともに、新たな特性評価方法を開発する予定である。EPA は、有害物質規制法(TSCA)や連邦殺虫・殺菌・殺鼠剤法(FIFRA)を含む環境法令の施行に関連する曝露及び有害性評価に情報を提供し、リスクに基づく決定を支援するために、この研究を利用している。本情報によると、EPA の今後の研究の方向性は以下の通りである：

- ナノ農薬：炭素質ナノ材料を含む農薬の同定枠組みを作成し、物理的・化学的特性と環境中における輸送を決定し、流域における環境影響を決定する；

¹ <https://www.epa.gov/sciencematters/advancing-environmental-safety-celebrating-20-years-nanotechnology-research-epa>

- ナノプリンター: 積層造形／三次元(3D)プリンティングによるナノ粒子付随排出の定量化、及びエアロゾルと揮発性有機化合物への曝露に関する現実的な推定に関する作業を継続する;
- **NaKnowBase** データベース: **EPA** の新規データの取り込みを継続し、連邦パートナーとのナノ材料環境衛生・安全性データの相互運用性向上を強化する;
- ナノセンサー: 飲料水及び大気汚染物質の検出と浄化、ならびにパー及びポリフルオロアルキル物質 (PFAS) などの緊急かつ新興の懸念汚染物質 (**Contaminants of Immediate and Emerging Concern :CIEC**) を特定するためのナノセンサーの使用;
- ナノプラスチック: 検出、特性評価、運命、輸送、人及び水生生物の毒性。
- 学生の研修、ポスドク研究者の雇用、及び次世代の **EPA** 研究者を育成するための研究助成金の支援を通じた、将来の専門知識の能力構築。

(ii) 欧州における動向

(a) 化粧品

a) 欧州委員会による化粧品規則改正

2024 年 3 月 15 日、欧州委員会は化粧品規則の改正を欧州連合官報²に掲載した。

本改正により、以下のナノ材料が附属書 II(化粧品禁止物質)に追加された。2025 年 2 月 1 日以降、これらのナノ材料を含む化粧品を欧州連合(EU)で上市してはならない。2025 年 11 月 1 日以降、これらのナノ材料を含む化粧品を EU 市場で入手可能にしてはならない:

- スチレン/アクリレート共重合体(ナノ)及びスチレン/アクリレート共重合体ナトリウム(ナノ);
- 銅(ナノ)及びコロイド状銅(ナノ);
- コロイド銀(ナノ);
- 金(ナノ)、コロイド金(ナノ)、金チオエチルアミノヒアルロン酸(ナノ)、アセチルヘプタペプチド-9 コロイド金(ナノ);及び
- 白金(ナノ)、コロイド白金(ナノ)、アセチルテトラペプチド-17 コロイド白金(ナノ)。

また、附属書 III(示された条件下以外では禁止される物質)に以下のナノ材料が追加された。2025 年 2 月 1 日以降、このナノ材料を含み、制限に従わない化粧品を EU 市場で上市してはならない。2025 年 11 月 1 日以降、このナノ材料を含む化粧品を EU 市場で入手可能にしてはならない:

- ハイドロキシアパタイト(ナノ)

(b) 農薬

a) 欧州農業におけるナノテク農薬の規制更新

2024 年 5 月 17 日付で ECHA の EUON が発表し、2024 年 11 月に公表された論文³によれば、ナ

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024R0858&qid=1711724787760>

³ 論文「Collection and review of information on nanomaterial-based and nano-enabled plant protection products, biocidal products and fertilizing products」:

ノ農業化学品の新興技術を管理するための新たな EU 規制を求め、安全性と持続可能な農業成長のバランスを取ることを求めている。

欧州化学品庁(ECHA)が委託した包括的な 2024 年報告書では、EU 域内におけるナノ素材をベースとした植物保護、殺生物、及び施肥製品の使用に際して、重大な規制の欠如が指摘されている。Innovamol Srl が実施したこの報告書では、化学物質のリスクと環境への影響を低減しながら農業の生産性を向上させる可能性を強調し、ナノ農薬を管理するための新たな規制枠組みを推奨している。

この報告書では、従来の農業製品に代わる効果的な選択肢として、ナノ農薬へのシフトがますます進んでいることを強調している。肥料、殺菌剤、殺虫剤などのナノ製剤の主な利点は、活性成分をより正確に届ける能力にあり、使用する化学物質の量を減らし、非標的生物を保護し、作物の収穫量と耐性を向上させる可能性がある。

100 ナノメートル以下の粒子を含む農薬として定義されるナノ農業化学品は、より優れた効果と標的を絞った供給が示されている。その例としては、栄養分の分布を損なうことなく植物の成長を促進する酸化亜鉛ナノ粒子や、塩分条件下で光合成を促進する酸化チタンナノ粒子などがある。

ECHA の報告書は、ナノ粒子に特化した規制の必要性を強調し、殺生物性製品規則(EU) 528/2012 に盛り込まれているにもかかわらず、植物保護製品規則(EC) No. 1107/2009 及び肥料製品規則(EU) 2019/1009 にはナノ粒子に関するガイドラインが欠けていると指摘している。ナノテクノロジー特有の規制がないため、安全性評価、透明性、ナノ農薬の市場認可に一貫性が欠けている。

報告書では、ナノテクノロジー特有の定義とラベル表示の実施、ナノ農薬を追跡するための規制データベースの確立、製造業者向けの通知システムの構築を推奨している。EUON が監督する EU レベルのデータベースは、透明性の高い市場アクセスを促進し、規制当局や利害関係者がこれらの AdMa を効果的に管理するのに役立つ可能性がある。

ナノ農薬の潜在的可能性とリスクの両方を認識した上で、本報告書は、義務的な毒性試験、安全性評価の強化、データギャップに対処するための系統的レビューの実施を提言している。ナノ農薬は環境への影響を低減するなどの利点をもたらす一方で、その長期的な健康及び生態系への影響は依然として不確かである。本報告書では、一部のナノ材料の用途における酸化ストレス及び遺伝毒性に関連する潜在的な安全性の懸念についても強調し、濃度と適用方法の規制の重要性を強調している。

ECHA の報告書は、欧州食品安全機関(EFSA)や EUON が管理し、EFSA と連携して、明確な使用ガイドラインを確立し、欧州全域で持続可能なナノ農業化学品の実践を推進することを求めている。

(iii) カナダにおける動向

(a) カナダ環境保護法における化学物質評価に関する計画

2024 年 10 月 5 日、カナダの環境大臣はカナダ官報⁴に化学物質の評価に関する提案された優先計

https://euon.echa.europa.eu/documents/2435000/3268573/echa_2022_512_pesticides_and_fertilizers.pdf/25083425-4877-a9d2-79a8-6f70b141e420?t=1733312207887

⁴ <https://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2024/2024-10-05/html/notice-avis-eng.html#ne2>

画⁵を発表した。

1999年カナダ環境保護法(CEPA)の2023年改正により、環境大臣と保健大臣は2025年6月までに「スケジュールを伴う計画を策定し、協議し、公表する」ことが義務付けられている。優先計画は、今後数年間にカナダで物質に対処するために計画されている活動を説明するアプローチを示している。

優先評価物質の候補リストと優先順位の根拠には、以下のものが含まれる。

● 評価の優先対象物質: 特定物質

- ナノスケール銀(CAS RN 7440-22-4、以下 ナノ銀): カナダは、現在カナダで流通しているナノ材料について、生態系及び人体へのリスク評価を行う取り組みの一環として、ナノ銀を特定した。カナダによると、CEPAの下で実施された既存物質の評価では、銀のナノスケール形態は明確に考慮されてこなかった。ナノ銀は、多種多様な商業製品や消費者向け製品に使用されており、ナノ銀の合成能力の進歩により、ナノ銀を「運動用衣類、寝具、化粧品、医療機器などの一般的な消費者向け製品に含浸させる」という革新が可能になった。カナダはさらに、ナノ銀は「電気及び光学用途にも有用である」と指摘している。カナダは、ナノ銀が人体や環境に有害である可能性を示す証拠があるとしている。研究では、銀ナノ粒子への曝露と生殖・発達への影響との関連性が報告されており、神経毒性に関する証拠もある。また、ナノ銀に関する予備調査では、特に浮遊生物や細菌種に対する高い水生毒性も示唆されている。ナノ銀は、2015年のナノ材料の商業状況を把握するための情報収集イニシアチブに基づき、カナダで商業化されていることが判明した。作業計画によると、カナダは2024年秋に評価活動を開始する予定である。
- ナノ酸化亜鉛(CAS RN 1314-13-2): カナダは、現在カナダで商業化されているナノ材料について生態系及び人の健康リスク評価を行うイニシアチブに基づき、ナノ酸化亜鉛を特定した。ナノ酸化亜鉛は、CEPAの下で実施された既存物質の評価では明確に考慮されてこなかった。カナダによると、2015年の情報収集イニシアチブと、特定のナノ材料の商業状況を把握するための2020年の追加フォローアップに基づき、ナノ酸化亜鉛は年間79,000キログラム(kg)の量でカナダに輸入されており、子供向け又は子供が使用する製品(例: 玩具、日焼け止めローション)や食品包装、医薬品、パーソナルケア製品、化粧品など、さまざまな消費者向け製品に使用されていることが報告されている。カナダは、ナノ酸化亜鉛が人体や環境に有害である可能性があるという証拠があること、ナノ酸化亜鉛がナノ粒子効果と亜鉛イオンの放出により水生生物に影響を与える可能性があることを指摘している。ナノ酸化亜鉛への曝露による生殖毒性及び発達毒性の懸念があり、反復投与による経口摂取及び吸入曝露による潜在的な危険性は中程度である。ナノ酸化亜鉛は、哺乳類細胞において遺伝毒性作用を発揮する可能性がある。作業計画によると、カナダは2026年夏にナノ酸化亜鉛の評価活動を開始する予定である。

⁵ <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/canadian-environmental-protection-act-registry/implementing-modernized-cepa/plan-of-priorities-landing-page/proposed-plan-of-priorities.html>

● 評価の優先対象物質:以下のグループに属する特定物質

- ナノスケール形態酸化ニッケル:カナダは、現在カナダで流通しているナノ材料について生態系及び人体へのリスク評価を行う取り組みの一環として、ナノスケール形態酸化ニッケルを特定した。ナノスケール形態酸化ニッケルは、**CEPA** に基づき実施された既存物質の評価では明確に考慮されてこなかった。カナダによると、ナノスケール形態酸化ニッケルは、エネルギー貯蔵用、磁性材料用、熱電、触媒、光触媒用途の商業用及び消費者向け製品に使用されている。カナダは、ナノスケール形態酸化ニッケルは環境中の生物に酸化ストレスや毒性をもたらすことが知られていると述べている。非ナノスケール形態の酸化ニッケルは、**1994** 年に評価され、人に対する発がん性の可能性があるとして、他のニッケル化合物とともに **CEPA** スケジュール 1(有害物質リスト)に追加された。カナダは、ナノスケール形態酸化ニッケルが、**2015** 年のナノ材料の市販状況を判断するための情報収集イニシアチブに基づき、カナダ国内で商業的に流通していることが判明したと指摘している。さらに、ナノスケール形態酸化ニッケルの使用が増加していることから、環境や人体への曝露の可能性が高まっている可能性がある。提案されているアプローチは、ナノスケール形態酸化ニッケルのリスク特性評価を実施し、ナノスケール形態に対する特定のリスク管理措置が必要かどうかを判断することである。作業計画によると、カナダはグループ内の物質の評価活動を早ければ**2024** 年の秋に開始する予定であるが、その他の物質の評価活動は**2026** 年の夏に開始する予定である。
- ナノスケール形態二酸化チタン:カナダは、現在カナダで流通しているナノ材料が環境及び人間の健康リスク評価を受けることを確実にするためのイニシアチブの一環として、ナノスケール形態二酸化チタンを特定した。ナノスケール形態二酸化チタンは、**CEPA** の下で実施された既存物質の評価では明確に考慮されてこなかった。カナダは、**2015** 年の情報収集イニシアチブと、特定のナノ材料の商業状況を把握するための**2020** 年の追加フォローアップに基づき、ナノスケール形態二酸化チタンが**2014** 年にカナダに大量(**60** 万 **kg** 以上)に輸入され、セルフケア製品、塗料及びコーティング剤、接着剤、シーリング剤など、さまざまな消費者向け製品に使用されていることが報告されたと述べている。カナダによると、ナノスケール形態二酸化チタンは水環境下で光活性化し、水生生物に酸化ストレスや潜在的な毒性をもたらす可能性がある。国際がん研究機関(**IARC**)は二酸化チタンをグループ **2B**(人に対して発がん性がある可能性がある)に分類している。ナノスケール形態二酸化チタンは、遺伝毒性、神経毒性、心血管系、生殖機能に悪影響を及ぼす可能性がある。また、吸入曝露により肺障害や炎症を引き起こす可能性もある。作業計画によると、カナダは**2026** 年夏にグループ内の物質の評価活動を開始する予定である。

2) **AdMa**

- (i) 欧州における動向
- (a) 欧州 **NSC**(**Network for Safety and sustainability of Chemicals and materials**))
- a) 欧州 **NSC** による **SSbD** に関わるロードマップ

2024年6月17日、欧州のNSCは、差し迫った環境と健康への懸念に対処するため、SSbDの導入促進に関わる課題等を整理した「安全で持続可能かつ革新的な材料に向けたロードマップ 2024-2030」⁶ (NSC ロードマップ)と題する包括的なロードマップを発表した。この戦略文書は、革新的であるだけでなく、安全で持続可能な AdMa の開発と使用への道筋を概説したものである。本 NSC ロードマップは、欧州委員会が第2次 Horizon Europe 戦略計画及び産業リーダーシップのための AdMa に関する最近の EC コミュニケーション⁷で提示した、材料に関する EU のための革新的 AdMa (IAM4EU)⁸ パートナーシップの発展のためのガイダンスとなるものである。

Safe-by-Design (SbD) に関する説明として、NSC ロードマップでは、SbD の原則を材料、製品、プロセスの開発と生産に適用することで、コストと節約の両方を実現することができるため、SbD は材料開発の可能な限り早い段階で安全性を考慮し、(非常に) 有害な化学物質や材料の使用を避ける／最小限に抑えることを目的としている、と説明している。

さらに、SbD は SSbD へ拡張されたが、SSbD は材料やプロセスの環境フットプリントを考慮し、資源消費、エネルギー使用、廃棄物発生を最小限に抑えることを目指す、と説明されている。これには原材料の採取から廃棄までの製品のライフサイクルを評価し、環境への悪影響を低減する方法を特定することも含まれる。

また、革新的な AdMa は、欧州のグリーン・ディールやゼロ汚染行動計画で概説されている主要な目標に取り組むことを目的とした、新しい機能性を有しており、これらの材料は、グリーンとデジタルの両方の移行を促進し、循環型で強靱な経済を育成し、安全で持続可能な欧州社会に貢献する上で極めて重要な役割を果たす、と考えられている。さらに、ナノ材料は、革新的な AdMa の重要なサブセットを構成していることから、ナノ材料とバルク材料の区別と共通点を幅広く探求してきたナノ材料コミュニティによって開発された専門知識を活用することで、様々なタイプの材料に SSbD の原則を導入するための貴重な基盤が得られる、として、これまでのナノ材料における安全性等に関する取組みが AdMa に活かせる、と説明している。

NSC により提示された主要な分野は、以下の 11 分野：

- ① ナノ材料から先端・革新的材料(advanced and innovative materials)まで、
- ② イノベーションにおける安全性の統合 (SbD とグループ化アプローチ)、
- ③ SbD から SSbD へ (イノベーション・プロセスにおける持続可能性の統合)、
- ④ 循環型経済の前提条件としての SSbD、

⁶ ROADMAP TOWARDS SAFE AND SUSTAINABLE ADVANCED AND INNOVATIVE MATERIALS. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037024001612>.; <https://www.nanosafetycluster.eu/nsc-publication-roadmap-safe-and-sustainable-advanced-and-innovative-materials-2024-2030/>

⁷ COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS. Advanced Materials for Industrial Leadership (2024.2.27): https://research-and-innovation.ec.europa.eu/document/download/0fcf06ea-c242-44a6-b2cb-daed39584996_en?filename=com_2024_98_1_en_act_part1.pdf

⁸ Innovative Materials 4 EU (IM4EU): https://research-and-innovation.ec.europa.eu/news/all-research-and-innovation-news/commission-proposals-new-candidate-european-partnerships-are-now-public-2023-07-17_en

- ⑤研究成果のデジタル化(**FAIR** 原則⁹とデータ管理)、
- ⑥規制への備えとガバナンス、
- ⑦調和と標準化、
- ⑧ガバナンスの組織化、
- ⑨**SSbD** の翻訳と価値化、
- ⑩コミュニケーション、意識向上、トレーニング、
- ⑪一般的な研究ニーズ。

各分野の概要は下記のとおり。

① ナノ材料から先端・革新的材料(**advanced and innovative materials**)まで

- **SSbD** の導入の必要性:**AdMa** は、意図的に設計することで、標準的な化学物質がもたらす環境と健康の安全性の問題(残留性、移動性、内分泌かく乱特性など)を排除できる(可能性がある)だけでなく、より高い持続可能性が達成される可能性がある
- **AdMa** のユニークな特性を扱う基礎研究や規制ガイダンスの不足:これらのギャップを埋めるために、毒性試験の効率化・予測性・堅牢性の向上、試験法の開発・改訂・バリデーション・標準化/整合化、の取組みの必要性。

②イノベーションにおける安全性の統合(**SbD**とグループ化アプローチ)

- 産業界が規制要件を遵守するために必要な安全関連情報とデータをコスト効率の高い方法で作成し、残存するリスクについて効果的にコミュニケーションするのに役立つ
- **SSbD** フレームワークを産業界で運用できるようにするために、さらなる方法論の更新が必要である
- そのために、調和された基準、**SbD** 実施方法に関するガイダンス、**FAIR** データ、専門知識とトレーニング、試験方法と **NAMs**(新アプローチ方法論;**New Approach Methodologies**)、実現可能な環境、が重要となり、**NAMs** にはより迅速で効率的な毒性試験が期待できる
- さらに、ハザード評価と曝露評価の両面で、より人間に関連した意思決定を可能にすることで、現在の規制の状況を根本的に変える可能性を秘めている

③**SbD** から **SSbD** へ(イノベーション・プロセスにおける持続可能性の統合)

- **SbD** から **SSbD** への拡張に伴い必要となる持続可能性の側面への新たな配慮に関する問題点:持続可能性の調和基準の欠如、持続可能性のためのデータ管理と **FAIR** データの不足、多分野にわたる専門知識、方法とツール
- リスクと持続可能性のガバナンスの観点からは、調和され検証された安全性と持続可能性の評価方法論が必要

⁹ 研究データの管理と共有を促進するためのガイドライン:Findability(見つけられる), Accessibility(アクセスできる), Interoperability(相互運用できる), and Reuse(再利用できる)

- 技術革新プロセスの初期段階から全体にわたって分析するための、ライフサイクルアセスメント (LCA) アプローチとリスク評価を組み合わせた統合的なツールが必要

④サーキュラー・エコノミーの前提条件としての SSbD

- SSbD のアプローチは、産業界が研究とイノベーションのプロセスに適用できる包括的なデータ主導の方法論となる可能性を秘めている
- 業界向けのガイダンスの開発やコスト分析を含めたガイダンスが必要
- SSbD 製品の循環性指標の開発や、循環型経済で最高のパフォーマンスを発揮するために、SSbD を安全で持続可能な製品や素材を設計するための独自の方法論として標準化する
- マーケティングクレーム、エコラベル、デジタル製品パスポートのために、信頼できる科学的根拠に基づいた情報を提供することが必要

⑤研究成果のデジタル化 (FAIR 原則とデータ管理)

- 安全で持続可能な材料を開発するための礎石は、既存のデータ(イノベーションの初期段階)と新たに生成されたデータ(イノベーションの後期段階)の両方を繰り返し再利用し統合すること
- AdMa は、その先端用途に求められる高い機能性を提供すると同時に、完全なバリューチェーンとライフサイクルを考慮した、安全性と持続可能性の改善された性能を示す必要がある
- SSbD 材料を開発するためには、これらすべての基準を評価・予測するためのツールやデータにアクセスする必要がある。ツールは、材料の開発段階(デザインアイデア、ラボスケール、パイロットプラント、生産)に応じて、処理能力やコストをスケールアップする必要がある
- 既存のデータと、利用可能なあらゆる情報源からの安全性／持続可能性予測モデルを最適に利用することで、in vivo 実験を減らす必要がある
- これらの達成のための取り組み: SSbD 基準をデジタル材料パスポートに統合する、材料のデジタルエコシステムと FAIR データ管理原則に合致するよう、規制環境下で生成又は使用されるデータの文書化に関する新たな基準(OECD 調和テンプレートなど)づくり、データ駆動/AIと物理学ベースのアプローチを用いた新しい革新的な統合ワークフローの適用、FAIR 原則を実施するためのコミュニケーション、意識の普及、指導、支援の実施、サービスプロバイダーの利用

⑥規制への備え

- 規制当局が適切な行動をとるために、十分に早い段階でイノベーションを認識し理解し、必要に応じて適切な規制手段を修正又は開発することが必要
- そのために、規制当局が革新的な AdMa のようなイノベーションの安全性(及び持続可能性)に対処するための体系的なアプローチが必要
- 安全性と持続可能性のガバナンスのための体系的アプローチに含めるべきもの: 先見的アプローチ、信頼された環境(TE)、知識、情報、専門知識を交換するプラットフォーム、タイムリーな行動を確実にとるためのモニタリング&評価システム

⑦調和と標準化

- 規格と OECD テストガイドライン(TGs)は、化学物質規制の実施を助け、試験結果とデータの比較可能性を確保し、産業界の規制遵守を支援する
- 一方で、従来の化学物質用に確立された TG は、ナノ材料(NM)やその他の(Advanced)材料には、これらの材料特有の(物理的)特性のため、必ずしも適用できない場合があり、ナノ材料の安全性を確保するための国際的に認められたガイドラインが必要
- 曝露や特に持続可能性に関する試験法の開発は遅れていることから、曝露と持続可能性に向けた手法の開発が必要
- OECD TG のように、試験法を国際的に受け入れられるようにするためには、バリデーションを実施するか、少なくとも国際的なコンセンサスを得る必要がある
- そのために EU の協調的な取り組み、OECD TG のタイムリーな開発の促進、が求められる

⑧ガバナンスの組織化

- レジリエンスと持続可能な R&I は、長期的なビジョンによって特徴付けられ、ナノ材料、AdMa、化学物質をベースとした製品は、持続可能性の異なる次元(すなわち、健康、環境、社会、経済)において、長期的には社会が負担すべきトレードオフをもたらす
- このトレードオフの評価とバランスは、安全性と持続可能性評価の 5 段階アプローチ(ステップ 5-社会的・経済的持続可能性評価)に不可欠な部分である
- ステップ 5 を現在の枠組みにおける要求事項として位置づけることは不可能であった
- 上記の点に関して、それぞれの製品開発に最も関連する利害関係者と定期的に協議する仕組みが必要であり、データ、情報、知識の質を評価し、透明性を高めるための方法が必要である

⑨SSbD の翻訳と価値化

- SSbD の知識と応用の専門知識のギャップを埋めることが重要。取り組むべきニーズとしては:インフラ/知識/技能へのアクセス、信頼できる「科学/研究-産業」インターフェース、国境を越えた市場アクセス、メソッドの使用に関するガイドライン、持続可能性を確保/向上させるための貢献の可視化

⑩コミュニケーション、意識向上、トレーニング

- 能力開発とコミュニケーション
- 革新的な AdMa の長所と短所についての認識

⑪一般的な研究ニーズ

- 革新的な AdMa の開発と販売を成功させるために考慮すべき事項:曝露製造から廃棄までのライフサイクルを通じた、潜在的な環境と健康への影響(慢性的な曝露の影響)の特定、AdMa に関する明確で効果的な規制の枠組みの確立、標準化された試験プロトコルの開発による AdMa の安全性の一貫した評価

(2) 安全性に関する検討状況

1) ナノ材料

(i) 全般的な動向

(a) 欧州における動向

a) 欧州 EFSA による検討

① 食品及び飼料分野におけるナノ粒子のリスク評価への適用に向けた NAMs のレビュー:現状と課題

2024 年 9 月 16 日付で欧州 EFSA により「Review of New Approach Methodologies for Application in Risk Assessment of Nanoparticles in the Food and Feed Sector: Status and Challenges」(食品及び飼料分野におけるナノ粒子のリスク評価への適用に向けた NAMs のレビュー:現状と課題)¹⁰が発表された。本レポートは、EFSA NAMS4NANO プロジェクトの下でまとめられたものである。EFSA NAMS4NANO プロジェクトの最初の公募「化学物質リスク評価における新しいアプローチ方法論の統合:ナノスケールの考慮事項を扱ったケーススタディ」は、以下の 3 つのロットに分割された。

- Lot1: ツールの見直しと「NAMs 適格性認定システム」の開発
- Lot2: リスク評価のケーススタディ
- Lot3: 方法論及び一般的なケーススタディ

本レポートは Lot1 (ツールの見直しと「NAMs の適格性認定システム」の開発)の一環で作成された。

現在、動物実験代替法は NAM として総称されることが多く、通常、in silico、in chemico、in vitro、ex vivo 手法のほか、ハイスループットスクリーニング、ハイコンテンツ法などのオミクス手法も含まれる。本レポートでは、NAMs について次のように定義されている。

化学物質の有害性(トキシコダイナミクス及びトキシコキネティクスを考慮)及び曝露に関する情報を提供することで、動物実験を行わずに化学物質のリスク評価を支援する有用な情報を提供できる技術、方法論、アプローチはすべて、New Approach Methodologies (NAMs)として見なされる。

本レポートでは、食品及び飼料セクターにおいて NAMs をナノ材料に適用した際にリスク評価に有用と考えられる NAMs についてレビューしている。結論としては、規制目的のリスク評価に用いるナノ材料関連 NAMs のバリデーションにはより多くのリソースが必要となることが示されている。本レビューでは比較的成熟していると考えられるナノ材料関連 NAMs を対象に、3 つの一般的推奨事項を提案している。

- i. 成熟していると判断された NAMs を選定し、規制・バリデーションの専門家と討議すること
- ii. ナノ材料に特異的なリスク評価のケーススタディにおいて当該 NAMs を適用し、課題、不確実性とともにそのポテンシャルを深く探求すること
- iii. ナノ材料関連 NAMs の開発と標準化(OECD WPMN レベルなど)に特別な注意を払い、EU の規制当局(EFSA、ECHA、EMA など)から統一された一貫したサポートを提供すること

¹⁰ <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8826>

また、本レポートでは、EFSA Guidance on Nano-RA(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹,以下“EFSA ガイダンス”)に沿って、安全性評価でナノスケールの考慮が必要なすべてのマテリアルに「ナノ」という用語を用いている。2022/C 229/01(EC, 2022)に基づいて欧州委員会が勧告したナノ材料の定義を満たしていない場合でも、ナノスケール画分を含むバルク材料にも適用される可能性がある。

EFSA ガイダンス § 1.3 では、本ガイダンスが適用されるナノ材料を以下のように規定している。

- a) 新規食品規則(EU) No 2015/2283 の工業ナノ材料の定義の基準を満たすこと。
- b) FCM(食品接触マテリアル)の製造に使用される物質で、食品への接触を意図するプラスチックに関する欧州委員会規則(EU) 10/2011 の第 9 条(2)に従いナノフォームであるか、食品への接触を意図するアクティブでインテリジェントな材料及び成形品に関する欧州委員会規則(EC) No 450/2009 の第 5 条(2)(c)(ii)に従い、より大きなスケールの場合と明らかに異なる機能物理・化学特性を示す粒子サイズに意図的に設計されたもの。
- c) PPP(Plant Protection Products; 植物保護製品)中の活性物質であり、ナノ特異的な明確化を導入する委員会規則(EU) 2018/1881 及び(EU) 2020/878 の規定に従ってナノフォームで構成されている、又は含んでいる。ナノ粒子特有の明確化を導入するために REACH 規則の附属書 I、II、III、VI、VII、VIII、IX、X、XI 及び XII を修正する、又はナノフォームの共配合剤を含む PPP であること。
- d) 上記の法的定義(a、b、c)を満たさないが、ナノスケールでの評価を必要とする小粒子の割合からなるか、又はそれを含む。これは、規制対象の食品及び飼料セクターでの申請に関する情報要件を定め、小粒子の割合の存在を評価する基準を確立した「粒子 TR に関する指針」に従って特定されている。
- e) ナノ構造マテリアル又はナノキャリア(EFSA ガイダンス附属書 D.5)の形態で製剤化されたマテリアルを含むマテリアルであり、例えば、マテリアルの大きな比表面積に関連するナノスケールの特性又は非ナノ材料と比較して異なるトキシコキネティクス挙動(すなわち、吸収、分布及び／又は代謝における有意な変化)を保持し得るものである。

上記の一般的推奨事項を導くため、本レポートでは、EFSA NAMs Roadmap(Escher et al., 2022a¹²)と ECHA の NAMs に関する報告書(EUON, 2023¹³)を主要なデータソースとして参照している。

表 1-1 食品及び飼料分野関連のナノに特化した NAM を確認するためのデータソース

	情報源	主目的	制約事項
1	EFSA Guidance on Nano-RA (EFSA Scientific Committee, 2021a)	ナノ特有の評価を必要とするマテリアルの特定と評価 ナノ材料リスク評価の枠組みと一般的なガイダンスの提供	吸入及び経皮経路は特に考慮されていない。通常、方法は指定されていない。
2	EFSA NAMs Roadmap (Escher et al., 2022a ¹²)	食品及び飼料セクター向けの NAMs	レビューの範囲外のナノ材料、吸入及び経皮経路は対象外
3	ECHA report on NAMs for NMs (EUON, 2023) ¹³	非特異的 NAMs	食品及び飼料セクターに特化していない 下記のいくつかの側面が欠けている:

¹¹ EFSA Scientific Committee, 2021a. Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health. EFSA Journal, 19(8):6768, 111 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6768. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6768>

¹² Escher SE, et al., 2022a. Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment. EFSA Supporting Publications, 19:153. doi: 10.2903/sp.efsa.2022.EN-7341

¹³ EUON Jagiello K, et al., 2023. Nano-specific alternative methods in human hazard/safety assessment under different EU regulations, considering the animal testing bans already in place for cosmetics and their ingredients. Available online: <https://euon.echa.europa.eu/reports>

	情報源	主目的	制約事項
			1) <i>in vitro</i> 消化/溶解を含む物理化学的特性の評価が考慮されていない 2) 細胞毒性、酸化ストレス、炎症誘発性、バリア障害など、ナノ材料に関連する「エンドポイント」が特にカバーされていない 3) NAM の枠組みが考慮されていない

本レポート Table 1.を JFE テクノリサーチで仮訳

本レポートでは以下の観点からレビューを実施している。

- A) NAMs のフレームワーク
- B) 物理化学的特性評価のための NAMs
- C) 曝露評価のための NAMs
- D) *in vitro* 及び *in vivo* 試験のための段階的フレームワーク
- E) トキシコダイナミクスのための NAMs:遺伝毒性と初期スクリーニング
- F) トキシコキネティクスのための NAMs
- G) トキシコダイナミクスのための NAMs:より高層上位の局所及び全身的毒性試験

各項目の要点は以下のとおり。

A) NAMs のフレームワーク

単純な毒性学的エンドポイントに対しては動物実験を単一の NAMs に置き換えることが可能だが、より複雑で上位階層のエンドポイントの場合には、統合的なアプローチが必要となる。このアプローチには、*in silico*、*in chemico*、*in vitro*、*ex vivo* などのアプローチと、物理化学的特性評価データ、トキシコダイナミクス、トキシコキネティクス、メカニズムに関する情報が組み合わせられる。

i. 有害転帰経路(AOP)

有害転帰経路(AOP)は、NAMs フレームワークの開発において重要な役割を果たす。現在までに、合計 470 の AOP が AOP wiki(ver. 2.7、March 30, 2024¹⁴)にある。近年、定量的 AOP(qAOP)の概念が開発された(Perkins et al., 2019¹⁵; Spinu et al., 2020¹⁶)。qAOP はリスク評価のための重要なツールと見なすことができ(Paini et al., 2022¹⁷)、証拠の重み付けと確率的又はメカニズム的モデルに基づいて構築された種々のタイプが存在する(Spinu et al., 2020¹⁶)。OECD WPMN が支援するプロジェクト「Advancing Adverse Outcome Pathway Development for Nanomaterial Risk Assessment and Categorization」(OECD WPMN AOP プロジェクト)で

¹⁴ AOP-Wiki <https://aopwiki.org/>

¹⁵ Perkins EJ, et al., 2019. Building and Applying Quantitative Adverse Outcome Pathway Models for Chemical Hazard and Risk Assessment. *Environ Toxicol Chem*, 38:1850-1865. doi: 10.1002/etc.4505

¹⁶ Spinu N, et al., 2020. Quantitative adverse outcome pathway (qAOP) models for toxicity prediction. *Arch Toxicol*, 94:1497-1510. doi: 10.1007/s00204-020-02774-7

¹⁷ Paini A, et al., 2022. Towards a qAOP framework for predictive toxicology - Linking data to decisions. *Comput Toxicol*, 21:100195. doi: 10.1016/j.comtox.2021.100195

は、ケーススタディベースのアプローチを適用して、NanoAOP データベース(OECD、2020a¹⁸)が開発された。

これらのナノ特異的 AOP における主な側面は、「活性酸素種(ROS)生成」、「酸化ストレス」、及び「持続性の炎症」である。ナノAOPの研究をさらに進展させるには、ナノ材料のAOP開発を支持する高品質かつ関連性の高いデータが必要である。

ii. オミクスアプローチ

オミクス手法をリスク評価に組み入れる上で最も重要なボトルネックは、さまざまな測定及びデータ解釈のアプローチを標準化することである。近年、OECD ハザード評価作業部会(WPHA)内に、1)濃縮分析報告モジュール(EARM)、2)プロテオミクスデータ取得、処理、データ分析報告モジュール、3)オミクスサンプルのベストプラクティスと標準化に関するガイダンス、を扱う 3 つの新たな専門家グループが設立された。これらのプロジェクトは、リスク評価に適用するためのオミクスアプローチの標準化を目指している。具体的には、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、これらを組み合わせた統合オミクス、などである。化学物質の次世代リスク評価にマルチオミクスアプローチを統合するという目標は、規制当局の継続的な取り組みであり、最近のワークショップレポート(Schmeisser et al., 2023¹⁹)で詳細に説明されている。

iii. 試験と評価への統合アプローチ(IATA)

統合的試験・評価手法(IATA)は、化学物質の試験と評価を組み合わせる柔軟なアプローチとして設計されている。

IATA には、定量的構造活性相関(QSAR)モデリングなどの *in silico* 手法、*in chemico* 手法又はリード・アクロス戦略から、異なる *in vitro* 及び *ex vivo* モデルを使用する生物学的アプローチまで、さまざまなアプローチや手法が含まれる。また、*in vivo* 試験も IATA に含まれることがある。ナノ粒子に特化した IATA の例としては、ナノ材料のグループ化を支援することを目的とした GRACIOUS プロジェクトで開発されたものがある。GRACIOUS IATA は、ナノ材料のグループ化及びリード・アクロスを支援するために特別に設計されたものであるが、モジュール設計により容易に適応できるため、ナノ材料の有害性又はリスク評価など、他の目的にも(最小限の修正で)容易に適応できる。

EU プロジェクト GRACIOUS は、ナノ材料の遺伝毒性を評価するための専用 IATA も提案している(Verdon et al., 2022²⁰)。この IATA の中で、Verdon et al. (2022)²⁰ は、遺伝毒性の評価とナ

¹⁸ OECD 2020a. Advancing Adverse Outcome Pathway (AOP) Development for Nanomaterial Risk Assessment and Categorisation Part 2: Case Study on Tissue Injury. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 94. Available online:

[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2020\)34/En/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2020)34/En/pdf)

¹⁹ Schmeisser S, et al., 2023. New approach methodologies in human regulatory toxicology - Not if, but how and when! Environ Int, 178:108082. doi: 10.1016/j.envint.2023.108082

²⁰ Verdon R, et al., 2022. The application of existing genotoxicity methodologies for grouping of nanomaterials: towards an integrated approach to testing and assessment. Part Fibre Toxicol, 19:32. doi: 10.1186/s12989-022-00476-9

ノ材料の分類を行うための 3 段階の戦略を提案した。Tier 1 では、遺伝子突然変異の検出と染色体損傷の検出のための試験を最低 2 つ実施する必要がある。Tier 1 の結果は、遺伝毒性に対する作用機序 (MoA) と Tier 2 試験の選択に関する洞察を提供する。Tier 1 では単純な細胞モデルを適用するが、高度又は複雑な細胞モデル (例えば、共培養や三次元臓器モデル) は Tier 2 で使用することが推奨されている (Verdon et al., 2022²⁰)。さらに、Tier 2 アッセイを選択することで、特定のキーイベントの活性化に関する情報を得ることができる。GRACIOUS アプローチによると、遺伝毒性に関する作用機序の類似性は、in vivo 毒性試験の免除を支持し、これらは Tier 3 に含まれる (Verdon et al., 2022²⁰)。

iv. グループ化とリード・アクロス

グループ化とは一般的に、複数の化学物質を同時に考慮するアプローチとして理解されている (ECHA, 2008²¹; OECD, 2017c²²)。化学物質は、共通の官能基、共通の前駆物質及び/又は分解生成物など、明確に定義された物理化学的類似性の評価から始めて、まとめてグループ化することができる。現在、ナノ材料のグループ化に関する最も包括的な枠組みは、EU プロジェクト GRACIOUS (Stone et al., 2020²³) で開発されたものである。これは、ナノ材料のグループ化に関する先行するアプローチ (例、Giusti et al., 2019²⁴; Wohlleben et al., 2019²⁵) や、規制申請に関連するガイダンス (例、OECD, 2017c²²) に基づいて構築された。GRACIOUS フレームワークは、業界及び規制当局の利害関係者に対して、類似物質の推定とグループ化を導き、リスク評価を支援し、SbD の原則を伝えることを目標としている (Stone et al., 2020²³)。

v. ナノ材料のリスク評価フレームワーク

EFSA ナノガイダンス文書 (EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹;b²⁶) が提案するフレームワークは、設計されたナノ材料 (規則 EU 2015/2283 で定義されている) 又はナノフォーム (ナノサイズの農薬又は FCM (食品接触材料) をカバーする) だけでなく、(i) ナノスケール特有の特性を保持するナノキャリアの形態で処方されたマテリアルを含むナノ構造化マテリアル又はマテリアル、及

²¹ CHA 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Available online: https://echa.europa.eu/documents/10162/1722/information_requirements_r6_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9?t=1322594777272

²² OECD, 2017c. Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition. Series on Testing and Assessment: No. 194. Available online: <https://doi.org/10.1787/9789264274679-en>

²³ Stone V, et al., 2020. A framework for grouping and read-across of nanomaterials- supporting innovation and risk assessment. Nano Today, 35:100941. doi: 10.1016/j.nantod.2020.100941

²⁴ Giusti A, et al., 2019. Nanomaterial grouping: Existing approaches and future recommendations. NanoImpact, 16:100182. doi: 10.1016/j.impact.2019.100182

²⁵ Wohlleben W, et al., 2019. The nano GRAVUR framework to group (nano)materials for their occupational, consumer, environmental risks based on a harmonized set of material properties, applied to 34 case studies. Nanoscale, 11:17637-17654. doi: 10.1039/c9nr03306h

²⁶ EFSA Scientific Committee, 2021b. Guidance on technical requirements for regulated food and feed product applications to establish the presence of small particles including nanoparticles. EFSA Journal, 19(8):6769, 48 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6769

び (ii) ナノスケールでの評価が必要な微小粒子の割合で構成される/又は含むマテリアルにも適用される。また、500nm 未満の粒子のうち、250nm 未満の粒子(個数ベース)が 10%超であることが示された場合、EFSA Particle-TR ガイダンス(EFSA Scientific Committee, 2021b²⁶)に則った試験方法の適応が必要となる。また、ワーストケースシナリオとして、粒子状物質への最大曝露をカバーするために、粒子径測定又は毒性試験の前に、粒子の凝集を最大限に解きほぐす適切な分散手順を使用する必要性が含まれる。この原則は、試験前のマテリアルの適切な分散及び新鮮な分散、ならびにその確認のための規制データ要件に組み込まれている(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹;b²⁶)。

vi. 新たなデータ駆動型アプローチを可能にするデータベースと FAIR の原則

NAMs はより効率的であるため、大量のデータを容易に生み出すが、それらのデータを適切に保存する必要がある。ナノに特化したいくつかの主要なデータベースとして、eNanoMapper データベース(EU 最大のナノ安全性データベース)、EUON データベース(ECHA 提供、ナノ材料の特性、用途、安全性、規制上の状況に関する情報を含む)、NaKnowBase(米国 EPA 提供の SQL データベース)、などが例示されている。

B) 物理化学的特性評価のための NAMs

i. 一般的考慮事項

試験対象物質の包括的な物理化学的特性評価は、リスク評価にナノ特有の考慮事項を含める必要があるかどうかを判断する上で極めて重要である。ナノ粒子の適切な特性評価は、ナノ粒子特有の情報要件を強調している EU のすべての化学物質関連法規によって求められている。これには、元素組成(不純物を含む)の決定、粒子径/粒度分布、形態/形状、界面化学の特性評価、溶解性及び溶解率が含まれる。さらに、分散安定性に関連する粒子の挙動(凝集体やバイオコロナの形成など)は、細胞内曝露を変化させたり制限したりする可能性があり、粒子の変化はさまざまなレベルで監視する必要がある。混合物又は食品マトリックスの場合、個々のナノフォームを曝露及び危険データに関連付けるために、個々のナノフォームの特性評価が必要である(EFSA Scientific Committee, 2021b²⁶)。

ii. ナノ材料特性評価のための物理化学的フレームワーク

EFSA の Particle-TR ガイダンスでは、微小粒子の存在を評価するための枠組みと基準を定義し、規制対象の食品及び飼料製品セクターにおける申請に必要な情報要件を定めている(EFSA Scientific Committee, 2021b²⁶)。これらの要件は、新規食品規則(EU)2015/2283 で定められた工業用ナノ材料の定義を満たさない、従来のマテリアルに含まれるナノスケール粒子に適用される。OECD 物理化学的決定枠組み(OECD, 2019a²⁷)は、物理化学的特性がリ

²⁷ OECD, 2019a. Physical-Chemical Decision Framework to Inform Decisions for Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials, No. 90. Available online: [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2019\)12/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2019)12/en/pdf)

スク評価の重要な出発点であることを認めている。したがって、OECD WPMN は、ナノ材料の物理化学的特性と潜在的な人の健康及び環境への影響との関連性をよりよく理解し、そのような影響の予測を促進するために、適切な物理化学的パラメータを特定する上で役立つツールの開発を目指している。

ここでは、NanoDefiner のフレームワーク及びその「e-tool」(Brüngel et al., 2019²⁸)、Enalos Cloud Platform (NovaMechanics Ltd)などが取り上げられている。

iii. 未加工のマテリアルの特性評価

ナノスケールを含む、実質的な割合(粒子の 10%超、サイズ 500nm 未満)の微小な不溶性粒子を含むすべてのマテリアルについては、ナノ特有の特性を特に考慮した専用のリスク評価を実施する必要がある。これには、EFSA ガイダンス(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹)に記載のとおり、未加工マテリアルの詳細な物理化学的特性評価が含まれる。この特性評価には、ナノ材料の特定、特性評価、及び定量化のための補完的な分析ツールと分析方法のセットが必要である。最も重要なパラメータは以下のとおり。

a. マテリアル組成及び純度:

堅牢で信頼性が高く高感度な手法として、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)が挙げられている。広範な金属/金属酸化物及びその他の無機ナノ材料に適用できることから、定量元素分析の標準的なアプローチとなっている(Steinhäuser and Sayre, 2017²⁹)。

b. 構成粒子径:

粒子径は、粒子の最小外形寸法を構成し、電子顕微鏡(EM)などの技術によって評価することができる(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹; JRC, 2023³⁰)。欧州標準化委員会(CEN)は現在、CEN/TC 352/WG 4(2006)³¹において、食品添加物中の製造ナノ物体の規格を策定中である。CEN はすでに、複雑なマトリックス中のナノ物体の検出及び同定に関する指針(CEN/TS 17273:2018³²)を公表している。

c. 粒子の形態:

粒子の形態には、形状(例えば、アスペクト比)、多孔性、結晶及び結晶学的特性に関する

²⁸ Brüngel R, et al., 2019. NanoDefiner e-Tool: An Implemented Decision Support Framework for Nanomaterial Identification. Materials (Basel), 12:3247. doi: 10.3390/ma12193247

²⁹ Steinhäuser KG and Sayre PG, 2017. Reliability of methods and data for regulatory assessment of nanomaterial risks. NanolImpact, 7:66-74. doi: 10.1016/j.impact.2017.06.001

³⁰ JRC European Commission, Rauscher, H, Rasmussen, K, Linsinger, T, Stefaniak, E and Kestens, V, 2023. Guidance on the implementation of the Commission Recommendation 2022/C 229/01 on the definition of nanomaterial, EUR 31452. Available online: <https://op.europa.eu/de/publication-detail/-/publication/c3b749b9-e319-11eda05c-01aa75ed71a1/language-en>

³¹ CEN, 2006. CEN/TC 352/WG 4 - Manufactured nano-objects in food additives. Available online: <https://standards.iteh.ai/catalog/tc/cen/c96a5ed4-d2d8-4ae9-94c0-6968b71ad6cb/cen-tc-352-wg-4>

³² CEN, 2018. CEN/TS 17273: 2018 Nanotechnologies - Guidance on detection and identification of nano-objects in complex matrices. Available online: <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/cen/09a8f405-5b24-40e5-82e2-256c5caef495/cen-ts-17273-2018>

記述が含まれる (EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹)。ここでも電子顕微鏡が用いられる。他にも、X 線回折 (XRD)、 μ -ラマン、SIMS、qNMR、SEM-EDX、XPS 又は赤外分光法 (IR) と組み合わせた AFM などの技術を適用して、純度や表面特性などの追加のマテリアル特性を測定することができる。

d. 表面化学組成:

ナノ粒子表面の組成又はコーティングを特定することで、曝露時の潜在的な反応性に関する洞察が得られる可能性がある。現在、OECD WNT プロジェクト 1.6 では、ナノ及びマイクロスケールマテリアルの界面化学及びコーティングの特定と定量化に関する OECD ガイドライン (GD) が開発中である。GD は 2025 年に完成予定である。

e. 比表面積:

粒子径が減少するにつれ、粒子径特異的表面積 (VSSA) は指数関数的に増加し、リスク評価の除外基準として使用することができる。ナノ材料の定義に関する EC の最新勧告によると、VSSA が $6 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 未満の場合、そのマテリアルはナノ材料とは見なされない (EC 2022/C 229/01)。したがって、VSSA に関する情報は、特定の粒子状物質がナノ材料ではないことを実証するために使用できる。粉体マテリアルの VSSA を測定する最も広く使用され、堅牢な方法は、ブルナウアー・エメット・テラー (BET) 法によるガス吸着 (通常は窒素) が挙げられる。

f. 分散:

分散安定性は、REACH、化粧品、殺生物性製品、食品及び飼料など、ほとんどの規制枠組みにおいて対処すべき重要な問題である (Bleeker et al., 2023³³)。しかし、現在に至るまで、ナノ材料分散液の取得及び分散安定性の評価のための正式に調和又はバリデーションされた方法は利用されていない。これまでに OECD が公表した TG は 1 つだけであり (OECD TG 318)、ISO 14887:2000 (2000)³⁴などの ISO 規格はいくつか発行されている。通常、選択された媒体中のナノ粒子の濃度最適化、脱凝集体 (多くの場合、超音波処理による)、安定化 (例えば、pH 調整、アルブミン又は Tween などの分散剤の添加による) など、複数のステップを含む。これらのステップは、EFSA ガイダンス (EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹) 及び EFSA Particle-TR ガイダンス (EFSA Scientific Committee, 2021b²⁶) で詳細に説明されている。

iv. 水への溶解度と溶解速度

ナノ材料のリスク評価の文脈において、水溶性は、EFSA ガイダンス (EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹) 及び EFSA Particle-TR ガイダンス (EFSA Scientific Committee,

³³ Bleeker et al., 2023. Towards harmonisation of testing of nanomaterials for EU regulatory requirements on chemical safety - A proposal for further actions. Regul Toxicol Pharmacol, 139:105360. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105360:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230023000284>

³⁴ ISO, 2000. ISO 14887:2000. Sample preparation Dispersing procedures for powders in liquids. Available online: <https://www.iso.org/standard/25861.html>

2021b²⁶)だけでなく、他の分野(例えば、REACH、化粧品、殺生物性製品)においても必須の評価項目である。一般的に、OECD TG 105 (1995)³⁵ 及び OECD GD 29 (2002)³⁶は、ナノ材料の溶解度及び溶解速度の試験に適用できるが、水試料のろ過(例えば、3～5 kDa の超遠心ろ過)など、ナノ粒子に特化した適応が必要である。

溶解度及び溶解速度の試験に続いて、関連する生体液(人工肺液、リソソーム液、胃液及び腸液)において、特定の pH で分散安定性を測定する必要がある。このステップは、関連する生体媒体におけるナノ材料のホモ凝集及びヘテロ凝集の可能性を判断する上で極めて重要である。

v. マトリックス中での特性評価と定量化

適切な溶媒中のナノ粒子の安定性を評価することは、細胞(in vitro)又は生物(in vivo)における曝露レベルを決定する上で極めて重要である(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹)。食品/飼料マトリックス内、又は毒性試験に使用される関連媒体内での粒子の変化を監視するには、電子顕微鏡及び無機ナノ材料については誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)に基づくアプローチが必要である。

走査型透過電子顕微鏡(STEM)とエネルギー分散型 X 線分光法(EDX)を組み合わせることで、個々の粒子の粒子径と元素組成を測定し、多成分物質及び混合物の各成分の粒度分布を提供することができる。

vi. 品質保証

これらの革新的な手法は、EFSA ナノガイダンス文書(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹; 2021b²⁶)に沿って、特性評価手法の品質基準を満たすために設定する必要がある。具体的には、標準操作手順書の策定、(内部)バリデーション、測定の不確かさ、構造化された方法による生成された(生)データの表現とアクセス(整合化された報告テンプレートの使用)など、高度に標準化された実験プロトコルの詳細な記述は、ナノ材料に特化したリスク評価に推奨される重要な情報である(Verleyen et al., 2019³⁷)。

C) 曝露評価のための NAMs

EFSA ガイダンス(EFSA Science Committee, 2021a¹¹)では、食品及び飼料セクターにおけるナノ材料の経口曝露評価の詳細が説明されている。最初のステップは、新規物質の意図する用途(例えば、新規食品/添加物/農薬/食品接触材料)を明らかにすることであり、次に、直接曝露(例えば、食品経由)

³⁵ OECD, 1995. Test No.105: Water Solubility. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1: Physical-Chemical properties. Available online: <https://doi.org/10.1787/9789264069589-en>

³⁶ OECD, 2002. Guidance Document on Transformation/Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous Media, OECD Series on Testing and Assessment, No. 29. Available online: <https://doi.org/10.1787/9789264078451-en>

³⁷ Verleyen E, et al., 2019. Evaluation of a TEM based Approach for Size Measurement of Particulate (Nano)materials. Materials (Basel), 12. doi: 10.3390/ma12142274

又は間接曝露(例えば、FCM からの放出後)のどちらが生じるかを決定する。次に、新規物質の特性に関する情報を提供する必要がある。これには、食品に添加された、又は FCM(食品接触材料)から食品中に放出されたナノ粒子の量、及びその形態(イオンとして溶解したもの、粒子として固体のもの、固体の場合はその粒度分布)に関する情報が含まれる。

間接曝露(例えば、FCM からの放出)の場合、FCM から食品へのナノフォームの物質の移動の性質と程度は、通常、食品模擬物質の液体で分析され、文献で報告されている検出限界に従って適切な技術で測定されるべきである。重要な点は、粒子の放出と溶解イオンの移動を区別することである。直接曝露(例えば、新規食品又は食品/飼料添加物からの曝露)の場合、まず、ナノ粒子形態が食品/飼料マトリックス内に保持されるかどうかを評価すべきである。食品/飼料マトリックス中のナノ粒子の定量化や、GIT の模擬条件下での分解に関するデータがない場合、ワーストケースシナリオを適用すべきである。そのような場合、曝露量は食品/飼料マトリックスに最初に添加されたナノ粒子の量と等しく、添加されたナノ粒子はすべて存在し、ナノ粒子の状態で摂取され吸収されると想定される。

ナノ材料の曝露評価に必要なデータは、測定だけでは取得できない。そのため、この分野では *in silico*(コンピュータ上)の手法が重要になっている。FCM については、化学物質の移行を予測する複数のモデルが確立されている。実際、一般的なポリマー添加剤については、数学的モデリングが(EU 規則 No. 10/2011 に従って)認められたツールとなっている(EC, 2011)。

ナノ材料の曝露モデルにとって最大の課題は、OECD レポート(OECD 2021b³⁸; 2021c³⁹; 2021d⁴⁰)で強調されているように、測定データの入手可能性が低いことである。現在、既存の研究(ナノ粒子に限らない)のほとんどは、吸入による曝露を調査している。そのため、既存の曝露モデル/ツール(ナノ粒子用も含む)のほとんどは、主に吸入用に構築され、バリデーションされている。経口経路については、食品摂取単位あたりの粒子の質量ではなく、食品摂取単位あたりの粒子の数である可能性がある(Cockburn et al., 2012⁴¹)。さらに、特定のデータを収集及び/又は分析する方法についても整合化が必要であり、これがモデル/ツールを支持する測定データの入手可能性が限られていることの一因となっている。全体とし

³⁸ OECD, 2021b. Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part I: Compilation of tools/models and analysis for further evaluation. Series on Testing and Assessment, No. 346. Available online: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)27/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)27/en/pdf)

³⁹ OECD, 2021c. Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure. Series on Testing and Assessment, No. 347. Available online: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)28/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)28/en/pdf)

⁴⁰ OECD, 2021d. Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials – Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure. Series on Testing and Assessment, No. 348. Available online: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)29/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)29/en/pdf)

⁴¹ Cockburn A et al., 2012. Approaches to the safety assessment of engineered nanomaterials (ENM) in food. Food Chem Toxicol, 50:2224-2242. doi: 10.1016/j.fct.2011.12.029

て、ナノ材料の曝露評価は依然として困難である。

D) in vitro 及び in vivo 試験のための段階的フレームワーク

EFSA ガイダンス (EFSA Science Committee, 2021a¹¹) では、in vitro 及び in vivo 試験を含むナノ材料特有の評価のための段階的な枠組みが説明されている。物理化学的特性の評価により、リスク評価においてそのマテリアルがナノ材料特有の考慮を必要とする可能性があるかどうかを判断する。該当する場合は、次のステップとして、試験マテリアルのナノ材料特有の特性が体内及び/又は細胞に取り込まれた後も保持されるかどうかを判断する。

i. ナノ材料の関連生体液中での溶解性及び分解・溶解速度

溶解性及び関連する生体液中での溶解・分解速度は、粒子状形態の(ナノ)マテリアルへの曝露レベルを決定する重要な物理化学的特性である。

現時点では、ナノ粒子の分解・溶解速度の試験及び評価のための完全にバリデーションされたアプローチはまだ存在しない。

ii. 既存情報の確認

このステップには、特定の物理化学的特性データ及び入手可能なすべての毒性学データ (in vitro 及び in vivo) が含まれる。マテリアルの 1 つ以上の成分の、発がん性、変異原性、生殖毒性 (CMR) 特性に関する情報は、常に含めるべきである。この情報がリスク評価を行うのに十分でない場合、次のステップでは関連する一連の in vitro 毒性試験を用いた新たな in vitro 試験を実施する。重要なのは、マテリアルがリソソーム及び消化管模擬条件下での溶解データに基づいて残留性がないことを示し、潜在的な毒性 (既存のデータ及び/又は in vitro 試験バッテリーに基づく) の兆候を示さない場合、さらなるナノ材料特有の in vivo 試験を免除する主張を展開できることである。

iii. 新規 in vitro データの生成

ナノ材料のリスク評価を行うのに既存の情報が十分でない場合、EFSA ガイダンスでは、まず、a) 遺伝毒性、b) 細胞の生存率/細胞毒性、c) 反応性/酸化ストレス、d) 炎症 (促進性) 反応、e) バリア完全性に関する特定の in vitro データを取得することを求めている。このデータは、特定のマテリアルのトキシコダイナミクスを最初に特徴づけるのに有用である。

トキシコダイナミクス情報は、単純な細胞生存率アッセイから複雑なオミクスデータに至るまで、さまざまなアプローチから取得できる。トキシコダイナミクスアプローチ (ほとんどの場合) では、「生物学的システム」又は「生物学的モデル」を特定の「アッセイ」又は「リードアウト」と組み合わせる必要がある (Escher et al., 2022a¹²)。

重要な包括的なトピックの 1 つは、試験物質の用量である。単純な 2D 培養においても、ナノ材料に対する用量測定は困難である。細胞に到達するナノ材料の量を決定し、その結果用量反応関係を結論づけることは困難である可能性がある。

iv. 用量測定

ナノ材料の in vitro 試験における用量測定は、包括的な課題である。理想的なシナリオでは、ナ

ノ材料の外部適用用量は内部（細胞内）用量と同等である。ナノ材料の密度など、多くの要因により複雑化する。密度の高いナノ材料は、時間の経過とともに細胞培養皿の底に沈殿し、細胞層の上部で局所的に高濃度になる可能性がある。ナノ粒子の *in vitro* 毒性データを比較する上で重要な要件は、その有効（内部）用量である。細胞に到達する用量を推定するために、液体媒体中のナノ粒子の動態をシミュレートするいくつかの計算アプローチが開発されている (Hinderliter et al., 2010⁴²; DeLoid et al., 2015⁴³; DeLoid et al., 2017a⁴⁴; Thomas et al., 2018⁴⁵)。

v. 生物学的モデル

トキシコダイナミクスのアウトプットの最初の基本要素は、採用される生物学的モデルとその使用方法である。通常、この目的には細胞培養が使用される。生体から直接採取した初代細胞は、通常、細胞株よりも高い変動性（ドナーの変動性による）を示すが、生理学的挙動をより正確に反映している可能性がある。

細胞が組織特異的な微小環境で培養され、構造及び生理学的に元の（模倣された）器官に極めて類似した二次元培養に比べ、より高度で複雑な代替法として微小组織又は三次元細胞培養が登場した。幹細胞 (SC) の発見により、「皿の中の臓器」の開発が可能となり、これは組織培養又は単にオルガノイドとも呼ばれる。

ほとんどの場合、生物学的システムは、1 つの個々の器官のレベルでの反応を予測すると想定されている。しかし、Organ-on-Chip 技術 (OoC) / 多臓器マイクロ流体システムは、多臓器アプローチで同時に試験を行う機会を提供する (Alepee et al., 2016⁴⁶)。OoC システムは着実に発展しており、既存のアプローチを補完する実用的なツールとなる可能性がある。

vi. 経口経路モデル

食品及び飼料セクターにおけるリスク評価を検討する上で、経口経路は最も重要なものである。最も広く使用されている経口モデルは腸管モデルであり、その多くは、複数の細胞型を含む共培養や腸オルガノイド（例: Costa and Ahluwalia, 2019⁴⁷; Creff et al., 2021⁴⁸; Poletti et al.,

⁴² Hinderliter PM et al., 2010. ISDD: A computational model of particle sedimentation, diffusion and target cell dosimetry for in vitro toxicity studies. Part Fibre Toxicol, 7:36. doi: 10.1186/1743-8977-7-36

⁴³ DeLoid GM, et al., 2015. Advanced computational modeling for in vitro nanomaterial dosimetry. Part Fibre Toxicol, 12:32. doi: 10.1186/s12989-015-0109-1

⁴⁴ DeLoid GM, et al., 2017a. Preparation, characterization, and in vitro dosimetry of dispersed, engineered nanomaterials. Nat Protoc, 12:355-371. doi: 10.1038/nprot.2016.172

⁴⁵ Thomas DG, et al., 2018. ISD3: a particokinetic model for predicting the combined effects of particle sedimentation, diffusion and dissolution on cellular dosimetry for in vitro systems. Part Fibre Toxicol, 15:6. doi: 10.1186/s12989-018-0243-7

⁴⁶ Alepee N, et al., 2014. State-of-the-art of 3D cultures (organs-on-a-chip) in safety testing and pathophysiology. Altex, 31:441-477. doi: 10.14573/altex.1406111

⁴⁷ Costa J and Ahluwalia A, 2019. Advances and Current Challenges in Intestinal in vitro Model Engineering: A Digest. Front Bioeng Biotechnol, 7:144. doi: 10.3389/fbioe.2019.00144

⁴⁸ Creff J, et al., 2021. In vitro models of intestinal epithelium: Toward bioengineered systems. J Tissue Eng, 12::2041731420985202. doi: 10.1177/2041731420985202

2021⁴⁹; Wang et al., 2021⁵⁰; Pimenta et al., 2022⁵¹)を含む洗練された培養である。さらに、炎症性腸疾患などの疾患を模倣するモデルも開発されている(Angus et al., 2019⁵²; Joshi et al., 2022⁵³)。

具体的なモデル例として、2D 単層モデル(Caco-2 細胞モデル、胎児由来 HIEC 細胞モデルなど)、共培養モデル(Caco-2 細胞と HT29-MTX 細胞の共培養、Caco-2/HT-29 MTX/Raji B 細胞の 3 細胞培養モデルなど)、3D モデル/微小組織(Caco-2 細胞と粘液産生細胞(例:HT29-MTX)の共培養モデルなど)、オルガノイド(腸オルガノイドなど)、Organ-on-Chip モデルなどが取り上げられている。腸内細菌叢モデルに関しては、人腸内微生物叢の相互作用を研究する *in vitro* モデルはほとんど存在せず、共培養に使用できるものはない(Qi et al., 2023b⁵⁴)。

vii. 吸入経路のモデル

吸入経路については、鼻腔、気管、気管支、肺胞などの呼吸器の特定の領域を表現するさまざまなモデルが利用可能である。しかし、最も一般的に使用されるモデルは気管支及び肺胞モデルである。利用可能なモデルは技術的な複雑さも異なり、単一培養の単純なものから、複雑なスフェロイド培養や三次元培養、さらにはマイクロ流体チップを用いた肺オンチップデバイスまで多岐にわたる。ここでは、2D 単層モデル(16HBE14o 細胞、Calu-3 細胞など)、共培養モデル(A549 細胞と単球 THP-1 の共培養など)、気液界面(ALI)モデル、3D モデル/微小組織、肺オルガノイド Organ-on-Chip(OoC)モデルに触れられている。

viii. 経皮経路モデル

経皮曝露は食品及び飼料セクターでは主要な曝露経路ではないが、飼料添加物や農薬の専門的な使用における作業員の安全評価には関連がある。人間の皮膚は 3 つの部分から構成されており、表皮(厚さ約 50~70µm)は角質層(死細胞の層)で覆われている。真皮(厚さ約 1mm)と皮下組織(厚さ約 1mm 以上)には脂肪組織と結合組織がある。経口及び吸入経路と同様に、この曝露経路についても多くのモデルが利用可能である。最も人気があるのは表皮モデルだが、真皮モデルも日常的に使用されている。*in vitro* 人皮膚モデルの最新技術は、Sutterby et al. (2021)⁵⁵によってレビューされている。

⁴⁹ Poletti M, et al., 2021. Organoid-based Models to Study the Role of Host-microbiota Interactions in IBD. *J Crohns Colitis*, 15:1222-1235. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa257

⁵⁰ Wang L, et al., 2021. Advances in reconstructing intestinal functionalities *in vitro*: From two/three dimensional-cell culture platforms to human intestine-on-a-chip. *Talanta*, 226:122097. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122097

⁵¹ Pimenta J, et al., 2022. Organ-on-Chip Approaches for Intestinal 3D *In Vitro* Modeling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 13:351-367. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.015

⁵² Angus HCK, et al., 2019. Intestinal Organoids as a Tool for Inflammatory Bowel Disease Research. *Front Med (Lausanne)*, 6:334. doi: 10.3389/fmed.2019.00334

⁵³ Joshi A, et al., 2022. *In vitro* models and *ex vivo* systems used in inflammatory bowel disease. *In Vitro Model*, 1:213-227. doi: 10.1007/s44164-022-00017-w

⁵⁴ Qi Y, Yu L, et al., 2023. *In vitro* models to study human gut-microbiota interactions: Applications, advances, and limitations. *Microbiol Res*, 270:127336. doi: 10.1016/j.micres.2023.127336

⁵⁵ Sutterby E, et al., 2021. Evaluation of *in vitro* human skin models for studying effects of external

二次元単層モデル(HaCaT、HDFs(人皮膚線維芽細胞)、HEK(人表皮角化細胞)など)、共培養モデル(皮膚三次元モデルや微小組織では一般的)、3Dモデル/微小組織、皮膚オルガノイド(人iPS細胞から誘導)、Skin-on-Chip(SoC)モデルなどについて触れられている。

その他の関連するバリアモデルとして、血液脳関門(BBB)モデル、胎盤バリアモデルなどについても言及しているが、いずれも技術的課題が残り、定量的評価に適用できる水準には至っていないとの見解が示されている。

ix. 肝臓モデル

二次元肝臓モデル(HepG2、Huh7、HepaRG細胞等)、3Dモデル/微小組織(スフェロイド型三次元モデル、など)、Liver-on-Chip(LoC)モデルなどが紹介されている。

x. 腎臓モデル

ここでも、二次元腎臓モデル、3D腎臓モデル、Organ on Chip(OoC)モデルなどが紹介されている。

xi. 動物細胞モデル

すでにさまざまな動物細胞株がリスク評価に使用されている。in vivo 毒性試験は主にラット又はマウスで実施されるため、毒性学で最も使用されている動物細胞株もそれらに由来する。

飼料添加物のリスク評価という文脈においては、ニワトリ、ブタ、ウシなどの家畜動物用のモデルが必要となるが、さらに重要なのは、それらのモデルを標準化しなければならないということである。このようなモデルでは、これらの動物の解剖学的及び生理学的相違を再現する必要があり、特に消化管に関してはその相違を再現することが重要である。一般的に言えば、リポジットリから入手できる家畜動物細胞モデルで十分に確立されたものは、人モデルやラットやマウスの動物モデルと比較すると、はるかに少ない。

E) 生物学的モデルの品質基準

EFSA のナノ材料のリスク評価に関するガイダンスで規定されているように、試験法の信頼性を決定するためには、詳細な細胞特性解析(すなわち、細胞源、継代数、細胞増殖、試験実施前及び実施中の形態及び分化)と細胞培養方法の正確な記述をレポートする必要がある(EFSA Scientific Committee, 2021a¹¹)。さらに詳しい情報は、OECD の GD「良好な in vitro 試験方法の実施に関するガイドライン(GIVIMP)」に記載されており、これは、規制リスク評価に関する in vitro NAM の開発と適用における主要な参考資料となるべきものである(OECD, 2018a⁵⁶)。

F) トキシコダイナミクスのための NAMs: 遺伝毒性と初期スクリーニング

stressors and stimuli and developing treatment modalities. VIEW, 3:20210012. doi: 10.1002/viw.20210012

⁵⁶ OECD (Organization for Economic Cooperation and Development), 2018a. Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP). Series on Testing and Assessment, No. 286. Available online: <https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>

i. アッセイに関する一般的な考慮事項

in vitro アッセイでは、酵素反応や免疫反応など、さまざまな測定原理が用いられる。ナノ粒子は、例えば光を散乱又は吸収したり、表面に酵素/反応生成物を結合させたりするなど、さまざまな方法でこうしたアッセイに干渉することが知られている (Guadagnini et al., 2015⁵⁷; Andraos et al., 2020⁵⁸)。Ong et al. (2014)⁵⁹は、徹底的な文献レビューから、レビュー対象となった研究の 10% 未満が、アッセイにおける粒子の干渉の可能性を事前に確認していたことを発見した。工業ナノ材料の安全性に関する OECD WPMN シリーズでは、特に No 85 (OECD, 2018e⁶⁰) の人へのハザード評価の *in vitro* 手法の検討において、ナノ粒子の分析への干渉の問題が議論されている。例えば、OECD TG 431 における MTT アッセイへのナノ材料の干渉の可能性を低減するために、細胞生存率を評価する前に組織モデルを洗浄することが推奨されている。

エンドキシンの混入も、ナノ粒子の毒性試験におけるもう一つの大きな問題である。エンドキシンは通常、リポ多糖 (LPS) の成分であり、グラム陰性菌の外膜に存在する分子量 200～1000kDa の大きな分子で、自然免疫系を活性化させることができる合成に際して何の予防措置も講じなければ、ナノ材料サンプルには一般的にエンドキシン汚染が生じる。エンドキシンの存在は、ナノ粒子 (ナノ材料) の毒性及び炎症誘発性影響を評価することを目的とした *in vitro* 及び *in vivo* 試験の両方において、誤解を招くような実験結果を生み出す可能性がある (Li et al., 2016⁶¹)。このため、試験結果を正確に解釈できるように、潜在的なナノ粒子エンドキシン汚染を評価することが極めて重要である。エンドキシンに関連するもう一つの重要な問題は、試験マテリアルからエンドキシンが検出された場合に、それをどのように除去するかである。現在まで、ナノ粒子の合成中及び/又は合成後に存在しうるエンドキシン汚染を除去する効率的な技術は開発されていない。汚染を回避する最善の方法は、エンドキシンフリーの合成を確保することである (Li&Boraschi, 2016⁶¹)。さらに、存在しうるエンドキシン汚染の評価を日常的に実施することが推奨される。

滅菌されていないナノ粒子を検査する必要がある場合、又は無菌性に関する情報が利用できない場合は、まず簡易アッセイで無菌性を評価することが推奨される。重要なのは、適用する滅菌方法がナノ材料の物理化学的及び生物学的活性を変えないことを確認することである。

ii. アッセイの品質基準

⁵⁷ Guadagnini R, et al., 2015. Toxicity screenings of nanomaterials: challenges due to interference with assay processes and components of classic *in vitro* tests. *Nanotoxicology*, 9 Suppl 1:13-24. doi: 10.3109/17435390.2013.829590

⁵⁸ Andraos C, et al., 2020. Interference: A Much-Neglected Aspect in High-Throughput Screening of Nanoparticles. *Int J Toxicol*, 39:397-421. doi: 10.1177/1091581820938335

⁵⁹ Ong KJ, et al., 2014. Widespread nanoparticle-assay interference: implications for nanotoxicity testing. *PLoS ONE*, 9:e90650. doi: 10.1371/journal.pone.0090650

⁶⁰ OECD, 2018e. Evaluation of *in vitro* methods for human hazard assessment applied in the OECD Testing Programme for the Safety of Manufactured Nanomaterials. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials, No. 85. Available online: [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2018\)4/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2018)4/en/pdf)

⁶¹ Li Y and Boraschi D, 2016. Endotoxin contamination: a key element in the interpretation of nanosafety studies. *Nanomedicine (Lond)*, 11:269-287. doi: 10.2217/nnm.15.196

一般的に言えば、様々な毒性試験(申請者から提出されたもの、又は一般公開文献や灰色文献から)のデータの信頼性を評価するために使用される品質基準は、逆に、ナノ材料の試験実施のための品質基準を伝えるために使用することもできる。規制目的のデータ品質評価のための方法/ツールには、EFSA の批判的評価ツール、系統的レビューと証拠統合のための NTP OHAT アプローチ、in vitro 研究の信頼性と関連性の評価のためのリスク評価と政策における科学 (SciRAP)が開発したアプローチ、Klimisch のスコアリングシステムなど、多種多様なものがある。

トキシコダイナミクスに関して現在利用可能な NAMs の概要を以下に記載する。

iii. 遺伝毒性

ほとんどの規制枠組みでは、遺伝毒性試験の第一段階は、3 つの異なる遺伝毒性エンドポイントを検出するための一連の in vitro アッセイで構成されている。

ナノ材料が in vitro 試験に及ぼす一般的な課題に加え、遺伝毒性試験には特有の問題がある。ナノ粒子は処理媒体中に懸濁しており、凝結体及び/又は凝集体を形成する可能性がある。さらに、処理媒体中の懸濁状態に影響を与える可能性のあるさまざまな形状を持つ可能性もある。その結果、ナノ粒子は実験の過程で容器(培養ウェル、フラスコ)の底に沈殿する可能性がある。沈降速度は、密度、凝結体の状態、コロナ形成などの要因に依存する。したがって、化学物質に対して確立された濃度(例えば、mol/L 又は mg/mL)は、容器の上部と下部で濃度が同じにならないため、ナノ粒子には適用できない。さらに、付着細胞は沈殿するナノ材料のみと接触することになり、試験期間中、接触するナノ材料の量は変化し続ける。したがって、ナノ材料の in vitro 毒性試験では、用量測定が重要な課題となる。

さらに、検出された影響がナノ材料そのものによるものなのか、あるいは細胞代謝に影響を与える試験条件によるものなのかを区別することは依然として難しい。さらに、ナノ材料については、間接的な酸化ストレスが媒介する遺伝毒性メカニズムが特に重要であると考えられており、調査が必要である。

最終的に、変異原性/遺伝毒性を評価するためのナノ材料関連 NAMs は 33 件が特定された。そのうち 5 件は、OECD TG 471、473、476、487、490 に記載されているものなど、一般的な化学物質に対してバリデーション済みで規制当局に受け入れられている。さらに、3 件は現在、以下の WNT プロジェクトにおいて OECD によるバリデーション中である: 1) ToxTracker アッセイ (WNT プロジェクト 4.125)、2) 三次元皮膚モデルにおける in vitro comet アッセイ及び micronucleus アッセイ (WNT プロジェクト 4.139)、3) in vitro 哺乳類 H2Ax/pH3 アッセイ (WNT プロジェクト 4.168)。しかし上記の NAMs は、いずれもナノ材料に対して検証されていない。

iv. 細胞生存率/細胞毒性

細胞生存率/細胞毒性を評価するためのナノ材料関連の NAMs は、合計 40 件が特定された。そのうち、一般的な化学物質に対してバリデーションされ、規制当局に受け入れられているものは 5 件、

光毒性試験(OECD TG 432 及び 498)用が 2 件、皮膚腐食性/刺激性(OECD TG 431 及び 439)用が 2 件、急性経口全身毒性試験の開始用量を推定するためのものが 1 件(GD 129)である。6 件のナノ材料固有の NAMs が ISO(5 件)及び ASTM(1 件)規格として利用可能であるが、それらは規制として実施されていない。現在、ナノ材料のバリデーションが行われている NAM はない。ほとんどのナノ材料に対応した NAMs(29 件)はまだ開発中である。

v. 反応性/酸化ストレス

多くのナノ材料は、その大きな比表面積により、酸素(ROS)及び窒素(RNS)から活性種が生成されることによって特徴づけられる高い表面反応性を示す。反応性及び酸化ストレスは、ナノ材料にとって非常に一般的なキーイベントである。

反応性(7 件)、細胞酸化ストレス(14 件)、及び複数のエンドポイント(1 件)を評価するためのナノ材料関連 NAMs は合計 22 件が特定された。1 つの NAM(OECD TG 495)は光毒性評価に活性酸素種アッセイを使用しており、一般的な化学物質についてはバリデーション済みで規制当局に受け入れられている。一般的な化学物質についてバリデーション中のものは存在しない。4 件の NAMs はナノ粒子に特異的であり、ISO(3 件)及び ASTM(1 件)の標準規格としてバリデーション済みであるが、規制当局による実施はされていない。しかし、ナノ材料用の NAMs(17 件)の大半はまだ開発中である。

vi. 炎症(誘発性)

合計で 12 件のナノ材料関連 NAMs がこのレビューで特定された。そのうちの 5 件は、複数のエンドポイント(以下に記述するバリア障害を含む)をカバーしている。そのいずれも、一般的な化学物質に対してバリデーション済み、規制当局が承認済み、又はバリデーション中のものはない。また、いずれもナノ材料用に標準化されたものはない。ナノ材料用の NAMs(12 件)はすべて、まだ開発中である。そのうちの 3 件が ILC で試験されている(PATROLS プロジェクト:3303、3603、4103)。

vii. バリア完全性の障害

ナノ粒子は、例えばバリアのタイトジャンクションタンパク質と相互作用することによって、バリアの完全性を(一時的又は恒久的に)損なう可能性がある。これは透過性の増加につながる可能性がある(Capco and Chen, 2014⁶²)。局所的な影響を除いても、これはナノ粒子の全身バイオアベイラビリティが高くなることを意味する。したがって、ナノ粒子の影響を評価する際には、バリアの完全性を試験することが極めて重要である。

全体として、バリアの完全性のみを特に扱う NAMs はない。しかし、4 件の NAMs(炎症の項で前述)は、バリア障害を含む複数のエンドポイント(ほとんどは TEER による)をカバーしている。いずれもバリデーションされておらず、規制当局に認められたものはない。これらは標準操作手順書が公表された状態で、現在も開発中である。さらに、2 件の NAMs が ILC で試験されている

⁶² Capco DG, et al., 2014. Nanomaterials -Impacts on Cell Biology and Medicine. Capco DG and Chen Y. (ed.), Springer Nature. doi: 10.1007/978-94-017-8739-0

(PATROLS プロジェクト:3603 及び 3604)。

G) トキシコキネティクスのための NAMs

合計で、ナノ粒子のトキシコキネティクスに関する 18 件の NAMs を特定した。これには、用量測定(6 件)、輸送(3 件)、トキシコキネティクス(1 件)、PBPK(2 件)、取り込み(1 件)、ナノ粒子の局在(4 件)、代謝(1 件)が含まれる。このうち 2 件は、一般的な化学物質に対してバリデーション済みのもの、1 件は、皮膚吸収(輸送法)の *in vitro* 試験法を記述した OECD TG 428、もう 1 件は ECVAM によってバリデーション済みのもので、チトクローム P450 の誘導(代謝法)を扱う。しかし、これら 2 件の NAMs にはナノ材料特有の考慮事項は含まれていない。これら 2 件以外にも、他の NAMs にはナノ材料特有の考慮事項が含まれているが、それらはバリデーションも規制導入もされていない。

H) トキシコダイナミクスのための NAMs:より高層上位の局所及び全身的毒性試験

より上位の階層における局所及び全身毒性試験のためのトキシコダイナミクス NAMs は、実験計画において生理学的条件の複雑な再現を必要とするエンドポイントであるため、まだ発展途上にある。

I) まとめ

一般的な化学物質については、バリデーション済みで規制当局が承認した NAMs がかなりの数存在するが、ナノ材料については、NAMs のほとんどがバリデーション済みという段階にさえ達していない。ISO 又は ASTM 規格としてバリデーション済みの試験(例:ISO (5 件)及び ASTM (1 件)に記載されているナノ材料の細胞毒性又は細胞生存率の評価)など、いくつかの注目すべき例外はある。したがって、ナノ材料特有の評価のための NAMs を適切に開発しバリデーションするためには、より多くの努力と資源が必要である。

このレビューの焦点は、ナノ材料の分解/溶解、遺伝毒性、細胞毒性、酸化ストレス、炎症(促進性)、バリアの完全性に関する NAMs に当てられた。なぜなら、それらは、*in vivo* 試験に先立って、より低い評価段階でそのようなデータを特に要求している EFSA ガイダンス(EFSA Scientific Committee 2021a¹¹)に従って、初期スクリーニングのための重要なエンドポイントだからである。ここで取り上げた NAMs は、ナノに特化した評価のための NAMs ベースのツールとして最も成熟していると思われる。重要なのは、選択されたエンドポイントに含まれる NAMs は、すべて完全かつ詳細な方法の記述(標準操作手順書として提供されることが望ましい)があるということである。注目すべきは、いくつかの標準操作手順書はすでに ILC でテスト済みであるということである。したがって、特に IATA で従来の動物データや人データ(存在する場合)とともに使用される場合、ナノ材料リスク評価に価値を付加する大きな可能性があると思われる。

② 食品及び飼料セクターにおける NAMs の適格性認定システムに関する提案:ナノ材料リスク評価への適用例

2024 年 9 月 16 日付で、EFSA は「Proposal for a qualification system for New Approach Methodologies (NAMs) in the food and feed sector: example of implementation for nanomaterial

risk assessment」(食品及び飼料セクターにおける NAMs の適格性認定システムに関する提案)⁶³を発表した。

リスク評価のための新しいアプローチ手法 (NAMs) は数多く開発されているが、規制実施のための OECD テストガイドライン (TG) に含まれるのはその一部に限られる。しかし、ナノ材料のリスク評価など、NAMs の適用対象はますます増加している。ナノ材料のリスク評価に関する EFSA のガイダンスでは、分解/溶解(関連体液中)、腸管吸収/透過、遺伝毒性、細胞毒性、酸化ストレス、炎症誘発性、バリアの完全性などに関する NAMs 由来のデータは、その多くについて OECD TG が存在しないため、まず評価しなければならないと示唆している。そのため、ナノ材料のリスク評価にはガイドライン以外の試験から得られたデータが用いられることになり、時間のかかる困難なケースバイケースの評価が必要となる。OECD TG の策定は、相互受入れ (MAD) に基づく国際的な使用を目的とした正式なプロセスである。しかし、有望な NAMs のすべてが OECD TG として優先されるわけではない。専門家の意見に基づく適格性認定により、特定の使用状況に適した NAMs を効率的に使用することが可能になる。さらに、規制適用に向けた有望な NAMs の最適化を支援する。既存の適格性認定システムは、例えば医薬品開発ツール (FDA) や医薬品の研究開発 (EMA) といった文脈の中で運用されている。NAMS4NANO コンソーシアムは、NAMs の規制適用を迅速化するために、食品及び飼料セクターにおける化学物質のリスク評価のための適格性認定システムの一般的な枠組みを提案するよう要請された。この文書では、そのプロセスと評価基準を含めた著者らの提案について述べている。望ましくは標準操作手順書 (SOP) として、NAMs の適用と評価段階を含む NAMs のセットアップを記述した詳細な試験方法の記述が不可欠である。さらに、科学的妥当性、すなわちその信頼性と使用状況との関連性を実証する必要があるが、そのために著者らは OECD TG よりも厳格性の低いプロセスを提案している。著者らは、まず EFSA の枠組みに沿った形で、新規材料のリスク評価のための適格性認定システムを確立することを提案している。本文書は、専門家や利害関係者によるより広範な議論を規定する暫定版である(フィードバック及びコメントは 2024 年 12 月 31 日受付終了)。

食品及び飼料セクターにおけるナノ材料のための NAMs 適格性認定システムの適用範囲、適格 NAMs の想定される利用状況、NAMs の認定と OECD TG の共通点及び相違点、適格性認定の手続きなどがまとめられている。

b) 欧州 SCCS による全般的な検討状況

欧州委員会の SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety; 消費者安全科学委員会) では、食品以外の消費者製品 (化粧品とその成分、玩具、織物、衣料品、パーソナルケア、家庭用品など) とサービス (刺青、人工日焼け) の健康と安全のリスク (化学的、生物学的、機械的及びその他の物理的リスク) に関する意見を提供している。ナノ材料に関しても、主に化粧品の成分として使用されるナノ材料について、欧州委員会からの要請により、定期的にその安全性に関して意見を取りまとめている。

特に化粧品に関しては、欧州化粧品規則 (Regulation (EC) No 1223/2009) では、EU 域内に居住する責任者は化粧品を上市する前に欧州委員会に通知する必要がある、ナノ材料を含む化粧品の場合に

⁶³ <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-9008>

は上市の少なくとも 6 ヶ月前に欧州委員会に通知する必要がある。通知された内容に基づき欧州委員会は、ナノ材料の安全性に懸念がある場合には、6 ヶ月以内に SCCS に意見を求めるものとされている。

また、SCCS は、化粧品に使用された場合に消費者の健康に対する安全性の懸念の根拠となるナノ材料の特定の側面として、次の点を挙げている。

- 物理化学的側面: 構成粒子の非常に小さな寸法、溶解性/持続性、ナノ材料の化学的性質と毒性、構成粒子の物理的/形態的特徴、表面化学と表面特性(表面改質/コーティング)に関連する。
- 使用頻度及び使用量、使用される消費者製品の数／種類が比較的多いかどうか、消費者がナノ粒子に全身的に曝露する可能性及び体内に蓄積する可能性があるかどうかに関連する曝露の側面。
- 新規の特性、活性又は機能、及び用途の種類から生じる特定の懸念に関するその他の側面。

また、SCCS は意見が確定していないナノ材料について、利用可能な科学文献と SCCS の専門家の判断(全身又は局所への利用可能性、ナノフォームに特異的に関連する有害作用、ナノフォームの表面触媒反応、経皮及び吸入経路からの吸収(又は潜在的な吸収)、ナノフォームによるイオン形態の送達の可能性、など)に基づいてリスク評価を行う旨を記載している。

これまでに欧州委員会の要請により SCCS が意見をまとめたナノ材料は以下の 13 種である。

1. HAA299 (nano), 2021.10.27
2. Platinum (nano), Colloidal Platinum (nano) and Acetyl tetrapeptide-17 Colloidal Platinum (nano), 2021.6.25
3. Gold (nano), Colloidal Gold (nano), Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid (nano) and Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold (nano), 2021.12.13
4. Hydroxyapatite (nano), 2023.3.21
5. Copper (nano) and Colloidal Copper (nano), 2021.3.5
6. Solubility of Synthetic Amorphous Silica (SAS), 2021.6.21
7. Colloidal Silver (nano), 2018.10.25
8. Styrene/Acrylates copolymer (nano) and Sodium styrene/Acrylates copolymer (nano), 2018.6.22
9. Titanium Dioxide (nano form) as UV-Filter in sprays, 2018.1.19
10. Titanium Dioxide (nano form) coated with Cetyl Phosphate, Manganese Dioxide or Triethoxycaprylylsilane as UV-filter in dermally applied cosmetic, 2017.3.7
11. New coating for Titanium Dioxide (nano form), 2024.10.25
12. Fullerenes, Hydroxylated Fullerenes and hydrated forms of Hydroxylated Fullerenes (nano), 2023.11.3
13. Silver Zinc Zeolite, 2023.12.21

上記のうち 1~10 までの 10 種についての SCCS による最終意見、ナノ形状に関する指摘・評価ポイントについては「令和 4 年度同報告書」にて整理済みである。SCCS が欧州委員会の要請をうけて安全

性の懸念に関する SCCS の意見を公表した 13 種のうち、9 種については SCCS が最終的に安全性に関する結論を出せずに終わっている。その理由としては、以下が挙げられている。

- 評価対象となるサンプルスペックが特定できていない
- ガイドラインに準拠した試験が実施されていない(いずれも毒性試験結果の再現性・信頼性が保証できない)
- データ不足

このことから、安全性評価の基本として、議論することができる基本データを揃えることが急務であるといえる。さらに、ナノ材料についてもまずは現行のガイドラインに従って取得したデータに基づき、初期リスク評価を進めていくことが求められる。こうした作業から、バルク材料のデータが使える評価項目と使えない評価項目は何かということを曝露形態の視点から整理していく、という地道な検討が必要であると考えられる。

c) ナノ材料組み込み製品からの曝露

2024 年 10 月 22 日、ECHA の EUON は、ナノ材料を含む消費者製品や成形品からのナノ粒子の放出を分析し、消費者及び環境への潜在的な曝露に焦点を当てた研究成果⁶⁴を発表した。

EU 市場におけるナノ材料を含む商業製品の数が増加するにつれ、消費者及び環境はナノ粒子(1～100nm のサイズ)へのさらなる曝露に直面する可能性がある。この報告書は、製品のライフサイクルにおけるナノ粒子の潜在的な放出を調査した文献研究の主な調査結果を要約したものである。また、この研究では、放出されたナノ粒子が製造に使用された元の未加工ナノ粒子と異なるかどうかについても調査した。ポリマー、塗料、繊維製品、パーソナルケア製品、トナー、インク、木材製品など、さまざまな消費者向け製品から放出されたナノ粒子の(環境)毒性プロファイルを詳しく調査している。

著者は、分析された製品及び製品のライフサイクルにおいて、ナノ粒子が放出され、人及び／又は環境への曝露につながる可能性がある状況があることを発見した。ナノ粒子を成形品や製品に添加する前に、この点を考慮する必要がある。そのため、この研究の著者は、例えば正しいラベル表示を通じて、消費者製品からナノ粒子が放出される可能性について、製造業者及び消費者の認識を確実に高める必要性を指摘している。

この研究からは、放出ナノ粒子に対する一般的な毒性に関する結論を導き出すことはできない。これは、ナノ粒子の放出をシミュレートし、収集した放出粒子を未加工のナノ粒子と比較する試験方法が欠如していることが一因であるため、著者は後者の開発と検証の必要性を強調している。

d) バイオナノインターフェースに係る研究

2024 年 9 月 5 日、EU が資金提供する nanoPASS プロジェクトは、プロジェクトの一環として、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン(UCD)の研究者たちが、ナノの安全性と技術革新を推進する画期的な取り

⁶⁴ EUON の報告書「Review of the potential for release of nanoparticles from products and articles with embedded nanomaterials and the possible toxicity of the released nanoparticles」:
https://euon.echa.europa.eu/documents/2435000/3268573/echa_2022_513_pristinenanoforms.pdf/e4fe9ab3-8834-972a-3291-b3a3dc769c30?t=1733311514640

組みとして、バイオナノ界面の重要な役割に光を当てていることを公表した⁶⁵。生物学的物質と無機物質が相互作用するこの極小の境界は、医療から化粧品、食品加工まで幅広い分野で大きな進歩の鍵を握っている。しかし、これらの相互作用の複雑な性質のために、この界面を理解することは依然として大きな課題となっている。

国家ナノテクノロジー工業協会(NIA)がパートナーである nanoPASS プロジェクトは、ナノ粒子が生体システムとどのように相互作用するかをよりよく理解するための高度な計算モデルを開発することによって、この複雑性に対処することを目的としている。この研究は、より安全で効果的なナノ対応製品を開発するために不可欠であると同時に、ナノ材料の安全性評価のための動物実験を伴わないスクリーニング法へと移行するものである。日常製品におけるナノ粒子の使用が増加する中、これらの洞察は、複数の産業にわたる技術革新と安全性の両方を確保するために極めて重要である。

このプロジェクトの発見は、より効率的なリスク評価に貢献するだけでなく、より安全で持続可能なナノテクノロジーへの道を開くものでもある。研究が進むにつれ、nanoPASS プロジェクトは、産業界や規制当局がナノ粒子のリスクをより正確かつ迅速に評価できるようなモデルの改良を続けている。

バイオナノインターフェースに焦点を当てることで、nanoPASS プロジェクトはナノテクノロジーの未来を形成し、イノベーションが最先端であると同時に広く使用されるための安全性を確保している。

(b) 米国における動向

a) 国家ナノテクノロジーイニシアチブ(NNI)

2024 年 12 月 18 日、国家ナノテクノロジーイニシアチブ(NNI)は「国家ナノテクノロジーイニシアチブ 環境・健康・安全研究戦略:2024 年更新版⁶⁶」が入手可能であることを発表した⁶⁷。2024 年の更新版は、米国科学技術会議のナノスケール科学・工学・技術(NSET)小委員会内のナノテクノロジーの環境・健康への影響(NEHI)作業部会が作成したもので、2011 年の当初の戦略を基に、責任あるナノテクノロジーの革新を可能にする現在の機会を反映した包括的かつ統合的なアプローチを提示している。2024 年の更新版は、2 つのセクションで構成されている。

- パート A「2011 年の環境・健康・安全(EHS)研究戦略目標に向けた進捗状況」。このセクションでは、以下の 6 つの主要研究分野における進捗状況と現在の研究ニーズを評価している: (1) ナノ材料測定インフラ、(2) 人曝露評価、(3) 人健康評価、(4) 環境有害性評価、(5) リスク評価及びリスク管理手法、(6) 情報科学及びモデリング。さらに、この戦略では、すべての研究分野にわたって ELSI の考慮事項を統合するために、ELSI(倫理的、法的、社会的影響)に特化した別個の検討を導入している。
- パート B「今後の方向性」。このセクションでは、今後の研究戦略の範囲を取り上げ、パート A で特定された新たなニーズと課題をサポートするための具体的な行動を追加し、パート A で特定された未解決のニーズをさらに掘り下げている。また、将来的にナノテクノロジーの EHS

⁶⁵ <https://nanopass.eu/news/12-unveiling-the-bionano-interface-the-tiny-frontier-shaping-big-innovations>

⁶⁶ https://www.nano.gov/sites/default/files/pub_resource/EHSResearchStrategy2024Update.pdf

⁶⁷ <https://www.nano.gov/ehsstrategy2024update>

(nanoEHS) 研究に優先的に取り組む価値のある、統合的なアプローチや学際的な戦略を必要とするトピックやテーマも特定している。

2024 年の更新では、戦略的行動計画の主要要素を概説し、これらのハイレベルなトピックについては、目的を達成するために必要な具体的なアプローチや対応についてさらに詳細な説明が必要であることを指摘している。NNI は「ナノテクノロジーコミュニティに対し、これらのニーズに対応するためのナノ EHS インフラの継続的な開発を奨励する」としている。2024 年の更新によると、NNI を代表する国家ナノテクノロジー調整事務局(NNCO)は、以下の課題に対する「機敏かつ柔軟な対応」を組織するために、利害関係者を巻き込む NEHI の取り組みを調整する。

- 商業化された人工ナノ材料に関する EHS の知識ギャップの解消、
- 新興のナノテクノロジー応用を監視及び評価すること、
- 新興のナノスケール汚染物質の調査、
- 共同情報インフラの強化、
- 国際的なナノ安全性コミュニティとの連携の強化、
- ナノテクノロジーの責任ある開発への一般市民の関与拡大。

(ii) 二酸化チタンに関する動向

(a) 欧州

欧州では欧州委員会を中心として、二酸化チタン(TiO_2)の安全性に関する議論がここ数年活発化している。

a) 化学物質管理関連

本事業の令和 3 年度の報告書「令和 3 年度化学物質安全対策(ナノ材料等に関する国内外の安全情報及び規制動向等に関する調査)」及び令和 2 年度報告書「令和 2 年度化学物質安全対策(ナノ材料等に関する国内外の安全情報及び規制動向等に関する調査)」でも既報のとおり、CLP 規則関連では、2020 年 2 月に二酸化チタンの分類と表示の要件が変更され、2021 年 10 月 1 日より、委任規則(EU) 2020/217 (Delegated Regulation (EU) 2020/217)に従い、新しい分類・表示要件が発効した。新しい分類・表示要件では、二酸化チタンは吸入した場合の発がん性物質として「CARC. 2, H351 (inhalation)」に分類されることとなった。また、物質又は混合物が空気力学的直径 $\leq 10\mu\text{m}$ の TiO_2 粒子を 1%以上含む場合、この分類が適用される。さらに、 TiO_2 を含む混合物には、補足的なラベル要素「使用時に有害な吸入性粉塵が発生する可能性がある。粉塵を吸入しないでください」(EUH212)をラベル付けしなければならなかった。また、非分類の固体混合物も、 TiO_2 を 1%以上含む場合は、その形状や粒子径に関わらず、EUH212 の補助ラベル要素を表示しなければならない。なお、 TiO_2 を含む液体混合物は、CARC.2 の分類を必要としないが、空気力学的直径が $10\mu\text{m}$ 以下の TiO_2 粒子を 1%以上含む場合は、補足的なラベル要素「スプレーすると有害な呼吸可能な液滴が形成される可能性がある。スプレーやミストを吸わないでください」(EUH211)をラベル表示しなければならない、とするものである。

しかし、2022 年 11 月 23 日、EU 司法裁判所は CWS パウダーコーティングスとその他に関する一般

裁判所の判決を公表し、結論として、一般法廷は、特定の粉末形態における吸入による発がん性物質としての二酸化チタンの調和された分類と表示に関する限り、CLP 規則の附属書 VI に二酸化チタンを発がん性、危険有害性区分 2 で追加した 2019 年の欧州委員会委任規則 2020/217 を無効とした。この分類は、フランスの管轄当局である ANSES が ECHA に分類案を提出した後に出された ECHA リスク評価委員会 (RAC) の意見に基づくものであった。

その理由として、同裁判所は、欧州委員会の分類の根拠となった RAC の意見には、2 つの明白な評価の誤りがあると判断した。第一に、信頼性が疑問視されている研究結果に主に依存している点、第二に、「本質的(危険な)特性」の基準を満たしていることを証明できていない点である、としている。

さらに、2025 年 2 月 6 日、EU の Ćapeta 弁護士は、二酸化チタンをカテゴリー 2 発がん性物質として分類した決定の取り消しについて、一般裁判所が再考することを勧告する意見を公表した⁶⁸。Ćapeta 弁護士の見解は、2022 年の EU 一般裁判所の判決に焦点を当てている。この判決では、欧州委員会による粉末状二酸化チタンのカテゴリー 2 発がん性(吸入)分類が取り消された。Ćapeta 弁護士は、裁判所が「本質的特性」を狭義に解釈したこと、及び規制科学評価を独自の評価に置き換えることで職権を逸脱したことを理由に、裁判所の判断は誤りであると主張している。Ćapeta 弁護士は意見の中で次のように述べている:「したがって、一般裁判所は欧州委員会の科学的評価に取って代わることはできない。そうすることは行政の管轄権を侵害することになる」。

b) 化粧品関連

上記の CLP 規則の改正により、化粧品規則においても附属書の改正が 2021 年 5 月に行われた。この改正は、化粧品規則第 15 条(1)、第 15 条(2)の第 4 サブ段落及び第 31 条(1)を考慮したもので、特定の物質が CLP 規則に基づいて CMR 物質に分類されたことから、化粧品規則においても禁止物質のリストを改正したものである。二酸化チタンは現在、化粧品規則の附属書 IV の項目 143 に記載されており、委員会規則(EU) No 231/2012(食品添加物の仕様に関する委員会規則「Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council」)の附属書の項目 E 171(二酸化チタン)に記載されている純度基準に準拠していることを条件に、化粧品の着色料として使用することが認められている。二酸化チタンは、UV フィルターとして化粧品規則の附属書 VI の項目 27 及び 27a(ナノフォーム)にも記載されており、最大 25%の濃度で化粧品に配合することのみが認められている。加えて、二酸化チタン(ナノ)は、吸入により最終使用者の肺を侵す可能性のある用途を除き、その項目に記載されている他の条件に従い、すぐに使用できる製剤に含めることが認められている。

酸化チタンが CMR 物質に分類されたことを受けて、2020 年 1 月 28 日に化粧品規則の第 15 条(1)項の第 2 文に基づく例外措置による化粧品への使用要請が提出され、2020 年 10 月 6 日に消費者安全に関する科学委員会(SCCS)は、化粧品規則の第 15 条(1)に従って必要な措置を採用する目的で、二酸化チタンに関する科学的意見(SCCS 意見)を採択した。SCCS 意見は、空気力学的直径が 10µm 以

⁶⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A62023CC0071>

下の粒子を 1%以上含む粉末状の二酸化チタン(吸入可能)を対象としており、利用可能なデータに基づいて、最大濃度 25%までのルースパウダー状のフェイスクリーム製品と最大濃度 1.4%までのエアゾールスプレー状のヘアケア製品に使用する場合、一般消費者にとって二酸化チタンは安全であると結論付けている。業務用としては、エアゾール式のヘアケア製品に最大濃度 1.1%まで使用しても安全であると考えられた。

① 口腔ケア用化粧品の遺伝毒性

2022 年 5 月に欧州委員会は、化粧品に含まれる非ナノフォーム(顔料級)及びナノフォームの酸化チタンの安全性を実証する科学的根拠を示す酸化チタンの遺伝毒性データベースの包括的かつ最新のレビューを添付したドシエを業界から受領した。これを受けて、欧州委員会は同年 6 月 22 日、SCCS に対し、遺伝毒性と、吸入及び経口経路(リップケア、口紅、歯磨き粉、ルースパウダー、ヘアスプレー)での曝露に焦点を当てた TiO₂の安全性の再評価を行うよう要請した(SCCS - Request for a scientific advice on Titanium dioxide (TiO₂) in cosmetic products)。SCCS に対する欧州委員会の要請は以下 4 点であり、その期限は 9 か月とされていた。

1. E171 の遺伝毒性に関する EFSA 意見に照らして、SCCS は口腔用化粧品に含まれる二酸化チタンを安全であると考えるか。
2. EFSA の意見を踏まえて、SCCS は二酸化チタンの吸入及び経皮曝露に関するこれまでの意見を修正する必要があると考えるか。
化粧品からの二酸化チタンの推定曝露が懸念される場合、SCCS は、製品のカテゴリーと使用の種類ごとに安全な濃度限度を推奨するよう要請する。
3. 食品添加物規則から E171 純度規格が削除される可能性があることを考慮し、SCCS は、E171 純度規格を見直すことを要望する。SCCS は、化粧品に使用される二酸化チタンについて、それぞれの仕様を検討し、示すことを要請する。
4. SCCS は、化粧品への二酸化チタンの使用に関して、さらなる科学的懸念を有しているか。

上記に関して、2023 年 12 月 5 日には欧州委員会の SCCS は、二酸化チタン (TiO₂) (CAS RN®/EC 番号 13463-67-7/236-675-5、1317-70-0/215-280-1、1317-80-2/215-282-2)に関する予備的意見に関する公開協議を開始している⁶⁹。この予備的意見は、欧州委員会が 2022 年 6 月 22 日に SCCS に対して、遺伝毒性と、吸入及び経口経路(リップケア、口紅、歯磨き粉、ルースパウダー、ヘアスプレー)での曝露に焦点を当てた TiO₂ の安全性の再評価を行うよう要請したものに関する結果である。ただし、2022 年 6 月の要請では欧州委員会から SCCS に対して要請されたのは、上記の予備的意見として出された以下 5 点から(3)を除く 4 点であった。なお、意見の締め切りは 2024 年 2 月 6 日であった。

SCCS が予備的意見で公表した結論は以下に示すとおりであるが、(1)の酸化チタンの遺伝毒性懸念に関して、「すべての情報(EFSA (2021)による評価を含む)を検討した結果、利用可能な証拠は、口腔

⁶⁹ https://health.ec.europa.eu/publications/scientific-advice-titanium-dioxide-tio2-case-numbers-13463-67-7236-675-5-1317-70-0215-280-1-1317-80_en

用化粧品に使用されるほぼすべての種類の酸化チタングレードの遺伝毒性の可能性を排除するのに十分ではないと考える」と結論している。ただし、例外として、「**RM09**と**RM11**の2つのナノグレードに関しては、提供された遺伝毒性データは遺伝毒性の懸念がないことを示している」と結論づけているものの、「口腔用製品への使用を安全なものとするためには、口腔粘膜におけるナノグレードの潜在的な取り込みと細胞への影響について、より多くの情報が必要である」との結論づけを行っている。また、(2)の二酸化チタンの吸入及び経皮曝露に関して **SCCS** が過去に発行した見解を改訂する必要性に関しては、変更はない、と結論している。(3)の化粧品から推定される二酸化チタンの曝露が懸念されることが判明した場合の濃度限度の設定に関しては、(1)で示された2つのグレードの二酸化チタンを除き、遺伝毒性ハザードを除外することができなかったことから、経口又は吸入曝露につながる可能性のある化粧品に使用される場合の材料について、「以前の **SCCS** 意見ですでに示された以外の安全な制限値を推奨することはできない」、と結論している。(4)の化粧品に使用される場合の二酸化チタンのそれぞれの規格の見直しに関する要請については、酸化チタングレードの潜在的な遺伝毒性に関する懸念に鑑み、**SCCS** は「経口及び吸入曝露の可能性のある化粧品に使用される様々な酸化チタングレードの仕様に関する提案を申請者が作成すべきであると考えている」との見解を示している。最後に、(5)の化粧品に二酸化チタンを使用することについて、科学的な懸念に関しては、「化粧品に使用される顔料級酸化チタンの安全性評価について、ナノサイズの粒子をかなりの割合で含むものがあるという事実を考慮すべきである」と指摘しており、化粧品においてナノサイズの酸化チタンの使用が多い可能性が指摘されている。

さらにその後 2024 年 5 月 24 日、**SCCS** は、口腔化粧品における二酸化チタンの安全性に関する科学的助言を発表した⁷⁰。なお、本助言は 2024 年 5 月 13 日に採択されたものである。今回の助言では、2023 年 12 月の助言から変更された内容は、(5)の最後に記載されていた、科学的懸念「化粧品に使用される顔料級酸化チタンの安全性評価について、ナノサイズの粒子をかなりの割合で含むものがあるという事実を考慮すべきである」を削除し、関連する記載として、(1)の最後に、「**SCCS** は、化粧品に使用される顔料級酸化チタンの安全性評価において、ナノサイズの粒子をかなりの割合(粒子数、構成粒子径の中央値で)50%以上含むものがあるという事実も考慮すべきであると勧告している。」との記載を追記し、ナノサイズ粒子のかなりの割合として、50%以上、という具体的数値を掲げている点である。遺伝毒性に関する **SCCS** の基本的な見解は変更されていない。

TiO₂に関する予備的意見の **SCCS による結論**

(1)**E171** の遺伝毒性懸念に関する **EFSA** 意見に照らして、**SCCS** は二酸化チタンを経口化粧品において安全であると考えるか。

提供された情報から、**SCCS** は、本科学的助言で評価された二酸化チタン(**TiO₂**)材料は、化粧品に使用される幅広いグレード(44の顔料グレードと40のナノグレード)に属することを指摘した。顔料グレードは、結晶形、粒子径、コーティング等の点で食品添加物 **E171** と異なるが、**E171** と同等と考えられるコーティングされていない顔料グレード 13 は例外である。

SCCS は、すべての情報(**EFSA** (2021)による評価を含む)を検討した結果、利用可能な証拠は、口腔用化粧品に使用されるほぼすべての種類の酸化チタングレードの遺伝毒性の可能性を排除するの

⁷⁰ https://health.ec.europa.eu/publications/scientific-advice-titanium-dioxide-tio2-casec-numbers-13463-67-7236-675-5-1317-70-0215-280-1-1317-80_en

に十分ではないと考える。唯一の例外は 2 つのナノグレード(RM09 と RM11)で、提供された遺伝毒性データは遺伝毒性の懸念がないことを示している。しかし、口腔用製品への使用を安全なものとするためには、口腔粘膜におけるナノグレードの潜在的な取り込みと細胞への影響について、より多くの情報が必要である。

口腔適用化粧品に使用される酸化チタンの他のグレード(顔料とナノの両方)の遺伝毒性の可能性を除外するためには、有効なプロトコルと適切な試験ガイドラインの下で実施された研究による、より多くの実験データが必要である。

口腔適用化粧品に含まれる酸化チタン成分のリスク評価に対する SCCS のアプローチは、EFSA のそれとは若干異なることを強調しておく。なぜなら、化粧品は経口摂取を想定しておらず、経口摂取は意図的でない偶発的なものに限られるからである。このことを念頭に置けば、経口摂取される化粧品原料の量は、酸化チタンが食品添加物として使用され、食品の摂取によって消費される場合の摂取量よりはるかに少ないと予想される。したがって、SCCS では、頬粘膜におけるナノ粒子の潜在的な吸収／滞留、移動、及び有害作用が、安全性評価において重要な考慮事項となる。

SCCS は、化粧品に使用される顔料系酸化チタングレードの安全性評価において、ナノサイズの粒子をかなりの割合(粒子数、構成粒子径の中央値で)50%以上含むものがあるという事実も考慮すべきであると勧告している。(※2024 年 5 月 24 日の科学的助言で追記)

(2)EFSA の見解を踏まえ、SCCS は、二酸化チタンの吸入及び経皮曝露に関して SCCS が過去に発行した見解を改訂する必要があると考えるか。

経皮適用化粧品に関する以前の SCCS 意見(SCCS/1516/13、SCCS/1580/16)で導かれた結論は、これらの意見で評価された酸化チタングレード及びコーティング剤に関して変更はない。化粧品規則 1223/2009 の対象外であり、附属書 VI の項目 27a の対象外である他のタイプの酸化チタングレードとコーティングについては、経皮吸収に関する新たなデータが必要となる。

化粧品規則 1223/2009 によると、ナノフォームの TiO₂ は、最終使用者の肺への吸入曝露につながる可能性のある用途には使用しないよう、附属書 VI の項目 27a ですでに制限されている。吸入による曝露の可能性のある特定の化粧品に使用される酸化チタンの安全性に関する前回の意見(及び SCCS/1583/17、SCCS/1617/20)で導かれた結論も変更されない。

(3)化粧品から推定される二酸化チタンの曝露が懸念されることが判明した場合、SCCS は、各カテゴリーの製品及び使用タイプについて、安全な濃度限度を勧告するよう求められる。

二酸化チタンのほぼ全てのグレードの遺伝毒性ハザードを除外することができなかったため(RM09 と RM11 を除く)、SCCS は、経口又は吸入曝露につながる可能性のある化粧品に使用される場合の材料について、以前の SCCS 意見(SCCS/1516/13、SCCS/1580/16、SCCS/1617/20)ですでに示された以外の安全な制限値を推奨することはできない。

(4) 食品添加物規則から E 171 の純度規格が削除される可能性に鑑み、SCCS は、化粧品に使用される場合の二酸化チタンのそれぞれの規格を見直し、示すよう要請されている。

本科学的助言で検討された酸化チタングレードの潜在的な遺伝毒性に関する懸念に鑑み、SCCS は、経口及び吸入曝露の可能性のある化粧品に使用される様々な酸化チタングレードの仕様に関する提案を申請者が作成すべきであると考えている。SCCS は、欧州委員会がこの提案を検討するのを支援することができる。

(5) SCCS は、化粧品に二酸化チタンを使用することについて、さらなる科学的な懸念があるか。

口腔粘膜細胞はナノ粒子(二酸化チタンナノ粒子を含む)を取り込みやすいことが研究で示されている。歯磨き粉や洗口剤など、TiO₂ ナノ粒子を含む口腔用製品の中には、毎日、あるいは 1 日 1 回以上使用される可能性のあるものもあることを考慮すると、口腔粘膜が TiO₂ ナノ粒子に長期間繰り返し曝露されることによる消費者へのリスクを除外するためには、さらなる調査が必要である。

SCCS はまた、化粧品に使用される顔料系酸化チタングレードの安全性評価について、ナノサイズの粒子をかなりの割合で含むものがあるという事実を考慮すべきであると勧告している(粒子数、構成粒子サイズの中央値で)。(※2024 年 5 月 24 日の科学的助言で削除)

② 皮膚用 UV フィルターの安全性

2023 年 11 月 20 日に、欧州委員会は SCCS に対して、皮膚用 UV フィルターとして使用する酸化チタン(ナノフォーム)の新しいコーティングの安全性に関する科学的見解を要請している。

要請対象は以下の 2 点である：

- 提供されたデータに照らして、SCCS は、水酸化アルミニウム 6%、ミリストイルサルコシン酸ナトリウム 14%、ジメチコン 10%の組み合わせでコーティングされた二酸化チタン(ナノフォーム)を、皮膚に適用する化粧品に UV フィルターとして使用することを安全であると考えるか。
- SCCS は、皮膚に適用する化粧品に UV フィルターとして使用する場合、上記の材料でコーティングされた二酸化チタン(ナノフォーム)の使用に関して、さらなる科学的懸念を有するか。

上記に関して SCCS は 2024 年 5 月 27 日、新規のコーティングされたナノ酸化チタンの予備的意見を発表した⁷¹。

予備的意見では、「提供されたデータに照らして、SCCS は、皮膚に塗布する化粧品に UV フィルターとして使用するために、重量比 6%水酸化アルミニウム、14%ミリストイルサルコシン酸ナトリウム及び 10%ジメチコンの組み合わせでコーティングされた二酸化チタン(ナノフォーム)の使用を安全であると考えるか」との欧州委員会からの質問に対して、「提供されたすべての情報を考慮すると、水酸化アルミニウム 6%、ミリストイルサルコシン酸ナトリウム 14%、ジメチコン 10%の組み合わせでコーティングされた酸化チタン(ナノフォーム)(エクリプス 70)の安全性について結論を下すことができない多くの不確実性とデータギャップがあり、それは SCCS が過去に評価した酸化チタンナノ材料との類似性に基づいても、今回の提出書類で提供された追加情報に基づいても変わらない」と SCCS は見解を示している。また、「皮膚に塗布する化粧品に UV フィルターとして使用する場合、上記の材料でコーティングされた二酸化チタン(ナノフォーム)の使用に関して、さらなる科学的懸念を有するか」との質問に対しては、「提供された情報では、物理化学的特性、コーティングの安定性、ナノ粒子の経皮吸収の欠如という点で、上記の複合コーティング(エクリプス 70)を施した酸化チタンと、前回の SCCS 意見(SCCS/1516/13 - 2014 年 4 月 22 日改訂版)で評価された他の酸化チタンナノ材料との類似性は証明されていない。これらの側面に対処できない場合は、評価対象のナノ材料に特に関連する物理化学的、毒物学的、曝露の側面に関する追加データ

⁷¹ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-new-coating-titanium-dioxide-nano-form-deadline-22-july-2024-2024-05-27_en

を提出する。化粧品への使用の安全性を結論づけるためには、評価中のナノ材料(エクリプス 70)に関連した追加データが必要となる。」と結論しており、重量比 6%水酸化アルミニウム、14%ミリストイルサルコシン酸ナトリウム及び 10%ジメチコンの組み合わせでコーティングされた二酸化チタン(ナノフォーム)の使用を安全性に対する結論は下せないし、複合コーティング(エクリプス 70)を施した酸化チタンに対しては追加データが必要、と結論している。

さらに 2024 年 10 月 25 日には、SCCS は最終見解を発表している⁷²が、その結論は、予備的見解の結論から変わっていない。

c) 食品関連

食品添加物関連でも、2020 年 3 月に EFSA は欧州委員会による要請をうけて、食品添加物である二酸化チタン(E171)の安全性評価の更新を行い、2021 年 5 月 6 日に EFSA は、E171 を食品添加物として使用した場合の安全性が認められなくなったことを発表した⁷³。この評価は、厳格な方法論に従い、EFSA が 2016 年に行った前回の評価以降に利用可能となったナノ粒子に関する新たな科学的証拠やデータを含む何千もの研究を考慮して行われたものである。なお、評価結果に関する重要な要素として、二酸化チタン粒子を摂取した後の遺伝毒性の懸念を排除できなかったこと、二酸化チタン粒子は経口摂取した場合に吸収率は低いものの、体内に蓄積される可能性があることを指摘している。また、この評価で食品添加物・香料に関するパネル(FAF パネル)はナノテクノロジーに関する 2018 年の EFSA 科学委員会のガイダンス「Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health」を、食品添加物の安全性評価に初めて適用し、その結果、「二酸化チタン E 171 は、消費者が曝露する可能性のあるナノ領域(すなわち 100 ナノメートル未満)の粒子を最大で 50%含んでいる」としている。

また、フランスでは、食品環境労働安全衛生庁(ANSES)が 2021 年 3 月に、二酸化チタンナノ粒子に対して職業曝露限度(8h OEL)0.80 µg/ m³を推奨する報告書を公表している。ANSES によると、この値への準拠は、「最低曝露濃度で発生する影響である肺の炎症を防ぐのに役立つ」としている。

d) 玩具関連

玩具に関しては、欧州委員会の SCHEER(Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks;健康・環境・新興リスクに関する科学委員会)は、2021 年 4 月初めに、玩具に含まれる二酸化チタンの安全性に関して、その禁止を緩和する可能性についての科学的意見を求める要請を欧州委員会から受けた。提出された情報は、「Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes - weighing of evidence and expression of uncertainty」で定義された基準に従って、SCHEER で検討が開始された。

2022 年に入って、SCHEER は玩具に二酸化チタンを使用しても安全かどうかの予備評価を行い、その結果を 2022 年 5 月 5 日に発表した。SCHEER による TiO₂の予備評価では、特定された曝露と二酸

⁷² https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-new-coating-titanium-dioxide-nano-form-2024-10-25_en

⁷³ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6585>

化チタンの吸入後の発がん性カテゴリー2 の分類を考慮して、玩具及び玩具材料における二酸化チタンの使用が安全であると考えられるかどうかの評価を行った。その後、公開協議の結果をうけて、SCHEER では 2023 年 6 月 27 日に、最終意見を公表した。⁷⁴

欧州委員会からのマンデートに従い、この科学的意見は、特定された曝露に照らして、また二酸化チタンが吸入後に発がん性カテゴリー2 に分類されることに照らして、玩具及び玩具材料における顔料級二酸化チタンの使用が安全であると考えられるかどうかを評価するものである。SCHEER は、提示された安全性評価は、様々な評価された曝露シナリオに使用された玩具中の二酸化チタンのレベルに限定されていることを認識すべきであることに留意する。評価された曝露シナリオは、二酸化チタンの曝露の可能性が最も高いが、SCHEER は、二酸化チタンを含むいくつかの玩具は、意見書では評価されなかった子供への曝露をもたらす可能性があるとして述べている。さらに、SCHEER は、他の二酸化チタン曝露源（例えば、食品や化粧品経由）による総合的な曝露を考慮していない。意見では、ナノスケール/ナノサイズ粒子（1～100 ナノメートル（nm））は、吸入毒性学の慣例に沿って超微粒子として示されている。空気力学的直径が 0.1 マイクロメートル（ μm ）を超えるマイクロスケール粒子は、微粒子として表示される。酸化チタンをナノ材料として実施された研究に言及する場合、意見書はナノ粒子／ナノ材料／ナノフラクションという元の表現を維持している。

最終意見の結論は以下に示したとおりであり、SCHEER は、玩具に顔料級二酸化チタン粒子を使用する安全性を決定するためには、「構成粒子と凝集体／凝結体の両方を含む粒子の数サイズ分布を知ることが不可欠である」と述べている。加えて、顔料級二酸化チタン製剤中に超微粒子が存在しないか無視できる程度であることが証明されなければならない。SCHEER によれば、顔料級微粒子二酸化チタンの潜在的な遺伝毒性に関する不確実性を考慮し、調査された製剤中に超微粒子画分が存在しないことを明確に証明することを含め、微粒子二酸化チタンの遺伝毒性に関する更なる研究が推奨される。SCHEER は、玩具及び／又は玩具材料からの二酸化チタンの放出に関するデータ不足を考慮し、移行及び二酸化チタンの放出に関する研究が推奨されることに留意する。顔料級二酸化チタンの経口ハザード評価が不確かであることから、経口曝露後の更なる毒性試験の必要性が指摘されている。

最終意見の結論

- 玩具材料／玩具からの放出：玩具の製造に使用されるポリマーの着色剤としての二酸化チタンの用途は、二酸化チタンがポリマー内に固定されているため、ポリマーからの二酸化チタンの潜在的な放出は無視できるか存在しないと考えられることから、子供に対するリスクはないか無視できると考えられる。潜在的な曝露の可能性は、玩具の破片が口にくわえて割れた場合のみである。
- 吸入曝露：SCHEER は、安全マージン（MoS）値に基づき、この二酸化チタンが超微粒子画分を含まない場合、検討された現実的な上限及び高限度の曝露シナリオにおいて、二酸化チタンを含む玩具は安全に使用できると結論付けることができると述べている。超微粒子画分が存在すると仮定した場合、曝露シナリオ 1（鋳造キット、現実的な上限と下限の推定値）、シナリオ 2（チョーク、上限推定値）、シナリオ 4（粉体塗料、上限推定値）では、安全な使用は示されない。最終意見は、吸入曝露の可能性に関して、二酸化チタン製剤中に超微粒子画分が存

⁷⁴ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/scheer-final-opinion-safety-titanium-dioxide-toys-2023-06-27_en

在する場合でも、白色色鉛筆(シナリオ 3、粒度分布に関する証拠の重み付け(WoE)は弱い
が、曝露及び危険有害性の特徴付けに関する WoE は強い)は、様々な年齢層の子供が安全
に使用することができると結論づけることができると述べている。

- 経口曝露:MoS 値のみに基づき、二酸化チタンを含む玩具は、考えられる最悪の経口曝露シ
ナリオにおいて、リスクがないか無視できる程度で使用できると結論づけられるかもしれない。
経口リスク評価における WoE は、ハザード評価においては不確実であり、曝露評価において
は弱～中程度である。SCHEER は、超微粒子画分が存在しないことが適切な方法論によって
証明される場合、玩具中の顔料級二酸化チタンは、経口曝露後のリスクがないか無視できる
安全な使用を示すと考えられると述べている。

(iii) カーボンナノチューブ等炭素繊維に関する動向

欧州を中心としてカーボンナノチューブ、特に多層カーボンナノチューブの安全性に関する検討が活
発化している。

(a) 日本における動向

2022 年 9 月 27 日、日本の産業技術総合研究所(以下、産総研)ではサブミクロン径の炭素繊維に関
して、「サブミクロン径炭素繊維の肺毒性、細胞毒性、遺伝毒性評価」の結果を発表した(詳細について
は、令和 4 年度同報告書参照)。

また、セルロースナノファイバー(以下、CNF)に関して、2022 年 12 月 5 日、産総研は CNF の安全性
評価書「セルロースナノファイバーの安全性評価書 2022」を公開し(詳細については、令和 4 年度同報
告書参照)、その後 2025 年 1 月 27 日に更新版「セルロースナノファイバーの安全性評価書 2025」⁷⁵を
公開した。2022 年度版からの更新内容は、安全性に関する情報を大幅に拡充したことであり、最新の論
文情報の追加、NEDO 事業の新たな成果として、吸収影響、経口毒性、排出曝露に関する情報の拡充、
中皮腫発生と生体影響に関して新規情報を追加している。評価書の構成は、第 2 章から第 6 章におい
て、動物試験や細胞試験の結果を中心に、人への健康影響に関する情報を整理している。第 2 章では、
発がん性や遺伝的障害のスクリーニング試験である遺伝毒性試験の結果を示し、第 3 章では、繊維状物
質に関連して懸念される中皮腫に関する知見を取り上げている。第 4 章から第 6 章では、それぞれ吸入
曝露、経皮曝露、及び経口曝露による影響を整理している。第 7 章では、人の曝露に関する情報として、
作業環境調査や模擬試験を含む CNF の排出・曝露評価事例を紹介し、注意が必要なプロセスや対策、
管理方法、及び計測法についてまとめている。さらに、第 8 章と第 9 章では環境影響に焦点を当て、水
生生物への影響及び生分解性に関する知見をそれぞれ取り上げている。最後に、第 10 章で各章の結
果を総括している。2022 年度から更新された成果として、第 3 章では、マウスの腹腔内投与試験及び培
養細胞試験による中皮腫発生に関する検証結果を追加し、第 4 章では、28 日間にわたるラット気管内投
与試験や培養細胞試験に加え、福井大学が実施したマウス気管内投与試験及びラット吸入曝露試験の
結果を新たに取り上げている。第 6 章では、福井大学が実施したラット及びマウスによる 28 日間反復経
口投与毒性試験の結果を追加、第 7 章では、排出・曝露評価事例を追加し、第 8 章では、藻類、甲殻類、
魚類などの水生生物を対象とした生態影響評価の結果をまとめている。

⁷⁵ https://www.aist.go.jp/aist_j/news/announce/pr20250127.html

また、2023 年 8 月 22 日には、産総研の研究成果として、10th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX-X)(2023 年 7 月 17～7 月 20 日、NTUH International Convention Center, Taipei, Taiwan)において、藤田研究員らが「Pulmonary toxicity following the intratracheal instillation of cellulose nanofibrils and multi-walled carbon nanotubes in rats」と題するポスター発表を行った。⁷⁶

本研究は、CNF 及び多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の肺毒性の評価を目的に、化学修飾(リン酸化 CNF 及び TEMPO 酸化 CNF)及び機械的解繊処理によって製造された 3 種類の CNF と、1 種類の多層カーボンナノチューブ(MWCNT)を、3 用量(0.5、1.0、2.0 mg/kg)でラットの気管内に投与し、投与 90 日後までの気管支肺胞洗浄液分析、病理組織学的検査を行ったものである。この結果、CNF 曝露後の急性炎症は時間の経過とともに減少した。3 種類の CNF におけるこれらの反応の違いは、異なる製造工程に起因する CNF の形状とサイズ分布に関連していたことが分かり、肺に対する CNF の毒性は、直径、長さ、形態、官能基、不純物など、材料のさまざまな物理化学的特性によって評価することが必要であることが示唆された、と報告している。

さらに、様々な CNF によって誘発された肺の炎症の程度は、MWCNT によって誘発された炎症と比較して低いことも分かった。本研究で得られた知見は、製造工程や物理化学的特性によって異なる各種 CNF の職業曝露レベルを設定する上で有用と考えられる、としている。

2024 年 4 月末、産総研は CNF を用いた毒性試験結果に係る論文を複数発表した。

- i. マイクロプレートを用いたフェノール-硫酸法の最適化とセルロースナノファイバーの多検体測定への応用⁷⁷
- ii. オオミジンコ及びメダカを用いた TEMPO 酸化 CNF の生態毒性試験についての研究報告⁷⁸
- iii. 藻類を対象とした TEMPO 酸化 CNF の生長阻害試験についての研究報告⁷⁹
- iv. セルロースナノファイバーの吸入毒性評価についての研究報告⁸⁰

i.は、2023 年 9 月 16 日付けで産総研と香川大学の研究成果として、Analytical Biochemistry に発行された論文「Optimization of microplate-based phenol-sulfuric acid method and application to the multi-sample measurements of cellulose nanofibers」である。フェノール-硫酸(PSA)法は、全糖量の測定に広く使用されている比色法であるが、マイクロプレートを用いた PSA 法は、多くのサンプルを扱い、危険な化学物質の使用を減らすために有効であるが、最適な手順や測定条件はまだ十分に確立されていない。本論文は、著者らがマイクロプレートを用いた PSA の最適な手順を検討した結果を示したもので

⁷⁶ <https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2023/08/22/asiatox-x/>

⁷⁷ <https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2024/04/26/ab2023/>

⁷⁸ <https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2024/04/26/cel2024/>

⁷⁹ <https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2024/04/30/ni2024/>

⁸⁰ <https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2024/05/02/jos2024/>

ある。検討の結果、フェノール添加後に硫酸を加えるより、フェノール添加前に硫酸を加えた方が、高い着色を示すことが分かった。さらに、フェノールを添加攪拌後、静置時間が長いほど、着色が大きく、ばらつきが小さくなり、60 分以上の静置時間が最適であった。本方法は、CNF 及びその他糖類の多検体定量分析に適用できる。

ii.は、2024 年 2 月 1 日付で産総研の研究成果として、Cellulose に発行された論文「Acute toxicity tests of TEMPO-oxidized cellulose nanofiber using *Daphnia magna* and *Oryzias latipes*」である。CNF は植物由来の新素材で、今後さらなる利用拡大が期待されているが、それに伴い水環境への流出量も増加することが予想される。CNF の水生生物への生態影響を把握するためには、まずは CNF そのものの影響を把握できるような試験系で得られた生態毒性データが必要になる。しかし、難水溶性物質である CNF の試験方法は確立されていない。そこで本研究では、CNF の一種である TEMPO 酸化 CNF を対象として、CNF が試験液の中で均一に分散するような試験培地を検討して、その培地を用いた上で、OECD テストガイドラインに基づいたミジンコ及びメダカに対する急性毒性試験を実施した。生態毒性試験を実施した結果、どちらの生物においても無影響濃度及び半数影響濃度は 100 mg/L 以上となり、TEMPO 酸化 CNF のミジンコ及びメダカに対する急性的な影響は低いことが示唆された。一方で、ミジンコの急性毒性試験において、低濃度の TEMPO 酸化 CNF 分散液は濃度均一性が保たれていないことも分かり、試験期間中に CNF 濃度を測定することの重要性が示された。本研究の成果は、今後 CNF の生態影響を評価する上で有用な知見となる。

iii.は、2024 年 3 月 26 日付で産総研の研究成果として、NanoImpact に発行された論文「Algal growth inhibition test with TEMPO-oxidized cellulose nanofibers」である。水環境中へ流出した際の水生生物に対する CNF の生態影響を評価するためには、まずは CNF そのものの生態毒性を調査する必要がある。水生生物の中でも植物プランクトンである緑藻類は、水生生態系の生産階級において最も重要な生物の一つであり、化学物質の生態毒性試験で一般的に供試されている。CNF の生態毒性試験を実施する際に、CNF と同様にセルロース構造を持つ藻類を供試生物とする場合、お互いの存在が測定干渉になる可能性がある。また、化学的に解繊された CNF では、藻類の生長に必要な、水中のイオンを吸着してしまう可能性もある。そこで本研究では、化学的に解繊された CNF の一種である TEMPO 酸化 CNF を対象として、藻類生長阻害試験の試験方法を確立し、確立した手法で生長阻害試験を実施して無影響濃度及び半数影響濃度を算出した。TEMPO 酸化 CNF は、試験培地のイオン成分の濃度を変化させたが、その変化量は藻類の生長に影響を与えなかった。次に、CNF の存在は藻類の測定に干渉しなかったが、藻類の存在は CNF の濃度測定に影響を及ぼすことが確認され、CNF 測定の際は試験期間中に増殖した分の藻類由来の CNF 濃度を差し引く必要があることを示した。検討結果を反映させて生長阻害試験を実施した結果、無影響濃度は $\geq 100\text{mg/L}$ 、半数影響濃度は $> 100\text{mg/L}$ であるという結果が得られ、TEMPO 酸化 CNF の藻類の生長に対する影響は低いことが分かった。

iv は、2024 年 5 月 2 日付で産総研の研究成果として、オレオサイエンスに発行された論文「セルロースナノファイバーの吸入毒性評価」である。CNF の製造段階において、作業員の吸入曝露管理を実施していくことは重要であるが、CNF 吸入毒性についての試験報告は乏しく、その実態についてはこれまで不明な点も多く、また試験方法にも課題がいくつか残されている。そこで、本論文では、CNF 製品開発の一助として、これまで著者らが実施した CNF の吸入毒性試験の結果を中心に、CNF 曝露の潜在的影響

についての知見をまとめている。

カーボンナノチューブに関しては、欧州で ECHA 等を中心に議論が進められている多層カーボンナノチューブの動きに対応して、2022 年 9 月 29 日、欧州の日本ビジネス協会 (JBCE) は「**Proposal for an objective and consistent hazard classification of MWC(N)T to promote safe innovation**」(安全なイノベーションを促進するための MWC(N)T の客観的かつ一貫したハザード分類の提案)と題する記事を発表し、MWCNT のハザード分類について、MWCNT の影響に関する最新の情報に基づき、国際がん研究機関 (IARC) の分類と整合性のあるアプローチを求める文書を発表した。

本文書では、CNT の形態、物理化学的特性、人体への影響は、その製造に採用される方法の違いによって異なるため、異なるタイプの CNT をひとまとめにするのではなく、その特性によって個別に評価すべきであると論じている。

(b) 欧州における動向

欧州ではグラフェンに関して、2022 年 12 月 7 日に ECHA のナノ材料観測所 (EUON) により、2022 年 6 月の報告書「**グラフェン、酸化グラフェン及び他の 2 次元材料の健康、環境への潜在的影響の評価**」(Assessment of the potential impact of graphene, graphene oxide and other 2D materials on health, and the environment) が公表されている(詳細については令和 4 年度同報告書参照)。

また、MWCNT に関しては、2022 年 3 月 22 日に ECHA は、RAC が、MWCNT に関する意見を含む、調和的分類及び表示 (CLH) に関する 10 の意見を採択したと発表した。ECHA の発表の附属書によると、MWCNT は、新素材や製品の工業的応用に有用な特性(例えば、引張強度、電気及び熱伝導性)を有している。附属書によると、MWCNT は、帯電防止及び電気塗装可能な熱可塑性プラスチック、防汚コーティング、電池(リチウムイオン)、繊維、構造複合材(例えば、風車ブレードや高性能スポーツ用品用)、そしておそらく印刷エレクトロニクス(導電インク)やディスプレイ及びタッチスクリーン用の導電コーティングに使用されている。カーボンナノチューブ (CNT) は、薄型ヒートマット、ガスセンサー、バイオセンサー、高耐久性エポキシ塗料に使用されると記載されている。この物質は、CLP 規則の附属書 VI に既存の項目がない、と附属書に記載されている(詳細については令和 4 年度同報告書参照)。

ナノセルロースに関しては、2024 年 6 月 25 日に EUON は、「**ナノオピニオン:NAMs に基づくナノセルロースのハザード評価 - 摂取したナノセルロースの腸管吸収、結腸での運命、局所的影響**」⁸¹を発表した。

欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) の権限に属する食品及び飼料に関連する用途におけるナノ粒子のリスク評価に関する枠組み(すなわち、栄養素及び栄養源、新規食品、食

⁸¹ EUON「**Nanopinion: NAM-BASED HAZARD ASSESSMENT OF NANOCELLULOSE: INTESTINAL UPTAKE, COLONIC FATE AND LOCAL EFFECTS OF INGESTED NANOCELLULOSE**」:
<https://euon.echa.europa.eu/nanopinion/-/blogs/nam-based-hazard-assessment-of-nanocellulose-intestinal-uptake-colonic-fate-and-local-effects-of-ingested-nanocellulose>

品接触材料、食品添加物、食品香料、飼料添加物、農薬)によれば、ナノスケールの特異性は、ナノスケールに基づく仮説としてリスク評価プロセスに統合される。これらの仮説は、粒子への人への潜在的な曝露(‘Is toxicokinetics driven by particle uptake and distribution?’) and particle-related hazards (‘Has the material particles within a biologically relevant nanoscale size? Does this size influence cellular uptake? Is there bioaccumulation of nanoparticles or other biological interactions related to the nanoscale?’)を包含する。EFSA科学委員会のナノリスク評価に関するガイダンスは、これらの仮説に取り組むための情報を生み出し、ナノスケールでのプロセスのメカニズム的理解を向上させるための最初の選択肢として、NAMs を指摘している。IATAs は、人、動物、NAMs 由来のエビデンスを統合するために使用することが提案されている。

摂取されたナノセルロースの潜在的なハザードは十分に特徴づけられておらず、ナノセルロースのナノスケールの特徴にはナノ材料特有の評価が必要である。経口曝露によるナノセルロースの健康への悪影響(の可能性)に関する現在の知見を最近レビューしたところ、毒性データ、特に *in vivo* 試験によるデータは限られており、結果は明確ではないことが示された。ハザード評価は、形態や表面修飾の多様性、標準試料の欠如、腸管での運命や吸収に関する限られた知識、生物学的マトリックス中のナノセルロースを検出する分析上の困難さ、分散性の問題、生物学的アッセイにおける不純物や干渉の存在の可能性などにより、さらに複雑になっている。

人に関連する NAMs の使用は、いくつかの理由から、ナノセルロース経口曝露のハザード評価に必要な情報を得るための最良の選択肢と考えられている。第一に、消化生理学、マイクロバイオーーム、繊維分解速度が人とは異なるため、実験動物は適切なモデルとは思われない。第二に、ナノセルロースの物理化学的特性にはばらつきがあるため、NAMs は効率的な試験に理想的である。第三に、必要とされる試験は、*in vivo* 試験よりも *in vitro* 法の方が技術的に実施しやすい。残念ながら、*in vitro* 試験から得られる証拠は対照的である。その上、大半の場合、データは方法論的な欠点、すなわち (i) 原始物質の物理化学的特性評価が不十分であること、(ii) 適切な分散プロトコルが存在しないこと、(iii) 極めて高濃度 (100µg/mL をはるかに超える) を使用していること、(iv) 細胞曝露が確認されていないことなどから、ナノセルロース経口曝露のハザード同定には適さない。

EFSA が資金を提供したプロジェクト NANOCELLUP では、ナノセルロース経口曝露に関連する潜在的ハザードの評価におけるデータギャップに対処するための NAM ベースの IATA が設計された。この IATA は、3つの主要な柱、すなわち (i) ナノセルロースの取り込みと腸関門を通過する可能性の評価、(ii) 消化管上皮における炎症と遺伝毒性を含む局所影響の評価、(iii) 人のマイクロバイオーームによるナノセルロースの消化又は分解の評価に焦点を当てた。3つのナノセルロースタイプに属する8つのナノセルロースサンプルと、マイクロレンジの比較試料が研究材料として選択され、徹底的な物理化学的特性評価に供された。

段階的アプローチに従って、ナノセルロースのハザードと作用機序に関する知見を得るために、一連の *in vitro* 試験が行われ、その結果、3つの主要なナノセルロースタイプに属する3つの材料が、詳細な試験のために選択された。人由来の3つの異なる細胞株(Caco-2 細胞、HT29-MTX 細胞、Raji B リンパ

球)の共培養に基づくトリカルチャーモデルを用いて、腸管上皮による取り込みと交差の可能性を研究した。このトリカルチャーモデルは、ナノ粒子の取り込みに重要なマイクロフォールド(M)細胞と粘液分泌細胞を組み込んでおり、Caco-2細胞単培養に比べて生理学的妥当性を高めている。

ナノセルロース結晶と繊維を同定するという分析上の課題は、2つの代替染色法を用いた蛍光検出によって解決され、その選択性と感度が比較された。共焦点レーザー顕微鏡(CLSM)を用いて取り込みと交差を評価し、ナノセルロース結晶(CNC)又は線維(NFC、BNC)の取り込みを、所定の倍率でカウントされた細胞総数に対するナノセルロース含有細胞の割合として測定する定量的方法を開発した。この方法により、取り込みプロセスに関与する細胞の割合を定量的に推定することができた。選択された3種類の材料の細胞取り込みが証明され、そのような取り込みは、Caco-2単層と比較して、トリカルチャーモデルでより大きかった。取り込みは反復曝露条件下で最も大きく、この条件下ではCNCの腸関門通過が証明された。マクロファージへの大量のナノセルロース取り込みとバリア機能障害を伴う炎症反応も観察されたが、遺伝毒性は認められなかった。最後に、人大腸のin vitroモデル(ARCOL)を用いて、ナノセルロースの潜在的な大腸発酵に伴うより小さな粒子の形成は観察されなかった。

経口曝露後のナノセルロースの規制ハザード評価にこれらの結果を統合するため、消費者の直接曝露につながる可能性が最も高い用途として、新規食品又は食品添加物としてのナノセルロースの将来的な使用を考慮した。ナノセルロースは非消化性の炭素質ナノ材料であり、得られた結果に基づき、慢性曝露に伴う生物残留性及び生物濃縮の可能性を排除できないと考えられた。さらに、異なるナノセルロース材料間でいくつかの物理化学的パラメータに顕著な差異が観察されたにもかかわらず、細胞への取り込みと有害影響に関して明確な境界は確認されなかったが、より小さな粒子で構成されるCNCが、より懸念の高い材料タイプとして現れた。各タイプの材料における毒性反応の違いは、物理化学的影響と(有害な)生物学的影響の間に複雑な関係が存在することを浮き彫りにした。観察されたナノセルロース物質の各分類における毒性反応のばらつきは、そのようなばらつきの物理化学的決定要因が特定され、理解されない限り、横断的なリード・アクロスに制限を与える可能性がある。これらすべての要素は、ナノセルロースの経口曝露に関連するリスクの評価と同様に、ナノセルロースのハザードに関する今後の研究において考慮されることが推奨された。

NANOCELLUPでは、必要不可欠な要件として、すべての実験的研究は、規制リスク評価のために使用する観点から、関連性と信頼性の高い結果を保証するために実施された。詳細な物理化学的特性評価を実施し、最大限の脱凝集を保証する材料固有の分散プロトコルを開発した。ナノセルロース分散プロトコルを詳述した特定のSOPを作成し、in vitro試験で適用可能な最大濃度を30 µg/mLとして、全用量/濃度範囲を通じて同程度の分散が達成されるようにした。in vitro試験については、OECDの妥当性が確認された方法がない場合、国際機関、例えばOECD、文献、動物実験代替のための欧州連合基準試験所(EURL ECVAM)、及びナノ・リスク評価に関するEFSA科学委員会ガイダンスからの勧告を考慮し、さまざまなエンドポイントを網羅する科学的に「妥当な」方法が選択された：(i)細胞の詳細な特性評価と細胞培養法の説明、(ii)個々の試験パラメータに関して定義され正当化された曝露時間と曝露後時間、(iii)干渉がないことの確認、(iv)陰性対照と陽性対照、アッセイ試薬対照を含む品質管理、(v)異なる試験室における主要試験の再現性。

2024 年 10 月 15 日、ECHA の EUON は「ナノオピニオン: ナノセルロースの環境安全性 - 生態毒性効果に基づくアプローチが海洋生物をどのように保護するか」⁸²を発表した。

背景として、「ナノセルロースは、バイオメディカル、食品、建築、水処理など、さまざまな分野で応用され、世界市場でのシェアを拡大している。また、天然のバイオベース素材であり、生分解性で、再生可能かつ豊富なバイオマス(すなわち農業廃棄物)から得られるナノセルロースは、安全なナノ粒子の製造に関するグリーンナノサイエンスのガイドラインのほとんどを満たしている。しかし、直径がナノメートル単位で繊維状(すなわちナノファイバー)であるナノ材料であり、年間トン単位で生産されるため、生産、使用、廃棄のいずれかの過程で、人間や自然環境と接触する可能性が避けられない。このため、大規模な実用化を支える安全性評価が必要となる。」と説明している。

予測モデルによると、今後 10 年間でナノセルロースはさまざまな用途で利用される最も有望な素材のひとつになることが予想されている。しかし、生産及び応用に基づく予測モデル以外の環境負荷に関する情報は、現在ほとんど入手できない。セルロース繊維は、海洋水や海洋生物の組織から、世界中の海洋生物の組織から検出されており、海洋生物に対する潜在的な生態毒性学的影響を理解するためのさらなる研究が求められている。

このような知識のギャップを埋めるために、著者らのグループは、2 種類のセルロースナノファイバー(非酸化型(CNF)と 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(TEMPO)媒介酸化型(TOCNF))の挙動と生態毒性について、天然海水と海洋二枚貝ムラサキガイ(*Mytilus galloprovincialis*)をモデル種として調査した。天然海水を模した高イオン塩濃度媒体における繊維の安定性は、動的光散乱法(DLS)及び透過型電子顕微鏡法(TEM)により分析した。取り込みと亜致死生物学的反応(リソソーム膜安定性、神経毒性、酸化ストレス及び生体変換)は、現実的で急性曝露シナリオに類似した環境的に現実的な濃度(1µg/L 及び 1mg/L)でムール貝を曝露することにより調査した。文献で説明されているいくつかのアプローチの中から、著者らは CNF の生産に最も標準化された 2 つのプロトコルを選択し、以前に報告した最適化された手順に従った。

両ナノファイバーは、水中曝露 24 時間後には、ムール貝に侵入することができた。それらは、鰓(さい)又は血リンパ液のいずれかで確認された。CNF の影響を受けたと思われる生物学的機能としては、免疫細胞のリソソームの安定性、鰓における ATP 結合カセット排出ポンプ P-糖タンパク質、免疫細胞、鰓、消化腺細胞のいずれかにおけるコリン作動性酵素(コリンエステラーゼ)などがある。時間経過(15 分から 45 分)に伴い、免疫細胞のリソソーム膜の不安定化が増加する傾向が観察され、水中環境で検出される濃度に近い最低濃度である 1µg/L の 2 種類のナノファイバーに曝されたムール貝で、より顕著な結果が得られた。また、鰓細胞の膜に位置する排出ポンプも著しく阻害され、消化腺を含むすべての組織におけるコリンエステラーゼの活性も阻害された。循環免疫細胞とムール貝の鰓細胞で観察された大きな反応は、水溶液と最初に接触する 2 つの器官における CNF の機械的相互作用を示唆しており、体液の内部

⁸² 「Nanopinion: Environmental safety of nanocellulose - how an ecotoxicological effect-based approach will protect marine life」:
https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nanopinion-environmental-safety-of-nanocellulose-how-an-ecotoxicological-effect-based-approach-will-protect-marine-life

輸送に影響を及ぼしている可能性がある。コリン作動性機能で観察された反応に加え、膜貫通酵素として免疫細胞と鰓細胞にも存在するナノファイバーの機械的障害が、膜レベルで生じている可能性が示唆されており、今後の研究でさらに調査する必要がある。一方、ムール貝の消化腺や鰓では、酸化ストレスも生体変換も影響を受けていない。

著者らは、上記のような観察結果から、たとえ生体高分子であっても、CNF の適切な(環境)安全性評価に一層の注意を促す、と指摘している。また、グリーンナノサイエンスとグリーンエンジニアリングの原則を採用するだけでなく、予備段階における生態毒性とそのメカニズムに関する知識が、安全かつ持続可能な(ナノ)材料の設計(エコデザイン)に役立つツールとなることを強調している。

(c) 米国における動向

米国では TSCA(有害物質規制法)において CNT に関しては SNUR(重要新規利用規則)が発行される(2024 年 12 月時点で 44 件⁸³、うち MWCNT が 23 件⁸⁴)、2024 年には 2 件の多層カーボンナノチューブ(P-21-216 及び P-21-217)の SNUR 案が公表⁸⁵され、2024 年 7 月 11 日まで意見が募集された。本規則により重要新規利用として提案される活動のために、これら化学物質の製造(輸入を含む)又は加工を意図する者に対し、その活動を開始する少なくとも 90 日前までに EPA に通知することを義務付けている。必要な届出により、当該化学物質の使用条件に対する EPA の評価が開始される。さらに、重要新規利用の製造又は加工は、EPA が必要な届出について審査し、当該届出に関して適切な決定を行い、当該決定により必要とされる措置を講じるまでは、開始することができない。

SNUR によると、多層カーボンナノチューブ(ジェネリック)(P-21-216 及び P-21-217)の PMN(製造前届出)は、ジェネリック(非機密)用途が、電極材料及びプラスチックの添加剤(P-21-216)又は電極材料及び熱可塑性プラスチックの添加剤、及び電極の構成要素(P-21-217)である。EPA は、類似の炭素系ナノ材料との比較に基づき、肺毒性、肺線維症、肺がん、胸膜毒性(炎症)、胸膜線維症、胸膜がん(中皮腫)に対する懸念を特定したとしている。残留物の有害性データ及び多層カーボンナノチューブ類似体の試験データに基づき、EPA は、急性神経毒性、皮膚及び呼吸器感作性、生殖及び発生毒性、肺への影響、全身への影響、免疫毒性、眼及び皮膚刺激性、変異原性、遺伝毒性、及び発がん性に関する懸念も特定した。EPA は、PMN 物質の環境有害性を推定することができなかった。EPA は、TSCA 第 5 条(a)(3)(B)(ii)(I)及び第 5 条(e)(1)(A)(ii)(I)に基づき、合理的な評価を可能にする十分な情報がない場合、当該物質が人の健康又は環境に不合理な危害を及ぼす可能性があるとの判断に基づき、命令を発出した。これらのリスクから保護するために、命令は以下を要求している：

- 経皮曝露の可能性がある場合、個人用保護具(PPE)を使用する；
- 吸入曝露の可能性がある場合、捕捉・減少率が 99.5%以上 99.975%以下であれば少なくとも 1,000 の保護係数(APF)を、捕捉・減少率が 99.975%以上であれば少なくとも 50 の保護係数

⁸³ <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-R/part-721/subpart-E?toc=1>

⁸⁴ <https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-07/tsca-section-12b-chemical-list-2024-06-26.xlsx>

⁸⁵ <https://www.federalregister.gov/documents/2024/06/11/2024-12764/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-22-45e>

を持つ、米国労働安全衛生研究所(NIOSH)認定の粒子状呼吸器の使用；

- PMN 物質を国内で製造していない(すなわち輸入のみ)；
- PMN 物質を製造し、命令に記載された機密不純物を 1%(重量比)を超えて含有しない；
- 命令で許可された機密用途以外に PMN 物質を使用しない；
- 密閉された工程での使用を除き、蒸気、ミスト、粉塵、エアロゾルを発生させない塗布方法以外で PMN 物質を加工又は使用しない；
- PMN 物質又は PMN 物質を含む廃棄物の流れを、埋立又は焼却以外の方法で廃棄しない；
- 点源(煙突)又は非点源(逃亡)により、PMN 物質を直接大気へ放出しない；
- PMN 物質又は PMN 物質を含む廃棄物の流れを、米国の水域に放出しない；
- 各ラベルや安全データシート(SDS)に、人体に対する予防的な記述を含むハザードコミュニケーションプログラムを確立する

提案されている SNUR は、これらの保護措置がないことを「重要新規利用」として指定する。

SNUR によると、EPA は、PMN 提出者による命令の修正要求の裏付けとして、あるいは製造事業者や加工事業者が、本 SNUR により指定される重要な新規利用について重要新規利用届出(SNUN)の提出を検討している場合に、特定の情報が有用となる可能性があるかと判断した。EPA は、「発がん性、眼刺激性、皮膚刺激性、遺伝毒性、発生毒性、及び水生毒性試験の結果が、PMN 物質の健康及び環境への影響を特徴付けるために有用である可能性があるかと判断した」と述べている。本命令はこれらの試験を義務付けていないが、EPA は、本命令の制限は、本命令又はその他の関連情報の提出に基づき EPA により本命令が修正又は撤回されるまで有効であると指摘している。

その後、2024 年 12 月 12 日、EPA は、PMN の対象であり、TSCA に基づき EPA が発令した命令の対象でもある特定の化学物質について、複数の最終 SNUR(重要新規利用規則)を発行した⁸⁶。SNUR のうち 2 件は、多層カーボンナノチューブ(PMN P-21-216 及び PMN P-21-217)として一般的に特定された物質に関するものである。当該 SNUR は 2025 年 2 月 10 日に発効する。

SNUR によると、多層カーボンナノチューブ(一般)の重要新規利用(P-21-216 及び P-21-217)は以下のとおりである：

- 職場での保護:40 CFR 第 721.63 条(a)(1)及び(3)～(5)及び(c)に規定された要件。EPA は、第 721.63 条(a)(1)及び(4)で要求される、曝露の可能性が高いと考えられる人物を特定する際には、曝露を防止するために、実行可能な場合には、技術的対策又は管理的対策を考慮し、実施すべきであると述べている。セクション 721.63(a)(5)の目的のためには、捕集率及び低減率が少なくとも 99.5 パーセントであるが 99.975 パーセント以上ではない場合、又は捕集率及び低減率が少なくとも 99.975 パーセントである場合には、呼吸用保護具は、米国労働安全衛生研究所(NIOSH)が割り当てた保護係数(APF)が少なくとも 1,000、又は少なくとも 50 を提供しなければならない。

⁸⁶ <https://www.federalregister.gov/documents/2024/12/12/2024-29276/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-22-45e>

- 危険有害性周知:40 CFR 第 721.72 条(a)から(d)、(f)、及び(g) (1)、(3)、(5)に規定される要件。EPA によると、セクション 721.72(g)(1)の目的において、これらの物質は、眼への刺激、皮膚への刺激、呼吸器感作、皮膚感作、遺伝毒性、生殖毒性、発がん性、特定標的臓器毒性をもたらす可能性がある。セクション 721.72(g)(3)の目的において、EPA は、これらの物質は水生生物に有毒である可能性があると述べている。化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (GHS) 及び米国労働安全衛生局 (OSHA) の危険有害性周知基準 (HCS) の基準を満たす危険性及び警告に関する代替の文言を使用してもよい。
- 産業、商業、及び消費者活動:40 CFR 第 721.80(f)条に規定される要件。本命令にリストされた機密不純物を 1% (重量比) 以上含有する物質を製造することは、重要な新規利用である。本命令で許可された機密用途以外の目的で、物質を加工又は使用することは、重要な新規利用である。閉鎖系プロセスで使用される場合を除き、蒸気、ミスト、粉塵、エアロゾルを発生させない適用方法以外の方法で、これらの物質を加工又は使用することは、重要な新規利用である。
- 廃棄:40 CFR 第 721.85 条(a) (1)及び(2)、(b) (1)及び(2)、(c) (1)及び(2)に規定される要件。これらの物質を、点源(煙突)又は非点源(浮遊)発生源から大気中に直接放出することは、重大な新規利用である。
- 水域への放出:40 CFR 第 721.90 条(a)(1)、(b)(1)、及び(c)(1)に規定されている要件。

(iv) その他のナノ材料に関する動向

(a) 酸化亜鉛

a) ドイツ

2024 年 4 月 29 日付の発表⁸⁷で、ドイツ環境庁(UBA)は、REACH 登録のナノフォーム酸化亜鉛の物質評価を担当しているが、登録文書一式(ドシエ)に含まれるナノフォームに焦点を当て、試験されたナノフォーム酸化亜鉛の水生毒性は他の亜鉛化合物と同等であり、CLP 規則附属書 VI の調和分類である急性・慢性水生毒性カテゴリー1 は試験されたナノフォーム酸化亜鉛にも適用されると結論づけた。また、粒子特異的な影響を排除することはできず、試験した酸化亜鉛ナノフォームの全体的な毒性に寄与している可能性があることを強調した。ドイツ UBA は、異なるナノフォーム間、及びナノフォームと対照として試験した易溶性塩化亜鉛との間で、毒性にわずかな違いがあることを確認した、としている。

(b) グラフェン

a) 米国

2024 年 8 月 20 日、EPA は、TSCA に基づき、製造前通知 (PMN) の対象であり、TSCA 命令の対象であるグラフェンナノプレートレット(ジェネリック)を含む化学物質について、重要新規利用規則 (SNUR) を提案した⁸⁸。意見提出期限は 2024 年 9 月 19 日であった。

EPA によると、グラフェンナノプレートレット(ジェネリック)の PMN は、ジェネリック(非機密)用途が塗

⁸⁷ <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/zno-nanoforms-reach-substance-evaluation>

⁸⁸ <https://www.federalregister.gov/documents/2024/08/20/2024-18259/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-24-15e>

料コーティング用添加剤であると述べている。EPA は、類似の化学物質との比較に基づき、肺への影響と全身への影響の懸念を特定したとしている。EPA は、TSCA 第 5 条 (a) (3) (B) (ii) (I) 及び第 5 条 (e) (1) (A) (ii) (I) に基づき、合理的な評価を可能にする十分な情報がない場合、当該物質が人の健康及び環境に対する不合理な危害のリスクをもたらす可能性があるとの判断に基づき、本命令を発布した。これらのリスクから保護するために、命令は以下を要求している。

- PMN 物質を、溶液の形で米国に輸入する以外の方法で製造しない(すなわち、国内製造しないこと)
- 吸入曝露をもたらすような方法で PMN 物質を加工しない
- 液体製剤以外の PMN 物質の加工や使用をしない
- PMN 物質を、命令に記載された機密用途以外に使用しない
- 製剤中の PMN 物質の濃度が、令に記載された機密濃度を超えるような塗布方法で PMN 物質を使用しない
- PMN 物質又は PMN 物質を含む廃棄物を米国水域に放出しない
- 経皮曝露の可能性がある場合、個人保護具(PPE)を使用する
- 吸入曝露の可能性がある場合、NIOSH(米国労働安全衛生研究所)認定の、保護係数(APF) 50 以上の微粒子とガス/蒸気を組み合わせた呼吸器を使用する
- 各ラベル及び安全データシート(SDS)に人体に対する予防措置を記載することを含む、ハザードコミュニケーションプログラムを確立する

SNUR 案は、これらの保護措置がない場合を、重要な新規利用として指定する。

(c) セレン

a) 欧州

2024 年 9 月 17 日、ECHA の EUON は「ナノオピニオン:セレンナノ粒子が卵巣がん細胞における全体的なヒストンメチル変化を引き起こす」を発表⁸⁹した。スティーブ・コンラン教授とローラン・シャレ教授らは、セレンナノ粒子(SeNPs)を潜在的な抗がん剤として研究している。SeNPs は、水溶性セレンと比較して、特異性が高く、毒性が低い。著者らは、SeNPs を活用してヒストンメチル化を修正し、がん細胞の挙動に影響を与えることで、新たながん治療法を研究している。

生理学的レベルでは、微量元素であるセレンは、セレノシステインが抗酸化酵素に組み込まれることで、酸化還元反応において重要な役割を果たしている。セレンはまた、潜在的な抗がん剤としても評価されており、セレンナノ粒子は有効性が証明されており、可溶性 Se として毒性のある用量でも生体内で良好な耐容性を示す。このようなナノ粒子を、血清アルブミン又は天然に存在するアルカリ性多糖類キトサ

⁸⁹ Nanopinon「Selenium nanoparticles induce global histone methylation changes in ovarian cancer cells」:

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nanopinon-selenium-nanoparticles-induce-global-histone-methylation-changes-in-ovarian-cancer-cells

基文献「Selenium nanoparticles modulate histone methylation via lysine methyltransferase activity and S-adenosylhomocysteine depletion」(Redox Biology, Volume 61, May 2023, 102641):

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102641>

ンでコーティングして使用することで、生体適合性と生物学的利用能を高めることもできる。

このナノオピニオンは、血清アルブミン又はキトサンでコーティングした無機セレンナノ粒子で処理した卵巣がん細胞モデルにおけるヒストンメチル化の制御におけるセレンの新たな役割を実証したものである。コーティングしたナノ粒子は、チオレドキシン還元酵素の発現、活性酸素種(ROS)活性、及びがん細胞の細胞毒性に加えて、ヒストンのメチル化を有意に増加させた。特に、セレンナノ粒子は、遺伝子発現の活性化と抑制の両方に携わるヒストンマーカーであるリジン K9 及び K27 におけるヒストン 3 のメチル化の増加を誘発した。このことは、これらのエピジェネティックなプロセスにおけるセレンの重要な役割を示唆している。この直接的な機能は、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼである EZH2(H3K27)と G9a/EHMT2(H3K9)の化学的阻害剤を用いて確認された。両者とも、セレンによるヒストンメチル化への影響を阻害した。このセレンの新たな役割は、リジンメチルトランスフェラーゼの内在性阻害因子である S-アデノシルホモシステインの減少によって起こるヒストンメチル化の独特な機能を裏付けるものである。この S-アデノシルメチオニンは、1-炭素代謝経路におけるメチル基転移の代謝産物である。これらの観察結果は、セレンナノ粒子の作用に関する重要な新たな洞察をもたらす。

(d) 二酸化ケイ素

a) 欧州

2024 年 10 月 17 日付 EFSA Journal に、乳幼児用食品添加物としての二酸化ケイ素(E551)の安全性の再評価に関する科学的意見が公表された⁹⁰。

同意見では、E 551 として使用される二酸化ケイ素の特性に関する新たに利用可能となった情報を基に、2021 年の EFSA Guidance on Particle-TR の原則に従い、従来の安全性評価にナノ粒子特有の考慮事項が追加された。データベースの限界から生じる不確実性と遺伝毒性懸念の欠如を踏まえ、専門家パネルは許容一日摂取量(ADI)を導き出すことは適切ではないと判断し、リスク評価にはマージン・オブ・エクスポージャー(MOE)アプローチを適用した。専門家パネルは、安全懸念を引き起こさないためには、MOE は少なくとも 36 でなければならないと結論付けた。パネルは、報告された用途および使用量において、E 551 は全人口グループにおいて安全上の懸念を引き起こさないと結論付けた。生後 16 週間未満の乳児用食品への E 551 の使用は、現在の曝露レベルでは安全性の懸念を引き起こさない。また、パネルは、欧州委員会規則(EU) No 231/2012 に定められた E 551 の規格改正を技術データが裏付けていると結論付けた。ただし、適切な分散プロトコルを用いた毒性学的研究が不足しているため(遺伝毒性研究を除く)、E 551 ナノサイズ凝集体への曝露に関連する潜在的な毒性学的影響の現在の評価には不確実性が生じている。

(e) 量子ドット

a) 欧州

⁹⁰ EFSA Journal「Re-evaluation of silicon dioxide (E 551) as a food additive in foods for infants below 16 weeks of age and follow-up of its re-evaluation as a food additive for uses in foods for all population groups」:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2024.8880>

2024 年 10 月 4 日付で欧州プロジェクトの nanoPASS の成果として、Advanced Science 誌に論文「The eATP/P2×7R Axis Drives Quantum Dot-Nanoparticle Induced Neutrophil Recruitment in the Pulmonary Microcirculation」が発行された⁹¹。同論文によれば、ヘルムホルツ・ミュンヘン研究所の科学者、Markus Rehberg 氏と Tobias Stoeger 氏 (nanoPASS プロジェクトの共同研究者) による新たな研究により、特定のナノ粒子が肺の免疫反応にどのような影響を与えるかが明らかになった。Advanced Science 誌に掲載されたこの研究では、特定の種類のナノ粒子 (医療で使用される微小物質) が白血球を肺に集める引き金となり、炎症を引き起こす可能性があることが示されている。

この成果は、肺への標的薬物送達のような医療用ナノ粒子の安全性を高める設計にとって重要なものである。これらの粒子が体内でどのように作用するかを理解することは、研究者がその安全性と有効性を確認する上で役立つ。

2) AdMa

アドバンスドマテリアル (AdMa) の安全性に関しては、数年前より、欧州を中心として注目が集まっているが、それは、昨今の材料開発が急速に進む中で、特に、ナノスケールの AdMa の開発が進み、その割合が多くなっていることと関係している。ナノ材料に係る安全性の検討に関しては、OECD WPMN を中心として世界の主要国による検討が進められた結果、2020 年 1 月からの REACH 規則でのナノフォーム材料への対応など、安全性評価に係る手法の開発やそれらの規制への取り込みなどに関して一定の成果が得られている。AdMa についても、OECD WPMN を中心に、ナノ材料での経験を活かし、ナノスケールの AdMa を中心とした AdMa の安全性評価と規制対応に係る検討が開始されるに至っている。

(i) リスク評価手法開発状況

(a) 欧州

a) 欧州プロジェクトの状況

AdNMs (アドバンスドナノ材料) の安全性の評価に当たっては、OECD WPMN の SIA (Safe(r) Innovation Approach) SG でも精力的に取り組まれているものの、産業界の現状や情報共有の難しさ、材料開発のスピードに対応した安全性評価手法の開発の難しさなどが浮き彫りになり、欧州が力を入れている SSbD における AdNMs への対応に関しては多くの課題が残っており、社会の現状に合わせた規制の取組み等が思うように進んでいない現状がある。

そうした現状の課題について取り組むべく、数々の EU プロジェクトにおいて、AdNMs の安全性評価に関わる検討が進められている。

そこで、以下では、現在、AdNMs の安全性評価に関して検討を進めている EU プロジェクトの最新の研究状況に関する情報を収集し、整理した。

⁹¹ 論文「The eATP/P2×7R Axis Drives Quantum Dot-Nanoparticle Induced Neutrophil Recruitment in the Pulmonary Microcirculation」:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adv.202404661>

現在 EU プロジェクトでは、複数のプロジェクトが AdNMs の安全性評価手法の開発に取り組んでいる (表 1-2)。

表 1-2 AdNMs のリスク評価手法開発に取り組む EU プロジェクト

No.	プロジェクト名	開始時期	終了時期
1	SUNSHINE	2021/1/1	2024/12/31
2	HARMLESS	2021/1/1	2025/12/31
3	DIAGOCAL	2021/5/1	2024/10/31
4	IRISS	2022/6/1	2025/5/31
5	MACRAME	2022/12/1	2025/11/30
6	nanoPASS	2023/1/1	2026/12/31
7	POTENTIAL	2023/1/1	2026/12/31
8	SUNRISE	2024/1/1	2027/12/31
9	CheMatSustain	2024/1/1	2027/12/31
10	CHIASMA	2024/1/1	2027/12/31
11	INTEGRANO	2024/1/1	2027/12/31
12	SSbD4Chem	2024/1/1	2027/12/31

なお、現在、EU では化学物質の安全性評価と SSbD と結びつけて進めようとする動きが活発であり、そのため、上記したプロジェクトの多くが、安全性のみならず、持続可能性にも注目し、LCA 的な視点を含めた検討が進められている。

① IRISS プロジェクト

IRISS(International ecosystem for accelerating the transition to Safe-and-Sustainable-by-Design materials, products and processes) プロジェクトは、ライフサイクル・アプローチに向けた欧州及び世界的な Safe-and-Sustainable-by-Design(SSbD)コミュニティの連携、相乗効果、変革を目指し、サプライチェーンの初期段階から、人の健康や環境に有害となる可能性のある特性を避けながら、循環型モデルの一部となる製品を提供することに焦点を当てている。

IRISS プロジェクトは 2022 年から開始されており、すでに多くの成果が報告されている。

以下に、IRISS プロジェクトの成果で指摘された持続可能性に関わる観点に関して注目すべき内容を抽出して示す。

「Sustainable-by-Design 手法と基準マッピング」⁹²では、文献調査と学術及び産業界への調査(87 件の有効回答)を実施した結果をまとめている。以下に注目すべき結果を示す。

- 全回答者のうち、82%(n=71)が化学物質、材料、製品、プロセスの開発において SSbD の側面を考慮している。全回答者のうち企業の回答者に絞りとすると、この割合は、さらに高くなる(92%)。

⁹² https://iriss-ssbd.eu/download/18.5c733cdf18a932f34a032099/1695718222399/D1.2%20Executive_Summary_Sustainable%20by%20design%20methods%20and%20criteria%20mapping.pdf

ただし、調査結果は偏りがあり、実際の業界の状況を表しているとは限らない。接触した企業や利害関係者のうち、調査に回答したのはわずか数パーセントであり、彼らはすでに **SSbD** に関心を示している。それでも、この調査は、関心のある参加者のやや肯定的な偏りのあるグループ内で、**SSbD** のさまざまな側面と様相について独自の見解を示している。

- 文献分析によると、**LCA** 研究で最も使用されているデータベースは **Ecoinvent** である。また、**PEF (Product Environmental Footprint)** 法が持続可能性の指標として注目されていることも示されている。
- 社会的側面を考慮した研究の数は、ここ数年で大幅に増加しているが、環境・経済的側面を考慮した研究数に比べれば、はるかに少ない状態が続いている。回答組織 (**n=87**) のうち **62%** (**n=54**) が、材料、製品、プロセスの設計又は開発段階で、社会的ライフサイクルアセスメント (**S-LCA**) を実施、又は実施する意向を持っている。企業に焦点を当てると、この値は **76%** (**n=28**) と高く、これは調査に回答した企業の持続可能性への意識によるものと思われる。調査結果、**EU** プロジェクト分析、文献レビューによると、その中でも労働者の「健康と安全」が最も人気のある社会的指標である。そのため、労働安全衛生と顧客保護の側面が考慮されている。
- 分析対象となった **EU** のプロジェクトは、それぞれ異なる方法で社会的側面を検討しているが、共通の方法論は欠如している。
- 経済指標が社会的・環境的結果をどのように補完すべきかを確立することが重要である。そのためには、まず、政策立案者が関心を持つ経済指標を定義し、次に、集計スコアを計算する際に、**LCA** や **S-LCA** で提供される指標と重複しないようにする必要がある。単一のスコアは、選択の優先順位をつけるための意思決定プロセスを促進することができるが、透明性と(専門家による)解釈の点でいくつかの限界がある。

「**Safe-by-Design (SbD)** 手法と基準のマッピング」⁹³では、学術界と産業界の双方における **SbD** の適用と能力の状況を把握するための調査を実施した。また、**IRISS** ワークショップの非学術的参加者、**EUMAT** 関係者、関連する **EU** プロジェクトのコーディネーターに対するアンケート調査も実施している。**SbD** アンケートには、学界と産業界から合計 **86** 名の回答が寄せられた。以下に注目すべき結果を示す。

- 学術界の回答者のかなりの割合が、**EU** のプロジェクトで開発された **SbD** ツールを使用している。対照的に、**EU** のプロジェクトで開発された **SbD** ツールを適用している回答者は、産業界からは少数である。
- **EU** プロジェクトで開発された **SbD** ツールを使用したことがあると回答した **26** 人のうち、**Gov4Nano** と **NanoReg2** プロジェクトで提案された **SbD** ツールがアカデミックな実務者の間で人気があることが強調されている。しかし、回答者の大多数は、産業界の回答者と共に、調査には明示されていない **EU** プロジェクトで開発された **SbD** ツールを使用している。
- ハザード評価に関する調査結果から、学術界と産業界の回答者の両方が、ハザード評価を実施

⁹³ https://iriss-ssbd.eu/download/18.6fbb3d2d18a9318790b1d97d/1695718020811/D1.1_executive_summary.pdf

している割合が高い。また、産業界の回答者は、EU では自社製品の REACH への準拠が義務付けられていることを共有しており、REACH の枠組みがハザード評価において最も顕著であることがわかった。新たなアセスメント手法 (NAM) や JRC の SSbD フレームワークで可能な早期段階のハザード評価は、産業界の回答者と比較して、学術界の回答者の間でより人気があることがわかった。EU の持続可能性のための化学物質戦略 (CSS) や REACH のような従来のハザード評価の枠組みは、産業界からの回答者の間で人気が高い。これらの結果は、コンプライアンス目的のハザード評価の人気と、新規のアセスメント手法に根ざした初期イノベーション段階におけるハザード評価の奨励の必要性を浮き彫りにしている。

- 学術界と産業界における SSbD 評価の安全性の柱に関しては、労働安全衛生アセスメント (OSHA)、ヒューマン・リスク・アセスメント (HRA)、環境リスク・アセスメント (ERA) を行っている産業界の回答者の割合が高いことを示した。安全アセスメントを実施していると主張する学術機関の回答者も、OSHA、HRA、ERA サービスを産業界のパートナーに提供していると回答している。REACH の影響により、産業界の回答者の間で欧州化学物質庁 (ECHA) の Chesar ツールが人気であることが明らかである。
- JRC が SSbD ツールとしてリストアップしたツールはすべて、開発された材料に関する十分なデータと専門知識が利用可能な製品開発の後期に適用されるのが一般的な、従来の安全性評価ツールであることも注目に値する点である。技術成熟度 (TRL) が低い段階でのこれらのツールの有効性は不明であり、したがって SSbD ツールとしての真の有用性も不明である。しかし、JRC のフレームワークがコンプライアンス段階のツールの現状を十分に捉えていることは明らかである。

「循環経済のための設計」⁹⁴では、SSbD の枠組みで使用できる基準と方法を特定するために、循環型経済 (CE) が現在製品設計に組み込まれている可能性のある方法と、将来組み込まれる可能性のある方法についての研究を行っており、製品に関する既存の要求事項 (法律、規格、製品ラベル) と、将来の要求事項及び可能な解決策 (今後の法律や規制、循環型設計ガイドライン) の両方を分析している。以下に注目すべき結果を示す。

- 主にエネルギー関連製品を対象としていた改正エコデザイン指令は、今後数年のうちに、EU 市場に投入されるほぼすべての製品をも対象とするよう更新される予定である。デジタル製品パスポートと、より高いエコデザイン要求が新たな規範となる可能性が高い。
- 企業 37 社を含む計 87 社へのアンケート調査から、回答した組織のほとんど、73% が、設計・開発段階で循環的側面を考慮していた。これは、循環型社会が重要視されていることを示している。どの点が最も重視されるかという質問に対して、回答者は、リサイクル性、廃棄物の削減、生分解性が最も頻繁に考慮される点であると答えた。法律、基準、設計ガイドラインのマッピングにおいて、生物学的領域に関連する見解はほとんど見られなかった。「製品寿命の延長」に関連する戦略、例えば、再利用、改修、修理などは、今回の調査で最も考慮されていないことがわかった。

⁹⁴ https://iriss-ssbd.eu/download/18.6fbb3d2d18a9318790b1da92/1695718549014/D1.4_Executive_summary_Design%20for%20circular%20economy.pdf

- 循環型ソリューションのための設計に関する一般的な結論は、製品やバリューチェーンに関わらず、循環型ソリューションの再設計は、製品の再設計だけでなく、循環型製品を取り巻くシステム全体の再設計を伴うということである。
- 環境トレードオフは多くのソリューションに存在し、それらを評価するためには **LCA** が必要である。**LCA** は提案されている **SSbD** フレームワークの一部であり、これらの分析は設計段階ですで行われる必要がある。

「スキルマッピング」⁹⁵では、必要とされる **SSbD** スキルと、産業や研究活動、教育活動におけるそれらの利用可能性に関する最新情報を提供するとともに、IRISS のアカデミックパートナーの大学教育の分析が行われている。以下に注目すべき結果を示す。

- **SSbD** の実践と適用には、幅広い設計と評価のスキルセットが必要であり、また設計段階ですでにライフサイクル的思考が必要である。**SSbD** の関係者は、原材料のサプライチェーンから最終製品の使用済みまで、新規化学物質や材料のライフサイクル全体を意識する必要がある。また、設計段階で必要な評価を行うためには、データ収集と適切なツールへのアクセスが重要であることも示されている。**SSbD** は単独で行うことはできず、サプライチェーンやライフサイクル全体にわたる強力な協力体制と知識・データの伝達を必要とするチーム作業である。したがって、多分野にまたがる設計チームで働き、サプライチェーンを超えて、また製品のライフサイクル全体を通じて利害関係者と協力するためには、対人関係や「ソフト」スキルも必要となる。
- IRISS コンソーシアムとそのステークホルダーが特定した知識とスキルの必要性は、**SSbD** のためのシステム思考能力、特にライフサイクル思考の重要性を浮き彫りにしている。
- JRC の **SSbD** フレームワークは使い勝手が悪く、特定分野への翻訳が困難な場合が多いため、その理解と実施に関する知識とスキルが急務である。特に **LCA** 関連のスキルや、設計段階(利用可能なデータが少ない場合が多い)で利用可能なツールを使用するスキルなど、必要な評価の実施に関するスキルが求められている。また、**SSbD** が実際にどのような利益をもたらすかについての理解も不足している。
- 産業慣行の面では、特に企業において、持続可能性に関連する側面よりも安全性の側面が実務で考慮されることが多いという調査結果が示された。一般的に、安全性と循環経済の側面は、社会的側面や環境 **LCA** の側面よりも実務で適用される頻度が高く、回答者全体と比較すると、すべての側面が企業で適用される頻度が高い。企業は、**REACH** や **CLP** などの安全に関する法規制や、セクター特有の法規制を長期にわたって遵守してきたため、化学品安全に関する高いスキルを有している。回答企業は、JRC の **SSbD** フレームワークでは提案されていない持続可能性の原則や側面、例えばグリーンファイナンスなども適用している。
- 代替化学物質に関するビジネスモデルは企業によって検討されたり、適用されたりすることはほとんどない(図 2)。回答した 37 社のうち、代替ビジネスモデル(ケミカル・リース、サービス・ベース・

⁹⁵ https://iriss-ssbd.eu/download/18.5c733cdf18a932f34a032138/1695721835444/D1.5_Executive_summary_Mapping%20of%20Skills.pdf

モデル、循環型モデル)を検討している、又は経験があると回答した企業はわずか 7 社であった。

- **SSbD** の幅広い側面 (例えば、**Benign by Design** (設計上は無害)、**LCA**、モデリングツール、サーキュラービジネスモデル) が今日のアカデミックな教育の中に十分に組み込まれているが、**SSbD** を適用するために必要なこれらの側面間の相互作用はほとんど見られない。調査結果によると、アンケートに回答した企業の約半数が、**SSbD** の側面に関する社内研修を、主に自社のスタッフによって実施している。研修は、規制要件だけでなく、安全性と持続可能性 (循環性を含む) に関連する側面の両方をカバーしている。
- 一般的に、プロジェクトの結果は、現在の **EU** の資金提供プロジェクトではライフサイクル思考が強く実施されていることを示しているが、一方で安全性の側面にはあまり焦点が当てられていない。
- 開発プロセスのかなり早い段階での **LCA** (主に環境面、社会・経済面も含む) の実施や、設計段階での適切なツールの適用に関するトレーニングが必要である。

「ライフサイクル分析マッピング」⁹⁶では、文献調査により先の調査のマッピングの精緻化を行った。以下に注目すべき結果を示す。

- 中小企業 (**SME**) にとって、特定の製品に適した **LCA** 基準やガイドラインを選択することは、困難な作業になり得る。基準によっては、大規模なデータ収集、分析、モデリングを必要とする場合があり、一般的に資源が限られている中小企業にとっては、手の届くものではない。
- 環境製品宣言 (**EPD**) の基礎となる **LCA** は、特定の製品分類規則 (**PCR**) に従って実施されなければならない。**EPD** は成熟した手法であり、様々なセクターの相当数の **PCR** から構成されており、建設セクターの **PCR** 数が最も多く、次いで食品・飲料セクターとなっている。しかし、その他のセクターでは、既存の **PCR** の数は非常に限られているか、存在しない。これは、業界の焦点、複雑さ、リソースの制約、新興又はニッチな地位、地域差などの要因によるものと考えられる。
- 共同研究センター (**JRC**) が開発した **SSbD** フレームワークでは、市場に出回る製品のライフサイクル環境性能を評価するために欧州委員会が推奨する手法である **PEF** 法を使用することを推奨している。**PEF** 法は、欧州委員会が作成した製品環境フットプリント (**PEF**) 手法であり、製品 (商品又はサービス) と組織の潜在的なライフサイクル環境影響をそれぞれ測定し、伝達するための **LCA** ベースの手法である。**PEF** 法では、**LCA** 研究において、廃棄物やリサイクル材を正確かつ一貫してモデル化することが極めて重要であり、この目的のためにサーキュラーフットプリントフォーミュラ (**CFF**) が開発された。しかし実際には、調査結果や **EU** プロジェクトの分析によると、**LCA** 研究は主に生産に焦点を当て続けているが、すべての研究が廃棄物を考慮しているわけではない。
- 使用段階を考慮する回答者はごく一部である (**EU** のプロジェクトでは使用段階を含める回答者の方が多い)。使用段階で最も重要視されるのは、機能性とエネルギー消費の削減である。

⁹⁶ https://iriss-ssbd.eu/download/18.5c733cdf18a932f34a0320e3/1695718459849/D1.3%20Executive_Summary_Lifecycle%20analysis%20mapping.pdf

- 重要な側面のひとつは、評価手法にセクター固有の性能評価（表面伝導率、耐久性など）を含める必要性であった。高い性能は全体的な持続可能性にプラスの影響を与える。耐久性と修理可能性は、調査でも EU プロジェクトの分析でも、回答者の約半数が評価しているが、修理可能性とアップグレード可能性については、この値はかなり減少している。
- SSbD の文脈で LCA を実施することは、特に関係する技術の TRL が低いことに関して、特有の課題を提起する。技術が成熟度の低い開発初期段階にある場合、産業規模での仕様に関する不確実性が高く、包括的な大規模プロセスデータがないため、堅牢な LCA を実施することは困難な課題となる。このギャップを埋めるために、近年、事前 LCA が発展してきた。これは、特に将来の産業規模での導入の可能性を探ることによって、開発初期段階の新技术を評価することを目的としている。事前 LCA の重要な原則は、さまざまな設計上の選択肢や代替案が実施される前に、その潜在的な環境影響を特定・分析することである。
- 環境 LCA は、環境上のホットスポットを特定し、影響を定量化し、設計段階での意思決定を支援し、透明性と説明責任を強化するのに役立つため、SSbD において不可欠である。LCA をサプライチェーンの設計と管理に組み込むことで、企業はより持続可能な選択を行い、環境影響を削減し、より環境に優しい未来に貢献することができる。しかし、解決すべき方法論上の課題がまだいくつかある。

「スキル、知識、教育のニーズとギャップ」⁹⁷では、7 つのバリューチェーンの代表者とのインタビューに基づき、SSbD のコンセプトの関連性、知識、トレーニングのギャップについて評価を行った。以下に注目すべき結果を示す。

- IRISS コンソーシアムの各バリューチェーン代表者とのインタビューから得られた一般的な結論は、分析対象となったすべてのセクターにおいて、持続可能性よりも安全という概念の方がはるかに古くから存在しており、そのため安全がより確立され、通常の手順に組み込まれ、明確かつ十分に規制されているということである。
- サプライチェーンにおける安全の焦点に関しては、違いが見られる。安全性は多くの場合、人間の安全性を優先するが、様々な側面（労働者、最終ユーザーなど）、他の例では環境安全性（原材料の調達、天然水を汚染する副産物、使用済み製品の処理など）、時には人間の存在によって発生する汚染から製品自体の安全性さえも優先する（エレクトロニクス分野）。
- 持続可能性に関しては、成熟していない概念であるため、規制も少なく、様々なセクターでより曖昧に表れている。現在、持続可能性は日々の業務よりも戦略的なレベルで浸透していることが多い。しかし、いくつかのバリューチェーンは、持続可能性対策に関してより透明性を確保することを顧客側から強く求められていると述べている。

⁹⁷ <https://iriss-ssbd.eu/download/18.7b0d6088187fc7471be12623/1685519285443/D4.4%20Skills,%20knowledge,%20and%20education%20needs,%20gaps%20and%20mismatches%20for%20the%20uptake%20of%20SSbD.pdf>

上記したように、特筆すべきは、**LCA** が材料開発の事前評価としても取り入れられるべきである、との方向性であり、事前評価 **LCA** の手法の取組みが進められていることは注目すべきである。なお、欧州委員会の **JRC** が **SSbD** ツールとしてリストアップしたツールはすべて、開発された材料に関する十分なデータと専門知識が利用可能な製品開発の後期に適用されるのが一般的な、従来の安全性評価ツールであることも指摘されており、開発前段階で使用可能なツールの開発が急務であることが指摘されている。さらに、**JRC** の **SSbD** フレームワークは使い勝手が悪く、特定分野への翻訳が困難な場合が多いため、その理解と実施に関する知識とスキルが急務であることも指摘されており、**JRC** の **SSbD** フレームワークが必ずしも、**OECD WPMN** で進める **SIA** の活動をサポートできる最適なツールではない可能性がある。

また、アンケート調査では、多くが、化学物質、材料、製品、プロセスの開発において **SSbD** の側面を考慮しているという回答が得られたものの、**EU** のプロジェクトで開発された **SbD** ツールを使用しているのはアカデミックが中心で、産業界は **EU** のプロジェクトで開発された **SbD** ツール以外のツールを使用しているという現状が確認されていることから、**JRC** の **SSbD** ツールが現段階では一般的には使用が困難なツールであることが予想される。

上記 **IRISS** における指摘は、**AdNMs**(先端ナノ材料)というよりは、化学物質や材料全般に関する、**SbD** や **SSbD** の導入に向けた課題、特に、持続可能性の観点の重要性と、物質や材料開発における **LCA** の開発初期での導入の必要性に関するものである。

そこで、以下では、**AdNMs**を対象とした、**SSbD**における安全性評価の課題に取り組むプロジェクトについて、取組み概要を整理した。

② SUNSHINE

SUNSHINE プロジェクトは、**EU** が資金提供するプロジェクトであり、**EU** の **Horizon 2020** 研究イノベーション プログラムから資金提供を受けている。

その主な目標は、高アスペクト比ナノ粒子(長さが幅の何倍もあるナノ粒子)を含む多成分ナノ材料の **SSbD** 戦略を開発することである。

SUNSHINE は産業界志向のプロジェクトであり、先進的な研究・技術機関が中小企業や大企業と協力し、高度な多成分ナノ材料を組み込んだ材料や製品のための、シンプルで強固、かつコスト効果の高い **SSbD** 戦略を開発・実施する。この目的のため、プロジェクトは、製品サプライ・チェーン全体の関係者間の対話、協力、情報交換を促進する使いやすい **e** インフラを確立する。

プロジェクトの具体的な目的は以下のとおり:

- 先進的な多成分ナノ材料の **SSbD** 戦略の開発を促進するための安全イノベーション・アプローチ (**SIA**) **e** インフラストラクチャを構築する
- **SSbD** 戦略の開発とその検証をサポートする実験方法を特定して開発し、データを生成する
- **SSbD** 戦略の開発とテストをサポートするマルチスケールモデリングアプローチを提案する
- グループ化とリード・アクロスを採用して、多成分ナノ材料の **SSbD** に既存の情報を利用できるよ

うにする

- SIA e-インフラストラクチャを実証し、産業ケーススタディで SSbD 戦略を検証する
- 規制への備えに貢献する

特に上記目的の 2 番目の「SSbD 戦略の開発とその検証をサポートする実験方法を特定して開発し、データを生成する」ために、SUNSHINE では、ナノ材料及び化学物質に関する関連実験手法(SOP など)を特定し、必要に応じて多成分ナノ材料に適合・改良する。2 つ目の目的の重点分野として指定されているのは以下の 5 分野であり、多成分ナノ材料の挙動や物理科学的特性の評価から、曝露、有害性評価、を対象に研究が進められている。

- ① 放出、風化、経年変化などのライフサイクルを通して、多成分ナノ材料の同一性がどのように変化するかを明らかにする；
- ② 固有及び外在特性(粒度分布、沈降速度、表面組成、溶解速度、反応種、酸化促進能など)の物理化学的特性評価を行い、多成分ナノ材料のユニークな特性がその生体内分布とハザードにどのように影響するかについての理解を深める；
- ③ 水、土壌、堆積物を考慮し、環境運命、有効曝露、取り込み動態を評価する(例えば、CLS、XPS、ICPMS 技術を用いて、サイズ、濃度、取り込み、生体分布を決定する)；
- ④ 人の生体内分布、曝露期間を考慮した曝露量-反応関係の決定；
- ⑤ 人と環境への有害性(毒性、炎症反応、酸化ストレス、遺伝毒性などのエンドポイント)と環境毒性(成長、移動、繁殖への影響など集団関連レベルの影響)の評価。

さらに、目的 3「SSbD 戦略の開発とテストをサポートするマルチスケールモデリングアプローチを提案する」では、有効なマルチスケールモデリングアプローチを開発し、様々な放出パターンが生理学的反応にどのような影響を及ぼすか、また、多成分ナノ材料の各要素が互いに、あるいは他のナノ材料や化学物質とどのように相互作用し、最終的に混合毒性に至るかを明らかにする。このために、Open & FAIR データベースを開発し、利用可能なすべてのデータ(例えば上記目的 2 からのデータ)を使用して、多成分ナノ材料の放出、曝露、トキシコキネティクス、運命及びハザードの予測に最も関連する記述子を特定する。

その後、目的 4「グループ化とリード・アクロスを採用して、多成分ナノ材料の SSbD に既存の情報を活用できるようにする」で、目的 2 及び 3 で得られた知見とデータを用いて、単成分ナノ材料用に開発された既存のグループ化とリード・アクロスのフレームワーク(GRACIOUS、DF4NanoGrouping など)と多成分ナノ材料との関連性を系統的に評価する。

SUNSHINE ではケーススタディにも取り組んでおり、対象とする材料と分野は以下のとおりである。

No.	対象材料	対象分野(用途)
1	キトサンで機能化された酸化グラフェン	自動車(難燃性添加剤)
2	SiO ₂ -ZnO:ZnO でコーティングされた SiO ₂ SiO ₂ -APTES:(3-アミノプロピル)-トリエトキシ	建築(NOx ガスの光触媒による汚染除去のための建築用コーティング)

	シラン (APTES) で表面コーティングされた SiO ₂	建築 (建築材料の機械的耐性向上)
3	天然成分をベースとした新しい機能性添加剤	食品 (機能性添加剤)
4	炭化ケイ素コアと二酸化チタン又は二酸化ケイ素シェルをベースにしたコアシェルナノ粒子	食品【ベーカーリー】(こびりつき防止性)

③ HARMLESS

HARMLESS プロジェクトは、EU が資金提供するプロジェクトである。HARMLESS は、多成分ナノ材料と 高アスペクト比ナノ粒子 (HARN) に関する最新の科学的洞察に従って主要データを試験できる新しいアプローチ方法論のツールボックスを統合することにより、多成分ナノ材料と HARN に対する斬新で多面的な安全革新アプローチを開発する。中小企業を含む様々な規模で活動する産業界が本アプローチを採用することを確実にするため、HARMLESS は使いやすい意思決定支援システムを作成し、様々なケーススタディにおいて反復的に検証する。

産業界にとって実行可能であるためには、SbD アプローチは、多次元的な設計空間が意図された用途の機能性にどのような影響を及ぼすかを予測しなければならない。従来の特性評価及び試験方法は、この点において非効率的であり、さまざまな技術革新の段階や産業部門に対して十分な柔軟性を持っていない。特に大規模産業以外では、SbD の潜在的ユーザーは、試験方法の複雑さと多様性に悩まされている。設計サイクル全体及び生産を通じて、インテリジェントな意思決定の選択をより良く導くために、HARMLESS はユーザーフレンドリーな SbD 意思決定支援ツールを開発する。

HARMLESS の長期的ビジョンは、SbD のコンセプトを現在の未熟な状態から、中小企業を含むすべての企業が日常的に適用できる成熟した状態へと移行させることである。

本プロジェクトでは目標達成のための目的として以下の 7 つをあげている：

- ①作用機序(MoA)に基づく IATAs
- ② 有害転帰経路に関する包括的なデータ分析と動物モデルからのナノ材料グループ分けに支えられた IATA
- ③ビッグデータ管理ソリューションに支えられたデータ分析とデータ統合
- ④Safe(r) Innovation Approach (SIA) の開発
- ⑤有効な SbD ツールの開発
- ⑥さまざまなケーススタディで評価された実環境下でのツールの堅牢性の検証
- ⑦利害関係者との関わり、国内外のイニシアチブとの協力

目的①では、可能な限り既存の知識を基に、MoA に基づく IATA を開発する。このとき、新たなデータ生成は、吸入が主な曝露経路であることから、ナノ材料の潜在的肺毒性に焦点を当てている。本プロジェクトの IATA は、計算手法と従来の方法論及び NAMs を統合している。IATA はイノベーションの各段階において、複雑さの異なるレベルに分けられており、ユーザーフレンドリーなツールに支えられた製品開発において、イノベーターを支援する。

目的②では、多面的な NAMs ツールボックスを適用し、ナノ材料記述子と AOPs 間の密接な関係に

ついて情報を提供できる新しい標準的な **SbD** フレームワークを生成するために必要な数百万のモデリング許容データポイントを生成する。

目的④は、「**AdMa** の **SIA**」である。開発された **SIA** フレームワークは、記述モデルとツール、革新的な **in vitro** と **in silico** アプローチ (**NAMs**) を使用し、クーパー・ステージ・モデルとトリプル・アジャイル・システムの両方で、産業環境におけるリスク評価をサポートするのに適している。これにより、工業デザインプロセスの **80%** 以上をカバーすることができるほか、**NAMs** を含めることで、設計プロセスの早い段階で、すなわちリスク評価に関連するエンドポイントに関する「ビッグデータ」を生成することができると、説明されている。

目的⑤では、**AdMa** に有効でユーザーフレンドリーな **SbD** ツールを提供する。**HARMLESS** は、**SbD** 戦略を、これまでのプロジェクトや現在進行中のプロジェクトから得られた利用可能なデータと組み合わせて構築し、新たに生成された **HARMLESS** データによって補完し、製品開発のさまざまな規模や段階に対応する計算ツールを開発することを目的としている。利用可能なリスク評価ツールは、つい最近、「従来の」第一世代ナノ材料のリスクを半定量的に評価できるようになった。しかし、これらのツールのどれもが、次世代の多成分ナノ材料や **HARN** のリスク評価には適していない。**HARMLESS** のビッグデータ生成は、中小企業や他の産業界が容易に実装し使用できる、シンプルで使いやすいツールを導き出すことを目的とし、利用可能な全てのデータと新たに生成されたデータに機械学習技術を使用することで、次世代の意思決定支援ツールを開発することを可能にする。

目的⑥では、**SIA** 及び **SbD** ツールを実際の産業シナリオで検証し、促進する。

目的⑦では、利害関係者と関わり、国内及び国際的なイニシアチブとの協力を確立する。

HARMLESS においても、5 つのケーススタディが行われている。

No.	対象材料	対象分野(用途)
1	シリカ添加剤	製紙(加速脱水)
2	シリカ添加剤	建設(汚れをはじくファサード)
3	ペロブスカイト	自動車モビリティ(三元触媒)
4	エアロゲル繊維	建築(ファサード断熱材)
5	修飾イモゴライト多成分ナノチューブ	農業(植物保護)

④ **DIAGOCAL**

DIAGOCAL プロジェクトは、**EU** が資金提供するプロジェクトである。

DIAGONAL は、多成分ナノ材料と高アスペクト比ナノ粒子のライフサイクルに沿って、長期的なナノ安全性を保証するための新たな方法論をもたらすことを目指している。そのために **DIAGONAL** は、ライフサイクルに沿って、材料の物理化学的特性、毒性、挙動、環境曝露、人体への安全性を分析する。このプロジェクトは、ナノ特有の特性を予測し、特徴付けることができるマルチスケールモデリングツールを開発し、検証する。さらに、**DIAGONAL** は、ナノ材料、ナノ対応製品の設計、製造プロセスの再設計を促進する 7 つの産業事例を構築する。

⑤ **MACRAMÉ**

MACRAMÉ は、**EU** の研究・技術革新プログラム「ホライズンヨーロッパ(Horizon Europe)」による 36

ヶ月のプロジェクトで、AdMa の健康・環境リスクを評価・予測するための先進的特性評価手法 (Advanced Characterisation Methodologies to Assessment and predict the Health and Environmental Risks of Advanced Materials:MACRAMÉ)に取り組んでいる。

プロジェクトでは、ナノ材料に適用可能な方法論に重点を置き、それを AdMa にまで広げている。これは、新しい方法論の開発と実証、そして球状粒子の枠を超えた、さまざまな形態と寸法の吸入可能な炭素ベースの AdMa の 3 つの MACRAMÉ 材料ファミリー (Tiwari et al. (2012))に関するそれらの調和と標準化を進めることで実現する。MACRAMÉ は、多数の欧州及び国際協力を通じて形成された、15 年以上にわたる研究とイノベーション (R&I) とナノ安全に関する知識の蓄積を基盤としている。

MACRAMÉ の R&I アプローチは、調和された試験ガイドライン(TG)、ガイダンス文書(GD) (OECD) 及び規格(CEN、ISO)の開発を、複雑な製品マトリックスにおける市場にある AdMa にまで広げることを目的としている。MACRAMÉ の R&I 活動には、さまざまな複雑なマトリックス中の AdMa (AdMa@CMs) AdMa を、その主な曝露経路として吸入を用いて、信頼性と再現性をもって測定するための、さまざまな新規試料調製技術や、野心的な定量検出・画像化手法が含まれる。確立された吸入毒性試験と新規の吸入毒性試験の両方を適用し、組み合わせ、評価することにより、毒性試験への段階的アプローチが開発され、MACRAMÉ 対照物質ライブラリーのために、最先端の特性を有する対照物質のデータが提供される。このライブラリーは将来の AdMa 毒性学的研究に役立てられる。最終的な MACRAMÉ の成果は、整合化と(事前)標準化プロジェクトの提案であり、関連機関(OECD、VAMAS/CEN/ISO など)に提供され、さらに精緻化される。

MACRAMÉ の主な目的は以下の通りである：

- 製品のライフサイクルに沿った取り扱いと加工における AdMa の検出、特性評価、定量化、
- 製品のバリューチェーンにおける意図的又は非意図的な曝露状況(すなわち「曝露ポイント」)において、(人の)健康及び環境に及ぼす潜在的影響を評価する、
- 開発された試験法及び特性評価法の有効性と効率性を、市場に関連する既存の工業用 AdMa 含有製品の状況において実証することにより、広く適用できるようにする、
- 試験法及び特性評価法の標準化、調和、技術的・規制のバリデーションを準備し、開始する。

MACRAMÉ の使命は、市場に関連する 5 つの産業用 MACRAMÉ ユースケースの LCA を通じて R&I 戦略を定義することにより達成される。これらによって、MACRAMÉ の R&I 活動の選択と MACRAMÉ メソッドの開発、及び R&I の進捗状況をモニタリングするためのベンチマークが決定される。

MACRAMÉ 手法の効率と有効性は、LCA、LCC、SSbD を用いたユースケース評価への適用を通じて実証される。このマトリックスは、さまざまな科学・規制コミュニティのための MACRAMÉ の情報伝達インターフェースのモジュール構成ブロックとなり、「1 物質-1 評価」アプローチに向けた欧州のルートの足がかりとなり、デジタル技術を含む主要な実現技術や新技術を通じて、開かれた戦略的自律性(ETUI (2021))を促進する。

具体的な目標として、以下が提示されている：

- 具体的目標 1: 複雑な製品中の AdMa のリスクを評価するために、コミュニティと連携し、方法論

的アプローチを合理化する。

- 具体的目標 2: 5つの **MACRAMÉ** ユースケースのライフサイクルに沿った、市場に関連する曝露ポイントの評価と代表的なサンプリング
- 具体的目標 3: 特性評価- 吸入可能な複雑な製品中の **AdMa** の同定、物理化学的特性評価及び定量化のための方法論的アプローチの開発と調和
- 具体的目標 4: 毒性試験- 吸入性複雑な製品中の **AdMa** の人及び環境ハザード特性評価のための新しい先進的方法論の開発と既存の方法論的アプローチの調和
- 具体的目標 5: 有害性評価- 複雑な製品中の **AdMa** の物理化学的及び有害性評価のための方法論及び手法の規制上の受容性を促進するための科学的背景の開発
- 具体的目標 6: 改善されたデータ報告ガイドラインを確立し、様々なライフサイクル段階における **AdMa** の特性評価のための調和された公正なデータの提供
- 具体的目標 7: 検出、特性評価、試験方法、及び組み合わせた新しい方法論的アプローチを、規格や **OECD** 試験ガイドライン・ガイダンス文書への反映

⑥ nanoPASS

nanoPASS は EU が資金提供するプロジェクトで、吸入に関連する長期的な危険性について、コスト効率の高い高処理能力のスクリーニング手法を設計する。このプロジェクトでは、テストの重点を後期のエンドポイントから有害な結果につながる初期の主要事象へと移行することを提案している。初期の事象は、重要な橋渡し方法である **in vivo** 顕微鏡検査、定量的な時間経過を伴う **in vitro** 顕微鏡検査、作用メカニズムの自動識別によって特定される。開発された検査の実際の適用可能性は、生産及びリサイクル施設におけるリスク評価の実施とリスク緩和計画の策定によって実証される。

nanoPASS の目標は、「ナノ材料に起因する長期的な有害な結果を、動物を使用せずに予測する資源効率の高い技術を開発し、検証する。また、規制や産業の現場での適用可能性を実証する」である。

主な目的としては以下 4 点があげられている：

- 目的 1: **in vitro** 有害事象 (AO) の予測に関連する新しい **in vitro** モデルを開発する。選択した AO について、**in vivo** に関連するキーイベントを再現する **in vitro** システムに取り組むことで、迅速かつ高スループットの試験が可能になる。
- 目的 2: 特に高解像度のタイムラプス顕微鏡技術と定量的分析により、キーイベントの動態を追跡する適切な手法のセットを特定する。
- 目的 3: 新しい キーイベントを定量的 AOP (qAOP) に自動的に接続し、**in vitro** データから **in vivo** の有害結果を定量的に予測するための **in silico** モデルを開発する。
- 目的 4: ライフサイクルのさまざまな段階で収集された 40 を超えるベンチマーク材料とさまざまな工業材料 (セメント、ナノプラスチック、電子機器廃棄物、触媒及び医療用途の **AdMas**) の **in vivo** データを使用して、**in vitro/in silico** 有害事象予測モデルを較正及び検証する。

目標は、選択された 4 つの有害転帰、すなわち肺機能低下 (**AOP302**)、慢性炎症 (**AOP173** の KE、線維症)、心血管疾患 (**AOP237**)、及び神経変性について実証される。

また、nanoPASS は現在の問題点として、現在の動物ベースの安全性評価は、業界や規制当局が市場や環境に流入するすべてのナノサイズ/materialsをテストするには時間がかかり、コストがかかりすぎることを指摘している。そのため、有害な結果につながる早期の重要なイベントに基づいて、吸入によるハザードに対する新しいスクリーニング手法を設計することで解決可能である、と説明している。そこで、nanoPASS では、補完的な方法、特に生細胞及び in vivo 顕微鏡検査とオミクスを使用して、in vitro データからのトップダウンと in vivo データからのボトムアップの両方で、橋渡しとなる キーイベント を探索する。

⑦ POTENTIAL

EU が資金提供する POTENTIAL (Platform Optimisation To Enable Nanomaterial safety assessment for rapid commercialisation)プロジェクトは、AdNMs(ナノ材料)イノベーション全体にわたるリスクとハザードを調査、テスト、評価するための効率的な手法を開発することで、AdNMs のハザードとリスクを評価する技術や手法が不足している状況を変えることを目指している。

複雑な環境マトリックスにおける多くのナノ材料の動的特性は、それらの検出、定量化、特性評価における大きな課題である。欧州連合は、ナノ材料の安全かつ持続可能な利用を確保するためのツールの開発が、ナノテクノロジーの急速な商業化に追いついていないことを認識している。ナノ材料の研究は困難であり、多くの場合、異なるクラス間で比較可能な結果が得られない(リード・アクロス)か、一般的な結論を導くのに十分な広範な研究ではない(グループ化)。そこで、POTENTIAL では、最終的な成果として以下を目指している：

- AdNMs の物理化学的特性評価のための標準プロトコル一式
- AdNMs の高解像度イメージングのための標準プロトコル一式
- AdNMs のナノ毒性評価のための標準プロトコル一式
- AdNMs の安全性評価のための in vitro 3D 細胞モデル
- グループ化及びリード・アクロスを最大限に活用する計算モデル

POTENTIAL ではケーススタディも実施する。ケーススタディで対象とする材料種は以下のとおりである。

- グラフェンナノ材料(コンポジット中の酸化、アミノ基による機能化の程度の異なる)
- ペロブスカイト(CsPbX₃, X=Cl, Br, I)Q-ドット
- Advanced 高分子/脂質ナノ粒子
- マイクロ-ナノプラスチック

⑧ CheMatSustain

CheMatSustain は EU プロジェクトであり、毒性試験とハザード評価のための革新的な in vitro 及びコンピュータ上のツールを組み込んだ、リスク評価のための最先端の手法の開発を目指しており、化学物質とナノ材料に関連するハザードを最小限に抑え、不確実性とリスクに対処することに全力を傾けている。

CheMatSustain プロジェクトの主な目的は、EU 域内の化学物質及び(ナノ)材料のスクリーニング及び

試験方法、プロトコル、評価を強化し、標準化することである。本プロジェクトの目標は、ハイスループットや *in silico* モデルを含む、堅牢で信頼性が高く効率的なツール一式を作成することである。これにより、これらの物質の安全性と持続可能性を向上させ、ハザード、リスク、持続可能性の評価に対するより合理化された効果的なアプローチを確保することを目指している。

⑨ SSbD4CheM

SSbD4CheM は、産業界、政府、学術界、市民社会の関係者を集め、3 つのケーススタディのデモンストレーションを通じて、安全で持続可能な製品及びプロセス設計のためのベストプラクティスを開発し、推進することを目的としている。SSbD4CheM は、潜在的なハザードやリスクを特定し対処するための新たな科学的アプローチと、より安全で持続可能な製品やプロセスの設計をサポートする革新的な技術を活用した包括的な「安全で持続可能な設計(SSbD)」フレームワークを開発することで、デジタル技術、実現技術、新興技術、新興産業、新興価値連鎖に関する EU の戦略目標を達成することを目指している。

SSbD4Chem の目標は以下の通りである。

- ① 自動車バリューチェーンにおける再生可能複合材料に適用可能な次世代の化学物質及び材料の開発、化粧品に添加されるプラスチックマイクロビーズの代替品として繊維及び CNF 用の PFAS フリーコーティングの開発を促進する SSbD フレームワーク
- ② *in silico* ツールと多基準分析を組み合わせた次世代の化学物質/材料/製品の代替評価のための効率的なハザード・スクリーニングツールの開発
- ③ 分子及びデータ駆動型モデリングにより、(新規)材料及び化学物質のデータギャップを埋める先進的な事前 LCA 手法
- ④ 製品の環境安全性を評価し、職業及び消費者安全限界をサポートするために排出量を定量化するための化学物質/(ナノ)材料特性評価手法の統合
- ⑤ 適切な曝露シナリオのための新手法方法論の一部として、代替的な *in vitro* モデルの開発
- ⑥ 規制及び標準化機関への提案に向けた分析及び毒性学的手法の整合化と検証を行い、新規基準の開発に貢献し、SSbD4CheM プロジェクトの結果の市場受容の促進
- ⑦ ステークホルダーの関与、トレーニング、普及、活用を通じて、SSbD4CheM の全体的な影響力を強化し、産業イノベーションを推進

また、SSbD4CheM では自動車、テキスタイル、化粧品の 3 分野を対象として、ケーススタディを実施する。

No.	対象材料	分野
1	WOOD K plus(自動車内装部品用の再生可能資源ベースの複合材料)	自動車
2	バイオベースのセルフクリーニング/撥水加工及び抗菌加工を施したアパレル用テキスタイル	テキスタイル
3	化粧品への応用に向けたナノセルロース	化粧品

(b) 日本と欧州

EU と日本は、経済の重要な分野で使用する新素材の開発で協力する。2024 年 4 月 2 日、イリア

ナ・イヴァノヴァ欧州委員会イノベーション・研究・文化・教育・青少年担当委員と松尾博樹内閣府副大臣（科学技術・イノベーション政策担当）は研究・イノベーションにおける緊密な協力関係を強化するため、東京で「**Advanced Materials** に関する日・EU 強化対話」を開始すると発表した⁹⁸。欧州委員会のプレスリリースによれば、以下のように記載されている：「今回の発表は、2 月 27 日に採択された欧州委員会の「産業のリーダーシップのための **Advanced Materials** に関するコミュニケーション」を受けたものである。再生可能エネルギー、電池、ゼロ・エミッション建築物、半導体などの主要な分野や用途で使用される **AdMa** は、グリーン及びデジタルへの移行を支える重要な実現技術であり、経済主権と戦略的自立に不可欠な要素である。EU と日本は、この技術において世界をリードしている。強化された協力関係は、G7 レベルでの新技術及び新興技術に関する協力を強化する。

AdMa に関する EU-日本強化対話は、重要金属の代替のための新材料やパワーエレクトロニクス用 **AdMa** の開発を含む、材料科学分野の研究開発における EU-日本協力の成功を基盤としている。この対話は、政策展開に関する情報を共有し、相互の関心分野における共同研究を追求する機会を探るためのプラットフォームを構築することを目指す。

材料研究は日本との戦略的協力分野であり、双方に新たな機会を提供している。緊密な協力関係は、1,310 万ユーロで 6 つのプロジェクトに資金を提供した第 7 次研究・技術革新枠組み計画（2007-13 年）に遡る。**AdMa** は、材料の持続可能性や建設・建築分野でのエネルギー効率など、多くの分野で相互の機会を提供する協力の中核分野であり続けている。」

(c) その他：研究等

a) **AdNMs** の次世代リスク評価アプローチ

AdNMs に関しては、2024 年 7 月の **NanoImpact** に、「**AdNMs** の次世代リスク評価アプローチ：現状と将来の展望」⁹⁹と題する論文が発表された。本論文は、**AdNMs** の **SbD** と規制リスク評価のために、**NAMs** を適用する際の課題について論じたものである。

著者らは、従来のリスク評価のパラダイムに沿った、**NAMs** を含む **AdNMs** の次世代リスク評価の枠組みを提案している。この枠組みは曝露主導型であり、エンドポイントに特化し、既存の情報を最大限に活用し、採用する **NAMs** の特異性と複雑性が増すにつれて段階的に実施することができる。

論文では、規制当局のリスク評価パラダイムは、試験の効率性を高め、動物実験への依存を減らす方向に適応する必要があることから、柔軟で適応性のある次世代リスク評価（**NGRA**）への移行が必要であり、**NGRA** の実施を可能にするために、現行の法的枠組み（例：**REACH**、**CLP**）と関連する規制ガイダンスを **NAMs** に適合させる必要がある、と説明している。

NGRA の枠組みは、曝露主導型であり、**IATA** と **NAMs** を採用することで、実験動物を使用することなく、可能な限り既存の情報を活用し、的を絞った新しいデータの作成を可能にする。

リスク評価は、**AdNMs** のライフサイクルに沿って、最も関連性の高い曝露シナリオを特定することから

⁹⁸ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_1781

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_1121

⁹⁹ Next Generation Risk Assessment approaches for advanced nanomaterials: Current status and future perspectives. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452074824000338>.

始まる。特定された曝露シナリオは、特定の曝露経路や環境コンパートメントに関連するため、ハザード試験の必要性を限られた(環境)毒性エンドポイントに絞り込むことができる。同様に、特定された懸念されるライフサイクルの段階は、試験プログラムに含めるべき最も関連性の高い物質の形態(例えば、未加工、放出、風化/経年)を指し示す。関連する曝露シナリオが特定されたら、それぞれについて利用可能なすべての情報を評価する必要がある。データギャップは、最初は扱いやすいツールを使って、簡単で比較的単純な方法で埋めるべきで、必要に応じて、リスク評価プロセスのさらなる段階で、より高度な方法を使用する可能性もある。これを実現するために、IATAを応用した段階的アプローチが提案されている。

NGRAに必要なデータを戦略的かつ効率的に取得するためには、2つの主要な段階から構成され、従来の化学物質のリスク評価のすべての段階を取り入れた懸念主導型のアプローチを適用することが論理的であることが提唱されている。その段階とは、(1)問題の設定と、(2)リスク評価(曝露とハザードの評価、及びリスクの特徴づけを含む)である(以下図)。

AdNMsのNGRAをサポートするNAMsとして、様々なアプローチが提案されている。

1つ目は、グループ化とリード・アクロスである。ナノフォームのグループ化をサポートする最先端のフレームワークとしては、EUプロジェクトのGRACIOUSにより開発されたGRACIOUSフレームワークが紹介されている。GRACIOUSフレームワークは、グループ化仮説テンプレートを実装しており、評価者が物理化学的性状(それが何であるか)、その運命又はトキシコキネティクス(どこに行くか)、特定の用途とライフサイクル段階に関連するもの、及び関連するハザード(それが何をするか)を考慮に入れることをサポートする。さらに、GRACIOUSフレームワークはAdMaでのグループ化とリード・アクロスを可能にするために、EUプロジェクトSUNSHINEとHARMLESSにより多成分ナノ材料用に拡張され、さらにEUプロジェクトPOTENTIALでより広範なAdNMs用にも拡張され、複雑な組成に対処された。

2つ目は、曝露評価に関わるアプローチである。曝露評価は、AdNMsのような化学物質やそれによって可能となる製品の全ライフサイクルにわたって、人や環境がどの程度曝露されるかを評価するものであるが、従来の曝露測定アプローチでは、ケースバイケースで適用するには過大なコストと時間を要する手順を伴うことが多かった。具体的なNAMsとして、①(AdNMs成分又は分解副生成物の放出をより適切に予測するための)粉塵性試験及び溶解性試験の方法、②(エアロゾル動態を組み込んだ)一般化吸入曝露モデルの改良、③消費者及び経皮曝露モデル、④放出スクリーニング実験、⑤環境運命及び人身体内分布モデル、⑥曝露測定データのリード・アクロス(曝露シナリオのグループ化に基づく)により、既存情報の最適利用、⑦曝露評価モデルの裏付けと検証のための曝露データベースの有効利用、があげられている。

3つ目は、ハザード評価におけるNAMsである。化学物質全体としてみれば、EU規制当局は、グループ化やリード・アクロスによってデータギャップをカバーするために、NAMsを通じて作成されたデータの利用を増やしているが、ナノフォームに関しては、そのグループ化は、規制当局の書類において広範に実証されているわけではない。同様に、OECDレベルでは、皮膚感作性、皮膚刺激性及び腐食性、眼刺激性及び腐食性、変異原性、遺伝毒性及び光毒性に対応する規制関連エンドポイントをカバーするためにいくつかのNAMsが開発されているものの、これらは依然としてナノ材料に適合が必要であることも指摘されている。現在、ナノ材料について妥当性が確認されているのは、NADH酸化のためのナノ粒子の光触媒活性(ISO20814)、MTSアッセイ(ISO19007)、ナノ粒子誘発細胞内活性酸素種の評価のた

めの CM-H2DCF-DA アッセイの使用 (ISO19006) の 3 つの ISO 規格のみにとどまる。

AdNMs の安全性評価に NAMs を適用することには明らかな利点があるにもかかわらず、克服すべき大きな課題も指摘されている。その 1 つとして、必要なデータの量 (完全性) と質 (関連性、信頼性、適切性、統計的有意性など) の判断基準だけでなく、最低限必要なデータに関するガイダンスの必要性が指摘されている。標準化されていない NAMs から得られたデータは、データの質を評価するプロセスがより複雑になる。代替法をリスク評価に適用する前に、そうしたデータの解釈に関するガイダンスが必要となる、と説明されている。

EU REACH での NAMs の適合に関しては、REACH の標準情報要件に規定された特定の動物試験デザインに代わる強固な代替案を提供するものでなければならない。現行の CLP の規制エンドポイント (反復投与、発がん性、生殖毒性) は、人又は *in vivo* 動物実験から得られたデータに合わせているため、現実的に不可能であることも指摘されている。したがって、法的枠組み (REACH など) と関連する規制ガイダンスを NAMs に適合させる必要があることが指摘されている。なお、規制ガイダンスの欠如は、産業界のリスク評価者が NAMs の適用をためらう主な理由の一つであり、これはナノ材料だけでなく、より広範な化学物質領域における問題でもあることも指摘されている。

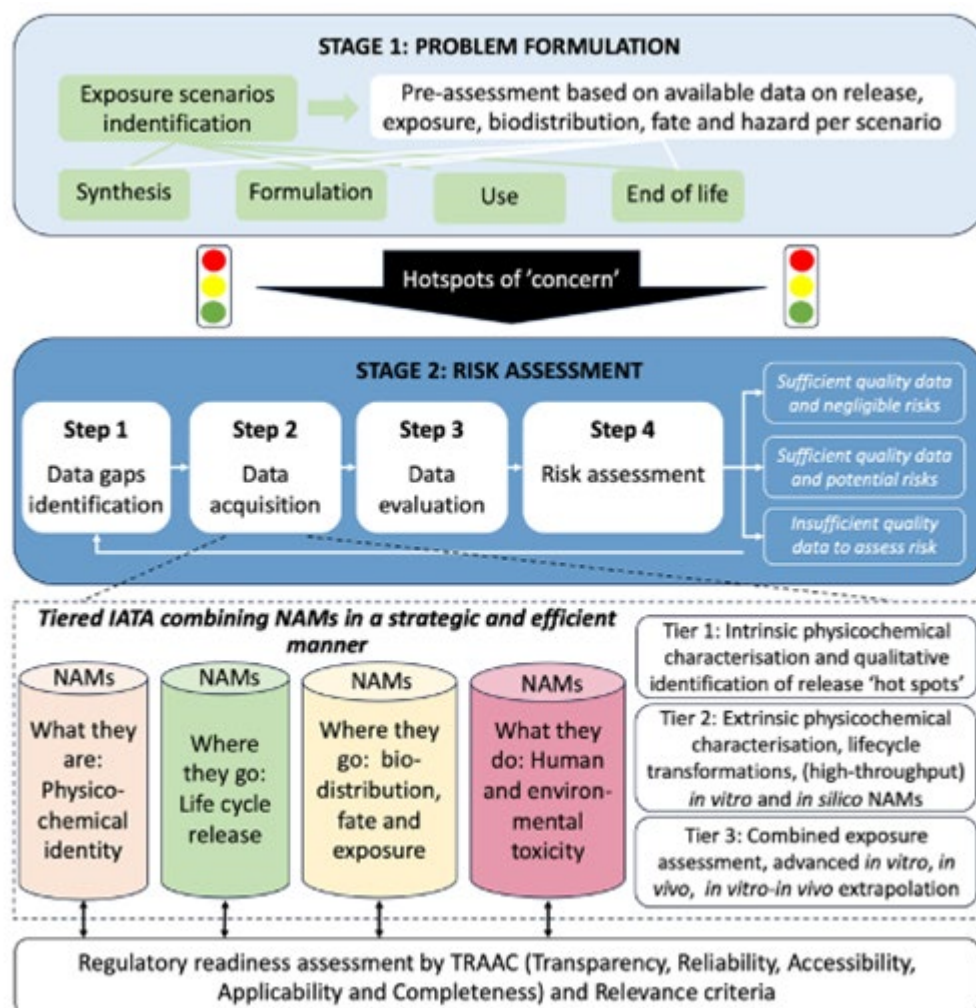


Fig. 1. Conceptual framework for exposure-driven NGRA of AdNMs.

(3) 設計段階からの安全性確保(Safe-by-design)に関する取組み状況

欧州では 2020 年 10 月に公表された持続可能性のための欧州化学物質戦略をうけて、化学物質の管理に関する再検討が進められており、OECD やドイツ、オランダ、英国、カナダ等を中心にナノ材料を含む AdMa に対する規制での取り扱い、なかでも安全性に対応するための Safe-by-design (SbD) に対する取組み、さらには持続性も含めた Sustainable-and-safe-by-design (SSbD) 等の議論が活発化している。ナノ材料及び AdNMs に関しても、同様に SSbD に対する動きは活発であり、OECD を中心にナノ材料に SSbD を適用するための取組みが進められている。

1) OECD におけるナノスケールの AdMa に対する SSbD の適用のための取組み

SIA (Safe(r) Innovation Approach) は、OECD WPMN の傘下にあるプロジェクトで、フランス、オランダ、BIAC が共同でリードしている。2017 年に SIA Ad hoc 専門家グループが設置され活動が開始された。

SIA は、SbD と Regulatory Preparedness (RP: 規制の準備) から構成される。OECD (2020)¹⁰⁰によれば、ナノテクノロジーなどの技術革新が急速に進展しており、健康・環境リスク評価の課題となっている。このような急速な技術革新のため、技術革新と適切なリスク評価ツールやフレームワークの開発との間にギャップが生じる可能性がある。このギャップを最小化する方法は、①産業界がイノベーション・プロセスの初期段階から、イノベーションのバリューチェーン全体をカバーして、人と環境の安全に対する不確実性とリスクの低減に努めること (SbD コンセプト)、②規制当局が革新的なナノ材料とナノ対応製品、その用途、潜在的な安全性の問題によってもたらされる規制上の課題を予測することである (規制の準備コンセプト)、と説明されている。

実際のところ、ナノテクノロジーなどの設計プロセスでは、安全性、機能性、収益性など、さまざまな要素の間で許容できるバランスを見つける必要がある。様々な分野における安全性に関する規制要件は、ある基準を満たすのに十分な安全性が確保されていない製品が市場に出回るのを防ぐために設けられており、ナノテクノロジーの SbD コンセプトは、機能的で収益性の高い製品を作りながら、これらの要件を満たすことができるかどうかを産業界が判断し、特定の段階でそれに応じて研究・設計プロセスを継続又は放棄することを目的としている。

ナノテクノロジーとナノ対応製品のイノベーションの「新たなリスク」に直面した場合、現在の不確実性を考慮して適切な製品開発とリスク評価／リスク管理の決定を行うことが課題となっている。これらの不確実性は、適切なフレームワークを使用し、適切な OECD テストガイドラインを開発し、使用することで低減することができることから、ナノ材料やナノ対応製品の潜在的なリスクを特定するためには、適切な試験ガイドラインの開発を支援する必要がある。また、SIA のための関連するリスク評価ツールやフレームワークも必要であるとして、SIA ではナノ材料に対応した SbD に係るフレームワークの開発に取り組んでいる。

また、RP に関して規制当局は、新技術、その特性、潜在的な安全性懸念に関する情報を、その技術がまだ開発されていない段階で早期に取得し、企業が必要な市場承認を求める準備ができた時点で、適

¹⁰⁰ Moving Towards a Safe(r) Innovation Approach (SIA) for More Sustainable Nanomaterials and Nano-enabled Products.: OECD , Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials, No.96., ENV/JM/MONO(2020)36/REV1., 2020.

合する法律や適切な安全性評価手法など、必要な規制ツールをすでに整備しておくことができるようにする。

SbD は、ナノ材料の安全性をイノベーションのプロセスや全体に早く取り入れた方が、企業にとってより効果的でコストがかからないという観察に応じて開発された。**SbD** を **SSbD** に拡張することは、価格インセンティブ(より少ないエネルギー、より少ない資源使用など)、消費者の受容、市場までの時間短縮につながる可能性があり、さらにプラネタリー・バウンダリー内の安全な運用空間に貢献するため、産業にとって有益である、と **SIA** は **OECD(2022)**¹⁰¹で説明している。**SIA** においても、**SbD** のような革新的なアプローチは、環境、社会、経済的影響など他の持続可能性の次元を含むように移行し、プラネタリー・バウンダリー内の安全な動作空間内に留まることを確実にするために、**Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD)** 及び **Safe-and-Sustainable-Innovation Approach (SSIA)** へ向かうことが必要であるとして、**SbD** を **SSbD** に拡張しようと検討が進められてきた。

SIA に関する **OECD** の作業は、**SbD** に焦点を当てて開始されたが、2021 年の **WPMN** 会議では、安全と持続可能性が両立する必要があることを認識し、「安全で持続可能な設計 (**SSbD**)」というコンセプトが追加された。

また、**OECD** では 2023 年 6 月より新たに **OECD** 内に独立した **SSIA** のサイトを設置している。

AdNMs における **SbD** の取組みに関しては、**OECD WPMN** 傘下に設置された、**AdMa SG** により検討が進められており、**AdMa SG** では、**AdNMs** に限定した **AdMa** 分野における安全性と持続可能性に関する警告と可能なフォローアップ行動を特定・記述・優先順位付けするためのツールとして、オランダとドイツにより 2022 年秋、**Early4AdMa** (**AdMa** のための早期認識・行動システム)システムの開発が開始され、2023 年 10 月に完成し、**Early4AdMa** ツールに関する報告書(以下 **Early4AdMa** 報告書)が公表された。

- **Early Awareness and Action System for Advanced Materials (Early4AdMa): Pre-regulatory and anticipatory risk governance tool to Advanced Materials. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 108**¹⁰²

本システムは、ドイツ **BfR** が先に開発した早期警告システム(**NESSI**;新規性、曝露、重大性、範囲、即時性)と、オランダ **RIVM** によってより詳細化されたシステムを組み合わせたものである。このツールは、規制当局、リスク評価者、及びイノベーターによって使用されることが期待されているが、予見的风险ガバナンスアプローチの実施にも役立てることができ、**AdMa** の潜在的な人や環境のリスクあるいは安全性や持続可能性に懸念のある材料を特定するために、関連する側面を系統的に検討するのに役立つ質問

¹⁰¹ Sustainability and Safe and Sustainable by Design: Working Descriptions for the Safer Innovation Approach.: OECD, Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials, No.105., ENV/CBC/MONO(2022)30, 2022. [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2022\)30/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2022)30/en/pdf)

¹⁰² <https://www.oecd.org/chemicalsafety/safer-and-sustainable-innovation-approach/early-awareness-and-action-system-for-advanced-materials-pre-regulatory-anticipatory-risk-governance-tool.pdf>

(どの時点で、どのような安全性と持続可能性に注意が必要か)が提起されている。さらに、本システムは、新材料の開発が、安全で持続可能な設計、循環型、ライフサイクルアプローチ(リサイクル性を含む)が重要な役割を果たす欧州グリーン・ディールや欧州化学物質戦略など、他の政策目標と合致しているかどうかを検証することができる、とも説明している。このシステムは、起こりうる警告とフォローアップアクションを特定するための基礎として、以下の情報領域を特定するのに役立つ。

上記ツールによれば、**AdMa** に関して、「一般に **AdMa** と呼ばれるこれらの革新的な材料は、多くの経済的利点をもたらす可能性があり、化石燃料への依存を減らす必要性や循環型経済への移行といった社会的問題への解決策を提供するのに役立つものもある。しかし、一部の **AdMa** は、人の健康や環境にリスクをもたらす可能性があり、また、意図しない持続可能性の問題を引き起こす可能性もある。さらに、化学物質(ナノ材料を含む)に関する既存の(国家間の)法律や評価方法が、**AdMa** がもたらす潜在的な問題をカバーするために「目的に合っている」かどうかは明らかではない。**AdMa** の生産と使用に関連する社会にとって許容できないリスクや持続可能性の問題を防ぐためには、これらの問題を適時に特定する必要がある。」と説明されている。

(i) SSbD イノベーションのための信頼の構築と対話の強化に関する報告書

2024 年 11 月 12 日付で OECD は、SSbD に関する文書「Building Trust and Enhancing Dialogue for Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD) Innovation: Developing Tools to Enhance Trusted Environments」¹⁰³(安全で持続可能な設計(SSbD)イノベーションのための信頼の構築と対話の強化: 信頼できる環境を強化するツールの開発)を発表した。

2022 年 11 月、OECD 化学品・バイオテクノロジー委員会は、イノベーターと規制当局間の早期対話を促進する手段としての信頼できる環境の概念について議論し、支持し、WPMN に対して SSIA の実施と信頼できる環境の実践的な明確化を継続するよう奨励した。本文書は、信頼できる環境の確立のためのガイダンスを提供するものである。

この文書では、イノベーションのプロセスにおける初期段階から、イノベーターと規制当局の協力を促進することを目的として、信頼される環境(TE)の確立を強化するために設計されたツールを紹介している。その目的は、市場初期段階での懸念を回避し、製品のライフサイクル全体を網羅するコンセプトから設計段階において、SSIA の原則の採用を促すことである。さらに、イノベーター間の協力的な対話を確立し、TE を構築するためのベストプラクティス原則も記載されている。

Executive summary には、「信頼できる環境(TE)とは、業界、イノベーター、政府機関、及び必要に応じてその他の利害関係者が、革新的なナノ材料、ナノ対応製品、**AdMa** などの新しいテクノロジーに関する知識、情報、意見を共有及び交換できる物理的又は仮想的な空間である。TE は、機密性を確保し、知的財産を保護することで信頼を促す。TE を通じた情報共有は相互利益(不確実性の低減など)を目的としており、いくつかの前提条件を伴う。a) 組織が情報共有のプロセスを制御できるようにする適切な

¹⁰³ OECD 文書「Building Trust and Enhancing Dialogue for Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD) Innovation: Developing Tools to Enhance Trusted Environments」:
https://www.oecd.org/en/publications/building-trust-and-enhancing-dialogue-for-safe-and-sustainable-by-design-ssbd-innovation-developing-tools-to-enhance-trusted-environments_c17d0c0e-en.html

技術的条件 (匿名性、アクションのログ記録など)、b) 情報交換プロセスを保護するための法的確実性 (機密保持契約、非開示契約、規制など)、c) 取得した情報の取り扱いに関する行動規則に関する明確さと合意 (行動規範)。これらの要件が遵守され、参加者が要求する限り機密性が維持される場合、TE は交換される情報の透明性と公開性を促進する。」と記載されている。

(ii) OECD による持続可能性属性に関する調査

2024 年 8 月 22 日、OECD は、Series on Risk Management of Chemicals の No.84「A Landscape of Sustainability Attributes Considered by Companies During Chemical and Material Selection」¹⁰⁴ を発表した。本報告書は、OECD の「より安全な化学物質代替品の特定と選択のための主要な考慮事項に関するガイダンス」に基づき、化学物質と材料の選択決定を導くために使用される持続可能性属性に関するランドスケープ・スタディの結果について記述したものである。前述のように、欧州委員会は、化学物質と材料の安全で持続可能な設計 (Safe-and-Sustainable-by-Design: SSbD) イノベーションを推進するために、安全性と持続可能性の両方を考慮することで、人健康と生態系への全体的な影響を最小限に抑えるというこのギャップを埋める手助けをしようという機運を高めている。本研究では、背景調査、業界調査、調査回答者へのフォローアップインタビュー、及び持続可能な化学の推進に重点を置くバリューチェーン全体の企業が参加する多部門ビジネス協会が主催するフォーラムでのディスカッションを利用して、化学物質や材料の選択決定において、どのような持続可能性属性と関連する基準や測定技術が使用されているかを理解することを目指した。この研究の主な目的は、より頻繁に考慮される特定の属性があるかどうか、また使用される基準や測定手法に共通点があるかどうかを特定することである。調査にあたっては、さまざまなセクター、バリューチェーンにおける地位、企業規模の企業が対象となった。

企業は、規制や市場ベースの化学物質規制が主にリスク主導型 (人体・環境への危険性と関連する曝露懸念) であることから、化学物質代替の取り組みにおいて持続可能性の属性が考慮されることはあまりないと指摘した。最もよく考慮された属性は、廃棄物の発生と社会的影響であった。企業は幅広い基準 (業界基準、認証、エコラベルを含む) に依存している。これは、持続可能性評価のために現在使用されている基準や測定基準の数が非常に多く、製品／産業分野に特化していることが多いという既存の知見と一致している。Ecovadis¹⁰⁵ と LCA の使用は、調査回答者が最もよく言及した測定アプローチであった。ガイダンスは、化学物質レベルの技術革新と選択の決定を支援し、今後義務化される持続可能性報告要件に沿ったものであるべきである、と指摘されている。

- 化学物質や材料の選定時にどのような持続可能性属性が考慮されているか、を企業に尋ねた。回答者は圧倒的に、様々な持続可能性属性が考慮されていると回答しており、最も一般的なのは廃棄物の発生と社会的影響であった。他の属性とは対照的に、生物多様性と循環性は、「常に」ではなく「時々」考慮されることがほとんどであった。

¹⁰⁴ OECD, Series on Risk Management of Chemicals No.84. https://www.oecd.org/en/publications/a-landscape-of-sustainability-attributes-considered-by-companies-during-chemical-and-material-selection_9475d147-en.html

¹⁰⁵ EcoVadis は、2007 年にフランスで創立し、17 年にわたり、世界 180 を超える国と地域で、13 万社以上のサステナビリティ評価を行っているグローバル企業。

- 代替を決定する際に、持続可能性を考慮することの重要性が高まっていることをインタビューに答えている企業は指摘しているが、化学物質規制に関連する厳しいスケジュール、限られたリソース、規制の判断基準が持続可能性ではなくリスクや(あまり一般的ではない)ハザードに基づいていることを考慮すると、代替品の包括的な持続可能性評価はしばしば行われていない。
- 膨大な数の持続可能性報告手段が、調和と調整を複雑にしている。企業によっては、自社の特定のニーズに「適合する」ことを高めるために、独自の基準や関連測定基準を使用しているケースがある。また、基準の中には、特定の産業部門特有のものもある。インタビューに応じた企業の中には、標準化が進みすぎると、特に財務報告に主眼が置かれている場合、化学物質や材料の選択における実用性が失われる危険性があると警告するところもあった。
- 化学物質や材料の選定において考慮される持続可能性の属性は、化学物質、製品、プロセス、施設の各レベルで測定されている。製品、プロセス、施設レベルでの評価のために作成された基準が、化学物質レベルの決定にも適用でき、関連性があるかという質問に対して、多くの回答者は、持続可能性の次元は、化学物質レベルだけでは容易に収まらないこと、また、企業による持続可能性評価の現在の主な用途である年次持続可能性報告書を念頭に置くことも重要であると答えた。
- 既存の指標では、循環性の次元を超えて生じうる内部的な対立(例えば、耐久性と解体性を考慮した設計や、素材に残留する有害化学物質の問題を考慮したリサイクル素材の使用など)を捉えることができないため、課題も存在する。
- データの入手可能性と持続可能性測定の解釈は、依然として課題である。企業の製品ポートフォリオが多様であればあるほど、(持続可能性評価に対するニーズや専門知識がそれぞれ異なる)多くの事業部門が関与していればいるほど、持続可能性評価指標を広く使用する際の社内コミュニケーションはより複雑な課題となる。

本調査の結果から、報告書では、万能なアプローチは存在せず、現時点では、「より安全で持続可能な」化学物質のために考慮すべき特定の持続可能性属性を追加することは、一貫性の欠如、適用しやすさ、バリューチェーンに沿った情報のギャップによって複雑になっていることが指摘された。また、既存の持続可能性基準の標準化と調和は、EU で間もなく制定される「企業の持続可能性報告指令」を含め、多くのイニシアチブの中で現在の焦点となっているが、既存の持続可能性評価プロセスをより深く理解し、進化させ、持続可能な化学を推進する作業に適していることを確認するためには、より深い評価が必要である。本研究から得られた最も重要な結論としてあげられているのは、「一律に当てはまる」アプローチは存在しない、というものである。

OECD の調査報告書の結果からの指摘も認識したうえで、今後、EU において、SSbD を進めていく中で、持続可能性に関する基準にどう取り組んでいくのかは、注視すべきと考えられる。

2) 欧州

(i) EUON による炭酸カルシウムナノ粒子の SSbD に関するナノオピニオン

2024 年 4 月 16 日、ECHA の EUON は、ナノオピニオン「安全性、持続可能性、イノベーションのバランス - 生物医学用途における炭酸カルシウムナノ粒子」¹⁰⁶を発表した。

同オピニオンにおいて、ナノ材料においても、新しく開発されるナノ材料が安全性と持続可能性を兼ね備えていることを確実にするために、イノベーションの段階から考え方を变える必要があり、SSbD アプローチは重要であり、特に対象分野として、薬物送達、新しい造影剤、セラノスティック・ナノプローブ、再生ナノメディシンなど、バイオメディカル用途のナノ材料の産業と研究開発を挙げている。こうした課題に対処する直接的な方法としては、エネルギー的に安価なプロセスを用いてオンデマンドで調整できる、天然に豊富に存在する生体適合性材料を使用することであり、軟体動物の殻、石灰岩、卵の殻の一部として自然界に非常に豊富に存在する無機材料である炭酸カルシウム(CaCO₃)は、SSbD コンセプトに沿った新しいバイオメディカルシステムの進歩を促進する上で大きな関心を集めている、として、炭酸カルシウムナノ粒子に注目している。

CaCO₃ は、SSbD の製造に非常に魅力的な重要な特性を有しており、例えば、高い存在量、生体適合性、共沈法などの温和な方法による調製の容易さ、無害な副生成物における pH の生分解性などが挙げられ、これによってこれらの物質が生体内に長期的に蓄積するのを防ぐことができる。

CaCO₃ は、天然ではさまざまな安定した無水の結晶多形(アラゴナイト、ベーターライト、方解石)として確認される。また、安定した無水相の前駆体と考えられているモノハイドロカルサイトやアモルファス炭酸カルシウム(ACC)のような準安定相や水和相でも確認されている。これらすべてのタイプの CaCO₃ は、異なる物理化学的特性を有し、生物医学における様々な応用につながる可能性がある。

CaCO₃ 相の中でも、最も安定なカルサイトとアラゴナイトは、薬物送達、骨再生、歯科治療などの用途で最も広く使用されている。加えて、CaCO₃ は生物活性分子を捕捉する能力が高いため、細胞小胞の酸性化や触媒カスケードにおける酵素のコンパートメント化の効果を研究するために使用される機能性材料を作製するための犠牲テンプレートとして、基礎研究で広く使用されている。

水和相や準安定相の生物医学的可能性は、その操作や安定性に伴う課題のために、長い間見過ごされてきたが、CaCO₃ の核生成と結晶成長メカニズムの解明において、近年大きな進歩があり、H. Cölfen のような専門家が率いた先駆的な研究は、CaCO₃ の生合成に関する理解を深めただけでなく、ACC のような準安定相の安定化を可能にし、応用への新たな道を開いている。ACC は従来、新素材の形態を調整したり、生物学的な例からヒントを得た強固な無機/有機ハイブリッドを作ったりするために用いられてきた。安定化された ACC における最近のブレイクスルーは、磁気共鳴画像法(MRI)のような分野における単独での可能性を示唆している。ACC の顕著な水和は、ナノ構造に組み込むと Gd³⁺などの陽イオンの MRI コントラストを著しく増強することが判明している。特に最近の研究では、ACC をベースとしたプローブを用いると、臨床的に使用されている磁気造影剤と比較して、MRI コントラストが 10 倍向上

¹⁰⁶ ナノオピニオン「BALANCING SAFETY, SUSTAINABILITY, AND INNOVATION: CALCIUM CARBONATE NANOPARTICLES IN BIOMEDICAL APPLICATIONS」:
<https://euon.echa.europa.eu/nanopinion/-/blogs/balancing-safety-sustainability-and-innovation-calcium-carbonate-nanoparticles-in-biomedical-applications>

参照論文「A Comparative Study of Ultrasmall Calcium Carbonate Nanoparticles for Targeting and Imaging Atherosclerotic Plaque」:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.3c03523>

することが実証されている。

ACC ベースの MRI 造影剤の生体液中での安定性を強調したこの研究に触発され、著者らのグループはこの研究分野でさらに発展させ、化学変化に対するこれらのナノ構造の安定性を実証し、有病疾患の前臨床モデルにおける標的 MRI のためのリガンドによる機能化を可能にしている。特に、アテローム性動脈硬化症の精密医療を前進させる可能性を強調した。アテローム性動脈硬化症は、複雑で広範な疾患であり、心筋梗塞や虚血性脳卒中などの生命を脅かす出来事の原因となり、世界的に大きな健康負担となっているが、プラークの脆弱性を診断することは、現在の診断ツールの不十分さのために依然として困難である。この課題に対しては、アポリポタンパク質を模倣したペプチドで機能化したナノファイバー、NaGdF₄ ナノドット、スフィンゴミエリンベースの酸化鉄ナノミセルなどのナノテクノロジーのアプローチを用いた精密医療やアテローム性動脈硬化プラークの非侵襲的医療イメージングなど、新たな技術が実行可能な解決策を提供することが期待されている。しかし、これらの革新的なナノ構造の多くは、不十分なターゲット効率、十分なコントラストの欠如、スケラブルでない合成方法、潜在的なバイオセーフティ問題、高い製造コストなど、さまざまな欠点があるため、非臨床段階を超えるまでには至っていない。ナノテクノロジーの実用化可能性を判断するには、リガンドの種類、標的標識、経時的な蓄積動態など、さまざまなパラメータを総合的に比較するアッセイを実施する必要がある。さらに、これらのアッセイは、ナノ粒子の持続可能でスケラブルな生産や、バイオセーフティ・プロファイルなどの側面を注意深く考慮しなければならない。著者らの研究では、天然に豊富に存在する ACC ナノ粒子の有効性を強調することで、このギャップを埋め、比較研究を促進することを目的としている。

2025 年 1 月 21 日、EUON は「Nanopinion: NanoTube Construct - A Game-Changer in Nanotube Design and Analysis」¹⁰⁷を発表した。本ツール開発は、DIAGONAL プロジェクト及び CompSafeNano を通じて行われた。ナノチューブやナノ材料は、エネルギー、エレクトロニクス、医療、農業、環境修復など、多くの分野でイノベーションを推進している。しかし、ナノチューブの合成、特に炭素以外の 2D 材料を巻き取る場合、複雑で実験的に困難な場合がある。そこで登場するのが、NanoTube Construct である。NanoTube Construct は、NovaMechanics が開発した画期的なウェブツールで、Enalos Cloud Platform 上で無料で利用できる。NanoTube Construct は、グラフェンや二硫化モリブデンといった一般的な材料だけでなく、ケイ酸塩やグラファイト族に属する材料など、幅広い材料からデジタルでナノチューブを構築することを研究者に可能にする。このツールは、エネルギー計算と原子構造の精密測定により、これらのデジタルナノチューブが安定しており現実的であるかどうか(すなわち、実際の実験条件下で存在しうるかどうか)を調査する。これにより、NanoTube Construct は、材料が実現可能であると判断された場合、化学者が合成をさらに進めることを促すことができる。

NanoTube Construct のユニークな特徴は、(i) 計算科学の専門知識がなくても研究者が利用できる使いやすいウェブインターフェース、(ii) 潜在的な用途における材料の安定性を定義する構造的及びエネルギー的特性を捉える汎用性と精度の高さであり、これにより実験者は研究室での合成を試みる前に

¹⁰⁷ https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nanopinion-nanotube-construct-a-game-changer-in-nanotube-design-and-analysis,
[https://www.csbj.org/article/S2001-0370\(24\)00312-X/fulltext](https://www.csbj.org/article/S2001-0370(24)00312-X/fulltext)

安定したナノチューブを設計することが可能になる、(iii) Enalos Cloud Platform を介した展開により、in silico ナノチューブを他のウェブアプリケーションで利用しやすくなり、例えばその毒性評価が可能になる、などである。これまでの取り組みは、六方対称で厚さゼロの材料に限定されていたが、NanoTube Construct は、巻き方向(キラル指数)、厚さ、対称性が異なるナノチューブの構築をサポートする。さらに、NanoTube Construct は単なる構造生成にとどまらない。力場データベースによるエネルギー最小化を適用することで、NanoTube Construct は実験で得られたナノチューブに極めて近い現実的なモデルを研究者に提供する。このアプローチにより、材料の特性と安定性をより正確に予測することが可能になり、特定の用途に最適化された安定な構造を特定しやすくなる。

また、NanoTube Construct は、プログラミングのスキルがなくても誰でも使用できる、シンプルな 3 ステップのインターフェースを備えている。NanoTube Construct は、設計プロセスの初期段階で、場合によっては研究室でのナノ材料合成前に、材料の潜在的な環境及び健康への影響を把握するためのツールを提供する。NanoTube Construct は、安全性と持続可能性に影響を与える、異なる組成、巻き方向、サイズのナノチューブの主要特性を評価することを研究者に可能にする。さらに、NanoTube Construct がこれらの特性を計算できる能力は、危険で無駄の多い実験の必要性を減らすという SSbD の目標をサポートする。

3) オランダ

(i) インフラ・水管理省と RIVM 共同による SSbD に関するエッセイ集

2024 年 9 月 30 日、オランダのインフラ・水管理省(I&W)はオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)と共同で、SSbD のコンセプトを現実のものとするを目的とした 11 編の魅力的なエッセイをまとめた書籍を発表した¹⁰⁸。この出版物は、化学物質と素材における持続可能なイノベーションの推進に大きく貢献するものであり、より安全で環境に配慮した産業生産へのアプローチを強調している。

1.2. 化学物質の内分泌かく乱作用に係る規制及び安全性動向

内分泌かく乱物質全般に係る規制等に係る動きとしては、欧州 CLP 規則における新たなエンドポイントとして内分泌かく乱作用の追加に係る検討が 2022 年初頭から年末にかけて行われ、CLP 規則改正につながった動きが注目すべきものであり、今後、欧州市内外において CLP 規則改正の内容に関する議論は継続して活発に行われるものと予想される。また、CLP 規則改正に係る欧州市内外への影響も生じることから、継続して注視が必要である。

なお、これらの動きを踏まえた各国における化学物質の内分泌かく乱作用に係る規制等については、「添付資料-2:内分泌かく乱物質規制動向年次報告」として添付する。

¹⁰⁸ <https://www.government.nl/documents/reports/2024/09/30/redesigning-chemical-innovation---essays-on-safe-and-sustainable-by-design>

2. 国際機関におけるガイダンス・テストガイドライン・規格等の動向

2.1. OECD テストガイドラインに係る動向

OECD WPMN に関連した、テストガイドライン(TG; Test Guideline)、ガイダンスドキュメント(GD; Guidance Document)の制定、改訂は、WPMN で議論、承認の後 WNT(Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines Programme)に SPSF(Standard Project Submission Form)を提出し、承認されてから活動が開始される。

(1) WPMN における活動状況

WPMN の活動は、ナノ材料を中心としたこれまでの活動では、スポンサーシッププログラムを中心に行われてきたが、スポンサーシッププログラムの結果が出たことや、REACH 規則改正に対応し、さらにナノ材料に適用できる既存の TG の修正や、新規 TG の開発等への対応が一段落しつつあり、今後の WPMN の活動としては新たな段階として、ナノスケールの Advanced Materials 等の第 3 世代、第 4 世代のナノ材料に対応した試験方法の開発等に関して検討が進められている。

また、WPMN では現在の作業計画が 2024 年に終了し、2025 年より次期作業計画(2025-2028)が開始する。

1) 新規／改正テストガイドライン等の公表状況

OECD では、ナノ材料に対応した TG として、2017 年に TG318、412、413 の 3 つの TG を、2020 年に GD317、318 の 2 つの GD を、2021 年に 3 つの試験ガイドラインと曝露に関する 8 つの文書を、2022 年に TG124、125 の 2 つの TG の更新、2023 年に TG126 と生物蓄積性に関わるアプローチのスコーピング・レビューを発表した。

OECD におけるナノ材料及び AdMa に関するテストガイドライン等の検討に関して、現在、新規の開発提案等はほとんど行われていない。

2) 新規ガイドライン等の検討状況

2024 年 6 月に開催された WPMN24 において、WPMN 内の試験ガイドラインの検討・開発に関わるステアリンググループである SGTA において現在進行中のプロジェクトとして紹介されたのは以下表 2-1 の 10 件である。

表 2-1 OECD WPMN において現在進行中の TG/GD 関連のプロジェクト一覧

プロジェクト No.	TG/GD	名称	予定
1.5	GD	Determination of solubility and dissolution rate of nanomaterials in water and relevant synthetic biological media	2025 年に WNT 承認用に提出予定
1.6	GD	Identification and quantification of the surface chemistry and coatings on nano- and microscale materials	2025 年に WNT 承認用に提出予定
1.8	TG	Determination of the Dustiness of Manufactured Nanomaterials	2025 年 4 月に WNT により TG 承認、バリデーションレポート

プロジェクト No.	TG/GD	名称	予定
1.10	GD	Determination of concentrations of nanoparticles in biological samples for (eco)toxicity studies	2024 年第 3/4 四半期に、改定ドラフトの 2 回目の WNT コメント回覧
3.10	TG	Dissolution rate of nanomaterials in aquatic environment	2024 年第 2/3 四半期に、専門家グループでのコメント
3.12	GD	Assessing the apparent accumulation potential for nanomaterials	2025 年に WNT 提出予定
3.16	GD	Environmental abiotic transformation of nanomaterials	2025 年 4 月に WNT 承認用に提出予定
4.146	GD	Toxicokinetics to accommodate testing of nanoparticles	2025 年 4 月に WNT 承認
4.158	GD	IATA for intestinal fate of orally ingested nanomaterials	2025 年にドラフト文書の WNT 承認
4.174	—	Validation of the In Vitro Micronucleus assay for Engineered Nanomaterials	(2024 年新規)

2.2. ISO 標準化の動向

ISO 標準化動向として、ここでは、安全性に関するワーキンググループの WG3 を中心に、2024 年度の動向を記す。

本年度の主要な会議スケジュールは以下の通りであった。

- 2024 年 4 月 9 日～12 日、TC229 サンパウロ中間会合
- 2024 年 10 月 21 日～25 日、TC229 カルガリー会合

(1) 出版済及び作業中の標準、技術仕様、技術レポート

2024 年 12 月 27 日時点での、表 2-2 から表 2-4 に出版済の標準、技術仕様、技術レポートを示す。レビューで改正とある標準は改正作業中となり、表 2-2 から表 2-7 の作業中に再掲する。

表 2-2 から表 2-7 は作業中の標準、技術仕様、技術レポートを示す。各ステータスは以下の通りである。

- 改正作業: 発行標準の定期見直しで、改正が決定し、改正作業中
- 予備プロジェクト(PWI; Preliminary Work Item) : 予備段階のもの
- 新規プロジェクト提案 (NP; New Work Item Proposal) : 新規プロジェクト提案
- 新規プロジェクト承認 (AWI; Approved Work Item) : 新規プロジェクトとして承認
- 作業原案 (WD; Working Draft) 作成: 委員会承認用のドラフト作成
- 委員会原案 (CD; Committee Draft) 投票終了: CD の投票が終了し、コメント対応作業中
- 国際規格原案 (DIS; Draft International Standard/DTS/DTR)
- 承認用最終国際規格案等 (FDIS; Final Draft International Standard、FDTS; Final Draft Technical Standard、FDTR; Final Draft Technical Report) 登録: CD が承認され FDIS、FDTS、FDTR (最終ドラフト、各国承認用) を登録、投票待ち。

- 出版待ち (IS; International Standard/TR/TS) :すべての承認作業が終了し、出版準備中

2024 年 12 月 27 日時点で発行されている有効な規格は全部で 104 (JWG1:27、JWG2:44、WG3:42、WG4:16、WG5:7) である。

表 2-2 発行された国際規格

WG	提案国	標準番号	標準名
3	米・韓	ISO 4962:2024 ed.1	Nanotechnologies — In vitro acute nanoparticle phototoxicity assay
3	韓国	ISO 10801:2010 ed.1	Nanotechnologies -- Generation of metal nanoparticles for inhalation toxicity testing using the evaporation/condensation method
3	韓国	ISO 10808:2010 ed.1	Nanotechnologies -- Characterization of nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity testing
4	日本	ISO 17200:2020 ed.1	Nanotechnologies -- Nanoparticles in powder form --- Characteristics and measurements
3	米国	ISO 19007:2018 ed.1	Nanotechnologies -- In vitro MTS assays for measuring the cytotoxic effect of nanoparticles
3	日本	ISO 19337:2023 ed.1	Nanotechnologies – Characteristics of working suspensions of nano-objects for in vitro assays to evaluate inherent nano-object toxicity
2	米・日	ISO 19749:2021 ed.1	Nanotechnologies – measurements of particle size and shape distributions by scanning electron microscopy
3	韓国	ISO20814:2019 ed.1	Nanotechnologies -- Testing the photocatalytic activity of nanoparticles for NADH oxidation
2	米・日	ISO 21363:2020 ed.1	Nanotechnologies – Measurements of particle size and shape distributions by transmission electron microscopy
3	日本	ISO 29701:2010 ed.1	Nanotechnologies -- Endotoxin test on nanomaterial samples for in vitro systems -- Limulus amoebocyte lysate (LAL) test
1	カナダ (ドイツ)	IS80004-1:2023 ed.1	Nanotechnologies –Vocabulary – Part 1: Core vocabulary ※以前の TS 8004-1、80004-2、80004-4、80004-11 を統合

表 2-3 発行された技術仕様

WG	提案国	技術仕様番号	技術仕様名
5	ANF	ISO/TS 4971:2023 ed.1	Nanotechnologies – Performance evaluation of nanosuspensions containing clay nanoplates for quorum quenching
3	イラン	ISO/TS 4988:2022 ed.1	Nanotechnologies – Bioavailability assessment of manufactured nanomaterials in an aquatic environment using Tetrahymena sp.
3	中国	ISO/TS 5094:2023	Nanotechnologies – Assessment of peroxidase-like activity of metal and metal oxide nanoparticles
3	南アフリカ・韓	ISO/TS 5387:2023 ed.1	Nanotechnologies — Lung burden mass measurement of nanomaterials for inhalation toxicity tests
3	韓国	ISO/TS 7833:2024 ed.1	Nanotechnologies — Extraction method of nanomaterials from lung tissue by proteinase K digestion

WG	提案国	技術仕様番号	技術仕様名
5	イラン	ISO/TS 10683:2023 ed.1	Nanotechnologies – Superhydrophobic surfaces and coatings: characteristics and performance assessment
2	日・米	ISO/TS 10797:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Characterization of single-wall carbon nanotubes using transmission electron microscopy
2	米国	ISO/TS 10798:2011 ed.1	Nanotechnologies -- Characterization of single-wall carbon nanotubes using scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectrometry analysis
2	日本	ISO/TS 10867:2019 ed.2	Nanotechnologies -- Characterization of single-wall carbon nanotubes using near infrared photoluminescence spectroscopy
5	イラン	ISO/TS 10818:2023 ed.1	Nanotechnologies – Textiles containing nanomaterials and nanostructures – Superhydrophobic characteristics and durability assessment
2	日本	ISO/TS 10868:2017 ed.2	Nanotechnologies -- Characterization of single-wall carbon nanotubes using ultraviolet-visible-near infrared (UV-Vis-NIR) absorption spectroscopy
2	日本	ISO/TS 11251:2019 ed.2	Nanotechnologies -- Characterization of volatile components in single-wall carbon nanotube samples using evolved gas analysis/gas chromatograph-mass spectrometry
2	米・韓	ISO/TS 11308:2020 ed.2	Nanotechnologies -- Characterization of carbon nanotubes samples using thermogravimetric analysis
2	韓国	ISO/TS 11888:2017 ed.2	Nanotechnologies -- Characterization of multiwall carbon nanotubes -- Mesoscopic shape factors
4	中国	ISO/TS 11931:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Nanoscale calcium carbonate in powder form -- Characteristics and measurement
4	中国	ISO/TS 11937:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Nanoscale titanium dioxide in powder form -- Characteristics and measurement
2	ドイツ	ISO/TS 12025:2021 ed.2	Nanomaterials -- Quantification of nano-object release from powders by generation of aerosols
4	英国	ISO/TS 12805:2011 ed.1	Nanotechnologies -- Materials specifications -- Guidance on specifying nano-objects
3	英国	ISO/TS 12901-1:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 1: Principles and approaches
3	英国	ISO/TS 12901-2:2024 ed.2	Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 2: Use of the control banding approach
2	中国	ISO/TS 13278:2017 ed.2	Nanotechnologies -- Determination of elemental impurities in samples of carbon nanotubes using inductively coupled plasma mass spectrometry
3	韓・米	ISO/TS 13329:2024 ed.1	Nanomaterials — Preparation of safety data sheets (SDS)

WG	提案国	技術仕様番号	技術仕様名
3	CEN/TC352	ISO/TS 13830:2013 ed.1	Nanotechnologies – Guidance on voluntary labelling for consumer products containing manufactured nano-objects
3	韓国	ISO/TS 14101:2012 ed.1	Surface characterization of gold nanoparticles for nanomaterial specific toxicity screening: FT-IR method
2	日本	ISO/TS 16195:2018 ed.2	Nanotechnologies – Specification for developing representative test materials consisting of nano-objects in dry powder form
3	イラン	ISO/TS 16550:2014 ed.1	Nanotechnologies -- Determination of silver nanoparticles potency by release of muramic acid from Staphylococcus aureus
2	中国	ISO/TS 17466:2015 ed.1	Use of UV-Vis absorption spectroscopy in the characterization of cadmium chalcogenide colloidal quantum dots
1	イラン	ISO/TS 18110:2015 ed.1	Nanotechnologies -- Vocabularies for science、technology and innovation indicators
3	韓国	ISO/TS 18827:2017 ed.1	Electron spin resonance (ESR) as a method for measuring reactive oxygen species (ROS) generated by metal oxide nanomaterials
3	米国	ISO/TS 19006 : 2016 ed.1	Nanotechnologies – 5-(and 6)-Chloromethoxy-2',7'-Dichlorodihydrofluorescein diacetate (CM-H2DCF-DA) assay for evaluating nanoparticle-induced intracellular reactive oxygen species (ROS) production in RAW 264.7 macrophage cell mice
2	オランダ・英	ISO/TS 19590 : 2024 ed.2	Nanotechnologies —Size distribution and concentration of inorganic nanoparticles in aqueous media via single particle inductively coupled plasma mass spectrometry
4	インド	ISO/TS 19807-1:2019 ed.1	Nanotechnologies – Magnetic nanomaterials – Part 1: Specification of characteristics and measurement methods for layered clay nanomaterials
4	中国	ISO/TS 19807-2: 2021 ed.1	Nanotechnologies – Clay nanomaterials – Part 2: Specification of characteristics and measurements methods for nanostructured magnetic beads for nucleic acid extraction
4	中国	ISO/TS 19808:2020 ed.1	Nanotechnologies – Carbon nanotube suspensions – Specification of characteristics and measurement methods
1	米国	ISO/TS 20477 : 2023 ed.2	Nanotechnologies —Vocabulary for cellulose nanomaterial
4	韓国	ISO/TS 20660 : 2019 ed.1	Nanotechnologies – Antibacterial silver nanoparticles – Specification of characteristics and measurement methods
3	イラン・韓	ISO/TS 20787 : 2017 ed.1	Nanotechnologies – Aquatic toxicity assessment of manufactured nanomaterials in saltwater lakes using Artemia sp. Nauplii
4	イラン	ISO/TS 21236-1:2019 ed.1	Nanotechnologies – Clay nanomaterials – Part1: Specification of characteristics and measurement methods for layered clay nanomaterials
4	日本	ISO/TS 21236-2:2021 ed.1	Nanotechnologies – Clay nanomaterials – Part2: Specification of characteristics and measurement for clay nanoplates used for gas barrier film applications
4	イラン	ISO/TS 21237 : 2020 ed.1	Nanotechnologies – Air filter media containing polymeric nanofibres – Specification of characteristics and

WG	提案国	技術仕様番号	技術仕様名
			measurement methods
2	日本	ISO/TS 21346 : 2021 ed.1	Nanotechnologies – Characterization of individualized cellulose nanofibril samples
2	英国	ISO/TS 21356-1:2021 ed.1	Nanotechnologies – Structural characterization of graphene – Part 1: Graphene from powders and dispersions
2	米国	ISO/TS 21361 : 2019 ed.1	Nanotechnologies – Method to quantify air concentrations of carbon black and amorphous silica in the nanoparticle size range in a mixed dust manufacturing environment
2	日本	ISO/TS 21362 : 2018 ed.1	Nanotechnologies – Analysis of nano-objects using asymmetrical-flow and centrifugal field-flow fractionation
4	韓国	ISO/TS 21412 : 2020 ed.1	Nanotechnologies – Nano-object-assembled layers for electrochemical bio-sensing applications – Specification of characteristics and measurement methods
3	南アフリカ	ISO/TS 21633: 2021 ed.1	Label-free impedance technology to assess the toxicity of nanomaterials in Vitro
4	イラン	ISO/TS 21975 : 2020 ed.1	Nanotechnologies – Polymeric nanocomposite films for food packaging with barrier properties – Specification of characteristics and measurements methods
3	韓国	ISO/TS 22082 : 2020 ed.1	Nanotechnologies – Assessment of nanomaterial toxicity using dechorinated zebrafish embryo
2	カナダ	ISO/TS 22292 : 2021 ed.1	Nanotechnologies – 3D image reconstruction of rod-supported nano-objects using transmission electron microscopy
4	日本	ISO/TS 22298:2024 ed.1	Nanotechnologies — Silica nanomaterials — Specification of characteristics and measurement methods for silica with ordered nanopore array (SONA)
3	日本	ISO/TS 23034: 2021 ed.1	Method to estimate cellular uptake of carbon nanomaterials using optical absorption
2	カナダ	ISO/TS 23151:2021 ed.1	Nanotechnologies – Particle size distribution for cellulose nanocrystals
2	英国	ISO/TS 23302: 2021 ed.1	Nanotechnologies – Guidance on measurands for characterizing nano-objects and materials that contain them
2	英国	ISO/TS 21357: 2022 ed.1	Nanotechnologies – Evaluation of the mean size of nano-objects in liquid dispersions by static multiple light scattering (SMLS)
2	カナダ	ISO/TS 23361:2024 ed.1	Nanotechnologies — Crystallinity of cellulose nanomaterials by powder X-ray diffraction (Rietveld analysis)
4	中国	ISO/TS 23362 : 2021 ed.1	Nanotechnologies – Nanostructured porous alumina as catalyst support for vehicle exhaust emission control — Specification of characteristics and measurement methods
5	日本	ISO/TS 23366 : 2023 ed.1	Nanotechnologies – Performance evaluation requirements for quantifying biomolecules using fluorescent nanoparticles in immunohistochemistry
5	韓国	ISO/TS 23367-1:2022 ed.1	Nanotechnologies – Performance characteristics of nanosensors for chemical and biomolecule detection – Part 1: Detection performance
3	イラン	ISO/TS 23459 : 2021	Nanotechnologies – Assessment of protein secondary structure during an interaction with nanomaterials using ultraviolet circular

WG	提案国	技術仕様番号	技術仕様名
			dichroism
5	イラン	ISO/TS 23650:2021	Nanotechnologies – Evaluation of the antimicrobial performance of textiles containing manufactured nanomaterials
2	日本	ISO/TS 23878:2024 ed.1	Nanotechnologies — Positron annihilation lifetime measurement for nanopore evaluation in materials
2	英国	ISO/TS 24672 : 2023 ed.1	Nanotechnologies – Guidance on the measurement of nanoparticle number concentration
2	IEC/TC113	IEC/TS 62607-2-1:2012 ed.1	Nanomanufacturing – Key control characteristics – Part2-1: Carbon Nanotubes materials - Film resistance
2	IEC/TC113	IEC/TS 62622:2012 ed.1	Artificial gratings used in nanotechnology -- Description and measurement of dimensional quality parameters
2	中国	ISO/TS 23690:2023 ed1	Nanotechnologies – Multiwall carbon nanotubes – Determination of amorphous carbon content by thermogravimetric analysis
1	日本(米国)	ISO/TS 80004-3:2020 ed.2	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 3: Carbon nano-objects
1	英国	ISO/TS 80004-5:2011 ed.1	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 5: Nano/bio interface
1	英国	ISO/TS 80004-6:2021 ed.2	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 6: Nano-object characterization
1	英国	ISO/TS 80004-7:2011 ed.1	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 7: Diagnostics and therapeutics for healthcare
1	米国	ISO/TS 80004-8:2020 ed.2	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 8: Nanomanufacturing processes
1	IEC/TC113	ISO/TS 80004-9:2017 ed.1	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 9: Nano-enabled electrotechnical products and systems
1	ロシア	ISO/TS 80004-12:2016 ed.1	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 12: Quantum phenomena in nanotechnology
1	英国	ISO/TS 80004-13:2024 ed.2	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 13: Graphene and other two-dimensional (2D) materials

表 2-4 発行された技術レポート

WG	提案国	技術レポート番号	技術レポート名
2	日本	ISO/TR 10929:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Characterization of multiwall carbon nanotube (MWCNT) samples
1	イラン	ISO/TR 11360:2010 ed.1	Nanotechnologies -- Methodology for the classification and categorization of nanomaterials
-	CEN/TC352	ISO/TR 11811:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Guidance on methods for nano- and microtribology measurements
1	カナダ	ISO/TR 12802:2010 ed.1	Nanotechnologies -- Model taxonomic framework for use in developing vocabularies -- Core concepts
3	米国	ISO/TR 12885:2018	Nanotechnologies -- Health and safety practices in occupational settings

WG	提案国	技術レポート 番号	技術レポート名
		ed.2	
3	米国	ISO/TR 13014:2012 ed.1	Nanotechnologies -- Guidance on physico-chemical characterization of engineered nanoscale materials for toxicologic assessment
3	米国	ISO/TR 13121:2011 ed.1	Nanotechnologies -- Nanomaterial risk evaluation
1	米・加	ISO/TR 14786:2014 ed.1	Nanotechnologies -- Considerations for the development of chemical nomenclature for selected nano-objects
3	米国	ISO/TR 16196:2016 ed.1	Nanotechnologies -- Compilation and description of sample preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials
3	米国	ISO/TR 16197:2014 ed.1	Nanotechnologies -- Compilation and description of toxicological screening methods for manufactured nanomaterials
1	米国	ISO/TR 17302:2015 ed.1	Nanotechnologies -- Framework for identifying vocabulary development for nanotechnology applications in human healthcare
2	米国	ISO/TR 18196:2016 ed.1	Nanotechnologies Measurement technique matrix for the characterization of nano-objects
1	英国	ISO/TR 18401:2017 ed.1	Nanotechnologies -- Plain language explanation of selected terms from the ISO/IEC 80004 series
3	米国	ISO/TR 18637:2016 ed.1	Nanotechnologies -- Overview of available frameworks for the development of occupational exposure limits and bands for nano-objects and their aggregates and agglomerated (NOAAs)
3	南アフリカ	ISO/TR 19057:2017 ed.1	Nanotechnologies -- Use and application of acellular in vitro tests and methodologies to assess nanomaterial biodegradability
3	韓国	ISO/TR 19601:2017 ed.1	Nanotechnologies -- Aerosol generation for air exposure studies of nano-objects and their aggregated and agglomerates (NOAA)
2	カナダ	ISO/TR 19716:2016 ed.1	Nanotechnologies -- Characterization of cellulose nanocrystals
2	米・韓	ISO/TR 19733:2019 ed.1	Nanotechnologies -- Matrix of properties and measurement techniques for graphene and related two-dimensional (2D) materials
2	シンガポール	ISO/TR 20489:2018 ed.1	Nanotechnologies -- Sample preparation for the characterization of metal and metal-oxide nano-objects in water samples
3	米国	ISO/TR 21386:2019 ed.1	Nanotechnologies -- Considerations for the measurement of nano-objects and their aggregates and agglomerates (NOAA) in environmental matrices
3	米国	ISO/TR 21624:2020 ed.1	Nanotechnologies -- Considerations for in vitro studies of airborne nano-object and their aggregates and agglomerates (NOAA)
3	オランダ	ISO/TR 22019:2019 ed.1	Nanotechnologies -- Considerations for performing toxicokinetic studies with nanomaterials
3	米・加	ISO/TR 22293:2021 ed.1	Evaluation of methods for assessing the release of nanomaterials from commercial, nanomaterials-containing polymer composites
3	韓国	ISO/TR 22455:2021 ed.1	High throughput screening method for nanoparticles toxicity using 3D cells

WG	提案国	技術レポート 番号	技術レポート名
3	韓・南ア フリカ	ISO/TR 23463: 2022 ed.1	Nanotechnologies — Characterization of carbon nanotube and carbon nanofiber aerosols in relation to inhalation toxicity tests
5	韓国	ISO/TR 23652:2024 ed.1	Nanotechnologies — Considerations for radioisotope labelling methods of nanomaterials for performance evaluation
2	日本	IEC/TR 63258:2021 ed.1	Nanotechnologies — Measurement of film thickness of nanomaterials by using ellipsometry

表 2-5 作業中の規格

WG	提案国	標準番号	標準名	ステータス
3	米・韓	ISO/DIS 4962	Nanotechnologies – In vitro nanoparticle phototoxicity assay	開発中
2	米国	ISO/AWI 11308	Nanotechnologies – Characterization of carbon nanotube samples using thermogravimetric analysis	開発中
2	英国	IOS/AWI 21356-1	Nanotechnologies – Structural characterization of graphene – Part 1: Graphene from powders and dispersions	開発中
2	日・米	ISO/DIS 21362	Nanotechnologies – Analysis of nano-objects using asymmetrical-flow and centrifugal field-flow fractionation	開発中

表 2-6 作業中の技術仕様

WG	提案国	標準番号	標準名	ステータス
3	マレーシア	ISO/AWI TS 4963	Nanotechnologies – Radiotelemetry-spectral-echocardiography based real-time surveillance protocol for in vivo toxicity detection and monitoring of engineered nanomaterials (ENM)	開発中
4	中国	ISO/PWI 4966	Nanotechnologies – Nanostructured porous silica microparticles for chromatography	開発中
3	米国	ISO/PWI TS 5265	Nanotechnologies – Method for characterizing and quantifying nanomaterials released from wood products	準備中
1	米国	ISO/AWI TS 5341	Nanotechnologies – Nomenclature – part 1: General nomenclature	開発中
3	日本	ISO/PWI TS 7666	Evaluation method for chronic inhalation toxicity based on lung burden of nanomaterials	準備中
4	米国	ISO/AWI 9651	Nanotechnologies – Classification framework for commercial graphene	開発中
2	米国	ISO/AWI 11308	Nanotechnologies – Characterization of carbon nanotube samples using thermogravimetric analysis	開発中
3	イラン	ISO/CD TS 11353	Nanotechnologies – Test method for detection of nano-object release from respiratory masks media under different working conditions	開発中
3	韓国	ISO/AWI TS 12769	Nanotechnologies – Toxicity assessment of manufactured nanomaterials in solid using plant <i>Arabidopsis thaliana</i>	開発中

WG	提案国	標準番号	標準名	ステータス
3	マレーシア・コロンビア	ISO/CD TS 12901-2	Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 2: Use of the control banding approach	開発中
4	日本	ISO/NP 12948	Nanotechnologies — Nanocomposite materials for insulating – Specification of characteristics and measurement methods	開発中
3	韓国	ISO/NP TS 13013	An optimized bronchoalveolar lavage fluid analysis method in inhalation toxicity studies of nanomaterials	NP 投票中
3	米国	ISO/AWI TS 13121	Nanotechnologies – Nanomaterial risk evaluation	開発中
3	韓国 (米国)	ISO/DTS 13329	Nanomaterials – Preparation of material safety data sheet (MSDS)	開発中
2	米国	ISO/AWI TS 18196	Nanotechnologies — Measurement technique matrix for the characterization of nano-objects	開発中
1	米国	ISO/PWI TS 19255	Nanotechnologies – Vocabulary – Innovations in materials and technology	準備中
2	英国	ISO/AWI TS 20510	Guidelines to use synthetic biological reference materials for nanoscale imaging by electron microscopy for life sciences and clinical diagnostics	開発中
2	英国	ISO/AWI TS 21356-2	Nanotechnologies – Structural characterization of graphene – Part 2: Chemical vapour deposition (CVD) grown graphene	開発中
2	米国	ISO/AWI TS 21361	Nanotechnologies – Method to quantify air concentrations of carbon black and amorphous silica in the nanoparticle size range in a mixed dust manufacturing environment	開発中
3	日本	ISO/AWI TS 21497	Method for the removal of carbon nanomaterials from wastewater using hypochlorite	開発中
2	ドイツ	ISO/PWI TS 21551	Nanotechnologies – Methods for sample preparation for particle size measurements by electron microscopy methods and atomic force microscopy	準備中
2	英・中	ISO/CD TS 23359	Nanotechnologies – Chemical characterization of graphene in powders and suspensions	開発中
5	米国	ISO/PWI TS 23367-2	Nanotechnologies – performance characteristics of nanosensors for chemical and biomolecule detection – Part 2 Analytic performance	準備中
2	中国	ISO/AWI TS 23879	Nanotechnologies – Structural characterization of graphene oxide flakes: thickness and lateral size measurement using AFM and SEM	開発中
5	韓国	ISO/PWI TS 24867	Nanotechnologies – Evaluation of reusability of the respiratory mask containing nanofiber filter	準備中
2	韓国	ISO/PWI TS 24868	Defect analysis of single walled carbon nanotubes based on photoluminescence characteristics	準備中
5	韓国	ISO/PWI TS 24911	Nanotechnologies – Performance evaluation of SERS substrate containing nanostructure	準備中
4	イラン	ISO/TS 25255	Nanotechnologies – Nano-emulsions – Specifications of core characteristics and measurement methods	開発中
1	米国	ISO/AWI TS 80004-12	Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 12: Quantum phenomena in nanotechnology	開発中

表 2-7 提案準備中の規格

WG	提案国	標準番号	標準名	ステータス
2	米国	ISO/PWI 3181	Nanotechnologies – Total and free drug quantitation in doxorubicin hydrochloride liposomal formulations	準備中
2	米国	ISO/PWI 17530	Measurement of polyaromatics and other surface organic contaminants in carbon nanomaterials using Soxhlet extraction, UV-Vis, and GC/MS	準備中
2	カナダ・ドイツ	ISO/PWI 19257	Nanotechnologies – Characterization and quantification of functional groups and coatings on nano-objects	準備中
3	韓国	ISO/PWI 21523	Nanotechnologies – Characterization of biotransformed metal oxide nanomaterials in organs	準備中
3	米国	ISO/PWI 24864	Safety assessment of nanomaterials for use as fertilizers in agriculture	準備中
3	韓・南アフリカ	ISO/PWI 25324	Nanomaterials cytotoxicity measurement by lysosomal membrane permeabilization (LMP) assessment	準備中
4	イラン	ISO/PWI 20124	Nanotechnologies – Hard nanocoatings: Specifications of characteristics and measurement methods	準備中
4	日本	ISO/PWI 25400	Specifications of characteristics and measurement methods of the zeolite membranes used for separation applications	準備中
4	イラン	ISO/PWI 25401	Nanotechnologies – Zinc oxide nanoparticles for cosmetic application – Specifications of characteristic and measurement methods	準備中
5	韓国	ISO/PWI 23653	Nanotechnologies – Experimental considerations when evaluating nanoparticle performance of cellular uptake	準備中
5	韓国	ISO/PWI 25402	Nanotechnologies – Reliability evaluation of antiviral activity on non-porous nanocoated surfaces	準備中

1) 2023-2024 年に発行された規格の概要

① ナノテクに関する規格の修正と更新

ナノテク国際標準化ニューズレター[2024 特別号]に報告されているように、2023 年 9 月以降に更新あるいは新たに設置された規格は、用語と命名法(JWG1)関連で 1、計測と特性評価(JWG2)関連で 3、健康・安全・環境(WG3)関連で 3、材料規格(WG4)関連で 1、製品と応用(WG5)関連で 1 の合計 9 件である。

- ISO/TS 4958: 2024 ed.1, Nanotechnologies – Liposomes terminology
- ISO/TS 19590: 2024 ed.2, Nanotechnologies – Characterization of nano-objects using single particle inductivity coupled plasma mass spectrometry
- ISO/TS 24672: 2023 ed.1, nanotechnologies – Guidance on the measurement of nanoparticle number concentration
- ISO/TS 23878: 2024 ed.1 Nanotechnologies – Positron annihilation lifetime measurement

for nanopore evaluation in materials

- ISO/TS 12901-1: 2024 ed.2, Nanotechnologies – Occupational risk management applied to engineered nanomaterials – Part 1: Principles and approaches
- ISO/TS 5387: 2023 ed.1, Nanotechnologies: Lung burden measurement of nanomaterials for inhalation toxicity studies
- ISO/TS 7833: 2024 ed.1, Extraction method of nanomaterials from organs by the proteinase K digestion
- ISO/TS 22298: 2024 ed.1, Nanotechnologies – Silica nanomaterials – Specifications of characteristics and measurement methods for nanostructured porous silica sample with ordered nanopore array
- ISO/TR 23652: 2024 ed.1, Nanotechnologies – Considerations for radiolabelling methods of nanomaterials for performance evaluation

② 各 WG の活動状況 ¹⁰⁹

ISO/TC229 には、JWG1、2、WG3~5 の 5 つの作業グループが活動を行っている。

JWG1 は用語と命名法に関する作業グループであり、国や地域、業界によって異なる場合のある用語と定義を統一することを趣旨としている。現在は 80004 シリーズの改訂作業と統合作業及び統合方法の議論が継続して行われている。また、他の WG から提案された用語についても定義等が継続して行われている。さらに、ナノテクノロジー用語の命名法について、新規作業項目が承認され、議論が本格化する状況である。そのほか、**Advanced Material** などについて PWI ステージでの議論が始まっており、新規の用語企画開発も進められる予定である。また、ナノテクノロジー用語の命名法についても開発が開始されており、ナノテクノロジーの広範な応用分野における用語と定義の標準化にも対応が進むと考えられている。

JWG2 は計測と特性評価に関する作業グループで、実用化により社会に流通し始めたナノ材料特性の計測標準や規格開発(グラフェン、セルロース、ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム、ソックスレー抽出、などを根拠)を進めている。また、凝結体と凝集体に関する計測の技術検討を **Study Group** により行っている。

WG3 は健康・安全・環境関連を扱う作業グループであり、ナノ材料が市場に流通されていく中で、適切に使用され環境も含めて健康や安全に問題が起きないようにすることを目指している。欧州等は REACH 等の規制に活用できるものを望んでいる。毒性評価法等では OECD と重複する部分もあるが、OECD では制定するまで時間がかかることから、早期で規格化を進め OECD へ提供していくことも目指している。現在は、規格化の活動領域を、①ナノ材料への職業曝露を管理する方法、②ナノ材料の毒性/危険可能性の相対的評価及び毒性スクリーニングのための評価方法、③ナノ材料の環境にやさしい使用のための規格、④ナノ材料製品の製品安全保証方法、⑤健康安全及び環境に関する一般規格、の 5 つに分類し、各国の有する知見に基づき、各国から提案されるものの規格化を行っている。一部の国は、

¹⁰⁹ ナノテク国際標準化ニューズレター[2024 特別号]

自らの製品や評価方法を正当化することを目的として提案・規格化を進めている。今後は、こうした作業を継続しつつ、欧州での規制に活用されるものも含めて、5 領域それぞれから出されている規格候補に対して、参加国からの提案を待って規格化を進めていくこととされている。以下に、各①～⑤の領域について出されている規格候補を示す。

①. ナノ材料への職業曝露を管理する方法

- 空気中のナノ材料の測定の概略
- 特性評価と定量化のための気体中の捕集法
- 校正用の参照エアロゾルの作成法
- 空気中の繊維状及び非繊維状粒子の CNT の測定
- ナノ材料の管理の有効性チェックの規格(データ収集を含め)
- ナノ材料のリスク評価調査(労働現場のどこで標準が必要かを判断)
- ナノ複合材のライフサイクル(ナノ放出)の調査
- 研究所に対するガイダンス
- 輸送と取扱いを含めた緊急時の行動の詳細のガイダンス

②. ナノ材料の毒性/危険可能性の相対的評価及び毒性スクリーニングのための評価方法

- 国際がん研究所/ナノテクノロジー物性研究所での *in vitro* 分析の評価(ISO10933-5を活用した)(OECD PG17 の試験室間評価を参照)
- リスク評価における毒性データの使用、「ナノ材料の毒性の種間変動性」OECD WPMN ナノ材料のリスク評価・規制制度に関するプログラム(SGAP)
- 動物モデルを用いた肺に対するナノ粒子の影響評価法の標準化

③. ナノ材料の環境にやさしい使用のための規格

- 超微粒子の空気中の移動、効果測定
- 水中移動(海、川、飲用)
- 分解速度測定法
- 生体内蓄積と生物濃縮の評価
- 溶解、拡散、堆積、吸着の評価
- 環境毒性のエンドポイント
- ナノ材料の生態での水生生物に対する毒性評価
- 植物に対する影響評価
- 製造ナノ物体の製造及び処理からの廃棄物の管理及び処分のためのガイドライン(CEN/TC352 の可能性)

④. ナノ材料製品の製品安全保証方法

- 異なる構成材中のナノ材料の決定方法、ILSI ナノ放出食品
- 製品からの放出を決定する方法、ILSI ナノ放出食品
- 経口曝露(ナノ及び食品)の考慮事項に関するガイドライン(EU ガイダンス、NanoRelease)
- 経皮曝露(ナノ及び化粧品)の考慮事項に関するガイドライン(EU ガイダンス)

- ・ ライフサイクル中の環境へのナノ材料放出:ナノ材料修飾及び未修飾の放出経路の包括的なシステムのリスト
 - ・ ナノ材料に特有の **LCA** の側面に関するガイドライン(**CEN/TC352** の可能性)
- ⑤. 健康安全及び環境に関する一般規格
- ・ ナノ材料含有製品の取扱いによる放出評価法
 - ・ 異なる製造ナノ材料の製品識別
 - ・ 製造ナノ粒子と他のナノスケール実在物の基本形態と純度のガイド
 - ・ ナノ物体を含有する粉体(輸送、取扱い、貯蔵)の爆発性と引火性に関する評価手順のガイドライン(**CEN/TC352** の可能性)
 - ・ 複雑な構成材中のナノ物体の検出と識別に関するガイダンス(**CEN/TC352** の可能性)

WG4 は材料規格関連の作業グループであり、材料特性にのみ関わる規格作成からナノを起源とする機能を有する材料規格まで広範囲に取り組んでいる。材料の分野としては、粉体、液体分散系、ファイバー、中間材料などが含まれる。また、ナノ材料を含む複合材料にも取り組み始めている。なお、ナノ材料の規定には、材料の特性(成分、粒径など)と、ナノにより可能となる機能(工学的、熱的、電気的、流体的、磁性的、表面科学的、生物学的、化学的など)が必要であるが、現状ではこの材料特性とナノ機能との関係が明確でない場合が多い。また、ナノ機能についても産業上あるいは市場的意味を持たなければ規格化する意味を持たない。そのため、本 **WG** では、材料機能の持つ市場的価値、ひいてはそれを規定する規格の価値を評価あるいは予測しながら規格化していくべきであるとの考えのもと、規格記述に当たっては、材料の規定に必要な特性を指定すること、そのための測定法を指定することに限定し、特性の定義や測定法の内容はもっぱら該当する規格を引用することとしている。今後は、日本が優位性を持つ材料製品に関する規格開発に積極的取り組む方針であり、試験所指定・製品認証などの標準化サービスの実施も見据えた規格文書を検討する方針としている。

WG5 は製品と応用に関連する作業グループで、これまでに、布地の抗菌性性能評価、ナノセンサー、蛍光ナノ粒子を用いたバイオ分子の定量(日本提案)、の国際標準が出版されている。そのほか、呼吸用マスクの再利用性の評価や、ナノセンサーのパート2、非多孔性ナノコーティング表面における抗ウイルス活性の信頼性評価が新規提案として検討が進められている。今後も、ナノ技術を使った様々な製品・サービスの性能評価標準の開発提案がなされるものと考えられている。

(2) **WG3(健康・環境・安全関連)の動向**

WG3 は、環境・安全・衛生関連の **WG** である。2024 年 4 月にはブラジルのサンパウロで中間会合が開かれ、10 月にはカナダのカルガリーで総会が開催された。**WG3** の会議には米国、韓国、イラン、英国、南アフリカ、中国、日本など 7 か国程度が参加した。

1) プロジェクトの進行状況

現在 **WG3** では 12 のプロジェクトが進行中であるが、このうち日本提案 1 件を含む 7 件の **PG** が総会で議論された。うち 1 件は改訂作業であった。

General meeting では、サンパウロ中間会合のレポートの承認、WG3 の各プロジェクトのアップデート報告、WG strategy SG における WG3 ロードマップのアップデートについての SG 議長からの報告が行われた。また、Potential NWIPs について 3 件のプレゼンテーションが行われた。3 件のプレゼンテーションは、それぞれ、①マクロファージ貧食アッセイによる免疫系疾患に対するナノ材料の影響評価に関する提案(韓国提案)、②ナノ粒子の毒性に対する陽性対照と陰性対照の提案、Polyethyleneimine をコーティングした金ナノ粒子を陽性対照とし Polyethylene glycol をコーティングした金ナノ粒子を陰性対照とする提案(韓国と米国の共同提案)、③繊維製品からのナノ材料の曝露の調査に関する提案(米国提案)、であった。①はカーボンブラック、酸化亜鉛、還元型酸化グラフェンを対象としている。また、③については、科学的現状、データギャップ、将来的な繊維基準について議論が予定されている。

WG3 Strategy SG meeting では、ナノプラスチックのテスト物質の必要性が議論された。

PG7(ISO/AWI TS 13121 Nanotechnologies — Nanomaterial risk evaluation)は、米国提案のプロジェクトで、改定作業が継続して行われている。

PG34 (ISO/AWI 4962 : Nanotechnologies – In vitro nanoparticle phototoxicity assay)は米国と韓国の共同提案プロジェクトで、in vitro でのナノ粒子の光毒性の測定法に関するもので、96 ウェルプレートに培養細胞を植え、NP を投与後、UVA を照射することで光毒性を評価する。2024 年 1 月に行われた DIS 投票に寄せられたコメントの解決が行われた。DIS コメント解決を受け、FDIS 登録に向けて文書を提出する予定である。

PG40(ISO/PWI TS 7666.2 : Evaluation method for chronic inhalation toxicity based on lung burden)は日本からの提案プロジェクトである。ナノ材料の肺負荷を基にした慢性吸入毒性の評価方法である。2020 年総会の WG3 の general meeting においてプレゼンテーションを行い、2021 年 4 月を期限として投票が行われ、承認され、PWI 登録された。2022 年に実施した NWIP 投票において承認多数であったが、エキスパートのノミネートが 2 か国であり、規定数に達しなかった。本会議では、NWIP 投票で寄せられたコメントの解決を行うとともに、再度アップデートしたプロジェクトの概要説明を行い、質疑応答を行った。タイトルについての変更が行われ、「Evaluation method of long-term lung response to intermitted (whole body) inhalation exposure protocol」への変更が予定されている。また、エキスパートの募集を再度行った。エキスパートを募り、ドラフトをアップデートした上で、3 回目の NWIP 投票に進むことになる。

PG42(ISO/ TS 11353 Nanotechnologies - Test method for detection of nano-object release from respiratory masks media under different working conditions)は、イラン提案のプロジェクトで、ナノオブジェクトを織り込んだマスクからのナノオブジェクトの放出の決定方法に関するもので、2021 年に NWIP として承認された。本会議では、CD consultation 時のコメント解決が行われた。コメントの多くに対しては議論済みということで変更はされなかった。

PG 43(ISO/AWI TS 12769 – Nanotechnologies – Toxicity assessment of manufactured nanomaterials in soils using plant Arabidopsis thaliana)は、韓国提案のプロジェクトで、土壌中のナノ材料の毒性のシロイヌナズナ(Arabidopsis thaliana)による評価方法に関するものである。2023 年 11 月のベルリン総会においてコメント解決を行い、CD を作成しコメントを募ることが合意された。2024 年 3 月

末までに 17 件のコメントが寄せられた。また、タイトルが「Toxicity assessment～」から「Phytotoxicity assessment～」に変更されている。今回の改定をドラフトに反映させるとともに、さらにコメント募り、ドラフトを完成させる予定である。

PG 46 (ISO/PWI 24864- Safety assessment of nanomaterials for use as fertilizers in agriculture) は米国提案のプロジェクトで、農業における肥料としてのナノ材料の安全性評価に関するもので、米国においては、肥料へのナノ材料の使用が増加しているが、毒性評価が十分に行われておらず、評価方法も確立していないということで提案されたものである。本会議は PWI 投票で承認後の第 1 回会議であった。会議では、提案の背景と内容の説明があり、農業分野での肥料に関連する 3 つの規格「Efficiency of nano fertilizers」「Safety for humans」「Safety for environment」の 1 つ(本提案は 2 番目)として提案すること、残りの 2 つについても将来的にプロジェクト提案したいとの意向が示された。

(3) AdMa 関連

AdMa に関しては、JWG1 に「Advanced and emerging materials」と称する study group が 2020 年に設置され、AdMa の中でもナノテクに関する用語に関する議論が行われている。本 study group では、AdMa の捉え方や定義について外部の専門家からも広く意見を収集しながら活発な議論が進められている。JWG1 における会議においても、サーベイによせられた多様な意見や提案のレビューが行われている。会議では、ISO の専門家は「材料」の観点から AdMa を捉える節があるが、外部のステークホルダーは「技術」の観点から AdMa の用語を捉えるために、異なる定義になることが示唆されている。現段階では、以下のような AdMa の定義が提案されているが、今後も内外のステークホルダーからサーベイ等を通じて意見や提案を収集していく予定が示されている。

- Materials that enable or are produced from new technologies
- Material that exhibit properties enabling improved performance of products or processes over conventional materials for a given use

また、ANSI のチームが 2022 年 5 月までに会合を開き、AdMa に関連する用語の定義づけを行うことの潜在的ニーズと、AdMa 及び関連用語の使用を明確にするための方針が検討されている。AdMa の定義ドラフト文書が ANSI の確認を経て TC229 に JWG1 の PG23 (ISO/PWI 19255 Advanced Materials) として提案されている。

3. OECD/WPMN (Working Party on Manufactured Nanomaterials)

3.1. OECD WPMN 関連会合等

(1) WPMN24 会合

WPMN24 会合が 2024 年 6 月 26-28 日に対面及びオンラインのハイブリッド形式で開催された。
アジェンダを以下表 3-1 に示す。

表 3-1 WPMN24 のアジェンダ

Agenda Item	議題 及び 対処方針
1	Welcome and Adoption of the draft agenda Action: For adoption
2	Approval of the draft summary record of WPMN-23 Action(s): For adoption
3	Secretariat Report Action(s): For Information
4	Development of the draft report on the implementation, dissemination, and continued relevance of the OECD Recommendation on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials Action requested: For information
5	Advanced Materials to support UN SDGs Action: For discussion
6	Developments in Member countries relevant to the WPMN Programme of Work: Tour de Table Action: For information and agreement on the next steps
	Steering Group on Safe(r) and Sustainable Innovation Approach (SSIA)
7	SSIA Progress report since WPMN23 Action: For information
8	Report on SbD Tools, frameworks and platforms Action required: For approval.
9	Trusted Environments: Developing tools to facilitate their establishment. Action required: For discussion and agreement on the next steps
10	SSIA Next steps Action required: For discussion and agreement on the next steps
	Steering Group on Advanced Materials (SG AdMa)
11	Advanced Materials: Progress report Action: For discussion and agreement on the next steps
12	Report on Advanced Materials Case Studies Action: For information and agreement on the next steps
13	Progress report and proposed next steps Action: For information and discussion
	Steering Group on Testing Assessment / Guidelines (SG TA)
14	Guidance on Sample Preparation and Dosimetry Action: For agreement on the next steps
15	Guidance on Grouping of Chemicals: Section 6.9 Action: For discussion, feedback, and agreement on the next steps
16	Other relevant on-going activities outside the steering group Action: For information and agreement on the next steps a. EC-JRC activity on Global Regulatory Definitions of nanomaterials b. Support of Test Guideline development by NanoHarmony and the Malta Initiative
17	Progress report and next steps

Agenda Item	議題 及び 対処方針
	Action: For information and agreement on the next steps
	Steering Group on Exposure (SG 8)
18	Guidance on Consumer Exposure Models/Tools for Manufactured Nanomaterials and Advanced Materials Action: For information and agreement on the next steps
19	Guidance on Release Test for Manufactured Nanomaterials Action: For information and agreement on the next steps
20	Identification of factors that can be measured to evaluate exposure to Nano-Objects and their Aggregates and Agglomerates (NOAA) in the workplace. Action: For agreement on the next steps
21	Inputs for a draft project proposal on the safety testing of nano-Plastics Action: For information and inputs
22	Designation of the WPMN Bureau Action: For approval
23	Resources Action: For information
24	Dates of the Next Meetings Action: For information
25	Agreements from WPMN24: Action Items Action: For agreement
26	Any other business

また、以下にその概要を記す。

■ Item1 アジェンダ案の採択

WPMN24 のアジェンダ案[ENV/CBC/NANO/A(2024)1]は特にコメント等なく原案どおり採択された。

■ Item2 前回 WPMN23 のサマリーレコード案の承認

前回 WPMN23 のサマリーレコード[ENV/CBC/NANO/M(2024)1]について、特にコメント等はなく、承認された。

■ Item3 事務局報告

事務局から 1)試験ガイドラインプログラム(WNT)の国家コーディネーター作業部会と化学物質及びバイオテクノロジー委員会(CBC)からの関連情報、2)リスク管理作業部会(WPRM)の化学物質の選択(持続可能性属性)に関するプレゼンテーションが行われた。

■ Item4 理事会勧告

製造ナノ材料の安全性試験及び評価に関する OECD 勧告の実施、普及、及び継続的な関連性に関する報告書草案[OECD/LEGAL/0400]が提示された。

WPMN は、製造ナノ材料の安全性試験及び評価に関する OECD 勧告の実施、普及、及び継続的な関連性に関する報告書草案の作成に関する事務局のプレゼンテーションと、文書 [ENV/CBC(2024)14]で提示されたフィードバック収集のための調査に注目し、WPMN は報告書の作成に関する提案されたタイムラインに同意した。報告書草案は、2024 年 12 月に CBC に提出するという WPMN の合意を得るこ

とを目的として、10 月に WPMN に回覧されることとなった。

■ Item5 国連の SDGs を支援する Advanced Materials (AdMa と SSIA の合同セッション)

WPMN は、SG AdMa と SG SSIA の合同セッションに参加し、国連 SDGs をサポートする Advanced materials (AdMa) に関する情報を世界規模で交換することを目指した。また、本セッションでは、マレーシア、タイ、韓国、南アフリカ、米国、EU より各国の取組みに関するプレゼンテーションが行われた。代表団には会議前にアンケートが提供され、AdMa の規制上の課題、規制準備のための取組みと戦略、AdMa の安全性と持続可能性を評価するためのアプローチ/方法/ツールに関するインタラクティブな質疑応答セッションに参加した。WPMN は、SG AdMa と SG SSIA がこのセッションからのインプットを評価し、次のステップについて議論することに注目した。

■ Item6 Tour de Table

議長より、既に提出済みの Tour de Table の資料[ENV/CBC/NANO(2024)2]に記載済みの情報の補足や追加等のコメントが求められた。ドイツ、英国、オランダ、フランス、EU、スペイン、イタリア、スイス、カナダより、口頭で重要な点について説明が行われた。

事前に提出された各国からの報告について修正・追加がある場合は、7 月 30 日までに事務局に提出すること、事務局は提出されたものに基づき Tour de Table を更新し、その後、機密解除の要請とともに CBC に送付することで合意された。

■ Item7 SG SSIA:SG SSIA 進捗報告

WPMN23 以降 SG SSIA が達成した進捗状況に関して、SG SSIA の議長からプレゼンテーションが行われた。WPMN は過去 12 か月間に達成された作業について SG SSIA を賞賛した。

■ Item8 SG SSIA:SbD ツール、フレームワーク、プラットフォームに関する報告

SbD ツール、フレームワーク、プラットフォームに関するプレゼンテーションが行われた。WPMN は、以下に同意した。

- 報告書草案「ナノ材料及びナノ対応製品を扱う SSbD リスク評価ツール、フレームワーク、イニシアチブ [ENV/CBC/NANO(2024)3]」を確認し、2024 年 8 月 30 日までに書面によるコメントを提出する。2024 年 8 月 30 日までにコメントがない場合は、報告書は WPMN によって合意されたものとみなされ、書面による手続きで機密解除のために CBC に送られる。

また、WPMN は以下の次のステップに同意した。

- 中小企業/イノベーターがイノベーションの早い段階で SSbD を適用できるようにするためのガイドンスドキュメントを作成する。
- 2024 年に報告書を発表し、ガイドンスについて議論するための公開ウェビナーをサポートする。
- 中小企業/イノベーターとのワークショップを開催し、報告書に関するフィードバックを得てガイドンスを改良する (2025 年初頭)。

■ **Item9 SG SSIA:Trusted Environment:** 信頼できる環境の構築を容易にするツールの開発

「信頼できる環境: 確立を促進するツールの開発」に関するプレゼンテーションが行われた。報告書案「SSbD イノベーションのための信頼の構築と対話の強化: 信頼できる環境を強化するツールの開発」[ENV/CBC/NANO(2024)4] についても説明があった。

WPMN はこれらの説明をうけ、以下に同意した。

- SG SSIA の Trusted Environment 作業グループの代表は、2024 年 7 月 5 日までに、付録 1 と 2 を削除した改訂版ドラフトレポートを作成する。ドラフトレポートの作成者と SG は、改訂版ドラフトレポートが付録なしでレポートの当初の目的を伝えるのに十分であるかどうかを確認する。
- 改訂版ドラフトレポートは、2024 年 8 月 30 日までに WPMN に送られ、コメントをもらって承認を得る。2024 年 8 月 30 日までにコメントがない場合は、ドラフトレポートは WPMN によって合意されたものとみなされ、書面による手続きで機密解除のために CBC に送られる。

■ **Item10 SG SSIA:SSIA の次のステップ**

WPMN 代表団は、SG SSIA 議長の進行のもと、SSIA の運用計画を策定するための議論に参加し、以下の点に留意した。

- 運用計画は 2024 年 9 月までに作成され、WPMN と共有されてレビューと合意が行われる。
- 運用計画の作成にあたり、SG SSIA 共同議長は、他のグループ、特に SG AdMa 及び WPRM との潜在的な協力を検討する。

■ **Item11 SG AdMa:進捗報告とケーススタディ**

WPMN23 以降に SG AdMa が達成した進捗状況に関するプレゼンテーション、適切なワークショップ報告を含む AdMa ケーススタディ(ナノキャリア、MXenes、3D プリンティング、グラフェンベース材料)に関する報告が行われた。WPMN は過去 12 か月に達成された SG AdMa の作業を賞賛した。また、2024 年 11 月に OECD でハイブリッド形式で開催される予定のグラフェンベース材料のワークショップについて説明が行われた。

■ **Item12 SG AdMa:運用計画案**

SG AdMa [ENV/CBC/NANO(2024)5] のドラフトレポートに関するプレゼンテーションが行われた。運用計画案に示された、ナノキャリアワークショップは、WPMN25 と連続して開催される予定となった。WPMN は本計画の実施への支持と参加の意思を表明した。また、WPMN は、2024 年 8 月 30 日までに運用計画案に対する書面によるコメントを提出することに同意した。2024 年 8 月 30 日までにコメントがない場合は、運用計画は WPMN によって合意されたものとみなされる。また、複数の代表者が、AdMa 用の新しいテストガイドラインの適応又は開発の重要性を表明した。

■ **Item13 SGTA:SGTA の進捗**

WPMN23 以降の SGTA の進捗状況が SGTA 議長よりプレゼンテーションにより報告された。また、ナ

ノ TG 関連プロジェクトの状況に関して事務局よりプレゼンテーションにより報告された。SGTA の運用計画案が WPMN に 2024 年 11 月末までに共有されることとなった。

■ Item14 SGTA: サンプル調製及び用量測定に関するガイダンス (GSPD)

サンプル調製及び用量測定に関するガイダンス (GSPD) の WPMN23 以降の進捗状況についてプレゼンテーションにより報告が行われた。WPMN23 以降、代表団からの支援と関心が拡大したことにより、プロジェクトは改訂されたタイムラインにほぼ従っていることが報告された。

WPMN は以下の提案された次のステップに同意した。

- ドラフト文書は、2024 年 10 月に WPMN と共有され、コメントを求められる(また、情報提供のために WNT と共有される。コメントは WPMN 経由で送信する必要がある)。WPMN によって承認されると、文書は 2024 年末までに機密解除のために CBC に送られる。
- OECD の「製造されたナノ材料の安全性試験及び評価に関する勧告」の付録の改訂版が、公開後 2025 年に続く可能性がある。

■ Item15 SGTA: 化学物質の分類に関するガイダンス: セクション 6.9

WPMN23 以降の進捗状況がプレゼンテーションにより報告された。WPMN は、多数のコメントへの対応が進んでいることを確認した。改訂されたセクションのドラフト第 2 版は、2024 年第 3 四半期から第 4 四半期にかけて WPMN に回覧され、コメントを募集する予定である。

■ Item16 SGTA: その他の関連する進行中の活動

その他 SGTA に関連する進行中の活動として、1) ナノ材料の世界的な規制上の定義、2) Nano Harmony とマルタ イニシアチブによる試験ガイドライン策定支援、3) EU 資金によるパッチワーク プロジェクト ファミリー及び兄弟プロジェクト - MACRAME-ChIPS、に関して、各活動の代表者より報告が行われた。

■ Item17 SG8: 進捗報告と次のステップ

SG8 が WPMN23 以降に達成した進捗状況と、今後の作業計画 (2025-2028) で実施される予定の運用計画案を含む次のステップに関する推奨事項に関して、プレゼンテーションにより報告された。WPMN は過去 12 か月間に達成された作業について SG8 を賞賛した。

ワーキング パーティは、2024 年 8 月 30 日までに運用計画案に対する書面によるコメントを提出することに合意した。2024 年 8 月 30 日までにコメントがない場合は、運用計画は WPMN によって合意されたものとみなされる。

また、事務局から、曝露評価作業部会 (WPEA) における関連活動に関するプレゼンテーションが行われた。

■ Item18 SG8: 工業ナノ材料及び Advanced Materials の消費者曝露モデル/ツールに関するガイダンス

工業ナノ材料及び **Advanced Materials** の消費者曝露モデル/ツールに関するガイダンス プロジェクトに関する進捗報告書について説明が行われた。

WPMN は提案された次のステップに同意した。ドラフト文書は 2024 年 12 月から 2025 年 2 月にかけて WPMN と共有され、コメントが求められ、2025 年末までに文書が完成する予定である。

■ **Item19 SG8: 製造ナノ材料の放出試験に関するガイダンス**

製造されたナノ材料の放出試験に関するガイダンス プロジェクトの進捗報告書について説明が行われた。

WPMN は、改訂されたタイムラインに同意した。ドラフト文書は 2024 年秋に共有され、2024 年 12 月に完成する予定である。

■ **Item20 SG8: 職場におけるナノオブジェクトとその凝結体及び凝集体 (NOAA) への曝露を評価するために測定できる要因の特定**

職場におけるナノオブジェクトとその凝結体及び凝集体への曝露を評価するために測定可能な要因の特定 (NOAA) プロジェクトに関する進捗報告書に関してプレゼンテーションが行われた。

WPMN は、2024 年内に文書を完成させることを目指した改訂されたタイムラインに同意した。

■ **Item21 SG8: ナノプラスチックの安全性試験に関するプロジェクト提案案へのインプット**

ナノプラスチックの安全性試験に関するプロジェクト提案草案が韓国から提案されプレゼンテーションが行われた。

WPMN は本提案が世界レベルで重要であることを認識した。また、EU、英国、BIAC、スウェーデン、クロアチア、南アフリカ、スイス、イタリア、米国、カナダは、国内の専門知識とプロジェクト、及び参加と貢献の意欲について言及した。

WPMN は以下の点に注目した。

- WPMN の権限は製造されたナノ材料に限定されているため、いくつかの代表団は、WPMN が現在韓国が提案している将来のプロジェクトを主催するのに最も適した作業部会ではない可能性がある」と指摘した。
- 韓国からの提案は現在、偶発的なプラスチック又は廃棄物、及び意図的又は人工的なマイクロプラスチックとナノプラスチックを対象としている。一部の代表団は、現在の範囲では、他の作業部会 (WNT、WPRM (CBC)、WPRPW (EPOC) など) を検討し、協議する必要がある」と指摘した。
- したがって、CBC はプロジェクト提案の監督体制を推奨する最も適切な機関である。CBC は廃棄物管理に取り組む OECD 機関ではないが、その点については関連する EPOC WPRPW に連絡を取ることができる。
- 韓国は、11 月までに CBC への改良提案について他の代表団からの意見を歓迎する。

■ **Item22 WPMN ビューローの指名**

作業部会は、WPMN25 まで事務局を支援するビューローを承認した。選出されたビューローは以下

のとおり:

- Monique GROENEWOLD (オランダ): 議長
- Masashi GAMO (日本): 副議長
- Laura GROSS (ドイツ): 副議長
- Sonya BILLIARD, Thomas KRUIDENIER (カナダ): 副議長
- Gregory MOORE (スウェーデン): 副議長
- Alexandria STANTON (米国): 副議長
- Andrej KOBE (欧州委員会): 副議長

■ Item23 次回会議の日程

事務局より、次回 2025 年以降の会議日程についてアナウンスがあった。

- 2025年6月16日～20日:WPMN第25回会合
- 2026年6月22日～26日:WPMN第26回会合
- 2027年6月14日～18日:WPMN第27回会合

■ Item24 会議の結論とアクションアイテム

事務局より、会議の結論とアクションアイテムについて説明された。

3.2. OECD WPMN その他の活動

WPMN においては、各種プロジェクトが進められており、それらプロジェクトの活動に係る会合やワークショップが開催されている。2024 年に開催された WPMN 関連会合の開催状況を以下(表 3-2)に示す。

表 3-2 2024 年 4-12 月までの WPMN 関連の SG の開催状況

SG 名	開催時期	主な内容
SG8	2024.5.30	● プロジェクトの進捗確認 ● 運用計画の確認 ● AdMa に関する作業確認 ● WPMN24 でのアクションアイテム
SG SSIA	2024.4.4	● 進捗確認と今後の予定 ● 2025-2028 の作業(運用計画)の確認 ● WPMN24 の文書の閣員 ● 南アフリカによる HSE 内での SbD と SSbD の実装報告
	2024.9.12	● 進捗確認と今後の予定 ● 2025-2028 の作業(運用計画)の確認
	2024.10.17	● リスク管理作業部会(WPRA) 関連 ● バイオテクノロジーでの SIA ● 2025-2028 の作業(運用計画)案の確認
	2024.11.7	● 進捗確認
SG AdMa	2024.5.15	● ケーススタディの進捗報告 ● 2025-2028 の作業(運用計画)の確認

3.3. 各国のナノ材料及び AdMa に関する活動状況 ¹¹⁰

WPMN24 において各国から報告されたナノ材料及び AdMa に関する活動状況を抜粋して以下に示す。

(1) オーストラリア

1) 規制全般

オーストラリア工業化学物質導入機構 (AICIS) では、ナノスケール化学物質の導入 (輸入又は製造) は、商業評価認可又は研究開発の基準を満たしていない限り、評価対象導入として分類される。ナノスケール材料は、2019 年工業化学物質法 (Industrial Chemicals Act 2019) の一般規則第 7 条に基づく特定の導入クラスに該当する。特定の導入クラスには、危険情報、報告、又は記録保持に関する追加の要件又は異なる要件が適用される。

2) 定義関連

IC (一般) 規則 2019 の最近の変更の一環として、ナノスケールの化学物質に関する規則のすべての「粒子」の例が変更され、これらの規定の本来の意図と一致して、「固体」ナノスケール粒子のみが捕捉されることが明確になった。たとえば、ナノスケールの化学物質の導入の指定クラスの更新された説明 (規則のサブセクション 7 (3)) では、工業用化学物質の導入が指定クラスの導入である場合、工業用化学物質は次の条件を満たすと規定されている:

- 導入時に固体として導入されるか、分散液の状態である、及び
- 結合していない状態の固体粒子、又は凝結体又は凝集体で構成され、粒子の少なくとも 50% (数サイズ分布による) が少なくとも 1 つのナノスケール外部寸法を有する。

AICIS は、これらの規則の変更を反映するために、工業用化学物質分類ガイドラインも更新した。規則及びガイドラインのこれらの変更は、2024 年 4 月 24 日から発効されている。

(2) オーストリア

1) 規制全般

オーストリアのナノテクノロジー行動計画の実施策として、国家ナノ環境健康安全プログラム (NANO EHS プログラム) を設立した。ナノ EHS プログラムは、オーストリア連邦気候行動・環境・エネルギー・モビリティ・イノベーション・テクノロジー省 (www.bmk.gv.at) が所有し、FFG (オーストリア研究推進機関) が管理している。

オーストリア科学アカデミーの技術評価研究所が主催・管理する長期ナノリスクガバナンスプロジェクト「NanoTrust」は、さらに 3 年間延長され、「NanoTrust-Beyond」(NT-B) として第 7 フェーズに入った。このプロジェクトは 2007 年に開始され、2027 年まで運用される ¹¹¹。このプロジェクトの主な任務は、ナノテ

¹¹⁰ OECD, Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials and Advanced Materials – Tour de Table, ENV/CBC/NANO(2024)2.

¹¹¹ <https://www.oewar.ac.at/en/ita/nanotrust>

クノロジーの潜在的な健康及び環境リスクに関する知識の現状を継続的に調査、分析、及び要約することである。マーカー材料、ナノキャリア、ナノセラミックに関する特定のナノ関連トピックに関する資料が公開されている。人工生体材料及び技術評価と監視の問題に関するさらなる資料についての作業が進行中である¹¹²。

2) 安全性試験・評価関連

オーストリアは、ナノ材料の環境非生物学的変換に関するガイドラインの開発に取り組んでいる。このプロジェクトの提案は WNT に提出されている。この作業はオーストリア連邦気候行動・環境・エネルギー・モビリティ・イノベーション・テクノロジー省 (www.bmk.gv.at) の支援を受けており、行政の主導はオーストリア環境庁が行い、ウィーン大学(フランク・フォン・デア・カマー)の科学的助言を受ける。この科学的作業は、EU ホライズン 2020 プロジェクト Gov4Nano の共同資金提供を受けている。

2022 年以降、ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全・消費者保護省 (BMUV) の資金提供によるフォローアップ プロジェクトでは、ナノ材料の環境非生物学的変換に関するテスト ガイドラインの開発を目指している。このプロジェクトは、オーストリア環境庁とドイツ環境庁が調整している。

ウィーン大学環境地球科学部(フランク・フォン・デア・カマー)は、環境条件下でのナノ材料の溶解度と溶解速度に関する OECD 試験ガイドラインの開発に取り組んでいる。このプロジェクトは、既存の OECD プロジェクト 3.10 (旧米国/デンマーク)と、動的試験方法を開発する新しいプロジェクトを組み合わせたものである。資金は、ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全省とドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt; UBA) によって提供されている。

ウィーン大学環境地球科学部(フランク・フォン・デア・カマー)は、ナノ材料の環境変換とナノ材料のヘテロ凝集に関する試験ガイドライン (TG) の開発に取り組んでいる。NM の変換に関する作業は、ガイダンス文書の開発における既存の活動を拡張し、補完するものである。これら 2 つのトピックは、ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全省によって資金提供されている。

また、ウィーン大学環境地球科学部(フランク・フォン・デア・カマー)は、廃水処理施設におけるナノ材料除去に関するガイダンス文書とサンプル調製及び線量測定に関するガイダンス文書の完成に向けた OECD の活動をサポートしている。

3) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

2022 年 9 月、3 年間のプロジェクト「化学安全性における新材料を扱うための戦略的アプローチの調査とさらなる開発 - ナノキャリアとその環境挙動に関する研究」が開始された。このプロジェクトには、BOKU 大学の安全及びリスク科学研究所(ベルント・ギーゼが主導)、廃棄物管理及び循環性研究所、合成バイオアーキテクチャ研究所が参加している。ナノキャリア プロジェクトは、UBA の委託を受け、プロジェクト番号 (FKZ) 3722 66 401 0 でドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全・消費者保護省 (BMUV) の資金提供を受けており、(1) 選ばれた利害関係者との技術会議で予備的なプロジェクト結果について議論し、(2) ナノキャリアの環境リスク評価に関する知識のギャップを特定し、(3) 試験方法の適応に関する

¹¹² <https://www.oeaw.ac.at/en/ita/publications/publication-series/nanotrust-dossiers>

提案を作成することを目的としている。このようにして、プロジェクトはナノキャリアの環境挙動に関する包括的なリスク評価の開発に貢献するはずである。プロジェクトの最初のステップでは、文献レビューを実施し、とりわけ農業への応用が検討され、これまで検出されていなかった環境リスクをもたらす可能性のあるナノキャリアの種類を特定した。さらに、NCS の実用的な定義と体系的な分類が作成された。プロジェクトの現在のフェーズでは、3 種類の代表的なナノキャリアを購入し、さまざまな環境条件下での潜在的な移動性をテストしている。OECD TG 318 は、分散安定性をテストするための出発点として役立つ。

BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH (略称: BNN)がコーディネートし、気候行動、環境、エネルギー、モビリティ、イノベーション、テクノロジー省 (BMK) が資金を提供する国家プロジェクト NanoSyn4 (2023 年 4 月～2024 年 3 月)は、ナノテクノロジー分野でのコラボレーションに向けて潜在性を特定し、国家レベル及び国際レベルでの相乗効果を高めている。これは、NanoSyn4 の先進材料、より具体的には安全性と持続可能性の領域にまで拡大している。オーストリアの技術プラットフォーム (SusChem-AT、NanoMedicine-AT、Advanced Microfluidics など)や公的資金による活動 (NanoTrust など)との連携により、ナノテクノロジーと AdMa に関する国内及び国際的な交流 (EU NanoSafety Cluster (NSC)、INISS-nano、PARC、OECD、ISO、CEN、ETP Sustainable chemistry、Microfluidics コミュニティ内など)が強化される。

4) SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究

PARC (EU-化学物質リスク評価パートナーシップ)は、EU ホライズンヨーロッパパートナーシップであり、EU 及び各国の化学物質リスク評価及びリスク管理機関の研究とイノベーションを支援し、現在、新興、新規の化学物質及びナノ安全の課題に対処するための新しいデータ、知識、方法、ネットワーク、スキルを提供する。このパートナーシップは、グリーン・ディールの無毒環境を目指すゼロ汚染の野望に沿って、人間の健康と環境をよりよく保護するための次世代リスク評価への移行を促進し、EU の持続可能性化学物質戦略の実現に貢献する。オーストリア環境庁は、作業パッケージ 2(「共通科学政策アジェンダ」)を共同で主導している。BNN は、タスク 8.1(「安全で持続可能な設計 (SSbD)」)に関与しており、SSbD ツールボックスが開発され、JRC SSbD フレームワークの適用可能性をテストすることを目的として、BPA に関する SSbD ケーススタディが実施された。PARC は、加盟国とともに欧州委員会によって資金提供されている。

BOKU 大学廃棄物管理・循環研究所は、Horizon Europe プロジェクト「エネルギー効率の高い構造のための解重合可能なバイオベースの多機能閉ループリサイクル可能エポキシシステム」(www.repoxyble.eu、コーディネート:AVANZARE(スペイン)、期間:12/22～05/26)のパートナーである。10 のプロジェクトパートナーのコンソーシアムであるこのプロジェクトは、コストとエネルギー効率、リサイクル性、持続可能性を目標とした新しいクラスの高性能材料(バイオベースのエポキシ複合材)の開発を目指している。REPOXYBLE は、製品開発プロセスの最後に欠陥に対処するよりも効率的で効果的な上流アプローチを採用している。このアプローチは、モノマーの合成、樹脂の配合、将来の複合材設計について、まだ行動する時間がある間に、製品の性能、多機能、持続可能性、安全性、潜在的な法的懸念を統合する。REPOXYBLE は、航空宇宙及び自動車部門の 2 つの補完的な市場アプリケーションによって推進されている。新規ナノ配合物に関する実験的毒性試験、LCA を含むエポキシベース製品の材料

試験、及びエポキシ樹脂のモノマーとナノスケール添加剤及び充填剤を回収するための実験室規模の循環性(BOKU による)での化学的リサイクル性(溶媒分解)の評価。さらに、LCA が実施され、SSbD 原則に基づいて意思決定支援ツールが開発される。

SAFERA プロジェクト「グリーン循環経済におけるエネルギー貯蔵システムのための安全かつ持続可能性を考慮した設計アプローチ (SuESS)」では、レドックスフロー電池に使用される AdMa が研究されている。このプロジェクトには、グラーツ大学、BioNanoNet Forschungsges.mmbH、Ecolyte GmbH、Biobide、BOKU 大学が参加している。定置型エネルギー貯蔵システム (ESS) はエネルギー転換において重要な役割を果たしているため、これらの ESS の安全性と持続可能性がますます重要になっている。近年、リチウムイオン電池、フロー電池システム、及びこれらの組み合わせが導入されている。安全で持続可能な ESS の開発にはある程度の進歩が見られるが、環境及び社会への影響は依然として十分に研究されていないトピックである。SuESS 研究プロジェクトの目的は、LCA を使用してライフサイクル全体をカバーし、選択された定置型エネルギー貯蔵システム (ESS) に SSbD 原理を適用することである。焦点は、フロー電池(バナジウム又はバニラベースなど)とリチウムイオン電池、及び 80kWh を超える蓄電容量を持つ代替品(ナトリウムイオン電池など)に当てられる。LCA と社会的 LCA を実施して、環境的及び社会的ホットスポットを特定する。最後に、プロジェクトの結果に基づいて、リスク、持続可能性、及びサイクル能力の評価に関するガイドラインが導き出される。これは、ESS のグリーン・ディール投資に関する意思決定の基礎となる。

FFG は、「モバイルアプリケーションからのリチウムイオントラクションバッテリーの機能的リサイクルプロセスの開発 (MoLiBity)」プロジェクト(期間 2023 年 4 月から 2026 年 3 月)に資金を提供した。このプロジェクトには、ブラウンホーファーオーストリア研究有限会社(アンドレアス・レーナーがコーディネーター)、ザウバーマッハー AG、トライバッハインダストリー AG、ブラウンホーファーセラミック技術システム研究所 IKTS、モンタ大学レオーベン、BOKU 大学が参加している。この研究プロジェクトの目的は、循環型経済の観点から重要な二次原材料を回収することであり、これは生態学的、経済的、社会的持続可能性に合致しており、同時に持続可能な開発目標(SDGs)の 9 と 12 にも合致している。また、循環型経済の分野におけるイノベーションのパフォーマンスを向上させ、技術リーダーシップを拡大し、国際競争力を強化することになる。リチウム、コバルト、グラファイトなどの先進的なバッテリー材料や重要な原材料は、革新的な乾式及び湿式冶金リサイクルルートを通じて回収される。バッテリー材料とリサイクル技術の LCA は、SSbD の原則に沿って実行される。

H2020 プロジェクト NanoCommons(開始:2018 年 1 月)では、BNN とパリ・ロドロン大学ザルツブルク校 PLUS がパートナーであり、作業パッケージのリーダーである。このプロジェクトは、学界、産業界、規制当局を結集して、モデリング、Safe-by-Design 製品開発、規制承認の目的で方法とデータのプールと調和を促進し、ベストプラクティスを推進し、データとツールへの最大限のアクセスを保証する(<https://www.nanocommons.eu/>)。NanoCommons は、持続可能性の 3 つの側面すべてを統合し、ヨーロッパと世界中で長期的な支援インフラストラクチャを作成する持続可能性計画を開発した。このプロジェクトは 2022 年 6 月に終了した。ただし、それ以来継続しているユーザーガイダンスハンドブックの開発は現在も継続しており、教育、トレーニング、コミュニケーションに関する NanoSafety Cluster WG の議長としての Martin Himly の活動を通じてさらに活用されている(www.nanosafetycluster.eu)。こうしたタイ

プの教育活動の具体的な例としては、2023 年 5 月 15 日～19 日に開催される第 12 回ベニスナノトレーニングスクール「AdMa 向け SSbD」での実践セッションや、2023 年 6 月にグルノーブルで開催される nanoSAFE カンファレンスのいくつかのセッションが挙げられる。

FFG-CAS 二国間資金による SmartCERIALS プロジェクトは、SERS 感度と蛍光活性を備えたナノ材料を追加することで微生物汚染とコーティングの安定性を監視できる、スマートな多機能特性を備えた抗菌表面を生成するための原材料の開発を目指している。

JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH とプロジェクトによって設立されたオープンイノベーションテストベッド「Microfluidic Innovation Hub」がコーディネートする H2020 プロジェクト「NextGenMicrofluidics - ナノ対応表面及び膜に基づくマイクロ流体デバイスのアップスケール化のための次世代テストベッド」(開始:2020 年 4 月)において、BNN は、すべてのデモケースにおける潜在的な危険性と安全性の問題の評価、及び潜在的な規制問題に関する認識の向上を担当している。BNN のナノセーフティチームの全体的な目標は、その安全戦略を実施することにより、関連するプロセスのあらゆる側面が技術開発の「Safe-by-Design」コンセプトに準拠するようにすることである。

H2020 NMBP-15 プロジェクト「SABYDOMA - ナノ材料の設計による安全性」(開始:2020 年 4 月)では、BNN が、革新的なナノ材料の開発初期段階での潜在的なリスクと利点の評価のための SbD ガイダンス文書の使用を通じて、プロジェクトで開発された方法論を意思決定ツリーモデルに統合することに貢献している。

H2020NMBP-15 プロジェクト「SbD4Nano - ナノのための安全な設計」(開始:2020 年 4 月)では、BNN が作業パッケージリーダーとして関与し、利害関係者の関与、コミュニケーション、普及及び活用活動を調整し、SbD ツール開発の分野における国際協力をサポートしている。

H2020 プロジェクト「HI-ACCURACY - 有機大面積エレクトロニクス(OLAE)薄膜トランジスタ(TFT)及びディスプレイアプリケーション向けの μm サイズまでの高精度プリントエレクトロニクス」(開始:2020 年 4 月、コーディネーター:JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH)は、ナノインクと最先端技術を使用して、印刷された薄型のフレキシブルディスプレイを製造することを目的としている。BNN は、潜在的なナノ安全問題に焦点を当てた健康と安全のタスクを主導し、プロジェクトパートナーが SSbD フレームワーク内で持続可能性の原則を検討して対処できるように支援している。

H2020 プロジェクト「SIXTHSENSE - 状況認識を強化するためのセンサーフィードバックを備えたスマート統合極限環境ヘルスマニター」(開始:2020 年 5 月)では、「安全性」のタスクリーダーとして、BNN が WP「共同開発、安全性、実験展開」に貢献している。さらに、安全性評価は、開発サイクル全体を通じて関連する実務グループと協力して実施される(例:バイオインクの安全性評価など)。

H2020 プロジェクト「NanoPAT - 工業用ナノ粒子製造のためのプロセス分析技術」(開始:2020 年 6 月)では、BNN が Safe-by-Design タスクを主導し、プロジェクトの SbD コンセプトの開発を担当し、ナノ関連の安全性の問題に特に焦点を当てた責任ある安全なイノベーションの開発をサポートしている。グラーツ医科大学と Brave Analytics GmbH もこのプロジェクトのパートナーであり、革新的な技術である OptoFluidic force induction (OF2i)に基づく粒子ストリームのインライン及びリアルタイムのサンプル特性評価に関する知識を提供している。

H2020 NMBP-16 プロジェクト「HARMLESS - 高度な高アスペクト比及び多成分材料:包括的なイン

デリジェントテストと **Safe-by-Design** 戦略に向けて」(開始:2021 年 1 月)は、BNN の支援を受け、特に多成分及び高アスペクト比ナノ材料向けの **Safe Innovation Approach** と **S(S)bD** 実装に貢献している。

BNN(連絡先:Susanne Resch)は、姉妹プロジェクトである H2020 NMBP-16 プロジェクト「**DIAGONAL** - マルチコンポーネント及びハードナノ材料向けの安全設計ツールとガイドラインの開発と大規模な実装」(開始:2021 年 5 月)に携わり、安全設計、連絡管理、ステークホルダーの関与、コミュニケーションと普及に持続可能性を主流化する役割を担っている。

H2020 プロジェクト **DeDNAed**(開始:2021 年 3 月)は、比類のない感度、汎用性、速度を提供する **DNA** 折り紙テンプレートに基づく新しいセンサーを開発している。BNN は、安全設計タスクを主導することでこのプロジェクトに貢献し、潜在的なナノ関連の安全ホットスポットが開発段階の早い段階で技術準備レベルが低いときに特定され、イノベーション・プロセス中に「設計から除外」されるようにする。

H2020 プロジェクト **BreadCell**(開始:2021 年 4 月)は、産業界で大量に使用され、主に非分解性ポリマーで構成される多孔質の軽量低密度材料を製造するための先駆的な技術を開発する。この技術には、パルプ化からの新規及び既存の原材料から製品を作成し、高価値でエネルギー吸収性のある軽量複合材料に変換する発泡プロセスが含まれる。コンソーシアムには、グラーツ工科大学とウィーン大学が含まれる。オーストリアのパートナーBNN(連絡先:Clemens Wolf)は、**BreadCell** 製造プロセスの安全性と持続可能性の評価タスクを主導し、安全で持続可能な設計原則を実施することにより、持続可能で安全な製品の生産の開発を導く。

H2020 プロジェクト「**PHOENIX** - ナノ医薬品の革新的製品を可能にする医薬品オープンイノベーションテストベッド(開始:2021 年 3 月)」は、特性評価、試験、スケールアップまでの検証、**GMP** 準拠の製造、規制ガイダンスなど、技術移転のあらゆる側面に必要な、高度で手頃な価格の統合された施設、技術、サービス、専門知識のネットワークを提供することで、ナノ医薬品を研究室から臨床試験にシームレスかつタイムリーかつコスト効率よく移転できるようにすることを目的としている。コンソーシアムには、オーストリアのパートナーとして、**RECENDT**、**RCPE**、**BNN** が含まれる。**BNN** の役割は、プロジェクトと将来の **OITB** のビジネスコンセプトと全体的な持続可能性を開発し、プロジェクトのコミュニケーション、普及、活用活動を主導することであった。プロジェクトではすでに、**OITB** の単一のエン트리ポイントである **Phoenix gGmbH** が確立されている。テストベッドのサービスポートフォリオ内で、**BNN** は **SSbD** アプローチの革新とガイダンス、及び実装を提供する。

HORIZON EUROPE プロジェクト「**IRISS** - 安全で持続可能な設計への移行を加速する」(開始:2022 年 6 月)は、欧州及び世界の安全で持続可能な設計コミュニティをライフサイクル・アプローチに向けて結び付け、相乗効果を生み出し、変革することを目指しており、材料、製品、プロセスの設計と製造の初期段階で、安全性、気候中立性、循環性、機能性を総合的に統合している。業界と緊密に協力して、研究とイノベーションを実施するだけでなく、政策分野に存在するニーズを示すためのロードマップがいくつか作成される。繊維、建設、電子機器、エネルギー、自動車、包装のバリューチェーンに焦点を当てている。**BNN** は、**SSbD** の方法と基準のマッピング、連絡と利害関係者の関与、コミュニケーション、普及、協議をサポートし、主要なターゲットに対するサービスの定義とテストで重要な役割を果たす。

HORIZON EUROPE プロジェクト「**NABIHEAL** - 複雑な創傷治癒のための抗菌ナノ構造バイオマテリアル」(開始:2023 年 1 月)では、銀の代替として、固有の抗菌特性が実証されているクワトソームナノベ

シクル(QS)を使用して、創傷管理を改善する多機能バイオマテリアルを開発する。BNN は、SSbD の原則に対処する研究及びイノベーションパートナーをサポート及び指導し、プロジェクト及びアプリケーションに合わせた SSbD コンセプトと具体的な実装ガイドラインを開発する。

HORIZON EUROPE プロジェクト「SSbD4Chem - 次世代の化学物質と材料のための SSbD フレームワーク」(開始:2024 年 1 月)は、安全で持続可能な製品とプロセス設計のベストプラクティスを開発及び推進し、(i)自動車バリューチェーンにおける再生可能な複合材料、(ii)繊維用の PFAS フリーコーティング、及び(iii)プラスチックマイクロビーズに代わる化粧品添加剤としてのセルロースナノファイバーに適用可能な新しい化学物質/材料の開発を促進することを目的としている。BNN は、利害関係者の関与、トレーニング、及び普及活動を主導し、世界レベルでの一般的な SSbD の発展の文脈における他の関連活動と歩調を合わせるためのサポートを行っている。

オーストリア連邦経済会議所は、定期的に「化学物質イブニングトーク」(Chemische Abendgespräche)を開催している。これらのイベントの目的は、さまざまな利害関係者に化学物質政策に関する最新のトピックについて議論するプラットフォームを提供することである。2023 年 3 月 8 日のイブニングトークでは、安全で持続可能な設計(SSbD)に焦点が当てられた。2つのプレゼンテーションでは、オーストリアの化学物質法規制の管轄当局と大手オーストリア企業の視点が示された。実りある議論を促すという目的は達成され、聴衆は SSbD の長所と短所だけでなく、潜在的な障害と潜在的な支援策について熱心に議論した。

2017 年以来、BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH (略称: BNN)は、EU NanoSafetyCluster 調整チームの一員である。この機能において、BNN は S(S)IA 及び SSbD 開発のさらなる形成に貢献し、「安全で持続可能なナノテクノロジーに関する国際ネットワーク イニシアチブ」(INISS-nano) の調整に協力している。これは、安全で持続可能なナノテクノロジーに向けたグローバルなコラボレーション イニシアチブである。「安全で持続可能なナノテクノロジーに関する国際ネットワーク イニシアチブ」(INISS-nano) のコンセプト ペーパーは、BNN とオーストリア連邦気候行動・環境・エネルギー・モビリティ・イノベーション・テクノロジー省 (bmk) の主導の下、ナノセーフティに関する国際的な専門家によって作成された。このコンセプトには、(i) 調和、(ii) 産業界の理解の支援、(iii) リソース/インフラストラクチャの共有/共有の促進、(iv) ナノテクノロジーの倫理的及び社会的側面に関する国際協力という 4 つの柱がある。

MSCA-ITN「設計されたナノ材料による免疫応答の誘導(DIRNANO)」は 2020 年に開始された。Jutta Horejs-Höck(ザルツブルク大学)は、このプロジェクトのパートナーであり、2 つのコアアプローチを通じてナノ粒子と免疫の相互作用をマッピングすることにより、がん免疫療法とワクチン接種のための「スーパー」ステルス又は免疫特異的挙動のいずれかを備えた生体適合性ナノ医薬品を開発する。2 つのコアアプローチ:1)新しい有機ポリマー、両性イオン脂質、及び結合化学戦略に基づく新しい表面エンジニアリングアプローチの開始、2)自然免疫の宿主又は微生物由来のモジュレーター(補体系など)のエンジニアリング。BNN は、プロジェクトのパートナー組織であり、ESR の出向を受け入れ、ナノ医療用途に関連するネットワーキング、利害関係者の交流、及び SSbD 要素の分野で ESR を支援し、トレーニングする。

(3) カナダ

1) 規制全般

カナダ政府の新物質プログラムは、カナダ環境気候変動省とカナダ保健省が共同で管理しており、CEPAの新物質通知規則(化学物質及びポリマー)[NSNR(C&P)]の管轄下で新物質を評価する責任を負っている。これらの規則は、生態学的及び人健康に関する評価を受ける前に、新物質(化学物質又はポリマー)がカナダの市場に導入されないこと、及び適切な又は必要な管理措置が講じられていることを保証する。NSNR(C&P)の下で、カナダは合計でWPMN23以降、ナノスケールで生成される可能性のある16のナノ材料及び物質を評価した。さらに、10件の事前届出協議が完了した。事前届出協議により、NSNR(C&P)に基づく新規物質届出の提出前に規制要件が明確になる。

カナダは、カナダで商業的に流通しているナノスケールの酸化亜鉛(ZnO)と二酸化チタン(TiO₂)のリスク評価を継続し、1999年カナダ環境保護法に基づく環境及び人健康リスクの可能性を評価する。

2) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

カナダ環境保護法では、既存物質及び新規物質について、ナノ材料の作業定義及び粒子サイズ分布の閾値(数または質量ベース)に記載されえる基準を満たす場合にナノ材料として評価の対象としている。¹¹³

新規物質の通知と審査に関しては、土壌におけるCeO₂ナノ材料の運命と影響の評価では、土壌無脊椎動物及び微生物研究において、可溶性Ce(Ce(NO₃)₃として)と比較して毒性が低いことが実証された。

また、既存物質のリスク評価においては、土壌におけるCuOナノ材料(NM)(10及び25-55 nm)及びコーティング(コーティングなし、ステアリン酸、PVP、鉱油)の運命、生物学的利用能、生体蓄積及び毒性に関する研究では、コーティングされたCuOナノ材料(NM)は、コーティングされていないCuO NMと比較して、土壌での溶解速度が遅いことが実証されたが、その効果は短命で、56日後にはCu²⁺の溶解と放出に違いはなかった。コーティングなし及びコーティングされた10 nm CuO NMでより多くのCu²⁺プールが観察されたにもかかわらず(25-55 nm CuO NMと比較して)、コーティングなしの10 nm CuO NMのみがミミズに対するより高い毒性と生体内蓄積と関連していた。コーティングされたNMでのCu²⁺活性反応曲線の相違は、別の毒性メカニズム(ナノ粒子の取り込みなど)を示している。土壌微生物プロセス(活性、硝化、バイオマス)については、コーティングの有無(56日間の曝露)やサイズ間で毒性に違いは見られなかった。25-55 nm CuO NMへの曝露は10 nmの同等品よりも毒性が低かったものの、その差は有意ではなかった。コーティング又はサイズによる微生物の多様性に対する有意な影響は検出されなかった。しかし、16S rRNA配列解析によって評価された土壌微生物群集構造は、高濃度(すなわち、1000 mg Cu kg 土壌⁻¹)で影響を受けた。

土壌の種類(pHの変化、有機物含有量、粘土含有量など)がCuO NM(10 nm、未コーティング及びコーティング(ステアリン酸、PVP))の溶解度と分散度と与える影響について調査中である。10の圃場土

¹¹³ <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/framework-risk-assessment-manufactured-nanomaterials-cepa-draft.html>

壤を特性評価し、CuO NM 及び CuSO₄ 処理を施した。利用可能な Cu²⁺、溶解した Cu、及び粒子状 Cu を測定する抽出法が開発され、土壌特性を使用して CuO NM から溶解相、溶解した複合体、ナノ粒子、及び残留/バルク相への Cu の分配を予測できるようになった。異なるコーティングを施した CuO NM の相対的な溶解/分散挙動に関する情報を提供するリード・アクロス データの提供に加えて、より大きな生態毒性リスクを示す土壌環境を特定するための初期スクリーニング・ツールとして役立つ可能性のある経験的モデルが導出されている。このモデルは、スクリーニング・ベースの植物及び微生物ベースの毒性アッセイを使用して検証される。

カナダは魚類に対する毒性に対するサイズ、表面コーティング、形状 (球形、立方体、角柱) の影響に特に注目した、水生生物に対する銀ナノ粒子の毒性に関するリード・アクロスフレームワークの開発を進めている。

環境中のナノ材料の特定と定量化に関しては、調査の結果、都市下水処理水はビスマス (天然水よりも 2 桁高い濃度) の重要な発生源であり、主に微粒子として存在するが、最大の粒子も受水域のビスマス濃縮に寄与していることが判明した。そこで、都市下水中のビスマスのサイズ分布についてさらに調査を行い、一連の天然水と比較した。天然水中で検出されたナノ粒子は、ほとんどの処理水で検出されたもの (20~50 nm) よりも小さかった。天然水中のビスマスの大部分 (97 ± 1%) は溶解した形で、又は機器の検出限界 (12 nm) 未満のサイズで観察された。

水生環境におけるナノ粒子の運命を左右する物理化学的要因をより適切に評価するために、さまざまな種類の水中の CuO ナノ粒子の変換速度が記録された。天然有機物の存在により、ナノ粒子のサイズが小さくなり、凝結が少なくなった。天然有機物がナノ粒子の変換に及ぼす環境影響を十分に理解するために、変換されたナノ粒子の状態を調査するためのさらなる特性評価方法が開発された。粒子状及びコロイド状金属形態のより具体的な分析のために、フィールドフローフラクショネーションシステム (AF4) を使用した物理的な粒子サイズ分離が ICP-MS 単一粒子モード検出技術と並行して開発された。

カナダの水域における人工ナノ粒子の定量化に関して、環境システム (水、空気、土壌) における人工ナノ材料と天然及び偶発的なナノ材料を区別するために、単一粒子誘導結合プラズマ飛行時間質量分析 (SP ICP-ToF-MS) に基づく戦略を開発する研究や、モントリオール大学による、消費者及びパーソナルケア製品 (日焼け止め、おむつクリーム、フェイシャルトリートメント) における人工ナノ粒子の抽出と定量化の最適化に関する研究、を行っている。

カナダ保健省の研究者は、国内物質リスト (DSL) に掲載されている化学物質の 8 つの金属酸化物ナノ材料の溶解挙動と毒性の関係を調査している。研究チームは、蒸留水中のナノ ZnO、ナノ MnO₂、ナノ CeO₂、ナノ Al₂O₃、ナノ Fe₂O₃ の溶解挙動が、細胞培養培地や模擬肺液と比較して大幅に異なることを発見した。この結果は、金属酸化物 製造ナノ材料 (ENM) の溶解挙動は、検討中の曝露経路を代表する水性培地を使用して評価する必要があることを示している。また、研究チームは、細胞培養培地での溶解挙動は初期のナノ材料濃度によって異なるため、金属酸化物 ENM の溶解挙動は毒性に関連する濃度で研究する必要があることも実証した。ナノ材料の溶解度の増加も毒性に影響を与えるため、この観察結果は毒性結果の解釈に関連している。細胞毒性と遺伝毒性の調査結果から、一部の可溶性金属酸化物によって誘発される毒性については、粒子状への曝露が不可欠であり、その他の毒性については、イオン種が毒性の主な決定要因であることが示された。毒性は溶解に依存することが示されたが、特定の

エンドポイント固有の効果については、ナノ材料のサイズと化学組成によっても影響を受けた。これらの結果は、ナノ材料に適用する前に、現在のリード・アクロス手法を慎重に見直すことを示唆している。

道路の粉塵サンプル中のナノ粒子に主に関連する金属(金属質)を特定し、その数と質量濃度を定量化するために、多元素 SP-ICP-MS(単粒子誘導結合プラズマ質量分析)法が開発された。この方法により、環境サンプル中に微量濃度で存在する潜在的に有害な遷移金属と半金属を含む ナノ粒子を特定するための迅速なサンプルスキャンが可能になる。

物理化学的特性データが入手可能な、未精製、表面改質、さまざまな構造形態を含むさまざまな無機酸化物のナノフォームについて、複数の細胞タイプで *in vitro* 細胞毒性試験を実施している。これらのナノ粒子には、ナノ TiO₂、ナノ SiO₂、ナノ ZnO、ナノ CeO₂、ナノ CuO が含まれる。これらのプロジェクトでは、質量分析法と親和性に基づく高含有量プロテオミクス手法を採用し、分子レベルの情報を取得して、細胞の酸化ストレス状態の分析とともに、潜在的な毒性メカニズムを特定している。*in vitro* 細胞培養曝露実験は、複数の細胞株(人肺上皮細胞-A549、マウス単球/マクロファージ細胞-J774、人神経芽細胞-SH-SY5Y 細胞、腸上皮細胞-Caco-2)を使用して実施されている。統合毒性試験アプローチは、複数の細胞毒性エンドポイント分析、分泌タンパク質と細胞タンパク質の変化に適用され、続いて毒性の根底にあるメカニズム経路の試験と毒性の物理化学的決定因子の特定が行われる。この作業により、有害転帰経路 (AOP) モデルの改良におけるキーイベントに関連する詳細なメカニズム情報が生成される。

脊椎動物の使用に代わる試験として、ゼブラフィッシュ胚モデルも検討されている。ゼブラフィッシュ胚は、上記の *in vitro* 毒性試験研究で使用された、特性がよくわかっているナノ材料のさまざまな用量、及び対応する参照粒子に曝露された。さまざまな発達段階(受精後 24~96 時間(hpf))で、繰り返し曝露とさまざまな分析が行われた。生存率、孵化率の異常、肉眼的形態及び運動などの表現型の変化が監視されている。さらに、メカニズム情報を得るために、質量分析ベースのプロテオミクスを使用して、酸化ストレス分析と分子レベルの変化が調査されている。

カナダ保健省(化学安全局、食品栄養局)では、二酸化チタンの食品特有の用途に関連するメカニズムに関する疑問に答えるための実験室研究プロジェクトも進行中である。科学文献に記載されているほとんどの毒性実験では、毒性試験システムに投与する前に、TiO₂ 粉末を液体中で超音波処理して安定した懸濁液を作成する。これらの試験システムには、腸管細胞株又は OECD 標準化毒性プロトコルが含まれる。極端な超音波処理により、液体媒体中に反応性の高い酸素フリーラジカルが意図せず形成されたり、TiO₂ の酸化状態が変化したりする可能性があり、腸管毒性研究の結果に影響を及ぼす可能性がある。カナダ保健省は、この仮説を検証するための研究を行っている。

(4) ドイツ

1) 規制全般

BAuA(連邦労働安全衛生研究所)はBfR(連邦リスク評価研究所)と共同で REACH に関わる「規制管理オプション分析」(RMOA)を実施し、繊維材料の規制管理オプションを評価し、最も適切な対策を特定した。これは ECHA の Web サイトで公開されている。重要な特性(重要な形態と生体内残留性)を持つ吸入繊維粉塵は、その化学組成に関係なく、健康に有害である可能性がある。重要な形態を持つ繊維粉塵は、長さが 5 µm を超え、直径が 3 µm 未満で、長さ直径の比率が 3:1 (WHO 繊維基準)を超

える粒子で構成されている。これらの寸法のため、これらの繊維は吸入後に肺の奥深くまで到達し、線維症やがんを引き起こす可能性がある。REACH による規制は、繊維状の物質が関連するすべての(高度な)材料を網羅するための最も適切な規制措置であると提案している。制限案は、重要な繊維の特定に合わせたテスト及び評価戦略に従って、発がん性繊維粉塵による許容できないリスクがない場合にのみ(化学物質の登録と同様に、データがなければ市場はない)、販売を許可する必要があるとしている。

また、BfR は、次のリスク評価活動に関与している:

- EU REACH 規制に基づく ZnO の物質評価(Sev)の継続。2 番目の決定が準備中。
- ドイツの上級連邦機関である BAuA(連邦労働安全衛生研究所)と BfR は、2022 年に提出された規制管理オプション分析(RMOA)に従って、EU REACH 規制に基づく繊維制限の必要性を提案するための準備作業を開始した。

2) 安全性試験・評価関連

BAuA は、2023 年 9 月に完了した EU ホライズン 2020 プロジェクト NanoHarmony「ナノ材料の統一試験方法に向けて」を調整した。このプロジェクトは、5 つのレガシー項目を使用して、(将来の) OECD TG 及び GD (ナノ材料試験用)の開発をサポートする。

- このプロジェクトは、主に 2025 年に完了することを目指している 8 つのナノ固有のエンドポイントに向けたドキュメント(TG、GD、技術推奨事項、スコープレビュー)の開発をサポートした。
- NanoHarmony は、ホワイトペーパー「科学から規制へ」で TG 開発に関する推奨事項を公開した。
- NanoHarmony OECD TG/GD プロセスメンターは、OECD TG 及び GD の開発に関するガイダンスと理解を提供するインタラクティブな Web ページである。
- NanoHarmony トレーニングマテリアルには、標準と調和された OECD テストガイドラインのトピックへの入門レベル向けのスライドが 4 セット用意されており、科学がこれにどのように貢献できるかが説明されている。
- NanoHarmony は、ナノ材料の TG 開発に関する必要な情報交換を促進するために、NANOMET と共同で複数のウェビナーと 3 つの国際仮想ワークショップを開催した。オンラインワークショップは、毎年 11 月に EU プロジェクト MACRAMÉ によって継続される。

BAuA は、EU プロジェクト MACRAMÉ の「標準ポリシー情報への翻訳」に関する作業パッケージを主導している。

BAuA からドイツ国立計量標準研究所(PTB)に委託されたプロジェクト「繊維の SEM 測定における画像生成迷走プロセスのモンテカルロシミュレーション」が終了した。ナノ材料分野における現在の規制の進展(REACH のナノフォーム、MWCNT の CLH 分類など)により、サブマイクロメートル範囲の粒子サイズをその不確実性を含めて正確に決定することが必要になっている。このプロジェクトでは、走査型電子顕微鏡(SEM)で測定されたナノ粒子とナノファイバーの寸法の測定不確実性を物理的に健全な基盤の上に確立するという重要なステップが踏まれた。これにより、たとえばナノファイバーの直径を測定するときに、実際の寸法と測定不確実性を決定することが可能になる。

3) 試験・評価への統合アプローチ(IATA)関連

EFSA が資金提供する NAMS4NANO プロジェクト (2023 年 4 月 - 2027 年 4 月) は、ナノ材料のリスク評価のための試験及び評価への統合アプローチ (IATA) における NAM の実装を扱っており、このプロジェクト中に複数の IATA が確立される。ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) はこのプロジェクトに関わっている。

4) AdMa に関する取組み

ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全・消費者保護省 (BMUV) の資金提供を受け、UBA が委託したウィーンの天然資源・生命科学大学 (BOKU) が実施した研究プロジェクトの一環として、使用中及び開発中のさまざまなナノキャリアの包括的な概要をまとめた¹¹⁴。

このレポートでは、既存のナノキャリアと開発中のナノキャリアの文献レビューに基づいて、ナノキャリアに関する現在の知識の状態をまとめている。また、このレポートでは、プロジェクト用に確立された作業定義に基づいて、現在市場に出回っている、又は開発中のナノキャリアの種類を特定、説明、分類することにより、ナノキャリアの分野の特徴を示している。さらに、このレポートでは、ナノキャリアの (可能性のある) 応用分野とその開発状況の概要を示している。

5) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全・消費者保護省 (BMUV) の資金援助を受け、UBA が委託した「繊維状及び板状 AdMa の生態毒性効果の調査と、それに適した試験戦略の導出」に関する新しい研究プロジェクトが実施されている。カーボンナノチューブ、グラフェン、MXene などの繊維状及び板状 AdMa は、優れた機械的、電子的、光学的、化学的特性を示す。そのため、さまざまな用途について調査が行われている。これには、たとえば、光電子工学用途 (太陽電池、発光ダイオードなど)、センサー技術、複合材料 (導電性、EMC シールドなど)、エネルギー貯蔵、触媒、繊維 (導電性、難燃性など) が含まれる。繊維状及び板状 AdMa は、その特性により、EU の化学法規制 (REACH を指すと思われる) による規制リスク評価において方法論上の課題を提起する可能性がある。これらの材料の生態毒性影響に関与するメカニズムは十分に理解されていない。さらに、これらの材料の潜在的な生態毒性影響は、従来の方法では十分に解明されていないという懸念がある。したがって、繊維状及び血小板状の AdMa の生態毒性の可能性を具体的に評価できる関連メカニズムと (亜) 致死効果を特定し、適切な試験戦略に関連する可能性のあるものを推測する必要がある。このプロジェクトでは、文献レビューに基づいて、これらの材料の特定の作用メカニズムと関連する (亜) 致死影響を調査する。その後、これらの材料の生態毒性影響について具体的な説明を可能にする試験システムを導出する。選択された試験システムは、例として選択された繊維状及び血小板材料を使用してテスト及び調整される。このようにして、このような材料の環境リスク評価で非古典的な影響をどのように考慮できるか、及びさらにどのような手順を踏む必要があるかについて推奨事項が作成される。

UBA は、「エネルギー転換のための AdMas - 再生可能エネルギーの生産と貯蔵のためのさまざまな

¹¹⁴ <https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/nanocarrier-part-i-overview-categorization-of>

技術における **AdMa** の応用に関する知識と技術の現状を調査する研究」というテーマで調査を委託した。このプロジェクトの目的は、再生可能エネルギーとエネルギー源の生成と貯蔵のためのさまざまな技術における **AdMa** の現在及び将来の応用の概要を作成することである。プロジェクトのタスクは、さまざまな技術における **AdMa** の現在及び将来の応用に関する知識と技術の現状を調査し、体系的な概要をまとめることである。さらに、最も関連性の高い 10 の **AdMa** の概要は、使用される **AdMa** の化学的安全性と持続可能性に関する情報を含むように拡張される。このプロジェクトは 12 月 23 日から 7 月 24 日まで、ドイツ連邦材料試験研究所 (**BAM**) によって実施される。

BfR の調整の下、**NAMS4NANO** プロジェクトの一環として、現在利用可能なナノ材料のリスク評価のための **NAM** ベースの方法とツールの包括的なレビューが **EFSA** に提出され、現在改訂中である。このレビューでは、**NAM** フレームワークと個々の **NAM** を検討する。これには、**ENM** の物理化学的特性評価、曝露、トキシコダイナミクスとトキシコキネティクスを含むハザード評価に関連するものも含まれる。焦点は、**EFSA** フレームワークに従った初期毒性スクリーニングの重要なエンドポイントである、**ENM** の分解/溶解、遺伝毒性、細胞毒性、酸化ストレス、炎症、バリアの完全性に関する **NAM** である。

BfR は、環境中のマイクロプラスチック及びナノプラスチック汚染物質の人への曝露と健康被害の理解に取り組む **EU POLYRISK** プロジェクト (2021 年 4 月 - 2025 年 3 月) のパートナーでもある。この目的のため、**BfR** が調整する作業パッケージ 4 では、マイクロプラスチックとナノプラスチックのリスク評価の概念的枠組みに焦点を当てており、近日中に公開される予定である。この枠組みは、関連する **AOP** と **IATA** に関する最新の情報と、文献の最先端の科学的知識を使用して構築された。

また、**BfR** は、さまざまな形態の炭素ベースの材料に関する統合プロテオーム及びトランスクリプトームデータのメタ分析を公開した。その結果、剛性カーボンナノファイバーの特徴的なバイオシグネチャーを特定することができ、繊維の作用機序の理解を深め、**NAM** ベースのテスト戦略の開発に貢献した。

ドイツ連邦材料試験研究所 (**BAM**) は現在、熱溶解積層法 (**FFF**) 3D 印刷による大気放出を測定する研究プロジェクトを完了させた。使用されるポリマー原料 (フィラメント) は、放出量を削減する決定的な要因である。このプロジェクトの目的は、市販のフィラメント製品からの粒子状放出量を測定するための、品質が保証された信頼性の高いガイドラインを作成し、これをエコラベル「**Blauer Engel**」に割り当てることである。**Blauer Engel** は、ドイツの確立されたエコラベルである。これには、(1) フィラメント製造業者に自社製品の放出量を削減するインセンティブを与えること、(2) 購入時に情報に基づいた選択を行うためのユーザー (エコラベルによる) の情報を提供すること、という 2 つの効果が意図されている。2024 年 9 月末までに最終プロジェクト報告書が完成し、今後、**UBA** のウェブサイトで公開される予定である。

ドイツ連邦材料試験研究所 (**BAM**) は、新しいプロジェクト **NanoSane** (新しい **EES** (**Tour de Table** 記載のまま) 材料及び **LIB** におけるナノ材料の安全性評価) の一環として、リチウムイオン電池のナノ材料のライフサイクルの側面を調査している。ライフサイクルの側面には、リチウム電池 (たとえばアノード) におけるナノ材料の意図的な使用だけでなく、熱暴走 / 火災やリサイクル中に環境中に放出されることも含まれる。同時に、労働安全の側面と環境への影響 (特に水) も考慮する必要がある。このプロジェクトは、ヨーロッパの研究資金提供組織とパートナーの **INERIS** (フランス) 及びローマ サピエンツァ大学 (イタリア) の間の **SAF€RA** パートナシップの一環として実行されている。

6) SSIA、SSbD、AdMaに関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究

BfR が関与する EU HARMLESS プロジェクト (2021 年 1 月 - 2025 年 1 月) では、安全かつ持続可能な設計フレームワークと早期警告システム (EWS) を含む包括的な安全で持続可能なイノベーションアプローチ (SSIA) が開発されている。どちらもオンライン ツールボックス、意思決定支援システムによってサポートされており、現在、いくつかのケース スタディで実際にテストされている。

ドイツ連邦材料試験研究所 (BAM) は、炭素繊維を含む残留物を、呼吸可能な繊維片の有害な排出物なしに、乾式冶金における二次原料として安全に使用する技術評価のためのワークショップを開催した。議論されたアプローチは、化石燃料由来の CO₂ 排出を削減することで金属生産の持続可能性を高めるとともに、循環型社会への移行によって軽量で先進的な材料の持続可能性に大きく貢献する。CF-Pyro プロジェクトの刺激と結果の発表に続いて、科学、産業、省庁の専門家の間で、イノベーションのレベル、リスク、経済的利点、成功の可能性について集中的に議論が行われた。また、フォローアップ プロジェクトによるスケールアップ、材料フローの調整、ビジネス ケースの開発など、この技術を市場に導入するためのさまざまな活動分野が特定された。

BAM は、他の欧州機関や研究者とともに、ロードマップ記事で水素燃料電池の研究方向を概説した。プラチナの代わりに鉄を使用する特定の **advanced** ナノ材料の進歩は、活性鉄の割合を定量化する測定方法に依存すると考えられている。しかし、今のところ正確な方法がひとつもなく、進歩が制限されている。BAM の研究者は、活性鉄の測定を可能にする新しい測定方法を開発しており、活性鉄の抽出前と抽出後と比較するより簡単な方法に基づいて、それらの触媒のベンチマークを行っている。

(5) イタリア

1) 規制全般

欧州委員会指令 2019/1832 により、個人用保護具 (PPE)、フェイスマスク、手袋、スーツの使用に関する指令 89/656/CEE の附属書 I、II、III が改正され、ナノ材料への曝露リスクが認識されている活動において労働者を保護することが義務付けられた。2023 年に、この規定は国の労働安全衛生法 (法律令 n. 81/2008 及びその後の改正) に採用された。PPE を含む適切なリスク緩和措置を定義するためのリスク評価活動において、雇用主と労働安全衛生専門家を支援するという課題が生じている。

国立衛生研究所 (ISS) は、規制リスク評価の分野での活動を主に、ナノ特有の安全性評価に合わせた NAM ベースのアプローチの開発に集中させた。NAMs4NANO 活動 (研究プログラムを参照) への関与が大きな推進力となった。

実験方法の開発/最適化に関しては、ISS は、欧州食品安全機関 (EFSA) のガイダンス文書に定められたリスク評価フレームワークの範囲内で、(i) ナノ材料の分解/溶解に関する化学的試験、(ii) 分散プロトコルの最適化、(iii) 高度な小腸モデル (Caco-2 細胞、HT29-MTX 細胞、及び **Raji B** リンパ球の共培養など) を使用した粒子の取り込みと交差の評価に関する継続的な活動を継続した。

ISS は、食品におけるナノ材料の使用に関する最近の EFSA リスク評価と、それに続く欧州委員会 (EC) の規制決定に関連する課題にも対処した。こうした課題には、(i) EU 市場での食品添加物としての二酸化チタン (E 171) の禁止 (規則 (EU) 2022/63) への準拠を評価するための分析戦略の開発、又は (ii) 新規食品規則の下で食品サプリメントの鉄源として EU 市場に投入することが認可された最初のナノ材料

であるアジピン酸酒石酸鉄 (IHAT) のサイズ仕様を確認するための分析戦略の開発が含まれていた (規則 (EU) 2022/1373)。

イタリア環境保護研究機関 (ISPRA) は、欧州化学物質庁 (ECHA) の活動の一環として、会議に参加し、REACH/CLP 規則に従った規制面や新たなリスクの評価に関する専門知識を提供することで貢献してきた。ISPRA の専門家が検討したその他の問題の中でも、特に重点が置かれているのは、ナノフォームに関連するハザードの評価と、鉛 (Pb) などのナノフォーム内の金属の統一分類の評価である。鉛については、2023 年のリスク評価委員会 (RAC) の会議で議論され、より厳しい分類を受けた塊状の鉛 (粒子径 $\geq 1\text{mm}$) と粉末状の鉛 (粒子径 $< 1\text{mm}$) の分類を分割することが支持された。

2) 安全性試験・評価関連

「経口摂取されたナノ材料の腸内運命に関する統合的 *in vitro* アプローチ」に関する新しいガイダンス文書 (OECD TGP 4.159) の起草に関連する活動は、2007 年 11 月 22 日の省庁間法令第 7 条に基づき、2021 年 1 月 15 日の省令第 3 条第 1 項及び 2021 年 7 月 5 日の局長令の目的のために、イタリア保健省の REACH 実施技術委員会内に設置された「ナノ材料作業部会」によって設置されたタスクフォースの枠組み内で行われている。イタリア保健省 (ISS)、イタリア労働者災害補償庁 (INAIL)、イタリア工科大学 (IIT)、EcamRicert の協力を得て、GD の草案が 2024 年 6 月末までに完成し、2024 年 7 月に WNT に提出される予定であり、プロジェクトの WNT への最終提出は 2025 年 4 月に予定されている。

また、ASINA プロジェクトでは、環境品質と人間の健康/ウェルネスを改善し、局所適用によって重要な産業分野 (輸送、ヘルスケア、繊維、化粧品、医療機器など) を革新する能力を持つように設計された対象製品が取り上げられている。安全性と持続可能性の指標は、職業及び使用シナリオにおける固有のハザードと曝露を評価し、LCA とライフサイクル・コストの分析を実施することで取り上げられた。

3) 試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連

NAMs4NANO 活動では、ロット 2 の 5 つのリスク評価ケーススタディにおいて、それぞれ異なる材料タイプに焦点を当て、ナノ特有の問題に対処し、ハザード評価を導くための仮説主導型 IATA が開発されている。NAM ベースのアプローチは、文献や他のプロジェクトや評価からの証拠と統合される新規データを生成するために使用される。IATA の基礎となる仮説は、主に粒子の耐久性と生体内残留性 (すなわち溶解速度) を特定のハザード結果に結び付けるものである。結果は 2025 年に発表される予定である。

4) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

EFSA が資金提供した NANOCELLUP プロジェクトが完了し、最終報告書が公表された (DOI: 10.2903/sp.efsa.2023.EN-8258)。NANOCELLUP では、必須要件として、規制リスク評価への使用の観点から関連性と信頼性のある結果を確保するために、すべての実験研究が実施された。EFSA SC のナノリスク評価に関するガイダンスの規定に従って、詳細な物理化学的特性評価が実施され、最大限の脱凝集を保証する材料固有の分散プロトコルが開発された。NC 分散プロトコルの詳細を示す特定の SOP が開発された。*in vitro* 試験では、検証済みの方法がない場合、ナノ材料試験に適応し、さまざまなエンドポイントをカバーする「有効な」方法が開発された。この目的のために、OECD、EFSA、及びその他

の機関(例: EURL ECVAM)からの推奨事項が考慮された。試験の設計及び報告においては、(i)詳細な細胞特性評価及び細胞培養方法の説明、(ii)個々の試験パラメータに関して定義され正当化された曝露時間と曝露後時間、(iii)干渉がないことの確認、(iv)陰性対照及び陽性対照、アッセイ試薬対照を含む品質管理、(v)異なる研究室での主要研究の再現など、いくつかの要件が遵守された。このプロジェクトの成功により、EFSA が資金提供するより広範な国際研究活動、すなわち NAMS4NANO (「新しいアプローチ方法論の統合による化学物質リスク評価: ナノスケールの考慮事項に対処するケーススタディ」 - GP/EFSA/MESE/2022/01) への道が開かれた。

NAMS4NANO の継続的な活動の全体的な目的は、ナノ材料と、小さな粒子の一部を含む従来の材料 (つまり、ナノスケールで設計されていない材料) の両方をカバーし、ナノ固有のリスク評価のための NAM の使用を促進することである。NAMS4NANO ロット 1 (BfR 主導) は、(i) EFSA NAM ロードマップを補完し、ナノ粒子の毒性を評価するための利用可能な NAM ベースのツールと方法 (特に最近の EU 研究プロジェクトで開発されたもの) を検討すること、及び (ii) NAM ツールと方法の規制上の使用を促進することを目的とした、目的に合った NAM 認定システムの提案を開発して実装することに重点を置いている。レビューは完了して公開中であるが、認定システムの草案提案は国際的な専門家と議論され、パブリックコンサルテーションに提出される予定である。これはロット 2 と 3 の実験ケーススタディで実装され、得られた教訓は更新と改訂で考慮される。NAMS4NANO ロット 2 (BfR 主導) は、ナノスケールの考慮事項に対処するために NAM を使用し、この情報を消費者のリスク評価を実施するための既存の情報と知識と統合する 5 つのケーススタディに重点を置いている。ケース スタディは、栄養源としての ZnO、食品添加物としての SiO₂ (SAS)、食品添加物としての酸化鉄、食品接触材料及び食品添加物としてのナノ銀、飼料添加物及び農薬としての酸化銅を扱っている。イタリア保険省 (ISS) は ZnO ケース スタディを主導している。ロット 3 は ISS が主導し、5 つの方法論的及び分野横断的なケース スタディに焦点を当てている。これらは、特定の材料の完全なリスク評価を網羅するものではなく、方法論の進歩とガイダンスの更新を目的としている。ケーススタディは次のとおり: (i) ナノ農薬 (農薬活性物質を搭載したナノキャリア); (ii) ナノファイバー (ナノセルロースに重点を置く); (iii) 「老化」、すなわち消化管内での変化をシミュレートして、in vitro 試験用の関連材料を取得する; (iv) 脆弱な集団における潜在的リスクに関する情報を生成するための腸管バリアの疾患モデル; (v) ナノ粒子の毒性評価における in vitro モデルと in vivo モデルの橋渡しとなる全生物 in vitro モデル。ISS はケーススタディ 2 及び 3 を主導している。ISS の実験活動は主に、(i) さまざまな関連媒体での溶解速度のテスト、(ii) 細胞培養媒体での試験物質の特性評価、(iii) 粒子の取り込みと腸管バリアを越えた潜在的な転座を調査するための高度な小腸モデルの採用 (静的及び流体環境での Caco-2 細胞、HT29-MTX 細胞、及び Raji B リンパ球の三重培養、再構築された組織システムなど)、(iv) 取り込まれた粒子又は転座した粒子の定量化に重点を置いている。

2024 年 2 月末、CNR-ISSMC (Anna Luisa Costa、参照者) がコーディネートした欧州プロジェクト ASINA (<https://www.asina-project.eu>) が終了した。ASINA 生産施設での現場モニタリングキャンペーンの結果を説明し、スプレーコーティング産業プラントに焦点を当てた職場測定の結果をまとめたレポートが提出された。さらに、次のことが行われた:

- ラボ規模の曝露シナリオと化粧品 (製造) プロセスでの曝露シナリオが評価された。
- スプレーコーティングプロセスに関する LCA 影響評価の結果 (材料とエネルギーの投入、屋内曝

露、環境放出、環境曝露と蓄積を考慮)が報告された。

- プロセス効率を最適化することでナノ材料の排出/曝露とエネルギー消費を削減することを目的としたデジタルツイン(DT)パイロットデモンストレーターの設計、開発、検証について説明した。
- ライフサイクルに関連するその他の曝露源が検討され、繊維材料(AgHEC 及び TiO₂-N 対応)の放出(使用段階及び使用終了時)と空気清浄フィルター(TiO₂-N 対応)の使用段階での放出が推定された。
- 人及び環境の曝露に関するモデルと実験設定の概要をまとめた報告書が提出され、ナノ材料への人及び環境の曝露を促す主要な設計要因(NEP からの放出パラメータとシナリオ、ナノ材料の溶解挙動、予測環境濃度)が特定された。

ハザード評価に関しては、ナノ材料の放出経路シナリオの評価後に特定された主な曝露経路と、AOP 指向の試験戦略の両方を通じて、人及び環境の危険性が対処された。

ISS とイタリア環境保護研究機関(ISPRA)は、ISS が承認した健康、環境、生物多様性、気候に関する国家補完投資計画(PNC)の一環として 4 年間のプロジェクトの発表を支援した。プロジェクトへの貢献は、「生分解性マイクロ及びナノプラスチックのバイオモニタリング: 環境から人間まで、ワンヘルスの視点から(BioPlast4SAFE)」と題され、領域 B 14. 環境リスクの健康への影響評価のための応用研究で、(i) 環境リスクの評価と (ii) 環境を介した間接的な人間の曝露から生じる健康リスクの評価で構成され、特にマイクロ及びナノプラスチックの形態に関連する新たなリスクに関連して、欧州規則: Reg. (CE) n. 1907/2006 (REACH) 及び Reg. (CE) n. 1272/2008 (CLP) に準拠している。このプロジェクトは 2023 年の夏に開始され、今後 3 年間継続される。

5) SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究

2024 年に終了した ASINA プロジェクトでは、本質的に安全で持続可能なナノ対応製品(NEP)の製造に採用できる安全で持続可能な設計(SSbD)ソリューションを提供するための実用的なアプローチが定義された。NEP の対象となる機能は、(i) 有機及び環境汚染物質(バイオフィルム、バクテリア、VOC)を除去/封じ込めること、及び(ii) 病気の治療、予防、治癒、肌の美化などの有益な機能を発揮することである。材料安全設計(M-SbD)ソリューションの設計プロセスについて説明するレポートが提出され、さまざまな開発段階(Tier 1 から Tier 2)の概要、特定された設計要因、関連するパフォーマンス(及びテスト方法)が、NEP への純粋な材料の修正と組み込みに使用される設計及び方法論の理由とともに示された。この報告書では、M-SbD ソリューションのスケールアップとパイロット規模での実装に関するガイドラインも提案されている。また、ナノ材料と NEP の主要業績評価指標(KPI)として特定された機能的及び技術経済的特性と主要決定要因(KDF)を結び付けることを目的とした報告書も提出された。合計 11 の主要活用可能結果(KER)が特定され、そのうち 7 つには明確な商業的意味合いがあった。ASINA パートナーの施設で利用可能で、ASINA NEP の製造に適応及び採用されているコアテクノロジーに関する報告書が提出され、検証プロセス中に生成された NEP サンプルの完全なコレクション、そのパフォーマンス特性、及びその製造に使用される最適化されたプロセス条件の説明など、SSbD ソリューションの開発とテストのライフサイクルシナリオへの物理的なアクセスが提供されている。追加ではあるが重要な成果として、ASINA に産業パートナーとして参加している化粧品会社が、ASINA ES マルチ最適解析のサポートを受けて、プ

プロジェクトで開発されたナノカプセル化システムに基づく 2 つの化粧品処方のパイロット規模の生産に成功した。

イタリア労働者災害補償庁 (INAIL) は、イタリア工科大学 (IIT) との共同研究協力で、「**Nanokey Advanced**」と呼ばれる設計による予防のフレームワークを開発した。これは、安全プログラムへの投資収益が期待される、新しい先進 (ナノ) 材料の設計段階から H&S の側面を実装する企業が採用するものである。このようなアプローチは、特定の企業でのグラフェンナノ材料のパイロット生産のケーススタディにうまく適用されており (「優良事例文書に関連する開発」の **Boccuni** ら 2024 を参照)、このような製造プロセスの産業規模拡大への適用が期待されている。

プロジェクト **REPOXYBLE** (2023-2026、GA 101091891) は、航空及び自動車部門向けにバイオベースのエポキシ **Advanced Materials (AdMa)** を統合した新しいクラスの高性能リサイクル可能複合材料の作成に重点を置いている (www.repoxyble.eu/)。2 つ目は、循環型バイオベース EU 事業体とそのメンバーによってサポートされている **BIORING** (2023-2026、GA 101112379) で、熱機械性能が向上した新しい高性能バイオコーティングの配合を可能にするバイオベースの構成要素を開発し、既存の化石ベースのものに代わる実行可能な代替品を提供する (www.bioring.eu/)。両方のプロジェクトには、開発の初期段階からライフサイクル全体にわたって **SSbD** アプローチを実装するための具体的なアクションが含まれており、安全性テスト、環境と持続可能性への影響評価、社会的及び倫理的影響、技術的实现可能性、コスト、最終ソリューションのパフォーマンスに関連する側面の分析が組み合わされている。

(6) 日本

1) 規制全般

経済産業省は、2010 年に初めて、工業用ナノ材料の安全性試験データや管理方法に関する情報を経済産業省のウェブサイトで公表した (日本語のみ)。これらの情報は製造業者によって自主的に提供され、毎年更新されていた。

2) 安全性試験・評価関連

ISO/TC229 (ナノテクノロジー) の **JWG2** において、日本工業標準調査会 (**JISC**) は (米国規格協会 **ANSI** と共同で) 「非対称流と遠心フィールドフローフラクショネーションを使用したナノオブジェクトの分析」 (**IS 21362**) プロジェクトを主導しており、現在 **DIS** 投票にかけている。

また、**JISC** は「材料中のナノ細孔評価のための陽電子消滅寿命測定」 (**TS 23397**) を主導しており、現在 **DTS** 投票にかけている。

TC229/WG3 (ナノテクノロジーの健康、安全及び環境側面) では、**JISC** が「ナノオブジェクトの固有の毒性を評価するための **in vitro** アッセイ用のナノ物体の作業用懸濁液の特性」 (**IS 19337**) を主導しており、現在公開されている。

JISC が「ナノ材料の肺負荷量に基づく慢性吸入毒性の評価方法」 (**PWI 7666**) を主導しており、現在議論中である。

JISC が「次亜塩素酸塩を使用した廃水からのカーボンナノ材料の除去方法」 (**PWI21497**) を主導しており、現在議論中である。

TC229/WG4(材料仕様)では、JISC が「シリカナノ材料 - 規則的なナノ細孔配列を持つナノ構造多孔質シリカサンプルの特性と測定方法の仕様」(TS 22298)を主導しており、現在議論中である。

JISC は「絶縁用ナノ複合材料 - 特性と測定方法の仕様」(PWI 12948)を主導しており、現在議論中である。

(7) 韓国

1) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

カーボンブラックを含むタイヤ摩耗ナノ粒子の環境モニタリング、曝露、毒性に関する研究プロジェクトが、2022 年から環境省の国立環境研究所(NIER)で開始されている。2024 年、NIER は、タイヤ摩耗粒子と ZnO ナノ粒子などの重金属の混合物に対して新しい代替法(NAM、例えば ALI:空気液体界面)を適用して、in vivo 及び in vitro の両方で吸入毒性を評価することを計画している。このプロジェクトの期待される成果は、タイヤ摩耗粒子から生成されるナノ粒子の潜在的な吸入毒性を推定することである。

環境省は、2012 年以来、ナノテクノロジー開発の包括的な国家計画を支援するナノ安全管理マスタープランを策定している。環境省は現在、マスタープランに沿って、環境及び製品中のナノ材料のモニタリング、曝露評価、ナノ材料の特性評価、韓国国内の状況における包括的なリスク評価の実施を含む、第3次ナノ安全管理マスタープラン(2022~26年)の策定を検討している。

産業通商資源部(MOTIE)では、カーボンブラック及び酸化鉄ナノ粒子の亜急性鼻のみの吸入毒性研究を実施した(期間:2022~2023年)。この結果は、吸入環境でのナノ材料の生体内変換を測定するための ISO 標準の開発に使用された。

また、MOTIE は酸化グラフェンの亜急性鼻のみの吸入毒性研究を実施した(期間:2023年)。この結果は、ナノ材料の吸入毒性研究における最適化された気管支肺胞洗浄液分析法の ISO 標準の開発に使用される。

2023 年には「ナノ材料・製品安全性評価支援センターの構築」研究プロジェクトが開始された。このプロジェクトの目的は、ナノ材料の物理化学的特性と安全性を評価するための基盤を確立し、GLP に基づく国際規制の下でナノ安全性評価サービスを提供することでナノ産業を支援することである。

食品医薬品安全処(MFDS)は、2022 年から 2024 年の 3 年間、食品及び医薬品中のナノ材料に関する免疫毒性研究を実施している。その目的は、ナノ材料への身体曝露による免疫システムの損傷を評価し、ナノ材料の免疫毒性を判断するためのナノ材料固有の考慮事項を導き出し、最終的にナノ材料の免疫毒性評価ガイドラインを提示することである。さらに、MFDS は、ナノ材料の免疫毒性試験方法に関する ISO 国際規格を提案する予定である。

(8) オランダ

1) 試験・評価への統合アプローチ(IATA)関連

RIVM は、EFSA が調達するナノ材料に対する新しいアプローチ方法論(NAM)の経験を積むことを目的としている NAMS4Nano プロジェクトの一部を担っている。このプロジェクトでは、さまざまな材料について、リスク評価の関連する質問を評価するための試験及び評価への統合アプローチ(IATA)が開発されている。

2) AdMaに関する取組み

欧州の新プロジェクト **MACRAMÉ** は、汚染ゼロと無毒環境を目指して、新しい化学物質、材料、製品、プロセスの安全性と持続可能性を確保するという EU の目標に合致している。このプロジェクトは、ナノ材料に適用できる方法論に重点を置き、それを商品化された製品の **Advanced Materials (AdMa)** にまで広げている。プロジェクトでは、5 つの **AdMa (製品)** がライフサイクル中にサンプリングと特性評価のために選択される。これらのうち 3 つはグラフェンをベースとし、1 つはカーボンナノチューブ (CNT) をベースとし、1 つはナノ医薬品である。さらに、製品バリューチェーンにおける意図的又は意図しない曝露状況での (人の) 健康と環境への潜在的な影響が評価される。開発され改善された方法と技術は、OECD のテストガイドラインと標準化 (CEN/ISO) のためにさらに進化する。プロジェクトでは、RIVM が以前の EU プロジェクトで開発され使用された気液界面 (ALI) モデルを使用して、選択された AdMa の吸入後の潜在的なハザードを評価する。従来使用されていた、分散液の堆積を利用する曝露装置の他に、乾式曝露を使用する装置も使用される。特にグラフェンと CNT は分散が難しいため、後者が使用される。最良のモデルを OECD のテスト ガイドラインと標準に向けて前進させるために、ALI モデルの交換が行われる。選択された材料には化学と医学の両方の領域が代表されており、RIVM は AdMa の分野でこれらの規制の枠組み間の調整を促進する。コミュニティの橋渡しと **MACRAMÉ** 戦略の改善に関する WP1 の共同リーダーとして、RIVM は規制と政策の枠組みのニーズを評価する。現在、RIVM は **MACRAMÉ WP1** パートナーと協力して、ライフサイクル全体にわたる評価に重点を置いた AdMa の規制ニーズを特定するための「ギャップ分析」に取り組み始めている。

3) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

試験戦略は、化学物質と材料のリスク評価の基礎となる。新しい欧州プロジェクト **CHIASMA** は、これらの戦略の開発、改良、適用、革新に重点を置いている。選択された方法論は、人の曝露に関連する計算と実験のアプローチを組み合わせたものである。これらの方法論は、最終的には規制上の意思決定をサポートする。このプロジェクトでは、一連の *in vitro* アッセイを最適化及び標準化する能力がある。**CHIASMA** は、これらのアッセイの生物学的及び規制上の関連性を評価し、コンソーシアム内のパートナー間での移転可能性に対処することを目指している。選択されたテスト バッテリーは、**REACH** と **CLP** をサポートするために、安全で持続可能な設計 (**SSbD**) フレームワークに統合される。*in vitro* アッセイは、実証ケースの毒性に対処するために使用される。これらのケース スタディは、**PFAS**、(ナノ) 農薬、2D 材料を中心にしている。**RIVM** は、プロジェクトのあらゆる側面に関与している。これらには、モデルの検証、人に関連する曝露、データの取り扱い、規制の関連性が含まれる。さらに、**RIVM** は、作業パッケージの共同リーダーとして手法の移転可能性の評価を担当する。**RIVM** は、関連する利害関係者の関与にも関与する。

PeroCUBE は、LED 及び PV 技術の拡大におけるトップ エキスパートとパイオニア、及びデバイス製造のためのペロブスカイト材料とペロブスカイト処理のトップ グループを結集する。**TNO** (オランダ) は、**WP7**「人の健康リスク評価と **LCA**」を主導し、エネルギー ハーベスティング (太陽光発電パネル) 及び照明 (LED) アプリケーション用のペロブスカイト ベースの技術が人の健康と環境に及ぼす潜在的な影響を

評価する。WP7 は、ペロブスカイト ベースの LED 及び PV デバイスがまだ開発の初期段階にあったプロジェクトの開始時に、定性的なリスク便益評価から始まる段階的リスク評価アプローチを採用した。テクノロジー バリュー チェーンの進展に伴い、より多くの知識とデータが利用可能になり、より定量的な評価 (より確実な出力) が可能になった。このプロジェクトは 2024 年 3 月に終了したが、パイロット規模でのペロブスカイト技術開発を実証しただけでなく、ペロブスカイトベースのデバイスがそのライフサイクルを通じてもたらす可能性のある人の健康と環境に関する懸念の総合的な理解と規模も提供した。これらの懸念は、将来的に技術の拡大を検討する前に (研究で特定されたいくつかの予防的アプローチを通じて) 軽減する必要がある。

SbD4Nano は産業志向のプロジェクトで、ナノ安全分野の著名な研究・技術組織が中小企業や大規模産業と連携して、ナノ材料に関連する新しい **Safe-by-Design (SbD)** アプローチやツールの実装に使用される特定のケーススタディを検証する。TNO (オランダ) はほぼすべての作業パッケージに関与しており、WP4「**Safe by process design: 曝露評価とリスク管理**」を主導している。この WP で、TNO は **Nano Exposure Quantifier (NEQ)** を開発した。これはオンラインの定量的曝露評価ツールで、**Safe by design** プロセスと、製造されたナノ材料を扱うことで生じるリスクを軽減する決定においてユーザーを支援するように設計されている。NEQ は、ユーザーが提供する情報の深さに基づいて質問を適応させることで、**Tier-1** アプローチから **Tier-2** アプローチまでを可能にする階層型アプローチを提供する。SbD4Nano e-infrastructure 内の SbD モジュールの一部として、オンライン ツールは、リスク管理対策 (RMM) の有効性 (ECEL の分析に基づく)、数値流体力学モデルを使用した RMM パフォーマンス、及び RMM 情報ソースの定性分析に基づく有益な e-カードと統合された。このような統合アプローチにより、先制的なコスト意識の高い曝露主導のプロセス設計による安全性モデリング フレームワークが主要な成果として得られる。TNO が関与しているその他の WP は、WP1 データ管理とナノセーフティリソースの統合、WP3 材料設計による安全性、WP5 SbD コンピューティング インフラストラクチャの設計と開発、WP6 産業実装と検証、WP7 利害関係者の関与である。

HARMLESS は、機能性とリスクのバランスを取り、次世代ナノ材料が無害であることを保証するための新しいツール、ガイダンス、意思決定サポートを提供する。TNO (オランダ) は、複雑な高アスペクト比ナノ材料 (HARN) と多成分エンジニアリングナノ材料 (ENM) 用の使いやすい **SSbD** 意思決定サポートシステム (DSS) を構築することを目的とした「ツール開発」に関する WP 5 を主導している。TNO は、以前の SbD プロジェクトの既存の方法と、プロジェクトの他の WP で新しく開発された方法とコンポーネントを、使いやすい **SSbD** 意思決定サポート システム (DSS) に統合する。TNO は、データとモデルの統合に機械学習などの人工知能 (AI) とバイオインフォマティクス ツールを適用する。New Approach Methodologies (NAM) で生成されたデータを使用して、より複雑な HARN と多成分 ENM のモデルを構築及び改善する。HARMLESS は、初期イノベーション段階向けに改善されたワークフローを開発し、DSS に 3 つの新しいツールとアプローチを統合した。AMEA (Advanced Material Earliest Assessment) は、早期分類、設計原則のアドバイス、及び適用性チェックを行う。WASP (警告フラグ、設計アドバイス、スクリーニングの優先順位) は、注意点、設計アドバイス、及び評価アドバイスを示す。ASDI (Alternative SSbD Design Inspector; 代替 SSbD 設計インスペクター) は、さまざまな次元 (安全性、持続可能性、パフォーマンス) におけるさまざまな SSbD 設計バージョン間の違いについての洞察を

提供し、産業イノベーターが情報に基づいた最適な SSbD バージョンを決定できるように支援する。

4) SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究

SUNSHINE プロジェクトは、ライフサイクルの観点から製品開発の各段階で安全性と持続可能性を評価するアプローチを開発した。SUNSHINE e-インフラストラクチャは、安全で持続可能なイノベーション・アプローチを実装するデジタルプラットフォームであるウェビナーで紹介された。

SUNSHINE 予測フレームワークは、AdMa の早期認識及び行動システム (Early4AdMa) の最初のステップとして、AdMa の新たな安全性と持続可能性の問題を特定するための体系的なアプローチの一環として開発されている。

SUNSHINE プロジェクト内の別の分析では、さまざまな EU 規制 (例: REACH) が多成分ナノ材料 (MCNM) をどのようにカバーしているかを検討した。規制の準備と信頼できる環境を組み合わせることで、規制の潜在的なギャップを特定し、規制当局と議論する方法に関するいくつかの出版物が完成しつつある。

ホライズン ヨーロッパ プロジェクト IRISS は、2022 年 6 月 1 日に開始された 3 年間のプロジェクトである。このプロジェクトは、安全で持続可能な設計による材料、製品、プロセスへの移行を加速するための国際的なエコシステムを形成する。

2019 年 5 月、安全で持続可能な設計 (SSbD) 政策国際ネットワークである SPINE が、オランダのインフラ・水管理省によって設立された。政策立案者のための SSbD ネットワークは、SSbD アプローチの開発に関する欧州の政策立案者間の知識共有と専門知識の交換を促進するために重要であり、安全で循環的な経済と脱炭素化を確立するためにも重要である。SPINE は、いくつかの領域における SSbD のさらなる開発と実装に焦点を当てる。現在の参加国は、オーストリア、デンマーク、エストニア、ドイツ、オランダ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国である。他の EU 諸国も SPINE ネットワークに参加するよう招待されている。今のところ、SPINE は正式な地位を持たないアドホックネットワークとして機能している。SPINE は、EC と議論される SSbD に関するポジションペーパーを準備している。この論文は 2024 年夏までに完成する予定である。さらに、オランダ (オランダインフラ・水管理省) は SPINE と協力して、ビジネススペースを準備し、SSbD に関する専門センターの選択肢を検討している。さらに、SPINE は OECD WPMN、DG RTD、DG ENV、IRISS、PARC、AMI2030、その他の関連組織やイニシアチブと連携し、国際レベルで SSbD の取り組みに関する情報交換を行っている。

(9) 南アフリカ

1) 規制全般

南アフリカは、国家レベルでは、2006 年に当時の科学技術省 (DST) によって健康安全環境 (HSE) プラットフォームを設立し、ナノ材料の安全性に関する研究を実施し、安全性を評価するためのインフラストラクチャを開発し、また、そのような安全性評価を実施できるように人材を育成している。評価されたナノ材料の安全性には、メタベース及び酸化物ベースのナノ材料が含まれている。近年では、カーボンナノチューブ/ファイバーやグラフェンなどの炭素ベースのナノ材料が含まれている。

また、研究及び産業環境における曝露評価が実施され、曝露軽減のための措置が講じられている。さ

らに、合成されたナノ材料の予測を支援するために、多数の分子モデリングが開発されている。

(10) スウェーデン

1) 規制全般

スウェーデン国家ナノセーフティプラットフォーム(SweNanoSafe)は、2019年から2023年までカロリンスカ研究所の環境医学研究所(IMM)でホストされていた。このプラットフォームは2023年12月に廃止され、関連する活動はスウェーデン化学物質庁(KEMI)に移管された。主な教訓は、学界と政府機関の間で活発かつ継続的な対話を行うことが極めて重要であるということである。SweNanoSafeは、他の新興技術や材料に役立つ可能性のある知識の伝達と普及のテンプレートとして考えられた。このプラットフォームの成功した活動を基に、KEMIは2024年にナノ材料の安全な取り扱いに取り組むための国家政府機関向けネットワークを立ち上げた。

SIO Grafenは、スウェーデンにおける産業用グラフェンの開発を支援するために設計された国家戦略イノベーションプログラムである。SIO Grafenは、スウェーデンのイノベーション機関VINNOVA、スウェーデンエネルギー庁、及び持続可能な開発のためのスウェーデン研究評議会FORMASによって資金提供されている。そのビジョンは、スウェーデンがグラフェンやその他の2D材料の産業的開発と使用において先進国の1つになることである。このプログラムは過去10年間で200を超えるプロジェクトを支援し、230を超える組織が関与してきた。過去10年間、スウェーデンでは多くのスタートアップ企業が2D材料の分野での取り組みを開始し、成長するエコシステム内で大企業と連携してきた。これらのプロジェクトの一部は、2D材料に関連する健康面に焦点を当てている。この作業は、サーलगレンスカ大学病院の産業衛生士が主導し、2D材料を扱う研究室や工場の作業環境に焦点を当ててきた。これらの材料への曝露は、さまざまな分析ツールによって測定され、評価され、曝露を特定して削減するために使用される。

スウェーデンのイノベーション機関VINNOVAは、安全で持続可能なAdMaに関する国家政策プラットフォーム(2023~2025年、下記参照)もサポートしている。AdMaに関する政策プラットフォームの作成を目指すプロジェクトは、2023年後半に開始された。当初から15の組織が関与し、その後さらに多くの組織が参加している。これらの組織は、小規模な新興企業から大規模な多国籍企業まで多岐にわたる。チャルマース工科大学が調整するこのプラットフォームは、イノベーションを促進し、情報を伝達し、AdMaの責任ある開発を促進する。このプラットフォームは、AdMaの採用を支援する標準や規制などの政策の策定と実施にも貢献する。

2) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

欧州委員会の支援を受けたグラフェンフラッグシップ(2013~2023)は、ヨーテボリのチャルマース工科大学がコーディネートした。カロリンスカ研究所(KI)(ストックホルム)は、健康と環境に関する作業パッケージに貢献した。後者の作業パッケージのパートナーは、このテーマに関する2つの包括的なレビューを共同執筆した。

スウェーデン戦略環境研究財団(MISTRA)は、2014年から2023年までMISTRA環境ナノセーフティコンソーシアムを支援した。このプロジェクトはルンド大学がコーディネートし、コンソーシアムはスウェーデンの5つの大学とデンマークの1つの大学、及び業界パートナーで構成されていた。プロジェクトの

目的は、ナノ材料に関連するリスクと環境への影響に関する研究、知識、ベスト プラクティスを開発することであった。プロジェクト パートナーは、マイクロ プラスチック、ナノプラスチック、金属及び金属酸化物ナノ粒子、遷移金属炭化物及び窒化物 (MXenes) などの新興ナノ材料を調査した。

3) SSIA、SSbD、AdMa に関連するその他先験的な戦略関連の開発/研究

H2020 プロジェクト IRISS (「安全で持続可能な設計の材料、製品、プロセスへの移行を加速するための国際エコシステム」、2022～2025 年)は、スウェーデン環境研究所 (IVL) がコーディネートしている。

IMM(カロリンスカ研究所の部門であり、環境健康リスク評価のための国立研究所)は、H2020 プロジェクト「化学物質によるリスク評価のためのパートナーシップ」(PARC)に参加している。貢献には、ナノ安全に関連する活動(検索可能、アクセス可能、相互運用可能、再利用可能 (FAIR) データの開発、安全で持続可能な設計プロセスに適用可能なツールとアプローチなど)が含まれる。

スウェーデンの 2 つの産業パートナーが、EU プロジェクト SAbbyNA (「より安全なナノ材料とナノ対応製品の開発において産業を導くためのシンプルで堅牢かつ費用対効果の高いアプローチ」)に参加しており、より安全なナノ対応製品の開発を支援するガイダンスプラットフォームを構築している。このプラットフォームは、危険性、曝露、リスク、及びリスク管理戦略の評価に役立つ。このプロジェクトは、塗料と 3D プリントの産業分野に重点を置いている。

スウェーデンの 2 つの学術パートナーと 1 つの産業パートナーが、EU ホライズン 2020 プロジェクト HARMLESS (「先進的な高アスペクト比及び多成分材料: 包括的なインテリジェント テストと設計による安全性戦略に向けて」)に参加し、新しいアプローチ方法論 (NAM) に基づく有害転帰経路 (AOP) 主導の IATA を開発及び推進している。全体的な目標は、次世代ナノ材料が設計による安全性を確保するために、機能性とリスクのバランスをとるための新しいツール、ガイダンス、及び意思決定サポートを提供することである。

スウェーデンの学術パートナーの 1 社が HEurope プロジェクト PINK (「安全で持続可能な設計の化学物質と材料の導入に向けた新しい市場目標に対応するための統合計算アプローチの提供」)に参加している。このプロジェクトは、業界向けのオープン イノベーション プラットフォームを導入し、Advanced Materials と化学物質の開発、安全性評価、及びデータ検索用の AI 技術のための計算アプローチを提供することを目指している。

(11) 英国

1) 規制全般

英国製品安全基準庁 (OPSS) は、化粧品に含まれる以下のナノ材料の安全性評価に関連する科学的情報の募集を行っている¹¹⁵:

- プラチナ(ナノ)、
- 銅(ナノ)、
- 銀(ナノ)、コロイド状銀(ナノ)、

¹¹⁵ www.gov.uk/government/news/call-for-data-nanomaterials-in-cosmetics

- 金(ナノ)、コロイド状金(ナノ)、金チオエチルアミノヒアルロン酸(ナノ)、
- シリカ(ナノ)、水和シリカ(ナノ)、シリカシリレート(ナノ)、シリカジメチルシリレート(ナノ)、リチウム
マグネシウムナトリウムシリケート(ナノ)、及び
- ハイドロキシアパタイト(ナノ)。

2) 安全性試験・評価関連

NanoHarmony プロジェクト (2020 - 2023) は、既存の科学的知識とデータを規制上の関連性のある形式に変換し、科学的に信頼できる一連の試験方法と優良事例文書の開発を支援することを目的としていた。NanoHarmony は、8 つのナノ材料試験エンドポイントの OECD TG と GD に焦点を当て、TG/GD の最終化を支援するために利用可能なデータと情報の収集と使用を調整した。英国は、タスク 1.2 (潜在的な階層的アプローチを含む、ナノ材料の生体蓄積可能性を試験するためのアプローチをサポートする科学的根拠の提供) とタスク 1.4 ((生態)毒性試験をサポートするために生物サンプル中のナノ材料の濃度を決定するための GD の科学的根拠の提供) を主導し、タスク 1.3 (ナノ粒子のトキシコキネティクスに関する新しい TG の科学的根拠の提供) に貢献した。

ノルウェーの NILU がコーディネートした H2020 プロジェクト RiskGone に、スウォンジー大学とバーミンガム大学が、それぞれ人体へのハザード評価(Shareen Doak 教授)と生態毒性(Iseult Lynch 教授)の作業パッケージリーダーとして参加した。RiskGONE プロジェクトは 2023 年 8 月 31 日に終了した。RiskGONE の英国パートナーは、ナノ材料の人に対する有害性の試験方法を調和させるためのラウンドロビン活動の主導と貢献の両方に関わってきた。これには、既存の OECD TG と開発中の細胞毒性と遺伝毒性の試験方法の両方が含まれる。これらのラウンドロビンの結果、RiskGONE の英国パートナーは、人と生態系の両方に対するハザードの評価を目的とした試験ガイドライン又はガイダンス文書の開発に携わる 4 つのマルタ イニシアチブ / OECD プロジェクトに貢献している。ラウンドロビン活動は完了しており、現在、研究の結果を詳述した出版物が準備されている。生態毒性学の面では、このプロジェクトは、動的エネルギー予算 (DEB) モデルの実装を含む、ミジンコの生殖毒性に関連する AOP を改良した。更新された AOP-DEB モデルは公開される予定である。

3) 試験・評価への統合アプローチ (IATA) 関連

SUNSHINE プロジェクトは、ヴェネツィア大学が調整し、英国を拠点とする 2 つの作業パッケージリーダーであるスウォンジー大学 (WP2) とヘリオット ワット大学 (WP4) が参加している。SUNSHINE は、先進的な多成分ナノ材料を組み込んだ材料と製品のための、シンプルで堅牢かつ費用対効果の高い安全で持続可能な設計 (SSbD) 戦略の開発と実装に重点を置いている。英国が主導する作業の側面には、実験方法の開発と、SSbD 戦略の開発とその検証をサポートする多成分ナノ材料に関する人体と環境へのハザード データの生成が含まれる (WP2)。英国はまた、多成分ナノ材料の SSbD のためのグループ化とリード・アクロス戦略の開発と適用も主導している (WP4)。

4) AdMa に関する取組み

2022 年 5 月 1 日に開始され、7 年間実行される €4 億 PARC プロジェクトは、化学物質に広く焦点

を当てながら、ナノセーフティの専門家の重要な集団を擁し、ナノ材料の安全性に関する少なくとも 1 つの横断的なケーススタディ/プロジェクトが含まれる。英国は、FAIR データ管理に関する WP7 の共同リーダー (Iseult Lynch、UoB) を含む PARC への深い関与 (UKRI を通じて資金提供) を担っており、WP の共同リーダーとして、管理委員会とガバナンス委員会 (Ovnair Sepai、UKHSA) にも参加している。UoB は、PARC における英国最大のパートナーであり、WP 2-7 に関与しており、環境側面/生態毒性と NAM に重点を置いている。

2022 年 6 月に行われた物質優先順位付けの第 1 ラウンドは、EU が資金提供したプロジェクト HBM4EU (EU の人バイオモニタリング) の最終優先順位付けラウンドと共同で行われたため、家庭内の化学物質とバイオモニタリングの実施対象に重点が置かれていた。そのため、NM/AM は優先物質の最初のリストには入っていなかった。しかし、ナノセーフティ分野が SSbD アプローチと FAIR データの点で実際にリードしていることは PARC 内で広く認識されており、そのため、2023 年秋に予定されている第 2 ラウンドの優先順位付け活動に NM/AM を含めるべきだというコンセンサスがある。さまざまなナノに関心のあるパートナー (英国及び EU 全体) が組織化し、ノミネートする模範的な NM/AM ファミリーとその理由について具体的な優先順位付けを行う予定である。SSbD のケース スタディ / デモンストレーションを通じて NM/AM を推進する機会もある。

英国バーミンガム大学は、FAIR データに関する WP7 の共同 WP リーダーであり、タスク 7.1 / 7.3 の共同タスク リーダーでもある。1 年目は、PARC の権限の範囲内でさまざまなドメインにわたる FAIR ランドスケープのマッピングと、FAIR 実装チームのトレーニング (下請けの GO FAIR Foundation の 3 ポイント FAIRification Framework (3PFF) 経由) に重点が置かれ、FAIR 実装プロファイルの開発、調和のとれた語彙や統合オントロジーを含むメタデータを機械で実行可能にする (単に機械で読み取り可能であることを超えて) ツールの開発が含まれる。2 レベルのデータ スチュワードもトレーニングされ (継続中)、PARC 内のすべてのタスク/プロジェクトにデータ チャンピオンが配置され、WP からのデータ リエゾンが各 PARC プロジェクトを FAIRification ステップを通じてガイドし、ツール、語彙などの面でのギャップと開発ニーズを特定するように割り当てられている。

英国国立健康研究所の健康保護研究ユニット (NIHR HPRU) の環境曝露と健康 (EEH) (2020-2025) (<https://eeh.hpru.nihr.ac.uk/>) は、英国健康安全保障庁、インペリアル・カレッジ・ロンドン、キングス・カレッジ・ロンドン、レスター大学、MRC 毒性学ユニット、英国健康安全局のパートナーシップであり、ナノ消費者スプレー製品による曝露、マイクロ/ナノプラスチックの毒性、粒子状物質 (+ナノ) による喘息/アレルギー性気道疾患への影響、ナノ材料の毒性評価のためのエアロゾル曝露空気液体界面 (AE-ALI) システムの使用に関するプロジェクトが含まれている。

5) 安全性側面に対処するための研究プログラム/戦略

Horizon Europe CHIASMA プロジェクトは 2024 年 1 月に開始された。このプロジェクトは LIST、ルクセンブルクが調整し、英国のパートナーであるスウォンジー大学、バーミンガム大学 (作業パッケージリーダー)、IOM が参加している。CHIASMA の中心的な目的は、革新的でプロジェクト内で検証された *in vitro* 及び *in silico* の方法である新しいアプローチ方法論 (NAM) と、化学物質と材料の次世代のハザード及びリスク評価のためのデータに基づいて、新しく改良された安全性と持続可能性のある設計評価フレ

ームワークを開発することである。開発された **NAM** は、主要な人の標的臓器と曝露経路をカバーしている。**CHIASMA** 評価フレームワークは、化学中心的アプローチと生物中心的アプローチと **NAM** を組み合わせた次世代安全性評価(**NGSA**)に基づく反復的な多段階アプローチに基づいており、絶対的なライフサイクル影響分析(**LCIA**)とともに、規制関連のエンドポイントと長期安全性を予測することができる。開発された方法は、規制当局に提出する前に、科学的な健全性と性能、及び移転可能性(産業環境への移転を含む)が実証される。

(12) 米国

1) 規制全般

2023 年 6 月から 2024 年 5 月の間に、EPA は、米国毒性物質規制法(**TSCA**)第 8 条(a)に基づく権限に従って報告基準を満たした金属酸化物に基づく 2 つのナノスケール物質の通知を受け取り、通知の総数は 89 になった。報告基準は、**TSCA** に基づいて新規化学物質としてすでに報告されているナノスケール化学物質と、独自の又は新しい特性を持たないナノスケール化学物質を除外している。ほとんどの報告は、金属又は金属酸化物に関するものである。

(13) 欧州

1) 規制全般

新規食品に関する規則 (EU) 2015/2283 の「人工ナノ材料の定義」の改訂が、ナノ材料の定義に関する一般勧告 (2022/C 229/01) に合わせるために欧州委員会によって提案されたが、欧州議会で承認されなかったため、定義は変更されていない。

OECD TG 124、125、126 は、EU 試験方法規則 (EC) No 440/2008 の改正に委員会の提案によって含まれている。

2) 試験・評価への統合アプローチ(IATA)関連

ナノセルロースの有害性評価のための **NAM** に関する **EFSA** プロジェクト(**GP/EFSA/SCER/2020/04**)は 2023 年に終了した。このケーススタディは、**EFSA** に関連する食物ナノファイバーのモデルとしてのナノセルロースの潜在的な影響を調査することを目的としていた。このプロジェクトは 2 つのロットに分割され、どちらもイタリアによって実行された。ロット 1「ナノセルロースの経口曝露：胃腸消化、ナノファイバーの摂取及び局所的影響」(Vincentini et al., 2023 doi:10.2903/sp.efsa.2023.EN-8258) 及びロット 2「ナノファイバーのリスク評価のための腸内チップモデルの使用の調査」(Italiani et al., 2023: doi:10.2903/sp.efsa.2023.EN-8230)。

EFSA は最近、**NAMs4NANO** (**GP/EFSA/MESE/2022/01**) と呼ばれる新たな複数年プロジェクトを開始した。このプロジェクトは、複数の EU 加盟国と追加の EU 組織を含む大規模なコンソーシアムに付与され、**EC JRC** とのパートナーシップも含まれている。3 番目のロット：ナノ固有の評価のための **NAM** ベースの方法論を改善するための一連の (5) ケーススタディを設計及び実施を **ISS** が主導する。このプロジェクトの最初の成果物は「ナノ固有のリスク評価のための **NAM** ベースのツールのレビュー」であり、**EFSA** のウェブサイト外部レポートとしてまもなく公開される予定である。

3.4. 2025-2028 年作業計画と今後の WPMN の活動

(1) CBC からの次期作業計画に関する提案

現在の WPMN の作業は 2021-2024 年の作業計画に従って進められており、2025 年以降は、2025-2028 年作業計画に従って作業が進められる。2023 年 6 月末に開催された WPMN23 では、WPMN 事務局から次期作業計画に含める内容が提示され、次の作業プログラムに組み込むことができる将来の活動の可能性について議論するとともに、もはや優先されない分野を特定するための議論が行われた。WPMN で検討された内容は、その上位に当たる化学・バイオテクノロジー委員会(CBC)で検討され、最終的に承認される必要がある。

CBC からは、次期作業計画の検討に際して、WPMN のこれまでの活動の概要と評価が行われ、WPMN で新たに取り組んでいる Advanced Materials (AdMa)と SSIA に関する取組みが評価されたが、これらの取組みは必ずしもナノ材料のみに留まる内容ではなくすべての化学物質に当てはまることであることが指摘され、そのため、他の作業部会との協調の必要性とともに、作業内容に適した作業部会の名称の変更の可能性について言及された。

(2) ナノ材料の安全性に関するプログラム

上記の CBC からの指摘等をうけて、次期作業計画に関する議論の基礎として、ナノ材料の安全性に関するプログラムに関して、WPMN23 において、WPMN 事務局から以下の推奨事項案が提示された。

- 推奨 1(案):WPMN は、ナノ材料の安全性と持続可能性、及び選択された Advanced Materials (以下、AdMa)に関連する作業を引き続き支援すべきである。
- 推奨 2(案):WPMN は、加盟国における政策立案と実施を支援する作業要素に焦点を当て、優先順位をつけた付託条項を作成すべきである。
- 推奨 3(案):WPMN は、特定の作業が完了したことを認識し、他の OECD プログラムや他の IGO による活動との調整により、その作業の側面を主流化することを検討すべきであり、作業の重複を避けつつ潜在的な相乗効果の恩恵を最大化すべきである。
- 推奨 4(案):次の作業プログラムにおける WPMN の目標は、現在の取り組みを終了、統合、強化し、ギャップが確認された場合には必要な専門知識を導入する一方、将来的に貢献が期待される専門知識の利用可能なネットワークの損失を避けるという観点から、優先順位を決定すべきである。これには、専門知識のギャップがある分野についての評価も含まれるべきである。
- 推奨 5(案):WPMN の現在の(そして将来の)優先事項を反映させるために、WPMN の構造を見直す。
- 推奨 6(案):進捗状況は、必要に応じて全体的な指針を提供し続ける各 WPMN 会合で、[毎年] 報告・議論され続けるべきである。さらに、WPMN は 12 月と 1 月にオンライン中間会議を開催し、中期的な進捗状況や特定の問題について議論し、6 月の年次 WPMN 会議を準備することができる。
- 推奨 7(案):新たなニーズが確認された分野については、WPMN は(その運営グループを通じて)運営計画を作成し、WPMN によって回覧され、合意されるべきである。
- 推奨 8(案):WPMN は、現在の作業範囲と優先順位を反映した新しい名称(リブランディング)の下

で前進することを検討すべきである。

また、現在、WPMN では、製造されたナノ材料や最近の **Advanced Materials** の特異性に対処するために、以下の 5 つの作業分野による活動が行われている。

- 試験と評価 (SGTA)
- リスク評価 (SGAP; SG on Risk Assessment and Regulatory Programmes)
- 曝露測定と曝露緩和 (SG8)
- **Advanced Materials** (AdMa)
- より安全で持続可能なイノベーション・アプローチ (SSIA)

- **添付資料**

本事業で実施したナノ EHS 及び内分泌かく乱物質の定期報告を、以下に添付する。

- 添付資料-1: ナノ EHS に関する国内外の安全情報及び規制動向定期報告
- 添付資料-2: 内分泌かく乱物質規制動向年次報告

ナノ EHS に関する国内外の
安全情報及び規制動向
定期報告

JFE テクノリサーチ(株)

目次

1. 2024 年 3 月-5 月の情報	4
1-1. 欧州	4
①欧州委員会の共同研究センター、ナノ材料の国際命名規則案を公開【規制】	4
②欧州委員会、化粧品規則を改正、来年から複数のナノ材料含有製品を禁止【規制】	4
③EU と日本、先端材料分野の開発における協力関係を強化【安全性】	5
2. 2024 年 6 月-8 月の情報	7
2-1. 米国	7
①EPA、多層カーボンナノチューブを含む物質について SNUR 案を発行【規制】	7
2-2. 欧州	8
①UBA、酸化亜鉛ナノフォームに関する REACH の物質評価を実施【規制】	8
②SCCS、ナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関するパブリックコメントを募集【安全性】	9
③スイス EMPA の研究チーム、ナノ粒子が胎児に及ぼすリスクを調査【安全性】	10
④EUON、ナノセルロース摂取による健康リスクに関する専門家意見ナノピニオンを発表【安全性】	11
3. 2024 年 9 月-11 月の情報	12
3-1. 米国	12
①EPA、グラフェンナノプレートレット(ジェネリック(一般名))を含む物質の SNUR を提案【規制】	12
3-2. 欧州	13
①EU プロジェクト nanoPASS がナノセーフティにおけるバイオナノインターフェースの重要性を明らかに【安全性】	13
②EFSA、食品・飼料に含まれるナノ材料の評価用 NAMs の認証システムを提案【規制】	14
③EUON、セレンナノ粒子の抗がん作用に関する専門家意見ナノピニオンを発表【安全性】	16
④欧州委員会 CLP 規則を更新、多層カーボンナノチューブや銀ナノ粒子を分類に追加【規制】	16
⑤オランダのインフラ・水管理省が RIVM と共同で SSbD に関する新しい小論文集を発表	19
⑥EU プロジェクト nanoPASS は量子ドットが肺に与える影響に関する研究結果を発表	19
⑦EUON、ナノ材料組み込み製品等からのナノ粒子の放出の可能性と毒性に関するレビュー論文を発表【安全性】	20
⑧SCCS、ナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関する最終意見書を発表【規制】	20
3-3. 国際機関: OECD	21
①OECD は SSbD イノベーションのための信頼の構築と対話の強化に関する文書を発表【規制】	21
4. 2024 年 12 月-2025 年 2 月の情報	22
4-1. 米国	22
①EPA、多層カーボンナノチューブについて SNUR を発行【規制】	22

②NNI、「ナノ環境・健康・安全に関する研究戦略:2024 年更新版」を公表【規制】	23
4-2. 欧州	24
①欧州委員会の研究チーム、SSbD 枠組の実用障壁に関する論文を公表【safe-by-design】	24
②EFSA、食品及び飼料用ナノ材料に関するガイダンス文書に関する意見を募集【安全性】	26
4-3. 日本	26
①産業総合研究所はセルロースナノファイバーの安全性評価書を更新【安全性】	26
4-4. 国際機関:OECD	27
①OECD、「工業ナノ材料の安全性についての各代表からの進展報告」を公開【安全性】	27
5. 頻出略語一覧	30
5-1. 米国	30
5-2. EU	30
5-3. その他諸国・国際機関	31

1. 2024 年 3 月-5 月の情報

1-1. 欧州

① 欧州委員会の共同研究センター、ナノ材料の国際命名規則案を公開【規制】

2024 年 2 月 2 日、欧州委員会の共同研究センター(Joint Research Centre: JRC)は、「How nanoparticles are counted in global regulatory nanomaterial definitions」と題する論文を国際学術誌である Nature Nanotechnology に公開した。この中で JRC は、国や地域によって異なっているナノ材料の定義と、個々の具体的な定義における主な基準に基づいて、ナノ材料の計測方法を調和させるための第一歩として、拘束力を持たない国際命名規則案(naming convention)を提案している。

同国際命名規則案は 4 つのパラメータ(生成方法、C1-C2-C3、寸法、閾値)を組み合わせている。生成方法は、人工的に製造されたもの(m = manufactured)、偶発的に生成されたもの(i = incidental)、天然に存在するもの(n = natural)で表している。C1-C2-C3 は、ナノ材料の計測方法を表しており、C1 は個々の構成粒子の数、C2 は凝集体(agglomerate)の数、C3 は凝結体(aggregate)の数を表している。寸法は、粒度分布の基準となるもので、例えば、数量、質量、表面積、体積を表している。閾値は、粒子の割合をパーセンテージで表しており、0 から 100 までの任意の数値となる。

JRC は、論文で紹介している世界共通のナノ材料の命名規則案は、より透明性を高めるために重要な一歩となるが、論文著者の見解を示したものであり、必ずしも欧州委員会の見解を示すものではないと述べている。

JRC が Nature Nanotechnology に公開した論文(有料)「How nanoparticles are counted in global regulatory nanomaterial definitions(2024 年 2 月 2 日)」:

<https://www.nature.com/articles/s41565-023-01578-x>

② 欧州委員会、化粧品規則を改正、来年から複数のナノ材料含有製品を禁止【規制】

2024 年 3 月 15 日、欧州委員会は化粧品規則(EC) 1223/2009 を改正する欧州委員会規則 COMMISSION REGULATION (EU) 2024/858 を欧州連合官報(Official Journal of European Union)で発表し、その 20 日後となる 2025 年 4 月 4 日に当規則は発効した。特定のナノ材料の使用に関して消費者安全科学委員会(SCCS)による 2021 年から 2023 年にかけての複数の勧告¹を受けての対応となる。欧州委員会は、2025 年 2 月 1 日以降、下記のナノ材料を含有する

¹ 以下の例が有る。Scientific Advice on the safety of nanomaterials in cosmetics

(https://health.ec.europa.eu/publications/scientific-advice-safety-nanomaterials-cosmetics_en); Final Opinion on Gold (nano), Colloidal Gold (nano), Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid (nano) and Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold (nano) (<https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-gold->

化粧品を EU 域内で上市させることを禁じる。さらに 2025 年 11 月 1 日以降、EU 域内に流通させることを禁じるもの。

- スチレン/アクリレート共重合体(ナノ)およびスチレン/アクリレート共重合体ナトリウム(ナノ)
- 銅(ナノ)とコロイド銅(ナノ)
- コロイド銀(ナノ)
- 金(ナノ)、コロイド金(ナノ)、チオエチルアミノヒアルロン酸金(ナノ)、アセチルヘptaペプチド-9 コロイド金(ナノ)
- 白金(ナノ)、コロイド白金(ナノ)、アセチルテトラペプチド-17 コロイド白金(ナノ)

また、「ハイドロキシアパタイト(ナノ)」が附属書 III(特定の条件以外では化粧品への使用を制限する物質)に追加された。2025 年 2 月 1 日以降、このナノ材料を含有する化粧品で、制限(歯磨剤は最大濃度 10%、洗口液は最大濃度 0.465%)を満たさないものを、EU 域内で上市させることを禁じる。さらに 2025 年 11 月 1 日以降、このナノ材料を含有し同制限を満たさない化粧品を EU 域内で流通させることを禁じることになる。

欧州連合官報「化粧品規則の改正 (Official Journal of the European Union an amendment to the Cosmetics Regulation)」:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024R0858&qid=1711724787760>

③ EU と日本、先端材料分野の開発における協力関係を強化【安全性】

2024 年 4 月 2 日、欧州委員会のイノベーション・研究・文化・教育・青少年担当委員である Iliana Ivanova 氏(ブルガリア出身)と、日本の内閣府 科学技術・イノベーション推進事務局長である松尾泰樹氏は、研究およびイノベーションにおける緊密な協力関係を強化するため、「日 EU 先端材料対話(EU-Japan Enhanced Dialogue on Advanced Materials)」を発足したことを、欧州委員会が発表した。今回の発表は、2024 年 2 月 27 日に採択された欧州委員会の「産業のリーダーシップのための先端材料に関するコミュニケーション(Communication on Advanced Materials for Industrial Leadership)」を受けたものである。

[nano-colloidal-gold-nano-gold-thioethylamino-hyaluronic-acid-nano-and-acetyl-2021-06-28_en](#)); Final Opinion on Platinum (nano), Colloidal Platinum (nano) and Acetyl tetrapeptide-17 Colloidal Platinum (nano) (https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-platinum-nano-colloidal-platinum-nano-and-acetyl-tetrapeptide-17-colloidal-2021-06-28_en); Final Opinion on Hydroxyapatite (nano) (https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-hydroxyapatite-nano-2023-03-23_en)

再生可能エネルギー、電池、ゼロ・エミッション・ビル、半導体などの主要な分野や用途で使用される先端材料(Advanced Materials: AdMa)は、グリーンおよびデジタルへの移行を実現するための重要な技術であり、経済的主権と戦略的自立に不可欠である。EU と日本はこの技術分野において世界を牽引している。双方の協力関係の強化により、主要 7 カ国(G7)における新技術や新興技術に関する協力の強化を目指す。

今回発足した「日 EU 先端材料対話」は、クリティカルメタル(必須金属)の代替となる新材料やパワーエレクトロニクス向けの先端材料(AdMa)の開発など、材料科学分野の研究開発におけるEU と日本の協力関係を成功させることを基本としている。同対話は政策の展開に関する情報を共有し、互いの関心分野における共同研究の機会を探るためのプラットフォームを構築することを目的としている。

発表前の 3 月末に Nikkei Asia のインタビューを受けた Ivanova 担当委員によれば、共同研究の対象となる具体的な分野としては、電気自動車(EV)用の次世代の電池として期待されているナトリウムイオン電池、太陽光パネルの発電効率を向上させる金属ナノ粒子などが候補に挙げられる。また、同委員は、ナノインフォマティクス(デジタルモデリング技術やツール)に基づいたナノ材料の安全性評価の標準的な手法の開発に関しても、日本と協力したいと明かしている。

本件に関して内閣府からは、欧州委員の表敬訪問に関する記事の中で触れられている。

欧州委員会による発表「日 EU 先端材料対話(EU-Japan Enhanced Dialogue on Advanced Materials)」:

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_1781

駐日欧州連合代表部による発表(日本語)「EU と日本、先端材料に関する拡張対話を発足」:

https://www.eeas.europa.eu/delegations/japan/eu%E3%81%A8%E6%97%A5%E6%9C%AC%E3%80%81%E5%85%88%E7%AB%AF%E6%9D%90%E6%96%99%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E6%8B%A1%E5%BC%B5%E5%AF%BE%E8%A9%B1%E3%82%92%E7%99%BA%E8%B6%B3_ja?s=169

日欧産業協力センターによる発表「日欧 先端材料に関する対話を発表」:

<https://www.ncp-japan.jp/news/news/topics/eu-japan-collaboration-advanced-materials/>

2024 年 2 月 27 日に採択された欧州委員会の「産業のリーダーシップのための先端材料に関するコミュニケーション(Communication on Advanced Materials for Industrial Leadership)」:

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_1121

Nikkei Asia の記事「日本と EU が半導体と電気自動車向けの最先端材料を開発で協力予定 (Japan and EU to develop cutting-edge materials for chips and EVs)」(2024 年 3 月 31 日 発行):

<https://asia.nikkei.com/Business/Materials/Japan-and-EU-to-develop-cutting-edge-materials-for-chips-and-EVs>

内閣府による欧州委員表敬訪問に関するプレスリリース:

https://www.cao.go.jp/minister/2309_s_takaichi/photo/2024_009.html

2. 2024 年 6 月-8 月の情報

2-1. 米国

① EPA、多層カーボンナノチューブを含む物質について SNUR 案を発行【規制】

2024 年 6 月 11 日、米国環境保護庁(EPA)は、製造前届出 (premanufacture notice: PMN) の対象である多層カーボンナノチューブ(MWCNT)などの化学物質について、有害物質規制法 (TSCA)に基づく重要新規利用規則(SNUR、書類番号 89 FR 49121)案を発行し、同 7 月 11 日までコメントを募集した。8 月 22 日現在、2 件のコメントが公開されているのみで、SNUR 最終版は発表されていない。

本 SNUR 案掲載の化学物質の中には多層カーボンナノチューブ (PMN:P-21-216 及び P-21-217) が含まれ、PMN 提出事業者に対する同意指令 (consent order) の内容を他の事業者にも適用する。提案通り、本 SNUR が発効すれば、これら化学物質のいずれについても、この規則で定められた重要新規利用にあたる(下記のリスク防止策を採らない)製造等の行為(輸入を含む)を行おうとする者は、開始 90 日前までに EPA に届出を行わなければならない。届出の後、EPA は定められた期間内に審査を行う。

EPA は、TSCA 5(a)(3)(B)(ii)(I)及び 5(e)(1)(A)(ii)(I)に基づき、人体及び環境への悪影響のリスクをもたらす可能性が無いと合理的に評価をするための情報がないと判断し、本指令を発行した。このリスクを防止するために、以下の項目を求めている。

- 皮膚に接触する可能性がある場合、個人用防護具を使用すること
- 吸入曝露の可能性がある場合は、指定防護係数 (Assigned Protection Factor: APF) が少なくとも 50 以上の国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) により認定されたマスクを使用すること
- 米国内で製造されていないこと(輸入品のみであること)
- 同意指令に記載されている不純物(機密情報として SNUR には非掲載)が 1%(重量)を超えて含まれる当該物質を製造しないこと

- 同意指令で許可された使用方法以外で使用しないこと
- 密閉された工程で行わない限り、蒸気、霧、粉塵、エアロゾルを発生させる用途への加工及び使用をしないこと
- 当該物質及び当該物質を含む廃液を埋め立てあるいは焼却以外の方法で処分しないこと
- 当該物質を直接大気に放出しないこと
- 当該物質及び当該物質を含む廃液を米国水域²に放出しないこと
- 各ラベル及び安全データシート(Safety Data Sheet: SDS)に人体の健康への注意事項(human health precautionary statements)を記載することなどの、危険有害性情報プログラムを確立すること

なお、現在公開されているコメント 2 件の内、当該多層カーボンナノチューブに言及するのは、責任ある医療のための医師会(Physicians Committee for Responsible Medicine: PCRM)が提出した 1 件のみであり、その内容も、EPA が脊椎動物を使わない新規アプローチによる手法(New Approach Methodologies: NAMs)での研究・評価を奨励しているにも関わらず当該物質の PMN の根拠資料に動物実験の結果が含まれることを問題視したもので、本 SNUR の発効を直接妨げるものとは言えない。

2024 年 6 月 11 日付連邦公報(federal register)掲載の SNUR 原文:

<https://www.federalregister.gov/documents/2024/06/11/2024-12764/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-22-45e>

同 SNUR の関連書類・コメントが閲覧できるドケット(番号:EPA-HQ-OPPT-2022-0771):

<https://www.regulations.gov/docket/EPA-HQ-OPPT-2022-0771>

_____ PMN:P-21-216 及び P-21-217 の根拠資料(非公開情報は黒塗り):

<https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2022-0771-0032>

PCRM のコメント:<https://www.regulations.gov/comment/EPA-HQ-OPPT-2022-0771-0035>

2-2. 欧州

① UBA、酸化亜鉛ナノフォームに関する REACH の物質評価を実施【規制】

2024 年 4 月 29 日、ドイツ連邦環境庁(UBA)は「酸化亜鉛ナノフォームに関する REACH の物

² 「米国水域」の定義は過去にわたり議論されてきた。直近では、2015 年にオバマ政権が解釈を拡大、次期トランプ政権が縮小している。現バイデン政権下の 2021 年 8 月、連邦地方裁判所(アリゾナ州)の、これらが無効とする判決を受け、EPA 等関係省庁は新たな定義の策定にとりかかった。2023 年、最高裁の判決も経て、最終的な定義が発表されている。 <https://www.epa.gov/wotus/about-waters-united-states>;

<https://www.epa.gov/wotus/amendments-2023-rule>

質評価: 環境的側面 (ZnO nanoforms – REACH substance evaluation: environmental aspects) 」と題する記事を同庁ウェブサイトに掲載した。ドイツ連邦化学品局 (Federal Office Chemicals: BfC)、ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)、UBA は、化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則 (REACH) に登録された酸化亜鉛ナノフォームについて、REACH に基づく物質評価を 2017 年より行っている。

UBA は登録者から提出された研究結果に基づいて評価されたナノフォームは他の亜鉛化合物と同等の水生毒性を有しており、物質と混合物の分類 (Classification)、表示 (Labelling)、包装 (Packaging) に関する規則 (CLP) の附属書 VI において、急性及び慢性水生毒性カテゴリ 1 に分類されると結論付けた。しかしながら、記事においては当該酸化亜鉛ナノフォームの総合的な毒性においてナノ粒子としての特性が影響している可能性は排除できないとも述べている。ナノフォーム同士の間の違い、また、ナノフォームと比較対象として試験された易溶性の塩化亜鉛との間においても、毒性にわずかな違いが見られた。登録者から提出された研究結果は、登録されたナノフォームは、サイズや形状だけでなく、表面特性、溶解度、経時的な分散安定性も異なることを明確に示している。

UBA が掲載した記事「ZnO nanoforms - REACH substance evaluation: environmental aspects」:

<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/zno-nanoforms-reach-substance-evaluation>

② SCCS、ナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関するパブリックコメントを募集【安全性】

2024 年 5 月 27 日、欧州委員会の消費者安全科学委員会 (SCCS) はナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングの予備的意見書に対するパブリックコメントの募集を開始した。コメントの提出期限は 2024 年 7 月 22 日である。

予備的意見書では以下の 2 点を結論付けている。

- 提出されたすべての情報を考慮した結果、SCCS は水酸化アルミニウム 6 w/w %、ミリスチルサルコシナトリウム 14w/w %、ジメチコン 10 w/w % を配合させてコーティングしたナノフォームの二酸化チタンの安全性について多くの不確実性とデータ不足がある、と結論付けた。
- 提供された情報においては、上記コーティングに用いた二酸化チタンと、以前に SCCS の意見書で評価された他のナノフォームの二酸化チタンとの類似性が証明されていない。このため、この問題が解決しない場合、化粧品への使用の安全性について結論を出すには、評価中のナノ材料に関連する物理化学的な側面、毒物学的な側面、曝露した場合における追加

のデータが必要となる。

SCCS が発表した文書「Preliminary Opinion open for comments on new coating for Titanium Dioxide (nano form)」:

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-new-coating-titanium-dioxide-nano-form-deadline-22-july-2024-2024-05-27_en

③ スイス EMPA の研究チーム、ナノ粒子が胎児に及ぼすリスクを調査【安全性】

2024 年 5 月 20 日、スイス連邦材料科学技術研究所 (Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology: EMPA) の研究チームは、学術誌である Advanced Science で、特定のナノ粒子が胎盤の化学伝達物質の放出を抑制し、血管の形成を阻害することを発見したことを発表した。同研究チームは Cantonal Hospital of St. Gallen (スイス・ザンクトガレン)、University of Geneva (スイス・ジュネーブ)、Amsterdam University Medical Center (オランダ・アムステルダム)、Leibniz Institute for Environmental Medical Research (ドイツ・デュッセルドルフ) と共同で、人工ナノ粒子 (シリカ (SiO₂ NP)・二酸化チタン (TiO₂)) と環境中のナノ粒子 (ディーゼル排気粒子: DEP) が胎盤の機能や胚発生に及ぼす影響について調査を行った。人工妊娠中絶や帝王切開で得られた胎盤組織に、それぞれのナノ粒子 (NPs) を曝露させた後、分析を行った。その結果、実験によって、胎盤組織に取り込まれたナノ粒子は、多くの伝達物質の生成を妨害し、血管形成の障害など胚発生に重大な変化を引き起こす可能性があることがわかった。重要なことは、選択された NPs は、妊娠中の曝露に高い関連性と潜在的な懸念があり、その影響は、すでに 1 回の短期曝露から生理学的に現実的な濃度で観察されたことである。胎盤のシグナル伝達に対する影響は物質特異的であり、金属酸化物 NP (TiO₂ と SiO₂ NP) は DEP と比較して、胎盤のセクレトームに対してより類似した反応を示すことがわかった。また、TiO₂、SiO₂ NP の作用は発生初期の胎盤組織でより顕著であり、その差は比較的小さいことが多かったが、胎盤分泌物の複合的な変化が相乗的に作用し、胚・胎児の発育にとって有害な環境を形成している可能性があることが指摘された。全体として、本研究による知見は、金属酸化物 TiO₂、SiO₂ NPs、有機及び無機元素を含む DEPs を含む様々なタイプの NPs の発生毒性における胎盤とその分泌物の中心的な役割を強調している。妊娠中のナノ治療という新たな分野に関しては、医療に関連する NP (例えば、脂質や高分子 NP) の間接的な胎盤介在毒性の可能性を排除することが特に重要であり、ナノテクノロジーの持続可能で安全な利用と、妊娠中の安全なナノ医薬品の開発にとって不可欠であると指摘している。

Advanced Science 論文「Nanoparticles Dysregulate the Human Placental Secretome with Consequences on Angiogenesis and Vascularization」:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202401060>

④ EUON、ナノセルロース摂取による健康リスクに関する専門家意見ナノピニオンを発表【安全性】

2024 年 6 月 25 日、EU ナノ材料オブザーバトリー(EUON)は Francesco Cubadda 氏³、Maria Chiara Astuto 氏⁴、Olimpia Vincentini⁵氏による「NAM に基づくナノセルロースの有害性評価：摂取されたナノセルロースの腸内取り込み、結腸での運命、局所的な影響」と題する専門家意見(nanopinion)ナノピニオンを発表した。

欧州食品安全機関(EFSA)は、食品への使用量・頻度が高まっているナノセルロースの摂取に起因する潜在的な健康リスクを警戒している。そこで、EFSA が資金提供したプロジェクトである NANOCELLUP では、ナノセルロースの経口曝露に関連する潜在的危険性を評価するために、高度な「新規アプローチによる手法(New Approach Methodologies:NAMs)」を利用して、(i) ナノセルロースの取り込みと腸管バリア通過の可能性の評価、(ii) 消化管上皮における炎症及び遺伝毒性などの局所的影響の評価、(iii) ヒトマイクロバイームによるナノセルロースの消化や分解の評価を行った⁶。そして、規制当局がナノセルロースへの経口曝露に関する危険性評価を行う際にこれらの結果を考慮するために、消費者が直接曝露する可能性が最も高い用途として、新たな食品や食品添加物としてのナノセルロースの想定される使用方法を検討した。その結果、セルロースは非消化性のナノ材料であり、慢性曝露による生物蓄積性と生物濃縮の可能性が否定出来なかった。更に、ナノセルロースの種類の違いによって、複数の物理化学的パラメータに顕著な違いが観察された。ナノセルロースの細胞への取り込みと悪影響の点で、明確な境界は確認されなかったが、より小さな粒子からなるセルロースナノクリスタル(CNC)ほど、懸念が高まる傾向にあることが判明した。

今後、EFSA が資金を提供する研究プロジェクトである NAMS4NANO(化学物質のリスク評価における新しいアプローチ手法による結果の統合：ナノスケールを考慮したケーススタディ)の下で、より広範な研究を進めることになっている。

EUON による専門家意見(nanopinion)ナノピニオン「NAM-based hazard assessment of nanocellulose: intestinal uptake, colonic fate and local effects of ingested nanocellulose」：
<https://euon.echa.europa.eu/nanopinion/-/blogs/nam-based-hazard-assessment-of->

³ イタリア国立衛生研究所(Istituto Superiore di Sanità) 上級研究員 専門は化学と毒物学

⁴ 欧州食品安全機関(EFSA) 科学担当官 専門は毒物学

⁵ イタリア国立衛生研究所(Istituto Superiore di Sanità) 上級研究員 専門は実験病理学と臨床病理学

⁶ EFSA は NAM を利用したナノセルロースの経口曝露に関連する潜在的危険性の評価について、2023 年 9 月に「EFSA Project on the use of New Approach Methodologies (NAMs) for the hazard assessment of nanofibres. Lot 1, nanocellulose oral exposure: gastrointestinal digestion, nanofibres uptake and local effects」と題する論文を発表している。<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-8258>

[nanocellulose-intestinal-uptake-colonic-fate-and-local-effects-of-ingested-nanocellulose](#)

EFSA が発表した論文「EFSA Project on the use of New Approach Methodologies (NAMs) for the hazard assessment of nanofibres. Lot 1, nanocellulose oral exposure: gastrointestinal digestion, nanofibres uptake and local effects」:
<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-8258>

3. 2024 年 9 月-11 月の情報

3-1. 米国

① EPA、グラフェンナノプレートレット(ジェネリック(一般名))を含む物質の SNUR を提案【規制】

2024 年 8 月 20 日、米国環境保護庁(EPA)は、有害物質規制法(TSCA)に基づき、製造前届出(premanufacture notice:PMN)、微生物商業活動届出(Microbial Commercial Activity Notice:MCAN)、または TSCA order の対象である複数の化学物質について、重要新規利用規則(SNUR)案(書類番号 89FR67368)を発行した。これらの化学物質には PMN の対象であるグラフェンナノプレートレット(ジェネリック)が含まれる。本規則が提案通りに発効すれば、この規則で定められた重要新規利用となる製造等の行為(輸入を含む)を行おうとする者は、開始 90 日前までに EPA に届出を行わなければならない、届出の後、EPA は定められた期間内に審査を行う。

SNUR 案に対するパブリックコメントの期限は 2024 年 9 月 19 日である。パブリックコメントにおいて、グラフェン協議会(The Graphene Council)⁷は「米国の競争力を促進させるためにも、グラフェンの物質群を一括して安全な物質として米国環境保護庁(EPA)が承認し、有害物質規制法(TSCA)に登録すべきである。」と意見を述べている⁸(2024 年 11 月 21 日現在、本件以外にグラフェンに関するコメントは見受けられない)。

今回 PMN の対象となり、SNUR 案の化学物質として挙げられたグラフェンナノプレートレット(ジェネリック)の一般的な用途は、塗料用コーティング材料への添加である。EPA は類似の化学物質との比較によって、肺と全身への影響の懸念を特定したしている。EPA は、TSCA

⁷ グラフェン協議会(The Graphene Council) <https://www.thegraphenecouncil.org/>

⁸ この根拠として、「米国政府は、『半導体・科学法(CHIPS and Science Act、2022 年成立)』と国立科学財団(NSF)技術・イノベーション・パートナーシップ事務局(Directorate for Technology, Innovation and Partnerships:TIP)の投資ロードマップ(2024 年 8 月発表)に基づき、グラフェンを戦略的材料・クリティカルマテリアル(Critical Material)として特定した。」と述べている。なお、同法及びロードマップは AdMa の開発促進に言及しているものの、グラフェンへの直接的な言及は確認できない。

半導体・科学法原文:<https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/4346/text>

NSF TIP 投資ロードマップ:https://nsf.gov-resources.nsf.gov/files/TIPRoadmap_WEB.pdf

5(a)(3)(B)(ii)(I)及び 5(e)(1)(A)(ii)(I)に基づき、人体及び環境への悪影響のリスクをもたらす可能性が無いと合理的に評価をするための情報がないと判断し、本 TSCA order を発行した。このリスクを防止するために、以下の項目を求めている。

- 溶液の形態で米国に輸入されたものであること(米国内で製造されていないこと)
- 当該物質を吸入曝露につながる可能性のある方法で加工しないこと
- 当該物質を液体以外の形態で加工及び使用をしないこと
- 当該物質を本指令のリストにある機密の用途以外で使用しないこと
- 当該物質を本指令のリストにある機密の濃度を超えるような方法で使用しないこと
- 当該物質及び当該物質を含む廃液を米国水域⁹に放出しないこと
- 皮膚に接触する可能性がある場合、個人用防護具を使用すること
- 吸入曝露の可能性がある場合は、指定防護係数(Assigned Protection Factor: APF)が少なくとも 50 以上の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)により認定されたマスクを使用すること
- 各ラベル及び安全データシート(Safety Data Sheet: SDS)に人体の健康への注意事項(human health precautionary statements)を記載することなどの、危険有害性情報プログラムを確立すること

2024 年 8 月 20 日付連邦公報(federal register)掲載の SNUR 原文:

<https://www.federalregister.gov/documents/2024/08/20/2024-18259/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-24-15e>

同 SNUR の関連書類・コメントが閲覧できるドケット(番号:EPA-HQ-OPPT-2024-0074):

<https://www.regulations.gov/docket/EPA-HQ-OPPT-2024-0074>

グラフェン協議会によるコメント:

https://downloads.regulations.gov/EPA-HQ-OPPT-2024-0074-0055/attachment_1.pdf

3-2. 欧州

① EU プロジェクト nanoPASS がナノセーフティにおけるバイオナノインターフェースの重要性を明らかに【安全性】

⁹ 「米国水域」の定義は過去にわたり議論されてきた。直近では、2015 年にオバマ政権が解釈を拡大、次期トランプ政権が縮小している。現バイデン政権下の 2021 年 8 月、連邦地方裁判所(アリゾナ州)の、これらを無効とする判決を受け、EPA 等関係省庁は新たな定義の策定にとりかかった。2023 年、最高裁の判決も経て、最終的な定義が発表されている。<https://www.epa.gov/wotus/about-waters-united-states>;
<https://www.epa.gov/wotus/amendments-2023-rule>

2024 年 9 月 5 日、EU が資金提供する nanoPASS プロジェクト¹⁰は、プロジェクトの一環として、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン (UCD) の研究者らが、ナノの安全性と技術革新を推進する画期的な取り組みとして、バイオナノ界面の重要な役割に光を当てていることを公表した。生物学的物質と無機物質が相互作用するこの極小の境界は、医療から化粧品、食品加工まで幅広い分野で大きな進歩の鍵を握っている。しかし、これらの相互作用の複雑な性質のために、この界面を理解することは依然として大きな課題となっている。

NIA がパートナーである nanoPASS プロジェクトは、ナノ粒子が生体システムとどのように相互作用するかをよりよく理解するための高度な計算モデルを開発することによって、この複雑性に対処することを目的としている。この研究は、より安全で効果的なナノ対応製品を開発するために不可欠であると同時に、ナノ安全性評価のための動物実験を伴わないスクリーニング法へと移行するものである。日常製品におけるナノ粒子の使用が増加する中、これらの洞察は、複数の産業にわたる技術革新と安全性の両方を確保するために極めて重要である。

このプロジェクトで得られた成果は、より効率的なリスク評価に貢献するだけでなく、より安全で持続可能なナノテクノロジーへの道を開くものでもある。研究が進むにつれ、nanoPASS プロジェクトは、産業界や規制当局がナノ粒子のリスクをより正確かつ迅速に評価できるようなモデルの改良を続けている。

バイオナノインターフェースに焦点を当てることで、nanoPASS プロジェクトはナノテクノロジーの未来を形成し、イノベーションが最先端であると同時に広く使用されるための安全性を確保している。

EU プロジェクト nanoPASS による発表「Unveiling the Bionano Interface: The Tiny Frontier Shaping Big Innovations」:

<https://nanopass.eu/news/12-unveiling-the-bionano-interface-the-tiny-frontier-shaping-big-innovations>

論文「Computational modelling of bionano interface」(EPL, 143 (2023) 57001):

<https://iopscience.iop.org/article/10.1209/0295-5075/acf33f>

② EFSA、食品・飼料に含まれるナノ材料の評価用 NAMs の認証システムを提案【規制】

EFSA(欧州食品安全機関)の支援を受ける NAMs4NANO プロジェクト¹¹はナノ粒子の潜在的な

¹⁰ NanoPASS プロジェクト: <https://nanopass.eu/>

¹¹ ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) とイタリア国立保健研究所 (Istituto Superiore di Sanità: ISS) が共同運営する。

https://www.bfr.bund.de/en/nams4nano_integration_of_new_approach_methodologies_results_in_chemi

食品安全リスクを評価するための新たな手法(New Approach Methodologies: NAMs)の利用を推進している。NAMs とは、動物実験やヒト試験を行わずに化学物質の試験及び評価を行う様々な手法であり、動物実験の代替手段となるだけでなく、人間の状態を精度よくシミュレーションするモデルを用いることで、安全性評価の向上にもつながる可能性がある。しかし、OECD テストガイドラインなどを通して、化学品規制用の評価手法として公式に推奨される NAMs の数は少ないのが現状である。

こうした背景を受け、NAMs4NANO プロジェクトの研究者らは、規制利用に値する信頼できる NAMs を認証するシステムを提案している。2024 年 9 月 16 日、EFSA は食品及び飼料セクターにおける NAMs に関して 2 報の報告書を発表した。これら報告書のタイトルは「食品及び飼料セクターにおける新たな手法(NAMs)の資格認定システムに関する提案: ナノ材料のリスク評価の実施例」と「食品及び飼料セクターにおけるナノ粒子のリスク評価における適用のための新しいアプローチ方法論(NAMs)のレビュー: 現状と課題」である。特に、前者(NAMs の認証システムに関する提案)はナノテクノロジー、食品安全、公衆衛生に関わる専門家や利害関係者による幅広い議論を促すことを目的としており、今後受け取るコメントを反映して改良されるべき初案であると述べられている。NAMs の認証システムに関する提案に関するコメントは 2024 年 12 月末まで E メール(宛先: MESE@efsa.europa.eu)で受け付けている。

「食品及び飼料セクターにおける新たな手法(NAMs)の資格認定システムに関する提案: ナノ材料のリスク評価の実施例(Proposal for a qualification system for New Approach Methodologies (NAMs) in the food and feed sector: example of implementation for nanomaterial risk assessment)」

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-9008>

「食品及び飼料セクターにおけるナノ粒子のリスク評価における適用のための新しいアプローチ方法論(NAMs)のレビュー: 現状と課題(Review of New Approach Methodologies (NAMs) for application in risk assessment of nanoparticles in the food and feed sector: status and challenges)」<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8826>

EU ナノ材料観測所(EUON)による発表(NAMs4NANO Project – promoting uses of new assessment methods)

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nams4nano-project-

[cal_risk_assessments_case_studies_addressing_nanoscale_considerations_lot_1_review_of_tools_and_developing_a_qualification_system_for_nams_nams4nano_lot1_-311092.html;](https://www.iss.it/en/nams4nano-il-progetto)
<https://www.iss.it/en/nams4nano-il-progetto>

[promoting-uses-of-new-assessment-methods](#)

ナノテク工業協会 (NIA) による発表 (Consultation on EFSA proposal for a NAM qualification system)

<https://nanotechia.org/news/consultation-efsa-proposal-nam-qualification-system>

③ EUON、セレンナノ粒子の抗がん作用に関する専門家意見ナノピニオンを発表【安全性】

2024 年 9 月 17 日、EU ナノ材料観測所 (EUON) は、スウォンジー大学医学部の Steve Conlan 教授¹²とグルノーブル大学の Laurent Charlet 名誉教授¹³による「セレンナノ粒子は卵巣がん細胞において、ヒストン全体のメチル化の変化を誘導する (Selenium nanoparticles induce global histone methylation changes in ovarian cancer cells)」と題する専門家意見ナノオピニオンを発表した。

セレンはがん予防薬としての可能性があるため関心が高まっている。セレンは栄養必須量よりわずかに多い量で有毒となるが、亜セレン酸 (水溶性セレン) を抗がん治療として調査した臨床試験では、肝臓がんに対する予防効果が明らかになっている。一方、軽度のセレン欠乏は甲状腺がんのリスクと死亡率を高めることが示されている。in vivo での実験結果において、抗がん作用が様々な種類のがんで明らかになっているインビトロ細胞モデルで有望な結果の裏付けとなる予防機能が示されている。セレンナノ粒子は水溶性セレンよりも生体に対する毒性が低いため、水溶性セレンと比較してセレンを効果的な抗がん剤として利用できる可能性が高まる。その有効性は主にがん細胞に対する蓄積性と特異性が増加するためである。

専門家意見ナノピニオン「セレンウムナノ粒子は卵巣がん細胞において、ヒストン全体のメチル化の変化を誘導する (Selenium nanoparticles induce global histone methylation changes in ovarian cancer cells)」:

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nanopinion-selenium-nanoparticles-induce-global-histone-methylation-changes-in-ovarian-cancer-cells

学術論文「Selenium nanoparticles modulate histone methylation via lysine methyltransferase activity and S-adenosylhomocysteine depletion (Redox Biology, Volume 61, May 2023, 102641)」

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231723000423>

④ 欧州委員会 CLP 規則を更新、多層カーボンナノチューブや銀ナノ粒子を分類に追加【規制】

¹² 英国スウォンジー大学医学部分子細胞生物学教授。生物医学研究分野において 25 年以上の経験を有する。

¹³ 仏国グルノーブル大学生物ナノ地球化学名誉教授。

2024 年 9 月 30 日、欧州委員会は「物質及び混合物の分類、表示及び包装 (CLP) に関する規則 (EC) No 1272/2008¹⁴」に基いて、第 22 回技術的及び科学的進歩への適応 (Adaptation to Technical Progress: ATP)¹⁵の詳細を発表した。第 22 回 ATP は、CLP 規則を修正する委任規則として、欧州議会及び欧州理事会の委任を受けた欧州委員会により 2024 年 6 月 19 日に採択され、欧州連合公報に掲載された。この第 22 回 ATP により CLP 規則の附属書 VI 第三部の表 3 を修正し、調和の分類を 27 件導入、既存の項目を 16 件修正、調和の分類を 7 件削除した。新たに導入された 27 件の内、多層カーボンチューブ (多層カーボンナノチューブを含む) や銀ナノ粒子が含まれている。それぞれの記載状況は以下の通り。

- インデックス番号: 006-104-00-2
 多層カーボンチューブ (管状の合成グラファイト)
 幾何学的なチューブ径範囲が 30 nm 以上 (3 µm より小さい)、長さが 5 µm 以上、アスペクト比 3:1 より大きい。多層カーボンナノチューブ MWC(N)T を含む¹⁶。

EC 番号		-
CAS 番号		-
分類	ハザードクラスとカテゴリーのコード	発がん性 1B 特定標的臓器毒性 (STOT) RE 1
	ハザードステートメントのコード	H350i H372 (lung, inhalation)
表示	ピクトグラム (絵表示)、注意喚起語のコード	GHS08 Dgr
	ハザードステートメントのコード	H350i H372 (lung, inhalation)
	補足的ハザードステートメント	

¹⁴ Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures

指令 67/548/EEC・指令 1999/45/EC を取り消し、規則 (EC) No 1907/2006 を変更する形で 2008 年成立。

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1272>; 全文:

https://publications.europa.eu/resource/cellar/6bf54b59-7673-461b-b8e1-f24c545cbd3c.0006.05/DOC_1

¹⁵ CLP 規則では、物質や混合物の評価についての新たな情報を規制に反映させるため、「技術的及び科学的進歩への適合 (Adaptation to Technical Progress: ATP)」という仕組みを設け、定期的に規則を改正及び更新している。

¹⁶ multi-walled carbon tubes (synthetic graphite in tubular shape) with a geometric tube diameter range ≥ 30 nm to < 3 µm and a length ≥ 5 µm and aspect ratio $> 3:1$, including multi-walled carbon nanotubes, MWC(N)T

特定濃度限界値(SCL)、M ファクター	STOT RE 1; H372: C ≥ 1 %; STOT RE 2; H373: 0,1 % ≤ C < 1 %
備考	

- インデックス番号: 047-006-00-X
銀ナノ(粒子径が 1nm より大きく 100nm 以下)¹⁷

EC 番号		231-131-3
CAS 番号		7440-22-4
分類	ハザードクラスとカテゴリーのコード	生殖毒性 2 特定標的臓器毒性(STOT) RE 2 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1
	ハザードステートメントのコード	H361f H373 (nervous system) H400 H410
表示	ピクトグラム(絵表示)、注意喚起語のコード	GHS08 GHS09 Wng
	ハザードステートメントのコード	H361f H373 (nervous system) H410
	補足的ハザードステートメント	
特定濃度限界値(SCL)、M ファクター		M=1000 M=1000
備考		

今回の修正は 2026 年 5 月 1 日に発効する。この新規分類法は 2024 年 10 月 20 日に発効し、2026 年 5 月 1 日より適用される。しかし、製造業者は、コンプライアンスを守り、公衆衛生と環境をより良く保護するために、改正規則の発効日(2024 年 7 月 9 日)から自主的に新規分類法を採用することが可能である。

欧州委員会による発表「Commission Delegated Regulation (EU) 2024/2564 of 19 June 2024 amending Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the

¹⁷ silver nano: [particle diameter > 1 nm ≤ 100 nm]

Council as regards the harmonised classification and labelling of certain substances」:

https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2024/2564/oj

⑤ オランダのインフラ・水管理省が RIVM と共同で SSbD に関する新しい小論文集を発表

2024 年 9 月 30 日、オランダのインフラ・水管理省(I&W)はオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)と共同で、安全で持続可能な設計(SSbD)のコンセプトを現実のものとするを目的とした 11 編の魅力的な小論文をまとめた書籍を発表した。

この出版物は、化学物質と素材における持続可能なイノベーションの推進に大きく貢献するものであり、より安全で環境に配慮した産業生産へのアプローチを強調している。

オランダ政府による発表「Redesigning Chemical Innovation - Essays on Safe and Sustainable by Design」:

<https://www.government.nl/documents/reports/2024/09/30/redesigning-chemical-innovation---essays-on-safe-and-sustainable-by-design>

⑥ EU プロジェクト nanoPASS は量子ドットが肺に与える影響に関する研究結果を発表

2024 年 10 月 4 日付の雑誌 Advanced Science 誌に発表された論文「The eATP/P2 × 7R Axis Drives Quantum Dot-Nanoparticle Induced Neutrophil Recruitment in the Pulmonary Microcirculation」によれば、EU プロジェクト nanoPASS は、ヘルムホルツ・ミュンヘン研究所の科学者、Markus Rehberg 氏と Tobias Stoeger 氏(nanoPASS プロジェクトの共同研究者)による新たな研究により、特定のナノ粒子が肺の免疫反応にどのような影響を与えるかを明らかにしている。

Advanced Science 誌に掲載されたこの研究では、特定の種類のナノ粒子(医療で使用する微小物質)が白血球を肺に集める引き金となり、炎症を引き起こす可能性があることが示されている。

この発見は、肺への標的薬物送達のような医療用ナノ粒子の安全性を高める設計にとって重要なものである。これらの粒子が体内でどのように作用するかを理解することは、研究者がその安全性と有効性を確認する上で役立つ。

EU プロジェクト nanoPASS による発表「How Tiny Particles Affect Our Lungs: New Research from nanoPASS」:

<https://nanopass.eu/news/13-how-tiny-particles-affect-our-lungs-new-research-from-nanopass>

論文「The eATP/P2 × 7R Axis Drives Quantum Dot-Nanoparticle Induced Neutrophil Recruitment in the Pulmonary Microcirculation」:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202404661>

⑦ EUON、ナノ材料組み込み製品等からのナノ粒子の放出の可能性と毒性に関するレビュー論文を発表【安全性】

2024 年 10 月 22 日、EU ナノ材料観測所 (EUON) はナノ材料を含む消費者製品や成形品からのナノ粒子の放出を分析し、消費者及び環境への潜在的な曝露に焦点を当てた研究成果を発表した。

このレビュー論文は、製品のライフサイクルにおけるナノ粒子の潜在的な放出を調査した文献研究の主な調査結果を要約したものである。また、この研究では、放出されたナノ粒子が製造に使用された元の未加工ナノ粒子と異なるかどうかについても調査した。ポリマー、塗料、繊維製品、パーソナルケア製品、トナー、インク、木材製品など、さまざまな消費者向け製品から放出されたナノ粒子の(環境)毒性プロファイルを詳しく調査している。

著者は、分析された製品及び製品のライフサイクルにおいて、ナノ粒子が放出され、人間及び／または環境への曝露につながる可能性がある状況があることを発見した。ナノ粒子を成形品や製品に添加する前に、この点を考慮する必要がある。そのため、この研究の著者は、例えば正しいラベル表示を通じて、消費者製品からナノ粒子が放出される可能性について、製造業者及び消費者の認識を確実に高める必要性を指摘している。

この研究からは、放出ナノ粒子に対する一般的な毒性に関する結論を導き出すことはできない。これは、ナノ粒子の放出をシミュレートし、収集した放出粒子を未加工のナノ粒子と比較する試験方法が欠如していることが一因であるため、著者は後者の開発と検証の必要性を強調している。

EUON による発表「New study on the release of nanoparticles from consumer products」:
https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/new-study-on-the-release-of-nanoparticles-from-consumer-products

EUON 報告書「ナノ材料が埋め込まれた製品や成形品からのナノ粒子の放出の可能性と放出されたナノ粒子の毒性の可能性のレビュー (Review of the potential for release of nanoparticles from products and articles with embedded nanomaterials and the possible toxicity of the released nanoparticles)」:

https://euon.echa.europa.eu/documents/2435000/3268573/echa_2022_513_pristinenanoforms.pdf/8e262472-da24-4885-a107-c35e0eb46717?t=1728993265863

⑧ SCCS、ナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関する最終意見書を発表【規制】

2024 年 10 月 25 日、欧州委員会の消費者安全科学委員会 (SCCS) は、UV 遮蔽を目的とした化粧品に用いられるナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関する最終意見書を発表した。SCCS は水酸化アルミニウム (Aluminium Hydroxide) 6%、ミリストイルサルコシナトリウム

ム (Sodium Myristoyl Sarcosinate) 14%、ジメチコン (Dimethicone) 10%を配合させたナノフォームの二酸化チタンのコーティング (Eclipse 70) の安全性について結論を出すには多くの不確実性とデータギャップがあると結論付けた。SCCS は水酸化アルミニウム及びジメチコンを配合させたコーティングについては、2013 年に評価 (更に 2014 年に更新) し安全性に問題ないことを確認していた。しかし、2023 年に欧州委員会が事業者より受け取ったドシエに記載されたコーティングの中に、2013 年～2014 年に評価されなかったミリストイルサルコシナトリウムが含まれていたため、欧州委員会の要請で SCCS がこれを評価し、今回の意見書の発表に至った (上記の通り、同ドシエが対象とするコーティングには水酸化アルミニウムとジメチコンも含まれていたが、いずれのコーティングも 2014 年に評価済み)。

提供された情報においては、物理化学的特性、コーティングの安定性、ナノ粒子の経皮吸収の有無という点において、二酸化チタンを配合させた複合コーティング (Eclipse 70) と、以前の SCCS による意見書 (SCCS/1516/13) で評価された他のナノフォームの二酸化チタンとの類似性は示されていない。SCCS は、これらの課題に対処できない場合、化粧品としての使用における安全性を結論づけるために、特に評価対象のナノ材料 (Eclipse 70) に関連する物理化学的、毒性学的、曝露という課題に関する追加データが必要となると述べている。

今回の最終意見書の発表に先立ち、SCCS は、2024 年 5 月 27 日～7 月 22 日の間、一般コメントを募集しており、最終意見書にはこれらコメントも反映されている。

SCCS によるナノフォームの二酸化チタンの新規コーティングに関する最終意見書 (Final Opinion on new coating for Titanium Dioxide (nano form)) :

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-new-coating-titanium-dioxide-nano-form-2024-10-25_en

3-3. 国際機関:OECD

① OECD は SSbD イノベーションのための信頼の構築と対話の強化に関する文書を発表【規制】

2024 年 11 月 12 日付で OECD は、SSbD に関する文書「Building Trust and Enhancing Dialogue for Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD) Innovation: Developing Tools to Enhance Trusted Environments」(安全で持続可能な設計 (SSbD) イノベーションのための信頼の構築と対話の強化:信頼できる環境を強化するツールの開発)を発表した。

2022 年 11 月、OECD 化学品・バイオテクノロジー委員会は、イノベーターと規制当局間の早期対話を促進する手段としての信頼できる環境の概念について議論し、支持し、WPMN に対して SSIA の実施と信頼できる環境の実践的な明確化を継続するよう奨励した。本文書は、信頼できる環境の確立のためのガイダンスを提供するものである。

この文書では、イノベーションのプロセスにおける初期段階から、イノベーターと規制当局の協力

を促進することを目的として、信頼される環境(TE)の確立を強化するために設計されたツールを紹介している。その目的は、上市段階での懸念を回避し、製品のライフサイクル全体を網羅するコンセプトから設計段階において、Safe(r) and Sustainable Innovation Approach(安全かつ持続可能なイノベーションアプローチ)の原則の採用を促すことである。さらに、イノベーター間の協力的な対話を確立し、TEを構築するためのベストプラクティス原則も記載されている。

OECD 文書「Building Trust and Enhancing Dialogue for Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD) Innovation: Developing Tools to Enhance Trusted Environments」:

https://www.oecd.org/en/publications/building-trust-and-enhancing-dialogue-for-safe-and-sustainable-by-design-ssbd-innovation-developing-tools-to-enhance-trusted-environments_c17d0c0e-en.html

4. 2024 年 12 月-2025 年 2 月の情報

4-1. 米国

① EPA、多層カーボンナノチューブについて SNUR を発行【規制】

2024 年 12 月 12 日、米国環境保護庁(EPA)は、製造前届出(premanufacture notice:PMN)の対象である多層カーボンナノチューブ(MWCNT:PMN P-21-216、PMN P-21-217)について、有害物質規制法(TSCA)に基づく重要新規利用規則(SNUR、書類番号 89FR100361)を発行した。この規則で定められた重要新規利用となる製造等の行為(輸入を含む)を行おうとする者は、開始 90 日前までに EPA に届出を行わなければならない。届出の後、EPA は定められた期間内に審査を行う。同 SNUR は、2024 年 6 月-2024 年 8 月報で記載した規則案(2024 年 6 月 11 日公開)の最終版で、2025 年 2 月 10 日に発効する予定である。

EPA は同 MWCNT の製造等の行為において、以下の措置を講じることを求めている(6 月案から変更無し)。

- 皮膚に接触する可能性がある場合、個人用防護具を使用すること
- 吸入曝露の可能性がある場合は、指定防護係数(Assigned Protection Factor:APF)が少なくとも 50 以上の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)により認定されたマスクを使用すること
- 米国内で製造されていないこと(輸入品のみであること)
- 同意指令に記載されている不純物(機密情報として SNUR には非掲載)が 1%(重量)を超えて含まれる当該物質を製造しないこと
- 同意指令で許可された使用方法以外で使用しないこと
- 密閉された工程で行わない限り、蒸気、霧、粉塵、エアロゾルを発生させる用途への加工及び使用をしないこと
- 当該物質及び当該物質を含む廃液を埋め立てあるいは焼却以外の方法で処分しないこと

- 当該物質を直接大気に放出しないこと
- 当該物質及び当該物質を含む廃液を米国水域¹⁸に放出しないこと
- 各ラベル及び安全データシート(Safety Data Sheet: SDS)に健康に対する注意書き(human health precautionary statements)を記載することなどの、危険有害性情報プログラムを確立すること

2024 年 12 月 12 日付連邦公報(federal register)掲載の SNUR 原文:

<https://www.federalregister.gov/documents/2024/12/12/2024-29276/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-22-45e>

同 SNUR の関連書類・コメントが閲覧できるドケット(番号:EPA-HQ-OPPT-2022-0771):

<https://www.regulations.gov/docket/EPA-HQ-OPPT-2022-0771>

② NNI、「ナノ環境・健康・安全に関する研究戦略:2024 年更新版」を発表【規制】

2024 年 12 月 18 日、国家ナノテク・イニシアティブ(NNI)は、「国家ナノテク・イニシアティブの環境・健康・安全(EHS)に関する研究戦略:2024 年更新版」を発表した。この報告書は米国国家科学技術会議(National Science and Technology Council:NSTC)のナノスケール科学・工学・技術(Nanoscale Science Engineering and Technology:NSET)分科会内のナノテクノロジーの環境・健康への影響(Nanotechnology Environmental and Health Implication:NEHI)に関する作業部会が作成した。2011 年に最初に設定された戦略に基づいて、責任あるナノテクノロジーの技術革新を実現するための現在の可能性を反映した包括的かつ統合的な手法を提示している。

今回の更新版戦略によれば、NEHI は以下の課題に対して活発で機敏な対応を準備するために関係者へ働きかけており、NNI の権限を以て、国家ナノテクノロジー調整局(National Nanotechnology Coordination Office:NNCO)がこの NEHI の取り組みを調整するという。

- 商業利用されている人工ナノ材料に関する EHS の知識の格差に対処すること
- 新興のナノテクノロジーの活用状況を監視し評価すること
- 懸念される新たなナノスケールの汚染物質を調査すること
- 連邦省庁横断型のナノ EHS に関する情報・知識インフラを強化すること
- 国際的なナノ EHS 関係者との連携(例:米欧ナノ EHS 研究年次会合[Communities of

¹⁸ 「米国水域」の定義は過去にわたり議論されてきた。直近では、2015 年にオバマ政権が解釈を拡大、次期トランプ政権が縮小している。現バイデン政権下の 2021 年 8 月、連邦地方裁判所(アリゾナ州)の、これらを無効とする判決を受け、EPA 等関係省庁は新たな定義の策定にとりかかった。2023 年、最高裁の判決も経て、最終的な定義が発表されている。 <https://www.epa.gov/wotus/about-waters-united-states>; <https://www.epa.gov/wotus/amendments-2023-rule>

Research CORs])を深めること

- ナノテクノロジーの責任ある開発における市民の参加を拡大させること

国家ナノテク・イニシアティブ (NNI) による発表 (National Nanotechnology Initiative Environmental, Health, and Safety Research Strategy: 2024 Update) :

<https://www.nano.gov/ehsstrategy2024update>

「国家ナノテク・イニシアティブの環境・健康・安全に関する研究戦略:2024 年更新版 (National Nanotechnology Initiative Environmental, Health, and Safety Research Strategy: 2024 Update)」:

https://www.nano.gov/sites/default/files/pub_resource/EHSResearchStrategy2024Update.pdf

4-2. 欧州

① 欧州委員会の研究チーム、SSbD 枠組の実用障壁に関する論文を発表【safe-by-design】
欧州委員会の共同研究センター (Joint Research Centre: JRC) の研究チームは、2022 年 7 月に EU が発表した「安全で持続可能な設計 (Safe and Sustainable by Design: SSbD)」枠組¹⁹について、その運用における課題と対策の調査報告書を発表した。同枠組は、欧州域内における安全で持続可能な化学物質への移行を目的に、化学物質の設計から商用化の中での安全性と持続可能性の評価のための基準と手順を示したもので、JRC が作成した (詳細は 2022 年 5 月～8 月報参照)。

今回の調査では、JRC の SSbD 枠組を実際の化学品開発・製造の現場で運用していく上で生じている課題を特定 (マッピング) し、それらに効果的に対処する方法を提案している。課題の特定 (マッピング) は、文献検索、関係者に対するワークショップ (2023 年 2 月開催²⁰)、オンラインに

¹⁹ European Commission: Joint Research Centre, Caldeira, C., Farcas, L., Garmendia Aguirre, I., Mancini, L. et al., Safe and sustainable by design chemicals and materials – Framework for the definition of criteria and evaluation procedure for chemicals and materials, Publications Office of the European Union, 2022, <https://data.europa.eu/doi/10.2760/487955>

²⁰ 具体的な参加者等の具体的な情報は見受けられないが、業界団体 NIA が以下の参加記録を残しており、官民の関係者が広く参加したものと思われる。<https://nanotechia.org/news/safe-and-sustainable-design-workshop-outcome-and-next-steps>; (録画 Day 1) <https://www.youtube.com/watch?v=OcGydn2wyE0>; (録画 Day 2) <https://www.youtube.com/watch?v=SKTrtKrAr6Y>; (公式ページ) https://research-and-innovation.ec.europa.eu/events/upcoming-events/safe-and-sustainable-design-workshop-case-studies-2023-02-09_en

よるアンケート、化学材料を使用する7業界²¹の関係者へのインタビューによって行われ、35件の課題が明らかとなった。関係者が挙げた最も優先度の高い3つの課題と、JRCが提案する対策は、以下のとおりであった。

課題 SSbDの評価を技術革新(イノベーション)のプロセスに組み込むこと

① (Integration of the SSbD assessment into the innovation process)

対策 新たな化学物質を設計する際、その用途や人体・環境への曝露経路が未定であることも相まって、想定できる様々な場合に対応する為に様々な評価を実施することが必要となる。JRCは、イノベーションの各段階で異なる評価を実施する段階的(Tiered)評価枠組みを提案している。

課題 データの入手可能性、品質、不確実性(Data availability, quality and uncertainty)

②

対策 「FAIR—Findable(見つけられる)、Accessible(アクセスできる)、Interoperable(相互運用できる)、Reusable(再利用できる)」の原則を異なる事業者・業務間で徹底すること。技術革新プロセスの初期段階でコンピュータによる手法を最大限に活用すること。また、バリューチェーン全体で、効果的に連携していく為に、データ活用及び通信のためのインフラが必要である。

課題 安全性と持続可能性の統合(Integration of safety and sustainability aspects)

③

対策 歴史的に異なる発展を遂げてきた安全性(リスク評価)と持続可能性(ライフサイクル評価)の考え方を、SSbDの名の下に統合する必要がある、その方法が様々提案されている(例:結果のみを統合する、または、手法自体を統合する、など)。同枠組を運用するうえでの統合方法を明確に定義し、入力するデータ、想定、シナリオの構築を可能な限り調和させる必要がある。

今回の結果はSSbDのコンセプトと枠組を、民間での化学品の開発製造の現場での実際の運用化を加速させる第一歩となると、著者らは期待している。

発表された論文:

Abbate, Elisabetta & Ragas, Ad & Caldeira, Carla & Posthuma, Leo & Garmendia, Irantzu & Devic, Anne & Soeteman-Hernández, Lya & Huijbregts, Mark & Sala, Serenella. (2025). Operationalization of the safe and sustainable by design framework for chemicals and materials: challenges and proposed actions. Integrated Environmental Assessment and Management. 10.1093/inteam/vjae031.

²¹ 包装、繊維、建設、自動車、電子機器、エネルギー、芳香

https://www.researchgate.net/publication/387758534_Operationalization_of_the_safe_and_sustainable_by_design_framework_for_chemicals_and_materials_challenges_and_proposed_actions

② EFSA、食品及び飼料用ナノ材料に関するガイダンス文書に関する意見を募集【安全性】

欧州食品安全機関(EFSA)は、2021年に作成したナノ材料に関するガイダンス文書を更新する為に、食品及び飼料セクターや関連分野に関わっている関係者及びパートナー組織に意見を求めることを発表した。これには食品及び飼料の製造業者、材料及び原料のサプライヤー、契約研究所、微粒子材料や人工ナノ材料として粉体材料の製造や販売に関連する業界団体、科学団体、関連するEU及び国際的な規制当局やその他関連機関が含まれる。

更新するガイダンス文書には、EFSAの動物用飼料に使用する添加物及び製剤又は物質(Additives and Products or Substances used in Animal Feed:FEEDAP)に関するパネルが作成した「食品連鎖におけるナノ材料及びナノ粒子含有材料のリスク評価に関するガイダンス文書(Guidance document for risk assessment of nanomaterials and materials containing nanoparticles in the food chain)」と「ナノ粒子を含む飼料用添加物のリスク評価に関するガイダンス文書(Guidance document for the risk assessment of feed additives containing nanoparticles)」が含まれる。この2つのガイダンス文書に関する意見募集は、ナノ材料及びナノ粒子を含む材料について調和させることが必要な主な技術的及び科学的問題に関する目的と範囲に関する意見を収集し、ガイダンス文書に反映させることを目的としている。

EFSAは2025年2月14日まで意見を受け付けている。

EFSAによる2021年に作成したナノ材料に関するガイダンス文書を更新に関する発表:

<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nanotechnology>

「食品連鎖におけるナノ材料及びナノ粒子含有材料のリスク評価に関するガイダンス文書(Guidance document for risk assessment of nanomaterials and materials containing nanoparticles in the food chain)」:

<https://open.efsa.europa.eu/questions/EFSA-Q-2024-00439>

「ナノ粒子を含む飼料用添加物のリスク評価に関するガイダンス文書(Guidance document for the risk assessment of feed additives containing nanoparticles)」:

<https://open.efsa.europa.eu/questions/EFSA-Q-2024-00724>

4-3. 日本

① 産業総合研究所はセルロースナノファイバーの安全性評価書を更新【安全性】

2025 年 1 月 27 日、産業技術総合研究所(AIST)は、2022 年 12 月に発表した「セルロースナノファイバーの安全性評価書 2022」の更新版「セルロースナノファイバーの安全性評価書 2025」を公開した。

2022 年度版からの更新内容は、安全性に関する情報を大幅に拡充したことであり、最新の論文情報の追加、NEDO 事業の新たな成果として、吸収影響、経口毒性、排出曝露に関する情報の拡充、中皮腫発生と生体影響に関して新規情報を追加している。

2022 年度から更新された成果として、第 3 章では、マウスの腹腔内投与試験及び培養細胞試験による中皮腫発生に関する検証結果を追加し、第 4 章では、28 日間にわたるラット気管内投与試験や培養細胞試験に加え、福井大学が実施したマウス気管内投与試験及びラット吸入曝露試験の結果を新たに取り上げている。第 6 章では、福井大学が実施したラット及びマウスによる 28 日間反復経口投与毒性試験の結果を追加、第 7 章では、排出・曝露評価事例を追加し、第 8 章では、藻類、甲殻類、魚類などの水生生物を対象とした生態影響評価の結果をまとめている。

「セルロースナノファイバーの安全性評価書 2025」:

https://www.aist.go.jp/aist_j/news/announce/pr20250127.html

4-4. 国際機関:OECD

① OECD、「工業ナノ材料の安全性についての各代表からの進展報告」を公開【安全性】

2024 年 12 月 4 日、経済協力開発機構(OECD)は、「工業ナノ材料の安全性についての各代表からの進展報告(2023 年 7 月～2024 年 6 月)」と題した報告書(Tour de Table)を公開した。Tour de Table は工業ナノ材料の安全性について、各国(15 ヶ国、3 組織)の取り組みに関する情報をまとめたもので 9 項目に関する取り組みが要約されている。なお、前回²²・前々回²³にみられた東南アジア諸国(マレーシア・タイ)やフランスの報告が掲載されていない一方で、過去は一部項目の報告を割愛していた英国、米国、OECD 経済産業諮問委員会(BIAC)らが全項目について報告している。過去数回に続き、今回もナノ材料だけでなく先端材料(Advanced Materials: AdMa)についても取り上げている。

日本や本事業の主要対象国で取り上げられた主な取り組みの例は以下の通り。

・ 日本

産業技術総合研究所(AIST)と福井大学は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)が委託したプロジェクトである「炭素循環社会に貢献するセルロースナノファイバー(CNF)関連技術開発」、「CNF 利用技術の開発」、「多様な製品用途に対応した有害性評価手法の開発と安全性

²² 2023 年 4 月: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2023\)7/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2023)7/en/pdf)

²³ 2022 年 1 月: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)41/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)41/en/pdf)

評価」を実施している。実施期間は 2020 年度から 2024 年度までである。これらのプロジェクトのテーマには、in vitro 細胞アッセイを用いた吸入毒性の開発及び評価、中皮腫誘導可能性の評価、生体毒性の評価、排出および曝露評価などが含まれている。得られた結果と文献に基づいて、2025 年 1 月に安全性評価文書(日本語)を発行し、CNF を取り扱う企業が自主的に安全性評価を行うのに役立てられる。同プロジェクトの下での安全性評価の進捗状況については「1-3 日本」に記載。

・ 米国

米国環境保護庁(EPA)は、グラフェン材料、インジウムリン化亜鉛硫化物量子ドット、酸化グラフェン材料の 3 件の低量免除(Low Volume Exemption:LVE)の審査を完了した。3 件中、2 件の LVE は却下となり、1 件は保留となっている。また、EPA は 14 件の製造前届出を審査中であり、14 件中、12 件は多層カーボンナノチューブに関するもので、2 件はシリカに関するものである。現在、14 種類の化学物質の人体及び環境に対する潜在的なリスクについて審査が続けられている。1 件の単層カーボンナノチューブに関する重要新規利用届出についても、人体及び環境に対する潜在的なリスクについて審査中である。

・ EU

欧州委員会は、新規食品(Novel Food)に関する規則(EU)2015/2283 における「人工ナノ材料の定義」を改定し、ナノ材料の定義に関する勧告(2022/C 229/01)に合わせることを提案した。しかしながら、欧州議会では承認されず、定義は変更されなかった。

欧州委員会の試験方法を規定した規則(EC)No.440/2008 の改正案に、OECD のテストガイドライン(Test Guideline:TG)No. 124、No. 125、No. 126 が欧州委員会の提案により含まれている。

2024 年 7 月 22 日まで、消費者安全科学委員会(SCCS)は、予備的意見書「二酸化チタン(ナノフォーム)の新規コーティング材」(SCCS/1667/24)に関する協議を行った。意見書「フラーレン、ヒドロキシル化フラーレン、ヒドロキシル化フラーレンの水和型(ナノ)」(SCCS/1649/23)は最終化された。

・ カナダ

2023 年 6 月 22 日、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act:CEPA)は、本法律に基づく決定は健全な環境に関する権利を尊重し、より安全な化学物質への移行を支援し、動物実験への依存を低減するという要件を含む画期的な規定により 20 年ぶりに改正された。改正された法律には不均衡な影響を受けた集団、累積的影響、脆弱な環境を考慮する要件も含まれている。この法律の改正がナノ材料の評価と管理にどのように関連するかを把握するための

作業が進められている。

・ オーストラリア

2019 年工業化学品法 (Industrial Chemical Act 2019) の一般規則変更の一環として、ナノスケールの化学物質に関する規則における微粒子の事例が変更され、規定の本来の意図に沿って、固体のナノスケールの微粒子のみを対象とすることが明確化された。例えば、ナノスケールの化学物質の導入に関する特定のクラス (規則の第 7 項 (3)) の記述が更新され、工業化学物質が以下の条件を満たす場合、その工業化学物質の導入は特定の導入クラスに該当すると記載されるようになった。

- 導入時に固体あるいは分散液として導入される
- 固体粒子が結合していない状態、凝結体あるいは凝集体として構成されており、粒子の少なくとも 50% (個数粒度分布) において、少なくとも 1 つの外寸がナノスケールである
-

オーストラリア工業化学物質導入スキーム (AICIS) は、規則の変更を反映させるため、工業化学品分類ガイドライン (Industrial Chemicals Categorisation Guidelines) も更新した。規則やガイドラインの変更内容は 2024 年 4 月 24 日より発効となった。

・ 韓国

韓国食品医薬品安全処 (Ministry of Food and Drug Safety MFDS) は、2022 年から 2024 年の 3 年間、食品及び医薬品に含まれるナノ材料の免疫毒性に関する研究を行っている。その目的は、ナノ材料への曝露による免疫系への影響を評価し、ナノ材料の免疫毒性を判断するためのナノ材料特有の考慮事項を導き出し、最終的にナノ材料の免疫毒性評価ガイドラインを策定することである。また、MFDS は、ナノ材料の免疫毒性試験方法に関する ISO 国際規格を提案する予定である。

「工業ナノ材料の安全性についての各代表からの進展報告」 (Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials and Advanced Materials between July 2023 and June 2024 – Tour de Table) :

https://www.oecd.org/en/publications/developments-in-delegations-on-the-safety-of-manufactured-nanomaterials-and-advanced-materials-between-july-2023-and-june-2024-tour-de-table_74413c15-en.html

5. 頻出略語一覧

5-1. 米国

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ACC	American Chemistry Council	米国化学協議会	業界団体
ACS	American Chemical Society	米国化学会	業界団体
CDC	Center for Disease Control and Prevention	疾病予防管理センター	政府機関
CPSC	Consumer Product Safety Commission	消費者製品安全委員会	政府機関
DHHS	Department Health and Human Services	保健社会福祉省	政府機関
EDF	Environmental Defense Fund	環境防衛基金	環境団体
EDSP	Endocrine Disruptor Screening Program	内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム	政策
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁	政府機関
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局	政府機関
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法	政策
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所	政府機関
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	国立労働安全衛生研究所	政府機関
NIST	National Institute of Standards and Technology	国立標準技術局	政府機関
NNCO	National Nanotechnology Coordination Office	国家ナノテクノロジー調整局	政府機関
NNI	National Nanotechnology Initiative	国家ナノテク・イニシアティブ	政策
NRDC	Natural Resources Defense Council	天然資源防衛協議会	環境団体
NSF	National Science Foundation	国立科学財団	政府機関
NSTC	National Science and Technology Council	米国国家科学技術会議	政府機関
OMB	Office of Management and Budget	行政管理予算局	政府機関
OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics	汚染防止有害物質局(EPA)	政府機関
OSHA	Occupational Safety and Health Administration	労働安全衛生局	政府機関
PMN	Pre-Manufacture Notice	製造前届出	政策
RCC	Canada-United States Regulatory Cooperation Council	米加規制協力会議	政府機関
SNUR	Significant New Use Rules	重要新規利用規則	政策
SNUN	Significant New Use Notice	重要新規利用届出	政策
SOCMA	Society of Chemical Manufacturers and Affiliates	化学品製造者・関連業者協会(前・合成有機化学品製造者協会)	業界団体
TSCA	Toxic Substances Control Act	有害物質規制法	政策

5-2. EU

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	フランス食品環境労働衛生安全庁	政府機関
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	ドイツ連邦労働安全衛生研究所	政府機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung	ドイツ連邦リスク評価研究所	政府機関
Cefic	European Chemicals Industry Council	欧州化学工業連盟	業界団体
Danish EPA (DEPA)	Environmental Protection Agency/Miljøstyrelsen	デンマーク環境保護庁	政府機関
DG SANTE	Directorate-General for Health and Food Safety	保健衛生・食の安全総局	EU
ECHA	European Chemicals Agency	欧州化学品庁	EU
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関	EU
ENVI	Committee on the Environment, Public Health and Food Safety	環境公衆衛生食品安全委員会 (簡略に「環境委員会」ともいう)	欧州議会 委員会
EUON	European Union Observatory for Nanomaterials	EU ナノ材料観測所	EU
JRC	Joint Research Centre	共同研究センター	EU
MEEM	Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer	フランス、環境・エネルギー・海洋省	政府機関
NIA	Nanotechnology Industries Association	ナノテク工業協会	業界団体
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals	化学物質の登録、評価、認可および制限に関する規則	政策
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	オランダ国立公衆衛生環境研究所	政府機関
RoHS	Restriction of Hazardous Substances Directive	電気・電子機器における特定有害物質の使用制限指令	政策
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety	消費者安全科学委員会	EU
SCHEER	Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks	保健健康・環境・新興リスクに関する科学委員会	EU
SCoPAFF	Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed	植物・動物・食品・飼料に関する常任委員会	政府機関
UBA	Umweltbundesamt:	ドイツ連邦環境庁	政府機関

5-3. その他諸国・国際機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
AICIS	Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme	オーストラリア工業化学物質導入スキーム	政策
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority	オーストラリア農薬・動物医薬品局	政府機関
Defra	Department for Environment, Food and Rural Affairs	英国環境・食料・農村地域省	政府機関
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関	国際機関
FoE	Friends of the Earth	フレンズ・オブ・アース	環境団体
FOPH	Federal Office of Public Health	スイス連邦内務省保健局	政府機関
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals	化学品の分類及び表示に関する世界調和システム	政策
HSE	Health and Safety Executive	英国安全衛生庁	政府機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関	国際機関
ICCA	International Council of Chemical Associations	国際化学工業協会協議会	業界団体
ISO	International Organization for Standardization	国際標準機構	国際機関
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構	国際機関
OPSS	Office for Product Safety and Standards	製品安全基準局	政府機関 (英国)
SAICM	Strategic Approach to International Chemicals Management	国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ	政策
UNEP	United Nations Environment Programme	国連環境計画	国際機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関	国際機関
WNT	Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme	テストガイドライン・プログラムのナショナル・コーディネーター作業部会	国際機関
WPMN	Working Party on Manufactured Nanomaterials	工業ナノ材料作業部会	添付資料-1 祭機関
UNITAR	United Nations Institute for Training and Research	国連訓練調査研究所	国際機関

「米国及び EU 等における内分泌かく乱物質の
規制動向」
年次報告

JFE テクノリサーチ(株)

目次

1. 欧州	1
1-1. 欧州議会／欧州理事会／欧州委員会による内分泌かく乱物質に関する対応	1
① CLP 規則	3
② 化粧品規則	4
③ 玩具規則	5
1-2. ECHA による化学物質規制における内分泌かく乱物質への対応	6
1-3. EFSA による食品・化粧品規制における内分泌かく乱物質に関する科学的意見	10
1-4. 最近の個別物質に係る検討	11
① PFAS	11
② ビスフェノール類	13
③ フタル酸エステル類	18
④ ノニルフェノール類	19
⑤ その他物質	22
2. 米国	28
2-1. EPA による内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム (EDSP)	28
2-2. FDA による内分泌かく乱物質知識ベース	31
2-3. 最近の個別物質に係る検討	31
① ビスフェノール類	31
(a) EPA	31
(b) FDA	32
② フタル酸エステル類	33
(a) EPA	33
(b) FDA	34
③ ノニルフェノール類	37
3. 国際機関：IARC	38
3-1. 個別物質に係る検討	38
① PFAS	38
4. 頻出略語一覧	39
4-1. 米国	39
4-2. EU	40
4-3. その他諸国・国際機関	42

欧米を中心に、内分泌かく乱物質に係る規制及び、規制に関わる安全性に関する情報を収集整理した。なお、個別物質に関する情報については、内分泌かく乱作用に関して言及している場合にのみ収集対象とした。したがって、例えば、PFAS に関しては内分泌かく乱作用はあると考えられているものの、規制によっては、生殖毒性のみを対象としており、内分泌かく乱作用に関しては対象としてない場合は本調査における情報収集の対象外とした。

1. 欧州

1-1. 欧州議会／欧州理事会／欧州委員会による内分泌かく乱物質に関する対応

欧州では欧州委員会が、約 20 年前の 1999 年 12 月に「内分泌かく乱物質に関する共同体戦略」(Community strategy for endocrine disruptors)¹を策定し、内分泌かく乱物質に対する活動を進めてきたが、さらに欧州の取組みを強化することが重要である、との姿勢を示し、内分泌かく乱物質に対して、以下を目標とした予防原則に基づく戦略的アプローチを設定している²。

- 内分泌かく乱物質へのヒトと環境の全体的な曝露を最小化する。
- 効果的な意思決定のための徹底した研究基盤を構築する。
- 対話を促進し、すべての利害関係者の意見を聞き、協力できるようにする。

その後の化学物質に関する EU 法の改正は、この戦略を考慮に入れて行われてきた。

上記の戦略的アプローチに対応する形で、2018 年 11 月に欧州委員会は「内分泌かく乱物質に関する包括的な EU の枠組みを目指すコミュニケーション」(Commission Communication on endocrine disruptors)³を発表した。同コミュニケーションは、有害化学物質から市民と環境を保護するというコミットメントを確認したものである。また、同コミュニケーションは、EU の取組みが世界で最も近代的で目的に適合したものであり続けるように、欧州委員会がどのようにするつもりであるかについても概説している。また、同コミュニケーションでは、将来的にこれらの物質に対処するための欧州委員会の戦略的アプローチを概説し、政策分野横断的に実施すべき具体的な行動を数多く発表している。さらに、欧州委員会は、既存の政策の実施を強化することも約束している。

同コミュニケーションは、欧州委員会が、植物保護製品と殺生物性製品の分野で内分泌かく乱物質を特定するための基準について加盟国と協力した際のコミットメントを実現するものであり、欧州議会と欧州理事会の懸念に対応し、第 7 次環境行動計画 (EAP) のフォローアップを行うものでもあった。なお、欧州議会と理事会が 2013 年に採択した EAP は、内分泌かく乱物質を特定するためのハザードに基づく基準の調和を規定している。

上記をうけて、欧州委員会では「植物保護製品規則 (EC) 1107/2009」と「殺生物性製品

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:1999:0706:FIN>

² https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/policies/endocrine-disruptors_en

³ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/memo_18_6285

規則（EU）528/2012」において、内分泌かく乱作用を有する物質を特定するための科学的基準の確立を規定した。殺生物性製品の基準は2018年6月7日から、植物保護製品の基準は2018年11月10日から適用されている。

内分泌かく乱物質に関する追加的な規制条項は、REACH規則、化粧品規則、食品接触材料に関するEU法に基づいている。

また、最近では欧州委員会（特に欧州グリーンディール）が、あらゆる原因による汚染に対処し、有害物質のない環境へ移行するための野心的なアプローチの一環として、公衆衛生と環境をよりよく保護することを目標に掲げている。これらの目標を達成するために、2020年10月に欧州委員会が発表した「持続可能性のための化学物質戦略」⁴（以下「欧州化学物質戦略」）では、「最も有害な化学物質に対する保護」を目的として、リスク管理への一般的なアプローチ（Generic Risk management Approach）の拡張を掲げている。すなわち、食品接触材料、おもちゃ、育児用品、化粧品、洗剤、家具、繊維などの消費者製品に、がん・遺伝子変異の誘発性、生殖又は内分泌系に影響を与える可能性、難分解性及び生物蓄積性を有する等の性質を持つ化学物質が含まれていないことを確認する、という方針を示している。特に、最も有害な化学物質のうち、内分泌かく乱物質に対しては、個別の対応方針を示している。欧州化学物質戦略には、「内分泌かく乱物質への人間と環境の曝露には、特別な注意が必要である。内分泌かく乱物質は、ホルモン系を介して作用する病気とますます関連している。内分泌かく乱物質の使用は増加しており、人間の健康と野生生物への深刻なリスクを表し、社会に経済的コストを生み出している。ホルモンは脳の発達と成長を制御するため、胎児の発育と思春期の間に内分泌かく乱物質に曝露されると、不可逆的な影響が生じる可能性があり、数年後に検出されるものもある。いくつかの法律は内分泌かく乱物質を特定することができるが、EUの規制システムは全体的に細分化され、制限されており、内分泌かく乱物質がタイムリーに認識され、人間と環境への曝露が最小限に抑えられるように統合及び簡素化する必要がある。これには、特に消費者製品における内分泌かく乱物質の使用を回避するために、法律全体にわたるリスク管理への予防的一般的アプローチの採用が必要である。」と記載されている。そのうえで欧州委員会として取り組むべき事項として具体的に以下の5点を提示している。

- WHOの定義に基づいて、植物保護製品と殺生物性製品についてすでに規定された基準に基づいて、内分泌かく乱物質の法的拘束力のあるハザード識別を確立し、それをすべての法律に適用することを提案する
- 内分泌かく乱物質は、特定され次第、消費者製品で禁止され、社会にとって不可欠であることが証明されている場合にのみ使用できるようにする
- REACHで非常に懸念される物質のカテゴリーとして内分泌かく乱物質を導入するこ

⁴ https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy_en

とにより、労働者の保護を強化する

- 法律全体の情報要件を検討及び強化することにより、内分泌かく乱物質の特定を可能にするために、当局が十分かつ適切な情報を利用できるようにする
- 物質のスクリーニングと試験を通じて、内分泌かく乱物質に関する情報を生成する方法の開発と取り込みを加速する

また、欧州化学物質戦略では、「自然環境における化学汚染」の中でも、内分泌かく乱物質への対応を示しており、内分泌かく乱物質に関しては、欧州委員会として以下に取り組むとの方針を示している。

- 常に懸念の高い物質のカテゴリーとして、内分泌かく乱物質（ED）、難分解性・移動性・毒性（PMT）、及び高難分解性・高移動性（vPvM）の性質を有する物質のカテゴリーを導入する

こうした欧州化学物質戦略に示された欧州委員会の方針に対応する形で、欧州では化学物質管理規制や消費財等の用途規制において、内分泌かく乱物質への対応が進められている。

① CLP 規則

2022 年 12 月 19 日に、欧州委員会は、物質と混合物の分類、表示、包装に関する新たな危険有害性クラスと基準を定めた CLP 規則の改正に関する委任規則（EU）2023/707⁵を発表し⁶、CLP 規則においても内分泌かく乱を対象とする欧州化学物質戦略の方針を踏まえて改正された。この規則は 2025 年 5 月 1 日から適用される。

この規則は、REACH の下で EU に上市されるすべての化学物質と混合物に適用される。また、EU では、CLP 規則は殺生物性製品や植物保護製品に含まれる活性物質にも適用され、それらの活性物質には通常、EU の調和分類が優先される。新たな委任規則には、従来までのエンドポイントに加えて、内分泌かく乱作用や難分解性・生物蓄積性・移動性が新たなエンドポイントとして追加されている。新たに追加された CLP 規則によるハザード分類は以下の 2 つのカテゴリーである⁷。

- 内分泌かく乱物質 カテゴリー1（人健康）：人に対して内分泌かく乱を引き起こす可能性がある
- 内分泌かく乱物質 カテゴリー2（人健康）：人に対する内分泌かく乱作用が疑われる
- 内分泌かく乱物質 カテゴリー1（環境）：環境に対して内分泌かく乱を引き起こす可能性がある

⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32023R0707>

⁶ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_7775

⁷ <https://echa.europa.eu/new-hazard-classes-2023>

● 内分泌かく乱物質 カテゴリー2（環境）：環境に対する内分泌かく乱作用が疑われる
上記の新規則は施行日以降、加盟国は新しい危険有害性分類を用いた調和分類及び表示（CLH）の提案を行うことができ、製造業者、輸入業者、川下使用者及び販売業者は、この規則に基づいて物質及び混合物を自己分類する。

新たに上市される物質については、企業は 2025 年 5 月 1 日から新規則に準拠する必要があるが、すでに EU で上市されている物質については、企業は 2026 年 11 月 1 日までに準拠すればよい。製造業者、輸入業者、川下使用者、販売業者は、直ちに新たなハザード分類に従って物質や混合物を分類する必要はない。経過措置期間中（2025 年 5 月 1 日～2026 年 11 月 1 日）は、新しい危険有害性分類を任意に適用することができる。

経過措置期間が終了すると、すべての製造業者、輸入業者、川下使用者及び販売業者は、新しい危険有害性分類を適用しなければならない。

また、混合物には別の移行期間が適用される。新しい混合物には 2026 年 5 月 1 日から新しい危険等級が適用されるが、既存の混合物については 2028 年 5 月 1 日までに分類と表示を更新しなければならない。



企業及び加盟国当局は、CLP 基準の適用に関するガイダンスが更新されるまでは、内分泌かく乱物質の特定及び PBT（難分解性、生物蓄積性、毒性）評価に関する現行のガイダンスを使用できる⁸。ガイダンスは 2024 年に準備される予定である。

新しいハザードクラスは、2024 年春に IT ツール「IUCLID」に搭載される予定である。それ以降、企業は、分類・表示通知、REACH 登録、製品・プロセス指向の研究開発（PPORD）のための書類、殺生物性製品規則に基づく提出書類、毒物センターの通知に、新しいハザードクラスに関連する情報を含めることができるようになる予定である。

② 化粧品規則

⁸ <https://echa.europa.eu/nl/new-hazard-classes-2023>

化粧品に関して⁹は、2018年11月7日に欧州委員会は内分泌かく乱物質を含む化粧品に関する規則（EC）No 1223/2009¹⁰の見直し¹¹を採択した。この報告書は、潜在的な内分泌かく乱物質とみなされる物質が、化粧品規則の下でどのように取り組まれてきたかを把握するものである。また、具体的にどの物質が安全性評価の結果、禁止又は制限されたのかについても述べている。現段階では、化粧品規則は、人の健康を危険にさらす可能性のある化粧品物質を規制するための適切な手段を提供している、というのが結論である。

報告書の中で、欧州委員会は、まだ禁止規制の対象になっていない潜在的な内分泌かく乱物質の優先リストを作成することを約束した。EU諸国、産業界、消費者団体、SCCSからの意見を経て、欧州委員会は28物質のリストを統合した。

欧州委員会は、評価の優先度を高めるに値する14物質について、最初のデータ公募を開始した。これらの物質には、ベンゾフェノン-3、コウジ酸、4-メチルベンジリデンカンファール、プロピルパラベン、トリクロサン、レゾルシン、オクトクリレン、トリクロカルバン、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ベンゾフェノン、ホモサレート、サリチル酸ベンジル、ゲニステイン、ダイゼインが含まれる。

欧州委員会は、受け取ったデータを分析し、SCCSにこれらの物質を早急に評価するよう命じた。その後、欧州委員会は必要に応じて、化粧品へのこれらの物質の使用を禁止又は制限する措置をとる。

残りの14物質については、今後、関連する動向を考慮しながら、2回目のデータ募集が行われる可能性がある。これらの物質は、ブチルパラベン、tert-ブチルヒドロキシアニソール（又はブチル化ヒドロキシアニソール）（BHA）、メトキシケイヒ酸エチルヘキシル（EHMC）（又はメトキシケイヒ酸オクチル（OMC）又はオクチノキサート）、ベンゾフェノン-1（BP-1）、ベンゾフェノン-2（BP-2）、ベンゾフェノン-4（BP-4）、ベンゾフェノン-5（BP-5）、メチルパラベン、シクロペンタシロキサン（又はデカメチルシクロペンタシロキサン）（D5）、シクロメチコン、サリチル酸、ブチルフェニルメチルプロパノール（BMHCA）、リン酸トリフェニル、デルタメトリン、である。

③ 玩具規則

欧州議会は、2024年3月13日、玩具中の内分泌かく乱物質等の使用禁止を含む玩具の安全性に関する規則の強化を支持する、とするニュースを発表している¹²。記事のポイントは

⁹ https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/cosmetic-products-specific-topics/endocrine-disruptors_en

¹⁰ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>

¹¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52018DC0739>

¹² <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20240308IPR19012/parliament-backs-tighter-eu-rules-for-toy-safety>

以下の 3 つである：

- 内分泌かく乱物質など、最も有害な化学物質の使用を禁止する
- スマート玩具は安全、セキュリティ、プライバシーの基準に適合するよう設計される
- 2022 年、玩具が EU における危険製品警告のトップとなり、全通知の 23% を占めた。

現指令を廃止して規則とするこの規則案¹³は、EU 単一市場で販売される安全でない玩具の数を減らし、玩具関連のリスクから子どもたちをよりよく保護することを目的としている。

欧州議会は、玩具の安全性に関する EU 規則の改正案を採択した。この文書は、主にデジタル玩具とオンラインショッピングに起因する多くの新たな課題に対応し、既存の指令を直接適用可能な規則に変換するものである。

内分泌かく乱物質に関わる、有害化学物質の使用禁止に関しては、子どもの健康と発育に焦点を当て、玩具に含まれる特定の化学物質に関する要求事項と禁止事項を強化する。発がん性物質や変異原性物質、生殖毒性物質（CRM）に対する現行の禁止措置は、内分泌かく乱物質や呼吸器系に影響を及ぼす化学物質など、子どもにとって特に有害な化学物質に拡大される。また、特定の臓器に毒性のある化学物質や、難分解性、生物蓄積性、毒性のある化学物質も対象としている。玩具には、パー及びポリフルオロアルキル物質（PFASs）も含まれるべきではない、としている。

なお、本件に関しては、その後、2024 年 5 月 15 日に欧州理事会が、玩具安全規則の更新に関する記事として発表している¹⁴。化学物質に関する理事会の見解は、玩具安全規制を化学製品の分類、表示及び包装に関する規制（CLP 規則）と整合させるものである。そのため、発がん性・変異原性・生殖毒性物質（CMR 物質）に分類される物質の玩具への含有を、調和分類の対象となる物質に限定している。さらに、特定のカテゴリーの皮膚感作性物質（皮膚に接触するとアレルギー反応を引き起こす化学物質）の禁止、殺生物機能を有する玩具の禁止、殺生物性製品による玩具の処理の禁止（屋外に常設することを意図した玩具を除く）を導入している。殺生物性製品とは、有害生物の駆除に使用される防腐剤、殺虫剤、殺菌剤、殺虫剤を含む物質である。ある種の防腐剤は、ある種の玩具の材料として認められている。欧州理事会は 2024 年 5 月 15 日に交渉マンデートを承認した。

1-2. ECHA による化学物質規制における内分泌かく乱物質への対応

欧州化学品庁（ECHA）が関わる内分泌かく乱物質に係る規制面での活動としては、CLP 規則や REACH 規則における活動と殺生物性製品規則に係る活動がある¹⁵。

¹³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2023:462:FIN>

¹⁴ <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2024/05/15/toy-safety-council-adopts-position-on-updated-rules/>

¹⁵ <https://echa.europa.eu/hot-topics/endocrine-disruptors>

REACH 規則の下では、内分泌かく乱物質は、発がん性、遺伝子突然変異、生殖毒性を引き起こすことが知られている化学物質と並んで、高懸念物質（SVHC）として特定される。その目的は、内分泌かく乱物質の使用を削減し、最終的により安全な代替品に置き換えることである。

また、CLP 規則の下では、欧州化学物質戦略の「自然環境における化学汚染」において示された「常に懸念の高い物質のカテゴリー」の導入に対応する形で、内分泌かく乱作用に関するカテゴリーを CLP 規則に新たに導入することが決定されている。

殺生物性製品規則では、内分泌かく乱作用があるとみなされる活性物質は、その活性物質への曝露によるリスクが無視できるほど小さいことが示されない限り、あるいはその活性物質の使用が人の健康、動物の健康、環境に対する重大な危険を防止又は抑制するために不可欠であるという証拠がない限り、認可されない。

また、欧州委員会は ECHA と欧州食品安全機関(EFSA)に対して、植物保護製品規則(EC) No 1107/2009 及び殺生物性製品規則(EU)No 528/2012 に関連する内分泌かく乱物質(EDs)を特定するためのハザードに基づく基準を実施するための共通ガイダンス文書を作成するよう要請した。ECHA と EFSA は共同研究センター (JRC) の支援を受けて、ガイダンス文書「Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009」¹⁶（以下「内分泌かく乱物質特定に関する EFSA ガイダンス」）を作成し、2018 年 6 月 5 日に ECHA と EFSA がそれぞれ採択している。

また、ECHA は内分泌かく乱物質の評価リストを公表している。内分泌かく乱物質専門家グループが、加盟国の内分泌かく乱物質の評価を支援しており、REACH 又は殺生物性製品規則においては内分泌かく乱物質評価を受けている物質で、ECHA の内分泌かく乱物質専門家グループに審議が持ち込まれたものは、内分泌かく乱物質評価リストに含まれる¹⁷。2023 年 7 月 19 日時点でリストには 112 物質が掲載されている。評価の結果、内分泌かく乱物質ではないことが結論づけられている物質も掲載されている¹⁸。

また、ECHA は 2023 年 11 月 15 日に、有害化学物質から人と環境を守るために研究が必要な分野を特定した報告書「2023 年規制上の主要課題分野」¹⁹を発表した²⁰。なお、同報告

¹⁶ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5311>

¹⁷ <https://echa.europa.eu/understanding-ed-assessment>

¹⁸ <https://echa.europa.eu/ed-assessment>

¹⁹ ECHA 「Key Areas of Regulatory Challenges」
https://echa.europa.eu/documents/10162/17228/key_areas_regulatory_challenge_en.pdf/fbaa76cf-acd0-0c8a-5dd7-3195379946aa

²⁰ <https://echa.europa.eu/nl/-/echa-identifies-research-needs-for-regulating-hazardous-chemicals>

書は、報告書冒頭に説明されているとおり、情報提供のみを目的としたものであり、必ずしも ECHA の公式見解を表すものではない。同報告書では、EU における化学物質の安全性をさらに向上させるためには、科学的研究により、化学物質の規制に関連するデータを提供する必要があるとして、科学的データの規制関連性を高めるための研究優先課題分野の 1 つに、内分泌かく乱作用を含めている。具体的に ECHA が研究優先課題分野として挙げた 4 分野は以下のとおりである。

- 現在、特異的で高感度な試験方法がない重要な生物学的影響に関するハザードの特定：すなわち、発達及び成体の神経毒性、免疫毒性、内分泌かく乱作用
- 自然環境における化学物質汚染（生物濃縮、生物多様性への影響、曝露評価）
- 動物実験からの脱却（REACH の下でのリード・アクロス、魚類実験からの脱却、発がん性などの毒性学的研究へのメカニズム的支援）
- 化学物質に関する新しい情報（ポリマー、ナノ材料、エンフォースメントを支援する分析手法）

2024 年 6 月 12 日に ECHA は、2023 年に発表した、EU の持続可能性のための化学物質戦略（CSS）で特定された分野と整合させる形で、主要な研究ニーズを提示した報告書「Key Areas of Regulatory Challenge」²¹を更新したことを発表した。報告書では、内分泌かく乱については、以下の 3 点をトピックとしてあげている：

- NAM の開発
脊椎動物の試験を減らす試みでは、NAM アプローチを使用して同等レベルの情報を得るための努力を行うべきであり、たとえば、ED の有害作用を予測できる非保護胚アッセイを開発するなどをあげている。本トピックについては、現在、ED に関する NAM のギャップがあるとしている。
- OECD ツールボックスのその他の非 EATS モダリティへの拡張
CLP 基準は、非 EATS モダリティを含むすべての内分泌モダリティに適用される。ただし、レチノイド酸経路や明らかな悪影響が知られている代謝障害などのモダリティについては、既存のメカニズムに関する知識が限られている。本トピックについては、非 EATS モダリティの悪影響と内分泌活動を調査する方法が不足しており、これらに対処するためのより多くの方法を開発し、検証する必要があるとしている。
- 内分泌かく乱リスク評価
科学界では、内分泌かく乱物質として特定された物質の安全性評価に「安全閾値」（つまり、それ以下では悪影響が生じないと予想される用量）などの特定の毒性学的原則が

21

https://echa.europa.eu/documents/10162/17228/key_areas_regulatory_challenges_2024.pdf/e9b997e1-794e-cab7-8503-ba4385070730?t=1718103205169

適用可能かどうか、またどのように適用できるかについて、いまだにコンセンサスが得られていない。本トピックについては、リスク評価を実施するうえで、現在の課題を調査すること、利用可能な試験の改善を検討し、重要な暴露期間がカバーされ、すべての有用な敏感なパラメータが含まれていることを確認することが必要であるとしている。

2024年12月10日にはECHAは、2025~2027年のコミュニティ・ローリング・アクションプラン（CoRAP）の草案²²を発表した。この草案では、計画されている化学物質の評価と、それらが健康と環境に与える影響について詳しく説明されている。

この草案には、新たに13物質が追加され、計31物質が含まれており、人の健康と環境に対する潜在的なリスクを評価するための物質評価の体系的なスケジュールが概説されている。加盟国との協議を経て、最終版のCoRAP更新版は2025年3月に発表される予定である。

CoRAP草案では、2025年に8物質の評価を行うことを提案している。2026年には15物質、2027年には5物質が予定されている。2024年から2026年のCoRAPに現在リストアップされている物質のうち、優先順位が低いことや、当初の懸念に対処するための既存データが十分であることを理由に、3物質の取り下げが提案されている。

草案では、発がん性・変異原性・生殖毒性（CMR）及び難分解性・生物蓄積性・毒性（PBT）特性に関連する懸念を主な理由として、13の新規物質が特定されている。これらの物質には、潜在的な内分泌かく乱物質や、高生産量及び労働者への曝露リスクのある化学物質も含まれる。

2025~2027年のコミュニティ・ローリング・アクションプラン（CoRAP）の草案において、懸念の根拠として「潜在的な内分泌かく乱作用」が含まれる6物質を以下に示す。

- Tris(2-ethylhexyl) phosphate (CAS No. 78-42-2)
- Triethyl phosphate (CAS No. 78-40-0)
- Potassium dicyanoargentate (CAS No. 506-61-6)
- 4-(4-isopropoxyphenylsulfonyl)phenol (CAS No. 95235-30-6)
- 4,4'-Isopropylidenediphenol, ethoxylated (CAS No. 32492-61-8)
- Esterification products of 1,3-dioxo-2-benzofuran-5-carboxylic acid with nonan-1-ol (CAS No. -)

²² https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/draft_corap_update_2025-2027_en.pdf/bcc2e3fa-f6a4-5d49-851a-7c14163b3f15?msdynttrid=G-5v6tEVwKB4fZ9vPolD-xWXFVLMGGhYwvuKIgAZ_ic

1-3. EFSAによる食品・化粧品規制における内分泌かく乱物質に関する科学的意見

EUの食品安全システムにおけるEFSAの役割は、フードチェーンに関連するすべてのリスクを評価し、伝達することである。内分泌関連作用は、EFSAの科学者がフードチェーンに存在する化学物質のリスク評価を実施する際に考慮する毒性学的エンドポイント（すなわち、試験や試験で期待される結果）のひとつである。EFSAの科学的助言は、さまざまな分野で化学物質の使用を規制するEUのリスク管理者（欧州委員会、欧州議会、加盟国）の決定に反映される。

物質の内分泌かく乱特性を同定し評価するためには、信頼できる試験方法と試験戦略が必要である。この観点から、化学物質の試験の調和は、1980年代から経済協力開発機構(OECD)の継続的な活動となっている。内分泌かく乱物質に関する中心的活動は1997年に開始され、この傘下で具体的な試験とそのような試験のための概念的枠組みが開発されてきた。EFSAは、OECDのこのような活動の多くに技術的支援を提供している。

EFSAによれば、正常なホルモン作用と相互作用したり、妨害したりする物質を内分泌活性物質(EAS)と呼び、これが悪影響につながる場合、内分泌かく乱物質(ED)と呼ばれる、と説明されている²³。

2018年6月に、EFSAとECHAは、「内分泌かく乱物質特定に関するEFSAガイダンス」を公表した。

このガイダンスの発行に際しての検討の中で、EFSAの科学委員会(SC)は2013年3月に、内分泌かく乱物質のハザード評価に関する科学的意見²⁴を発表した。これには、内分泌かく乱物質を特定するための科学的基準と、これらの物質が人の健康や環境に及ぼす影響を評価するための既存の試験方法の妥当性が記載されている²⁵。

欧州委員会の要請を受け、EFSAのSCは、内分泌活性物質(EASs)と内分泌かく乱物質(EDs)の試験と評価に関連する既存の情報を見直した。この作業は、内分泌学、リスク評価、毒性学の専門家からなるワーキンググループと、他のEU機関、すなわちEMA、ECHA、EEAからのオブザーバーによって行われた。内分泌かく乱物質と他の作用機序の異なる物質群を区別するために、内分泌かく乱物質は次の3つの基準によって定義されると結論づけられた：

- i. 無傷の生物又は（亜）集団における有害作用、
- ii. 内分泌活性、
- iii. 両者の間のもっともらしい因果関係。

有害性に関する科学的基準は一般的に定義されていないため、内分泌かく乱作用に関する具体的基準は特定できなかった。したがって、専門家の判断により、EASに曝露された後の

²³ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/endocrine-active-substances>

²⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3132>

²⁵ <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130320>

分子レベルから個体レベル、そして（亜）集団レベルまでの（環境）毒性学的関連性をケースバイケースで評価する必要がある。SC は、哺乳類と魚類のエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺、ステロイド生成様式については、EAS の影響を試験するための標準化されたアッセイ一式が合理的に利用可能である（又は近いうちに利用可能になる）と結論づけたが、鳥類と両生類については試験が少なかった。現在の試験における欠点や、他の内分泌様式や種に関する欠点が検討された。重要な影響、重篤度、（非）可逆性、潜在的な影響は、内分泌かく乱物質のハザード評価の一部である。リスク管理決定のためにリスクと懸念レベルを知らせるために、リスク評価（ハザードと曝露データ／予測を考慮に入れる）は利用可能な情報を最大限に活用する。懸念レベルは、リスク評価のみによって決定されるのではなく、リスク管理によって設定された保護目標によっても決定される、と記載されている。

最近では、2023 年 2 月に、EFSA は有害転帰としての子宮腺がんの内分泌かく乱特性を持つ物質の同定に関連する有害転帰経路を開発したことを発表している²⁶。

子宮腺がんに対する有害転帰経路（AOP: Adverse Outcome Pathway）の開発は、「内分泌かく乱物質特定に関する EFSA ガイダンス」を実施するための実用的なツールを提供することができる。AOPs は、有害転帰（人の健康への結果を意図したもの）と、経路に影響を及ぼす化学物質（植物保護製品のみではないが）との関係の強さについて示唆を与えることができる。本科学的意見において、PPR パネル（The Panel on Plant Protection Products and their Residues）は子宮腺がんの AOPs の開発について検討した。証拠に基づくアプローチ手法が適用され、透明性、客観性、包括性を保証する構造化された枠組みを用いて文献レビューが行われ、いくつかの AOP が開発された。これらは、子宮内でのエストラジオールの作用増強、それに続く子宮内膜でのエストロゲン受容体の活性化という共通のクリティカルノードに収束した。個々の AOP に含まれる MIEs（molecular initiating events）/KEs（key events）/KERs（key event relationships）の各セットについて、専門家の知識を引き出すことにより、不確実性分析と証拠の重みの確率論的定量化が実施された。収集された AOP ネットワークに関するデータは定性的に評価されたが、AOP ネットワークの確実性の重み付けに関する定量的不確実性分析は実施されていない。AOPs と推定 AOP ネットワークで特定された不確実性をさらに調査すること、KERs と AOPs 全体及び AOP ネットワークの確実性を定量化するための方法論をさらに発展させること、現在開発されている推定 AOP ネットワークの一部である MIEs/KEs に関連する NAMs(New approach methodologies)の適用を調査することなど、推奨事項が記載されている。

1-4. 最近の個別物質に係る検討

① PFAS

²⁶ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7744>

2023年6月22日のECHAニュース²⁷でECHAは、ECHAの社会経済分析委員会(SEAC)が、泡消火薬剤に含まれるパー及びポリフルオロアルキル物質(PFAS)の段階的禁止を支持する最終意見を採択したことを発表した。欧州委員会の要請に基づき、ECHAが作成したこの規則案により、環境へのPFAS排出量を30年間で約13,200トン削減する可能性がある。

SEACは、泡消火薬剤に含まれるPFASの上市、使用、配合に関する制限案が、特定されたリスクに対処するためのEU全体の措置として最も適切であると考えている。これは、利用可能な代替案と、制限の社会に対する便益とコストのバランスを考慮したものである。これらの結論は、2023年3月にECHAのリスクアセスメント委員会(RAC)が採択したリスクに関する意見に次いで発表されたものである。

しかし、SEACは、危険物質(セベソ指令の対象)の生産、処理、貯蔵を行う事業所とその近隣の事業所について、10年の移行期間が終了する前に、利用可能なフッ素を含まない代替物質の見直しを行うことを提案している。同様に、SEACが移行期間を5年から10年に延長するよう勧告している石油・ガス産業の海洋施設での使用についても、見直しが必要となる。委員会は、火災が環境や人体に大きな影響を及ぼす可能性のある場所での安全性を維持するために、見直しが重要であると考えている。

また、SEACは、民間船舶での使用に関する移行期間を3年から5年に、ある種の携帯消火器の上市に関する移行期間を6ヶ月から18ヶ月に延長するよう勧告している。これは、移行期間が終了したときに、技術的に適切なフッ素不使用の代替品が入手できるようにするためである。

ECHAは欧州委員会の要請を受けてこの提案を作成し、2022年2月に初めて公表された。

今後に関しては、SEACの意見が採択された後、ECHAは両委員会の意見を統合したものを公表するために準備し、それと制限案を欧州委員会に送付する。

欧州委員会はその後、規制が必要かどうかを決定する。規制が必要な場合は、制限リスト(REACH規則附属書XVII)の改正を提案する。この提案は、REACH委員会でEU加盟国の投票により決定され、欧州議会と理事会で精査された後、法律として採択される。

また、6月の会議で、RACとSEACは、デンマーク、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデンが提出したPFASに関する普遍的制限提案の書類提出者への勧告について議論した。この提案に関する6ヶ月間の公開協議は、2023年9月25日まで行われている。

また、PFOSに関しては、2022年5月に、EFSAはPFOSの内分泌かく乱特性の評価として、AOPネットワークと代替方法を利用したEFSA/ECHAガイダンスのケーススタディ

²⁷ <https://echa.europa.eu/nl/-/echa-s-committees-eu-wide-pfas-ban-in-firefighting-foams-warranted>

ィを発表している²⁸。

このプロジェクトでは、有効な法律に従った内分泌かく乱物質の評価に焦点を当て、内分泌かく乱物質の影響のメカニズム的理解を強化し、最終的に in vivo 試験の必要性を減少させるために、代替法を採用する可能性を探っている。このプロジェクトを実施したスウェーデンのカロリンスカ研究所の研究者らは、よく研究されている工業化学物質であるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) をモデル化合物として選択し、甲状腺障害と発達神経毒性に焦点を当てた人健康リスク評価の枠内で EU 基準を適用した内分泌かく乱物質評価のケーススタディを行った。これらの影響について系統的な文献レビュー (Scopus、PubMed、Embase) を実施し、タイトル/抄録スクリーニング (RAYYAN) 及び全文調査によって関連研究を選択した。選択された研究は信頼性が評価され (SciRAP)、すべての関連データがデータベースに抽出され、証拠の重み付け (WoE ; Weight of Evidence) アプローチにより評価された。最初の解析では、内分泌かく乱評価に関する現在の規制規則を適用した結果、内分泌系への悪影響と内分泌活性の可能性が示され、EU の REACH などの他の規制の枠組みにおいて、植物保護製品及び殺生物性製品に対する内分泌かく乱物質の基準の適用可能性を調査したところ、それらの基準を満たすことを確認した。メカニズム的手法と代替的手法を用いることで、WoE 評価の成果が高まった。また、「このプロジェクトの結果は、リスク評価と内分泌かく乱物質の分野における最新の開発に関する素晴らしい実地経験を提供するものである。」と EFSA は説明している。

② ビスフェノール類

2019 年 7 月に、EFSA は、ビスフェノール A の類似物質であり潜在的な代替物質である非農薬化学物質ビスフェノール AF (BPAF) の内分泌かく乱特性を、ヒト健康リスク評価の枠内で EU の基準とガイダンスを適用して評価している²⁹。データ資料は、系統的な文献レビュー (WOS、Scopus、PubMed、Embase)、タイトル/抄録スクリーニング (RAYYAN)、全文調査により作成された。すべての関連情報を抽出し、系統的に報告し、データの信頼性と関連性を評価した (SciRAP)。データは、(i)内分泌活性、(ii)有害性、(iii)一般毒性に関する一連の証拠に統合され、証拠の重み付け評価 (WoE) が適用された。証拠の初期分析では、内分泌系への悪影響と内分泌活性の可能性が示され、内分泌かく乱物質基準を満たし、作用機序 (MoA: Mode of Action) 分析へと評価を導いた。有害作用と内分泌活性との関連性の生物学的妥当性が、現在の科学的知見に基づいて調査された。用量反応と時間的一致の経験的裏付けが評価され、重要な事象が本質性、一貫性、類似性、特異性の観点から評価された。最後に、BPAF の内分泌かく乱物質特性に関する総合的な結論を導き出した。EU の内分泌かく乱物質評価基準とガイダンスが BPAF に適用され、証拠の重み付け (WoE) 方法論と

²⁸ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/e200418>

²⁹ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/e170914>

MoA 分析に基づき、内分泌活性と有害性が実証された。

ビスフェノール類については、ECHA Web サイト上の「環境に対する内分泌かく乱特性を持つビスフェノール及びその塩」に関して、提案された制限のステータスが「意見作成中」に更新されている³⁰。

この提案は、環境に対する内分泌かく乱特性を持つビスフェノール及びその塩の濃度が 10 ppm (0.001 重量%) 以上の混合物及び成形品の市場への投入を制限することを目的としている。

最初の条件は、制限の範囲内のビスフェノールがあらゆる種類のマトリックスに共有結合しているか（すなわち、架橋剤としての機能を介して）、又はポリマー製造の中間体として使用されている混合物及び製品には適用されない。

- i) 耐用年数全体にわたって合理的かつ予見可能な使用中は、いかなる形態の水性媒体との接触（つまり、洗浄も）を除外することができる
- ii) それぞれの混合物及び成形品の移行限界は、全耐用年数にわたって 0.04 mg/L を超えない。

しかし、上記提案は、その後 2023 年 8 月 21 日に取り下げられた。取り下げの理由としては、「ドシエに関する 6 ヶ月間の第三者協議の結果、提案国であるドイツは提案の修正が必要との結論に達した。」と説明している。この修正は、現在のプロセスの枠内で対処できる範囲を超えることが予想される。このため、ドイツは提案を取り下げることを決定した。協議中に関係者から提出された情報を検討し、制限の範囲を手直した後、ECHA に最新の提案を再提出する予定である。

2023 年 4 月 19 日、EFSA は「食品中のビスフェノール A は健康リスクがある」との記事を発表した³¹。

「ビスフェノール A (BPA) の食事での曝露は、すべての年齢層の消費者にとって健康上の懸念である」と EFSA の科学専門家は新たな再評価で結論付けた。

科学的証拠の広範な評価と、パブリックコンサルテーションからのインプットの後、EFSA の専門家は、免疫系に対する潜在的に有害な健康影響を特定した。

欧州委員会と各国当局は、EFSA の助言をフォローアップするための適切な規制措置について協議する予定である。

BPA は、特定のプラスチックや樹脂を製造するために、他の化学物質と組み合わせて使用される化学物質である。BPA は、例えば、ウォーターディスペンサー、食品保存容器、再

³⁰ <https://echa.europa.eu/nl/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e1853413ea>

³¹ <https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-food-health-risk>

利用可能な飲料ボトルの製造に使用される透明で硬いタイプのプラスチックであるポリカーボネートプラスチックに使用されている。また、食品や飲料の缶や桶の保護膜やライニングに使用されるエポキシ樹脂の製造にも使用されている物質である。食品容器に使用される BPA などの化学物質は、ごく微量でも含まれる食品や飲料に移行する可能性があるため、EFSA の科学者は新しいデータを考慮しながら、その安全性を定期的に見直している。

EFSA の食品接触材料、酵素及び加工助剤に関するパネル（以下、「EFSA 専門家パネル」）は BPA に関して膨大なデータセットを調査してきた。EFSA 専門家パネルの議長である Claude Lambré 博士は、「2006 年に初めて BPA の完全リスク評価を実施して以来、私たちの科学者は長年にわたり BPA の安全性を詳細に調査してきた。今回の再評価では、2013 年 1 月以降に発表された 800 以上の新しい研究を含む、膨大な量の科学論文を精査した。これにより、BPA の毒性に関する重要な不確実性に対処することができた。研究では、脾臓のヘルパー T 細胞と呼ばれる白血球の一種の割合が増加することが観察された。それらは我々の細胞性免疫機構において重要な役割を担っており、この種の増加はアレルギー性肺炎や自己免疫疾患の発症につながる可能性がある。」と述べている。

また、EFSA 専門家パネルは、リスク評価で特定された生殖系、発達系、代謝系に対するその他の有害な健康影響の可能性を考慮した。

EFSA の BPA 再評価のためのワーキンググループの議長である Henk Van Loveren 博士によれば、BPA のリスク評価では体系的なアプローチが採用されている。Henk Van Loveren 博士は、「2015 年の前回評価のカットオフポイントである 2013 年以降に発表された多数の研究を評価するために、私たちは体系的かつ透明性の高いアプローチを適用した。私たちは、ステークホルダーや加盟国の所轄官庁の意見を聞きながら、すべての証拠を選択し評価するためのプロトコルを前もって作成した。我々の発見は、数年にわたる激しい評価プロセスの結果であり、2021 年 12 月に開始した 2 ヶ月間のパブリックコンサルテーションから集めた意見を用いて最終決定した。」と述べている。

2015 年に行われた前回の評価と比較して、EFSA 専門家パネルは、BPA の耐容一日摂取量（TDI: Tolerable Daily Intake）、すなわち、評価できる健康リスクを呈することなく生涯にわたって毎日摂取できる量を大幅に引き下げた。2015 年、EFSA の専門家は、証拠の不確実性により、BPA の毒性学的影響に関する追加データの必要性を強調し、暫定的な TDI を設定した。

2023 年 4 月の再評価では、これらのギャップのほとんどに対処し、残りの不確実性は TDI を設定する際に考慮された。EFSA の科学者は、以前の暫定 TDI である 1 日あたり体重 1kg あたり 4µg (400 万分の 1g) を置き換え、1 日あたり体重 1kg あたり 0.2ng (0.2 億分の 1g) の新 TDI を設定した。新たに設定された TDI は、約 2 万倍低い値となっている。

新 TDI と食事からの BPA 曝露量の推定値を比較した結果、すべての年齢層で BPA 曝露量の平均値の消費者と高い曝露量の消費者の両方が新 TDI を上回り、健康への懸念があると専門家委員会は結論付けた。

専門家委員会は、2015 年の評価で得られた曝露量の推定値を使用した、2015 年以降に EU の立法府によって導入された物質の一部の用途に関する制限により、食事からの摂取量が減少した可能性があることを認めている。これは、EFSA のシナリオが保守的であることを意味する。人体への他のストレス要因、遺伝、栄養など、いくつかの変数が個人の健康リスク全体に影響を与える可能性がある。

科学的評価の草案に関する協議だけでなく、EFSA は 2017 年に提案された方法論を説明するプロトコルについて公開協議を行っている。

また、EFSA の科学者は、健康への悪影響の発現の可能性を示す初期シグナルである「中間エンドポイント」の使用など、浮かび上がった相違点を明確化及び／又は解決するために、他の科学機関と方法論及び調査結果について議論した。

欧州医薬品庁（EMA）³²、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）との協議をまとめた共同報告書も 2023 年 4 月に発行している。³³

このようなパートナーやステークホルダーとの話し合いは、潜在的なリスクに関する最新の科学的知識と理解を考慮し、安全性評価に使用されるリスク評価手法のさらなる開発に役立っている。

BPA に関する EFSA の科学的助言は、今後、消費者を保護するために取るべき適切な規制措置について、EU の法律家たちの議論に反映されることになる。

労働安全衛生関連では、2023 年 3 月 17 日に ECHA により、ビスフェノール A の職場における曝露限界の科学的評価に関連する証拠の募集が行われた³⁴。

証拠募集の目的は、職場におけるこれらの物質への曝露に関連するリスクの可能性に関連する情報を収集し、労働者の健康と安全を守るための曝露限度値の策定に役立てることである。本来職場における曝露限界（OEL: Occupational Exposure Limits）策定は EU-OSHA の業務であり、ECHA の科学委員会が援助している。

欧州委員会の植物、動物、食品及び飼料に関する常設委員会（SC-PAFF）は 2024 年 6 月 12 日、食品と接触することを意図した特定の材料及び成形品におけるビスフェノール A（BPA）及びその他のビスフェノール類及びビスフェノール誘導体の使用に関する規則（BPA 規則）を採択した³⁵。BPA 規則草案とその付属書は、欧州委員会（EC）のウェブサイト上で閲覧できる。この禁止案は、欧州委員会（EC）によって 2024 年 2 月 9 日に初めて

³² <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/ema-efsa-article-30.pdf>

³³ <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/bfr-efsa-art-30.pdf>

³⁴ <https://echa.europa.eu/nl/oels-cce-current-consultation/-/substance-rev/72804/term>

³⁵ <https://ec.europa.eu/transparency/comitology-register/screen/documents/097818/2/consult?lang=en>

公表され、2024 年 3 月 8 日まで公開協議の対象とされていた³⁶。その後 2024 年 12 月 19 日、EC は、特定の食品接触材料及び製品におけるビスフェノール A (BPA) 及びその他のビスフェノール及びビスフェノール誘導体の使用禁止を採択した³⁷。

BPA 規制の当初の草案では、EU プラスチック規制（規則第 10/2011 号）における BPA のリストが修正され、食品接触用途におけるその使用が厳しく制限されたが、一般的にビスフェノール S (BPS) として知られている 4,4'-スルホニルジフェノールのプラスチック規制リストは変更されなかった。そのため、BPS を使用して製造されたプラスチック材料及び製品は、当初の草案では規制の対象外であった。12 月に採択された改正規則では、BPS 及びその他の有害なビスフェノール類に規制が適用され、業界に及ぼす影響はより広範囲に及ぶ。

欧州委員会規則 (EU) 2024/3190 では、食品と接触するプラスチック、ワニス及びコーティング剤、印刷用インク、接着剤、イオン交換樹脂、シリコン、ゴムの製造における BPA 及びその塩の使用が禁止されている。BPA の禁止に対する非常に限定的な例外は、付属書 II に列挙されている。BPA の使用が許可されている用途には、以下の製造におけるモノマーまたは出発物質としての BPA (及びその塩) の使用が含まれる。(1) ポリスルホン濾過膜アセンブリ、(2) 自立型の食品接触材料または 1000 リットルを超える容量を持つ成形品に塗布される液状エポキシ樹脂。免除された両用途には、一定の移行制限が適用される。すなわち、検出限界値として 1 µg/kg (または 1 ppb) を使用し、BPA の移行が検出されないようにしなければならない。さらに、最終的な成形品は、食品と最初に接触する前に洗浄及びすすぎを行わなければならない。

その他の有害なビスフェノール及び有害なビスフェノール誘導体 (CLP 規則 付属書 VI、第 3 部にカテゴリー 1A または 1B の発がん性、変異原性、生殖毒性、またはカテゴリー 1 の内分泌かく乱物質としてリストされているもの) も、明確に許可されている場合を除き、食品接触材料及び成形品の製造に使用することは禁止されている。規則第 6 条では、EFSA が、他の有害なビスフェノール類/誘導体の認可を求める申請に必要な情報に関するガイドラインを 2027 年 1 月 20 日までに公表することを求めている。

また、BPA 規制はプラスチック規制を改正し、プラスチック規制の付属書 I から BPA (FCM 物質番号 151) 及び 4,4'-ジヒドロキシジフェニルスルフォンまたは BPS (FCM 物質番号 154) を削除する。(代わりに、プラスチック規制には BPA 規制への相互参照が含まれることになる。) 前述の通り、プラスチック規制の付属書 I からの BPS の削除案は、当初の草案には盛り込まれておらず、パブリックコンサルテーションの対象にもなっていな

³⁶ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13832-Food-safety-restrictions-on-bisphenol-A-BPA-and-other-bisphenols-in-food-contact-materials_en

³⁷ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/3190/oj>

かった。そのため、業界は BPS の禁止がもたらす影響について EC に意見を提出する機会を与えられていなかった。本規則では、BPA（すなわち、食品加工用膜アセンブリに使用されるポリスルホン製造における使用、及び大容量製品における特定の液状エポキシ樹脂）に対する適用除外が BPS には拡大されていない。同様に、第 11 条及び第 12 条の経過規定では、BPA を使用して製造された食品接触材料及び食品接触成形品のみが言及されている。第 11 条及び第 12 条に BPS が含まれていないことによる予期せぬ影響として、BPS を使用して製造されたプラスチック材料及び成形品は、移行期間なしにただちに禁止される可能性がある。

BPA 規制には、BPA またはその他のビスフェノール類/誘導体を使用する事業者に対して、BPA の適用除外用途における代替品の開発状況に関する定期的な報告義務も含まれている。BPA 規制には、適合宣言要件（小売段階以外のすべての販売段階）も含まれている。

③ フタル酸エステル類

2023 年 5 月 5 日に EFSA は、食品接触材料中のフタル酸エステル類と可塑剤に関するデータ収集を呼びかけた³⁸。意見募集の締め切りは 2023 年 8 月 31 日である。

規則 (EC) No 178/2002³⁹の 第 29 条(1)(a) に従い、EFSA は 2020 年に欧州委員会から、食品接触材料 (FCM) の可塑剤として使用される可能性のあるフタル酸エステル、構造的類似物質、代替物質の再評価のための準備作業を行うよう依頼された委任状を受け取った (M-2020_0183)。このマンデートには、食事曝露評価の文脈で移行データを検討する要請が含まれていた。この目的のため、2022 年、EFSA は、実際の使用前の FCM に関する実験的研究で得られた結果（例えば、食品/食品模擬物を用いた FCM からの可塑剤の移行に関する試験、又は FCM 中の可塑剤の濃度に関する試験）の収集を目指している。このデータ収集は 2023 年も継続して実施されている。

各国の食品当局、研究機関、学術機関、食品事業者、その他のステークホルダーは、FCM 中の可塑剤（フタル酸エステル、構造類似物質、代替物質）の移行又は発生に関するデータの提出を求められている。潜在的な可塑剤として特定され (EFSA CEP パネル、2022[2])、したがってこのデータ募集の中で考慮される物質のリストは、<https://doi.org/10.5281/zenodo.6519824>（付属書 I の表 1 及び 2 の両方）で入手可能である。

³⁸ <https://www.efsa.europa.eu/en/call/call-collection-data-phthalates-structurally-similar-substances-and-replacement-substances-0>

³⁹ いわゆる欧州食品法。正式名称は「Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety」。

利害関係者に対しては、移行又は濃度データの提出に関心があることを EFSA に表明する場合、2023 年 6 月 30 日までの連絡が求められていた。

④ ノニルフェノール類

ノニルフェノールは、欧州の調和された分類と表示 (CLH) で重篤な皮膚及び眼の損傷を引き起こし、水生生物に非常に有毒で、長期にわたる影響を及ぼすとされている。また、飲み込むと有害であり、生殖能力と胎児に悪影響を与える疑いがあるとされている⁴⁰。ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレートへの曝露が環境、具体的には表面水中の水性生物にリスクを呈することにより REACH に基づく制限が行われている。ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレートともに内分泌かく乱特性を理由として REACH の SVHC 候補物質⁴¹に指定されており、4-ノニルフェノールエトキシレート（分岐鎖及び直鎖）は REACH の認可物質⁴²（Entry 43）に指定されている。

ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレートは REACH 付属書 XVII（制限）Entry 46⁴³ に 2009 年 6 月 22 日付けで掲載されており、物質自体又は物質を 0.1 重量%以上含む混合物として以下の目的で上市、又は使用することが禁止されている。

1. 産業用及び施設の清掃への使用

- 管理密閉されたドライクリーニングシステムで、洗浄液が回収又は焼却される場合を除く
- 特殊処理のあるクリーニングシステムで、洗浄液が回収又は焼却される場合を除く

2. 家庭用の清掃への使用

3. 織物及び革製品加工への使用

- 廃水を放出しない加工を除く
- 生物学的廃水処理の前に、処理水を前処理して有機物を完全に除去する特殊な処理を備えたシステムを除く

4. 農業用ティートディップ中の乳化剤としての使用

5. 金属処理への使用

- 管理密閉システムでの使用で、洗浄液が回収又は燃焼される場合を除く

6. パルプ及び紙の製造での使用

⁴⁰ <https://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.042.414>

⁴¹ <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>

⁴² <https://echa.europa.eu/authorisation-list>

⁴³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/e5842a1e-e9f9-6096-2829-72f71c00eaab>

7. 化粧品への使用
8. その他のパーソナルケア製品への使用、ただし殺精子剤を除く
9. 殺虫剤及び殺生物性製品への配合使用。ただし、2003 年 7 月 17 日以前にノニルフェノールエトキシレートを配合し認可された殺虫剤又は殺生物性製品は、その有効期限が切れるまでこの制限の対象としない。

ノニルフェノールエトキシレートは REACH 付属書 XVII (制限) Entry 46a⁴⁴ に 2016 年 1 月 23 日付けで掲載されており、以下が制限されている。

1. 通常のライフサイクル期間中に水で洗濯されることが合理的に予想される繊維製品又は繊維製品の部分に 0.01 重量%以上の濃度で使用されたものの上市は 2021 年 2 月 3 日以降禁止。
2. 第 1 項は、ノニルフェノールエトキシレートを使用せずにリサイクル繊維のみから製造された中古繊維製品又は新品の繊維製品の上市には適用しない。
3. 第 1 項及び第 2 項の目的において、「繊維製品」とは、重量で少なくとも 80% の繊維で構成される未完成、半製品、又は完成品、又は以下の部分を含むその他の製品を意味する。重量で少なくとも 80% が織物繊維で、衣料品、アクセサリー、インテリア テキスタイル、繊維、糸、生地、ニット パネルなどの製品が含まれる。

4-ノニルフェノールエトキシレート（直鎖又は分岐のアルキル基）は REACH 規則付属書 XIV（認可）Entry 43⁴⁵に記載されており、その使用が認可されていない限り、2021 年 1 月 4 日（日没日）以降は欧州において禁止されている。理由は環境に対する内分泌かく乱特性としている。

2024 年 12 月 18 日、欧州化学品庁（ECHA）は、環境への有害性や有害な分解生成物を放出する可能性があるとして、さまざまな輸入される成形品に含まれる 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールエトキシレート（4-オクチルフェノールエトキシレート）及び 4-ノニルフェノールエトキシレートの REACH 第 69 条(2)に基づき、制限による規制措置が必要かどうかについて評価を行っており、規制の可能性に関する決定は保留されている。塗料、接着剤、安全ガラス⁴⁶に使用されるこれらの物質は、内分泌かく乱化学物質に分解され、

⁴⁴ <https://echa.europa.eu/documents/10162/7dcd73a4-e80d-47c5-ba0a-a5f4361bf4b1>

⁴⁵ <https://echa.europa.eu/authorisation-list/-/dislist/details/0b0236e1804df205>

⁴⁶ 安全ガラスは、窓、フロントガラス、その他製品の製造に使用される、ガラス及びガラス製品の一部。ソーダ石灰ケイ酸塩ガラス、ホウケイ酸ガラス、低鉄フロートガラスなど、様々な材料が製造される。（<https://oec.world/en/profile/hs/safety-glass>）

環境に重大なリスクをもたらす。このスクリーニング報告書⁴⁷では、これらの化学物質を含む製品のライフサイクル全体を通じて有害な排出を防止するための現行の規制の不十分さが強調されている。ECHA の調査では、広範な使用と潜在的な排出が強調されている。

スクリーニング報告書の結論によれば、「ECHA は、入手可能な証拠を評価した後、成形品における 4-オクチルフェノールエトキシレート 及び 4-ノニルフェノールエトキシレート の使用（または存在）は、適切に管理されていない環境へのリスクをもたらすと考えている。金属、木材、皮革などの塗装/コーティングされた成形品、プラスチック及びゴム成形品、ラミネート加工された安全ガラス、紙及び段ボールなどの成形品に 4-オクチルフェノールエトキシレート 及び 4-ノニルフェノールエトキシレートが存在すると、これらの物質が環境に放出される可能性がある。さらに、4-オクチルフェノールエトキシレート 及び 4-ノニルフェノールエトキシレート は、それぞれ 4-オクチルフェノール（分岐及び直鎖）及び 4-ノニルフェノール（分岐及び直鎖） という分解生成物によって、環境に対して同等レベルの懸念を引き起こす。4-オクチルフェノール と 4-ノニルフェノール はどちらも環境に対する内分泌かく乱物質であり、その閾値以下であれば曝露しても安全であるとは判断できない。したがって、ECHA の見解では、第 69 条（2）に基づく成形品中の 4-オクチルフェノールエトキシレート 及び 4-ノニルフェノールエトキシレートのすべてまたは一部の使用を制限するための付属書 XV 書類を作成するための要件は満たされている。ただし、ヒドロカルビルフェノール 1（4-オクチルフェノール、4-ノニルフェノール、及び関連前駆体を含む）が制限ロードマップ 3 のローリング リストの付属書 II2 に含まれていることを強調しておくことが重要である。したがって、成形品中の 4-オクチルフェノールエトキシレート 及び 4-ノニルフェノールエトキシレートの存在に関連するリスクは、ヒドロカルビルフェノールに関するより広範な作業の文脈内で対処される可能性がある。この場合、予想される制限提案の範囲は、成形品中の前駆物質（すなわち、4-オクチルフェノールエトキシレート や 4-ノニルフェノールエトキシレート などの、ヒドロカルビルフェノールに分解する物質）の存在をカバーする必要がある。このような制限の範囲は、REACH 付属書 XIV に記載されている 2 つの項目を超えるため、委員会からの制限提案の準備を開始する権限が必要になる。」

現時点では、制限が準備されるかどうか、また誰が書類を提出するか（加盟国、または委員会に代わって ECHA）についてはまだ決定されていない。

潜在的な制限書類の作成時期は、優先順位とリソースの可用性を考慮して、制限ロードマップのローリング リストで特定される。

47

https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/rest_screening_axiv_entry_42_43_final_report_en.pdf/ee832736-9d8a-ddf9-f1b8-913164a434e8?t=1734506135336

⑤ その他物質

■ サリチル酸

2023年6月9日、欧州委員会のSCCSは、サリチル酸の化粧品への使用に関連し、内分泌かく乱作用に関して最終意見を発表した⁴⁸。

最終意見の結論によれば、提供されたデータに照らし合わせ、サリチル酸の潜在的な内分泌かく乱作用に関連する懸念を考慮した場合、SCCSは、サリチル酸（CAS 69-72-7）を化粧品に0.5%の濃度で防腐剤として使用する場合、現在の規制を考慮すると安全であるとの見解を示している。提供された情報は、サリチル酸が眼に重大な損傷を与える可能性のある眼刺激性であることを示している。ただし、本意見は、吸入によりエンドユーザーの肺に曝露される可能性のあるスプレー式製品（口腔用スプレーを含む）には適用されない。

また、サリチル酸の制限成分としての使用は、微生物の発生を抑制する以外の目的では、洗い流しタイプの毛髪用化粧品は3.0%まで、また、その他の製品（ボディローション、アイシャドウ、マスカラ、アイライナー、口紅、非スプレー式デオドラントを除く）では2.0%まで、ボディローション、アイシャドウ、マスカラ、アイライナー、口紅、口腔製品、非スプレー式デオドラントでは0.5%まで、安全である、と結論付けた。

■ サリチル酸ベンジル

2023年11月6日に欧州委員会のSCCSは、サリチル酸ベンジルの化粧品への使用に関する最終意見も発表している⁴⁹。最終意見の結論によれば、SCCSは、提供され評価されたデータに基づき、NOAELから使用最大濃度を算出し、潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した結果、本意見書の下記表に記載された最大濃度までであれば、サリチル酸ベンジルを安全であると考え、としている。また、サリチル酸ベンジルに関する利用可能なデータは、内分泌作用の様式を示唆するものであるが、内分泌作用を示唆する証拠はない、とも結論している。

化粧品曝露の種類	使用最大濃度%
ハイドロアルコールベースのフレグランス（スプレー及び非スプレー）	4
洗い流すスキン＆ヘア製品（洗い流すボディ製品を除く）	0.5
洗い流すボディ製品	1.3
身体に塗るスキン＆ヘア製品（非スプレー/非エアゾール）（ボディローションを除く）	0.5
身体に塗るヘア製品（スプレー/エアゾール）	0.5
身体に塗る製品（非スプレー/スプレー/エアゾール）	0.7
フェイスマイクアップ製品及びメイク落とし	0.2
口腔ケア	0.004
デオドラント製品（スプレー・エアゾール）	0.91

⁴⁸ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-salicylic-acid-2023-06-09_en

⁴⁹ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-benzyl-salicylate-cas-no-118-58-1-ec-no-204-262-9-2023-11-06_en

■ サリチル酸ヘキシル

欧州委員会の SCCS は 2024 年 10 月 25 日、サリチル酸ヘキシルに関する科学的知見の補遺（0～3 歳の小児に対する曝露）を発表した⁵⁰。SCCS は、「提供されたデータを考慮し、CMR カテゴリー2（CLP 規則の付属書 VI で導入予定）を考慮すると、SCCS は、書類に記載されている最大濃度まで使用した場合、サリチル酸ヘキシルは 3 歳未満の子供にとって安全であると考えているか」との問いに対して、「提供されたデータの評価に基づき、CMR カテゴリー2（CLP 規則の付属書 VI）を考慮し、潜在的な内分泌かく乱作用を含むすべての毒性エンドポイントを踏まえて、SCCS は、以下の濃度を上限として使用した場合、サリチル酸ヘキシルは 3 歳以下の子供にとって安全であると見なす：シャワージェル、ハンドソープ、シャンプー、ヘアコンディショナー、ボディローション、フェイスクリーム、ハンドクリーム、口紅/リップバーム、フレグランス製品の場合、0.1% (w/w)；歯磨き粉の場合、0.001% (w/w)。」と結論している。

また、「SCCS は、化粧品におけるサリチル酸ヘキシルの使用と子供の曝露に関して、さらに科学的な懸念を抱いているか」との問いに対しては、「SCCS に草案として提出された Cosmetics Europe による乳児調査の結果によると、かなりの割合の乳児が「皮膚トラブル」を抱えており、肌荒れのある子供はサリチル酸を含む化粧品に曝露される可能性があることがわかった。荒れた皮膚を介して化学物質の吸収が促進される可能性があるため、SCCS は懸念を抱いている。また、サリチル酸ヘキシルは皮膚感作物質カテゴリー1に分類されている。さらに、サリチル酸が不純物として製品に含まれているのか、サリチル酸ヘキシルの分解によって生じたものなのかは不明である。3 歳未満の子供が使用する化粧品にサリチル酸が含まれていることは認められていないことは注目に値する。不純物として存在する場合は、技術的に避けられない微量レベルに抑える必要がある。この意見書で MoS の計算に考慮されている 3 歳未満の子供が摂取する歯磨き粉の量は、入手可能なデータに基づいて調整されており、子供が使用する化粧品に含まれるサリチル酸エステル類に関する以前の意見書（例：サリチル酸メチル、SCCS/1654/23）で使用された量よりもはるかに高くなっている。これにより、他のサリチル酸エステル類、特に MoS が 100 に近いサリチル酸エステルへの曝露の状況における安全性について懸念が生じる可能性がある。この意見書は、吸入によってエンドユーザーの肺への曝露につながる可能性のあるスプレー可能な製品（マウススプレーを含む）には適用されない。SCCS の義務は環境面には対処していない。したがって、この評価では、サリチル酸ヘキシル塩の環境に対する安全性はカバーされていない。」と結論づけている。

⁵⁰ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-addendum-scientific-opinion-hexyl-salicylate-sccs165823-children-exposure-0-3-years-old-2024-10-25_en

■ ブチルパラベン

欧州委員会の SCCS は、2023 年 11 月 6 日、ブチルパラベン（CAS No. 94-26-8）の化粧品への使用に関して、内分泌かく乱作用に関する最終意見を公表している⁵¹。最終意見の結論によれば、SCCS は、入手可能なすべてのデータに照らし、ブチルパラベンの潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した安全性評価に基づき、ブチルパラベンは化粧品の防腐剤として最大使用濃度 0.14% まで安全であると考え、としている。ただし、化粧品へのブチルパラベンの配合に関しては、化粧品に含まれるブチルパラベンへの小児に特化した曝露データがないため、潜在的な安全性への懸念は排除できない、とも結論している。

■ メチルパラベン

欧州委員会の SCCS は、2023 年 12 月 15 日、メチルパラベン（CAS No. 99-76-3）の化粧品への使用に関して、内分泌かく乱作用に関する最終意見を公表している⁵²。最終意見の結論によれば、SCCS は、入手可能なすべてのデータと内分泌活性に関する懸念を考慮した安全性評価に基づき、メチルパラベンを化粧品の防腐剤として使用する場合、単独で使用する場合は最大濃度 0.4%（酸として表示）まで使用することは安全であるとの見解を示した。

■ ベンゾフェノン-4

欧州委員会の SCCS は、2023 年 12 月 15 日、ベンゾフェノン-4（CAS No. 4065-45-6）の化粧品への使用に関して、内分泌かく乱作用に関する予備的見解を公表している⁵³。予備的見解では、リスク評価の出発点として、90 日間経口反復投与ラット試験に基づく NOAEL が使用されている。予備的意見の結論によれば、SCCS は、安全性評価に基づき、ベンゾフェノン-4 の潜在的な内分泌かく乱作用に関連する懸念を考慮し、UV フィルターとして単独又は組み合わせて使用される場合、日焼け止め、フェイスクリーム、ハンドクリーム、口紅、日焼け止めプロペラントスプレー、ポンプスプレーに最大濃度 5% まで安全である（決定論的総曝露に基づく）としている。

■ ベンゾフェノン-1

欧州委員会の SCCS は、2024 年 11 月 7 日、化粧品におけるベンゾフェノン-1（BP-1）

⁵¹ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-butylparaben-cas-no-94-26-8-ec-no-202-318-7-2023-11-06_en

⁵² https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-methylparaben-2023-12-15_en

⁵³ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-benzophenone-4-deadline-comments-16-february-2024-2023-12-15_en

(CAS No. 131-56-6) の使用についての予備的見解を発表している⁵⁴。予備的見解では、「提出されたデータに照らし、また、BP-1 の潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した上で、SCCS は、最大濃度 2%までの化粧品用光安定剤としての使用において、BP-1 を安全とみなすか」との問いに対して、SCCS は「提供されたデータ及び BP-1 の潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した結果、SCCS は、提供された情報が遺伝毒性を排除するには不十分であるため、BP-1 の安全性について結論を下すことはできない。入手可能な証拠は、in vitro 及び in vivo の両方でエストロゲン活性及び弱い抗アンドロゲン活性が明確に示されていること、及び in vitro での甲状腺機能に対する潜在的な活性があることから、BP-1 は内分泌活性物質であることを示している。」と結論づけている。

■ Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP)

ECHA は、2024 年 8 月 30 日、REACH 規則の SVHC(高懸念物質)候補リストに新たに 6 物質群を追加することを提案した⁵⁵。提案された 6 物質群のうちの 1 つである、Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP) は内分泌かく乱作用により SVHC 候補リストに追加されている⁵⁶。

■ リン酸トリフェニル

欧州委員会の SCCS は、2024 年 3 月 27 日、ネイル製品の可塑剤として使用されるリン酸トリフェニル (CAS No. 115-86-6) の懸念される内分泌かく乱特性を考慮した安全性に関する予備的意見を発表し⁵⁷、その後 2024 年 4 月 18 日、リン酸トリフェニルに関する科学的意見を要請していることが発表した⁵⁸。3 月末の予備的意見の結論によれば、SCCS は、提供されたデータに照らし、当該物質の内分泌かく乱作用の可能性に関する懸念を考慮した場合に、当該物質をネイル製品の可塑剤として最大濃度 5%まで使用した場合の安全性に関して、現在入手可能な情報に基づき、遺伝毒性の可能性を排除できないため、当該物質の安全性について結論づけることはできない、としている。さらにその後、2024 年 7 月 26 日

⁵⁴ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-benzophenone-1-deadline-13-january-2025-2024-11-07_en

⁵⁵ <https://www.echa.europa.eu/substances-of-very-high-concern-identification>

⁵⁶ <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/0586266d-027e-1d05-8abe-b2bf4d919a6d>

⁵⁷ https://health.ec.europa.eu/document/download/28a3e06e-bd0d-4ee1-add7-252dc2964b0b_en?filename=sccs_o_286.pdf

⁵⁸ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-request-scientific-opinion-triphenyl-phosphate-2023-04-18_en

には、欧州委員会の SCCS は、リン酸トリフェニルの最終見解を発表した⁵⁹。最終見解によれば、「提供されたデータに照らし、リン酸トリフェニルの内分泌かく乱作用の可能性に関する懸念を考慮した場合、SCCS はリン酸トリフェニルをネイル製品の可塑剤として最大濃度 5%まで使用した場合、安全であると考えるか」との問いに対して、SCCS は「現在入手可能な情報に基づき、遺伝毒性の可能性を排除できないため、SCCS はリン酸トリフェニルの安全性について結論づけることはできない。」と結論付けている。

また、2024 年 10 月 16 日には、加盟国委員会（MSC）は、環境における内分泌かく乱特性のため、リン酸トリフェニルを高懸念物質（SVHC）として指定することに合意したことが報告され⁶⁰、EHCA は 11 月 7 日に本物質を候補リストに追加することを承認した⁶¹。

■ メトキシケイヒ酸エチルヘキシル

欧州委員会の SCCS は 2024 年 11 月 12 日、メトキシケイヒ酸エチルヘキシル（CAS No. 5466-77-3/83834-59-7）の予備的見解を発表している⁶²。

予備的見解の結論によれば、SCCS は「提出されたデータに照らし、またメトキシケイヒ酸エチルヘキシル（EHMC）の潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した上で、SCCS は、EHMC を最大 10%の濃度で化粧品に紫外線吸収剤として使用する場合、EHMC は安全であると考えるか」との問いに対して、「提供されたデータ及び EHMC の潜在的な内分泌かく乱作用に関する懸念を考慮した結果、SCCS は EHMC の安全性について結論を下すことはできない。なぜなら、提供された情報は遺伝毒性を排除するには不十分だからである。さらに、入手可能な証拠は、in vitro 及び in vivo の両方でエストロゲン活性及び弱い抗アンドロゲン活性が明確に示されていることから、EHMC は内分泌活性物質であることを示している。」と結論づけている。

■ フッ化物塩

ECHA は、2024 年 11 月 7 日に公表された、ハザードの低い対イオンを持つフッ化物塩に関する評価を実施した。現在の知見では低毒性であることが示唆されているが、特にフッ化ナトリウムに関する内分泌かく乱作用及び生殖毒性に関連する潜在的なリスクが見直され

⁵⁹ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-final-opinion-triphenyl-phosphate-2024-07-26_en

⁶⁰ https://echa.europa.eu/-/highlights-from-october-msc-meeting#msdyntrid=lzIWAaDdbd2V-wRojkWw1y_oOCMQyo4Ah2XOJ_nyC5c

⁶¹ <https://www.echa.europa.eu/-/echa-adds-one-hazardous-chemical-to-the-candidate-list-1>

⁶² https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-ethylhexyl-methoxycinnamate-deadline-17-january-2025-2024-11-12_en

ており、グループ全体における規制ニーズに影響を与える可能性がある。

ECHA が実施した評価には、主に無機フッ化物及びフッ素ケイ酸塩として分類され、産業分野で広く使用されているフッ素系化合物 26 種類が含まれている。これらの物質は、フッ化物イオン成分とナトリウム、カリウム、カルシウムなどのさまざまな低危険性対イオンに基づいて構造的に分類されている。評価には、規制管理が必要となる可能性のある環境または人体への潜在的リスクに焦点を当てたスクリーニングレベルのリスク評価が含まれていた。

報告書⁶³では、評価対象の物質のいずれについても、発がん性、変異原性、生物蓄積性に関連するリスクを現在のデータが明確に示すものではないことが強調されている。特に、多くのフッ化物塩は人体に対する毒性が低く、加水分解により放出されるフッ化物イオンは環境リスクを最小限に抑える。しかし、ECHA は、特にフッ化ナトリウムに関連して、内分泌かく乱作用と生殖毒性について、現在進行中の調和分類及び表示（CLH）プロセスにより、さらなる調査が必要な分野として指摘している。

フッ化物塩は、産業用表面処理から化粧品や洗浄剤などの消費者向け製品に至るまで、さまざまな用途に不可欠である。ECHA の報告書では、主に中間体として使用される物質については低暴露が予想されるものの、特定の用途では労働者や消費者の暴露につながる可能性があるとして指摘している。

■ クリムバゾール

ベルギー連邦公共サービスは、2024 年 11 月 4 日付けで、EU の REACH 規則における CoRAP によるクリムバゾール（EC 253-775-4、CAS No. 38083-17-9）の評価を確定し、2024 年 12 月 3 日付で結論文書を公表した⁶⁴。一般的に化粧品に使用されるこの物質について、内分泌かく乱作用や水生生物への毒性など、潜在的なリスクの評価が行われた。

ベルギーは、英国による先行評価を受けて、EU レベルでは、クリムバゾールは消費者や広範囲にわたる使用に関する差し迫った懸念はないと結論付けた。しかし、環境に対する内分泌かく乱物質としての分類は確認された。今後は、EU の規制枠組みの下で、調和のとれた分類及び表示が行われることになる。

結論文書によれば、クリムバゾールに関する入手可能な情報を評価した結果、評価加盟国監督当局（MSCA；eMSCA）は以下の結論に至ったと報告している。

- CMR：懸念は解消された（ハザード/暴露の明確化）。クリムバゾールに関する入手可能なデータに基づくと、クリムバゾールは生殖毒性の分類基準を満たしていない。EU

⁶³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/a50ea678-c55e-6447-9f1f-9028c8416e22#msdyntrid=PgPJlQw604RIOcnMzcejIVwIWu5wfLbbCmxZTK-ySY>

⁶⁴ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180697187>

レベルでの規制フォローアップは不要である。

- 広範囲に分散した使用：懸念が確認された。データは、化粧品やパーソナルケア製品での使用など、広範囲にわたる使用を示している。EU レベルでの規制フォローアップは不要である。
- 消費者向け：懸念が確認された。化粧品やパーソナルケア製品における消費者の使用。EU レベルでの規制フォローアップは不要である。
- 内分泌かく乱（環境）：懸念が確認された。クリームバズールに関する入手可能なデータに基づくと、環境に対する内分泌かく乱物質としての分類基準を満たしており、ED ENV 1 (EUH) として分類できる。EU レベルでの規制フォローアップとして、調和された分類とラベル表示。

内分泌かく乱に関しては、結論文書のパート B のセクション 15 に記載されている関連データに基づき、証拠の重み付けアプローチを適用すると、クリームバズールは環境に対する内分泌かく乱物質（セクション 15.4 を参照）、すなわち ED ENV 1 (EUH 430) に分類される。また、具体的な影響としては、以下が記されている：

- 有害作用：生殖能力の低下、卵母細胞成熟の低下、及び総精子数の減少。
- 内分泌モダリティ：ステロイド生成に関与する遺伝子の変化及びホルモン レベル（テストステロン、11-ケトテストステロン、及びエストラジオール）の変化によって示されるステロイド生成経路の破壊。
- 生物学的に妥当な関係性：視床下部-下垂体-性腺（HPG）軸の遺伝子の転写の変調及びホルモン バランスの変化により、卵形成が変わり、生殖能力が変わる（集団に関連するエンドポイント）。さらに、エストラジオールの欠乏により精子形成管内で精子が詰まり、精子の運動性が低下して精子数が減少する可能性があることが知られている。

なお、当初、2014 年の欧州共同体ローリング行動計画（CoRAP）に記載されたクリームバズールは、発がん性・変異原性・生殖毒性（CMR）の疑いがあること、及び消費者の使用が広く行われていることから選定された。評価には広範な試験が含まれ、魚類性腺発達試験（OECD TG 234）も実施され、内分泌かく乱作用が確認された。

2. 米国

2-1. EPA による内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム(EDSP)⁶⁵

前政権の全期間において、大統領の予算要求は、内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム（EDSP）の完全廃止を繰り返し提案していた。バイデン-ハリス政権における EPA の焦点は、内分泌かく乱作用について行われる評価のペースと透明性を加速させるために、すでに行われた作業を基礎とすることである。また、2021 年に、EPA は EDSP を大幅に改善し、効果的な内部統制システムを構築する必要性について、EPA 監査総室（OIG）から 10

⁶⁵ <https://www.epa.gov/endocrine-disruption>

件の勧告を受け、これに回答した。一般的に、EPA は、OIG の提言が本プログラムに対する EPA の構想に密接に合致していることから、これらすべての提言に同意した。白書草案の発行に加え、EPA は、リスト 1（初期 Tier1 スクリーニングのための化学物質の最終リスト）⁶⁶及びリスト 2（Tier 1 スクリーニングのための化学物質の第 2 リスト）⁶⁷の化学物質に関するものを含め、これらの提言に積極的に取り組んでいる。

さらに、2022 年に、EPA は、内分泌かく乱物質科学政策審議会（Endocrine Disruptor Science Policy Council）を設置し、EDSP の科学政策課題に取り組む EPA 科学者の内部グループとした。EPA は、EDSP の将来的なビジョンと方向性を定める戦略計画案を策定中である。

2023 年 1 月 19 日には、EPA が、EDSP における新規アプローチ方法論（NAM）の利用可能性（Availability of New Approach Methodologies (NAMs) in Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)）と題するパブリックコメント用の白書草案を公表している⁶⁸。

本白書草案は、EPA が化学物質の EDSP スクリーニングの要件を満たすための取り組みを再活性化し、EDSP の Tier 1 試験（内分泌かく乱作用の可能性を判断する EDSP のステップであり、Tier 2 試験の追加を義務付けてより多くのデータを取得する必要があるかどうかを判断する）の透明性を継続的に提供するための重要なステップである。白書草案に記載されているアプローチは、内分泌系への潜在的影響について、農薬有効成分を含むすべての化学物質のスクリーニングのペースを加速し、農薬の登録審査の効率化とコスト削減を実現し、動物実験を削減するものである。化学物質の効率的なスクリーニングに注力することで、EPA は、内分泌系に影響を及ぼす可能性のある農薬から人と地域社会をよりよく保護するための追加試験の必要性や規制措置を、より迅速に特定することもできる。

本白書草案では、脊椎動物試験やその他の試験管内試験（in-the-laboratory assays）に代わる方法を用いて、EPA が化学物質をより迅速かつ効率的にスクリーニングできるようにするいくつかの NAM を提示している。

EPA は、特定の化学物質に関するデータから、自然界に存在するエストロゲンやその他の内分泌作用がもたらす影響に類似したヒトへの影響が明らかになったと判断した場合、必要な保護を確実に実施するための措置を講じる。

上記白書草案で指摘された点等を踏まえ、EPA は 2023 年 10 月 26 日に、農薬の人内分泌への影響をより適切に評価するために内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムを再構

⁶⁶ <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2004-0109-0080>

⁶⁷ <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0477-0074>

⁶⁸ <https://www.epa.gov/pesticides/epa-rebuilds-endocrine-disruptor-screening-program-soliciting-public-comment-new>

築することを発表⁶⁹し、10月27日には、農薬の評価において、ヒトにおける内分泌作用の可能性をより綿密に、迅速かつ効果的に評価するための戦略計画を発表し、この戦略への2か月間の意見募集のため連邦官報（88 FR 73841）に公開している⁷⁰。これらの戦略は、連邦殺虫・殺菌・殺鼠剤法（FIFRA）に基づく農薬決定の一環として、また連邦食品・医薬品・化粧品法（FFDCA）第408条(p)に基づく内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム（EDSP）の実施において、EPA がこれらの影響から保護する能力を向上させるものである。

403種類の従来型農薬について入手可能なデータを評価した結果、EPA はこれらの化学物質のうち86種類について、エストロゲンとアンドロゲンに関する十分なデータがあると判断した。したがって、登録審査の一環として、甲状腺への影響の可能性を評価した後、EPA はこれらの化学物質がヒトのエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺系に影響を及ぼす可能性について、最終的なEDSP 決定を下すことができる。同様に EPA は、2009年に優先順位を決定した52種類の農薬化学物質（従来の有効成分50種類と不活性成分2種類）について、これらの化学物質がヒトのエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺系に影響を及ぼす可能性を評価するのに十分なデータがあると判断した。現在、戦略計画の補足として、EPA はこれら52の化学物質のヒトのエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺経路への影響に関するEDSP の最終決定を発表している。

ヒト内分泌系、特に甲状腺に関する科学は常に進化しているため、EPA は2025年に、科学的進歩と甲状腺評価に対する現在のアプローチについて、科学的なピアレビューを求める予定である。その後、EPA は、そのアプローチを更新するかどうかを決定する予定としている。

また、近い将来、EPA は30種類の農薬について、ヒトの健康に関する内分泌データの追加を求める予定としている。EPA は、ヒトのエストロゲン及び/又はアンドロゲンへの影響の可能性に関する追加データを必要とする優先度の高い農薬30種類を特定した。EPA はまた、EPA の初期分析で内分泌関連データが限られていることが判明した126種類の慣行農薬の第2グループについても、内分泌関連データの必要性を評価するため、入手可能なデータ又はその他の情報を求めている。さらに161の従来の農薬について、登録審査の一環として今後数年間に内分泌関連データの更新が必要な農薬を決定する。

なお、EPA の管轄である TSCA においては、物質の認可と制限はリスクベースのアプロ

⁶⁹ <https://www.epa.gov/newsreleases/epa-rebuilds-endocrine-disruptor-screening-program-better-assess-human-endocrine>

⁷⁰ <https://www.federalregister.gov/documents/2023/10/27/2023-23721/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-near-term-strategies-for-implementation-notice-of>

一で行われているため、内分泌かく乱による物質の規制等は実施していない⁷¹。

2-2. FDA による内分泌かく乱物質知識ベース

FDA（食品医薬品局）では、内分泌活性データにアクセスし、計算による予測毒性モデルの開発を促進するための研究・規制科学者のためのリソースとして機能することを目的とした Endocrine Disruptor Knowledge Base（EDKB）を設置している。本知識ベースは、以下のリソースで構成されている。⁷²

- 生物活性データベース
- QSAR（定量的構造活性相関）トレーニングセット
- 3,000 以上の化学物質の in vitro 及び in vivo 実験データ
- 文献引用
- 化学構造検索機能

上記以外での内分泌かく乱物質に関する全体的な方針等は FDA として示されたものは確認できない。その代わり、FDA では個別物質について内分泌かく乱に係る規制検討を進めている。

2-3. 最近の個別物質に係る検討

① ビスフェノール類

(a) EPA

EPA は、低用量試験をめぐる不確実性を含め、有害性及び曝露情報のスクリーニングレベルのレビューに基づき、2010 年 3 月 29 日付けの EPA の行動計画（Bisphenol A Action Plan⁷³）として以下を要請している。⁷⁴

- 有害物質規制法（TSCA）第 5 条（b）（4）に基づき、BPA を、環境中に存在する濃度と同程度の濃度で水生生物の成長、生殖及び発育に長期的な悪影響を及ぼす可能性があるとして、環境に対する不合理な危害のリスクを示す可能性がある物質として懸念物質リストに指定するための規則制定を検討する。現在、行政管理予算局（OMB）で、省庁間の審査が行われている。

⁷¹ Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implication. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 August ; 8(8): 719–730.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7437819/>

⁷² <https://www.fda.gov/science-research/bioinformatics-tools/endocrine-disruptor-knowledge-base-edkb>

⁷³ https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/bpa_action_plan.pdf

⁷⁴ <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-bisphenol-bpa>

- BPA が環境に悪影響を及ぼす不合理なリスクを示すか示さないかをさらに判断するために、TSCA 第 4 条(a)に基づき、環境影響に関するデータを作成するための規則制定を開始することを検討する。これには、BPA が地表水、地下水、飲料水など、特に環境生物、妊婦、子供にとって懸念されるレベルで環境中に流入する可能性を判断するための、埋立地、製造施設、又は同様の場所の周辺における試験やモニタリングデータが含まれる可能性がある。EPA は、2011 年 7 月 26 日にこの規則案事前通知 (ANPRM) ⁷⁵を公表した。
- BPA の排出量と曝露量の削減を促すため、環境配慮設計代替アセスメントプログラム ⁷⁶のもと、協働による代替アセスメント活動を開始する。2014 年に発表されたこれらの活動の 1 つでは、レジのレシートなどに使用される感熱紙コーティング剤における BPA の代替物質が取り上げられた ⁷⁷。さらに EPA は、有害物質放出インベントリ (TRI) で報告されているように、鋳物工場は BPA の大量放出の責任があるため、鋳物工場鋳造品に使用される BPA の代替品分析を開始する意向であり、またこの用途は人体や環境への曝露の可能性があるため、水道管や排水管のライニングに使用される BPA 系材料の代替品分析を開始する意向である。

なお、EPA は、現時点では BPA の人健康リスクに基づいて TSCA に基づく規制措置を開始するつもりはない。EPA は引き続き人の健康保護に取り組んでおり、FDA、疾病管理予防センター (CDC)、及び国立環境保健科学研究所 (NIEHS) と緊密に協議・調整し、BPA の潜在的な健康影響をより適切に判断・評価する。この評価作業の結果は、EPA が管轄する用途に起因する人の健康に対する潜在的リスクに対処するための EPA の今後の決定に大きく影響する。

BPA に対する EPA の取り組みの一環として、EPA は、TSCA の用途による曝露が小児やその他の小集団に及ぼす不釣り合いな影響の可能性についても評価する予定である、と説明している。

(b) FDA

FDA は、食品接触用途における BPA に関する FDA の現在の見解を公表している ⁷⁸。これによると、BPA は食品中に存在する現在のレベルでは安全であるとの見解を示し、FDA

⁷⁵ <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2010-0812-0001>

⁷⁶ <https://www.epa.gov/saferchoice/design-environment-alternatives-assessments>

⁷⁷ <https://www.epa.gov/saferchoice/partnership-evaluate-alternatives-bisphenol-thermal-paper>

⁷⁸ <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application>

が継続的に行っている科学的証拠の安全性レビューに基づき、入手可能な情報は、現在承認されている食品容器包装用途における BPA の安全性を引き続き支持している。

規制面では、FDA の規制は、添加物の特定の用途が放棄された場合に、それを反映させるために FDA が食品添加物規制を改正することを認めている。FDA は、食品添加物の使用が恒久的かつ完全に放棄されたことを証明する食品添加物の請願書に対して、あるいは自らの主導でこの措置をとることができる。最近、FDA は、哺乳瓶、乳首用コップ、乳児用粉ミルクの包装における特定の BPA ベースの材料の使用を、これらの用途が放棄されたことを理由に、もはや規定しないよう FDA の食品添加物規則を改正することを求める 2 件の請願を認めた。その結果、FDA は食品添加物規則を改正し、BPA のこれらの用途を規定しなくなった。

② フタル酸エステル類

(a) EPA

EPA は、フタル酸エステル類に対して、その毒性と、これらの化学物質が人間や環境に広く曝露されているという証拠があるために、懸念を抱いている。

これまで EPA はフタル酸エステル類に関して以下のようなアクションをとってきた。

- 2023 年 7 月 14 日、EPA は、緊急事態計画及び地域住民の知る権利法（Emergency Planning and Community Right-to-Know Act；以下、EPCRA）及び汚染防止法（Pollution Prevention Act）に基づく有害物質排出インベントリ（TRI）報告義務の対象となる有害化学物質リストにフタル酸ジイソノニル（DINP）カテゴリーを追加する最終規則を発効した。この措置において EPA は、DINP カテゴリーを、アルキルエステル部分が合計 9 個の炭素を含む 1,2 ベンゼンジカルボン酸の分岐アルキルジエステルを含むと定義されたカテゴリーとして、有害化学物質リストに追加する。この規則では、年間 25,000 ポンドを超える DINP カテゴリーの化学物質を製造又は加工する、あるいは年間 10,000 ポンドを超える DINP カテゴリーの化学物質を使用する特定の産業部門の施設（連邦政府施設を含む）に対し、TRI に特定の情報を報告することを義務付けている。このデータには、環境中に放出された、又は廃棄物として管理された DINP カテゴリー化学物質の量が含まれる。2024 年 1 月 1 日以降、TRI 報告義務の対象となる施設は、緊急時計画及び地域住民の知る権利法第 313 条で義務付けられている DINP に関わる活動の追跡を開始する必要がある。本措置は 2023 年 12 月 19 日より施行される。EPA はまた、DINP に分類される化学物質が、ヒトにおいて生殖機能障害及び重篤又は不可逆的な慢性的健康影響（具体的には、発達障害、腎臓毒性、肝臓毒性）を引き起こすことが合理的に予測されたとする最新のハザード評

価を公表した。DINP は EPCRA の慢性健康影響毒性基準に適合している。^{79、80}

- 2014 年 12 月 17 日、EPA は有害物質規制法 (TSCA) に基づき、フタル酸ジ-n-ペンチル (DnPP) に関する重要新規利用規則 (SNUR)⁸¹を発効した。この規則は、DnPP⁸²の製造業者 (輸入業者を含む) 及び加工業者に対し、分析実験用の標準化学物質としての使用を除き、この化学物質の新規使用を開始又は再開する少なくとも 90 日前に EPA に通知することを義務付けている。この通知により、EPA は意図された使用を評価し、必要であればその活動を禁止又は制限する機会を与えられる。
- 2014 年 10 月 23 日、EPA は、TSCA Work Plan Chemicals のリスト (2012 年版) を更新し、他の化学物質にフタル酸エステル類を追加した。この更新は、化学物質の放出と潜在的な曝露に関する新しいデータを反映したものである。⁸³
- 2011 年 8 月、EPA は、特定のフタル酸エステル類に関する環境配慮設計とグリーンケミストリーの代替物質評価の実施を開始した。開発された情報は、フタル酸エステルからの脱却を産業界に促すために使用される可能性がある。

(b) FDA

FDA は現在、食品に接触するポリマーの製造において、9 種類のフタル酸エステル類 (可塑剤として 8 種類、モノマーとして 1 種類) の使用を認めている。ただし、フタル酸エステル類を食品に直接添加することは認められていない。⁸⁴

フタル酸エステルの食品接触用途が認可されて以来、フタル酸エステル類に関する利用可能な毒性学的情報は拡大している。FDA は一般に公開されているフタル酸エステル類に関する最新の毒性学的及び使用情報を把握しているが、関係者は必ずしも公開されていない情報にアクセスできる可能性がある。

2022 年 5 月 19 日、FDA は、食品添加物規制又は事前認可された用途のいずれかにより、現在も可塑剤として食品接触用途への使用が認可されている 8 種類のフタル酸エステル類

⁷⁹ <https://www.federalregister.gov/documents/2023/07/14/2023-14642/addition-of-diisononyl-phthalate-category-community-right-to-know-toxic-chemical-release-reporting>

⁸⁰ <https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/addition-diisononyl-phthalate-category-rule>

⁸¹ <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2010-0573-0078>

⁸² <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-di-n-pentyl-phthalate-dnpp>

⁸³ <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/tsca-work-plan-chemicals>

⁸⁴ <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/phthalates-food-packaging-and-food-contact-applications>

について、具体的な現在の食品接触用途、使用レベル、食事曝露、安全性に関する科学的データと情報を求める情報提供要請書を発行した⁸⁵。当局は、これらのフタル酸エステル類の許可された食品接触用途に関する食事曝露推定値及び安全性評価を更新するために、この情報を使用する可能性がある。今回の情報提供要請には、モノマーとしての使用が許可されているフタル酸エステル類は含まれていない。

2022年9月26日、関係者に情報提供要請を十分に検討し、意見を提出する時間を提供するように要請があり、意見募集を再開した⁸⁶。延長された提出期限は2022年12月27日であった。FDAは現在、提出された23,900件以上のコメントを検討中であり、この情報をもとに、フタル酸エステルの許可された食品接触用途の食事曝露推定値及び安全性評価を更新する可能性がある。

また、食品接触用途のフタル酸エステル類に関連するFDAの追加的な規制措置は以下のとおりである。

- 2016年4月16日、FDAは特定のフタル酸エステル類の食品接触用途の禁止と、安全性の懸念に基づく他のフタル酸エステル類の事前認可の取り消しを求める複数の公益団体からの市民請願書を受理した。2022年5月19日、FDAはこの市民請願が科学的データや情報によってこれらの措置が正当化されることを実証していないとして、この請願を却下した。
- 2016年5月20日、市民請願書を提出したのと同じ公益団体が食品添加物請願書を提出し、FDAが食品添加物規制を改正して28種類のフタル酸エステル類の食品接触使用を規定しないよう要請した。2022年5月19日、FDAはこの請願を却下した。
- 2018年7月3日、FDAは、可塑剤、接着剤、消泡剤、表面潤滑剤、樹脂、殺滑剤として使用される23のフタル酸エステル類と他の2つの物質の食品接触用途の削除を要請するFlexible Vinyl Allianceから提出された食品添加物請願書を提出した⁸⁷。請願者らは、25物質の用途が産業界によって放棄されたことを証明した。2022年5月19日、FDAはこの請願に対し、食品添加物規則を改正し、これら25物質の食品接触用途の認可を取り消す最終規則を発表した。この措置により、これらのフタル酸エステル類は、21 CFR パート 175 から 178 の規制で認可された物質のリストから除外された。この措置により、食品接触用途でのフタル酸エステル類の使用は、可塑剤とし

⁸⁵ <https://www.federalregister.gov/documents/2022/05/20/2022-10532/ortho-phthalates-for-food-contact-use-request-for-information>

⁸⁶ <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/27/2022-20832/ortho-phthalates-for-food-contact-use-reopening-of-comment-period-request-for-information>

⁸⁷ <https://www.federalregister.gov/documents/2018/11/14/2018-24657/flexible-vinyl-alliance-filing-of-food-additive-petition>

での使用が認可された8種類とモノマーとしての使用が認可された1種類の合計9種類に制限された。この請願を許可したことで、2016年5月20日に提出された公益団体の食品添加物請願によって要求された28種類のフタル酸エステル類のうち、23種類のフタル酸エステル類の食品添加物認可が削除された。

- 2022年6月21日、FDAは、2016年4月16日に提出された市民請願書に対する却下を再考するよう求める再考請願書を受理した⁸⁸。さらに2023年7月21日、FDAは、この再審査申立書は、当初の市民請願に対するFDAの回答を修正する根拠を提供しないと結論づけ、この再審査申立書を却下した^{89, 90}。この市民請願は、安全性への懸念に基づき、8種類のフタル酸エステルの使用禁止と5種類のフタル酸エステル類の食品への使用許可の取り消しを求めたものである。FDAの回答は、当初の市民請願書への回答に際し、行政記録に含まれる関連情報や見解を十分に考慮したと説明している。さらに、再審査申請で提出された情報及び行政記録中の他の関連情報を考慮した。当初の市民請願を却下したFDAの決定に変更はない。
- FDAは現在、23のフタル酸エステル類と他の2つの物質の食品接触用途の認可を、産業界によるこれらの用途の放棄を理由に削除したFDAの最終規則に対する異議申し立てと、いくつかの公益団体が提出した食品添加物規制を改正し、28のフタル酸エステル類の食品接触用途を安全性の懸念があるとして規定しないよう求めたFDAの食品添加物請願却下に対する別の異議申し立てを審査中である。FDAは、これらの異議申し立てに関するFDAのレビューの最新情報を食品業界と一般に通知する。

FDAは食品接触用途におけるフタル酸エステル類に関して継続した評価活動を行っている。食品接触用途におけるフタル酸エステル類の使用が許可された当初の安全性評価は、1961年から1985年までの期間に提供された食事曝露及び毒性学的情報とデータに基づいていた。しかし、食品供給と包装市場は年々変化しており、食品接触材料におけるフタル酸エステルの使用も進化しているためである。

ここ数年間、FDAは米国市場で入手可能なPVC及び非PVCのファーストフード包装及び食品接触物品（例えば、ガasket、チューブ、コンベアベルト）の多数のサンプルを分析し、フタル酸エステルの存在について調べた。これらの研究のデータは2018年⁹¹、2021

⁸⁸ <https://www.regulations.gov/document/FDA-2016-P-1171-0013>

⁸⁹ <https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-responds-petition-phthalates-food-packaging-and-food-contact-applications>

⁹⁰ <https://www.regulations.gov/document/FDA-2016-P-1171-0017>

⁹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510083/>

年⁹²、2022 年⁹³に発表され、製造業者が主要可塑剤としてのフタル酸エステル類を代替化合物に置き換えていることを示唆している。例えば、2021 年に入手・分析された、産業界で使用されている食品接触チューブの代表的なサンプルからは、フタル酸エステル類は検出されなかった。この証拠から、現時点では食品接触用途でのフタル酸エステルの使用は制限されており、食品接触用途による消費者のフタル酸エステルへの曝露は減少していることが示唆される、と FDA は説明している。

また、食品包装及び加工材料中のフタル酸エステル類を特定するための継続的な取り組みの一環として、業界と FDA が PVC チューブ中のフタル酸エステル類を含む可塑剤を特定するために使用できるポータブル機器の有効性を評価した⁹⁴。この研究の結果、いくつかのポータブル機器は食品業界と規制当局の双方にとって貴重なフタル酸エステルスクリーニング・ツールとなり得ることが示されている。

FDA は、いくつかの公益団体からの 2016 年 4 月 16 日の市民請願がその要求を十分に正当化することができなかったため、その請願を拒否する決定を再確認したが、高濃度のフタル酸エステル類への曝露による健康への影響の可能性について提起された懸念について FDA は引き続き認識しており、2022 年 5 月 19 日の連邦官報告示に対応して提出された情報の見直しは継続中である。⁹⁵

③ ノニルフェノール類

ノニルフェノール・エトキシレート類 (NPEs) は、非イオン性界面活性剤で、さまざまな工業用途や消費者製品に使用されている。その多くは、洗浄剤のように「使用後排水とともに流す」使い方である。防塵剤や消泡剤など、環境へ直接放出されるものもある。NPEs は、ノニルフェノール (NP) よりも毒性や難分解性は低いものの、水生生物に対する毒性も高く、環境中では分解されて NP を生成する。

NP と NPEs は大量に生産され、水生環境への広範な放出につながる用途で使用されていること、NP は水生環境において難分解性で、中程度の生物蓄積性があり、水生生物に対して極めて有毒である。NP はまた、*in vitro* 及び *in vivo* のアッセイでエストロゲン作用を有することが示されている。NP の主要用途は NPEs の製造であり、これらに加えて、NP と NPE 類は、淡水、海水、地下水、堆積物、土壌、水生生物相から採取された環境サンプルから検出されている。さらに NP はヒトの母乳、血液、尿からも検出されており、げっ歯類の生殖・発育への影響に関連していることから、EPA がその使用等に関して懸念している。

⁹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493086/>

⁹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107413/>

⁹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107413/>

⁹⁵ <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/phthalates-food-packaging-and-food-contact-applications>

⁹⁶ ただし、EPA から公表されている文書等において、NP や NPEs に関して、内分泌かく乱作用に言及するような記載は確認できない。

NP 及び NPEs に対するこれまでの EPA による取組みとして、2014 年 9 月 25 日に、EPA は、製造業者が 15 種類の NPs 及び NPEs の使用を開始又は再開する前に、EPA の審査を必要とする重要新規利用規則（SNUR）を提案した⁹⁷。

3. 国際機関:IARC

3-1. 個別物質に係る検討

① PFAS

2023 年 12 月 1 日、国際がん研究機関（IARC）は、パーフルオロオクタン酸（PFOA）とパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）の発がん性に関する評価結果を IARC モノグラフ第 135 巻⁹⁸で発表した。

Lancet Oncology 誌に掲載された要約論文は、動物実験から得られた十分な証拠と、曝露されたヒトにおける発がん物質の主要な特徴を示す強力なメカニズム的証拠に基づいて、PFOA がヒトに対して発がん性がある（グループ 1）と分類されたことを明らかにした。ヒトにおける限定的な証拠は、精巣及び腎細胞がんとの関連を示唆している。PFOS は、強い機序的証拠により、ヒトに対して発がん性がある可能性がある（グループ 2B）と分類されているが、動物実験では発がんに関する証拠は限られており、ヒトでの発がんに関する証拠は不十分である。

⁹⁶ <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-nonylphenol-and-nonylphenol-ethoxylates>

⁹⁷ <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2007-0490-0211>

⁹⁸ <https://monographs.iarc.who.int/news-events/volume-135-perfluorooctanoic-acid-and-perfluorooctanesulfonic-acid/>

4. 頻出略語一覧

4-1. 米国

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ACC	American Chemistry Council	米国化学協議会	業界団体
ACS	American Chemical Society	米国化学会	業界団体
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	有害物質・疾病登録庁	政府機関
CDC	Center for Disease Control and Prevention	疾病予防管理センター	政府機関
CERCLA	Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability (Superfund)	包括的環境対応・補償・責任法(スーパーファンド法)	政策
CPSC	Consumer Product Safety Commission	消費者製品安全委員会	政府機関
DHHS	Department Health and Human Services	保健社会福祉省	政府機関
EDF	Environmental Defense Fund	環境防衛基金	環境団体
EDSP	Endocrine Disruptor Screening Program	内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム	政策
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁	政府機関
EPCRA	Emergency Planning and Community Right-to-Know Act	緊急事態計画及び地域住民の知る権利法	政策
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局	政府機関
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法	政策
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所	政府機関
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	国立労働安全衛生研究所	政府機関
NIST	National Institute of Standards and Technology	国立標準技術局	政府機関
NNI	National Nanotechnology Initiative	国家ナノテク・イニシアティブ	政策
NDAA	National Defense Authorization Act	国防権限法	政策
NRDC	Natural Resources Defense Council	天然資源防衛協議会	環境団体
NSF	National Science Foundation	国立科学財団	政府機関
OMB	Office of Management and Budget	行政管理予算局	政府機関
OPPT	Office of Pollution Prevention and	汚染防止有害物質局(EPA)	政府機関

	Toxics		
OSHA	Occupational Safety and Health Administration	労働安全衛生局	政府機関
RCC	Canada-United States Regulatory Cooperation Council	米加規制協力会議	政府機関
SNUR	Significant New Use Rules	重要新規利用規則	政策
SOCMA	Society of Chemical Manufacturers and Affiliates	化学品製造者・関連業者協会 (前・合成有機化学品製造者協会)	業界団体
TRI	Toxics Release Inventory	有害化学物質排出報告	政策
TSCA	Toxic Substances Control Act	有害物質規制法	政策

4-2. EU

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	フランス食品環境労働衛生安全庁	政府機関
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	ドイツ連邦労働安全衛生研究所	政府機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung	ドイツ連邦リスク評価研究所	政府機関
Cefic	European Chemicals Industry Council	欧州化学工業連盟	業界団体
CLP	Classification, Labelling and Packaging Regulation	化学物質の分類、表示、包装に関する規則	政策
Danish EPA (DEPA)	Environmental Protection Agency/Miljøstyrelsen	デンマーク環境保護庁	政府機関
Defra	Department for Environment, Food and Rural Affairs	英国環境・食料・農村地域省	政府機関
DG SANTE	Directorate-General for Health and Food Safety	保健衛生・食の安全総局	EU
EC	European Commission	欧州委員会	政府機関
ECHA	European Chemicals Agency	欧州化学品庁	EU
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関	EU

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ENVI	Committee on the Environment, Public Health and Food Safety	環境公衆衛生食品安全委員会 (簡略に「環境委員会」ともいう)	欧州議会委員会
JRC	Joint Research Centre	欧州委員会(EC) 共同研究センター	EU
MEEM	Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer	フランス、環境・エネルギー・海洋省	政府機関
NIA	Nanotechnology Industries Association	ナノテク工業協会	業界団体
RAC	Committee for Risk Assessment	(ECHA の)リスク評価委員会	政府機関
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals	化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則	政策
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	オランダ国立公衆衛生環境研究所	政府機関
RoHS	Restriction of Hazardous Substances Directive	電気・電子機器における特定有害物質の使用制限指令	政策
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety	消費者安全科学委員会	EU
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks	新興及び新たに特定された健康リスクに関する科学委員会	EU
SCHEER	Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks	保健健康・環境・新興リスクに関する科学委員会	EU
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks	健康及び環境リスクに関する科学委員会	EU

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
SCoPAFF	Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed	植物・動物・食品・飼料に関する常任委員会	政府機関
SEAC	Committee for Socio-Economic Analysis	(ECHA の) 社会経済分析委員会	政府機関
UBA	Umweltbundesamt:	ドイツ連邦環境庁	政府機関

4-3. その他諸国・国際機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority	オーストラリア農薬・動物医薬品局	政府機関
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関	国際機関
FoE	Friends of the Earth	フレンズ・オブ・アース	環境団体
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals	化学品の分類及び表示に関する世界調和システム	政策
HSE	Health and Safety Executive	英国安全衛生庁	政府機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関	国際機関
ICCA	International Council of Chemical Associations	国際化学工業協会協議会	業界団体
ISO	International Organization for Standardization	国際標準機構	国際機関
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構	国際機関
SAICM	Strategic Approach to International Chemicals Management	国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ	政策
TG	Test Guideline	試験ガイドライン	政策
UNEP	United Nations Environment Programme	国連環境計画	国際機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関	国際機関
WNT	Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme	テストガイドライン・プログラムのナショナル・コーディネーター作業部会	国際機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
WPMN	Working Party on Manufactured Nanomaterials	工業ナノ材料作業部会 (OECD)	国際機関
UNITAR	United Nations Institute for Training and Research	国連訓練調査研究所	国際機関