

第1回低炭素社会を実現する超軽量・高強度革新的融合材料プロジェクト

(NEDO交付金以外分) ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的

安全性評価技術の開発中間評価検討会

議事録(案)

1. 日時 平成25年9月11日(水) 13:00~17:05

2. 場所 経済産業省本館2階2東3共用会議室

3. 出席者

(検討会委員)[敬称略・五十音順、※は座長]

金子 秀雄 株式会社住化技術情報センター 代表取締役社長

金藤 浩司 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所  
リスク解析戦略研究センター データ科学研究系 教授

※ 谷岡 明彦 国立大学法人東京工業大学 大学院理工学研究科 有機・高分子物質専攻 特任教授

津田 洋幸 公立大学法人名古屋市立大学 津田特任教授研究室 特任教授

広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター  
総合評価研究室 室長

(研究開発実施者)

武林 亨 学校法人慶應義塾慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 教授(プロジェクトリーダー)

福島 昭治 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター 所長(サブプロジェクトリーダー)

本田 一匡 独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 副研究部門長(サブプロジェクトリーダー)

蒲生 昌志 独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ 研究グループ長

森本 泰夫 学校法人産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 教授

大嶋 浩 一般財団法人化学物質評価研究機構 日田事業所 試験第二  
課 主任

山本 和弘 独立行政法人産業技術総合研究所 計測フロンティア研究部  
門 ナノ顕微分光グループ 上級主任研究員

(事務局)

製造産業局化学物質管理課リスク評価室

企画官 藤沢 久

課長補佐 柳原 聡子

技術専門職 道源 由紀

(評価推進課)

産業技術環境局産業技術政策課技術評価室

課長補佐 岡田 実

#### 4. 配布資料

資料1 低炭素社会を実現する超軽量・高強度革新的融合材料プロジェクト（NEDO交付金以外分）ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発中間評価検討会委員名簿

資料2 研究開発評価に係る委員会等の公開について

資料3 経済産業省における研究開発評価について

資料4 評価方法（案）

資料5 プロジェクトの概要

資料6 評価用資料

資料7 評価報告書の構成（案）

資料8 評価コメント票

資料9 質問票

資料10 評価項目・評価基準について

参考資料1 経済産業省技術評価指針

参考資料2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

参考資料3 平成22年度事前評価報告書（概要版）

参考資料4 低炭素社会を実現する超軽量・高強度革新的融合材料プロジェクト（NE

D0交付金以外分) ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性  
評価技術の開発基本計画

5. 議事

(1) 開会

事務局から、出席委員・研究開発実施者・事務局の紹介が行われた。

委員の互選によって、谷岡委員が本検討会の座長に選出された。

(2) 評価検討会の公開について

事務局から、資料2により、評価検討会の公開について説明がなされた後、本評価検討会について、知的財産権保護等の観点から、「議題3. 5 成果詳細」に関しては、該当する資料も含め非公開とすることが了承された。

(3) 評価の方法等について

事務局から、資料3、4、7、8、9、10により、評価の方法等について説明がなされ、了承された。

(4) プロジェクトの概要について

事務局及び研究開発実施者から、資料5により、本プロジェクトの概要について説明があり、以下の質疑応答がなされた。

**【事業目的・政策的位置付けについて】**

○金子委員　　少しお伺いしたいのですけれども、ナノ材料の定義というのは、ISOの定義のところでおっしゃられ、記載のものです。欧州等では違う提案も出てきているようです。定義が変わると全プロジェクトにかなり影響を受けると思うのですけれども、当面はナノ材料の定義はここに書かれている定義でやっていくという理解でよろしいですか。

○柳原課長補佐　　そうですね。ECが出している定義は、ナノ物質として粒で50%というようなことがございますが、とりあえず今は、粒の50%というのは意識せずに、こういうものが含まれるものということで進めております。

【目標・全体成果、研究開発マネジメント・体制等】

○谷岡座長 最初のほうでISOとかOECDとございますけれども、このあたりに委員、あるいはワーキンググループの委員か何かの形でどなたか行っていらっしゃるのですか。

○武林PL まずISOにつきましては、この中のワーキンググループ3といたしまして、環境、安全の分科会がございますが、前年までは私が日本の主査を務めておりまして、現在は副主査という形で、ISOの議論には私も総会にも可能な範囲で参加いたしまして、議論にコミットしております。

それから、OECD等につきましては、そこにおります福島委員、それから産総研のメンバーも参加しておりますので、常にその場に参加することで情報も生で入りますし、また、必要なことはその場ですぐこちらから投げかけられるということで、どちらについても密なコミュニケーションをとりながら進めているところでございます。

○谷岡座長 わかりました。どうもありがとうございます。ほかに、どなたかいらっしゃいますでしょうか。どうぞ。

○津田委員 吸入暴露を想定しておられるのですけれども、吸入暴露する可能性は、1つは製造現場、それから使用現場、それから廃棄とあるのですが、どのように考えてそのストラテジーを立てておられるのでしょうか。

○武林PL 使用の形態によって、例えば工業的でありましたら、もちろん古くの工業現場であれば非常に多くの粉じんが舞って、それを吸うことはありますが、このナノ材料が使われる現場では恐らくかなりコントロールされているだろうと思いますし、今議論されている中ではできるだけ密閉化することが前提になっております。それでも当然ある程度の量の暴露は、最もあり得るのが作業現場でございます。

まず最初は、やはり作業現場で比較的高い暴露があつて、それが一番最初に健康影響もあらわれてまいりますので、そのことを念頭に置いて、きちんと暴露のことを考えたいということでもあります。

それから、廃棄現場ではいろいろなことが起こりますので、さらに複雑になって複合暴露等も起こりますけれども、まずは比較的シンプルに、コントロールされた現場での、今後余り暴露になっていないような状況での暴露を想定いたしまして、きちんとした有害性評価をつくらうということ、今最初に想定しているところであります。

○津田委員 作業現場というのは製造現場ということですか。それとも、使うところで

しょうか。

○武林P L 両方ございます。製造現場よりも二次使用といいますか、材料を買ってきて加工して製品にするところのほうが暴露が高いと想定されておりますので、そこを一番の念頭に考えたいと思います。

○谷岡座長 ほかにいらっしゃいますでしょうか。では、金子先生、お願いいたします。

○金子委員 4ページの同等性の判断基準というところで、有害性を予測して同等かどうかを判断するということですが、そのときの判断基準となるファクターというのは、現時点では数理モデルといわれたような気がしたのですが、具体的にどのように進められるのかを少し教えてください。

○武林P L 後ほど詳細にごらんいただきたいと思いますが、まず一番想定しておりますのは、薬の分野で特に進んでおりますけれども、いわゆるPD、PKといわれておりますが、生理的、医学的なさまざまな体の構造、変化を念頭に入れた上で体内でどう分布するのか。それから、それが生体影響との間でどんな関係があるのか。

いわゆるPK、PDと呼ばれておりますけれども、こうした、既に薬学の分野では先行して蓄積のあるモデルを活用しながら、それを毒性学の中に当てはめ、かつ、ナノ材料ではきょう申しあげましたような物理化学的な特性、データがそれにどう反映されるのかということで、より重要なパラメーターを活用すれば、完全な予測は難しいと思いますが、グループ化ということを念頭に置いておまして、一定の範囲でのグループ化をすることで比較的類似と予測されるものについては既存の毒性、情報を使えるのではないかと想定しております。

○谷岡座長 ほかにいらっしゃいますでしょうか。——ちょっとよろしいですか。全体としてストラテジーというのですか、要するに、まず微粒子から進めていくという方向でやっていたらいいわけですね。それは、もう少し長くするとか形を変えるというところは、まだ余りお考えになっていないと考えてよろしいでしょうか。

○武林P L これは材料次第だと思います。

1つは、先ほどごらんいただきまして、また後から出てまいりますけれども、二酸化チタンなどにつきましては、同じ二酸化チタンの中でも繊維状のものもございますので、その中でのバリエーションは、このプロジェクトの中でもカバーできると思っております。一方で繊維状そのもの、例えばCNTをどうするかという議論があろうかと思いますが、現時点で例えば体内動態をきちんと評価するとか、技術そのものがまだ十分でないところ

もごじますので、このプロジェクトの中では、例えばCNTにつきましては、まず体内分布を明確にする技術を開発し、必要があれば、その先に繊維状の物質も詰めていく必要があると思っております。

一方で、繊維物質につきましては、やはりアスベストのところでもかなりメカニズムを含めて詳細に検討されておりますので、我々は実験を中心として粒子状の物質を中心にやってみますが、モデル化という議論の中では、当然蓄積のある繊維状の物質のデータを応用することは可能だと思っておりますので、このプロジェクトそのものは粒子状の物質のところにもまず基本を置いて進めてまいります。そこから得られた成果を外部のほかの情報と合わせることで次の応用の議論は十分可能ではないかと思っております。

○谷岡座長　なおかつ、この物質そのものは非常に使用頻度の高いものにターゲットを絞っていらっしゃるかと考えてよろしいですね。

○武林P L　これはどうしても、今回初期評価をどのようにするかということでございますので、ある程度既存の情報があったり利用可能なものでありませんと、標準的なゴールデンスタンドの情報との比較の中で初めて、こうした初期の予測が可能になると考えておりますので、まずは比較的蓄積があり、使用経験もあり、情報の十分な物質、それから、今までの工業的な活用の中でさまざまなサイズでありますとか形状がもう既にあるものについて、きちんとやっていくということを優先して選んでいるところでございます。

○谷岡座長　どうもありがとうございます。ほかにいらっしゃいますでしょうか。——よろしいですか。広瀬先生、よろしいですか。

○広瀬委員　多分、後で細かい説明を受けると思うのですがけれども、同等性の判断は、見た感じ、どちらかというとPKのほうに中心が行っているようで……。最終的にはPKとPD、それぞれを合わせた形で同等性を判断しなければいけないので、その辺はもちろんストラテジーに入っていると思うのですがけれども、その辺についてはいかがでしょうか。

○武林P L　むしろ、PDのほう有害性評価という観点では非常に重要だと思います。それにつきましては、まずは生体反応をきちんと評価する技術も必要でございますので、このプロジェクト前半では、むしろ、その技術を明確にきちんと確立するところが中心でございまして、最終的には、今先生がご指摘のとおり、PKとPDを組み合わせた形で有害性を予測するということを想定しております。

**【標準化等のシナリオ、波及効果について】**

○金藤委員 資料の9ページ目、簡便な有害性評価技術の構築2のところ、EUでは5日間の吸入暴露試験を簡便法としてとろうとしているという認識でよろしいでしょうか。それで、今のプロジェクトについては気管内投与試験について考えたという認識でよろしいでしょうか。

○福島SPL それで結構でございます。EUの5日間吸入暴露試験については、OECDの活動に対して、我々のメンバーの五十嵐が積極的に対応しておりますので、もう少し詳しいことについて、五十嵐さん、説明してもらえますか。

我々のプロジェクトとしては、スクリーニング法として気管内投与法。EUとしては5日間吸入暴露試験をスクリーニング法として開発を進めているというように私は理解しております。

○金藤委員 質問させていただいた意図を先にお伝えしたいのですが、これは両方が簡便法を考えられているのはよくあることで、ただ、やはり同時に、これは1カ所でやらないと試験所間の差とかがありますので、そういったことに対するこれからの見通しとかがありましたら、お教えいただければ。

○福島SPL ご質問はバリデーションの問題だと思いますけれども、バリデーションに関しましては、私ども、ここまでのところについては残念ながらまだ考えておりません。恐らく、ここで出たあたりから、バリデーションするにはどういう体制をとったかというようなことが議論になるかもわからない。今のところ、それぐらいのことしか私は申し上げることはできません。5日間の吸入暴露試験について、説明していただけますか。

○五十嵐連携主幹・主任研究員 実は、この5日間吸入暴露試験方法につきましては、EUの第六次のフレームワークプログラムの中でEUとしてのプロジェクトがあり、さらにはドイツ、国としての独自のプロジェクトもあり、さらにはBSF社という大手化学企業としての研究開発もあり、それが合わさって、この提案になっています。

ただ、OECDの中でケーススタディ文書として取り上げて検討していったのですが、先ほどご紹介しました活動の再編で途中でとまってしまっていて、我々としても、同じようにケーススタディの提案をしていけたらなと思っていたのですが、活動全体が今再編の中でとまっているということで、動きをみて我々の出方も考えていかなければいけないなと思っています。今後、OECDのほうで、スクリーニングの具体的手法も大事だけれども、全体としてティアド・アプローチのインテグレイテッド・テストング・ストラテジーをどう考えていくのか、そういったほうに意識がどうも移っているような

感じも受けます。

それも含めまして、先ほどご紹介しました我々のティアゼロ、ティアワンというような体系も欧州のほうでも意識し始めている状況だと思しますので、そういった全体のテスト・ストラテジーをどうするかという議論のほうに力点がひよっとしたら移っていくかもしれない。そういった見極めをしながら、機会をとらえて、この成果を出していきたいと思っております。

○谷岡座長　　どうぞ。

○津田委員　　私も5日間の試験ですけれども、実際には本当に日本で進めるのですか。というのは、5日間吸入暴露をやって、それでネズミの試験は終了するわけですね。そうすると、5日間で何がみれるかといったら、炎症反応もろくに起こっていない、その前に殺してしまうと。5日間連続で気管内投与は、ネズミにとってすごいストレスですので、そのストレス反応は出るかもしれないけれども、吸入させたナノ材料はほとんどは分解しない物体ですね。それが入って生体内で異物反応的な炎症が起こる前に実験が終了してしまうということが十分想像されるのですけれども、これに対して、ヨーロッパでは今そういう動きがあるということですが、やはり日本でもそれに合わせて本当に真面目にやられるのでしょうか。

○福島SPL　　これは武林リーダーがいうことかも知れませんが、私個人的には、この試験法についてやる予定はもっておりません。私は、同じ病理屋としてこの試験のデザインをみてみますと、確かに1週間、それからさらにちょっと長い回復期間を持っていたと思います。

結局、マーカーとして何を使うかというはBALFだと思います。BALFで炎症性変化をみることに重きを置いているというのが私の認識なのです。ですから、今、先生がいわれたような、その後の変化を評価することではなくて、まずスクリーニングとして、恐らくあるナノを与えたときに炎症の強さがどうなのだろう、炎症の強さと線維化が相関するとなると、90日が出るような線維化がこの1週間でみえるのかなと。私は、このデザインをみせてもらったときに、そのように感じたわけです。○谷岡座長　　どうぞ。

○金子委員　　少しお伺いしたいのですけれども、5日間の吸入毒性試験で膨大なレポート、データがあるということですが、ナノ材料できちんとキャラクターゼーションして飛ばしているような試験はまだそれほどたくさんあるわけではないと考えています。日本でも、ここの資料にあるようにきちんとした試験ができるようにやっとなりつつある段階な

ので、膨大なレポートというのは、ナノではなくて、ほかの一般の化合物の試験結果があるよという意味ですよ。それとも、ナノの材料でやったという意味ですか。

○五十嵐連携主幹・主任研究員 中核機関としてBSF社がありまして、相当たくさん  
のナノ材料について、5日間の吸入暴露試験をしましてデータをとっています。観察  
期間がたしか28日間置いていまして、簡単な動態も追えますよというのが彼らの売りに  
なっているようでして、例えばOECDのテスト、スポンサーシッププログラムの13材料全  
部を試験しているわけではないですが、実際に工業的に使われているナノ材料についてか  
なりたくさん試験をしていると。

ただ、形状を振ったりとか、そのようなことはそんなにできていないように思えますが、  
それでも幾つかは振ってやっているということで、相当先行してデータはとっているとい  
う印象は受けております。

【成果詳細について】(非公開)

【総合討論】

○金子委員 きょうは大学の関係の先生方が多いのですけれども、企業の立場からする  
と、例えば最初の気管内投与試験と吸入暴露試験の比較のところ、REACH等では5  
日間の吸入暴露試験が推奨されているということなのです。ご発表いただいた広島大学さ  
んと産総研さんでやられたような実際にきちんとしたナノ材料の吸入毒性試験というのは  
非常に重要だろうと思うのですけれども、今の吸入毒性試験はコストが高いのですが、恐  
らくコストがもっと高くなると思います。

それからみると、経済産業省さんでやっておられるのだから国際競争力をつけるのだと  
いうことになると、企業の負担を下げてもらい、コストの安い方法ということになると、  
気管内投与試験がナノの安全性評価を進める意味においては、遠い将来、吸入毒性と気管  
内投与で結果が違うということがあれば別ですけれども、きょう現在の時点では似ていそ  
うだし、コストも安いということになると、ナノ材料の開発は日本がある程度先頭を行っ  
ているところですので、それをさらに強化しようとするとなると、この試験を早く標準化  
して、日本で安くやれるような体制ができればと思っています。

以上です。

○谷岡座長 どうもありがとうございます。それでは、金藤先生、お願いします。

○金藤委員 先ほど質問させていただいたことに関係するのですが、今、金子先生がおっしゃったことにもまた関係するのです。現状、やはりデータをとることが非常に大変、コストもかかるという部分があって、先ほどの2つの変数とか3つの変数の相互作用というように質問したのは、実はそこにつながっているのですけれども、現状のデータでは多分できないだろう。ですから、そういったことをぜひこれから進めていただきたいと思って聞かせていただきました。ですので、ぜひあの辺のことをなるべく、あの変数をもっと増やしたときというのは今のデータでは多分何も出てこないだろうと思っております。

以上です。

○谷岡座長 どうもありがとうございます。それでは、津田先生、よろしく願いいたします。

○津田委員 幾つか質問させていただきましたけれども、まとめ的にいいますと、いただきました資料をみえますと、実際にスタートしてまだ1年半。まだアウトカムというか、論文が余らないと思いますので、ぜひきちっと論文にさせていただいて、これはOECDがみているので——私、自分のことで申しわけないですけれども、IARCのモノグラフ、発がんのほうによく呼ばれるのですが、そういうところで国際機関がみて評価するのはピアレビューを経た論文ということですので、やはり論文化していただきたいと思います。

もう1つは、テキスト的な仕事をきっちりやっておられて非常に素晴らしいと思うのですが、目標がカーボンナノチューブになっていくと、得られたデータとカーボンナノチューブとどのようにあわせていくかという難しい問題が出てくると思います。その辺、あと1年半、非常に大変な仕事だと思いますけれども、ぜひ進めていただきたいと思います。

○谷岡座長 どうもありがとうございます。それでは、広瀬先生、お願いいたします。

○広瀬委員 いろいろ質問させていただきましたけれども、かなり細かいレベルでそろえてデータをとっていらっしゃるの、繰り返しになりますが、それを論文にさせていただくとOECDに採用される確率が高いというか、国際評価文書とかをみていると、参加者、ドキュメントしている人が自分の論文をもってきて、自分でガイドラインにしていく。要するに、そのときに論文がないとやはりリファレンスとして入れられないので、ぜひその辺も考慮に入れてやっていただければと思います。

○谷岡座長　　どうもありがとうございます。私は医学とは全然関係ない材料屋でございますが、幾らでもいろいろなものをつくれるのですけれども、これは果たして安全かといったときに、どこへご相談に行ったらいいのかとか、どういうことを指標にしたらいいのかというのは全くわからないので、ぜひこれを1つの指標となるようにまとめていただければと思います。今後ともよろしく願いいたします。

(5) 今後の評価の進め方について

質問票の提出期限を平成25年9月17日、評価コメント票の提出期限を平成25年9月27日とすることを確認した。また、第2回評価検討会については、評価コメント票を取りまとめた後に書面審議とするか、10月中旬ごろに事務局から連絡することとした。

(6) 閉会