

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

中間評価報告書  
（案）

平成26年〇月  
産業構造審議会産業技術分科会  
評 価 小 委 員 会

## はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成20年10月31日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成21年3月31日改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施している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は、ナノ材料の円滑な開発・応用及び安全・安心な利用を促進すること、さらには、日本主導の安全性評価・管理技術の確立によって産業界の国際競争力の向上に資することを目的とし、多様なナノ材料のリスク評価の基盤となる有害性評価手法を開発するため、平成23年度より実施しているものである。

今回の評価は、この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の中間評価であり、実際の評価に際しては、省外の有識者からなる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（座長：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）を開催した。

今般、当該検討会における検討結果が評価報告書の原案として産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会（小委員長：平澤 洽 東京大学名誉教授）に付議され、内容を審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

平成26年〇月

産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会

産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会

委 員 名 簿

|     |         |                                                        |
|-----|---------|--------------------------------------------------------|
| 委員長 | 平澤 治    | 東京大学名誉教授                                               |
|     | 池村 淑道   | 長浜バイオ大学<br>バイオサイエンス研究科研究科長・学部学部長<br>コンピュータバイオサイエンス学科教授 |
|     | 大島 まり   | 東京大学大学院情報学環教授<br>東京大学生産技術研究所教授                         |
|     | 太田 健一郎  | 横浜国立大学 特任教授                                            |
|     | 菊池 純一   | 青山学院大学法学部長・大学院法学研究科長                                   |
|     | 小林 直人   | 早稲田大学研究戦略センター教授                                        |
|     | 鈴木 潤    | 政策研究大学院大学教授                                            |
|     | 中小路 久美代 | 株式会社S R A先端技術研究所所長                                     |
|     | 森 俊介    | 東京理科大学理工学研究科長<br>東京理科大学理工学部経営工学科教授                     |
|     | 吉本 陽子   | 三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社<br>経済・社会政策部主席研究員                |

(委員長除き、五十音順)

事務局：経済産業省産業技術環境局技術評価室

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

|    |       |                                                        |
|----|-------|--------------------------------------------------------|
| 座長 | 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                 |
|    | 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 |
|    | 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                  |

（敬称略、五十音順）

事務局：経済産業省製造産業局化学物質管理課

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の評価に係る省内関係者

【中間評価時】

（平成25年度）

製造産業局 化学物質管理課課長 三木 健（事業担当課長）

産業技術環境局 産業技術政策課 技術評価室長 飯村 亜紀子

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）

製造産業局 化学物質管理課課長 河本 光明（事業担当課長）

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

審 議 経 過

○第1回中間評価検討会（平成25年9月11日）

- ・評価の方法等について
- ・プロジェクトの概要について
- ・評価の進め方について

○第2回中間評価検討会（平成25年〇月〇日）

- ・評価報告書(案)について

○産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会（平成26年〇月〇日）

- ・評価報告書(案)について

## 目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会 委員名簿

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

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の評価に係る省内関係者

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 審議経過

|                                      | ページ   |
|--------------------------------------|-------|
| 中間評価報告書概要 .....                      | i     |
| 第1章 評価の実施方法                          |       |
| 1. 評価目的 .....                        | 1     |
| 2. 評価者 .....                         | 1     |
| 3. 評価対象 .....                        | 1     |
| 4. 評価方法 .....                        | 1     |
| 5. プロジェクト評価における標準的な評価項目・評価基準 .....   | 2     |
| 第2章 プロジェクトの概要                        |       |
| 1. 事業の目的・政策的位置付け .....               | 2 5   |
| 2. 研究開発等の目標 .....                    | 3 1   |
| 3. 成果、目標の達成度 .....                   | 4 0   |
| 4. 標準化等のシナリオ、波及効果について .....          | 2 7 9 |
| 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等 .....     | 2 9 1 |
| 第3章 評価                               |       |
| 1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性 .....           | 3 0 2 |
| 2. 研究開発等の目標の妥当性 .....                | 3 0 6 |
| 3. 成果、目標の達成度の妥当性 .....               | 3 0 8 |
| 4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性 .....      | 3 1 0 |
| 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性 ..... | 3 1 2 |
| 6. 総合評価 .....                        | 3 1 4 |
| 7. 今後の研究開発の方向等に関する提言 .....           | 3 1 6 |
| 第4章 評点法による評点結果 .....                 | 3 2 1 |

## 参考資料

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 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（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基本計画

## 中間評価報告書概要

## 中間評価報告書概要

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            |           |        |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|--------------------------------------------------|
| プロジェクト名                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 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 |           |        |                                                  |
| 上位施策名                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 化学物質総合評価管理                                                                 |           |        |                                                  |
| 事業担当課                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 製造産業局化学物質管理課                                                               |           |        |                                                  |
| プロジェクトの目的・概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                            |           |        |                                                  |
| ナノ材料は、エレクトロニクスから医薬まであらゆる分野での応用が模索されており、低炭素社会を実現するためのキーテクノロジーとなることが期待されている。一方、そのサイズや形状から、従来の化学物質や材料とは異なる健康影響を生ずる懸念も指摘されており、欧米では十分な科学的根拠がないままナノ材料の規制が検討されつつある。そこで、ナノ材料の円滑な開発・応用及び安全・安心な利用を促進すること、さらには、日本主導の安全性評価・管理技術の確立によって産業界の国際競争力の向上に資することを目的とし、多様なナノ材料のリスクを合理的かつ効率的に評価・管理する枠組みを構築し、その基盤となるナノ材料の有害性評価手法を開発する。 |                                                                            |           |        |                                                  |
| 予算額等（委託） <span style="float:right;">（単位：千円）</span>                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                            |           |        |                                                  |
| 開始年度                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 終了年度                                                                       | 中間評価時期    | 事後評価時期 | 事業実施主体                                           |
| 平成２３年度                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 平成２７年度                                                                     | 平成２５年度    | 平成２８年度 | 慶応義塾大学、産業技術総合研究所、化学物質評価研究機構、日本バイオアッセイ研究センター、信州大学 |
| H23FY 予算額                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | H24FY 予算額                                                                  | H25FY 予算額 | 総予算額   | 総執行額                                             |
| 299                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 330                                                                        | 329       | 958    | 625                                              |

## 目標・指標及び成果・達成度

### (1) 全体目標に対する成果・達成度

効率的な有害評価技術の暫定案をとりまとめることを目標に、以下の研究を実施し、目標を達成した。

- ・二酸化チタンの物理化学的特性の違いによる有害性の影響の差を比較した。
- ・酸化ニッケルを用いた吸入暴露試験と気管内投与試験を比較検討し、肺内保持量について両者に違いが認められないことが分かった。

・静脈注射後の体内動態と、気管内投与後の肺からのクリアランスについて、複数の二酸化チタンを比較し、静脈注射後の P25 二酸化チタンについては試行的な PBTK（生理学的トキシコキネティック）モデルの構築を行った。

また、有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術のプロトタイプの開発を目標に、以下の研究を実施し、目標を達成した。

- ・気管内投与試験用懸濁液調整、エアロゾル安定発生技術の構築を進めた。
- ・気管内投与の技能確認法のプロトタイプの作成、投与回数やラット系統間差の検討を行い、気管内投与試験の標準化を進めた。
- ・ナノ材料の体内分布および生体内反応分布の観察手法を確立した。
- ・株細胞を用いた系と初代培養細胞肺胞細胞を用いた系の培養条件確立を進め、数理モデルのためのパラメータ取得の予備試験を完了した。

| 個別要素技術                               | 目標・指標                                                                                          |                                                            | 成果                                                                           | 達成度 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                      | 最終時点                                                                                           | 中間時点                                                       |                                                                              |     |
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」       |                                                                                                |                                                            |                                                                              |     |
| (a) 気管内投与試験によるナノ材料の相互比較による同等性判断基準の構築 | 異なる化学組成や物理化学的特性のナノ材料を選択して追加・検討試験を実施し、暫定案の改良及び検証を行い、OECD等の国際的な場への提案を想定したナノ材料有害性の同等性の判定基準案を策定する。 | 体内分布の観察や定量が比較的容易な工業ナノ材料に対する試験結果から、ナノ材料の同等性判断基準の暫定案をとりまとめる。 | 物理化学的特性の異なる二酸化チタン7種類について気管内投与試験を実施し、結果を比較検討した。<br><br>同等性判断基準の暫定案のとりまとめを行った。 | 達成  |
| (b) 同等性評価のための試料調製技術とキャラクター化          | 研究開発項目①(a)を始めとする有害性試験に対してナノ材料分散液                                                               | 気管内投与試験のための試料調製およびキャラクター化を行う。それら                           | 各種の二酸化チタンおよび酸化ニッケルのナノ粒子分散液を連携機関へ供給し、                                         | 達成  |

|                                          |                                                                                              |                                                                                        |                                                                                                                           |    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ーション                                     | を供給と試料のキャラクターゼーションを行い、気管内投与試験のための試料調製およびキャラクターゼーションの方法や留意点について、技術解説書を取りまとめて公開する。             | に関する留意点を取りまとめる。                                                                        | キャラクターゼーションを進めた。<br>試料調製手順やキャラクターゼーションに関する留意点などを整理した。                                                                     |    |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」 |                                                                                              |                                                                                        |                                                                                                                           |    |
| (a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討                  | 中間目標の時点でまとめた暫定的な見解について、改良・検証のための試験を追加して行い、初期有害性情報取得の目的で気管内投与試験を用いるに当たっての技術解説書を取りまとめて公開する。    | 吸入暴露試験の結果と気管内投与試験の結果との比較を通じて、気管内投与試験を初期有害性情報取得の目的で用いるに当たってのデータ解釈上の留意点についての暫定的な見解をまとめる。 | 酸化ニッケルについて気管内投与試験及び吸入暴露試験を実施し、同等の肺内保持量を得た。1ヶ月後までについて両者の比較を行い、結果に大きな乖離がないことを確認した。                                          | 達成 |
| (b-1) 気管内投与試験の標準化に関する検討：手技の標準化に関する検討     | 気管内投与の技能確認方法も合わせた気管内投与試験の標準的手順書の試案を作成する。そのために、中間目標で作成されたプロトタイプについて、必要に応じて改良や検証のための追加実験を実施する。 | 現在一般に行われている気管内投与の各種手法を試行して、手法による結果の違いを明らかにする。また、気管内投与試験実施技術者の技能確認方法のプロトタイプを作成する。       | 気管内投与試験における BALF 採取方法を共通化した上で、投与器具、投与器具の挿入位置、投与液量及び濃度の違いによる生体反応への影響を比較検討し、結果に影響を与えない許容範囲を明らかにした。また気管内投与技術確認法のプロトタイプを提案した。 | 達成 |
| (b-2) 気管内投                               | 気管内投与試験の                                                                                     | 気管内投与試験の標                                                                              | 適切な投与回数に関                                                                                                                 | 達成 |

|                                   |                                                                  |                                                                          |                                                                                           |    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 与試験の標準化に関する検討：単回投与と複数回投与の比較検討     | 標準的手法として適切な投与回数に関する見解をとりまとめ、研究開発項目②（b-1）による標準的手順書の試案に含めて公開する。    | 準的手法として適切な投与回数に関する暫定的な見解を取りまとめる。                                         | する暫定的な見解として、二酸化チタンのような比較的有害性が低いナノ材料の場合、単回投与で有害性評価が可能であることを明らかにした。                         |    |
| （c）エアロゾルの安定発生手法の構築                | 吸入暴露試験用エアロゾルを得る手法の指針をとりまとめて公開する。                                 | エアロゾル発生・供給装置のプロトタイプを提示する。                                                | 発生・供給装置のプロトタイプを製作し、吸入暴露試験に適する性状のエアロゾルが得られることを示した。4 週間にわたる吸入暴露試験においても、本装置の有効性が検証された。       | 達成 |
| （d）エアロゾルの液相捕集手法の構築                | 気管内投与試験用試料作成のためのエアロゾルの液相捕集手法に関する標準的手順書の試案をとりまとめて公開する。            | エアロゾル液相捕集手法のプロトタイプを構築し、ナノ材料エアロゾルに適用して分散液試料を作成する。                         | エアロゾル液中捕集装置のプロトタイプを構築し、均一粒径のポリスチレンラテックス標準粒子に対して 80%以上の捕集効率で液中捕集できることを確認し、分散液が調製できることを示した。 | 達成 |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」 |                                                                  |                                                                          |                                                                                           |    |
| （a-1）ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術の開発   | 中間目標の時点で確立したナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術を研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構 | 動物試験における組織レベルの広視野の観察と細胞レベルの高解像度な観察とを組み合わせたナノ材料の体内分布及び生体反応の分布の定量化技術を開発する。 | μ フォーカス蛍光 X 線イメージングによる広視野のナノ材料の分布を定量化した。電子分光 TEM により細胞レベルのナノ材料の元素マッピングを実現した。              | 達成 |

|                                  |                                                                                                       |                                                  |                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                  | <p>築」及び研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」の気管内投与試験及び吸入暴露試験に適用する。開発した方法を整理し、技術解説書としてまとめて公開する。</p> |                                                  | <p>免疫染色を用い広視野の生体反応蛍光イメージングを可能にした。</p> <p>細胞レベルの生体反応免疫 TEM を実現した。</p> <p>開発技術を②(a)、③(b)で活用した。</p>                                                                                                                   |    |
| (a-2) PEAPOD (ピーポッド) の体内動態計測技術開発 | <p>CNT の体内動態試験のための PEAPOD の作製・評価・応用に関する技術解説書を取りまとめて公開する。</p>                                          | <p>複数の PEAPOD を試作し、動物を用いた体内動態の解析に有効であることを示す。</p> | <p>塩化ガドリニウム、ヨウ素、塩化金、塩化白金を内包した PEAPOD を作製し、MRI 及び三次元 X 線顕微鏡で PEAPOD の検出評価を行った。ラットの静脈内投与における MRI の臓器評価で輝度変化を認め、体内動態解析が可能であることを定性的に示した。</p> <p>三次元 X 線顕微鏡の評価では、10 <math>\mu</math>m サイズの PEAPOD の凝集体を検出することに成功した。</p> | 達成 |
| (b) ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築   | <p>研究開発項目①及び研究開発項目②で実施した吸入暴露試験や気管内投与試験の結果を数理モデルによって記述するとともに、ナノ材料の体</p>                                | <p>ナノ材料の動物試験の結果を記述できる数理モデルのプロトタイプを構築する。</p>      | <p>複数の TiO<sub>2</sub> ナノ材料について、静脈注射後と気管内投与後の体内動態を明らかにし、数理モデルのプロトタイプを用いた解析を行った。加えて、肺を対象に、</p>                                                                                                                      | 達成 |

|                                        |                                           |                              |                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                        | 内動態と生体反応との関係を表す一般的な生理学的数理モデルとして構築する。      |                              | 局所の用量反応関係を導くための手法の検討を行った。                                                                                                              |    |
| (c) 培養肺胞モデル評価系の開発と数理モデル化への利用方法に関する研究開発 | 培養肺胞モデル評価系によるナノ材料評価の標準的手順書の試案をとりまとめて公開する。 | 培養肺胞モデル評価系を構築し、実際のナノ材料に適用する。 | ヒト株細胞を用いた評価系の構築をほぼ完了するとともに、ラット細胞の初代培養系を立ち上げ適切な培養条件を設定した。<br>ヒト株細胞を用いた評価系におけるTiO2 (P25) の数理モデルパラメータ取得の予備実験を行い、問題なくパラメータ取得が可能であることを確認した。 | 達成 |

## (2) 目標及び計画の変更の有無

研究テーマを基本計画に明確に記載するため、平成 25 年 3 月に基本計画の本文を変更した。また、その他の研究開発項目の目標設定を具体化するため、平成 25 年 3 月に基本計画の別紙を変更をした。なお、本変更は変更前計画の本旨に変更を加えるものではない。

＜共通指標＞

| 研究開発項目                                   | 論文数            |     | その他<br>外部発表      | 特許件数         |
|------------------------------------------|----------------|-----|------------------|--------------|
|                                          | 査読付き           | その他 |                  |              |
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」           | 0              | 0   | 6<br>(内4件は発表予定)  | 0            |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」 | 1              | 3   | 10<br>(内5件は発表予定) | 0            |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」        | 2<br>(内1件は投稿中) | 2   | 24<br>(6件は発表予定)  | 1<br>(出願準備中) |
| 計                                        | 3              | 5   | 40               | 1            |

評価概要

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

新たに開発・応用されるナノ材料に対して、有害性やリスク評価を予測的に行う科学的方法論の構築、その実現に向けた基礎技術の開発、基盤情報の収集・整備等実施している本プロジェクトは、ナノ材料の実用化と普及を図る上で非常に重要である。

物理化学的パラメーターを指標に安全性の研究を進めることはこれまでにあまり例がなく、本プロジェクトの研究開発は、新規性や先導性が高く、わが国の材料開発における世界的優位性をさらに高める上でまさに必要不可欠とされる。

また、ナノ材料の吸入毒性試験方法は、高度な試験施設、高コスト、技術的難易度が高く、容易に実施することが困難な状況の中、ナノ材料の有害性を予見できる簡便、低コストでかつ吸入毒性と同等の肺毒性を中心とする有害性の検出力のある標準試験方法の開発は喫緊の課題であり、本プロジェクトが実施している気管内投与試験の開発研究は評価できる。

リスク評価の方法論の基盤となる本プロジェクトは、政策的、科学的、社会的な側面での意義は大きく、中立性を確保するためにも国の関与が必要である。先端技術を集積し、高い技術力のある研究機関が参画するためにも、国が中心となって研究開発を実施する必要がある。産官学が連携して研究事業を展開することは、産業界の国際競争力の強化に寄与する重要な意義があり、日本がリーダーシップをとって、国際標準化に向けて大きく関与するためには、国の支援が必要不可欠である。

一方で、国際的な発信が可能となれば対外的には存在感が高くなると思われるが、国内における評価状況、特に現存の法規制制度に対する適応可能性や新たな提案等が行えるようにアピールすることも必要である。

また、炭素系粒子・繊維における研究には至っていないが、残りの研究期間を十分に考慮して、早急にカーボンナノチューブ・フラーレン等の研究を進めるべきである。

2. 研究開発等の目標の妥当性

リスク管理を可能にする評価の枠組みを構築するといった目標を実現するために設定された課題と目標値は、適切かつ妥当である。

また、中間評価時点での目標を評価技術の暫定案をとりまとめている点や、有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術のプロトタイプを開発するとしている点は、事業を着実に進めようとしていると理解できる。特に生物を取り扱う場合時系列の設定が難しいがこれまでの研究成果を基に慎重に進めている姿勢が伺える。

さらに、同等性の判断基準の作成には、再現性等が確認された統一的な評価試験技術の確立が必要であるが、両者を同一プロジェクトで同時進行的に行うことを目標としている点は評価できる。

一方で、中間評価のための目標、水準、指標が若干曖昧なところがある。また、それぞれの基盤技術において設定された目標に対する成果が、研究開発全体に対してどのように貢献できるかについての説明が少ないと思われた。

基盤技術の開発においては、計測技術等の一部に数値的目標値を入れた方が事業の進捗度が早まるのではないかと思われる。

また、金属とカーボンナノ材料は生体内での反応が同じになるとは限らないことを十分認識して、研究を進めるべきである。

### 3. 成果、目標の達成度の妥当性

同等性判断基準の構築、キャラクターゼーション手法、気管内投与試験の吸入暴露試験との比較検討、気管内投与試験方法の標準化において、中間目標を適切に達成していると考えられる。

本事業は、国際標準化に向けて進めていくべきであり、特許の取得はあまり大きな意味をなさないと考ええる。

進行中の個々の研究はうまく進んでいるので、金属以外の成果や測定指標の有効性におけるバリデーション等については今後の研究に期待する。

学会発表は多いが、論文化が遅れている。国際的に高評価を受けている学術雑誌に多く掲載し、OECDへの対応と併せて世界への発信を進めてほしい。

### 4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性

OECD/WPMNの活動における成果の公開やパイロットプロジェクトの推進等を通じて国際標準化に向けた対応がはかられており、ナノ材料に関する安全性評価・管理技術の確立は国際競争力の強化に繋がると考えられる。

まだ、試験方法の開発段階であり、結果に達するには時間を要するが、研究成果は十分に波及効果が期待できる。

ナノ材料のみならず、本プロジェクトで開発した推論方法は、その他の工業材料に対するリスク評価を行う場合の基盤的学術基盤となり、新たな課題が発生した場合の先行研究となる点も評価が高い。

一方で、国内向けに対応できる標準化や評価基準にむけたシナリオが見えにくい。

また、国際規格化において主導権を握るためには国内学術雑誌や国内発表だけでなく、レベルの非常に高い国際学術雑誌や海外学会での発表をもっと積極的に行うべきと考える。

### 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

参加研究者や研究機関はこれまでの研究実績から考えて、我が国でも最も適した研究グループが関与しており、研究開発計画は妥当と考えられる。

同等性判断基準とそれを支える試験法の確立という研究課題が各グループにバランス良く適切に配分されている。

プロジェクトリーダーのもと、各研究グループが相互に成果や情報を共有しており、情報の発信とともに世界の動向を適切に把握しながら適切にプロジェクトを進めている。

また、ナノ材料の形状や表面の物理化学的特性に照準をあて研究を進めている点は高く評価できる。

一方、全体を統括する組織（その役割を担う機関）があった方が良いのではないかと考えられた。

また、中間目標以後の材料や解決すべき課題の方針を明確化した方が良いと考えられた。

資金・費用対効果については、中間段階であり判断は難しい面があるが、国際的にはかなり研究が進んでいると考えられるので、国際動向の把握にさらなる予算の投入を行ってもよいと思う。

## 6. 総合評価

ナノマテリアルのリスク評価手法の開発に関して、最も重要な観点となる様々な物性情報と有害情報の関連性について、同等性の判断基準の作成や統一的な評価試験技術の確立をめざして、詳細なレベルまで検討が行われており、国際的観点からも利用価値の高い成果が得られると思われる。

物理化学的特性をパラメータに安全性の指標を提示するという研究は非常に少ない中、本プロジェクトの研究成果が、新しい素材の普及や、わが国産業の国際競争力の強化、雇用の創出等に貢献すると言える。本プロジェクトは、行政および産業発展に大いに寄与できる可能性が高いため、今後も積極的に推進して実施すべきと考える。

一方で、本プロジェクトは異分野連携という非常に困難な側面があるが、国際標準化に向けて、強いリーダーシップの下に事業をさらに推進すべきでないかと思う。

また、論文発表等による積極的な対応と共に、国内的な対応にも目を配る対応が望まれる。

## 7. 今後の研究開発の方向等に関する提言

- ・新規ナノ材料の安全性については、ナノ材料の評価をどのような優先順位と手法で進めるか、さらにどこを問題とするかについて取り組んでほしい。できればスーパーコンピュータ等によるシミュレーションで安全性が評価できるシステムを構築してほしい。

- ・生体にすでに利用されている材料をナノ形状にしたときの安全性について、試験を行い指標を出すことは可能であるか。

- ・定量化の困難なカーボン系材料の定量解析法の開発や、おそらく極微量であるものの体内に吸収された材料による蓄積性や慢性影響との関連性についても、初期的な知見でも良いので解析の検討対象に入れてほしい。

- ・同等性評価のために、二酸化チタン、酸化ニッケル、シリカに加えてより多くのナノ材料で、かつそれぞれの試料の幅広い物理化学的性状を持つ試料で検証することが望ましいと考える。

- ・金属の研究は早急に切り上げて、カーボンナノマテリアルの研究に集束すべき。

- ・基礎データとしてのナノ材料の物理化学特性の収集や他の機関と連帯して基礎情報の収集や公開（データベース化）を進めていただきたい。ただ、ここではやみくもに対象材料を増やす方向ではなく、限られた予算での有効な情報を集約するために実験計画法等の効果的な方法を踏まえた情報の収集に

努めて欲しい。

- ・研究の一層の進展のために、他の省庁、例えば厚生労働省のナノマテリアル安全性研究班との知見や手法等の情報の共有を図るために、合同発表会を開催することが必須である。

- ・プロジェクトの成果について論文化を進め、開発した手法に関しての成果は、ホームページ・パンフレット等で公表してほしい。

- ・プロジェクト後半の研究では、工業用ナノ材料の同等性を考える上で、毒性発現機構の同等性の解明について検討を加えられると良いと考える。

- ・毒性学的同等性の概念は明快であるが、この結果をリスク評価にどのように利用するのか。細くかつ先の議論ではあるが、不純物含量（何パーセント）の上限と同等性の関連をどうするのか。また、それぞれのナノ材料の NOAEL を考える際に同等性の結果をどのように反映するのか。さらに混合物の評価はどうするのかに対する研究が必要かも知れない。この面での考えを少し詰めて置いた方が良いと考える。

- ・上記に関連して、将来、同等性を評価する試料を選定する際に、どの試料をナノ材料とするのかが問題になると考える。例えば、100nm 以下の 1 次粒子を 1 %（粒子数比）含むものもナノ材料とするのか。つまり裾切り値が重要になると考えるので、この面で今後の研究で回答が得られればと考える。

- ・表面処理（親水性もしくは疎水性処理等）によって毒性が大きく異なると考えるので、同等性を考える場合に表面状態をどう評価するかの回答を得るための研究をさらに検討してはどうか。

- ・吸入毒性試験と気管内投与試験の有害性検出力はほぼ同等であることを証明するために予算の許す限り、多くの種類の工業用ナノ材料を用いて比較検証してほしい。また、欧州で検討されている短期吸入毒性試験（5 日間）と気管内投与試験の結果を比較検討することは重要と考え、短期吸入毒性試験の詳細が入手できるのであれば、早急にその有害性検出力を比較検討すべきと考える。

- ・今回、提案された気管内投与試験の手技が、再現性があり、多くの研究機関で実施して同じ結果を得ることができるかどうかを確認するために複数の試験機関での再試を早急に実施して欲しい。また、その際に BALF 分析項目の国際的な合意を図られることを期待する。

- ・OECD との関連において、BALF で肺炎症をきちんとモニターできるか、病理像・サイトカインアレイ解析も含めて確認する必要がある。

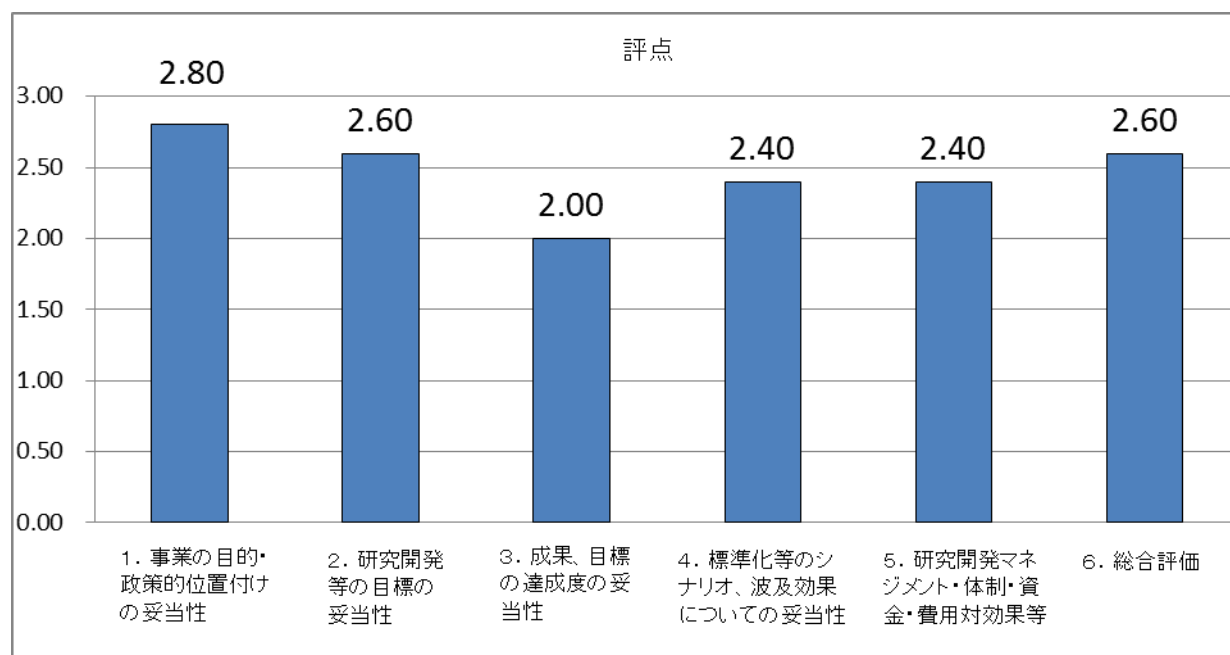
- ・今回は主に肺毒性を中心とした検討であるが、有害性の同等性を考える場合は、遺伝毒性、生殖毒性での同等性評価をどうするかを考えておく必要があると考える。

## 評点結果

### 評点法による評点結果

(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)

|                                | 評点   | A<br>委員 | B<br>委員 | C<br>委員 | D<br>委員 | E<br>委員 |
|--------------------------------|------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性           | 2.80 | 3       | 3       | 3       | 3       | 2       |
| 2. 研究開発等の目標の妥当性                | 2.60 | 3       | 3       | 3       | 2       | 2       |
| 3. 成果、目標の達成度の妥当性               | 2.00 | 3       | 2       | 2       | 1       | 2       |
| 4. 標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性      | 2.40 | 3       | 3       | 2       | 2       | 2       |
| 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性 | 2.40 | 2       | 3       | 3       | 2       | 2       |
| 6. 総合評価                        | 2.60 | 3       | 3       | 3       | 2       | 2       |



## 第 1 章 評価の実施方法

## 第1章 評価の実施方法

本プロジェクト評価は、「経済産業省技術評価指針」（平成21年3月31日改定、以下「評価指針」という。）及び第25回産業構造審議会産業技術部会評価小委員会（平成21年1月28日）において審議・了承された「技術に関する施策の評価」に基づき、実施した。

### 1. 評価の目的

以下の（１）～（４）を目的として評価を実施した。

#### （１）より良い政策・施策への反映

評価を適切かつ公正に行うことにより、研究者の創造性が十分に発揮されるような、柔軟かつ競争的で開かれた研究開発環境の創出など、より良い政策・施策の形成等につなげること。

#### （２）より効率的・効果的な研究開発の実施

評価を支援的に行うことにより、研究開発の前進や質の向上、独創的で有望な優れた研究開発や研究者の発掘、研究者の意欲の向上など、研究開発を効率的・効率的に推進すること。

#### （３）国民への技術に関する施策・事業の開示

高度かつ専門的な内容を含む技術に関する施策・事業の意義や内容について、一般国民にわかりやすく開示すること。

#### （４）資源の重点的・効率的配分への反映

評価の結果を技術に関する施策・事業の継続、拡大・縮小・中止など資源の配分へ反映させることにより資源の重点化及び効率化を促進すること。また、研究開発をその評価の結果に基づく適切な資源配分等通じて次の段階に連続してつなげることなどにより、研究開発成果の国民・社会への還元効率化・迅速化に資すること。

また、評価の実施に当たっては、以下の①～④を基本理念として実施した。

#### ① 透明性の確保

推進課、主管課及び研究開発機関においては、積極的に成果を公開し、その内容について広く有識者等の意見を聴くこと。評価事務局においては、透明で公正な評価システムの形成、定着を図るため、評価手続、評価項目・評価基準を含めた評価システム全般についてあらかじめ明確に定め、これを公開することにより、評価システム自体を誰にも分かるものとするとともに、評

評価結果のみならず評価の過程についても可能な限り公開すること。

② 中立性の確保

評価を行う場合には、被評価者に直接利害を有しない中立的な者である外部評価の導入等により、中立性の確保に努めること。

③ 継続性の確保

技術に関する施策・事業においては、個々の評価がそれ自体意義を持つだけでなく、評価とそれを反映した技術に関する施策・事業の推進というプロセスを繰り返していく時系列のつながりにも意義がある。したがって、推進課及び主管課にとって評価結果を後の技術に関する施策・事業の企画立案等に反映させる際に有用な知見を抽出し、継続性のある評価方法で評価を行うこと。

④ 実効性の確保

政策目的に照らし、効果的な技術に関する施策・事業が行われているか判断するための効率的評価が行われるよう、明確で実効性のある評価システムを確立・維持するとともに、技術に関する施策・事業の運営に支障が生じたり、評価者及び被評価者双方に過重な負担をかけることのない費用対効果の高い評価を行うこと。

## 2. 評価者

評価を実施するにあたり、評価指針に定められた「評価を行う場合には、被評価者に直接利害を有しない中立的な者である外部評価者の導入等により、中立性の確保に努めること」との規定に基づき、外部の有識者・専門家で構成する検討会を設置し、評価を行うこととした。

これに基づき、評価検討会を設置し、技術に関する施策、技術に関する事業（プロジェクト等）の目的や研究内容に即した専門家や経済・社会ニーズについて指摘できる有識者等から評価検討会委員名簿にある5名が選任された。

なお、本評価検討会の事務局については、指針に基づき経済産業省製造産業局化学物質管理課が担当した。

## 3. 評価対象

### 技術に関する事業

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（実施期間：平成23年度から平成25年度）

を評価対象として、研究開発実施者（学校法人慶應義塾慶應義塾大学、独立行政法人産業技術総合研究所、一般財団法人化学物質評価研究機構、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、国立大学法人信州大学、国立大学法人広島大学、国立大学法人東京大学）から提出された資料をもとに、技術に関する事業（プロジェクト）の評価を行うとともに、それらの事業評価の結果を踏まえて、各事業を俯瞰する形で各事業の相互関係等に着目し、技術に関する施策の評価を実施した。

#### 4. 評価方法

第1回評価検討会においては、研究開発実施者からの資料提供、説明及び質疑応答、並びに委員による意見交換が行われた。

第2回評価検討会においては、それらを踏まえて「プロジェクト評価における標準的評価項目・評価基準」、今後の研究開発の方向等に関する提言等及び要素技術について評価を実施し、併せて4段階評点法による評価を行い、評価報告書(案)を審議、確定した。

また、本評価検討会は、知的財産権保護等の観点から、一部非公開として実施した。

#### 5. 評価項目

##### 【技術に関する事業】

##### ○事業の目的・政策的位置付けの妥当性

- ・事業の目的は妥当で、政策的位置付けは明確か。
- ・国の事業として妥当であるか、国の関与が必要とされる事業か。

##### ○研究開発等の目標の妥当性

- ・研究開発等の目標は適切かつ妥当か。

##### ○成果、目標の達成度の妥当性

- ・成果は妥当か。
- ・目標の達成度は妥当か。

##### ○標準化等のシナリオ、波及効果についての妥当性

- ・標準化等のシナリオは妥当か。
- ・波及効果は妥当か。

##### ○研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

- ・研究開発計画は適切かつ妥当か。
- ・研究開発実施者の実施体制・運営は適切かつ妥当か。
- ・資金配分は妥当か。
- ・費用対効果は妥当か。
- ・変化への対応は妥当か。

##### ○総合評価

## 第2章 プロジェクトの概要

## 第2章 プロジェクトの概要

### 目次

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 用語集 .....                         | 8   |
| 1. 事業の目的・政策的位置付け .....            | 23  |
| 1-1 事業目的 .....                    | 23  |
| 1-2 政策的位置付け .....                 | 24  |
| 1-3 国の関与の必要性 .....                | 28  |
| 2. 研究開発目標 .....                   | 29  |
| 2-1 研究開発目標 .....                  | 29  |
| 2-1-1 全体の目標設定 .....               | 29  |
| 2-1-2 個別要素技術の目標設定 .....           | 32  |
| 3. 成果、目標の達成度 .....                | 38  |
| 3-1 成果 .....                      | 38  |
| 3-1-1 全体成果 .....                  | 38  |
| 3-1-2 個別要素技術成果（非公開） .....         | 43  |
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」    |     |
| (a) 気管内投与試験によるナノ材料の相互比較による        |     |
| 同等性判断基準の構築 .....                  | 43  |
| (b) 同等性評価のための試料調製技術と              |     |
| キャラクターゼーション .....                 | 70  |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な     |     |
| 有害性評価技術の構築」                       |     |
| (a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討 .....     | 95  |
| (b-1) 気管内投与試験の標準化に関する検討           |     |
| ：手技の標準化に関する検討 .....               | 116 |
| (b-2) 気管内投与試験の標準化に関する検討           |     |
| ：単回投与と複数回投与の比較検討 .....            | 131 |
| (c) エアロゾルの安定発生手法の構築 .....         | 151 |
| (d) エアロゾルの液相捕集手法の構築 .....         | 171 |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」 |     |

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| (a-1) ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の<br>定量化技術の開発 .....       | 182 |
| (a-2) PEAPOD（ピーポッド）の体内動態計測技術開発 .....             | 198 |
| (b) ナノ材料の体内動態と生体反応に関する<br>数理モデルの構築 .....         | 218 |
| (c) 培養肺胞モデル評価系の開発と数理モデル化への<br>利用方法に関する研究開発 ..... | 244 |
| 3－1－3 論文、外部発表等 .....                             | 265 |
| 3－2 目標の達成度 .....                                 | 272 |
| 4. 標準化等のシナリオ、波及効果 .....                          | 277 |
| 4－1 標準化等のシナリオ .....                              | 277 |
| 4－2 波及効果 .....                                   | 288 |
| 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等 .....                 | 289 |
| 5－1 研究開発計画 .....                                 | 289 |
| 5－2 研究開発実施者の実施体制・運営 .....                        | 289 |
| 5－2－1 開発推進委員会 .....                              | 291 |
| 5－2－2 推進調整会議 .....                               | 292 |
| 5－2－3 テレビ会議、電話会議の活用 .....                        | 292 |
| 5－2－4 国民との科学・技術対話 .....                          | 294 |
| 5－3 資金配分 .....                                   | 294 |
| 5－4 費用対効果 .....                                  | 295 |
| 5－5 変化への対応 .....                                 | 296 |

## 用語集

### 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)

DNA の酸化損傷の一つ。DNA を構成する塩基の一つであるグアニンの酸化によって生じる。8-OHdG の生成によって細胞に突然変異が生じる事が報告されており、発がんとの関連性が指摘されている。また、酸化ストレスマーカーとしても用いられている。

### ALP

アルカリ性条件下でリン酸エステル化合物を加水分解する酵素の一種で、主に胆道から分泌される。逸脱酵素の一種で、細胞が傷害を受けると細胞外に流出するため、BALF 検査において肺胞上皮細胞等の傷害の指標となる。

### BALF (Broncho-alveolar lavage fluid、気管支肺胞洗浄液) 検査

呼吸器検査において、生理食塩水等を用いて肺内を洗浄し、回収した洗浄液を検査する方法。回収された液は BALF (気管支肺胞洗浄液) と呼ばれる。肺胞内の細胞やサイトカインなどの分泌タンパク質を含み、それを検査することにより肺の炎症反応や傷害等に関する情報が得られる。

### BALF 中総細胞数

BALF 中の好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及びマクロファージの総数。肺の炎症により総細胞数が増えるため、BALF 検査において肺の炎症反応の指標となる。

### CT

Computed Tomography の略。コンピュータ断層撮影法。

### CT 値

CT における X 線吸収の指標。

### DLS

動的光散乱法 (Dynamic Light Scattering) により、分散液中の粒子径分布を計測する装置である。異なる大きさの粒子では分散液中のブラウン運動の速度が異なることを原理としている。ブラウン運動の速度は、レーザー光の散乱光により計測する。ナノメートルから数ミクロンの粒子径に対応している。

## Flash

Fast low-angle shot の略。MRI の高速撮影法の一つ。繰り返し時間 (TR)・フリップ角 (FA) でコントラストを変化させることが可能。

## FOV

Field of view の略。MRI 測定における有効視野。

## ISO

国際標準化機構 (International Organization for Standardization) のこと。世界最大の任意規格の作成機関である。ISO という略称は、ギリシア語で「同等」を意味する「isos」に由来する。1947 年に 18 か国で発足。各国を代表する標準化機関をネットワークし、電気・電子技術分野を除く全産業分野（鉱工業、農業、医薬品等）に関して、年に 4000 程度のプロジェクトを動かし、年に 1000 以上の国際規格類を発行している。2012 年末現在で、会員は 164 団体（各国 1 団体）、発行した国際規格類は 19573、スイス・ジュネーブの中央事務局には 154 人の常勤職員が勤務し、3600 万スイスフラン（34 億円）の運営経費を要している。日本は、日本工業標準調査会（JISC、工業標準化法第 3 条第 1 項に基づき経済産業省に設置される審議会）が参加している。

## LDH (Lactate Dehydrogenase、乳酸脱水素酵素)

ピルビン酸と乳酸との間の酸化還元反応を触媒する酵素の総称で、肝臓や腎臓、心筋、骨格筋、赤血球等に多く含まれる。逸脱酵素の一種で、細胞が傷害を受けると細胞外に流出するため、BALF 検査において肺胞上皮細胞等の傷害の指標となる。

## MRI

Magnetic resonance imaging の略。磁気共鳴影像法。

## OECD

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development) のこと。先進国間の自由な意見交換・情報交換を通じて、1) 経済成長、2) 貿易自由化、3) 途上国支援に貢献することを目的（「OECD の三大目的」）とする OECD 条約に基づく国際機関である。相互審査（ピア・レビュー）等を通じて「先進国標準」が醸成されていくところに特色があり、加盟国は、こうした OECD の活動への参加を通じて、自国の経済・社会政策や制度を調整・改善する機会を

得ている。1961 年 9 月に発足し、現在、加盟国は 34 か国。日本は、1964 年 4 月に加盟。2012 年の予算額は 347 百万ユーロ（345 億円）、事務局には 2500 人の職員がいる。本部は、フランス・パリに置かれている。

### OECD テストガイドライン

政府・産業界・試験機関によって化学品の安全性を決定するために用いられる、最も妥当な国際的に合意された試験方法の集合体である。化学品評価のためのデータ相互受入れ（MAD）に関する 1981 年理事会決定文書[C(81)30]の附属書 I に収録されている。MAD 制度では、OECD 加盟国や MAD 順守非加盟国でヒトや環境の保護に関して行われた化学品評価試験の結果は、その試験が OECD テストガイドラインと OECD 優良試験所基準（GLP）原則に従って行われたのであれば、他の加盟国や MAD 順守非加盟国によって受け入れられなければならない。

### PBTK モデル

生理学的トキシコキネティック（毒物動力学）モデル（Physiologically Based Toxicokinetic Model）のこと。体内の化学物質濃度の時間変化をシミュレートするために用いられるマルチ・コンパートメント・モデルの一種である。PBTK モデルでは、各コンパートメントは、臓器や臓器内組織に対応した形で記述される。各コンパートメントにおける物質収支を表す一連の数式から成る。

### PEAPOD

カーボンナノチューブの中空に原子・分子あるいは粒子を内包させたもの。内包物質が規則的配置され透過型電子顕微鏡像があたかもサヤエンドウ内部のように見えるためこの名称で呼ばれる。本来はえんどう豆の莢の意（PEA；えんどう豆、POD；莢）。

### SPSF

標準プロジェクト提出様式（Standard Project Submission Form）のこと。個別の OECD テストガイドライン又はガイドライン関連文書（ガイダンス文書等）の制定・改正のプロジェクトを WNT が統括する OECD テストガイドライン・プログラム（TGP）の作業計画に加えるために用いられる。制定・改正プロジェクトの詳細な説明及び提案国による作業予定を記述する。

### TC229

ISO が 2005 年 6 月に設置したナノテクノロジー専門委員会のこと。TC 229 の議長は、英国人サイモン・ホランド博士、事務局は、英国規格協会（BSI）、投

票権をもった P メンバが 34、投票権のない O メンバが 13 となっている。JWG1 用語・命名法、JWG2 計測・キャラクターゼーション、WG3 健康安全環境及び WG4 材料規格の四つの作業グループ (WG) がある。JWG1 と JWG2 は、国際電気標準会議 (IEC) が 2006 年に設置した「電気電子製品・システムのナノテクノロジー標準化技術委員会」(TC 113) との合同 WG である。2013 年 8 月 1 日時点で、34 点の標準化文書を発行している。日本の参加団体 JISC は、TC 229 の P メンバであり、JWG2 のコンビーナ (主査) とセクレタリ (幹事) を出している。発行済み標準化文書 34 点の提案国では、JISC が 9 点で最多である。

## Toll 様受容体

Toll 様受容体は動物の細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能がある。

## WNT

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 (Working Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme) のこと。化学品合同会合 (JM) の下で、OECD の環境健康安全 (EHS) プログラムのテストガイドライン・プログラム (TGP) を統括する組織であり、加盟国や MAD 順守非加盟国の政府が指名するナショナル・コーディネーターをメンバとする。

## WPMN

工業ナノ材料作業部会 (Working Party on Manufactured Nanomaterials) のこと。OECD 化学品委員会に 2006 年設置した組織であり、OECD の環境健康安全 (EHS) プログラムの工業ナノ材料の安全性に関する活動を統括する。個別の工業ナノ材料の有害性評価を確立することを目的としておらず、化学物質管理法に基づく工業ナノ材料の評価のツールとして、現行の OECD テストガイドラインへの追加や修正が必要かどうかというのが主要な問題意識である。現在、知見の集積のためのこれまでの活動から規制面を意識した活動へ転換していくとの方針の下、プロジェクト及びその運営グループを「工業ナノ材料の試験と評価」、「リスク評価と規制プログラム」、「暴露計測と暴露低減」及び「環境上持続可能なナノテクノロジーの利用」の四つに再編する途上にある。

## XRF (蛍光 X 線分析)

物質に一定以上のエネルギーをもつ X 線を照射すると、その物質を構成する原子の内殻電子が励起されて空孔が生じ、そこに外殻の電子が遷移する際に X

線が放出される。これを蛍光 X 線と呼ぶ。蛍光 X 線は各元素に固有のエネルギーを有していることから、それを計測することにより、測定試料を構成する元素の分析を行うことができる。

## X 線

電磁波のひとつ。波長が短く（0.01～100 Å）、透過性が強い。医療診断や物質構造の検査に広く利用される。レントゲン線。

## アナターゼ

二酸化チタンの結晶構造の一種。アナターゼ型は光触媒活性が強く、光触媒の他、工業用触媒担体塗料等に用いられる。

## アルブミン

蛋白質の一種。100 種類以上知られている血清中蛋白の約 70%近くを占め、最も単純量が多い蛋白質。BALF 検査において血管透過性の亢進等の炎症反応の指標となる。

## イソフルラン

ハロタンに代わる、安全性、調節性に優れた吸入麻酔薬

## 一次粒子

粉体系の最も基本となる粒子は、一定の比重と形態を持った単一結晶であり、一次粒子といい、これらが凝集して形成された粒子を二次粒子という。しかしながら、一般的な粉体系における粒子では、そうでもないものも多く、外見上の幾何学的形態から判断して、単位粒子と考えられるものを一次粒子と称することもある。

## 炎症反応

刺激や傷害等に対する一連の生体防衛反応。発赤、熱感、疼痛、腫脹、機能障害等を伴い、好中球の浸潤を主体とする急性炎症（非特異的防衛反応）及びリンパ球の反応を主体とする慢性炎症（特異的防衛反応）がある。

## オーバーロード

肺には、マクロファージなどの貪食細胞を介した粒子状物質の排泄機構が備わっているが、その能力には限りがある。過剰な量を肺に投与すると、通常機能する排泄機構が働かず（肺からの消失の遅延として観察される）、持続性の炎

症等の重篤な影響が生じることがある。オーバーロードは、ナノ材料自体の有害性というよりも、不溶性の粒子状物質にある程度共通の性質である。

### **カルチャーインサート**

透過性メンブレン上に細胞を培養することにより、メンブレン上下を細胞で区切り、より *in vivo* に近い条件で培養することが可能な培養器。三次元培養、細胞遊走/浸潤アッセイ、薬物透過アッセイなどに用いられる。

### **慣性衝突**

エアロゾル粒子は同伴ガスの流れに伴い移動する。しかし気流の向きが変わると、十分な慣性を持つエアロゾル粒子はガスの流れから逸脱する。逸脱した粒子の方向に壁が存在すると衝突する。これを慣性衝突と呼び、エアロゾルの損失の原因の一つとなる。

### **灌流固定**

生物試料に対する化学固定の一方法。仮死状態の動物の心臓に固定液を注射し血流に乗せて固定する。固定液が瞬時に全身に行き渡り、組織が固定される時点まで生きているため、形態保持の点で利点がある。

### **気液界面培養**

実際の肺胞表面は薄い肺胞内腔液に覆われた上で気体にさらされ、気液界面を形成しているが、それと同様に肺胞上皮細胞上部は気体、下部は液体になるようにカルチャーインサート上に培養することにより気液界面を形成した状態で細胞を培養すること。

### **気管支関連リンパ組織 (BALT: bronchus-associated lymphoid tissue)**

肺内にある気管支に随伴して認められるリンパ組織

### **気管支肺胞洗浄液 (BALF)**

→「BALF 検査の項」を参照

### **気管内投与試験**

ラットをはじめとする動物に、麻酔下で気管内にゾンデを挿入し、ナノ粒子などの化学物質を気道内に直接注入投与する暴露方法。

## 気中イオン

気中イオンとは大気中の電離作用（放射線による電離やコロナ放電など）によって生成される荷電粒子である。気中の分子（ $N_2$ 、 $O_2$ 、 $H_2O$  など）が電離されると、 $N_2^+$ 、 $O_2^+$ 、 $O_2^-$ や $H_3O^+$  ( $H_2O$ )<sub>n</sub>などの電荷を持つクラスターイオンが生成される。正の電荷を持つものは「正イオン」、負の電荷を持つものは「負イオン」と呼ぶ。気中イオンがエアロゾル粒子に付着するとエアロゾル粒子を荷電させる。

## 輝度

露光操作で設定された光の量を定義するカメラのコントロール機能。輝度を大きくすると撮像された画像密度は減る。

## 吸入暴露試験

ナノ粒子などの化学物質をチャンバーなどの密閉された空間で気中に噴霧し、その中に容れた動物の自然な呼吸によって吸入させる暴露方法。

## 凝集成長

大気中で雲が生成する過程と同様に、過飽和状態の気体分子が気中に浮遊する粒子（エアロゾル粒子）を核として結露し、液滴へと成長する現象。

## 凝縮粒子カウンター

エアロゾル中の粒子数濃度（単位体積中に含まれる粒子の総個数）を測定する装置。対象粒径域は約 10 nm～1 μm。サンプルされたエアロゾル粒子に、過飽和状態の作動液蒸気を凝縮させ数マイクロメートルの液滴へと成長させ、光散乱により一個一個計数する。粒子計数値をサンプルされたエアロゾルの体積で割算することにより、粒子数濃度を算出する。

## 空間分解能

2つの物体が2つに分離して測定できる限界長さ、距離、または装置の能力。

## 空気力学径

空気などの粘性をもつ流体中にある、粉粒体の粒子の大きさ（粒径）を表す量の一つである。不規則な形をした粒子の直径を測ることは一般には難しいため、その粒子と終末沈降速度が等しい密度 1 g/cm<sup>3</sup> の球の直径を空気動力学径とよび、粒子の大きさとして代用する。

### 空気力学径スペクトロメータ

粒径約  $0.5 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲で粒子数濃度の粒径分布を測定する装置。サンプルされた個々のエアロゾル粒子を装置内ノズルで加速し、この粒子が一定距離を通過するために要した時間より空気力学粒径を求める。このプロセスを繰り返し空気力学粒径の頻度分布を構築し、これを粒径分布とする。粒径の定義となっている空気力学粒径とは、重力沈降と空気粘性抗力がバランスした状態での粒子の沈降速度より、粒子の質量密度が  $1\text{g/cm}^3$  であることを仮定して算出される粒径。

### クーロン爆発・レーリー限界

単極気中イオンとエアロゾル液滴が混在すると、液滴はイオンの付着によって荷電される。すると、液滴内に電荷間の斥力が発生する。この斥力は液滴の荷電量が増加するに連れて増大する。液滴の表面張力よりも電荷間斥力が強くなると、液滴は破碎し、小さな液滴になる。この液滴破碎現象をクーロン爆発 (Coulomb explosion) と呼ぶ。またこの時の荷電量をレーリー限界 (Rayleigh limit) と呼ぶ。

### クリアランス

全身や臓器から薬物等が消失すること。吸入暴露や気管内投与したナノ材料の肺からのクリアランスは、マクロファージによる貪食、気道での繊毛運動、肺以外の臓器への移行による。肺での残留量を経時的に測定することにより観察される。

### 繰り返し時間

TR ; repetition time。励起パルスから次の励起パルスまでの時間。  
画像撮影におけるコントラスト調整に利用される設定のひとつ。

### 蛍光 X 線

→「XRFの項」を参照

### 血液学的検査

血液中の赤血球数、白血球数、血小板数の測定や血液細胞の形態観察、凝固・線溶系の測定等をする検査。貧血や炎症、血栓症等の有無及びその種類が推測できる。

## 血液生化学的検査

血液中の酵素、脂質、糖質、無機質、ホルモン等を測定する検査。肝臓、腎臓、内分泌系等の異常が推測できる。

## 抗原抗体反応

抗原（外から侵入した異物）と抗体（抗原に対抗するために体が作りだした物質）との間でおこる反応。身体を外からの異質物（異物）から守るために、この異質物を異質と認識し、無毒化もしくは排泄等の生体反応。

## 好中球

好中球は白血球の種類の一つ。中性色素に染まる殺菌性特殊顆粒を持つ顆粒球である。旺盛な食作用を示し、細菌などを貪食し、感染防御に機能する。貪食された細菌はミエロペルオキシダーゼ（MPO）の働きなどによって強い酸化ストレスにさらされ、殺菌される。

## 好中球比率

試料中に含まれる白血球数に対する好中球数の割合（%）。BALF 検査において急性炎症反応の示標となる。

## 呼吸同期スキャン

呼吸の変動に同期してスキャンを行う。

## コントラストノイズ比

コントラスト雑音比とも言う。画像撮影信号に含まれる背景ノイズ（バックグラウンドノイズ）と目的の画像の明暗比（コントラスト）の強度差を示す指標。生体構成物質は磁気共鳴測定時（MRI 撮影時）に雑音となる物質を含むため、コントラストと雑音を区別するために使う数値であり分解能の指標となる。

## サイトカイン

細胞から放出され、体液を通じて細胞間の情報伝達に働くタンパク質性の細胞間伝達因子。多くの種類が知られており、免疫、炎症反応、抗腫瘍作用、細胞増殖、分化など様々な作用の媒介に働く。1種類のサイトカインはしばしば複数の種類の細胞から分泌される。また、1種類のサイトカインが複数の機能を示す、異なったサイトカインが同じ作用を示す事がある。特に炎症や免疫反応において重要な役割を果たす。

## 細胞分画比率

好中球、リンパ球、マクロファージ、好酸球及び好塩基球の各細胞数の比率。それぞれ異なる形態・性質があり、正常な状態ではそれぞれの比率は一定範囲内に保たれる。各細胞の増減で感染症や炎症等の有無が推測できる。

## 静脈注射試験

医薬品等で多用される体内動態試験の一種。化学物質やナノ材料を尾静脈等に注射し、経時的に、血液及び臓器を採取することによって、血液からの消失、主要臓器への分配、体外への排泄などを確認する。

## 数理モデル

一連の数式から構成され、推定やシミュレーションを行うもの。例えば、ナノ材料を気管内投与したラットについて、肺からのクリアランスや他臓器への移行に関する数理モデルは、各臓器中の存在量の時間変化を表す（連立）微分方程式により記述される。

## スポンサーシッププログラム

「工業ナノ材料の試験に関する OECD スポンサーシッププログラム」のこと。普通は、WPMN が統括する第 3 プロジェクト「工業ナノ材料の代表的セットの安全性試験」運営グループ（SG3）によって運営され、2013 年 3 月で公式終了した第 1 期のことを指す。工業ナノ材料の代表的セット（当初 14 材料、2010 年 7 月から 13 材料）と試験データを収集すべきエンドポイント（物理化学性状、環境運命、生態毒性及び哺乳類毒性の全 59 項目）を決定した上で、2007 年 11 月に開始。各材料の主スポンサーは、各材料のドシエと呼ぶ文書の取りまとめに責任を負い、共同スポンサーや貢献者と協力してドシエ作成計画（DDP）を立案した。ドシエは、ロバスト・スタディ・サマリと同様のものであり、収録する試験データは、一般公開可能なものに限られる。

## スライス厚

CT や MRI など二次元断層像を得る画像診断法における断層像の厚さ。スライス厚を薄くすると空間分解能は向上するが信号雑音比が低下するため画質は劣化する。

## ゼータ電位（ $\zeta$ 電位）

粒子の表面電位のことであり、液中の分散粒子の分散安定性の指標として用いられる。 $\zeta$  電位の絶対値が大きいと粒子間の反発力が生じて分散安定性が高く

なり、ゼロに近いと粒子は凝集しやすくなる。と電位は、厳密には、粒子表面から十分に離れた領域の電位を基準とした場合の、粒子表面に形成される拡散電気二重層のすべり面（粒子に伴って移動する領域の境界）での電位である。

### **積算回数**

MRI 撮影時に同一帯域から得られる信号出力を合計して積算した数値を収集された信号の数で割る信号雑音比改善技法。

### **線維化病変**

脱落した組織の再生が不完全な時などに、膠原線維からなる線維性結合組織に置換えられた病変、障害が持続することや炎症反応が慢性化することにより線維化病変は増強する

### **造影剤**

各臓器や軟部組織のコントラストを人工的に高めるための薬剤。

### **総蛋白**

試料中に含まれる種々の蛋白質（アルブミンを含む）の総称。BALF 検査において血管透過性の亢進等の炎症反応の指標となる。

### **ゾンデ**

動物に液体等を投与するために用いるステンレスやテフロン等の細管。

### **体内動態**

化学物質やナノ材料は、暴露や投与の後、一部は体内に取り込まれ、血流等を介して主要臓器に分配されるとともに、代謝・排泄される。この一連の流れのことを体内動態と呼ぶ。体内動態は、化学物質やナノ材料の性質によって異なり、各臓器で生じる可能性のある有害性を理解する上で重要な情報である。

### **中心静脈**

肝小葉の中心を走る血管。門脈から流入した静脈血は類洞（洞用毛細血管）を通過し、中心静脈へ流入し肝静脈へ流れる。

### **透過型電子顕微鏡**

観察対象に電子線をあて、それを透過してきた電子が作り出す干渉像を拡大して観察するタイプの電子顕微鏡。特徴として通常の光学顕微鏡にくらべ遥かに

高い分解能が得られる。

### 等電点

アニオンとカチオンになる官能基の両方を持つ化合物において、電離後の化合物全体の電荷平均が 0 となる pH のことをいう。ナノ粒子の場合は表面上の水酸基の過多によって粒子の表面電位が異なり、ナノ粒子の分散液中での表面電位（ゼータ電位）がゼロとなる pH のことをいう。等電点ではナノ粒子の表面電位がゼロになるため粒子が容易に凝集する。

### 同等性判断基準

ナノ材料は多種多様であり、同一組成であっても無限のバリエーションが存在する。その中で、物理化学的特性に多少の違いがあっても、実質的に同等の有害性を示すことが期待されるならば、それらを別個のナノ材料として評価・管理する必要はない。そのような、有害性が変わらないと考えてよい物理化学特性の範囲のことを、本プロジェクトでは、「同等性判断基準」と称している。

### 投与液量

動物に投与する液体の体積（液量）。通常、体重 1 kg あたりの液量（ml/kg）、あるいは体重 1 g あたりの液量（ml/g）で表示される。

### 投与用量

動物に投与する物質の重量。通常、体重 1 kg あたりの物質重量（mg/kg）で表示される。

### 肉芽

マクロファージや類上皮細胞などの食作用を持つ炎症細胞が集まって形成した結節性の病変、肉芽は炎症の慢性化や病原菌や異物などの炎症起因物質に対する反応で形成される

### 二酸化チタン粒子の pH 値

JISK5116 の付則において、顔料試験方法 JIS K 5101-17-2 pH 値（常温抽出法）に引用規定されている二酸化チタン粒子（懸濁液）の pH 値。ガラス容器に、水を用いて試験する粉体の質量分率 10 %懸濁液を調製し、容器に栓をして 1 分間激しく振とうして、5 分間静置した後に栓を取り外して測定した懸濁液の pH 値。

### 肺関連リンパ節

肺に暴露された物質がリンパ流路により到達するリンパ節で、縦隔リンパ節の肺門リンパ節や気管傍リンパ節等がこれに相当する

### 肺静脈

肺の毛細血管でガス交換を終えた血液（動脈血）を心臓に導く血管。

### 肺相対重量

動物の体重に対する肺重量（g）の相対値で、通常、体重 100 g あたりの肺重量（g/100 g）で表示する。肺の重量は動物の体重に依存して変動するため、測定した肺重量（絶対重量）と併記される。

### 肺動脈

心臓から肺へ血液（静脈血）を送る血管。その先は肺の毛細血管へ繋がる。

### 肺胞マクロファージ

白血球の一種であり、吸入に伴い肺胞上皮に沈着した粒子状物質を貪食することにより、肺胞表面をきれいに保つための重要な役割を果たす。

### パラメータ

ナノ材料の肺からのクリアランスや体内動態を数理モデル（一連の数式）で記述する際に、実験データを再現するように設定される係数のこと。ナノ材料の特性の違いは、数理モデルを介して、パラメータの値の違いに反映される。

### 半減期

例えば、ナノ材料の肺での存在量が、暴露終了後に経時的に減衰して、初期の半分の量になるために要する時間のこと。クリアランスが低下すると、半減期は長くなる。

### 比表面積

比表面積とは、単位重量当たりもしくは、単位体積当たりの表面積のこと。これを測定することで、微粒子の粒径を見積もることができる。良く使われる測定法が、不活性ガスの等温吸着量から見積もる BET 法である。この手法では、凝集状態の一次粒子の粒径も見積もることができる。

## 物理化学的特性

本研究においては、ナノ材料の粒子径、比表面積、形状、結晶構造、表面処理等のナノ材料が持つ物理的又は化学的性質を表す。

## フリップ角

FA:Flip Angle。画像撮影におけるコントラスト調整に利用される設定のひとつ。

## 分散剤

分散剤とは、固体粒子（分散質）を溶媒（分散媒）に均一に分散させる添加剤のこと。高分子系、界面活性剤（低分子）系、無機系に大別される。高分子系は主に立体障害の効果で、界面活性剤系は主に溶媒との濡れ性で、無機系は主に帯電効果で分散を高めている。

## 米国国家毒性プログラム（NTP: National Toxicology Program）

米国保健福祉省が中心となり、公衆衛生に関わる化学物質等の毒性学、分子生物学の研究を行う、米国各省庁間の連携プログラム。

## ヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）

HO-1 は代表的なストレス応答タンパク質。活性酸素種等の酸化ストレスに応答し発現する酵素タンパク質で、しばしば酸化ストレスマーカーとして用いられる。

## マクロファージ

マクロファージは白血球の一種。旺盛な貪食能と付着性、遊走性に富む食細胞で、死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を捕食して消化することで排除する。とくに、外傷や炎症の際に活発に活動する。また抗原提示細胞でもあり、免疫機能の中心的役割を担っている。

## 門脈

腹腔の消化管と脾臓からの静脈血を集め、肝臓に運ぶ血管。

肝臓における機能血管であり、解毒作用や糖質貯蔵作用などがこの血管を介して行われる。

## ルチル

二酸化チタンの結晶構造の一つ。ルチル型の二酸化チタンは、アナターゼ型と

比較して光触媒活性は弱い。白色顔料として化粧品、塗料、樹脂・繊維・紙等への添加剤、トナー外添剤、ゴム充填剤、反射防止膜等に用いられる。

#### **レーザー共焦点顕微鏡**

光学顕微鏡の一種で、全面に焦点の合った画像を得られコントラスト比の高い鮮明な像を観察できるという特徴を持つ。物体表面の微小な段差や表面粗さといった高さ方向の寸法を計測できる。

## 1. 事業の目的・政策的位置付け

### 1-1 事業目的

一般的にナノ材料は、元素等を原材料として製造した固体状の材料であって、大きさを示す3次元のうち少なくとも一つの次元が約1 nmから100nmであるものとされている。ナノスケール特有の性状によって新たな機能が付与されるため、エレクトロニクスから医薬まであらゆる分野でのナノ材料の応用が模索されている。特に製品の軽量化やエネルギー効率の大幅な改善を通じて、低炭素社会を実現するためのキーテクノロジーとなることが期待されている。

一方でナノ材料は、そのサイズや形状から、従来の化学物質や材料とは異なる健康影響を生ずる懸念も指摘されている。近年、ナノ材料の有害性やリスクは、国内外の研究機関や、ISO/TC229（ナノテクノロジー技術委員会）、OECD/WPMN（工業ナノ材料作業部会）等の国際機関において精力的に検討されてきている。これらの成果として、ナノ材料の有害性に関する基礎的な理解やリスク評価のための方法論の構築は一定程度なされてきた。

しかしながら、ナノ材料の有害性やリスクの評価は、いまだメーカーや製法が異なる個々の材料について個別的に実施されている状況にある。すなわち、今後開発される多種多様なナノ材料のリスクを評価・管理するために必要な、行政的な観点からの効率的・合理的な枠組みの構築には至っていない。欧米でとられつつある行政施策を見ると、個々のナノ材料について詳細な有害性試験が要求されたり、十分な科学的根拠がなく規制措置が講じられたりする懸念が出てきている。こうした事態が是正されなければ、今後、ナノ材料の開発コストが膨らむとともに、開発期間も長期化するおそれがあり、結果としてナノ材料の利用が著しく阻害される可能性がある。

本プロジェクトでは、行政的な制度での活用を想定しつつ、多様なナノ材料のリスクを合理的かつ効率的に評価・管理するための枠組みを構築し、その基盤となるナノ材料の有害性評価の手法を開発する。

本プロジェクトは、「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」の一環として、低炭素社会実現への貢献を目指し、ナノ材料の円滑な開発・応用及び安全・安心な利用を促進すること、さらには、日本主導の安全性評価・管理技術の確立によって産業界の国際競争力の向上に資することを目的とする。

## 1-2 政策的位置付け

### (1) 第4期科学技術基本計画(2011年8月19日閣議決定)

第4期科学技術基本計画では、我が国が取り組むべき重要課題として産業競争力の強化に向けた共通基盤の強化を設定している。課題を達成するために、新たなものづくり技術の共通基盤として、安全性に関する評価手法等を構築するとしている。

また、総合科学技術会議では、第4期科学技術基本計画に掲げた課題の達成に向けて、複数の領域に横断的に活用されうる科学技術の共通基盤技術についての推進体制として、「ナノテクノロジー・材料共通基盤技術検討 ワーキンググループ」を平成24年に設置した。ワーキンググループでは、今後強化すべき技術領域としてナノ材料等の安全性評価技術を挙げている。

### (2) 技術戦略マップ(2010年6月経済産業省編)

#### (2-1) 化学物質総合評価管理分野の技術マップ

化学物質総合評価管理分野の研究開発は、化学物質のライフサイクルにわたるリスクの総合的な評価管理を行うための手法を確立するとともに、リスクの削減に資するプロセス、手法の開発、さらには知的基盤を整備することを目指している。

技術マップは、リスクの解決すべき課題や評価管理する対象を分類し、体系化したものであり、現象の解析・分析技術(有害性や暴露に関する解析分析技術)としてナノ材料の有害性評価技術が分類されている。その中で挙げられている技術課題のうち、本研究が関与している技術課題は以下の通りである。

- ・(113) ナノ材料の体内動態研究
- ・(114) ナノ材料の生体内検出技術・トレーサー技術
- ・(115) 体内動態モデルシミュレーション手法
- ・(116) 繊維状ナノ材料の有害性評価
- ・(118) ナノ材料の物性、形状、有害性メカニズム等による分類手法(カテゴリーアプローチ等)
- ・(119) ナノ材料の有害性評価の in silico 手法
- ・(124) 気管内注入試験の意義の検証手法
- ・(128) in vivo、in vitro 試験用の液相・気相でのナノ材料の試料作成技術

#### (2-2) ナノテクノロジー分野の技術マップ

経済産業省におけるナノテクノロジーの推進に当たっては、我が国の経済社会にとって大きな課題である「安全・安心」、「環境調和型社会」等の実現の

ため、ナノテクノロジーにより“ナノテクで豊かな暮らし”“ナノテクで安心・安全な社会”“ナノテクで持続可能な社会”“ナノテクで無駄のない生産”という4つの目標を挙げている。これらの目標達成のために必要な要素として、「ナノ安全」「ナノ標準化」を位置付けている（図1－1）。

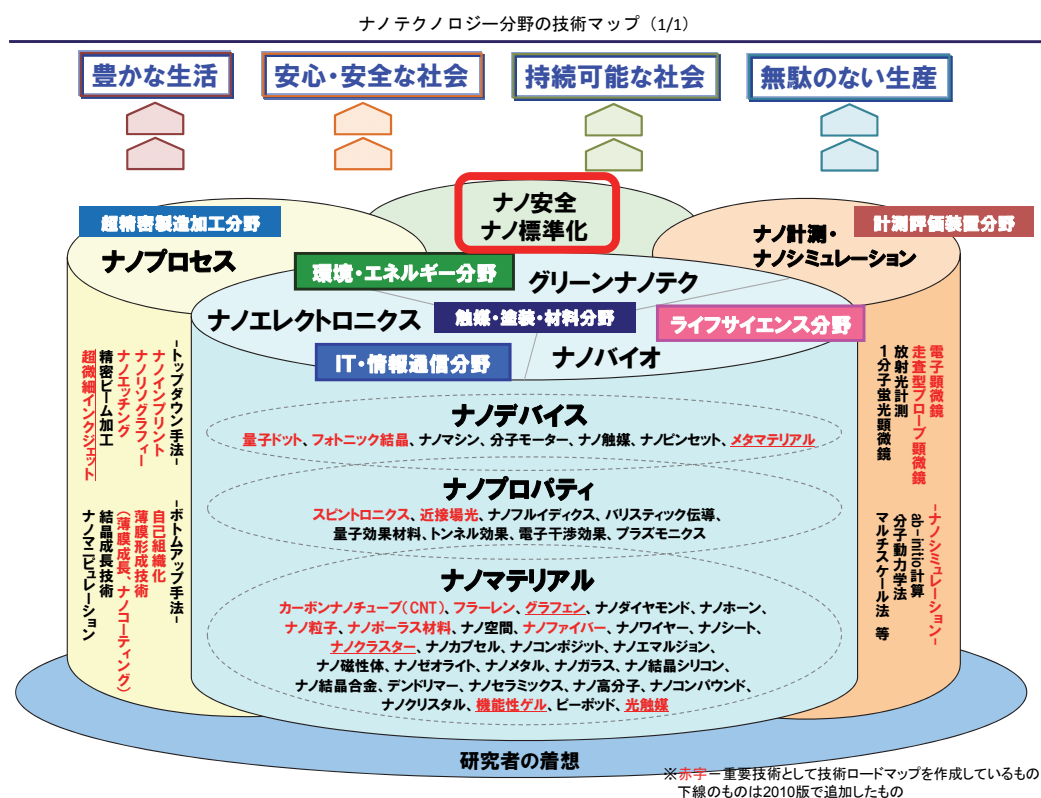


図1－1 技術マップ（ナノテクノロジー分野）

### （2－3）化学物質総合評価管理分野の技術ロードマップ

技術ロードマップは、技術課題について、開発すべき概略の時期を示しており、社会的関心の高まっているリスクとして、ナノ材料の安全性のロードマップを作成している。

2020年頃を目標に、(116) 繊維状ナノ材料の有害性評価、及び(128) in vivo、in vitro 試験用の液相・気相でのナノ材料の試料作成技術を挙げており、2020年代半ばを目標に(118) ナノ材料の物性、形状、有害性メカニズム等による分類手法（カテゴリーアプローチ等）、及び(124) 気管内注入試験の意義の検証手法を挙げている。さらに、2030年頃を目標に(119) ナノ材料の有害性評価の in silico 手法を挙げている（図1－2、図1－3）。



図 1-2 技術ロードマップ（ナノの安全性 1）

社会的関心の高まっているリスク ④ナノの安全性 2

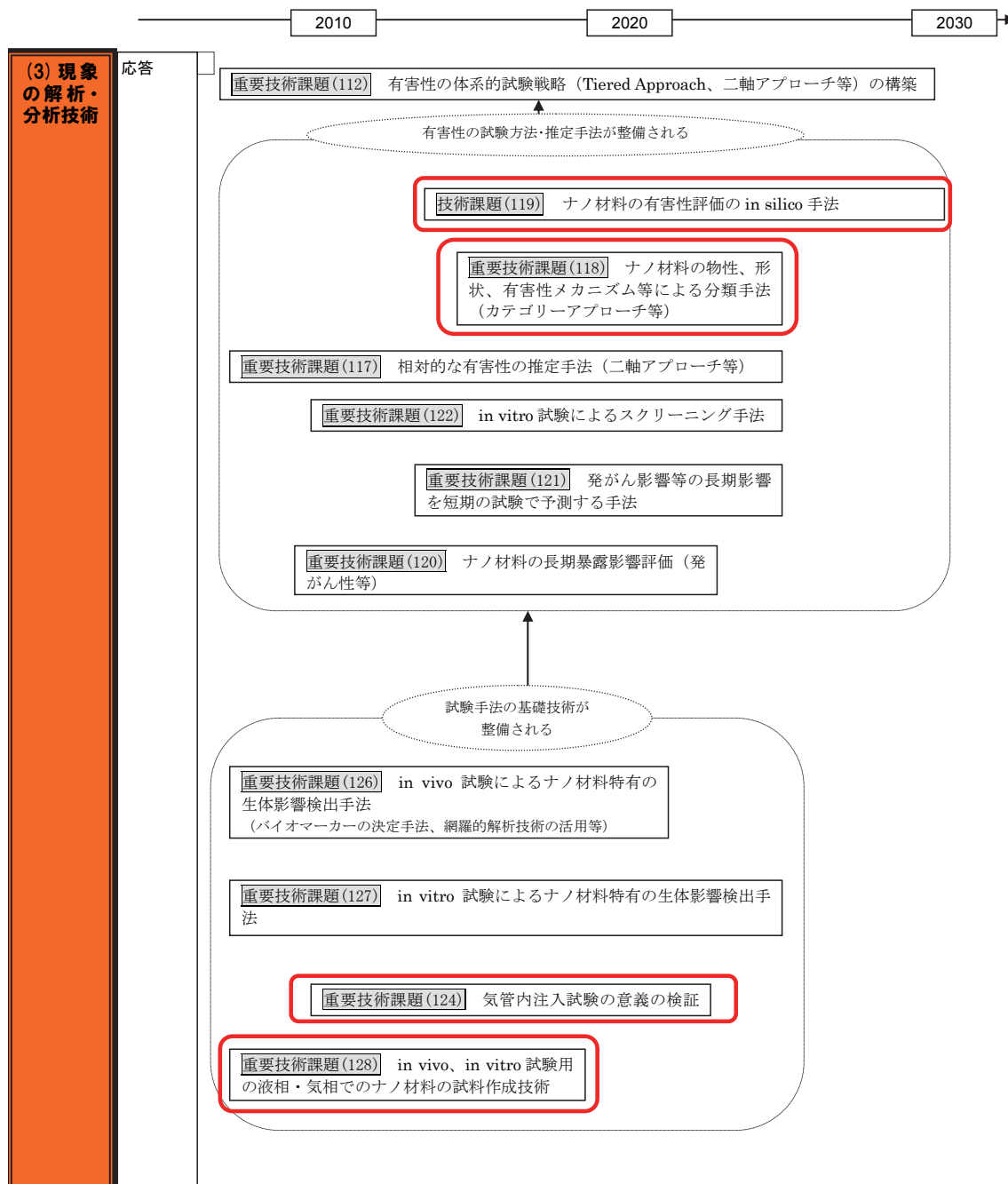


図 1-3 技術ロードマップ（ナノの安全性 2）

### 1-3 国の関与の必要性

本研究の最終成果目標は、ナノ材料の有害性評価をする際に用いる基準や試験手法を構築し、それらを取りまとめて技術解説書等を公表することであり、国が本研究に関与することにより、公表された技術解説書等が公平・中立な手法として信頼性が確保される。

ナノテクノロジーが社会に与える幅広い利便を最大限に引き出し、産業強化を図るには、開発されるナノ材料の安全性などの潜在的な課題に関する知見を集積し、適切なリスク評価・管理を行って安全・安心な国民生活を確保する必要がある。しかしながら、ナノ材料の研究は、様々なメーカーや研究機関で、個々の材料について研究が実施されている。そのため、合理的、効率的に有害性評価体系を構築するには、産官学が連携して研究開発を進め、最新の知見を集積することが必要である。

このため、国が中心となって効率的に研究開発を進めることで、ナノ材料の開発・応用を円滑に推進することができ、我が国の強みであるナノテクノロジー産業の国際競争力を向上させることができる。

また、本研究は、行政的な制度での活用を想定しつつ、産業競争力を強化することを目的としており、制度を適切に構ずる際の科学的な根拠となる有害性評価手法の開発に国自らが関与する必要がある。

将来的には、本プロジェクトの成果を国際的なルール作りに活かすことを目指すため、国が先導して開発を推進する。

## 2. 研究開発目標

### 2-1 研究開発目標

#### 2-1-1 全体の目標設定

ナノ材料には化学組成のみならず、サイズ、形状、比表面積、表面状態など材料特性の多様性があり、そのことが有害性に影響している可能性が指摘されているものの、多種多様なナノ材料のすべてについて詳細な評価を実施することは必ずしも現実的ではないとの指摘もあり、実社会におけるリスク管理を可能にする評価の枠組みが必要とされる。

そこで、本研究事業では、多様なナノ材料の安全・安心確保のため、合理的かつ効率的な有害性評価技術を構築すること、および有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術の開発とその公開を目標とする。

具体的には、以下の図2-1に示すように、有害性評価に段階的アプローチ（tiered approach）を導入し、有害性評価試験のゴールドスタンダードである吸入暴露試験の前に二つの段階を設定する。

- 対象のナノ材料が、既に有害性評価済みのナノ材料と同等とみなされるかどうかを判断（Tier 0）
- 既存のナノ材料と同等とは見なされない場合、有害性のスクリーニング試験法としての気管内投与試験を実施（Tier 1）

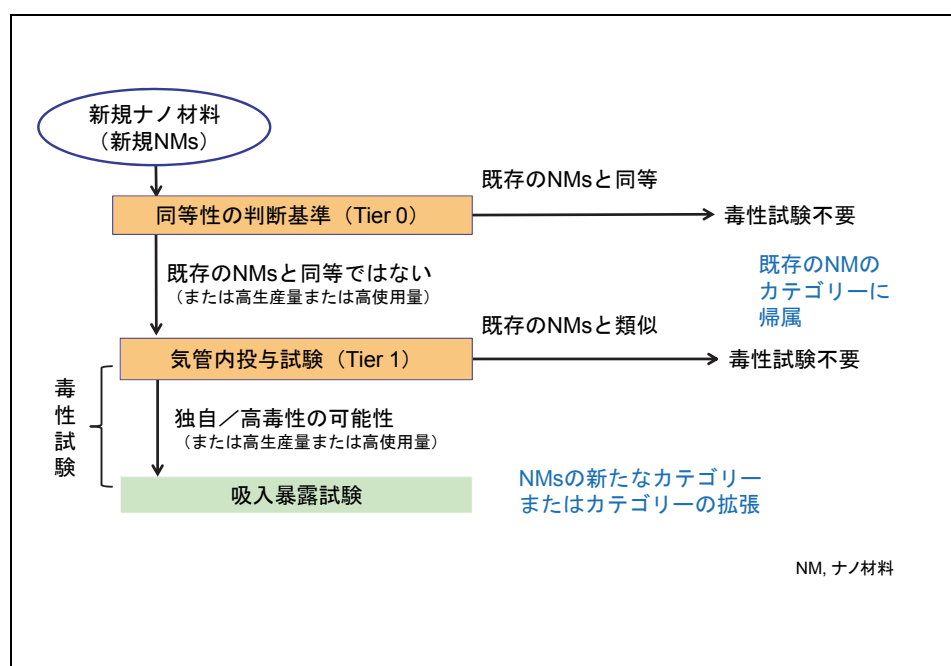


図2-1 ナノ材料の効率的な有害性評価の枠組み

このためには、初期有害性情報を得るための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築や有害性評価試験・評価に必要な手技・手法の確立と標準化が必要であることから、以下の課題を設定して本研究開発を進める。

- ① ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築
- ② 初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築（初期有害性評価としての気管内投与試験法の確立）
- ③ ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発

表 2－1. 全体の目標

| 目標・指標<br>(事後評価時点)                      | 目標・指標<br>(中間評価時点)                                        | 設定理由・根拠等                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 効率的な有害性評価技術の構築                         | 研究開発開始時点で利用可能な基盤技術を改良・工夫して試験を実施し、効率的な有害性評価技術の暫定案をとりまとめる。 | ナノ材料の有害性やリスク評価は、メーカーや製法が異なる個々の材料について個別的に実施されている。今後開発される多種多様なナノ材料について、国民の安全・安心が担保されかつ効率的で合理的な評価の枠組みを、行政的観点からも構築する必要がある。                                                        |
| 有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術の開発と、汎用的技術としての公開 | 有害性評価技術の構築のための試験の実施を支援しつつ開発を進め、そのプロトタイプを開発する。            | 有害性評価技術を改良し、効果的かつ効率的なものとするため、幅広い基盤技術を整備することが必要である。具体的には、試料調整・キャラクタリゼーション（気管内投与試験用懸濁液調整、吸入暴露試験のためのエアロゾル安定発生技術構築等）、気管内投与試験の標準化、ナノ材料の体内分布および生体内反応分布の計測・定量化技術、培養肺胞モデル評価系の開発等を進める。 |

以下に、これらの目標に対する個別要素技術の位置づけについて整理する。

| 同等性判断基準<br>の構築 |                                                          | 初期有害性評価としての気管内投与試験の確立                  |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                |                                                          | 吸入暴露試験との比較検討                           | 試験方法の標準化                                           |
| 試料<br>調製       | ①(b) 同等性評価のための試料調製技術とキャラクタリゼーション (AIST)                  |                                        |                                                    |
|                |                                                          | ②(c) エアロゾルの安定発生手<br>法の構築 (広島大)         |                                                    |
|                |                                                          | ②(d) エアロゾル液相捕集手法<br>の構築 (AIST)         |                                                    |
| 動物<br>試験       | ①(a) 気管内投与試験に<br>よるナノ材料の相互比較<br>による同等性判断基準の<br>構築 (CERI) | ②(a) 吸入暴露試験と気管内投<br>与試験の比較検討 (産医大)     | ②(b-1) 手技の標準化に関<br>する検討 (CERI)                     |
|                |                                                          |                                        | ②(b-2) 単回投与と複数回投<br>与の比較検討 (JBRC)                  |
| 評価<br>解析       | 体内動態の観察                                                  |                                        |                                                    |
|                | 動態モデルの構築                                                 |                                        |                                                    |
|                | ③(a-1) ナノ材料の<br>体内分布及び生体反<br>応分布の定量化技術<br>の開発 (AIST)     | ③(a-2) PEAPOD<br>の体内動態計測技術<br>開発 (信州大) | ③(b) ナノ材料の体<br>内動態と生体反応に<br>関する数理モデルの<br>構築 (AIST) |
|                |                                                          |                                        | ③(c) 培養肺胞モデ<br>ル評価系の開発と数<br>理モデル化への利用<br>(東京大)     |
| 成果<br>発信       | ④ 国際動向の把握 (慶応大、AIST)                                     |                                        |                                                    |

AIST: 産業技術総合研究所、CERI: 化学物質評価研究機構、JBRC: 日本バイオアッセイ研究センター

図 2-2 研究開発の全体目標と関連する個別要素技術 (担当機関)

## 2-1-2 個別要素技術の目標設定

表 2-2. 個別要素技術の目標

| 要素技術                                     | 目標・指標<br>(事後評価時点)                                                                                                | 目標・指標<br>(中間評価時点)                                                                                      | 設定理由・根拠等                                                                                                           |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」           |                                                                                                                  |                                                                                                        |                                                                                                                    |
| (a) 気管内投与試験によるナノ材料の相互比較による同等性判断基準の構築     | 最終目標として、異なる化学組成や物理化学的特性のナノ材料を選択して追加・検討試験を実施し、暫定案の改良及び検証を行い、OECD等の国際的な場への提案を想定したナノ材料有害性の同等性の判定基準案を策定する。           | 中間目標として、平成25年度末までに、サイズ、形状等が異なる複数のナノ材料について気管内投与試験を行った結果を解析し、ナノ材料有害性の同等性の判定基準の暫定案を作成する。                  | 物理化学特性の異なるナノ材料の安全性を効果的・効率的に確保するために、ナノ材料の同等性に関する判断基準（有害性が変わらないと考え、よい物理化学特性の変化の範囲）を確立する必要があるため、本目標を設定した。             |
| (b) 同等性評価のための試料調製技術とキャラクターゼーション          | 研究開発項目①(a)を始めとする有害性試験に対してナノ材料分散液を供給と試料のキャラクターゼーションを行い、気管内投与試験のための試料調製およびキャラクターゼーションの方法や留意点について、技術解説書を取りまとめて公開する。 | 研究開発項目①(a)を始めとする有害性試験に対してナノ材料分散液を供給し、それら試料のキャラクターゼーションを行う。気管内投与試験のための試料調製およびキャラクターゼーションに関する留意点を取りまとめる。 | 同等性評価に使用するナノ材料については、その物理化学特性が明らかである必要がある。また、気管内投与試験ではその性状が明らかなナノ材料の分散液が必要である。また、本技術の開発で得られた知見を広く普及させるために、本目標を設定した。 |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」 |                                                                                                                  |                                                                                                        |                                                                                                                    |

|                                         |                                                                                                         |                                                                                                                                |                                                                                                       |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討                 | 中間目標の時点でまとめた暫定的な見解について、改良・検証のための試験を追加して行い、初期有害性情報取得の目的で気管内投与試験を用いるに当たっての技術解説書を取りまとめて公開する。               | 吸入暴露試験の結果と気管内投与試験の結果との比較を通じて、気管内投与試験を初期有害性情報取得の目的で用いるに当たってのデータ解釈上の留意点についての暫定的な見解をまとめる。                                         | 信頼性のある有害性評価として気管内投与試験が実施されていない現状で、ゴールドスタンダードである吸入試験のデータと暫定的でも比較検討することが、気管内投与試験の有用性を評価する上で重要と考えた。      |
| (b-1) 気管内投与試験の標準化に関する検討：手技の標準化に関する検討    | 最終目標として、気管内投与の技能確認法も合わせた気管内投与試験のテストガイドラインの試案を作成する。そのために、中間目標で作成されたプロトタイプ案について、必要に応じて改良や検証のための追加実験を実施する。 | 中間目標として、平成25年度末までに、現在実施されている様々な投与条件の違いによる結果を比較・検討し、標準化を前提とした適切な投与条件の確立を目指す。また、気管内投与の技能確認が行える評価パラメータの抽出も行い、技能確認のためのプロトタイプも作成する。 | 気管内投与試験を、行政上利用できる初期有害性情報の取得を可能とする試験法として確立するため、標準的な手技を構築するため。また、投与操作は一定以上の技術レベルを要することから、投与の成否確認法を開発する。 |
| (b-2) 気管内投与試験の標準化に関する検討：単回投与と複数回投与の比較検討 | 気管内投与試験の標準的手法として適切な投与回数に関する見解を取りまとめ、研究開発項目②(b-1)による標準的手順書の試案に含めて公開                                      | 気管内投与試験の標準的手法として適切な投与回数に関する暫定的な見解を取りまとめる。                                                                                      | 気管内投与試験について、初期有害性情報の取得を可能にする試験手法を確立する必要がある。その標準化のため、投与回数（単回及び複数                                       |

|                     |                                                       |                                                  |                                                                                                                          |
|---------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | する。                                                   |                                                  | 回) が結果に与える影響に違いがあるかどうかを検討が必要である。気管内投与試験の標準的手法として適切な投与回数を検討することを目標として設定した。                                                |
| (c) エアロゾルの安定発生手法の構築 | 吸入暴露試験用エアロゾルを得る手法の指針をとりまとめて公開する。                      | エアロゾル発生・供給装置のプロトタイプを提示する。                        | 吸入暴露試験のためのエアロゾル発生技術を開発するために、装置製作と性能評価を経て、中間段階ではプロトタイプとしたうえで課題を評価する必要がある。最終的には、操作条件等を含むエアロゾル発生手法の指針を公開することが技術普及のために有用である。 |
| (d) エアロゾルの液相捕集手法の構築 | 気管内投与試験用試料作成のためのエアロゾルの液相捕集手法に関する標準的手順書の試案をとりまとめて公開する。 | エアロゾル液相捕集手法のプロトタイプを構築し、ナノ材料エアロゾルに適用して分散液試料を作成する。 | 気中粒子を効率よくかつ広い粒径範囲で均一に液相捕集する既存技術が存在しないことから、中間段階ではプロトタイプを構築し、問題点の明確化を行う必要がある。また最終的には、確立技術を                                 |

|                                   |                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                                                                                                |                                                                          | 普及するために、手順書を広く公開することが有効である。                                                                        |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」 |                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                                                    |
| (a-1) ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術の開発  | 中間目標の時点で確立したナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術を研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」及び研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」の気管内投与試験及び吸入暴露試験に適用する。開発した方法を整理し、技術解説書としてまとめて公開する。 | 動物試験における組織レベルの広視野の観察と細胞レベルの高解像度な観察とを組み合わせたナノ材料の体内分布及び生体反応の分布の定量化技術を開発する。 | 基盤技術である本技術開発は早急に確立して、動物試験を課題に適用する必要があるため、中間評価目標として設定した。中間評価後は動物試験に適用しながらプロトコルの高度化を進める。             |
| (a-2) PEAPOD（ピーポッド）の体内動態計測技術開発    | CNT の体内動態試験のための PEAPOD の作製・評価・応用に関する技術解説書を取りまとめて公開する。                                                                                                          | 複数の PEAPOD を試作し、動物を用いた体内動態の解析に有効であることを示す。                                | 動態評価の手法として CNT の表面修飾が行われているが、表面修飾により細胞反応性の変化が起きていることが知られている。そのため、表面修飾を行わない CNT の体内動態評価法を確立する必要がある。 |

|                                        |                                                                                                     |                                              |                                                                                                                    |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        |                                                                                                     |                                              | る。新規技術である本開発は、動物生体内の PEAPOD を画像装置で検出可能である事を示す必要があるため、中間目標として設定した。最終的に体内動態評価法のひとつとして技術を確立し、公開・普及させることを目標に設定した。      |
| (b) ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築         | 研究開発項目①及び研究開発項目②で実施した吸入暴露試験や気管内投与試験の結果を数理モデルによって記述するとともに、ナノ材料の体内動態と生体反応との関係を表す一般的な生理学的数理モデルとして構築する。 | ナノ材料の動物試験の結果を記述できる数理モデルのプロトタイプを構築する。         | 体内動態や生体反応の数理モデル化は、これまで十分な研究事例がない。そこで、まず、中間目標として、プロトタイプを作成し、他研究開発項目での試験結果に適用する。最終目標としては、さらに改良を加えて一般的な数理モデルとすることとした。 |
| (c) 培養肺胞モデル評価系の開発と数理モデル化への利用方法に関する研究開発 | 培養肺胞モデル評価系によるナノ材料評価の標準的手順書の試案をとりまとめ公開する。                                                            | 培養肺胞モデル評価系を構築し、実際のナノ材料に適用し、数理モデルパラメーターを取得する。 | 肺胞近傍における in vitro 評価系による暴露実験と数理モデルの組み合わせによる新たな評価の試みが有効であることを中間                                                     |

|  |  |  |                                  |
|--|--|--|----------------------------------|
|  |  |  | 評価時点で確認しておくことが重要であるため、この目標を設定した。 |
|--|--|--|----------------------------------|

### 3. 成果、目標の達成度

#### 3-1 成果

##### 3-1-1 全体成果

本研究開発の目標である、多様なナノ材料の有害性に関する同等性判断基準の構築には、試料調製、動物試験、評価解析に至る一連のプロセスでの幅広い要素技術の構築、標準化が必要であるが、その中心となるのが、動物試験（気管内投与試験によるナノ材料の相互比較、ならびに吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討）とその結果を用いた体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築である。

##### （１）動物試験実施の前提となる要素技術開発の成果

###### ①試料調製・キャラクリゼーション

動物試験において使用する二酸化チタンナノ粒子（以下、 $\text{TiO}_2$ ）の標準的な分散液の策定手順を確定したほか、酸化ニッケルについては洗浄工程を用いた分散液の調製手順を確定した。ナノ粒子の物理化学特性として、ISO や OECD 等で示される標準的な項目のキャラクリゼーション項目を考慮して、電子顕微鏡による形状や粒径の評価、比表面積、等電点、結晶構造、分散液中の粒径分布とゼータ電位、pH などいくつかの項目について評価を進め、試料調製およびキャラクリゼーションに関する留意点を整理した。また、湿式粉碎処理とアルカリによるガラス層の溶解除去と微細化処理により、結晶性ナノシリカナノ粒子を調製できることを実証した。これらの技術を用い、各種の二酸化チタン粒子および酸化ニッケルナノ粒子の分散液を連携機関へ安定的に供給した。

###### ②気管内投与試験の標準化

気管内投与試験については、手法が標準化されておらず、各施設で得られる試験成績を比較することが困難であるとの課題が存在していることから、ナノ粒子への適用を想定した気管内投与試験の標準的手法の検討を進めた。気管内投与試験の試験成績に与える影響が大きいと予想される BAL 法を統一し、各施設で得られる試験成績を横断的に比較することを可能とした。さらに、投与器具の挿入位置、投与媒体の液量及び分散液濃度、投与器具の比較及びナノ材料の投与用量について検討し、各要素が試験成績に与える影響についてのデータを取得した。また、本検討で明らかとなった気管内投与手技の問題点を考慮し、技能確認法のプロトタイプを作成した。今後、これらのデータを蓄積し標準的な試験手法を構築する。

気管内投与試験においては、投与回数（単回、複数回）が結果に与える影響に違いがあるかどうかについても検討が必要である。そこで、F344 ラットに  $\text{TiO}_2$  を単回投与及び複数回投与し、その生体反応を比較検討した。 $\text{TiO}_2$  の投与では、肺所見において、投与総量が同じ場合、単回投与と複数回投与では質的に同じ反応が得られた。反応の程度では、概ね、単回投与  $\geq$  複数回投与の結果が得られたことから、 $\text{TiO}_2$  の気管内投与による初期有害性を評価するには、単回投与で有害性評価が可能である。

なお、動物試験に用いるラットの系統の違いによって  $\text{TiO}_2$  の生体反応に差異があるかどうかについても検討を行った。3 系統のラットを用いたところ、 $\text{TiO}_2$  投与による生体反応は、3 系統間で質的に同等の変化であり、その反応の程度も系統間でほとんど差はなかった。したがって、本プロジェクトで使用するものとした F344 ラットが、他系統と比較して、試験結果を評価する上で問題がないことが確認された。

## （２）動物試験実施による成果

### ①気管内投与試験によるナノ材料の相互比較

中間目標として、前者は平成 25 年度末までに、サイズ、形状等が異なるナノ材料について気管内投与試験を行いその結果を解析することとし、試験動物として F344 ラットを用いた、物理化学的特性の異なる 7 種類の  $\text{TiO}_2$  を用いた試験を実施した。全体として、 $\text{TiO}_2$  の気管内投与により、肺での炎症及び細胞障害性を示唆する影響がみられたが、そのほとんどは一過性の変化であった。 $\text{TiO}_2$  の物理化学的特性の差について、結晶型、形状、粒子径及び表面処理に着目して比較したところ、結晶型及び形状の違いによる差はほとんどみられなかった。一方、粒子径については、投与後の初期において、一次粒子径の違いに関連した肺有害性の差はみられなかったが、投与液中の二次粒子径の違いが寄与する可能性が示唆された。また、 $\text{Al}(\text{OH})_3$  の表面処理があるものでは、肺での炎症及び細胞障害性を示唆する影響が投与 28 日後以降も持続してみられ、表面処理の違いが長期的な肺有害性の差に寄与する可能性が示唆された。

### ②吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討

酸化ニッケルナノ粒子（以下、 $\text{NiO}$ ）のラットへの気管内投与試験及び吸入暴露試験を実施した。気管内投与試験については、注入後 1 ヶ月まで、吸入暴露試験については試験後 1 ヶ月までのデータ解析を終了した。気管内投与、吸入暴露試験ともに 2 用量を実施し同等の肺内沈着量を得た。初期炎症反応を中心に両者を比較検討した結果、概ね同様の結果を得た。サイトカイン、酸化ストレスマーカーは概ね同様の傾向を示し、両者の間に顕著な違いは認められな

った（但し、両者に差異があることが想定される病理所見については検討中）。今後、低毒性粒子として  $\text{TiO}_2$  による気管内投与試験および吸入暴露試験の比較検討を行う。

### ③ナノ材料の吸入暴露試験の実施に必要なエアロゾルの安定発生技術の構築

本研究開発における吸入暴露試験の実施に際しては、ナノ材料の吸入暴露試験の実施に必要なエアロゾルの安定発生技術の構築を目指し、噴霧乾燥法にもとづいたエアロゾル調製手法の開発を行った。 $\text{NiO}$  と  $\text{TiO}_2$  の懸濁液を用いたエアロゾル発生の実験的検討を行い、液試料性状や発生操作に係る諸条件がエアロゾル粒子のサイズ、形態、濃度等に及ぼす影響を評価した。その結果、液滴の迅速な蒸発操作と、単極荷電を経由した液滴破碎が、粒子の小粒子径化と高質量濃度化にとくに有効であることが示された。さらに、動物暴露容器にエアロゾルを導入する輸送系も製作して、気管内投与試験との比較のために望ましい、平均代表粒子径が 100 nm 以下で質量濃度が  $\text{mg}/\text{m}^3$  オーダーのエアロゾル粒子を、4 週にわたる暴露試験の期間安定的に供給できることを示した。

さらに気管内投与試験用懸濁液の作成技術として、乾式気中分散された工業ナノ材料を液中に直接捕集する技術のプロトタイプを構築した。エアロゾル液相捕集法の 2 つの技術要素として、①振動膜式エアロゾル発生器により P25  $\text{TiO}_2$  を乾式で長時間安定した濃度で気中分散できることを実証し、②ナノ材料エアロゾル捕集装置により 80%以上の粒子捕集効率でエアロゾル粒子が液相へと捕集できることを実証した。これによりナノ材料エアロゾル捕集装置を 1 台使った 20 時間の捕集により、一回の気管内投与に必要な P25  $\text{TiO}_2$  懸濁液が得られると見込まれる。

## （３）同等性判断基準に用いる体内動態と生体反応に関する数理モデル構築の成果

### ①ナノ材料の体内分布および生体内反応分布の定量化技術の開発

ナノ材料の気管内投与試験及び吸入暴露試験を行なったラット肺に関して、光学顕微鏡、レーザー共焦点顕微鏡および蛍光 X 線顕微鏡を用いた組織レベルの広範囲の観察と、透過型電子顕微鏡を用いた細胞レベルでの観察するための試料調製手法を確立した。これによりナノ材料の体内分布に関しては、光学顕微鏡による形態観察と蛍光 X 線顕微鏡によるナノ材料元素マッピングによるサブミリメートルの分解能での定量解析、および透過型電子顕微鏡によるナノメートルの分解能で細胞組織内でのナノ材料の局在観察や元素マッピングが可能となった。ナノ材料の生体反応分布に関しては、レーザー共焦点顕微鏡による

サブミリメートルの分解能と透過型電子顕微鏡によるナノメートルの分解能での免疫組織学的解析手法を確立した。

## ② ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築

複数の  $\text{TiO}_2$  について、前段で述べた技術も用いつつ臓器中の Ti 分析を行って、静脈注射後と気管内投与後の体内動態を明らかにした。全体的な傾向は材料間で類似していたが、材料によって若干の違いが観察された。気管内投与後の肺からのクリアランスを解析し、各材料において、用量増加に伴うクリアランスの遅延（オーバーロード）を観察した。P25  $\text{TiO}_2$  については、静脈注射後の主要臓器間の分配に関する試行的な PBPK モデルを構築した。また、肺中の Ti と炎症反応の分布とから局所的な用量-反応関係を導く手法を検討した。今後は、モデルの改良を行いつつ、複数の  $\text{TiO}_2$  の解析を進め、動物試験による有害性情報やキャラクタリゼーション情報との比較を行うことにより同等性判断基準の構築に貢献する。また、気管内投与試験の吸入暴露試験との比較や標準化に向けた検討に貢献する。

## ③ 数理モデル精緻化を支える技術の開発

数理モデルの構築を精緻化するため、培養肺胞モデル評価系の開発を進めている。株細胞を用いた系と、ラット肺より抽出される初代培養細胞を用いた系の2種の系の確立を軸に進め、株細胞を用いた系では粒子暴露後の細胞生存率測定の結果から、高密度培養により肺胞上皮のモノレイヤーを形成させること、そして共培養を行うことの重要性を確認した上でカルチャーインサート内に培養した A549 に  $\text{TiO}_2$  粒子を暴露、細胞・血液相への移行量を定量し、数理モデルパラメーターを取得した。ラットの初代培養系に関しては、ラット肺からのⅡ型肺胞上皮細胞の抽出法を研究室において確立し、抽出後の播種の際の播種密度によりⅠ型とⅡ型の上皮細胞への分化の制御が可能であることを確認した。これらの検討を通じて、今後様々な暴露シナリオにおける数理モデルパラメータ取得に向けての基盤となる知見を得た。

また、既存の計測技術では非破壊分析が困難な炭素材料である繊維状のカーボンナノチューブ（以下、CNT）の体内動態計測技術として、CNT の形状を活かし中空に造影物質（金属塩類）を封入した PEAPOD の開発も進めている。これまでに、造影物質の封入に成功し、封入した物質は既存の X 線 CT・MRI 等の画像装置で評価が可能であること、ならびに生体内においても MRI 撮影で集積した Peapod - CNT により輝度の上昇を確認した。今後は、サブミクロンレベルの高分解能をもち組織を三次元的に評価する装置を用いつつ、空間分布の定量計測を

実用化するために PEAPOD、測定装置、測定方法の改良を進める。

#### （４）成果の OECD 等への展開に関する成果

ナノ材料有害性の同等性判断基準の構築については、OECD/WPMN に「メンバー国の規制制度のための物理化学特性に基づく同等性・グルーピング開発の取組に関する調査プロジェクト」を提案し了承され、当該調査に取り組んでいる。さらに、2014 年 4 月に米国がホストするナノ材料のカテゴリー化に関する WPMN ワークショップの企画に参画している。それを支える簡便な有害性評価技術の構築については、米国・オランダが準備している吸入暴露テストガイドラインの改訂提案（SPSF）のうち BALF プロトコルに関して貢献している。また、有害性評価試験・評価に必要な手技・手法の確立については、WPMN スポンサーシッププログラムでドイツ・フランスが取りまとめ幹事国を務めているナノ二酸化チタンのドシエについて、体内動態試験の結果を NANOhub データベースに投入した。このほか、OECD/WPMN（工業ナノ材料作業部会）会合、ISO/TC229（ナノテクノロジー専門委員会）総会等への出席、インターネットの各種情報ソースの調査等によって、OECD・ISO をはじめとする国際機関での標準化等に関する議論や米国、EU 等における規制動向を随時モニタリングした。調査結果は、随時、プロジェクトメンバー等に発信したほか、経済産業省化学物質管理課を通じて我が国におけるナノ材料の適正管理の在り方に関する検討において参考に供した。

### 3－1－2 個別要素技術成果

\* 「3－1－2 個別要素技術成果」(p. 43～p. 264) は非公開

### 3-1-3 論文、外部発表等

表 3-1 特許、論文、外部発表の件数（2013 年 7 月 19 日時点）

| 研究開発項目                                   | 特許出願             |    |        | 論文                   |     | その他<br>外部発表            |
|------------------------------------------|------------------|----|--------|----------------------|-----|------------------------|
|                                          | 国内               | 外国 | PCT 出願 | 査読付き                 | その他 |                        |
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」           | 0                | 0  | 0      | 0                    | 0   | 6<br>(内 4 件は<br>発表予定)  |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」 | 0                | 0  | 0      | 1                    | 3   | 10<br>(内 5 件は<br>発表予定) |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」        | 1<br>(出願準備<br>中) | 0  | 0      | 2<br>(内 1 件は<br>投稿中) | 2   | 24<br>(内 6 件は<br>発表予定) |
| 計                                        | 1                | 0  | 0      | 3                    | 5   | 40                     |

表 3-2 論文、投稿、発表、特許リスト（2013 年 7 月 19 日時点）

|    | 題目・メディア等                                                                                                                                                                                                                                                              | 時期  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 論文 | Kobayashi K, Tsuruoka S, Usui Y, Haniu H, Aoki K, Shimizu M, Takanashi S, Okamoto M, Kato H, Saito N. An innovative method to evaluate biodistribution and kinetics of carbon nanotubes using CNT peapods.                                                            | 準備中 |
|    | Shinohara N, Oshima Y, Kobayashi T, Imatanaka N, Nakai M, Ichinose T, Sasaki T, Zhang G, Fukui H, Honda K, Gamo M. Dose-dependent Pulmonary Clearance Kinetics of Intratracheally Administered TiO <sub>2</sub> Nanoparticles.                                        | 準備中 |
|    | Zhang G, Shinohara N, Fukui H, Honda K, Gamo M. Novel Method to Evaluate the Pulmonary Localization of TiO <sub>2</sub> Nanoparticles in Rats Using XRF (仮題).                                                                                                         | 準備中 |
|    | Iwasawa K, Tanaka G, Aoyama T, Chowdhury MM, Shinohara M, Komori K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Sakai Y (2013). Prediction of phthalate permeation through pulmonary alveoli using a cultured A549 cell-based in vitro alveolus model and a numerical simulation. AATEX | 投稿中 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|    | Journal.                                                                                                                                                                                                                                           |                  |
|    | 岩沢 こころ, 酒井 康行 (2013). 培養肺胞モデル評価系の開発と数理モデル化. In vitro 毒性・動態評価の最前線 (シーエムシー出版) 第5編, 第2章.                                                                                                                                                              | 印刷中              |
|    | 森本 泰夫, 堀江 祐範 (2013). 「5.4.12 粉じんによる障害」産業安全保健ハンドブック. 小木和孝編. 労働科学研究所出版.                                                                                                                                                                              | H25 出版予定         |
|    | 森本 泰夫, 堀江 祐範, 北島 信一, 福島 昭治, 武林 享 (2013). 工業用ナノ材料の有害性評価に向けた気管内投与試験と吸入ばく露試験の所見の比較. 日本衛生学雑誌                                                                                                                                                           | 採択済 (H25.9 掲載予定) |
|    | 森本 泰夫, 堀江 祐範 (2013). 「アスベストおよびアスベスト曝露の現状」胸膜全書. 中野孝司編. 医薬ジャーナル社出版.                                                                                                                                                                                  | H25.5            |
|    | Shinohara N, Danno N, Ichinose T, Sasaki T, Fukui H, Honda K, Gamo M (2013). Tissue distribution and clearance of intravenously administered titanium dioxide (TiO <sub>2</sub> ) nanoparticles, Nanotoxicology, DOI: 10.3109/17435390.2012.763001 | H25.1            |
|    | 堀江 祐範, 森本 泰夫 (2012). 工業ナノ粒子の有害性評価-In Vitro と In Vivo の接点-. 産業医科大学雑誌 34(1), 57-64.                                                                                                                                                                  | H24.3            |
|    | 酒井 康行, 小森 喜久夫 (2011). ヒトハザード評価における新しい流れと課題. 自動車研究 33(5), 9-14.                                                                                                                                                                                     | H23.5            |
| 発表 | Shimada M, Kubo M, Horie M, Morimoto Y, Sasaki T. Spray-drying Technique with Droplet Breakup for Preparing Test Aerosol Particles for Inhalation Experiments. 8th Asian Aerosol Conference. (Sydney, Australia, December 2-5, 2013).              | 採択結果待ち           |
|    | 森本 泰夫. ナノ物質の安全性評価-吸入暴露と気管内投与試験の役割. 第26回日本動物実験代替法学会. (京都, 2013年12月19日-21日).                                                                                                                                                                         | H25.12           |
|    | 大嶋 浩. ナノマテリアルのリスク評価. 一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) 寄付講座(第4講). (福岡, 2013年11月9日).                                                                                                                                                                          | H25.11           |
|    | 蒲生 昌志. ナノ材料のイノベーションを支えるリスク評                                                                                                                                                                                                                        | H25.10           |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | 価技術. 産総研オープンラボ 2013. (茨城, 2013 年 10 月 30 日-11 月 1 日).                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
|  | Gamo M, Danno N, Kouno M, Ichinose T, Sasaki T, Fukui H, Honda K, Shinohara N. Comparative Study of Distribution of Intravenously Administered TiO <sub>2</sub> Nanomaterials in Rats. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日).                               | H25. 10 |
|  | Kobayashi K, Tsuruoka S, Usui Y, Haniu H, Aoki K, Shimizu M, Takanashi S, Okamoto M, Kato H, Saito N. An innovative method to evaluate biodistribution and kinetics of carbon nanotubes using CNT peapods. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日).           | H25. 10 |
|  | Kobayashi T, Oshima Y, Kikuchi J, Tsubokura Y, Hashizume N, Nakai M, Ajimi S, Imatanaka N, Furukawa K. Effect of study conditions on the toxicity by intratracheal administration of nano TiO <sub>2</sub> in rats. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日).  | H25. 10 |
|  | Kubo M, Shimada M, Horie M, Morimoto Y, Sasaki T. Preparation of nano-sized aerosol particles by a spray-drying technique with breaking up of droplets. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日).                                                              | H25. 10 |
|  | Shinohara N, Oshima Y, Kobayashi T, Imatanaka N, Nakai M, Ichinose T, Sasaki T, Zhang G, Fukui H, Honda K, Gamo M. Dose-dependent Clearance Kinetics of Intratracheally Administered TiO <sub>2</sub> Nanoparticles. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日). | H25. 10 |
|  | Tsubokura Y, Oshima Y, Kobayashi T, Kikuchi J, Hashizume N, Nakai M, Ajimi S, Imatanaka N, Furukawa K. Pulmonary toxicity of several nano TiO <sub>2</sub> by intratracheal administration in rats. 6th International Symposium on                                                                                                      | H25. 10 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | Nanotechnology, Occupational and Environmental Health.<br>(愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日).                                                                                                                                                                                                               |         |
|  | Zhang G, Shinohara N, Kano H, Senoh H, Suzuki M, Sasaki T, Fukui H, Fukushima S, Honda K, Gamo M. Evaluation of pulmonary localization of TiO <sub>2</sub> nanoparticles in rats. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (愛知, 2013 年 10 月 28 日-31 日). | H25. 10 |
|  | 小林 伸輔, 鶴岡 秀志, 薄井 雄企, 羽二生 久夫, 青木 薫, 清水政幸, 高梨誠司, 岡本正則, 加藤博之, 齋藤直人. Peapod-CNT によるカーボンナノチューブの体内動態評価方法の開発—第 2 報—. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会. (千葉, 2013 年 10 月 17 日-18 日).                                                                                                                                     | H25. 10 |
|  | 堀江 祐範, 吉浦 由貴子, 李 秉雨, 岡田 崇願, 大藪 貴子, 明星 敏彦, 島田 学, 久保 優, 森本 泰夫. ナノ粒子の気管内注入と吸入暴露による肺内酸化ストレスの比較. 第 30 回エアロゾル科学・技術討論会. (京都, 8 月 27 日-29 日).                                                                                                                                                                | H25. 8  |
|  | 佐々木 毅. 液滴破碎を伴う噴霧乾燥法によるナノ粒子のエアロゾル化. 第 30 回エアロゾル科学・技術討論会. (京都, 8 月 27 日-29 日).                                                                                                                                                                                                                         | H25. 8  |
|  | 中岡 亮, 森本 和希, 久保 優, 島田 学, 堀江 祐範, 森本 泰夫, 佐々木毅「液滴破碎を伴う噴霧乾燥法によるナノ粒子のエアロゾル化」第 30 回エアロゾル科学・技術討論会. (京都, 8 月 27 日-29 日).                                                                                                                                                                                     | H25. 8  |
|  | 妹尾 英樹, 加納 浩和, 鈴木 正明, 大西 誠, 笠井 辰也, 高信 健司, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 福島 昭治. ナノマテリアルの生体影響評価における気管内投与法の有用性と活用方法. 第 28 回発癌病理研究会. (沖縄, 2013 年 8 月 26 日-28 日).                                                                                                                                                          | H25. 8  |
|  | 鈴木 正明, 加納 浩和, 妹尾 英樹, 近藤 ひとみ, 戸谷 忠雄, 齋藤 美佐江, 相磯 成敏, 福島 昭治. 二酸化チタンの気管内投与による生体影響: 動物の系統の違いによる比較. 第 40 回日本毒性学会学術年会. (千葉, 2013 年 6 月 17 日-19 日).                                                                                                                                                          | H25. 6  |
|  | 堀江 祐範, 吉浦 由貴子, 李 秉雨, 岡田 崇願, 大藪 貴子, 明星 敏彦, 島田 学, 久保 優, 山本 和弘, 森本 泰夫. ナ                                                                                                                                                                                                                                | H25. 6  |

|  |                                                                                                                                                                                                                    |         |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | ノ粒子の気管内注入試験と吸入曝露試験による肺反応の比較－同等の肺内保持量による肺傷害・炎症の検討－. 第40回日本毒性学会学術年会. (千葉, 2013年6月17日-19日).                                                                                                                           |         |
|  | 大嶋 浩. 気管内投与試験を用いた物性の異なるナノ酸化チタンの有害性比較. 第18回化学物質評価研究機構研究発表会. (東京, 2013年6月7日).                                                                                                                                        | H25. 6  |
|  | Iwasawa K, Tomita A, Aoyama T, Sakai Y. In vitro cytotoxicity assay of TiO <sub>2</sub> nanoparticles in pulmonary epithelial cells. 東京大学 駒場リサーチキャンパス公開 (生研公開 2013). (東京, 2013年5月31日-6月1日).                        | H25. 5  |
|  | 岩沢 こころ, 田中 玄弥, 青山 拓矢, 小森 喜久夫, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 酒井 康行. 培養ヒト肺胞上皮モデルと数理モデルによるフタル酸エステルのヒト影響予測. 東京大学 駒場リサーチキャンパス公開 (生研公開 2013). (東京, 2013年5月31日-6月1日).                                                                 | H25. 5  |
|  | 小林 伸輔, 鶴岡 秀志, 薄井 雄企, 羽二生 久夫, 青木 薫, 清水 政幸, 高梨 誠司, 岡本 正則, 加藤 博之, 齋藤 直人. Peapod-CNTによるカーボンナノチューブの体内動態評価方法の開発. 松本ボーンフォーラム. (長野, 2013年5月17日-18日).                                                                       | H25. 5  |
|  | 吉田 智子, 林田 津安子, 山本 和弘, 堀江 祐範, 森本 泰夫. 肺胞マクロファージの動態によるナノ粒子の生体影響の顕微鏡観察技術. 日本顕微鏡学会第68回学術講演会. (大阪, 2013年5月14日).                                                                                                          | H25. 5  |
|  | 佐々木 毅, 古賀 健司, 清水 禎樹. ナノ材料リスク評価のための試料調製技術の開発. 第5回産総研ナノシステム連携促進フォーラム. (東京, 2013年2月21日).                                                                                                                              | H25. 2  |
|  | 蒲生 昌志. パネル討論 (発表: Risk assessment of manufactured nanomaterials - development of methodologies for rational and efficient management -). ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ~ナノテクノロジーの開発と標準化). (東京, 2013年2月1日).                   | H25. 2  |
|  | Gamo M, Honda K, Yamamoto K, Fukushima S, Takebayashi T. Development of Innovative methodology for Safety Assessment of Manufactured Nanomaterials: Overview of Research Framework. Society for Risk Analysis 2012 | H24. 12 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | Annual Meeting. (San Francisco, USA, December 12, 2012).                                                                                                                                                                                                         |         |
|  | Iida K. Recent progresses in airborne and liquid-borne particle generation techniques at AIST. The 21st Nisshin Engineering Particle Technology International Seminar: Aerosol Process and its Application to Energy and Environment. (石川, 2012 年 12 月 2 日-5 日). | H24. 12 |
|  | Iwasawa K, Tomita A, Aoyama T, Sakai Y. In vitro cytotoxicity assay of TiO <sub>2</sub> nanoparticles in pulmonary epithelial cells. Symposium on New Technology for Cell-based Drug Assay. (東京, 2012 年 12 月 10 日).                                              | H24. 12 |
|  | 岩沢 こころ, 富田 篤弘, 青山 拓矢, 酒井 康行. 肺胞上皮培養細胞を用いたチタン酸化物ナノ粒子の in vitro 有害性評価. 日本動物実験代替法学会第 25 回大会. (東京, 2012 年 12 月 08 日).                                                                                                                                                | H24. 12 |
|  | 武林 亨. ナノ物質の安全性評価と管理に関する動向. ナノ物質の安全な取り扱いに関するセミナー (国際粉体工業展東京 2012) . (東京, 2012 年 11 月 29 日).                                                                                                                                                                       | H24. 11 |
|  | Shinohara N, Fukui H, Danno N, Ichinose T, Honda K, Gamo M. Tissue Distribution and Clearance of Titanium Dioxide Nanoparticles after Intravenous Administration and Intratracheal Instillation. Nanosafe 2012. (Grenoble, France, November 15, 2012).           | H24. 11 |
|  | 小林 伸輔, 高梨 誠司, 羽二生 久夫, 岡本 正則, 清水 政幸, 荻原 伸英, 石垣 範雄, 中村 恒一, 加藤 博之, 薄井 雄企, 齋藤 直人. Peapod-CNT によるカーボンナノチューブの体内動態評価方法の開発. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会. (愛知, 2012 年 10 月 26 日-27 日).                                                                                           | H24. 10 |
|  | 岸本 充生. ナノ材料のイノベーションを支えるリスク評価技術. 産総研オープンラボ 2012. (茨城, 2012 年 10 月 25 日-26 日).                                                                                                                                                                                     | H24. 10 |
|  | 佐々木 毅. ナノ材料およびナノリスク・安全の現状. 第 17 回 WORKSHOP 成膜. (東京, 2012 年 9 月 5 日).                                                                                                                                                                                             | H24. 9  |
|  | Sakai Y, Iwasawa K, Tanaka G, Komori K, Fujii T, Okuyama K, Hatanaka K, Sakoda Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Problems in the integrated uses of a cultured alveolus models and a numerical simulation to predict                                                  | H24. 9  |

|    |                                                                                                                                                                                  |           |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    | accumulation/permeation of toxic chemicals in the lung. 1st Annual Meeting of the American Society for Cellular & Computational Toxicology. (Bethesda, USA, September 21, 2012). |           |
|    | 鈴木 正明, 加納 浩和, 山崎 一法, 近藤 ひとみ, 戸谷 忠雄, 齋藤 美佐江, 妹尾 英樹, 相磯 成敏, 福島 昭治. 二酸化チタンの気管内投与による生体影響: 投与回数の違いによる比較. 第39回日本毒性学会学術年会. (宮城, 2012年7月17日-19日).                                        | H24. 7    |
|    | 吉田 智子, 後藤 理恵, 山本 和弘, 大嶋 浩, 中井 誠. ナノ粒子の有害性評価における顕微鏡観察技術. 日本顕微鏡学会第68回学術講演会. (茨城, 2012年5月14日).                                                                                      | H24. 5    |
|    | 岸本 充生. ナノ材料の安全性確保に向けた国内外の法規制と研究開発の動向. インテレクチャルカフェ「ナノ材料の利用に向けた安全性確保のための戦略～評価手法の開発と標準化～」. (東京, 2012年4月13日).                                                                        | H24. 4    |
|    | 蒲生 昌志. ナノマテリアルのリスク評価: 管理のための評価手法の展開. 化学物質の安全管理に関するシンポジウム. (東京, 2012年2月17日).                                                                                                      | H24. 2    |
|    | 岩沢 こころ, 田中 玄弥, 小森 喜久夫, 藤井隆夫, 奥山 光作, 畑中 研一, 迫田 章義, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 酒井 康行. 培養ヒト肺胞上皮モデルと数理モデルによるフタル酸エステルのヒト影響予測. 日本動物実験代替法学会第24回大会. (宮城, 2011年11月10日-12日).                        | H23. 11   |
|    | 蒲生 昌志. 工業ナノ材料のリスク評価. 産総研オープンラボ 2011. (茨城, 2011年10月13日-14日).                                                                                                                      | H23. 10   |
| 特許 | 炭素微細粒子の空間分布位置の識別と同定および定量分析方法                                                                                                                                                     | 出願<br>準備中 |

### 3-2 目標の達成度

表 3-3 目標に対する成果・達成度の一覧表

| 要素技術                                     | 目標・指標                                                                                                  | 成果                                                                                                               | 達成度 |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」           |                                                                                                        |                                                                                                                  |     |
| (a) 気管内投与試験によるナノ材料の相互比較による同等性判断基準の構築     | 体内分布の観察や定量が比較的容易な工業ナノ材料に対する試験結果から、ナノ材料の同等性判断基準の暫定案をとりまとめる。                                             | 物理化学的特性の異なる二酸化チタン 7 種類について気管内投与試験を実施し、結果を比較検討した。その結果、ナノ材料有害性の同等性判断基準に必要な有害性データを得て、同等性判断基準の暫定案のとりまとめを行った。         | 達成  |
| (b) 同等性評価のための試料調製技術とキャラクタリゼーション          | 研究開発項目①(a)を始めとする有害性試験に対してナノ材料分散液を供給し、それら試料のキャラクタリゼーションを行う。気管内投与試験のための試料調製およびキャラクタリゼーションに関する留意点をとりまとめる。 | 各種の二酸化チタンおよび酸化ニッケルのナノ粒子分散液を連携機関へ供給した。ナノ粒子およびその分散液のキャラクタリゼーションを進めると共に気管内投与試験のための試料調製手順やキャラクタリゼーションに関する留意点などを整理した。 | 達成  |
| 研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」 |                                                                                                        |                                                                                                                  |     |
| (a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討                  | 吸入暴露試験の結果と気管内投与試験の結果との比較を通じて、気管内投与試験を初期有害性情報取得の目的で用いるに当たってのデータ解釈上の留意点についての暫定的                          | NiO について気管内投与試験及び吸入暴露試験を実施し、同等の肺内保持量を得た。1 ヶ月後までについて両者の比較を行い、結果に大きな乖離がないことを確認した。                                  | 達成  |

|                                         |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                         | な見解をまとめる。                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                         |    |
| (b-1) 気管内投与試験の標準化に関する検討：手技の標準化に関する検討    | <p>現在一般に行われている気管内投与の各種手法を試行して、手法による結果の違いを明らかにする。</p> <p>また、気管内投与試験実施技術者の技能確認方法のプロトタイプを作成する。</p> | <p>気管内投与試験における投与器具の検討、投与器具の挿入位置の検討、BALF 採取法の共通化、投与液量の検討、投与液量及び濃度の検討、器具の違いによる生体反応の比較検討及び投与用量の検討を実施し、手法の違いによる結果の違いと、結果に影響を与えない許容範囲を明らかにした。また気管内投与技術確認法のプロトタイプを提案した。</p>                                                                   | 達成 |
| (b-2) 気管内投与試験の標準化に関する検討：単回投与と複数回投与の比較検討 | <p>気管内投与試験の標準的手法として適切な投与回数に関する暫定的な見解を取りまとめる。</p>                                                | <p>二酸化チタンを用いて、投与回数を単回から複数回に変えた気管内投与試験を実施し、その生体反応を比較検討した。気管内投与試験の標準的手法として適切な投与回数に関する暫定的な見解として、二酸化チタンのような比較的有害性が低いナノ材料の場合、単回投与で有害性評価が可能であると考えられる。また、3 系統のラットを用いて、動物系統の違いによる生体反応の差異の検討を行った。本プロジェクトで使用するものとした F344 ラットは、他系統と比較して、試験結果を評</p> | 達成 |

|                                   |                                  |                                                                          |                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                   |                                  |                                                                          | 価する上で問題がないことを確認した。                                                                                                                                |    |
|                                   | (c) エアロゾルの安定発生手法の構築              | エアロゾル発生・供給装置のプロトタイプを提示する。                                                | 発生・供給装置を試作し、その性能評価を行ったところ、吸入暴露試験に適する性状のエアロゾルが得られた。4 週間にわたる吸入暴露試験においても、本装置の有効性が検証され、プロトタイプとして十分であると判断された。                                          | 達成 |
|                                   | (d) エアロゾルの液相捕集手法の構築              | エアロゾル液相捕集手法のプロトタイプを構築し、ナノ材料エアロゾルに適用して分散液試料を作成する。                         | 乾式エアロゾル発生装置のプロトタイプを構築し、TiO <sub>2</sub> 二酸化チタン粒子を約 8 時間安定発生できることを確認した。また、エアロゾル液中捕集装置のプロトタイプを構築し、均一粒径のポリスチレンラテックス粒子に対して 80%以上の捕集効率で液中捕集できることを確認した。 | 達成 |
| 研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」 |                                  |                                                                          |                                                                                                                                                   |    |
|                                   | (a-1) ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術の開発 | 動物試験における組織レベルの広視野の観察と細胞レベルの高解像度な観察とを組み合わせたナノ材料の体内分布及び生体反応の分布の定量化技術を開発する。 | μ フォーカス蛍光 X 線イメージングによる広視野のナノ材料の分布解析、電子分光 TEM による肺細胞中のナノ粒子の高解像度解析、免疫染色を用いたマクロファージ M1 活性化の広視野蛍光イメージング、および高解像度免疫 TEM を実現した。                          | 達成 |
|                                   | (a-2)                            | 複数の PEAPOD を試作し、                                                         | 塩化ガドリニウム、ヨウ                                                                                                                                       | 達成 |

|                                        |                                      |                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PEAPOD（ピーポッド）の体内動態計測技術開発               | 動物を用いた体内動態の解析に有効であることを示す。            | 素、塩化金、塩化白金を内包した PEAPOD の作製を行った。MRI・X 線装置で PEAPOD-CNT の検出評価を行い、輝度値上昇・X 線吸収傾向を示した。ラットの静脈内投与における MRI の臓器評価で輝度変化を認め、定性的な評価は可能であると判断した。三次元 X 線顕微鏡の評価では、10 $\mu\text{m}$ サイズの PEAPOD の凝集体を検出することに成功した。 |    |
| (b) ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築         | ナノ材料の動物試験の結果を記述できる数理モデルのプロトタイプを構築する。 | 複数の $\text{TiO}_2$ ナノ材料について、静脈注射後と気管内投与後の体内動態を明らかにし、数理モデルのプロトタイプを用いた解析を行った。加えて、肺を対象に、局所の用量反応関係を導くための手法の検討を行った。                                                                                   | 達成 |
| (c) 培養肺胞モデル評価系の開発と数理モデル化への利用方法に関する研究開発 | 培養肺胞モデル評価系を構築し、実際のナノ材料に適用する。         | ヒト株細胞を用いた評価系は、ほぼ構築完了。ラットの初代培養系は評価系の立ち上げ及び適切な培養条件の設定を行った。ヒト株細胞を用いた評価系における $\text{TiO}_2(\text{P25})$ の数理モデルパラメータ取得の予備実験を行い、手法全般に問題なく、パラメータ取得が可能であることを確認                                           | 達成 |

|  |  |  |     |  |
|--|--|--|-----|--|
|  |  |  | した。 |  |
|--|--|--|-----|--|

## 4. 標準化等のシナリオ、波及効果

### 4-1 標準化等のシナリオ

OECD テストガイドライン、GLP 原則等にみられるように、世界の化学物質管理政策を先導してきたのは、経済協力開発機構（OECD）の環境・健康・安全（EHS）プログラムであり、この活動が化学物質管理に係る国際標準化の舞台となってきた。工業ナノ材料の安全性への取組についても化学物質管理と同様に考えられることから、本研究開発プロジェクトでは、OECD の工業ナノ材料作業部会（WPMN）の活動を成果の国際展開を図る先として位置付けている。

以下、（１）項で、上記の成果展開の方針の背景として、国連、OECD 及び日本政府について、工業ナノ材料の安全性への取組の方針を概観し、（２）項に OECD/WPMN の活動への成果展開の実績を示し、（３）項に今後の成果展開のシナリオとロードマップを示す。

#### （１）工業ナノ材料の安全性への取組の方針

後述のとおり、国連ベースの国際化学物質管理会議（ICCM）では、2012 年 9 月、ナノテクノロジー・工業ナノ材料問題について決議を採択し、関連する行動を世界行動計画（GPA）に追加し、また、先進国ベースの OECD では、2013 年 9 月、「工業ナノ材料の安全性試験と評価に関する OECD 理事会勧告」を採択する予定である。

日本政府としても、従来の化学物質管理政策の手法・枠組みを活用しながら、工業ナノ材料の安全性への取組を進めており、本研究開発プロジェクトは、その一つとして位置付けられている。すなわち、経済産業省製造産業局が主催する「ナノ物質の管理に関する検討会」の 2013 年 6 月の会合で示した「ナノ物質に係る今後の対応」の中で、「事業者の自主的な取組を促進し、また政策的な対応を検討するにあたっては、ナノ物質の有害性を迅速かつ効率的に評価できる評価方法を確立していくことが重要である。経済産業省は、平成 23 年度から 5 年間の予定で実施している「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」事業により、大きさ、長さ、形状等の特性から同等性を判断する基準や低コスト・簡便に吸入毒性のスクリーニングを実施できる気管内投与試験方法の開発を着実に進めるべきである。」と記述している。

#### （１-１）国際化学物質管理会議（ICCM）の取組の方針

2002 年の「持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD）」は、ヨハネスブルグ実施計画とヨハネスブルグ宣言を採択した。この実施計画の第 22 項は、長期

的な化学物質管理に関する首脳レベルでの国際合意（いわゆる WSSD 目標）として、「ライフサイクルを考慮に入れた化学物質と有害廃棄物の健全な管理のためのアジェンダ 21 の約束を新たにするとともに、予防的取組方法に留意しつつ透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順とリスク管理手順を用いて、化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを 2020 年までに達成する」とうたった。

2006 年 2 月の ICCM は、WSSD 目標を具体化するための行動指針として、ドバイ宣言、包括的方針戦略及び世界行動計画（GPA）の三つから成る、「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」（SAICM）を採択した。この SAICM の実施状況のレビュー等を目的として、おおむね 3 年ごとに ICCM 会合を開催することになっている。

2009 年 5 月の第 2 回会合（ICCM2）で新規政策課題の一つとして取り上げたナノテク・工業ナノ材料問題について、2012 年 9 月の第 3 回会合（ICCM3）では、表 4-1 に示す 11 項目の決議を採択した。さらに、表 4-2 に示すナノテク・工業ナノ材料に関連する行動 13 項目を SAICM の GPA に追加することで合意した。

#### （1-2） OECD の取組の方針

OECD の EHS プログラムを統括する化学品合同会合は、2013 年 6 月、「工業ナノ材料の安全性試験と評価に関する OECD 理事会勧告」案を承認し、2013 年 9 月の理事会で採択を求めることになった。OECD 理事会勧告は、法的拘束力はないが政治的拘束力があるとされ、過去の例では、「PRTR の実施に関する理事会勧告」[C(96)41]が有名である。本件勧告案の本文 9 項目を表 4-3 に示すが、加盟国に対して、ナノ材料のリスク管理に当たっては、化学物質用のテストガイドラインに加え、ナノ材料の特性に対応するため勧告附属書に掲げる WPMN による 4 文書（タイトルを以下に示す。）を踏まえること、ナノ材料の安全性データを一般に公開すること等を求めている。

##### I 試験

- ・ Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials

- ・ Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials

##### II 暴露評価

- ・ Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials

##### III リスク評価

- ・ Important Issues in Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials

表 4－1 ICCM3「ナノテク・工業ナノ材料」決議の本文

1. ICCM は、「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ (SAICM)」がナノテク・工業ナノ材料に係る課題を取り上げる適当な枠組みを提供していることを強調する。
2. ICCM は、世界的な透明性を高め、より良い意思決定ができるようにするため、全 SAICM 関係者にナノテク・工業ナノ材料に関する情報交換（例えば、リスク評価、リスク削減対策及び環境健康安全研究に関する情報が含まれる。）を推進することを推奨する。
3. ICCM は、工業ナノ材料の適正な管理のための国際的な技術的・規制的ガイダンス及び研修資料の作成を推奨する。
4. ICCM は、全 SAICM 関係者がナノテク・工業ナノ材料の全ての側面に関する公開対話（工業ナノ材料のライフサイクル全般にわたる便益とリスクに関する対話を含む。）への支援を継続することを要請する。
5. ICCM は、関連の国際機関、特に、OECD や UNITAR のような国際機関共同化学物質管理計画 (IOMC) 参加機関に、能力開発情報交換の推進の取組、ガイダンス・研修資料の作成の取組及びナノテク・工業ナノ材料に関する公開対話への支援の取組への支援を継続することを求める。
6. ICCM は、産業界にナノテク・工業ナノ材料の製造者・供給者としての管理的役割・責任を継続・増強し、また、啓発・情報交換・研修活動、公開対話及びリスク研究に参加・支援するよう呼びかける。
7. ICCM は、国連危険物輸送／GHS 専門家委員会に、GHS 基準の工業ナノ材料への適用可能性を検討する国際的な科学的作業の進捗を勘案すること、さらに、必要があれば、GHS 基準を変更するための作業計画を準備するよう求める。
8. ICCM は、全関係者、特に、ナノテク・工業ナノ材料の製造者・供給者に、工業ナノ材料のライフサイクルにわたる安全な取扱いと利用を推進するために、工業ナノ材料に関する情報を生み出し、入手可能にするよう求める。
9. ICCM は、ナノテク・工業ナノ材料の適正な管理に係る関係者の能力増強のため、国レベルで試行的プロジェクトに一層取り組むことを推奨する。
10. ICCM は、また、適当であれば、前項でうたわれた次回会合までの期間における工業ナノ材料に関する活動には、ライフサイクル全般の暴露及び職業暴露の検討を含めることを推奨する。
11. ICCM は、SAICM 事務局に、この決議の実施の進捗について ICCM 第 4 回会合に報告するよう求める。

表 4－2 SAICM 世界行動計画に追加した「ナノテク・工業ナノ材料」関連活動

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 工業ナノ材料に関する国際的に認知されている技術指針及び統一基準の開発・促進・採用に寄与する。</p> <p>2. 工業ナノ材料に関する潜在的悪影響から労働者・一般人・環境を保護するための方法を開発する。</p> <p>3. 工業ナノ材料の短期的・長期的な職業健康影響の可能性についての理解を深めるために、健康セクターの積極的な関与を促進する。</p> <p>4. 科学的根拠に基づいた研究のコーディネーション・支援・資金援助を通して、工業ナノ材料の環境的・社会的・職業的な健康及び安全に対する影響の理解を深める（リスク評価を含む）。</p> <p>5. 国際的・国家的・地域的な政策や規制のイニシアティブに関する工業ナノ材料の知識・情報の共有を促進する。</p> <p>6. 世界行動計画の活動 210 において行われる活動とのシナジーの可能性を強調しながら、工業ナノ材料に関する登録・インベントリの作成・市場評価活動を検討する。</p> <p>【訳注：活動 210 国家・地域・国際レベルで、科学的評価に基づくデータベースの開発と、情報収集と交換のためのセンターの設立を推進すべき。】</p> <p>7. 製品供給・使用チェーンの範囲内、及び製品ライフサイクルを通じた、工業ナノ材料の存在に関する情報入手を促進する。これには、工業ナノ材料を含んでいる消費者製品に関する国際的な義務や他のガイダンスと一貫性があるラベリングの可能性が含まれるかもしれない。</p> <p>8. 工業ナノ材料の GHS 基準の適用可能性、及び安全な使用についての情報はどのように MSDS に入れるべきか、について再検討する。</p> <p>9. 全ての地域で、工業ナノ材料に関する社会の認識を高める活動を促進する。</p> <p>10. 既存の、各国の枠組み、政策、規制条項、ベストプラクティス指針及び化学物質管理プログラムの中での、ナノ材料への独自の取組方法（ライフサイクルの考え方を取り入れた）の開発を促進する。</p> <p>11. 廃棄段階を含むサプライチェーンを通じた工業ナノ材料の安全な使用に関する、適切な指針を提供することの製造者責任を促進する。</p> <p>12. ナノテクノと工業ナノ材料のチャンスとリスクに関する、組織された国際的・地域的・国家的政策戦略を推進する。</p> <p>13. 世界の国々、特に開発途上国、小島嶼国、移行経済国が科学的・技術的・法的能力を構築できるように支援するために、工業ナノ材料の環境に優しい管理をするように公共部門と民間部門のパートナーシップを促進する。</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

表 4－3 「工業ナノ材料の安全性試験と評価に関する OECD 理事会勧告」案

1. 工業ナノ材料のリスクを管理するため、既存の国際的及び国家的な化学品規制の枠組み又はその他の管理システムを、工業ナノ材料特有の特性を勘案して適宜変更して、適用するよう、加盟国に勧告する。当該変更の目的のために、加盟国は、本勧告の一部を成す附属書に記載の文書が挙げるツールを用いるべきである。この附属書は、下記 7. に従って化学品委員会が改定するかもしれない。
2. 工業ナノ材料の試験に当たって、OECD テストガイドライン（工業ナノ材料特有の特性を勘案して適宜変更して、本勧告の附属書の第 1 節に掲げるツールを用いながら）及び OECD 優良試験所基準（GLP）原則を適用するよう、加盟国に勧告する。
3. 工業ナノ材料特有の新テストガイドラインを含めるため又は工業ナノ材料に関する経験から既存テストガイドラインを改定するため、適宜、OECD 手続規則に従い、OECD テストガイドラインを更新するよう、加盟国に勧告する。
4. 取組が必要なナノ材料の安全性試験及び評価に係る技術的事項（例えば、他の国際的取組への参画、工業ナノ材料特有のツールの開発・更新、本勧告附属書に記載の文書への修正提案）を定期的に化学品委員会に通知するよう、加盟国に勧告する。
5. ナノ材料に関連する安全性データを一般に公開するよう、加盟国に勧告する。
6. 以下を要請する。
  - ・データ相互受入れに関する理事会決定・勧告を順守している非加盟国は、この勧告を順守すること。
  - ・その他の非加盟国は、この勧告を順守するとともに、その実施について加盟国及びデータ相互受入れに関する理事会決定・勧告を順守している非加盟国と協力すること。
  - ・加盟国及び順守非加盟国は、全ての関係者及び他の国際機関にこの勧告を普及させること。
7. 上記 4. に従って加盟国が提供する情報に鑑み、適宜、附属書に記載の文書を改定し、又は新しい文書を追加するよう、化学品委員会に指示する。
8. ナノ材料の分野で OECD 及びその加盟国が開発するプログラム及び活動への参加について非加盟国に情報提供し、助言し、勧めるとの見地から、この勧告の国際的認識を高めるよう、化学品委員会に指示する。
9. この勧告の実施の技術的側面を詳しく監視し、採択後 3 年間は（及びその後も適宜）理事会に報告するよう、化学品委員会に指示する。

## （２）OECD/WPMN の活動への成果の展開の実績

本研究開発プロジェクトの成果のOECD/WPMNの活動への展開は、2013年2月のWPMN第11回会合を契機に本格化した。

同会合では、まず、研究開発項目①「ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築」の課題（a）「気管内注入試験によるナノ材料の相互比較による同等性判断基準の構築」の成果の展開を図るため、WPMN/SG56（リスク評価と規制プログラム）のパイロットプロジェクトとして「ナノ材料のグルーピング・同等性・類推」に関する調査を提案し、また、米国がホストするカテゴライゼーションに関するOECDワークショップへの協力を申し入れた。

同会合では、さらに、研究開発項目②「初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築」の課題（b-1）「気管内注入試験の標準化に関する検討：手技の標準化に関する検討」のBALFプロトコルに関する成果の展開の準備として、オランダ・米国による吸入毒性テストガイドライン改正プロジェクト提案書（SPSF）の作成作業への協力を申し入れた。併せて、課題（a）「吸入暴露試験と気管内注入試験の比較検討」の成果の展開について、欧州委員会の担当官からヒントを得ることができた。

以下、OECD/WPMNの各活動への成果の展開の実績を報告する。

### （２－１）WPMN/SG56 のパイロットプロジェクト

【経緯】OECD/SG56（リスク評価と規制プログラム）は、主要成果である文書「リスク評価の重要課題」（2012年3月一般公開、前出）を元に、今後の優先活動テーマのアンケートを実施した。その結果の分析では、「物理化学性状」の優先順位が高いとされ、いかに物理化学性状データを効率的なハザード評価に活用するかに取り組む活動の実施が示唆され、その活動は、ナノ材料のグルーピングに関するWPMNの活動の促進にもつながるとされた。これを受けて、産総研は、「ナノ材料のグルーピング・同等性・類推」に関する調査の実施をSG56に提案したところ、WPMN第11回会合の際のSG56会合で提案趣旨が高く評価され、SG56の3番目のパイロットプロジェクトとして電話会議等で議論していくと結論され、WPMN本会合でも了承された。

【内容】このパイロットプロジェクトでは、本研究開発プロジェクト参加研究者がプロジェクトリーダーを務め、メールベースの作業や電話会議（2013年6月10日と7月24日の2回開催）には、独BfR・蘭RIVM・欧州委・欧州委JRC・欧州委ECHA・米EPA・米NIOSH・加HC・豪NICNAS・BIAC（欧州）・韓・リスク分析学会からの参加を得ている。規制制度でのナノ材料のヒト健康有害性評価のための物理化学的特性に基づいたグルーピング・同等性・類推の概念について、現在の使用、研究開発活動等を調査することにした。9月中に調査票をWPMN参

加国に配布し、11 月中に回収し、12 月の WPMN 第 12 回会合で中間報告し、2014 年 4 月のナノ材料のカテゴリライゼーションに関するワークショップで結果を紹介し、2014 年 6 月の WPMN 第 13 回会合に調査結果を取りまとめた文書案を報告する予定である。

【要点】化学物質のグルーピング（アナログアプローチ、カテゴリーアプローチ）や類推（リードアクロス、トレンド分析、QSAR）の手法については、2007 年に OECD のガイダンス文書が公開され、現在、その改訂作業が進行中である。同ガイダンス文書には、同等性という概念は示されていない。一方、このパイロットプロジェクトでは、グルーピングや類推と共に同等性を一つの柱として取り上げており、本研究開発プロジェクトを紹介する絶好の機会となっている。この調査への日本政府の回答では、本研究開発プロジェクトについて記述することになる。調査報告文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2015 年に一般公開される見込みである。

#### （２－２）WPMN/SG347 のカテゴリライゼーションに関するワークショップ

【経緯】WPMN/SG347（工業ナノ材料の試験と評価）は、2011 年 1 月、スポンサーシッププログラム第 2 期の在り方についての議論を開始した。化学物質管理法に基づく工業ナノ材料の評価のツールとして、現行の OECD テストガイドラインへの追加や修正が必要かどうかというのが主要な問題意識である。その具体的な議論のために、材料横断的ワークショップ（専門家会合）を以下のとおり、既に三つを開催し、今後三つを開催する予定である。

- ① 2011 年 10 月 オランダ・ハーグ 吸入毒性について
- ② 2013 年 1 月 ドイツ・ベルリン 環境運命と生態毒性について
- ③ 2013 年 2 月～3 月 メキシコ・ケレタロ 物理化学特性について  
（ISO/TC229 の総会の直前に同じ会場で開催）
- ④ 2013 年 11 月頃 カナダ・オタワ 遺伝毒性について
- ⑤ 2014 年 2 月頃 韓国 トキシコキネティクスとメカニズムについて
- ⑥ 2014 年 4 月前半 米ワシントン DC カテゴリライゼーションについて

産総研は、2012 年 6 月の WPMN 第 10 回会合及び 2013 年 2 月の WPMN 第 11 回会合で、上記⑥の米国 EPA がホストするカテゴリライゼーションに関するワークショップへの協力を申し入れ、企画準備作業に参加している。

【内容】ワークショップの開催時期、目的・範囲、分科会構成及び議論のベースとなるカテゴリーについて、メールベースの作業や電話会議（2013 年 4 月 18 日と 7 月 10 日の 2 回開催）で議論を深めつつある。

【要点】2014 年 4 月前半に開催される見込みのワークショップで、産総研から、本研究開発プロジェクトの成果について、また、上記（２－１）の SG56 の

パイロットプロジェクトの調査結果について報告できるよう、企画準備作業に参加して、適宜意見を述べている。ワークショップの開催結果を取りまとめた文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2015 年に一般公開される見込みである。

### （２－３）WPMN/SG347 の吸入毒性テストガイドライン改正 SPSF

【経緯】WPMN/SG347（工業ナノ材料の試験と評価）は、工業ナノ材料の評価のツールとして現行の OECD テストガイドラインへの追加や修正が必要かどうかという問題意識の下、2011 年 10 月にオランダ王国ハーグ市でオランダ政府との共催で吸入毒性試験専門家会合を開催した。会合で勧告された吸入毒性テストガイドラインに対する様々な改正の中には、BALF 分析の義務付けも含まれていた。産総研の研究者は、「限られた予算と時間の下でナノ材料の多様性に取り組むには吸入暴露試験と気管内投与試験の組み合わせが有効である」と報告し、また、日本バイオアッセイ研究センターの研究者は、MWCNT 吸入暴露試験について報告した。開催結果の報告文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2012 年 6 月に一般公開された。

2013 年 2 月の WPMN 第 11 回会合で、オランダは、この専門家会合の勧告を踏まえ吸入毒性テストガイドライン改正の SPSF の作成作業を進めていると報告した。これに対して日本は、「その作業に BALF プロトコルが含まれるなら、実施中のプロジェクトの成果をもとに貢献したい」と協力を表明した。

それまでに開催された材料横断的ワークショップ（専門家会合）の勧告を具体的なテストガイドライン改正につなげるため、吸入毒性と環境運命・生態毒性を中心に SPSF 作成作業関係者による第 1 回電話会議（2013 年 4 月 19 日）が開催され、米 EPA とオランダ環境省による吸入毒性 SPSF 素案も提出された。第 2 回電話会議（2013 年 5 月 17 日）では、米・蘭による吸入毒性 SPSF 作成作業に本研究開発プロジェクト参加研究者 2 人の参加を登録した。

【内容】吸入毒性 SPSF 作成作業の対象の中心は、以下のテストガイドライン及びガイダンス文書である。

- ・テストガイドライン 403: Acute Inhalation Toxicity
- ・テストガイドライン 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study
- ・テストガイドライン 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study
- ・テストガイドライン 436: Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method
- ・試験と評価シリーズ 39 Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing

さらに、工業ナノ材料の安全性シリーズ 36 「Guidance on Sample Preparation

and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials」(前出)の改訂も提案している。

吸入毒性 SPSF 作成作業のための第 1 回電話会議(2013 年 5 月 28 日)では、BALF 測定のコアのパラメータとして総・個別白血球個数、総タンパク、乳酸脱水素酵素(LDH)の三つを義務付けるかどうか等について専門的な議論を行った。第 2 回電話会議(2013 年 7 月 8 日)には参加できなかったものの、事前に回付された SPSF 案の改訂版に対して、以下の 2 点を要点とする意見を提出した。

- ・BALF パラメータの選択肢として、ALP 及び  $\gamma$ -GGT を加えてはどうか。また、マーカーとして、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-5、IL-6 及び IL-10 を挙げるができる。

- ・吸入暴露させる粒子のサイズ分布について、同じ基準値のまま、従来の空気力学的質量中位径(MMAD)による規定から空気力学的個数中位径(CMAD)による規定に置き換えるのは、非安全サイドの試験になってしまうので、反対。

提出した意見は、8 月 6 日に回付された SPSF 案の改訂版におおむね反映されていたが、さらに、この改訂版へのコメントを提出(8 月 30 日期限)の上、9 月上旬開催の最後の電話会議に臨み、技術的な詰めの議論に参画する。

【要点】OECD/WPMN における工業ナノ材料のための吸入毒性と環境運命・生態毒性を中心とする SPSF 作成作業に対して、日本からは、関係省の指導の下、唯一、本研究開発プロジェクトから吸入毒性 SPSF 作成作業に参加している。OECD/WNT 第 26 回会合の開催日は、2014 年 4 月 8~11 日、そのための SPSF 提出期限は、2013 年 11 月 15 日と決まった。吸入毒性 SPSF 作成作業は、これに間に合うよう進められる。

SPSF の主な内容である BALF 分析の追加について、また、付随する体内動態試験の記述について、本研究開発プロジェクトの成果を可能な限り反映させていく。米 EPA によれば、現時点では、BALF プロトコルの標準化のためのラボ間比較試験をする考えはないとのことであるため、WNT で吸入毒性 SPSF が採択されれば、数年で吸入毒性テストガイドライン等の改正に至ると考えられる。

#### (2-4) その他

2013 年 2 月の WPMN 第 11 回会合で、欧州委員会企業産業総局化学品 REACH の Puolamaa 政策官が本研究開発プロジェクト参加研究者に対し、1) 5 日間吸入暴露試験について膨大なレポート/データがあり REACH では既にこれによる評価を開始している、2) 5 日間吸入暴露試験の OECD テストガイドライン化を目指し SPSF を準備している、3) 5 日間吸入暴露試験も気管内投与試験も中小ナノ事業者にとって有用な手法である、及び 4) 吸入暴露試験・5 日間吸入暴露試験・気管内投与試験相互の関連付けができれば良いので協力していきたい、と語った。

WPMN のスポンサーシッププログラム第 1 期のうち、独・仏が主スポンサを務めているナノ二酸化チタンのドシエに反映させるために、独環境省からの要請に基づき、本プロジェクトの研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」の課題 (b)「ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデルの構築」の成果である、ナノ二酸化チタンのラットへの静脈注射による体内動態試験の結果を 2013 年 3 月に産総研から提供した。

このナノ二酸化チタンの体内動態試験の結果については、2014 年 2 月頃に韓国がホストするトキシコキネティクスとメカニズムに関する材料横断的ワークショップ（専門家会合）でも報告ができるよう、交渉していく。ワークショップの開催結果を取りまとめた文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2015 年に一般公開されることが見込まれる。

さらに、研究開発課題③ (b) の成果を前述の吸入 SPSF 作成作業にも可能な限り反映させていく。

### （３）OECD/WPMN の活動への成果の展開のシナリオ

#### （３－１）研究開発項目①ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築

産総研が提案し、産総研の研究者がプロジェクトリーダーを務める WPMN/SG56 のパイロットプロジェクト「規制制度でのナノ材料のヒト健康有害性評価のための物理化学的特性に基づいたグルーピング・同等性・類推の概念の使用・開発に関する調査」を推進し、本研究開発プロジェクトの成果を盛り込んだ調査報告文書案を取りまとめる。同文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2015 年に一般公開される見込みである。

2014 年 4 月前半に米国ワシントン DC で開催される見込みのカテゴリゼーションに関するワークショップで、産総研から、本研究開発プロジェクトの成果について、また、上記 SG56 のパイロットプロジェクトの調査結果について報告する。ワークショップの開催結果を取りまとめた文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として 2015 年に一般公開される見込みである。

#### （３－２）研究開発項目②初期有害性情報取得のための低コスト・簡便な有害性評価技術の構築

2014 年 4 月開催の OECD/WNT 第 26 回会合への提出を目指している米・蘭の吸入毒性 SPSF の主な内容である BALF 分析の追加について、本研究開発プロジェクトの成果を可能な限り反映させていく。WNT で吸入毒性 SPSF が採択されれば、数年で吸入毒性テストガイドライン等の改正に至ると考えられる。

### (3-3) 研究開発項目③ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発

ナノ二酸化チタンのラットへの静脈注射による体内動態試験の結果について、2014年2月頃に韓国がホストするトキシコキネティクスとメカニズムに関する材料横断的ワークショップ（専門家会合）で報告する。ワークショップの開催結果を取りまとめた文書は、「工業ナノ材料の安全性シリーズ」として2015年に一般公開される見込みである。

2014年4月開催のOECD/WNT第26回会合への提出を目指している米・蘭の吸入毒性SPSFの付随する体内動態試験の記述について、本研究開発プロジェクトの成果を可能な限り反映させていく。WNTで吸入毒性SPSFが採択されれば、数年で吸入毒性テストガイドライン等の改正に至ると考えられる。

### (3-4) OECD/WPMNの活動への成果の展開のロードマップ

以上のシナリオのロードマップを図4-1に示す。

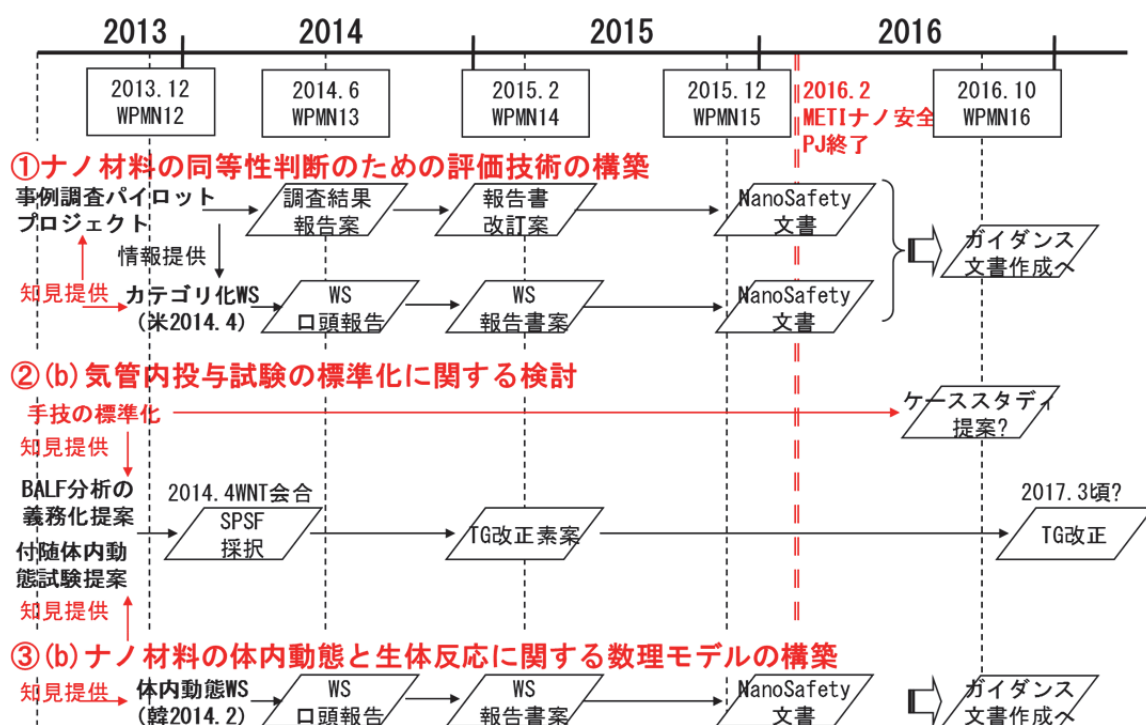


図4-1 OECD/WPMNの活動への成果の展開のロードマップ

## 4-2 波及効果

本研究開発プロジェクトの成果が産業界に普及することによって、化学組成のみならずサイズ、形状、比表面積、表面状態などナノテクノロジーならではの材料特性の多様性をもった膨大な候補物質の中から、安全性の面からの絞り込み・選択を安価・迅速に行うことができるようになり、消費者の安全性に対する懸念を払しょくすることができる。

さらに、本研究開発プロジェクトの成果の OECD/WPMN の活動への展開を図ることによって、工業ナノ材料の管理・規制に対する日本政府の考え方に一定の理解が得られ、工業ナノ材料の安全性への世界的な取組（例えば、国連ベースの ICCM による世界行動計画の実施）の中で、一定の役割を果たすことができる。また、本研究開発プロジェクトの成果である手法が世界を主導し、世界標準の一つとみなされることが考えられる。

これによって、低炭素社会実現への貢献を目指し、ナノ材料の円滑な開発・応用及び安全・安心な利用を促進すること、さらには、日本主導の安全性評価・管理技術の確立によって産業界の国際競争力の向上に資することが期待できる。

## 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等

### 5-1 研究開発計画

本研究開発は、各研究開発項目に対して計画された平成23年～27年度の実実施スケジュール（図5-1）に沿って実施されている。平成25年度末までに各研究開発項目の中間目標は計画どおりに達成される見通しであり、研究開発計画は妥当であると考えられる。

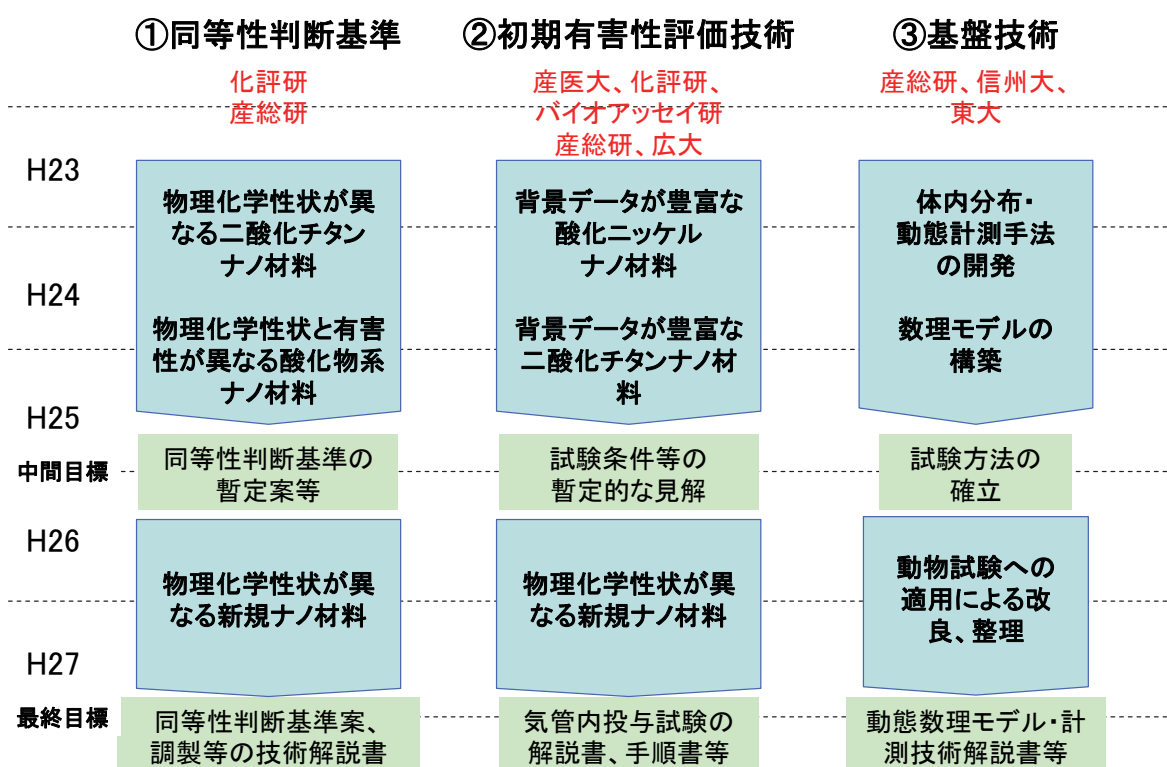


図5-1 事業全体の実施スケジュール

### 5-2 研究開発実施者の実施体制・運営

本研究開発は、平成23年3月1日から3月31日に経済産業省が公募を行い、採択審査委員会での厳正かつ公平な審査を経て、研究開発実施者として学校法人慶應義塾慶應義塾大学、独立行政法人産業技術総合研究所、一般財団法人化学物質評価研究機構、学校法人産業医科大学、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、国立大学法人信州大学を選定後、経済産業省との委託契約に基づく研究実施体制を構築した。また、再委託先として、国立大学法

人広島大学、国立大学法人東京大学が参加した。医学系及び理工学系の大学研究機関、並びに経済産業省系及び厚生労働省系研究機関を加えた分野・省庁横断的な研究実施体制である。

研究開発の実施にあたっては、委託先決定後に経済産業省により、研究開発を統括するためのプロジェクトリーダーとして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 武林 亨 教授が、サブプロジェクトリーダーとして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 福島昭治 所長と独立行政法人産業技術総合研究所安全科学研究部門 本田一匡 副研究部門長が指名され、各研究機関の有する研究開発ポテンシャルを最大限に活用することによって効率的な研究開発を実施した（図5－2）。図2－2で示したように、個別要素技術の連携関係は非常に緊密である。

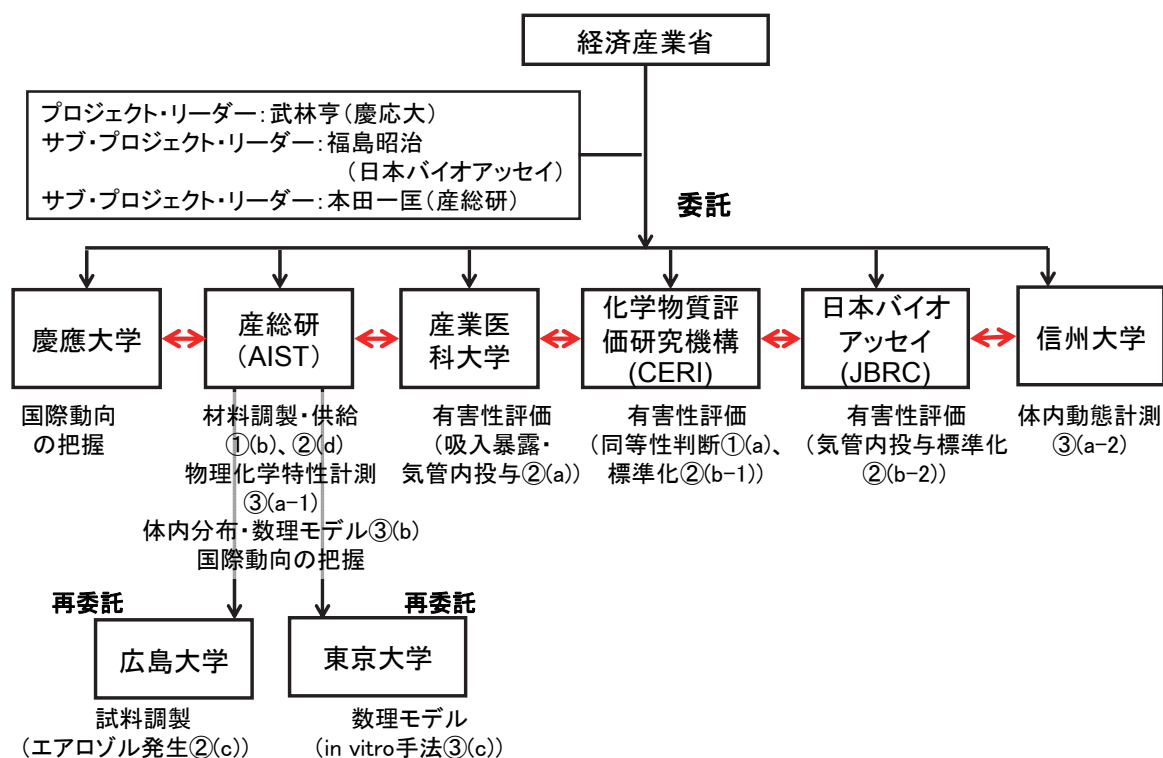


図5－2 事業実施体制の全体図

武林教授は微小粒子状物質や気体状化学物質の安全性評価研究の専門家であり、ISO TC229 の国内分科会の副主査及び経済産業省「ナノ物質の管理に関する検討会」の座長を務めている。したがって、国際機関及び行政との連携を図るとともに、プロジェクト研究全体を統括することができる。福島所長は実験病理学の専門家であり、厚生労働省「ナノマテリアルの安全対策に関する検討会」（平成20年～21年）の座長を務め、現在、厚生労働省からの委託で多層カーボ

ンナノチューブのラットに対する 2 年間吸入暴露試験を実施中である。したがって、厚生労働省の施策及び有害性研究との連携を図ることができる。本田副研究部門長は材料評価研究の専門家であり、ナノ材料の開発及びリスク評価のための大型プロジェクトの実施経験がある。したがって、プロジェクト内の連携をマネジメントすることができる。

プロジェクトリーダー及びサブプロジェクトリーダーは、研究開発全体の管理・執行に責任を有する経済産業省と密接な関係を維持しつつ、本事業の目的および目標に照らして適切な運営管理を実施している。具体的には、開発推進委員会を開催して、外部有識者の意見を運営管理に反映させるとともに、推進調整会議等を通じてプロジェクトの進捗管理を行っている。

#### 5－2－1 開発推進委員会

外部有識者の参加を得た開発推進委員会を以下のとおり年間 1 回開催した。

委員リスト（五十音順、敬称略）

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| 菅野 純      | 国立医薬品食品衛生研究所        |
| 白井 智之     | 名古屋市総合リハビリテーションセンター |
| 林 正秀      | ナノテクノロジービジネス推進協議会   |
| 安井 至（委員長） | 製品評価技術基盤機構          |
| 米田 稔      | 京都大学工学研究科           |

第 1 回 2012 年 2 月 29 日 経済産業省本館、出席者 25 名

第 2 回 2013 年 1 月 16 日 経済産業省本館、出席者 41 名

また、下記に示す推進調整会議において、開発推進委員から専門分野の最新研究について講演を行って戴き、最新の研究動向を把握するとともに、当事業における研究開発の内外の研究に対する相対関係を確認した。副次的な効果として、委員とのコミュニケーションがより緊密になり、踏み込んだ助言を頂戴できるようになったのは大きな収穫であった。

### 5－2－2 推進調整会議

本事業に参加している機関間の研究連携を強化して研究開発を推進するために、推進調整会議（平成 23 年度及び 24 年度の名称は調査報告会）を以下のとおり開催した。

平成 23 年度：（4 回）11 月 7 日、12 月 26 日、1 月 30 日、3 月 5 日

平成 24 年度：（9 回）5 月 7 日、6 月 25 日、7 月 2 日、9 月 3 日、10 月 1 日、  
11 月 5 日、12 月 3 日、2 月 4 日、3 月 4 日

平成 25 年度：（6 回、9 月時点まで）4 月 22 日、5 月 27 日、6 月 24 日、7 月  
8 日、8 月 5 日、9 月 9 日

### 5－2－3 テレビ会議、電話会議の活用

情報交換と議論を円滑化する手段としてインターネットを利用したテレビ会議と電話会議を研究機関の間で頻繁に行った。通常の面談式会議と併せ、開催実績を表 5－1 にまとめた。（次頁）

表5-1 各研究機関の間の打ち合わせ記録  
(平成25年7月19日時点)

| 日付         | 慶應大 | 産医大 | CERI本部 | CERI日田 | JBRC | 信州大 | 産総研 | 広島大 | 東京大 | 形式               | 打合せ概要                    |
|------------|-----|-----|--------|--------|------|-----|-----|-----|-----|------------------|--------------------------|
| 2011/8/9   |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 動物試験について打合せ              |
| 2011/9/26  |     |     | ○      | ○      | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 動物試験について打合せ              |
| 2011/10/27 | ○   | ○   | ○      | ○      | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於CERI本部)    | 動物試験について打合せ              |
| 2011/11/13 |     | ○   |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於東京)        | ラット系統に関する議論              |
| 2012/1/26  |     |     |        |        | ○    | ○   |     |     |     | 対面会議(於信州大)       | PEAPOD投与機器の組織評価に対する打ち合わせ |
| 2012/4/18  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/4/25  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/4/26  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/5/8   |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於CERI日田)    | 試験手技について打合せ              |
| 2012/5/15  |     |     |        | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/5/24  |     |     | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/5   |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/6   |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/13  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/14  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 標準化について                  |
| 2012/6/15  |     |     |        | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/18  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/6/20  | ○   |     |        |        |      |     | ○   |     |     | 電話会議             | 研究計画調整                   |
| 2012/6/21  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/6/22  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 標準化について                  |
| 2012/6/28  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 同等性試験について                |
| 2012/7/10  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/7/19  |     |     |        | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 病理組織所見について打合せ            |
| 2012/8/8   |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 慶応大学との打合せについて            |
| 2012/8/14  | ○   |     |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議(於慶應大)       | 進捗管理調整                   |
| 2012/8/24  |     |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 電話会議             | 有害性試験内容調整                |
| 2012/8/28  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験の準備状況と実施計画の検討        |
| 2012/8/29  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験の準備状況と実施計画の検討        |
| 2012/8/30  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験の準備状況と実施計画の検討        |
| 2012/8/31  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験の準備状況と実施計画の検討        |
| 2012/9/3   |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/4   |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/5   |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/6   |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/10  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/11  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/9/12  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/9/13  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 材料選択について                 |
| 2012/9/14  |     |     | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 材料選択、実験日程調整              |
| 2012/9/27  |     | ○   |        |        |      |     | ○   | ○   |     | TV会議             | 材料選択、実験日程調整              |
| 2012/10/1  |     |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於経産省)       | 動物試験について打合せ              |
| 2012/10/2  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施状況の検討              |
| 2012/10/3  |     | ○   |        |        |      |     |     | ○   |     | 対面会議(於産医大)       | 暴露試験実施結果の検討              |
| 2012/10/5  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/10/11 |     |     |        |        | ○    | ○   |     |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 気管内投与方法、組織評価内容の確認        |
| 2012/10/29 |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | AISTとの打合せについて            |
| 2012/10/31 |     | ○   | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 材料選択、実験日程調整              |
| 2012/10/31 |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/11/5  |     |     |        |        | ○    | ○   | ○   |     |     | 対面会議(於経産省)       | 体内分布研究計画調整               |
| 2012/11/9  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2012/11/19 |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2012/12/3  |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於信州大)       | 第2回推進会議資料打合せ             |
| 2012/12/12 |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2012/12/17 |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2012/12/19 |     |     | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 同等性について                  |
| 2012/12/21 |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | TV・対面会議(於CERI本部) | 第2回推進会議資料打合せ             |
| 2012/12/25 |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2012/12/26 |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/1/7   |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/1/10  |     |     | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 材料選択、実験日程調整              |
| 2013/1/15  |     |     | ○      | ○      |      |     |     |     |     | TV会議             | 第2回推進会議資料打合せ             |
| 2013/1/21  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/1/23  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/1/28  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/2/12  |     |     |        |        |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/2/25  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/3/3   |     |     |        |        | ○    | ○   |     |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 組織評価結果の確認                |
| 2013/3/11  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/3/18  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/3/21  |     |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 電話会議             | 有害性試験内容調整                |
| 2013/3/25  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/4/9   |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/4/12  | ○   |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於慶應大)       | 進捗管理調整                   |
| 2013/4/22  |     | ○   | ○      | ○      | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 病理組織所見について打合せ            |
| 2013/4/23  |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於JBRC)      | 動物試験について打合せ              |
| 2013/4/23  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/5/1   |     |     | ○      | ○      |      |     | ○   |     |     | TV会議             | 材料選択、実験日程調整              |
| 2013/5/7   |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/5/21  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/6/4   |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/6/6   |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/6/7   |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於経団連会館)     | 中間評価資料作成打合せ              |
| 2013/6/10  |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/6/18  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/6/24  |     |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 対面会議(於DESK@東京)   | 動物試験について打合せ              |
| 2013/6/28  |     |     |        |        | ○    |     | ○   |     |     | 電話会議             | OECD対処方針について打ち合わせ        |
| 2013/7/1   |     | ○   |        |        |      |     | ○   |     |     | 対面会議             | 動物試験内容と結果                |
| 2013/7/2   |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |
| 2013/7/8   |     |     | ○      | ○      | ○    |     |     |     |     | 対面会議(於博多)        | 中間評価資料作成打合せ              |
| 2013/7/16  |     |     |        |        |      |     | ○   |     | ○   | TV会議             | 再委託研究報告・調整               |

#### 5-2-4 国民との科学・技術対話

研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明するため、以下の一般向け講演会、展示会で発表を行った。

平成 23 年 10 月 13 日～14 日 産総研オープンラボ 2011（主催：独立行政法人産業技術総合研究所）

平成 24 年 2 月 17 日 化学物質の安全管理に関するシンポジウム～新しい化学物質等のリスク問題へのアプローチ～（主催：内閣府／独立行政法人国立環境研究所）

平成 24 年 4 月 22 日 インテレクチャルカフェ「ナノ材料の利用に向けた安全性確保のための戦略～評価手法の開発と標準化～」（主催：独立行政法人産業技術総合研究所／日本を元気にする産業技術会議）

平成 24 年 10 月 25 日～26 日 産総研オープンラボ 2012（主催：独立行政法人産業技術総合研究所）

平成 24 年 11 月 28 日～11 月 30 日 ナノ物質の安全な取り扱いに関するセミナー（於：国際粉体工業展東京 2012）（主催：一般社団法人日本粉体工業技術協会）

平成 25 年 2 月 1 日 ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ～ナノテクノロジーの開発と標準化（主催：独立行政法人産業技術総合研究所／ナノテクノロジー標準化国内審議委員会）

平成 25 年 5 月 31 日～6 月 1 日 東京大学 駒場リサーチキャンパス公開（生研公開 2013）（主催：東京大学 生産技術研究所・先端科学技術研究センター）

平成 25 年 6 月 7 日 第 18 回化学物質評価研究機構研究発表会（主催：一般社団法人化学物質評価研究機構）

平成 25 年 10 月 31 日～11 月 1 日 産総研オープンラボ 2013（主催：独立行政法人産業技術総合研究所）[予定]

平成 25 年 11 月 9 日 一般財団法人化学物質評価研究機構（CERI）寄付講座「第 4 講 ナノマテリアルのリスク評価」（主催：一般財団法人化学物質評価研究機構（CERI）、九州大学大学院工学研究院 応用化学部門）[予定]

#### 5-3 資金配分

本事業の平成 23 年度～25 年度の予算（実績額）の推移を表 5-2（次頁）に示す。各研究課題の進捗が順調であることから、資金の過不足はなく、また内

部配分は妥当であったと考えられる。

産業医科大学（研究開発項目②(a)）及び化学物質評価研究機構（研究開発項目①(a)、②(b-1)）は、2年間に跨る動物試験を実施するため、国庫債務負担行為による複数年契約として予算配分した。

表 5－2 資金年度配分

（単位：百万円）

| 年度 平成                                                       | 2 3 | 2 4 | 2 5 | 合計  |
|-------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| ①同等性判断基準<br>の構築<br>[CERI、AIST]                              | 84  | 90  | 90  | 264 |
| ②初期有害性評価としての<br>の気管内投与試験の確立<br>[産医大、CERI、JBRC、<br>広島大、AIST] | 94  | 106 | 106 | 306 |
| ③基盤技術の構築<br>[AIST、信州大、東京大]                                  | 117 | 130 | 130 | 377 |
| 国際動向の把握<br>[慶應義塾大学、AIST]                                    | 4   | 4   | 3   | 11  |
| 合計                                                          | 299 | 330 | 329 | 958 |

#### 5－4 費用対効果

通常の化学物質であれば、同一化学式で記述できる物質の有害性については、一度有害性試験を実施すればメーカーや製法が変わっても試験結果が共用できると考えられている。一方、ナノ材料の場合は、同一化学式の材料でも粒子の大きさ、形状等の物理化学特性が変化すれば有害性が変わり得るとの見方がある。これを前提にしてしまうと、一部の物質では一物質あたり数十～百種類以上の製品が国内生産されていると言われるナノ材料の全て、さらには製品の製造ロットごとに有害性試験を実施するような非現実的な対応が求められ、ナノ材料の開発・普及を停滞させる懸念がある。

また、現時点において、ヒトに対して最も暴露の可能性が高いと考えられる呼吸器系のための動物試験としては、化学物質において標準的に用いられている吸入暴露試験が適当と考えられている。しかし、高コストである点や技術的な難易度が高い点で、多数のナノ材料に対して実施するのは不可能である。後述する米国有害物質規制法（TSCA）で要求される90日間の吸入暴露試験を実施

する場合、一材料に対し最低でも約4000万円以上の費用が必要と見積られている。また、新規に吸入暴露施設を整備するためには数億円レベルの資金が必要と言われている。国内においてナノ材料の吸入暴露試験を受注する試験業者はない。

そこで、本事業では、個々のナノ材料の有害性試験を行わずとも物理化学的性状（大きさ、形状等）が類似のものは集約して試験・評価できるよう、ナノ材料の同等性に関する判断基準を確立するとともに、ナノ材料の初期有害性情報を得るための吸入暴露試験の簡易代替法として、より簡便な気管内投与試験法を改良し、OECD工業ナノ材料作業部会の活動を通じて国際標準化を目指すことを目標に研究開発を行っている。気管内投与試験では特別な施設は必要なく、通常の動物実験設備で飼育・観察できる。上記の90日吸入暴露試験と同等の飼育観察と評価を気管内注入試験で行うことを想定して試験業者から概算見積を取得したところ、約1570万円であった。

一方、予防原則に基づきナノ材料を規制しようという動きは海外で急速に進んでいる（4－1参照）。まず、国連ベースの国際化学物質管理会議が2012年9月にナノテク・工業ナノ材料問題に関連する行動を世界行動計画（2006年2月策定）に追加した。OECDにおいても、工業ナノ材料作業部会が実施した第1期スポンサーシッププログラムが終了するのを受け、親委員会である化学品委員会は、一般化学物質用のテストガイドラインに加え、工業ナノ材料作業部会の成果文書を踏まえながらナノ材料のリスク管理に当たること、ナノ材料の安全性データを一般に公開すること等を加盟国等に求める「工業ナノ材料の安全性試験と評価に関するOECD理事会勧告」の発出を準備している。個別の国の事例をみると、米国ではTSCAにおいてカーボンナノチューブ等を新規化学物質として扱うこととし、製造前届出事業者に対して90日間の吸入暴露試験を課しており、EUでは「殺生物性製品の上市及び使用に関する欧州規則」において一般物質とナノ物質を分別した安全性評価と表示を義務付けている。

このような状況を鑑みると、国内においてもナノ材料を管理あるいは規制するための法令整備が必要になる状況が早晚訪れるものと予想される。その際、本事業で開発される評価技術があつて初めて法令の実効的な運用を実現することが可能になる。従って、本事業への予算投入は、ナノ材料を取り扱う産業の健全な発展、ナノ材料の適切な管理・規制により安全・安心な国民生活の実現にも寄与することになり、十分な効果が得られると考えられる。

## 5－5 変化への対応

ナノ材料の有害性研究に関する内外の研究開発動向を常に調査するとともに、

4. で述べたように OECD を主として国際的な規制・管理動向に注視したが、平成 25 年度までの業期間中に大きな計画の変更を要する社会経済情勢等の変化は特に生じなかった。各研究項目の目標をより明確に示すため、基本計画の修正を行った。



## 第 3 章 評価

## 第3章 評価

### 1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

新たに開発・応用されるナノ材料に対して、有害性やリスク評価を予測的に行う科学的方法論の構築、その実現に向けた基礎技術の開発、基盤情報の収集・整備等実施している本プロジェクトは、ナノ材料の実用化と普及を図る上で非常に重要である。

物理化学的パラメーターを指標に安全性の研究を進めることはこれまでにあまり例がなく、本プロジェクトの研究開発は、新規性や先導性が高く、わが国の材料開発における世界的優位性をさらに高める上でまさに必要不可欠とされる。

また、ナノ材料の吸入毒性試験方法は、高度な試験施設、高コスト、技術的難易度が高く、容易に実施することが困難な状況の中、ナノ材料の有害性を予見できる簡便、低コストでかつ吸入毒性と同等の肺毒性を中心とする有害性の検出力のある標準試験方法の開発は喫緊の課題であり、本プロジェクトが実施している気管内投与試験の開発研究は評価できる。

リスク評価の方法論の基盤となる本プロジェクトは、政策的、科学的、社会的な側面での意義は大きく、中立性を確保するためにも国の関与が必要である。先端技術を集積し、高い技術力のある研究機関が参画するためにも、国が中心となって研究開発を実施する必要がある。産官学が連携して研究事業を展開することは、産業界の国際競争力の強化に寄与する重要な意義があり、日本がリーダーシップをとって、国際標準化に向けて大きく関与するためには、国の支援が必要不可欠である。

一方で、国際的な発信が可能となれば対外的には存在感が高くなると思われるが、国内における評価状況、特に現存の法規制制度に対する適応可能性や新たな提案等が行えるようにアピールすることも必要である。

また、炭素系粒子・繊維における研究には至っていないが、残りの研究期間を十分に考慮して、早急にカーボンナノチューブ・フラーレン等の研究を進めるべきである。

#### 【肯定的意見】

(A委員) 多種多様な工業用ナノ材料は、その特異な特性を活かして製品の性能向上のために多くの産業分野で利用されつつあり、また、将来もさらに多種の新規ナノ材料が開発されると予測する。一方、ナノ材料の物理・化学的特性から見て、従来に無かった特性があるためにその安全性に懸念がもたれている。例えば、その懸念の代表的なものは、ナノ粒子が微小なるがために細胞膜を自由に透過して有害性を惹起する、もしくは形状がアスベストに似ているために中皮腫を発症させるといったものがある。ここ10年程度、その懸念に

応じて、多くの工業用ナノ材料の安全性に関して *in vivo*、*in vitro* 研究が報告されているが、それらの研究では試料のキャラクタリゼーションが十分でなかったり、再現性に懸念があり、試験が単発で系統だって実施されてこなかった例が多いと考える。

工業用ナノ材料の安全性上の最も懸念される有害性事象は暴露経路から考えると肺毒性と考える。肺毒性の有害性を確認するのは吸入毒性が標準的であるが、ナノ材料を分散して吸入させる吸入毒性試験方法は高度な試験施設、高コスト、技術的難易度が高く、容易に実施することができる状況ではない。上述を踏まえると、工業用ナノ材料の有害性を予見できる簡便、低コストでかつ吸入毒性と同等の肺毒性を中心とする有害性の検出力のある標準試験方法の開発が喫緊の課題である。

また、多種のナノ材料を個別にすべて試験するのではなく、何らかの指標を用いて同等性に基づきグルーピングをして、その有害性を低コストで簡便に予測できる系の開発は、国際的に望まれている。

以上より、本プロジェクトは工業用ナノ材料に関する安心・安全な利用と上述の今日的な産業上の課題に対して回答を与えるもので、その成果は行政面での規制、産業界での開発促進に関して大きく寄与できるものと考ええる。また、本事業は行政的な側面もあり、かつ、民間だけで実施できるものではなく国が中心となって先端技術、高い技術力のある研究機関が参画して実施すべきであると考ええる。結果は広く公開し、標準試験方法を日本から提案することが、国際貢献に資するものであると考える。

(B委員) 新たに開発・応用されるナノ材料に対して、有害性やリスク評価を予測的に行う科学的方法論の構築、その実現に向けた基礎技術の開発、基盤情報の収集・整備等を実現するために実施している本プロジェクトは、この分野での日本のリーダーシップを示すために非常に重要である。特に、これから無数に生み出される未知なナノ材料に対する有害性評価の方法論構築は、学術的な新規性や先導性の高いものであり、これらの方法論の開発は、ナノ材料に限定されないリスク評価の方法論の基盤になるものである。

これらの研究遂行に対する本プロジェクトの政策的、科学的、社会的等の多くの側面での意義は大きく、個別企業の恣意性を排除し中立性を確保するためにも本プロジェクトの様なリスク評価に対する国の関与が必要である。また、安全性に関する評価手法の構築を念頭に置きながら産業競争力の強化に向けたナノ材料に対する研究基盤の強化の意味での国の関与の必要性は大きい。最終的には、国際的なルール作りに関与するプロジェクトであり、日本からの情報発信のためにもしっかりと国からの支援が必要不可欠であ

る。

(C委員) 新規材料を開発したとき、安全性の指針を明らかにしておくことは実用化と普及を図る上で非常に重要である。これまで原子や分子の性質に準拠した化合物の化学的安全性については多くの研究がなされ様々な安全性に関する指針が示されてきたが、今回のように形状、アスペクト比、比表面積、Zeta 電位等構造や物性に準拠した物理化学的パラメーターを指標に安全性の研究を進めることはこれまでにあまり例がなく、新規性や先導性が極めて高くわが国の材料開発における世界的優位性をさらに高める上でまさに必要不可欠とされることである。本事業が科学技術基本計画等の政策に基づいていることは言うまでもないが、新しい素材の普及によるわが国産業の国際競争力の強化や雇用の創出等国民や社会から強く望まれていることである。

(D委員) 「低炭素社会云々」の主題に直結する研究に対し、現在主として進行している動物実験はチタニウム・シリカ・ニッケル等であって、炭素系粒子・繊維における研究には至っていないが、それらの内容は評価できるので、両者が結びつく研究成果を期待する。また、CERI で実施された気管内投与手法の開発研究は評価できる。

(E委員) ナノマテリアルのリスク評価手法の開発に関して、最も重要な観点となる様々な物性情報と有害情報の関連性について、国の事業として産官学が連携して研究事業を展開することは、産業自体の国際競争力の強化をサポートする意味において重要な意義があると思われる。

#### 【問題点・改善すべき点】

(C委員) わが国が材料の安全性評価法の確立に関して世界的なリーダーシップをとり、国際標準化に向けて大きく関与することは、今後の産業政策上非常に重要であるだけでなく学術的にも医学と工学との融合分野として興味深い。海外の研究機関ではこの方面の融合研究がかなり進んでいるように見受けられる。官民のさらなる協力が必要であるように思われる。

(D委員) 残りの研究期間を十分に考慮して、早急にカーボンナノチューブ・フラーレン等の研究にすすめるべき。

(E委員) 事業の成果として十分な知見が蓄えられ、国際的な発信が可能となれば対外的には存在感が高くなると思われるが、国内における評価状況、特に現存

の法規制制度に対する適応可能性や新たな提案等が行えるようにアピールすることも必要なのでは。

## 2. 研究開発等の目標の妥当性

リスク管理を可能にする評価の枠組みを構築するといった目標を実現するために設定された課題と目標値は、適切かつ妥当である。

また、中間評価時点での目標を評価技術の暫定案をとりまとめている点や、有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術のプロトタイプを開発している点は、事業を着実に進めようとしていると理解できる。特に生物を取り扱う場合時系列の設定が難しいがこれまでの研究成果を基に慎重に進めている姿勢が伺える。

さらに、同等性の判断基準の作成には、再現性等が確認された統一的な評価試験技術の確立が必要であるが、両者を同一プロジェクトで同時進行的に行うことを目標としている点は評価できる。

一方で、中間評価のための目標、水準、指標が若干曖昧なところがある。また、それぞれの基盤技術において設定された目標に対する成果が、研究開発全体に対してどのように貢献できるかについての説明が少ないと思われた。

基盤技術の開発においては、計測技術等の一部に数値的目標値を入れた方が事業の進捗度が早まるのではないかとと思われる。

また、金属とカーボンナノ材料は生体内での反応が同じになるとは限らないことを十分認識して、研究を進めるべきである。

### 【肯定的意見】

(A委員) 研究開発目標、達成すべき水準は明確である。また、スケジュールも明確である。

(B委員) 実社会におけるリスク管理を可能にする評価の枠組みの構築といった目標が適切に設定されており、それを実現するために適切な課題設定とそれを実現するために適切な個別の目標設定が行われており、総合的に評価して本プロジェクトは適切でかつ妥当であると判断できる。

ISO や OECD 等世界の動向に十分注意が払われ、これらの研究を日本がさらに推進するための方法論の開発といった観点からの研究の目標が設定されている点も高く評価できる。

(C委員) 研究開発の目標を中間評価時点で評価技術の暫定案をとりまとめている点、また有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術のプロトタイプを開発している点は、このような複雑な事業を着実に進めようとしていると理解できる。特に生物を取り扱う場合時系列の設定が難しいがこれまでの研究成果を基に慎重に進めている姿勢が伺える。

(D委員) 金属を用いた研究を早急に切り上げ、早急にカーボンナノ材料の

吸入試験に移行させるようにすれば、成果は十分期待できる。

- (E委員) 同等性の判断基準の作成には、再現性等が確認された統一的な評価試験技術の確立が必要で有り、両者を同一プロジェクトで同時進行的に行うことを目標としている点は評価できる。

【問題点・改善すべき点】

- (A委員) 中間評価のための目標、水準、指標が若干曖昧なところがあるが、本プロジェクトは研究的要素が高く、スケジュールを立てることが困難な場合があり、致し方ない面がある。
- (C委員) 非常に難しいかも知れないが、基盤技術の開発において計測技術等の一部には数値的目標値を入れた方が事業の進捗度が早まるのではないかとと思われる
- (D委員) 金属とカーボンナノマテリアルは生体内での反応が同じになるとは限らないことを十分認識して、研究を進めるべき。
- (E委員) それぞれの基盤技術における目標等の設定は具体的に示されているが、その設定された目標の成果が、全体としての評価技術の改良に対して、どのような理由でそれが選択され、成果がどのように貢献できるかについての説明が少ないと思われた。

### 3. 成果、目標の達成度の妥当性

同等性判断基準の構築、キャラクターゼーション手法、気管内投与試験の吸入暴露試験との比較検討、気管内投与試験方法の標準化において、中間目標を適切に達成していると考えられる。

本事業は、国際標準化に向けて進めていくべきであり、特許の取得はあまり大きな意味をなさない考える。

進行中の個々の研究はうまく進んでいるので、金属以外の成果や測定指標の有効性におけるバリデーション等については今後の研究に期待する。

学会発表は多いが、論文化が遅れている。国際的に高評価を受けている学術雑誌に多く掲載し、OECDへの対応と併せて世界への発信を進めてほしい。

#### 【肯定的意見】

(A委員) 成果は、非常に優れていると評価する。特にナノ材料の気管内投与試験方法の手技の確立、キャラクターゼーション手法、吸入試験と気管内投与の比較、動態関連の成果は立派な成果と考える。また、論文、口頭発表もされているのでよい。特許に関しては、国際的標準試験方法の開発の側面があり、個人的には特許出願を重要視しない。それよりも早く、国際的に試験方法が認定されるようにすべきと考える。

(B委員) (1) 有害性評価技術の構築、(2) 有害性評価技術の検証・改良を支援する基盤技術の開発とも中間目標を適切に達成していると判断できる。

(1)に関しては、同等性判断基準の構築を現存するために、現時点で入手可能なナノ材料に対して物理化学的特性から、ナノ材料に対する情報の整理と実験を行い、物理化学特性毎の同等性の暫定的判断を行っている点は、非常に重要な成果であり、プロジェクト終了時の最終的な結果に対する重要な情報を与えている。

(2)に関しては、気管内投与試験の標準化に関するプロトタイプの作成や標準的手法としての投与回数に関する暫定的なとりまとめ等の成果は、最終目標の達成のための中間地点の成果としては適切な成果である。また、基盤技術としての標準化試験法の確立やその他の手法との比較から得られた重要な知見を得ている点も高く評価できる。

成果としての論文は、準備中の論文を合わせて10本程度が作成中であり、また、発表に関しては、50近くの発表がなされている。

(C委員) 同等性判断基準の構築、気管内投与試験の吸入暴露試験との比較検討、気管内投与試験方法の標準化において目標とされた事項は達成されていると

考えられる。またそれぞれにおいて数値化された具体的な成果が得られており研究の進捗は妥当と判断できる。必要な論文の発表はなされつつあり、今後は国際的に高い評価がなされることを期待したい。本事業での特許の取得はあまり大きな意味をなさないと考える。OECDを中心に国際標準の形成への寄与は進んでいると思われる。

(A委員) 研究開始からまだ1年半なので、金属以外の成果はまだ明確に示されていない。炎症反応の測定指標として BALF は有効であるかについて組織像との対比における validation がまだ十分ではない。またタンパク・分子レベルの解析を加える必要がある。進行中の個々の研究はうまく進んでいるので、今後を期待する。

(E委員) 設定された目標の中の各要素項目に対しての成果は、概ね目標に見合った成果が達成されている。

#### 【問題点・改善すべき点】

(C委員) 国際的なレベルで見たときに、日本では行えない試験を行い高い水準を維持している国や機関があり、これらの所との関係をどのように構築するか考慮する必要がある。

論文に関しては国際的に高評価を受けている学術雑誌での多くの掲載を期待したい。

基盤技術の開発分野では今後の進捗に期待したい。さらに高精度の計測装置の導入が必要かどうか検討する必要があるように見受けられる。

(D委員) 学会発表は多いが、論文化が全く遅れている。OECD への対応と併せて世界への発信を進めていただきたい。

(E委員) 基礎的な項目について地道な検証が行われており、取り纏めは大変であると想定されるが、是非論文等の発表につなげていただきたい。

#### 4. 標準化等のシナリオ、波及効果の妥当性

OECD/WPMN の活動においての成果の公開やパイロットプロジェクトの推進等を通じて国際標準化に向けた対応がはかられており、ナノ材料に関する安全性評価・管理技術の確立は国際競争力の強化に繋がると考えられる。

まだ、試験方法の開発段階であり、結果に達するには時間を要するが、研究成果は十分に波及効果が期待できる。

ナノ材料のみならず、本プロジェクトで開発した推論方法は、その他の工業材料に対するリスク評価を行う場合の基盤的学術基盤となり、新たな課題が発生した場合の先行研究となる点も評価が高い。

一方で、国内向けに対応できる標準化や評価基準にむけたシナリオが見えにくい。

また、国際規格化において主導権を握るためには国内学術雑誌や国内発表だけでなく、レベルの非常に高い国際学術雑誌や海外学会での発表をもっと積極的に行うべきと考える。

#### 【肯定的意見】

(A 委員) まだ、試験方法の開発段階であり、標準化のためには複数の試験機関での確認が必要であると考えるので、現時点では、標準化に向けた道筋はそれほど明確ではないが、本研究成果は十分に波及効果が期待できる。標準化のために、試験方法を確定して、標準化のために対応を取るべきである。

(B 委員) OECD/WPMN の活動においての成果の公開やパイロットプロジェクトの推進等を通じて適切に行われている。

上記の活動等を通じて、国際標準化が図られ、ナノ材料に関する安全性評価・管理技術の確立による日本工業製品の国際競争力の強化に繋がると考えられる点は高く評価出来る。

ナノ材料のみならず、本プロジェクトで開発した推論方法は、その他の工業材料に対するリスク評価を行う場合の基盤的学術基盤となり、新たな課題が発生した場合の先行研究となる点も評価が高い。

(C 委員) OECD を中心に、ISO も含めて国際規格化に向けた対応が図られていると言える。また学術雑誌への投稿や学会や講演会での発表もされている。

(D 委員) 結果に達するには、まだ時間を要する。今後に期待する

(E 委員) OECD の WPMN 活動やテストガイドライン改定の動向に直結した取り組みが行われている。

【問題点・改善すべき点】

- (C委員) 国際規格化において主導権を握るためには国内学術雑誌や国内発表だけでなく、レベルの非常に高い国際学術雑誌や海外学会での発表をもっと積極的に行うべきではないか。韓国のように国際会議を開催して自前の見解を国際標準にする努力も必要ではないかと思われる。
- (D委員) 成果がまだ出ていないので、今後明らかにされるので、委員のコメントに対応しつつ進めるべき。
- (E委員) 国内向けに対応できる標準化や評価基準にむけたシナリオが見えにくい。

## 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

参加研究者や研究機関はこれまでの研究実績から考えて、我が国でも最も適した研究グループが関与しており、研究開発計画は妥当と考えられる。

同等性判断基準とそれを支える試験法の確立という研究課題が各グループにバランス良く適切に配分されている。

プロジェクトリーダーのもと、各研究グループが相互に成果や情報を共有しており、情報の発信とともに世界の動向を適切に把握しながら適切にプロジェクトを進めている。

また、ナノ材料の形状や表面の物理化学的特性に照準をあて研究を進めている点は高く評価できる。

一方、全体を統括する組織（その役割を担う機関）があった方が良いのではないかと思われた。

また、中間目標以後の材料や解決すべき課題の方針を明確化した方が良いと思われた。

資金・費用対効果については、中間段階であり判断は難しい面があるが、国際的にはかなり研究が進んでいると考えられるので、国際動向の把握にさらなる予算の投入を行ってもよいと思う。

### 【肯定的意見】

（A委員） 研究開発計画は妥当と考える。また、参加研究者／研究機関はこれまでの研究実績から考えて、我が国でも最も適した研究グループが関与している。例えば、ナノ材料のキャラクタリゼーションではAIST等を、吸入毒性ではバイオアッセイセンター等を起用している。各研究グループは有機的に連携していて情報交換も頻度高く実施している。成果の報告も適宜実施している。ただ、資金・費用対効果は、中間段階であり判断は難しい面がある。

（B委員） プロジェクトリーダーのもと、各プロジェクトグループに課題全体のミッションや課題遂行のロードマップを共有した適切な課題の割り当てがなされ、各グループが相互に成果や情報を共有しながら研究を適切に、着実に進めている点は、評価出来る。

また、研究成果の中間発表や本課題の意義等を幅広い場面で国民に伝える場を設けたりしている。

また、情報発信とともに世界の動向を適切に把握しながら適切にプロジェクトを進めている点は、高く評価出来る。

（C委員） 材料の形状や表面の物理化学的特性に照準をあて研究を進めることは、必

要とされているにもかかわらずこれまでわが国ではあまり行われてこなかったことである。研究計画、実施体制・運営、資金配分等問題がない。ナノ材料の普及を考えると費用対効果の非常に大きなプロジェクトである。また、CNT だけではなく材料の物理化学特性と安全性に照準を合わせた点は高く評価できる。

(D 委員) (1) \*・(2) \*・(3) \*は適切であった。(4) \*・(5) \*については、現状では評価できない。

\* 評価項目・評価基準 (1) 研究開発計画は適切かつ妥当か (2) 研究開発実施者の実施体制・運営は適切かつ妥当か (3) 資金配分は妥当か (4) 費用対効果等 (5) 変化への対応は妥当か

(E 委員) 同等性判断基準とそれを支える試験法の確立という関係を保つための研究要素がバランス良く配分されていると思われた。

#### 【問題点・改善すべき点】

(C 委員) 国際的にはかなり研究が進んでいると考えられるので、国際動向の把握にさらなる予算の投入を行ってもよいと思う。

(E 委員) 頻繁に行われる会議等で意思疎通が図られているが、全体を統括する組織（その役割を担う機関）があった方がよいのではないかと思われた。また、中間目以後の材料や解決すべき課題の方針を明確化した方がよいと思われた。

## 6. 総合評価

ナノマテリアルのリスク評価手法の開発に関して、最も重要な観点となる様々な物性情報と有害情報の関連性について、同等性の判断基準の作成や統一的な評価試験技術の確立をめざして、詳細なレベルまで検討が行われており、国際的観点からも利用価値の高い成果が得られると思われる。

物理化学的特性をパラメータに安全性の指標を提示するという研究は非常に少ない中、本プロジェクトの研究成果が、新しい素材の普及や、わが国産業の国際競争力の強化、雇用の創出等に貢献すると言える。本プロジェクトは、行政および産業発展に大いに寄与できる可能性が高いため、今後も積極的に推進して実施すべきと考える。

一方で、本プロジェクトは異分野連携という非常に困難な側面があるが、国際標準化に向けて、強いリーダーシップの下に事業をさらに推進すべきでないかと思う。

また、論文発表等による積極的な対応と共に、国内的な対応にも目を配る対応が望まれる。

### 【肯定的意見】

（A委員） 本研究は科学的な水準が高く、順調に進展しており、工業用ナノ材料の有害性を調べるための低コスト、簡易標準試験方法の提案、キャラクター化手法の確立、吸入毒性与気管内投与試験の比較、動態関連のパラメーター、基礎的研究等の重要な成果が得られている。また、本成果は、行政および産業発展に大いに寄与できる可能性が高いので、今後も積極的に推進して実施すべきと考える。

（B委員） プロジェクトの目標、目的の適切性や、その実現に向けたサブプロジェクトの計画やその進展状況から判断して、適切に事業が推進され、中間評価の成果からもより積極的に本研究プロジェクトは推進すべき課題であると判断できる。

（C委員） 化合物の化学的安全性（たとえばエタノールとメタノールの違い等）については様々な議論がなされ、利用方法について指針が示されてきた。しかし、化合物が同じでも、凝集状態や形状の変化（たとえば同じ炭素であってもフラーレンとCNTの違い等）をパラメータに安全性の指標を提示するという研究は非常に少なく、安全性の議論に大きな混乱を生じさせ、材料の普及を遅らせる原因となってきた。本事業が、新しい素材の普及が進みわが国産業の国際競争力の強化や雇用の創出等に貢献すると言える。

（D委員） 個々の研究は、期待通り進行している。

(E委員) ナノマテリアルのリスク評価手法の開発に関して、最も重要な観点となる様々な物性情報と有害情報の関連性について、同等性の判断基準の作成や統一的な評価試験技術の確立をめざして、詳細なレベルまで検討が行われており、国際的観点からも利用価値の高い成果が得られると思われる。

**【問題点・改善すべき点】**

(A委員) 特にないが、もう少し具体的な同等性を評価する項目、要素の提案があればと考えた。しかし、中間評価なので致し方ない面がある。

(C委員) 材料の安全性評価法の確立に関して世界的なリーダーシップをとり、国際標準化に向けて大きく関与する必要があると思われる。本プロジェクトは異分野連携という非常に困難な側面があり、強いリーダーシップの下に事業をさらに推進すべきでないかと思う。

(D委員) ナノ材料のうち、カーボンナノチューブについて、早急に研究を進める必要がある。

(E委員) 論文発表等による積極的な対応と共に、国内的な対応にも目を配る対応が望まれる。

## 7. 今後の研究開発の方向等に関する提言

○新規ナノ材料の安全性については、ナノ材料の評価をどのような優先順位と手法で進めるか、さらにどこを問題とするかについて取り組んでほしい。できればスーパーコンピュータ等によるシュミレーションで安全性が評価できるシステムを構築してほしい。

○生体にすでに利用されている材料をナノ形状にしたときの安全性について、試験を行い指標を出すことは可能であるか。

○定量化の困難なカーボン系材料の定量解析法の開発や、おそらく極微量であるものの体内に吸収された材料による蓄積性や慢性影響との関連性についても、初期的な知見でも良いので解析の検討対象に入れてほしい。

○同等性評価のために、二酸化チタン、酸化ニッケル、シリカに加えてより多くのナノ材料で、かつそれぞれの試料の幅広い物理化学的性状を持つ試料で検証することが望ましいと考える。

○金属の研究は早急に切り上げて、カーボンナノマテリアルの研究に集束すべき。

○基礎データとしてのナノ材料の物理化学特性の収集や他の機関と連帯して基礎情報の収集や公開（データベース化）を進めていただきたい。ただ、ここではやみくもに対象材料を増やす方向ではなく、限られた予算での有効な情報を集約するために実験計画法等の効果的な方法を踏まえた情報の収集に努めて欲しい。

○研究の一層の進展のために、他の省庁、例えば厚生労働省のナノマテリアル安全性研究班との知見や手法等の情報の共有を図るために、合同発表会を開催することが必須である。

○プロジェクトの成果について論文化を進め、開発した手法に関しての成果は、ホームページ・パンフレット等で公表してほしい。

○プロジェクト後半の研究では、工業用ナノ材料の同等性を考える上で、毒性発現機構の同等性の解明について検討を加えられると良いと考える。

○毒性学的同等性の概念は明快であるが、この結果をリスク評価にどのように利用するのか。細くかつ先の議論ではあるが、不純物含量（何パーセント）の上限と同等性の

関連をどうするのか。また、それぞれのナノ材料の NOAEL を考える際に同等性の結果をどのように反映するのか。さらに混合物の評価はどうするのかに対する研究が必要かも知れない。この面での考えを少し詰めて置いた方が良いと考える。

○上記に関連して、将来、同等性を評価する試料を選定する際に、どの試料をナノ材料とするのが問題になると考える。例えば、100nm 以下の 1 次粒子を 1%（粒子数比）含むものもナノ材料とするのか。つまり裾切り値が重要になると考えるので、この面で今後の研究で回答が得られればと考える。

○表面処理（親水性もしくは疎水性処理等）によって毒性が大きく異なると考えるので、同等性を考える場合に表面状態をどう評価するかの回答を得るための研究をさらに検討してはどうか。

○吸入毒性試験と気管内投与試験の有害性検出力はほぼ同等であることを証明するために予算の許す限り、多くの種類の工業用ナノ材料を用いて比較検証してほしい。また、欧州で検討されている短期吸入毒性試験（5 日間）と気管内投与試験の結果を比較検討することは重要と考え、短期吸入毒性試験の詳細が入手できるのであれば、早急にその有害性検出力を比較検討すべきと考える。

○今回、提案された気管内投与試験の手技が、再現性があり、多くの研究機関で実施して同じ結果を得ることができるかどうかを確認するために複数の試験機関での再試を早急の実施して欲しい。また、その際に BALF 分析項目の国際的な合意を図られることを期待する。

○OECD との関連において、BALF で肺炎症をきちんとモニターできるか、病理像・サイトカインアレイ解析も含めて確認する必要がある。

○今回は主に肺毒性を中心とした検討であるが、有害性の同等性を考える場合は、遺伝毒性、生殖毒性での同等性評価をどうするかを考えておく必要があると考える。

#### 【各委員の提言】

（A 委員）

工業用ナノ材料の安全性評価の観点からのナノ材料のグルーピング、同等性の考え方は、新規ナノ材料の開発促進、企業の国際競争力強化につながり重要な考え方と思う。また、ナノ材料による有害性から国民を守る行政的な側面から大変重要であると考え

る。そこで、参考までに、同等性（グルーピング）を評価する観点から今後の研究開発に対してコメントをしたい。

1. ナノ材料の同等性の判断のための要素を最終的に何にするかは難しい議論になると予測する。物理化学的性状を含む数値パラメーターからだけで同等性を予測できる要素を抽出するためには出来る限りより多くのナノ材料を用いて検証することが望ましいと考える。それ故に同等性評価のために、二酸化チタン、酸化ニッケル、シリカに加えてより多くのナノ材料で、かつそれぞれの試料の幅広い物理化学的性状を持つ試料で検証することが望ましいと考える。

2. 工業用ナノ材料の同等性を考える場合は、今後、その毒性発現機構の同等性の説明が重要になると考える。即ち、有害性事象が類似していても、その有害性のメカニズムが同じでなければ同等であるという議論は受け入れにくい場合があると予測する。後半の研究では、この面での検討を加えられると良いと考える。

3. 毒性学的同等性の概念は明快であるが、この結果をリスク評価にどのように利用するのか。細くかつ先の議論ではあるが、不純物含量（何パーセント）の上限と同等性の関連をどうするのか。また、それぞれのナノ材料のNOAELを考える際に同等性の結果をどのように反映するのか。さらに混合物の評価はどうするのかに対する研究が必要かも知れない。この面での考えを少し詰めて置いた方が良いと考える。

4. 上記に関連して、将来、同等性を評価する試料を選定する際に、どの試料をナノ材料とするのが問題になると考える。例えば、100nm以下の1次粒子を1%（粒子数比）含むものもナノ材料とするのか。つまり裾切り値が重要になると考えるので、この面で今後の研究で回答が得られればと考える。

5. 本試験（二酸化チタン）でナノ材料の表面状態／表面処理によって毒性は異なる可能性がある結果が得られた。他の文献からも同様な結果が得られているので、表面処理（親水性もしくは疎水性処理等）によって毒性が大きく異なると思うので、同等性を考える場合に表面状態をどう評価するかの回答を得るための研究をさらに検討してはどうか。

6. 吸入毒性試験と気管内投与試験の有害性検出力はほぼ同等であることを証明するために予算の許す限り、多くの種類の工業用ナノ材料を用いて比較検証してほしい。また、欧州で検討されている短期吸入毒性試験（5日間）と気管内投与試験の結果を比較検討することは重要と考え、短期吸入毒性試験の詳細が入手できるのであれば、早急にその有害性検出力を比較検討すべきと考える。

7. 今回、提案された気管内投与試験の手技が、再現性があり、多くの研究機関で実施して同じ結果を得ることができるかどうかを確認するために複数の試験機関での再試を早急に実施して欲しい。また、その際にBALF分析項目の国際的な合意を図られることを期待する。

8. 今回は主に肺毒性を中心とした検討であるが、有害性の同等性を考える場合は、

遺伝毒性、生殖毒性での同等性評価をどうするかを考えておく必要があると考える。

（B委員）

適切に研究開発はなされている。

本プロジェクトのさらなる発展に期待する意味でのコメントとしては、予算や現時点で存在する材料の限界のために、中間評価時点やプロジェクトの全期間で対象となる材料が限られていることは納得できるが、国プロとしての先導性の観点からは、より基礎データとしてのナノ材料の物理化学特性の収集や他の機関と連帯して基礎情報の収集や公開（データベース化）を進めていただきたい。ただ、ここではやみくもに対象材料を増やす方向ではなく、限られた予算での有効な情報を集約するために実験計画法等の効果的な方法を踏まえた情報の収集に努めて欲しい。

（C委員）

1. 新規ナノ材料の安全性

今後も様々なナノ材料が創製され、また実用化も進むものと考えられます。従って次々に生み出されるナノ材料の評価をどのような優先順位と手法で進めるか、さらにどこを問題とするかについて取り組んでほしい。できればスーパーコンピュータ等によるシミュレーションで安全性が評価できるシステムを構築してほしい。

2. 生体にすでに利用されている材料にていてナノ形状にしたときの安全性

これは一種のモデル実験に属すると思います。PMMAのように従前から生体に埋め込んで安全性が確立されている材料に関して、ナノオーダーの微粒子状や繊維状等様々な形状をした物質を創製することは可能であるので、これらの材料を基に安全性について試験を行い指標を出すことは可能でしょうか。

（D委員）

1. 金属の研究は早急に切り上げて、カーボンナノマテリアルの研究に集束すべき。

2. 研究の一層の進展のために、他の省庁、例えば厚労省のナノマテリアル安全性研究班との知見や手法等の情報の共有を図るために、合同発表会を開催することが必須である。

3. 気管内投与方法については実際面で結果が得られているので、これを社会に還元するように努める。

4. OECD との関連において、BALF で肺炎症をきちんとモニターできるか、病理像・サイトカインアレイ解析も含めて確認する必要がある。

5. 成果の論文化を進める。手法に関しての成果は、ホームページ・パンフレット等で公表する。

（E委員）

検出法開発としては、チャレンジングであるが、定量化の困難なカーボン系材料の定量解析法の開発や、おそらく極微量であるものの体内に吸収された材料による蓄積性や慢性影響との関連性についても、初期的な知見でも良いので解析の検討対象に入れていただければと思います。

## 第 4 章 評点法による評点結果

## 第4章 評点法による評点結果

「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」に係るプロジェクト評価の実施に併せて、以下に基づき、本評価検討会委員による「評点法による評価」を実施した。その結果は「3. 評点結果」のとおりである。

### 1. 趣 旨

評点法による評価については、産業技術審議会評価部会の下で平成 11 年度に評価を行った研究開発事業（39 プロジェクト）について「試行」を行い、本格的導入の是非について評価部会において検討を行ってきたところである。その結果、第 9 回評価部会（平成 12 年 5 月 12 日開催）において、評価手法としての評点法について、

(1) 数値での提示は評価結果の全体的傾向の把握に有効である、

(2) 個々のプロジェクト毎に評価者は異なっても相対評価はある程度可能である、との判断がなされ、これを受けて今後のプロジェクト評価において評点法による評価を行っていくことが確認されている。

また、平成 21 年 3 月 31 日に改定された「経済産業省技術評価指針」においても、プロジェクト評価の実施に当たって、評点法の活用による評価の定量化を行うことが規定されている。

これらを踏まえ、プロジェクトの中間・事後評価においては、

(1) 評価結果をできる限りわかりやすく提示すること、

(2) プロジェクト間の相対評価がある程度可能となるようにすること、

を目的として、評価委員全員による評点法による評価を実施することとする。

本評点法は、各評価委員の概括的な判断に基づき点数による評価を行うもので、評価報告書を取りまとめる際の議論の参考に供するとともに、それ自体評価報告書を補足する資料とする。また、評点法は研究開発制度評価にも活用する。

### 2. 評価方法

- ・各項目ごとに4段階（A（優）、B（良）、C（可）、D（不可）〈a，b，c，dも同様〉）で評価する。
- ・4段階はそれぞれ、A（a）＝3点、B（b）＝2点、C（c）＝1点、D（d）＝0点に該当する。
- ・評価シートの記入に際しては、評価シートの《判定基準》に示された基準を参照し、該当と思われる段階に○を付ける。
- ・大項目（A，B，C，D）及び小項目（a，b，c，d）は、それぞれ別に評

点を付ける。

- ・ 総合評価は、各項目の評点とは別に、プロジェクト全体に総合点を付ける。

### 3. 評点結果

#### 評点法による評点結果

(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)

|                                | 評点   | A<br>委員 | B<br>委員 | C<br>委員 | D<br>委員 | E<br>委員 |
|--------------------------------|------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性           | 2.80 | 3       | 3       | 3       | 3       | 2       |
| 2. 研究開発等の目標の妥当性                | 2.60 | 3       | 3       | 3       | 2       | 2       |
| 3. 成果、目標の達成度の妥当性               | 2.00 | 3       | 2       | 2       | 1       | 2       |
| 4. 標準化等のシナリオ、波及効果の妥当性          | 2.40 | 3       | 3       | 2       | 2       | 2       |
| 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性 | 2.40 | 2       | 3       | 3       | 2       | 2       |
| 6. 総合評価                        | 2.60 | 3       | 3       | 3       | 2       | 2       |

