

第1回ナノ材料の安全・安心確保のための
国際先導的安全性評価技術の開発
研究開発プロジェクト 終了時評価検討会
資料5 前置き

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

プロジェクト概要

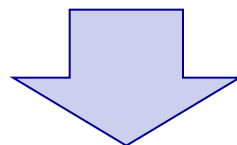
平成28年9月28日

プロジェクトの背景

ナノ材料は、サイズが小さいゆえに、その有害性が懸念されているが、有害性に影響する物理化学特性が、大きさ、形、表面処理、等々のどれなのかが明らかになっていない。

また、ナノ材料は同じ化学組成であっても、物理化学特性の違いにより多数の種類がある。

個々の材料に高額な吸入暴露試験（ナノ材料のエアロゾルを動物に吸入させて影響を観察する）を行うことは、コスト的に困難であるのみならず、国内には実施可能な試験機関が極めて限られている。



効率的な有害性評価技術の構築と、それを支援するための基盤技術を開発することが必要である。→ 本事業の目標

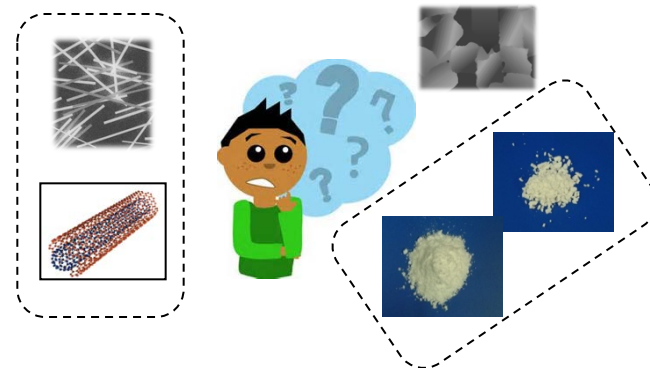
プロジェクトの目標と研究開発項目

目標：多様なナノ材料に対する効率的な有害性評価技術の構築

「同等性判断基準」の構築

有害性が変わらないと考えるとよい物理化学特性の変化の範囲を規定するもの。
有害性評価済みのナノ材料と同等と見なせるかを判断する。

----- 研究開発項目①



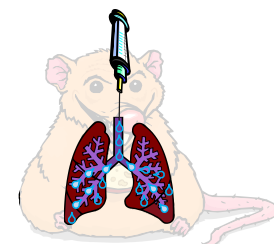
「気管内投与試験方法」の構築

ナノ材料のエアロゾルを動物に吸入暴露させる代わりに、分散液を気管に投与する試験方法。
スクリーニング評価としての位置付け。

----- 研究開発項目②



吸入暴露試験



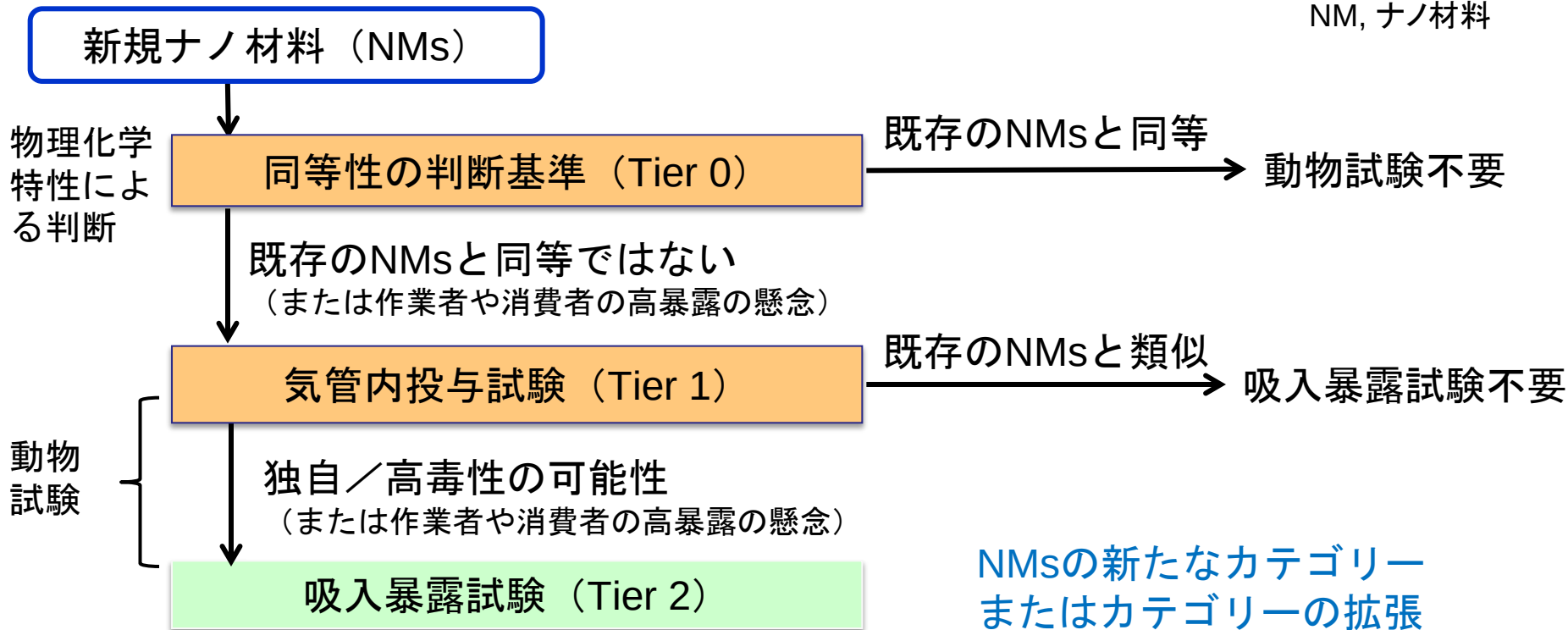
気管内投与試験

目標：有害性試験・評価のための基盤技術の開発 ----- 研究開発項目③

ナノ材料の体内分布と生体反応分布の定量化と
数理モデル化の技術、培養肺胞モデル等

効率的な有害性評価：段階的アプローチの導入

NM, ナノ材料

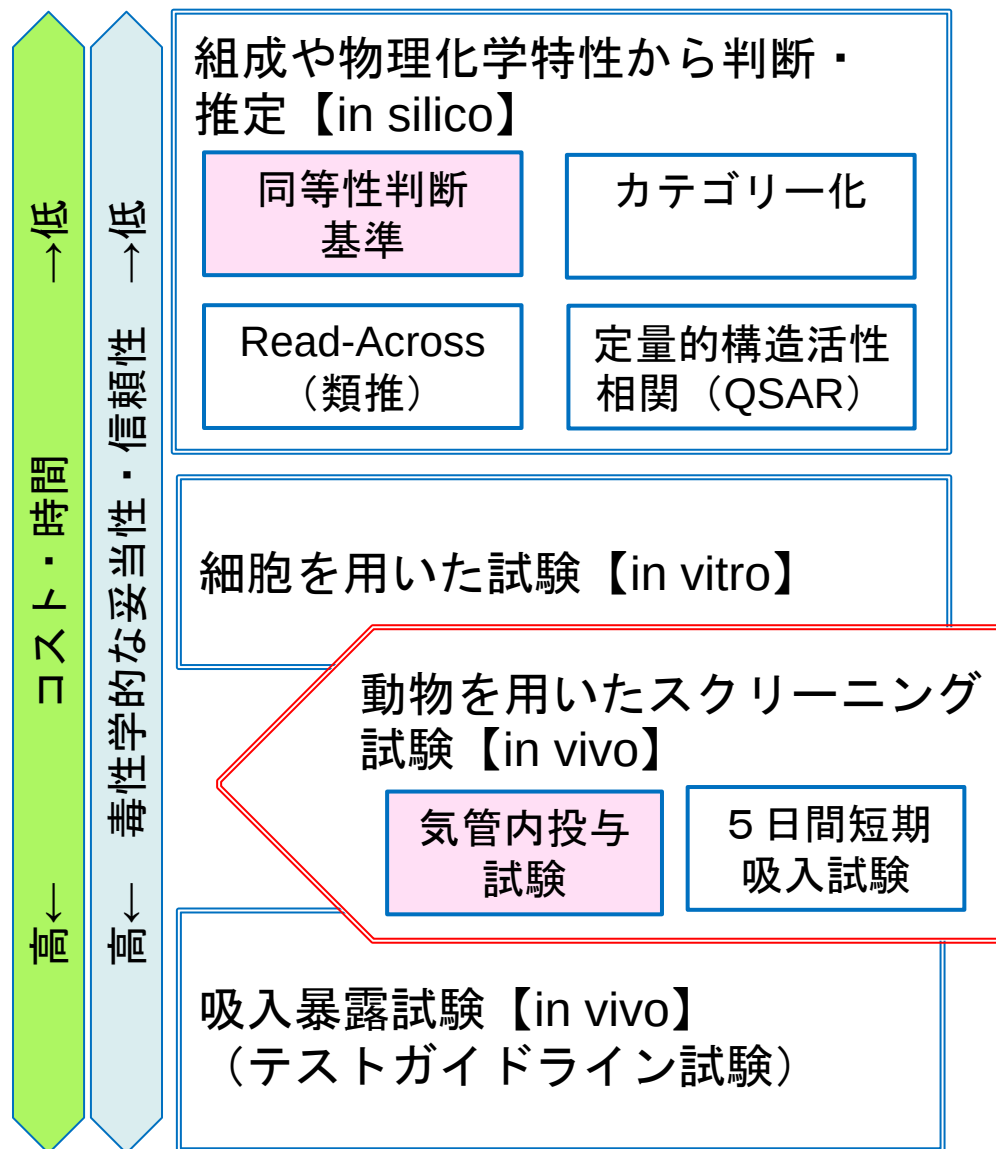


現在最も懸念される暴露経路である吸入経路の暴露を対象とした。

また、最近のOECDにおけるテストガイドラインでの議論に準じて、下記の2点に重点を置いて評価した。

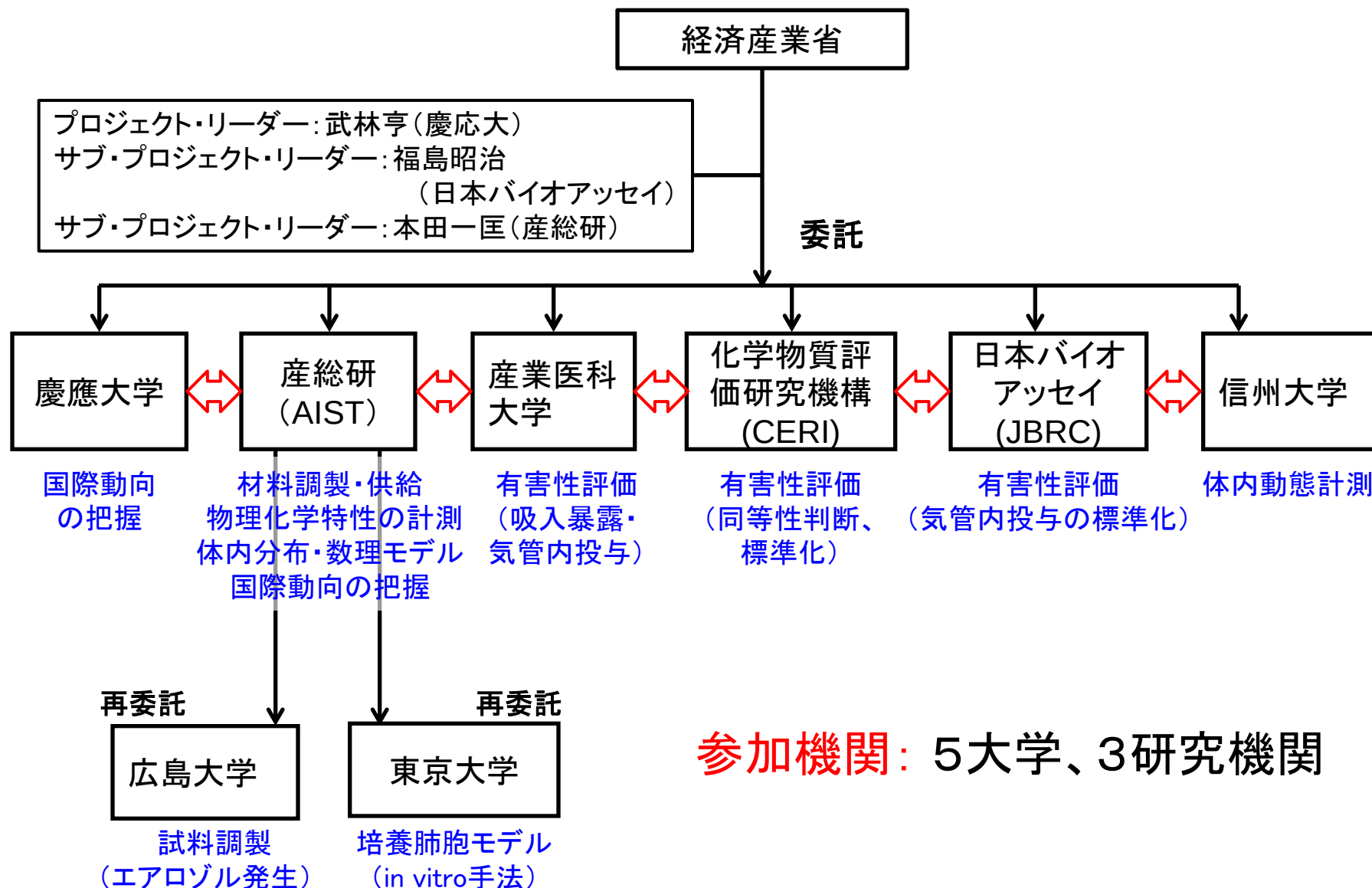
- ・ 肺での炎症反応の観察：BALF（気管支肺胞洗浄液）検査と病理組織検査による
- ・ 肺を中心とした体内動態（肺中残留量の経時変化等）の観察

「同等性判断基準」と「気管内投与試験」⁵ の技術的位置付け



- ・ 毒性学的に信頼性が高い吸入暴露試験を使いたいが高コストの上、施設が日本に極めて少ない
- ・ 多様なナノ材料に対応するためにはin silico手法の活用による効率化が不可欠
- ・ しかし現在のところ、有害性推定が可能なQSARの構築は困難
 - 経験論的に類似ナノ材料を一括りで評価する「**同等性**」の考え方を提案した
- ・ 最近、関連する概念である「カテゴリー化」「Read-Across」の議論が活発化しているが、先駆けてその構築に取り組んだ
- ・ in vitro試験は機序の検討や社内的な材料比較ができるが、行政判断に必要な病理学的ふるい分けは困難
 - 動物を用いたスクリーニング試験の活用が必要
- ・ 欧州で推進される「5日間短期吸入試験」に比べ、「**気管内投与試験**」は費用、設備の点で優れている

研究開発の実施・マネジメント体制等



個別要素技術（担当機関）の連携

	① 同等性判断基準 の構築	② 気管内投与試験の構築	
		吸入暴露試験との比較検討	試験方法の標準化
試料 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ーゼーション（AIST）		
		②(c) エアロゾルの安定発生手 法の構築（広島大）	
		②(d) エアロゾル液相捕集手法 の構築（AIST）	
動物 試験	①(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（CERI）	②(a) 吸入暴露試験と気管内投 与試験の比較検討（産医大）	②(b-1) 手技の標準化に関 する検討（CERI）
			②(b-2) 単回投与と複数回投 与の比較検討（JBRC）
③ 基盤 技術	体内動態の観察		
	③(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（AIST）	③(a-2) PEAPOD の体内動態計測技術 開発（信州大）	動態モデルの構築
		③(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（AIST）	③(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 （東京大）
成果 発信	国際動向の把握（慶応大、AIST）		

被験ナノ材料の選択

- ・市販のもの（入手可能性、現実の反映、社会的な関心）
- ・不活性なもの & 有害性のあるもの
- ・既往研究の知見が利用できそうなもの
- ・検出が容易なもの（金属、金属酸化物が有利、炭素系は難しい）
- ・多様なサイズ、形状のものが入手可能なもの（←同等性判断基準構築）

同等性判断基準の構築

合計20材料：二酸化チタン7種、酸化ニッケル4種、二酸化ケイ素9種

吸入暴露試験と気管内投与試験の比較

合計4材料：二酸化チタン、酸化亜鉛、二酸化セリウム、酸化ニッケル
（一部の開発開発項目では、CNTカーボンナノチューブも対象とした）

キャラクターゼーション※項目

※ ナノ材料の物理化学特性を計測すること

- ・ OECD WPMN（ナノ材料作業部会）、ISO/TC229（ナノテクノロジー）でのキャラクターゼーション項目に基づく。

1 次粒子径、2 次粒子径、比表面積、表面分析、ゼータ電位、等電位点等

外部有識者からのアドバイスを柔軟に反映

開発推進委員会を、年間1回、事業期間中に合計5回開催した。

また、各委員には、それぞれの専門分野に関する講演をいただいた。

→最新の研究動向の把握。より緊密なコミュニケーション。

委員（五十音順、敬称略）

神谷 秀博	東京農工大学 大学院工学研究院（H23-27年度）
菅野 純	国立医薬品食品衛生研究所（H23-27年度。H27年度は委員長代理）
白井 智之	名古屋市総合リハビリテーションセンター（H23-27年度。H27年度は委員長）
堤 康央	大阪大学 薬学研究科長・薬学部長（H25-27年度）
林 正秀	ナノテクノロジービジネス推進協議会（H23-24年度）
安井 至	製品評価技術基盤機構（H23-26年度。委員長）
平野 靖史郎	国立環境研究所（H25-27年度）
米田 稔	京都大学 工学研究科（H23-27年度）

外部有識者からの課題共通的な指摘事項への対応

- ・カーボンナノチューブを用いた試験の実施

→ 気管内投与の手技の標準化（投与回数）での被験試料とした。

- ・外部専門家による病理ピアレビューの実施

→ 病理組織所見の用語には機関による差異が見られたが、判断はいずれも適切であることが確認された。

個別要素技術開発の成果

- I. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果
- II. 気管内投与試験実施による成果
- III. ナノ材料の体内動態の観察と数理モデル化に関する成果
- IV. 研究成果のOECD等への展開

個別要素技術開発の成果

- I. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果
 - 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
 - ②(b-1) 手技の標準化に関する検討
 - ②(b-2) 単回投与と複数回投与の比較検討
- II. 気管内投与試験実施による成果
- III. ナノ材料の体内動態の観察と数理モデル化に関する成果
- IV. 研究成果のOECD等への展開

- ① : 「同等性判断基準」の構築
- ② : 「気管内投与試験方法」の構築
- ③ : 基盤技術の開発

成果のアピールポイント

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)

標準的な試料調製手順を確立

原料・溶媒 の選択

- 市販品試薬品質
- 必要に応じて粉碎や分級
- エンドトキシンフリー純水溶媒

分散液 調製

- 超音波分散＋遠心分離で洗浄
- 超音波分散＋攪拌で分散処理
- 遠心分離で粗大凝集粒子除去

粒径分布 濃度測定

- 動的光散乱法で2次粒子径分布測定
- 乾燥重量測定で実濃度計測

技術解説書の作成

酸化チタン7種＋酸化ケイ素9種
＋酸化ニッケル5種
＋酸化セリウム・酸化亜鉛各1種
＝計23種の試料

試料のキャラクタリゼーション

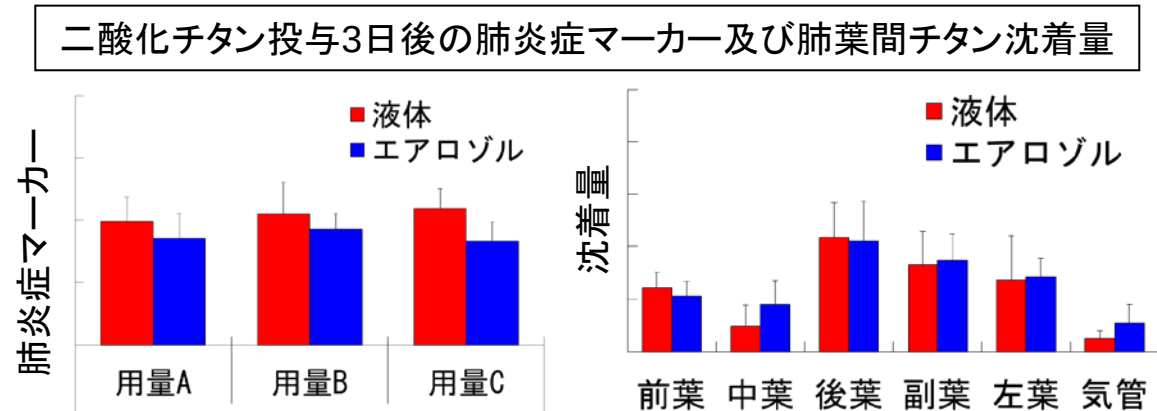
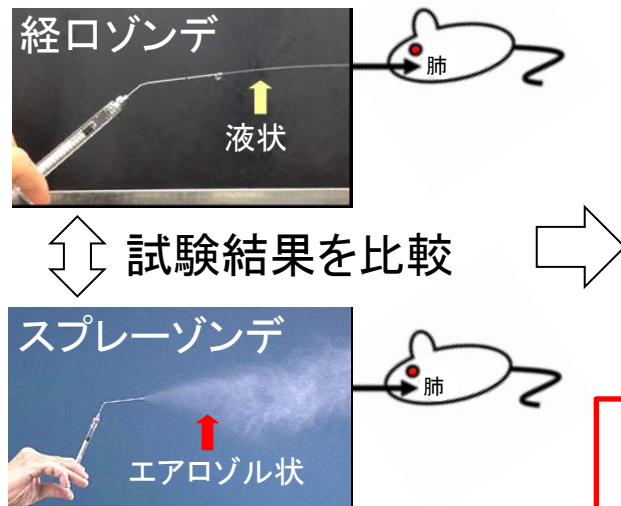
測定項目	測定内容・情報
不純物分析	分散剤等の不純物確認
構造解析	結晶型の確認、結晶度評価
1次粒子径	電子顕微鏡観察像から基本粒子の粒径分布を測定
2次粒子径	液体中の凝集粒子の粒径分布を測定。
ゼータ電位	液体中凝集粒子の帯電電荷の値。 分散安定性の目安
等電位点	液の分散性が最も不安定(ゼータ電位＝ゼロ)になるpH
比表面積	試料の1g当たりの表面積(球形仮定での一次粒子径換算)
表面分析	試料表面の元素組成と価数情報

成果のアピールポイント

②(b-1) 手技の標準化に関する検討 (CERI)

課題: 気管内投与試験のガイドラインは未整備であり、研究者によって手技が異なる。
 解決策: 試験成績に影響しない試験条件の範囲等を明らかにし、手順書を作成する。

検討の一例: 投与器具の違い



肺炎症及び沈着量ともに投与器具の違いによる影響はない
 ⇒ **どちらの器具も同等** (T. Kobayashi et al, under review)

その他の検討例

- ・投与液量の違い ⇒ **0.5~2.0 mL/kgの範囲であれば同等** (T. Kobayashi et al, under review)
- ・解剖時麻酔の違い ⇒ **一部の麻酔薬の使用は推奨されない** (Y. Tsubokura et al, 2016)

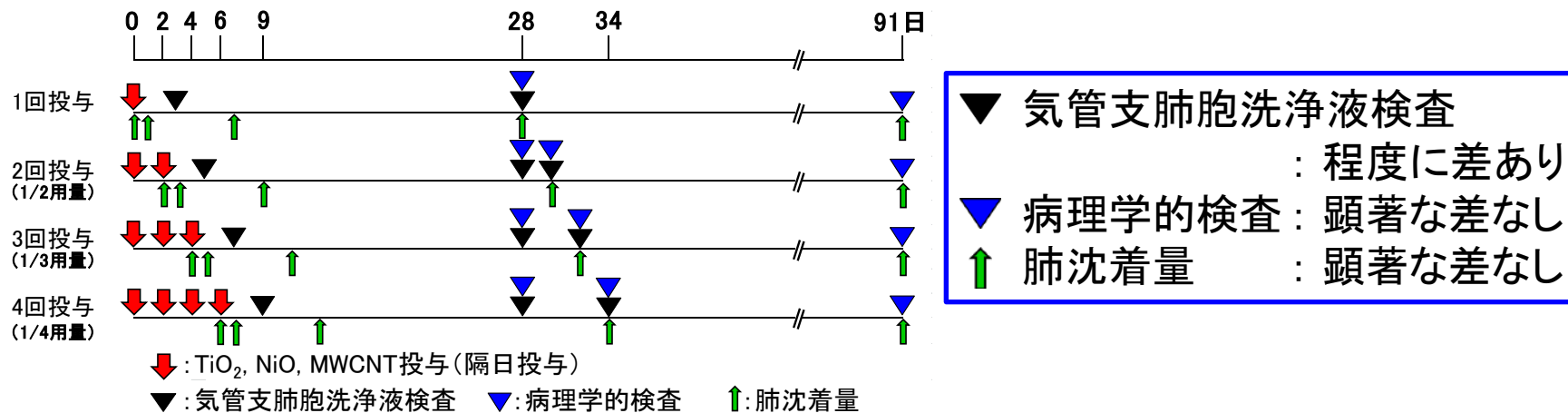
「ラットを用いたナノ材料の気管内投与試験の標準的手順書(試案)」を作成・公開
 ⇒ ナノ材料の肺有害性評価のための標準的なスクリーニング試験として普及に貢献

成果のアピールポイント

②(b-2) 単回投与と複数回投与の比較検討（JBRC：日本バイオアッセイ研究センター）

気管内投与における投与回数が毒性評価に影響を及ぼすか

総投与量が同じで、投与回数を1回から4回までの気管内投与を実施し、標準的手法として適切な投与回数を検討
(二酸化チタン、酸化ニッケル、多層カーボンナノチューブの3材料を用いる)



- 反応の程度は3材料によって差がみられたが、反応の質的変化においては同じ
⇒ いずれの投与回数においても同じ毒性影響をとらえられる
- 実験デザインの煩雑さを考慮
⇒ スクリーニング試験としての気管内投与の回数は、単回投与が最適である
- 複数回投与による動物への負荷
⇒ 動物福祉の観点から単回投与を推奨する

個別要素技術開発の成果

- I. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果
- II. 気管内投与試験実施による成果
 - ①(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
 - ②(a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討
 - ②(c) エアロゾルの安定発生手法の構築
 - ②(d) エアロゾル液相捕集手法の構築
- III. ナノ材料の体内動態の観察と数理モデル化に関する成果
- IV. 研究成果のOECD等への展開

- ① : 「同等性判断基準」の構築
- ② : 「気管内投与試験方法」の構築
- ③ : 基盤技術の開発

成果のアピールポイント

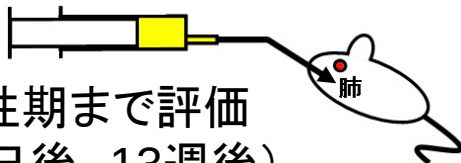
①(a) 気管内投与試験によるナノ材料の相互比較による同等性判断基準の構築 (CERI)

課題: 多種多様なナノ材料についてすべて試験データを取得するのは非現実的である
 解決策: 粒子サイズ、形状、表面処理等の物理化学的特性が異なる材料で試験を実施し、肺有害性が同等とみなすことができる基準(同等性判断基準)を構築する

物理化学的特性が異なるナノ材料について気管内投与試験を実施 ⇒ 結果を比較

[試験概要]

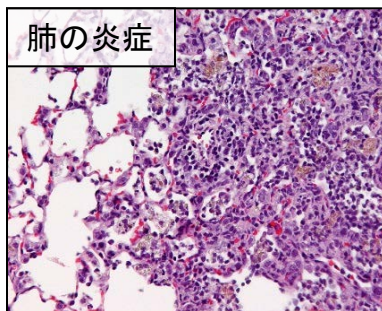
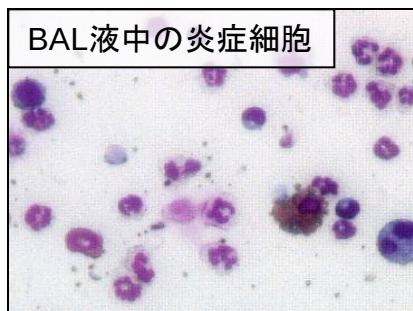
急性期～亜慢性期まで評価
 (投与3日後、28日後、13週後)



[検討材料]

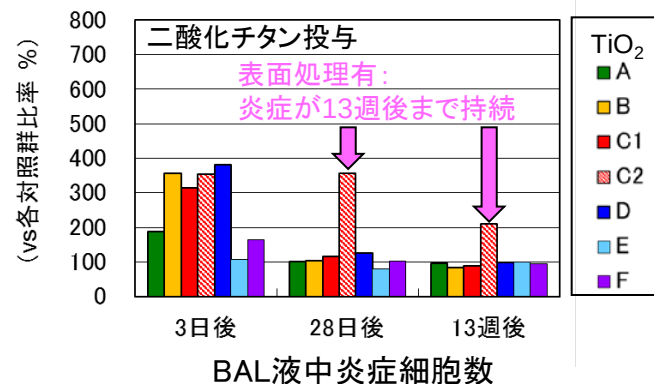
二酸化チタン 7種類 酸化ニッケル 4種類
 二酸化ケイ素 9種類

[肺炎症をエンドポイントとした有害性検査]



二酸化チタン投与 3日後

[物性の違いによる相互比較]

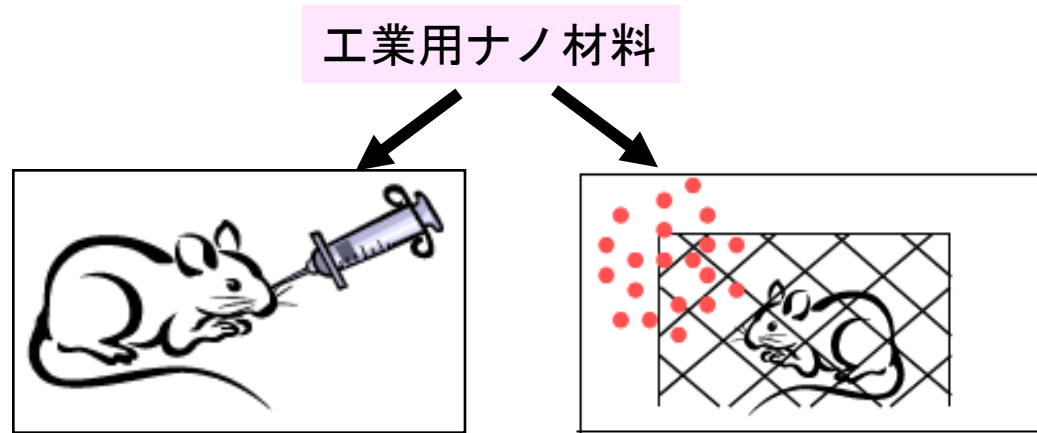


成果の一例: 二酸化チタンは、粒子サイズ及び形状によらず、表面処理の有無が肺有害性に影響する(N. Hashizume et al., 2016)

「ナノ材料の同等性判断基準」を作成

成果のアピールポイント

②(a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討（産医大）



同一の工業用ナノ材料を用いて吸入暴露試験と気管内投与試験を行い、肺炎症をエンドポイントとして両試験結果の類似性と相違性を調べた。この結果、両試験のナノ材料の肺毒性評価が類似する傾向にあったので、気管内投与試験が工業用ナノ材料の有害性スクリーニング試験として有用性であることが示唆された。

これらの知見は、Nanotoxicology, J. Nanopart Res, Int J Mol Sci, Antioxidants等の国際誌に掲載された。

技術解説書では、両試験の条件や有害性の評価方法を示しており、今後気管内投与試験、吸入暴露試験を行う検査・研究機関の一助となる。

ナノ材料を用いて気管内投与試験と吸入暴露試験の反応性を評価した最初の論文である。

成果のアピールポイント

②(c) エアロゾルの安定発生手法の構築（広島大）

吸入暴露試験に適したエアロゾル試料の発生・供給手法の開発を行った。

噴霧乾燥法

改良

迅速蒸発法（質量濃度向上）

液滴破碎法（非凝集エアロゾル粒子の発生）

工業製ナノ粒子
(NiO、TiO₂、CeO₂、ZnO)

>10 mg/m³ & ~100 nmの
エアロゾル発生

1日6時間、20日間の
吸入暴露試験の実施

エアロゾル粒子の性状と懸濁液中のナノ材料の性状との関係を検討

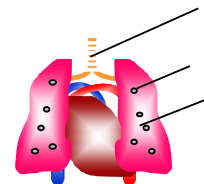
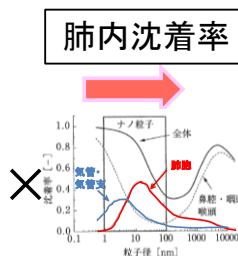
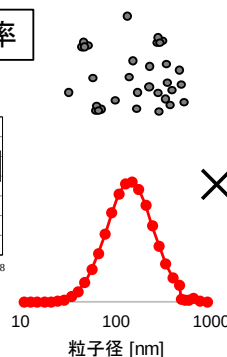
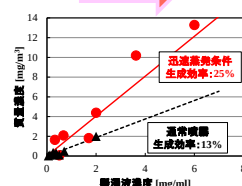
懸濁液

エアロゾル粒子

肺内沈着

エアロゾル生成効率

肺内沈着率



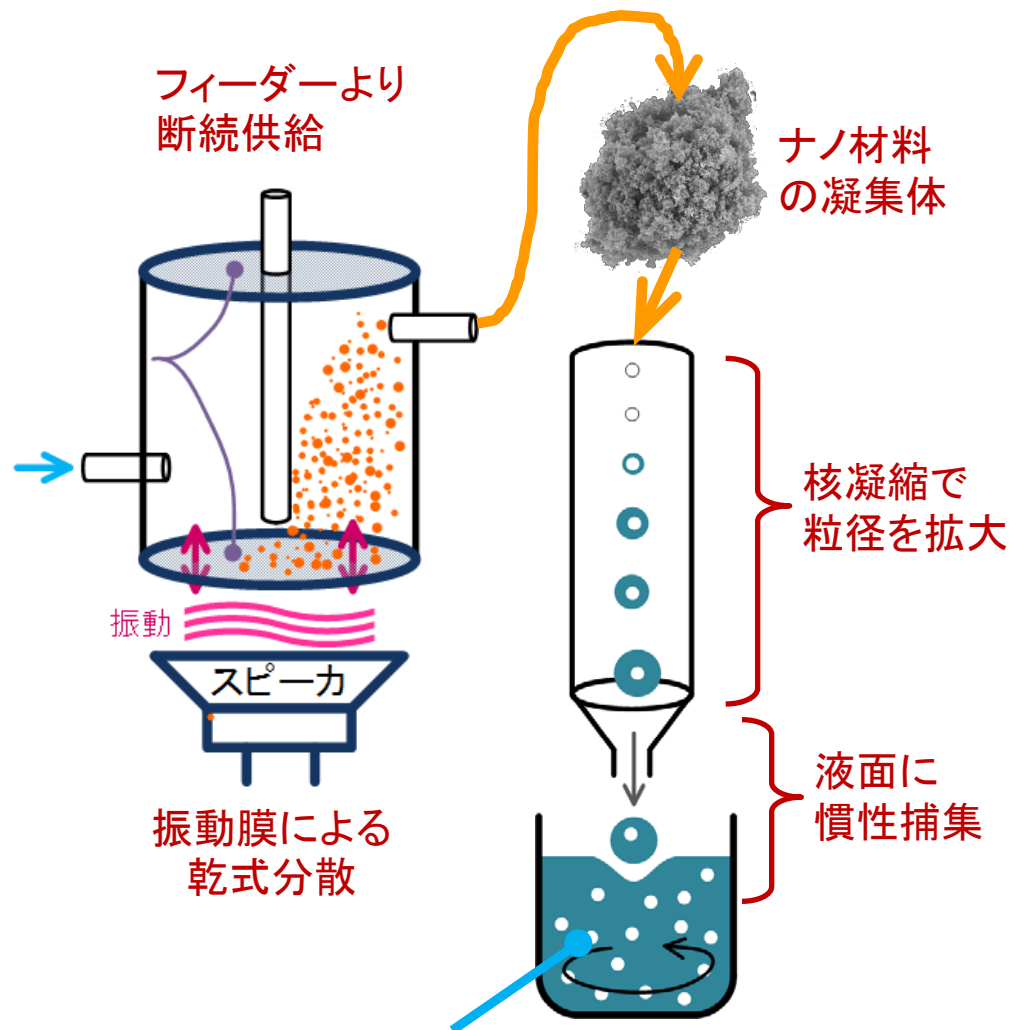
技術解説書

対象:吸入暴露試験の実施を
検討する機関

ナノ粒子全般に適用可能な
エアロゾル発生装置の概要
と操作方法を、実施例とと
もに説明

成果のアピールポイント

②(d) エアロゾル液相捕集手法の構築 (AIST)

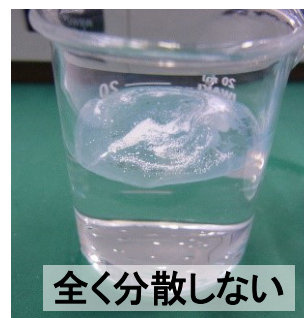


気中ナノ粒子を液中に捕集することで、分散剤を
含まないナノ材料懸濁液を作製する新技術を開発
(特願: 2015-199618)

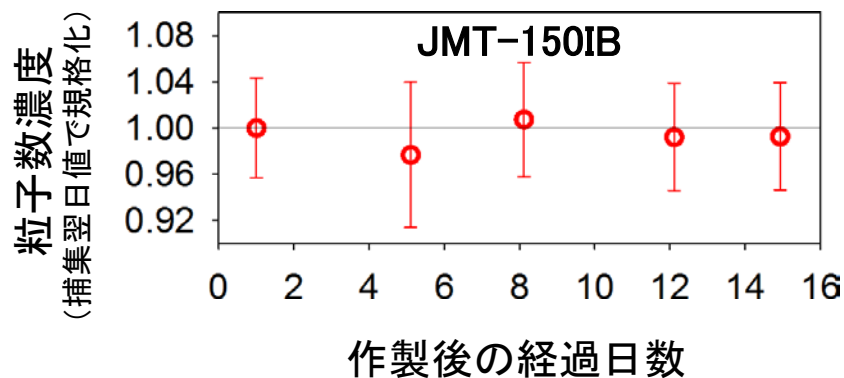
分散困難材料への 適用可能性の実証

強疎水性表面修飾二酸化チタン テイカ JMT-150IB

原粉体



本手法で作製



これまで困難であった強疎水性粉体
が安定に分散した、分散剤を含まない
懸濁液の作製に初めて成功

個別要素技術開発の成果

- I. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果
- II. 気管内投与試験実施による成果
- III. ナノ材料の体内動態の観察と数理モデル化に関する成果
 - ③(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
 - ③(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
 - ③(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
 - ③(a-2) PEAPODの体内動態計測技術開発
- IV. 研究成果のOECD等への展開

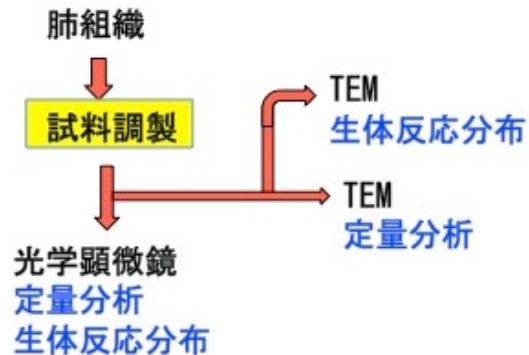
- ① : 「同等性判断基準」の構築
- ② : 「気管内投与試験方法」の構築
- ③ : 基盤技術の開発

成果のアピールポイント

③(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 (AIST)

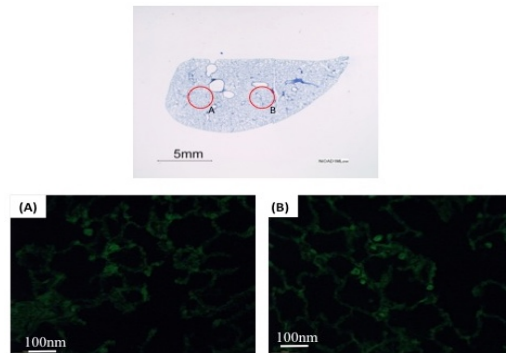
従来技術； 光学顕微鏡用試料調整 → ホルマリン固定&パラフィン包埋
電子顕微鏡用試料調整 → グルタルアルデヒド固定&エポキシ包埋

課題； 光学顕微鏡観察と電子顕微鏡観察の両者に適用可能な試料調整法の開発

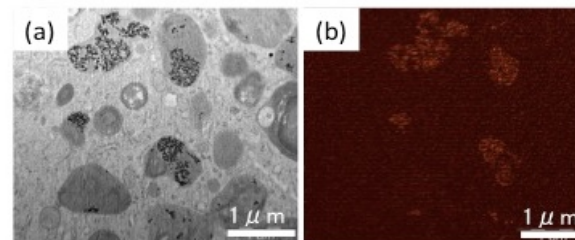


開発のポイント

- ・ 袋状の柔らかい臓器である肺全体を薄切化
- ・ 電子顕微鏡観察のために組織の微細構造を保持する固定法
- ・ 生体反応分布の可視化のため抗原抗体反応を失活させないプロセス



生体反応のマッピング



ナノ材料分布のマッピング

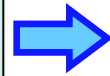
技術解説書の作成

成果のアピールポイント

③(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 (AIST)

動物試験

(投与⇒飼育⇒解剖)



臓器分析

(前処理⇒分析)

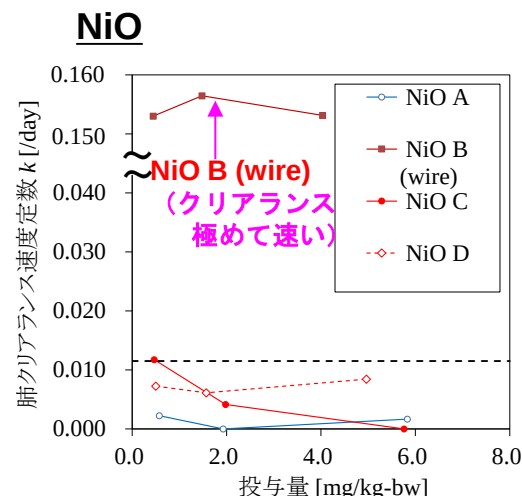
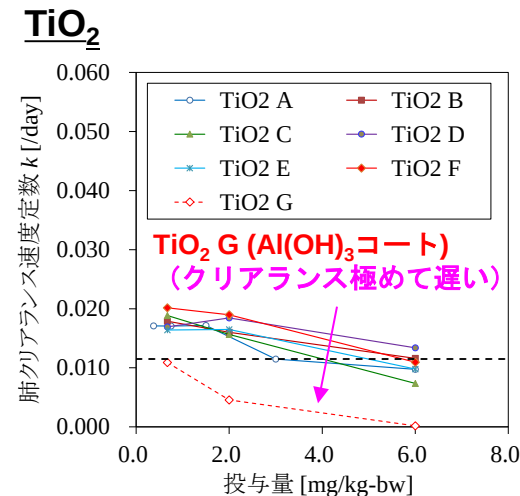


体内動態解析

(クリアランスと動態のモデル化)

気管内投与後の肺クリアランスと肺外への移行について、ナノ材料による違いを評価

- ・ TiO_2 (7種)、 NiO (4種)、 SiO_2 (9種)のナノ材料
- ・ 臓器中ナノ材料の定量と数理モデル解析による肺クリアランス速度定数 等の算出

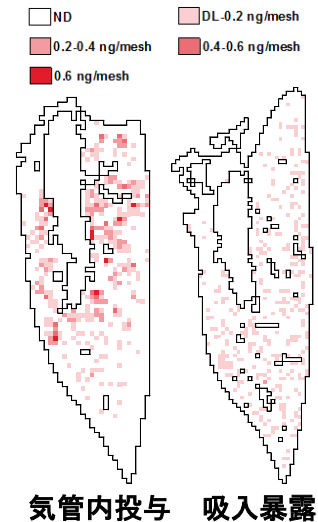


補足
試験

静脈注射試験 (臓器間分配の把握)
溶解性試験 (酸化ニッケルについて)

肺局所での用量反応関係进行评估

肺中ナノ材料分布
肺組織切片のXRF
(蛍光エックス線)
分析による：右図



肺炎症分布
肺組織切片の免疫染色による

技術解説書「ナノ材料の体内動態の評価と数理モデル化」の公開

内容：評価の流れ、留意点、基礎情報、プロジェクトでの実施例、既往研究

対象：体内動態を評価・解析したい
行政・企業・研究者

査読付英文誌 6報、学会発表等 12件

成果のアピールポイント

③(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（東京大）

●実肺胞内を模した 共培養in vitro系を構築

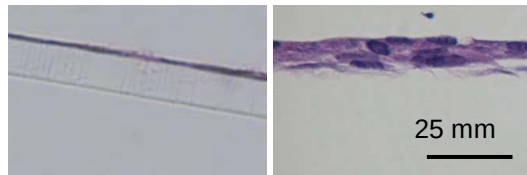
- ・マクロファージ+肺胞上皮
- ・ヒト株細胞とラット初代培養
- ＊初代培養では例がない。

●毒性：マクロファージ貪食による毒性低減を観測

●透過：コンパートメントモデルでの記述に成功

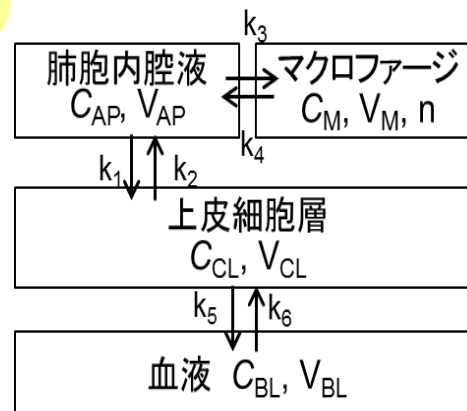
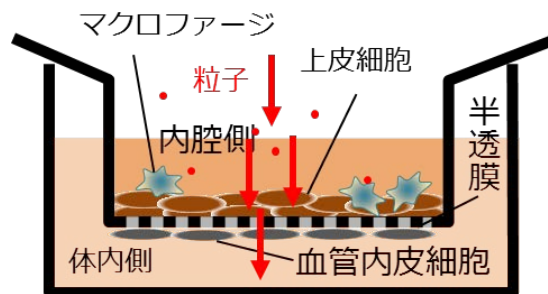
→モデルを用いた個体での外挿手法を提案

＊詳細な検証が必要だが、初の試み

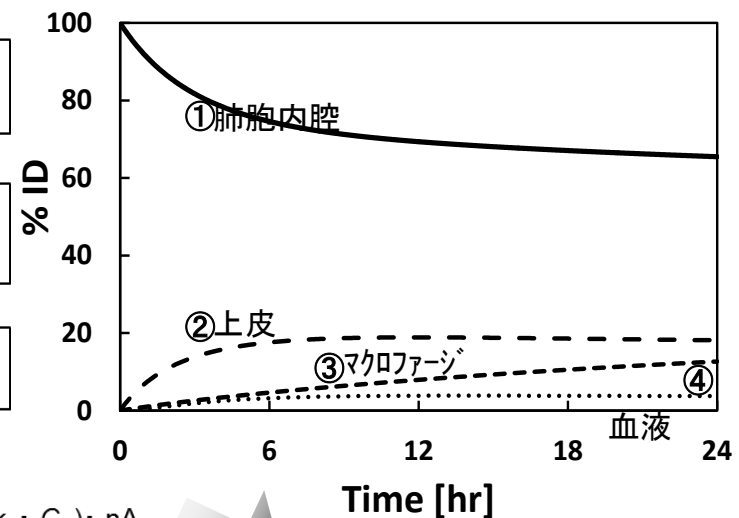


ラット初代I型様
(約2 mm厚)

ヒトA549
(約10 mm厚)



1. $V_{AP} \cdot dC_{AP}/dt = (-k_1 \cdot C_{AP} + k_2 \cdot C_{CL}) \cdot A + (-k_3 \cdot C_{AP} + k_4 \cdot C_M) \cdot nA$
2. $V_M \cdot dC_M/dt = \{-k_4 \cdot C_M + k_3 \cdot C_{AP}\} \cdot nA$
3. $V_{CL} \cdot dC_{CL}/dt = \{k_1 \cdot C_{AP} + (-k_2 - k_5) \cdot C_{CL} + k_6 \cdot C_{BL}\} \cdot A$
4. $V_{BL} \cdot dC_{BL}/dt = (k_5 \cdot C_{CL} - k_6 \cdot C_{BL}) \cdot A$



・モデル上でヒト暴露シナリオを入れて予測

●上述の“構築”と“使い方”を手順書に取り纏め

- ・マクロファージ貪食を含めた生理学的な毒性・透過の評価に利用可能
- ・粒子透過は、少なくとも相対的評価には使用可能
- ・特に使いやすいヒト株細胞系の標準手順は産業界にも広く役立つと期待

成果のアピールポイント

③(a-2) PEAPODの体内動態計測技術開発（信州大）

従来のCNTの動態評価

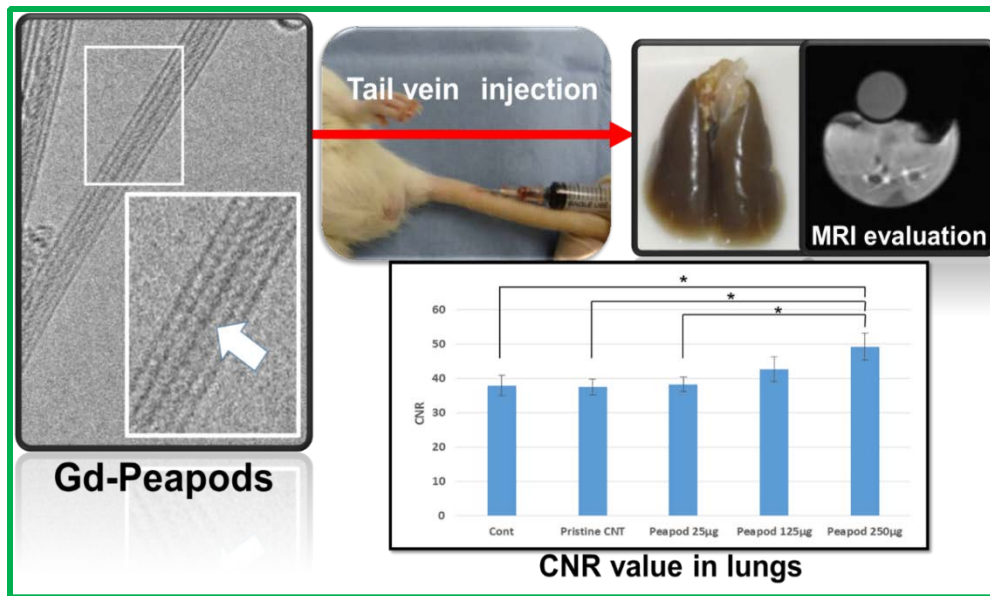
標識物質による表面修飾
放射性同位元素を使用



問題点

表面標識が脱落する可能性
特殊な設備が必要 等

これらの問題点を解決する新しい計測技術を開発（PEAPOD法）

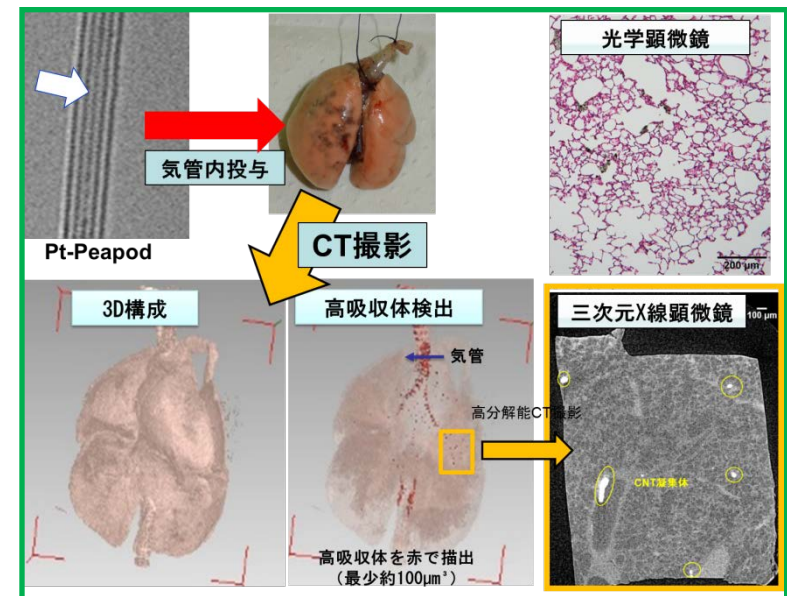


ガドリニウム内包型PeapodとMRIによる評価

論文成果

Carbon : 2編

NPG Asia materials : 1編



白金内包型PeapodとCTによる評価

知財成果

特許 1 件 : 公開番号 2015-099123

この研究成果を応用することで、特殊な設備がない研究施設でも、一般的な画像診断装置（CT, MRI等）を使用して、CNTの体内動態評価が可能になる。

研究開発項目①「同等性判断基準」の構築のまとめ

「ナノ材料の同等性判断基準 二酸化チタン (TiO_2)、酸化ニッケル (NiO)、二酸化ケイ素 (SiO_2)」

二酸化チタン (TiO_2) ナノ材料		形状、結晶型の肺毒性への影響は少ない
表面処理なし	既存の TiO_2 ナノ材料と 同等と判断できる ・肺毒性の程度は粒子径に依存	
表面処理あり	既存の TiO_2 ナノ材料と 同等とは判断できない →全ての材料で有害性評価が必要	

酸化ニッケル (NiO) ナノ材料		形状、表面処理の有害性への寄与については未検討のため不明
リソソーム液中溶解性※が低い	既存の NiO ナノ材料と 同等と判断できる ・肺毒性の程度は粒子径に依存	
リソソーム液中溶解性※が高い	既存の NiO ナノ材料と 同等とは判断できない ・肺への影響が回復する可能性有り	

※ 肺に沈着したナノ材料がマクロファージに取り込まれた後の溶解性。模擬リソソーム液にて試験。

非晶質二酸化ケイ素 (SiO_2) ナノ材料		形状の有害性への寄与については未検討のため不明
表面処理なし	既存の非晶質 SiO_2 ナノ材料と 同等と判断できる ・肺毒性の程度は粒子径に依存	
表面処理あり	既存の非晶質 SiO_2 ナノ材料と 同等とは判断できない →全ての材料で有害性評価が必要	結晶質 SiO_2 の同等性判断基準は不明

研究開発項目②「気管内投与試験方法」の構築のまとめ

「ラットを用いたナノ材料の気管内投与試験の標準的手順書（試案）」

- ・再現性の高い手技で気管内投与試験を実施するための留意点、推奨される標準的な試験実施手順をまとめた。
用量、投与器具、投与液量、投与回数、解剖時麻酔など
- ・投与技術者の技能確認方法も含めた。

「気管内投与試験法を初期有害性情報取得の目的で用いる際のデータ解釈上の留意点」

- ・吸入暴露試験（4週間吸入）との比較において、炎症のランク付けは一致する傾向にあった。
- ・吸入暴露試験の結果に近づけるための留意点を整理した。
試験方法：投与量を揃えること、投与液中のナノ材料の分散性を確保すること、観察期間（3～6ヶ月）をおくことなど
結果の解釈：気管内投与試験では慢性期の肺炎症の消失/持続が重要

個別要素技術開発の成果

- I. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果
- II. 気管内投与試験実施による成果
- III. ナノ材料の体内動態の観察と数理モデル化に関する成果
- IV. 研究成果のOECD等への展開
 - ・ 成果物・成果の発信の戦略
 - ・ OECDへの成果発信
 - ・ 10の手順書・技術解説書の公開
 - ・ 論文、学会発表等、特許
 - ・ e-bookの出版
 - ・ 事業者・一般市民への成果発信

成果物・成果の発信の戦略

OECD WPMNでの活動

国際的な議論に向けた発信

手順書、技術解説書

研究開発成果をとりまとめ、ウェブサイトで公開

論文、学会発表

学術的な成果として発信

e-bookの出版 (Springer、平成29年度刊行予定)

原著論文になりにくい部分の公表手段として企画

事業者・一般市民への成果発信

イベントの開催・参加。プロジェクトホームページの作成

※ 知財の考え方

研究成果は、専らナノ材料の有害性評価に用いられる技術であることから、論文、手順書・技術解説書の公開による利用促進を図ることを原則とした。ただし、産業応用などが期待される技術については特許出願を行うこととした。

OECDへの成果発信

事業アウトカム達成に向けた方針

- ・ 世界の化学物質管理政策を先導してきたのはOECDの環境・健康・安全プログラムである。ナノ材料の安全性への取り組みも同様である。
- ・ OECD WPMN（工業ナノ材料作業部会）に対して、プロジェクト実施期間の早期から積極的な成果発信を行うこととした。



OECD WPMN会合@パリの様子

事業実施期間の主要な活動と実績（OECDへの発信）

【同等性判断基準】

- ① SGAP（リスク評価規制制度プロジェクト運営グループ）にて、カテゴリー化等の各国状況の調査に関するパイロットプロジェクトを提案し、これをリードして「同等性判断基準」の考え方や本事業の研究開発内容を含む報告書を作成し、公開に至った。
- ② カテゴリー化ワークショップにて検討状況を報告した。当該報告を含む会合報告書が公開された。

【気管内投与試験方法】

- ③ 「in vivo吸入毒性スクリーニング試験方法に関する情報共有セミナー」を提案・主導して開催した（写真）。当該テーマのガイダンス文書作成が、OECD WPMNの新規プロジェクトの候補となった。
- ④ トキシコキネティクス（体内動態）ワークショップで発表した。会合報告書では、気管内投与方法の有用性が言及された。



情報共有セミナー（2015.09）
@ワシントンDC

【その他】

- ⑤ プロジェクトで得られたBALF（気管支肺胞洗浄液）の評価方法、体内動態の評価方法等の知見を踏まえて、吸入毒性に関するテストガイドライン（TG413、413）の改訂に貢献した。

事業終了後のロードマップ

【同等性判断基準】

- ④ OECD WPMNにおけるカテゴリー化・グループ化に関する議論の動向に注視しつつ、積極的に意見表明や成果（試験データや考え方）を発信し、ガイダンス文書等にプロジェクト成果を反映させる。（3年程度を想定）

【気管内投与試験方法】

- ⑤ 引き続き、吸入毒性に関するテストガイドライン（TG412と413）の改訂に貢献するとともに、関連するガイダンス文書GD39に気管内投与方法の記述を盛り込む。（2年程度を想定）
- ⑥ 欧米の機関と共同で、in vivo試験による吸入毒性のスクリーニング手法の利用に関するガイダンス文書を作成する。（3年～5年を想定）
- ⑦ フォローアップ事業として、気管内投与試験方法について、国内の主要な動物試験機関5機関による試験所間比較試験を実施し、上記成果発信のための追加データを取得する。（平成28-29年度）

2015 2016 2017 2018 2019 2020 年度

2016.3 METIナノ
安全PJ終了

2016.9
WPMN16

2017.6
WPMN17

2018.2
WPMN18

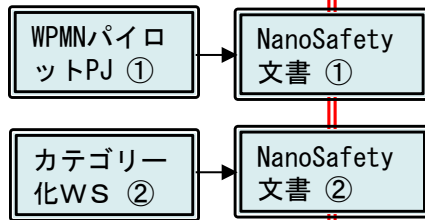
2018.10
WPMN19

2019.6
WPMN20

2020.2
WPMN21

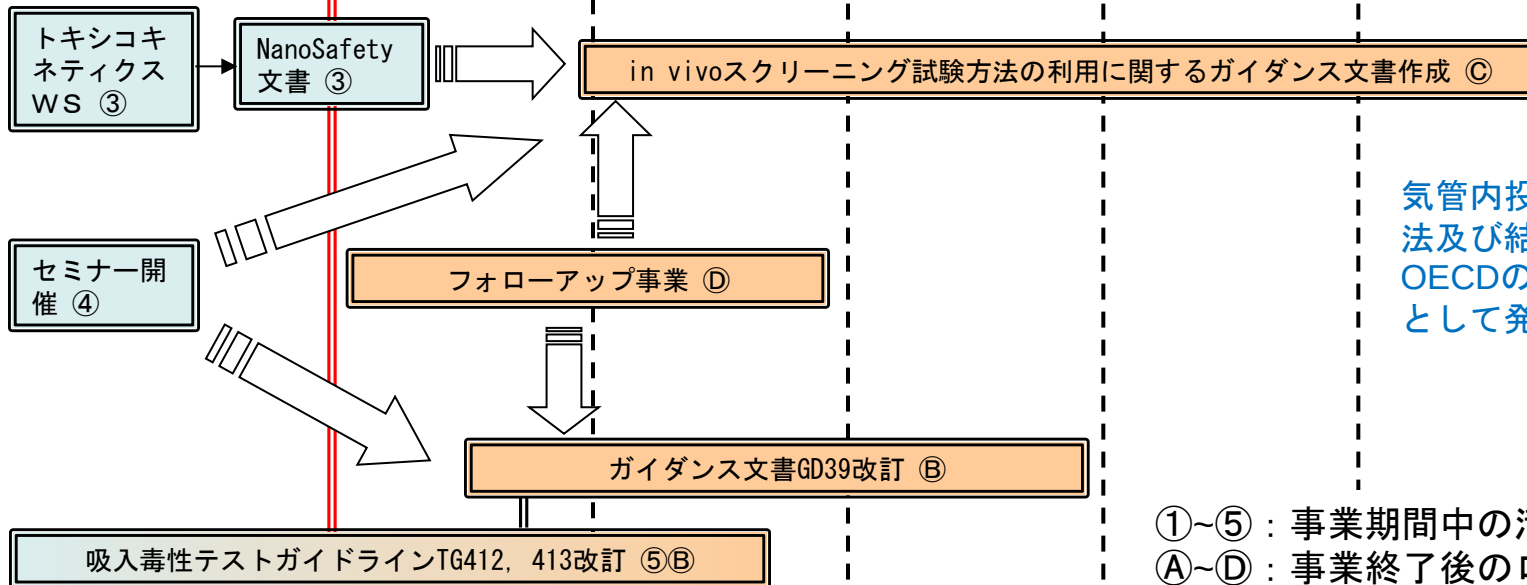
ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築

アウトカム



同等性判断基準を含むカテゴリー化・グループ化の考え方がOECDのガイダンス文書として発行される

気管内投与試験方法の確立



気管内投与試験の試験方法及び結果の使い方が、OECDのガイダンス文書として発行される

①～⑤：事業期間中の活動
①～⑤：事業終了後のロードマップ
(前、前々スライドの記号に対応)

10の手順書・技術解説書の公開

【同等性判断基準】

1) ナノ材料の同等性判断基準

【気管内投与試験方法】

- 2) 気管内投与試験法を初期有害性情報取得の目的で用いる際のデータ解釈上の留意点
- 3) ラットを用いたナノ材料の気管内投与試験の標準的手法

【基盤技術】

- 4) ナノ材料有害性の同等性判断評価のための試料調製とキャラクタリゼーションに関する技術解説書
- 5) ナノ材料毒性評価のための吸入暴露試験用エアロゾル発生手法に関する手順書
- 6) エアロゾル液相捕集法の手順書
- 7) ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化技術の技術解説書
- 8) Peapodを応用した体内動態評価方法に関する技術解説書
- 9) 技術解説書：ナノ材料の体内動態の評価と数理モデル化
- 10) ナノ粒子の肺障害性および透過性評価のためのin vitro培養肺胞モデル構築と評価の手順

プロジェクトHP (<https://metinanojp.aist-riss.jp>) よりダウンロード可能

論文、学会発表等、特許出願

研究開発項目	論文		学会発表等	特許出願
	査読付き	その他		
研究開発項目① 「同等性判断基準」の構築	3 うち2件は投稿準備中	1	12	0
研究開発項目② 「気管内投与試験方法」の構築	22 うち4件は投稿中、 5件は投稿準備中	3	57	1
研究開発項目③ 有害性試験・評価のための基盤 技術の開発	16 うち2件は投稿準備中	5	52	1
計	41 うち4件は投稿中、 9件は投稿準備中	9	121	2

e-bookの出版

- ・ 原著論文になりにくい部分の公表手段として企画
- ・ 「ナノ材料の吸入毒性に関するin vivoスクリーニング試験（仮）」
- ・ 日本衛生学会の英文誌「Environmental Health and Preventive Medicine」のスピンオフ企画として。出版社はSpringer。
- ・ 気管内投与の試験方法、試料調製、応用としての同等性判断基準等、タイトルに絡められるものの全てを対象
- ・ BASF社等が進める「5日間吸入暴露試験方法」の研究者と協働。今後、具体的な執筆者、スケジュール等を検討していく。
- ・ Editor-in-Chief：武林PL、Co-Editor：Dr. Landsiedel（BASF）
- ・ 2017年度の刊行を予定

※ 書籍全体、章単位で購入可能。オンデマンドで紙媒体での購入も可能。

事業者・一般市民への成果発信

ホームページの公開（日、英）

- ・ 研究開発の概要を分かりやすく説明
- ・ 手順書と技術解説書（日）の公開

一般市民向けイベントの例

- ・ インテレクチャルカフェ：平成24年4月
- ・ 産総研オープンラボ2012：平成24年10月
- ・ 東京大学 駒場リサーチキャンパス公開（生研公開2014）：平成26年6月
- ・ 市民公開講座：平成28年9月

事業者向けイベントの例

- ・ 「ナノ物質の安全な取り扱いに関するセミナー」（日本粉体工業技術協会）：平成24年11月
- ・ 「ナノ材料の効率的な有害性評価技術」（右図）（nanotech2016に併催して本プロジェクト成果報告会を開催）：平成28年1月



プロジェクトHP



nanotech 2016での成果報告会
(2016.01)