

「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 (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))

1. 研究開発の目的、目標及び内容

(1) 研究開発の目的

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するため、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。

(2) 研究開発の目標

近い将来に多種多様なナノ材料が開発され製品応用される状況において、行政的な有害性評価やリスク評価・管理の枠組みでの活用を想定して、別紙の研究開発計画に基づき、効率的な有害性評価技術の構築及びそれを支援するための基盤技術の開発を並行して行う。

効率的な有害性評価技術の構築については、まず、研究開発開始時点で利用可能な基盤技術を改良・工夫することによって試験を実施し、3年時点で効率的な有害性評価技術の暫定案をとりまとめることを中間目標とする。その後、実施期間前半で開発した基盤技術を用いる等によって検証・改良し、効率的な有害性評価技術としてとりまとめて公開することを最終目標とする。基

盤技術の開発については、まず、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、そのプロトタイプの開発を中間目標とする。実施期間後半では、有害性評価技術の検証・改良を支援しつつ、汎用的技術として技術解説書等としてとりまとめて公開することを最終目標とする。

なお、プロジェクト実施期間中に得られた研究成果については、学会や論文での発表に加えて、適宜、ISO や OECD といった国際機関での議論に向けて発信する。

(3) 研究開発の内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき実施する。

- 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
- 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. 研究開発の実施方針

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、企業、大学、研究組合、公益法人等の研究機関から、経済産業省が公募によって研究開発実施者（研究体）を選定して実施する。これらの機関は、原則、本邦の企業等で、日本国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な部分は、この限りではない。

本研究開発においては、産業創出等の波及効果を最大化するため、組織体制、マネジメント手法、知的財産の取扱いルール等を策定し、研究開発が適切に推進されていることを定期的に確認する。

なお、研究開発ポテンシャルの最大限の活用によって効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究開発責任者（以下「プロジェクトリーダー」という。）を置き、その下に研究者を結集して効率的・効果的な研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

経済産業省は、プロジェクトリーダー等と密接な関係を維持しつつ、本研究開発の目的、目標及び理念に照らし適切な運営管理を実施する。具体的には、プロジェクトリーダーが研究進捗状況に応じた柔軟性・機能性の高い研究を実施し得るよう配慮するとともに、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受ける。

(3) 研究開発に関する留意事項

本研究開発と OECD/WPMN 等の進捗が乖離しないように、製造産業局化学物質管理課をはじめ政府関係者と相談しつつ、OECD/WPMN の進捗状況等に応じて関連会合に参画し適宜意見表明しながら、本研究開発を推進する。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成23年度から平成27年度までの5年間とする。

4. 評価に関する項目

経済産業省は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義、将来産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成25年度、事後評価を平成28年度に実施し、中間評価結果を踏まえ、事業の加速・縮小等の必要な体制の再構築を含め、後年度の研究開発に反映する。

なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直す。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発の取扱い

①成果の普及

実施者は、得られた研究成果、知的財産等の普及促進のため、成果報告会等を開催する。

②知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「産業技術力強化法（平成12年4月19日法律第44号）」第19条及び同法施行令第11条の規定等に基づき、同法令を遵守することを条件に、原則として、委託先に帰属させる。

③人材の育成

将来の研究開発リーダーの育成を図るため、若手研究者等の参加に努める。

④成果の実用化

得られた研究開発成果のうち、戦略的視点から重要なものについては、できるだけ早期に積極的に国際標準化（OECD、ISO等）に向けた意見表明や発信を行い、実用化及び普及に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

経済産業省は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画を毎年必要に応じて前倒しも含め見直す。

(3) 担当課

本基本計画の作成責任担当課は、製造産業局化学物質管理課である。

6. 基本計画の改定履歴

平成23年3月制定

平成 2 5 年 3 月改訂

（別紙）研究開発計画

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」

1. 研究開発の必要性

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、メーカーや製法が変わっても一度有害性試験を実施すればその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、同一化学式の場合でも粒子の大きさ、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、材料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・応用を停滞させることが懸念される。

ナノ材料の安全性を効果的・効率的に確保するためには、メーカーや製法が異なる材料について個々に有害性試験を行わなくても物理化学特性の類似性に着目して体系的に評価できるようにすることが重要であり、そのためには、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てよい物理化学特性の変化の範囲）を確立することが有効であると考えられる。しかし、既往の有害性試験データの解析のみによって同等性の判断基準を構築するのは困難と考えられる。一方で、物理化学特性の有害性への影響を検討するために多数の吸入暴露試験を実施するのは、費用や技術的な困難さから現実的ではない。

以上の事情を考慮し、物理化学特性の異なるナノ材料を用いた系統的な気管内投与試験によって、ナノ材料の物理化学特性の違いによる体内動態及び生体反応の違いを明らかにし、同等性の判断基準として構築することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

（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

同等性判断基準の検討を目的として、研究開発項目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」により調製及びキャラクタリゼーションされる一連のナノ材料を用いて、系統的な気管内投与試験による有害性データを取得する。そこでは、病理観察、気管支肺胞洗浄液分析、肺での残留量分析等による従来からの評価に加え、研究開発項目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」を活用することによって、ナノ材料の体内分布や肺組織における生体反応の発生状況・発生部位の分布等を観察・定量化する。さらに、その結果の解析に際して、研究開発項目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」を活用することによって、被験ナノ材料の体内動態や生体反応の差異を表す特徴的なパラメータを抽出する。

また、キャラクタリゼーションの対象とする物理化学特性の値と、体内動態及び生体反応に関するパラメータとの相互の関連性を、統計学的解析手法で検討し、病理診断と合わせることで、物理化学特性の生体反応への寄与を抽出し、当該物理化学特性の変化が有害性の違いに影響を与えない範囲としての同等性を判断する基準としてまとめる。

(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への試料供給のため、同一組成でありながら多様な物理化学特性をもつ試験試料が入手できるナノ材料を対象とし、気管内投与試験のための最適な試料調製技術、液中分散技術を開発する。調製された試料については、ISO/TC229 WG3 (ナノテクノロジーの健康安全環境の側面) 及び OECD/WPMN 安全性試験スポンサーシッププログラムが評価項目として挙げている標準的なキャラクタリゼーションを行う。

3. 研究開発の目標

(1) 最終目標 (平成27年度末)

(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

中間目標の時点で作成した暫定案を追加的な試験及び国際機関での議論を通じて改良し、ナノ材料の同等性の判断基準をとりまとめて公開する。

(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と試料のキャラクタリゼーションを行い、気管内投与試験のための試料調製およびキャラクタリ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。

(2) 中間目標 (平成25年度末)

(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。

(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。

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. 研究開発の必要性

ナノ材料について、最も懸念されているヒトの暴露経路は、吸入経路である。これまで報告されている試験動物を用いた有害性試験の多くは、吸入経路での暴露を想定したものであり、また、米国では、有害物質管理法（TSCA）の下、各社のナノ材料について 90 日間の吸入暴露試験を課す等の法令適用事例も見られている。

吸入暴露試験は、吸入経路の有害性の評価としては、ゴールドスタンダードである。しかし、ナノ材料の吸入暴露試験の実施については、①エアロゾルの生成や吸入チャンバーの設置が必要になる等の技術的な困難さや、②時間・費用が格段にかかるといった事情から、広範多岐にわたるナノ材料の初期有害性情報を得るための標準的な試験方法として活用するには、現実的でない面がある。

一方、気管内投与試験は、エアロゾルの吸入の代わりに、ナノ材料の分散液を気管内に滴下する等によって試験試料を肺に到達させる手法である。これまでその活用は、有害性の定性的な評価の目的にとどまり、OECD のテストガイドラインに採用されていないことから伺えるように、行政上利用できる標準的な試験手法としては確立されていなかった。

このため、気管内投与試験について、以下のとおり、吸入暴露試験との関係を明らかにするとともに、標準化に係る検討を行うことによって、行政上利用できる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。また、気管内投与試験を広く一般的に活用される技術とするため、作業環境でのナノ材料エアロゾルやそれを模擬した発生器からのナノ材料エアロゾルを、液相捕集によって気管内投与試験に供する試料の作成手法を構築する。

2. 研究開発の具体的内容

(a) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討

物理化学特性の異なる代表的なナノ材料について、初期有害性情報の取得を念頭に、吸入暴露試験と気管内投与との比較試験を実施する。

試験試料については、主要な物理化学特性等の項目について、ISO 及び OECD における議論に提供できる標準的なキャラクタリゼーションを行う。

ナノ材料の有害性試験に際しては、病理観察、気管支肺胞洗浄液分析、肺での残留量分析等による従来からの評価に加え、研究開発項目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」を活用することによって、ナノ材料の体内分布や肺組織における生体反応の発生状況・発生部位の分布等を観察・定量する。さらに、その結果の解析に際して、研究開発項目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」を活用することによって、体内動態や生体反応に特徴的なパラメータに関して、気管内投与試験と吸入暴露試験との相違点や類似点を抽出する。また、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際のデータ解釈上の留意点を整備する。

(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

気管内投与試験の標準化のため、投与の条件を変えた気管内投与試験を実施し、結果を比較検討することによって、気管内投与試験の標準的手法を構築する。

また、気管内投与試験実施技術者の技能レベルを確認する方法の開発を行う。

(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化のため、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、結果を比較検討することによって、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。

(c) エアロゾルの安定発生手法の構築

気管内投与試験との比較を想定した吸入暴露試験のためのエアロゾル発生技術を開発する。既製ナノ材料のエアロゾル化手法として種々の利点を有する噴霧乾燥法に対して、液滴制御技術等を新たに開発・導入しその有効性を検証することで、エアロゾル粒子の濃度やサイズ、形状等の制御性の改善と制御範囲の拡張、及び吸入暴露試験時に供給するエアロゾルの性状の経時安定性の向上を図る。

(d) エアロゾルの液相捕集手法の構築

任意のエアロゾル試料に適用可能な気管内投与試験用ナノ材料懸濁液作成技術として、気中ナノ粒子を液中に直接捕集することで、液中での力学的及び物理化学的な強制分散過程を経ない気管内投与試験用懸濁液の作成技術を構築する。

3. 研究開発の目標

(1) 最終目標（平成27年度末）

(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。

(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併せた、気管内投与試験の標準的手順書の試案を取りまとめて公開する。

(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する。

(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取りまとめて公開する。

(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。

(2) 中間目標（平成25年度末）

(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

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。

(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暫定的な見解を取りまとめる。

(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。

(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。

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. 研究開発の必要性

ナノ材料の有害性評価については、国内外の試験研究機関で取り組まれてきたものの、個別材料の評価のための試験にとどまっており、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」や研究開発項目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」を実施するためには、ナノ材料の体内分布及び生体反応分布の定量化や、ナノ材料の体内動態と生体反応に関する数理モデル化に関する基盤技術の開発が必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(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

気管内投与試験及び吸入暴露試験を行った試験動物を対象として、肺組織の切片に対するナノメートルオーダーの高解像度による細胞の観察とミリメートルオーダーの肺組織の広視野の観察を組み合わせ、病理観察、気管支肺胞洗浄液分析、肺での残留量分析等による従来からの評価との整合性を確保しながら、肺組織内におけるナノ材料と生体反応の分布を定量化する方法を確立する。

(a-2) PEAPOD（ピーポッド）の体内動態計測技術開発

CNT（カーボンナノチューブ）の体内動態の解析のため、CNT の中空部分に特定の原子またはその化合物を内包した PEAPOD を作成し、体内動態を計測する技術を確立する。

(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」の活用で得られるナノ材料と生体反応の体内分布のデータを元に、ナノ材料の体内動態と生体反応の関係を記述する生理学的数理モデルを構築する。

(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

体内動態や生体反応に関する数理モデルのパラメータ取得を補完するため、肺胞表面の条件を模した細胞培養系での試験方法を開発する。

3. 研究開発の目標

(1) 最終目標（平成27年度末）

(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。

(a-2) PEAPOD の体内動態計測技術開発

CNT の体内動態試験のための PEAPOD の作成・評価・応用に関する技術解説書を取りまとめて公開する。

(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「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」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。

(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取りまとめて公開する。

(2) 中間目標（平成25年度末）

(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。

(a-2) PEAPOD の体内動態計測技術開発

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。

(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。

(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。