

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

議 事 録

1. 日 時 平成28年9月28日(水) 14:00～17:00

2. 場 所 経済産業省別館3階310各省庁共用会議室

3. 出席者

(検討会委員) [敬称略・五十音順、※は座長]

奥田 雅朗 テイカ株式会社 環境品質管理部長

小野 真理子 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所
作業環境研究グループ 部長

加藤 豊 一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会
事務局次長

小出 重幸 日本科学技術ジャーナリスト会議会長

※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
安全性予測評価部長

森山 茂 株式会社トクヤマ つくば研究所
CSR推進室RC推進グループ主席

(研究開発実施者)

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

福島 昭治 独立行政法人労働者健康安全機構日本バイオアッセイ研究セ
ンター 研究顧問 (SPL: サブプロジェクトリーダー)

本田 一匡 国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門
研究部門長 (SPL: サブプロジェクトリーダー)

蒲生 昌志 国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門
研究グループ長

山本 和弘 国立研究開発法人産業技術総合研究所 イノベーション推進
本部 総括企画主幹

その他、本研究開発を実施した各機関より出席があった。

(事務局)

製造産業局化学物質管理課化学物質リスク評価室

企画官 奥村 浩信

課長補佐 山野 慎司

係長 井口 直紀

(評価推進課)

産業技術環境局技術評価室

課長補佐 松島 隆男

課長補佐 村田 博顕

4. 配布資料

資料 1 「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 委員名簿

資料 2 研究開発評価に係る委員会等の公開について

資料 3 経済産業省における研究開発評価について

資料 4 評価方法 (案)

資料 5 「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の概要 (前置きの説明資料を含む)

資料 6 評価用資料

資料 7 「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」技術評価結果報告書の構成について (案)

資料 8 評価コメント票

質問票

参考資料 1 経済産業省技術評価指針

参考資料 2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

参考資料 3 平成 25 年度中間評価報告書 (概要版)

参考資料 4 「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

参考資料 5 「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」事業成果詳細

5. 議事概要

(1) 座長選出

委員の互選によって、広瀬委員が本検討会の座長に選出された。

(2) 評価検討会の公開について

事務局から、資料2により、評価検討会の公開について説明がなされた後、本評価検討会について、会議、配付資料、議事録及び議事要旨を公開とすることが了承された。

(3) 評価の方法等について

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

(4) 研究開発プロジェクトの概要について

事務局及び実施者から、資料5、6により、本プロジェクトの概要について説明があり、以下の質疑応答がなされた。

【資料5. 評価項目「事業アウトカムの妥当性」および「研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性」について】

○奥田委員 事業アウトカムの目的達成時のタイムスケジュールですが、OECDのガイダンス文書として国際的なコンセンサスを得たものが出版、発行されることが目処になるのですか。

○本田SPL そのとおりです。いわゆる公式の標準化文書として出ること、そこにしっかりと取り込まれていくことを最終のゴールにしています。

○奥田委員 その同等性のところですが、今回検討なさったのは、主に酸化物を検討されているのですが、ナノマテリアルは酸化物だけではなく、元素であるカーボンナノチューブもあれば、炭酸塩や窒化物など色々な種類があると思います。他の国がそのような酸化物以外についての同等性の判断基準を示してきた時に、今回得られた成果はどれだけ適用性があるのでしょうか。

○本田SPL 試験方法の標準的な手法、特に気管内投与試験方法などについて構築しておりますので、それは十分応用可能だろうと思っています。このプロジェクトのフォローアップ事業として、実際に作った標準化手法が、他の試験機関で使えるのかラウンドロビンテストを開始したところです。その試験試料としてカーボンナノチューブを2種類、単層と多層を取り上げて実施しています。今回、気管内投与試験を活用して同等性判断基準を構築するという基本的な方法をつくりましたので、他のナノ材料の同

等性判断基準の検討への応用は十分可能だと考えています。

○小野委員 気管内投与については、これまで標準的な手法がなかったということで重点的に取り組まれたとのことですが、気管内投与は、あくまでもナノについての標準ということによろしいですか。

○本田S P L 一般的に従来から毒性試験の方法として使われている気管内投与試験方法を、ナノに使うためにはどうするかと考えて、今回、手法を作りました。

○小野委員 どういうナノ材料を使い、どういう状態で分散液を調製し、そこからトータルして考えたエンドポイントの設定の仕方まで含めて、今回開発したと理解してよろしいですか。

○本田S P L トータルで考えています。

○小野委員 最終的にはゴールドスタンダードの吸入暴露試験とどのように対応をつけていくかという話になるかと思えます。肺中の量が同程度であった場合には十分比較可能な方法であるというご説明だったのですが、その同等であるということは、どの様に保証していくのでしょうか。解剖しないと分からないのか、投与の時点である程度の評価ができるのか教えていただきたいと思えます。

○本田S P L 病理試験的にということですか。

○小野委員 吸入暴露試験でも気管内投与試験でも、ある量を入れて評価します。最終的に結果が同じぐらいになっていたので、推定に使えるだろう、スクリーニングに使えるだろうという結論に至っているのですが、その肺内の量は解剖してみないとわからないのか、計算上である程度その推定まで行けるのかということだけ教えていただきたいと思えます。

○研究開発実施者 有害性が非常に低い材料でも気管内に大量に注入すると有害性が観察されますので、有害性が観察されない1 mgと0.2 mgを気管内投与試験で採用しました。吸入暴露試験でどの程度の気中濃度にすれば同程度の量を肺内に入れることができるのかを計算で推定して実施しました。実測値を求めるために、全て解剖し、そこからナノ粒子を全部抽出して、重さを量った上での結果になっています。今回は、両試験の肺内の量はほぼ一致しましたが、偶然の部分もありますので、実際には解剖して測定してみないとわからないというのが正確なお答えになると思えます。

○小野委員 わかりました。

○福島S P L 今の追加ですけれども、日本バイオアッセイ研究センターでは、このプロジェクトの他に、吸入暴露試験を多層カーボンナノチューブ

(以下、MWCNT)について行っております。MWCNTに限りますと、肺の沈着量は吸入暴露の場合、時間経過とともにリニアに上がっていきます。一方、当然のことですが、気管内投与した場合は、最初上がって、それから下がっていきます。要するに、AUCが両者で同じでも、その形が違います。その形がどのように毒性に影響を及ぼしていくかというところは今後詰める必要があると思います。我々は、MWCNTに関してはまだ明確な答えはもっていませんが、気管内投与のほうがやや強く出るようです。期間と沈着量の2つのファクターが重要であるだろうと思っています。

○森山委員 資料5前置きの資料の25ページで、二酸化ケイ素の同等性判断基準について、「形状の有害性への寄与について未検討のため不明」となっております。普通「ナノ」といった場合は、形状であったり、粒径分布、表面状態など色々な要素によって同等性は議論されると思いますが、この形状については検討されなかったという理解でよろしいでしょうか。

○研究開発実施者 今回、形状に関してはかなり極端な形状の違い、針状とか繊維状とか、粒子形状を比較したかったのですが、残念ながら二酸化ケイ素に関しては、品質保証がされたいわゆる試薬レベルで形状の異なるものが入手できなかったということで、今回検討しておりません。

○森山委員 その範囲の中で、同等性の基準をつくられたという前提条件が置かれているという理解でよろしいわけですね。

○研究開発実施者 そのとおりです。

○森山委員 わかりました。

○小出委員 二酸化チタンと酸化ニッケルは、形状の影響について検討されたということですね。

○研究開発実施者 二酸化チタンと酸化ニッケルに関しては、形状の違うものを試験の対象にしましたので、検討しております。

○小出委員 この表面処理というのは何かを簡単に教えていただけますか。

○研究開発実施者 表面に修飾されたような二酸化チタン、二酸化ケイ素に関しては市販品として提供されておりますので、それを利用しております。表面が水酸アルミニウムで被覆されたものを用いました。

○加藤委員 基本的に分散度が変わると有害性が変わるという見解を聞いております。気管内投与と吸入暴露の投入時点で、分散度の観点から比較はなさっているのでしょうか。

○研究開発実施者 分散液に関しては同じものを利用しております。つまり、

噴霧する前の状態としては同じものを使っております。なお、気中に分散させた状態では、おおむね 100nm くらいの粒径を有しております。

○加藤委員 凝集の影響は評価の項目に入れてなかったという理解をしておけばよろしいですか。

○山本総括企画主幹 凝集度は分散液も気中エアロゾルも全て計測していますが、その凝集による影響はみられていません。電子顕微鏡でも見えますが、マクロファージが貪食する場合は、全て大きく取り込んでしまいます。例えばエアロゾルで 100nm という計測値が出ていますが、マクロファージの中で取り込まれている食胞の中では、100nm の凝集体が幾つかまとめて取り込まれているような形なので、吸入暴露または気管内投与したナノ材料の凝集度は影響としては出ていないということです。

○森山委員 前置き資料の 17 ページの気管内投与試験と吸入暴露試験の比較で、ほぼ同じ結果になりましたというご説明だったと思います。段階的アプローチでのスクリーニング試験ですので、このほぼ同じの「ほぼ」の部分が大事だと思います。例えばフォールスネガティブ、つまり、本当は肺に影響があるかもしれないが、有害性なしという結果になってしまわないように、検討されたのでしょうか。このようなスクリーニングでは、できるだけ厳し目の評価になってないといけないと思います。逆に、フォールスポジティブ、つまり、殆ど Tier 2 まで行く必要がないのに、保守的になり過ぎて何でも吸入暴露試験を行うとなると、目標である経済性・効率性にも反してしまいます。このフォールスポジティブ・ネガティブに関して、この同等性ではどのように評価されているのかお伺いしたいと思います。

○研究開発実施者 4 材料を検討しており、2 材料はこれまでの報告でほとんど肺に対して影響がなく有害性がないもの、2 材料は確実に肺に有害であるというものを取り上げました。本研究では、同一の材料を使って吸入曝露試験と気管内投与試験を実施し、有害性を比較評価することに意義があります。ご懸案の件ですが、吸入暴露試験で有害性がないものは、気管内投与では一過性に炎症が起こるのですが、基本的には 6 ヶ月までには消えます。逆に吸入暴露試験で有害性があるものは、気管内投与試験では炎症が 6 ヶ月以上続いたということです。この 4 材料に関して、フォールスポジティブとネガティブは今のところないのではないかと考えております。

○森山委員 普通の吸収であれば、肺に達する前に、例えば上気道や気管で咳き込んだり、肺に到達する前にクリアランスされるような機構があるよ

うな気がします。直接投与した方が、一気にある濃度で肺に入ってしまうので、評価としては厳し目になっているのかと思います。それがフォールスネガティブを担保しているように想像したのですが、そのような理解でよろしいでしょうか。

○研究開発実施者　それで結構です。私たちの結果では、気管内投与試験では吸入暴露試験よりも有害性が若干高めに出ることは確認しております。気管内投与試験ではフォールスポジティブは発生するかもしれませんが、フォールスネガティブは発生しにくいと考えております。

○奥田委員　メーカーの立場からは、同等性の判断基準が確立されると大変助かります。化学物質を管理しようと思うと、より簡単な方法でグルーピングして管理できるのが一番良いのですが、今回、気管内投与試験で、ある程度の結果が出ました。その結果に紐づく材料固有の物理化学特性はないのでしょうか。例えばこの試料のキャラクタリゼーションでも、ゼータ電位を測ったとか、水溶解性とか、いろいろな物理化学指標はあると思うのですが、それらを測るほうがより簡便です。有害性に結びつく材料固有の物理化学特性に関して、何か知見は得られましたか。

○蒲生研究グループ長　同等性判断基準については最後のまとめの部分だけご紹介させていただきましたが、解析の中では、測定した様々な物理化学特性と炎症反応の強さの関連性を統計解析しています。その結果として、有害性の強弱に影響しているパラメーターと、していないパラメーターを抽出しました。そういうことを踏まえ、表面処理がないものは基本的に同等だけれども、粒径依存が幾らかあるというまとめにしております。小さいもののほうが、有害性が強いということです。基本的には同等性判断というのは、物理化学特性をまず把握していただき、その上で、これは有害性評価済みのナノ材料と同等という判断ができれば、有害性試験は省略できるということです。今回検討しました3つの物質のナノ材料については、結果的には先ほど紹介したような形で整理されたことになります。ただし、物理化学特性から有害性の強さが予測できるかといわれると、それはもう一段難易度が高い課題であり、定量的予測までは現状の知見では難しいという状況です。

○森山委員　体内動態のお話に関してですが、例えば一般的なナノ材料では、その状態で体を回るのではなくて、例えばたんぱく質を吸着してコロナになって、他の臓器に移行してしまう等が考えられます。表面状態によって

もコロナになりやすい、なりにくい、それからセルラーイフェクトなど、様々な事柄があって全身影響が出てくると思います。今のモデルは、キネティックスモデルというご説明でしたが、ナノマテリアルそのものが体内である程度変化していったらどう影響するかという部分まで、このモデルでみることはできるのでしょうか。

○蒲生研究グループ長 残念ながらこのプロジェクトの中では、そこまでの検討はしておりません。キャラクターゼーションと言っているのは、投与したもののキャラクターゼーションであり、それと動物の各臓器での分配量との関係を検討しました。おっしゃられたことは学術論文から我々も把握しているところではありますが、このプロジェクトの中での検討はできていない状況です。

○森山委員 ナノ材料はものによっては凝集して体内に入りますが。例えば、それがマクロファージ等によって分解されて、1次粒子まで分解したものが体の中に回っていくところまではモデルでは見られていないということでしょうか。あり姿としてモデル化されているということですか。

○蒲生研究グループ長 基本的にはあり姿としてのモデル化です。物質の存在量を定量した数値に基づいてモデル化しており、臓器中のナノ材料の性状をパラメーターとしては取り込んでいないという状況です。ただ、電子顕微鏡での観察で、どの部分に分配しているという情報が補足的にある等、別途エビデンスでサポートし、何が起きているかの考察は試みている状況です。

○小出委員 例えば、カーボンナノチューブのようなサイズのものは、マクロファージにトラップされて代謝の流れの中に入るということを伺いましたが、例えばアスベストのようなクラスサイズのもの、つまり、マクロファージが取り込んでも代謝などにより排除できにくいというものの比較は、この実験系の中でどこかみられたのでしょうか。もしくは、この先に比較されていくような計画はあるのでしょうか。ナノサイズだけではなくて、もう少し大きなものとの比較であった場合、その毒性はどういうふうに評価できるかということですか。

○蒲生研究グループ長 今回のプロジェクトでは、体内動態は、主に同等性判断基準の構築のために試験に供した20材料について検討しました。と申しますのも、同等性の検討をサポートするエビデンスとして、材料による体内動態の違いを検討することを目的としたためです。従いまして、ご指摘の点は非常に重要かと思うのですが、今回のプロジェクトのスコープ

からすると将来の課題かと考えております。

○小野委員 エアロゾルとしては 100nm ぐらいの凝集体としてつくったというお話ですが、それは間違いないでしょうか。分散液もある一定の粒度分布でつくっているということですが、それもやはり凝集状態でも 100 nm 程度を目指してつくっていたと考えてよろしいですか。要するに、そこで粒径の比較ができるかどうかということです。

○研究開発実施者 分散液中の凝集粒子のサイズは、同じ物質であっても、材料によって非常に大きく変わると考えています。ただ、調製する分散液中の凝集粒子のサイズは、大きくても 100 nm のオーダーです。実は気管内投与の際に、先ほど紹介がありましたようにゾンデというものを通す関係で、ミクロンサイズ以上の凝集粒子が生成された場合には、遠心分離によって除去しております。なお、凝集粒子の粒径は、ある程度分布をもっております。

○小野委員 では、先ほど蒲生さんから酸化チタンの影響が粒径に若干依存するというお話がありましたが、あれは 1 次粒子と考えてよろしいですか。それとも投与しているときの粒径分布と考えたほうがよろしいですか。

○蒲生研究グループ長 実は両方です。2 次粒子径を厳密に揃えるのは非常に難しい技術です。プロジェクトでの分散液の調製の方針として、吸入暴露で肺奥に入っていくような粗大粒子、例えば $10\mu\text{m}$ といった粒子は含まないようにすることでよしとしました。ただし、2 次粒子径の計測はして、先ほど言いましたような統計解析のときに、その影響を評価することにしました。そうすると、1 次粒子径と 2 次粒子径、その間にも幾らか相関があるため切り分けは難しいのですが、その両方が、有害性の強さに若干影響があるという結果が出ました。

○小野委員 ありがとうございます。

【資料 5. 評価項目「当省（国）が実施することの必要性」について】

○奥田委員 今のご説明で最後、将来的には OECD での国際的なルールづくりがあるというご説明がありましたが、その前の段で「行政的な取り組みでの活用を想定しつつ」という文言があります。これは今回の研究成果を、例えば化審法での新規物質の届出で活用する等、何か国での活用も想定されているのですか。

○山野課長補佐 実際に化審法等の規制の合理化のために使っていく手法になるためには、まだまだ信頼性を高めていかないとはいえないと思っていま

す。長期的にはそういう技術が確立されていけば、化審法で使っていくことも考えられると思います。しかしそれはかなり長期的なものですので、ここでの行政的な取り組みというのは、事業者の方々の適正な管理を支援するという意味で、この技術開発に取り組むことがまず重要であると考えております。

【資料５．評価項目「研究開発の実施・マネジメント体制」について】

- 小出委員 今の運営の部分で、パブリックコミュニケーションというのはどういう形のものが行われたのかということと、それから、マスメディアでどんな扱われ方をされているかを教えていただきたいと思います。
- 蒲生研究グループ長 パブリックコミュニケーションに関しては、基本的には講演会、展示会といった機会に行ってきました。資料６の１８ページ目に実績を記載しております。必ずしもパブリックのところに重点があったとは言えませんが、一般の方も参加できるようなイベントの機会を捉えて、研究内容を報告しました。こういった活動がメディアに取り上げられた例はないのではないかと思います。
- 小出委員 例えば、科学未来館や国立科学博物館等には割と子どもたちから親まで来ますし、また、ＪＳＴのサイエンスアゴラでコミュニケーターの人たちと一緒に色々な対応をする。そういった活動を通して、こうした物質の研究をやっていくことが日本のものづくりにおいていかに重要かということ、また、そういったものをどう検査するか、国際標準化を早くとってしまうのもいかに戦略上大事かということについて、コミュニケートができるのではないかと思います。そういうご予定はありませんでしょうか。
- 武林ＰＬ 実は去年、本プロジェクトとは別に、労働環境も含めた基準のつくり方というテーマでサイエンスアゴラに出たのですが、まだ社会がそこまで行っていないというのが正直いってございまして、今いただいた指摘は非常に大事な点だと理解しています。今回は有害性をみつけたというタイプのプロジェクトではなかったものですから、そういう意味ではメディアに取り上げられるようなテーマになりにくかったということは理解しております。確かに去年、サイエンスアゴラをやってみますと、そういう目立たないことをむしろわかりやすく伝えることの大事さということを経験しました。今の時点では残念ながら予定しておりませんが、今後もう少しこうした技術書の公開などが進んで整理がついてきたところで、今日いただいた色々な意見を踏まえて検討したいと思います。また、ナノだけで

やる方がいいのか、それとも、ほかの科学技術も含めて日本の将来を支えるようなものという形で行った方が良いのかという観点もありますし、ある意味では非常に地味なものを全体として理解いただく場を検討していく必要があると痛感しました。ありがとうございました。

(5) 今後の予定について

評価コメント票の提出期限を平成28年10月13日とすることを確認した。また、第2回評価検討会を平成28年11月下旬に開催予定とした。

(6) 閉会

以上