

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
技術評価結果報告書（終了時評価）

（案）

平成 28 年 12 月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

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24年12月6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26年4月改正）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「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年度から平成27年度まで実施したものである。

今般、省外の有識者からなるナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発 終了時評価検討会（広瀬明彦座長：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）における検討の結果とりまとめられた、「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」の原案について、産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（座長：小林 直人 早稲田大学研究戦略センター副所長・教授）において、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。

平成〇〇年〇月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ

委員名簿

座長	小林 直人	早稲田大学研究戦略センター副所長・教授
	大島 まり	東京大学大学院情報学環教授 東京大学生産技術研究所教授
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所政策・経済研究センター長
	高橋 真木子	金沢工業大学大学院イノベーションマネジメント 研究科教授
	津川 若子	東京農工大学大学院工学研究院准教授
	西尾 好司	株式会社富士通総研経済研究所主任研究員
	森 俊介	東京理科大学理工学部経営工学科教授

(敬称略、座長除き五十音順)

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

終了時評価検討会

委員名簿

座 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
委 員	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
	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

(敬称略、座長除き五十音順)

**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
技術評価に係る省内関係者**

【終了時評価時】

(平成 28 年度)

製造産業局 化学物質管理課長 山内 輝暢 (事業担当課長)
産業技術環境局 技術評価室長 竹上 嗣郎

【中間評価時】

(平成 25 年度)

製造産業局 化学物質管理課長 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 化学物質管理課長 河本 光明 (事業担当課長)

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

終了時評価の審議経過

【終了時評価】

- ◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（平成 28 年 12 月 21 日）
 - ・技術評価結果報告書（終了時評価）について

 - ◆「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」評価検討会
 - 第 1 回評価検討会（平成 28 年 9 月 28 日）
 - ・事業の概要について
 - ・評価の進め方について

 - 第 2 回評価検討会（平成 28 年 11 月 24 日～平成 28 年 11 月 30 日）
 - ・技術評価結果報告書（終了時評価）について
- ※書面審議にて実施

【中間評価】

- ◆産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ（平成 26 年 1 月 24 日）
 - ・評価報告書（中間評価）について

 - ◆「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」評価検討会
 - 第 1 回評価検討会（平成 25 年 9 月 11 日）
 - ・事業の概要について
 - ・評価の進め方について

 - 第 2 回評価検討会（平成 25 年 11 月 19 日～平成 25 年 11 月 29 日）
 - ・評価報告書（中間評価）について
- ※書面審議にて実施

【事前評価】

- ◆産業構造審議会産業技術分科会小委員会（平成 22 年 7 月 7 日）
 - ・評価報告書（事前評価）について（包括審議）

◆「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」評価検討会

事前評価検討会（平成 22 年 6 月 3 日～平成 22 年 6 月 15 日）

- ・ 事業の概要について
- ・ 評価の進め方について

※外部有識者（評価者）を訪問するなどにより、上記について説明を行った後、メールレビューにて評価報告書(案)の審議を実施。

目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

委員名簿

終了時評価検討会 委員名簿

技術評価に係る省内関係者

終了時評価の審議経過

目次

	ページ
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要・・・・・・・・・・・・・・・・	1
1. 事業アウトカム・・・・・・・・・・・・・・・・	3
2. 研究開発内容及び事業アウトプット・・・・・・・・	3
3. 当省（国）が実施することの必要性・・・・・・・・	1 2
4. 事業アウトカム達成に至までのロードマップ・・・・・・・・	1 2
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等・・・・・・・・	1 5
6. 費用対効果・・・・・・・・	1 9
II. 外部有識者（評価検討会等）の評価	
1. 事業アウトカムの妥当性・・・・・・・・	2 1
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性・・・・・・・・	2 2
3. 当省（国）が実施することの必要性の妥当性・・・・・・・・	2 4
4. 事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性・・・・・・・・	2 6
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性・・・・・・・・	2 7
6. 費用対効果の妥当性・・・・・・・・	2 8
7. 総合評価・・・・・・・・	2 9
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言・・・・・・・・	3 0
III. 評点法による評点結果・・・・・・・・	○
IV. 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等・・・・	○

**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（終了時評価）**

プロジェクト名	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
行政事業レビューとの関係	事業番号：平成 28 年度行政事業レビューシート 0039
上位施策名	主要政策・施策： 科学技術・イノベーションイノベーション 関係する計画、通知等： 第四期科学技術基本計画（平成 23 年 8 月 19 日閣議決定） 政策評価：政策名 個別産業、施策名 ものづくり
担当課室	製造産業局化学物質管理課
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 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り、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。また、国内には吸入暴露試験が実施可能な試験機関は極めて限られている。そのため、本事業では、 ・効率的な有害性評価技術を構築して公開すること ・それを支援するための基盤技術を開発して技術解説書等として公開すること を目標とした。これらの目標達成のため、三つの研究開発項目を掲げて研究開発を実施した。すなわち、効率的な有害性評価技術として ①同等性判断基準の構築（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） ②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） を行うとともに、それらの開発を支援するため、 ③有害性試験・評価のための基盤技術の開発 を行った。さらに、開発した手法が認知され、広く活用されるようにするため、OECD を中心とした成果発信活動を積極的に行った。 なお、第四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おり、この課題達成のため、先端材料の開発及び活用に必要な安全性に関する評価手法を構築するとしている。本事業で開発されたナノ材料の効率的な安全性評価システムにより、我が国素材産業及び関連産業がトップランナーであり続けることが可能となる。	

予算額等（委託）				（単位：百万円）
開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	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	慶應義塾大学、 産業技術総合研 究所、日本バイ オアッセイ研究 センター、産業 医科大学、化学 物質評価研究機 構、広島大学、 東京大学、信州 大学
H25FY 執行額	H26FY 執行額	H27FY 執行額	総執行額	総予算額
325	299	295	1, 544	1, 564

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

1. 事業アウトカム（終了時評価項目 1）

事業アウトカム指標		
ナノ材料の効率的な有害性評価を可能にする二つの評価手法（同等性判断基準、気管内投与試験方法）について、OECD での議論に反映されること（事業終了時）、また、ガイドライン・ガイダンス文書となること（事業目的達成時）。これら二つの評価手法が社会に普及するためには、OECD において認知される必要がある。 計画：目標を達成すべき試験法等の数、実績：目標を達成した試験法等の数		
指標目標値		
事業開始時（23 年度）	計画： 0	実績： 0
中間評価時（25 年度）	計画： 0	実績： 0
事業終了時（27 年度）	計画： 2	実績： 2
事業目的達成時（32 年度予定）	計画： 2	

【同等性判断基準】

- ・ 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。
- ・ カテゴリー化 WS（ワークショップ）にて同等性判断基準の試案を紹介した。当該報告を含む報告書が公開された。

【気管内投与試験方法】

- ・ 「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。当該テーマのガイダンス文書作成が、OECD での新規プロジェクトの候補となった。
- ・ トキシコキネティクス WS で発表。報告書で気管内投与方法の有用性が言及された。

2. 研究開発内容及び事業アウトプット（終了時評価項目 2）

（1）研究開発内容

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り、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る）を行うことはコスト的に困難である。また、国内には吸入暴露試験が実施可能な試験機関は極めて限られている。そのため、本事業では、

- ・ 効率的な有害性評価技術を構築して公開すること
 - ・ それを支援するための基盤技術を開発して技術解説書等として公開すること
- を目標とした。

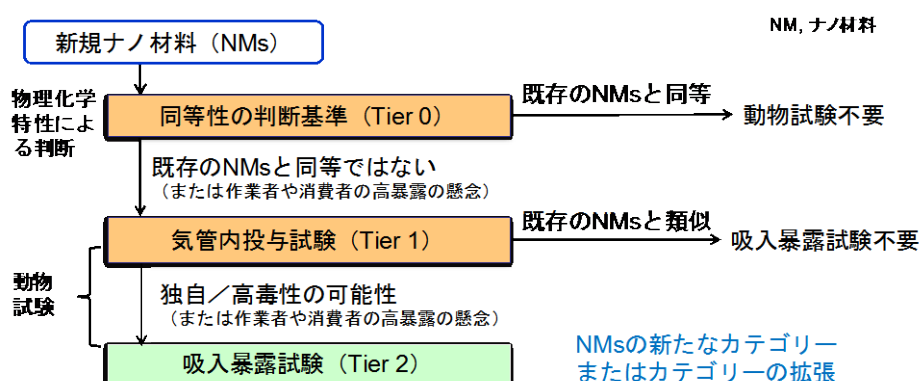
なお、研究開発では、吸入経路の暴露（現在最も懸念される暴露経路）を対象とし、最近の OECD におけるテストガイドラインでの議論に準じて、亜急性・亜慢性期の肺での炎症反応の観察と肺を中心とした体内動態（肺中残留量の経時変化等）の観察に重点を置いて評価した。

効率的な有害性評価技術の開発に際しては、有害性評価に段階的アプローチ（tiered approach）

を導入した。すなわち、ゴールドスタンダードである吸入暴露試験（Tier 2）の前に二つの段階を設定し（Tier 0：同等性判断基準、Tier 1：気管内投与試験）、それぞれに対応する評価技術の開発に取り組んだ。

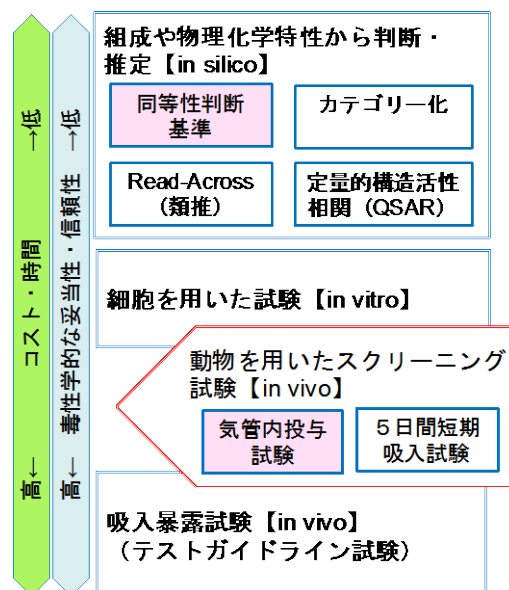
Tier 0：同等性判断基準：有害性が変わらないと考えてよい物理化学特性の変化の範囲を規定するものである。対象ナノ材料の物理化学特性に基づいて、既に有害性評価済みのナノ材料と同等とみなされるかどうかを判断する。

Tier 1：気管内投与試験：ナノ材料のエアロゾルを動物に吸入させる代わりに、分散液を気管に投与する試験方法である。Tier 0 の同等性の判断において既存のナノ材料と同等とは見なされない場合でも、まずスクリーニングとしてこの試験を実施して、吸入暴露試験が必要なナノ材料を絞り込む。



これら二つの効率的な有害性評価技術の開発のためには、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。そのため、3つの研究開発項目（個別要素技術開発としては11）を設定した。すなわち、効率的な有害性評価技術の開発として、①同等性判断基準（当該評価技術、及び関連する基盤技術）と②気管内投与試験方法（当該評価技術、及び関連する基盤技術）の構築を行うこととし、また、それらの開発を支援するため、③有害性試験・評価のための基盤技術の開発を行った。

下図に、ナノ材料の有害性評価における「同等性判断基準」「気管内投与試験」の技術的位置付けを示した。本来であれば、毒性学的に信頼性が高い吸入暴露試験を使いたい、高コストの上、施設が日本に極めて少ない。そのような状況で多様なナノ材料に対応するためには、*in silico* 手法（組成や物理化学特性から判断・推定する）の活用による効率化が不可欠である。しかし現在のところ、有害性推定が可能な定量的構造活性相関（QSAR）の構築は困難である。そこで、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、OECD等において、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、本事業では、その構築に向けて先駆けとなる取り組みを行った。一方、*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のためには、動物を用いたスクリーニング試験の活用が必要となる。動物を用いたスクリーニング試験として、「気管内投与試験」は、欧州で推進される「5日間短期吸入試験」に比べて費用、設備の点で優れている。



下図に、本研究開発にかかる 11 の個別要素技術開発、及び成果発信活動の連携関係を示した。(「①(a)」等の記号は、研究開発項目の番号①②③と個別要素技術開発としての枝番号(a) (b) (c) 等との組み合わせからなっている)

	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リゼーション (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の開発 (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)		

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

本事業で試験に供したナノ材料は、研究開発の目的に照らして、市販のもの（入手可能性、現実の反映、社会的な関心）、不活性なものと有害性のあるもの、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・金属酸化物は比較的検出が容易、炭素系材料は検出が困難なケースが多い）、多様なサイズや形状のものが入手可能なもの（同等性判断基準構築のため）という判断基準のもと、二酸化チタン、酸化ニッケル等、同等性判断基準の構築のために合計 20 材料、吸入暴露試験と気管内投与試験の比較のために合計 4 材料、気管内投与試験の標準化にかかる検討のために合計 3 材料を用いた。また、ナノ材料とその分散液のキャラクタリゼーション（物理化学特性を計測すること）については、OECD WPMN（工業ナノ材料作業部会）、ISO/TC229（ナノテクノロジー）での評価

項目に基づいて、1次粒子径、2次粒子径、ゼータ電位等の項目を測定した。

以下に、実施した研究開発内容と成果の概要を記す。

1. 気管内投与試験実施の前提となる要素技術開発の成果

イ) 試料調製・キャラクタリゼーション

サイズ、形状、結晶性、表面修飾等が異なる、メーカーから入手可能な二酸化チタン、二酸化ケイ素、酸化ニッケル、二酸化セリウム、酸化亜鉛の計23種の試料について、有害性試験のための最適な試料調製技術、液中分散技術の開発を行うと共に、有害性評価の有効な情報となるキャラクタリゼーションを行った。試料調製技術に関しては、各ナノ材料の試料調製の基本となる標準的な調製法を確立し、その上に個別材料に合わせた調製方法を追加した。キャラクタリゼーションに関しては、二酸化ケイ素の結晶性評価において、論文報告されている先端的な手法を応用するなどの技術開発を行った。また、これらの技術を用いて調製した試料は、動物試験を実施する機関（産医大、CERI、JBRC）へ安定的に供給された。さらに、これらの試料調製及びキャラクタリゼーション技術に関して、ナノ材料の気管内投与試験を実施したい事業者等が標準的な試料調製手順として活用できるように、手法や留意点を技術解説書としてとりまとめて公開した。（個別要素①(b)：AIST）

ロ) 気管内投与試験の標準化にかかる成果

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結果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行った。ナノ材料の初期有害性評価のための標準的な気管内投与試験手法を構築するため、気管内投与試験の操作手技の中で、試験結果に影響を与える可能性が高いと考えられた投与器具、投与液量、解剖時麻酔薬等について、その手技の違いが試験結果に影響を及ぼす要素を検討した。例えば、経口ゾンデとスプレーゾンデという2種類の投与器具では肺炎症及び沈着量に違いは見られなかった。また、投与液量については0.5～2.0 mL/kgの範囲であれば試験結果は同等であることが確認された。（個別要素②(b-1)：CERI）

また、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、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、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した。投与回数が異なっても投与総量が同じであれば、材料によって反応の程度には差が見られたものの、反応の質的变化においては同様であり、いずれの投与回数においても毒性影響をとらえることは可能であると考えられる。複数回投与による動物への負荷や実験デザインの煩雑さを考慮すると、スクリーニング試験としての気管内投与回数は、単回投与で評価が十分可能である。なお、被験材料の分散性等を考慮し、低濃度の分散液しか調製できない場合は、複数回投与を取り入れることで評価が十分可能である。（個別要素②(b-2)：JBRC）

得られた成果をまとめ、推奨する試験手技を、「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）」として公開した。また、気管内投与試験の信頼性を担保するため、気管内投与技術者の技能レベルを確認する方法を上記の手順書内に記載した。このような試験方法の標準的手順が示されることにより、ナノ材料の肺毒性のスクリーニング試験として、気管内投与試験の普及と活用が促進される。

なお、動物試験に用いるラットの系統の違いによって二酸化チタンの生体反応に差異があるかの検討を3系統のラットを用いて実施し、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。また、本プロジェクトの動物実験実施機関（産業医科大学、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）が実施した病理検査での判断が妥当であるかを確認するため、病理組織診断検討会（病理ピアレビュー）を実施した。病理組織所見の用語には各機関の間で差が見られたが、判断はいずれも適切で同等であることが確認された。

1.1. 気管内投与試験実施による成果

イ) 同等性判断基準構築のための気管内投与試験によるナノ材料の相互比較

粒子径、形状、表面処理等の物理化学的特性の異なる二酸化チタン7材料、酸化ニッケル4材料及び二酸化ケイ素9材料について、ラットを用いた単回気管内投与試験を実施した。投与3日後、28日後、13週間後に肺炎症を評価するためにBALF（気管支肺胞洗浄液）検査及び病理組織学検査を行い、各材料の物理化学的特性と肺毒性の関連を調べた。急性期の肺炎症の強さは粒子径が小さいほど強く発現する傾向が見られ、表面処理により処理無しの材料と比較し、肺炎症の強度及び持続性が異なることが明らかとなった。また、逆に、例えば二酸化チタンでの結晶型のように、肺炎症の強さと関連性が見られない物理化学特性も明らかとなった。このような肺炎症の強さと関連性が見られない物理化学特性のみが異なる材料であれば、それらは同等の有害性を有するものと考えられる（＝同等性判断基準の例）。得られた成果は、材料毎に「ナノ材料の同等性判断基準」としてまとめて公開した。（個別要素①(a)：CERI）

ロ) 吸入暴露試験と気管内投与試験の比較検討

4種類の金属酸化物（二酸化チタン、酸化ニッケル、二酸化セリウム、酸化亜鉛）を用いて、気管内投与試験と吸入暴露試験を行い、両試験における肺炎症を比較した。吸入暴露試験において肺毒性の高いナノ粒子は好中球炎症を示したが、肺毒性の低いナノ粒子は示さなかった。一方、気管内投与試験では、肺毒性の高いナノ粒子は、持続性の炎症を認め、肺毒性の低いナノ粒子は、一過性の炎症のみであった。両試験における肺反応の質的差異はあれ、吸入暴露試験で示したナノ粒子の肺毒性の差異を気管内投与試験でも示すことが可能であった。また、肺内保持量が同等の場合は、気管内投与試験の肺内反応が、吸入暴露試験の反応と比較して急性期において高いか同等であった。時間の経過とともに両者の差異は減少した。これらのことから、気管内投与試験は、吸入暴露試験のスクリーニング方法として用いることが可能であると考えられた。これらの成果に基づいて「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」を作成して公開した。気管内投与試験と吸入暴露試験の条件や有害性の評価方法を示したものであり、今後、両試験を行う検査・研究機関の一助となる。（個別要素②(a)：産医大）

ハ) 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。本手法によるエアロゾル粒子の濃度やサイズ、形状等の制御性を向上させるために、迅速蒸

発法と液滴破碎法を開発した。開発したエアロゾル発生手法を、様々なナノ粒子の吸入暴露試験に適用し、エアロゾル粒子を長期間・高濃度かつ安定的に供給することに成功した。さらに複数のナノ粒子の吸入暴露試験の結果を整理することによって、エアロゾルの発生に用いる粒子懸濁液中のナノ粒子の性状と発生したエアロゾルの性状との相関を明らかにした。上記の成果に基づき、吸入暴露試験の実施を検討する機関での活用を想定し、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した「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に関する技術解説書」を作成して公開した。(個別要素②(c)：広島大)

これと併せて、ナノ粉体材料を気中に乾式分散することで発生したエアロゾル粒子群を液中捕集することによる気管内投与試験用懸濁液の作成技術(エアロゾル液相捕集法)を開発した。液相捕集では、過飽和水蒸気を利用し、エアロゾル化したナノ材料粉体を凝縮核とする粒径数マイクロメートルの液滴に凝縮成長させ大きな慣性(質量)を持たせた上で、液中に慣性捕集する。本手法は、ナノ材料懸濁液を作成する従来手法のように、物理的・化学的処理によりナノ材料を強制的に液中分散する手順を経ないため、これまで困難であった強疎水性粉体を分散剤なしで懸濁液とすることが可能であるとともに、吸入暴露試験をより良く模擬すると考えられる気管内投与試験用懸濁液が作製可能である。新たな技術であることから特許を出願するとともに(特願：2015-199618)、本方法を用いて気管内投与試験用試料を作製するための標準的手順書を作成して公開した。本方法は、ナノ材料の有害性試験用懸濁液作成のみならず、医薬品製造プロセス等においても将来的な活用が期待される。(個別要素②(d)：AIST)

111. 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

イ) 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、光学顕微鏡と蛍光 X 線顕微鏡を用いたサブミリメートルの分解能での広範囲の観察と、透過型電子顕微鏡を用いたサブナノメートルの高分解能での観察をするための試料作製手法を確立した。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広視野の定量解析が可能となった。また透過型電子顕微鏡によるサブ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電子分光手法による定量的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と透過型電子顕微鏡を用いた免疫組織学的解析手法を確立した。炎症性マクロファージ(M1)の表面レセプターである Toll 様受容体 4 (TLR4) に関して、蛍光標識によるサブミリメートルの分解能でのレーザー共焦点顕微鏡観察と、金ナノ粒子標識によるナノメートルの分解能での透過型電子顕微鏡観察により TLR4 産生の定量的解析が可能となった。今後、ナノ材料の有害性評価において体内分布及び生体内反応分布を比較検討する際に広く活用されるよう、開発した手法の技術解説書を作成して公開した。(個別要素③(a-1)：AIST)

ロ) 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

吸入暴露試験や気管内投与試験で得られた肺などの臓器中ナノ材料を分析して数理モデルで記述することにより、肺クリアランス等に影響する物理化学特性に関する知見を得た(二酸化チタン：表面処理、酸化ニッケル：溶解性、二酸化ケイ素：結晶型)。また、ナノ材料が肺から血液に移行す

ることを想定し、血液に移行したナノ材料の動態を詳細に検討するために実施した静脈注射試験においては、投与したナノ材料はいずれも、速やかに血液から消失し主に肝臓と脾臓に分配され、その後、溶解性の高い材料（酸化ニッケル）を除いて、顕著な消失は見られなかった。また、ナノ材料の肺内分析を定量化するため XRF（蛍光 X 線）分析による手法を開発し、免疫染色により定量化された生体反応の肺内分布との関係性を評価した。これらの知見を踏まえ、ナノ材料の体内動態の一般的な評価やモデル化に関する技術解説書を作成して公開した。これは、ナノ材料の体内動態を評価・解析したい行政・企業・研究者が参照することを想定し、評価の流れ・留意点・基礎情報、プロジェクトでの実施例・既往研究をとりまとめたものである。（個別要素③(b)：AIST）

ハ）数理モデル精緻化を支える基盤技術の開発

肺胞に沈着したナノ材料の体内移行性を細胞試験系で評価するための手法開発を目的として、ヒト細胞株およびラット初代培養細胞の膜上培養を用いる肺胞上皮・マクロファージ共培養系を確立した。共培養系ではマクロファージの貪食能のため、ナノ粒子の上皮障害性と血液側への透過性の両者が上皮単独培養系の場合と比較して低減されることを *in vitro*（細胞試験系）で示すことに成功した。また、簡単な数理モデルにて、培養系での粒子の血液側移行性を概ね記述することに成功した。さらに、このモデルを拡張利用することでヒトの経肺吸収率を予測する手法を提案した。これらは、今後さらに詳細な検討が必要であるが、前例のない初めての試みである。開発した手法については、「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」として取りまとめて公開した。特に、使いやすいヒト株細胞系の標準手順は、事業者による評価にも広く役立つと期待される。（個別要素③(a-2)：東京大）

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 の開発も進めた。Peapod 技術により、二層カーボンナノチューブの中空に重金属（塩化ガドリニウム・塩化白金）を充填させることに成功した（Peapod-CNT）。作製した Peapod に対し、MRI 装置・X線画像装置（CT・三次元 X 線顕微鏡）によって検出可能なことを確認した。各装置において、Peapod-CNT が最も描出される条件及び撮影効率の向上における検討を重ね、各装置での至適条件の調整を行い、その条件下に試験動物に投与した Peapod-CNT の検出に成功した。これらの成果のうち「炭素粒子の空間分布同定方法」については特許を出願した（特開：2015-99123（補正手続き 2015.6.30））。また、研究成果をとりまとめ、「Peapod を応用した体内動態評価方法に関する技術解説書」として公開した。これにより、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。（個別要素③(c)：信州大）

ⅠⅤ．研究成果の OECD 等への展開

上記の研究成果は、OECD WPMN（工業ナノ材料作業部会）を中心に、積極的に発信した。（慶應大 & AIST）（具体的な内容は、4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの 2）事業実施期間の主要な活動と実績の項を参照）

成果発信の中心となる二つの評価手法「同等性判断基準」「気管内投与試験方法」について、下図にまとめた。なお、これらは、吸入経路の暴露（現在最も懸念される暴露経路）を対象としたものであり、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、亜急性・亜慢性期の肺での炎

症反応の観察と肺を中心とした体内動態（肺中残留量の経時変化等）の観察に重点を置いて開発された。

同等性判断基準は、二酸化チタン、酸化ニッケル、二酸化ケイ素のそれぞれについて検討して構築した。二酸化チタンでは、表面処理がない材料であれば既存の二酸化チタンナノ材料と同等であるとされた。酸化ニッケルでは、形状及び表面処理の寄与は検討されなかったものの、リソソーム液中溶解性が低いナノ材料であれば既存の酸化ニッケルナノ材料と同等であるとされた。また、非晶質二酸化ケイ素については、形状の寄与は検討されなかったものの、表面処理がない材料であれば既存の非晶質二酸化ケイ素ナノ材料と同等であるとされた。ただし、結晶質二酸化ケイ素の同等性判断基準は不明であった。なお、これらの材料では、有害性の程度は粒子径に依存すると考えられた。（下図「研究開発項目①「同等性判断基準」の構築まとめ」参照）

気管内投与試験方法については、推奨される標準的な試験実施手順と投与技術者の技能確認方法を手順書としてまとめるとともに、吸入暴露試験との比較に基づいて試験方法と結果の解釈についての留意点をまとめた。（下図「研究開発項目②「気管内投与試験方法」の構築まとめ」参照）

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 (TiO₂)、酸化ニッケル (NiO)、二酸化ケイ素 (SiO₂)」

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

V. 関連する論文、学会発表等、特許出願

論文 50（うち査読付 41 報、投稿中・準備中 13 報を含む）、学会発表等 121、特許出願 2

（2）事業アウトプット

事業アウトプット指標		
ナノ材料の効率的な有害性評価にかかる技術解説書・手順書等の公開数		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画： 0	実績： 0
中間評価時（25 年度）	計画： 0	実績： 0
事業終了時（27 年度）	計画： 10	実績： 10

【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) 手順書 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

3. 当省(国)が実施することの必要性（終了時評価項目3）

本研究の最終成果目標は、ナノ材料の有害性評価を実施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、国が率先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、行政的な取組み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、取組み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のできる、知的基盤の形成を目指す研究開発であり、国が先導して開発を推進すべきものである。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ（終了時評価項目4）

1) 事業アウトカム達成に向けた方針

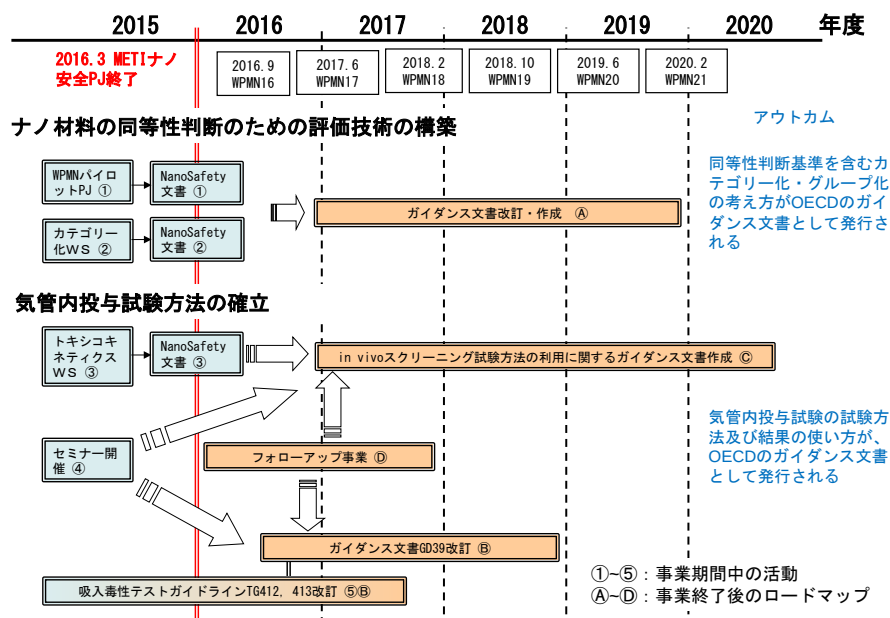
OECD テストガイドライン、GLP 原則等に見られるように、世界の化学物質管理政策を先導してきたのは、経済協力開発機構（OECD）の環境・健康・安全（EHS）プログラムであり、この活動が化学物質管理に係る国際標準化の舞台となってきた。工業ナノ材料の安全性への取り組みについても化学物質管理と同様であることから、本研究開発プロジェクトでは、OECD WPMN（工業ナノ材料作業部会）を成果の国際発信先として位置付けた。

それを受けて、事業アウトカム指標として、確立すべき二つの効率的な有害性評価技術、すなわち、ナノ材料の同等性判断基準及び気管内投与試験方法について、OECD 等の国際機関での議論に反映されること（事業終了時）、また、ガイドライン・ガイダンス文書となること（事業目標達成時）の二つを設定した。

上記のため、プロジェクト実施期間中のできるだけ早期から、OECD WPMN を中心に積極的な意見表

明や成果発信を行うこととした。その他、研究成果を広く普及し社会に活用してもらうための活動も合わせて実施することとした。

事業アウトカム達成に向けて、OECD WPMN への成果発信に関する線表（事業実施期間の主要な活動と事業終了後のロードマップ）を以下に示す。具体的な内容は次項以降に記述した。



2) 事業実施期間の主要な活動と実績

a) ナノ材料有害性の同等性判断基準の構築に関連して

本事業が開始された当初、OECD WPMN では、代表的な 13 のナノ材料に関する物理化学特性データと有害性データを各国分担により取得するという「スポンサーシッププログラム」が終了しつつある時期であり、結果の取りまとめ方の議論が中心であり、ナノ材料のカテゴリー化・グループ化・同等性に関する議論は起こっていなかった。本研究事業では、下記のような活動を通じて、WPMN での議論を喚起しつつ、情報の発信を行ってきた。

- ・ OECD WPMN の運営グループの一つである SGAP（リスク評価規制制度プロジェクト運営グループ）の第 3 パイロットプロジェクト「規制制度でのナノ材料のヒト・生態系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」を提案し（2013 年 2 月）、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た。報告書は、2016 年 1 月、化学品合同会合で了承され、ENV/JM/MONO(2016)3、OECD 工業ナノ材料安全性シリーズ(NanoSafety 文書)第 64 号として公開された。－ 線表①
- ・ 2014 年 9 月米国ワシントン DC 開催のカテゴリー化ワークショップにて、「Development of Equivalence Criteria for Nanomaterials by Intratracheal Administration Study」と題して 7 種の二酸化チタンの試験結果に基づく同等性判断基準の試案を紹介した。当該報告の内容を含め、同ワークショップの開催報告書が 2016 年 2 月 17 日付け ENV/JM/MONO(2016)9、OECD 工業ナノ材料安全性シリーズ(NanoSafety 文書)第 66 号として公開された。－ 線表②
- ・ その他、ISO/TC229 において、米国 NIOSH 主導で作業した技術報告書 ISO/TR 18637「ナノ物体及びその凝集体の作業暴露限界及び作業暴露バンドを策定する利用可能な方法及び手法の概観」の

「ナノ材料のカテゴリ－作業暴露限界」の項に「同等性判断基準」に関する記述を盛り込んだ。
同技術報告書は、2016 年内に発行される見込みである。

b) 気管内投与方法の確立に関連して

本事業が開始された当初、OECD WPMN においては、気管内投与方法は行政的に利用する方法としてほとんど認知されていなかった。本研究事業は、下記のような活動を積極的に行い、WPMN に関係する専門家の間で、吸入毒性の動物を用いたスクリーニング試験方法の一つとしての認識を勝ち取った。

- ・ 2014 年 2 月韓国ソウル開催のトキシコキネティクス（体内動態）ワークショップにて「Intratracheal Administration Study for Initial Characterization of Toxicokinetics of Nanomaterials」と題して報告した。本会合の報告書では、発表概要のみならず、「まとめ」において、体内動態の評価における気管内投与試験の有用性が言及された。－ 線表③
- ・ OECD WPMN の運営グループの一つである SGTA（試験評価プロジェクト運営グループ）のイベントとして、2015 年 9 月に「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、BASF との連携のもと、米国 EPA のサポートを受けつつ開催した。気管内投与試験に関するプロジェクト成果から 3 題と、BASF 社が中心となり進めている 5 日間短期吸入暴露試験に関する 3 題が発表された。ここでの総括議論を踏まえ、後に開催された第 15 回 WPMN 会合（2015 年 11 月）にて当該テーマに関するガイダンス文書の作成が、WPMN の新規プロジェクトの候補となった。－ 線表④

c) その他

また、研究成果を広く普及し、社会に活用してもらうため下記のような活動を実施した。

- ・ プロジェクトで得られた知見（BALF（気管支肺胞洗浄液）の評価方法、体内動態の評価方法等）を踏まえて、OECD でのナノ材料の吸入毒性評価に関するテストガイドライン（TG412 と TG413）の改訂に貢献した。当該分野での我が国のプレゼンスを向上させることができた。－ 線表⑤
- ・ OECD WPMN の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二酸化チタンのドシエについて、本プロジェクトの体内動態試験の結果を反映させた。
- ・ 2016 年 1 月に開催された Nanotech2016 にて「ナノ材料の効率的な有害性評価技術（経済産業省ナノ安全プロジェクト研究成果報告）」を開催し、気管内投与試験に関する内容を軸に、プロジェクトで取り組んできた研究の成果を織り交ぜて紹介した。
- ・ 論文成果となりづらい試料調製や標準的試験方法などに関する発信手段として、BASF 社の研究者と連携し、日本衛生学会の英文誌のスピンオフ企画である e-book（出版社：Springer 社）の企画を進めている。タイトルを「In vivo inhalation toxicity screening methods for manufactured nanomaterials (仮)」とし、本プロジェクトの気管内投与試験を中心とした成果に関する章、BASF 社が進めている 5 日間吸入暴露試験に関する章から構成される予定である。
- ・ プロジェクトのウェブサイト（日本語・英語）を作成公開した（日本語：<https://metinano.jp.aist-riss.jp>、英語：<https://metinanoen.aist-riss.jp>）。そこでは、個別課題の成果物である技術解説書や手順書（日本語版のみ作成）を公開している。

3) 事業アウトカム達成に向けた事業終了後のロードマップ

a) ナノ材料有害性の同等性判断基準の構築に関連して

- ・ナノ材料のカテゴリー化・グループ化は、現在では、OECD WPMN において最も関心の高いトピックの1つであり、これまでもワークショップが開催されるなどしてきている。そこでは、カテゴリー化・グループ化の必要性とそのためのガイダンス整備の必要性が謳われている。今後の議論の動向を注視しつつ、積極的に意見表明や成果（試験データや考え方）の発信を行い、作成されるガイダンス等の文書においてプロジェクト成果を反映させる。スケジュールは具体化していないが、現時点では3年程度を要するものと想定している。－ 線表④
- ・それまでの期間、適宜、開催される専門家会合等に参加し、意見表明や事業成果の発信を行う。

b) 気管内投与方法の確立に関連して

- ・OECD において現在進行している吸入暴露試験に関するテストガイドライン（TG412、TG413）の改訂に関連して、ガイダンス文書 GD39 において気管内投与方法に関する記述が追加される可能性が議論されている。テストガイドライン（TG412、TG413）の改訂に引き続き貢献するとともに、GD39 の改訂の動きを注視しつつ、適宜働きかけを行い、当該ガイダンスの中に気管内投与方法の記述を盛り込む。現時点では2年程度を要するものと想定している。－ 線表⑤
- ・また、既に記したように、気管内投与方法を含む 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 OECD ガイダンスが作成される可能性が出てきている。これまで構築してきた連携関係を活用することにより、BASF を初めとする欧米の機関と共同で、当該ガイダンスを作成する。スケジュールは具体化していないが、現時点では3年～5年程度を要するものと想定している。－ 線表⑥
- ・それまでの期間、適宜、開催される専門家会合等への参加、BASF 社の専門家とコミュニケーションを行うなどして、意見表明や事業成果の発信を行う。
- ・気管内投与方法に関する発信をさらに強力に進めるため、平成 28-29 年度にフォローアップ事業を実施する。平成 28 年度は、国内の主要な動物試験機関5機関による気管内投与方法の試験所間比較試験を実施して追加データの取得を行っている。これは、本事業の成果である「ラットを用いたナノ材料の気管内投与方法の標準的手順書（試案）」をはじめとする技術解説書・手順書を踏まえて実施するものであり、金属酸化物（1種）とカーボンナノチューブ（2種）について、気管内投与方法後の肺内分布（3種の材料）と炎症反応（1種の材料）の試験所間の違いを確認するものである。－ 線表⑦

c) その他

- ・2017 年度中には、既に記した e-book(出版社:Springer 社)「In vivo inhalation toxicity screening methods for manufactured nanomaterials (仮)」の発行に至り、OECD WPMN 関係者のみならず、広く事業成果を参照・活用してもらう。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等（終了時評価項目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 年度の実施スケジュールに沿って、計画通りに実施された。

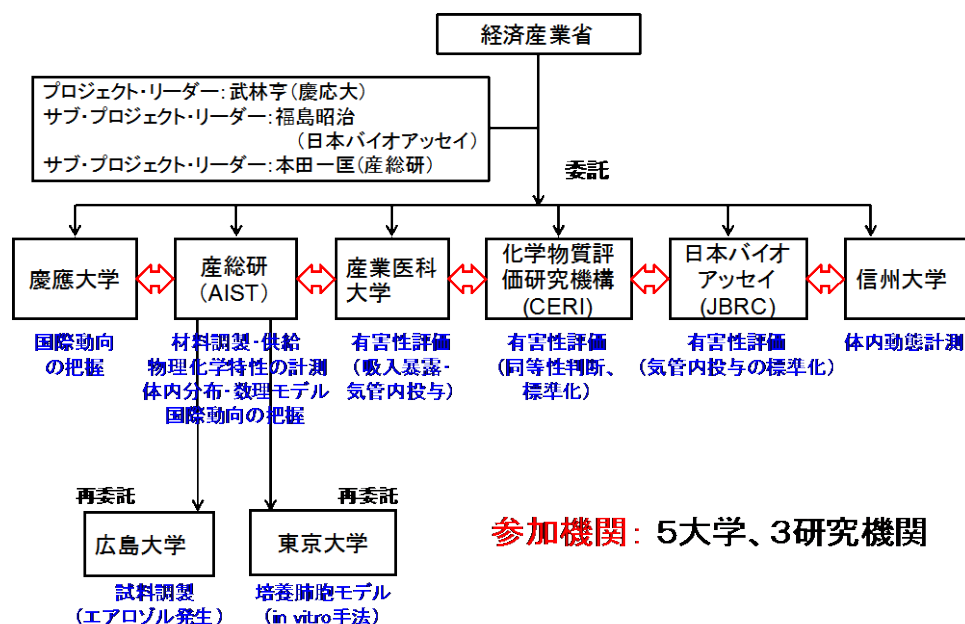


なお、①同等性判断基準においては、事業期間中、二酸化チタン（性状の異なる 7 種）、酸化ニッケル（性状の異なる 4 種）、二酸化ケイ素（性状の異なる 9 種）を用いた。また、②初期有害性評価技術においては、吸入暴露試験と気管内投与試験の比較のため、二酸化チタン、酸化ニッケル、二酸化セリウム、酸化亜鉛を用いた。気管内投与試験の標準的手順の構築のためには、二酸化チタン、酸化ニッケル、カーボンナノチューブを用いた。

2) 研究開発実施者の実施体制（機関名・役職は当時のもの）

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、産業技術総合研究所からの再委託先として、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（最終年度のみ、産業医科大学への再委託も行った）。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。



武林プロジェクトリーダー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 の環境・健康・安全に関する国内分科会の副主査を務めており、経済産業省「ナノ物質の管理に関する検討会」の座長をはじめとして化学物質管理やナノ材料に関する委員会委員を歴任している。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適切に統括することができた。福島サブプロジェクトリーダー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、厚生労働省からの委託として、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した。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適切に図ることができた。本田サブプロジェクトリーダー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適切にマネジメントすることができた。

なお、事業終了後、アウトカム達成に向けては、産総研を中心として上記の連携関係を維持し、OECD への成果発信、フォローアップ事業、e-book の出版を行う。

3) プロジェクト運営

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た。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た。

【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年間 1 回、事業期間中に合計 5 回開催した。

委員リスト (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（平成 23-27 年度）
菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所（平成 23-27 年度。平成 27 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（平成 23-27 年度。平成 27 年度は委員長）
堤 康央 大阪大学 薬学研究科長・薬学部長（平成 25-27 年度）
林 正秀 ナノテクノロジービジネス推進協議会（平成 23-24 年度）
安井 至 製品評価技術基盤機構（平成 23-26 年度。委員長）
平野 靖史郎 国立環境研究所（平成 25-27 年度）
米田 稔 京都大学工学研究科（平成 23-27 年度）

外部有識者からのアドバイスは、次年度の実施計画に柔軟に反映させた。課題共通的な指摘事項のうち代表的なものとして、カーボンナノチューブを用いた試験の実施、外部専門家による病理ピアレビューの実施があげられるが、いずれも実施した。

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。

【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。基本的に毎月開催し、事業期間中に合計 45 回開催した。

【その他打合せ】

個別の案件については、案件ごとに関係機関の間の打合せを持つことを推奨した。その際、通常の面談式会議の開催と併せ、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頻繁に活用した。事業期間中、面談式会議 116 回、テレビ電話・電話会議 124 回にのぼった。

【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。

【社会経済情勢等の状況変化への対応】

プロジェクト方針の変更を要する大きな社会経済情勢等の変化はなかった。ただし、OECD への成果発信は、議論の動向を踏まえて臨機応変に対応した。

4) 国民との科学・技術対話などのコミュニケーション活動

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、一般向け講演会や展示

会で発表を積極的に行った。事業期間中で、イベント数として計 22 件となった。

(例)

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 26 年 6 月 6 日～6 月 7 日 東京大学 駒場リサーチキャンパス公開（生研公開 2014）（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 28 年 1 月 27 日 ナノ材料の効率的な有害性評価技術（経済産業省ナノ安全プロジェクト研究成果報告）（主催：ナノ安全プロジェクト研究実施機関、nano tech 2016 に併催）

平成 28 年 9 月 5 日 第 23 回日本免疫毒性学会学術年会市民公開講座（主催：日本免疫毒性学会）[予定]

5) 資金配分

本事業の平成 23 年度～27 年度の予算（実績額）の推移を下表に示す。各研究課題の進捗は計画通り順調であったことから、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。

なお、産業医科大学及び化学物質評価研究機構は、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。

年度 平成	23	24	25	26	27	合計
①同等性判断基準の構築 [CERI、AIST]	84	90	90	77	52	393
②気管内投与試験の構築 [産医大、CERI、バイオアッセイ、 広島大、AIST]	94	106	106	98	102	506
③基盤技術の構築 [AIST、信州大、東京大]	117	130	130	125	146	648
国際動向の把握 [慶應義塾大学、AIST]	4	4	3	3	3	17
合計	299	330	329	303	303	1,564

6. 費用対効果（終了時評価項目 6）

1) 事業アウトカムに対する費用対効果

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、人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。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 5000 万円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おり、試験の難易度も高いため、国内においてナノ材料の吸入暴露試験を実施できる試験機関は限られている。

そこで、本事業では、1) 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、2) ナノ材料の吸入毒性のスクリーニング試験として、吸入暴露試験よりも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して研究開発を行った。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投与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。

海外では、“No data, No Market”とも言われるような、予防原則に基づきナノ材料を規制しようという動きも進んでいる。また、OECD WPMN では、吸入暴露試験のテストガイドラインの改訂など、ナノ材料の評価のためのガイドラインやガイダンスの整備が進められている。これらの海外の動向や国内でのナノ材料の市場化の動向を踏まえると、今後、事業者による自主管理も含め、有害性データを要求する動きは加速するものと考えられる。本事業で開発された評価技術があつて初めて、実効的かつ適切な評価と管理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たと考えられる。

2) 事業アウトプットの単位あたりコスト

技術解説書・手順書件数（10 件）の単位あたりコストは以下の通りである。

$$1,564 \text{ 百万円（総予算額）} \div 10 \text{ 件} = 156 \text{ 百万円/件}$$

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の評価

1. 事業アウトカムの妥当性

我が国の産業競争力の強化において、マテリアルサイエンスやものづくりに基づくイノベーションは不可欠な要素である。特に化学物質の安全性評価手法の開発はそのための共通基盤となるものであり、どこの国が主導権を握るかによって、研究・産業両面の競争力に直接影響を与える。その基盤としてのナノ材料の吸入暴露試験の簡易化・低コスト化を図ろうとする本プロジェクトの目的・狙いは明確であり、妥当である。また、世界に先駆けて段階的アプローチに基づく評価技術の開発を目指したことは挑戦的である。

一方、成果の普及は欧米の動きを注視しながら今後スピード感を持って、他省庁とも連携して取り組むことが重要であり、我が国が世界をリードして OECD 国際標準化を目指す必要がある。

また、一般社会への PR も重要であり、常に情報の開示と説明の姿勢を示してゆく努力が求められる。その際には身の回りのあらゆる素材にはメリット、デメリットの両面あり、本プロジェクトを通じて、そうした複眼が必要であることも伝えてく必要がある。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 同等性判断基準作成の重要性が昨今 OECD で認識され始めたが、グルーピングや Read-Across に代表される同等性判断基準は日本が早くから着目していた判断基準である。今回のプロジェクトを通して一定程度の成果が得られたことは国際的に大きな一歩を踏み出したと言える。更に毒性試験のゴールドスタンダードである吸入暴露試験の代替手法として気管内投与試験方法を開発したことは国内の事業者にとっては毒性試験の簡易化・低コスト化が実現出来、事業競争力が増加するものと評価出来る。各個別事案が期限内に一定程度の成果を出したことは、プロジェクト全体が適切に管理・運用された結果である。
- ・(B 委員) ナノ材料の有害性評価に関して、不足している概念や技術を開発・整理することにより、ナノ材料を開発する際の有害性評価を容易にすること、国際的に認知される方法として OECD 工業ナノ材料作業部会を活用することにより、この方面を日本がリードできるような目的設定は評価できる。
- ・(C 委員) ①ナノ材料の有害性評価に係る「同等性判断基準」「気管内投与試験補法」を事業の目的に設定したことは産業界にとって望ましいことであると認識する。産業界はやはり効率性を重視する。②目標値として「国際的な標準文書化」として設定していることも妥当と考える。
- ・(D 委員) 資源が潤沢ではない日本が国際社会の中で生き抜くためには、マテリアルサイエンス、ものづくり、イノベーションは不可欠な要素といえ、その基盤整備を進めようとするこの事業の目的、ねらいは、明確であり、妥当と評価できる。特に、国際社会の中で、化学物質の扱い、リスク管理はどこが主導権を握るかによって研究・産業両面の競争力に直接影響を与えるだけに、ナノ素材のリスク、ベネフィットを適切に評価するシステムの構築は、なによりも急がれるプロジェクトといえる。現状では、適切に管理され、進められていると評価する。
- ・(E 委員) ナノ材料の評価手法としてはゴールドスタンダードではあるが、その実施には多大なりソース必要とする吸入暴露試験の簡易法としての気管内投与法を標準化して提唱したことや、近年注目を浴びているカテゴリー評価手法の基本的な概念としての同定性評価の基準を提案できたことは、国際的にも先導的な価値のある手法であり、優れていると思われる。
- ・(F 委員) 各項目のアウトカムは明確であり妥当である。ナノという難しい物質の安全性評価技術

を、世界に先駆けて段階的アプローチに基づいて検討を進めた点は挑戦的であり評価できる。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・(A 委員) 同等性判断基準が作成でき、気管内投与試験方法が確立できたので、今後は日本が OECD での議論を主導しガイドライン・ガイダンスドキュメントの発行に繋げて欲しい。
- ・(B 委員) 基盤技術に市場規模・シェア等のアウトカムを求めることに違和感があるので、OECD における文書化とフォローを続けることでその活用を促進することをアウトカムと見做す考え方は許容できる。さらに、事後評価として振り返ったときに、本事業が概念的なブレークスルーを促したと言えれば、それが真のアウトカムではないかと考える。今後も研究実施機関が経済産業省の担当課と連携してアウトカムについても責任を負うことになると思われるので、今後の活動に関しても十分考えるべきであろう。
- ・(C 委員) ①ナノ材料の有害性評価法は経済産業省を中心に、厚生労働省や環境省、文部科学省等も関連する共通基盤的な課題であると認識する。この観点では「オールジャパン体制」を考慮すべきものであり、経済産業省以外の他省の意見を「事業アウトカム」に幅広く反映させる仕組みが必要であるとする。②ISO 国際標準化戦略に関しても事業アウトカムに設定されることを期待する。
- ・(D 委員) 身の回りのあらゆる素材にはメリット、デメリットの両面あり、このプロジェクトを通して、そうした複眼が必要であることを、社会・生活者に伝えてゆかなければならない。「専門家だけが何かやっている……」という指弾を受けまい、常に情報開示と説明 (Openness, Transparency) の姿勢を広く示してゆく努力が求められる。この意識がプロジェクトにどのくらい浸透しているか、共有されているか、今後の課題として検討を期待する。産業、そして生活のあらゆる分野に関わってくる問題だけに、達成時期が適切か、吟味を常に求められる。EU、英米の動きを注視しながら、達成時期、公開時期の検討をお願いしたい。
- ・(E 委員) 安全性評価手法の国際的な試験法ガイドライン作成を主導してきている OECD において認識されることは重要であり、OECD におけるナノ材料の関する各種の活動の中で、同等性評価や気管内投与に関して一定の認知がされているところであるが、ガイドライン・ガイダンスの作成には相当の年限が必要なところでもあるので、より一層の啓蒙活動等を期待したい。
- ・(F 委員) 評価技術は、標準化され、普及し、実施されて初めて意味がある。そうした点で一般市民や企業への PR も重要と考える。また、OECD では欧州から Read-Across によるナノ材料のリスク評価法が紹介されており、国際的普及のスピード感も大切と考える。今後、こうした点も意識して進めて頂けると良いと思う。

2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性

本プロジェクト成果の技術的・経済的優位性の確保に向けて、基盤技術の開発が一気通貫で実施され、有害性評価の段階的アプローチの導入に向けた要素技術が数多く纏められ、それが技術解説書や手順書のような実用的で分かり易い成果として得られており、評価できる。

一方、同等性判断基準については、今後、気管内投与試験データを蓄積していくことにより、同等と見なせる物理化学的特性をより定量的に明示する等その範囲が広げられるよう分析が進展す

ることや、表面活性・表面処理と有害性との関係が示されることを期待したい。気管内投与試験についても、肺内の量的推測に基づく吸入暴露試験との関連性、より重要なエンドポイントの評価の可否の検討や、試料の粒子の分散度が試験結果に与える影響について示されることを期待する。

また、成果を産業界で広く活用できるよう業界との対話の場を設けることや、試験機関の習熟度を向上させる取組を行うことが効果的である。

さらに、代表的なナノ材料に絞り込んで手法を検討することは妥当であるが、今回提案された手法が全てのナノ材料に適用できるのか、それが国際的にも受け入れられるのか不明な点も残っており、今後学術的に認知されるような公表を期待する。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 同等性判断及び気管内投与試験を確実に実施するための基盤技術として、今回開発した技術解説書や手順書は必要不可欠である。これらが一体化して初めて信頼性あるデータが得られる。このように基盤技術開発から目的とする技術開発までが一気通貫で実施出来たことは本プロジェクトの大きな成果である。
- ・(B 委員) 以前よりナノ材料の有害性評価について学際的に研究されてきた内容及び国際的に実施されている研究を踏まえた形での情報の公開がなされている。技術解説書や手順書のような実用的にも評価指標としても分かり易い形で目標設定がなされている。また、これらの文書については既に少なくとも案が用意されているようであり、評価できる。
- ・(C 委員) ①研究開発内容について：ナノ材料の有害性評価に係る「同等性判断基準」「気管内投与試験補法」を研究開発内容としたことは産業界にとって望ましいことであると認識する。産業界はやはり効率性を重視する。②事業アウトプット指標及び目標値について：研究開発内容を個別要素技術に展開し、各々アウトプット指標・目標値を設定されたことは、複数の機関が参画された本事業を遂行する上での役割分担という観点でも効果的であったと考える。
- ・(D 委員) プロジェクトの目標、内容は明確であり、指標、目標値を含めて、妥当と評価する。個々の研究の詳細は評価できないが、技術的、経済的優位性の確保に向けて、着実にプロセスを進めている。
- ・(E 委員) 気管内投与手法における詳細な実験条件や、同定性評価のための様々な粒子形状と有害性との相関性を解析しており、ナノ材料の基本的な物性にもとづいた評価手法を標準化するための要素技術が数多く纏められていると考えられる。
- ・(F 委員) 本研究は「同等性」「気管内投与」「吸入暴露」という段階的アプローチが導入されている。特に気管内投与試験は、手間・時間的に吸入暴露試験よりも有利な方法であるが、標準化されていないという問題があった。そこで確実に効率的な安全性評価技術を構築し、その基盤技術を開発するという開発の方向性が示され、指標・目標値が明確化されている。

【問題あり・改善とする所見】

- ・(A 委員) 各方面で成果報告会を行っているが、気管内投与試験を実施するのは試験機関である。その場合試験機関間のバラツキを無くし、一定程度の試験結果範囲に収まるように試験機関の習熟度向上と試験機関の教育、認証や推奨を行って欲しい。
- ・(B 委員) これらの文書は数多くの基本的な繰り返しの実験から構築されているものが多く、多大な時間と労力を費やしていると推察される。本事業の目標設定からすると、成果が出ていると考

えられる。技術書等を利用する主体は限られている可能性もあるが、本事業によりナノ材料に関する知識的な欠落を補うことができる知見も得られていることから、ナノに関する新しい概念のブレークスルーとして、学術的に認知されるような公表が期待される。「同等性判断基準の構築」は極めて重要であり、OECD を内容的にリードしていることは評価できるが、①(a)だけで評価できる内容ではないことから、表層的ではなく、研究全体を総合的に整理してカテゴリー化に寄与することが期待される。また、気管内投与が新規ナノ材料の有害性の評価に使用できる可能性は見えたが、吸入暴露との関連づけについては、肺内での量的な推測による気管内投与の設計と、より重要なエンドポイントの評価ができるかどうか、今後の展開に期待したい。

- ・(C 委員) ①事業アウトプット指標及び目標値について：ナノ材料の有害性評価法は経済産業省を中心に、厚生労働省や環境省、文部科学省等も関連する共通基盤的な課題であると認識する。この観点では「オールジャパン体制」を考慮すべきものであり、経済産業省以外の他省の意見を「事業アウトプット指標及び目標値」に幅広く反映させる仕組みが必要であると考え。また、吸入暴露試験と気管内投与試験の結果を比較する際、試験材料の粒子の分散度は大きな影響を与える因子であると考え。従って粒子の分散度が試験結果に与える影響を当初より「指標及び目標値」に設定しておく必要があったと考える。②事業アウトプットの目標達成について：成果を技術解説書や手順書として公開されているが、産業界が広く活用していくためには公開説明会や個別の説明会等を実施することが効果的であると考え。この観点では、本事業の進捗過程において、事業推進者と産業界とが定期的に会話する「場の設定」が必要であると考え。また、「同等性判断基準の構築」に関して、二酸化チタン、酸化ニッケル、二酸化ケイ素を対象として検討され毒性に係る知見を整理された。気管内投与試験のデータを今後さらに蓄積し、同等と見なせる物理化学的特性の範囲をより定量的に明示するとか、その範囲が広げられることを期待する。
- ・(E 委員) 予算や時間などの関係で限界のあるところではあるが、表面活性や表面処理に関しても、物性と毒性の関係を示せるような解析までおこなえれば良かったかもしれない。
- ・(F 委員) ナノ材料には様々な形態、粒子径、表面状態がある為、代表的なナノ材料に絞り込んで検討することは妥当であるが、今回提案されている方法が全てのナノ材料に問題無く適用できるのか、国際的に容易に受け入れられる技術であるのかといった点で、不明な部分が残っているように思われた。

3. 当省(国)が実施することの必要性

本プロジェクトの成果はナノ材料の安全性評価に関する基盤技術であり、直接製品開発につながるものではなく、その反面多大な研究リソースを必要とするものであるため、民間企業だけで行うことは困難である。また、複数の研究機関のノウハウを結集して成果を出し、最終的なアウトカムがOECD へのインプットであることを考えると、国が実施主体となることは必然と考える。

一方、ナノ材料の安全性評価体制そのものへの国の関与、例えば成果を産業界で活用可能な指針や通達等に落とし込むことも検討されるべきである。その際には省庁縦割りの問題点が表出しないよう、関連部局の連携には意識的に取り組むべきであるとともに、ナノ材料の新技术に関する国際動向については産業界がいち早く情報を掴んでいることから、従来にも増して産業界との連携が不可欠となる。また、成果の国際的な普及活動への支援に加え、慢性的な影響を含めた有害性評価に

資するより拡張したプロジェクトへの支援も期待する。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 最終的に OECD へのインプットを行うことを考えると、国が実施主体となることは必然と考える。国が主体となっていなければ日本の知を集積した5大学・3研究機関の長期に亘る連携は難しかったかも知れない。
- ・(B 委員) ナノ材料は日本が世界をリードし得る分野であり、また、その有害性評価に関しても新たなパラダイムを担う分野である。解説書等を作成するには集中して研究を進める必要があるため、予算的かつ多くの研究機関が関与するためにも、国が主導することに意義があると考えられる。
- ・(C 委員) 事業は【評価項目・評価基準】の①～⑤の全てを満たすものであり、国が実施することの必要性は極めて高いと考える。
- ・(D 委員) このようなプロジェクトを政府が下支えする必要性は、論をまたない。その意味で妥当な実施内容と評価する。
- ・(E 委員) 毒性学的な評価手法に関するこのような基礎的ではあるが直接製品開発につながるわけでもなく、さらに多数の実験条件を地道に検討しなければならないような多大な研究リソースを必要とする事業は民間事業だけで行うことは困難であり、国のプロジェクトでなければ達成できない。
- ・(F 委員) ナノはベネフィットのある新技術であるが、適正にリスク評価できなければ普及しない。国として複数の専門機関と連携し、リスク評価に関する基盤的技術を構築することは明らかに意義がある。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・(A 委員) 是非 OECD で日本のプレゼンスを高めて欲しい。
- ・(B 委員) 本事業における国の役割がわかりにくい。また、民間企業にこれだけの有害性評価ができるかどうかを考えると、新規材料の有害性評価システムの構築自体に国が関与する必要があるのではないかと。また、投資の割には新規な研究にはなりにくいため、このような事業の基盤技術を自由に展開できるよう、研究者のインセンティブを保持する必要がある。
- ・(C 委員) ナノ材料の有害性評価法は経済産業省を中心に、厚生労働省や環境省、文部科学省等も関連する共通基盤的な課題であると認識する。この観点では経済産業省のみならず、「オールジャパン体制」を考慮すべきものであると考える。また、本事業成果を「行政的な取り組みでの活用」、具体的には産業界で活用可能な指針（ガイドライン）や通達等（必要性に応じ、規制）に落とし込まれることを期待する。
- ・(D 委員) マテリアルサイエンスに関わる問題は、極めて多くの領域に関与する。日本の政府に限らないが、省庁縦割りの問題点が表出しないよう、関連部局の”unite”の努力、実現に、意識的にとりくむべきだと考える。
- ・(E 委員) 本プロジェクトにおけるアウトプットでさえも、ナノ材料の評価手法を確立するための要素を網羅するには、更なる進展が必要であり、国際的な普及活動への支援に加えて、さらに慢性的な影響も含めた毒性評価に資するためのより拡張したプロジェクトへの支援を期待したい。
- ・(F 委員) 新技術開発には国際動向把握が重要であるが、こうした情報は産業界が有している場合

も多い。その点で産業界との連携がもっとあっても良かったのではないか。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性

OECD の工業ナノ材料作業部会の活動を注視しつつ、国際標準化を最終目標としたロードマップは評価できる。

一方、国際標準化では OECD の他にも ISO も視野に入れ、かつ、安全性評価方法の開発から一歩進めてナノ材料の安全な使用のガイダンス化も視野に入れるべきである。その際には知財の扱い等ではオープン・アンド・クローズ戦略を取るべきである。

また、ロードマップの達成にかかる評価では、ミクロ的な技術的常識だけに陥らないよう、世界的な動向や消費者の感覚などマクロな視点からの評価軸を常に意識すべきである。

さらに、今回のプロジェクトではカバーしきれなかった表面活性や表面処理に関してもフォローアップするなど、国際的な動向にも注視し、状況に応じたリスクスケジュールもあってしかるべきである。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 大まかながら事業アウトカムの達成時期における目標値は設定されている。OECD という相手があつてのことなので予定通り進めることは難しいかも知れないが、OECD ガイドライン・ガイダンスドキュメントの発行が最終のゴールなので、気を抜かずゴールまで突き進んで欲しい。
- ・(B 委員) ご苦勞もあつたと思いますが、概ね達成されていると感じました。
- ・(C 委員) ロードマップに国際標準化を設定されていることを評価する。
- ・(D 委員) プロジェクトを進める上でのロードマップが、比較的のんびり作られている印象があるが、現実的な研究、実証、基準策定事業など、個々の内容を見ると、無理からぬところが多いと感じる。妥当であると評価する。
- ・(E 委員) OECD のガイダンス文章等を国際的な合意の基に作成して行くには数年単位の作業が必要とされることから想定して、提案されたロードマップは妥当なものであると考えられる。
- ・(F 委員) OECD 工業ナノ材料作業部会を注視し、国際標準化を視野に入れている点は評価できる。

【問題点・改善とする所見】

- ・(A 委員) 本プロジェクトの成果として特許出願の説明があつたが、国際標準化を目指している以上、海外出願までも視野に入れて欲しい。
- ・(B 委員) OECD 工業ナノ材料作業部会における活動は今後もあり、そこを誰が担うのかを明確にする必要がある。
- ・(C 委員) OECD 以外に ISO 国際標準化も視野に入れていただくことを期待する。また、ナノ材料の「安全性評価法の開発」から一歩進めて「安全基準作り」も視野に入れていただくことを期待する。この点に関しては、対象とするナノ材料ごとに進め方は異なると考える。
- ・(D 委員) ミクロ的な視点と、世界的な動向、消費者の感覚など、マクロな視点からの評価軸を、常に意識してもらいたい。ロードマップをめぐる評価が、“技術的常識”だけに陥らないよう、常に吟味が必要だと考える。
- ・(E 委員) 同等性判断基準のガイダンス作りには、今回のプロジェクトではカバー仕切れなかった

表面活性や表面処理に関してもフォローアップ事業が必要になってくるかもしれない。

- ・(F 委員) 欧州 (REACH) では 2018 年を目標にナノ材料のリスク評価ガイダンスを発行する動きがあると聞いている。ロードマップはこうした国際的な動向を考慮し、状況に応じた再計画 (リスクスケジュール) などあっても良いのではないかと感じた。

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性

研究開発計画に見合った研究実施者がアサインされ、適正にマネジメントされており、数多くの開発項目を効率よくこなすことができるようコントロールされている。

一方で、だれに、何を、どこで、どのように伝えればよいというサイエンス・コミュニケーション活動に関する戦略を欠いていたと思われる。社会へのアウトリーチ活動は不可欠な取組であり、その準備を進める必要がある。

また、アウトカム達成に向けた今後の活動においては、目標、課題や対応策などを予めリスト化し、各実施機関のより主体的な取組が期待されるとともに、国においても経済産業省のみならず厚生労働省や環境省も含めたオールジャパン体制を考慮すべきである。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) この 5 年間で世界的にも報告がない、具体的な同等性判断基準の提案及び気管内投与試験方法の確立したことは特筆すべきことと思う。その目的が達成出来たのもプロジェクト・リーダー、サブプロジェクト・リーダーを始めとする研究開発体制が初期から出来上がっており、有効的に試験実施体制がコントロールされたものである。また、運営面では外部有識者からの意見にも率直に耳を傾けているうえ、テレビ・電話会議を有効に活用したことは研究開発のスピードアップやコスト意識にも繋がったと感じた。
- ・(B 委員) 多くの組織を統合するマネジメントの作業に敬意を表します。
- ・(D 委員) コミュニケーション活動以外は、妥当な進め方だと理解した。
- ・(E 委員) 開発の計画に見合った研究実施者がアサインされており、数多くの開発項目を効率よくこなすことができたものと考えられる。
- ・(F 委員) 難しいテーマであるにも関わらず適正にマネジメントされているとの印象をもった。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・(A 委員) 本プロジェクトの成果として特許出願の説明があったが、国際標準化を目指している以上、海外出願までも視野に入れて欲しい。今回国費でのプロジェクトなのでその成果は当然国に帰属する。今回の成果発表を聞いた第三者が特許出願して、他の事業者が実施困難にならないよう国は網羅的に特許出願の可能性を精査して欲しい。その成果の実施が必要な事業者には漏れなく実施権が与えられるよう配慮もお願いする。
- ・(B 委員) 国との関係性が分かりにくかった。
- ・(C 委員) ナノ材料の有害性評価法は経済産業省を中心に、厚生労働省や環境省、文部科学省等も関連する共通基盤的な課題であると認識する。この観点では「オールジャパン体制」を考慮すべきものであると考える。上記内容は今後の重要な課題であると認識します。
- ・(D 委員) サイエンス・コミュニケーション活動に関する具体的なイメージを欠いていることから、

だれに、何を、どこで、どのように伝えたらよいか、その戦略が見えない。社会へのアウトリーチ活動が不可欠であることから、その準備をすすめる必要がある。情報は開示すれば良いものではなく、相手の心に伝わってはじめてコミュニケーションが成り立つ、という原点からの検討をお願いしたい。

- ・(E 委員) アウトカム達成(ガイダンス作成)に向けた活動においても、産総研以外の各機関の実質的な協力が不可欠であると考えられるので、各機関のより主体的な参画が期待される。
- ・(F 委員) アウトカム達成までの中間目標、想定される課題と対応策などを予めリスト化してもよいのではないか。今後の課題を具体的に明記して頂いた方が分かり易い。

6. 費用対効果の妥当性

従来の吸入暴露試験は国内で極限られた施設でしか実施できないため、安価な評価手法の確立という意義だけでなく、国内事業者が海外の試験機関を利用せざるを得ないという不利な状況を打破できるという意義もある。

一方で、費用対効果の説明ではデータや計算根拠が少なく、どの程度費用削減効果があるのか不明な部分があった。現時点ではどの程度の費用削減効果があるのか評価は難しいが、国内で試験実施が可能となる点も含めて、本開発事業の費用対効果の評価は後世が行うこととなる。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 90 日間の吸入暴露試験は高価な上、試験実施機関が限られている。その点においては日本の事業者は海外の試験機関を利用せざるを得ず不利な状況である。競争力アップのためには代替試験方法の開発が望まれており、しかも複数の試験機関で実施出来ることは競争力向上に役立つものである。前例のないプロジェクトであるため本当の意味での費用対効果の評価は後世が行うであろうが、主観的には費用対効果のアウトプットは妥当である。
- ・(B 委員) 膨大なデータが集積された。
- ・(C 委員) 気管内投与試験法が利用可能となれば、コストや実施機関という観点で、産業界での適用拡大が期待できると考える。
- ・(D 委員) プロジェクトを進めるプロセスを見て、概ね妥当と評価するが、本当の成果はこれから、将来に向かって表出する内容なので、現段階での評価は難しい。
- ・(E 委員) 吸入試験よりも価格的に安価な評価手法の確立という意義だけでなく、国内的に極限られた施設でしか行うことができない吸入試験法を気管内投与で代替できることを(条件付きではあるが)証明できたことは、アウトカムの費用対効果としてきわめて重要である。事業総額に対するアウトプットとしても、試験費用が高額となる吸入試験法を比較試験として用いたことを考慮すると十分妥当な費用対効果であったと思われる。
- ・(F 委員) 「同等性判断」「気管内投与」は試験費用削減につながることは恐らく間違いなく、費用対効果はあると考える。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・(A 委員) 90 日間の吸入暴露試験(5000 万円)と比較すると気管内投与試験は 1/3 程度だが、民間の感覚ではまだまだ高い。せめて吸入暴露試験の 1/10 以下にするにはどうしたらいいか、簡易型

気管内投与試験方の開発や新たな同等性判断基準の設定で一括りに出来るグルーピング数の増加を計るなど、1 検体当たりのコスト削減が今後の課題である。

- ・(B 委員) 研究分野の広がり、まとめる内容に対して多い印象がある。
- ・(C 委員) ナノ材料を扱う事業者には中小企業が多い。従って更なる低コスト化を期待する。in vitro 法の併用等。また、「同等性判断基準」の適用範囲が拡大すればコストメリットへの寄与が大きいと考える。本件に関しては、今後「オールジャパン体制」での推進を期待する。
- ・(E 委員) ナノ材料の安全性評価については、このような高額な費用を必要とする吸入試験法を対象とした研究プロジェクトが必須であることを、対外的にもっとアピールした方が良いと思われる。
- ・(F 委員) 費用対効果の説明ではデータや計算根拠が少なく、どの程度費用削減効果があるのか不明な部分があった。

7. 総合評価

同等性判断基準及び気管内投与試験方法は、高コストな現在のナノ材料の安全性評価を見直す技術的なブレークスルーとなるものであり、世界各国の企業や規制当局が注目している。今後、信頼性のある気管内投与試験のデータが提供可能な機関を増やしていくことが重要である。

また、発がん性など慢性影響へ本技術を適用することも重要であり、今後検討していくことが期待される。

本事業の成果は、最終的には OECD テストガイドラインやガイダンスドキュメント又は ISO 化して、国際的な普及につながるよう、スケジュールや課題を明確にし、産官学連携のもとで戦略的な取り組みができるよう、国の主導が必要である。

さらに、このような安全性評価技術の効率化は、科学、技術全般への影響が極めて大きい課題であり、適切な時期に適切なアウトリーチ活動を進めることも重要である。

【肯定的所見】

- ・(A 委員) 国が直接的に関与し、日本を代表する 5 大学 3 機関をマネジメント出来た結果、同等性判断基準の提案及び気管内投与試験方法の確立という技術的に大きなブレークスルーが得られた。これは世界的にも注目に値する。
- ・(B 委員) 国が主導でなければ、これだけのまとまった研究は実施できなかった可能性がある。以前の NEDO の事業から、一段と有害性の知見に関するギャップが埋まった印象がある。
- ・(C 委員) 「ナノ材料の効率的な有害性評価」特に「同等性判断基準の構築」という、産業界にとって極めてニーズの高い事業に取り組まれた。また、気管内投与試験を実施可能な機関を増やすための活動も重要である。この観点では得られたデータの信頼性を検証する仕組みが必要であると考ええる。
- ・(D 委員) 重要かつ不可欠な事業である一方、日向ではなく、見えないところでの努力を求められるプロジェクトだと、理解している。こうした地道な努力を重ねているプロジェクト関係者の意思を、高く評価する。
- ・(E 委員) ナノ材料の安全性評価として必須と考えられている吸入毒性試験を、物性の観点から同定性を導き出したり、気管内投与手法の提案で簡略できたりしたことは、国の行うプロジェクト

して十分意義のあるアウトプットの創出とアウトカムを提言できたと考えられる。

- ・(F 委員) 限られた予算や時間の中で、極めて難しい課題に挑戦し、これだけのアウトカムを出されたのは大いに評価できる。エアロゾル液相捕集法により分散剤を含まない懸濁液を調整する新技術を開発するなど、イノベーションも十分あった様に思う。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・(A 委員) 最終目標は OECD ガイドライン・ガイダンスドキュメントに本成果を盛り込むことである。今後の OECD 活動をリードして欲しい。
- ・(B 委員) 世界をリードするためには、カーボンナノチューブに関する研究が必須である。
- ・(C 委員) 国際標準化に関しては OECD のみならず、ISO も含めた、産官学が連携しての戦略的な取り組みが必要であるとする。また、安全性試験法に関しては、発がん性評価の位置づけを明確にしたいと考えている。厚生労働省では「がん原性指針」を担当されており、「2 年間の吸入暴露試験」が必要とのご見解である。
- ・(D 委員) “地味” な作業である反面、国際的、また、科学、技術全般への影響が極めて大きい課題、それだけに、適切な時期に適切なアウトリーチ活動を進めなければならない。その問題意識にはまだ十分な“伸びしろ”が存在すると感じた。
- ・(E 委員) OECD 等へ国際的な安全性評価手法の提言という観点からは、年限の必要な事業でありアウトカムの達成まではまだ道半ばではあるが、フォローアップ事業などの成果を活用して更なる発展を期待したい。
- ・(F 委員) 本技術を国際的に普及させる為のスケジュールや課題に関して不明な点があった。

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

有益な新素材・新製品が開発されても、そのリスク評価の技術が追いついていなければ安心・安全は確保されず、社会に普及していかない。国際的な動向を見てもリスク評価は益々重要な技術となってきた。しかし、リスク評価は第三者によって検証された標準的方法で実施されなければ信頼されない。そのため、安価で信頼できるリスク評価技術として本プロジェクトの成果への期待は大きい。

一方、更なる研究開発として、経済的基盤が弱い企業等でも成果の恩恵を受けることが出来るよう安全性評価の更なるコストダウンや、最も重要なエンドポイントである発がん性など慢性影響への適用を行うことが必要であり、今後これらは産学官が一体となって進めるべきである。

また、安全性評価手法の開発のみならず、ナノカーボン等をはじめとするナノ材料の安全な使用のガイダンス化についても省庁横断的に検討することも重要である。技術情報の管理と活用という観点では、他省が保有する関連技術データも含めたデータベースの仕組みを構築することが期待される。

さらに、社会という第三者の視点も忘れてはならず、ナノ材料は基礎科学から化学や関連産業、生活者の領域まで極めて広範に影響を与え、かつ、リスクとベネフィット両面のポテンシャルを抱える素材であるだけに、要所で本プロジェクトの社会的必要性と意義、リスクの相場観等をわかりやすいメッセージとして一般社会に発信する必要がある。

【各委員の提言】

- ・(A 委員) 90 日間の吸入暴露試験(5000 万円)と比較すると気管内投与試験は 1/3 程度だが、民間の感覚ではまだまだ高い。せめて吸入暴露試験の 1/10 以下にならないと積極的には活用しにくい。経済的基盤が弱い企業やベンチャー企業までもが本成果の恩恵を受けることが出来るように、更なるコストダウン検討は必要かと思う。例えば、簡易型気管内投与試験方の開発や新たな同等性判断基準の設定で一括りに出来るグルーピング数の増加を計るなど、1 検体当たりのコスト削減が今後の課題だと思う。また、OECD 工業ナノ材料作業部会で今後暴露評価やリスク評価等の議論が進むかも知れないが、今後国又は NEDO が第 2、第 3 のプロジェクトを企画する場合、最終的にはその成果の実施者である日本企業のニーズ調査や要望のヒアリングなどを行い、産官学が一体となったプロジェクトの実現を望む。
- ・(C 委員) ①「同等性判断基準の構築」には極めて大きな期待があり、継続的に進めていただきたい。ナノ材料ごとに有害性には大きな差があることからナノ材料ごとに進める必要があると考える。特にカーボンナノチューブは今後の用途拡大が見込まれることから早急に取組みを開始する必要があると考える。②ナノ材料の安全性評価法は、経済産業省のみならず厚生労働省、環境省、文部科学省等も関与する共通基盤的技術課題であると認識する。上記「同等性判断基準の構築」含めてこのような課題遂行に関しては、省庁横断的な取組みが可能な仕組み等が必要であると考ええる。③対象として扱うナノ材料の優先順位として、2000 年以前より安定的に量産化されている物質よりは、最近になって実用化が進展しつつあるナノカーボン等という考え方がある。ナノカーボン、特にカーボンナノチューブは急激な用途拡大も見込まれており、社会に普及する前にリスク評価を実施することが必要と考える。④ナノ材料ごとに取組みのスタンスは異なると考える。A 群：カーボンブラック、酸化チタン、シリカ等のように 2000 年以前より安定的に量産されているナノ材料。B 群：ナノカーボン、ナノ銀、ナノ鉄等のように最近になって実用化が進展しつつあるナノ材料。A 群に関しては本事業のように効率的な安全性評価法を開発することが共通的重要課題と認識します。一方 B 群に関しては、サプライチェーン上の円滑な流通を考慮した安全性評価法の開発のみならず、安全基準にまで踏み込んだ課題設定とその遂行が必要と考えます。(産官学が連携した課題設定とその取組み)。⑤ナノ材料を開発、製造又は使用する現場では、適切なリスク管理を行うことが必要である。そのためにはナノ材料の許容暴露濃度を設定することや環境濃度を測定する方法の開発が必要である。今回の成果や今後の事業において、「ナノ材料のリスク評価→リスク管理」に活かせる内容を期待する。⑥本事業で得られた成果は「技術解説書・手順書」として一部公開されていると認識します。産業界で広く活用していくことを考えると、他の事業での成果も含めた(他省の事業等も含めて)データベースでの管理・公開・活用が可能な仕組みを構築していただきたいと考える。
- ・(D 委員) 化学物質問題といえば、水俣病事件、ダイオキシン・環境ホルモン問題、アスベスト被害、最近では東京都庁の豊洲新魚市場の水質問題など、多くの人達が身近に感じており、また、「ある」か「ない」か、二極化した乱暴な判断をしがちな領域でもあります。背景には、水俣病への不誠実・理不尽な対応によって、化学物質行政、化学工業界全体への信頼が崩れてしまい、長い期間、その回復に向けた積極的な努力がなされなかったことが、指摘できます。ナノ材料は、基礎科学研究から化学工業、関連産業、そして生活者の領域まで、極めて広範に影響をあたえる、リスクとベネフィット両面のポテンシャルを抱える素材です。それだけに要所で、プロジェクト

の必要性和社会的意義、こころざしを、わかりやすいメッセージとして社会に発信する必要があります。ナノチューブ、と聞いた市民が最初に連想するのは、アスベストによる健康被害なので、常にこの問題を意識して、個々のナノ材料の性質と比較しながら、リスクの相場観を伝える機会を作らなければならないと思います。プロジェクトに関わるスタッフは、「何のためにやっているのか」を自問し、他者に向けて発信する、という意識の醸成も、この事業を進める上では欠かせない課題だと感じます。プロジェクトには Slow but Steady ((ゆっくり、しかし着実に)) という思想も大切ですが、社会という第三者の視点も忘れずに、進めていただきたいと思います。

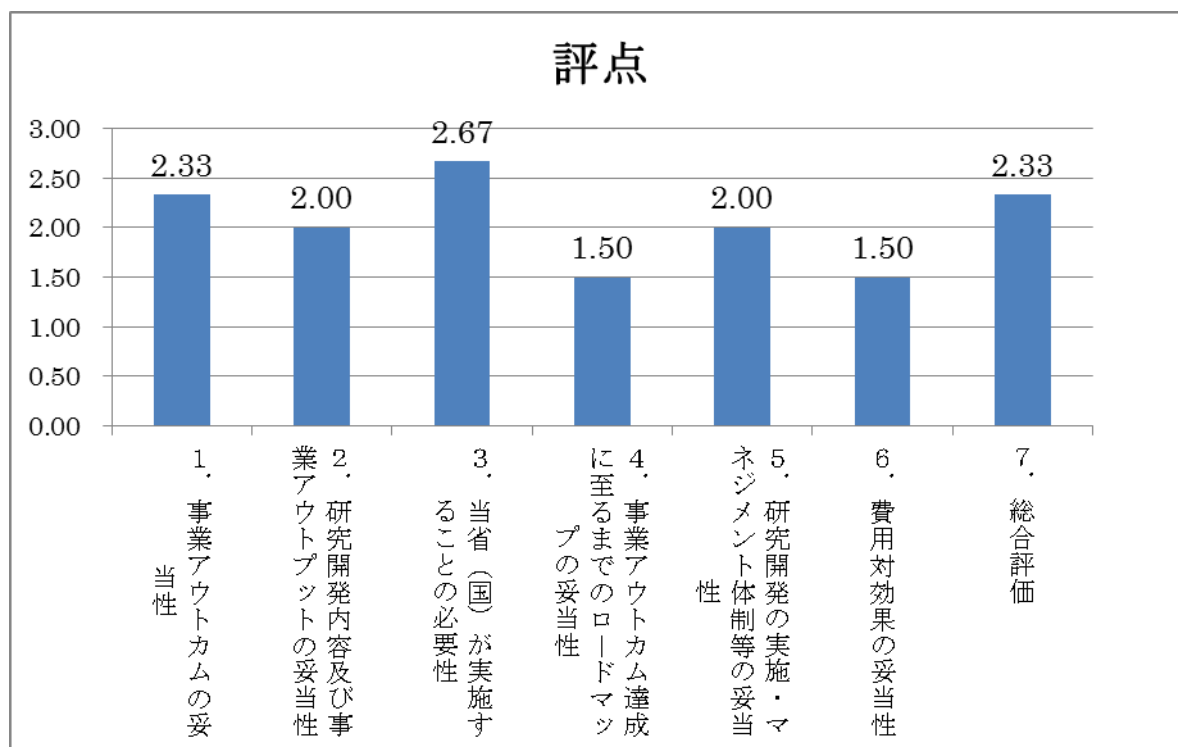
- ・(E 委員) ナノ材料の安全性に関してもっとも重要なエンドポイントとしては、発がん性を含めた慢性影響であることを考慮すると、今回のプロジェクトで得られた同等性などの物性と毒性の相関性や、気管内投与手法の有用性は、慢性影響についても当てはまることが証明されることが、ナノ材料の安全性評価手法開発研究の最終的なゴールである考えられる。今回のプロジェクトで得られた知見を最大限に利用して慢性影響の評価にも適用可能となるように、より効率的な更なる研究開発の提言ができるようになることが望まれる。
- ・(F 委員) 折角、有益な新素材を開発し、製造技術を確立しても、リスク評価技術が追い付いていなければ安心・安全は確保されず、社会に普及していかない。欧州は予防原則に基づき REACH 規則を導入し、安全・安心が証明されない化学物質(製品)は規制対象としているが、その考え方は欧州以外に世界各国にも普及しつつある。従い、リスク評価は益々重要な技術となってきている。製品(新素材)の有用性(性能)であれば各社で評価できるが、そのリスク評価は第三者によって検証された標準的方法で実施されなければ信頼されない。現代はリスク評価が製品の普及率を決める時代である。そこで、QSAR や Read-Across、動物実験代替法など、安価で信頼できるリスク評価技術の開発が重要になりつつある。これらが今後の研究開発の方向と考える。

<上記提言に係る担当課室の対処方針>

(評価検討会終了後に、提言に対する対処方針を整理し、追記する。)

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員	F委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.33	3	2	2	2	3	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.00	2	2	2	2	2	2
3. 当省(国)が実施することの必要性	2.67	3	1	3	3	3	3
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	1.50	2	2	1	1	2	1
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.00	2	2	2	2	2	2
6. 費用対効果の妥当性	1.50	2	1	2	1	2	1
7. 総合評価	2.33	3	3	2	2	2	2



【評価項目の判定基準】

評価項目 1. ～ 6.

3点：極めて妥当

2点：妥当

1点：概ね妥当

0点：妥当でない

評価項目 7. 総合評価

3点：実施された事業は、優れていた。

2点：実施された事業は、良かった。

1点：実施された事業は、不十分なところがあった。

0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

Ⅳ. 評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等

評価ワーキンググループの所見【終了時評価】

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【終了時評価】

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

評価ワーキンググループの所見【事前評価】

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】