

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1月

産業構造審議会産業技術環境分科会
研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ

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			
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 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、欧米では予防的に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） （単位：千円）				
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
299,379	330,057	328,992	958,428	625,533

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。 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	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

	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。	に関する留意点をと りまとめる。	キャラクターゼーシ ョンを進めた。 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 確認方法のプロッタ 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) 気管内投与	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

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築」	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

	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。		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。 細胞レベルの生体反応免疫 TEM を実現した。 開発技術を②(a)、③(b)で活用した。	
(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。	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。 三次元 X 線顕微鏡の評価では、10 μm サイズの PEAPOD の凝集体を検出することに成功した。	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	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	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 TiO2 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、	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。 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 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 (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 (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 (内1件は投稿中)	2	24 (6件は発表予定)	1 (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。

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 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 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

