第５回評価ワーキンググループ
補足資料－１

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

中間評価の概要

平成26年1月24日

製造産業局

化学物質管理課

目　次

１．プロジェクトの概要

２．目的・政策的位置付け

３．目標

４．成果、目標の達成度

５．標準化等のシナリオ、波及効果

６．研究開発マネジメント・体制等

７．評価

８．提言及び提言に対する対処方針

1．プロジェクトの概要（1）

概要	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。
実施期間	平成23年度～平成27年度　（5年間）
予算総額	９．６億円（平成23年度：３．０億円　平成24年度：３．３億円　平成25年度：３．３億円）
実 施 者	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、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、国立大学法人広島大学、国立大学法人東京大学
プロジェクトリーダー	武林亨　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　教授

1．プロジェクトの概要（2）

●ナノ材料の概要

- ナノ材料のうち、カーボンナノチューブ等の先端材料は、リチウムイオン電池、電子材料や医療など広範な分野で活用が拡大しており、グリーンイノベーションの基盤技術。

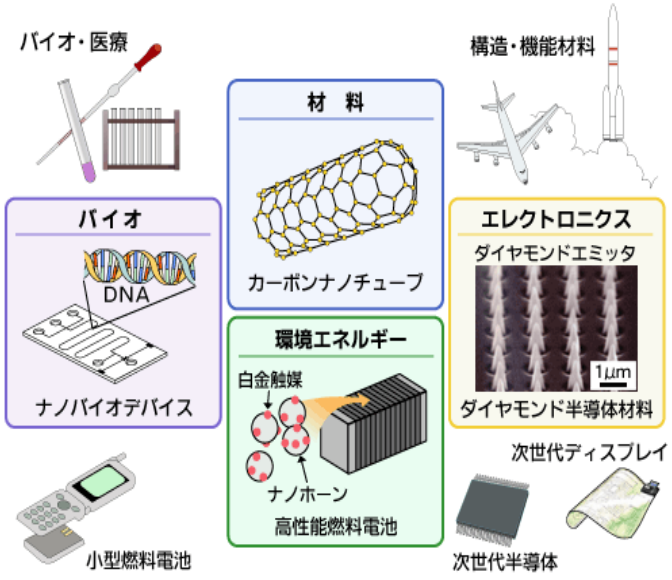
ナノ材料の定義

- 縦、横、高さのいずれかが1nm（100万分の1mm）～100nm（1万分の1mm）である粒子（ そのような粒子が凝集した物体を含む）

＊国際機関（OECD、ISO）等におけるナノ材料の定義
＊（参考）赤血球 8000nm、大腸菌 1000nm、インフルエンザウィルス100nm

特徴

- 同じ材料に比べてナノ化により、材料の化学的、電気的、磁気的特性が変化。
- 有益な材料である一方、有害性が高まるのではないかとの懸念。



出典：NEDOホームページ

物質名	国内生産量	主な用途
ｶｰﾎﾞﾝﾅﾉﾁｭｰﾌﾞ	120～140 t	リチウムイオン電池（電極）、半導体等エレクトロニクス用搬送トレイ、自動車用燃料チューブ　等
二酸化チタン	1,450 t	建築外装材・空気浄化用光触媒、サンスクリーン・スキンケア用化粧品、プリンター用トナー　等
シリカ	9万t	ｼﾘｺｰﾝｺﾞﾑ製品用充填剤、塗料添加剤、半導体研磨剤、低燃費タイヤ等
ｶｰﾎﾞﾝﾌﾞﾗｯｸ	80万t	タイヤ、ゴム、トナー、塗料等
酸化亜鉛	480 t	塗料、化粧品、繊維等
フラーレン	2 t	スポーツ用品（ラケットなど）、化粧品等
ナノ銀	少量	電子デバイスの接合配線材料、抗菌剤

出典：経産省　ナノマテリアル製造事業者等における安全対策のあり方研究会報告書(21年3月)より作成

1．プロジェクトの概要（3）

●背景（ナノ材料の安全規制の動向）

- ナノテクノロジーの基盤であるナノ材料は、情報通信の高度化・環境・省エネルギー等の幅広い分野で便益をもたらす。
- 一方、人の健康や環境への影響が十分に解明されておらず、日本企業の製造・利用を萎縮させている。

安全性への懸念

日本

- 厚労省、経産省及び環境省の通知・ガイドライン等による自主管理を推進(20・21年度)
- 経産省**「ナノ物質の管理に関する検討会」**において、ナノ物質含有製品のリスクと計測技術をとりまとめた。（25年6月）
- ナノ材料の迅速・効率的な安全性評価技術の開発(23年～27年度)

欧米

米国

- 各社製品に90日間吸入暴露試験を要求

欧州

- 化粧品規則（2013年7月施行）、殺生物製品規則（2013年9月施行）、消費者への食品情報の提供に関する規則（2014年12月施行）において、ナノ物質を含有する製品に関し、特性・安全性データの届出、表示等を義務付け
- フランスでのナノ粒子状物質の報告制度

必要以上の規制が入れば、我が国が強みを持つ、ナノテクノロジーの国際競争力を阻害するおそれ

- OECD等で日本の評価技術を国際標準化
- ナノ材料の安全・安心確保と産業競争力強化

国際機関

- OECD工業ナノ材料作業部会(WPMN)のスポンサーシッププログラムにてナノ材料13物質の有害性の情報を収集。日本はCNT等3物質を担当(25年フェーズ1取りまとめ)。
- 平成26年米国にて開催される工業ナノ材料のカテゴライゼーションに関するOECDワークショップで、プロジェクトの成果を発表予定。

1．プロジェクトの概要（4）

●本事業の意義

○日本はカーボンナノチューブを世界で初めて発見するなど、
ナノ材料について、 世界を先導した技術を持っている。

○一方、海外では、EUや米国等でナノ物質に対する規制の導入が
始まっている。

国際的に必要以上の規制が導入され、
ナノ材料の利用が阻害される危険性

↓

本プロジェクトにおいて、日本の持つノウハウを生かし、
日本主導の安全性評価・管理技術を確立する

↓

本技術をOECDで国際標準化することにより、開発と並行して
安全性の確認を行うことができ、日本の産業力強化につながる

２. 政策的位置付け

〇産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質政策基本問題小委員会

平成１８年度に今後の化学物質政策の在るべき姿について検討された産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質政策基本問題小委員会の中間とりまとめで「安全の観点で科学的に未知の部分があるナノ粒子については、我が国は率先して科学的知見の充実や評価を強力に推し進め、必要な対応を図るべき。」とされている。

〇第４期科学技術基本計画（2011年8月閣議決定）

◆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

◆課題達成のため、新たなものづくり技術の共通基盤として、安全性に関する評価手法等を構築するとしている

〇ナノテクノロジー･材料共通基盤技術検討ワーキンググループ（平成24年3月設置）

◆今後強化すべき技術領域としてナノ材料等の安全性評価技術を挙げている

〇技術戦略マップ２０１０（平成２２年６月経済産業省編）

◆化学物質総合評価管理分野の技術マップ

（113）ナノ材料の体内動態研究、（114）ナノ材料の生体内検出技術・トレーサー技術、（115）体内動態ﾓﾃﾞﾙｼﾐｭﾚｰｼｮﾝ手法、（116）繊維状ナノ材料の有害性評価、（118）ナノ材料の物性、形状、有害性メカニズム等による分類手法（カテゴリーアプローチ等）、（124）気管内注入試験の意義の検証手法、（128）in vivo、in vitro試験用の液相・気相でのナノ材料の試料作成技術

3. 目標(1)

1. 効率的な有害性評価技術の構築

2. 有害性評価技術を支援する基盤技術の開発

目標達成のため、以下の観点から研究開発を進める

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(初期有害性評価としての気管内投与試験法の確立)

③ 有害性評価試験・評価のための基盤技術の開発

6. 目標(2)

●研究開発項目と参加機関の連携関係

	同等性判断基準の構築	初期有害性評価としての気管内投与試験の確立	
		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）
評価解析	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	④ 国際動向の把握（慶応大、AIST）		

３．目標（３）

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」

要素技術	目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
(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。	物理化学特性の異なるナノ材料の安全性を効果的・効率的に確保するために、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）を確立する必要がある。
(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	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を行う。それらに関する留意点をとりまとめる。	同等性評価に使用するナノ材料については、その物理化学特性が明らかである必要がある。また、気管内投与試験ではその性状が明らかなナノ材料の分散液が必要である。また、本技術の開発で得られた知見を広く普及させるために、本目標を設定した。

3. 目標(4)

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」

要素技術	目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
(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。	信頼性のある有害性評価として気管内投与試験が実施されていない現状で、ゴールドスタンダードである吸入試験のデータと暫定的でも比較検討することが、気管内投与試験の有用性を評価する上で重要と考えた。
(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。	気管内投与試験を、行政上利用できる初期有害性情報の取得を可能とする試験法として確立するため、標準的な手技を構築するため。また、投与操作は一定以上の技術レベルを要することから、投与の成否確認法を開発する。

3. 目標(5)

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」

要素技術	目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
(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。	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。その標準化のため、投与回数(単回及び複数回)が結果に与える影響に違いがあるかどうかを検討が必要である。
(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。	吸入暴露試験のためのエアロゾル発生技術を開発するために、装置製作と性能評価を経て、中間段階ではプロトタイプとしたうえで課題を評価する必要がある。
(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。	気中粒子を効率よくかつ広い粒径範囲で均一に液相捕集する既存技術が存在しないことから、中間段階ではプロトタイプを構築し、問題点の明確化を行う必要がある。

3. 目標(6)

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」

要素技術	目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
(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。	基盤技術である本技術開発は早急に確立して、動物試験の課題に適用する必要があるため、中間評価目標として設定した。中間評価後は動物試験に適用しながらプロトコルの高度化を進める。
(a-2) PEAPOD(ピーポッド)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。	動態評価の手法としてCNTの表面修飾が行われているが、表面修飾により細胞反応性の変化が起きることが知られている。そのため、表面修飾を行わないCNTの体内動態評価法を確立する必要がある。新規技術である本開発は、動物生体内のPEAPODを画像装置で検出可能である事を示す必要がある。

3. 目標(7)

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」

要素技術	目標・指標	妥当性・設定理由・根拠等
(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。	体内動態や生体反応の数理モデル化は、これまで十分な研究事例がない。そこで、まず、中間目標として、プロトタイプを作成し、他研究開発項目での試験結果に適用する。
(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。	肺胞近傍におけるin vitro評価系による暴露実験と数理モデルの組み合わせによる新たな評価の試みが有効であることを中間評価時点で確認しておくことが重要であるため、この目標を設定した。

3. 目標(8)

(参考:事後評価時点の目標)

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」

要素技術	目標・指標
(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。
(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、技術解説書をとりまとめて公開する。

3. 目標(9)

(参考:事後評価時点の目標)

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」

要素技術	目標・指標
(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と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。
(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。
(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。
(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。

3. 目標(10)

(参考:事後評価時点の目標)

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」

要素技術	目標・指標
(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(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と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とりまとめて公開する。

4. 成果、目標の達成度（1）

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」

要素技術	目標・指標	成　果	達成度
(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。	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リゼーション	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を行う。それらに関する留意点をとりまとめる。	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、キャラクタリゼーションを進めた。 試料調製手順やキャラクタリゼーションに関する留意点などを整理した。	達成

4. 成果、目標の達成度（2）

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」

要素技術	目標・指標	成　果	達成度
(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。	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	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。	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

4. 成果、目標の達成度（3）

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」

要素技術	目標・指標	成　果	達成度
(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。	適切な投与回数に関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。	達成
(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。	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	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

4. 成果、目標の達成度（4）

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」

要素技術	目標・指標	成　果	達成度
（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。	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。 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。	達成
（a-2）PEAPOD（ピーポッド）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。	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、10μm サイズのPEAPOD の凝集体を検出することに成功した。	達成

4. 成果、目標の達成度（5）

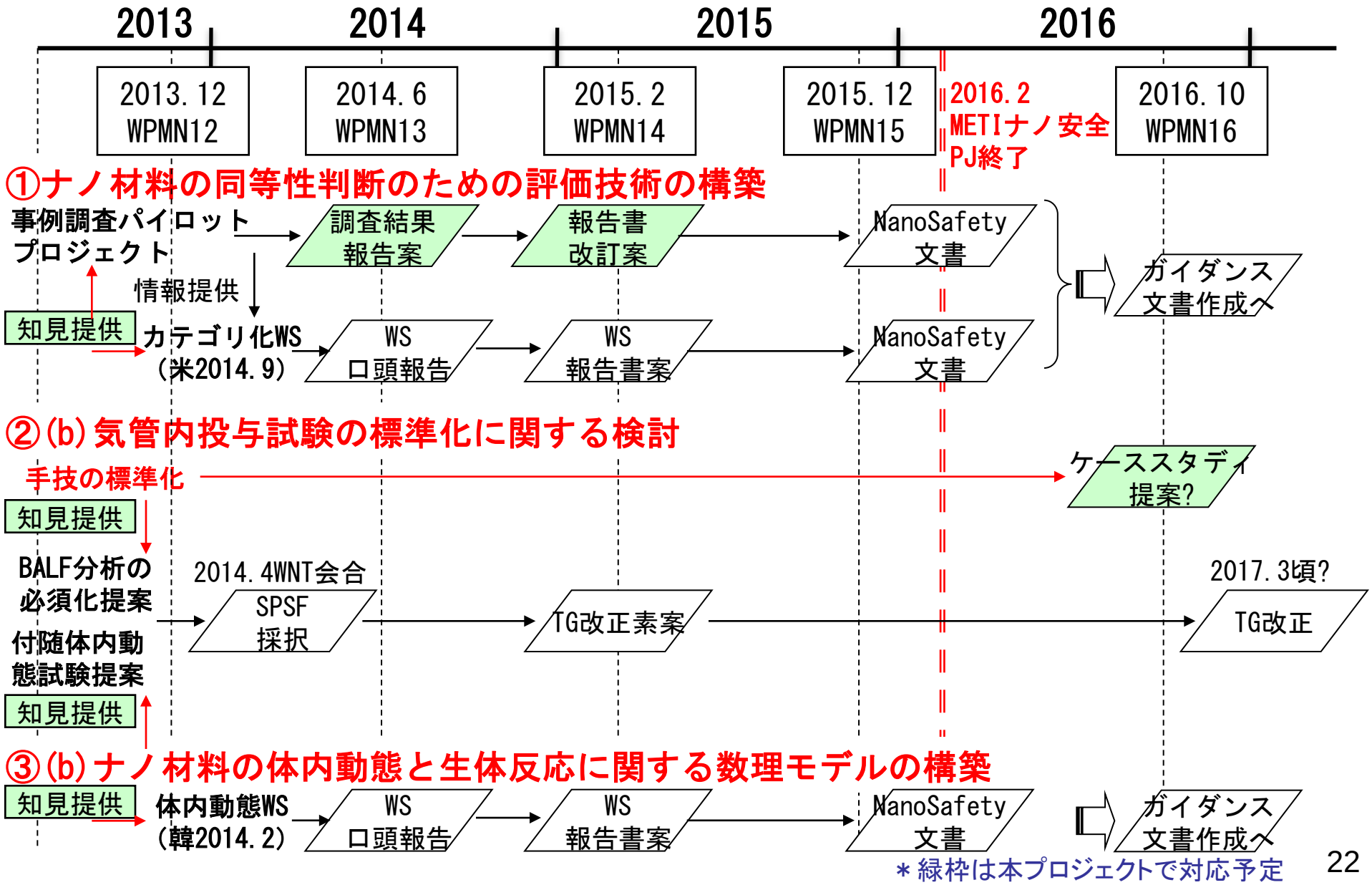
研究開発項目③「ナノ材料の有害性試験・評価のための基盤技術の開発」

要素技術	目標・指標	成　果	達成度
(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。	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、局所の用量反応関係を導くための手法の検討を行った。	達成
(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。	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

5. 標準化等のシナリオ、波及効果(1)

●OECD/WPMNの活動への成果の展開のロードマップ(2013年9月現在)

＊OECDの活動状況によっては変更あり



＊緑枠は本プロジェクトで対応予定

5. 標準化等のシナリオ、波及効果（2）

●波及効果

●ナノテクノロジーならではの 材料特性の多様性をもった 膨大な候補物質の中から、安全性の面からの絞り込み・選択を安価・迅速に行うことができるようになり、消費者の安全性に対する懸念を払しょくすることができる。

→

●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が期待できる。

●OECD/WPMNの活動への展開を図ることによって、

・工業ナノ材料の管理・規制に対する日本政府の考え方に一定の理解が得られる。

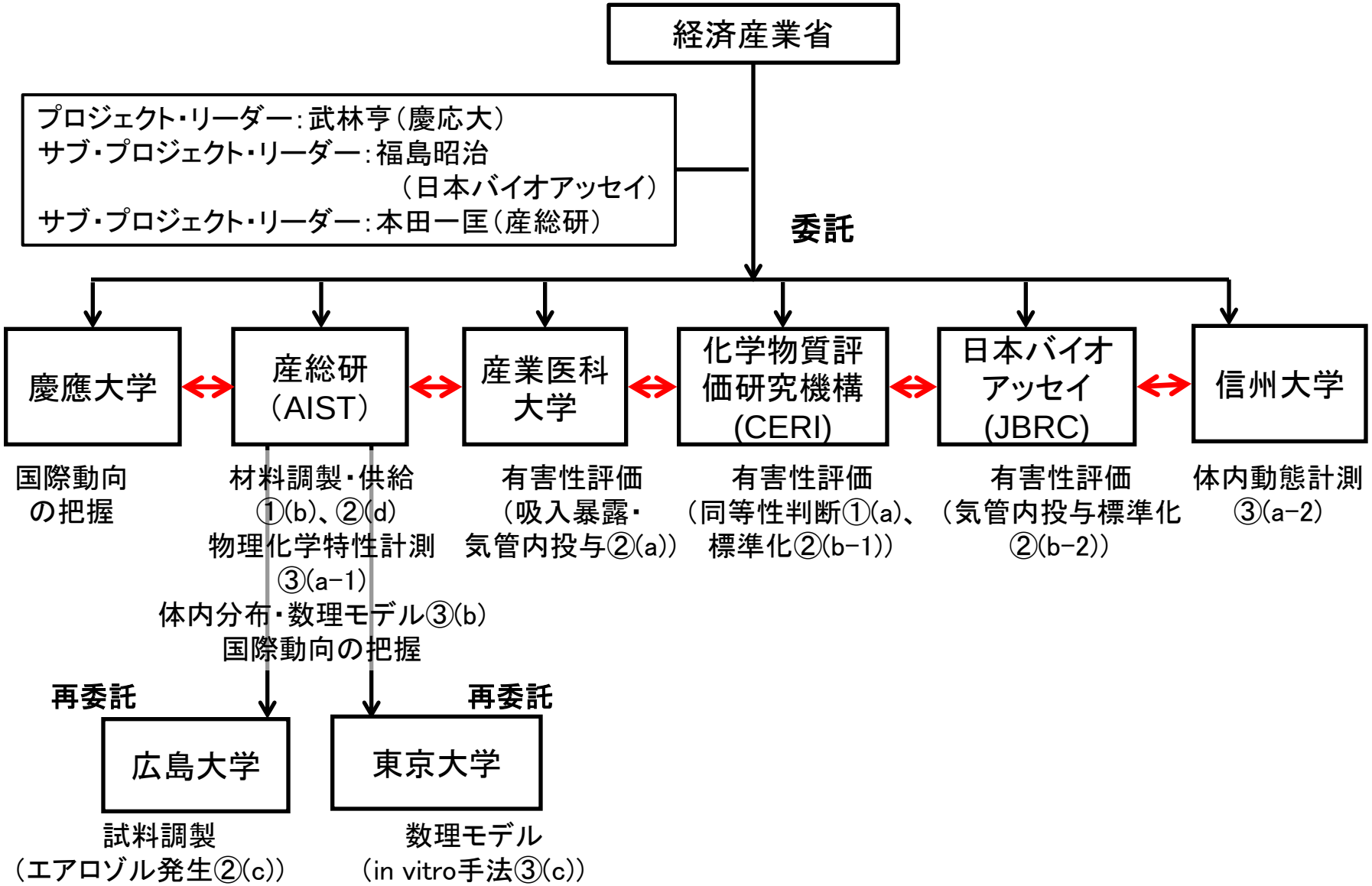
・工業ナノ材料の安全性への世界的取組（例：ICCMによる世界行動計画の実施）の中で、一定の役割を果たすことができる。

・開発した手法が世界を先導し、国際標準の一つとみなされることが考えられる。

→

●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が期待できる。

6. 研究開発マネジメント・体制等（1）



6. 研究開発マネジメント・体制等（2）

●開発推進委員会

◆委員リスト（五十音順、敬称略）

菅野　純	国立医薬品食品衛生研究所
白井　智之	名古屋市総合リハビリテーションセンター
林　正秀	ナノテクノロジービジネス推進協議会
安井　至（委員長）	製品評価技術基盤機構
米田　稔	京都大学工学研究科

◆開催日

第1回 2012年2月29日 経済産業省本館
第2回 2013年1月16日 経済産業省本館

●推進調整会議

2011年度　：　4回
2012年度　：　9回
2013年度　：　9回（平成26年1月時点）

7. 評価（1）

●評価検討会

評価検討会名称		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
評価検討会委員	座長	谷岡　明彦 国立大学法人東京工業大学　大学院理工学研究科 有機・高分子物質専攻　特任教授
	委員	金子　秀雄 株式会社住化技術情報センター　代表取締役社長 金藤　浩司 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所 リスク解析戦略研究センター　データ科学研究系　教授 津田　洋幸 公立大学法人名古屋市立大学　津田特任教授研究室 特任教授 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 総合評価研究室　室長

7．評価（2）

●総合評価（コメント）

〇ナノマテリ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。

〇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。

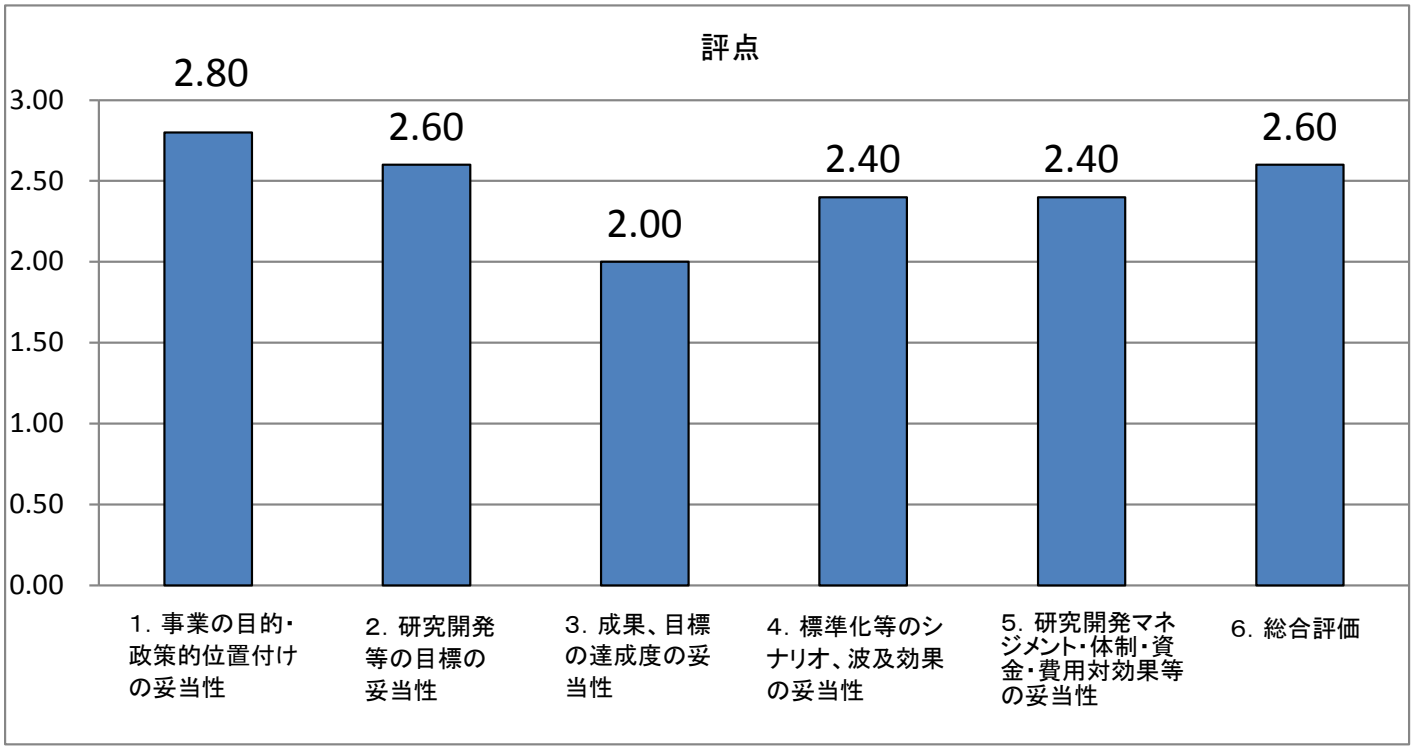
〇一方で、本プロジェクトは異分野連携という非常に困難な側面があるが、国際標準化に向けて、強いリーダーシップの下に事業をさらに推進すべきでないかと思う。

〇また、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。（提言に対する対処方針の8．参照 ）

7. 評価（3）

●評価点結果

○「経済産業省技術評価指針」に基づき、プロジェクト中間評価において、
評点法による 評価を実施した。



【評価項目の判定基準】
評価項目1.～5.
3点：非常に重要又は非常によい
2点：重要又はよい
1点：概ね妥当
0点：妥当でない

6. 総合評価
3点：事業は優れており、より積極的に推進すべきである。
2点：事業は良好であり、継続すべきである。
1点：事業は継続して良いが、大幅に見直す必要がある。
0点：事業を中止することが望ましい。

8. 提言及び提言に対する対処方針（1）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
1. 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（1-1）。できればスーパーコンピュータ等によるシュミ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（1-2）。	（1-1）本プロジェクトは、新規ナノ材料の安全性評価の優先順位付けを行うための手段として、段階的アプローチを基本的な考え方としている。すなわち、簡易な方法から出発して、詳細な試験の必要性の優先順位付けを行うというアプローチである。また、問題とすべき有害影響としては、暴露後の保持量が最も多く、有害影響の発現可能性も高いことから、吸入暴露による肺への影響に焦点を絞り検討を行うことにした。これらのために、同等性判断基準の構築、及び、気管内投与試験の活用・標準化を課題として設定した。今後も、安全性評価の段階的アプローチを構成する評価方法として、OECDナノ材料作業部会等に発信していきたいと考えている。 （1-2）本プロジェクトでは、シミュレーションによる有害性予測を開発目標としていない。我々の考えている段階的アプローチでは、既に有害性が存在するナノ材料と同等であると考えることができないナノ材料については、有害性試験を実施することを想定しているからである。ナノ材料の有害性予測は、現在の世界的な科学的知見から考えても困難であり、長期的課題であることから、本プロジェクトの枠外で考えていくべき課題と考えられる。
2. 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。	（2）生体に利用されている材料をナノ形状とした時の安全性については、本プロジェクトの対象とは考えていない。理由の一つは、本プロジェクトでは、生体内での安全性という観点ではなく、吸入経路の暴露を想定した主に肺に対する有害性の材料間の比較を行っていることである。もう一つの理由は、材料をナノ材料にする技術を新たに開発する必要があり、プロジェクト期間中に実施することは非常に困難であることである。

8. 提言及び提言に対する対処方針（2）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
3. 定量化の困難なカーボン系材料の定量解析法の開発（3-1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（3-2）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。	（3-1）生物組織中に取り込まれたフラーレンおよびMWCNT（多層カーボンナノチューブ）の定量解析手法に関しては、すでに本研究課題遂行者らにより開発され、論文発表されている（Shinohara et al. 2010、Tamura et al. 2011、Oyabu et al. 2011、Ohnishi et al. 2013）。本プロジェクトでも、DWCNTについては、内部に分子を封入するPEAPOD技術を応用した体内動態計測技術の開発を行っているものの、SWCNTに関しては現状では有効な分析手法の目処が立っておらず、プロジェクト後半２年間に定量解析手法の開発を行なうことは、時間的・費用的に実施は困難である。将来的に検討が望まれる課題と考えている。 （3-2）酸化ニッケルナノ粒子と二酸化チタンナノ粒子の気管内投与試験に関して、肺と一部の他の臓器で、粒子の定量と臓器の病理所見を長期的に検討している。沈着量がごく微量であることが想定されるので、蓄積量と慢性影響との関連性を明確に示すことは容易ではないと推察されるが、解析を試みる予定である。
4. 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。	（4）多くの材料について、幅広い性状の物質を用いて検証することは重要と考えている。これまで、入手、調製及び定量性を考慮して試験可能な物質として二酸化チタン、酸化ニッケル及びシリカを選択した。今後、これら3材料の試験結果も合わせ、どのような特性の材料を追加試験すべきか、議論を踏まえて決定したいと考えている。

8. 提言及び提言に対する対処方針（3）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
5. 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。	（5）本プロジェクトで試験を行うナノ材料の選定では、次の条件を設定した；生体内での検出・定量が容易であること、多様なサイズ・形状の材料が入手できること、等。それに基づいて、まずは二酸化チタン、続いて、酸化ニッケル、二酸化ケイ素の試験を行うこととした。これは、一般的なナノ材料を対象とした同等性判断基準の構築、気管内投与試験の活用・標準化を目的としたものである。 カーボンナノマテリアル、とりわけカーボンナノチューブは、多様なサイズ・形状のカーボンナノチューブの分散液の調製が難しいことや、体内組織中に分布しているカーボンナノチューブの定量的観察ができないこと、しかも、カーボンナノチューブの有害性には、一般の粒子状ナノ材料の問題に加えて繊維状であるという問題が加わることから、試験の実施や結果の解釈の難易度は格段に上がると考えられる。また、カーボンナノチューブの有害性については、別途、国費によるプロジェクトも含め、国内外で多くの研究報告がなされているところである。 一方で、ご指摘のようにカーボンナノチューブを研究対象とすること の重要性は理解しているので、本プロジェクトでは、一般のナノ材料を対象とした同等性判断基準の構築及び気管内投与試験の標準化を中心としつつも、カーボンナノチューブについては、文献調査に基づいて既往の動物試験結果の再整理を行うとともに、気管内投与試験の標準化の検討の一部を、カーボンナノチューブを用いて実施することにする。

8. 提言及び提言に対する対処方針（4）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
6. 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。	（6）本プロジェクトで使用するナノ材料の物理化学特性については、整理の上、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を取りまとめた技術解説書に含めるなどして公開する予定である。また本プロジェクトで使用した材料に関しては論文レベルの報告例も含めて調査を実施することを検討する。
7. 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。	（7）他省庁の研究者との情報共有の重要性は認識している。これまでも、通常の学会等でのコミュニケーションに加え、プロジェクト推進委員をお願いして適宜助言を頂いているところである（国立食品医薬品衛生研究所、国立環境研究所）。今後、合同発表会という形には限らないが、他機関の研究者と議論できる機会を検討したいと考えている。
8. 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。	（8）論文化については、今後、積極的に行っていく。また、国内外への情報発信のために日本語と英語のホームページを立ち上げた。将来的に成果がまとまってくれば、適宜文書化して、ホームページで公開する。
9. 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。	（9）ご示唆のとおり、毒性発現機構からの同等性の理解は重要であると認識しており、BALFパラメータも活用した検討は行っていくが、まずは、現象論としての同等性にフォーカスしたい。詳細な毒性発現の機序の検討は将来の課題と考えている。

8. 提言及び提言に対する対処方針（5）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
10. 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（10-1）。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（10-2）。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（10-3）。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（10-4）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。	ご指摘の点はいずれも重要な観点であり、今後は、それぞれ具体的に内容を詰めていく必要があると認識している。現時点では、以下の通りに考えている。 （10-1と10-3）相互に同等と判断されれば、それらのナノ材料は一括りでリスク評価することになる。これによって、リスク評価の数を削減でき、時間とコストを節約することができる。その際、相互に同等と判断されるナノ材料には、それらを代表するナノ材料の有害性評価によって決定されたNOAELが適用されることになると考えられる。 （10-2と10-4）本プロジェクトでは、物理化学的特性によるナノ材料の同等性を検討することを目標に、できる限り純度の高い物質を用いるよう努めており、同時に、試験に使用した材料の不純物量を収集している。混合物や不純物の問題は、一般化学物質での議論と同様、重要性は認識しているが、単体のナノ材料に関する検討の先にある将来的な課題と考えている。
11. 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。	（11）ナノ材料の裾切り値については、我々も今後の大きな課題の一つになると考えている。本プロジェクトでは、材料によっては、ナノ粒子だけでなく、サブミクロン、ミクロン粒子の生体影響も検討しているので、それらのデータの反応性の差異を観察することにより、裾切り値の検討の一助になると考えている。しかし、試験を実施できる物質数に限りのあることや、理想的な粒子径分布を有する試料を入手・調製することは困難であるため、明確な回答を得ることは困難であると考えている。

8. 提言及び提言に対する対処方針（6）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
12. 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。	（12）ナノ材料の有害性については、まずはサイズや形状を代表的要因として評価しつつ、表面処理による影響の重要性も認識している。これまでにも、1材料ながら、表面処理により発現する毒性が大きく異なる結果が得られている。目的に合った表面処理済みのナノ材料の入手や適切な分散液調製に困難さもあるが、表面処理の影響については、さらに検討する予定である。
13. 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。	（13）本プロジェクトでは、実施期間中に4つの工業用ナノ材料について、気管内投与試験と吸入ばく露試験の比較を行う予定であるが、これ以上ナノ材料を追加することは、予算的にも設備的にも困難と考えている。但し、先行研究であるNEDOプロジェクトでは、保持量を同レベルにそろえてはいないものの、フラーレン、多層カーボンナノチューブを気管内投与と吸入ばく露の両試験（Morimoto et al. Nanotoxicol. 2012, Morimoto et al. Particle Fibre Toxicol. 2010）を行った。 短期吸入毒性試験（5日間）に関する資料を入手し、エンドポイントを確認したところ、BALFの細胞パラメータ、酵素、サイトカイン・ケモカインなど、炎症中心の項目が多いことが分かった。本プロジェクトの気管内投与試験でも、エンドポイントは同様に炎症中心であり、共通する項目も複数あるので、有害性の検出力には遜色がないものと考えている。暴露方法による違いについては、別途28日間の吸入暴露試験と比較することによって検討しているところである。

8. 提言及び提言に対する対処方針（7）

今後の研究開発の方向等に関する提言	提言に対する対処方針
14. 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。	（14）複数の機関で実施して再現性を確認することは、重要な課題であると考えているが、本プロジェクトの中で実施するのは時間や予算の面から極めて困難であり、将来的な課題と考えている。本プロジェクトの中では、手技をきちんと文書化することや国内外に発信することに努める。BALF分析項目は、OECDのテストガイドライン改正の討議が現在進められており、近いうちに合意が得られると考えている。
15. 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。	（15）本プロジェクトでも実施しているBALF検査項目と病理組織学的検査は、OECDの吸入暴露試験のテストガイドライン改正案において必須項目と位置付けられているものであり、それによって肺の炎症反応は捉えられているものと考えている。過去に実施した28種のサイトカイン計測の結果を踏まえて、炎症のモニタリングに有用なサイトカインを計測しているが、試験にかかる費用や作業量の点から、サイトカインアレイ解析の予定はない。
16. 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。	（16）ご指摘の通り、暴露後の保持量が最も多く、有害影響の発現可能性も高いことから、肺を同等性判断基準の主たる検討対象としている。本プロジェクトで得られる知見は、将来、肺経由の暴露による遺伝毒性、生殖発生毒性の同等性の理解に対しても貢献するものと考えている。

（参考）

化学物質総合評価管理分野の技術ロードマップ

社会的関心の高まっているリスク　④ナノの安全性１

2010 — 2020 — 2030

(2) リスク管理のあり方のより具体的な提示

重要技術課題(36)　リスクに基づくナノ粒子のリスク管理手法

ナノ材料のリスクにはまだ不明の点が多いことに加え、事業者の自主的管理が求められる。

重要技術課題(37)　事業者自らが研究開発や市場化の段階に応じてリスク管理を行う手法

(3) 現象の解析・分析技術

環境排出

モデル

技術課題(102)　ナノ材料取扱時の排出量推定手法

技術課題(103)　ナノ材料応用製品の使用・廃棄時の排出量推定手法

排出の影響要因を解明

モニタリング

技術課題(104)　ナノ材料取扱時の排出量モニタリングスキーム

生体外環境での運命

モデル

技術課題(110)　ナノ粒子の作業環境中挙動モデル

技術課題(109)　ナノ粒子の一般環境中挙動モデル

環境中での凝集状態やその影響要因を解明

モニタリング

重要技術課題(108)　環境中のナノ粒子計測技術、キャラクタリゼーション技術

生体外から生体内への移行

生体内環境での運命

応答

ナノ粒子の生体への作用については不明な点が多い。例えば、ナノ粒子のサイズに起因する特有の体内動態や、反応性を持つこと等が指摘されているが、それが有害性に影響するかどうか等も含め、現時点では確定的な知見は得られていないが、ナノ材料の研究開発、市場化の促進要件として、リスク評価が求められており、産業競争力向上のため、事業者が活用しうる評価方法が必要である。

重要技術課題(112)　有害性の体系的試験戦略（Tiered Approach、二軸アプローチ等）の構築

他の技術課題・・・　→　④ナノ材料の安全性2

繊維状ナノ材料は、粒子状とは有害性のメカニズムが異なる可能性が示唆されている。

重要技術課題(116)　繊維状ナノ材料の有害性評価

重要技術課題(125)　動物試験から人への外挿手法・管理の目安値の算出方法

ケーススタディを行いながら、上記の「(3)現象の解析・分析技術」をブラッシュアップ

重要技術課題(98)　主要なナノ材料に関するリスク評価のケーススタディのフレームワーク

現状では、ナノ材料のリスク評価の事例がほとんどない。

社会的関心の高まっているリスク　④ナノの安全性２

2010 — 2020 — 2030

(3) 現象の解析・分析技術

応答

重要技術課題(112)　有害性の体系的試験戦略（Tiered Approach、二軸アプローチ等）の構築

有害性の試験方法・推定手法が整備される

技術課題(119)　ナノ材料の有害性評価の in silico 手法

重要技術課題(118)　ナノ材料の物性、形状、有害性メカニズム等による分類手法（カテゴリーアプローチ等）

重要技術課題(117)　相対的な有害性の推定手法（二軸アプローチ等）

重要技術課題(122)　in vitro 試験によるスクリーニング手法

重要技術課題(121)　発がん影響等の長期影響を短期の試験で予測する手法

重要技術課題(120)　ナノ材料の長期暴露影響評価（発がん性等）

試験手法の基礎技術が整備される

重要技術課題(126)　in vivo 試験によるナノ材料特有の生体影響検出手法（バイオマーカーの決定手法、網羅的解析技術の活用等）

重要技術課題(127)　in vitro 試験によるナノ材料特有の生体影響検出手法

重要技術課題(124)　気管内注入試験の意義の検証

重要技術課題(128)　in vivo、in vitro 試験用の液相・気相でのナノ材料の試料作成技術