

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 プロジェクト終了時評価 補足資料

平成28年12月21日
製造産業局化学物質管理課

I．研究開発課題の概要

1. プロジェクトの概要
2. 事業アウトカム
3. 研究開発内容及び事業アウトプット
4. 当省(国)が実施することの必要性
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
7. 費用対効果

II．外部有識者(評価検討会)の評価

1. 総合評価
2. 評点法による評点結果
3. 今後の研究開発の方向等に関する提言
4. 提言に対する対処方針

I. 研究開発課題の概要

3

概 要	多様なナノ材料に対する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行った。当該評価技術は、吸入毒性のスクリーニングのための「気管内投与試験方法」と類似のナノ材料を集約して評価する「同等性判断基準」とからなる。
実施期間	平成23年度～平成27年度（5年間）
実施形態	国の直執行（産総研他5機関への委託事業）
予算総額	15.6億円 （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、平成26年度:3.0億円 平成27年度:3.0億円）
実 施 者	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所、日本バイオアッセイ研究センター、学校法人産業医科大学、一般財団法人化学物質評価研究機構、国立大学法人広島大学、国立大学法人東京大学、国立大学法人信州大学
プロジェクト リーダー	慶應義塾大学 武林亨（教授）

プロジェクトの背景

- 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。
- 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、個々のナノ材料ごとに有害性の程度は異なる。
- 個々のナノ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試験）を行うことは、コスト的に困難であるのみならず、国内には同試験を実施できる試験機関が極めて限られている。

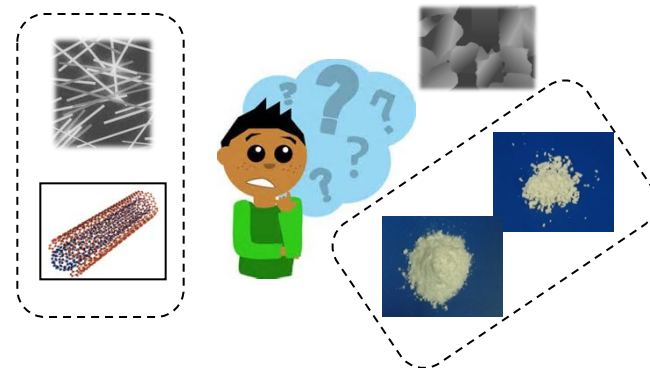
プロジェクトの目標と研究開発項目

目標：多様なナノ材料に対する効率的な有害性評価技術の構築

「同等性判断基準」の構築

----- 研究開発項目①

有害性が変わらないと考えると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。



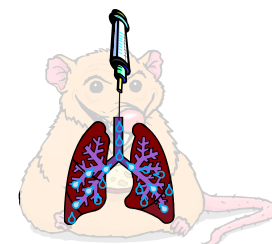
「気管内投与試験方法」の構築

----- 研究開発項目②

ナノ材料のエアロゾルを動物に吸入暴露させる代わりに、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。



吸入暴露試験



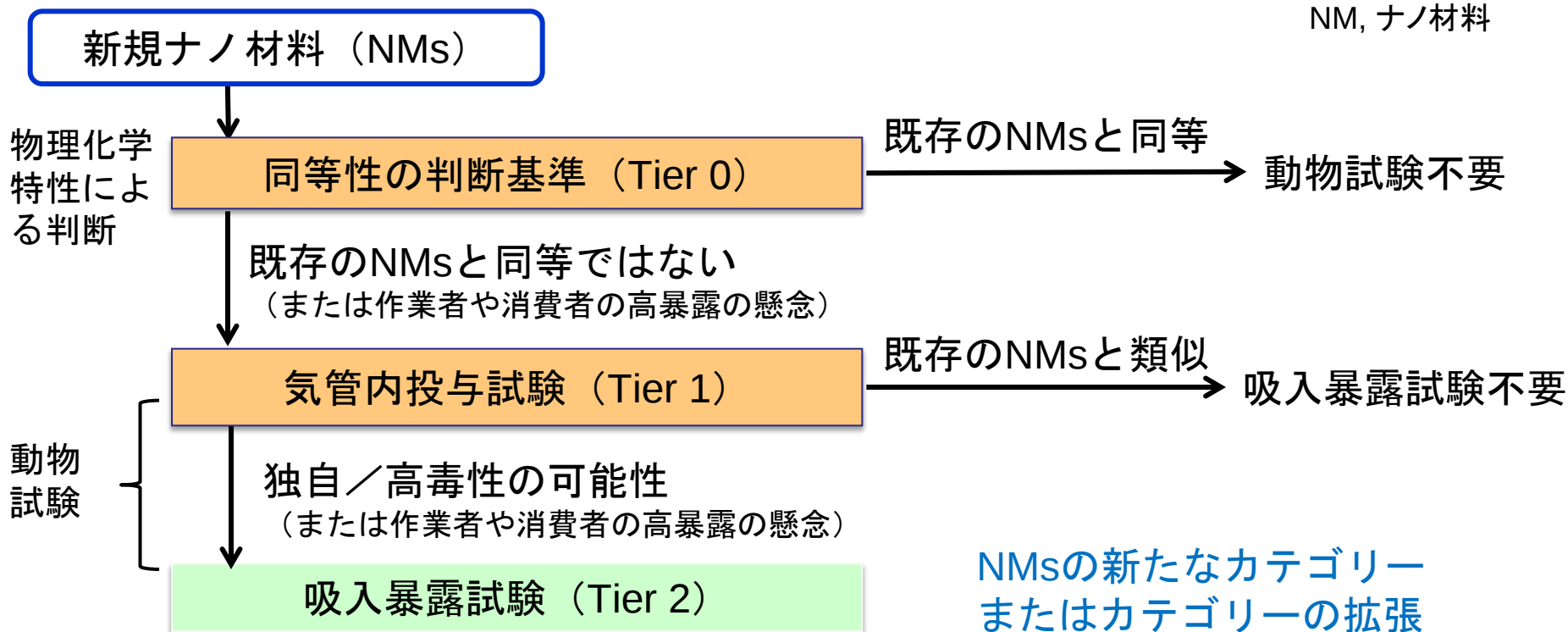
気管内投与試験

目標：有害性試験・評価のための基盤技術の開発 ----- 研究開発項目③

ナノ材料の体内分布と生体反応分布の定量化と
数理モデル化の技術、培養肺胞モデル等

効率的な有害性評価：段階的アプローチの導入

NM, ナノ材料

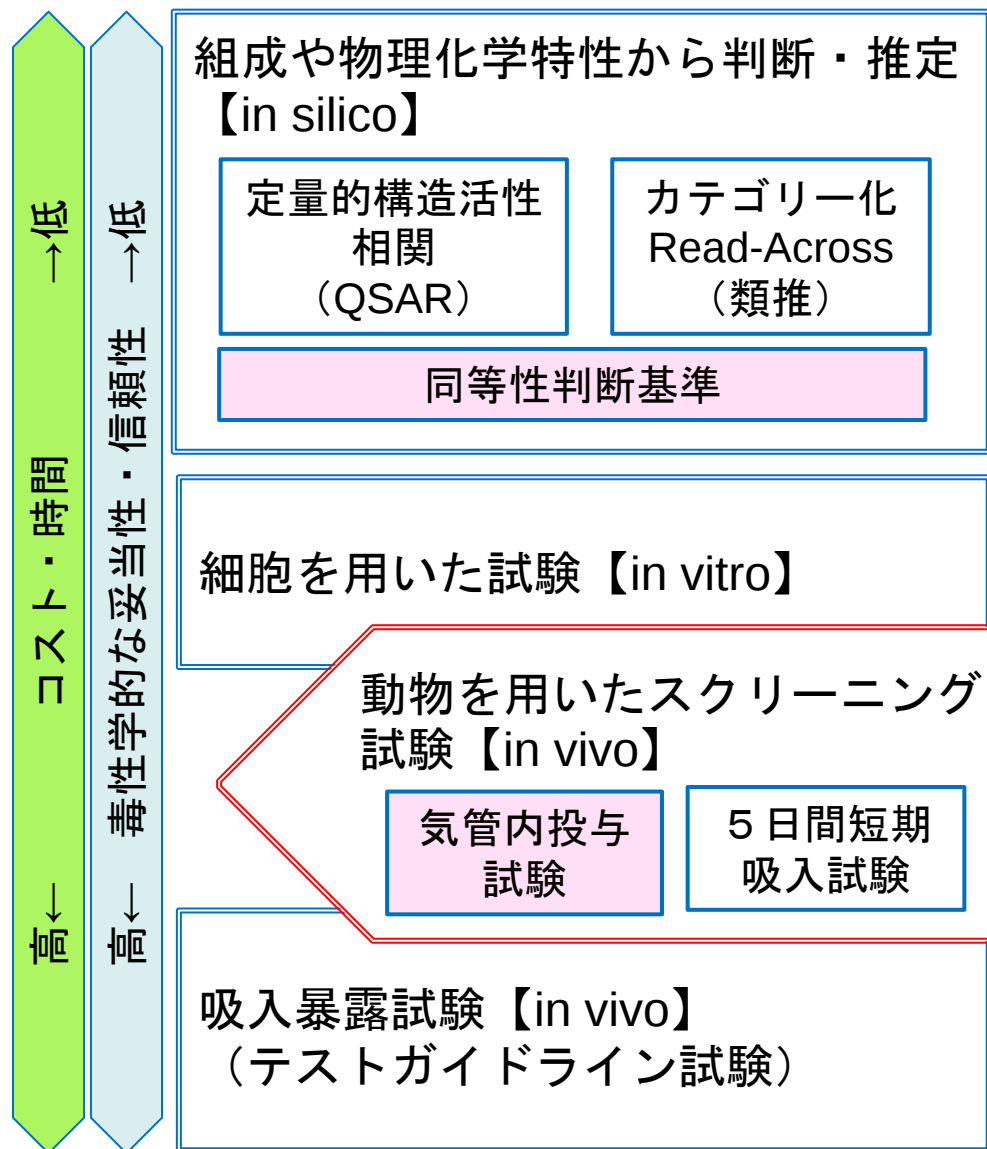


現在最も懸念される暴露経路である吸入経路の暴露を対象とした。

また、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、下記の2点に重点を置いて評価した。

- ・ 肺での炎症反応の観察：BALF（気管支肺胞洗浄液）検査と病理組織検査による
- ・ 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

同等性判断基準と気管内投与試験の技術的位置付け⁷



- 多様なナノ材料に対応するためにはin silico手法の活用による効率化が不可欠であるが、現在のところ、有害性推定が可能なQSARの構築は困難。
- 最近、カテゴリー化やRead-Acrossの議論が活発化しており、先駆けとして、経験論的に類似ナノ材料を一括りで評価する**同等性**の考え方を導入。
- in vitro試験は作用機序の検討や社内的な材料比較ができるが、現在のところ、行政判断に必要な病理学的ふるい分けは困難。そのため、動物を用いたスクリーニング試験の活用が必要。
- 欧州で推進される5日間短期吸入試験に比べ、**気管内投与試験**は費用、設備の点で優れている。

事業アウトカム指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況(実績 値・達成度)	原因分析(未達成の場合)
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)。	(事業開始時) 0	0	-
	(中間評価時) 0	0	-
	(事業終了時) 2	2	達成
	(事業目的達成時) 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、公開された。
- ・ カテゴリー化WSにて同等性判断基準の試案を紹介し、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」を提案し、開催した。当該テーマのガイダンス文書作成がOECD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で発表し、報告書で気管内投与方法の有用性が言及された。

3. 研究開発内容及び事業アウトプット

9

事業アウトプット指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況(実績 値・達成度)	原因分析(未達成の場合)
ナノ材料の効率的な有害性評価(同等性判断基準、気管内投与試験方法)とそれを支援する基盤技術にかかる技術解説書・手順書等の公開数。	(事業開始時) 0	0	-
	(中間評価時) 0	0	-
	(事業終了時) 10	10	達成

【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ー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

論文：50報（うち査読付41報。投稿中・準備中含む）、学会発表等：121件、特許出願：2件

4. 当省(国)が実施することの必要性

10

- 本研究の最終成果目標は、ナノ材料の有害性評価をする際に用いる基準や試験手法を構築し、それらをとり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。
- 様々なメーカーや研究機関でナノ材料の研究開発が実施されているが、それらの有害性評価体系を合理的・効率的に構築するには、**最新の知見・ノウハウを結集**する必要がある。
- 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。
- 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。

5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

11

2015 2016 2017 2018 2019 2020 年度

2016. 3
METIナノ安全PJ終了

2016. 9
WPMN16

2017. 6
WPMN17

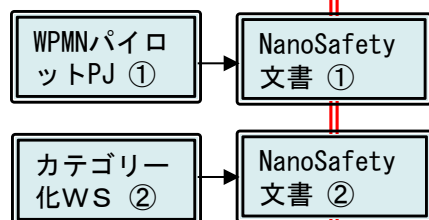
2018. 2
WPMN18

2018. 10
WPMN19

2019. 6
WPMN20

2020. 2
WPMN21

ナノ材料の同等性判断のための評価技術の構築

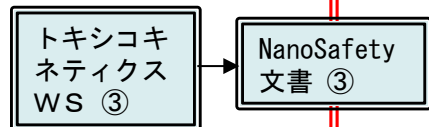


ガイダンス文書改訂・作成 ①

アウトカム

同等性判断基準を含む
カテゴリー化・グループ
化の考え方がOECDの
ガイダンス文書として
発行される。

気管内投与試験方法の確立



in vivoスクリーニング試験方法の利用に関するガイダンス文書作成 ③

フォローアップ事業 ④

ガイダンス文書GD39改訂 ⑤

吸入毒性テストガイドラインTG412, 413改訂 ⑤⑥

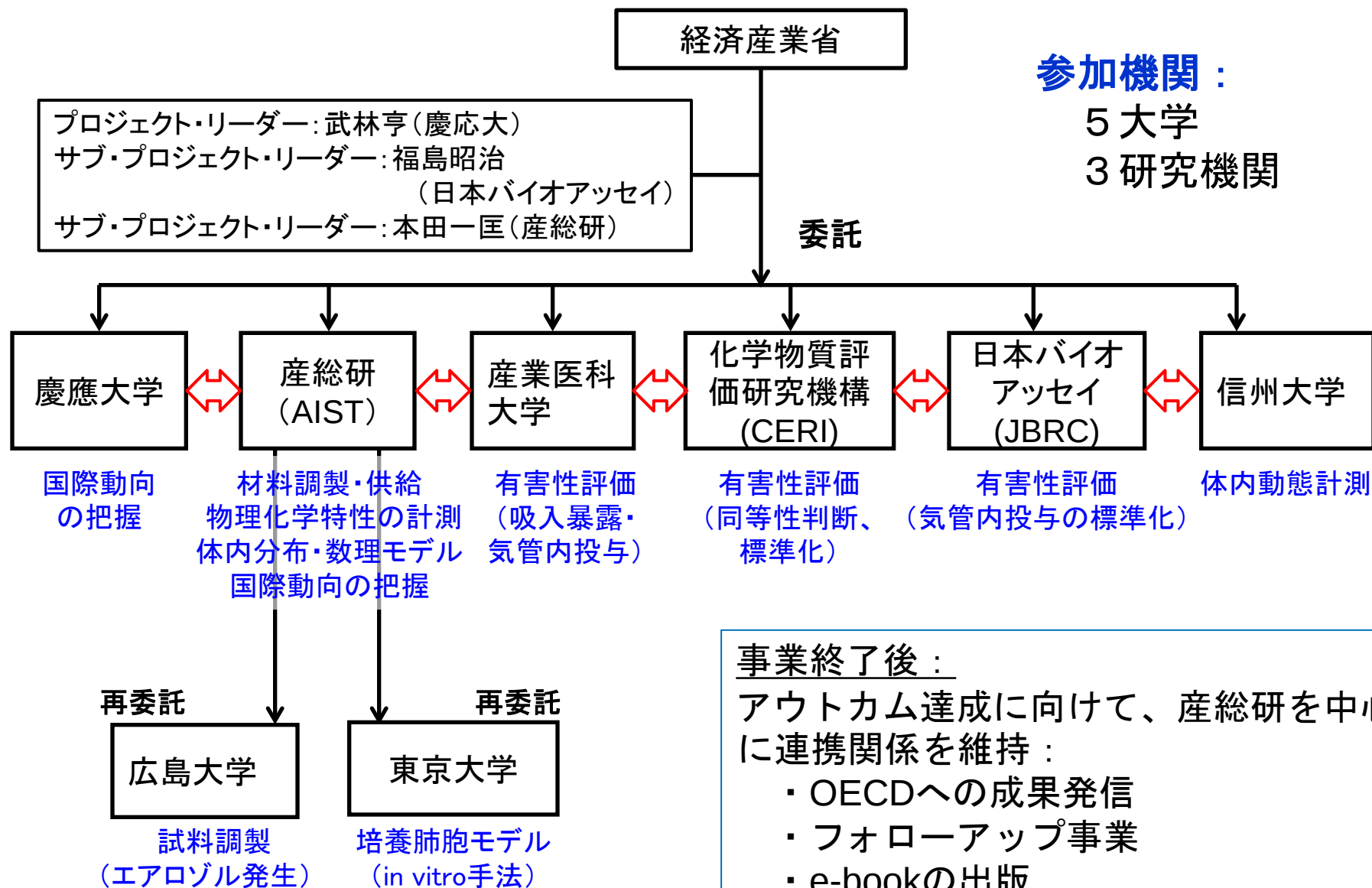
気管内投与試験の試験
方法及び結果の使い方が、
OECDのガイダンス
文書として発行される

①~⑤：事業期間中の活動

①~⑤：事業終了後のロードマップ

6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

12



プロジェクト運営

【開発推進委員会】

- ・ 外部有識者（のべ8名）からの意見を反映
- ・ 年1回、事業期間中に計5回

【推進調整会議】

- ・ プロジェクト進捗管理
- ・ 月1回、事業期間中に計45回

【その他打ち合わせ】

- ・ 課題間連携のため、案件毎に適宜開催
- ・ 面談式116回、テレビ・電話会議124回

【知財の考え方】

- ・ 研究成果は、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が、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。
- ・ 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。

【国民との科学・技術対話などのコミュニケーション】

- ・ 一般向け講演会や展示会での発表を積極的に行った。
- ・ イベント数として計22件

7. 費用対効果

14

1) 事業アウトカムに対する費用対効果

- ・ ナノ材料の市場化の動向を踏まえ、今後、ナノ材料の有害性データを要求する動きは加速すると考えられる。
- ・ ヒトに対する暴露可能性が最も高いと考えられる呼吸器系の試験として、90日間の吸入暴露試験が想定される。

コストが高い：1材料に対し最低でも約5000万円の費用

難易度が高い：国内で実施できる試験機関は限定的



吸入暴露試験に要する装置

- ・ 一方、本事業で開発された効率的な有害性評価技術により、実効的かつ適切な評価と管理を実現できる。本事業への予算投入は、十分な効果が得られると考えられる。

同等性判断基準：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（サイズ、形状等）が類似のものは集約して試験・評価できる。

気管内投与試験：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。90日吸入暴露試験と同等の飼育観察と評価の概算見積額は約1570万円。

2) 事業アウトプット（技術解説書・手順書件数：10件）の単位あたりコスト

1,564百万円（総予算額） ÷ 10件 = 156百万円／件

評価検討会名称	「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
評価検討会 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 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 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

- 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データが提供可能な**試験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組**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。

2. 評点法による評点結果

【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

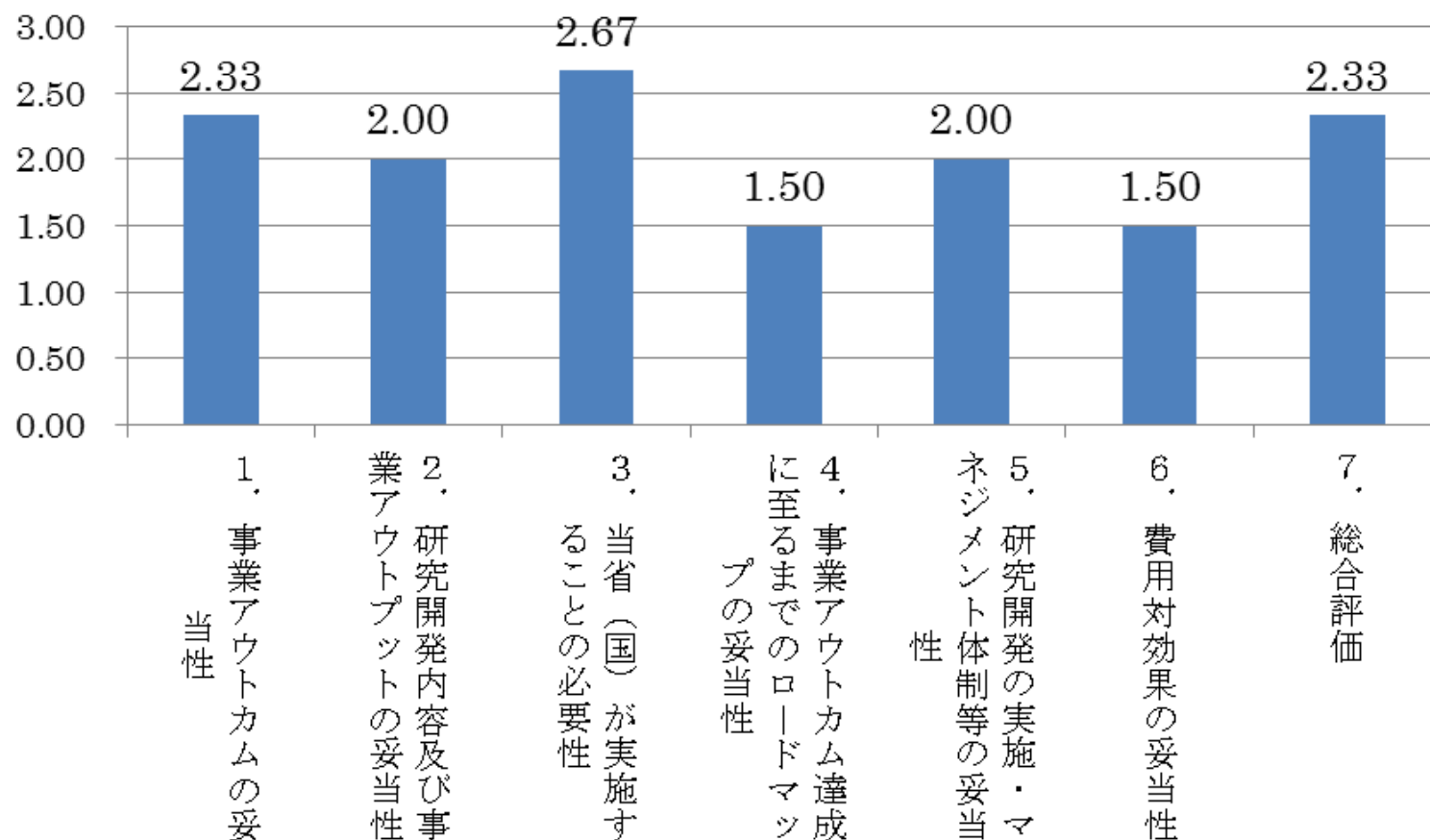
3点:実施された事業は、優れていた。

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。

評点



- 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**安全な使用のためのガイダンス**についても**省庁横断的に検討**することが重要である。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。

- 本プロジェクトの成果と意義等について産業界と社会一般での認知度を高めていけるよう展示会や講演会等の機会を積極的に捉えるとともに、国際的な信頼性を高めて気管内投与試験法の普及につなげるため、OECDでのテストガイドラインやガイダンスドキュメント化に向けた活動計画をよく精査し、着実に進めてまいりたい。
- また、現在省庁横断的に行っているナノ材料の安全性に係る議論の場で、業界や研究機関等の参加も得ながら、慢性影響評価への適用、使用時のガイダンスの作成、技術情報のデータベース化等の課題について、対応の仕組みを検討してまいりたい。