

「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）／  
ナノ粒子特性評価手法の研究開発」  
事後評価報告書（案）概要

目 次

|               |     |
|---------------|-----|
| 分科会委員名簿.....  | 1   |
| プロジェクト概要..... | 2   |
| 評価概要（案）.....  | 1 2 |
| 評点結果.....     | 2 1 |

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会  
「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）／  
ナノ粒子特性評価手法の研究開発」（事後評価）  
分科会委員名簿

（平成23年12月現在）

|            | 氏名                  | 所属、役職                                    |
|------------|---------------------|--|
| 分科会長       | もりおか とおる<br>盛岡 通    | 関西大学 環境都市工学部 都市システム工学科 教授                |
| 分科会長<br>代理 | なごや としお<br>名古屋 俊士   | 早稲田大学 理工学術院 創造理工学部<br>環境資源工学科 教授         |
| 委員         | いちはら がく<br>市原 学     | 名古屋大学 大学院医学系研究科<br>健康社会医学専攻 准教授          |
|            | はらだ ふさえ<br>原田 房枝    | ライオン株式会社 研究開発本部<br>環境・安全性評価センター 所長       |
|            | ひらの せいしろう<br>平野 靖史郎 | 独立行政法人国立環境研究所 環境リスク研究センター<br>健康リスク研究室 室長 |
|            | ひろせ あきひこ<br>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<br>総合評価研究室 室長 |
|            | もり やすしげ<br>森 康維     | 同志社大学 理工学部 化学システム創成工学科 教授                |

敬称略、五十音順

# 概要

|                    |   | 作成日      | 平成23年11月18日 |
|--------------------|---|----------|-------------|
| プログラム（又は施策）名       | ナノテク・部材イノベーションプログラム／環境安心イノベーションプログラム  |          |             |
| プロジェクト名            | ナノ粒子特性評価手法の研究開発   | プロジェクト番号 | P06041      |
| 担当推進部/担当者          | <p>&lt;担当推進部&gt;</p> <p>環境部 (平成22年7月～平成23年11月現在)</p> <p>環境技術開発部 (平成20年7月～平成22年7月)</p> <p>バイオテクノロジー・医療技術開発部 (平成18年6月～平成20年7月)</p> <p>&lt;担当者&gt;</p> <p>石毛 悦子 (平成22年6月～平成23年11月現在)</p> <p>岩根 典靖 (平成20年5月～平成22年5月)</p> <p>西村 健 (平成19年4月～平成20年4月)</p> <p>新木 清 (平成18年9月～平成19年3月)</p> <p>小畑 政道 (平成18年6月～平成18年8月)</p>   |          |             |
| 0. 事業の概要           | <p>本事業は、フラーレン、カーボンナノチューブ、酸化チタン等の工業的に製造されるナノメートルスケールの粒子（以下「工業ナノ粒子」という。）の化学物質としてのリスクの総合的な評価・管理に関するものである。</p> <p>工業ナノ粒子が人の健康と環境に及ぼすかもしれない影響の可能性に関する知見の収集・整備を行う一方で、リスク評価に必要な物理化学特性をはじめとした工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、環境中の運命と挙動等の解析技術を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法を開発し、さらに、これら得られた知見を基に工業ナノ粒子のリスク評価の実施と管理のための考え方を提言する。</p>   |          |             |
| I. 事業の位置付け・必要性について | <p>ナノテクノロジーは、ナノメートルスケールの物質が同じ化学的組成を持つバルク状態にある物質とは異なる特性を発現し得ること活用し、その構造や特性を制御しながら材料の特性を飛躍的に向上させる技術であり、今後社会の様々な分野に多くの便益をもたらすものと見込まれている。現在、工業、医療、農業、環境、エネルギー等の種々の技術分野における応用に向けた研究開発が世界各国で積極的に進められている。</p> <p>しかし一方、ナノメートルスケールの新規素材の出現が人の健康と環境にどのような影響を与えるかについては未知であり、過去のいくつかの新規技術の導入事例からは、問題となる新たな影響をもたらす可能性は否定できないことが示唆される。さらに、工業ナノ粒子に代表されるナノスケールの物質は、同じ化学的組成を持つバルク状態にある物質とは物理化学的特性が著しく異なる場合があるために、既存化学物質で培われてきた従来のリスク評価手法をそのまま適用するのは難しい。また、ナノテクノロジー自体が発展段階にある先進的技術であり、工業ナノ粒子のキャラクタリゼーションの技術も十分確立していない。</p> <p>近年、この課題に対する関心が欧米を中心に高まり、経済協力開発機構(OECD)や国際標準化機構(ISO)等の場において国際的な検討が開始された。こうした背景の下、安全・安心な国民生活を確保しつつ日本のナノテクノロジー分野での優位性を維持しナノテクノロジー産業の健全な育成を促すためには、NEDOの関与により科学的知見に基づく工業ナノ粒子のリスク評価・管理手法を早急に確立し、内外のステークホルダーに広く提供していく必要がある。</p> |          |             |

| II. 研究開発マネジメントについて |   |
|--------------------|---|
| 事業の目標              | <p>本プロジェクトの目標は、以下のとおり。</p> <p>1. 最終目標（平成22年度末）<br/>           カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化チタン等の工業ナノ粒子の有害性評価、暴露解析、リスク評価等の基盤となるキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、環境中の運命と挙動等の解析を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法であって実用的かつ国際的水準に見合うものを開発するとともに、これらを用いた工業ナノ粒子のリスク評価を行って適正に管理するための提言を取りまとめる。</p> <p>上記目標を達成するために、以下の4つの研究開発項目を設定した。</p> <p>①工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発<br/>           ②工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発<br/>           ③工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発<br/>           ④工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築</p> <p>項目別最終目標は下記のとおり。</p> <p>①工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発<br/>           中間目標に掲げるもののほか、特に気相中工業ナノ粒子の材質や形質等を計測・特定する手法を開発する。さらに、この成果と次項の中間目標に掲げる平成20年度末までの成果を暴露解析や有害性評価試験に適用し、これに基づいて手順書の見直し・改訂を行い、公表する。</p> <p>②工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発<br/>           用途や特徴に応じて工業ナノ粒子を30分類程度に区分し、排出量の情報を含んだ排出シナリオ文書を作成するとともに、作業環境や発生源近傍における暴露評価を行って取りまとめ、公開する。</p> <p>③工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発<br/>           ヒトの健康と環境に影響を与える可能性のある工業ナノ粒子の潜在的な生物反応を同定するとともに、その反応メカニズム、用量反応関係等を解明する一方で、工業ナノ粒子の特徴を踏まえた試料の前処理、投与、投与後観察、試験結果の取りまとめ等の手順、各工程において必要なキャラクタリゼーションなどの要求事項を明らかにし、工業ナノ粒子の体内動態モデル、既存の有害性試験手法を補足・修正する方法、必要に応じ新たな有害性評価試験手法等を開発し、文書化して公開する。また、動物を用いた有害性評価試験の結果をヒトに関わる潜在的影響として外挿する際の考え方を示す。</p> <p>④工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築<br/>           工業ナノ粒子が人の健康と環境に与えるかもしれない潜在的な影響の可能性についてリスク評価を行うとともに、そのリスクを適正に管理するための考え方を取りまとめ、公開する。また、工業ナノ粒子を含むナノテクノロジーの社会的受容性に関するビジョンを策定して公開する。</p> |

|   | 主な実施事項                | H18fy                              | H19fy  | H20fy | H21fy | H22fy |
|---|-----------------------|------------------------------------|--|-------|-------|-------|
|   |                       | 事業の計画内容                            | ①キャラクターゼーション手法の開発<br>(1)工業ナノ粒子の調製技術の開発<br>(2)媒体中における工業ナノ粒子のキャラクターゼーション手法の開発<br>②暴露評価手法の開発<br>(1)排出シナリオの構築<br>(2)環境中挙動モデルの構築<br>(3)暴露評価技術の開発<br>③有害性評価手法の開発<br>(1)工業ナノ粒子有害性評価試験の開発<br>(2)吸入暴露試験装置の開発<br>(3)有害性評価試験結果の外挿に関する研究<br>④リスク評価及び適正管理の考え方の構築<br>(1)工業ナノ粒子の詳細リスク評価<br>(2)ナノテクノロジーの社会的受容性に関する研究 | ←     |       |       |
| 開発予算<br>(会計・勘定別に事業費の実績額を記載)<br>(単位：百万円) | 会計・勘定                 | H18fy                              | H19fy  | H20fy | H21fy | H22fy |
|   | 一般会計                  | 374                                | 436  | 356   | 393   | 400   |
|   | 特別会計<br>(電多・高度化・石油の別) |                                    |  |       |       |       |
|   | 総予算額                  | 374                                | 436  | 356   | 393   | 400   |
| 開発体制                                    | 経産省担当原課               | 製造産業局化学物質管理課                       |  |       |       |       |
|   | プロジェクトリーダー            | (独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門<br>部門長 中西 準子 |  |       |       |       |
|   | 委託先                   | (独)産業技術総合研究所、産業医科大学                |  |       |       |       |

|                   |   |
|-------------------|---|
| <p>情勢変化への対応</p>   | <p>カーボンナノチューブに関し、これまで金属不純物を多量に含んだ従来製法によるカーボンナノチューブ(純度 60~70%)を用いて有害性評価が行われてきていたが、平成18年に産総研において有害性評価のサンプルとして理想的な高純度カーボンナノチューブ(純度 99.98%)の大量合成技術が確立された。この高純度カーボンナノチューブ(SWCNT(A))の有害性評価を優先的に行うことが我が国の国際競争上の優位維持のために重要との判断の下、平成19年度に加速予算を投入し、SWCNT(A)の分散状態・形状を制御したスクリーニング的有害性試験を実施した。また、平成19年度からカーボンナノチューブの有害性評価チームに信州大学医学部を追加した。</p> <p>平成19年11月には OECD 工業ナノ材料作業部会において、日本はフラーレン、単層カーボンナノチューブ及び多層カーボンナノチューブに関して米国と共同スポンサーとなることが受け入れられ、また、本プロジェクトの成果をこれに展開することが求められた。</p> <p>また、平成20年2月に国立医薬品食品衛生研究所の菅野純氏のグループが、吸入暴露の経路とは直接関係のない投与経路と極端に高い投与用量ではあるものの、がん抑制遺伝子欠損マウスの腹腔内に高用量投与された多層CNTに発がん性がある可能性を報告。同月、厚生労働省が労働基準局長通知「ナノマテリアル製造・取扱い作業現場における当面のばく露防止のための予防的対応について」を発出。</p> <p>同年5月の Nature Nanotechnology にマウスの腹腔内に投与された長さの長い多層CNTがアスベストのような有害影響を及ぼす可能性を報告する研究論文が掲載されるなど、工業ナノ材料によるリスクを適正に評価・管理することの重要性が増々高まってきた。</p> <p>また、欧米での有害性評価データ取得では、高い技術力・資金力・時間を要する試料のキャラクタリゼーションよりも、急性毒性試験、遺伝毒性試験、吸入毒性試験等の多くの有害性評価項目についてデータ取得を急ぐ傾向がある。</p> <p>そこで、平成21年度に加速予算を投入し、当初の測定項目にはなかった急性毒性試験と遺伝毒性試験を追加し、有害性評価データの総合的な説得力を強化することとした。なお、急性毒性試験と遺伝毒性試験はスポンサーシッププログラムの測定項目にも含まれている。</p> <p>また、多様な調製技術の開発に向けてより効率的に取り組めるよう、分散剤の更なる検討を追加し、平成21年度には液中分散系調製技術チームに北海道大学を加えた。しかし産総研の既存技術以上の成果が得られなかったため、北海道大学の研究は平成21年度で終了した。一方、信州大学についても内部事情により、やむを得ず平成21年度で研究を終了した。なお、どちらも補完的な成果を狙った研究であり、研究開発全体への影響は軽微である。</p> <p>平成22年、OECD スポンサーシッププログラムの共同スポンサーである米国が担当分の評価試験を未だ開始していないことを受け、プロジェクト期間内に米国担当分も本プロジェクトで実施することとした。これにより、OECD 等国際的な場での説得力を強化した。</p> <p>本プロジェクトの実施に当たっては、上記のような情勢変化に対応して柔軟なマネジメントを行った。</p> |
| <p>中間評価結果への対応</p> | <p>総合評価の指摘事項に対しては、基本計画、実施方針または実施計画書に反映させることにより、指摘事項への対応を図った。</p> <p>特に開発項目①「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」については最終目標を変更し、粒径範囲を1~10 nmに限定せず、「工業ナノ粒子の材質や形質等を計測・特定する技術を開発する。」とした。</p>   |

|               |  |  |
|---------------|--|--|
| 評価に関する事項      | 事前評価   | 平成18年1月にNEDO POST2実施<br>平成18年2月に内部評価を実施<br>平成18年2月にNEDO POST3実施<br>平成18年2月にパブリックコメントに対する方針決定<br>担当部：バイオテクノロジー・医療技術開発部  |
|               | 中間評価   | 平成20年7月23日に中間評価分科会を開催<br>平成20年10月29日に研究評価委員会を開催<br>担当部：研究評価広報部<br>平成21年1月15日に中間評価結果の反映を決定<br>担当部：企画調整部、研究評価広報部、環境技術開発部 |
|               | 事後評価   | 平成23年12月1日に事後評価分科会を開催<br>担当部：評価部   |
| Ⅲ. 研究開発成果について | <p>①工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・液相、気相の分散技術を開発した（OECD/工業ナノ材料作業部会への情報提供）。二次粒子粒径もナノスケールである粒子の気管内投与試験と吸入暴露試験が可能となった（世界ではじめて）。In vitro 試験用の新しい試料調製法を開発した（世界ではじめて、ISO 提案予定）。</li> <li>・液相、気相中工業ナノ粒子粒径等を計測・校正する手法を開発した。目標の数値目標を超過達成した（ISO 提案中・ISO 改訂に対応し提案予定、VAMAS TWA34 および APMP の測定手順提案中、ISO 提案予定）。</li> <li>・気相中の異種粒子をオンラインで識別検出する技術を開発した（世界ではじめて、実用的小型装置を開発中）。</li> <li>・生体中工業ナノ粒子の形状・サイズを電顕で解析する技術を開発し、体内動態解析に貢献した。</li> <li>・生体中 MWCNT の量を標識化せずに正確に測定する手法を開発した。（世界で初めて）</li> <li>・フィルタの捕集効率評価手法を確立した。評価結果をデータベースにまとめた（ISO・JIS 提案予定）。</li> <li>・以上すべての手法を「手順書」（和文、英文）にまとめて公表した。</li> <li>・総じて、このプロジェクトの有害性評価、暴露評価に不可欠の技術開発であり、このプロジェクトで活用された。</li> </ul> <p>②工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・現場調査と模擬排出試験、ライフサイクル評価を行い、工業ナノ粒子の種類や用途、生産工程の違う 30 を超えるケースについて、排出情報を取りまとめて排出・暴露評価書を策定、公開した。</li> <li>・実測と推定を基に、粒径別暴露評価を行う方法を提案し、30 を超えるケースについて、暴露評価を行った。</li> <li>・結果はリスク評価で活用</li> <li>・模擬排出試験により得られた飛散性（Dustiness）の情報を OECD のスポンサーシッププログラムに提供した。さらに、ISO/DIS12025 に手法や手順を反映。</li> </ul> <p>③工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・吸入暴露による影響を重点的に調べるという方針をたて、それを実行した（世界的に見て、最も早かった。）</li> <li>・工業ナノ材料の吸入暴露試験装置を開発した。（世界的に他には存在しない。）</li> <li>・酸化ニッケル、C<sub>60</sub>、二種の SWCNT、1 種の MWCNT の吸入暴露試験を実施し、有害性を評価した。さらに、多種の MWCNT や SWCNT を加えて、気管内投与試験を行った。（これだけ体系的な試験は他に例なし）</li> </ul> |  |

|                       |  |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
|-----------------------|--|-------------|---|--------|--------|---|--------|--------|----|------------|--------|------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|----|-------------|----|------------------|-----|--|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・プロジェクト期間内にナノ材料の有害性について、全体像を把握するために、吸入試験と気管内投与試験を組み合わせる方法を実施（全く新しい）。</li> <li>・それらの手順は、一部手順書に、残りは評価書に記載した。</li> <li>・多種の材料の生体反応の比較のため、二軸アプローチを提案（④で詳述）</li> <li>・ラットの結果からヒトへの影響を外挿するための考え方を示し、それを用いてヒトについての許容暴露量などを算定した（国内では、議論された例がない）。</li> <li>・①で開発した分析手法を用いて、体内動態解析を行った（MWCNTについて、世界ではじめて）（結果は④で述べる）。</li> <li>・経皮暴露による影響を評価する手法を開発した（手順書）。</li> <li>・50種のナノ粒子の網羅的な培養細胞試験（in vitro 試験）を実施し、有害性物質について培養細胞を用いた試験を実施し、生体反応のプロファイルを作成。新しい試験法を提案。</li> </ul> <p>④工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・この課題担当者が、このプロジェクトをまとめる役割を果たした。</li> <li>・2009年10月に、3物質群のリスク評価書と「考え方」中間報告版を作成し、公開した。</li> <li>・多くの議論を経て、2011年に完成版を出した（世界ではじめて）。</li> <li>・評価書の中で、ヒトの健康リスクを極小にするための作業環境における暴露限界値（OEL）を導出した。</li> <li>・発がん性リスクへの対応を明らかにした（世界的に例がない）。</li> <li>・リスク管理のための理念として順応的管理の必要性を説き、15年暴露の時限のOELを提案した。</li> <li>・粒径別リスク管理の概念を提案した。</li> <li>・新規技術のリスク評価のための考え方、評価手法を提示した。</li> <li>・社会的受容性に関する調査を行い、その文脈から受容性に関するビジョンを出した。その内容は、リスク評価の実施方針に生かされた。</li> <li>・結果の広報に多大な努力をした。</li> </ul>  |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| <p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">投稿論文</td> <td style="padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">平成18年度</td><td style="text-align: center;">0</td><td></td></tr> <tr><td>平成19年度</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td>平成20年度</td><td style="text-align: center;">21</td><td>（うち査読あり：7）</td></tr> <tr><td>平成21年度</td><td style="text-align: center;">34</td><td>（うち査読あり：18）</td></tr> <tr><td>平成22年度</td><td style="text-align: center;">23</td><td>（うち査読あり：22）</td></tr> <tr><td>平成23年度</td><td style="text-align: center;">39</td><td>（うち査読あり：13）</td></tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">特許</td> <td style="padding: 5px;">1件（国内出願）（平成22年度）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td style="padding: 5px;">           学会発表等<br/>           平成18年度：34件、<br/>           平成19年度：40件、<br/>           平成20年度：56件、<br/>           平成21年度：67件、<br/>           平成22年度：29件、<br/>           平成23年度：32件         </td> </tr> </table> | 投稿論文        | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">平成18年度</td><td style="text-align: center;">0</td><td></td></tr> <tr><td>平成19年度</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td>平成20年度</td><td style="text-align: center;">21</td><td>（うち査読あり：7）</td></tr> <tr><td>平成21年度</td><td style="text-align: center;">34</td><td>（うち査読あり：18）</td></tr> <tr><td>平成22年度</td><td style="text-align: center;">23</td><td>（うち査読あり：22）</td></tr> <tr><td>平成23年度</td><td style="text-align: center;">39</td><td>（うち査読あり：13）</td></tr> </table> | 平成18年度 | 0      |   | 平成19年度 | 5      |    | 平成20年度     | 21     | （うち査読あり：7） | 平成21年度      | 34     | （うち査読あり：18） | 平成22年度      | 23     | （うち査読あり：22） | 平成23年度      | 39 | （うち査読あり：13） | 特許 | 1件（国内出願）（平成22年度） | その他 | 学会発表等<br>平成18年度：34件、<br>平成19年度：40件、<br>平成20年度：56件、<br>平成21年度：67件、<br>平成22年度：29件、<br>平成23年度：32件 |
| 投稿論文                  | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">平成18年度</td><td style="text-align: center;">0</td><td></td></tr> <tr><td>平成19年度</td><td style="text-align: center;">5</td><td></td></tr> <tr><td>平成20年度</td><td style="text-align: center;">21</td><td>（うち査読あり：7）</td></tr> <tr><td>平成21年度</td><td style="text-align: center;">34</td><td>（うち査読あり：18）</td></tr> <tr><td>平成22年度</td><td style="text-align: center;">23</td><td>（うち査読あり：22）</td></tr> <tr><td>平成23年度</td><td style="text-align: center;">39</td><td>（うち査読あり：13）</td></tr> </table>  | 平成18年度      | 0   |        | 平成19年度 | 5 |        | 平成20年度 | 21 | （うち査読あり：7） | 平成21年度 | 34         | （うち査読あり：18） | 平成22年度 | 23          | （うち査読あり：22） | 平成23年度 | 39          | （うち査読あり：13） |    |             |    |                  |     |  |
| 平成18年度                | 0  |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 平成19年度                | 5  |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 平成20年度                | 21   | （うち査読あり：7）  |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 平成21年度                | 34   | （うち査読あり：18） |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 平成22年度                | 23   | （うち査読あり：22） |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 平成23年度                | 39   | （うち査読あり：13） |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| 特許                    | 1件（国内出願）（平成22年度）   |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| その他                   | 学会発表等<br>平成18年度：34件、<br>平成19年度：40件、<br>平成20年度：56件、<br>平成21年度：67件、<br>平成22年度：29件、<br>平成23年度：32件   |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |
| <p>Ⅳ. 実用化の見通しについて</p> | <p>1) 成果の実用化<br/>         実用化の対象という観点から見た場合、本研究プロジェクトの成果は、A. 評価手法、B. 評価結果、C. 評価に使われた概念、D. 評価結果から生まれた概念、という分類が可能である。</p> <p>A. 評価手法</p> <p>①キャラクターゼーション</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験試料調製技術（in vivo, in vitro）</li> <li>・計測・校正技術</li> </ul> <p>②暴露評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・現場計測と評価方法</li> <li>・模擬排出試験法</li> </ul> <p>③有害性評価</p>  |             |   |        |        |   |        |        |    |            |        |            |             |        |             |             |        |             |             |    |             |    |                  |     |  |



- ・有害性評価手法
- ・気管内投与試験の有用性
- ・培養細胞試験の方法
- ・吸入暴露装置
- ④リスク評価
- ・リスク評価手法

#### B. 評価結果

- ②暴露評価
  - ・現状でのレベル
  - ・粒径別暴露量
  - ・気中での CNT の形態
- ③有害性評価
  - ・現状でのレベル
  - ・比表面積
- ④リスク評価
  - ・OEL
  - ・現状でのリスクレベル
  - ・粒径別リスクレベル
  - ・評価書

#### C. 評価に使われた概念

- ②暴露評価
  - ・粒径別暴露評価
- ③有害性評価
  - ・外挿の考え方
  - ・二軸アプローチ
- ④リスク評価
  - ・粒径別リスク評価

#### D. 評価結果から生まれた概念

- ②暴露評価
  - ・気中での CNT の形態
- ③有害性評価
  - ・比表面積というパラメータ
- ④リスク評価
  - ・順応的管理
  - ・時限の暴露限界値

実用化の目的としては次のようなことを考えている。

- 普及（一般人、学会、事業者、外国の機関（ISO, OECD を除く））
- 標準化に向けた動き（ISO や OECD での活動）
- 行政の施策に生かす
- 日本の presence を示す（当面は、i）と ii）に含まれる）

#### 2) 成果の普及

成果は様々なルートを通じた普及を図っている。

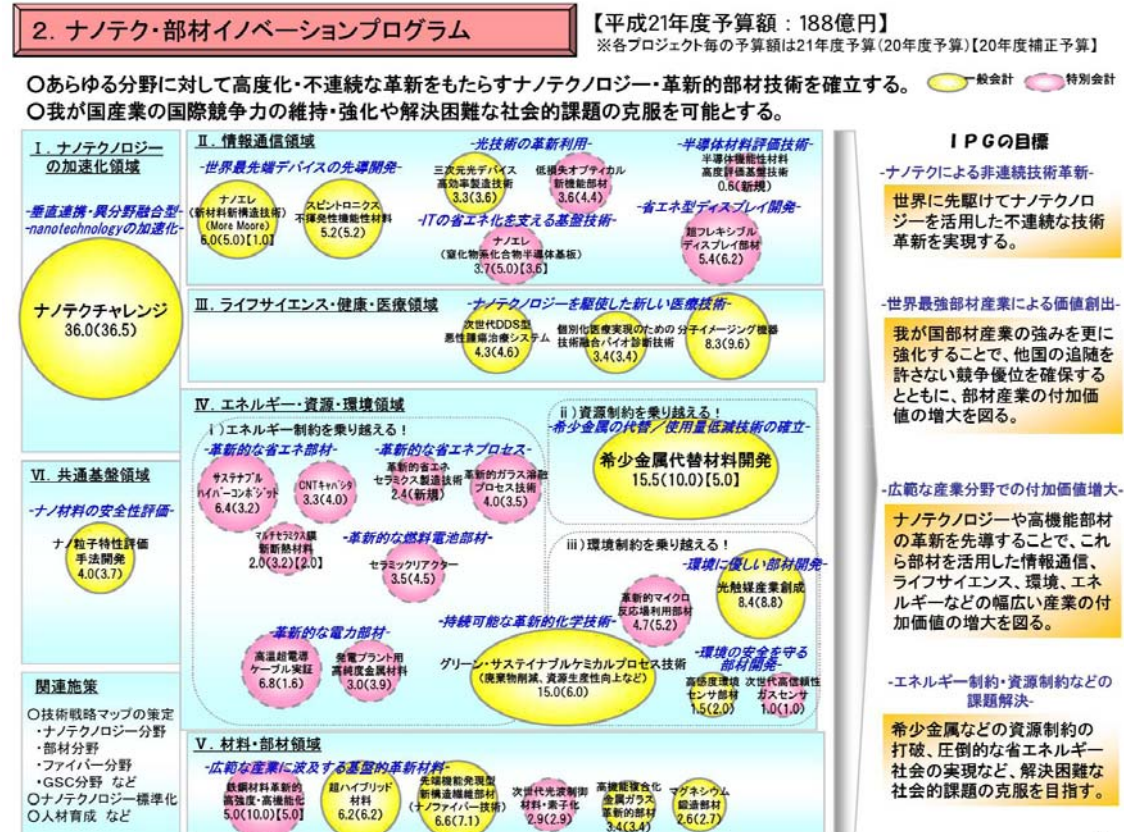
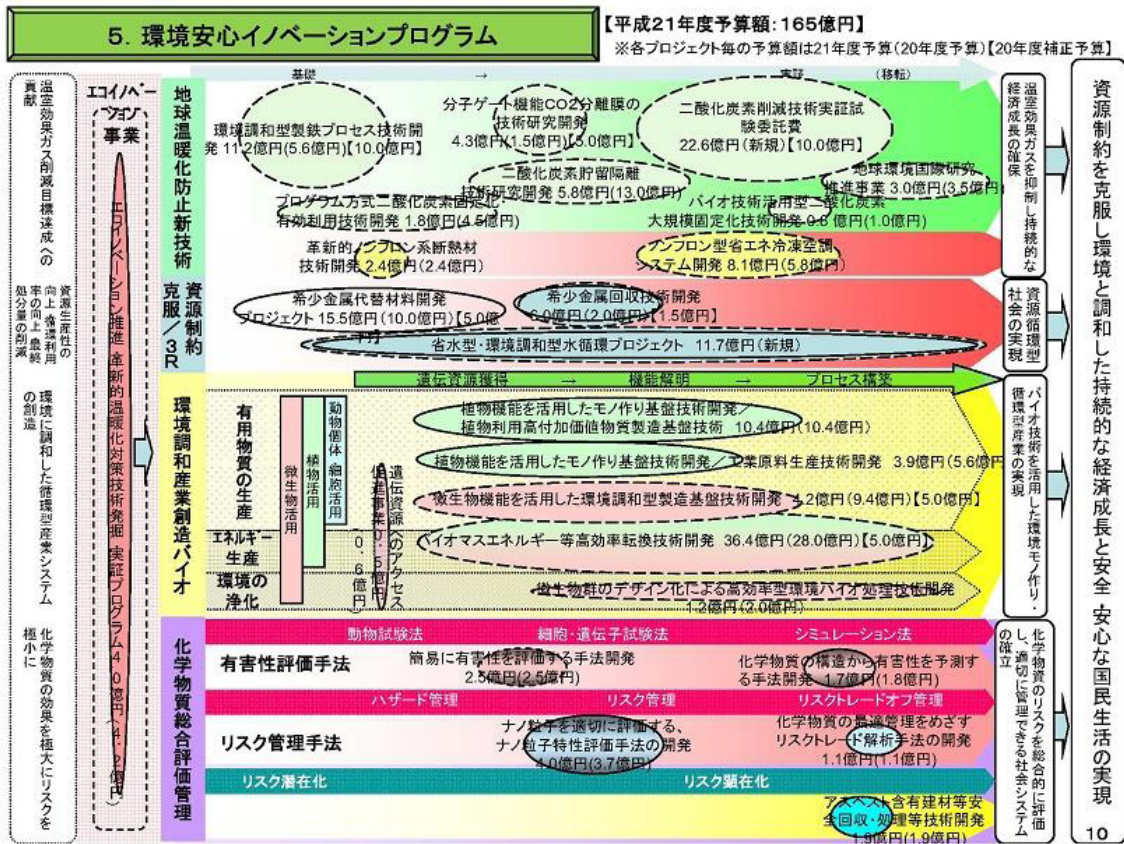
- ・ホームページでの発信を通じた社会全体への普及
- ・諸学会を通じた専門家への発信
- ・事業者や事業者団体への普及、自主的取り組みの支援
- ・主要な評価書や手順書は英訳し海外向けに発信  
（2011年9月末の国際シンポジウムは、すべての発表について日本語と英語による動画配信を実施予定）
- ・海外向けについては積極的に普及活動を実施
- ・ISO/TC229等への計測、試料調製、その他の案件の提案及び提案予定
- ・OECD 工業ナノ材料作業部会（WPMN）への情報提供
- ・評価に使われた新しい概念（粒径別の評価、二軸アプローチ、順応的管理等）の実用化
- ・国内行政施策への反映（経産省、厚労省等）
- ・新規研究プロジェクトの開始

#### 3) 波及効果

- ・工業ナノ材料の責任ある開発の促進
- ・ナノテクノロジー産業の国際競争力の強化

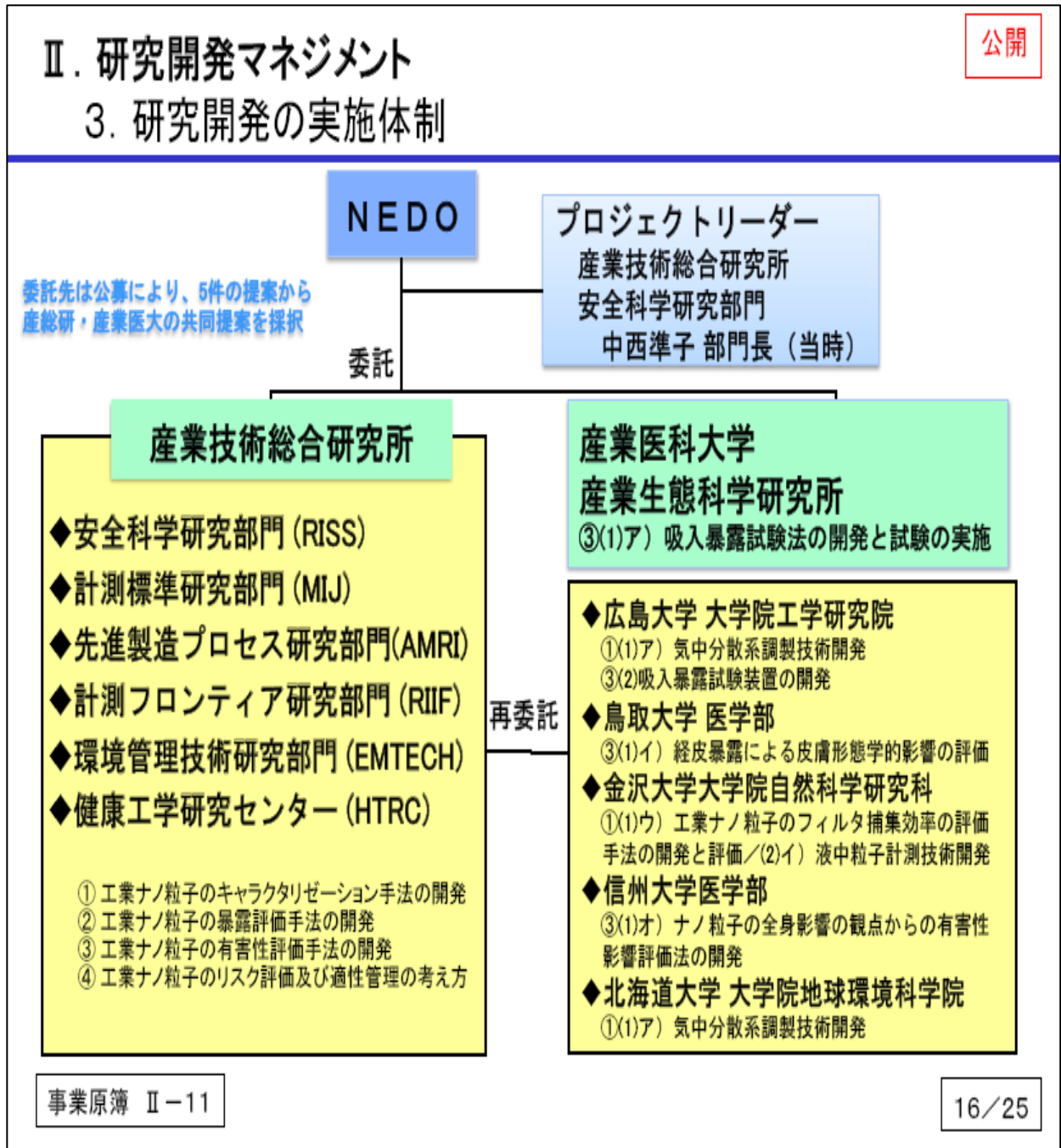
|               |                    |  |
|---------------|--------------------|--|
|               | ・新規技術のリスク評価のモデルケース |  |
| V. 基本計画に関する事項 | 作成時期               | 平成18年3月 策定。  |
|               | 変更履歴               | 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。  |
|               |                    | 平成21年3月、平成20年度の間接評価結果を踏まえ、別紙「研究開発計画」に記載の研究開発項目①「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」の最終目標（平成22年度末）を変更。 |
|               |                    | 平成22年3月、「化学物質リスク評価管理技術体系の構築（第2期）」基本計画に統合。  |

技術分野全体での位置づけ (分科会資料6-1より抜粋)



# 「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」

## 全体の研究開発実施体制





# 「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」（事後評価）

## 評価概要（案）

### 1. 総論

#### 1) 総合評価

本プロジェクトは、工業ナノマテリアルのハザード評価、曝露評価、リスク評価を総合的に行なった、リスク評価の論理を普及させる大きな波及効果をも有した研究である。キャラクターゼーション手法の開発から入り、分散状態での有害性を評価した点、また作業環境での管理目標を定める管理技術を世界に先駆けて明らかにすることができた点など、高いレベルの成果を得ている。また、何が危険なのか、問題点すら不明だったナノ粒子について、有害性メカニズムの仮説を立てそれを検証し、根拠に基づき作業環境中の時限付き許容暴露濃度を提案した点は高く評価できる。さらに、英文評価書の公開や国際シンポジウムの開催等を通して、世界的なリスク評価研究とした点も、日本のナノ粒子応用技術の開発・応用を後押しするものである。

一方、本研究プロジェクトでは、カーボンナノチューブ、フラーレンの工業ナノ材料のリスク評価に焦点が当てられているが、ナノマテリアルの物質群には多くの生体影響に関する因子が多重的に含まれており、他の物質群に拡張する場合には十分な注意が必要である。特に有害性の懸念の高いより長い繊維状粒子の長期曝露による影響評価は今後の課題である。

#### 2) 今後に対する提言

体内動態解析手法の開発を、物質材料科学者との協力でさらに推進していく必要がある。カーボンナノチューブのより多様な特性に注目し、生体影響との関連を探る必要がある。特に繊維長や体内残留性、生体内分子との反応性と実際の影響評価との網羅的な相関性の解析が、系統的なナノマテリアルの安全性評価に寄与できる様になることを期待したい。

成果として得られた 2 つの手順書を活用し、有害性評価やリスク評価を幅広く実施するための努力と、より多くの種類のナノ粒子に対して洗練された適切な手順書へと改善し続ける努力が必要であり、そのための研究開発プロジェクトを確保することを検討して頂きたい。

ナノ粒子の生体影響に許容曝露濃度以外に比表面積が大きく係わっているので、ナノ粒子取扱い現場で比表面積を測定した際に、その情報をどの様に活用し、取り扱い、環境管理に役立てるのか等の情報を提供することで、現場の作

業環境管理に大いに良く役立つと考える。ナノ粒子を実際に取り扱う事業場などの川下に対する具体的な実証研究がさらに必要である。

また、個別規格よりシステム規格を欧米に押さえられることの不利が認識されているところから、OECD の化学品安全グループや NIOSH（米国立労働安全衛生研究所）などとの密接な関係を保ちながら、ナノリスク評価のシステムにおいても規格の国際標準化に向けたロードマップの初期的検討を行ってほしい。

## 2. 各論

### 1) 事業の位置付け・必要性について

わが国の世界におけるナノテク標準化への貢献を安全性の面から支える事業であり、ナノ粒子状物質と繊維状物質の生体影響研究は、民間活動のみでは推進が困難な公共性の高い事業と言え、NEDO 事業として妥当である。国際的にも本分野での標準法はなく、予防的アプローチとして表示の義務付けというような対応にとどまっているなかで、安全科学研究を進め、手法と時限付き OEL を提案した国際的な価値も高い。また、第 2 期科学技術基本計画（平成 18 年）で戦略重点科学技術に「ナノテクノロジー・材料分野」が選定された時点で、本技術を健全に育成するためにリスク評価手法の開発を始めたことは、新規技術育成のモデルプランとして特筆できる。新たに出てきた課題は、アカデミアを刺激し、課題を学術的に究明、解決していく必要性を示しており、社会的にも、学術的にも大きな波及効果をもつ。

一方、安全性研究を一層発展させるためには、工学と医学、生物学との間の学術ネットワークとをさらに太く、強固なものにしていく努力が必要である。

### 2) 研究開発マネジメントについて

プロジェクトリーダーの的確で強いリーダーシップを高く評価する。対象マテリアルの選定は市場動向を考慮した妥当なもので、目標も具体的である。また、工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法を研究開発するグループ、暴露評価手法・有害性評価手法を確立するグループ、およびリスク評価を担当するグループを有機的に結びつける研究開発プロジェクトの構築は高く評価できる。中間評価での指摘事項に真摯に対応し、研究に盛り込んでおり、情勢変化への対応は適正に実施されている。

一方で、多岐にわたるナノマテリアルを評価するという観点からは、対象物質がカーボン系の物質に焦点が当たりすぎているきらいが有り、その他の物質に対する研究体制との連携が多少手薄である。成果の実用化につなげる戦略が明確になっている事に関しては、改善すべき点がある。リスク評価の方法を提示

するという目標の中で、暴露評価については、より高暴露が想定されるナノ材料を大量に取扱う事業所を優先的に調査対象としたため、川下の現場調査の数が少なくなっており、その分の調査対象は今後の課題である。

### 3) 研究開発成果について

目標を概ね達成しており、研究開発成果を十分に得ている。研究成果は国際的学術誌に掲載されており、その学術的質も高い。また、試料調製法と試料計測法に関する手順書、およびリスク評価書は一般にも公表しており、国際標準化に向けた提案等の取組が適切に実施されている。作業曝露を想定して期間制限付きの作業場の安全管理の基準の考え方を提示したのは、プロジェクト開始時の期待値を大きく超えた成果であり、世界の規制当局に刺激を与える。特にNIOSH（米国立労働安全衛生研究所）を始め、試験方法と曝露・有害性評価のセットで最新の研究成果を待っていた世界の組織、産業界からは成果の共有を欲する声が大きいだらう。

一方、長期影響、慢性影響評価が不十分であり、より長期の吸入暴露実験が実施されていれば、さらに国際的発信力が高まった。また、期間制限付きの作業場の安全（リスク）管理目標の設定の科学的プロセスと解釈について、国際会議等の口頭発表ではなく、リスク学の第一線の国際学術ジャーナルに投稿することを希望したい。国内だけでも関連した優れた研究がいくつも行われており、それらを総合した観点から国際標準化を論議すべきである。また、ナノ粒子を取扱う作業現場の作業者にも情報提供し、作業環境管理に役立てて貰う努力が必要である。公表された試料調製法と試料計測法に関する手順書、およびリスク評価書を広く周知する方法を検討する必要がある。

### 4) 実用化の見通しについて

工業ナノ材料関連の生産・加工・製品化の作業場安全目標の設定法、および管理目標の設定について、重要な成果が得られている。時限付き OEL（暴露限界値）の導出と現場計測と評価法は、実用化への大きな成果である。ISO の国際標準化の試みでは、日本の強みからキャラクターゼーション等の試験法を通して展開するアプローチを採っているのは理解しうる。そのうえで、知恵としての安全管理の構築法、規制科学としての成果の規格化の可能性について論点整理をしておくことで、さらに評価が高まることから、その努力を願いたい。一方で暫定的な許容値の設定は、開発側の自主規制の根拠一つとなるものと思われるが、この考え方についてコンセンサスを得るにはさらなる議論が必要である。気管内投与を吸入暴露の代替として活用していく考え方を普及させるためには、吸入暴露実験を含むさらなる基礎的実験が必要であらう。本プロジェ

クトの中で、国際的な標準化を手がけるまでのリソースの割当は困難であったかもしれないが、次に続くプロジェクトの中で標準化等の国際貢献に実質的に貢献していくことを期待する。研究成果をナノ粒子の情報を本当に必要としている川下に対して、どのように普及していくかを工夫する必要がある。



## 個別テーマに関する評価

|                     | 成果に関する評価   | 今後に対する提言   |
|---------------------|--|--|
| 工業ナノ粒子のキャラクター化手法の開発 | <p>研究成果は、意義があり、目標値も達成している。急速凍結技術を用いた液中試料調整法は、これまで困難であった液中の分散状態を維持したままでの観察を可能にした。また、カーボンナノチューブを含有したマクロファージを、電子分光透過型電子顕微鏡を用いて観察する方法の開発は、画期的である。本研究において分散性を確保する方法を確立した点は高く評価されるべきであり、この方法は、他のナノマテリアルにも応用可能であろう。</p> <p>一方、有害性試験の際に、ナノ粒子の試験条件をコントロールしている確からしさについて明確に示すこと、キャラクター化の方法論の適用の効果は生物試験段階に及ぶことを明確に示すことなどの課題もある。また、MWCNT（多層カーボンナノチューブ）、C60（フラーレン）の肺内残留量定量法、他臓器への移行量定量法は確立されているが、この手法をリンパ節や胸膜などへの移行を検出することに対しても適用することが求められる。今後は分散剤を使用しないで、高い濃度で気中曝露する手法の開発も望まれる。</p> | <p>分散、試料調整についての標準的プロトコールの確立が求められている。今後とも精力的に研究・技術開発を進めて頂きたい。</p> <p>また、素晴らしい研究成果が得られており、成果の普及については世界的に研究成果を発表することの努力は惜しまないだろうが、この研究の成果を必要としているナノ現場の作業員まで届くよう普及を期待する。</p> |

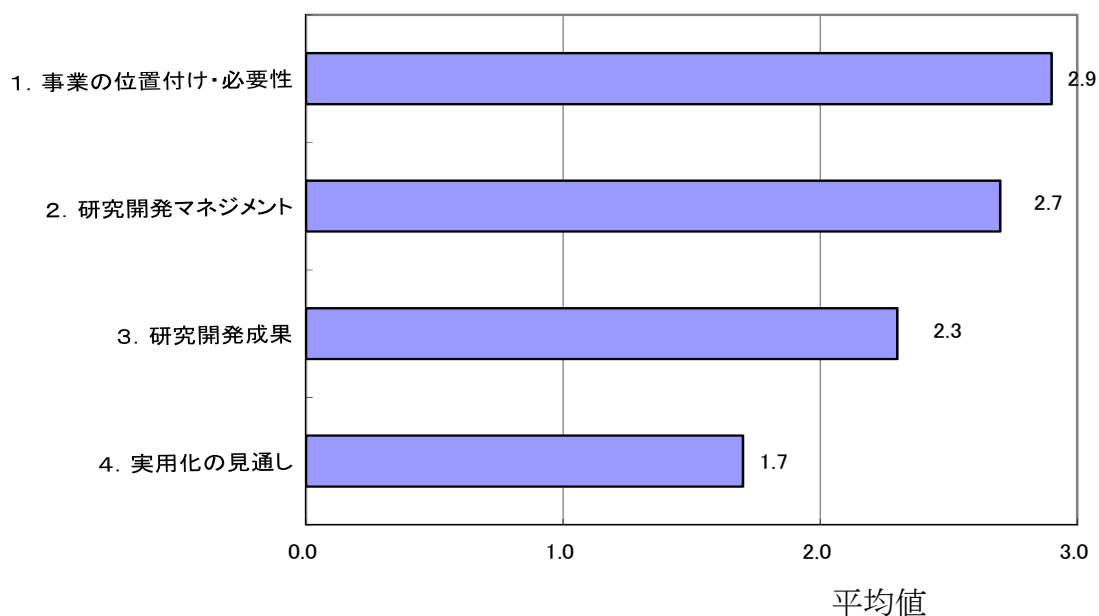
|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| <p>工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発</p> | <p>工業ナノ粒子についての作業環境での測定と浮遊状粒子の物理化学的特性を解析して、基本的な暴露モデルの構築ができ、排出シナリオの構築、現場調査、模擬排出試験などを行ったことの意義は大きい。CPC（凝縮式粒子計数器）などを用いた暴露評価の現場調査は实际的であり、これらの暴露評価データは、リスク評価に用いられるだけでなく、ハザード評価を動物実験で行なう際の基礎データになる。</p> <p>一方、ナノ粒子とカーボンナノチューブの様な繊維形態の違ったものが、同じ質量濃度で示されたことに若干工夫の余地があっても良かった。材料間の相対比較や、排出粒子のサイズや形態といった情報を得るというここでの目的の範囲では、ある一定の有用性を持つが、実際の製造プロセス等を直接反映しているとは言いがたく、その関連性の評価が必要である。現場調査の結果から推定して許容暴露濃度との比率を計算する部分は、決定論的な色彩が強く、不確実性を考慮するリスク評価に馴染んでいない。また、多くの職場で採用できる比較的簡単な暴露評価の提案、ガイドラインを普及すれば、さらに多くの暴露評価データの蓄積が可能である。これらは、労働安全衛生研究所との協力が望ましい。</p> | <p>実際の作業現場におけるナノ粒子暴露調査をもっと行うべきであった。このままでは、作業現場で実際にどれくらいのレベルのナノ粒子が暴露されるのか分からない。暴露解析の柔軟性、使いやすさは、作業者の健康を確保する作業環境管理の手順を明確にする上で重要なポイントである。現状のテストやモデルでは単純すぎて、利用者の幅の広さに応じきれない恐れがある。作業管理の実態に合わせて、今後、より妥当な暴露解析に改定していく必要がある。通常職場で実施可能な簡便な標準的暴露評価法の提案、ガイドライン普及を行うことにより、全国的、国際的な暴露データの収集、蓄積を展望してもらいたい。</p> |
|-------------------------|---|--|

|                          |  |  |
|--------------------------|--|--|
| <p>工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発</p> | <p>困難であったナノマテリアルの吸入暴露を、挑戦的に行った研究であり、また、二次粒子においてもナノサイズであるという困難な課題を達成している点は評価でき、より詳細なナノ粒子の影響評価において大きな役割を果たすものである。中でも、分散されたナノ材料を使ってマクロ気管内注入と吸入暴露試験をおこなって炎症細胞数や酸化ストレス、線維化等の観察を通して、NOAEL（無毒性量）を明らかにしたことは評価できる。2年間の吸入暴露ではなく、炎症をエンドポイントとした短期間試験等を基にした外挿法は、他のナノ粒子のリスク評価の実用化に向けた現実的な提案であり、それを裏付ける <i>in vitro</i>（試験管内）研究の位置付けも良い。</p> <p>一方、吸入暴露装置で発生したナノ粒子（エアロゾル）分散状態が、液中でキャラクタライズされた状態と同一にはなっていない。この差が有害性評価に影響があるかについての検討結果を明示すべきである。また、吸入暴露の期間が4週間と比較的短い、他（試験できる試料数が少なくなる）を犠牲にしても長期試験をすべきだったと考える。</p> | <p>長期の吸入暴露実験を行い、気管内投与実験と比較する上での基準に用いるのが良い。作業環境基準値に関する標準化、多様なナノ粒子の個別の安全性の確保、管理フレーム等については、すでに継承の研究プロジェクトがスタートしており、受け皿があるが、線維病原性パラダイムに関しては無く、残された課題を整理しておくことが必要である。ナノマテリアル・ナノ粒子の慢性影響をどのように評価してゆくのか、今後の研究を期待したい。</p> |
|--------------------------|--|--|

|                                  |   |  |
|----------------------------------|---|--|
| <p>工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築</p> | <p>本プロジェクトで取得したデータや既知の公表データを基に、有害性および暴露評価に基づいて、当初の目的であった3種のナノマテリアルについての評価文書の作成が、現実的な選択として敢えて時間的な制約をつけた評価値の提案を含め、達成されている。工業ナノマテリアルという新しい素材をモデルとして、リスク評価のロジックを普及させるのに大きな貢献をした。肺におけるフラーレン残留量の推移実測値と合致するモデルは有用性が高い。BET 比表面積と BALF（気管支肺胞洗浄液）好中球増加率との関係についての考察も、カーボンナノチューブの急性期影響のメカニズムを理解する上で重要であろう。</p> <p>一方、工業ナノ粒子のリスク評価の作業環境の管理に関しては、どの様な測定器を用いて、どのように測定し、その結果をどう評価して、適正管理に結びつけるかなど改善すべき点が見受けられる。許容曝露濃度の算定に用いられた考え方は、多少高度な理解を必要とするが、新しい考え方であるので、積極的な公表と批判を受けつつ、より洗練された手法として確立していくことが望まれる。リスク評価につき、一つ一つの評価を直列につないで、エンドポイントまで論理を一貫することに成功しているが、</p> | <p>日本ではナノ粒子も、環境ホルモン、遺伝子組み換えのように、極端な事例となりやすい。新規の技術開発と安全性評価は並行して行うことが国際競争力を得る手段であり、時限付き OEL（暴露限界値）を国内外の研究伸展に合わせて、継続して見直していく体制をあらかじめ作るべきである。このプロジェクトでは粒径別リスク管理の概念を提案されているので、CNT（カーボンナノチューブ）では比表面積ごとに許容値を定めることを検討して欲しい。CNT の胸膜影響についてサイズや形状次第で安全率を上乗せするという予備的考察は、学術的根拠がやや弱く、今後の研究を待つべきである。また、粒子、繊維状物質の生体影響研究における動物実験からヒトへの外挿には課題があり、本プロジェクトが問題を全て解明したというより、本プロジェクトにより未解決の問題を明確にしたことが重要である。評価エンドポイントの考え方「肺の炎症が生じないような用量であれば、それ以降のより重篤な影響（繊維化、肺腫瘍）の発生は懸念されないと考えられる。」とあるが、これは、実験的に検証されていくべき事柄であろう。それらの問題を学術的に深く解明することの必要性を、より多くの科学者が</p> |
|----------------------------------|---|--|

|  |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
|  | <p>反面、論理が一本調子になっている。論理の一貫性に気を配ったことは認められるが、その結果その論理をつないでゆく要因の幅や不確実性について、より明示的に示してゆくことが望まれる。学界や規制科学のコミュニティーで将来の論争の基盤になり、信頼性のチェックを行うことができる。</p> | <p>認識し、基礎的研究課題として取り組むことが期待される。</p> |
|--|--|------------------------------------|

## 評点結果〔プロジェクト全体〕



| 評価項目               | 平均値 | 素点 (注) |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|-----|--------|---|---|---|---|---|---|---|
|                    |     | A      | A | A | A | A | B | B | C |
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 2.9 | A      | A | A | A | A | A | B |   |
| 2. 研究開発マネジメントについて  | 2.7 | A      | A | A | A | B | B | A |   |
| 3. 研究開発成果について      | 2.3 | A      | A | B | B | B | B | B |   |
| 4. 実用化の見通しについて     | 1.7 | B      | B | B | B | B | B | C | C |

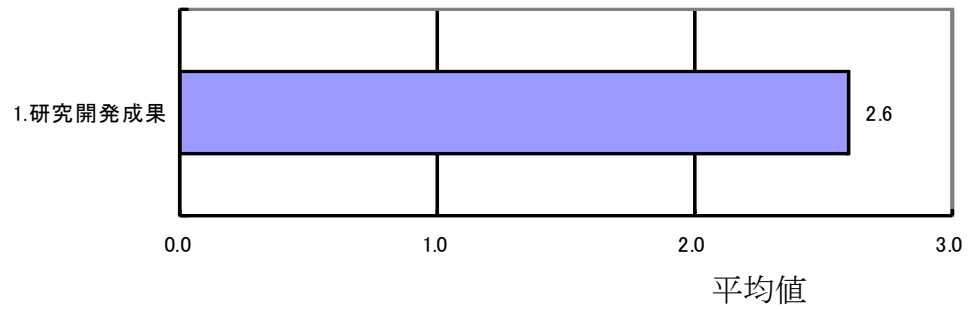
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

### 〈判定基準〉

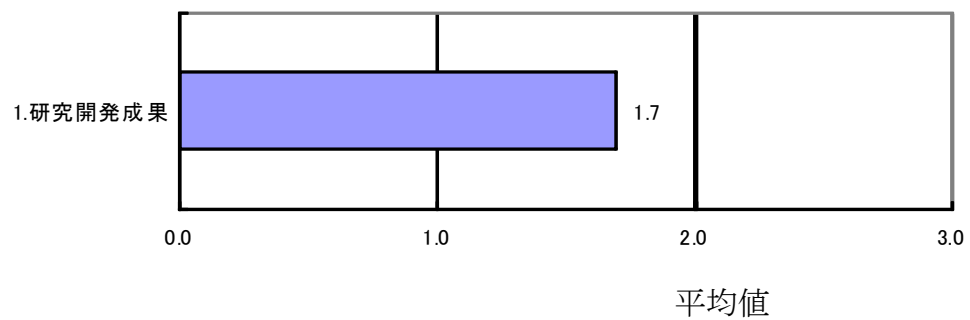
|                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について     |
| ・非常に重要 →A          | ・非常によい →A         |
| ・重要 →B             | ・よい →B            |
| ・概ね妥当 →C           | ・概ね妥当 →C          |
| ・妥当性がない、又は失われた →D  | ・妥当とはいえない →D      |
| 2. 研究開発マネジメントについて  | 4. 実用化の見通しについて    |
| ・非常によい →A          | ・明確 →A            |
| ・よい →B             | ・妥当 →B            |
| ・概ね適切 →C           | ・概ね妥当であるが、課題あり →C |
| ・適切とはいえない →D       | ・見通しが不明 →D        |

## 評点結果〔個別テーマ〕

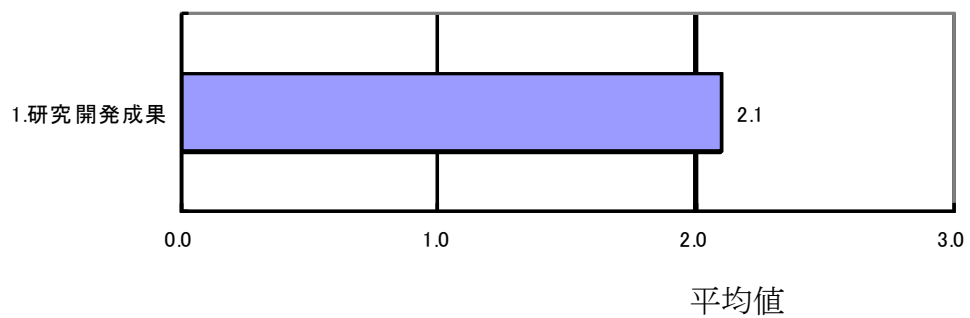
### 工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発



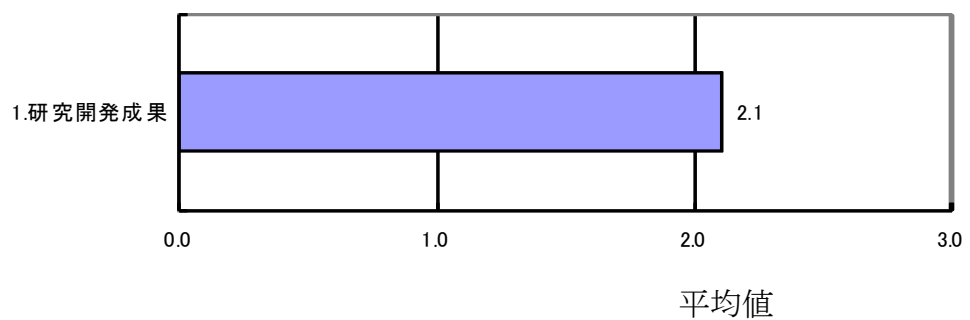
### 工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発



### 工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発



### 工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築



| 個別テーマ名と評価項目               | 平均値 | 素点 (注) |   |   |   |   |   |   |  |
|---------------------------|-----|--------|---|---|---|---|---|---|--|
| 工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発   |     |        |   |   |   |   |   |   |  |
| 1. 研究開発成果について             | 2.6 | A      | A | A | A | B | B | B |  |
| 工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発          |     |        |   |   |   |   |   |   |  |
| 1. 研究開発成果について             | 1.7 | B      | B | B | B | B | C | C |  |
| 工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発         |     |        |   |   |   |   |   |   |  |
| 1. 研究開発成果について             | 2.1 | A      | A | B | B | B | B | C |  |
| 工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築 |     |        |   |   |   |   |   |   |  |
| 1. 研究開発成果について             | 2.1 | A      | A | B | B | B | B | C |  |

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・ 非常によい →A
- ・ よい →B
- ・ 概ね適切 →C
- ・ 適切とはいえない →D