

### 3. ナノマテリアルの安全対策に関わる国際動向調査

#### 3-1. 主要国におけるナノマテリアル等利用製品の規制の状況

本項では、主要国におけるナノマテリアルに関する規制、及びナノマテリアル等利用製品（食品、食品容器、医薬品、医療機器等は除く）の上市規制/表示規制に関し、その動向をまとめた。

なお、ここで取り上げたナノマテリアル等利用製品の表示規制（ナノラベリング）については、工業ナノマテリアルに対する不安の解消や“利用者の知る権利”に対応することを目的としたものとした。ナノラベリングと言った場合、製品の性能面をアピールすることを目的としたナノラベリング（台湾、タイ、イランで導入中）もあるが、先進国では導入していないこと、また規制に関わるラベリングではないということから、対象としないこととした。

#### <ナノマテリアルの規制動向>

国名	ナノマテリアルの規制
アメリカ	・EPA が CNT を新規化学物質として TSCA で規制
欧州委員会	・REACH 改正によりナノマテリアルを明確に規制していく見通し
EU 加盟国	<フランス> ・ナノマテリアルの届出義務化（2013 年 1 月 1 日発効）
カナダ	・環境省が多層 CNT を有害性が疑われる新規化学物質として届出の義務
オーストラリア	・NICNAS において新規ナノマテリアルの届出義務化
韓国	・上市規制なし
中国	・上市規制なし

#### <ナノマテリアル等利用製品の規制動向>

国名	NM 等利用製品の上市規制	NM 等利用製品の表示規制
アメリカ	・上市規制なし	・表示規制なし
欧州委員会	・2013 年 7 月 11 日施行の改正化粧品規則により、ナノマテリアルを含む含有成分の事前登録、化粧品安全報告書の提出が義務化。	・改正化粧品規則では、成分にナノマテリアルが含まれる場合、製品の成分名称において(nano)と表記しなければならない。
EU 加盟国	・各国固有の上市規制なし	・各国固有の表示規制なし
カナダ	・上市規制なし	・表示規制なし
オーストラリア	・上市規制なし	・表示規制なし
韓国	・上市規制なし	・表示規制なし
中国	・上市規制なし	・表示規制なし

その他		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ニュージーランドの環境保護庁 (EPA) は化粧品グループ基準を見直し、2015年7月1日から、ニュージーランドで売られる化粧品のナノ成分のラベリングを義務付け。</li> <li>・ISO/TC229のWG3で、TS13830(ナノラベリング規格)を審議中。</li> </ul>
-----	--	---

#### (1) アメリカ

化学物質の規制は、環境保護庁(EPA)が所管する有害物質規制法(TSCA)によって対応しており、TSCA インベントリーに掲載されていない化学物質は、新規化学物質として上市前届出(PMN)が義務化されている(つまり、TSCA インベントリーに掲載されている物質が既存化学物質)。TSCAにおける新規化学物質の定義は、「既存化学物質の中に、同じ分子的同一性を持つものがない」ということであり、物質サイズは既存か新規かに関与していない。そのためカーボンナノチューブ(CNT)やフラーレンは、既存のカーボン物質と分子構造が異なるため新規化学物質となるが、例えば酸化チタンや銀などは既存のバルク物質と分子構造が同一なため、新規化学物質に定義されず、PMNは不要である。

また、TSCA 第5条 a 項に基づき公布された規則として重要新規利用規則(SNUR)があり、これはEPAが特定の化学物質についてリスク評価を行った結果、その物質に関するリスクを正當に評価する十分な情報がなく、かつ、人や環境に不当なリスクをもたらす恐れがある又は相当な量の環境への放出もしくはばく露の恐れがある、と判断した化学物質の製造、輸入等を制限・禁止する規則である。ナノマテリアルとしては、CNTがSNURの適用物質となっており、PMNによる上市規制がとられている。

なお、EPAは、2013年1月8日付官報に掲載した規制アジェンダの中で、提案段階ルールとして「ナノスケール材料-ナノスケール材料として製造・輸入・加工された化学物質-報告と記録管理の要求-重要新規用途ルール」を掲載した。EPAの提案ルールの内容は、「TSCA 第5条 a 項に基づくSNURで、ナノスケール材料を製造・輸入・加工する者は少なくとも90日前にEPAに用途の届出を行う規制」と「TSCA 第8条 a 項に基づき、ナノスケール材料の生産量、製造/加工方法、ばく露、排出情報、入手可能な健康/安全データの報告と記録管理を要求する」ということであり、これらの情報に基づいて、EPAは評価を行い、制限や禁止を含む対応を行うとするものである。米行政予算管理庁(OMB)ではEPAの上記規制提案の審査を2013年7月までに完了する予定であり、この規制が適用された場合は、CNTに限らず全てのナノマテリアルが規制対象となることから、その動向が注目される。

その後、2013年2月28日に、EPAからナノマテリアルを含む37物質に対するSNURの提案が出された。ナノマテリアルとしては、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)が2物質、多層カ

ーボンナノファイバー(MWCNFs)が12物質の計14物質であり、4月26日までパブリックコメントを受け付けることとなっている。

しかし、EPAがこの規制を導入するに当たり、“ナノスケール材料”の定義をどうするのかといった課題が残る可能性がある。

ナノマテリアル等利用製品の上市規制、表示規制については、現在のところの製品分野においても制定されていない。現在のナノマテリアルの主力用途であり、ヒトへの影響が強いと目されることを要因にEUで規制が始まろうとしている化粧品においても、米国の化粧品規制に関する法律である「連邦食品医薬品化粧品法(FD&C法)では、化粧品やその成分については着色添加物を除くと、食品医薬品局(FDA)への上市前承認が義務付けられていないのが現状であり、FDA自身はナノマテリアルに対する特別な規制は不要という立場をとっていることから、化粧品に対する上市規制や表示規制は現時点ではない。

なお、化粧品については、FDAではその安全性を確保する責任は製造業者や流通業者にあるとする考えであり、製造業者や流通業者に向け、ナノテクノロジーを利用した化粧品の安全性を評価するための手引き案が2012年4月にFDAより出されている。

この化粧品手引書案では、化粧品中のナノマテリアルの安全性を評価するために考慮すべきポイントが挙げられており、有害性評価においては、ナノマテリアルを溶解性と不溶性に分けて論じられている。リスク評価は、溶解性の成分については重量ベースで問題ないが、不溶性の成分については、数や表面積やそれらの分布といった他の指標も必要になるかもしれないことが指摘されている。また、ICCVAM(米国の動物実験代替法に関する多省庁の共同検討組織)やECVAM(欧州動物実験代替法バリデーションセンター)による妥当性の検証が行われたin vitro試験法、すなわち代替試験法についても紹介され、下記の5種類が挙げられている。

- 1.皮膚刺激性や腐食試験のためのEpiskinTMやEpidermTMといった再構築されたヒトの皮膚
- 2.紫外線(UV)吸収物質に適用可能な3T3 NRPTを介した光毒性試験(3T3線維芽細胞ニュートラルレッド取り込み光毒性試験)
- 3.皮膚吸収のための拡散細胞におけるヒト/ブタ皮膚
- 4.眼球刺激のための、牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法(BCOP法)とニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法(ICE法)
- 5.3つの推奨される試験法のバッテリーを用いた遺伝毒性試験:細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro哺乳動物細胞遺伝子変異試験あるいはin vitro哺乳動物染色体異常試験、in vitro小核試験

安全性評価において、考慮すべき重要なファクターとして勧告されている項目は以下のとおりである。

- ・物理化学的特性
- ・最終製品のものに対応した毒性試験条件下でのナノマテリアルの凝集状態と粒径分布

- ・不純物
- ・潜在的な製品ばく露レベルと、最終製品中でのナノ粒子の凝集可能性
- ・in vitro と in vivo 試験のための用量設定
- ・化粧品成分とそれらの不純物に関する in vitro と in vivo の毒性データ、皮膚浸透、刺激性（皮膚と目）、感作性研究、突然変異性／遺伝毒性研究
- ・化粧品成分や最終製品を、ヒトボランティアに対して制御された条件下で試験する臨床試験

ちなみに、これはあくまでも手引きであり、製造業者や流通業者に対して法的拘束力を持つものではない。

## (2) 欧州委員会

EU では化学物質規制である REACH(化学物質の登録、評価、許可、制限に関する規則)において、包括的な化学物質規制を行っている。

REACH 規制は 2007 年 6 月に施行され、このことにより新規、既存を問わず、欧州域内において年間の製造量または輸入量が 1 トンを超えている化学物質は欧州化学物質庁(ECHA)への登録が必要となった。製造・輸入事業者は、登録のためにその化学物質に関する情報を提出する必要があり、安全性が評価されていない物質を含む製品は販売ができなくなっている。

REACH では、基本的な化学物質管理として、日本や多数の国が採用しているような既存化学品に含まれていない新規化学物質を規制するという考え方ではなく、先のように新規/既存問わず事前登録を必須とするものであるが、物質の分類を「段階的導入物質」と「非段階的導入物質」の 2 つに区分している。

### [段階的導入物質]

欧州届出化学物質リスト(EINECS)か NLP(No-Longer Polymers)のリストに記載されているか、もしくは EU 内で製造されたことのある既存物質であるが、過去 15 年間に全く市場に回っていない物質。

### [非段階的導入物質]

REACH の発効以前に使用されたり登録されたりしたことのない全く新しい物質。

段階的導入物質の REACH 登録期限は以下の通りである。

< 予備登録した段階的導入物質の登録期限 >

・2010 年 11 月 30 日まで

年間 1t 以上の CMR 物質(発がん性、変異原性、生殖毒性を有する物質)

100t 以上の水生生物毒性物質

1,000t 以上

・2013 年 5 月 31 日まで

年間 100t 以上

・2018 年 5 月 31 日まで

年間 1t 以上

なお、非段階的導入物質については、年間 1 トン以上製造または輸入されるものは、ECHA に登録した後しか市場に出せないこととなっている。

このように REACH による化学品規制が行われているが、REACH にはナノマテリアルを明示的に参照する規定はなく、ナノマテリアルは REACH における物質の定義[自然の状態、あるいは何らかの製造過程を通じて出来た化学元素とその化合物]によってカバーされる形となっている。

欧州委員会では、ナノマテリアルも REACH 規制によって適正に規制できるとの立場をとっているが、ナノマテリアルには流通量が少ないものもある。流通量が少ないものは 2018 年まで規制対象にならないか、あるいは年間 1 トン未満であれば 2018 年以降も全く規制を受けないこととなり、課題も多いことが指摘されている。

こうした中、2012 年 6 月 8 日に ECHA がナノマテリアルの EU 定義を採用し、REACH への登録者に対し、EU 定義に沿ってナノマテリアルを登録することを奨励することが発表された。ECHA では 2013 年にガイダンスを開発し、REACH 付属書の改定を予定しており、REACH 規制の改正によってナノマテリアルをより明確に規制していく見通しである。

EU におけるナノマテリアル等利用製品の上市規制/表示規制については、2013 年 7 月から施行される改正化粧品規則がある。

EU では 1976 年にスタートした化粧品指令によって、化粧品の成分規制を行っており、何度かの改正を経て現在に至るが、2013 年 7 月 11 付けで新たな化粧品規則が施行される。今回改正された化粧品規則では、新たに「化粧品安全報告書」の提出が義務付けられるもので、化粧品メーカーと輸入業者は、上市前に化粧品の製造法、含有物質、ヒト健康や環境に対する安全性などを報告書に記載しなければならず、使用が想定される人体の部位や頻度、含有物質のばく露量などの詳細を記載することも必要である。なお、「化粧品安全報告書」の提出義務化に合わせ、欧州委員会の健康・消費者保護総局(DG SANCO)によって 2012 年 1 月より開設された「化粧品届出ポータル」への製品情報登録も義務化される。このポータルは、化粧品が新規則に沿って製造、販売されることを欧州委員会にオンラインで報告するためのツールであり、化粧品メーカー等は欧州委員会が提供する認証サービス(ECAS)など 2 か所の Web サイトを通じて、化粧品の名称、販売地域、ナノマテリアルの含有有無などを電子登録する。既に市場に出回っている化粧品については、2013 年 7 月 11 日までに届け出ることが必要である(ナノマテリアルが含まれる製品も含めて)。なお、通常製品の登録期限は上市 30 日前までとなっているが、ナノマテリアルが含まれる製品は、欧州市場で上市する 6 か月前までに登録することが必要で

ある。ナノ物質形状の全ての成分は、成分リスト中に明示することが必要であり、成分名称にかっこ付きで(nano)と表記しなければならないこととなっている。ただし、着色剤、UVフィルター、保存剤として使用されるナノ物質は適用外となっている。

2011年7月に改正RoHS指令(有害物質の電気・電子機器への使用を制限するための指令)が官報に掲載されたが、改正に当たっての改正案段階において、①ナノマテリアル(銀ナノ粒子、多層カーボンナノチューブ)を使用禁止物質に加えること、②ナノマテリアルを含む電気電子部品、機器にその含有を示すラベルを貼付すること、が改正案として含まれていた。結果的にこの件は否決され、今回の改正RoHS指令には含まれなかったが、次回の改正時には改めて検討課題として掲げられることが確実視されている。

なお、欧州委員会では、2011年10月にナノマテリアルの定義に関する勧告を公表したが、ナノマテリアルの定義を明確に定めた目的の一つとして、ナノラベリングの実現という点が含まれているのも事実であり、EUでは今後化粧品に限らず他の製品分野においてもナノラベリングが進展していくものと見られる。

### (3)EU加盟国

#### ①フランスにおけるナノマテリアル報告制度

フランスのエコロジー・持続可能開発・運輸・住宅省(MEDDTL)は、2012年2月にナノマテリアルの届け出の義務化を定める法案を制定した。本法令は2013年1月1日に発効し、法令中の罰則部分は2013年7月1日に発効するもので、年間100g以上のナノマテリアルの製造、加工、輸入、流通に関わる事業者は、毎年一度の頻度で、量と使用方法に関する情報を含む届出をすることが義務付けられている(データは食品環境労働衛生安全庁(ANSES)が管理する)。届出日は毎年5月1日で、2013年5月1日が第一回目のデータ提出日となっている。ちなみに本法令のナノマテリアルは、欧州委員会が2011年10月公開したナノマテリアルの定義に倣ったものであり、フラーレン、グラフェン、単層CNTが含まれていることが明記されている。(本法令は、欧州委員会のナノマテリアルの定義を適用する初めての規制策)

#### ②ドイツ監督官庁の立場に関する報告文書

ドイツでは、REACH実施に当たっての監督官庁である連邦環境局(BUA)、連邦リスクアセスメント研究所(BfR)、連邦労働保護労働医学局(BAuA)の連名で、「ナノマテリアルとREACH」と題する報告文書が2013年2月にリリースされた。

ここでは、REACHの監督官庁の立場から、ナノマテリアルを規制するためのREACH改正提案がなされており、REACHでは対象外となる1トン未満から規制対象に加えることや、ナノマテリアル特有の必要とされるテスト要件など、具体的な提案内容が提示されている。

#### (4)カナダ

カナダでは、環境省及び保健省が所管する「1999年カナダ環境保護法」及び同法に基づき制定された「新規物質届出規則(化学品及びポリマー)」により、新規化学物質の届出制度が定められている。国内物質リスト(DSL)に記載されていない物質は、製造または輸入前に届出が必要となっている。

こうした中、ナノマテリアルに関しては、2007年に環境省から、ナノマテリアルが環境保護法の下で届出の対象となるかどうかの基準が示され、「物質のサイズではなく、DSLに記載されているかどうか、独特の構造または分子配列を持つかどうかで決まる」とされている。

その一方で、環境省では、2010年9月に多層CNTに対し「重要新規活動」を適用する告示を出し、年間100kg以上製造または輸入する事業者は、毒性試験データを含めた届出が必要とした。これは、多層CNTを有毒性が疑われる新規化学物質と位置付けていることを意味しており、上市規制の対象となっている。

ナノマテリアル等利用製品の上市規制、表示規制については、現在のところの製品分野においても制定されていない状況にある。

#### (5)オーストラリア

オーストラリアで化学物質管理を行っているのは、NICNAS(国家工業化学品届出審査機構)であり、AICS(オーストラリア化学物質インベントリー:既存化学物質)をもとに化学物質管理を行っている。AICSに登録されていない物質は新規化学物質となり、輸入/製造する場合は、NICNASに諸データ(SDSを含む)を添えて安全性の審査を要請し、審査証明書を手入れしなければならないが、2011年1月1日からは、AICSに登録されていない物質で、それがNICNASの定義する工業ナノマテリアルである場合には、ナノスケールではない新規化学物質とは異なる手続きが必要となっている。現在はAICSに登録されていない物質が対象であるが、既存化学物質のナノ形態の物質にまで規制を広げることも検討中である。

<NICNASのナノマテリアルの定義>

- ・特異的性質または特定の組成を持たせるため、意図的にナノスケールで生産、製造、または加工された工業用物質。(非意図的に作られた物質は含まれない)
- ・特異的性質とは、ナノスケールではない同一物質には見られないナノスケール形状物質独自の化学的/物理的特性(強度、化学反応性、伝導性など)を言う。
- ・サイズは、1、2または3次元の長さが1~100nmの物質か、ナノ構造体(内部構造または表面構造がナノスケール)の物質。
- ・アグリゲート(一次粒子が強く結合した凝集塊)、アグロメレート(アグリゲートの集合体)はナノ構造体とみなす。

・粒子個数基準のサイズ分布で、10%以上がナノスケールのもの。

ナノマテリアル等利用製品の上市規制、表示規制については、現在のところどの製品分野においても制定されていない。

なお、従来より化粧品のナノラベリング化を求める声が環境 NGO や消費者保護団体より上がっており、それに対して有識者等は「ラベルはすべてのナノマテリアルが一律に健康に悪いと消費者に間違った解釈をさせる恐れがあり、適切ではない」(メルボルン大学の Paul Wright 教授)、「ラベルは消費者の懸念をいわずらに煽るだけ」(公共広告機構(TGA CRP))と反対する意見が大勢を占めていたが、2012年2月に国立計測研究所(NMI)の研究グループによって、'non-nano'表示のサンスクリーンの多くが実際はナノ粒子を使用していたという研究結果が公表されたことにより、2012年6月には消費者協会がナノ表示の義務化を求めるなど、強制的なナノ製品表示制度が必要ではないかという議論が活発に行われているのが現状である。

#### (6) 韓国

韓国では国内でのナノマテリアルの使用が急増している状況を踏まえ、安全管理のためにも国内の流通量を把握することが必要との判断のもと、2011年にナノマテリアル流通量調査が実施された。しかし、現在までのところ、韓国ではナノマテリアルに関する規制は制定されていない状況にある。また、ナノマテリアル等利用製品の上市規制、表示規制についても、どの製品分野においても制定されていない。

韓国の新規化学物質の規制(届出制度)としては、有害化学物質管理法で対応しているが、約43,000種存在する化学物質のうち、同法で確認しているのは全体の15%にすぎないのが実情である。こうした中、欧州 REACH、日本の化学物質審査規制法(化審法)など、化学物質の登録・評価システムの制定・改正が世界的な潮流となっていることを受け、韓国においても新たに「化学物質登録及び評価等に関する法律」(K-REACH)の制定が進められているところである。

K-REACH は、現時点では国会審議に回っており、2013年5月にも国会で承認される見通しで、2014年1月からの施行が予定されている。K-REACH は、既存化学物質、新規化学物質とも年間1トン以上製造または輸入する事業者課される登録制度であるが、ナノマテリアルに関しては特に規定されておらず、運用していく中で定められていくものと思われる。

ナノマテリアル等利用製品の表示規制は、先の通り既存では存在していないものの、規制に向けての動きは見られている。

2012年2月、韓国の食品医薬品安全庁の食品医薬品安全評価院は、韓国政府による「第1次ナノ安全管理総合計画(2012～2016)」に従って、食品、化粧品等に用いられているナノマテリアルの人体に及ぼす有害性を評価することを目的としたリスク評価指針を策定した。

今回の指針の主要な内容は、①リスク評価の必要性及び目的、②評価の基本原則、③リスク評価の段階別決定の流れ等となっている。

- ・有害評価対象は食品、医薬品、化粧品、医療機器等、食品医薬品安全庁の管理製品に限定。
- ・ナノマテリアルの生産から廃棄まで、すべてのサイクルに対する総合有害性評価を原則として、ナノマテリアルのばく露量に基づき、毒性値(NOEL、BMDL等)を算出。
- ・最終的な人体への有害性判断は事前予防原則に従う安全管理を適用。

具体的取組として、ナノマテリアルのリスク評価を効率的に実施するため、研究ロードマップを作成し、段階別で進める計画である。

#### <第一段階>

2014年までをナノマテリアルのリスク評価のための「基盤づくり」の時期として以下を実施。

- ①ナノ製品の実態調査
- ②ナノマテリアルの確認・定量分析試験手法調査
- ③消費者へのばく露量情報調査等

#### <第二段階>

2017年までをナノマテリアルのリスク評価の「活性化」時期として以下を実施。

- ①製品の中のナノマテリアルのモニタリング及びばく露評価
- ②ナノ製品の基準及び規格設定関連研究
- ③リスク評価関連収集情報の統計分析及び検証等

この計画に基づき、2012年は①ナノテクノロジーの応用食品に対する定義及び体系的な分類の作成、②ナノマテリアルのばく露評価のための情報収集、③OECD等国際機関及び外国の現状を反映し、表示制度の導入の必要性を検討、を実施している。

### (7) 中国

現在のところ、ナノマテリアルの規制に関しては、有害性の懸念は指摘されつつも、具体的な規制の動きはない状況である。また、ナノマテリアル等利用製品の上市規制、表示規制についても、どの製品分野においても制定されていない。

なお、中国における新規化学物質の登録制度としては、「新規化学物質環境管理弁法」がある。同法は新規化学物質の生産・輸入の管理のために、生産前・輸入前申告登記制度を実施するもので2003年より施行されているが、2010年10月15日より現法に改正された(2010年1月19日公布)。旧法は新規化学物質に対する環境管理を目的としていたが、実際の管理

手法は申告・登録のみで済むことから、登録後の管理がほぼ何も行われていなかった。改正された現法は、環境リスクを管理することを目的とし、欧州 REACH に近い管理手法を採用していることから中国版 REACH とされている。

新規化学物質は、中国環境部化学品登録センター(CRC-MEP)に申告しなければならず、登録完了までは、研究、生産、輸入、加工使用してはならないこととなっている。

<新規化学物質環境管理弁法(中国版 REACH)の概要>

対象物質	「中国現有化学品物質名録」に未収載の物質 (医薬品、農薬、動物用医薬品、化粧品、食品、食品添加剤、飼料添加剤、放射性物質、軍事製品、天然物質等は対象外で、それぞれを管轄する法規制が適用されるが、これらの原料や中間体は本法の適用範囲となる)
申告種類	・申告の種類には、通常申告(年間生産量または輸入量 1t以上)、簡易申告、科学研究備案(科学研究目的で年間生産量または輸入量が 0.1t 未満及び生体毒性試験のためのサンプル使用の場合)がある。
申告内容	<通常申告の内容> ・新規化学物質通常申告表のほか、化学品分類、警告標識および警告説明安全規定など国家基準に基づいた分類、ラベルおよび化学品安全技术説明書(CSDS)を添付する。 ・リスク評価報告には、申告物質の有害性評価、ばく露予測、リスク制御措置などの内容を含む。 ・物理化学特性、毒性学と生態毒性学的特性の測定報告及び測定機構の資格証明を添付する。
登録後管理	・申告・登録に係る資料は 10 年以上保管 ・一般申告して登録された場合、初回生産活動から 30 日以内に、登録センターに初回活動に関する報告書を提出 ・毎年 2 月 1 日以前に、前年度の新規化学物質の生産および輸入状況、次年度の計画を登録センターに報告

### 3-2.主要な学会、シンポジウム等におけるナノマテリアルの安全性、ばく露、試験法等に関する議論の状況

主な学会、シンポジウムとして、「NANOSAFE2012」(フランスにて開催)と「第6回ハーラングローバルセミナー&シンポジウム」(日本にて開催)、「nano Week 2013」(日本にて開催)に参加し、情報収集を行った。

#### (1)NANOSAFE2012

##### 1)学会、シンポジウムの概要

###### ア)名称

NANOSAFE2012

(Third International Conference On Safe Production and Use Of Nanomaterials)

###### イ)開催期間、開催場所

開催期間:2012年11月13日(火)~15日(木)

開催場所:MINATEC(フランス グルノーブル)

###### ウ)参加者数

参加人数:約370名

###### エ)プログラム

セッション名	講演件数
オープニング講演	5件
セッション1:ばく露評価	
1a.職場と放出の研究	4件
1b.方法論(ばく露評価の方法)	5件
1c.ばく露評価ツールと職場以外でのばく露	4件
セッション2:工業ナノ粒子の検出、識別	
2a.合成、エアロゾル化したナノ粒子の追跡	6件
2b.ナノ粒子の生物学への応用	5件
2c.水溶液中のナノ粒子の検出、測定	5件
2d.大気中のナノ粒子の検出、測定	4件
セッション3:毒性	
3a.ナノ粒子の生体内での変化、分解	9件
3b.ナノ粒子と生物の相互作用モデル	13件
3c.ナノ粒子の転移、障壁	13件

3d.生体組織、環境	8 件
セッション 4:環境相互作用	
4a.ナノマテリアルの移動、変質	6 件
4b.生分解/生物との相互作用	7 件
4c.ナノマテリアルの生物学的影響	2 件
セッション 5:ナノマテリアルの放出	
5a.環境ストレスによる放出	6 件
5b.機械ストレスによる放出	8 件
5c.その他一般的な放出メカニズム	6 件
セッション 6/7:安全な工業生産と保護技術	
6a.安全な工業生産	4 件
6b.保護技術	3 件
セッション 8:ライフサイクル分析、リサイクル、廃棄物管理	10 件
セッション 9:倫理問題、社会問題	5 件
セッション 10:商業機器	6 件
セッション 11:労働安全衛生のためのリスクマネジメント	9 件
セッション 12:ナノ製品の規制及び標準化	
12a.規制	5 件
12b.標準化	4 件
セッション 13:サテライトミーティング	
13b.TRIMATEC	6 件
*TRIMATEC(フランスの地域共同ネットワーク)参加企業による講演	
	168 件

注)上記の通常講演以外に、パネルディスカッション 3 件(管理、毒性、市民社会の意見)、ポスターセッション 109 件が実施された。

#### オ)NANOSAFE2012 概要

NANOSAFE は、フランス グルノーブルにおいて隔年で開催されており、今回は 3 回目の開催となった。前回の 2010 年開催時は、3 日間での講演数が 86 件(オープニングセッション、ポスターセッション、サテライトミーティング除く)であったのに対し、今回は 157 件(同)と大幅に拡大しており、各所においてナノマテリアルの安全利用についての検討、研究が年々拡大している様子が窺える内容であった。

今回の講演内容の傾向を見ると、上記のように発表件数としては毒性に関するテーマが 43 件と最も多く、ナノ粒子の測定関係とナノマテリアルの放出関係がそれぞれ 20 件で続く状況であった。毒性関係とナノマテリアル測定関係は、前回は講演件数の多いセッションであり、ナノマテリアルの持つ毒性の有無の確認や、ナノマテリアルの規制あるいは労働安全を図る上での統一的な

指標を作るためのベースとなる測定手法の確立が、継続的な重要テーマとなっていることがわかる。

なお、前回と今回ではセッション区分が微妙に異なるが、セッション区分(講演カテゴリー)ごとの講演件数の傾向を簡単に整理すると以下の通りである。

セッション(カテゴリー)	NANOSAFE2010	NANOSAFE2012
ばく露評価関係	10	13
ナノ粒子の測定関係	14	20
毒性関係	27	43
環境への影響関係	4	15
ナノリリース関係	5	20
安全な工業生産、保護技術関係	9	7
ライフサイクル関係	2	10
商業製品・機器関係	8	6
規制、標準化関係	0	9
その他	7	14
合計	86 件	157 件

注) オープニングセッション、ポスターセッションを除く

ナノマテリアルの安全確認や安全保障に対する研究の高まりから、各カテゴリーとも相対的にテーマ数が増加する形となっているが、特に毒性、環境への影響、ナノリリース、ライフサイクル関係のテーマ数が増えている。これは主催者側の意向もあろうが、ナノマテリアルの安全性に関しては不確実であるという現状、早急に取り組まねばならないテーマの傾向を示していると言える。

なお、規制・標準化関係については、前回では2テーマほどの講演が予定されていたものの、実際の発表は行われなかった。今回は規制・標準化関係で9件の講演があったが、欧州 REACH の運用が本格的に開始され、ナノマテリアルをどう規制していくか、などの課題が明確化してきたことの表れと言えるであろう。

## 2) ナノマテリアルの安全性、ばく露、試験法等に関する議論の概要

本学会での講演のうち、安全性、ばく露、試験法等、ナノマテリアルの安全対策を検討する上で重要な講演についての概要を以下に示す。

### a) STUDY OF NANOPARTICLES LOCALIZATION IN ORGANS AND TISSUES OF RATS AFTER INTRAPERITONEAL AND INTRAGASTRICAL ADMINISTRATION

Boris B. Dzantiev, Sergey G. Klochkov, Olga D. Hendrickson, Anatoly V. Zherdev, sergey o. Bachurin( A.N, Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences)

#### 腹腔内および胃内投与後のラットの臓器及び組織中のナノ粒子の局在に関する研究

生物の器官や組織中に局在するナノ粒子(NP)の研究は、ナノ粒子のばく露とその生物学的作用の影響に関する情報を提供し、ナノマテリアルの特性評価で基本的な役割を果たすものである。生物におけるナノ粒子の局在に関するデータは、ナノ粒子の生物安全性を評価するためのバックグラウンドとなる。

本研究の狙いは、各種分析手法でナノ粒子にばく露されたラットの臓器や組織に局在するナノ粒子を研究することであり、臓器や組織内でのナノ粒子濃度の測定とともに、ナノスケールの形で存在することを確認するというのも目的とした。ナノ粒子の局在を検出するため、2 セットの試験方法を用いた。一つ目の試験セットは、ナノ粒子(例えば酸化チタン)、あるいは分子構造のナノ粒子(C<sub>60</sub>)の存在を検出するためのものである。この試験セットには、分光光度検出、原子吸光分析法(AAS)、動的光散乱法(DLS)、酵素結合免疫吸着法(ELISA)を用いた高速液体クロマトグラフ(HPLC)が含まれている。二つ目の試験セットは、顕微鏡技術によるものである。これにより、ナノ粒子のナノスケールでの形を証明し、臓器や組織の機能的、形態学的状態を評価した。

生物学的材料として、臓器や組織のスライスとホモジネートの 2 つのタイプを使用した。ラットの急性毒性(腹腔内)及び慢性毒性(胃内)評価のために投与する材料としては、OECD が推奨している炭素系ナノ粒子(フラーレン C<sub>60</sub>)、金属ナノ粒子(直径の平均が12nmの銀)、金属酸化物ナノ粒子(直径の平均が40nmの酸化チタン)を使用した。ナノ粒子の測定に当たり、臓器や組織の前処理として最も効果的な手法を選択した。実験動物を使ったナノ粒子の毒性用量の決定に関する実験(その特異性とサイズに関して)では、胃への投与による致死量の値は、しきい値 5,000 mg / kg を超えることが示された。

今回提案した手法は、ばく露されたラットの臓器や組織のナノ粒子分布を定量的に特長づけるためのツールとして有効である。急性および慢性の実験条件において用量とばく露期間に応じて、ナノ粒子の局在確認を行った。それにより、HPLC または HPLC-MS によるアプローチは、その高い感度と精度で生体内での C<sub>60</sub> の存在を特定するための最適な手法であることを示した。銀ナノ粒子とナノ酸化チタンの測定には、AAS を選択した。HPLC、原子吸光法、ELISA 法、顕微鏡法と

いう試験セット全体により、臓器、組織及び体液中のナノ粒子の分布に関するデータを取得することができた。

観察の全期間を通し、死亡した動物はおらず、毒性の臨床徴候も観察されなかった。解剖結果では、内部の臓器を観察しても変化はなかった。今回の急性および慢性の実験では、ナノ粒子が、様々な臓器や組織(肺、肝臓、腎臓、血液、脳、脾臓、リンパ節、腸、など)に浸透、蓄積されていた。ルチル型及びアナタース型酸化チタンナノ粒子は、小腸の腸内だけではなく、ナノ粒子を導入した場所(リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓)から離れた臓器でも発見された。酸化チタンは、明らかに単一のナノ粒子として、小規模または大規模な集合体の形で細胞質に存在していた。臓器内での銀ナノ粒子の分散やその形状や大きさの違いによる規則性は、異なる投与量によって比較した。脳と卵巣を除き、試験した全ての臓器で、大規模で単一の銀粒子(50-200nm 程度)とその集合体が検出された。小さな結晶の銀ナノ粒子(10-20 nm)は、脾臓および腎臓で検出された。銀粒子および凝集体の大規模なクラスタは、肝臓に存在していた。フラーレン C<sub>60</sub> は臓器内で結晶を形成し、大規模なクラスタとして蓄積されていた。大規模な C<sub>60</sub> クラスタは、腸間膜、腹腔内、脾臓および肝臓(解毒と免疫の器官)で見つかった。フラーレンは、エンドソーム内の細胞、核の脂肪滴で検出された。

今回開発した試験手法は、生体内での様々なナノ粒子の局在を特定するための有用なツールと考えることができる。この研究は、連邦目標プログラム“ロシア連邦におけるナノ産業インフラ開発(2008~2011年)、及び EC の第7次フレームワークプログラムである MARINA プロジェクト(契約番号 236215)のサポートによって実施されたものである。

## **b) ASSESSMENT OF DIFFERENT METHODS STUDYING THE IMPACT OF CARBON NANOMATERIALS ON PLATELET FUNCTION.**

Julie Laloy, F. Mullier, S. Robert, L. Alpan, J. Mejia, J-P.Piret, N. Bailly, S. Lucas,  
B. Chatelain, O.Toussaint, B. Masereel, S. Rolin & J-M. Dogné (University of Namur, Belgium)

### **血小板機能に及ぼすカーボンナノマテリアルの影響研究に対する異なる手法の評価**

本件の目的は、ナノ粒子の一次止血における潜在的な影響を測るべく、普遍的かつ高速、正確、信頼性が高く、また毒物学に関連のある臨床前のスクリーニングテストを検証することである。

評価対象としては、医療用として利用が見込まれるカーボンブラック(CB)、フラーレン(C<sub>60</sub>)、単層カーボンナノチューブ(SWCNT)、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の4種を検証した。また、血小板機能に及ぼす粘着、活性、凝集などの影響を研究するうえで、光透過測定(LTA)、全血インピーダンス凝集測定(マルチプレート)、血小板機能分析器(PFA-100)、Impact-Rの4つの現存する定量分析を行った。さらに、定性分析方法として、障害や機能的影響を分析するために、走査電

子顕微鏡もしくは透過電子顕微鏡も使用した。

分析の結果としては、LTAのような光学的手法により検出できるC<sub>60</sub>、CB、SWCNT、MWCNT、の最大濃度はそれぞれ、500、10、500、100µg/mlであった。全血インピーダンス凝集測定はインピーダンス測定とナノ粒子が負(マイナス)に帯電する相互作用の理由から、適した方法ではないとみなされた。Impact-RではC<sub>60</sub>、CB、SWCNT、MWCNTにおいて250、500、500、250µg/ml濃度まではそれぞれの干渉がなく、計測できることがわかった。その上、人間の血液の粘性によく似た牛血清アルブミン7.4g/l(最終濃度)を付加することで、C<sub>60</sub>とMWCNTの干渉が解消することがわかった。

結論としては、Impact-Rと電子顕微鏡を用いた方法が、ナノ粒子が血小板機能与える影響を評価するうえで、最も適しているという結果となった。

#### c) IN VITRO, EX VIVO AND IN VIVO TRANSLOCATION OF TITANIUM DEOXIDE NANOPARTICLES THROUGH THE GASTROINTESTINAL BARRIER, TOXICOLOGICAL CONSEQUENCES

Emilie Brun, Nathalie Herlin-Boime, G. Veronesi, B. Fayard, A-M. Flank, M. Carrière (CEA-CNRS, France)

##### In vitro、ex vivo、in vivo 実験における二酸化チタンナノ粒子の胃壁移動と毒性の結果

ナノ粒子は、現在、特に食品添加物、食品包装、または栄養補助食品として、食品業界において多くの一般製品に使用されている。中でも、二酸化チタンは白色顔料や光沢付与を目的に食品に使用されている。また、歯磨き粉や日焼け止め、または経口投与薬として日常的に使用する衛生製品にも使用されている。しかし、消化管におけるナノ酸化チタンの影響や、胃腸壁を通じたの転移に関する研究は、あまり進められていないのが現状である。

そこで、胃腸上皮の様々なモデルによるナノ酸化チタンの転移に焦点を当て、シンプルな細胞モデルと共培養モデルによる、試験管培養(in vitro culture)によって胃腸壁の特性を確認した。これらのモデルに対し、アナターゼ型ならびにルチル型ナノ酸化チタンを6~48時間ばく露させた。

ナノ酸化チタンの細胞への取り込みや転移の確認については、透過型電子顕微鏡及びµ-XRF(蛍光X線分析)による元素マッピング、チタン原子の局所構造分析のためのXAS(X線吸収分光法)分析によって行った。実験はex vivoモデルを行ってから、ナノ酸化チタンを経口ばく露させたマウスのin vivoによる検証によって結論を得た。最終的に、消化管の異なる領域において様々な体液に連続的に潜伏するアナターゼやルチル型ナノ粒子をin vitro消化モデル内で評価した。

評価結果は以下の通りであった。

##### <Ex vivo, in vitro モデル実験結果>

- ・腸組織の末梢部分(それに近い場所)で少量のナノ粒子が検出された。
- ・小腸細胞(M細胞)と腸細胞を経由して、胃腸への少量の転位がみられた。

#### <In vitro モデル実験結果>

##### 1. シンプルモデル(分離した腸細胞: Caco-2 細胞株(上皮組織との密着結合))

- ・少量の蓄積、細胞の頂端部、転移なし、低影響

##### 2. 共培養モデル

- ・粘液分泌細胞内で 10 倍以上の蓄積、低影響
- ・小腸細胞(M 細胞)内で高い蓄積、転移あり、低影響

#### d) COMPARISON OF TOXICITY OF UNCOATED AND COATED SILVER NANOPARTICLES

Kathy C Nguyen, P. Rippstein, J. Tan, A. F. Tayabali (Health Canada, Canada)

##### 銀ナノ粒子の被覆有無による毒性比較

銀ナノ粒子(Ag-NPs)は、抗菌作用を持つことから、消費者製品に幅広く使用されている。しかし、多くの消費者製品に銀ナノ粒子が含まれているにもかかわらず、これらのナノ粒子の人体への危険や環境への影響はほとんど知られていない。そこで、被覆されていないコロイド状の銀ナノ粒子(20 nm, 40 nm, 60 nm and 80 nm)、クエン酸塩(OECD 基準)で被覆した銀ナノ粒子(10 nm, 50 nm and 75 nm)、ポリビニルピロリドンで被覆した銀ナノ粒子(10 nm, 50 nm and 75 nm)といった3種のナノ粒子を用い、J774A.1 マクロファージ及び HT29 上皮細胞(ヒト結腸腺癌の上皮細胞)における毒性を調べた。

実験では、個々の試験細胞に異なる濃度の銀ナノ粒子を 24 時間つけおきした。この研究では細胞生存率(細胞毒性など)を評価するために MTT 試験を実施し、細胞内構造や活性酸素種製品を調べるために共焦点透過電子顕微鏡を使用した。サイトカインの数値測定には、ビーズ構成の多重試験を行い、また、グルタチオンと SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)の活性を検出するために、酵素による試験を行った。

結果として、1 $\mu$ g/ml の濃度では、被覆されていない銀ナノ粒子の細胞生存率は 20-40% 下がり、さらなる分析で 20nm と 40nm の粒子は 60nm と 80nm の粒子と比べ、10% 細胞毒性が高いことが示され、サイズにより影響が変わることが証明された。被覆されている銀ナノ粒子は 25 $\mu$ g/ml 濃度から細胞生存率の減少が始まるという結果となった。

被覆されている銀ナノ粒子の細胞生存率への影響もまた、サイズによって変化することが明らかとなった。ポリビニルピロリドンで被覆された粒子の方がクエン酸塩で被覆された銀ナノ粒子よりも細胞毒性が高かった。細胞内構造の変化は、1 $\mu$ g/ml 濃度において、20nm と 40nm の被覆されていない粒子と、50 $\mu$ g/ml 濃度における 10nm と 50 nm のクエン酸塩とポリビニルピロリドンにより被覆された粒子のもので J774A.1 細胞で確認した。1 $\mu$ g/ml 濃度では、被覆されていない銀ナノ粒子は J774A.1 の TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子)と HT29 細胞の IL-8(走化性因子)といったサイトカインの減少が確認された。反対に、クエン酸塩とポリビニルピロリドンにより被覆された銀ナノ粒子

はより高い濃度(25µg/ml と 50 µg/ml)時に、これらサイトカインが増加し、ポリビニルピロリドンで被覆された粒子はクエン酸塩で被覆された粒子と比べ、サイトカインが大きく増加する結果となった。

1µg/ml 時の被覆されていない銀ナノ粒子は、試験細胞においてグルタチオンを失い、SOD が増大するといった結果となった一方で、被覆された銀ナノ粒子は最も高い試験濃度時でさえ、グルタチオンとSODにさほどの変化は見られなかった。1 µg/ml の被覆されていない銀ナノ粒子(20nm と 40nm)と 50µg/ml の被覆されている銀ナノ粒子(10nm-ポリビニルピロリドン)は、ROS(活性酸素)がわずかに増加した。

このように、試験データでは、被覆されていない銀ナノ粒子の方が被覆されているものよりも毒性が強いという結果が得られた。被覆されていない銀ナノ粒子が炎症反応を抑制することが明らかになり、試験細胞において酸化ストレスを引き起こすことがわかった。

今回の調査結果では、銀ナノ粒子の毒性はそのサイズと被覆の有無次第であることが明らかになった。

#### e) COMPARATIVE STUDY OF NEUROLOGIC EFFECTS OF NANO-TiO<sub>2</sub> VERSUS SiO<sub>2</sub> AFTER DIRECT INTRACEREBRAL EXPOSURE IN MICE

Aurélie Balvay, N. Thieriet, L. Lakhdar, A. Bencsik (ANSES, France)

##### ナノ酸化チタンとナノシリカをマウスの脳内に直接ばく露させた場合の神経に対する影響比較

工業ナノマテリアル(ENMs)のさらなる開発や生産は、消費者製品、食物、薬の分野において多様でかつ広範囲にわたり潜在的に利益をもたらすものと考えられている。しかし工業ナノマテリアルの独特な特性は、潜在的に人体や環境に対し意図しない結果を招くことが考えられ、関心が寄せられている。もし、ばく露が体内吸収や神経系への伝達に影響すれば、神経毒性の潜在的リスクが生じる。しかしながら、神経毒性に関してはほとんど立証されていないままである。そこで、第一ステップとして脳へのばく露が神経毒性の影響を引き起こすのかを検証するべく、定位固定装置を使い、C57Bl6 マウスの脳内に直接ナノ粒子を注入するという試験を実施した。試験では回転装置を使い、ナノ酸化チタンとナノ二酸化ケイ素の単回投与による運動能力への神経学的影響を比べた。投与の前後に、毎週1回、計8週間、それぞれのマウスの運動能力を測定した。加えて、マウスは神経膠症や炎症過程等の脳への病理組織の時間依存効果を調べるために、1,2,3,4,そして8週間でそれぞれ観察した。

ナノ酸化チタンとナノ二酸化ケイ素は、生体媒質における陽性(酸化チタン)と陰性(二酸化ケイ素)の表面電荷の粒子を調べるために選択された。今回のナノ酸化チタンとナノ二酸化ケイ素は両方とも、ナノマテリアル研究の中核であり、OECD スポンサーシッププログラムの組織でもあるEC 共同研究センター(European Commission Joint Research Centre )から提供されている。マウ

スへの注射は脳全体にナノ粒子を拡散させるため、脳室への全身麻酔の状態で行われ、注入部位は組織学的に検査した。損傷の組織学的回復と注射針跡は、時間的依存性を観察した。神経毒の効果は運動能力パラメータを使い調査し、20 rpm の回転もしくは 4-40rpm に加速されたロッドにより測定した。結果として注射前のマウスは少なくとも一定の回転装置では 129 s +/- 105 で走ったが、ナノサイズの二酸化ケイ素を注射ばく露後は、29 s +/- 52 \*p<0.05 となり、一週間で運動能力の障害を引き起こした。加速させた回転装置を用いると、運動能力は注射前のマウスに比べ注射したものは 1,2,3 週間で劇的に落ちた。ナノ酸化チタンはそれぞれの運動能力において、さらなる低下を引き起こした。20 rpm 時の 104 s +/-86 における最初の運動では、1 週間時点で少しずつ減少し 84 +/- 100 となり、4 週間後にはゼロになった。1 週間時点では、炎症をともなう神経膠症の部分が、星状細胞とミクログリア細胞の活性化により最初の注射部位から見られた。もちろん、これはナノ粒子と関連しているとは言い切れない。その後、神経膠症が次第になくなっていく一方で、ミクログリアの活発化が脳中で増し、これはおそらくナノ粒子と関連があり、長期にわたって神経炎症を引き起こすだろうことを示唆している。これは運動能力の減少とも合致した。

結論として、脳へ直接ばく露させたマウスの運動能力の低下を見ての通り、ナノサイズの酸化チタンと二酸化ケイ素は神経的な影響を引き起こすことが確認された。

#### f) EVALUATION OF MULTI WALLED CARBON NANOTUBES ECO(GENO)TOXICITY USING THE AMPHIBIAN LARVAE OF XENOPUS LAEVIS

Laury Gauthier, F. Mouchet, C. Gancet, A. Perrault, F. Bourdiol, E. Flahaut, P. Puech, E. Pinelli, J-C. Boutonnet (CNRS, NAUTILE, France)

##### アフリカツメガエルの幼生を使用した、多層カーボンナノチューブの遺伝毒性評価

カーボンナノチューブの生体毒性の影響に関する現代知識は未だ乏しく、より広範囲にわたって検証されるべきである。ナノマテリアルの中でも異質の特性をもち、特別なカテゴリーに分類されるカーボンナノチューブは非常に多くの場での活用が目指されており、世界の年間生産能力は増え続けている。その際、いくつかのカーボンナノチューブのライフサイクル(生産、使用、処分)で環境を汚染することが考えられる。今回は、産業用多層カーボンナノチューブの潜在的毒性をアフリカツメガエルの幼生を用いて検証した。

多層カーボンナノチューブはアルケマ(フランス)製を使用した。多層カーボンナノチューブの潜在的な有害性は、“ISO 21427-1”の研究条件に即して行い、それぞれ 0.1、1、10、50mg/L 濃度でばく露させて 12 日間経過したアフリカツメガエルと、0.1 と 1mg/L 濃度で 24 時間ばく露させたものにより比較した。調査のポイントは、循環血液内の赤血球の中の主な DNA 損傷(小核とコメットアッセイ)、小核誘発、発達障害、死亡率などとした。生物サンプルの中で多層カーボンナノチューブの存在を確認するに当たっては、ラマン分光法分析を実施した。

50mg/L の多層カーボンナノチューブにばく露させ、12 日後に観察した幼虫には成長障害が見られたが、死亡や遺伝的影響(小核誘発や主な DNA 障害)は確認されなかった。一方、ばく露後 24 時間の方では、かなりの DNA 障害が見られた。

結果的に多層カーボンナノチューブの毒性は間接的に作用し、短いばく露時間において酸化ストレスにつながるが、ばく露から 12 日後では DNA の回復が起こったため、回復できないほどの変異には結びつかないと判断できる。なお、顕微鏡を使い特定の臓器や細胞を調べても多層カーボンナノチューブは検出されなかったが、消化管ではかなりの量の多層カーボンナノチューブが確認されたことを考えると、食糧摂取が多層カーボンナノチューブ汚染の主な理由と言える。

今回の結果からすると、環境に放出された多層カーボンナノチューブが幼生に摂取され、そこから食物連鎖上でカーボンナノチューブが発見される可能性があると考えられる。

#### **g) COBALT, TITANIUM DIOXIDE AND NANOSILVER NANOPARTICLES CAUSE SKELETAL DAMAGES IN SEA URCHINS AT PLUTEUS STAGE**

Antonietta Morena Gatti, C. Gambardella, S. Ferrando, L. Gallus, P. Ramoino, C. Falugi (University of Genoa, Italy)

コバルト、二酸化チタン、銀のナノ粒子はプルテウス段階でウニの骨格障害を引き起こす

工業用ナノ粒子は多くの商業製品に使用されているが、その毒性影響の可能性の多くは知られていない。本件は、工業用ナノ粒子が生体の骨格形成を含む生物学的過程において悪影響を及ぼす働きをする可能性についての報告である。

今回は異なるばく露濃度のコバルト、二酸化チタン、銀ナノ粒子が、ウニのプルテウス段階において骨格障害を引き起こすかどうかを考察した。

プルテウス段階のウニについては、異なるナノ粒子の濃度(0.0001~1 $\mu\text{g L}^{-1}$ )をばく露させた精子を使った受精卵から得た。また、対照実験用に、ばく露させていないウニの精子も使用して比較した。

プルテウスはグリセリン水溶液にて透明化し、その後 WGA(レクチン小麦胚芽凝集素)で処理した。WGA は蛍光色素結合抗体であり、組織の中に取り入れられると共焦点顕微鏡と落射傾向顕微鏡により観察することができる。蛍光 WGA レクチン結合部位は、ナノ粒子により処理されたプルテウス段階の間充細胞と骨格桿体視細胞において確認された。反対に対照群(ナノ粒子をばく露させていない精子を使ったもの)のプルテウス段階では蛍光発光が検出されなかった。走査型電子顕微鏡(Quanta 社の FEG-ESEM)と X 線マイクロプローブによるプルテウスの形態観察によって、体内での異なるナノ粒子の形態変化や存在を確認した。なお、用量依存によるナノ粒子の影響は確認されなかった。骨格の非対称桿体視細胞やプルテウス段階における不規則な形状等の形態異常は、ばく露させたプルテウスのみで確認された。

結論として、現在の研究では、ナノ粒子は発達過程の間充組織と骨格の中で WGA レクチン結合部位と相互に作用するということがわかった。これは子孫にも先天性異常を引き起こすということの意味している。

＜本件の結果＞

- ・出生力には影響しない
- ・原腸胚とプルテウスの発達異常を引き起こす
- ・酵素活性は全てのばく露されたサンプルに影響を及ぼした

今回の研究では、コバルト、二酸化チタン、銀ナノ粒子は、神経毒障害を引き起こす可能性があるという結果が得られた。

#### **h) NANORELEASE – DEVELOPING METHODS TO MEASURE RELEASE OF NANOMATERIALS FROM SOLID CONSUMER PRODUCTS**

Lie Chen, M.Hill, R.Canady (Health Canada, Canada)

##### **ナノリリース – 消費者製品(固体)からのナノマテリアル放出を測定するための方法**

本件は、ナノリリース消費者製品プロジェクトにおいて開発中である「消費者製品からのナノマテリアル放出を測定するための方法」の進捗状況を説明したものである。

ナノテクノロジーは薬品、エネルギー、電子機器、化粧品、こん包材料やその他の分野での使用の際、ナノスケールの新たな材料や機器を生み出すことができるという点において、将来を有望視されている技術である。世界中の政府関係団体、各産業がこれらの新しい技術の可能性を把握するために研究に数十億ドルもの投資を行っており、これまでにナノマテリアルはあらゆる消費者製品への有用性を見出している。それに伴い、人体や環境に及ぼすナノマテリアルの潜在的な影響についての科学的また大衆的関心は高まり続けている。根幹となる問題はナノマテリアルが消費者製品から放出されるのか、である。

ナノリリースプロジェクトは、消費者製品からのナノマテリアルの放出の把握と、ナノマテリアルを使った製品の安全開発の促進をサポートすることを目的としている。このプロジェクトは ILSI 財団法人から運営支援を受け、多国籍の公的、民間機関と連携しており、3つのステップから構成されている。

- (1) ステップ 1-ナノマテリアルの選択(すでに完了):いくつかのナノマテリアルを順位付けするために所定の基準が設けられた。最初の研究発表会が 2011 年の 5 月にワシントン DC で行われ、運営委員会にどのナノマテリアルを採用するかを申し出た。結果として、ポリマー内の多層カーボンナノチューブが選択された。
- (2) ステップ 2-評価方法(開発中):データや情報データベースの収集、分類や、白書の作成のために3つのグループが作られ、第2回の研究発表会が2012年の6月にベテスダで行われ、

その3つのグループが白書を発表した。

1)グループ1 - 測定方法

どのようにしてポリマーから放出される多層カーボンナノチューブを測定するのか?

2)グループ2 - 材料

ポリマー内から放出された多層カーボンナノチューブは、どのような作用(空中への広がり)をするのか?

3)グループ3 - ばく露/放出シナリオ

ポリマー内多層カーボンナノチューブの主な放出シナリオは何か?

(3つのグループの白書に基づいて、最終公文書が作成される予定である)

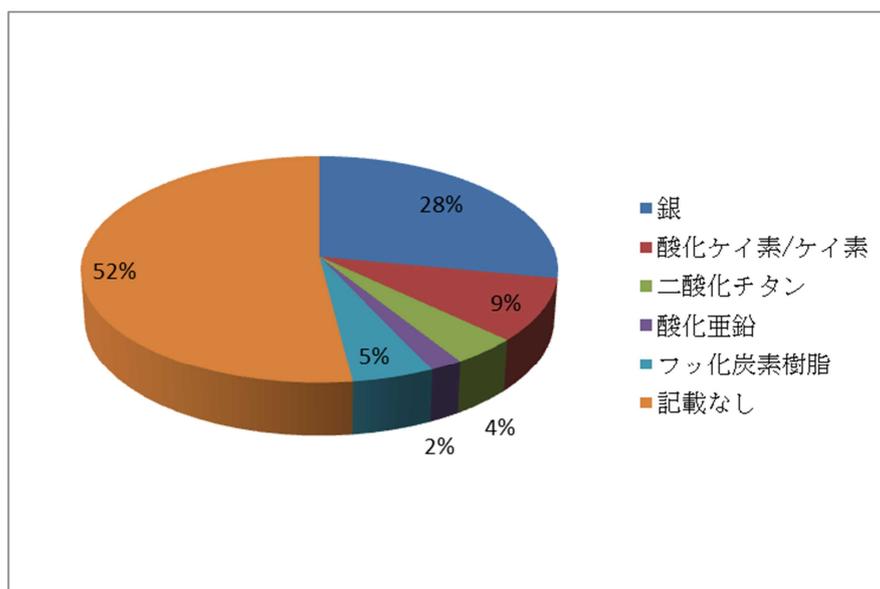
- (3) ステップ3- インターラボラトリーテスト(2013年実施): インターラボラトリーテストグループでは、現在協力してくれる研究室を募集しており、ラボラトリーテストの最終作業計画を考案しているところである。

このプロジェクトの長期目標は、ISO や OECD における標準化である。

i) CHARACTERIZATION AND QUANTIFICATION OF NANOPARTICLE RELEASE FROM COMMERCIAL AVAILABLE SPRAY PRODUCTS CONTAINING ENGINEERED NANOPARTICLES.

Sabrina Losert, M.Lattuada, K.Hungerbuhler, A.Ulrich (EMPA, Switzerland)

工業用ナノ粒子を含有する市販のスプレー製品から放出されるナノ粒子の特性評価と定量化



※スプレー製品に含まれるナノ粒子

ナノマテリアルは、その異質な特徴から様々な分野で数多く利用されている。そのため、多くの工業用ナノ粒子が消費者製品に使用される傾向がここ数年間で起きている。その優れた特性とは別に、工業用ナノ粒子による人体や生態系への悪影響についての関心も高まってきている。特に工業用ナノ粒子を含んだスプレー製品は、肺に至る重大なばく露につながるため、細心の注意を払う必要がある。これまで、工業用ナノ粒子を含むスプレー製品の環境に及ぼす影響に関する研究はごくわずかであり、未だ多くの疑問も残ったままである。この溝を埋めるべく、噴射の過程でのナノ粒子の性質・作用・人体への影響を理解するため、様々な噴射シナリオを調査した。

ナノ粒子の特性評価は難しいものであるが、エアロゾルとスプレー製品に含まれる工業用ナノ粒子の成分分布、サイズ、形態、量を明らかにする独自の分析方法を構築した。ICPMS(誘導結合プラズマ質量分析装置)とA4F(スプレー分散非対称流フィールドフロー分画装置)を利用することで、分散の粒度、粒度分布、濃度、化学成分の詳細にわたる特性を把握した。

空気中に浮遊するナノ粒子の測定は、信頼性のある噴射実験を行うために組み立てられたグローブボックス内で行った。第一段階で、エアロゾルフォーメーションを詳細に調査し、第二段階では周囲環境に存在する他のエアロゾルとの相互作用を調査した。大きめのサイズ(>300nm)の粒度分布はOPC(光学式カウンター)で測定し、一方小さめサイズ(<500nm)のものはSMPS(走査型移動度粒径測定器)を使用して測定した。SMPSの代わりになるものとして、FMPS(高速移動型粒径測定器)も使用可能である。また、その後の電子顕微鏡分析でナノ粒子や噴射エアロゾル内で生成された凝固物質のサイズ、形態、化学的性質の情報を得るために、TEM(透過型電子顕微鏡)での単一粒子のサンプリングを行うための静電サンプラーを使用した。

今回は、市販のナノ製品を用いて異なる噴射シナリオを調査した。特に注視したのは、噴射の距離と方向性の設定である。今回得られたデータは、腸管、皮膚、肺を経由する摂取の可能性を評価し、ばく露モデルを更新するために使用されるべきものとなっている。

## j) REGULATORY ASPECTS OF NANOMATERIALS IN REACH

Maria Puokamaa(DG Enterprise and Industry, European Commission, Brussel)

### REACHにおけるナノマテリアルの規制

EU 科学諮問委員会やリスク評価者の現時点における知識や見解によると、ナノマテリアルは毒性のあるものもあればそうでないものもある、といった点で一般的な化学物質と似ていると言える。実際、健康リスクに関する科学委員会(SCENIHR)によると、長年使用されているカーボンブラックや二酸化チタンの毒性は低いと発表している。重要な課題として、毒性の検出、特性、分析のための計測機器や正当性のある方法の確立や、ナノマテリアルの危険性についての完全な情報収集、また、それらの評価方法を発達させることなどが挙げられる。

起こりえる危険性は、特定のナノマテリアルと特別な使用に関連する。それゆえ、ナノマテリアル群の検査には適正な情報を使い、リスク評価を個別に行う必要がある。現在既に確立されているリスク評価方法を応用できるが、ある部分のリスク評価においては未だ研究が必要である。

欧州委員会では、ナノマテリアルが物質や化合物として発生した場合、登録(Registration)、評価(Evaluation)、認可(Authorization)、および制限(Restriction)を化学物質に適用する REACH 法が、ナノマテリアルのリスク管理に最も適した方法であると位置づけたが、この方法においても、より細かな要件が必要であるとも認識している。欧州委員会は REACH にいくつかの修正を加え、2013 年以降の登録へのガイダンスをさらに進展させるために欧州化学物質庁(ECHA)に働きかけている。

ナノマテリアルに関する情報の正当性を高めるために、欧州委員会は全ての関連情報の参考文献や出典元を記載した内容を閲覧できるウェブサイトを立ち上げる予定である。それと並行して、欧州委員会では、透明性を高める最良の方法を特定ならびに策定するための影響評価に着手し、その結果生じるデータ収集のニーズの詳細な分析を含めた規制管理を確実に行う考えである。この分析は既存の通知、登録、認可の計画から外されているナノマテリアルも含むものとなっている。

#### k) DEFINING OCCUPATIONAL AND CONSUMER EXPOSURE LIMITS FOR NANOMATERIALS – FIRST EXPERIENCES FROM REACH REGISTRATIONS

Karin Aschberger, Frans M. Christensen, (Nanobiosciences Unit, Institute for Health and Consumer Protection, European Commission–JRC, Italy)

##### 労働者及び消費者に対する REACH に登録したナノマテリアルのばく露制限 最初の REACH 登録

2010 年 12 月 1 日より、REACH 規制の下、1,000 トン以上生産または輸入する物質はすべて登録が必要となった。(2013 年 5 月からは 100 トン/年以上、2018 年 5 月からは 1 トン/年以上の物質に登録義務が発生する) JRC (欧州委員会の下部組織である Joint Research Center) では、登録されたナノマテリアルに関する情報の各種評価を行った(Nanosupport プロジェクト)。これに基づき、JRC ではナノマテリアルに対する REACH 要件の妥当性を検討するとともに、現在の REACH のフレームワーク上に構築可能な特定のナノマテリアルの規定のためのオプションを開発した。

4,700 物質をカバーする 26,000 件の登録書類から、最終的に 21 件の書類が、ナノマテリアルやナノ形状物質をカバーすると考えられた。化学物質安全性報告書(Chemical Safety Report)だけでなく、物質の識別、物理化学的性質、人間の健康、運命、生態毒性、PBT 評価、分類および表示を含むすべてのエンドポイント(評価項目)のために提供された書類の詳細な分析と評価を

行った。

労働者と消費者の安全性が確保されているかを評価するためには、ナノマテリアルをカバーする物質の確立されている“導出無(最小)毒性量”(DN(M)ELs)をチェックするのが適切である。導出無毒性量(DNELs)は、主に労働者の長期吸入ばく露のために設定されたものである。1通の書類において、すべてのばく露経路、労働者、消費者ならびに一般市民に対する、短期・長期ばく露の導出無毒性量が記載されていた。評価した書類の半数には、一般集団に対する長期経口ばく露の導出無毒性量が含まれていた。導出無毒性量は大抵、ナノサイズの形では特定されず、またナノサイズのマテリアルとして計算されるケースはほとんどない。そのため、ナノ形状の物質から危険なデータとして抽出されることはほとんどなかった。

いくつかの導出無毒性量は、未だナノサイズのマテリアルには確立されておらず、吸入性・呼吸性粉塵レベルの利用可能な職業的ばく露濃度に基づいたものであった。REACH のガイダンスにあるデフォルトの評価要因を適用することによって、導出無毒性量が導き出された書類はほとんどなかった。全ての導出無毒性量は質量/体積指標で表されていた。

このプロジェクトで取り組まれた書類の提出、識別、選択は、ナノマテリアルの定義に関する EC 勧告(2011/696/EU)の導入前であることと、ナノマテリアルのための推奨事項が含まれた改訂された欧州化学物質庁(ECHA)のガイダンス文書の公表前に行われた点に注意することが必要である。なお、このプロジェクトでは、分析した書類の整合性評価は行わなかったが、ナノマテリアルに関する適切な情報収集・報告ならびに適切なリスク・安全性評価を確実に行うためには、どのように REACH 規則を状況に応じて変化・対応させていくかに焦点を当てている。

#### **I) DEVELOPMENT OF AN INTEGRATIVE PROGRAM OF NANOSAFETY: PROMOTE THE COORDINATION BETWEEN INDUSTRIES AND RISK ASSESSOR.**

Claude Emond, Serge Kouassi , Frederic Schuster, (BioSimulation Consulting Inc, USA, University of Montreal, Canada)

##### **ナノセーフティに関する総合プログラムの開発: 産業とリスク評価者間の調整**

ナノテクノロジーは、ナノスケールのレベルで物質を操作する新しい科学技術である。

最近ナノテクノロジーが拡大しているのは、多様な領域で革命を起こす可能性を秘めていることに由来している。

ナノマテリアルは多くの産業分野で広く利用されており(化学、バイオ医学、環境など)、そのアプリケーションは、今後数年間で大幅に拡大することが予想される。ナノマテリアルのこの成長は、人間の健康や環境、より具体的には労働作業員の健康への潜在的リスクに関する多くの問題を提起するものでもある。いろいろな文献で、多くのナノマテリアルの全身ばく露において、肺の機能、消化管、皮膚に対して障害をもたらすことが指摘されている。

しかし、生体へのナノ粒子の毒性に関連する潜在的なリスクの問題の前に、規制当局においてリスク管理手法を開発する必要がある。

本研究の最終的な目標は、マーケティングフェーズでのナノテクノロジーの安全性を向上させるために、工業用ナノ材料による健康リスクに関する検査ツールを開発することである。

この研究で提案したアプローチは、(1)ナノ材料ベースの物理化学的特性、毒性、用途の一次調査と識別、(2)製造過程での職業ばく露リスク、(3)消費者製品における工業用ナノ材料など、様々な側面を統合するナノ材料の生産と消費者の製品に関する安全評価手法に基づいている。

このアプローチは、商業化される前のナノ材料の生産に関連する不確実性や、産業労働者のためらいを減らし、規制機関に衛生管理の認証ツールを提供するための重要なパラメータを提供している。また、この研究はナノ材料や消費者の安全性の重要な問題に対し、より良い理解を提供し、ナノ粒子のある種類の使用制限を規定している。さらに、ナノ材料のリスク評価の将来的なプランの改善を可能にし、一般消費者の信頼を高めることを可能にしている。

#### m) REGULATION, RISK, AND THE GLOBAL NANOTECHNOLOGY WORKPLACE

Cassandra Engeman, (University of California, Santa Barbara, USA)

##### 規制、リスク、ナノテクノロジーの職場

工業用ナノ材料のもつ新たな特性は、エネルギー、医療、その他の産業に重要な革新の機会をもたらすものである。現在のナノテクノロジー産業の研究では、毒性学研究と環境衛生・安全のための最も効果的な実践方法を開発しているところである。現在の規制アプローチは主に業界の自主規制と自己申告に頼っている。ソフト規制では、工業用ナノ材料企業が人の健康と環境を守る上で重要な役割を果たす。今回のプレゼンテーションは、企業から報告された環境・健康・安全に関する評価とナノ材料のリスクや規制に関しての産業界からの視点での報告である。今回の分析は、2009-2010年の間に工業用ナノ材料を使用・生産した民間企業の国際調査(78社参加)から得られた回答に基づくものである。

本研究により、比較的高レベルの不確実性ならびにリスクへの認識があることがわかったが、これらを認知していても、リスク回避に対するアクションを実施せず、行政による監督を優先していたわけでもなかった。企業の大半は、ナノに特化した安全対策の重要な障害として「情報の不足」、「規制の不足」、「予算の制約」を報告したが、「産業界が一番理解している」という見解に代わる、幅広く利用可能で具体的なガイダンスは見つからなかった。実際、調査した企業の87%は環境・労働安全衛生に関するプログラムを作成しているのに対し、ナノ材料に特化したプログラムを作成している企業は46%と大幅に少なかった。

企業は、概ね政府が推奨したばく露管理に対する階層的アプローチの全要素に及ぶ実践事項

の報告は行ったが、ナノに特化した対策に関しては、一般的な衛生上の対策よりも報告は少なかった。プロダクト・ステewardシップや廃棄物管理、その他の環境衛生や安全性のものよりも少なかった。さらに、安全処理規制が存在しない場合、企業から報告されるナノに特化した健康や安全に関するプログラムの範囲は狭かった。この調査の結果では、国家間によってリスクに対する認識の違いが見えた。

今回の調査では、政府の指導が産業界に行き届いていないことが明らかになった。産業界は規制に対して前向きではないとかがえる一方、彼らが提出した起こり得るリスクへの認識や、危険な現場環境は、規制機関からのトップダウンアプローチが従業員や環境を守る上で必要であることを示唆している。また、特に製品廃棄時の環境衛生や安全性により多くの配慮が必要である。

#### n) ARE SPECIFIC REGULATIONS FOR NANOMATERIALS EFFICIENT?

Daniel Bernard(Arkema, France)

ナノマテリアルに対して特別な規制は必要なのか

ナノマテリアルの使用量や生産量の増加にともない、リスクアセスメントや安全性評価に関する不確実性から市民環境や顧客を保護するため、より具体的な規制が地域、国家、グローバルレベルで行われている。規制当局やメーカーにおいては、何をナノマテリアルとしてみなすか、ということを確認して説明する必要がある。

ナノマテリアルは、内部または外部の構造体によるサイズによって物質分類しなければならない。それは特定のリスクを意味するものでもなく、また必ずしもその成分と比べて新しい危険特性を持っているとも限らない。

例えば、表面積対体積比が増加することによって、あるナノサイズの材料の特性の中に変化が見られたという研究結果がある。いくつかのナノマテリアルは、生体に影響を与え、人間や環境に対して害を引き起こす可能性がある。これらの特別なナノマテリアルは、ナノスケールでの 1 次元、2 次元、3 次元の外部サイズにより、ナノ物質(ナノプレート、ナノファイバー、ナノ粒子)という名前がつけられている。(ISO TC229 / TS 80004-1, TS 80004-2, TS 80004-4 参照)

ナノマテリアルの定義を考えると、サイズが重要な特徴であり、最適な測定量である。規制目的のために提言された作業定義の大部分では、サイズは指定された範囲内で 1 つ以上の外形寸法のことを指す。定義されたサイズの範囲は、同一解釈を容易にする。しかし、100nm の上限を超えたものが一般的に使用されている場合、この値の妥当性が適正であることを証明する科学的証拠はない。

したがって、いかなるナノマテリアルも、測定に使用された手順を含めた粒度分布によって説明されるべきである。結果を正しく比較確認するためには、ナノスケール(例えば 1 ミクロン以下であるか。サンプリングや試料調製、分散等が施されているか)の測定を実行するために利用できる十分有効な方法論が必要である。

しかし、なぜ規制の定義においては、偶発的ナノマテリアルを除く、意図的に作られたナノマテリアル(例えば工業用、人工的ナノマテリアル)に限定されるべきなのであろうか。

注)本講演は、ナノマテリアルに対して特別な規制は必要なのかが投げかけられただけで、結論は提示されなかった。

## (2)第6回ハーラングローバルセミナー&シンポジウム

### 1)学会、シンポジウムの概要

#### ア)名称

第6回ハーラングローバルセミナー&シンポジウム  
～既存・新規化学物質からナノマテリアルまで～

#### イ)開催日、開催場所

開催日:2012年10月31日(水)

開催場所:学士会館(東京都千代田区)

#### ウ)主催/協賛

主催 ナノマテリアル安全性評価フォーラム

協賛 EO/EG タスクフォースコンソーシアム

BPA 安全性研究会

Nanosafety Consortium For Carbon(米国)

ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

#### エ)参加者数

参加人数:約100名

#### オ)プログラム

##### 【第1部】新規・既存化学物質の法規制動向と事業者の対応

- ・K-REACHの施行にともなう韓国当局と工業会の共同化学物質安全性評価・調査活動と今後の展望(キムジェソン KCMA 科学技術情報部部長)
- ・中国及び台湾における化学物質法規制の最新動向と事業者における留意点(陳梅官ハニカム・テクノロジー(株) 代表取締役)
- ・欧州 REACHにおけるコンプライアンスの重要性と事業者に求められる対応(ジョン ハンドレー 英国ハーランラボラトリーズ 法規制部門総責任者)

## 【第2部】世界のナノマテリアルに関する規制動向と事業者の対応

- ・ナノ材料の安全性確保に向けた国内外の法規制と研究開発の動向(岸本充生 産業技術総合研究所 安全科学研究部門グループ長)
- ・アメリカの事業者団体におけるナノマテリアル(特にカーボン)のヒト・環境安全に対するアプローチ～ 米国コンソーシアム NCC の戦略と今後の展望 ～ (ジョン C.モニカ Jr.Mr.John C.Monica, Porter Writer's Nanotechnology, U.S.A )
- ・ナノマテリアルにおける多面的安全性評価スキーム(NanoDiversity®) の有用性(ハーラン ラボラトリーズジャパン 代表取締役 安齋享征)
- ・ナノカーボンの物性と応用可能性および工業化における安全性指針(信州大学工学部 特任教授 鶴岡秀志)

### 2) ナノマテリアルの安全性、ばく露、試験法等に関する議論の概要

本学会での講演概要を以下に示す。

#### a) K-REACH の施行にともなう韓国当局と工業会の共同化学物質安全性評価・調査活動と今後の展望

キムジェソン KCMA 科学技術情報部部長

韓国では、現在新たな化学物質規制として K-REACH の策定が進められており、その概況が説明された。

##### 1. バックグラウンド

欧州や日本、中国など国際的な化学物質規制の潮流に合わせる必要性や、2011年に発生した加湿器の殺菌剤事故などがバックグラウンドにあることが説明された。

##### 2. 現況

2011年2月～4月に立法予告がなされ、2012年9月に法制上の検討が完了し、国会に提出されたことが説明された。

##### 3. K-REACH のフレームワーク

これまでの新規化学物質管理法であった「有害化学物質管理法(TCCA)」と K-REACH の比較説明や、K-REACH での登録プロセス、規制対象となる物質の内容と規制時期などが説明された。

##### 4. 今後の計画

2013年上半期に国会通過を目標とし、2015年上半期施行を目指していることが説明された。

なお、K-REACH は、韓国が新たに導入を予定している既存化学物質、新規化学物質の規制法であるが、特に同法ではナノマテリアル規制の視点が含まれていないことから、ナノマテリアルに関連する報告はなかった。

## b) 中国及び台湾における化学物質法規制の最新動向と事業者における留意点

陳梅官 ハニカム・テクニサーチ(株) 代表取締役

中国と台湾の化学物質法規制の動向として、以下の内容が発表された。

### 1. 中国における化学物質法規制の最新動向

2010年10月より新規化学物質規制として改正版中国 REACH が施行されていること、危険化学品、有毒化学品の規制として、2012年8月に危険化学品登記管理弁法が施行されたことが説明された。この中で、ナノ物質に関しては、「現状、有害性の懸念は指摘されつつも、具体的な規制の動きはない」ことが説明されている。

また、事業者への影響については、中国 REACH の対応について中国現地での試験実施と当局審査の遅延が目立つこと、最新版「危険化学品目録」が未公表のため、規制対象物質の範囲が不明のまま、現場の混乱が続いていることが報告された。

### 2. 主な法令の施行状況と事業者の留意点(中国)

危険化学品安全管理条例の概要、中国 REACH の内容、中国 GHS(MSDS とラベル)の対応内容、輸出入通関検査の内容、事業者における留意点、という視点での発表がなされた。

### 3. 台湾における化学物質法規制の最新動向

### 4. 主な法令の施行状況と事業者の留意点(台湾)

本件は、中国と台湾における化学物質規制を全般的に説明する内容であったが、その中でナノマテリアル規制に関しては、中国では「現状、有害性の懸念は指摘されているものの具体的な規制の動きはない」こと、台湾では「ナノ工業安全指針が出されており、現在行っているナノ作業調査を経て規制の検討に入る予定」ということが発表された。

## c) 欧州 REACH におけるコンプライアンスの重要性と事業者に求められる対応

ジョン ハンドレー 英国ハーランラボラトリーズ 法規制部門総責任者

本講演では、2010年より開始された欧州 REACH のこれまでの経過や現状等について発表された。

この中でナノマテリアルについては、2012年6月8日に欧州化学物質庁(ECHA)がナノマテリアルの EU 定義を採用し、REACH への登録者は EU 定義に沿ってナノマテリアルの登録が奨励されるようになったこと、登録書類を評価する際、物理化学特性を考慮されるようになったこと、などが説明された。

また、欧州議会や NGO から欧州委員会に対し、ナノマテリアルの規制強化を求める要望が出されており、それに対する第2回目の回答が2012年10月3日に公表され、ナノマテリアルに対しても、既存の REACH によるリスク評価手法が適用可能であり、リスク評価はケースバイケースで

行うこと、ナノ定義の実行に当たっては、検出方法、測定方法、モニタリング方法の開発に ECHA のワーキンググループで取り組むこと、ECHA では 2013 年に向けてガイダンスを開発し、REACH 付属書の改定を予定していること、などが回答されたことが説明された。

#### d) ナノ材料の安全性確保に向けた国内外の法規制と研究開発の動向

岸本 充生 産業技術総合研究所 安全科学研究部門グループ長

本講演は、1.背景やナノリスクの特徴、2.国内の規制官庁の動向、3.カーボンナノチューブのリスク評価事例、4.自主安全管理の必要性、5.自主安全管理のために必要な技術とは、という内容であった。

##### 1.背景やナノリスクの特徴

ナノ材料のリスクに関する仮説として、「粒子病原性パラダイム:小さいものが危ない」、「繊維病原性パラダイム:まっすぐで長くて硬いものが危ない(>15or20 $\mu$ m)」の2つが挙げられ、この仮説を背景に、これまでナノマテリアルに対するリスクが考えられてきた。ナノ材料の安全性については、2008年～2010年頃は「よくわからない」という状況で、予防的/回避的な管理で対応してきたが、2011年以降では一通りのデータが揃ってきたことで、自主安全管理で対応する動きとなっている。今後、ナノ材料の安全性がほぼわかってくると、既存化学物質と同様な管理で問題ないかもしれないことが説明された。

##### 2. 国内の規制官庁の動向

2008年2月に、国立医薬品食品衛生研究所によるカーボンナノチューブを投与したマウスに中皮腫ができたとする研究結果が新聞記事となり、その後、厚生労働省からは、自主的なばく露防止等に努めるよう促す通知、経済産業省からは、自主的な対策や6材料について情報収集・情報公開を促す通知(結果的に2010年3月までに31社からデータが提供された)、環境省からは、「工業用ナノ材料に関する環境影響防止ガイドライン」が出されたことが説明された。

##### 3. カーボンナノチューブのリスク評価事例

NEDO プロジェクト「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」(2006～2010年度)のリスク評価書が2011年夏に公開され、その概要が報告された。当プロジェクトでは、代表的なナノマテリアルであるカーボンナノチューブ、フラーレン、ナノ酸化チタンを対象に、作業環境基準値を導出し、通常の化学物質と同様のやり方で管理可能であることが示されている。

<作業環境中の許容濃度の提案(OELs)>

材料	OEL(PL)	コメント
カーボンナノチューブ (CNTs)	0.03mg/m <sup>3</sup>	最も比表面積が大きい単層 CNT から導出 (1000m <sup>2</sup> /g)
フラーレン(C <sub>60</sub> )	0.39mg/m <sup>3</sup>	個数加重幾何平均の直径が 96nm(GDS=2.0)の C <sub>60</sub> から導出
ナノスケール二酸化チタン	0.6mg/m <sup>3</sup>	ナノスケール TiO <sub>2</sub> の中で相対的に有害性が

(TiO <sub>2</sub> )	強いと考えられている、Evonic Degussa P25 のデータから導出
---------------------	---

\*OELs は時限付の値として設定。15 年程度の垂慢性のばく露を想定し、科学的知見の進展を見越して 10 年以内に再評価されなければならない。

なお、ナノマテリアルの職業ばく露限度について、海外の機関等から提案されている値との比較表が提示された。

#### 【提案されている CNT の職業ばく露限度 (OEL) の比較】

	NEDO pj (2009)	NEDO pj (2011)	欧州 ENRHES pj(2010)	Bayer 社 (2010)	Nanocyl 社 (2009)	米国 NIOSH(2010)draft
エンドポイント	肺の炎症	肺の炎症	肺への影響	肺への影響	肺の炎症(肉芽種)	肺への影響
根拠	ラット 28 日間 吸入ばく露試験	ラット 28 日間 吸入ばく露試験	マウス 14 日間吸 入ばく露試験	ラット 90 日間 吸入ばく露試験	ラット 90 日間 吸入ばく露試験	NIOSH 法 5040 の 計測定量下限値
材料	日機装(多層 CNT)	SG 単層 CNT(単層 CNT)→CNT	Shenzhen Nanotech Port 社 製(多層 CNT)	Bayer 社 Baytube(多層 CNT)	Nanocyl 社 NC7000(多層 CNT)	Baytube と NC7000→CNT と CNF 一般
職業ばく 露限度	0.21mg/m <sup>3</sup>	0.03 mg/m <sup>3</sup> (時限)	0.2or0.034 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup>	0.0025 mg/m <sup>3</sup>	0.007 mg/m <sup>3</sup>

#### 【ナノスケール TiO<sub>2</sub> の職業ばく露限度 (作業者) の比較】

	NEDO pj (2011)	欧州 ENRHES pj(2010)	Du Pont 社 (2008)	Du Pont 社 (2008)	米国 NIOSH(2010)draft
エンドポイント	肺の炎症	肺への影響	肺の炎症	肺の炎症	一部腫瘍を除いた 肺腫瘍
根拠	ラットの 13 週間吸 入ばく露試験 NOAEL:2mg/m <sup>3</sup>	ラットの 13 週間吸 入ばく露試験 NOAEC:0.5mg/m <sup>3</sup>	ラットへの気管内 投与試験 NOEL:5mg/kg	ラットの 13 週間吸 入ばく露試験 NOAEC:2mg/m <sup>3</sup>	ラットの 2 年間吸 入ばく露試験 ベンチマーク用量 法
材料	P25	P25	Uf-1,uf-2	P25	P25
職業ばく 露限度	AEL(PL) 0.6 mg/m <sup>3</sup>	DNEL 0.017 mg/m <sup>3</sup>	AEL 2.0 mg/m <sup>3</sup>	AEL 1.0 mg/m <sup>3</sup>	REL 0.3 mg/m <sup>3</sup>

#### 4. 自主安全管理の必要性

ナノ材料管理に、法規制に加えて自主安全管理が必要とされる背景として、ナノ材料の多様性(分子式が同じでも異なる特性をもつ)、新規性(技術革新が早く、規制が追いつかない)、社会の変化(「わからないものはとりあえず危険とみなす」という予防の時代にある)、差別化(安全性を示すことで製品の差別化を行う事業者がでてきた)、風評対策(「ナノだから危険」という風評のおそれがある)、といった点が提示された。

#### 5. 自主安全管理のために必要な技術とは

今後必要とされる自主安全評価/管理技術として、有害性評価、ばく露評価、リスク評価の観点からの提案がなされた。

有害性評価の面では、ナノ材料の多様性に対応できる有害性試験フレームワークとして、例えば特定の CNT 評価には吸入ばく露試験、CNT でも複数社の評価比較を実施するには気管内投与試験、CNT の多様なバリエーションを評価するには培養細胞試験を実施するなど、多様性を特徴とする工業ナノ材料には、各種有害性試験を効率的に利用する必要性が指摘された。

ばく露評価の面では、これまでの高価で詳細な計測から、安価で簡易な計測手法の開発の必要性が指摘された。

リスク評価の面では、ナノ材料やナノ製品のメーカーが個々独自に実施するのではなく、各メーカーから委託を受けた事務局(民間)が集約して生体毒性試験や動物試験等を実施(実施自体は事務局から外部委託)するような体制案が提示された。

#### e) アメリカの事業者団体におけるナノマテリアル(特にカーボン)のヒト・環境安全に対するアプローチ～ 米国コンソーシアム NCC の戦略と今後の展望 ～

ジョン C.モニカ Jr.Mr.John C.Monica, Porter Writer's Nanotechnology, U.S.A

カーボンナノチューブを主体としたコンソーシアムである NCC の現状の活動内容についての報告であった。

NCC(The NanoSafety Consortium for Carbon)は、2010 年にナノスケールカーボン(カーボンナノチューブ)に関係する企業メンバーによって設立したコンソーシアムであり、カーボンナノチューブ(CNT)メーカーを中心に現在 13 社が参加している。

このコンソーシアムの第一の目的は、ナノ製品関連のメンバー企業に関係する規制やヒト・環境安全(EHS)についての提案活動を行うことである。これは、逆に言うと、CNT メーカー等が、安全性や環境面で各所から訴えられることを避けることでもあるとしている。

コンソーシアムの諮問委員会メンバーが6名おり、ナノテク産業協会(NIA)、オレゴン大学、マサチューセッツ大学アマースト校、ロチェスター大学、カリフォルニア大学の専門家(吸入毒性学、工学、化学工学)によって構成されている。それと、国立労働安全衛生研究所(NIOSH)、標準技術研究所(NIST)、US Army の工業研究開発センターと外部連携している。

現在、NCC では2つのプロジェクトを進めており、一つは「EPAによる吸入毒性テスト」、もう一つは、国際生命科学研究機構(ILSI)と共同で実施している「ポリマー放出テスト」である。

「EPAによる吸入毒性テスト」については、周知のように米国では、有害物質規制法(TSCA)における製造前届出(PMN)において、米国環境保護庁(EPA)は「ラットへの90日間の吸入ばく露試験」を同意指令として命じているわけであるが、その試験にかかる費用は、1回のテストで35万ドル～100万ドルかかってしまう。カーボンナノチューブのメーカーがPMNのために個々試験を実施するとなると、費用的にも負担が重くなり、CNTの普及を阻害しかねない。そこで、コンソーシアムでは、テストすべきCNTの種類や、一度PMNが出された種類のものについては、コンソ

ーシウムメンバーであれば PMN を必要としないようにする提案(ロビー活動)を EPA に対して行っている。

現在提案しているテストマテリアルは以下のものである。

- (1) 単層 CNT(直径 0.7~2nm で、長さが 10 $\mu$ m 未満)
- (2) 2 層 CNT(直径 1.5~2nm で、長さが 2~3 $\mu$ m)
- (3) 多層 CNT(直径 4~20nm で、長さが 20 $\mu$ m 未満)
- (4) グラフェン・ナノプレートレット(厚さ 6~8nm で、直径が 5~25 $\mu$ m)

今後は、EPA との交渉により、試験対象とすべき物質リストの確定や、同意命令に係る試験条件の交渉などを進めていくことが予定されている。

2 つ目のプロジェクトである「ポリマー放出テスト」については、ポリマーコンポジットからの CNT 放出テストを ILSI と共同で研究中である。ターゲットとするポリマーはエポキシが有力であり、試験方法の検討を重ねているところである。実際のテストは 2014 年に実施する計画であることが報告された。

#### f) ナノマテリアルにおける多面的安全性評価スキーム(NanoDiversity®)の有用性

ハーランラボラトリーズジャパン 代表取締役 安齋享征

既存の法規制を有効利用しつつ、工業用原材料としてのナノマテリアルと製品中のナノマテリアルを合理的に分別し、さらにできるだけ無駄を省いた安全性評価を行うための画期的スキームが2012年3月の米国毒性学会で発表された。この「NanoDiv」(NanoDiversity Evaluation Scheme) はヒトへの安全はもとより環境ばく露による影響評価までカバーしており、今後の法規制の在り方を示唆するスキームとして注目されている。ハーランラボラトリーズジャパンが提案している、この NanoDiv の有用性に関して解説された。

「NanoDiv」では、まずナノマテリアルを「(薬や食品のように)ヒトが口に入れる製品」と「それ以外の製品(直接ヒトによって消費されることがない製品)」という2つのグループに分け、後者をナノマテリアルの定義や生産量、物理化学的性質等をもとに“工業用原材料としてのナノマテリアル”と“ナノマテリアルを使用した消費者製品”に区分する。それぞれが化粧品用途を有するか否かによって分けられ、これによって分けられた4つのカテゴリーごとに必要とする基本的な安全性評価スキームを提案した内容となっている。(次ページのスキーム図参照)

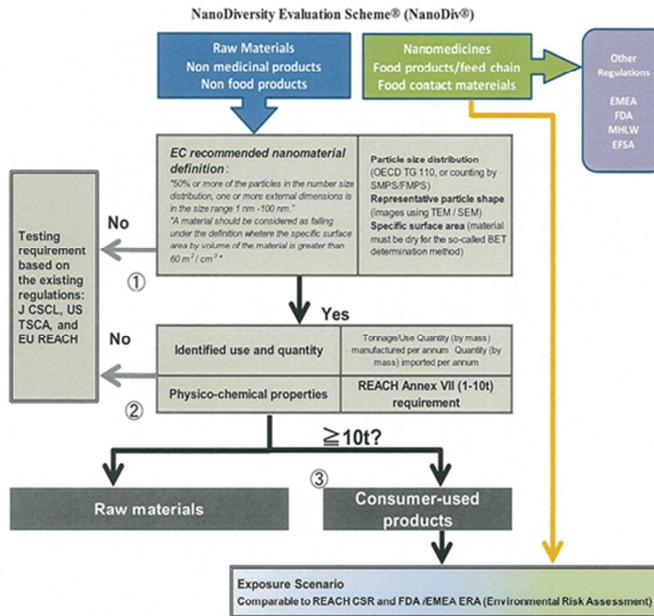
<カテゴリー区分>

工業用原材料としてのナノマテリアル	化粧品用途を含む	①
	化粧品用途を含まない	②
ナノマテリアルを使用した消費者製品	化粧品用途を含む	③
	化粧品用途を含まない	④



個々のカテゴリー毎に合理的な評価試験スキームを提案

今回提案されたスキーム例の妥当性はまだ認証されていないが、ナノマテリアルの安全性評価のための手法を定めるに当たっての一助となるものであるとしている。



**harlan®**  
 NanoDiversity Evaluation Scheme (NanoDiv) is a registered trademark of Harlan Laboratories Japan Co., Ltd.

Fig. 1 NanoDiv® used the EC definitions of MNs, and employed a low-volume exemption (10t). In cases where the low-volume exception value exceeded 10t, the process moved to the next step (3) in Fig. 1 and Fig. 2

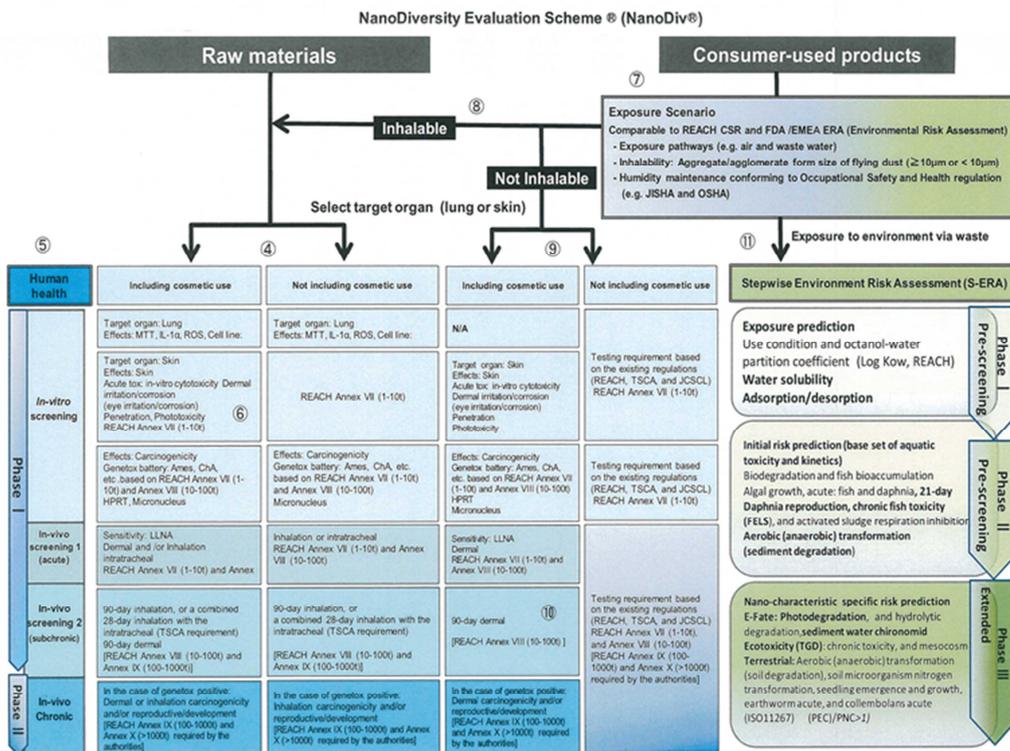


Fig. 2 NanoDiv® consists of two categories: Raw materials and Consumer-used products. Both need to clarify cosmetic usage and inhalability. Raw materials have to be classified as inhalable. Consumer-used product automatically requires Exposure scenario.

## g) ナノカーボンの物性と応用可能性および工業化における安全性指針

信州大学工学部 特任教授 鶴岡秀志

前半は、カーボン素材の開発や今後の用途展開の可能性として、グラフェンとカーボンナノチューブのハイブリッドや、液体カーボンなど、ナノカーボンを使った新素材が数多く生み出されていること、また用途としてナノカーボン半導体の可能性やリチウムイオン電池及び電気二重層キャパシタへの応用(極材への添加による容量や寿命性能のアップ)、シェールガスの掘削ホースに使われるラバーシールへの応用(ゴムにCNTを添加することで高耐熱(260°C)、高耐圧(239MPa)を実現)など、今後の需要拡大が期待される用途にカーボンナノ素材が使われることが例示された。

後半は、CNTの安全性指針の面から、CNTから発生する活性酸素による評価手法が説明された。活性酸素の中のOHラジカルは生物学的に有毒であることがわかっており、各種CNTから発生する活性酸素の測定結果、多種類のCNT(単層/多層、長さの違いなど)におけるOHラジカル捕集率の結果が提示された。結果として、活性酸素の測定は、簡易評価手法として有用であると考えられるという内容であった。

### (3) nano week 2013

#### 1) 学会、シンポジウムの概要

##### ア) 名称

nano week 2013「ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ ナノバイオテクノロジーと標準化」

\*nano week 2013 は、nano tech 2013(第 12 回国際ナノテクノロジー総合展・技術会議)の開催期間中(2013 年 1 月 29 日～2 月 1 日)に同時開催されたものであり、16 種類のシンポジウム、セミナー等が開催された。その中でナノマテリアルの安全対策の検討に関わる「ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ ナノバイオテクノロジーと標準化」のシンポジウムに参加した。

##### イ) 開催期間、開催場所

開催期間:2013 年 2 月 1 日(金) 13:30-16:30

開催場所:東京ビッグサイト(東京都江東区)

##### ウ) 主催

独立行政法人 産業技術総合研究所、ナノテクノロジー標準化国内審議委員会

##### エ) 参加者数

参加人数:約 100 名

##### オ) プログラム

- ・「ナノテクノロジー国際標準化の動きについて(2012 年活動報告)」(竹歳尚之 ISO/TC229 国内審議委員会 幹事)
- ・「ナノマテリアルの開発動向と安全性評価」(堤康央 大阪大学薬学部 教授)
- ・「Challenges facing standardization in the field of Nano Biotechnology ナノバイオテクノロジーにおける標準化の挑戦」(Dr.Simon Holland (Chair of ISO/TC229(Nanotechnology),GSK)
- ・パネル討論「ナノバイオテクノロジーの開発と標準化」

#### 2) ナノマテリアルの安全性、ばく露、試験法等に関する議論の概要

本学会での講演のうち、安全性、ばく露、試験法等、ナノマテリアルの安全対策を検討する上で重要な講演についての概要を以下に示す。

##### a) 報告「ナノテクノロジー国際標準化の動きについて(2012 年活動報告)」

竹歳尚之 (ISO/TC229 国内審議委員会 幹事)

2012年6月14日～18日にイタリアのストレーザでの会合の報告を行った。

ISO/TC229におけるワーキングは全部で4つとなっており、JWG1が「用語」、JWG2が「計測」、JWG3「安全」、JWG4「材料」となっており、イタリアの会合では30か国180人が参加したとの報告があった。

今回の会合のポイントの一つは、ナノマテリアルのラベリング規格(ナノマテリアルが入っているということを表示する規格)についての議論が始まったことであるとしている。

以下、4つのワーキングの会合の内容についての報告がなされた。

○JWG1(用語)

- ・4つの新しい用語が提案
- ・CNTに関する用語の Systematic review が始まる
- ・IUPAC との協業

国際純正・応用化学連合: International Union of Pure and Applied Chemistry

○JWG2(計測)

- ・韓国や中国においてポテンシャルアイテムが増えている
- ・ナノの粒子を TEM で計測する勉強会に日本も参加する

○JWG3(安全)

- ・提案する規格の品質を上げていく活動として独自のチェック項目に基づいて設定する
- ・ラベリングについての議論
- ・NEDO で行っているナノの安全性について発表した

○JWG4(材料)

- ・2つのアイテム、SAC(CaCO<sub>3</sub>,TiO<sub>2</sub>)について出版プロセスが承認された
- ・日本からの提案しているアイテム(WG4/PG6(Generic))についても承認された

※PG6は、TS 17200 粉末状態のナノ粒子:特性と測定

その他、2012年で発行されたアイテムは全部で12件に上ったこと、今後のスケジュールとしては、3月にメキシコで開催されることが報告され、会合のタイミングはこれまでの6か月に1回から9か月に1回になりつつあるとしている。ただし、審議案件も増えているので、Webミーティング等により適宜行うようになっているとのことである。

## b) 招待講演「ナノマテリアルの開発動向と安全性評価」

大阪大学薬学研究科 堤 康央

同氏の基本的な考え方は、ナノマテリアルは、近年、危ないものというイメージが出ているが、危ないものを排除していくのではなく、「安全なものを見つけて活用していく」がモットーと考える。

最近は、1-10nm のサブナノ材料が登場しており、ナノバイオの世界においても新たな動きが始まっている。特に、ナノメディシンは、有用であるのは当たり前、安全性がより重要になるとともに安全性を確認し、確保していくことが先進国としての役割と考える。

今後、ナノ材料を産業界において活用していくためには、ナノ材料のリスクを回避し、訴えるのではなく、安全なナノ材料を作っていくこと、安全性評価に基づいて選別し、安全なものから使っていくこと、そして、不安なものは、安全なものに仕立てていくことが重要であると考えられる。

そのためには、ナノ材料の情報、安全性確保、社会的受容の醸成が必要であり、これらは、産官学の連携なくしては成立しないと考える。

次に、具体的な安全性評価の事例をいくつか発表しており、その中の 1 例を紹介する。

[非晶質シリカ、サブナノ白金、サブナノ銀を用いた安全性評価の実験結果について]

ナノ材料に対する安全評価の質問として多いのが、「NM や SNM は接触部位から体内に吸収されるのか?」、「リスクが出るのかどうか?」というものであるが、現在、吸収、代謝、排せつメカニズムは解明されていない。

実験結果の事例として、マウスを使った実験では、100nm 以上のナノ材料は、経皮吸収は見られなかったが、100nm 以下になると真皮層を經由してリンパ節まで到達するという結果が得られた。また、長期ばく露試験では、100nm 以下は、脳のグリア細胞まで到達するという結果が得られた。

鼻から吸ったナノ材料の実験では、100nm 以上は臓器への取り込みはないものの、100nm 以下のウイルスよりも小さいサイズになってくると微量ではあるが、遠隔組織となる肝臓や脳など全身に到達することが確認された。

そのため、我々としては、動態の定量解析が今後重要と考えると結論づけている。

続いて、静脈投与と経口投与の違いについての説明を行った。詳細は割愛するが、結果として、物質とそのサイズによって吸収されたり排せつされたりと違いが出ている。特に、SNM については、細胞内に入り込むという結果が得られている。

また、毒性試験や免疫試験の状況、生殖毒性についての試験結果についても発表されたが、生殖毒性については、サイズが小さい SNM になると胎児にまで影響が出ることが確認されているとしている。

上記のような、安全性評価に対するひとつの結論として、安全なナノ材料に向けた開発について、その多くが表面修飾されていることから、表面修飾をより適切に施すことによってリスクが回避され、安全性が高まると考える。なお、表面修飾については、今後、生体タンパク質との相互作用の解析が重要となってくるとしている。

最後に、ナノメディシンとしてのフラレンについての取り組み事例が発表された。

フラレンは高度に安全性が担保されていると認識していることから、ナノメディシンとして炎症性腸疾患に対して効果的と考えている。

C<sub>60</sub> は凝集性が高く扱いが大変であるが、水酸化することでほとんど毒性を示さず、かつ分散性が高く、抗酸化活性が高いことから in vivo の治療結果を見ても有効であることを確認している。

講演後、会場から出された質問とその回答は以下の通り。

[質問1]: ナノマテリアルの脳内移行について

我々の実験で、シリカは脳内移行が見られたが、Pt、Ag は、十分なデータないため今後課題となっている。粒径の問題かということだが、これについては、十分なデータはない。例えば、100nm 以下で言えば、ディーゼルの排ガスでは、子供の脳にまで移行するというデータもあることから、粒径は大きなファクターと考えられる。

[質問2]: ナノマテリアルの核内への移行について

核内移行や脳内移行のメカニズムは現状、全く分かっていないため、今後の課題である。

[質問3]: 表面修飾について

表面修飾では、実は体内動態はほとんど変わらない。何をどのように修飾するかで異なるが、シリカは肝臓への変化はないが、表面修飾によって核内移行したり、細胞の表面には付くが中には入らないといった違いがあり、こうした違いが毒性の違いになると考えている。

[質問4]: 体内動態とナノマテリアルの量との関係について

微量か大量かで違うのかという問いでは、シリカは、量に寄らず約8割が肝臓に移行する。最も大事なのは蓄積性だと思っていて、移行しても排出されれば安全と考えるので、我々はいかに排泄させるかというテクノロジーを作っていくことが課題である。

[質問5]: DDS を考えた時の体内残存性と安全性確保のための修飾との関係について

ナノマテリアルにおいて食品と医薬の安全性の考え方は違う。ナノメディシンの場合は、少々リスクがあっても、それを上回るメリットがあればそれで良いと思っている。

例えば、シリカで言えば、肝臓に残るということは、考え方によっては肝炎を治療する目的であれば、それは DDS のベネフィットにもなるので、ケースバイケースと考えている。

同氏の用意した講演に先立っての挨拶文は以下のとおり

[講演要旨]

「ナノバイオテクノロジーの開発と標準化」～ナノマテリアルの開発動向と安全性評価～  
大阪大学薬学研究科

(独)医薬基盤研究所

堤康央

【要旨】

近年、ウイルスと同等サイズのコロイドナノ材料(NM:粒子径 100nm 以下)に加え、遺伝子・蛋白質と同等サイズのサブナノ材料(sNM:1~10nm 範囲)までもが開発・実用化され、我々は、これらに対する意図的・非意図的なばく露を避け得ない状況となってきた。しかし未だ、NM・sNM の安全性については、ハザード情報でさえ不十分であり、リスク解析に必須のばく露実態(動態 [ADME]:吸収性、その後の分布、代謝、蓄積・排泄といった細胞内・体内挙動)情報に至っては皆無に等しい。

さらに、粒子径・形状・表面性状・分散/凝集状態などの物性・品質によっても、NM・sNM に特有の性能(有用性/有効性や安全性/毒性)が変動し得ることが理解されつつあるにも関わらず、化審法などにおいても、NM・sNM には殆ど言及しておらず、主として NM・sNM を構成する化学物質の構造式(物質名)で規制せざるを得ない。

一方で、我が国の圧倒的な強みである「有用な NM・sNM の開発と実用化」を活かし、社会や産業界がその恩恵を最大限に享受していくことは、今後の最重要課題となっている。

従って、NM・sNM の安全性評価(ADMET の理解)と安全な NM・sNM の利用促進、安全性に懸念が残るものは安全なもの仕立てあげていくことが、まさにキーポイントとなっており、ヒトの健康確保と社会受容の促進(ナノテクの社会還元)の両方が急がれている。本観点から我々は、種々 NM・sNM の物性・品質を解析すると共に、リスク解析基盤となる細胞内・体内動態と一般毒性・特殊毒性を定性・定量解析し、物性-動態-安全性の連関評価に資するナノ安全科学(Nano-Safety Science)研究を推進してきた。

これら情報は、別の視点から眺めると、安全な NM・sNM を粒子設計するための Nano-Safety Design(ナノ最適デザイン)研究にもインパクトを与えるものであり、Sustainable Nanotechnology(安全・安心に持続的に社会受容されるナノテク)研究の 1 つと位置付けられる。

本発表では、以上についての我々の取組についてオムニバス形式で、時間の許す限り、ご紹介させて頂き、ご批判、ご意見を賜りたい。

c) 基調講演「Challenges facing standardization in the field of Nano Biotechnology」ナノバイオテクノロジーにおける標準化の挑戦

Dr.Simon Holland (Chair of ISO/TC229(Nanotechnology),GSK

ISO/TC229 の議長でもある Simon 氏より、以下の 4 つのテーマについて基調講演が行われた。

1. ナノバイオについて何故標準化するのか
2. ISO についての解説
3. ナノバイオメディシンの定義

#### 4. ナノバイオ標準化における課題

1. ナノバイオの標準化については、標準化することで開発がより進み、新たな技術や製品の登場、また、参入障壁が低くなり、市場における需要が促進されるといったメリットがある。

2. ISO については、組織の成り立ちやナノマテリアルに関する ISO/TC229 の組織や WG 毎の活動状況等についての発表があった。

3. ナノバイオやナノメディシンについては、現在、様々なナノマテリアルが DDS 向けの材料として開発が進んでいること、しかし、実際市場に出回っている製品は 100nm 以上であることから、ナノメディシンを単に小さくなった物質として定義して良いのかという問題を提起した。

ISO の標準化委員会では、ナノマテリアルの物理学的定義として、「ナノサイズの外形寸法や内部構造、表面構造を持っていること」、「サイズとしては、約 1~100nm」としている。

一方、欧州委員会においては、1~100nm の粒子が 50%以上含まれているものをナノマテリアルと定義している。

同氏によれば、既に使用されている特殊なナノ構造の医薬品や医薬デバイスの優位性を考えると、「ナノ」という用語を使うことは、欧州委員会で勧告している定義を何ら妨げるものではないとしている。また、米国 FDA が「ナノテクノロジー」、「ナノマテリアル/ナノスケールマテリアル」、「ナノメディシン」について定義しているが、範囲が広く、決して満足できるものではないという点、さらに、「ナノテクノロジー」と「バイオテクノロジー」は融合するはずであり、無用に新しい用語を作る必要はないとしている。

4. ナノバイオの課題については、以下の5つであるとしている。

- ①適切な計測方法が確立されていない
- ②ナノバイオのばく露に対する健康や環境への影響における知識の欠如
- ③ナノテクノロジーをベースとした新たなマーケット
- ④規格化や標準化における企業の積極的な参加
- ⑤ナノテクノロジーの開発企業の多くが中小企業(ナノの上市に関する要件を理解していないため上市に苦勞する)

その他にも、ナノバイオについての開発や使用における課題が話された。

ISO とナノバイオとの関係では、昨年の会合においても「ナノメディシンの定義」や「ナノ製品のラベリング」、「ライフサイクルマネジメント」について議論しているが、特に、「ラベリング」については、世界的に大きな注目を集めており、次回のメキシコでの会合における進捗状況の発表に注目している。

講演後、会場からの以下のような質問が出された。

○欧州委員会の定義について、具体的な事例に対する考え方を聞かれ、欧州委員会の定義は不適格であるという考えを述べた。

○欧州委員会の定義の中にある50%以上の根拠についての質問に対して、まだ、審議中であり、今後アップデートしていただろうと述べた。

**d) パネル討論「ナノバイオテクノロジーの開発と標準化」**

以下のメンバーによるパネル討論が行われた。

湯元 昇(モデレーター) 産総研理事「ライフサイエンス」

Simon Holland GSK, ISO/TC229 国際議長

堤 康央 大阪大学薬学部 教授

阿部 修治 ISO/TC229 国内審議委員会 用語命名法合同分科会主査

蒲生 昌志 産総研安全科学研究部門グループリーダー

加藤 くみ子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長

パネル討論から参加の湯本氏、阿部氏、蒲生氏、加藤氏より、自己紹介を兼ねた自身の研究内容等についての概要が発表された後、モデレーターである湯本氏の質問に対して討論を行った。

質問(1): ナノテクとバイテクの違いについて

「2つのアプリケーションは近づいてきているので違いはない」(Holland氏)や「工業用ナノマテリアルは機能的に比較的単純だがナノバイオは非常に複雑」(湯元氏)、「問題はコミュニケーションギャップを無くしていくこと」(阿部氏)等の意見が出された。

質問(2): ナノバイオの標準化の問題点

「共通の言語と理解が大事」(Holland氏)、「用語の定義が大事」(阿部氏)といった意見が出された。

質問(3): 工業用ナノとナノバイオの安全性評価の違い

「現状は、工業用ナノのリスク評価や計測について議論があるが、ナノバイオは毒性と薬効の両方を生体に対して評価する必要がある」(蒲生氏)、「ナノは現在全てダメ、というような論調があるが、使われ方によって基準を決めていくことが重要である」(堤氏)

質問(4): 100nm を境に特性が変わるが別々に議論すべきか

「体内動態を考えると、100nm 以上のウイルスサイズはそもそも生体の持つ免疫特性があるので良いが、10nm 以下になると細胞に入っていくという特徴もあるのでサイズ別に評価して体内動態についてクリアにしていくことが必要」(堤氏)

質問(5): 食品と医薬品用途の違いについて

「食品や医薬品については、FDA からガイドラインが出されているが、双方とも Characterisation と体内動態がポイントであるため評価が共通している部分もある」(加藤氏)、  
「コスメティックス(化粧品)」と「ファーマシューティカルズ(製薬・医薬品)」という言葉を合わせた造語で「コスメスーティカル」という言葉がある、化粧品でもサイズが 10nm 以下になると皮膚を通過してしまう、そうすると医薬品になってしまう。また、EU においては、化粧品のラベリングにおける規制が存在している」。医薬品の場合は、ナノマテリアルそのものよりも、ナノマテリアルを使う影響の方が重要と考えている。イギリスにおいても、当局が製薬メーカーに対して、厳しい規制を課していることを考えると、よりナノマテリアルの使用に対しては、厳しい規制が必要である。また、化粧品や医薬等用途が増えると定義自体が増えてしまう可能性があるため、ナノマテリアルの定義については、なるべくその範囲を狭める方向で議論すべきと考える。(Holland 氏)