

ナノマテリアル安全対策調査事業
報告書

平成 29 年 3 月

テクノヒル株式会社

目次

概要	1
概要（英文）	2
目的	4
第1章 消費者製品等に含まれるナノマテリアル等の情報の収集	5
1. 調査方法	7
(1) 調査対象物質	7
(2) 調査方法	7
2. 調査の概要	9
(1) 調査対象物質の使用状況のまとめ	9
(2) 各調査対象物質の調査結果	9
第2章 ナノマテリアル等の安全性等に関する情報、試験法等に関する文献調査	53
1. 概要	56
2. 量子ドットの腎臓における通過排泄機能	57
第3章 ナノマテリアル等の安全対策に係る国際動向調査	65
1. ナノマテリアル等利用製品の国際規制動向	66
(1) 概要	66
(2) 定義	66
(3) 各国等における規制動向	67
(4) 各国・地域の規制動向まとめ	80
(5) 各国のナノマテリアル利用製品の表示規制	81
(6) 各国のナノマテリアルの強制報告制度	81
2. 主要学会等におけるナノマテリアル等の安全性、ばく露、試験法等に関する動向 ..	83
(1) 第29回マイクロプロセス・ナノテクノロジー国際会議（MNC 2016）	83
(2) 12 th Nanotechnology Products and Summit（Nano Summit 2016）	87
(3) 第15回ナノテクノロジー総合シンポジウム JAPAN NANO 2017	109
第4章 海外行政機関等の報告書の分析とその翻訳	113
1. 翻訳対象報告書の選定	114
2. 工業ナノマテリアルのリスク評価における代替試験戦略	115
(1) OECD について	119
(2) 序文（英文）	121
(3) 序文	122

(4) 要約	123
(5) はじめに	123
(6) 先端科学の状況.....	126
(7) 代替試験戦略の事例研究.....	132
(8) ナノスケールのリスク分析の高度化.....	135
(9) データ共有システムとコラボレーションの開発と育成.....	138
(10) 既存のデータベースと文献のデータ化.....	139
(11) 環境および生物学的試験の実施.....	140
(12) 研究間の一貫性を確保する.....	142
(13) 現時点でスタートし3～5年で結果を出すための推奨案.....	144
(14) 結論	147
3. 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する OECD 検討委員会	148
(1) OECD について.....	150
(2) 序文	152
(3) 工業ナノマテリアルの健康と環境安全面に関する化学物質規制領域での最近お よび将来の活動.....	153
4. 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロス.....	224
(1) OECD について.....	226
(2) 序文	228
(3) 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロスに関する OECD 専門家会議.....	229
5. EU 規制におけるナノマテリアルの位置づけ	268
(1) プロジェクト概要.....	268
(2) 全体的な規制ポジション.....	269
(3) ナノマテリアルの定義.....	269
(4) ナノマテリアルと REACH.....	270
(5) 試験プロトコルの変更.....	270
(6) ナノマテリアルの表示と危険有害性の伝達の要件.....	272
(7) EU におけるナノマテリアルのその他の規制要件.....	273
(8) EU 加盟国におけるナノマテリアル国家登録と任意通知制度.....	273
(9) ナノマテリアルの規制とビジネス展開.....	276
6. 海外行政機関等の報告書（英文）	288

概要

本報告書は、平成 28 年度厚生労働省「ナノマテリアル安全対策調査事業」の結果をまとめたものである。

本調査事業では、ナノマテリアルの基礎的な情報収集の一環として、その製造、消費レベルでの使用状況、あるいは学術論文等で報告される安全性情報や各国の規制動向の調査を継続的に行ってきた。今回の調査では、以下に述べるいくつかの観点から情報を収集し、まとめた。第一にナノマテリアルの国内での製造および使用状況を調査した。個別には以下のナノマテリアルを取り上げ、調査を行い、結果をまとめた。今回は、個別の調査対象としてフラーレン（水酸化フラーレンや誘導体含む）、単層カーボンナノチューブ、多層カーボンナノチューブ、グラフェン、酸化チタン、ナノシリカ、プラチナ、銀、亜鉛（主に酸化亜鉛）、ナノクレイ、ナノセルロース、量子ドット、 dendrogram、ナノ鉄粒子、およびこれらのサブナノマテリアルを含めることが求められている。

平成 27 年度調査対象物質のうち、使用実態に大きな変化がない蓋然性が高い物質については対象としなくともよいとされたことから、これらの要件を勘案し対象物質を選択している。すなわち、殆どのナノマテリアルが研究開発段階にあり、機能、注目されている特性、生産コストなどでブレークスルーが期待できる対象を平成 28 年度事業のナノマテリアルとして選択した。すなわち、本調査で初めて取り上げる量子ドット、 dendrogram、ナノ鉄粒子に加えて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）、セルロースナノファイバー（CNF）、グラフェンなどにフォーカスした。

次にそれぞれのナノマテリアルについて、最近 1 年間に新たに報告された安全性に関する文献情報を検索した。さらに、本調査では海外各国におけるナノマテリアルの規制情報を収集した。調査の対象は EU および欧州各国、米国、カナダ、オーストラリア、中国、韓国であるがその他の国際機関についても経緯を含め、最近の状況を詳細にまとめた。

- 各国におけるナノマテリアルの定義
- ナノマテリアルの規制に関する各国の動向
- ナノマテリアルの安全性に関する主要な学会情報
- 海外行政機関の報告書等の翻訳

なお、学会の報告としては①第 29 回マイクロプロセスおよびナノテクノロジー国際会議（京都：2016 年 11 月 8～11 日）②ナノサミット 2016（オーストラリア、メルボルン）③ナノマテリアルに関する展示会、セミナー等に参加し情報収集に努め、その概要についてまとめた。

概要 (英文)

Summary

This report summarizes the results of Ministry of Health, Labor and Welfare "Nanomaterials Safety Measures Research Project" in FY2016.

In this survey project, as a part of fundamental information gathering of nanomaterials, we continuously investigate the use situation at the manufacturing and consumption level, safety information reported in academic papers etc. and regulatory trends of each country. In this survey, information was gathered and summarized from several viewpoints described below. First we investigated domestic production and usage of nanomaterials. We picked up the following nanomaterials, conducted a survey and compiled the results. In this article, we are requested to survey single wall carbon nanotubes (SWCNT), fullerene (including fullerene hydroxide and derivatives), multiwall carbon nanotubes (MWCNT), graphene, titanium oxide, nanosilica, platinum, silver, zinc (mainly zinc oxide), quantum dots, dendrimers, nano iron particles and sub-nanomaterials.

For substances targeted for survey in FY 2015, substances with high probability if no major change in the actual situation of use are excluded from the target, and the target substances are selected taking these requirements into consideration. Most nanomaterials are at the research and development stage, and subjects that can expect breakthrough in functions, attracted characteristics, production costs, etc. were selected as nanomaterials for the FY2016 project. Thus, this study focused on quantum dots, dendrimers, nano iron particles for the first time, as well as SWCNT, MWCNT, cellulose nanofibers, graphene and others.

Next, for each nanomaterial, we retrieved literature information on safety newly reported in the last year, but it was difficult to find out new safety information. In addition, in this survey we gathered regulatory information on nanomaterials in foreign countries. The subjects of the survey were mainly EU and its member countries, the United States, Canada, Australia and China. Regarding other international organizations, including the circumstances, we summarized the recent situation.

- Definition of nanomaterials in each country
- Trends of each country concerning regulation of nanomaterials
- Major academic information on safety of nanomaterials
- Translation of reports etc. of overseas administrative agencies

As a report of the academic society,

- The 29th Micro Process and International Conference on Nanotechnology (Kyoto: 8-11

November 2016)

- Nano Summit 2016(Melbourne, Australia)
- Participate in some exhibitions and seminars on nanomaterials

We strive to gather information and summarize its outline.

目的

一部のナノマテリアルについては、一般消費者向けの製品への利用が拡大しており、今後もナノマテリアルを使った新たな製品が開発されることにより、ナノマテリアルが様々な用途に用いられることが予想される。最近では、ナノマテリアルの新しいトレンドとして、サブナノマテリアルの技術開発および応用が進められているとも言われている。

他方で、ナノマテリアルまたはサブナノマテリアル（以下『ナノマテリアル等』という）の安全性に関しては、現在まで人の健康に影響を及ぼすという報告はないものの、動物実験データも少なく、人の健康への影響を予測するために必要十分なデータが得られた状況にはない。

しかしながら、粒子（分子）のサイズが小さくなること等により、ナノマテリアル等が一般の化学物質とは異なる有害性を有することが示唆されている。

他方、リスク管理の観点からナノマテリアル等の動物実験等の毒性データのみならず、人が実際にどれだけナノマテリアル等にさらされていることを把握する必要がある。

したがって、ナノマテリアル等に関するリスク管理の観点から、国際的動向を把握しつつ、生体への影響やばく露などに関する情報を収集する必要がある。

さらに、これまで集積された知見等を踏まえて、ナノマテリアル等含有製品に係るリスク評価手法の検討を行う必要がある。

以上の状況をかんがみて、本業務においては、消費者向け製品への利用が拡大されつつあるナノマテリアル等の安全対策を検討する上で必要となる基礎資料を作成することを業務の趣旨とした。

第1章

消費者製品等に含まれるナノマテリアル等の

情報の収集

日本国内におけるナノマテリアル等利用製品（食品および食品容器を除く、以下同じ）に関する情報を収集した。

調査対象物質は、ナノマテリアル等製造・輸入業者より直接情報を収集し、川中・川下ユーザーを追跡することにより、ナノマテリアル等が含有される最終製品を特定し、その含有形態、濃度（使用量）等を調査した。また、それらの開発状況についても調査した。

1. 調査方法

(1) 調査対象物質

- フラーレン
- 単層カーボンナノチューブ
- 多層カーボンナノチューブ
- グラフェン
- 酸化チタン
- ナノシリカ
- プラチナ
- 金
- 銀
- 鉄
- 亜鉛（主に酸化亜鉛）
- ナノクレイ
- ナノセルロース
- 量子ドット
- デンドリマー

(2) 調査方法

調査対象とした物質は、製品化されているものについてその供給元を選び、製品中のナノマテリアル等が含有される最終製品について調査した。川中・川下ユーザーについても調査対象とした。製品中のナノマテリアルの各対象物質の含有濃度などについてもできるだけ調査した。

本調査では、新たに加えた量子ドット、デンドリマー、ナノ鉄粒子を筆頭に以下の13物質等を調査対象とした。

新規対象物質

- 量子ドット
- デンドリマー
- 磁性酸化鉄ナノ粒子

市場開発が進んでいるナノマテリアル

- セルロースナノファイバー
- グラフェン
- 単層カーボンナノチューブ
- 多層カーボンナノチューブ
- フラーレン（水酸化フルーレンや誘導体を含む）

幅広い用途需要のあるもの

- カーボンナノファイバー
- カーボンブラック
- ナノシリカ
- 酸化チタン
- 酸化亜鉛

2. 調査の概要

(1) 調査対象物質の使用状況のまとめ

本年度の調査は、新たに戦列に加えられた量子ドット・デンドリマー・酸化鉄粒子以外のナノマテリアルは、その多くがこれまで追いつけてきたマテリアル群であった。

ここでは対象物質のうち新規に取り上げた3つのマテリアルにも注目した。

(2) 各調査対象物質の調査結果

量子ドット

量子ドットは、本調査では初めて取り上げられるナノマテリアルである。この半導体のナノ粒子（量子ドット：Quantum-Dots QD）の概念は、「箱の中の粒子」と位置付けられ、初めて半導体に応用されたのは、1960年代のIBMだった。分子線エピタキシーにより、原子レベルでの精度の厚さを持つGaAs/AlxGal-xAsヘテロ構造などの薄層材料を作製することが可能になり、これら一次元の電子箱は量子井戸と名付けられ、1970年代に理論づけがなされた。1980年代初期にQDが初めて作成された。この研究の目標のひとつは、量子井戸のサイズを調節することにより、半導体のエネルギー遷移が最も低くなるように作り込むことだった。この空間的閉じ込めの結果、伝導帯の電子と価電子帯の電子欠損（正孔）とを再結合できる可能性が高まって、量子井戸は優れた波長可変ダイオードレーザーとなる。現在の光通信システム、光による記録システムでは、量子井戸構造を利用した半導体レーザーが使われている。半導体の粒子をナノメートルまで小さくしてゆくと、量子効果が現れ、ナノ粒子内の電子とホールエネルギーが制約されてしまう。このエネルギーは光の波長に対応するが、粒子の発光特性は、粒子のサイズに依存する。したがって、ナノ粒子は、その寸法に依存する特定の波長の光を放出あるいは吸収する。これらの現象はトランジスタやICの開発、生産の流れの中での話であった。

一方、量子ドットは、半導体素子の製造工程ではなく、化学的にコロイド状態を経る方法によって生産することができる。コロイド化学を利用することは、量子ドットのようなナノスケールの粒子を合成するには適した方法である。1980年代のはじめに、ロシアでガラスや石英の容器を使って、コロイド状半導体を作成し、コロイド粒子の寸法に依存する蛍光発光が研究された。

結晶性の単分散ナノコロイドの合成が難しかったが、1993年になって高温の有機溶媒を

利用した合成反応により、II-VI 族、III-V 族半導体などのコロイド粒子が合成されるようになった。

使われていた CdSe コア材料では、光ルミネセンス強度が弱かったが、ZnS シェルを CdSe コアの周囲に成長させることで 1996 年にブレイクスルーでき、高輝度の安定したルミネセンスが可能となった。

最近の QD の応用開発は、様々に拡大しており、複合材料、太陽電池、バイオの蛍光マーカー（例えば、生体分子のトレースなど）で、粒子寸法が小さいことと調節可能なエネルギーレベルの両方を利用している。

量子ドットは現在、世界の数多くの供給メーカーで生産されている。その生産の多くは、コロイド状の形態で生産利用されている。コロイドの反応状態を制御し、生成する半導体の結晶の粒子径が 1~20nm の量子ドット粒子が作られている。

量子ドットは 3 次元かつナノサイズの半導体結晶に電子が量子力学的に閉じ込められて、従来の材料とは異なっている。量子ドットのサイズが小さくなると、半導体のバンドギャップが大きくなり、サイズによって半導体の光ルミネセンス発光波長を調節することが可能である。量子ドットが非常に鋭い発光スペクトルと高い量子効率をもち、オプトエレクトロニクスおよびイメージングの多くの用途において理想的な発光団となっている。

量子ドット供給者リスト

No	供給元	業務内容	国籍
1	American Dye Source, Inc. (Canada)	様々な用途の高品質マテリアルを供給 ベースは染料屋	Canada
2	Cyodiagnosics (Canada)	ナノテクを駆使し、様々なバイオ製品およびサービスを国際的に提供している。	Canada
3	Mknano (Canada)	ナノスケールの粉体、CNT、Q-dot の供給	Canada
4	Attonuclei (France)	高付加価値用途向けの Q-dot の生産技術開発、供給	France
5	CAN GmbH (Germany)	蛍光材料、磁性材料、触媒活性物質など、様々なナノスケールの素材の生産販売	Germany
6	Reinste Nano Ventures (India)	ナノマテリアルの生産	India
7	Qlight Nanotech (Israel)	様々なナノ結晶を用いて UV、青の発光から可視領域の光に至るまで変換する Q-Dot を提供	Israel
8	EMFUTUR Technologies (Spain)	高品質のナノマテリアル供給 ナノレベル、ミクロンレベルの粒子・粉体、CNT 等を実験用の少量から工業向けまで対応	Spain
9	Nanoco Technologies Limited (UK)	蛍光発光の Q-Dot の開発と生産	UK
10	NanoFluorescent Materials Ltd. (Ukraine)	無機の半導体蛍光材料	Ukraine
11	NanoAxis (USA)	ナノ粒子を用いた医薬品開発、生体診断応用 生体用の Q-Dot の供給	USA
12	Antibodies Incorporated (USA)	医薬、生体向けの Q-Dot 供給	USA
13	Creative Diagnostics (USA)	磁性粒子、抗体アレイ、免疫診断キットなどの生産販売	USA
14	Cromoz (USA)	生体、医学用のカーボンナノマテリアルの開発 注目すべきは、水溶解性の CNT、水分散性の Q-Dot	USA
15	Crystalplex (USA)	ライフサイエンス向け、医薬開発、診断用の標的蛍光物質、特に Q-Dot の応用	USA
16	Evident Technologies (USA)	Q-Dot の生産と応用開発	USA
17	NN-Labs (USA)	ナノ結晶のコロイドの生産 LED、太陽電池、バイオマーカーなどの応用開発	USA
18	Ocean Nano Tech (USA)	分散性の良い Q-Dot、磁性ナノ粒子の合成、生産、開発	USA
19	Quantum Materials Corp. (USA)	William Marsh Rice University, Houston, TX. で開発された高品質・高性能、低価格の Q-Dot 生産技術のライセンスを取得 QMC では、商業生産に向けて生産のスケールアップ技術開発中	USA
20	Sigma-Aldrich (USA)	ナノマテリアルの生産供給者	USA
21	Sun Innovations Nanomaterial Store (USA)	機能性ナノマテリアルの合成、供給	USA
22	NANOSYS Inc. (USA)	Q-Dot の供給元	USA

出所：nano werk

量子ドット製造のスケールアップ

照明用およびディスプレイ用として有用な量子ドットを作製するには、高純度、高品質で単分散の結晶量子ドットが得られる再現性のよい合成経路で、しかもスケールアップ可能でなければならない。例えば、下方変換用蛍光体（down conversion phosphor）として用いるには発光ダイオード（LED）1個あたりミリグラム単位の量が必要だが、数百万個ものLEDが毎月作られることを考えれば、数キログラム単位の量を供給できる合成法が必要である。このため、英国 Nanoco 社では「分子シーディング（molecular seeding）法」を開発した。

半導体量子ドットの作製は、古典的なコロイド化学的方法によって、前駆体溶液からナノ結晶を析出させるというものであった（デュアルインジェクション法）。Nanoco 社の分子シーディング法は、粒径分布の狭い安定な量子ドットを大量生産できる再現性の高い経路を実現するために開発された。分子クラスタ化合物と化学的前駆体の存在下で分子クラスタの完全性が保たれ、これが前もって作られたシードとして作用するような条件の下で量子ドットが作製される。Nanoco 社では、各分子クラスタが実際に量子ドットとなることを確認している。

量子ドットの応用

量子ドットの原理を応用して様々なデバイスが開発途上であり、現時点では、商品化されたのは量子ドットレーザーと言われている。実用化の主要分野は、まず下記の4分野にフォーカスされつつある。テレビやPCのディスプレイ画面、太陽電池、医療用マーカー等々の製品が開発途上である。

現在までの成功した応用例の一つは、生物学的タグとしての用途で、1998年に初めて報告された。コアシェル型量子ドットは、高い光安定性（長寿命性）を持ち発光スペクトルが狭く、かつ吸収スペクトルが広くて連続的で、高い量子効率のまま近赤外領域に発光波長を調節できる。このような優れた特徴から、量子ドットに表面修飾を加え、特定の生物学的ターゲットのイメージングに関する様々な研究が活発に行われている。

半導体に用いられる従来の応用分では、発光ダイオード（LED）、光発電／太陽電池（PV）、レーザーなどの電気光学素子で、量子ドットのコロイド特性を利用して、スプレー法やプリント法による、半導体薄膜の大規模な作製が期待されている。課題は、いかに光学的特性と電子的特性のどちらも性能を落とすことなく組み合わせるかという点であ

る。

量子ドットのもう一つの潜在的用途は、近年のエネルギー問題で注目されるようになった太陽エネルギー変換の分野で、多くのグループで活発に研究が行われている。粒子サイズを選択することで、吸収バンドギャップを太陽光スペクトルに合うように光学的に調整することが可能となり、短波長のフォトンからエネルギーを取り出すのにも役立つ可能性がある。

量子ドットの応用開発分野の概要

NANOCO Technology (英国)

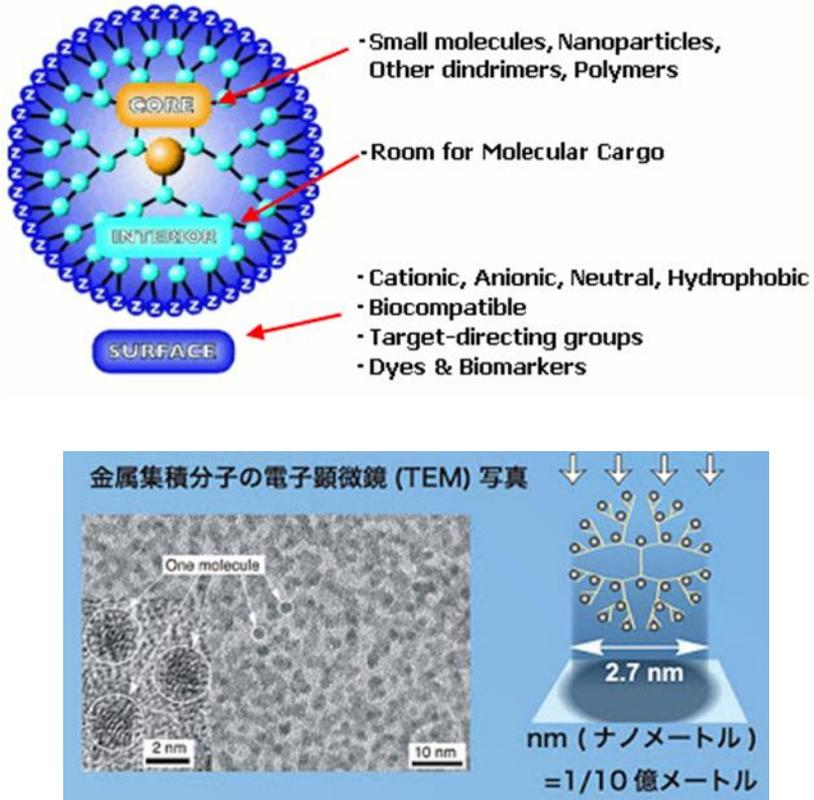
	ディスプレイ	照明	太陽光	生物・医学分野
応用対象	LCDのバックライト	High Color Rendering Index(CRI)のLED照明	薄膜太陽電池	バイオ分野のイメージング in-vivo, in-vitro の診断
対象技術	CFQD Quantum Dots	Quantum Dots Film	CIGS ナノマテリアル	水溶性のCFQD
ビジネス・モデル	ライセンス、素材販売	フィルム販売	パートナー契約に基づくライセンス、生産受託	長期契約に基づくライセンス
期待される市場規模	2022年に75億ドル	近い将来1億5000万ドル さらなる研究開発で将来7億ドル	フィルム太陽電池が急速に伸びると期待	ヘルスケア分野で1000億ドルを期待

本項（量子ドット）の説明本文は、Sigma-Aldrich の和訳解説文を参考とした。

デンドリマー

製品概要

サイズ	[一次粒子]	1~10nm
	[二次粒子]	該当なし
形状	球状：構造が正確にコントロールされた1~10nmサイズの大きさの樹木状のポリマーである。大きく分けて2つのタイプ「Fréchetタイプ」と「Tomaliaタイプ」に分けられる。(シグマアドリッチより)	

	
<p>物性</p>	<p>「core」、「interior」、および「surface」の3つの要素から構成される。各構成要素が特異な機能を発現すると同時に、ジェネレーションごとに成長していく dendrimer 特有のナノ構造の物性を決定する。</p>
<p>機能／特徴</p>	<p>一般的に、単一分子量、粘度が低い、非晶性、コアおよび外殻による機能性付与が可能、単分子ミセル形成が可能、直径約 10nm 以下、内部に他分子や金属の包含が可能など、従来の高分子材料には見られない特長を持っている。また高世代 dendrimer では球状の分子形態と見なし、その球状の形態や分子表面に多数の官能基を導入できることから、医薬分野、電子材料、化学分野等において新しい高機能材料として期待されている。</p>
<p>国内市場</p>	<p>大学や各社で研究開発が進められているが、工業用、医療用としては未だに製品化されたという情報はない。価格が高いことから工業用製品としては特殊用途に限定されるため、実際に製品化されるのかは疑問である。潜在的な市場として、dendrimer の特長である様々なゲスト分子を内部に取り込むことができるため、医療用ドラッグデリバリーシステム (DDS) に採用される可能性がある。採用されれば DDS 分野で大きな市場が立ち上がると見られる。</p>

各社グレード	大阪有機化学工業「STAR-501」			
		アロニクスM402	STAR-501	
	光学特性	反射率	5.9	6.0
		透過率	90	89
		ヘイズ	0.8	0.8
	物理特性	鉛筆硬度	2H	3H
		基盤目試験	40/100	99/100
		カール	NG	OK
		耐擦傷性(SW200g)	NG	OK
製造企業等	大阪有機化学工業「STAR-501」、日産化学工業「ハイパーブランチポリマー」、伯東「エステル型 dendrimer」、ナード研究所（受託）、東京工業大学／山元・今岡研究室、大阪府立大学／河野教授			
用途	医療用ドラッグデリバリーシステム（DDS）、光学材料、電子材料、生医学材料などの高機能材料			

dendrimer は中心となる分子（コア）と分岐となる dendron といわれる側鎖部分で構成される、分岐型の人工分子で構造上球状の分子である。

ポリアミド・アミンの場合は分子量 360 のもので、その分子寸法は 1.1nm、分子量 1 万のもので 4.0nm である。

dendrimer は 1978 年にドイツのフリッツ・ヴォーグテル（Fritz Vogtel）により初めて提案されたが、それは現在の dendrimer の定義とは異なったものであった。

1984 年にダウケミカル社のドナルド・トマリア（Donald A. Tomalia）が京都の国際高分子学会で発表した、「規則的に複数段階に分岐した高分子」が現代の dendrimer の定義として受け入れられている。1985 年以降、現在に至るまで、様々な研究・特許が発表されている。

dendrimer は、そのコアは dendron で覆われており周囲から孤立した環境にあるため、特異な発光挙動や反応性を示すことが見出されて新しい機能性物質として期待され、下記に示すような応用が研究されている。

また dendrimer は様々な官能基を分岐に付加することができるため、ドラッグデリバリー、遺伝子配送、化学センサ、代替血液、触媒などへの応用が期待されている。

Generation	Surface Groups	分子式	MW [*]	直径 [*] (nm)
0	4	C ₂₂ H ₄₈ N ₁₀ O ₄	517	1.4
1	8	C ₆₂ H ₁₂₈ N ₂₆ O ₁₂	1,430	1.9
2	16	C ₁₄₂ H ₂₈₈ N ₅₈ O ₂₈	3,256	2.6
3	32	C ₃₀₂ H ₆₀₈ N ₁₂₂ O ₆₀	6,909	3.6
4	64	C ₆₂₂ H ₁₂₄₈ N ₂₅₀ O ₁₂₄	14,215	4.4
5	128	C ₁₂₆₂ H ₂₅₂₈ N ₅₀₆ O ₂₅₂	28,826	5.7
6	256	C ₂₅₄₂ H ₅₀₈₈ N ₁₀₁₈ O ₅₀₈	58,048	7.2
7	512	C ₅₁₀₂ H ₁₀₂₀₈ N ₂₀₄₂ O ₁₀₂₀	116,493	8.8
8	1024	C ₁₀₂₂₂ H ₂₀₄₄₈ N ₄₀₉₀ O ₂₀₄₄	233,383	9.8
9	2048	C ₂₀₄₆₂ H ₄₀₉₂₈ N ₈₁₈₆ O ₄₀₉₂	467,162	11.4

応用

ドラッグデリバリー

病気の治療の過程で、医薬品の投与に際して体内に持ち込まれた薬剤が、対象の部位・臓器に到達してその効力を発揮することが期待される。治療薬の投与は経口・注射・皮膚への塗布などを通して行われるが、患部に到達する薬の濃度は高くない。一方がんの治療薬では、がん細胞だけではなく健康な細胞も損なわれてしまうこともある。このようなケースでは、薬剤投与後、がん細胞に到達して初めて攻撃を開始することが望まれる。さらにがん治療の対象となっている細胞が、投与する薬の分子を呼び寄せることができれば、大きな治療の効果が期待できる。

dendリマーはその分子の構成から、薬の分子を抱き込んで運ぶ機能、攻撃対象となる病気の細胞と接触したら薬を放出する機能、さらに例えばがんに侵された細胞が引きつける機能などを dendリマーが保有するよう、様々な工夫をする必要がある。

磁性酸化鉄ナノ粒子

鉄ナノ粒子は、様々な形で触媒などでの利用が検討されている。純鉄のまま空気に触れると酸化するので、酸化鉄の形で利用されることが多い。ここでは、酸化鉄のナノマテリアルを取りあげる。

酸化鉄 (IO : iron oxide) ナノ粒子は、1~100 nm の直径を有するマグヘマイト (γ -Fe₂O₃)、マグネタイト (Fe₂O₄) 粒子単独、あるいは混合物からなり、磁気データ記憶、バイオセンシング、ドラッグデリバリーなどへの応用が期待されている。ナノ粒子 (NP : nanoparticle) は、その比表面積が著しく増加するため、溶液中のナノ粒子はかなり高い結

合能と優れた分散性を有するようになる。2~20 nm サイズの磁性ナノ粒子は、磁場がない状態で超常磁性（すなわち、磁化がゼロ）を示し、外部の磁気源により磁化され、この特性により、溶液中での磁性ナノ粒子の安定性が高まる。

酸化鉄ナノ粒子は、その超常磁性特性、生物学的適合性、非毒性などの特徴から、生物医学の分野での応用の期待が高まっている。鉄カルボン酸塩の熱分解による酸化鉄ナノ粒子の調製法が開発されてから、粒径の制御、単分散性、および結晶構造に関する酸化鉄ナノ粒子の品質が改善された。

独自の単層ポリマーコーティング手法を用いることで、疎水性有機配位子で被覆した酸化鉄ナノ粒子を水溶性酸化鉄ナノ粒子に変換し、生物学的用途でも利用できるようになった。高 pH と高温という厳しい条件下に置かれたこのような水溶性酸化鉄ナノ粒子が高い安定性を持つことから、ナノ粒子と他の生体分子の結合が可能になった。

有機溶媒および水のどちらにも可溶な酸化鉄ナノ粒子が開発され、酸化鉄ナノ粒子の利用がさらに拡大することが期待される。

期待される用途として、核磁気共鳴映像法（MRI : Magnetic Resonance Imaging）の造影剤、標的特異的ドラッグデリバリーのキャリア、遺伝子治療の遺伝子キャリア、体外診断薬（IVD : in-vitro diagnostics）の磁気検出プローブなどが期待されている。

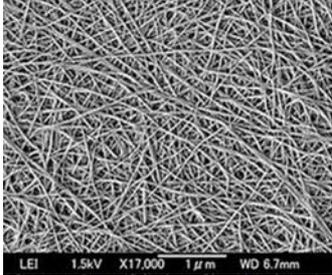
日本で最近開発された触媒への応用事例を紹介すると、石油化学産業における製品製造の際に使われる水素化触媒は、通常レアメタルのパラジウムが使われ、パラジウム地金で価格は1kg当たり100万円以上と高額である。この触媒を鉄などに置き換えることができれば、大きな貢献となる。

理研とカナダ・マギル大学の共同研究グループは、パラジウムの代替となる触媒材料として、価格が1万分の1の「鉄」に注目した。効率のいい鉄触媒とするために、水や有機溶媒をスポンジのように吸収する小さな球状の不溶性樹脂に、ナノ粒子の鉄を付着する手法を採用した。

開発した鉄触媒を使って水素化反応をさせたところ、従来法でかかる時間の数百分の1という1分以内で反応が進み、石油化学製品の原料物質として広く利用されているアルカンが効率良く生成された。また、鉄触媒はこれまで問題とされていた酸素や水による触媒活性の低下がなく、さらにエタノールやエタノール・水混合溶媒などの毒性の低いアルコールを反応溶媒として用いることで、安全性が高まる可能性も見いだした。

セルロースナノファイバー (CNF)

(i) 製品概要

サイズ	〔一次粒子〕	CNF (径は 4nm)																					
	〔二次粒子〕	マイクロフィブリル化 CNF (10nm)																					
形状	<p>繊維状：繊維 1 本を取り出したシングル CNF (径は 4nm) と、シングル CNF が束の状態であるマイクロフィブリル化 CNF に大別される。現在、一部市販されているものは、径が数 10nm のマイクロフィブリル化 CNF である。</p>  <p>LEI 1.5kV X17,000 1µm WD 6.7mm</p>																						
物性	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>密度 (g/cm³)</th> <th>弾性率 (GPa)</th> <th>強度 (GPa)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セルロースナノファイバー</td> <td>1.6</td> <td>140</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>炭素繊維(PAN系)</td> <td>1.82</td> <td>230</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>アラミド(Kevlar®49)</td> <td>1.45</td> <td>112</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ガラス繊維</td> <td>2.55</td> <td>74</td> <td>3.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 京都大学 矢野浩之教授データより引用</p>				密度 (g/cm ³)	弾性率 (GPa)	強度 (GPa)	セルロースナノファイバー	1.6	140	3	炭素繊維(PAN系)	1.82	230	3.5	アラミド(Kevlar®49)	1.45	112	3	ガラス繊維	2.55	74	3.4
	密度 (g/cm ³)	弾性率 (GPa)	強度 (GPa)																				
セルロースナノファイバー	1.6	140	3																				
炭素繊維(PAN系)	1.82	230	3.5																				
アラミド(Kevlar®49)	1.45	112	3																				
ガラス繊維	2.55	74	3.4																				
機能／特徴	<p>セルロースナノファイバーとは、樹木などを構成する細胞の骨格を構成する、径が数～数十 nm 程度、長さが数 µm のナノファイバーである。CNF は化学的に安定しており、鉄鋼の 5 倍の強度かつ 1/5 の軽量性、ガラスの 1/50 の低膨張などの特徴を有しており、近年研究開発が活発化している。</p>																						
国内市場	<p>未だ本格的に市場が立ち上がっていると言えないが、既に CNF を使用した製品が販売されており、2015 年で 2 億円ほどの市場があると見られ、特に自動車部品の樹脂複合材として使用されれば一気に市場は拡大すると見られ、20 年で 15 億円市場、30 年で約 100 億円の市場規模になると想定される。</p>																						

各社グレード	<p>中越パルプのグレード</p> <p><セルロースナノファイバー分散液> セルロースナノファイバーを水で分散したもの</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>固形分濃度(wt%)</th> <th>販売ロット</th> <th>最大量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CNF-1%</td> <td>～ 1% ～</td> <td>1kg</td> <td>40kg</td> </tr> <tr> <td>CNF-10%</td> <td>～ 10% ～</td> <td>200g</td> <td>1kg</td> </tr> </tbody> </table> <p><PE混練樹脂> セルロースナノファイバーとPEとの混練樹脂ペレット</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>配合率(wt%)</th> <th>販売ロット</th> <th>最大量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PE-3%</td> <td>～ 3% ～</td> <td>500g</td> <td>3kg</td> </tr> <tr> <td>PE-5%</td> <td>～ 5% ～</td> <td>500g</td> <td>2kg</td> </tr> <tr> <td>PE-10%</td> <td>～ 10% ～</td> <td>500g</td> <td>1kg</td> </tr> </tbody> </table>	項目	固形分濃度(wt%)	販売ロット	最大量	CNF-1%	～ 1% ～	1kg	40kg	CNF-10%	～ 10% ～	200g	1kg	項目	配合率(wt%)	販売ロット	最大量	PE-3%	～ 3% ～	500g	3kg	PE-5%	～ 5% ～	500g	2kg	PE-10%	～ 10% ～	500g	1kg																																																																							
項目	固形分濃度(wt%)	販売ロット	最大量																																																																																																	
CNF-1%	～ 1% ～	1kg	40kg																																																																																																	
CNF-10%	～ 10% ～	200g	1kg																																																																																																	
項目	配合率(wt%)	販売ロット	最大量																																																																																																	
PE-3%	～ 3% ～	500g	3kg																																																																																																	
PE-5%	～ 5% ～	500g	2kg																																																																																																	
PE-10%	～ 10% ～	500g	1kg																																																																																																	
製造企業	<p>製紙メーカーの王子ホールディングス、大王製紙、日本製紙、北越製紙、中越パルプ、化学メーカーでは、第一工業製薬、星光PMC、旭化成せんいなどが参入しており、開発動向は以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">企業名</th> <th rowspan="2">主な連携相手</th> <th rowspan="2">試験生産・実証生産</th> <th rowspan="2">用途開発</th> <th colspan="2">主な共同研究相手</th> <th rowspan="2">実用化</th> <th rowspan="2">量産</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">製紙会社</td> <td>王子ホールディングス株式会社</td> <td>京都大学 2013年 2016年度</td> <td>東雲研究センター 富岡工場(報道)</td> <td>2013年 2015年</td> <td>透明連続シート 化粧品原料</td> <td>三菱化学株式会社 日光ケミカルズ株式会社</td> <td></td> </tr> <tr> <td>日本製紙株式会社</td> <td>東京大学 2013年</td> <td>岩国工場</td> <td></td> <td>包装材料</td> <td>花王株式会社 凸版印刷株式会社</td> <td>2016年度 計画の報道あり</td> </tr> <tr> <td>大王製紙株式会社</td> <td>愛媛大学 2016年度</td> <td>三島工場(報道)</td> <td></td> <td>消臭、抗菌シート</td> <td>2015年 大人用紙おむつ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北越製紙株式会社</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>食品用包装材</td> <td>愛媛大学</td> <td></td> </tr> <tr> <td>三友製紙株式会社</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>フィルター</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>中越パルプ工業株式会社</td> <td>九州大学 2015年</td> <td>高岡工場</td> <td>2015年</td> <td>不織布</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>複合材料</td> <td>出光ライオンコンポジット株式会社 株式会社三幸商会</td> <td>2017年度 計画の報道あり</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">化学メーカー</td> <td>第一工業製薬株式会社</td> <td>東京大学 2014年</td> <td>大湯事業所</td> <td>2015年</td> <td>インク増粘剤</td> <td>三菱鉛筆株式会社</td> <td>2015年 ボールペン</td> </tr> <tr> <td>星光PMC株式会社</td> <td>京都大学 2014年</td> <td>電ヶ崎工場</td> <td></td> <td>自動車部品</td> <td>三菱化学株式会社</td> <td></td> </tr> <tr> <td>旭化成せんい株式会社</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>電機メーカー</td> <td>オンキヨー株式会社</td> <td></td> <td></td> <td>2015年</td> <td>不織布 振動板</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2016年 スピーカー(予定)</td> <td>☆</td> </tr> </tbody> </table>	企業名	主な連携相手	試験生産・実証生産	用途開発	主な共同研究相手		実用化	量産			製紙会社	王子ホールディングス株式会社	京都大学 2013年 2016年度	東雲研究センター 富岡工場(報道)	2013年 2015年	透明連続シート 化粧品原料	三菱化学株式会社 日光ケミカルズ株式会社		日本製紙株式会社	東京大学 2013年	岩国工場		包装材料	花王株式会社 凸版印刷株式会社	2016年度 計画の報道あり	大王製紙株式会社	愛媛大学 2016年度	三島工場(報道)		消臭、抗菌シート	2015年 大人用紙おむつ		北越製紙株式会社				食品用包装材	愛媛大学		三友製紙株式会社				フィルター			中越パルプ工業株式会社	九州大学 2015年	高岡工場	2015年	不織布							複合材料	出光ライオンコンポジット株式会社 株式会社三幸商会	2017年度 計画の報道あり	化学メーカー	第一工業製薬株式会社	東京大学 2014年	大湯事業所	2015年	インク増粘剤	三菱鉛筆株式会社	2015年 ボールペン	星光PMC株式会社	京都大学 2014年	電ヶ崎工場		自動車部品	三菱化学株式会社		旭化成せんい株式会社								電機メーカー	オンキヨー株式会社			2015年	不織布 振動板									2016年 スピーカー(予定)	☆
企業名	主な連携相手					試験生産・実証生産	用途開発			主な共同研究相手			実用化	量産																																																																																						
製紙会社	王子ホールディングス株式会社	京都大学 2013年 2016年度	東雲研究センター 富岡工場(報道)	2013年 2015年	透明連続シート 化粧品原料	三菱化学株式会社 日光ケミカルズ株式会社																																																																																														
	日本製紙株式会社	東京大学 2013年	岩国工場		包装材料	花王株式会社 凸版印刷株式会社	2016年度 計画の報道あり																																																																																													
	大王製紙株式会社	愛媛大学 2016年度	三島工場(報道)		消臭、抗菌シート	2015年 大人用紙おむつ																																																																																														
	北越製紙株式会社				食品用包装材	愛媛大学																																																																																														
	三友製紙株式会社				フィルター																																																																																															
	中越パルプ工業株式会社	九州大学 2015年	高岡工場	2015年	不織布																																																																																															
					複合材料	出光ライオンコンポジット株式会社 株式会社三幸商会	2017年度 計画の報道あり																																																																																													
化学メーカー	第一工業製薬株式会社	東京大学 2014年	大湯事業所	2015年	インク増粘剤	三菱鉛筆株式会社	2015年 ボールペン																																																																																													
	星光PMC株式会社	京都大学 2014年	電ヶ崎工場		自動車部品	三菱化学株式会社																																																																																														
旭化成せんい株式会社																																																																																																				
電機メーカー	オンキヨー株式会社			2015年	不織布 振動板																																																																																															
						2016年 スピーカー(予定)	☆																																																																																													
用途	<p>ガスバリア包装材料、ガラス代替光学フィルム、強化樹脂用フィラー、プリント基板等</p>																																																																																																			

セルロースナノファイバーについては、新たな産業基盤の構築を目指して、国立の研究機関、大学がそれぞれの方法で取り組み成果を上げており、本質的な技術のブレークスルー、例えば、TEMPO 触媒酸化法による化学処理によるパルプの製造技術、リグニンを一部残したリグノセルロースナノファイバーの開発利用など、課題を克服してきている。

しかしながら、現状では多くの場合、試作段階の域を超えておらず、将来が楽しみな段階といえる。

50年前、主としてエレクトロニクスの部品生産が、切削加工から樹脂をベースとした射出成型などの手段により大幅な生産性向上を達成すると同時に、ガラスファイバーや炭素繊維をコンパウンドした素材が登場した。この当時は、電気、電子の生産分野では、ガラ

スファイバー入りのコンポジットが、コネクタなどで多く使われた。

一方、自動車では、その外板は抗張力鋼板が使われて現在に至っている。自動車産業では、当然コストと外装や部品の重量が最大の課題で、いかに安全性を担保しながら、コストを下げるかが課題である。

従来、複合材料（コンポジット）では、航空機向けには、エポキシ樹脂に炭素繊維やケブラーをフィラーとして複合したもの定着していた。自動車では、電気自動車の登場でさらに軽くするニーズが生まれており、その外板を高張力鋼板から、ポリエチレンやポリプロピレンなどの熱可塑樹脂をマトリックスとしたナノセルロースファイバー・コンポジットを使うことができれば、大幅な重量削減が達成できる可能性がある。

セルロースナノファイバー（CNF）生産拠点

事業所	生産能力(t/Y)	開始予定
日本製紙 石巻工場	500	2017年4月
第一工業製薬 大潟事業所	非開示	
星光PMC 竜ヶ崎工場	24	稼働中
日本製紙 江津事業所	30	2017年9月
王子ホールディングス 王子製紙 富岡工場	40	2017年1月
大王製紙 三島工場	100	稼働中
日本製紙 岩国工場	30	稼働中
中越パルプ工業 川内工場	100	2017年4月

(ii) 市場規模

セルロースナノファイバーは現時点では研究開発段階で、サンプル供給がなされてきたが、2016年には年間数十～数百トンの生産能力を持つ、主に製紙会社のパイロットプラントが順次稼働を始めている。研究開発が進められているシングルCNFについては、本格的な量産開始は数年先となる見込みである。2020年には年間数千トンのレベルまで市場拡大する潜在需要があると予測されている。

ただし課題も多く、初期段階では食品添加用や増粘剤用途での採用がスタートしているが、これだけでは市場の広がりが期待できないため、市場規模の大きいフィルム用途の需要創出が鍵となると考えられている。

現時点で期待されている用途は、フレキシブル製品向けの透明基板、食品や化粧品・医

療などに応用可能なバリアフィルム包材、細胞培養基材、医療用フィルムシート、電池用のセパレータなどである。

CNFのような新しい素材が提案されたとき、必ず重要な問題とされるのが、価値に見合った価格を提案し、それが受け入れられるかという点である。これらの用途での採用増加により量産性を高め、コストダウンを図る必要がある。

CNFをフィラーとするコンポジット、コンパウンドを目指すためには、現段階では添加後の均一分散性、樹脂との密着性・相溶性などの技術的課題解決のために、さらなる研究開発が進められている。

なおCNFは、自動車部品や食品の鮮度を保つ包装材、液晶ディスプレイなど様々な用途に利用可能であると考えられており、経済産業省では、2030年に1兆円規模の市場に育てる目標を掲げ、産学連携の支援も始まっている。

(iii) 主な用途

セルロースナノファイバーの応用用途は広く、様々な用途が提案されている。現在検討が進められている主要な用途を分野別に以下に示す。

- エレクトロニクス：フレキシブル透明基板、電池用セパレータなど
- 自動車：構造材、自動車部品
- 包装：ガスバリアフィルム（食品、化粧品、医薬品など）
- 建材：高機能内装材など
- 医療・医薬：生体適合材料、止血剤、医療用フィルムなど
- その他：増粘剤、化粧品原料、食品添加物、各種補強剤など

(iv) 研究開発トピックス

セルロースナノファイバーについては現在研究開発段階にある。CNFの研究開発を進めている企業を中心に、研究開発の動向とともに整理する。研究開発は、テーマや実績が毎年・毎月出てくるものではない。昨年度の報告で引用された研究テーマの題名を実績としてここに列挙しておく。

①速書きでもカスれない“SKIP FREE”描線を実現 新開発ゲルインクボールペン「ユニボール シグノ UMN-307」

開発者：三菱鉛筆株式会社、第一工業製薬株式会社

概要：三菱鉛筆株式会社は、第一工業製薬株式会社との共同開発で、植物由来の次世代素材として各産業で用途開発が進んでいるセルロースナノファイバーを新規ゲルインクボールペン（製品名：ユニボール シグノ UMN-307）のインクに増粘剤として採用し、世界初の実用化に成功した。

②TEMPO 触媒酸化処理によるセルロースナノファイバーを実用化

開発者：日本製紙株式会社

概要：日本製紙株式会社は、TEMPO 触媒酸化法により化学処理したパルプを原料とするセルロースナノファイバーを用いて、触媒、消臭、抗菌など様々な性能を有する機能性シートの実用化に成功した。

③世界初の機能性セルロースナノファイバーの実用化商品の発売開始

開発者：日本製紙株式会社

概要：日本製紙株式会社は、2015年春に、TEMPO 触媒酸化法により化学処理したパルプを原料とするセルロースナノファイバーを用いた高い消臭機能を持つシートの実用化に成功した。

④世界初の容易に分散可能なウェットパウダー状セルロースナノファイバーのサンプル提供開始

開発者：王子ホールディングス株式会社

概要：王子ホールディングス株式会社では、セルロースナノファイバーの技術基盤の確立を目指し研究を進めており、今回、世界初となる容易に分散可能なウェットパウダー状 CNF の製造方法を開発し、サンプル供給を開始することになった。CNF は水に分散した状態で高い粘性を持つことから、増粘剤としての用途が期待されている。

⑤セルロースナノファイバーを使用した振動板の開発に成功

開発者：オンキヨー

概要：振動板の主原料である木材パルプを構成する繊維をナノレベル（1mm の百万分の一）まで細かくすることで生まれた最先端のバイオマス素材「ピュアセルロースナノファイバーを使用した振動板の開発に世界で初めて成功した。

(v) 利用事例

王子ホールディングスと三菱化学は共同で研究開発を行っている。また両者は NEDO プロジェクトに参加し、京都大学と共同研究開発を行っている。2社は CNF を利用した透明連続シートを開発し、2013年3月よりサンプル供給を開始している。透明性、温度変化に

よる寸法安定性、強度などに優れ、OLED（有機発光ダイオード）などのフレキシブル透明基板向けへの展開が期待される。

(vi) ナノリスク評価

セルロースナノファイバーの安全性については、セルロースの分子構造は同じものが、その繊維がナノの寸法になったものと理解すれば、ナノであってもセルロースである以上、毒性はないと考えられている。ただし、この理解は CNF に化学的な修飾がなされた場合、CNF が構成要素となっている複合材の切削加工で削りくずのナノ微粉が発生して、体内に取り込まれた場合には別途評価すべきものと考えられる。

昨年度報告を以下に引用する。

- PFI（Paper and Fiber Research Institute）（ノルウェー）：CNF 自身は毒性はない。
- UPM-KymmeneOyj（フィンランド）：労働安全研究所の評価結果では、細胞毒性、炎症性、遺伝毒性はない。
- メイン州立大学（米国）：自らのサンプルについては外部機関に評価を依頼し、無毒との結果を得ている。米国では FPL が主導していると推測される。
- FP Innovations

硫酸基を持った CNF についてはカナダの安全性評価をクリアし、食品、医薬品に利用できるまでの許可を得ている。現在、同様の申請を米国、EU にて実施中である。

国内で開発を行っている企業においても、ナノセルロース自体が健康被害を起こす可能性は低いと様々な食品、医薬品にセルロースが使用されており、セルロースそれ自身には毒性は無いと考えている。ナノセルロースが毒性を示すとすれば、ナノの形態、残存薬品、添加剤の影響が考えられる。

前処理法や乾燥方法、表面修飾法が異なる様々なタイプの CNF 材料の細胞毒性を ISO10993-5（Biological Evaluation of Medical Devices- Part5: Tests for In Vitro Cytotoxicity）で評価した結果、界面活性剤の一種である CTAB（Cetyl trimethyl ammonium bromide）を吸着させた CNF 以外の CNF には細胞毒性は認められなかった（イタリアのモテナ大学と共同で実施）。

（平成 26 年度本調査事業報告書より）

グラフェン

(i) 製品概要

サイズ	〔一次粒子〕	5~30nm
	〔二次粒子〕	該当なし
形状	フレーク状 	
物性	高比表面積グラフェンナノパウダー：1.6nm 比表面積：510m ² /g 色：黒色 固形成分含有量：98% Carbon 97%、Hydrogen 1%、Oxygen 2% 平均フレーク厚：1.6nm（3分子層未満） 平均粒径（側部）：~10µm 表面抵抗率：3.78×10 ⁻² Ohm/sq	
機能／特徴	グラフェンナノパウダーは、グラファイトの劈開（トップダウン法）により製造される。	
国内市場	まだ研究段階であるものが多く、今後本格的に市場が立ち上がっていくと考えられるが、2016年で20億円市場規模と見られる。	

各社グレード	<p>高比表面積グラフェンナノパウダー 1.6nm</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cat No.</th> <th>仕様</th> <th>容量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G-10S</td> <td rowspan="2">乾燥粉末</td> <td>0.5g</td> </tr> <tr> <td>G-10L</td> <td>1g</td> </tr> </tbody> </table>	Cat No.	仕様	容量	G-10S	乾燥粉末	0.5g	G-10L	1g						
	Cat No.	仕様	容量												
	G-10S	乾燥粉末	0.5g												
	G-10L		1g												
	<p>高比表面積グラフェンナノパウダー 8nm</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cat No.</th> <th>仕様</th> <th>容量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G-11S</td> <td rowspan="2">乾燥粉末</td> <td>5g</td> </tr> <tr> <td>G-11L</td> <td>25g</td> </tr> </tbody> </table>	Cat No.	仕様	容量	G-11S	乾燥粉末	5g	G-11L	25g						
Cat No.	仕様	容量													
G-11S	乾燥粉末	5g													
G-11L		25g													
<p>グラフェンナノパウダー 12nm</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cat No.</th> <th>仕様</th> <th>容量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G-12S</td> <td rowspan="2">乾燥粉末</td> <td>25g</td> </tr> <tr> <td>G-12L</td> <td>100g</td> </tr> </tbody> </table>	Cat No.	仕様	容量	G-12S	乾燥粉末	25g	G-12L	100g							
Cat No.	仕様	容量													
G-12S	乾燥粉末	25g													
G-12L		100g													
<p>グラフェンナノパウダー 60nm</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cat No.</th> <th>仕様</th> <th>容量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G-14S</td> <td rowspan="2">乾燥粉末</td> <td>25g</td> </tr> <tr> <td>G-14L</td> <td>100g</td> </tr> </tbody> </table> <p>http://em-japan.com/graphene.html</p>	Cat No.	仕様	容量	G-14S	乾燥粉末	25g	G-14L	100g							
Cat No.	仕様	容量													
G-14S	乾燥粉末	25g													
G-14L		100g													
<p>グラフェンパウダー (電池電極/導電性インク)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>製品型番</th> <th>官能基</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F254</td> <td rowspan="4">GNH-XXX</td> <td rowspan="4">カルボキシ基(-COOH)/ アミノ基(-NH₂)</td> </tr> <tr> <td>F255</td> </tr> <tr> <td>F256</td> </tr> <tr> <td>F257</td> </tr> <tr> <td>F294</td> <td rowspan="4">GNH-XXXCo</td> <td rowspan="4">コバルト(-Co)/アミノ基 (-NH₂)</td> </tr> <tr> <td>F295</td> </tr> <tr> <td>F296</td> </tr> <tr> <td>F297</td> </tr> </tbody> </table>	No.	製品型番	官能基	F254	GNH-XXX	カルボキシ基(-COOH)/ アミノ基(-NH ₂)	F255	F256	F257	F294	GNH-XXXCo	コバルト(-Co)/アミノ基 (-NH ₂)	F295	F296	F297
No.	製品型番	官能基													
F254	GNH-XXX	カルボキシ基(-COOH)/ アミノ基(-NH ₂)													
F255															
F256															
F257															
F294	GNH-XXXCo	コバルト(-Co)/アミノ基 (-NH ₂)													
F295															
F296															
F297															
	出典：グラフェンプラットフォーム														
製造企業	マイクロ波化学、グラフェンプラットフォーム、インキュベーション、アライアンス、住友精密工業、カネカ、日本ゼオン、アルバック、電気化学工業、日本ケミコン、ADEKA														
用途	グラフェン-高分子複合材料、電気・熱伝導性複合材料、グラフェン多機能材料、導電性コーティング、航空宇宙産業、防火剤、金属触媒の支持、太陽電池、低透過性材料、静電気放電 (ESD) フィルム、化学/バイオセンサ														

(ii) 市場規模

グラフェンの現時点の出荷金額は、20 億円と見積もられている。

グラフェンは未だ研究開発段階にあり、本格的な実用化段階に入るにはまだ時間が必要と考えられる。グラフェンは6員環炭素のメッシュであることから、その強度や導電性など利用を目的とした開発が進められている。その例としてグラフェンのナノシートを含むインクを用いてグラフェンを取り込んだ電子回路など開発されている。この用途の需要は現時点で1t程度と見積もられている。

グラフェンの最大の課題は、黒鉛を原料として、生産性良く安価に生産できるかに尽きる。どれほど素晴らしい可能性を秘めた材料であろうと、その利用に見合ったコストで生産できなければ、用途開発は進まない。量産技術では、グラフェンプラットフォーム(株)、東京工業大学、東京大学などから画期的な量産技術が提案され、開発されている。

グラフェンプラットフォーム社の価格表の一例

	製品型番	官能基	数量 (g)	価格 (税抜・円)
F034	GNH-XZ	無修飾	50	15,000
F035			100	20,000
F036			500	35,000
F037			1,000	50,000

グラフェンプラットフォーム(株)hp より

グラフェンの世界的な市場は、主に、Angstrom、XG-Science、Vorbeck の3社で占められ、各社の2015年1月時点での年間生産量は、それぞれ300t、80t、40tである。国内でもグラフェンプラットフォーム社が量産技術を開発し、特許を取得したことによりその供給量は大幅に増えると考えられる。

(iii) 主な用途

2013年時点での主な表とは以下の通りである（ここに掲げられている用途については、研究開発段階のものであり、価格も商業ベースでの取引ではないと考えられる。新しい機能、性能を持つ素材が提供されるとき、その用途でその素材が提供できる価値が対価に見合ったものでなければ、ビジネスは成り立たない）。

- コンポジット（樹脂・ゴム分野）：フィルム包材（ラップ・真空パック）、構造部材、ギア、タイヤ、ガスケットなど。
樹脂に0.1～0.25%添加することで、強度を30～40%向上させることができる。樹脂に添加することで強度や帯電防止機能のほかに、抗菌性や酸素バリア性があることから、フィルムや樹脂成型品に対しての機能性アップアイテムとして注目される。
- エレクトロニクス（電気電子分野）：透明電極（タッチパネル、太陽電池、LED）、電池負極材、RFID タグ、光電変換素子、超高速トランジスタ、テラヘルツ発振素子、パワー半導体
- 電池（エネルギー分野）：リチウムイオン電池負極材、空気酸化電池、燃料電池用 Pt 触媒代替、キャパシター、太陽電池、など
- コンポジット（樹脂・ゴム分野）：フィルム包材（ラップ、真空パック）、構造部材、ギア、タイヤ、ガスケットのほか、以下のような用途でも使用されている。
 - 塗料・潤滑油分野：エンジンオイル、塗料
 - 放熱素材：放熱シート、放熱グリース、ヒーター、放熱板
 - バイオ・生体：人工網膜、バイオセンサ、生体膜
 - その他：海水淡水化膜

(iv) 研究開発トピックス

平成27年度調査における研究開発事例項目を列挙しておく。

- ① グラフェン大量生産技術特許
- ② 電子レンジとイオン液体で高速、高効率なグラファイト剥離に成功
- ③ グラフェンナノリボンへのホウ素原子のドーピングに成功
- ④ 大容量の蓄電が可能な「リチウム空気電池」用電極材料の開発
- ⑤ 二層グラフェンでバレー流の生成／検出に成功

(v) 応用開発

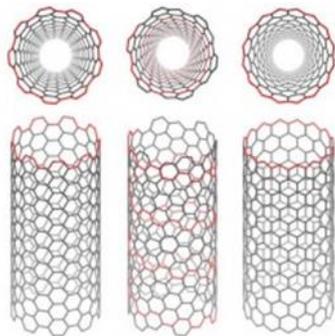
NEDO プロジェクトにおいて、技術研究組合 単層 CNT 融合新材料研究開発機構 (TASC) はその組合員である(株)カネカが中心となって、高品質多層グラフェンの開発に成功し、大型粒子加速器のビーム形状測定センサ材料として実装された。(株)カネカはこの材料を製品化し、2015年8月から大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構 (KEK) へ販売を開始した。これは多層グラフェンの初めての商品化例となった。

(vi) ナノリスク評価

国内でグラフェンを生産している小規模事業者は、黒鉛等の粉体状の炭素を長期的に扱ってきた経験を有する大手事業者と共同で製造しており、それらの黒鉛等の製造事業者の工場において、製造時のリスク管理を行っている。(平成26年度本調査事業報告書より)

単層カーボンナノチューブ (SWCNT)

(i) 製品概要

サイズ	[一次粒子]	直径 0.8~1.4nm 長さ 5~10 μ m
	[二次粒子]	該当なし
形状	棒筒状 アームチェア型 (左) 棒筒状 カイラル型 (中) 棒筒状 ジグザグ型 (右)	

物性	名城ナノカーボン SWCNT の物性				
	特性	具体例			
	形態／大きさ	アスペクト比が非常に大きなナノサイズの凝集体 ・SWNT(直径0.5～3nm、長さ～10μm)のバンドル構造 ・MWNT(直径5～100nm、長さ～20μm) 嵩密度は0.02～0.15g/cm ³ と非常に小さい			
	化学的	sp ² 混成軌道の炭素原子で構成され、化学的、熱的に極めて安定 粒子表面は疎水性 真密度は1.3～1.4g/cm ³ で通常の樹脂並み			
	電氣的	電流密度は1GA/cm ² で銅の100倍 電子移動度はシリコンの70倍 SWNTは金属と半導体の混合物、MWNTは金属導電性 電子放出特性に優れる			
	機械的	引張り強度は50～70GPaで銅の100倍 引張り弾性率は2000～5000GPa 柔軟で弾力性、可撓性、摺動性に富む			
	熱的	熱伝導は2000～3000W/mKで銅の10倍、ダイヤモンドの3倍			
光学的	屈折率は1.5～1.6 色調は黒っぽいがニュートラル				
機能／特徴	高強度、柔軟性、高熱伝導性、高電流密度、比表面積大、生体適合性				
国内市場	2016年には、国内1トン20億円市場あたりと推定している。日本ゼオンが連続製造可能なスーパーグロース法で量産技術を成功させており、樹脂、ゴムの熱伝導向けに展開を図っている。さらに東レもITO代替の透明導電膜向けに開発を進めている。				
各社グレード	名城ナノカーボン社のSWCNTの物性				
	品番	EC1.0	EC1.5	EC2.0	EC1.5-P
	形状	繊維状	繊維状	繊維状	繊維状
	製法	eDIPS法	eDIPS法	eDIPS法	eDIPS法
	炭素純度	>50%	>90%	>90%	>99%
	中心直径	1nm(±0.5)	1.5nm(±0.5)	2nm(±0.5)	1.5nm(±0.5)

製造企業	<p>〔国内〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(株)名城ナノカーボン ・(株)マイクロフェーズ ・本荘ケミカル(株) ・ゼオンナノテクノロジー(株) 2015年11月に量産プラントが始動 ・東レ <p>〔海外〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・NanoIntegria (米国) ・KH Chemical (韓国) ・Mamsolution (韓国)
用途	<ul style="list-style-type: none"> ・放熱板用材料 ・タイヤの補強剤 ・特殊ゴム用添加剤 ・ITO 代替電極

カーボンナノチューブの応用と拡がり

分野	用途	機能
エネルギー	リチウムイオン電池	電極材料
	キャパシタ	電極材料
	燃料電池	触媒体持体
エレクトロニクス	透明導電膜	導電チャンネル
	トランジスタ	FET チャンネル
	LSI 配線	配線材料
マテリアル	導電性塗料／樹脂	導電性フィラー
	導電性ペーパー／繊維	導電性フィラー
	強化樹脂／強化金属	高強度フィラー
	放熱部材	高熱伝導性フィラー
バイオ	細胞培養	細胞増殖
	バイオセンサ	高感度センサ材料
	ドラッグデリバリー	薬物キャリア
ナノテクノロジー	走査型プローブ顕微鏡	SPM 探針
	マニピュレーション	ピンセット

名城ナノカーボン社 ホームページ

(ii) 市場規模

SWCNT は、現時点ではまだ開発段階であり、市場規模は小さく非常に高価であるため、量産化のための技術開発が進められてきたが、2015年11月には、日本ゼオンが産総研で開発した「スーパーグロース法」を利用した量産工場が稼働した。今後、市場が拡大することが予想されている。

(iii) 主な用途

SWCNT はその非常に特徴的な性質により多くの用途が期待される。代表的なものを以下に示す。

- エレクトロニクス分野：透明導電膜、トランジスタ、LSI配線、薄膜半導体
- エネルギー分野：リチウムイオン電池、キャパシター、燃料電池
- マテリアル：導電性塗料／樹脂、導電性ペーパー／繊維、強化樹脂／強化金属、放熱部材
- バイオ：細胞培養、バイオセンサ、ドラッグデリバリー
- 構造材料：軽量部材
- 医療分野：再生医療

SWCNT は多層カーボンナノチューブ（MWCNT）に比べ、非常に均一性が高く、また構造により電氣的性質が大きく変わるため、エレクトロニクス分野での利用の期待が高い。

(iv) 研究開発トピックス

- インジウムを含まないフレキシブルなカーボンナノチューブ有機薄膜太陽電池を開発
- 衣類の様に柔らかく丈夫なトランジスタを開発
- カーボンナノチューブ集積化マイクロキャパシターを開発

(v) 利用事例

日本ゼオンでは、スーパーグロース法による SWCNT 「ZEONANO™SG101」を製造・販売している。同製品の代表性状は以下のとおりである。

ZEONANO™SG101 の代表性状

外観	黒色粉体
比表面積	800~1,000m ² /g
CNT 配向集合体の長さ	300~500μm
平均直径	3~5nm
Fe 不純物量	≤500ppm
炭素純度	≥99%

また同社は、同製品の個々の特性に応じた用途例を提案している。

ZEONANO™SG101 の特徴と用途例

特徴	利点	用途例
単層	単位重量当たりの強度：大	高強度ポリマー
比表面積大	電荷を多く蓄えることが可能	蓄電デバイス電極
長尺（数 100μm）・ 高アスペクト比	パーコレーション閾値：低	導電性ポリマー、帯電防止 ポリマー、導電性塗料
高純度	電解液などと反応しにくい	蓄電デバイス電極

（ゼオンテクノロジーウェブサイトより）

また、日本ゼオンでは従来よりゴム製品の開発・販売を行っており、既成事業と SECNT がコラボして、ゴムに SWCNT を練りこむことで、高温でも耐久性が向上し、疲労に強い用途を開発中である。

(vi) 安全対策

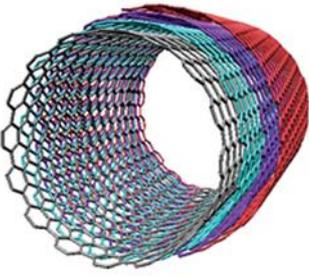
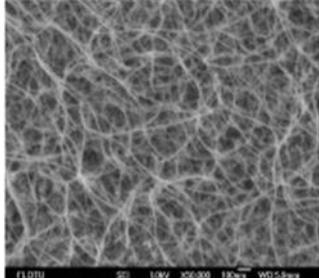
単層カーボンナノチューブを製造している事業者は、ばく露等の対策として、CNT を取扱う際には、クリーンルーム内で作業を行い、排気は HEPA フィルター、スクラバー経由で大気に排出している。また、CNT 製造装置は、クリーンルーム内に設置されており、作業者とは隔離されている。保管は、密閉性の高い容器での保管を行い、作業記録を徹底している。他の事業者においても、製造設備は完全密閉であり、後工程の製品の取り出

し、梱包時には、可能な限り粉塵を除去するように、局所排気設備等を使用している。また、作業者の装備についてもエアラインマスク等を装着する等して、可能な限りの防塵強化を行っている。出入口にはエアシャワー室を設置しているほか、集塵にはバグフィルター、HEPA フィルターを設置している。

日本ゼオンでは、TASC とともに、自主安全管理支援のために排出・ばく露評価技術の開発、自主安全管理支援のための簡易で迅速な有害性評価手法の開発、自主安全管理支援のための安全性情報の提供と技術普及活動を行っている。

多層カーボンナノチューブ (MWCNT)

(i) 製品概要

サイズ	[一次粒子]	直径 15~150nm 長さ 3~10 μ m																													
	[二次粒子]	該当なし																													
形状	棒筒状 ・単層 CNT が数層にも重なった構造	 																													
物性	<p>Characterization NC7000</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PROPERTY</th> <th>UNIT</th> <th>VALUE</th> <th>METHOD OF MEASUREMENT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Average Diameter</td> <td>nanometers</td> <td>9.5</td> <td>TEM</td> </tr> <tr> <td>Average Length</td> <td>microns</td> <td>1.5</td> <td>TEM</td> </tr> <tr> <td>Carbon Purity</td> <td>%</td> <td>90</td> <td>TGA</td> </tr> <tr> <td>Metal Oxide</td> <td>%</td> <td>10</td> <td>TGA</td> </tr> <tr> <td>Amorphous Carbon</td> <td>-</td> <td>*</td> <td>HRTEM</td> </tr> <tr> <td>Surface Area</td> <td>m²/g</td> <td>250-300</td> <td>BET</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Pyrolytically deposited carbon on the surface of the NC7000</p>			PROPERTY	UNIT	VALUE	METHOD OF MEASUREMENT	Average Diameter	nanometers	9.5	TEM	Average Length	microns	1.5	TEM	Carbon Purity	%	90	TGA	Metal Oxide	%	10	TGA	Amorphous Carbon	-	*	HRTEM	Surface Area	m ² /g	250-300	BET
PROPERTY	UNIT	VALUE	METHOD OF MEASUREMENT																												
Average Diameter	nanometers	9.5	TEM																												
Average Length	microns	1.5	TEM																												
Carbon Purity	%	90	TGA																												
Metal Oxide	%	10	TGA																												
Amorphous Carbon	-	*	HRTEM																												
Surface Area	m ² /g	250-300	BET																												
機能／特徴	<ul style="list-style-type: none"> 電気特性 (導電性・帯電防止)・熱伝導性・高強度・柔軟性・耐摩耗性・電波吸収性・発熱性・生体親和性 																														

国内市場	<p>国内市場は、各種の報道から昭和電工(株)が 300t の生産能力とあるが、本レポートでは、同社はカーボンナノファイバー (CNF) に分類しているために除外する。その他のメーカーとしては、保土谷化学の販売量は非公表で、宇部興産は 2016 年に製造中止を発表するなどの参入メーカーの明暗がはっきりしている。電池以外の用途では、燃料チューブなどに採用されており、30t ほど 10 億円ほどの市場規模と思われる。国外では、老舗の Hyperion (米)、や CnanoTecnology (生産：中国)、BayerMaterial (独) なども生産をしており、LIB の電極助剤、導電トレイで 1,200t 程の生産能力になる。(2016 年)</p>										
各社グレード	<table border="1" data-bbox="472 707 1497 920"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 707 780 763">製品名 (平均繊維径)</th> <th data-bbox="788 707 1066 763">特徴</th> <th data-bbox="1074 707 1497 763">用途</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 775 780 808">NT-7(65nm)</td> <td data-bbox="788 775 1066 920" rowspan="3">高結晶性 D/G 比 0.1 高純度 99%以上</td> <td data-bbox="1074 775 1497 920" rowspan="3">LIB 用電極材料、導電性樹脂、高強度、軽量材料、電磁波吸収体、面状発熱体</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 819 780 853">CT-12(110nm)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 864 780 920">CT-15(150nm)</td> </tr> </tbody> </table>			製品名 (平均繊維径)	特徴	用途	NT-7(65nm)	高結晶性 D/G 比 0.1 高純度 99%以上	LIB 用電極材料、導電性樹脂、高強度、軽量材料、電磁波吸収体、面状発熱体	CT-12(110nm)	CT-15(150nm)
製品名 (平均繊維径)	特徴	用途									
NT-7(65nm)	高結晶性 D/G 比 0.1 高純度 99%以上	LIB 用電極材料、導電性樹脂、高強度、軽量材料、電磁波吸収体、面状発熱体									
CT-12(110nm)											
CT-15(150nm)											
製造企業	<p>[国内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保土ヶ谷化学(株) ・昭和電工(株) WCNT/400t ・宇部興産 MWCNT/20t (2016 年生産中止) ・本荘ケミカル(株) ・GSI クレオス(株) <p>[海外]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Hyperion Catalysis International MWCNT/40t ・Cnano Technology MWCNT/500t (代理店：丸紅情報システムズ) ・Bayer Material Science SWCNT, MWCNT/260t 										
用途	<ul style="list-style-type: none"> ・LIB の電極助剤 ・導電トレイ ・導電ゴム 										

(ii) 市場規模

量的には 30t/年の供給で、売り上げは 30 億円程度と推定。

(iii) 主な用途

- エレクトロニクス分野
- エネルギー分野：リチウムイオン電池電極添加剤、キャパシター、燃料電池
- マテリアル：導電性塗料／樹脂、導電性ペーパー／繊維、強化樹脂／強化金属、放熱部材
- バイオ：細胞培養、バイオセンサ、ドラッグデリバリー
- ナノテクノロジー：走査型プローブ顕微鏡、マニピュレーション

(iv) 研究開発トピックス

- カーボンナノチューブ・ポリアミドのナノ複合膜による高性能、多機能性逆浸透(RO)膜の開発
- 宇宙エレベーターの材料カーボンナノチューブの耐久性を国際宇宙ステーションで実験へ

(v) 利用事例

新たな利用事例は未確認

(vi) ナノリスク評価

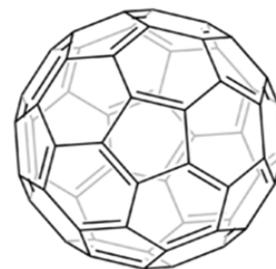
CNTを輸入している事業者が国内で加工する際には、閉鎖系で加工を行っているほか、局所排気装置等を使用して粉塵の除去を行っている。

また、労働者については、加工装置にCNTを投入する際、あるいは取り出す際に、平成21年3月公表の経済産業省、厚生労働省、環境省のナノ粒子取扱いガイドラインを参考として、労働者は保護具を着用し、局所排気装置で粉塵を除去し、労働者にばく露しないように管理するとともに、加工記録を管理している。

フラーレン（水酸化フラーレン誘導体を含む）

(i) 製品概要

サイズ	〔一次粒子〕	C60 : 0.71nm																					
	〔二次粒子〕	該当なし																					
形状	<p>球状：サッカーボール状の結晶構造で炭素数炭素数 60 のフラーレンが有名で、それ以外にも炭素数が 60 を超えるような高次フラーレンもある。</p>																						
物性	本庄ケミカル																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>品名</th> <th>仕様</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フラーレン煤</td> <td>黒色粉末。フラーレン類(7%以上)を含む煤。</td> </tr> <tr> <td>混合フラーレン</td> <td>黒色粉末。C60、C70及び少量の高次フラーレン類を含む。(C60 = 70 ~ 80 % , C70 = 20 ~ 30 %)</td> </tr> <tr> <td>C60フラーレン</td> <td>黒色粉末。純度99%以上。</td> </tr> <tr> <td>C70フラーレン</td> <td>黒色粉末。純度95%以上。</td> </tr> <tr> <td>水溶性化フラーレン</td> <td>水溶液。PEG、PVP等の修飾により水溶化したフラーレン。</td> </tr> <tr> <td>フルレノール</td> <td>褐色粉末。OH基を10~12含む。</td> </tr> <tr> <td>硫酸水素化フルレノール</td> <td>黒褐色粉末。OSO3基を10~12含む。</td> </tr> <tr> <td>単層ナノチューブ</td> <td>黒色粉末。as produced品。</td> </tr> <tr> <td>二層ナノチューブ</td> <td>黒色粉末。as produced品。</td> </tr> <tr> <td>多層ナノチューブ</td> <td>黒色粉末。粉碎品(フルイ75 μm以下)。</td> </tr> </tbody> </table>		品名	仕様	フラーレン煤	黒色粉末。フラーレン類(7%以上)を含む煤。	混合フラーレン	黒色粉末。C60、C70及び少量の高次フラーレン類を含む。(C60 = 70 ~ 80 % , C70 = 20 ~ 30 %)	C60フラーレン	黒色粉末。純度99%以上。	C70フラーレン	黒色粉末。純度95%以上。	水溶性化フラーレン	水溶液。PEG、PVP等の修飾により水溶化したフラーレン。	フルレノール	褐色粉末。OH基を10~12含む。	硫酸水素化フルレノール	黒褐色粉末。OSO3基を10~12含む。	単層ナノチューブ	黒色粉末。as produced品。	二層ナノチューブ	黒色粉末。as produced品。	多層ナノチューブ
品名	仕様																						
フラーレン煤	黒色粉末。フラーレン類(7%以上)を含む煤。																						
混合フラーレン	黒色粉末。C60、C70及び少量の高次フラーレン類を含む。(C60 = 70 ~ 80 % , C70 = 20 ~ 30 %)																						
C60フラーレン	黒色粉末。純度99%以上。																						
C70フラーレン	黒色粉末。純度95%以上。																						
水溶性化フラーレン	水溶液。PEG、PVP等の修飾により水溶化したフラーレン。																						
フルレノール	褐色粉末。OH基を10~12含む。																						
硫酸水素化フルレノール	黒褐色粉末。OSO3基を10~12含む。																						
単層ナノチューブ	黒色粉末。as produced品。																						
二層ナノチューブ	黒色粉末。as produced品。																						
多層ナノチューブ	黒色粉末。粉碎品(フルイ75 μm以下)。																						
機能／特徴	高い電気抵抗、有機溶媒に溶かすことが可能、熱的安定性、高酸化作用など。																						
国内市場	<p>フラーレンの主な用途は化粧品で三菱商事の子会社である C60 バイオリサーチが数種類のグレードを上市している。その他では、スポーツ用品でテニスラケット、ゴルフクラブなど、DLC コーティングなどがある。市場規模は、2016年での国内需要は 3t、10 億円市場の市場規模と推定する。</p>																						



各社グレード	フロンティアカーボン			
銘柄	分子構造	純度(HPLC面積%、代表値) 内容他	最低数量 (g)	
nanom purple フラーレンC60		ST	99	10
		TL	99.5	2
		SU	99.5/昇華精製品	2
		SUH	99.9/昇華精製品	1
		SC	99.9/昇華精製/単結晶品	1
nanom orange フラーレンC70		ST	97	1
		SU	98/昇華精製品	0.5
nanom mix 混合フラーレン		C60,C70,その他高次 フラーレンの混合物 ※微粒化品(ST-F)もあります		50
nanom spectra [60]PCBM (phenyl C61-butrylic acid methyl ester)		E100	99	1
		E100H	99.5	1
		E102	99.9	0.5
nanom spectra E400 bis[60]PCBM (bis-phenyl C61-butrylic acid methyl ester)		98/異性体トータル ※位置異性体の混合物		1
nanom spectra [70]PCBM (phenyl C71-butrylic acid methyl ester)		E110	99/異性体トータル ※位置異性体の混合物	0.5
		E112	99.5/異性体トータル ※位置異性体の混合物	0.5

製造企業	<p>[国内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フロンティアカーボン(株) (三菱商事系列) ・ビタミン C60 バイオリサーチ(株) (三菱商事系列) ・本荘ケミカル(株) ・FLOX(株) <p>[海外]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TDA Reserch (米) ・Material Technologies Research (米)
用途	<ul style="list-style-type: none"> ・CFRP (炭素繊維強化プラスチック) や潤滑剤への添加材 ・太陽電池の負極材 ・DLC コーティング ・化粧品

フラーレンは炭素原子が球状のネットワーク構造を成している化合物の総称。C60はフラーレンの代表例であり、60個の炭素原子が12個の五員環と20個の六員環を構成し、サッカーボール状の3次元中空分子となったもの。建築家のバックミンスター・フラーが建設したドームの構造に似ていたのでフラーレンと名付けられた。

ダイヤモンドや黒鉛と同様に炭素の同素体だが、C60やC70などを溶媒に溶かして分離

すれば、それぞれを単一化合物として取り出せる点が、他の炭素同素体と異なる。

フラーレン 予言と発見

- 1970年：大澤映二が C60 存在の可能性を理論的に予言。
- 1985年：クロトー（Harold Kroto）、スモーリー（Richard Smalley）、カール（Robert Carl）が星間物質同定を目的として黒鉛のレーザー蒸発クラスタ分子線実験を行い、その質量分析から C60 を発見。
- 1990年：クレッチマー、ハフマンが抵抗加熱法により、C60 の実験室レベルの大量生成および単離同定に成功。生成法はさらにアーク放電法として改良され、また高い抗酸化性が見出されるなど化学的性質の研究が世界各地で急速に進みはじめた。
- 1992年：米国 ATT ベル研究所が、K3C60 が臨界温度 15K の超伝導体であることを発見。その後、
- 1996年：クロトー、スモーリー、カールがフラーレンの発見によりノーベル化学賞を受賞。
- 2003年：フロンティアカーボン(株)によるフラーレンの工業生産開始。

フラーレンの想定用途

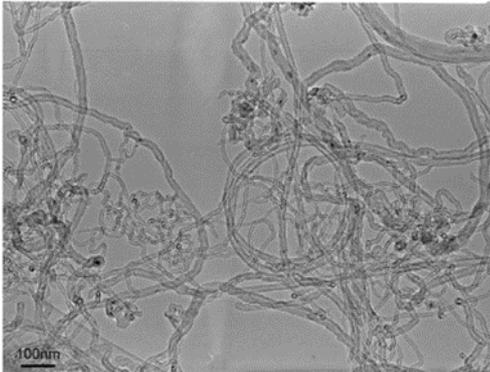
分野	機能・性質	用途例
バイオ医療	フリーラジカル捕捉剤 かご状分子	医療・診断薬・化粧品 バイオ・ガスセンサ・ガス分離
IT/情報	フリーラジカル捕捉剤	磁気記録媒体・磁性体・トナー・電気粘性流体
光学部品	光吸収	フォトリソグラフィ・非線形光学材料・電子写真・蛍光表示管
電子部品	超伝導性 熱伝導性・低電機伝導性	超伝導材料・誘電体・トランジスタ・ダイオード・電子放出素子
環境	ナノボア吸着体	ガス貯蔵・ガス吸着
エネルギー /輸送	電子受容体	2次電池・燃料電池・太陽電池
その他産業 分野		触媒・ダイヤモンドコーティング・潤滑剤・ポリマー添加剤・高性能フィルム・超硬材料

フラーレン商品化実績例

用途分野	対象製品	販売元
高機能炭素膜	高硬度炭素膜「タフ・カーボン」	(株)野村鍍金
潤滑油	エンジンオイル添加剤「オンダス」 カーエアコン添加剤「AC フラーレン」	住鋳潤滑剤(株) バーダルーエーアンドエル(株)
スポーツ関連 (1) 高強度・軽量化達成	バドミントン・テニスラケット ラケット用ストリングス「ナノキユービックシリーズ」 ゴルフクラブ「MAJESTY」	ヨネックス(株) ゴーセン(株) マルマン(株)
スポーツ関連 (2) 潤滑性・粘弾性向上	スキー・スノーボード用ワックス (潤滑性)「ナノムワックス」	(株)MAXWING
化粧品	フラーレン：化粧品向け抗酸化剤	ビタミン C60 バイオリサーチ(株)

カーボンナノファイバー

(i) 製品概要

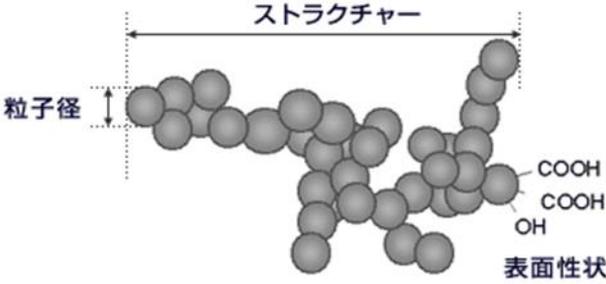
サイズ	[一次粒子]	径：15nm 長 3um、径 80nm 長 10um、径 150nm 長 10um																																																		
	[二次粒子]	該当なし																																																		
形状	<p>繊維状：カーボンナノファイバー（Carbon Nano Fiber）は多層カーボンナノチューブの一種であり、気相流動法（the Floating catalyst method）で製造される。</p> <p>高い流動性の粉末（free-flowing powder、通常 99mass%は繊維状）として得られる。</p>																																																			
																																																				
物性	シグマアルドリッチ製 CNF グレード																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property</th> <th colspan="3">Product</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aldrich Product Number</td> <td>719811</td> <td>719803</td> <td>719781</td> </tr> <tr> <td>Pyrograf Product Number</td> <td>PR-25-Xt-PS</td> <td>PR-25-Xt-LHT</td> <td>PR-25-Xt-HHT</td> </tr> <tr> <td>Average Bulk Density of Product (lb/ft³)</td> <td>1.2 - 3.0</td> <td>1.2 - 3.0</td> <td>1.2 - 3.0</td> </tr> <tr> <td>Nanofiber Density (including hollow core) (g/cm³) ※</td> <td>1.4 - 1.6</td> <td>1.4 - 1.6</td> <td>1.4 - 1.6</td> </tr> <tr> <td>Nanofiber Wall Density (g/cm³)</td> <td>2.0 - 2.1</td> <td>2.0 - 2.1</td> <td>2.0 - 2.1</td> </tr> <tr> <td>Average Catalyst (Iron) Content (ppm)</td> <td>< 14,000</td> <td>< 14,000</td> <td>< 100</td> </tr> <tr> <td>Average Outer Diameter (nm)</td> <td>125 - 150</td> <td>125 - 150</td> <td>125 - 150</td> </tr> <tr> <td>Average Inner Diameter (nm)</td> <td>50 - 70</td> <td>50 - 70</td> <td>50 - 70</td> </tr> <tr> <td>Average Specific Surface Area (m²/g)</td> <td>65 - 75</td> <td>35 - 45</td> <td>20 - 30</td> </tr> <tr> <td>Total pore volume (cm³/g)</td> <td>0.14</td> <td>0.124</td> <td>0.075</td> </tr> <tr> <td>Average Pore Diameter (angstroms Å)</td> <td>82.06</td> <td>126.06</td> <td>123.99</td> </tr> </tbody> </table>				Property	Product			Aldrich Product Number	719811	719803	719781	Pyrograf Product Number	PR-25-Xt-PS	PR-25-Xt-LHT	PR-25-Xt-HHT	Average Bulk Density of Product (lb/ft ³)	1.2 - 3.0	1.2 - 3.0	1.2 - 3.0	Nanofiber Density (including hollow core) (g/cm ³) ※	1.4 - 1.6	1.4 - 1.6	1.4 - 1.6	Nanofiber Wall Density (g/cm ³)	2.0 - 2.1	2.0 - 2.1	2.0 - 2.1	Average Catalyst (Iron) Content (ppm)	< 14,000	< 14,000	< 100	Average Outer Diameter (nm)	125 - 150	125 - 150	125 - 150	Average Inner Diameter (nm)	50 - 70	50 - 70	50 - 70	Average Specific Surface Area (m ² /g)	65 - 75	35 - 45	20 - 30	Total pore volume (cm ³ /g)	0.14	0.124	0.075	Average Pore Diameter (angstroms Å)	82.06	126.06	123.99
Property	Product																																																			
Aldrich Product Number	719811	719803	719781																																																	
Pyrograf Product Number	PR-25-Xt-PS	PR-25-Xt-LHT	PR-25-Xt-HHT																																																	
Average Bulk Density of Product (lb/ft ³)	1.2 - 3.0	1.2 - 3.0	1.2 - 3.0																																																	
Nanofiber Density (including hollow core) (g/cm ³) ※	1.4 - 1.6	1.4 - 1.6	1.4 - 1.6																																																	
Nanofiber Wall Density (g/cm ³)	2.0 - 2.1	2.0 - 2.1	2.0 - 2.1																																																	
Average Catalyst (Iron) Content (ppm)	< 14,000	< 14,000	< 100																																																	
Average Outer Diameter (nm)	125 - 150	125 - 150	125 - 150																																																	
Average Inner Diameter (nm)	50 - 70	50 - 70	50 - 70																																																	
Average Specific Surface Area (m ² /g)	65 - 75	35 - 45	20 - 30																																																	
Total pore volume (cm ³ /g)	0.14	0.124	0.075																																																	
Average Pore Diameter (angstroms Å)	82.06	126.06	123.99																																																	

機能／特徴	高い電気抵抗、有機溶媒に溶かすことが可能、熱的安定性、高酸化作用など。特に LIB 用の導電補助剤は活物質同士をつなぐ役割を持ち、電池の劣化を抑制するなどの特長があり、粒子状の導電補助剤に比べ少量の添加で LIB の高容量化、長寿命化を可能している。																				
国内市場	昭和電工の VGCF®が LIB の正極材、負極材用の導電補助剤として使用されており価格は、VGCF が「5 万円/kg 以下」、さらに導電性が高い VGNF®が「10 万円/kg 以下」と見られる (KTR 推定)。生産能力は、同社は、2017 年末までに段階的に年産*300t に引き上げるとの報道があり、今後も大きく伸びると見られる (*CNT とカウントせず CNF とカウントした)。																				
各社グレード	昭和電工／繊維径 150nm のカーボンナノファイバー「VGCF (Vapor Grown Carbon Fiver)」 <table border="1" data-bbox="491 869 1305 1258"> <thead> <tr> <th></th> <th>VGCF®-X</th> <th>VGCF®</th> <th>VGCF®-S</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直径(nm)</td> <td>15</td> <td>150</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>長さ(μm)</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>用途</td> <td>樹脂複合材</td> <td>リチウムイオン電池 正負極用添加剤</td> <td>ゴム・樹脂複合材</td> </tr> <tr> <td>特長</td> <td>少量の添加で安定した導電性を発現</td> <td>電池のサイクル特性(耐久性)向上</td> <td>易分散性。複合材の耐久性向上、高熱伝導率の付与</td> </tr> </tbody> </table>		VGCF®-X	VGCF®	VGCF®-S	直径(nm)	15	150	80	長さ(μm)	3	10	10	用途	樹脂複合材	リチウムイオン電池 正負極用添加剤	ゴム・樹脂複合材	特長	少量の添加で安定した導電性を発現	電池のサイクル特性(耐久性)向上	易分散性。複合材の耐久性向上、高熱伝導率の付与
	VGCF®-X	VGCF®	VGCF®-S																		
直径(nm)	15	150	80																		
長さ(μm)	3	10	10																		
用途	樹脂複合材	リチウムイオン電池 正負極用添加剤	ゴム・樹脂複合材																		
特長	少量の添加で安定した導電性を発現	電池のサイクル特性(耐久性)向上	易分散性。複合材の耐久性向上、高熱伝導率の付与																		
製造企業	昭和電工、シグマアドリッチ																				
用途	リチウムイオン電池の添加材																				

カーボンナノファイバーは、ナノマテリアルが取り上げる以前から、気相成長カーボン、カーボンウイスキーとして取り上げられた材料である。その特性、内容は上記の表に記載されている。

カーボンブラック

(i) 製品概要

サイズ	〔一次粒子〕	ドメイン (粒子) 1~100nm アグリゲート (一次凝集体) 50nm~1μm																																										
	〔二次粒子〕	アグロメレート (二次凝集体) 5μm~100μm																																										
形状	<p>球状</p>  <p>© Mitsubishi Chemical Corporation.</p>																																											
物性	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">銘柄名</th> <th rowspan="3">粒子径</th> <th rowspan="3">窒素吸着 比表面積</th> <th rowspan="3">着色力</th> <th colspan="2">DBP吸収量</th> <th rowspan="3">揮発分</th> </tr> <tr> <th>粉状</th> <th>粒状</th> </tr> <tr> <th colspan="2">cm³/100g</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中級カラー (MCF)</td> <td>#1000</td> <td>18</td> <td>180</td> <td>143</td> <td>56</td> <td>49</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>#970</td> <td>16</td> <td>260</td> <td>145</td> <td>79</td> <td>-</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>良流動性 (LFF)</td> <td>MA8</td> <td>24</td> <td>120</td> <td>139</td> <td>57</td> <td>51</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>(三菱化学CB 中級塗料向けグレード)</p>								銘柄名	粒子径	窒素吸着 比表面積	着色力	DBP吸収量		揮発分	粉状	粒状	cm ³ /100g		%	中級カラー (MCF)	#1000	18	180	143	56	49	3		#970	16	260	145	79	-	3	良流動性 (LFF)	MA8	24	120	139	57	51	3
	銘柄名	粒子径	窒素吸着 比表面積	着色力	DBP吸収量		揮発分																																					
					粉状	粒状																																						
					cm ³ /100g			%																																				
中級カラー (MCF)	#1000	18	180	143	56	49	3																																					
	#970	16	260	145	79	-	3																																					
良流動性 (LFF)	MA8	24	120	139	57	51	3																																					
機能/特徴	<p>粒子径 (粒の大きさ)、ストラクチャー (粒子のつながり)、表面性状 (官能基) をさまざまに変えることにより特性が大きく変わり、これらは製造法によりある程度コントロールできる。黒度や塗料との親和性を変えたり、導電性を持たせることも可能である。</p>																																											
国内市場	<p>2016年の国内需要は輸入品も含めて79万2,718t、そのうちゴム向けが71万8,683tと、90%以上がゴム混練向けになる。(KTR調べ)</p>																																											

各社グレード		シート 9H (SAF- HS)	シート 9 (SAF)	シート 7HM (N234)	シート 6 (ISAF)	シート 600 (ISAF- LS)	シート 5H (HSAF- HS)
算術平均粒子径	nm	18	19	19	22	23	22
窒素吸着比表面積	m ² /g	142	142	126	119	106	99
よう素吸着量	mg/g	139	139	120	121	111	104
DBP吸収量(A法)	cm ³ /100g	130	115	125	114	75	129
比着色力	%	129	129	124	115	117	106
加熱減量(袋詰時)	%	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
灰分	%	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ふるい残分(150μm残)	%	0.002	0.002	0.002	0.001	0.002	0.001
かさ密度	kg/m ³	310	370	330	330	450	320
低グリッド商品のふるい残分 (150μm残)	%	-	-	-	-	-	-

		シート KH (N339)	シート 3H (HAF- HS)	シート NH (N351)	シート 3 (HAF)	シート N (LI-HAF)	シート 300 (HAF- LS)
算術平均粒子径	nm	24	27	29	28	29	28
窒素吸着比表面積	m ² /g	93	82	74	79	74	84
よう素吸着量	mg/g	90	84	70	80	70	86
DBP吸収量(A法)	cm ³ /100g	119	126	127	101	101	75
比着色力	%	111	98	95	100	102	110
加熱減量(袋詰時)	%	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
灰分	%	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2
ふるい残分(150μm残)	%	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.003
かさ密度	kg/m ³	360	340	360	380	390	460
低グリッド商品のふるい残分 (150μm残)	%	-	-	-	0.00005	-	-

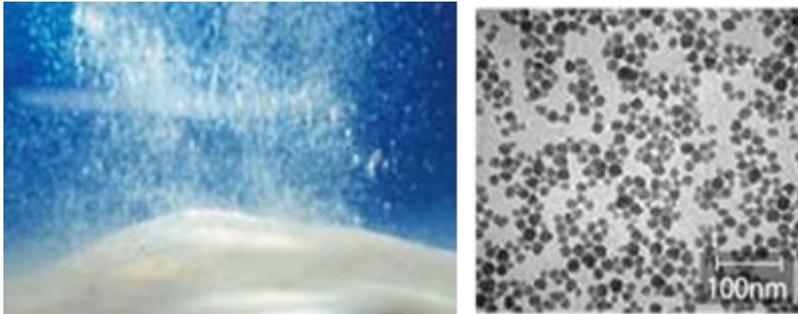
製造企業	
	旭カーボン（工場：新潟県新潟市）
	キャボットジャパン（千葉県市原市、山口県下関市）
	エスエーカーボン（福岡県北九州市）
	新日化カーボン（愛知県田原市）2014年秋より中国での生産
	東海カーボン（愛知県知多郡武豊町、宮城県石巻市、福岡県北九州市若松区）
	三菱化学（福岡県北九州市八幡西区黒崎、三重県四日市市）
	デンカ（福岡県大牟田市）アセチレンブラック
	ライオン（三重県四日市市）導電性ケッチェンブラック

用途	<ol style="list-style-type: none">1) インキ・塗料用着色剤 新聞用インキ、印刷インキ、墨汁、塗料などの着色剤、II用インクやトナー用の黒色顔料。2) 樹脂着色・フィルム用着色剤 着色力が高く、熱にも安定性があり、加熱成型される樹脂、フィルム向けの顔料として使用される。自動車バンパー、電線被覆、鋼管ライニングなどの樹脂に採用されている。3) 導電性部材 プラスチック、エラストマー、塗料、接着剤、フィルム、ペースト等に配合され、自動車の燃料キャップや燃料導入パイプには、静電対策としてカーボンブラックの導電剤が使用されている。4) 電子機器関連部材 表面固有抵抗値が安定しており、ディスプレイ部材、磁気記録部材、OAロール等の電子機器関連周辺材に用いられている。
----	--

カーボンブラックは、ナノマテリアルが周知される以前から使われてきた素材である。内容は上記の表を参照のこと。

ナノシリカ

(i) 製品概要

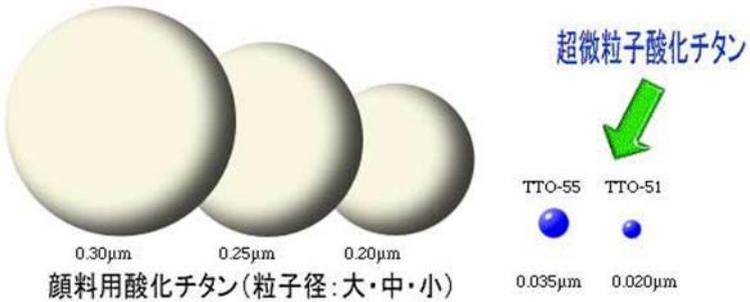
サイズ	ヒュームドシリカ	5~50nm 形状：球状																																																																
	コロイダルシリカ	15~75nm 形状：真球型、まゆ型、会合型																																																																
形状	 <p style="text-align: center;">ヒュームドシリカ コロイダルシリカ</p>																																																																	
物性	<p>親水性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製品</th> <th>比表面積 [m²/g]</th> <th>乾燥減量 [%]</th> <th>pH value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEROSIL® 90</td> <td>90 ± 15</td> <td>≤ 1.0</td> <td>3.7-4.7</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 130</td> <td>130 ± 25</td> <td>≤ 1.5</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 150</td> <td>150 ± 15</td> <td>≤ 1.5</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 200</td> <td>200 ± 25</td> <td>≤ 1.5</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 255</td> <td>255 ± 25</td> <td>≤ 1.5</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 300</td> <td>300 ± 30</td> <td>≤ 1.5</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® 380</td> <td>380 ± 30</td> <td>≤ 2.0</td> <td>3.7-4.5</td> </tr> </tbody> </table>			製品	比表面積 [m ² /g]	乾燥減量 [%]	pH value	AEROSIL® 90	90 ± 15	≤ 1.0	3.7-4.7	AEROSIL® 130	130 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5	AEROSIL® 150	150 ± 15	≤ 1.5	3.7-4.5	AEROSIL® 200	200 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5	AEROSIL® 255	255 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5	AEROSIL® 300	300 ± 30	≤ 1.5	3.7-4.5	AEROSIL® 380	380 ± 30	≤ 2.0	3.7-4.5																															
	製品	比表面積 [m ² /g]	乾燥減量 [%]	pH value																																																														
AEROSIL® 90	90 ± 15	≤ 1.0	3.7-4.7																																																															
AEROSIL® 130	130 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5																																																															
AEROSIL® 150	150 ± 15	≤ 1.5	3.7-4.5																																																															
AEROSIL® 200	200 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5																																																															
AEROSIL® 255	255 ± 25	≤ 1.5	3.7-4.5																																																															
AEROSIL® 300	300 ± 30	≤ 1.5	3.7-4.5																																																															
AEROSIL® 380	380 ± 30	≤ 2.0	3.7-4.5																																																															
<p>疎水性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製品</th> <th>比表面積 [m²/g]</th> <th>乾燥減量 [%]</th> <th>pH value</th> <th>炭素含有量 [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEROSIL® R 972</td> <td>110 ± 20</td> <td>≤ 0.5</td> <td>3.6-5.5*</td> <td>0.6-1.2*</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® R 974</td> <td>170 ± 20</td> <td>≤ 0.5</td> <td>3.7-4.7</td> <td>0.7-1.3</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® R 104</td> <td>150 ± 25</td> <td>≤ 1.5</td> <td>> 4.0</td> <td>1.0-2.0</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® R 106</td> <td>250 ± 30</td> <td>≤ 0.5</td> <td>> 3.7</td> <td>1.5-3.0</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® R 202</td> <td>100 ± 20</td> <td>≤ 0.5</td> <td>4.0-6.0</td> <td>3.5-5.0</td> </tr> <tr> <td>AEROSIL® R 208</td> <td>110 ± 10</td> <td>≤ 0.5</td> <td>4.5-6.5</td> <td>4.5-6.5</td> </tr> </tbody> </table>			製品	比表面積 [m ² /g]	乾燥減量 [%]	pH value	炭素含有量 [%]	AEROSIL® R 972	110 ± 20	≤ 0.5	3.6-5.5*	0.6-1.2*	AEROSIL® R 974	170 ± 20	≤ 0.5	3.7-4.7	0.7-1.3	AEROSIL® R 104	150 ± 25	≤ 1.5	> 4.0	1.0-2.0	AEROSIL® R 106	250 ± 30	≤ 0.5	> 3.7	1.5-3.0	AEROSIL® R 202	100 ± 20	≤ 0.5	4.0-6.0	3.5-5.0	AEROSIL® R 208	110 ± 10	≤ 0.5	4.5-6.5	4.5-6.5																													
製品	比表面積 [m ² /g]	乾燥減量 [%]	pH value	炭素含有量 [%]																																																														
AEROSIL® R 972	110 ± 20	≤ 0.5	3.6-5.5*	0.6-1.2*																																																														
AEROSIL® R 974	170 ± 20	≤ 0.5	3.7-4.7	0.7-1.3																																																														
AEROSIL® R 104	150 ± 25	≤ 1.5	> 4.0	1.0-2.0																																																														
AEROSIL® R 106	250 ± 30	≤ 0.5	> 3.7	1.5-3.0																																																														
AEROSIL® R 202	100 ± 20	≤ 0.5	4.0-6.0	3.5-5.0																																																														
AEROSIL® R 208	110 ± 10	≤ 0.5	4.5-6.5	4.5-6.5																																																														
<p>日本アエロジル：ヒュームドシリカ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目 Items</th> <th>単位 Unit</th> <th>PL-1</th> <th>PL-3</th> <th>PL-7</th> <th>PL-10H</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">一般物性 General properties</td> <td>外観 Appearance</td> <td>—</td> <td>透明性乳白色 slightly opal</td> <td>透明性乳白色 slightly opal</td> <td>乳白色 milky</td> <td>乳白色 milky</td> </tr> <tr> <td>比重 (20/4℃) Specific gravity</td> <td>—</td> <td>1.07</td> <td>1.12</td> <td>1.14</td> <td>1.14</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>—</td> <td>7.3</td> <td>7.3</td> <td>7.3</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>シリカ濃度 Silica content</td> <td>%</td> <td>12</td> <td>20</td> <td>23</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">粒子径 Particle size</td> <td>一次粒子径 Primary size (D1)</td> <td>nm</td> <td>15</td> <td>35</td> <td>75</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>二次粒子径 Secondary size (D2)</td> <td>nm</td> <td>40</td> <td>70</td> <td>125</td> <td>220</td> </tr> <tr> <td>会合度 Aggregate ratio</td> <td>—</td> <td>2.7</td> <td>2.0</td> <td>1.7</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">純度 Impurities</td> <td>アルカリ金属 Alkali metals</td> <td>ppb</td> <td colspan="4">300以下 below 300</td> </tr> <tr> <td>重金属 Heavy metals</td> <td>ppb</td> <td colspan="4">100以下 below 100</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">扶桑化学工業：コロイダルシリカ</p>			項目 Items		単位 Unit	PL-1	PL-3	PL-7	PL-10H	一般物性 General properties	外観 Appearance	—	透明性乳白色 slightly opal	透明性乳白色 slightly opal	乳白色 milky	乳白色 milky	比重 (20/4℃) Specific gravity	—	1.07	1.12	1.14	1.14	pH	—	7.3	7.3	7.3	7.3	シリカ濃度 Silica content	%	12	20	23	23	粒子径 Particle size	一次粒子径 Primary size (D1)	nm	15	35	75	90	二次粒子径 Secondary size (D2)	nm	40	70	125	220	会合度 Aggregate ratio	—	2.7	2.0	1.7	2.4	純度 Impurities	アルカリ金属 Alkali metals	ppb	300以下 below 300				重金属 Heavy metals	ppb	100以下 below 100			
項目 Items		単位 Unit	PL-1	PL-3	PL-7	PL-10H																																																												
一般物性 General properties	外観 Appearance	—	透明性乳白色 slightly opal	透明性乳白色 slightly opal	乳白色 milky	乳白色 milky																																																												
	比重 (20/4℃) Specific gravity	—	1.07	1.12	1.14	1.14																																																												
	pH	—	7.3	7.3	7.3	7.3																																																												
	シリカ濃度 Silica content	%	12	20	23	23																																																												
粒子径 Particle size	一次粒子径 Primary size (D1)	nm	15	35	75	90																																																												
	二次粒子径 Secondary size (D2)	nm	40	70	125	220																																																												
	会合度 Aggregate ratio	—	2.7	2.0	1.7	2.4																																																												
純度 Impurities	アルカリ金属 Alkali metals	ppb	300以下 below 300																																																															
	重金属 Heavy metals	ppb	100以下 below 100																																																															

機能／特徴	<p>ヒュームドシリカ</p> <p>四塩化珪素の燃焼加水分解によって製造され、一般的に乾式シリカ、高分散シリカと呼ばれる。燃焼法によって得られた二酸化珪素は、空气中で真球状の粒子（10～30nm）を形成し、複数の粒子が数珠状に凝集・癒着し、嵩凝集体（粒径 100～400nm）を形成する。この凝集体が粒子としての最小単位となり、様々な機能を発現する。塗料や接着剤などのチクソ性の改善・粘土調整・粉状製品の流動性向上や固結防止、ゴム製品の強化など様々な用途に使用されている。</p> <p>高純度コロイダルシリカ</p> <p>シリコンウェハーのファイナルポリッシングスラリーの主原料として使用されており、この技術はナノレベルの精度が要求されるCMP（化学的機械平坦化）分野でメモリやCPUなどの中枢部品の多層化・高集積化に貢献している。</p>																																																																																																		
国内市場	<p>フュームドシリカ 27,000t、220 億円（2016 年）</p> <p>高純度コロイダルシリカ 2,000t、40 億円（2016 年）</p> <p>の市場規模と推定。</p>																																																																																																		
各社グレード	<div data-bbox="430 1131 1332 1478"> <p style="text-align: center;">特 性</p> <p>お客様のご要望に合わせて粒子径、溶媒種などを調整した製品を提供いたします。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>単位</th> <th>PL-1-IPA</th> <th>PL-1-TOL</th> <th>PL-2L-PGME</th> <th>PL-2L-MEK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">粒子径(比表面積換算)</td> <td>nm</td> <td>10～15</td> <td>10～15</td> <td>15～20</td> <td>15～20</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">組成</td> <td>シリカ濃度</td> <td>%</td> <td>12.5</td> <td>40.0</td> <td>25.0</td> <td>20.0</td> </tr> <tr> <td>分散媒</td> <td>—</td> <td>イソプロパノール</td> <td>トルエン</td> <td>プロピレングリコールモノメチルエーテル</td> <td>メチルエチルケトン</td> </tr> <tr> <td>水分</td> <td>%</td> <td>1以下</td> <td>0.2以下</td> <td>1以下</td> <td>1以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">一般物性</td> <td>外観</td> <td>—</td> <td>透明性液体</td> <td>透明性液体</td> <td>透明性液体</td> <td>透明性液体</td> </tr> <tr> <td>比重(20/4C)</td> <td>—</td> <td>0.86</td> <td>1.16</td> <td>1.08</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>純度</td> <td>金属</td> <td>ppm</td> <td>1以下</td> <td>1以下</td> <td>1以下</td> <td>1以下</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p style="text-align: center;">扶桑化学工業：コロイダルシリカ</p> <p style="text-align: center;">GLANZOX E-Seriesの代表的物性 Typical Physical Properties of GLANZOX E-Series</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目 Item</th> <th>製品名 Type</th> <th>E301</th> <th>E303</th> <th>E304</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主成分 Main component</td> <td>SiO₂コロイダル (colloidal)</td> <td>高純度 Pure SiO₂ コロイダル (colloidal)</td> <td>高純度 Pure SiO₂ コロイダル (colloidal)</td> <td>高純度 Pure SiO₂ コロイダル (colloidal)</td> </tr> <tr> <td>SiO₂量 Content of SiO₂ (%)</td> <td></td> <td>35</td> <td>35</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>PH</td> <td></td> <td>11.5</td> <td>10.6</td> <td>11.6</td> </tr> <tr> <td>比重 Specific gravity</td> <td></td> <td>1.24</td> <td>1.24</td> <td>1.28</td> </tr> <tr> <td>平均粒子径 Average particle size (nm)</td> <td></td> <td>55</td> <td>55</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>ウェハーの種類 Kind of wafer</td> <td>ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide</td> <td>ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide</td> <td>ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide</td> <td>ヘアシリコン bare silicon</td> </tr> <tr> <td>標準入数 Standard Net weight</td> <td></td> <td>18kg</td> <td>20kg</td> <td>18kg、20kg</td> </tr> <tr> <td>ドラム Drum</td> <td></td> <td>240kg</td> <td>240kg</td> <td>240kg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">フジミインコーポレーテッド：コロイダルシリカ</p>	項目		単位	PL-1-IPA	PL-1-TOL	PL-2L-PGME	PL-2L-MEK	粒子径(比表面積換算)		nm	10～15	10～15	15～20	15～20	組成	シリカ濃度	%	12.5	40.0	25.0	20.0	分散媒	—	イソプロパノール	トルエン	プロピレングリコールモノメチルエーテル	メチルエチルケトン	水分	%	1以下	0.2以下	1以下	1以下	一般物性	外観	—	透明性液体	透明性液体	透明性液体	透明性液体	比重(20/4C)	—	0.86	1.16	1.08	0.92	純度	金属	ppm	1以下	1以下	1以下	1以下	項目 Item	製品名 Type	E301	E303	E304	主成分 Main component	SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)	SiO ₂ 量 Content of SiO ₂ (%)		35	35	40	PH		11.5	10.6	11.6	比重 Specific gravity		1.24	1.24	1.28	平均粒子径 Average particle size (nm)		55	55	35	ウェハーの種類 Kind of wafer	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン bare silicon	標準入数 Standard Net weight		18kg	20kg	18kg、20kg	ドラム Drum		240kg	240kg	240kg
項目		単位	PL-1-IPA	PL-1-TOL	PL-2L-PGME	PL-2L-MEK																																																																																													
粒子径(比表面積換算)		nm	10～15	10～15	15～20	15～20																																																																																													
組成	シリカ濃度	%	12.5	40.0	25.0	20.0																																																																																													
	分散媒	—	イソプロパノール	トルエン	プロピレングリコールモノメチルエーテル	メチルエチルケトン																																																																																													
	水分	%	1以下	0.2以下	1以下	1以下																																																																																													
一般物性	外観	—	透明性液体	透明性液体	透明性液体	透明性液体																																																																																													
	比重(20/4C)	—	0.86	1.16	1.08	0.92																																																																																													
純度	金属	ppm	1以下	1以下	1以下	1以下																																																																																													
項目 Item	製品名 Type	E301	E303	E304																																																																																															
主成分 Main component	SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)	高純度 Pure SiO ₂ コロイダル (colloidal)																																																																																															
SiO ₂ 量 Content of SiO ₂ (%)		35	35	40																																																																																															
PH		11.5	10.6	11.6																																																																																															
比重 Specific gravity		1.24	1.24	1.28																																																																																															
平均粒子径 Average particle size (nm)		55	55	35																																																																																															
ウェハーの種類 Kind of wafer	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン&酸化膜 bare silicon & oxide	ヘアシリコン bare silicon																																																																																															
標準入数 Standard Net weight		18kg	20kg	18kg、20kg																																																																																															
ドラム Drum		240kg	240kg	240kg																																																																																															

製造企業	フュームドシリカ：トクヤマ、キャボット、Evonik industries、 Wacer chemic コロイダルシリカ：扶桑化学工業、フジミインコーポレーテッド
用途	フュームドシリカ：塗料や接着剤などのチクソ性の改善・粘度調整、 粉・粒状製品の流動性向上や固結防止、ゴム製品の強化剤として使用 される。 コロイダルシリカ：光学フィルム用コーティング剤、精密鑄造、触媒、 耐火物、セラミックスなどの無機バインダー、シリコン、サファイ ア、ガラス基板、CMPの精密仕上げ研磨剤、精密鑄造、シリコンウェ ハーのファイナルポリッシングスラリーの主原料として使用されてい る。半導体用の封止剤〔日産化学参考〕

酸化チタン

(i) 製品概要

サイズ	〔一次粒子〕	10～35nm
	〔二次粒子〕	該当なし
形状 <p>酸化チタン (TiO₂) は、ルチルは塗料や化粧品に使用され、アナターゼは触媒などに使用される。粒径も様々でナノサイズは主に用途では、サンスクリーン、ファンデーションなどに利用され、工業用では塗料やトナー調整剤に使用される。</p>  <p style="text-align: center;">顔料用酸化チタン(粒子径:大・中・小)</p> <p style="text-align: right;">超微粒子酸化チタン TTO-55 (0.035μm) TTO-51 (0.020μm)</p>		

物性	一般物性	結晶形	ルチル	アナターズ			
	結晶形	正方晶	正方晶				
	ユニットセル体積(A_3)	61.9	135.6				
	密度(g/cm^3)	4.27	3.9				
	屈折率	2.72	2.52				
	モース硬度	7.0-7.5	5.5-6.0				
	融点($^{\circ}C$)	1825	ルチルに転移				
	溶解性						
	熱濃硫酸、ふっ酸	溶解	溶解				
	塩酸、苛性ソーダ	不溶	不溶				
	水、有機溶剤	不溶	不溶				
機能/特徴	粒径がナノレベルのために透明性を有しており、UVカットの化粧品に使用され、また塗料やトナー向けの助剤としても採用されている。						
国内市場	ナノサイズ：国内：ルチル型 700t (2016年) アナターゼ型：120t (2016年)						
各社グレード	石原産業の TTO シリーズ						
	グレード	TTO-51(A)	TTO-51(C)	TTO-55(A)	TTO-55(B)	TTO-55(C)	TTO-55(D)
	結晶型	ルチル結晶					
	TiO ₂ (%)	76-83	79-85	93-98	88-94	86-92	74-81
	表面処理種	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃ / ステアリン酸	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃ / ステアリン酸	ZrO ₂ / Al(OH) ₃
	OA(g/100g)	40-47	24-30	27-34	29-38	17-24	35-45
	比表面積(m ² /g)	75-85	50-60	35-45	35-45	25-35	65-85
	粒子径(μm)	0.01~0.03	0.01~0.03	0.03-0.05	0.03-0.05	0.03-0.05	0.03-0.05
	表面特性	親水性	撥水性	親水性	親水性	撥水性	親水性
	代表用途	化粧品・塗料	化粧品	化粧品	塗料・インキ 耐候銘柄	化粧品	塗料・インキ 耐候銘柄
製造企業	テイカ、石原産業、堺化学						
用途	<ul style="list-style-type: none"> ・塗料、インキ ・化粧品（ファンデーション、UVカット素材） ・光触媒（防汚、防曇、抗菌、空気浄化、水浄化） 						

(ii) 市場規模

化粧品、塗料などのルチル型酸化チタンの需要は、年数千トンのオーダーで伸びている。

(iii) 主な用途

ルチル型は化粧品や塗料などの主用途に利用されるのに対して、アナターゼ型は、発電プラント脱臭等の排煙脱硝触媒用途のほか、光触媒として利用される。

- 電気・電子材料：誘導体材料、抵抗体材料、電解質材料、電解液材料、セパレータ
- 化学プロセス調節剤：触媒、触媒担体
- 印刷インキ、複写用薬剤（トナー等）：電荷制御剤、流動性付与剤、研磨性付与剤、滑り性付与剤
- 医薬品、医薬部外品、化粧品および医療機器：外用品医薬部外品の有効成分、製剤用基剤および添加剤、化粧品用の基剤および添加剤
- 塗料、コーティング剤：着色剤（染料、顔料、色素、色材、光輝剤）、その他
- 着色剤（染料、顔料、色素、色材）：着色剤（染料、顔料、色素、色材）

（出典：経済産業省 ナノマテリアル情報提供シート）

また、光触媒用の酸化チタンについては、外装材、内装材、清浄機器、等が主な用途である。

- 外装材：外装建材（タイル、サイディングなど）、塗料・コーティング、テント・幕材、他
- 内装材：内装用タイル、ブラインド、壁、カーテン、照明器具、他
- 清浄機器：空気清浄器、エアコン用フィルター、水処理機用フィルター、他
- その他：道路資材（舗装・ブロック、ガードレール、防音壁、反射鏡など）、生活用品（家電など）、他

(iv) 研究開発トピックス

昨年度の研究開発トピックスを以下に示す。

- 超極細チタン酸ナノワイヤの作成手法の開発
開発者：東北大学原子分子材料科学高等研究機構（AIMR）浅尾直樹教授 研究グループ、中山幸仁准教授 研究グループ
開発機構：東北大学原子分子材料科学高等研究機構

v) 用途展開

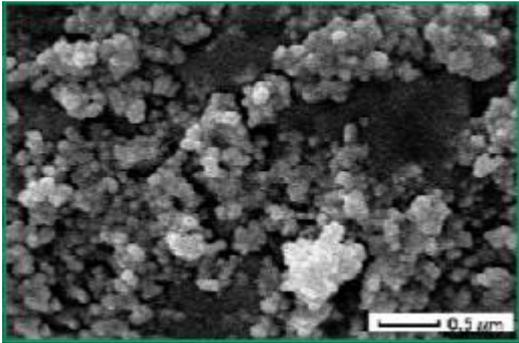
ルチル型は主に化粧品に利用され、このうち、日焼け止め化粧料へのナノサイズの酸化チタンの配合量は、3～5%（新化粧品学）、多いもので15～20重量%である。また、ファンデーションへの配合量は5～20%が報告されている（化粧品科学, 1990）。印刷インキ用途では、白インキ皮膜層に用いられる白色無機顔料としての酸化チタンは、インキ組成物に対して、5～50質量%が適量であるとされ、使用されている。そのほか、光触媒作用を利用した抗菌・消臭効果を付与するために繊維製品に浸透させて機能性を持たせる製品や、インテリア材表面に塗布することで、シックハウス症候群の原因となる有害物質の分解・無害化や抗菌・消臭効果を付与するための塗料が製品化されている。

(vi) ナノリスク評価

製造事業者は、ばく露等に関して、厚労省局長通知（基発 331013 号）に沿った管理を行っており、局所排気や捕集効率 99.9%の防塵マスクやエアラインマスクおよび専用の防塵衣を使用している。袋詰め作業では、プッシュプル型局所排気装置によりばく露低減をはかり、作業場と外部との区画化により外部への排出を防いでいる。製造設備においても密閉化度の向上を進めている。別の事業者においても、労働安全衛生法（粉塵則）および厚生労働省労働基準局長通知に基づいて、保護具基準の見直しや、密閉化と局所排気の強化による設備対策を検討・実施している。

酸化亜鉛

(i) 製品概要

サイズ	[一次粒子]	10~100nm																				
	[二次粒子]	該当なし																				
形状	球状：本荘ケミカル製ナノジンク 																					
物性	<table border="1"> <tr> <td>化学式</td> <td>ZnO</td> </tr> <tr> <td>化学式量 (g・mol⁻¹)</td> <td>81.39</td> </tr> <tr> <td>融点 (°C)</td> <td>1975 (加圧下)</td> </tr> <tr> <td>真密度 (g・cm⁻³)</td> <td>5.5~5.7</td> </tr> <tr> <td>硬度 (モース)</td> <td>4~5</td> </tr> <tr> <td>屈折率</td> <td>1.9~2.0</td> </tr> <tr> <td>溶解度 (g/100g・H₂O)</td> <td>3~5 × 10⁻⁴ (25°C)</td> </tr> <tr> <td>熱容量 (J/K・mol)</td> <td>40.3 (0°C)</td> </tr> <tr> <td>熱伝導度 (W/m・K)</td> <td>25.2 (93°C)</td> </tr> <tr> <td>結晶構造</td> <td>六方晶ウルツ型構造</td> </tr> </table>		化学式	ZnO	化学式量 (g・mol ⁻¹)	81.39	融点 (°C)	1975 (加圧下)	真密度 (g・cm ⁻³)	5.5~5.7	硬度 (モース)	4~5	屈折率	1.9~2.0	溶解度 (g/100g・H ₂ O)	3~5 × 10 ⁻⁴ (25°C)	熱容量 (J/K・mol)	40.3 (0°C)	熱伝導度 (W/m・K)	25.2 (93°C)	結晶構造	六方晶ウルツ型構造
化学式	ZnO																					
化学式量 (g・mol ⁻¹)	81.39																					
融点 (°C)	1975 (加圧下)																					
真密度 (g・cm ⁻³)	5.5~5.7																					
硬度 (モース)	4~5																					
屈折率	1.9~2.0																					
溶解度 (g/100g・H ₂ O)	3~5 × 10 ⁻⁴ (25°C)																					
熱容量 (J/K・mol)	40.3 (0°C)																					
熱伝導度 (W/m・K)	25.2 (93°C)																					
結晶構造	六方晶ウルツ型構造																					
機能／特徴	化粧品用途で、酸化チタンは UVB に対して遮蔽性が優れているのに対して、酸化亜鉛は UVA に対する遮蔽性に優れており使い分けがされている。																					
国内市場	2016 年は 1,300t、45 億円市場																					

各社グレード	テイカグレード		
	銘柄	平均一次粒径	特長
	MZ-300	35	優れた透明性とUV-A遮蔽性を兼ね備える
	MZY-303S	35	MZ-300のシリコーン処理品
	MZ-306X	35	MZ-300のシリコーン処理品、優れた分散安定性
	MZ-500	25	透明性に特に優れる
	MZY-505S	25	MZ-500のシリコーン処理品
	MZY-510M3S	25	MZ-500のシリコーン処理品、低粘性
	MZ-506X	25	MZ-500のシリコーン処理品、優れた分散安定性
	MZ-510HPSX	25	MZ-500のSiとシリコーン処理品、高耐光性
製造企業	テイカ、石原産業、堺化学、昭和電工、住友大阪セメント、BASF		
用途	<ul style="list-style-type: none"> ・ 白色顔料（絵の具の材料） ・ 化粧品（白粉など） ・ 医薬品 ・ 電子部品（バリスタ、鉍石検波器） ・ 半導体 ・ 透明電極 ・ 光触媒 ・ 避雷器 		

酸化亜鉛はナノマテリアルが周知される以前から使われてきた材料だが、新たにナノ材料として注目されている側面もある。詳細は上記の表を参照されたい。

第2章

ナノマテリアル等の安全性等に関する情報、

試験法等に関する文献調査

本課題は、昨年度の報告書を参照したところ、かなりの大掛かりな検索、対象ナノマテリアルの範囲を行っている。検索対象が約14のナノマテリアルキーワードに対して安全性情報4000件出力している。この4000件のタイトルを200件まで絞り込んで、論文を分析している。

対象としてカバーしたナノマテリアルは以下の通りである。

- 炭素系ナノマテリアル：SWCNT、MWCNT、グラフェン、フラーレン
- ファイバー：セルロースナノファイバー
- 金属粒子：金、銀、白金、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカ

これらナノマテリアルを見ると、常に有害であるという材料はほとんどなく、生体内に取り込まれた後、特定の条件下で有害となるものがあるかもしれない。

ナノマテリアルの安全性評価については、カーボンナノファイバーをはじめとして数多くの研究が、様々な切り口でなされている。一方ナノマテリアルでも新しく注目されているものはこれからデータを積み重ねていくことが重要である。そこで今年度は、このうち量子ドット、 dendrimerなどをフォーカスしたい。

量子ドットは、第1章に記述されているように、ナノスケールの半導体の粒に電子が1個閉じ込められているもので、光で励起されるとその寸法によって異なる波長の発光されるものである。標準的な製法は、コロイド状態を経て化学的に作るものである。用いる半導体のナノ粒子の構造は様々だが、発光強度が強いなどの性能から、Cdを含む構造のものが主流となっている。一方、量子ドットがバイオセンサとして利用される場合には、生体内に蛍光マーカーとして直接体内に導入される。ここで用いられる量子ドットは、その素材が生体に有害であってはならず、なおかつ体内に導入された粒子が、早いサイクルで体外に排出されることが望ましい。

量子ドットの利用に際しての安全性については、現時点では用途に応じた機能開発、デバイス開発が先行し、他のナノマテリアルに比べて安全性情報取得はこれからという印象を受けている。

情報ソースとしては古いですが、量子ドットをバイオセンサとして使用した事例の研究が論文として公表されているので、これを引用して説明する。

Nature Biotechnology 25, 1165-1170 (2007)

Published online: 23 September 2007 doi:10.1038/nbt1340

Renal clearance of quantum dots

Hak Soo Choi¹, Wenhao Liu², Preeti Misra¹, Eiichi Tanaka¹, John P Zimmer², Binil Itty Ipe²,

Moungi G Bawendi² & John V Frangioni^{1,3}

<http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n10/full/nbt1340.html>

1. 概要

ナノテクノロジーの分野では、ヒト疾患の診断と治療に大きな期待が寄せられている。しかしながら、大部分のナノ粒子のサイズおよび電荷は、無傷のナノ粒子としての身体からの効率的な排泄（クリアランス）を妨げる。そのようなクリアランスまたは生物学的に良性の成分へのそれらの生物分解がなければ、毒性は潜在的に増幅され、放射線撮像は妨げられる。

齧歯動物に静脈内投与された量子ドットをモデル系として使用して、無機金属含有ナノ粒子の腎臓濾過および尿排泄の要件を正確に定義した。双性イオン性または中性の有機コーティングは血清タンパク質の吸着を防止し、それ以外の場合には流体力学的直径を >15nm 増加させ、腎排泄を防止した。

5.5nm 未満の最終流体力学的直径は、迅速かつ効率的な尿排泄および身体からの量子ドットの排除をもたらした。この研究は、生物医学的用途のための生物学的に標的化されたナノ粒子の設計および開発の基礎を提供する。

以下、本文を引用する。

2. 量子ドットの腎臓における通過排泄機能

標的化されたナノ粒子はヒトの疾患の検出と治療に有望だが、潜在的または現実的な毒性は臨床解釈の主要な障害になっている。歴史的に、米国食品医薬品局（FDA）は、人体に注入された薬剤、特に診断薬を、合理的な時間内に完全に除去するよう要求してきた。この方針は、対外総排出量がばく露曲線の下領域を最小限に抑えるという点で理にかなっている。また投与物質が他の診断テストに干渉する可能性を最小限に抑える。例えば、ナノテクノロジーの文献で広く使用されている金は、骨よりも150倍高いX線減衰係数を持ち、静脈内に注入された用量では、特に肝臓などの器官に蓄積されてしまい、正確なコンピュータ断層撮影（CT）を阻害する。

実際、最近の研究は、適切な有機コーティングを施した量子ドットが少なくとも2年間で体内に保持され、蛍光を発することを示唆している。臨床用途で提案されている多くのナノメートルサイズの物体に重金属が含まれていると考えると、そのような安定した粒子の規制承認は困難であり、そのような承認に必要となる長期毒性研究のタイプは臨床解釈を妨げ続けると思われる。

この難問に対する潜在的な解決策は、身体内に静脈内注射された薬剤の体内分布およびクリアランスの根底にある生理学に焦点を当てることである。球状タンパク質の場合、5～6nmの流体力学的直径は、腎臓濾過および尿排泄によって身体から急速に除去される能力と関連している（表1）。

体内から粒子を除去する方法があれば、ナノ粒子の毒性は最小限に抑えられる。しかしながら、金属ベースのナノメートルサイズの対象物に対する腎臓濾過閾値は何であり、有機コーティングは腎クリアランスと適合性があるのかは不明である。この研究では、ナノメートルサイズの物体の迅速な体内排除を可能にする流体力学的直径および表面電荷の組合せを定義するためのモデルシステムとして蛍光量子ドットを使用する。

表 1

Molecule	MW (kDa)	HD (nm)	Urine/blood filterability (%)	Blood half-life (min)	Whole body half-life (h)	Ref.
Inulin	5	3.0	100	9	1.9	18,19
Lysozyme	15	3.4	80	12	1.3	20,21
Myoglobin	17	3.8	75	9	2.0	20,22
ScFv	30	5.3 ^a	74	11	1.4	5
Bence-Jones	44	6.1 ^a	10	-	3.0	23,24
Fab'	50	6.0	9	28	4.0	4,20
Sc(Fv) ₂	60	7.0 ^a	-	78	5.1	5
Has	67	7.3 ^a	0.3	110	16.0	22
[sc(Fv) ₂] ₂	120	9.3 ^a	-	170	8.9	5
IgG	152	11.0	<0.1	330	730.0	5,20

^a Unknown HDs were calculated using the following power law fit to literature values: $HD = A \times MW^B + C \times MW^D$, where $A = -0.000000002614$, $B = 3.326$, $C = 0.9482$ and $D = 0.5001$; $R^2 = 0.999$. HD, hydrodynamic diameter; MW, molecular weight.

腎臓濾過閾値を定義するために、非常に小さな量子ドットの正確なサイズの量子ドットが合成された。全ての量子ドットは、アニオン性（ジヒドロリポ酸；DHLA）、カチオン性（システアミン）、両性イオン（システイン）または中性（DHLA 結合ポリエチレングリコール；DHLA-PEG）小分子で被覆された CdSe コアおよび ZnS シェルを有していた（図 1-a）。コーティングの充填は、血清タンパク質の吸着ならびに流体力学的直径に大きな影響を与えた。純粋にアニオン性またはカチオン性の電荷は、血清とのインキュベーション後の >15nm の流体力学的直径の増加と関連していた。（図 1-b）中性（PEG 化）量子ドットは血清タンパク質に結合しなかったが、10nm 未満の流体力学的直径でそれらを合成することはできなかった。

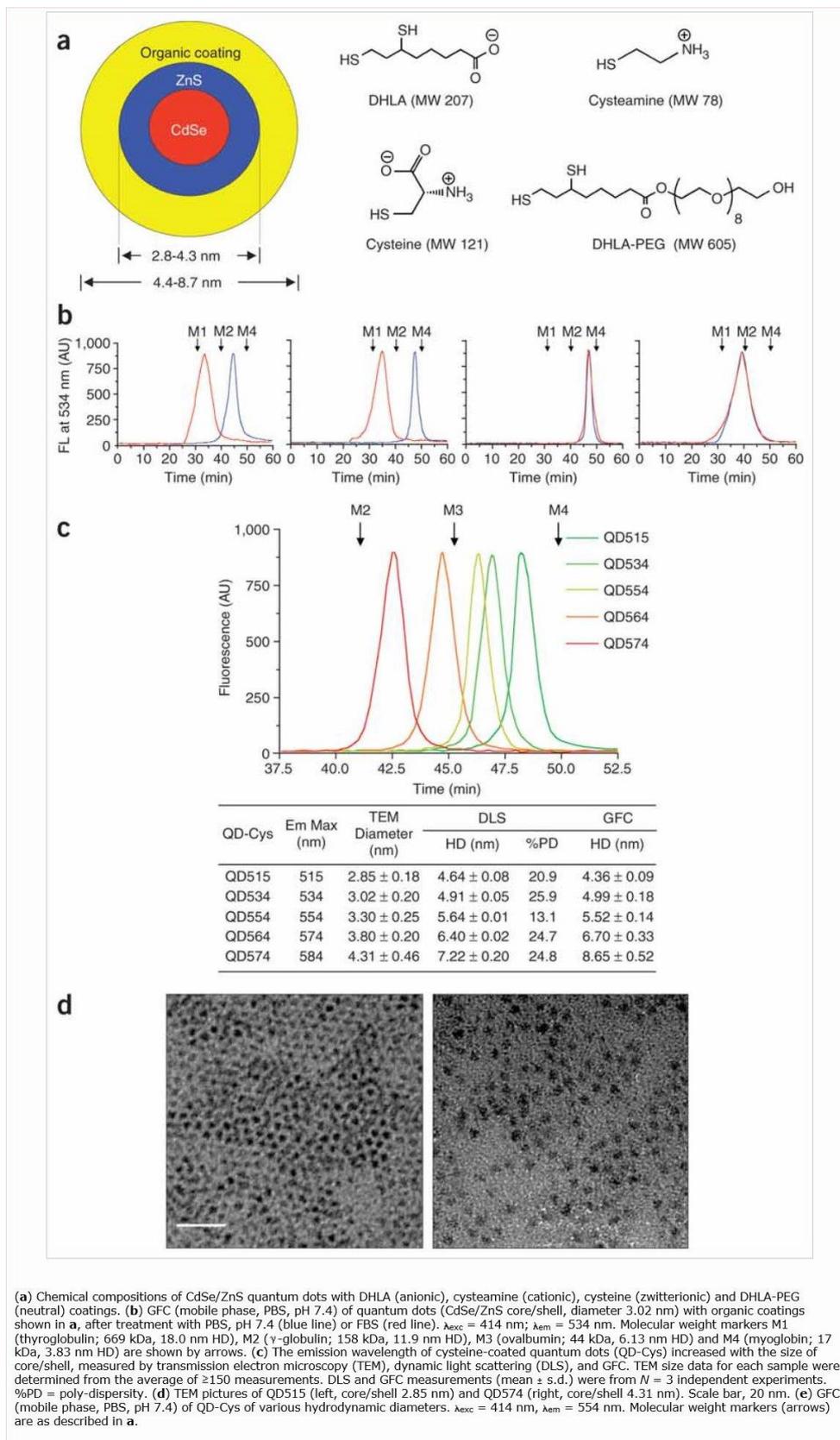
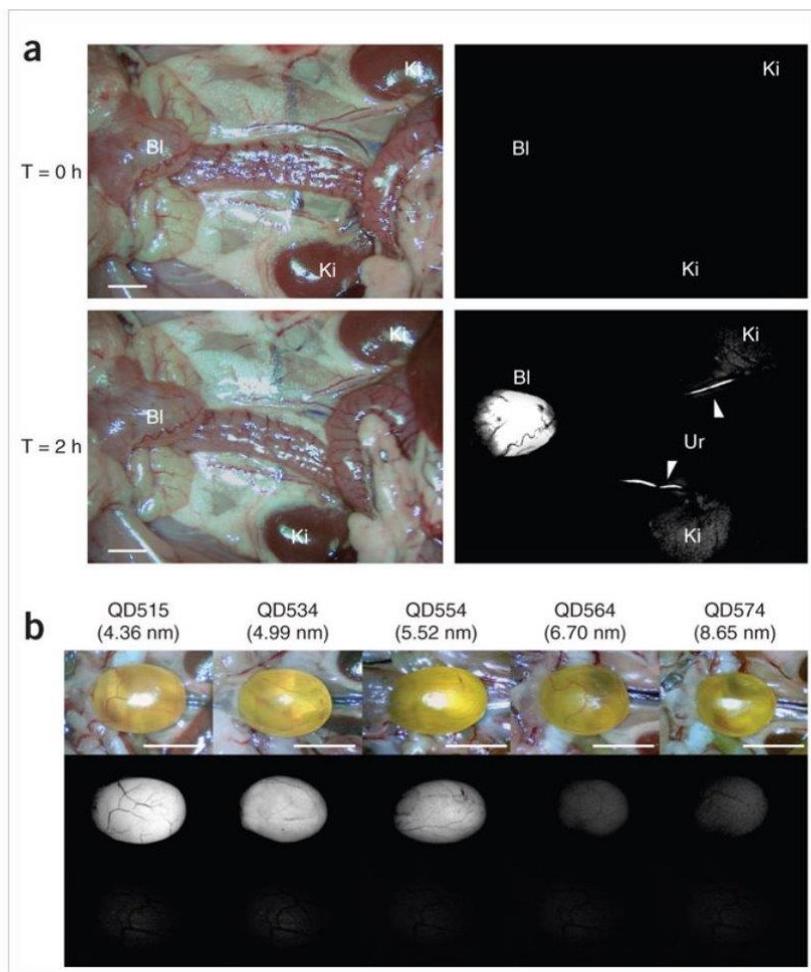


図 1

より短い PEG 長さは、不溶性量子ドットをもたらした。驚くべきことに、両性イオンコーティング（この場合はアミノ酸システイン (Cys)）は、血清タンパク質の吸着を防止しながら、最も高い溶解度および可能な限り小さな流体力学的直径をもたらした。

Cys 被覆量子ドット (QD-Cys) は、3つの独立したサイジング法によって特徴付けられた。(図 1-c)。透過電子顕微鏡法を用いてコアシェル直径を測定したが、これは予想通りピーク蛍光発光で増加した (図 1-d)。動的な光散乱およびゲル濾過クロマトグラフィーの結果は、有機コーティングを添加した後の流体力学的直径と非常に相関していた (図 1-c)。これらの方法を用いて、我々は、最終動力的直径が 4.36~8.65nm で、ピーク発光波長 (515~574nm ; QD515-QD574 ; 図 1-c) のみが異なる一連の QD-Cys を作製した。その流体力学的直径および安定性は、37°Cの血清との 4 時間のインキュベーション後に変化しなかった。スピントラッピング 5,5-ジメチル-1-ピロリン-N-オキシドと共にインキュベートした QD-Cys 試料の電子常磁性共鳴分光法は、フォトン吸収中にラジカルが生成されないことを確認した。最初の研究は、最も小さい蛍光ナノ粒子、QD515 に焦点を当てた。滅菌生理食塩水中の Cys でコーティングした QD515 を希釈し、10pmol/g 動物の体重のラットに静脈内注射したところ、左右の膀胱内に腎排泄が行われるのを視覚化することができた (図 2-a 補足ビデオ 1 オンライン)。マウスのすべての量子ドット水力学的直径 (HD) の比較は、注入後 4 時間で、QD515 (HD=4.36nm)、QD534 (HD=4.99nm) および QD554 (HD=5.52nm) (図 2-b)、流体力学的直径が増加するにつれて蛍光強度が減少する。DHCLA、システアミン、および DHCLA-PEG で被覆されたより大きな量子ドットは、膀胱内では決して見つからず、代わりに肝臓、肺および脾臓に大量に閉じ込められた (データ示さず)。

in vivo 蛍光イメージングは生体内での量子ドット挙動の定性的、半定量的測定のみを提供するので、QD-Cys 表面をガンマ線放出同位体 ^{99m}Tc のキレート化形態で共有結合的に標識する技術を開発した。システインと量子ドット表面との非共有相互作用にもかかわらず、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析によって凝集物は検出されず、未結合同位体の量は各調製物において 10%未満であった。 ^{99m}Tc 標識量子ドットの静脈内注射は、最終的な流体力学的直径の変化が血液半減期の劇的な変化をもたらすことを明らかにした (図 3-a)。実際、相平衡期の半減期 ($t_{1/2}$) に基づいて、流体力学的直径が 4.36 から 8.65nm に増加するにつれて、量子ドットの血液半減期は 48 分から 20 時間の範囲であった (図 3-b)。



(a) Kidneys (Ki), ureters (Ur; arrowheads) and bladder (Bl) either $T = 0$ (top) or $T = 2$ h (bottom) after intravenous injection of QD515 into the rat. Left, color video; right, fluorescence. Scale bar, 1 cm. (b) Surgically exposed CD-1 mouse bladders after intravenous injection of QD515, QD534, QD554, QD564 or QD574 of defined hydrodynamic diameter. Shown are color video (top) and fluorescence images (bottom) for uninjected control bladder and 4 h after injection (middle) for each quantum dot. A 525 ± 25 -nm emission filter was used for QD515 and QD534. A 560 ± 20 -nm filter was used for QD554, QD564 and QD574. The exposure time (200 ms) and normalizations were the same for all fluorescence images. Scale bar, 1 cm.

図 2

99mTc で標識された量子ドットを使用して、我々はすべての臓器および身体からの分布およびクリアランスを経時的に追跡した。注目すべきことに、放射性標識された量子ドットは、尿中への排泄後でもそのまま残っていた。これは、ガンマ線放射が量子ドット分布の信頼できる代用物として使用できることを示唆している。QD515 (HD=4.36nm) の静脈注射の 4 時間後、支配的なシグナルが膀胱内にあった。他の器官での分布は、肝臓 ($4.5 \pm 1.0\%$ 注射された用量 ; ID) および腎臓 ($2.6 \pm 0.4\%$ ID) であり、後者は排泄される過程で量子ドットを示す可能性が高い (図 3-c)。対照的に、QD574 (HD=8.65nm) は肝臓 ($26.5 \pm 3.9\%$ ID)、肺 ($9.1 \pm 4.0\%$ ID) および脾臓 ($6.3 \pm 2.4\%$ ID) では、高い取り込みを示した反面、膀胱では肝臓、肺、脾臓と比べて低い取り込みを示した (図 3-d)。

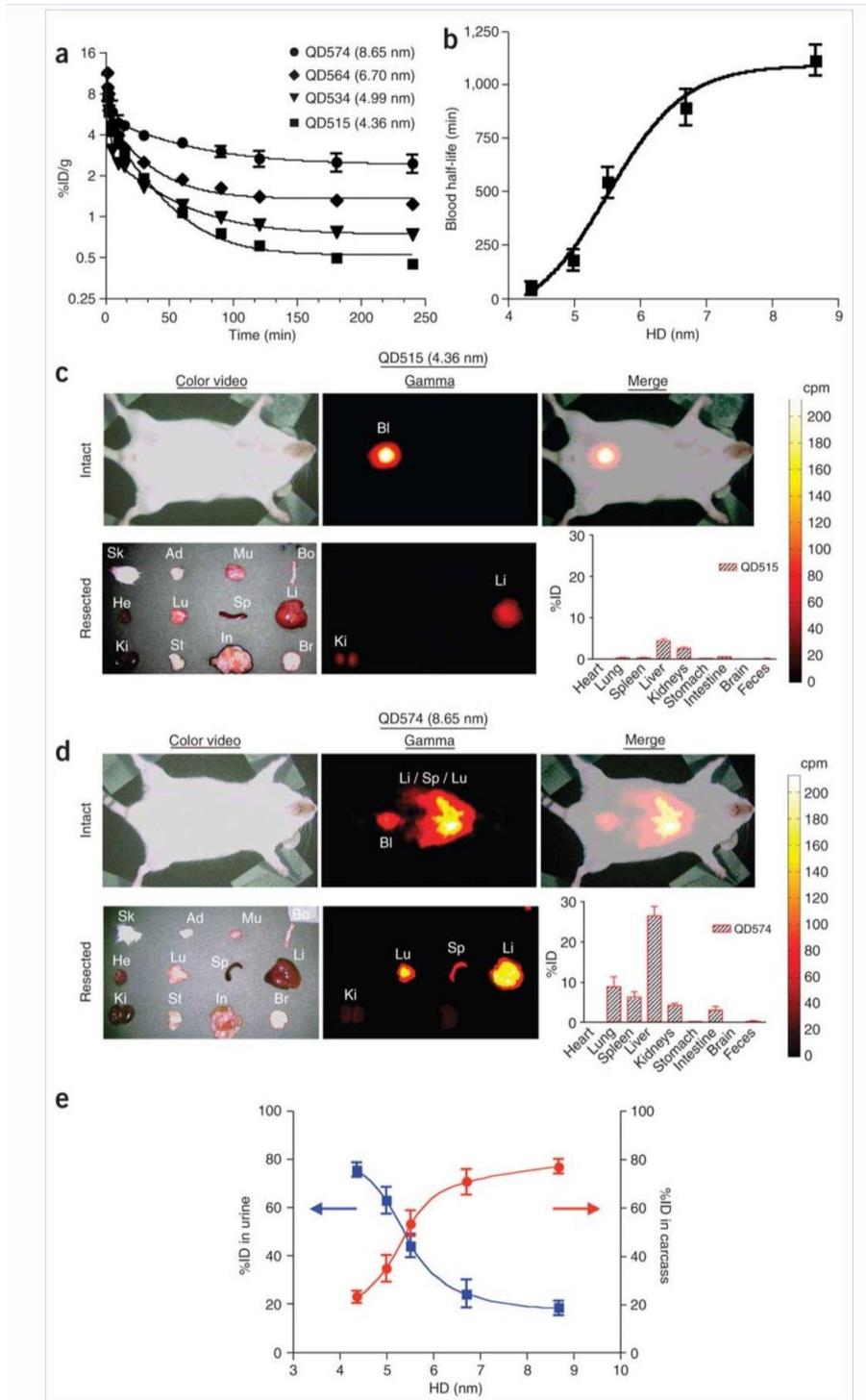


図 3

排出された尿や膀胱・尿道を除く残りの屠殺体の放射能を測定することにより、流体力学的直径、腎クリアランスおよび全身保持の関係を定義した。この関係はシグモイドであり、4時間での量子ドットの全身クリアランスの50%ポイントがHD 5.5nmであった(図3-e)。

無機金属含有ナノ粒子は、生物学的(すなわち、水性)適合性のための可溶化有機コーティングを必要とする。量子ドットの場合、このコーティングはフォトルミネッセンス効率を維持するための要件でもある。残念なことに、有機コーティングはしばしば最終流体力学的直径の有意な増加をもたらす。我々の結果は、可溶化リガンドの分子量および電荷の両方が *in vivo* で最終的な流体力学的直径に寄与し、純粋な電荷(アニオン性またはカチオン性)が予想外の血清タンパク質吸着に関連することを示唆している。この吸着は溶解度に影響しないように見えるが、流体力学的直径は約15nm増加した。ナノ粒子の流体力学的直径は、潜在的な診断薬および治療薬の開発における重要な設計パラメータである。哺乳動物の脈管構造は、5nmの平均細孔径を有する。この値以下では、静脈内注射された薬剤と細胞外腔との間に比較的速い平衡が存在するが、この値を超えると内皮を横切る輸送は著しく遅い。例えば、ヒトIgG(HD10nm)は、静脈内注射後、血管および細胞外空間の間で平衡させるのに24時間を要する。最初の近似では、腎臓における糸球体濾過は、同様の有効孔サイズによって制御され、腎排泄は、水力学的直径の強力な機能である(表1)。*in vivo* で生物学的に良性の成分に生分解されないナノ粒子については、人体からの他の主要な排泄経路は、肝臓を通して、胆汁および糞便に至る唯一の経路である。ナノ粒子の肝臓排泄の問題は3点ある。第一に、肝臓は、流体力学的直径が10~20nm超のナノ粒子(例えばウイルス)を捕捉して排除するように特別に設計されている。したがって、細網内皮系(肝臓、脾臓および骨髄)からの初回通過抽出を防ぐためにPEGのような特別なコーティングが必要であるが、これらのコーティングは必然的に流体力学的直径を増加させる。密なPEG化は血中半減期を延長させるかもしれないが、身体からの排泄も排除する。第二に、ナノ粒子の胆汁への排泄は、極めて遅く非効率的なプロセスである。第三に、細網内皮系における長期間の保持は、ばく露時間曲線の下で広い面積をもたらし、毒性の可能性を増加させる。少なくとも、尿や胆汁を含む体液の分析は、ナノ粒子への環境ばく露後のヒトのリスクアセスメントの一部でなければならず、ばく露量がわかっている場合は総残留線量の推定に役立つことが示唆される。

ナノメートルサイズの物体の全身クリアランスの重要性は、些細なことではない。例えば、体内残留が他の医療検査に影響を及ぼす場合にはどうなるか考えてみるとする。放射線検査は特に影響を受けやすい。線形減衰係数の変化、プロトンを含まない空隙による磁

気共鳴イメージング、エコー源性の増加による超音波、超音波の発生による超音波の発生などのために、臓器内に堆積した原子番号の高い金属は X 線イメージング（すなわち、ブレンフィルム、蛍光透視法および CT）（両方）、および／またはポジトロニウム発生（PET）に対する効果のために、単光子放出コンピュータ断層撮影および陽電子放出断層撮影（PET）さえ可能である。金属含有ナノ粒子も、これらの問題を最小限にするか、または排除する。

しかし、いくつかの注意点を考慮する必要がある。第一に、腎臓濾過閾値（本研究では $HD=5.5nm$ ）の絶対値は、サイジング技術の検量線に依存する。校正に使用される分子の流体力学的直径の報告値は文献でも 10% も異なるため、5.5nm カットオフに対する自信も必要である。この理由から、*in vivo* で独立して各ナノメートルサイズの対象物を試験し、*in vitro* 予測のみに依存することは重要である。第二に、我々の研究は、ナノ粒子の形状が腎臓の濾過に及ぼす影響に言及していない。例えば、量子桿および他の非球形ナノ粒子は、別個の *in vivo* 分析を必要とする。最終結果が長い硬質タンパク質由来の結果と相関する場合、粒子の長軸が *in vivo* 挙動を支配する可能性が高い。最後に本研究では、分子標的化量子ドットおよび他のナノ粒子が流体力学的直径に注意深く注意する必要があることを示唆している。実際、我々の結果は、腎排泄が維持される場合には、*in vivo* 標的化のために非常に小さな標的化分子のみが使用されることを示唆している。幸いにも、量子ドット表面上のそのようなリガンドの多量体化に伴う親和性の増加は、コーティングリガンドに対して少数の標的リガンドを使用することを可能にする。

しかし、いくつかの注意点を考慮する必要がある。これまでのところ、数ナノメートルサイズの対象物が診療で確認されている。私たちの研究は、患者の安全性と規制審査の両方を満たすために、ナノ粒子の生体内分布とクリアランスを注意深く考慮する必要があることを示唆している。潜在的な臨床的有用性を有するナノ粒子を識別するための 3 つの基準を以下に提案する。

(i) 身体からの完全な排除を可能にする最終 $HD5.5nm$ および／または (ii) 完全に非毒性の成分および／または (iii) クリア可能な成分への生分解性を有する製剤

第3章

ナノマテリアル等の安全対策に係る

国際動向調査

1. ナノマテリアル等利用製品の国際規制動向

(1) 概要

ナノマテリアルは、多くの国・地域で、その可能性に期待して様々な開発活動が続けられている。大きな可能性を示唆していると同時に、ナノマテリアルが新たなリスクをもたらす可能性もあると認識されている。この認識は、多くのナノマテリアルの場合、我々の身の回りにある通常の寸法の物質と元素の構成は同じであるが、寸法が単分子の大きさの範囲であって、その挙動も大きく異なる場合があることが示唆されている。欧州委員会が公表した「ナノマテリアルの規制的側面」では、ナノテクノロジーは、広く社会に対して便益をもたらすことが期待される技術である一方、これまでの化学物質のものと大きく異なるメカニズムにより人および環境に対して作用し、新たなリスクをもたらす可能性がある。したがって、ナノテクノロジーの新しい応用によって社会が便益を得られると同時に、高い水準での人健康、労働安全および環境の保護を確実に維持することが、規制における課題である、旨の認識が述べられている。

各国・地域は、人健康、労働安全および環境の保護に向けて、ナノマテリアルを特定した規制の制定、従来法規のナノマテリアルへの適用により、既に規制を行い、または、規制案を検討中である。また、規制検討の基礎とするべく、ナノマテリアル/ナノマテリアル含有製品の登録や実績報告を求める制度の制定も行われている。また、ナノマテリアルを規制するには、ナノマテリアルの規制上の定義が必須であり、これら制定済みまたは検討中の法規制や制度では、それぞれの定義が示されている。

まず、ナノマテリアルの定義について概観し、次いで各規制・制度について概観する。

(2) 定義

ナノマテリアルを規制するには、規制上の厳密な定義が必要である。既に、国際標準化機構（ISO）は、ナノテクノロジーの用語について標準化を検討し、ナノマテリアルについては「何らかの外径寸法がナノスケールであるか、またはナノスケールにある内部構造若しくは表面構造を有する材料」と定義し、ナノスケールとは概ね1nmから100nmの範囲とした。また以下のように、欧州委員会による定義も「非結合状態または凝集物もしくは凝集物としての粒子を含有する自然数、偶発的または製造された物質であって、数粒径分布における粒子の50%またはそれ以上について、1つ以上の外寸がサイズ範囲1～100nm」とされており、ISOの定義とほぼ同じである。具体的なケースでは、環境、健

康、安全性または競争力に関する懸念がある場合、50%の数値サイズ分布のしきい値は1～50%のしきい値に置き換えられる。

上記からの説明から、1nm以下の外形寸法を有するフラーレン、グラフェンフレークおよび単層カーボンナノチューブをナノ材料とみなすべきである。

その後制定されたEUの殺生物製品規則、EU加盟国であるフランスが制定した年次報告制度、またベルギー、デンマークで制定を予定している登録、報告制度では、起源について製造されたものに限定するか、天然産や偶成物を含めるかの点では各様であるが、その他はこの勧告に基づいた定義を採用している。

(3) 各国等における規制動向

(ア) 米国

(i) EPA（環境保護庁）

EPA全体の動きとして、TSCA改正の動きがあり、連邦議会下院で2015年6月23日に「TSCA近代改正法案（HR2576）」を、上院で2015年12月17日に「21世紀の化学物質安全性法案（S697）」をそれぞれ可決した。その後、両院の修正案を1つに統合するプロセスを経て、2016年6月22日に、大統領の承認を経て成立・施行された。なお、この段階ではナノテクノロジーについての規定は含まれていなかったが、2017年1月12日付でナノマテリアルのTSCAの下における登録制度が可決成立した。

新たなナノマテリアルの登録制度と審査制度は別であり、ナノマテリアルの安全性については、既存物質であっても、新たな形態として重要新規利用規則（SNUR）審査の対象とすることである。ナノマテリアルの新規物資としての審査は、米国の環境保護庁

（EPA）は有害物質規制法（TSCA）のもとでフラーレンやカーボンナノチューブ2005年1月以降などのナノスケール材料の承認申請を180件以上受け、審査が行われている。EPAは同意指令とSNURによりこれらのナノスケール材料の申請を規制し、特定の条件下での製造を認める。SNURで定められた指定の新用途の利用を望む製造業者や加工業者は新用途を利用する90日以上前にEPAに対して重要新規利用申請書を提出しなければならない。そのような同意指令のサニタイズ済みバージョン（つまり、事業関連の機密情報を除くもの）が利用可能である。提出者からの情報機密扱いの要請により、EPAはSNURで規定されたナノスケール材料に関して、新しい化学物質として詳細を公表することが認められない。EPAは今後とも、新しいナノスケール材料のSNURと同意指令の発行を継続す

る。

(a) ナノマテリアル報告・記録管理義務付け

EPA は、有害物質規制法（TSCA）第8項（a）のもとに、ナノマテリアルの製造業者および加工業者に対して報告・記録保管を義務付ける既に商用のナノマテリアルを製造あるいは加工している、あるいはしようとして意図している事業者は、マテリアルの特定情報、その製造量、製造や加工の方法、ばく露や放出に関する情報、環境と健康への影響に関連した既存データを報告することが求められる。なお、この報告は1回限りとされている。本規則案は上述のごとく承認されており、EPA は、人や環境に悪影響を与えるナノマテリアルを特定することを意図したものではなく、この報告義務を通して収集された情報を用いて、TSCA のもとでさらなる措置や情報収集が必要かどうかを決定していくとしている。

(b) ナノマテリアル、ナノ製品の認可

本項に掲げるナノマテリアルは、ナノ銀、グラフェンやCNT等は、TSCAの改正法令やナノマテリアル改正法のナノマテリアル条項が施行される以前の審査申請である。昨年度の報告書記載の事例であるが、TSCAにおけるナノマテリアル審査は、当面、SNURの審査となる点からここに引用する。

ナノ銀

2015年5月19日にEPAは、連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法（FIFRA）の下、銀のナノ粒子を含む抗菌製品ナノシルバ（Nanosilva）を条件付きで登録したことを発表した。ナノシルバは、ナノシルバ社が製造する、カビやバクテリアなどからプラスチックや繊維を保護する用途で使用される抗菌製品で、家庭用電化製品、スポーツ用品、医療器具、バスルームの設備、アクセサリなど、様々な物品に適用でき、食品には接触しないとされる。

グラフェン

2015年6月5日には、グラフェンナノプレートレットを含む22種類の化学物質に対して有害物質規制法（TSCA）のもとに重要新規利用規則（SNUR）を発行する内容の直接最終規則を官報に公示した。このグラフェンナノプレートレットは大部分の厚みが1から10の層から成り、長さや幅が主に2マイクロメートル（micron）未満のものである。

カーボンナノチューブ

2015年6月10日には、官能基を有するカーボンナノチューブ（PMN番号P-13-793）など30の化学物質に対し、SNURを提案した。EPAはPMN提出者が提案している方法での物質の製造、加工、あるいは使用を行うことが健康や環境に不当なリスクをもたらす可能性があるかどうかについてはまだ結論に達していないが下記に挙げたような場合は、人体の健康や環境への深刻な悪影響を引き起こす可能性があると判断し、今回のSNUR発行に至ったとしている。

- 従業員に皮膚ばく露する可能性がある場合に、不浸透性の手袋を使用しない
- PMNであげられている用途（電子機器に使用する薄膜）以外ための製造
- 液体以外の形態でPMN物質を製造、加工、使用すること
- ミスト、蒸気やエアロゾルを発生させる応用用途を含むPMN物質の使用
- 水域への放出

単層CNT製品

Nano-C社が、同社の単層カーボンナノチューブ（SWCNT）技術を応用した幅広い製品について、2015年7月21日付で、EPAから製造・販売の承認を得た。Nano-C社は、SWCNT製造・販売許可を得る前に、EPAの有害物質規制法（TSCA）が定める新規化学物質の報告に関する規定に従い、製造前届出（PremanufactureNotice：PMN）を提出し、PMNに記した通りにSWCNTの製造・使用に際する環境・健康・安全対策を講じた。

(ii) FDA（食品医薬品局）

FDAは2016年には、ここで取り上げるべきナノマテリアルに関するガイダンスの発行などの発表はなかった。

(iii) その他

国立労働安全衛生研究所（NIOSH）

NIOSHは、2017年3月19日付で、カーボンナノチューブまたはカーボンナノファイバーを製造または使用する企業の雇用主に向けて、以下の点を発表した。

- これらの物質の浮遊濃度に対する作業者のばく露を、推奨ばく露限度として空気1立方メートル当たり1マイクログラム以下に減らす。これは正確に測定できる

最も低い空中濃度。推奨されるばく露限度は、労働者の有害な肺影響の可能性を最小限に抑えることを目的とする。

- CNT や CNF が空気中に放出されるプロセスを封じ込める工学的な規制対策を優先して、職業ばく露を制御する。
- 大量の CNT および CNF、または CNT および CNF 対応製品の安全な取り扱いに関する労働者の教育および訓練。
- 工学的管理、行政管理、安全な職場慣行の適切な使用について労働者を訓練する。これは、職場での作業者の埃やその他の物質へのばく露を減らすために、雇用者が何十年も続いた標準的なリスク管理の慣行。
- 呼吸器疾患の早期兆候の特定に役立つ健康監視および医療スクリーニングプログラムを確立する。このようなサーベイランスプログラムは、追加のばく露管理措置が必要かどうか、個々の医療行為が必要かどうかを判断するのに役立つ。

(イ) 欧州委員会 (EC)

REACH

EC は、2015 年 5 月 28 日付で REACH 規則を修正する規則 (Commission Regulation (EU) 2015/830) を公布した。REACH 規則の付属書 II は、REACH 規則のもとに提出される安全性データシート (SDS) に含むべき情報の要件について規定している。今回の規則が定める修正を、2015 年 6 月 1 日に発効した。

また、2016 年 2 月 2 日には、ナノマテリアル登録を開始するため、REACH 付属書の改訂を想定した「初期影響評価 (inception impact assessment)」報告書を発表した。

化粧品

2015 年 3 月 24 日に EC は、化粧品に含まれる「銀コロイド (ナノ)」(CASNo.7440-22-4) の安全性に関するデータを募集することを発表した。

(i) 欧州委員会共同研究センター (JRC)

JRC は、2015 年 7 月 10 日に欧州委員会のナノマテリアルの定義の見直しに関する JRC の 3 つ目の報告書 (6 月付け) を発表した。本報告書は JRC が 2014 年 3 月から欧州委員会のナノマテリアルの定義の見直しに向けて発表してきた報告書シリーズ (3 回完結) の第 3 弾である。

(ii) 新興および新たに特定された健康リスクに関する科学委員会 (SCENIHR)

2015年4月9日に、ECのSCENIHRは、新しく特定された健康リスクに関する意見表明書をまとめ、新たに以下のような課題を特定し、新規のリスク要因として緊急な対応が必要であるとしている。

- 医用画像やドラッグデリバリー向けのナノマテリアルの使用
- グラフェンのナノマテリアルの使用

(iii) 欧州議会

改正 RoHS 指令

欧州議会は2015年5月20日に、電気・電子機器における特定有害物質の使用制限指令 (Directive 2011/65/EU、改正 RoHS 指令) で使用が禁じられているカドミウムを一部の用途に限って同指令の適用外とする EC の RoHS 指令修正案に反対する意見を賛成多数で採択した。EC の RoHS 指令修正案は、カドミウムを用いた半導体ナノ結晶量子ドットをディスプレイや照明に用いる場合は2017年7月まで同指令の適用外とする、という内容である。なお、欧州議会による反対理由は、カドミウムを使用せずにディスプレイや照明を製造する方法が存在するため、としている。

新規食品規則

新規食品規則 (Novel Foods Regulation、258/97) の改正案が、10月28日に本会議で審・投票が行われ、採択され、成立した。12月22日には改正規則が官報に掲載され、正式に規則改正が完了した。同規則の施行は、2017年末である。改正された規則は、2013年12月に EC が起草・採択、環境公衆衛生食品安全委員会 (ENVI) が修正を加えて2015年6月に採択したものである。ナノマテリアルについては、EU 圏内の食品に関わる全ての規則で統一した、新たな「工業ナノマテリアル」の範囲を定めている。採択された改正案には、新たに新規食品に工業ナノマテリアルを使用している食品を含む条項が追加されるとともに、工業ナノマテリアルの範囲も、新規食品規則と新・食品表示規則 (1169/2011) で統一する旨が記されている。

さらに、ナノマテリアルを含む全ての新規食品に適用される主な改正点としては、欧州食品安全機関 (EFSA) が製造業者が届け出た新規食品の安全性評価を行い、EC が記録管理をすることで、現行法下で複雑化していた新規食品の承認プロセスを一元化すること等

が定められている。

(iv) 消費者安全科学委員会 (SCCS)

ナノシリカ

EC は 2015 年 5 月 29 日に、ナノ形態のシリカ、水和シリカ、およびシリル化アルキルで表面修飾したシリカに関する SCCS のオピニオンを公表した。SCCS のオピニオンには、ナノ形態のシリカ、水和シリカ、シリル化シリカ、ジメチルシリル化シリカの 4 種類のシリカの安全性について、想定される使用条件を念頭に置いて評価した結果がまとめられている。このオピニオンは、化粧品規則 (Cosmetic Products Regulation, EC/1223/2009) の実施のために作られたオンラインの届出制度を通じて提出された情報をもとに作成された最初の科学的オピニオンである。SCCS は届出制度を通じて情報が提出された 28 件の SAS のうち、23 件について評価を行った結果、提出された情報と既存文献から得られた情報だけでは化粧品に使用されるナノシリカの安全性を判断するのに不十分であるとの結論に至った。

化粧品・パーソナルケア製品

SCCS は 2015 年 10 月 16 日に、化粧品・パーソナルケア製品に関する 2 件のドラフト意見書を公表した。

1 件目は、化粧品・パーソナルケア製品に含まれるヒドロキシアパタイトのナノ粒子を対象としている。化粧品・パーソナルケア製品の製造業者は、化粧品規則 (Regulation 1223/2009/EC, 2013 年 7 月施行) の条項に従い、ヒドロキシアパタイトなどのナノマテリアルを含む製品の通知を EC に提出しており、今回の意見書は、こうした通知の内ヒドロキシアパタイトに関する 35 件を基に策定されたものである。本意見書で SCCS は、“通知と共に提出された情報やデータは、ガイダンス (SCCS1484/12) に対応した限定された量であり、その後の覚書 (SCCS Memorandum on Relevance, Adequacy and Quality of Data in Safety Dossiers on Nanomaterials (SCCS/1524/13)) にも合致しておらず、ヒドロキシアパタイトのナノ粒子の、口腔内ケア製品への使用が安全か否かを結論付けるには不十分である、とした。また、針状のヒドロキシアパタイトのナノ粒子は化粧品に使用するべきではない、と勧告した。

2 件目は、「化粧品材料の試験および安全性評価のガイダンスに関する SCCS の注釈」である。ナノマテリアルを化粧品・パーソナルケア製品の材料として使用する上での試験や安全性評価に必要な手順を示したものである。

(v) 欧州食品安全機関 (EFSA)

食品接触材料

2015年4月13日に、EFSAの食品接触材料・酵素・香料・食品加工材パネル (CEFPANEL) が「食品接触材料に使用されるナノ粒子状の酸化亜鉛の安全性評価に関する科学的意見」を発表した。本意見書は、透明な紫外線吸収材として、全てのポリオレフィン (polyolefin) に使われるナノ粒子状の酸化亜鉛について、EFSAのCEFパネルが実施した安全性に関する評価をもとにしたもので、食品接触材料に使用される酸化亜鉛は、メタクリル酸3-(トリメトキシシリル) プロピルでの被覆有無に関わらず、ナノ形態では移行しないと結論付けた。

新規食品規則改正に伴う許可申請書作成ガイダンス

EFSAは、新規食品規則改正版の成立をうけて、2016年2月18日に、同規則下における許可申請の作成に関するガイダンスのドラフトを作成・発表し、パブリックコメントの募集を開始した。同ガイダンスでは、申請書に、当該食品に関して以下の10項目の情報を明示するように定めた。

- 食品の概要
- 製造プロセス
- 組成データ
- 仕様
- 食品および食品原料の使用の歴史
- 利用方法や想定される摂取量
- 吸収、循環、代謝、排せつ
- 栄養情報
- 毒性情報
- アレルギー誘発性

(ウ) EU加盟国

(i) フランス

強制勧告制度

- 製造されたナノ材料は、フランス国内で専門家に100gを超える量で製造、輸入また

配布されている。

- ナノマテリアルはそのまま、混合物の一部であるか、または放出が通常の条件下で性状または予見可能な物品にある。
- 要件
 - 通知者の身元
 - 化学物質を含むナノマテリアルの概要；不純物、一時粒子の粒径分布、凝集状態、粒子形状、比表面積、結晶系、コーティング、表面電荷
 - 製造、輸入、または配給される数量
 - REACH のために使用される Use Descriptor システムを使用して定義された使用
 - ナノマテリアルが供給された専門家の概要
- 化学物質の概要と使用のみが公開されている
- 秘密保持に関するその他の請求が可能である

トピックス

- フランスの食品環境労働衛生安全庁（ANSES）は、2015年3月10日に銀のナノ粒子へのばく露に関する意見書を発表した。今回発表された意見書は、2011年にANSES に対して求められた、銀のナノ粒子へのばく露による健康と環境へのリスクの評価について知識を更新についての要求に答えたものである。同意見書によると ANSES は、銀のナノ粒子による健康と環境への潜在的な影響に関するこれまでの調査だけでは健康に関する危険性を評価するにはまだ不十分であると述べている。

(ii) ベルギー

義務的な報告制度

- 100 グラムを超える製品が毎年、市場に出すために製造されたときには、物質または混合物中のナノマテリアルの通知をしなければならない。
- さらに対象のナノマテリアルの含有量が物品の質量の 0.1% を超える場合に放出されたとき、ナノマテリアルを含む物品および複合物の通知しなければならない。現時点では、この適用は延期されている。
- 免除
- 既に他の規制（殺生物剤、医薬品および獣医製品、食品及食品接触材料、動物飼料および薬用動物飼料、色素）

要件

届出申請者の概要

- 化学的同一性、不純物、粒径および形状、コーティングなどの粒子改質、比表面積、ゼータ電位を含むナノマテリアルの概要
- 通知された混合物中の状態を含む物質の量
- 物質の使用
- プロのユーザーの概要

トピックス

- ベルギーの連邦公衆衛生・食物連鎖・環境安全省は、ベルギーでは上市するナノマテリアルの登録を義務化する国王令にしたがい、ナノスケールの粒子を持つ物質（substance）を登録するオンライン・ポータルサイトを開設したことを2015年9月3日に発表し、ベルギーでナノマテリアルのオンライン登録が開始された。ナノマテリアルに関する届出の締切は2016年1月1日、ナノマテリアル含有製品の届出の締切は2017年1月1日である。今回登録の対象となるナノマテリアルおよびナノマテリアル含有製品には、殺生物剤、医薬品、食品、食品接触材料、飼料、顔料、農産物由来製品の加工用製品や、加工技術補助製品（technologicalaid）など、既に他の規則の対象となっているものは含まれない。

(iii) デンマーク

義務的な報告制度

- ナノマテリアルを含有し、通常の使用下でナノマテリアルが放出される場合、またはナノマテリアルがそれ自体は放出されないが、CMR（1Aまたは1B）である場合は、報告義務がある。
- 質量閾値なし
- 免除：食品および食品接触材料、医薬品および医療製品、化粧品、農薬、廃棄物、REACHの附属書IVまたはVの物質、ナノスケールを意図していないナノマテリアル、ナノ材料が物品上またはラベル上に直接印刷されたインク中にある物品、インクまたは染料として使用されるナノ材料を含む織物、ナノスケールで顔料を塗り接着剤と充填剤を塗ったもの、カーボンブラックまたは二酸化ケイ素を含有するゴム製品、自身のために輸入された混合物または物品。
- 要件

- 通知者の身元
- 名前
- 生産量などの製品情報
- ナノマテリアルの化学的アイデンティティ
- 通知者は以下の情報も任意で含めることができる
 - REACH 物質／混合物の使用を記述する記述子を使用する
 - ナノフォーム中に存在する生成物の含量
 - ナノマテリアルの物理的情報
- いくつかの機密性を主張することができる

トピックス

- デンマーク環境保護庁（DEPA）は、「デンマークのナノマテリアル製品登録への報告義務を持つ企業が被る事務的負担の概算」と題する新しい報告書を 2016 年 1 月 12 日に発表した。本報告書は、2015 年にデンマークのナノマテリアル製品登録制度へ報告した企業へのインタビューとその他の統計をもとに、企業がナノマテリアル製品の登録またはその準備にかかる時間や人員等について、複数のシナリオを想定してまとめられたものである。本報告書により、ナノマテリアル製品をデンマーク国内で製造あるいは輸入する企業が、登録義務を遵守するためにかかる事務処理・管理・調査などにかかる経費や、ナノマテリアル登録に際しての障壁などが明らかになった。

(iv) スウェーデン

- 2019 年までにノルウェーと同様の義務的な報告制度を導入する予定

トピックス

- スウェーデン化学品庁（KEMI）が同国におけるナノマテリアル登録制度の構築準備に着手していることが、ナノテク工業協会（NIA）により 2015 年 5 月に報告された。スウェーデンでは、スウェーデン環境省の要請により、KEMI がナノマテリアル登録制度に関する提案書を作成し、影響評価を実施した後、他の関連政府機関やステークホルダーの意見を求めたうえで、2015 年 12 月 1 日までにこれらの作業を完了した。KEMI は、12 月 1 日に化学製品中のナノマテリアルの報告義務付けを、スウェーデン政府に対して提案することを発表した。本報告義務の目的は、スウェーデン国内市場に出回っているナノマテリアルの種類と量を把握

すること、である。KEMIによる提案は「製品中の化学物質をKEMIの製品登録に報告する場合、当該の化学物質に関する情報に加え、その製品に人為的に加えられた、いかなるナノマテリアルについても、その濃度にかかわらず、情報を提出しなければならない」というものである。なお、本報告義務は、自然発生したナノマテリアルや、意図せず工業ナノマテリアルは適用外である。また、年間の売上が500万スウェーデン・クローネ(SEK、約7000万円相当)以下の企業は、本報告義務が免除される。顔料状のナノマテリアルも報告義務の免除対象である。さらに、既に報告義務が免除されている物質に新たな報告義務が発生することはない。報告免除対象製品・物質群には、廃棄物、食品、飼料、医薬品、化粧品、刺青用の顔料が含まれる。

(エ) カナダ

既存の規制制度の採用または適用、あるいは新しい法律/規制/改正/ガイダンス資料の作成に関連した推奨、定義または考察を含む、ヒト健康および環境安全に関する国家開発; 国内物質リスト上の物質のナノスケール形状に対処するために提案された優先順位化アプローチに関する諮問文書は、2016年9月25日までの60日間の意見募集期間でオンライン公開された(<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=FA3C8DBF-1>)。同文書はカナダ(カナダの公式目録)での商業目的で、さらなる行動に対しナノマテリアルの優先順位付けを行う政府のアプローチを要約したものである。また、ナノマテリアルの情報を獲得および評価するため、カナダ政府によって提案させた総合的かつ段階的なアプローチを要約した過去の諮問文書(国内物質リスト上の物質のナノスケール形状に対処するためのアプローチ案:<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=1D804F45-1>で閲覧可能)に基づくものである。次の段階と優先順位付けのアプローチ案について協議するため、2016年6月8日に利害関係者のワークショップが開催された。

必要な情報を収集した調査の結果は(2015年7月25日に発表)、<http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2015/2015-07-25/html/notice-avis-eng.php>で閲覧可能である。この調査の目的は、カナダにおける特定のナノマテリアルの商用状況を判断するための情報収集であった。調査対象はカナダにおいて商業目的で利用されていると考えられるナノスケールの物質206種類であった。調査を通して、79の企業から49種類のナノマテリアルに関する情報(つまり、固有のCAS番号)が得られた。さらに、61の企業は81の固有CAS番号に興味を示したが、調査回答書を必ずしも提出したわけではなかった。調査で要求された情報は物質の識別、容積、使用などであった。この情報は、国内物質リスト上のナノマテリアルに対

応するための政府のアプローチ案に追加される。

(a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定。

WPMN15以降のプログラムに通知された2つの物質は両方とも無機物であった。2つの物質のうち一つに関しては、新規物質届出規則（化学物質とポリマー）（NSNR）に基づく予測ばく露値が低いため、対策は取られなかった。他の届出物質は重要新規活動届出の対象となった。重要新規活動届出は、カナダ環境保護法（1999年）に基づいて物質に毒性の可能性がある場合に、物質に関する追加情報を収集するために用いられる規制手段である。

(オ) オーストラリア

(i) オーストラリア厚生省

オーストラリアの厚生省は、現行の化学物質管理法制の国家工業化学物質通知評価機構（NICNAS）をナノマテリアルの規制にも援用しているが、NICNASの大幅な改定を予定していることを発表した。2018年9月1日までに完全に移行する予定としている。ただし、ナノテク、ナノマテリアルには言及していない。

(ii) オーストラリア農薬・動物医薬品局（APVMA）

オーストラリア環境エネルギー省は、オーストラリア連邦科学産業研究機構（CSIRO）とオーストラリア農薬・動物医薬品局（APVMA）、および企業と連携し、ナノ対応殺虫剤（またはナノ殺虫剤）の環境リスクアセスメントに関する予備的な技術ガイダンスを作成している。この活動の基礎は、Kookanaらが2014年に発表した論文「ナノ殺虫剤：規制上の環境リスク審査の指針」である。この活動では従来のナノ製剤と比べた場合のリスクプロファイルの潜在的な差異を考慮した上で、ナノ殺虫剤の環境耐久性に着目し、問題となる製剤への全般的なアプローチを開発している。環境におけるナノ殺虫剤の運命と動態は、ナノ材料キャリアやカプセル化の性質と、殺虫活性成分の耐久性およびキャリア併用に依存する。この活動の内容は次の12ヵ月以内に科学論文として発表される予定である。

環境におけるナノ殺虫剤の運命についての扱いにくい製剤化プロセスを支援するため、3つの簡単なシナリオが検討された。

- 適用の時間スケールでの殺虫活性成分やナノマテリアルのキャリア／コーティングの完全な解離
- 殺虫活性成分がナノマテリアルのキャリアやカプセル化で徐放する半耐久性ナノ殺虫剤
- 殺虫活性成分がナノマテリアルのキャリアやカプセル化で解離しない耐久性ナノ殺虫剤

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

2015年、食品と食品添加物に関するオーストラリア・ニュージーランド共同の規制当局であるオーストラリア・ニュージーランド食品安全局（Food Standards Australia New Zealand=FSANZ）は既存の食品添加物と食品包装におけるナノ技術の潜在的な用途について2つの報告書を委託した。その報告書は現在、FSANZのウェブサイト上で公開されている。

環境エネルギー省は環境におけるナノ殺虫剤の運命を特定するため、研究プロジェクトを委託した。2015年9月に完了した同プロジェクト「バイオソリッドを補充された土壌におけるフラレンナノ殺虫剤の変質と放出動態」ではフラレンの分解、変質、分配を調査した。同プロジェクトではナノ粒子が廃棄物処理、特にバイオソリッドの再利用などの農業の変化を通して環境に入り込む可能性を調査する。

NICNASのリフォームに関しては、広範な利害関係者の協議が行われ、現在まで継続されている。NICNASは実施計画を改革し、3つの競技文書が公表され、公開ワークショップが開かれ、意見書が認められた。（<http://www.nicnas.gov.au/about-nicnas/nicnas-reforms> を参照）

政府に提示する工業化学物質（ナノ形状を含む）の規制モデルの開発で、利害関係者の観点が考慮される。

最近FSANZは、ナノ安全、薬理学、ナノ食品技術、毒性、ナノメトロジー分野の専門家で構成される科学ナノ技術諮問委員会（SNAG）を設立した。SNAGは幅広い利害関係者向けのガイダンス作成と、食品と食品包装、国内外の規制、政策におけるナノ技術の今後の利用について助言を行う。

（カ）韓国

韓国のナノマテリアル制度は制度構築に熱意を傾けている。努力しているという意味では日本をしのぐものがある。しかしながら、韓国のナノマテリアル管理制度については不明な点が多々あり、今後は様子を見ながら取り上げてゆく。

(キ) 中国

2016年は、ナノ安全性に関する国際会議等、学術活動は行われたが、規制関連の活動は特になかった。

(4) 各国・地域の規制動向まとめ

各国のナノマテリアル上市規制

EU

REACH	現行 REACH でナノマテリアルに対応。
殺生物製品規則	ナノマテリアルが使用されている場合は、ヒト健康・動物健康・環境へのリスクが評価されていること（2013年9月施行）
改正化粧品規則	ナノマテリアルを含む成分の事前登録、化粧品安全報告書の提出が義務化（2013年7月施行）
新規食品規則改正案	工業ナノマテリアルを含む新規の食品の上市は認可が必要（2017年末施行）

米国

TSCA（有害物質管理法）	現行 TSCA でナノマテリアルにも対応。CNT 等を新規化学物質としている。懸念物質には SNUR を出し使用条件等に制限を付ける。
FIFRA（連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法）	ナノ銀製品に適用（時限で認可）、ただしナノマテリアル故ではない。

カナダ

CEPA（カナダ環境保護法）	現行環境保護法でナノマテリアルに対応。多層 CNT を有害性が疑われる新規化学物質として届出義務化
----------------	---

その他の国

現行化学物質管理の枠組みでナノマテリアルに対応

(5) 各国のナノマテリアル利用製品の表示規制

EU

改正化粧品規則	成分にナノマテリアルが含まれる場合、製品の成分名において (nano) と表記しなければならない (2013年7月施行)
殺生物製品規則	同様な表示規制 (2013年9月施行)
食品情報の提供に関する規則	同様な表示規制 (2014年12月施行)
乳幼児食品	同様な表示規制 (2016年以降)

ニュージーランド

化粧品グループに基準 ナノマテリアル使用化粧品の表示義務 (2016年～)

その他の国

表示義務なし

(6) 各国のナノマテリアルの強制報告制度

EU加盟国

フランス	年次報告制度 (2013年1月施行)
デンマーク	2014年6月施行
ベルギー	2015年9月運用開始、ナノ材料を含む製品の報告 (2016年1月 までに)、複合材料の報告 (2017年1月までに)
スウェーデン	2013年1月施行

ノルウェー

2013年1月施行

米国

1 回限りのナノマテリアルの報告・記録保管を義務付ける規則を提案中

カナダ

206 種類のナノマテリアルについて情報提供を義務化

その他の国

表示義務なし

2. 主要学会等におけるナノマテリアル等の安全性、ばく露、試験法等に関する動向

(1) 第29回マイクロプロセス・ナノテクノロジー国際会議 (MNC 2016)

概要

期間：2016年11月8～11日

場所：ANAクラウンプラザホテル京都

発表内容

11月8日(火)			
Room B (朱雀2)			
13:10～17:05 MNC 2016 Technical Seminar in Japanese			
Room P (平安1)			
17:25～19:25 Get Together Party			

11月9日(水)			
Room A (平安4)			
9P-1: 開会合同セッション 9:30～12:10			
昼食			
Room A (平安4)	Room B (朱雀2)	Room C (朱雀1)	Room D (醍醐)
9A-2: 13:30～15:10 ナノカーボン特性 I	9B-2: 13:30～15:20 有機ナノマテリアル	9C-2: 13:30～15:20 ナノツール I	9D-2: 13:30～15:10 シンポジウム D 公開手法による革新
Room P (平安1,2,3)			
Coffee Break コーヒーブレイク			
9A-3: 15:25～17:05 ナノカーボン成長	9B-3: 15:35～17:25 電子・イオンビーム 技術	9C-3: 15:35～16:55 ナノツール II	9D-3: 15:25～17:05 シンポジウム D 公開手法による革新
17:35～19:00 Happy Hour ハッピーアワー			

11月10日(木)			
Room A (平安4)	Room B (朱雀2)	Room C (朱雀1)	Room D (醍醐)
10A-4: 9:00～10:30 シンポジウム C ナノセンサとIoT 社 会の期待 I	10B-4: 9:00～10:20 ナノカーボン特性 II	10C-4: 9:00～10:30 Nano の試作 I	10D-4: 9:00～10:30 マイクロシステム I
Room P (平安1,2,3)			
Coffee Break コーヒーブレイク			

10A-5: 10:45～11:45 シンポジウム C ナノセンサと IoT 社会の期待 II	10B-5: 10:35～12:35 ナノカーボンの応用	10C-5: 10:55～12:25 Nano の作成 II	10D-5 :10:45～12:05 マイクロシステム II
昼食			
10A-6: 14:10～16:10 シンポジウム B グラフェンの最前線と 2D 材料	10B-6: 14:10～15:30 無機ナノマテリアル I	10C-6: 14:10～16:00 Nano の作成 III	10D-6 : 13:40～16:00 ナノプリント・リソグラフィ
Room P (平安 1,2,3)			
Coffee Break コーヒーブレイク			
10P-7: 16:10～18:10 ポスターセッション I 電子・イオンビーム技術、ナノカーボン、ナノデバイス、ナノの試作、無機ナノマテリアル、有機ナノマテリアル、ナノツール、ナノインプリント、ナノプリント、リソグラフィ など			
Room A (平安 4)			
18:20～20:20 バンケット			

11 月 11 日 (金)			
Room A (平安 4)	Room B (朱雀 2)	Room C (朱雀 1)	Room D (醍醐)
11A-8: 9:00～11:00 シンポジウム A 最新パターン焼付の方法と検査	11B-8: 9:00～10:30 無機ナノマテリアル II	11C-8: 9:00～10:30 ナノ抵抗性および原子スイッチ	11D-8 : 9:00～10:30 チップ上のラボ I
Room P (平安 1,2,3)			
Coffee Break コーヒーブレイク			
11A-9: 11:15～12:25 最新フォトリソグラフィ	11B-9: 10:45～11:55 無機ナノマテリアル III	11C-9: 10:45～12:05 ナノセンサデバイス	11D-9 :10:45～11:55 チップ上のラボ II
昼食			
11A-10: 14:00～15:10 Resist and Directed Self-Assembly	11B-10: 13:30～15:10 Inorganic Nanomaterials IV 無機ナノマテリアル IV	11C-9: 13:30～15:10 Nano Devices ナノデバイス	11D-10 :13:30～13:10 Microsystem Technology and MEMS III
Room P (平安 1,2,3)			
11P-11: 15:20～17:20 ポスターセッション II フォトリソグラフィ、ナノカーボン、ナノデバイス、無機ナノマテリアル など			

第 29 回マイクロプロセス・ナノテクノロジー国際会議 (MNC 2016) は、2016 年 11 月 8～11 日の期間、京都全日空ホテルで開催された。この学会は、マイクロマシンからナノマテリアルを持った電子デバイスの特性、基幹材料、素子、それらを用いたツールやセンサ、IC など半導体素子生産のためのリソグラフィ技術など広い範囲をカバーしていた。

ナノマテリアルの調査プロジェクトに関わる身としては、ナノマテリアルを有効に利用できる材料や素子の可能性などを期待していた。実際のプレゼンテーションの多くは、量

子力学の理論にもとづいたもので、専門外の人間には理解の外のものも多かった。さらに、ナノマテリアルをベースとした、半導体デバイス開発を目指すものも多かった。

当方の意識としては、ナノマテリアル自身の利用とその安全性、ナノマテリアルを一つの分子としてみたときに、様々な生体分子、例えば遺伝子やタンパクなどとの関わり合い、また、医薬の生体内輸送などを期待したが、MNCの観点からは外れていたのかも知れない。

以下に口頭発表のセッション表を示す。

CMN2016 京都会議口頭発表件数と分類

seminar No.	口頭発表	件数
ナノカーボン		
9A-2	ナノカーボン特性 I	5
10B-4	ナノカーボン特性 II	4
9A-3	ナノカーボン成長	5
10B-5	ナノカーボンの応用	5
小計		19
有機・無機ナノマテリアル		
9B-2	有機ナノマテリアル	5
10B-6	無機ナノマテリアル I	4
11B-8	無機ナノマテリアル II	4
11B-9	無機ナノマテリアル III	3
11B-10	無機ナノマテリアル IV	5
小計		21
ナノの作成		
10C-4	Nanoの作成 I	4
10C-5	Nanoの作成 II	4
10C-6	Nanoの作成 III	5
小計		13
ナノデバイス		
11C-10	ナノデバイス	5
11C-9	ナノセンサーデバイス	4
9C-2	ナノツール I	5
9C-3	ナノツール II	4
小計		18
シンポジウム		
11A-8	シンポジウムA 最新パターン焼付の方法と検査	4
10A-6	シンポジウムB グラフェンの最前線と2D材料	4
10A-4	シンポジウムC ナノセンサーとIoT社会の期待 I	3
10A-5	シンポジウムC ナノセンサーとIoT社会の期待 II	2
9D-3	シンポジウムD 公開手法による革新 II	4
小計		17
リソグラフィー; マイクロシステム		
10D-6	ナノプリント・リソグラフィ	6
11A-9	最新フォトリソグラフィ	3
9B-3	電子・イオンビーム技術	5
9D-2	シンポジウムD 公開手法による革新 I	4
11C-8	ナノ抵抗性及び原子スイッチ	4
11D-8	チップ上のラボ I	4
11D-9	チップ上のラボ II	3
11A-10	レジストと自己集合性	3
10D-4	マイクロシステム I	4
10D-5	マイクロシステム II	4
11D-10	マイクロシステム III	5
小計		45
合計		133

(2) 12th Nanotechnology Products and Summit (Nano Summit 2016)

概要

期間：2016年11月24～25日

場所：オーストラリア、メルボルン

発表内容

開催日は11月24～25日の2日間で、口頭発表も16件、並行セッションはなく、小規模の学会という印象であった。

発表者の出身国はオーストラリア、イスラエル、台湾、中国、マレーシア、トルコ、ドバイ、ロシア、香港、インドで、東南アジア、太平洋、中東が中心で欧州、米国からの発表はなかった。

発表された内容は、広い意味でナノマテリアルとバイオ医療分野におけるナノ応用に分かれ、半々であった。

第12回オーストラリア・ナノサミット参加者

参加者出身国	プレゼンテーション件数
台湾	3
イスラエル	3
オーストラリア	3
マレーシア	2
トルコ	1
タイ	1
ドバイ	1
ロシア	1
中国	1
韓国	1
香港	1
インド	1
計	19

当初、口頭発表と予定していた発表が、3件ポスター発表に回り、16件の口頭発表とポスター発表3件の合計19件の発表を整理した。この19件の発表者の国籍は表のように12か国に及ぶ。これらの国々の大学、公的研究所などが発表しており、19件のうち9件が医療におけるナノマテリアル応用、10件がナノマテリアルそのものを対象としていた。

2016年11月の第29回MNC京都学会では、医薬、医療分野での発表はほとんど見られなかったのとは対照的との印象を受けた。日本では医薬・医療分野でのナノマテリアルの

利用、応用は、それなりの発表の場があると考えられる。

以下に、第12回オーストラリア・ナノサミットで入手した19件のアブストラクトの日本語訳を示す。ナノマテリアルの医療応用のテーマの中で使われていた用語

「THERANOSTICS」が印象的で、これは Therapy（治療）と Diagnostic（検査・診断）を合わせた造語である。すなわち、医療におけるナノテクノロジーの応用においては、治療と検査・診断を分けて考えることはできず、一緒に考えることが必要、という意に解釈された。

12th Australian NANO Summit 2016 (Nov. 24-25) oral presentation Program						
No	Session	タイトル	Presenter	Organization	Category	Grouping*2
1	Keynote	様々なLDHによるPETナノコンポジットの特性	Tsung-Yen Tsai	Chung Yuan Christian University, Taiwan	nano materials	nano materials
2	Keynote	プラスモン・ナノ粒子を用いたナノセラノスティック (ナノ検査・診断)	Dror Fixler	Bar-Ilan University, Israel	nano theranostics	NANO Medical Application
3	Keynote	生体適合性のある天然素材からのナノミセルを用いたがん治療	Fatemeh Bahadori	Bezmialem Vakif University, Istanbul-Turkey	nano theranostics	NANO Medical Application
4	Major	バイオの分子エレクトロニクス：素材とデバイス	Shachar Richter	Tel-Aviv university, Isreal	nano materials/device	nano materials
5	Major	ポリウレタンとフッ化ビニリデン-6フッ化プロピレンから作成したナノ発電機	Nantakan Muensit	Prince of Songkla University, Thailand	nano materials	nano materials
6	Major	電気化学的に作成する銀フラワー結晶	Tony Shien Ping Feng	Hong Kong University.	nano materials	nano materials
7	Major	液晶を伴うグリコリピッド分岐鎖ナノ粒子の新しいドラッグ移送システム	Noraini Ahmad	University of Malaya	DDS	NANO Medical Application
8	Major	脳への薬物投与のバイオアベイラビリティの向上のため、リルゾルのナノエマルジョンの鼻腔投与を行った：フォーミュレーション開発、医薬キネティクス等の研究	Ravish J. Patel	Ramanbhai Patel College of Pharmacy, India	DDS	NANO Medical Application
9	Major	磁場中の磁性流体の凝集力学特性の研究：温度の効果と容器の形状の影響	Hackjin Kim	Chungnam National University, Korea	nano materials	nano materials
10	Keynote	極細のナノワイヤのボトムアップデザインでのユニバーサルデザイン	Eugene B. Gordon	Institute of Problems of Chemical Physics, Russia	nano materials	nano materials
11	Keynote	炭素ベースのハイブリッドナノ構造を用いたエネルギー貯蔵方法	Zhaojun Han	CSIRO Manufacturing, Australia	nano materials	nano materials

12	Major	ナノマテリアル処理した水によるコメの病気の病原体、防カビ剤の影響	Shiwen Huang	National Rice Research Institute, China	nano treatment	nano materials
13	Major	アルミナ脱イオン水の熱特性による水平ヒートパイプ中のナノ流体	Hajar Alias	Universiti Teknologi, Malaysia	nano materials	nano materials
14	Major	X線CTスキャンによる検査・診断の手段としての硫化ビスマスのナノ粒子	Merfat Algethami	RMIT University, Australia	nano theranostics	NANO Medical Application
15	Major	アミノシラン中での金の樹枝状結晶の高速成長の利用	Naga Yu Hau	The University of Hong Kong	nano materials	NANO Medical Application
16	Major	腫瘍のアポトーシスに関連する細胞死（ネクロトーシス）に関わり、酸化鉄とヒト血清のアルブミンによるリガンドと共役したコアシェル赤外蛍光発光を利用するナノ粒子によるがん治療	Itay Levy	Bar Ilan University, Israel	nano teranostics	NANO Medical Application
17	Poster *1	オーストラリア特有の乾燥帯の草からの高いアスペクト比のセルロースナノファイバーの利用	Nasim Amiralian	The University of Queensland, Australia	nano material	nano materials
18	Poster *1	Gd-中性子キャプチャ治療	Yen-Ho Lai	National Chiao Tung Univ., Taiwan	nano teranostics	NANO Medical Application
19	Poster *1	レシチン安定化ミセルを用いたDDSにおいて、化学療法における有効性と安全性を改良するための開発	Chia Yu	Taipei Medical University, Taiwan	DDS	NANO Medical Application

注 *1：口頭発表にリストされていたが、都合によりポスター発表になったもの

*2：演題を生物・医療応用とナノマテリアルに分類すると9件と10件であった。

12th Australian NANO Summit 2016 (Nov.24-25) アブストラクト日本語版

1. Tsung-Yen Tsai

Chung Yuan Christian University, Taiwan since 2002

様々なLDHによるPETナノコンポジットの特性



PET樹脂は、高分子構造中にアロマ環が存在する、疎水性のセミ結晶性のポリエステルである。この樹脂は高い融点を持ち、良好な機械強度を示し、さらに、柔軟性、熱安定性、耐疲労性、高い結晶熔融温度、低コストなど、利用上優れた性状を持っている。近年のナノコンポジットの展開で、PETをベースにしたコンポジットが注目されている。PET樹脂の生産は、2段階で行われている。(a) bis-(2-hydroxyethyl) terephthalate (BHET) oligomerization, (b) esterification of terephthalic acid (TPA) or dimethyl terephthalate (DMT) with ethylene glycol (EG) の反応では、亜鉛、酢酸マンガン、アンチモン化合物等が触媒として使われている。これらの重金属触媒のPET樹脂への残留が、特に食品や飲料包装に使われた場合心配される。

かくして、重金属触媒を使わずに、PET樹脂の高速重合反応を行うことが求められる。

幸いにも、有機的に変性したナノフィラー (LDHs) が課題の答えを提供する可能性がある。以前の研究結果をふまえ、様々な有機変性LDHを触媒として試し、重金属触媒を使わずに、(フィラーを触媒とする) 新たなPETコンポジット in-situ 重合法を開発した。PET/LDHのナノコンポジットの様子は、XRD, TEMで観察し、様々なLDHに絡んで重合層が形成されていることが分かった。この構造は、できたコンポジットの熱的、機械的性能、ガスバリア性に寄与していると考えられる。

2. Dror Fixler

Faculty of Engineering and Institute of Nanotechnology and Advanced Materials,

Bar-Ilan University, Israel.

プラスモン・ナノ粒子を用いたナノセラノスティック（ナノ検査・診断）



現時点での医療は、統計的な経験と時間経過に依存している。

本発表では、高効率のプローブを用いて対象としている患者特有の生きたままの疾患の挙動や治療の反応の観察について説明する。この方法は、金のナノ粒子（GNP）と蛍光分子やその他の分子を結合したものをを用いる方法である。すなわち、金ナノ粒子のプラスモン特性を利用するもので、対象の周辺から得られる光信号応答を解析する。加えてこの方式では、バイオ研究のトピックスとなるような様々なレスポンスを生きた細胞そのものから直接得ることが可能である。

講演に際しては、最新の単純で非侵襲的な方法で、いくつかの種類の変態を検出し、位置決めし、処置している。取り上げる一つの事例では、極めて初期のアテローム性動脈硬化（AS）検出。金ナノ粒子の拡散・反射（DR）を組み合わせるとASプラークを検出している。我々の方法は、マクロファージが不安定プラークの主要成分であり、金属ナノ粒子を取り込むことが可能である。DR内に金属ナノ粒子が観察される。加えて、高密度のリポタンパク質（HDL）は、ASを縮小させる。

かくして、ASの処置が可能で、GNPがあたかもHDLのドラッグ・キャリアのような働きをしている。

3. Fatemeh Bahadori

Assistant Professor at Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Biotechnology,
Bezmialem Vakif University, Istanbul-Turkey since 2014.

生体適合性のある天然素材からのナノミセルを用いたがん治療



過去 10 年の間に、生理活性のある分子を、ナノマテリアル（ナノ医薬デリバリシステム；NDDS）を用いて送り込むこと、疾病の治療のための感知やイメージングを利用することが、盛んになってきた。ナノマテリアルの優れた性質により、たとえば薬物の放出、がん腫瘍を標的としたイメージング、活性分子の血清の半減期の延長、血液脳関門の通過など様々な展開が可能となってきた。がん性の腫瘍は、大きな興味の対象である。標的とするがん細胞の側に、低濃度の化学療法剤を効率よく送り込むことができる。しかしながら、ナノドラッグデリバリーシステム（nanoDDS）自身が、生体親和性があり、また生体内での分解性が担保されることが必須要件である。

両親媒性の素材からなるナノミセルは、他の NDDS と比較して上記の要件をすべて満たす優れた素材である。

これらの素材は、水溶性のメディアでも、工業レベルでの生産が容易などの利点がある。しかしながら、これには、安定性とすべての両親媒性素材に毒性がないことが課題である。われわれの研究によれば、天然物は、*in vivo* でベストの毒性プロファイルを示し、そして、他の天然物をうまく使って安定化できる。

本プレゼンテーションでは、合成法と、リン脂質、キトサン、グリコリピッドのような有機天然素材からなる素材の *in vitro*、*in vivo* 評価について検討する。

4. Shachar Richter

Associate professor of the school of Chemistry at Tel-Aviv university

バイオの分子エレクトロニクス：素材とデバイス



バイオ・エレクトロニクスの分野では、DNA、ペプチドやタンパクなどの生体システムの電気伝導性の性質を探る試みがなされている。これらの生体系の分子は巨大な構造を持ち、金属導線で接触できるゆえ、研究者は固体状態の生体系の電気特性を調べることができ、ナノサイズの素子でバイオリジカルな層が能動素子としての挙動を追うことができる。ここでは、バイオエレクトロニクス、バイオオプトエレクトロニクスの素材や素子についての実験的なアプローチについて報告する。特に選んだいくつかの事例を示す。

- ① 人工の発光性のバイオ素材で、ナノベースで分画したある種のタンパク質。
- ② バイオ素材の電気的性質をコントロールするために、ナノ寸法の接合で一方は自然のままのもと、他方はタンパクの単分子層に特定のドーピングしたもの。
- ③ 信頼性があり、再現性の良いバイオ・トランジスターの作成。

5. Nantakan Muensit

Prince of Songkla University, Thailand

ポリウレタンとフッ化ビニリデン-6 フッ化プロピレンから作成したナノ発電機



ポリウレタンとハードセグメントの集合との組み合わせから起電力が発生することを観察した。これは低周波領域におけるエネルギー変換能示すものである。Poly (vinylidene fluoride-hexafluoropropylene or (P (VDF-HFP) フッ化ビニリデンポリマーとポリウレタンの比較を試みたが、P (VDF-HFP) の方がコスト面でより魅力的であった (0.3USD/g)。これは、外部電圧を加えなくとも圧電変換が可能であることを示している。電歪現象はPUおよびP (VDF-HFP) についてキーとなる現象である。本発表では電界印加による歪について検証し、ナノスケールの発電について検討した。

6. Tony Shien Ping Feng

Assistant Professor in the department of Mechanical Engineering at Hong Kong University

電気化学的に作成する銀フラワー結晶



バルクの銀薄膜を 3-mercaptopropyl-trimethoxysilane (MPS) 層とサイクリック・スウィーピング・ポテンシャル (CSP) との組み合わせという新しい電気化学的アプローチにより、ジャポニカ様の銀フラワー結晶を得ることができた。無垢の銀レイヤーを MPS がグラフトされた基盤上に電気メッキし、その上で銀電着された基盤を酢酸ソーダ CH_3COONa 、硫酸ニッケル NiSO_4 、硫酸ソーダ Na_2SO_4 、からなる弱アルカリの電解質中で、CSP 処理を行った。CSP 処理の印加電圧波形を調整することによって、銀の花のようなナノ結晶が得られた。この方法は、容易に他種の金属や銅や銀-銅などの 2 元金属に拡張することができる。

この発見により、多様な形状の、様々な機能を持った他の金属や 2 元金属のナノ結晶 (NC) を効率よく得ることができる。本研究では、花のような形状の銀ナノ結晶を高感度の非侵襲性で非酵素性の電気化学グルコース・バイオセンサを実現した。3 次元の銀の花様のナノ結晶構造は、グルコースの電極触媒活性を強化して、0.1nM の検出限界を記録した。

7. Noraini Ahmad

project coordinator at the Department of Chemistry, University of Malaya

液晶を伴う、グリコリピッド分岐鎖ナノ粒子の新しいドラッグ移送システム



合成グリコリピッドは、そのバイオサーファクタント特性（生物界面活性）、生体親和性、生分解性、ノニオン特性、および天然のグリコリピッド抽出の困難さとコストから、天然物類似構造を作り易いことが関心を集めている。グリコリピッドは、両親媒性の界面活性剤で、自己組織化能力をもっていることから、投与医薬品の体内移送の手段として期待されている。本研究では、2-hexyldecyl- β (α)-D-glucoside (2-HDG) という液晶性で自己組織化性を持つグリコリピッドを取り上げている。2-HDG 液晶の相変化挙動は、熱による相転移を示差熱走査分析 (DSC) で観測した。また、液晶のサーモトロピック、リオトロピック状態については、偏光顕微鏡 (OPM) で観察し、小角散乱 X 線で確認した (SAXS)。両親媒性の特性により、2-HDG は熱力学的にカラム・フェーズの focal conic texture を発現する。一方、逆転した hexagonal dispersions (hexosomes) が 2 元液相系で観察された。

グリコリピッドと Tween の 2 元界面活性剤の混合系における臨界凝集濃度 (CAC) を検討した。結果としては、グリコリピッド系の分散に対して、第二の分散剤を加えることにより、2-HDG の CAC 値は減少し、システムはより安定化した。CAC 値の減少の序列は、2-HDG > 2HDG-Tween 20 > 2HDG-Tween 40 > 2HDG-Tween 60 > 2HDG-Tween 80 となった。The formations of 2-HDG and 2-HDG-Tween の系における hexosomes については、さらにその粒子径や形態などを検討した。かくしてこの分岐鎖グリコリピッドは、ノニオン性の界面活性剤とは反対に、面白い相挙動を示しており、将来的にドラッグキャリアシステムとして使える可能性が非常に強いナノ粒子 (hexosomes) といえる。

8. Ravish J. Patel

Assistant professor in Ramanbhai Patel College of Pharmacy, India

脳への薬物投与のバイオアベイラビリティの向上のため、リルゾルのナノエマルジョンの鼻腔投与を行った：フォーミュレーション開発、医薬キネティクス等の研究



Abstract

背景：筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)：神経変性疾患）、運動ニューロン疾患（a motor neuron disease (MND)）は、進行性の神経変性疾患で、上部、下部の運動ニューロンの変性による障害である。唯一リルゾル（riluzole）のみがALSの臨床薬としての認可されている。Riluzoleは、BCSクラスIIの医薬品で、絶対バイオアベイラビリティ60%のものである。Riluzoleは、P-glycoproteinとBBBの基質であり、脳に入るのを制限している。

目的：本研究の目的は、脳へのバリアを乗り越えて、リルゾルの脳への到達量を増加させることを許す、O/W ナノエマルジョンの開発である。

方法：リルゾルは、ナノエマルジョン中に層滴定の方法で調製された。その組成は、3% w/w Sefsol 218, 28.3% w/w Tween 80:Carbitol (1:1) and 68.7% w/w water である。このナノエマルジョンは、エマルジョン粒子、そのサイズ、粒子分布、透過性、粘度、pH、ゼータ電位、導電率、鼻腔の毒性等で評価する。さらに、熱力学的な安定性、作成したナノエマルジョンの室温での安定性を評価、薬物動態、脳にどのくらい到達するか、等の研究は、アルビノ種ウイスター・ラットへの鼻腔投与、経口投与で評価した。

結果：ナノエマルジョンに乗せたリルゾルは、エマルジョン粒子径が 23.92 ± 0.52 nm。ナノエマルジョンの鼻腔内毒性は観察されず、また、エマルジョンの安定性は3か月変化なし。リルゾルの脳への到達量は、鼻腔内投与の場合で、経口投与と比べて、かなりの増加させることができた。（ $P < 4.10 \times 10^{-6}$ ）

結論：本研究の結果から、リルゾル含有のナノエマルジョンを鼻腔投与した場合には、ALS治療の際にリルゾルの投与量を最小に減らすことができ、過剰投与による弊害を避けることができることが分かった。

9. Hackjin Kim

Chungnam National University, Korea

磁場中の磁性流体の凝集力学特性の研究：温度の効果と容器の形状の影響

このアブストラクトでは理論とそのモデルの検証が確認できないので、取り上げないこととする。

10. Eugene B Gordont Algethami

Institute of Problems of Chemical Physics

極細のナノワイヤのボトムアップデザインでのユニバーサルデザイン

ナノ材料には3種ある。zero次元ナノ粒子、1次元ナノワイヤ、2次元ナノフィルムである。コロイド化学による方法によりナノ粒子を生産することができる。また、この二つの異なった相の境界へ蒸着することによるフィルムの形成ができる。しかしながら、1次元のナノワイヤ (NW) 製造には一般的な方法はない。何故ならば1次元のテンプレートはボトムアップ方式の原料素材の成長については、横方向の成長が支配的であるからである。

これに対する解決策は、思わぬところからもたらされた。それは液化超流動ヘリウム (He II) の中である。疑似ID量子化渦がHe IIの乱れの中に見出され、渦の中心で凝固する。そこに他種の金属レーザー、アブレーションでHe IIに導入することにより、NW生産が始まる。

この方法でナノワイヤが30種以上の金属と合金で実現している。NWの半径は可溶性金属で8nm,耐火物で1.6nmでNWの形状は完全であった。ナノワイヤは太さが数ナノメートルのものが興味の対象である。

これらの利用先は、触媒・量子素子の発明、ユニークな特性を持つヘテロな構成の素材が期待されている。

11. Zhao Jun Han

CSIRO Manufacturing, Australia

炭素ベースのハイブリッドナノ構造を用いたエネルギー貯蔵方法

MnO₂, RuO₂などの遷移金属酸化物は、高いエネルギー貯蔵および高いエネルギー密度の素子として期待されている。しかしながらこれらの材料を用いて高い性能を発揮するには、これら酸化物の低電気伝導性、不安定性を克服する必要がある。

CSIRO では、多価の MuO₂粒子の混合、MnO₂ナノワイヤ、RuO₂ナノフィルムなどとカーボンのナノ構造を持つゲファイトフィルム類、ケラフェン等の組み合わせハイブリッドを検討した。用いた金属酸化物の寸法・密度・組成・形態などとこれらの表面処理として電気化学的処理やプラズマ処理を施すことにより、金属酸化物層とカーボンの支持層との間の接着が向上し、性能が改善された。このようなナノのハイブリッドは高い特性キャパシタンスを有し、優れた安定性を示した。このことからリチウムイオン電池、スーパーキャパシター、触媒、光合成の支持層との間の接着が向上し、性能が改善された。このようなナノのハイブリッドは高い特性キャパシタンスを有し、優れた安定性を示した。このことからリチウムイオン電池、スーパーキャパシター、触媒、光合成、電気化学的センサなどの分野新しい可能性を開くものとする。

12. Shiwon Huang

National Rice Research Institute, China

ナノマテリアル処理した水によるコメの病気の病原体、防カビ剤の影響

Abstract

様々な分野、医療機器、繊維、農業および食品加工などの分野で安全にナノテクノロジーを使って成功している。しかしながら他の工業分野や農業分野でのナノ応用は投資が少ないせいもあり、未だ弱いといえる。

現状では農業でのナノテクの利用可能分野は、植物保護や生産が中心でその拡大は研究課題である。ナノテクは農業生産を拡大する力を秘めており、農業も含めて既存技術を革新することも可能である。ナノテクは様々な農業課題に現在は旧態依然の対策でやっている昆虫ペストの問題、また化学農業の薬害などへの具体的な解決策を提供することができる。

ナノマテリアル・ナノテクノロジーを利用した種子の処理によって種子の発芽率も上昇、穀物の成長も助長でき、穀物の収率や品質も向上している。同様に、ナノマテリアルが持っている他のエネルギーを用いた洗浄水で稲の種もみを洗う（nanomaterial treated water : NMTW）ことにより病原性の菌類の処理、菌のコロニーや菌糸の成長速度の抑制が期待される。殺菌剤もこのナノ洗浄液（NMTW）で希釈すると病原性菌に対する効力が増加する。

本研究では稲の病原菌に対して、NMTW 処理を行った。対象は稲のイモチ病（rice blast *pyricularia oryzae*）、稲の紋枯病（rice sheath blight *Rizoctonia solani*）、バカ苗病（bakanae diseases *Gibberella fujikuroi*）について検討した。取り上げた3つの病気に対して殺菌水・NMTW の効果を見た。

13. Hajar Alias

Universiti Teknologi, Malaysia

アルミナ脱イオン水の熱特性による水平ヒートパイプ中のナノ流体

水平設置のナノ流体の特性についての研究を行なった。ナノ流体の利用は、冷却システム中における熱移動の新しい技術である。ナノ流体の懸濁液の安定性が最重要である。なぜならこの安定性がヒートパイプ中のナノ流体の性能を左右するからである。界面活性剤を添加することにより、ナノ流体の基幹組成中のナノ粒子の分散が良くなり、結果としてナノ流体の安定性が増す。

本研究の目標は界面活性剤の添加により、安定なナノ流体をつくることとその安定性、諸特性および水平ヒートパイプ中のナノ流体の熱特性を調べることである。酸化アルミニウム (Al_2O_3) を脱イオン水に加え基幹組成とし (ベース流体)、さらに界面活性剤としてポリビニルピロリドン (Poly vinyl pyrrolidone PVP) を加える。第一に界面活性剤入り PVP の最適安定化濃度を深める。ナノ流体の諸特性および熱特性を分析する。この観点からアルミナのナノ流体は 5 水準の温度における界面活性剤の添加が 1 : 2 の範囲で安定であることが分かった。ナノ流体の熱伝導はベース液体よりも高く、温度上昇や濃度上昇とともに出る。ナノ流体の粘性はナノ粒子の濃度上昇とともに上昇するが、温度上昇につれて減少する。ナノ流体の熱伝達性能は、水平ヒートパイプ中の連続流で検討した。

本研究により、熱伝達流体としてナノ流体が使えることを示唆している。また、ナノ流体はホット、フローとコールドフローをカウンターフローとすることにより、より大きな熱移動が可能となることが分かった。

14. Merfat Algethami

RMIT University, Australia.

X線 CT スキャンによる検査・診断の手段としての硫化ビスマスのナノ粒子

ナノマテリアルやナノ粒子を医療の画像診断に利用することは、CTを含めて総合的に見ることであり、観察手段の欠点を補うことができる。加えて放射線ビームの治療を、ナノ粒子が補強することが観察されてきた。この目的で使われる最適なナノ粒子は、X線減衰率が高く、X線吸収係数が大きなもので、低毒性、血液循環時間が長く、コスト効率が良いことが求められる。

本研究の目的は、診断と治療に使う手段としてのナノ粒子の探索・開発と現行の診療手順に基づくそのテストである。(1) 診断用のCTスキャンの判定感度を上げ、補強するため、および局所観察用CTで目標とする放射線吸収率を補強すること、(2) 標的細胞への放射線治療効果を効率化すること。本研究では、硫化ビスマスナノ粒子 (bismuth sulfide nanoparticles : Bi₂S₃ NPs) を用いた。これは毒性のない、最も安価な重金属ナノ粒子の一つである。加えて、Bi₂S₃ NPs は、X線の減衰と吸収を助けることで診断・治療剤の役割を果たしている。

本発表では、Bi₂S₃ NPs の「合成と特性評価にフォーカスするとともに、肺の上皮細胞腺腫 (adenocarcinoma epithelial cells (A549)) における細胞毒性を検討する。Bi₂S₃ NPs ナノ粒子とヨウ素のコントラスト増強剤を評価するとともに、X線管 (140kVp) の方でもコントラスト調整を行う。Bi₂S₃ NPs 投与のA549細胞への効果は、KV、Vエネルギーレベルで検証した。予備的な試験結果では、Bi₂S₃ NPs はCTに対して吸収能を持っており、ヨウ素コントラスト補償材より優れていた。ナノ粒子はKVレンジのX線で細胞に対して放射線感度があり、MVレベルではそれほどではなかった。以上から Bi₂S₃ NPs は有用な診断・治療薬剤といえよう。

15. Naga Yu Hau

University of Hong Kong

アミノシラン中での金の樹枝状結晶の高速成長の利用

ナノテクノロジーは科学の発展過程でブレークスルーをもたらす。金の触媒特性は、80年代に入って金のナノ構造についての研究が進むまではあまり注目されなかった。金のナノ構造はその触媒としての適応性、分子識別能力さらに有望な分野への展開可能性から注目されている。より良い特性発現のためには、金ナノ構造の形状制御が工業的に近年の目標の一つになっている。

本研究ではテンプレートなしにワンステップの電着で (3-Aminopropyl) trimethoxysilane (APTS) を含む電解質中で金ナノ樹枝状結晶を作成した。樹脂の成長方向と樹脂の幹は触媒能力を発揮できるような特定の形状に制御することを分析した。金ナノ樹枝状結晶の形状制御により、満足できる触媒性能を発揮している。グルコースの選択的な酸化処理をメタノールによってバイオメディカルセンサやメタノール燃料電池への展開が期待できる。

16. Itay Levy

Bar Ilan University, Israel

腫瘍のアポトーシスに関連する細胞死（ネクローシス）に関わり、酸化鉄とヒト血清のアルブミンによるリガンドと共役したコアシェル赤外蛍光発光を利用するナノ粒子によるがん治療



ナノ粒子の合成と抗がん効果：多機能の近赤外の蛍光発光し、腫瘍細胞を標的として、治療することのできる狭い範囲の寸法分布をしている酸化鉄ナノ粒子をデザインし研究した。これらのナノ粒子は、Cy7と共役したゼラチン核の上に成長させる酸化鉄膜状に生成させ、その上にヒトの血清アルブミンを熱沈積法でコートする。このコアシェル構造のナノ粒子の大きさは、沈積温度を変えることで制御できる。

標的化と抗がん効果については、ポリエチレングリコール・リンカーを利用して、近赤外の蛍光発光酸化鉄ナノ粒子に、Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) サイトカインを共役した。共役した TRAIL は、ヒト多型性グリア芽腫 (glioblastoma) および結腸がんに対する抗がん効果を高め、延長した。

さらに、これらの酸化鉄のヒト血清アルブミン TRAIL ナノ粒子の組み合わせは、イパニックに化学療法剤のドクソルビシン (doxorubicin) と併用され、その結果これらのがん細胞のセルラインで、in vitro でも胚内でも (in-OVO) 共に相乗的に抗がん効果を示す。ナノ粒子の効果は、ヒトの間葉性幹細胞の成長、および文化に影響する、すなわちヒト血清アルブミンを酸化鉄ナノ粒子にコーティングすることにより、その IO/HAS NPs 共役物が、様々なタンパクを含む生体分子と結合可能となる（例えば生体医療分野では、繊維芽細胞成長因子FGF2）。FGF2 共役系の人々の骨髄の胚内幹細胞 (hBM-MSCs) を調査したところ、FGF2が、hBM-MSCs の増殖に寄与し、その刺激により神経、骨形成、脂質形成など様々な細胞へ多系統化してゆく。

17. Nasim Amiralian

The University of Queensland, Australia.

オーストラリア特有の乾燥帯の草からの高いアスペクト比のセルロースナノファイバーの利用



セルロースは、地球上に豊富にある高分子材料であり、セルロースのナノスケールのファイバーは、その高次の性能についての理解が急速に広まり、様々な利用可能性の検証がなされている。この素材は、その持続可能性、更新性、表面化学処理のし易さ、優れた機械的特性、コスト効率の良さ、さらに多くの健康、安全性の分野などから注目されている。

セルローズ・ナノファイブリンは、現代における再生産可能、持続可能な素材である。今日で最も保守的な市場予測調査によれば、北米市場における市場規模は、2020年で2億5千万ドル、グローバルには現在の350t (metric) が、2017年には3,500tの需要が予測されている。

2013年に、我々の研究チームは、オーストラリア固有の植物である‘*spinifex*’からアスペクト比が大きなナノファイブリンが取れることを発見した。この草は、パルプ製造条件がマイルドで、なお、少ないエネルギー条件でアスペクト比の大きいナノファイブリンを回収できた。

この *spinifex* 由来のナノセルロースは、これまでのナノセルロース採取のプロセスの限界を超えるものである。本報告では *spinifex* セルロースナノファイバー応用として、膜フィルター、ポリマーコンポジット、低コストの炭素繊維などを紹介する。

18. Yen-Ho Lai S

National Chiao Tung University, Taiwan

Gd-中性子キャプチャ治療



中性子線治療は、非侵襲性の治療として扱われ、熱中性子を捕まえて放射線とは異なる中性子からの放射でがん細胞を破壊する。中性子線治療において用いる物質は 6Li (リチウム)、 10B (ボロン)、 157Gadolinium (ガドリニウム)、または 235U (ウラン) などが NTC で使われる。脳血液バリアを超えて薬品を (脳に) 送り込むには、NTC 物質 1 種類ではなく、多種の分子でがん細胞を標的として狙う必要がある。したがって中性子線を治療に応用するためには、毒性のナノ粒子技術、細胞親和性のあるデリバリシステム、中性子線におけるがん細胞攻撃の精度などが必須事項である。

間葉性幹細胞 (MSC) は、移送細胞、あるいはベクターと見なされており、動物実験では様々な腫瘍に対し、その抗がん性物質を腫瘍に差し向ける機能があることが明らかとなった。腫瘍として、メラノーマ・グリオブラストーマ・乳がんを含む。グリオブラストーマ多形 (GBM) は、中枢神経系の悪性腫瘍である。

脳が健康であるうちに、腫瘍細胞をターゲットとするための理想的な治療プロトコルを作成することが必須である。本報告では、腫瘍に向けて目指す幹細胞 (MSC-PVA@fe-SSZ-Gd)、Multifunctionalized core-shell Polyvinyl alcohol-derived nanocapsule strengthened by iron oxide (PVA@fe) を統合する MSC の移送テラスに作成した。これらは Gd-DTPA の中に組み込まれ、また外側を化学療法剤分子 (Sulfasalazine) が取り囲んでいる。幹細胞によるシャペロン GBM 処置のプラットフォームを初めて報告する。

19. Chia yu

Taipei Medical University, Taiwan.

レシチン安定化ミセルを用いた DDS において、化学療法における有効性と安全性を改良するための開発



伝統的な両親媒性の分子からなるミセルは、医薬品の低ローディングとその安定性を損なっていた。この制限を改善するには、追加してリピッドシエルのミセルを安定化してカプセル化することで、これらの対応により薬のリークと安定性向上が改善されるはずだが、両親媒性のポリマーにマトリックスに封じ込められるだけであった。

本研究では治療効率の向上と、docetaxel (DTX) 全身毒性の発現の抑制を目指し、レシチンによる安定化されたドラッグデリバリシステム (LCM) の開発を目指す。

新規のレシチン安定化ミセルの「ドセタクセル」制癌剤 (LSMD) は、DTX を含む薄いフィルム状でミセルを含む剤型であった。結果として、水和したレシチンのナノ粒子懸濁液である。

(3) 第15回ナノテクノロジー総合シンポジウム JAPAN NANO 2017

概要

期間：2017年2月17日

場所：東京ビッグサイト カンファレンスタワー

プログラム

基調講演	
超スマート社会 (Society 5.0) に向けて	橋本和仁
Session 1 IoT システム構築・マテリアルズインフォマティクス	
IoT が拓く社会イノベーション	西村信治
新しい窒化物半導体の発見—in silico スクリーニングによる予想と実験による実証	大場史安 ／平松秀則
Session 2 ナノ診断とナノ治療	
ナノバイオデバイスが拓く超スマート社会	馬場嘉信
人体に無害な光（近赤外線）を照射して癌細胞を壊す新癌治療法；近赤外光線免疫療法	Hisataka Kobayashi
Session 3 ナノテクノロジープラットフォーム活動概要	
平成28年度の優秀な6大成果および技術支援表彰	
ポスター発表：ナノテクノロジープラットフォームの実施概要	
Session 4 ヒューマンセンシング	
ヒトやあらゆるものからの情報を収集するセンサ技術	下山勲
有機エレクトロニクスを核とした皮膚密着型ウェアラブルデバイスの新展開	高宮真
Session 5 安全・安心な社会	
社会インフラの安全・安心のための新しい長寿命制振ダンパー合金	澤口孝宏
安全・安心で豊かな社会のためのサービスイノベーション	小松崎常夫

上記プログラムのうち、セッション2のナノ診断とナノ医療に注目した。すなわち

- 「ナノバイオデバイスが拓く超スマート社会」
- 「人体に無害な光（近赤外線）を照射して癌細胞を壊す新がん治療法；近赤外線光線免疫療法」

「ナノバイオデバイスが拓く超スマート社会」

馬場 嘉信

名古屋大学 医学部 先端医学科 ImPACT 高度化研究センター工学部 応用化学専攻
ナノバイオデバイス

ナノバイオデバイスは、工夫、設備、機械、またはコンポーネントの一部であり、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーに関連する重複した学際的活動によって創出された。本講演では、医療・ポイントオブケア検査用イムノウォールデバイス、単一 DNA とマイクロ RNA シークエンシング用のナノピラー、ナノポアデバイス、エキソソーム解析のナノワイヤデバイス、AI-powered IoT ナノセンサ、および iPS 細胞の *in vivo* イメージングにおける量子スイッチングなど、社会用ナノバイオデバイスの開発について述べる。

イムノウォールデバイスは、2分以内に fM 検出感度で癌の迅速かつ低侵襲性の「血液から分析へ」タイプのバイオマーカー検出を実現した。さらに、ナノピラーデバイスは、60秒以内に DNA とマイクロ RNA の超高速電気泳動分離を可能にし、ナノピラーナノポア集積ナノバイオデバイスは超分子単一分子 DNA シーケンシングを可能にする。超解像光学顕微鏡と組み合わせたナノワイヤデバイスは、癌細胞からのエキソソームおよびエキソソームマイクロ RNA 分析を分析するのに極めて有用である。Nanowire-nanopore デバイスと機械学習技術を組み合わせることで、環境中の PM2.5、細菌、およびウイルスのモバイルセンサを開発することができる。量子ドットは、単一癌細胞診断、単分子エピジェネティク解析、iPS 細胞（誘導多能性幹細胞）再生医療の量子 *in vivo* イメージング、および癌診断/治療のための治療装置のための量子バイオデバイスを開発するために適用される。

「人体に無害な光（近赤外線）を照射して癌細胞を壊す新がん治療法；近赤外光線免疫療法」

Hisataka Kobayashi

アメリカ国立癌研究所 分子イメージングプログラム

近赤外線（NIR）光免疫療法（PIT）は、近赤外のシリカーフタロシアニン色素である IRdye700DX（IR700）をモノクローナル抗体（MAb）に結合させ、それによって特定の細胞表面分子を標的とした分子標的癌治療法である。

頭頸部がんに罹患していない患者の EGFR を標的とするセツキシマブ-IR700（RM1929）を用いた NIR-PIT の第1相ヒト臨床第1相臨床試験は、2015年4月に米国FDAによって承認され、現在フェーズ2試行 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422979>)。NIR光にばく露されると、複合体は、抗原陽性の MAb-IR700 結合癌細胞においてのみ、高選択性、壊死性/免疫原性細胞死（ICD）を迅速に誘導する。NIR光に1分間ばく露することにより、免疫原性細胞死が起きる。細胞の腫脹、小胞形成、および膜損傷による小胞の破裂を含む標的発現細胞の不可逆的な形態変化を生じる。一方、すぐ隣の受容体陰性細胞は完全に無防備である。新規生存細胞顕微鏡と共に NIR-PIT を受ける腫瘍細胞の動的3D観察は、光照射直後に処理細胞において急速に腫脹し、細胞への急速な水の流入を示唆した。細胞生物学的分析は、NIR-PIT によって誘導された ICD が、死んでいる癌細胞に隣接する未成熟樹状細胞を急速に熟成させ、宿主抗癌免疫応答を開始することを示した。さらに、NIR-PIT は、我々が「超増強された透過性および保持」（SUPR）効果と称する現象である未治療腫瘍と比較して、治療された腫瘍床へのナノドラッグデリバリーを24倍まで高めることができる。さらに、局所腫瘍における Treg などの免疫抑制細胞を標的とする NIR-PIT は、腫瘍細胞選択的全身宿主免疫を増強し、遠隔転移性腫瘍において有意な応答を導く。

結論として、高度に標的化された癌細胞選択的細胞傷害性のために、NIR-PIT は副作用がほとんどなく、治癒が迅速である。NIR-PIT は、宿主免疫を開始する癌細胞上で ICD を誘導する。さらに、NIR-PIT は局所的に Treg および腫瘍床に浸潤する他の免疫抑制細胞を枯渇させ、潜在的自己免疫副作用なしに全身性抗癌細胞性免疫を活性化することができる。

第3章

ナノマテリアル等の安全対策に係る国際動向調査

第4章

海外行政機関等の報告書の分析とその翻訳

1. 翻訳対象報告書の選定

海外行政機関・国際機関が発行する、ナノマテリアル等の安全対策等に関わる報告書の翻訳を行った。

翻訳を行った報告書一覧を以下に示す。また、全文の翻訳を添付した。

海外行政機関等の報告書 翻訳対象一覧リスト

OECD ナノマテリアルレポート		
年度	No.	題名
2017	80	Alternative testing strategies in risk assessment of Manufactured Nanomaterials: current state of knowledge and research needs to advance their use 工業ナノマテリアルのリスク評価における代替試験戦略：現状の知識レベルと利用促進のための研究ニーズ
2016	78	Developments on the Safety of Manufactured Nanomaterials Tour de Table from OECD Delegations (Nov.2015-Oct.2016) 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する OECD 検討委員会
2016	76	Grouping and Read -Across for the Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロス
The REACH Centre		
		A Summary of the Position of Nanomaterials within EU Regulations EU の規制の下でのナノマテリアルの位置づけの要約

2. 工業ナノマテリアルのリスク評価における代替試験戦略

現状の知識レベルと利用促進のための研究ニーズ

OECD 工業ナノマテリアルの安全性に関する報告 (2015.11~2016.10) No. 80

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

No. 80

ENV/JM/MONO (2016) 63

工業ナノマテリアルの安全性シリーズでも発表

- No.1, 工業ナノマテリアルの安全性に関する OECD ワークショップの報告書:
協力と調整、コミュニケーションの構築 (2006)
- No.2, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する作業部会の第1回会議における検討委員会 (2006)
- No.3, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する作業部会の第2回会議における検討委員会 (2007)
- No.4, 工業ナノマテリアル: 研究プログラム 2006-2008 (2008)
- No.5, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する作業部会の第3回会議における検討委員会 (2008)
- No.6, OECD 検査プログラムのフェーズ1のエンドポイントのリストと工業ナノマテリ
アルのリスト (2008)
- No.7, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する作業部会の第4回会議における検討委員会 (2008)
- No.8, 作業場におけるばく露測定とばく露軽減の予備分析:工業ナノマテリアル
(2009)
- No.9, 工業ナノマテリアルに関する EHS 研究戦略:アウトプットの編集 (2009)
- No.10, ばく露測定とばく露軽減のガイダンス情報の特定、編集、分析:工業ナノマテリ
アル (2009)
- No.11, 作業場における空中工業ナノマテリアルの放出とソースの特定のための排出ア

- セスメント:既存のガイダンスの編集 (2009)
- No.12, 作業場における皮膚保護具と呼吸保護具の選択に関するガイダンスの比較:
工業ナノマテリアル (2009)
- No.13, ばく露アセスメントとばく露軽減に関する OECD ワークショップの報告書:
工業ナノマテリアル (2009)
- No.14, 工業ナノマテリアルの検査に関するガイダンスマニュアル:OECD スポンサーシ
ッププログラム (2009)
- No.15, 工業ナノマテリアルに対する OECD 検査ガイドラインの適用性に関する予備調
査 (2009)
- No.16, 工業ナノマテリアル:研究プログラム 2009-2012 (2009)
- No.17, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する第5回作業部会会議での検討委員会 (2009)
- No.18, 工業ナノマテリアル:2009年と2010年における活動のロードマップ (2009)
- No.19, 工業ナノマテリアルに関する情報収集イニシアチブの分析 (2009)
- No.20, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する第6回作業部会会議での検討委員会 (2010)
- No.21, 規則制定における工業ナノマテリアルのリスクアセスメントに関するワークシ
ョップの報告書 (2010)
- No.22, 工業ナノマテリアルの安全性に関する OECD プログラム 2009-2012:
プロジェクトの実施計画 (2010)
- No.23, 工業ナノマテリアルの規制制度に関するアンケートの報告書 (2010)
- No.24, 工業ナノマテリアルの安全性検査のためのサンプル調製および線量測定に関す
る予備ガイダンスノート (2010)
- No.25, 工業ナノマテリアルの検査ガイダンスマニュアル:OECD スポンサーシッププロ
グラム:改訂第1版 (2010)
- No.26, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する第7回作業部会会議での検討委員会 (2010)
- No.27, 検査対象工業ナノマテリアルのスポンサーシッププログラムのフェーズ1のエ
ンドポイントのリストと工業ナノマテリアルのリスト:改訂 (2010)
- No.28, 実験室でのナノマテリアルばく露に関連したガイドラインの編集と比較
(2010)
- No.29, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに

- 関する第8回作業部会会議での検討委員会（2011）
- No.30, 規制対象のナノマテリアル:2006-2009（2011）
- No.31, ナノマテリアルの情報収集企画:報告された情報から得られた教訓（2011）
- No.32, ナノマテリアルのライフサイクルアセスメントに関する国内活動（2011）
- No.33, 工業ナノマテリアルのリスクアセスメントに関する重要な課題（2012）
- No.34, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する第9回作業部会会議での検討委員会（2012）
- No.35, 吸入毒性検査:OECD 検査ガイドラインおよびガイダンス文書の改訂の可能性に
関する専門家会議（2012）
- No.36, 工業ナノマテリアルの安全性検査のためのサンプル調製と線量測定に関するガイ
ダンス（2012）
- No.37, 工業ナノマテリアルの安全性に関する現在の開発/活動:工業ナノマテリアルに
関する第10回作業部会会議での検討委員会（2012）
- No.38, リスクアセスメントにおける協力:工業ナノマテリアルのリスクアセスメントに
関する重要な課題の優先順位付け- 最終報告（2013）
- No.39, 工業ナノマテリアルの環境持続的な使用-2011年9月14日にイタリアのローマ
で開催されたワークショップ（2013）
- No.40, 工業ナノマテリアルの環境毒性と環境動向:検査ガイドライン（2014）
- No.41, 工業ナノマテリアルの物理化学的性質と検査ガイドラインに関するOECD 専門家
会議の報告書（2014）
- No.42, 工業ナノマテリアルの規制制度に関するアンケートの報告書 2010-2011（2014）
- No.43, 工業ナノマテリアルの遺伝毒性:OECD 専門家会議の報告書（2014）
- Nos.44-54, これらの項目は、工業ナノマテリアルの検査プログラムで作成された申請資
料であり、次の URL で閲覧可能である:
- <http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>
- No.55, 作業場における工業ナノ対象物とその凝集体の空气中放出へのばく露の可能性を
測定および評価するための調整済みの段階的アプローチ（2015）
- No.56, 工業ナノマテリアルへのばく露評価で利用可能なメソッドとモデルに関する調査
結果の分析（2015）
- No.57, ナノ対応製品のリスクアセスメントのライフサイクルアセスメントへの統合に向
けたガイダンスマニュアル（2015）
- No.58, ナノマテリアルに関する予備的なガイダンスノート:ヒト健康リスクアセスメン

- トにおける種間の変動性要因 (2015)
- No.59, 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する検討委員会 : 2013 (2015)
- No.60, 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する検討委員会 (2015)
- No.61, 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する検討委員会 (2015)
- No.62, リスクアセスメントでナノマテリアルの環境動態を評価するため、界面化学の機能として溶解を利用することへの考慮 (2015)
- No.63, 物理化学的パラメータ : ナノマテリアル規制関連の測定とメソッド (2016)
- No.64, 規制制度におけるヒト健康と生態系への有害性アセスメントのためのナノマテリアルの物理化学的性質 (gera-pc) に基づく分類、等価、みなし代用の概念を開発または使用するためのアプローチ : 調査結果の分析 (2016)
- No.65, ナノマテリアルの物理化学的性質:OECD-WPMN 検査プログラムへ適用されるメソッドの評価 (2016)
- No.66, 工業ナノマテリアルのカテゴリ化 (2016)
- No.67, 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する検討委員会 (2016)
- No.68, 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) : 申請資料の概要 (2016)
- No.69, フラーレン (C60) : 申請資料の概要 (2016)
- No.70, 単層カーボンナノチューブ (SWCNTs) : 申請資料の概要 (2016)
- No.71, 二酸化ケイ素 : 申請資料の概要 (2016)
- No.72, 工業ナノマテリアルのトキシコキネティクス : OECD 専門家会議で得られた報告 (2016)
- No.73, 二酸化チタン:申請資料の概要
- No.74, ナノ銀 (AgNP) のばく露アセスメント : 事例研究
- No.75, 工業ナノマテリアルの安全性に関連した今後の課題 : 特別セッションで得られた報告
- No.75, 工業ナノマテリアルの安全性に関連した今後の課題 : 特別セッションで得られた報告
- No.76, 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロス : 専門家会議で得られた報告
- No.77, パイロット規模の研究施設における金ナノ粒子職業ばく露アセスメント : ナノマテリアルばく露事例試験
- No.78, 工業ナノマテリアルのリスク評価における代替試験戦略 (2015年11月~2016年10月)

© OECD 2016

この資料のすべてまたは一部を複製または翻訳する場合は出版事業本部に許可申請しなければならない。

RIGHTS@oecd.org, OECD,

2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France

(1) OECD について

経済協力開発機構（OECD）は国際機関であり、ここでは北米、南米、欧州、アジア、太平洋領域の先進 35 カ国と欧州委員会が連携して政策を調整し、共通の課題について協議し、国際問題への対応で協力する。OECD 活動の多くは、加盟国からの検討委員会で構成される 200 以上の専門委員会と作業部会によって実施される。OECD で特別な地位にあるオブザーバーや、関心を寄せる国際機関に所属するオブザーバーが多くの OECD ワークショップや他の会議に出席する。委員会と作業部会は OECD 事務局によって管理され、フランスのパリに位置し、総局と部門で構成される。

環境保健安全性部門は 11 の異なるシリーズの文書が無償で発表する。

検査とアセスメント、優良実験室規範と法令遵守モニタリング、農薬、殺生物剤、リスク管理、バイオテクノロジーにおける規制監督の調和、新規の食品と飼料の安全性、化学事故、環境汚染物質放出と移動登録、排出シナリオ文書、工業ナノマテリアルの安全性。環境保健安全性プログラムと EHS 出版物に関する詳しい情報は OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトでご覧可能である (www.oecd.org/chemicalsafety/)。

この出版物は IOMCT で作成された。内容は IOMC の各参加組織の観点や方針を必ずしも反映するものではない。

国際機関共同化学物質管理計画（IOMC）は、化学安全分野での協力を強化し、国際協力を増強するため、環境と開発に関する国際連合会議（1992 年）による推奨に沿って 1995 年に設立された。参加組織は FAO、ILO、UNDP、UNEP、UNIDO、UNITAR、WHO、世界銀行と OECD である。IOMC の目的は、参加組織によって追求される方針と活動の調整を推進し、合同または別々に、ヒト健康と環境に関連する化学物質の健全な管理を達成することである。

本出版物は電子的に無料で閲覧可能です。

本出版物と他の多くの環境、保健、安全性に関する出版物に関しては、
OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトにお問い合わせください。

(www.oecd.org/chemicalsafety/)

連絡先:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division**

2 rue André-Pascal

75775 Paris Cedex 16

France

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

(2) 序文 (英文)

FOREWORD

The OECD Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology (the Joint Meeting) held a Special Session on the Potential Implications of Manufactured Nanomaterials for Human Health and Environmental Safety (June 2005). This was the first opportunity for OECD member countries, together with observers and invited experts, to begin to identify human health and environmental safety related aspects of manufactured nanomaterials. The scope of this session was intended to address the chemicals sector.

As a follow-up, the Joint Meeting decided to hold a Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials in December 2005, in Washington, D.C. The main objective was to determine the “state of the art” for the safety assessment of manufactured nanomaterials with a particular focus on identifying future needs for risk assessment within a regulatory context.

Based on the conclusions and recommendations of the Workshop [ENV/JM/MONO (2006) 19] it was recognised as essential to ensure the efficient assessment of manufactured nanomaterials so as to avoid adverse effects from the use of these materials in the short, medium and longer term. With this in mind, the OECD Council established the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) as a subsidiary body of the OECD Chemicals Committee in September 2006. This programme concentrates on human health and environmental safety implications of manufactured nanomaterials (limited mainly to the chemicals sector), and aims to ensure that the approach to hazard, exposure and risk assessment is of a high, science-based, and internationally harmonised standard. This programme promotes international cooperation on the human health and environmental safety of manufactured nanomaterials, and involves the safety testing and risk assessment of manufactured nanomaterials.

This document describes the state of the science in alternative testing strategies in risk assessment of manufactured nanomaterials. In addition, it includes considerations on how alternative testing strategies could be used in a risk analysis context to inform human health, ecosystem health, and exposure data needs for manufactured nanomaterials in the near term and longer term, as well as identifying research needs to support the development of these strategies in the near future.

This document is being published under the responsibility of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology.

(3) 序文

化学物質、農薬、バイオテクノロジーに関する化学物質委員会と作業部会の OECD 共同会議がヒト健康と環境安全への工業ナノマテリアルの潜在的影響に関する特別セッションを開催した（2005年6月）。これは OECD 加盟国とオブザーバー、および招待された専門家にとって、工業ナノマテリアルのヒト健康および環境安全面を特定し始めるための最初の機会であった。本セッションの範囲は化学物質部門を対象とすることを目的としていた。

フォローアップとして、共同会議では2005年12月にワシントン DCにおいて、工業ナノマテリアルの安全性に関するワークショップを開催することを決定した。その主な目標は、規制上のリスクアセスメントについて今後のニーズを明確にすることに特に重点を置き、工業ナノマテリアルの安全性アセスメントの“最新技術”を判断することであった。

ワークショップ[ENV/JM/MONO（2006）19]の結論と推奨に基づいて、短期、中期、および長期間の工業ナノマテリアル使用による有害な影響を回避するため、工業ナノマテリアルの効率的なアセスメントを確立することが不可欠であると認識された。これに留意した上で、OECD 理事会は2006年9月に OECD 化学物質委員会の補助団体として、工業ナノマテリアルに関する OECD 作業部会（WPMN）を設立した。このプログラムではヒト健康と環境に対する工業ナノマテリアルの影響に重点を置き（主に化学物質部門に限定）、高度な科学をベースとする国際統一基準に基づく有害性、ばく露、およびリスクアセスメントへのアプローチの確保を目的とする。同プログラムは工業ナノマテリアルのヒト健康、環境安全に関する国際協力を推進し、工業ナノマテリアルの安全性検査とリスクアセスメントを対象とする。

この文書は、製造されたナノマテリアルのリスクアセスメントにおける代替試験戦略における科学の現状を説明している。さらに、ヒト健康、環境の健全性、健康への影響を知らせるための代替試験戦略をリスク分析の文脈でどのように使用することができるか、近い将来、工業ナノマテリアルのばく露データの必要性、ならびに近い将来にこれらの戦略の開発を支援するための研究ニーズを特定することが含まれる。

本文書は OECD の化学物質、農薬、バイオテクノロジーに関する作業部会と化学物質委員会の共同会議の責任下で発表される。

(4) 要約

工業ナノマテリアルに関する OECD 作業部会 (WPMN) は、リスクアセスメントにおけるナノマテリアルの代替試験戦略の使用をどのように進めるべきかに関する勧告を作成した。プロジェクトチームは、代替ナノ試験戦略の科学的状態を調査し、異なるアプローチからの共通の知見の領域、最大の不確実性の領域、工業ナノマテリアル (MN) のリスク管理への応用研究におけるフォローアップの優先順位を示した。

学界、産業界、公益団体、政府の専門家は、MN のリスク分析を進めるために代替モデルをどのように使用することができるかを調査、分析、検討した。その目的は、MN の短期的・長期的な人健康・生態系の健全性・ばく露に関するデータの必要性を知らせるため、リスク分析のコンテキストで代替試験戦略をどのように使用できるかを特定することであり、さらに近い将来これらの戦略の開発を支援する研究の必要性を特定することであった。この論文を作成するために、シンポジウム、安全性試験における代替方法の事例研究、科学技術報告書、および3つのホワイトペーパーを含む多くの活動が組織された。それらの結果は、知識を進歩させ、理解の重要なギャップを埋めるための勧告を作成するための背景資料としてさらに議論された。その結果、スクリーニングのための代替試験戦略が現在も使われており、短期的に、特定の規則的な枠組の中でのカテゴリ化決定に利用できる代替試験戦略を開発できるという結論が導き出された。

専門家は、原材料・技術・報告の標準化、現実的な成果に関連する実験の設計、大規模な共同作業やデータの調整と共有といった基本的課題に取り組むためには、学術団体のリーダーシップが必要であると考えている。この文書の結論が MN の代替試験戦略の開発および実施に寄与することは、大いに期待される。それにより、リスク管理決定に必要な MN 安全性試験で高リスクの MN を特定する能力が促進され、より迅速で費用対効果が高く、信頼性の高い結果をもたらすと考えられるためである。

(5) はじめに

1. 経済協力開発機構 (OECD) の工業ナノマテリアルに関する作業部会 (WPMN) は、従来の動物毒物学研究の *in vitro* および他の選択肢の使用に関する研究に、継続的に取り組んでいる。近年、いくつかのワークショップと専門家会議により、ナノマテリアルを試験するための特定の方法の使用に関する報告と勧告がなされた。最近 WPMN は、MN 適用のための試験ガイドライン (OECD, 2009) や、欧州消費者安全科学委員会 (SCCS, 2012) の化粧品へのナノマテリアル適用に関する安全性評価ガイドラインの提供につながる予備的なレビューを行った。これらのレビューは、既存の OECD ガ

イドラインの基本的な毒学的原則の多くが MN 試験にも適用可能ではあるが、いくつかの側面ではナノに特化した検討が必要である、と結論づけた。例えば化学物質用に開発された OECD ガイド文書には、物理化学 (p-chem : 訳注 Physico-Chemical) 特性、測定、伝達、追跡、および線量測定に関する適切な情報が含まれていないため、試料調製および線量測定に関する MN 用の文書が開発された (OECD, 2012)。このプロジェクトは、リスクアセスメントの流れになかで、試験が必要となる状況を勘案し、これらの取り組みを構築することを目的とした。具体的には、個々の方法ではなく、代替試験戦略の使用を前進させるための知識と研究の必要性に焦点を当てたのである。

2. 代替試験戦略もしくは動物実験を削減・代替する戦略は、従来の試験と比較してデータを生成するために必要な時間および資源を削減することによって、新規物質および既存物質の評価を迅速化する可能性がある。彼らは迅速なスクリーニングと詳細なメカニズムおよび細胞レベルの毒性情報を提供することを約束する。最終的に、代替試験戦略の方法論からのデータは、規制上の意思決定を改善することが期待されている。多様なアプローチが提案されており、これらの戦略の開発に、リスクアセスメントと政策立案に使用できる関連性のある信頼性の高い有用なデータを作成する方法を知らせる必要が直ちに必要である。これらのニーズに対応するため、OECD WPMN プロジェクトは「代替試験戦略によるリスクアセスメントの実践を進める：科学全般の現状とリスクアセスメントのガイダンス」で代替試験戦略における科学の状態を「複数モデル」の観点から調査した MN のリスク管理に向けた応用研究において、異なるアプローチ、最大の不確実性の領域、フォローアップの優先事項からの共通の知見の領域を示した。複数のモデルアプローチでは、単一の試験やバッテリーに依存した不確実性を克服する代替試験戦略を用いて、適切なレベルの証拠を構築するための要件を考慮している。このプロジェクトは、リスク分析学会 (SRA) および WPMN のリスクアセスメント検討グループと、Lorraine Sheremeta (Alberta Ingenuity Labs, Canada) による規制プログラムとの協同によるものであり、Yasir Sultan (カナダ環境省)、Myriam Hill (カナダ保健省)、Andy Atkinson (カナダ保健省)、Carsten Kneuer (ドイツリスクアセスメント研究所 BfR) の支援と、Jo Anne Shatkin (SRA 評議員、Vireo Advisors, USA) のコーディネートを得ていた。

3. このパイロットプロジェクトの主な目的は、
 - 1) 従来使用されている方法と代替試験戦略のデータベースを作成

- a. 主要ユーザー、研究された材料、試験されたシステム、およびそれらが MN 用にどれほど確立されているかを確認したうえで、新たな方法を既存のものから区別する。
 - b. 様々な方法について、ユーザー間で結果を比較する（例：ゼブラフィッシュアッセイ）
- 2) OECD WPMN の文書における毒物学との関係を推定するために、物理的および化学的性質およびエンドポイントのメタアナリシスを実施する。
- a. ナノスケール材料特性データの効果に対する比較評価を知らせるために一連の方法を使用する能力を分析する
 - b. 予測的關係に関連する不確実性を特徴づけ、不確実性に対処する戦略を提案する
- 3) これらの方法が広く採用されるために必要なステップを特定する。
4. 全体的な目標は、データ収集と分析、貢献者間の議論、専門家の勧告を通じて、リスク分析のアプローチで使用する代替試験戦略のガイダンスの作成を知らせることである。
5. これらの目的は、プロジェクトの目標に沿って達成された。このプロジェクトは、2013年12月にメリーランド州ボルティモアで開催された SRA（リスク分析学会）2013年次総会でワークショップを開催し、予備調査段階で確認された代替試験戦略に関する問題の半日のプレゼンテーションとディスカッションを行った。その内容は、ワークショップ MN の代替試験戦略に関する科学の状況の調査と、リスク分析における代替試験戦略の報告、ナノ TiO₂ を使用したケーススタディとしてのデータベースの開発などの、提案、審議であった。そして、次のワシントン DC で開催される SRA 組織ワークショップに向けて、MN の代替試験戦略の使用に関するヒト健康、生態系、ばく露の問題に関する三つのホワイトペーパーなどが用意されることになった。また、ワシントン・ワークショップでは、様々な分野の 58 人の専門家を集め、MN のリスクアセスメントへの代替試験戦略の組み込みについて議論し、リスクスクリーニングのための代替試験戦略の使用に対する複数モデルアプローチの潜在性を評価し、信頼性を高め、不確実性を減らし、リスクベースの意思決定を知らせた。ワークショップの要約レポートは、リスク分析のための代替試験戦略の使用を進める次のステップのための推奨事項を浮かび上がらせた。
6. プロジェクトの成果は以下のようなものであった。
- 成果物として以下の 4 つの論文などが、リスク分析ジャーナルの特別号に掲載さ

れた。

ワークショップ報告書 (Shatkin et al., 2016)、本件に関わる先端科学の状況の報告書 (Shatkin and Ong, 2016)、ホワイトペーパーに基づくヒト健康 (Stone et al., 2016)、ばく露グループ (Sharma et al., 2016)

- ワークショップの政策面を強調する論文は、ワークショップ (JA Shatkin and L Sheremeta, 2014) に先立って、一般的なウェブサイト NanoWerk に掲載された。ナノマテリアルの安全性：in vitro 試験戦略に関する国際協力 <http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=36452.php>
- ワークショップを受けて、一般市民に対する以下のようなプレゼンテーションがなされた。
工業ナノマテリアルの分類に関する OECD 専門家ワークショップ (OECD, 2016)
持続可能なナノテクノロジー組織 (2014年11月2~4日、マサチューセッツ州ボストン)
リスク分析学会年次総会 (2014年12月7~10日、コロラド州デンバー) での論文の著者を含むシンポジウム

(6) 先端科学の状況

— 「リスク分析における代替法試験応用戦略の先端科学」

7. 利用可能な方法、主要研究グループおよび開発状況の調査は、「リスク分析における代替試験戦略の科学」という報告書につながった。報告書は、MN の代替試験戦略の現状と、スクリーニングレベルの意思決定、または人間と生態学的な健康の両方のための物質の優先順位付けを反映している。また、MN のための代替試験戦略の開発と応用の現状を把握し、使用された材料や方法を含むいくつかの戦略とそのアプローチの詳細なレビューを提供する。その作業をここで簡単に要約する。
8. 先端科学分析の焦点は、ナノ毒物学およびリスクアセスメントの分野を効率的に進展させるための代替試験戦略を知らせるための代替試験法における現在の取り組みを強調することであった。いくつかの専門家の審議では、スタンドアロンの代替試験法が基本的な力学的知識や毒性の知識に寄与するとはいえ、定量的なリスクアセスメントには十分ではないと結論づけている。むしろ、代替の試験方法の電池は、証拠の重み付けアプローチ (例えば Nel et al., 2013a) で使用される可能性が高い。複数の代替試

験方法を代替試験戦略に戦略的に組み込むことで、エンドポイント、受容体および物質群にわたるヒトおよび環境の挙動および毒性の理解を可能にする。

9. 代替試験法における複数の単一パラメータの *in vitro* 試験の組み込みは、結果の信頼性を高め、潜在的な作用機序に関する貴重な情報を提供し、さらなる試験のための用量を特定し、MN のハザードおよびリスク分析を支援する。例えばテトラゾリウムベースのアッセイ（例えば MTT、MTS、XTT）、トリパンプルー、アラマーブルー、乳酸デヒドロゲナーゼアッセイおよびニュートラルレッド取り込みのような試験の組合せは、MN の明白な毒性を評価するために定期的に使用される (Nogueira et al., 2014)。同様に、DCF 蛍光、脂質過酸化および酸化ストレス酵素（例えばグルタチオン、スーパーオキシドジスムターゼ）を測定するアッセイなどの方法が、MN の酸化ストレス誘導能を評価するために一般的に用いられている (Nogueira et al., 2014)。さらに、MN ばく露に対する炎症反応は、しばしばサイトカインおよびケモカインを測定するために多重化することができる酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって評価され (Nogueira et al., 2014)、遺伝毒性試験ではしばしばコメットアッセイ、小核アッセイ、染色体異常試験および細菌逆突然変異アッセイ (Nogueira et al., 2014; Magdolenova et al., 2013) が含まれる。研究は、これらの試験が生体内の真核生物の状態を代表することを保証し続ける必要がある。例えば OECD は、一般的に使用されている Ames 試験（バクテリアの変異原性試験）はエンドサイトーシスの欠如と細菌細胞壁を横切る MN の拡散が限られているために MN によって誘発される潜在的なヒトの遺伝毒性を検出するには適していないと結論付けた (OECD, 2014a)。
10. MN にこれらの既存の化学的試験法を採用する能力に加えて、反応性酸素種の生成などの特定の MN 毒性のエンドポイントに対処するための新たな *in vitro* 試験が並行して開発されている。単一パラメータ試験は、多数の独自の MN 製剤を比較的迅速にスクリーニングすることを可能にするハイスループットスクリーニング (HTS) アプローチおよびハイコンテツスクリーニング (HCS) アプローチを開発するために使用されてきた。HTS は、通常 1 日当たり数百または数千のリードアクロス率で材料をスクリーニングし、自動液体処理やコンピュータ画像取り込みなどの自動化装置の利用において大変有利である。例えば動的光散乱を使った MN のリアルタイム特性決定 (Wang et al., 2013)、細胞毒性への細胞-マイクロ電子センシング (Moe, 2013)、遺伝毒性スクリーニングを用いた細胞マイクロレイおよび Lab-on-a-Chip (Vecchio, 2014; Safe Work Australia, 2013)、および孵化、ストレスおよび発育への影響を決定するゼブ

ラフィッシュ胚研究 (Lin et al., 2011) といった研究に使われている。MN 全体の小さな変化を調べる大規模な研究は、これまで p-chem 特性と MN 毒性との相関の理解に寄与しており、定量的、力学的経路に基づいたデータを提供している (Nel et al., 2013a)。これらの MN に基づく研究の例は、初期段階のハザード順位、高度な試験のための優先順位付け、さらなる実験のための開始濃度の決定に有用である (OECD, 2014a)。

11. *in vitro* モデルはますます高度化し、人間関連の条件をシミュレートする上でよりよくなっている。三次元 (3D) 細胞共培養および (マイクロ) 流体モデルは、天然組織の形態学および生理学をシミュレートすることにより、より現実的なばく露条件を作り出すために使用される新たな技術である (Astashkina and Grainger, 2014; Roth and Singer, 2014; Rothen- Rutishauser et al., 2005; Kostadinova et al., 2013; Chortarea et al., 2015; Horváth et al., 2015)。これらの研究の結果は、3D 流体システムが *in vivo* 状態をより厳密に反映し得ることを示している。複雑な 3D システムは人の状態により近いかもしれないが、これらの技術はまだ開発の初期段階にある。また、複雑でない組み合わせでの *in vitro* 試験、特に代替試験戦略の一部として使用すると、迅速かつ安価に重要な情報を得ることができる。段階的代替試験戦略は、ある物質の最初の試験で、人の状態をより忠実に模した複雑な *in vitro* システム下で試験する必要があるかどうか、より単純で高い処理能力を持つ *in vitro* システム (例えば顕性毒性の評価) を持つ「システムの複雑化」の観点にも関わってくる。

12. 生体から収集した組織または器官を用いて *ex vivo* 研究を行い、構造および生存度を可能な限り正常な状態に維持する。場合によっては、組織または器官をヒト (例えば OECD TG 428 *in vitro* 皮膚吸収性) や屠殺場で屠殺した動物 (例えば OECD TG 437 ウシ角膜不透明度および透過率、OECD TG 438 分離したニワトリの眼試験) から得ることができるだろう。実験のための動物犠牲はなるべく除く。*ex vivo* 研究は、複雑で現実的な条件と、実験パラメータに対する大きな制御を提供することができる。そのため同じ数の生体からは、*in vivo* 試験より多くの結果を得ることができるであろう。

13. *ex vivo* モデルを使用すると、MN の浸透、取り込みおよび分布ならびに毒物動態を評価することができる。例えば *ex vivo* ウサギおよびマウス肺モデル (Beck-Broichsitter et al., 2009; Nassimi et al., 2009)、ウシの眼モデル (Kompella et al., 2006) ラット下腸モデル (Sandri et al., 2010)、ヒト血液細胞における免疫応答 (Delogu et al.,

2012; Mo et al., 2008)、心臓血管効果 (Stampfl et al., 2011)、および胎盤交叉

(Sønnegaard Poulsen et al., 2013) などに採用されている。TiO₂ MN への *ex vivo* および *in vivo* の腸のばく露比較は、両モデルの上皮における同様の転座および局在様式を示す (Brun et al., 2014)。細胞毒性、遺伝毒性、変化したタンパク質含量、酸化ストレス、アポトーシス、サイトカイン放出および組織学的変化などの気道に対する毒性作用を評価するために、ラット、マウスまたはヒト精密切断肺切片を使用する

(Wohlleben et al., 2011; Hirn et al., 2014; Kreyling et al., 2014)。MN に対する *ex vivo* 手法の使用は、干渉に対する感受性、非常に可変の結果、および *in vivo* ばく露に関連する適切な用量-測定基準を決定することができないため、依然として不確実である

(Sauer et al., 2014; Kim et al., 2014)。 *ex vivo* 手法は、MN 毒性の優先順位付けおよびランク付けに有用であり得る (Kim et al., 2014; Wohlleben et al., 2011)。しかし、再現性、偽陽性、偽陰性に対処し、システムの限界を理解する最適化の方法に取り組む必要がありそうだ (Sauer et al., 2014; Hirn et al., 2014)。

14. *in silico* 法 (「非試験法」と呼ばれることもある) は、MN 効果データの分析に重要な計算技術である。従来の化学物質とは異なる MN のサイズ関連の特性のために、伝統的な *in silico* 法を適合させなければならず、または MN の新しいアプローチを開発しなければならない。 *in silico* 法開発の究極の目標は、最小限の生物学的実験で MN のヒトおよび生態学的毒性を正確かつ効率的に予測することができる、定義されたパラメータを有する一連の標準予測モデルを有することである。

15. MN の物理化学性状、作用機序モード (Mode of Action) や関連のばく露情報などについて、カテゴリ化やグルーピングを可能とする質のデータが得られないために、 *in silico* 法の開発が妨げられている (Tantra et al., 2014)。

そのようなアプローチのデータと MN 研究の明確な報告ガイドラインを組み合わせることで、 *in silico* 法の予測可能性を高めることができる。これらのデータは存在する可能性はあるが、物質全体の複製可能性を評価するためのフォーマットにはレビューされていない。

16. 標準化された *in vivo* 法に代わるスタンドアロンの *in vitro* または *ex vivo* 試験は、一般に認められていない。しかしながら、段階的戦略におけるこのような方法の組み合わせ、または試験評価 (IATA) への統合されたアプローチは、潜在的に関連する生物学的結果の予測を可能にする。適切に設計された代替試験戦略は、合理的かつ適切な

MN 毒性質問への回答を提供する。開発中のいくつかの異なるナノ特異的代替試験戦略が存在する。

17. IATA は、MN 安全研究のニーズを特定し、優先順位をつけ、代替試験法を用いて化学物質の安全性を評価し、*in vivo* 試験が不要な状況を特定するために使用することができる。一般に、IATA は次のような階層化または半段階的なフレームワークで構成されている。

- 1) 既存データの評価と構成（有害アウトカム経路[AOPs]などのツールを使用）
- 2) 物理化学特性の測定
- 3) MN のライフサイクルおよび生物動態の評価
- 4) 適切な状況特異的毒性試験（例えば物理化学特性、使用、放出、潜在的ばく露シナリオ）の選択
- 5) 前のステップのすべての結果を考慮し評価する（データの種類と質に基づいて）、MN についての結論に達する証拠の重み付け（WoE）分析（証拠ベースのアプローチ）の適用

IATA は食品中の MN の皮膚刺激性および腐食性（OECD, 2014b）、ヒト健康リスク（Cockburn et al., 2012）、医療アプリケーション（Dusinska, 2013）、生態学的評価（Oomen et al., 2014）のために開発された。

18. AOP は、リスクアセスメントのために開発された概念的枠組みである。それらは、人為的または生態学的結果に有害な結果をもたらす原因となる事象の連鎖を記述している。既存のデータは、生物学的組織（例えば細胞または器官の応答）の異なるレベルでの主要イベントにリンクする分子開始事象から始まり、最終的に生物または集団レベルで有害な結果につながる AOP を発達させるために利用することができる

（Ankley et al., 2010; OECD, 2013）。単一の MN の p-chem 特性と生体内結果との間の直接相関は不可能であることが明らかになった。代わりに、AOP は、化学的活性とそれに伴う生物学的プロセス（OECD, 2013）の両方に基づく分類に焦点を当てている。キーイベントごとに多数の異なる代替試験方法を使用してデータを開発することで、WoE とこれらのグループへの信頼が構築される。OECD はまた、「有害転帰経路の開発と評価」（OECD, 2013）に関するガイダンス文書を発行している。AOP 開発に向けた大きな努力の 1 つに、AOP ナレッジベース（<http://aopkb.org/>）がある。これは、ユーザーに新しい AOP を開発するためのガイダンスとツールを提供し、既存のナレッジベースに貢献できるようにする OECD のオンラインイニシアチブである。リスクア

セメントのために既に開発された AOP の可能性を最大限に引き出す。このイニシアチブの一環として、OECD は中央リポジトリに科学情報を取り込むように設計された使いやすい AOP wiki (<https://aopwiki.org>) を立ち上げた。

19. 未知の毒性をスクリーニングするために、利用可能なすべての定性的・定量的データを考慮し、重み付けして、決定を支持するのに十分な情報があるかどうかを判断するアプローチは、リスクアセスメントの目的にとって重要である。例えば多数の組織が、複雑なマトリックス中の MN を特徴付ける個々の方法の限界を克服するために、マルチテクニック手法を用いて MN の p-chem 特性を測定することを推奨している (Methner et al., 2009)。1 つのエンドポイントを試験するために複数の異なるアッセイを必要とする類似のアプローチは、*in vitro* アッセイの有用性を改善する。しかしながら、関連性と信頼性に関する利用可能なデータと代替試験方法の評価は、そのような WoE アプローチの前提条件である。

20. 要約すると、代替の試験方法は一般に MN 試験に適応可能であるが、ナノ特異的因子を考慮する必要がある。例えば MN の動力学は伝統的な化学物質とは異なる可能性があり、伝統的な媒体における挙動に影響を及ぼす (例えば井戸の底に沈めるなど)。MN が異なる取り込み機構を有し、これらのタイプのモデルはより代表的であり、*in vivo* 結果と相関する可能性があるため、現実的な障壁モデル (例えば真皮構造の 3D 共培養) の使用は、MN にとって重要な考慮事項であると思われる。*in vitro*、*ex vivo*、*in silico*、およびハイスループットスクリーニング (HTS) の項では、様々な代替試験が行われた。新たな *in vitro* および *ex vivo* 試験は、現在、国立環境衛生研究所 (NIEHS) の Nano GO (Xia et al., 2013)、ドイツ連邦教育研究省の NanoCare Cell Nano (NanoCare, 2009)、および数多くの学術研究室で行われている。いくつかの試験は、OECD、動物試験代替案 (EURL-ECVAM)、代替方法の妥当性確認協議会 (ICCVAM) を含むいくつかの機関による MN への適用のために検証されている。新規の *in silico* 法は着実に成長しており、MN 毒性試験の重要な部分である。現時点では、*in silico* モデルは十分に開発されておらず、これらのモデルを検証するために MN 毒性に関する信頼性の高いデータもない。HTS とハイコンテンツスクリーニング (HCS) は、MN のバッチスクリーニングを可能にする今後の方法であり、より速い速度でより経済的なコストでより高い試験容積を可能にする。

21. IATA は、ヒューマン・ヘルス部門のワークショップにおいて Vicki Stone 博士によっ

てさらに詳述された。戦略的ナノ試験は…などに到達した。NanoTest の複数モデルアプローチ (Dusinska et al., 2013)、NanoSafety Cluster Working Group 10 の統合アプローチ (IATA) (Oomen et al., 2014)、決定木アプローチ (Balls et al., 2012)、カリフォルニア大学ナノテクノロジー環境影響センター (UC CEIN) の予測毒性試験のための効率的で包括的な HTS プラットフォーム (George et al., 2011; George et al., 2010; Zhang et al., 2012; Cohen)、ダイナミックエネルギーバジェットアプローチ (Holden et al., 2013; Klanjscek et al., 2013; Muller et al., 2014)、胚性ゼブラフィッシュメトリック (EZ metric) 法 (Liu et al., 2000a, Liu et al., 2013b)、EPA の ToxCast スクリーニング法、in vitro、in vivo、および in silico 試験プログラムにおける工業ナノマテリアルのリスクアセスメント (ENPRA) (Winkler et al., 2013; Dix et al., 2006; ENPRA 2014)。これらの戦略はいずれもアプローチが異なるものの、広範な物理化学特性の組み込み、戦略内での複数の試験とモデルの使用、階層型または半階層型スキームの開発など、一般的なテーマが MN 試験で使用されるようになった。

22. この報告書は、提示されて議論された情報と組み合わせることで、以下の二つの原稿の基礎となった。これらは両方とも専門誌 *Risk Analysis* で発表されている。

科学論文「ナノマテリアルの代替試験戦略：科学の状態とリスク分析のための考察」(Shatkin and Ong, 2016)

ワークショップ論文「ナノスケール材料のリスク分析の進歩：代替試験戦略の役割に関する国際ワークショップからの報告」(Shatkin et al., 2016)

(7) 代替試験戦略の事例研究

—代替試験戦略とナノ TiO₂ の方法

23. プロジェクトの成果には、データベースと分析の形でのケーススタディも含まれていた。我々は in vitro および他の代替試験方法、特に in vivo 試験が含まれている場合にも、情報の入手可能性および質を調べるための研究に関する情報を収集しようとした。ナノスケールの二酸化チタン (ナノ-TiO₂) は、以下の4つの理由から選択された。

- 1) 他のものに比べてデータが豊富な MN である
- 2) 工業ナノマテリアルに関する OECD WPMN 試験プログラムに含まれている
- 3) 広く利用されている

4) 「溶解しない」と考えられ、他の金属酸化物と同様にイオンを放出しない一般に、データが包まれる基準には、以下のようなものがある。

- 1) 過去5年間に報告された所見
- 2) スタンドアロンアッセイではなく、いくつかの方法を含む代替試験戦略の所見
- 3) 製造MNの研究のために改良されたプロトコルの使用。経口ばく露データ、ハイスループット法を用いた論文、および“ラウンドロビン”実験室内試験（同じ試験が異なる多くの研究室で独立して行われている）のような事前に特定された知識ギャップを埋めるための研究は、上記の判断基準の例外となる。

これらのことから、*in vivo*、*in vitro* 試験に関する96件の研究や出版物が確認され、OECD工業ナノマテリアル作業班(WPMN)の二酸化チタンに関する草案書類などのデータベースに追加された。最初に、潜在的に関連性のあるデータを特定するために、*in vitro* および他の代替方法および／またはナノTiO₂を用いた代替試験方法を使用する毒物学文献の概説を行った。調査の詳細を一貫した検索可能な形式で取り込むためのスプレッドシートを用意した。研究パラメータおよび方法の重要な詳細を取り込むために、各研究の38の変数が含まれていることが確認された。

24. このケーススタディのデータは、ナノTiO₂に関する96の独自の出版物から得られ、1820の「データ入力」と、69160のデータポイントを表す38のカテゴリを含む。1つのデータ入力は、出版物内の単一の方法（例えば *alamar blue* アッセイによって測定されるP25へのばく露による細胞毒性）によって測定された1つのタイプのエンドポイントに基づく1種類のナノTiO₂へのばく露の結果を表す。このように1つの刊行物は、特により大きな比較研究が優先されたため、いくつかのデータ入力を保証することができる。38のデータカテゴリには以下のようなものが含まれる。離散データ（数値およびテキスト）、エンドポイント解析型としての細胞傷害性のような前もって決められたり改良されたりしたカテゴリ、ばく露記録のような純粋に説明的なテキストなど。記録されたデータのいくつかの例としては、TiO₂材料の種類、試験方法、生物／細胞が使用された量、使用された用量、効果が観察された用量などである。

25. データの分析は、事例研究における代替試験戦略に関する利用可能なデータの範囲と規模に関する13の問題に対処した。この分析では、研究の64%が商業的に購入された材料であり、27%が研究者自身によって合成されたことが明らかにされた。細胞毒性（26%）、酸化ストレス（18%）、免疫学（15%）、遺伝毒性（12%）、および *in*

vivo 生存率 (9%) (図 1) が評価された。16%は「他のエンドポイント」を有し、4%の研究ではエンドポイントが定義されていなかった。細胞毒性を研究するために最も一般的に使用される *in vitro* アッセイは、乳酸脱水素酵素 (LDH)、MTT、WST-1、酸化ストレス : DCF-DA、および DCFH-DA であった。遺伝毒性のために、コメットアッセイが最も一般的であった。生態学的ばく露および経口ばく露経路に関連するデータが優先されたが、そのような研究の比較的少ないものが利用可能であった。データベースには、他のばく露経路 (皮膚や摂取など) よりも吸入ばく露に関連するデータが多く含まれている。*in vivo* 試験はラットで大部分が実施されたが、*in vitro* 試験はヒト細胞がほとんどであった。

26. データベースの調査では、文献の誤差、実験におけるアッセイの報告だけでなく、実行の不一致も明らかになった。我々は、用量比較 (例えば mg/L、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ など) レジームの多様性を有する用量を測定し、直接比較を妨げる研究を発見した。さらに、直接的な露光は、ナノ TiO₂ の活性を増加させ、露光中の生物学的影響を変化させることがあり、これは実験設計において重要な要因となる。しかし、我々の分析によると、多くの研究では照明条件が報告されておらず、粒子の光活性状態を決定することが困難であることが明らかになった。
27. 例えば結晶構造 (すなわち、アナターゼおよびルチルの比) および光活性のような p-chem 特性は、毒性において役割を果たす可能性があり、しばしば報告されていない (Braydich-Stolle et al., 2009; Ma et al., 2012)。すべての結果の半分は毒性を示さなかったが、半分は広範囲に変化する濃度で効果を報告した。ナノ TiO₂ に対するこれらの報告された示差的応答は、MN 特性、細胞型、用量およびアッセイ条件の相違、および適切な制御の欠如に起因する可能性がある。我々は、MN 試験干渉の適切なコントロールを含む査読論文の 10%未満 (Ong et al., 2014) を指摘した以前の観察と同様に、MN 検定干渉を説明していない報告が多いことに留意した。この事例研究に基づいて行われた観察では、特性評価、試験およびデータ報告のためのより標準化されたプロトコルの必要性、研究報告の評価のための指針または基準の必要性が強調された。評価基準は、特定のプロトコルの使用および干渉の回避に関連する可能性がある。
28. 重要なことに、我々は試験した実験用量を記録したところ、水生 *in vivo* 試験の 3% (1/35) しか 16 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下の関連する環境線量を使用しておらず (最高排出シナリオ;

Mueller and Nowack 2008)、NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) が推奨する nano-TiO₂ ばく露限界値である 0.3mg/m³ のばく露で行われた研究は 0% (58 のうち 0) (NIOSH 2011)、3µg/kg 体重/日の限界吸入量を用いた研究も 0% (Weir et al., 2012) であった。このことは、原因確認のためより高い投与量で実施された研究に加え、環境関連およびヒト関連の研究が必要であることを示している。

29. *in vivo* 研究の多くは、生物学的影響が観察されるかもしれないが、MN の除去を許さない「過負荷」レベルで行われたので、現実的なばく露を代表するものではない。これらの長期間にわたるばく露 (慢性) 研究はまれにしか行われなかった。おそらく、対応する「慢性」代替試験法は、アクセスしにくい (または利用できない) こともあり、コストと労力がかかる。摂取、経皮ばく露、非哺乳類生物を含む非職業ばく露シナリオに関連する代替試験戦略には大きなギャップがある。生物学的マトリックスにおける物質変換についての研究はほとんどない。非現実的なばく露条件下での *in vitro* および *in vivo* の両方のシステムにおける研究に関連する不確実性は、リスクアセスメントの状況におけるこれらのデータへの依存を制限する。

30. このケーススタディは、ワークショップの前に参加者に回覧され、ワークショップのポスターとして発表された。これらのデータを公に利用可能な情報データベースにリンクするという第2段階の作業は完了していないため、毒性データは現在報告されている物理的および化学的特性に関連していない。データの多くは WPMN 試験プログラム資料からのものであり、将来的には容易にリンクされる可能性がある。全体としての目標は、データベースを研究者や他の人が利用できるようにすることである。データベースの有用性は、データ質および p-chem 特性の包含に関する研究の再評価によって更新されることが求められている。

(8) ナノスケールのリスク分析の高度化

—複数のモデルアプローチがナノスケールの物質のリスク分析を進めることができるかどうかを検討するためのワークショップ

31. リスク研究学会 (SRA) は、2014 年 9 月 15~16 日にワシントン DC のジョージ・ワシントン大学で、「ナノマテリアルのリスク分析を進める：複数モデルアプローチはいかにナノマテリアルのリスク分析を発展させるかを探るワークショップ」を開催し

た。

32. ワークショップは、異なるアプローチ、最も大きな不確実性の領域、およびナノマテリアル (MN) のリスク管理に向けた応用研究におけるフォローアップの優先事項からの共通の知見の範囲を示すため、代替試験戦略に関する学術論文を「複数モデル」の観点から調査しようと試みた。具体的には、製造 MN のリスクアセスメントに代替試験戦略を組み込む方法と、リスクスクリーニングのための代替試験戦略と信頼性を高めることができる人間の結果を予測する信頼性の複数モデルアプローチの可能性を評価する不確実性を減少させ、リスクベースの意思決定を通知する。
33. ワークショップでは、新規ナノスケール物質へのばく露によるリスクに関する状況に固有の決定を伝える代替試験戦略に依拠して、証拠重み (WoE) アプローチを支持する共通の長所と欠点を強調した。この最初の「科学技術と実践」評価の具体的な決定は、リスク管理者が新たな (特定の) データを求めたり、新規のナノスケール材料の明白な安全性を宣言したりするために必要とする初期の決定であった。これらの決定は、通常、スクリーニングレベルの決定と呼ばれる。考慮される短期代替試験法の種類には、ハイスループットアッセイまたは段階的試験カスケードの初期段階に含めることができる *in vitro* アッセイおよび無細胞アッセイが含まれる。
34. ワークショップの目的を達成するために、OECD WPMN の参加者や政府、学界、産業界、NGO などの専門家を含む 58 名の参加者が 1 日半の間集まった。そして MN に対する代替試験戦略の使用に関するヒト健康、生態学的、ばく露に関する考察が、招待講演者によって 3 つの白書にまとめられた。ヘリオットワット大学の Vicki Stone 教授、UC サンタバーバラの Patricia Holden 博士、PETA 国際科学協力の Monita Sharma 博士が、それぞれ指導に当たった。
35. ワークショップの経過は以下の通りであった。
- 資金調達パートナーと協力組織による新たな協力
 - ワークショップ報告、ヒト健康、生態学的健康、ばく露グループの議論の結果として得られた論文を含むリスク分析ジャーナルの特別版のために提出された 5 つの原稿
 - ウェブ出版物 (JA Shatkin and L Sheremeta, 2014. ナノマテリアルの安全性 : *in vitro* 試験戦略に関する国際共同研究)

(<http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=36452.php>)

- 工業ナノマテリアルの分類に関する 2014 OECD 専門家ワークショップ（2014 年 9 月 17～19 日、ワシントン DC）、持続可能なナノテクノロジー組織（2014 年 11 月 2～4 日、マサチューセッツ州ボストン）、リスク分析学会年次総会（2014 年 12 月 5～8 日、コロラド州デンバー）などでの多様な観衆に対するプレゼンテーション
- プレゼンテーションとこの報告書を、代替試験戦略 Pilot Project における OECD WPMN に提出する

36. ワークショップ参加者には以下のことが課された。

- 1) 不確実性を低減し、スクリーニングレベルのリスクアセスメント（ヒト健康、生態系の健康およびばく露に関して）をより良く伝えるために、代替試験方法および代替試験方法の発見を従来の試験方法と組み合わせて使用するにはどうすればよいか？
 - a. リスクアセスメントを支援する証拠アプローチの重みを掘り起こすために、これらの知見をどのように使用すればよいか？
 - b. リスクアセスメントにおける代替試験戦略の成果の使用価値を高めるために、どのような戦略を立てればよいか？
- 2) 短期的（3～5 年）に見て、代替試験戦略法が、リスク管理の決定におけるスクリーニングレベルを知らせるリスクアセスメントを支援することができるよりリスクアセスメントを支援するためには、さらにどのような作業が必要か？（ヒト健康、生態系の健康、およびばく露に関して）

37. ワークショップはトピックごとに 3 つのセッションとポスターセッションで構成され、すべての参加者が SOS（ステートオブザサイエンス）プレゼンテーションとグループラウンドテーブルに参加し、その後メンバーが分科会に分かれた。SOS プレゼンテーションでは、3 つの白書が公開され、各分野の有力な専門家、3 人のパネリストのディスカッション、インタラクティブなオーディエンス参加による仕上げによって、これらのトピックのそれぞれについて発表された。これらのプレゼンテーションは、分科会セッションの参加者間で共通の基盤を定式化するのに役立った。ワークショップ参加者は、これらのプレゼンテーションを基に、グループとしてラウンドテーブルディスカッションを行い、その中でこれらのトピックをさらに精緻化し、異なる視点から議論した。その後、参加者は、白書の概念、研究ニーズと次のステップのためのプレゼンテーション、および推奨事項について焦点を当てた議論が行われた 3 つ

の分科会（ヒト健康、生態系の健康、ばく露評価の問題）に参加した。各分科会は、すべての参加者に IATA の結論を提示し、ワークショップは、全体の議論、結論、および次のステップの要約で終了した。

38. 以下は、勧告の後の結論の要約である。

クロスカッティングのアイデアと推奨事項

39. 専門家と参加者は、ほとんどの場合、必要なリソースが少なく、時間がかかり過ぎず、一般的にスループットが高く、費用効果が高い代替試験戦略が有用であることに合意した。IATA、階層化アプローチ、および WoE 分析を組み込んだ複数モデルアプローチは、信頼性を向上させるが、試験と方法を調整し、標準化する努力が必要となる。この段階では、これらの検査の結果は動物全体の検査からのより適切でより関連性の高いデータを活用し、結果のより良い解釈を可能にする補足的価値を提供する。MN に関連する潜在的な限界（例えば生理学的複雑性の欠如、再現性の問題、計測学、急性および慢性のばく露および影響の区別、腎不全および腎不全などの不確実性がある限り、スクリーニング、優先順位付け、および干渉の可能性）が考慮される。これらのデータは、今後3~5年のリスクアセスメントに役立つより焦点を絞った／ターゲット設定された試験の開発を可能にすることが想定されている。分科会の主要な推奨事項は大幅に重複しており、ここに要約されている。

(9) データ共有システムとコラボレーションの開発と育成

40. 代替試験戦略の策定は、ナノサイエンス共同体の様々な分野からの寄与に依存している。MN のリスクアセスメントは、大規模なデータソースへのアクセスを改善し、より効率的なコラボレーションを可能にするという利点がある。大量のデータを格納できるオープンデータベース、共有フォーラム、または他のデータ共有形式の開発は、リスクアセスメントを実行し知識を共有する能力を強化する可能性がある。参加者は、有用なアッセイ、蓄積の標的、および *in vitro* および *in vivo* の影響に関する情報を含む多数の大きなデータベースが存在するが、これらのデータベースの多くは容易にアクセスできないことを示した。負の結果に対する公表バイアスは、MN 毒性の不均衡な見解を示すことがある。仮説に基づいた調査を行う際にはこのバイアスを意識し、編集者は否定的な結果を受け入れる必要があり、リスクアセスメント担当者は出版された文献を使用する際に注意を払う必要がある。

推奨事項

- 研究資金の拠出や結果の公表のための基準を指定する。特に資金調達者や出版社にとって、データの可用性、一貫性、質などの要件を決定できる。
- データの共有と大量のデータ（ユーザーフレンドリーなデータベース、wiki など）を格納するためのプラットフォームを作成する。
- 研究者をインセンティブ化してデータを公開する。

(10) 既存のデータベースと文献のデータ化

41. 出版された文献、OECD WPMN 試験計画書類、産業データセット、およびその他の編集物には、豊富な関連データが存在する。この情報は、試験プロトコルを評価し、結果を実証し、試験の複製可能性を決定するために使用することができる。統合された試験システムの一部としてデータマイニングを含めることで、特に関心のある MN、経路、エンドポイント、およびデータギャップをスクリーニングして特定することができる。
42. のワークショップで開発された環境・職業データとナノ TiO₂ の事例研究では、データ収集と報告の一貫性が低く、特定の毒物学的結果の研究を比較する能力が制限されていることが報告されている。したがって、注意深く設計された研究や標準化された研究で十分に特徴付けられた材料のデータセットを作成することによって、データマイニングおよび結果の比較を改善することができる。MN の分類および分類の一環として、関連するナノ特有の特性を背景とした p-chem 特性の分析などのデータマイニングへの取り組みは、主要な試験パラメータおよび関係の理解を前進させる。
43. データマイニングでは、試験された材料（一貫した専門用語や詳細な p-chem 特性など）についての確からしさと、得られたデータの一貫性の観点から、以前に開発された情報のデータ質評価の要素を組み込むことが不可欠である。一部の参加者は、研究受諾の閾値として（例えば 2010 年以降の）公開日を用いることを提案したが、データ質のカテゴリを提案した研究者もあった（例えば研究は最小の p-chem 測定値を報告する）。

推奨事項

- 環境および生物学的に関連する試験を行う。
- 既存のデータセットのマイニングに適した堅牢な統計手法を開発し実装する。
- 代償性と妥当性に基づいて、どの代替試験法がヒトまたは環境の健康、特に低用量慢性ばく露に使用および相関するかを決定する。
- 研究者が状況や受容体に特有のパラメータ（関連するばく露経路など）などの関連する実験の詳細を一貫して報告するようにする。
- これらのデータを使用して、冗長性と無駄なリソースを避けるために、代替の試験方法と生体内試験の両方を洗練する。
- スクリーニング情報に関する既存のすべてのデータのデータ質を評価するためのプロトコルと基準を作成する。

(11) 環境および生物学的試験の実施

44. すべての3つの研究グループは、より現実的なばく露条件で、関連する濃度でMNを試験する代替物質試験戦略を使用する可能性と、従来の物質およびばら積み物質の毒性学的影響と比較してスクリーニングする可能性について合意した。MNリリースの条件やそれに続くMNライフサイクルの変遷など、潜在的な現実的な状況の審議、決定、評価は、代替試験戦略の開発を導くのに役立つ。
45. 職業的または環境的モニタリング研究から得られた知見に基づいて関連する線量測定を行うことは、関連するばく露経路に基づいてリスクを評価するのに役立つであろう。毒性を引き起こす可能性のある濃度、毒性のメカニズム、および高レベルの急性ばく露（例えば流出または他の偶発的放出）をもたらす事象に関連する健康影響を明らかにするために、高濃度で短期間のばく露が有益であるかもしれないがより低い濃度での反復や慢性ばく露は、職業的、消費者および環境のばく露のためにより一般的に現実的である。しかし、慢性の反復ばく露を模倣するための *in vitro* 試験は現在のところ実証されていない。これらの試験の開発と検証は、MNにとって必要である。有意義なばく露モードを表すために試験条件を標準化し、濃度は現在実施可能であり、MN効果を予測するための短時間で高濃度のばく露に対する実用的補足である。
46. 議論中に強調された1つの論点は、複雑な生物学的および環境的培地中のMNを測定して、状況特異的試験を支援する信頼性の高い分析方法の必要性である。MNをその元の形で特徴づけるための確立されたツールや手法があるが、複雑な生態学のおよ

び生物学的マトリックスにおける MN の評価に関しては、ほとんどの手法に限界がある (von der Kammer et al., 2012)。そのような制限は、新しいツールを開発すること、既存の技術を変更すること、および MN を特徴付けるために複数の技術を使用することによって克服することができる。必須の p-chem パラメータの標準化されたリストを開発するための WPMN、ISO などによる継続的な努力にもかかわらず、これは依然として課題である。

47. ヒトおよび生態学的ばく露シナリオの両方における MN の動向を決定する研究は、MN ばく露の影響を最も受けやすい標的生物および器官の同定に役立つだろう。MN のばく露経路を特定することにより、最も高い初期投与量を受ける可能性のある臓器、系または生物が強調され、その後、毒物動態学的研究および/または適切な生理学的薬物動態学 (PBPK) モデルが研究者に細胞、および MN と接触している可能性のある組織を含む。生物学的に有効な用量、または内部の標的組織または器官と相互作用する混入物の量は、MN の初期の測定または投与された用量とは異なる可能性がある。さらに、リスクが高い人や敏感な人を特定することで、試験の優先順位を決めることができる。

48. さらに、血清アルブミンまたは天然有機物のような生物分子および非生物分子は、MN と結合し相互作用し、それらの表面の物理化学特性および分布を変化させることができる。これらの分子は、生物学的利用能、輸送、毒性などを変化させて、MN の周りにコロナを形成することができる。これらの変化は、粒子が生物学的ばく露部位で受容体によってどのように「見られるか」を変化させる。例えば食品中に取り込まれた MN は、唾液中で形質転換を受けることができ、これが微生物叢を消化するためにどのように提示されるかを変えることができる。水系では、MN は自然界の有機物と相互作用することがあり、その結果、有機物は有機物によって取り込まれると元の形にならない。代替の試験戦略が適切な MN フォームを試験していることを保証するためにプロトコルを開発することができ、したがって、それらは最も現実的なばく露シナリオを表す。例えば呼吸器系の MN は、細胞への提示前に自然の肺ライニング液に最初にコーティングされ、水生動物の MN は、水生動物に導入される前に天然水中でインキュベートされ得る。生物学的に関連したばく露 (例えば自然の水域でのインキュベーション) は重要であるが、可視または不可視の影響が生物学的および環境的に関連する媒体に起因する可能性があるかどうかを判断するために、必要な場合がある。

49. 現実的なシナリオをシミュレートすることは、リスクアセスメントを改善し、どの分野が最も懸念されているかを判断するために最大の関心事である。(例えば低用量慢性毒性、栄養循環、UV強度を評価するための変数を組み込むことによって)急性毒性(特に致死率)を超えた影響を明らかにするために、環境実体主義に焦点を当てる必要がある。MNの作用に関する我々の理解が改善されるまで、これらの異なるばく露シナリオでの包括的な物理化学測定は、少なくともスクリーニング分析のためにMN毒性を推定するのに有益であろう。MNのライフサイクル(例えば凝集/凝集、溶解、コロナ形成)中に起こる変換のために、MNの物理化学特性評価は、製品ライフサイクル全体にわたって様々な段階で必要である(例えば製造時、試験時、使用时、処分後の放出時など)、物理化学特性の変化がMN挙動にどのように影響を与え得るかを理解する。究極の目的は、リスクアセスメントのためにすべての物質を十分に特徴づけ、試験する必要性を最小限に抑えるために、物理化学特性、ばく露、危険性および毒性の関係を理解することである。

推奨事項

- MNのばく露ルートを特定し、関連するモデルを使用する。
- 状況に応じた用量を使用する。関連する時点で測定する。
- PBPKモデリングの前提条件として、毒物動態試験を進める。
- MNが現実的なコロナを形成するのを確実にするために、適切な生物または環境媒体を使用する。
- 材料のライフサイクル全体を通してMNのp-chem変化を測定する。
- MNのp-chem特性を測定するためのツール、機器、および/またはアッセイを開発する。
- 必須のp-chem特性の標準化されたリストを作成する。
- 最悪条件を試験する。
- リスクのある人や敏感な人を特定する。
- 生物学的および環境的複雑性を取り入れる。
- 最も敏感なグループや種を試験する。

(12) 研究間の一貫性を確保する

50. 関連する用量の決定および用量メトリクスの標準化は、MN にとって長年の課題であり、*in vitro* および *in vivo* 研究の比較を妨げている。ナノ-TiO₂ の事例研究は、吸入ばく露に関連する *in vitro* 実験では、表面積および体積あたりの質量を使用することが多かったが、動物の体重当たりの質量または空気の単位体積あたりの質量は、標準的な p-chem 報告要件（例えば形状、密度、質量および濃度）がある場合、表面積および粒子数も計算することができる。
51. 適切な陽性および陰性の物質対照または参照物質を決定するための研究はまだ進行中である。MN の p-chem 特性に関するより多くの情報を収集し、比較目的で十分に特徴づけされた参照物質（例えば国立標準技術研究所（NIST）所有の）または代表的な工業ナノマテリアル（例えば Ispra の Joint Research Center（JRC）所有の）を使用することは、この目標への進展を容易にする。従来のまたはイオン性の対照（可溶性 MN の場合）の包含もこのような比較のために重要である。
52. 多くの代替試験戦略には、生化学的アッセイおよび従来の化学物質に使用される他の確立された方法が含まれるが、MN は潜在的に干渉し、誤った陽性または陰性の決定を導く可能性がある不正確な結果を生じる可能性がある。例えば MN は、MTS および MTT のようなテトラゾリウムベースのアッセイのための光学密度測定値を妨害した。しかしながら、アッセイを読む前に遠心分離による MN の除去は、生成されたデータの変動を減少させた（Xia et al., 2013）。いくつかのアッセイはそのような影響を受けにくく、干渉はケースバイケースで評価すべきである（Kroll et al., 2011、Ong et al., 2014）。したがって、多数の研究にわたって異なるアッセイの結果を同じ意図された結果（例えば細胞傷害性について MTT およびアラマーブルー）と比較する、複数モデル戦略の使用は、適切なアッセイを選択する証拠を提供することができる。さらに、同じ毒性エンドポイントを評価するために複数のアッセイを選択することは、特定のアッセイの限界を強調し軽減するのにも役立つ。

推奨事項

- *in vitro* と *in vivo* 研究の間で同等の線量（Dose）測定基準を使用する。
- MN を除去したり関連するネガティブ・ポジティブコントロールを使用したりして、MN アッセイ干渉をコントロールする。
- 同じ成果を試験する複数のアッセイを行い、結果の信頼性を高める。

(13) 現時点でスタートし3～5年で結果を出すための推奨案

53. 作業の多くは直ちに行うことができるが、参加者は3～5年後に知識と実践を進めるために、現在、または近い将来にどのような行動が必要かを議論した。以下が示唆された。

MN が従来の化学物質とどのように類似しているか決める

54. 一部のMNは、それらのバルクまたはイオン対応物と類似の毒性プロファイルを有し、したがって、追加の試験を必要としないことがある。従来の化学物質に対してMNをベンチマークすることは、試験を迅速化し、優先順位付けを助けることができる。これを達成するためには、MNが従来の化学物質（例えば金属イオンに完全に溶解するもの）のようにいつ挙動するか、ナノスケールの特性が新規な挙動を生成するかを決定する診断を開発しなければならない。細かい粒子状物質に対して行われた作業は、MNに適用可能である。農薬などの他の化学物質に使用されるモデルは、MNに適用可能である。さらなる経路特異的類似性を同定すべきである。

試験手順とレポートの調和

55. 参照資料および適切な管理、メディアおよび条件、ならびに技術/設備を含む標準化された運用手順（SOP）の調和、ならびに情報報告の調和は、より迅速で、一貫性があり、より信頼性の高いデータ生成をもたらす。しかしながら、適切なアッセイおよび試験がMNに対して実証および標準化され、関連するMN特性が同定されるまで、調整は困難である。理想的には、SOPは広範囲のMNに適用可能であるが、MN間のばらつき（例えば金属イオン放出と非金属イオン放出MN）のために調和が実現できない可能性がある。この場合、目標は、MNの特定のグループまたはカテゴリのSOPを生成すること、または適切性（例えば吸光度または蛍光に依存するアッセイを実施する前にMN自体の波長スキャンを行う）のための予備試験ステップを含むことができる。

56. 最終的にこの目標を達成するには、利用可能な方法のリストを絞り込み、MNに適切でない方法を除外することが現実的であろう。例えば一般に使用される細胞毒性試験であるMTTアッセイは、多くのMNによって、特に高濃度で妨害される（Worle-Knirsh et al., 2009; Holder et al., 2012; Kroll et al., 2012）。干渉のメカニズムはMN間で異なり、予測が困難であるため、MN試験の適性は限られている可能性がある。特に、

細胞生存性試験に利用可能な他の多くの代替試験方法に照らして制限がある。代替の試験方法を立証し検証する方法と基準を開発する必要がある。

職業ばく露および環境ばく露のモニタリングを実施する

57. より多くの MN が生産され、消費者製品およびサービスに組み込まれるにつれて、MN の移動と集中を追跡し、*in silico*・モデリングの開発と確認を可能にするために、ばく露モニタリングが重要となる。したがって、大気、水、土壌などの複雑なマトリックス中の MN の試料採取、モニタリング、検出および測定技術は、小さな濃度で小さな粒子を検出するのに十分な感度を持つように開発され、改善される必要がある。これにより、線量測定、条件、代替試験戦略の期間などの関連するばく露パラメータが可能になり、予測目的の計算モデルが検証される。これと併せて、*in vivo* 試験への依存を最小限に抑え、広範で、コストがかかり、かつ時間をかけて実施する試験の必要性を制限するために、*in silico* およびインフォマティクス技術の開発が優先されるべきである。

適切な MN グループを作成する

58. 分類と読み込みは、MN のリスクアセスメントに使用される概念であるが、現在のところメソッドには一貫性がない。生物活性によって MN を分類するための熱および自己組織化マップ、構造-特性関係 (SPR)、構造活性関係 (SAR)、および定量的構造-活性関係を知らせるための *p-chem* データの使用 (QSAR)、または主成分分析 (PCA) 法を用いて、異なる *p-chem* 特性の毒性への寄与の重みを特定するのに役立つことができる。既存のデータをマイニングして、合理的な分類を確立することができる。この戦略は、MN をさらに評価するための優先順位付けの迅速な方法でもあり、一般的な概要や特定の懸案事項を得るために様々な方法で使用できる。MN のための分類が確立できれば、階層化されたアプローチと手順をこれらのグループに対して開発することができる。さらに、グループ識別の信頼度を向上させる方法として、対象とする試験を実行することができる。

有害性発現のパスウェイ (経路) のフレームワークの開発

59. 有害な結果経路 (AOP) 枠組みを組み込んだ代替試験戦略は、機械的および生態学的に関連する/健康に関連する結果間の関連を促進することができる。AOP は、利用可能なデータから有意義な情報を生成し、データ構成を作成する実用的なソリューションを提供する。AOP は、生物学的または環境毒性の有害な影響をもたらす様々なレベルの生物学的組織における、因果関係のイベントの連続した連鎖を記述する概念的

枠組みから構築される。同様に、露出経路の概念は、不十分なエンドポイントを有する主要なシナリオにおける粒子の変換を捕捉するために、AOP 使用に組み込むこともできる。AOP はますますリスクアセスメントと *in vivo* 試験の削減に役立つようになってきている。

60. *in vitro*、HTS、HCS、および他の代替方法による機構関連データの継続的な収集は、各レベルでのナノ特異的効果を同定するのに役立つであろう。データ収集の改善と一貫性は、AOP で使用されるデータの相互比較および収集を支援する。既存のデータに基づいて AOP 関連の知識を共有するためのプラットフォームとなる AOP の中央リポジトリである AOP-Wiki を使用して、MN のための AOP の開発が可能である。AOP は、MN 研究のデータを編成するためのフレームワークを提供し、メカニズムに基づいてインテリジェントな試験戦略や IATA を開発するために使用できる。

複雑な条件を考慮する

61. 現在、試験は、通常、単一の生物または細胞における基本的な毒性試験を可能にするために、元来の物質を用いて比較的直接的な条件で実施される。これらの研究は、前述のように、根本的な毒性機構の理解を向上させるが、最終的に現実的な状況を代表するものではない。代替試験法と代替試験法が開発されるにつれて、最終製品中の MN の形態、そのライフサイクル全体、および他の材料との同時ばく露を考慮する必要がある。低用量の慢性エンドポイントについては、より多くの情報が必要である。これらは急性の研究によって通知することができるが、実行する必要がある。さもなければ、重要な影響が見逃される。短期的には、基礎研究におけるリスクとコンテキストの関連性を奨励し、意思決定のニーズを試験することに関連する研究を行うインセンティブを創出する必要がある。この目標を達成するためには、リスクばく露経路と MN 動向試験を実施する必要があり、長期的な関連性を有するアッセイを MN に適切なものとして開発し、実証する必要がある。

進歩した MN について、より安全な設計原理

62. 開発後の安全性試験やナノ製品またはサービスの生産を行うのではなく、より安全な MN アプリケーションを開発することが望ましい。これを可能にするために、業界で安全（または少なくとも安全な）ナノ対応製品を開発するために使用できる推奨事項と代替試験戦略を作成することができる。一部のマテリアルは、代替試験の結果に基づいて、除外することも、優先順位を付けることもできる。生産者は意思決定フィードバックを材料設計に組み込むことができ、MN が様々なマトリックスでどのよう

に作用するかについての現在の知識を取り入れ、ライフサイクルの視点を取る必要がある。

(14) 結論

63. OECD プロジェクトは、代替的な試験方法および代替的な試験戦略のためのガイドラインの作成を知らせる目的を達成した。ここで述べるように、目的は達成された。ケーススタディと最先端のサイエンス報告では、研究とデータの知識格差、試験方法論と MN 毒性研究の報告の不一致、既存の新興の代替試験方法と代替の試験戦略が明らかにされた。ワークショップに基づく論文、プレゼンテーション、専門家の討論では、これらの問題についてさらに議論し、現段階のレベル決定をスクリーニングするための代替試験戦略の有用性を強調した。結局のところ、このプロジェクトの取り組みは、複数モデルアプローチを使用して代替試験戦略の進歩と成長をどのように改善するかについて、直ちに実施可能な推奨事項のリストを作成した。

64. このプロジェクトでは、MN リスクアセスメントにおける代替試験戦略の使用を促進するための特定のコミュニティ全体の行動項目を生成した。現実的で関連性のある代替試験方法と代替試験戦略の開発、改善、検証、標準化は、分類とリードスルーをサポートするデータを生成する上で重要である。継続的な代替試験戦略の開発は、最終的に *in vivo* 試験から離れていくための十分な情報と理解を最終的に得ることを目標として、有害な MN のスクリーニングと優先順位付けを可能にする。議論したように、MN の代替試験戦略を適応または開発する際には、いくつかのユニークな検討事項が必要であるが、コミュニティ共同作業およびデータ共有、適切かつ適用可能な試験の実施、結果の徹底的な報告および普及を通じて対処することができる。試験方法の性能、MN とその試験環境の重要な予測特性、MN の現実的な使用、および MN への人的および環境的なばく露についてより多くのことを引き続き学ぶにつれて、主要なリスクアセスメントは、このプロジェクトに代表されるような多岐にわたる分野において調査結果の継続的かつ反復的なコミュニケーションを必要とする。

3. 工業ナノマテリアルの安全性向上に関する OECD 検討委員会

(2015年11月～2016年10月)

非機密

経済協力開発機構 (OECD)

ENV/JM/MONO (2016) 61

2016年11月4日

OECD 工業ナノマテリアルの安全性に関する報告 (2015.11～2016.10) No. 78

環境総局

化学物質、農薬、およびバイオテクノロジー関連の作業部会と化学物質委員会の合同会議

JT03404575

完全な文書はオリジナルフォーマットで OLIS にて閲覧可能

本文書とここに記載されるマップは、シティやエリアなどのテリトリーや国境などの統治
権を侵害しない

OECDによる環境、健康および安全に関する発表

工業ナノマテリアルの安全性に関するシリーズ

No. 78

工業ナノマテリアルの安全性向上に関する OECD 検討委員会

(2015年11月～2016年10月)

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among **FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD**

IOMC (化学物質の健全な管理のための組織間プログラム)

FAO、ILO、UNDP、UNEP、UNIDO、UNITAR、WHO、世界銀行と OECD 間の共同契約

経済協力開発機構 環境総局

2016年、パリ

(1) OECD について

経済協力開発機構（OECD）は国際機関であり、ここでは北米、南米、欧州、アジア、太平洋領域の先進 35 ヶ国と欧州委員会が連携して政策を調整し、共通の課題について協議し、国際問題への対応で協力する。OECD 活動の多くは、加盟国からの検討委員会で構成される 200 以上の専門委員会と作業部会によって実施される。OECD で特別な地位にあるオブザーバーや、関心を寄せる国際機関に所属するオブザーバーが多くの OECD ワークショップや他の会議に出席する。委員会と作業部会は OECD 事務局によって管理され、フランスのパリに位置し、総局と部門で構成される。

環境保健安全性部門は 11 の異なるシリーズの文書が無償で発表する。

検査とアセスメント、優良実験室規範と法令遵守モニタリング、農薬、殺生物剤、リスク管理、バイオテクノロジーにおける規制監督の調和、新規の食品と飼料の安全性、化学事故、環境汚染物質放出と移動登録、排出シナリオ文書、工業ナノマテリアルの安全性。環境保健安全性プログラムと EHS 出版物に関する詳しい情報は OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトでご覧可能である (www.oecd.org/chemicalsafety/)。

この出版物は IOMCT で作成された。内容は IOMC の各参加組織の観点や方針を必ずしも反映するものではない。

国際機関共同化学物質管理計画（IOMC）は、化学安全分野での協力を強化し、国際協力を増強するため、環境と開発に関する国際連合会議（1992 年）による推奨に沿って 1995 年に設立された。参加組織は FAO、ILO、UNDP、UNEP、UNIDO、UNITAR、WHO、世界銀行と OECD である。IOMC の目的は、参加組織によって追求される方針と活動の調整を推進し、合同または別々に、ヒト健康と環境に関連する化学物質の健全な管理を達成することである。

本出版物は電子的に無料で閲覧可能です。

本出版物と他の多くの環境、保健、安全性に関する出版物に関しては、
OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトにお問い合わせください。

(www.oecd.org/chemicalsafety/)

連絡先:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division**

**2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16**

France

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

(2) 序文

化学物質、農薬、バイオテクノロジーに関する化学物質委員会と作業部会の OECD 共同会議がヒト健康と環境安全への工業ナノマテリアルの潜在的影響に関する特別セッションを開催した（2005年6月）。これは OECD 加盟国とオブザーバー、および招待された専門家にとって、工業ナノマテリアルのヒト健康および環境安全面を特定し始めるための最初の機会であった。本セッションの範囲は化学物質部門を対象とすることを目的としていた。

フォローアップとして、共同会議では2005年12月にワシントン DCにおいて、工業ナノマテリアルの安全性に関するワークショップを開催することを決定した。その主な目標は、規制上のリスクアセスメントについて今後のニーズを明確にすることに特に重点を置き、工業ナノマテリアルの安全性アセスメントの“最新技術”を判断することであった。

ワークショップ[ENV/JM/MONO (2006) 19]の結論と推奨に基づいて、短期、中期、および長期間の工業ナノマテリアル使用による有害な影響を回避するため、工業ナノマテリアルの効率的なアセスメントを確立することが不可欠であると認識された。これに留意した上で、OECD 理事会は2006年9月に OECD 化学物質委員会の補助団体として、工業ナノマテリアルに関する OECD 作業部会（WPMN）を設立した。このプログラムではヒト健康と環境に対する工業ナノマテリアルの影響に重点を置き（主に化学物質部門に限定）、高度な科学をベースとする国際統一基準に基づく有害性、ばく露、およびリスクアセスメントへのアプローチの確保を目的とする。同プログラムは工業ナノマテリアルのヒト健康、環境安全に関する国際協力を推進し、工業ナノマテリアルの安全性検査とリスクアセスメントを対象とする。

本文書では、2015年11月から2016年10月の期間に OECD 検討委員会によって提供された工業ナノマテリアルの安全性に関する開発についての情報をまとめる。工業ナノマテリアル関連の活動と、国際レベルでのナノ技術関連活動に関する情報の要約を目的とする。

本文書は OECD の化学物質、農薬、バイオテクノロジーに関する作業部会と化学物質委員会の共同会議の責任下で発表される。

(3) 工業ナノマテリアルの健康と環境安全面に関する化学物質規制領域での最近および将来の活動

オーストラリア

ヒト健康および環境安全に関する国家開発

OECD 理事会勧告に沿って、すべてのオーストラリアの化学品規制当局は必要に応じてナノマテリアルを規制する既存の枠組みを利用し続ける。

国家工業化学品届出審査機構 (NICNAS) の現在の工業ナノマテリアル規制アプローチでは微調整を加えた上で、従来の工業薬品に適用できる既存の規制枠組みを使用している。全機構の重要な改革が進行中であり、政府の合意次第で、2018年7月までに完了する予定である。工業化学物質規制の改革では、オーストラリアの確固たる健康および安全基準を維持しながら、化学物質によって生じるリスクの程度に合わせてアセスメント活動を増やす (詳細は <http://www.nicnas.gov.au/about-nicnas/nicnas-reforms>)。実施内容を構築する上では、ナノ形状の工業化学物質に適用される規制アプローチが重要な課題であった。

OECD 理事会勧告¹を実施するため新しい活動 (規制変更やガイダンス、自主的な活動など) が開始された

工業化学物質の全審査機構の改革が進行中である (上記を参照)。これらの改革の実施は、OECD 理事会勧告に沿ったものである。

- (a) 評価済みのナノマテリアル
- (b) 推奨された検査法
- (c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定

今までに、NICNAS は日焼け止め剤に使用されるナノスケールの物質を審査した。検査に関する推奨はなかった。アセスメント結果の報告書は、年内に NICNAS ウェブサイトに掲載される予定である (www.nicnas.gov.au)。

リスク管理アプローチ

年内に NICNAS ウェブサイトで発表予定のアセスメント報告書で、リスク管理方式の詳細が説明される。

良好な業務文書に関連した開発

1 工業マテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

食品と食品添加物のオーストラリア・ニュージーランド共同規制当局であるオーストラリア・ニュージーランド (FSANZ) は、FSANZ の申請ハンドブック² に沿った情報提供の義務を負う申請者をサポートするため、食品中のナノマテリアルに関する技術ガイダンスの作成を開始した。

オーストラリア環境エネルギー省はオーストラリア連邦科学産業研究機構 (CSIRO) とオーストラリア農薬・動物用医薬品局、および企業と連携し、ナノ対応殺虫剤 (またはナノ殺虫剤) の環境リスクアセスメントに関する予備的な技術ガイダンスを作成している。この活動の基礎は、Kookana らが 2014 年に発表した論文「ナノ殺虫剤：規制上の環境リスク審査の指針」である。この活動では従来のナノ製剤比べた場合のリスクプロファイルの潜在的な差異を考慮した上で、ナノ殺虫剤の環境耐久性に着目し、問題となる製剤への全般的なアプローチを開発している。環境におけるナノ殺虫剤の動向と動態は、ナノマテリアルキャリアやカプセル化の性質と、殺虫活性成分の耐久性およびキャリア併用に依存的である。この活動の内容は次の 12 ヶ月以内に科学文献で発表される予定である。

環境におけるナノ殺虫剤の動向についての扱いにくい製剤化プロセスを支援するため、3 つの簡単なシナリオが検討された。

- ① 適用の時間スケールでの殺虫活性成分やナノマテリアルのキャリア／コーティングの完全な解離
- ② 殺虫活性成分がナノマテリアルのキャリアやカプセル化で徐放する半耐久性ナノ殺虫剤
- ③ 殺虫活性成分がナノマテリアルのキャリアやカプセル化で解離しない耐久性ナノ殺虫剤

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

2015 年、FSANZ は既存の食品添加物と食品包装におけるナノ技術の潜在的な用途について 2 つの報告書を委託した。その報告書は現在、FSANZ のウェブサイト上で公開されている³。

2 申請用ハンドブックはオーストラリア・ニュージーランド食品基準規約を改変するための FSANZ への申請書の作成手順に関する実用的な情報を提供する。

<http://www.foodstandards.gov.au/code/changes/pages/applicationshandbook.aspx>

3 食品添加物および包装におけるナノテクノロジーの利用に関する報告書:

<http://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodtech/Pages/Reports-on-the-use-of-nanotechnology-in-foodadditives-and-packaging-.aspx>

環境エネルギー省は環境におけるナノ殺虫剤の動向を特定するため、研究プロジェクトを委託した。2015年9月に完了した同プロジェクト「バイオソリッドを補充された土壌におけるフラーレンナノ殺虫剤の変質と放出動態」⁴ではフラーレンの分解、変質、分配を調査した。同プロジェクトではナノ粒子が廃棄物処理、特にバイオソリッドの再利用などの農業の変化を通して環境に入り込む可能性を調査する。

この研究では科学文献において2つの査読済み論文が得られ、3つ目の論文がまだ公表されていない⁵。

一般／利害関係者の協議

広範な利害関係者の協議が行われ、現在まで継続されている。NICNASは実施計画を改革し、3つの競技文書が公表され、公開ワークショップが開かれ、意見書が認められた。

(<http://www.nicnas.gov.au/about-nicnas/nicnas-reforms> を参照)

政府に提示する工業化学物質（ナノ形状を含む）の規制モデルの開発で、利害関係者の観点が考慮される。

FSANZは最近、ナノ安全、薬理学、ナノ食品技術、毒性、ナノメトロジー分野の専門家で構成される科学ナノ技術諮問委員会（SNAG）を設立した。SNAGは幅広い利害関係者向けのガイダンス作成と、食品と食品包装、国内外の規制、政策におけるナノ技術の今後の利用について助言を行う。

オーストリア

第15回 WPMN 会議以降の主な開発

オーストリアのナノテクノロジー行動計画の実施に向けた対策として、ナノ環境安全プログラム (<http://www.ffg.at/nano-ehs>) が確立され、延長されている。国内外のプロジェクトのための EU-Project Prosafe を対象とした最終案内が2016年春に開始された。この EHS プログラムは農林環境水資源管理省（Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management）と交通技術省によって所有され、オーストリア研究推進機関 FFG によって取り扱われる。

4 「陸上環境におけるフラーレン（C60）の動態:バイオソリッド補充土壌からの潜在的な放出」

Navarro DA, Kookana RS, Kirby JK, Martin SM, Shareef A, Du J, McLaughlin MJ (2013) Journal of Hazardous Materials <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389413005876>

5 バイオソリッド補充土壌におけるフラーレンナノ粒子の潜在的な無機化経路としてのフレロール” Navarro, DA, Kookana RS, McLaughlin MJ, Kirby JK (2016) Environmental Science and Technology Letters. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.estlett.5b00292>

“オーストリアナノテクノロジー行動計画”の2012年実施報告書では、ナノマテリアルに関連する法の施行も推奨している。

(http://nanoinformation.at/uploads/media/Umsetzungsbericht_2012_EN.PDF を参照)

- 欧州パートナーと共同で、REACH 規制領域における施行活動が2014年に開始され、“ナノ要請”とともにナノマテリアル関連情報および製品の安全性データシートのチェックなどが行われている。同プロジェクトは環境省と化学物質検査員の支援を受けて、農林環境水資源管理省が主導する。多くの企業がナノマテリアルの特定で困難に直面している。EU 推奨に基づくナノマテリアルの定義を理解している場合であっても、実際にナノマテリアルの存在を明確に述べずに、“不明”、“可能性がある”、“可能性が高い”などの表現を使うことが多い。安全性データシートにおいては、製品にナノ粒子が含まれていると言及した場合であっても、ナノマテリアルが存在するかどうかに関する情報を示すことはほとんどない。REACH におけるナノマテリアル関連の準備不足が原因となり、当局がナノマテリアルによって生じる有害性とリスクを評価および把握することは困難であり、時間がかかる。
- オーストリアはナノマテリアルの含量と表示要件などのコンプライアンスに関連した化粧品を調査するため、Prosafe 共同行動ナノテクノロジーおよび化粧品（委員会から支援）に他の9メンバーとともに参加した
(http://www.prosafe.org/index.php?option=com_content&view=article&id=57&Itemid=605)。

ナノマテリアル含量の検査はプロジェクトの一部であった。(TiO₂、SiO₂、AlO₂、ZnO₂ を含むクリーム、液体、またはその混合物)。同プロジェクトは環境省が主導する。結果は2015年2月にブリュッセルのワークショップで提示された。法的要件を満たしていない製品はほとんどなかった。

オーストリアのナノテクノロジー行動計画 **Austrian Nanotechnology Action plan**

(オーストリア政府によって2010年3月2日に採択。)

<http://www.lebensministerium.at/umwelt/chemikalien/nanotechnologie/nano-aktionsplan.html> で英語版とドイツ語版がダウンロード可能) では、約50の対策がオーストリア国内の利害関係者と、EU および国際機関によって行われる。この行動計画は農林環境水資源管理省 (BMLFUW, 連絡先: renate.paumann@bmlfuw.gv.at) によって主導され、広範な利害関係者の関与に基づいて企画される。オーストリアのナノテクノロジー行動計画に関する実施報告書はその英語への翻訳とともに、公開会議後に仕上げられる

(<http://nanoinformation.at/oesterreichischer-aktionsplan/umsetzungsbericht-2012.html> を参照)。

良好な業務文書に関連した開発

中央労働査察員（労働・社会、消費者保護省の一部）は、オーストリアのナノ作業場を調査するプロジェクトに対して、適用される様々な使用法とリスク管理に関して事前に概観するよう義務付けた。この報告書に基づいて、ナノマテリアル関連の作業場の安全衛生を確保するためのドイツ語ガイドンス“Leitfaden für das Risikomanagement beim Umgang mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz”が作成され、2013 年末まで更新された。添付のフォルダで結果を要約している。同ガイドンスは中小企業向けのものであり、ナノマテリアルを取り扱う企業を指導する中央労働査察員をサポートする

(<http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Arbeitsstoffe/nano/default.htm>)。

委員会 052 “労働衛生、人間工学、安全技術”において、「ナノテクノロジーとナノマテリアル」というタイトルの作業部会 052.73 が設立された。その目的は国際標準化文書の編集、収集、配布である（CEN と ISO; オーストリア規格協会によって主導）。

労働者補償協議会は中央労働査察団と協力し、ドイツ語の文書を作成した。

Merkblatt M 310 Nanotechnologien Arbeits- und Gesundheitsschutz:

<https://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/auvaportal/content/contentWindow?action=2&viewmode=content&contentid=10007.672853>

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発

プロジェクト“環境状況の機能としてのナノマテリアルの分散安定性と溶解性に基づいたその環境動態の調査に用いる判断支援ツールの開発”は、ドイツ環境保護庁からの資金提供を受け、OECD WPNM 試験フレームワークで分散性と分散安定性を判定するための科学基準と実験法の開発を目的としたものである。このプロジェクトはウィーン大学の環境地球科学部（連絡先: Frank von der Kammer）によって指揮される。現在、OECD のナノ特有の新検査ガイドラインの1つを作成しており、コメント手続きにある。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

ERANET-SIINN プロジェクト Nanofarm は、ウィーン大学の環境地球科学部（連絡先:

Frank von der Kammer) とカーネギーメロン大学 (米国)、ケンタッキー大学 (米国)、アヴェイロ大学 (ポルトガル) 間での共同プロジェクトである。無機ナノ殺虫剤としての CuO のベネフィットと影響の把握を目的とする。同プロジェクトでは環境毒性作用だけでなく環境媒体、変質と移動、植物吸収、栄養移動も対象とする。

欧州連合と米国は進行中の会議および専門家レベルの連絡窓口をまとめる。NanoEHS 研究を強化するこの US-EU 協議 (www.us-eu.org) には3つの目標がある。1) ナノ対応製品の環境、健康、安全上の問題について積極的に話し合う、2) リソースを投入する活動の共同プログラムを推進する、3) 研究コミュニティをサポートする。研究コミュニティ (CoR) では Nano EHS 内の特定の問題と活動に重点を置く。ザルツブルク大学所属の Albert Duschl は、CoR Human Toxicity の欧州共同議長に任命された (<http://us-eu.org/communities-of-research/search-communities-of-research/predictivemodeling-for-human-health/>)。

H2020 プロジェクト ACENano は2017年に1月に始まり、ナノ粒子検査とリスクアセスメントの分析ツールを開発する。ウィーン大学の環境地球科学部 (連絡先: Frank von der Kammer) は同プロジェクトの科学的調整役であり、技術イノベーションである WP1 を主導する。WP1 においては特に、NanoEHS プロジェクト DetectNano の成果をもとに、生産者と ETH Zurich と共同で微量元素組成に基づく ENP 同定用の機器をさらに開発する。BioNanoNet (Andreas Falk; NANO futures のサードパーティ) が WP5 (ガイドライン、標準化) と WP6 (普及、ワークショップ) と連携する。

H2020 プロジェクト PANDORA において、Albert Duschl (ザルツブルク大学) はパートナーおよびワーク・パッケージリーダーである。同プロジェクトは ITN であり、博士課程の学生が先天性免疫応答に対するナノマテリアルの影響について研究を行う。先天性免疫は進化的に古いため、動物界で高度に保存されている。これにより、ヒトと環境中の種 (イガイ、ワラジムシ、ミミズなど) の直接的な比較が可能となる。従って同プロジェクトではヒトナノ毒性と環境ナノ毒性の両方の領域に利用できるオプションを用いることで、これらを強力に関連付ける。 <http://www.pandora-h2020.eu/>

FWF から資金提供される Elise Richter プロジェクト Nanopesticides において、ウィーン大学 (環境地球科学部、Melanie Kah に連絡) 所属の Melanie Kah 博士は、ナノ特有の製剤によって生じる分解と効率、農薬適用の改善と移送の多様性に焦点を置き、ナノ増強型の有機農薬 (ナノ殺虫剤) 使用の利点と問題点を調査する。

FWF から資金提供を受けるプロジェクト CNT-NOM において、Thilo Hofmann 教授と Melanie Kah 博士 (環境地球科学部、Thilo Hofmann、Melanie Kah に連絡) はカーボンナノ

チューブに対する自然の有機物吸収のプロセスを調査する。

2016年10月に始まる **EC4SafeNano** プロジェクトでは、サービスの欧州拠点の定義と準備で既存のナノ安全プラットフォームと他の利害関係者を結びつけ、利害関係者と **EC4SafeNano** をサポートする。また、積極的かつ効率的な普及とコミュニケーション活動を行う。**Albert Duschl** (**ザルツブルク大学**) は出資終了後にも欧州の中央拠点として継続されていくこのプロジェクトでパートナーである。

H2020 プロジェクト **NanoFase** では、廃棄物処理過程での変質、放出、淡水、河口、海水、土壌、堆積物での動態など、環境中のナノマテリアルを対象とした包括的なモデリングフレームワークを構築する。また、取り込み経路に対しても対処する。同プロジェクトは **UK NERC** によって調整される。ウィーン大学環境地球科学部（連絡先：**Frank von der Kammer**）が複数のワークパッケージに関与する。地表水と堆積物に関する中央ワークパッケージはウィーン大学によって主導される。

FP7 プロジェクト **NANoREG** において、**BioNanoNet**（連絡先：**Andreas Falk**、調整役）と **AIT - Austrian Institute of Technology GmbH** からのオーストリア人パートナーが複数のワークパッケージに参加する。交通技術省所属の **Alexander Pogany** が国のアドバイザーである。同プロジェクトでは規則に沿ったナノマテリアル検査を取り上げ、アウトプットを“ファクトシート”として発表する (www.nanoreg.eu)。さらに **NANoREG** プロジェクト内で、**TiO2** コーティング（プロジェクト名“**GALANT**”）に焦点を置いたバリューチェーン事例試験（**Value Chain Case Studies ; VCCS**）がオーストリア企業と科学パートナー、および **Andy Booth/SINTEF/Norway** の連携によって無事に完了した。

FP7 プロジェクト **NanoDefine** ではナノマテリアルの定義に関する推奨に基づいて、材料のカテゴリ化のメソッドと分析ツールを開発する。このメソッドと判断支援ツールにより、ナノマテリアルとそうではない材料の分類が可能となる。ウィーン大学環境地球科学部（連絡先：**Frank von der Kammer**）が複数のワークパッケージに関与する。検証法に関する中央ワークパッケージは **UNIVIE** によって主導される。

オーストリアの交通技術省（**BMVIT**）、保健省、農林環境水資源管理省、労働社会消費者保護省によって出資されるプロジェクト **NanoTrust** は、ナノ技術の潜在的な健康および環境リスクに関する既知の知識を継続的に調査、分析および要約するための研究プロジェクトである。特定のナノ関連テーマに関する申請資料（英語版を含む）は <http://epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers> で発表される。ナノ技術とナノマテリアル関連の安全性研究に関する第9回会議が2016年11月17日に開催される。

ナノ毒性の欧州センター (EURO-NanoTOX) はテーマに応じたプラットフォームであり、BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH によって調整される。EURO-NanoTOX はナノ安全戦略を立て、ナノ毒性関連の国際拠点として機能する。ENT 専門技術カタログの改訂第5版は2017年9月に発表される (<http://www.euro-nanotox.eu/>を参照)。

H2020 パイロットプロジェクト **Inspired** (<http://www.nano-inspired.eu/>)、**R2R-Biofluidics** (<http://www.r2rbiofluidics.eu/>)、**Hi-Response** (<http://hiresponseh2020.eu/index.html>) と **Smart-4-Fabry** (start: Nov/Dec 2016) において、オーストリアのパートナーBioNanoNet がナノ関連安全作業の責任を負う。BioNanoNet は国際プロジェクトパートナーと共同で、生産および操作プロセスでの作業者の MNM ばく露の潜在的リスクを減らし、企業の技術革新過程のバリューチェーン全体に沿ったナノマテリアル (NM) の使用を確実にするため、総合的な安全戦略を開発している (連絡先: Andreas Falk)。

BioNanoNet は H2020 MSCA-RISE プロジェクト **NANOAGENTOOLS** (2016 年開始; <http://www3.ubu.es/nanogentools/>) でパートナーであり、ナノマテリアル関連の有害性の特定と抑制を可能にする新しい方法を開発し、消費者と社会の安全を確保することを目的とする。また、ナノ安全の最先端研究センターと企業との間の有益なシナジーから生じる豊かな共通知識を得るという第一目標を追求する (連絡先: Andreas Falk)。

一般/利害関係者の協議

オーストリアのナノテクノロジー行動計画の実施対策として、消費者と意思決定者に対してナノ技術関連の専門知識を提供するため、**ナノ情報委員会 (Nanoinformation Commission)** が保健省によって設立された。この委員会は複数の省庁、機関、NGO、研究施設、企業の代表や他の専門家等で構成される。この活動には、ナノマテリアルの可能性とリスクなどの**ナノ技術関連の一般向けウェブサイト** (<http://www.nanoinformation.at>) の更新なども含まれる。

関連省庁、機関、NGO、労働衛生組織、オーストリア商業会議所 (WKO)、農林環境水資源省 (BMLFUW) 指揮下の研究施設から成る**プラットフォーム (“Österreichische Nanotechnologie-Plattform”)** では情報交換を行い、特定のナノマテリアル関連テーマについて協議する。

3年間のプロジェクト実施後、FP7 から資金提供を受ける **NanoDiode** (www.nanodiode.eu) が無事に完了した (2016年6月30日に終了)。同プロジェクトでは複数の教育レベル (中等学校、大学、研究施設など) で、ナノ技術情報の知識移転に特化

した教育活動に重点を置いた。BioNanoNetはEU市民社会で責任を負うナノ技術に関する革新的な支援活動と対談という目標を達成するため、複数の市民階会談と綿密なインタビューを行った。さらに、NanoDiodeは政策決定者とともにプロジェクトの結果について話し合い、欧州におけるナノ技術の効率的な統括管理の可能性を見出すため、2つのイノベーション統括管理ワークショップを実施した（連絡先：Andreas Falk）。

DaNa 2.0はドイツの教育研究省（BMBF）から資金提供を受けるプロジェクトであり、ナノマテリアルに関する一般向けの知識ベースを提供および拡大する。データベースにはドイツ語、英語、フランス語の800以上の論文が含まれる。そのすべてが入念に査読された科学文献である。DaNa 2.0は一般的なナノ技術とナノ安全に関する最も重要な情報源であり、www.nanoobjects.infoとwww.nanopartikel.infoで閲覧可能である。ザルツブルク大学所属のAlbert Duschlはこのプロジェクト内で知識ベースに貢献する専門家の一人である。

ナノ対応製品の環境と健康への正と負の影響およびナノマテリアルのライフサイクルに関する研究や対策

ウィーン大学（環境地球科学部の第1項、連絡先；Antonia PraetoriusとThilo Hofmann）で最近構築された研究プラットフォームNano-Norms-Natureではナノ技術の科学、環境、規則、および社会的影響を調査する。

オーストリア（BMVITとAIT）はERA-NET SIINN（「革新的なナノ科学とナノテクノロジーの安全実施」）のパートナーであり、WP3（「リスクアセスメントとライフサイクル検証」）のリーダーであった。ERA-NetはNano-EHS領域での欧州活動を調整し、研究プロジェクトに関する3つの合同要請を発表した。ERA-Netは2015年8月に終了した。

2回目の要請中にFENOMENO（水生生態系における廃液由来工業ナノマテリアルの動向と影響）が承認された：<http://www.fenomeno-nano.de/>。インスブルック大学の陸水学モンド湖研究施設（連絡先：Josef Wanzenböck）が、ワークパッケージ4“湖沼における工業ナノマテリアル汚染の環境中分配”を担当する。その目的はモンド湖における実際の環境状態と、藻類から動物性プランクトンおよび魚類までの食物連鎖を対象に実施された生物濃縮試験の結果を比較することである。資金はFFG（オーストリア研究推進機関）によって提供される。

FP7プロジェクトSUN（持続可能ナノテクノロジー）では企業や規制当局向けに、使いやすい汎用ソフトウェアベースの判断支援システム（DSS）を開発するため、リスクとラ

ライフサイクルの統合アセスメントに用いる戦略とツールを開発する。ウィーン大学環境地球科学部（連絡先：Frank von der Kammer）は、製品から放出されるナノ粒子を検出および分析するための技術開発と、ライフサイクルによって誘発されるナノ粒子の変化についての調査に参加し、さらにナノ粒子の変化が環境動態にどう影響するかについても調査する。

ウィーン大学（連絡先：Thilo Hofmann）は、FP7 **NANOREM** で **WP** リーダーであり、きれいな環境の回復のため、実験室規模のナノ技術修復過程をエンドユーザーのアプリケーションにする。

ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

ウィーン大学（連絡先：Frank von der Kammer）：**NORMAN Network**（新規物質をモニタリングする委託研究室のネットワーク）の「環境中の工業ナノマテリアル」における **WG-4** パートナーと **COST Action ES1205** への参加：廃液処理と雨水から河川への工業ナノマテリアルの移動。

追加情報

- ナノ技術の利点に関する考察
- 倫理面についての考察
- 非 OECD 加盟国との二国間協力で、自国において実施されたナノ技術関連活動、または現在実施中、あるいは今後実施されるナノ技術関連活動についての情報

ベルギー

ヒト健康および環境安全に関する国家開発

特定のナノ状態で生産される物質の BE 市場販売に関する王室令が、2014年9月24日に発令された。この法令は特定のナノ状態で生産された物質と、これらの物質を1つ以上含む混合物の登録に関するものである。

2016年8月、350以上の登録申請書が提出され、そのうち特定のナノ状態で生産された物質は150種類以上であった。データの機密を考慮した登録状況全体のより完全な概説が2017年に計画されている。

登録関連の詳しい情報に関してはウェブサイト www.nanoregistration.be で確認できる。

OECD 理事会勧告を実施するため新しい活動（規制変更やガイダンス、自主的な活動など）が開始された⁶。

ナノ粒子に関する国内規制のフレームワークにおいて、FPS Economy（FPS 経済）、Service of metrology（測定サービス）- National Standards（国家規格）が2015年7月に、国家レベルでのナノ粒子径測定の比較可能性に関するパイロット試験で始まった。新しい規則では不確かな予算の中で、追跡可能なメソッドによって測定されたナノ粒子の寸法の登録を必要とするため、この比較は研究者と企業にとって、特定の測定法における不確かな寄与状況を理解した上で独自の測定の比較可能性を改善させる機会にもなる。様々な物理的原理に基づいて様々な測定技術の比較を可能にすることが目的である。この試験では3つの異なる顕微鏡検査技術（SEM, TEM, AFM）と、2つの遠心分離法（DCS）を対象とするが、さらなる連携にも積極的である。最初の結果は2016年に発表される予定である。

良好な業務文書に関連した開発

BEの3パートナーがFP7研究プロジェクトNANoREG（NMP.2012.1.3-3; Regulatory testing of nanomaterials）に参加している。これはナノマテリアルの特性分析であり（SOP開発など）、規制リスクアセスメントおよび検査の進歩である（溶解度検査手順の開発、障壁の関連性、in vitro 毒性アッセイ）。食物連鎖安全環境局が調整役として活動する。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

- 毒性に対するナノ粒子の凝集／凝塊の影響を決めるナノマテリアルへのばく露
- 論文「空気を通したばく露のインベントリ、特性分析、評価」におけるナノマテリアル
- ナノグローバルリスクアセスメント（Nano Global Risk Assessment）
- ブリュッセルにおけるナノマテリアルとヒト健康

BE連邦政府から資金提供を受け、CODAによって実施された研究の結果が発表された。

Verleysen ら「ペストリーのデコレーションによる銀ナノ粒子放出のTEMおよびSP-ICP-MS分析」*J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 3570-3578。

6 工業ナノマテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

この研究は、多くの研究のうち、EFSA の“食品添加物としての銀 (E 174) の再評価に関する科学的意見”に貢献した (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4364>)。

カナダ

既存の規制制度の採用または適用、あるいは新しい法律／規制／改正／ガイダンス資料の作成に関連した推奨、定義または考察を含む、ヒト健康および環境安全に関する国家開発

国内物質リスト上の物質のナノスケール形状に対処するために提案された優先順位化アプローチに関する諮問文書は、2016年9月25日までの60日間の意見募集期間でオンライン公開された (<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=FA3C8DBF-1>)。同文書はカナダ (カナダの公式目録) での商業目的で、さらなる行動に対しナノマテリアルの優先順位付けを行う政府のアプローチを要約したものである。また、ナノマテリアルの情報を獲得および評価するため、カナダ政府によって提案させた総合的かつ段階的なアプローチを要約した過去の諮問文書 (国内物質リスト上の物質のナノスケール形状に対処するためのアプローチ案: <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=1D804F45-1> で閲覧可能) に基づくものである。次の段階と優先順位付けのアプローチ案について協議するため、2016年6月8日に利害関係者のワークショップが開催された。

必要な情報を収集した調査の結果は (2015年7月25日に発表)、<http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2015/2015-07-25/html/notice-avis-eng.php> で閲覧可能である。この調査の目的は、カナダにおける特定のナノマテリアルの商用状況を判断するための情報収集であった。調査対象はカナダにおいて商業目的で利用されていると考えられるナノスケールの物質 206 種類であった。調査を通して、79 の企業から 49 種類のナノマテリアルに関する情報 (つまり、固有の CAS 番号) が得られた。さらに、61 の企業は 81 の固有 CAS 番号に興味を示したが、調査回答書を必ずしも提出したわけではなかった。調査で要求された情報は物質の識別、容積、使用などであった。この情報は、国内物質リスト上のナノマテリアルに対応するための政府のアプローチ案に追加される。

(a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) 評価の結果などを対象としたリスクアセスメントの決定

WPMN15 以降のプログラムに通知された 2 つの物質は両方とも無機物であった。2 つの物質のうち 1 つに関しては、新規物質届出規則 (化学物質とポリマー) (NSNR) に基づくと予測ばく露値が低いため、対策は取られなかった。他の届出物質は重要新規活動届出の対象となった。重要新規活動届出は、カナダ環境保護法 (1999 年) に基づいて物質に毒性

の可能性がある場合に、物質に関する追加情報を収集するために用いられる規制手段である。

a. 前回の規制決定事項に対する提案や修正などの更新

政府の化学物質管理計画の一環として、重要新規活動（SNAc）届出を通して規制される全物質を対象に調査が行われている（上記の通り）。政府は、この活動の一環として、過去のナノマテリアル SNAc 届出を調査し、範囲と情報要件の改善に利用できる新しい情報かどうかを確認している。過去に提出されたナノマテリアルの9件の SNAc 届出が調査されたが、その内容はもはや現行の SNAc 方針とアプローチに合致するものではなかったため、調査対象から外された。現在、他の24件が調査中である。すべてのナノマテリアル SNAc の完全な調査が、2016年に完了する予定である。

良好な業務文書（基準、技術ガイダンス、技術関連のガイダンスと報告書、人気の高い技術文献における注目すべき内容など）に関連した開発

カナダ主導の ISO 基準プロジェクト ISO/DTR 19716 ナノテクノロジー—セルロースナノ結晶の特性分析が、2016年5月に ISO によって公表された

(http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=66110)。基礎科学とカナダ・オランダ共同プロジェクト「カーボンナノチューブトレーサーとして金属不純物を利用する方法」の結果が査読を受けて環境科学技術ジャーナル「金属不純物を用いた室内作業場カーボンナノチューブ検出」ES&T, 2015, 49 (21), pp 12888–12896.に掲載された。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略（政府、国立研究所、学術研究機関、企業など）

科学的研究

カナダ環境・気候変動省は様々な分野の学術研究プロジェクトを支援し続ける。水圏、堆積物、土壌、大気のコムパートメントにおけるナノマテリアルの動向と影響を調査する研究が対象となる。2015～2016年度においては、環境毒性を予測するための物理化学的パラメータ、湖沼生態系に対するナノ銀追加の影響の特定、および表面下輸送などのプロジェクトへの資金提供が継続された。2015-2016年においてカナダ環境・気候変動省はカナダ国立研究機関と共同でリスクアセスメントを支援するため、規則の適用対象になるかどうかの判断目的でナノマテリアルの表面を識別する検査法の開発プロジェクトを開始した。さらに、カナダ環境・気候変動省はカナダとドイツの学術研究機関と協力し、土壌充填カラムによる浸出試験に関する OECD 検査ガイドラインを用いて、ナノ粒子の検査をサポートするためのガイダンスを作成している。

カナダ保健省は表面修飾済みシリカナノ粒子の作用に関する調査を継続している。これらのプロジェクトの目的は、(1) サイズと表面機能下の重要性を調査し、さらに (2) 遺伝毒性プロファイルを提供し、誘発された毒性反応と粒子の性質の機構的關係を特定することである。シリカナノ粒子へのばく露後における *In vitro* 遺伝毒性、細胞毒性、転写反応に関する報告書が 2016 年 1 月に発表された (Decan N et al., *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.*, 2016,796:8-22)。現在までに得られた毒性結果に関して、追加の報告書が作成中である。

さらにカナダ保健省は、OECD 提供の様々なサイズと表面修飾、および結晶構造の二酸化チタンナノ粒子によって誘発される肺毒性反応に関する包括的研究を完了させた。結果を要約した報告書が現在査読を受けている。OECD 指定の銀ナノ粒子の *in vitro* 毒性に関する査読済みの文献が最近発表された (Nguyen K ら, *Toxicol in vitro*, 2016, 33:163-173)。OECD 指定の酸化亜鉛ナノ粒子の一回および繰り返しの吸入ばく露によるマウスでの炎症反応に関する別の文献が現在査読を受けている。カナダ保健省は多層カーボンナノチューブによって誘発される肺線維症の推定上の有害転帰経路 (AOP) を開発し、さらにナノマテリアルのヒト健康リスクアセスメントを支援するため、メカニズムに基づく開始点を抽出するための AOP フレームワークとトキシコゲノミクスデータの適用性を示すための戦略を作成した。そして結果が発表された (Labib S ら, *Part Fibre Toxicol.*, 2016,13:15; Nikota J ら, *Part Fibre Toxicol.* 2016,13 (1) :25)。ナノマテリアルによって誘発される肺気腫と肺線維症の AOP を開発するための 2 つの提案書が、EAGMST 委員会 (OECD) に提出され、承認され、推進された。“カーボンナノトレーサーとして金属不純物を用いる方法 [ENV/CHEM/NANO (2016) 16]” というタイトルのカナダ-オランダ WPMN プロジェクトが完了した。このプロジェクトはカナダ保健省の CMP ナノ技術センターイニシアチブのもとで実施されたばく露研究に基づくものである。2015 年に *Environmental Science & Technology* に掲載されると、世界中からメディアの注目を集めた (Chemical Watch News Article : リスクアセスメント, “カナダ保健省が作業場のカーボンナノチューブばく露を調査する”, 2015 年 10 月 15 日, <https://chemicalwatch.com/43031/>)。

カナダ保健省の研究ではナノマテリアルの有害性アセスメントに関する他の検査法の実用性も調査している。カーボンブラックと二酸化チタンの毒性を調査するための *in vitro* 毒性プロテオミクス手法の適用性に関する結果は、査読済みのジャーナルに最近掲載された (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391916301105>)。

カナダ食糧検査機関 (CFIA) は、(1) 複数の技術を用いた食品および飼料中の銀ナノ粒子の特性分析、(2) 機能性比色ナノ粒子を用いた食物伝播性病原菌の早期検出のための増

菌中および増菌後におけるリアルタイムモニタリングシステムの開発などの研究プロジェクトを支援し続けている。(1)に関しては、ナノマテリアルの特性分析が複雑で費用がかかるため、粒子の化学的および物理的な性質を確認するための複数の技術を必要とする。さらに(2)に関しては、迅速かつリアルタイムなスクリーニング/検出法として機能性比色ナノ粒子の新技术に大きな可能性がある。このプロジェクトでは、機能性ナノ粒子を用いた病原性の大腸菌やリステリア菌、サルモネラ菌、カンピロバクターの正確な早期検出のため、増菌後における選択培地上の細菌コロニーを用いた細菌コロニーや細菌株の特定、あるいは増菌培養と迅速なスクリーニング中におけるリアルタイムモニタリングシステムの開発を目的とする。

一般/利害関係者の協議;

国内物質リストに関する物質のナノスケール形状に対処するための優先順位付けアプローチ案に関する諮問文書が、意見募集期間の最終日2016年9月25日に公表された(質問1を参照)。諮問文書に記載されたアプローチ案を要約し、アプローチ案に関するフィードバックを得るため、利害関係者の協議ワークショップが2016年6月8日にケベック州ガティノーで開催された。企業や企業団体、民間活動団体、学術研究機関、他の政府機関を代表する約30名の利害関係者が参加した(約50名以上がオンラインセミナー/テレビ会議を通して参加)。このワークショップで得られたフィードバックは、優先順位付けアプローチ案について得られた一般の意見とともに利用され、カナダの商用ナノマテリアルの優先順位付けアプローチがまとめられる。

2日間の会議は2016年1月27-28日にケベック州モントリオールのマギル大学において、汚染探針(Pollution Probe)とエンジニアリングとデザインの持続性のためのTrottier施設(Trottier Institute for Sustainability in Engineering and Design ; TISED)がカナダ環境・気候変動省と共同で開催した。"ヒト健康と環境に対するナノマテリアルの影響に関する国内協議"が企業、学術機関、政府、および市民社会から代表者を集めた。高度な知識の共有と優先課題の認識を利害関係者に与え、カナダ国内外でのナノマテリアルの安全、責任を伴う開発、および使用を向上させることが目的であった。

ワークショップでは4分野(科学と知識、政策と規則、国民意識と教育、利害関係者の参画)の進展について解説した。

ナノ対応製品の環境と健康への正と負の影響と、ナノマテリアルのライフサイクルに関する研究や対策に関する情報;

カナダは非政府組織と企業、および米国の政府機関と共同で、コーティングなどの工業

消費マトリックスによるナノマテリアル放出を調査するプロジェクトに参加している。ナノ放出性消費者製品（NanoRelease Consumer Products）プロジェクトの目的は、ナノマテリアル含有消費者製品のライフサイクルに沿った使用頻度の結果として、個体マトリクスから放出されるナノマテリアルの測定のプロトコルやメソッド（実験室間試験を通して検証）を開発することである。同プロジェクトは現在、フェーズ3の進行段階にある（実験室間試験）。同プロジェクトのフェーズ3の目的は、摩耗および風化シナリオ下でCNT エポキシ複合材料とCNT ゴム複合材料のサンプルを生成および回収する強力なメソッドを開発し、CNT 放出を可能な限り検出および定量化することである。米国とカナダ、韓国、欧州委員会で選択された実験室では研磨および風化サンプルの生成と分析を完了し、その結果を2016年6月にワシントンDCのNanotech 2016会議で提示した。

資源生産性・廃棄物作業部会（WPRPW）の活動を通して、OECDは2016年2月に文献“廃棄物処理過程におけるナノマテリアル：リスクと影響に関する現在の知識”を発表した。報告書では様々な専門家によって作成された各章“ナノマテリアル含有廃棄物のリサイクル（スイス）”、“ナノマテリアル含有廃棄物の焼却（ドイツ）”、“ナノマテリアル含有廃棄物の埋め立て処理（カナダ）”、“汚泥処理で放出されるナノマテリアル（フランス）”をまとめている。この活動の目的は、廃棄物処理中のナノマテリアル動態に関する既存の知識の概要を与え、情報の欠落部分を特定することである。“ナノマテリアル含有廃棄物の動向とリスクに関する最近の化学的洞察”を対象とした1日だけのOECDワークショップが2016年11月30日に計画されており、立て続けに次のWPRPW会議も開催される。同ワークショップはこの研究分野の急速な進展について振り返り、話し合う機会となる。2015年6-7月に開催された第6回WPRPW会議において、代表団によるナノマテリアル関連研究結果の共有を可能にさせるため、事務局が情報共有プラットフォームを提案した。この情報共有プラットフォームにはWPMNの代表団もアクセス可能である。

ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

カナダとオランダはカーボンナノチューブの金属不純物に関するプロジェクトで連携している。報告書“カーボンナノチューブトレーサーとして金属不純物を用いる戦略”の最終案が、機密解除に関する共同会議での配布の要求を受けてWPMNに提出された。

カナダと米国EPAは調査“工業ナノマテリアルへの消費者および環境ばく露”に関するSG-08加盟国から得た反応の分析を共同で主導した。分析に関する原案が2016年夏にSG-08に提出され、WPMN16での対談で提示される。SG-08参加者からのフィードバックに基づいて分析内容の改正を行い、必要とされる改正の範囲をもとに次の段階を決める。

デンマーク

デンマーク政府は、ナノマテリアル使用による消費者と環境への影響を明確にするための活動を確立させるため、資金（2012-2015年に約320万ユーロ）を割り当てた。これらの活動は2015年末に完了した⁷。ほとんどのナノマテリアルは、多くの人々によって心配されるほど大きな問題ではない可能性が結果によって明らかとなった。しかし、より多くの知識を得る必要がある。ナノマテリアルは健康や環境へリスクをもたらさないと結論付けることはできない。

デンマーク環境保護庁（DK-EPA）は行動計画の一環として、4年間にわたって30の報告書を発表した。これらの報告書はDK-EPAのホームページでダウンロード可能である⁸。行動計画はEU加盟国、科学者、他の関係者のワークショップで完了した。ワークショップでは行動計画で得られた結果に関する概説が行われた。ワークショップで得られた課題やプレゼンテーションはDK-EPAのホームページで閲覧可能である⁹。

オランダのナノ製品登録は2014年¹⁰に確立された。登録開始年（2014年7月1日-2015年6月30日）には8企業によって117製品が登録された。2年目（2015年7月1日-2016年6月30日）の登録締切は2016年8月30日であり、2年目の登録に関する情報はまだ利用できない。

作業場におけるナノ粒子リスクアセスメントの全段階で必要となる新しい知識を提供するオランダナノ安全センター¹¹への資金提供は2018年末まで更新される。全期間における出資総額は300万オランダクローナ（400万ユーロ）となる。

フランス

前回のWPMN会議後における主な開発

ヒト健康および環境安全に関する国家開発

フランスは企業、NGO、地方および国内当局、議員から代表者を集め、全国環境会議を

7 <http://eng.mst.dk/about-the-danish-epa/news/news-archives/2015/dec/results-of-4-years-activities-on-nano-are-now-available>

8 <http://eng.mst.dk/topics/chemicals/nanomaterials/results-from-the-better-control-of-nano-materials-initiative/>

9 <http://eng.mst.dk/topics/chemicals/nanomaterials/results-from-the-better-control-of-nano-materials-initiative/list-of-presentations/>

10法定命令は <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163367>（デンマーク語）は閲覧可能であり、非公式の翻訳次のリンクで閲覧可能である：

<http://mst.dk/media/mst/9500743/Bekendtg%C3%B8relse%20English%20unoff%20translation%20final.docx>

11 <http://nanosafety.dk>

開催した。この全国会議の3つの主要テーマの1つは、環境要因によって生じる健康リスクであった。

ナノマテリアルはこの会議で話し合われた課題のいくつかであった。次に示す決定がなされた。

- ナノマテリアルを使用する工業用地の近くでナノマテリアルの測定に関する活動を維持する（知識向上）。これは事業者の自由意志に基づいて行われる。
- ナノマテリアルのラベル化と制限に関して、欧州レベルでの提案を行う作業部会の会議を開催する（皮膚接触する消費者製品の不必要な使用などに制限を加える）
- 欧州における化粧品の安全規制アプローチを推進する
- フランスのナノ登録データベースアクセスを地域の廃棄物委員会へ拡大する

経験豊富な環境検査員を集め、ナノマテリアルを使用する工業用地で検査を実施し、環境への意図せぬナノマテリアル放出リスクを防止するための最適な基準文書を発行する。

OECD 理事会勧告¹²を実施するため新しい活動（規制変更やガイダンス、自主的な活動など）が開始された

フランスは、化学物質とナノマテリアルの特性に関する EU 法を採用し、EU 活動に積極的に参加しており、工業ナノマテリアルの安全検査とアセスメントに関する推奨のパラグラフ I と II で推奨されている OECD 検査ガイドラインを用いている。

自主的な枠組みや管理制度に関連した開発

企業は工業用地周辺に放出されたナノマテリアルの自主的な測定運動に参加する事業者の数を増やすことに尽力した。

情報

- a. (a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定。

TiO₂ の REACH に基づいたフランスによる物質評価は、欧州共同体のローリング行動計画に含まれる。この評価はコンプライアンス確認手順に対する進行中の要請の結果まで延長された。

INERIS はナノマテリアルの有害性アセスメントに関する OECD ガイドラインの改訂に

12 工業ナノマテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

貢献しており、特にガイダンスの作成目的で招集された技術的な作業グループに関与し、水生生物および堆積物検査ガイドライン（つまり、水生生物（および堆積物）に対するナノマテリアルの毒性検査に課するガイダンス文書）の不備に取り組んでいる。（aとcはANSES、bはINERISによって補完される）

b. リスク管理アプローチ;

分類表示包装（CLP）規則に基づいて、吸入経路のTiO₂をCarc. Cat. 1Bとして分類する提案がECHAに送られた。教会協議は昨年7月に既に終了した。ECHAのRAC委員会で、分類に関する提案について協議する予定である。

INERIS主導のコンソーシアムは、NMBP27“ナノ安全センターのネットワーク化と国際的な統合を通じた安全革新の推進と、ナノ安全における協力を通じた欧州企業の強化”の要求を満たすための欧州プロジェクトEC4SafeNanoを設立した。2016年の開始からEC4SafeNanoは、リスクアセスメントおよび管理の調和を推進する。国家およびEUレベルで連携するだけでなく、知見やツール（施設や検査法など）、専門知識を共有する。最高レベルの共有知識と実務的なツール、メソッドに基づいて公共および民間部門へ専門知識を提供する。また、企業と規制当局にサービスを提供し、ナノ技術の安全開発と商用化を可能にする。サービスとサポートの欧州拠点として、EC4SafeNanoは50以上の世界的な関連パートナーや国レベルの拠点と密接に連携する。さらに、EC4SafeNanoは、プロジェクトをサポートして国家レベルの能力を向上させることに関与する代表者から成るJoint Call with Memberを設立することを目的に、イニシアチブに関与して上記の活動で専門知識を提供する。

AFNORとINERISは建設部門における作業場でのリスク管理の訓練、利用可能な知識、企業ニーズを対象としたワークショップを開催した。成果はこのテーマで新しい作業項目提案を開始したCEN TC352に寄与する。

c. 前回の規制決定事項に対する提案や修正などの更新

ナノマテリアルを輸入または生産する企業向けの国際的な登録計画の改善に関する協議が進められている。

良好な業務文書に関連した開発

フランスは視察団とリスクアセスメントと管理に関する研究所に所属する7名のプロジェクトチームを設立した。

同チームはナノマテリアルを使用する工業用地に訪問し、用地範囲外への意図せぬナノ

マテリアル放出を防止し（集塵、減圧、フィルター）、これらの工業用地で生じる廃棄物を管理するための最適な方法を特定する。

フランスの工業用地で約12回の検査を行い、米国へ複数回訪問する予定である。

このチームは最適な関連技術について説明するため、今年末までにガイダンス文書を発表する。この文書はフランスのすべての検査員と関連事業者に配布されるため、現場における検査員と事業者間での技術的な対話のベースとなる。

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発についての情報（INERISによって補完）

INERIS と TNO は吸入毒性試験向けの *in vitro* 気液界面（ALI）アッセイおよびツールのユーザーの科学や技術または規制関連の委員会を統合し、ALI 関連技術（ALI でのばく露技術、大気生成、細胞反応／読み出しパラメータ）を最先端にし、経験（過去の実績や一般的なツール／現在取り組んでいる課題）を共有し、協議を行い、規則に沿って新たな技術を実践するためのロードマップを構築することを目的とする。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略（ANSES と INERIS によって補完）

毎年、ANSES は環境および労働衛生に関する研究提案を求めている。環境および労働衛生に関する国家研究プログラム（PNREST）の枠組み内で開始されたこの研究提案要求は公共政策をサポートするものである。また、環境衛生、労働衛生、癌、Ecophyto の国家的計画（農薬使用量を減らすための国家的計画）の研究上の最優先事項を考慮したものである。

PNREST は健康リスクアセスメントの前段階で有用なデータを生成し、研究と科学知識を統一させる動機付けを科学コミュニティに与えることを目的とする。このプログラムでは作業場の一般集団におけるヒト健康への環境リスクのアセスメントと分析に取り組む。また、環境媒体の質と生態系へのリスクを対象としたプロジェクトをサポートする。これらのテーマに関与する省庁や地方当局によって取り上げられた研究項目に重点を置く。

このプログラムは、環境労働を担当する省庁によって ANSES に集められた予算によって資金源とする。この資金提供は複数の共同スポンサー、つまり Ecophyto 計画と ONEMA のもとで農業部門を担当する省庁と、ADEME、ITMO の参加によって増加する。年間総予算は約 450 万ユーロである。ナノマテリアル関連の複数の研究プロジェクトが毎年資金提供を受ける。

INERIS は 15 カ国以上にわたる 42 のパートナーが関与する欧州プロジェクト NanoReg2 を調整しており、次世代の規則を支える原理の確立を目的とする。変わり続けるナノマテリアル情勢における最も大きな課題の 1 つは、環境衛生と安全性のアセスメントで工業ナノマテリアル (MNM) の急速な多様化にどう対応するかである。NanoReg2 では新規ナノマテリアルとナノ対応製品の発見、スクリーニング、および商用化の根幹とある設計による安全 (SbD) を確立させることで、この課題に対処する。さらに、同プロジェクトでは分類法とその分類をサポートする総合的な検査法を確立させることで、これを達成する。同プロジェクトは安全革新アプローチを実施する企業事例試験を通してサポートされる。最初の企業 SbD 事例試験が実施され、特に工業ナノマテリアルの選択、分類基準と既存の分類法に関する最初の成果物がまとまった。

INERIS はナノ粒子の毒性と環境毒性の暫定基準値の構築に関連した活動を行っている。書誌データの選択基準が定義され、TiO₂ に適用された。次の段階では予備的な参照データの導出に取り組み、他のナノマテリアル (Ag₀, CeO₂,...) へと対象範囲を広げる。

工業用地周辺で放出されたナノマテリアルの評価に関する国家的なイニシアチブの一環として、研究センターと企業パートナーとともに INERIS は、いくつかの工業用地で既に導入されている最初のアプローチを開発し、ADEME から資金提供を受けるプロジェクト NanoIdent に従事しており、周辺エリアにおける環境動向の質と量、およびプロセス排出の評価に特化したメソッドとツールを最適化することを目的としている。

一般/利害関係者の協議

他の行動と作業部会において、利害関係者の代表者は上述の全国環境会議に参加している。インターネットで協議内容を確認してコメントを提供することができる。

ナノ対応製品の環境と健康への正と負の影響と、ナノマテリアルのライフサイクルに関する研究や対策

INERIS は研究施設 (Ecole des Mines de Nantes) や企業パートナー (TREDI) と共同で、次世代ナノマテリアルの焼却技術の影響を評価することを目的に、ADEME から出資されるプロジェクト NanoFlueGas を実施した。このプロジェクトは工業ナノマテリアルの動態と、焼却プロセスにおけるナノフィルターの動向に関する知識を増やすためのものであ

た。異なる物理的形状の3つのタイプの廃棄物が選択された。実験用の焼却装置（主に一次燃焼室）が開発されて備え付けられたため、工業的な適正実施と状況をより正確に把握できるようになった。これによって得られた再現性のある結果により、正常運転時の燃焼室におけるナノ粒子の存在が明らかとなり、その量は検査対象の廃棄物によって様々であった。また、工業用地における実際の作業条件下で単一のフィルタリングスリーブ（100% PTFE）の効果を評価することが可能となり、炭素系ナノ物体で99%以上の軽減が得られることがわかった。NANOFlueGasプログラムの継続により複数の研究活動が進行中である。

2つの媒体と空気、水へのナノ粒子排出傾向に基づいて、INERISは商用の光触媒ナノコーティングの耐候性を調査した。耐候性の増加はナノコーティングの段階的な構造劣化をもたらし、その結果としてナノコーティングの寿命を減少させ、ナノコーティングの除去機構の変化と粒子放出濃度の増加をもたらすことがわかった。遊離TiO₂ナノ粒子の放出は耐候性に依存することが明らかとなった。3つの数値、つまり排出量推移ペース（ETP）と安定的な放出レベル（SEL）、および安定的な耐候期間（SED）が導入された。短い耐候期間から得られたこれら3つの数値の線形外挿法によって、空気中へのナノ粒子放出の潜在的な増加に基づいてナノコーティングの完全な欠陥を予測できる。

INERISは木材保護剤として利用される商用のCeO₂ベースのナノ複合体を対象に、使用中と機械的摩耗後における放出性、水生生物への影響について実験で調査している。

ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

工業ナノマテリアル関連の作業場における共同保護設備の有効性に関する評価に関心が集まっているため、AFNORとCEA、INRSおよびINERISは、利害関係者ニーズのマッピング、利用可能な情報とツールの特定、既存の自主的計画（NanoCERTなど）や実施中のイニシアチブの提示に専念するワークショップを開催した。2016年末に、実施中のイニシアチブの成果が、このテーマに関する標準化活動の定義付けに用いられる。

非OECD加盟国を含む多国間での協力で各自国で実施されているナノ技術に関する過去、現在または今後の活動。米国当局は最適な指示実験法でフランスのプロジェクトチームを招待している。同時に、EPA、NIOSH、CPSC、企業の代表者間で複数の会議や意見交換が行われている。

ドイツ

WPMNの前の会議以降における開発状況

A 教育研究省 (BMBF)

2006年以降、8つの省庁が5年毎にナノ技術に関する行動計画の発表を行っている。教育研究省主導の省間運営グループ内で、省庁はナノ技術の適用分野と行動計画の推進を目的とした共通の方法を作り出し、ナノ技術の利用に関する研究の枠組みを構築する。

この行動計画は異なる分野に分類される。各分野の必須事項がリスト化され、研究と経済支援、およびナノ技術関連の法制定と規則が改訂される。

第3回ナノテクノロジー行動計画2020が連邦議会によって2016年秋に採択された。この行動計画はナノテクノロジー行動計画2015とナノイニシアチブ行動計画2010に続くものである。

https://www.bmbf.de/pub/Aktionsplan_Nanotechnologie.pdf

B 環境・自然保護・建設・原子炉安全省 (BMUB)

連邦議会の NanoDialogue (ナノ協議) が2006年に行う協議の全国的な中心プラットフォームとしてドイツナノ行動計画のもとで設立され、環境・自然保護・建設・原子炉安全省が最終責任を負う。この協議の主な目標は、専門的な協議で利害関係者間の意見交換を促進させることである。協議の第5段階は2016年6月の会議で開始された。300名以上の参加者が10年間の成果を認めたこの会議は、BMUBの政務官によって開催された。第3および4段階の結果が発表され、分析と考察が行われた。もう1つの重要な目標は、2016年秋開催のさらなる専門家協議のためのテーマを特定することであった。

結果は BMUB ホームページの特定分野報告書に掲載される：

<http://www.bmub.bund.de/en/topics/health-chemical-safety-nanotechnology/nanotechnology/the-nanodialogue/>

ヒト健康および環境安全に関する国家開発

これは既存の規制制度の採用または適用、あるいは新しい法律／規制／改正／ガイダンス資料に関連した推奨、定義または考察などを含む

環境省 (Umweltbundesamt, UBA)

2016年5月、UBAは“環境におけるナノマテリアル—化学的安全性に関する知見と規則の現在の状況”に関する主要報告書を発表した。この報告書においては環境に配慮したナノマテリアルのさらなる規則制定の必要性を説明している。特に、化学物質の安全性に関する様々な規則の採択で、その協議に関与する関係者や規制当局を対象とする。この報告書はナノマテリアルの定義、特性分析、および関連リスクのアセスメントなど、規則上のニーズの一般的な側面を考慮したものである。また、既存の活性物質規制と採択関連の

必須事項におけるナノマテリアルの現況を説明する。最後に、この内容に関連した推奨を示している。

この報告書は UBA のウェブページで閲覧可能である:

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/nanomaterials_in_the_environment.pdf

ベルリンにおけるナノマテリアルの環境的動向と環境毒性に関する OECD 専門家会議 (2013 年 1 月 29-31 日) のフォローアップとして、UBA は異なる水媒質におけるナノマテリアルの凝集動態の検査に関する草案ガイドラインと、水媒質におけるナノマテリアルの凝集および溶解動態に関する草案ガイダンス文書の作成を担当した。

検査ガイドラインの最初の草案は、WNT 論評を通して 2016 年の Q1 に作成された。意見に基づいて検査の草案ガイドラインは現在修正され、第 2 回 WNT 論評に関する文書が準備されている。

ドイツの代表団長の代理として、UBA はナノスケールの二酸化チタンの環境毒性と環境動態に関するスポンサーシッププログラムの結果をまとめた。この要約は試験結果の公式な情報となる。さらに、環境毒性や環境的動向を記録するためのメソッド調節についての必要性と、ナノスケールの二酸化チタンの環境毒性と環境動態に関するスポンサーシッププログラムに基づいて特定された研究ニーズを対象とした UBA の分析を含む。現在、報告書はドイツ語のみで利用可能である。英語への翻訳が現在進められている:

<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/zusammenstellung-der-ergebnisse-des-sponsorship>

ドイツ環境省と UBA は 2017 年 10 月 10 日と 11 日にドイツの Dessau-Roßlau にある UBA 本部において、利害関係者を対象に「環境におけるナノマテリアル」という科学会議を開く。この会議は環境関連の法制定に関連した EU、および国内外のプロジェクトと活動の結果に関するプラットフォームやポスター発表などを含む。同会議は利害関係者間での協議を行うフォーラムも提供する。したがって対象の聴衆には、科学、工業、規制および政策決定、ならびに NGO の代表者を含む。

良好な業務文書に関連した開発

基準、技術ガイダンス、技術関連のガイダンスと報告書、人気の高い技術文献における注目すべき内容

連邦労働安全衛生研究所 (BAuA)

連邦労働安全衛生研究所 (BAuA) は、第7回 EU 研究フレームワークプログラムの NANOVALID への貢献として Nano to go! を作成した。

Nano to go! は研究所と新興事業におけるナノマテリアルの安全な取り扱いに関するガイドである。その目的は、10年以上に及ぶ国際的なナノ安全研究から得られた総合的な知見を考慮し、化学的リスクからの作業者の健康と安全の保護に関する EU 指令 98/24/EC に基づく実用的なサポートを提供することである。

BAuA はチラシ、小冊子、USB フラッシュドライブのフォルダとして“Nano to go!”を編集およびデザインした。小冊子には、“作業場におけるナノマテリアルと他の先進的材料の安全な取り扱い”に関するガイドラインが含まれる。このガイドラインは他のプロジェクトパートナーからの支援を受けて作成されたものである。有害物質に関するドイツ委員会のアナウンス 527 “工業ナノマテリアル”に基づくナノマテリアルの分類法を用いることで、ナノマテリアルと他の先進的材料の決定とリスクアセスメント、適切な安全対策の選択における判断基準を得ることができる。この基準は使用中のナノマテリアルの物理的状态（粉状、マトリクスに結合、液中で散在）、水への溶解性、呼吸可能な粒子拡散の可能性を対象としたものである。

アスベスト様繊維を放出し得る繊維材料は、ヒト健康に大きなリスクをもたらすことから特別な注意が向けられている。ガイドラインでは STOP 方針（代用、技術的対策、体系的対策、個人保護）に沿う安全作業のための実用的な解決法やリスク関連の軽減方針を示している。推奨内容は保管、廃棄、移送、販売、火災と爆発からのリスク予防、保護対策の効率性のチェックに関するアドバイスで補足されている。

チラシでは冊子とフラッシュドライブ上の追加文書の内容の概要を示す。フラッシュドライブは追加文書を含み、4つの現場調査報告書で推奨内容への準拠と、特定の状況への安全対策の適用に関する例を紹介する。この報告書は取り扱い手順とサンプリングプロトコルに関する書式、作業現場におけるリスクアセスメントに関する対話ガイドと、OSH の良好な研究作業に関する例示的な標準作業手順 (SOP) によって補足されている。さらに、フラッシュドライブではトレーニングに関する文書を提供する。“安全管理とナノマテリアル”に関する簡単な説明と、指導者育成用フォーマットにおける7つの提案では、ナノマテリアルと毒性、情報収集、リスクアセスメントおよび管理、化学的安全に関する EU 規制の基礎を解説している。

Nano to go! ではマイクロおよびナノ技術と先進的材料の開発に関与する研究機関と SME

企業を対象とする。研究者と安全性に関する専門家だけでなく、職場の健康と安全に関するコンサルタントと規制当局も支援する。企業内での教育コースを担当する大学講師と管理者に合わせて提案を行う。冊子と追加の全文書がダウンロード可能である。

BAuA ウェブサイト:www.baua.de/nanoToGo

NanoValid ウェブサイト:www.nanovalid.eu/nanoToGo

NanoSafety Cluster ウェブサイト:www.nanosafetycluster.eu/nanoToGo

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

A ドイツ環境省 (UBA)、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)、連邦労働安全衛生研究所 (BAuA)、鉱物資源研究所 (BAM)、国家計量標準機関 (PTB)

連邦上級機関の共同研究戦略の調査:“ナノマテリアルと他の革新的材料:適用の安全性と環境適合性”

国家ナノテクノロジー行動計画 2020 への寄与として、連邦上級機関は共同研究戦略の調査と更新を行った。この研究戦略ではナノマテリアルと先進的材料の安全使用と環境適合性に重点を置く。この戦略は上記連邦機関のウェブサイトで9月に公表される予定である。戦略は上記の連邦機関のウェブサイトで公表される予定である。

長期研究戦略において、ヒトと環境の安全性の責任を担うドイツ連邦上級機関—ドイツ環境省 (UBA)、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)、労働安全衛生研究所 (BAuA)、鉱物資源研究所 (BAM)、国家計量標準機関 (PTB) —は、職場の安全と健康、消費者保護、環境保護の観点に基づいて新規材料開発の急速な開発に対処している。したがってこの戦略は、ナノマテリアルと他の先進的材料の研究への公費支出プログラム、つまり教育研究省 (BMBF) の“材料から革新へ”や EU の“Horizon2020”などのプログラムに深く関わっている。

この研究戦略の基盤は、上級機関によって 2008 年に開始され、2013 年に初めて審査されたこれまでの共同研究戦略「ナノテクノロジー: ナノマテリアルの健康および環境リスク」の成果であるが、ヒトと健康に同様のリスクをもたらす他の先進的材料も対象となる。また、労働社会政策省 (BMAS) の New Quality of Work (INQA) イニシアチブに基づく化学製品の安全使用の考えや、環境・自然保護・建設・原子炉安全省によって承認された持続可能な化学の概念を取り入れる。ヒトと健康への容認し難いリスクを大幅に排除す

るため、安全使用と環境適合性は先進材料と派生製品を対象とする。

この研究戦略はプロジェクトや他の研究関連活動で実施される。これらは政府機関による研究、研究サービスの入札と報酬、主に公的支援であるものの第三者機関からも出資を受けるプロジェクトへの参加などを含む。関連機関の政策的助言の一環として他の活動も行われる。先進的な研究と材料開発に対してリスクおよび安全研究をより良く結びつけるため、学際的なアプローチを用いる。この分野における急速な開発ペースを維持する上で、この研究戦略の対象期間は2020年までとなる。この期間中に実施可能と考えられる研究アプローチに取り組むことが目標となる。研究戦略は作業部会によって支援され、ナノテクノロジー行動計画2020の終了までに審査および修正される。

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/nanomaterials-and-other-advanced-materials-application-safety-and-environmental-compatibility-review-of-the-joint-research-strategy-of-the-higher-federal-authorities.pdf>

B 連邦労働安全衛生研究所 (BAuA)

連邦労働安全衛生研究所 (BAuA) はネットワーク NanoCarbon と共同で、ナノカーボン材料のリスクアセスメントと安全設計に焦点を置いた一連の研究プロジェクトを開始した:

プロジェクト 1: ナノカーボンの毒性作用モード (2015–2018)、プロジェクトマネージャー: Thomas Gebel 教授 (BAuA), 有害性材料委員会の作業部会“繊維と粒子”との連携

ナノカーボン材料は単層カーボンナノチューブや多層カーボンナノチューブ、グラフェンなどから成る先進的材料のカテゴリに属する。このプロジェクトではナノカーボンの毒性の影響に焦点を置く。この影響は各材料の形状に左右され、毒性作用の臨界モードに影響をもたらす。たとえば繊維状材料と顆粒状材料を区別する必要がある。吸入可能な形態の高剛性繊維から成る材料の場合は、アスベスト様作用を想定しなければならない。他の非剛性繊維などに関しては、動物試験によって毒性を評価する必要がある。どの程度の柔軟性で繊維のアスベスト様作用が消失するかは明らかになっていない。さらに、高い生体内持続性がナノカーボンの毒性強度をある程度まで低下させると考えられる。これらの材料の高い生体内持続性を低下させるために、ナノカーボンを化学的にどう修飾すればよいのかはまだ明らかになっていない。

このプロジェクトの目的は、的を絞った適切な試験を実施することで、ナノカーボンの毒性作用モードに関する未解決の問題を解明することにある。最大で10種類の市場関連材料を調査する。その目的はこれらの材料の毒性を定性的かつ定量的に示すことにある。ナノカーボンの生体内持続性に影響するパラメータを見出すことを目標とする。これらの

試験は今後のプロジェクトにおける評価戦略の開発に寄与する。

プロジェクト 2: ナノカーボン材料の埃っぽさと粒子形態 (2015–2018)、プロジェクト
マネージャー: Volker Bachmann 博士 (BAuA)

このプロジェクトでは各カーボンナノチューブの埃っぽさの原因を調査する。現在の毒学的な知見に基づく、“形態”と“剛性”という要素は、先進的な材料（カーボンナノチューブや繊維など）から生じる吸入可能な生体内持続性繊維による潜在的な癌リスクの評価で非常に重要である。埃っぽさの活性に基づく3つの分析法を用いて、ナノスケールの炭素化合物の様々な形状の埃っぽさを判断する。そして結果と様々な形態学的特徴を関連させ、材料の形態学的特徴と埃っぽさの間に関連性があるかどうかを調査する。さらに、埃っぽさの程度が材料の剛性に影響するかどうかを解析する。後者の目標はもう1つのBAuA 研究プロジェクトのもの（F2365–吸入可能な生体内持続性繊維の剛性の判断に用いる法的強制力のある検査法の開発）と重なっている。両プロジェクトから得られた結果は、繊維形状と生体内持続性および剛性の関係に関する完了済み、または未実施の動物試験の体系的評価の基礎となる。さらに、結果は安全設計ナノカーボン繊維の開発で重要となる。

プロジェクト 3: エネルギー貯蔵用途の高サイクル疲労性能樹脂の製造と使用に関する
労働安全面 (2015–2017) ,BAuA プロジェクトマネージャー: Sabine Plitzko

経済エネルギー省により設立されたこのプロジェクトの目的は、機械的動力貯蔵として超高速スピンドルフライホイールに用いる高い動的強度を備えた炭素繊維強化プラスチック（CFK）の開発である。電気エンジンにフライホイールを連結させることで短期電力貯蔵として使用できるため、既存のエネルギー貯蔵系の再構築への迅速な代用となり、ネットワークの安定性確保を促進させる。長年の開発と最適化の結果として、カーボンナノファイバーと反応性樹脂から成るローターが既に遠心分離機で使用されており、これは最先端の炭素繊維技術である。エネルギー貯蔵の負荷変動により、既存のCFK系のさらなる最適化が必要とされる。カーボンナノチューブとさらなる修飾を加えることで、反応性樹脂系は必須の負荷変動と安定性を伴う長期耐久の複合繊維構造を形成する。BAuA のプロジェクトはこの開発の労働安全と健康問題に重点を置く：原材料（MWCNT など）の埃っぽさの分析、合成物ライフサイクルの過程における排出量、粒子と繊維への作業員関連ばく露の測定。

プロジェクト 4: ナノスケールおよび他の先進的材料の安全かつ持続可能な開発に必要な支持基盤の構築に関するパイロットプロジェクト (2016–2020)、プロジェクトマネ

ージャー:Aline Reichow 博士 (BAuA)

ナノマテリアルと他の先進的材料を積極的に開発する研究所と新興企業は、ヒトと環境に対する材料の安全性関連の問題を考察する上で困難に直面している。特定の基準に基づいて構築および調整されたガバナンスネットワークにおける科学者と規制当局、企業の代表者、およびその他の利害関係者間の連携がナノマテリアルの効率的な共同規制に寄与することが、規制とガバナンス分野での研究で得られた初の経験的結果により明らかとなった。これを背景に同パイロットプロジェクトでは、新興企業と研究所向けの基盤となる概念の確立を目的とする。これにより様々なレベルでの学習プロセスが可能となる。2件の事例研究とインタビューを行うことで、3つの仮説を検証する：質の高い学習が確認された場合、官民ガバナンスネットワークへの新興企業受け入れが先進的材料の安全性と持続可能な開発を向上させるのか。新しい知見は得られるのか、あるいは当事者間で強い信頼関係が築かれた場合に規則は生まれるのか。当事者の利益と交流が科学と政策の中間に位置する独立機関によって管理された場合、ガバナンスネットワークは有効な規則制定に寄与するのか。

C 連邦環境省 (Umweltbundesamt, UBA)

UBA からの委託を受けて、ナノマテリアル含有廃棄物に対する環境ばく露の可能性に関する調査が行われ完了した。この試験の目的は、ナノスケール TiO₂ を用いた焼却中におけるナノマテリアルの動態に関する調査であった。廃棄物への適用技術と測定技術を最適化するため、小規模な焼却処理場でナノマテリアルを焼却した。さらに、実際に稼働中の廃棄物焼却処理場と下水汚泥焼却処理場で実験を行った。最終報告書はドイツ語と英語で閲覧可能である：<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/untersuchung-moeglicher-umweltauswirkungen-bei-der>

UBA は“フィルタリング微生物での工業ナノマテリアルの生体内蓄積に関する調査法の開発”というタイトルの新プロジェクトを開始した。このプロジェクトの目的はムラサキイガイを用いて、異なる化学的性質を有する工業ナノマテリアルの生体内蓄積の可能性を調査および比較することである。さらに、このプロジェクトの結果は、フィルタリングを行う無脊椎動物を対象としたナノマテリアルの生体内蓄積の適切な調査のため、既存プロトコルを採用する必要性を確認するために用いられる。検査プロトコルの原案が作成される。同プロジェクトの完了は2019年春に予定されている。

D ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR)

BfR は2016年開始の新しい ERA-NET SIINN プロジェクト“NANOaers”の調整を行って

いる。これは日常生活でスプレー製品から放出されるエアロゾル状ナノ粒子の動向と毒性の調査を目的とする。この研究では製品の毒性学的性質に基づいて、頻用される有機調剤の影響に重点を置く。同プロジェクトでは気相液相境界面に露出する気道上皮の3次元 in vitro モデルを採用し、規制と標準化の基準を確立させる。

E 鉍物資源研究所 (BAM)

新しいプロジェクトにおいて BAM は BAuA と協力し、動的電子顕微鏡 (DySEM) を用いて表面に露出するナノ繊維の剛性を判断する。さらに、動的かつ機械的な挙動を測定するための新しいメソッドを開発する。結果は BAuA がこの種類の材料の調査に用いる。ナノ対応の使用法による環境と健康への正と負の影響と、ナノマテリアルのライフサイクルに関する研究や方針;連邦環境省 (Umweltbundesamt, UBA)

UBA は環境へのベネフィットが予想されるナノマテリアル利用のデータシートを公表する。このデータシートは使用内容の説明と、環境毒性と健康面に重点を置いたものである。公表済みのファクトシートは UBA ウェブサイトで閲覧可能である。

<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/chemicals/nanotechnology/good-to-know>

廃液処理用のナノマテリアルとナノスケール製品の使用に関する新しいデータシート
<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/use-of-nanomaterials-nanoscale-products-for>
再生可能エネルギー利用による発電でのナノマテリアル使用に関するデータシートが作成中である。

ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

連邦労働安全衛生研究所 (BAuA)

BAuA は公開入札を対象とした研究プロジェクトを開始した:**作業現場における有害な粒子状物質の最適な測定装置の評価** (2016-18) ,BAuA プロジェクトマネージャー: Sabine Plitzko

2014年、ドイツの有害性物質規制委員会 (AGS) は粒状の生体内持続性粒子 (GBP) の肺胞内面分の職業ばく露限界値 (OEL) を大幅に下げた。新規 OEL の設定は機器への新しい要求を意味し、低密度物質から成る材料にとって大きな課題となる。大抵の場合、超微細範囲 (<1 μ m) のエアロゾルを対象としたオンライン測定機器の上限サイズを超える凝集体としてナノマテリアルは生じるため、ナノマテリアル関連の評価は特に困難となる。そのため、光学測定機器 (光学的な粒子計数器—OPC など) がより有用になるだろう。

このプロジェクトの目標は、制御および再現可能な状況下で、様々な物理的検出原理に基づいて使用される光学測定機器の比較である。異なる機器で粒子個数濃度を測定して比較した。さらに、粒子個数濃度から推定される質量濃度と、重量法に基づいて MPGII（参考手順）で測定された質量濃度と相関させた。

この研究は標準化と調和化に関して、国内外の活動で重要となる見識を与える。プロジェクトの予想アウトカムは、肺胞 GBP の OEL 低下を考慮した職業ばく露の適切な判断を可能とする機器と手順の特定である。

The FP7 SHINN ERA-NET プロジェクト“nanoIndEx”—個別のモニターとサンプル採取機を用いた方法による工業ナノマテリアルへの個人ばく露アセスメント—はドイツのベルリン会場で BAuA 主催の国際ワークショップとともに終了した。同プロジェクトの結果と、第三者の専門家による2回の講義が、世界中の聴衆に提供された。同プロジェクトの主要な成果の1つは、「空中浮遊ナノマテリアルへの個人ばく露アセスメント」に関する新しいガイダンス文書である。このガイダンス文書は次の URL からダウンロードできる。http://www.nanoindex.eu/wp-content/uploads/2016/06/Nano_Brosch%C3%BCre.pdf

nanIndEx でのパートナーは IUTA e.V. (主導)、BAuA、IGF、University Duisburg-Essen (ドイツ、BMBF によるサポート)、IOM (イギリス、TSB によるサポート)、CEA (フランス、ANR によるサポート)、Fachhochschule Nordwestschweiz (スイス、FOPH によるサポート)、Catholic University of the Sacred Cross (イタリア) であった。詳細:
<http://www.nanoindex.eu>

非 OECD 加盟国を含む多国間での協力で各自国で実施されているナノ技術に関する過去、現在または今後の活動。連携の本質と予想結果を含む。

連邦労働安全衛生研究所 (BAuA)

“nanoGRAVUR”プロジェクトに対する BAuA の貢献:ナノ構造材料—作業者と消費者の分類法と、環境保護とリスク軽減 (2015–2018) ,BAuA プロジェクトマネージャー: Sabine Plitzko

ナノマテリアルは同一の化学構成であっても様々な物的性質を示すことがある。このことが REACH や職場のリスクアセスメントによる材料登録において、職場の衛生対策を考案する上で特定の材料のばく露評価に関する有害性アセスメントや知見から得られた結果が有用であるのかという疑問をもたらす。連邦教育研究省 (BMBF) の支援を受ける

nanoGRAVUR プロジェクトの目標は、ヒトと環境への有害性を考慮したナノマテリアルの分類基準の確立である。繊維材料がこの問題の根源にあるが、それは高いリスクをもたらす得ることが動物試験で明らかになったためである。したがって BAuA は埃っぽさの評価と、職場におけるナノスケール繊維材料へのばく露を判断するための手順の開発に重点を置く。

プロジェクト内で BAuA は独自の繊維検査センターでラウンドロビン・試験を行った。その目標はアスベスト繊維のアセスメントで DIN3492 を改善させることである。最先端の画像技術を用いて、繊維数計測の下限を DIN3492 の 0.2 μ m を 1 桁下げた 20nm にする。プロジェクト内で 3 つ機関が、“高アスペクト比材料” (HARM) の新しい測定方針の確立に向けて活動している。nanoGRAVUR 内でこれを担当する機関はドイツの IFA と BAuA であり、別の紹介でスイスの SUVA も参加している。

ベルリンの BAuA 繊維検査センターは均質なエアロゾル環境を実現させる 240 リットルの円筒型電離箱を有する。様々な条件下で様々なタイプのエアロゾル発生器を利用できる。半径位置の探測チューブを使用すれば、同時に最大 8 つの異なる測定機器を比較できる。WHO の繊維寸法に沿った HARM の検査を可能にする多くの安全機能を伴う設定が行われている。安全機能の有用性を証明するため、作業場での測定が実施されている。我々は国内外のパートナーを歓迎し、この独自の繊維検査センターを利用してもらう。

イタリア

良好な業務文書に関連した開発

保健省からの支援を受ける ISS および ISPRA 所属の専門家 (REACH および CLP の EU 加盟国監視当局) はナノマテリアルに関する ECHA ガイダンス文書で以下の特定の項を更新するため、パートナーエキスパートグループ (PEGs) を任命される。

- 登録に関するガイダンスへのナノマテリアル関連付録
- 情報要件および化学物質安全性評価に関するガイダンス (IR&CSA)、化学物質の分類と QSAR に関する R.6 章のナノマテリアル関連付録
- ヒト健康エンドポイントを対象とした“ナノマテリアル関連の推奨内容”に関する IR&CSA (エンドポイント特定ガイダンス) の R.7a および R7.c 章の既存付録の更新
- 環境エンドポイントを対象とした“ナノマテリアル関連の推奨内容”に関する IR&CSA (エンドポイント特定ガイダンス) の R.7a と R7.b、および R7.c 章の既存付録の更新

これらのガイダンス文書の更新情報は、REACH 情報要件を満たす方法と、ヒト健康と環境に関する有害性データの使用方法、およびナノマテリアルの有害性／リスクアセスメントに関する科学的な理解の推進を与える特有の推奨となる。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

国立衛生研究所（Istituto Superiore di Sanità, ISS）は2年間の行動計画である RinnovareNano プロジェクト（地域向け資金）を調整しており、これはナノマテリアルのリスクアセスメントと規制に関する国内プラットフォームを構築し、NMの安全使用と合理的な開発のためにISSと、地域の革新的現実における官民協力を促進させることを目的とする。このプラットフォームでは化学物質、医薬品、生物学的製剤、化粧品、農産物の分野に重点を置く。同プロジェクトは2015年末に開始され、ISSとイタリア産業研究協会（AIRI）間での連携が予想される。最初の結果は2016年末に公表予定である。

ISSはHorizon2020 NanoReg2 プロジェクト“規制枠組み内の分類と安全設計アプローチの開発および実施”のWP1に関与する。同プロジェクトでは新規工業ナノマテリアルの検証で根幹となる安全設計を確立させる。特にWP1では分類基準の枠組みを構築するため、規則制定に向けた活動に力を入れる。同プロジェクトはINERISによって調整され、2015年9月から36ヶ月間行われる。

イタリア労働者災害補償局（INAIL）はパイロットプロジェクト Nano-lab に出資しており、同プロジェクトでは研究開発施設で働く人々を対象に、ナノマテリアルのリスク予防と安全管理のための新しいコミュニケーションツールの開発を行う。このツールは3件の事例試験（ナノ粒子、グラフェン、ナノワイヤー）に基づくものになる。リスク管理アプローチは2016年秋から利用可能となる。

ENEA（イタリア新技術エネルギー環境局）が“EC4SafeNano プロジェクト:ナノマテリアルとナノテクノロジーにおけるリスク管理と安全革新のための欧州センター”に参加する。このプロジェクトでは共同オープンネットワークを構築し、ナノ技術のリスク管理に関する専門知識を集めることを目的とする。このネットワークには公共の研究組織が参加する。ENEAがこのネットワークでイタリアのフォーカルポイントとなる。INERISによって調整される同プロジェクトは2016年11月1日に始まる。

SUN および CaLIBRAte プロジェクトはイタリアのベネチアで2日間の利害関係者ワークショップを共同で計画している。この会議ではプロジェクトに参加したコンソーシアムのメンバーと、企業、規制および保険部門の代表者を招待する。2017年2月28日から3

月1日まで開催される予定である。

さらに、ベネチアでの恒例となっているように、Ca'Foscari 大学が重要かつ実現可能なリスクガバナンスに関する SRA（リスク研究学会）政策フォーラムを主催する。開催予定日は2017年3月1～3日である。

日本

日本は ISO/TC229 活動に積極的に参加している。2016年3月には日本主導の技術仕様書 ISO/TS19337「固有のナノマテリアル毒性を評価するための *in vitro* アッセイに用いるナノマテリアルの作用停止の特徴」を公表した。

日本では科学研究プロジェクトの多くが今でも進行中である。

自主的な枠組みや管理制度に関する開発

経済産業省（METI）は工業ナノマテリアルの安全データと管理活動に関して自主的に報告するよう呼びかけている。METI はウェブサイトで各報告書を公表した。

良好な業務文書に関する開発

METI は2010年に METI のウェブサイト¹³ で工業ナノマテリアルの安全性試験データと管理方法に関する情報を最初に公表した（日本語のみ）。この情報は製造者が自主的に提供、および毎年更新しているものである。METI は2016年に更新情報を公表した。

2011年12月以降、METI によって設立された委員会では、ナノマテリアル含有製品のリスクアセスメントに関する特定の事例とナノマテリアルの測定法について考察を行ってきた。2013年6月に同委員会は、その考察に関する中間報告書を発表した。

2012年4月、厚生労働省（MHLW）によって設立された委員会は、ナノスケール TiO₂ へのばく露による作業者の健康障害の予防を目的としたリスクアセスメントの検討を開始した。さらに、MHLW はカーボンブラックと SW/MWCNT という空中浮遊ナノマテリアルの測定法の開発を開始した。

ISO/TC229（ナノテクノロジー）の P 会員として参加する公的機関の日本工業標準調査会（JISC）は、TC229/JWG2（測定と特性分析）の議長と事務員を指名し、ISO/TS19337 “ナノテクノロジー固有のナノマテリアル毒性を評価するための *in vitro* アッセイに用いるナノマテリアルの作用停止の特徴分析” である TC229/WG3（ナノテクノロジーの健康と安全、および環境面）の TC229 文書（技術仕様書）作成を主導し、2016年3月に発表し

¹³ http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nano_program.html

た。TC229/JWG2においてJISCはISO/TS10868“ナノテクノロジー—紫外可視近赤外(UV-Vis-NIR)吸光分光法を用いた単層カーボンナノチューブの特性分析”の改訂を行い、米国国家規格協会(ANSI)との共同で予備業務項目“ナノテクノロジー—透過電子顕微鏡による粒子のサイズと形状の分布の測定”(PWI21363)を行い、さらにANSIとの共同で予備業務項目“走査電子顕微鏡によるナノマテリアルのサイズとその分布の特定”(PWI19749)を主導し、そして予備業務項目“非対称流れおよび遠心フィールドフロー分別法によるナノマテリアルの特性分析”(PWI21362)を実施する。

環境省(MOE)によって設立された専門委員会は2009年3月に、環境に優しい工業ナノマテリアル管理に関する利用可能な情報を製造者に提供するため、“工業ナノマテリアルの環境的影響を防ぐためのガイドライン”を発行した¹⁴。

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発に関する情報

国立研究開発法人産業技術総合研究所(AIST)は単層カーボンナノチューブ(TASC)の技術研究協会の会員として、2014年5月にウェブサイトにて“カーボンナノチューブの安全検査に用いるin vitro細胞系アッセイ、調製と特性分析のプロトコル”を発表した¹⁵

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

METIは2011年、“工業ナノマテリアルの安全性アセスメントに用いる革新的方法の開発”のための5年間プログラムを開始した。このプロジェクトでは国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)からの出資を受けたプロジェクト“ナノ粒子特性分析法の研究開発(2006-2010年度)”に続き、工業ナノマテリアルの段階的リスクアセスメント法をもたらす基礎的な有害性アセスメント法の開発を目的とする。同プロジェクトは2016年3月末に完了した。同プロジェクトの2つの研究開発テーマは1)ナノマテリアルの等価基準の確立と、2)低コストの気管内投与法、および基本的な有害性情報を入手するための有用な方法の確立であり、両方とも安全性管理を目的とする。2015年6月の結果を示すため、2015年夏に同プログラムのウェブサイトが新しいURL <http://metinanoen.aist-riss.jp/>に更新された。上記のテーマ2)の幾つかの結果は、2014年2月にナノマテリアルのトキシコキネティクスに関するWPMN専門家ワークショップで提示され、さらに2015年9月21日にワシントンDCのアメリカ合衆国環境保護庁で開催された工業ナノマテリアルin vivo吸入毒性スクリーニング法に関するWPMN情報共有セミ

14 http://www.env.go.jp/chemi/nanomaterial/eibs-conf/guideline_0903_enab.pdf

15 <http://en.aist-riss.jp/assessment/2571/>

ナーでも提示された。気管内投与手順に関する国内機関間の比較試験が現在行われている。上記の研究開発テーマ1)の暫定的結果が2014年9月にナノマテリアルのカテゴリ化に関するWPMN専門家ワークショップで提示された。このプロジェクト実施を背景に、日本はWPMNリスクアセスメントパイロットプロジェクト“規制制度におけるヒト健康と生態系の有害性アセスメントを目的としたナノマテリアルの物理化学的性質に基づく分類、等価、みなし代用の概念を開発および使用するためのアプローチについての調査”を主導した。この調査から得られた結果は工業ナノマテリアルの安全性シリーズ(No.64)でENV/JM/MONO(2016)3として公表された。

METIは2010年に5年プログラム“低炭素社会のための革新的なナノチューブ複合材料の開発”も開始した。同プログラムの様々な研究開発テーマのうちの1つは、“企業によるCNTの自主的な安全管理に適した技術”であり、これはCNTとその使用の安全性を確保するための毒性検査とばく露アセスメントのプロトコル開発に重点を置いたものであり、その結果は2013年10月に、TASCメンバーであるAISTによって記載された2つの文書で公表された。同プログラムは、2014年半ばに開始された3年プログラム“低炭素社会のためのカーボンナノマテリアルの商用化”に変更された。この一連のプログラムの研究開発テーマの1つは、“応用製品からのカーボンナノマテリアルの放出とばく露を評価するための技術確立させる”であった。この研究開発テーマのもとで、SWCNTs¹⁶の2タイプに関する次の2つの文書が、TASCのメンバーであるAISTによって発表された：

2016年6月に発表された“スーパーグロース法による単層カーボンナノチューブに関する自主的な安全管理の導入と安全性データ(第4版)”と、

2016年6月に発表された“eDIPS 単層カーボンナノチューブに関する自主的な安全管理の導入と安全性データ(第4版)”。

MHLWは2003年以降、厚生労働科学研究費補助金などを通して複数のナノマテリアルのヒト健康面に関する研究を推進してきた。2016年度には、ヒト健康に関するナノマテリアルの有害性と処分のためのメソッド開発などの基礎研究など、5つの研究プロジェクトが進められている。

日本バイオアッセイ研究センターは労働者の健康に重点を置き、MHLWによって委託されたナノマテリアルの発がん性検査を推し進めている。TiO₂の吸入発がん性を調査するための予備試験として、ラットを用いた13週間吸入試験と、マウスを用いた4週間吸入試

16 <http://tia-nano.jp/en/core/area/carbon-nano.html>

験が現在（2016年度）実施中である。TiO₂の吸入発がん性試験は2016-2019年度に行われる。

2011年度からMOEは、工業ナノマテリアルの環境的動向と毒性の理解を通して、その環境的リスクに関する調査に力を入れている。また、粒子径を原因とする有害作用を特定するため、TiO₂と銀およびCNTsなどの工業ナノマテリアルの環境毒性に関する既存の文献を収集および審査している。

国立環境研究所（NIES）は第2回ナノ毒性プログラム（2011-2015年度）を完了した。同プログラムでは、胚や卵のうの付いた稚魚を用いてTiO₂ナノ粒子の環境毒性試験や、蛍光標識デンドリマーのトキシコキネティクス、金属ナノ粒子の溶解に関連した銀ナノ粒子の*in vitro*および*in vivo*毒性学的試験、MWCNTの*in vivo*毒性学的試験を行った。

1. ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

TASCのメンバーであるAISTは、“作業場における空中浮遊カーボンナノチューブの測定ガイド”の英語版を2013年10月に発表した。これはAIST-RISSウェブサイト¹⁷で閲覧可能である。AISTの研究者が現在、ナノカーボン複合材料の処理で発生する空中浮遊ナノ粒子の現場測定に従事している。

環境（環境大気や地表水など）における工業ナノマテリアル測定の方法を開発するためにMOEは、密閉系とその後の特定の廃棄物シュレッター外側の外気におけるナノスケールTiO₂の測定を通じた計画を開始した。また、別の計画で外気におけるナノスケールCNTの測定を開始した。

オランダ

- オランダのナノ/マイクロ技術研究および革新的プログラムNanoNextNLの期末報告書
- ECHAとJRC、およびRIVMの共同による“特定物質のナノ形状の分類と、データ不足を補う（環境）毒性学的データの利用—考慮すべき要素”報告書の発表
- NANoREGプロジェクト内の“リスクアセスメントのナノ特有アプローチへ”意見書の発表
- ナノマテリアルの環境ばく露アセスメントに用いるスクリーニングレベルモデルとして、新しいソフトウェアモデルSimplebox4.0-nano（www.rivm.nl/simplebox）が開発された。

17 <http://en.aist-riss.jp/assessment/2571/>

ヒト健康および環境安全に関する国家開発

この研究開発に必要な基本的な状況を調整した後、標準化検査法を開発し、信頼性の高い比較可能なナノ EHS データを作成した NANoREG プロジェクトでは現在、NANoREG プロジェクトの主要な“最終製品”の開発に力を入れている：規制フレームワークと NANoREG Toolbox。その他でこのフレームワークは、NANoREG のもとで実施された最近の調査結果のナノ特有リスクアセスメントに関する提案を含む。このフレームワークの付録の1つは、ナノマテリアルの環境衛生と安全性アセスメントに用いる、NANoREG に一致する専門用語である（2016年4月）。最近では NANoREG コンソーシアムが、NANoREG のもとで作成されたすべてのナノ EHS データの公表を決定したため、ナノ EHS データの利用を広げるナノ安全コミュニティの例となる。

ProSafe プロジェクトはホワイトペーパープロセスの企画で順調に進展している。Klaus Steinhäuser と Phil Sayre の主導により作業部会が設立された。この作業部会ではナノ安全プロジェクトによる数多くの結果と規制関連の情報を審査する。作業部会はすべての分野の利害関係者から成る9名の上級専門家で構成される。この審査の基本は審査対象の状況を考慮して作業部会のメンバーにガイダンスを与える“ロードマップ”である。この審査の結果は仮の“共同文書”となり、ProSafe プロジェクトと OECD の共同で開催される3日間の科学会議（2016年11月29日-2016年12月1日にパリの OECD 会議センター）で協議される。共同作成された公文書は、フレームワーク文書とツールボックスとともに、翌年の3月から4月に協議される政策向けホワイトペーパーの土台となる。

OECD 理事会勧告¹⁸ を実施するため新しい活動（規則改訂、ガイダンス、自主的な活動など）が開始された。

OECD-WPMN の枠組みにおいて、NL はナノマテリアルの物理化学的性質を評価するための“工業ナノマテリアル検査の WPMN プログラム”に用いるメソッドの審査で先導的な役割を果たした。2014-2015年の間に国際専門家が、アンケートへの回答提供に適用されたメソッドを注意深く調査した。その結果、(特定の)ナノマテリアルを対象とした場合に、メソッドによっては不十分であるという結論が出された。2016年2月11日、調査報告書が OECD の“工業ナノマテリアルの安全性に関するシリーズ”の一部として公表された:No.65-ナノマテリアルの物理化学的性質:OECD-WPMN 検査プログラムに適用されたメソッドの評価。

先導的な役割を担う国としてオランダと米国は、WNT からの考察や推奨の観点で

18 工業ナノマテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

TGs412 および 413 を審査している。修正された草案文書が夏に共同専門家グループによって審査され、アーリントンで開催予定（2016年10月31日－2016年11月1日）の会議でさらに協議される。

“複合マトリクスにおけるナノ対象物の検出と特定に関するガイダンス”に関する広範な目的のための CEN（TC352 WG3）による活動の一環として、RIKILT（Wageningen UR）が単一粒子 ICP-MS 法を用いて貢献している。

オランダ（RIVM、DSM と RIKILT-Wageningen UR）は、ISO/DTS19590 “ナノテクノロジー—単一粒子の誘導結合プラズマ質量分析法を通じた水媒体における無機ナノ粒子のサイズ分布と濃度” に関して ISO/TC229 に基づいて主導的な役割を果たしていた。

(a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定に関する情報

2014年、オランダは REACH プロセス内で銀の物質評価を開始した。この評価の重点は、イオニックシルバーに関連した銀ナノ形状の環境動向と毒性である。MSC-47（2016年4月）において MS はこの物質評価の最終決定を採用し、さらなる比較試験が求められている。

良好な業務文書に関連した開発

ECHA、JRC と RIVM が共同で、同一物質から成る様々なナノマテリアルのデータ要求を満たし、1つのナノ形状の毒性データの使用を科学的に正当化するための可能性を模索するため、段階的なアプローチを開発した。この結果の報告書“同一物質のナノ形状の分類とデータ不足の補完をもたらす（環境）毒性学的データの利用”は2016年3月に公表されており、ナノマテリアルの分類とみなし代用に関する特定の REACH ガイダンスの開発で使用される予定である。

Stoffenmanager Nano のさらなる開発のため、TNO は5つの良好な業務文書を作成し、管理対策でばく露を最小限に抑える作業場について説明している。

ISO TC 229 の健康、安全性および環境に関する作業部会（WG3）で、ナノマテリアルのトキシコキネティクスに関する文書の作成のため、新規項目提案（NWIP）の準備が決定された。NWIP は2016年末前に提出される予定である。オランダ（RIVM）はこのプロジェクトを主導的な役割を果たしている。同プロジェクトの目的はナノマテリアルのトキシコキネティクス試験をどう実施するかについての文書を準備することである。

最近、RIVM で準備された審査内容が、ナノ医薬品の免疫毒性試験で公表された。この

試験の目的は安全性評価における潜在的なギャップを特定するため、ナノマテリアルの免疫毒性作用、つまりナノ医薬品についての今までの知見を用いて、現在の免疫毒性試験要件を比較することにある。この比較によって特定の免疫毒性作用は、従来の検査法を用いると容易に検出されないことがわかった。特定のナノマテリアル向けにカスタマイズされた多角的分析が有用である可能性が示された。

FP7 NANoREG プロジェクト内で、ナノマテリアルのリスクアセスメント戦略が開発された。リスクアセスメントの6つの要素に基づくこの戦略では、(定量的)構造活性相関((Q) SAR)へのアプローチ、分類とみなし代用が統合され、ヒト健康に高いリスクをもたらし得るナノマテリアル用途についてもユーザーに説明できるようにする。さらに、このアプローチは(Q) SARと分類およびみなし代用の科学的な正当化に必要なデータの特定および作成を促し、これらのツールのナノ特有の用途の正式な承認をもたらし得る。このアプローチについては意見書“リスクアセスメント向けのナノ特有のアプローチに向けて”で説明される。

RIKILT-Wageningen URはEFSAプロジェクト農業、飼料、食品部門でのナノ技術応用項目で共同研究センター(イスプラ、イタリア)と連携した。これにより、規則面(EUおよび非EU加盟国の農業/飼料/食品部門におけるナノ技術の規則面)と農作物、飼料、食品におけるナノマテリアル使用(農作物、飼料、食品とその用途のためのナノマテリアル)に重点を置いた出版物が作成された。後者ではナノマテリアルの広範な用途と、無機および有機(ナノ)材料への傾向について説明している。

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発

ナノマテリアルの環境ばく露アセスメントを目的に、スクリーニングレベルモデル SimpleBox4.0がナノマテリアルを対象に採用された。SimpleBox4.0は www.rivm.nl/simplebox で閲覧可能である。最近では、不確実性と変動性のモデル分析結果も公表された。規則要件に関する情報と同モデル追加の互換性を与えるEUプロジェクト NanoFASEにおいて、このモデルの開発がさらに進められる。

COST action MODENA(ナノマテリアル毒性のモデリング、www.modena-cost.eu)内で、機能性ナノマテリアルの毒性のヒト健康および環境関連エンドポイントの予測を可能にする数学的なQSAR型モデルの開発に向けて計画が開始された。MODENA内で、RIVMは金属ベースのナノマテリアルの汎用的な予測モデルを複数開発した。MODENAは今年末に完了予定である。会議の閉会予定は2016年10月である。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラム

や戦略

複数のオランダのパートナー（RIVM, TNO, Utrecht University, GeoChem, Think Works）が欧州 GUIDEnano プロジェクトに関与している（<http://www.guidenano.eu/>）。現在、GUIDEnano の第2版が利用可能であり、環境およびヒト吸入ばく露の事例試験によって評価されている。これらの事例では関連の不確実性についての概要など、ライフサイクル全体を通じた定量的なリスクアセスメントが既に可能である。有害性やばく露アセスメントに関しては、同ツールを用いることでユーザーは選択試験の質と関連性をスコア付けできる。同時に、コンソーシアムパートナーは同様の規則の施行（ばく露関連材料の物理化学的性質と、選択試験から得られたものの比較）に取り組んでいる。同ツールの第3版と最終版ではこれらのスコアが不確実性へと変換される。さらに、このバージョンではナノマテリアルとナノ対応製品の使用プロセス、およびそれに関連するデフォルト値、通常製品のばく露シナリオの説明などの活動を含む。

WHO/IPCS からの支援を受けて、「ナノマテリアルへのばく露関連の免疫毒性リスクを評価する方法と環境衛生基準の文書の基礎」を準備する専門家グループが設立された。この専門家グループの責任者として Henk van Loveren（マーストリヒト大学, 元 RIVM）が任命された。文書の内容と概要を決めるためのスコーピング会議が、2015年4月に RIVM で免疫毒性とアレルギー性過敏症に関する WHO 共同センターによって開催され、そしてその後続くワークショップが 2016年4月にこちらも RIVM で開催され、文書の最初の原案が審査された。今年秋にはさらに洗練された原案が完成すると考えられるため、すなわち、原稿に記載された概念に基づいて、特定の粒子に関するリスクアセスメントが行われる。公開会議用の原案すべてを準備するにはあと 1.5 年かかると予想される。OECD はオブザーバーとしてこの取り組みに関与している。

RIVM は EU プロジェクト NanoMILE におけるパートナーである（生物系および環境との相互作用の工学的なナノマテリアルメカニズム）（www.nanomile.eu-vri.eu）。同プロジェクトでは生物系および環境中生物種との相互作用のメカニズム評価を目的に、細胞、器官、宿主とナノマテリアルの潜在的な相互作用を綿密に評価する。同プロジェクトの基盤は、生物系とナノマテリアルの相互作用の経路と影響を特定するためハイスループットスクリーニングとシステム生物学、ナノマテリアルの質の高い特性分析である。この情報はより古典的な毒性アッセイに相関する。生物系への有害作用を引き起こす性質（物理化学的記述子）の特定は、ナノマテリアル製品でこれらの性質を回避する上で重要となる（設計による安全）。NanoMILE プロジェクトは昨年開始されている（2017年3月に終了）。RIVM はヒト毒性に関するワークパッケージで主導的な役割を果たす。

5つのオランダパートナー（RIVM, TNO, Public Impact, DSM, GeoChem）が NanoRegII に参加する。RIVMは、企業と規制当局が革新的ナノマテリアルのヒトと環境の安全をどう確保できるについて、安全革新アプローチという開発のワークパッケージのリーダーである。この開発は ProSafe で開発中の企業向けの現実的な実施と、NANoREG で開発された“設計による安全”概念を詳しく説明するものである。この WP において、各革新段階でどのタイプの情報を得るべきか、あるいはイノベーターと規制当局間での情報と専門技術の共有を可能にさせるための確実な環境をどう作るか、どのような障壁とインセンティブに直面するかについての考察が行われる。TNO は NANoREG で構築されたデータ管理が NanoRegII で継続されることを確保する。

TNO は EU プロジェクト NANOSOLUTIONS（生物系または環境と工学的ナノマテリアルの相互作用のメカニズムと影響に関する体系的調査）（nanosolutionsfp7.com）でのパートナーである。このプロジェクトの目的は、分子、細胞、器官レベルでの生物と工業ナノマテリアル（ENM）の相互作用の知見に基づいて、工業ナノマテリアル（ENM）の安全な分類法を確立されるための方法を提供することである。ENM の“生物学的な特性”を特定した後に、コンピュータプログラムを開発し、健康や環境への程度の有害作用をもたらすのかについて、ENM の性質をもとに予測を行うことを目標とする。TNO は“正常”対“病気”または影響を受けやすい状態に関する重要な課題に取り組むワークパッケージに参加している。この課題は特に重要性の高いものであるが、その理由は、現実的なばく露シナリオでは工業ナノマテリアル（ENM）へのばく露によって悪化し得る既存の病気（喘息やアレルギーなど）の可能性を考慮する必要があるためである。

2016年11月に、ナノ安全関連の課題に取り組む加盟国と EU 機関、企業、他の利害関係者をサポートするためのバーチャル EU センターの設立が開始される予定である。様々な欧州国（TNO）を含む）から14名が参加するコンソーシアム EC4safenano では、サービスのカタログを作成するための要求と資源を確認する。既に存在しているネットワークを利用することにより、6つのテーマからなるネットワークをアクティブ化する。経験と知識を共有するためにオランダの Nanocentre のように国家イニシアチブを連結させる。このコンソーシアムでは協会会員になる関係者を招待する。

半導体産業でのナノマテリアルばく露による健康リスクを調査する欧州 NanostreeM プロジェクトに TNO は参加者する。このハイテック部門はナノスケール関連に取り組むが、今のところ、ナノマテリアルへのばく露が生じるかどうかに関して体系的な確認が行われていない。同プロジェクトでは同部門に特異的な状況（ごく少量、クリーンルームの条件など）を考慮した上で、ナノリスクの評価方法に関するガイダンスを目的とする。

複数のオランダ機関（RIVM, TNO, WUR）が、Horizon2020 プロジェクト NanoFASE（環境におけるナノマテリアルの動向とスペシエーション）でパートナーである。NanoFASE は2015年9月1日に始まり、様々な工業ナノ対応製品を評価するための方法やパラメータ値、モデル、ガイダンスなどの総合的なばく露アセスメント枠組みを承認登録の標準に合わせることを目的とする。同プロジェクトでは特定のナノマテリアルに関する新しい動向データの生成、つまり環境におけるナノマテリアルの特定経路のプロセス基準モデルの開発と検証と、ナノマテリアル動向を定量化するための空間的かつ包括的なモデルの開発を継続する。後者の場合には、RIVMによって開発され、REACH内で化学物質リスクアセスメントの包括的動向モデルとして現在適用されている Simplebox が、ナノ特有変形と分布プロセスを考慮しながら改良された。新たに開発されたモデル Simplebox4Nano は、今後のナノ特有リスクアセスメントの包括的モデルとして有用である予想され、これによりナノマテリアルの重要な動向プロセスの定量化が可能になる。WUR は生物相におけるナノマテリアルの取り込みに関するワークパッケージを主導している。

FP7 プロジェクト NanoDefine は28のパートナーから成り、RIKILT-Wageningen UR によって調整される。同プロジェクトでは、ナノマテリアルの欧州定義に基づいて材料の分類を行うための概念的かつ技術的なツールの開発を目的とする。すべての利害関係者（機関、政府、企業）から受け入れられる適切な測定技術、参考材料、有効な方法の利用可能性に関する課題に取り組んでいる。学術研究機関と関連企業および標準化機関の間で、学際的なアプローチとネットワーク化、緊密な国際協力を統合する。

EMPIR/Euramet プロジェクト InnanoPart（革新的ナノ粒子の計測学）では企業に対して、界面化学とナノ粒子数濃度の測定技術および方法を提供する。このプロジェクトで RIKILT-Wageningen UR は、単一粒子 ICPMS と多元素単一粒子 ICPMS の測定と、非球面 NP のデータ分析ソフトウェアの開発に参加する。

RIVM は2016年5月1日に開始された EU プロジェクト“ナノマテリアルを対象とした次世代のシステムオブシステムズのリスクガバナンスフレームワークの実施と修正、性能試験”（caLIBRAte）でパートナーである。caLIBRAte プロジェクトでは工業ナノマテリアルとナノ対応製品のヒトおよび環境リスクのアセスメントと管理に関する最先端のガバナンスフレームワーク構築を目的とする。このフレームワークはウェブベースの“システムオブシステムズ”（SoS）となり、認識される明確なリスクのスクリーニング、コントロールバンディング、意思決定支援ツール、リスク監視、リスク管理とリスク関連ガイダンス文書を対象とした検証および調整済みの様々なモデルと方法を結び付ける。同プロジェクトではリスクガバナンスフレームワークをサポートする既存のモデルとメソッドの最適化、

修正、証明に力を入れる。in vitro および in vivo 試験の両方で得られたヒトおよび環境ばく露、(環境) 毒性の材料特性分析を対象とする同プロジェクトで生成した新しいデータと、既存のデータをもとに検査と修正を行う。このフレームワークでは次世代のコンピュータによるリスクアセスメントと、コミュニケーションモデルが予想される。このフレームワークは最終的に企業の事例試験によって示される。

ナノ適用による環境と健康への正と負の影響と、ナノマテリアルのライフサイクルに関する研究や対策

EU プロジェクト FutureNanoNeeds (www.futurenanoneeds.eu) に対する TNO の寄与が継続されている。Bayesian ネットワークを用いて次世代ナノマテリアルへのばく露を予測するためのフレームワークが開発された。フレームワークでの最優先事項は、特定の使用におけるナノマテリアルのライフサイクルを説明する“価格連鎖”という5のフォーカルポイントで7ナノマテリアルのライフサイクルを特定および説明することである。フォーカルポイントはナノマテリアルへの潜在的なばく露のタイプの増加または変化をもたらし得る価格連鎖の段階を明らかにする(顕著なナノマテリアル変形、または高懸念活動など)。環境動向と影響に関するワークパッケージ内で RIVM は、特定種(微生物、ミジンコ属、藻類、魚類など)と特定のエンドポイントの数に関連したホモログのナノマテリアルの有害作用の検査を目的とした活動に貢献する。これらの実験では毒性を対象に、同様の化学構成から成るナノマテリアルのサイズと形状による影響を調査することに重点を置く。さらに、RIVM は遺伝毒性と免疫毒性を対象に、ナノマテリアルの形状による影響の評価に貢献する。

ばく露測定とばく露軽減に関連した開発

スプレー製品のナノマテリアルへの消費者ばく露を調査するため、RIVM は新しいソフトウェアモデル ConsExpo nano を開発した (www.consexponano.nl)。このモデルは ConsExpo モデルを改良したものであり、スプレー製品に用いられる規制物質の審査に用いられる。オランダの NanoNextNL プロジェクト“ヒトばく露の予測モデリング”の一環として開発された (www.nanonextnl.nl)。ConsExpo nano は室内空気中の外部エアロゾル濃度を推定するモデルと、肺胞内の吸入エアロゾルの沈着とクリアランスを推定するモデルを合わせたものである。“ワーク・イン・プログレス”のオンラインツールであり、吸入によるナノマテリアルへのばく露に関する現在の知見を反映するようデザインされている。同ツールの新バージョン(バージョン1.1)では、(外部)ユーザーからの意見や提案に基づいて2つの大きな変更がなされている。第一に、スプレーシナリオとは別に、ユーザーは消費者シナリオを選択し、同ツールへ既知のエアロゾル(ナノマテリアルを含む)の空

気中濃度を直接入力できる。この選択によりユーザーは吸入ばく露（外部スプレーばく露）による肺胞への負荷を計測できるため、同ツールは作業場などの様々なばく露シナリオで適用可能である。さらに、指定のナノマテリアル（または同様のナノマテリアル）への吸入ばく露後の既知の有害作用と、動物への有害作用を調べた試験結果のばく露パラメータも入力できる可能性がある。これにより、被ばく露動物へのナノマテリアルの外部用量を内部ばく露用量（つまり、肺胞への負荷）へ変換できる。また、動物試験結果の有害作用関連ばく露と、ヒト吸入ばく露後に予測される用量との間で比較が可能となり、ナノマテリアルへの特定のばく露後におけるリスクの最初の兆候が明らかとなる。科学的現状における開発に適合させるため、同ツールはさらに開発される。

複数のオランダパートナー（TNO, RIKILT-Wageningen UR, RIVM）が EU プロジェクト SUN（持続可能なナノテクノロジー）に貢献している（www.sun-fp7.eu）。同プロジェクトではナノ技術の全ライフサイクルに取り組み、総合的なナノ安全評価を確保し、その結果を企業や規制当局、他の利害関係者によって簡単に利用できる持続可能な製造に関するツールおよびガイドラインへ組み込む。同プロジェクトでは 30 の欧州プロジェクト、国内外の研究プログラム、欧米間の協力によって得られた科学的知見を利用する。(i) ヒトと環境系に対するナノマテリアルのばく露および影響を予測するためのメソッドとツール、(ii) 様々なライフサイクル段階でナノマテリアルへのばく露と有害性を低減させるための実施可能なプロセス、(iii) 工業環境におけるリスク管理の革新的かつ技術的なソリューション、および (iv) ナノ製造プロセスとナノマテリアルの最終的動向の両方を確保するための最適な方法に関するガイダンスの開発を目的とする。要約すると、SUN はナノマテリアルと製品の製造、使用、生産終了プロセッシングのための安全なプロセス開発を通じたナノ技術の長期持続性へと総合的なアプローチと、有害作用とばく露の両方を許容範囲まで低減させるメソッドを支持する。

追加情報

2016 年 6 月、オランダのナノ/マイクロテクノロジー研究と革新プログラム NanoNextNL の期末報告書が公表された。革新関連のさらなる活動へ成果を組み込むため、この報告書は同プログラムの終了（2016 年 12 月）前に作成された。NanoNextNL は 10 のテーマから成り、RIVM 主導のリスク分析と技術アセスメント（RATA）を対象としたテーマを含む。重要な目標の 1 つは、RATA テーマと他の革新テーマのコラボレーションを確立させることであった。NanoNextNL プログラムにおける開発の 1 つは、新しい設計による安全概念の開始であった。この概念はナノ技術、特にナノマテリアルの開発の初期段階における安全面に関して、その検証方法のガイダンスを与えるものである。設計に

よる安全に関する一連のツールが科学産業で利用可能となった。NanoNextNL プログラムで得られた教訓と実地体験は、EU プロジェクト NANoREG の設計による安全概念の開発に向けた直接的なエネルギーとなった。

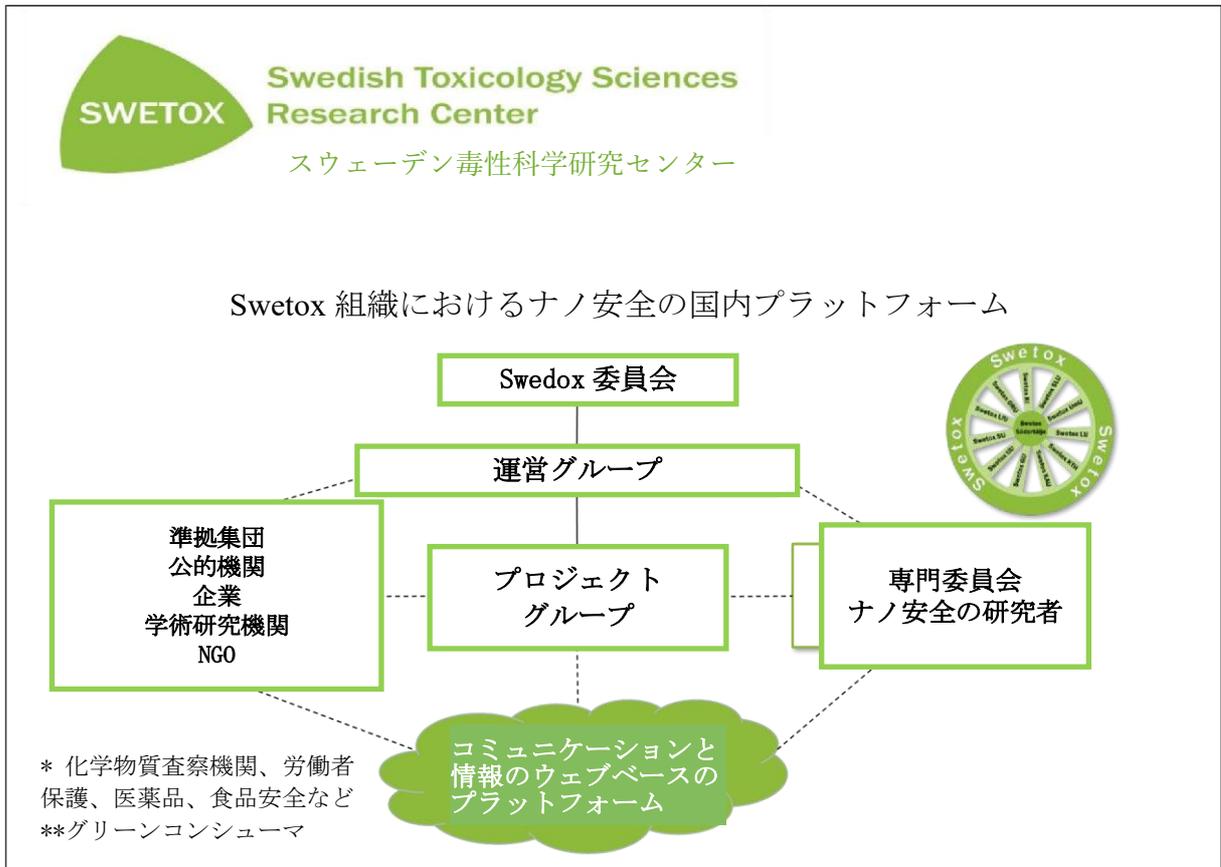
スウェーデン

ナノ安全の国家的プラットフォーム

スウェーデン政府はナノ安全の国家的プラットフォームを開発するため、スウェーデンの11大学との連携による化学安全研究を国立学術研究センターSwetoxに委託した。その目的は、ナノ安全分野に関わる学術機関と規制当局、企業、NGO、および他の利害関係者間での情報交換とコミュニケーションを促し、さらにナノマテリアルの安全管理を妨げる障壁を特定することである。同プラットフォームは2016年からおよそ2020年末まで年間5M SEK（年間約600000€）の資金提供を受ける。同プラットフォームのイニシアチブは2013年公表のナノ安全の政府委員会からの提案内容の調査である。

2016年春に行動計画2016-2018が作成され、第1回ではスウェーデン化学品監督局と、ナノ安全分野関連の他の規制当局による協議が行われた。特に、意思決定におけるプラットフォームやEU内での規制活動、およびナノ安全分野におけるOECDでの活動を通して科学的支援を得ることに関心が寄せられた。

5月に、利害関係者会議が開催され、様々な利害関係者にとって最適なサポートとなるプラットフォームをどう構築するかについての協議が行われた。これらの協議内容に基づいて、プラットフォームの組織が設立された。Swetoxのプロジェクトチームは、(1) ナノ安全関連の様々な研究分野の科学者から成る専門委員会と、(2) 利害関係者の代表から成る参照グループに配属される。学術機関からの知識の移動を促進させ、利害関係者間での連携とコミュニケーションを促すため、ウェブポータルが作成される。ナノ安全に関する科学および規制情報に関するQ&Aセクションなどの検索可能なデータベースを含むウェブポータルの開発作業が現在進行中である。



スウェーデンにおけるナノマテリアル含有製品の登録

2015年1月にスウェーデン化学物質庁は政府からの委託により、スウェーデン製品登録に要する化学製品および物品に関する情報を提供するための報告要件を定式化する方法を調査した。過去の複数の報告では、ナノマテリアルの使用とその量に関する知識の必要性が示されてきた。この調査の対象には、EU法の法規改正と影響評価、および分析が含まれる。

新しいナノマテリアルの開発ペースは速いため、この産業は急速に成長している。ナノマテリアルはその物質特性により様々な用途に用いることが可能である。しかし、ナノマテリアルは他のサイズの同一物質と異なり、場合によっては健康や環境に負の影響を及ぼすことが明らかとなっている。さらに、ナノマテリアルは長きに渡って明確な規制のない分野であったため、多くの機関はこの市場の全体像を得る必要性を認識している。

製品登録に向けて化学製品を報告している者は既に報告されている情報に加えて、製品内に含まれるナノマテリアルに関する情報も提供することをスウェーデン化学物質庁は提案している。この提案ではその濃度に関係なく、意図的に製品に添加されたナノマテリアルが対象となる。ナノマテリアルの定義は欧州委員会によって推奨されたものに沿って

る。しかし、この提案では自然に発生したなどの、非意図的に生成されたナノマテリアルを対象としない。

評価期間中に売上高が年間500万ユーロ未満となる企業に対しては、報告義務を免除するという提案がある。自社製品にナノマテリアルが含まれている場合に限り、報告を要するというものである。評価期間中、同一の免除は染料としてのナノマテリアルにも適用される。

製品登録において既に報告要件を免除されている製品群は、この提案における対象にはならない。これらの製品群は廃棄物、食料、飼料、医薬品、化粧品、入れ墨用インクである。

提案されたすべての方法はスウェーデンで使用されるナノマテリアルの全体像をつかむことのみを目的としている点が、調査においては重要となる。そのため、収集データを用いてナノマテリアルを特定および区別することが可能となる。これらの統計結果は、環境と健康および安全のために規制を今後進展させていくための基礎として用いられる。さらに、環境目的の達成、指標および研究の開発という傾向を観察する上でも使用される。

スウェーデン化学物質庁は今回の報告の一部として、文書においてナノマテリアル関連の報告要件を提案していない。しかし、別の調査でこのような報告要件を考察する可能性がある。

「ナノマテリアルおよびトキシコキネティクス、遺伝毒性、および吸入」に関する3つの審査報告

スウェーデン化学物質庁は後の2016年に、ナノマテリアルとトキシコキネティクス、遺伝毒性、ナノマテリアルと吸入に関する3つの文献審査報告書を公表する。これらの報告書はNANoREGプロジェクトの大規模審査への寄稿として提出されている。

スイス

自主的な制度と管理制度に関する開発

スイスはナノマテリアルのリスク管理に対する企業側の責任を大きくするため、自主的なツールの開発と推進を追求している。ナノマテリアルの規制枠が広がり続ける限り、これは特に重要なことである。スイスで開発および実用されるそのようなツールは、(i) “レスポンスブル・ケア”、(ii) ナノ廃棄物の廃棄、(iii) 安全データシート、および (iv) 危険発生に関するガイダンス文書などである。オンラインツールとしても利用可能な“合成ナノマテリアルの予防マトリックス”はナノマテリアルを取り扱う中小企業と大企業にと

って貴重なツールであることが証明されている。

過去における規制上の決定に対する提案や修正などに関する更新情報

2012年以降は新物質としてのナノマテリアルの登録と、既存のナノ形状有害物質の通知において、化学に関する条例に基づきナノマテリアル特有の情報（物的-科学的性質）が求められる（ChemV, SR 813.11）。スイスにおけるナノマテリアルの定義は、欧州委員会の推奨内容にはほぼ一致するが、スイスの場合は閾値がなく、ナノマテリアル特有の効果を得られる場合に限り生産が認められるという点が異なる。ChemVにおけるナノマテリアルのみに対する修正に加えて、植物保護製品に関する条例でも同様の修正が行われた（PSMV, SR 916.161）。殺生物性製品に関する条例（SR 813.12）はEU規制に一致するものである。さらに、ナノマテリアルは医薬品の承認申請書でも報告する必要がある。

スイスは新しい化学物質の届出と登録手順で合成ナノマテリアルを対象にすることを目的としている。そのため、今後は化学製品に関する条例の改訂で、ナノマテリアルの生産業者と加工業者による届出手順が対象となる。この活動の目標は、現在使用されているナノマテリアルとその用途に関する全体像をより明確に把握することである。これによりリスク管理体制のチェックも可能となる。さらに、ナノマテリアルの明確な分類法の確立に寄与する。

ナノマテリアル関連の新しい規制に関する課題

現在の課題は、ナノマテリアルの特性に関する規制をどう決定するかである。規制当局と企業はナノマテリアルの特定と分類に関する明確なルールを必要としており、これが実現すれば効率的な定量的評価が可能になり得る。そのため、我々は現在、各ナノマテリアルの実用的な定義付けを行っている。続いて、同様の物的-化学的性質と特性を組み合わせたいと思う。そして、リスクアセスメントで必須となる vivo 試験へ適用することだけを目的に、（理想的としては AOPs に基づいて）これらの特性に合わせて検査方針を調整する。このアプローチのアウトラインは doi:10.1016/j.yrtph.-2015.05.031（Walser ら 2015:同一性、有害性評価のためのナノマテリアルの特性と分類法に関する規制上の要点。Reg Tox Pharm）で確認でき、また、今年ブリュッセルで開かれたグループワークショップで公表された。

意義のある業務文書に関連した開発

既存の物質および調製物に関しては、化学物質に関する条例により自己監視過程の一部として、人間と環境への安全性調査を製造業者に義務付ける。自己監視過程の最適な実践に関する新しいガイダンス文書は企業を対象とした試験で成功しており、現在はわずかな

修正が加えられている。最終版は年内に発表される予定である。

総合的な試験戦略や代替の試験法に関する開発

スイスは ITS と別の試験戦略のさらなる開発を支援している。小規模の研究事業と連携し、今後の試験戦略で対象となるナノマテリアル特有の AOP のポテンシャルを調査している。結果は 2017 年初めに発表される予定である。ヒト健康や環境の安全に対するナノマテリアルの影響を対象とした研究プログラムや戦略である。

FP7-プログラム NanoReg への積極的な関与とは別に、スイスは in-vitro アッセイの更なる開発を目的とした NanoScreen¹⁹ という研究プログラムを支援している。NanoScreen は米国における計画や機関、たとえば NIST や NCL に直接関与しており、欧州 (ETPN) の場合と同じように、ナノマテリアルの (理想的に標準化された) in-vitro アセスメントで一致する。さらに NanoScreen はナノ粒子コロナと細胞の相互作用をより深く理解することを目的としている。去年から開始された 5 年間に及ぶプロジェクトである。

スイスは “産業革新過程におけるナノマテリアルの安全設計の実施” というテーマに基づいて “Prosafe” (<http://www.h2020-prosafe.eu/>) の国際的な公募を支援している。スイスの資金提供機関はスイス技術・イノベーション委員会 CTI である。公募は現在締め切られ、優秀な提案の選択について 2016 年末まで話し合いが行われる。

一般/利害関係者の協議

スイスの化学規定に基づいた届出および登録計画に関して、企業側は自らの観点に基づいて協議を行っている。

企業で生産または使用されるナノマテリアルのレスポンシブルケア (“自己監視”) のガイダンス文書に関する協議は終了したため、発表前に最終版へその観点が組み込まれる。

Infonano (Website): 2012 年 4 月以降、ナノ技術 “InfoNano” の主な情報プラットフォームはオンラインであり、つい最近完全に更新された。InfoNano ではナノ技術と合成ナノマテリアルに関連したチャンスとリスクについてドイツ、フランス、イタリア、イギリスに情報を提供する。その目的は産業、学界、社会、政府からの利害関係者間の協議を推し進めることにある。ナノ技術に関連した政府の全活動を紹介し、ナノ技術分野への計画的な参入を提供する。他のテーマにおいては、国際的な研究ハイライトや、消費者製品の安全性、省庁による規制活動など、さらなる情報を得ることができる。

19 <http://www.ccmx.ch/research/materialschallenges/nanoscreen-reliable-and-rapid-in-vitro-safety-assessment-of-nanomaterials/>

Link: www.infonano.ch

追加情報

年に一度のペースで、ドイツを公用語とするリヒテンシュタイン公国、オーストリア、ドイツ、スイス、そして最近ではルクセンブルクが、ナノマテリアルの規制上の課題に関して2日間のワークショップを開催している。今年の10周年のワークショップはスイスが主催し、そのタイトルは“規制に関する政策決定の基礎となる科学的エビデンス”であった。このプログラムは4つの要素、つまり1) 全国的な研究プログラム“ナノマテリアルの可能性とリスク”、2) 規制に関するプロジェクトの発表 (NanoEHS Projects, Th.Kuhlbusch)、OECD プロジェクト (B.Diderich)、ProSafe (K.Steinhäuser)、NanoReg (K.Höhener)、3) 企業と NGO 側の観点、および4) ワークショップであり、ここで参加者は前回話し合われた最新の研究結果に留意して規制による潜在的な影響について考察した。次回の“Behördendialog”は2017年春にオーストリアが主催する。

Link: <http://innovationsgesellschaft.ch/en/regulation-of-nanomaterials-at-the-10th-international-nanoauthorities-dialogue-in-bern-ch/>

タイ

既存の規制制度の採用または適用、あるいは新しい法律／規制／改正／ガイダンス資料に関連した推奨、定義または考察などを含む、ヒトの健康と環境の安全性に関する
国家開発

タイ工業標準局 (TISI) との連携

ナノマテリアルに関する7つの工業標準化マニュアル

- ナノ技術パート 1:工業ナノマテリアルを規定するためのガイダンス
- ナノ技術パート 2:工業ナノマテリアルを規定するための物質特性に関するガイダンス
- ナノ技術パート 3:ナノマテリアルの安全な取り扱いと廃棄に関するガイダンス
- ナノ技術パート 4:工業ナノマテリアルの毒性評価に用いられる物的および化学的特性に関するガイダンス
- ナノ技術パート 5:ナノマテリアルのリスク審査に関するガイダンス
- ナノ技術パート 6:動的散乱を用いた粒度分析
- ナノ技術パート 7:ナノマテリアルに関連した作業現場における保健と安全上の実務 (原案は完成したが、まだ確定していない)

7つのマニュアルのうち5つが公表済みで、その5つのマニュアルは以下のとおりである。

- 工業ナノマテリアルを規定するためのガイドランス
- 工業ナノマテリアルを規定するための物質特性に関するガイドランス
- ナノマテリアルの安全な取り扱いと廃棄に関するガイドランス
- 工業ナノマテリアルの毒性評価に用いられる物的および化学的特性に関するガイドランス
- ナノマテリアルのリスク審査に関するガイドランス

自主的な枠組みや管理制度に関連した開発;

2012年のNanoQラベル開始以降、複数の企業が染料、プラスチック、および繊維分野で用いられる抗菌塗膜特性に関連した領域でラベルを取得した。

ワークショッププログラムにおけるナノマテリアルの安全性を対象に、4 NANO Plus+ Centers と Training of Trainers on Nanotechnology (TTN) メンバーと連携している。ナノマテリアルの安全性を対象としたこの4周年のワークショップには、学生やコミュニティの代表者、地方行政委員など300名以上が参加した。

今年のNANOTECと他の研究機関は、NSTDA オンライン教育プロジェクト (NOLP) に参加している。NSTDA S&T コースは今のところVDOであり、Massive Open Online Courses (MOOC) ネットワークへのアップロードのために収録されている。全16のオンラインコースはナノ技術に専念したものであり、そのうちの2コースはナノマテリアルとナノ製品の安全性に焦点を置いている。

16のS&Tコースがまもなくアップロードされる。

- 本当のナノ技術の凄さ
- 教育上のコミュニケーションとサービスの開発
- 蓮の葉の上を転がる水
- 自然とナノ素材から得られるアイデア
- ナノ技術とナノメートルの意義
- ナノ技術とは何か? ナノメートルのサイズ
- なぜナノなのか?
- ナノスケール製品の合成: 合成ナノ粒子の鉛試験
- ナノ触媒とは?
- ナノ技術の応用

- AFM のベネフィットとカメラ
- カーボンナノ:フラーレンの構造モデル
- カーボンナノ-構造:ダイヤモンド型構造のモデル化
- なぜナノなのか?液中における金ナノ粒子の光学特性
- 金ナノ粒子合成活性
- ナノマテリアルとナノ製品の安全性

2016年5月、NANOTECの代表者とNanoQラベルの委員長は「ベトナムにおけるナノマテリアル安全性のパイロットプロジェクトの開発を目的としたトレーニングと能力強化」をテーマとした2日間のワークショップに講演者として招かれた。ワークショップはベトナム汚染管理局(PCD)とスイス連邦、およびUNITARが主催した。

さらに5月17-19日には、NANOTECの代表者らがイラクでのナノイベントに招待され、タイにおけるナノ安全性に関連したイニシアチブや政策、ラベル化に関する報告書を提出した。

総合的な検査戦略や別の検査法 (in-vitro および in-silico 法やハイスループット法など) に関連した開発

National Advanced Nano-characterization Center (NANC) の構築が完了し、研究活動が始まった。Nano Characterization Lab (NCL) がセンターの設立において主要な役割を果たしている。

2010年以降、NANOTECとNational Institute of Metrology (NIMT) はナノスケールの測定とキャリブレーション、およびナノメトロジー関連分野で高品質のインフラを提供できる能力をタイで構築するため、タイ初の共同研究を目的に連携してきた。この連携は6月29日に更新された。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略 (政府、国立研究所、学術研究機関、企業など)

公表論文

- 視射角の沈着技術を用いたDC反応性マグネトロンスパッタリングによって配置された縦方向配列のSnO₂ナノロッドに基づく超高感度NO₂センサ
- ガスタイミングのマグネトロンスパッタリングを通して形成される銀薄膜フィルムの質感の配向とそのSERS活性
- 両親媒性キトサン誘導体由来のpH依存性高分子ミセル:メロキシカム経口送達における疎水性コアの作用

- 固形脂質のナノ粒子を含有する γ -オリザノールの物理化学的特性に対するサーファクタント効果
- パーソナルケアナノ製品における銀の特定と経皮ばく露への影響

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略（政府、国立研究所、学術研究機関、企業など）

（研究論文）DFT 計測と NMR 分析を用いた銀-ジチゾン錯体の相互作用評価

（研究論文）ナノ毒性試験でより感受性の高い代替となる *in vitro* 血液学的モデルとしてのヒト赤芽細胞:銀の毒性作用

OECD 非加盟国を含む多国間での協力で各自国で実施されているナノ技術に関する過去、現在または今後の活動に関する情報。連携の本質と、期待される結果も含まれる。

UNITAR との連携

2011年に NANOTEC と UNITAR は、タイにおけるナノマテリアル安全性のパイロットプロジェクトの開発を目的としたトレーニングと能力強化を実行するため提携契約を締結した（フェーズ1）。最初のトレーニングワークショップは、NanoThailand2012カンファレンスと共に2012年に開催されたナノインセプション/意識改革ワークショップであった。それ以来、複数の地域ワークショップがこの共同関係のもとで開始され、最近では2015年9月10日および11日にタイのパトゥムタニー県におけるタイランド・サイエンスパークで“東洋太平洋地域のナノ技術と工業ナノマテリアル：安全性の課題”に関するテクニカルワークショップなどがある。

上記の提携の結果として、NANOTEC は OHS 部門と化学エンジニアリング部門、およびインドネシア大学から3-5名の研究者を招き、タイランド・サイエンスパークにあるナノ技術安全性およびリスクアセスメント研究所で環境毒性試験（粉末状の有機殺虫剤）を行う予定である。

11月27-29日にタイのナコンラチャシーマーで予定されている Nano Thailand 2016 の講演者として、UNITAR から代表者を招待する計画が進められている。Nano Thailand 2016 の主催者はこのイベントのハイライトの1つとしてナノ安全性のトピックを特定している。

イギリス

ヒト健康および環境の安全性に関する国家的な開発

“研究開発におけるナノマテリアルの安全な取り扱い”第2版に関するガイダンス”第2版が2016年5月、イギリス・ナノ安全グループによって作成された。

<http://www.safenano.org/media/108929/UKNSG%20Guidance%20%20Working%20Safely%20with%20Nanomaterials%20-%202nd%20Edition.pdf>

自主的な枠組みや管理制度に関連した開発

イギリス環境庁がイギリスにおけるアクティブなナノ関連企業に関する情報を照合した(非公開)。

良好な業務文書に関連した開発

- A. イギリスの国立物理研究所 (NPL) はグラフェンと 2D 物質用語についての ISO 用語規格の開発を主導している。ここでは投票が行われており、2016 年か 2017 年初めには結果が公表され、供給者と製造者、特性分析を行う研究者、他のすべての利害関係者に必要な用語と定義が提供され、同じ言語の共有が可能となる。また、NPL はグラフェン物質の特性を解析するための枠組みと綿密なメソッドを提供するため、グラフェンの構造的性質についての ISO 規格案を作成している。
- B. 諮問機関の一環としてイギリス安全衛生庁は、CLEAPS (Consortium of Local Education Authorities for the Provision of Science Equipment) の代表者や企業と同じように、スクールやカレッジにおける安全な操作方法を示す 3D プリントのファクトシートを開発している。

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発

EP7 プロジェクトにおけるプロジェクトコーディネーター:ITS ナノ:工業ナノマテリアルに関する知的な検査戦略

最終報告書の参照先:<http://nano.hw.ac.uk/research-projects/itsnano.html>

編集者:V. Stone, S. Pozzi-Mucelli and J.J. Scott-Fordsmand

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

- A. Facility for Environmental Nanoscience Analysis and Characterisation (ナノ科学分析と特性解析を行う施設 ; FENAC) は、イギリスにおける環境ナノ科学およびナノ毒性試験をサポートするため、自然環境調査協議会 (NERC) からの資金援助を受けている。
情報元: <http://www.birmingham.ac.uk/facilities/fenac/about.aspx>
- B. イギリス自然環境調査協議会は最近、工業ナノマテリアル (ナノプラスチックを含む) の先行きと影響、そして出荷経路を評価する 3 つのプロジェクトに資金提供を行った。3 つの共同プロジェクトはこのプログラムのもとで資金援助を受けた:

- a) 飲料水と地盤系におけるナノマテリアルの変形、ばく露、摂取、影響を追跡 (Lead Dr David Spurgeon, Centre for Ecology & Hydrology)
- b) 実世界におけるナノマテリアルの動向と毒性の調査により、実際の環境中におけるナノプラスチックのリスクを識別する (Lead Dr Theodore Henry, ヘリオットワット大学)
- c) 環境中におけるナノマテリアルのマルチモデル特性分析 (Lead Dr Alexandra Porter, インペリアル・カレッジ・ロンドン)

C. 2016年6月の EU-US “NanoEHS 研究努力をつなぐ”ワークショップに参加したイギリス (米国ナノテクノロジー・イニシアチブと欧州委員会の援助のもとで)

<http://us-eu.org/2016-us-eu-nanoehs-workshop/>

ワークショップの目的は、米国と EU の連携とナノ安全研究をさらに促進させることであつた。

D. イングランド公衆衛生局 (PHE) ではナノ毒性プログラムを進めており、ここでは公衆衛生に対するナノ粒子吸入の影響の調査に焦点を置く。in vivo および in vitro 試験や、ナノマテリアルと肺表面活性物質の相互作用の生物物理学的な調査などを行っている。試験では正常な肺と喘息などを呈する肺における吸入ナノマテリアルの沈着やクリアランス、生体内分布、生物学的影響を調査する。現在調査中のナノマテリアルはセリア、鉄、酸化物、銀、カーボンナノチューブである。調査内容によっては、EU FP7 やイギリス NIHR (国立衛生研究所) などの外部機関から資金援助を受ける。消費者製品中の工業ナノマテリアルへのばく露を解明するための調査も現在行われている。

E. イギリス国立物理研究所 (NPL) ではこの分野で数多くの調査を行っている。

- a) NPL は高真空技術を用いたナノ粒子コーティングの化学反応と厚さの測定に関する国際的な VAMAS 研究室間試験を主導した。同試験ではナノ粒子サンプル調製と関連データ分析における課題のいくつかを解決した。成果は科学誌でまとめられ、作成中の国際規格 (ISO) 文書への追加情報となる。
- b) NPL は欧州計測および革新プログラム (EMPIR) の 14IND12 Innanopart プロジェクトを主導している。このプロジェクトの目的は、ナノ粒子の濃度、凝集、表面性状が互いにどう関与するのかに留意しながら、それらを正確に測定するメソッドを開発することにある。このプロジェクトは産業界から大きな注目と支援を集め、新しい正確な測定法を提供するだけでなく、ナノ粒子マテリアルの綿密な特性分析を行うことで、ナノマテリアル特性分析の領域にも貢献している。
- c) NPL による大きな進展は、液体を用いる技術や X 線光電子分光法 (XPS) などの高真

空技術によるナノ粒子コーティング（厚さと化学的性質）の定量分析法の開発でなされた。NPLは様々な論文（リストを参照）を発表し、コアシェルおよびコアシェル/シェル系におけるナノ粒子コーティング膜厚を正確に測定するこれらの技術の有用性を説明している。

A. Sikora, A.G. Shard and C. Minelli, 調節可能な抵抗性パルスセンシングを用いた血漿中におけるシリカナノ粒子のサイズとゼータ電位測定, *Langmuir* 32 (2016) 221624.

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.5b04160>

D.J.H. Cant, Y.-C. Wang, D.G. Castner, A.G. Shard, XPS データに基づくコアシェル/シェルナノ粒子のシェル膜厚の計測技術, *Surface and Interface Analysis* 48 (2016) 274.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sia.5923/abstract>

N.A. Belsey, A.G. Shard and C. Minelli, XPS と液体粒子サイズ測定技術による金ナノ粒子のタンパク質コーティング解析, *Biointerphases* 10 (2015) 019012.

<http://scitation.aip.org/content/avs/journal/bip/10/1/10.1116/1.4913566>

C. Minelli, R. Garcia-Diez ら, 補完的な粒子サイズ測定技術を用いた IgG タンパク質膜で覆われた高分子量のナノ粒子の特性分析, *Surface and Interface Analysis* 46 (2014) 663.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sia.5381/abstract>

N.C. Bell, C. Minelli and A.G. Shard, 粒子径測定法を用いた金ナノ粒子への IgG タンパク質吸着量の測定, *Analytical Methods* 5 (2013) 4523.

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/ay/c3ay40771c#!divAbstract>

A.G. Shard, コアシェルナノ粒子をもとに XPS データを解釈するための正攻法, *J of Phys Chem C* 116 (2012) 16806.

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp305267d>

F. NPL は i) ナノ粒子の濃度、ii) ナノ粒子の平均密度、iii) n ナノ粒子表面の化学的性質の正確な説明、iv) 不均一サンプルの特性分析、v) 複合体におけるナノ粒子の検出と特性分析などのナノ粒子測定上の課題に対応している。NPL はこれらの課題に取り組むため、非線形分光法（光熱効果、第二高周波発生、ラマン分光法など）の有用性を調査している。

G. イギリスのプリマス大学は ENM の環境毒性や生物濃縮モデルに関する EU 出資の複数のプロジェクトに関与：Nanosolutions (WP 7 leader)、SUN、NanoFase

同大学はゼブラフィッシュを用いたナノマテリアルの試験結果の評価報告書を発表した
(EU MARINA プロジェクトのアウトプット)

Archives of Toxicology (Arch Toxicol) ; DOI 10.1007/s00204-016-1734-7; ISSN 0340-5761

同大学は歯科や外科用インプラントで使用されるナノマテリアルのヒト健康および安全
に関する目録も着目している。

ACS NANO, VOL. 9, NO.3, pages 2255–2289, (2015)

一般/利害関係者の協議

ナノ技術の一般認識を理解するための公開討論に関する報告書を2016年5月26日に公
表。

- 特定のナノ製品とその用途に関して、以下の内容を目的に協議を行う
- 新製品の開発と用途に関する一般の方の期待を理解する
- 透明性のある方法と潜在的なコミュニケーションを確保する
- 一般の方と企業側の慎重かつ繊細な話し合いを促進させる

詳しくは次を参照のこと

<http://sciencesearch.defra.gov.uk/Default.aspx?Menu=Menu&Module=More&Location=None&ProjectID=19488&FromSearch=Y&Publisher=1&SearchText=CB0486&SortString=ProjectCode&SortOrder=Asc&Paging=10#Description>

ナノマテリアルのライフサイクルと、環境に対するナノマテリアル使用の正と負の影響 に関する研究と方針

イギリスの国立物理研究所 (NPL) は EU から要請された M/461 in CEN/ TC 352/ WG3 の
一環として、ナノマテリアルのライフサイクルに関する欧州基準の作成を主導している。
作成中のこの CEN 基準は ISO 14044:2006 に基づくものであり、インベントリ収集、環境
動向および影響アセスメントを対象とした3つのイニシアチブケーススタディに基づく。

多国間での協力で各自国で実施されているナノ技術に関する過去、現在または今後の活
動。

A. イギリスは米国との共同プログラムである “環境ナノ科学イニシアチブ” を支援
した。

環境ナノ科学イニシアチブの第二フェーズの最終イベントは、2015年12月10日にロ
ンドンの王立協会で開催された。代表者がナノマテリアルの今後のチャンスと課題に関
する3つのイギリス-米国コンソーシアムおよび円卓会議のそれぞれで講義を受けた。

Final brochure can be found at:

<http://www.nerc.ac.uk/research/funded/programmes/nanoscience/eni-phase2/>

B. 11月29～30日、イギリスの国立物理研究所（NPL）はナノ粒子径とその分布の分析に必要な Differential Centrifugal Sedimentation（鑑別用遠心沈降）技術に関する2日間の会議を主催する。会議では9名の海外の講演者が参加し、測定とサンプル調製、データ分析および応用における特定の課題と解決策について話し合う。

米国

ヒト健康と環境安全に関する国家開発

EPA 規制措置。2005年1月以降、米国の環境保護庁（EPA）は有害物質規制法（TSCA）のもとでフラーレンやカーボンナノチューブなどのナノスケール材料の承認申請を180件以上受け、審査を行っている。EPAは同意指令と重要新規利用規則（SNUR）によりこれらのナノスケール材料の申請を規制し、特定の条件下での製造を認める。SNURで定められた指定の新用途の利用を望む製造業者や加工業者は新用途を利用する90日以上前にEPAに対して重要新規利用申請書（SNUN）を提出しなければならない。そのような同意指令のサニタイズ済みバージョン（つまり、事業関連の機密情報を除くもの）が利用可能である。提出者からの情報機密扱いの要請により、EPAはSNURで規定されたナノスケール材料に関して、新しい化学物質として詳細を公表することが認められない。EPAは来年、新しいナノスケール材料のSNURと同意指令の発行を継続する。

OECD 理事会勧告理事会勧告²⁰を実施するために新しい活動（規制の変更、ガイダンス、ボランティアなど）が開始された。

同意指令とSNURで指定されたナノマテリアルである新しい化学物質の規制

自主的な枠組みや管理制度に関連した開発

ナノ技術研究目標の一環として米国疾病予防管理センターの国立労働安全研究所（NIOSH）は、様々なナノマテリアルに対する職場での潜在的なばく露の現地アセスメントを行い、ばく露を削減するためのメソッドを評価するためのチームを創設した（<https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/field.html>）。このチームは工業ナノマテリアルを生産または使用する企業と協力し、研究の健康および安全面に関する専門知識を共有する。これらの協力関係の重要な点は、現地調査に機会をもたらす提携の自発性となる。チームはパートナーと協力して作用過程を審査し、排出と職業ばく露の可能性を特定し、ばく露を効率的に抑制する方法のガイダンスを提供する。これまでにチームは様々なナノマ

20 工業ナノマテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

テリアル製造者および使用者を対象に 50 施設以上でアセスメントを完了させた。M. Neu-Baker MPH, Adrienne C. Eastlake MS, REHS/RS, Catherine C. Beaucham MPH, CIH & Charles L. Geraci PhD, CIH (2016) : NIOSH 現場試験チームアセスメント : 半導体製造工場でエアロゾル化金属酸化物ナノ粒子にばく露した作業員, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, DOI: 10.1080/15459624.2016.1183015

情報元 :

a. (a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定。

EPA は 7 つのカーボンナノチューブ、4 つの量子ドット、2 つの金属酸化物に関する TSCA セクションの 5 つの製造前届出を審査した。ヒト健康と環境への潜在的なリスクに基づいて、EPA はこれらの物質の同意指令や SNUR を発表した。リスク管理アプローチに関しては#4b、必須の検査に関しては#6 を参照のこと。

2016 年 5 月 16 日、EPA は機能性カーボンナノチューブに関する最終 SNUR を発表した。

米国疾病予防管理センターの国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) は“原稿のインレジエンス広報”という題名の草案文書についての公開審査と考察を行う公開会議を開いた。2016 年 3 月 23 日、オハイオ州シンシナティにおける銀ナノマテリアルの職業ばく露による健康への影響。この会議の目的は、草案文書について考察を行うフォーラムを提供し、フィードバックや意見を得ることで、利害関係者による NIOSH へのプレゼンテーションを可能にすることである。草案文書は http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket260a/pdfs/draft--niosh-cib-on-silvernanomaterials-1_8_16.pdf で閲覧可能である。

b. リスク管理アプローチ;

ナノマテリアルを評価するためのデータが限られるため、保護具の使用を通して作業員へのばく露を制限し、さらに表層水への放出や空気中への直接的な放出を抑えて環境ばく露を制限し、そして新しい化学物質通知で示されたものへの特定の用途/使用を制限するための要求事項が同意指令と SNURS に含まれている。

c. 過去の規制決定事項への提案や修正などの更新

- 過去の規制決定事項に一致する利用可能な情報に基づいて使用されたアプローチ

d. ナノマテリアル関連の規制上の新しい課題

- ナノマテリアルである同じ化学物質の異なる形体を区別するための基準／方法
- ナノマテリアルの特性分析および同定に用いられる物理的性質の標準検査法
- 販売可能となる全く新しいナノスケール物質と、数十年または数百年にわたって利用されている既存製品

良好な業務文書に関連した開発

米国の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）は2016年3月に中小企業のためのガイダンスを発表した。ナノ技術ワークフォースを保護するための安全プログラムの構築：中小企業向けガイド。このガイドは <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-102/> で閲覧可能である。

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発

カーボンナノチューブと他のナノマテリアルに関する同意指令と SNUR には主に、粒径／分布、形態、表面領域、結晶性、表面電荷、表面化学などの性質や90日間の吸入試験における必須または推奨の検査法が含まれる。90日間の試験では90日間以上のばく露観察期間と気管支肺胞洗浄液の評価を行う。カーボンナノチューブについては、心毒性を示す血液およびプラズマのエンドポイントが監視される。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

国家ナノテクノロジー・イニシアチブ（NNI）。NNIは米国政府の研究開発（R&D）イニシアチブであり、20の部門と独立機関によるナノ技術関連活動に関与する。現在のNNIは連邦政府機関による個別および共同のナノ技術関連活動から成り、様々な研究や規制上の役割、責務を担う。NNIはこの広範かつ複雑な分野の推進に必要な知識を共有し、参加している各連邦機関による他機関のリソースの活用を促すための戦略と、共通の目標、および優先事項のフレームワークを作り出す。NNIのサポートにより米国全土で学術研究機関、政府、民間研究施設によるナノ技術の研究開発を行う。 www.nano.gov

EPA 研究開発課。化学物質の安全性とサステナビリティに関する EPA 研究開発課（ORD）プログラムでは、工業ナノマテリアルなどの新規化学物質による公衆衛生や環境への影響に関する共同研究プログラムを維持する。

米国の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）では5つの戦略的目標の達成を目的としたアクティブなナノ技術研究プログラムを維持する。

ナノマテリアルを取り扱う作業者に対する新しい有害要因と健康リスクの理解度を高める。

最初のハザード所見に関する工業ナノマテリアルの理解を広げる。

ハザードとリスク、リスク管理アプローチに関する政策立案者と、ナノマテリアルを取り扱う作業員、従業員、医療従事者、規制機関に提供するガイダンス資料の作成を支援する。

医療、クロスセクション、前向きコホート、ばく露試験などでナノマテリアルを取り扱う作業員を対象とした疫学研究を支援する。

リスク管理ガイダンスに関する国内外のアドヒアランスを評価および向上させる。

このプログラムに関する詳しい情報は <https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/> を参照。

一般/利害関係者の協議

米国疾病管理予防センターの国立労働安全衛生研究所（NIOSH）は2016年3月23日にオハイオ州シンシナティにおいて、“原稿のインリジェンス広報：銀ナノマテリアルへの職業ばく露による健康への影響”というタイトルの草案文書についての公開審査と考察に関する公開会議を開いた。この会議の目的は、草案文書について考察を行うフォーラムを提供し、フィードバックや意見を得ることで、利害関係者による NIOSH へのプレゼンテーションを可能にすることである。草案文書は http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket260a/pdfs/draft--niosh-cib-on-silvernanomaterials-1_8_16.pdf で閲覧可能である。

ばく露測定とばく露軽減に関する開発

米国の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）は2016年3月に中小企業のためのガイダンスを発表した：ナノ技術ワークフォースを保護するための安全プログラムの構築：中小企業向けガイド。このガイドは <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-102/> で閲覧可能である。

ナノ技術研究目標の一環として米国疾病予防管理センターの国立労働安全研究所（NIOSH）は、様々なナノマテリアルに対する職場での潜在的なばく露の現地アセスメントを行い、ばく露を削減するためのメソッドを評価するためのチームを創設した (<https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/field.html>)。このチームは工業ナノマテリアルを生産または使用する企業と協力し、研究の健康および安全面に関する専門知識を共有する。これらの協力関係の重要な点は、現地調査に機会をもたらす提携の自発性となる。チームはパートナーと協力して作用過程を審査し、排出と職業ばく露の可能性を特定し、ばく露を効率的に抑制する方法のガイダンスを提供する。これまでにチームは様々なナノマテリアル製造者および使用者を対象に 50 施設以上でアセスメントを完了させた。同チー

ムによる最近のアセスメントは Sara A. Brenner MD、MPH、Nicole M. Neu-Baker MPH、Adrienne C. Eastlake MS、REHS/RS、Catherine C. Beaucham MPH、CIH & Charles L. Geraci PhD、CIH (2016) : NIOSH 現場試験チームアセスメント：半導体製造工場エアロゾル化金属酸化物ナノ粒子にばく露した作業員、Journal of Occupational and Environmental Hygiene, DOI で発表された。
10.1080/15459624.2016.1183015

欧州委員会 (EC)

ヒト健康と環境安全に関する国家開発

ECHA は 2016 年 5 月に提出された 4 つの草案ガイダンス文書を用意した。これらの文書では、前回の NMWG 会議で話し合われたナノマテリアルのみなし代用と分類、環境エンドポイント、公衆衛生エンドポイント、ナノ形状の登録に関するガイダンスを取り上げている。現在、パートナーエキスパートグループ (PEGs) が 2016 年 9 月に予定されているため、REACH による 2018 年の登録締め切りまでに書類を用意する登録者にとって、最新のガイダンスの利用が可能となる。

ECHA によれば、草案ではガイダンス内容の質をさらに向上させるため、PEG メンバーから多くの注目や意見を受けた。

OECD 理事会勧告²¹を実施するため新しい活動（規制変更、ガイダンス、ボランティアなど）が開始された

ECHA はナノマテリアルのサイズ、形状、表面部、表面性状の報告を可能にするため、第 1.2 項に新しいフィールドを追加した IUCLID 6 を更新した。

さらに IUCLID 6 には登録物質の組成に関する情報と、登録物質を取り扱う法人に特有の組成の情報の両方を報告するためのフィールドが含まれる。登録物質に関するこの組成情報は、IUCLID 申請資料の第 1.2 項で“物質の境界的な組成”の記録として報告される。共同提出において、この情報は共同で提出される VII-XI 付属データとともにリード登録者申請資料において報告される。REACH-IT 3 の発表後に提出されたすべてのリード登録者申請資料では、申請資料の第 1.2 項で 1 つ以上の“物質の境界的な組成”記録を報告する必要がある。これにより、登録物質の範囲を明確にする物質同定プロファイル (SIP) の体系的な報告が向上する。

21 工業ナノマテリアルの安全性テストとアセスメントに関する協議会の推奨

Guidance on defining the 物質同定プロファイル (SIP) の定義付けに関するガイダンスは、物質同定とデータ共有に関するガイダンス付録 III で利用可能である。この原案は書面による協議のための PEG に沿うものである。詳しくは <http://echa.europa.eu/support/guidance/consultation-procedure/ongoing-reach> を参照。

情報元：(a) 評価済みのナノマテリアル、(b) 推奨された検査法、(c) アセスメントの成果などを対象としたリスクアセスメントの決定

ECHA

ECHA 審判委員会は 6 月 7 日、ナノマテリアルを対象とした現在の審判請求に関する口頭審理会議を開いた。

フランスは調和化された分類と、二酸化チタンを発がん物質 (Carc. 1B) としてラベル化する提案を出した。現在、公開協議が行われており、意見提出の締め切りは 2016 年 7 月 15 日である。

EFSA

食品添加物に関して EFSA から得られた最近の意見：Ag (銀) と FeO (酸化第一鉄) および Au (金) のナノ画分のより良い定量化には、EM 技術を用いて粒径分布を確認する必要がある。

リスクアセスメントの対象は、食品添加物として認可されたバルク物質となる。ナノ画分の存在に関しては、(Au などの) 難溶解性を踏まえて (データ不足により) 結論に達しなかったり、存在が認められなかったりする可能性がある。

EFSA に対する食品包装関連の申請

酸化亜鉛ナノ粒子の評価への要求	2016 年終了
プラスチックへ添加される酸化亜鉛ナノ粒子の安全性評価への要求	2015 年終了
プラスチックへの添加物として使用されるナノ-ヘキサデシルトリメチルアンモニウム臭化物修飾モンモリナイト有機粘土の安全性評価への要求	追加データの要求
添加物評価への要求：メタクリル酸、アクリル酸 n-ブチル、ブタジエンのナノ形態における共重合物	2015 年終了

前回の規制決定事項に対する提案や修正などの更新

SCCS

2016年、ヒドロキシアパタイト（ナノ）に関する見解の改訂が採用された：

歯磨き粉、歯の白色化剤、洗口液などのオーラルケア製品で最大濃度 10%の限度で使用する場合、ナノマテリアルのヒドロキシアパタイトに関する安全について、合理的に予測可能なばく露状況を考慮しながら SCCS は意見を与えることを要求された。SCCS の結論によると、オーラルケア製品でのナノ-ヒドロキシアパタイト使用の安全性に関して結論を出すには、申請時に提供されたエビデンスと、科学文献で閲覧可能なエビデンスの両方が不十分である。さらに、針状形態のナノ-ヒドロキシアパタイト（申請された物質の1つはそのような構造であった）は、潜在的な毒性を考慮するとケア製品に使用すべきでないという見解を示した。

ナノマテリアル関連の新しい規制に関する課題

ECHA, JRC

ナノ形態間のみなし代用に関する枠組み- Eric A.J. Bleeker, Fleur van Broekhuizen, Agnes G. Oomen, Niklas Andersson, Anu Kapanen, Abdelqader Sumrein, Kirsten Rasmussen, Juan Riego Sintes, Jenny Holmqvist によって考慮される要素。

ECHA の主導により、RIVM と JRC との共同で作成された“同一物質のナノ形態間におけるデータ差異の縮小と分類のための（環境）毒性学的データの利用：考慮すべき要素”というテーマの新しい出版物が、ECHA ウェブサイト上で公表された。この報告書は次の URL からダウンロード可能である。

http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/eco_toxicological_for_bridging_grouping_nanofor ms_en.pdf

この文書はみなし代用に関する委員会出資の OECD ワークショップにおける基礎であり、2016年4月13-14日に NM の分類が開始され、ナノマテリアルの分類とみなし代用に関する協議が行われた。また、ECHA がこれをテーマにガイダンスを作成する予定である。

JRC と RIVM はフランスのナントにおいて、ナノマテリアル（分類とみなし代用）の環境毒性とリスクアセスメントに関するセッションである SETAC Europe 第26回年次会議の共同議長を務めた。

JRC や ECHA などは SETAC Europe 2016 における以下の口頭発表で共同議長を務めた。

ナノ形態間のみなし代用に関する枠組み- Eric A.J. Bleeker, Fleur van Broekhuizen, Agnes G. Oomen, Niklas Andersson, Anu Kapanen, Abdelqader Sumrein, Kirsten Rasmussen, Juan Riego

Sintes, Jenny Holmqvist によって考慮される要素。

“工業ナノマテリアルの有害性アセスメントの分類とみなし代用に関する OECD 専門家会議の予備アウトカム” [Juan Riego Sintes](#), Kirsten Rasmussen, Stefania Gottardo, Agnieszka Mech, Andrew Worth, Andrej Kobe, Jenny Holmqvist, Mar González, Peter Kearns.

ナノ形態のみなし代用に関する枠組みの作成についてのフィードバックは、SETAC 参加者らの注目を集め、ナノマテリアルの有害性と動向に関するアセスメントで規則上、重要な段階になると考えられた。

良好な業務文書に関連した開発

JRC

ナノマテリアルの環境衛生と安全性アセスメントに関する NANoREG 合意用語の JRC による発表, EUR 27808, DOI: 10.2788/71213

JRC などによって発表された “工業ナノマテリアルの検査とアセスメントプログラムに関する OECD 調査委員会の成果の審査。規制上の毒性および薬理学における探索的検査から検査ガイドラインへ” ボリューム 74, 2016, 147-160 ページ. 著者 : Kirsten Rasmussen, Mar González, Peter Kearns, Juan Riego Sintes, François Rossi, and Phil Sayre.

JRC などによって Analytical Methods で発表された "細胞培地におけるナノ粒子径測定と比較", 2016,8, 5272-5282. 著者 : Christian Gollwitzer, Dorota Bartczak, Heidi Goennaga Infante, Vikram Kestens, Michael Krumrey, Caterina Minelli, Marcell Palmi, Yannic Ramaye, Gert Roebben, Aneta Sikora and Zoltan VARGA. DOI: 10.1039/c6ay00419a

JRC によって Human and Ecological Risk Assessment で発表された "環境汚染物質としてのナノマテリアル：既存のリスクアセスメント法の概要", Vol. 22 , Iss. 2,2016. 著者 : Iria M. Rio-Echevarria, David G. Rickerby and Andreas N. Skouloudis.

出版済み : JRC 科学技術報告書

- "EC ナノマテリアル定義に一致する特定物質の比表面積の測定"
- "EC ナノマテリアル定義に一致する特定物質の粒径分布の測定"

EFSA

2011 年のガイダンスは、ばく露の経口ルートに重点を置いて 2016-2018 年に更新される。これは学際的な専門家グループによる考察；最適な対処法を提供するための支援データ収集；および 2018 年初めにおける草案文書に関する公開協議に関与する。

食品および飼料チェーンへのナノ科学とナノ技術の適用についてのリスクアセスメントに関する現行のEFSAガイダンスには、環境に対する有害性の審査が含まれていない。EFSA科学委員会所属の新しい作業グループは、農作物/食品/飼料におけるナノマテリアルの環境リスクアセスメントに関する新規ガイダンスを2018年に作成する。

ナノマテリアルに関連するヒト健康や環境安全面などに対処するための研究プログラムや戦略

a. Horizon 2020 研究フレームワークプログラム（H2020）で採択された3つのプロジェクトが最近開始された。

1. “NMBP-29-2015: ナノ安全アセスメントの実施能力の向上”というテーマで設立
 - ・ SmartNanoTox: “ナノハザードを判断するための有能なツール”
 - ・ HISENTS: “ナノ毒性スクリーニングに用いる高レベルの統合 SEnsor”
2. “NMBP-30-2015: ナノマテリアルのリスク管理に用いる次世代ツール”というテーマで設立
 - ・ Calibrate : “ナノマテリアルの体系的な次世代リスク管理フレームワークの校正と実施、性能試験”

b. Horizon 2020 研究フレームワークプログラム（H2020）で3つのプロジェクトが採択され、現在準備が進められている。

3. “NMBP-26-2016: ナノマテリアルのリスクアセスメントのサポートする分析技術およびツール”というテーマで採択
 - ・ ACE Nano: “ナノマテリアルのリスクアセスメントにおける特性分析の卓越性：段階的アプローチ”
 - ・ npSCOPE: “ナノ粒子の範囲：ナノ粒子の正確かつ再現性の高い物理化学的特性分析を可能にする新しい統合機器”
4. “NMBP-27-2017: 国際的な協議とナノ安全センターのネットワーク化、およびナノ安全の確保を伴う欧州企業の強化を通じた安全革新の推進”というテーマで採択。
 - ・ EC4SAFENANO: “ナノマテリアルのナノ技術におけるリスク管理と安全革新のための欧州センター”

c. Horizon 2020 が 2017 年の研究提案を募集（提出期限：2016 年 10 月 27 日）：

NMBP-28-2017：リスク分析に用いるみなし代用、分類、ナノマテリアル特性分析の枠組みと方針（規制関連の研究）

NMBP-29-2017：ナノマテリアルの有害性アセスメントに関する最新かつ現実的なモデルおよびアッセイ

詳しくは以下を参照：

https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/05ii.%20LEIT%20NMB_P_2016-2017_pre-publication.pdf

d. その他:

1. ProSafe プロジェクトでは OECD-WPMN との共同で “工業ナノマテリアルの規制に対する、科学に基づくサポート”に関する会議を主催する。パリ, 29/11/2016 to 01/12/2016.

2. DG RTD NMP イニシアチブ EU ナノ安全クラスタも自身の活動を継続する。詳しくは次の参照：www.nanosafetycluster.eu. "欧州ナノ安全クラスタにおけるプロジェクトの概要"の 2016 年版は、以下の URL で閲覧可能である:

http://www.nanosafetycluster.eu/uploads/files/pdf/2015_NSC_Compendium.pdf.

3. ナノ安全クラスタは「マーケットリサーチのロードマップでの前進」を発表した。

<http://www.nanosafetycluster.eu/news/189/66/Closer-to-the-market-Roadmap-CTTM.html>.

4. US-NNCO と欧州委員会 DG 研究革新は、共同ワークショップと欧州-米国間の研究委員会設立を通じた EHS 課題に対する研究上の協力を促進させている。詳しくは

<http://us-eu.org> を参照。第 5 回ワークショップは 2016 年 6 月 6-7 日にワシントンで開催された。

一般/利害関係者の協議に関する情報

ナノマテリアル EC/2011/696 の定義を対象とした EU 推奨に関する審査の最終段階として、公開協議が 2016 年秋に予定されている。現在の推奨内容の軽微な変更などについて話し合う計画である。

非 OECD 加盟国を含む多国間での協力で各自国で実施されているナノ技術に関する過去、現在または今後の活動

2016 年 4 月 13-14 日にブリュッセルにおいて、工業ナノマテリアルの有害性アセスメントにおける分類とみなし代用についての OECD WPMN 専門家会議の議長担当と科学組織。

追加情報

ECHA

欧州委員会は EU 広範ナノマテリアル観察施設の今後の管理を ECHA に委ねた。内部での準備が始まり、実施は 3 つの段階で進められる予定であり、最初の段階は 2016 年末または 2017 年初めに始める。この準備における重要なインプットは、委員会が 4 月 25 日に

主催するワークショップであり、ここで利害関係者と企業、会員がその観察施設の範囲と内容について考察する。

OECD プログラムにおける国際動物保護委員会 (ICAPO)

総合的な検査戦略や代替の検査法に関連した開発に関する情報

PETA 国際科学コンソーシアム社 [OECD プログラムにおける国際動物保護委員会 (ICAPO) の会員]は 2015 年に国際ワークショップを主催し、ここでは *in vivo* と *in vitro* (肺) 系や肺毒性、ナノ毒性、ヒト健康リスク分析に精通した NGO、企業、政府、学術研究機関の代表者が参加した。ワークショップの目的は科学的現状を調査し、肺線維症の予測因子となる *in vitro* 系を作成するための技術的ニーズを判断することであった。ワークショップ (Clippinger ら. 2016) と 2 件の調査 (Polk ら. 2016 と Sharma ら. 2016) から得られた知見は、3 つの別々の報告書で査読済みジャーナルに掲載された。ワークショップで作成されたアプローチに基づき、PETA 科学コンソーシアムは現在、ナノマテリアルへのばく露後におけるヒト肺線維症の発生を予測するため、スイスのフリブール大学 Adolphe Merkle Institute に所属する Barbara Rothen-Rutishauser 教授に資金援助を行っている。また、Rothen-Rutishauser 教授の研究で使用される 3 次元再構築のヒト肺胞組織モデルを開発するため、MatTek Corporation にも資金を提供している。この取り組みに関する結果は 2016 年末に公表される予定である。

PETA 国際科学コンソーシアム社[through OECD プログラムにおける国際動物保護委員会 (ICAPO)]はカナダ保健省と共同で、肺線維症の有害アウトカム経路 (AOP) の発生を研究している。“肺線維症を引き起こす炎症性サイトカインの分泌”という題名の AOP 提案が、2015 年のさらなる開発を目的に OECD 分子スクリーニングおよびトキシコゲノミクスに関する拡大アドバイザリーグループ (EAGMST) によって承認された。この AOP ではナノマテリアルなど、肺線維症を引き起こす主因で共通する様々な線維化促進物質が対象となる。

欧州委員会共同研究センターと米国環境保護庁、OECD 間での連携の一環として、AOP 開発の目的として対話型仮想プラットフォームを提供するため AOP-Wiki が開発された。PETA 国際科学コンソーシアムは AOP-Wiki のオーガナイザーと協力し、AOP-Wiki への追加を行う新しい貢献者を奨励するため、利用可能なデータを用いてデータ関連の課題に対応している。貢献者の数と利点の両方が、OECD の EAGMST に参加した科学者などによって審査され、受賞者には 8000 ドルに及ぶ賞金が与えられる。

The PETA 国際科学コンソーシアムは 6-part webinar シリーズを主催するために米国の

NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods（代替毒性学的メソッドの評価を行う NTP 合同センター；NICEATM）と協力し、（ナノマテリアルなどの検査に関する）規制目的または非規制目的の両方で動物を対象とした急性吸入試験を削減および代替するための別のアプローチを開発および実施することを目的に、実施中の急性吸入毒性試験に対処している。このシリーズにはザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、米国環境保護庁、ブリティッシュ・アメリカン・タバコ。他の研究施設からの提案内容が含まれる。詳しくは www.piscltd.org.uk/acute-inhalation-toxicity/ を参照。

UNITAR

最近の活動

1. UNITAR の第 3 回 e-ラーニングコース「ナノマテリアルの安全性に関する概論」は 2015 年 10 月から 12 月の間に開催。同コースは 3 名の専門講師の協力を得て行われ、7 名の参加者を集めた。
2. UNITAR の第 4 回 e-ラーニングコース「ナノマテリアルの安全性に関する概論」は 2016 年 9 月 14 日から登録受付中であり、2016 年 10 月 17 日から 12 月 4 日まで開催される。
3. 2013 年末、UNITAR はアルメニアとヨルダン、およびベトナムで国家レベルの第 2 回パイロットプロジェクトを開始した。ベトナムですべての主要活動を完了したため、UNITAR はプロジェクトの完了過程にある。同プロジェクトでは 2016-2020 年の活動と、2025 年までの国家戦略について提案書を作成し、ベトナムでの活動と実施中の研究についての調査と、ナノ安全の優先事項の評価を行った。アルメニアでは化学物質管理の全国プロフィールに追加されるナノ安全章と、最終草案段階の新しいナノ安全政策とともに、プロジェクトの主要活動を完了しつつある。ヨルダンでは活動が継続中であり、最終のワークショップと提出書類は 2016 年末頃に予想される。
4. 2015 年ナノ安全地域ワークショップで得られた主な成果は、ナノ関連の利害関係者間でのネットワーク化と連携を強化することであった。UNITAR は連絡先データベースと文書リポジトリ、フォーラム専用エリアの要素を用いて、ナノ関連意見交換プラットフォームのデザインと開発を開始した。IT フレームワークが開発され（他の UNITAR プラットフォームで構築）、データ入力に利用できる。2016 年末に完全に利用可能になると考えられる。

支援要求

5. また、UNITARはこの活動で財政面と非財政面の支援要求を行った。代表者（Oliver Wootton、oliver.wootton@unitar.org）は利害関係者を招待し、支援についての意見交換を行った。対象領域：2017/2018 地域ワークショップと今後の国策展開プロジェクトの財政支援と；ナノオンラインプラットフォームへ情報を提供するための現物支給支援、2006年から2016年の間における活動の例と事例試験結果の提出、2020年までの活動案の更新。

環境 NGO

廃棄処理過程のナノマテリアル問題に対処するためのさらなる研究と予防策を求める「資源生産性と廃棄物に関する OECD 作業部会」で得られた報告書に基づき、CIEL と ECOS、Oeko Institute（WPMN への NGO 検討委員会の3つの組織メンバー）がナノマテリアルのライフサイクル面に着目してワークショップを開催した（簡単な報告書がオンラインで閲覧可能である）。このワークショップは廃棄物含有ナノマテリアルに関する宣言をもたらし、これは廃棄物処理過程で工業ナノマテリアルの潜在的な有害性を最低限に抑えるための予防措置実施を政府と生産者、廃棄物管理者、研究組織に要求するものである。この宣言の内容は英語とフランス語、スペイン語、ポルトガル語、日本語で閲覧可能であり、世界中の120以上の組織や個人（環境保護団体や消費者グループ、労働衛生専門家、ゴールドマン環境賞受賞者3名）から支持されている。

WPMN への NGO 検討委員会は MNM の規制リスク管理の情報の有用性に着目し、特にヒト健康に重点を置いた OECD スポンサーシッププログラムデータ分析表の作成を IOM シンガポールに委託した。

この分析で得られた結果は、CIEL および ECOS ウェブサイトに掲載される前に、ブリュッセルで開催される会議で12月7日に公表される。

進行中の分析や会議に関するお問い合わせは、Doreen Fedrigo または David Azoulay に連絡してほしい。

4. 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロス

非機密

経済協力開発機構 (OECD)

ENV/JM/MONO (2016) 59

2016年11月4日

専門家会議からの報告

工業ナノマテリアルの安全性に関するシリーズ

No.76

環境総局

化学物質、農薬、およびバイオテクノロジー関連の作業部会と化学物質委員会の合同会議

JT03404543

完全な文書はオリジナルフォーマットで OLIS にて閲覧可能

本文書とここに記載されるマップは、シティやエリアなどのテリトリーや国境などの統治権を侵害しない

OECDによる環境、健康および安全に関する発表

工業ナノマテリアルの安全性に関するシリーズ

No. 76

工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロス

専門家会議からの報告

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among **FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD**

IOMC（化学物質の健全な管理のための組織間プログラム）

FAO、ILO、UNDP、UNEP、UNIDO、UNITAR、WHO、世界銀行とOECD間の共同契約

経済協力開発機構 環境総局

2016年、パリ

環境担当ディレクター

(1) OECD について

経済協力開発機構（OECD）は国際機関であり、ここでは北米、南米、欧州、アジア、太平洋領域の先進 35 カ国と欧州委員会が連携して政策を調整し、共通の課題について協議し、国際問題への対応で協力する。OECD 活動の多くは、加盟国からの検討委員会で構成される 200 以上の専門委員会と作業部会によって実施される。OECD で特別な地位にあるオブザーバーや、関心を寄せる国際機関に所属するオブザーバーが多くの OECD ワークショップや他の会議に出席する。委員会と作業部会は OECD 事務局によって管理され、フランスのパリに位置し、総局と部門で構成される。

環境保健安全性部門は 11 の異なるシリーズの文書が無償で発表する。

検査とアセスメント、優良実験室規範と法令遵守モニタリング、農薬、殺生物剤、リスク管理、バイオテクノロジーにおける規制監督の調和、新規の食品と飼料の安全性、化学事故、環境汚染物質放出と移動登録、排出シナリオ文書、工業ナノマテリアルの安全性。環境保健安全性プログラムと EHS 出版物に関する詳しい情報は OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトでご覧可能である (www.oecd.org/chemicalsafety/)。

この出版物は IOMCT で作成された。内容は IOMC の各参加組織の観点や方針を必ずしも反映するものではない。

国際機関共同化学物質管理計画（IOMC）は、化学安全分野での協力を強化し、国際協力を増強するため、環境と開発に関する国際連合会議（1992 年）による推奨に沿って 1995 年に設立された。参加組織は FAO、ILO、UNDP、UNEP、UNIDO、UNITAR、WHO、世界銀行と OECD である。IOMC の目的は、参加組織によって追求される方針と活動の調整を推進し、合同または別々に、ヒト健康と環境に関連する化学物質の健全な管理を達成することである。

本出版物は電子的に無料で閲覧可能です。

本出版物と他の多くの環境、保健、安全性に関する出版物に関しては、
OECD のワールド・ワイド・ウェブサイトにお問い合わせください。

(www.oecd.org/chemicalsafety/)

連絡先:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division**

**2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16**

France

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

(2) 序文

OECD 化学品委員会と化学品、農薬およびバイオテクノロジーに関する作業部会との合同会議（以下、合同会議）は、工業ナノマテリアルのヒト健康と環境安全への潜在的影響に関する特別セッションを開催した（2005年6月）。これは、OECD 加盟国が、オブザーバーおよび招待された専門家とともに、工業ナノマテリアルのヒト健康および環境安全関連の側面を特定し始める最初の機会であった。このセッションの範囲は、化学分野に対処することを意図していた。

フォローアップとして、合同会議はワシントン DC で2005年12月に工業ナノマテリアルの安全に関するワークショップを開催することを決定した。主な目的は、工業ナノマテリアルの安全性評価のための「最先端技術」を明らかにすることであり、規制当局におけるリスクアセスメントの将来的ニーズを特定することに特に重点を置いていた。

ワークショップ[ENV/JM/MONO (2006) 19]の結論と勧告に基づき、短期的、中期的、長期的に有害な影響を避けるため、工業ナノマテリアルの効率的な評価を確実にすることが不可欠であると認識された。このことを念頭に置き、OECD 理事会は、2006年9月にOECD 化学品委員会の補助機関として工業ナノマテリアル作業部会（WPMN）を設立した。このプログラムは、工業ナノマテリアルのヒト健康および環境安全への影響（主に化学品部門に限定されている）、危険、ばく露、リスクアセスメントへの取り組みが、科学的かつ国際的に調和のとれた高い基準であることを確実にすることを目指している。このプログラムは、工業ナノマテリアルのヒト健康および環境安全性に関する国際協力を促進し、工業ナノマテリアルの安全性試験およびリスクアセスメントを含む。

この文書は、OECD の化学品委員会と化学品、農薬およびバイオテクノロジーに関する作業部会との合同会議の責任のもとに公表されている。

(3) 工業ナノマテリアルの有害性評価のための分類とリードアクロスに関する OECD
専門家会議

背景と目的

1. 工業（訳注：manufactured nanomaterials の表現は、天然のナノマテリアルと区別しているが、以後工業、人工、人造の表示はしない）ナノマテリアルの有害性評価のための作業部会（The OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials：WPMN）の専門家会議が、2016年4月13～14日にベルギーのブリュッセルで開催された。この専門家会議は、OECDのナノマテリアルの安全性に関するプログラムの一環として開催され、OECDの22の代表団から合計69名の専門家が出席した。

2. 会議は、OECD Green Economy DG ENV-A 部門（欧州委員会）の理事 Kestutis Sadauskas 氏と OECD 事務局の Mar Gonzalez 氏によって組織、開催された。会議では Juan Riego Sintes²²氏が議長に選出され、参加者に対し、会議の主な目的はナノマテリアル（MN）の有害性評価のために分類とリードアクロスを適用する際に、規制面でどのような側面が考慮されるべきかの共通理解を促進することと告げた。特にこの会議は、OECD ガイダンス「化学物質の分類」（OECD, 2014b）の第 6.9 項「工業ナノマテリアルに適用可能な初期検討事項」を更新する可能性を議論することを目的とする。

（すでに定義された）ナノマテリアル/ナノフォーム上のデータが、他のナノマテリアルの分類/リードアクロスに適用すべく情報共有する場合の共通の理解を促進することに焦点を当て、異なる規制レジームでのナノマテリアルに対する異なった分類/フォーム（仮説の開発と正当化）が可能となりえる。

会議では、今後の有害性評価のために、ナノマテリアルを分類するための異なるアプローチと枠組みの間で共通の分母を特定することも試みるべきである。この会議の目標は、現在の科学的知識を翻訳し、試験および評価（SG-TA）に関するステアリング・グループのロードマップとタイムテーブルの要素を提供することにより、規制状況で利用される共通原則の実用的で具体的な勧告である。WPMN、OECD ガイダンスを提出する。

3. 出席者名簿は、付録に記載。

22 From the Joint Research Centre (JRC) of the European Commission.

はじめに：背景の定義

4. 分類には、「化学物質の分類（カテゴリ）」の作成または「化学物質の類縁化合物（アナログ）」の同定（OECD, 2014a）が含まれる。したがって、「カテゴリアプローチ」および「アナログアプローチ」という用語は化学物質を分類する技術を記述するために使用され、「リードアクロス」という用語はいずれのアプローチにおいてもデータギャップを埋める技法のために用いられる。
 - リードアクロス
トレンドアナリシス（傾向分析）および内部モデルに基づく計算機使用モデルの利用。外部モデルに基づく計算機の利用
5. カテゴリ内の化学物質に関連性や信頼性のある十分な実験データがない場合、有害性評価やリスクアセスメントを確定するためには、1つまたは複数のデータギャップを埋める必要がある。これらのデータギャップを埋めるために、以下のような試験によらない方法を使用することができる。
6. (公式の定義に従っている)「リードアクロス」は、3つの方法のうちの1つである。
7. リードアクロスを適用する場合、以下の4つの方法がある。
 - 1対1（単一物質を評価するために、類縁化合物1物質を対応させる）
 - 多対1（2つないし多数の類縁化合物を用いて1つの物質を評価する）
 - 1対多（1個の類縁化合物で、2つないし多数の対象物質を評価する）
 - 多対多（多数の類縁化合物で、多数の対象物質を評価する）

発表：カテゴリ化に関する OECD 会議の成果²³

発表者：Kenneth Moss（EPA/US）、協力者：Maria Doa²⁴、Tala Henry²⁵

8. 工業ナノマテリアルのカテゴリ化に関する OECD の専門家会議は、米国 EPA の主催で、2014年9月17～19日に開催され、その要旨が紹介された。（OECD 2016年）

23 See: USEPA. Chemical Categories Used to Review New Chemicals under TSCA.
<http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/chemical-categories-used-review-new>. January 2016

24 Chemical Control Division, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

25 Risk Assessment Division, Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

9. この会議の目的は、ナノマテリアル（MN）のカテゴリ化法の開発と定義の明確化にあり、これにより、意思決定の改善、個別対象物質の必要データ量の極小化、およびより良いリスクマネジメントが可能となる。

ナノマテリアルのカテゴリ化は、MN に特有な物理化学的性質、化学種のナノフォームの違い、ナノと非ナノの違いなどのため、一般的に化学物質のカテゴリ化と同じではない。一般的に物質を規定する場合、特性とは対照的に化学/分子同一性アプローチに基づいて区別するが、MN 分類は分子同一性（例えばカーボンナノチューブ、金属酸化物、量子ドット）も考慮する必要がある。

10. 会議は以下の9セッションで構成された。

- セッション1：カテゴリ使用の必要性の状況と、ナノマテリアルへの応用に関する展望
- セッション2：リスクアセスメントとリスク管理
- セッション3：物理化学的特性
- セッション4：環境運命
- セッション5：ヒト健康（グループ1）
- セッション6：環境毒性
- セッション7：ヒト健康（グループ2）
- セッション8：ばく露評価
- セッション9：リスクアセスメント

11. 物理化学的特性、動向、ばく露、環境毒性、ヒト健康毒性、およびリスクアセスメントに関する議論を通じて、各フォーカス領域について洗練された分類スキームが提案され、多くのスキームは複数の特性を組み込んでいる。キーとなる問いは、MN のライフサイクルのどの時点で（例えば「バイアルから」、凝集／凝集状態、または潜在的に製品から放出されるか）を分類するかどうかである。原則として、*in vitro* アッセイの結果は分類の基礎として使用することができるが、アッセイは標準化され、検証され、生物学的な行動や効果にリンクする必要がある。したがって、*in vitro* 法は、完全に準備ができておらず、リードアクロスの利用のためには、適用可能ではないと考えられる。

12. 会議からの提言は以下のとおりである。

- 1) 毒物動態、動向、有害性およびばく露評価に関連する物理化学的特性の特徴付けの

方法を特定し、開発すること。

- 2) 比較可能で信頼できる方法を使用すること。
- 3) 試料調製および物理量測定法に関する OECD ガイダンス²⁶を使用すること。
- 4) ヒト健康および環境への影響を予測し、カテゴリ化を支援する実験モデル（例えば *in vitro* アッセイや *in vivo* アッセイ）に同意または開発すること。

13. この会議の全般的な結論は以下の通りであった。

- 1) 工業ナノマテリアル（MN）の評価の様々な部分について、分類のためのツールおよび方法論が異なる可能性がある。
- 2) 定義と用語を明確にし、一貫して適用する必要がある。
- 3) 従来の物質の既存のアプローチを MN の分類フレームワークの特異性に適合させる必要がある。
- 4) 分類スキームが開発され、洗練されていることを知らせるケーススタディを開発するためのサポートがある。

発表：化学物質特性でリードアクロスを行うための分類

発表者：Andrew Worth（EU-JRC）、協力者：Lara Lamon（EU-JRC）

14. この発表では、2014年 OECD 化学物質分類ガイダンス²⁷の化学物質特性での分類やリードアクロスを行うための主要概念をいくつかレビューした。これらの概念は、予測プロセスにおける不確実性の特定と特徴付けに基づいたレポート形式と同様に、分類およびリードアクロス予測のための計算ツールの最近の開発のベースとなっている。化学的類似性と生物学的類似性のレベルは異なることが、化学物質の分類とリードアクロスの議論の基礎となる、という点は重要である。これらの類似性のレベルは、**Adverse Outcome Pathway**（AOP：有害性発現経路）による力学的知識の表現と一致する。最後に、非粒子状の化学物質の特性におけるデータギャップを埋めるために分類およびリードアクロスで得られた経験は、ナノマテリアルの特性の予測に有用に拡張され適用されると主張された。

26 OECD 2012, Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials [ENV/JM/MONO (2012) 40]

27 OECD 2014, Guidance on Grouping of Chemicals, OECD Series on Testing and Assessment No. 194 [ENV/JM/MONO (2014) 4]

15. (科学分野における既存の) 文献である EU-Joint Research Center (JRC) のレビューによると、カテゴリ化および分類アプローチは、様々なアプローチ、アプローチの目的および根拠、および カテゴリ/グループが既に定義済か、または随時設定されているかによらず使用可能であることが分かった。このプレゼンテーションでは、欧州化学物質庁 (ECHA) および OECD ガイダンス (OECD 2014b) に沿って、分類の概念は、リードアクロスによるデータギャップの穴埋めのための化学物質/MN の分類に限定する。

16. 原則として、リードアクロスは、定性的または定量的に実施することができ、それは、物質データソースが、分類的 (有害である可能性) であるか、数値的 (有害性) であるかに応じて決まる。

定性的リードアクロスの場合、正と負の両方の予測が可能であるが、負のリードアクロスには一般的により実質的な証拠が必要である。

17. 化学的な類似性は、複数のレベルで定義することができる。

- a) 構造 (同じ分子骨格および/または官能基)
- b) 反応性 (化学反応性が同じメカニズム)
- c) 化学生物学的相互作用 (受容体結合のような分子レベルの同じ初期事象)
- d) 下流の生物学的影響 (有害性発現経路 Adverse Outcome Pathway における重要な事象)

粒子状の化学物質 (MN を含む) の場合、構造的類似性の概念は、内在的な化学的および物理的特性 (「何であるか」) をカバーするように拡大する必要がある。

外在的物化学特性 (「どこへ行くか」) および「何をするか」も分類に使用される。さらに反応性 (「何をするか」) は化学-生物学的相互作用のレベルと関連する。一方、動向 (「どこへ行くか」) は上流 (毒性的速度論) への影響に関係する。

18. 実際には、サイズや特性の分布、ライフサイクル全体での潜在的に変化する特性など、複数の要因に直面した複数のレベルでの類似性を検証する必要があるため、MN にリードアクロスを適用するのは困難である。

19. 分類およびリードアクロスを採用するか否かに関わらず、規制判断の一貫性を確保するために、既知の不確実性の特定と特徴付けを含む、リードアクロスの議論を文書化するための一貫性のある明確なアプローチを確立することが重要である。RAAF (リードアクロス 評価の枠組み) を含む OECD および ECHA 指針の既存の枠組みは、そのような報告基準の開発に適した基盤を提供するだろう。

異なる管理制度下における規制状況—その概念的根拠

セッション座長：Maria Doa (USA) , 報告者: Kirsten Rasmussen (EU-JRC)

発表：EUにおけるリードアクロスを用いたナノマテリアルの有害性評価

発表者：Jenny Holmqvist (EU-ECHA)

20. 費用と試験動物を最小限に抑え、かつ実験データが不十分な可能性のある有害特性の潜在的なデータギャップを埋めるために、物質の分類とリードアクロスは規制の枠組みでは貴重なアプローチである。またナノマテリアルにとって、これらのアプローチは、情報の生成とデータギャップの解決に重要な手段となる可能性がある。既存の知識とアプローチに基づいて、ECHAは、EU REACH法の遵守に重点を置いて、同じ物質のナノフォームのリードアクロスを実証する戦略を開発した。この戦略は、6つのステップで構成されている。

(1) ナノフォームの同定および特徴付け

(2) 可能な場合、物理化学的パラメータ（例えばアスペクト比または水溶性および溶解速度）における類似性に基づくナノフォームの初期グループの形成

(3) 各ナノフォームの利用可能な情報およびデータギャップの同定

(4) リードアクロスへの原料物質の仮定に基づく同定

(5) 必要に応じて、リードアクロスを実証するための追加試験

(6) リードアクロスの議論の結論を出すための新しいデータと残された不確実性の評価

リードアクロスが具体化できない場合、(いくつかの) ステップの繰り返しまたは REACH の情報要件を満たすための適切な試験を行うことになる。

21. 同じ物質のナノフォーム間のリードアクロスの提案された戦略は、各ナノフォームの環境挙動 environmental behaviour、動向、毒性学的動態 toxicokinetics、および（環境）毒性 (eco) toxicity のよりよい理解を得るための重要な出発点として、物理化学的パラメータに関するデータの必要性を指摘する。このような適切な理解は、分類またはあらゆるエンドポイントについてのリードアクロスのためのデータ使用を科学的で堅固に正当化する上での基礎となるものである。例えば環境コンパートメントで、ナノマテリアルの挙動および動向の理解を改善するためには、研究のさらなる（国際的な）協調と協力が望まれる。さらに、データの質が重要であるため、試験中の物理化学的パラメータの監視は重要な要素である。これはまた、有害性エンドポイントにおける作用の類似性

を理解するために、毒物動態学のための *in vitro* 試験法の調和および標準化を必要とする。This also requires harmonisation and standardisation of *in-vitro* test methods for toxic kinetics in order to enable an understanding of similarities in behaviour in hazard endpoints.

22. ECHA は、同じ物質の別のナノフォームとのデータギャップをカバーするために、1つのナノフォームに関する（環境）毒性試験の試験データをいつどのように使用するかを正当化することの科学的側面を探求するために、RIVM や JRC と共同でイニシアチブを取った。その結果、ECHA ナノマテリアル作業部会が2度にわたって協議を行い提言が盛り込まれた科学的参考文献（ECHA, EU, RIVM, 2016）が作成された。
- この論文は、欧州委員会、加盟国、業界および NGO とのさらなる議論の基盤を形成し、REACH 規則に関する ECHA ガイダンスの作成／更新のための ECHA の内部プロセスに繋がるであろう。

発表：TSCA におけるナノマテリアル²⁸

発表者：Maria J. Doa、協力者：Kenneth Moss, Tala Henry

23. 米国においては、ナノマテリアル特有の法律は存在しない。ナノマテリアルは化学物質、農薬、食品および医薬品、消費者製品のそれぞれに既存の当局で管理されている。ナノスケールの化学物質であるナノマテリアルは、米国環境保護庁（US EPA）の有害物質管理法 TSCA の下で規制されている。
24. EPA は毎年約 1000 件の新しい化学物質の提出について審査しており、そのうち 20 件未満がナノマテリアルである。これらのレビューには、化学物質の物理化学的性質および有害性の特徴付け、生産、工程（処方）および用途の評価、大気および水圏への放出および廃棄に関する評価；労働者リスク推定、環境リスク、一般人リスクおよび消費者リスクが含まれる。

28 See: USEPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA) .<http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca>
USEPA. Chemical Categories Used to Review New Chemicals under TSCA. <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/chemical-categories-used-review-new>. January 2016
USEPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. EPA Actions to Reduce Risk for New Chemicals under TSCA. <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/epa-actions-reduce-risk-new#SNUR>

25. 企業は、生産／輸入量、使用、ヒトばく露情報、廃棄方法、および環境への排出量の推定に関する情報を提供する必要がある。また、毒性データが提出されるのは、申請の15%未満である。これは化学物質の初めての申請に毒性データの添付が求められていないためである。これらの提出物では化学物質に関するデータが不足しているため、一般的に審査は類似体や分類に基づいて行う。EPAは新しい化学物質の審査を支援するために、56の化学物質分類を開発した。
26. ナノマテリアルのレビューは他の化学物質と同様に行われる。ほとんどのナノマテリアルのレビューにおいては、EPAは56種のうち1つの化学的分類を用いる。例えば「呼吸可能で難溶性の微粒子」といった分類である。それに加えて、EPAはカーボンナノチューブおよびカーボンナノファイバーにNIOSH REL（推奨ばく露限界値）を使用し、成分（例えばカドミウムなど）の毒性およびナノマテリアルの表面官能化を考慮する。
27. EPAは通常ナノマテリアルに関し、用途を制限し、（安全性に関わる）設備管理、労働者のための個人用保護具、ナノマテリアルの環境への放出の制限または無放出、新しい将来の用途開発が商業化される前のEPAへの申請、生産が特定の生産量に達した場合90日間吸入試験の届出を行うよう規制している。

討論

28. OECD内にはいくつかの地理的領域があり、全て独自の規制を行っている。アメリカ合衆国とEUにおける規制スキームもこのセッションで報告された。これらの2つの地域における主要な法律の概要、この2つの地域でナノマテリアルに対するリードアクロスの適用がどのように行われているのか、俎上に載せなければならない案件を含めて検証することが必要である。ECHAが科学的基礎論文「同じ物質のナノフォームの間のデータギャップの橋渡しおよび分類のための（環境）毒性的データの使用、考慮すべき要素」（ECHA, EU, RIVM, 2016）を発表したことが紹介された。この論文は、REACH法制のもとでEUのナノマテリアルのグルーピング、リードアクロスのガイダンス作成のための科学的な基盤となるものである。プレゼンテーション後の質問に答えて、米国環境保護庁（EPA）は、米国のシステムで開発されたカテゴリがナノマテリアルに関する議論に先立ち、例えば繊維（アスベスト）は含まれていないと強調した。「部分的に可溶

性」の記載は、吸入毒性および肺における持続性と関連して使用される。

29. 専門家は、OECD 文書「ナノマテリアルとその表面リガンドの生物学的耐性の評価」²⁹ の開発についても認識した。その文書にて *in vitro* および *in vivo* での生物学的および環境媒体中の官能化前後のナノマテリアルの生物学的耐久性に関する情報を集約し、ナノマテリアルの安定性および半減期を測定する方法を記載した。

研究方針－実施手段

セッション議長：Andrew Worth (EU)、報告者：Lara Lamon (EU)

発表：ナノマテリアルのカテゴライズのためのシンプルなアプローチ

発表者：Thomas Gebel (Germany)

30. 近年、ナノテクノロジーの毒物学および安全性の側面を調査するために集中的な取り組みが行われてきた。既存の主要な知識ギャップについてのパラダイムに挑戦し、レビューする時が来た。反復的に強調されているパラダイムは、ナノ粒子がそのサイズのために特異的な毒性を示すことがあるということである。しかし、現時点では、「ナノ特異的」作用メカニズムの証拠はない。粒子が少なくとも1つの次元において100nm未満に減少した場合、これまでのところ、ハザードにおけるステップ変化は観察されていない。さらに、ナノ粒子の基本的に異なる生物動態が新規なタイプの毒性を誘発するという証拠はこれまで見いだされていない。
31. 有害性評価を容易にするために、ナノマテリアルは、ばく露経路および作用様式 *mode of action* に従って3つの基本的なカテゴリに分類することができる。
32. あるカテゴリは、特定のジオメトリーおよび高いアスペクト比（いわゆる「WHO 繊維」）を有する剛性で生体内持続性があり、呼吸により取り込まれる繊維状ナノマテリアルに焦点を当てている。これらの繊維については、有害性評価はアスベストの経験に基づいて行うことができる。

29 To be published in 2016

33. 別のカテゴリは、呼吸で吸引可能な顆粒性生物耐性粒子（GBP）に焦点を当てている。それは、吸入すると最終的に肺がんに至る可能性のある炎症や二次的変異原性の原因となる可能性がある。静脈内、経口または経皮ばく露後、調査したナノスケールの GBP は明らかにこれまで「ナノに特有な」影響を見せなかった。GBP の有害性評価は、粒状の粒子に関する知識に基づいている可能性がある。
34. 第3のカテゴリは、放出されたイオン、触媒活性または表面上の官能基などの、その成分の特定の化学的特性によって毒性が仲介されるナノマテリアルを含むケースである。このカテゴリに属するナノマテリアルは、その化学的同一性に応じて、ケースバイケースで評価する必要がある。
35. 提案された分類システムは、リスクアセスメントの第一歩として将来の有害性評価を促進するかもしれない。
36. 生体内分解性および溶解速度は、工業ナノマテリアル（MN）の有害性評価に関連する特性であることが議論された。報告された根拠は、有害性評価、粉塵性および形状（粒状／繊維状）が有害性評価との関連性がある。一方、報告によると、表面コーティング、コロナ形成および異なる MN 動力学は、有害性評価との関連性がより低いことが示されている。

発表：ナノマテリアルを試験する固定枠組みと柔軟な戦略

発表者：Tobias Walser (Switzerland)

37. この発表では、類似のナノマテリアルの区別を容易にするためにスイスで現在開発されている概念と、第2に、アドバース・アウトカム・パスウェイ（AOP：あえて日本語訳をすれば「有害性発現経路」となるが、国内でも AOP が使われている）に重点を置いて、テーラーメイドの階層的な試験戦略を確立する概念を示した³⁰。
38. 従来の化学物質は、明白な分子構造および元素組成によって定義される同一性を有する。従来の化学物質とは対照的に、ナノマテリアルはこれらの2つの特性だけを有する

30 A detailed outline of the approaches can be found in “Sameness: The regulatory crux with nanomaterial identity and grouping schemes for hazard assessment published 2015 in Regulatory Toxicology and Pharmacology (doi:10.1016/j.yrtph.2015.05.031).

とは言えない。サイズ、表面および形態は、ナノマテリアルがさらに評価される前に知っていなければならない他の典型的な特徴である。「単純な」ナノマテリアルに関しても、さらなる有害性評価のための十分な特徴付けのために、多くの物理化学的特性および環境に関連する変数（例えば溶解速度）を知る必要がある。ナノマテリアルの登録および予想される命名のために、コア材料の組成、コーティング、粒径および形状の4つの特性のみを割り当てることが提案されている。標準化された測定プロトコルで測定されたこれらのパラメータの測定値は、MNの同一性を決定する。さらなる有害性評価のために、例えば溶解度および溶解速度のような追加のパラメータが必要となる。その結果、ナノマテリアルの完全な特徴付けをもたらす。当局が要求する特性値の数は、有害性粒子-生物相互作用を誘発する能力をもたらすために、最小であるが十分な数に保たれるべきである。

39. 無限の数の異なるナノマテリアルが存在する。それらの物理化学的性質の連続的なスケールは、ナノマテリアルを類似グループに容易に分割することはできない。しかしこのような分割は、ナノマテリアルが別個の登録を必要とするかどうか、すなわち規制の観点から別のナノマテリアルから区別されるか否かを評価するために必要である。1つの解決策は、各物理化学的性質の連続的なスケールを離散スケールに変換することである。先に述べた4つのプロパティクラスを明確なカテゴリに分け、コーティングの別個の分析（存在する場合）で化学組成を確立することから開始することが提案されている。コアおよびコーティングは、単一の物質、化合物またはそれらの混合物からなる。EU分類、表示および包装規則³¹に記載されているように、化学成分または化合物の画分は、混合物の既存の分類スキームと同様に、あらかじめ定義されたバンドと自動的に関連付けられる。サイズ分布は、その幅（狭い、広い）について分析され、20nm未満および20~500nmのサイズクラスの間で区別される。これらの2つのバンドは、連続現象（例えば正当化されると100nmを超える可能性のある量子効果またはバンドギャップ現象および取り込みメカニズム）の物理化学的破壊を考慮している。形状クラスには、球形（類似）の粒子、チューブとロッド、またはプレートが含まれる。さらに正当化できるのであれば、例えばアスベストのようなアスペクト比の高いナノマテリアル（HARN）のような区分も含まれる。

40. 分類された特性の組み合わせは多くの、しかし限定された分類を示す。登録者は、明

31 CLP Regulation (EC) No 1272/2008, L 353, 1.1.3.6

らかな分類をしてナノマテリアルの同一性の特徴を提供するよう求められる。しかし、2つの類似した分類の境界を定義するのは難しいであろう。物理化学的性質を変化させることは、通常、生物学的系に突然の影響を及ぼさないことが示されている。無数の異なるナノマテリアルに対処するには、実用的でありながらも科学的な方法で、管理可能な数の分類に特性の数を減らす方法はない。結果として、これらの分類の各々は、規制上の観点から同じとみなされる多くの類似のナノマテリアルの特性を含むことができる。分類は、理想的には、データを明確に割り当て、分類間でデータを共有することを容易にする、耐久性のある国際的に調和のとれた規約に基づいて、コードまたは名前を持つことが理想的である³²。

41. 特性と分類がさらなる評価と試験にどのように関係しているかについて議論した。分類内のすべての特性は同じ試験戦略を持ち、分類内でのリードアクロスは、試験の作業を最小限に抑えるため常に可能であり、望ましい。ナノマテリアルが同様のパターンの毒物学的作用に従う場合、異なる分類でも試験戦略を共有することができる。特性と分類の固定されたシステムとは対照的に、試験戦略は、新しい知識と試験のガイドラインが利用可能になると容易に適合できるという意味で柔軟性を示すべきである。
42. 試験戦略の目的は、堅牢で高い説明力を維持しながら、できるだけ試験の努力を減らすことである。試験戦略の「空間」は「雲」と呼ばれる。複数の分類が非常に似たように振る舞い、同じ試験戦略を必要とし、その結果、物理化学的性質とは無関係に同じ雲に分類されることがある。したがって、個々の雲は、同じ物質の異なる形態を扱うことができる（EU用語で）が、異なる物質のナノフォームを組み合わせることもできる。提案された概念では、雲は、試験戦略が同じである限り、物理化学的特性が非常に異なるナノマテリアルを含むことができる。
43. 物質のナノフォームの分類に関する ECHA の発表と比較すると³³、差異はほとんどなく、多くの類似点があることが明らかになった。類似性は、異なる用語のために直接明白ではないかもしれない。提案された概念では、各ナノマテリアルは物理化学的的特性に

32 A detailed outline of the approaches can be found in “Sameness: The regulatory crux with nanomaterial identity and grouping schemes for hazard assessment published 2015 in Regulatory Toxicology and Pharmacology (doi:10.1016/j.yrtph.2015.05.031)

33. ECHA, EU, RIVM (2016), Usage of (eco) toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance: elements to consider. This paper was jointly prepared by the European Chemicals Agency, Joint Research Centre, Dutch National Institute for Public Health and the Environment, 2016

基づいて包括的特性で位置づけられるが、ECHA の提案は物質の各ナノフォームが位置づけられる。(ナノマテリアルを物質として独自に登録する可能性を残しながら)。我々の考え方では、ナノマテリアルの登録は、既存の物質のナノフォームとしてではない。しかし、これは、試験要件が同じである限り、「物質の形態」として評価されることと必ずしも異なるものではない。

44. 目標は、in vitro 試験をよりよく使用し (例えば主要事象の試験により)、in vivo 試験をさらに低減するために、AOP を階層的試験戦略に埋め込むことである。これは、類似の毒性作用を持つナノマテリアルの分類に役立つ。最初のステップでは、AOP はオンラインツール«Precautionary Matrix»の状況で試験が行われる³⁴。

発表 : NanoReg2: Preliminary 分類 criteria for 規制目的³⁵

発表者 : Blanca Suarez (Spain) & Rambabu Atluri (Denmark)

報告者 : Blanca Suarez (Spain) & Rambabu Atluri (Denmark)

45. NanoReg2 イニシアチブは、製品開発内のイノベーションチェーン全体を考慮し、チェーン内のすべての意思決定ポイントで堅牢なリスクアセスメント戦略を提案するという点でユニークなシステムである。このように、安全はイノベーション戦略に取り込まれ、安全なイノベーションを推進する方法となる。分類は、MN 安全評価のための構造化された枠組みの実施に役立ち、産業界と規制機関の両方を支援するためのツールとして提示されている。さらに分類は、Safe-by-Design の材料、製品、用途の特定を支援する安全イノベーションの目標に貢献する。

46. これに関連して、NanoReg2 は、ライフサイクルに沿った MN の内在的および系統依存的变化を考慮に入れて、分類のための一連の基準を選択した (Arts et al, 2015; Oomen et al, 2015)。上記の基準のセットは、規制に基づくアプローチによって支持されるべきである (Sellers et al, 2015)。MARINA FP7 イニシアチブの下で確立されたアプローチは、NanoReg2 イニシアチブの出発点として選出された。

47. MARINA に提示されたフローチャートは、NanoReg2 の要求を満たすために NANoREG

34 詳しい情報は www.infonano.ch

35 この発表は分科会内で行われたものではない。

方式で生成された情報を組み込むようにさらに調整された。MARINA と NANOReg の両方の分類アプローチを含めることによって、以下の疑問に対応するための NanoReg2 分類のために予備的な基準の組合せが提案されている。

1) 何であるか; 2) どこへ行くか 3) 何をするか。図 1 参照のこと。

48. この初期戦略は、NanoReg2 プロジェクトが公表された総説と内部の事例研究からより多くのデータを収集した後、さらに詳細に見直される予定である。

発表：ECETOC DF4nano 分類アプローチ

発表者：Robert Landsiedel (ECETOC)

49. ナノマテリアルの安全性は、動物実験が最後の手段としてのみ行われたとしても保証される。これはナノマテリアル DF4nano の分類と試験のための意思決定フレームワークの前提と約束だ。欧州環境毒性・毒物学センター (ECETOC) ナノタスクフォース (TF) は、ナノマテリアルの分類と試験のための既存のアプローチに関する初期検討に基づいて、DF4nano 分類を開発した³⁶。

50. ECETOC Nano TF が開発した分類の概念は、ナノテクノロジーを利用した製品の有害性評価を段階的な手順で効率化することを目的として、類似の毒性を持つ物質をまとめて分類することになった。幅広いレビュー³⁷において、ECETOC Nano TF は、ヒトの健康リスクアセスメントのためのナノマテリアルの分類について利用可能なすべての概念を評価した。このレビューに基づいて、ECETOC Nano TF は、特定の物理化学的性質、生

36 Arts, Josje HE, et al. "A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70.2 (2014) : 492-506

37 See: Arts, Josje HE, et al. "A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70.2 (2014) : 492-506.

Arts, Josje HE, et al. "A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2015) .

Bos, Peter M. et al. (2015) . The MARINA Risk Assessment Strategy: A Flexible Strategy for Efficient Information Collection and Risk Assessment of Nanomaterials. *International journal of environmental research and public health*, 12 (12) , 15007-15021.

Arts, Josje HE, et al. "Case studies putting the decision-making framework for the grouping." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (in press)

Oomen, Agnes G., et al. "Grouping and read across approaches for risk assessment of nanomaterials." *International journal of environmental research and public health* 12.10 (2015) : 13415-13434.

Godwin, Hilary, et al. "Nanomaterial Categorization for Assessing Risk Potential to Facilitate Regulatory Decision-Making." *ACS nano* 9.4 (2015) : 3409-3417

物物理学的相互作用、体内動態およびそれらの作用様式によってナノマテリアルを分類するためのナノマテリアルの分類および試験の機能性に基づく意思決定フレームワークを提案する。

51. 10の特性、相互作用および効果が選択され、3つの階層（Tier）に編成された。各パラメータについて、閾値、方法およびベンチマーク材料が与えられている。

ティア1では、本質的な材料特性（水溶性、粒子形態、組成）

ティア2では、システム依存特性（表面反応性、溶解速度、関連媒体における分散性）、生体内動態（摂取、生体内分布、生体内滞留）および細胞効果（マクロファージへの影響）。DF4nanoは、4つの主要グループ（MG）のうちの1つとしてナノマテリアルを識別する。i) MG1：可溶性MN; ii) MG2：高アスペクト比のMN; iii) MG3：パッシブMN; および iv) MG4：アクティブMN。これらの分類のいくつかは、続いて実施するリスクアセスメントに直接使用することができるが、さらにデータとサブ分類を必要とする場合もある。MARINA EU プロジェクトでは、DF4nanoの使用が検討され進展した。

52. 有害性評価のためのDF4nanoは、24物質を含むケーススタディで使用することにより検証されている。ケーススタディは、DF4nanoの有効性を確認した。生体内で有害である可能性のあるすべての物質がDF4nanoによって同定されたためである。段階的なアプローチでは、DF4nanoは、さらなるデータ生成のニーズを含む、サブ分類のための確固たる根拠を提供する。この枠組みは、さらなる試験をせずに有害性評価を受ける可能性のあるナノマテリアルの選別においても効率的であることが判明した。

53. これは科学界に提示されたナノマテリアルの分類と安全性評価に対する最初の包括的かつ実用的なアプローチである。すべての革新的な新しいアプローチと同様に、このフレームワークは、この概念のさらなる洗練を促進する賞賛と批判の両方を引き付けることが期待されている。この枠組みの開発を後援したECETOC組織は、このアプローチをどのように使用するかについて、ナノマテリアルを取り扱う企業に指導を提供したいと考えている。

ナノマテリアルの規制におけるリードアクロスのケーススタディ、ベストプラクティスおよび提案

セッション議長：Jenny Holmqvist (EU-ECHA)、報告者：Rapporteur: Eric Bleeker
(Netherlands)

BIAC：ナノマテリアルのグルーピング、リードアクロスについての産業界の経験
報告者：David Carlander & Blanca Serrano (BIAC)

54. 効率的なグルーピング、リードアクロス戦略を行うには以下の4つの条件を満たす必要がある。

- 利用可能なデータと化学物質の経験を活用すべきである。例えば既存の有害性分類の枠組みからの情報と、より大きな物質の科学的に有効な分類は、多くの場合、ナノマテリアルにとって有用である。表面相互作用が支配する粒子の挙動と非作用の粒子の挙動の比較は、関連パラメータを同定するために使用することができる。例えばペクレ数 (Pe) を用いて表面相互作用支配体制 ($Pe < 0.1$) を特定することができる。
- 有効な戦略は、関連する新しい情報の組み込みと、分類の構造が確実に最新であることを確実にするための方法論的改善を可能にするために、柔軟性を保つべきである。焦点が目的に合った実験や類似点にあることを確認することが不可欠である。
- 必要なレベルの類似性を定めるためにサイエンスおよびリスクベースの優先順位付けの概念を取り入れる必要がある。物質に必要な情報の量は、まず物質の本質的な有害性によって、次に利用可能な知識によって導かれるべきである。物質を分類するために必要とされる類似性のレベルは、内因性の物質有害性および明らかなリスクと関連しているべきである。
- イノベーションへの認識障壁は避けなければならない。提案された境界が材料設計と結果として技術革新に影響することを認識することは不可欠である。厳密で事前定義された物理化学的分類のパラダイムは、リスクを高めると推定される性質を回避する可能性が高いが、設計および技術革新を制限する。したがって、あらかじめ定義された物理化学的分類のパラダイムは健全な科学に根ざしたものでなければならない。この種の知識を構築し続け、より安全な材料につながる材料設計の革新を促進するために、物理的・化学的パラメータを有害性およびばく露結果（すなわち、継続的な目的適合性検証）と組み合わせて使用することが推奨される。

55. 結論として、様々な地域の様々な参加者が、それぞれ独自のメリットを持って、数多

くのリードアクロスの戦略と見通しを提案した。リードアクロスの調和戦略へと移行するためには、分類戦略が確立された方法とデータに依存していることを確認する必要がある。また次の点を考慮する必要がある。

- 代替方法の開発と使用は非常に重要だが、十分に検証されるまでは確立されたガイドラインの方法より優先順位が低い。
- 化学物質の既存のデータを使用すべきである。
- ガイドラインに依らず、GLP 非適合の研究は慎重に考慮する必要がある。物質を分類するために使用される集合的な情報が十分な質を持ち、目的に合ったものであることを確実にするために、明確かつ構造化されたデータの質と実用性の枠組みを実装すべきである。

56. 化学物質の有害性の可能性とそれに対応する MoA の知識は、物理化学的パラメータの重要性と関連性を知らせるために使用すべきである。(例えば一般化された仮定に基づく計量経験 (証拠に基づいた)、過剰に一般化された仮説などが有効な場合など)

発表：欧州 FP7 プロジェクト MARINA の視点からのナノマテリアルのリスクアセスメントの分類とリードアクロスのアプローチ

発表者：Agnes Oomen (the Netherlands)³⁸

57. 化学物質の物理化学的性質は、ばく露、毒物動態学/動向および有害性に影響を及ぼし、ナノマテリアルについては、これらの特性の変化は潜在的に異なる多種多様なリスク物質をもたらす。リスクアセスメントのための試験の数を制限するためには、ナノマテリアルの情報収集プロセスが効率的である必要がある。同時に、各ナノマテリアルについて、ヒト健康および環境に対する安全性を評価するのに十分な情報が利用可能でなければならない。これらの目標を達成するために、分類および読み込みの手法を利用することができる。プレゼンテーションでは、EU FP7 プロジェクト MARINA で開発された MARINA リスクアセスメント戦略 (RAS) の幅広い視点から、ナノマテリアルについて分類とリードアクロスの異なる可能性のあるアプリケーションの概要の説明がなされた。

58. 第一に、ナノマテリアルは、物理化学的特性の限られた変化に基づいて分類され、グ

38 On behalf of the partners involved in WP12 and 13 of the MARINA project

ループ全体をカバーする効率的な試験戦略を設計することができる。

59. 第二に、溶解速度、アスペクト比、化学（非）活性などの特性によるばく露、毒物動態学／動向または有害性に関する知識は、さらなる注意が必要な問題の枠組みを作るために、またはリードアクロスできる可能性がある。
60. 第3に、特定のエンドポイントに関連するデータが必要な場合、ターゲットナノマテリアルのソース材料からのデータを用いて、リードアクロスを考慮することができる。
61. リードアクロス could be based on a scientifically sound justification that exposure, distribution to the target (fate/toxicokinetics) and hazard of the target material are similar to, or less than, those of the source material. These grouping and リードアクロス approaches pave the way for better use of available information on nanomaterials and are flexible enough to allow future adaptations related to scientific developments.
61. リードアクロス全体は、ばく露、標的への分布（動向／毒物動態）、標的物質の危険性が原料物質のそれと類似しているか、またはそれ以下であるという科学的な正当性に基づいている可能性がある。これらの分類およびリードアクロスのアプローチは、ナノマテリアルに関する利用可能な情報のより良い利用の道を開き、科学的発展に関連する将来の適応を可能にするのに十分柔軟である。

発表：USA MWCNT case study：多層カーボンナノチューブのケーススタディ³⁹

発表者 Tala Henry (USA) ,

協力者: Iris Camacho, Doritza Pagan-Rodriguez, Rebecca Daiss, Jeff Gallagher, Karen Eisenreich, David Tobias, Susan Laessig, Rhema Bjorkland, Kelly Mayo, Maria Doa, and Ken Moss.

39 17 See: Alloy MM, Roberts AP. 2011. Effects of suspended multi-walled carbon nanotubes on daphnid growth and reproduction. *Ecotox Environ Safety*. 74: 1839-1843.
Edgington AJ, Roberts AP, Taylor LM, Alloy MM, Reppert J, Apparao M, Mao J, Klaine SJ. 2010. The influence of natural organic matter on the toxicity of multi-walled carbon nanotubes. *Environ Toxicol Chem* 29: 2511-2518.
Murray, AR, Kisin E, Leonard SS, Young SH, Kommineni C, Kaga WE, Castranova V, Shedova AA. 2009. Oxidative stress and inflammatory response in dermal toxicity of single-walled carbon nanotubes. *Toxicology* 257: 161-171.
OECD, 2015. Preliminary Guidance Notes on Nanomaterials: Interspecies Variability Factors in Human Health Risk Assessment [ENV/JM/MONO (2015) 31].
OECD, TG 413: OECD Guideline for the Testing of Chemicals: 90-Day (Subchronic) Inhalation Toxicity Study.

62. 米国環境保護庁（EPA）は、有害物質規制法（TSCA）の下で、新規および既存の工業用化学物質を規制している。新規化学物質については、米国 EPA は、特定の化学物質または化学物質に関する情報が限られていることが多く、各化学物質の規制決定を下す必要がある。米国 EPA は、新規化学物質の製造、輸入、流通、使用および処分に関連するリスクに関わる迅速な決定を行うために、1980 年代以降の計算ツールおよび化学的アナログおよびカテゴリの手法に頼ってきた。
63. 米国 EPA の新規化学物質分類は、十分な評価経験が蓄積された化学物質のために策定されているため、有害性懸念および試験の推奨事項は、そのカテゴリ内で化学物質から化学物質までほとんど変化しない。新規化学物質提出者と EPA の査読者は、累積されたデータと、カテゴリによって表される過去の決定の恩恵を受ける。EPA は、そのようなカテゴリに該当するすべての新規化学物質をケースバイケースで検討し、最も適切な構造アナログを使用して、健康または環境への懸念をリードアクロスでスクリーンする。
64. この時点では、カーボンナノチューブ（Carbon Nanotube : CNT）カテゴリを確立するための関連する特性キーを識別するためのデータが不十分である。CNT を分類する際の障壁には、不確実な試験方法と結果の関連性、生物学的特性との化学的構造的な特性および材料特性の関連性; CNT サンプルは、通常、単一タイプの CNT から構成されるのではなく、むしろ構造の分布（例えば様々な長さ）であり、凝集物または凝集物も含む。さらに、CNT 特性の範囲は、官能化、長さ、エンドキャッピング、触媒金属の存在および純度のレベルを含む、毒物学に潜在的に影響を及ぼす可能性がある。
65. 今日まで、米国 EPA は、少なくとも、物理的形態の CNT が、ヒト健康または環境への影響についての潜在的な懸念を呈していることを認識して、米国環境保護庁（EPA）の「Poorly Soluble Respirable Particles」分類の一環として CNT を検討してきた。多くの他の保守的な仮定が、CNTs 一般に、および多層カーボンナノチューブ（MWCNTs）のデータがない場合の定量的リスクアセスメントの実施に使用されている。MWCNT にデータが蓄積されているため、米国 EPA はこれらの前提のいくつかを調整している。例えば MWCNT は、以前は高い生物濃縮／生物濃縮能を有すると仮定されていた。しかしながら、公開された文献のレビューに続いて、米国 EPA は MWCNT が生物蓄積の可能性が低いと考えている。米国 EPA はまた、場合によっては、廃水処理プラントからの除去および焼却による破壊についての仮定を変更してもよい。

66. 水生環境毒性評価に関して、米国 EPA は、一般的に、MWCNT の一般的な不溶性を認識して「飽和時の影響はない」と予測しているが、 $1\mu\text{g/L}$ の懸念濃度も特定する。Edgington らによる経験的データ（2010 年）および Alloy and Roberts（2010 年）は、これらの懸念の集中を支持するために使用されている。これらの研究はまた、天然の有機物の存在下で行われる水生試験を要求する米国 EPA の慣行を支持するためにも用いられている。
67. 米国 EPA は、職業（皮膚および吸入）、一般集団（水および魚の吸入および摂取）および消費者（皮膚および吸入）集団について MWCNT へのばく露を評価するヒトの健康評価を実施している。全てのばく露経路で MWCNT の吸収が不良であると予測されているが、肺の過負荷、変異原性、免疫毒性および肺がんは MWCNT への吸入ばく露の懸念であることが動物実験により示されている。さらに皮膚のばく露には刺激や感作に関する懸念があるが、残留触媒の存在や転座による全身作用による懸念がすべてのばく露経路で考慮されている。
68. MWCNT の健康アセスメントに関して、米国 EPA は、いくつかの吸入、経口、および皮膚試験から入手可能な動物毒性データに依存している。特定の MWCNT のデータがない場合、米国 EPA は、1 回（同じ）MWCNT での 28 日間および 90 日間反復投与吸入試験の結果と 90 日間の吸入試験されていない MWCNT を読むために別の MWCNT を参照する。90 日間の経口ばく露では、OECD 文書でレビューされた 2 件の研究（#82 および #83）ナノマテリアルに関する予備的指針：ヒト健康リスクアセスメントにおける種間変動係数（OECD、2015）⁴⁰は、試験されていない他の MWCNT。MWCNT への皮膚ばく露（局所）を評価するために、単一の研究（SWNCT への 5 日間局所ばく露; Murray et al、2009）を使用する。
69. 米国 EPA が MWCNT の 90 日間吸入試験を要請する場合、OECD 試験ガイドライン 413 を用いて試験を実施する必要がある。米国 EPA は一般的に、TG413 の改正案の一部として提案されている追加の測定値を組み込んでいる。これらには以下が含まれる。
- (1) $\text{MMAD}<2\mu\text{m}$ および $\text{GSD}<3\mu\text{m}$ を有する微粒子によるエアロゾルばく露、(2) 肺傷害のバイオマーカー（例えば総タンパク質および／またはアルブミン、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、肺胞マクロファージ、リンパ球、好中球および好酸球の細胞数および

40 See No.28.

差異)である気管支肺胞洗浄液(BALF)、(3)試験物質の肺動態(肺毒性)、クリアランス半減期(生物耐性)および転位の測定に対応するための投薬後の観察期間、(4)肺および肺外器官/組織(心臓血管、CNS、肝臓、腎臓など)の組織病理学。

発表：MWCNTのリードアクロス評価のためのカテゴリアプローチ

発表者：広瀬明彦(国立衛生研究所)⁴¹

70. 様々なタイプの多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の1つであるMWNT-7は、ラットおよびマウスにおける腹腔内投与によって中皮腫を誘発する可能性があることが知られている。最近の報告⁴²では、MWNT-7がラットにおける2年間の吸入ばく露後に肺癌を誘発したことを示した。しかし、他のタイプのMWCNTが発癌性を有するか否かは不明である。

71. 各MWCNTの発がん性を評価するために、1回の腹腔内投与でいくつかのタイプのMWCNT(より短い、より長い、薄い、絡み合ったタイプなど)にラットをばく露し、1年間の観察期間に従った。発癌性の可能性は、より長い長繊維の数と関連するようである。しかしながら、このような慢性的なin vivo研究は、多くのタイプのMWCNTを評価する現実的な方法ではない。

72. in vitro 評価法の開発として、マクロファージ型細胞(THP-1)における炎症性サイトカイン(例えばIL-1 β)産生の効力は、主としてナノ繊維の長さに依存することが見出された。それにもかかわらず、サイトカイン誘導の効力は、中皮腫誘発の効力と必ずしも関連していなかった。MWCNTの発癌性には、繊維長に加えて生物学的耐性および/またはその他のいくつかのパラメータ(例えば剛性)が重要であると仮定されている。in vitro 法の開発にはさらなる機械的研究は間違いなく重要であり、このカテゴリの物質の中の少なくとも1つの代表物質の強力なin vivo 毒性の特徴付けも必要であろう。

発表：化粧品中のナノマテリアルの安全性評価: The SCCS Opinions on Nanoforms of TiO₂, SiO₂ and ZnO

41 Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Japan.

42 The report is only available in Japanese <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyo-Soumuka/0000089516.pdf>

発表者：Qasim Chaudhry (Chester University)

73. Chaudhry 教授は、ナノマテリアルに関する消費者安全科学委員会 (SCCS) の最近の意見を分析した。彼は SCCS のメンバーであるが、彼のプレゼンテーションは SCCS の代理ではないことを明確にした。
74. 欧州委員会の2つの非食品非依存委員会の1つである SCCS の構成と作業について簡潔に述べた。化粧品の化学物質とナノマテリアルの安全性を評価する責任を負う彼のプレゼンテーションでは、化粧品部門は現在、ナノマテリアルの最大のユーザーの1つであり、ヨーロッパ市場の主なアプリケーションは日焼け止め製品の UV フィルターに関連していることが示された。ナノマテリアルの安全性評価の難しさについては、限られたデータのみがナノマテリアルで利用可能であるが、いくつかの異なるバリエーションフォームでの使用が意図されている場合、分類とリードアクロスのための合意された枠組みがないと述べた。
75. TiO₂ の場合、SCCS は1つのドシエに15の物質の評価を記載した。これらの材料は、異なる結晶形 (アナターゼ、ルチル) を持ち、一次粒子および凝集体のサイズ、表面コーティング、見掛けバルク密度、アスペクト比 (したがって粒子形状) および光触媒活性を有していた。SCCS は、入手可能な情報を用いて、結晶形態および光触媒活性に基づいて物質を3つのカテゴリに大まかに分類することを説明した。安全に関する全体的な結論は、内部被ばくの欠如および皮膚適用に対する局所的効果の欠如に基づく。しかし、TiO₂ ナノマテリアルの吸入毒性が報告されているので、TiO₂ ナノ粒子 (粉末または噴霧可能な製品など) に吸入ばく露を引き起こす可能性がある用途は推奨されていない。この意見はまた、アナターゼ形態の許容レベルおよび材料の光触媒活性に対する制限を提案した。
76. ナノ酸化亜鉛に関しては、書類に提出された材料は全てロッド状で等尺状の粒子であり、コーティングされていないか、またはオルガノシランで被覆されており、同等の水溶性を有していた。ZnO はまた、イオン (Zn²⁺) 形態に連続的に溶解する。皮膚または経口経路による ZnO ナノ粒子の吸収の証拠はなかった。吸収された微量はイオン形態である可能性が最も高く、体内に既に存在する大きな亜鉛プールと比較して、依然としてごくわずかであった。したがって SCCS の意見は、評価されたタイプの ZnO ナノ粒子の使用を考慮し、皮膚適用のために安全である。繰り返すが、肺に報告された炎症性の作

用のために、ZnO ナノ粒子（噴霧可能な製品など）への吸入ばく露につながる可能性のある用途におけるナノ酸化亜鉛の使用は推奨されなかった。

77. 成アモルファスシリカ (synthetic amorphous silica SAS) 材料に関する意見では、広く分類されて親水性沈殿物となり得る 23 種の物質が評価された。親水性の発熱性、疎水性熱分解法（アルキルシリラートで表面改質された）、およびコロイド形態のシリカを含む。これらの物質は、一次粒径に関して異なっており、利用可能な毒物学的データベースは非常に斑状で不完全であった。比表面積 (VSSA)、溶解度および密度にも大きなばらつきがあった。シリカナノ粒子／クラスタの皮膚浸透の欠如についての利用可能な証拠もまた、皮膚浸透を増強する役割を果たす疎水性表面修飾をカバーしなかったもので、不十分かつ決定的ではないと考えられた。このように、リードアクロス間でのデータのギャップを埋めるために使用する目的で SAS の材料の見かけの分類にもかかわらず、または安全性のいずれかに対して任意の確固たる結論を描画できるようにする物理化学的特性、毒性学的データやばく露に関する十分なデータは得られていない。

78. Chaudhry 教授はまた、分類とリードアクロスのために、科学的枠組みと合意があることは、リスクアセスメントを実施している産業界と規制当局の両方にとって非常に有用であると説明した。職業環境における吸入ばく露への枠組みを制限する背後にある理論的根拠に疑問を呈したが、これは REACH にはほとんど関連するが他の規制枠組みには関連しないと主張し、分類の枠組みには、化粧品に関する規制の枠組みとの関連性に起因する）および経口（食品／飼料に関する規制枠組みの関連性に起因する）

発表：別のケース：コアシェルシステム

Harald Bresch (Germany)

79. コーティング、安定化層、粒子の官能化または単純な汚染は、コアシェルシステムの一般的な変形である。小さなナノ粒子の場合、これは非常に重要である。16nm の直径を有する粒子および 2nm の通常の表面層（シェル）は、シェルのコアと同じ体積を有する。この場合、粒子の材料は明確な定義を持たない。シェルのみが周囲と接触している場合、粒子はシェルによって分類されるが、それはシェルが溶解しない場合にのみ有効である。粒子はコア、シェル、安定化層、および汚染層の 4 つの異なる層で構成されているのが一般的である。これらの層のいくつかは非常に薄く、シェルは粒子の一部しか

覆っていないかもしれない。それでも層／シェルとして推測できるであろう。すべての層が粒子の性質と毒性に影響を与える可能性がある。例えば銀粒子は、純粋な粒子およびコアの頂部で成長する粒子に対して、異なる溶解速度を持ち得る。

80. 異なる溶解度または材料の他の規定された特性は、コアシェルシステムを製造する一般的な理由である。金のコアは、それらを安定化させるために、またはコア間の規定された距離を確保するために、シリカで取り囲むことができる。シリカは金に囲まれているかもしれない。シリカが溶解すると中空の金の殻が残るからだ。コアシェルシステムのもう1つの重要な例は、量子ドットである。フォトルミネッセンスを高めるために小さなコアが別の材料で取り囲まれている。さらに安定化層も必要である。最終的な粒子の体積に対する最小の寄与は、最初のコアによって与えられる。フォトルミネッセンスはコアに依存するが、シェルははるかに大きな体積を有し、より多くの材料を含む。分類にはこれを考慮する必要がある。

81. コアシェルシステムはほとんど、分類のための既存の決定木ではカバーされていない。彼らは、特殊なケースとみなされるか、または単純化のために個々のレイヤーで構成されていると見なされる。これは分類のための最も一般的な決定木の適用可能領域からコアシェルシステムを外す。この問題を回避し、異なる決定木のいくつかを組み合わせることも非常に簡単な方法かもしれない。意思決定ツリーの第1ステップとして外殻の溶解性を考慮し、続いて内層に対処することは、この問題を解決するための実用的なアプローチとなり得る。シェルがない場合、分類は段階的アプローチか、2014年に米国が提案した「ストローマン」化学分類で開始することができる。シェルが表面を覆っている場合、シェルが安定しているかどうかを確認する必要がある。安定している場合、粒子はシェルの属性に基づいて分類できる。さらに分類は、シェルが細胞による粒子の取り込みを増加させる可能性があることを考慮する必要がある。シェルが可溶性である場合、放出されたイオンは従来の場合と同じように扱う必要がある。放出されたイオンおよび吸収が臨界的でない場合、決定木は次の内層に対処することができる。

82. この完全ではないものの実用的なアプローチでは、表層は非常に限られた追加の努力で分類するための決定木に対処することができる。ほとんどの基準は、バルク材料の表データに基づいている。予防マトリクスアプローチ（スイスが提案）のような評価システムを含めることは、溶解度、イオン毒性および取り込みのようないくつかのパラメータの時間および質量依存性に対処するのに役立つ可能性がある。

発表：定性的定量的にリードアクロスを支援する数値アルゴリズム

Tomasz Puzyn & Agnieszka Gajewicz (Poland) ⁴³

83. これらの方法を適用することにより、既存の実験データギャップを埋めることができるため、ヒト健康と工業ナノマテリアルの環境リスクアセスメントを支援する計算方法の開発が注目されている。ナノマテリアルの分類（カテゴリ分類）に関連して、データ充填に適用できる最も有望なアプローチは、(i) 定性的または定量的構造活性関係（(Q) SAR）、(ii) 傾向分析、(iii) リードアクロスである。

84. (Q) SAR は、いわゆる記述子によってコード化された分子構造の分散と、ナノマテリアルの生物学的活性（この場合毒性）の分散との間に定義される数学的依存性に基づく。Nano-QSAR の成功したアプリケーションは既に実証されている。しかしモデルを構築するために必要な実験データが (>15) 比較的多いナノマテリアル（データポイント）に関する深刻な制約がある。カテゴリ内の化学物質の中に測定値があり、一貫した傾向が認められる場合、測定値から単純にスケーリングして欠損値を推定し、データギャップを埋めることができる（傾向分析）。そのような場合には、より少ない数のデータ点 (>3) を通常使用することができる。しかしカテゴリに線形傾向が観察されず、データポイントの数がかなり少ない場合 (1-6)、定性的または定量的なリードアクロス技術が適用される可能性がある。リードアクロスは、カテゴリ内のナノマテリアル間の類似性に基づいている。十分に類似した「標的化学物質」について同じエンドポイントを予測するために、「ソース化学物質」の予測エンドポイント値が使用される。

85. 残念ながら、リードアクロスの技術はまだ十分に標準化されていない。事実、リードアクロスでの予測結果は非常に「専門家依存」、すなわち研究を実施する専門家の個人的経験に応じて異なることが多い。結果の信頼性と再現性が保証されていないため、規制上の観点から重要である。

86. したがって、1対1、1対多、多対1、多対多の4つの方式で現在リードアクロスが可能なアルゴリズムの概要を示し、それらの長所と短所を議論する。さらにリードアクロ

⁴³ Laboratory of Environmental Chemometrics, Faculty of Chemistry, University of Gdansk, Gdansk, Poland.

スのための斬新でより適切な4つの数値アルゴリズムが導入された。すなわち

(i) RA1—階層的クラスタ分析に基づく定性的読取りアルゴリズム

(ii) QRA1—1点傾斜法と2点法に基づく定量アルゴリズム

(iii) QRA2—類似度測度および2点勾配式アプローチとしてのユークリッド距離に基づく定量的アルゴリズム

(iv) QRA3—主成分得点と2点勾配式手法に基づく定量的アルゴリズム

である。アルゴリズムの使用によって得られた予測は、モデル開発に関与していないナノマテリアルの実験データで外部から検証されている。

87. 提案されたアルゴリズムは普遍的である。すなわち、以前に選択された類似性の基準に基づいてナノ粒子の確立されたグループ内でデータギャップを埋める可能性について言及することは有益である。使用するアルゴリズムの選択は、リードアクロスにおける不確実性の重要な原因であるが、アルゴリズムを使用することによって、平均値または標準偏差を取る代わりに、許容可能で十分に標準化されたアルゴリズムをできるだけ透明性があり妥当な値にできるであろう。

発表：分類とリードアクロスのための重要パラメータ

Eric Bleeker (Netherlands)

88. 分類とリードアクロスは、必要な試験と測定量の制限、詳細な調査のためのマテリアルの優先順位付け、試験戦略の設計など、様々な目的に役立つ。目的は、(追加の)情報が必要であり、出発点が何であるかに向かう。(例えば新しい材料が既存のグループに適合するか、物質が別の物質と同様に反応するかどうか、グループの代表的な物質をさらなる試験や精査のために同定できるかどうか、など)

89. 化学物質のリスクアセスメントにおいて分類、カテゴリ化、およびリードアクロスを使用するというアイデアは新しいものではない。しかしながら化学物質とは対照的に、化学構造の類似性はナノマテリアルの分類やグループを決定するには不十分であり、リードアクロスの正当性はその化学構造のみに基づくものでもない。

90. 同定、リードスルーおよびリスクアセスメントの目的のために、それらが何であるか(化学的および物理的外観の両方)を決定するナノマテリアルに関する情報が必要とさ

れる。状況に応じて、情報はまた、彼らは（体内でどの部分や環境が露出している）に行くとき彼らが行うこと（その反応性何である）ここで必要とされている。これは具体的な情報が最も重要であるかを決定するようさらに、分類またはリードアクロス法のための明確な目的は、必要不可欠である。

91. 近年、ECHA、JRC、および RIVM は、分類とリードアクロスの正当性を構築するための段階的アプローチを記述するフレームワーク（ECHA、EU、RIVM、2016）を開発した。この戦略は以下の6つのステップから構成される。(1) ナノフォームの同定および特徴付け、(2) 物理化学的パラメータ（例えばアスペクト比または水溶性および溶解速度）に基づいてナノフォームの初期基を形成する、(3) エンドポイントごとの各ナノフォームの利用可能な情報およびデータギャップの識別、(4) 「どこに行くか」「何をするか」に関する情報を考慮し得るような、リードアクロスのための原料物質の仮説駆動識別、(5) 必要に応じてリードアクロスを具体化するため追加で試験する、(6) 新しいデータと残りの不確実性を評価して、リードアクロスの議論で結論づける。リードアクロスが実証できない場合、戦略は特定の規制枠組みの情報要件を満たすために、ステップの一部を再確認するか、または適切な試験を実施することを予見する。

92. 特にナノマテリアルの場合、その特性や周囲の要因（例えば pH、イオン強度、温度、タンパク質や溶解した固体などの媒体の成分）によって、どこへ行くかは影響を受けるし、またその特性は特定のエンドポイントの有害な効力に影響を及ぼす。リードアクロスの正当性はこの点を考慮する必要がある。この発表は、ナノ粒子の化学組成は粒子の動力学にとってあまり重要ではないが、毒性にとって重要であるという趣旨であった。さらに元のナノ粒子は環境によってかなりの変化を受け、その毒性が関連する前に異なるものになる可能性がある。

ヒト健康／環境への有害性評価

第1分科会 ヒト健康有害性評価

議長：Karin Aschberger（EU-JRC）、報告者：Ken Moss（米国）

93. 参加者は、（ヒト健康）有害性評価の分類を行う際にどの基準を考慮すべきかを議論した。彼らは物理化学的特性と生物学的影響（エンドポイント効果／毒性、長い動物実験が必要になることが多い）と、MN またはナノフォーム間のデータの「リードアクロ

ス」を正当化する必要性を理解することの重要性を認識した。可能な作用（MOA）とそれを生成する物理化学的パラメータとの関係を理解することが重要である。これは基準物質を使用し、その質の管理を適用して、特定の検証済み（標準化）試験法を用いて、段階的なアプローチで行われなければならない。参考資料のデータベースが役立つ。ナノマテリアルの分類およびリードアクロスを行うためのパラメータ（内在およびシステム依存の特性）のリストを定義する必要があることに合意した。このセッションでは以下のことが議論された。

- 溶解度／溶解性、生体内滞留性／生分解性
- 形態、剛性
- 毒性、イオン放出（組成）
- 分散性、凝集性（凝集性）
- 表面活性、反応性
- 細胞効果、取り込み、（時間経過）
- 動力学／輸送

94. そのライフサイクル中のMN特性の変化を考慮する必要がある。「製造された」MNの物理化学的特性は、「使用される」ものとは異なることがある。しかし、これらは人間と環境がさらされるものである。基本的な作用（どこに行くか）と反応性（それが何をするか）が大きな影響を与えることは認められており、それは（内在する）物理化学的パラメータを見るだけでなく重要である。

95. 粒子または繊維は、それらが溶解または消化され、表面活性が粒子の反応性／フリーラジカル／炎症の可能性に影響を及ぼす様々な生物学的媒体において、官能化されているかどうかにかかわらず、実体として存在することに留意することが重要であった。所与の物理的状態において粒子がどのくらい長く持続するかは、長期蓄積および毒性（例えば肺／肝臓）が懸念されるため、重要である。組成、溶解性、溶解、形態、繊維剛性（アスベスト様）、イオン放出ポテンシャル、分散性および凝集状態を含む、キネティクス、輸送、（摂取）細胞および結果としての生物学的効果に重要な影響を有すると同定された。

96. 規制要件／（スクリーニングかそれ以上に強固なレベルの）リスクアセスメント、代替の化学物質の相対的リスク、リスクコミュニケーションなどは、分類とリードアクロスの目的を考慮する必要がある。これはデータギャップを補うだろうか、または階層化

された試験を提供するだろうか。ケーススタディはパターンを確立し、必要な評価ツールを開発するために重要であると考えられた。

97. OECD 化学物質ガイダンスの第 6.7 項（金属および無機金属化合物）は、MN、特に金属または金属酸化物に基づくもので作業を開始するための良いテンプレートとして引用された。そのためには、標的部位における金属イオン（またはこのイオンのレドックス形態）のバイオアベイラビリティであり、毒性力価に加えて、評価される影響の発生および重症度が決定される。この章では、化学種および原子価、結晶構造、粒径、表面特性などのナノマテリアルにも同様に関連する分類の基礎と前提条件を変える可能性のある要因、ならびに他の要因 混合物の一部としての存在、対イオンまたは他の金属イオンの存在、および有機金属化合物の形態での存在として存在する。

第2分科会 環境有害性評価

議長：Brad Fisher（Canada）、報告者：Kathrin Schwirn（Germany）

98. 参加者は、環境有害性評価と関連して、どのパラメータが分類およびリードアクロスにとって重要であるかを、このセッションで議論した。内在的な物理化学的パラメータに加えて、予備挙動情報も考慮する必要がある（「どこに行くか」または「どのように挙動するか」）、例えば溶解速度および凝集挙動はナノマテリアルにとって重要である。また、形状は物理的影響を伴い、生物の取り込みと鎮静に影響する可能性があるため、形状は環境有害性評価において考慮すべき重要な物理化学的パラメータであることにも留意した。全体として、物理化学的特性は、対応する環境および試験媒体におけるそれらの挙動および動向に関してナノマテリアルに影響を与える。

99. この媒体は、ナノマテリアルの作用や動向に影響を与え、分類やリードアクロスの際に考慮する必要がある。ナノマテリアルを試験するための標準化された試験媒体を特定することが推奨された。これは、試験結果の比較可能性および再現性を促進する。しかし、テスト試験メディアを定義する場合、ナノマテリアルや検査対象生物に適している必要がある。この勧告は、水生生物および底質生物を試験するためのナノ特異的 OECD ガイダンス文書を作成するための進行中の活動についても考慮される。

100. 環境目的（環境毒性評価のための分類）があるプレゼンテーションはほとんどなかったため、前回のセッションでの分類の基準については、このブレイクアウトグループ内

の議論が限られていた。ワークショップで提示された分類アプローチのほとんどは、ヒトのハザード、特に吸入毒性：ヒトの有害性評価の分類とばく露評価の分類などに焦点を当てた。環境に関連した分類アプローチについては、「現実の」環境条件の複雑さを考慮に入れるために、より広い視点が必要である。提示されたアプローチ（Sellers et al., 2015）は、環境配慮の複雑さを示していることが合意された。包括的な環境分類アプローチは意味がないと考えられ、代わりにエンドポイントと生物特有でなければならないとされた。

101. 最後に、ベンチマークと、異なるナノフォームが類似しているかどうかを議論した。参加者は、セッションの始めに既に述べられている様相を復活させた。ナノマテリアルがどこに行き、媒体中でどのように挙動するかについての情報（溶解速度、凝集挙動、沈降）が重要である。これらのふるまいと動向の側面はばく露メカニズムを決定するので、予測と試験結果の比較には環境条件とばく露経路が必要である。この情報を決定することで、適切なテスト試験戦略を洞察することもできる。
102. 参加者は、個々のナノ粒子を比較するために使用された分類基準と、ナノマテリアルの類似性と安定性を定義する必要性について、リードアクロスの状況で簡単に説明した。特定のパラメータが変化した場合、ナノマテリアルが他の物質と十分に類似していると考えられるかどうかは依然として不明である。
103. ENV/JM/MONO（2014）4 およびその他の文書で提示され、様々なソフトウェア（OECD QSAR Toolbox など）で実装されている分類およびリードアクロスの方法論は、プロセスをサポートするための確立された化学構造および統計技術を使用する。これらは、使用している問題の種類と変数のタイプ（つまり、類似性の基準）について独立して動作する。リードアクロスは、規制上の観点から有用であるためには厳密に科学的なものでなければならない。類似性が科学的に正当化されている場合、標準化学物質について類似性を測定するためのエレガントな方法が開発され、既存の化学物質リードアクロス技術が適用される。ナノ粒子の場合には、NMの固有の特性だけでなく、ナノ粒子がどこに行くのかといったシステム依存の特性も考慮する必要がある。
104. さらに、ナノマテリアルの特性がどのような安定性にあるのか、それらをどのように考慮すべきかについてはまだ議論の余地がある。エージング、変態、表面コーティングなどの特性は、「どこに行くか」、「どのように作用するか」に影響を与えるとされている

いた。

討論

議長：Andrej Kobe（EU）

105. 第1および第2分科会の報告者は、各分科会の主な結論を提示した。環境については、既存の試験方法の新しい適応策の開発と同様に、試験戦略が非常に重要である。これはすでにOECD（OECD, 2014a）で議論されており、依然として重要な側面である。

OECD 化学物質分類ガイドライン：ナノマテリアルへの適用性

第3分科会 ナノマテリアルには、従来の物質に使用されている既存のアプローチを、どのように適用する必要があるか？

議長：Niklas Andersson（EU-ECHA）、報告者：Linda Johnston（カナダ）

106. 議長は、リードアクロスの一般原則を概説し、これらの原則がナノマテリアルに適用可能かどうか、もし可能でないなら、MNに対応できるようにそれらを拡張する要件は何であろうか、と問い、分科会のテーマを紹介した。またもう一つ関連する質問を強調した。それはナノマテリアルの分類の概念が既存のOECDガイダンスに適用できるかどうかというものであった。さらに議長は、アナログアプローチを使用する場合について言及した。リードアクロスは、従来の材料について、通常、同じ効果または特性を有すると仮定するのに十分類似している2つの物質に焦点を当てるので、ある物質から別の物質を推定することが可能であると。ナノマテリアルについては、類似体を選択する際に考慮しなければならないより多くの性質のため、システムはより複雑化する。カテゴリアプローチでは、規定の特性（例えばラットに対する毒性）の予測は、グループ内の化合物の2つ以上の特性（物理化学的特性、他のタイプの毒性）に基づく。議長と分科会は、MNのために発展させるべき原則が、規制の枠組みから独立して、一般に適用可能であるべきだと、明らかにした。

107. 現在のOECDガイダンスの最初のプロセスは以下のように始まる。i) 仮説を立てる、ii) アナログ（すなわちナノフォーム）を同定する、iii) サイズ、表面コーティング、組成等を考慮する、iv) データ収集する。いくつかステップを増やす必要があるかもしれないものの、ナノマテリアルがこのプロセスから逸脱する理由はなさそうだ。

NanoReg2 プロジェクトでは、MN に使用できる標準的な手法が検討されているが、例えば分散などの問題で、多くは適用できない。新しい手法の開発に焦点を当てる前に、分類とリードアクロスのためのフレームワークを開発する必要がある。

108. OECD ガイドランスの次のステップは、利用可能なデータと適用された方法の妥当性を評価し、何を試験し、どのように行うかを含む追加の試験が必要かどうかを評価することである。そして化学物質の場合、鍵となるのは類似性（アナログ）であると補足された。しかしながら MN の場合、多くの descriptor（化学組成だけでなく）が必要となるため、分類を別の方法で行う必要がある。「類似性」の概念も発展させる必要がある。例えば同じサイズであるが異なる組成を有する2つの MN（例えば TiO₂ と TiO₂/ZnO）は同じグループであるかどうかや、これは MN の枠組みの中でどのように扱われるか、などである。

109. 既存の分類の枠組みを保持できるという点では大枠で合意があったが、詳細は異なるであろう。通常の化学物質の場合、分類の基準については常に議論がある。NM の場合の唯一の問題点は、追加の基準にシステム依存の反応を考慮する必要があることである。枠組みは同じでもかまわないが、追加のナノ関連情報を使用して拡張する必要がある。また、実際の分類については、特定の MN について知られている／利用可能なことに基づいた、実用的なアプローチを使用して、ケースバイケースで定義する必要がある。

110. 次のステップでは、既存のデータを特定し、その信頼性と妥当性について評価している。さらに、データギャップも特定される。その後、実証される必要のある仮説のリードアクロスの開発されるが、仮説を実証するためにはどのような手法が必要であるかは依然としてわかっていない。化学物質については、リードアクロスはアナログアプローチの場合に類似物を探すことを必然的にもなう。MN の場合、どの基準を使用すべきかや、例えばデータベースなど異なるソース（およびレベル）からの結果を結合させることが可能であるかは、明確ではない。データを比較しうるかどうかも問題となるかもしれない。そのアプローチがしばしば一貫していないためである。一般的に、定質的な結論は導き出せるが、定量的な結論は導き出せない。これを扱うツールは開発中であり、例えば欧州委員会は EU プロジェクトで実施された（検証された）研究のデータベースの開発を開始した。こうして、標準または他の手法で測定されたデータが利用可能になってきている。

111. 物質の分類のアイデンティティに関していうと、化学物質では分子構造が利用可能である。MN の場合、基本的な命名法が欠落している。MN のためには多次元データセット（特性を決定するための関連方程式を含む）が必要である。それは、組成、サイズ、形状、表面積／体積比などをうまくとらえ、かつ以下の問いに対する答えを含んだものである。「2つの物質がもはや同じナノフォームではないと考えるには、どの程度の変化が許容され得るのか？」例えば（特定のナノマテリアルの）20nm と 40nm の粒子は、同じナノフォームか？MN のアイデンティティを定義し、その他の問いに取り組めるようなガイダンスが作成されるべきである。その問いとは、類似の MN（すなわち、類似の組成またはサイズなど）を扱う場合、何が新しい物質を構成するかや、この点に対応できる *in-vitro* 試験はあるかといったものである。分科会は、分子が非常に複雑とはいえ溶解した化学物質の毒性とは大きく異なり、毒性を引き起こす粒子の性質を特定することは困難であると指摘した。さらに、特定の目的や作用機序のための原料ナノマテリアルの特性に関するデータベースは非常に有用ではあるが、その開発は非常に困難である。そのようなデータベースには 100 件もの登録が必要となるからだ。このような状況下で、OECD 資料と NIST 参考資料に着目し検討した。これらは非常に理論的で趣旨が明快ではあるが、現実世界の物質を評価するのにあまり適さないかもしれない。
112. ギャップを埋めるための適切な方法を含む、特定されたデータギャップを埋めることについて議論がなされた。さらに、新しい試験方法を開発し、新しいデータを取得した後、最初の分類を再評価する必要がある。分科会では、いかに仮設のリードアクロスを実証し、それをデータおよび関連するエンドポイントにリンクするかについて議論した。現在のガイダンスは、考慮すべき要素を列挙しているが、あまり特別なものではない。フレキシブルな分類が必要となる場合があり、場合によってはバルク材料を類似物質として使用できるため、バルクとナノの問題に対処する方法の説明も必要である。いずれにせよ、類似物質の選択は正当化されるべきである。バルクとナノとの比較におけるもう 1 つの問題は、分子が定義された構造を持つものに対して、MN は複数の形態を持つことである。特定のナノフォームごとに定義は必要だろうか？
113. 分科会は、付加的なナノ固有の詳細を追加すれば、既存のガイダンスの原則は適切であると結論付けた。パラメータの優先順位付けが重要であるため、メソッド開発により重要な優先順位パラメータが明らかになり、ロードマップを含むさらなる作業が必要となる。方法論の開発が必要であり、優先順位が高いのは溶解性（溶解速度）、表面反応

性（疎水性を含む）および表面コーティングであるが、組成情報がより直接的情報となる。データの質と有効性も問題となる。分類のための用語と標準化されたフォーマット、および基準試料が必要とされる。さらに、ナノマテリアルの分類を実用化するためには、特徴的な（実験室用の）基準試料だけでなく、工業材料への応用を検討することが重要である。手法とツールに関するガイダンスも必要である。それは一貫性があり調和のとれたデータ報告形式であるべきだ。具体例とエンドポイント固有の物理化学的パラメータも含まれているのが理想である。さらに、分類は科学的根拠に基づいて正当化されなければならない、特定の場合には限度を設ける必要がある。タイムラインとしては数年が想定される。

第4分科会 有害性評価との関連におけるリードアクロスでは、どのような基準を考慮すべきか、またどのような質のデータが必要か？

議長：Tala Henry（米国）、報告者：Paula Jantunen（EU-JRC）

114. 議長は第4分科会の討論を、ある基本的な問いかけから始めた。その問いとは、ナノマテリアルにおけるリードアクロスのための化学物質分類に関する OECD ガイダンス（OECD, 2014b）の第6.9項を最新化する準備ができていないかどうか、というものである。それは現在進行中の研究でも取り上げられていて、そのようなリードアクロスを正当化する要素を持っている。そしてさらに、データ基準と質の良いリードアクロスのコンピューティング方式とは何か、という問いもあった。議長はまた、第6.9項の内容を盛り込むために可能な一般モデルとして、金属および無機金属化合物に関するリードアクロスに関する第6.7項をも提起した。

115. 有害性評価のための分類およびリードアクロスを通じてデータギャップを埋めるのに必要なデータは、実験的に作成され、十分に文書化され、そして検証される必要があると主張された。MNのトキシコキネティクス（毒物動態学）に関するデータは特に重要ととらえられた。工業ナノマテリアルの不純物は必ずしもナノサイズではないものの著しく有害であり、したがってMNの有害性評価を混乱させる可能性があるという主張もあったが、そのようなデータは純粋なナノマテリアルよりむしろ、工業的に製造される形態のナノマテリアルにこそ適用すべきであるということが提起された。UVCB⁴⁴物質の場合と同様に、工業MNの大きさにばらつきがあるため、有害性評価試験の代表的

44 Chemical Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products and Biological Materials. 未知または可変組成、複雑な反応生成物および生物材料の化学物質

な MN 分析試料として使用するものはより慎重に検討する必要があるだろう。

116. 有害性評価のための分類とリードアクロスにおいて実際に必要とされるデータの質について議論がなされた。ナノマテリアルは多くの標準化された試験方法（例えば反応性、触媒活性または蛍光による）に干渉することがあり、偽陰性または偽陽性の試験結果をもたらす可能性のあることが知られている。このような干渉は、特定の MN に対する試験方法を使用する前に、必ずチェックしなくてはならない。一般的な標準手法と descriptors（記述子?）は、MN のために検証される必要があり、ケーススタディも重要であると考えられた。MN の本質的な特性または毒性を試験するための特定の標準手法または指針が存在する場合（例えば試料調製のための指針を含む）、それに従うべきだが、ナノに特有の標準手法はまだほとんど存在しない。正式に規制が認知されるまでの間、有害性評価でナノマテリアル向けに開発されている新しいスクリーニングツールの位置づけは不明瞭であることが指摘されたが、特定のケースで必要なデータを生成するためには必要かもしれない。確立されすでによく知られたタイプの MN を試験する際には結果の信頼性が高いかもしれないが、手法の適合性が未知な新しいタイプの MN を試験する場合にはかなり低いので、試験結果の信頼性も常に考慮し報告すべきである。さらに、試験結果を報告するためのテンプレートは、まだよくハーモナイズされていない傾向があるため、注意を払う必要がある。報告された試験結果の比較可能性と有用性のために、ガイダンスにて同様の報告を実施するよう指導すべきである。例えば試験した MN の粒子サイズは、単純な 1 つのサイズパラメータとしてではなく、十分な頻度の粒子サイズ分布として報告されるべきである。
117. 物理化学的パラメータの中でも、ナノマテリアルの毒性的パラメータの予測因子はまだよく分かっていないため、毒性的パラメータとの関係がより確立されている「中間」の関数パラメータがリードアクロスに使用される必要がある。リードアクロスの根拠は、関連パラメータの関係性について適切な仮説を提示し、不確実性にも対応しなければならない。分類の議論を強化するために、生物的・非生物的手法によるスクリーニングが可能性として指摘され、そのような慣習が規制の枠組みによって認識されることが期待された。ECHA（ECHA, 2015）が公表した化学物質のヒト健康への有害性評価に対応する評価の枠組みの基準が、ナノマテリアルにも適用できるかどうかという質問が提起されたが、対処はされなかった。
118. 分類のためのナノフォームの類似性のための基準、また分類およびリードアクロス

は、長い時間をかけて議論された。伝統的な化学物質と比較して、分類のためのナノフォームの徹底的な（物理化学的なことを超えた）特性評価と同定が不可欠と考えられた。しかし、関連するメトリクス（場合によってはまったく新しいもの）はエンドポイントごとに異なり、規定者によって特徴付けの要件が大きく左右されるが、（目的のエンドポイントに関して）十分な類似性を判断するためのパラメータのみを求める必要がある場合、目的に合ったリードアクロスが求められた。2つのナノマテリアルが同一グループに位置づけられるほど類似しているかどうかを判断するために必要なデータは、関連パラメータの誤差の範囲内であることと十分な類似性の両方を考慮する必要があることも指摘された。OECDの試験ガイドラインには一般的に試験結果の妥当性の基準が含まれているが、その基準がMNの試験を網羅しているかどうかは不明である。

119. そのようなナノ特有の毒性メカニズムは存在しないと主張されているので（例えば Gebel et al., 2014）、従来の化学物質とMNの有害性評価における根本的な違いが議論された。従来の化学物質との対比で、MNは「化学組成を有する実体」または「物理的形態がその（有毒な）作用を定義する化学物質」と記載された。それらの毒性は物理的および化学的要素の両方を有することがあり、各要素の関連性はその時の場合や前後関係によって異なる。このような違いは、ナノサイズの実体に限定されるものではなく、例えばマイクロメートルサイズの繊維および粒子は、化学的および物理的性質の両方が類似した毒性的特徴を有する。物理的形態の毒性への影響は、（ナノ）粒子の大きさや形状によって広く規定されることが分かった。よりサイズの大きな粒子と同様に、例えば「繊維」「粒子」のように異なる形状のMNに対する有害性評価には、おそらく別の基準が使用されるべきであろう。粒子の大きさはMNの毒性を左右するが、その機構または効力を大幅に変化させないことが示唆された。特に繊維状のMNの場合、現在の石綿やガラス繊維の危険分類は、例えば化学的組成、繊維の寸法、生体内分解性が、有害性評価のための分類の例およびモデルとして示唆された。

120. リードアクロスのための最新版OECDガイダンスは可能な限り更新されたようである。しかしながら、いくつかの非常に一般的なガイドラインの外では、そのような指針は、科学文献の関連手法論の発展に追いつくために、すぐに再び更新されなければならないと指摘された。

討論

議長: Andrej Kobe (EU)

121. 第3および第4分科会の報告者は、各分科会での主な結論を提示した。2つのセッションをまとめると、WPMNへの勧告の1つは、更新の概要を説明した上でガイダンス文書の第6.9項を開いてレビューすることである。さらに、第6.7項の内容（金属および無機金属化合物におけるリードアクロス）は、第6.9項の更新モデルとして使用することができるが、最終的にはより確実な更新の提案がある場合にのみ推奨された。

122. また、分類の予測値が可能な限り高いことを保証するために、メソッド開発を続けることも非常に重要である。さらに、新しい項にはケーススタディが含まれる可能性がある。

結論と勧告

議長: Juan Riego Sintes (EU-JRC)、報告者: Kirsten Rasmussen (EU-JRC)

123. 専門家会議の議長は、以下の通り結論と勧告をまとめた。

- 工業ナノマテリアルの有害性評価におけるデータギャップを全て埋めるために、分類とリードアクロスは必要かつ適切なツールである。
- この会議においては、工業ナノマテリアルの分類に関するワークショップの成果を確認した。それは定義や定義された用語を明確にし、継続的に適用する必要があるものである。
- 異なるスキームによって提示されたパラメータは、一般的に分類とリードアクロスを提案するコア要素とみなされる。しかしながら、物質、すなわち関心のエンドポイントに応じて、パラメータのリストを適合させる必要がある。
- ナノマテリアルのグループを構築し正当化するためには、一般的なスキームとリードアクロスがふさわしいように思われる。しかしながら、MNの特異性に対応する指針の開発は必要である。
- 前に進むための第一歩は、ナノマテリアルの特異性に関する第6.9項の概要を作成し、既存のガイダンスで足りる箇所と、追加のガイダンスが必要な箇所とを評価することである。
- 化学物質の分類に関するガイダンス[OECD, 2014b]は再検討しないことが再確認された。ナノマテリアル（すなわち第6.9項、および改訂版の内容とフォーマットのため

の指標モデルとして第 6.7 項を使用すること) の改訂にのみ焦点を当てることとなる。

- 工業ナノマテリアルの分類に関するワークショップ (OECD, 2016) や、溶解度、形状、作用機序 (米国 NIOSH) に基づく一般的な分類は、分類およびリードアクロスの仮説を構築するための出発点となり得る。
- 物質に固有なデータの必要性和考慮すべき懸案事項に対応するために、段階を踏んだアプローチを開発する必要がある。
- これには、利用可能なスクリーニング方法を評価して、関連性および信頼性を評価する必要がある。
- 高品質のデータを入手し、それら (既存のデータおよび/または新たに生成されたデータの両方) を利用できるようにするためには、特に仮説を構築し実証することが必要である。
- 情報の共有とアクセシビリティを促進するために、データ管理手順を実行する必要がある。特に、比較可能性を高めるために、結果の報告書テンプレートを十分調整する必要がある。すでにいくつかの構想が進んでいるという指摘がある⁴⁵。
- 参照物質や基準物質を製造して使用する必要がある。
- 信頼性の高い試験方法がまだ必要である。このような方法の開発は主要な関心事である。そしてさらに優先順位を付けるべきである。いくつかの OECD 試験ガイドラインとガイダンス文書が開発中であることも強調された (例えば Dissolution) ⁴⁶。
- 分類とリードアクロスの実習においては、予測しようとする結果とパラメータをどのように関連づけるかについての理解をさらに深める必要がある。実際のケースでの実践経験も不可欠である。
- これを念頭に置いて、実際への適用を説明するために、フレームワークでは環境とヒト健康の両方における有害性評価のケーススタディを試験すべきである。
- アプローチの不確実性には対応する必要がある。
- 既にある/利用可能な分類方法の編集をさらに発展させ、それらを比較して相違点や共通要素を確認することも興味深いであろう。

45 As an example, the JRC reporting templates developed within NANoREG in collaboration with e-NanoMapper can be found here: <http://www.nanoreg.eu/media-and-downloads/templates/269-templates-for-experimental-data-logging>

46 Test Guidelines and Guidance Documents under development are made available for public comments at: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/chemicalstestingdraftoecdguidelinesforthetestingofchemicals-sections1-5.htm>

- (環境) 毒性的スクリーニング目的のためには、新たな手法のさらなる開発を含む、ハイスループットシステム、およびそのような手法を探究すべきである。

参考文献

- Arts et al., 2015. A decision-making framework for the grouping and testing of MMNs (DF4nanoGrouping) Regulatory. *Toxicology and Pharmacology*, 71, S1-S27.
- ECHA, 2015. Read-Across Assessment Framework (RAAF) ECHA-15-R-07-EN, European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland. Available at: http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf.
- ECHA, EU, RIVM, 2016. Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance: elements to consider. This paper was jointly prepared by the European Chemicals Agency, Joint Research Centre, Dutch National Institute for Public Health and the Environment.
- Gebel T et al., 2014. Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Arch. Toxicol*, 88, 2191-2211.
- OECD, 2014a. Expert Meeting on Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials [ENV/JM/MONO(2014)1].
- OECD, 2014b. Guidance on grouping of chemicals, second edition, [ENV/JM/MONO(2014)4].
- OECD, 2016. Categorisation of Manufactured Nanomaterials; Workshop Report [ENV/JM/MONO(2016)9].
- Oomen et al., 2015. Grouping and Read-Across Approaches for Risk Assessment of Nanomaterials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12(10), 13415-13434; <http://www.mdpi.com/1660-4601/12/10/13415>.
- Sellers K. et al., 2015. Grouping Nanomaterials - A strategy towards grouping and read-across. RIVM Report 2015-0061, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) & Arcadis, Bilthoven, the Netherlands. Available at: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0061.html>

5. EU 規制におけるナノマテリアルの位置づけ

A Summary of the Position of Nanomaterials within EU Regulations

作成者：Neil Hunt 博士 The Reach Centre

(1) プロジェクト概要

テクノヒルは、EU 内のナノマテリアルについて、その規制の現状調査を依頼した。

- どのナノマテリアルが REACH の下で規制されているか？
- 目的、定義および日付を含む、ナノマテリアル規制特有の事情
- ナノマテリアルの製造業者が製品を市場に出すための要件
- 市場に投入されたナノマテリアルに関連するラベリングの要件
- EU 内および主要加盟国の両方において、ナノマテリアルが適応すべき規制

このレポートには、ナノマテリアルとして製造されることが知られているものの中から、以下の9つの特定物質を対象とした。

- デンドリマー
- 量子ドット
- 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)
- マルチウォールカーボンナノチューブ (MWCNT)
- フラーレン類
- グラフェン
- 二酸化チタン
- ナノクレイ
- セルロースナノ繊維

さらに、報告書の要件として、EU 内で商業的に供給されるナノマテリアルについて以下の項目についての調査が求められた。

- サプライヤの名前
- ナノマテリアルの特性（関連する製品仕様を含む）
- 生産能力
- 用途、応用

(2) 全体的な規制ポジション

現時点では、ナノマテリアルやナノマテリアルを含む製品に特化した EU 規制はない。したがって、ナノマテリアルと定義される物質は、該当する化学物質および製品と同じ規制を受ける。ナノマテリアルの固有の物理的および化学的特性は、これらの規制から生じる義務を満たすアプローチが、バルク物質についてよりもナノマテリアルについて異なる可能性があることを意味する。

(3) ナノマテリアルの定義

欧州連合 (EU) は、2011 年にナノマテリアルの定義に関する勧告を公表した。この勧告はまだレビューされているが、現在まで EU による代替案は発表されていない。その定義では、ナノマテリアルが、粒子数で 50%以上の一次粒子を有し、それらの最短寸法が 1~100nm の範囲内にある物質として定義されている。これを測定する技術が利用できない場合、気体吸着 (Brunner-Emmons-Teller) による比表面積が $>60\text{m}^2/\text{cm}^3$ 以上の場合に、ナノマテリアルとして同定することができる。

この定義については、その詳細について以下に整理する。

1. ナノマテリアルの粒子は、しばしば粒子同士が凝集する傾向を示し、より大きな粒子集団を形成する。しかし、重要なパラメータは、一次粒子のサイズである。したがって、供給された物質の粒子寸法を測定する多くの技術は、物質をナノマテリアルとして同定するか否かを決定するのに適していない可能性がある。可能であれば、分析前に凝集体/凝集体を一次粒子に分解しなければならない (しばしば達成が難しい)。
2. この定義では、粒度分布が数分布として表されるべきとされている。これは、体積または質量の関数として分布を測定する、一般的に使用される微分光散乱 (DLS) などの分析方法は、必要なパラメータを直接測定するのに使用できず、常に科学的に正当とみなされるとは限らない数学的調整を必要とすることを意味する。
3. ナノ粒子の寸法の最も短いものが、定義におけるキーサイズパラメータである。これは、針状 (針状) および平面状 (例えばグラフェン) がナノマテリアルとして定義され得ることを意味する。空気力学的/流体力学的半径を測定する多くの分析方法は、粒子の最長寸法の関数としてのサイズ分布を測定する。
4. 物質がナノマテリアルであることを確認するために BET を使用することはできるが、その結果は他の分析データを持たないナノマテリアルではないことを証明するた

めに使用することはできない。

(4) ナノマテリアルと REACH

REACH の下では、ナノマテリアルの明示的な要件はない。つまり、ナノマテリアルは通常、登録された物質のサブカテゴリとみなされ、バルクフォームと同じ登録文書に含まれる。これは、バルク物質に適用可能な登録、評価、伝達に関する要件がナノマテリアルにも適用可能であることを意味する。しかし、ナノ粒子の表面積／体積比が高いと、粒子サイズが小さくなるにつれて物質の反応性や毒性が変化することがあるため、物質のナノフォームの危険性と危険性は登録文書内で十分に評価されなければならない。実際には、これは、物質の登録文書が、物質のバルクおよびナノフォームに対する個別の危険性、ばく露およびリスクアセスメントを含むことを意味する。これは、物質のバルクおよびナノ形態の両方が、登録のトン数帯に応じて、REACH の附属書VII-X に示された方法に従って個別に試験される必要があるかもしれないことを意味する。要求される試験の同一性は、バルクとナノフォームの間で変化しないが、ナノフォームの試験方法を調整する必要があるかもしれない。

(5) 試験プロトコルの変更

ナノマテリアルのユニークな物理的および化学的特性は、バルク物質に使用されるものと比較して、試験戦略およびエンドポイント研究プロトコルを変更する必要があることを意味することが認識されている。これらの変更は、ECHA によって作成された一連のガイダンス文書（現在更新中）に詳述されている。

- Appendix 4: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on Registration. Draft (Public) Version 1.0, January 2017 (付録4：登録ガイダンスに適用されるナノマテリアルの推奨事項。下書き（公開）バージョン1.0、2017年1月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/13564/appendix_4_nano_registration_committees_en.pdf/1abb12d1-88a2-b386-0907-c67d05105378)
- Appendix R.6-1: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping of Chemicals. Draft (Public) Version 1.0, December 2016 (付録R.6-1：QSAR および化学物質の分類に関するガイダンスに適用されるナノマテリアルの推奨事項。下書き（公開）バージョン1.0、2016年12月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/13564/appendix_r6-1_nano_draft_for_committees_en.pdf/cb821783-f534-38cd-0772-87192799b958)

- Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance and Appendix R7-2 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016 (情報要求および化学物質安全性評価に関するガイダンス付録 R7-1 章に適用可能なナノマテリアルに関する推奨事項 R7a エンドポイント固有のガイダンスおよび付録 R7-2 章に適用されるナノマテリアルに関する推奨事項 R7c エンドポイント固有のガイダンス。下書き (公開) バージョン 2.0、2016 年 12 月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_for_committees_app_r7-1_r7-2_en.pdf/e0efc82b-fed8-f80e-692b-408b75fbae2d)
- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016 (情報要求および化学物質安全性評価に関するガイダンス付録 R7-1 R7a 章に適用可能なナノマテリアルに関する推奨事項エンドポイント固有のガイダンス。下書き (公開) バージョン 2.0、2016 年 12 月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7a_msc_en.pdf/c2b2e297-86b2-a1ee-f02a-72938c83d362)
- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016. (情報要求および化学物質安全性評価に関するガイダンス付録 R7-1 章に適用可能なナノマテリアルに関する推奨事項 R7b エンドポイント固有のガイダンス。下書き (公開) バージョン 2.0、2016 年 12 月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7b_msc_en.pdf/7ce6019a-ea12-4e68-0b81-47eae8c4c5db)
- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016 (情報要求および化学物質安全性評価に関するガイダンス付録 R7-1 章 R7c に適用可能なナノマテリアルに関する推奨事項エンドポイント固有のガイダンス。下書き (公開) バージョン 2.0、2016 年 12 月)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7c_msc_en.pdf/d221d1ab-2596-cdac-b00f-425b71b83404)

これらの文書は、標準的なプロトコルへの広範な変更をカバーしており、広範囲に及ん

でこのレポートで詳細に説明されている。ナノマテリアルに求められる戦略と試験プロトコルの変更点の例を次に示す。

- 試験したサンプルのすべての詳細には、化学純度情報だけでなく、最小限の粒子サイズ、形状および表面改質が含まれている必要がある。
- ナノマテリアルの溶解性は、そのバルク形態とは異なる可能性がある。ナノマテリアルが可溶化されているのか、懸濁されたコロイド状であるのかを知ることも困難である。いずれかの溶解度測定または水性毒性試験の前に、これを調査すべきである（限外濾過、分析または投与前の遠心分離）
- ナノマテリアルは細菌細胞壁を透過することはほとんどない。したがって、陰性の AMES 試験は、毒性の欠如よりむしろばく露の欠如による可能性が高いため、決定的であるとみなすことはできない。代わりに、*in vitro* 哺乳動物細胞研究によってナノマテリアルを試験することが推奨される。

(6) ナノマテリアルの表示と危険有害性の伝達の要件

REACH の場合と同様に、CLP 規制内でのナノマテリアルの明示的な要件はない。規制は、「分類のために入手可能な情報を評価するとき、製造者、輸入者、および川下のユーザーは、その物質または混合物が市場に置かれ、合理的に期待できる形態または物理的状態を考慮する（第9条第5項）。したがって、ナノマテリアルの分類とラベリングは、物質のバルク形態に基づいてではなく、供給されるナノマテリアルのハザードに基づいて行われるべきである。物質が単一構成物質とみなされる場合（すなわち、1つの構成成分が>80%で存在する場合）、ラベリングまたは物質の名前に「ナノ」を含める義務はないことを強調すべきである安全データシートが必要だが、多くのガイダンス文書で推奨されている。ナノマテリアルの物質同定に関する REACH 実施プロジェクト（RIP-oN 1）は、「明確な物質+追加の識別子」の原則に基づく命名が適用可能であると認識しているため、追加の識別子に関してコンセンサスに達することはできないため、描くことができた。

この原理の1つの逸脱は、化粧品中のナノフォーム中の任意の成分が、包装上に見出される化粧品の成分のリスト中の物質名の後に括弧内に "ナノ" を含まなければならないということである。これは、化粧品に関する Regulation (EC) No 1223/2009 の第19条に規定されている。化粧品規制では、着色料、UV フィルターまたは防腐剤として機能していない場合、化粧品がナノフォームに成分を含む場合には、欧州委員会に通知する必要がある。この通知には、ナノマテリアルの物理的、化学的および毒物学的特性、ならびに化粧品の

使用によるナノマテリアルの量およびばく露が含まれていなければならない。

(7) EUにおけるナノマテリアルのその他の規制要件

地域規制－化粧品規制

以前に述べたように、ナノフォームの物質は、化粧品の成分として使用される場合には、バルクフォームとは区別して通知され、リスクアセスメントが行われなければならない。このフレームワーク内で異なるナノフォームをどのように扱うべきかは明らかではない。

Biocidal Products Regulation (BPR) は、殺生物剤のナノフォームが同じ殺生物剤のバルクフォームとは異なる活性物質と見なされることを要求する。したがって、殺菌活性成分のナノフォームおよびこの活性物質を含有する製品を使用することを可能にする作業プログラムは、物質のバルク形態に必要とされるものとは別個であり、追加されている。

地域規制－食品接触材料

食品接触材料に関する規制はわずかに細分化されているが、2011年1月14日の欧州委員会規則第10/2011号では、食品と接触することを意図したプラスチック材料および物品について、Unionリストの物質のナノフォームは、認可された物質の連合リストとみなされる。ナノマテリアルは、食品接触材料での使用のために、ケースバイケースで評価され、認可されなければならない。ばく露評価は、物質が包装から食品に移行する能力に強く依存することに留意すべきである。他の多くの規制と同様に、パッケージングのナノフォームは移行後に食品に存在する形態ではないことに注意することが重要である。欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority) は、現在利用可能なリスクアセスメントのプロトコルが食品への新規なナノマテリアル添加物を評価するのに十分であると期待されることを強調した。しかし、彼らはまた、最新の危機情報は食品自体の投与ではなく、人工混合物に基づいているため、評価されたナノ形態は食物中に存在しない可能性がある。

食品接触材料規制に関する最近の報告では、食品中のナノマテリアルの検出と測定の高難しさと毒性データの利用可能性の限界が強調されている。報告書は、食品接触材料中のナノマテリアルの意図した存在の義務的な表示を推奨したが、これは現在実施されていない。

(8) EU加盟国におけるナノマテリアル国家登録と任意通知制度

市場浸透やナノマテリアルの潜在的なリスクに関連する情報収集に遺漏のないように、

EUの多くの国々は、ナノマテリアルの使用に関する情報を収集するための報告手続きを開発している。これらのスキームは必須であるか、または任意であり、必要な情報は国によって異なる。

ベルギー

- 義務的な報告制度
100 グラムを超える製品が毎年、市場に出すために製造されたときには、物質または混合物中のナノマテリアルの通知しなければならない。
- さらに、対象のナノマテリアルの含有量が物品の質量の0.1%を超える場合に放出されたとき、ナノマテリアルを含む物品および複合物の通知しなければならない。現時点では、この適用は延期されている。
- 免除：既に他の規制（殺生物剤、医薬品および獣医製品、食品および食品接触材料、動物飼料および薬用動物飼料、色素）の対象となっている製品。
- 要件
 - 届け出申請者のアイデンティティ
 - 化学的同一性、不純物、粒径および形状、コーティングなどの粒子改質、比表面積、ゼータ電位を含むナノマテリアルの同一性。
 - 通知された混合物中の状態を含む物質の量。
 - 物質の使用
 - プロのユーザーのアイデンティティ。

デンマーク

- 義務的な報告制度
- ナノマテリアルを含有し、通常の使用下でナノマテリアルが放出される場合、またはナノマテリアルがそれ自体は放出されないが、CMR（カタログ番号1Aまたは1B）または環境的に危険な物質が放出される。
- 質量閾値なし。
- 免除：食品および食品接触材料；医薬品および医療製品；化粧品；農薬；廃棄物；REACHの附属書IVまたはVの物質；ナノスケールを意図していないナノマテリアル。ナノマテリアルが物品上またはラベル上に直接印刷されたインク中にある物品；インクまたは染料として使用されるナノマテリアルを含む織物；ナノスケールで顔料を塗り、接着剤と充填剤で塗る。カーボンブラックまたは二酸化ケイ素を含有するゴム製品；自分自身のために輸入された混合物または物品。
- 要件

- 通知者の身元
- 名前、生産量などの製品情報。
- ナノマテリアルの化学的特性。
- 通知者は、以下の情報も任意で含めることができる
 - REACH 物質／混合物の使用を記述する記述子を使用する
 - ナノフォーム中に存在する生成物の%含量。
 - ナノマテリアルの物理的情報。
- いくつかの機密性を主張することができる。

ドイツ

- ナノマテリアルの EU 通知の概念が公表されたが、国家計画は実施されていない。

フランス

- 強制報告制度
- 工業ナノマテリアルは、フランス国内で、専門家に 100g を超える量で製造、輸入または配布されている。
- ナノマテリアルはそのまま、混合物の一部であるか、または放出が通常の条件下で正常または予見可能な物品にある。
- 要件
 - 通知者の身元
 - 化学物質を含むナノマテリアルの特性、不純物、一次粒子の粒径分布、凝集／凝集状態、粒子形状、比表面積、結晶形、コーティング、表面電荷。
 - 製造、輸入、または配給される数量。
 - REACH のために使用される Use Descriptor システムを使用して定義された使用。
 - ナノマテリアルが供給された専門家のアイデンティティ
- 化学物質の識別と使用のみが公開されている。
- 秘密保持に関するその他の請求が可能である。

ノルウェー

- 義務的な報告制度。
- ノルウェーはすでに、100kg 以上の製品が製造／輸入されている場合、CLP に従って、健康、環境、火災および爆発の危険性に関して分類されたすべての化学製品（物質および混合物）の登録簿を持っている。
- 混合物中の物質または成分をナノマテリアルとして同定するための形式が変更された

スウェーデン

- 2019年までにノルウェーと同様の義務的な報告制度を導入する予定。

イギリス

- プロジェクトへの自主的な参加。
- 英国環境庁は、ナノマテリアルを製造し使用したかどうかを確認するために、大学を含むターゲット組織に連絡した。
- プロジェクトは2014年に終了した。

(9) ナノマテリアルの規制とビジネス展開

デンドリマー

デンドリマーは、その構造に対称性の要素を含む巨大分子または明確に定義されたポリマー（REACH定義によるポリマーではない）である。複数の部位で分子鎖延長を可能にするために、複数の部位で官能化され得るコア分子を含む。追加されたグループには、さらにチェーンを拡張できる機能が含まれている。デンドリマーには分子が有するシェルの数を示す数値生成識別子が与えられる。デンドリマーの生成が5を超えると、分子の直径が1nmを超えることがあり、物質がナノマテリアルの定義に該当することを意味する。これらの分子は、金属ナノ粒子をカプセル化してそれらの特性を変化させるために使用することができる。デンドリマーカプセル化ナノマテリアル（DEN）は、金属ナノ粒子をその一次粒子として単離することを可能にするが、「裸の」ナノマテリアルはしばしば急速に凝集する。どのナノマテリアルがこの報告書で評価されるべきかは不明であるため、どちらもカバーされている。デンドリマーの巨大分子構造は、モノマーを含むポリマーと呼ばれることもあるが、物質の質量の50%以上が同じ分子を持つ成分で構成されるため、REACHでのポリマーの定義に合致する可能性は低い。

デンドリマー分子

1nmを超える直径を有するのに十分な大きさのデンドリマーのみがナノマテリアルの定義を満たすため、低世代デンドリマーはナノマテリアルと見なされないであろう。デンドリマーは異なる物質のファミリーの記述であるため、毎年t数で必要とされる場合は、それぞれを別々に登録する必要がある。ECHAウェブサイトの検索では、デンドリマー構造を示す5つの物質が同定されたが、5つの物質のいずれも登録または事前登録されていなかった。

表 1: REACH および CLP 規制の 1 つまたは複数の側面の下で通知されているデンドリマー
の特性

Substance	EC #	CAS #	Registr ation?	Pre- registra tion?	C&L notifica tion
2-Propenenitrile, dendrimer, 1,4-butanediamine-core, amino-terminated, 32-functional	n.a	163611-04-9	no	no	yes
2-Propenenitrile, dendrimer, 1,4-butanediamine-core, amino-terminated, 64-functional	n.a.	163611-05-0	no	no	yes
Docetaxel conjugated dendrimer	n.a.	n.a.	no	no	yes
PAMAM dendrimer, ethylenediamine core, generation 1.0	n.a.	142986-44-5	no	no	yes
Thiophosphoryl-pmmh-12 dendrimer	n.a.	313691-80-4	no	no	yes

デンドリマーカプセル化ナノ材料

REACH では、カプセル化はナノマテリアルの表面処理と見なされる。REACH は、化学的に表面処理されたバルク物質の登録に関する非常に明確なガイダンスを提供する。表面処理された層は物質の総質量のごく低い割合であるため、この物質は混合物または新しい物質とみなすことはできない。したがって、登録が必要な物質は、

- ベース物質
- 表面処理剤（必ずしも処理後の粒子表面の物質ではない）。
- 表面処理された物質から生じる特定の危険は、基質物質の登録文書内で評価されるべきである。

この答えが表面ナノ材料にどのように適用されるべきかについては、RIP-oN1 評価で詳細に議論された。産業界の代表者は、この FAQ が直接ナノ物質に適用できると考えていた。この解釈が使用された場合、ナノ粒子のベースとなっている金属粒子からなるナノ材料とデンドリマーは別々に登録する必要がある。しかしながら、表面処理剤が物質の質量のかなりの部分を占め、ナノ材料の特性が表面処理によって劇的に変化し得ること、表面処理された複合体が新しい物質。この解釈が用いられる場合、基本物質とデンドリマーのそれぞれの新しい組み合わせは、新しい物質とみなされるべきであるが、残念なことに、コンセンサスに達していないので、質問はまだ答えられていない。登録者は前者の解釈を登録に使用したと思われるが、後者の解釈が実施されれば、文書を大幅に変更する必要があるかもしれない。

市場調査：デンドリマー

- 用途
 - ドラッグデリバリー

- 磁気共鳴イメージングシステム
- 金属ナノ粒子安定剤
- 多くの分子電子およびフォトニック応用が示唆されているが、これらのいずれかが商業的に適用可能かどうかは不明である。
- EU の供給者
 - Sigma Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/nanomaterials/dendrimers.html>)
 - Polymer Factory (<http://www.polymerfactory.com/>)

どちらのサプライヤもグラムスケールで複数の製品を販売している。

市場調査：デンドリマーカプセル化ナノ材料

多くの供給業者は安定化されたナノマテリアルを提供するが、これらの製品のいずれかが安定化剤としてデンドリマーを使用するかどうかを容易に確かめることはできない。

量子ドット

量子ドットは、ナノフォーム中の任意の半導体物質の一般化された記述である。そのような記述は、セレン化カドミウム、セレン化亜鉛、リン化インジウム、硫化亜鉛を含む非常に広い範囲の異なる物質をカバーする。REACH では、各物質は別々に登録される。一部の量子ドットは、異なる物質の殻で構成されており、基幹物質 (base substance) の表面改質として扱われる。この状況では、デンドリマーに関して議論されたのと同様の状況と議論が繰り返されてしまう。

規制上の地位

潜在的に量子ドット製造に使用されていると報告されている物質の限られた調査では、登録されている物質はほとんどなく、物質のナノフォーム (硫化亜鉛) の評価も含まれていない物質が示されている。

市場調査

Chansin と He は、量子ドットの応用、市場、製造に関する広範な調査を行っている。この簡単な要約を以下に示す。

- 用途
 - 液晶テレビ
 - 発光ダイオード
 - 光学式および赤外線式センサ

- 生物学的マーカー
- EU の供給業者
 - Attonuclei (フランス) –生産規模が明らかでない
 - CAN GmbH (ドイツ) –グラムスケールで量子ドットを提供
 - EMFUTUR (スペイン) –生産規模が明らかにならない
 - Nanoco Technologies Ltd (英国)

単層カーボンナノチューブ (SWCNT)

単層カーボンナノチューブ (SWCNT) は、炭素原子のシートがチューブに巻かれていると見ることができる炭素同素体である。それらは、チューブ内の6員炭素環の配向によって変化し得る。純粋な SWCNT は非常に疎水性であるため、水中でのその挙動を変化させるために酸素種を用いて機能化することができる。このタイプの表面機能化は物質の同一性を変化させないが、機能化によって物質の毒性学的プロファイルが変更された場合、それを説明する必要がある。チューブの直径、チューブの長さ、柔軟性によっても変わる。

規制上の位置づけ

単層カーボンナノチューブの記述は他の炭素同素体よりも正確であるが、物質は多数の CAS 番号および EC 番号を用いて記載されている。SWCNT の構造は、あらゆるグレードがナノマテリアルとみなされることを意味する。

表 2:REACH および CLP 規制の 1 つまたは複数の側面の下で通知された SWCNT の特性

Name	EC #	CAS #	Registration?	Pre-registration?	C&L notification?
Carbon nanotubes, single walled	922-802-8	n.a.	no	yes	no
Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)	943-098-9	n.a.	yes	no	yes
Single-walled carbon nanotubes	922-749-0	n.a.	no	yes	no
Carbon Nanotube Single-walled (>55%) below 2nm (diam.) , 5-15micro m (length)	608-533-6	308068-56-6	yes	no	yes

REACH 登録は EC 943-098-9 を用いて実施されているので、この SWCNT の参照番号がより一般的に使われる可能性が高い。

市場調査

- REACH 登録証は、以下の製品の成分として SWCNT が使用されていることを示している。
 - コーティングおよびコーティングされた物品
 - ポリマー、エラストマーおよび樹脂
 - 潤滑剤
 - セラミック材料および物品
 - 金属複合材
- EU の供給業者
 - この物質のリーディング登録者は OCSiAl Europe Sarl（ルクセンブルク）であり、物質は 1~10t のバンドに登録されている。しかし、生産拠点はロシアなので、登録は EU への輸入を対象。
 - Nanothinx S.A.（Greece）－生産能力についての情報はない。
 - IoLiTec（ドイツ）－生産能力に関する情報はないが、グラムスケールの供給者。
 - Nanocyl S.A.（ベルギー）－年間生産能力は 60t で、この値はおそらく複数の製品含む数量である。

多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）は、もう 1 つの炭素同素体であり、ロシアの人形のように互いに内側にある一連のチューブと見ることができる。SWCNT との構造の類似性にもかかわらず、それらは REACH 下で異なる物質とみなされている。SWCNT の場合と同様に、表面改質、管径および管長によって変化し得る。登録証拠資料のリスクアセスメントに含める必要があるハザードおよびリスクに対するこれらの変動の影響。???

規制上の位置づけ

MWCNT の登録については、以前の規制のもとで扱われた方法に由来する混乱が尾を引いている。以前は、MWCNT はグラファイトのサブカテゴリとみなされていたため、同じ CAS と EC 番号がグラファイトと MWCNT（名称：グラファイト、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）、管状の合成グラファイト、EC 231-955-3; CAS 7782-42-5）。この説明は、ECHA ウェブサイト上で、2 つの名称が同一のグループのメンバーとなっていることとなっている。

- グラファイト（EC 231-955-3; CAS 7782-42-5）
- マルチウォールカーボンナノチューブ（MWCNT）、管状の合成グラファイト（EC 936-414-1）

これにより、その物質のための2つの別個のリード登録が行われ、両方とも1~10tの年間生産バンドに登録されている。

表3: REACH および CLP 規制の1つまたは複数の側面の下で通知された MWCNT の特性

Name	EC #	CAS #	Lead Registrant	Link to registration dossier
Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT) , synthetic graphite in tubular shape	936-414-1	n.a.	Nanocyl SA	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13454
Graphite	231-955-3	7782-42-5	Arkema France	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16253

両方の登録は、追加の情報要件の特定または物質の使用に起因するリスクに基づく規制の制限の強化を目的とした登録書類の評価であるコミュニティローリング行動計画 (CoRAP) に含まれている。ドイツ管轄当局によって作成された CoRAP 正当化文書は、特に懸念される終点として、吸入、発癌性および環境上の有害性による毒性を強調している。興味深いことに、発がん性の懸念は、(絡み合った、塊状の形態とは対照的に) 剛性の長い繊維である形態の周りにのみある。

市場調査

- REACH 登録文書は、以下の MWCNT の使用を特定した
 - 電気・電子・光学機器
 - 機械部品および自動車部品に含まれる
 - プラスチック製品
 - 金属加工製品
 - ゴム製品
 - 鉱物製品 (例えばプラスター、セメント)
- EU の商業供給業者
 - Nanocyl S.A. (ベルギー) 一年間生産能力は 60t だが、この値はおそらく複数の製品に適用される。
 - IoLiTec (ドイツ) ー生産能力に関する情報はないが、グラムスケールの供給者。
 - TCI ヨーロッパ (ベルギー) ー生産情報はないが、販売代理店。
 - Nanothinx S.A. (Greece) ー生産能力についての情報なし
 - Rosseter Holdings Ltd (キプロス) ーウェブページ不明
 - FutureCarbon GmbH (ドイツ) ー生産能力に関する情報なし
 - Glonatech S.A. (ギリシャ) ー商用供給者ではなく契約調査のようだ。

- Thomas Swan Advanced Materials (UK) – バッチサイズを 1kg まで供給可能

フラーレン

フラーレンの一般的な説明は、炭素骨格からなる中空球楕円体または管である。管状の形態はすでに異なる種類のナノチューブとして評価されているので、この項では中空の球と楕円体についてのみ検討する。炭素数および構造異性体（C60 単独の場合には 1812 個の非同形フラーレンが存在する）の両方で変化する多数の異なるフラーレンが理論的に可能である。最も一般的に報告されているフラーレンは、C60 (Buckminster Fullerene)、C70、C72、C76、C84 および C100 である。各フラーレンは、REACH の下で異なる物質とみなされる。さらに、多重壁フラーレンおよび官能化フラーレンも報告されている。ECHA のウェブサイトを検索したところ、以下のフラーレンが特定の規制活動を行っている。

表 4: REACH および CLP 規制の 1 つまたは複数の側面の下で通知されている dendrimer の特性

Name	EC #	CAS #	Registration?	Pre-registration?	C&L notification?
(C60-Ih) [5,6]fullerene	n.a.	99685-96-8	no	no	yes
Fullerene C70	n.a.	115383-22-7	no	no	yes
Fullerene, multiwalled	923-072-3	n.a.	no	yes	no
Fullerene, single walled	922-320-8	n.a.	no	yes	no
Fullerenes C60/C70	n.a.	131159-39-2	no	no	yes
Fullerenes C60/C70	943-307-3	n.a.	no	no	yes
(1,2-Methanofullerene C60) -61-carboxylic acid	n.a.	155116-19-1	no	no	yes
1,2- (Dimethoxymethano) fullerene C60	n.a.	155679-97-3	no	no	yes
29H,31H-Phthalocyanine, compd. with [5,6]fullerene-C60-Ih (5:2)	604-908-3	153498-70-5	no	yes	no
3'H-Cyclopropa[1,9][5,6]fullerene-C60-Ih-3',3'-dicarboxylic acid	n.a.	159717-72-3	no	no	yes
3'H-Cyclopropa[1,9][5,6]fullerene-C60-Ih-3'-butanoic acid, 3'- (2-thienyl) -, methyl ester	n.a.	925673-03-6	no	no	yes
3' H-Cyclopropa[1,9] [5,6]fullerene-C60-Ih-3' -butanoic acid 3' -phenyl methyl ester	n.a.	160848-21-5	no	no	yes
Diethyl (1,2-methanofullerene C60) -61,61-dicarboxylate	n.a.	155679-98-4	no	no	yes
Diethyl (1,2-methanofullerene C70) -	n.a.	153218-	no	no	yes

Name	EC #	CAS #	Regist ration?	Pre- regist ration?	C&L notifi cation?
71,71-dicarboxylate		95-2			
Ethyl (1,2-methanofullerene C60) -61-carboxylate	n.a.	150493-27-9	no	no	yes
tert-Butyl (1,2-methanofullerene C60) -61-carboxylate	n.a.	150493-29-1	no	no	yes

REACH の下での登録を要求する規模で単一のフラーレンは製造されていない。

市場調査

- フラーレンの大部分の用途は、依然として研究開発規模にあるが、しかし、以下の企業製品は、フラーレン（グローバル企業）を含むと主張されている。
- ApNano（米国）は潤滑油にフラーレンを使用
- Envie de Neuf（シンガポール）は、美容製品にフラーレンを使用すると主張

EU の商業供給業者

- IoLiTec（ドイツ）－生産能力に関する情報はないが、グラムスケールの供給者。
- PlasmaChem S.A.（ドイツ）－同上
- TCI ヨーロッパ（ベルギー）－生産情報はないが、カタログ販売代理店。

グラフェン

グラフェンは、グラファイトの別の顔の炭素同素体とみなされる。ここで、炭素は1つの炭素だけの炭素原子の平面シートを形成する。他の炭素同素体と同様に、この物質は、元の炭素シートとして、グラフェンシート上の部位に様々な基、通常は酸素を含む官能化形態として存在することができる。官能基化は、物質の物理的および化学的特性を劇的に変えることができる。グラフェンと類似の構造を有し、しばしばグラフェンの合成に向けた中間体である他の炭素同素体がある。残念ながら、個々の同素体の正確な定義はないので、異なる条例が同じ試料を異なる物質であると定義する可能性がある。2018年以前に多層グラフェンを登録しようとしていることを認識しているが、拡大グラファイトのみが REACH で登録されている。

表 5: グラフェンおよび REACH および CLP 規制の1つまたは複数の側面の下で通知された同様の物質の同一性

Carbon allotrope	EC #	CAS #	Structural features
Graphene	922-453-1	1034343-98-0	Single layer, only carbon. Nanomaterial
Multi-layered graphene (sometimes known as graphene nanoplatelets)	n.a.	n.a.	2-8 layers, low oxygen content Nanomaterial
Reduced graphene oxide			Single layer, medium oxygen content Nanomaterial
Graphene oxide			Single layer, high oxygen content Nanomaterial
Expanded graphite (sometimes referred to as sulphuric acid, compound with graphite)	231-955-3 235-819-4	7782-42-5 12777-87-6	Multiple layers with sulphate functionalities in inter-layer spaces. Bulk substance

市場調査

用途

- グラフェン単分子膜の大部分の用途は、大量生産の技術的難しさのためにまだ研究開発されている。最初の商用アプリケーションはスマートセキュリティパッケージング用のインクである。最初の主な商業用途はタッチディスプレイとリチウムイオン電池であることが期待されている。
- 他の同素体は、テニスラケット、スキー、自転車用ホイールなどの複合材料に使用されている。グラフェン酸化物は、医療診断装置および他の電子センサの製造に使用される。

多くの業者がグラフェンの販売を主張しているが、製品の詳細な検査は、それらが他のカーボン同素体の1つであることを示している。グラフェンを供給しているEU企業の概要を以下に示す。

- **グラフェネア (スペイン)** – グラフェン単層、グラフェン酸化物、還元グラフェン酸化物をグラムスケールで販売する。酸化グラフェンは、1tのp.a.で製造することができる。規模。
- **Graphitene (UK)** – すべての同素体を最大10gスケールで販売する。生産能力に関する情報はない。
- **ダイレクトプラス (イタリア)** – 生産能力30t/年、未処理のグラフェン単層ではないが、すべての異なる炭素同素体を販売する。
- **IoLiTec (ドイツ)** – 多層グラフェン、生産能力に関する情報なし。
- **NanoInnova Technologies (スペイン)** – グラフェンナノプレートレットと酸化グラフェン。商業的な供給業者ではなく契約調査のように見える。

- Graphene Industries Ltd (UK) –マンチェスター大学からスピノフ。非常に少量でグラフェン単分子膜を販売する。
- Advanced Graphene Materials –グラフェンナノプレートレット、年間最大 6t の生産能力。
- Thomas Swan and Co. (UK) –グラフェンナノプレートレットは、1kg バッチサイズ

二酸化チタン

二酸化チタンは、2つの一般的な結晶形、アナターゼおよびルチルに存在する。両方の形態は、バルクおよびナノフォームで合成することができる。両方の形態のナノフォームは、二酸化チタンの REACH 登録文書内で議論されている。二酸化チタンは、現在、CoRAP に基づき、フランスの管轄当局によって評価されている。この評価は、主に Carc としての二酸化チタンの最近の分類によって強調された物質のナノフォームの潜在的な発癌性を調査することを意図している。IARC によって 2B***

市場調査

- 用途
 - 日焼け止めの UV 保護
 - 表面処理剤中の光触媒殺生物剤
 - 窓および他の家庭の表面上の自己クリーニングおよび防曇コーティング
 - 色素増感太陽電池
- EU の商業供給業者
 - バルクフォームのみを製造/輸入する登録者と、REACH 登録書類に二酸化チタンのナノフォームを製造/輸入するものとを区別することは不可能である。
 - ナノ二酸化チタンは EU で生産される二酸化チタンの総量 (140 万 t) の約 1% を占めると考えられている。

ナノクレイ

ナノクレイは層状鉱物ケイ酸塩の広い群である。それらは、厚さがナノスケールである層として存在するケイ酸塩構造によって特徴付けられる。化学組成や形態によって異なる。ナノ粘土は、合成であっても自然発生であってもよい。ナノクレイの例とその登録状況を下の表に示す。

表 6: REACH および CLP 規制の 1 つまたは複数の側面の下で通知されたナノ粘土の特性

Nanoclay	EC #	CAS #	Registered?	Pre-registered?	C&L notification?
Kaolinite	215-286-4	1318-74-7	no	yes	yes
Halloysite	n.a.	12068-50-7	no	no	yes
Serpentine	601-773-2	12135-86-3	no	yes	no
Vermiculite	603-515 or 603-518-0	1317-97-1 or 1318-00-9	no	yes	no
Pyrophyllite	602-803-7	12269-78-2	no	yes	yes
Mica	601-648-2	12001-26-2	no	yes	yes
Saponite	215-289-0	1319-41-1	no	yes	yes
Hectorite	235-340-0	12173-47-6	No	yes	yes
Montmorillonite	215-288-5	138-93-0	no	yes	yes
Laponite (Type 1)	285-349-9	85085-18-3	yes	yes	yes
Laponite	258-476-2	53320-86-8	yes	yes	yes

化学的に改変されていない天然のナノ粘土は、附属書 V の Entry 7 に基づく REACH 登録から免除される。この免除は、これらの物質の生産者によって広く使用されている。しかし、物質が合成物質であるか、または天然鉱物が化学的に修飾されていれば、登録から免除されることはない。

市場調査

- この報告書では個々のナノ粘土のすべての用途を特定することはできない。記載されている用途は、一般にナノ粘土を使用するものである。
 - インクに添加剤を添加して一貫性を制御する。
 - 潤滑油中の増粘剤
 - 化粧品
 - 油性排水の水処理
 - ポリマー複合材料の製造
 - 難燃剤
- ナノクレイとして定義されている物質の提供者は多数ある。しかし、ナノクレイの専門サプライヤとしての自信を持っている企業は以下の通りである。
 - リチャード・ベイカー・ハリソン社 (英国)
 - ラビオサ (イタリア)

セルロースナノ繊維

セルロースナノファイバーおよびナノセルロースの他のすべての形態は、任意の天然セルロース源（通常は木材パルプ）から製造することができる。次いで、これを化学的に処理し、高せん断力の物理的プロセスに供して、ナノセルロースを得ることができる。セルロースは、REACH のもとで天然に存在するポリマーと定義されており、登録されていな

い。

市場調査

- 用途
 - 柔軟なプリントエレクトロニクス
 - コンポジット
 - 紙
 - 化粧品

EUにおけるナノセルロース供給者

- 2015年にTAPPI Nano社がナノセルロースのサプライヤを世界的に調査し、R&D規模以上のEUサプライヤを特定した。
 - Borregard（ノルウェー）－1日当たり500kgの生産能力で、2016年に年間1000tに増加する
 - Innventia（スウェーデン）－100kg/日の生産能力
 - CTP/FCBA（フランス）－100kg/日の生産能力
 - Stora Enso（フィンランド）－商業化前
 - UPM（フィンランド）－商業化前
 - Norske Skog（ノルウェー）－パイロットプラント
 - SAPPI（オランダ）－パイロットプラント

6. 海外行政機関等の報告書（英文）

Unclassified

ENV/JM/MONO(2016)63

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

30-Jan-2017

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

**ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES IN RISK ASSESSMENT OF MANUFACTURED
NANOMATERIALS: CURRENT STATE OF KNOWLEDGE AND RESEARCH NEEDS TO ADVANCE
THEIR USE**

**Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials
No. 80**

JT03408320

Complete document available on OLIS in its original format

This document and any map included herein are without prejudice to the status of or sovereignty over any territory, to the delimitation of international frontiers and boundaries and to the name of any territory, city or area.



ENV/JM/MONO(2016)63
Unclassified

English - Or. English

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

No. 80

**ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES IN RISK ASSESSMENT OF
MANUFACTURED NANOMATERIALS: CURRENT STATE OF
KNOWLEDGE AND RESEARCH NEEDS TO ADVANCE THEIR USE**

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD

**Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris, 2016**

Also published in the Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials:

- No. 1, *Report of the OECD Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Building Co-operation, Co-ordination and Communication (2006)*
- No. 2, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2006)*
- No. 3, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2007)*
- No. 4, *Manufactured Nanomaterials: Programme of Work 2006-2008 (2008)*
- No. 5, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 3rd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 6, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the OECD Testing Programme (2008)*
- No. 7, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 4th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 8, *Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 9, *EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials: Compilation of Outputs (2009)*
- No. 10, *Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 11, *Emission Assessment for the Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance (2009)*
- No. 12, *Comparison of Guidance on Selection of Skin Protective Equipment and Respirators for Use in the Workplace: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 13, *Report of an OECD Workshop on Exposure Assessment and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 14, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme (2009)*
- No. 15, *Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials (2009)*

- No. 16, *Manufactured Nanomaterials: Work Programme 2009-2012 (2009)*
- No. 17, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 5th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 18, *Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010 (2009)*
- No. 19, *Analysis of Information Gathering Initiative on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 20, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 6th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 21, *Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a Regulatory Context (2010)*
- No. 22, *OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials 2009-2012: Operational Plans of the Projects (2010)*
- No. 23, *Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 24, *Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 25, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme: First Revision (2010)*
- No. 26, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 7th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 27, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the Sponsorship Programme for the Testing Manufactured Nanomaterials: Revised (2010)*
- No. 28, *Compilation and Comparison of Guidelines Related to Exposure to Nanomaterials in Laboratories (2010)*
- No. 29, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 8th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2011)*
- No. 30, *Regulated Nanomaterials: 2006-2009(2011)*
- No. 31, *Information Gathering Schemes on Nanomaterials: Lessons Learned and Reported Information (2011)*
- No. 32, *National Activities on Life Cycle Assessment of Nanomaterials (2011)*

- No. 33, *Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 34, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 9th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 35, *Inhalation Toxicity Testing: Expert Meeting on Potential Revisions to OECD Test Guidelines and Guidance Document (2012)*
- No. 36, *Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No.37, *Current Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 10th Meeting of the WPMN (2012)*
- No.38, *Co-Operation on Risk Assessment: Prioritisation of Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials - Final Report (2013)*
- No. 39, *Environmentally Sustainable Use of Manufactured Nanomaterials - Workshop held on 14 September 2011 in Rome, Italy (2013)*
- No. 40, *Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials: Test Guidelines (2014)*
- No.41, *Report of the OECD Expert meeting on the Physical Chemical Properties of Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines (2014)*
- No.42, *Report of the questionnaire on regulatory regimes for manufactured nanomaterials 2010-2011 (2014)*
- No.43, *Genotoxicity of Manufactured Nanomaterials: Report of the OECD expert meeting (2014)*
- Nos. 44-54, These items are the dossiers derived from the Testing Programme on Manufactured Nanomaterials which are located at:
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>
- No.55, *Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces. (2015)*
- No.56, *Analysis of the Survey on Available Methods and Models for Assessing Exposure to Manufactured Nanomaterials (2015)*
- No.57, *Guidance Manual towards the integration of risk assessment into life cycle assessment of nano-enabled applications (2015)*
- No.58, *Preliminary guidance notes on Nanomaterials: Interspecies variability factors in human health risk assessment (2015)*
- No.59, *Developments on the safety of manufactured nanomaterials: 2013 (2015)*

- No.60, *Current developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.61, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.62, *Considerations for using dissolution as a function of surface chemistry to Evaluate environmental behaviour of nanomaterials in risk assessments (2015)*
- No.63, *Physical-chemical parameters: measurements and methods relevant for the regulation of nanomaterials (2016)*
- No.64, *Approaches on nano grouping/ equivalence/ read-across concepts based on physical-chemical properties (GERA-PC) for regulatory regimes (2016)*
- No.65, *Physical-chemical properties of nanomaterials: Evaluation of methods applied in the OECD-WPMN testing programme (2016)*
- No.66, *Categorisation of manufactured nanomaterials (2016)*
- No.67, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2016)*
- No.68, *Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT): summary of the dossier (2016)*
- No.69, *Fullerenes (C60): summary of the dossier (2016)*
- No.70, *Single walled carbon nanotubes (SWCNTs): summary of the dossier (2016)*
- No.71, *Silicon dioxide: summary of the dossier (2016)*
- No.72, *Toxicokinetics of manufactured nanomaterials: report from the OECD expert meeting (2016)*
- No.73, *Titanium dioxide: summary of the dossier (2016)*
- No.74, *Exposure Assessment of Nano-Silver (Agnp): Case Study (2016)*
- No.75, *Future Challenges Related to the Safety of Manufactured Nanomaterials: Report from the Special Session (2016)*
- No.76, *Grouping and Read-Across for the Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials: Report from the Expert Meeting (2016)*
- No.77, *Gold Nanoparticle Occupational Exposure Assessment in a Pilot Scale Facility: Nanomaterials Exposure Case Study (2016)*
- No.78, *Developments on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de Table from OECD Delegations (Nov.2015 - Oct. 2016)*
- No.79, *Strategy for Using Metal Impurities as Carbon Nanotube Tracers (2016)*

© **OECD 2016**

Applications for permission to reproduce or translate all or part of this material should be made to: Head of Publications Service, RIGHTS@oecd.org, OECD, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France

ABOUT THE OECD

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) is an intergovernmental organisation in which representatives of 35 industrialised countries in North and South America, Europe and the Asia and Pacific region, as well as the European Commission, meet to co-ordinate and harmonise policies, discuss issues of mutual concern, and work together to respond to international problems. Most of the OECD's work is carried out by more than 200 specialised committees and working groups composed of member country delegates. Observers from several countries with special status at the OECD, and from interested international organisations, attend many of the OECD's workshops and other meetings. Committees and working groups are served by the OECD Secretariat, located in Paris, France, which is organised into directorates and divisions.

The Environment, Health and Safety Division publishes free-of-charge documents in eleven different series: **Testing and Assessment; Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; Pesticides; Biocides; Risk Management; Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology; Safety of Novel . Foods and Feeds; Chemical Accidents; Pollutant Release and Transfer Registers; Emission Scenario Documents;** and **Safety of Manufactured Nanomaterials.** More information about the Environment, Health and Safety Programme and EHS publications is available on the OECD's World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/).

This publication was developed in the IOMC context. The contents do not necessarily reflect the views or stated policies of individual IOMC Participating Organizations.

The Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) was established in 1995 following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen co-operation and increase international co-ordination in the field of chemical safety. The Participating Organisations are FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD. The purpose of the IOMC is to promote co-ordination of the policies and activities pursued by the Participating Organisations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

This publication is available electronically, at no charge.

**For this and many other Environment,
Health and Safety publications, consult the OECD's
World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/)**

or contact:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division
2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16
France**

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

FOREWORD

The OECD Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology (the Joint Meeting) held a Special Session on the Potential Implications of Manufactured Nanomaterials for Human Health and Environmental Safety (June 2005). This was the first opportunity for OECD member countries, together with observers and invited experts, to begin to identify human health and environmental safety related aspects of manufactured nanomaterials. The scope of this session was intended to address the chemicals sector.

As a follow-up, the Joint Meeting decided to hold a Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials in December 2005, in Washington, D.C. The main objective was to determine the “state of the art” for the safety assessment of manufactured nanomaterials with a particular focus on identifying future needs for risk assessment within a regulatory context.

Based on the conclusions and recommendations of the Workshop [ENV/JM/MONO(2006)19] it was recognised as essential to ensure the efficient assessment of manufactured nanomaterials so as to avoid adverse effects from the use of these materials in the short, medium and longer term. With this in mind, the OECD Council established the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) as a subsidiary body of the OECD Chemicals Committee in September 2006. This programme concentrates on human health and environmental safety implications of manufactured nanomaterials (limited mainly to the chemicals sector), and aims to ensure that the approach to hazard, exposure and risk assessment is of a high, science-based, and internationally harmonised standard. This programme promotes international co-operation on the human health and environmental safety of manufactured nanomaterials, and involves the safety testing and risk assessment of manufactured nanomaterials.

This document describes the state of the science in alternative testing strategies in risk assessment of manufactured nanomaterials. In addition, it includes considerations on how alternative testing strategies could be used in a risk analysis context to inform human health, ecosystem health, and exposure data needs for manufactured nanomaterials in the near term and longer term, as well as identifying research needs to support the development of these strategies in the near future.

This document is being published under the responsibility of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology.

TABLE OF CONTENTS

ABOUT THE OECD.....	8
FOREWORD.....	10
ABSTRACT.....	12
INTRODUCTION.....	13
STATE OF THE SCIENCE REPORT – “STATE OF THE SCIENCE FOR ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES IN RISK ANALYSIS”	15
ALTERNATIVE TESTING STRATEGY CASE STUDY – ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES METHODS AND NANO-TIO ₂	19
ADVANCING RISK ANALYSIS FOR NANOMATERIALS: A WORKSHOP TO EXPLORE HOW A MULTIPLE MODELS APPROACH CAN ADVANCE RISK ANALYSIS OF NANOSCALE MATERIALS	22
Cross-cutting ideas and recommendations.....	23
Develop and foster data sharing systems and collaborations	24
Recommendations	24
Data mine existing databases and literature.....	24
Recommendations	25
Perform environmentally and biologically relevant testing	25
Recommendations	26
Ensure consistency between studies	26
Recommendations	27
RECOMMENDATIONS TO START NOW FOR 3-5 YEAR RESULTS.....	28
Determine how MNs are similar to, and differ from, conventional chemicals.....	28
Harmonise testing procedures and reporting	28
Perform occupational and environmental exposure monitoring.....	28
Develop appropriate MN groupings	29
Develop Adverse Outcome Pathway frameworks	29
Consider complex conditions.....	29
Advance MN safer-by-design principles	30
CONCLUSIONS	31
REFERENCES	32

Figures

Figure 1. Distribution of endpoints analysed.....	20
---	----

ABSTRACT

The OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) developed recommendations on how to advance the use of alternative testing strategies for nanomaterials in risk assessments. The project team surveyed the state of the science in alternative testing strategies from a “multiple models” perspective to show areas of common findings from differing approaches, areas of greatest uncertainty, and priorities for follow up in applied research toward risk management of manufactured nanomaterials (MNs).

Experts from academia, industry, public interest groups, and government researched, analysed, and discussed how alternative models could be used to advance the risk analysis of MNs. The objectives were to identify how alternative testing strategies could be used in a risk analysis context to inform human health, ecosystem health, and exposure data needs for MN in the near term and longer term, and identify research needs to support the development of these strategies in the near future. To develop this paper, a number of activities were organised, including a symposium, a case study on alternative methods in safety testing, a state-of-the-science report and three white papers. The results for them were further discussed as background materials for developing recommendations to advance knowledge and fill key gaps in understanding. One conclusion was that alternative testing strategies are now being used for screening, and that, in the near term, alternative testing strategies could be developed for use in read-across or categorisation decision making within certain regulatory frameworks.

Experts recognised that leadership is required from within the scientific community to address basic challenges, such as standardisation of materials, techniques and reporting, designing experiments relevant to realistic outcomes, as well as coordination and sharing of large-scale collaborations and data. It is expected that the conclusions from this document can contribute to the development and implementation of relevant alternative testing strategies for MN testing that will expedite the ability to identify high-risk MNs, and lead to more rapid, cost-effective, and reliable MN safety testing for specific risk management decision contexts.

INTRODUCTION

1. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) is engaged in several ongoing efforts relevant to the use of *in vitro* and other alternatives to traditional animal toxicology studies. In recent years, several workshops and expert meetings have led to the development of reports and recommendations for the use of specific methods for testing nanomaterials. Recent efforts include WPMN, which has conducted a preliminary review of Test Guidelines for their applicability to MN (OECD, 2009), and the European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS, 2012) providing guidance on safety assessment of nanomaterials in cosmetics. These reviews concluded that many of the basic toxicological principles in the existing OECD guidelines are applicable to MN testing, but in some aspects, nano-specific considerations must be made. For example, the OECD guidance documents developed for chemicals do not include adequate information on physico-chemical (p-chem) characterisation, measurement, delivery, tracking, and dosimetry and, because of this, a document specifically addressing MN on sample preparation and dosimetry was developed (OECD, 2012). This project aimed to build on these efforts by considering needs and requirements for testing in a risk assessment context. Specifically, it focused on the current state of knowledge and research needs to advance the use of alternative testing strategies, as opposed to individual methods.

2. Alternative testing strategies, or strategies that reduce or replace the use of animal testing, have the potential to expedite the evaluation of new and existing substances by reducing the time and resources required to generate data compared to that of conventional tests. They promise to provide rapid screening and detailed mechanistic and cellular level toxicity information. Ultimately, data from methodologies for alternative testing strategies are expected to improve regulatory decision-making. A diversity of approaches are proposed, and there is an immediate need to inform the development of these strategies in such a way that they produce relevant, reliable, and useable data that can be used for risk assessment and policy development. To address these needs, the OECD WPMN Project “*Advancing the practice of risk assessment with alternative testing strategies: State of the science for read across and risk assessment guidance*” surveyed the state of the science in alternative testing strategies from a “multiple models” perspective to show areas of common findings from differing approaches, areas of greatest uncertainty, and priorities for follow up in applied research toward risk management of MNs. A multiple models approach considers requirements to build an adequate level of evidence with alternative testing strategies to overcome uncertainties associated with reliance on a single test or battery. This project stemmed from an collaboration between the Society of Risk Analysis (SRA) and the WPMN's Steering Group on Risk Assessment and Regulatory Programmes, led by Lorraine Sheremeta (Alberta Ingenuity Labs, Canada), with support from Yasir Sultan (Environment Canada), Myriam Hill (Health Canada), Andy Atkinson (Health Canada), Carsten Kneuer (BfR, Germany), and coordinated by Jo Anne Shatkin (SRA Councillor, and Vireo Advisors, USA).

3. The main objectives of this pilot project were to:

1) Create a database of methods and alternative testing strategies being used

a. Identify major users, which materials have been studied, the systems tested, and how well established they are for MN and distinguish existing from emerging methods

- b. Compare findings across different users of methods (*e.g.* zebrafish assays)
 - 2) Perform meta-analysis of physical and chemical properties and endpoints, seeking to extrapolate relationships to toxicology in the OECD WPMN dossiers.
 - a. Analyse the ability to use a suite of methods to inform comparative assessment of nanoscale material property data to effects
 - b. Characterise uncertainty associated with predictive relationships and propose strategies to address uncertainties
 - 3) Identify steps needed for these methods to be widely adopted.
 4. The overall goal was to inform the development of guidance for alternative testing strategies use in approaches for risk analysis through data gathering and analysis, discussion amongst contributors, and expert recommendations.
 5. These objectives were met by the activities described here with numbers aligning with the project's objectives. The project began with a workshop at the SRA 2013 Annual Meeting in Baltimore, Maryland in December 2013, a half day presentation and discussion of issues related to alternative testing strategies identified during a preliminary research stage, and served as the focal point for planning deliverables for the workshop. Several efforts followed, including an investigation into the state of the science for alternative testing strategies for MN and a report on alternative testing strategies in risk analysis, development of a database as a case study with nano-TiO₂ on the current status of methods (with a focus on alternative testing methods) in safety assessment, and three white papers on the topics of human health, ecological, and exposure considerations regarding the use of alternative testing strategies for MNs in preparation for an SRA-organised workshop held in Washington, D.C. in September 2014. The workshop brought together 58 experts from diverse backgrounds to discuss the incorporation of alternative testing strategies into risk assessment for MNs, and to assess the potential for a multiple models approach to using alternative testing strategies for risk screening and their reliability for predicting human outcomes that can increase confidence, decrease uncertainty, and inform risk-based decision making. The workshop summary reports highlight the recommendations for next steps to advance the use of alternative testing strategies for risk analysis.
 6. The outputs of the project included:
 - Four manuscripts submitted for a special issue in the journal *Risk Analysis*, including the workshop report (Shatkin *et al.*, 2016), state-of-the-science report (Shatkin and Ong, 2016) and papers resulting from the white papers and workshop discussions of the human health (Stone *et al.*, 2016) and exposure groups (Sharma *et al.*, 2016).
 - A piece highlighting the policy aspects of the workshop was published on a popular web site, NanoWerk in advance of the workshop (JA Shatkin and L Sheremeta, 2014. Nanomaterial safety: An international collaboration on *in vitro* testing strategies; <http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=36452.php>)
 - Following the workshop, presentations were given to diverse audiences, including: the OECD Expert Workshop on Categorisation of Manufactured Nanomaterials (OECD, 2016), the Sustainable Nanotechnology Organization (November 2-4, 2014, Boston, MA), and a Symposium that included the paper authors at the Society for Risk Analysis Annual Meeting (December 7-10, 2014, Denver CO).

STATE OF THE SCIENCE REPORT – “STATE OF THE SCIENCE FOR ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES IN RISK ANALYSIS”

7. Research into the available methods, key research groups and state of development led to the report “State of the Science for Alternative Testing Strategies in Risk Analysis.” The report reflects on the current status of alternative testing strategies for MNs and their application in screening level decision making, or prioritisation of substances for both human and ecological health. It captures the current state of development and application of alternative testing strategies for MNs, and provides in-depth reviews of several strategies and their approaches, including the materials and methods used. The work is briefly summarised here.

8. The focus of the state-of-the-science analysis was to highlight the current efforts in alternative testing methods to inform alternative testing strategies for use towards efficiently advancing the fields of nanotoxicology and risk assessment. Several expert deliberations have concluded that while standalone alternative testing methods may contribute to basic mechanistic or toxicity knowledge, they will not be sufficient for use in quantitative risk assessment; rather, a battery of alternative testing methods will likely be used in a weight-of-evidence approach (*e.g.*, Nel *et al.*, 2013a). Strategically incorporating multiple alternative testing methods into alternative testing strategies will allow for an understanding of human and environmental behaviour and toxicity of MN across endpoints, receptors and material groups.

9. Incorporation of multiple single parameter *in vitro* tests in alternative testing strategies increases confidence in results, provides valuable information regarding potential mechanisms of effect, and identifies doses for further testing and aids in MN hazard and risk analysis. For instance, a combination of tests such as tetrazolium-based assays (*e.g.* MTT, MTS, XTT), trypan blue, alamar blue, lactate dehydrogenase assay, and neutral red uptake are regularly used to assess overt toxicity of MN (Nogueira *et al.*, 2014). Similarly, methods such as DCF fluorescence, lipid peroxidation, and assays measuring oxidative stress enzymes (*e.g.* glutathione, superoxide dismutase) are commonly employed to assess a MN’s potential to induce oxidative stress (Nogueira *et al.*, 2014). Furthermore, inflammatory response to MN exposure is often assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) that can be multiplexed to measure cytokines and chemokines (Nogueira *et al.*, 2014), and genotoxicity studies often employ the Comet assay, the micronucleus assay, the chromosome aberrations test, and the bacterial reverse mutation assay (Nogueira *et al.*, 2014; Magdolenova *et al.*, 2013). Research must continue to ensure that these tests are representative of *in vivo* eukaryotic conditions; for example, the OECD recently concluded that the commonly used Ames test, a bacterial mutagenicity assay, may not be suitable for detecting potential human genotoxicity induced by MNs because of the lack of endocytosis and limited MN diffusion across the bacterial cell wall (OECD, 2014a).

10. In addition to the ability to adopt these existing chemical testing methods for MN, there is concurrent development of emerging *in vitro* tests to address specific MN toxicity endpoints, such as reactive oxygen species generation. Single parameter tests have been used to develop high throughput screening (HTS) and high content screening (HCS) approaches that allow for the large number of unique MN formulations to be screened in a relatively rapid manner. HTS involve screening materials in batches, typically at rates of hundreds or thousands of readings per day and may take advantage of automated equipment, such as robotic liquid handling and/or computerised image capture. Examples include real-time characterisation of MN using dynamic light scattering (Wang *et al.*, 2013), cell-microelectronic sensing for cytotoxicity, (Moe, 2013) cell microarrays and Lab-on-a-Chip based screening of genotoxicity (Vecchio,

2014; Safe Work Australia, 2013) and zebrafish embryo studies determining effects on hatching, stress and development (Lin *et al.*, 2011). Large scale studies investigating small variations across MN have so far contributed to understanding the correlations between p-chem properties and MN toxicity, and provide quantitative, mechanistic, pathway-based data (Nel *et al.*, 2013a). These examples of MN-based studies are useful for early tier hazard ranking, prioritisation for advanced testing, and determination of starting concentrations for further experiments (Lin *et al.*, 2011; Kavlock *et al.*, 2012).

11. *In vitro* models are becoming increasingly sophisticated and better at simulating human-relevant conditions. Three-dimensional (3D) cell co-cultures and (micro)fluidic models are emerging techniques used to create more realistic exposure conditions by simulating the morphology and physiology of natural tissue (Astashkina and Grainger, 2014; Roth and Singer, 2014; Rothen-Rutishauser *et al.*, 2005; Kostadinova *et al.*, 2013; Chortarea *et al.*, 2015; Horváth *et al.*, 2015). The results of these studies have shown that the 3D fluidic systems may more closely reflect *in vivo* conditions. While complex 3D systems may more closely resemble human conditions, these technologies are still in the early stages of development, and important information can also be rapidly and cost-efficiently obtained from combinations of less complex *in vitro* tests, especially when used as part of an alternative testing strategy. A tiered alternative testing strategies can be envisioned in terms of “increasing system complexity” where substances are first tested in the “simpler” more high-throughput *in vitro* systems (for example to assess overt toxicity) before deciding whether it is necessary to test that substance in a more complex *in vitro* system that more closely mimics the human situation.

12. *Ex vivo* studies are performed with tissues or organs collected from organisms while structure and viability are maintained in as normal condition as possible. In some cases, tissues or organs may be obtained from humans (*e.g.*, for use in OECD TG 428 *in vitro* Skin Absorption) or from animals sacrificed in slaughterhouses (*e.g.*, for use in OECD TG 437 Bovine Corneal Opacity and Permeability and OECD TG 438 Isolated Chicken Eye Test), excluding the need for animal sacrifice specifically for the experiment. *Ex vivo* studies can provide complex and realistic conditions and greater control over experimental parameters, while obtaining more results from the same number of organisms than in *in vivo* methods.

13. *Ex vivo* models may be used to evaluate MN penetration, uptake, and distribution, as well as toxicokinetics. For example, *ex vivo* rabbit and murine lung models (Beck-Broichsitter *et al.*, 2009; Nassimi *et al.*, 2009), bovine eye models (Kompella *et al.*, 2006) rat lower intestine model (Sandri *et al.*, 2010), immune responses in human blood cells (Delogu *et al.*, 2012; Mo *et al.*, 2008), cardiovascular effects (Stampfl *et al.*, 2011), and crossing of the placenta (Sønnegaard Poulsen *et al.*, 2013), have been employed. Comparison of *ex vivo* and *in vivo* gut exposure to TiO₂ MN show similar modes of translocation and localisation in the epithelium of both models (Brun *et al.*, 2014). Rat, mouse, or human precision cut lung slices are used to assess toxicant effects on the respiratory tract, such as cytotoxicity, genotoxicity, altered protein content, oxidative stress, apoptosis, cytokine release and histological changes (Wohlleben *et al.*, 2011; Hirn *et al.*, 2014; Kreyling *et al.*, 2014). The use of *ex vivo* methods for MN is still uncertain due to susceptibility to interferences, highly variable results, and an inability to determine appropriate dose-metrics that relate to *in vivo* exposure (Sauer *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014). *Ex vivo* methods may be useful for prioritisation and ranking of MN toxicity (Kim *et al.*, 2014; Wohlleben *et al.*, 2011), but further method optimisation is likely needed to address reproducibility, false positives, false negatives, and to better understand the limitations of the system (Sauer *et al.*, 2014; Hirn *et al.*, 2014).

14. *In silico* methods (sometimes referred to as “non-testing methods”) are computational techniques that are crucial for the analysis of MN effects data. Traditional *in silico* methods have to be adapted, or new approaches must be developed for MN, due to the size-related properties of MN different from conventional chemical substances. The ultimate goal of *in silico* method development is to have a set of standard predictive models with defined parameters that can accurately and efficiently predict human and ecological toxicity of MN with minimal biological experimentation.

15. A lack of availability of quality data that can address the issues related to categorisation and grouping of MN based on their p-chem properties, mode of action or relevant exposure also hinders the development of *in silico* methods (Tantra *et al.*, 2014). Data from such approaches combined with clear reporting guidelines for MN studies can aid in increasing the predictability of *in silico* methods. These data may exist, but have not been reviewed or organised into a format to evaluate the replicability across substances.

16. It is generally accepted that no stand-alone *in vitro* or *ex vivo* test can replace a standardised *in vivo* method; however, a combination of such methods in a tiered strategy or integrated approaches to testing and assessment (IATA) will allow for prediction of potential relevant biological outcomes. Well-designed alternative testing strategies will provide answers to focused and relevant MN toxicity questions. There are a number of different nano-specific alternative testing strategies under development.

17. IATA can be used to identify and prioritise MN safety research needs, to assess the safety of a chemical using alternative testing methods, and identify situations where *in vivo* testing is not needed. Generally, IATA consist of a tiered or semi-tiered framework with: 1) evaluation and organisation of existing data (using tools such as Adverse Outcome Pathways [AOPs]); 2) measurement of p-chem properties; 3) evaluation of the life cycle and biokinetics of the MN; 4) selection of appropriate context-specific toxicity tests (*e.g.* p-chem properties, use, release, potential exposure scenarios); and 5) application of a weight of evidence (WoE) analysis ('evidence based approach'), that considers and evaluates (based on the type and quality of data), all the results from the previous steps to reach a conclusion about the MN in question. IATA have been developed for skin irritation and corrosion (OECD, 2014b) human health risks of MN in food (Cockburn *et al.*, 2012), medical applications (Dusinska, 2013), and ecological assessments (Oomen *et al.*, 2014).

18. AOPs are conceptual frameworks being developed for risk assessment; they describe a sequential chain of causally linked events that lead to an adverse human or ecological outcome. Existing data can be harnessed to develop an AOP, which starts from a molecular initiating event, which links to key events at different levels of biological organisation (*e.g.*, cellular or organ response), eventually leading to an adverse outcome at an organism or population level (Ankley *et al.*, 2010; OECD, 2013). It has become clear that direct correlations between a single MN p-chem property and *in vivo* outcomes are not possible; AOPs instead focus on groupings based on both the chemical activity and the consequent biological processes (OECD, 2013). Development of data using a number of different alternative testing methods for each key event builds WoE and confidence in these groupings. OECD has also published a guidance document on 'Developing and assessing adverse outcome pathways' (OECD, 2013). One major effort towards AOP development is the AOP Knowledge Base (<http://aopkb.org/>), an OECD online initiative that provides users guidance and tools to develop new AOPs, and allows users to contribute to the existing knowledge base, and to maximise the potential of already developed AOPs for risk assessment. As part of this initiative, OECD launched the user-friendly AOP wiki (<https://aopwiki.org/>), designed to capture the scientific information in a central repository.

19. For screening MN of unknown toxicity, an approach in which all available qualitative and/or quantitative data are taken into account and weighted to help decide whether there is adequate information to support a decision, is important for risk assessment purposes. For example, a number of organisations have recommended measuring p-chem properties of MN using a multi-technique approach to overcome the limitations of individual methods to characterise MN in complex matrices (Methner *et al.*, 2009). A similar approach requiring multiple different assays to test one endpoint, will improve the utility of *in vitro* assays. Evaluation of the available data and alternative testing methods with respect to relevance and reliability is, however, a prerequisite for such WoE approaches.

20. In summary, alternative testing methods are generally adaptable for MN testing, but nano-specific factors have to be taken into account. For example, the kinetics of MNs may be different from traditional chemicals, affecting the behaviour in traditional media (*e.g.* settling to the bottom of a well). The use of realistic barrier models (*e.g.* 3-D co-cultures of dermal structures) appears to be an important consideration for MNs since MNs have different uptake mechanisms, and these types of models are likely more representative and correlated to *in vivo* outcomes. Several types of alternative testing methods are described in the report – sections on *in vitro*, *ex vivo*, *in silico*, and high throughput screening (HTS) covered a spectrum of alternative tests. Emerging *in vitro* and *ex vivo* tests are currently being thoroughly tested by a number of groups such as the National Institute of Environmental Health Sciences' (NIEHS) Nano GO (Xia *et al.*, 2013), the German Federal Ministry of Education and Research's NanoCare and Cell@Nano (NanoCare 2009), and numerous academic labs. Some tests are being validated for their applicability to MNs by a number of agencies, including the OECD, the European Union Reference Library for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM), and the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). Novel *in silico* methods are steadily growing, and are an important part of MN toxicity testing. At this point, *in silico* models are not well enough developed, nor are there enough reliable data on MN toxicity to validate these models. HTS and high content screening (HCS) are upcoming methods that will allow for batch screening of MNs that will allow for higher testing volumes at a faster rate and more economical cost.

21. IATA were further elaborated in the human health section of the workshop by Dr. Vicki Stone. Strategic nano-testing approaches such as NanoTest's multiple models approach (Dusinska *et al.*, 2013), the NanoSafety Cluster Working Group 10's integrated approach (IATA) (Oomen *et al.*, 2014), a decision tree approach (Balls *et al.*, 2012), The University of California's Centre for the Environmental Implications of Nanotechnology's (UC CEIN) efficient and comprehensive HTS platform for predictive toxicological testing (George *et al.*, 2011; George *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2012; Cohen *et al.*, 2012), a dynamic energy budget approach (Holden *et al.*, 2013; Klanjscek *et al.*, 2013; Muller *et al.*, 2014), an embryonic zebrafish metric (EZ metric) method (Liu *et al.*, 2013a; Liu *et al.*, 2013b), EPA's ToxCast screening approach, and Engineered NanoParticle Risk Assessment's (ENPRA) extensive *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* testing programme (Winkler *et al.*, 2013; Dix *et al.*, 2006; ENPRA 2014). While all these strategies differed in approach, general themes emerged for their use in MN testing, including the inclusion of extensive p-chem characterisation, the use of multiple tests and models within a strategy, and the development of a tiered or semi-tiered scheme prior to the commencement of tests.

22. This report, in combination with the information presented and discussed, formed the basis of two manuscripts, the state-of-the-science paper, "Alternative Testing Strategies for Nanomaterials: State of the Science and Considerations for Risk Analysis" (Shatkin and Ong, 2016), and a workshop paper, "Advancing risk analysis for nanoscale materials: Report from an international workshop on the role of Alternative Testing Strategies" (Shatkin *et al.* 2016), both published in the peer reviewed journal *Risk Analysis*.

ALTERNATIVE TESTING STRATEGY CASE STUDY – METHODS OF ALTERNATIVE TESTING STRATEGIES AND NANO-TiO₂

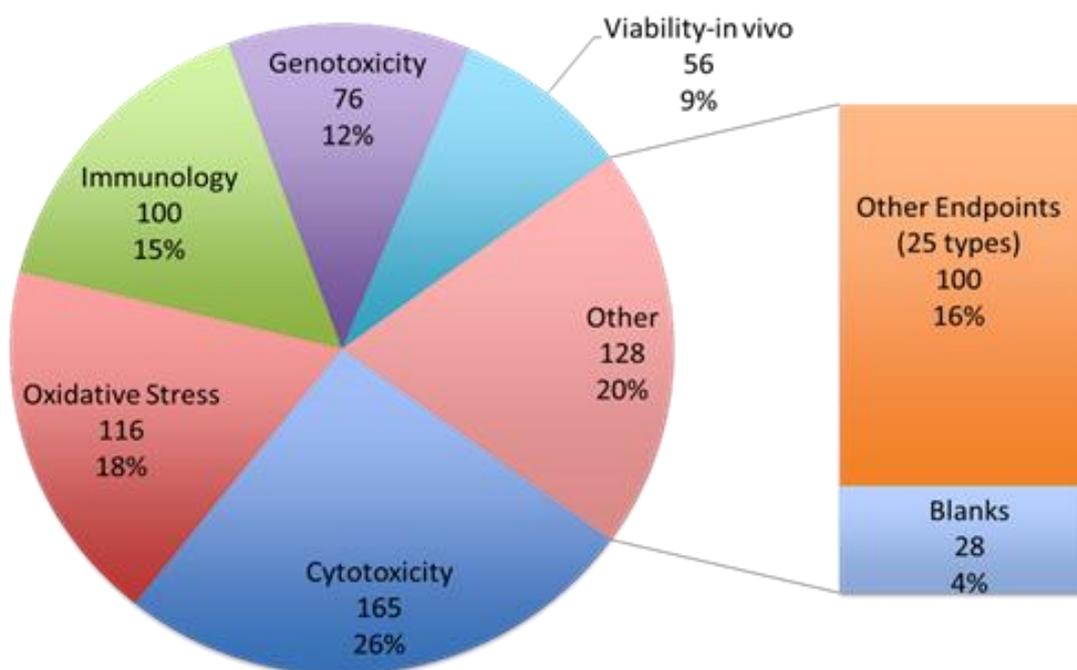
23. Project deliverables also included a case study in the form of a database and analysis. We sought to collect information about studies using *in vitro* and other alternative testing strategies, particularly also when *in vivo* testing was included, to examine the availability and quality of information. Nanoscale titanium dioxide (nano-TiO₂) was selected as a case study because, 1) it is a data-rich MN relative to others, and 2) it was included in the OECD WPMN Testing Programme on Manufactured Nanomaterials, 3) it is widely used and 4) it is considered “not soluble” and does not shed ions as do other metal oxides. In general, data inclusion criteria involved: 1) findings reported in the last 5 years; 2) findings for alternative testing strategies involving several methods, rather than standalone assays; and 3) use of modified protocols for the study of engineered MNs. Studies that filled pre-identified knowledge gaps, such as oral exposure data, papers with high-throughput methods, and “round robin” inter-laboratory testing (where the same test was performed independently in many different labs), were among exceptions to the criteria above. From these, ninety-six studies and publications of *in vivo* and *in vitro* tests were identified and added in the database, including the OECD Working Party of Manufactured Nanomaterials (WPMN) Draft Dossier on Titanium Dioxide. Initially, a review of toxicology literature employing *in vitro* and other alternative methods and/or alternative testing strategies with nano-TiO₂ was performed to identify potentially relevant data. We prepared a spreadsheet to capture the study details in a consistent searchable format. Thirty eight (38) variables for each study were identified for inclusion to capture key details of the study parameters and methods.

24. The data for the case study are taken from 96 unique publications on nano-TiO₂, and includes 1,820 “data entries”, and 38 categories, representing 69,160 data points. One data entry is representative of a result from an exposure to one type of nano-TiO₂ based on one type of endpoint measured by a single method (e.g. cytotoxicity by exposure to P25, as measured by the alamar blue assay) within a publication, thus one publication may warrant several data entries, particularly since larger comparative studies were prioritised. The 38 data categories include: discrete data (numerical and textual); pre-determined or refined categories, e.g., cytotoxicity as endpoint analysis type; and purely descriptive text, e.g. exposure notes. A few examples of the data recorded are: type of TiO₂ material, testing method, which organism/cell was used, doses used, doses at which effects were observed, etc.

25. An analysis of the data addressed 13 questions regarding the scope and magnitude of available data on alternative testing strategies in the case study. The analysis revealed that 64% of the studies were with commercially-purchased materials, while 27% were synthesised by the researchers themselves. The top 5 types of endpoints studied were cytotoxicity (26%), oxidative stress (18%), immunology (15%), genotoxicity (12%), and *in vivo* viability (9%) (Figure 1). 16% had ‘other endpoints’ and in 4% of the studies no endpoint was defined (‘blanks’). The most commonly employed *in vitro* assays to study cytotoxicity were lactate dehydrogenase (LDH), MTT, WST-1, oxidative stress: DCF-DA, and DCFH-DA. For genotoxicity, the Comet assay was most common. Although data relevant to ecological exposures and the oral exposure route were prioritised, relatively few of such studies were available; the database contains more data relevant to inhalation exposure than from other exposure routes (such as dermal or ingestion). *In vivo* studies were performed mostly in rats, whereas *in vitro* experiments were mostly with human cells.

26. Examination of the database revealed gaps in the literature, and inconsistencies in performing, as well as in reporting assays in the experiments. We found that studies measured doses with a diversity of dose-metric (e.g. mg/L, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, etc.) regimes, preventing direct comparisons. Further, direct light exposure may increase the activity of nano-TiO₂ and change the biological effects during exposure, making this an important factor in experimental design; however, our analysis revealed that many studies do not report lighting conditions, making it a challenge to determine the photoactive state of the particles.

Figure 1. Distribution of endpoints analysed



27. For example, p-chem properties such as the crystalline structure (*i.e.* ratio of anatase and rutile) and photoactivity, which can play a role in toxicity, are often not reported (Braydich-Stolle *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2012). Half of all results demonstrated no toxicity, while half reported effects at widely varying concentrations. These reported differential responses to nano-TiO₂ might be attributed to differences in the MN properties, cell types, dose and assay conditions, and lack of proper controls. We noted that a high proportion of reports did not account for MN-assay interferences, similar to previous observations noting that < 10% of peer-reviewed papers included appropriate controls for MN assay interference (Ong *et al.*, 2014). The observations made based on this case study highlighted the need for more standardised protocols for characterisation, testing and data reporting as well as guidance or criteria for the evaluation of study reports. Evaluation criteria might relate to the use of particular protocols and avoidance of interferences.

28. Importantly, we recorded the experimental doses tested, and found that only 3% (1 of 35) of aquatic *in vivo* studies used a relevant environmental dose of $\leq 16 \mu\text{g}/\text{L}$ Predicted Environmental

Concentration (highest emission scenario; Mueller and Nowack 2008), 0% (0 of 58) of studies used relevant inhalation doses within even orders of magnitude of the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Recommended Exposure Limit of 0.3 mg/m³ for nano-TiO₂ (NIOSH 2011) and 0% (0 of 8) used relevant ingestion doses of 3 µg/kg body weight/day (Weir *et al.*, 2012), indicating a need for environmentally- and human-relevant studies in addition to studies performed at higher doses for the purpose of hazard identification.

29. Many of the *in vivo* studies were performed at “overload” levels, where biological effects may be observed but do not allow for clearance of the MNs, so are therefore not representative of realistic exposures. These longer term exposure (chronic) studies were infrequently performed. Presumably, corresponding “chronic” alternative testing methods are less accessible (or even not available) and more cost- and labour-intensive. There are significant gaps in alternative testing strategies relevant to non-occupational exposure scenarios, including ingestion, dermal exposure, and non-mammalian organisms. Few studies addressed material transformations in biological matrices. The uncertainty associated with studies in both *in vitro* and *in vivo* systems under unrealistic exposure conditions limits the reliance on these data in a risk assessment context.

30. The case study was circulated to participants prior to the workshop, and presented as a poster at the workshop. A second phase of work, to link these data to a publicly available informatics database, was not completed, so the toxicity data are not currently linked to reported physical and chemical properties. Many of the data are from the WPMN Testing Programme dossier and could be readily linked at some future time. The overall goal is to make the database available to researchers and others. Utility of the database will demand that it be updated with a re-evaluation of studies for data quality and inclusion of p-chem properties.

ADVANCING RISK ANALYSIS FOR NANOMATERIALS: A WORKSHOP TO EXPLORE HOW A MULTIPLE MODELS APPROACH CAN ADVANCE RISK ANALYSIS OF NANOSCALE MATERIALS

31. The Society for Risk Analysis (SRA) organised the workshop “*Advancing risk analysis for nanomaterials: A workshop to explore how a multiple models approach can advance risk analysis of nanoscale materials*” at George Washington University, Washington D.C. on September 15-16th, 2014.

32. The workshop sought to survey the state of the science in alternative testing strategies from a “multiple models” perspective to show areas of common findings from differing approaches, areas of greatest uncertainty, and priorities for follow up in applied research toward risk management of nanomaterials (MNs). Specifically, the workshop was planned to consider how to incorporate alternative testing strategies into risk assessment for manufactured MNs, and to assess the potential for a multiple models approach to using alternative testing strategies for risk screening and their reliability for predicting human outcomes that can increase confidence, decrease uncertainty, and inform risk-based decision making.

33. The workshop highlighted shared strengths and gaps in support of a Weight of Evidence (WoE) approach relying on alternative testing strategies to inform context-specific decisions about risk from exposure to novel nanoscale materials. The specific decision focus for this first “state-of-the-science and practice” evaluation was the initial set of decisions that a risk manager would need to make about seeking further (specific) data or declaring obvious safety for a novel nanoscale material. These decisions are typically termed screening-level decisions. The kinds of short-term alternative testing methods considered include *in vitro* and cell free assays that can be included in high throughput assays or the initial stages of tiered testing cascades.

34. To achieve the objectives established for the workshop, 58 participants including participants from the OECD WPMN, as well as other experts from the government, academia, industry, and NGOs gathered for one and one half days. Three white papers were prepared by invited speakers on the topics of human health, ecological, and exposure considerations regarding the use of alternative testing strategies for MNs, led by Professor Vicki Stone of Heriot Watt University, Dr. Patricia Holden of UC Santa Barbara, and Dr. Monita Sharma of PETA International Science Collaborative, respectively.

35. Outputs from the workshop include:

- 1) new collaborations through funding partners and collaborating organisations;
- 2) five manuscripts submitted for a special edition in the journal *Risk Analysis*, including the workshop report, papers resulting from the discussion in the human health, ecological health, and exposure groups;
- 3) web publications (JA Shatkin and L Sheremeta, 2014. Nanomaterial safety: An international collaboration on *in vitro* testing strategies

(<http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=36452.php>);

- 4) presentations to diverse audiences, including: the 2014 OECD Expert Workshop on Categorisation of Manufactured Nanomaterials (September 17-19, 2014, Washington, DC); Sustainable Nanotechnology Organization (November 2-4, 2014, Boston, MA); and a Symposium at the Society for Risk Analysis Annual Meeting (December 5-8, 2014, Denver, CO); and,
- 5) presentations and this report to OECD WPMN on the alternative testing strategies Pilot Project, which includes workshop findings.

36. Workshop attendees were charged with:

- 1) *How can the findings from alternative testing strategies and alternative testing methods be used in combination with conventional testing methods to reduce uncertainty and better inform screening-level risk assessments (with respect to human health, ecosystem health, and exposure)?*
 - a. *How can these findings **be used now** to amass a weight of evidence approach that supports risk assessment?*
 - b. *What strategies can be developed to increase the value of, and confidence in, the use of alternative testing strategies findings in risk assessment?*
- 2) *What additional work is needed in the near-term (3-5 years) so that methods of alternative testing strategies can better support risk assessments that inform screening-level risk management decisions (with respect to human health, ecosystem health, and exposure)?*

37. The workshop was structured into 3 sessions for each topic and a poster session, starting with all participants being involved in the state-of-the-science (SOS) presentations and group roundtables, and then the members divided into breakout groups. For the SOS presentations, three white papers were developed and presented for each of these topics by leading experts in each field, followed by 3-person panellist discussions, and finishing with interactive audience participation. These presentations helped formulate a common foundation amongst participants for the breakout sessions. Based on these presentations, workshop participants held roundtable discussions as a group, during which these topics were further elaborated and discussed from different viewpoints. Then, participants joined one of three breakout groups (human health, ecological health, and exposure assessment issues) where focused discussions were held regarding the concepts in the white papers, the presentations, and recommendations for research needs and next steps. Each breakout group presented IATA conclusions to all participants, and the workshop finished with a plenary discussion, conclusion, and summarising of the next steps.

38. Below is a summary of the conclusions followed by recommendations.

Cross-cutting ideas and recommendations

39. Experts and participants agreed that alternative testing strategies are useful as they, for the most part, require fewer resources, are less time intensive, are generally higher throughput, and are cost effective. A multiple models approach incorporating IATA, tiered approaches, and WoE analysis will increase confidence but require effort to coordinate and standardise testing and methods. At this stage, the results from these tests will provide supplemental value to leverage better and more relevant data from whole-animal tests and allow for better interpretation of the results. Alternative testing strategies can be useful for screening, prioritisation, and reduction of uncertainty, as long as potential limitations, especially those related to MN (*e.g.*, lack of physiological complexity, issues of reproducibility, metrology, distinction between acute and chronic exposures and effects, and potential for interferences) are considered. It is envisioned that these data will allow for the development of more focused/targeted tests

that will inform risk assessment for next 3-5 years. Key recommendations from the breakout groups overlapped significantly and are summarised here:

Develop and foster data sharing systems and collaborations

40. Development of alternative testing strategies relies on contributions from many different areas of the nanoscience community. Risk assessment of MN would benefit from improved access to large data sources, enabling more efficient collaboration. The development of open databases, shared forums, or other data-sharing formats capable of storing large amounts of data could strengthen the ability to perform risk assessment and to share knowledge. Participants indicated that although a number of large databases exist that contain information on useful assays, targets of accumulation, and *in vitro* and *in vivo* effects, many of these databases are not easily accessible. Publication bias against negative results can present an unbalanced view of MN toxicity; to counter this, researchers should be conscious of this bias when performing hypothesis-driven investigations, editors must be willing to accept negative results, and risk assessors must take care when using published literature.

Recommendations

- Specify standards for the funding of studies or publication of results, especially for funders and publishers, who can determine requirements such as availability, consistency and quality of data;
- Create platforms for data sharing and storing large amounts of data (*e.g.* user-friendly databases, wiki, *etc.*); and
- Incentivise researchers to make data public.

Data mine existing databases and literature

41. A wealth of relevant data exists in the published literature, OECD WPMN Testing Programme dossiers, industrial datasets, and other such compilations. This information can be used to assess testing protocols, substantiate results, and determine replicability of studies. Including data mining as part of an integrated testing system can help screen and identify MN, pathways, endpoints, and data gaps of particular concern.

42. Research gaps in the environmental and occupational data, and the nano-TiO₂ case study developed for this workshop identified a low level of consistency in data collection and reporting, and a diversity of reported responses, which limit the ability to compare studies for specific toxicological outcomes. Therefore, data mining and comparison of results may be improved by creating datasets of well-characterised materials in carefully designed and/or standardised studies. Data mining efforts, such as analysis of p-chem properties, in the context of relevant nano-specific characteristics, as part of categorisation and grouping of MN, will advance the understanding of key testing parameters and relationships.

43. In data mining, it is essential to incorporate some element of data quality evaluation of previously developed information, in terms of certainty around materials tested (such as consistent terminology and detailed p-chem characterisation) and consistency in data obtained. Some participants suggested using a publication date (*e.g.*, after 2010) as a threshold for acceptance of studies, while others suggested categories for data quality (*e.g.* the study reports a minimum set of p-chem measurements).

Recommendations

- Develop and implement robust statistical methods appropriate for mining the existing data sets;
- Determine, based on representativeness and validity, which alternative testing methods are appropriate for use and correlate to human or environmental health, especially low dose chronic exposure;
- Ensure that researchers consistently report relevant experimental details, such as context- and receptor-specific parameters (e.g., relevant exposure route);
- Use these data to refine both alternative testing methods and *in vivo* testing to avoid redundancy and wasted resources; and
- Develop protocols and criteria for assessing data quality of all existing data for screening information.

Perform environmentally and biologically relevant testing

44. All three breakout groups agreed on the potential for using alternative testing strategies for testing MN at relevant concentrations, under more realistic exposure conditions and for screening relative to traditional substances and toxicological effects of bulk materials. Deliberation, determination, and assessment of potential realistic situations, such as the conditions of MN release and subsequent MN life-cycle transformations will help to direct the development of alternative testing strategies.

45. Using relevant dosimetry based on findings from occupational or environmental monitoring studies will be helpful in assessing risk based on relevant route of exposures. Although high concentration, short duration exposures may be informative to determine concentrations that can elicit toxicity, the mechanisms of toxicity, and to elucidate health effects associated with incidents that result in high levels of acute exposure (*e.g.*, from spills or other accidental releases), repeated and/or chronic exposure at lower concentrations is generally more realistic for occupational, consumer and environmental exposures. However, there are currently no validated *in vitro* tests to mimic chronic, repeated exposures; development and validation of these tests are an immediate need for MNs. At a minimum, standardising test conditions to represent meaningful exposure modes, and concentrations are implementable now and are a practical complement to short duration, high concentration exposures for predicting MN effects.

46. One issue emphasised during the discussions is the need for reliable analytical methods to measure MN in complex biological and environmental media to aid context-specific testing. There are established tools and techniques to characterise MN in their pristine form, but most of the techniques have limitations when it comes to assessing MN in complex ecological and biological matrices (von der Kammer *et al.*, 2012). Such limitations could be overcome by developing new tools, by modifying existing techniques, and by using multiple techniques to characterise MN. Despite ongoing efforts by WPMN, ISO and others to develop a standardised list of essential p-chem parameters, this remains a challenge.

47. Research determining the fate of MN in both human and ecological exposure scenarios will help identify the target organisms and organs most susceptible to MN exposure. Identifying the route of exposure of a MN will highlight the organs, systems, or organisms likely to receive the highest initial dose, then toxicokinetic studies and/or appropriate physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models, can direct researchers to focus on cells, organs, and tissues that may be in contact with MN. The biologically effective dose, or the amount of contaminant that interacts with the internal target tissue or organ, may be

different than the initial measured or administered dose of MN. In addition, identification of at-risk and/or sensitive populations can help prioritise testing.

48. Further, biotic and abiotic molecules, such as serum albumin or natural organic matter, can bind and interact with MN and change their surface p-chem properties and distribution; these molecules can form a corona around the MN, altering bioavailability, transport, toxicity, etc. These alterations will change how the particles are “seen” by the receptor, at the biological exposure sites. For example, MN incorporated into food products could undergo transformation in the saliva, which could in turn change how they are presented to gut microflora. In aquatic systems, MN may interact with natural organic matter, such that it will not be in pristine form when taken up by detritivores. Protocols can be developed to ensure that alternative testing strategies are testing the appropriate MN form, and that they therefore represent the most realistic exposure scenario. For example, MN of respiratory concern could be first coated in natural lung lining fluid before presentation to cells, and MN of aquatic concern could be incubated in natural waters before being introduced to aquatic fauna. Biologically relevant exposures, such as incubations in natural waters are important, but exposures in other media may be necessary to determine if the effects seen, or not seen can be attributed to the biologically and environmentally relevant media.

49. Simulating realistic scenarios is of utmost concern to improve risk assessment and to determine which areas are of highest concern; in particular, it will be necessary to focus on environmental realism to help illuminate which impacts beyond acute toxicity (notably lethality) may be of concern (*e.g.*, by incorporating variables to assess low-dose chronic toxicity, nutrient cycling, UV intensity). Until our understanding of MN behaviour is improved, comprehensive p-chem measurements under these different exposure scenarios will be beneficial for inferring MN toxicity, at least for screening analyses. Due to transformations that take place during a MN life-cycle (*e.g.*, aggregation/ agglomeration, dissolution, corona formation), MN p-chem characterisation is necessary at various stages throughout the product life-cycle (*i.e.*, as manufactured, as tested, as used, and as released following disposal) to understand how modification of p-chem characteristics can influence the MN behaviour. The ultimate goal is to understand the connections between p-chem properties, exposure, hazard, and toxicity, so as to minimise the need to fully characterise and test every material for risk assessment.

Recommendations

- Identify routes of exposure of MNs and use relevant models;
- Use context-specific doses;
- Measure at relevant time points;
- Move forward with toxicokinetics testing, as a pre-requisite for PBPK modelling;
- Use appropriate biological or environmental media to ensure MN has formed realistic corona;
- Measure MN p-chem changes throughout the material life-cycle;
- Develop tools, instrumentation, and/or assays to measure MN p-chem characteristics;
- Develop a standardised list of essential p-chem characteristics;
- Test worst-case conditions;
- Identify at-risk and sensitive populations;
- Incorporate biological and environmental complexity;
- Test the most sensitive groups or species.

Ensure consistency between studies

50. Determination of relevant dose and standardisation of dose metrics has long been a challenge for MN, and has hindered comparison between *in vitro* and *in vivo* studies. The nano-TiO₂ case study found that *in vitro* experiments relevant to inhalation exposure often used mass per surface area and mass per volume, however mass per animal weight, or mass per unit volume of air is most often used for *in vivo*

dosing. If there were a standard set of p-chem reporting requirements, (e.g., shape, density, mass, and concentration), then surface area and particle number could also be calculated.

51. Research to determine suitable positive and negative material controls or reference materials is still ongoing; gathering more information about MN p-chem properties and using well-characterised reference materials (e.g., from National Institute of Standards and Technology [NIST]) or representative industrial nanomaterials (e.g., from Joint Research Centre [JRC] repository in Ispra) for comparison purposes would facilitate progress toward this goal. The inclusion of conventional or ionic controls (in the case of soluble MNs) will also be important for such comparisons.

52. Many alternative testing strategies include biochemical assays and other established methods used for conventional chemicals, but MN can potentially interfere and generate inaccurate results possibly leading to the determination of false positives or negatives, and/or to the creation of conflicting results among studies. For instance, MN have interfered with the optical density readings for tetrazolium-based assays such as MTS and MTT; however, removal of MN via centrifugation before reading the assay reduced the variations in generated data (Xia *et al.*, 2013). Some assays may be less susceptible to such effects, and interference should be assessed on a case-by-case basis (Kroll *et al.*, 2011, Ong *et al.*, 2014). Therefore, the use of a multiple models strategy, comparing results of different assays with the same intended outcome (e.g., MTT and alamar blue for cytotoxicity) across a number of studies can provide evidence for choosing appropriate assays. Furthermore, choosing multiple assays to evaluate the same toxicity endpoint can also help highlight and mitigate the limitations of any particular assay.

Recommendations

- Use comparable dose metrics between *in vitro* and *in vivo* studies;
- Control for MN-assay interference by removing MN, and/or using relevant negative and positive controls;
- Perform multiple assays that test for the same outcomes to increase confidence in results.

RECOMMENDATIONS TO START NOW FOR 3-5 YEAR RESULTS

53. While much of the work can be done immediately, the participants discussed which actions were needed now, or in the near future, to advance knowledge and practice in 3-5 years' time. The following were suggested:

Determine how MNs are similar to, and differ from, conventional chemicals

54. Some MNs have similar toxicity profiles to their bulk or ionic counterparts, and therefore may not require additional testing. Benchmarking MNs against conventional chemicals could expedite testing and help prioritisation. To achieve this, diagnostics must be developed to determine when MNs behave more like conventional chemicals (e.g. those that dissolve completely into metal ions) and when their nanoscale properties create novel behaviour. Work performed on fine or particulate matter may be applicable for MNs. Models used for other chemicals, such as pesticides, may be applicable to MNs. Further route-specific similarities should be identified.

Harmonise testing procedures and reporting

55. Harmonisation of standardised operation procedures (SOPs), including reference materials and appropriate controls, media and conditions, and technologies/equipment, as well as harmonisation of information reporting will result in faster, more consistent, and more reliable data generation. However, until appropriate assays and tests are substantiated and standardised for MN, and the relevant MN properties are identified, coordination will be difficult. Ideally, SOPs will be applicable to a wide-range of MNs, however it is possible that harmonisation may not be feasible due to the variability amongst MNs (e.g. metal ion shedding vs non-metal ion shedding MNs). In this case, the goal may be to produce SOPs for particular groups or categories of MNs, or include preliminary testing steps for appropriateness (e.g. do a wavelength scan of the MN itself prior to performing assays dependent on absorbance or fluorescence).

56. To ultimately achieve this goal, it would be practical to begin narrowing the list of available methods and excluding those not appropriate for MNs. For example, a commonly used cytotoxicity test, the MTT assay, is interfered with by many MNs, particularly at higher concentrations (Worle-Knirsh *et al.*, 2009; Holder *et al.*, 2012; Kroll *et al.*, 2012). The mechanism of interference differs between MNs and is difficult to predict, therefore its suitability for MN testing may be limited, especially in light of the numerous other alternative testing methods available for cell viability testing. Methods and criteria to substantiate and validate alternative testing methods need to be developed.

Perform occupational and environmental exposure monitoring

57. As more MNs are produced and incorporated into consumer products and services, exposure monitoring will be important for tracking of MN movement and concentration, and to allow for development and confirmation of *in silico* modelling. Therefore, sample collection, monitoring, and detection and measurement technologies for MNs in complex matrices, such as air, water, and soil need to be developed and improved to be sensitive enough to detect small particles at small concentrations, as well as for identification of materials. This will allow relevant exposure parameters such as dosimetry, conditions, and duration for alternative testing strategies, and validate computational models for prediction

purposes. In conjunction with this, development of *in silico* and informatics techniques should be prioritised to minimise reliance on *in vivo* testing and limit our need to perform extensive, costly, and time-consuming testing.

Develop appropriate MN groupings

58. Grouping and read-across are concepts that may be used for MN risk assessment, but methods are currently inconsistent. A number of different methods, such as heat and self-organising maps to group MNs by bioactivity, the use of p-chem data to inform structure-property relationships (SPRs), structure-activity relationships (SARs), and quantitative structure-activity relationships (QSARs), or Principal Component Analysis (PCA) methods to help identify the weight of contributions of different p-chem properties to toxicity, can be employed. Existing data can be mined to establish rationale for groupings. This strategy may also be a quick method to prioritise MNs for further assessment, and can be used in many ways to get general overview or specific concerns. If groupings for MNs can be established, then tiered approaches and procedures can be developed for these groups. Furthermore, targeted testing can be performed as a way to increase confidence in the group identification.

Develop Adverse Outcome Pathway frameworks

59. Alternative testing strategies that incorporate adverse outcome pathway (AOP) frameworks can facilitate the connection between mechanistic and ecologically relevant / health related outcomes. AOPs provide a practical solution to data organisation and generation of meaningful information from the available data. AOPs build from a conceptual framework that describes a sequential chain of causally linked events at different levels of biological organisation that lead to an adverse biological or ecotoxicological effect. Similarly, the concept of exposure pathways can also be incorporated into AOP use in order to capture transformations of particles in key scenarios with underrepresented endpoints. AOPs are increasingly becoming more useful for risk assessment and reducing *in vivo* testing.

60. The continued gathering of mechanism-related data through *in vitro*, HTS, HCS, and other alternative methods will help identify nano-specific effects at each level. The improvement and consistency of data collection will aid cross-comparison and collection of data to be used in an AOP. Development of AOPs for MNs can be cultivated using the AOP-Wiki, a central repository for AOPs that serves as a platform for sharing AOP-related knowledge based on existing data. AOPs provide a framework for organising data from MN studies and can be used to develop intelligent testing strategies or IATAs based on mechanism.

Consider complex conditions

61. Currently, testing is usually performed in relatively straightforward conditions with pristine materials to allow for basic toxicity testing in single organisms or cells. While these studies improve our understanding of the underlying mechanisms of toxicity, as previously mentioned, these ultimately will not be representative of realistic situations. As alternative testing methods and alternative testing strategies are developed, we must consider the form of MNs in the final product, their entire life-cycle, and also consider co-exposures with other materials. More information is needed on low dose, chronic endpoints; these can be informed by acute studies, but must be performed, otherwise important effects will be missed. In the near term, we need to encourage risk-contextualised relevance in basic research, and create incentives to do research that is relevant to testing needs for decision-making. In order to fulfil this goal, risk exposure pathways and MN fate studies need to be performed, and assays with long-term relevance need to be developed and substantiated as appropriate for MNs.

Advance MN safer-by-design principles

62. Rather than perform safety testing post-development and production of a nano-enabled product or service, it is preferable to develop MN applications that are “safer-by-design”. To allow for this, recommendations and alternative testing strategies can start to be compiled that can be used by industry to develop safe (or at least safer) nano-enabled products. Some materials can be ruled out, or prioritised, based on the results from alternative testing. Producers can start incorporating decision making feedback into material design, and should take a life-cycle perspective, incorporating current knowledge of how MNs behave in various matrices.

CONCLUSIONS

63. The OECD project achieved its objectives of informing the development of guidance for alternative testing methods and alternative testing strategies. As described here, the objectives were met. The case study and state-of-the-science report identified knowledge gaps in the research and data, inconsistencies amongst the testing methodologies and reporting of MN toxicity studies, and highlighted existing and emerging alternative testing methods and alternative testing strategies. The papers, presentations, and expert discussion stemming from the workshops further discussed these issues, highlighting the utility of alternative testing strategies for screening level decisions at present. Ultimately, the efforts of the project produced a list of immediately implementable recommendations on how to improve the progress and growth of alternative testing strategies using a multiple models approach.

64. The project generated specific and community-wide action items for advancing the use of alternative testing strategies in MN risk assessment. The development, improvement, validation, and standardisation of realistic and relevant alternative testing methods and alternative testing strategies are critical to generating data that will support categorisation and read-across. The ongoing development of alternative testing strategies will allow for screening and prioritisation of hazardous MNs, with the goal of eventually gaining enough information and understanding to move away from *in vivo* testing. As discussed, some unique considerations are necessary when adapting or developing alternative testing strategies for MNs, but can be addressed through community collaboration and data sharing, performance of appropriate and applicable tests, and thorough reporting and dissemination of results. As we simultaneously continue to learn more about the performance of testing methods, the key predictive characteristics of MNs and their testing environments, and the realistic use of MNs and human and environmental exposure to MNs, salient risk assessments will require ongoing and iterative communication of findings across the diverse array of disciplines and sectors represented in this project.

REFERENCES

- Ankley, G.T. et al., 2010. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(3), 730–741.
- Astashkina, A. and Grainger, D.W., 2014. Critical analysis of 3-D organoid *in vitro* cell culture models for high-throughput drug candidate toxicity assessments. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 69-70, 1–18.
- Beck-Broichsitter, M. et al., 2009. Pulmonary drug delivery with aerosolizable nanoparticles in an *ex vivo* lung model. *International Journal of Pharmaceutics*, 367(1-2), 169–178.
- Braydich-Stolle, L.K. et al., 2009. Crystal structure mediates mode of cell death in TiO₂ nanotoxicity. *Journal of Nanoparticle Research*, 11(6), 1361–1374.
- Brun, E. et al., 2014. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through *ex vivo*, *in vivo* and *in vitro* gut epithelia. *Particle and Fibre Toxicology*, 11, 1–16.
- Chortarea, S. et al., 2015. Repeated exposure to carbon nanotube-based aerosols does not affect the functional properties of a 3D human epithelial airway model. *Nanotoxicology*, doi: 10.3109/17435390.2014.993344
- Cockburn, A. et al., 2012. Approaches to the safety assessment of engineered nanomaterials (ENM) in food. *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2224–2242.
- Cohen, Y. et al., 2013. *In silico* analysis of nanomaterials hazard and risk. *Accounts of Chemical Research*, 46(3), 802-812.
- Delogu, L.G. et al., 2012. *Ex vivo* impact of functionalized carbon nanotubes on human immune cells. *Nanomedicine*, 7(2), 231–243.
- Dix, D.J. et al., 2006. The ToxCast Program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals. *Toxicological Sciences*, 95(1), 5–12.
- Dusinska, M. and NanoTEST consortium, 2013. Final Report: Development of methodology for alternative testing strategies for the assessment of the toxicological profile of nanoparticles used in medical diagnostics. Norway.
- ENPRA, 2014. Risk assessment of engineered nanoparticles: Final report.
- George, S. et al., 2011. Use of a high-throughput screening approach coupled with *in vivo* zebrafish embryo screening to develop hazard ranking for engineered nanomaterials. *ACS Nano*, 5(3), 1805–1817.
- George, S. et al., 2010. Use of a rapid cytotoxicity screening approach to engineer a safer zinc oxide nanoparticle through iron doping. *ACS Nano*, 4(1), 15–29.

- Hirn, S. et al., 2014. Pro-inflammatory and cytotoxic response to nanoparticles in precision-cut lung slices. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 5, 2440–2449.
- Holden, P.A. et al., 2013. Ecological nanotoxicology: Integrating nanomaterial hazard considerations across the subcellular, population, community, and ecosystems levels. *Accounts of Chemical Research*, 46(3), 813–822.
- Holder, A.L. et al., 2012. Particle-induced artifacts in the MTT and LDH viability assays. *Chemical Research in Toxicology*, 25, 1885-1892.
- Horváth, L. et al., 2015. Engineering an *in vitro* air-blood barrier by 3D bioprinting. *Scientific Reports*, 5, 7974.
- Kammer von der, F. et al., 2012. Analysis of engineered nanomaterials in complex matrices (environment and biota): General consideration and conceptual case studies. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(1), 32-49.
- Kavlock, R. et al., 2012. Update on EPA's ToxCast program: Providing high throughput decision support tools for chemical risk management. *Chemical Research in Toxicology*, 25(7), 1287–1302.
- Kim, Y.H. et al., 2014. Comparative lung toxicity of engineered nanomaterials utilizing *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* approaches. *Journal of Nanobiotechnology*, 12, 1-12.
- Klanjscek, T. et al., 2013. Dynamic energy budget approach to modeling mechanisms of CdSe quantum dot toxicity. *Ecotoxicology*, 22(2), 319–330
- Kompella, U. et al., 2006. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and transferrin functionalizations enhance nanoparticle delivery in a novel bovine *ex vivo* eye model. *Molecular Vision*, 12, 1185–1198.
- Kostadinova, R. et al., 2013. A long-term three dimensional liver co-culture system for improved prediction of clinically relevant drug-induced hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(1), 1–16.
- Kreyling, W.G. et al., 2014. *In vitro* and *in vivo* interactions of selected nanoparticles with rodent serum proteins and their consequences in biokinetics. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 5, 1699–1711.
- Kroll A, et al., 2011. Cytotoxicity screening of 23 engineered nanomaterials using a test matrix of ten cell lines and three different assays. *Particle and Fibre Toxicology*, 8(1), 9.
- Kroll, A., et al., 2012. Interference of engineered nanoparticles with *in vitro* toxicity assays. *Archives of Toxicology*, 86(7), 1123–1136.
- Lin, S. et al., 2011. High content screening in zebrafish speeds up hazard ranking of transition metal oxide nanoparticles. *ACS Nano*, 5(9), 7284–7295.
- Liu, X. et al., 2013a. NEIMiner: nanomaterial environmental impact data miner. *International Journal of Nanomedicine*, 8(Suppl 1), 15-29.
- Liu, X. et al., 2013b. Predictive modeling of nanomaterial biological effects. *International Journal of Nanomedicine*, 8(Suppl 1), 31-43.

- Ma, H., Brennan, A. and Diamond, S.A., 2012. Photocatalytic reactive oxygen species production and phototoxicity of titanium dioxide nanoparticles are dependent on the solar ultraviolet radiation spectrum. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(9), 2099–2107.
- Magdolenova, Z. et al., 2013. Mechanisms of genotoxicity. A review of *in vitro* and *in vivo* studies with engineered nanoparticles. *Nanotoxicology*, 8(3), 1–46.
- Malkiewicz, K., et al., 2011. Nanomaterials in REACH – evaluation of applicability of existing procedures for chemical safety assessment to nanomaterials. Project report.
http://www.step toe.com/assets/html documents/SKEPP%202011%20Nanomaterials_in_REACH_report_15082011.pdf
- Methner, M., Hodson, L. and Geraci, C., 2009. Nanoparticle emission assessment technique (NEAT) for the identification and measurement of potential inhalation exposure to engineered nanomaterials — Part A. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 7(3), 127–132.
- Mo, Y. et al., 2008. Cytokine and NO release from peripheral blood neutrophils after exposure to metal nanoparticles: *in vitro* and *ex vivo* studies. *Nanotoxicology*, 2(2), 79–87.
- Moe, B., Gabos, S. and Li, X.-F., 2013. Real-time cell-microelectronic sensing of nanoparticle-induced cytotoxic effects. *Analytica Chimica Acta*, 789, 83–90.
- Mueller, N.C. and Nowack, B., 2008. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment. *Environmental Science and Technology*, 42(12), 4447–4453.
- Muller, E.B. et al., 2014. Impact of engineered zinc oxide nanoparticles on the energy budgets of *Mytilus galloprovincialis*. *Journal of Sea Research*, 94, 29–36.
- NanoCare, 2009. Health related aspects of nanomaterials: Final scientific report. Eds: Kuhlbusch, T.A.J., Krug, H.F., Nau, J.
http://www.nanopartikel.info/files/projekte/NanoCare/NanoCare_Final_Report.pdf
- Nassimi, M. et al., 2009. Low cytotoxicity of solid lipid nanoparticles in *in vitro* and *ex vivo* lung models. *Inhalation Toxicology*, 21(s1), 104–109.
- Nel, A., Xia, T., et al., 2013a. Nanomaterial toxicity testing in the 21st century: Use of a predictive toxicological approach and high-throughput screening. *Accounts of Chemical Research*, 46(3), 607–621.
- Nel, A.E. et al., 2013b. A multi-stakeholder perspective on the use of alternative test strategies for nanomaterial safety assessment. *ACS Nano*, 7(8), 6422–6433.
- Nogueira, D. et al., 2014. Mechanisms underlying cytotoxicity induced by engineered nanomaterials: A review of *in vitro* studies. *Nanomaterials*, 4(2), 454–484.
- NIOSH, 2011. Current Intelligence Bulletin 63 -Occupational Exposure to Titanium Dioxide. U.S. DHHS (NIOSH) Publication No. 2011–160.
- OECD, 2009. Preliminary review of OECD test guidelines for their applicability to manufactured nanomaterials. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials. No. 15. ENV/JM/MONO(2009)21, Paris, France.

- OECD, 2012. Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials. No. 36. ENV/JM/MONO(2012)40, Paris, France.
- OECD, 2013. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment. No. 184. ENV/JM/MONO(2013)6, Paris, France.
- OECD, 2014a. Genotoxicity of Manufactured Nanomaterials : Report of the OECD Expert Meeting. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials. No. 43. ENV/JM/MONO(2014)34, Paris, France.
- OECD, 2014b. Guidance document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for skin corrosion and irritation. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment. No. 203. ENV/JM/MONO(2014)19, Paris, France.
- OECD, 2015. Testing programme of manufactured nanomaterials – Dossiers and Endpoints. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/dossiers-and-endpoints-testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>
- OECD, 2016. Categorisation of manufactured Nanomaterials: Workshop Report. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials. No. 66. ENV/JM/MONO(2016)9, Paris, France.
- Ong, K.J. et al., 2014. Widespread nanoparticle-assay interference: implications for nanotoxicity testing." *PloS one*, e90650.
- Oomen, A.G. et al., 2014. Concern-driven integrated approaches to nanomaterial testing and assessment – report of the NanoSafety Cluster Working Group 10. *Nanotoxicology*, 8(3), 334–348.
- Petersen, E.J. et al., 2014. Identification and avoidance of potential artifacts and misinterpretations in nanomaterial ecotoxicity measurements. *Environmental Science and Technology*, 48, 4226-4246.
- Roth, A. and Singer, T., 2014. The application of 3D cell models to support drug safety assessment: Opportunities and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 69-70, 179–189.
- Rothen-Rutishauser, B.M., Kiama, S.G. and Gehr, P., 2005. A three-dimensional cellular model of the human respiratory tract to study the interaction with particles. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 32(4), 281–289.
- Safe Work Australia, 2013. Development of an automated high-throughput screening procedure for nanomaterials genotoxicity assessment.
- Sandri, G. et al., 2010. Insulin-loaded nanoparticles based on n-trimethyl chitosan: *in vitro* (Caco-2 model) and *ex vivo* (excised rat jejunum, duodenum, and ileum) evaluation of penetration enhancement properties. *AAPS PharmSciTech*, 11(1), 362–371.
- Sauer, U.G. et al., 2014. Applicability of rat precision-cut lung slices in evaluating nanomaterial cytotoxicity, apoptosis, oxidative stress, and inflammation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 276(1), 1–20.
- SCCS, 2012. Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics. SCCS/1484/12.

- Sharma, M. et al., 2016. Framework to evaluate exposure relevance and data needs for risk assessment of nanomaterials using *in vitro* testing strategies. *Risk Analysis*, DOI: 10.1111/risa.12581.
- Shatkin, J. A. and Ong, K. J. 2016. Alternative Testing Strategies for Nanomaterials: State of the Science and Considerations for Risk Analysis. *Risk Analysis*. doi:10.1111/risa.12642
- Shatkin, J.A., Ong, K.J., Beaudrie, C.B., Clippinger, A.J., Hendren, C.O., Haber, L.T., Hill, M., Holden, P., Kennedy, A.J., Kim, B., MacDonell, M., Powers, C.M., Sharma, M., Sheremeta, L., Stone, V., Sultan, Y., Turley, A., White, R.H. 2016. Advancing risk analysis for nanoscale materials: Report from an international workshop on the role of Alternative Testing Strategies. In press
- Stampfl, A. et al., 2011. Langendorff heart: A model system to study cardiovascular effects of engineered nanoparticles. *ACS Nano*, 5(7), 5345–5353.
- Stone, V, Johnston, HJ, Balharry, D., Gernand, JM, Gulumian, M. Approaches to develop alternative testing strategies to inform human health risk assessment of nanomaterials. *Risk Analysis*, 2016. In press
- Sønnegaard Poulsen, M. et al., 2013. Kinetics of silica nanoparticles in the human placenta. *Nanotoxicology*, 1–28.
- Tantra, R. et al., 2014. Nano(Q)SAR: Challenges, pitfalls and perspectives. *Nanotoxicology*, 1–7.
- Vecchio, G. et al., 2014. Lab-on-a-chip-based high-throughput screening of the genotoxicity of engineered nanomaterials. *Small*, 10(13), 2721–2734.
- Wang, A. et al., 2013. Characterization of physicochemical properties of nanomaterials and their immediate environments in high-throughput screening of nanomaterial biological activity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2013, 5, 430-448.
- Weir, A. et al., 2012. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environmental Science and Technology*, 46(4), 2242–2250.
- Winkler, D.A. et al., 2013. Applying quantitative structure–activity relationship approaches to nanotoxicology: Current status and future potential. *Toxicology*, 313(1), 15–23.
- Wohlleben, W. et al., 2011. Artifacts by marker enzyme adsorption on nanomaterials in cytotoxicity assays with tissue cultures. *Journal of Physics: Conference Series*, 304, 012061.
- Wörle-Knirsch, J.M. et al., 2006. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Letters*, 6(6), 1261-1268.
- Xia, T. et al., 2013. Interlaboratory evaluation of *in vitro* cytotoxicity and inflammatory responses to engineered nanomaterials: The NIEHS Nano GO Consortium. *Environmental Health Perspectives*, 121(6), 683–690.
- Zhang, H. et al., 2012. Use of metal oxide nanoparticle band gap to develop a predictive paradigm for oxidative stress and acute pulmonary inflammation. *ACS Nano*, 6(5), 4349–4368.

Unclassified

ENV/JM/MONO(2016)61

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

04-Nov-2016

English - Or. English

**ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY**

DEVELOPMENTS ON THE SAFETY OF MANUFACTURED NANOMATERIALS

TOUR DE TABLE FROM OECD DELEGATIONS (NOV. 2015- OCT 2016)

**Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials
No.78**

JT03404575

Complete document available on OLIS in its original format

This document and any map included herein are without prejudice to the status of or sovereignty over any territory, to the delimitation of international frontiers and boundaries and to the name of any territory, city or area.



**ENV/JM/MONO(2016)61
Unclassified**

English - Or. English

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

No. 78

DEVELOPMENTS ON THE SAFETY OF MANUFACTURED NANOMATERIALS

TOUR DE TABLE FROM OECD DELEGATIONS (NOV.2015 - OCT. 2016)

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris, 2016

Also published in the Series of Safety of Manufactured Nanomaterials:

- No. 1, *Report of the OECD Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Building Co-operation, Co-ordination and Communication (2006)*
- No. 2, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2006)*
- No. 3, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2007)*
- No. 4, *Manufactured Nanomaterials: Programme of Work 2006-2008 (2008)*
- No. 5, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 3rd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 6, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the OECD Testing Programme (2008)*
- No. 7, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 4th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 8, *Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 9, *EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials: Compilation of Outputs (2009)*
- No. 10, *Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 11, *Emission Assessment for the Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance (2009)*
- No. 12, *Comparison of Guidance on Selection of Skin Protective Equipment and Respirators for Use in the Workplace: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 13, *Report of an OECD Workshop on Exposure Assessment and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 14, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme (2009)*
- No. 15, *Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials (2009)*

- No. 16, *Manufactured Nanomaterials: Work Programme 2009-2012 (2009)*
- No. 17, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 5th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 18, *Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010 (2009)*
- No. 19, *Analysis of Information Gathering Initiative on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 20, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 6th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 21, *Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a Regulatory Context (2010)*
- No. 22, *OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials 2009-2012: Operational Plans of the Projects (2010)*
- No. 23, *Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 24, *Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 25, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme: First Revision (2010)*
- No. 26, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 7th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 27, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the Sponsorship Programme for the Testing Manufactured Nanomaterials: Revised (2010)*
- No. 28, *Compilation and Comparison of Guidelines Related to Exposure to Nanomaterials in Laboratories (2010)*
- No. 29, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 8th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2011)*
- No. 30, *Regulated Nanomaterials: 2006-2009(2011)*
- No. 31, *Information Gathering Schemes on Nanomaterials: Lessons Learned and Reported Information (2011)*
- No. 32, *National Activities on Life Cycle Assessment of Nanomaterials (2011)*

- No. 33, *Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 34, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 9th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 35, *Inhalation Toxicity Testing: Expert Meeting on Potential Revisions to OECD Test Guidelines and Guidance Document (2012)*
- No. 36, *Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No.37, *Current Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 10th Meeting of the WPMN (2012)*
- No.38, *Co-Operation on Risk Assessment: Prioritisation of Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials - Final Report (2013)*
- No. 39, *Environmentally Sustainable Use of Manufactured Nanomaterials - Workshop held on 14 September 2011 in Rome, Italy (2013)*
- No. 40, *Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials: Test Guidelines (2014)*
- No.41, *Report of the OECD Expert meeting on the Physical Chemical Properties of Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines (2014)*
- No.42, *Report of the questionnaire on regulatory regimes for manufactured nanomaterials 2010-2011 (2014)*
- No.43, *Genotoxicity of Manufactured Nanomaterials: Report of the OECD expert meeting (2014)*
- Nos. 44-54, These items are the dossiers derived from the Testing Programme on Manufactured Nanomaterials which are located at:
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>
- No.55, *Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces. (2015)*
- No.56, *Analysis of the Survey on Available Methods and Models for Assessing Exposure to Manufactured Nanomaterials (2015)*
- No.57, *Guidance Manual towards the integration of risk assessment into life cycle assessment of nano-enabled applications (2015)*
- No.58, *Preliminary guidance notes on Nanomaterials: Interspecies variability factors in human health risk assessment (2015)*
- No.59, *Developments on the safety of manufactured nanomaterials: 2013 (2015)*

- No.60, *Current developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.61, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.62, *Considerations for using dissolution as a function of surface chemistry to Evaluate environmental behaviour of nanomaterials in risk assessments (2015)*
- No.63, *Physical-chemical parameters: measurements and methods relevant for the regulation of nanomaterials (2016)*
- No.64, *Approaches to develop or use concepts of grouping, equivalence and read-across based on physical-chemical properties (gera-pc) of nanomaterials for their human health and ecosystem hazard assessment in regulatory regimes: analysis of a survey (2016)*
- No.65, *Physical-chemical properties of nanomaterials: Evaluation of methods applied in the OECD-WPMN testing programme (2016)*
- No.66, *Categorisation of manufactured nanomaterials (2016)*
- No.67, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2016)*
- No.68, *Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT): summary of the dossier (2016)*
- No.69, *Fullerenes (C60): summary of the dossier (2016)*
- No.70, *Single walled carbon nanotubes (SWCNTs): summary of the dossier (2016)*
- No.71, *Silicon dioxide: summary of the dossier (2016)*
- No.72, *Toxicokinetics of Manufactured Nanomaterials: Report from the OECD Expert Meeting (2016)*
- No.73, *Titanium Dioxide: Summary of the Dossier*
- No.74, *Exposure Assessment of Nano-Silver (AgNP):Case Study*
- No.75, *Future Challenges Related to the Safety of Manufactured Nanomaterials: Report from the Special Session*
- No.75, *Future Challenges Related to the Safety of Manufactured Nanomaterials: Report from the Special Session*
- No.76, *Grouping and Read-Across for the Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials: Report from the Expert Meeting*
- No. 77 *Gold Nanoparticle Occupational Exposure Assessment in a Pilot Scale Facility: Nanomaterials Exposure Case Study*

No. 78 *Developments on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de Table from OECD Delegations (Nov.2015 - Oct. 2016)*

© **OECD 2016**

Applications for permission to reproduce or translate all or part of this material should be made to: Head of Publications Service, RIGHTS@oecd.org, OECD, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France

ABOUT THE OECD

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) is an intergovernmental organisation in which representatives of 35 industrialised countries in North and South America, Europe and the Asia and Pacific region, as well as the European Commission, meet to co-ordinate and harmonise policies, discuss issues of mutual concern, and work together to respond to international problems. Most of the OECD's work is carried out by more than 200 specialised committees and working groups composed of member country delegates. Observers from several countries with special status at the OECD, and from interested international organisations, attend many of the OECD's workshops and other meetings. Committees and working groups are served by the OECD Secretariat, located in Paris, France, which is organised into directorates and divisions.

The Environment, Health and Safety Division publishes free-of-charge documents in 11 different series: **Testing and Assessment; Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; Pesticides; Biocides; Risk Management; Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology; Safety of Novel Foods and Feeds; Chemical Accidents; Pollutant Release and Transfer Registers; Emission Scenario Documents; and Safety of Manufactured Nanomaterials.** More information about the Environment, Health and Safety Programme and EHS publications is available on the OECD's World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/).

This publication was developed in the IOMC context. The contents do not necessarily reflect the views or stated policies of individual IOMC Participating Organisations.

The Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) was established in 1995 following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen co-operation and increase international co-ordination in the field of chemical safety. The Participating Organisations are FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD. The purpose of the IOMC is to promote co-ordination of the policies and activities pursued by the Participating Organisations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

This publication is available electronically, at no charge.

**For this and many other Environment,
Health and Safety publications, consult the OECD's
World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/)**

or contact:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division
2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16
France**

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

FOREWORD

The OECD Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology (the Joint Meeting) held a Special Session on the Potential Implications of Manufactured Nanomaterials for Human Health and Environmental Safety (June 2005). This was the first opportunity for OECD member countries, together with observers and invited experts, to begin to identify human health and environmental safety related aspects of manufactured nanomaterials. The scope of this session was intended to address the chemicals sector.

As a follow-up, the Joint Meeting decided to hold a Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials in December 2005, in Washington, D.C. The main objective was to determine the “state of the art” for the safety assessment of manufactured nanomaterials with a particular focus on identifying future needs for risk assessment within a regulatory context.

Based on the conclusions and recommendations of the Workshop [ENV/JM/MONO(2006)19] it was recognised as essential to ensure the efficient assessment of manufactured nanomaterials so as to avoid adverse effects from the use of these materials in the short, medium and longer term. With this in mind, the OECD Council established the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) as a subsidiary body of the OECD Chemicals Committee in September 2006. This programme concentrates on human health and environmental safety implications of manufactured nanomaterials (limited mainly to the chemicals sector), and aims to ensure that the approach to hazard, exposure and risk assessment is of a high, science-based, and internationally harmonised standard. This programme promotes international co-operation on the human health and environmental safety of manufactured nanomaterials, and involves the safety testing and risk assessment of manufactured nanomaterials.

This document compiles information on developments on the safety of manufactured nanomaterials, which was provided by OECD delegations during the period November 2015- October 2016. It aims to summarise relevant information on activities related to manufactured nanomaterials, as well as other activities on nanotechnologies at the international level.

This document is published under the responsibility of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, pesticides and Biotechnology of the OECD.

TABLE OF CONTENTS

ABOUT THE OECD.....	8
FOREWORD.....	10
RECENT AND PLANNED ACTIVITIES IN CHEMICALS REGULATORY AREA ON HEALTH AND ENVIRONMENTAL SAFETY ASPECTS OF MANUFACTURED NANOMATERIALS.....	12
AUSTRALIA.....	12
AUSTRIA.....	14
BELGIUM.....	19
CANADA.....	20
DENMARK.....	24
FRANCE.....	25
GERMANY.....	29
ITALY.....	37
JAPAN.....	38
NETHERLANDS.....	41
SWEDEN.....	47
SWITZERLAND.....	49
THAILAND.....	52
UNITED KINGDOM.....	55
UNITED STATES.....	58
THE EUROPEAN COMMISSION (EC).....	62
THE INTERNATIONAL COUNCIL ON ANIMAL PROTECTION IN OECD PROGRAMMES (ICAPO).....	67
UNITAR.....	68
ENVIRONMENTAL NGO.....	68

RECENT AND PLANNED ACTIVITIES IN CHEMICALS REGULATORY AREA ON HEALTH AND ENVIRONMENTAL SAFETY ASPECTS OF MANUFACTURED NANOMATERIALS

AUSTRALIA

National developments on human health and environmental safety

Consistent with the OECD Council recommendation, all Australian government chemical regulators continue to utilise existing frameworks for regulating nanomaterials, with necessary adaptations.

The National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme's (NICNAS) current approach to regulating industrial nanomaterials uses the existing regulatory framework applicable to conventional industrial chemicals, with some minor administrative adjustments. Significant reforms to the overall scheme are currently underway and, subject to Government agreement, are expected to be fully implemented by July 2018. Reforms to the regulation of industrial chemicals aim to ensure that the assessment effort would be more proportionate to the risks posed by such chemicals, while also maintaining Australia's robust health and safety standards (further details at <http://www.nicnas.gov.au/about-nicnas/nicnas-reforms>). In developing the implementation detail, consideration has been given to the regulatory approach to be adopted for nano-forms of industrial chemicals.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation¹

Reforms to the overall regulatory scheme for industrial chemicals are currently underway (refer above). The implementation of these reforms will be consistent with the OECD Council recommendation.

risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment

To date, NICNAS has assessed one nanoscale substance for use in sunscreens. Testing recommendations were not made. The assessment report is expected to be published on the NICNAS website later this year (www.nicnas.gov.au).

risk management approaches

Risk management controls will be detailed in the assessment report expected to be published on the NICNAS website later this year.

Developments related to good practice documents

The joint Australia New Zealand regulator of food and food additives, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), has initiated work on the development of technical guidance material on nanomaterials

¹ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

in food to assist applicants in meeting their obligations to provide information in line with FSANZ's Application Handbook.²

The Australian Department of the Environment and Energy is developing preliminary technical guidance for the environmental risk assessment of nano-enabled pesticides (also known as nanopesticides) in collaboration with the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), the Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, and industry. The basis of this work is the 2014 paper by Kookana et al. '*Nanopesticides: Guiding principles for regulatory evaluation of environmental risks.*' The focus of this work is developing an overarching approach to problem formulation for nanopesticides focussing on their environmental durability, with consideration for potential differences in their risk profile compared to conventional formulations. The fate and behaviour of nanopesticides in the environment is likely to be dependent on both the nature of the encapsulation or nanomaterial carrier, and the durability of the pesticide active ingredient and carrier combination. This work is expected to be published within the next 12 months within the scientific literature.

Three simplified scenarios have been considered to aid the problem formulation process for the fate of nanopesticides in the environment:

1. Complete dissociation of the nanomaterial carrier/coating and the pesticide active ingredient on the time scale of application.
2. Semi-durable nanopesticide where the pesticide active ingredient is gradually released from the nanomaterial carrier or encapsulation.
3. Durable nanopesticide where the pesticide active ingredient does not dissociate from the nanomaterial carrier or encapsulation.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

In 2015, FSANZ commissioned two reports on the potential use of nanotechnologies in existing food additives and in food packaging. The reports are now published on the FSANZ website.³

The Department of the Environment and Energy commissioned a research project, to determine the fate of nanoparticles in the environment. The project, completed in September 2015, *Transformation and release behaviour of fullerene nanoparticles in soils amended with biosolids*, investigated the degradation, transformation and partitioning of fullerenes. The project investigates the likelihood that nanoparticles will enter the environment through waste disposal, in particular, from the reuse of biosolids as agricultural amendments.

² The Application Handbook provides practical information on the procedure for making an application to FSANZ to vary the *Australia New Zealand Food Standards Code*:

<http://www.foodstandards.gov.au/code/changes/pages/applicationshandbook.aspx>

³ Reports on the use of nanotechnology in food additives and packaging:

<http://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodtech/Pages/Reports-on-the-use-of-nanotechnology-in-food-additives-and-packaging-.aspx>

⁴ "Behaviour of fullerenes (C60) in the terrestrial environment: Potential release from biosolids-amended soils" Navarro DA, Kookana RS, Kirby JK, Martin SM, Shareef A, Du J, McLaughlin MJ (2013) *Journal of Hazardous Materials* <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389413005876>

⁴ "Fullerol as a Potential Pathway for Mineralization of Fullerene Nanoparticles in Biosolid-Amended Soils" Navarro, DA, Kookana RS, McLaughlin MJ, Kirby JK (2016) *Environmental Science and Technology Letters*. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.estlett.5b00292>

This study has resulted in two peer-reviewed papers in the scientific literature and a third paper is yet to be published.⁴

Public/ stakeholder consultations

Extensive stakeholder consultation has been undertaken and continues to date. A NICNAS reforms implementation plan and three Consultation Papers have been released, public workshops have been held and written submissions accepted. (see <http://www.nicnas.gov.au/about-nicnas/nicnas-reforms>)

Stakeholder views will be taken into account in developing the regulatory model for industrial chemicals (including their nano-forms) to be presented to Government.

FSANZ has recently set up a Scientific Nanotechnology Advisory Group (SNAG) comprising experts in the fields of nanosafety, pharmacology, nano-food technology, toxicology and nanometrology. The SNAG will advise on the development of guidance for a range of stakeholders, future uses of nanotechnology in food and food packaging and national/international legislation and policy.

AUSTRIA

Highlight of developments since the 15th meeting of the WPMN

- As a measure of implementation of the Austrian Nanotechnology Action plan the national **NANO Environment Health and Safety programme** (<http://www.ffg.at/nano-ehs>) has been established, which has been prolonged. The last call was launched spring 2016 targeting the EU-Project Prosafe for international and national projects. This EHS programme is owned by the Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management and Federal Ministry of Federal Ministry for Transport, Innovation and Technology and is handled by the FFG - Austrian Research Promotion Agency.
- The implementation report 2012 of the “Austrian Nanotechnology Action Plan” recommends also to carry out coordinated enforcement of legislation which is relevant for nanomaterials (see http://nanoinformation.at/uploads/media/Umsetzungsbericht_2012_EN.PDF):
 - In cooperation with European partners, **enforcement activities in the field of REACH-regulation** have been launched in year 2014 including checks of safety data sheets for nanomaterial-relevant information and products with a “nano-claim”. The project is lead-managed by the Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management with support of the Environment Agency Austria and chemical inspectors. A considerable amount of companies have difficulties to identify nanomaterials. Even in cases, in which the nanomaterial definition according to the EU recommendation was known, it was only seldom stated that indeed nanomaterials were present, terms like “unclear”, “possible”, “probable” were more often used. In the safety data sheets there was rarely information whether nanomaterials are present – even when claimed that the products contain nanoparticles. Due to a lack of nanomaterial specific provisions in REACH it is difficult and time consuming for the authorities to evaluate and comprehend hazards and risks resulting from nanomaterials.
 - Austria participated also together with nine further Member states in the **Prosafe Joint Action Nantechonology and Cosmetics** (supported by the Comission) to examine cosmetic products regarding their nanomaterial content and compliance with resulting labelling requirements (s.

http://www.prosafe.org/index.php?option=com_content&view=article&id=57&Itemid=605).

Testing for nanomaterials content was part of the project (cremes, liquides with TiO₂, SiO₂, AlO₂, ZnO₂ or mixtures thereof). The project is lead-managed by the Federal Ministry of Health. The results were presented in a Workshop in Brussels in February 2015. Only few products not complying with the legal requirements were found.

The **Austrian Nanotechnology Action plan** (adopted on 2nd March 2010 by the Austrian government, an English and German version can be downloaded on <http://www.lebensministerium.at/umwelt/chemikalien/nanotechnologie/nano-aktionsplan.html>), includes about 50 measures which will be implemented by Austrian stakeholders on national, EU and international level. The action plan was lead-managed by the Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management (BMLFUW, contact: renate.paumann@bmlfuw.gv.at) and elaborated based on a broad stakeholder involvement (see also chapter 7). The implementation report on the Austrian Nanotechnology Action plan including an English translation has been finalised after a public consultation see <http://nanoinformation.at/oesterreichischer-aktionsplan/umsetzungsbericht-2012.html>

Developments related to good practice documents;

The central labour inspectorate (part of the Federal Ministry of Labour, Social Affairs and Consumer Protection) mandated a project investigating Austrian nano-workplaces to get a preliminary overview on different **uses and risk management applied**. Based on this report a **guidance in German language to ensure safe and healthy workplaces regarding nanomaterials** was developed and updated end of 2013: "Leitfaden für das Risikomanagement beim Umgang mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz". An accompanying folder summarises the results. The guidance is targeting small and medium enterprises and shall support the central labour inspectorate in advising enterprises dealing with nanomaterials. (<http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Arbeitsstoffe/nano/default.htm>.)

In the **committee 052 „Occupational health, ergonomics, safety techniques”** the **working group 052.73** with the title "Nanotechnologies and Nanomaterials" was established: The aim is the compilation, collection and distribution of international standardisation documents (CEN and ISO; lead-managed by Austrian Standards Institute).

The Workers' Compensation Board in co-operation with the central labour inspectorate developed a document in German language: Merkblatt M 310 Nanotechnologien Arbeits- und Gesundheitsschutz: <https://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/auvaportal/content/contentWindow?action=2&viewmode=content&contentid=10007.672853>.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

The project **Development of a Decision Support Tool for the Investigation of the Environmental Behavior of Nanomaterials on the Basis of their Dispersion Stability and Solubility as a Function of Environmental Conditions** was funded by the German Environmental Protection Agency and aimed at developing the scientific basis and experimental methods to determine the dispersability and dispersion stability in the context of the OECD WPNM testing framework. This project is lead by the Department for Environmental Geosciences, University Vienna (contact: Frank von der Kammer). It has now lead to one of the first new nanospecific test guidelines of the OECD and is in the commenting process.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials;

The ERANET-SIINN project Nanofarm is a collaborative project between the University of Vienna (Department of Environmental Geosciences, contact Frank von der Kammer), the Carnegie Mellon University (US), the University of Kentucky (US) and the University of Aveiro (PT). It aims to understand

the benefits and impacts of inorganic nanopesticides as CuO. The project covers characterisation in environmental media, transformation and transport, plant uptake and trophic transfer as well as ecotoxicological effects.

The European Union and the United States organize on-going meetings and contacts on an expert level. This US-EU dialogue (www.us-eu.org), bridging NanoEHS research, has three goals: 1) Engage in an active discussion about environmental, health, and safety questions for nano-enabled products; 2) Encourage joint programs of work that would leverage resources; and 3) Support the communities of research. The Communities of Research (CoR) focus on specific question and activities within Nano EHS. **Albert Duschl** from the **University of Salzburg** was appointed as the European co-chair for the CoR Human Toxicity <http://us-eu.org/communities-of-research/search-communities-of-research/predictive-modeling-for-human-health/>

The **H2020 project ACENano** will start in January 2017 and develops analytical tools for nanoparticle testing and risk assessment. The **University of Vienna** (Department of Environmental Geosciences, contact **Frank von der Kammer**) is scientific co-coordinator of the project and leads WP1, technical innovation. Specifically in WP1 the outcomes of the NanoEHS project DetectNano will be further developed into an instrumentation to identify ENPs based on their elemental fingerprints in collaboration with the producer and the ETH Zurich. BioNanoNet (Andreas Falk; as 3rd party of NANO futures) collaborates in WP5 (guidelines, standardisation) and WP6 (dissemination, workshops).

In the H2020 project **PANDORA**, **Albert Duschl (University of Salzburg)** is partner and work package leader. The project is an ITN in which doctoral students work on effects of nanomaterials on the innate immune response. Since innate immunity is evolutionary old, it is highly conserved in the animal kingdom. This allows a direct comparison of human and environmental species (e.g. mussels, wood lice and earthworms). The project will thus provide strong links between human nanotoxicology and environmental nanotoxicology, using the option available to both of these fields. <http://www.pandora-h2020.eu/>

In the FWF funded Elise Richter project Nanopesticides Dr. Melanie Kah from the University of Vienna (Department of Environmental Geosciences, contact Melanie Kah) investigates the advantages and problems arising from the use of organic, nano-enhanced pesticides (nanopesticides). Focus is on improvements in pesticide application and differences in transport, degradation and efficiency caused by the nano-specific formulations.

In the FWF funded project CNT-NOM Prof. Thilo Hofmann and Dr. Melanie Kah (Department of Environmental Geosciences, contact Thilo Hofmann, Melanie Kah) investigate the processes of natural organic matter adsorption to carbon nanotubes.

The **EC4SafeNano** project, starting in October 2016, will network existing nanosafety platforms and other stakeholders around the definition and preparation of the European hub of services and support for stakeholders, EC4SafeNano. It will also develop active and effective dissemination and communication activities. **Albert Duschl (University of Salzburg)** is a partner in this project, which is intended to continue as a central European hub beyond the lifetime of the funded project.

The H2020 project **NanoFase** will develop a comprehensive modelling framework for nanomaterials in the environment, including release, transformation in waste streams, behaviour in fresh waters, estuarine and marine waters, soil and sediments. Uptake routes are addressed as well. The project is coordinated by the UK NERC. The Department for Environmental Geosciences, University of Vienna (contact: Frank von der Kammer) is involved in several work packages. The central work package on surface water and sediments is lead by University of Vienna.

In the FP7 project **NANoREG** Austrian partners from BioNanoNet (contact: Andreas Falk, national coordinator) and from AIT - Austrian Institute of Technology GmbH are/have been involved in several work packages. Alexander Pogany from Austrian Federal Ministry for Transport, Innovation and Technology is national advisor. The project deals with regulatory testing of nanomaterials, outputs are

published as “factsheets” (www.nanoreg.eu). Furthermore, within NANoREG-project one of the Value Chain Case Studies (VCCS) with focus on TiO₂ coating (project name “GALANT”) was successfully finalised done with Austrian industry and scientific partners, in collaboration with Andy Booth/SINTEF/Norway.

The FP7 project **NanoDefine** develops analytical tools and methods for the categorization of materials according to the recommendation for a definition of nanomaterials. The methods and decision support tools shall enable the grouping of materials as being nano or not. The Department for Environmental Geosciences, University Vienna (contact: Frank von der Kammer) is involved in several work packages. The central work package on confirmatory methods is lead by UNIVIE.

The project **NanoTrust**, funded by the Austrian Federal Ministry for Transport, Innovation and Technology (BMVIT), the Federal Ministry of Health, the Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management and the Federal Ministry of Labour, Social Affairs and Consumer Protection is a research project to continually survey, analyse and summarise the state of knowledge regarding potential health and environmental risks of nanotechnology. Dossiers (also in English language) on specific nano-related topics are released: <http://epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers>. The 9. conference on safety research regarding nanotechnologies and nanomaterials will be held on 17.11.2016.

The **European Center for Nanotoxicology** (EURO-NanoTOX) is a topic-oriented platform which is coordinated by the BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH. EURO-NanoTOX develops nanosafety strategies and serves as an international node for nanotoxicology. The 5th revised edition of the ENT-expertise-catalogue will be published in september 2017. See: <http://www.euro-nanotox.eu/>

In the H2020 pilot-projects **Inspired** (<http://www.nano-inspired.eu/>), **R2R-Biofluidics** (<http://www.r2r-biofluidics.eu/>), **Hi-Response** (<http://hiresponseh2020.eu/index.html>) and **Smart-4-Fabry** (start: Nov/Dec 2016), Austrian partner BioNanoNet is responsible for the nano-related safety-tasks. BioNanoNet together with international project partners is developing an integrated safety strategy to reduce the potential risk upon worker’s exposure to MNMs during production and manipulation processes, and to ensure the responsible implementation of nanomaterials (NMs) along the entire value chain of industrial innovation processes (contact: Andreas Falk).

BioNanoNet is partner in the H2020 MSCA-RISE project **NANOAGENTOOLS** (start: 2016; <http://www3.ubu.es/nanogentools/>), which aims at developing new methodologies for the identification and control of hazards associated with nanomaterials, ensuring consumer and society safety. It pursues the main objective of generating a common solid knowledge basis arising from the fruitful cross-sectorial synergy between forefront research centers in nanosafety and industry (contact: Andreas Falk).

Public/ stakeholder consultations;

As a measure of implementation of the Austrian Nanotechnology Action plan the Austrian **Nanoinformation Commission** was founded by the federal Minister of Health to provide expertise regarding nanotechnology for consumers and decision makers. This commission comprises representatives from several ministries, agencies, NGOs, research institutions, industry and other experts. This work also includes the update of the **website on nanotechnology for the public** including chances and risks of nanomaterials: <http://www.nanoinformation.at>

A **platform (“Österreichische Nanotechnologie-Plattform”)** consisting of representatives of relevant ministries, agencies, NGOs, occupational health organisations, the Austrian Chamber of Commerce (WKO) and research institutions lead-managed by the Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management (BMLFUW) exchange information and discuss specific nanomaterial related topics.

After three years project runtime, the FP7 funded project **NanoDiode** (www.nanodiode.eu) has been successfully finalised (end on June 30th, 2016). The project focused on educational activities specialising in

the knowledge transfer of relevant nanotech information on several educational levels (secondary schools, universities, research facilities, etc). BioNanoNet organized several citizen dialogues and in-depth interviews to reach the goal of developing an innovative outreach and dialogue on responsible nanotechnologies in EU civil society. Additionally, NanoDiode organised two innovation governance workshops to discuss the project findings with policy makers and identify opportunities for the effective governance of nanotechnologies in Europe. (Contact: Andreas Falk).

DaNa 2.0 is a project financed by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), which provides and extends a knowledge base on nanomaterials for the general public. The data base contains over 800 articles in German, English and French. All entries are based on carefully quality-checked scientific literature. DaNa 2.0 has become a prime information source for general nanotechnology and nanosafety topics, found under www.nanoobjects.info and www.nanopartikel.info. **Albert Duschl** from the **University of Salzburg** is one of the experts who contribute within this project to the knowledge base.

Research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;

The recently established research platform **Nano-Norms-Nature** at the University of Vienna (one section at the Department of Environmental Geosciences, contact Antonia Praetorius and Thilo Hofmann) looks into scientific, environmental, regulatory and societal implications of nanotechnology.

Austria (BMVIT and AIT) was partner of the **ERA-NET SIINN** ("Safe implementation of innovative Nanoscience and Nanotechnologies") and leader of WP3 ("Risk assessment and life cycle validation"). The ERA-Net coordinates European activities in the area of Nano-EHS and has published three joint calls for research projects. The ERA-Net ended in August 2015.

During the second call the project **FENOMENO - Fate and effect of wastewater-borne manufactured nanomaterials in aquatic ecosystems** was approved: <http://www.fenomeno-nano.de/>. The Research Institute for Limnology Mondsee of the University of Innsbruck (contact: Josef Wanzenböck) is responsible for the work package 4: Environmental partitioning of manufactured nanomaterials contamination in lakes. The goal is to compare bioconcentration studies performed in the lab with the real environmental situation in Lake Mondsee along the food chain from algae to zooplankton and fish. National funding is provided by the FFG - Austrian Research Promotion Agency.

The FP7 project **SUN - Sustainable Nanotechnologies** develops strategies and tools for a combined risk assessment and life cycle assessment to develop a user-friendly, versatile software-based decision support system (DSS) for practical use by industries and regulators. The Department for Environmental Geosciences, University Vienna (contact: Frank von der Kammer) is involved in the development of techniques to detect and analyse nanoparticles released from products and investigation on the life cycle induced modifications of nanoparticles and how these changes affect their environmental behaviour.

University of Vienna (contact: Thilo Hofmann) is WP leader in FP7 **NANOREM: Taking NANOTEchnological REMediation Processes from Lab Scale to End User Applications for the Restoration of a Clean Environment**.

Development related to exposure measurement and exposure mitigation.

University of Vienna (contact: Frank von der Kammer): WG-4- partner in "Engineered Nanoparticles in the Environment" of the **NORMAN Network** (Network of reference laboratories for monitoring of emerging substances) and participation in **COST Action ES1205: The transfer of engineered nanomaterials from wastewater treatment & stormwater to rivers**.

Additional Information

5. Any consideration on the benefits of nanotechnologies;
6. Consideration of ethical implications; and
7. Information on past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a bilateral basis with non-OECD countries.

BELGIUM**National developments on human health and environmental safety**

The Royal Decree concerning the placing on the BE market of substances produced in nanoparticulate state was published on 24th September 2014. This decree involves the registration of substances produced in nanoparticulate state as well as mixtures that contain one or more of these substances.

In August 2016, more than 350 registrations have been submitted, representing more than 150 different substances produced in nanoparticulate state. A more complete overview of the registrations, respecting the confidentiality of the data, is planned in 2017.

More information about the registry can be found on the website www.nanoregistration.be.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation⁴

In the framework of the national regulation on nanoparticles, the FPS Economy, Service of metrology – National Standards started in July 2015 a pilot study on the comparability of nanoparticles size measurement at the national level. As the new regulation requires the registration of nanoparticles dimensions measured by a traceable method, with uncertainty budget associated, this comparison is also the opportunity for researchers and companies to improve comparability of their measurements through understanding of uncertainty contributions in specific measurement methods. The goal is to achieve comparability with different measurement techniques based on different physical principles. The study involves for the moment 3 different microscopy techniques (SEM, TEM, AFM) and 2 centrifugal separation (DCS) but is opened to further collaborations. First results are expected to be published in 2016.

Developments related to good practice documents

Three BE partners are involved in the FP7 research project NANoREG (NMP.2012.1.3-3; Regulatory testing of nanomaterials). This is both characterization of nanomaterials (including SOPs development) as well as in advancement of regulatory risk assessment and testing (development of solubility testing procedures, the relevance of barriers, in vitro toxicity assays). The Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment acts as a National Coordinator.

⁴ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

- Exposure to nanomaterials defining the influence of nanoparticles aggregation / agglomeration on toxicity
- Nanomaterials in articles: inventory, characterization and estimation of exposure via air
- Nano Global Risk Assessment
- Nanomaterials and human health in Brussels

Research sponsored by the BE federal government and carried out by CODA, has been published:

Verleysen et al, “TEM and SP-ICP-MS Analysis of the Release of Silver Nanoparticles from Decoration of Pastry” *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 3570–3578.

This research has, amongst many others, contributed to EFSA’s “Scientific opinion on the re-evaluation of silver (E 174) as food additive” (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4364>).

CANADA

National developments on human health and environmental safety including recommendations, definitions, or discussions related to adapting or applying existing regulatory systems or the drafting of new laws/ regulations/amendments/ guidance materials;

The consultation document on a Proposed Prioritization Approach to Address Nanoscale Forms of Substances on the Domestic Substances List was also published online for a 60 day public comment period (<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=FA3C8DBF-1>), ending on September 25, 2016. The document outlines the Government’s approach to prioritizing nanomaterials which are considered in commerce in Canada (on Canada’s public inventory) for further action. It follows a previously published consultation document (*Proposed Approach to Address Nanoscale Forms of Substances on the Domestic Substances List*, available at: <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=1D804F45-1>) which outlined the overall stepwise approach proposed by the Government of Canada to acquire and evaluate information on nanomaterials considered in commerce in Canada, and follow up with any necessary action. A stakeholder workshop was held on June 8, 2016 to discuss next steps and the proposed approach to prioritization.

Results of a mandatory information gathering survey (published on July 25, 2015) are now available at <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2015/2015-07-25/html/notice-avis-eng.php>. The purpose of the survey was to collect information to determine the commercial status of certain nanomaterials in Canada. The survey targeted 206 substances considered to be potentially in commerce in Canada at the nanoscale. Through the survey, information on 49 nanomaterials (i.e., unique CAS numbers) was received, from 79 companies. In addition, 61 companies expressed interest on 81 unique CAS numbers, but did not necessarily submit a survey response. Information requested in the survey included substance identification, volumes, and uses. This information will feed into the Government’s proposed approach to address nanomaterials on the *Domestic Substances List*.

risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment;

Two substances were notified to the program since the WPMN15 – both were inorganic substances. For one of the two substances, no action was taken due to low expected exposures in accordance with the *New Substances Notifications Regulations (Chemicals and Polymers)* (NSNR). The other notified substance was subject to a Significant New Activity notice. A Significant New Activity notice is a control measure used to collect additional information on a substance if it is suspected that a significant new activity may result in the substance becoming toxic under the *Canadian Environmental Protection Act, 1999*.

a. updates, including proposals, or modifications to previous regulatory decisions

As part of the Government's Chemicals Management Plan, a review is being undertaken for all substances which have been controlled through Significant New Activity (SNAc) notices (see above). As part of this activity, the Government is reviewing past nanomaterials SNAc notices to see if new information is available to refine the scope and information requirements. As a result of this review, 9 SNAc notices previously in place for nanomaterials have been reviewed and were rescinded since review of these notices found the rationale was no longer consistent with current SNAc policy and approaches. A further 24 are currently under review. This work is ongoing, and a complete review of all nanomaterial SNAcs is currently planned to be completed in 2016.

Developments related to good practice documents(e.g. standards, technical guidance, technical reports, notable articles in the popular and technical literature);

The Canada-led, ISO standards project, ISO/DTR 19716 *Nanotechnologies -- Characterization of cellulose nanocrystals*, was published by ISO in May 2016 and is available for order (http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=66110). The underlying science and results of the Canada-Netherlands project entitled "Strategy For Using Metal Impurities As Carbon Nanotube Tracers" have been peer-reviewed and published in the *Environmental Science and Technology* journal "Detection of Carbon Nanotubes in Indoor Workplaces Using Elemental Impurities" ES&T, 2015, 49 (21), pp 12888–12896.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials; (e.g. government, national labs, academic, industry)

Scientific research

Environment and Climate Change Canada continues to support various academic and departmental research projects. This research has to date included studying fate and effects of nanomaterials in the aquatic, sediment, soil, and air compartments. Funding in fiscal 2015-16 continued to support such projects, including sub-surface transportation, determining key physical-chemical parameters to predict ecotoxicity, and impacts of nano-silver addition to a whole lake ecosystem. In 2015-2016, Environment Canada and Climate Change also partnered with the National Research Council of Canada to initiate a project on the development of test methods to identify surfaces of nanomaterials for the purposes of regulatory identification and to support risk assessments. In addition, Environment and Climate Change Canada is working with academic laboratories in Canada and Germany to prepare guidance to support testing of nanoparticles using the OECD Test Guideline for soil column leaching.

Health Canada continues its research efforts to investigate the effects of surface-modified silica nanoparticles. The aims of these projects are to: (1) study the importance of size and surface functionalization; and (2) provide a genotoxic profile and to identify mechanistic relationships of particle properties to elicited toxic responses. A manuscript reporting the in vitro genotoxic, cytotoxic and transcriptomic responses following exposure to silica nanoparticles was published in January 2016 ((Decan N, et al., *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.*, 2016,796:8-22).). Additional manuscripts reporting the toxicity results obtained to date are in preparation.

Health Canada also completed a comprehensive study involving investigation of pulmonary toxicity responses induced by OECD-provided titanium dioxide nanoparticles of different sizes, surface modifications and crystalline structures. A manuscript summarising the results is under peer review. A peer-reviewed publication on the in vitro toxicity of OECD-representative silver nanoparticles has recently been published (Nguyen K et al, *Toxicol in vitro*, 2016, 33:163-173). Another manuscript on the inflammatory effects in mice from single and repeated inhalation exposures of OECD-representative zinc oxide nanoparticles used in sunscreen is currently undergoing peer review. In addition, Health Canada developed a putative Adverse Outcome Pathway (AOP) for lung fibrosis induced by multiwalled carbon nanotubes and developed strategies demonstrating the applicability of toxicogenomics data and AOP framework for deriving mechanisms-based point of departures in support of human health risk assessment of nanomaterials. The results were published (Labib S, et al., *Part Fibre Toxicol.*, 2016,13:15; Nikota J, et al., *Part Fibre Toxicol.* 2016,13(1):25). Two individual proposals for developing AOPs for lung emphysema and lung fibrosis induced by nanomaterials have been submitted to EAGMST committee (OECD) and have been approved to go forward. The Canada-Netherlands WPMN project entitled “Strategy For Using Metal Impurities As Carbon Nanotube Tracers [ENV/CHEM/NANO(2016)16]” has been completed. This project is based on exposure research conducted under Health Canada’s CMP nanotechnology research initiative. The 2015 publication in *Environmental Science & Technology* received international media attention (*Chemical Watch News Article: Risk Assessment, “Health Canada Tracks Workplace Carbon Nanotube Exposure”*, October 15, 2015 at <https://chemicalwatch.com/43031/>).

Health Canada research is also investigating the utility of alternative testing strategies for nanomaterial hazard assessment. Results on the applicability of in vitro toxicoproteomics approaches for investigating the toxicity of carbon black and titanium dioxide were recently published in a peer-reviewed journal (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391916301105>).

The Canadian Food Inspection Agency (CFIA) continues to support research projects that include (1) characterization of silver nanoparticles in food, feed and fertilizer using multiple techniques and (2) development of a real-time monitoring system during and post-enrichment for early detection of foodborne pathogens using functional colorimetric nanoparticles. Regarding (1), characterizing nanomaterials is complex, expensive and requires multiple techniques to confirm the particle chemical and physical properties. In addition regarding (2), emerging functional colorimetric nanoparticles technology has a great potential as a rapid and real-time screening/detection method. This project aims to develop a real-time monitoring system during the enrichment culture and rapid screening and/or confirmation of bacterial colonies/strains using bacterial colonies on selective agar after enrichment for early and accurate detection of pathogenic *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* and *Campylobacter* using functional nanoparticles.

Public/ stakeholder consultations;

A consultation document on a *Proposed Prioritization Approach to Address Nanoscale Forms of Substances on the Domestic Substances List* was published with a public comment period ending on September 25, 2016 (see Question 1). A stakeholder consultation workshop was held on June 8, 2016 in Gatineau, QC to outline the proposed approach described in the consultation document and to obtain

feedback on the proposed approach. Approximately 30 stakeholders were in attendance (with approximately 50 more participating via online webinar/teleconference), representing industry and industry associations, non-governmental organizations, academic institutions and other governmental organizations. The feedback received at this workshop will be used along with public comments received on the proposed prioritization approach, to finalise the approach to prioritization of nanomaterials in commerce in Canada.

A two-day conference was convened by Pollution Probe and the Trottier Institute for Sustainability in Engineering and Design (TISED) at McGill University in cooperation with Health Canada and Environment and Climate Change Canada on January 27-28, 2016 in Montreal, Quebec. The "National Consultation on Nanomaterials and Their Implications for Human Health and the Environment" brought together representatives from industry, academia, government, and civil society. It was designed to engage key stakeholders in high-level knowledge sharing and the identification of priority issues to advance the safe and responsible development and use of nanomaterials in Canada and internationally.

The workshop covered advances in four areas: science and knowledge, policy and regulation, public awareness and education, and stakeholder engagement.

Information on research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;

Canada, along with Government agencies in the United States, Non-Governmental Organizations and Industry, is engaged in a project to look at releases of nanomaterials from industrial consumer matrices (e.g., coatings). The objectives of the NanoRelease Consumer Products project are to develop protocols or methods (validated through interlaboratory testing) to measure releases of nanomaterials from solid matrices as a result of expected uses along the material life cycle for consumer products that contain the nanomaterials. The project is currently in the advanced stages of Phase 3 (Interlaboratory Studies). The objectives of Phase 3 of the project are to develop robust methods for producing and collecting samples of CNT-epoxy and CNT-rubber materials under abrasion and weathering scenarios, and to detect and quantify, to the extent possible, CNT release fractions. Selected laboratories in the US, Canada, Korea and the European Community have completed the generation and analysis of sanding and weathering samples and the results were presented at the Nanotech 2016 Conference in Washington DC in June 2016.

Through the efforts of the Working Party on Resource Productivity and Waste (WPRPW), the OECD released in February 2016 the publication *Nanomaterials in Waste Streams: Current Knowledge on Risks and Impacts*. The report brings together individual chapters prepared by various experts: recycling of waste containing nanomaterials (Switzerland); incineration of waste containing nanomaterials (Germany); landfilling of waste containing nanomaterials (Canada); and nanomaterials released from wastewater treatment sludge (France). The purpose of this work was to provide an overview of the existing knowledge on the behaviour of nanomaterials during disposal operations and identify the information gaps. A one day OECD workshop on "Recent scientific insights into the fate and risks of waste containing nanomaterials" is currently being organized on November 30th, 2016, back to back with the next meeting of the WPRPW. This workshop will be an opportunity to reflect and discuss advances in this fast evolving research area. At the sixth meeting of the WPRPW in June-July 2015, the Secretariat presented a proposal for an information-sharing platform that allows delegates to share research and findings related to nanomaterials. This information-sharing platform is also accessible to delegates of the WPMN.

Developments related to exposure measurement and exposure mitigation.

Canada and the Netherlands are co-leading a project on metal impurities in carbon nanotubes. The final draft of the report "Strategy for Using Metal Impurities as Carbon nanotube Tracers" has been forwarded to the WPMN with a request that it be circulated to the Joint Meeting for declassification.

Canada and the US EPA are co-leading an analysis of the responses received from SG-08 member countries on the survey, *Consumer and Environmental Exposures to Manufactured Nanomaterials*. A first draft of the analysis will be submitted to SG-08 members in summer 2016, and will be presented at the Face-to-Face meeting at WPMN16. Revisions to the analysis will be based on feedback from SG-08 participants and next steps depend on the extent of revisions that are required.

DENMARK

The Danish Government had allocated funding (approx. 3,2 mio € from 2012-15) for establishing activities aimed at gaining clarity about the consequences for consumers and the environment due to the use of nanomaterials. These activities were finished by the end of 2015⁵. The results show that, apparently, most nanomaterials do not seem to be as big a problem as many may fear. However, there is still a need for more knowledge. It cannot with certainty be concluded that nanomaterials do not pose a risk to health or the environment.

As part of the action plan The Danish Environmental Protection Agency (DK-EPA) has published 30 reports over the 4 years. These reports are available for download on the DK-EPA homepage⁶. The action plan was finished with a workshop for EU member states, scientists and other interested people. The workshop provided an overview of the results from the Action plan. The agenda and presentations from the workshop are available on the DK-EPA homepage⁷.

The Danish Nanoproduct register was established in 2014⁸. First year of registrations (1st of July 2014 to 30th of June 2015) consisted of 117 products registered by 8 companies. The deadline for the second year (1st of July 2015 to 30th of June 2016) of registration is 30th of August 2016, no information from second year of registrations is available yet.

Funding for the Danish Nanosafety Centre⁹, which contributes with new knowledge necessary for all stages of a risk assessment of nanoparticles in the workplace has been renewed until the end of 2018. The funding is in total 30 mio. Danish kroner (4 mio. €) for all the years.

⁵ <http://eng.mst.dk/about-the-danish-epa/news/news-archives/2015/dec/results-of-4-years-activities-on-nano-are-now-available>

⁶ <http://eng.mst.dk/topics/chemicals/nanomaterials/results-from-the-better-control-of-nano-materials-initiative/>

⁷ <http://eng.mst.dk/topics/chemicals/nanomaterials/results-from-the-better-control-of-nano-materials-initiative/list-of-presentations/>

⁸ The statutory order is available on: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163367> (in Danish) and as an unofficial translation on the following link: <http://mst.dk/media/mst/9500743/Bekendtg%C3%B8relse%20English%20unoff%20translation%20final.docx>

⁹ <http://nanosafety.dk>

FRANCE

Highlight of Developments Since the last Meeting of the WPMN**National developments on human health and environmental safety**

France has held a National Environment Conference gathering representatives from industry, NGOs, local and national authorities, members of the Parliament. One of the three main topics for this National Conference was Risks to Health caused by environmental factors.

Nanomaterials have been some of the issues discussed during this Conference. The following decisions have been made:

- keep working on measurement of nanomaterials in the vicinity of industrial sites using nanomaterials in their process (improvement of the knowledge). This is done on a voluntary basis of operators
- hold meetings of a working group on proposals that could be made on a European level for labelling and restriction of nanomaterials (restriction could be for instance on non-necessary use in consumer products in contact with the skin)
- promote a safe regulatory approach in the European legislation of cosmetics
- extend the French nano-registry database access to waste regional committees
- gather experienced environment inspectors, carry out inspections in industrial sites using nanomaterials and issue a best reference document on preventing risks of unintended releases of nanomaterials in the environment.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation¹⁰

France has been actively participating in the EU work on adapting EU legislation on chemicals to specific properties of nanomaterials, using OECD testing guidelines, as recommended in paragraphs I and II of the Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials.

Developments related to voluntary or stewardship schemes

Industry committed to enlarge the number of operators participating in the voluntary measurement campaign of nanomaterials released around industrial sites.

Information on:

- a. **risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment;**

The substance evaluation under REACH of TiO₂ by France is included in the Community Rolling Action Plan. The evaluation has been postponed until the outcome of the ongoing appeal on the compliance check procedure.

¹⁰ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

INERIS is contributing in the revision of OECD guidelines for hazard assessment of nanomaterials and is especially involved in a technical work group convened for the purpose of developing a guidance document to address inadequacies of aquatic and sediment test guidelines (i.e. Guidance Document on Aquatic (and Sediment) Toxicology Testing of Nanomaterials). (To be filled by ANSES for a and c, and INERIS for b)

b. risk management approaches; and

A classification proposal for TiO₂ as Carc. Cat. 1B via inhalation has been transmitted to ECHA, under the Classification Labelling and Packaging (CLP) regulation. The public consultation was closed in last July. The classification proposal is going to be discussed soon by the RAC Committee of ECHA.

A consortium led by INERIS had built EC4SafeNano, a European project answering the call NMBP 27 “Promoting safe innovation through global consolidation and networking of nanosafety centres and strengthening the European industry through cooperation in nanosafety“. Starting in 2016, EC4SafeNano will promote a harmonized vision of risk assessment and management. It will share knowledge, tools (e.g. facilities, test methods) and expertise as well as structure collaborative work at a national and EU level. It will deliver expertise for the public and private sectors based on the highest level of collective knowledge and operational tools and methods. It will also provide services to industry and regulators to enable the safe development and commercialization of nanotechnology. Acting as a European hub of services and support, EC4SafeNano intends to interact closely with more than 50 world wide associated partners and national mirror hubs. Moreover, EC4SafeNano will engage an initiative aiming to set up a Joint Call with Member state representatives interested in supporting projects enhancing and demonstrating their capability at national level to deliver expertise in the above mentioned interests and activities.

AFNOR and INERIS had organised a workshop dedicated to the identification of both industry needs and available knowledge and practices on risk management at the workplace in the construction sector. Outcomes will contribute to the CEN TC352 which had started a new work item proposal on this topic.

c. updates, including proposals, or modifications to previous regulatory decisions

None, but discussion going on as regards improvements that could be made to the national registration scheme for companies importing or producing nanomaterials.

Developments related to good practice documents

France has set up a project team of 7 experimented people, from inspectorate and from the National Institute for Risk Assessment and Management.

The team is in charge of visiting industrial sites using nanomaterials, identifying best practices in preventing unintended releases of nanomaterials out of the boundaries of the site (dust collection, pressure reduction, filters,) and in managing waste produced by those industrial sites.

About 12 inspections will be carried out in sites in France, and some visits have been made in the United States.

This team will issue a guidance document by the end of the year, in which best reference techniques will be described. This document will be circulated to all French inspectors and to affected operators, and will be the basis for technical dialogue between inspectors and operators on site.

Information on developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

(To be filled by INERIS)

INERIS and TNO had organised a European workshop aiming to bring together the scientific, technical and regulatory community of users of in-vitro Air-Liquid Interface (ALI) assays and tools for inhalation toxicity studies, make a state-of-the-art on techniques used in ALI (atmosphere generation, exposure techniques at the ALI, cell response/read-out parameters), exchange experience (what is done, what are common tools/issues people are working on) and to raise discussion and build a roadmap on the way to go forward to achieve future implementations of these technologies in a regulatory context.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

(To be filled by ANSES and INERIS)

Every year ANSES launch a call for research proposals on Environmental and Occupational Health. Launched within the framework of the national research program for environmental and occupational health (PNREST), this call for research proposals is to support public policies. It takes into account the research priorities of national plans for Environmental Health, Occupational Health, Cancer and Ecophyto (National Plan aimed to reduce pesticides use).

The PNR EST aims to motivate scientific communities to produce useful data at all stages of health risk assessment and thus to bring together research and scientific expertise. The program deals with the assessment and analysis of environmental risks to human health, in the general population and in the workplace. It will also support projects on risks for ecosystems and quality of environmental media. It is focused on research items raised by the ministries and State agencies involved in these these topics.

This call is funded with budgets allocated to ANSES by the Ministries in charge of the Environment and Labour. This funding is increased by the participation of several co-sponsors: ADEME, ITMO cancer and ministry in charge of agriculture under the Ecophyto plan (with ONEMA). The total budget each year is around 4,5 million Euros. Several research project on nanomaterials are funded each year.

INERIS is coordinating NanoReg2, a European project involving 42 partners across more than 15 countries aiming to create principles that will underpin the next generation of regulation. One of the greatest challenges in the changing nanomaterial landscape is how to deal with a rapidly diversifying system of manufactured nanomaterials (MNM) with respect to environmental and health safety assessments. NanoReg2 will meet this challenge by establishing Safe by Design (SbD) as a fundamental pillar in the discovery, screening and commercialisation of novel nanomaterials and nano enabled products. In addition, the project will achieve this by establishing a grouping strategy and an associated integrated testing strategy to support grouping. The project

will be supported through industrial case studies, that will implement a safe innovation approach. First industrial SbD case studies were initiated and first deliverables have finalised notably on the selection of manufactured nanomaterials, and criteria for grouping and on existing grouping strategies.

INERIS has engaged activities on the building of preliminary reference values for the toxicity and and ecotoxicity of nanoparticles. Criteria for the selection of bibliographic data were defined and applied to TiO₂. Next steps will be to work on process for the derivation of preliminary reference data and to extend the work to other nanomaterials (Ag⁰, CeO₂, ...).

In the context of a national initiative on the evaluation of nanomaterials released around industrial site, INERIS together with research centers and industrial partners, have developed a first approach already applied in some industrial sites and have engaged NanoIdent, a project funded by ADEME, aiming to optimise methods and tools dedicated to the evaluation of process emissions and the qualification and quantification of their environmental fate in the surrounding area.

Public/ stakeholder consultations

Among other actions and working groups, representatives of stakeholders have been participating in the National Environment Conference mentioned above. Public could follow debates on Internet and give its comments.

Research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;

INERIS together with research labs (Ecole des Mines de Nantes) and industrial partners (TREDI), have conducted NanoFlueGas, a project funded by ADEME, aiming to evaluate the efficiency of available incineration technologies for actual and new generations of nanomaterials. The project was designed to increase the knowledge on the behaviour of manufactured nanomaterials and the fate of nano-fillers during incineration processes. Three types of waste were selected for their different physical forms. An experimental incineration device (chiefly a primary chamber) was developed and fully fitted out, allowing to approximate at small-scale the conditions and Good Practices implemented industrially. The reproducible results obtained showed the presence of nanoparticles in the incineration chamber during normal operation (out start and stop phases), in variable quantities depending on the tested waste. It was also possible to evaluate the efficiency of a single filtering sleeve (100% PTFE) under realistic industrial operating conditions showing that more than 99% of abatement by number was obtained for carbon based nano-objects. Several research actions are currently conducted in the continuation of the NANOFlyeGas program.

INERIS has investigated the effect of weathering duration on a commercial photocatalytic nanocoating on the basis of its nanoparticle emission tendency into two media, air and water. It was found that increased weathering duration results in stepwise structural deterioration of the nanocoating, which in turn decreases the nanocoating life, changes the nanocoating removal mechanism, and increases the particle emission concentration. Emission of free TiO₂ nanoparticles was found to be weathering duration dependent. Three quantities were introduced: emission transition pace (ETP), stable emission level (SEL), and stable emission duration (SED). By linear extrapolation of these quantities from short weathering durations, complete failure of the nanocoatings could be predicted so as to the potential increase of nanoparticles release into the air.

INERIS has engaged experimental work studying the potential release of a commercial CeO₂ based nanocomposite used for wood protection during usage and after mechanical abrasion and its effect toward aquatic organisms.

Development related to exposure measurement and exposure mitigation.

As the evaluation of the efficiency of collective protection equipment in workplace involving manufactured nanomaterials is of high concern, AFNOR, CEA, INRS and INERIS have organised a workshop dedicated to the mapping of stakeholder needs, the identification of available knowledge, tools and the presentation of existing voluntary schemes (eg. NanoCERT) or ongoing initiatives. It was noticed that end of 2016, the outcomes of ongoing initiatives will help to define standardization activities on this topic.

Past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a multilateral basis, including with non-OECD countries.

United States authorities have been kindly hosting the French project team on best reference techniques. Some meetings and exchanges have been held at the same time with EPA, NIOSH, CPSC, representatives from industry.

GERMANY

Highlight of developments since the last meeting of the WPMN

A *Federal Ministry of Education and Research (BMBF)*

Since 2006, eight ministries have been charged with the task of publishing an action plan on nanotechnology at five year intervals. Within the interministerial steering group, led by the Federal Ministry of Education and Research, the ministries develop a common approach for bundling strategies for action and fields of application for nanotechnology, thus creating a framework for the research on and use of nanotechnology.

The action plan is divided into different fields of action. Under each field of action areas of need are listed and strategic goals for research and economic support and nanotechnology legislation and regulations are updated.

The third Action Plan Nanotechnology 2020, has been adopted by the Federal Cabinet in autumn 2016. The action plan will follow on from the Action Plan Nanotechnology 2015 and the Nano-Initiative – Action Plan 2010.

https://www.bmbf.de/pub/Aktionsplan_Nanotechnologie.pdf

B *Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety (BMUB)*

The NanoDialogue of the Federal Government was established under the German Nano Action Plan as a central national platform for dialogue in 2006, with the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety taking lead responsibility. The main objective is to facilitate the exchange of views among the stakeholders in the form of expert dialogues. The fifth phase of the dialogue was launched in June 2016 with a conference. The conference, where more than 300 participants acknowledged 10 years of successful work, was opened by Parliamentary State Secretary from BMUB. The results of phases 3 and 4 were

presented, analysed and discussed. Another important objective was to identify topics for additional expert dialogues, which will take place from autumn 2016.

The results are published in thematic reports on the homepage of BMUB:

<http://www.bmub.bund.de/en/topics/health-chemical-safety-nanotechnology/nanotechnology/the-nanodialogue/>

National developments on human health and environmental safety

This could include recommendations, definitions, or discussions related to adapting or applying existing regulatory systems or the drafting of new laws/ regulations/amendments/ guidance materials

Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, UBA)

In May 2016, UBA published a new background paper on “Nanomaterials in the environment – Current state of knowledge and regulations on chemical safety. In this paper, UBA outlines the necessary further development of chemicals regulations for nanomaterials with regard to the environment. It is addressed particularly to players and decision-makers involved in discussions related to the adaptation of the various regulations on chemical safety. The paper considers general aspects of regulatory needs such as the definition of nanomaterials, their characterisation, and the assessment of related risks. It also describes the current consideration of nanomaterials in the existing active substance regulations and the specific requirements for adaptations. Finally, it gives recommendations with regard to this topic.

The report is available at the web pages of the UBA:

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/nanomaterials_in_the_environment.pdf

As follow up of the OECD Expert Meeting on Environmental Fate and Ecotoxicology of Nanomaterials in Berlin (29th - 31st of January 2013) UBA took the lead on the development of a draft test guideline for agglomeration behaviour of nanomaterials in different aquatic media and a draft guidance document on agglomeration and dissolution behaviour of nanomaterials in aquatic media – decision tree.

The first draft of the Test guideline went through a WNT commenting round in Q1 of 2016. Based on the comments, the draft Test Guideline is currently revised and documents for a 2nd WNT commenting round are in preparation.

On behalf of the German Head of Delegation, UBA summarized the results of the Sponsorship Programme on ecotoxicology and environmental behavior of nanoscale titanium dioxide. The summary is intended as public information on the outcomes of the studies. In addition, it includes an analysis of UBA on the need for adjustment of methods used to record ecotoxicology and environmental fate as well as on research needs identified based on the Sponsorship Programme on ecotoxicology and environmental behavior of nanoscale titanium dioxide. Currently the report is only available in German.

An English translation is underway:

<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/zusammenstellung-der-ergebnisse-des-sponsorship>

[On 10th and 11th of October 2017, the German Ministry of the Environment and UBA will host a scientific stakeholder meeting at the headquarters of UBA in Dessau-Roßlau, Germany called “Nanomaterials in the Environment”. This meeting will include platform and poster presentations on results of national, EU and international projects and activities of regulatory relevance with regard to environmental relevant legislations. The meeting will also give a forum for discussion](#)

between affected stakeholders. Therefore, target audience includes representatives of science, industry, regulation and policy making and NGOs.

Developments related to good practice documents

E.g. standards, technical guidance, technical reports, notable articles in the popular and technical literature

Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA)

The Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA) has developed Nano to go! as a contribution to NANOVALID in the 7th EU research framework program.

Nano to go! is a guide to good working practice for the safe handling of nanomaterials in laboratories and start-up enterprises. The objective was to provide practical support based on the EU directive 98/24/EC on the protection of health and safety of workers from chemical risks, taking into account a comprehensive state of knowledge from more than 10 years of international nanosafety research.

BAuA has compiled and designed “Nano to go!” as a robust folder with a flyer, a brochure and a USB flash drive. The brochure contains the guideline on “Safe handling of nanomaterials and other advanced materials in the workplace”, which have been developed with support from other project partners. Using a grouping approach for nanomaterials from the announcement 527 “Manufactured Nanomaterials” of the German Committee on Hazardous Substances, it provides decision criteria for determination and assessment of risks from nanomaterials and other advanced materials and the selection of appropriate safety measures. The criteria consider the physical condition of the nanomaterial in use (powder, bound in a matrix or dispersed in a liquid), its solubility in water and the potential for release of respirable particles. Special attention is given to fibrous materials which may release asbestos-like fibres and therefore may pose a significant risk to human health. The guideline provides risk-related control strategies and practical solutions for safe work which follow the STOP principle: substitution, technical measures, organisational measures and personal protection. The recommendations are supplemented by advice for storage, disposal and transport, placing on the market, prevention of risk from fire and explosion, and for checking the effectiveness of protective measures.

The flyer provides an overview of the contents of the brochure and the additional documents on the flash drive. The flash drive contains additional documents: Four field study reports give examples how to follow the recommendations and how to apply the safety measures in specific situations. The reports are complemented by an exemplary standard operation procedure (SOP) for good laboratory practice in OSH, by blank forms for operating instructions and for a sampling protocol, and by a dialogue guide for risk assessment at the workplace. Moreover, the flash drive provides documents for training. A short introduction on “Safety management and nanomaterials” and seven presentations in a train-the-trainer format illustrate current knowledge on nanomaterials, toxicology, information gathering, risk assessment and management, as well as basics on EU regulations for chemical safety.

Nano to go! addresses research institutions and SME industries in micro- and nanotechnology and those involved in the development of advanced materials. It supports researchers and safety experts, but also consultants and regulators in occupational health and safety. The presentations are tailored to lecturers at universities and supervisors, who perform instructional courses in companies.

The brochure and all additional documents are available for download:

- on the BAuA website: www.baua.de/nanoToGo
- on the NanoValid website: www.nanovalid.eu/nanoToGo
- on the NanoSafety Cluster website: www.nanosafetycluster.eu/nanoToGo

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

A German Environment Agency (UBA), Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA), Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM), National Metrology Institute (PTB)

Review of the joint research strategy of the higher federal authorities: “Nanomaterials and other innovative materials: Application safety and environmental compatibility”

As a contribution to the national Nanotechnology Action Plan 2020, the higher federal authorities have reviewed and updated their joint research strategy. The Research Strategy focuses on the safe use and environmental compatibility of nanomaterials and advanced materials. Publication of the strategy is scheduled for September. The strategy will be published at the websites of the above mentioned federal authorities.

In a long-term research strategy, the German higher federal authorities responsible for human and environmental safety – the German Environment Agency (UBA), the Federal Institute for Risk Assessment (BfR), the Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA), the Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM) and the National Metrology Institute (PTB) – are accompanying the rapid pace of development in new materials from the points of view of occupational safety and health, consumer protection and environmental protection. The strategy is therefore closely linked with public funding programmes for research on nanomaterials and other advanced materials, such as those of the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (“From Material to Innovation”) and the EU (“Horizon 2020”).

The research strategy builds on the outcomes so far of the joint research strategy of the higher federal authorities launched in 2008 and first evaluated in 2013, “Nanotechnology: Health and Environmental Risks of Nanomaterials”, while additionally covering other advanced materials where these pose similar risks to humans and the environment or where such risks need to be studied. It also takes up the idea of application safety in chemical products from the New Quality of Work (INQA) initiative of the Federal Ministry of Labour and Social Affairs (BMAS) and the concept of sustainable chemistry endorsed by the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety (BMUB). Application safety and environmental compatibility are aimed for advanced materials and derived products in order to largely rule out unacceptable risks to humans and the environment.

The research strategy is to be implemented in projects and other research-related activities. These include governmental research, tendering and award of extramural research services, and participation in mostly publicly supported projects with third-party funding. Additional activities will take place as part of policy advice and the sovereign tasks of the agencies involved. Interdisciplinary and transdisciplinary approaches will be used to better connect risk and safety research with innovation research and material development. In keeping with the rapid pace of development in the sector, the time horizon for the research strategy is up to 2020. The research objectives address the research approaches likely to be actionable in this period. The research strategy will be supported by a working group and evaluated and revised by the end of the Nanotechnology Action Plan 2020.

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/nanomaterials-and-other-advanced-materials-application-safety-and-environmental-compatibility-review-of-the-joint-research-strategy-of-the-higher-federal-authorities.pdf>

B Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA)

The Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA) has, in co-operation with the network NanoCarbon, launched a series of research projects, which focus on **risk assessment and a safe design of nanocarbon materials:**

Project 1: Mode of toxic action of nanocarbons (2015 – 2018), project manager: Prof. Thomas Gebel (BAuA), in co-operation with the working group “fibres and particles” of the Committee on Hazardous Substances.

Nanocarbon materials belong to a category of advanced materials comprising e.g. single-wall carbon nanotubes, multi-wall carbon nanotubes and graphene. This project focuses on the toxic effects of nanocarbons. These effects are dependent on the physical shape of the respective material influencing the critical mode of its toxic action. For instance, fibrous materials have to be discriminated from granular particulate materials. In case of a material consisting of rigid fibres in respirable form an asbestos-like action has to be assumed. With respect to other, e.g. non-rigid fibres, toxicity currently has to be assessed by animal testing. It is not known, which extent of flexibility is necessary that a fibre loses an asbestos-like action. Moreover, a high biopersistence would reduce the toxic potency of nanocarbons to a relevant extent. It is as yet unclear, if and how nanocarbons have to be chemically modified to reduce the general high biopersistence of these materials in biological systems.

This project aims to answer open questions with respect to the mode of toxic action of nanocarbons by carrying out adequate and targeted toxicological studies. Up to ten representative market-relevant materials shall be studied. The aim is to describe the toxicity of these materials qualitatively and quantitatively. It will be aimed at finding parameters influencing the biopersistence of nanocarbons. These studies shall contribute to the development of an assessment strategy to be established in a further project.

Project 2: Dustiness and particle morphology of nano carbon materials (2015 – 2018), project manager: Dr. Volker Bachmann (BAuA)

This project examines the cause for the differential dustiness of different nanocarbons. According to the current toxicological understanding, the factors ‘morphology’ and ‘rigidity’ are of fundamental importance in the evaluation of possible cancer risks by respirable, biopersistent fibres from innovative materials (such as carbon nanotubes and fibres). Three methods of activity-based analysis of dustiness will be used to determine the dusting propensity of various forms of nanoscale carbon compounds. Results will be correlated with a range of morphological characteristics in order to test whether there is a relationship between the morphologic characteristics of a material and its dusting propensity. Further, it will be analysed whether dusting propensity is a function of the rigidity of a material. The latter objective overlaps with the focus of another BAuA research project (F2365 - Development of an enforceable test method for determination of the rigidity of respirable biopersistent fibres). Results from both projects are the basis for a systematic evaluation of completed or yet to be initiated animal studies on the relationship of fibre geometry, biopersistence and rigidity. Furthermore, results will be of importance for the development of safe-by-design nanocarbon fibres.

Project 3: Occupational safety aspects during manufacture and use of high-cycle fatigue performance resins for energy storage applications (2015 – 2017), BAuA project manager: Sabine Plitzko

The aim of this project founded by the Federal Ministry for Economic Affairs and Energy is the development of carbon fiber-reinforced plastic materials (CFK) with high dynamic strength for the use in ultra-fast spinning flywheels as mechanical powers storages. By coupling the flywheels to an electric engine, they can be used as electrical short-term energy storage that represents a quickly implemented alternative to the reconstruction of existing energy storage systems and that helps to secure the network stability. As a result of years of development and optimization, rotors consisting of carbon nanofibers and reaction resins are already used for gas centrifuges and represented the ultimate of carbon fiber technology. Due to the load change requirements of energy storage further optimization of existing CFK-systems is necessary. By adding carbon nanotubes and further modifier, the reaction resins system should form a long lasting composite fiber structure with the needed load change and stability. The project contribution of BAuA focusses on occupational safety and health issues of this development: characterisation of the dustiness of the raw materials (e.g. MWCNT), emission from processes in the life-cycle of composites, measurement of worker-related exposure to particles and fibres.

Project 4: Pilot project on building a supporting structure for the safe and sustainable development of nanoscale and other advanced materials (2016 – 2020), project manager: Dr. Aline Reichow (BAuA)
Research institutes and start-up enterprises that actively develop nanomaterials and other advanced materials face difficulties in considering questions related to the safety of their materials for humans and the environment. First empirical results of research in the area of Regulation and Governance have

indicated that collaboration among scientists, regulators, representatives of industry and other interest groups in governance networks, that are build up and coordinated according to certain criteria, can contribute to the effective co-regulation of nanomaterials. Against this backdrop, this pilot project aims at developing a robust concept in form of a supporting structure for start-ups and research institutes. This structure shall enable learning processes on various levels. By means of two case studies and interviews three hypotheses are verified: Does the inclusion of start-ups in public-private governance networks support the safe and sustainable development of advanced materials when strong learning is observed? Is new knowledge generated and are, on this basis, rules developed when actors have developed relationships based on strong trust in each other? Do governance networks contribute to the effective regulation when actor interests and interaction is managed by a trusted, independent entity that operates at the intersection of science and policy?

C Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, UBA)

On behalf of UBA a survey on the possible environmental exposure of disposal of waste containing nanomaterials was conducted and now finalised. Aim of the study was the investigation of the behaviour of nanomaterials during the incineration using nanoscale TiO₂. In order to optimize the application technique into the waste as well as the measurement technique, nanomaterials were incinerated in a small scale incineration plant. In addition, experiments were performed in a real existing waste incineration plant and a sewage sludge incineration plant. The final report is available in German with English abstract: <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/untersuchung-moeglicher-umweltauswirkungen-bei-der> UBA launched a new project entitled "Development of a method for the investigation of bioaccumulation of manufactured nanomaterials in filtering organisms". Aim of the project is to investigate and compare the bioaccumulative potential of nanomaterials of differing chemical nature in mussels. Additionally, the results of the projects are used to identify the need for adapting existing protocols for an appropriate investigation of the bioaccumulation of nanomaterials in filtering invertebrates. A draft test protocol will be developed. The project is intended for finalization in spring 2019.

D Federal Institute for Risk Assessment (Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR)

BfR is coordinating "NANOaers", a new ERA-NET SIINN project which will start in 2016. It aims to investigate fate and toxicity of aerosolized nanoparticles released from spray products in daily life scenarios. During these studies, a particular focus is laid on the influence of frequently used organic formulants on the toxicological properties of the products. The project employs three dimensional in vitro models of airway epithelium exposed at the air-liquid-interface and intends to establish a basis for regulation and standardization.

E Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM)

In a new project BAM is determining in collaboration with BAuA by means of dynamic electron microscopy (DySEM) the rigidity of nanofibers exposed at a surface. In addition new methods for measuring the dynamic mechanical behavior are developed. The results will be used by BAuA for reviews of this class of materials.

**Research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;
Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, UBA)**

UBA publishes data sheets of applications of nanomaterials for which benefit for the environment expected. The data sheets focus on the description of application and on ecotoxicological and health aspects. Already published Fact Sheets are available at the UBA website:
<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/chemicals/nanotechnology/good-to-know>

A new data sheet on the use of nanomaterials and nanoscale products for wastewater treatment was published
<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/use-of-nanomaterials-nanoscale-products-for>
A further datasheet on use of nanomaterials in power generation using renewable energies is underway.

Development related to exposure measurement and exposure mitigation.

Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA)

BAuA has launched a research project for public tendering: **Evaluation of optical measure devices for the determination of particulate hazardous substances at workplaces** (2016 -18), BAuA project manager: Sabine Plitzko

In 2014, the German Committee on Hazardous Substances (AGS) significantly lowered the occupational exposure limit (OEL) for the alveolar fraction of granular and biopersistent particles (GBP). Surveillance of new OELs implies new requirements for instruments and is particularly challenging for materials with low material density. Assessment of procedures involving nanomaterials is especially difficult since they mostly occur as agglomerates with sizes above the upper size limit of online measurement devices for aerosols in the ultra-fine range (< 1µm). Therefore, optical measurement devices (e.g. optical particle counter – OPC) are likely to be more adequate.

The objective of this project is a comparison of optical measurement devices operating on the basis of different physical detection principles, under controlled and reproducible conditions. The measured particle number concentrations of the different instruments are compared. In addition, mass concentrations extrapolated from the particle number concentrations are correlated to mass concentrations, measured with the MPG II (reference procedure) on the basis of gravimetry.

This work will generate insights that are important for national and international activities on standardization and harmonization. The expected outcome of the project is the identification of suitable instruments and procedures that allow for a reliable determination of workplace exposure with regard to the lowered OEL for alveolar GBP.

The FP7 SIINN ERA-NET project “nanoIndEx” – Assessment of individual exposure to manufactured nanomaterials by means of personal monitors and samplers – has been closed with an international workshop hosted by BAuA at its Berlin site, Germany. The project results as well as two lectures of experts from outside the project were presented to an international audience. One of the central outcomes of the project is a new guidance document on the “Assessment of Personal Exposure to Airborne Nanomaterials”. The guidance document can be downloaded at:

http://www.nanoindex.eu/wp-content/uploads/2016/06/Nano_Brosch%C3%BCre.pdf

Partners on nanIndEx were IUTA e.V. (lead), BAuA, IGF, University Duisburg-Essen (all Germany, kindly support by BMBF), IOM (United Kingdom, kindly supported by TSB, CEA (France, kindly supported by ANR), Fachhochschule Nordwestschweiz (Switzerland, kindly supported by FOPH) and the Catholic University of the Sacred Cross (Italy).

For more information visit: <http://www.nanoindex.eu>

Past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a multilateral basis, including with non-OECD countries.

Include the nature of the collaboration, and the expected outcomes.

Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA)

BAuA contribution to the project “nanoGRAVUR”: Nanostructured materials – grouping approaches for workers, consumer and environmental protection and risk mitigation (2015 – 2018), BAuA project manager: Sabine Plitzko

Nanomaterials may show a broad range of material properties although having the same chemical composition. This raises the question, e.g. in the context of substance registration under REACH or during a risk assessment at the workplace, whether test result from the hazard assessment and gained knowledge of an exposure assessment of a certain material can be used to derive occupational hygiene measures. Goal of the project nanoGRAVUR, sponsored by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) is the development of criteria for the grouping of nanomaterials in view of their hazard to humans and the environment. Fibrous materials are at the centre of concern, for some materials a high potential of risk has already been demonstrated by animal testing. The contribution of BAuA therefore focuses on the determination and assessment of the dustiness behaviour and the development of a procedure to determine the exposure to nanoscale fibrous materials at the workplace.

Within the project BAuA hosted a round-robin-test in its unique Fibre-Test-Centre. Goal is to improve DIN3492 on the assessment of Asbestos fibres. Using state-of-the-art imaging techniques the lower limit for counting fibres shall be lowered by one order of magnitude to 20 nm compared to the 0,2 µm in DIN3492. Three partners within the project are in the process to establish a new measurement strategy for “High Aspect Ratio Materials” (HARM). Partners for this task within nanoGRAVUR are BAuA and IFA of Germany and by separate invitation SUVA of Switzerland.

The Fibre-Test-Centre at BAuA Berlin consists of a cylindrical 240 litre chamber in which a homogeneous aerosol atmosphere can be realized. Different types of aerosol generators are available for different given tasks. Radial positioned probing tubes can be used to compare up to 8 different measurement instruments in parallel. The setup has been constructed with a long list of safety features which allow testing HARM with WHO fibre dimensions. Workplace measurements have been conducted to prove the effectiveness of the safety features. We welcome national and international partners to make use of this unique Fibre-Test-Center.

ITALY

Developments related to good practice documents

The experts from ISS and ISPRA, on behalf of the Ministry of Health (EU Member States Competent Authorities for REACH and CLP), are appointed for Partner Expert Groups (PEGs) in order to update the following specific sections of ECHA Guidance documents on nanomaterials

- Nanomaterials-related Appendix to the Guidance on Registration
- Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment (IR&CSA), nanomaterials-related Appendix to Chapter R.6: on QSARs and grouping of chemicals
- Updates to existing Appendices to Chapters R.7a and R7.c of the Guidance on IR&CSA (Endpoint specific guidance) on “recommendations for nanomaterials” regarding human health endpoints
- Updates to existing Appendices to Chapters R.7a, R7.b and R7.c of the Guidance on IR&CSA (Endpoint specific guidance) on “recommendations for nanomaterials” covering environmental endpoints

The update of these guidance documents will provide peculiar recommendations for nanomaterials on how to meet the REACH information requirements, to develop the use of relevant hazard data for human health and environment, to promote greater scientific understanding of hazard/risk assessment of nanomaterials.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

The National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità, ISS) is coordinating the RinnovareNano project (regional funds), a two years action aiming to develop a national platform on risk assessment and regulation of nanomaterials and to facilitate public-private cooperation among the regional innovative realities and the ISS for a responsible development and a safe use of NMs. The platform will focus on the following areas: chemicals, pharma, biomed, cosmetics and agri-food. The project, started in the end of 2015, foresees the collaboration between the ISS and the Italian Association for the Industrial Research (AIRI). First results will be published at the end of 2016.

ISS is involved in WP1 of the Horizon2020 NanoReg2 project “Development and implementation of Grouping and Safe-by-Design approaches within regulatory frameworks”, that will establish safe by design as a fundamental pillar in the validation of a novel manufactured nanomaterials. In particular, WP1 is focused on regulatory orientated activities to establish a framework of grouping principles. The project is coordinated by INERIS, started in September 2015 and has a duration of 36 months.

The Italian Workers Compensation Authority (INAIL) is funding Nano-lab, a pilot project to develop novel communication tools for risk prevention and safety management of nanomaterials for people working in R&D laboratories. The tools will focus on 3 case studies (nanoparticles, graphene, nanowires). Risk management approaches will be available starting from Autumn 2016.

ENEA (Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development) participates in the "EC4SafeNano project: European Centre for Risk Management and Safe Innovation in Nanomaterials and Nanotechnologies". The project aims to build an open collaborative network gathering expertise in risk management of nanotechnologies. In the network public research

organizations will be present. ENEA represents the Italian focal point of this network. The project, coordinated by INERIS, will start on November 1st 2016.

The SUN and CaLIBRAte projects are jointly organising a two-day Stakeholders Workshop in Venice, Italy. The meeting welcomes consortium members from the organizing projects as well as representatives from industry, regulatory and insurance sectors. It will be held on 28 February - 1 March 2017.

Moreover, always in Venice the Ca' Foscari University will organize the SRA (Society for Risk Analysis) Policy Forum on Risk Governance for Key Enabling Technologies. It will be held on 1 – 3 March 2017.

JAPAN

- Japan is positively participating in ISO/TC229 activities. In March 2016, a Japan-led Technical Specification ISO/TS 19337 "Characteristics of working suspensions of nano-objects for *in vitro* assays to evaluate inherent nano-object toxicity" was published.
- Many of scientific research projects are still on going in Japan.

Developments related to voluntary or stewardship schemes

The Ministry of Economy, Trade, and Industry (METI) calls on the industries to voluntarily report their safety data and management activities on the manufactured nanomaterials to METI. METI publicised each report on its website.

Developments related to good practice documents

METI firstly publicised information on safety test data and management methods of manufactured nanomaterials, on METI's website¹¹ in 2010 (only in Japanese). Such information was voluntarily provided and annually updated by the manufacturers. METI publicised the updated information in 2016.

Since December 2011, a committee established by METI has discussed measuring methods of nanomaterials and some case studies on risk assessment of products containing nanomaterials. In June 2013, the committee issued an interim report on its discussion.

In April 2012, a committee established by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) began consideration of risk assessment for the prevention of impairment of workers' health caused by exposure to TiO₂ in nanoscale. In addition, MHLW launched development of measurement methods for airborne nanomaterials, carbon black and SW/MWCNT.

The Japanese Industrial Standards Committee (JISC), which is the national member body participating as a P-member in ISO/TC229 (Nanotechnologies), nominated the Convenor and Secretary of TC229/JWG2 (Measurement and characterisation) and has led the development of a TC229 document (Technical Specification) in TC229/WG3 (Health, Safety and Environmental Aspects of Nanotechnologies) that is ISO/TS 19337 "Nanotechnologies -- Characteristics of working suspensions of nano-objects for *in vitro* assays to evaluate inherent nano-object toxicity" and was published in March 2016. In TC229/JWG2, JISC leads revision of ISO/TS 10868 "Nanotechnologies -- Characterization of

¹¹ http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nano_program.html

single-wall carbon nanotubes using ultraviolet-visible-near infrared (UV-Vis-NIR) absorption spectroscopy" and jointly (with ANSI, the American National Standards Institute) leads a Preliminary Work Item "Nanotechnologies -- Measurements of Particle Size and Shape Distributions by Transmission Electron Microscopy" (PWI 21363), and also jointly (with ANSI) leads a Preliminary Work Item "Determination of size and size distribution of nano-objects by scanning electron microscopy" (PWI 19749), and leads a Preliminary Work Item "Characterization of nano-objects by asymmetric-flow and centrifugal field-flow fractionation" (PWI 21362).

An expert committee organised by the Ministry of the Environment (MOE), issued the "Guidelines for preventing the environmental impact of manufactured nanomaterials" to provide manufacturers with currently available information for the environmentally sound management of manufactured nanomaterials, in March 2009¹².

Information on developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), as a member of the Technology Research Association for Single Wall Carbon Nanotubes (TASC), released the English edition of "The protocols of preparation, characterisation and *in vitro* cell-based assays for safety testing of carbon nanotubes" in May 2014 that is available on the AIST-RISS website¹³.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

METI launched a five-year programme for the "Development of Innovative Methodology for Safety Assessment of Industrial Nanomaterials" in 2011, which aimed to develop fundamental hazard assessment methodology leading to a tiered risk assessment approach for industrial nanomaterials, following the project "Research and Development of Nanoparticle Characterization Methods (Japanese Fiscal Year (JFY) 2006-2010)", funded by the New Energy and Industrial Technology Development Organisation (NEDO). This programme completed at the end of March 2016. The programme had two R&D themes: 1) establishment of equivalence criteria of nanomaterials and 2) establishment of an intratracheal administration method as low-cost and convenient method for hazard assessment to acquire basic hazard information, both of which are for safety management. In the summer of 2015, the Programme's website was fully updated with the new URL <http://metinanoen.aist-riss.jp/> to present its results as of June 2015. Some results of the R&D theme 2) above were presented at a WPMN horizontal expert workshop on toxicokinetics of nanomaterials in February 2014 and also at a WPMN information sharing seminar on *in vivo* inhalation toxicity screening methods for manufactured nanomaterials held at US EPA, Washington DC, in 21 September 2015. A domestic inter-laboratory comparison study on the procedure of intratracheal administration is currently underway. Preliminary results of the R&D theme 1) above were presented at a WPMN horizontal expert workshop on categorisation of nanomaterials in September 2014. Against a backdrop of the implementation of this programme, Japan led a WPMN Risk Assessment Pilot Project "Survey on approaches to develop or use concepts of grouping, equivalence and read-across based on physical-chemical properties of nanomaterials for their human health and ecosystem hazard assessment in regulatory regimes". The results from the survey was published as ENV/JM/MONO(2016)3 in the Series of Safety of Manufactured Nanomaterials (No.64).

METI also launched a five-year programme "Development of Innovation Carbon Nanotube Composite Materials for a Low Carbon Emission Society" in 2010. One of various R&D themes of the programme was "techniques suitable for voluntary safety management of CNTs by industries"¹⁴, which

¹² http://www.env.go.jp/chemi/nanomaterial/eibs-conf/guideline_0903_enab.pdf

¹³ <http://en.aist-riss.jp/assessment/2571/>

¹⁴ <http://tia-nano.jp/en/core/area/nano-material.html>

focused on the development of toxicity testing and exposure assessment protocols for ensuring safety of CNTs and their applications, and whose results were released as the two documents described in 6. above and 10. below by AIST, as a member of TASC, in October 2013. The programme was converted into a three-year programme "Commercialising Carbon Nanomaterials for a Low Carbon Emission Society" starting in mid-2014. One of R&D themes of this successive programme is "to establish techniques for assessing release and exposure of carbon nanomaterials from their application products". Under this R&D theme, the following two documents (only in Japanese) regarding two types of SWCNTs¹⁵ were released by AIST, as a member of TASC:

- "Safety data and introduction of a voluntary safety management regarding Super-growth single-wall carbon nanotubes (4th Edition)" released in June 2016 and
- "Safety data and introduction of a voluntary safety management regarding eDIPS single-wall carbon nanotubes (4th Edition)" released in June 2016.

MHLW has promoted research on the human health aspect of several nanomaterials since 2003 through the Health and Labour Sciences Research Grants, etc. In JFY 2016, five research projects, including a basic research on development of methods for evaluating hazard and disposition of nanomaterials on human health, are progressing.

The Japan Bioassay Research Center has promoted the carcinogenicity test of the nanomaterials, commissioned by MHLW, which focused on the worker's health. Thirteen week inhalation study in rats and four week inhalation study in mouse are on-going now (JFY 2016) as the preliminary studies for inhalation carcinogenicity study of TiO₂. Inhalation carcinogenicity study of TiO₂ will be carried out in JFY 2016-2019.

From JFY 2011 MOE has been focusing their efforts on environmental risk of manufactured nanomaterials via understanding of their environmental fate and ecotoxicity. MOE has also been collecting and reviewing existing literature on ecotoxicity of manufactured nanomaterials such as TiO₂, silver and CNTs to identify any harmful effects attributed to their particle sizes.

The National Institute for Environmental Studies (NIES) completed the 2nd nanotoxicology programme (JFY 2011-2015) which included *in vivo* toxicological studies of MWCNT, *in vitro* and *in vivo* toxicological study of silver nanoparticles in reference to dissolution of metal nanoparticles, toxicokinetics of fluorescence-labelled dendrimers and ecotoxicological study of TiO₂ nanoparticles using embryo and sac-fry fish.

1. Development related to exposure measurement and exposure mitigation.

AIST, as a member of TASC, released the English edition of "Guide to measuring airborne carbon nanotubes in workplaces" in October 2013 that is available on the AIST-RISS website¹⁶. Researchers of AIST are currently engaged in on-site measurement of airborne nanoparticles released from processing of nanocarbon composite materials.

Aiming at developing methodologies for measurement of manufactured nanomaterials in the environment (i.e., ambient air and surface water), MOE initiated its attempts through measuring nanoscale TiO₂ in a closed system and then in the open air outside of some waste shredders. Another attempt has been initiated to measure nanoscale CNTs in the ambient air.

¹⁵ <http://tia-nano.jp/en/core/area/carbon-nano.html>

¹⁶ <http://en.aist-riss.jp/assessment/2571/>

NETHERLANDS

- Publication of the End Term Report of the Netherlands nano/microtechnology research and innovation programme NanoNextNL.
- Publication of the report “Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance – Elements to consider”, a collaboration between ECHA, JRC and RIVM.
- Publication of the opinion paper “Towards a nanospecific approach for risk assessment” within the NANoREG project.
- A new software model Simplebox4.0-nano (www.rivm.nl/simplebox) was developed as a screening level model for environmental exposure assessment of nanomaterials.

National developments on human health and environmental safety

After setting the basic conditions for its R&D work, developing standardised test methods and generating reliable and comparable nano-EHS data, the NANoREG project now focuses on developing the main “end products” of the NANoREG project: the Regulatory Framework and the NANoREG Toolbox. Among others the Framework includes a proposal for a nanospecific risk assessment based on a recent publication of work carried out under the umbrella of NANoREG. One of the annexes of the framework is a NANoREG harmonised terminology for environmental health and safety assessment of nanomaterials (April 2016). Recently the NANoREG consortium decided to make all nano-EHS data generated under the umbrella of NANoREG publicly available, thus setting an example for the nanosafety community to open up all available nano-EHS data.

The ProSafe project made good progress in organising the White Paper Process. A Task Force has been established under the leadership of Klaus Steinhäuser and Phil Sayre. This Task Force will evaluate the results of a great number of nanosafety projects and publications on their regulatory relevance. The Task Force is staffed with nine senior experts covering all relevant fields of interest. Basis for this evaluation is a “Road Map” that gives guidance to the members of the Task Force regarding the aspects to be evaluated. The evaluation will result in a draft “Joint Document” that will be discussed during a three day Scientific Conference organised in collaboration between the ProSafe project and the OECD (29 November 2016 – 1 December 2016 at the OECD Conference Centre in Paris). The final Joint Document, together with the Framework document and toolbox will be a cornerstone of the policy oriented White Paper that will be discussed in draft in March – April next year.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation¹⁷

In the framework of the OECD-WPMN NL took the lead in the evaluation of the methods applied in the “WPMN Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials” to determine physico-chemical properties of nanomaterials. During 2014-2015 international experts have scrutinized the methods applied by providing answers to a questionnaire. They concluded that some methods (may) have shortcomings for (certain) nanomaterials. On February 11, 2016, the report of the evaluation was published as part of the OECD “Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials”: No. 65 - Physical-chemical properties of nanomaterials: Evaluation of methods applied in the OECD-WPMN testing programme.

¹⁷ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

As lead countries, Netherlands and the US, are reviewing TGs 412 and 413 in view of the discussion in and recommendations from the WNT. The revised drafts will be reviewed by the Joint Expert Group during the summer and further discussed during a face-to-face meeting that will be held in the Arlington, VA (31 October – 1 November 2016).

As part of the work by CEN (TC352 WG3) on the broad task of “Guidance on detection and identification of nano-objects in complex matrices”, RIKILT (Wageningen UR) is contributing with the single particle ICP-MS method.

The Netherlands (RIVM, DSM and RIKILT–Wageningen UR) were leading the work under ISO/TC 229 on ISO/DTS 19590 “Nanotechnologies – Size distribution and concentration of inorganic nanoparticles in aqueous media via single particle inductively coupled plasma mass spectrometry”, where the technical aspects were covered by RIKILT.

Information on risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment;

In 2014, the Netherlands has started a substance evaluation of silver within the REACH process. The focus in this evaluation is on the environmental fate and toxicity of the nanoforms of silver in relation to ionic silver. In MSC-47 (April 2016) the MSs adopted the final decision on this substance evaluation, in which further comparative testing is requested on nanosilver and ionic silver.

Developments related to good practice documents

In a collaboration by ECHA, JRC and RIVM a stepwise approach was developed to explore possibilities to scientifically justify the use of toxicity data for one nanoform to fulfil data requirements for a different nanomaterial of the same substance. The resulting report “Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance – Elements to consider” was published in March 2016 and will be used in the development of specific REACH Guidance on grouping and read-across of nanomaterials.

For the further development of Stoffenmanager Nano, TNO developed five good practice documents, describing workplaces with a minimised exposure by the application of control measures.

Within ISO TC 229’s Working Group on Health, Safety and Environments (WG3) it has been decided to prepare a new work item proposal (NWIP) for the development of a document on Toxicokinetics of nanomaterials. The NWIP will be submitted before the end of 2016. The Netherlands (RIVM) has taken the lead in this project. The intention is to prepare a document that describes how toxicokinetic studies for nanomaterials should be conducted.

Recently a review prepared at RIVM was published on regulatory testing for immunotoxicity of nanomedicinal products. The aim of the study was to compare the current regulatory immunotoxicity testing requirements with the accumulating knowledge on immunotoxic effects of nanomaterials and more specifically nanomedicinal products, in order to identify potential gaps in the safety assessment. This comparison showed that some immunotoxic effects are not readily detected by using current testing practices. Improvements are suggested that include the use of multiple assays that are customized for specific nanomaterials.

Within the FP7 NANoREG project a risk assessment strategy was developed for nanomaterials. Within this strategy, which is based on six key elements for risk assessment, approaches towards (Quantitative) Structure Activity Relationships ((Q)SARs), grouping and read across are integrated and expanded to guide the user in prioritising those nanomaterial applications that may lead to high risks for

human health. In addition, the approach aids in identifying and generating the type of data that is needed for scientific justification of (Q)SARs, grouping and read-across, which may lead to regulatory acceptance of nanospecific applications of these tools. The approach is described in the opinion paper “Towards a nanospecific approach for risk assessment”.

RIKILT–Wageningen UR worked together with the Joint Research Centre (Ispra, Italy) on the EFSA project *Inventory of Nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector*. This resulted in two publications focussing on the regulatory aspects (Regulatory aspects of nanotechnology in the agri/feed/food sector in EU and non-EU countries) and on the (potential) use of nanomaterials in agriculture, animal feed and food production (Nanomaterials for products and application in agriculture, feed and food). The latter shows the widespread application of nanomaterials and a trend towards combinations of inorganic and organic (nano)materials.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

For environmental exposure assessment of nanomaterials the screening level model SimpleBox4.0 was adapted for use with nanomaterials. Simplebox4.0-nano is now publicly available online at www.rivm.nl/simplebox. Recently, the analysis of the model for uncertainty and variability has also been published. The model will be under further development in the EU-project NanoFASE which provides an opportunity to give input on regulatory requirements and compatibility for inclusion in such a model.

Within the COST action MODENA (Modelling Nanomaterial Toxicity, www.modena-cost.eu), actions have been initiated towards developing mathematical QSAR-type of models that allow predicting human health and environmentally relevant endpoints of toxicity of functionalised nanomaterials. Within MODENA, RIVM developed some generalised predictive models for metal-based nanomaterials. MODENA will end this year. A closing conference is planned for October 2016.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

Several Dutch partners (RIVM, TNO, Utrecht University, GeoChem, and Think Works) are involved in the European GUIDEnano project (<http://www.guidenano.eu/>). The second version of the GUIDEnano tool is now available and is currently evaluated by performing case studies, which involve environmental and human inhalation exposure. For these cases, quantitative risk assessment throughout the whole life cycle is already possible, including an overview of the associated uncertainties. For the hazard as well as the exposure assessment, the tool guides the user to score the quality and relevance of the studies selected. Meanwhile, the consortium partners are continuing work on implementing similarity rules: the comparison of the physico-chemical properties of the exposure relevant materials with those from the selected studies. In the third and final version of the tool, these scores will also be translated into uncertainty, where relevant. In addition, this version will include ‘activity cards’: descriptions of exposure scenarios for common production and use processes of nanomaterials and nano-enabled products and their associated default values.

Under auspices of WHO/IPCS an expert group has been installed that will prepare an Environmental Health Criteria Document Principles and Methods of Assessing the Risk of Immunotoxicity Associated with Exposure to Nanomaterials. Henk van Loveren (Maastricht University, formerly RIVM) has been appointed as the chair of this expert group. A scoping meeting to decide on the content and outline of the document was organized by the WHO Collaborative Centre on Immunotoxicology and Allergic Hypersensitivity at RIVM in April 2015, and a subsequent workshop was organized in April 2016, also at RIVM, to review a first draft of the document. In the fall of this year, it is envisaged that a further refined draft is ready, and that cases, i.e. risk assessments on specific particles will be made, according to the

concepts laid down in the manuscript. It is estimated that preparation of an integral draft ready for public consultation will take another 1.5 years. OECD is involved in this endeavour as an observer.

RIVM is partner in the EU project NanoMILE (Engineered nanomaterial mechanisms of interactions with living systems and the environment: a universal framework for safe nanotechnology) (www.nanomile.eu-vri.eu). The project evaluates in depth the potential interactions of nanomaterials with cells, organs, and hosts, with the aim to evaluate mechanisms of interaction with biological systems and the environmental species. Basic to the project is a high quality characterisation of the nanomaterials, high throughput screening and systems biology for determining effects and pathways in the interaction of nanomaterials with biological systems. This information will be correlated with more classical toxicity assays. Identification of critical properties (physico-chemical descriptors) that confer the ability to induce harm in biological systems is key to allowing these features to be avoided in nanomaterials production (safety by design). The NanoMILE project is in its last year (ending March 2017). RIVM is leader for the work package on human toxicology.

Five Dutch partners (RIVM, TNO, Public Impact, DSM and GeoChem) take part in NanoRegII. RIVM is work package leader on development of the so-called Safe Innovation Approach that brings together how both industry and regulators could better secure human and environmental safety of innovative nanomaterials. This development elaborates on the Safe-by-Design concept developed in NANoREG and the practical implementation for industry as under development in ProSafe. In this WP it is regarded which type of information should be generated per stage of innovation, how trusted environments can be created in order to allow exchange of information and expertise between innovators and regulators and which barriers and incentives will be faced. TNO will secure that the data management as established in NANoREG will be continued in NanoRegII.

TNO is partner in the EU project NANOSOLUTIONS (Systematic investigations of the mechanisms and effects of engineered nanomaterial interactions with living systems and/or the environment) (nanosolutionsfp7.com). The project aims to provide a means to develop a safety classification for engineered nanomaterials (ENM) based on an understanding of their interactions with living organisms at molecular, cellular and organism levels. The objective is to determine the “biological identity” of ENM, and subsequently develop a computer program that can predict from the properties of ENM their ability to cause health or environmental hazards. TNO is participating amongst others in the work package which addresses the crucial issue of ‘normal’ versus ‘diseased’ or susceptible states. This issue is of particular importance because realistic exposure scenarios need to take into account the possibility of a pre-existing illness (e.g. asthma/allergy) that could be exacerbated by exposure to engineered nanomaterials (ENM).

Starting November 2016, a virtual European centre will be constructed to assist Member States, EU agencies, industries and other stakeholders with all nanosafety related issues. EC4safenano, a consortium with 14 participants from different European countries (including TNO), will map demands and resources in order to develop a catalogue of services. Six thematic networks will be activated, by networking already existing networks. National initiatives, like Nanocentre in the Netherlands, will be connected in order to share experiences and knowledge. The consortium invites any interested party to become an associate member.

TNO participates in the European NanostreeM project that explores health risks caused by exposure to nanomaterials in the semiconductor industry. This high-tech sector operates on the nanoscale, but so far, it has not been systematically mapped whether or not exposure to nanomaterials occurs. The project is aiming for guidance how to assess the nanorisks, taken in consideration the special circumstances in the sector (e.g. very low amounts, clean rooms conditions).

Several Dutch institutes (RIVM, TNO, WUR) are partners in the Horizon 2020 project NanoFASE (Nanomaterial fate and speciation in the environment). NanoFASE started on 1 September 2015 and aims to deliver an integrated Exposure Assessment Framework, including methods, parameter values, models and guidance that will allow Industry to assess the full diversity of industrial nano-enabled products to a standard acceptable in regulatory registrations. The project constitutes a combination of generation of novel fate data on specific nanomaterials, development and validation of process-based models for specific pathways of nanomaterials in the environment, and development of spatial and generic models for quantifying nanomaterial fate. In the latter case, the generic fate model Simplebox, developed by RIVM and currently applied as the generic fate model for risk assessment of chemicals within REACH, was modified to take the characteristics of nano-specific transformation and distribution processes explicitly into account. The newly developed model, Simplebox4Nano, is expected to be suited as a generic model in future nano-specific risk assessment, allowing quantification of the key fate processes of nanomaterials. WUR is leading the work package on biota uptake of nanomaterials

The FP7 project NanoDefine consists of 28 partners and is coordinated by RIKILT–Wageningen UR. The project aims to explore and develop conceptual and technical tools for the classification of any materials according the European definition of a nanomaterial. It is addressing the issues on the availability of suitable measuring techniques, reference material, validated methods, acceptable for all stakeholders (authorities, policies, industries). It will integrate an interdisciplinary approach and a close international cooperation and networking between academia, concerned industries and standardization bodies.

The EMPiR/Euramet project InnanoPart (Metrology for innovative nanoparticles) will provide industry with techniques and methods for the measurement of nanoparticle number concentration and surface chemistry. In this project RIKILT–Wageningen UR participates on measurement with single particle-ICPMS and multi-element single particle ICPMS, and the development of data-analysis software for non-spherical NPs.

RIVM is partner in the EU project “Performance testing, calibration & implementation of a next generation system-of-systems risk governance framework for nanomaterials” (caLIBRAte) that started on 1 May 2016. The caLIBRAte project aims to establish a state-of-the-art risk governance framework for assessment and management of human and environmental risks of manufactured nanomaterials and nano-enabled products. The framework will be a web-based “system-of-systems” (SoS) linking different tested calibrated models and methods for screening of apparent and perceived risks, for control banding, decision support tools, and risk surveillance, risk management and risk guidance documents. The project has particular focus on optimization, calibration and demonstration of existing models and methods that support the risk governance framework. Testing and calibration will be made on existing as well as new data generated in the project covering both material characterization, human and environmental exposure, and (eco-)toxicology from both in vitro and in vivo studies. Next generation computational risk assessment and communication models are anticipated in the framework. The framework will finally be demonstrated by industrial case studies.

Research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;

The contribution of TNO to the EU-project FutureNanoNeeds (www.futurenanoneeds.eu) has been continued. A framework was developed to forecast exposure of the next generation of nanomaterials using Bayesian networks. For a first tier in the framework, the life cycle of 7 nanomaterials and identified and described focal points in 5 so-called ‘value chains’, which describe the life cycle of nanomaterials in specific uses. Focal points highlight stages in the value chain that may increase or change the type of potential exposure to nanomaterials (e.g., significant nanomaterial transformation, or high concern activities). Within the work package on environmental fate and effects, RIVM contributes to the activities aimed at testing the adverse effects of homologues nanomaterial with regard to a number of specific

endpoints and specific species (including microbes, daphnids, algae, and fish). The focus of these experiments was on testing the impact of size and shape of nanomaterials of similar chemical composition on toxicity. In addition, RIVM contributes to the evaluation of the effect of shape of nanomaterials on genotoxicity and immunotoxicity.

Development related to exposure measurement and exposure mitigation

To investigate the exposure of the consumer to nanomaterials in spray products, RIVM developed a new software model: ConsExpo nano (www.consexponano.nl). This model was adapted from the ConsExpo model for the estimation of exposure to regular substances in spray products. It has been developed in the context of the Dutch NanoNextNL project (www.nanonextnl.nl): “Predictive modelling of human exposure”. ConsExpo nano combines models that estimate the external aerosol concentration in indoor air, with models that estimate the deposition in and clearance of inhaled aerosol from the alveolar region. It is a “work-in-progress” online tool, which is designed to reflect the current state of knowledge on exposure to nanomaterials via inhalation. In the new version of the tool (version 1.1) two major changes have been implemented, based on comments and suggestions from (external) users. First, apart from a spray scenario, the user is able to choose a *custom scenario* in which a known air concentration of aerosols (containing nanomaterials) can be entered directly into the tool. With this option, the user is able to calculate an alveolar load in lungs from any inhalation exposure (outside spray exposure), which makes the tool applicable for a wider range of exposure scenarios, including scenarios at the workplace. Furthermore, the possibility is included to enter exposure parameters of an animal hazard study with known adverse effects after inhalation exposure to the nanomaterial of interest (or a similar nanomaterial). In this way, the external dose of nanomaterials to which the animals are exposed, can be converted into an internal exposure dose (i.e. the alveolar load). In this way, a comparison can be made between exposure related adverse effects of the animal study and the dose that is expected after human inhalation exposure, which gives a first indication of the risk after that specific exposure to nanomaterials. The tool will be further developed to accommodate developments in the state of the science.

Several Dutch partners (TNO, RIKILT–Wageningen UR and RIVM) contribute to the EU project SUN (Sustainable Nanotechnologies) (www.sun-fp7.eu). The project addresses the entire life cycle of nanotechnologies to ensure holistic nanosafety evaluation and incorporate the results into tools and guidelines for sustainable manufacturing, which are easily accessible by industries, regulators and other stakeholders. The project incorporates scientific findings from over 30 European projects, national and international research programmes and transatlantic co-operations. It aims to develop (i) methods and tools to predict nanomaterials exposure and effects on humans and ecosystems, (ii) implementable processes to reduce hazard and exposure to nanomaterials in different lifecycle stages, (iii) innovative technological solutions for risk management in industrial settings, and (iv) guidance on best practices for securing both nano-manufacturing processes and nanomaterials ultimate fate, including development of approaches for safe disposal and recycling. In summary, SUN stands for an integrated approach for the long-term sustainability of nanotechnologies through the development of safe processes for production, use and end-of-life processing of nanomaterials and products, as well as methods reducing both adverse effects and exposure to acceptable levels.

Additional Information

In June 2016 the End Term Report of the Netherlands nano/microtechnology research and innovation programme NanoNextNL was published. This report is written before the finalization of this programme (December 2016) to enable incorporation of the outcomes into further activities concerning innovation. NanoNextNL was organized into 10 themes, including a theme dealing with Risk Analysis and Technology Assessment (RATA) led by RIVM. One of the important goals was to establish collaboration between the RATA theme and the other innovation themes. One of the developments in the NanoNextNL programme was the initiation of a new Safe-by-Design concept. This concept provides guidance on how to consider

safety aspects during early stages of development of nanotechnology and especially nanomaterials. A unique set of Safe-by-Design tools was established for application in science and industry. The lessons learned and the hands-on experience from the NanoNextNL programme formed direct input for the development of the Safe-by-Design concept in the EU-project NANoREG.

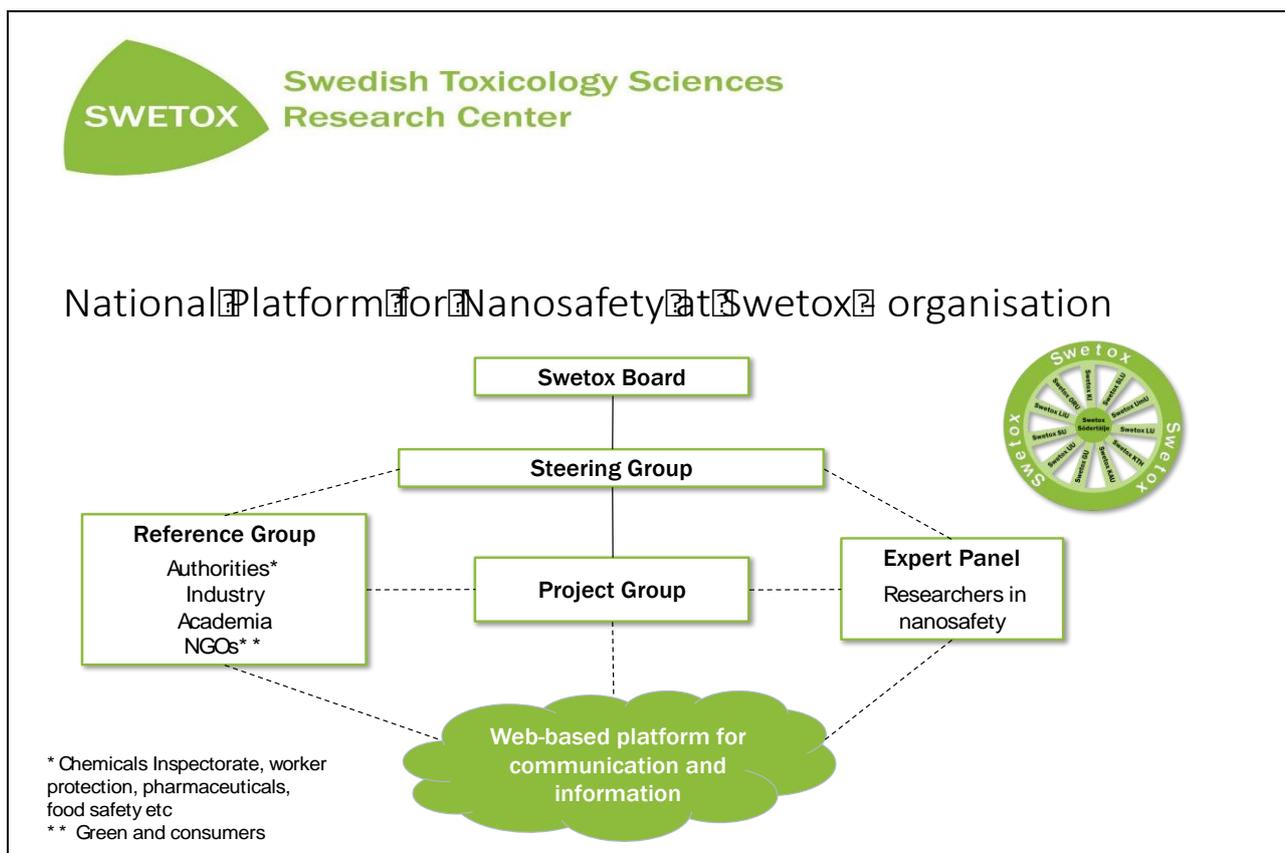
SWEDEN

National Platform for Nanosafety

The Swedish Government has commissioned Swetox, a national academic centre for research on chemicals safety in collaboration with 11 Swedish universities, to develop a National Platform for Nanosafety. Its goal is to facilitate information exchange and communication between academia, authorities, industry, NGOs and other stakeholders working in the area nanosafety and also to identify hurdles that hinder safe management of nanomaterials. The platform is funded for 2016 with a likely extension until end of 2020 with 5M SEK per year (around 600 000 € per year). The platform initiative is a follow up of a proposal from a Government Commission on Nanosafety published in 2013.

During spring 2016 an action plan 2016-2018 was developed and, in a first round, discussed with the Swedish Chemicals Inspectorate and other agencies responsible for legislation in the area of nanosafety. In particular, agencies expressed an interest of getting scientific support via the platform in decision making, in regulatory work within the EU, and work in OECD in the area of nanosafety.

In May, a stakeholder meeting was held to discuss how the platform could be of best support to broader groups of stakeholders. Based on these discussions the organization of the platform was established; to the project team at Swetox will be attached (1) an expert panel with scientist from different research areas related nanosafety and (2) a reference group with stakeholder representatives. To improve transfer of knowledge from academia and improve collaboration and communication between stakeholders a web portal will be created. The work to develop the web portal including a relevant and searchable database with scientific and regulatory information on nanosafety, a Q&A section etc. is currently in progress.



Swedish nano registry

In January 2015 the Swedish Chemicals Agency was commissioned by the government to investigate a way of formulating a reporting requirement to provide information on nanomaterials in chemical products and articles to the Swedish Products Register. Several previous reports have indicated a need for knowledge regarding the use of nanomaterials and the quantities concerned. The investigation includes proposals for statutory changes, an impact assessment and an analysis of the EU legislation.

The development of new nanomaterials is fast and the industry is growing rapidly. Nanomaterials can be used within a wide range of applications due to the special properties often exhibited by these materials. However, some nanomaterials, unlike the same material in other sizes, have been shown to have negative effects on health and environment. Furthermore, nanomaterials have long been an area without explicit regulation and many institutions perceive a need for a better overview of the market in order to assess the need for action.

The Swedish Chemicals Agency proposes that those who report chemical products to the products register shall, in addition to the information that is currently reported, also provide further information regarding any nanomaterials contained in the product. The proposal covers nanomaterials which have been intentionally added to the product, regardless of concentration. Nanomaterials are defined in accordance with the recommended definition of the European Commission. Although, this proposal does not cover nanomaterials that are naturally occurring or unintentionally produced.

Exemptions from the reporting requirements are proposed for companies with a turnover of less than SEK 5 million per year during a period of evaluation. These companies should only need to tick a box if

they believe that their products contain nanomaterials. During the period of evaluation, the same exemption should also apply to nanomaterials in the form of pigment.

The product groups, which are already exempt from the reporting requirements in the Products Register, will remain exempt for any purposes of this proposal. Those product groups are waste, food and animal feed, pharmaceuticals, cosmetics and tattoo ink.

An important position in the investigation is that any proposed measures should only be aiming to create an overview of the nanomaterials used in Sweden. Thus it should be possible to identify and distinguish nanomaterials from the data collected. It will be possible to use these data to keep statistics on the use of nanomaterials. These statistics can be used in enforcement as well as the basis for future regulatory development within environment, health and safety. It can also be used to monitor trends, fulfilment of environmental objectives, development of indicators and research.

The Swedish Chemicals Agency does not propose any reporting requirements for nanomaterials in articles as a part of this report. It is however suggested that such reporting requirements may be studied in a separate investigation.

Three review reports on “Nanomaterials and -toxicokinetics, -genotoxicity and –inhalation”

The Swedish Chemicals Agency will later in 2016 publish three literature review reports on Nanomaterials and toxicokinetics, Nanomaterials and genotoxicity and also Nanomaterials and inhalation. The reports have been submitted as a contribution to the large review of the NANoREG project

SWITZERLAND

Developments related to voluntary or stewardship schemes

Switzerland pursues the development and promotion of voluntary tools for strengthening industrial responsibility for the risk management of nanomaterials. This is particular important as long as the regulatory framework for nanomaterials is still evolving. Such tools, developed and implemented in Switzerland, are e.g. the guidance documents for (i) “responsible care”, (ii) disposal of nanowaste, (iii) safety data sheet, and (iv) hazardous incidences. The “Precautionary matrix for synthetic nanomaterials”, also available as an online tool, has been proven a very valuable tool for small, medium and larger companies that are dealing with nanomaterials.

Information on:

updates, including proposals, or modifications to previous regulatory decisions

Since 2012, nanospecific information (physical-chemical properties) is requested for the registration of nanomaterials as new substances and for the notification of hazardous existing substances in nanoform, according to the Chemical Ordinance (ChemV, SR 813.11). The Swiss definition of nanomaterials is similar to the recommendation of the European Commission with the difference that there is no number threshold and that the nanomaterial must be made on purpose to exhibit a nanospecific effect. In addition to the nanospecific amendment to the ChemV, similar amendments were made to the Ordinance for plant protection products (PSMV, SR 916.161). The Ordinance for biocidal products (SR 813.12) is harmonized

with the EU regulation. Moreover, nanomaterials must be declared in applications for admission of pharmaceuticals.

Switzerland aims to including synthetic nanomaterials in the notification and registration procedure for new chemical substances. Therefore, one of the upcoming revisions of the Chemical Ordinance will include a notification procedure for producers and processors of nanomaterials. The goal of this action is to have a better overview of currently used nanomaterials and their application. It will also ensure that risk management systems can be checked. Moreover, it will support the development of a solid scheme for nanomaterial identities.

New regulatory challenge(s) with respect to any action for nanomaterials

An ongoing challenge are regulatory decisions on similarity of nanomaterials. Regulators and industry need clear rules for identification and grouping of nanomaterials that may lead to a streamlined quantitative hazard evaluation. Therefore, we are currently developing a pragmatic definition of identities for nanomaterials. Subsequently, we want to combine the identities into entities of similar physical-chemical properties. Testing strategies (ideally based on AOPs) will then be tailored to these entities in order to only applying the in vivo tests that are really necessary for the risk assessment. An outline of the approach can be found under doi:10.1016/j.yrtph. 2015.05.031 (Walser et. al 2015: Sameness, the regulatory crux with nanomaterial identity and grouping schemes for hazard assessment. Reg Tox Pharm) or in the available presentation, held at the grouping workshop in Brussels earlier this year.

Developments related to good practice documents

Regarding existing substances and preparations, the Chemicals Ordinance obliges manufacturers to review their safety for humans and the environment as part of the self-monitoring process. A new guidance document on best practice of the self-monitoring process has been successfully tested with industry and the few amendments are currently being integrated. The release of the final version is expected later this year.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

Switzerland supports further development of ITS and Alternative Testing Strategies. An ongoing collaboration with a small research enterprise is investigating the potential of nanospecific AOP to be included in future test strategies. Results are expected early 2017. Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

Beside the active involvement in the FP7-programme NanoReg, Switzerland supports a research programme, called NanoScreen¹⁸ on further development of in-vitro assays. NanoScreen is directly linked with attempts and institutions in the U.S., for example NIST and NCL, and in Europe (ETPN) that are working along the same lines, i.e. a harmonized (and ideally standardized) in-vitro assessment of nanomaterials. In addition, NanoScreen aims toward a better understanding of nanoparticle corona – cell interaction. It is a 5 year project that started last year.

Switzerland also supports the transnational call of “Prosafe” (<http://www.h2020-prosafe.eu/>) on the topic “Implementing Safe-by-Design concepts for nanomaterials in industrial innovation processes”. Funding agency for Switzerland is the Swiss Commission for Technology and Innovation CTI. The call is closed by now and the selection of the successful proposals will be communicated by the end of 2016.

Public/ stakeholder consultations

¹⁸ <http://www.ccmx.ch/research/materialschallenges/nanoscreen-reliable-and-rapid-in-vitro-safety-assessment-of-nanomaterials/>

Industry is currently being consulted on their perspective on the notification and registration scheme under the Swiss chemicals legislation.

The consultation on the guidance document on the responsible care (“self monitoring”) of nanomaterials being produced or used in industry is finished and the viewpoints will be implemented into the final version prior to its release.

Infonano (Website): Since April 2012, the main information platform for nanotechnology “InfoNano” is online and has been completely updated very recently. InfoNano provides information in German, French, Italian and English about the opportunities and risks associated with nanotechnology and synthetic nanomaterials. It is aimed at promoting the dialogue among stakeholders from industry, academia, society and administration. It presents all relevant governmental activities on nanotechnology and provide a structured entry into the world of nanotechnology. Among other topics, one can find international research highlights, safety of consumer products, regulatory activities of the ministries, and much more additional information.

Link: www.infonano.ch

Additional Information

On an annual basis, the German speaking countries Principality of Liechtenstein, Austria, Germany, and Switzerland, and newly also Luxembourg, held a 2-days workshop on regulatory issues of nanomaterials. This year, the 10th workshop was hosted by Switzerland with the title: *Scientific evidence as basis for regulatory decision making*. The program consisted of four blocks: 1) Results from the national research programme “Chances and Risks of Nanomaterials”; 2) presentations of projects with relevance for regulation (NanoEHS Projects, Th.Kuhlbusch), OECD projects (B.Diderich), ProSafe (K.Steinhäuser), NanoReg (K.Höhener), 3) Perspectives from Industry and NGO, and 4) a workshop concluded the event, wherein the participants discussed about possible regulatory actions bearing in mind the latest research findings that were discussed previously. The next “Behördendialog” will be hosted by Austria in Spring 2017.

Link: <http://innovationsgesellschaft.ch/en/regulation-of-nanomaterials-at-the-10th-international-nano-authorities-dialogue-in-bern-ch/>

THAILAND

National developments on human health and environmental safety including recommendations, definitions, or discussions related to adapting or applying existing regulatory systems or the drafting of new laws/ regulations/amendments/ guidance materials

Collaboration with Thailand Industrial Standard Institute (TISI)

Completed 7 industrial standardization manuals related to nanotechnology:

1. Nanotechnologies Part 1: Guidance on specifying manufactured nanomaterials
2. Nanotechnologies Part 2: Guidance on material characterization for specifying manufactured nanomaterials
3. Nanotechnologies Part 3: Guidance on safe handling and disposal of nanomaterials
4. Nanotechnologies Part 4: Guidance on physio-chemical characterization for toxicologic assessment of manufactured nanomaterials
5. Nanotechnologies Part 5: Guidance on nanomaterial risk evaluation
6. Nanotechnologies Part 6: Particle size analysis using dynamic light scattering
7. Nanotechnologies Part 7: Health and safety practices in occupational setting relevant to nanomaterials (draft completed but no yet finalized)

5 of the 7 manuals have been officially announced. The 5 announced manuals are:

- **Guidance on specifying manufactured nanomaterials**
- **Guidance on material characterization for specifying manufactured nanomaterials**
- **Guidance on safe handling and disposal of nanomaterials**
- **Guidance on physio-chemical characterization for toxicologic assessment of manufactured nanomaterials**
- **Guidance on nanomaterial risk evaluation**

Developments related to voluntary or stewardship schemes;

Since the NanoQ label inception in 2012, several companies have received the label in areas related to anti-bacteria coating properties for color, plastic, and fabric sector.

On-going collaboration with the 4 NANO Plus+ Centers) and the Training of Trainers on Nanotechnology (TTN) members to include aspects of nanosafety in their workshop programs. This year 4 workshops on aspects of nanosafety have been conducted in which over 300 participants included students, community representatives, and local administration officials have attended.

This year NANOTEC and other research agencies are participating in the NSTDA On-Line Learning Project (NOLP). NSTDA S&T courses are currently being VDO and taped for uploading to the Massive Open Online Courses (MOOC) network. A total of 16 on-line courses will be dedicated to nanotechnology of which 2 courses will focus on nanosafety of nano materials and products.

The 16 on-line S&T courses will be uploaded soon are:

- Wonders in Nanotechnology in nature
- Development of teaching communication and services.
- Water, roll on the lotus leaf .
- Inspired by nature, Nano textile
- Nanotechnology and the meaning of nanometers
- What is nanotechnology: size of nanometers .
- Why Nano?.
- The synthesis of nanoscale products: synthetic nanoparticles to test for lead .
- Why nano catalyst?
- Applications of Nanotechnology
- The camera and the benefits of AFM.
- The carbon nano: a structural model of Fullerenes .
- Carbon nano- structure: models diamond structure .
- Why Nano? optical properties of gold nanoparticles in solution .
- Gold nano- particle synthesis activity
- The safety of nano materials and products .

In May 2016, representatives from NANOTEC and the Chairman of NanoQ label participated as invited speakers at the 2 days' workshop on "Training and Capacity Building for the development of nanosafety pilot project in Vietnam". The workshop was organized by the Vietnamese Pollution Control Department (PCD) together with the Swiss Confederation and UNITAR.

Also on May 17-19 two NANOTEC representatives were invited to join the nano event in Iran to present report on Thailand nanosafety initiatives, policy, and labeling.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods (e.g. in-vitro and in-silico methods and high throughput methods)

Construction of the National Advanced Nano-characterization Center (NANC) is completed and research activities have begun. The Nano Characterization Lab (NCL) is taking the leading role in setting up the center.

Since 2010 NANOTEC and National Institute of Metrology (NIMT) have collaborated to form the country's first research collaboration to build Thailand's capabilities in providing quality infrastructure in areas related to nano-scale measurement, calibration, and nanometrology. The collaboration was renewed on June 29.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials; (e.g. government, national labs, academic, industry)

Published Papers:

Ultra-sensitive NO₂ sensor based on vertically aligned SnO₂ nanorods deposited by DC reactive magnetron sputtering with glancing angle deposition technique.

Texture orientation of silver thin films grown via gas-timing radio frequency magnetron sputtering and their SERS activity

pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery

Surfactant effect on the physicochemical characteristics of γ -oryanol-containing solid lipid Nanoparticles

Determination of silver in personal care nanoproducts and effects on dermal exposure

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials; (e.g. government, national labs, academic, industry)

(Research paper) Interaction evaluation of silver and dithizone complexes using DFT calculations and NMR analysis.

(Research paper) Human primary erythroid cells as a more sensitive alternative in vitro hematological model for nanotoxicity studies: toxicological effects of silver

Information on past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a multilateral basis, including with non-OECD countries. Including the nature of the collaboration, and the expected outcomes.

Collaboration with UNITAR

In 2011, NANOTEC and UNITAR signed a Collaborative Agreement to implement a Training and Capacity Building for the Development of the Nano-Safety Pilot project in Thailand (phase 1). The first training workshop was the Nano Inception/Awareness Raising Workshop which was held in 2012 in conjunction with NanoThailand 2012 conference. Since then several regional workshops have been initiated under this collaborative umbrella including the recent workshop being the Technical Workshop for the “Asia-Pacific Region on Nanotechnology and Manufactured Nanomaterials: Safety Issues” which was held on 10 & 11 September 2015 at Thailand Science Park in Pathumthani province, Thailand.

As a result of the above collaboration, NANOTEC will host 3-5 researchers from Dept of OHS and Dept of Chemical Engineering, Universitas Indonesia to do ecotox study (organic insecticide in powder form) at NANOTEC Safety and Risk Assessment Lab at Thailand Science Park.

Plans are in the work to invite representative from UNITAR to be a speaker at Nano Thailand 2016 which is scheduled for November 27-29 in Nakorn Rachasima, Thailand. The organizer of NanoThailand 2016 have identified topic of nanosafety as one of the highlight for this event.

UNITED KINGDOM

National developments on human health and environmental safety

Publication of guidance on “**Working Safely with Nanomaterials in Research & Development**” Second Edition, May 2016 which was developed by the The UK NanoSafety Group.

<http://www.safenano.org/media/108929/UKNSG%20Guidance%20%20Working%20Safely%20with%20Nanomaterials%20-%202nd%20Edition.pdf>

Developments related to voluntary or stewardship schemes

The UK Environment Agency has collated information on active nano companies in the UK – not in the public domain

Developments related to good practice documents

- A. The UK National Physical Laboratory (NPL) is leading the development of an ISO terminology standard on graphene and 2D material terminology. This is currently out for ballot and should be published 2016/early 2017 and provides the necessary terms and definitions for suppliers, manufacturers, characterisation labs and all other stakeholders to share a common language. NPL is also developing a draft ISO standard on graphene structural characterisation providing the framework and detailed methods for characterising graphene material.
- B. The UK Health and Safety Executive (HSE) as part of an advisory panel, including industry and a representative from the CLEAPSS (Consortium of Local Education Authorities for the Provision of Science Equipment) are developing a 3D printing Facts Sheet outlining good practice for their safe operation in schools and colleges.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

Project coordinators on the FP7 project: ITS Nano: Intelligent Testing Strategy for Engineered Nanomaterials

Final Report can be found at: *<http://nano.hw.ac.uk/research-projects/itsnano.html>*

Editors: V. Stone, S. Pozzi-Mucelli and J.J. Scott-Fordsmand

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

- A. The Facility for Environmental Nanoscience Analysis and Characterisation (FENAC) is funded by the Natural Environment Research Council (NERC) to support environmental nanoscience and nanotoxicology research in the UK.
Information can be found at: *<http://www.birmingham.ac.uk/facilities/fenac/about.aspx>*
- B. The UK Natural Environment Research Council has recently funded three project to conduct assessment of the pathways of release, fate and impact of engineered nanomaterials (including nanoplastics). Three consortium project were funded under this program:

- a) Tracking relevant nanomaterial transformations, exposure, uptake and effects in freshwater and soil systems (Lead Dr David Spurgeon, Centre for Ecology & Hydrology)
 - b) Distinguishing realistic environmental risks of nanoplastics by investigating fate and toxicology in real-world scenarios (Lead Dr Theodore Henry, Heriot-Watt University)
 - c) Multimodal characterisation of nanomaterials in the environment (Lead Dr Alexandra Porter, Imperial College London)
- C. The UK participated in the June 2016 EU-US “*Bridging NanoEHS Research Efforts*” workshop (under the auspice of the US National Nanotech Initiative and the EU commission).
<http://us-eu.org/2016-us-eu-nanoehs-workshop/>

The purpose of the workshop was to further promote and deepen the U.S.-EU collaboration on nanosafety research.

- D. The UK Public Health England (PHE) has an ongoing nanotoxicology programme, which is focussed on research into the effects of inhaled nanoparticles on public health. It includes in vivo and in vitro studies and associated biophysical investigations of interactions between nanomaterials and lung surfactant. Research is focussed on the deposition, clearance, biodistribution and biological effects of inhaled nanomaterials in normal and compromised (e.g. asthma) lungs. Nanomaterials currently being investigated include ceria, iron oxides, silver and carbon nanotubes. Some of the work is supported by external funding, including EU FP7 and UK NIHR (National Institute for Health Research). A study to explore individual exposures to engineered nanomaterials in consumer products is also currently being undertaken.
- E. The UK National Physical Laboratory (NPL) has number of ongoing work in this area:
- a) The NPL led an international VAMAS inter-laboratory study on the measurement of chemistry and thickness of nanoparticles’ coating using high vacuum techniques. Among other points, the study highlighted and resolved some of the challenges in nanoparticle sample preparation and relate data analysis. The outcomes will be summarized in a scientific publication and is informing relevant international standards (ISO) documentation currently under development.
 - (b) NPL is leading a project 14IND12 Innanopart of the European Metrology and Innovation Programme (EMPIR). This project’s aim is to develop accurate methods to measure concentration, agglomeration and surface properties of nanoparticles, with insight into how each property relates to the others. The project received significant industrial interest and support and is contributing to the area of nanomaterials’s characterisation not only providing novel accurate measurement methods, but also well characterised nanoparticle materials.
 - (c) Significant progress by NPL has recently been made in the development of methods for the quantitative analysis of nanoparticles’ coatings (thickness and chemistry) by using techniques in liquids as well as high vacuum techniques such as X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). NPL has published a range of papers (see list) demonstrating the utility of these techniques to accurately measure the thickness of nanoparticle coatings in core/shell and core/shell/shell systems.
- A. Sikora, A.G. Shard and C. Minelli, *Size and ζ -potential measurement of silica nanoparticles in serum using tunable resistive pulse sensing*, *Langmuir* 32 (2016) 2216-24.

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.5b04160>

- D.J.H. Cant, Y.-C. Wang, D.G. Castner, A.G. Shard, *A technique for calculation of shell thicknesses for core-shell-shell nanoparticles from XPS data*, *Surface and Interface Analysis* 48 (2016) 274.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sia.5923/abstract>

- N.A. Belsey, A.G. Shard and C. Minelli, *Analysis of protein coatings on gold nanoparticles by XPS and liquid-based particle sizing techniques*, *Biointerphases* 10 (2015) 019012.

<http://scitation.aip.org/content/avs/journal/bip/10/1/10.1116/1.4913566>

- C. Minelli, R. Garcia-Diez et al., *Characterization of IgG-protein-coated polymeric nanoparticles using complementary particle sizing techniques*, *Surface and Interface Analysis* 46 (2014) 663.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sia.5381/abstract>

- N.C. Bell, C. Minelli and A.G. Shard, *Quantitation of IgG protein adsorption to gold nanoparticles using particle size measurement*, *Analytical Methods* 5 (2013) 4523.

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/ay/c3ay40771c#!divAbstract>

- A.G. Shard, *A Straightforward Method For Interpreting XPS Data From Core-Shell Nanoparticles*. *J of Phys Chem C* 116 (2012) 16806.

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp305267d>

F. NPL is working on nanomaterial measurement challenges which include: i) concentration of nanoparticles, ii) average density of nanoparticles, ii) nanoparticle agglomeration and implications for their optical detection, iii) accurate description of nanoparticle surface chemistry, iv) characterisation of heterogeneous samples and v) nanoparticle detection and characterisation in complex media. NPL is exploring here the potentials of non-linear optic methods (such as photothermal effect, second harmonic generation and Raman-based methods) to address this challenge.

G. UK Plymouth University involved in several EU funded projects relating to ecotoxicity of ENMs and also bioaccumulation models: Nanosolutions (WP 7 leader), SUN, and NanoFase.

The University has published a significant critical review of the zebrafish test for nanomaterials (output of the EU MARINA project).

Archives of Toxicology (Arch Toxicol); DOI 10.1007/s00204-016-1734-7;

ISSN 0340-5761

The University is also looking at human health and safety aspects of nanomaterials used in dentistry and medical implants.

ACS NANO, VOL. 9, NO.3, pages 2255–2289, (2015)

Public/ stakeholder consultations

Publication on 26 May 2016 of the report *Public Dialogue to Understand Public Perceptions of Nanotechnologies*.

Through discussing specific nano products and applications, the objectives of this work were to:

- understand public aspirations and expectations for the development and application of new product
- ensure that transparency measures and potential communications are relevant and targeted; and
- promote mature and nuanced discussions between public and industry representatives.

The report is at

<http://sciencesearch.defra.gov.uk/Default.aspx?Menu=Menu&Module=More&Location=None&ProjectID=19488&FromSearch=Y&Publisher=1&SearchText=CB0486&SortString=ProjectCode&SortOrder=Asc&Paging=10#Description>

Research or strategies on life cycle aspects of nanomaterials, as well as positive and negative impacts on environment and health of nano-enabled applications;

The National Physical Laboratory (NPL), UK is leading the development of a European standard on life cycle assessment of nanomaterials as part of EU mandate M/461 in CEN/ TC 352/ WG3. This draft CEN standard follows the structure of ISO 14044:2006 and includes three illustrative case studies covering inventory collection, environmental fate and impact assessment.

Past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a multilateral basis.

A. The UK supported the UK-US research programme Environmental Nanoscience Initiative.

A concluding event for the second phase of the Environmental Nanoscience Initiative was held on 10 December 2015 at The Royal Society in London. Delegates heard talks from each of the three UK-US consortia and a round-table discussion on future opportunities and challenges with nanomaterials.

Final brochure can be found at:

<http://www.nerc.ac.uk/research/funded/programmes/nanoscience/eni-phase2/>

B. On the 29 -30 November the National Physical Laboratory (NPL), UK is organising a 2 day meeting on the Differential Centrifugal Sedimentation technique for nanoparticle size and size distribution characterisation. The conference will feature 9 international speakers and discuss specific challenges and solutions in measurement, sample preparation, data analysis and applications.

UNITED STATES

National developments on human health and environmental safety

EPA Regulatory Actions. Since January 2005, the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) has received and reviewed more than 180 new chemical notices for nanoscale materials under the Toxic Substance Control Act (TSCA) including fullerenes and carbon nanotubes. EPA has issued consent orders and significant new use rules (SNURs) regulating new chemical submissions of these nanoscale materials permitting manufacture under limited conditions. A manufacturer or processor wishing to engage in a designated significant new use identified in a SNUR must submit a Significant New Use Notice (SNUN) to EPA at least 90 days before engaging in the new use. A sanitized version (i.e., without confidential business information) of such a consent order is available. Because of confidential business information claims by submitters, EPA may not be allowed to reveal to the public the chemical substance as a nanoscale material in every new chemical SNUR it issues for nanoscale materials. EPA will continue to issue SNURs and consent orders for new chemical nanoscale materials in the coming year. On May 16, 2016 EPA issued a final SNUR on functionalized carbon nanotubes.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation¹⁹

Regulation of new chemical substances that are nanomaterials with consent orders and SNURs.

Developments related to voluntary or stewardship schemes

As part of its nanotechnology research agenda, the U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) of the Centers for Disease Control and Prevention created a team to conduct on-site assessments of potential occupational exposure to a variety of nanomaterials, and to evaluate methods to mitigate exposures (<https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/field.html>). The team establishes partnerships with companies that produce or use engineered nanomaterials to expand and share knowledge specific to the health and safety aspects of the research. A key element of these partnerships is the voluntary nature of the collaboration that provides opportunities for on-site investigations. The team works with partners to evaluate workplace processes, identify potential emissions and occupational exposures, and provide guidance on how to effectively control exposures. To date, the team has completed assessments at over 50 facilities covering a wide range of nanomaterial producers and users. A recent assessment by the team was published in: Sara A. Brenner MD, MPH, Nicole M. Neu-Baker MPH, Adrienne C. Eastlake MS, REHS/RS, Catherine C. Beaucham MPH, CIH & Charles L. Geraci PhD, CIH (2016): NIOSH Field Studies Team Assessment: Worker Exposure to Aerosolized Metal Oxide Nanoparticles in a Semiconductor Fabrication Facility, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, DOI: 10.1080/15459624.2016.1183015

Information on:

- a. risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment;**

EPA reviewed TSCA section 5 premanufacture notices for 7 carbon nanotubes, 4 quantum dots, and two metal oxides. Based on potential risk findings to human health and the environment, EPA issued consent orders and/or SNURs all of these materials. See details in #4b for risk management approaches and #6 for required testing.

On May 16, 2016 EPA issued a final SNUR on functionalized carbon nanotubes.

The U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) of the Centers for Disease Control and Prevention held a public meeting concerning public review and discussion of a draft document entitled *Draft Current Intelligence Bulletin: Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials* on March 23, 2016 in Cincinnati, Ohio. The purposes of this meeting was to provide a forum for discussion about the draft document, to request feedback and comments, and to allow stakeholders to make presentations to NIOSH. The draft document is available at http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket260a/pdfs/draft--niosh-cib-on-silver-nanomaterials-1_8_16.pdf.

¹⁹ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

b. risk management approaches; and

Because of limited data to assess nanomaterials, the consent orders and SNURS contain requirements to limit exposure to workers through the use of personal protective equipment, limit environmental exposure by not allowing releases to surface waters or direct releases to air, and limit the specific applications/uses to those described in the new chemical notification.

c. any updates, including proposals, or modifications to previous regulatory decisions

No, the approaches used given the level of available information are consistent with previous regulatory decisions.

d. new regulatory challenge(s) with respect to any action for nanomaterials

Standards/methods for differentiating between different forms of the same chemical substance that is a nanomaterial.

Standardized testing for the physical properties that could be used to characterize/identify nanomaterials.

Differentiation between genuinely new nanoscale materials introduced in commerce and existing products which have been in commerce for decades or centuries.

Developments related to good practice documents

The U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) published a guidance for small and medium-sized enterprises in March 2016: *Building a Safety Program to Protect the Nanotechnology Workforce: A Guide for Small to Medium-Sized Enterprises*. The guide is available at <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-102/>.

Developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods

Consent orders and SNURs for carbon nanotubes and other nanomaterials typically contain required or recommended testing for a 90-day inhalation study and pchem properties such as particle size/distribution, morphology, surface area, crystallinity, surface charge and surface chemistry. The 90-day study typically has at least a 90-day post-exposure observation period and evaluation of the broncoalveolar fluid. For carbon nanotubes blood and plasma endpoints indicative of cardiotoxicity are monitored.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

National Nanotechnology Initiative (NNI). The NNI is a U.S. Government research and development (R&D) initiative involving the nanotechnology-related activities of 20 departments and independent agencies. The NNI today consists of the individual and cooperative nanotechnology-related activities of Federal agencies with a range of research and regulatory roles and responsibilities. The NNI brings together the expertise needed to advance this broad and complex field—creating a framework for shared goals, priorities, and strategies that helps each participating Federal agency leverage the resources of all participating agencies. With the support of the NNI, nanotechnology R&D is taking place in academic, government, and industry laboratories across the United States. www.nano.gov

EPA Office of Research and Development. The EPA Office of Research and Development (ORD) Program on Chemical Safety and Sustainability maintains a coordinated research program on the public health and environmental implications of emerging chemicals including engineered nanomaterials.

The U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) maintains an active nanotechnology research program, which aims to address five strategic goals:

- Increase understanding of new hazards and related health risks to nanomaterial workers.
- Expand understanding of the initial hazard findings of engineered nanomaterials.
- Support the creation of guidance materials to inform nanomaterial workers, employers, health professionals, regulatory agencies, and decision-makers about hazards, risks, and risk management approaches.
- Support epidemiologic studies for nanomaterial workers, including medical, cross-sectional, prospective cohort, and exposure studies.
- Assess and promote national and international adherence with risk management guidance.

More information about the program can be found at <https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/>.

Public/ stakeholder consultations

The U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) of the Centers for Disease Control and Prevention held a public meeting concerning public review and discussion of a draft document entitled *Draft Current Intelligence Bulletin: Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials* on March 23, 2016 in Cincinnati, Ohio. The purposes of this meeting was to provide a forum for discussion about the draft document, to request feedback and comments, and to allow stakeholders to make presentations to NIOSH. The draft document is available at http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket260a/pdfs/draft--niosh-cib-on-silver-nanomaterials-1_8_16.pdf.

Development related to exposure measurement and exposure mitigation.

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) published a guidance for small and medium-sized enterprises in March 2016: *Building a Safety Program to Protect the Nanotechnology Workforce: A Guide for Small to Medium-Sized Enterprises*. The guide is available at <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-102/>.

As part of its nanotechnology research agenda, NIOSH created a team to conduct on-site assessments of potential occupational exposure to a variety of nanomaterials, and to evaluate methods to mitigate exposures (<https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/field.html>). The team establishes partnerships with companies that produce or use engineered nanomaterials to expand and share knowledge specific to the health and safety aspects of the research. A key element of these partnerships is the voluntary nature of the collaboration that provides opportunities for on-site investigations. The team works with partners to evaluate workplace processes, identify potential emissions and occupational exposures, and provide guidance on how to effectively control exposures. To date, the team has completed assessments at over 50 facilities covering a wide range of nanomaterial producers and users. A recent assessment by the team was published in: Sara A. Brenner MD, MPH, Nicole M. Neu-Baker MPH, Adrienne C. Eastlake MS, REHS/RS, Catherine C. Beaucham MPH, CIH & Charles L. Geraci PhD, CIH (2016): NIOSH Field Studies Team Assessment: Worker Exposure to Aerosolized Metal Oxide Nanoparticles in a Semiconductor Fabrication Facility, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, DOI: 10.1080/15459624.2016.1183015

THE EUROPEAN COMMISSION (EC)

National developments on human health and environmental safety

ECHA has prepared 4 draft guidance documents which were submitted for external consultation in May 2016. These documents address guidance on registration of nanoforms, read-across and grouping of nanomaterials, environmental endpoints and human health endpoints, as discussed in previous NMWG meetings. Currently, the Partner Expert Groups (PEGs) are scheduled for September 2016, and the updated guidance will be applicable for registrants preparing registration dossiers for the 2018 registration deadline under REACH.

ECHA is pleased to note that the drafts have received a lot of attention and comments from the PEG members which will further help to shape and refine the guidance.

New activities (e.g. regulatory changes, guidance, voluntary, etc.) been initiated to implement the OECD Council Recommendation²⁰

ECHA has updated IUCLID 6 to include new fields in section 1.2 to report size, shape, surface area and surface chemistry of nanoforms.

Additionally, IUCLID 6 has fields to report both compositional information for the registered substance and legal entity specific compositions of the registered substance. This compositional information on the registered substance is reported as a “boundary composition of the substance” record in section 1.2 of the IUCLID dossier. In joint submissions, this information will be reported in the lead registrant dossier together with the jointly submitted Annex VII-XI data. All lead registrant dossiers submitted following the release of REACH-IT 3 will be required to report at least one “boundary composition of the substance” record in section 1.2 of their dossier. This will facilitate the structured reporting of the substance identity profile (SIP) which gives the scope of the registered substance.

Guidance on defining the substance identity profile (SIP) will be available as Appendix III to the Guidance on substance identification and data-sharing. The draft is current with the PEG for written consultation – for more information see <http://echa.europa.eu/support/guidance/consultation-procedure/ongoing-reach>

Information on:

- a. risk assessment decisions, including the type of: (a) nanomaterials assessed ; (b) testing recommended; and (c) outcomes of the assessment;**

ECHA

The ECHA Board of Appeal held an oral hearing on an ongoing appeal case addressing nanomaterials on June 7th

France has submitted a proposal for harmonised classification and labelling of titanium dioxide as a carcinogen (Carc. 1B). A public consultation is currently ongoing with a deadline of 15 July 2016 to submit comments.

EFSA

²⁰ [Recommendation of the Council on the Safety Testing and Assessment of Manufactured Nanomaterials](#)

3 recent opinions from EFSA on food additives: Ag, FeO and Au. Particle-size distributions are required using EM techniques, for a better quantification of the nanofraction present.

The conclusions for risk assessment are for the bulk materials authorised as food additives. The presence of the nanofraction might be inconclusive (due to lack of data) or negative on the basis of low solubility (e.g. of Au).

On food packaging, some recent submissions to EFSA:

Request for the evaluation of Zinc oxide nano particles	Finished 2016
Request for safety evaluation of zinc oxide, nano particles for use as an additive in plastics	Finished 2015
Request for safety evaluation of Nano-Hexadecyltrimethylammonium Bromide modified Montmorillonite Organoclay for use as additive in plastics	Additional data requested
Request for the evaluation of additive : copolymer in Nanoform of methacrylic acid, ethyl acrylate, n-butyl acrylate, methyl acrylate, butadiene	Finished 2015

Updates, including proposals, or modifications to previous regulatory decisions

SCCS

In 2016, a revision of the opinion on Hydroxyapatite (nano) has been adopted: opinion

SCCS was requested to give its opinion on the safety of the nanomaterial Hydroxyapatite when used in oral cosmetics products including toothpastes, tooth whiteners and mouth washes with a maximum concentration limit of 10%, taking into account the reasonably foreseeable exposure conditions. The SCCS has concluded that the evidence, both that provided in the submission and that available in the scientific literature, is insufficient to allow drawing a conclusion on the safety of nano-hydroxyapatite when used in oral cosmetic products. In addition, it stated that nano-hydroxyapatite in needle-shaped form (one of the materials submitted had such structure) is of concern in relation to potential toxicity and should not be used in cosmetic products.

New regulatory challenge(s) with respect to any action for nanomaterials

ECHA, JRC

A framework for read-across between nanoforms - Elements to consider by Eric A.J. Bleeker, Fleur van Broekhuizen, Agnes G. Oomen, Niklas Andersson, Anu Kapanen, Abdelqader Sumrein, Kirsten Rasmussen, Juan Riego Sintes, Jenny Holmqvist.

Under ECHA's lead, a new publication entitled "Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance: elements to consider", drafted in collaboration with RIVM and JRC, has been published on the ECHA website. The report can be downloaded from the following link http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/eco_toxicological_for_bridging_grouping_nanoforms_en.pdf

This work was a cornerstone in the Commission funded OECD workshop on read-across and grouping of NMs took place on 13-14 April 2016 to discuss grouping and read-across for nanomaterials. It will also feed into the ECHA's guidance development on the topic.

The JRC and RIVM co-chaired the SETAC Europe, 26th annual meeting in Nantes, France, 22-26 May 2016, session on Ecotoxicology and risk assessment of nanomaterials - Grouping and read-across.

The JRC, ECHA and others co-authored the following platform presentations at SETAC Europe 2016:

1) A framework for read-across between nanoforms - Elements to consider by Eric A.J. Bleeker, Fleur van Broekhuizen, Agnes G. Oomen, Niklas Andersson, Anu Kapanen, Abdelqader Sumrein, Kirsten Rasmussen, Juan Riego Sintes, Jenny Holmqvist.

2) Preliminary outcomes of the OECD Expert Meeting on "Grouping and read-across for the hazard assessment of manufactured nanomaterials", Juan Riego Sintes, Kirsten Rasmussen, Stefania Gottardo, Agnieszka Mech, Andrew Worth, Andrej Kobe, Jenny Holmqvist, Mar González, Peter Kearns.

The feedback on the developed framework for read across for nanoforms raised an interest among the SETAC participants and was considered an important step forward on the assessment of the environmental hazard and fate of nanomaterials in regulatory context. Providing practical case examples on the applicability of the developed framework for different type of nanomaterials was seen as an important next step.

Developments related to good practice documents

JRC

Publication by JRC of the NANoREG harmonised terminology for environmental health and safety assessment of nanomaterials, EUR 27808, DOI: 10.2788/71213

Publication by JRC and others "Review of Achievements of the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials' Testing and Assessment Programme. From Exploratory Testing to Test Guidelines" in Regulatory Toxicology and Pharmacology. Volume 74, 2016, Pages 147–160. Authors: Kirsten Rasmussen, Mar González, Peter Kearns, Juan Riego Sintes, François Rossi, and Phil Sayre.

Publication by JRC and others "A comparison of techniques for size measurement of nanoparticles in cell culture medium" in Analytical Methods, 2016,8, 5272-5282. Authors: Christian Gollwitzer, Dorota Bartczak, Heidi Goennaga Infante, Vikram Kestens, Michael Krumrey, Caterina Minelli, Marcell Palmai, Yannic Ramaye, Gert Roebben, Aneta Sikora and Zoltan VARGA. DOI: 10.1039/c6ay00419a

Publication by JRC "Nanomaterials as a potential environmental pollutant: Overview of existing risk assessment methodologies" in Human and Ecological Risk Assessment, Vol. 22 , Iss. 2,2016. Authors: Iria M. Rio-Echevarria, David G. Rickerby and Andreas N. Skouloudis.

In Print: JRC scientific and technical reports

* "Measurement of volume specific surface area of selected particulate materials in the frame of the EC nanomaterial definition".

* "Measurement of particle size distributions of selected particulate materials in the frame of the EC nanomaterial definition".

EFSA

The 2011 guidance (focused on the oral route of exposure) will be updated during 2016-2018. This will involve a multidisciplinary working group of experts; a supporting data collection of existing studies to inform about best practice; and public consultations on the draft guidance at the beginning of 2018.

The current EFSA guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain, does not include environmental hazard evaluation. The new working group under the EFSA Scientific Committee will develop in 2018 a de novo guidance for environmental risk assessment for nanomaterials in agri/food/feed products.

Research programmes or strategies designed to address human health and/ or environmental safety aspects of nanomaterials

a. Three projects selected under the Horizon 2020 Research Framework Programme (H2020) have recently started:

1. Funded under the call "*NMBP-29-2015: Increasing the capacity to perform nano-safety assessment*"

- **SmartNanoTox**: "Smart Tools for Gauging Nano Hazards"
- **HISENTS**: "High level Integrated SEnsor for NanoToxicity Screening"

2. Funded under the call "*NMBP-30-2015: Next generation tools for risk governance of nanomaterials*":

- **Calibrate**: "Performance testing, calibration and implementation of a next generation system-of-systems Risk Governance Framework for nanomaterials"

b. Three projects have been selected under the Horizon 2020 Research Framework Programme (H2020) and currently in grant preparation:

3. Selected under the call "*NMBP-26-2016: Analytical techniques and tools in support of nanomaterial risk assessment*"

- **ACE Nano**: "Analytical and Characterisation Excellence in nanomaterial risk assessment: A tiered approach"
- **npSCOPE**: "The nanoparticle-scope : a new integrated instrument for accurate and reproducible physico-chemical characterisation of nanoparticles"

4. Selected under the call "*NMBP-27-2017: Promoting safe innovation through global consolidation and networking of nanosafety centres and strengthening the European industry through cooperation in nanosafety*":

- **EC4SAFENANO**: "European Centre for Risk Management and Safe Innovation in Nanomaterials Nanotechnologies"

c. Horizon 2020 calls for research proposals for 2017 (submission deadline: 27 October 2016):

NMBP-28-2017: Framework and strategies for nanomaterial characterisation, classification, grouping and read-across for risk analysis. ([Regulatory Research](#))

NMBP-29-2017: Advanced and realistic models and assays for nanomaterial hazard assessment

More here:
https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/05ii.%20LEIT%20NMBP_2016-2017_pre-publication.pdf

d. Other:

1. The ProSafe project organises, jointly with OECD-WPMN, a Conference on “*Science based support for regulation of Manufactured Nanomaterials*”. Paris, 29/11/2016 to 01/12/2016.
2. DG RTD NMP initiative EU Nanosafety cluster also continues their activities. More details at: www.nanosafetycluster.eu. The 2016 edition of the "Compendium of Projects in the European NanoSafety Cluster" is available: http://www.nanosafetycluster.eu/uploads/files/pdf/2015_NSC_Compendium.pdf.
3. The nanosafety cluster published the “Closer to the market research roadmap”: <http://www.nanosafetycluster.eu/news/189/66/Closer-to-the-market-Roadmap-CTTM.html>.
4. The US-NNCO and European Commission DG Research and Innovation are fostering research cooperation on EHS issues of nanomaterials through joint workshops and the establishment of EU-US Communities of Research. More on <http://us-eu.org>. The fifth workshop was held in Washington 6-7 June 2016.

Information on public/ stakeholder consultations

As the final stage of the review of the EUREcommendation on the definition of nanomaterial EC/2011/696, a public consultation is envisioned in autumn 2016. It is planned to include considerations for the minor revision of the current recommendation.

Past, current or future activities on nanotechnologies that are being done in your respective countries in co-operation on a multilateral basis, including with non-OECD countries.

Scientific organisation and chairing of the OECD WPMN expert meeting on Grouping and Read-across for the Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials, Brussels 13-14 April 2016.

Additional Information

ECHA

The European Commission has entrusted ECHA as the future host of an EU wide nanomaterials observatory. Internal preparation have started and the implementation is foreseen to be in three steps where the first phase is planned to go live towards the end of 2016 or alternatively early 2017. An important input in these preparation was the Commission organised workshop on April 25th where stakeholders, industry and member states attended to discuss the scope and content of such an observatory.

THE INTERNATIONAL COUNCIL ON ANIMAL PROTECTION IN OECD PROGRAMMES (ICAPO)**Information on any developments related to Integrated Testing Strategies and/or Alternative test methods**

- The PETA International Science Consortium Ltd. [member of The International Council for Animal Protection in OECD Programmes (ICAPO)] organized an international workshop in 2015, attended by representatives from industry, government, academia, and NGOs with expertise in *in vivo* and *in vitro* (lung) systems, respiratory toxicology, nanotoxicology, and human health risk analysis. The goal of the workshop was to review the state-of-the-science and determine the technical needs to develop an *in vitro* system that is predictive of pulmonary fibrosis. The discussions from the workshop (Clippinger et al. 2016) and two reviews (Polk et al. 2016 and Sharma et al. 2016), have been published in three separate reports in peer-reviewed journals. Based on the approach developed at the workshop, the PETA Science Consortium is currently funding Professor Dr. Barbara Rothen-Rutishauser of the Adolphe Merkle Institute at the University of Fribourg, Switzerland to develop a nonanimal system to predict the development of lung fibrosis in humans following exposure to nanomaterials. The Science Consortium is also funding MatTek Corporation to develop a three-dimensional reconstructed human alveolar tissue model to be used in Professor Rothen-Rutishauser's work. The results of this work are expected to be submitted for publication at the end of 2016.
- The PETA International Science Consortium Ltd. [through the International Council for Animal Protection in OECD Programmes (ICAPO)] is working with Health Canada on the development of an adverse outcome pathway (AOP) for lung fibrosis. The AOP proposal titled 'Secretion of inflammatory cytokines leading to lung fibrosis' was accepted by the OECD's Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) for further development in 2015. This AOP encompasses a variety of pro-fibrotic materials, including nanomaterials, which share the key events leading to lung fibrosis.
- As part of a collaborative effort between the European Commission's Joint Research Centre, the U.S. Environmental Protection Agency, and the OECD, an AOP-Wiki has been created to provide an interactive and virtual platform for AOP development. Working with the organizers of the AOP-Wiki, the PETA International Science Consortium has launched a data challenge to encourage new contributors to add to the AOP-Wiki using available data. Both the number and merit of contributions will be judged by a panel, including scientists participating in the OECD's EAGMST, and prizes totalling up to \$8,000 will be awarded to the winner(s).
- The PETA International Science Consortium is working with the U.S. NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) to host a 6-part webinar series addressing current practices for acute inhalation toxicity testing, aiming to develop and implement alternative approaches to reduce and replace acute inhalation testing in animals for both regulatory and non-regulatory purposes (including for nanomaterial testing). The series includes presentations from The Dow Chemical Company, the U.S. Environmental Protection Agency, British American Tobacco, and other research institutions. See www.piscltd.org.uk/acute-inhalation-toxicity/ for details.

UNITAR

Recent activities

1. The third round of UNITAR's e-Learning course - "Introduction to nanomaterial safety" – took place between October and December 2015. The course was run in collaboration with three expert tutors, and attracted seven participants.
2. The fourth round of UNITAR's e-Learning course - "Introduction to nanomaterial safety" – was open for registrations from 14 September 2016, and will run from 17 October to 4 December 2016.
3. In late 2013, UNITAR started a second phase of pilot projects at the national level, in Armenia, Jordan and Viet Nam, building on the first pilot projects. Viet Nam has now finished all main activities and UNITAR is in the process of closing the project. The project developed a proposal for activities for 2016-2020 and a national vision up to 2025, provided a review of activities and ongoing research in Viet Nam, and assessed national nanosafety priorities. Armenia is close to finalising the main project activities, with a new nanosafety policy at the final drafting stage and a nanosafety chapter set to be added to the national profile on chemicals management. Jordan is continuing its work and the final workshop and final deliverables are expected around the end of 2016.
4. A major outcome from the 2015 nanosafety regional workshops was to enhance networking and collaboration among nano stakeholders. UNITAR has initiated the design and development of a nano-related exchange platform, with elements of a contacts' database, a document repository, and an area dedicated to forums. The IT framework has been developed (building on other UNITAR platforms) and it is ready for data input. It is hoped that this will be fully ready by the end 2016.

Call for support

5. UNITAR also made a call for support, both financial and non-financial, for its activities. The representative (Mr. Oliver Wootton, oliver.wootton@unitar.org) invited stakeholders to contact him to discuss options for support. Example areas included: financial support for the 2017/2018 regional workshops and future national policy development projects; and in-kind support to provide information to the nano online platform, submission of examples and case studies for activities between 2006 and 2016, and updates on proposed activities up to 2020.

ENVIRONMENTAL NGOS

Following the report from the OECD working Party on Resource productivity and Waste calling for further research and precaution in addressing the question of nanomaterials in waste stream, CIEL, ECOS and the Oeko Institute (three organisation members of the NGO delegation to the WPMN), organized a workshop focusing on the lifecycle perspective for nanomaterials (brief report is available online). This workshop resulted in a Declaration on Waste Containing Nanomaterials calling for the implementation of preventive measures by governments, producers, waste managers and research organizations to minimize possible hazards of manufactured nanomaterials in waste streams. The declaration is available in English, French, Spanish, Portuguese, and Japanese and has been supported by over 120 organizations and individuals around the world: from environmental organisations, consumer groups, occupational health experts, and three Goldman Prize for the Environment winners.

The NGO delegation to the WPMN has commissioned IOM Singapore to prepare an analysis of the OECD Sponsorship Programme data looking in particular at the usefulness of the information for the regulatory risk management of MNMs, focusing especially on the human health aspects.

The conclusions from this analysis will be released on December 7th, during a conference organized in Brussels before being made public on both CIEL and ECOS websites.

For any questions relating to the ongoing analysis or the conference, please contact Doreen Fedrigo or David Azoulay.

Unclassified

ENV/JM/MONO(2016)59

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

04-Nov-2016

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

GROUPING AND READ-ACROSS FOR THE HAZARD ASSESSMENT OF MANUFACTURED
NANOMATERIALS

REPORT FROM THE EXPERT MEETING

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials
No. 76

JT03404543

Complete document available on OLIS in its original format

This document and any map included herein are without prejudice to the status of or sovereignty over any territory, to the delimitation of international frontiers and boundaries and to the name of any territory, city or area.



ENV/JM/MONO(2016)59
Unclassified

English - Or. English

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

No. 76

**GROUPING AND READ-ACROSS FOR THE HAZARD ASSESSMENT OF
MANUFACTURED NANOMATERIALS**

REPORT FROM THE EXPERT MEETING

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris, 2016

Also published in the Series of Safety of Manufactured Nanomaterials:

- No. 1, *Report of the OECD Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Building Co-operation, Co-ordination and Communication (2006)*
- No. 2, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2006)*
- No. 3, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2007)*
- No. 4, *Manufactured Nanomaterials: Programme of Work 2006-2008 (2008)*
- No. 5, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 3rd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 6, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the OECD Testing Programme (2008)*
- No. 7, *Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 4th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2008)*
- No. 8, *Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 9, *EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials: Compilation of Outputs (2009)*
- No. 10, *Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 11, *Emission Assessment for the Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance (2009)*
- No. 12, *Comparison of Guidance on Selection of Skin Protective Equipment and Respirators for Use in the Workplace: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 13, *Report of an OECD Workshop on Exposure Assessment and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 14, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme (2009)*
- No. 15, *Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials (2009)*

- No. 16, *Manufactured Nanomaterials: Work Programme 2009-2012 (2009)*
- No. 17, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 5th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 18, *Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010 (2009)*
- No. 19, *Analysis of Information Gathering Initiative on Manufactured Nanomaterials (2009)*
- No. 20, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 6th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 21, *Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a Regulatory Context (2010)*
- No. 22, *OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials 2009-2012: Operational Plans of the Projects (2010)*
- No. 23, *Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 24, *Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 25, *Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme: First Revision (2010)*
- No. 26, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 7th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2010)*
- No. 27, *List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the Sponsorship Programme for the Testing Manufactured Nanomaterials: Revised (2010)*
- No. 28, *Compilation and Comparison of Guidelines Related to Exposure to Nanomaterials in Laboratories (2010)*
- No. 29, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 8th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2011)*
- No. 30, *Regulated Nanomaterials: 2006-2009(2011)*
- No. 31, *Information Gathering Schemes on Nanomaterials: Lessons Learned and Reported Information (2011)*
- No. 32, *National Activities on Life Cycle Assessment of Nanomaterials (2011)*

- No. 33, *Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 34, *Current Development/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 9th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No. 35, *Inhalation Toxicity Testing: Expert Meeting on Potential Revisions to OECD Test Guidelines and Guidance Document (2012)*
- No. 36, *Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials (2012)*
- No.37, *Current Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 10th Meeting of the WPMN (2012)*
- No.38, *Co-Operation on Risk Assessment: Prioritisation of Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials - Final Report (2013)*
- No. 39, *Environmentally Sustainable Use of Manufactured Nanomaterials - Workshop held on 14 September 2011 in Rome, Italy (2013)*
- No. 40, *Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials: Test Guidelines (2014)*
- No.41, *Report of the OECD Expert meeting on the Physical Chemical Properties of Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines (2014)*
- No.42, *Report of the questionnaire on regulatory regimes for manufactured nanomaterials 2010-2011 (2014)*
- No.43, *Genotoxicity of Manufactured Nanomaterials: Report of the OECD expert meeting (2014)*
- Nos. 44-54, These items are the dossiers derived from the Testing Programme on Manufactured Nanomaterials which are located at:
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>
- No.55, *Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces. (2015)*
- No.56, *Analysis of the Survey on Available Methods and Models for Assessing Exposure to Manufactured Nanomaterials (2015)*
- No.57, *Guidance Manual towards the integration of risk assessment into life cycle assessment of nano-enabled applications (2015)*
- No.58, *Preliminary guidance notes on Nanomaterials: Interspecies variability factors in human health risk assessment (2015)*
- No.59, *Developments on the safety of manufactured nanomaterials: 2013 (2015)*

- No.60, *Current developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.61, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2015)*
- No.62, *Considerations for using dissolution as a function of surface chemistry to Evaluate environmental behaviour of nanomaterials in risk assessments (2015)*
- No.63, *Physical-chemical parameters: measurements and methods relevant for the regulation of nanomaterials (2016)*
- No.64, *Approaches to develop or use concepts of grouping, equivalence and read-across based on physical-chemical properties (gera-pc) of nanomaterials for their human health and ecosystem hazard assessment in regulatory regimes: analysis of a survey (2016)*
- No.65, *Physical-chemical properties of nanomaterials: Evaluation of methods applied in the OECD-WPMN testing programme (2016)*
- No.66, *Categorisation of manufactured nanomaterials (2016)*
- No.67, *Developments in delegations on the safety of manufactured nanomaterials - tour de table (2016)*
- No.68, *Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT): summary of the dossier (2016)*
- No.69, *Fullerenes (C60): summary of the dossier (2016)*
- No.70, *Single walled carbon nanotubes (SWCNTs): summary of the dossier (2016)*
- No.71, *Silicon dioxide: summary of the dossier (2016)*
- No.72, *Toxicokinetics of Manufactured Nanomaterials: Report from the OECD Expert Meeting (2016)*
- No.73, *Titanium Dioxide: Summary of the Dossier*
- No.74, *Exposure Assessment of Nano-Silver (AgNP):Case Study*
- No.75, *Future Challenges Related to the Safety of Manufactured Nanomaterials: Report from the Special Session*

© **OECD 2016**

Applications for permission to reproduce or translate all or part of this material should be made to: Head of Publications Service, RIGHTS@oecd.org, OECD, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France

ABOUT THE OECD

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) is an intergovernmental organisation in which representatives of 35 industrialised countries in North and South America, Europe and the Asia and Pacific region, as well as the European Commission, meet to co-ordinate and harmonise policies, discuss issues of mutual concern, and work together to respond to international problems. Most of the OECD's work is carried out by more than 200 specialised committees and working groups composed of member country delegates. Observers from several countries with special status at the OECD, and from interested international organisations, attend many of the OECD's workshops and other meetings. Committees and working groups are served by the OECD Secretariat, located in Paris, France, which is organised into directorates and divisions.

The Environment, Health and Safety Division publishes free-of-charge documents in 11 different series: **Testing and Assessment; Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; Pesticides; Biocides; Risk Management; Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology; Safety of Novel Foods and Feeds; Chemical Accidents; Pollutant Release and Transfer Registers; Emission Scenario Documents; and Safety of Manufactured Nanomaterials.** More information about the Environment, Health and Safety Programme and EHS publications is available on the OECD's World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/).

This publication was developed in the IOMC context. The contents do not necessarily reflect the views or stated policies of individual IOMC Participating Organisations.

The Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) was established in 1995 following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen co-operation and increase international co-ordination in the field of chemical safety. The Participating Organisations are FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD. The purpose of the IOMC is to promote co-ordination of the policies and activities pursued by the Participating Organisations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

This publication is available electronically, at no charge.

**For this and many other Environment,
Health and Safety publications, consult the OECD's
World Wide Web site (www.oecd.org/chemicalsafety/)**

or contact:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division
2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16
France**

Fax: (33-1) 44 30 61 80

E-mail: ehscont@oecd.org

FOREWORD

The OECD Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology (the Joint Meeting) held a Special Session on the Potential Implications of Manufactured Nanomaterials for Human Health and Environmental Safety (June 2005). This was the first opportunity for OECD member countries, together with observers and invited experts, to begin to identify human health and environmental safety related aspects of manufactured nanomaterials. The scope of this session was intended to address the chemicals sector.

As a follow-up, the Joint Meeting decided to hold a Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials in December 2005, in Washington, D.C. The main objective was to determine the “state of the art” for the safety assessment of manufactured nanomaterials with a particular focus on identifying future needs for risk assessment within a regulatory context.

Based on the conclusions and recommendations of the Workshop [ENV/JM/MONO(2006)19] it was recognised as essential to ensure the efficient assessment of manufactured nanomaterials so as to avoid adverse effects from the use of these materials in the short, medium and longer term. With this in mind, the OECD Council established the OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) as a subsidiary body of the OECD Chemicals Committee in September 2006. This programme concentrates on human health and environmental safety implications of manufactured nanomaterials (limited mainly to the chemicals sector), and aims to ensure that the approach to hazard, exposure and risk assessment is of a high, science-based, and internationally harmonised standard. This programme promotes international co-operation on the human health and environmental safety of manufactured nanomaterials, and involves the safety testing and risk assessment of manufactured nanomaterials.

This document is published under the responsibility of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, pesticides and Biotechnology of the OECD.

TABLE OF CONTENTS

ABOUT THE OECD.....	7
FOREWORD.....	9
OECD EXPERT MEETING ON GROUPING AND READ-ACROSS FOR THE HAZARD ASSESSMENT OF MANUFACTURED NANOMATERIALS.....	12
Background and Objectives	12
Introduction: Background definitions	12
Presentation: Outcomes of the OECD Meeting on Categorisation.....	13
Presentation: Grouping for Read-Across of Chemicals Properties.....	14
REGULATORY CONTEXT IN DIFFERENT JURISDICTIONS - CONCEPTUAL BASIS	16
Presentation: Read-Across for hazard assessment in the EU with emphasis on nanomaterials	16
Presentation: Nanomaterials under the Toxic Substances Control Act	17
Discussion.....	17
RESEARCH INITIATIVES – IMPLEMENTING TOOLS.....	19
Presentation: A simple approach to categorize nanomaterials.....	19
Presentation: Fixed entities and flexible strategies for testing nanomaterials	20
Presentation: NanoReg2: Preliminary grouping criteria for regulatory purposes.....	21
Presentation: The ECETOC DF4nano Grouping approach	23
CASE STUDIES, BEST PRACTICES AND RECOMMENDATIONS FOR READ-ACROSS FOR NANOMATERIALS IN A REGULATORY CONTEXT.....	25
BIAC: Industry Experience for Grouping and Read-Across Approaches for Nanomaterials	25
Presentation: Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials from the perspective of the European FP7 project MARINA	26
Presentation: USA MWCNT case study.....	27
Presentation: Category approach for the read-across assessment of MWCNTs.....	28
Presentation: Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics: The SCCS Opinions on Nanoforms of TiO ₂ , SiO ₂ and ZnO	29
Presentation: Core-shell systems: different cases	30
Presentation: Numerical algorithms for supporting qualitative and quantitative read-across	31
Presentation: Important parameters for Grouping and Read-Across	32
HUMAN HEALTH / ENVIRONMENTAL HAZARD ASSESSMENT	34
Break-out group 1. Human Health Hazard Assessment	34
Break-out group 2. Environmental Hazard Assessment	36
Discussion.....	37
OECD GUIDANCE DOCUMENT ON GROUPING OF CHEMICALS: APPLICABILITY FOR NANOMATERIALS.....	38

Break-out group 3. What adaptations of existing approaches used for conventional substances are needed for nanomaterials?.....	38
Break-out group 4. What criteria should be considered when conducting read-across in the context of hazard assessment, and what data of what quality are required?.....	40
Discussion.....	41
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS	42
REFERENCES	44

OECD EXPERT MEETING ON GROUPING AND READ-ACROSS FOR THE HAZARD ASSESSMENT OF MANUFACTURED NANOMATERIALS

Background and Objectives

1. The OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) Expert Meeting on Grouping and Read-Across for the Hazard Assessment of Manufactured Nanomaterials was hosted by the European Union in Brussels, Belgium on 13-14 April 2016. This was one of the expert meetings agreed to be held as part of the OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials. It was attended by a total of 69 experts from 22 OECD delegations.

2. The meeting was opened by Mr Kestutis Sadauskas, Director Green Economy DG ENV-A (European Commission) and by Mar Gonzalez, from the OECD Secretariat. Then the Chair of the meeting, Mr Juan Riego Sintes¹, reminded participants that one main purpose of the meeting was to further the common understanding of which specific aspects are to be considered in a regulatory context when applying grouping and read-across for hazard assessment of manufactured nanomaterials (MNs). In particular, the meeting would seek to discuss the feasibility of updating Section 6.9 "Initial considerations applicable to manufactured nanomaterials" of the OECD Guidance on "Grouping of Chemicals" (OECD, 2014b). This would be achieved through sharing experiences in applying different grouping/read-across approaches for nanomaterials under different regulatory regimes, with a focus on facilitating a common understanding of when data on one (already defined) nanomaterial/nanoform may be relevant to other materials/forms (hypothesis development and justification). The meeting should also try to identify common denominators between different approaches and frameworks for grouping nanomaterials for the purpose of hazard assessment in future. The target outcome of the meeting is practical, concrete recommendations of common principles to be utilised in regulatory context by translating current scientific knowledge, and providing elements for a roadmap and a timetable for the Steering Group on Testing and Assessment (SG-TA) and the WPMN, to come forward with OECD guidance.

3. The participant list is available as an addendum.

Introduction: Background definitions

4. Grouping may include formation of a "chemical category" or identification of (a) "chemical analogue(s)" (OECD 2014a). The terms "category approach" and "analogue approach" are therefore used to describe techniques for grouping of chemicals whilst the term "read-across" is reserved for a technique of filling data gaps in either approach.

5. The absence of relevant, reliable and sufficient experimental data for chemicals in a category may result in one or more data gaps that need to be filled in order to finalise the hazard and/or risk assessment. The following non-testing methods can be used for filling these data gaps:

- Read-across;
- Trend analysis and use of computational methods based on internal models; and
- Use of computational methods based on external models.

6. Read-across (according to the official definitions) is only one of the three methods of data filling.

¹ From the Joint Research Centre (JRC) of the European Commission.

7. When “read-across” is applied, there are four following schemes:

- One-to-one (one analogue used to make an estimation for a single chemical);
- Many-to-one (two or more analogues used to make an estimation for a single chemical);
- One-to-many (one analogue used to make estimations for two or more chemicals); or
- Many-to-many (two or more analogues used to make estimations for two or more chemicals).

Presentation: Outcomes of the OECD Meeting on Categorisation²

Presenter: Kenneth Moss (EPA/US), Contributors: Maria Dod³, Tala Henry⁴

8. A summary of the OECD Expert Meeting on Categorisation of Manufactured Nanomaterials, hosted by the U.S. Environment Protection Agency (EPA) was presented. It took place on 17-19 September 2014, Washington D.C., USA (OECD, 2016).

9. The goal of the meeting was to develop and define categorisation of nanomaterials (MNs) in order to improve decision-making, decrease the amount of data needed for individual MNs, and better target risk management. Categorisation of MNs is not the same as categorisation for chemicals in general due to unique physical-chemical properties of MNs, differences among nanoforms of a chemical species, and differences between nano and non-nano forms. Because regulators typically distinguish substances based on a chemical/molecular identity approach as opposed to properties, any MN categories should also consider molecular identity (e.g. carbon nanotubes, metal oxides, quantum dots).

10. The Meeting was organized into 9 sessions:

- Session 1: Context for the Need for the Use of Categories, and Perspectives on their Application to Nanomaterials
- Session 2: Risk Assessment and Risk Management
- Session 3: Physical-Chemical Characterization
- Session 4: Environmental Fate
- Session 5: Human Health (Group 1)
- Session 6: Environmental Toxicity
- Session 7: Human Health (Group 2)
- Session 8: Exposure Assessment
- Session 9: Risk Assessment.

² See: USEPA. Chemical Categories Used to Review New Chemicals under TSCA. <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/chemical-categories-used-review-new>. January 2016.

³ Chemical Control Division, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

⁴ Risk Assessment Division, Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

11. Refined categorisation schemes were then proposed for each focus area through discussions on physical-chemical characterization, fate, exposure, ecotoxicity, human health toxicity, and risk assessment, and many schemes incorporate multiple properties. A key question is, at what point of the lifecycle of a MN do we categorise (e.g. “from the vial,” aggregate/agglomerate state, or as potentially released from products)? In principle, the results from *in-vitro* assays can be used as a basis for categorisation, but the assays need to be standardized and validated, and be able to link to biological behaviour and effects. Thus *in vitro* methods seem not yet to be fully ready and applicable for read-across use.

12. Recommendations from the meeting were: 1) to identify and develop methods for characterization of physical-chemical properties relevant for toxicokinetics, fate, hazard and exposure assessments; 2) to use methods that enable comparability and are reliable, and 3) to use the OECD Guidance on Sample Preparation and Dosimetry⁵; and 4) to agree on or develop experimental models (e.g. *in-vitro* and *in-vivo* assays) which are predictive of human health and environment effects and support categorisation.

13. General conclusions from the meeting were that 1) tools and methodologies for categorisation might be different for the different parts of the assessment of manufactured nanomaterials (MNs); 2) definitions and terminologies need to be clarified and consistently applied; 3) there is a need to adapt existing approaches for conventional substances to fit specificities of categorisation frameworks for MNs; and 4) there is support for developing case studies that inform categorisation schemes as they are developed and refined.

Presentation: Grouping for Read-Across of Chemicals Properties

Presenter: Andrew Worth (EU-JRC), contributor: Lara Lamon (EU-JRC)

14. This presentation reviewed some of the key concepts on grouping and read-across of chemical properties from the 2014 *OECD Guidance on Grouping of Chemicals*⁶. These concepts were put in the context of recent developments of computational tools for grouping and read-across prediction as well as reporting formats based on the identification and characterisation of uncertainties in the prediction process. Emphasis was placed on the different levels of chemical and biological similarity that can form the basis of chemical categories and read-across arguments. These levels of similarity are consistent with the representation of mechanistic knowledge by means of adverse outcome pathways (AOPs). Finally, it was argued that the experience gained in the grouping and read-across to fill in data gaps in the properties of chemicals in the non-particulate form can be usefully extended and applied to the prediction of properties of nanomaterials.

15. Based on an EU-Joint Research centre (JRC) review of the (scientific and regulatory) literature, it was found that categorisation and grouping approaches cover a range of different approaches, depending on the purpose and basis of the approach, and whether or not categories/groups are predefined or established on an *ad hoc* basis. For the purpose of this presentation, and in line with the European Chemicals Agency (ECHA) and OECD guidance (OECD, 2014b), the concept of grouping was restricted to the grouping of chemicals/MNs for the purpose of filling data gaps by read-across.

16. In principle, read-across can be performed in a qualitative or quantitative manner, depending on whether the data of the source chemical(s) are categorical (hazard potential) or numerical (hazard potency).

⁵ OECD, 2012. Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials [[ENV/JM/MONO\(2012\)40](#)].

⁶ OECD 2014, Guidance on Grouping of Chemicals, OECD Series on Testing and Assessment No. 194 [[ENV/JM/MONO\(2014\)4](#)]

In the case of qualitative read-across, both positive and negative predictions can be made, but a more substantial proof is generally required for negative read-across.

17. Chemical similarity can be defined at multiple levels: a) structure (same molecular backbone and/or functional groups); b) reactivity (same mechanism of chemical reactivity); c) chemical-biological interaction (same molecular initiating event such as receptor binding); d) downstream biological effect (key events in an Adverse Outcome Pathway). In the case of chemicals that are in the particulate form (including MNs), the notion of structural similarity needs to be expanded to cover intrinsic chemical and physical identity (“what they are”). Extrinsic physicochemical properties (“where they go” and “what they do”) can also be used in a grouping approach. In this context, reactivity properties (“what they do”) are related to level of chemical-biological interaction, whereas fate properties (“where they go”) are related to upstream (toxicokinetic) behaviour.

18. In practice, read-across for MNs is difficult to apply, given the need to verify similarity at multiple levels in the face of multiple confounders, such as size and property distributions, and potentially changing characteristics throughout the life cycle.

19. Irrespective of the grouping and read-across approach adopted, to ensure consistency in regulatory assessments, it is important to establish a consistent and transparent approach for documenting read-across arguments, including the identification and characterisation of known uncertainties. Existing frameworks in OECD and ECHA guidance, including the Read Across Assessment Framework (RAAF) would provide a suitable basis for the development of such a reporting standard.

REGULATORY CONTEXT IN DIFFERENT JURISDICTIONS - CONCEPTUAL BASIS

Session Chair: Maria Doa (USA), Rapporteur: Kirsten Rasmussen (EU-JRC)

Presentation: Read-Across for hazard assessment in the EU with emphasis on nanomaterials

Jenny Holmqvist (EU-ECHA)

20. Grouping of substances and read-across are valuable approaches in regulatory frameworks in order to minimize costs and the use of test animals and fill potential data gaps in the hazard characterisation, where experimental data may be insufficient. Also for nanomaterials, these approaches may be an important means of information generation and addressing data gaps. Based on existing knowledge and approaches, ECHA has developed a strategy to substantiate read-across for nanoforms of the same substance with a focus on compliance with the EU REACH legislation. This strategy comprises six different steps, including (1) identification and characterisation of the nanoforms, (2) when possible, formation of initial groups of nanoforms based on similarity in physical-chemical parameters (e.g. aspect ratio, or water solubility and dissolution rate), (3) identification of available information and data gaps for each nanoform, (4) hypothesis-driven identification of source materials to read-across from, (5) where necessary, additional testing to substantiate the read-across, and (6) assessing the new data and remaining uncertainties to conclude on the read-across arguments. Where read-across cannot be substantiated, the strategy foresees re-iterating (some of) the steps, or performing appropriate testing to fulfil the information requirement(s) in REACH.

21. The presented strategy for read-across between nanoforms of the same substance points towards the need for data on physical-chemical parameters of each nanoform as the crucial starting point for obtaining a better understanding of the environmental behaviour, fate, toxicokinetics and (eco)toxicity of those nanoforms. Such proper understanding is the cornerstone of developing a scientific, robust justification for grouping or the use of data for read-across for any endpoint. To improve understanding of behaviour and fate of nanomaterials e.g. in environmental compartments, further (international) co-ordination and collaboration of research is advisable. Furthermore, the quality of the data is critical, and the monitoring of physical-chemical parameters during testing is therefore a key element. This also requires harmonisation and standardisation of *in-vitro* test methods for toxicokinetics in order to enable an understanding of similarities in behaviour in hazard endpoints.

22. ECHA took initiative, in collaboration with RIVM and JRC, to explore the scientific aspect of justifying when and how to use test data from (eco)toxicity studies on one nanoform to cover data gaps for another nanoform of the same substance. This resulted in a scientific reference paper which the ECHA Nanomaterials Working Group has been consulted twice upon and provided input to (ECHA, EU, RIVM, 2016). The paper will form a cornerstone of further discussions with the European Commission, Member States, Industry and NGOs and will feed into ECHA's internal processes for developing/updating ECHA guidance on the REACH Regulation.

Presentation: Nanomaterials under the Toxic Substances Control Act⁷

Presenter: Maria J. Doa, Contributors: Kenneth Moss, Tala Henry

23. In the United States, there is no legislation specific to nanomaterials. Nanomaterials are managed under existing authorities for chemicals, pesticides, food and drugs, and consumer products. Nanomaterials that are nanoscale forms of chemicals are regulated under the Toxic Substances Control Act by the United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA).

24. EPA reviews about 1000 new chemical submissions annually, of which fewer than 20 are nanomaterials. These reviews include characterization of the physical-chemical properties and hazard of the chemical; assessment of production, processing (formulation), and uses; assessment of releases to air and water and of disposal; estimated worker risk, environmental risk, general population risk and consumer risk.

25. While companies are required to provide information on production/import volume, uses, human exposure information, disposal methods and estimates of releases to the environment, less than 15 % of the submissions include toxicity data because there is no requirement that testing be conducted to support an initial submission of a chemical. Given the paucity of data on the chemicals in these submissions, reviews are typically based on analogues and categories. EPA has developed 56 chemical categories to aid in the reviews of new chemical substances.

26. The reviews of nanomaterials are conducted similarly to other chemical substances. In reviewing nanomaterials, EPA uses one of the 56 chemical categories, i.e. "respirable, poorly soluble particulates", to review most nanomaterials. In addition to this category, EPA uses the NIOSH REL (Recommended Exposure Limit) for carbon nanotubes and carbon nanofibres, and considers toxicity of the components (e.g. cadmium) and surface functionalization of the nanomaterial.

27. EPA typically regulates nanomaterials by limiting the types of uses and requiring engineering controls, personal protective equipment for workers, limited or no release of the nanomaterial to the environment, notification to EPA before any new future use is commercialized, and the submission of an enhanced 90-day inhalation study once a certain production volume is reached.

Discussion

28. Within the OECD, several geographical regions are represented, all having their own regulatory context(s). The regulatory schemes in the USA and the EU were presented in this session, including overviews of the main pieces of legislation in these two regions and how read-across for nanomaterials would be performed in each, including an analysis of issues that still need to be addressed. Participants were reminded that ECHA has published the scientific background paper "*Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance. Elements to consider*" (ECHA, EU, RIVM, 2016), which will form part of the scientific basis for preparing guidance on grouping and read-across for nanomaterials in the EU under the REACH legislation. In answering questions after the

⁷ See: USEPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca>

USEPA. Chemical Categories Used to Review New Chemicals under TSCA. <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/chemical-categories-used-review-new>. January 2016

USEPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. EPA Actions to Reduce Risk for New Chemicals under TSCA. <http://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/epa-actions-reduce-risk-new#SNUR>

presentation, the U.S. EPA highlighted that the categories developed in the U.S. system pre-date the discussion on nanomaterials, and for example fibres (asbestos) are not included. The "partly-soluble" description is used in connection with inhalation toxicity and persistency in the lung.

29. Experts were also made aware on the development of the OECD document "*Assessment of Biodurability of Nanomaterials and their Surface Ligands*"⁸, which aims to compile the relevant information on the biodurability of pristine and functionalised nanomaterials in biological and environmental media *in vitro* and *in vivo*, as well as to describe methods for measuring the stability and half-times of nanomaterials.

⁸ To be published in 2016.

RESEARCH INITIATIVES – IMPLEMENTING TOOLS

Session Chair: Andrew Worth (EU), Rapporteur: Lara Lamon (EU)

Presentation: A simple approach to categorize nanomaterials

Thomas Gebel (Germany)

30. Intensive efforts have been undertaken in investigating the toxicology and safety aspects of nanotechnology in recent years. It is time now to challenge and review paradigms on still existing major knowledge gaps. A paradigm repeatedly emphasized is that nanoparticles may exhibit a specific toxicity due to their size. However, at present there is no evidence of ‘nano-specific’ mechanisms of action; no step-change in hazard has been observed so far for particles when their size decreases to below 100 nm in at least one dimension. Moreover, there is no evidence so far that fundamentally different biokinetics of nanoparticles would trigger a novel type of toxicity.

31. To facilitate hazard assessment, nanomaterials may be categorized into three basic categories according to route of exposure and mode of action.

32. One category focuses on rigid biopersistent respirable fibrous nanomaterials with a specific geometry and high aspect ratio (so-called “WHO fibres”). For these fibres, hazard assessment can be based on the experiences with asbestos.

33. Another category focuses on respirable granular biodurable particles (GBP) which, after inhalation, may cause inflammation and secondary mutagenicity that may finally lead to lung cancer. After intravenous, oral or dermal exposure, nanoscaled GBPs investigated apparently have not shown ‘nano-specific’ effects so far. Hazard assessment of GBPs may be based on the knowledge available on granular particles.

34. The third category comprises nanomaterials for which toxicity is mediated by the specific chemical properties of its components, such as released ions, catalytic activity or functional groups on the surface. Nanomaterials belonging in this category have to be evaluated on a case-by-case basis, depending on their chemical identity.

35. The proposed categorization system may facilitate future hazard assessments as a first step in the course of risk assessment.

36. It was discussed that biodurability and dissolution rate are relevant properties in hazard assessment of manufactured nanomaterials (MNs). Dustiness and shape (granular/fibrous) are also relevant parameters, whereas reported evidence shows that surface coating, corona formation and different MNs kinetics result in less relevance in hazard assessment.

Presentation: Fixed entities and flexible strategies for testing nanomaterials

Tobias Walser (Switzerland)

37. The presentation illustrated, firstly, a concept currently being developed in Switzerland to facilitate the distinction between similar nanomaterials, and secondly, a concept to establish tailored, tiered testing strategies with a focus on Adverse Outcome Pathways (AOP).⁹

38. Conventional chemicals have identities, defined by an unambiguous molecular structure and elemental composition. In contrast to conventional chemicals, nanomaterials cannot be said to have these two properties alone. Size, surface and morphology are other typical characterizers which must be known before the nanomaterial can be further evaluated. Even regarding "simple" nanomaterials we need to know many physical-chemical properties and environmentally relevant variables (e.g. dissolution rate) for a sufficient characterization for further hazard assessment. For registration and potential naming of nanomaterials, it is proposed to assign only the four properties: Composition of the core material, coating, particle size and shape. The measured values of these parameters, measured with standardized measurement protocols, will determine a MN's identity. Additional parameters need to be reported for further hazard assessment, e.g. solubility and dissolution rate, resulting in a full characterization of the nanomaterial. The number of characterizers required by the authorities should be kept to the minimum, yet sufficient number to confer the ability to induce hazardous particle–bio interactions.

39. There are an unlimited number of different nanomaterials and hence an unlimited number of identities. The continuous scale of their physical-chemical properties does not allow easy division of nanomaterials into groups of similar ones. Such division is necessary, however, in order to evaluate whether a nanomaterial requires a separate registration, i.e., whether it is distinct from another nanomaterial from a regulatory point of view. One solution is to transform the continuous scale of each physical-chemical property into a discrete scale. It is proposed to divide the four previously mentioned property classes into unambiguous categories, starting by establishing the chemical composition with a separate analysis of the coating, if one exists. The core and the coating may consist of single substances, compounds or of a mixture thereof. The fractions of chemical elements or compounds are automatically associated with predefined bands, similar to the existing classification scheme for mixtures, as described in the EU Classification, Labelling and Packaging Regulation¹⁰. Size distributions are analysed for their width (narrow, wide) and a distinction is made between size classes < 20 nm and 20–500 nm. These two bands take into account physical-chemical disruptions of continuous phenomena (e.g. quantum effects or band-gap phenomena and uptake mechanisms, which may go beyond 100 nm if justified). Shape classes include spherical(-like) particles, tubes and rods, or plates, with further distinctions if justified, e.g. asbestos-like high-aspect-ratio nanomaterials (HARN).

40. The combination of the categorized properties results in many, but limited, entities. Registrants will be asked to provide a characterization of the nanomaterial identity with an unambiguous assignment to an entity. However it may be difficult to define the borders between two similar entities. It has been shown that changing physical-chemical properties usually do not have abrupt influences on biological systems. But there is no way around a pragmatic, yet scientific approach to reduce the number of identities into a manageable number of entities, if we want to cope with the myriad of different nanomaterials. Consequently, each of these entities may include many similar nanomaterial identities which are considered the same from a regulatory perspective. Entities will ideally have codes or names based on a

⁹ A detailed outline of the approaches can be found in "Sameness: The regulatory crux with nanomaterial identity and grouping schemes for hazard assessment published 2015 in Regulatory Toxicology and Pharmacology (doi:10.1016/j.yrtph.2015.05.031).

¹⁰ CLP Regulation (EC) No 1272/2008, L 353, 1.1.3.6.

durable, internationally harmonized convention that allows to unambiguously assign data to the entities and to make sharing data between the entities easier.

41. It was discussed how the identities and entities are related to further evaluation and testing. All identities within an entity will have the same testing strategy, and read-across within an entity is always possible and desirable in order to minimise testing efforts. Even different entities may share a testing strategy, in case the nanomaterials follow similar patterns of toxicological action. In contrast to the fixed system of identities and entities, testing strategies should show flexibility in the sense that they can be easily adapted as new knowledge and test guidelines become available.

42. The aim of the testing strategies is to reduce the testing efforts as much as possible while maintaining a robust and high explanatory power. The “space” of testing strategies is called “clouds”. Entities may behave very similarly and therefore require the same testing strategy and consequently fall into the same cloud, independent of their physical-chemical properties. Therefore, individual clouds can address (in EU terms) different forms of the same substance, but they can also combine nanoforms of different substances. In the proposed concept, clouds can include nanomaterials with very different physical-chemical properties as long as the testing strategy remains the same.

43. When comparing to ECHA’s publication on grouping of nanoforms of a substance¹¹, it becomes apparent that there are few differences and many similarities. The similarities may be not directly apparent due to different terminology. In the proposed concept, each nanomaterial receives a comprehensive identity based on the physical-chemical characterization, while the proposal of ECHA is that each nanoform of a substance receives an identity (while still leaving the possibility to register a nanomaterial as a substance on its own). In our concept, nanomaterials will be registered as such, and not as nanoforms of existing substances. However, this is not necessarily different from being evaluated as “form of a substance”, as long as the testing requirements are the same.

44. The goal is to embed AOPs into tiered testing strategies in order to make better use of *in-vitro* tests (e.g. by testing key events), and to further reduce *in-vivo* testing. It will support grouping nanomaterials of similar toxic action. In a first step, AOPs are tested in the context of the online-tool «Precautionary Matrix».¹²

Presentation: NanoReg2: Preliminary grouping criteria for regulatory purposes¹³

Blanca Suarez (Spain) & Rambabu Atluri (Denmark)

45. The NanoReg² initiative is unique in the sense that it takes into account the whole innovation chain within product development, proposing robust risk assessment strategies at all decision points within the chain. Thus safety is implemented into innovation strategies, as a way of promoting safe innovation. Grouping is presented as a tool to assist both industry and regulatory bodies, supporting the implementation of a structured framework for MN safety assessment. Moreover, grouping will contribute to safe innovation objectives as support to the identification of Safe-by-Design materials, products and uses.

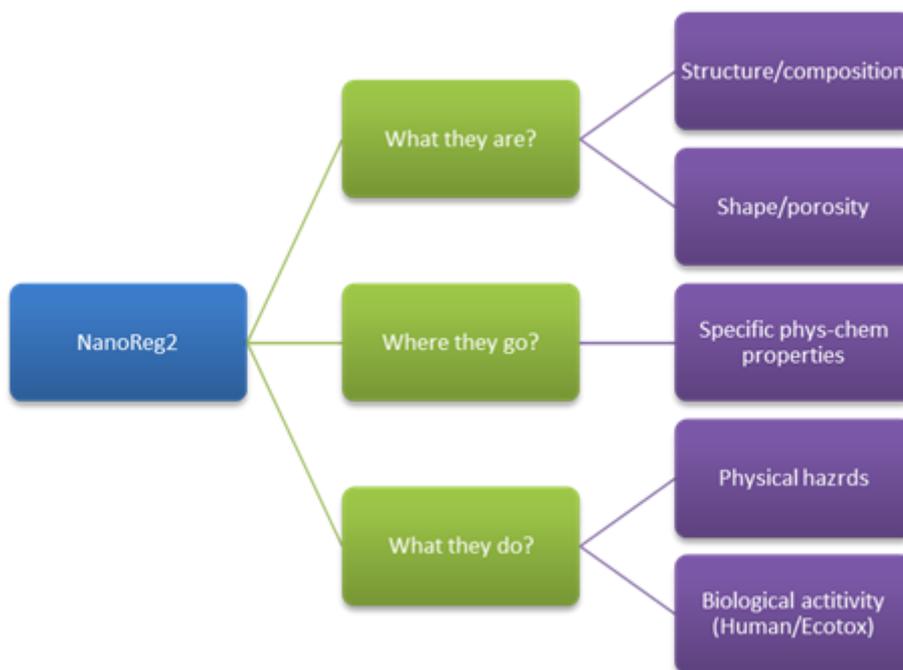
¹¹ ECHA, EU, RIVM (2016), Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance: elements to consider. This paper was jointly prepared by the European Chemicals Agency, Joint Research Centre, Dutch National Institute for Public Health and the Environment, 2016.

¹² More information can be found at www.infonano.ch

¹³ This presentation was not given during the workshop.

46. Within this context, NanoReg² selected a set of criteria for grouping, taking into account both intrinsic and system-dependent changes of MNs along their life cycle (Arts et al, 2015; Oomen et al, 2015). The abovementioned set of criteria should be supported by a regulatory based approach (Sellers et al, 2015). The approach established under the MARINA FP7 initiative was elected as a starting point for the NanoReg² initiative.

47. The flowchart presented in MARINA was further modulated to incorporate information produced under the NANoREG scheme to meet the NanoReg² demands. By including both the MARINA and NANoREG grouping approaches, a preliminary set of criteria for NanoReg² grouping is proposed addressing the following questions; 1) What they are; 2) Where they go; and 3) What they do. See figure:



48. This initial strategy will be further elaborated once the NanoReg² project has collected more data from published reviews and internal case studies.

Presentation: The ECETOC DF4nano Grouping approach

Robert Landsiedel (ECETOC)

49. The safety of nanomaterials can be ensured even if animal testing is undertaken only as a very last resort. This is the premise and promise of the Decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials - DF4nano. The European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) Nano Task Force (TF) has developed the DF4nanoGrouping based upon an earlier review of existing approaches for the grouping and testing of nanomaterials.¹⁴

50. The grouping concept developed by the ECETOC Nano TF aims at making the hazard assessment of nanotechnology-enabled products more efficient by using a stepwise procedure, resulting in a grouping concept that brings together substances with similar toxicological profiles. In an extensive review¹⁵, the ECETOC Nano TF assessed all available concepts for the grouping of nanomaterials for human health risk assessment. Based upon this review, the ECETOC Nano TF proposes a functionality-driven Decision-making framework for grouping and testing nanomaterials that aims to group nanomaterials by their specific physical-chemical properties, biophysical interactions, biokinetics and their mode of action.

51. Ten properties, interactions and effects were selected and organised in three tiers. For each parameter, thresholds, methods and benchmark materials are given: In Tier 1, Intrinsic material properties (Water solubility, Particle morphology, Composition); in Tier 2 System-dependent properties (Surface reactivity, Dissolution rate, Dispersability in relevant media); Biokinetics (Uptake, Biodistribution, Biopersistence) and Cellular effects (Effects on Macrophages). DF4nano identifies nanomaterials as member of one of four Main Groups (MG): i) MG1: Soluble MNs; ii) MG2: High aspect ratio MNs; iii) MG3: Passive MNs; and iv) MG4: Active MNs. Some of these groupings may directly be of use for the subsequent risk assessment, whereas others may require further data and sub-grouping. The use of DF4nano was explored and advanced in the MARINA EU project.

52. The DF4nano for hazard assessment has been tested by using it in case studies involving 24 materials. The case studies confirmed the usefulness of DF4nano, as all materials with potential to be hazardous *in vivo* were identified by DF4nano. In a step-wise approach, DF4nano provides solid rationales

¹⁴ Arts, Josje HE, et al. "A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70.2 (2014): 492-506

¹⁵ See: Arts, Josje HE, et al. "A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70.2 (2014): 492-506.

Arts, Josje HE, et al. "A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2015).

Bos, Peter M. et al. (2015). The MARINA Risk Assessment Strategy: A Flexible Strategy for Efficient Information Collection and Risk Assessment of Nanomaterials. *International journal of environmental research and public health*, 12(12), 15007-15021.

Arts, Josje HE, et al. "Case studies putting the decision-making framework for the grouping." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (in press)

Oomen, Agnes G., et al. "Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials." *International journal of environmental research and public health* 12.10 (2015): 13415-13434.

Godwin, Hilary, et al. "Nanomaterial Categorization for Assessing Risk Potential to Facilitate Regulatory Decision-Making." *ACS nano* 9.4 (2015): 3409-3417.

for sub-grouping, including the needs for further data generation. The framework also proved to be efficient in sorting nanomaterials that could undergo hazard assessment without further testing.

53. This is the first comprehensive and pragmatic approach to the grouping and safety assessment of nanomaterials that has been presented to the scientific community. As with all innovative, new approaches, the framework is expected to attract both praise and criticism, which will facilitate the further refinement of this concept. The ECETOC organisation that sponsored the development of this framework is willing to provide guidance to companies dealing with nanomaterials on how to use this approach, should this concept in its present or modified form be or become acceptable to regulatory authorities.

CASE STUDIES, BEST PRACTICES AND RECOMMENDATIONS FOR READ-ACROSS FOR NANOMATERIALS IN A REGULATORY CONTEXT

Session Chair: Jenny Holmqvist (EU-ECHA), Rapporteur: Eric Bleeker (Netherlands)

BIAC: Industry Experience for Grouping and Read-Across Approaches for Nanomaterials

David Carlander & Blanca Serrano (BIAC)

54. An effective grouping and read-across strategy needs to meet the following four conditions.
- It should **leverage available data and experience with the chemical substance**. E.g. information from existing hazard classification frameworks and proven scientifically valid grouping for larger substances are in many cases useful for nanomaterials. The comparison of the behaviour of those particles dominated by surface interactions and those that are not can be used to identify the relevant parameters. E.g. the Peclet number (Pe) can be used to identify the surface interaction dominated regime ($Pe < 0.1$).
 - An effective strategy should also **remain flexible** to allow for the incorporation of relevant new information and methodological refinements to ensure the grouping structure remains current. It is imperative to ensure that focus is on fit-for-purpose experimentation and similarities.
 - Science- and risk-based prioritization concepts to define required levels of similarity should be integrated. The amount of information required for the substances should be guided first by the intrinsic hazard of the substance and then by the available knowledge. The level of similarity required to group substances should also be related to intrinsic substance hazard and apparent risk.
 - **Perception barriers to innovation should be avoided**. It is vital to realize that proposed boundaries will impact material design and consequently innovation. Rigid, pre-defined physical chemical grouping paradigms are likely lead to the avoidance of properties presumed to enhance risk, however limiting the design and innovation space. Therefore, it is imperative that any pre-defined physical chemical grouping paradigm be grounded on sound science. It is recommended that physical chemical parameters be used in combination with hazard and exposure outcomes (i.e. continual fit-for-purpose validation) in order to continue to build knowledge in this space and to encourage innovations in material design that leads to safer materials.
55. In conclusion, a number of strategies and perspectives to carry out read-across have been proposed by different actors in different regions, each with their own merits. In order to move towards a harmonize strategy to read-across we should ensure that grouping strategies rely on established methods and data. It is important to take in account that:
- Developing and use of alternative methods are very important but should be secondary to established guideline methods until fully validated.
 - Existing data for the chemical substance should be used, were possible.

- Non-guideline / non-GLP research studies need to be considered with caution. A well-defined, structured data quality and utility framework should be implemented to ensure that the collective information used to categorize materials is of sufficient quality and is also fit-for-purpose.

56. The knowledge of chemical substance hazard potential and corresponding MoA for those materials should be used to inform the significance and relevance of physical-chemical parameters (e.g. weighing experience (evidence- based) over generalized assumptions, where valid)

Presentation: Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials from the perspective of the European FP7 project MARINA

Agnes Oomen (the Netherlands)¹⁶

57. Physical-chemical properties of chemicals affect exposure, toxicokinetics/fate and hazard, and for nanomaterials, the variation of these properties results in a wide variety of materials with potentially different risks. To limit the amount of testing for risk assessment, the information-gathering process for nanomaterials needs to be efficient. At the same time, for each nanomaterial sufficient information to assess its safety for human health and the environment must be available. Grouping and read-across approaches can be utilised to meet these goals. In the presentation, different possible applications of grouping and read-across were outlined and discussed for nanomaterials within the broader perspective of the MARINA Risk Assessment Strategy (RAS), as developed in the EU FP7 project MARINA.

58. Firstly, nanomaterials can be grouped based on limited variation in physical-chemical properties to subsequently design an efficient testing strategy that covers the entire group.

59. Secondly, knowledge about exposure, toxicokinetics/fate or hazard, for example via properties such as dissolution rate, aspect ratio and chemical (non-)activity, can be used to organise similar materials in generic groups to frame issues that need further attention, or potentially to read-across.

60. Thirdly, when data related to specific endpoints is required, read-across can be considered, using data from a source material for the target nanomaterial.

61. Read-across could be based on a scientifically sound justification that exposure, distribution to the target (fate/toxicokinetics) and hazard of the target material are similar to, or less than, those of the source material. These grouping and read-across approaches pave the way for better use of available information on nanomaterials and are flexible enough to allow future adaptations related to scientific developments.

¹⁶ On behalf of the partners involved in WP12 and 13 of the MARINA project

Presentation: USA MWCNT case study¹⁷

Presenter: Tala Henry (USA), Contributors: Iris Camacho, Doritza Pagan-Rodriguez, Rebecca Daiss, Jeff Gallagher, Karen Eisenreich, David Tobias, Susan Laessig, Rhema Bjorkland, Kelly Mayo, Maria Doa, and Ken Moss.

62. Under the Toxic Substances Control Act (TSCA), U.S. EPA regulates both new and existing industrial chemicals. For new chemicals, U.S. EPA must make a regulatory decision on each chemical, often with limited information on the specific chemical or a chemical class. U.S. EPA has relied on computational tools and chemical analogue and category approaches since the 1980s to make rapid decisions regarding risks associated with the manufacturing, import, distribution, use and disposal of new chemicals.

63. U.S. EPA's New Chemical Categories are formulated for chemicals for which sufficient assessment experience has been accumulated so that hazard concerns and testing recommendations vary little from chemical to chemical within the category. New chemical submitters and EPA reviewers benefit from the accumulated data and past decisions represented by a category. EPA considers all new chemical substances which fall within such categories on a case-by-case basis and uses the most appropriate structural analogue(s) to read-across concerns for health or environmental effects.

64. At this time, data are insufficient to identify relevant properties key to establishing a Carbon Nanotube (CNT) category. Barriers to grouping CNTs include: unclear test methods and relevance of results; linkage of chemical-structural and material characterization properties with biological properties; CNT samples are usually not composed of a single type of CNT, but rather are a distribution of structures (e.g. varying length) and also contain agglomerates or aggregates. Furthermore, a range of CNT characteristics may potentially affect toxicology, including: functionalization, length, end-capping, presence of catalyst metals and level of purity.

65. To date, U.S. EPA has primarily considered CNTs as part of the U.S. EPA "Poorly Soluble Respirable Particles" Category in recognition that the physical form of CNTs, at a minimum, present potential concerns about effects on human health or the environment. A number of other conservative assumptions have been used in conducting quantitative risk assessment in the absence of data for CNTs generally and Multi-walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) specifically. As data have accrued for MWCNTs, U.S. EPA has adjusted some of these assumptions. For example, MWCNTs were previously assumed to have high bioconcentration/bioaccumulation potential; however, following a review of published literature, U.S. EPA now considers that MWCNTs will have low potential for bioaccumulation. U.S. EPA may also modify, on a case by case basis, assumptions about removal from wastewater treatment plants and destruction by incineration.

¹⁷ See: Alloy MM, Roberts AP. 2011. Effects of suspended multi-walled carbon nanotubes on daphnid growth and reproduction. *Ecotox Environ Safety*. 74: 1839-1843.
 Edgington AJ, Roberts AP, Taylor LM, Alloy MM, Reppert J, Apparao M, Mao J, Klaine SJ. 2010. The influence of natural organic matter on the toxicity of multi-walled carbon nanotubes. *Environ Toxicol Chem* 29: 2511-2518.
 Murray, AR, Kisin E, Leonard SS, Young SH, Kommineni C, Kaga WE, Castranova V, Shedova AA. 2009. Oxidative stress and inflammatory response in dermal toxicity of single-walled carbon nanotubes. *Toxicology* 257: 161-171.
 OECD, 2015. Preliminary Guidance Notes on Nanomaterials: Interspecies Variability Factors in Human Health Risk Assessment [[ENV/JM/MONO\(2015\)31](#)].
 OECD, TG 413: OECD Guideline for the Testing of Chemicals: 90-Day (Subchronic) Inhalation Toxicity Study.

66. Regarding aquatic ecotoxicity assessment, U.S. EPA generally predicts “no effects at saturation” in recognition of the general insolubility of MWCNTs, but also identifies a concentration of concern of 1 µg/L. Empirical data from Edgington et al. (2010) and Alloy and Roberts (2010), both of which included natural organic matter in their testing, are used to support this concentration of concern. These studies are also used to support the U.S. EPA practice of requesting any aquatic testing be conducted in the presence of natural organic matter.

67. U.S. EPA conducts human health assessments in which exposures to MWCNTs are evaluated for occupational (dermal and inhalation), general population (inhalation and ingestion of water and fish) and consumer (dermal and inhalation) populations. While it is recognized that absorption of MWCNTs is expected to be poor via all routes of exposure, animal data have shown that lung overload, mutagenicity, immunotoxicity and lung cancer are concerns for inhalation exposures to MWCNTs. Furthermore, concerns about irritation and sensitization are considered for dermal exposures, whereas concerns due to the presence of residual catalysts and about systemic effects from translocation are considered for all routes of exposure.

68. Regarding MWCNT health assessments, U.S. EPA relies on available animal toxicity data from several inhalation, oral, and dermal studies. In the absence of data for a particular MWCNT, the U.S. EPA relies on read-across approaches that consist of using results from 28-day and 90-day repeated-dose inhalation studies with one (the same) MWCNT and a 90-day inhalation study with another MWCNT to read across to untested MWCNTs. For 90-day oral exposures, two studies (#82 and #83) reviewed in the OECD document *Preliminary guidance notes on Nanomaterials: Interspecies variability factors in human health risk assessment* (OECD, 2015)¹⁸ serve as the basis for read-across to other untested MWCNTs. A single study (5-day topical exposure to a SWCNT; Murray et al., 2009) is used to assess dermal exposures (topical) to MWCNTs.

69. When U.S. EPA requests 90-day inhalation testing for MWCNTs, the test is required to be conducted using OECD Test Guideline 413. U.S. EPA generally incorporates additional measurements which are being proposed as part of the draft revision to TG 413. These include: (1) aerosol exposures with particulates with MMAD < 2 µm and GSD < 3 µm; (2) Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) measurements that are biomarkers of lung injury (e.g. total protein and/or albumin, lactate dehydrogenase (LDH), cell counts and differentials for alveolar macrophages, lymphocytes, neutrophils and eosinophils); (3) post-dosing observation period to accommodate measuring pulmonary disposition (lung burden), clearance half-life (biopersistence) and translocation of test material; (4) histopathology of pulmonary and extra-pulmonary organs/tissues (cardiovascular, CNS, liver, kidney, etc.).

Presentation: Category approach for the read-across assessment of MWCNTs

Akihiko Hirose¹⁹ (Japan)

70. It is known that MWNT-7, one of the various types of multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs), has a potential to induce mesothelioma by intraperitoneal administration in rats and mice. A recent report²⁰ indicated that MWNT-7 induced lung cancer after two-year inhalation exposure in rats. However, it is unclear whether other types of MWCNTs have a carcinogenic potential or not.

¹⁸ See Table in page 17.

¹⁹ Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Japan.

²⁰ The report is only available in Japanese <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyoku-Soumuka/0000089516.pdf>

71. In order to estimate the carcinogenic potential of each MWCNT, rats were exposed to some types of MWCNTs (shorter, longer, thin, thick, tangled type etc.) by single intraperitoneal administration and followed for a one-year observation period. The carcinogenic potential seems to be correlated with the number of longer length fibres. However, such a chronic *in-vivo* study is not a realistic method for evaluating many types of MWCNTs.

72. As a development of the *in-vitro* evaluation method, it was found that the potency of the inflammatory cytokines (e.g. IL-1 β) production in macrophage type cells (THP-1) mainly depended on the length of nanofibres. Nevertheless, the potency of cytokine induction was not always correlated with the potency of the mesothelioma induction. It is postulated that biodurability and/or some other parameters (e.g. rigidity), in addition to the fibre length, are critical for the carcinogenic potential of MWCNT. Further mechanistic research is undoubtedly important for the development of the *in-vitro* methods, and robust *in-vivo* toxicity characterization of at least one representative material among this category of materials would also be necessary.

Presentation: Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics: The SCCS Opinions on Nanoforms of TiO₂, SiO₂ and ZnO

Qasim Chaudhry (Chester University)

73. Prof. Chaudhry presented his analysis of the recent opinions of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) on nanomaterials. He is a Member of the SCCS but clarified that his presentation was not on behalf of the SCCS.

74. He briefly described the composition and work of the SCCS, which is one of the two non-food independent Committees of the European Commission - charged with assessing safety of chemical and nanomaterial ingredients in cosmetics. His presentation showed that the cosmetics sector is currently one of the largest users of nanomaterials, and that the main applications on the market in Europe relate to UV filters in sunscreen products. He mentioned the difficulties in safety assessment of nanomaterials in the absence of an agreed framework for grouping and read-across, when only limited data are available on a nanomaterial but it is intended for use in a number of different variant forms. He highlighted the examples of three recently published opinions of the SCCS on nanomaterials (titanium dioxide, zinc oxide and synthetic amorphous silica).

75. In the case of TiO₂, the SCCS assessed fifteen materials in one dossier. The materials had different crystalline forms (anatase, rutile), primary particle and agglomerate sizes, surface coatings, apparent bulk densities, aspect ratios (hence particle shapes), and photo-catalytic activity. He explained that the SCCS used the available information to broadly group the materials into 3 categories on the basis of crystalline form and photo-catalytic activity. The overall conclusion on safety was based on the lack of internal exposure and the absence of local effects on dermal application. However, as inhalation toxicity of TiO₂ nanomaterials has been reported, the opinion did not recommend applications that could give rise to inhalation exposure to TiO₂ nanoparticles (such as powders or sprayable products). The opinion also proposed limitations on the acceptable levels of the anatase form and the photo-catalytic activity of the materials.

76. In relation to nano-zinc oxide, the materials submitted in the dossier were all rod-like and isometric-shaped particles, were either uncoated or coated with organosilanes, and had comparable water solubilities. ZnO also has a continuous dissolution to the ionic (Zn⁺²) form. There was no evidence of the absorption of ZnO nanoparticles through skin or the oral route; and any trace amount absorbed was most likely in ionic form and still insignificantly small compared to the large zinc pool already present in the body. The opinion of the SCCS therefore considered the use of the assessed types of ZnO nanoparticles

safe for dermal application. Again, due to the reported inflammatory effects on the lung, the use of nano-zinc oxide in applications that might lead to inhalation exposure to ZnO nanoparticles (such as sprayable products) was not recommended.

77. The opinion on synthetic amorphous silica (SAS) materials assessed 23 materials that could be broadly grouped into hydrophilic precipitated; hydrophilic pyrogenic; hydrophobic pyrogenic (surface modified with alkyl-silylates); and colloidal form of silica. These materials differed in terms of primary particle sizes, and the available toxicological database was very patchy and incomplete. There were also large variations in Volume Specific Surface Area (VSSA), solubility and densities; the available evidence for the lack of skin penetration of silica nanoparticles/clusters was also considered insufficient and inconclusive, because it did not cover hydrophobic surface modifications that may have a role in enhancing the dermal penetration. Thus, despite the apparent categorisation of the SAS materials with the aim to use read-across to fill data gaps, there was not sufficient data on physical-chemical properties, toxicological data or exposure to allow drawing any firm conclusion either for or against the safety of the materials.

78. Prof. Chaudhry also explained that an agreed and scientifically based framework for grouping and read-across would be very helpful for both industry and regulatory bodies carrying out risk assessment. He, however, questioned the rationale behind limiting the framework to inhalation exposure in occupational settings, which would make it largely relevant to REACH but not to other regulatory frameworks, and suggested that categorisation framework should be inclusive of other exposure routes, such as dermal (due to relevance for regulatory framework on cosmetics) and oral (due to relevance for regulatory frameworks on food/feed).

Presentation: Core-shell systems: different cases

Harald Bresch (Germany)

79. Coating, stabilization layers, functionalization of particles or simple contamination are common variants of a core-shell system. For small nanoparticles this is of major importance. A particle with a 16 nm diameter and the usual surface layer (shell) of 2 nm will have the same volume for the core as for the shell. In this case, the material of the particle does not have a clear definition. If only the shell is in contact with the surroundings, the particle might be categorized according to the shell, but this is only valid if the shell is not soluble. It is common for a particle to consist of four different layers: core, shell, stabilization layer and contamination layer. Some of these layers might be very thin and the shell might cover only parts of the particle, but they can still be presumed as a layer/shell. Every layer might influence the properties and the toxicity of the particle. For example, silver particles might have a different dissolution rate for pure particles and for particles which are grown on top of a core.

80. Different solubilities or other defined properties of materials are common reasons to produce core-shell systems. Gold cores can be surrounded by silica in order to stabilize them or to ensure a defined distance between the cores. Silica might be surrounded by gold; Hollow gold shells remain, when the silica gets dissolved. Another important example of core-shell systems are quantum dots: a small core is surrounded by a different material in order to increase photoluminescence. Furthermore, a stabilization layer is needed. The smallest contribution to the volume of the final particles is given by the initial core. The photoluminescence depends on the core, but the shells have a much bigger volume and contain much more material. Categorization should take this into account.

81. Core-shell systems are not covered by most of the existing decision trees for grouping. They are either regarded as a special case or assumed to be made of an individual layer for simplicity. This put core-shell systems out of the applicability domain of the most common decision trees for grouping. There might be a very easy way to avoid this problem and even to combine some of the different decision trees.

Considering the solubility of the outer shell as first step of a decision tree and subsequently addressing the inner layers could be a pragmatic approach to solve the problem. If there is no shell, the categorization can start with a tiered approach or with the proposed “strawman” chemical categorization suggested by USA in 2014. If a shell is covering the surface, there is a need to check if the shell is stable. If it is stable, the particle can be categorized based on the shell's properties. Furthermore, grouping needs to consider that the shell might increase the particle uptake by the cells. If the shell is soluble, the released ions need to be addressed as in the classical case. If the released ions and the uptake are not critical, the decision tree can continue with addressing the next inner layer.

82. With this not-perfect but pragmatic approach, the surface layers can be addressed in a decision tree for grouping with very limited additional efforts. Most criteria are based on tabulated data for the bulk material. Including a rating system such as the Precautionary Matrix approach (proposed by Switzerland) might help to address the time and mass dependence of some parameters like solubility, ion toxicity and uptake.

Presentation: Numerical algorithms for supporting qualitative and quantitative read-across

Tomasz Puzyn & Agnieszka Gajewicz (Poland)²¹

83. The development of computational methods that support human health and environmental risk assessment of engineered nanomaterials is nowadays of high interest, because the application of these methods enables filling the existing experimental data gaps. In the context of grouping (categorization) of nanomaterials, the most promising approaches that can be applied for data filling are: (i) Qualitative or Quantitative Structure-Activity Relationships ((Q)SARs), (ii) trend analysis (iii) and read-across.

84. (Q)SAR is based on mathematical dependencies defined between the variance in molecular structures, encoded by so-called descriptors, and variance in biological activity (toxicity in this case) in a set of nanomaterials. This means that if one has calculated or experimentally measured molecular descriptors for a group of similar nanomaterials and the toxicological data are available only for a part of this group, one is able to predict the lacking data by the help of the molecular descriptors and a suitable mathematical model. The successful application of Nano-QSAR has been already demonstrated. However, there are serious limitations related to the relatively large number of nanomaterials (data points) for which the experimental data required to build the model are (>15). When some chemicals in a category have measured values and a consistent trend is observed, missing values can be estimated by simple scaling from the measured values to fill in the data gaps (trend analysis). In such a case, a smaller number of data points (> 3) can usually be used. However, when there is no observed linear trend in the category and the number of data points is rather small (1-6), either a qualitative or a quantitative read-across technique might be applied. Read-across is based on similarities between nanomaterials within the category; the predicted endpoint value for a "source chemical(s)" is used to predict the same endpoint for a sufficiently similar "target chemical(s)".

85. Unfortunately, the techniques of read-across have not been sufficiently standardized yet. In effect, very often the results of estimations with read-across are too "expert-dependent", i.e. may vary depending on the personal experience of the expert conducting the study. This is important from the regulatory perspective, because the reliability and repeatability of the results are not guaranteed.

86. Thus, an overview is presented of the algorithms currently available for read-across in the four schemes: one-to-one, one-to-many, many-to-one, and many-to-many, discussing their advantages and disadvantages. In addition, four novel and more suitable numerical algorithms for read-across are

²¹ Laboratory of Environmental Chemometrics, Faculty of Chemistry, University of Gdansk, Gdansk, Poland.

introduced, namely: (i) RA1 – qualitative read-across algorithm based on hierarchical cluster analysis; (ii) QRA1 – quantitative algorithm based on one-point-slope and two-point formula approaches; (iii) QRA2 – quantitative algorithm based on Euclidean distance as similarity measure and two-point slope formula approach; (iv) QRA3 – quantitative algorithm based on principal component scores and two-point slope formula approach. The predictions obtained by using of the algorithms have been externally validated with experimental data for nanomaterials not involved in the model development.

87. It is worth mentioning that the proposed algorithms are universal, i.e. they enable filling data gaps within established groups of nanoparticles based on the previously selected criteria of similarity. While the selection of the algorithm to be used is an important source of uncertainty in read-across, the use of algorithms should be preferred to choosing the acceptable and sufficiently standardized algorithm(s) as much transparent as possible instead of taking just the average or the most conservative values.

Presentation: Important parameters for Grouping and Read-Across

Eric Bleeker (Netherlands)

88. Grouping and read-across can serve different purposes, such as limiting the amount of necessary tests and measurements, prioritisation of materials for further scrutiny, or design of testing strategies. The purpose steers to some extent what (additional) information is necessary and what the starting point is (e.g. does a new material fit into an existing group, does a material behave similarly to another one, can we identify a representative material for a group to further test or scrutinize?).

89. The ideas of using grouping, categorisation and read-across in risk assessment of chemicals are not new. However, in contrast to chemicals, similarities in chemical structure are not sufficient to determine categories or groups for nanomaterials, nor can the justification of read-across be based on their chemical structure alone.

90. For identification as well as read-across and risk assessment purposes, information on nanomaterials is needed that determines what they are (both chemical and physical appearance). Depending on the situation, information is also needed on where they go (which part within a body or the environment is exposed) and what they do (what is their reactivity). Furthermore, a clear purpose for the grouping or read-across is essential, as this determines what specific information is most essential.

91. Recently ECHA, JRC, and RIVM developed a framework (ECHA, EU, RIVM, 2016) that describes a stepwise approach to building a justification for grouping and read-across. The strategy comprises six different steps, including (1) identification and characterisation of the nanoform(s), (2) when possible formation of initial groups of nanoforms based on physical-chemical parameters (e.g. aspect ratio, or water solubility and dissolution rate), (3) identification of available information and data gaps for each nanoform per endpoint, (4) hypothesis-driven identification of source materials for read-across, which can consider information on ‘where they go’ and ‘what they do’, (5) when necessary additional testing to substantiate the read-across, and (6) assessing the new data and remaining uncertainties to conclude on the read-across arguments. When read-across cannot be substantiated, the strategy foresees reiterating (some of) the steps, or performing appropriate testing to fulfil the information requirement(s) of the specific regulatory framework.

92. Specifically for nanomaterials, the information on where they go is influenced by the nanomaterial characteristics as well as factors in the surroundings (e.g. pH, ionic strength, temperature, constituents of the media such as proteins or dissolved solids), whereas the nanomaterial characteristics can also influence the hazard potency of a specific endpoint. The justification for read-across should take this into account. It was noted in the presentation that the chemical composition of the nanoparticle is not so

important for particle kinetics, but is important for toxicity. Furthermore, the pristine nanoparticle may undergo considerable changes due to the environment and become something different before its toxicity becomes relevant.

HUMAN HEALTH / ENVIRONMENTAL HAZARD ASSESSMENT

Break-out group 1. Human Health Hazard Assessment

Chair: Karin Aschberger (EU-JRC), Rapporteur: Ken Moss (USA)

93. 1. Attendees discussed what criteria should be considered when conducting grouping in the context of (human health) hazard assessment. They acknowledged the importance of understanding the relationship between physical-chemical properties and biological effects (endpoint effects/toxicity, which often require lengthy animal testing), and the need to justify "read-across" of data between MNs or nanoforms. It is important to understand the relationship between possible modes of action (MOAs) and the physical-chemical parameters generating them. This has to be done in a stepwise approach, with specified, validated (standardized) assays using reference materials and applying quality control; a database of reference materials would be helpful. It was agreed, that a list of parameters (intrinsic and system-dependent properties) to serve grouping and read-across of nanomaterials should be defined. The following ones were discussed during this session.

- Solubility/dissolution, biopersistence/biodegradation
- Morphology, rigidity
- Toxicity, ion release (composition)
- Dispersibility, agglomeration (aggregation)
- Surface activity, reactivity
- Cellular effects, uptake, (time course)
- Kinetics/transport

94. The change of MN properties during its life cycle need to be considered: The physical-chemical properties of MNs "as produced" may be different from those "as used"; but these are the ones to which humans and the environment will be exposed to. It was acknowledged that fundamental behaviour (where they go) and the reactivity (what they do) will have a major impact and it is important not only look at the (intrinsic) physical-chemical parameters.

95. It was important to note that particles or fibres exist as entities, functionalized or not, in various biological media, in which they are dissolved or digested, with surface activity affecting the reactivity/free radical/inflammation potential of the particle. How long particles persist in a given physical state is important because long-term disposition and toxicity (e.g. lung/liver) is of concern. Various key parameters were identified as having an important impact on kinetics, transport, cellular (uptake) and consequently biological effects, including composition, solubility, dissolution, morphology, fibre rigidity (asbestos-like), ion release potential, dispersibility and agglomeration state.

96. The purpose of grouping and read-across needs to be considered: regulatory requirement / levels of risk assessment (screening or more robust), relative risk for chemical substitution or risk communication. Should it serve to fill data gaps or inform tiered testing? Case studies were considered important to establish patterns and develop necessary assessment tools.

97. Section 6.7 (Metals and inorganic metal compounds) of the OECD Guidance on Grouping of Chemicals was cited as a good template to start the work with MNs, especially those based on metals or metal oxides. For those it is the bioavailability of the metal ion (or a redox form of this ion) at target sites that, besides the toxicity potency, will determine the occurrence and severity of the effects to be assessed. This chapter also addresses factors that could alter the basis and assumptions underlying the grouping, which are equally relevant for nanomaterials, like chemical speciation and valence, crystalline structure, particle size, surface properties, as well as other factors such as presence as part of a mixture, presence of counter ions or other metal ions, and presence in the form of an organo-metallic compounds.

Break-out group 2. Environmental Hazard Assessment

Chair: Brad Fisher (Canada), Rapporteur: Kathrin Schwirn (Germany)

98. During the break-out session, the participants discussed which parameters are important for grouping and read-across in the context of environmental hazard assessment. In addition to intrinsic physical-chemical parameters, preliminary behaviour information also needs to be considered (“Where they go” or “How they behave”), for example dissolution rate and agglomeration behaviour are of relevance for nanomaterials. It was also noted that shape is an important physical-chemical parameter to be considered in environmental hazard assessment, since shape can be accompanied by physical effects and may influence uptake and depuration by organisms. Overall, physical-chemical properties influence nanomaterials in terms of their behaviour and fate in corresponding environmental and test media.

99. In turn, the medium has an influence on the behaviour and fate of nanomaterials and needs to be considered in grouping and read-across. It was recommended to identify standardised test media for testing nanomaterials. This would facilitate comparability and reproducibility of test results. However, when defining test media, it needs to be suitable for nanomaterials and the examined organism. This recommendation is also considered for the ongoing activities for developing a nanospecific OECD guidance document for testing aquatic and sediment organisms.

100. There was limited discussion within this breakout group on criteria to grouping presented in the previous sessions, since few of the presentations had an environmental purpose (grouping for ecotoxicity assessment). Most of the grouping approaches presented at the workshop focused on for human hazard, in particular inhalation toxicity: grouping for human hazard assessment and grouping for exposure assessment, etc. For environmentally relevant grouping approaches, a broader view is needed in order to take into account the complexities of ‘real world’ environmental conditions. It was agreed that the presented approach (Sellers et al., 2015) shows the complexity of environmental considerations. An overarching environmental grouping approach was regarded as not meaningful, and instead, the approach should be endpoint and organism specific.

101. Finally, there was a discussion on benchmarks and when different nanoforms can be considered similar or not. The participants revived aspects that were already stated at the beginning of the session. Information about where nanomaterials go and how they behave in the media (dissolution rate, agglomeration behaviour, sedimentation) is important. Since these behaviour and fate aspects will determine the exposure mechanism, environmental conditions and exposure route is needed for prediction, and comparison of test results. Determining this information will also give insight into an adequate testing strategy.

102. Participants briefly discussed grouping criteria used for comparing individual nanoparticles and the need to define similarity and stability of nanomaterials in the context of read-across. It is still unclear if a nanomaterial is considered sufficiently similar to another one if a given parameter changes.

103. Methodology of grouping and read-across presented in [ENV/JM/MONO\(2014\)4](#) and other documents and implemented in various software (e.g. OECD QSAR Toolbox) uses well-established chemoinformatic and statistical techniques for supporting the process. They work independently on the problem and type of variables (i.e., criteria of similarity) we are using. Read-across must be strictly scientific-based to be useful from the regulatory point of view. If similarities are scientifically justified, elegant methods of measuring similarity developed for regular chemicals, the existing chemoinformatic techniques of read-across are applied. In case of nanoparticles we should take not only intrinsic properties of NMs, but also system-dependent properties, properties saying, where the nanoparticle goes etc.

104. Furthermore, it is still under debate which characteristics of nanomaterials fall under the term stability and how to consider them, since it is also not fully understood how characteristics change and how this influences environmental effects. Characteristics such as aging, transformation and surface coating were mentioned as influencing “Where they go” and “How they behave”.

Discussion

Chair: Andrej Kobe (EU)

105. The rapporteurs of the break-out groups 1 and 2 presented the main conclusions of each break-out group, see above. For the environment, a testing strategy is very important, as is the development of new and adaptation of existing test methods. This was already discussed at OECD (OECD, 2014a), and remains an important aspect.

OECD GUIDANCE DOCUMENT ON GROUPING OF CHEMICALS: APPLICABILITY FOR NANOMATERIALS

Break-out group 3. What adaptations of existing approaches used for conventional substances are needed for nanomaterials?

Chair: Niklas Andersson (EU-ECHA), Rapporteur: Linda Johnston (Canada)

106. The chair introduced the subject of the break-out group by outlining the general principles for read-across and asking if these principles are applicable to nanomaterials; and if not, what would the requirements be for expanding them to also address MNs. Another relevant question highlighted was whether a nanomaterial grouping concept could be fitted to the existing OECD Guidance. The chair also noted that, when using the analogue approach, while for conventional material, read-across usually focuses on two substances that are similar enough to assume they have the same effect or property so that it is possible to extrapolate from one substance to the second one. While for nanomaterials the system will be more complex due to the larger number of properties that must be considered in selecting analogues. In the category approach, the prediction of a given property (e.g. toxicity to rat) is based on more than one property of the compounds in the group (physical-chemical properties, other types of toxicity). The chair and the break-out group clarified that the principles to be developed for MNs should be generally applicable, independently from regulatory frameworks.

107. Starting with the current initial process in the OECD guidance: i) develop hypothesis, ii) identify analogues (i.e. nanoforms), iii) consider size, surface coating, composition, etc. and iv) data gathering, there seems to be no reason to deviate from this process with nanomaterials, though it may be necessary to expand some steps. It was noted that the NanoReg2 project is looking at standard methods that could be used for MNs, but many are not applicable; for example dispersion is an issue. The framework for grouping and read-across should be developed before focusing on development of new methods.

108. The next step in the OECD guidance is to assess the adequacy of available data and applied methods, and whether additional testing would be needed, including what to test and how. It was noted that for chemicals, the key is similarity (analogues). However, grouping will have to be done in a different way for MNs, since more descriptors (not just chemical composition) will be needed. The concept of "similarity" will also need to be developed; for example, are two MNs with the same size but a different composition part of the same group or not (e.g. TiO_2 vs TiO_2/ZnO), and how would this be addressed in a framework for MNs?

109. There was a general agreement that the existing framework for grouping can be retained, but details will be different: In case of usual chemicals there is always discussion on the grouping criteria. The only issue in case of NMs is that we should take into account system-dependent behaviour as additional criterion (criteria). The framework may be the same but will have to be expanded with additional nano-related information, and actual grouping will always have to be defined on a case-by-case basis, using a practical approach based on what is known about/available for specific MNs.

110. Looking at the next steps in process, the existing data is identified and then assessed with regard to its reliability and adequacy. Furthermore, the data gaps are identified. Then a read-across hypothesis is developed that needs to be substantiated, and it is still open which methods are needed to substantiate the hypothesis. For chemicals, read-across involves looking for analogues, in the case of analogue approach. For MNs, it is not clear what criteria should be used, and if it is possible to merge results from different sources (and at what level), e.g. databases. The comparability of the data may also be an issue, as frequently the approaches are not consistent. Generally, it is possible to draw qualitative conclusions, but not quantitative ones. Tools addressing this are under development, and for example the European Commission has started to develop databases of (validated) studies performed in EU projects. Thus, data measured with standard or other methods are becoming available.

111. Regarding the identity of the materials for grouping, for chemicals the molecular structure is available. For MNs, the basic nomenclature is missing. A multi-dimensional data set (including relevant equations for determining the properties) for MNs is needed, capturing composition, size, shape, specific surface area/volume ratio etc. and including an answer to the following question: “how big a change can be tolerated before one can no longer consider the two materials to be the same nanoform?” For example, are 20 nm and 40 nm particles (of a specific nanomaterial) the same nanoform? Guidance should be developed for defining identity for MNs, addressing, among other questions: What constitutes a new substance when dealing with similar MNs (i.e. similar composition or size or others)? Is there an *in-vitro* test to address this point? The break-out group noted that toxicity of particles is very different from that of dissolved chemicals, even if some molecules can also be very complex, and it is difficult to identify the property that drives toxicity. Furthermore, a database with source nanomaterials' properties for specific purposes and for each mode of action would be very useful, though very challenging to develop; as such a database could need as many as 100 entries. In this context, the OECD materials and NIST reference materials were noted. They may be very pure and well-characterized, but possibly not very applicable for assessing real-world materials.

112. Filling identified data gaps was discussed, including the appropriate method to fill a gap. Furthermore, after developing a new test method and obtaining new data, it may be necessary to re-evaluate the initial grouping. The group discussed how to substantiate the read-across hypothesis and link it to the data and relevant endpoint. Current guidance lists the elements that should be considered but is not very specific; flexible grouping will be required, and also a description of how to deal with bulk vs. nano issues, as the bulk material can be used as an analogue in some cases. In any case, the selection of analogues should be justified. Another issue in the bulk vs. nano comparison is that molecules have a defined structure, whereas MNs have multiple forms. Will a definition be required for each specific nanoform?

113. The breakout group concluded that the principles of existing guidance are adequate after additional nano-specific details are added. Prioritization of parameters is crucial, so that method development can address the key priority parameters, and this needs further work including a roadmap. Methodology development is needed, for which solubility (dissolution rate), surface reactivity (including hydrophobicity) and surface coating are priority areas; composition is more straightforward. The quality and availability of data is an issue. Terminology and standardized formats for grouping are needed, as well as reference materials. Furthermore, for the practical application of grouping for nanomaterials, it is important to consider the application to industrial materials and not only well-characterized (laboratory) reference materials. Guidance on methods and tools is needed, including a consistent and harmonised data reporting format. Ideally, the guidance would also include examples as well as endpoint specific physical-chemical parameters. In addition, grouping has to be justified on a scientific basis and to define the limits for specific cases. The time line envisaged is several years.

Break-out group 4. What criteria should be considered when conducting read-across in the context of hazard assessment, and what data of what quality are required?

Chair: Tala Henry (US), Rapporteur: Paula Jantunen (EU-JRC)

114. The Chair opened the discussion of break-out group 4 by stating the basic question: are we ready to update the section 6.9 of the OECD Guidance on the Grouping of Chemicals for read-across on nanomaterials (OECD, 2014b), which currently consists of a few paragraphs about ongoing research, with elements for appropriate justification for such read-across, and what are the criteria for data and computing approaches of good enough quality for read-across? The Chair also proposed section 6.7, concerning read-across on metals and inorganic metal compounds, as a potential generic model for shaping up the content of section 6.9.

115. It was suggested that data required for filling in data gaps via grouping and read-across for hazard assessment need to be experimentally produced, well documented and validated. Data on the toxicokinetics of MNs was considered particularly important. The point was raised that such data should concern nanomaterials in industrially relevant forms rather than very pure nanomaterials, although it was also argued that impurities of industrial nanomaterials, not necessarily of nanosize themselves, may also be significantly toxic and therefore confuse the hazard assessment of MNs. As with UVCB²² substances, the real-life variation of industrial MNs may call for careful consideration of what can be used as a representative MN sample for testing for hazard assessment.

116. The quality of the data really needed for grouping and read-across for hazard assessment was discussed. It is known that nanomaterials may interfere with many standardized test methods (through e.g. reactivity, catalytic activity or fluorescence), which may result in either false negative or false positive test results. Such interference should always be checked for before using a test method for a specific MN. General standardized methods and descriptors need to be validated for MNs, and case studies were seen as important. Where specific standardized methods or guidance for testing either intrinsic properties or toxicity of MNs exist (including e.g. guidance for sample preparation), they should be followed, but very few nanospecific standardized methods are yet in existence. The position of new screening tools that are being developed for nanomaterials in regulatory hazard assessment before formal regulatory recognition was pointed out as unclear, although such tools may be necessary for producing the data needed in specific cases. The level of confidence in test results should also always be considered and reported, as confidence may be high when testing established and well-known types of MNs, but much lower when testing novel types of MNs for which the suitability of the method is unknown. Moreover, attention should be paid to templates for reporting test results, as these templates tend not to be harmonized yet. For the sake of comparability and usability of reported test results, similar reporting practices should be aimed for in guidance. For example, the particle size of the MN tested should be reported as a particle size distribution of sufficient frequency rather than as a simple one size parameter.

117. Since there are no known good predictors for toxicological parameters of nanomaterials among physical-chemical parameters yet, "in between" functional parameters whose relationship with toxicological parameters is better established need to be used for read-across. The justification for read-across must present a proper hypothesis about the relationship of the relevant parameters and also address uncertainty. Screening by biotic and abiotic methods in order to strengthen grouping arguments was pointed out as a possibility, and the hope that such practices could be recognized by regulatory frameworks was expressed. The question whether the criteria of the Read-Across Assessment Framework published in by ECHA (ECHA, 2015), addressing the human health hazard assessment of chemicals, is applicable also to nanomaterials was made but not addressed.

²² Chemical Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products and Biological Materials.

118. Criteria for the similarity of nanoforms for grouping and therefore grouping and read-across were discussed at length. Compared to traditional chemicals, thorough (beyond physical-chemical) characterization and identification of the nanoforms for grouping was considered essential. However, relevant metrics (possibly entirely new ones) vary by endpoint, and while characterization requirements are largely set by regulators, fit-for-purpose read-across where only the parameters relevant for determining sufficient similarity (with regard to the endpoint in question) need to be determined was called for. It was also pointed out that the required quality of data used for determining whether two nanomaterials are similar enough to be placed in the same group should consider both the margin of error of the relevant parameter(s) and the required degree of similarity. While OECD testing guidelines generally include standards for the validity of the test results, it is unclear whether such standards cover the testing of MNs, and this should be addressed when testing guidance is adapted for MNs.

119. As it has been argued that no nanospecific mechanisms of toxicity as such seem to exist (e.g. Gebel et al., 2014), the fundamental difference in the hazard assessment between traditional chemicals and that of MNs was discussed. Compared to traditional chemicals, MNs were described as "entities with chemical composition" or "chemicals whose physical form defines their (toxic) action"; their toxicity may have both physical and chemical elements, and the relevance of each element varies by case and context. It was pointed out that such a difference is not restricted to nanosize entities, but that e.g. fibres and particles in the micrometre size range have similar toxicological characteristics of both chemical and physical nature. The effect of the physical form on toxicity was seen to be largely defined by the size and shape of the (nano) particles. As with larger-size particles, separate criteria should probably be used for the hazard assessment of MNs of different shape, e.g. "fibre-like" vs. "particle-like" MNs. Particle size was suggested to have a modulating effect on MN toxicity but not to drastically change its mechanism or potency. Particularly for fibre-shaped MNs, the current hazard classification of asbestos and glass fibres according to e.g. chemical composition, fibre dimensions and biodegradability was suggested as a precedent and model for grouping for hazard assessment.

120. The updating of current OECD Guidance for read-across on nanomaterials was seen as possible. It was however pointed out that outside of some very generic guidelines, such guidance would soon have to be updated again in order to keep up with the developments of the relevant methodology in the scientific literature.

Discussion

Chair: Andrej Kobe (EU)

121. The rapporteurs of the break-out groups 3 and 4 presented the main conclusions of each break-out group, see above. Taking the two sessions together, one recommendation to the WPMN is to open the section 6.9 of the guidance document to review after making an outline of the possible update. Furthermore, the content of section 6.7 (read-across on metals and inorganic metal compounds) could be used as a model for the update of section 6.9, but a final recommendation can only be given once a firmer update proposal is available.

122. It is also highly important to continue the method development, to ensure that the predictive value of grouping is as high as possible. Furthermore, the new section could include case studies.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

Chair of the Meeting: Juan Riego Sintes (EU-JRC), Rapporteur: Kirsten Rasmussen (EU-JRC)

123. The chair of the meeting summarised the conclusions and recommendations of the expert meeting in the form of bullet points, which are listed below:

- Grouping and read-across are necessary and appropriate tools for filling data gaps in the hazard assessment of manufactured nanomaterials.
- This meeting confirms the outcome of the workshop on the Categorisation of Manufactured Nanomaterials, where it was agreed that definitions and terminologies need to be clarified and consistently applied.
- The general parameters that have been presented by different schemes are considered generally as the core elements to initiate grouping and read-across; however, depending on the material, endpoint of concern being addressed, the list of parameters will need to be adapted.
- The general scheme for building and justifying groups and the read-across seems acceptable for nanomaterials. However, there is need to develop guidance that addresses the specificities of MNs.
- A possible first step forward is to develop an outline for section 6.9 on the specificities of nanomaterials and assess where existing guidance is sufficient and where additional guidance could be provided. It was re-iterated that the full Guidance on Grouping of Chemicals [OECD, 2014b] is not to be reviewed. The focus on possible revisions is only on nanomaterials (i.e. Section 6.9, and using section 6.7 as an indicative model for the contents and format of the possible revised chapter).
- Generic categories based on the ones presented at the workshop on the Categorisation of Manufactured Nanomaterials (OECD, 2016) and the ones based on solubility, shape and Mode of Action (i.e. US NIOSH) can be starting points for building the hypothesis for grouping and read-across.
- Tiered approaches should be developed to address the specific data needs for the material and concerns being considered.
- This requires evaluating the available screening methods to assess their relevance and reliability.
- There is a need to obtain high-quality data and make them available (both already existing data and/or new generated data) particularly to build and substantiate the hypothesis.

- Data management procedures need to be put in place in order to facilitate sharing and accessibility to information. In particular, reporting templates for results should be harmonized to improve comparability. It was noted that some initiatives are already well under way²³.
- There is a need to produce and use Reference Materials and benchmark materials.
- There is still a need for reliable Testing Methods: Development of such methods is a main concern and it should be further prioritised. It was noted that some OECD Test Guidelines and Guidance Documents are under development (e.g. Dissolution)²⁴.
- There is a need to further develop the knowledge on how to connect the parameters with the effects intended to be predicted in the grouping and read-across exercise. Practical experience in real cases is necessary.
- Having this in mind, and to illustrate their practical application, frameworks should be tested with case studies both for environmental and human health hazard assessment.
- The uncertainty of the approaches needs to be addressed.
- It would be interesting to further develop a compilation of grouping methods presented/available and compare them to see the differences and common elements.
- For (eco)toxicological screening purposes, High Throughput Systems, and –omics methods should be explored, including development of additional such methods.

²³ As an example, the JRC reporting templates developed within NANoREG in collaboration with e-NanoMapper can be found here: <http://www.nanoreg.eu/media-and-downloads/templates/269-templates-for-experimental-data-logging>

²⁴ Test Guidelines and Guidance Documents under development are made available for public comments at: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/chemicalstestingdrafttoecdguidelinesforhetestingofchemicals-sections1-5.htm>

REFERENCES

- Arts et al., 2015. A decision-making framework for the grouping and testing of MMNs (DF4nanoGrouping) Regulatory. *Toxicology and Pharmacology*, 71, S1-S27.
- ECHA, 2015. Read-Across Assessment Framework (RAAF) ECHA-15-R-07-EN, European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland. Available at: http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf.
- ECHA, EU, RIVM, 2016. Usage of (eco)toxicological data for bridging data gaps between and grouping of nanoforms of the same substance: elements to consider. This paper was jointly prepared by the European Chemicals Agency, Joint Research Centre, Dutch National Institute for Public Health and the Environment.
- Gebel T et al., 2014. Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Arch. Toxicol*, 88, 2191-2211.
- OECD, 2014a. Expert Meeting on Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials [[ENV/JM/MONO\(2014\)1](#)].
- OECD, 2014b. Guidance on grouping of chemicals, second edition, [[ENV/JM/MONO\(2014\)4](#)].
- OECD, 2016. Categorisation of Manufactured Nanomaterials; Workshop Report [[ENV/JM/MONO\(2016\)9](#)].
- Oomen et al., 2015. Grouping and Read-Across Approaches for Risk Assessment of Nanomaterials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12(10), 13415-13434; <http://www.mdpi.com/1660-4601/12/10/13415>.
- Sellers K. et al., 2015. Grouping Nanomaterials - A strategy towards grouping and read-across. RIVM Report 2015-0061, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) & Arcadis, Bilthoven, the Netherlands. Available at: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0061.html>.

A Summary of the Position of Nanomaterials within EU Regulations

On behalf of

Technohill

	Print Name	Signature	Date
Prepared by:	Dr Neil Hunt		

Report

Project outline:

Technohill have requested a summary of the current regulatory position on nanomaterials within the EU. As part of this work they have requested that a number of issues are specifically addressed.

- Which nanomaterials are regulated under REACH
- Background to the nano-specific sections of the regulation, including purpose, definition and dates
- Requirements that a manufacturer of nanomaterials must put in place before a nanomaterial can be put on the market.
- Labelling and communication requirements that must be associated with a nanomaterial as it is placed on the market.
- Additional regulations apposite to nanomaterials, both across the EU and specific the major member states.

As part of this report, Technohill identified nine specific substances that are known to be manufactured in at least one nanoform.

- Dendrimer
- Quantum Dots
- Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)
- Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT)
- Fullerenes
- Graphene
- Titanium Dioxide
- Nano Clay
- Cellulose Nanofibre

In addition Technohill have requested that a survey of commercially supplied nanomaterials within the EU be included in the report. This should include:

- Name of supplier
- Identity of nanomaterial (including relevant product specifications)
- Production capacity
- Uses and applications

Overall Regulatory Position

There are no EU regulations specifically for nanomaterials or products containing nanomaterials. Therefore, substances defined as nanomaterials fall under the same regulations as other chemical substances and products. The unique physical and chemical properties of nanomaterials does mean that a the approach to meet the obligations arising from these regulations might be different for a nanomaterial than for a bulk substance.

Definition of a nanomaterial

The European Union (EU) published a recommendation for the definition of a nanomaterial in 2011. Although this recommendation is still under review, no alternative has been published by the EU.¹ A nanomaterial is defined as a substance having 50 % of its primary particles, by particle number, with their shortest dimension in the range of 1 – 100 nm. If techniques to measure this are not available a specific surface area of $> 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$, as measured by gas adsorption (Brunner-Emmons-Teller), can be used to support the identification of a substance as a nanomaterial

A number of details of this definition should be highlighted.

1. The particles of nanomaterials will often aggregate or agglomerate into larger particles. However, the key parameter is the size of the primary particle. Therefore many techniques that measure particle dimension of a substance as supplied may not be suitable to identify a substance as a nanomaterial or not. If possible any aggregates/agglomerates should be broken into their primary particles before analysis (often difficult to achieve).
2. The definition states that the particle size distribution should be expressed as a number distribution. This means that commonly used analytical methods, such as Differential Light Scattering (DLS), that measure distribution as function of volume or mass cannot be used to directly measure the required parameter and would require a mathematical adjustment that is not always regarded as scientifically justified.
3. The shortest dimension is the key size parameter in the definition. This means that acicular (needle-like) and planar (e.g. graphene) may be defined as a nanomaterial. Many analytical methods that measure aerodynamic/hydrodynamic radius will measure size distribution as a function of a particle's longest dimension.
4. Although BET can be used to confirm that a substance is a nanomaterial, its results cannot be used to prove that a substance is not a nanomaterial without other supporting analytical data.

¹ European Union (2011) Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial. Official Journal of the European Union, 2011/696/EU. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:EN:PDF>)

Nanomaterials and REACH

There are no explicit requirements for nanomaterials under REACH, meaning that nanomaterials are usually regarded as a sub-category of the registered substance and are included in the same registration dossier as the bulk forms. This means that the requirements regarding registration, evaluation and communication applicable to bulk substances are also applicable to nanomaterials. However, as the high surface area to volume ratio of nanoparticles can sometimes change the reactivity and toxicology of a substance as its particle size reduces, the hazard and risk of any nanoform of a substance must be fully assessed within the registration dossier. In practice this has meant that the registration dossier of a substance may contain separate hazard, exposure and risk assessments for the bulk and nanoforms of a substance. This would mean that both the bulk and nano forms of a substance might need to be separately tested according to the methods given in Annexes VII – X of REACH depending on the tonnage band of the registration. Although the identity of the tests required do not vary between bulk and nanoforms, the methodology of the testing may need to be adjusted for the nanoforms.

Changes to testing protocols

It has been recognised that the unique physical and chemical properties of a nanomaterial mean that the testing strategy and endpoint study protocols might need to be altered in comparison with those used for a bulk substance. These changes are detailed in a series of guidance documents produced by ECHA (currently undergoing update).

- Appendix 4: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on Registration. Draft (Public) Version 1.0, January 2017 (https://echa.europa.eu/documents/10162/13564/appendix_4_nano_registration_committees_en.pdf/1abb12d1-88a2-b386-0907-c67d05105378)
- Appendix R.6-1: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping of Chemicals. Draft (Public) Version 1.0, December 2016 (https://echa.europa.eu/documents/10162/13564/appendix_r6-1_nano_draft_for_committees_en.pdf/cb821783-f534-38cd-0772-87192799b958)
- Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance and Appendix R7-2 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016 (https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_for_committees_app_r7-1_r7-2_en.pdf/e0efc82b-fed8-f80e-692b-408b75fbae2d)
- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016 (https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7a_msc_en.pdf/c2b2e297-86b2-a1ee-f02a-72938c83d362) .

- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016. (https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7b_msc_en.pdf/7ce6019a-ea12-4e68-0b81-47eae8c4c5db)
- Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 2.0, December 2016. (https://echa.europa.eu/documents/10162/22334053/draft_appendix_r7c_msc_en.pdf/d221d1ab-2596-cdac-b00f-425b71b83404)

These documents cover a wide range of alterations to standard protocols and are too extensive to fully detail in this report. Some examples of these changes to strategy and testing protocols required for nanomaterials are:

- All details on the sample tested should not only include chemical purity information but also particle size, shape and surface modification as a minimum.
- The solubility of nanomaterials can be different to their bulk forms. It can also be difficult to tell whether nanomaterials are either solubilised or in a suspended colloidal form. Prior to any solubility measurements or aqueous toxicity studies, this should be investigated (ultra-filtration, centrifugation before analysis or dosing)
- Nanomaterials will very rarely cross the bacterial cell wall. Therefore, a negative AMES test cannot be regarded as conclusive as it is likely to be due to lack of exposure rather than lack of toxicity. It is recommended that nanomaterials be tested by an *in vitro* mammalian cell study instead.

Requirements for the labelling and hazard communication of nanomaterials

As with REACH, there are no explicit requirements for nanomaterials within the CLP regulation. The regulation explicitly states that *“When evaluating the available information for the purpose of classification, the manufacturers, importers and downstream users shall consider the forms or physical states in which the substance or mixture is placed on the market and in which it can reasonably be expected to be used”* (Article 9(5)). Therefore, the classification and labelling of the nanomaterial should be based on the hazard of the nanomaterial as supplied rather than based on the bulk form of the substance. It should be highlighted that if the substance could be regarded as a mono-constituent substance (i.e. one constituent is present at > 80 %), there is no obligation to include “nano” within the name of the substance in any labelling or on a safety data sheet, but it has been recommended by a number of guidance documents.² The REACH Implementation Project on Substance Identification of Nanomaterial (RIP-oN 1)³ recognised that naming according to the principles of a “well-defined substance plus additional identifiers” might be applicable, no consensus could be reached regarding the additional identifiers so no final conclusion could be drawn.

² <http://www.safenano.org/news/intheknow/in-the-know-onsds-for-nano/>

³ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/pdf/report_ripon1.pdf

One derogation to this principle is that any ingredient in a nanoform within a cosmetic must include “nano” in brackets after the substance name in the list of ingredients of the cosmetic found on packaging. This is stipulated within Article 19 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products.⁴ The Cosmetic Regulation also requires that cosmetics products be notified to the European Commission if they contain ingredients in their nanoform, if the ingredients are not acting as colorants, UV-filters or preservatives. This notification must include physical, chemical and toxicological properties of the nanomaterials and also the quantity and exposure of the nanomaterial through the use of the cosmetic.

Other regulatory requirements for nanomaterials in the EU

Regional regulations – Cosmetics regulation

As previously stated substances in their nanoform must be notified and risk assessed distinctly from their bulk form if they are used as an ingredient in a cosmetic product. It is not clear how different nanoforms should be treated within this framework.

Regional regulations – Biocidal Products Regulation

The Biocidal Products Regulation (BPR)⁵ requires that the nanoform of a biocide be regarded as a different active substance to the bulk form of the same biocide. Therefore the programme of work to allow the use the nanoform of a biocidal active ingredient and the products containing this active substance is separate and additional to that required for the bulk form of the substance.

Regional regulations – Food Contact Materials

The regulations around food contact materials are slightly fragmented, but the Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles⁶ intended to come into contact with food clearly states that the nanoform of a substance on the Union list cannot be regarded as on the Union List of authorised substances. The nanomaterial must be assessed and authorised for use in a food contact materials on a case by case basis. It should be noted that the exposure assessment strongly depends on the ability for a substance to migrate from the packaging to food. As with many other regulations, it is key to note that the nano-form in the packaging may not be the form present in the food after migration. The European Food Safety Authority⁷ has highlighted that the risk assessment protocols currently available would be expected to be adequate to assess novel nanomaterial additives to food. However, they also indicated that most current hazard

⁴ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>

⁵ REGULATION (EU) No 528/2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. [pdf] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0528-20140425&from=EN>

⁶ European Union (2011) Commission Regulation (EU) 10/2011. [pdf] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&from=EN>

⁷ EFSA (2009). The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. The EFSA Journal 958, pp 1 – 39.

information is based on artificial mixtures rather than administration of the food stuff itself and hence the nano-form assessed may not be that present in the food.

A recent report on the Food Contact Materials regulation highlighted the difficulty in detecting and measuring nanomaterials in food and the limited availability of toxicity data.⁸ The report recommended the mandatory labelling of the intended presence of nanomaterials in food contact materials, but this has not currently been implemented.

National Registries and Voluntary Notification Schemes

As there were believed to be gaps in information in relation to market penetration and potential risks from nanomaterials, a number of countries in the EU have developed reporting procedures to gather information on the use of nanomaterials. These schemes may be either mandatory or voluntary and the information required varies from country to country.

Belgium:

- Obligatory reporting scheme
- Notification of any nanomaterial, as substance or within a mixture, manufactured if over 100 grams are placed on the market for professional use per year.
- In addition, a decree establishing notification of articles and complex objects containing a nanomaterial if release cannot be excluded and the rate of release exceeds 0.1 % of the mass of the article. The application of this has been postponed.
- Exemptions: Products already covered by other regulations (biocides; medicines and veterinary products; food and food contact materials; animal feed and medicated animal feed; pigments).
- Requirements
 - Identity of notifier
 - Identity of nanomaterial including chemical identity, impurities, particle size and shape, particle modification such as coatings, specific surface area, zeta potential.
 - Quantity of material, including state in the notified mixture.
 - Uses of substance
 - Identity of professional user.

Denmark:

- Obligatory reporting scheme
- Notification of mixtures and articles that contain nanomaterials and are intended for sale to the general public, where the nanomaterial is released under normal use of the product OR where the nanomaterial is not itself released but substances classified as a CMR (cat. 1A or 1B) or as an environmentally dangerous substances are released.
- No mass threshold.

⁸ <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A8-2016-0237+0+DOC+XML+V0//EN>

- Exemption: Food and food contact materials; Medicinal products and medical products; Cosmetics; Pesticides; Waste; Substances on Annex IV or V of REACH; Nanomaterials not intended to be nanoscale; Articles where the nanomaterial is in an ink printed directly on the article or onto a label; Textiles with the nanomaterial used as an ink or dye; Paint, glue and filler with pigment on the nanoscale; Rubber articles containing carbon black or silicon dioxide; Mixtures or articles imported for own use.
- Requirements
 - Notifier's identity
 - Product information including name, production volume.
 - Chemical identity of nanomaterial.
- The notifier may voluntary also include the following information
 - REACH Use Descriptors to describe the use of the substance/mixture
 - % content of product that is in a nanoform.
 - Physical information on the nanomaterial.
- Some confidentiality can be claimed.

Germany:

- An concept for the EU notification of nanomaterials was published but no national scheme has been implemented.

France:

- Mandatory reporting scheme
- Manufactured nanomaterials produced, imported or distributed in France to professional users in quantities of over 100 g per covered.
- The nanomaterials be as such, part of a mixture or in articles where release would be normal or foreseeable under normal conditions.
- Requirements
 - Notifier's identity.
 - Identity of nanomaterial including chemical identity; impurities; Number size distribution of primary particles; Aggregation/agglomeration state; Particle shape; Specific surface area; Crystal form; Coatings; Surface charge.
 - Quantities manufactured, imported or distributed.
 - Uses defined using Use Descriptor system employed for REACH.
 - Identities of professional users to whom the nanomaterial has been supplied.
- Only chemical identity and uses are made public.
- Other claims for confidentiality can be made.

Norway:

- Obligatory reporting scheme.

- Norway already has a register of all chemical products (substances and mixtures) that are classified with respect to health, environment or fire and explosion hazards according to CLP if more than 100 kg is manufactured/imported.
- The format has been changed to allow the identification of a substance or ingredient in a mixture as a nanomaterial

Sweden:

- Intending to introduce a mandatory reporting scheme similar to that of Norway by 2019.

United Kingdom:

- Voluntary participation in projects.
- UK Environment Agency contacted target organisations, including universities, to ascertain whether they manufactured or used nanomaterials.
- The project finished in 2014.

Regulatory and Commercial Status of Specific Nanomaterials

Dendrimer

Dendrimers are macromolecules or well defined polymers (not polymers according to the REACH definition) that can often contain an element of symmetry in their structure. The dendrimer will contain a core molecule which can be functionalised at more than one site to allow chain extension at multiple points. The added group will also contain functionality to allow further chain extension. A dendrimer is given a numerical generation identifier that shows the number of shells the molecule possesses. Once the generation of the dendrimer exceeds 5, the diameter of the molecule may exceed 1 nm, meaning the substance falls under the definition of a nanomaterial. These molecules can then be used to encapsulate metal nanoparticles to change their properties. Dendrimer Encapsulated Nanomaterials (DENS) enable the isolation of the metal nanoparticle as its primary particle, whereas “naked” nanomaterials will often rapidly agglomerate. As it is not clear which nanomaterial should be assessed in this report, both are covered. Although the macromolecular structure of dendrimers means that they are sometimes referred to as polymers containing monomers, they are unlikely to meet the definition of a polymer under REACH because over 50 % of the mass of the substance would be made up of constituents with the same molecular weight.

Dendrimer molecules:

Only dendrimers that are large enough to have a diameter of over 1 nm would meet the definition of a nanomaterial, so the low generation dendrimers would not be regarded as a nanomaterial. As dendrimers is a description of a family of different substances, each one would need to be registered separately if their annual tonnages required it. A search of the ECHA website identified five substances that show a dendrimer structure, but none of the five had been registered or pre-registered.

Table 1: Identity of dendrimers that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Substance	EC #	CAS #	Registration?	Pre-registration?	C&L notification
2-Propenenitrile, dendrimer, 1,4-butanediamine-core, amino-terminated, 32-functional	n.a.	163611-04-9	no	no	yes
2-Propenenitrile, dendrimer, 1,4-butanediamine-core, amino-terminated, 64-functional	n.a.	163611-05-0	no	no	yes
Docetaxel conjugated dendrimer	n.a.	n.a.	no	no	yes
PAMAM dendrimer, ethylenediamine core, generation 1.0	n.a.	142986-44-5	no	no	yes
Thiophosphoryl-pmmh-12 dendrimer	n.a.	313691-80-4	no	no	yes

Dendrimer Encapsulated Nanomaterials:

Under REACH, encapsulation would be regarded as surface treatment of the nanomaterial. REACH gives very clear guidance regarding the registration of chemically surface treated **bulk** substances. The substance cannot be regarded as a mixture or as a new substance because the surface treated layer is only a very low proportion of the total mass of the substance. Therefore the substance requiring registration would be:

- The base substance
- The surface treating agent (not necessarily the substance on the surface of the particle after treatment).
- Any specific hazards arising from the surface treated substance should be assessed within the registration dossier of the base substance.

How this answer should be applied to surface nanomaterials was discussed in great detail within the RIP-oN 1 assessment. Industry representatives viewed that this FAQ could be applied directly to nanomaterials. If this interpretation were used, the base metal nanomaterial and the dendrimer would need to be registered separately. However, a number of other actors viewed that, because the surface treating agent made up a significant proportion of the mass of the substance and the properties of the nanomaterial can be dramatically altered with surface treatment, that the surface-treated complex should be regarded as a new substance. If this interpretation is used, each new combination of base substance and dendrimer should be regarded as a new substance. Unfortunately, no consensus was reached so the question is not yet answered. It is likely that registrants will have used the former interpretation for their registrations but they may need to significantly change their dossiers if the latter interpretation is implemented.

Market Study: Dendrimers

- Uses
 - Drug delivery
 - Magnetic resonance imaging systems
 - Metal nanoparticle stabilisers
 - Many molecular electronic and photonic applications have been suggested but it is not clear whether any of these have moved to commercial applicability.⁹
- Commercial providers in the EU
 - Sigma Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/nanomaterials/dendrimers.html>)
 - Polymer Factory (<http://www.polymerfactory.com/>)
 - Both suppliers sell multiple products on a gram scale.

Market Survey: Dendrimer Encapsulated Nanomaterials

Many suppliers provide stabilised nanomaterials but it is not possible to easily ascertain whether any of these products use dendrimers as the stabilising agent.

Quantum Dots

Quantum dot is a generalised description of any semiconducting substance in a nanoform. As such the description covers a very wide range of different substances, including cadmium selenide, zinc selenide, indium phosphide, zinc sulfide. Under REACH, each substance would be registered separately. A number of quantum dots are made up of shells of different semi-conductors, which would be treated as surface modification of the base substance. The same factors discussed regarding dendrimers would also be applicable in this situation.

Regulatory position

A limited investigation of substances that have been reported as potentially used for quantum dot manufacture has shown that very few are registered and those that are do not contain any assessment of nanoforms of the substance (zinc sulphide).

Market Survey:

An extensive survey of the application, market and manufacturing of Quantum Dots has been made by Chansin and He.¹⁰ A brief summary of this is given here.

⁹ Astruc, D., Boisselier, E., Ornelas, C. (2010). Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, Photonics, and Nanomedicine. *Chem. Rev.*, 110(4), p 1857 – 1959.

¹⁰ <http://www.idtechex.com/research/reports/quantum-dots-2016-2026-applications-markets-manufacturers-000452.asp>

- Uses
 - LCD televisions
 - Light Emitting Diodes
 - Optical and infrared sensors
 - Biological markers

- Commercial providers in the EU
 - Attonuclei (France) – production size not apparent
 - CAN GmbH (Germany) – provide quantum dots on gram scale
 - EMFUTUR (Spain) – production scale not apparent
 - Nanoco Technologies Ltd (UK)

Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)

Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT) are an allotrope of carbon where a sheet of carbon atoms can be viewed as rolled up into a tube. They can vary with the orientation of the 6-membered carbon rings within the tube. As pure SWCNT is extremely hydrophobic, it may be functionalised with oxygen species to change its behaviour in water. This type of surface functionalisation would not change the identity of the substance, but if functionalisation changed the toxicological profile of the substance it would need to be accounted for. They can also vary by tube diameter, tube length and flexibility.

Regulatory position:

Although the description of a Single Walled Carbon Nanotube is more precise than the other carbon allotropes, the substance has been described using a number of CAS numbers and EC numbers. The structure of SWCNTs mean that every grade would be regarded as a nanomaterial.

Table 2: Identity of SWCNT that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Name	EC #	CAS #	Registration?	Pre-registration?	C&L notification?
Carbon nanotubes, single walled	922-802-8	n.a.	no	yes	no
Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)	943-098-9	n.a.	yes	no	yes
Single-walled carbon nanotubes	922-749-0	n.a.	no	yes	no
Carbon Nanotube Single-walled (>55%) below 2nm(diam.), 5-15microm(length)	608-533-6	308068-56-6	yes	no	yes

As the REACH registration has been performed using EC 943-098-9, it is probable that this reference number will be more generally adopted.

Market Study

- The REACH registration dossier has indicated that SWCNT are used as components in the following products
 - Coatings and coated articles
 - Polymers, elastomers and resins
 - Lubricants
 - Ceramic materials and articles
 - Metal composites
- Commercial providers in the EU
 - The Lead Registrant of the substance is OCSiAl Europe Sarl (Luxembourg) and the substance is registered in the 1 – 10 tonne band. However the production site is in Russia, so the registration is to cover import into the EU.
 - Nanothinx S.A. (Greece) – No information on production capacity.
 - IoLiTec (Germany) – No information on production capacity, but supplier on gram scale.
 - Nanocyl S.A. (Belgium) – Claim annual capacity of 60 tonnes, but this value is probably for multiple products.

Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT)

Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT) are another carbon allotrope and can be viewed as a series of tubes lying inside one another like a Russian doll. Despite the similarity in structure to SWCNT, they are regarded as different substances under REACH. As with SWCNT, they can vary by surface modification, tube diameter and tube length. The influence of these variations on hazard and risk which would need to be included within the risk assessment of a registration dossier.

Regulatory position

There is a degree of confusion around the registration of MWCNT, which derives from the way the substance was dealt with under previous regulations. Previously, MWCNT were regarded as a sub-category of graphite and hence the same CAS and EC numbers were used for both graphite and MWCNT (Name: Graphite, Multi-Wall Carbon Nanotubes (MWCNT), synthetic graphite in tubular shape; EC 231-955-3; CAS 7782-42-5). This description is referred to on the ECHA website as a **group** description that has two members.

- Graphite (EC 231-955-3; CAS 7782-42-5)
- Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT), synthetic graphite in tubular shape (EC 936-414-1)

This has led to there being two separate Lead Registrations for the substance, both registrations in the 1 – 10 tonne annual production band.

Table 3: Identity of MWCNT that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Name	EC #	CAS #	Lead Registrant	Link to registration dossier
Multiwall Carbon Nanotubes (MWCNT), synthetic graphite in tubular shape	936-414-1	n.a.	Nanocyl SA	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13454
Graphite	231-955-3	7782-42-5	Arkema France	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16253

Both registrations are included within the Community Rolling Action Plan (CoRAP), which is an evaluation of the registration dossiers aimed at identifying further information requirements or increased regulatory restrictions based on the risks arising from the use of the substance. The CoRAP justification document produced by the German Competent Authority has highlighted toxicity by inhalation, carcinogenicity and environmental hazards as the endpoints of particular concern.¹¹ Interestingly, the carcinogenicity concern is only around forms that are rigid, long fibres (as opposed to tangled, agglomerated forms).

Market Study:

- The REACH registration dossier have identified the following uses of MWCNT
 - Electrical, electronic and optical equipment
 - Found in machinery and vehicle parts
 - Plastic products
 - Fabricated metal products
 - Rubber products
 - Mineral products (e.g. plasters, cement)

- Commercial suppliers in the EU
 - Nanocyl S.A. (Belgium) – Claim annual capacity of 60 tonnes, but this value is probably for multiple products.
 - IoLiTec (Germany) – No information on production capacity, but supplier on gram scale.
 - TCI Europe (Belgium) – No production information, but usually a catalogue distributor.
 - Nanothinx S.A. (Greece) – No information on production capacity.
 - Rosseter Holdings Ltd (Cyprus) – No webpage could be found.
 - FutureCarbon GmbH (Germany) – No information on production capacity.

 - Glonatech S.A. (Greece) – Appear to be contract research rather than commercial supplier.
 - Thomas Swan Advanced Materials (UK) – Claim up to 1 kg batch sizes

¹¹ <https://echa.europa.eu/documents/10162/dd1871fd-5cbf-4dd8-98dc-90ac4bd62017>

Fullerenes

The general description of a fullerene is a hollow sphere ellipsoid or tube comprising of a carbon skeleton. As the tubular forms are already assessed as the different types of nanotube, this section will only investigate the hollow spheres and ellipsoids. There are a large number of different fullerenes theoretically possible, varying both in carbon number and structural isomers (there are 1812 non-isomeric fullerenes for C₆₀ alone). The most commonly reported fullerenes are C₆₀ (Buckminster Fullerene), C₇₀, C₇₂, C₇₆, C₈₄ and C₁₀₀. Each fullerene would be regarded as a different substance under REACH. In addition, multi-wall fullerenes and functionalised fullerenes have also been reported. A search of the ECHA website have identified the following fullerenes that have had some regulatory activity associated with them.

Table 4: Identity of dendrimers that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Name	EC #	CAS #	Registration?	Pre-registration?	C&L notification?
(C60-Ih)[5,6]fullerene	n.a.	99685-96-8	no	no	yes
Fullerene C70	n.a.	115383-22-7	no	no	yes
Fullerene, multiwalled	923-072-3	n.a.	no	yes	no
Fullerene, single walled	922-320-8	n.a.	no	yes	no
Fullerenes C60/C70	n.a.	131159-39-2	no	no	yes
Fullerenes C60/C70	943-307-3	n.a.	no	no	yes
(1,2-Methanofullerene C60)-61-carboxylic acid	n.a.	155116-19-1	no	no	yes
1,2-(Dimethoxymethano)fullerene C60	n.a.	155679-97-3	no	no	yes
29H,31H-Phthalocyanine, compd. with [5,6]fullerene-C60-Ih (5:2)	604-908-3	153498-70-5	no	yes	no
3'H-Cyclopropa[1,9][5,6]fullerene-C60-Ih-3',3'-dicarboxylic acid	n.a.	159717-72-3	no	no	yes
3'H-Cyclopropa[1,9][5,6]fullerene-C60-Ih-3'-butanoic acid, 3'-(2-thienyl)-, methyl ester	n.a.	925673-03-6	no	no	yes
3'H-Cyclopropa[1,9][5,6]fullerene-C60-Ih-3'-butanoic acid 3'-phenyl methyl ester	n.a.	160848-21-5	no	no	yes
Diethyl (1,2-methanofullerene C60)-61,61-dicarboxylate	n.a.	155679-98-4	no	no	yes
Diethyl (1,2-methanofullerene C70)-71,71-dicarboxylate	n.a.	153218-95-2	no	no	yes
Ethyl (1,2-methanofullerene C60)-61-carboxylate	n.a.	150493-27-9	no	no	yes
tert-Butyl (1,2-methanofullerene C60)-61-carboxylate	n.a.	150493-29-1	no	no	yes

No single fullerene is manufactured on a scale to require registration under REACH.

Market study:

- Most uses of fullerenes appear to still be on the R&D scale. However the following companies products are claimed to contain fullerenes (global companies).

- ApNano (USA) use fullerenes in lubricants
- Envie de Neuf (Singapore) claim to use fullerenes in beauty products.
- Commercial suppliers in the EU
 - IoLiTec (Germany) – No information on production capacity, but supplier on gram scale.
 - PlasmaChem S.A. (Germany) - No information on production capacity, but supplier on gram scale.
 - TCI Europe (Belgium) – No production information, but usually a catalogue distributor

Graphene

Graphene is regarded as another allotrope of carbon, where the carbon forms a planar sheet of carbon atoms that is only one carbon thick. As with the other carbon allotropes, the substance can exist as a pristine carbon sheet and as a functionalised form with various groups, usually oxygen containing, at sites on the graphene sheet. The functionalisation can dramatically change the physical and chemical properties of the substance. There are other carbon allotropes that have a similar structure to graphene and are often intermediates toward the synthesis of graphene. Unfortunately there are no exact definitions of the individual allotropes, so different actors might define the same sample as being different substances. Only expanded graphite has been registered under REACH, although we are aware that one actor intends to register Multi-layered Graphene before 2018.

Table 5: Identity of Graphene and similar substances that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Carbon allotrope	EC #	CAS #	Structural features
Graphene	922-453-1	1034343-98-0	Single layer, only carbon. Nanomaterial
Multi-layered graphene (sometimes known as graphene nanoplatelets)	n.a.	n.a.	2 – 8 layers, low oxygen content Nanomaterial
Reduced graphene oxide			Single layer, medium oxygen content Nanomaterial
Graphene oxide			Single layer, high oxygen content Nanomaterial
Expanded graphite (sometimes referred to as sulphuric acid, compound with graphite)	231-955-3 235-819-4	7782-42-5 12777-87-6	Multiple layers with sulphate functionalities in inter-layer spaces. Bulk substance

Market Study:

- Uses
 - Most uses of graphene monolayers are still R&D because of the technological difficulty in manufacturing large volumes. The first commercial application is in inks for smart

security packaging. It is expected that the first major commercial uses will be touch displays and lithium ion batteries.

- The other allotropes are used in composite materials such as tennis rackets, skis, bike wheels. Graphene oxide is used to make medical diagnostic equipment and other electronic sensors.
- Although a number of suppliers claim to sell Graphene, closer inspection of their products indicate that they are one of the other carbon allotropes. A brief summary of EU companies supplying graphene is shown below.
 - Graphenea (Spain) – Sell graphene monolayers, graphene oxide and reduced graphene oxide on gram scale. Graphene oxide can be produced on a 1 tonne p.a. scale.
 - Graphitene (UK) – Sell all allotropes on up to 10 g scale. No information on production capacity.
 - Direct Plus (Italy) – Production capacity 30 tonnes per year, sell all the different carbon allotropes although not pristine graphene monolayers.
 - IoLiTec (Germany) – Multilayer Graphene, no information on production capacity.
 - NanoInnova Technologies (Spain) – Graphene nanoplatelets and graphene oxide. Appear to be contract research rather than commercial supplier.
 - Graphene Industries Ltd (UK) – Spin off from Manchester University. Sell graphene monolayers in very low quantities.
 - Advanced Graphene Materials – Graphene nanoplatelets, production capacity up to 6 tonnes per year.
 - Thomas Swan and Co. (UK) – Graphene nanoplatelets, claim up to 1 kg batch sizes

Titanium Dioxide

Titanium dioxide exists in two common crystalline forms, anatase and rutile. Both forms can be synthesised in bulk and nanoforms. The nanoforms of both forms are discussed within the REACH registration dossier of titanium dioxide.¹² Titanium dioxide is currently being evaluated under CoRAP by the French competent authority. This evaluation is mainly intended to investigate the potential carcinogenicity of nanoforms of the substance highlighted by the recent classification of titanium dioxide as Carc. Cat. 2B by IARC.¹³

Market Study:

- Uses
 - UV protection in sunscreen
 - Photo-catalytical biocides in surface treating agents.
 - Self-cleaning and anti-fogging coatings on windows and other household surfaces.
 - Dye sensitised solar cells.

¹² <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15560>

¹³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/5c3ad57b-efd3-4177-b096-97326458080d>

- Commercial suppliers in the EU
 - It is not possible to distinguish those registrants that manufacture/import only the bulk form from those that manufacture/import nanoforms of titanium dioxide in the REACH registration dossier.
 - It is believed that nano-titanium dioxide makes up approximately 1 % of the total (1.4 million tonnes)¹⁴ titanium dioxide produced in the EU.¹⁵

Nano Clay

Nanoclays are a broad group of layered mineral silicates. They are characterised by the silicate structure existing as layers whose thickness is on the nanoscale. They differ depending on chemical composition and morphology. The nanoclays can be either synthetic or naturally occurring. Examples of nanoclays and their registration status are shown in the table below.

Table 6: Identity of nanoclays that have been notified under one or more aspects of REACH and CLP regulations

Nanoclay	EC #	CAS #	Registered?	Pre-registered?	C&L notification?
Kaolinite	215-286-4	1318-74-7	no	yes	yes
Halloysite	n.a.	12068-50-7	no	no	yes
Serpentine	601-773-2	12135-86-3	no	yes	no
Vermiculite	603-515 or 603-518-0	1317-97-1 or 1318-00-9	no	yes	no
Pyrophyllite	602-803-7	12269-78-2	no	yes	yes
Mica	601-648-2	12001-26-2	no	yes	yes
Saponite	215-289-0	1319-41-1	no	yes	yes
Hectorite	235-340-0	12173-47-6	No	yes	yes
Montmorillonite	215-288-5	138-93-0	no	yes	yes
Laponite (Type 1)	285-349-9	85085-18-3	yes	yes	yes
Laponite	258-476-2	53320-86-8	yes	yes	yes

Any naturally occurring nanoclay that has not been chemically modified is exempt from REACH registration under Entry 7 of Annex V. This exemption has been widely used by producers of these substances. However, if the substance is synthetic or the natural mineral had been chemically modified, it would not be exempt from registration.

Market study:

- It is not possible to identify all the uses of each individual nanoclay within this report. The uses listed are those that use nanoclays in general.
 - Additive to inks to control consistency.

¹⁴ <http://www.essentialchemicalindustry.org/chemicals/titanium-dioxide.html>

¹⁵ <http://nanopartikel.info/en/nanoinfo/materials/titanium-dioxide>

- Thickening agent in lubricating oils.
 - Cosmetics
 - Water treatment of oily wastewater
 - Manufacture of polymer composites
 - Flame retardants
- There are a wide number of providers of the substances defined as nanoclay. However, companies that identify themselves as specialist suppliers of nanoclays are as follows.
 - Richard Baker Harrison Ltd (UK)
 - Laviosa (Italy)

Cellulose Nanofibre

Cellulose nanofibers, and all other morphologies of nanocellulose, can be manufactured from any natural cellulose source (usually woodpulp). It may then be chemically treated and subjected to high shear force physical processes to yield the nanocellulose. Cellulose is defined as a naturally occurring polymer under REACH, and as such is not subject to registration.

Market Study:

- Uses
 - Flexible printed electronics
 - Composites
 - Paper
 - Cosmetics
- A global survey of suppliers of nanocellulose was performed by TAPPI Nano in 2015, which identified the following EU suppliers on greater than R&D scale.
 - Borregard (Norway) – 500 kg per day production capacity, increasing to 1000 tonnes per year in 2016.
 - Innventia (Sweden) – 100 kg per day production capacity
 - CTP/FCBA (France) – 100 kg per day production capacity
 - Stora Enso (Finland) – pre-commercial
 - UPM (Finland) – pre-commercial
 - Norske Skog (Norway) – pilot plant
 - SAPPI (Netherlands) – pilot plant