

ナノマテリアル安全対策報告書

(令和元年度契約案件)

ーナノマテリアル安全対策に関する国際動向調査ー

2020 年 3 月

SOMPOリスクマネジメント株式会社

リスクマネジメント事業本部

1. ナノマテリアル安全対策に関する国際動向調査	2
1.1 次世代ナノマテリアルの市場に係わる研究活動の現状	2
1.1.1 研究目的	2
1.1.2 異なる世代のナノマテリアルの定義	4
1.1.3 計量書誌学的分析	10
1.1.4 専門家との協議	15
1.1.5 既存の定義に関連した問題	20
1.1.6 ナノテクノロジー製品の世代定義の修正案	30
1.1.7 第2世代以降のナノマテリアルのインベントリの確立と市場評価	36
1.1.8 「物質」、「混合物」、「物品」と識別・特徴付けパラメータの適切性評価	46
1.1.9 ケーススタディ	54
1.1.10 結論	63
1.2 REACH 附則の改正	66
1.2.1 ナノフォームの概念	67
1.2.2 新規 REACH 情報要件	68
1.2.3 登録及び物質同定の要件	69
1.2.4 新たな IT ツールとそのフォーマット	73
1.2.5 結論	76
1.3 主要国におけるナノマテリアルの安全対策に関する政策・制度	77
1.3.1 ナノマテリアルに対する規制状況の一覧表（2020 年 3 月時点）	77
1.4 国際会議・シンポジウムにおける最新の知見の収集・整理	78
1.4.1 デンマーク, ナノセーフティ・クラスターウィーク 2019	78
1.4.2 フランス, アプライド・ナノテクノロジー & ナノサイエンス 2019	99
1.4.3 日本, 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議 2020	103

1. ナノマテリアル安全対策に関する国際動向調査

本調査では、ナノマテリアル等の安全対策を検討する上で重要と考えられる国際動向について、欧州化学物質庁で発行された「いわゆる「次世代」ナノマテリアルの市場に係わる研究活動の現状（2019）」、「登録および物質同定に関するガイダンスに適用されるナノフォームに関する付録（2019）」などの翻訳を行い、以下のとおり、まとめました。また、国際会議・シンポジウムに出席し最新の知見を収集し整理しました。

1.1 次世代ナノマテリアルの市場に係わる研究活動の現状

1.1.1 研究目的

ナノテクノロジーは欧州委員会が特定した未来を切り拓く重要な技術であり、EU の将来の経済成長にきわめて重要な役割を果たすと広く予想されています。ナノマテリアルは、技術面・商業面に大きな機会を提供しますが、その固有の性質と結び付いたナノマテリアル利用の急増により、健康や環境への潜在的影響についての疑問が生じています。そのため、こうした新しい物質の潜在的リスクに対して適切な評価と管理を実施することが必要です。

2018 年 4 月、欧州連合加盟国の REACH 委員会代表者は、改正 REACH 附属書について肯定的な意見を表明しました。改正は 2018 年 12 月に採択されており、2020 年 1 月 1 日より適用されます¹。改正 REACH 附属書では、ナノフォームの物質を市場に投入する企業が提供すべき情報が登録書類で明確になっています。それにもかかわらず、一部の研究者が異議を唱え、REACH における情報要件の適応と試験方法の仕様には、これまでの経験に照らしても少なくとも 10 年のはかかると考えられています。したがって、新しいナノマテリアルの安全性を確保するためのより将来的な試験の取り組みを検討すべきだと述べています。

¹ Commission Regulation (EU) 2018/1881 of 3 December 2018 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, and XII to address nanoforms of substances.

Oomen 他 (2018 年²) の論文によれば、ナノマテリアルに対する現在のリスク評価フレームワークは、比較的単純な無機および炭素系ナノマテリアルが含まれる「第 1 世代」のナノマテリアルから得られた知識に基づいています。彼らは、ナノテクノロジーについて進行している研究と近く始まるイノベーションを監視して、ヒトの健康や環境への潜在的影響を特定し対処する上で、規制リスク評価フレームワークの適合性を判断するように提唱しています。より「高度なナノテクノロジー」に関する現在のリスク評価アプローチの適合性を論じる際に、複数の研究者は、「第 1 世代」に対する「次世代」または「将来世代」のナノマテリアルという概念に言及していますが、そうした論文の中では、何が次世代ナノマテリアルであるのかという定義には触れていません。

本研究では、いわゆる「次世代」のナノマテリアルに焦点を当て、将来の課題を予測することが出来るホライゾン・スキャニング（将来大きなインパクトをもたらす可能性のある変化の兆候をいち早く捉えることを目的とした将来展望活動）手法とみなします。なお、主に 3 つのセクションに分けられています。

- 異なる世代のナノマテリアルに関して一般に合意された定義の収集と修正
- 既存の第 2 世代以降のナノマテリアルのインベントリ作成と市場評価
- 「物質」、「混合物」、「物品」の適切性などの評価

² Oomen, A. G., Steinhäuser, K. G., Bleeker, E. A., van Broekhuizen, F., Sips, A., Dekkers, S., . . . Sayre, P. G. (2018). Risk assessment frameworks for nanomaterials: Scope, link to regulations, applicability, and outline for future directions in view of needed increase in efficiency. NanoImpact 9, 1-13.

1.1.2 異なる世代のナノマテリアルの定義

目的

科学文献で提案されている、異なる世代のナノマテリアルに関する定義に関する情報を収集し、異なるナノマテリアルを異なる世代に分類した上で、より明確な定義であることを確保するため、既存の定義を修正、もしくは新しい定義を提案することを目的とします。

ナノマテリアルの「世代」の概念

世代の概念は通常、技術開発の異なる段階を表すのに適用されます（第 5 世代コンピュータ、第 5 世代ワイヤレス電話技術など）。1 つの世代から別の世代への移行は、技術の動作方法を根本から変える飛躍的な前進によって特徴付けられます。次世代ナノテクノロジー応用の概念は Mihail Roco によって 2004 年に紹介され、その後の出版物でさらに洗練されました（Roco 2004 年³、Renn & Roco 2006 年⁴、Roco 2011 年⁵、Roco 2018 年⁶）。1997 年から 1999 年にかけて、Roco が長を務めた米国の「ナノサイエンス、エンジニアリング、およびテクノロジーの省庁間ワーキンググループ」は、その研究開発長期計画を策定しました（Roco、Williams および Alivisatos で設計、1999 年⁷）。それが基になって、米国のナノテクノロジー研究開発に関する連邦政府プログラム、国家ナノテクノロジーイニシアティブが実施されました。

³ Roco, M. C. (2004). Nanoscale Science and Engineering: Unifying and Transforming Tools. AICHE Journal. Vol. 50, No. 5, 890-897.

⁴ Renn, O., & Roco, M. C. (2006). Nanotechnology and the need for risk governance. Journal of Nanoparticle Research, 8, 153-191.

⁵ Roco, M. (2011). The long view of nanotechnology development: the National Nanotechnology Initiative at 10 years. J Nanopart Res(13), 427-445.

⁶ Roco, M. C. (2018). Overview: Affirmation of Nanotechnology between 2000 and 2030. In T. O. Mensah, B. Wang, G. Bothun, J. Winter, & V. Davis, Nanotechnology Commercialization: Manufacturing Processes and Products. John Wiley & Sons, Inc.

⁷ Roco, M., Williams, R., & Alivisatos, P. (1999). Nanotechnology Research Directions: IWGN Workshop Report Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. International Technology Research Institute, World Technology (WTEC) Division.

ナノテクノロジーの定義

ワーキンググループが採用したナノテクノロジーの定義は以下の通りです。

「ナノテクノロジーとは、(1) ナノメートル長さのスケールの物質の制御を通して、有用な物質、デバイス、システムを作成、および (2) そのスケールで開発された新しい特性および現象の活用です。」

Roco (2018 年⁸) によれば、ナノテクノロジーはすべての経済活動分野のための基礎となる汎用技術であり、その他に情報技術、バイオテクノロジー、認知科学、人工知能と並び、21 世紀の始まりに際して最も活動的な知識分野です。これらの 5 つの基本的な科学技術プラットフォームが副次効果を生み出し、プラットフォーム間で再結合して、局所的な科学技術プラットフォーム（光の科学と技術、半導体、ゲノム科学、バイオ医薬品など）を作ります。それぞれの局所的プラットフォームは応用分野が異なり、そのため、異なるサービスや製品を提供します。

Roco による世代の分類

Roco はナノテクノロジーの開発を収斂-分岐プロセスとみなし、6 つの重複世代（各段階に 2 つの世代）のナノ製品で特徴付けられる 3 段階に分けています。それぞれの段階は以下のように定義しています。

- 調査方法と合成/組立手法の種類
- ナノスケール統合のレベルと個々の製品の複雑さ
- 代表的な応用分野
- 教育のニーズ
- リスクガバナンス

⁸ Roco, M. C. (2018). Overview: Affirmation of Nanotechnology between 2000 and 2030. In T. O. Mensah, B. Wang, G. Bothun, J. Winter, & V. Davis, Nanotechnology Commercialization: Manufacturing Processes and Products. John Wiley & Sons, Inc.

第 1 段階（およそ、2000 年から 2010 年までの 10 年間）は、ナノメートルスケールの現象の調査とナノスケール材料の半経験的合成に焦点が当てられました。第 2 段階（2010 年から 2020 年までの 10 年間）における焦点は、ナノスケールでの統合と、全く新しい製品のための、科学に基づくデバイスやシステムの作成にありました。第 3 段階（2020 年から 2030 年までの 10 年間）は、ナノサイエンスおよびナノテクノロジーと他の基礎的な知識分野、技術領域、ならびに応用との統合に焦点が当てられると考えられます。ナノテクノロジーと情報技術、バイオテクノロジー、認知科学、および人工知能との収束は Nano-Bio-Info-Cognitive (NBIC) 統合プラットフォームにつながると考えられます。収斂-分岐プロセスは、合成生物学などの新分野の確立や新製品の考案につながります。ナノ電気機械システム (NEMS) がその例であり、ナノトランジスタなどのナノエレクトロニクス部品を機械的ナノアクチュエータと統合して、物理センサー、生物学的センサー、化学センサーが形成されます。さらに、酸素にさらされたときに電子特性が大きな変化を示す炭素系材料の限界を克服するために、ナノテクノロジーとバイオテクノロジーおよび合成生物学の収斂から生成される、新しいバイオハイブリッドシステムの調査が進められています。この収斂は、DNA やタンパク質といった生物元素とナノ構造の電気機械分子との結合につながります。別の例として、DNA 合成および塩基配列決定法を適用して、エンコードしたデジタル情報を DNA ナノチップに保存する「遺伝子ハードドライブ」の作成があります。DNA ナノチップは現時点では最高の既知情報密度の記憶媒体です (Church、Gao、および Kosuri、2012 年⁹)。Roco 他共著者 (2013 年¹⁰) は収斂プラットフォームとそれらの意味について、詳細な考察を示しています。最初の 2 世代のナノテクノロジー製品と生産プロセスの主な特徴といくつかの例が、次に続く 4 世代の広範な説明とともに、Roco (2018 年¹¹) で提示されています。それを表 2-1 にまとめます。

⁹ Church, G. M., Gao, Y., & Kosuri, S. (2012, Sep 28). Next-Generation Digital Information Storage in DNA. *Science*, 337(6102), 1628.

¹⁰ Roco, M. C., Bainbridge, W. S., Tonn, B., & Whitesides, G. (2013). *Convergence of Knowledge, Technology, and Society: Beyond Convergence of Nano-Bio-Info-Cognitive Technologies*. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer.

¹¹ Roco, M. C. (2018). Overview: Affirmation of Nanotechnology between 2000 and 2030. In T. O. Mensah, B. Wang, G. Bothun, J. Winter, & V. Davis, *Nanotechnology Commercialization: Manufacturing Processes and Products*. John Wiley & Sons, Inc.

Table 2-1: Generations of nanotechnology products and productive processes, and the corresponding interval for beginning commercial prototypes

Stage	Generation	Main characteristics
Nano 1 Component basics	G1: Passive nanostructures (~2000-2005)	The nanostructures have stable behaviour during their use. They typically are used to tailor macroscale properties and functions. a) Dispersed nanostructures, such as aerosols, colloids, and quantum dots on surfaces. b) Contact nanostructures, such as in nanocomposites, metals, polymers, ceramics, and coatings.
	G2: Active nanostructures (~2005-2010)	The nanostructures change their composition and/or behaviour during their use. They typically are integrated into microscale devices and systems and used for their biological, mechanical, electronic, magnetic, photonic, and other effects. a) Bioactive with health effects, such as targeted drugs, biodevices, and artificial muscles b) Physico-chemical active, such as amplifiers, actuators, adaptive structures, and 3-D transistors.
Nano 2 System integration	G3: System of nanosystems (~2010-2015)	Three-dimensional nanosystems frequently incorporated into other systems and using various syntheses and assembling techniques such as bio-assembling, robotics with emerging behaviour, and evolutionary approaches. A key challenge is networking at the nanoscale and hierarchical architectures. Research focus will shift toward heterogeneous nanostructures and supramolecular system engineering. This includes directed multiscale self-assembling, artificial tissues and sensorial systems, quantum interactions within nanoscale systems, processing of information using photons or electron spin, and assemblies of nanoscale electromechanical systems (NEMS).
	G4: Molecular nanosystems (~2015-2020)	Heterogeneous molecular nanosystems, where each molecule in the nanosystem has a specific structure and plays a different role. Molecules will be used as devices and from their engineered structures and architectures will emerge fundamentally new functions. Designing new atomic and molecular assemblies is expected to increase in importance, including macromolecules "by design", nanoscale machines, and directed and multiscale self-assembling, exploiting quantum control, nanosystem biology for healthcare, and human-machine interface at the tissue and nervous system level. Research will include topics such as atomic manipulation for design of molecules and supramolecular systems, controlled interaction between light and matter with relevance to energy conversion among others, exploiting quantum control mechanical-chemical molecular processes, nanosystem biology for healthcare and agricultural systems, and human-machine interface at the tissue and nervous system level.
Nano 3 Technology divergence	G5: NBIC integrated technology platforms (~2020-2025)	Converging technology platforms from the nanoscale based on new nanosystem architectures at confluence with other foundational emerging technologies. This includes converging foundational technologies (nano-bio-info-cogno) platforms integrated from the nanoscale.
	G6: Nanosystem convergence networks (~2025-2030)	Distributed and interconnected nanosystem networks, across domains and interacting at various levels (foundational, topical, application, products/service), for health, production, infrastructure, and services. This includes networks of foundational technologies (nano-bio-info-cogno) platforms and their spin-offs including for emerging nano-biosystems.
Source: reproduced from Roco (2018)		

Roco は技術的観点から、ナノスケールにおけるシステムレベルの高度化と複雑化、および異なる科学技術分野の収斂の進展に基づいて、6 つの重複する世代のナノテクノロジー応用を定義しています。期待されるプロトタイピングおよび製品化の時期にしたがって、彼はこうした世代をタイムライン上に配置しています。重要なこととして、6 つの世代は、Roco や他の研究者がナノテクノロジーに対する公共および民間の投資を呼び込むために設計したビジョンの一部です。

ナノテクノロジーの将来

異なる世代のテクノロジーの概念を用いて、進行中のナノテクノロジー研究と応用の種類を分類することにより、ナノテクノロジーの将来について論じる別の試みが James Tour によって行われました。

Tour (2007 年¹²⁾) は以下のように説明しています。

- **受動的ナノテクノロジー**

ナノ部分が特に何かを作り上げることはありません。それが存在するだけでシステム性能が増大します。

- **能動的ナノテクノロジー**

この場合、光子を吸収して電子を放出するなど、ナノ物質が何かを産生し、それによってデバイスを駆動したり、特定の定義可能な方法で表面上を移動させたりします。その一例が、ある場所から別の場所に原子を移動させることができるナノ分子設計「ナノカー」です。

- **ハイブリッド・ナノテクノロジー**

ナノサイズの物質との結合によって既知のプラットフォームを完成することです。ただし、負荷の大半はプラットフォームが担います。シリコンプラットフォームの電子装置がその一例であり、電荷授受を行う有機分子の表面層を結合することでシリコンの性能が向上します。

¹² Tour, J. (2007). Nanotechnology: The Passive, Active and Hybrid Sides. Gauging the Investment Landscape from the Technology Perspective. *Nanotechnology Law and Business*, 361-373.

Tour が用いた受動的および能動的ナノテクノロジーの概念は、Roco の第 1 および第 2 世代と広範囲で一致します。重要なこととして、Tour が用いた世代もまた投資目的として技術のタイムホライゾン評価を支援するように定義されています。

1.1.3 計量書誌学的分析

活性ナノ構造物カテゴリー

Subramanian 他 (2010 年¹³) および Suominen 他 (2016 年¹⁴) は、Roco によって定義された世代に関する研究文献の計量書誌学的分析を実施しました。Subramanian 他は、2009 年に、以下に記載の新たな活性ナノ構造物カテゴリーが生まれつつあると結論付けています。また、Roco や Tour によって定義された活性ナノ構造物が必ずしも、提案したカテゴリーのうちの 1 つだけに分類されるわけではないと指摘しています。複数のカテゴリーに属すナノ構造物は、複雑さと動的挙動が増加します。Tour と Subramanian のハイブリッド・ナノテクノロジーの定義は大きく異なっており、他の科学者も「ハイブリッド」という用語を異なる目的で使用する場合があります。ことに留意が必要です。

● 遠隔作動活性ナノ構造物

活性成分が遠隔で作動または感知されるナノテクノロジー

例えば、磁気、電気、光、および無線タグ付きのナノテクノロジーで次のような、成熟クリマクテリック型果実によって放出されたエチレンガスを感知する、パッチアンテナと統合された酸化スズナノ粒子のセンサーなどがあります (Agarwal 他、2012 年¹⁵)。

● 環境応答性活性ナノ構造物

pH、温度、光、酸化還元、特定の化学物質などの刺激に敏感に反応するナノテクノロジー

例えば、環境応答性活性ナノ構造物の例には、センサー、光駆動分子モーター、応答性薬物放出、環境応答性アクチュエータがあります。

¹³ Subramanian, V., Youtie, J., Porter, A. L., & Shapira, P. (2010). Is there a shift to “active nanostructures”? J Nanopart Res(12), 1-10.

¹⁴ Suominen, A., Li, Y., Youtie, J., & Shapira, P. (2016). A bibliometric analysis of the development of next generation active nanotechnologies. Journal of Nanoparticle Research, 18(9).

¹⁵ Agarwal, M., Balachandran, M. D., Shrestha, S., & Varahramyan, K. (2012). SnO₂ Nanoparticle-Based Passive Capacitive Sensor for Ethylene Detection. Journal of Nanomaterials, 5.

- **縮小化活性ナノ構造物**

より大きいデバイスやテクノロジーを概念的に縮小したナノテクノロジー

例えば、合成分子モーター、分子機械、分子電子構造などがあります。

- **ハイブリッド活性ナノ構造物**

物質の非一般的な組み合わせ（生物-非生物、有機-無機）を含むナノテクノロジー

例えば、Subramanian 他は、生物-非生物とシリコン-有機の 2 つのハイブリッド・ナノ構造クラスについて考察しています。生物-非生物のハイブリッド・ナノ構造の例には、(a) 酵素触媒反応で収縮する三次元ポリマーネットワーク内に固定された酵素から成る酵素応答性ヒドロゲル、および (b) 表面に結合して、(生体に於いて作り出す) 直線運動や回転運動をハイブリッド・デバイスで作리出す運動タンパク質、または機能性運動タンパク質を含む有機体全体があります。シリコン-有機のハイブリッド・ナノ構造の例には、電気光学ナノモジュレータ (Wolf 他、2018 年¹⁶) や、赤外エレクトロルミネッセンスのためのシリコンナノ結晶-有機発光デバイスがあります (Cheng 他、2010 年¹⁷)。

- **形質転換活性ナノ構造物**

使用中または寿命のある段階で不可逆的に変化するナノテクノロジー

例えば、腐食作用や力学的ダメージによる損傷を特定の誘因で修復する、金属およびプラスチックコーティングなどのような自己修復材料があります。

計量書誌学的定義の開発

Suominen 他は、Subramanian 他の結果を基に研究しています。環境に応答するナノテクノロジーの概念、と同様に動的な不均一デバイスや構造を併合するシステムの概念を捉えるために、次世代の活性ナノテクノロジーを区別できる計量書誌学的定義の開発を目的としました。彼らは、トランジスタ、バイオセンシング/バイ

¹⁶ Wolf, S., Zwickel, H., Hartmann, W., Lauer mann, M., Kutuvantavida, Y., Kieninger, C., . . . Koos, C. (2018). Silicon-Organic Hybrid (SOH) Mach-Zehnder Modulators for 100 Gbit/s on-off Keying. *Nature Scientific Reports*, 8(2598), 1-13.

¹⁷ Cheng, K.-Y., Anthony, R., Kortshagen, U. R., & Holmes, R. J. (2010). Hybrid Silicon Nanocrystal-Organic Light-Emitting Devices for Infrared Electroluminescence. *Nano Letters*, 10(4), 1154-1157.

オセンサー、およびモーターという用語で、活性ナノテクノロジーに関する出版物の数が最大になることを発見しました。出版物の数を特許数と比較すると、その割合は 6:1、つまり特許記録 1 件に対して、活性ナノテクノロジーに関する論文数は 6 でありました。特許記録の 40%以上がトランジスタに関するもので、20%がバイオセンサー、15%がモーターに関係していました。残りは、バルブ、アクチュエータ、ローターなどの用語に関係していました。活性ナノテクノロジーに関する出版物の数は大きく成長しましたが（1991-2010 年の間の年間平均成長率は、ナノテクノロジーに関する全出版物の 55%に比べ、活性ナノテクノロジーに関するものは 130%）、ナノテクノロジー研究全体に占める絶対的割合は依然として低いと結論付けています（1991 年は、ナノテクノロジーに関する全出版物の 3%、2010 年は 8%）。ナノマテリアルまたはナノテクノロジーの世代に関する定義を収集し、Roco や Tour が提案した定義の採用状況を確認することを目的として、審査対象である論文の様々なデータベースを通じて計量書誌学的検索が行われました。Roco、Tour、および Subramanian が提案したカテゴリについて、Google Scholar® 通じて実行された予備の計量書誌学的検索の結果（表 2-2）から、いくつかの定義は他のものよりも広く採用されていることが分かりました。「活性」や「ハイブリッド」は「ナノ-」に関連して多用されている修飾語です。また「縮小」や「環境応答」も結果の上位にランクされますが、これらの用語は必ずしも、ナノスケールに縮小されたデバイスや環境性応答のナノ物体を指しているわけではありません。「Nano-bio-info-cogno」は相当数の結果が蓄積されていますが、それらの大部分は、Rocoによって言及された NBIC 統合プラットフォームというよりはむしろ、4 世代のテクノロジーについて述べた論文を指していると言えます。Rocoによって定義されたような第 3・第 4・第 6 世代のナノマテリアルについては、論文で言及されている例は少ないです。

その理由は以下のように様々であると考えられます。

- 定義が科学コミュニティで広く共有されていないこと
- 科学者がその研究について記述する論文で、必ずしも修飾語を用いていないこと
- これらの世代が推論の域を出ず、ナノテクノロジー製品に関する研究がまだ非常に限定的であること

Table 2-2: Generations of nanomaterials: number of articles and patents in 2004, 2011, 2018 and in total (Google Scholar)

	2004	2011	2018	Total
"Passive nano"	5	18	23	277
"Active nano"	95	208	383	3,800
"3-D nanosystems"	1	3	4	30
"Systems of nanosystems"	2	21	4	12
"Heterogenous molecular nanosystems"	2	6	1	93
"Hybrid nano"	105	458	1,450	9,560
"nano-bio-info-cogno"	28	98	77	1,560
"Nanosystem convergence network"	0	0	1	2
"remote actuated" AND "nano"	1	2	13	119
"Environmentally responsive" AND "nano"	90	292	481	5,030
"miniaturised" OR "miniaturised" AND "nano"	496	1,110	1,100	7,900
"Transforming nano"	2	1	17	75

さらに、2011 年以降に発表された審査対象の論文のタイトル、要約、およびキーワードに焦点を当て、以下の 3 つの広範な研究領域に於いて、Scopus® の検索が実行されました。こうした追加の検索によって、ナノマテリアルの世代の概念は文献で広く使用されているわけではなく、敢えて表現すればレギュラトリーサイエンスの分野や、ナノテクノロジーの将来、および現在のリスク評価フレームワークの適合性の議論に限定されていることが確認されました。Tour が提案したカテゴリーと比べて、Roco のカテゴリーは最も広く言及していると言えます。それでも、前述したように、Tour が用いた受動的および能動的ナノテクノロジーの定義は、Roco の第 1 および第 2 世代と広範囲で一致します。Subramanian 他および Suominen 他による論文では、活性ナノテクノロジーに関する出版物の数が増加していると結論付けています。

Figure 2-1: Number of hits per year for “active” and “hybrid” nano* 2012-2018

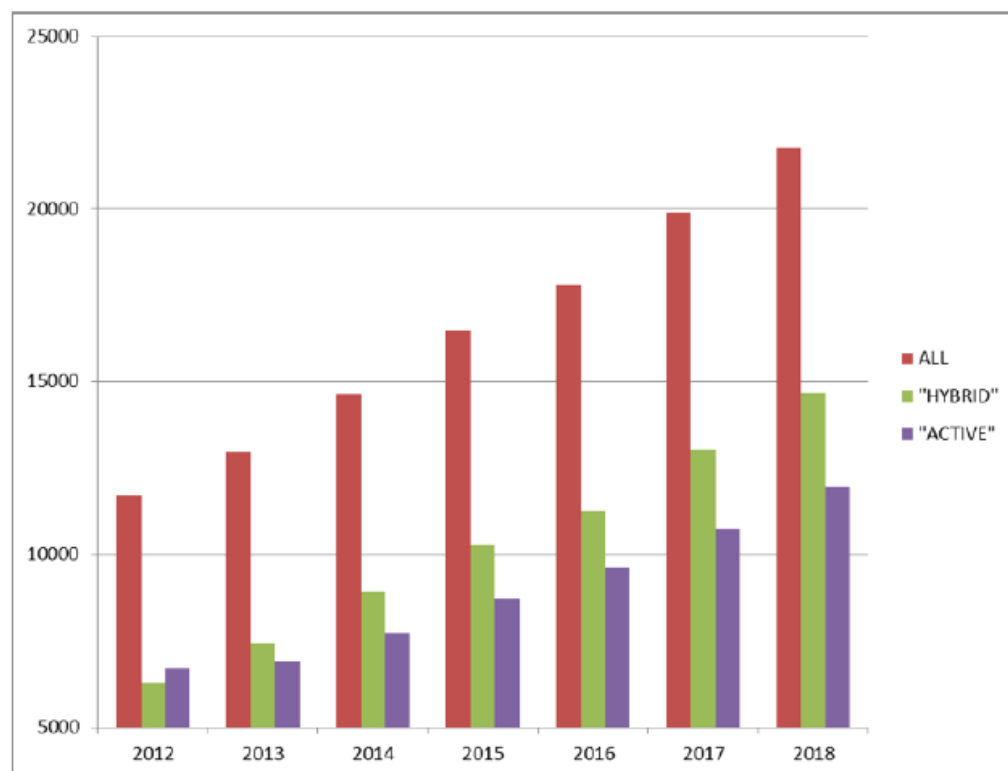
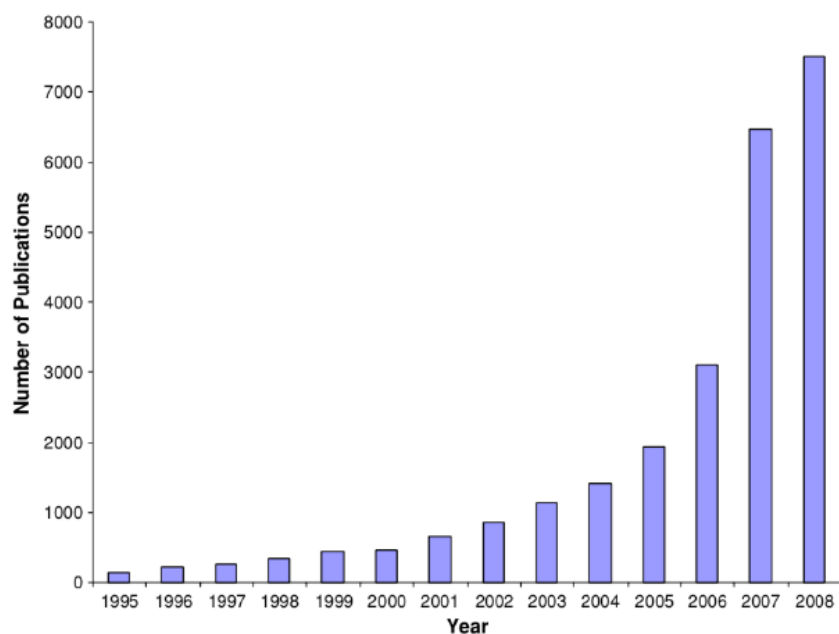


Figure 2-2: Number of hits for “active nanostructures” 1995 – 2008 - Source: Subramanian et al. (2010)



1.1.4 専門家との協議

専門家インタビュー

文献の分析を補完するために、私たちは、学界、研究機関、国家当局、および産業界の 8 人の専門家と半構造化インタビューを行いました¹⁸。

- **Dr. Simina Dreve**, 化学品配送欧州連合 (FECC)、技術・薬事部門マネージャー
- **Dr. Scott Brown**, ケモルス社筆頭研究者
- **Dr. Hans-Jürgen Klockner**, ドイツ化学工業協会 (VCI)、科学・技術・環境問題部門、科学・研究部責任者
- **Dr. Maria Antonietta Loi**, フローニンゲン大学、科学技術学部、光物理学・光電子工学教授
- **Dr. Alexandra Latnikova**, フラウンホーファー応用ポリマー研究所、合成・ポリマー技術研究部門
- **Dr. Marie Zimmer**, フランス Chimie、プロダクトステewardシップ責任者
- **Dr. Kathrin Schwirn**, ドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt – UBA)
- **Dr. Gert Roebben**, 欧州委員会域内市場・産業・起業・中小企業総局、政策官

インタビュー結果

専門家は全員、「次世代」ナノマテリアルの概念と Roco によって提供された定義を知っており、Roco ほどではないにせよ、Tour の定義についても知っていました。しかし、研究者は提示された定義を利用しておらず、他のカテゴリー（炭素系ナノマテリアル、無機ベースのナノマテリアル、有機ベースのナノマテリアル、ナノ複合材料など）を参照していると回答しました。ある専門家は、Roco と Tour は両者とも次世代ナノ構造に言及していますが、特に欧州委員会勧告のナノマテリアルの定義を参照すれば、ナノマテリアルへの言及には問題があると述べています。別の専門家は、第 3・第 4 世代のナノテクノロジー応用は閾値限度 100 nm を超える可能性があると指摘しています。応用分野（光学、光電子工学、量子エレクトロニクスなど）によって次世代ナノテ

¹⁸ The indicative list of questions is provided in Annex I.

クノロジー/ナノテクノロジー応用を分類する方法が提案されました。新規の提案は次世代ナノテクノロジーを部品数および/または機能の点から、ならびに固有の新しい性質を有するかどうかで定義することです。

専門家は全員、定義が曖昧であるという意見で一致し、ナノテクノロジー製品の世代重複については Roco 自身も言及していると指摘しました。不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物の区別は直覚的には納得できるもので、新たな応用をイメージするには役立ちますが、異なるナノテクノロジーの分類を目的として使用することは難しいです。不活性ナノ構造物（使用中、ナノ構造物の挙動が安定している）または活性ナノ構造物（使用中にナノ構造物がその組成および/または挙動を変える）のいずれに分類すべきか曖昧なナノ構造物例として、導体、センサー、触媒が挙げられています。Roco が提示した例では明確な分類はできません。ある専門家は、すべてのナノマテリアル/ナノ構造物は使用中に分解（光化学的形質転換、酸化還元、溶解、沈殿、吸脱着、燃焼、摩耗、および生体内変換など）されやすく、したがって、第 1 世代の不活性ナノ構造物をこうした用語で定義するのは不可能であるという事実を指摘しています。別の専門家は、不活性ナノ構造物は活性ナノ構造物またはナノシステムの構成要素となる場合があると述べています。Roco によって提案された第 2 世代以降のナノテクノロジー応用は推測の域を出ず、ナノテクノロジー研究の将来の可能性を想像するには役立ちますが、異なる応用を分類することはできません。定義された世代は、異なるナノテクノロジーの市場状況の評価には有用な可能性はありますが、規制の目的には適合しないという事実に関して、専門家の意見は一致していました。不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物の区別の曖昧さを越えて、第 2 世代のナノ構造物や Roco の第 3・第 4 世代も同様にすでに市販されていますが、主に医療用途でありごく少量にとどまっていると専門家は指摘しています。

EU 法に詳しい専門家には、活性ナノ構造物に対処する中で REACH 用語、および改正附属書 VI の特徴付けパラメータが適切かどうか尋ねました。REACH 規則では以下のように定義しています。

- ✓ 物質とは、天然状態または製造プロセスによって得られた化学元素とその化合物であり、安定性を維持するために必要な添加物や、使用されたプロセスから生じた不純物を含みますが、物質の安定性に影響したりその組成を変化させたりせずに分離できる溶媒は除きます。
- ✓ 混合物とは、2 つ以上の物質から成る混合物または溶液です。

- ✓ 物品とは、製造中に特別な形状、表面、またはデザインが与えられ、それによって、化学組成によるよりも大きな度合いで機能が決定される物体です。

改正附属書 VI では、ナノフォームの物質の製造業者や輸入業者に対して、具体的には次の情報を提供するように求めています：

- ナノフォームまたは類似ナノフォーム一式の物質の名称またはその他のナノフォームの識別情報
- サイズ範囲 1 nm – 100 nm の構成粒子の数の割合を示した粒子数粒子サイズ分布
- 表面機能化または表面処理の説明、および各化学作用物質の IUPAC 名ならびに CAS または EC 番号を含む特徴説明
- 形状、アスペクト比およびその他の形態学的特徴。適切な場合では、例えば貝殻様構造や管腔構造などを含む組立構造に関する情報
- 表面積（体積基準の比表面積、質量基準の比表面積、または両方）

専門家の意見によれば、改正附属書 VI ではナノマテリアルが適切に特徴付けられますが、活性ナノ構造物がナノマテリアル、もしくは実際に物質、混合物、物品とみなされるかどうかは、ケースバイケースにより判断される必要があります。ある専門家は、物品の定義の範囲内で、「生産」に合成も含まれる場合、不活性または活性の多くのナノ構造物が物品とみなされるであろうと述べています。

これに加え、オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）の専門家との一日ミーティングに於いて、文献レビューや専門家との協議の初期所見に関する議論が行われました。

- **Eric A.J. Bleeker**, 物質および製品安全センター、リスク評価担当者兼生態毒性研究者
- **Agnes Oomen**, ナノマテリアルの薬物動態とリスクに関するシニアリサーチャー
- **Adrienne Sips**, ナノテクノロジーのリスクに関するリサーチコーディネーター

ナノテクノロジーの世代の概念、および Roco と Tour が提示した定義を主題とした議論が行われ、結論として、それらをリスクマネジメント・フレームワークの設定に用いることはできませんが、それでも近い将来の新技术がどのようなものか、またリスクがどこにあるのかを把握するには役立つという見解が示されました。

不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物をどのように区別するか、ならびに提案された定義をどのように修正するかに、かなりの時間が費やされました。特に規制のための完全な定義を提供する場合、そうした区別は重要です。次世代ナノテクノロジーの概念は規制の目的にはふさわしくなく、したがって、その定義は不要ですが、Roco や Tour が提案した定義はホライゾン・スキニングに有効であると結論付けられました。議論の中で、提案された次世代ナノテクノロジーの例から（生物-非生物、有機-無機材料の珍しい組み合わせを含む、ハイブリッド活性ナノ構造物など）、現在の EC 勧告のナノマテリアル定義や REACH および CLP の用語は万能でなく、将来は古くなる可能性があるという事実が確認されました。REACH 規制は化学物質を管理するために制定されたものですが、立法者は当時、ナノフォームの物質によって生じる問題を考慮していませんでした。ナノマテリアルは化学と同様に物理学に関係し、その新しい性質は、粒子サイズ、比表面積、および基礎的なエネルギー変動がナノスケールであることの結果です。改正附属書 VI で求められている特徴付けパラメータは、EC 定義の範囲内に入るナノマテリアルの特徴付けを目的としており、特定のナノマテリアルまたはナノテクノロジーを物質、混合物、もしくは物品とみなすかどうかの問題は別の課題です。EC 勧告のナノマテリアル定義は、1 つ以上の外形寸法が 1 nm～100 nm のサイズ範囲の固体粒子に焦点を置っていますが、「次世代」は閾値 100 nm を超える可能性がある構造物、デバイス、システムを指しています。ISO はこの状況で用いられる定義をいくつか提供していますが（「ナノ構造物」や「ナノ構造材料」など）、REACH 規制はこの用語を含んでおらず、附属書で「ナノマテリアル」と「ナノフォーム」に言及しているのみです。

ナノテクノロジーと他の研究分野、例えばバイオテクノロジーや合成生物学との収束から生まれるハイブリッド構造物およびシステムは、固体物質とソフトマター（生体物質）から構成されますが、後者は EC 定義もしくは改正附属書 VI の特徴付けパラメータでカバーされていません。さらに、活性ナノ構造物およびナノシステムは動的次元を追加しますが、それはリスク規制フレームワークでは現在捕捉されません。改正附属書 VI の特徴付けパラメータは、ナノフォームについて、EU 市場における製造もしくは輸入された物質と述べていますが、環境応

答および形質転換ナノ構造物の使用中の意図的な変化には言及していません。また、合成分子モーターあるいは機能性運動タンパク質などのようなデバイスやシステム、つまり外部刺激に応答して形状が変化することで機械的仕事を行う分子の複雑さとダイナミズムは捕捉されません (Davis, 1999 年¹⁹)²⁰。

ただし、専門家との協議の結果、市販されている次世代ナノマテリアルの応用例は少数のナノ医薬品のみであったことに留意する必要があります。これらは REACH の範囲外であり、欧州医薬品庁 (EMA) によって付託されます。EMA は現在、ナノ医薬品について、臨床応用の目的として意図的に設計されたシステムで、ナノスケールの材料を少なくとも 1 つ有し、結果として再生可能な性質や特徴が生成され、使用目的 (投薬ルート、投与量) のための特定のナノテクノロジー応用と特性に関連し、ナノ工学の期待される臨床的利点 (選択的臓器/組織分布など) に使用されるシステムと定義しています。このシステムは、欧州連合の法令に従う医薬品の定義を満たす必要があります (Hernán Pérez de la Ossa, 2014 年 4 月 4 日²¹)。関係する欧州連合の専門機関 (具体的には ECHA、EMA、および EFSA²²) は、ナノテクノロジーによってもたらされる科学的小および規制上の課題を認識しており、現場での進歩に遅れずついていくために特別の専門家グループを組織しています。さらに、各機関は課題に関する国際会議やワークショップを開催し、公共情報ポータルサイトを維持して、本研究もその一環であるホライゾン・スキャニング・エクササイズを実施しています。

最後に、バイオテクノロジーや合成生物学との収束から生まれるハイブリッド構造物などに対しては、各機関における現在のリスク規制フレームワークでは捕捉できていません。ただし、今後、満足のいく科学的な知見が蓄積されれば、具体的なガイダンスを作成することができ、これらの規制フレームワークに関する技術的なサポートを企業に提供できると期待されます。

¹⁹ Davis, A. P. (1999). Synthetic molecular motors. *Nature*, 401, 120-121.

²⁰ See the pioneering work of Kelly, De Silva, & Silva (1999) and Koumura, Zijlstra, van Delden, Harada, & Feringa (1999).

²¹ Hernán Pérez de la Ossa, D. (4 April 2014). Quality aspects of Nano-based medicines. SME Workshop: Focus on quality for medicines containing chemical entities. London: European Medicines Agency.

²² European Food Safety Authority.

1.1.1.5 既存の定義に関連した問題

ナノテクノロジーの定義の目的

最初の論点は、異なる世代のナノテクノロジー製品の概念を使用する目的が異なることです。Roco や Tour の定義はナノテクノロジーの可能性を強調し、公共および民間の投資を呼び込むために提案されました。これらの定義は、規制の環境での使用を意図したものではありませんでした。Roco は、定義した世代が重複することを自身で明らかにしています。一方、Tour の定義はよりシンプルですが、第 1 世代と第 2 世代を区別する言葉が曖昧です（例えば、「何かを合成する」）。したがって、規制の目的で、もしくは異なるナノテクノロジー応用を各世代に明確に分類するために、それらを使用することは難しいのが現状です。Tour の第 3 世代では「ハイブリッド」が使用されていますが、それが指しているのはナノサイズのテクノロジーの存在、ナノサイズのテクノロジーを用いたマイクロサイズのプラットフォームまたはテクノロジーとの結合であると思われます。しかしながら、他の研究者の文献では、「ハイブリッド」という用語が異なる目的で使用されていることがあり、ほとんどの場合、異なる材料から構成されるナノテクノロジーを表しています。

Davies (2009 年²³) によれば、Roco が提示した第 2・第 3・第 4 世代の定義（最後の 2 つは比較的最近である）は、ナノテクノロジーの専門家に混乱を生じさせ、Roco が提示した例の一部を彼らは理解できませんでした。こうした混乱は専門家との協議で確認されました。

ナノテクノロジーに於いて、規制のための定義は材料または寸法サイズに焦点を当てていて、機能性には触れていません。規制のための定義が存在する場合、それはナノ粒子のレベルで適用されます。一部の規制および勧告の定義では、新しい性質や固有の性質に言及していますが（言及した機関の例：オーストラリア政府保険高齢化省、カナダ保健省、米国食品医薬品局、米国環境保護庁、消費者に対する食品情報の提供に関する欧州連合の欧州議会および理事会、台湾行政院勞工委員会）、ハザード評価のためにどの性質を新しい固有のものとしみなすべきか、こうした性質を正確に測定することに伴う困難な状態を適切に検討しないなど、ナノマテリアルの機能性に着目したガイダンスはほとんど提供されていません（Boverhof 他、2015 年）。

²³ Davies, J. C. (2009). Oversight of Next Generation Nanotechnology. Woodrow Wilson International Center for Scholars.

Ricardo Energy & Environment (2016 年²⁴) は、科学および科学以外の文献のレビューに基づき、加えて利害関係者との協議を実施した結果、ナノテクノロジーの世代についての議論は以前ほど重要でないと結論付けています。その理由は、研究の焦点が新しいナノマテリアルではなく統合システムおよびソリューションに当てられているからです。Wohllleben 他 (2016 年²⁵) によれば、製品の機械的・光学的・電気的性質を強調するために新しいナノマテリアルを追加するのではなく、ナノマテリアルおよびその特性が統合物質システムへの周囲マトリクスと相互に作用するようにデザインされることで、機能を果たし、求められる性質を達成しなければなりません。ナノ構造 (ナノポアや厚さのパターンでの表面など) の開発から優れた材料特性の達成に焦点を移すことで、ナノ粒子から離れ、安全性を向上させると同時に規制上の不確実性を減少させることができます。Suominen 他も活性ナノテクノロジーの出現によって、個々の工業ナノ材料から、より複雑なナノテクノロジーデバイスおよび構造の概念化、使用中のダイナミズム、不均一材料の連結に焦点が大きく移ったとして、同様の結論に達しています。

ナノマテリアル、ナノ構造物、およびナノ構造材料

2 つ目の論点は、ナノマテリアルについての異なる定義が存在することであり、(規制と必ずしも関係していません) 他の多くの定義よりも EC 勧告の定義は具体的で定量的です (Rauscher 他、2019 年²⁶)。さらに Roco は異なる世代のナノテクノロジー製品またはナノテクノロジー応用に言及し、ナノ構造物 (不活性および活性)、ナノシステム (分子システム)、NBIC 統合技術プラットフォーム、ナノシステム収束ネットワークなどの用語を用いています。Tour は、異なる世代のナノテクノロジーに言及しています。

²⁴ Ricardo Energy & Environment. (2016). Support for 3rd regulatory review on nanomaterials – environmental legislation. Luxembourg: Publications Office of the European Union.

²⁵ Wohllleben, W., & et al. (2016). Nano-Enabled Products. In D. Fujita, D. Kaiser, E. Mansfield, & M. Van de Voorde, Metrology and Standardization of Nanomaterials: Protocols and Industrial Innovations. John Wiley and Sons, Inc.

²⁶ Rauscher, H., Roebeen, G., Mech, A., Gibson, N., Kestens, V., Linsinger, T. P., & Riego Sintes, J. (2019). An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial. Luxembourg: Publications Office of the European Union.

このような状況では、異なる世代のナノマテリアルに言及することは適切でないと考えられます。欧州連合ではナノマテリアルを以下のように定義しています。

非束縛状態にあるか、または強く結合した凝集物（アグリゲート）もしくは弱く集合した凝集物（アグロメレート）であり、且つ粒子数粒子サイズ分布における 50 %以上の粒子について、1 つ以上の外寸が 1 nm～100 nm のサイズ範囲の粒子を含有する、天然の、偶発的な、または製造された材料。特定の事例、および環境、健康、安全性または競争力に関する懸念が正当な場合、粒子数粒子サイズ分布の閾値 50 %は 1～50 %の間の閾値に変更してもよい。上記の例外として、1 つ以上の外寸が 1 nm 未満のフラーレン、グラフェンフレークおよび単層カーボン・ナノチューブはナノマテリアルとみなすべきである²⁷。

この定義は現在、再検討されていますが、委員会は範囲の大幅な修正または変更ではなく、その実施を容易にするためのテキストや方法の若干の明確化を考えています²⁸。

JRC (2015 年²⁹) によれば、EC の定義は粒子状物質に明確に制限されており、その規定は、ヒトおよび環境ばく露についての検討に基づき、特にこの種の材料に対応するために設計・作成されています。SCENIHR (2006 年³⁰) は、ナノ固有の性質を持つ粒子状物質に対するヒトおよび環境ばく露は、「組み込まれた」ナノ構造特性を持つ物質、または固体マトリクスに組み込まれた粒子に対するばく露よりも可能性が高いと述べています。この定義では、規制の背景で関係する物質に焦点が当てられていますが、ISO の定義³¹などの他の定義でカバーされている一部のナノ構造材料は除外されています。JRC (2014 年³²) はナノ構造

²⁷ Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>

²⁸ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition_en.htm

²⁹ JRC. (2015). Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term “nanomaterial”. Part 3 Scientific-technical evaluation of options to clarify the definition and to facilitate its implementation. European Commission Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015.

³⁰ SCENIHR. (2006). modified Opinion (after public consultation) on The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks.

³¹ <https://www.iso.org/obp/ui>

³² JRC. (2014). Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial" Part 2: Assessment of collected information concerning the experience with the definition. European Commission Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements. Luxembourg: Publications Office of the European Union.

材料について考察し、この用語に対する EC 勧告の定義がないことを明らかにしています。ISO/TS 80004-1:2010 では、ナノ構造材料をナノスケールの内部または表面構造を有する材料として定義しています。

ISO/TS 80004-4:2001 では以下のように言及しています。

粒子数による粒径分布に於いて、ナノスケールの粒子（ナノ結晶）、ナノスケールの空隙および細孔、またはナノスケールの沈殿物（つまり、固体マトリクス中のナノ物体）の分率が顕著である材料は、「ナノ構造」に分類されるのに十分な特性を持つ材料です。同様に、ほとんど全部の材料が常に、ナノスケールの形態的および化学的不均質性な表面を有しています。ナノスケールの形態的および化学的不均質性を持つように意図的に変更またはテクスチャ処理された表面によってのみ、「ナノ構造」材料は識別されます。

ISO 技術仕様では、ナノ構造材料を以下の 5 つのカテゴリーに区別しています。

- ナノ構造粉体
- ナノ複合材料
- 固体ナノフォーム
- ナノ多孔質材料
- 液体ナノ分散

ナノ構造は以下のように定義されています。

相互に関連した構成要素の組み合わせで、そうした要素の 1 つ以上がナノスケールの範囲にあるもの。ここの範囲は、特性が連続していないことを表す境界で明示されます。

EC 勧告の定義に従えば、ナノ構造材料およびナノ構造がナノマテリアルかどうかは、それらが粒子を含有しているか（または粒子で構成されているか）、ならびに粒子の 50%またはそれ以上が 1 nm～100 nm のサイズ範囲（粒子数基準による粒径分布）内にあるかによります³³。JRC によれば、EC の定義に該当する構成粒

³³ <https://www.uhpcolutions.com/blog/what-is-ultra-high-performing-concrete>

子の強く結合した凝集物および弱く集合した凝集物は、ISO の用語のナノ構造材料です。したがって、EC の定義は、ISO における主意ではナノ構造弱凝集物とナノ構造強凝集物で構成される数種類のナノ構造粉体を含め、一部の種類のナノ構造材料をすでにカバーしています。さらに、ナノ構造粉体の構成粒子がナノスケールの内部構造を有し、しかも粒子の外寸が 100 nm を超える場合、そうしたナノ構造粉体は EC 定義ではカバーされていません。

ISO では、ナノ複合材料について、1 つ以上がナノ相である 2 つ以上の相分離材料の混合物から成る固体と定義しています。複合材料は、粒子または繊維の充填材料と、充填材料を取り囲むポリマー、セラミックまたは金属のマトリクス材料との組み合わせです。超高性能コンクリートはナノ複合材料の一例であり、コンクリート・マトリクスに、強度と耐久性を向上させるシリカ・ナノ粒子や他の繊維が含有されています。JRC は、ナノ複合材料はナノスケールの外形寸法の粒子で構成されていない場合、EC 定義でカバーされないことを明らかにし、こうした材料は通常、その用途（建設、航空）に応じて、または消費者製品であれば一般製品安全指令の下で規制されると付け加えています。標準の摩耗時にナノ複合材料がナノサイズの粒子を放出することがありますが、これは EC の定義でカバーされています。層の厚さがナノスケールの層状材料もナノ複合材料です。ナノ複合材料にはコアシェル粒子も含まれ、その外形寸法はナノスケールを超える可能性があります（したがって、EC 勧告の定義でカバーされない）、コアまたはシェルの直径あるいは厚さはナノスケールです（JRC）。

ナノ多孔質物質（例えばゼオライト）と固体ナノフォームも、材料がナノスケールの外寸の粒子（例えばシリカゲル）で構成されていない場合、EC 勧告の定義ではカバーされません。

最後に、ナノ分散液体は、異なる組成の連続流体相に、ナノ物体またはナノ相が分散した材料として ISO で定義されています。ナノ分散液の例として、ナノ懸濁液やナノエマルジョンがあります。JRC によれば、ナノ懸濁液は（分散相がナノマテリアルであるという意味で）EC の定義によってカバーされます。ナノエマルジョンには少なくとも 1 つの液体ナノ相が含まれ、それは液滴、ミセル、リポソームまたは天然ベシクルで構成されています。

JRC は、定義を非粒子状の物質にまで広げてナノ構造材料を含めるかどうかの議論に於いて、次世代ナノマテリアルの概念を参照し、ナノ構造材料は EC の定義に含まれていないことを確認しました。定義または定義

の参照は提供されていませんが、医療応用のために設計されたハイブリッド・ポリマー/多機能分子システムの例が 1 つだけありました。

EC 勧告のナノマテリアルの定義でカバーされない物質の例として、外寸がナノスケールを超える可能性があるミセルやリポソームが挙げられますが、シェルの厚さはナノスケールであり、物質を運搬して放出できます。リポソームを由来とする活性ナノ構造物の具体例には、乳がんと原発性肝がん治療のための臨床試験が米国で現在行われています。治療薬サーモドックス ThermoDox® が挙げられます。この技術は温度感受性リポソームをベースとするもので、加温によって化学療法剤ドキソルビシンが選択的に放出されます³⁴。別の例には、バイオポリマーをベースとする直径 25 ± 5 nm の超分子ミセルがあり、700 時間の期間で、その薬物放出挙動が研究されています (Du 他、2012 年³⁵)。これらの物質は化粧品、食品、または薬物送達の応用で使用されているため、規制と関係します。

Roco によって提案された第 1 世代のナノ構造物にも、EC の定義でカバーされないものがあります (エアロゾル、コロイド、および表面の量子ドットなどの分散ナノ構造物、ならびにナノ複合材料、金属、ポリマー、セラミックス、およびコーティングに含まれるような接触ナノ構造物)。したがって、ナノマテリアルの世代よりも、ナノマテリアル、ナノ構造物、ナノデバイス、およびナノシステムを含むナノテクノロジー応用の世代に言及する方がより適切と思われる。このことは、「物質」、「混合物」、「物品」の適合性評価と特徴付けおよび識別パラメータの適合性評価に影響を及ぼします。

不活性と活性

3 つ目の論点は、何が「不活性」で何が「活性」なのかという事です。Suominen 他は、活性ナノテクノロジーとして何を分類すべきかという判断には、ある程度の主観が必然的に入ると認めており、不活性として分類される可能性があるナノテクノロジーを活性ナノテクノロジーから区別することは課題です。第 1 世代について

³⁴ <http://celsion.com/thermodox/>

³⁵ Du, J., Guo, X., Tu, J., Xiao, L., Jia, X., Liao, L., & Liu, L. (2012). Biopolymer-based supramolecular micelles from β -cyclodextrin and methylcellulose. *Cbohydr Polym*, 90(1), 569-74.

は、Renn および Roco (2006 年³⁶) は、「定常または準定常の構造および機能」と述べ、Roco は「使用中、挙動が安定している」と述べています。第2世代については、Renn および Roco は「使用中の状態」の変化に言及し、Roco は次のように組成にも言及しています：「使用中にナノ構造物がその組成および/または挙動を変えます」。さらに、彼は次のように付け加えています：「それらは一般的に、マイクロスケールのデバイスおよびシステムに統合されます」「それらはハイブリッドとなり、したがって、Tour の定義では第3世代となります」「そして、生物学的、機械的、電子的、磁氣的、光量子、およびその他の効果のために使用されます」。一方、不活性ナノ構造物は、少なくとも、物質の機械的特性を強調する能力のために使用されます。さらに Roco は具体化するために、次の2つを追加しています：

a) 標的治療薬、バイオデバイス、人工筋肉などの、健康に効果のある生物学的活性

b) アンプ、アクチュエータ、適応構造、3-D トランジスタなどの、物理化学的活性

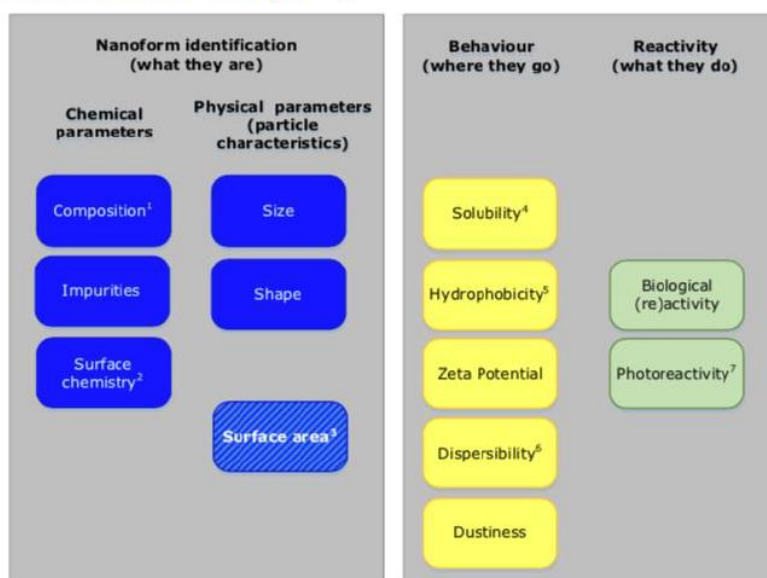
生物学的活性を定義することは重要です。Jackson 他 (2007 年³⁷) は、化学者と生物学者の視点は二分されると指摘しています。生物学者は、物質が何をするかに主な関心がありますが、化学者は物質がどんなもので、それがどれ位存在するかに主な関心があります。その結果、生物学的実体を測定する方法、および多数の生物学的評価結果の比較可能性、追跡可能性、等価性を向上させる方法に混乱が生じています。時空を超えて結果の比較可能性を確保し、計量学原理（目的適合性、バリデーション、不確かさ、トレーサビリティ）に従うために、彼らは、生物学的プロセスの中で変化をもたらす物質の能力として、生物学的活性を定義することを提案しました。さらに具体的に言えば、生物学的活性は、濃度と固有活性と呼ばれるパラメータとの積とみなすことができます。図表で、横軸に「濃度」、縦軸に「活性」をとった線形用量-反応曲線の傾きです (Jackson 他)。したがって、生物学的活性を持つ分子性物質は、それがどんなものか、何をするか、どれ位存在するかで定義されます。物理化学的活性に関しては、定義がなく、提供された実例（アンプ、アクチュエータ、適応構造、3-D トランジスタなど）に共通する特性がどのようなものか不明です。

³⁶ Renn, O., & Roco, M. C. (2006). Nanotechnology and the need for risk governance. *Journal of Nanoparticle Research*, 8, 153-191.

³⁷ Jackson, C. M., Esnouf, M. P., Winzor, D. J., & Duewer, D. L. (2007). Defining and measuring biological activity: applying the principles of metrology. *Accred Qual Assur*, 12, 283-294.

ECHA³⁸が作成した「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」における、ナノマテリアルに関する附属書に、主要な物理化学的パラメータのリスト（図 2-3）が記載されています。これらのパラメータは、ナノフォームのグループ化とリードアクロスに関係するもので、不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物を区別するためのヒントを与えると考えられます。それがガイダンスの意図や役割ではありませんが、これらのパラメータは、その目的に役立つことに留意する必要があります。

Figure 2-3: Key physicochemical parameters for grouping and read-across of nanoforms. Source: ECHA (2017a)



第 2 世代ナノ構造物の定義に於いて Roco により用いられた最初の化学的パラメータは、組成であり、ECHA の REACH および CLP³⁹の下での物質の特定および命名に関するガイダンスに於いて、それは主要な構成要素の添加物と不純物との組み合わせとして定義されています。組成の変化は、1 つ以上のナノ構造物の構成要素、添加物または不純物の変化によって、もしくはそれらの割合の変化によって生じます。

不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物を区別するために Roco が使ったもう一つの用語、挙動に関しては、ナノフォームの性質を決定する 5 つの主要パラメータが ECHA (2017a⁴⁰) で記載されています。

³⁸ ECHA (2017a): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Appendix R.6-1 for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping of Chemicals, European Chemicals Agency.

³⁹ ECHA (2017b): Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP, European Chemicals Agency.

⁴⁰ ECHA. (2017). Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP. European

- 溶解性
- 疎水性
- ゼータ電位
- 分散性
- ダスティネス

重要なこととして、ECHA (2017a) では、ナノフォームの活性 (反応性)、つまりそれが何をするかを決定する 2 つの主要パラメータが識別されています。

- 生物学的活性 (反応性)
- 光反応性

生物学的活性 (反応性) (または表面反応性) について、ECHA (2017a) の附属書 1 に次のように記載されています。

- ナノフォームの物質の生物学的活性 (反応性) または表面反応性は、炎症を引き起こす活性酸素種 (ROS) を生成すると思われ、そのため、細胞毒性を引き出す可能性があります。

光反応性については:

- 光反応性とは、光に起因した反応に物質が加わるまたはそうした反応を物質が始めるための活動を指します。「光」は、活動を引き起こすエネルギー源を意味します。分子自体がラジカルになる場合、容易に反応して変換されます。酸素ラジカルが生成される場合は (つまり、活性酸素種)、それが他の分子と容易に反応して、深刻な影響を招くこともあります (例えば、DNA と反応して遺伝毒性につながります)。

次のことを再度強調しておくことは重要です: ECHA (2017a) で提案されている、ナノフォームの挙動および反応性に関連するパラメータは、物理化学的類似性の決定のため、ならびにハザード評価の目的でナノフォームをグループ化できるか実証するために使用され、Roco が定義したナノ構造物の不活性/活性を判断する

ためには使用されません。こうしたパラメータの変化は、周囲の環境（温度や pH など）によって決定されることがあり、ナノマテリアルのトキシコキネティクス（つまり、生体媒質における溶解率、表面反応性および分散性）に影響を及ぼします。Roco は、ナノ構造物がどの世代に属すかを決定する特定のパラメータや変化率を示していませんが、こうしたパラメータを使用して、不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物を区別することもできます。

要約すると、Roco の定義は、ナノテクノロジー製品の R&D と商業化についての将来の可能性を描写し、他の科学技術分野へのナノテクノロジーの応用とそれらの最終的な収束を説明しています。ナノマテリアルのみならず、ナノ構造物、ナノ構造材料、およびこれらの要素間の相互作用を網羅し、これらのシステムを研究者が制御できるレベルに基づいて各世代を特徴付けています。第 1 世代と第 2 世代の定義では、Roco は組成および挙動の変化に言及していますが、不活性ナノ構造物と活性ナノ構造物を区別するための、より具体的なパラメータや変化率は示していません。それによって、分類に際してある程度の主観が入り、規制の視点から、第 1 世代の不活性ナノテクノロジー製品と第 2 世代の活性ナノテクノロジー製品の概念は難しいものになっています。

しかしながら、ナノテクノロジーと他の科学技術分野との収束、ならびにナノテクノロジー製品における有機材料と無機材料のさらなる統合を予見した Roco の世代定義は、REACH および CLP 規制の用語の適切性と、改正された REACH 附属書 VI における特徴付けおよび識別パラメータの適切性の評価に有用です。そうした評価を実施し、このような世代のナノテクノロジー製品の EU 市場導入を予測するために（本研究の目的）、定義に対する修正案を以下のセクションに示します。

1.1.6 ナノテクノロジー製品の一般的に合意された世代定義の修正案

前のセクションで述べた通り、Roco が提案した世代は規制のための概念ではなく、法的枠組みでの明確な履行に必要な、適切に定義され且つ測定可能で限定的な特徴を欠いています。また、それらの世代はナノ物体、ナノシステム、および他の科学技術分野の概念に言及しており、EC が勧告するナノマテリアルの定義や、REACH および CLP 規制がその要である化学物質の法的枠組みを越えています。

しかしながら、Roco が提案した世代は、ナノテクノロジー製品の研究開発に対する規制の制定、およびナノテクノロジー製品の市場導入の監視と予測に利用することができます。必要な場合は、規制措置の起案または変更のリードタイムを十分に確保することもできます。本研究の 3 つの目的（REACH および CLP の用語の適切性評価、特徴付け・識別パラメータの適切性評価、市場評価）のためには、特に第 1 世代と第 2 世代のナノテクノロジー製品、ひいては「不活性」と「活性」をより良く区別する方法については、今以上の明確さが必要です。

プロジェクトチーム（EUON から委託された Risk & Policy Analysts Ltd および RPA Europe Srl）は、エネルギー、仕事、および熱力学的平衡の物理的概念の利用を提案しました。ナノテクノロジー製品の世代定義の修正として、使用される概念の定義および提案を示しています。

Table 2-3: Definitions of the concepts used for the refinement of the definitions of generation of nanotechnology products

Definitions
Energy is the capacity for doing work.
Work is the quantity of energy transferred from one system to another.
Thermodynamic equilibrium is the condition or state of a thermodynamic system, the properties of which do not change with time and that can be changed to another condition only at the expense of effects on other systems.
Active matter are natural or artificial systems that are out of thermodynamic equilibrium because of energy input to, or, by individual particles [and] active matter extracts energy from its surroundings at the single particle level and transforms it into mechanical work.*
A nanodevice can be defined as an artificial construct with an overall nanoscale size, designed to perform a predefined function in an environment (...) Nanodevices require at least a power supply, in order to differentiate them from completely passive constructs like nanoparticles. In this context, "energy supply" is more accurate than "power supply", where power is defined as work per unit time. Nanodevices consist of one mandatory components (the energy supply) and a set of optional components.**
A nanomachine is a nanodevice with two mandatory components (actuator and energy supply) and a set of optional components.**
A nanosensor is a nanodevice with two mandatory components (energy supply and sensor) and a set of optional components.**
A nanorobot is a nanodevice that is reprogrammable, has a degree of autonomy and operates in an environment. It consists of five mandatory components (actuator, information processing, memory, energy supply and sensor) and a set of optional components.**
A nanonetwork is formed when nanodevices collaborate to achieve a given task by communicating to each other.**
Nanonodes are nanodevices with two mandatory components (component for communication and energy supply).**
Nanosystems are the evolution of the nanonetworks, where multi-functional nanodevices are integrated and can function as living species with capabilities of sensing, controlling communicating and actuating/responding.**
Notes and sources: * Doostmohammadi et al. (2018) ** Formal definition of nanodevice, nanomachine and nanorobot adapted by Büther et al. (2017) from the definitions of machines and robots at the macroscale given by Xie (2003) and Moon & Lee (2012). They identify two sets of relevant components, which correspond to the parts the respective device is made of. The first set of components deals with interaction, namely sensors, actuators, component for locomotion and a component for communication with other devices. The second set of components facilitates complex behaviour and includes components for information processing, memory and measurement of time. Finally, the device will need an energy supply for its operation.

これに基づく、ナノテクノロジー応用の世代の定義に対するプロジェクトチームの修正案は、以下の通りです。

● 第 1 世代のナノテクノロジー応用

不活性ナノマテリアル、ナノ構造物、およびナノ構造材料：ナノスケールの構造部を有する材料および構造物であり、周囲のシステムと熱力学的準安定平衡状態にあります。それらの使用中、強凝集体（アグリゲート）や弱凝集体（アグロメレート）以外には、測定可能な速度での意図的な状態変化は起こりません。

例

- ・ 物質の強度を高めて軽量化するカーボン・ナノチューブまたは他のナノ繊維のポリマー複合材料
- ・ 機械的および熱的特性を向上させるカーボンブラックまたはシリカを含有する自動車のタイヤ
- ・ 迅速結晶化に有効で強度を向上させるケイ酸カルシウム水和物プレートレットを含有するセメント
- ・ 活性成分のコンテナとして機能し、透過性と保持力を強化して腫瘍に局在化する、リポソームなど

の「第 1 世代」の不活性ナノベクター（Riehemann 他、2009 年⁴¹）

● 第 2 世代のナノテクノロジー応用

活性（反応性）ナノマテリアル、ナノ構造物、およびナノ構造材料：ナノスケールの構造部を有する刺激応答性の材料および構造物であり、それらの使用中に周囲からエネルギーを吸収、受け取り、もしくは取り入れ、通常（ただしこれらに限定されない）、運動や成長、あるいは複製に結び付く様々な非平衡活動のエネルギーに変化します⁴²。非平衡活動はほとんどの場合、システムのエネルギーレベルや形態/分子構造の変化を意味します。活性（反応性）ナノデバイス、つまり、刺激の形で外部から供給されるエネルギーを利用して、予め定義された機能を環境下で実行するように設計された、外形寸法または構造部がナノスケールの人工構造物と見なされます。刺激応答性は表面の有機配位子または無機コアから生じます。刺激は化学物質になりうる（溶媒、酸/塩基シグナル、金属イオン、ガス、生体高分子、酸

⁴¹ Riehemann, K., Schneider, S. W., Luger, T. A., Godin, B., Ferrari, M., & Fuchs, H. (2009). Nanomedicine—Challenge and Perspectives. *Angewandte Chemie*, 48, 872-897.

⁴² Adapted from De Magistris & Marenduzzo (2015)

化還元シグナル) だけでなく自然科学の (温度、磁場、光) 刺激を利用できます。

例

- ・ がん治療向けの金・シリカナノシェル
- ・ プラズモン超高速水素検出用の金属-ポリマー・ハイブリッド・ナノセンサー
- ・ 電子機器における量子ドット
- ・ 半導体技術における高品質チップ製造、爆発物検知、医療診断などの広範な用途のガス同定用

グラフェンプラズモン

● 第3世代のナノテクノロジー応用

多機能ナノシステム: 刺激応答性のナノ粒子およびナノ構造物が、複雑な化学反応ネットワークや合成生命体様のシステムと物質を形成する基礎的要素となります。有機材料と無機材料のさらなる統合を特徴とします (Grzelczak, Liz-Marzán, および Klajn, 2019 年⁴³)。多機能ナノシステムには多機能ナノデバイスが統合され、応答、感知、制御、コミュニケーション、動作の能力を持つ生物種として機能します⁴⁴。

例

- ・ 機械的動作 (身体動作、筋肉伸長、血圧など)、振動 (音響波および超音波など)、水力学的動作 (体液や血液の流れ、または血管の収縮など) を電気エネルギーに変換して特定の機能を実行させる摩擦電気ナノジェネレータ (Wang, 2011 年⁴⁵)
- ・ 医療応用、環境毒素除去、分子コンピューティングなどのための分子、自己組織化およびハイブリッド無機ナノマシン (Ellis, Moorthy, Chio, および Lee, 2018 年⁴⁶)

⁴³ Grzelczak, M., Liz-Marzán, L. M., & Klajn, R. (2019). Stimuli-responsive self-assembly of nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.*, 48, 1342-1361.

⁴⁴ Adapted from Wang (2011).

⁴⁵ Wang, Z. L. (2011). Nanogenerators for Self-powered Devices and Systems. Georgia Institute of Technology, SMARTech digital repository.

⁴⁶ Ellis, E., Moorthy, S., Chio, W.-I. K., & Lee, T.-C. (2018). Artificial molecular and nanostructures for advanced nanomachinery. *Chemical Communications* (54), 4075-4090.

- ・タンパク質合成のためのエネルギーを生成する人工光合成細胞 (Berhanu, Ueda, および Kuruma, 2019 年⁴⁷)。

第 1 および第 2 世代のナノテクノロジー製品の定義に関しては、溶液中の粒子の集まりはすべてマクロ状態になる傾向があり、その状態ではシステム全体の自由エネルギーが最小となることに留意する必要があります。オストヴァルト熟成は、小さい粒子が溶解して、より大きい粒子に沈着する現象であり、体積に対する表面積の比率が最小となって熱力学的により安定した状態に達します。正の表面張力または表面エネルギーを持つシステムは凝集、成長し、あるいは他の物質をそれに付着させます。動的物理化学的相互作用、キネティクス、およびナノマテリアル表面と生物学的要素 (タンパク質、膜、リン脂質、エンドサイトーシス小胞、細胞小器官、DNA、および生体液など) の表面間の熱力学的交換がいわゆる「ナノバイオ」界面を構成し (Nel 他、2009 年⁴⁸)、それがナノマテリアルのトキシコキネティクスに影響を及ぼす可能性があります (ECHA, 2017a)。しかしながら、表面張力が形式上ゼロのときは準安定熱力学的平衡状態に達する、つまり、表面積が変化してもエネルギーまたは物質は増加あるいは減少しません。凝縮系物理学に於いて、根本にあるマイクロレベルのプロセスは外部摂動がないときでも活性です。これは、摂動システムが平衡状態に戻るのに要する緩和時間の後、システムが対応するマクロ状態のままでなければならないことを意味します。

さらに、ナノマテリアルおよびナノ構造物の反応性は、第 1 世代のナノ実現製品の製造時に、例えばマトリクス中のナノ粒子の十分な分散を得るために、自己組織化単分子層の作成のために、もしくはケイ酸カルシウム水和物プレートレットを含有するセメントのような必要な性質を達成するために、利用されることに留意すべきです (Delhorme 他、2016 年⁴⁹)。

各世代は、有機材料と無機材料の統合、および Roco が予想して提案したように、異なる技術分野の収束で特徴付けられます。活性ナノ構造物は多くの場合、タンパク質や酵素を使用して、もしくはミセルやリボソ-

⁴⁷ Berhanu, S., Ueda, T., & Kuruma, Y. (2019). Artificial photosynthetic cell producing energy for protein synthesis. *Nature Communications*, 10, 1-10.

⁴⁸ Nel, A. E., Mädler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E. M., Somasundaran, P., . . . Thompson, M. (2009). understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nature Materials*, 8, 543-557.

⁴⁹ Delhorme, M., Labbez, C., Turesson, M., Lesniewska, E., Woodward, C. E., & Jönsson, B. (2016). Aggregation of Calcium Silicate Hydrate Nanoplatelets. *Langmuir*, 32(8), 2058-2066. understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nature Materials*, 8, 543-557.

ムに基づいて機能化されます。多機能ナノシステムは生体細胞の模倣を目指しており、タンパク質や核酸など、一部の細胞成分を利用できます。この段階ではナノテクノロジーは合成生物学と重なります（例えば次を参照：Jungmann, Renner, および Simmel, 2008 年⁵⁰）。

修正案の目的は、Roco が提案した定義を大幅に変えずに、ナノテクノロジー応用のより厳密な分類を支援することです。修正案の 3 つの世代によって、進行中の研究を表し、市場のナノテクノロジー製品を調査し、REACH および CLP の用語と特徴付けおよび識別パラメータに関する問題を検証することができます。

インベントリ作成のための第 2 世代以降のナノテクノロジー応用研究では、48 例の活性（第 2 世代）ナノマテリアル、ナノ構造物、およびナノ構造材料が生み出されており、現在市販されているか、今後 5～10 年の間に上市されると予測されます。その大半は医療とナノエレクトロニクスへの応用です。また、インベントリには 8 例の多機能ナノシステム（第 3 世代）がリストされています。多機能ナノシステムは、活性（反応性）ナノ粒子などの構成要素を複雑な化学反応ネットワークに統合することによって、自己修復、信号増幅、恒常性、およびカモフラージュなど、自然システムと同じ機能や挙動を複製することを目指しています（Grzelczak 他）。このナノテクノロジー応用に関する研究はまだ構想段階ですが、ナノマシンや合成生体細胞のプロトタイプはすでに研究室で作成されています。

⁵⁰ Jungmann, R., Renner, S., & Simmel, F. C. (2008). From DNA nanotechnology to synthetic biology. *HFSP Journal*, 2(2), 99-109.

1.1.7 第2世代以降のナノマテリアルのインベントリの確立と市場評価

概要

米国の国家ナノテクノロジーイニシアティブが策定された2000年以降、ナノテクノロジーは革新的技術として重要視され、Rocoは6つの世代のナノテクノロジー製品を予測し、市場推計では、2010年の収益はおおよそ1兆ドルと見込まれました。ナノ実現製品市場がどのように定義されたとしても、こうした期待が満たされなかったことは明らかです。現在商業化されているナノマテリアルの大半は、真に新しいものではありません。

Suominen 他が発見したように、ナノマテリアルおよびナノ構造物の使用中の反応性に関する出版物は増加しています。しかし、研究の大半は依然として第1世代のナノテクノロジー応用に関するものであり、異なる形状と機能化を持つ異なる化学物質のナノ粒子の性質、マトリクス材料との統合および相互作用、ならびに、全部を列挙できないほど無限の分野への応用に関する調査がほとんどです。確かに、最近上市された革新的なナノ実現製品の大部分は第1世代に属しています。Rocoが予測を立てた第4・第5・第6世代は、研究が実際にその方向に進んだとしても、まだずっと先のものです。

Wohlleben 他によれば、研究活動は、ナノ物体の高度な構造から、ナノ物体と周囲のシステムとの相互作用の分析・把握に移行しています。量子ドットやカーボン・ナノチューブなどの新しいナノマテリアルは、代替の、より確立された技術と競合しています。高度なナノマテリアルの製造に要する追加費用は、非常に専門化した特定市場でのみ正当化されています。

本目的の一つは、現在市販されている、または今後5年の間に上市されると予測される第2世代以降のナノマテリアルのインベントリを確立するです。具体的な目的は以下の通りです。

- 異なる世代のナノテクノロジー応用の市場導入、特にEU市場への導入の予測または期待されるタイムフレーム
- 現在市販されている世代ごとのナノマテリアル数の推定、および可能な場合、今後5年の間に上市されると予測されるナノマテリアル数の推定

- ナノマテリアルの EU 市場導入を監視する方法/ツールの提案

インベントリの確立

インベントリを以下に示します。プロジェクトチームは、48 例の活性ナノテクノロジー応用（第 2 世代）が現在市販されているか、近いうちに上市されると特定しました。また、インベントリには 8 例の多機能ナノシステム（第 3 世代ナノテクノロジー応用）がリストされています。いくつかの項目について、プロジェクトチームはナノ粒子またはナノ構造物のサイズと形状を確認することができました。ナノ構造物の場合、材料の粒子サイズが提供されているものもあります。しかしながら、当プロジェクトチームは、インベントリが完全に包括的ではないと理解しており、その理由は、マーケティング上の判断などから、製品のナノ実現機能が広く公表されない場合が多いという事実によります。さらに、公開されているデータベースには、示されたナノテクノロジーの作用メカニズムに関して具体的な情報が含まれていないため、プロジェクトチームが同じ技術に関する他のソースにアクセスして情報をクロスリンクできた例についてのみ、第 2 または第 3 世代に指定することができたことが挙げられています。

現在市販されている、または近いうちに上市される活性ナノテクノロジー応用（第 2 世代）の中には、ナノ医療応用（薬物送達システム、イメージング、治療診断など）、ナノセンサー、ナノエレクトロニクス部品（ナノトランジスタなど）、およびオプトエレクトロニクス（量子ドットなど）があります。具体的には、多くの疾患の治療、診断、発見のために無機ナノ粒子が利用され、研究されています。無機化合物は治療応用に長い間使用されていますが（双極性障害治療用の炭酸リチウム、がん治療応用のプラチナ製剤、抗菌物質としての銀イオンなど）、そのナノサイズの応用に関する研究は比較的最近のものです。無機ナノ粒子に関する研究は、損傷した組織・器官・細胞へのターゲティング改善、薬物ローディング、および免疫系回避に焦点を当てており、進行中の研究の大部分は金ナノ粒子、酸化鉄ナノ粒子、およびシリカ・ナノ粒子に関係しています。無機ナノ粒子の特定の性質を利用することで、表面プラズモン共鳴に伴う発熱（金ナノ粒子など）、磁場または近赤外光への反応による改善された磁気イメージングまたはオンデマンド薬物放出（酸化鉄ナノ粒子など）など、追加の機能を実行または提供することができます。さらに、無機ナノ粒子がリガンドおよびポリマーを取り込み、その生

物学的機能を強化することができます。したがって、こうしたナノ粒子は第2世代のナノテクノロジー応用（活性ナノマテリアル、ナノ構造物、およびナノ構造材料など）に属すとみなされます。外部からの刺激に応答し、それを利用して一定の機能を実行するので、活性（反応性）と言えます。

第3世代のナノテクノロジー応用の研究はまだ継続中であり、可能性のある工学および医療応用（バイオ・コンピュータ、データ保存用の合成 DNA、合成酵素など）に関する実験室でのデモンストレーションが進行しています。最初の多機能ナノシステムは医療分野に応用され、今後5～10年の間に臨床試験を受ける準備が整うと思われます。こうした技術に対する市場予測は本研究の範囲を超えています。

Table 3-4: Inventory of next generation nanotechnology applications

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters / mechanism of action / EC definition	Market forecast
Second generation of nanotechnology applications – (Re)active nanomaterials, nanostructures and nanostructured materials			
2	Sebacea Microparticles for the Treatment of Mild to Moderate Inflammatory Acne	Substances: Gold and Silica Surface functionalisation: (poly)ethylene glycol (PEG) (PEGylation) Particle size: Gold shell ~150 nm Shape: Spheroidal-like particles, nanoshells Mechanism: The particles are applied topically pores and glands. A laser is then applied to the skin, causing the gold particles to heat up. This in turn, results in less acne lesions. Not a nanomaterial according to the EC definition (>100nm)	On the market in the US TRL9, MRL10
3	Mono-layered capped gold nanoparticle chemiresistors for testing lung cancer	Substances: Gold, silica, conducting polymer Particle size: Gold nanoparticles 5nm Shape: Spheroidal-like particles on silica chips (or wafers) Mechanism: Surfaces of cancerous tissues emit volatile organic compounds that can be detected by gold nanoparticles through the electron density change in the particle surfaces, which causes a maximum shift in the plasmon absorption. The gold nanoparticles, which are nanomaterials according to the EC definition, are synthesized in a two-phase system to form monolayers. Mono-layered capped gold nanoparticle films are then deposited on micro-sized thermal oxide silicon wafers by using an electron beam evaporator.	TRL1-4, MRL4
4	Aurora®-DSG Nanoparticles used as contrast agents in imaging applications	Substances: Gold - Au ₅₅ (fifty-five gold atom nanoparticles) Particle size: 1.39 nm (core) Shape: Spheroidal-like particles Surface functionalisation: capped with triphenylphosphine ligands and diglyceride ligand Mechanism: Gold nanoparticles in the visible and near-infrared region have strong absorption and they also scatter light when exposed to electromagnetic radiation. Gold nanoparticles are also good contrast agents as they possess both a large scattering cross-section and a tuneable optical resonance wavelength. Nanomaterial according to the EC definition	On the US market
5	Aurora®-PLC nanoparticles for the development of novel molecular delivery strategies or intracellular biosensor applications	Substances: Gold, Dodecane-1-thiol (stabiliser) Particle size: 3-5 nm Shape: Spheroidal-like particles Surface functionalisation: 1-Myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Nanomaterial according to the EC definition Mechanism: On-demand release of anti-cancer agents by using the surface plasmon resonance triggered by light	On the US market
6	Aurimune®	Substances: Gold Surface functionalisation: PEG thiols loaded with tumour necrosis factor (TNF) proteins Particle size: 27 nm Shape: Spheroidal-like particles Nanomaterial according to the EC definition Mechanism: on-demand release of anti-cancer agents by using the surface plasmon resonance triggered by light	Ongoing clinical trials
7	Feraheme® / Rienso® (Ferumoxytol injections) - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with PSC for the treatment of iron deficiency anaemia in adult chronic kidney disease patients and as contrast agents in Magnetic Resonance Imaging (MRI) for evaluating hepatic lesions	Substance: Iron oxide (Fe ₂ O ₃) Shell: Carbohydrate shell of polyglucose sorbitol carboxymethylether (PSC) Particle size: mean diameter 3.25 nm Shape: Cubic maghemites Mechanism: Iron oxide nanoparticles create microscopic field gradients in a strong microscopic field. Superparamagnetism is a form of magnetism which appears in ferromagnetic or ferromagnetic particles which involves an external magnetic field being used to magnetise the particles Nanomaterial according to the EC definition	Approved on the EU market in 2012 but withdrawn from the market in 2015. On the US market.
8	Ferumoxtran-10 (Combidex®/Sinarem®) - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles used as contrast agents in Magnetic Resonance Imaging (MRI) for evaluating hepatic lesions	Substance: Iron oxide (Fe ₂ O ₃) Particle size: 4-6 nm and hydrodynamic diameter of 20-40 nm Surface functionalisation: coated with dextran or other polysaccharide Mechanism: Superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles coated with carboxydextran are accumulated by phagocytosis in cells of the reticuloendothelial system (RES). Most malignant liver tumours do not contain RES cells and therefore do not uptake the iron particles. The resulting imaging effect is an improved contrast between the tumour (bright) and the surrounding tissue (dark). Nanomaterial according to the EC definition	Withdrawn from the market in 2007. Now undergoing clinical trials in the EU TRL7-9, MRL7

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters / mechanism of action / EC definition	Market forecast
9	Endorem® (Feridex®) - Iron oxide nanoparticles coated with dextran for MRI applications	Substance: Iron oxide Surface functionalisation or treatment: dextran Particle size: 6-9 nm Mechanism: Magnetic nanoparticles can be used as contrast probes and used in magnetic resonance imaging. They induce hyper-intensities or hypo-intensities on MRI areas and highlight areas that are concentrated with the particles. Magnetic NPs (iron oxide NPs) create microscopic field gradients in a strong microscopic field. Nanomaterial according to the EC definition	On the market
10	Resovist®- Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for liver contrast	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: dextran Particle size: hydrodynamic diameter of 45-60 nm Mechanism: As per entry 8 Nanomaterial according to the EC definition	Approved on the EU market in 2001, discontinued in 2009.
11	VSOP C184 by Ferropharm - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with citrate for MRI contrast agents	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: Citrate (coating) Particle size: core diameter 4 nm – total diameter: 7 nm +/- 0.15 nm Mechanism: As per entry 8 Nanomaterial according to the EC definition	Stopped from further development.
12	GastroMARK® - Iron oxide nanoparticles as contrast agent for bowel and abdominal MRI	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: poly [N-(2-aminoethyl)-3-aminopropyl] siloxane Particle size: 400 nm Other: in suspension Mechanism: As per entry 8 Not a nanomaterial according to the EC definition (>100nm)	On the US market
13	NanoTherm®- Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for the treatment of brain tumour (glioblastoma)	Substance: Iron oxide Surface functionalisation or treatment: aminosilane (coating) Particle size: ~12nm diameter Mechanism: Stimulated by external alternating magnetic field generate heat Nanomaterial according to the EC definition	On the EU market (approved in 2011)
14	Sienna+®- Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a tracer for medical imaging	Substance: Iron oxide Surface functionalisation or treatment: organic substances (coating) Other: Suspension Particle size: Size distribution ~60 nm Mechanism: Superparamagnetic iron oxide particles which respond to a magnetic field Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
15	CELLSEARCH - Iron oxide nanoparticles for detecting circulating tumour cells (CTCs)	Substance: Fe ₃ O ₄ Particle size: clusters of 120-200 nm Surface functionalisation: coated with antibodies (anti-EpCAM) Mechanism: based on specific molecular recognition, magnetic separation and immunofluorescence. The CellSearch system isolates CTCs upon binding to the beads in blood specimens by applying an external magnetic field Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
16	Nanosensors for electronic nose environmental applications (gas detection)	Substances under investigation: metal oxides, carbon, silicon oxide Particle size: Shape: nanotubes, nanobelts, nanowires Mechanism: The conductivity of the surface changes when a gas is absorbed/desorbed Some maybe nanomaterials according to the EC definition	TRL5-6, MRL7 The manufacturing requires expensive equipment so that economic requirements still limit commercial development
17	Nanoscale Zero Valent Iron (nZVI) Particles in Contaminated Groundwater Treatment (e.g. Nanofer 25, Nanofer 25S and Nanofer Star®)	Substance: Iron Particle size: <80-200 nm Surface functionalisation or treatment: iron oxides/hydroxides Shape: core-shell structure Mechanism: Zero Valent Iron is oxidised to its +2 and +3 state and during this process reduces organic and inorganic impurities Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters / mechanism of action / EC definition	Market forecast
18	Nanoenergetic materials for use in explosives and propellants	Substances: Nanothermite systems composed of hydroxide-aluminium and various metal hydroxides such as bismuth, copper, nickel, cerium hydroxides Particle size examples: 40-80 nm (copper oxide) 150-200 nm (final product) Shape: aluminium nanoparticles, copper oxide nanowires Mechanism: Material stores energy which is released when initiated by an external source (mechanical, thermal or shock wave) Some may be nanomaterials according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
19	Quantum Dot nanoparticles in LCD displays for electronics	Substance: Varies (e.g. cadmium, perovskite quantum dots and lead sulfide) Particle size: 2-10 nm Mechanism: Absorb short wavelengths of light and emit a narrow spectrum of light at a slightly longer wavelength Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
20	Complementary Metal-Oxide Semiconductor (CMOS) for integrated circuits	Substances: Carbon, Gallium, Iron and Silicon Size: Currently around 12/14/16 nm chips. 5 nm chips expected in 2020. Mechanism: Basis of integrated circuits and work by varying the resistance of current flow within a circuit. The width is controlled by voltage. Not a nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
21	Silicon nanophotonics in optoelectronic devices	Substances: silicon Shape: Spheroidal-like particles, semiconductor core Mechanism: optical (create a dielectric waveguide for light) Not a nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
22	Silver nanoparticles / carbon nanotubes infused ink for radiofrequency identification tags that could be easily printed on paper, plastic, textile, glass and metallic surfaces and in flexible and wearable technologies.	Substances: Carbon, Various metals (e.g. silver) and polymers Surface functionalisation or treatment: polymer sheath (coating) Shape: single walled carbon nanotubes, metallic nanoparticles Mechanism: Information from radiofrequency identification is captured by a reader through radio waves	On the market TRL9, MRL10
23	SageGlass® - Electrochromic nano-film smart coatings for reducing thermal losses and glare in glass	Substances: Indium tin oxide and others Shape: nanometre film foils Mechanism: When low voltage is applied to the electrodes, a charge is created between the layers which changes the optical properties of the glass	On the market TRL9, MRL 10
24	Power Chips - Power generation	Substance: Carbon, silicon oxide and titanium oxide CMOS Size: 65 nm Mechanism: Heat is applied to create energetic electrons to generate power	TRL5-6, MRL9
25	Double walled silicon nanotubes for lithium ion battery anodes	Substance: Silicon Surface functionalisation or treatment: coated with silicon oxide Size: 30 nm (wall thickness) Shape: nanotubes Mechanism: oxidation reaction at the anode; electrochemical process	TRL5-6, MRL5
26	EAI SuperGel - Hydrogel for the surface removal of radioactive contamination	Substances: Various polymers Shapes: nanoparticles and gel Mechanism: absorbs radioactive material. The polymer material when exposed to a wetting agent form a structural scaffold that allows absorption	On the market TRL9, MRL10
27	ThermoDox® - Smart nano drug delivery system for the treatment of breast and liver cancer	Liposomes Mechanism: responds to a temperature trigger to release the drug (exo-trigger)	TRL7-9 MRL7 Currently in phase III clinical trials
28	Opaxio® - Smart nano drug delivery system for cancer treatment	Substance: Polymer based Shape: nanoparticles Mechanism: responds to tumour enzyme (endo-trigger) to release the drug	Approval withdrawn in 2009
29	Carbon materials for flexible and wearable sensors (e.g. SimpleECG™ - Cloth-based nanosensor technology for cardiac monitoring)	Substance: Carbon Shape: fibres, films and monoliths Mechanism: convert physical or environmental stimuli into detectable signals. SimpleECG collects continuous multi-channel Electrocardiography (ECG), heart rate and respiratory rate data from the garment and transfers it to a web-based portal	On the market

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters / mechanism of action / EC definition	Market forecast
30	ClearOhm® - nanowire transparent conductive film for displays (electrical devices with transparent conductors)	Substance: Silver Shape: nanowires	On the market TRL9, MRL10
31	Grat-FET™ - Graphene Field-Effect Transistor	Substances: Graphene and Silver oxide Size: 300 nm (Back-gate oxide thickness) 40-50 nm (contact metal thickness) Mechanism: uses a nearby electrical field and the associated voltage to modulate the flow.	On the market TRL9, MRL10
32	CFQD® - Cadmium Free Quantum Dots for displays, lightings and biomedical applications	Substances: Various (core can include: indium, magnesium and phosphorus ions; shell can include zinc, sulfur, selenium, iron and/or oxygen) Particle size: ~10-100 nm Shape: nanoparticles with a core and shell Mechanism: an external light source excites the particle and it absorbs this energy and re-emits the light in a different colour	On the market TRL9, MRL10
33	Nanoweb® - transparent conductive film for use on the surfaces of plastic and glass	Substance: Various including aluminium, copper, nickel, platinum and silver Shape: nanowires Mechanism: conductive and transparent for display applications (transparent conductor)	On the market TRL9, MRL10
34	Bikanta® - fluorescent nanodiamonds for biomedical imaging probes	Substance: diamond Particle size: <~100 nm Mechanism: Fluorescence properties from negatively charged nitrogen-vacancy centres. By applying laser, radio frequency radiation and a zero magnetic field to the nitrogen-vacancy centre results in optical excitation of electrons. The electrons decay to ground state by emitting a photon. Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
35	QDot® nanocrystals - for medical imaging and optical imaging	Substances: Cadmium mixed with selenium or tellurium Surface functionalisation or treatment: zinc sulfide (shell) Shape: nanocrystals consisting of nanometer-scale atom clusters Size: 10-20 nm Mechanism: absorb photons of light and re-emit the photons at different wavelengths Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
36	Visudyne® - treatment of age-related macular degeneration (AMD) and choroidal neovascularisation	Substance: Verteporfin Confirmed at the nanoscale, no further information is available Mechanism: Light activated drug (photosensitiser)	On the market TRL9, MRL10
37	Targeted core-shell silica nanoparticles (Cornell or C dots) for medical imaging of nodal metastases	Substance: Silica Shape: Spheroidal Size: ~6-7 nm diameter Surface functionalisation or treatment: polyethylene glycol (PEG) with peptide ligands, cyclic arginine-glycine-aspartic acid-tyrosine Mechanism: Imaging agent by fluorescence Nanomaterial according to the EC definition	TRL7-9, MRL7 Currently undergoing clinical trials
38	Hensify® - NBTXR3 (Nano X-ray) nanoparticles - for cancer treatment	Substance: Hafnium oxide Shape: nanoparticles Other: aqueous suspension Mechanism: The nanoparticles are exposed to ionising radiation with the hafnium oxide generating a large number of electrons. This amplifies the dose of energy inside the tumour which increases the efficacy of radiotherapy.	On the EU market. Received authorisation in April 2019.
39	Vitoss® - Bone graft substitute	Substance: Calcium phosphate Particle size: ~100 nm Shape: nanoparticles arranged in a 3D scaffold Mechanism: resembles human cancellous bone. Calcium phosphate resorbs during the natural remodelling of bone and 3D bone regeneration is facilitated	On the market
40	nanOss® - advanced bone graft substitute	Substance: Hydroxyapatite Mechanism: provides a bone void filler that is resorbed and replaced by bone during healing	TRL7-9, MRL9 Approved for use in the EU
41	MaioRegen® - nanostructured implant that can be used for orthopaedics	Substances: Collagen and Magnesium hydroxyapatite Shape: Multi-layered matrix Fibres (collagen) Mechanism: based on the nucleation of hydroxyapatite nanocrystals onto self-assembled collagen fibre	On the market TRL7-9, MRL9

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters / mechanism of action / EC definition	Market forecast
42	Biodegradable Nanopolymer Bone and Tissue Scaffolds	Substances: Various Shape: nanoporous materials with nanoparticles integrated in the scaffolds Mechanism: allow tissue cell attachments to a biodegradable matrix which then acts as an intermediate extracellular matrix	On the market TRL9, MRL10
43	Nanolog® Audio molecular junction device for amplification in guitars	Substance: Carbon Size: 4 nm, 6 nm and 8 nm Mechanism: Quantum mechanical tunnelling	TRL9, MRL10 On the market
44	Florescent silica nanobeads for imaging and sensing	Substance: Silica Particle size: 25-150 nm Mechanism: Emit light in the blue, cyan, and green light spectrum	TRL9, MRL10 On the market
45	CANdot® fluorescent quantum dots for solar cells, LEDs and for fluorescent labels in biomedical research.	Substances: Sodium yttrium fluoride: Ytterbium; Thulium-doped Particle size: 13nm Mechanism: Absorb short wavelengths of light and emit a narrow spectrum of light at a slightly longer wavelength Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
46	Carbon-Based quantum dots for imaging	Substance: Carbon and Graphene Particle size: 1-4 nm (graphene) Mechanism: fluorescence Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
47	Trilite™ Fluorescent Nanocrystals for nanoelectronics and optoelectronics	Substances: Cadmium sulfide selenium/zinc sulfide Surface functionalisation or treatment: oleic acid, carboxylic or amine Particle size: 6.5 nm diameter Mechanism: Absorb short wavelengths of light and emit a narrow spectrum of light at a slightly longer wavelength. The emission wavelength is tuneable. Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10
48	Alloyed Quantum Dots for various applications including display, lighting and biomedical applications	Substances: Cadmium Sulfide/Zinc Sulfide Shape: nanocrystals Particle size: 6 nm diameter Mechanism: Absorb short wavelengths of light and emit a narrow spectrum of light at a slightly longer wavelength Nanomaterial according to the EC definition	On the market TRL9, MRL10

Third generation of nanotechnology applications - Multifunctional nanosystems			
49	Fully-Implantable Cochlear Device Enabled by Piezoelectric Sensor for medical applications	Substance(s): Lead Zirconate Titanate Mechanism: The piezoelectric sensor is located at the side of the chip that is positioned at the middle ear; this receives acoustic stimuli (sound waves). The piezo ceramic material bends in response to the pressure variations creates a change in voltage and convert sound waves to electric signals. The transducer is made of a film with multiple nanolayers.	TRL1-4, MRL4
50	Cyberplasm for targeting diseases and advanced prosthetics in healthcare	Substance(s): Silicon and Carbon Mechanism: Environmental stimulus captured by the neurons are processed by an electronic nervous system and converted into electrical signals. The electrical signals produced by the nervous system generate movements	TRL1-4, MRL2-3
51	Magnetosprillum Magneticum bacteria in data storage for the production of micro hard disks	Substance(s): Magnetite Magnetite crystals form on the sections of a surface covered by a protein	TRL1-4, MRL3-4
52	DNA for storing digital information	Substance(s): Synthetic DNA Mechanism: The system integrates fluidics, electronics and infrastructure to create a full automated DNA storage device	TRL5-6, MRL4
53	Use of graphene dots in quantum computing	Substance(s): Graphene Mechanism: The graphene quantum dots, for 98% of the time do not have a spin. This decreases the tendency to interact with the spin of neighbouring atom's nuclei which dismantles their undefined superposition state.	TRL5-6, MRL6-7
54	Biomimetic enzyme nanocomplexes for treating alcohol induced liver damage	Substance(s): Acrylamide as monomer, bis-methylacrylamide as the crosslinker and ammonium persulphate /tetramethylethylenediamine as the initiator), protein, DNA, nanocapsules (glucose oxidase, alcohol oxidase) Size: Average diameter of 30 nm ± 7 nm Mechanism: Two or more enzymes with complementary functions are encapsulated within a thin polymer shell to form enzyme nanocomplexes, which exhibit improved catalytic efficiency and can be used as antidote in cases of alcohol intoxication.	TRL5-6, MRL6-7

55	Molecular, self-assembled and hybrid inorganic nanomachines for medical applications, scavenging environmental toxins, molecular computation and beyond	Substance(s): Gold, silica, DNA and synthetic biological material Size: ~1-100 nm Mechanism: Supramolecular interactions within multicomponent molecular structures can be used to perform non-trivial mechanical movement and put into widespread use in a variety of nanoscale molecular devices.	TRL4, MRL4
56	Artificial photosynthetic cell producing energy for protein synthesis	Substance(s): purified ATP synthase and bacteriorhodopsin Mechanism: The photo-synthesized ATP is consumed as a substrate for transcription and as an energy for translation, eventually driving the synthesis of bacteriorhodopsin or constituent proteins of ATP synthase.	TRL4, MRL4

ライフサイエンスに活用できるナノ粒子とナノ構造物の商業化を専門とする企業は以下の通り数社あります。

- **Micromod Partikeltechnologies GmbH**

粒子サイズ 10 nm～100 µm で異なる機能を付与された粒子を 1,000 種類以上提供しています (磁性酸化鉄粒子、光学的可視化のための蛍光色素を持つシリカ/ポリスチレン/ポリ乳酸/アルブミン粒子、蛍光色素を持つ磁性酸化鉄粒子、シリカまたはアルブミン粒子などの白色粒子、青色・赤色・黒色の色素を持つ着色粒子)⁵¹。

- **Avanti Polar Lipids, Inc.**

異なる脂質、リポソーム、ミセル、およびその他のナノ粒子の商業化を専門とします⁵²。

- **Sigma-Aldrich®**

エレクトロニクス、光力学治療、治療剤送達、センサー、プローブ、診断、および触媒反応に活用できる活性ナノ粒子およびナノ構造物の広範なカタログを有しています (異なる機能化を持ち、粒子サイズ範囲が 2 nm～400 nm の金ナノ粒子、ナノロッド、およびナノアーチン; 蛍光合金型、コアタイプ、またはコアシェルタイプの量子ドット; 酸化鉄ナノ粒子など)⁵³。

監視に関する提案 (EUON に対して)

市場に導入されている、もしくは近いうちに導入される第 2・第 3 世代のマテリアルが比較的少数であることを考えると、最もシンプルな方法として、最近の開発に焦点を絞り、このセクションで述べる一連の方法を使用して、2 年ごとにインベントリを更新することを提案します。要約すると、以下の方法に従うことになります。

- 「ナノ」、「活性」、「刺激応答」、「環境応答」、「遠隔作動」、「生物-非生物」、「有機-無機」を使用した科学文献の計量書誌学的検索
- 修飾語 (「アクチュエータ」、「分子モーター」) などを特定するための要約のスクリーニング

⁵¹ <https://www.micromod.de/en/product-overview-10.html>

⁵² <https://avantilipids.com/products>

⁵³ <https://www.sigmaaldrich.com/technical-service-home/product-catalog.html>

- ナノテクノロジー製品インベントリの分析、およびナノテクノロジー特許の分析
- 各社のウェブサイトから情報を取り込み、会社を特定するための、自動データスクレイピング

1.1.8 「物質」、「混合物」、「物品」と識別・特徴付けパラメータの適切性評価

概要

REACH 規則（規則（EC）No 1907/2006）と CLP 規則（規則（EC）No 1272/2008）は、欧州化学物質法の法的枠組みの要です。有効な規制フレームワークの前提条件は、規制の対象物を明確に定義できることです。規制プロセスが適切に機能するには、正しく明確な用語と物質の識別が不可欠です。REACH および CLP 規則では、物質、混合物、および物品の法的な定義を提供し、REACH の附属書 VI では、物質同一性を定義するパラメータのリストを提供しています。REACH および CLP の範囲内の物質とは一般的に、物質製造の一環である化学反応の結果であり、複数の特異的成分を含有する場合があります。REACH および CLP で定義されている物質には、天然の材料から化学的に誘導、単離された物質も含まれます。それらは単一元素または分子（純金属または特定の鉱物など）あるいは複数の成分（エッセンシャルオイル、硫化金属鉱石が製錬されるときにできる金属マットなど）から成ります。しかし、他の欧州共同体法では規制されている物質が REACH 下では登録を免除される場合も多いです（REACH 第 2 条を参照）。さらに、REACH 附属書 IV にリストされている物質、ならびに REACH 附属書 V に規定された一定の基準を満たす物質は登録を免除されます。

考慮すべき重要な定義を下表に示します。

Table 4-1: Definitions

Term	Definition
Additive	A substance that has been intentionally added to stabilise the substance (stabiliser).
Article	An object which during production is given a special shape, surface or design which determines its function to a greater degree than does its chemical composition.
Component	Substance intentionally added to form a mixture.
Constituent	Any single species present in a substance that can be characterised by its unique chemical identity.
Impurity	An unintended constituent present in a substance as manufactured. It may originate from the starting materials or be the result of secondary or incomplete reactions during the manufacture process. While it is present in the final substance it was not intentionally added.
Main constituent	A constituent, not being an additive or impurity, in a substance that makes a significant part of that substance and is therefore used in substance naming and detailed substance identification.
Mixture	Mixture or solution composed of two or more substances.
Monomer	A substance which is capable of forming covalent bonds with a sequence of additional like or unlike molecules under the conditions of the relevant polymer-forming reaction used for the particular process.
Mono-constituent substance	As a general rule, a substance, defined by its composition, in which one main constituent is present to at least 80% (w/w).
Multi-constituent substance	As a general rule, a substance, defined by its composition, in which more than one main constituent is present in a concentration $\geq 10\%$ (w/w) and $< 80\%$ (w/w).
Polymer	A substance consisting of molecules characterised by the sequence of one or more types of monomer units. Such molecules must be distributed over a range of molecular weights wherein differences in the molecular weight are primarily attributable to differences in the number of monomer units. A polymer comprises the following: 1. (a) a simple weight majority of molecules containing at least three monomer units which are covalently bound to at least one other monomer unit or other reactant; 2. (b) less than a simple weight majority of molecules of the same molecular weight. In the context of this definition a 'monomer unit' means the reacted form of a monomer substance in a polymer.
Substance	A chemical element and its compounds in the natural state or obtained by any manufacturing process, including any additive necessary to preserve its stability and any impurity deriving from the process used, but excluding any solvent which may be separated without affecting the stability of the substance or changing its composition.
Source: ECHA (2017b)	

混合物と多成分物質の違いに注意することが重要です。混合物は、化学反応がなく 2 つ以上の物質を混合して得られるものであり、多成分物質は化学反応の結果です (OECD、2018 年⁵⁴)。REACH 規則下では、登録が必要な場合、附属書 VI のセクション 2 に規定されている物質識別情報を含めなければなりません。REACH 附属書 VI のセクション 2 にリストされている物質識別パラメータは下表の通りです。

Table 4-2: Substance identification parameters in REACH Annex VI section 2

No.	Paragraph
2.	IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE. For each substance the information given shall be sufficient to enable each substance to be identified. If it is not technically possible or if it does not appear scientifically necessary to give information on one or more items below, the reason shall be clearly stated.
2.1	Name or other identifier of each substance - Name(s) in the IUPAC nomenclature or other international chemical name(s); Other names (usual name, trade name, abbreviation); EINECS or ELINCS number (if available and appropriate); CAS name and CAS number (if available); Other identity code (if available)
2.2	Information related to molecular and structural formula of each substance - Molecular and structural formula (including SMILES notation, if available); Information on optical activity and typical ratio of (stereo) isomer (if applicable and appropriate); Molecular weight or molecular weight range
2.3	Composition of each substance - Degree of purity (%); Nature of impurities, including isomers and by-products; Percentage of (significant) main impurities; Nature and order of magnitude (.....ppm,%) of any additives (e.g. stabilising agents or inhibitors); Spectral data (ultra-violet, infra-red, nuclear magnetic resonance or mass spectrum); High performance liquid chromatogram, gas chromatogram; Description of the analytical methods or the appropriate bibliographical references for the identification of the substance and, where appropriate, for the identification of impurities and additives. This information shall be sufficient to allow the methods to be reproduced.
Source: ECHA (2017b)	

一方、ECHA (2017b⁵⁵) では、物質はその化学組成によって、つまり物質の各成分の化学的同一性と含有量によって完全に識別されると述べています。そうした直接的な識別は大半の物質では可能ですが、REACH/CLP の範囲内で、一定の物質に対しては実行不能または不適切です。その場合、他の、もしくは追加の物質識別情報が求められます。したがって、物質は以下の 2 つの主要グループに分けることができます。

⁵⁴ OECD. (2018). Section 4 Health Effects. In OECD, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organisation for Economic Co-operation and Development.

⁵⁵ ECHA. (2017). Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Appendix R.6-1 for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping of Chemicals. European Chemicals Agency.

- 「明確に定義された物質」

定義された定性的および定量的組成を持ち、REACH 附属書 VI のセクション 2 の識別パラメータに基づいて十分に識別される物質

- 「UVCB 物質」

組成が不明または不定の物質、複雑な反応生成物あるいは生物材料

(Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials)

一方、ガイダンスでは、ナノフォームの物質を識別するために追加情報が必要になる可能性を認めています。REACHを改正する2018年12月3日付け欧州委員会規則では、ナノフォームの物質について、具体的な情報の提供を通して登録ドシエ（様式）でカバーしなければならないことが明確化されました。改正附属書VIではナノフォームの定義が提供されていますが、それは、ナノマテリアルの定義に関する2011年10月18日付け欧州委員会勧告を反映したものです。セクション2.4に示す情報でナノフォームが特徴付けられなければなりません。同じトン数閾値要件が適用されます。ナノフォームの物質と非ナノフォームの物質を登録する場合、合計量によって、登録の必要性和提供すべき情報が決まります。2019年2月、ECHAは「登録と物質の識別に関するガイダンス」に適用可能な、ナノフォームのための付録の草案を公表しました⁵⁶。

以下の項では、用語の適切性、および改正された REACH 附属書 VI の特徴付けパラメータの適切性について、ケーススタディにより考察します。

⁵⁶ ECHA (2019). Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/23047722/appendix_nanoforms_draft_to_peg_en.pdf/bb84f0ca-7688-5293-604e-fb43982c7afd

Table 4-3: Nanoforms characterisation parameters

No.	Paragraph
2.4	Characterisation of nanoforms of a substance: For any of the characteristics, the information provided may be applicable to individual nanoforms or sets of similar nanoforms provided that the boundaries of the sets are clearly specified. A justification shall be provided to demonstrate why the sets are appropriate for the hazard assessment, exposure assessment and risk assessment of the individual nanoforms that are manufactured and placed on the market. The information in points 2.4.2 – 2.4.5 shall be clearly assigned to the different nanoforms or sets of similar nanoforms identified in point 2.4.1.
2.4.1	Names or other identifiers of the nanoforms or sets of similar nanoforms of the substance
2.4.2	Particle number size distribution with indication of the number fraction of constituent particles in the size range 1 nm – 100 nm.

No.	Paragraph
2.4.3	Description of surface functionalization or treatment and identification of each agent including IUPAC name and CAS or EC number.
2.4.4	Shape, aspect ratio and other morphological characterisation; information on assembly structure including e.g. shell-like structures or hollow structures, if appropriate
2.4.5	Surface area (specific surface area by volume, specific surface area by mass or both)
2.4.6	Description of the analytical methods or the appropriate bibliographical references for the identification of the information elements in this sub-section. This information shall be sufficient to allow the methods to be reproduced.
Source: ECHA (2017b)	

方法論

Roco が提案した世代は、欧州委員会で定義されているナノマテリアルではなく、ナノテクノロジー製品を指すものです。欧州委員会が勧告する定義は、1～100 nm のサイズの固体粒子状物質に焦点を置いています。ナノテクノロジーの世代の定義に対する修正案は、Roco の論理とフレームワークを大幅に変えずに、ナノテクノロジー応用のより厳密な分類を支援することを目的としています。第 2 および第 3 世代のナノテクノロジーの市場を調査するに当たり、プロジェクトチームは第 2 世代の活性ナノマテリアルをいくつか特定しました。医療応用における金・シリカナノ粒子と超常磁性酸化鉄ナノ粒子、およびエレクトロニクスにおける量子ドットです。ほとんどはナノフォームの物質として識別されますが、コアシェル粒子のような組立構造の場合、そのナノ構造物が物質か物品かに関しては解釈の余地があります。コアシェル粒子は特殊な形状のナノ複合材料であり、外寸はナノスケールを超える可能性があります。コアまたはシェルはそれぞれ、ナノスケールの直径あるいは厚さです。

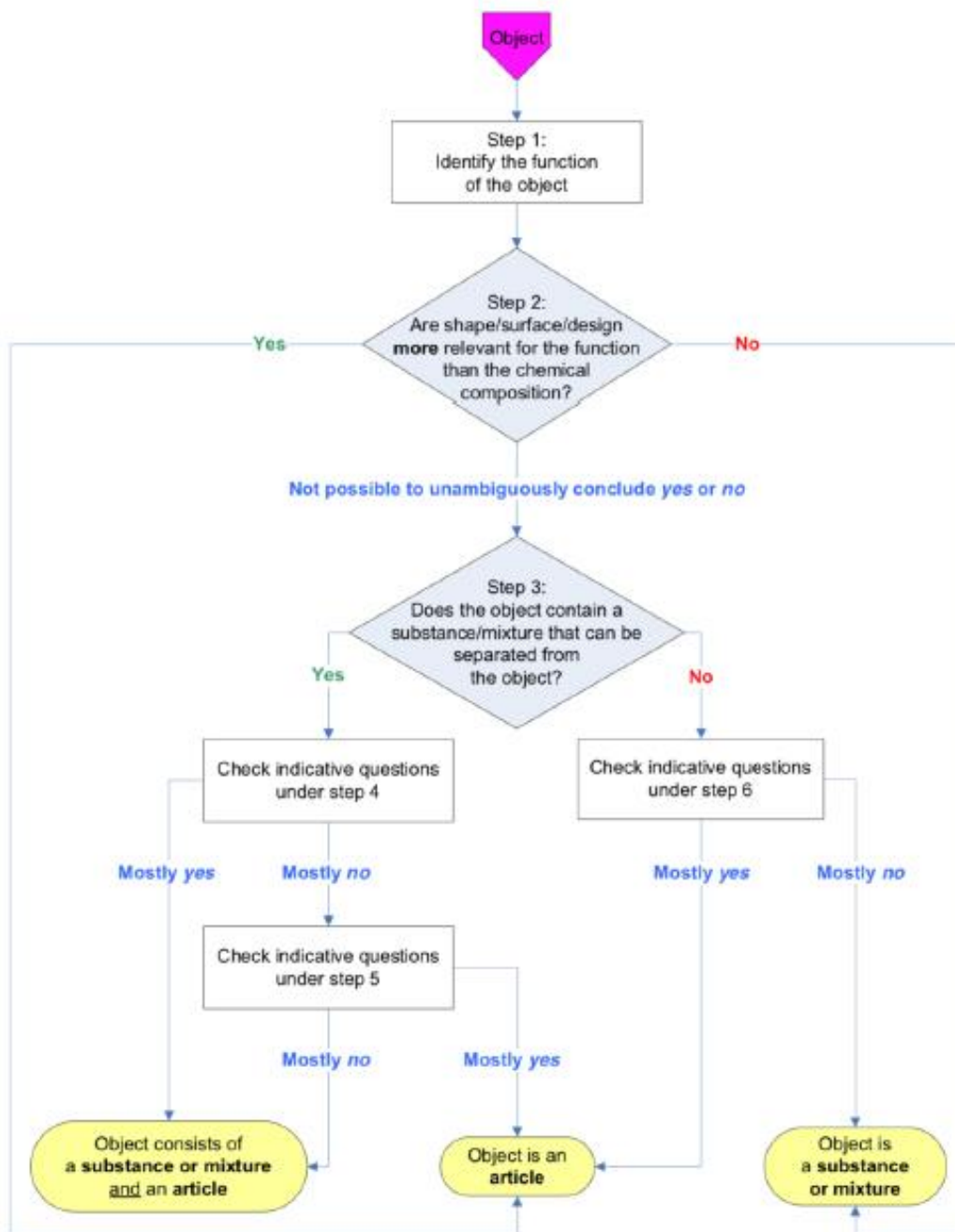
JRCによれば、そうした材料、つまり外寸はナノスケールを超えるが、意図的に加工されたナノスケールの表面構造を有する粒子をナノマテリアルとみなすかどうか、規制者や科学者の間で議論が行われています。ナノテクノロジーの真の製品とみなされる材料群をナノマテリアルに含めるか、もしくはこれに反して定義の範囲を広げるかです。そうした材料を定義に含めるとすれば、ナノマテリアルの定義でカバーされるまで、(100 nm を超える) 外径寸法の具体的な制限を定義することも必要になります。そうした材料は、例えば「ナノ構造粒子状材料 (nanostructured particulate material) 」と呼ぶことができます。詳細については、金・シリカナノシェルに関するケーススタディで考察します。

第 3 世代のナノテクノロジー製品、多機能ナノシステムに関しては、100 nm 以下のサイズの分子モーター (Ellis 他) や合成生体細胞 (Berhanu 他) の研究と開発が進められています。分子モーターが物品か複雑な物品かの判断は容易であると思われます。詳細については、具体的なケーススタディで考察します。合成生体細胞は物体ではなく生物とみなされるため、考察の範疇を超えています。

インベントリに含まれている第 2 または第 3 世代のナノテクノロジー製品例について、REACH 規則の定義による物品かどうか判断する際に、プロジェクトチームは欧州化学品庁の「物品中の物質に対する要求事項のガイダンス」(ECHA, 2017c⁵⁷) の指針に従い、技術の機能、形状、表面、デザインを評価しました。指針に従って、物品の機能は、対象物が使用される本来の目的と解釈すべきです。形状、表面、およびデザインは対象物の物理的外観を表し、形状は対象物の三次元形状、表面は最外層です。デザインは、対象物の特定の目的を最も良く達成できる要素の配置または組み合わせです。重要なこととして、形状、表面、またはデザインが意図的に決定され、製造中に与えられなければなりません。ガイダンスでは、対象物が物品かどうかを判断するためのワークフローが提供されています。必要な情報が常に利用できるとは限らないため、評価は限られた数のインベントリ項目でのみ可能です。

⁵⁷ ECHA. (2017). Guidance on requirements for substances in articles. European Chemicals Agency.

Source: ECHA (2017c)



ステップは以下の 6 つです。

- ステップ 1: 対象物の機能を定義します。
- ステップ 2: 対象物の機能を達成する上での物理的・形状と化学的性質の重要性を比較し、より関係があるものは何かを判断します。明確な結論が得られない場合、ステップ 3 に進みます。
- ステップ 3: 対象物に、そこから物理的に分離可能な物質または混合物が含まれているか判断します。
物質または混合物は対象物の内側にあるか、対象物表面に固定されています。
物質または混合物を対象物から分離できる場合、ステップ 4 に進みます。それ以外の場合はステップ 6 に進みます。
例. 金・シリカナノシェル等の複合構造や化学的・表面修飾がされているかを判断します。
- ステップ 4: 3 つの質問に答えて、対象物の化学組成が不可欠なものか、もしくは物質または混合物が不可欠なものであり、対象物の残りの部分はコンテナまたはキャリアとして機能するかを判断します。肯定的な答えが多い場合（3 つのうちの 2～3）、対象物は物品と物質/混合物の組み合わせとみなすべきです。否定的な答えが多い場合はステップ 5 に進みます。
- ステップ 5: さらに 3 つの質問に答えて、対象物が全体として物品とみなされるかどうかを明らかにします。
肯定的な答えの場合、対象物は物品とみなすべきです。
- ステップ 6: 対象物の化学的性質と物理的・形状の重要性比較を支援するために、4 つの質問に答えます（すべての質問がどの対象物にも適用されるわけではありません）。肯定的な答えが多い場合、対象物は物品です。

識別および特徴付けパラメータに関して、REACH 附属書の改正は、EC 勧告の定義に従うナノマテリアルに適用するように設計されています。インベントリのほとんどの項目はナノ構造物であり、ナノ構造材料は EC 勧告の定義ではカバーされていません。そのため、ナノ構造材料に対しては別の特徴付けパラメータを使用する必要があります。

1.1.9 ケーススタディ

金ナノ粒子と金・シリカナノシェル

最初のケーススタディは、金ナノ粒子と金・シリカナノシェルに関するものです。それらの複雑な構造、外部刺激に対する応答、複数の物質/材料の使用、および異なるポリマー有機表面コーティングは、用語と特徴付けパラメータの適切性評価に関するすべての問題の考察に適しています。金ナノ粒子は調製と機能化が比較的簡単で、毒性が低く、サイズ、形状、構造や組成などのパラメータを変えることで正確に調整・制御される特異的な光熱および光学特性を持ち（独特の表面プラズモン共鳴など⁵⁸）、広く研究が行われています。合成手法（金塩の化学的還元と種培地成長）を利用して、粒子のサイズを正確にそろえることができます。例えば15～50 nmの粒子サイズは、免疫治療分野に最適です。金ナノ粒子の形状、例えば球、シェル、ロッド、ダイヤモンド、花、星などの様々な形状について広範な研究が行われており、表面は共有および非共有相互作用を通して修飾することができます。金ナノ粒子はタンパク質（上皮成長因子など）、ペプチド（アルギニルグリニルアスパラギン酸など）から構成され、その細胞接着活性のために多用されるトリペプチド Arg-Gly-Asp アミノ酸（RDG 配列）；細胞内に透過してプロテアソーム活性を示すオクタアルギニン、その他の物質、およびポリマー（ナノ粒子合成で表面エネルギーの制御に使用される界面活性剤の CTAB；部分抑制剤として働き、変性疾患の原因であるタンパク質アミロイドに対する凝集抑制効果を持つホモポリマーのポリビニルピロリドン）を使用して機能化されています。臨床試験が行われている最初の金ナノ粒子ベースの製品は、薬物送達システム、診断治療技術への実現が目的です。表面修飾を通して様々な薬物を金ナノ粒子に充填し、光などの外部刺激によるオンデマンド放出に利用することができます。

金ナノ粒子と金・シリカナノシェルをベースとする活性ナノテクノロジーの応用例を表 4-4 にリストします。

⁵⁸ Surface plasmon resonance (SPR) is an optical technique that measures changes in index of refraction caused by changes in mass near specific metallic surfaces, and changes in the bulk refractive index of the fluid above the surface. – Source: (LaFleur & Yager, 2013)

Table 4-4: Examples of gold nanoparticles from the inventory

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters	Market forecast
1	Aurolase® - Silica-gold nanoshells (Auroshells®) coated with (poly)ethylene glycol (PEG) for the thermal ablation of cancer cells	Substances: Gold and Silica Surface functionalisation: (poly)ethylene glycol (PEG) (PEGylation) Particle size: - Silica core of ~120 nm - Gold shell ~15 nm Shape: Spheroidal-like particles, nanoshells Mechanism: Nanoshells convert light into heat and thermally destroy cancer cells Not a nanomaterial according to the EC definition (>100nm)	TRL7-9, MRL7 Ongoing clinical trials in the US
2	Sebacia Microparticles for the Treatment of Mild to Moderate Inflammatory Acne	Substances: Gold and Silica Surface functionalisation: (poly)ethylene glycol (PEG) (PEGylation) Particle size: Gold shell ~150 nm Shape: Spheroidal-like particles, nanoshells Mechanism: Nanoshells absorb Near Infra-Red (NIR) light and laser irradiation Not a nanomaterial according to the EC definition (>100nm)	On the market in the US TRL9, MRL10
3	Mono-layered capped gold nanoparticle chemiresistors for testing for lung cancer	Substances: Gold, silica, conducting polymer Particle size: Gold nanoparticles 5nm Shape: Spheroidal-like particles on silica chips (or wafers) Mechanism: Surfaces of cancerous tissues emit volatile organic compounds that can be detected by gold nanoparticles through the electron density change in the particle surfaces, which causes a maximum shift in the plasmon absorption. The gold nanoparticles, which are nanomaterials according to the EC definition, are synthesized in a two-phase system to form monolayers. Mono-layered capped gold nanoparticle films are then deposited on micro-sized thermal oxide silicon wafers by using an electron beam evaporator.	TRL1-4, MRL4
4	Aurora®-DSG Nanoparticles used as contrast agents in imaging applications	Substances: Gold - Au ₅₅ (fifty-five gold atom nanoparticles) Particle size: 1.39 nm (core) Surface functionalisation: capped with triphenylphosphine ligands and diglyceride ligand Nanomaterial according to the EC definition	On the US market
5	Aurora®-PLC nanoparticles for the development of novel molecular delivery strategies or intracellular biosensor applications	Substances: Gold, Dodecane-1-thiol (stabiliser) Particle size: 3-5 nm Surface functionalisation: 1-Myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Nanomaterial according to the EC definition	On the US market
6	Aurimmune®	Substances: Gold Surface functionalisation: PEG thiols loaded with tumour necrosis factor (TNF) proteins Particle size: 27 nm Shape: Spheroidal-like particles Mechanism: on-demand release of anti-cancer agents (TNF) by using the surface plasmon resonance triggered by light Nanomaterial according to the EC definition	Ongoing clinical trials

EU および米国市場で販売されている金ナノ粒子ベースの製品例として、Sebacia Acne Treatment があります。シリカコアを持つ金粒子の製剤で、粒子サイズは約 150nm です。ポリエチレン・グリコール (PEG) によるコーティングで安定性が向上しており、中等度から重度の炎症尋常性座瘡の治療で使用される近赤外線とレーザー照射を吸収するように調整できます。PEG でコーティングされた金・シリカナノシェル⁵⁹の例は他に 2 つあり、Aurolase®⁵⁹はがん焼灼に使用されます。Wiesner Group⁶⁰ では、金ナノ粒子の光散乱特性を利用して、(術中センチネルリンパ節マッピングによるメラノーマおよび悪性脳腫瘍の) イメージング用に金・シリカナノシェルを開発しています。金ナノ粒子は可視近赤外領域に強力な吸収を有し、電磁放射に暴露されると光を散乱させるため、がん検出に活用できます。特定波長の光源にさらされると、伝導帯電子が励起されて振動し始め (表面プラズモン共鳴)、レーザー照射を熱エネルギーに変換して、近くのがん細胞を殺します。どちらの製品も米国で臨床試験が行われています。

金ナノ粒子は治療薬送達システムにも利用することができ、表面修飾を通して、治療薬 (タンパク質、ペプチド、およびその他の活性物質など) を埋め込むことができます。次に、表面プラズモン共鳴によって、光などの誘因となる外部刺激で治療薬のオンデマンド放出を実行できます。この例として Aurimune® があり、粒子サイズ 27 nm の金ナノ粒子の表面に、がんを殺傷するタンパク質、腫瘍壊死因子 (TNF) が結合されています。腫瘍の血管固有の漏れやすさに合わせて、サイズは最適化されます。健常組織を傷付けずに、がんを殺すことが目的です。細胞内皮系 (RES) で除去されないように、粒子は PEG でコーティングされます。さらに、抗がん剤を付着させて腫瘍細胞膜へのドッキングを改善するために、上皮成長因子 (50 個以上のアミノ酸で構成されるタンパク質) やペプチド (2~50 個のアミノ酸で構成される RDG) などのリンカーまたはリガンドで粒子表面が機能化されています。こうしたリンカーは独特のもので、異なる種類の腫瘍をターゲットとする様々な抗がん剤に合わせて調整することができます。こうした技術のほとんどは 2 つの物質、金とシリカで構成されています。それらは調製が簡単で、光熱および光学的特性を持ち、毒性が低いです (生体活性材料とは反対の不活性材料)。しかも、特定の機能を実行させるために、ポリマー有機材料で容易に機能化できます。外部の刺激で活性して仕事をすることから、活性／反応性ナノ構造物と言えます。こうしたナノテクノロジー応用の一部は、

⁵⁹ <https://nanospectra.com>

⁶⁰ https://wiesner.mse.cornell.edu/res_nanoparticles.htm

その粒子サイズが 1～100 nm の範囲内であり、ナノマテリアルとみなすことができます。表 4-4 の応用例 no. 4～6 がこれに該当します。これらのケースでは、改正された REACH 附属書 VI の識別および特徴付けパラメータでナノマテリアルを識別および特徴付けることができます。確かに、ECHA (2019⁶¹) では、複数の同心シェル構造のナノオニオン球形ナノ粒子のような組立構造の場合、複数のシェルの数に関する情報を提供するよう規定しています。しかし、コーティングおよび機能化された後、こうしたナノテクノロジー応用の粒子サイズが閾値 100 nm を超えることがあります。そうしたケースでは、閾値 100 nm を超えているか判断する上で、コーティングまたは機能化を考慮すべきかどうか、また EC 勧告の定義に基づいて技術をナノマテリアルとみなすことができるか、必ずしも明確になっていません。1 つの解釈として、標準温度および標準圧力 (NTP)、つまり 298.15 K および 101,325 Pa に於いて、コーティングまたは機能化が固体であれば、閾値サイズが満たされているかどうかの判断に当たり、それを考慮すべきと考えることができます。コーティングが「液体」で、せん断応力が加わると変形したり流れ出したりする場合、コーティングは考慮すべきではありません。

粒子サイズに対する規制の閾値を超えているのかという判断に当たり、コーティングや機能化を考慮すべきかどうかについては、さらなるガイダンスが必要であり、「固体」と「液体」の提案を採用するとすれば、固体物質と液体物質を区別するための基準が必要です。さらに、表面処理に関する提供情報についても、追加の提案が与えられるべきであると考えられます⁶²。応用例 no. 3 に関しては、粒子サイズ 5nm の金粒子がさらにフィルムで合成され、それを使用してシリコンウエハーをコーティングしたものです。これはナノ構造材料であり、EC 勧告の定義ではカバーされていません。では、金・シリカナノシェルは物質、混合物、物品のいずれであろうか？ 金、シリカ、および粒子の機能化に使用されるその他の物質は、異なる物質とみなすべきか、多成分物質の異なる成分か、混合物の異なる材料か、または物品に使用されている異なる材料か？ ECHA (2017b) および OECD (2018) では、混合物と多成分物質の違いが明示されており、混合物とは、化学反応なしで 2 つ以

⁶¹ ECHA. (2019). Appendix for nanoforms applicable to the Guidance on Registration and substance identification. Helsinki: European Chemicals Agency.

⁶² ECHA (2017b), in discussing UVCBs, suggests some identifiers for the complex biological macromolecules, such as enzymes and proteins, that can be used for the functionalisation of the nanoparticles: standard enzyme index, genetic code, stereo configuration, physical properties, function/activity, structure, amino acid sequence. In addition, it is suggested to identify enzymes according to the international system for enzyme nomenclature, IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology).

上の物質を混合して得られるものとされています。ナノシェルは誘電体コア（シリカ）と薄い貴金属シェル（金）を合成することで得られ、それは化学反応です⁶³。したがって、金・シリカナノシェルは混合物ではありません。ECHA（2017c）に従えば、最初の 1 ステップは、対象物の機能を決定することです。Auroshells® ミクロ粒子と Sebacia ミクロ粒子は両方とも金・シリカナノシェルであり、それぞれ、腫瘍組織の熱焼灼と座瘡の熱治療に利用されます。ステップ 2 は、形状/表面/デザインが化学組成よりも大きく機能に関係しているか判断することです。このケースでは、座瘡の熱治療や腫瘍細胞の熱焼灼に対して、物理的形狀が化学組成よりも大きく関係していると明確に結論付けることはできません。金・シリカナノシェルは特殊な表面とデザインを持っており、機能に大きく影響します。同時に、その化学組成、つまり、金、シリカ、および表面処理に使用される他の物質（PEG、タンパク質など）も大きな役割を果たします。何がより大きな役割を果たし、より大きく機能に影響するかの解釈は自由です。ステップ 3 では、対象物から物理的に分離可能な物質または混合物が含まれているかを判断することを求められます。Auroshells® ミクロ粒子と Sebacia ミクロ粒子のいずれにも、容易に分離可能な物質または混合物は含まれていません。よって、評価はステップ 6 に進むことになります。しかし、評価を支援するためにステップ 6 でリストされている質問は、こうした種類の対象物とは関連していません。REACH の定義に従って対象物が物品かどうか判断するために、ECHA（2017c）で提供されている方法は、単純なナノ粒子から複雑な組立構造まで、異なるナノマテリアルに対する具体例で補完する必要があります。改正附属書 VI の項 2.4.4.では、適切な場合、例えば貝殻様構造や管腔構造などの組立構造に関する情報を提供するように求めています。したがって、REACH 規則の第 3(3)項の定義に従って物品とみなすかどうかの判断に曖昧さはあるものの、特徴（粒径分布における 50%以上が 100 nm 以下の粒子で構成される固体粒子状物質）を明記した EC 勧告の定義でカバーされるナノマテリアルすべてについて、そうした情報を要求する実際的アプローチを立法者はすでに取りっているとと言えます。

⁶³ For example, see Pham et al. (2002)

酸化鉄ナノ粒子

酸化鉄ナノ粒子は、独特の電氣的、光学的、および磁氣的性質を示し、無機顔料、薬物送達システム、磁気データ記憶、バイオセンシング、イメージング、廃水中の重金属除去のための触媒反応、および推進剤のバリスティック助剤における燃焼の改善（Fujimura および Miyak, 2010 年）に応用されています。現在利用されている酸化鉄ナノ粒子は、磁赤鉄鉱 (γ - Fe_2O_3)、磁鉄鉱 (Fe_3O_4)、および赤鉄鉱 (α - Fe_2O_3) で構成されます。以下に、インベントリに含まれている酸化鉄ナノ粒子応用のうち、第 2 世代ナノテクノロジー応用に分類できるものを示します。

Table 4-5: Examples of iron oxide nanoparticles from the inventory

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters	Market forecast
7	Feraheme® / Rienso® (Ferumoxytol injections) - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with PSC for the treatment of iron deficiency anaemia in adult chronic kidney disease patients	Substance: Iron oxide (Fe_2O_3) Shell: Carbohydrate shell of polyglucose sorbitol carboxymethylether (PSC) Particle size: mean diameter 3.25 nm Shape: Irregular cubic maghemites Mechanism: Iron oxide nanoparticles create microscopic field gradients in a strong microscopic field. Superparamagnetism is a form of magnetism which appears in ferromagnetic or ferromagnetic particles which involves an external magnetic field being used to magnetise the particles. Nanomaterial according to the EC definition	Approved on the EU market in 2012 but withdrawn from the market in 2015. On the US market.
8	Ferumoxtran-10 (Combidex®/Sinarem®) - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles used as contrast agents in Magnetic Resonance Imaging (MRI) for evaluating hepatic lesions	Substance: Iron oxide (Fe_2O_3) Particle size: 4-6 nm and hydrodynamic diameter of 20-40 nm Surface functionalisation: coated with dextran or other polysaccharide Mechanism: Superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles coated with carboxydextran are accumulated by phagocytosis in cells of the reticuloendothelial system (RES). Most malignant liver tumours do not contain RES cells and therefore do not uptake the iron particles. The resulting imaging effect is an improved contrast between the tumour (bright) and the surrounding tissue (dark). Nanomaterial according to the EC definition	Withdrawn from the market in 2007. Now undergoing clinical trials in the EU TRL7-9, MRL7
9	Endorem® (Feridex®) - Iron oxide nanoparticles coated with dextran for MRI applications	Substance: Iron oxide Surface functionalisation or treatment: dextran Particle size: 6-9 nm Mechanism: As per entry 10 Nanomaterial according to the EC definition	On the market
10	Resovist®- Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for liver contrast	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: dextran Particle size: hydrodynamic diameter of 45-60 nm Mechanism: As per entry 10 Nanomaterial according to the EC definition	Approved on the EU market in 2001, discontinued in 2009.

No.	Description and use application	Identification and characterisation parameters	Market forecast
11	VSOP C184 by Ferropharm - Superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with citrate for MRI contrast agents	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: Citrate (coating) Particle size: core diameter 4 nm – total diameter: 7 nm +/- 0.15 nm Mechanism: As per entry 10 Nanomaterial according to the EC definition	Stopped from further development.
12	GastroMARK® - Iron oxide nanoparticles as contrast agent for bowel and abdominal MRI	Substance: Iron oxide Surface functionalisation: poly [N-(2-aminoethyl)-3-aminopropyl] siloxane Particle size: 400 nm Other: in suspension Mechanism: As per entry 12 Not a nanomaterial according to the EC definition (>100nm)	On the US market

リストした製品の大半は超常磁性酸化鉄（「SPIO」と呼ばれる）ナノ粒子であり、組織病変のイメージングにおける核磁気共鳴コントラスト造影剤として設計・開発されたものです。それらは異なる機能化、粒子サイズ、形状を持ち、異なる薬物動態プロファイルを獲得し、異なる種類の組織をターゲットにします。Wang Y.-X. J. によれば、SPIO が肝撮像のために開発された当時、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンとマルチスライス磁気共鳴画像法（MRI）は低速でした。これらの技術の進歩によって、今では別の種類のコントラスト造影剤が肝細胞がんの診断・病期分類に使用されるようになってきました。その結果、SPIO ベースの製品の多くは市場から姿を消しています。

酸化鉄ナノ粒子の別の応用として、土壌および地下水の汚染物質の減少または酸化が挙げられます。粒子の機能化により、 Fe^{2+} の凝集割合を減少させて放出の割合を制御することができ、安定した市販用製品の開発につながっています。具体的には、ポリマー・コーティングされた nZVI ナノゼロ価鉄（Nanofer 25S®）や 2nm の FeO 酸化鉄シェルで覆われた nZVI（Nanofer STAR®）と比較して、コーティングされていない nZVI（Nanofer 25®）は凝集の割合が高いです。

REACH 附属書 VI で求められている識別および特徴付けパラメータを使用すれば、異なる酸化鉄ナノ粒子を明確に識別および特徴付けることはできますが、テクノロジー（つまり、機能を達成するために粒子の超常磁性が使用される方法、およびそれによって引き起こされるナノ粒子の変化）を特徴付けることはできません。金・シリカナノシェルの場合と同様に、表面機能化を説明する情報（附属書 VI の 2.4.3）に関して追加のガイダンスが提供されることで、異なるナノフォーム間で一貫した情報が通知されるようになります。改正附属書 VI で

は、登録されるナノフォーム物質の製造と用途に関して、情報を別々に提供するように求めています。具体的には、項 3.5. で、特定された用途の簡単な説明を提供するように求めています。用途の説明は、ばく露評価、サプライチェーンの川下ユーザーへの安全使用に関する伝達、規制当局の意思決定、および一般社会への情報の普及のための基準となります。用途説明システムに含まれている現在の用途記述子 (ECHA, 2015⁶⁴)、特に技術的機能は、市販されている、もしくは近いうちに上市されると予測されるナノマテリアルの用途や機能を説明するのに適切ではありません。この情報不足を補うには、ナノマテリアルの用途記述子のアドホックリストが役立つと考えられます。

分子モーター

ナノスケールで制御される機能を実行できる構造の開発と特性評価は、ナノテクノロジーの未研究分野の 1 つです。2016 年ノーベル化学賞は、分子機械の研究により、Jean-Pierre Sauvage、Fraser Stoddart、および Ben Feringa に贈られました。分子機械はローター、シャトル、ポンプとして機能します。最近では、スイッチ、ローター、ジョイント、および論理ゲートキャリアとして使用できる DNA ナノロボットの設計とプロトタイプ製造も行われています。分子機械は、(1) ローター、スイッチ、プロペラ、シャトル、ウォーカー、ラチェット、ピンセットなど、それが行う動作の種類、および (2) 化学的入力、光入力、電気化学的入力など、機械を動かすために使用されるエネルギー入力の種類、によって分類されます。分子ナノシステムは、溶液中で、界面で、また固体の状態で、有用な仕事を行います。自己組織化ナノマシン、つまり、分子の集団の自律組織化に依存する分子機構では、さらなる複雑さが示されます。自己組織化ナノマシンの重要な確立された能力は、カーゴデリバリーと刺激応答性ですが、自力で動くナノモーター、分子計算ができる DNA ナノマシン、およびナノスケールのウォーカー (DNA ウォーカー) に関しては研究が進行中です。研究の大半は有機ナノマシンに関連するものですが、ほとんど無機材料ベースのナノマシンも報告されています。例には、プラチナと金で作られた Janus ナノモーター、および、金、シリカ、コバルト、ニッケルで作られた、強磁性ナノヘリスなどのキラルナノモーターがあります。無機ナノマシンは強力な触媒であり、周囲環境から化学エネルギーを容易に取り込むことができます。さらに、外

⁶⁴ ECHA. (2015). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment - Chapter R.12: Use description. Guidance.

部刺激との相互作用が強いため、正確な制御と遠隔での作動が可能です。しかし、有機ナマシンに比べて生体適合性は低いです。ハイブリッド有機-無機ナマシンの例も文献で多数報告されています。Ellis 他⁶⁵の論文は、1～100 nm の形状の分子機械およびシステムに焦点を当てたものです⁶⁵。Rauscher 他で明確にされているように、EC の NM 定義は、用語「ナノマテリアル」の範囲として、粒子を含有する（または粒子で構成される）材料、つまり粒子状物質に限定しています。分子機械は粒子、つまり定義された物理的境界を持つ微小物質で構成されます。Rauscher 他ではさらに、EC の NM 定義は（…）固体粒子に限定されると述べています。したがって、外形寸法が 1～100 nm の範囲内の無機ハイブリッド分子機械は、欧州委員会の定義に基づくナノマテリアルです。改正附属書 VI における、登録されるナノフォーム物質の識別および特徴付けパラメータ、具体的には 2.4.4. 「形状、アスペクト比およびその他の形態学的特徴。適切な場合、例えば貝殻様構造や管腔構造などの組立構造に関する情報」によって、分子機械の化学組成と物理的形状に関する情報が確実に提供されます。ただし、行う動作の種類や取り込まれるエネルギーの種類についての情報などは不要です。Ellis、Moorthy、Chio、および Lee で明示されているように、人工ナマシンを設計して組み立てる際の代表的アプローチの 1 つは、個々の材料の機能を明確にし、次に、設計されているものを正確に組み立てることです。ほとんどの場合、分子機械の材料の形状、表面、またはデザインは化学組成よりも大きく機能に関係していると明確に結論付けることができます。こうしたケースでは、分子機械を複雑な物体、つまり複数の物品から成る物体とみなすことに議論の余地はないと思われます。ただし、Janus ナノモーターは 2 つの化学的に異なる面を持つナノ粒子であり、プラチナ-金ナノ粒子による過酸化水素の触媒分解によって運動が促進されます。この場合、物理的形状と化学組成のいずれがより大きく機能に関係しているか、明確な結論は得られていません。分子機械のプロトタイプはすでに開発されているが、この種のナノテクノロジー応用の商業化にはまだ時間を要します。

⁶⁵ ISO 26824:2013, Particle characterisation of particulate systems – Vocabulary, international Organisation for Standardisation, 2013.

1.1.10 結論

改正された REACH 規則の附属書 VI で求められている識別および特徴付けパラメータは、異なるナノフォームの物質を明確に識別し特徴付けることができます。EC 勧告の定義に含まれている、粒子サイズに対する規制の閾値を超えているかどうかの判断に当たり、コーティングや機能化を考慮すべきかどうかに関しては、さらなるガイダンスが必要です。固体物質と液体物質を区別するための基準が識別に役立つと思われます。さらに、有機材料と無機材料の統合が進み、タンパク質や酵素を使用して機能化されることを考慮すると、表面処理についての提供情報に関して提案を補足することが登録者の役に立つと考えられます⁶⁶。用途説明システムに含まれている現在の用途記述子 (ECHA)、特に技術的機能は、市販されている、もしくは近いうちに上市されると予測されるナノマテリアルの用途や機能を説明するのに適切ではありません。関連情報の提供には、ナノマテリアルの用途記述子のアドホックリストが役立つと考えられます。最後に、REACH 規則に従って物体が物品かどうか判断するための、ECHA (2017c) で提供しているガイドラインは、単純なナノ粒子から複雑な組立構造物まで、異なるナノマテリアルの具体例で補完することができます。

附属書 VI の識別および特徴付けパラメータは、ナノマテリアルを製造されたものとして特徴付けるように設計されており、第 2・第 3 世代のナノマテリアルを含む第 2・第 3 世代のナノテクノロジー応用の動的次元は捕捉していません。パラメータは、ナノフォームの物質を識別し特徴付けるように考えられており、より複雑なテクノロジーは考慮されていません。そうしたテクノロジーに関して、追加の識別および特徴付けパラメータでは以下の情報を求める必要があります。

- エネルギー入力/外部刺激の種類

例えば、光、pH、温度、磁場

- 意図された機能/実行される働き

⁶⁶ ECHA (2017b), in discussing UVCBs, suggests some identifiers for the complex biological macromolecules, such as enzymes and proteins, that can be used for the functionalisation of the nanoparticles: standard enzyme index, genetic code, stereo configuration, physical properties, function/activity, structure, amino acid sequence. In addition, it is suggested to identify enzymes according to the international system for enzyme nomenclature, IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology).

例えば、遠隔で作動する薬物放出、熱剥離、蛍光イメージング

- 外部刺激に続いて起こるナノマテリアル、ナノ構造物、またはナノ構造材料の変化

例えば、組成・形状・表面積の変化

識別および特徴付けパラメータは、ナノマテリアル、つまり、粒径分布の大部分が閾値 100 nm 以下の粒子で構成される固体粒子物質に適用されます。Roco が想定し、本報告書で修正するナノテクノロジー応用の世代には、EC 勧告のナノマテリアル定義ではカバーされないナノ構造物とナノ構造材料も含まれます。Wohlleben 他によれば、次世代ナノテクノロジーは、複雑化し高機能化する粒子状物質を統合するものとして考えられました。しかし、今までのところ、医療分野で開発・使用されているナノテクノロジー（例えば、Aurora®-DSG Nanoparticle）以外にそうした事例は見当たりません。より具体的には、Wohlleben 他は産業イノベーションの 3 つの主要な傾向を指摘しています。

- 1 つ目の傾向は、量子ドットやグラフェンなどの新しいナノマテリアルから、統合物質システムおよびソリューションへの移行です。
- 2 つ目の傾向は、ナノ構造物を生成または消費する化学反応経路で製品が製造され、中間段階の粒子状ナノマテリアルが置き去りにされていることです。
- 3 つ目の傾向は、性能、コスト、安全性、および持続可能性のバランスが取れた物質システム全体の視点から、ナノ実現製品を設計すべきだという意見です。

製造者/輸入者毎の年間のトン数閾値と前述の傾向により、欧州化学品庁は第 2 または第 3 世代のナノマテリアルの情報を受け取ることはないものと思われます。特に、指摘された 3 つ目の傾向から、第 2 または第 3 世代のナノマテリアルの製造者/輸入者は少数の応用を専門としている場合が多く、したがって、ナノマテリアルを大量に、もしくは使用される物質をバルク形態で製造/輸入することは予想されていません。

最後に、Wohlleben 他が述べているように、イノベーションは、ナノマテリアルと周囲の物質システムとの相互作用を把握することにかかっています。ナノ構造材料の特徴付けには、粒子のサイズや形状にとどまらず、3D 分

解組成分析（有機構造物も含む）、界面/表面化学、表面反応性、ならびに形質転換/反応過程をも扱う計量方法が必要です。しかし、そうした性質を特徴付ける既存の方法の大半は、システム内の、特にナノスケールの不均質性を適切に反映していません。さらに、そうした性質に対する一致した計量学は存在していないと言えます。

1.2 REACH 附則の改正

2018 年 12 月 3 日、欧州委員会は、「ナノフォーム」を登録する方法を明確に示すものとして、REACH 附則の一部改定を採択しました。かかる新規規則については、2020 年 1 月 1 日付で適用されます。

従来、ナノマテリアルは、REACH の適用対象でありましたが、REACH にはナノマテリアルの形態等に関する具体的な規定が記載されていませんでした。そのため各企業は、該当する「ナノフォーム」を登録する方法が判らないという事態にしばしば直面しました。今回の修正及び新規要件は、市販されているナノマテリアルの種類や数量に関する情報不足の解消に寄与するものと期待されています。さらに、ナノマテリアルの基本的な特性やその使用法、ナノマテリアルを安全に取扱う方法、ナノマテリアルにより生じるおそれがある健康や環境へのリスク、並びにそのリスクを適切に管理する方法について、寄与すると考えられています。この新規規定については、あらゆる製品グレードにおいて既に広く使用されている旧来のナノマテリアルから、中小企業が市販する特殊設計のナノマテリアルまで、REACH の適用範囲に含まれる全ての「ナノフォーム」を対象としています。

今後、ナノフォームの物質すべてについて、登録ドシエで報告しなければならないという原則が明示されています。この原則の例外として、改正附属書 VI では、一定の条件が満たされる場合、登録者は複数のナノフォームを一緒に報告できると述べています。

1.2.1 ナノフォームの概念

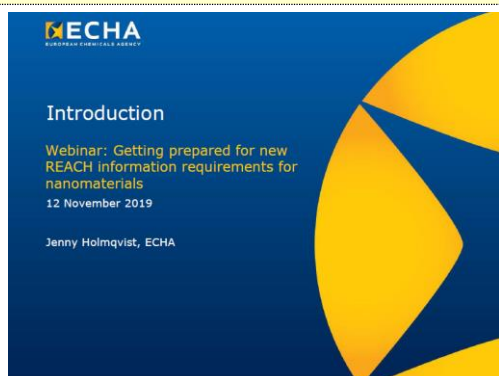
REACH 規則の附属書 VI によれば、「ナノフォーム」とは、非結合の状態にあるか、または強く結合した凝集物（アグリゲート）もしくは弱く集合した凝集物（アグロメレート）であり⁶⁷、且つ粒子数粒子サイズ分布における 50 %以上の粒子について、1 つ以上の外形寸法が 1 nm～100 nm のサイズ範囲の粒子を含有する、天然または製造された物質 2 のことであり、例外として、1 つ以上の外形寸法が 1 nm 未満のフラーレン、グラフェンフレークおよび単層カーボン・ナノチューブも含まれます。使用されているナノフォームの概念と用語は、共同研究センター（RC）の報告書「欧州委員会のナノマテリアルの定義で使用される概念と用語の概要」で全体像を示し解説しているように、欧州委員会勧告のナノマテリアルの定義における概念と用語に従うものです。ナノマテリアルの定義の履行を支援することを目的に、別の JRC の報告書（測定を通してナノマテリアルを識別する方法に関する実践的ガイダンス）を現在作成中です。ナノフォームは、REACH 附属書 VI のセクション 2.4 に基づいて特徴付けられなければなりません。2.4.2～2.4.5 に示されたパラメータ（粒子数基準による粒径分布、形状およびその他の形態学的特徴、表面処理と表面機能化、比表面積）の相違によって、物質に 1 つまたはそれ以上の異なるナノフォームが含まれることがあります。セクション 2.4.2～2.4.5 に定義された 1 つまたは複数の特徴付けパラメータが変化すると、その変化がバッチ間変動の結果でない場合は、異なるナノフォームが識別されます。バッチ間変動は、一連のプロセスパラメータ（例えば、出発原料、溶媒、温度、製造ステップ順序、精製手順、その他）で定義される製造プロセスに固有のパラメータの異なりから生じます。この脈絡において、プロセスパラメータはバッチ間変動を最小化するためにだけ変更できます。それ以外のプロセスパラメータの変更はすべて、異なるナノフォームにつながります。製造プロセスが異なる時には、特徴付けパラメータがほとんど同じになることもあります。こうした異なるナノフォームをナノフォームセットの一部として登録可能です。そのような場合、特徴付けパラメータの変化が小さいため、ナノフォームセットの作成が簡単になります。変化が小さいほど、異なるナノフォームを同一のセットで取り扱うことの理由付けが容易になります。

⁶⁷ Please note that some substances may not require a registration. For further information on substances exempted from the REACH Regulation, exempted from registration or regarded as already registered see sections 2.2.2, 2.2.3 and 2.2.4 of the Guidance on registration.

1.2.2 新規 REACH 情報要件

詳細 : <https://echa.europa.eu/-/revised-reach-information-requirements-for-nanoforms-are-you-ready->

イントロダクション



Jenny Holmqvist,
Coordinator International Affairs and Nanomaterials, ECHA



Why?

- Enable companies and authorities to assess:
 - Hazardous properties of nanomaterials
 - How they are used safely
 - What risks they pose to our health and environment
 - Determine appropriate risk management measures



echa.europa.eu

4

REACH 改正より、企業及び当局は、ナノマテリアルのハザード特性、安全な使用法、健康及び環境に与えるリスク、リスクマネジメントについて評価できるようになります。



What changes?

- New annexes introduce clarifications and new provisions for:
 - Characterisation of nanoforms or sets of nanoforms covered by the registration (Annex VI)
 - Chemical safety assessment (Annex I)
 - Registration information requirements (Annexes III and VII-XI)
 - Downstream user obligations (Annex XII)



echa.europa.eu

4

新規付属書では、ナノフォームなどのキャラクタリゼーション、化学物質安全性評価、登録情報要件、下流ユーザーの義務について明確化され、新規既定が導入されます。



What you can expect from today

- What is a nanoform and how to build a set of similar nanoforms
- How you can fulfil data requirements for characterising your nanoforms
- Overview and practical examples of new IUCLID fields for reporting nanoforms



echa.europa.eu

4

本目的は、ナノフォームの概要、ナノフォームセットの作成方法、データ要件の満たし方、ナノフォームを報告するための新規 IUCLID の概要と実用的な例を理解できます。



Q&A panel



- Send questions about the presentations
- Send messages if you have any technical difficulties

echa.europa.eu

3

Q&A について



Q&A panel

- Send questions at any time
- We can only answer questions related to the scope of the webinar
- If your question is not answered by the end of the webinar, send it via our contact form: echa.europa.eu/contact

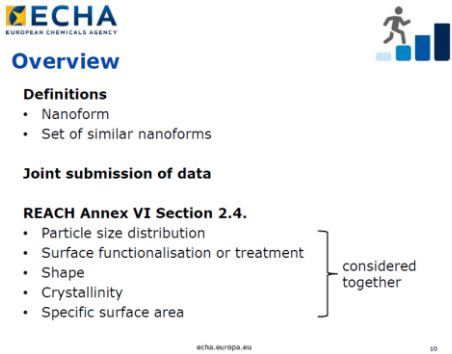
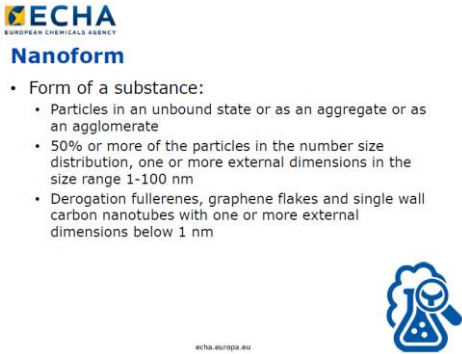
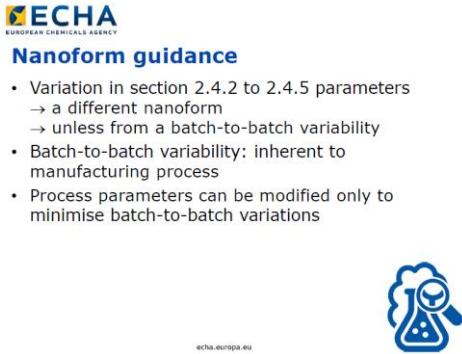
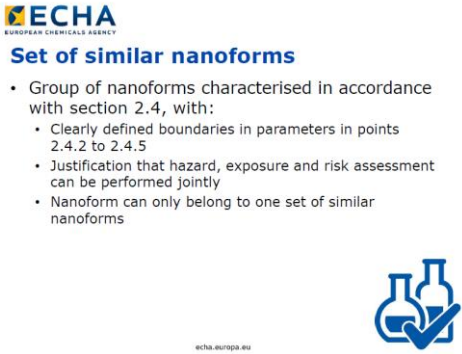
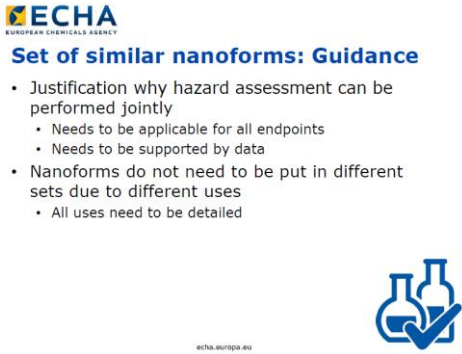


echa.europa.eu

4

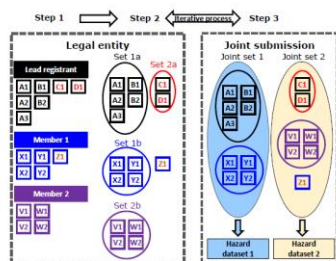
ウェビナーに関する質問 : echa.europa.eu/contact

1.2.3 登録及び物質同定の要件

登録及び物質同定の要件	
 Tuomas AITASALO, Scientific Officer, ECHA	 本発表は、ナノフォームやそのセットの定義、データ共同提出、REACH 附属書 VI セクション 2.4（粒径、表面機能/処理、形状、結晶、比表面積）の概要を説明します。
 3つの観点より、「ナノフォーム」は定義化されています。 (詳細は 3.2.2 「ナノフォームの概念」で言及されています。)	 セクション 2.4.2-2.4.5 で定義されているパラメータの変化が、バッチ間変動でない場合に限り、異なるナノフォームと認められます。バッチ間変動は製造プロセスのパラメータから生じ、バッチ間変動を最小限に抑えるため、プロセスパラメータの変更が可能です。
 セクション 2.4 で特徴づけられたナノフォームは一つの類似のナノフォームセットに属することができ、これらは、ポイント 2.4.2-2.4.5 でパラメータの境界が明確に定義されています。また、ハザード評価、ばく露評価、リスク評価と一緒に実施することができます。	 ハザード評価がいくつかのナノフォームに対して有効であることを実証できる場合、登録者はセットを作成することが出来ます（ハザード評価の正当化）。ただし、提出されたデータは、セット内でカバーされている各ナノフォームの代表である必要があります。

登録及び物質同定の要件

ECHA Joint submission



ナノフォームを特定し、類似のナノフォームのセット化を通じて、最終的にデータセットを提出するための手順の概略図です（REACH Annex VII-XI data）。

ECHA Reporting principles

- Range of values reflect:
 - Batch-to-batch variability for a nanoform
 - Boundaries of the set for a set of similar nanoforms
- Analytical data needs to show:
 - Typical value of a parameter for a nanoform
 - Boundaries of a value for a set of similar nanoforms

ナノフォームに関する報告を行う場合、登録者は、ナノフォームに対するバッチ間の変動性と異なるナノフォームセットの定義を示し、またナノフォームに対するパラメータの典型的な値、及び類似のナノフォームセットに対する値の境界を示す必要があります。

ECHA Particle size distribution

Reporting

- Histogram and table of values
- d_{10} , d_{50} and d_{90} values
- Number fraction of constituent particles (50-100%)
- Length of elongated particles and lateral dimensions of platelets
- Separate reporting for particles falling under different shape categories

登録者は、粒径分布に関して、ヒストグラムと表、粒径（ d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} ）の値、構成粒子の個数割合（50-100%）、長さや寸法、異なる形状に分類される粒子の概要などを報告する必要があります。

ECHA Particle size distribution

When should nanoforms not be included in the same set?

- Threshold effects
- particle size has an impact on dissolution rate, solubility, toxicokinetic behaviour, fate, (bio)availability, (eco)toxicity

登録者は、特定の影響を引き起こすナノフォームの存在が示されている場合、異なるナノフォームセットとして定義する必要があります。粒径は、溶解速度、溶解度、毒物動態、履歴、バイオアベイラビリティ、生態毒性に影響を与えます。

ECHA Surface functionalisation or treatment

Reporting

- IUPAC name and CAS or EC number of each surface treating agent
- Description of main features of the surface functionalisation/treatment process
- Molar ratio of each surface-treating agent used
- Description of functionalities introduced by treatment

登録者は、表面の機能化／処理に関して、各表面処理剤の IUPAC 名や CAS／EC 番号、表面機能化／処理プロセスの主な特徴の説明、使用した各表面処理剤のモル比、処理によって発揮される機能の概要を報告する必要があります。

ECHA Surface functionalisation or treatment

Reporting

- Information on indicative weight-by-weight contribution of surface-treating agent(s) over total weight of particle
- Indication of percentage of coverage of particles' surface if possible
- Schematics to visually describe treatment including functionalities formed on surface if applicable

登録者は、表面の機能化／処理に関して、粒子の総重量に対する表面処理剤の寄与率（目安となる重量）の情報、可能であれば被服率の表示、さらに表面に形成される機能を説明する概略図（該当する場合のみ）を報告する必要があります。

登録及び物質同定の要件



Surface functionalisation or treatment

When should nanoforms not be included in the same set?

- In principle, each different surface-treatment result in different surface chemistry → forms with certain treating agent reported on their own
- Nanoforms containing particles without surface-treatment and with surface-treatment



echa.europa.eu

登録者は、表面処理ナノフォームと非表面処理ナノフォームの違いや、表面処理剤及び反応条件の違い（異なった表面特性を有する可能性がある）が認められる場合には、異なるナノフォームセットとして定義する必要があります。



Surface functionalisation or treatment

When should nanoforms not be included in the same set?

Nanoforms containing particles with different surface-treatments can be in the same set if:

1. Surface treating agents are chemically similar
2. Resulting surface chemistry is similar in terms of specific functionalities introduced and overall composition of particles' surface
3. No significant variability in percentage of coverage of particle surface
4. No difference in (eco)toxicity of used surface treating agent

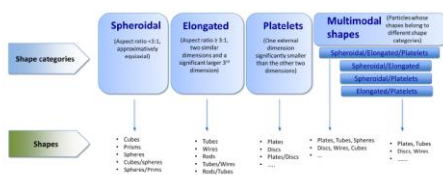


echa.europa.eu

登録者は、表面処理剤が化学的に類似、表面の化学的性質が類似、粒子表面の被覆率に大きな変化がない、生態毒性やトキシコキネティクスに影響を与えないことが認められる場合、異なる表面処理のナノフォームをグループ化することが出来ます。



Shape including aspect ratio and information on assembly structure



echa.europa.eu

42

「Spheroidal（球形など）」、「Elongated（ロッドなど）」、「Platelets（プレートなど）」、「Multimodal shapes」の4つに形状を分類した概略図です。



Shape including aspect ratio and information on assembly structure

Reporting

- Shape category(ies) and specific shape(s)
- Concentration of specific shapes, if applicable
- Number of walls or layers for assembly structure
- Elongated particles and platelets:
 - Aspect ratio
 - Rigidity (recommendation)



echa.europa.eu

ナノフォームの結晶に関して、登録者は、形状カテゴリー、特定の形状、該当する場合には特定の形状の濃度、組立構造に対する壁及び層の数、アスペクト比及び剛性（電子顕微鏡画像）の情報を提供する必要があります。



Shape including aspect ratio and information on assembly structure

When should nanoforms not be included in the same set?

- Shape
 - External dimensions
 - Aspect ratio
 - Rigidity
- of the nanoform particles do not enable their (eco)toxicity to be assessed jointly



echa.europa.eu

登録者は、形状、外形寸法、アスペクト比、剛性の違いが認められる場合には、異なるナノフォームセットとして定義する必要があります。すなわち、それらの形状の違いにより、生態毒性を一緒に評価することができないからです。



Crystallinity

When should nanoforms not be included in the same set?

- A priori nanoforms containing particles with
 - different crystal structures
 - one specific crystal structure and mix of crystal structures
- When justified, nanoforms with different crystal structures can be in the same set

Crystallinity

Reporting

- Name(s) or crystal system(s) of the structures
- Concentration of each crystal structure present, if applicable

ナノフォームの結晶に関して、登録者は、構造の名前（結晶系）、該当する場合は各結晶構造の濃度の情報を提供する必要があります。登録者は、異なる結晶構造（ルチルとアナターゼなど）は異なるナノフォームセットとして定義する必要があります。

登録及び物質同定の要件



Specific surface area

Reporting

- Range of specific surface area
- Skeletal density if volume specific surface area is reported based on BET

When should nanoforms not be included in the same set?

- Specific surface area has an impact on dissolution rate, solubility, toxicokinetic behaviour, fate, (bio)availability or (eco)toxicity



echa.europa.eu

比表面積に関して、登録者は、比表面積、BET に基づいて報告される場合には骨格密度の情報を提供する必要があります。比表面積の違いは、溶解速度、トキシコネティクス、履歴、バイオアベイラビリティ、生態毒性に影響を与えることができます。



Analytical methods



- Analytical data needs to be obtained on the particles as manufactured
- Description of analytical methods or appropriate bibliographical references need to be provided

echa.europa.eu

50

製造された粒子に関する分析データが求められます。また登録者は、分析方法や適切な書誌参照についてのデータを提供する必要があります。



Analytical methods



Particle size distribution

- Recommendation to use one electron microscopy technique

Shape including aspect ratio and information on assembly structure

- Electron microscopy
- Most appropriate technique based on the material properties

echa.europa.eu

51

登録者は、粒径分布を明らかにするために、電子顕微鏡法を使用することが推奨されます。さらに、電子顕微鏡法は、アスペクト比や組立構造を含めた材料特性を報告するための重要な情報も提供できます。



Analytical methods



Crystallinity

- Electron diffraction or x-ray powder diffraction
- More than one technique may be needed for characterisation of amorphous nanoforms
- Rietveld refinement or other appropriate method for quantitative phase analysis

echa.europa.eu

52

結晶性に関する情報は、電子回折や XRD（粉末 X 線回折）を通じて取得することができます。アモルファスのナノフォームの評価には、複数の技術（XRD や XAS など）が必要になります。



Analytical methods



Surface functionalisation or treatment

- Most appropriate method(s) to analyse the composition of the particles as a whole, including their surface treatment
- Recommendation to provide analytical data to identify the functionalities/treatment layer(s) formed on the particle's surface

echa.europa.eu

53

登録者は、ナノフォームの全体的組成（表面処理を含む粒子全体の組成）を把握できる最も適切な分析方法を選択する必要があります。また可能であれば粒子表面に形成された機能の層を明確にする分析データを提供することをお勧めします。



Analytical methods



Specific surface area

- Usually gas adsorption using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) isotherm (ISO 9277:2010)
- Skeletal density (ISO 12154:2014) needs to be measured and reported if volume specific surface area is reported based on BET

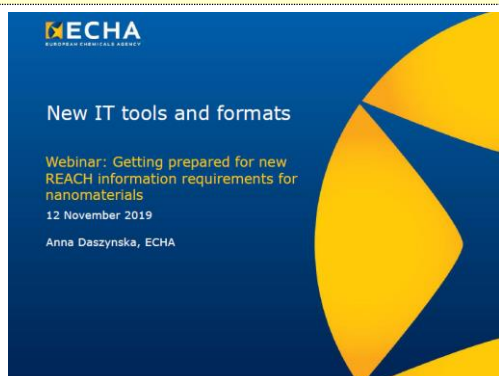
echa.europa.eu

54

ナノフォームの比表面積は、一般的にブルナウアー-エメット-テラー（BET）等温線を使用したガス吸着により測定されます。体積比表面積が BET に基づいて報告される場合、骨格密度（ISO 12154 : 2014）を測定および報告する必要があります。

1.2.4 新たな IT ツールとそのフォーマット

新たな IT ツールとそのフォーマット



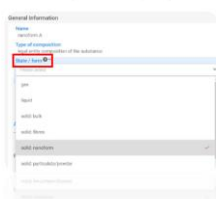
Anna Daszynska,
Product Management Officer, ECHA



IUCLID6.4 では、ナノフォーム報告の部分、TCC ルール、ナノフォームに関する情報の普及、書類の準備に関するマニュアルの更新などについての新たな機能を利用できます。詳しくは、iuclid6.echa.europa.eu/home を参照。

ECHA Section 1.2 Composition

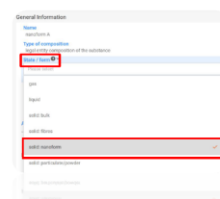
NEW: 'State/form' mandatory for all inquiry and registration dossiers (including update dossiers)



セクション 1.2 組成

新規：問い合わせおよび登録書類（更新書類を含む）に対する「State/form」

ECHA Section 1.2 Composition

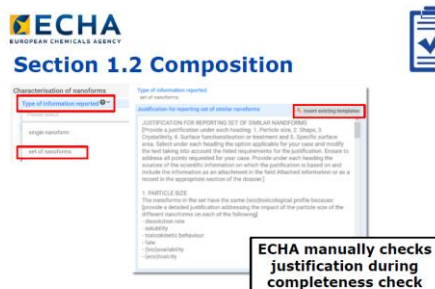


Select to activate fields relevant to nanoforms

Not possible to submit with previous versions of IUCLID

セクション 1.2 組成

ナノフォームに関連する分野の選択



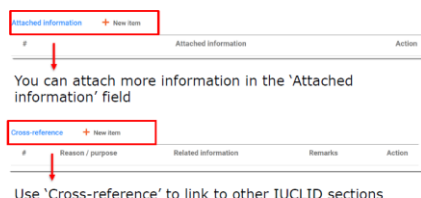
Edit text template to **address all relevant points**

セクション 1.2 組成

ECHA はテキストを確認できます。

ECHA Section 1.2 Composition

'Justification for reporting set of similar nanoforms'



You can attach more information in the 'Attached information' field

Use 'Cross-reference' to link to other IUCLID sections

セクション 1.2 組成

類似のナノフォームセットの理由付け

新たな IT ツールとそのフォーマット



Section 1.2 Composition

NEW: Fields for reporting characterisation parameters in IUCLID

- Shape
- Particle size distribution and range
- Crystallinity
- Specific surface area
- Surface functionalisation/treatment

echa.europa.eu

63

セクション 1.2 組成

新規：IUCLID におけるキャラクタリゼーション・パラメータを報告する部分



Section 1.2 Composition

NEW: Information published by ECHA

- Attachments, remarks and justifications in text fields are not published
- Other information is published unless marked confidential with a confidentiality flag  on the relevant characterisation parameter

Dissemination preview tool shows you what information is published

echa.europa.eu

64

セクション 1.2 組成

新規：ECHA が公開した情報（添付ファイル、コメントなどは公開されません）



Section 1.4 Analytical information

NEW: Fields for reporting analytical information

echa.europa.eu

65

セクション 1.4 分析情報

新規：分析情報を報告する部分



Section 1.4 Analytical information

- For each characterisation parameter reported in section 1.2: give corresponding data in section 1.4 and link the sections through 'Related composition(s)'
- If you attach an analytical report containing the analysis for more than one parameter, select the appropriate parameters and analytical methods in the applicable picklists
- If you cannot provide results for the indicated parameter, the reasoning must be clearly justified

echa.europa.eu

66

セクション 1.4 分析情報（セクション 1.2 で報告された各キャラクタリゼーション・パラメータに対してセクション 1.4 で関連するデータを提供します。複数のパラメータの分析結果を添付する場合は、選択リストで適切なパラメータと分析方法を選択します。）



Section 4.28.8 Nanomaterial dustiness

NEW: Endpoint section must be complete

echa.europa.eu

67

セクション 4.28.8 ナノマテリアルのダスティネス

新規：エンドポイントのセクションは完全にする必要があります。



Pay attention

- Report identity and concentration of constituents, including any additives or impurities following REACH requirements
- If you report different classifications in section 2.1, make sure they are linked correctly with compositional information in section 1.2
- Report separate endpoint study records in sections 4 to 8 for each nanoform or set of nanoforms, clearly detailing the test material used in the studies

echa.europa.eu

68

注意事項（REACH 要件に準ずる添加物/不純物を含めその濃度と組成の報告、セクション 2.1 で異なる分類を報告する場合、セクション 1.2 の組成情報とのリンクを確かめること、セクション 4-8 で研究使用されたテスト材料を明確に記述すること）

新たな IT ツールとそのフォーマット



Pre-check your dossier

- Use **validation assistant** to minimise failures and potential rejection of your submission
- Use **dissemination preview** to simulate the information from your dossier that will be publicly available on ECHA's website



echa.europa.eu

関係書類の事前確認



Supporting material

echa.europa.eu/manuals



echa.europa.eu

70

サポート資料 (echa.europa.eu/manuals)



Additional support

Field specific **help text** in IUCLID:
Click the question mark icon ⓘ

Questions

Submit your questions to ECHA:
echa.europa.eu/contact

More material

[ECHA and IUCLID webinars](#)

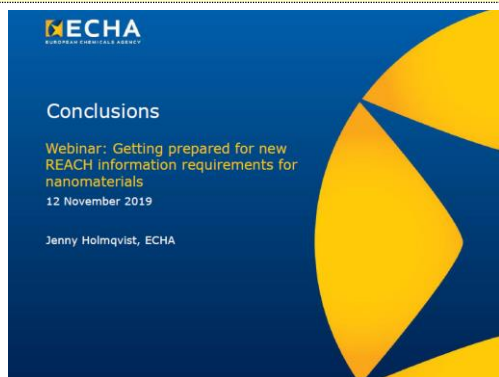
echa.europa.eu



追加サポート

1.2.5 結論

結論



Jenny Holmqvist,
Coordinator International Affairs and Nanomaterials, ECHA



Take home messages

- Get familiar with the new requirements now – don't wait until the last moment
- Do the best you can with the guidance and support material available by 1 January – do your best to justify what you can't fulfil
- ECHA and Member States are here to support you



echa.europa.eu

7

重要事項（１）：新しいREACH 要件に慣れること、1月1日までにガイダンスなどを用いて最善の準備を行うこと、ECHA 及び加盟国は登録者をサポートすること



Take home messages (2)

- Guidance activities ongoing to provide information on the best advice to fulfil information requirements
- Further development of test guidelines ongoing – key priority for application of regulation
- Search for nanomaterials on the EU market and overview of REACH information requirements and available methods
euon.echa.europa.eu/search-for-nanomaterials



echa.europa.eu

7

重要事項（２）：情報要件を満たすためのアドバイスを提供中であること、テストガイドラインをさらに開発中であること、EU 市場におけるナノマテリアルに関する研究など



Material published

Video recording, presentations and Q&A:
echa.europa.eu/support/training-material/webinars



echa.europa.eu

8

参考資料（動画あり）



Q&A panel

- Webinar open until **13:30 Helsinki time** to answer questions
- If your question is not answered by the end of the webinar, send it via our contact form:
echa.europa.eu/contact



echa.europa.eu

101

参考資料（動画あり）



Thank you!
echa.europa.eu/contact

Subscribe to our news at
echa.europa.eu/subscribe

Follow us on Twitter
@EU_ECHA

Follow us on Facebook
[Facebook.com/EUECHA](https://www.facebook.com/EUECHA)

echa.europa.eu/contact

1.3 主要国におけるナノマテリアルの安全対策に関する政策・制度

1.3.1 ナノマテリアルに対する規制状況の一覧表（2020 年 3 月時点）

NM ^{※1} 規制に関する状況		法改正済	ナノ製品登録制度の開始					特段の動きがみられない				既存の法律で対応			法改正予定
主要国		EU	フランス	ベルギー	デンマーク	スウェーデン	ノルウェー	オランダ	ドイツ	イタリア	イギリス	アメリカ合衆国	カナダ	韓国	オーストラリア
NM に対する規制のまとめ		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
規制情報	各国における法律		環境法	国王令	化学物質法	環境法	CLP 規制	無し	無し	無し	無し	TSCA	環境保護法	K-REACH	NICNAS
	規制の開始(予定)時期		2013.05.01	2015.01.01	2015.08.30	2018.01.01	2013.12.31	未定	未定	未定	未定	2017.05.12	2015.07.15	2015.01.01	2020.07.01
	EU の法律	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH	REACH				
	規制の開始(予定)時期	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01	2020.01.01				
	NM に対する規制の目的	登録要件明確化	トレーサビリティ確保等	トレーサビリティ確保等	消費者等ばく露の把握	規則の精緻化等	トレーサビリティ確保等	登録要件明確化	登録要件明確化	登録要件明確化	登録要件明確化	リスクへの対応等	NM 使用の把握	健康・安全データ入手	リスク評価の実施
	対象者	製造/輸入業者	サプライチェーン全体	サプライチェーン全体	製造/輸入業者	製造/輸入/輸送業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者	製造/輸入業者
	対象物	ナノ形態物質	NM 利用製品	NM 利用製品	NM 利用製品	NM 利用製品	NM 利用製品	ナノ形態物質	ナノ形態物質	ナノ形態物質	ナノ形態物質	NM	NM	NM	NM
	制度(登録/届出) ^{※2,3}	登録	登録	登録	登録	登録	登録	登録	登録	登録	登録	届出	届出	登録(一部届出 ^{※4})	届出
NM 利用製品の情報	登録/届出の更新(予定)	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	1 回限り	1 回限り	有り	有り
	義務/努力義務/任意	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務	義務
	製品中 NM の量等		○	○	—	○	○								
	製品の量		—	○	○	○	○								
	製品形態		○	○	○	○	○								
	商標名(製品名)		—	○	○	○	○								
	使用・機能・用途		—	—	○	○	—								
	物性		—	—	—	—	—								
(製品中) NM/ナノフォームの情報	化学的毒性		—	—	—	—	—								
	化学名(識別情報)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	数量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—
	形状(電子顕微鏡法)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	凝集情報(粒径分布)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	一次粒径(粒径分布)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	比表面積(BET 法等)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	結晶状態(XRD 法等)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	コーティング(表面機能化)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	表面電荷(表面状態)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—
	製造方法	— ^{※5}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—
	ばく露情報等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	○	—
	健康・安全データ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	○	—
	技術データ等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
	有害性情報等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—

※1.NM：ナノマテリアル、※2.登録：必要書類の提出及び審査、※3.届出：必要書類の提出、※4.一部届出(韓国)；製品中のリスクが疑われる物質等、※5.「—」については不明を意味しています。より正確な登録/届出情報については、各国の母国語で書かれた法令等の原文を参照してください。

参考資料：1. 欧州共同研究センター，政策報告書に関する JRC 科学（2019），2. 欧州委員会，REACH 附則の改正（2018），3. 欧州委員会，作業文書-影響評価（2018 年），4. デンマーク，EU / EEA 加盟国におけるナノ登録の比較分析（2017 年）

5. スウェーデン，ナノマテリアルのための拡張届出義務の提案（2015 年）6. 経済協力開発機構，工業ナノマテリアルの安全性，No.87（2018 年）7. その他（公的専門機関や規制当局のホームページ等）

1.4 国際会議・シンポジウムにおける最新の知見の収集・整理

国内外で開催された「Nanosafety Cluster Week 2019（デンマーク・コペンハーゲン）」や「ANNIC 2019（フランス・パリ）」及び「Japan NANO 2020」の国際会議を通じ、ナノマテリアルやナノテクノロジーの安全性に関する最新の科学技術戦略や政策・制度に関する最新の知見を収集し、整理を行いました。なお、国際会議で得られた周辺情報（主要国におけるナノマテリアルの安全性に関する政策・制度情報等）については、関連する報告書等をさらに調査・分析し、他のセクションで言及しました。

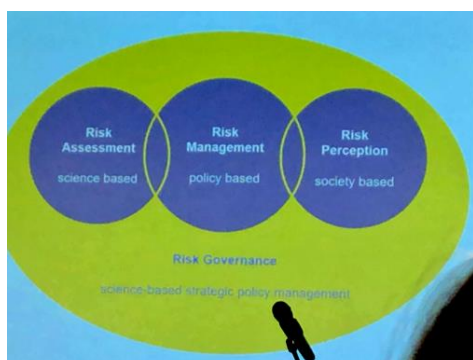
1.4.1 デンマーク、ナノセーフティ・クラスターウィーク 2019

2019年10月7-10日、デンマーク・コペンハーゲンにて、「ナノマテリアル・イノベーションのリスクアセスメントとリスクガバナンスに関する信頼の醸成」というテーマで、ナノ安全性に係る国際会議が行われました。当会議では、ステークホルダーに対するリスクパーセプションや、ナノ安全性データの活用に関して、現状と将来の展望が議論されました。また、同時に開催された Nanosafety Cluster Scientific Conference では、NanoCommons、NanoSolveIT あるいは NanoInformaTIX などの最新の研究成果が発表され、ナノマテリアルのリスクアセスメントやリスクガバナンスに関して、それらのデータアクセシビリティと予測モデリングの役割が議論されました。

詳細については、caLIBRAte のホームページにおいて、各登壇者の発表スライドが一部アップされています（<http://www.nanocalibrate.eu/calibrate-final-conference>）。

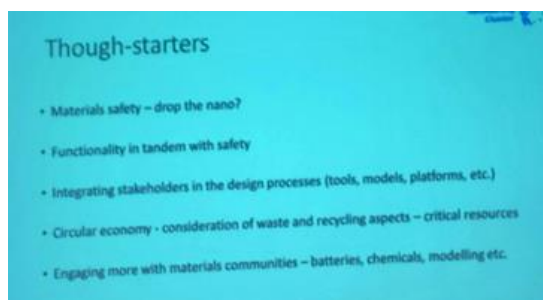
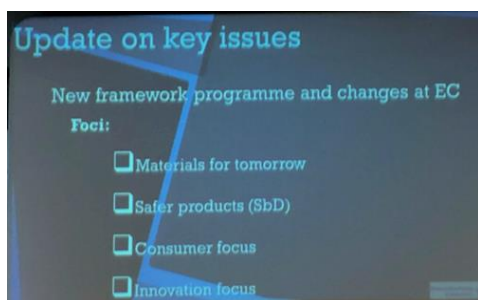
ナノテクノロジー、リスクガバナンス及びその先へ

欧州委員（政策役員）の Carlos Eduardo Lima da Cunha 博士より、科学に基づいた戦略的政策マネジメントの一環として、ナノテクノロジーのリスクガバナンスの枠組みや、「Safe-by-design」を取り入れた次期研究領域についての発表がありました。



Dr. Georgios Katalagarianakis, 欧州委員

バーミンガム大学の Eva Valsami-Jones 教授及び Iseult Lynch 教授より、Nanosafety Cluster の今後の活動方針についての発表がありました。その中、欧州委員会における今後の焦点として、Materials for tomorrow、Safer products (SbD)、Consumer focus、Innovation focus の 4 項目が挙げられています。



(続き)

ナノマテリアルのリスク分析から他の新興技術へのベストプラクティスの移行

ノースカロライナ大学の Khara Grieger 博士より、ネイチャー ナノテクノロジーに掲載の予定である「他の新興技術に対するナノリスク分析のベストプラクティス」に関する成果の発表がありました。その中で、ナノマテリアルに対するリスク評価の取組みには、様々な科学的な不確実性を特定して記述し、それらが全体的なリスク評価にどのように影響するかを伝える不確実性評価を含めるか、それによって補完することが有効だと言及されています。

1. Promote Research Tailored for Regulatory Decision-Making

- Nano-risk and EHS research for understanding science (Prosser 2017, Hirth 2017)
- To help facilitate decisions, promote "regulatory-relevant science" (Linkov et al. 2014, Whickson et al. 2014)
- Target research towards decision-making
- Address "pacing problem"

The diagram illustrates the relationship between Management, Modeling, and Data Collection. It shows a flow from Management to Modeling to Data Collection, and then from Data Collection back to Management. A graph shows the Pace of Change (Y-axis) versus Time (X-axis), with a curve that rises sharply, indicating a rapid increase in change over time. The graph is labeled 'The Pacing Problem'.

After 15 years of dedicated nano-risk research

- Good time to reflect on nano-risk analysis field
- Identify best practices, for nano and other fields

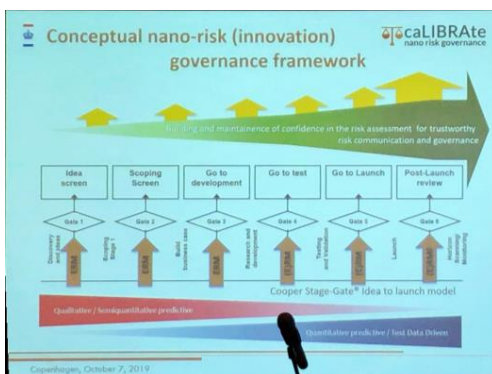
Best Practices

- Promote research tailored for regulatory decision-making
- Set realistic time, cost, and complexity estimates to develop risk analysis
- Develop strategies to deal with uncertainties in risk analysis and decision-making
- Develop mechanisms to share risk data while protecting privacy, confidentiality, and proprietary information
- Critically evaluate and select robust, fit-for-purpose tools for risk analysis

The illustration shows a person sitting at a desk with a laptop, surrounded by various icons representing risk analysis and decision-making, such as a target, a checklist, and a red suitcase.

Dr. Georgios Katalagarianakis, 欧州委員

労働環境国立研究センターの（デンマーク・ナノセーフティセンター）の Keld Alstrup Jensen 博士より、caLIBRAtE プロジェクトの主要目的とその成果についての報告がありました。



Key factors for risk governance

Risk governance/analysis should take into account

- sector and type of application
- risk domains (e.g. workers, consumer health, end-of-life of product(s)),
- regulatory domains
- prior knowledge or background conditions in terms of public opinions and media coverage
- level of awareness or knowledge of SHs
- actual or perceived risk-benefit ratio of the specific product
- quality, reliability, and ease of understanding of available information such as e.g. EHS and NM characterization data, safety procedures, and product information

The illustration shows a handshake, symbolizing agreement or partnership.

(そのほか)

The caLIBRate project and main objectives – coordinator Keld Alstrup Jensen, NRCWE, DK

The caLIBRate Project & Main Objectives Coordinator, Professor Keld Alstrup Jensen, Ph.D., M.Sc. kaj@nrcwe.dk Copenhagen, October 7, 2019	caLIBRate Performance testing, calibration and implementation of a next generation System-of-systems Risk Governance Framework for nanomaterials Coordinator, Professor Keld Alstrup Jensen, Ph.D., M.Sc. kaj@nrcwe.dk Copenhagen, October 7, 2019	Project at a glance? - Coordinator: NRCWE (K.A. Jensen) - Administrative coordinator (M. Moser-Johansen) 24 Partners 21 from Europe (2 Switzerland) 2 from USA (Duke Univ. & RTI) 1 from South Africa (NCH) - Budget: ca. 9.7 Mio € – EC ca. 8 Mio € - Duration: 42 Months Copenhagen, October 7, 2019																														
Project advisors <table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Organization</th> <th>Country</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Derik Bruijck</td> <td>Watershed University</td> <td>SA</td> </tr> <tr> <td>Sahina Wajsbom</td> <td>Health Canada</td> <td>CA</td> </tr> <tr> <td>Barry Harty</td> <td>Douglas Connect</td> <td>USA</td> </tr> <tr> <td>Rhys Gieger</td> <td>North Carolina State University (former RTI)</td> <td>USA</td> </tr> <tr> <td>Wendel Knapik</td> <td>RAND</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>Tom v. Sauerbri</td> <td>Dutch Ministry of Infrastructure and Environment</td> <td>NL</td> </tr> <tr> <td>David Astarly</td> <td>Center for International Environmental Law (CIEL)</td> <td>CH</td> </tr> <tr> <td>Michael Bruch</td> <td>Allians SE</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>Andreas Heine</td> <td>Robert Bosch GmbH</td> <td>DE</td> </tr> </tbody> </table> Copenhagen, October 7, 2019	Name	Organization	Country	Derik Bruijck	Watershed University	SA	Sahina Wajsbom	Health Canada	CA	Barry Harty	Douglas Connect	USA	Rhys Gieger	North Carolina State University (former RTI)	USA	Wendel Knapik	RAND	DE	Tom v. Sauerbri	Dutch Ministry of Infrastructure and Environment	NL	David Astarly	Center for International Environmental Law (CIEL)	CH	Michael Bruch	Allians SE	DE	Andreas Heine	Robert Bosch GmbH	DE	Project request by the EU! - Build a state-of-the-art and flexible risk banding tool to keep pace with developments in innovation and risk research: - harvest and implement results from concluded, ongoing and planned research in next generation risk governance frameworks. - Research should focus on the testing, the calibration and the further development of risk prioritization (or banding) tools for both human and environmental risks. - Understand stakeholders' needs and concerns, including those of the insurance sector. Risk perception should be understood. - Emphasis should be given to the development of guidance for important issues in Risk Assessment. Risk acceptance is strongly affected by a clear understanding of the risks, the benefits and the uncertainties perceived on equity and trust. Copenhagen, October 7, 2019	Key caLIBRate Objective Development of a Nano-Risk Governance Framework and a web-based Tool for assessment and management of human and environmental risks of RM and RM-enabled products during innovation and use. The framework and tool should provide possibility for: - Screening of apparent and perceived risks and trends in nanotechnology - Control banding, qualitative and fully integrated predictive quantitative risk assessment operational at different information levels - Safety-by-design assessment and multi-criteria decision support - Risk-monitoring, management and supporting guidance documents. Initial starting points were the "Cooper Stage-Gate" product innovation model, the ISO 31000 risk governance framework, and the Emerging Risk Management Framework DIN CWA 16649:2013 / DIN SPEC 31299. Copenhagen, October 7, 2019
Name	Organization	Country																														
Derik Bruijck	Watershed University	SA																														
Sahina Wajsbom	Health Canada	CA																														
Barry Harty	Douglas Connect	USA																														
Rhys Gieger	North Carolina State University (former RTI)	USA																														
Wendel Knapik	RAND	DE																														
Tom v. Sauerbri	Dutch Ministry of Infrastructure and Environment	NL																														
David Astarly	Center for International Environmental Law (CIEL)	CH																														
Michael Bruch	Allians SE	DE																														
Andreas Heine	Robert Bosch GmbH	DE																														
Conceptual nano-risk (innovation) governance framework "Tool" Testing and Validation is Key to Reach Confidence "Tools" must be Aligned with User Capacities! Copenhagen, October 7, 2019	Vision - The Nano-Risk (Innovation) Governance Portal becomes a central site gathering or linking out to validated information, results, and tools to support nano-risk innovation governance. - It shall provide researchers and industry a project platform from which they can manage their nano-risk assessment, -management and overall governance during nano-innovation and production. The Portal should provide: - Qualified (pre-reviewed) information on nanomaterials and nano-enabled products, their policy and different stakeholder risk perception - Demonstrated / validated tools (Horizon Scanning, SA and RM) that have been thoroughly tested and verified by performance testing - Access to qualified necessary data for direct access information and especially to support nano-risk governance tools - Guidance and good practice information relevant for the various stakeholder groups Copenhagen, October 7, 2019	Design of Overall Work Progress Copenhagen, October 7, 2019																														
Copenhagen, October 7, 2019	We wish you an enjoyable KTE day! www.nanocalibrate.eu www.researchgate.net/profile/Keld_Jensen kaj@nrcwe.dk Copenhagen, October 7, 2019																															

Introduction – Andrea Porcari, AIRI, IT & Christina Benighaus, DIALOGIK, DE

caLIBRate FINAL CONFERENCE Understanding stakeholders nanotechnology knowledge, needs and concerns (October 7th, 2019 – 9:20-10:15) - Introduction - Multifaceted wide stakeholder assessment of views and perspectives on nano risk governance, Christina Benighaus, DIALOGIK, DE - Views and needs for risk assessment and nano-risk governance in research and industry organizations, Pate Kiva, NRCWE, DK - Closing remarks and discussion caLIBRate Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Public and stakeholder expectations on nanotech A long journey through the hype cycle caLIBRate Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Public and stakeholder awareness and expectations: an up to date view to inform caLIBRate tools for risk governance caLIBRate Final Conference, Copenhagen 7th October 2019
---	---	---

caLiBRaTe consultation: a mixed-method approach covering all risk governance stakeholders

Action	Method	Level of knowledge on NM	Date	Stakeholders involved	Country coverage	Stakeholder types
Year-round ongoing survey	Quantitative	High	2017	105	> 13 EU + U.S.	Industry, Research, Policy, CSOs
Multi-site workshop	Qualitative	High	2017	23	12 EU	Industry, Research, Policy, CSOs
Public dialogue	Qualitative	Low/Informed	2018	97	DE, ES, DK	Public
On-line survey	Quantitative	Low	2019	3101	DE, DK, ES	Public
Face-to-face interviews	Qualitative	Informed	2016-2017	12	DK, SE	Industry, Research

caLiBRaTe FINAL CONFERENCE

Understanding stakeholders nanotechnology knowledge, needs and concerns

(October 7th, 2019 – 9.20.10.15)

- Introduction
- Multimethod wide stakeholder assessment of views and perspectives on nano-risk governance, Christina Benighaus, DIALOGIK, DE
- Views and needs for risk assessment and nano-risk governance in research and industry organizations - Peter Kluwe, HBCWE, DE
- Closing remarks and discussion

Features required by stakeholders for a nano-risk governance system

- Based on state-of-the-art knowledge
- Linked to exhaustive databases/libraries (e.g. nanomaterials properties)
- Allowing for human and environmental exposure, hazard, and risk characterization considering different exposure and release scenarios
- Qualified for and aligned with existing regulatory frameworks
- Considering existing and future generations of NMs
- Flexible and easy to use for a wide range of specialists
- Managing confidential issues regarding proprietary data
- Documented (e.g. algorithms and parameters that influence the results and decisions of the system)
- Ensuring principles of reliability, effectiveness and efficiency, transparency and open access, long-term sustainability

Multimethod stakeholder assessment of views and perspectives on nano-riskgovernance – Christina Benighaus, DIALOGIK, DE

Multimethod wide stakeholder assessment of views and perspectives on nano-risk governance

Presented by Christina Benighaus, DIALOGIK

Contributors: Andrea Pavesi (ARMI), Elisabetta Benvenuti (ARMI), Klaus Gröger (Helmholtz Centre for Materials Research), Penelope Ispas (HBCWE), Sarah Chakraborty (HBCWE), Marie Louise Rieckmann (Danish Technological University), Peter Kluwe (HBCWE) and Ralf Altmann Jansen (HBCWE)

Stakeholder Profiling in caLiBRaTe

Novelty of work compared to existing literature and surveys on stakeholder views on risk governance

- International panel (cosmopolitan study)
- Using mixed methods (qualitative and quantitative approach), comparing views of all types of stakeholder categories (mixed approach)
- Considering nanomaterials and all their application areas (not sector specific)

Stakeholder Profiling in caLiBRaTe (cont.)

Novelty of work compared to existing literature on stakeholder views on risk governance

- Covering risk awareness, perception, assessment, management, transfer (insurance) and communication (risk governance cycle)
- Distilling needs, priorities and expectations for a Risk Governance framework for different stakeholder groups (stakeholder profiling)
- Up to date (new empirical study)

My knowledge of nanotechnology is ... (online survey)

Level of knowledge of the different stakeholder groups (Delphi)

Knowledge of Nanotechnology/Nanomaterials

- Level of public knowledge of nanotechnology is still low
- Industry, researchers, policy makers and informed public rate their level of knowledge middle to high.

Nanotechnology has for me a ... connotation (online survey)

Public Connotation of Nanotechnology

- Nanotechnology has a positive to neutral connotation for public/society with positive effect on life
- Is a solution for technical and/or social problems and should support the development of the society
- But clear concern about the safety of nanotechnology for the society, environment, economy and individual and family health (public and workers' health)

Perception of risks deriving from production, use and disposal of NMs and nano-products (Delphi)

Level of knowledge on NMs and nano-risk perception (Delphi, Online survey)

	Industry	Researchers	Policy makers/Regulators/Insurers	CSOs (Civil Society Organizations) (Delphi)	Public
Level of knowledge on NMs	3.72	4.37	4.48	3.72	3.95
Level of perception of EHS risks	3.8	3.87	3.48	3.72	3.72
Level of perception of socio/ethical risks	3.38	3.53	3.4	3.4	3.4

EHS and ELSA

- Majority of stakeholders are well aware of Environmental, Health and Safety issues (EHS) and Ethical, Legal, Social concerns/aspects (ELSA) posed by nanomaterials in all the application domains
- CSO's has general concerns about EHS risk and ELSA posed by NMs and nanotechnology development in all the application domains followed by public, researchers and industry
- Worker health and the environment face the highest risks in relation to NM production

Risk Perception Sectors (Delphi)

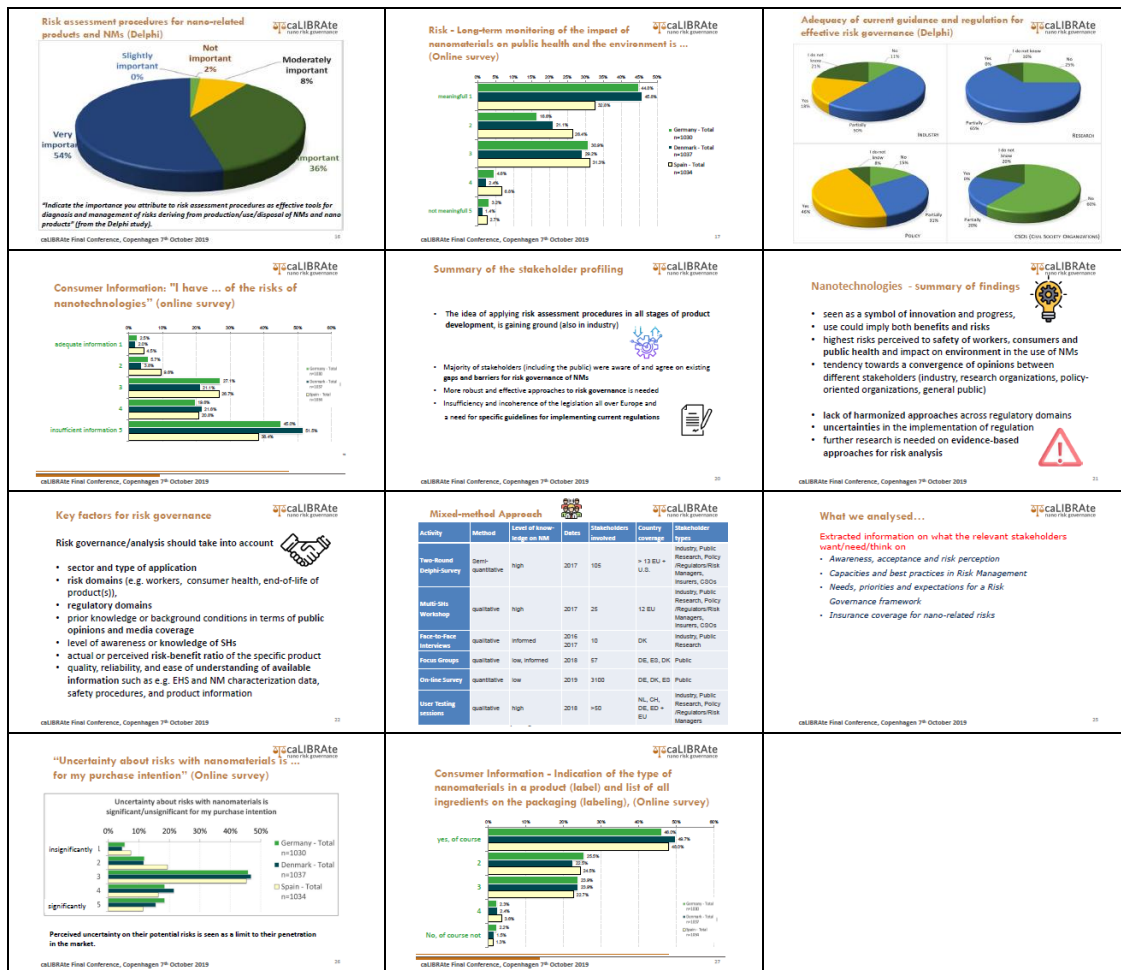
Purchase Intention – I would buy nano-related products (Public Online survey)

Perception of nano-risks in industrial sectors and its effect on the market (Delphi, Online survey)

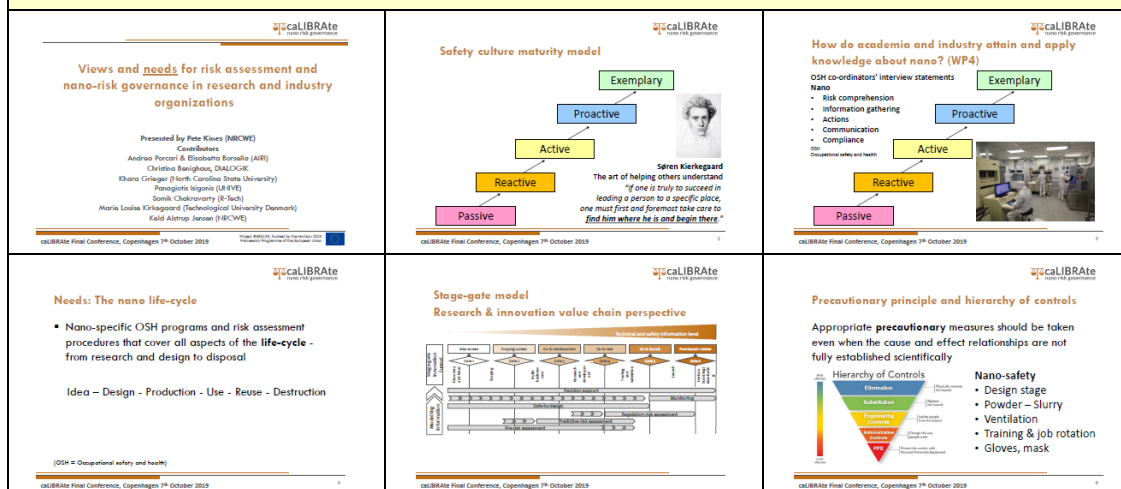
	Industry	Researchers	Policy makers/Regulators/Insurers	CSOs (Civil Society Organizations) (Delphi)	Public (Survey)
Perception of potential nano-risks in industrial sectors	3.8	3.1	2.44	3.17	2.88
Effect of perceived uncertainty in the risk safety on their decision	2.44	3.33	2.8	3	2.74

Purchase intention and uncertainty of potential risks

- Highest concern relates to the sectors of textile, food (packaging), agri-food, environment, chemicals & materials and cosmetics
- Risk perception is greater for products that could get in direct contact with the body (e.g. cosmetics, food, agriculture)
- Perceived uncertainty on potential risks of NM is a limit to their penetration in the market – need of unbiased and trustworthy information, based on scientific evidence.



Views and needs for risk assessment and nano-risk governance in research and industry organizations – Pete Kines, NRCWE, DK



Needs: Information • Easily accessible • Easily understandable • Up-to-date • Reliable, unbiased information on impacts and implications • Transparent • Robust • Exhaustive • Applicable and low level of complexity • Harmonization – across domains and internationally • Risk-benefit evaluation • Benchmarks Specific guidelines for implementing current legislation Not just 'what to do' but also 'how to do it' caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Needs: Regulation priorities • New regulation specifically for NM or integrated in existing regulation ? • Specific requirements in 'horizontal' regulation (programs e.g. REACH, CLP) or • Specific requirements in 'vertical' regulation (cosmetics, medical devices, biocides) caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Needs: Research and business • Improving risk communication research-to-business (R2B) and business-to-business (B2B) • Increased agreement and confidence of these actors is a prerequisite to inform and shape public opinion on issues related to risk governance of nanotechnologies caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019
Needs: Framing, credibility, culture and collaboration • Geographical, political and cultural context – critical in how NM are handled and perceived • Regulators, engineers, social scientists, communication experts need to collaborate effectively in framing information on NM • Both credibility and culture need to be taken into consideration caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Needs: Adaptability • No one-size-fits-all solution! • Initiatives need to be transferable, scalable and sustainable - balancing nanotechnology applications and implications • Allow for flexible deployment of multilevel and integrated risk governance initiatives to support sustainable nanotechnology and operational excellence caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Needs: Integrated in business model • ISO45001 (2018) OSH standard where OSH must be more effectively integrated in the business strategy, processes, and leadership, as well as ensuring employee influence • ISO21505 (2017) Governance • ISO31000 (2009) Risk management (OSH = Occupational safety and health) caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019
Needs: Effective tools Research that aims to find causal relationships between various types of safety interventions and outcomes, and patterns of effectiveness across contexts (<i>internal validity focus</i>), and thus tend to De-contextualize knowledge If results are to be used in a meaningful way in practice (company level, knowledge brokers or policy level) (<i>external validity focus</i>), thus there is a need to Re-contextualize knowledge <i>Remember... there is an inverse relationship between internal and external validity!</i> caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Nano Tools (examples) • Swiss PM • Stoffenmanager Nano • NanoSafer • Risk of Dams • CanExpol Nano • SSD/SSWD/SSWD • NanoGDAF • SimpleBou4 Nano • CrystalNano (e.g. life cycle) • UCLARA nanoCAAI (D5 e.g. life cycle) • SURDOS (D5 e.g. life cycle) • nanosafeEditor • Nano-safety Observer - App Template caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Submitted publications • Porcari A, Borsella E, Benighaus C, Grieger K, Isigonis F, Chakravarty S, Kines P, Jensen KA (Submitted). From Risk Perception to Risk Governance in Nanotechnology: A Multi-Stakeholder Study. • Kirkegaard ML, Kines P, Jeschke KC, Jensen KA (Submitted). Risk perception and safety culture in the handling of nanomaterials in academia and industry – case studies. caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019
Take home messages: Stakeholder needs • Developing tools: Internal vs. external validity • Easy accessible - easy understandable • Credibility, culture & collaboration • Regulation – horizontal & vertical • Adaptable and sustainable • Life-cycle – stage gate • Integrated in business • Harmonization • Framing caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	Thank you for your attention Pete Kines, pki@nfa.dk PhD-Civil Engineering, MSc-Psychology Division of Safety Research National Research Centre for the Working Environment Copenhagen, Denmark caLIBRATE Final Conference, Copenhagen 7th October 2019	

Selection of human risk assessment tool candidates aligned with stakeholder needs – Wouter Fransman, TNO, NL

Selection of human risk assessment tool candidates aligned with stakeholder needs Wouter Fransman caLIBRATE partners: TNO, RI, PION, BVIH, TUI, MCH, NRCHE, MIVIM, ETLAS, GAKER, NCH, UH (Health Canada) caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019	WP 2: Key objectives • Compile and further develop human exposure, hazard and risk assessment models to enable integrated qualitative to quantitative occupational and consumer risk assessment. • To position these models in the Cooper stage-gate innovation chain according to different user and stakeholder-specific requirements. • To integrate and assess the value of innovative technologies in these models caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019	Exposure Modelling Model: Input parameters → Multiplication → Exposure Input parameters: Source, Transport, Exposure Exposure: Exposure caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019
Different exposure forms Synthesis of material, Handling powders, Application of dispersions, End of life of end-product caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019	Human Risk Assessment modelling GUIDE caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019	Tasks and Deliverables Task 1: Develop a list of potential human risk assessment models. Task 2: Develop a list of potential human risk assessment models. Task 3: Develop a list of potential human risk assessment models. caLIBRATE Final Conference, 7 Oct 2019

TNO Goal - To identify the most suitable existing HRA models of each stage gate of innovation, depending on stakeholder and user requirements. - These models will be implemented in a system of systems of the Calibrate project and validated for use calibrate final conference, 7 Oct 2020	TNO T2.1 Stakeholder criteria at various stages gates calibrate final conference, 7 Oct 2020	TNO T2.2 Working method for assessment of models calibrate final conference, 7 Oct 2020
TNO T2.2-1. Inventory of HRA models calibrate final conference, 7 Oct 2020	TNO 4. Final list of most appropriate models per stage gate calibrate final conference, 7 Oct 2020	TNO D2.3 Further development of HRA tools - Develop a guidance for the further development of the HRA tools through innovative and existing methods. - Extensive description of selected models and mismatches with stakeholder criteria - Definition of questions for further development of the models - Workshop to define solution in the form of innovative and existing methods calibrate final conference, 7 Oct 2020
TNO D2.3 Further development of HRA tools Solutions were defined for all mismatches of HRA models with stakeholder criteria within the T2.3/T2.4 workshop calibrate final conference, 7 Oct 2020	TNO Main output "Prioritization of human risk assessment models for manufactured nanomaterials against stakeholder criteria applicable for different stages of product innovation" (manuscript for dissemination of D2.1, D2.2 and D2.3) calibrate final conference, 7 Oct 2020	

Prospective alternative methods to support HRA and decision support – Penny Nymark, KI, SV

Prospective alternative methods to support human risk assessment and Safer by Design decisions Penny Nymark, Vesa Hongisto, Pekka Kohonen and Roland Grafström (KI/Miivik Biologi) with calIBRate partners TNO, RIVM, GAIKER, UH, NIOH, NRCWE, UT and Sabina Halappanavar (Health Canada) calIBRate final meeting 7th October, 2019 Copenhagen	New Approach Methodologies (NAMs) calIBRate final meeting 7th October, 2019 Copenhagen	Towards Rigorous Materials Production: New Approach Methodologies have Extensive Potential to Improve Current Safety Assessment Practices Nymark et al. Submitted
Evaluation of NAMs Criteria in line with: - Stakeholder needs – assessed extensively in calIBRate - Validation criteria – ECVAM modular approach for test method validation - Potential for providing input into current parameters in calIBRate-selected human risk assessment tools	Integration of NAMs along the Stage-Gate Funnel calIBRate final meeting 7th October, 2019 Copenhagen	NAMs to facilitate a tiered workflow for deriving information useful to exposure estimation and modelling
Data-driven next generation safety testing workflow	Guidance on implementation of NAMs along the Stage-Gate and into human risk assessment tools	Ongoing work: HTS, Toxicogenomics and AOPs - High-throughput screening for ranking and grouping of chemicals - Systemic made of action and AOP-coupled agents groups - ACOP-mapping applying HT-derived cytotoxicity and toxicogenomic biomarker data

A Nano Safety Governance Portal supports Safe by Design and Risk Governance

- continued development in newly started NMSP-13/14 projects

From GOV4NANO

NanoSafety Cluster project acknowledgements

Selection of environmental risk assessment tool candidates aligned with stakeholder needs – Sara Nørgaard, DTU, DK

Selection of environmental risk assessment tool candidates aligned with stakeholder needs

Sara Nørgaard, DTU

Objectives

- Compile available tools relevant for environmental risk assessment (ERA) of nanomaterials/products
- Identify stakeholder needs relating to ERA of NMs at different stages in the innovation funnel
- Select tools in alignment with stakeholder needs to be included in the Portal

Compiling available tools

- >500 nanosafety tools/models available...
- Focus on environmental tools:
 - Material flow into the environment and transport between env. compartments
 - Fate and transport within/between compartments and NM transformation
 - Effects on environmental species
 - Uptake and accumulation in env. species
 - Environmental risk estimation

Compiling available tools

- In total 38 tools identified
- Published, peer-reviewed tools targeted
- Models/methods not yet available as ready-to-use software also included
- Some tools were not easily defined and evaluated:
 - Different versions
 - Embedded tools
 - e.g. SUNDS include Licara nanoSCAN and pERA = different uses

Identifying stakeholder needs

Overall tool criteria

- Apply to both human and env. RA tools (derived in collaboration)

ERA specific tool criteria

- Criteria for outcome differentiated for hazard, exposure and risk
- Criteria regarding input data were not considered

Identifying stakeholder needs

Overview of product innovation (blue) and safety-related (red) activities reported by the EU FP7 project "Innovating IT" at the different stages of its product innovation process (grey) presented by Cooper (1990) and Edgell (2015).

Identifying stakeholder needs

- 4 questionnaires
- 41 criteria
- Options for free text, add-ons and pinpointing 3 most important criteria

Identifying stakeholder needs

OVERALL CRITERIA

Criteria	Importance	Use	Scope	Human	Env.	Tool	Model	Tool	Model
Flow	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Exposure	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Risk	High	High	High	High	High	High	High	High	High

Identifying stakeholder needs

- 60 potential stakeholders approached
- 18 participated
- Level and type of feedback varied
- Phone interview most useful

Identifying stakeholder needs

Key points expressed by stakeholders:

- The (same) stage-gate approach not used by all companies
- Middle stages are the most important
- Confidentiality is crucial
- Regulatory compliance is the main driver
- Hazard considered first – then exposure and risk
- KISS (= Keep It Simple Stupid) – especially SMEs lack expertise/resources for HSE work

Selecting tools aligned with needs

For each tool, the fit against stakeholder criteria was assessed using the primary literature (= tool score record)

Stakeholder criteria	Description of criteria	Tool score record
Environmental protection	What are the intended uses to calculate and input of environmental protection tool?	High
Flow of exposure	What are the intended uses to calculate and input of flow of exposure tool?	High
Exposure to risk model	What are the intended uses to calculate and input of exposure to risk model tool?	High
Approved data	What are the intended uses to calculate and input of approved data tool?	High
Human	What are the intended uses to calculate and input of human tool?	High
Exposure to risk model	What are the intended uses to calculate and input of exposure to risk model tool?	High

Selecting tools aligned with needs

A scoring scheme was developed based on the score records to quantitatively rate tool suitability at different stages:

Criteria	Flow	Exposure	Risk	Human	Approved	Exposure
Flow of exposure	High	High	High	High	High	High
Exposure to risk model	High	High	High	High	High	High
Approved data	High	High	High	High	High	High
Human	High	High	High	High	High	High
Exposure to risk model	High	High	High	High	High	High

Selecting tools aligned with needs

- Algorithm to calculate score for each tool-stage combination:

Flow/fate/hazard/uptake tools:
 $\text{Tool-Stage Score} = \sum \text{Criteria scores} \times (\text{priority criteria } 1+2)/2$

Risk tools:
 $\text{Tool-Stage Score} = \sum \text{Criteria scores} \times (\text{priority criteria } 1+2+3)/3$

- Scores allows for comparison within tool categories – not between as they have different application fields

Selecting tools aligned with needs

- Similar scoring profiles across stages within tool categories
- Most tools are complex, developed by experts for expert use = most suited at middle/late stages
- Based on this – tools were chosen for further testing and calibration

Selecting tools aligned with needs

Environmental assessment tools

Tool	Flow	Exposure	Risk	Human	Approved	Exposure
FATE	High	High	High	High	High	High
HAZARD	High	High	High	High	High	High
RISK	High	High	High	High	High	High
UPTAKE	High	High	High	High	High	High
FLOW	High	High	High	High	High	High

Prospective alternative method candidates for ERA and decision support – Michael Burkard, EAWAG, CH

[illegible]

Identification and evaluation of human exposure and environmental release measurement data fit for testing exposure assesment models – Socorro Vázquez Campos, LEITAT, ES

Identification and evaluation of human exposure and environmental release data for testing exposure assessment models

Key objectives

- Main objective: to provide at least 5 suitable value-chain case studies (new and existing) for demonstration of cALIBRATE risk governance framework
- T6.2 - Evaluation and re-analysis of case studies
 - Evaluate data quality in relation to the parameter requested by the models
 - Select high quality data sets
 - Provide data sets for model testing to W77

T6.2 - Evaluation and re-analysis of case studies

Relevance

Reliability

Completeness

Overall quality

Weighting Factors from 0-5

Overall quality from 0-1

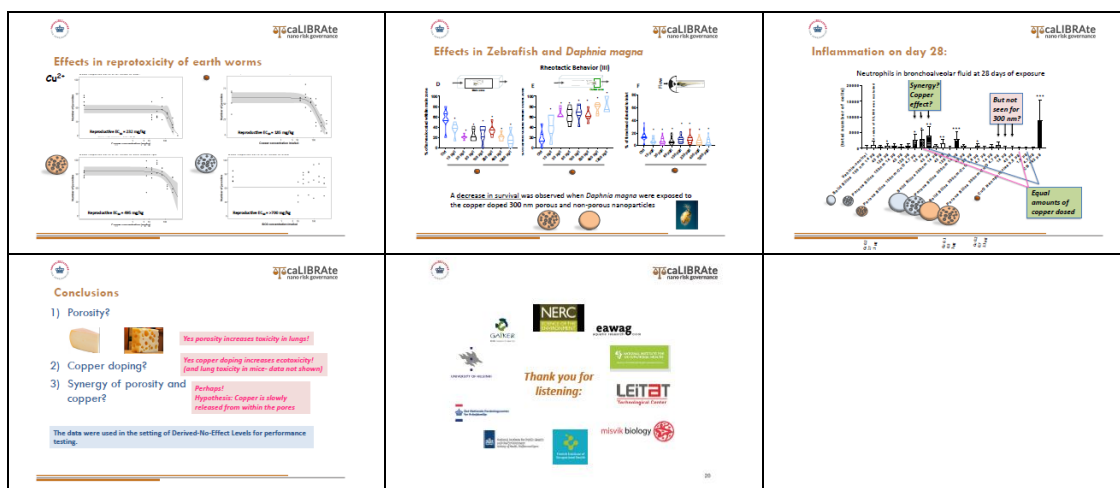
Are data useful for model testing according to NM selected?

Study design

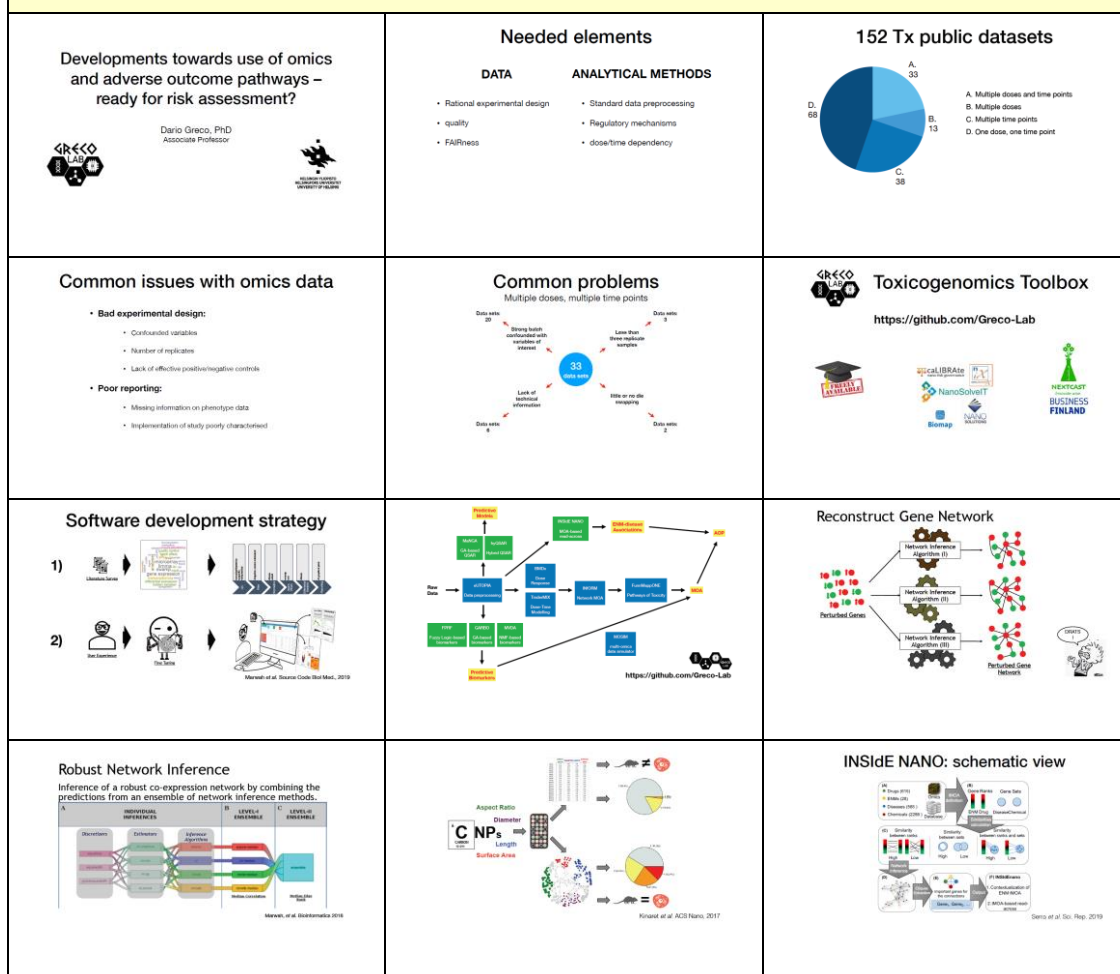
Reliability

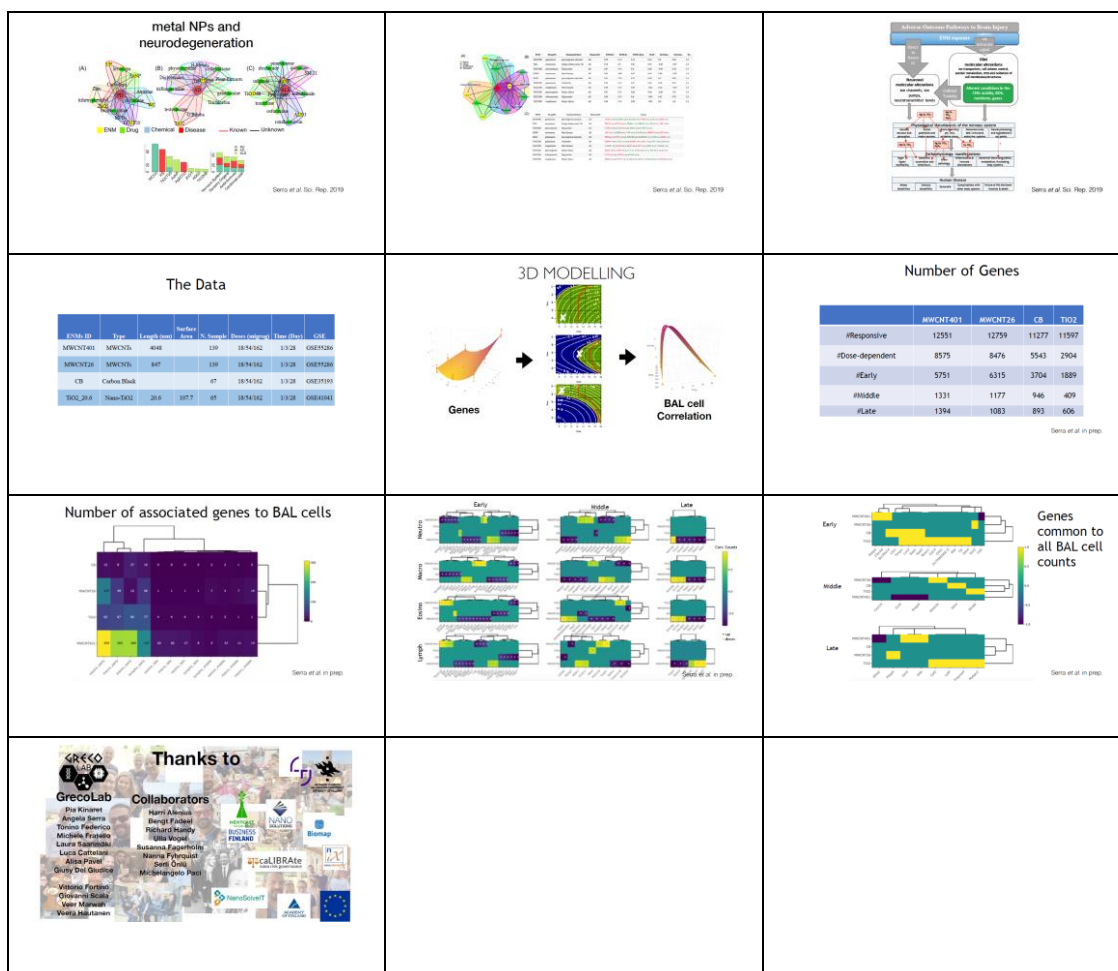
Overall quality

Are data useful for model testing according to NM selected?

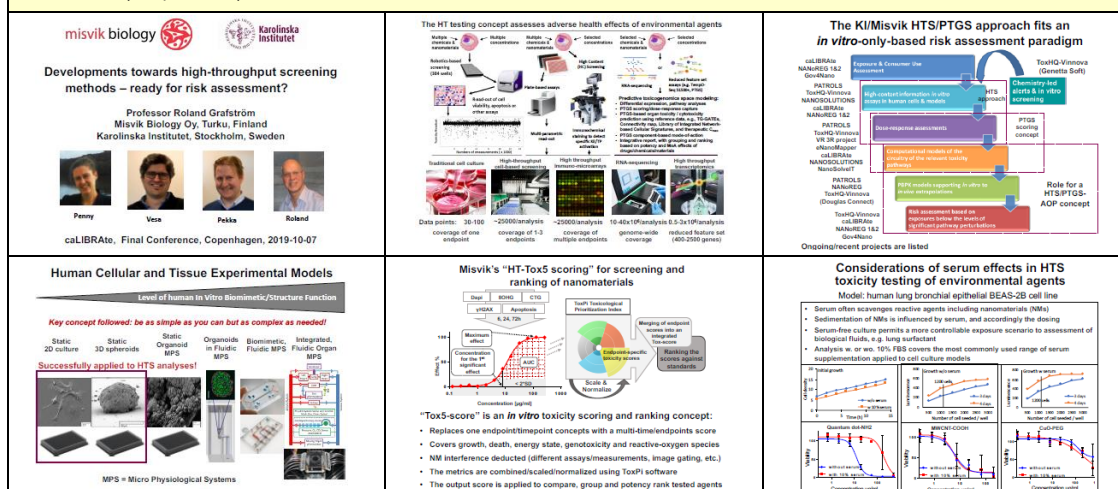


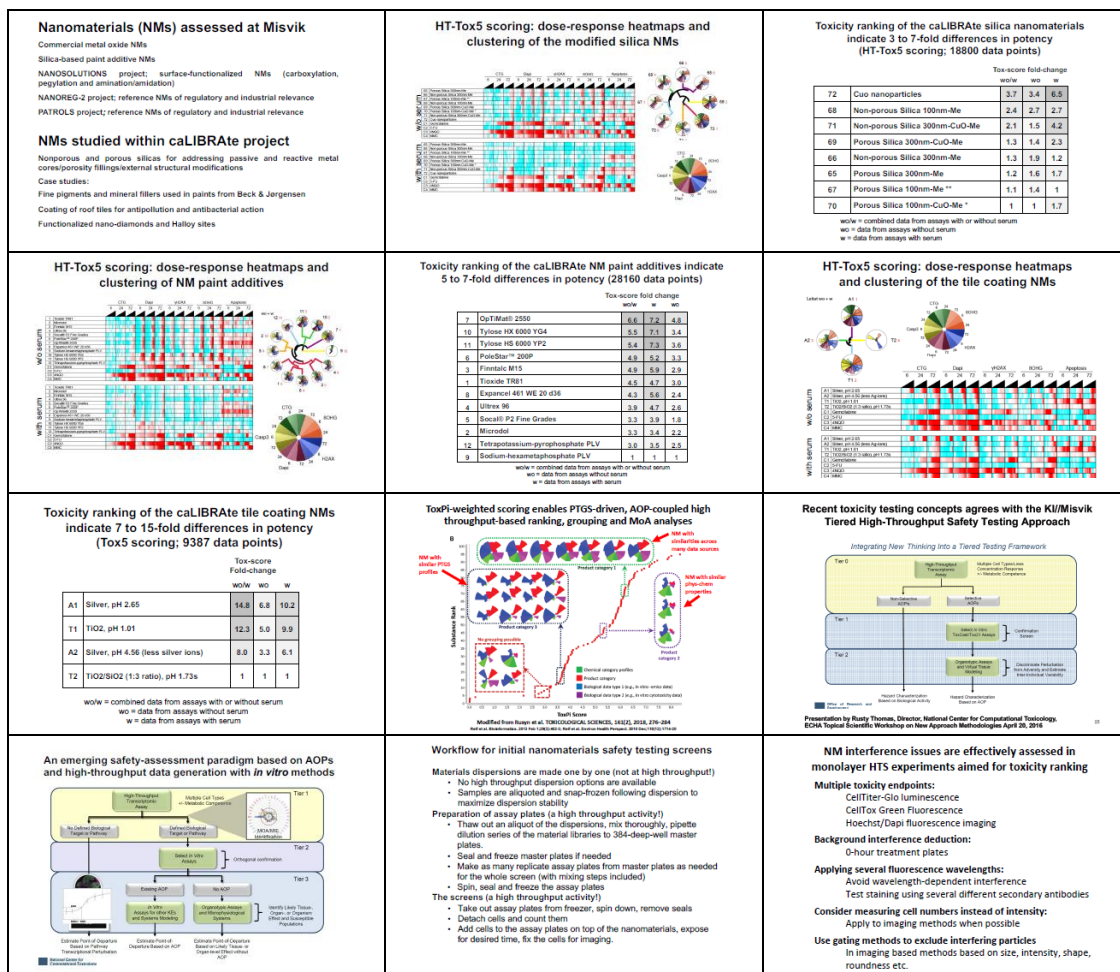
Developments towards use of omics and adverse outcome pathways – ready for risk assessment? – Dario Greco, UH, FI



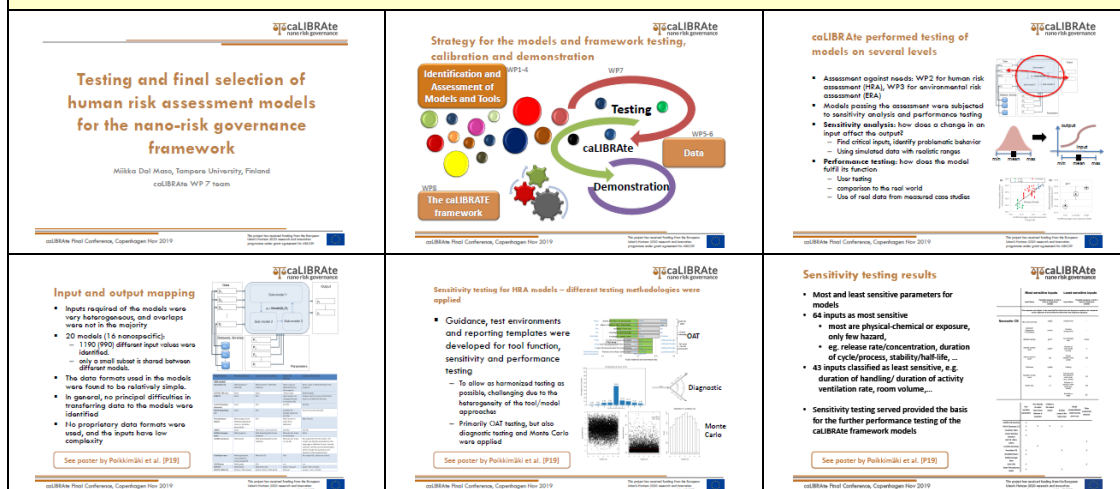


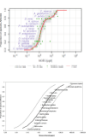
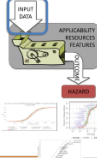
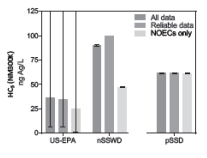
Developments towards high-throughput screening methods – ready for risk assessment? – Roland Grafström, KI/Misvik, SV



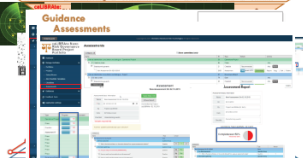
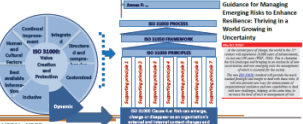


Testing and selection of human risk assessment models for the nano-riskgovernance framework – Miikka Dal Maso, TUT, FI



Refinement: Coupling a regional fate model with atmospheric dispersion modeling - Environmental fate of ENMs - SimpleBox4Nano (SB4N) model - Regional scale (500 km x 500 km) - Assumes fully mixed air compartment - The ENM release and removal processes can be localized - caliBRate refinements - PEC_{air} included in SB4N to complement the regional and continental assessment of the tool 	Refinement and testing of environmental hazard assessment models - Refinement: Improving the handling of uncertainty in probabilistic SSD → Development of pSSD+ - Testing three SSD-methods using a common dataset: - nSSWD - pSSD+ - US-EPA SSD model as a benchmark 	Development of pSSD+ - Refinement of the probabilistic SSD-method by Gottschalk and Nowack (2013) - The new pSSD+ approach avoids the fitting problem of conventional SSDs and can be used for small and bigger datasets.  Wagner et al. (2019) Systematic consideration of parameter uncertainty and variability in probabilistic species sensitivity distributions. Integrated Environmental Assessment and Management, doi: 10.1007/s10646-019-00741-4
Testing the nSSWD and pSSD+ models - Influence of nano-specific considerations on SSD outcome - Dose data weighting according to the level of nano-specific characterization and reporting influence model outcome - Dose data selection based on nano-specific quality criteria (score CRED) influence the model outcome? - Recommendations on use and/or refinements - Using coherent and curated input data - Ag (H4M300K) - TiO₂ (H4M105) 	Results: Comparing model performances 	Hazard model testing outcome - The nSSWD and pSSD+ produce more precise HC₅ values than "traditional" US-EPA model - The nano-specific weighing mode in nSSWD significantly affects the generated HC₅ values: - Reflects differences data used more than models/modes - Most conservative approach: Use of NOECs only - The pSSD+ with reliability evaluation: probably the most viable approach in data-poor situations
Conclusions - Tools for environmental exposure, hazard and risk assessment were further refined - Strongest focus on improving input data as all tools are already very flexible in their structure - First comparison of different SSD-tools based on a coherent and well curated dataset - The refinements improve the confidence in the obtained results as evidence by model testing and selection	Conclusion: Final selection of ERA related models for the nano-risk governance framework - Fate/exposure - SimpleBox4Nano - Hazard - nSSWD - pSSD+ - Risk assessment - SwDS - GUIDENANO - Swiss Precautionary Matrix - LICARA NanoScan 	

Introduction – Aleksandar Jovanovic, R-Tech, DE & Keld Alstrup Jensen, NRCWE, DK

WP8: Nano-Risk Governance framework supported by the "System of Systems" (SoS) approach (cf. GA) Lead: R-Tech, Participants: NRCWE, NIA, RWTH, UNIVIE, RTI A. Jovanovic, S. Chakravarty, M. Jell Steinbeis Advanced Risk Technologies R-Tech DS.1 – Complete list of requirements for a nano-specific risk governance framework (NRCWE, NIA) FOCUS: Update on INTEGRATION & ER.1 – The resilience system of system specification report (R-Tech, NRCWE) new "NIRGP" – NANO RISK GOVERNANCE PORTAL DS.3 – Guidance document on nano-specific risk governance (R-Tech, NRCWE) caliBRATE NIRGP	WP8: The "Integration WP" → NIRGP: making nano risk governance operational! Guidance Assessments 	From CWA 16449:2013 and ISO 31000:2018 to ISO 31050 – Annex E: Worked example of applying the "10 step procedure" (nanotechnologies) ("caliBRATE") 
Final message: caliBRATE-WP8 results offer possibilities for future "docking" of: - Tools - Data - Info Also for caliBRATE, ERRA (European Risk & Resilience Assessment and Rating Initiative) can support - sustainability "exam" AND "per" principles - smooth transition to sustainable after-project use caliBRATE NIRGP		

The final Nano-Risk (Innovation) Governance Framework and Guidance – Keld Alstrup Jensen, NRCWE, DK

The Phase-Gate Nano-Risk Innovation Governance Framework and Guidance

Professor Keld Alstrup Jensen, Ph.D., M.Sc., kaj@nrcwe.dk
With written contributions by Khara Grieger (NCSU, USA)

Copenhagen, October 7, 2019

Design of Overall Work Progress

Copenhagen, October 7, 2019

Some requirements to the portal and nano-risk innovation governance framework (WP1,4,7,8)

- Access to nano-information
- Based on state-of-the-art knowledge
- Allowing for human and environmental exposure, hazard, and risk characterisation considering different exposure and release scenarios
- Qualified for and aligned with existing regulatory frameworks
- Considering existing and future generations of NMs
- Flexible and easy to use for a wide range of specialists
- Managing confidential issues regarding proprietary data
- Documented (e.g. algorithms and parameters that influence the results and decisions of the system)
- Ensuring principles of reliability, effectiveness and efficiency, transparency and open access, long-term sustainability
- Linked to exhaustive databases/libraries (e.g. nanomaterials properties)
- ...

Copenhagen, October 7, 2019

Open information pages

Nano-Risk (Innovation) Governance Platform

Copenhagen, October 7, 2019

The Nano-Risk Innovation Governance Framework and Project Management Design

- A two-layer structure with:
 - 1) A governance layer - an accountable governance board established to manage the governance project and make "go", "rework" or "stop" decisions of the project layer results and answers.
 - 2) An operational project layer - specific governance sub-projects are established to generate and provide all the knowledge, data and documentation needed to develop and launch the innovation and answer to questions raised by the governance board.

Reflects structure in e.g. ISO 15505:2017

Copenhagen, October 7, 2019

Conceptual Nano-Risk Innovation Governance Framework and Project Management Design

Copenhagen, October 7, 2019

Adaptability and Flexibility

- The user defines
 - Which innovation project phases and gates they need for their specific project.
 - The specific projects needed to address the innovation governance project.
 - Decides and select which methods and tools they wish to use to gather and generate the information needed for their innovation governance assessments. It is the result that counts and will be scored.
 - The type of answer / result scoring of sub-project and innovation governance project questions (e.g., yes, no, maybe and/or scaling).

Copenhagen, October 7, 2019

Project Phase and Gate-specific guidance

Copenhagen, October 7, 2019

Development projects

Copenhagen, October 7, 2019

Health, safety, societal-related projects

Copenhagen, October 7, 2019

Early and late Pre-RA (considering all standards)

Copenhagen, October 7, 2019

Platform projects in effect

Copenhagen, October 7, 2019

Thank you for your attention!

www.nanocalibrate.eu
www.researchgate.net/profile/keld_jensen_calibrate-nrcwe.dk
kaj@nrcwe.dk

Copenhagen, October 7, 2019

Governance frameworks are well-established!

Copenhagen, October 7, 2019

Conceptual nano-risk (innovation) governance framework

Copenhagen, October 7, 2019

Introduction to the calIBRate Nano-Risk Governance Portal 1.0beta– Somik Chakravarty, R-Tech, DE

Introduction to the calIBRate Nano-Risk Governance Portal 1.0 beta

Presenter: Somik Chakravarty¹
Contributions: A. Jovanović¹, M. Jelic², K.A. Jensen²

¹ Steinbeis Advanced Risk Technologies GmbH Stuttgart, Germany
² NRCWE Copenhagen, Denmark

calIBRate during meeting, Oct 2019 CONFIDENTIAL

Outline/Agenda

- What is the Nano Risk Governance Portal
- The synthesis – The Triad
- How can you use it

CONFIDENTIAL

What is the Nano Risk Governance Portal (NRGP)

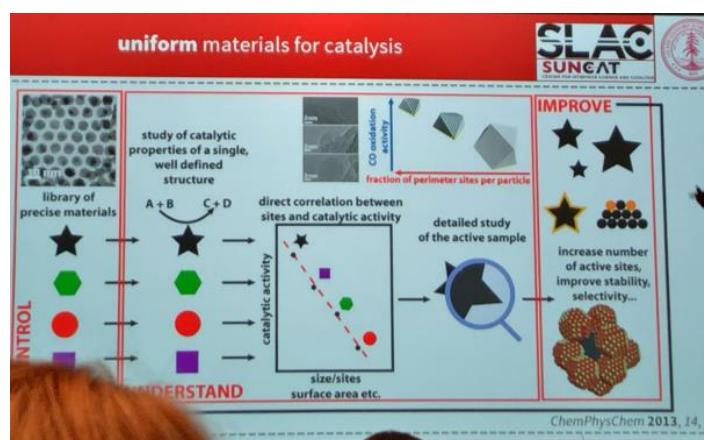
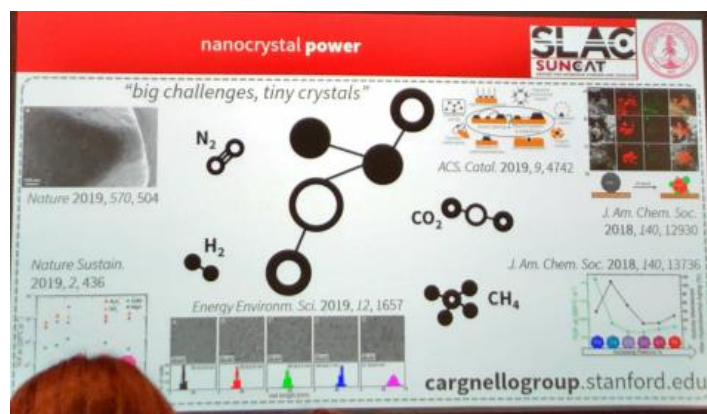
Slide from A. Jovanovic, NRG Framework supported by SDS approach
CONFIDENTIAL

1.4.2 フランス, アプライド・ナノテクノロジー & ナノサイエンス 2019

当会議では、ナノエレクトロニクス、ナノフォトニクス、ナノマテリアル、エネルギー・環境応用、ナノバイオテクノロジー、ナノメディスン、ナノセーフティ、ナノキャラクタリゼーション、ナノマニュファクチャリングのテーマに関して発表が行われました。また、当会議の様子については、参加者のみ公開されています。なお、多くの研究発表がナノサイエンスの基礎的な内容であったことから、その中で特に重要と思われる報告のみ、以下に整理しました。

同型のナノクリスタル前駆体を用いた触媒の開発とその理解

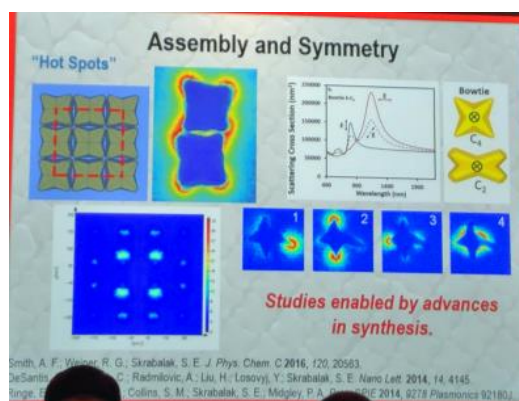
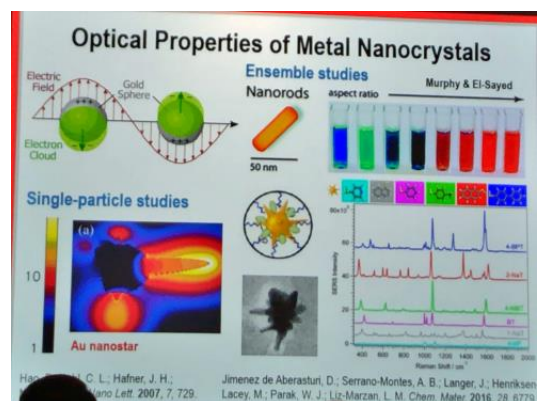
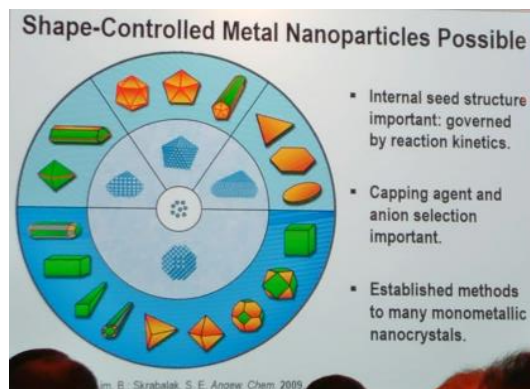
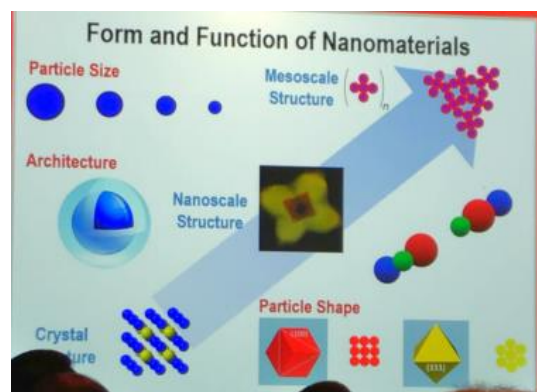
スタンフォード大学の Matteo Cargnello 教授のチームより、温室効果ガスの削減に向けて、ナノマテリアルを用いた脱炭素技術の開発に関する発表がありました。様々な形状や組成を有するナノマテリアルは、触媒として極めて有用と考えられています。



(続き)

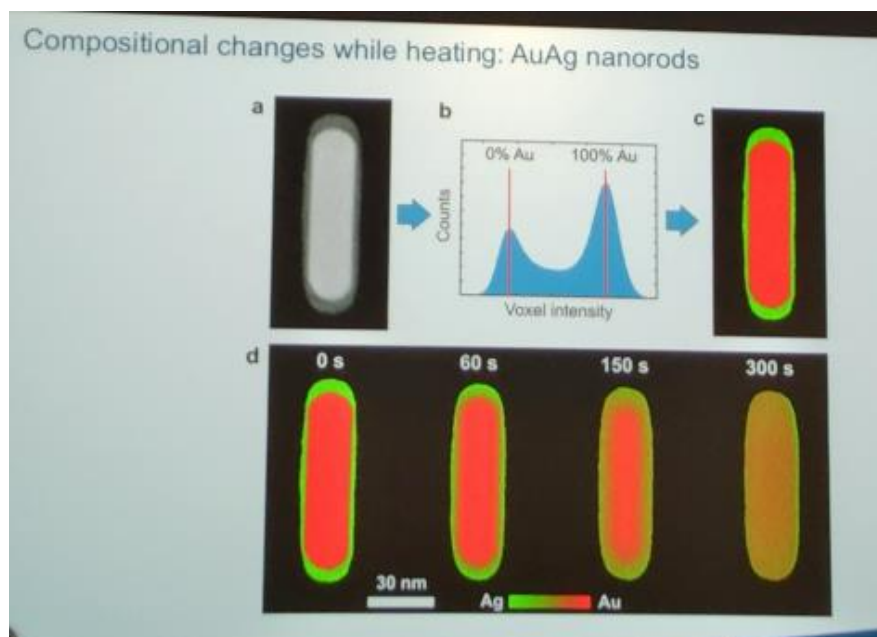
金属系ナノクリスタルの結晶成長における創成と崩壊

Skrabalak 教授のチームは、クリスタルのサイズ、形状、構造コントロールする新しいナノマテリアルの合成方法の確立に関する研究を行っています。本発表では、17 種類の形状を有するナノマテリアル合成などの可能性について言及されています。



現実的条件下におけるナノマテリアルの 3D 構造

アントワープ大学の Sara Bals 教授のチームより、電子顕微鏡・トモグラフィーを用い、様々な形状を有する AuAg ナノマテリアルの解析結果に関する報告がありました。



精密医療のための応答性ナノスケールシステムの開発

チューリッヒ工科大学の Simone Schuerle 教授のチームより、ナノマテリアルを用いた医療への応用に関する報告がありました。



1.4.3 日本、国際ナノテクノロジー総合展・技術会議 2020

第 18 回ナノテクノロジー総合シンポジウム（JAPAN NANO 2020）では、ナノマテリアル利用製品の展示などが行われており、商品や研究内容などについて情報を収集し、以下に記載しました。

「ナノデザイン」

東しより、「ナノデザイン」技術を用い開発した新素材の衣類の発表がありました。



イノベーションを加速し、スピーディーに成果を社会へ

NEDO より、循環型社会に向け、サーキュラー・エコノミー、バイオエコノミー、持続可能なエネルギーを柱とした、新たな研究戦略や組織体制の発表がありました。



