

化学物質の安全管理に関するシンポジウム
「新しい化学物質等のリスク問題へのアプローチ」
2012年2月17日@三田共用会議所

ナノマテリアルのリスク評価： 管理のための評価手法の展開

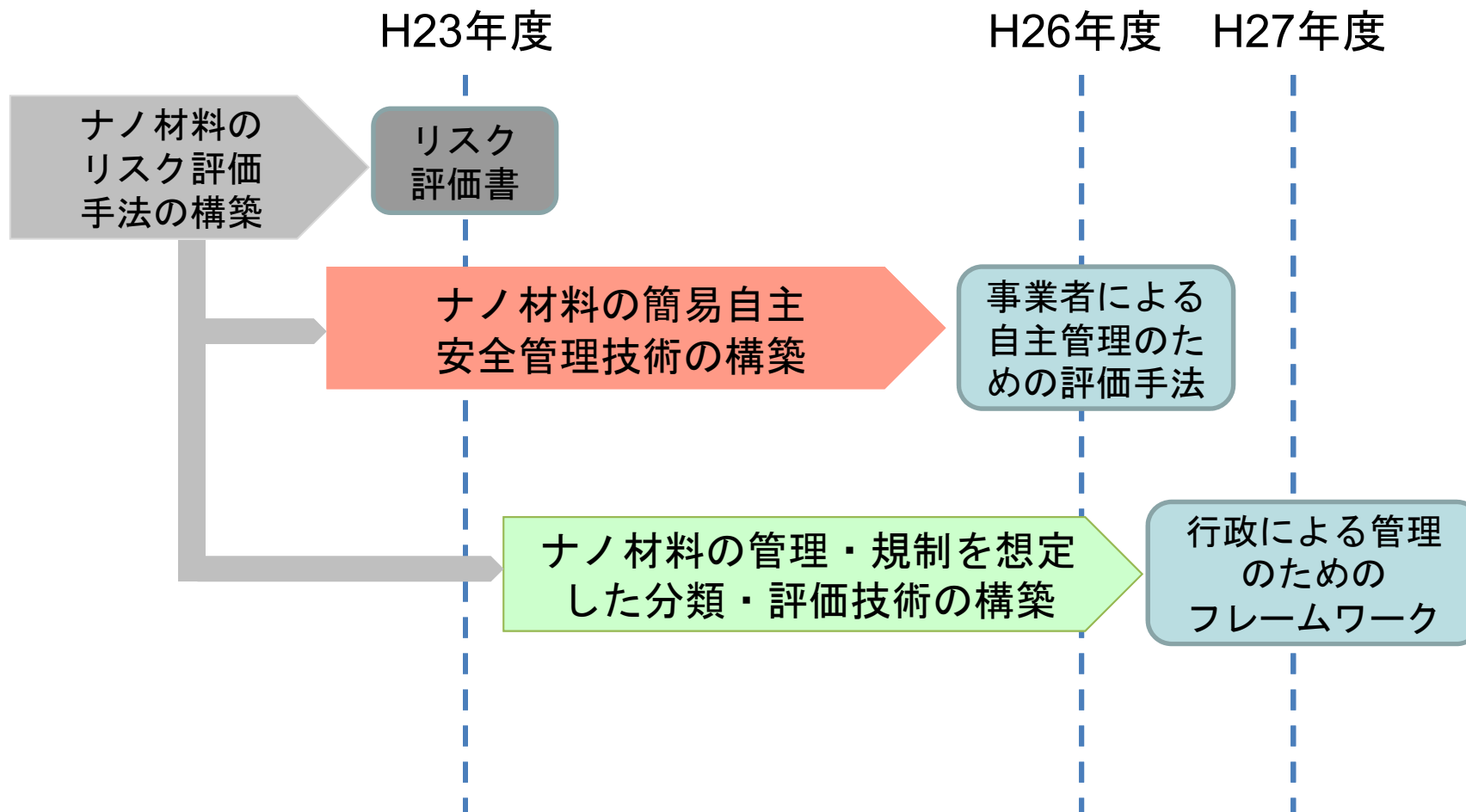
独立行政法人 産業技術総合研究所 (AIST)
安全科学研究部門 (RISS)



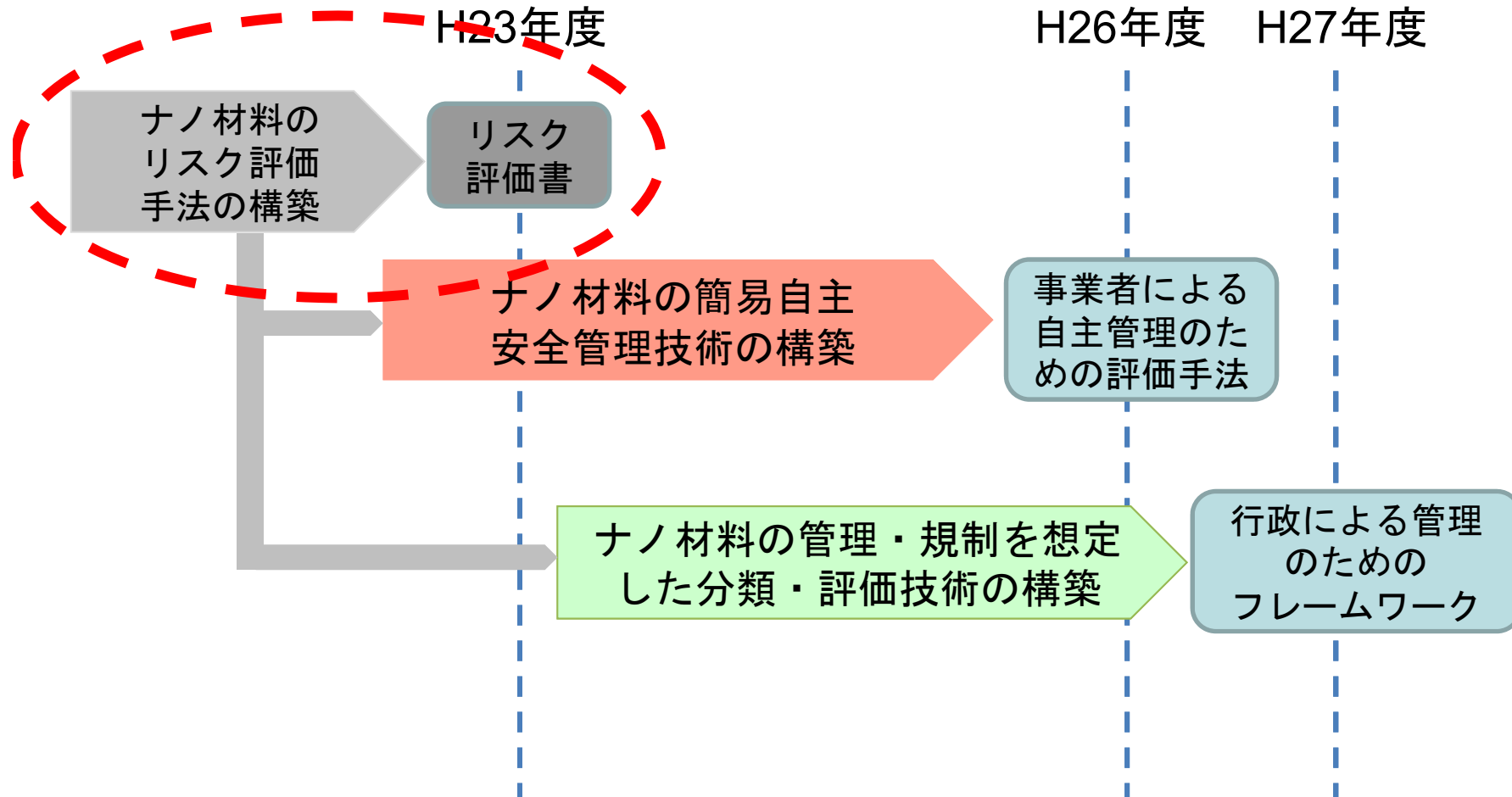
蒲生 昌志



本日の内容



ナノ材料のリスク評価

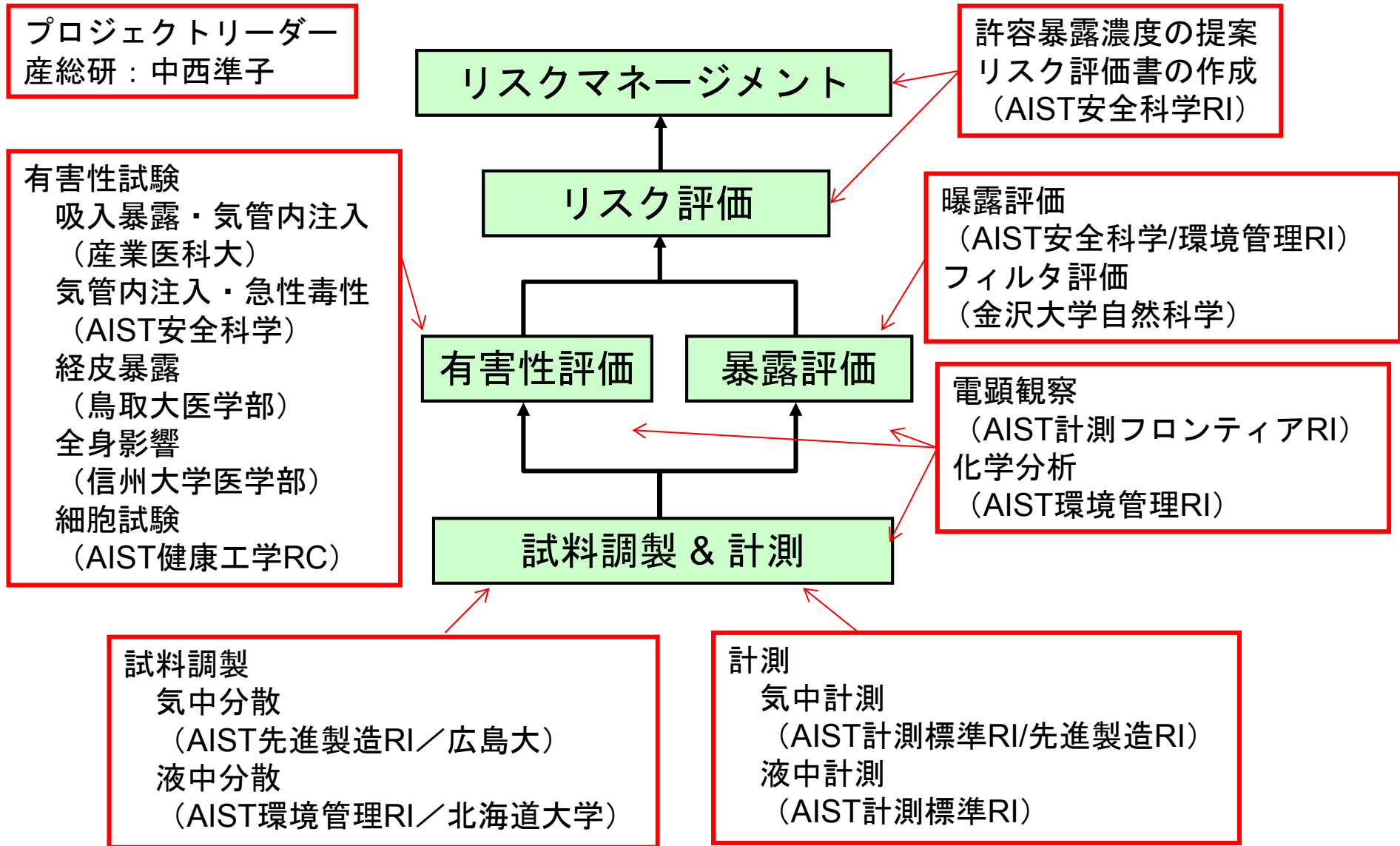


NEDOプロジェクト（平成18年度～22年度）

「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」

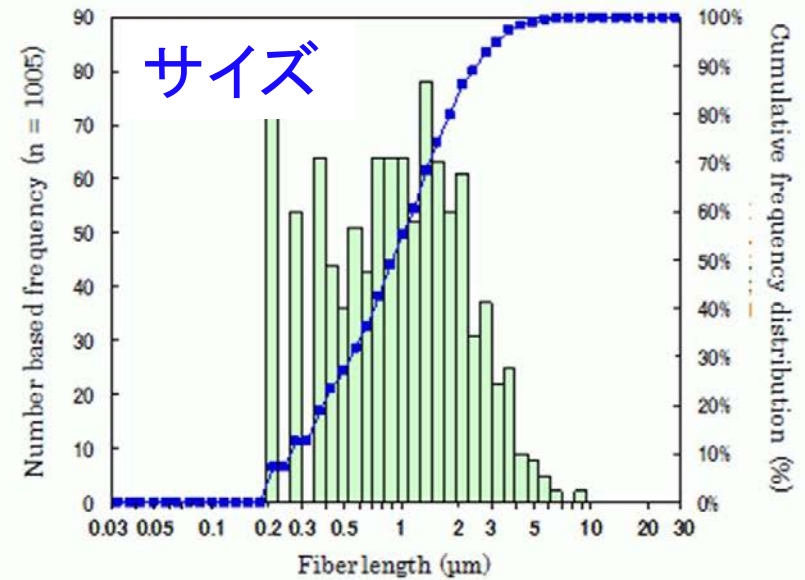
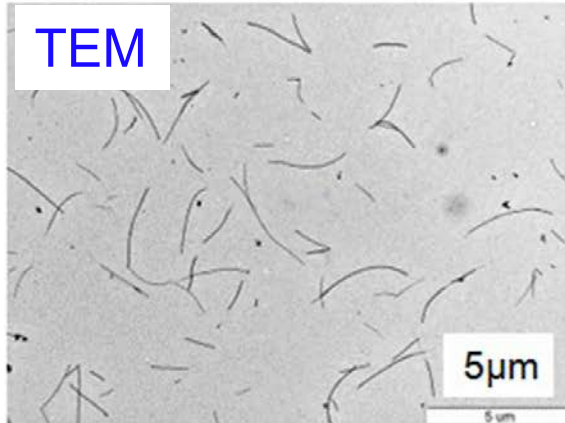
- ・ 信頼性が高いデータを取得するための手法の構築
- ・ それに基づくリスク評価を実施すること
 - カーボンナノチューブ（CNT）
 - フラーレン（ C_{60} ）
 - 二酸化チタン（ TiO_2 ）

実施体制

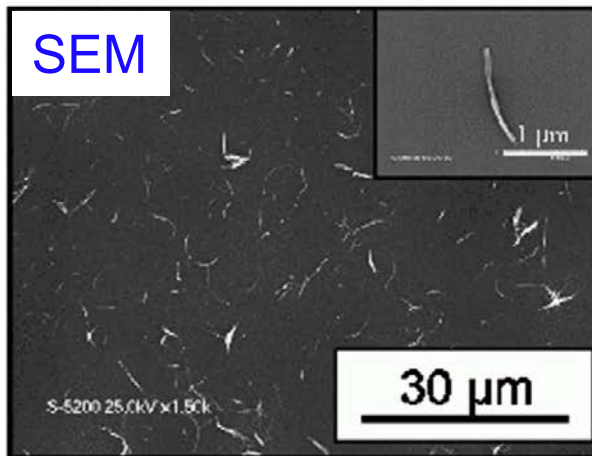


MWCNT (N)の分散液とエアロゾル

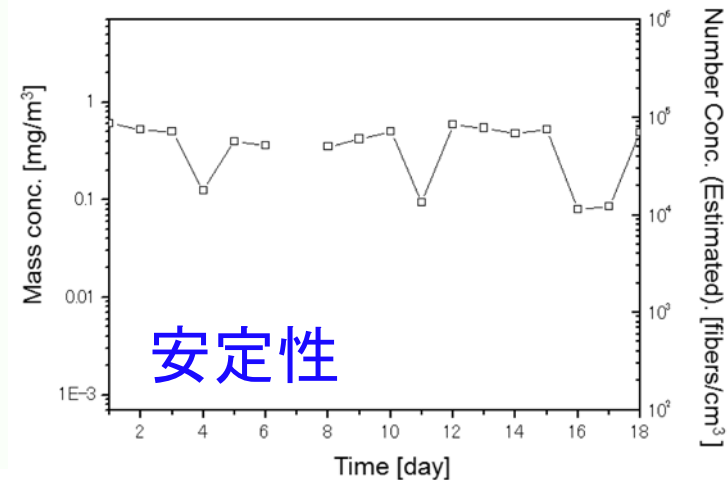
分散液



エアロゾル



Mass concentration



有害性試験での評価エンドポイントの考え方

肺での「炎症」と「発がん」を重点的に考察

- 炎症 -

「有害影響なし」＝暴露後の観察期間で持続的亢進のないこと

病理組織学的試験結果に重きを置いて判断

BALF（気管支肺胞洗浄液）中の炎症細胞やバイオマーカーも参考

※それ以降のより重篤な影響（線維化，肺腫瘍）の発生は懸念されないと考えられる。

- がん -

- 1) 前がん病変の観察（CNT, C₆₀） → Negative
- 2) 気管内投与後2年間観察（CNT, C₆₀） → Negative
- 3) 遺伝毒性についての詳細な試験と考察（CNT, C₆₀, TiO₂）
→ 閾値ありが示唆される
- 4) 時限の許容暴露濃度という考え方（後述）

作業環境での許容暴露濃度 (PL)

許容暴露濃度 (PL) : 今後の科学的知見を待って10年程度のうちに見直すことを前提としつつ, 15年程度の亜慢性の暴露期間を想定した許容暴露濃度とする
(順応的管理の考え方) .

PLはPeriod Limited (時限付き) の意味

ナノ材料	許容暴露濃度 (PL : 時限)	備考
カーボンナノチューブ (CNT)	0.03 mg/m ³	比表面積約1000 m ² /gの単層CNT について得られた値
フラーレン (C ₆₀)	0.39 mg/m ³	幾何平均96 nm (幾何標準偏差 2.0)のC ₆₀ 粒子について
二酸化チタン (TiO ₂)	0.6 mg/m ³	TiO ₂ ナノ材料の中でも重量当たり の有害性が比較的強いと考えられ るEvonik Degussa社製P25の結果

エンドポイント : 肺での炎症

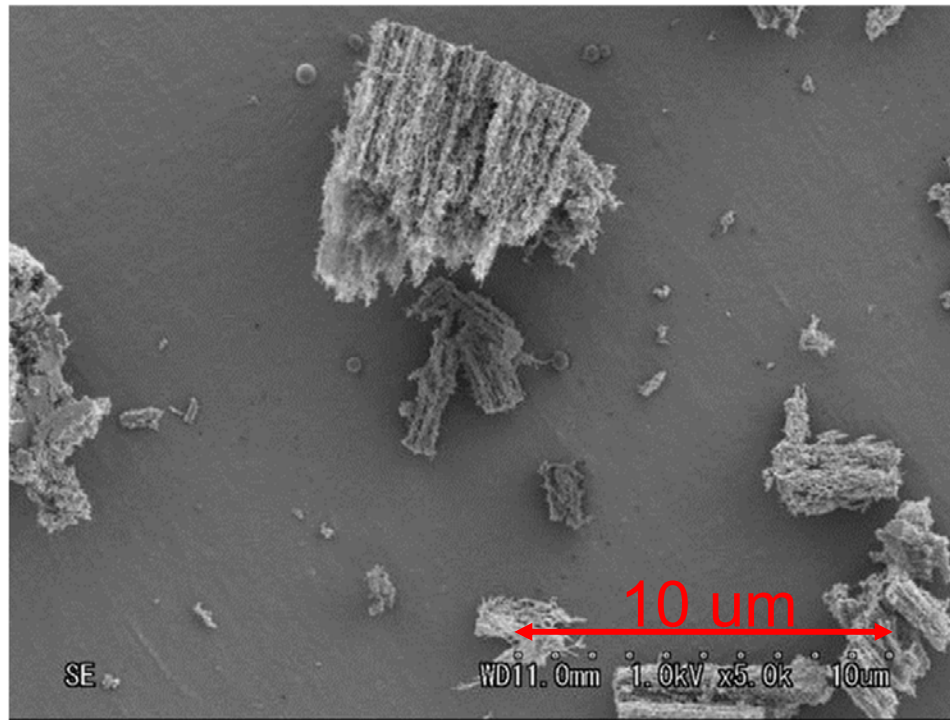
暴露評価のアプローチ

「**現場調査**」「**模擬排出試験**」および「**モデル計算**」を組み合わせ
 わせて考察。文献情報及びプロジェクトでの試験結果を用いた。

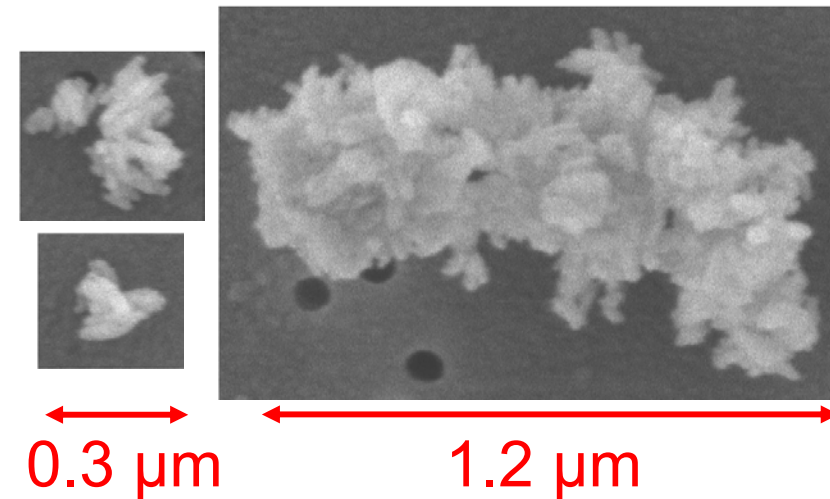
	現場調査	模擬排出試験
現実のプロセスの反映	良い。ただし個別ケース	乏しい
バックグラウンドの 影響（外気など）	多い。とくにナノスケール 粒子の計測は困難	少ない
労力、実施機会	労力がかかる 機会も多く得られない	容易 多数の実施が可能
測定機器	大型装置は不向き	大型装置を含めて 詳細な計測が可能
測定条件	個別ケース	制御可能
得意な評価	(個別ケースだが) 現実の暴露の把握	<ul style="list-style-type: none"> ・材料間の相対比較 ・物性と排出特性の関係性 ・ナノスケールの粒径分布 について現場調査の補完

現場調査で観察された粒子

単層CNT(繊維径約3 nm)
基板からの剥離回収工程

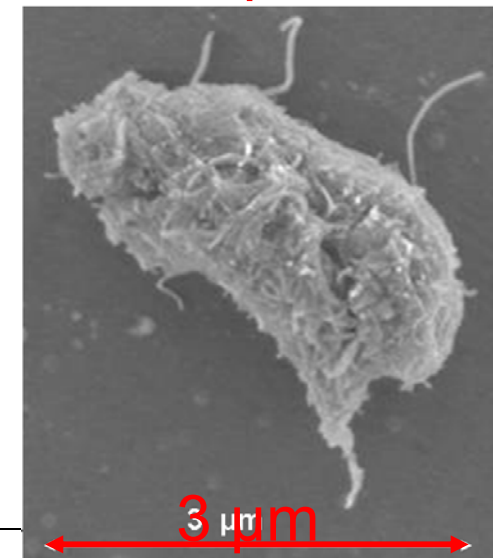


TiO₂ (一次粒子径約15 nm)
袋詰め工程



粒径分布 (凝集体) の
計測も実施

多層CNT
(繊維径約13 nm)
CNTコーティング繊維
の製織工程



リスク評価 (CNT)

ハザード比は、およそ0.1~10程度であった。
 暴露管理対策無しでは、暴露濃度が許容暴露濃度を超える
 場合がある。1 μ m以上の凝集体の寄与が大きい。

材料	工程	総粉じん、 吸入性粉じん	粒径区分	作業者の推定 暴露濃度 A	許容暴露 濃度 B	ハザード比 A/B
MWCNT CVD Lee et al. 2010	製造工 場 合成、 秤量、 袋詰め、 分散	31-286 [μ g/m ³]	0.01<Dm<0.1	0.00058 -0.0054	31	0.000019 -0.00017
			0.1<Dm, Da<1	2.7-25	90	0.030-0.28
			1<Da<4	13-118	71	0.18-1.7
			合計			0.21-1.9
MWCNT CVD 鷹屋ら 2010	製造工 場：袋 詰め (手作 業)	63 [μ g/m ³] (元素状炭素 濃度)	0.01<Dm<0.1	0.0012	31	0.000039
			0.1<Dm, Da<1	5.5	90	0.061
			1<Da<4	26	71	0.37
			合計			0.43

Dm : 移動度径
 Da : 空気力学径

粒径による沈着
 率の違いを考慮

成果の公開

『ナノ材料リスク評価書』

考え方と結果の概略（「考え方」）

カーボンナノチューブ (CNT)

二酸化チタン (TiO_2)

フラーレン (C_{60})

『ナノ材料有害性試験のための試料調製方法と計測方法（手順書）』

『ナノ材料の排出・暴露評価書』

『工業ナノ材料の経気道的動物暴露による有害性評価試験方法のガイドライン』

『 TiO_2 単回経皮暴露試験—評価手順書』 『 TiO_2 長期経皮暴露試験—評価手順書』

『工業ナノ粒子のフィルタ性能試験に関する手順』

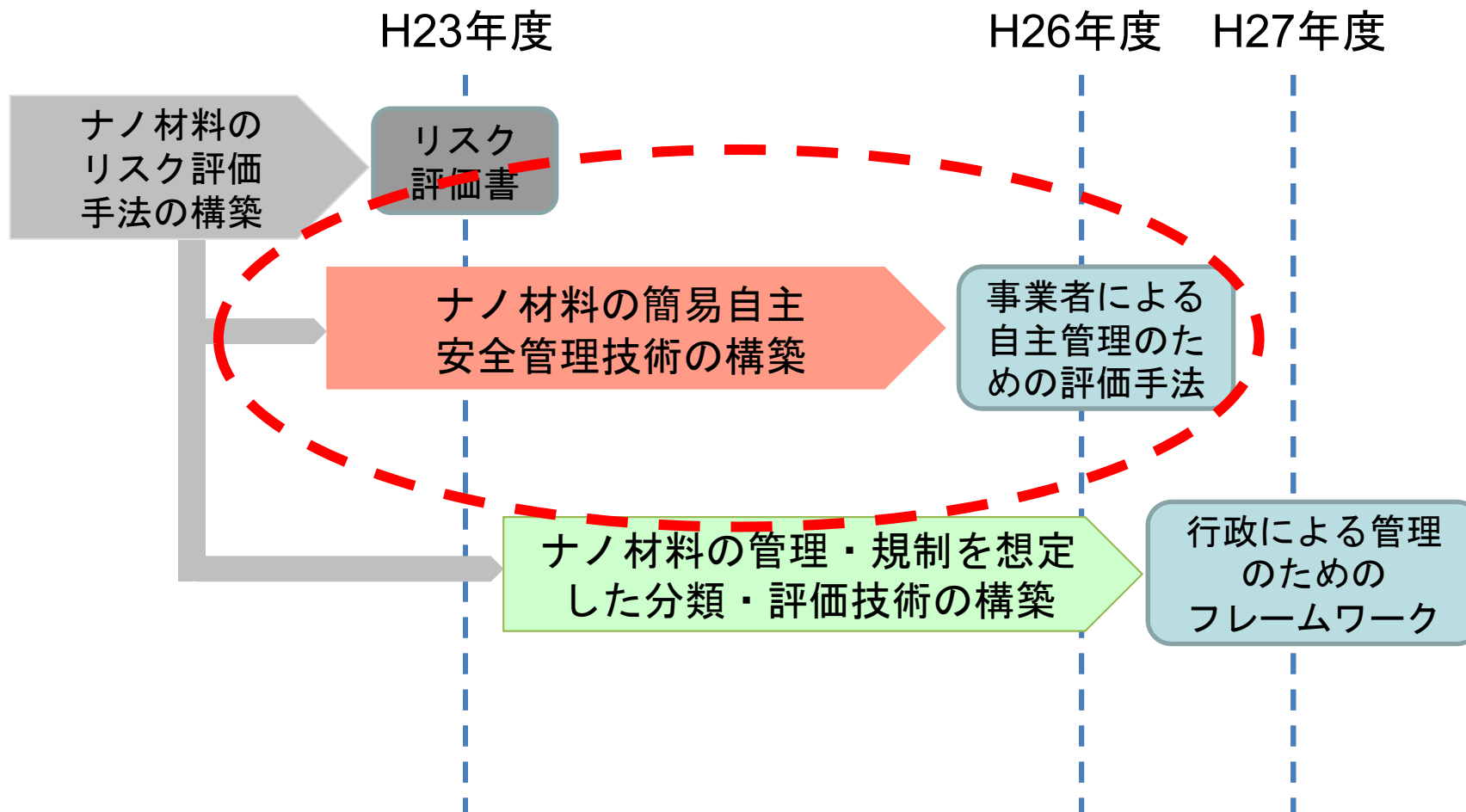
『ナノテクノロジーに対する認知・態度・行動についての定点観測：2005 - 2009年』



ナノ材料
リスク評価書

http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html

リスク管理のための評価技術へ



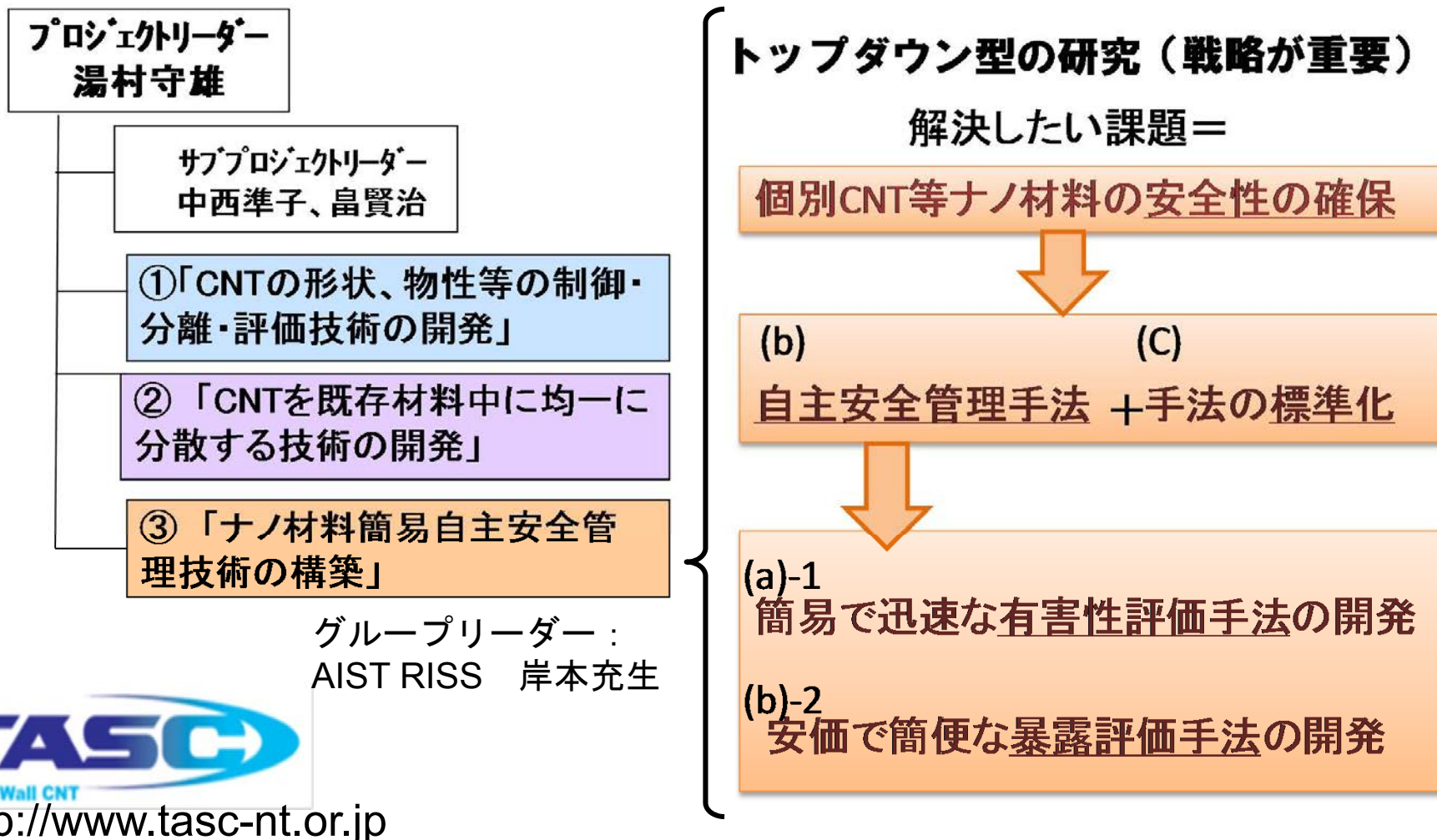
NEDOプロジェクト（平成22年度-平成26年度）

「低炭素化社会を実現する革新的カーボンナノチューブ複
合材料開発」 研究開発項目③「**ナノ材料簡易自主安全管
理技術の構築**」

- ・ 事業者による自主安全管理のための技術を提供すること

実施体制

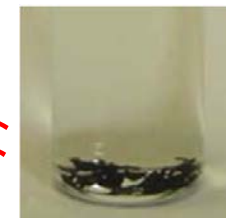
技術研究組合単層CNT融合新材料研究開発機構（TASC）



<http://www.tasc-nt.or.jp>

簡易で迅速な有害性評価手法（インビトロ）の開発

従来法の問題：凝集したCNTが細胞に沈降し、CNTの有害性を反映する細胞試験とならない。



評価軸としての物性パラメーターの決定

分散調製方法の開発



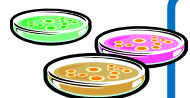
【BSA溶液を用いた超音波分散法】

- (1) 簡便な調製方法
- (2) 細胞に影響を与える高分子界面活性剤などの分散剤は使用しない
- (3) インビボ（気管内投与）にも使える

CNT分散液の特性評価



インビトロ細胞毒性試験



インビボ動物試験



自主安全管理のための手法

簡便・安価なCNT作業環境計測手法の開発



デジタル
粉じん計

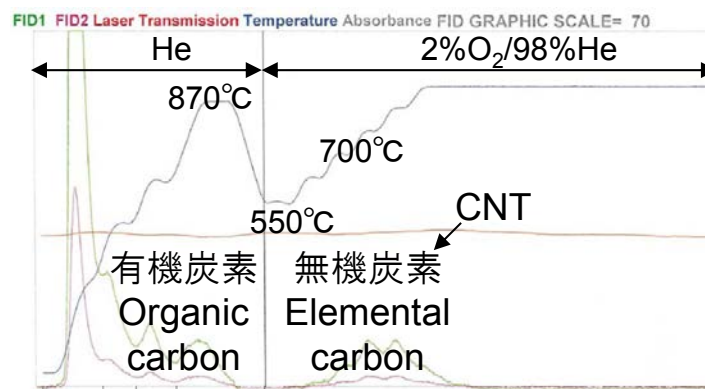


ブラックカーボン
モニター



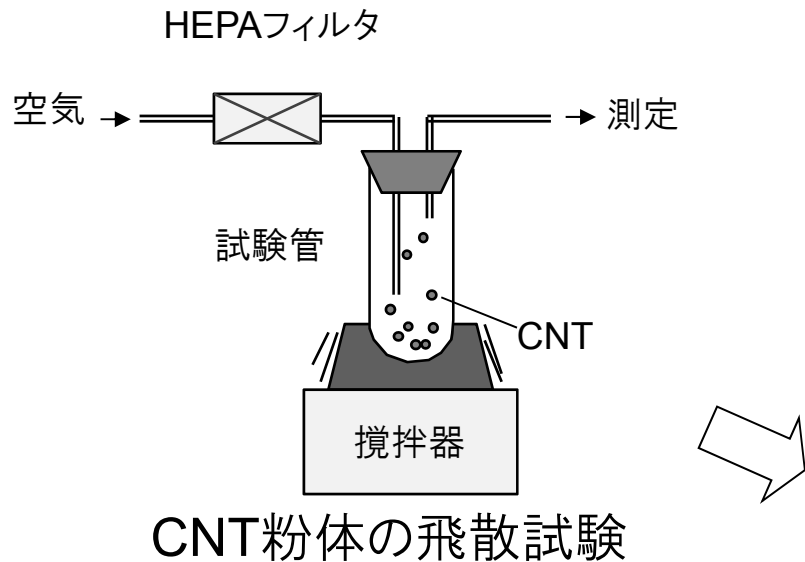
光散乱式
粒子計数器

小型・簡便な装置のCNT応答・有効性評価



炭素分析によるCNTの定量

CNT粉体のハンドリング時および CNT複合材料の加工時のCNT飛散性を評価



飛散CNTの濃度、サイズ、
形態を計測

単繊維

バンドル

凝集

CNT含有マトリクス



CNT複合材料の切削試験

評価手順の確立と情報発信

個別CNTリスク評価書の作成

1. 材料の基本情報
 - 概要
 - 製造方法と用途
 - 材料の特性
2. 材料のライフサイクルプロフィール
 - (1) 物理化学的特性
 - (2) 有害性評価
 - ヒト健康に対する有害性
 - 生態系への影響
 - 環境中運命
 - 有害性総括
 - (3) 暴露評価
 - 暴露に関する特性
 - 暴露評価
 - 暴露評価総括
3. リスク評価
 - 概要
4. リスク管理
5. 総括

ナノ材料の自主安全管理のための手順を確立

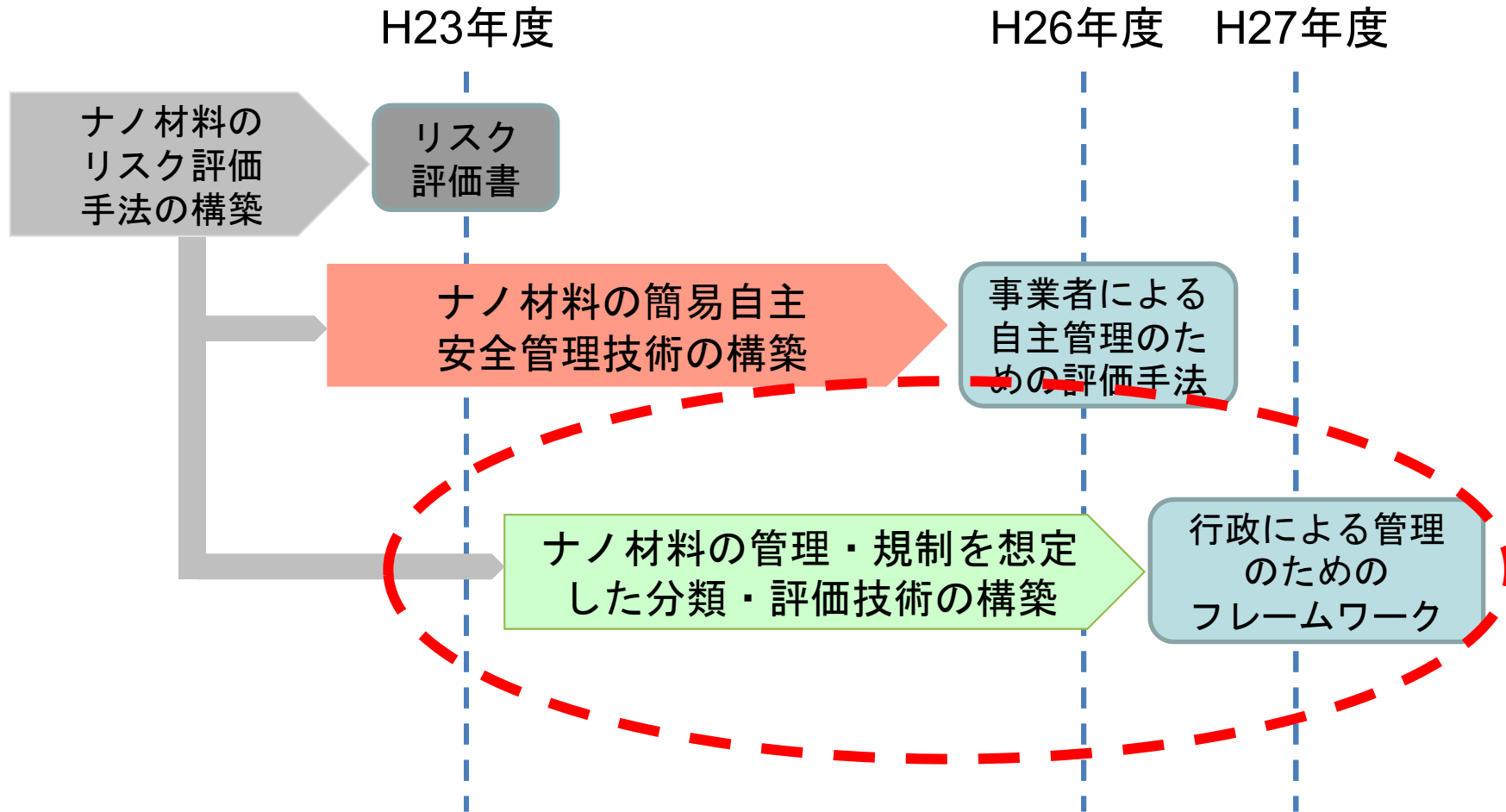
- ガイドライン
- フローチャート
- 各種手順書
- 排出・曝露評価書

ナノ安全に関する諸外国の法規制動向の情報提供



Web site: www.nanosafety.jp

リスク管理のための評価技術へ

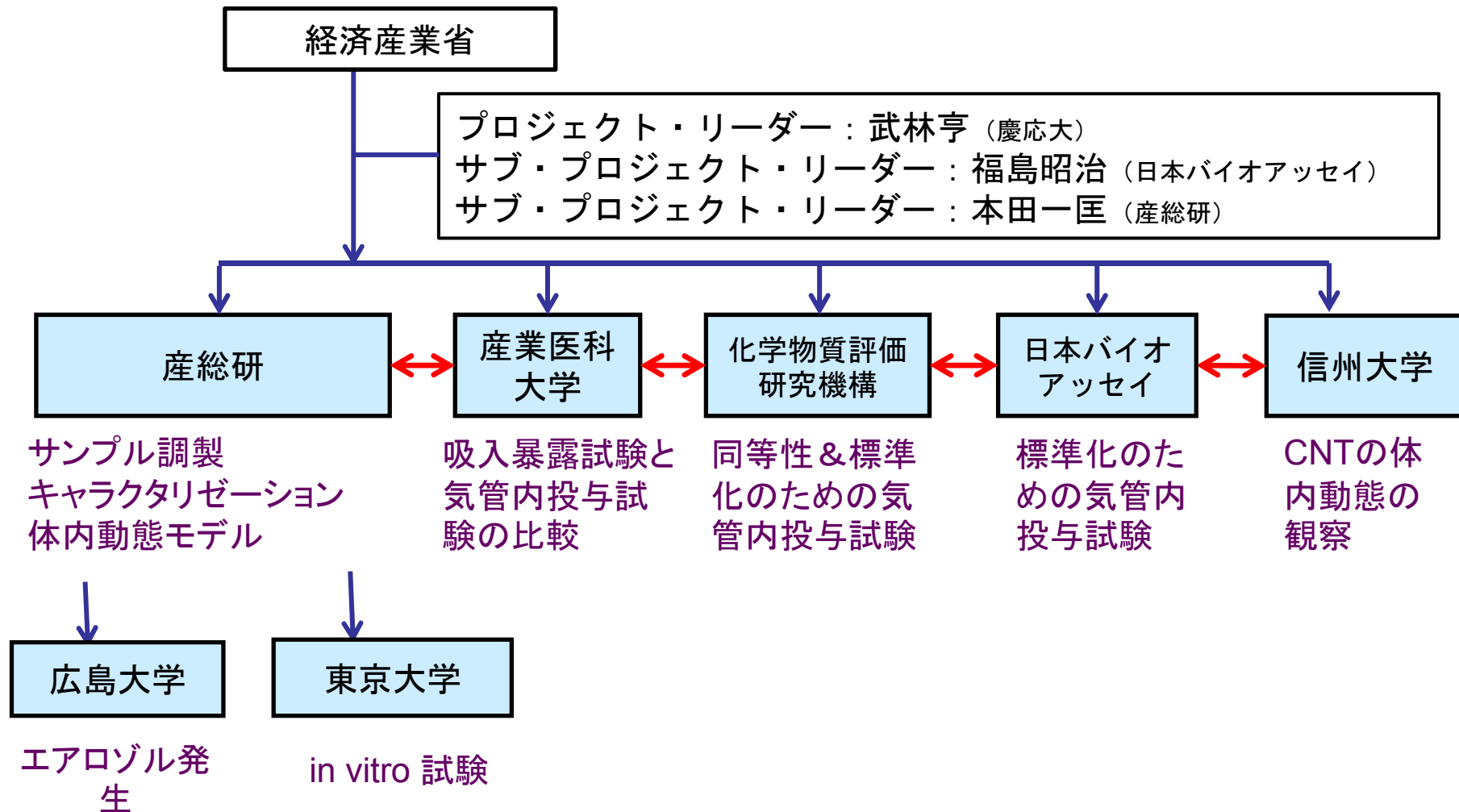


経済産業省プロジェクト（平成23年度-27年度）

「低炭素社会を実現する超軽量・高強度革新的融合材料プロジェクト（NEDO交付金以外分）**ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的 安全性評価技術の開発**」

- ・ 行政的な管理を想定した有害性評価技術を構築すること

実施体制



ナノ材料の同等性の判断基準

多様なバリエーションの全てを試験できない



どのような範囲の材料であれば同じと見なせるか？
(同じ材料と見なせれば、改めての試験は不要)



この同等性に寄与する材料特性は何かを調べる。
長さ, 形, 比表面積, 表面状態 . .

物理化学特性

ISO/TC229 WG3

TR 13014: Guidance on physico-chemical characterization for manufactured nano-objects submitted for toxicological testing (正式発行へ)
毒性試験のためのキャラクタリゼーション項目 7 種

OECD WPMN (ナノ材料作業部会)

WG3 Sponsorship Program
物理化学的特性に関するエンドポイント: 17種



体内動態

肺クリアランス
肺内分布
他臓器への移行・分布

動態モデル化
生体反応の用量反応関係



パラメータ化



特性との関連性: 統計的検討

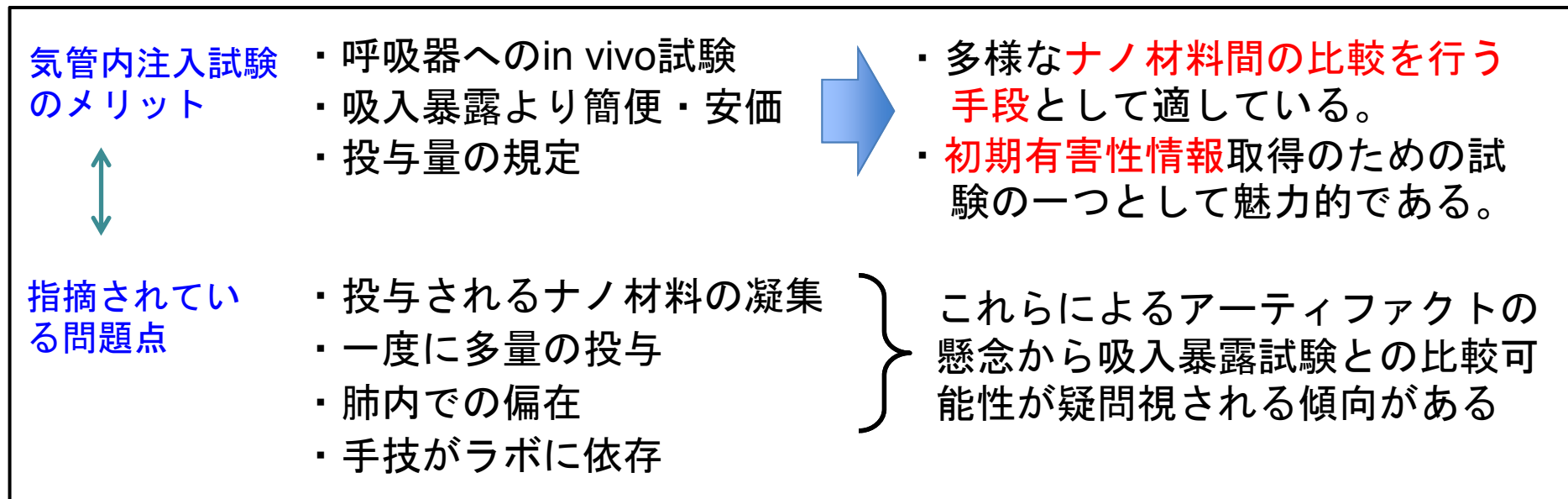


生体反応

【急性-亜慢性】
臓器重量
気管肺胞洗浄液(BALF)の解析
酸化ストレス関連因子
線維化関連因子
炎症・線維化関連遺伝子
病理: 炎症、線維化
【慢性】
病理: 腫瘍発生率、異型上皮発生率
がん関連因子

初期有害性評価としての気管内投与試験の確立

有害性試験が必要だとしても、吸入暴露試験は難易度が高い。
一方、気管内投与試験は、比較的簡易ながら、定性的な代替に留まる。



- ・ 気管内投与試験と吸入暴露試験の比較
- ・ 試験方法の標準化

(*in vitro*は、企業の自主管理における相対評価のツール)

まとめ

