

研究開発項目④

「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築」

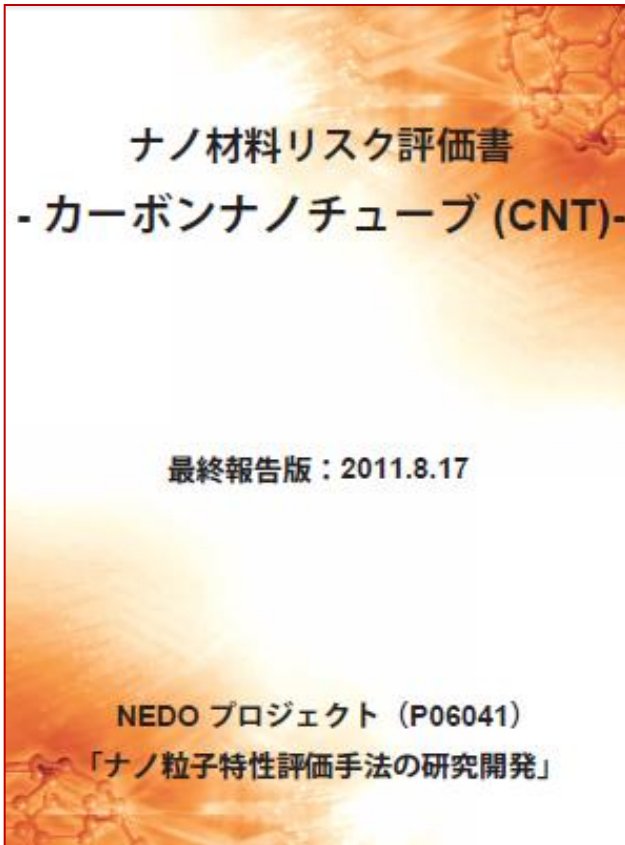
「リスク評価書 CNTと国際状況/社会受容性」

研究開発項目④ 「工業ナノ粒子の リスク評価及び 適正管理の考え 方の構築」	(1) 工業ナノ材料の 詳細リスク評価	リスク評価と評価書	産総研— 安全科学 研究部門
		二酸化チタン	
		フラーレン	
	(2) ナノテクノロジー の社会的受容性に 関する研究	カーボンナノチューブ	
	国際状況		
社会的受容性			

実施体制

(独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

カーボンナノチューブのリスク評価



- 第Ⅰ章 序論
- 第Ⅱ章 基本的情報
- 第Ⅲ章 暴露評価
- 第Ⅳ章 有害性評価
- 第Ⅴ章 作業環境における許容暴露濃度(時限)の算出
- 第Ⅵ章 リスク評価・リスク管理
- 第Ⅶ章 終わりに
- 第Ⅷ章 外部レビュアーのコメントと筆者らの対応

実施した動物試験

吸入暴露試験:

3種類(SWCNT、MWCNT、長繊維SWCNT)

気管内投与試験:

18回(SWCNT10回、DWCNT2回、MWCNT6回)

遺伝毒性試験:13回

刺激性試験、感作性試験:12回

許容暴露濃度の根拠となった吸入暴露試験

試料: SWCNT(A)

分散剤: 1% Tween 80

動物: 8~10週齢の雄Wistarラット

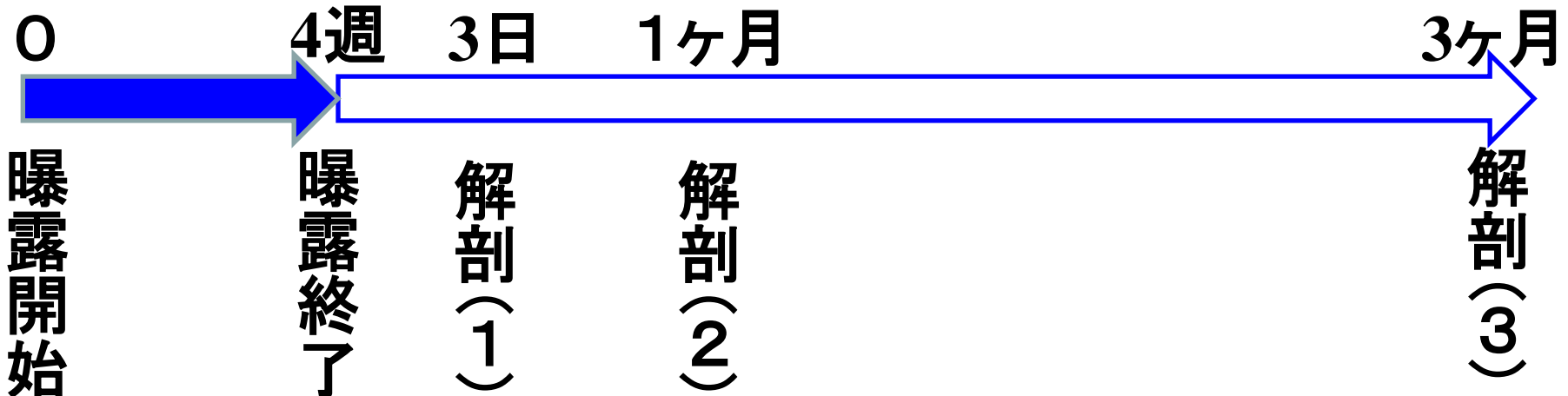
期間: 4週間(6時間/日、5日間/週)

濃度: 0.03 mg/m³, 0.13 mg/m³

(曝露チャンバー内での計測)

対照群: 分散剤(1% Tween 80)のみ

動物数: 各群30匹ずつ(1/3ずつ解剖)



観察エンドポイント: 両濃度で炎症反応なし

→0.13 mg/m³を無毒性量 (NOAEL)

✓ 生化学的解析

(肺の臓器重量、血液学的検査、BALF気管支肺胞洗浄液の所見)

✓ 炎症・線維化関連遺伝子発現状況

(HO-1遺伝子)

✓ 肺の病理組織学的検索

(炎症スコア、線維化スコア、腫瘍)

✓ 他臓器の病理組織学的解析

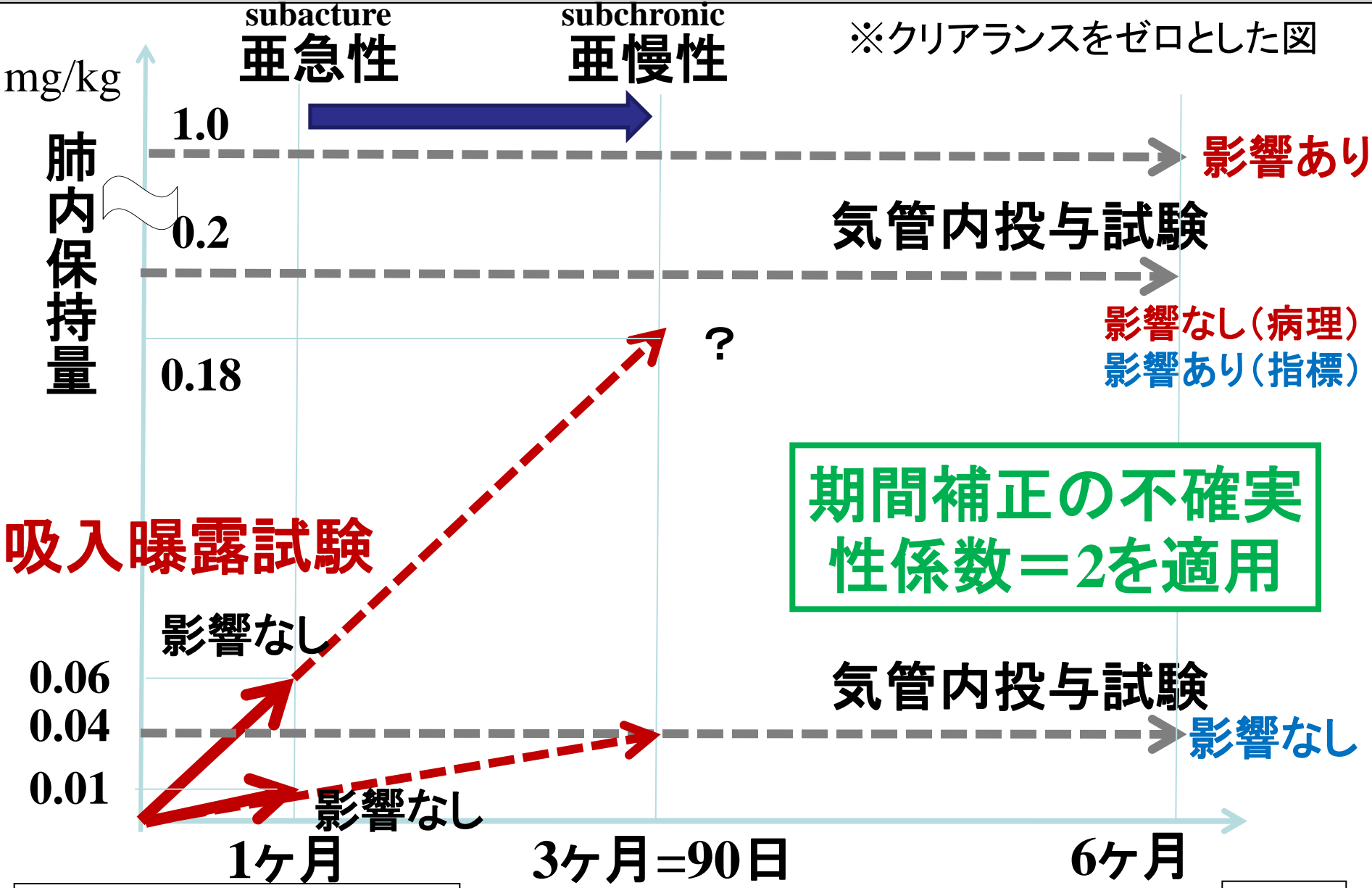
(肝、腎、脾、精巣、脳)

✓ 尿中がん化関連酸化ストレス

(尿中8OH-dG)

亜急性から亜慢性を推定

※クリアランスをゼロとした図



許容暴露濃度の導出

亜急性(1ヶ月相当)から亜慢性(3ヶ月相当)へ変換

亜急性の無影響量(NOAEEL)を不確実性係数2で割り、亜慢性NOAEELに
 $\rightarrow 0.13\text{mg/m}^3 \div 2 = 0.065\text{ mg/m}^3$

ラットとヒトでの「肺胞表面積あたり肺沈着速度」で換算

曝露時間(分/日) × 呼吸量($\text{m}^3/\text{分}$) × 沈着率 ÷ 肺胞表面積(m^2)
 ※沈着率はともに0.15、肺胞表面積は体重に比例と仮定
 $\rightarrow 0.065\text{mg/m}^3 \times \frac{360\text{分} \times 0.000189(\text{m}^3/\text{分}) \div 0.3(\text{kg})}{480\text{分} \times 0.025(\text{m}^3/\text{分}) \div 73(\text{kg})}$
 $= 0.09\text{ mg/m}^3$

種間外挿に関する不確実性係数3を追加で適用

肺での長期残留の影響に関する種間差は不明なのでデフォルト値を適用
 $\rightarrow 0.09\text{ mg/m}^3 \div 3 = 0.03\text{ mg/m}^3$ トキシコキネティクスの

現場調査における発生源近傍の環境濃度や暴露濃度に対するハザード比

No.	材料	作業規模	工程	総粉じん or 吸引性粉じん濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	作業者の推定暴露濃度 (吸入性粉じん濃度) ^a A [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	許容暴露濃度 B [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	ハザード比 A/B
現場 1	SWCNT (未精製) : レーザーアブレーション or HiPco	実験室から工場	模擬回収, 清掃	0.7-52.73 (触媒金属を指標として推定した CNT 濃度)	0.35-26.4	30	0.012-0.88
現場 2	MWCNT : CVD, 約 50 nm 径, 約 1.5 μm 長	実験室	混合 (混合機を開ける)	332	166	80	2.1
			秤量, CNT 溶液の噴霧	113-193	57-95	80	0.71-1.2
現場 3	MWCNT : CVD	製造工場	合成, 秤量, 袋詰め, 分散	31-286	16-143	80	0.19-1.8
現場 4	MWCNT : CVD	製造工場	袋詰め (手作業)	63 (EC 濃度)	31	80	0.39
現場 5	CNF : 約 100 nm 径 500 mg/バッチ	実験室	CNF 複合材料 湿式切断	1,094 (TC 濃度)	547	80	6.8
			秤量, 混合	64-221 (TC 濃度)	32-110	80	0.40-1.4
現場 6	CNF : 化学気相法, 70-200 nm 径, 50-100 μm 長, 10-20 kg/シフト	製造工場	化学処理	31-248 (TC 濃度)	15.5-124	80	0.19-1.6
			乾燥・移し変え	1,839 (TC 濃度)	920	80	11
			すくい取り (袋詰め)	1,729 (TC 濃度)	865	80	11

a: 元データは、表 VI.1 参照。原著は、総粉じんや吸引性粉じん濃度の値が報告されており、詳細な粒径別の濃度は報告されていないが、ここでは、総粉じんや吸引性粉じん濃度の 50% が吸入性粉じんであると仮定した。

粒径区分別のリスク評価

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。

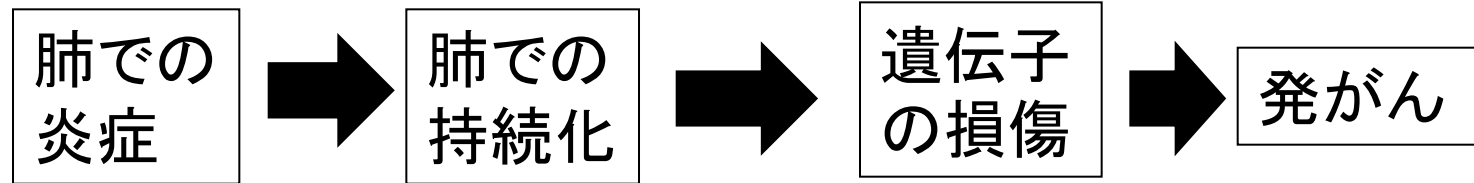
材料	工程	総粉じん、 吸入性粉じん	粒径区分	作業者の推定 暴露濃度 A	許容暴露 濃度 B	ハザード比 A/B
MWCNT CVD Lee et al. 2010	製造工 場 合成、 秤量、 袋詰め、 分散	31-286 [μ g/m ³]	0.01<Dm<0.1	0.00058 -0.0054	31	0.000019 -0.00017
			0.1<Dm, Da<1	2.7-25	90	0.030-0.28
			1<Da<4	13-118	71	0.18-1.7
			合計			0.21-1.9
MWCNT CVD 鷹屋ら 2010	製造工 場：袋 詰め (手作 業)	63 [μ g/m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

発がん性についての取り組み

想定するメカニズム



- ・炎症の発生を防げば腫瘍の発症も抑えられるという考え方
- ・しかし、まだ最大90日間の吸入暴露試験のデータしかない。
- ・CNTの場合は、肺での影響に加えて、胸膜での影響も

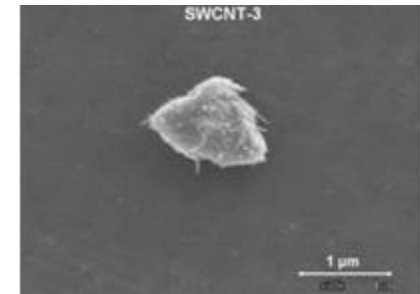
1. 前がん病変の注意深い観察
2. 気管内投与後2年観察
3. 遺伝毒性についての詳細な試験
4. 時限の許容暴露濃度という考え方
5. 真っ直ぐで硬いものへの予防的管理

CNTの作業環境管理に対する提言

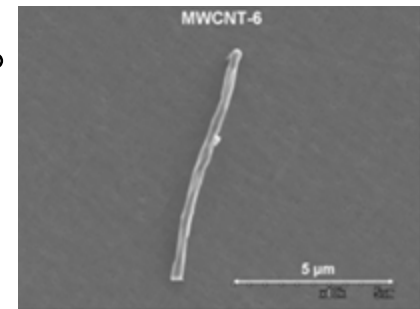
公開

- ・ 暴露が起こりやすい工程は、袋詰め、回収、移し変えなど、粉体を乾燥状態で直接取り扱う工程。
- ・ 通常の粉塵暴露のための管理策 (囲い込みや局所排気装置, 保護具) は有効。ナノ材料はフィルターで捕集可能。
- ・ 現実の管理を考える際には、サブミクロンからミクロンサイズの粒子を想定したモニタリングや設備設計を行うことで、効率的に暴露管理を行うことが可能。
- ・ 真っ直ぐで硬いCNTの胸膜影響の懸念に対しては、それを否定することも肯定することも現時点では困難。まずは、各自の作業環境における粒子のサイズや形状を確認し、もしもそのような繊維が見つかるなら通常よりも大きな安全率をみた対応が望ましい。

絡まった凝集体



真っ直ぐで硬い



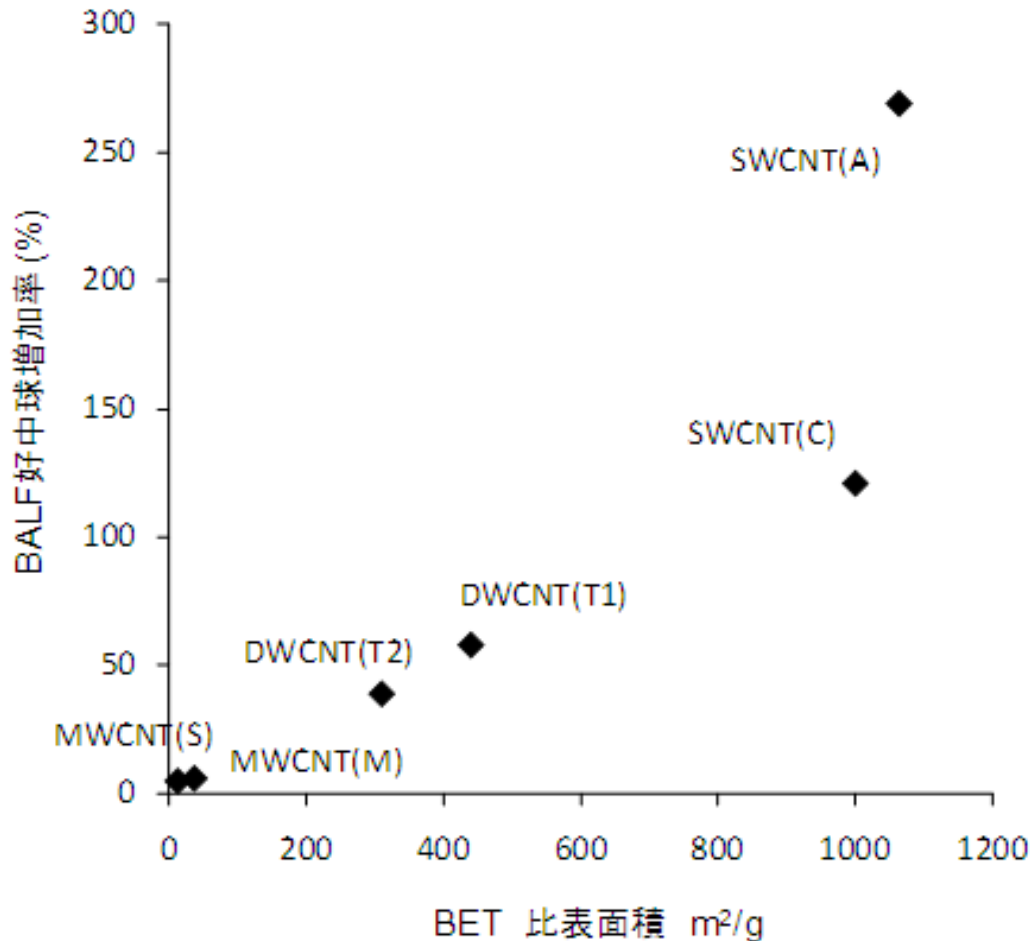
多層カーボンナノチューブにおける共通性

公開

	MWCNT (N)	Baytube	Nanocyl
チューブ径 (nm)	44	10-15	5-15
MMAD (空気力学的重量中位径) (μm)	1.25	3.05	0.9-1.5
BET比表面積 (m^2/g)	69	217	250-300
NOAEL (mg/m^3)	0.185 (NEDOプロ ジェクト)	0.10 (Pauluhn 2010)	0.05 (Ma-Hock 2009)
NOAEL × BET比 表面積	13.1	21.7	13.8
不確実性係数積	2	1	2

CNTのBET比表面積と炎症活性指標

公開



気管内投与試験の結果

⇒ナノ粒子の炎症活性を支配しているパラメータとして、一次粒子のBET比表面積が有用だと考えられる。

$$\text{BALF好中球増加率} = \frac{\text{CNT投与群BALF好中球数}^* - \text{陰性対照群BALF好中球数}}{\text{陽性対照群BALF好中球数}^{**} - \text{陰性対照群BALF好中球数}} \times 100 (\%)$$

*1 mg/kgのCNT気管内投与後1ヶ月のBALF好中球数

**5 mg/kgのMin-U-sil 5投与後1ヶ月のBALF好中球数

リスク評価書作成の意義と課題

意義

- 主要ナノ材料が管理可能であることを示すことで、研究開発や製品化の1つの障害を除去
- 国際的な調和に向けた 第一歩
- 二軸アプローチによる有害性評価、作業環境の暴露評価などの実施可能性

課題

- 作業環境基準値(OEL)の導出方法の標準化
- 多様なナノ材料の個別の安全性確保の方法論の確立（→新規pj）
- 社会としての管理枠組みの構築（→新規pj）
- 繊維病原性パラダイム(CNTの胸膜への影響)の直接的な検証

日本

米国

欧州

NEDO「ナノ粒子の
特性評価手法の研究
開発」プロジェクト

NIOSH
勧告暴露限度
(REL)の提案

欧州委員会
ENRHES プロジェクト
(UK, Denmark, Italy)

2006年3月
本プロジェクト開始

2005年
ナノスケールTiO₂の
REL提案値発表

2008年8月
プロジェクト開始

2009年10月(12月)
リスク評価書中間
報告版リリース

2011年3月
本プロジェクト終了

2011年8月(9月)
リスク評価書
最終版リリース

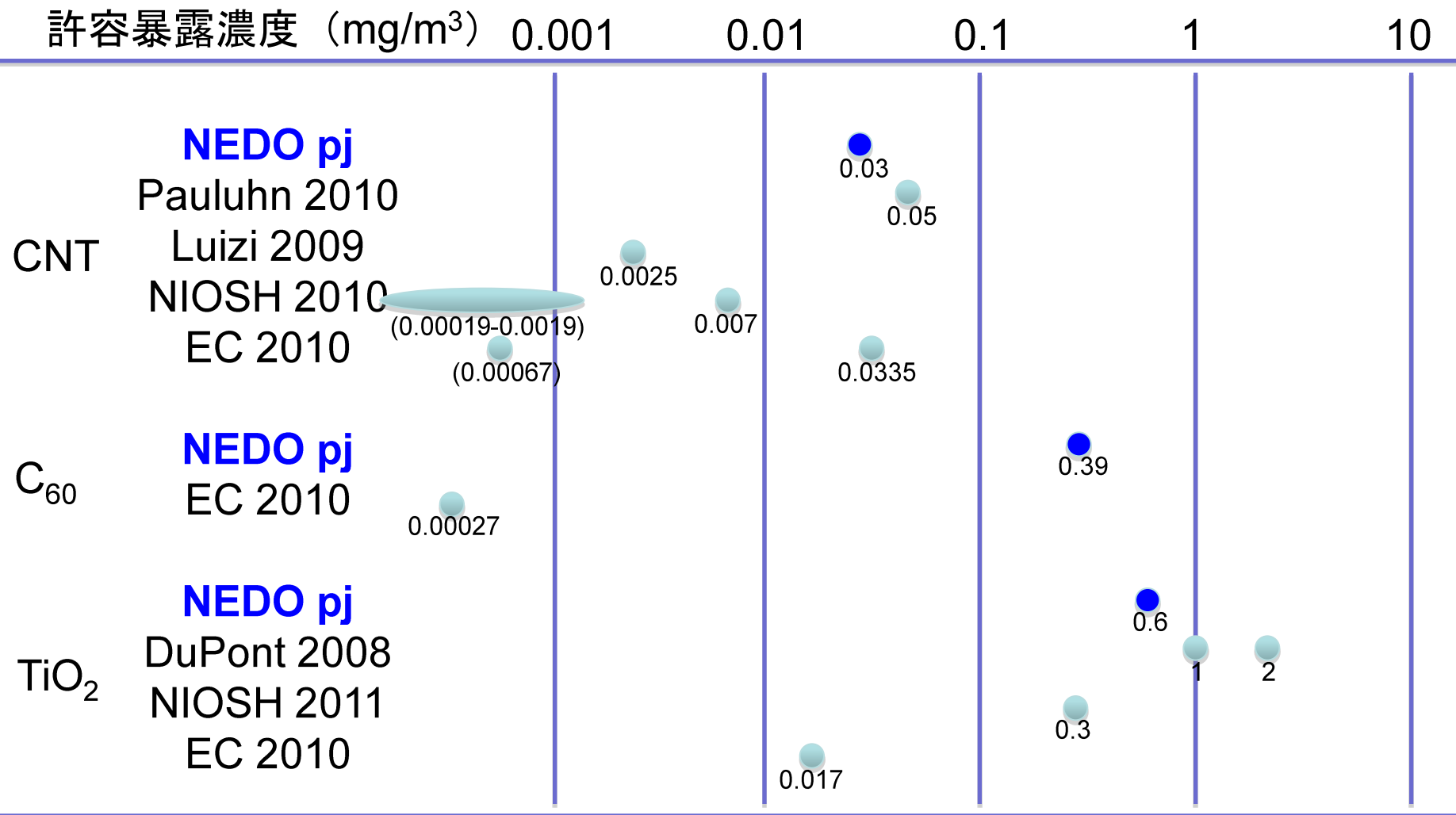
2010年12月
CNT&CNFの
REL提案値発表

2010年1月
プロジェクト終了
最終報告書リリース

2011年1月
ナノスケールTiO₂の
REL最終版発表

許容暴露濃度の多様性(材料×導出方法)

公開



成果の発信

ホームページ上でダウンロード可能にした(10/31時点)

ダウンロード冊数 (集計期間)	中間報告版	中間報告版 (サマリー英訳)	最終報告版
「考え方」	519 ('09.10.16-)	505 ('09.12.22-)	645 ('11.8.17-)
カーボンナノチューブ	693 ('09.10.16-)	505 ('09.12.22-)	756 ('11.8.17-)
フラーレン	365 ('09.10.16-)	505 ('09.12.22-)	677 ('11.7.22-)
二酸化チタン	616 ('09.10.16-)	505 ('09.12.22-)	809 ('11.7.22-)

- ・企業の方の関心が高い(続いて公的研究機関, 大学など)
- ・ナノ材料の研究開発を行っている人の関心が高い(全体の1/3ほど)
- ・英訳版のダウンロードはトップは「日本」続いて, ,
米国, ドイツ, 英国, スイス, カナダ, ベルギー, フランス,
イタリア, オランダ, オーストラリア, デンマーク...



社会的受容性に関する取組

一般人の意識調査

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

2010年6月 (ver.1.0)

岸本充生、高井亨、若松弘子
(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門

安全科学研究部門

ナノ製品の動向調査

A Nanotechnology-claimed Consumer Products Inventory in Japan
ナノテクノロジー消費者製品一覧

541項目 / 1,241製品

Introduction CATEGORY LINK Analysis What's NEW English Version
はじめに カテゴリ リンク 分析結果 最新情報 英語版

CATEGORY
カテゴリ (Japanese Version Only)

Cosmetics 1 2 3 4 (152/421)	Clothing 1 2 3 (75/336)	Appliances 1 2 (65/82)	Home 1 2 3 (106/172)	Sports 1 2 3 (40/112)
Food (33/48)	Culture (30)	Miscellaneous (40)	<製品一覧の見方> 商品ブランド名 by企業名 (用途) ◇ナノ材料の種類 ◇新たに発せられる機能 ◇表示や安全情報など ※さらに詳しいページを紹介 TVCMの紹介	

事業者の動向調査 (インタビュー等)

欧米の法規制動向調査 (文献調査、インタビュー等)

欧米の事業者動向調査 (訪問インタビュー等)

「工業ナノ材料のリスクガバナンスのためのビジョン」

http://staff.aist.go.jp/kishimoto-atsuo/201108_Vision.pdf

背景にある考え方

- 1) 現行アプローチは多様性に通用しない。
- 2) 「安全」に対する考え方が180度変わった。
- 3) すでに標準化競争が始まっている。

