

2.7 共通支援策

2.7.1 ナノテク・新奇材料のELSI/RRI/国際標準

(1) 研究開発領域の定義

新規物質や新製品の健康・環境への影響、倫理面の取り扱い、リスクの評価・管理、標準化は、国際的課題である。ナノテクノロジーに代表される新興技術・新奇材料は、従来の材料とは異なる微小構造ゆえの新物性を持つものがあることから、未知のものとして適切な評価や管理を行うことが求められる。組成だけで分類することができず、サイズ、形状、表面状態など影響する因子が多岐にわたり、科学的評価研究には多くの時間・資金・設備等を要する。このことから、国や国際協調の枠組みのもと、世界の産官学が協調して取り組んでいる。リスク評価手法・管理手法の確立に関する科学的再現性の担保や、医学・疫学的評価、評価結果の知識基盤整備、社会への情報提供とコミュニケーションの仕組み構築、産業界や社会における情報の活用システム、合意形成と意思決定の在り方など、責任ある研究・イノベーション（RRI）の観点から多様な課題が存在する。倫理的・法的・社会的側面（ELSI）からと、環境・健康・安全（EHS）の科学的側面からの取り組みがあるが、近年特にナノ材料を使用した製品の実用化の進展や、海洋マイクロ・ナノプラスチックなどに対し、各国・地域単位で規制・制度面の整備が顕在化している。有用技術・材料のリスクを適切に管理し、恩恵を社会が広く享受するためには、健全な国際市場での流通が欠かせない。固有の用語、評価試験方法、リスク評価法などの多方面にわたる国際標準化が重要となる。

(2) キーワード

ナノ材料、ナノ粒子、アドバンスドマテリアルズ、マイクロ・ナノプラスチック、ナノELSI、RRI、ナノEHS、ナノカーボン、リスク、有害性、毒性、規制、国際標準化、REACH、TSCA、ISO/TC229、IEC/TC113、OECD/WPMN、VAMAS

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

ナノテクノロジー・材料科学技術への期待の一つに、ナノテクノロジーを応用した製品やナノ材料が、従来技術によるデバイスや材料とは異なる新奇で優れた特性を有していることがある。このことは同時に、ナノテク応用デバイスやナノ材料が健康や環境に対して未知の影響をもたらす可能性があることも意味し、有用面だけでなく、リスクを適切に評価・管理することが重要となる。人類が公害問題で経験した化学物質や、農産物における遺伝子組み換え技術のように、適切な利用に限れば有用な技術であっても、不確実性・リスクへの懸念や不安から、社会が判断を下すことが難しくなる、または拒絶する可能性もある。社会への周知やコンセンサス形成が十分でないままに、効用・効率のみを追い求めて環境へ曝露してしまう懸念もある。例えば近年、マイクロ・ナノプラスチックによる海洋汚染の影響がクローズアップされているが、原料から製造・使用・廃棄・リサイクルまでの循環を考慮し、科学的評価を踏まえ、持続可能な使用を実現することが求められている。そのためには、科学者、技術者、事業者、消費者・市民、行政が、ナノテクを用いた製品やナノ材料等新材料の未知の側面に関心を寄せながら適切な役割分担で取り組み、ルール形成や意思決定に反映していくことが肝要となる。

ナノ材料は、少なくとも一次元の大きさが100 nm以下で人工的に製造された材料を指すことが一般的である。材料をナノスケールサイズにすると、生体にとっては組織浸透性が向上することに加え、比表面積が大きくなることで電子反応性や界面反応性も向上し、高機能化が実現する。半導体に代表されるエレクトロニクス産業のほか、医薬品（造影剤、ドラッグデリバリーシステム）や、化粧品（ファウンデーションや日焼け止め）、食品（固結防止剤）など様々に使用され、機能素材として活用されている。製品に使用されるナ

ノマテリアルの種類の増加に伴い、今後ノマテリアルへの曝露機会の増加可能性を考慮すると、安全性を確保するためには生体影響や環境影響の評価を、サイズ・表面性状をはじめとした物性との連関によって解析することが必要となる。この観点から様々なノマテリアルを細胞/動物に添加/投与し、その応答が解析されている。リスクの解析には、曝露実態に沿った生体応答/細胞応答評価が重要であり、ハザードに関する情報のみならず、吸収・分布・代謝・排泄や蓄積といった動態情報を定性・定量解析し、「曝露実態」を解明することで、リスク解析に資する情報の集積を図ることが必要となる。

近年、欧州を中心にノマテリアルの登録制度・規制や評価基準の規定、国際標準化が進んでいる。このことは、事業者がノマテリアルを活用したビジネスを行うに際し、事業推進の可否に決定的な影響を及ぼす。ノマテリアルの定義、分類、測定方法、評価方法、評価結果の解釈は国際協調が進むが、科学的データの共有は十分に進んでおらず、また、対象範囲の広さやバラつきもあることから、あらゆるノマテリアル種に完全に対応するような取り組みは現実的でなく、ほぼ不可能である。ノマテリアルを用いた製品が価値あるものとして世界市場で流通するには、世界共通の客観的尺度でその有用性や品質を示していくことが欠かせない。国際標準化することの意義がまさにそこにある。国際標準は、客観性のある科学的知見に基づき国際的な合意の下で形成された文書であり、国際標準に準拠することは市場展開において信頼性の観点で特に重要となる。

一方、現時点において「ナノスケールであるがゆえに特有」の負の健康影響や環境影響の存在は、科学的には未だ確定したとはいえない。このことを踏まえ、世界的にノマテリアルを含む化学物質の規制当局は、ノマテリアルの登録制度を開始するなどしながら、それぞれの規制枠組みの中で実際にどのようにノマテリアルのリスク評価を行うのかの観点で検討を進めている。健康・環境へのリスク評価の国際的要請の高まりを受けて15年ほどが経過したが、当初は分野横断的な技術的連携の必要性が謳われる同時に、これまでの化学物質のリスク評価・管理の枠組みを拡張する方向で様々な評価法の開発が進められてきた。2019年以降、欧州の化学物質規制の根幹である欧州化学品規制REACH（化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する法規制）において、ノマテリアルが本格的に対象となった。安全性を評価するため、OECDにおいてもリスク評価のための試験法ガイドラインの開発や改良が進められた。欧州では、ノマテリアルを含む先端的材料やそれらを複合的に組み合わせた新規物質を「アドバンスドマテリアルズ (Advanced Materials)」とカテゴライズして、ノマテリアルのみならずより広い新材料の安全性をどう評価すべきであるかの方向へと議論が展開している。

対象がノマテリアルからアドバンスドマテリアルズに拡大するとしても、生体への吸収性や反応性の点では検討すべきことは同様であり、安全性評価のために検討してきた研究課題のフレームは毒性学的観点から大きく変わることはない。単一の化学物質のサイズ領域である1nm以上から、生体には吸収されないであろう巨大な粒子や高分子ポリマーサイズ（数十 μm 以上）の間に入るサイズの物質について評価を行うための、手法開発が中心的な課題となる。一方、評価対象がノマテリアルからアドバンスドマテリアルズに広がる際の課題は、健康評価の毒性学的観点よりも、行政的なリスク評価・管理体制へのインパクトの方が大きい。新規の物性・機能を様々な用途へと応用できるノマテリアルの評価は、様々な材料の原料としての化学物質評価体系の中で行おうとしているが、アドバンスドマテリアルズは、単なる一材料としての評価だけではなく最終（消費者）製品としての製品評価を行うことが必要になる。現に医療機器や食品容器などへの適用が進んできていることから、化学物質を単独で管理する体系とは異なった行政的な管理体制での評価も必要となる。日本の「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」は、化学物質が環境経路でヒトに曝露する際の安全性を評価対象としているが、医療や食品関連へ開発された物質が直接ヒトに曝露する際の安全性評価に対して、環境経路による影響評価を行う毒性試験の曝露形態では、本来的に評価対象とすべきアドバンスドマテリアルズのリスクをカバーできない可能性がある。また、医療や食品関連の製品はそれぞれ異なる

る評価システムで管理されているため、一つの物質でも異なった評価が行われることがあり、安全性評価の整合性の観点から課題となる。

一方、長期曝露による発がん性を中心とした評価法の課題は、依然として解決していない。慢性影響の評価を確定するための試験は、動物実験などの長期毒性試験に頼らざるを得ず、アドバンスドマテリアルズへと広がる数多くの物質に対しては、このような試験を行うことはますます現実的でない。より効率的な試験法の開発が必要となる。慢性影響を評価するための行政的な管理システムは、通常の化学物質に対する評価・管理システムでさえも効率的に機能しているとはいえない状況もあるなか難問である。特に今後、社会的なニーズにかなったアドバンスドマテリアルズを用いた製品は、広範かつ長期に使用され続けることが想定され、長期的な曝露による将来のリスクを回避すると共に、安全性を担保してかつ国際競争力を高めた製品を市場に供給するための評価システムを構築する必要がある。従来の化学物質の評価においても、カテゴリー化・グルーピング（類似の物質を括って評価する）、リードアクロス（評価対象物質の特性を、類似物質の既評価物質の特性から類推する）、QSAR（Quantitative Structure Activity Relationship/ 定量的構造活性相関：物質の構造や基本的な物理化学特性値から有害性等を推定する）が行われてきた。また、ナノマテリアルやアドバンスドマテリアルズの評価の効率化が求められていることは、単なる試験コスト削減に留まらず、動物試験削減のために *in vitro* 試験法等の代替法の開発・実施の推奨や、新材料の創出によるイノベーションへの期待を背景にしている。

研究開発者と市民・社会の多様なステークホルダーによる、相互作用的なプロセスを経て科学技術イノベーションの成果を社会へ還元させるべきであるという「責任ある研究とイノベーション（RRI）」の考え方が国際的に広がっている。不確実性やリスクを科学的に払拭することが難しいナノテクノロジーのようなエマージングテクノロジーの研究開発は、社会との関係構築が特に重要となる。製品応用の進展を背景に、安全性について関心を集める代表的なナノ材料の一つに、ナノカーボン材料がある。ナノカーボンの代表例であるカーボンナノチューブ（CNT）は、繊維状で高アスペクト比の形状から、アスベストに似ているのではないかとされる。しかし、両者の使用環境におけるサイズには大きな相違があり、生体影響に関する相違は科学的に十分に明らかになっていない。アスベストとカーボンナノチューブを比較し、両者によるがんや中皮腫等の発症にいたるメカニズムの解明を目指した研究が2010年代に注目された。フラーレンやナノスケールの銀、酸化チタン、酸化亜鉛等についても、殺菌効果や抗酸化作用、紫外線からの保護性能等に着目した製品、日焼け止め、抗菌防臭剤、食品添加物などへの応用が広がる一方で、有害性やリスクを評価する科学的データは未だ十分ではなく、さらなる研究が必要と指摘されている。すでに市場に流通する製品は多く、各国政府や環境保護団体などからの消費者に向けたファクトレポートや、安全性情報や安全な使用方法についての説明を含むFAQ（Frequently Asked Questions）などが多数公開されている。

[本領域の動向]

• 欧州

ナノマテリアルに関する規制の国際的な潮流は、欧州を中心としてOECDとEUのプログラムが協力する形で進められている。2020年にREACH規則においてナノマテリアル（REACHではナノフォームと呼ぶ）が規制対象に含まれ、事業者はナノマテリアルに対する対応が必要となった。ナノマテリアル開発における技術的な世代推移について、EUプロジェクトのNanoREG2やProSafeが次のように分類している。初期のナノマテリアルに相当する第1世代（カーボンナノチューブやセルロースナノファイバーなど）から、第2世代（複数元素種からなるナノマテリアル）、第3世代（多次元からなるナノマテリアル）、第4世代（複合体などの科学的に結合したコーティング等が施されたナノマテリアル）まであり、第4世代は「先端ナノマテリアル」に当たるとしている。

REACH規則ではナノマテリアルに対応した改正が行われているものの、現行の規制データ要件は第1世代のナノマテリアルに対処するために開発されたものであり、後続の各世代に対する妥当性を確認する必要があると指摘している。REACHの他、欧州の化粧品規則や食品法における第2世代以降のナノマテリアルへの対処については、現行の規制の枠組みは第2世代以降のナノマテリアルの安全性に対処するのに概ね適切であると結論づけている。しかし第2世代や第3世代ナノマテリアルの動的な側面を捉えるためには、追加の特性評価パラメータが必要であることも認識され、そのようなパラメータは、刺激の種類や意図された機能、ナノマテリアルが受ける変化の種類を反映する必要があると指摘している。

このように、先端ナノマテリアルへの対応に関する課題や問題意識が認識されつつあるものの、現状では研究開発の早い段階で、安全性の考慮と同時にサステナビリティを考慮し、安全性と環境に対する影響や循環経済における生物多様性、資源の再利用・リサイクルの可能性を両立させる全体的・体系的かつ包括的なアプローチは欠けている。REACH規則の具体的な動向としては、欧州化学品庁 (ECHA) が2021年6月に、ナノフォームに関するガイダンスに適用できる情報要件 (IR) と化学物質安全性評価 (CSA) ガイダンス文書の附属書の草案 (Version 3.0) を公開し、人の健康に関する指標のための試験・サンプリング戦略及び試料調製に関する推奨事項の更新、反復投与毒性の項の更新、変異原性の項の更新、を行っている。さらに2021年12月に、情報要件と化学物質安全性評価 (IR&CSA) ガイダンスに適用可能な、ナノフォームに関する附属書 R7-1 Version 4.0 (草案) を公開し、試験とサンプリング戦略、生態毒性評価項目のための試料調製法に関するアドバイザーノート更新、水への溶解度、粒度分布のセクション1を更新、「Dustiness」の追加を行っている。

欧州化学品庁 (ECHA) ではCoRAP (Community rolling action plan: 共同体ローリングアクションプラン) という仕組みで、加盟国当局と連携し登録物質を対象とした物質評価を計画的に実施している。その目的は対象物質の製造や使用によるヒト健康への悪影響や、環境リスクの可能性を明らかにし、強制力のある統一した指標を採用することである。CoRAP対象物質は定期的に見直されているが、課題も浮き彫りになってきている。REACH登録の前提は、“one substance, one registration”であり、CoRAP対象物質はあくまでも“one substance”である。しかし酸化チタンや酸化亜鉛等には、ナノタイプと非ナノタイプが存在するため、one substanceとしてナノタイプも非ナノタイプも含めた統一した見解が出せていない。現在、酸化チタンと酸化亜鉛の物質評価は終了し、Draft decisionが発出されている。Draft decisionでは、先導登録者が提出したドシエ (登録一式の文書) だけでは各ナノタイプの有害性が判断できないとの理由から、追加の試験実施を求めている。追加データ取得には高額な費用を要するため、各登録物質のコンソーシアムとECHAの間で必要不可欠な試験の選定、試験条件の詰めを行い、データ取得に向けた取り組みが実施されている。試験対象物質は粒子径、表面処理や形状等が異なる非常に多くの種類がある。このような場合、物質の組み合わせは非常に多岐に亘るため、物質毎に有害性データを取得することは困難となる。そのため物性的に同等と考えられる物質を一つのグループに纏めるグルーピング手法が推奨される。グルーピングする場合にキーとなる物性は【サイズ】、【形状】、【結晶形】、【表面処理剤】と【比表面積】からなる5つの要素である。例えばナノ酸化チタンの場合だと理論上18グループが存在するが、現状販売されている製品群は12のグループで賅えることが判明したため、それぞれのグループから代表サンプルを選定し有害性試験が実施されている。ナノ酸化亜鉛もナノ酸化チタン同様に有害性試験が終了しており、現在は試験結果の纏めに向けた取り纏めが行われている。

欧州食品安全機関 (EFSA) は食品添加物用酸化チタンに関して、2016年と2018年、2019年に遺伝毒性に関する再評価を行った。いずれの場合も食品添加物としての使用に問題は無いとの結論であった。ところが2021年の評価は「EFSA Guidance on nanomaterials (2018)」に基づいており、酸化チタンに含まれるナノ酸化チタンの遺伝毒性懸念が排除できないとのことから、ナノ酸化チタンの分画を含む全体の酸化

チタンとして、遺伝毒性懸念が排除できないとした。2022年1月に「Official Journal of the European Union」が発出され、食品用途での酸化チタンの使用禁止が謳われた。一定の猶予期間はあるが、その後は酸化チタンを含む食品の上市は禁止される。しかし、酸化チタンに差し迫った有害性が認められているわけではないため、商品の回収までは求めていない。こうした欧州の動きに同調して、サウジアラビアやアラブ首長国連邦を始めとする中東諸国やイスラエルは、自国の食品添加物リストから酸化チタンを除くことをWTOに通知している。一方、イギリス、アメリカ、カナダ、日本の各当局は独自に酸化チタンの再評価をされており、イギリスとカナダの評価ではEFSAと全く異なる結論が得られている。即ち、EFSAが評価した論文並びに最新の科学的知見から、食品添加物用途において酸化チタンは安全に使用できるとするものであった。

欧州委員会の共同研究センター（JRC）は2022年6月に、製造ナノ材料のグルーピングと規制の現状及び環境配慮に関する報告書を公表した。ナノテクノロジーの現状を、環境配慮と法規制に重点を置いてレビューしている。インフラ（建設、ビルコーティング、水処理）におけるナノ材料の応用と分析、特にこれらへ実装した際のライフサイクルにおけるナノ材料の放出について検討している。さらに、生態毒学的・毒性学的特性に関するグルーピングアプローチと、環境におけるナノ材料の運命が評価されている。

欧州グリーンディールに関連する動きとしては、発表から1年後の2020年10月に、化学物質に関して「有害物質のない環境へ向けたサステナビリティのための化学物質戦略」（いわゆる欧州化学物質戦略）が発表されている。欧州化学物質戦略では“one substance, one assessment”を欧州の化学物質管理規制において進めることが指摘されているが、ナノ材料に関しては化学物質を扱う様々な規制間で定義が一貫していないことから、早急に欧州全体でナノ材料定義の統一化を図るべきだと指摘している。

〈ナノ材料の定義更新〉

欧州委員会では、ながらく滞っていた2011年のナノ材料定義勧告の見直し作業を加速化し、2022年6月ようやく同勧告が更新された。更新されたナノ材料定義は2011年の勧告と大きく変わるものではないが、より基準が明確になったといえる。定義は以下のとおり。

欧州委員会のナノ材料の定義（2022.06）

『ナノ材料とは、単体で、または強凝集体や弱凝集体の中に識別可能な構成粒子として存在する固体粒子からなる天然、偶発的または製造された材料で、数ベースのサイズ分布において、これらの粒子の50%以上が下記の条件の少なくとも1つを満たしているものである。

- A) 粒子の1つ以上の外形寸法が1nm～100nmのサイズ範囲にある。
- B) 粒子が、ロッド、ファイバーまたはチューブなどの細長い形状を有し、2箇所の外形寸法が1nmより小さく、他の寸法が100nmより大きい。
- C) 粒子が板状の形状を有し、1箇所の外形寸法が1nmより小さく、他の寸法が100nmより大きい。

粒子数に基づく粒度分布の決定において、垂直に交わっている2箇所（以上）の外形寸法が100μmより大きい粒子は考慮する必要はない。比表面積が6m²/cm³未満のものはナノ材料とみなさない。』

2011年の定義との違いとしては、以下が挙げられる。

- ・カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェン、といった炭素系材料が明示されなくなり、直径が1nm未満で長さが100nmを超えるすべての細長い粒子および厚さが1nm未満で、横方向の寸法が100nmを超える板状の粒子は、化学元素に依らず、ナノ材料に含まれることとなった。実用的な測

定可能性の理由から、垂直に交わっている2箇所以上の外形寸法が100 μm より大きい粒子は考慮しないことが認められている。

- ・「環境、健康、安全、または競争力に対する懸念によって正当化される場合、50%の個数分布のしきい値は1～50%のしきい値に置き換えることができる」という柔軟性表現が削除された。「規制の一貫性 (consistency) と統一性 (coherence) を確保し、ある規制枠組みの下ではナノマテリアルとみなされる材料が、別の規制枠組みの下ではナノマテリアルとみなされないといったことを回避する。事業者、消費者、規制当局にとって法的不確実性を避けるため、2011年の定義勧告で規定されている特定ケースにおけるしきい値の柔軟性は削除されるべきである」として、粒子数に基づく粒子径分布50%以上に関して変更をしなかったと説明している。
- ・【含む：contains】という用語が【構成する：consists of】に置き換えられ、その定義が成分または別の材料の一部としてではなく、当該物質または材料の定義であることを強調している。エマルジョンのような液体粒子や泡のような気体粒子とは対照的に、定義が固体粒子から構成される材料に限定することで【solid】の語が追加された。
- ・新しい定義では、数に基づく粒子サイズ分布を確立する際に、凝集していても個別粒子と識別できるなら、それら粒子を適切に考慮する必要がある。
- ・単一分子は粒子とは見なされないこととなった。

現時点では、しきい値を持つナノマテリアルの定義は欧州委員会が勧告したものだけであり、産業界では対象物質がナノマテリアルか否かを識別する上で重要な意味を持つ。REACH規則や化粧品規則等にはまだナノマテリアルのしきい値は無いが、今後改定された定義に置き換わっていくものと考えられる。

一方、国際標準化機構ISOのTC229 (Technical Committee 229 Nanotechnologies) では、ナノスケールを「およそ1nm～100nmの長さの範囲」とし、ナノマテリアルを「三次元的に見て、外形寸法のいずれか一次元でもナノスケールである材料、又はナノスケールの内部構造や表面構造を持つ材料」と定義している。したがって、2次元の平面物質であるグラフェンや棒状物質であるCNTもナノマテリアルとして扱われる。ビジネスや規制の観点では以下の問題がある。1) 実際の材料はサイズ分布を有している。すなわち、ナノマテリアルとサイズの大きい非ナノマテリアルが混在している。またアグリゲート (強凝集体) やアグロメレート (弱凝集体) の状態にある場合が多い。これらの扱いをどうするか。2) サイズが既存の化学物質より小さくなることにより、従来にない新奇な特性・機能が発現するかどうか定義の中で議論されることがある。

比表面積に関しては、「高い比表面積は、多数の小さな構成粒子の存在を示すのではなく、内部のナノ構造に起因する場合があるため、ナノマテリアルを特定する際に代理指標として比表面積を使用すると、解釈や技術的困難につながる可能性のあることが経験上示されている。このことから、2011年の定義勧告で示された比表面積に関連するオプションは適切ではなく、ナノマテリアルの定義の修飾語から外すべきである、と説明している。

さらに本定義勧告に関して、「EU法規制や、物質群に対して追加的または特定の要求事項 (安全性に関するものを含む) を定める規定の適用範囲に影響を与えたり、反映させたりするものであってはならない」とし「場合によっては、たとえこの勧告にしたがってある材料がナノマテリアルであっても、その材料を特定の法律又は法規定の適用範囲から除外することが必要と考えられる場合があるかもしれない。同様に、ナノマテリアルを対象とする特定の連邦法又は立法規定の適用範囲において、この勧告の定義に該当しない追加的な材料に対する規制要件を策定することが必要であると見なされる場合もある。しかし、そのような法律は、定義及び結果的に他の法律との整合性を維持するために、『ナノマテリアル』とそのようなサブグループ内とを区別することを目的としなければならない。」とも説明している。他方で「この勧告は、欧州委員会又は連合の立法者が採択した水平的な政策及び立法に用いるナノマテリアルの定義を定める別の法律で使用することもでき、その場合、その法律がこの勧告に取って代わる。」ともしており、今後、REACH規則や欧州化粧品規則など

欧州内での各規制において、今回のナノマテリアル定義勧告がどのように扱われるかは注視すべき点である。

欧州化粧品規則でも、欧州化学物質戦略を受けた見直し作業の一環としてナノマテリアルの定義の見直し作業を進めている。2021年7月に欧州議会がナノマテリアルに関する化粧品規則レビューを行い、法律間の一貫性を高めるためには化粧品規則における定義を欧州のナノマテリアル定義勧告に合わせることが必要であり、そのための潜在的な影響を評価する必要性が指摘された。2022年3月には欧州委員会による化粧品規則改訂に係るパブリックコンサルテーションを実施し、6月に終了している。化粧品規則におけるナノマテリアルの定義を更新すべきかどうか、また、化粧品製品規則におけるナノマテリアルの定義を複数の分野に適用される定義（分野横断的な定義）と整合させるべきかどうかを尋ねている。さらに欧州委員会は2022年2月に特定のナノマテリアルの使用に関する化粧品規則の改正案を発表している。欧州委員会は、消費者安全科学委員会（SCCS）が懸念の根拠を特定した特定のナノマテリアルの化粧品への使用禁止を制定するために、この改正が必要であるとの意向を示していた。改正案は、化粧品規則の付属書II（化粧品に含まれる禁止物質のリスト）を改正し、懸念の根拠が特定されたナノマテリアルの使用禁止を域内市場内で一律に実施するものである。

対象となるナノマテリアルは、「スチレン/アクリレートコポリマー、スチレン/アクリレートコポリマーナトリウム、銅、コロイド状銅、ヒドロキシアパタイト、金、コロイド状金、ヒアルロン酸チオエチルアミド、コロイド状金アセチルヘプタペプチド-9、白金、コロイド状白金アセチルテトラペプチド-17」である。これらの材料に関しては、SCCSが2021年までに最終意見を公表していた。（これらの化粧品規則における12種のナノマテリアルの使用禁止に関する規制は、2022年末に発表される予定とされていたが、2023年1月時点において未公表である。）

マイクロプラスチックに関しては、ECHAが2019年1月に規制提案を発表した。その後RAC Opinion (Committee for Risk Assessment) 及びSEAC Opinion (Committee for Socio-economic Analysis) の発出に続き、2021年2月、RAC SEAC Joint Opinion が取りまとめられた。今、議論の場は欧州委員会に移っており、加盟国間で議論が行われている。規制対象は純粋なプラスチック製品だけではなく、表面がプラスチック（固体高分子）で被覆されている物質や固体高分子を1重量%以上含有する物質にまで範囲が拡大している。即ち、非プラスチック製品を固体高分子で被覆したもので規制対象としている。このような被覆製品は市場で一般的に販売されている。例えばシリコン類で表面被覆した酸化チタンや酸化亜鉛等にもその対象範囲が広がったことになる。これに対し日・欧の産業界は、表面被覆した無機物はマイクロプラスチック規制の対象外にすべきではないかとの論を展開している。

〈国際標準化〉

ナノテクに関する国際標準化は、ISO/TC229（ナノテクノロジー）において主導的に進められており、英国が幹事国である。ISO/TC229は、ナノマテリアルの用語・命名法（JWG1）、計測と特性評価（JWG2）、環境・健康・安全（WG3）、材料規格（WG4）、製品と応用（WG5）の5つのワーキンググループにより構成される。これらのうち、用語・命名法ならびに計測と特性評価のワーキンググループはIEC（国際電気標準会議）/TC113（ナノエレクトロニクス）と合同ワーキンググループ（JWG: Joint Working Group）を形成している。ISO/TC229は2022年8月25日現在でP-メンバー（Participating members）が39か国、O-メンバー（Observing members）18か国が参加し、2005年のTC設置以来100の規格文書を出版するなど、ISOのなかでも最も活発に活動が展開している技術委員会の一つである。TC229の発足時に設置された3つのWGである用語・命名法はカナダが、計測と特性評価は日本が、環境・健康・安全は米国がコンビナーを務める。一方、その後に設置された2つのWGである材料規格（2008年設置）は中国が、製品と応用（2016年設置）は韓国が、各々提案してコンビナーを獲得しており、中国や韓国が積極的にナノテ

クの主導的立場の確保に動いていることが見て取れる。用語・命名法WGのスコープは、ナノマテリアルにおける一義的かつ一貫した用語及び命名法を定義し、開発することであり、新技術の普及には不可欠なものである。ISOはこれまでに、共通的に重要なコア用語、ナノ粒子やナノファイバーなどのナノ物質に関する用語、カーボンナノチューブなどの主に炭素からなるナノ物質に関する用語、ナノ物質のキャラクタリゼーションと計測方法に関する用語、医療応用に関する用語、加工製造に関する用語などの多数の規格を出版してきた。今後は、グラフェンやリポソーム、ナノ構造材料などの応用分野における新規用語へのニーズに対応することになる。

ISO/TC229特有の傾向であるが、設立された初期に整備された規格の多くは、ナノテクノロジーの技術進展が速いため、定期見直しのサイクルが3年と短いTS（技術仕様書）タイプの規格が大勢を占めていたが、ナノテクノロジーのTCが設立から17年経過し、昨今は定期見直しを契機に、審査も長く一度成立したら見直しの周期が5年とTSより長いIS（国際規格）化する動きや、用語に関してはこれまで分かれて作られていた規格を束ねて整備しようという動きなど、規格を使う側にとって、より長期的に使いやすい形に見直す動きも現れてきている。

最近のケースとして、リポソーム粒子に関する国際標準化の検討が進んでいる。ドラッグデリバリーシステムへの応用において重要なリポソームに関するスタディグループが米国主導で立ち上り、リポソームに係る用語規格の予備検討が進んでいた。現在、新規作業項目として用語の規格（ISO/AWI TS 4958 Nanotechnologies — Liposomes terminology）が決まり、開発が進んでいる。また、予備検討としてリポソーム製剤中に含まれる薬物量を測定する方法の提案も米国からあり、リポソームに関係した規格が今後提案されてくると考えられる。

• 米国

米国では、国家ナノテクノロジーイニシアティブ（NNI）における5つ戦略構成エリア（PCA）の一つとして、「責任ある開発（PCA5）」を堅持している。NNI戦略計画2021では、ナノEHS（環境・衛生・安全）およびナノELSIに加え、包括性、多様性、公正、アクセス（IDEA）など、近年の重要な考えを包含するものとして新たな計画を策定している。責任ある開発はNNI発足時からの重要な柱であり、近年の新たな重要な側面として、信頼を深め、情報に基づいた決断を下すための知識を消費者にもたらし、透明性あるパブリック・エンゲージメントを行うとしている。また、研究の公正性は経済安全保障に関係しており、開かれた環境は知的財産保護と市民の税金の責任ある管理とのバランスが取れたものでなければならないとしている。

こうした上位計画のもと、NNIに参画する各省庁・国研（NSF、FDA、EPA、NIH、NIOSH、NCEH、NIST、USDA、NIFA、CPSC等）は、研究者、労働者、消費者、および環境を共同で保護する取り組みを実施している。NSFのナノスケール・インタラクションズプログラムや、農務省傘下の農業・食品研究所（NIFA）における農業食品研究イニシアティブなど、政府機関による中核的プログラムとしてナノEHSの理解を進める取り組みに資金支援援助を続けている。製造ナノマテリアルの形態及び媒体が複雑化していることから、毒性学や動態・輸送、リスク評価及びリスクマネジメントに関するツール開発や機能強化に取り組んでいる。食品医薬品局（FDA）は、製造ナノマテリアルを含む製品やナノテクノロジーの使用を伴う製品の安全性、有効性、品質、規制状況への対応を支援するために投資を継続し、安全性と有効性評価のためのモデル開発や、生物学的システムにおけるナノマテリアルの挙動と、ヒトと動物の健康への影響に関する研究を継続している。NIH傘下の国立環境衛生科学研究所（NIEHS）は国家毒性プログラムの下で、多層CNTの吸入が免疫系機能に及ぼす影響の研究を継続中である。また、労働安全衛生研究所（NIOSH）は、ナノマテリアルの労働環境曝露について、肺および経皮毒性、個体毒性を評価するために産業界と協力し、材料のライフサイクルを通じた実用的なリスク評価法の開発に取り組んでいる。ナノカーボン、金属ナノマテリアル、ナノセルロース、ナノクレイを対象としている。NIOSHは「Current Intelligence Bulletin (CIB) 70: Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials」を2021年に発表した。このCIB

によると、NIOSHでは銀ナノ粒子の動物や細胞における100以上の研究を評価することで、曝露による潜在的な健康リスクを評価している。動物を使った最近の研究では、生物学的活性と潜在的な健康への影響が粒子サイズに関係していることが示されている。初期の肺炎や肝臓の過形成など、吸入曝露後のラットで観察されている。動物データにもとづき労働者へのリスクを推定し、雇用者がこの情報を労働者や顧客へ広めることを推奨している。また、2022年7月にNIOSHはテクニカルレポート「Occupational Exposure Sampling for Engineered Nanomaterials」を発表した。2010年以来、製造ナノマテリアル（CNTおよびCNF、銀、二酸化チタン）の職場サンプリングのためのガイダンスを開発し、それぞれ元素質量ベースのNIOSH推奨暴露限界（REL）を設定している。この文書には、暴露モニタリングプログラム、CNT・CNF、銀、二酸化チタン、その他の製造ナノマテリアルのための暴露評価技術の使用、サンプリング方法に関する推奨事項が含まれている。技術や方法論を組み合わせることで、製造ナノマテリアルへの潜在的な職業曝露の詳細な特性評価を行うことができるとしている。米国環境保護庁（EPA）では、製造ナノマテリアルの環境中への放出を評価し、ヒトおよび生態系への曝露評価に取り組んでいる。ナノテクノロジー活用製品からのナノマテリアルの風化、放出、および変換を特徴付けるための研究や、ナノマテリアルを含む農薬の輸送、変換、運命、および環境への影響についての研究を行っている。EPAはまた、ナノマテリアルデータベース：NaKnowBaseの開発に重点を置いている。

CPSC（米国消費者製品安全委員会）では、製品から放出される製造ナノ材料の特性評価と暴露の定量化を目的としたプロジェクトに連邦政府のパートナーと協力して取り組んでいる。例えば、CPSCとNISTは、ナノマテリアルの毒性指標を決定するために使用するin vitro試験方法の最適化を進めている。CPSCと米陸軍エンジニア研究開発センター（ERDC）は、Center for the Environmental Implications of NanoTechnologyとともに、マトリックス結合ナノマテリアルの健康影響を予測するモデルを開発している。さまざまなナノマテリアルの毒性および暴露データを取得するデータベースとして、一般に公開する計画としている。

マイクロ・ナノプラスチックに関して、NNIの国家ナノテクノロジー調整局（NNCO）は省庁間でナノプラスチック共同体（COR: community of interest）を運営している。このコミュニティでは、検出や特性評価の手法など、米国の20年以上に及ぶ工業ナノマテリアルに関するEHS研究を基に、二次的ナノマテリアルが及ぼす影響を理解・軽減するための方法を開発している。NNCOの支援を受け、NIEHS、FDAなど20の連邦機関と100名以上の科学者が、この新たなグローバルな問題に対し利用可能なリソースを共有するために招集されている。その一環として国立環境衛生センターは、マイクロ・ナノプラスチックの環境・健康への影響を解明することに焦点を当てた研究員制度を支援している。その他、CPSC、EPA、NIOSH、およびNISTの共同により、3Dプリンターからのポリマーや金属の微粒子排出物や、排出物に影響を与える要因、および排出物の曝露による毒性の発現可能性を評価している。中小企業や消費者がより手頃な価格で購入できるようになりつつある3Dプリンターの評価へと展開している。

同様に、NNCOはナノEHS-CORを欧州委員会と協力して支援を行うものとして運営しており、活発な取り組みの一つである。ナノEHS-COR内で構築された欧州と米国の研究者間の強固な関係は、評価データのシェアリングやプロトコル開発など、ナノEHSの知識をフル活用するための研究再現性・信頼性の向上を加速させている。

• 日本

日本の産業界では、カーボンナノチューブやセルロースナノファイバーなどの、欧州でいうところの第1世代ナノマテリアルへの関心が高い。研究開発状況に関しては、経済産業省の報告によれば、複合材料や粒子状材料、高機能繊維（CNTやセルロースナノファイバーを用いたもの）に対する注目が高く、特に粒子状材料の中では超微粒子や量子ドット、グラフェンへの関心が高い。

2.7

俯瞰区分と研究開発領域
共通支援策

過去、内閣府主導の府省横断検討会（ナノ材料安全性問題実務者連絡会）が2016年に立ち上げられた。ナノマテリアルに関する安心・安全の担保のため、産業界等に対する適切な安全指針・規制の提示と認可等の仕組みづくりの必要性や、安全基準の標準化において世界をリードする機能も担うことが掲げられた。具体的には、内閣府、文部科学省、経済産業省、厚生労働省、環境省等の関連する省・国研の担当者が集まり、ナノマテリアルのばく露測定から安全性評価、その結果に基づくリスク管理の施策検討状況を整理し、重点課題の抽出や取組み方を明確化することとした。その頃の背景として、IARC（国際がん研究機関）が多層カーボンナノチューブの一品種であるMWNT-7を「グループ2B」に分類したことが挙げられる。ラットの実験において中皮腫と腺腫を引き起こしたことから、ヒトに対して発がん性の可能性がある物質とした。しかしMWNT-7以外のMWCNT（多層CNT）やSWCNT（単層CNT）については情報の不足・不十分さから、いずれも発がん性を分類できない「グループ3」とした。厚生労働省はMWNT-7を対象に、日本バイオアッセイ研究センターにてがん原性試験を行い、発がん性有りとの評価を導出。これをもってMWNT-7に限定して、2016年3月、がん原性指針「化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質として追加した。このようなIARC及び厚生労働省の対応状況から、特に産業界やアカデミアでは、MWNT-7以外のCNTの発がん性やその実態を明らかにすることへの関心が急速に高まった。ただし、がん原性試験は5年程の期間と数億円規模の費用を必要とするものであるため、企業が独自に実施することは困難である。また、公的な第三者機関での評価が必要でもある。そこで上記の府省横断検討会では、CNTの発がん性評価の簡易プロトコル開発を検討するため、CNTに関連した毒性学者や材料物性の専門家が集う「有識者WG」を2017年に運営し、簡易プロトコル開発の方向性を打ち出した。簡易プロトコルの開発には多大なコストを要するため全面的な実施には至っていないが、厚生労働省が2018年度から本開発の一部を「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」として開始している。

2.7

俯瞰区分と研究開発領域
共通支援策

厚生労働省では、化学物質の評価をリスク評価検討会の枠組みで運用・規制してきた。しかし労働環境において発生している化学物質に関連する労働災害の8割は規制対象外の物質が原因で発生していることが判明し、現状のリスク評価事業のスピード感では規制が追い付かないことが明らかとなっている。そこで化学物質規制の見直しについて2019年9月から【職場における化学物質等の管理のあり方に関する検討会】にて議論が行われ、2021年7月に報告書【職場における化学物質等の管理のあり方に関する検討会報告書～化学物質への理解を高め自律的な管理を基本とする仕組みへ～】が取りまとめられた。同報告書を踏まえた改正に関する通達-「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令（令和4年政令第51号）及び労働安全衛生規則及び特定化学物質障害予防規則の一部を改正する省令（令和4年厚生労働省令第25号）」が、令和4年2月24日に公布され、令和5年4月1日から施行（一部令和6年4月1日から施行）することとされた。従来のリスク評価における化学物質管理と今回取りまとめられた化学物質管理の大きな違いは、従来国が行ってきた化学物質のリスク評価は今後行わず、企業が自律的に化学物質のリスク評価を行うことになったことである。今後、企業は自らの責任において事業所で取り扱う化学物質のリスクアセスメントを行い、従業員の暴露対策を実施し健康で安全な職場を実現する責任が発生する、大きな転換となる。制度移行を円滑に行うため、国がリスクアセスメント実施対象物質の選定やその管理濃度の設定等は事業年度ごとに行うが、企業においては各取組みそれぞれの施行日が異なるため、準備等含め期限の厳守が求められるとともに自発的な取組みを加速することが求められている。

経済産業省では、「ナノマテリアル情報収集・発信プログラム（各事業者のナノマテリアル情報提供シート）」の仕組みの運用を継続しており、カーボンナノチューブ、カーボンブラック、二酸化チタン、フラーレン、酸化亜鉛、シリカに関して、各社の安全データシート（SDS）等を毎年更新し公開している。またナノマテリアルの製造量等の推移を2008年度より掲載している。

産業界では「一般社団法人ナノテクノロジー・ビジネス推進協議会 (NBCI)」が国際的な意見提示を含め積極的な活動を展開している。2017年より、NBCI 会員企業のうち 30 社以上が集まる「ナノ材料安全分科会」を進めている。分科会では大きく三つの主課題が設定され、1) ナノ材料の有害性評価に関する主課題、2) ナノ材料のリスク評価に関する主課題、3) ナノ材料等に係る各国の規制動向等の調査 (情報収集と必要に応じた提言) に関する取り組みがある。労働現場においてナノマテリアルを取り扱うリスクを適切に評価する際、一般の化学物質と異なり、利用可能な有害性情報が限られており、暴露の把握が困難等の課題があるので、ISO コントロールバンディング手法 (ISO/TS12901-2) を元に、利用する際の注意点や評価手順について検討し、同時に翻訳・JIS 化を目指している。また、ナノマテリアルの健全な普及のための活動として、「ナノカーボン FAQ」や「CNT 取り扱い手順書」を公表している。ナノカーボン FAQ では、ナノカーボンの社会実装を促進することを目的として、CNT 製造企業で構成される CNT 分科会が活動している。CNT 分科会では 22 件のナノカーボンに関する FAQ を作成し、2018 年よりホームページで公開、さらに 2019 年より冊子も公表されている (最新版は 2022 年 1 月)。CNT 取り扱い手順書は、CNT を製造又は使用 (開発等含む) において活用することで、CNT 産業のすそ野拡大に貢献するものとしている。厚生労働省の「ナノマテリアルに対するばく露防止等のための予防的対応について」(労働基準局長基発第 0331013 号 2009 年 3 月 31 日) の内容を簡潔に整理した上で、より詳細な情報 (例えばばく露防止に係る設備、保護具等のメーカー名や型番を使用例として記載) を追加した一覧表となっている。ばく露防止の観点から CNT を扱う関係者にとって実効性のある内容を目指すものとしている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• 欧州 CLH 分類 (Harmonized classification and labelling)

2017 年 3 月「Multi-Walled Carbon Nanotubes」に関する CLH 分類がドイツから提案され、その後、2021 年 5 月に「Multi-Walled Carbon Tubes」として再提案された。提案内容は、直径 30nm ~ 3 μ m、長さ 5 μ m 以上、アスペクト比 3 : 1 以上の「Multi-Walled Carbon Nanotubes を含む Multi-Walled Carbon Tubes [MWC (N) T]」を、発がん性分類 1B とすべきとの内容である。当該提案に対するパブリックコンサルテーションが 2021 年 7 月に開始され、「一般的事項」及び「分類 (Carcinogenicity 及び Specific target organ toxicity)」について、2021 年 9 月までコメントが募集された。日本からは NBCI がパブリックコンサルテーションに対して次のコメントを提出している。「提案の閾値がいかなる数値か記載がなく、当該範囲内の物質のアイデンティティが不明確で該否の判別ができない」こと、「提案範囲内の MWC (N) T をグループ化することの妥当性が十分記載されていない」こと、「提案範囲内の MWC (N) T を一つのグループとして発がん性分類 1B とする十分な証拠がない」こと、等である。本件について ECHA の RAC (Committee for Risk Assessment) にて議論され、2022 年 3 月 18 日にパブリックコンサルテーションコメントに対する提案者回答とともに RAC Opinion が公表されたところ、提案内容に同意するというものであった。本件に対する意見採択の法的期限は 2022 年 9 月 4 日とされていたことから、NBCI は 2022 年 7 月 8 日に様々なモフォロジーを有する MWCNT を直径、長さ、アスペクト比のみで規制することへの懸念等について、及び 2022 年 8 月 17 日に MWCNT の社会的有用性について、意見書を ECHA に提出している。本件は現在、欧州理事会による議論に移行している。

• ナノカーボンの市場動向

NBCI はナノカーボン産業促進のため、2015 年 12 月にナノカーボン実用化 WG (105 社参加、2022 年 8 月現在) を設立し、共通の評価方法の検討、技術情報・ビジネス情報の共有の場として運用している。その一つに「ナノカーボン業界マップ」がある。ナノカーボン産業を俯瞰して、活用を促すものである (図 2.7.1-1)。ナノカーボン素材を生産する企業から始まり、中間部材を経て最終製品に繋がるサプライチェーンを横軸に

とっている。これらの基盤をなす製造装置や、評価・分析装置を提供している企業も含めマップに記載されている。



図 2.7.1-1 ナノカーボン業界マップ (NBCI2022年版)

[注目すべき国内外のプロジェクト]

• VAMAS

ナノテクノロジーに関する国際規格において、ナノマテリアルの試験方法には、その妥当性に科学的根拠が必要となる。根拠として国際的な比較試験が求められるが、近年、Versailles Project on Advanced Materials and Standards (VAMAS) の枠組みを使った比較試験が活発である。VAMASの目的は測定法の技術的基盤を提供し、標準につながる国際的な協力を通じて、先進材料のイノベーションと実用化によって世界貿易を促進することであり、作業部会 Technical Working Area (TWA) ごとに、様々なプロジェクトが進んでいる。ISO/TC229に関係するTWAとしては、TWA 34 (ナノ粒子の特性評価)、TWA 41 (グラフェン及び関連2次元材料) がある。新型コロナウイルス禍当初は比較試験の進捗に懸念もあったが、現在は各機関とも動き出している。ナノマテリアルの評価方法の規格制定に際し科学的根拠となる、新たな比較試験が堅調に進行している。

• Safer Innovantion Approach (SIA)

REACH規則改正のきっかけとなったのは、主にEUプロジェクトのProSafeによる検討結果であるが、ProSafeではそれまでナノマテリアルのリスクに対する明確な結論を出せなかった理由として、研究が「科学志向」であったことを指摘し、「規制志向」の必要性を指摘していた。「科学志向」研究では、標準化された試験法等は用いられない場合が多く、規制の文脈でそれらのデータを使用できないことが障壁であった。そこで、ナノマテリアルにも適した標準化された試験法の開発がREACH改正と並行して進められることとなった。

EUとOECDを中心に、新規の素材開発のダイナミックな特性と規制のスタスティックな特性を調和させるためには、先端ナノマテリアルの安全性を確保するための、より将来性のあるアプローチを探ることが必要であるとした。先端ナノマテリアルに対する規制の取組みの一つとして、「safe-by-design」(SbD)と「Regulatory Preparedness」(RP)の2つのコンセプトからなる「Safer Innovation Approach」(SIA)の考え方をナノマテリアル規制にも導入するべく検討が進められている。

SbDアプローチは、予防原則に基づき早い段階から安全性に関連する側面を強調し、潜在的なリスクを特定するために安全性に関して必要な知識を得るための新たなアプローチとして注目されている。2021年ごろからはさらにSDGsや欧州グリーンディールの動きとも協調し、生産から廃棄に至るまでの安全で持続可能な新しい化学物質の製造能力がグリーン及びデジタル移行において重要な役割を果たすとして、「化学物質の安全かつ持続可能な設計アプローチ」である「Safe and Sustainable by Design」(SSbD)への移行が想定され、具体的な検討が進められている。SbDやSSbDコンセプトの積極的な導入には、規制当局がイノベーションの進展に追いつき、市場への投入に間に合うように適切な法律や他の規制ツールを準備するための規制の準備も重要であるとされ、並行してRPの考え方も取り入れている。SSbDは、既存のSbDプロセス上に持続可能性への配慮を加えるだけでは不十分であるとされ、欧州グリーンディールで想定されている循環型経済へのパラダイムシフトを達成するためには、化学製品の開発プロセス全体を通じて安全性と持続可能性を真に統合することが必要であり、その方法の1つには、物質や材料をより安全で持続可能なものに置き換えることや、イノベーションプロセス全体を再検討することの必要性が指摘されている。こうした化学物質管理全体におけるSbDやSSbDでは、材料の開発から製造、消費、廃棄までのライフサイクル全体の評価を行うことができる包括的なツールの開発の必要性が指摘され、各評価段階(ハザード評価、ばく露評価、リスク評価、ライフサイクル評価、等)のツールの棚卸のための調査が進められている。その中で、イノベーションプロセスの初期段階におけるハザード特定の重要性が見直されており、欧州ではハザード評価のためのツールの開発等の重要性に注目が集まっている。

• 欧州計量学プログラム (EMPIR) G-SCOPE

グラフェンの産業応用への関心の高まりから、欧州では欧州計量学プログラム (EMPIR) の枠組みで、計測に係る研究プロジェクトを実施している。EMPIR内では、業界のニーズに的を絞り、研究成果の取り込みを加速するためのイノベーション活動に重点が置かれ様々なプロジェクトが進行している。産業用途向けの粉末および液体分散液中のグラフェンの化学的および構造的特性の測定並びに特性評価方法を検証し標準化することを目的としたプログラムG-SCOPEがEMPIRの枠組みの下で現在進行中である。英国の計量標準機関NPLが主導し、ドイツBAM、フランスLNE、イタリアINRIMが参加している。ここで積み上げられたデータをもとにした規格案がISO/TC229にも提案されている。

• ナノ粒子の簡易な発がん性評価法の開発とその国際標準化

日本では厚生労働科学研究において化学物質リスク研究事業が進められている。2018年度よりCNTやナノ酸化チタン等のナノ粒子を対象とした、発がんリスクの新規高効率評価手法が検討されている。長期吸入ばく露試験を補完し得る、実用的・低コストで簡便なナノ粒子の慢性毒性・発がん性の評価法プロトコル開発を目指すものである。短期間の吸入ばく露試験を軸に、短期気管内噴霧投与 (TIPS) 試験との比較検討が行われている。また、簡易プロトコルの国際標準化を目指す動きも出てきている。2022年5月のISO/TC229に中間会合で「ナノ材料の肺負荷に基づく間欠ばく露プロトコルによる慢性吸入毒性の評価方法」のドラフトを提示し、New Work Item Proposal (NWIP) への目途がついており、産業界からも期待の大きい活動となっている。

(5) 科学技術的課題

• 生物学的手法によるナノマテリアルの合成

ナノマテリアルの合成・製造方法としては大きく、1) 物理的、2) 化学的、3) 生物的手法に分けられる。従来は物理的または化学的手法によって製造されることが一般的であったが、近年は生物学的手法による合成方法が進展している。生物的手法では、植物抽出液を還元剤として用いるなど、安価で環境負荷が低いことから注目され、様々な生物を利用して多様なナノマテリアルの合成が報告されている。しかしながら、生物学的手法で合成・調製されるナノマテリアルの研究の歴史は浅く、その特性に関する科学的エビデンスは十分でないため、必ずしも人や環境に安全である保証はない。さらに人為的のみならず、環境中（植物や細菌、酵母、真菌内など）で金属ナノ粒子が形成されることもあり、粒子径が小さくなることによる毒性（ナノトキシコロジー）発現の検討が必要とされる。例えば、細菌由来の色素「フレキシルビン」から合成された銀ナノ粒子が、ある種の乳がん細胞株に対する障害性が高く、新規化学療法剤としての潜在性が報告されている。しかし、正常細胞に対する障害有無の比較評価やメカニズムは明らかとなっていない。このケースでは、生物学的手法によって合成したナノマテリアルが安全であるかどうかは未解明である。評価に際しては、どのような生物からナノマテリアルが合成・調製され、化学的手法で合成・調製されたナノマテリアルとの比較を、物性や動態（体内動態・細胞内動態）、生体応答を有用性のみならず毒性も含めた総合的観点から解析することが必要となる。近年、様々な金属種（もしくは金属イオン種）を用いた材料の開発・使用量が増えており、環境的要因によってイオン化されて、陸・海・空の環境生物が曝露されやすくなり、生物内に金属ナノマテリアルが形成されていることが指摘されている。この意義を、金属イオンに対する防御機構としての解毒と捉える見方もあれば、粒子径が小さくなることによる毒性発現との見方もあり、さらなる解析が必要とされている。環境生物の体内や細胞内のどこでナノ粒子が形成され、その後の運命とともに生体応答が追求されている研究例はまだ少なく、メカニズム解明・動態の解析が課題とされる。

ナノマテリアルの物性・動態解析において、生体内の分布を可視化する電子顕微鏡観察（SEM/TEM）は、これまで以上に鍵となる技術である。元素分析を含め、昨今の高感度化やCryo-SEM/TEM技術は、今後さらに利用されていくことが期待される。また、動態を想定した定量の観点では、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）の進展がトピックとなる可能性がある。元々、ICP-MSは金属の定量に優位性を有していたことに加え、最近では、その試料調製などを工夫することで、1粒子ICP-MS(sp-ICP-MS)や1細胞ICP-MS(sc-ICP-MS)が開発されている。sc-ICP-MSでは、1細胞ごとに金属元素を分析するため、従来、組織などでの細胞集団の平均値としてしか理解できなかった壁をこえることが可能となる。また、sp-ICP-MSでは、1粒子ごとに解析するため、従来、粒子とイオンを区別することができなかった壁をこえ、存在様式の理解が可能となる。これらの技術を組み合わせることで、生体内での物性や動態を詳細に解析でき、生体応答の本質的理解に繋がることを期待される。

• ナノマテリアルの計測標準

材料がナノマテリアルに該当するかどうかを判定するための計測法は、国際的な課題である。これまで標準化が遅れていたが、電子顕微鏡を利用した粒径分布計測のISO/TC229国際規格化が整ってきた。まず、透過型電子顕微鏡（TEM）を活用した規格が、ISO21363（2020）として標準化された。その後、走査型電子顕微鏡（SEM）を活用した規格も規格開発が進み、2021年7月に出版された（ISO19749）。SEMは企業におけるナノマテリアル製造時の工程管理や品質保証に利用できるものとして、産業界の関心も高い。日本ではNBCIが、SEM計測に関心のある企業10社程度が参加する作業部会を設け、共通試料を用いたラウンドロビン試験を実施して、粒径分布計測の精度向上のためのプロトコル作成を進めた。また、上記規格（ISO19749）にその骨子を盛り込んだ。作成した内容は「SEMによるナノ粒子の粒子径分布計測プロトコル」として、2019年5月にNBCIホームページで公開されている。酸化チタン、シリカナノ粒子を用いて、試料調整法から画像解析法までのベストプラクティスを検討したものである。また、分級システムによりあらかじめ

粒径分布をいくつかに分画し、分画された試料に対して複数の計測評価法により粒径分布を計測し、データを合成するなど一連の作業をシステム化することにより正確な測定結果を導き出す計測手法を提案する活動も展開されている。この分級法のISO/TC229技術規格(TS)化が進められ、ISO/TS 21362(2018)として標準化された。本TSは現在、IS化に向けた検討が進められている。

(6) その他の課題

欧州を中心として、先端ナノ材料の安全性確保に係るアプローチや規制の枠組み等に関する検討が進められており、こうした動きは日本の事業者が海外へそれらの材料を輸出する際に影響を受ける可能性がある。特に日本で開発の盛んなナノ粒子やナノファイバー等に関しては、欧州が安全性評価ツールや枠組みの開発に先行することから、日本にとって障壁となる恐れがある。日本国内でも現行のガイドラインに従って取得したデータの蓄積や、それらのデータに基づく初期リスク評価の経験を積み、欧州やOECD等が進める早期警告システムや、SbD、SSbDに係るツール等の開発段階で、現実的で適切な情報提供を行うことが必要となろう。国際的に先端ナノ材料の安全性の検討が進められている一方で、日本では先端ナノ材料の語に対するこのコンテキストでの認知は低く、開発者は自身が扱うナノ材料が、どの世代の材料に属するのかを分類し対応できるだけの基本的な知識が不足している懸念がある。こうした知識不足により、安全性に対する意識の低下や、海外への輸出・ビジネスの国際展開に際し、対象国・地域の規制対応が困難になる懸念がある。

日本と海外を比較すると、特に欧州において様々なルールセッティングが進展している状況に比較し、日本は「ナノ材料に関する安全・安心の担保のため、産業界等に対する適切な安全指針・規制の提示と認可等の仕組みづくり」といった構造的な議論が進展せず、評価手法の検討に留まっている。日本全体として考えると、ナノ材料の安全性等に対する各省の認識の甘さや体制の脆弱さ等の問題が浮き彫りになっている領域でもある。

日本では、毒性学の研究者や、国際標準化活動を担う人材・組織が特に限られている。社会実装に際してのリスクを最小限にするためには、研究開発段階から大学や国研の毒性研究者が参画した安全性評価研究が重要だが、ほとんど実現していない。また、産業界の状況をおさえた戦略的な国際標準化提案や審議対応には、関係する国内審議委員会等が横断的に連携・調整する場をつくるのが、ナノテクに関連する標準化動向を俯瞰し、関連標準化対応リソースの最大活用につながると考えられる。ナノ材料の安全性に関するコンセンサス形成の課題は、従来の標準計測法や安全性評価法がナノであるがゆえにそのまま適用することができず、長期期間と多大なコストを要することにある。現在の手法をベースとしながらも、計測法や安全性評価法の開発・確立を行って国際標準化することが必要となる。ISOやOECD/WPMNテストガイドライン化等の今の状況では、欧米、特に欧州のルールがそのまま国際ルールになる可能性が高い。WTO-TBT(貿易の技術的障害に関する)協定を考慮すれば、日本のナノ材料の安全性対応を戦略的に扱う観点で、国際標準化は最重要課題の一つであろう。ISO/TC229以外にISO内の各TC(TC6、TC24、TC45、TC146、TC201、TC256)、IEC/TC113、IEC/TC47等のナノテク関連の委員会がある。これらが連携することで、ナノテクノロジーに関連する標準化動向を俯瞰し、重複提案などを未然に防ぎ、海外からの提案に対して日本として最適な対応・体制を構築することにつながると考えられる。国際標準化の交渉や調整の場では、会議での議論の他にコーヒブレイクで個別に話すことで合意を得る細かな調整などが合意形成に重要となっている。オンライン会議はこれまで参加が難しかった国が旅費を気にせず参加できるようになり、ISOの会議への参加の間口を大きく広げたが、他方、対面で個別に収集できる情報や本音が得られる場も不可欠であり、ハイブリッド開催を模索する傾向である。日本としても対面開催への積極的な参加は欠かせないだろう。

材料の安全性は、本来、第三者がしかるべき評価手法によって行うことで担保されるものである。安全性評価手法の構築とともに、認証・登録の仕組みが不可欠となる。欧米では、米国のTSCA(有害物質規制法)

やREACH規則の下、技術情報を含むナノマテリアル等の登録制度を運用している。また台湾や韓国ではナノマテリアルの認証を検討・開始している。日本には登録制度がなく、日本の技術情報は海外にのみ蓄積される構造が生じていることを認識する必要がある。国際的に正当な競争をおこなうためには、ナノマテリアル及びその使用製品を対象とした、戦略的な認証や登録の仕組みを構築して継続運用することが課題である。日本ではNBCIが認証・登録の仕組み検討を開始しているところである。

ナノマテリアル及びその使用製品に関する規制、標準化等の情報は、産官学、各種業界団体等が個別に収集している。企業はナノマテリアルの有害性に関する知見を積み重ねるために、毒性等の情報・データを整備することが増々必要になる上、情報開示が求められるようになる。ナノマテリアルの安全性に係る基本的なデータは、共通基盤情報であり、産官学が共同してデータ整備に当たることが効果的・効率的であると考えられる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	取り組み水準	△	→	ナノマテリアルの安全性に関する情報収集や分析が、厚労省、経産省の調査として継続されている。また、ISO/TC229やOECD WPMNへの参加など一定の取り組み・国際貢献が認められる。一方、国際動向に対応した取り組みには課題がある。ISO/TC229に関しては、ナノクレイを始め継続的な日本からの規格提案があり、計測分野でも主導的役割を担っている。2023年春の中間会合は日本がホストを務める予定である。
	実効性	△	→	日本における関連政策は、海外のそれと比較してほとんど見られない。国際規制へ対応した、国内対抗措置等の戦略性が欠如しており、産業の国際展開においても大きな課題を残している。
米国	取り組み水準	○	→	NNI など国家レベルの推進体制は堅持している。国際機関や欧州でのナノマテリアル規制の最新動向を把握し、欧州プロジェクト等と協調しつつも、独自のナノマテリアル規制の検討や安全性に関する研究を継続的に進めている。国際標準化においてもナノEHSを中心に全分野で主導的役割を継続。定期見直しの規格の改定提案など、規格開発に意欲的である。
	実効性	◎	→	米国労働安全衛生研究所（NIOSH）は2022年7月に人工ナノ材料の職業暴露サンプリングに関するテクニカルレポートを発行している。また、EPAでは、ナノ材料含有農薬製品の申請件数のモニタリングを行っており、増加傾向を把握している。
欧州	取り組み水準	◎	↗	ナノマテリアルの定義勧告の更新を行った。Safe and Sustainable-by-design（SSbD）アプローチの動きに足並みをそろえる形で、OECDの下でSafer Innovation ApproachとしてSSbDに取り組んでいる。REACH改正に伴う各種試験法の見直しや更新、開発、国際標準化の主導など、継続的に進展。化粧品分野でも安全性情報の収集による専門家による科学的意見を公表し規制化を進めている。
	実効性	◎	→	2020年発表の欧州化学物質戦略を受け、ナノマテリアルの定義勧告の更新作業を加速化させ、2022年7月に更新版を発表した。SSbDに関して、ナノに関する警告アプローチの検討を欧州プロジェクトで進めている。REACH改正に伴う試験法開発において、登録の対象となるすべてのナノ形状物質が評価の対象となり、製造・輸入されるトン数に応じ情報が要求されることになった。2022年ナノマテリアル定義更新と共に、関連法規への展開が予想される。
中国	取り組み水準	○	→	ナノテクの国際標準化においても材料規格において主導的に活動している。2021年2月に化粧品の新成分と登録データの管理に関して「化粧品の新成分と登録データの管理に関する規則」を発表し、ナノマテリアルに対する追加試験要求を開始した。
	実効性	△	→	上記以降、ナノマテリアルに関する規制の動きは確認できていない。

韓国	取り組み水準	○	→	2021年6月にナノ材料の登録申請資料に関してK-REACHを改正した。ナノテクの国際標準化において、パフォーマンス・性能評価において主導的に活動。
	実効性	△	→	上記以降、ナノマテリアルに関する研究や規制の動きは確認できない。

(註1) フェーズ

取り組み水準：政策／制度／体制面の充実度合いや具体的活動の水準

実効性：上記取り組みの実効性に関する見解・事柄

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・環境分析・化学物質リスク評価（環境・エネ分野 2.10.2）

参考・引用文献

- 1) Agnieszka Mech, et al., “Safe- and sustainable-by-design: The case of Smart Nanomaterials. A perspective based on a European workshop,” *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 128 (2022) : 105093., <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105093>.
- 2) Stefania Gottardo, et al., “Towards safe and sustainable innovation in nanotechnology: State-of-play for smart nanomaterials”, *NanoImpact* 21 (2021) : 100297., <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100297>.
- 3) ProSafe Project Office, “The ProSafe White Paper: Towards a more effective and efficient governance and regulation of nanomaterials. Updated version 20170922,” Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), <https://www.rivm.nl/en/documenten/prosafe-white-paper-updated-version-20170922>, (2022年12月26日アクセス) .
- 4) European Commission, “COMMISSION RECOMMENDATION of 10.6.2022 on the definition of nanomaterial,” European Commission, <https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/>, (2022年12月26日アクセス) .
- 5) JFEテクノロジー「令和3年度化学物質安全対策（ナノ材料等に関する国内外の安全情報及び規制動向等に関する調査）（令和4年3月）」経済産業省, https://www.meti.go.jp/meti_lib/report/2021FY/000125.pdf, (2022年12月26日アクセス) .
- 6) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), “Moving Towards a Safe (r) Innovation Approach (SIA) for More Sustainable Nanomaterials and Nano-enabled Products, Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 96,” OECD, [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2020\)36/REV1&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2020)36/REV1&doclanguage=en), (2022年12月26日アクセス) .
- 7) European Commission Joint Research Centre (JRC), “Safe and Sustainable by Design chemicals and materials Review of safety and sustainability dimensions, aspects, methods, indicators, and tools,” European Commission, <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC127109>, (2022年12月26日アクセス) .

- 8) European Commission Joint Research Centre (JRC), “Safe and sustainable by design chemicals and materials - Framework for the definition of criteria and evaluation procedure for chemicals and materials,” European Commission, <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC128591>, (2022年12月26日アクセス) .
- 9) European Chemicals Agency (ECHA), “Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Appendix R7-1 for nanoforms applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance. Draft (Public) Version 4.0. 2021,” ECHA.
- 10) European Commission Joint Research Center (JRC), “Environmental considerations and current status of grouping and regulation of engineered nanomaterials,” European Commission, <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC123949>, (2022年12月26日アクセス) .
- 11) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), “CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN 70 Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials,” Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2021-112/pdfs/2021-112.pdf>, (2022年12月26日アクセス) .
- 12) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), “Technical Report: Occupational Exposure Sampling for Engineered Nanomaterials,” Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2022-153/2022-153.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2022153>, (2022年12月26日アクセス) .
- 13) ISO/TC 229 - Secretariat, “ISO/TC229 Nanotechnologies,” <https://www.iso.org/committee/381983.html>, (2022年12月26日アクセス) .
- 14) ナノテクノロジー標準化国内審議委員会事務局「ナノテク国際標準化ニューズレター [2022 特別号]」国立研究開発法人産業技術総合研究所, https://www.aist.go.jp/pdf/aist_j/business/standardization/newsletter/NanoLetter_S2022.pdf, (2022年12月26日アクセス) .
- 15) Jean-Marc Aublant, et al., “Response to ACS Nano Editorial “Standardizing Nanomaterials,”” *ACS Nano* 14, no. 11 (2020) : 14255-14257., <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c08407>.
- 16) Charles A. Clifford, et al., “The importance of international standards for the graphene community,” *Nature Reviews Physics* 3 (2021) : 233-235., <https://doi.org/s42254-021-00278-6>.
- 17) Vishnu D. Rajput, et al., “Insights into the Biosynthesis of Nanoparticles by the Genus *Shewanella*,” *Applied and Environmental Microbiology* 87, no. 22 (2021) : e0139021., <https://doi.org/10.1128/AEM.01390-21>.
- 18) Md. Amdadul Huq and Shahina Akter, “Bacterial Mediated Rapid and Facile Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Antimicrobial Efficacy against Pathogenic Microorganisms,” *Materials (Basel)* 14, no. 10 (2021) : 2615., <https://doi.org/10.3390/ma14102615>.
- 19) Sara E. Elnagar, et al., “Innovative biosynthesis of silver nanoparticles using yeast glucan nanopolymer and their potentiality as antibacterial composite,” *Journal of Basic Microbiology* 61, no. 8 (2021) : 677-685., <https://doi.org/10.1002/jobm.202100195>.
- 20) Monika Vats, Shruti Bhardwaj and Arvind Chhabra, “Green Synthesis of Copper Oxide Nanoparticles using *Cucumis Sativus* (Cucumber) Extracts and their Bio-Physical and Biochemical Characterization for Cosmetic and Dermatologic Applications,” *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 21, no. 4 (2021) : 726-733., <https://doi.org/10.2174/1871530320666200705212107>.

- 21) Emilia Benassai, et al., “Green and cost-effective synthesis of copper nanoparticles by extracts of non-edible and waste plant materials from *Vaccinium* species: Characterization and antimicrobial activity,” *Materials Science and Engineering: C* 119 (2021) : 111453., <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111453>.
- 22) Yu-ki Tanaka, et al., “Elucidation of tellurium biogenic nanoparticles in garlic, *Allium sativum*, by inductively coupled plasma-mass spectrometry,” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 62 (2020) : 126628., <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126628>.
- 23) Fanny Mousseau, et al., “Revealing the pulmonary surfactant corona on silica nanoparticles by cryo-transmission electron microscopy,” *Nanoscale Advances* 2, no. 2 (2020) : 642-647., <https://doi.org/10.1039/c9na00779b>.
- 24) Lucio Isa, et al., “Measuring single-nanoparticle wetting properties by freeze-fracture shadow-casting cryo-scanning electron microscopy,” *Nature Communications* 2 (2011) : 438., <https://doi.org/10.1038/ncomms1441>.
- 25) Lindsey Rasmussen, et al., “Quantification of silver nanoparticle interactions with yeast *Saccharomyces cerevisiae* studied using single-cell ICP-MS,” *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 414, no. 9 (2022) : 3077-3086., <https://doi.org/10.1007/s00216-022-03937-4>.