

ナノマテリアルのリスク評価手法における留意点等について（第1回検討会における主要な御意見）

- まず重量濃度を一次的な指標として評価を行って、それから先に、ナノマテリアルに固有の個数濃度や表面積による評価が必要になった場合に、それらの指標で行うという方法がよいのではないかと。
- 有害性試験に使用したナノマテリアルの粒子の大きさと、実際に労働者がばく露する粒子の大きさが異なっていることについては、どのように考えるのか。
有害性試験では、できるだけ粒子を分散させて小さいものを使用しているが、労働現場の空気中では凝集して大きな粒子になっている。
- （上記の指摘について）「非常に毒性の高いものを対象として問題があるかどうかリスクをみる」というのが、当面の方針であると思う。
有害性試験では、努力して粒子の分散した状態をつくり出して有害性が高いと考えられるものを使用しているので、実際のばく露におけるよりも安全側をみている場合が多いと考えられる。
また、粒子が凝集しても、表面積は一次粒子の表面積の合計とほぼ同じであるという報告もある。
- ナノマテリアルの有害性を考える場合には、粒子のサイズ分布が重要である。
- 事業場におけるナノマテリアルの測定については、測定結果の公表に制限がかかる場合が多く、研究開発に当たっての障害となっている。
- 他の物質との複合による影響は、ナノマテリアルでなくとも、どのような粒子でも考えられることである。ナノマテリアルのほうが、より程度が大きいというデータがあるのか。

ナノマテリアルのリスク評価における主要な課題（案）

項 目	内 容	備 考
1 有害性及びばく露評価のための測定方法について	<p>他の物質のリスク評価では、通常、重量濃度を基準として有害性及びばく露の評価を行っているが、ナノマテリアルは、その特性から、重量濃度よりも、粒子の表面積や粒子数を基準とすべきとの考え方がある。</p> <p>(例) OECD2009 ワークショップ 報告書の「結論」の中で、「粒子表面積や粒子数等のいろいろの基準によりナノマテリアルの特性を調査することにより、有害性の作用メカニズムに最も関係の深い測定方法の評価が進み、リスクの評価方法が改善される」と述べられている。</p>	参考 1 参照
2 同じ種類のナノマテリアルの中の有害性の違いについて	<p>同じ種類のナノマテリアルであっても、表面処理、結晶構造、<u>粒子の凝集状態</u>等により、有害性が異なる。</p> <p>(例) 6月29日の企画検討会において、宮川委員から、「ナノ材料として各メーカーがつくっているものによって、表面の処理あるいは結晶の構造が違うものの割合などによって有害性が異なる。カーボンナノチューブでは、構造そのものが相当違うために、相当有害性が違う場合もあり得る。個別の製品ごとに有害性をみて、その取扱い状況をみるかたちになると思う」との指摘があった。</p>	参考 2 参照
3 濃度測定における対象物質とバックグラウンドの区別について	<p>対象物質の濃度測定において、バックグラウンドとして存在する他のナノ粒子との区別が困難である。</p> <p>(例) OECD2009 ワークショップ 報告書のケーススタディに関する部分で、「カーボンナノチューブの濃度測定において、カーボンナノチューブとバックグラウンドの炭素含有粒子との区別ができない。」と述べられている。</p>	参考 3 参照

項 目	内 容	備 考
4 他の物質と複合することによる予期しないリスクについて	<p>他の物質と複合することによる予期しない有害性やばく露の可能性が指摘されている。</p> <p>(例) OECD2009 ワークショップ 報告書のケーススタディに関する部分で、「カーボンナノチューブのようなナノ物質は、他の物質のキャリアとなることがあるため、他の物質による付加的な、又は相互作用による予期しない有害性やばく露の可能性が ある。」と述べられている。</p>	参考 4 参照
5 試料の調製方法による有害性試験結果への影響について	<p>分散や懸濁のために行う試料の調製が有害性の試験結果に影響を与えるおそれが指摘されている。</p> <p>(例) OECD2009 ワークショップ 報告書の酸化チタンのケーススタディに関する部分で、「試料の調製により実際のばく露とは状況が異なること、例えば、懸濁等のための媒体や凝集の状態等が有害性に影響を与えることが指摘された。」と述べられている。</p>	参考 5 参照
6 二次粒子の粒径について	<p>ナノマテリアルは、気中や液中では凝集して二次粒子を形成しているため、有害性情報及び労働現場のばく露情報においては、一次粒径に加えて、二次粒径に関する情報が重要であることが指摘されている。</p>	御意見により追加
7 有害性試験のエンドポイントについて	<p>不溶性のナノマテリアルの肺毒性が指摘されているところであり、これに対応した有害性試験のエンドポイントとして、肺の炎症が使用されている場合が多いが、炎症反応を伴わない胸膜等への組織沈着の可能性が指摘されている。</p>	御意見により追加
8 実験動物の亜慢性毒性試験の活用について	<p>ナノマテリアルの有害性情報が限られている現状では、評価値の設定に当たり、実験動物の亜慢性毒性試験からヒトへの外挿を行うことも考えられるが、例えば発がん性のおそれが指摘されている物質のリスク評価に当たっては、どの程度、このような手法が活用できるか。</p>	御意見により追加
9 不確実係数について	<p>ナノマテリアルのリスク評価に当たって、特別の不確実係数が必要かどうか。</p>	御意見により追加

(別紙) 検討会参集者からの御意見について

本資料については、第1回検討会の前に各参集者に配付し、以下のとおり御意見をいただいた。一部については、すでに資料に反映している。

御意見の内容	資料への反映状況、事務局からの提案等
<p>① これまでの私の限られた知見では、ナノマテリアルは、それぞれが異なる特性を持つので、共通化した手法の確立は非常に困難だと思っています。</p> <p>具体的なナノマテリアルについては、それぞれについて実際の材料を使って影響とばく露を評価すべきだと思います。</p> <p>評価の手法の問題点は整理できるでしょうが、共通した評価法は無理ではないでしょうか。</p>	<p>御指摘を踏まえ、資料4を修正しました。(資料4の1ページ及び5ページを参照)</p>
<p>② 以下の追加を検討ください。</p> <ul style="list-style-type: none">・二次粒径の情報をどこまで求めるか。・有害性試験のエンドポイントを炎症のみとしてよいか。炎症反応を伴わない胸膜等への組織沈着の可能性はないか。・ラット亜慢性毒性試験でヒトの発がん性がどのくらいの精度で予測できるか。・リスク評価において、不確実係数を吟味する必要はないか。	<p>御指摘を踏まえ、項目の6～9を追加しました。</p>
<p>③ 影響の閾値が設定できるかどうかの検討は別として、特にナノチューブの場合は、発がん性がエンドポイントであるような場合に、期間に関係なくリスクが発生するはずなので、基本的に発がん性を念頭に置いたリスク評価だけで良いのではと思います。</p> <p>(急性影響を除いて)短期のリスクについての基準を設定することにどんな意味があるのか、明らかにする必要があると思います。</p>	<p>検討会における議論を期待します。(上記②の一部に関連すると考えられます。)</p>

御意見の内容	資料への反映状況、事務局からの提案等
<p>④ 項目1（有害性及びばく露評価のための測定方法）について 気中重量濃度での評価基準値設定が明らかに不適切と判断される物質があれば、当該物質について濃度設定方法を個別に検討するのが望ましい。現状でそのような物質が判明しているかどうか疑問。ナノ粒子全体に一般化した方針を事前に設定するのは困難と思料する。 表面積や粒子・繊維数などを指標とするのが適切と判断するための情報が十分ある物質は少ないのでは？</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>
<p>⑤ 項目1（有害性及びばく露評価のための測定方法）について 将来、国際的に統一された測定法が提案されるのであれば、それに準拠すべきだと思うが、現状では個数濃度基準が現実的な選択ではないか？ 表面積基準は、粒子の比表面積と有害性との相関関係が十分に解明されてから導入を検討すべきではないか？</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>

御意見の内容	資料への反映状況、事務局からの提案等
<p>⑥ 項目1（有害性及びばく露評価のための測定方法）について 確かに有害性の強さは、重量よりも表面積や表面活性などの大きさと相関する可能性が高いのかもしれませんが、実際に管理するときには、（測定機器の制限で）重量や個数になる可能性が高いと思います。</p> <p>これは、重量と表面積等の換算式ができていれば良いだけの話なので、評価基準の単位としては重量でも可能であると思います。</p> <p>ただ、重量と表面積等の換算については、ナノマテリアル個別に異なると思われることから、重量ベースで画一的な管理ができないというところが問題となると思います。</p> <p>してがって、評価手法が根本的に異なるというよりは、測定値の単位をどう定義して、しかも個別に対応するかどうかが課題だと思います。</p> <p>また、この課題は、有害性の種類（エンドポイント）が従来のもと同じであるという前提に立っていますので、マイクロサイズとは異なるエンドポイント（存在するかどうかの検討は別にあります）がある場合は、新たな評価体系の確立が課題となると思います。</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>
<p>⑦ 項目2（同じ種類のナノマテリアルの中の有害性の違い）について 市場で使用されているものから代表的なものを複数選び評価を実施すべき。</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>
<p>⑧ 項目2（同じ種類のナノマテリアルの中の有害性の違い）について 個別製品の有害性については酸化チタンのようにデータがある場合は、それに基づいて評価できると思います。個別製品の使用状況はばく露報告書の時点で把握するのでしょうか？</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>

御意見の内容	資料への反映状況、事務局からの提案等
<p>⑨ 項目2（同じ種類のナノマテリアルの中の有害性の違い）について 粒子の凝集状態も重要ではないか？ 微粒子は、発生直後から凝集して、短時間で粗大粒子に変化する可能性がある。サンプリング条件によって、粒子の形状や粒径が異なることに配慮が必要だと思う。 特に、カーボンナノチューブは、電気的特性のため凝集性が高いという。</p>	<p>御指摘を踏まえ、1ページの二重下線部のとおり、「粒子の凝集状態」を挿入しました。</p>
<p>⑩ 項目3（バックグラウンドとの区別）について バックグラウンドは、カーボンナノチューブだけの問題なのか。もし、ナノマテリアル全般に係る問題でなければ、「共通的な方向」の議論からは外れるのではないか？</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>
<p>⑪ 項目4（他の物質との複合によるリスク）について 複合影響について検討する際、複合する他物質についても、選定基準が必要ではないか？</p>	<p>検討会における議論を期待します。</p>

(参 考)

- 1 The OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) : Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a Regulatory Context (2010) p22

Conclusions

5 It is recognised that there is uncertainty concerning the units of measurement (i.e., metrics) used to generate test results employed in risk assessments. It is expected that empirical results will continue to be reported in terms of mass based units; however, risk assessments should include discussion of any limitations this metric may present (e.g., limit of detection, specificity). Characterization of nanomaterials by various dose metrics (e.g., particle surface area, number concentration, etc) would facilitate evaluation of the metrics most closely associated with mechanism of action and improve risk estimation.

2 平成23年6月29日リスク評価に係る企画検討会議事録

○宮川委員 実際リスク評価をしようと思ったときには、普通の化学物質ですとかなり純粋なものがある、それを使って試験をしたデータが出てくるわけですが、ナノについては、ナノ材料として各メーカーがつくっているものによって、表面の処理あるいは結晶の構造が違うものの割合、カーボンナノチューブなどですと、構造そのものが相当違うために、相当毒性も違う場合があります。その場合に、現実問題としては、その中で非常に毒性の高いものを対象として問題があるかどうかリスクを見るのが、労働者の健康保持の点からは重要かと思いますが、その結果をどのように表現をするのでしょうか。また、一般的なものを調べてリスク評価をしようとする、必ずしも妥当でないものが出てくるので、どうしても個別の製品ごとに毒性を見て、そこでの取扱状況を見る形になると思うのです。実態としてはそれで私はよろしいかと思いますが、それを一般化して安全管理の指針を出すような場合に、いろいろな配慮が必要かなという気がいたします。

3 引用資料は1に同じ。p17

Presentation and Discussions

Case Study Presentation and Discussion

Carbon Nanotubes (CNTs)

Summary

In addition, discrimination of CNT material from background carbon-containing particles has not been completely resolved.

4 引用資料は 1 に同じ。p17

Presentation and Discussions

Case Study Presentation and Discussion

Carbon Nanotubes (CNTs)

Summary

Another outstanding issue relevant to risk assessment is the effect of agglomeration/de-agglomeration processes on hazard and exposure potential. Carbon nanotubes like other nano-objects and nanostructured materials can act as carriers for other chemicals present in formulations or captured in transport and, therefore, could potentially have unexpected additive or synergistic effects. This potential should be accounted for in risk assessment when data characterising these properties are available.

5 引用資料は 1 に同じ。p16

Presentation and Discussions

Case Study Presentation and Discussion

Titanium dioxide nanomaterials

Summary

Participants raised issues regarding preparation of materials for study that may not reflect real world exposures, but do allow study of nanoparticle behavior. The experimental media can also affect interpretability of results (e.g., suspension media influencing the agglomeration state of the particles). Use of different media in different test protocols, including OECD test protocols, impacts particle behavior and comparability of results, and should be revisited for nanomaterial testing.