

リスク評価候補物質選定参考資料

1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか

表 1（2～12 ページ）に中央労働災害防止協会が実施した情報収集調査結果（平成 22 年度厚生労働省委託調査）から、ヒトへの影響、動物試験及び培養皮膚を用いた試験による有害性情報の概要を示す。

デンドリマーの特殊な物理化学的性状から、比較すべき適当なナノサイズ以外の物質がないことから、デンドリマーの有害性情報のみを示した。

2 技術的な観点から、当面、リスク評価の実施が可能であるかどうか

（1）有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか

① 関係機関による許容濃度等の設定状況

上記の委託調査結果では、許容濃度等の設定の情報は得られなかった。

② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況

上記の委託調査結果で得られた有害性試験データの概要は表 1（2～12 ページ）のとおり。

（2）ばく露実態の把握が可能であるかどうか

① 公表されている主要な測定方法の状況

表 2（ナノマテリアル全体を対象とした測定方法）（13 ページ）のとおり。

② 労働現場におけるばく露実態調査の例

上記の委託調査結果では、既存のばく露実態調査に関する情報は得られなかった。

表1 デンドリマーの有害性情報

区分	出典及び試験方法	試験結果等
1 ヒトへの影響の事例	<p>[出典] Toyama <i>et al.</i> (2008)</p> <p>[関係する健康障害] 皮膚障害</p>	<p>・ アクリロニトリル、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン等を用いて、複数の表面機能を持つデンドリマーを合成していた学生において、<u>腕の皮膚の紅斑、水疱、顔を除く全身の発疹とびらん性の水疱が発生したことが報告され、デンドリマーによる皮膚障害の可能性が指摘されている。</u></p>
2 肺毒性	<p>[出典] Li <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[試験方法] 気管内投与</p> <p>[試料] 3世代及び5.5世代のポリアミドデンドリマー</p> <p>[動物種] 6-10週齢のBALB/Cマウス</p> <p>[用量] 50 mg/kg</p> <hr/> <p>[出典] Li <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[試験方法] 気管内投与</p> <p>[試料] 3世代のポリアミドデンドリマー オートファジーの阻害剤である3-メチルアデニンと同時に投与</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[用量] 50 mg/kg</p>	<p>・ 3世代ポリアミドデンドリマーは<u>16時間で肺の炎症を起し100%の死亡率を示すが、5.5世代のポリアミドデンドリマーでは死亡は認められなかった。</u></p> <p>・ オートファジーの阻害剤である3-メチルアデニンを同時に投与すると、生存率が改善されることから、<u>ポリアミドアミンデンドリマーの肺への損傷は、オートファジーを伴うプログラム細胞死が要因であることを示した。</u></p>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果 等
3 その他の有害性	<p>[出典] 大谷 (2009)</p> <p>[試験方法] 培養皮膚を用いた試験</p> <p>[試料] 3 世代、4 世代のポリグリセロールデンドリマー</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・培養皮膚を用いた MTT 法によって評価し、ポリグリセロールデンドリマーの<u>皮膚刺激性が極めて低いことを報告した。</u> ・インドメタシンを非ステロイド系抗炎症剤のモデル薬物として、皮膚吸収促進作用をヒト三次元培養皮膚で調べたところ、ポリグリセロールデンドリマーの皮膚吸収促進作用を報告している。
	<p>[出典] Nigaverkar <i>et al.</i> (2004)</p> <p>[試験方法] 静脈内投与</p> <p>[試料] 表面電位陽性の5世代ポリアミドアミンデンドリマー (PSD) と、表面電位中性のポリアミドアミンデンドリマー (NSD)</p> <p>[動物種] 6-8 週齢の C57BL/6J マウス</p> <p>[用量] 8.8 μ g (PSD), 17.7 μ g (NSD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・12 日間飲水量、摂餌量、体重、臨床症状について調べたが、<u>投与の影響は認められていない。</u>

区分	出典及び試験方法	試験結果等
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Agashe <i>et al.</i> (2006)</p> <p>[試験方法] 血液毒性の検討を目的とした静脈内投与</p> <p>[試料]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5世代ポリプロピレンイミン dendriマー ・ t-BOC 保護グリシン修飾5世代ポリプロピレンイミン dendriマー ・ マンノース修飾5世代ポリプロピレンイミン dendriマー、 ・ ラクトース修飾5世代ポリプロピレンイミン dendriマー <p>[動物種] 雄 SD ラット (100 ± 20g)</p> <p>[用量] 1-4 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与7日後に血液学的パラメーターを調べたところ、<u>末端アミノ基を修飾していない5世代ポリプロピレンイミン dendriマーにおいて白血球数の有意な上昇と赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少を報告している。</u>
	<p>[出典] Agrawal <i>et al.</i> (2007)</p> <p>[試験方法] 7日間尾静脈投与</p> <p>[試料]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Chloroquine phosphate (CP) ・ ガラクトース修飾4世代ポリ-L-リジン dendriマー・Chloroquine phosphate 複合体 (GCPD4-CP) ・ ガラクトース非修飾の4世代ポリ-L-リジン dendriマー・Chloroquine phosphate 複合体 (UPD4-CP) <p>[動物種] 雄 SD ラット (130 ± 10g)</p> <p>[用量] Chloroquine phosphate の用量として 250 μ g/mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>UPD4-CP では有意に白血球数が増加し、GCPD4-CP でもわずかに増加した。</u> ・ ラットの肺及び肝臓から集めた白血球を用いた取り込み試験では、GCPD4-CP の白血球への取り込みは UPD4-CP より5倍低いとしている。

区分	出典及び試験方法	試験結果等
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Xu <i>et al.</i> (2007)</p> <p>[試験方法] 7日間尾静脈投与</p> <p>[試料] 6世代ポリアミドアミン dendrimer・システアミン・ガドリニウムキレート</p> <p>[動物種] MAD-MB-231 担がんヌードマウス (雄性)</p> <p>[用量] 0.1mM Gd/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 <u>24時間で死亡することを報告している。</u> ・6世代ポリアミドアミン dendrimer・システアミン・ガドリニウムキレートの毒性の強さは、単体であるポリアミドアミン dendrimerの強い血液毒性によるとしている。
	<p>[出典] 山下. (2008)</p> <p>[試験方法] 静脈投与</p> <p>[試料] ① ナノサイズシュガーボール dendrimer・ガドリニウムキレート MRI 造影剤 ② ナノサイズシュガーボール dendrimer アセテート・ガドリニウムキレート MRI 造影剤</p> <p>[動物種] 雄ラット</p> <p>[用量] 2000mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① 静脈内に単回投与する限度試験において、14日間の観察期間中に <u>死亡及び一般症状の異常は認められなかった。</u> ② 投与後30分以内に一般症状の悪化が認められたが、その後回復し、14日間の観察期間中に死亡は認められなかった。

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果 等
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Lim <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[試験方法] 静脈投与</p> <p>[試料] トリアジンデンドリマーのアミノ基を PEF2000 をコハク酸エステル結合または酢酸エステル結合させた修飾体に 12 個のタキソールを 1,3-ジアミノ基、シスタミンで付加結合した 3 つのタイプの薬剤</p> <p>[動物種] balb/c マウス</p> <p>[用量] 60mg (タキソールの耐用の 3 倍に相当)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0, 4, 8 日目に静脈内投与したところ、3 週間において臓器の肉眼所見並びに ALT 及び血中の尿素窒素レベルの<u>異常はみられなかった。</u>
	<p>[出典] 大谷 (2009)</p> <p>[試験方法] 静脈投与</p> <p>[試料] 3 世代、4 世代のポリグリセロールデンドリマー</p> <p>[動物種] 雄ラット</p> <p>[用量] 1000 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単回静脈投与した後の 14 日間の観察期間中に一般症状の異常並びに体重増加の抑制、死亡はみられず、剖検においても<u>異常は認められなかった。</u>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果 等
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Bhadra <i>et al.</i> (2003)</p> <p>[試験方法] 静脈投与 (14 日間反復投与)</p> <p>[試料]</p> <p>① 4 世代ポリアミドアミン dendriマー・5-フルオロウラシル複合体 (5-FU-PAMAM G4)</p> <p>② 4 世代ポリアミドアミンポリエチレングリコール修飾 dendriマー・5-フルオロウラシル複合体 (5-FU-PEGPAMAM G4)</p> <p>③ 5-フルオロウラシル</p> <p>[動物種] SD ラット</p> <p>[用量]</p> <p>① 5-フルオロウラシルとして 1 mg</p> <p>② ウラシルとして 1 mg</p> <p>③ 1 mg</p> <hr/> <p>[出典] 山下 (2008)</p> <p>[試験方法] 静脈投与 (7 日間反復投与)</p> <p>[試料]</p> <p>① ナノサイズシュガーボール dendriマー MRI 造影剤 (ガドリニウムキレート)</p> <p>② ナノサイズシュガーボール dendriマーアセチル修飾体 MRI 造影剤 (ガドリニウムキレート)</p> <p>[動物種] 雄ラット</p> <p>[用量]</p> <p>① 1mM/kg, 0.2mM/kg</p> <p>④ 1.2mM/kg, 0.24mM/kg</p>	<p>・ヘモグロビン量は 5-FU-PAMAM G4 と 5-フルオロウラシル投与群においてコントロール値より低かった。</p> <p>・白血球数は、5-FU-PAMAM G4 と 5-FU-PEGPAMAM G4 で上昇し、<u>ポリエチレングリコール非修飾の 5-FU-PAMAM G4 で有意に高いことを報告している。</u></p> <hr/> <p>①,② 1 日 1 回、7 日間の反復投与を行ったが、いずれの投与群においても観察期間中(期間の記述なし)に死亡及び一般症状の異常は認められず、体重変化、尿検査、器官重量及び剖検で異常は認められなかった。</p> <p>① 平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、総蛋白、アルブミンが用量依存的に減少し、血小板数は用量依存的に増加した。</p> <p>② 網状赤血球、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び乳酸脱水素酵素が用量依存的に増加すると報告している。</p>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Roberts <i>et al.</i> (1996)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与</p> <p>[試料] 3, 5, 7世代の陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマー</p> <p>[動物種] 雄 Swiss-Webstar マウス</p> <p>[期間] 粉碎した MWCNT (Helix Material Solutions 製) 30 ~ 50 nm × 0.3 ~ 50 μ m</p> <p>[用量] 5 × 10⁻⁶ mM/kg (3世代; 0.25-2.6mg/kg, 5世代; 0.1-10mg/kg, 7世代; 0.45-45mg/kg)</p> <hr/> <p>[出典] Neerman <i>et al.</i> (2004)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与</p> <p>[試料] 3世代メラミンデンドリマー</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加の抑制は7日目で7世代の陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマーの最高投与群 45mg/kg で認められた。 ・ 投与後 <u>24時間で5匹中1匹が死亡した。</u> ・ 30日目において体重への影響は認められていない。 <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ・ 24時間観察した試験において致死量は 160mg/kg で、6-12時間の死亡率は 100%であった。 ・ 血液尿素窒素を指標とした腎臓への影響は<u>全ての用量でみられていない。</u> ・ アラニンアミノトランスフェラーゼを指標とした肝機能検査では 10mg/kg では変化はみられないが、40mg/kg で有意な上昇がみられ、<u>病理学的検査で壊死の開始がみられること</u>を報告している。

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Roberts <i>et al.</i> (1996)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与 (週 1 回、10 週間反復投与)</p> <p>[試料] 3, 5, 7 世代の陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマー</p> <p>[動物種] 雄 Swiss-Webstar マウス</p> <p>[用量] 5×10^4 mM/kg (3 世代; 2.6mg/kg, 5 世代; 10mg/kg, 7 世代; 45mg/kg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与後 6 ヶ月にわたって観察したが、7 世代に満たない陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマーは 45mg/kg でも、<u>悪影響を及ぼさないとしている。</u> ・ しかし、7 世代の陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマーにおいて<u>肝細胞の細胞質の空胞変性が報告されている。</u> ・
	<p>[出典] Malik <i>et al.</i> (1999)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与 (反復投与)</p> <p>[試料] 末端にカルボキシル基を持つ 3.5 世代の陰イオン性ポリアミドアミンデンドリマー</p> <p>[試験体] B16F10 がん細胞担がんマウス</p> <p>[用量] 1 日 95mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>体重変化及び死亡率に変化はみられなかった。</u>
	<p>[出典] Neerman <i>et al.</i> (2004)</p> <p>[投与方法] 腹腔内投与 (3-6 週に 3 回)</p> <p>[試料] トリアジンコア 3 世代メラミンデンドリマー</p> <p>[動物種] C3H マウス (25 ± 5g)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血液尿素窒素を指標とした腎臓への影響は<u>全ての用量でみられていない。</u> ・ アラニンアミノトランスフェラーゼを指標とした肝機能検査では 10mg/kg では変化はみられないが、40mg/kg で有意な上昇がみられ、<u>病理学的検査で壊死の開始がみられること</u>を報告している。

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Williams <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[試験方法] 14 日間混餌投与し、慢性腎不全の患者における高リン酸食品のリン酸塩の除去への利用のため、対象物質のリン酸塩の除去作用を調べた。</p> <p>[試料] 0.09, 0.18, 0.35, 0.7%の2世代ジアミノブタンデンドリマーの末端アセチル化体 (DAB-8 アセテート)</p> <p>[動物種] 雄 SD ラット (~ 120g)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試料を含む餌を 14 日間摂取させた後、24 時間の糞を集めてリン酸塩濃度を測定したところ、0.35%以上の濃度の DAB-8 アセテートを含む餌を摂取させることで、糞中のリン酸塩量が増加し、<u>血清中のリン酸濃度が減少することを示した。</u> ・ 実験を通して 2-3 日中で体重、摂餌量が回復し、コントロール群との差はみられないとしている。
	<p>[出典] Rajanathanan <i>et al.</i> (1999)</p> <p>[試験方法] 皮下投与による免疫性試験 (0, 7, 21, 35 日目に投与)</p> <p>[試料] 5 世代ポリアミドアミンデンドリマー</p> <p>[動物種] 6-8 週齢の雌 C57BL/6 マウス、BALB3 マウス</p> <p>[処理条件] 5×10^4 cells/well、 4, 24 時間</p> <p>[用量] 100nM, 10 μ M, 1mM</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5 世代ポリアミドアミンデンドリマーにおいて、体重変化及び一般症状の変化及び投与部位の病理学的検査において <u>炎症性変化は認められていない。</u> ・ <u>毒性及び抗原特異的な抗体反応は認められず、IgG、IgM 抗体の上昇は認められていない。</u>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] Roberts <i>et al.</i> (1996)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与 10 日後の免疫沈降法(オクタロニー法)</p> <p>[試料] 3, 5, 7 世代のポリアミドアミン dendリマー</p> <p>[動物種] ウサギ</p> <p>[用量] 5×10^5 mM/kg</p>	<p>・ <u>免疫原性は確認されていないと報告している。</u></p>
	<p>[出典] Agashe <i>et al.</i> (2006)</p> <p>[試験方法] 筋肉投与 21 日後に IgG 抗体のタイターを EKISA 法で調べた。</p> <p>[試料] <ul style="list-style-type: none"> ・ 5 世代ホリフヒレイン dendリマー ・ t-BOC 保護グリシン修飾 5 世代ホリフヒレイン dendリマー ・ t-BOC 保護フェニルアラニン修飾 5 世代ホリフヒレイン dendリマー ・ マノース修飾 5 世代ホリフヒレイン dendリマー ・ ラクトース修飾 5 世代ホリフヒレイン dendリマー </p> <p>[動物種] Balb/C マウス</p> <p>[用量] 1 ~ 4 mg</p>	<p>・ <u>血液中に IgG 抗体は検出されないことを報告している。</u></p>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
3 その他の有害性 (つづき)	<p>[出典] 山下(2008)</p> <p>[試験方法] 腹腔内投与と静脈内投与による抗原性試験 1、3、5日目に腹腔内投与 15、22日目に2匹ずつ静脈内投与</p> <p>[試料] ・ナノサイズシュガーホーレンドリンマー MRI 造影剤 (ガドリニウムキレート) ・ナノサイズシュガーホーレンドリンマーアセチル修飾体 MRI 造影剤 (ガドリニウムキレート)</p> <p>[動物種] 雄モルモット</p> <p>[用量] 腹腔内投与 0.25 mM/ml を 2 ml 静脈内投与 0.25 mM/ml を 20.4 ml</p>	<p>・<u>呼吸困難や虚脱、死亡はみられなかった。</u></p>

注：「ナノマテリアルに係る有害性等の情報収集報告書」（平成23年3月中央労働災害防止協会）により作成

表2 公表されている主要な測定手法の状況

文献名	目的等	測定手法の概要
<p>OECD Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology</p> <p>"Emission Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace :Compilation of Existing Guidance" (2009)</p>	<p>OECD工業用ナノマテリアル作業部会プロジェクト8の取組の一環として、労働現場におけるナノマテリアルの simple semi-quantitative determination を示したもの（対象はナノマテリアル全体）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・CPC及びOPCによる測定によって、バックグラウンドに対する気中粒子数の増加を求める。 ・バックグラウンドに対し、気中の粒子数が10%以上増加している場合は、フィルターによるサンプリングを行い、電子顕微鏡（TEM又はSEM）により粒子の識別及び重量濃度の測定を行う。 ・必要に応じ、比較的大きな粒子を取り除くために、カスケードコンパクターやサイクロンを用いる。
<p>NIOSH</p> <p>"Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineered Nanomaterials" (2009)</p>	<p>「安全なナノテクノロジーへのアプローチ (Approaches to Safe Nanotechnology)」の付属書として、ナノマテリアル全体を対象とした Initial Assessment の手法を示している。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・半定量的なアプローチとして、CPC、OPC による粒子個数濃度の測定とフィルターによるサンプリングの組合せを示している。 ・粒子個数濃度を測定し、バックグラウンドの濃度からの高まりが見られる場合は、フィルターによるサンプリングを行う。 ・フィルターで捕集したサンプルを用いて、電子顕微鏡による粒子の識別と特性の把握を行い、一方で、重量濃度の把握のための化学分析を行う。