

Japan NANO 2007

February 20, 2007

***Our Research Activities on Risk Assessment &
Risk Management of Nanotechnology***

Junko Nakanishi

Research Center for Chemical Risk Management (CRM)

National Institute of Advanced Industrial

Science and Technology (AIST)

1

(1) タイトル

ナノテクノロジーのリスク評価・管理についての我々の研究

Presentation Overview

- ◆ Emphasize that risk assessment is critical for a new technology. The key is how to manage risk, not to determine whether the new technology is safe or dangerous. (Chapter 1) **新技術にはリスク評価が必要**
- ◆ Explain in detail about our project to evaluate risks of nanomaterials (NMs). (Chapter 2-4) **NEDOプロジェクト**
- ◆ Stress the importance of having a bird's-view risk perspective across nanotechnology, not limited to risks caused by NMs. (Chapter 5) **ナノテク全体を見通した上でのリスク観が必要。材料だけに限定してはいけない。**
- ◆ Ensure to make risk management policies around nanotechnology visible to the public. (Chapter 6 and 7) **リスク管理政策が誰の目にも見えるようにすることが肝要。**

NMs : Nanomaterials (ナノ材料)

2

Junko Nakanishi (2007)

(2) 今日のプレゼンテーションの概要

新技術にはリスク評価が必要である。大事なことは、リスクを管理することであって、新技術が安全か危険かを定めることではありません。このことを1章で述べます。

ナノ粒子のリスクを評価するという我々のプロジェクト(NEDOプロジェクト)について、2～4章で説明します。スライド7～27。

NEDO Pjでは、ナノ粒子のリスク評価を中心に据えて行っていますが、ナノテク全体のリスクについても、常にみておくことの重要性について、第5章で述べます。スライド29～34。

リスク管理対策が誰の目にも見えるようにすることが肝要であることを、第6～7章で述べます。第6章では、米国でとられているナノ材料に関する、当面の暫定的な対策について述べます。スライド35からです。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(3) これが、全体の目次です。まず、第1章、新技術にはリスク評価が必要というところからお話しします。

Risk evaluation is needed for the new technology

(新技術にはリスク評価が必要)

- 1. If nanotechnology has something new in terms of technology involved, it potentially contains a new kind of risk. (技術が新しければリスクも新しい)**
- 2. Any new technology or product should have risk evaluation results in its specifications. (スペックのひとつ)**
- 3. The superiority of technology alone no longer justifies everything. (性能が良いだけでは通らない)**

(4) 新技術には、リスク評価が必要と考える理由をここに、三つ挙げました。

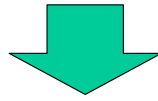
技術が新しければ、また、新しい作用が含まれていれば、リスクもまた新しい可能性がある。

新技術や新素材は、そのスペックのひとつとして、リスク評価結果を加えるべきである。

性能が良ければすべて良しとしてすませる時代は終わっている。

Key Advantage of AIST (産総研の優位性)

1. Owns a division dedicated to nanotechnology manufacturing research.
(ナノ技術)
2. Owns a strong, advanced metrology research division that is critical for nanotechnology risks-related researches. (計測)
3. Is the only institution that has a research unit specialized in risk evaluation. (リスク評価)
4. Is a pioneer in public acceptance study of nanotechnology.
(社会受容性研究)



AIST should play a leading role in carrying out the risk evaluation of manufactured nanomaterials in cooperation with other research institutions and universities.

5

Junko Nakanishi (2007)

(5) ナノリスク研究をするには、産総研(AIST)は非常に良い条件に恵まれている。

ナノテク製造研究部門がある。
計測技術に強い。計測技術はナノテクにも欠かせないが、リスク研究にも必須である。

リスク評価を専門にする研究部門がある。
先行して、ナノテクの社会受容性研究が進められていた。

したがって、産総研が中心になり、他の研究機関、大学等と連携して研究体制を作るのが良い。

Basic stance for controlling new technology

1. Assess the amount of risk and manage it, rather than deciding whether it is safe or not. We assess risk not safety.
(安全性評価ではなく、リスク評価)
2. Risk is a multiplication of toxicity and exposure. It is therefore important to look at exposure as well.
(リスクは、有害性と暴露量の積)

$$(RISK)=(TOXICITY) \times (EXPOSURE)$$

3. Nothing is totally risk-free.
4. Benefit of nanotechnology, if large enough, could justify its risk to a certain extent.
(その技術が人類の生存に必要であれば、一定レベルのリスクは許容される)

(6) 新技術を管理するにあたっての我々の姿勢

リスク評価をし、リスク管理をするのであって、安全か否かを決めるのではない。我々は、安全性評価をするのではなく、リスク評価をするのである。

リスクは、有害性の大きさと暴露量との積である。したがって、有害性と同様に、暴露に注意することが大切である。

リスクゼロはありえない。

もしナノテクが人類の生存に必須の利点をもっているならば、一定レベルのリスクは許される。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

NEDO Project

EVALUATING risks associated with manufactured nanomaterials

Project leader : Junko Nakanishi

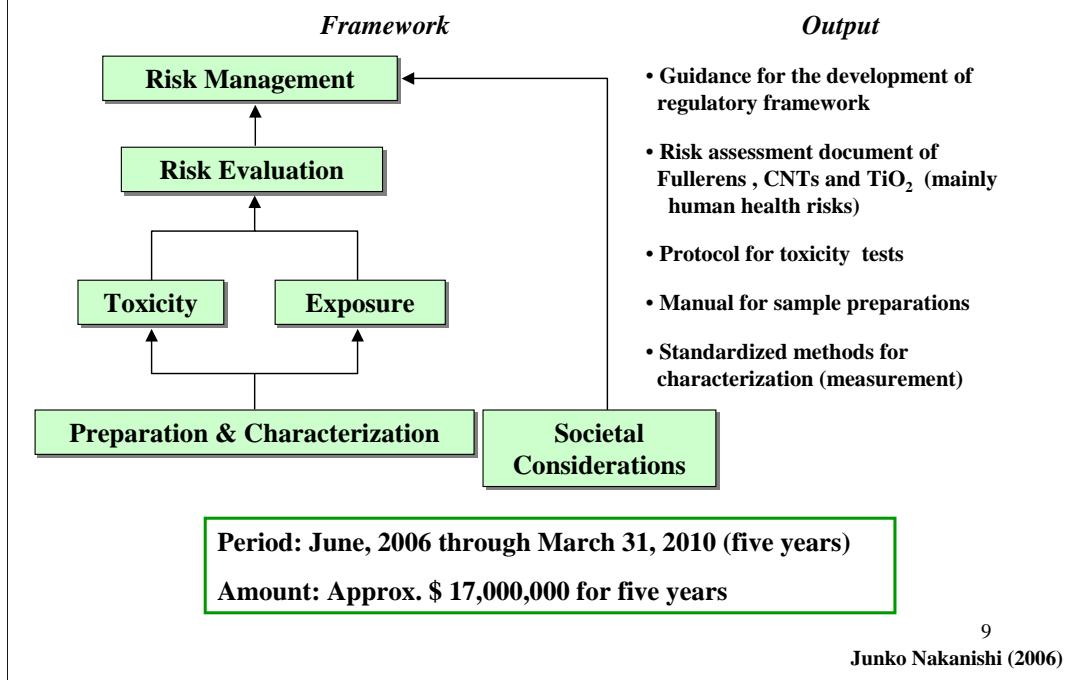
NEDO:

**New Energy and Industrial Technology Development
Organization, Japan's largest public R&D
management and funding organization**

8

(8) ここからは、NEDO プロジェクト(Pj)についてお話しします。日本語タイトルは、「ナノ粒子の特性評価手法の研究開発」ですが、英語にするとここにあるようになります。つまり、工業生産されたナノ材料のリスク評価です。

Major Components of the Research Project



(9) この研究Pjの全体の構成を示しました。

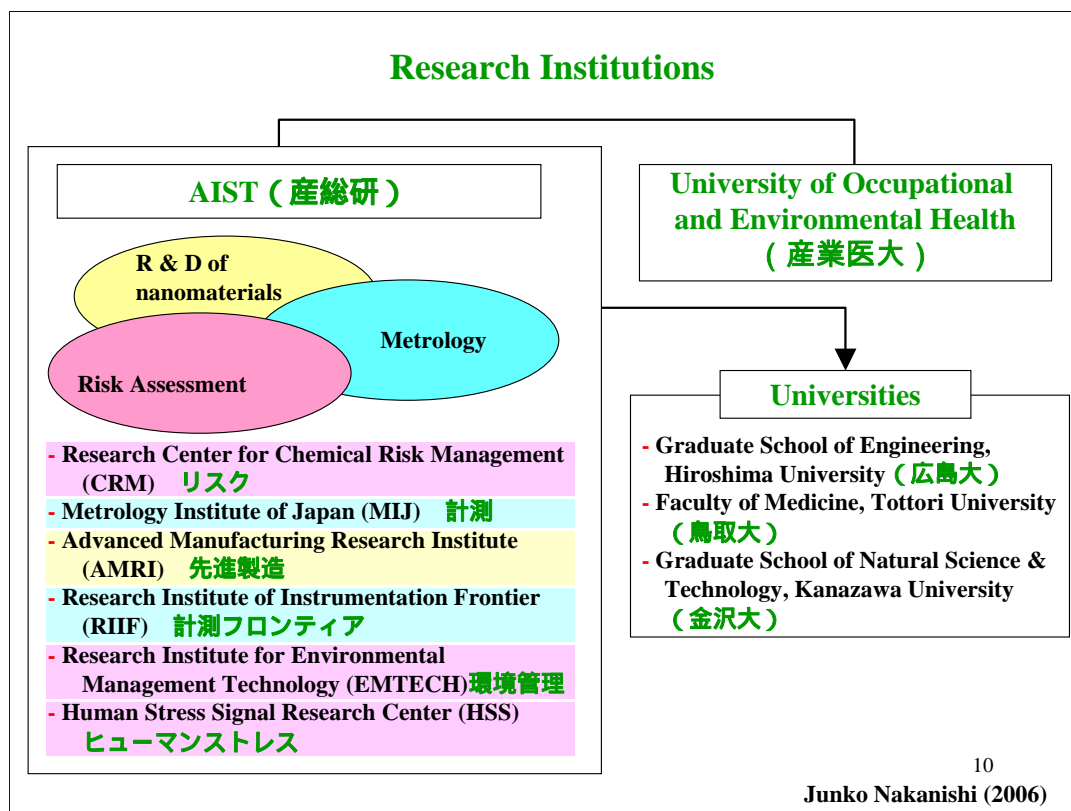
中央部に、有害性評価と暴露評価があり、それを基にリスク評価をするという形になっています。この形は、どこにでも見られるものです。異なるのは、その下の部分です。試料の調製 (preparation) と characterization が、とても重要なのです。Characterization は、ここでは試料の計測としておきます。右端の方にある、社会的な考慮を加えて、リスク管理につなげます。

最終的な成果としては、規制 (管理) の枠組を策定する。

フラーレン、カーボンナノチューブ (CNTs)、二酸化チタンについて、リスク評価書を策定する。

試料調製法、有害性評価法、計測方法のマニュアルを策定する。

このプロジェクトは、平成18年度から5年間で、5年間の研究費総額は大凡20億円程度が予定されています。



(10) このスライドは、このPjの研究組織を示しています。産総研と産業医科大学が主たる研究機関です。産総研の中の6研究組織が参加します。黄色はナノ製造技術、水色は計測、ピンクは有害性評価や環境影響研究機関です。

Key Strategy of the Project

- To integrate metrology, toxicity and exposure evaluation into risk assessment (計測、有害性、暴露)
- To integrate the *in vitro* tests and continuous inhalation tests of rat into toxicity evaluation (ピトロとピボの統合)
- To develop the methods of
 - the measurement of the size and shape of non-spherical NMs in various media (非球形粒子の計測)
 - the sample preparation for the toxicity tests and exposure analysis (試料調整)
 - the chemical analysis to know the translocation and fate of NMs in rat (体内動態)
 - the inhalation animal test for long days of NMs (吸入試験)

NMs: Nanomaterials

11

Junko Nakanishi (2006)

(11) このPjの基本的な戦略は以下の通りです。

計測技術、有害性評価、暴露評価を統合してリスク評価を行う。

in vitro 試験(培養細胞試験)と *in vivo* 試験とを統合して、ラットの有害性評価を行う。

以下の方法を開発する。

非球形ナノ材料のサイズや形態の計測

有害性解析と暴露解析のための試料調製法

ラット体内でのナノ材料の動態を追跡するための化学分析法

ナノ材料の長期吸入試験のための方法

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(12) 第3章は、有害性評価の方法についての考え方です。

Sections of the the Chapter 3

3 Toxicity evaluation methodology (有害性試験)

§ 3-1 Dispersion of NMs for the toxicity tests (分散)

§ 3-2 Biaxial Approach (二軸アプローチ)

§ 3-3 Characterization and sample preparation (計測と試料調整)

- (13) 3章は三つの節に分かれています。
3-1)有害性試験のためのナノ材料の分散
3-2)二軸アプローチ
3-3)試料の調製と計測

§ 3-1

Dispersion of NMs for the toxicity test

(有害性試験のための試料の分散化)

(14) 第3章1節 「有害性試験のためのナノ材料の分散」です。

Is dispersion of NMs necessary for the toxicity test?

試料の分散は必要か

Yes, because...

1. Possibility of dispersion, if small, cannot be overlooked in assessing risks.
2. In the applications process, NMs are dispersed in the organic solvent and surfactant, even though they are agglomerated as grown or as raw. (調整中は分散)
3. Interaction of NMs with biomolecules in the human body are more likely with decreasing particle size. (蛋白等と結合、生体内で分散)
4. Various biosurfactants exist inside a living body and could disperse agglomerated nanoparticles. (生体内に生物界面活性剤が存在)
5. Nano particles tend to disperse in the waste disposal. (廃棄過程で)

15

Junko Nakanishi (2007)

(15) ナノ材料は、多くの場合、凝集していて、ひとつひとつに分散することは非常に難しいです。凝集は、aggregatedとか、agglomeratedとか呼ばれています。特に、炭素系のナノ材料は、強固に凝集して、ミクロンオーダーの大きさになっており、実は、ナノサイズの粒子にまで分散するのが非常に難しいのです。したがって、何も分散して試験をする必要はない、凝集したままで試験をすればいいのではないかという意見がしばしば聞かれます。

試料の分散は必要か？という問に対して、私は“yes”と答えます。その理由は以下の通りです。

確率は低いかもしれないが、環境中で分散の可能性があり、リスク評価の点からは、このことも無視できない

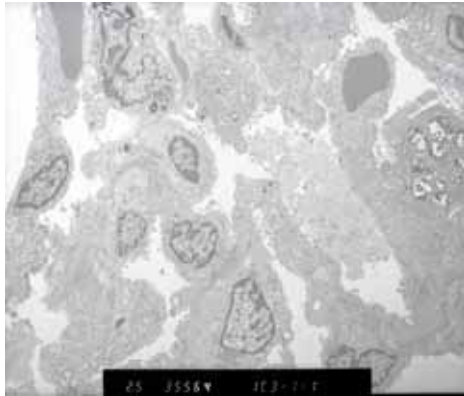
ナノ材料は、製造された時、または、原料状態では凝集しているが、種々の目的に使われる過程では、界面活性剤添加水溶液中とか有機溶媒中で分散している(1分子ずつ分散しているとは限らないが。)

人間の体内の構成分子(蛋白質など)とナノ材料との(特に炭素系)親和力は強く、生体内では粒子サイズが小さくなる傾向がある

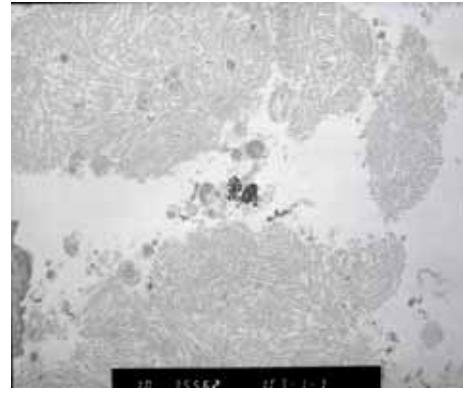
生体内には、さまざまな生物界面活性剤が存在し、凝集したナノ粒子の分散に寄与する

ナノ粒子は、廃棄の過程で分散する可能性がある

TEM Image of right lung of rat after intratracheal insillation of nano-NiO(intratracheal instillation)



10 μm



2 μm

NiO and biosurfactant

¹⁶
Kazuhiro Yamamoto, Yasuo Morimoto (2007)

(16) この電顕写真(TEM)は、ナノサイズのNiO(最頻値40nm:1次粒径は7nm)をラットに、気管内注入した場合の肺の写真です。実験者は産業医大の森本泰夫さん、TEM写真は産総研の山本和弘さんです。

左は、肺胞の細胞を示しています。右は、拡大したものです。黒い点はNiOです。その周囲に網状のものが広がっています。これがbiosurfactant(生物界面活性剤)です。こんなに出てくるのです。ただ、この場合にこのbiosurfactantの状態、NiOの分散に有効なのかどうかは分かりません。可能性として議論しているのです。

How dispersed NMs should be used for the toxicity test?

- Fullerene - (どの程度分散するか?)

Nakanishi proposed:

1. Distinguish the sizes of test NMs between the *in vivo* tests and the *in vitro* tests (ビトロとビボを区別)
2. With the *in vitro* tests, disperse as much as possible (till the smallest size) (ビトロはできるだけ分散化)
3. With the *in vivo* tests, disperse is necessary to such a degree that it does not impede inhalation test (吸入試験は、吸入阻害が起きない程度)
4. The existing status of NMs in the environment should be into consideration (環境中での存在形態を考慮)

17

Junko Nakanishi (2007)

(17) では、どこまで分散すべきでしょうか？

中西は、このように考えて提案しています。

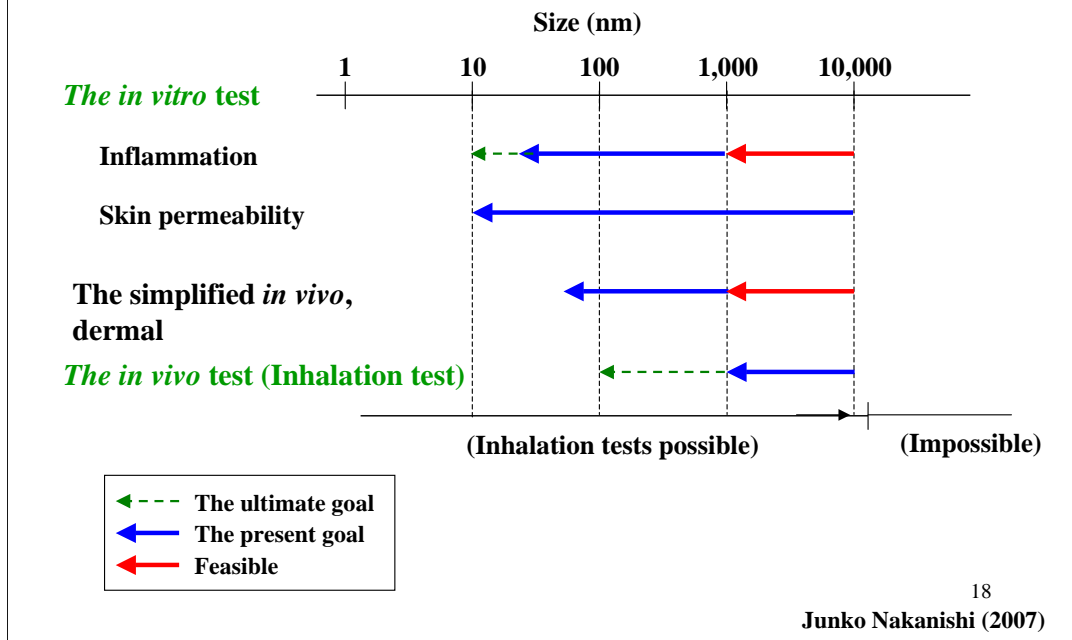
*in vitro*試験と*in vivo*試験について、サイズを区別する。

*in vitro*試験はできるだけ小さなサイズまで分散する。

*in vivo*試験(吸入)は、吸入試験ができる程度まで分散すればいい。

環境中で、ナノ粒子がどのような形で存在しているかについての情報が得られれば、それに応じてサイズについての考え方を修正する。

How dispersed NMs should be used for the toxicity test? - Fullerene -



(18) これは、フラーレンについての2006年6月の提案です。

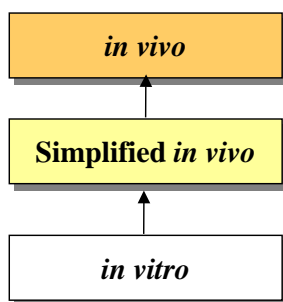
まず、*in vitro*については、できれば10nm程度にしたいと考えています(緑の点線)。ただ、当面可能なのは1000nm(赤)で、当面の目標値は30nm程度(青)です。

吸入試験が可能な最大値は10 μ m (10000nm)と考えています。そして、当面の目標を1000nmに、最終的な目標を100nmにおいているのです。ただ、これは2006年6月の目標です。現時点で言いますと、もう少し当面の目標を厳しめ(サイズの小さい方向)においています。

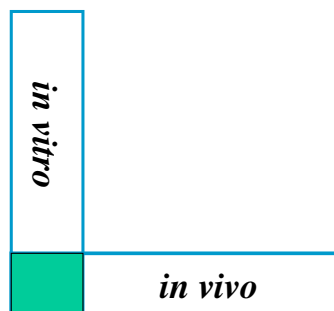
§ 3-2 Strategies for toxicity evaluation

- Biaxial Approach - (二軸アプローチ)

We applied the biaxial approach, but not the tiered one.



The tiered approach



The biaxial approach

19

(19) 3-2節「二軸アプローチ」です。

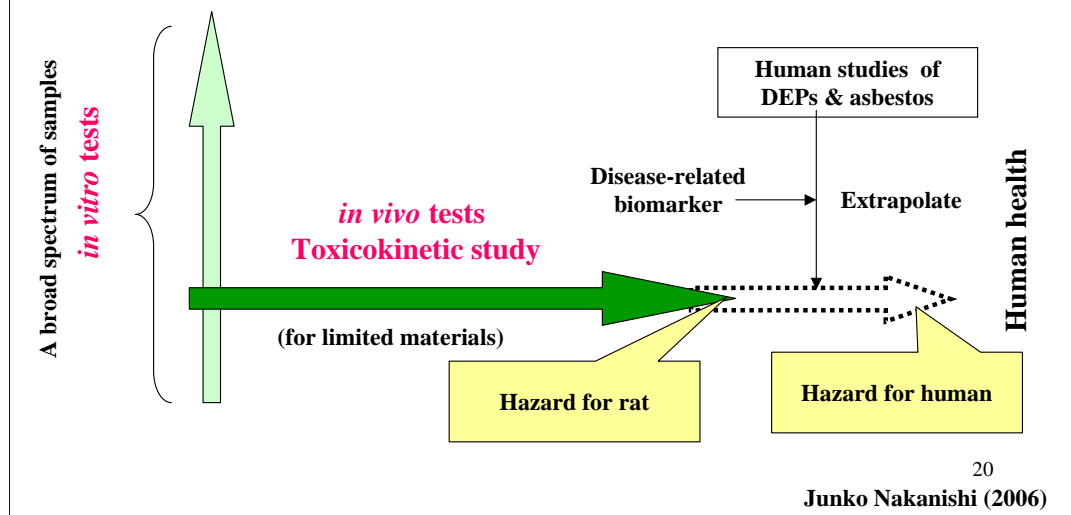
われわれは、当初左の図のような階層的アプローチをとったのです。米国で大勢の研究者が集まって作った報告書でも、階層的アプローチがいいとなっています。

私たちは1年間、階層的アプローチを試した結果、これは無理と判断し、右の図のような二軸アプローチに切り換えたのです。

- Biaxial Approach -

The *in vitro* tests: to know the relative hazard potential of broad spectrum of substances, size and preparation methods

The *in vivo* tests: to know the target organ NOAEL for rat and extrapolate the effects for human, though for limited materials



(20) これは、二軸アプローチの説明図です。

横軸で、代表的な物質について詳しく調べ、縦軸の簡単な*in vitro*試験で多くのナノ物質について相対的な値を求めることで、全体を埋めようという計画です。

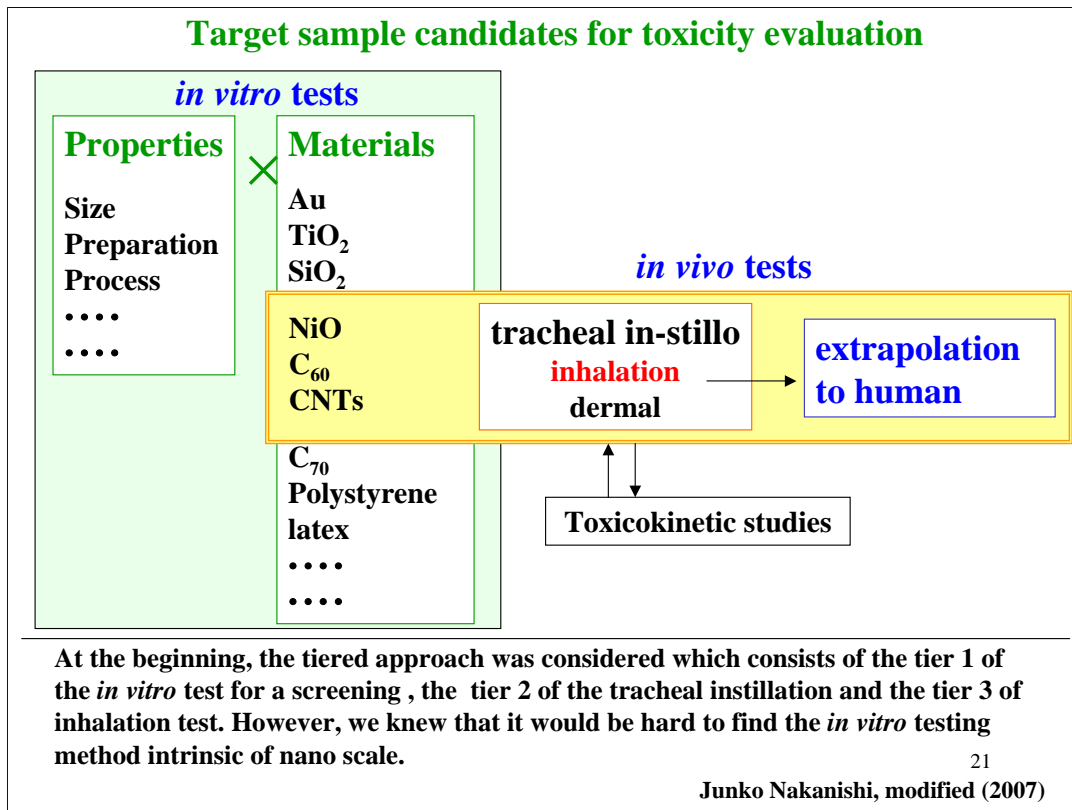
横軸は、ラットを用いた*in vivo*試験(経皮、気管内注入、吸入試験)を行います。これにより、ラットについての吸入暴露と経皮暴露の場合のNOAEL(無毒性量)が出ると思います。さらにラットの体内でのナノ粒子の存在を確かめる試験(Toxicokinetic Study)を行い、重要と思える組織の同定を行います。そして、さらに注目すべき臓器(組織)について、各種のバイオマーカーを測定します。

その中には、人の病気との関連が分かっているバイオマーカーも含まれています。アスベストやディーゼル排出粒子と、ナノ粒子とがどのくらい関係が深いかは分かりませんが、もし、関係が深ければ、そこで得られている知見も使って、人への影響を外挿します。

*in vivo*試験の中心は吸入試験です。しかし、ナノ粒子をナノサイズで吸入系に送ることは、非常に難しいです。あっさりと言っていますが、他の所ではこういうスキームは描けないと思います。また、いつかゆっくり書きますが、平成17年度に広島大学と産業医大との共同で行われた研究(NEDO)があったればこそこのスキームが描けるのです。

*in vitro*試験としてどういう試験法(どういうバイオマーカーを指標にするか)を用いようかについては決まっています。また、すべての対象物質について共通の唯一無二のバイオマーカーがあるとも思っていません。ただ、できればグループ内で共通のバイオマーカーを探したいです。そして、それを用いて相対評価をしたいのです。

横軸で、詳しく調べ、縦軸の相対値を使って、全容を把握する、これが原理です。

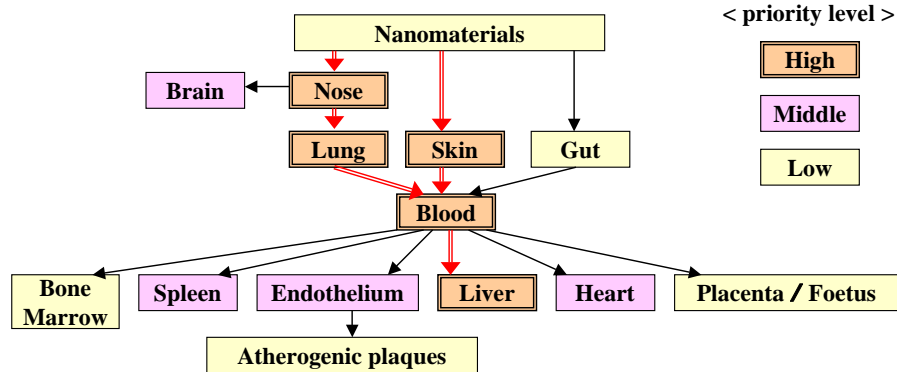


(21) 縦軸と横軸の試験対象物質の案です。

横軸は、時間も費用もかかり、せいぜい数物質です。酸化ニッケル、フラーレン(60)、カーボンナノチューブの代表的な物としています(候補物質は流動的です)。

縦軸は、金、シリカ、二酸化チタン、炭素数70のフラーレンなど、また、サイズを変えたもの、調製法を変えたものなど50種程度です。

Hypothetical toxicokinetic pathway for NMs and priority for organs examined



To understand the absorption of NMs via the lung, skin and gut and their distribution in the body, identifying potential target organs for toxicity evaluation. For this purpose, the chemical analysis methods will be mainly used.

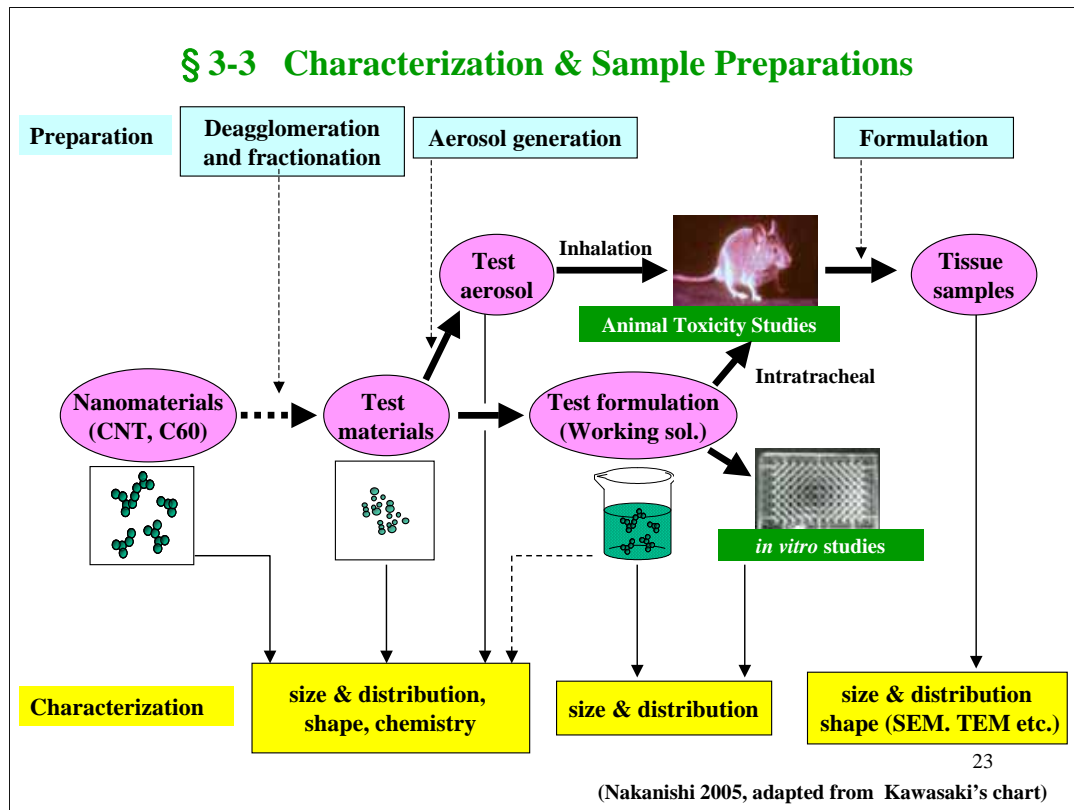
22

Junko Nakanishi, adapted from DEFRA

(22) これは、ナノ粒子(ナノ材料)の体内分布についての、仮想の図です。こういう分布を調べ、多く蓄積している組織について、バイオマーカーなどについて詳しく調べます。当面の予想としては、オレンジ色は優先順位が高く、ピンクがつぎ、さらに黄色はその次かということです。

化学分析でどの組織に移動したかを調べます。

§ 3-3 Characterization & Sample Preparations



(23) 3-3節「計測と試料の調製」です。

この節は、このスライド1枚だけです。

真ん中のピンクのラインが、有害性試験の流れを示しています。原料、分散された試料（水中）、上が吸入系で、それを気中ナノ粒子に変えます、それが試験室に送られます。下のラインは、in vitroの試験系です。

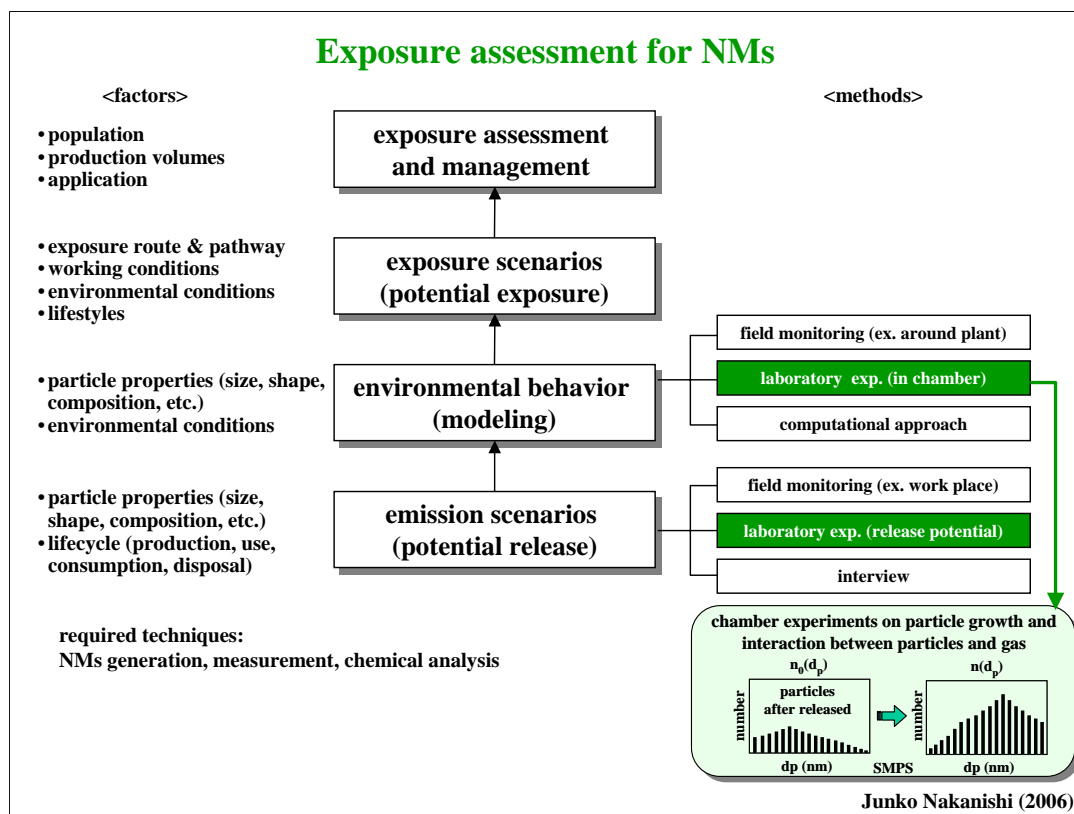
上の水色は、その試験のために必要な試料調製法を示しています。

下の黄色は、その都度測定すべき項目です。液中、気中、組織中のナノ粒子の大きさ、形態を測る技術を開発することを目標にしています。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(24) 第4章は暴露評価とリスク評価です。

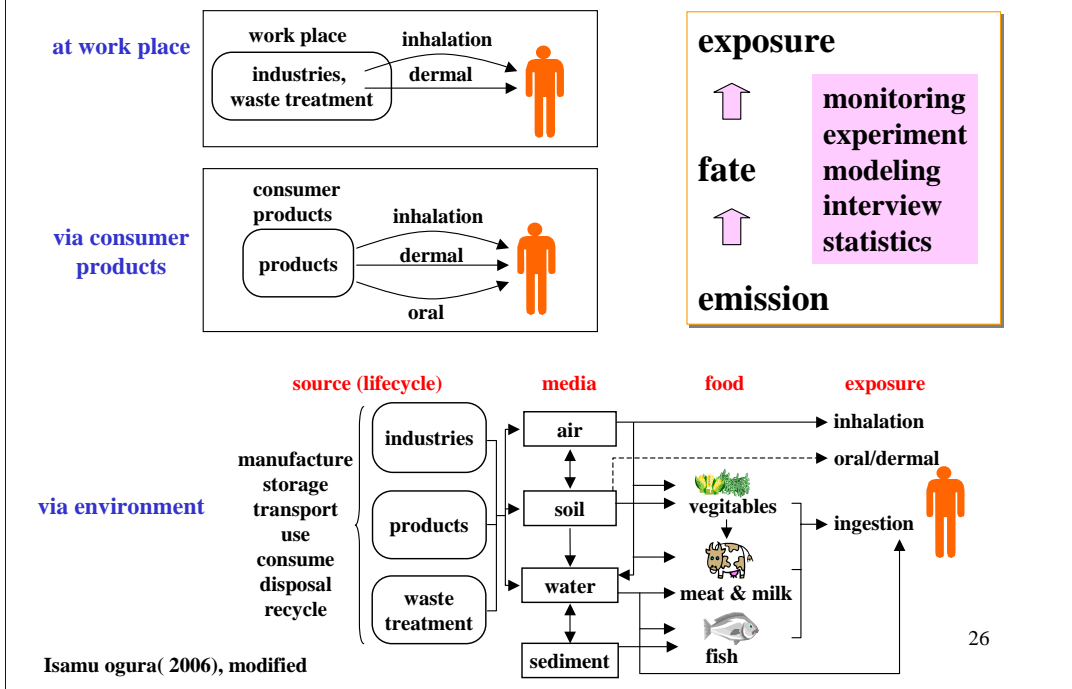


(25) これは、ナノ粒子の暴露評価の手順を示したものです。通常は、現状がどのようになっているかを測定すれば、ある程度の暴露量が推定できます。しかし、まだ、ナノ材料はそれほど使われていないので、測定しても分かりません。したがって、この図の一番下、排出シナリオの右の緑の箱の中に書かれているように、故意に排出させて測定するというようなことも必要になります。

排出(どういう活動で排出されるか、排出シナリオ) 環境中での変化 どのような場面で暴露するか(暴露シナリオ) 暴露評価となるのです。

右の一番下の図は、横軸が粒径、縦軸が頻度です。ナノ粒子は、排出された後に粒径が変化する、それをfollowしようとしているのです。

Exposure Assessment during the Lifecycle of NMs



(26) これは、暴露経路です。

Risk Assessment and Assessment Document

(* : toxicity tests are carried out, EXT: extrapolated)

	Toxicity Test			Exposure Analysis	Risk Assessment	Assessment Document
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i> Inhalation test	Biomarker			
Au Particle	*	-	-	-	-	
Silica	*	-	-	-	-	
⋮						
TiO2	Published data					Document on TiO2
C ₆₀				}	}	Document on Fullerenes
C ₇₀		EXT				
SWCNT(1)				}	}	Documents on CNTs
SWCNT(2)		EXT	EXT			
SWCNT(3)		EXT	EXT			
MWCNT(1)				}	}	
MWCNT(2)		EXT	EXT			
MWCNT(3)		EXT	EXT			
⋮						
Carbon Black	*	-	-	-	-	

* A spectrum of relative hazard potential of NMs clarifies the position of C60, for example, among other NMs.

27

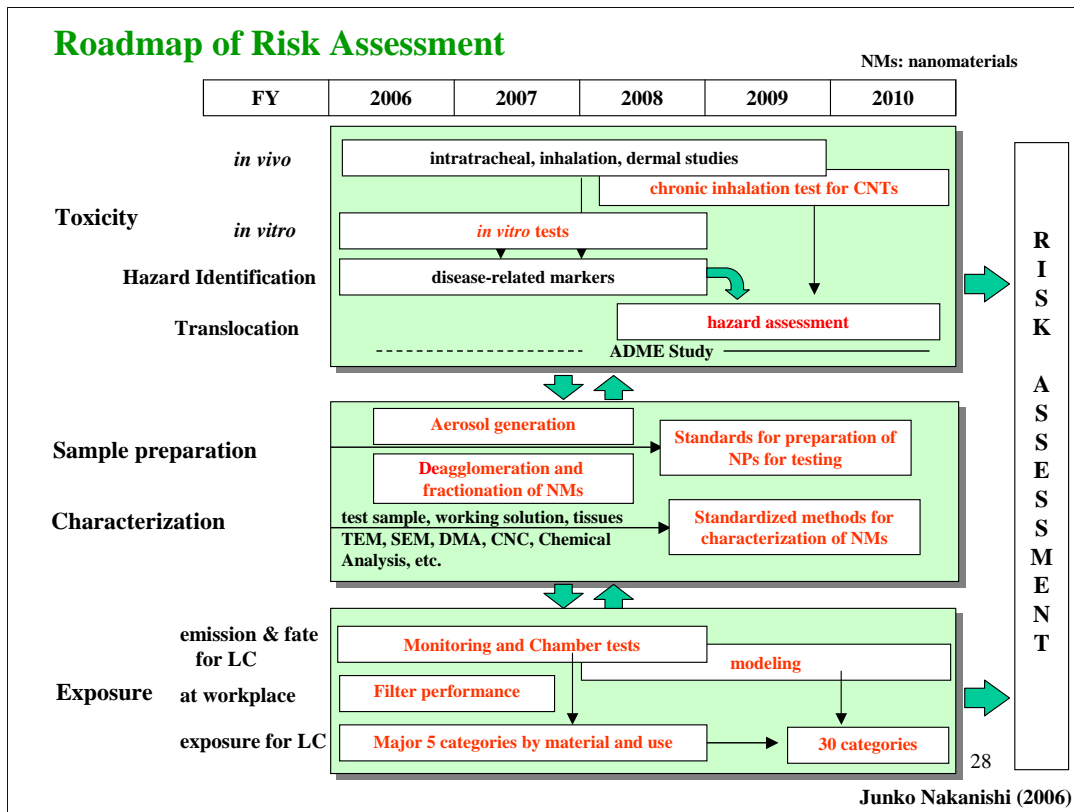
Junko Nakanishi (2006)

(27) リスク評価書をどのように作るかを示したものです。

酸化チタン、フラーレン類、カーボンナノチューブ類についてのリスク評価書を5年間で完成させる予定です。そのための設計図がこのスライドです。

フラーレンを見てください。炭素数60のフラーレンについては、横軸の丁寧な有害性試験をし、NOAEL等を算出しますが、炭素数70やさらに炭素数の多いフラーレンについては、縦軸の簡易な*in vitro*試験のみで、NOAELの推定を行います。EXTは、外挿を意味します。

さらに、暴露評価をして、それらを合わせてリスク評価を行い、リスク管理の方法を考えるのです。



(28) これが、年次計画です。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(29) 第5章は、ナノテク全体のリスク問題です。

**Expand our horizons to the risks from the
general nanotechnology, not limiting to the
risks from NMs**

**ナノテク全体のリスクに目を向けよう！
ナノ粒子だけでなく**

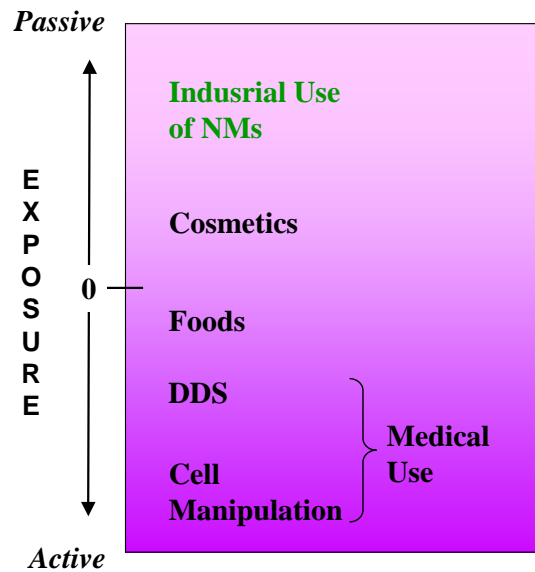
(30) とりあえず、NEDOのPjは工業生産されたナノ粒子についてのリスク評価ですが、それだけ見てもダメです。ナノテク全体のリスクに目を向ける必要があるのです。

Overview of risks from across the nanotechnology

◆ Exposure type varies according to their use, from passive to active.

Passive Exposure

Active Exposure



31

Junko Nakanishi (2007)

(31) ナノテクのリスクと一言で言いますが、ナノテクの使い方によって、その暴露形態に全く異なる二つがあることに気がつきます。

工業生産されたナノ粒子によるリスクは、受動的な暴露、望まない暴露によるものです。環境リスクは、一般的に受動的な暴露によるものです。

しかし、ナノ材料は、医療目的で使われることが期待されています、通常の病気の治療のみならず、人間の能力を高めるものとしても使われると言われてい

ます。これは、自発的暴露であり、薬や食品添加物と同じです。これらは、当然、その目的に合致するかという意味での、安全性試験が必要ですが、副作用のようなものがあれば、やはりナノテクのリスクとして考えなければなりません。自発的暴露ではありますが、どこまでの知識を持った上での行為かということも問題になります。

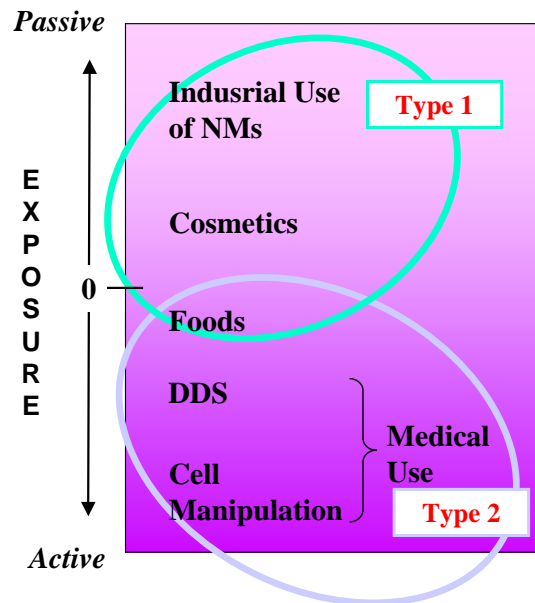
また、医療目的であっても、それがナノに起因していれば、ナノが危ないということになるでしょう。したがって、この両方を見なければならぬのです。

化粧品は、自発的に使っていますが、体内に入ることが予期しているかどうかと言えば、予期していないでしょうから、もし、体内暴露があれば、受動的暴露になります。食品は、自発的暴露ですが、それが、多くの食品に含まれるようになれば、受動的暴露です。

また、在来の材料がいつの間にか、ナノサイズになっているということがあると思えますが、それらは知らぬ内に食べているという意味で、受動的暴露と言えます。化粧品と食物は、受動と自発の中間に属すると言えます。

Two types of risks of nanotechnology

- ◆ Type 1 is one of typical environmental problems.
- ◆ Type 2 is one of the product safety problems.
- ◆ The risks from nanotechnology consists of the two types of risks, different from each other.



32

Junko Nakanishi (2007)

(32) ナノ材料についての暴露形式の違いに応じて、ナノテクリスクを二種類に分けて考えることは、後々のことを考えると適切なことだと思います。

この二つの区別なしに、ナノテクリスクが論じられていますが、この区別に留意が必要です。

それは、要らぬ不安を引き起こさないためにも必要なことです。しばしば、ナノ材料の生体適合性の研究があります。これは、このtype2のリスクに対応したものです。

Two kinds of Exposure

Type 1 (Passive Exposure)	Type 2 (Voluntary Exposure)
Release from the lifecycle of the manufactured NMs (production, use, consumption and disposal/recycle)	Voluntary use of NMs for enhancement of human capability
Industrial Use	Cosmetics Food Medical

(33) 二つの暴露形式について、整理しました。

Type1は、ナノ材料の生産、使用(利用)、消費、廃棄の過程から排出されるものです。

Type2は、人間の能力を向上させるために、自発的に用いることによる暴露です。

Two types of risks associated with nanotechnology

	Type 1	Type 2
Sources	Release from the lifecycle of manufactured NMs	The medical use of NMs
Effects on	The ecology and human health	The human health and ethical issues
Factors	Nano scale size effects	Adverse effects
Approaches	The science – based risk evaluation	Various approaches according to usage Societal framework for ethical problems

The type 2 risk should not be slighted, though they are entirely different in terms of risk perspectives.

34

Junko Nakanishi (2007)

(34) Type1は、生態系と人間の健康に影響を与える可能性があります(生態リスクと人健康リスク)。

Type2は、人健康影響と倫理問題と言ってもいいでしょう。

これに対するアプローチの仕方を、最後の行に書きました。

Type1に対しては、科学的根拠に基づいたリスク評価が必要ですが、Type2に対しては、個々の目的に応じた検査体制の整備と、倫理問題に関する社会的な枠組が必要です。

我々の研究Pjは、主にType1のリスクを対象にしていますが、Type2対する社会的枠組については、考えることにしています。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(35) 第6章は、ナノ材料の管理・規制について米国でとられている対策について述べます。

What is being done for regulating risks of NMs in the US? (米国でとられている政策)

< USEPA >

1. Stewardship program (事業者による自主的取り組み)
2. TSCA new chemicals approach (TSCAにより新規物質指定)
3. The Samsung 'Silver Wash' washing machine should be regulated under the FIFRA (US Federal Insecticide, fungicide and rodenticide act), 22 November, 2006 (サムスン洗濯機)

< The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) >

4. The stricter occupational exposure limits for ultrafine TiO_2 (nano scale) at the workplace by classifying TiO_2 as a potential occupational carcinogen
(ナノ粒子の TiO_2 を、職業暴露での発がん性もありうる物質と規定し、ミクロンサイズに比べ厳しい規制値)

36

Junko Nakanishi (2007)

(36) 米国で当面たおられている対策について述べたいと思います。他国では、ナノ材料のリスクをどのように受け止めているかを知ることは、参考になるからです。欧州では、議論は華やかですが、包括的な対策はあまり聞きません(部分的なことはありますが)。

< EPA > の三つの決定がここにありますが、この詳しい説明は省きます。

4番目に書きました、NIOSH(国立産業医学研究所)が2005年12月に、ナノサイズの二酸化チタンについて、「職業暴露での発がん性物質の可能性あり」として、ミクロンサイズの二酸化チタンより15倍厳しい作業環境基準値を提案しました。その科学的根拠と政策判断について、考えたいと思います。

NIOSH PROPOSAL

Occupational exposure limits as time-weighted for up to 10hr/day
during a 40-hour work week

For fine TiO ₂	1.5 mg/m ³
For ultra fine TiO ₂	0.1 mg/m ³

The limits for ultra fine particles (nano size) are
1/15 of those of fine particles (micron size)

Fine: all particle sizes that are collected by respirable particle sampling
(50% collection efficiency for particles of 4 μ m, with some collection of
particles up to 10 μ m.

Ultra fine: primary particle diameter <0.1 μ m.

37

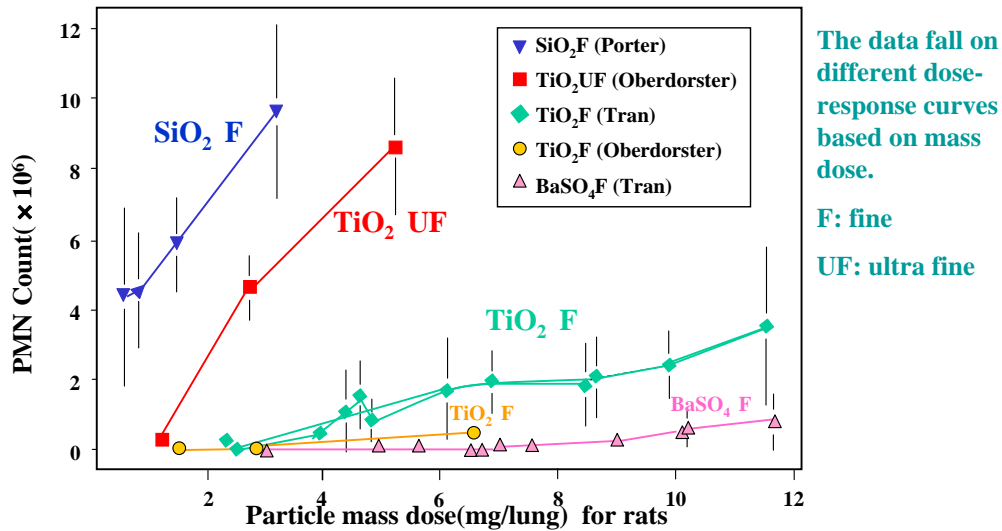
Junko Nakanishi (2007)

(37) NIOSHの提案を示したものです。NIOSHは研究所ですから、これが直ぐに法律になるわけではないですが、実質的な基準値として作用するとは思いません。

Fine(ミクロンサイズ)の二酸化チタンについて、1.5 mg/m³

Ultra fine(ナノサイズ)の二酸化チタンについて、0.1 mg/m³

Pulmonary inflammation (PMN count) to subchronic inhalation based on particle mass dose in rat lungs (肺の炎症、質量用量)



Data from: Porter et al. [2001]; Oberdörster et al. [1994]; Tran et al. [1999]. Adapted from NIOSH (2005)

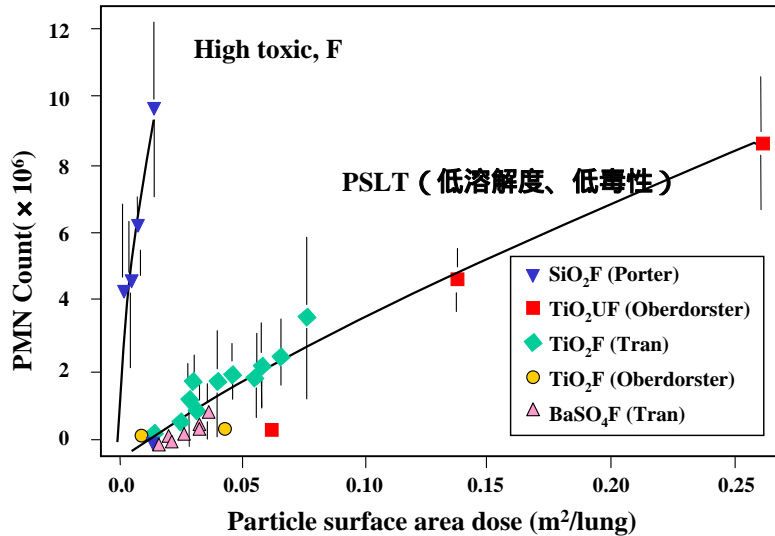
(38) これから数枚がNIOSHの提案のの根拠になっているスライドです。

これは、ラットに6ヶ月間粒子を吸入させ、肺の炎症を見た結果です。横軸は、肺当たりの粒子の質量(重さ)で、縦軸は炎症の指標であるPMN(多形核白血球)です。

Fはfine(ミクロンサイズ)、UFはultra fine(ナノサイズ)です。同じ二酸化チタンでも、ナノサイズはミクロンサイズに比べ、PMNが大きな値を示しています。

Pulmonary inflammation (PMN count) to subchronic inhalation
-- based on particle surface area dose in rat lungs.

(肺の炎症、表面積用量)



The data for PSLT (poorly soluble, low toxicity) fit the same dose-response curve based on surface area dose.

F: fine

UF: ultra fine

Data from: Porter et al. [2001]; Oberdörster et al. [1994]; Tran et al. [1999]. Adapted from NIOSH (2005)

39

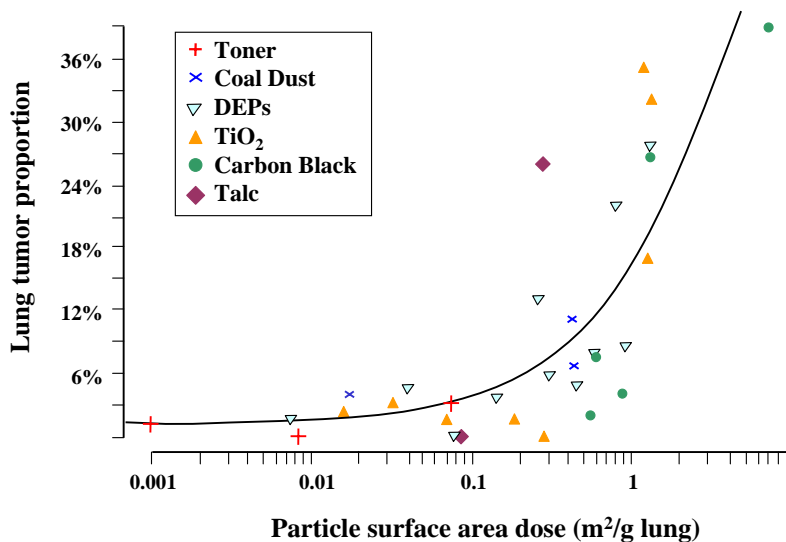
(39) このスライドは、38枚目のスライドと同じものですが、横軸を表面積にしたものです。表面積で整理すると、3本の線になっていたものを1本の線でくることが出来ます。

この結果は、二酸化チタンのようなものが肺に与える影響は、表面積当たりの負荷で評価するのがいい、質量当たりで考えると、サイズが小さい方が生体影響が大きいことを示しています。

ここで、NIOSHの報告書は(原典は,A. Maynardの論文ですが)、特に活性の高いものは別の直線になる(左側)が、PSLTは、一つのグループになると書いています。PSLTは、poorly soluble, low toxicity つまり、溶解度が低く毒性も低い略号です。

Lung tumor proportion based on particle surface area dose (in the case of PSLT particles*) (肺がん、表面積用量)

* Poorly soluble low toxicity particles



40
NIOSH (2005)

(40) つぎは、2年間の肺がん試験の結果です。これも、表面積で整理すると腫瘍の発症率が、ほぼひとつの曲線で整理できるとしています。

DEPs(ディーゼル排出粒子)や、Coal dustが二酸化チタンと同じPSLTかと疑問にも思うのですが、このような結果が出され、それらを基に、先のような提案が出されたのです。これらの報告には、米国内の主な吸入毒性の専門家がほとんど参加しています。

NIOSH Concluded

1. The tumorigenic effects of TiO₂ exposure in rats appear not to be chemical-specific or a direct action of the chemical substance itself. (二酸化チタンの発がんは、化学的特性によるものではない)
2. Rather these effects appear to be a function of particle size and surface area acting through the secondary genotoxic mechanism, associated with persistent inflammation. (粒子サイズと表面積)
3. Current evidence indicates that occupational exposures to low concentrations of TiO₂ produce a negligible risk of lung cancer in workers. (低濃度の場合、労働者のがんのリスクは小さい)
4. It designates TiO₂ as a “potential occupational carcinogen”, though with insufficient evidence. (根拠は弱い、職業性発がん性物質の可能性)
5. This is a temporary and prudent health-protective measures for workers until a more complete understanding of the possible health risks. (予防的な措置)

41
NIOSH (2005)

(41) NIOSHの結論です。

二酸化チタンに暴露させたラットの腫瘍は、二酸化チタンの化学特性によるものではない、つまり、化学物質それ自体による直接的な影響ではないようである。

これらの影響は、粒子サイズと表面積で左右されるものであり、長期の炎症による二次的な遺伝毒性メカニズムが作用しているようである

現在までの知見では、低濃度の二酸化チタンによる職場での暴露で、労働者にがんが発症するリスクは無視できるほど小さい

証拠は不十分だが、二酸化チタンを職業性発がん性の可能性ある物質と分類する

これは、人の健康影響についてより完全な理解が得られるまでの、当座の、労働者の健康に配慮した用心深い手だてである。

Implications of NIOSH Proposal

If the assumption regarding TiO₂ is accepted,

1. ... there is some possibility that all inert and low soluble nanomaterials may be designated as possible carcinogen.
2. ... acceptable level will be proportional to the one dimensional size.

However,

there are many problems regarding the NIOSH's analysis of TiO₂ carcinogenicity, for instance, rat overload, assumed mechanism of the carcinogenicity, the dose-response relationship, measurement of surface area of NMs,

42
NIOSH (2005)

(42) NIOSHの提案の意味するところ：

二酸化チタンについてのNIOSHの提案の基礎になっている仮定が正しいとすれば、

すべての不活性な溶解度の低いナノ材料は発がん性の可能性ある物質として、分類されることとなります。

活性が表面積に比例することになれば、その質量当たりの規制値は、その長さに比例することとなります。

長さが100nmと10nmの同じ物質があった場合には、100nmの許容値がA_{mg}であれば、10nmの場合は0.1A_{mg}になるのです(表面積は、2乗で効くから、100分の1と思わないでください)。

しかし、この報告のデータが本当に正しいか、特にデータの整理の仕方が適切か等、随分疑問があります。詳しくは述べませんが、Lung overloadという現象、発がん性のメカニズム、用量反応関係式、表面積の測定値などです。

Comparison of attributes of lung overload in rats vs. larger mammals such as dogs and primates (nonhuman and human) for particles with low solubility

症状、影響	ラット	犬、猿、人間
慢性肺炎	Yes	確かではない
マクロファージと肺胞上皮細胞の過形成	Yes	確かではない
マクロファージを介した肺のクリアランスの変化	Yes	多分ない
粒子による肺の過負荷	Yes	多分ない
沈着粒子による間質化	Yes	ラットより確率が高い
肺からリンパ節への粒子の移動の増大	多分ある	多分ある
間質性肺疾患(線維化)	Yes	Yesだが、深刻ではない
肺がん	Yes	ない

Paul JA Borm et al.(2006)

(番外) ここでひとつ新しいスライドをつけ加えておきます。

Lung overloadの現象についてのものです。Nano Japanでは使わなかったものです。

NIOSHの報告で示された二酸化チタンによる発がん性については、根本的な疑問もあるのです。そもそも、高用量を与えた時しか発がん性が見られていないこと(この条件をLung overloadと言っています)、このoverload現象がラット特有のもので、同じような条件でマウスやハムスターで見られていないというのです。

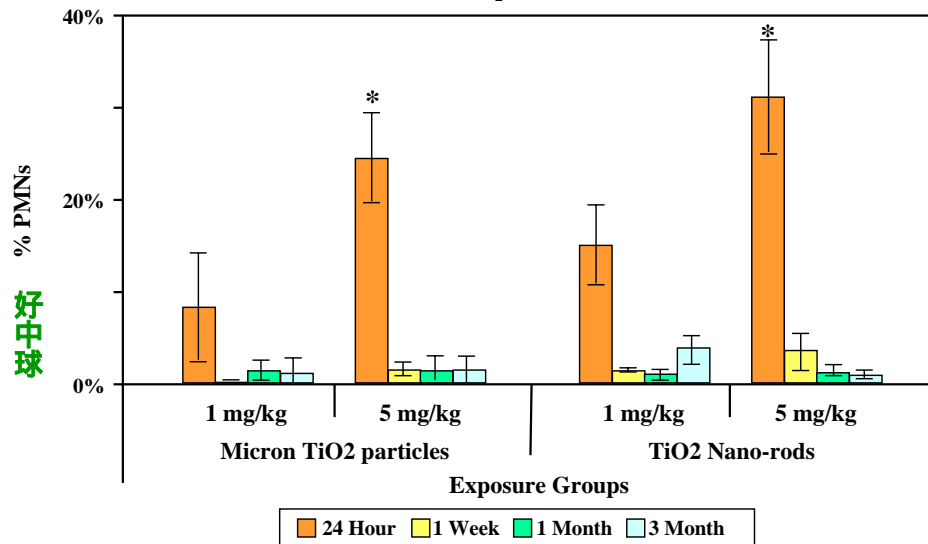
高濃度の暴露を受けた労働者にがんが見られるという見解と見られないと言う見解もあり、まだまだ、これぞ正しいというような結論ではありません。

ここに示した表は、そういう現象が他のほ乳動物で見られるかどうかを示したものです(P.JA Borm, et al.,)。

溶解度の低い粒子に対し、Lung overloadの影響と思われる症状が見られるかどうかを比較したものです。

PULMONARY TOXICITY OF Nano- and Micron-sized TiO₂
(肺の炎症、表面積効果は見られない)

Percent Neutrophils in BAL Fluids of Rats exposed to Fine and Nano-sized TiO₂ Particulates (Second Study)



Adapted from David B. Warheit et al (2006)⁴³

(43) このスライドは、Warheitらの実験結果の一部ですが、ラットに二酸化チタンを気管内注入した結果です。左の二つがミクロンサイズ、右二つがナノサイズです。これは、サイズが変わっても何も変わっていません。

こういう結果もあるのです。

Many issues remain unsolved

- ① The test results on which the new proposal is based still have the following issues:
 1. Almost all tests lack sufficient measurement of material size, impurities and surface area
 2. Partly because of the above, the test results are contradictory to each other.
 3. It is crucial to perform safety tests with common, standardized test materials
- ② The US government policy suggests that, if the public uneasiness over the risk of nanotechnology enlarges, a lot of regulation may be introduced without sufficient scientific proof. (科学的な根拠が不十分でも、国民の不安が大きくなれば、何らかの対策が必要になる)

44

(44) 多くのことが未解決です。

<1> NIOSHが根拠として示した実験結果には、以上の他にもいくつかの問題があります。

多くのデータで、粒子径、表面積、不純物等の測定が不十分です

そのためあって、実験結果は矛盾しているものもあります

共通の、標準化された試験試料で試験をすることが是非とも必要です

<2> しかし、こういう批判だけしていればいいものではありません。科学的な根拠がやや薄弱であっても、国民の不安が大きければ、早目に対策を目に見える形で出さねばならないことを教えてくれます。

CONTENTS

1	Introduction: Importance of risk evaluation of the new technology
2	Overview of our research project
3	Toxicity evaluation methodology § 3-1, § 3-2, § 3-3
4	Exposure analysis and risk assessment
5	Overview of risks due to nanotechnologies
6	US action on regulating NMs
7	Next steps

(45) 第7章は、つぎのステップです。

Next steps

1. **Continue with our recently-started project that has already been highly appreciated and commended as such at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials of OECD (October 26-27, 2006 in London):**
“The Japanese research effort was recognized as a good starting point for consideration in the health effects area”
(日本の研究は、ナノ材料の健康影響分野での出発点であるとの評価)

(46) 1. 今年度はじめたPjを続けます。昨年10月26-27日にロンドンで開かれたOECDの第1回工業生産ナノ材料のWPで、日本のこのPjについて、特に発表する機会を与えられ、そして、最終的に「日本の研究努力は、ナノ材料の健康影響の分野での良い出発点として認識された」と評価されたのです(発表者村山英樹さん:産総研化学物質リスク管理研究センター客員研究員)。

Next steps (continued)

2 . Maintain the existing NMs risk assessment policy and keep our research as scientific as possible. (科学的研究を進める)

3 . Contribute to various nanotechnology policy decisions through aggressively sending out messages both domestic and global institutions. (情報発信)

4 . Take the Initiative in making the international rule on risk governance related to the nanotechnology. (国際的ルール作り)

5 . Increase our involvement in the overall nanotechnology risk issues that are not necessarily covered by our current project, as risk issues are becoming more and more significant social problems.

47

- (47) 2. ナノ材料のリスク評価については、できるだけ科学的に進める。
3. 研究結果、意見を精力的に国の内外に発信し、ナノの意思決定に貢献したい。
 4. ナノテクに関するリスク管理の国際的ルール作りでイニシアティブをとりたい。
 5. ナノ材料だけでなく、ナノテク全体のリスクに問題により強くコミットしたい。このリスク問題はますます重要な社会問題になるであろう。