

- 34) Naito K and Matsuishi K, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **159**, 012020 (2009).
- 35) Miyazawa K and Ringor C, *Mater. Lett.*, **62**, 410-413 (2008).
- 36) Sathish M and Miyazawa K, *CrystEngComm*, **12**, 4146-4151 (2010).
- 37) Miyazawa K, Mashino T and Suga T, *J. Mater. Res.*, **18**, 2730-2735 (2003).
- 38) Wakahara T, Nemoto Y, Xu M, Miyazawa K and Fujita D, *Carbon*, **48**, 3359 - 3363 (2010).
- 39) Hotta K and Miyazawa K, *NANO*, **3**, 355-359 (2008).
- 40) Miyazawa K and Hotta K, *J. Nanopart. Res.*, **13**, 5739-5747 (2011).
- 41) Akasaka Y and Miyazawa K, *Trans. Mat. Res. Soc. Japan*, **36**, 345-348 (2011).
- 42) Miyazawa K and Hotta K, *J. Cryst. Growth*, **312**, 2764-2770 (2010).
- 43) Rauwerdink K, Liu J F, Kintigh J and Miller G P, *Microscopy Research and Technique*, **70**, 513-521 (2007).

Structural characterization of the C₆₀ nanowhiskers heat-treated at high temperatures for potential superconductor application

K. Miyazawa, C. Hirata, R. Kano*, T. Wakahara, H. Takeya, T. Yamaguchi, Y. Takano, J. Tang, Y. Lin and M. Tachibana*

National Institute for Materials Science, 1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0034, Japan

Fax: 81-29-860-4667, e-mail:MIYAZAWA.Kunichi@nims.go.jp

*Yokohama City University, 22-2 Seto, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0027, Japan

FAX:81-45-787-2307, e-mail:tachiban@yokohama-cu.ac.jp

Structure of the C₆₀ nanowhiskers (C₆₀NWs) heat-treated at high temperatures was investigated by high-resolution transmission electron microscopy (HRTEM), electron energy loss spectroscopy (EELS), Raman spectrometry, thermogravimetric analysis, Brunauer-Emmett-Teller (BET) method, and so forth. Although the C₆₀NWs heated at 800 °C in vacuum showed a remaining of C₆₀ molecules, the C₆₀NWs became amorphous by heating at 900 °C in vacuum, exhibiting the highest specific surface area of 195.2 m²g⁻¹. The porous nanofibers synthesized by heating C₆₀NWs at high temperatures are new candidates of superconductive graphitic carbon.

Key words: C₆₀ nanowhiskers, liquid-liquid interfacial precipitation method, LLIP method, fullerene, superconductor, carbon nanofiber

1. INTRODUCTION

In 2011, we discovered that C₆₀ nanowhiskers (C₆₀NWs) exhibit good superconducting properties by doping potassium (K) [1,2]. The C₆₀NWs doped with K at 200 °C showed a superconducting transition temperature (T_c) of 17 K, and the highest shielding fraction of a full shielding volume was found in the C₆₀NWs with a nominal composition of K_{3.3}C₆₀, although that of a K-doped fullerene crystal was less than 1% [1]. It was considered that such a high superconducting volume fraction of C₆₀NWs was owing to the homogeneously distributed nanosized pores that could assist the rapid diffusion of K through the whole body of C₆₀NWs. Hence, the fabrication of porous C₆₀NWs is an important theme in their superconducting application. The C₆₀NWs have a low density less than 2.0 gcm⁻³. The fibrous C₆₀NWs are quite suited to fabricate the lightweight and flexible superconducting wires for power transfer, power generators, electric mortars and so forth.

Carbon superconductors other than C₆₀ have been investigated for many years. Graphite specimens doped with alkali metals such as C₈K (T_c < 0.55 K [3], 0.128-0.198 K [4]), C₈Cs (T_c=0.020-0.135 K [3]) and C₈Rb (T_c=0.023-0.151 K [3]) were reported. Recently, graphite superconductors such as C₆Ca (T_c = 11.5 K) and C₆Yb (T_c = 6.5 K) were synthesized [5].

C₆₀NWs can be turned into glassy carbon nanofibers by heat-treatment at high temperatures [6, 7]. The C₆₀NWs heated at 3000 °C turned to the carbon nanofibers with a few to about 18 graphene layers [6]. The number of stacked graphene layers was observed to increase with increasing the heat treatment temperature between 2000 °C and 3000

°C [6]. Those C₆₀NWs heated at high temperatures with developed graphitic ribbons are also a promising nanocarbon material that may exhibit superconductivity by doping alkali metals and alkaline-earth metals.

On the other hand, the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in vacuum showed a specific surface area for water adsorption as high as 155 m²g⁻¹, although the water adsorption ability of C₆₀NWs rapidly decreased to 2 m²g⁻¹ with increasing the heat treatment temperature up to 2500 °C [8]. Hence, since the heat-treated C₆₀NWs show such unique surface properties, it is necessary to investigate their detailed microstructure. This knowledge should be useful for their future superconductive application as well.

2. EXPERIMENTAL

The C₆₀NWs were synthesized by the liquid-liquid interfacial precipitation (LLIP) method, using C₆₀ (99.5% pure, MTR Co.,USA)-saturated toluene solutions and isopropyl alcohol as previously described [9, 10]. The structural characterization of C₆₀NWs was performed by Raman spectroscopy (JASCO NRS-3100, Japan) and transmission electron microscopy (TEM, JEOL JEM-2800, Japan).

The as-synthesized C₆₀NWs were dried in air and heated in vacuum for 120 min at temperatures between 800 and 900 °C at a heating rate of 10 °Cmin⁻¹ in evacuated fused silica tubes by use of a muffle furnace.

The specific surface area measurement of the heat-treated C₆₀NWs was conducted by the Brunauer-Emmett-Teller (BET) method (Autosorb iQ AG Gas Sorption System, Quanta Chrome, USA).

The pore size distribution of heat-treated C₆₀NWs was analyzed by the Density Functional Theory (DFT) method and the Barrett-Joyner-Halenda (BJH) method, using the software (AsiQwin) of the Quanta Chrome gas sorption system and the N₂ adsorption-desorption isotherms recorded at 77 K, where a slit-shaped pore geometry for the micropores and a cylindrical pore geometry for the mesopores were assumed in the pore size calculation in the DFT method [13].

The thermal properties of C₆₀NWs and the heat-treated C₆₀NWs were investigated by the thermogravimetric analysis (TGA, SII TG/DTA 6200) in air at a heating rate of 10 °C min⁻¹.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The C₆₀NWs heat-treated at 900 °C were observed to retain their linear morphology as shown in a TEM image of Fig. 1 (a). As shown in the selected-area electron diffraction pattern (SAEDP) of Fig. 1 (b), however, the C₆₀NWs lost their original crystalline structure and exhibited an amorphous structure by the heat treatment at 900 °C.

As shown in the Raman profile of Fig. 2, the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C show the A_g(2) peak characteristic to C₆₀. However, the Raman profile of the C₆₀NWs heated at 900 °C shows no clear A_g(2) peak (Fig. 3), indicating that all the C₆₀ molecules turned to amorphous carbon.

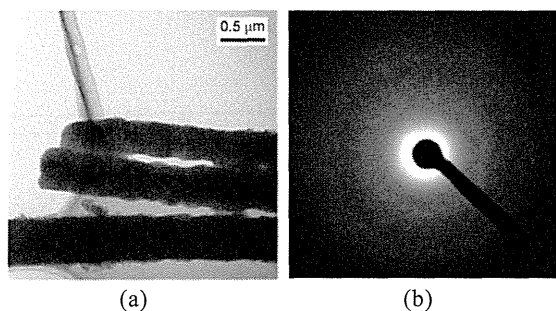


Fig. 1 (a) Bright-field TEM image and (b) SAEDP of the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in vacuum.

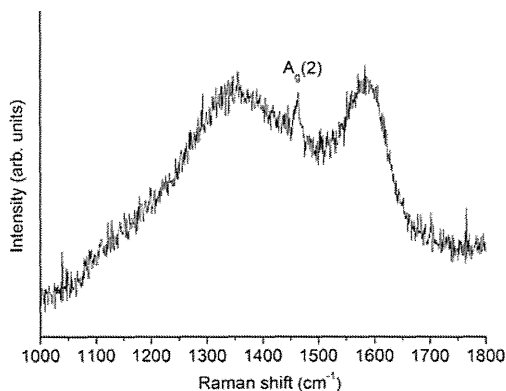


Fig. 2 Raman profile of the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C in vacuum.

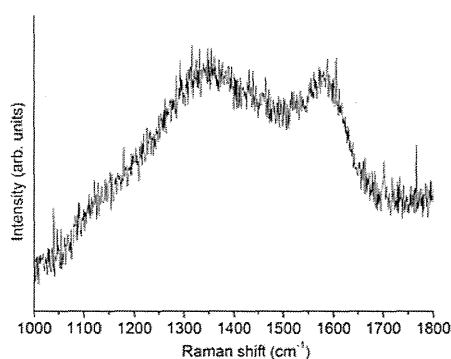


Fig. 3 Raman profile of the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in vacuum.

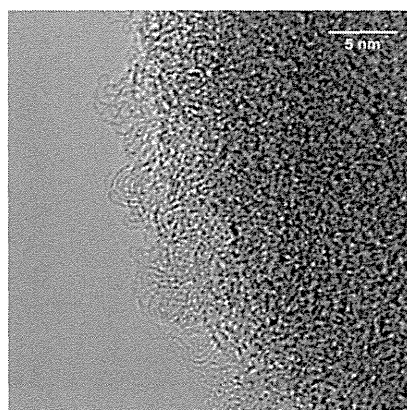


Fig. 4 HRTEM image of a C₆₀NW heated-treated at 900 °C in vacuum.

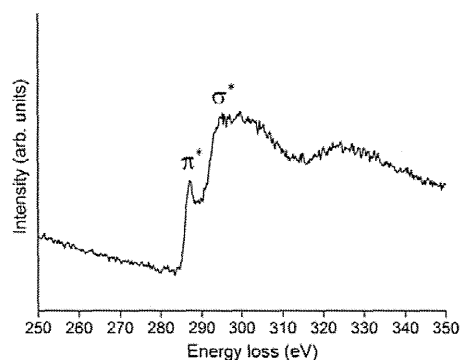


Fig. 5 EELS spectrum of a C₆₀NW heated-treated at 900 °C in vacuum.

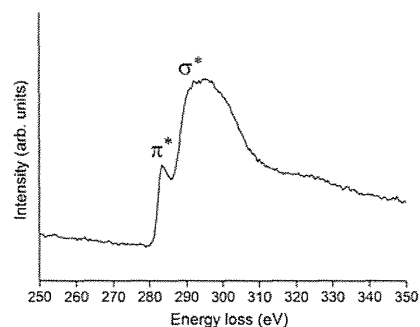


Fig. 6 EELS spectrum of a TEM amorphous carbon microgrid.

The high-resolution TEM (HRTEM) image of a C₆₀NW heat-treated at 900 °C of Fig. 4 shows the formation of randomly oriented graphene layers. The number of stacked graphene layers in the image is less than several layers, and the graphitic structure is not well developed in contrast to the C₆₀NWs heat-treated at 3000 °C [6].

The EELS spectrum of a C₆₀NW heat-treated at 900 °C of Fig. 5 strongly resembles the profile of amorphous carbon as shown in Fig. 6.

As shown in the TEM image of Fig. 7, the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C show a highly porous structure with the distributed nano-sized pores.

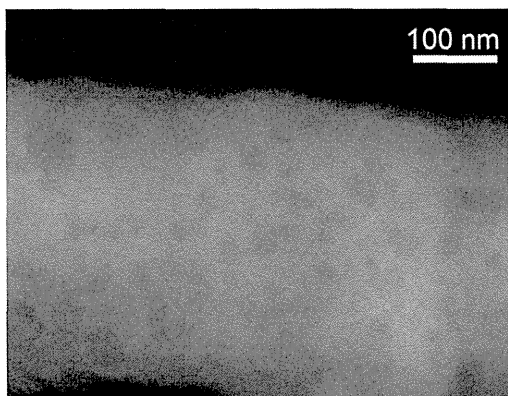


Fig. 7 TEM image of a part of C₆₀NW heat-treated at 900 °C in vacuum. The bright-field contrast was reversed to show the porous structure more clearly.

The pore size distribution for the heat-treated C₆₀NWs was measured as shown in Figs. 8 and 9.

The pore size distribution was markedly changed by the heat treatment at 900 °C from 800 °C, i.e., the broad peak indicated by arrow in Fig. 8 became much sharper in the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C, which means the formation of more uniform-sized mesopores with similar radii of about 19 Å.

The specific surface area of the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C was measured to be 171.0 m²g⁻¹ and that of the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C was measured to be 195.2 m²g⁻¹ by N₂ adsorption at 77 K. The value of 195.2 m²g⁻¹ is very close to that of 195 m²g⁻¹ of the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in our previous paper [8]. This very good coincidence in the specific surface area between the different experiments shows that the LLIP method can synthesize the C₆₀NWs with similar structural properties with a good reproducibility.

Fig. 10 shows the change of specific surface as a function of heat treatment temperature. The specific surface area is the highest at 900 °C and decreases with increasing the heat treatment temperature. The decrease of specific surface area shows the matrix densification accompanying the development of multilayered graphitic structure [6].

Fig. 11 shows the TGA curves that were measured for the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C

and 900 °C. It is noted that the small hump shown by arrow in Fig. 11 (a) is not observed in the curve of Fig. 11 (b). This disappearance of hump coincides with the disappearance of Raman A_g(2) peak in the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C (Fig. 3).

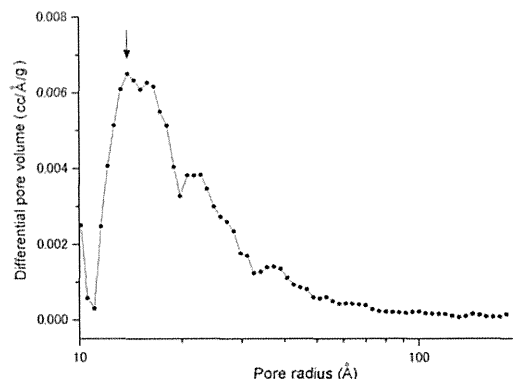


Fig. 8 Pore size distribution measured by the DFT method for the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C.

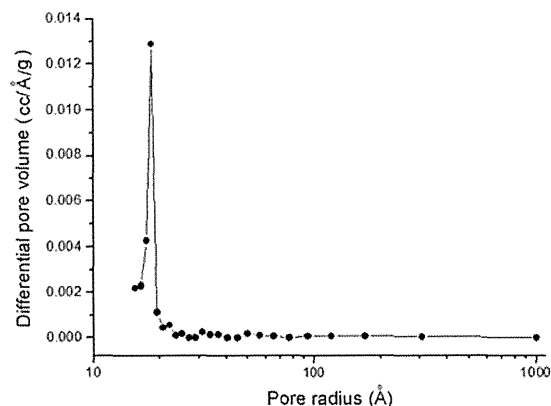


Fig. 9 Pore size distribution measured by the BJH method for the C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in vacuum.

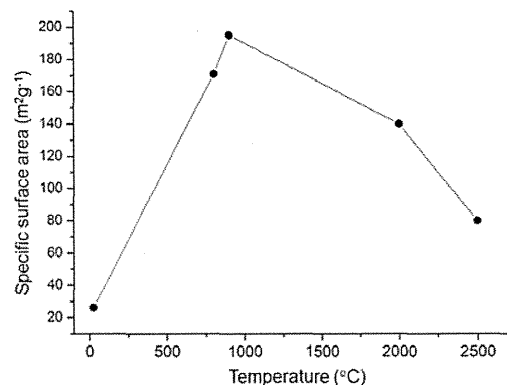


Fig. 10 Change of the specific surface area of C₆₀NWs as a function of heat-treatment temperature. The points for the heat treatment temperatures of 2000 °C and 2500 °C were obtained from ref.[8], while the point for the room temperature was obtained from ref.[11].

Hence, it is considered that the hump observed in Fig. 11 (a) is partly due to the chemisorption of oxygen to the C₆₀ molecules remaining in the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C [12].

The onset temperature (T_e) of decomposition in the heat-treated C₆₀NWs is 386 °C in Fig. 11 (a) and 387 °C in Fig.11 (b), while the offset temperature (T_o) of decomposition is 611 °C in Fig.11 (a) and 624 °C in Fig.11 (b). The increase in T_e and T_o shows that the C₆₀NWs become a little more stable against the oxidation by increasing the heat treatment temperature. It is conjectured that the slight increase in T_e and T_o is due to the structural change of the residual C₆₀ molecules into the amorphous carbon phase by the heat treatment at 900 °C.

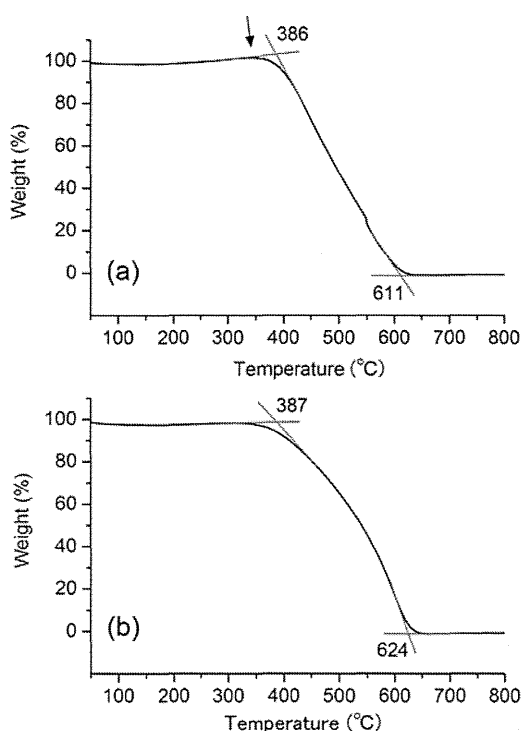


Fig. 11 TGA curves measured in air for the C₆₀NWs heat-treated in vacuum at (a) 800 °C and (b) 900 °C.

4. CONCLUSIONS

The above research can be summarized as follows.

- (1) It has been found that C₆₀NWs turn to amorphous carbon by the heat treatment at 900 °C in vacuum. The remaining of C₆₀ molecules, however, was observed in the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C in vacuum.
- (2) The C₆₀NWs heat-treated at 900 °C in vacuum showed the highest specific surface area of 195.2 m²g⁻¹, having the mesopores with similar radii of about 19 Å.
- (3) The C₆₀NWs heat-treated at 900 °C showed the slightly higher stability for oxidation

than the C₆₀NWs heat-treated at 800 °C.

ACKNOWLEDGEMENT

Parts of this research were supported by Health and Labour Sciences Research Grants (H24 - Chemistry - Shitei - 009) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and JST Strategic Japanese-EU Cooperative Program "Study on managing the potential health and environmental risks of engineered nanomaterials". The authors are also grateful to Dr. Akihito Kumamoto (Low Carbon Research Network Japan, The University of Tokyo) for the TEM observation.

REFERENCES

- [1] H. Takeya, K. Miyazawa, R. Kato, T. Wakahara, T. Ozaki, H. Okazaki, T. Yamaguchi and Y. Takano, *Molecules*, **17**, 4851 - 4859 (2012).
- [2] H. Takeya, R. Kato, T. Wakahara, K. Miyazawa, T. Yamaguchi, T. Ozaki, H. Okazaki and Y. Takano, *Mater. Res. Bull.*, **48**, 343 (2013).
- [3] N. B. Hannay, T. H. Geballe, B. T. Matthias, K. Andres, P. Schmidt, and D. MacNair., *Phys. Rev. Lett.*, **14**, 225 - 226 (1965).
- [4] Y. Koike, H. Suematsu, K. Higuchi and S. Tanuma, *Physica*, **99B**, 503 - 508 (1980).
- [5] T. E. Weller, M. Ellerby, S. S. Saxena, R. P. Smith and N.T. Skipper, *Nature Physics*, **1**, 39-41 (2005).
- [6] R. Kato, K. Miyazawa, T. Nishimura and Z. M. Wang, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **159**, 012024 (2009).
- [7] K. Asaka, T. Nakayama, K. Miyazawa and Y. Saito, *Surf. Interface Anal.*, **44**, 780 - 783 (2012).
- [8] Z.-M. Wang, R. Kato, K. Hotta and K. Miyazawa, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **159**, 012013 (2009).
- [9] K. Miyazawa, Y. Kuwasaki, A. Obayashi and M. Kuwabara, *J. Mater. Res.*, **17**, 83 - 88 (2002).
- [10] K. Miyazawa and K. Hotta, *J. Cryst. Growth*, **312**, 2764 (2010).
- [11] C. L. Ringor and K. Miyazawa, *Diam. Relat. Mater.*, **17**, 529 (2008).
- [12] H. S. Chen, A. R. Kortan, R. C. Haddon and D. A. Fleming, *J. Phys. Chem.*, **96**, 1016-1018 (1992).
- [13] V. M. Gun'ko, O. P. Kozynchenko, S. R. Tennison, R. Leboda, J. Skubiszewska-Zie, S. V. Mikhalovsky, *Carbon*, **50**, 3146 - 3153 (2012).

(Received February 24, 2013; Accepted July 2, 2013)

ナノマテリアルの健康影響評価指針の国際動向

広瀬 明彦

International Trend of Guidance for Nanomaterial Risk Assessment

Akihiko Hirose

*Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences;
Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan.*

(Received August 20, 2012)

In the past few years, several kinds of opinions or recommendations on the nanomaterial safety assessment have been published from international or national bodies. Among the reports, the first practical guidance of risk assessment from the regulatory body was published from the European Food Safety Authorities in May 2011, which included the determination of exposure scenario and toxicity testing strategy. In October 2011, European Commission (EC) adopted the definition of “nanomaterial” for regulation. And more recently, Scientific Committee on Consumer Safety of EC released guidance for assessment of nanomaterials in cosmetics in June 2012. A series of activities in EU marks an important step towards realistic safety assessment of nanomaterials. On the other hand, the US FDA announced a draft guidance for industry in June 2011, and then published draft guidance documents for both “Cosmetic Products” and “Food Ingredients and Food Contact Substances” in April 2012. These draft documents do not restrictedly define the physical properties of nanomaterials, but when manufacturing changes alter the dimensions, properties, or effects of an FDA-regulated product, the products are treated as new products. Such international movements indicate that most of nanomaterials with any new properties would be assessed or regulated as new products by most of national authorities in near future, although the approaches are still case by case basis. We will introduce such current international activities and consideration points for regulatory risk assessment.

Key words—nanomaterial; risk assessment; cosmetic product; food ingredient; food contact substance

1. はじめに

ナノマテリアルの安全性に関する国際的な関心が高まって以降、各国及び国際的な評価機関から様々なオピニオンや提言が公表されてきているが、一般的な概説やデータの収集が必要であるといったような一般論に終始しているものがほとんどであった。しかしながら最近になって、EFSAの科学委員会より2011年の5月に、より実際的なリスク評価ガイドラインが公開された。その後、化粧品や化学物質も含めて、欧米の規制当局では様々なガイダンスが公表されるようになってきている。このような国際的な動向は、現状ではケースバイケースのアプローチではあるものの、近い将来にはほとんどの新規物

性を持つナノマテリアルが、ほとんどの国の規制当局によって新規物質又は新製品としてリスク評価が行われるようになることを示唆していると思われる。本稿では有害性評価の観点からの健康影響評価指針の作成に関する最近の国際動向について、特に欧州や米国の動きを中心に紹介する。

2. 欧州の動向

欧州ではナノマテリアルの安全性に関する論議は比較的活発で、欧州委員会では、2008年に「ナノマテリアルはREACHで規制する」との基本姿勢を示しており、2009年には、ナノマテリアルに関してRegistration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)を実施する際の要点について具体的かつ包括的な科学的並びに技術的アドバイスを提供するための「ナノマテリアルに対するREACH実施プロジェクト (REACH Implementation Project on Nanomaterials; RIPoN)」を開始した。2011年7月には、ナノマテリアルの場合に

The author declares no conflict of interest.

国立医薬品食品衛生研究所 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)

e-mail: hirose@nihs.go.jp

本総説は、日本薬学会第132年会シンポジウム S25 で発表したものを中心に記述したものである。

REACHに記載すべき情報の要件(試験方法の適切さを含む)や化学的安全評価について詳細に明示したガイダンスとなる報告書の最終版を公開している。¹⁾ 規制動向としても2009年12月に他地域より早く、欧州議会においてナノマテリアルの安全性データの届出と表示を含めた新化粧品指令(Regulation (EC) No 1223/2009)が採択されている(施行は2013年7月より)。一方、食品関係では予防原則の下に2008年12月には既存の食品添加物であっても、ナノテクノロジー等を用いて製法や粒子サイズを変更した場合は再評価が必要であることが指令(Regulation (EC) No 1333/2008)された。その後、2009年に欧州食品安全機関(European Food Safety Authority; EFSA)からナノ食品のリスクに関するオピニオンが公表された。²⁾

このような状況の中2011年5月に、「食品/飼料へのナノ科学とナノテク応用から生ずる可能性のあるリスクに関するリスク評価ガイダンス」がEFSAより発表された。³⁾ このガイダンスではそれまでの概論的な提言とは異なり、より具体的な評価ガイダンスが示されている。その物質の物性や曝露シナリオ、化学組成としての新規性に従った以下の6つのケースを想定し、適切な毒性評価試験を組み合わせることによって具体的な評価方針を示している。

Case 1: ナノテクノロジーを利用しているが、製品中にはナノマテリアルは残存していない。

Case 2: 容器等からのナノマテリアルの溶出はない。

Case 3: 製品中では、完全に(適切な分析法により)非ナノサイズ(分解、溶解等)になっている。

Case 4: 消化管の中で、分解することが(適切な分析法により)証明されている。

Case 5: 同じ化学組成を持つ非ナノサイズの物質についての毒性情報が既に知られている場合。

Case 6: 同じ化学組成を持つ非ナノサイズの物質についての毒性情報が不明な場合(全くの新規物質)。

基本的な考えとしては、Case 1-Case 4の場合においては、体内に吸収する前に非ナノサイズ物質となることで、通常の化学物質の評価手法が適用でき

ることになると考えている。ただし、Case 4の場合は、消化管内まではナノサイズである可能性があり、刺激性などのナノマテリアルとしての局所影響を評価する必要があるとしている。そしてこれらのCaseの検討の結果、消化管内でもナノサイズである可能性が否定されない場合は、最小限の毒性試験項目として*in vitro* 遺伝毒性試験と*in vivo* 試験としてADME試験、90日間反復経口投与毒性試験が要求される(*in vitro* 試験が陽性、又は*in vitro* 試験ができない場合は*in vivo* 遺伝毒性試験が必要)。これらの試験結果は、同じ化学組成を持つ非ナノサイズの物質についての毒性情報と比較され、必要に応じて更なる毒性試験を行うことが推奨されている。一方、化学組成からして全くの新規物質である場合は、ナノサイズであるなしにかかわらず、元来、慢性毒性や生殖発生毒性も含めたすべての毒性試験項目が必要となるので、上記のような曝露シナリオに依存した毒性試験の評価スキームは適用されない。

しかし現状では、食品中や消化管内等の複雑なマトリックス中のナノマテリアルのサイズを的確に測定する手法はまだ確立されておらず、安全側に立てば、ナノマテリアルが分解されないことを前提に毒性試験を行う可能性が高いこと。さらにこれまでのガイドライン化された毒性試験を適用した結果が有効であるかどうかについて、特に食品を対象とした経口投与試験について十分な知見も得られていないこと。これらの現状を考慮すると、当面はケースバイケースの対応を積み重ねていく必要があることが、今後の課題とされている。

さらに、2012年の6月には消費者安全科学委員会(Scientific Committee on Consumer Safety; SCCS)が化粧品中のナノマテリアルの評価ガイダンスを公表し、そこにも上記のような曝露シナリオに基づいた安全性評価スキームが取り入れられた。⁴⁾ こちらは主要な曝露経路が経皮曝露であるので、皮膚透過性の有無に重点が置かれているほか、局所影響としては皮膚刺激/腐蝕性、感作性、光毒性などが重要なエンドポイントとなっている。さらに、2013年7月より施行される動物実験の全面禁止を背景に、*in vitro* 試験など実験動物代替試験法への取り込みが、緊急的な課題としてとりあげられている。

3. 米国の動向

米国でもナノテクノロジーやナノマテリアルの安全性に対する議論の必要性は早くから認識されているが、欧州のような包括的な法的規制にまでには至っていない。化学物質管理の観点からは、2007年に U. S. Environmental Protection Agency (EPA) が有害物質管理法 (Toxic Substances Control Act; TSCA) の下に、ナノマテリアルを取り扱う企業等に対し自主的なデータの提出を促すスチュワードシッププログラムを開始したが、期待したほどの情報を得られないようであった。しかし EPA は 2010 年から、単層多層のカーボンナノチューブについて、製品毎の製造前届出 (PMN) を必要とする重要新規利用ルール (significant new use rule; SNUR) を公布した。⁵⁾ 届けデータとしては、懸念されている吸入曝露影響に対して 90 日間吸入試験等が要求されており、実質的に必要な試験項目として認識されつつある。しかし、この製造前届出データの範囲は各製品に対応したケースバイケースの措置の結果であり、さらに化学的特性等は企業秘密として開示されていないことも含め一般化される評価指針として利用することはできない。

一方 U. S. Food and Drug Administration (FDA) は、2007 年に公表されたナノテクノロジータスクフォースの報告書を受けて、2011 年 6 月によりやく業界向けに「FDA 規制権限製品にナノテクノロジーが利用されているかどうかの検討」に関するガイダンス案を公表した。⁶⁾ このガイダンスでは、ナノマテリアルの定義としてそれまでに通常使用されてきた「三次元のうち少なくとも一次元のサイズが 1 から 100 nm の範囲に入る」という定義に加えて、たとえ 100 nm を超えるサイズであったとしても、そのサイズに起因した物理学的あるいは生物学的特性を示すかどうかという点にも着目している。その際の検討するサイズの上限を 1 μm としている。その後、具体的な FDA 規制関連製品に関するガイダンスとして、2012 年 4 月に食品材料及び食品接触物質 (食器など)⁷⁾ と、化粧品⁸⁾ の安全性評価に関する業界向けのガイダンスをそれぞれ公表した。化粧品は、着色料を除いては事前承認が必要ではないが、安全性確保のための製造業者等の責任において、考慮すべき安全性評価上の論点が示されており、以下に示す因子が重要であるとされている。

- 物理化学的特性
- 最終製品に対応した毒性試験条件での凝集状態と粒径分布
- 不純物
- 製品からの曝露可能レベルと最終製品中での凝集性
- *in vitro* 及び *in vivo* 試験に供する用量の測定法
- 化粧品成分とそれらの不純物に関する *in vitro* と *in vivo* の毒性データ、皮膚透過性、眼及び皮膚刺激性、感作性、変異原性/遺伝毒性
- 化粧品成分や最終製品に対するヒトボランティア臨床試験

また、化粧品の安全性試験としてナノマテリアルの評価に適した *in vitro* 試験開発の重要性にも触れているが、試験系における凝集性について対応することが必要であるとされている。特に不溶性のナノ粒子については *in vivo* 試験の方が適切であるかもしれないとコメントしている。

食品材料及び食品接触物質のガイダンスにおいては、既認可食品及び食品接触成分に対してナノテクノロジーを利用して製造工程を変更した場合に対して、安全性評価上検討すべき論点について記されている。重要な製造工程の変更としては、出発物質の種類や濃度変更、及び触媒の変更と並んで食品成分の粒子サイズに影響を与えるような新技術が例示として挙げられている。勧告案は、21CFR (連邦規則集) に記載された食品添加物及び色素、21CFR の generally recognized as safe (GRAS) として同定された物質、food contact notification (FCN) 申請された食品接触物質、既に GRAS としての使用が、認証された物質の 4 分類に分けて記載されている。しかし、各々の物質に対して検証すべき項目はほぼ同様で、既に認証あるいは申請が認められた成分との同一性に影響を及ぼした物理化学的特性と、その変化に対応した安全性評価を行うこと、製造過程の変更の度合いやその結果製造された製品の規格や不純物が法的基準の範囲に入るかどうかを検証することといったような、抽象的な記載となっている。さらに最終的には、必要に応じて FDA と相談することが推奨されている。

4. 国際機関の動向

化学物質管理関係では、欧米におけるナノマテリ

アルの安全性に関する議論が本格化し始めた 2006 年に OECD では Chemical Committee (化学委員会) の下に Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN; 工業ナノ材料に関する作業部会) が設置され, 以下に示す 9 つの steering group (SG) によって検討が進められている。

- SG1: Development of a Database on Human Health and Environmental Safety Research;
- SG2: Research Strategies on Manufactured Nanomaterials;
- SG3: Safety Testing of a Representative Set of Manufactured Nanomaterials;
- SG4: Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines;
- SG5: Co-operation on Voluntary Schemes and Regulatory Programmes;
- SG6: Co-operation on Risk Assessment;
- SG7: The Role of Alternative Methods in Nanotoxicology;
- SG8: Exposure Measurement and Exposure Mitigation;
- SG9: Environmentally Sustainable Use of Man-

ufactured Nanomaterials

SG3-SG8 では, リスク評価に直接あるいは間接に係わる活動であるが, このうち SG4 では各種試験法のガイドラインをナノマテリアルに適合させるために最も重要なファクターである, 試験サンプルの調整法や用量設定に関して考慮すべき論点について, 各種試験法毎に取りまとめて公表している。⁹⁾ また, SG3 においては, 実際に代表的なナノマテリアルに関して加盟国が自主的に物性情報や安全性データを収集, 場合によっては毒性試験を行うというスポンサーシッププログラムが最も精力的に活動している (Table 1)。日本は米国とともに, フラーレンや単層及び多層カーボンナノチューブの 3 種類のナノマテリアルのスポンサー国となっている。¹⁰⁾ 2012 年時点では, 対象となっている 13 種のナノマテリアルの半数近くの物質について, 物性データや初期的な毒性試験データが出揃う予定となっている。今後は毒性情報等を取りまとめた Dossier 文書等の作成が行われ, OECD において高生産量化学物質に対して経常的に行われている化学物質共同評価プログラム (cooperative chemical assessment program; CoCAM) 等を介して, 初期的な健康及び環境影響評価が行われることが想定されている。

Table 1. Sponsorship Arrangements at the WPMN Sponsorship Program

Manufactured Nanomaterial	Lead sponsor (s)	Co-sponsor (s)	Contributors
Fullerenes (C60)	Japan, US		Denmark, China
SWCNTs	Japan, US		Canada, France, Germany, EC, China, BIAC
MWCNTs	Japan, US	Korea, BIAC	Canada, France, Germany, EC, China, BIAC
Silver nanoparticles	Korea US	Australia, Canada, Germany, Nordic Council of Ministers	France, Netherlands, EC, China, BIAC
Iron nanoparticles	China	BIAC	Canada, US, Nordic Council of Ministers
Titanium dioxide	France Germany	Austria, Canada, Korea, Spain, US, EC, BIAC	Denmark, Japan, United Kingdom, China
Aluminium oxide			Germany, Japan, US
Cerium oxide	US UK/BIAC	Australia, Netherlands, Spain	Denmark, Germany, Japan, Switzerland, EC
Zinc oxide	UK/BIAC	Australia, US, BIAC	Canada, Denmark, Germany, Japan, Netherlands, Spain, EC
Silicon dioxide	France, EC	Belgium, Korea, BIAC	Denmark, Japan
Dendrimers		Spain, US	Austria, Korea
Nanoclays	BIAC		Denmark, US, EC
Gold nanoparticles	South Africa	US	Korea, EC

食品関係では、2009年にFAOとWHOの専門家による合同会議が企画され、食品及び農業分野へのナノテクノロジーの適用に関する食品の安全性への意義付けについてのレポートが公表された。¹¹⁾ 其中では、食品・飼料へのナノテクノロジーの利用に対する段階的リスクアセスメントアプローチの利用に関して、より科学的な勧告を模索することを検討すべきであることが提言されている。また、有効性が確認されるべき試験法やガイダンスの開発には、以下の分野におけるデータギャップが今後明らかにされるべきであるとしている。

- 食品・飼料中のナノマテリアルの物理化学的特性を適切に解析する手法
- 食品、試料、農産物の基質中に存在するナノマテリアルの特性
- 生体試料中に存在するナノ粒子の確認法
- *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* and *in silico* 試験法
- ナノマテリアルの体内動態、特に生物学的バリアー(粘膜、脳血液関門、血液胎盤関門など)を通過することによる未知の体内分布や作用メカニズム
- 実際の使用用量におけるナノマテリアルの特性

一方、化粧品分野では日本(厚生労働省)、米国(FDA)、カナダ(厚生省)、EC(企業産業総局)の間で国際協力と情報交換を行う場である化粧品規制協力国際会議(International Cooperation on Cosmetics Regulation; ICCR)において、2010年には化粧品中のナノマテリアルの基準や検出法について取りまとめた報告書が公表された。その後、2011年より安全性評価手法を検討する作業グループが組織され、現在、評価ガイダンスの作成が進行中である。

5. おわりに

本稿では有害性評価の観点からガイダンスの作成状況を取りまとめたため、特にとりあげなかったが、2011年の10月には欧州委員会(European Commission; EC)は規制上のナノマテリアルを「個数濃度のサイズ分布で50%以上の粒子について1つ以上の外径が1 nm から 100 nm のサイズ範囲である粒子」と定義した。¹²⁾ この場合のサイズ分布の閾値である「50%」は規制上の値であり、有害性評価の観点からの科学的な値ではない。2014年12月ま

でこの数字は見直すことになっているが、申請側の産業界としては大きな問題である。一方で米国FDAは、1 nm から 100 nm のサイズ範囲にもとらわれることなく、その物性や生態影響に与える大きさにより、ケースバイケースの対応をとるという姿勢から、明確な定義を規定していない。これは両地域での許認可行政の運用システムの違いが、部分的に影響していると思われる。米国では基本的に商品としての製品ベースで許認可を行うケースが多く、安全性評価についても各企業等と個別に対応する体制を取り易いことによるものと考えられる。米国におけるこのような個別申請で対応するという傾向は、食品添加物や化粧品のようにナノマテリアルの使用用途が厳密に規定されていないような、工業用製品の原料となるナノマテリアルの製造に係わる化学物質管理体制においても認められる。

つまりナノマテリアルのリスクは、その使用用途によっても異なってくるため、様々な用途に適用可能なように開発された原料であるナノマテリアルの安全性を包括的に評価しようとするれば、多方面での用途を想定した概略的な評価ガイダンスしかできない。しかしながら、用途をある程度限定するならば、より具体的な評価ガイダンスを作成できると考えることができる。このことは、化学物質管理システムとして、物質ベースでナノマテリアルを評価するための枠組みを構築している活動よりも、食品添加物や食器、化粧品などといったように用途を規定した中でのナノマテリアルの評価ガイダンスが先行して公表されている現状と一致しているものと考えられる。しかし各国、地域が各々のシステムの中で独自に評価するという状態は、グローバル化しているナノマテリアル産業界にとって好ましいものではない。今後は、各用途分野に対する評価ガイダンスであっても国際的なハーモナイゼーションや、評価事例情報の共有化を進めることにより、より効率的で国際的なナノマテリアルの健康影響評価体制の構築が望まれる。

謝辞 本稿での解説の基となった情報の一部は、厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業) H21-化学-一般-008 及び H24-化学-指定-009 の助成によって行われた。

REFERENCES

- 1) Hankin S. M., Peters S. A. K., Poland C. A., Foss Hansen S., Holmqvist J., Ross B. L., Varet J., Aitken R. J., "Specific Advice on Fulfilling Information Requirements for Nanomaterials under REACH (RIP-oN 2)-Final Project Report," RNC/RIP-oN2/FPR/1/FINAL, 2011.
- 2) European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Committee, *The EFSA Journal*, **958**, 1–39 (2009).
- 3) European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Committee, *EFSA Journal*, **9**(5), 2140 (2011).
- 4) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), "Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics," SCCS/1484/12, 2009.: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_005.pdf, cited August 20, 2012.
- 5) U. S. Environmental Protection Agency (EPA), *Fed. Regist.*, **75**(180), 56880–56889 (2010).
- 6) U. S. Food and Drug Administration (FDA), "Draft Guidance for Industry; Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology," 2011.: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>, cited August 20, 2012.
- 7) U. S. Food and Drug Administration (FDA), "Guidance for Industry: Assessing the Effects of Significant Manufacturing Process Changes, Including Emerging Technologies, on the Safety and Regulatory Status of Food Ingredients and Food Contact Substances, Including Food Ingredients that are Color Additives; Draft Guidance," 2012.: <http://www.fda.gov/downloads/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/UCM300927.pdf>, cited August 20, 2012.
- 8) U. S. Food and Drug Administration (FDA), "Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products, Draft Guidance," 2012.: <http://www.fda.gov/downloads/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/UCM300932.pdf>, cited August 20, 2012.
- 9) Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Directorate, "Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials," ENV/JM/MONO(2010)25, OECD, Paris, 2010.
- 10) Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Directorate, "Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD's Sponsorship Programme; First Revision," ENV/JM/MONO(2009)20/REV, OECD, Paris, 2010.
- 11) Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO), "FAO/WHO, Expert Meeting on the Application of Nanotechnologies in the Food and Agriculture Sectors: Potential Food Safety Implications, Meeting Report," 2010.: <http://www.fao.org/docrep/012/i1434e/i1434e00.pdf>, cited August 20, 2012.
- 12) European Commission. *Official Journal of the European Union*, L 275, 20.10.2011, 38–40 (2011).

