

令和3年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(化学物質リスク研究事業)分担研究報告書

研究課題名: ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験法の開発に関する研究

分担研究課題名: 曝露評価手法に関する調査研究

研究分担者: 小林 憲弘 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者: 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部長

研究要旨

本研究班で得られた試験結果を適切な管理基準に適用するためには、曝露シナリオを設定する必要がある。そこで、OECDの工業用ナノ材料作業部会(WPMN)及びOECDが主催するナノマテリアルの曝露評価手法に関するウェビナーに参加し、既存あるいは新たに開発されたツールやモデルに関する情報収集を行った。また、OECDから公開された報告書を調査し、内容を整理した。

毎年、上市されるナノ関連製品が年々増加されており、人や環境への曝露は避けられず、新規ナノマテリアルの健康及び安全への懸念が高まっていることを受けて、OECDでは新しい曝露評価ツール及びモデルの開発を行っている。ナノマテリアルの職業、消費者および環境曝露の評価に利用可能と考えられるツールおよびモデルを網羅的に情報収集し、54のツールおよびモデルの詳細評価を行った結果、10の職業曝露、7の消費者曝露、6の環境曝露評価ツール・モデルがナノマテリアルの曝露評価に適したものであると判断された。ただし、これらのツールやモデルの使用にあたっては、製品中のナノマテリアルの含有量、排出量、曝露中の粒径分布等のナノマテリアルのキャラクターゼーションに関するデータが適切なものである必要があるため、これらのデータの正確性がモデルの予測結果に大きく影響すると考えられた。c

曝露評価手法・モデルに関しては今後も開発・評価が継続される見通しであることから、引き続き情報収集を行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班で得られた試験結果を適切な管理基準に適用するためには、曝露シナリオを設定する必要がある。そこで本研究では、ナノ材料および先端材料のリスク評価の支援を目的とし、OECDを主とした中心とした国際機関におけるグループ化およびリードアクロスの方法について調査することを目的とした。

今年度は、OECDのナノマテリアル作業グループ(WPMN)の曝露評価プロジェクト(SG8)などで進められている、労働及び消費者曝

露合同プロジェクトのレポート、環境曝露プロジェクトのレポート案などの動向調査を行った。また、来年度以降はWPMNに加えISO等の曝露計測手法および曝露評価モデルに関しての調査を行いながら、リスク評価への適用性を考慮しつつ情報を整理する。

B. 研究方法

OECDのナノマテリアル作業グループ(WPMN)の会合(WPMN2021)及びOECD主催のナノマテリアルの曝露評価手法に関するウェビナーに参加し(2021年12月2日)、

既存あるいは新たに開発されたツールやモデルに関する情報収集を行った。

また、2021年8月以降に公表された下記の2つの報告書を調査し、内容を整理した。

・Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials-Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure
Project: Assessing the Global Readiness of Regulatory and Non-regulatory Models for Assessing Occupational Exposure to Manufactured Nanomaterials
Series on Testing and Assessment, No. 347

・Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials-Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure
Project: Compilation of Available Tools and Models Used for Assessing Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials and Evaluation of their Applicability in Exposure Assessments
Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 101
Series on Testing and Assessment, No. 348

C. 研究結果

i) WPMN21における議論内容

WPMN21における主な議論内容を以下に整理した。

1. Exposure Measurement and Exposure Mitigation (暴露方法と暴露軽減)
 - 以下の4つの新プロジェクト提案が紹介され、更なる専門家の推薦に資するようWeb会議を開催することとなった。
 - ①曝露モデルの使用に関するガイダンスの作成
 - ②更なるモデル評価のための曝露実測データの収集または生成
 - ③曝露量の評価及び決定のための因子で測定可能なものの特定
 - ④ナノマテリアル放出量測定方法の使用に関するガイダンスの作成
2. Compilation of available tools and models used for assessing consumer exposure to MNs and evaluation of their applicability in exposure assessment
 - 公表の承認を得るためCBCに上程することが承認された。
3. Assessing the readiness of regulatory and non-regulatory models for assessing occupational exposure to MNs
(ナノ材料への職業暴露を評価するための規制モデルおよび非規制モデルの世界的な準備状況の評価)
 - デンマークが職業曝露プロジェクトの結果について報告した。
4. Compilation of available tools and models used for assessing environmental exposure to MNs and

evaluation of their applicability in exposure assessment

(ナノ材料の規制暴露評価における環境暴露評価のための利用可能なツールとモデルの適用性の評価)

- カナダが消費者曝露プロジェクトの結果を報告した。
- 最終報告書案は曝露量測定及び曝露量緩和運営グループ、ナノマテリアル作業班、曝露評価作業班の3つのコメント・ラウンドを経て作成されたことが紹介された。
- WPMNは3つの文書を公開の承認を求めてCBCに上程することを了承した。

ii) ナノマテリアルの暴露評価手法に関する報告書の概要

ナノマテリアルの労働及び消費者暴露合同プロジェクト「Evaluation of Tools and Models for Assessing Occupational and Consumer Exposure to Manufactured Nanomaterials」の報告書においては、図1に示す3つの報告書で構成されている。

「Part I: Compilation of tools/models and analysis for further evaluation」において、使用するモデルの収集・選定を行っている。また、「Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure」及び「Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure」において、それぞれ労働暴露・消費者暴露の予測に使用するツール・モデルの評価を行っている。

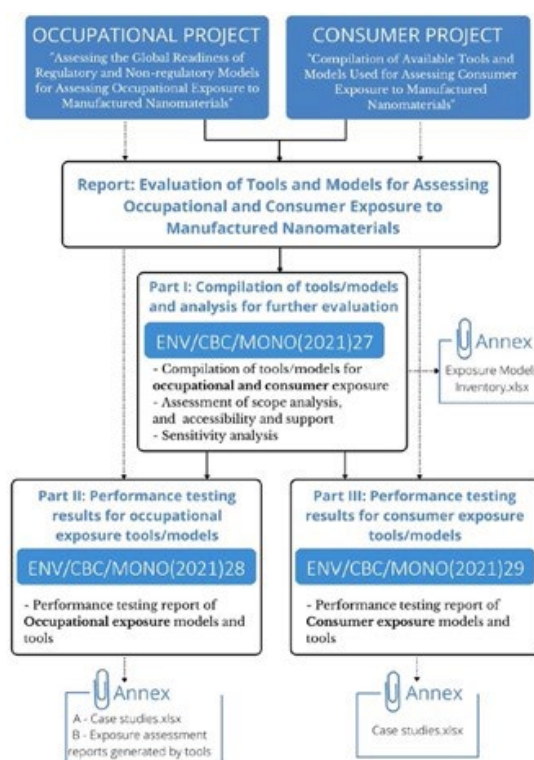


図1. 報告書の構成

「Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure」及び「Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure」共に、ナノマテリアルの評価に特化して開発された「Nanospecific tools」と、一般の化学物質の評価用に開発された「Conventional chemical ECHA recommended tools」の両方を対象とした評価を行っている。

「Part II: Performance testing results of tools/models for occupational exposure」では、ナノマテリアルに特化した9つのツール・モデルは、性能の評価基準 (spearman の相関係数が>0.6 かつ<10%の過小評価) を満たしたことが記載されている (表1)。一方、一般化学物質用のツール・モデルは、評価を行った5つのうち1

つを除いて、この基準を満たさなかったとされている。

表 1. 労働暴露の予測に用いたモデルの評価結果まとめ

Model	Tested in	Nano-specific	Number of comparisons	Spearman correlation (All / H / S / A)	< 10% of total cases underpredicted	Potential to be used for exposure assessment to MNM
ISO/TS 12901-2:2014 CB nanotool v1.0 (Part 2)	calIBRAte	yes	28	(0.63 / - / - / -)*	yes	Suitable with comments
BIORAMA Risk assessment and risk control module (Occupational exposure section)	OECD	yes	53	(0.84 / 0.80 / 0.31 / -)	yes	Suitable with comments
Stoffenmanager nano v1.0	calIBRAte	yes	82	(0.78 / - / - / -)	N/A	Suitable
Engineered Nanoparticle Airborne Exposure (CPSC EAP Model) v1.0	OECD	yes	39	(0.63 / 0.61 / 1.0 / -)	no (10.7% and 18% when LC applied)	Suitable with comments
LICARA nanosCAN v1.0	calIBRAte	yes	2	N/A	N/A	Suitable
NanoSafer v1.0 (original and simplified version)	calIBRAte + OECD update	yes	50	Original: (0.72 / 0.80 / 0.40 / -) Simplified: (0.72 / 0.80 / 0.40 / -)	Original: yes Simplified: no	Suitable with comments
GUIDEnano	calIBRAte	yes	25	(- / 0.98 / 1.0 / 0.98 / -)**	no	Suitable with comments
Swiss Precautionary Matrix v3.0	calIBRAte	yes	25	N/A	N/A	Suitable with comments
ConsExpo nano 2.0	calIBRAte	yes	5	N/A	yes	Suitable with comments
RISKOFDERM	calIBRAte	no	16	1.0 (filling mixing or loading) and 0.4 (spraying)	no	Suitable for indicative use
MEASE2 2.0	OECD	no	63	(0.40 / 0.40 / 0.35 / 0.87)	yes	no
EMAP Expo tool 2.0	OECD	no	40	(0.54 / 0.25 / - / -)	yes	no
Stoffenmanager 8.3	OECD	no	52	(0.18 / 0.51 / 0.62 / 0.73)	no	no
Advanced REACH Tool v1.5	OECD	no	60	(0.51 / 0.51 / - / -)	no	no

*Note: For ISO CB nanotool correlation is given for particle number concentration. **Note: For GUIDEnano Spearman correlation was calculated individually for spraying and leakpoint source domains. For each model it is indicated under which project it has been tested, whether or not the model is nanospecific, total number of comparisons used for the performance testing, Spearman correlations obtained, and whether the tool underpredicted in more than 10% the cases tested. In the final column, it is indicated whether the tool has potential to be used for exposure assessment to MNM based on the results obtained and the criteria established in this report. N/A: Not applicable. Spearman correlation is provided for all domains / powder Handling / Spraying or leak-point source / Abrasion (All / H / S / A).

また、「Part III: Performance testing results of tools/models for consumer exposure」においては、評価を行った7のツール・モデルは、過大評価となるケースが多かったものの、予測に使用できると評価された(表2)。

ただし、暴露排出データベースにおいて、多くの測定データが棄却あるいは不適切であった。これは、排出係数、製品使用量、粒径分布、待機中濃度の時系列変化が入手できなかったためであると考えられる。

これらのデータギャップを埋めるために、ナノマテリアルの製品暴露に関する実験を行う際には、以下の情報が適切であるかどうかを考慮することが推奨される。

- Amount of product used for the experiment (実験で使用された製品の

量)

- Fraction of MNMs in product (製品中のナノマテリアルの割合)
- Emission rate (排出係数)
- Characterization of particle size distribution (粒径分布のキャラクター化)
- characterization during the exposure (暴露中のキャラクター化)
- Time evolution of air concentration during the exposure (暴露中の大気中濃度の時系列変化)

表 2. 消費者暴露の予測に用いたモデルの評価結果まとめ

Model/Tool	Tester	Number of comparisons	Spearman correlation	Trend over total comparison (overestimation/underestimation)
ENAE v1.0	HC	13	0.75	overestimation
GUIDEnano v.30	HC	7	0.70	overestimation
Boxall et al. 2007	HC	13	0.72	overestimation
Stoffenmanager Nano v1.0	HC	16	0.79	N/A*
ConsExpo nano v3.0	RIVM	7	N/A	overestimation
Swiss Precautionary Matrix v3.1	HC	9	N/A	N/A
NanoSafer v1.1	NRCHIE and HC	4	0.83	overestimation

Note: * Not applicable. ** Performed in EU H2020 calIBRAte project

D. 考察・結論

OECD が主催するナノマテリアルの暴露評価手法に関するウェビナーに参加し、既存あるいは新たに開発されたツールやモデルに関する情報収集を行った。

毎年、上市されるナノ関連製品が年々増加されており、人や環境への暴露は避けられず、新規ナノマテリアルの健康及び安全への懸念が高まっていることを受けて、OECD では新しい暴露評価ツール及びモデルの開発を行っている。ナノマテリアルの職

業、消費者および環境暴露の評価に利用可能と考えられるツールおよびモデルを網羅的に情報収集し、54のツールおよびモデルの詳細評価を行った結果、10の職業暴露、7の消費者暴露、6の環境暴露評価ツール・モデルがナノマテリアルの暴露評価に適したものであると判断された。ただし、これらのツールやモデルの使用にあたっては、製品中のナノマテリアルの含有量、排出量、暴露中の粒径分布等のナノマテリアルのキャラクターゼーションに関するデータが適切なものである必要があるため、これらのデータの正確性がモデルの予測結果に大きく影響すると考えられた。

暴露評価手法・モデルに関しては今後も開発・評価が継続される見通しであることから、引き続き情報収集を行う必要があると考えられた。

E. 参考文献等

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 (該当なし)
2. 実用新案登録 (該当なし)
3. その他 (該当なし)