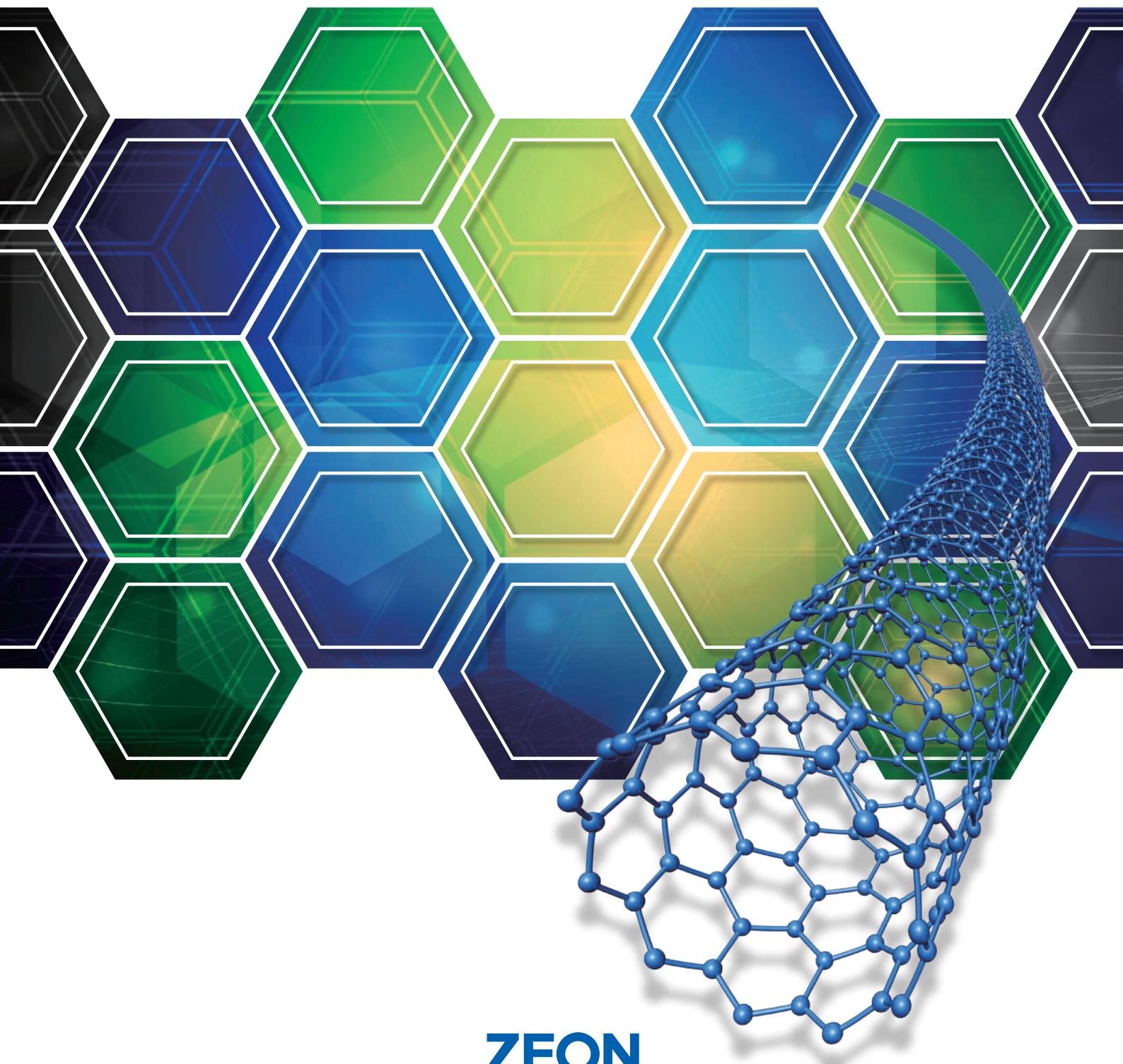


単層カーボンナノチューブ

ZEONANO[®] SG101

安全性データ



ZEON

本書について

カーボンナノチューブ (CNT) は、優れた強度、軽量性、電気伝導性、および熱伝導性を備えており、多くの分野で応用が進んでいます。CNT は、トランジスタやキャパシタといった電子デバイスへの応用に加え、薬剤を効率的に患部に届けるドラッグデリバリーシステムなど、エレクトロニクス分野やバイオ・医療分野における用途開発が進められています。さらに、より広い分野での応用を目指した研究開発が進められており、CNT は持続可能な社会の実現に貢献する素材として期待されています。

ZEONANO® は、国立研究開発法人産業技術総合研究所（産総研）が発見した画期的な CNT の合成技術「スーパーグロース法」を用いて、日本ゼオンが製造する単層 CNT です。ZEONANO® は、単層・高比表面積・長尺・高純度という特長を備えています。これらの特性を活かし、エネルギー、エレクトロニクス、医療など、さまざまな用途での製品化も着実に進んでおり、今後さらに広範な分野での活用を目指しています。

2016 年当時、技術研究組合単層 CNT 融合新材料研究開発機構 (TASC)^{*1} は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)^{*2} の「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」(P06041) プロジェクトの成果として提案された CNT の作業環境での許容暴露濃度とリスク管理手法を活用し、「[ケーススタディ報告書] スーパーグロース単層カーボンナノチューブ (SG- 単層 CNT) の安全性データおよび TASC 自主安全管理の紹介 (第4報)」を発行しました。本書はその報告書をもとに、現時点で入手可能な資料、科学的データ、情報等を追記・修正して、日本ゼオンが作成したものです。

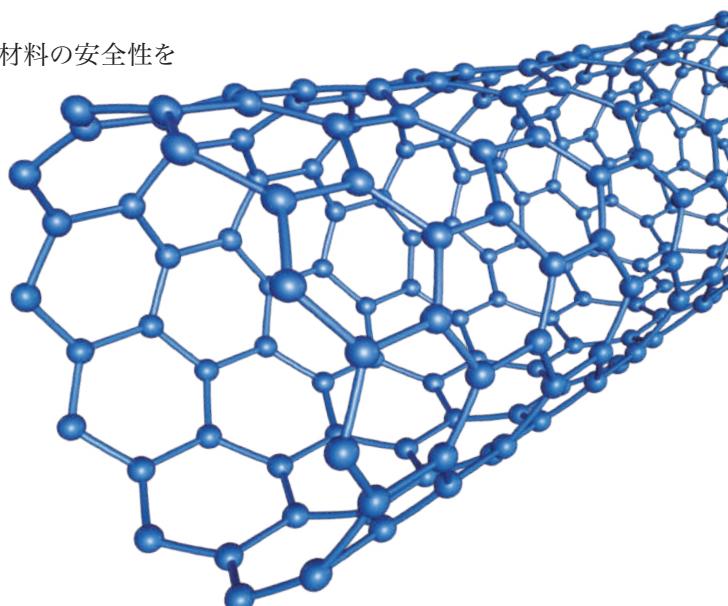
CNT は前述のように革新的な素材として期待されていますが、一方でその形状やナノサイズに起因する環境や健康へのリスクについての懸念も持たれています。日本ゼオンは、国内外の公的研究機関、大学さらには事業者団体とも連携し、CNT に対するこのような懸念の払拭に積極的に取り組んできました。本書は、ZEONANO® を安全に取り扱うための管理策を策定・実施する際に活用できる基礎情報を提供すること目的としています。具体的には、産総研から提供された情報、TASC が独自に実施した材料評価の結果、その他 CNT の安全性に関する既存の情報、そして日本ゼオンが産総研や大学などと共同で実施した CNT の分解性に関する研究成果をまとめています。

なお、本書に記載した本材料の安全性に関する情報は、本材料の安全性を保証するものではありませんが、現時点で入手可能な資料、科学的データ、情報等を引用したものです。

2025 年 12 月

*1 : 2017 年に解散

*2 : 現在の国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)



目次

| | |
|---|----|
| 本書について | 1 |
| 目次 | 2 |
| I. 総論（概要） | |
| 1. 序論：ナノ材料の安全性に関する見解 | 4 |
| 2. 安全性 | 4 |
| (1) 環境への影響 | 4 |
| (2) ヒト健康への影響 | 5 |
| A. 吸入暴露経路 | 5 |
| a) 肺における炎症 | 5 |
| b) 肺での発がんの可能性 | 6 |
| c) 壁側胸膜での中皮腫発症の可能 .. | 6 |
| B. 経口暴露経路 | 7 |
| C. 経皮暴露経路 | 7 |
| II. 各論（総論に関する詳細説明およびデータ） | |
| 1. 基本的情報 | 9 |
| (1) 製造方法、特長および用途 | 9 |
| (2) 一般情報 | 9 |
| (3) 物理化学的性状 | 9 |
| (4) 法規制、ガイドライン等 | 10 |
| 2. 安全性に関する情報 | 11 |
| (1) 環境中運命 | 11 |
| A. 大気中での安定性 | 11 |
| B. 水中での安定性 | 11 |
| a) 非生物的分解性 | 11 |
| b) 生分解性 | 11 |
| c) 生物濃縮性 | 12 |
| (2) 環境中の生物への影響 | 12 |
| A. 水生生物に対する影響 | 12 |
| a) 藻類に対する毒性 | 12 |
| b) 無脊椎動物に対する毒性 | 12 |
| c) 魚類に対する毒性 | 13 |
| B. 土壌微生物に対する影響 | 13 |
| C. 下水処理場活性汚泥に対する影響 .. | 14 |
| (3) ヒト健康への影響 | 14 |
| A. 生体内運動（体内動態） | 14 |
| B. 疫学調査および事例 | 14 |
| C. 哺乳動物等を用いた有害性試験 .. | 14 |
| a) 呼吸器系に対する毒性 | 14 |
| b) 経口投与後の毒性 | 16 |
| c) 眼および皮膚に対する刺激性 .. | 16 |
| d) 感作性 | 16 |
| e) 生殖発生毒性 | 16 |
| f) 遺伝毒性 | 17 |
| g) 起炎症作用 | 17 |
| h) 発がん性 | 17 |
| D. 培養細胞を用いた有害性試験 .. | 17 |
| a) ヒトII型肺胞上皮細胞 A549 細胞株 を用いた in vitro 毒性評価 .. | 17 |
| b) ラットマクロファージ NR8383 細胞株 を用いた in vitro 毒性評価 .. | 17 |
| (4) ラット吸入暴露試験からの許容曝露濃度の 計算 | 18 |
| 3. 管理のための分解手法 | 19 |
| (1) 化学的分解 | 19 |
| (2) 土壌細菌による分解 | 19 |
| (3) 生体内でのマクロファージによる分解 .. | 19 |
| 付録 | 20 |
| 参考文献 | 20 |



[

總論

(概要)



1. 序論：ナノ材料の安全性に関する見解

ISO/IEC Guide51 をもとに作成された JIS Z8051:2015 では、「安全」は許容不可能なリスクがないこと、「リスク」は危害の発生確率およびその危害の度合いの組み合わせ、「危害」は人への障害もしくは健康障害または財産及び環境への損害、と定義されている。また一般に、化学物質の安全性は、リスク評価に基づくリスク管理を行うことで確保される。つまりリスク管理における「安全である状態」とは、すなわち「許容できないリスクのない状態」を意味し、これは、ヒトや動物で得られた有害性情報に基づいて設定された許容暴露レベルに対し、実際の暴露レベルがそれを超えていないことを確認することで担保される。

これまで多くのナノ材料は、「ナノサイズだから危険」と漠然と危惧されてきた。しかし、経済協力開発機構(OECD)が2013年9月に採択した「工業用ナノ材料の安全性試験評価に関する理事会勧告」³⁾にみられるように、近年、ナノ材料を対象とした動物試験データや計測事例が蓄積されてきたことにより、ナノ材料も通常の化学物質と同様に安全性を確保するための手続きを踏むことで、リスクに関する定量的な議論が可能になってきた。ただし、科学的に未だ解決されない課題も残っている。

本書は、スーパーグロース単層カーボンナノチューブ(以下、SG- 単層 CNT または本材料)について、2024年9月時点までに報告された科学的な知見や我々が取得した実験データおよび国内外の規制情報等を整理・統合した安全性情報データ集である。今後新たな知見が加わった場合は、記載内容の更新を行う予定である。なお SG- 単層 CNT とはスーパーグロース法¹⁾により合成された単層 CNT で、スーパーグロース法とは、産業技術総合研究所の畠賢治博士らによって見出された単層 CNT の効率的な合成法である。スーパーグロース法により、生産性は従来の1000倍以上に向上し、高品位でありながら製造コストの大幅な削減につながる単層 CNT の合成が可能となった。

日本ゼオンは、スーパーグロース法をさらに発展させて量産技術を開発し、2016年に商業生産を開始した。

本章「I. 総論」では、SG- 単層 CNT のリスクおよびその制御に関する知見の概要を解説し、次章「II. 各論」では、それらの科学的根拠となる試験結果、および関連する既存文献から得られた知見をまとめる。

2. 安全性

(1) 環境への影響

本材料は、炭素原子がsp2混成軌道により結合してできた六員環グラファイトシートを円筒状に丸めた構造(図1参照)をしており、化学的に極めて安定である。本材料を含む炭素系ナノ材料は、現在国内で稼働する焼却施設(燃焼温度800°C以上)で熱分解されると考えられる⁴⁾ため、本材料の最終処分は適切な焼却炉による燃焼措置が妥当であると考えられる。また次亜塩素酸を用いた本材料の化学的分解^{2) 3) 4) 5)}、及び土壌細菌による本材

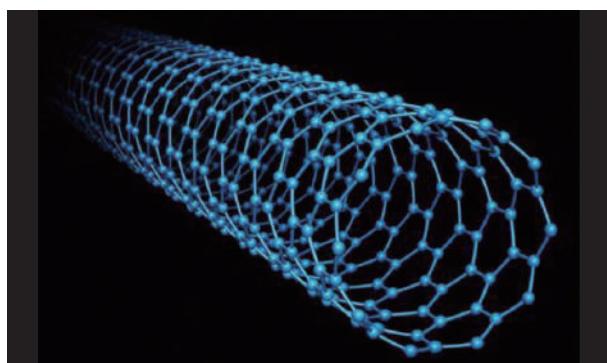


図1 本材料の分子構造モデル図

料の分解^{6) 7)}が確かめられている。

本材料が環境中に放出されたときの生態系への影響を確認するため、植物プランクトン（緑藻）、動物プランクトン（ミジンコ）および魚類（メダカ）を用いた生態毒性試験を行った結果、いずれの生物種も本材料が調製可能な最高濃度である10mg/L（図2参照）においても顕著な急性毒性は見られなかった。しかし、緑藻で46%の生長阻害（10mg/L、72時間暴露）、ミジンコで36.6%の繁殖阻害（1mg/L、21日間暴露）が確認されたことから、本材料が大量に水系環境に排出された場合は、動植物プランクトンに影響を与える可能性がある。一方、活性汚泥中微生物や土壤微生物が行う有機物の分解作用に対し、本材料は影響を与えないという結果が得られている。

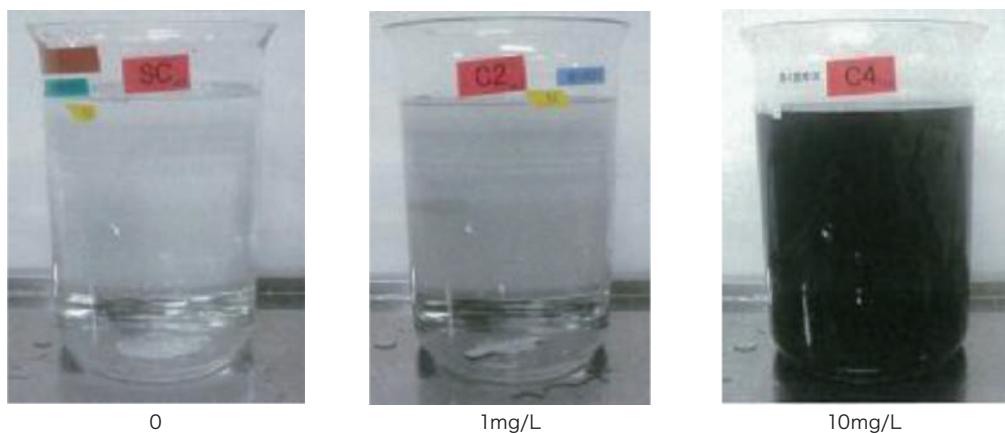


図2 生態毒性試験に用いた試験調製液の一例（分散剤として100mg/L Tween80を使用）

（2）ヒト健康への影響

本材料がヒトの健康に与える影響を評価するためには、暴露経路、すなわち体表面または体内への侵入経路ごとに有害性を評価することが重要である。現在推定している本材料の用途（「II.1. 基本的情報」を参照）において、主な暴露経路は以下の3通りが考えられる。

- ① 吸入暴露経路；呼吸により、空気中に浮遊した本材料が呼吸器系から体内へ侵入・沈着
- ② 経口暴露経路；嚥下、誤飲等により、本材料が消化管から体内へ侵入
- ③ 経皮暴露経路；皮膚や目と直接接触し、本材料が付着または体内へ侵入

A. 吸入暴露経路

吸入暴露は、作業者において、特に起こりやすい暴露経路である。推測される有害事象として、a) 肺における炎症、b) 肺での発がんの可能性、c) 壁側胸膜での中皮腫発症の可能性、が挙げられる。

a) 肺における炎症

肺において持続的な炎症が起きた場合、重篤な健康被害やがんを誘発する可能性がある。本材料を用いたラット4週間亜急性吸入毒性試験において“肺での持続的な炎症”を有害性の指標とした無毒性量（NOAEL）は0.13mg/m³であることが報告されている⁸⁾。なお、動物試験では、NOAELまたはそれより低い暴露量で一過性の軽微な反応が観察されているが、このような現象は本材料に限らず肺胞内に異物

が侵入した際に一般的に見られる防衛反応と解釈し、健康に影響を与える有害事象とみなしていない。

NEDO プロジェクト「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」(P06041) の成果である「CNT リスク評価書」では、上記動物試験から得られた NOAEL により、本材料のヒトにおける作業環境中許容暴露濃度（1 日 8 時間、週 5 回の暴露、15 年程度の作業期間）を $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ と提案している¹⁾。すなわち、本材料の作業環境中濃度を $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ 以下に維持、または作業者が実質的に吸引する本材料の濃度を $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ 以下にする措置（作業工程や取扱い形態の改善・自動化、作業場所の囲い込み、局所排気装置の利用、保護具の着用等）により、肺で持続的な炎症が起こる可能性はほとんどないと推察される。

一般社団法人日本粉体工業技術協会および国際標準化機構 (ISO) は、ナノマテリアルに対する職業的リスク管理のためのコントロールバンディング手法に基づくガイドラインを公表している^{9,10)}。これらのガイドラインを本材料に適用した場合、本材料を使用する際に必要な設備は、合成やスプレーなど特に飛散が予想される場合を除いて、排気ブース、ヒュームフード等の密閉式換気装置となり、前記「CNT リスク評価書」における防護措置と同等である。したがって、前記の防護措置を用いることにより、これらのガイドラインに沿った管理が実施可能と考えられる。

b) 肺での発がんの可能性

本材料を用いた遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、in vitro 染色体異常試験および赤血球小核試験）でいずれも陰性であることから、現時点では本材料が直接遺伝子を損傷し、がんを誘発する可能性は低いと考えられる。

一般に化学物質の発がん性は、実験動物を用いた 2 年間の長期反復投与試験で評価される。しかし本材料でのその試験結果はまだなく、本材料で実施した 4 週間ラット亜急性吸入毒性試験が反復投与試験で最長の投与期間というのが現状である。本試験の実施時には CNT は炭素原子のみから成る構造体（生体内の代謝・分解酵素等の標的となる官能基や結合をもたない）であるため、肺胞に到達した CNT は代謝や分解をほとんど受けることなく比較的長期間残留すると予想されていたが、後述するようにその後の研究によって肺胞マクロファージの貪食作用によって比較的短期間で分解されることが確認された。長期反復吸入暴露試験の代替法として、本材料を用いた単回気管内投与試験の長期間観察を行った結果、ラットへの投与後 6 ヶ月（26 週）において、肺および主要臓器の病理組織学的検査では前がん病変等は確認されていない⁸⁾。

国際がん研究機関 (IARC) は、CNT を含むナノ纖維の発がん情報を公開しているが、单層 CNT 及び MWCNT-7 以外の多層 CNT に関しては発がんが報告されていないため、発がん性は「発がん性を分類できない」（グループ 3）に分類されている^{11,12)}。

c) 壁側胸膜での中皮腫発症の可能性

CNT は、その形状と性質がアスベストに類似する場合があり得ることから、中皮腫を発症する懸念が世間に強くある。中皮腫は、壁側胸膜を覆う中皮で発生する腫瘍であることから、肺胞に到達した原因物質が臓側胸膜を抜けて胸膜腔に移行したのち壁側胸膜の表面にある中皮細胞に取り込まれて発生すると考えられている^{13,14)}（図 3 参照）。通常の粒子や、短いまたは絡まった纖維状物質は壁側胸膜の孔を通過しリンパ管へ排出され（図 3A）、長くまっすぐで硬い纖維状物質はその孔を通過できず胸腔に滞留し中皮腫を誘発する（図 3B）という仮説が提唱されている¹³⁾。

本材料 10mg を、ラット腹腔内に投与し、その後 4 週間において、腹腔内に炎症や線維化病変は認められなかった。また、in vitro の培養細胞試験において、 $25\mu\text{g}/\text{cm}^3$ までの濃度条件で、本材料をヒト中皮

細胞 (Met5A) にばく露しても、増殖阻害は認められなかった¹⁵)。一方、互いに絡み合う凝集タイプの多層CNT (チューブの直径は約15nm) では、腹腔内投与後3年で中皮腫は確認されなかつたが、細くて剛性の高い多層CNT (チューブの直径は約50nm) の場合、腹腔内投与後4週間および長期(～3年間)で、中皮腫が確認された^{15,16,17})。

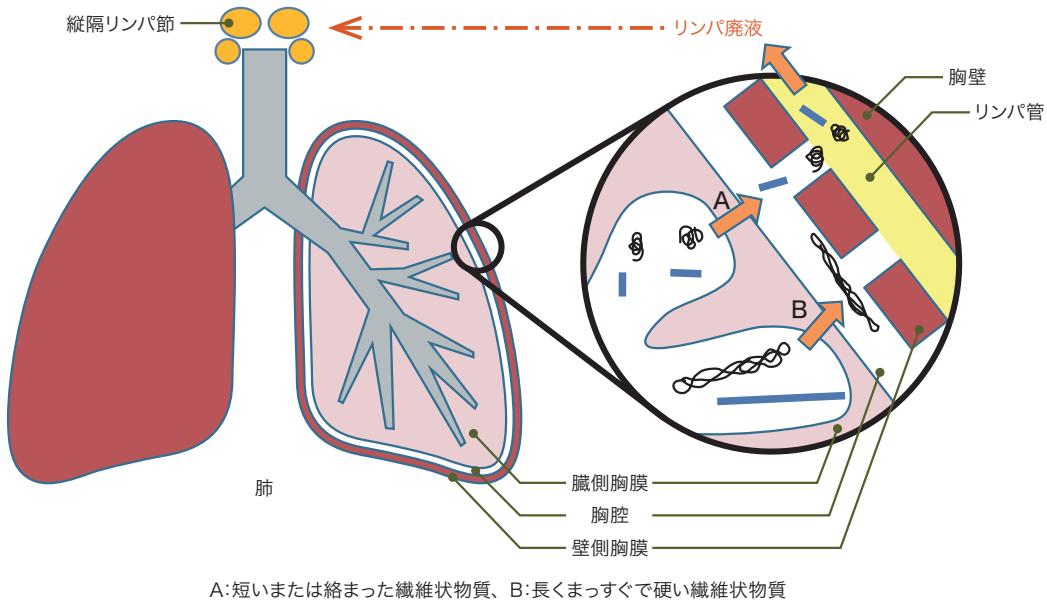


図3 胸腔に移行した繊維状物質の推定排出経路¹⁴⁾

B. 経口暴露経路

本材料を用いた経口投与毒性試験データはない。本材料をSDラットに0.1, 0.5, 1mg/匹の用量で単回気管内投与し、気管支肺胞洗浄液の分析、肉眼的所見とも、いずれの投与量においても有害事象は認められなかつた¹⁸)。一般的に経気道からの暴露は経口暴露よりも毒性が強く発現する傾向が認められる。

C. 経皮暴露経路

本材料を用いたウサギ急性眼刺激性試験およびウサギ急性皮膚刺激性試験の結果、いずれも陽性反応は認められなかつた¹⁹)。また、モルモット皮膚感作試験の結果、感作性なしと報告されていることから、遅延性アレルギー発症の可能性は低いと推察される¹⁹)。

以上の動物試験データから、現時点では、ヒトに対する経皮暴露による毒性懸念はほとんどないと考えられる。

以上の情報から、本材料を取り扱う上で最も重要な暴露経路は、吸入暴露経路と考えられるが、本材料に起因する、中皮腫を含む発がんの懸念は現時点では低いと考えられる。動物実験においては、持続的な炎症反応が確認されているが、排気ブース、ヒュームフード、グローブボックス、グローブバッグ等の適切な機器を用いることにより、ナノマテリアルに対する職業的リスク管理のためのコントロールバンディング手法に基づくガイドラインに沿った管理が実施可能と考えられる。



III

各論

(総論に関する詳細説明およびデータ)



1. 基本的情報

(1) 製造方法、特長および用途

SG- 単層 CNT は、CNT の代表的な製造方法のひとつである化学気相成長 (chemical vapor deposition: CVD) 法の基板法を用い、合成反応中に極微量の賦活剤を添加することで触媒活性および触媒寿命を飛躍的に向上させた製造方法 1) (スーパーグロース法 ; 以下、SG 法) にて、大量合成されたものである。SG 法で得られた本材料は、触媒基板から垂直に揃った CNT 構造体を容易に分離できることから、他の単層 CNT 材料に比べ、以下の特長をもつ。

- ・炭素純度が高い
- ・超長尺
- ・比表面積が大きい
- ・直徑が大きい
- ・構造体として利用可能
- ・配向性がある

本材料は現在、上記の特長を活かし様々な部材・製品を開発中であり、特に下記の用途への展開が期待されている。

- ・次世代電池材料
- ・半導体製造装置用部材
- ・熱電変換素子
- ・センシング素子
- ・テラヘルツ波吸收
- ・帯電防止塗料

(2) 一般情報

表1 SG- 単層 CNT の一般的情報

| | | | |
|-------------|-------------|--------|-----|
| 材料供給元または製造者 | 日本ゼオン株式会社 | | |
| 外観 | 黒色微細粉末 | 溶解度 | 不溶性 |
| 化学組成 | 炭素 | 凝集状態 | 凝集 |
| 分子構造 | グラファイト六角網平面 | 物理学的形状 | 粉末 |

(3) 物理化学的性状

本材料の一般的な性状を以下に記載する。

表2 SG- 単層 CNT の一般的性状

| 評価項目 | 測定法 | 測定値 |
|------------|--------------------|-------------------------|
| 直径 (太さ) | TEM 観察 | 1~5nm |
| BET 比表面積 | N ₂ 吸收法 | 800m ² /g 以上 |
| 純度 (炭素含有量) | ICP-MS 分析 | 99.5% 以上 |
| 不純物 | ICP-MS 分析 | Fe 不純物量 1% 未満 |

(4) 法規制、ガイドライン等

本材料は、炭素製品または炭素原料の一種であることから、その製造および使用が労働安全衛生法に基づく「粉じん障害防止規則」および「じん肺法施行規則」に規定する「粉じん作業」に該当する場合は、これら規則の規定を遵守する。

なお、2016年3月31日、特定の多層CNTが「労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針」(いわゆる「がん原性指針」)の対象物質に追加された。さらに、同日付けの厚生労働省労働基準局長通達2件、すなわち、今回の追加に関するもの、そして、がん原性指針全般に関するものが発出された。本材料は、がん原性指針の対象ではなく、また、発がん性を示唆する報告はないが、本材料への労働者の暴露を評価し管理する上で、がん原性指針が求める措置を参考とした措置をとることが望ましい。

以上のはか、国内におけるナノ材料の取扱いについて、経済産業省、厚生労働省および環境省から以下の見解、通知・ガイドラインが発出されている。

- 「ナノマテリアル製造業者等における安全対策のあり方研究会 報告書」(経済産業省:2009年3月)
- 「ナノマテリアルに関する安全対策について」(経済産業省製造産業局長通知:2009年7月)
- 「ナノ物質の管理に関する検討会 第3回配布資料」(経済産業省:2013年6月)

資料1-1 自動車用タイヤのケーススタディ

資料1-2 トナーのケーススタディ

資料1-3 塗料のケーススタディ

資料1-4 抗菌消臭スプレーのケーススタディ

資料2 計測技術ワーキンググループ中間とりまとめ

資料4 ナノ物質に係る今後の対応

- 「ナノマテリアルの安全対策に関する検討会 報告書」(厚生労働省:2009年3月)
- 「ナノマテリアルに対するばく露防止等のための予防的対応について」(厚生労働省労働基準局長:2009年3月)
- 「工業用ナノ材料に関する環境影響防止ガイドライン」(環境省:2009年3月)

2012年9月、一般社団法人日本粉体工業技術協会は、ナノ材料製造業者を対象に「ナノマテリアルの暴露防止対策ガイドライン(案)」を公表した⁹⁾。このガイドラインでは、コントロールバンディング手法に基づく製造時の暴露防止対策が提案されている。すなわち、ナノマテリアルの有害性(ハザード)バンドおよび取扱い装置から規定される暴露バンドから管理レベルを設定し、レベルに応じた適切な設備仕様や運用方法に関する提案がなされている。本ガイドラインを適用した場合、本材料は、ハザードバンド:レベル3(許容暴露濃度範囲:0.001~0.1mg/m³)、暴露バンド:レベルC(製造、取扱時の装置の一時的な非密封)となり、管理レベルはクラス3(密閉化装置、グローブボックス、グローブバッグ等)に相当する。

2014年1月、国際標準化機構(ISO)は、ナノマテリアルに対する職業的リスク管理に関する技術仕様書TS 12901-2を発行した¹⁰⁾。これは、上記の「ナノマテリアルの暴露防止対策ガイドライン(案)」と同様にコントロールバンディング手法に基づく暴露防止対策のガイドラインであるが、暴露バンドの規定方法が異なり、ナノマテリアルのハザードバンドおよび、製造から使用時までの飛散しやすさから規定される暴露バンドから暴露制御バンド(コントロールバンド)を設定し、これを満たす暴露制御設備を提案している。本ガイドラインを適用した場合、本材料は、ハザードバンド:HB C(許容暴露濃度範囲:0.01~0.1mg/m³)、製造時の暴露バン

ド:EB 4 (気相合成、化学気相濃縮等)、使用時の暴露バンド:EB 1～2 (固体分散体加工時)、EB 2～3 (懸濁液および粉体取り扱い)、EB 4 (懸濁液および粉体のスプレー時) となり、コントロールバンドは製造時において CB 4 (完全封じ込め:グローブボックス、グローブバッグ等、恒常に密閉した設備)、使用時においてはスプレー以外の作業で CB 3 (密閉式換気:排気ブース、ヒュームフード、取り出し口付き密閉式反応器)、スプレー時には CB 4 に相当する。

2014 年 10 月、国際がん研究機関 (IARC) は、CNT を含む纖維状物質に関する発がん性分類を実施した^{11,12)}。本分類は、対象物質のヒトおよび動物に対する発がん性のデータ、および発がんに関わるメカニズムからヒトにおける発がんのリスクを推定しており、対象物質毎に「発がん性がある」(グループ 1) から、「おそらく発がん性はない」(グループ 4) までの分類を行い、これを公表している。本分類において MWCNT-7 以外の多層 CNT に関しては「発がんに関する証拠が限られる¹⁶⁾」こと、単層 CNT に関しては「発がんに関する証拠が不十分」であることを理由に、いずれも「発がん性を分類できない」(グループ 3) に分類された。

2. 安全性に関する情報

(1) 環境中運命

A. 大気中での安定性

対流圏大気中での OH ラジカル、オゾンおよび硝酸ラジカルとの反応性に関する検討は行っていないが、それらとの反応性は低いと推察される。

B. 水中での安定性

a) 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合がないため、水環境中での加水分解は起こらない。

b) 生分解性

化審法分解度試験 (MITI (I) 試験、OECD テストガイドライン (TG) 301C、GLP 準拠) 20) の結果、被験物質濃度 100mg/L、標準活性汚泥濃度 30mg/L、試験期間 28 日間の条件下において、生物化学的酸素消費量 (BOD) および溶存有機炭素量 (DOC) 測定での分解率はいずれも 0 であった。マノメータ呼吸測定法試験 (OECD TG301F、GLP 準拠) 20) の結果、被験物質濃度 100mg/L、久留米市下水処理場汚泥濃度 30mg/L、試験期間 28 日間の条件下において、BOD および DOC 測定での分解率はいずれも 0 であった。

本質的分解性試験 (MITI (II) 試験、OECD TG302C、GLP 準拠) 20) の結果、被験物質濃度 30mg/L、標準活性汚泥濃度 100mg/L、試験期間 28 日間の条件下において、BOD および DOC 測定での分解率はいずれも 0 であった。

以上の結果から、本材料は、難分解性と判断した。

表3 SG- 単層 CNT の生分解性

| 試験項目 | 試験期間(日) | 微生物源および濃度(mg/L) | CNT 濃度(mg/L) | 測定結果 | | 判定 |
|------------------------------------|---------|-----------------------|--------------|------------|----------|------|
| | | | | BOD 分解率(%) | DOC(mgC) | |
| 易分解性 20) < GLP 試験> (OECD TG301C) | 28 | 標準活性汚泥 30 | 100 | 0 | 0 | 難分解性 |
| 易分解性 20) < GLP 試験> (OECD TG301F) | 28 | 久留米市 下水処理場汚泥 30 | 100 | 0 | 0 | 難分解性 |
| 本質的分解性 20) < GLP 試験> (OECD TG302C) | 28 | 標準活性汚泥 100 | 30 | 0 | 0 | 難分解性 |

c) 生物濃縮性

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた濃縮度試験 (OECD TG305、GLP 準拠)21)の結果、被験物質 5 および 50 µg/L、暴露期間 60 日間における供試魚の体長および体重推移は非暴露群と差がなかった。

(2) 環境中の生物への影響

A. 水生生物に対する影響

a) 藻類に対する毒性

緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた 72 時間藻類生長阻害試験 (OECD TG201、GLP 準拠)20)の結果、被験物質濃度 1.0、3.2 および 10mg/L 群においてそれぞれ 5.1、16 および 46% の生長阻害が認められた。これにより 50% 影響濃度 (EC50) は >10mg/L、無影響濃度 (NOEC) は 0.32mg/L と算出された。

表4 SG- 単層 CNT の藻類に対する毒性

| 試験項目 | 生物種 | 試験期間(時間) | 被験物質 | | エンドポイント |
|-----------------------------------|--|----------|--------------------------|-------------------|--|
| | | | 濃度(mg/L) | 分散剤 | |
| 藻類生長阻害 20) < GLP 試験> (OECD TG201) | 緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | 72 | 0.10,0.32, 1.0,3.2,10 | 100mg/L HCO-40 | EC _{50,72hr} >10(mg/L) NOEC _{72hr} 0.32(mg/L) |

b) 無脊椎動物に対する毒性

オオミジンコ (*Daphnia magna*) を用いた 48 時間急性遊泳阻害試験 (OECD TG202、GLP 準拠)20) の結果、被験物質濃度 4.5 および 10mg/L (分散剤を用いた時の調製可能最高濃度) 群においてそれぞれ 10 および 5% の遊泳阻害と活動低下が観察された。これにより EC50 は >10mg/L と算出された。

オオミジンコ (*Daphnia magna*) を用いた 21 日間繁殖試験 (OECD TG211、GLP 準拠) 20) の結果、被験物質濃度 0.010 ~ 1.0mg/L のすべての群において初産日に影響はなかったが、1.0mg/L 濃度群で平均累積産仔数の減少が見られ (繁殖阻害率 36.6%)、同濃度群における親動物の生存率は 20% であった。これにより EC50 は >1.0mg/L、NOEC は 0.32mg/L と算出された。

表 5 SG- 単層 CNT の無脊椎動物に対する毒性

| 試験項目 | 生物種 | 試験期間 (時間) | 被験物質 | | エンドポイント |
|---|------------------------------------|--------------|------------------------------------|---------------------|---|
| | | | 濃度 (mg/L) | 分散剤 | |
| ミジンコ急性遊泳阻害 20) < GLP 試験> (OECD TG202) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 48 時間 | 0.42, 0.94, 2.1, 4.5, 10 | 100mg/ LHCO-40 | EC _{50,48hr} (mg/L) >10 |
| ミジンコ繁殖 20) < GLP 試験> (OECD TG211) | オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) | 21 日間 | 0.010, 0.032, 0.1, 0.32, 1.0 | 100mg/L Tween 80 | EC _{50,21d} (mg/L) >1.0 NOEC _{21d} (mg/L) 0.32 |

c) 魚類に対する毒性

ヒメダカ (*Oryzias latipes*) を用いた 96 時間魚類急性毒性試験 (OECD TG203、GLP 準拠) 20)の結果、被験物質濃度 10mg/L において供試魚の死亡例および一般状態への影響は観察されず、50% 致死濃度 (LC50) は >10mg/L と算出された。

ヒメダカ (*Oryzias latipes*) を用いた 14 日間魚類延長毒性試験 (OECD TG204、GLP 準拠) 20)の結果、被験物質濃度 0.10 ~ 10mg/L のすべての群において供試魚の死亡例、異常な症状および摂餌状況に異常は認められず、体重および体長においても対照区との有意差はなかった。これにより LC50 は >10mg/L、NOEC は 10mg/L と算出された。

表 6 SG- 単層 CNT の魚類に対する毒性

| 試験項目 | 生物種 | 試験期間 (時間) | 被験物質 | | エンドポイント |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------|-----------------------------|---------------------|--|
| | | | 濃度 (mg/L) | 分散剤 | |
| 魚類急性毒性 20) < GLP 試験> (OECD TG203) | ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) | 96 時間 | 10 | 100mg/ HCO-40 | LC _{50,96hr} (mg/L) >10 |
| 魚類延長毒性 20) < GLP 試験> (OECD TG204) | ヒメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) | 14 日間 | 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 | 100mg/L Tween 80 | LC _{50,14d} (mg/L) >10 NOEC _{14d} (mg/L) 10 |

B. 土壤微生物に対する影響

埼玉県農林総合研究センターから入手した土壤を用いた 28 日間土壤微生物窒素無機化試験 (OECD TG216、GLP 準拠) 20)の結果、被験物質 1000mg/kg-dry soil および基質 (アルファルファ (*Medicago sativa*)、5g/kg-dry soil) 添加後の硝酸生成阻害率は 1% であり、土壤中微生物の窒素無機化に影響を与えたかった。EC50 は >1000mg/kg-dry soil と算出された。

表 7 SG- 単層 CNT の土壤微生物に対する影響

| 試験項目 | 基質 | 試験期間 (時間) | 被験物質 | | エンドポイント : 硝酸生成阻害 |
|---|---------------------------------------|--------------|------------------------|-----|---|
| | | | 濃度 (mg/kg-dry soil) | 分散剤 | |
| 土壤微生物窒素無機化 20) < GLP 試験> (OECD TG216) | アルファルファ (<i>Medicago sativa</i>) | 28 | 1000 | - | EC _{50,28d} (mg/kg-dry soil) >1000 |

C. 下水処理場活性汚泥に対する影響

久留米市下水処理場から採取した汚泥を用いた活性汚泥呼吸阻害試験 (OECD TG209、GLP 準拠) 20)の結果、被験物質濃度 100mg/Lにおいて溶存酸素濃度の減少は認められず、活性汚泥中微生物に対する呼吸阻害はなかった。EC₅₀ は >100mg/L と算出され、下水処理場や環境中での好気的生分解に対してほとんど影響を与えないと考えられた。

表 8 SG- 単層 CNT の下水処理場活性汚泥に対する影響

| 試験項目 | 汚泥 | 試験期間 (時間) | 被験物質 | | エンドポイント : 溶存酸素濃度阻害 |
|--|-----------------|--------------|--------------|-----|----------------------------------|
| | | | 濃度 (mg/L) | 分散剤 | |
| 活性汚泥呼吸阻害 20) < GLP 試験 > (OECD TG209) | 久留米市下水処理場 汚泥 | 3 | 100 | - | EC _{50,3hr} (mg/L) >100 |

(3) ヒト健康への影響

A. 生体内運動 (体内動態)

本材料の体内動態 (ADME ; 吸収・分布・代謝・排泄) に関するデータは得られていない。

B. 疫学調査および事例

本材料の疫学調査による知見および事例に関する報告はない。

C. 哺乳動物等を用いた有害性試験

a) 呼吸器系に対する毒性

本材料を SD 系雄ラットに 0.04 ~ 2mg/kg の用量で気管内投与した結果 8,22)、用量依存的な肺重量、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中炎症細胞数の増加、およびバイオマーカーである BALF 中蛋白量、乳酸脱水素酵素 (LDH)、インターロイキン -1 β (IL-1 β) の上昇が認められ、肺での炎症反応が確認された。病理組織学的検査の結果、0.04mg/kg 投与群においては投与後 6 ヶ月まで肺胞への軽度なマクロファージ集積が認められたが、炎症細胞浸潤は投与後 3 日にのみ認められた。0.2mg/kg 投与群においては、投与後 6 ヶ月まで肺胞および間質へのマクロファージ集積が認められ、炎症細胞浸潤は投与後 3 ヶ月まで認められた。1 および 2mg/kg 投与群においては、マクロファージ集積および炎症細胞浸潤に加え、肺胞マクロファージの泡沫化、肺胞および気管支肺胞上皮の肥厚、肉芽腫および異物巨細胞が投与後 6 ヶ月まで確認された。なお、いずれの投与群においても肝臓、腎臓、大脳、脾臓に病理組織学的变化はなかった。

本材料を SD 系雄ラットに 0.04 または 0.2mg/kg の用量で週 1 回 4 週間 (計 5 回) 反復気管内投与した結果 8)、0.04mg/kg 投与群では 0.2mg/kg 単回投与群で見られた肺における炎症反応が見られ、0.2mg/kg 投与群では 1mg/kg 単回投与群で見られた病理学的所見が観察された。

本材料を Wistar 系雄ラットに 0.03 または 0.13mg/m³ の気中 CNT 濃度で 4 週間 (6 時間 / 日、5 日 / 週) 全身吸入暴露し、亜急性吸入毒性試験 (OECD TG412) を行った結果 8,23)、いずれの暴露群においても肺の炎症反応や肉芽腫が認められず、また、他の組織 (大脳、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓) に病理組織学的变化も見られなかった。本試験結果から、本材料のラット 4 週間吸入暴露時の NOAEL は、0.13mg/m³ であった。

本材料を Wistar 系雄性ラットの気管内に単回投与し、投与後 3ヵ月までの期間における肺を主体とした有害性影響について検討した²⁴⁾。2 用量の本材料、陽性対照物質（塩化銅 溶液）、陰性対照物質の投与液を加えて、動物1匹あたり 0.4mL の容量で投与した。その後の動物の一般状態観察および体重測定を実施した。また、経日的（1, 3, 7, 30, 90 日）に剖検を行い、病理学的検査に併せて気管支肺胞洗浄液（BALF）検査、胸腔洗浄液検査、臓器の採取、血漿の採取を実施した。この結果、好中球を主体として有核細胞数が増加を示したことから、異物に対する炎症反応と考えられた。また、好酸球の増加、リンパ球およびマクロファージ数が後期に増加する傾向にあり、遅延型の免疫応答が加わった可能性が示唆された。本材料は、調製液中の CNT の長さや凝集体サイズ等の違いによって、これらの炎症反応の強さや経日変化に違いが認められた。

表 9 SG- 単層 CNT のラット呼吸器系に対する毒性

| 試験項目 | 動物種 | 投与法 | 投与後処理 | 投与量 (投与媒体) | 結果 |
|----------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|---|---|
| ラット 単回気管内投与 8,22,24) | ラット Crl:CD (SD) 雄 | 気管内 | 投与後 3 日、1 週、 1, 3ヶ月に解剖 | 0,0.2,2.0mg/kg (1%Tween80 含有 PBS 懸濁液) | <ul style="list-style-type: none"> ・肺重量增加 (0.2,2mg/kg 投与群) ・BALF 中炎症細胞数、蛋白量增加、LDH、IL-1β上昇 (3ヶ月まで、0.2,2.0 mg/kg 投与群) ・肺病理組織学的検査；肺胞および間質マクロファージ集積、炎症細胞浸潤 (3ヶ月まで、0.2,2.0mg/kg 投与群)、肺胞マクロファージ泡沫化、肺胞および気管支肺胞上皮の肥厚、肉芽腫および異物巨細胞 (3ヶ月まで、2.0mg/kg 投与群) ・肝臓、腎臓、大脳、脾臓に病理組織学的变化なし (全投与群) |
| | | | 投与後 3 日、1 週、 1,3,6ヶ月に解剖 | 0, 0.04, 0.2, 1.0mg/kg (1%Tween80 含有 PBS 懸濁液) | <ul style="list-style-type: none"> ・肺重量增加 (0.2,1mg/kg 投与群) ・BALF 中炎症細胞数、蛋白量增加、LDH、 ・肺病理組織学的検査；肺胞マクロファージ集積、好球中等の炎症細胞浸潤 (6ヶ月まで、0.2,1.0mg/kg 投与群)、肺胞マクロファージ泡沫化、肺胞および気管支肺胞上皮の肥厚、肉芽腫および異物巨細胞が投与後 6ヶ月まで観察 (1.0mg/kg 投与群) ・肝臓、腎臓、大脳、脾臓に病理組織学的变化なし (全投与群) |
| | ラット Wistar 雄 | | 投与後 1,3 日、1 週、 1,3ヶ月に解剖 | 0,0.15,1.5mg/kg (10mg/mL BSA 懸濁液) | <ul style="list-style-type: none"> ・BALF 中、好中球を主体として有核細胞数が増加。好酸球の増加。好酸球の増加、リンパ球およびマクロファージ数が後期に増加 ・肺病理組織学的検査；限局性炎症性病変および好中球浸潤 (投与後 3ヶ月まで、両投与群)、肺胞マクロファージ泡沫化 (投与後 1 週間から 3ヶ月まで、両投与群)、肉芽腫 (投与後 1 週間、1ヶ月、1.5mg/kg 投与群) ・肝臓、腎臓、大脳、脾臓に病理組織学的变化なし (全投与群) |
| ラット 反復気管内投与 8) | ラット Crl:CD (SD) 雄 | 気管内、 週 1 回投与 で計 5 回 | 最終投与後 1 週、 1,3ヶ月に解剖 | 0,0.04, 0.2mg/kg \times 5 回 (1%Tween80 含有 PBS 懸濁液) | <ul style="list-style-type: none"> ・肺重量增加 (3ヶ月まで、0.2mg/kg 投与群) ・BALF 中白血球数、好中球比率、蛋白量增加、LDH、IL-1β上昇 (3ヶ月まで、0.04,0.2mg/kg 投与群) ・肺病理組織学的検査；肺胞マクロファージ集積、肺胞上皮・細気管支上皮肥厚 (0.04mg/kg 投与群)、肺胞マクロファージ集積、泡沫化マクロファージ出現、好球中等の炎症細胞浸潤、肉芽 (0.2mg/kg 投与群) ・肝臓、腎臓、大脳、脾臓に病理組織学的变化なし (全投与群) |

表 9 SG- 単層 CNT のラット呼吸器系に対する毒性

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------------|---|---|
| ラット亜急性吸入毒性試験 8,23) (OECD TG412) | ラット Crl:Wistar 雄 | 全身吸入、 4週間 (1日 6 時間、 週 5 日) | 暴露終了後 3 日、 1,3ヶ月に解剖 | 0,0,03,0,13 mg/m ³ (1%Tween80 含有 PBS 懸濁液) | <ul style="list-style-type: none"> BALF: 総細胞数、好球中数に変化なし (全投与群) 肺組織および BALF 中 HO-1 遺伝子の発現量に変化なし (全投与群) 肺病理組織学的検査: マクロファージの浸潤と極めて軽微な線維増生・上皮増生 (暴露後 3 日、全投与群) 細気管支・肺胞上皮の増生、線維化、細網線維の増生等なし (暴露後 1, 3ヶ月、全投与群) 大脳、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓に病理組織学的变化なし (暴露後 3ヶ月、全投与群) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------------|---|---|

b) 経口投与後の毒性

本材料を経口投与した後の急性および慢性毒性に関するデータは得られていない。

c) 眼および皮膚に対する刺激性

本材料 5 μg 相当を NZW 系雄ウサギに点眼し急性眼刺激性試験 (OECD TG405) を行った結果 19)、投与後 1 ~ 72 時間のすべての観察時点で刺激反応は認められなかった。

本材料 0.5g 相当を NZW 系雄ウサギ皮膚に塗布し急性皮膚刺激性試験 (OECD TG404) を行った結果 19)、投与後 1 ~ 72 時間のすべての観察時点で刺激反応は認められなかった。

表 10 SG- 単層 CNT のウサギ眼および皮膚に対する刺激性

| 試験項目 | 動物種 | 投与法 | 投与量 (投与媒体) | 結果 |
|-----------------------------|------------------|----------|----------------------------|--|
| 急性眼刺激性 19) (OECD TG405) | ウサギ Kbl:NZW 雄 | 点眼 | 1mL (0.5%Olive oil 懸濁液) | 投与後 1,24,48,72hr の全時点で角膜混濁、虹彩炎、結膜発赤、結膜浮腫は観察されず →刺激性なし |
| 急性皮膚刺激性 19) (OECD TG404) | ウサギ Kbl:NZW 雄 | ガーゼ塗布後貼付 | 0.5g (Olive oil 懸濁液) | 投与後 1,24,48,72hr の全時点で紅斑および浮腫は観察されず →刺激性なし |

d) 感作性

本材料 0.4g 相当を Hartley 系雄モルモット皮膚に塗布し Buehler 法による皮膚感作試験 (OECD TG406) を行った結果 19)、惹起後 1 ~ 72 時間のすべての観察時点で紅斑や浮腫は認められず、過剰免疫反応による遅延性アレルギー発症の可能性は低いと判断した。

表 11 SG- 単層 CNT のモルモットに対する感作性

| 試験項目 | 動物種 | 投与法 | 投与量 (投与媒体) | 結果 |
|--|------------------------|--|---|---|
| 皮膚感作 19) (OECD TG406, Buehler 法) | モルモット Slc:Hartley 雄 | ガーゼ塗布後貼付、 感作: 1日 6 時間、 週 1 回、2 週間、 惹起: 4 週目 | 感作: 0.4g (Olive oil 懸濁液) 惹起: 0.2 g (白色ワセリン懸濁液) | 惹起後 1,24,48,72hr の全時点で紅斑および浮腫は観察されず →感作性なし |

e) 生殖発生毒性

本材料の生殖発生毒性に関するデータは得られていない。

f) 遺伝毒性

本材料を被験物質として細菌（サルモネラ菌、大腸菌）を用いた復帰突然変異試験（OECD TG471）、哺乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺線維芽細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（OECD TG473）、およびマウスを用いた赤血球小核試験（OECD TG474）を実施した結果²⁵、すべて陰性であった。

表 12 SG- 単層 CNT の *in vitro* 遺伝毒性

| 試験項目 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 | 結果 |
|--|--|---------------------------|---|---|
| 復帰突然変異 ²⁵ ；エームス試験 (OECD TG471) | サルモネラ菌 (TA97, TA98, TA100, TA1535)、 大腸菌 (WP2uvrA/pkM101) | プレート法、ラット肝 S9 添加 / 非添加 | 12,5,25,50,100, 200,500 µg/plate、 0.1%CMC 懸濁液 | 全用量において、 S9(-) S9(+) 陰性 陰性 |
| <i>In vitro</i> 染色体異常 ²⁵ (OECD TG473) | CHL/IU 細胞 | ラット肝 S9 添加 / 非添加 | 300,500,1000 µg/ mL、0.1%CMC 懸濁液 | 全用量において、 S9mix(-),6hr 暴露 陰性 S9mix(-),24hr 暴露 陰性 S9mix(+),6hr 暴露 陰性 |

表 13 SG- 単層 CNT の *in vitro* 遺伝毒性

| 試験項目 | 動物種 | 投与条件 | 用量 | 結果 |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------|
| 赤血球小核試験 ²⁵ (OECD TG474) | マウス／骨髓細胞 Crlj:CD1 (ICR) 雄 | 2回経口投与 (24 時間間隔) | 60,200mg/kg、1%Tween80 含有 PBS 懸濁液 | 全用量において、小核形成なし |

g) 起炎症作用

Toyokuni ら (2015) は、雄 Wistar ラットに 0.1-10mg の本材料を単回腹腔内注射し、4 週後に腹腔内臓器の炎症について調べた¹⁵。本材料を注射したラットの剖検では重篤な腹膜炎、腹膜線維症は見られず、また病理組織学的検査では腹腔内臓器および腹膜表面での線維化は観察されなかった。

h) 発がん性

本材料を用いた長期がん原性試験（ラット 24ヶ月反復投与試験など）に関するデータは得られていない。

D. 培養細胞を用いた有害性試験

a) ヒトII型肺胞上皮細胞 A549 細胞株を用いた *in vitro* 毒性評価

本材料を細胞培地中に安定的に分散させた後、ヒトII型肺胞上皮細胞 A549 細胞株に 48 時間暴露（濃度約 0.1mg/mL）させ、細胞生存率、酸化的ストレス、細胞周期への影響を測定するとともに網羅的遺伝子発現解析、透過型電子顕微鏡（TEM）を用いた本材料の取り込みや細胞形態観察を行った。その結果、細胞培地中での凝集体サイズの違いによらず、有意な細胞生存率の低下やアポトーシスは認められなかった。しかしながら、細胞内活性酸素種（ROS）の上昇が、本材料の濃度依存的に確認されたことから、酸化的ストレスを誘導する可能性が示唆された。さらに細胞培地中での CNT の長さや凝集体サイズ等の違いが ROS 生成の変化に寄与することが分かった²⁴。また、本材料は、細胞培地中での凝集体サイズや長さ等の違いによらず、顕著な遺伝子発現は認められなかったが、細胞内に取り込まれることが確認された²⁶。

b) ラットマクロファージ NR8383 細胞株を用いた *in vitro* 毒性評価

本材料を細胞培地中に安定的に分散させた後、ラットマクロファージ NR8383 細胞株に 24 時間暴露（最大濃度約 0.1mg/mL）させ、細胞生存、貪食機能、酸化的ストレスを測定するとともに網羅的遺伝子発現解析、TEM を用いた本材料の取り込みや細胞形態観察を行った。この結果、本材料の濃度依存的に細

胞生存率の低下が認められ、細胞培地中での凝集体サイズや長さ等の違いによらず、細胞内に取り込まれることを確認した。また、ROS の上昇が、本材料の濃度依存的に確認されたことから、酸化的ストレスを誘導する可能性が示唆されたが、A549 細胞株と同様、細胞培地中での CNT の長さや凝集体サイズ等の違いによって、ROS のレベルが異なることが分かった 24)。

(4) ラット吸入暴露試験からの許容暴露濃度の計算

本材料のヒトにおける作業環境における許容暴露濃度は、NEDO プロジェクト「ナノ粒子特定評価手法の研究開発 (P06041)」の成果報告書である「CNT リスク評価書」⁸⁾において、ラット吸入暴露試験の結果をもとに、以下のとおり提案されている。

肺の持続的な炎症をエンドポイントとして、本材料を用いたラット 4 週間吸入暴露試験で得られた NOAEL は $0.13\text{mg}/\text{m}^3$ であった 23)。この亜急性データを亜慢性 (3ヶ月相当) データに補正するための係数を 2 とし、ラット 3ヶ月吸入暴露試験相当の無毒性量 (NOAEL_R) を $0.065\text{mg}/\text{m}^3$ とした。この値を動物試験結果から作業環境におけるヒト無毒性量 (NOAEL_H) 算出式に代入し、本材料の作業環境における許容暴露濃度 (1 日 8 時間、週 5 日の暴露、15 年程度の作業期間を想定) を、 $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ と求めた。以下に算出方法の概要を記す。

$$\text{NOAEL}_H = \text{NOAEL}_R \times \frac{(t_R \times \text{day}_R)}{(t_H \times \text{day}_H)} \times \frac{\frac{Q_R \times DF_R}{SA_R}}{\frac{Q_H \times DF_H}{SA_H}} \times \frac{1}{UF}$$

| | |
|------------------------------|--|
| NOAEL_H | ヒト無毒性量 (mg/m^3) ; 作業環境におけるヒト許容暴露濃度 (OEL) と同じとする |
| NOAEL_R | ラット 3ヶ月吸入暴露試験相当の無毒性量 (mg/m^3) |
| t_R, t_H | ラットおよびヒト 1 日当たり暴露時間 (分 / 日) |
| $\text{day}_R, \text{day}_H$ | ラットおよびヒトの週内暴露日数 (日 / 週) |
| Q_R, Q_H | ラットおよびヒトの 1 分間当たり呼吸量 ($\text{m}^3/\text{分}$) ; Q_R は、Bide ら 39) が実験的に求めた式にラット体重 (0.3kg) を代入し 0.189×10^{-3} 、 Q_H は、ICRP 40) のヒト軽作業時呼吸量 0.025 ($1.25\text{L}/\text{回} \times 20 \text{ 回}/\text{分}$ により算出) |
| DF_R, DF_H | ラットおよびヒトの肺への CNT 粒子沈着率 ; $DF_R = DF_H$ とする |
| SA_R, SA_H | ラットおよびヒト肺胞表面積 (m^2) |
| UF | 不確実性係数 ; トキシコキネティクスに関する種間外挿の不確実性に配慮し、3 とする |

肺表面積は、文献によって値にはらつきがあるが、体重 (BW) と平行して動くという一般的な性質があること、ラットヒト肺表面積比 (SA_R/SA_H) がラットヒト体重比 (BW_R/BW_H) と大きく変わらないというデータがあることから、ラット体重 (BW_R) 0.3kg 、ヒト体重 (BW_H) 73kg とし、ラットヒト肺表面積比 (SA_R/SA_H) をラットヒト体重比 (BW_R/BW_H) に置き換えた後、各パラメータ値を導入することによりヒト無毒性量 (=ヒト作業環境中許容暴露濃度) を算出している。

$$\begin{aligned}
 \text{NOAEL}_H &= \text{NOAEL}_R \times \frac{(t_R \times \text{day}_R)}{(t_H \times \text{day}_H)} \times \frac{Q_R}{Q_H} \times \frac{\text{DF}_R}{\text{DF}_H} \times \frac{\text{BW}_H}{\text{BW}_R} \times \frac{1}{\text{UF}} \\
 &= 0.0065 \times \frac{\left(6 \times 60 \times \frac{5}{7}\right)}{\left(6 \times 60 \times \frac{5}{7}\right)} \times \frac{0.189 \times 10^{-3}}{25 \times 10^{-3}} \times 1 \times \frac{73}{0.3} \times \frac{1}{3} \\
 &= 0.029 \\
 &\doteq 0.029 (\text{mg/m}^3)
 \end{aligned}$$

ヒトにおける許容暴露濃度は、疫学的調査から判明している場合を除き、動物実験データから得られた毒性情報をヒトに外挿し、必要に応じて不確実性係数（補正係数または安全係数ともいう）の逆数を乗することにより算出される。

単層CNTのヒト作業環境中許容曝露濃度は、現時点では既述の「CNTリスク評価書」⁸⁾に報告されたケースのみ提案されている。

<参考：NIOSHの許容暴露濃度算出方法>

NIOSHは、既報の亜急性吸入暴露試験データを用いて、ベンチマークドーズ(BMD)法によるアプローチから、CNTおよびカーボンナノファイバーの統一許容暴露濃度に関するドキュメントを公表している²⁷⁾。なお、産業技術総合研究所が本ドキュメントの完全和訳版を作成し公開している²⁸⁾。

3. 管理のための分解手法

(1) 化学的分解

本材料を濃度5、50、100mg/Lで超音波分散した水分散液に、次亜塩素酸ナトリウムを添加して濃度1.25wt%とし、37°Cで反応させたところ、すべての濃度の水分散液で本材料は時間とともに分解され、吸光度分析によって96時間でほぼゼロになることを確認した^{6,7)}。

(2) 土壌細菌による分解

本材料が土壌細菌(*Shewanella*種)により酸化分解されることが確認されている³²⁾。

(3) 生体内でのマクロファージによる分解

本材料は、マクロファージの貪食作用によって分解されることを確認している^{29,30)}。また本材料のマウスへの投与後に近赤外吸収法による測定を行い生体内分布の経時変化を観察し、肺では肺胞マクロファージによる貪食によって60日以内にほぼ観察されなくなることが確認されている³¹⁾。

付録

スーパーグロース単層カーボンナノチューブの有害性に関する簡易的なまとめ

| 環境への影響 | | 総論 | 各論 |
|-----------|--|----------------------|-------------------------------|
| 燃焼 | 本材料の最終処分は燃焼温度 800°C以上の焼却炉による燃焼措置が妥当であると考えられる | 2(1) | - |
| 化学的分解 | 次亜塩素酸による本材料の化学的分解が確かめられている | 2(1) | 3(2) |
| 土壤細菌による分解 | 土壤細菌による本材料の分解が確かめられている | 2(1) | 3(3) |
| 水系環境への影響 | 本材料が大量に水系環境に排出された場合は、動植物プランクトンに影響を与える可能性がある | 2(1) | 2(2) A a), b) |
| 活性汚泥への影響 | 活性汚泥中微生物や土壤微生物が行う有機物の分解作用に対し、本材料は影響を与えない | 2(1) | 2(2) C |

| ヒト健康への影響 | | 総論 | 各論 |
|-----------------|--|---------------------------|---------------------------|
| 肺における炎症 | 本材料の作業環境中濃度を 0.03mg/m ³ 以下に維持、または作業者が実質的吸引する本材料の濃度を 0.03mg/m ³ 以下にする措置により、肺で持続的な炎症が起こる可能性はほとんどないと推察される | 2(2) A a) | 2(4) |
| | 防護措置を用いることにより、一般社団法人日本粉体工業技術協会および国際標準化機構が公表している、ナノマテリアルに対する職業的リスク管理のためのコントロールバイニング手法に基づくガイドラインに沿った管理が実施可能と考えられる | 2(2) A a) | - |
| 肺での発がんの可能性 | 本材料を用いたラットへの単回気管内投与後6か月において、肺および主要臓器の病理組織学的検査では前がん病変等は確認されていない | 2(2) A b) | 2(3) C h) |
| | 国際がん研究機関 (IARC) は、単層カ NT の発がんが報告されていないため、発がん性は「発がん性を分類できない」(グループ 3) に分類している | 2(2) A b) | - |
| 壁側胸膜での中皮腫発症の可能性 | 本材料 10mg をラット腹腔内に投与し、その後4週間において、腹腔内に炎症や線維化病変は認められなかった | 2(2) A c) | - |
| | in vitro の培養細胞試験において、25 μg/cm ³ までの濃度条件で、本材料をヒト中皮細胞 (met5A) に暴露しても、増殖阻害は認められなかった | 2(2) A c) | - |
| 経皮曝露経路 | 本材料を用いたウサ急性眼刺激性試験およびウサギ急性皮膚刺激性試験の結果、いずれも陽性反応は認められなかった | 2(2) C | 2(3) C c) |
| | モルモット皮膚感作性試験の結果、感作性なしと報告されている | 2(2) C | 2(3) C d) |

※ショートカットキー (Alt + ← / com + []) で、リンク先からこちらのページに戻ることができます

参考文献

- 1) Hata K, Futaba DN, Mizuno K, Namai T, Yumura M, Iijima S (2004). Water-Assisted Highly Efficient Synthesis of Impurity-Free Single-Walled Carbon Nanotubes. *Science*. 306(5700):1362-1364.
- 2) Mei Yang, Toshiya Okazaki, Minfang Zhang (2021). Removal of Carbon Nanotubes from Aqueous Solutions by Sodium Hypochlorite: Effects of Treatment Conditions. *Toxicics*. 9: 223
- 3) Minfang Zhang, Yinmei Deng, Mei Yang, Hideaki Nakajima, Masako Yudasaka, Sumio Iijima, Toshiya Okazaki (2019). A Simple Method for Removal of Carbon Nanotubes from Wastewater Using Hypochlorite, *Nature*, 9: 1284
- 4) Mei Yang, Minfang Zhang, Hideaki Nakajima, Masako Yudasaka, Sumio Iijima, Toshiya Okazaki (2019). Time-dependent degradation of carbon nanotubes correlates with decreased reactive oxygen species generation in macrophages, *Int J Nanomedicine*, 14: 2797-2807

参考文献

- 5) Minfang Zhang, Ying Xu, Mei Yang, Masako Yudasaka, Toshiya Okazaki (2021). Comparative assessments of the biodistribution and toxicity of oxidized single-walled carbon nanotubes dispersed with two different reagents after intravenous injection, *Nanotoxicology*, 15: 798-811
- 6) Seira Takanashi, Fumiko Taguchi, Katsutoshi Hori (2023). Contribution of the Fenton reaction to the degradation of carbon nanotubes by enzymes, *Frontiers in Environmental Science*, 11: 1184257
- 7) Seira Takanashi, Katsutoshi Hori (2023). Long-term continuous degradation of carbon nanotubes by a bacteria-driven Fenton reaction, *Frontiers in Microbiology*, 14: 1298323
- 8) 中西準子編 (2011). ナノ材料リスク評価書 - カーボンナノチューブ (CNT) -, 最終報告書版 : 2011.8.17、NEDO プロジェクト (P06041) 「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」
- 9) 一般社団法人日本粉体工業技術協会編 (2012). ナノ粒子安全性ハンドブック リスク管理とばく露防止対策、日刊工業新聞社 .
- 10) International Organization for Standardization (2014). Technical Specification ISO/TS 12901-2 Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 2: Use of the control banding approach
- 11) International Agency for Research on Cancer. Volume 111. Fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and single-walled and multi-walled carbon nanotubes IARC Working Group. Lyon; 30 Sep–7 Oct 2014. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum
- 12) Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K (2014). Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 15:1427-1428.
- 13) Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA (2010). Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Part Fibre Toxicol.* 7:5.
- 14) Murphy FA, Poland CA, Duffin R, Al-Jamal KT, Ali-Boucetta H, Nunes A, Byrne F, Prina-Mello A, Volkov Y, Li S, Mather SJ, Bianco A, Prato M, Macnee W, Wallace WA, Kostarelos K, Donaldson K (2011). Length- dependent retention of carbon nanotubes in the pleural space of mice initiates sustained inflammation and progressive fibrosis on the parietal pleura. *Am J Pathol.* 178(6):2587-2600
- 15) Toyokuni S, Jiang LI, Kitaura R, Shinohara H (2015). Minimal inflammogenicity of pristine single-wall carbon nanotubes. *Nagoya J Med Sci.* 77:195-202
- 16) Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yamashita Y, Akatsuka S, Ishihara T, Yamashita K, Yoshikawa Y, Yasui H, Jiang L, Ohara H, Takahashi T, Ichihara G, Kostarelos K, Miyata Y, Shinohara H, Toyokuni S (2011). Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(49): E1330-1338.
- 17) Nagai H, Toyokuni S (2012). Differences and similarities between carbon nanotubes and asbestos fibers during mesothelial carcinogenesis: Shedding light on fiber entry mechanism. *Cancer Sci.* 103(8):1378-1390.
- 18) Toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes (SWCNT) after intra-tracheal instillation to male Sprague-Dawley rats, 2015
- 19) Ema M, Matsuda A, Kobayashi N, Naya M, Nakanishi J (2011). Evaluation of dermal and eye irritation and skin sensitization due to carbon nanotubes *Regul Toxicol Pharmacol.* 61(3):276-281.
- 20) Organisation for Economic Co-operation and Developmen (2015). Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 50, Dossier on Dossier on Single-Walled Carbon Nanotubes (SWCNTs). ENV/JM/MONO(2015)13.
- 21) TASC 未発表試験データ (2011). (試験番号 45707)
- 22) Kobayashi N, Naya M, Mizuno K, Yamamoto K, Ema M, Nakanishi J (2011). Pulmonary and systemic responses of highly pure and well-dispersed single-wall carbon nanotubes after intratracheal instillation in rats. *Inhal Toxicol.* 23(13):814-828.
- 23) Morimoto Y, Hirohashi M, Kobayashi N, Ogami A, Horie M, Oyabu T, Myojo T, Hashiba M, Mizuguchi Y, Kambara T, Lee BW, Kuroda E, Shimada M, Wang WN, Mizuno K, Yamamoto K, Fujita K, Nakanishi J. (2012). Pulmonary toxicity of well-dispersed single-wall carbon nanotubes after inhalation. *Nanotoxicology*. 6(7):766-775.
- 24) Fujita K, Fukuda M, Endoh S, Maru J, Kato H, Nakamura A, Shinohara N, Uchino K, Honda K (2015). Size effects of single-walled carbon nanotubes on *in vivo* and *in vitro* pulmonary toxicity. *Inhal Toxicol.* 27:
- 25) Naya M, Kobayashi N, Mizuno K, Matsumoto K, Ema M, Nakanishi J (2011). Evaluation of the genotoxic potential of single-wall carbon nanotubes by using a battery of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity assays. *Regul Toxicol Pharmacol.* 61(2):192-198.
- 26) Fujita K, Fukuda M, Endoh S, Kato H, Maru J, Nakamura A, Uchino K, Shinohara N, Obara S, Nagano R, Horie M, Kinugasa S, Hashimoto H, Kishimoto A. (2013). Physical properties of SWCNTs in cell culture and their dispersal due to alveolar epithelial cell response. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 23(8): 598-609.
- 27) NIOSH (2013). NIOSH Current Intelligence Bulletin 65: Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers. April 2013.
- 28) 最新情報広報 65:カーボンナノチューブとカーボンナノファイバーへの職業暴露
- 29) Pietrojuti A, Massimiani M, Fenoglio I, Colonna M, Valentini F, Palleschi G, Camaioni A, Magrini A, Siracusa G, Bergamaschi A, Sgambato A, Campagnolo L. (2011). Low doses of pristine and oxidized single-wall carbon nanotubes affect mammalian embryonic development. *ACS Nano.* 5(6): 4624-4633.
- 30) Mei Yang, Yoko Izumi, Liang Chen, Toshiya Okazaki, Don Futaba, Minfang Zhang (2023), Rapid room temperature degradation of carbon nanotubes by sodium hypochlorite and UV-light irradiation, *Carbon*, 208; 238-246
- 31) Minfang Zhang, Ying Xu, Mei Yang, Masako Yudasak, Toshiya Okazaki (2020), Clearance of Single-Wall Carbon Nanotubes from the Mouse Lung: A Quantitative Evaluation, *Nanoscale Advances*, 2 (4), 1551-1559
- 32) Mei Yang., Minfang Zhang (2019), Biodegradation of Carbon Nanotubes by Macrophages, *Front. Mater.* 6:225