

令和2年度 厚生労働科学研究費（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価に関する研究
分担研究課題名：食品関連分野のナノマテリアル並びに新規素材の安全性評価に関する
国際動向調査

研究分担者：広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長
研究協力者：大野 彰子 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 主任研究官

研究要旨

本研究では、食品関連分野におけるナノマテリアル並びに新規素材の安全性評価に関する国際動向を調査することを目的とする。令和2年度は、米国食品医薬品局（FDA）のワークショップ「FDA's NanoDay Virtual Research Symposium」に参加し、ナノテクノロジーの現状やFDAの科学的な根拠に基づくナノテクノロジーの規制政策、ナノテクノロジーのレギュラトリーサイエンス研究の概要に関する調査を実施した。また、欧州食品安全機関（EFSA）の科学ネットワーク主催による「食品と試料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議」に関する調査を行い、EFSAの新ガイドライン（2018年）を捕捉するテクニカルガイダンス案についての議論について調査した。その結果、FDAのワークショップでは、これまでにFDAが所管するナノマテリアル栄養補助食品を含む食品や化粧品などの分野において行ってきた政策やレギュラトリーサイエンス研究の紹介や現在行っている最新の研究紹介が行われた。2007年のナノテクノロジータスクフォース（NTF）の報告書に基づき、ナノテクノロジー製品に対する規制アプローチとして、利害関係者が申請時に新技術の使用を検討する際には、ナノテクノロジー由来の製品の開発や分析技術における科学的な進歩に伴い、FDAに協議することを奨励している。ナノテクノロジーの規制政策として、これまで産業界向けのガイダンス文書を発行してきている。これらのガイダンス文書では、ナノテクノロジー製品の規制に対するFDAの包括的なアプローチのフレームワークを説明していた。FDAの食品安全・応用栄養センター（CFSAN）では、CFSANが規制する製品への将来的なナノテクノロジーの応用を審査する際に生じる可能性のある新しい課題に対してFDAの科学者が対応可能となるように研究を行ってきた。さらに、データギャップやナノテクノロジー製品審査の重要な側面に対処している科学者への訓練の実施や社内の科学的専門知識と能力を構築することで、ナノテクノロジーの応用を含むFDA規制製品の責任ある開発を促進していくとしている。一方、EFSAテクニカルガイダンスに関するネットワーク会議では、公開協議後の更新と修正を含む粒子に関するガイダンス-TR（Technical Requirements）のガイダンス草案の最終版を提示するものであった。また、ネットワークでは、ナノ特有のリスクアセスメントを適用するかどうかを決定するために、材料の物理化学的特徴（例：溶解性、溶出性、粒子径の特性）に基づく特定の基準と評価ルートを導入が必要であると考えている。さらに、既存の安全性研究がナノ断片を適切にカバーしていることを示すための基準も提示される必要もある。このガイダンスで提案された基準および関連する方法論は、この分野における技術調和を図るためと国際的な活動の現状を考慮するものであった。

A. 研究目的

近年、革新的なテクノロジーの進展に伴い、世界的にもナノマテリアルを用いた材料は、産業分野において消費者に幅広く利用され、今後、物質材料分野の新しい素材として更なる応用が期待されている。一方、ナノマテリアルの安全性に対する懸念は年々高まってきており、健康影響への可能性の指摘や、リスク管理において重要な課題となっている。しなしながら、現状では、ナノマテリアルの安全性や曝露などに関する科学的知見に乏しいことから、有害性に関する研究が積極的に進められている。欧州連合では、ナノマテリアルの安全性のデータの届出・登録の義務化への整備が進められており、米国においても米国環境保護庁(EPA)を主体に規制および監視の検討や、食品医薬品局 (FDA) によるナノテクノロジー製品への規制および安全性評価に向けた業界向けに幾つかのガイダンス文書の作成が進められている。更に、ナノテクノロジーの応用により食品・食品容器分野においても積極的な利用が期待され、食品添加物や食品サプリメントなどへの使用が増えてきているが、毒性学的評価などの科学的知見についての情報は依然不足している。本研究では、食品関連分野における国際動向を中心とするが、毒性評価に関する研究等は、食品用途に限らず分野を越えて共通する課題であるため、リスク評価手法の共通性の観点から関連する分野の動向も併せて調整の対象としている。

令和 2 年度は、2020 年 10 月 Web 開催の FDA のワークショップ (FDA's NanoDay Virtual Research Symposium) に参加し FDA のナノマテリアルの現状とナノテクノロジーの規制政策やナノテクノロジーにおけるレギュラトリーサイエンス研究の概要の調査を実施した。また、EFSA の新ガイドライン (2018 年) を捕捉するテクニカルガイダンス案について、第 10 回食品と試料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議 (2020 年 10 月 21-22 日、Web 会議) に関する調査を実施した。

B. 研究方法

2020 年 10 月 Web 開催の FDA のワークショップ (FDA's NanoDay Virtual Research Symposium) に参加し FDA のナノマテリアルの現状とナノテクノロジーの規制政策やナノテクノロジーにおけるレギュラトリーサイエンス研究の概要の調査を実施した。また、EFSA の新ガイドライン (2018 年) を捕捉するテクニカルガイダンス案について、第 10 回食品と試料のナノテクノロジーに関する

ネットワーク会議 (2020 年 10 月 21-22 日、Web 会議) に関する調査を実施した。

C. 研究結果

■ FDA's NanoDay Virtual Research Symposium

2000 年に国家ナノテクノロジー戦略 (NNI) が設立され、米国政府機関によるナノテクノロジーへの研究開発投資への活発化と共に、ナノテクノロジーの分野は大きく発展してきている。当時の FDA の副長官は、ナノテクノロジーを応用した製品の米国食品医薬品局 (FDA) への提出が増加することを予想し、2006 年にナノテクノロジー・タスクフォース (NTF) を立ち上げ、ナノテクノロジー科学の現状に関する FDA 規制当局の評価を支援した。2007 年に NTF は、その調査結果とコミッショナーへの勧告を公表した。その後、FDA は規制審査に提出されたナノマテリアルを含む製品の提出件数が徐々に増加した状況を受け、今回のワークショップでは科学的な根拠に基づくナノテクノロジーの規制政策やナノテクノロジーにおけるレギュラトリーサイエンス研究の概要の報告となった。

▶ FDA 規制対象製品における ナノマテリアルサイエンスとナノテクノロジーの現状

2007 年の報告書以降、生命科学や、工学、医学などの分野の急速な進歩により、ナノテクノロジーに関する知識や理解が深まり、FDA 規制対象製品へのナノテクノロジーへの応用の現状と可能性が高まっている。また、ナノテクノロジーはバイオテクノロジーなどの他の分野とも融合しており、分子レベルでバイオシステムへの理解を深めていくものであった。このような進歩が FDA 審査の薬事申請に含まれる製品の多様性、複雑性や、生産量に反映されるものであった。

1970 年以降、FDA の医薬品評価研究センター (CDER) は、ナノマテリアルを含むヒト医薬品の 600 件以上の申請 (治験薬 (IND)、新薬申請 (NDA)、簡略新薬申請 (ANDA)) を受理しており、そのうちの半分は過去 10 年以内に提出されたものであった。図 1 は、CDER に提出されたナノマテリアルを含む医薬品の長年にわたる提出傾向を示す。

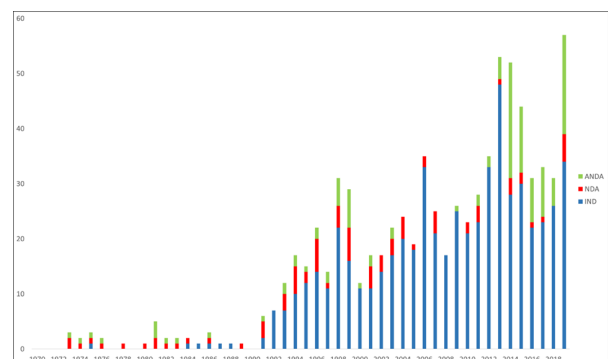


Figure 1: Human drug product submissions to FDA containing nanomaterials between 1970-2019.

FDA は、動物用医薬品へのナノマテリアルの使用に関する研究についても認識しており、FDA の獣医学センター (CVM) では、ナノテクノロジーを使用した幾つかの動物用医薬品について新規申請を承認していた。さらに、栄養補助食品を含む食品や化粧品においては、ナノテクノロジー由来の製品の開発や分析に期待される科学的進歩に伴ったことから FDA は、このような申請において新技術の使用を検討する際には、利害関係者が FDA に協議するように奨励していた。

また、FDA の食品安全・応用栄養センター (CFSAN) は、医薬品等で先行しているナノテクノロジーが食品分野にも展開されていく状況を踏まえ、CFSAN が規制する製品へのナノテクノロジーの将来的な応用を審査する際に生じる可能性のある新しい課題に対して、FDA の科学者が対応可能となるように研究を行ってきた。規制局 (ORA) では、FDA の規制対象製品に含まれるナノマテリアルの検出と特性評価の分析方法を開発するために共同研究を続けてきた。このようにして、FDA は市販前および市販後の監視を通じて、ナノマテリアルを含む製品に関連する潜在的なリスクが特定可能となったことを述べていた。

➤ 科学的根拠に基づき、製品に焦点を当てたナノテクノロジーの規制政策

2006 年に FDA は、ナノテクノロジー製品がもたらす規制上の課題に FDA の科学者が対応できるよう、ナノテクノロジーに関する科学的知識を向上させるプロセスを開始した。また、FDA はナノテクノロジータスクフォース (NTF) を設置し、ここではナノテクノロジーを利用した革新的で安全かつ効果的な FDA 規制対象製品の継続的な開発を促す規制へのアプローチの特定や、FDA が革新的な製品を評価し公衆衛生を守るために必要な知識や政策のギャップに対処する方法を特定し推奨した。

2007 年、NTF は報告書を発表し、ナノテクノロジーの使用は、他の新興技術を使用した製品と同様に規制上の課題をもたらすことを明らかにすることを示した。この報告書では、公衆衛生を保護・促進するという FDA の使命を果たすために、ナノテクノロジーに関する科学的・規制的な政策課題に対して、FDA が活動するためのいくつかの

提言がされていた。

2007 年の NTF の報告書の実施の一環として、FDA はナノテクノロジー製品に対する規制アプローチを明確にし、業界向けのガイダンスの発行を提言した。FDA は、ナノテクノロジー製品を本質的に無害か有害かというような分類として判断しておらず、むしろ、科学的根拠に基づき製品に焦点を当てた規制方針を適用することで、FDA は既存の法的権限のもと、FDA の管轄下にある各タイプの製品に適用される特定の法的基準に従って、ナノテクノロジー製品を規制することであると述べている。規制へのアプローチとしては、製品の安全性、有効性、公衆衛生への影響、または規制状況の評価の一環として、ナノテクノロジーの使用によってもたらされる可能性のある独自の特性や動きについて考慮することが求められる。FDA の政策としては、①製品開発の初期段階で、安全性や規制の状況に関する疑問点を特定し対処するために、産業界が FDA と協議することを奨励していることや、②一般市民と積極的にコミュニケーションをとって情報を共有し、意見を求めること、また、③国内外のカウンターパートと協力してレギュラトリーサイエンスを進めることなど、重要な特徴を兼ね備えるものであった。

➤ FDA の産業界向けのガイダンス文書

FDA は産業界に対して、ナノテクノロジー製品の規制状況の判断や安全性の評価へのアドバイスを含むガイダンスを発行してきた。これらのガイダンス文書は、拘束力のない推奨事項を提供するものであったが、FDA があるテーマについて現在の考え方を伝えるための貴重なツールとして、且つステークホルダーに対してさらなる明確性を提供するのに役立つものであった。現在までに、FDA は 5 つの最終ガイダンス文書を発行しており、1 つは現在、草案中である。

➤ 5 つの産業界向けの最終ガイダンス

• FDA 規制製品がナノテクノロジーを使用の有無について検討

本ガイダンスは、ナノテクノロジー製品の規制に対する FDA の包括的なアプローチのフレームワークを説明するものであり、すべての FDA 規制製品に広く適用可能な 2 つの考慮すべきポイントを明らかにしていた。

- 1) 材料や最終製品は、少なくとも 1 つの外部寸法または内部構造や表面構造にナノスケール範囲 (約 1nm から 100nm) を持つよう

に設計されている。

- 2) 材料や最終製品は、たとえその寸法が1マイクロメートル(1,000nm)までのナノスケールの範囲外であっても、その寸法に起因するような物理的・化学的特性や生物学的効果などの特性や現象を示すように設計されている。

これら2つの留意点については、全てのFDA規制製品に広く適用すべきとの見解であった。いずれかの留意点で肯定的な知見が得られた場合には、その製品の安全性、有効性、公衆衛生への影響、または規制状況に対する潜在的な影響を特定していき、その製品への対処についてFDAや業界がその製品に対して特別に留意する必要性を提唱するものであった。

これに関連し、FDAは、新たな技術を含む製造工程の大幅な変更のある食品成分および食品接触物質の安全性と規制状況に及ぼす影響への評価、化粧品中のナノマテリアルの安全性、動物用食品へのナノマテリアルの使用、リポソーム製剤に関するナノマテリアルの使用、ナノマテリアルを含む生物学的製剤を含む医薬品(案)に対してのガイダンスを作成してきている(概略は、補足情報として末尾に開催)。

➤ 産業界向けのガイダンス草案
ナノマテリアルを含む生物学的製剤を含む医薬品

パブリックコメント用に公表された本ガイダンス草案は、ナノマテリアルを含む医薬品を開発する際に、簡略化された承認経路に従って提出された申請書に記載された製品を含む一般的な原則と具体的な検討事項について説明するものである。本文書では、製品の開発と製造を通じて、ナノマテリアルを含む医薬品に関連する品質、非臨床、臨床試験の留意点について説明されており、コメント期間は2018年3月19日に終了し、FDAは最終ガイダンス文書を発行する前に、どのような修正が必要かを判断するために寄せられたパブリックインプットを検討している。

➤ ナノテクノロジーにおけるレギュラトリーサイエンス研究

ナノテクノロジー関連の研究を強化するためのFDAの戦略は、全てのFDA製品センターのレギュラトリーサイエンス活動を調整への強固なフレームワークによるものであった。2013年ナノテクノロジーレギュラトリーサイエンス研究計

画でFDAは、ナノマテリアルを含む製品のレギュラトリーサイエンス活動において協調的なリーダーシップを発揮するためのフレームワークと実施計画を示した。このフレームワークは、FDAが規制上の意思決定に必要な科学的知識や、方法、ツールのギャップを特定することで対処できるように設計されていた。

➤ ナノテクノロジー研究基盤の強化

2011年、FDAはナノテクノロジーに関わるレギュラトリーサイエンス研究を支援・促進し、全てのFDAの製品センターで規制上の課題に取り組むために2つのナノテクノロジーコア施設を設立した。

1つはメリーランド州のFDA本部であり、もう1つはアーカンソー州のジェファーソンラボに設置された。これらのコア施設は以下のように設計されていた。

- 1) FDAの研究者に、ナノテクノロジー関連の研究を行うための特性評価に関するツールや技術サポートを集中的に提供する。
- 2) FDAの審査官にナノテクノロジーとナノマテリアルの特性評価に関する実践的なトレーニングの場を提供し、製品審査とレギュラトリーサイエンスにおける知識のギャップを埋める。
- 3) 規制上の特定の問題に対処し、科学的根拠に基づき決定する基礎を確立するために、FDAが規制する製品について研究を実施する。

アーカンソー州のナノテクノロジーコア施設(ナノコア)は、NCTR、FDAの規制局アーカンソー研究所(ORA/ARKL)と、米国保健福祉省の国家毒性プログラム(NTP)が共同で運営している。また、ナノコア施設は、NCTRとORAのレギュラトリーサイエンス研究や、CDER、CFSAN、CDRHなど他のFDAセンターの活動をサポートしている。さらに、ナノコア施設には、分光法、粒子径、表面組成、安定性分析、特性評価、元素分析、顕微鏡、分離・分画、クロマトグラフィーなどの最先端の装置があり、ナノテクノロジーに関する分析を行うNCTRおよびORA/ARKLの研究者や研究員のニーズをサポートすることが可能である。ナノコア施設にある機器についてFDAは、ナノテクノロジーをベースにしたFDA規制製品を正確にモニターし、安全性や必要に応じて有効性を確保するための分析方法の開発が可能であることを述べて

いた。

ナノコア施設/NCTRの主な研究は、FDA規制製品におけるナノマテリアルの同定と特性評価や、日焼け止めとその皮膚浸透性の評価、*in vivo* や *in vitro* との相関関係をサポートする薬物動態、有効性、生体内分布の研究、細胞および遺伝子毒性、ナノ粒子の生物への蓄積の影響を決定するような宿主抵抗性アッセイなどであった。

➤ NTPの支援を受けているNCTRのある重要な研究の一例

Sprague-Dawleyラットに13週間毎日経口投与した場合の銀の蓄積、分布、形態、毒性の違いについて、銀の粒子状およびイオン状の形態と銀の粒子径を評価した。また、酢酸銀を投与したラットと比較して、銀ナノ粒子を投与したラットでは、銀の蓄積の分布パターンと形態の違いや、銀の有意な用量依存性および銀ナノ粒子サイズ依存性の組織蓄積、銀の組織蓄積の有意な性差が見られたという結果が報告されていた。

➤ CORES (Collaborative Opportunities for Research Excellence in Science) 内部補助金プログラム

ナノテクノロジーのレギュラトリーサイエンス研究は、化学、生物学、物理学などの科学分野から成り立っており、学際的なものである。さらに、学際的な研究の進歩により、新しい科学技術を応用して開発される製品や、複数のFDA製品センターで規制される製品が増えてきていた。このように、FDAは複雑化する規制の状況に対応し、これらの新技术が製品の安全性、有効性、品質にどのような影響を与えるかを理解し、イノベーションに関連する規制政策の策定に役立つ情報を提供するためには内部の協力が不可欠であると考えられた。このようなニーズに応えるためにもFDAは、2010年にナノテクノロジーの分野の横断的な研究活動を促進するためのCORES内部助成プログラムを開発した。

CORES助成プログラムは、FDAのレギュラトリーサイエンスにおけるナノテクノロジー研究の優先度の高いニーズに対応するため、センター間および外部との共同研究の機会を促進することを目的とするものである。ここでの研究ニーズには、ナノマテリアルの特性評価、生体適合性の評価、トキシコキネティクス、*in vitro* や *in vivo* 毒性試験の調査など、国家ナノテクノロジー戦略(NNI)-環境、健康、および安全性研究戦略の優先事項を反映するものであった。CORES補助金から

得た研究成果は、産業界向けのガイダンス文書の発行や、FDAが規制対象製品のナノテクノロジーを評価する際に使用するアッセイや評価方法、試験プロトコルなどの重要なレギュラトリーサイエンスツールの開発を支援するデータを提供するものであった。さらに、CORESプログラムは、FDA全体の協力関係を促進し、学界、産業界、他の連邦機関との関係を強化してきた。

(補足情報)

新たな技術を含む製造工程の大幅な変更のある

食品成分および食品接触物質(着色料である食品成分を含む)の安全性と規制状況に及ぼす影響への評価

本ガイダンスは、ナノテクノロジーを含む重要な製造工程の変更のある食品物質の安全性と規制状況に与える潜在的な影響について製造者に通知するものであった。本ガイダンスでは、既に市場に出回っている食品物質の製造工程での重要な変更において、食品物質の同一性、食品物質の使用の安全性、および食品物質の使用の規制状況に影響を与えるかどうかや、変更についてのFDAへの規制当局への提出を保証するものかどうかについて判断する際に、製造業者が考慮すべき要素について説明するものであった。

化粧品中のナノマテリアルの安全性

本ガイダンスは、化粧品に含まれるナノマテリアルの安全性評価に関するFDAの現在の考え方を示すものであった。本ガイダンスでは、一般的に、化粧品の安全性評価の原則としてナノマテリアルを含む化粧品にも適用されると説明されている。しかし、化粧品に使用されているナノマテリアルが起因するような特性や効果を考慮することにより、データの必要性や試験方法を評価する必要があることを提唱していた。

動物用食品へのナノマテリアルの使用

本ガイダンスは、動物用食品にマテリアルを添加するための法的な枠組みについて述べており、ナノマテリアル動物用食品成分の食品添加物申立書(FAP)を提出するための推奨事項を含むものであった。また、本ガイダンスでは、メーカーがナノマテリアル動物用食品成分の開発の初期段階で、FAPを提出する前にFDAと協議することを推奨するものであった。

リポソーム製剤に関するナノマテリアルの使用

本ガイダンスでは、CDERが審査するリポ

ソーム製剤の新薬申請 (NDA) または簡略新薬申請 (ANDA) において、申請者が提出すべき情報の種類について説明されていた。また、化学、製造、管理、ヒト薬物動態、生物学的利用能、或いは生物学的同等性、ならびにラベル付けについても説明がされていた。本ガイダンスは、特定の種類のナノマテリアルに関する初の「クラス別」ガイダンスであり、リポソームに関しては CDER が受け取るナノテクノロジーの申請の 3 分の 1 以上を占めていた。

■ EFSA テクニカルガイダンスに関するネットワーク会議

2020 年 10 月に開催された食品及び飼料のナノテクノロジーに関する EFSA の科学ネットワーク会議で議長は、粒子状 (ナノ) 物質に関連する 2 つの EFSA ガイダンス文章 (粒子に関するガイダンス - TR : Guidance on Particle on Technical Requirements、ナノに関するガイダンス - RA : Guidance on Nano - Risk Assessment) について、その背景と対象範囲について説明した。

2018 年に食品および飼料中におけるナノ科学およびナノテクノロジーの適用のリスクアセスメントに関するガイダンス (Guidance on the risk assessment of the application of the nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. 第 1 部、ヒトと動物の健康) (ナノに関するガイダンス - RA) の初版が発行され、現在レビュー中である。ナノネットワークは、歴史的背景や当初と新たなマנדート、あるいは関連する法的な事への明確化について情報提供を受けるものであった。「粒子に関するガイダンス-TR (ナノ粒子を含む小さな粒子の存在を確認するための規制対象食品・飼料製品申請のための技術的要件に関するガイダンス)」は、EFSA の管轄下にある従来の材料にナノ粒子が存在する可能性を確認するために作成された。更にこのガイダンスは、「ナノに関するガイダンス - RA」への適用への必要性の有無を判断するために、評価対象の材料に関する情報要件を示していた。

これら 2 つのガイダンス文書は補完的なものであり、また、製品の最終用途に依存する特定の分野の枠組みに統合すべきものであり、安全性評価のメインフレームであると述べられている。

➤ 粒子ガイダンスに関する EFSA ガイダンス - 技術的要件 (TR) に対する ANSES のコメント

Bruno Teste 氏 (フランス) は、2020 年 6 月に発表された「食品中のナノマテリアル」に関する

ANSES の意見をナノネットワークに伝えた。意見の第 1 部は、社会的認知、食品添加物および食品接触材料についてのナノ材料の特定、およびリスクアセスメント戦略を定義する支援ツールの提案に焦点を当てるものであった。現在作成中の意見書の第 2 部は、ナノ特有のリスクアセスメントの開発に焦点を当てており、特に Nano E171 (2016 年と 2018 年の ANS パネルで EFSA が発行した食品添加物の二酸化チタン) をケーススタディとした暴露とハザードの特性評価に焦点を当てたものである。本文書では、ナノマテリアルの識別基準を提案しており、評価のための主な手法として電子顕微鏡を推奨している。また、リスクアセスメントのプロセス (ナノ特有のリスクアセスメント、または従来のリスクアセスメント) を決定するために開発された意思決定ツールとして、被験物質の溶解性を評価するための 2 つの戦略的アプローチを示している。引き続き、Bruno Teste 氏は、ANSES が公聴会で提出した「粒子に関するガイダンス - TR」に関するコメントを発表した。このコメントは、ANSES の意見書の最初の部分を対象としている第 2 節と第 3 節 (溶解度、溶解速度、粒子の特性評価など) に特化して提出されたものであった。

➤ ナノファイバーの有害性評価への新たなアプローチ手法 (NAMs) の使用

ナノセルロースのケーススタディ

ナノファイバーの有害性評価のための NAMs の使用に関する提案募集が開始された。この助成金は、次の 2 つの項目に焦点を当てていた。

- 1) ナノセルロースの経口曝露：胃腸での消化、ナノファイバーの取り込みと局所的な影響
- 2) gut-on-a-chip モデルの使用の検討。

ナノマテリアルと NAMs

ナノネットワークでは、ナノマテリアルの有害性評価における NAMs の現状と貢献について議論していた。更にナノネットワークのメンバーの国レベルでの進行中の活動状況 (例：ポルトガル、ギリシャ、スロバキア) や国際機関レベルでの参加 (イタリアとオランダの OECD 活動への参加など) について最新情報が紹介された。

➤ 加盟国の活動

EFSA ナノプロジェクトと ScienSano ワークショップ

Eveline Verleysen 氏 (ベルギー) は、EFSA ナノプロジェクト「有害性評価における食品添加物中

のナノ材料の物理化学的特性評価と暴露分析」について発表した。このプロジェクトは、ベルギーの Health, Food Chain Safety and Environment の助成を受けて実施された「EC 承認食品添加物中のナノ材料を評価するための分析手法の実施と検証」に関する Nanofood@プロジェクトの延長線上にあるものである。EFSA ナノプロジェクトの主な目的は、電子顕微鏡をベースとした技術と分光学的技術を組み合わせることにより、食品マトリックス中のナノ粒子の物理化学的特性を評価するため標準化した検証済みの手法を開発し、適用することである。

D. 考察

米国では 2000 年に国家ナノテクノロジー戦略 (NNI) が設立されたことで、米国政府機関によるナノテクノロジーへの研究開発投資が活発化し、ナノテクノロジーの分野で大きな進歩を遂げ、複雑な問題に対する新たな解決策を可能にしてきた。FDA は、ヒトや動物の医薬品、ワクチン、その他の生物学的製品、医療機器の安全性、有効性、品質、セキュリティを確保することで、国民の健康を守る責任と、国内の殆どの食料品、化粧品、放射線を発する製品の安全性にも責任を負っている組織として活動している。2006年にFDAは、ナノテクノロジーを応用した製品の FDA への申請が増加することを予想して、ナノテクノロジータスクフォース (NTF) を立ち上げ、ナノテクノロジーに関する科学の現状に対する FDA の規制当局の評価を支援してきた。NTF は 2007 年に、調査結果と長官への提言をまとめた包括的な公開レポートを発表したが、この報告書が発表されて以来、FDA では規制審査のために提出されたナノマテリアルを含む製品の申請件数が徐々に増加してきた。ナノテクノロジー専用の予算を持つ FDA は、ナノテクノロジーレギュラトリーサイエンス研究をサポートし、科学的専門知識と能力を構築するために 2 つのコア施設を設立することで、研究インフラの強化を続けてきた。FDA は、ナノマテリアルの重要な品質特性を確認するために、高度な物理化学的特性評価、*in vitro* の生体適合性、および *in vivo* の安全性研究に関する内部研究を実施し、FDA の科学者と審査官を新たな製品に対応できるように備えていくことの必要性について考慮するものであった。ナノテクノロジー製品は、単純なシステムから高度に複雑な多成分・多機能材料へと進化し続けており、FDA は科学を理解し、有益なナノテクノロジー製品を開発するためのイノベーションを支援することで公衆衛生

を向上させる努力をしていくと考えてきた。ナノテクノロジーの規制政策では、産業界向けのガイダンス文書を発行してきており、ナノテクノロジー製品の規制に対する FDA の包括的なアプローチのフレームワークについて説明してきた。また、ナノテクノロジーにおけるレギュラトリーサイエンス研究では、研究をサポートするための研究インフラを強化し、ナノテクノロジーに特化した学内助成プログラムを通じてセンター間の連携を促進させてきた。このように、データギャップやナノテクノロジー製品審査の重要な側面に対処している科学者に対する訓練の実施や社内の科学的専門知識と能力を構築することで、ナノテクノロジーの応用を含む FDA 規制製品の責任ある開発が今後も促進していくと考えられる。

EFSA テクニカルガイダンスに関するネットワーク会議では、ナノマテリアルやナノ断片を含む材料の適用件数が増加しているにもかかわらず、各国の開発者や関係者による EFSA 2018 ガイダンスの直接的な利用頻度は、現時点でまだかなり低いものであった。従って、ナノネットワークでは、国家レベルでの申請者やリスク評価者による実施を促進するためにも、セミナーや教育で 2 つのガイダンス文書を普及させることを奨励することを結論付けている。また、ナノネットワークでは、植物保護製品（すなわち、製剤または活性物質）におけるナノフォームの実施を検討すべきであり、更新された「ナノに関するガイダンス - RA」の採択に先立ち、ガイダンス文書への最終的なフィードバックを提供するため再度協議を行う予定であると結論付けている。

E. 結論

FDA は、ナノテクノロジーの応用を含む製品の科学技術の進歩を監視し続けていくことを提唱していた。今後、ナノテクノロジーを応用した次世代の製品は、ナノテクノロジーと最新の分子技術、ナノフィーチャやナノマテリアルを含むデバイス (3D プリントなど) の技術的な融合を含む可能性や、製品とその用途の複雑性と多様性が増す可能性があるため、新しい開発や製品の用途を把握していくことで、公衆衛生の保護や促進という使命を果たしていくことを結論付けている。

EFSA テクニカルガイダンスに関するネットワーク会議では、公開協議後の更新と修正を含む粒子に関するガイダンス-TR のガイダンス草案の最終版を提示するものであった。また、ネットワークでは、ナノ特有のリスクアセスメントを適用するかどうかを決定するために、材料の物理化学的

特徴（例：溶解性、溶出性、粒子径の特性）に基づく特定の基準と評価ルートを導入が必要であると考えている。さらに、既存の安全性研究がナノ断片を適切にカバーしていることを示すための基準も提示される必要もある。このガイダンスで提案された基準および関連する方法論は、この分野における技術調和を図るためと国際的な活動の現状を考慮するものであった。

F. 研究発表 (論文発表)

Saleh DM, Alexander WT, Numano T, Ahmed OHM, Gunasekaran S, Alexander DB, Abdelgied M, El-Gazzar AM, Takase H, Xu J, Naiki-Ito A, Takahashi S, Hirose A, Ohnishi M, Kanno J, Tsuda H. Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat. Part Fibre Toxicol. 2020 Oct 15;17(1):48. doi: 10.1186/s12989-020-00382-y.

(学会発表)

Maeno A, Hojo M, Sakamoto Y, Yuzawa K, Hasegawa Y, Kubo Y, Nagasawa A, Ando H, Tanaka K, Kaihoko F, Ikushima K, Yamamoto Y, Suzuki T, Inomata A, Moriyasu T, Taquahashi Y, Yokota S, Kobayashi N, Hirose A, Nakae D. Chronic toxicity study of multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) in rats by repeated intratracheal instillations: a progress report at 1 year. 第47回日本毒理学学会学術年会 (Online) 2020.6.29

Akiko OHNO, Masatoshi WATANABE, Akihiko HIROSE. Development to toxicity assessment method of nanomaterials using multivariate analysis. 47回日本毒理学学会学術集会 (2020.6.29-7.1, web開催)

Akiko OHNO, Masatoshi WATANABE, Akihiko HIROSE: Application to toxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles based on physicochemical properties using multivariate analysis method, 260th ACS National Meeting (August 16-20, 2020, virtual meeting)

Yuhji Taquahashi, Satoshi Yokota, Koich Morita, Masaki Tsuji, Kousuke Suga, Makiko Kuwagata, Motoki Hojyo, Akihiko Hirose, and Jun Kanno. Interim report of four-week interval intermittent inhalation study on multi-walled carbon nanotube in mice. 9th NANO Conference (Online), 2020.11.12-13.

Hirose A, Hojo M, Taquahashi Y, Kanno J, Maeno A, Sakamoto Y, Ohnuki A, Ohnishi M, Goto Y, Nakae D. Development of an intermittent exposure type chronic toxicity assessment method for MWCNT as an alternative to the continuous two-year inhalation protocol. 9th NANO Conference (Online), 2020.11.12-13.

Hojo M, Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ohnuki A, Maeno A, Moriyasu T, Taquahashi Y, Kanno J, Hirose A and Nakae D. Declines in serum levels of apolipoproteins during the development of peritoneal mesothelioma by multiwalled carbon nanotube in rats. 60th SOT annual meeting (SOT2021) (Online), 2021.3.12.

Iijima K, Nishida A, Ohno A, Hirose A, Ashikaga T. Comparison of Sensitization Potentials between Silver Nanoparticles and Silver Ions using Monocytic Cell Line THP-1. 60th SOT annual meeting (SOT2021) (Online), 2021.3.22.

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）