

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

「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」

令和4年度 分担研究報告書

### 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 客員研究員

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。R4年度は、欧州食品安全機関（EFSA）の食品と飼料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議（2022年10月）に関する調査と、2022年10月開催された米国FDA's Nano Day Virtual Research Symposiumに参加しFDAのガイダンスが安全評価性と規制状況に及ぼす影響について調査を実施した。EFSAネットワークでは最近公表されたナノ粒子を含む小粒子の存在を確認するための規制対象食品および飼料製品の用途の技術的要件に関するガイダンス（2021）に対する付属書として提案されている「酸性条件下での分解/溶解速度」について科学委員会総会の採択に向けた最終草案の議論が行われていたことに加え、フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）が2021年に公表した「食品中のナノ材料の健康リスク評価ガイド」に関連する活動やOECDナノマテリアル作業グループ（WPMN）内のプロジェクト活動に関する情報共有が行われていた。米国FDAのSymposiumでは、新規の食品接触物質の届出として行われているFCN申請における安全性評価基準に照らして、2014年にFDAが公表したガイダンスが示すインパクトについて解説が行われると共に、逆浸透膜（RO膜）の評価事例等によるケーススタディの紹介があった。今後の欧米における食品関連物質のナノマテリアル評価動向は、より具体的なガイダンスの適用例や詳細な評価手法の開発に関する議論が中心となっていくものと考えられた。

#### 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。これまで、ナノテクノロジーの応用により食品・食品容器包装(ラップや食品容器等)分野においても積極的な利用が期待され、近年では、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ナノマテリアル並びに新規素材の安全性や持続可能性への向上に関する国際動向を調査することを目的とする。

## B. 研究方法

EFSA の食品と飼料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議(2022年10月24-25日、Web会議)に関する調査を実施した。また、2022年10月に米国FDA's Nano Day Virtual Research Symposiumに参加し、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について調査を実施した。

## D. 研究結果

- ◆ **EFSA テクニカルガイダンスに関するネットワーク会議(2022年10月)**  
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の主な目的は、ガイダンス、ベストプラクティス、経験を共有し、EFSA と EU 加盟国間の情報交換を促進することにより、方法論の調和を促進することである。また、ナノネットワークは、国際的な調整、相互協力、国内適用に関する監視を確保し、優先的な研究ニーズにフラグを立てていくこととなっている。更に、EFSA は、データの収集や新たなリスクの特定、関心のある関係者との EFSA 関連ガイダンス文書に関する国内会議/トレーニング/ワークショップの組織化などの特定業務も委託が可能であるようである。以下に、各議題についての討論の概要を記す。

- 粒子-技術要件に関するガイダンス(2021年)を更新するために作成された「酸性条件下での分解/溶解速度」に関する付属書草案

Maria Chiara Astuto 氏 (EFSA) は、ナノテクノロジーに関する横断的ワーキンググループ(ccWG Nano)により作成された「酸性条件下での分解/溶解速度」に関する付属文書の草案を提示し、最近公表されたナノ粒子を含む小粒子の存在を確立するために規制した食品および飼料製品の用途に関する技術的要件に関するガイダンス(2021)(粒子-技術要件に関するガイダンス)を更新することになる。この新しい付属書の目的は、酸性 pH 下でのみ溶解する物質の溶解速度を決定するための研究設計と、乳幼児や小児に適用される閾値に関して、より詳細な勧告を提供することであり、4月の科学委員会(SC)本会議での内部協議において、草案が承認されている。その後、寄せられたコメントに基づき、SCによる承認

にむけた附属書草案の更新版が提示された。今回の会合では、ナノネットワークからの寄せられたコメントの議論と共に、SC 総会の採択に向けた本附属書の最終草案の議論が行われた。

#### ■ ナノ材料に関する ANSES リスク評価方法論

Bruno Teste 氏 (フランス) は、ナノテクノロジーとナノ材料のリスク評価の分野における ANSES の最近の活動を紹介した。2021 年に ANSES は、「食品中のナノ材料の健康リスク評価ガイド」を発表し、2022 年末には、開発された方法論の実装の概念に関する事例として「二酸化チタンへのナノ特定リスク評価の実装に関する意見」の公表を予定した。本方法論は、4 つの柱からなる段階的アプローチで構成されており、評価対象の食品添加物に含まれるナノ粒子の割合に焦点をあてるものであった。ナノ粒子の割合は、ゴールドスタンダード技術される電子顕微鏡分析法によって識別されていた。材料が人工ナノ材料に分類される場合、若しくは完全に溶解しない場合には、ナノ特異的曝露評価と有害性の特定、および特性評価を実施することとなっている。EFSA と ANSES は、相互の改善と調和の可能性を議論するために、それぞれのテスト戦略について情報交換していき、さらなる議論を深めていく。

#### ■ OECD のナノテクノロジー分野における継続的な活動と最近の成果

Mar Gonzalez 氏 (OECD) は、OECD の工業ナノ材料に関する作業部会 (WPMN) におけるナノテクノロジー分野の主な活動

について、各試験と評価、曝露測定と曝露緩和、リスク評価と規制プログラム、先進材料とより安全で持続可能なイノベーションアプローチから成る内容について紹介した。OECD の主な業務の一つは、データシステムの相互の受け入れ対象となる化学物質の試験に関するガイドライン、およびガイドラインの適用に関する詳細な説明を提供する付属のガイダンス文書の作成である。また、最近、OECD テストガイドライン 125 の「ナノ材料の粒子サイズとサイズ分布」および、OECD テストガイドライン 124 の「産業用ナノ材料の体積比表面積の測定」が公表されており、さらにナノマテリアルに関する様々な分野で完了したプロジェクトや、進行中のプロジェクト、および将来のプロジェクトのリストが提示された。また、現在進行中のプロジェクトとして、GSPD (Guidance on Sample Preparation and Dosimetry) の改訂や、OECD Guidance on Grouping of Chemicals (GD 194) の 6.9 項の「製造ナノマテリアルに適用できる初期検討事項」、ナノマテリアルと先端材料検討のための TG/GD に関する残りのニーズについての検討などの概要が説明された。最近、OECD WPNM は、先端材料に関する活動を開始し、新規素材の安全性、革新性、持続可能性の側面に焦点をあて、ナノ材料と先端材料が循環型経済に支えられた安全で持続可能な方法での開発を確保に向けて、先端材料の戦略的アプローチを開発していると述べていた。現在、OECD は、ナノテクノロジーに関連する既存のツールを特定、分類する SSbD (Safe- and Sustainable-by-Design) の開発に取り組んでいることが紹介された。

## ■ 進行中の活動および新たな懸念事項として

### 1. 新規 EFSA NAM 4 NANO プロジェクト

EFSA NAMS4NANO プロジェクトの概要と、優先すべき研究領域として「NAMs データ統合」を特定した新アプローチ方法論 (NAMs) に関する EFSA ロードマップの実施について紹介された。NAMS4NANO プロジェクトは 2 段階で開発され、第 1 段階では、NAM と既存のデータを統合するナノ材料に関する関連するケーススタディの設計と、NAM データの使用と EFSA リスク評価への統合を促進する方法論の開発に焦点を当てるものであった。第 2 段階は 2023 年から開始され、ナノプラスチックに関するケーススタディの設計、ナノ汚染物質のリスク評価ガイダンスの開発、ナノプラスチックの国際的なリスク評価の推進に重点を置く予定である。本プロジェクト成果は、データ統合アプローチの開発という点で、NAMs に関する他の進行中の EFSA プロジェクトの成果との統合が予定されている。

### 2. NANOCELLUP プロジェクト

NANOCELLUP プロジェクトのプロジェクトの目的は、(1) ナノセルロース (NC) の危険性に関する現在のデータギャップに対処するための NAM ベースの一連の研究の設計および実施、(2) 食品を介して曝露された消費者に対する NC の規制上の有害性評価の結果を含めた提案について提供することであった。Tier 1 試験 (3 種類の NC 型に属する NC 材料パネルへの曝露後の細胞応答に関する情報) の結果は、NC (2-3 材料) の最終的な選択に使用される。Tier 2 試験ではマイクロバイオームによる

NC の消化/分解、消化管からの取り込みや、局所的な影響の評価に焦点が当てられる。また、Tier 2 試験で最も顕著な効果を示したものは、Tier 3 試験に供され、反復投与毒性が検討される。このプロジェクトには、IATA (Integrated Approach to Testing and Assessment) への作成と、NC の経口暴露有害性を評価するために提案された NAM ベースの各試験の詳細な試験プロトコルの更新を含んでいる。

NANOCELLUP プロジェクトは、Lot 1 として代表に「ナノファイバーの有害性評価のための NAM に関する EFSA プロジェクト」が割り当てられている。また、Lot 2 は、イタリア国立研究評議会 (CNR) に割り当てられており、本プロジェクトの目的は、最先端の技術と規制評価のため、in vitro gut-on-chip models の適合性の評価に関する探索作業を実施することである。本プロジェクトは 2023 年の第二四半期に終了予定である。

## ◆ **米国 FDA's Nano Day Virtual Research Symposium**

食品接触物質 (FCS) の安全性評価概要と、ナノ材料を含む食品接触物質に関する FDA の見解について解説があった。

## ■ 食品接触通知 (FCN: Food Contact Notification) プログラムの背景

FDA が関与する多くの食品安全問題に食品成分や食品接触物質に関する安全性取り上げられている。連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) が 1938 年に議会で可決後、1958 年の食品添加物改正では、食品添加物の新規用途の市販前承認を義務付けると同時に、食品添加物の定義や安全基準および

審査基準の設定が行われた。さらに、1997年の食品医薬品局近代化法 (FDAMA) において、製造工程や包装を通して食品に移行する可能性のある食品接触物質 (FCS) を定義し、食品添加物と同じ安全基準・審査基準を設けられ、1999年の食品接触通知 (FCN: Food Contact Notification) プログラムにつながっている。FCS には「食品の製造、包装、梱包、輸送、または保持に使用される材料の成分として使用することを意図した物質で、その使用が当該食品に技術的効果をもたらすことを意図していないもの」と定義されており、その用途は、抗菌剤、脱酸素剤、安定化剤、エポキシ樹脂、製剤成分、着色料、紙用添加剤、モノマー、触媒、高分子材料、ポリマー改質剤、酸化防止剤、充填剤、加工助剤と多岐に渡っている。また、食品接触通知の必要となるのは、FCS の利用が許可されていない場合や FCS が米国成分規格 21 CFR で規制されていない、または有効な FCS として認可していない場合、既存 FCN の変更、新規メーカーあるいはサプライヤー登録 (有効な FCN は製造者固有)、新規の用途利用、製造方法の変更、不純物情報の変更、暴露量推定値の変更などを行う場合である。

## ■ 安全性評価

安全性の基準については、米国成分規格と使用基準が記載されている 21 CFR の 170.3 項で「害がないことの合理的な確実性」を求められ、「その物質が意図された使用条件下で有害でないことが、適格な科学者の精神に基づいていること」としている。FCS の安全性は、予測されるリスクとベネフィットに依存する医薬品とは異なり、使用目的に応じて決定される暴露量に依存するた

め、消費者の暴露量を示す情報が求められるものである。FCN に求められる化学的情報は、FCS そのものの特性のみならず、移行レベルと暴露量の推定が重要であると考えられた。意図された使用条件によって FCS が食品に移行した場合、その不純物を含めてどの程度の移行量があるのか評価し、消費者の最終的な暴露量の推定を行う。移行レベルは、実際の食品、あるいは食品中の測定が困難な場合は類似物を用い、使用レベル・食品の種類・接触時間・温度に関して意図された使用目的と合致した条件のもとで試験・評価を実施される。FCN で求められる毒性学的情報は、FCS およびその成分に対する消費者の安全な暴露レベルを確立するために必要なデータであり、申請者が安全であると判断した科学的根拠となる説明 (Safety Narrative: SN) と、安全性評価に関連する公表の有無にかかわらずあらゆる情報を含む。FDA は安全性評価において暴露量を基にした段階的なアプローチを行っている。FCS への消費者暴露を評価し、可能性のある食事摂取暴露量の安全性が毒性学的情報によって裏付けられていることを確認する。具体的には、日々の摂取量を EDI (Estimated Daily Intake) 消費者暴露と定義し、累積推定一日摂取量 (Cumulative EDI) と許容一日摂取量 (ADI) を比較する。

## ■ ナノ材料を含む食品接触物質 (FCS) に関連するガイダンス

FCS は、ナノスケールサイズにおいて量子効果により物理化学的特性が大きく変化することが知られており、2014年にFDAは、ナノ製品の責任ある開発支援を目的とした産業界向けのガイダンス文書を策定し

た。ナノマテリアルを含む製品を評価する際には、次の 2 つの要素を考慮するものであった。

その一つは、材料または最終製品自体のサイズであった。ナノスケール（約 1nm～100nm）の範囲のサイズを少なくとも 1 つの次元で内部または表面構造に持つように設計されているかどうか、あるいは、そのサイズに起因する物理的・化学的特性または生物学的効果を含む特性・現象を示すように設計されているかどうか（1 $\mu$ m までであればナノスケール範囲外のサイズであっても）考慮することが重要であった。

もう一つは、製造工程の変更である。FCS の製造工程は時間の経過とともに変化する可能性があり、それに伴い FCS の安全性特性全体が影響を受ける可能性が生じるというものであった。

このためガイダンス文書では、製造工程の一部の変更が食品の安全性や規制状況に与える影響の評価についての考察と提言を行なっている。特に重要と考えられる製造工程の変更では、1 つまたは複数の原材料の変更、原材料の濃度の変更、触媒の変更、微生物発酵由来の FCS に使用される微生物の供給源の変更（菌株の変更を含む）、あるいは、製造または成分技術の変更（FCS の粒度分布に影響を与えるような新興技術の使用など）である。

FDA は、ナノマテリアルを含むすべての製品を本質的に無害あるいは有害であると分類して判断を行なっているわけではなく、最終製品の特性や使用目的に沿った安全性を考慮している。従って、FCS がナノ粒子を含む場合の安全性評価は、FCS のナノスケール状態に関連するデータに基づいて実施され、人工ナノ物質された FCS が新し

い物理化学的特性を持つ場合、FCS の安全性を判断するために追加または代替の試験方法が必要となる場合があった。また FDA は製造工程の変更に関して、FCS の同一性に加えられた変更を特定すること、FCS の使用に関する安全性評価を実施すること、FCS の種類に応じて規制状況に与える影響を検討することや、FDA に相談すること、そして十分な確証が得られた場合に適切に届出を行うことを推奨している。

## ■ Case Study

ケーススタディの例として、21 CFR の 177.2550 項にある逆浸透膜（RO 膜）が挙げられ、新しい RO 膜の安全性を判断する際にどのような考慮が必要であるかについて説明された。新しい RO 膜は、膜表面に存在する FCS であるポリアミド樹脂中にナノマテリアルであるプロテオポリマーソーム層を埋め込むことで、従来と比較して特性が向上した複合体を形成することができる。ここで考慮すべき事項は、ナノマテリアルの導入によって FCS の同一性が変化したか、食品に移行する可能性はあるか、構成成分は安全なのか、あるいは FCS が 21 CFR 177.2550 項の規制対象外であることから FCS の固有性が規制状況を変更するかどうかであった。特に 21 CFR 177.2550 項では、FCS の固有性が規制の仕様に合致していないため、固有性が変更されると FCS の規制状況が変更されるために、FCS に対する暴露量とその不純物をバルク状態の FCS と同様に推定し、安全性評価を行う必要がある。

## E. 考察

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、「酸性条件下での分解/溶解速度」に関する付属書草案が提示され、最近公表されたナノ粒子を含む小粒子の存在を確認するための規制対象食品および飼料製品の用途の技術的要件に関するガイダンス（2021）に酸性 pH 下でのみ溶解する物質の溶解速度を決定するための研究設計や、乳幼児や小児に適用される閾値に関するより詳細な勧告を追加提供するものとなっている。また、2021年に ANSES は、「食品中のナノ材料の健康リスク評価ガイド」を発表すると共に、具体的な評価事例として「二酸化チタンへのナノ特定リスク評価の実装に関する意見」を公表した。今後も、より具体的なガイダンスの適用例や詳細な評価手法の開発に関する議論が行われていくものと考えられた。

また、2022年10月に開催された FDA's Nano Day Virtual Research Symposium の調査において、FCN において求められる安全性評価に必要な情報は、FCS そのものの化学的特性のみならず、移行レベルと暴露量の推定が重要であることが示されている。移行レベルは、移行先の包装材の物理化学特性、食品の温度保存時間、包装材の大きさなど、いくつかの要因に依存するため、これらの要因に対してナノマテリアル（ナノテクノロジー）がもたらす特徴を把握することが重要である。そのため FDA のナノ材料を含む食品関連製品に対する企業向けガイダンスでは、ナノマテリアルを含む製品を評価する際に2つの要素、1つはサイズに依存する特性の変化、もう1つは製造工程の変更について考慮することとされている。そのため、FCS の安全性を判断するために追加または代替の

試験方法が必要となる場合がある他、FCS の同一性に加えられた変更の特定や FCS の使用に関する安全性評価の実施が求められることもあり、FCS の種類に応じて FDA に相談し、適切に届出を行うことが推奨されている。FDA では、ナノマテリアルを含むすべての製品を本質的に無害あるいは有害であると分類して判断しているのではなく、最終製品の特性や使用目的に沿った安全性を考慮する必要性を示している。

## F. 結論

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。R4 年度は、欧州食品安全機関 (EFSA) の食品と飼料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議（2022年10月）に関する調査と、2022年10月開催された米国 FDA's Nano Day Virtual Research Symposium に参加し FDA のガイダンスが安全評価性と規制状況に及ぼす影響について調査を実施した。EFSA ネットワークでは最近公表されたナノ粒子を含む小粒子の存在を確認するための規制対象食品および飼料製品の用途の技術的要件に関するガイダンス（2021）に対する付属書として提案されている「酸性条件下での分解/溶解速度」について科学委員会総会の採択に向けた最終草案の議論が行われていたことに加え、フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) が 2021 年に公表した「食品中のナノ材料の健康リスク評価ガイド」に関連する活動や OECD ナノマテリアル作業グループ (WPMN) 内のプロジェクト活動に関する情報共有が行われていた。米国 FDA' の

Symposium では、新規の食品接触物質の届出として行われている FCN 申請における安全性評価基準に照らして、2014年に FDA が公表したガイダンスが示すインパクトについて解説が行われると共に、逆浸透膜 (RO 膜) の評価事例等によるケーススタディの紹介があった。今後の欧米における食品関連物質のナノマテリアル評価動向は、より具体的なガイダンスの適用例や詳細な評価手法の開発に関する議論が中心となっていくものと考えられた。

## G. 研究発表

(論文発表)

Saleh D., Luo S., Ahmed HM Omnia, Alexander DB., Alexander TW., Gunasekaran S., El-gazzar AM., Abdelgied M., Numano T., Takase H., Ohnishi M., Tomono S., Randa Hussein Abd el Hady, Fukamachi K., Kanno J., Hirose A., Jiegou Xu, Suzuki S., Naiki-ito A., Takashi S., Tsuda H. Assessment of the toxicity and carcinogenicity of double-walled carbon nanotubes in the rat lung after intratracheal instillation: a two-year study. *Particle and Fibre Toxicology*, 19:30(2022)

Hoju M, Maeno A, Sakamoto Y, Ohnuki A, Tada Y, Yamamoto Y, Ikushima K, Inaba R, Suzuki J, Taquahashi Y, Yokota S, Kobayashi N, Ohnishi M, Goto Y, Numano T, Tsuda H, Alexander DB, Kanno J, Hirose A. Inomata A, Nakae D: Two-year intermittent exposure of a multiwalled carbon nanotube by intratracheal instillation induces lung tumors and pleural mesotheliomas in F344 rats. *Part Fibre Toxicol.* 19, 38, 2022

(学会発表)

前野愛、北條幹、坂本義光、湯澤勝廣、長澤明道、生嶋清美、山本行男、平松恭子、矢野範男、大貫文、稲葉涼太、鈴木

仁、横田理、高橋祐次、小林憲弘、菅野純、広瀬明彦、猪又明子、中江大. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の2年間間欠気管内反復投与によるラット発がん性試験. 第49回日本毒学会学術年会 (2022.6.30)、札幌、ポスター

北條幹: ラット気管内投与法によるナノマテリアルの発癌性の評価手法の発展と課題. 第49回日本毒学会学術年会

(2022.6.30)、札幌、シンポジウム、口演

前野愛、北條幹、坂本義光、湯澤勝廣、長澤明道、平松恭子、大貫文、稲葉涼太、鈴木仁、横田理、高橋祐次、小林憲弘、広瀬明彦、猪又明子、中江大. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の2年間間欠気管内投与によるラット肺腫瘍及び中皮腫の発生. 第39回日本毒学会学術年会 (2023.1.25-26)、船堀、ポスター

高橋祐次、横田理、広瀬明彦、菅野純: ナノマテリアルの慢性吸入ばく露試験法の効率化、第49回日本毒性学会学術年会、北海道 (2022.6.30) シンポジウム

Taquahashi Y, Yokota S, Tsuji M, Morita K, Suga K, Hojo M, Hirose A, Kanno J, Preliminary report on a two-year, 4-week-interval intermittent whole body inhalation study of the multi-walled carbon nanotube (MWNT-7) in male mice, SOT 2023 Abstract Number: 4715 (2023.3.22, Nashville)

Saleh D., Alexander TW., Alexander DB., Abdelgied M., El-gazzar AM., Ahmed HM Omnia, Gunasekaran S., Takase H., Naiki-Ito A., Suzuki S., Gi M., Taquahashi, Y., Hirose A., Kanno J., Tsuruoka S., Tsuda H. The toxic and carcinogenic potential of three different sizes of double-walled carbon nanotubes in the rat lung after intratracheal instillation. ICT 2022 The xvith international congress of toxicology, (2022.9.18-22, Maastricht)



H. 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）