

FDA ナノテクノロジー調査特別委員会報告書（仮訳）

（原文 : U.S. Food and Drug Administration, “Nanotechnology, A Report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force”, July 25, 2007.

<http://www.fda.gov/nanotechnology/nano_tf.html>）

ナノテクノロジー
U.S. Food and Drug Administration
(米国食品医薬品局)
ナノテクノロジー調査特別委員会報告
2007年7月25日

目次

要旨	4
はじめに	6
調査特別委員会の使命	7
ナノテクノロジー及び関連用語の定義	8
本報告の構成	9
FDA に関連するナノテクノロジー科学の状況	10
科学的課題	14
はじめに	14
課題：ナノスケール物質と生物系との相互作用の理解	14
課題：ナノスケール物質含有製品の安全性及び品質を評価する試験的手法の妥当性	19
規制政策課題	22
背景	22
考察	24
課題：ナノスケール物質を含む FDA 規制製品を特定する FDA の能力	34
課題：安全性及び有効性の評価に関する FDA の権限の範囲	35
課題：許容表示及び表示義務	39
課題：国家環境政策法	40

要旨

先端技術の過去の事例と同様に、ナノテクノロジーは、その規制の妥当性についての問題を提起している。この問題に対する調査を支援するため、ナノテクノロジーの状況に照らし、2006年に当時のFDAコミッショナーはFDAの規制に関するナノテクノロジー調査特別委員会（調査特別委員会）を発足させた。本報告は、コミッショナー宛の調査特別委員会の最初の所見及び勧告である。

本報告には、次の内容が含まれる。

- ナノスケール物質の生物学的相互作用に関する科学的概要
- 科学的課題に関する分析と勧告
- 規制政策的課題に関する分析と勧告

本報告では、本分野の規制政策の策定において科学が果たす役割の重要性、ナノテクノロジーの急速な発展及び本分野に関する科学的知見の進展状況を認識しつつ、科学的課題と規制政策的課題とを区分して取り扱っている。なお、本分野の急速な発展によって近い将来FDAが対処する可能性のある製品の種類を予測して備えることができるように、先端科学に注目することが必要であるだろう。

本報告の一般的所見によれば、ナノスケール物質は、他の先端技術を利用する製品と同様に規制に関する課題を提示している。しかしながら、ナノテクノロジーは、FDA所管のいかなる製品にも利用され得ること及びナノスケールではサイズがナノ領域になること又はその範囲で変化することによりFDA所管製品の安全性と効用性に関する物質の特性が繰り返し変化する可能性があることの双方の理由から、これらの課題は今後より大きくなると考えられる。さらに、本科学分野が新規で不確定な性質を有すること及びFDA所管製品への応用が急速に進展する可能性があることから、透明で一貫した予測可能な規制のための道筋をタイムリーに作成することが重要である。

科学的課題に関する調査特別委員会の最初の勧告は、特に市販前承認要件外の製品について、FDAが実施する規制を効果的にするため、ナノテクノロジーに関する科学的情報の向上に重点を置いている。また、本報告は、ナノスケール物質の記述と評価に利用可能なツールが十分であるかどうかの評価及び必要に応じた追加的なツールの開発の必要性についても言及している。

また、調査特別委員会は、ナノスケール物質を含むFDAの所管製品が提起する可能性のあるすべての固有課題について、FDAの規制が対応できるかどうかについても評価している。この評価は、FDAがナノスケール物質含有製品を識別できるかど

うか、当該製品の安全性及び有効性を評価する FDA の担当範囲、FDA がナノスケール物質を含有するという表示を要求し、又は許可するかどうか、及び FDA 所管製品におけるナノスケール物質の使用が国家環境政策法（National Environmental Policy Act）に関して何らかの問題を提起するかどうかといった広範な問題に重点を置いている。調査特別委員会において、現在の規制は、全体として、医薬品、生物学的製剤、医療機器並びに食品及び着色剤といった市販前承認を必要とする製品については包括的であり、この規制によって、FDA は、製品の安全性及び有効性を評価するために必要な詳細な科学的情報を入手することができるという結論が出された。他方、一般的に安全性が認められる栄養補助食品、化粧品及び食品原料成分といった市販前非承認製品については、製造業者は通常市販前に FDA にデータを提出する必要はないため規制の包括性はそれよりも低下することになる。

本分野の科学的進歩が継続していることを考慮して、調査特別委員会は、ナノテクノロジーを利用する製品、特に市販前非承認製品の潜在的な規制に関する課題に対処する様々な勧告を作成した。勧告の多くは、安全性及び有効性に対するナノスケール物質の影響に関するデータ等の情報の提出が必要なことに関するものである。他方、ナノスケール成分を使用して、追加データの提出が必要となる場合、製品の規制上の位置付け又は経路が変わる場合及び潜在的な安全性又は品質上の課題に対処する追加的又は特別な措置をとる必要がある場合についてのガイドラインを FDA が製造業者向けに提供することを提案している。また、調査特別委員会は、診断と治療目的の双方に使われるような、多目的用途のナノスケール物質含有医薬品、生物学的製剤及び医療機器を結合した複合的な製品に関する FDA の政策及び手続きが十分かどうかについて一般の意見を求めることも推奨している。さらに、調査特別委員会は、ナノスケール物質を用いた製品、特に高度に集積された複合製品に関して、製造業者が開発の初期段階で FDA に連絡することを推奨している。

このガイダンスによって、関連する製造業者及び他の関係団体は、FDA が期待していることに関するタイムリーな情報を得ることができ、FDA の規制プロセスを予測することが容易となる。それにより、公衆衛生を保護しながら技術革新を進め、透明度を高めることが可能となるだろう。

はじめに

ナノスケール物質は、しばしば、より大きな通常の物質とは異なる、化学的、物理的、又は生物学的特性を有する。そのような違いには、磁気特性の変化、電氣的又は光学的活性の変化、構造的集積度の増大、もしくは化学的又は生物学的活性の変化が含まれている。これらの特性により、ナノスケール物質は、広範な製品に使用される大きな可能性を持っている。FDA (Food and Drug Administration)は、ナノスケール物質により、公衆衛生の向上に寄与する製品の新たな開発が可能となることに特に興味を示している。他方、何らかの固有の特性により、ナノスケール物質は、より大きいか又はより小さい(すなわち、分子)対応物とは異なる安全性に関する課題を提起すると考えられる。

FDAは、一般に、人と動物のための医薬品及び医療機器並びに人のための生物学的製剤の安全性及び有効性に関する監督責任を有している。FDAはまた、一般に、食品(食品添加物及び栄養補助食品を含む。)、着色剤及び化粧品の安全性及び有効性に関する監督責任を持っている¹。FDAは様々な法令と規制のもとにこれらの監督機能を行って、特定種類の製品に適用される市販前及び市販後の監督機構を確立している。FDAが施行する大部分の法令及び規制は、ナノテクノロジーの出現前に制定されたものである。しかしながら、その多くは一般性をもつように設計されており、新規技術による製造又は新種の物質を含む製品に適応する柔軟性がある。

また、ナノテクノロジー応用に関する研究開発により、複数の高度に集積された機能をもつ製品の開発が予想される。FDAは、検閲及び認可のために受理する製品のこのような質的な変化に先行する必要がある。たとえば、疾患診断、薬剤標的及び非侵襲的イメージングエレメントは、個別のナノテクノロジー製品に組み込まれている²。本報告の目的は、そのような製品向けの透明で一貫した、予測可能な規制経路の開発を支援することである。

本報告の広義の目的は、(1) ナノテクノロジーを利用する製品の監督を支援するために当該技術の知見を向上すること及び(2) ナノスケール物質を使用する

¹連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)は医薬品及び医療機器の安全性を要求しており、公衆衛生法(Public Health Service Act)は生物学的製剤の安全性を要求している。また、連邦食品医薬品化粧品法は食品及び化粧品への混合を禁じている。便宜上、本報告において、「安全性」は医薬品、医療機器及び生物学的製剤に関するだけでなく、食品及び化粧品に関しても「混合禁止」の略称として使用されている。食品及び化粧品の用語「混合(adulterated)」の定義は21 USC 342, 361(合衆国法典第21編第342、361条)を参照。安全性の規制に加え、FDAは、食品及び化粧品に関する効能表示を含む使用についての表示(use claims)を規制している。ただし、調査特別委員会の主要な任務を重視し、本報告はこれら製品の安全性に関する課題を重点的に取り扱っている。

² 次の研究開発活動に関する記述などを参照：

http://nint-innt.nrcnrc.gc.ca/research/index_e.html

<http://www.jst.go.jp/kisoken/nano/en/VirlaboResearchY01.html>

http://nano.cancer.gov/resource_center/cancer_nanotechnology_brochure.pdf

FDA 所管製品の市販を支援するためにどのような情報が必要なのかについて関心を寄せる利害関係者に知らせることの両方を FDA に可能にするための方策の概略を示すことである。

FDA は、ナノスケール科学、工学及び技術に尽力している複数機関を調整するために設立された連邦研究開発プログラムである国家ナノテクノロジーイニシアティブ (National Nanotechnology Initiative (NNI)) の加盟機関である。NNI の目的は、(1) ナノテクノロジーのすべての可能性を実現する目的で世界レベルの研究開発プログラムを維持すること (2) 経済成長、雇用、その他の公益のために新技術の製品への移転を容易にすること (3) ナノテクノロジーの進展のために、教育資源、熟練労働者、及び支持基盤とツールの開発を行うこと及び (4) ナノテクノロジーの責任ある開発を支援することである。FDA センターは、個別規制の優先度判定を支援するプログラムの中で、ナノスケール物質の調査を行っている。NNI への参加によって、FDA と他の規制当局及び研究財団の研究ニーズを決定する機会が与えられる。

調査特別委員会の使命

2006 年 8 月、当時の食品医薬品コミッショナー代理の Andrew C. von Eschenbach 医学博士は、FDA 内にナノテクノロジー調査特別委員会を結成することを発表した。博士は、ナノスケール物質を使用する FDA 所管製品が、革新性、安全性及び有効性を保てるような規制方法の策定を調査特別委員会に課した³。調査特別委員会は、FDA が、ナノスケール物質を含んだ FDA 所管製品の安全性評価を改善できるよう、既存のすべての知識又は政策の隙間を判別して勧告するように指示された。具体的には、調査特別委員会は次の方向を目指している。

- 健康に効果又は逆効果の影響を及ぼす可能性があつて、生物学的相互作用に係る新規で先端的な科学的課題を含む FDA 所管製品に関連するナノスケール物質について、FDA が理解を更に深められるよう公聴会を主催すること
- FDA の使命を遂行するため、ナノスケール物質に係る科学知識の現状を評価すること
- FDA 所管製品にナノスケール物質を用いることによっておこりうる固有の課題に対処するため、FDA の規制方法及び権限の有効性を評価すること
- ナノスケール物質を使用した技術革新によって、安全で有効な医薬品、生物製剤及び医療機器を開発し、安全な食品、飼料及び化粧品が開発できるような機会を追求すること
- FDA 所管製品に使用されるか、使用の可能性のあるナノスケール物質に関する情報を収集するため、国立衛生研究所 (National Institutes of Health、NIH)、環境保護庁 (Environmental Protection Agency、EPA) 及び米国農務省 (United

³構成員の情報を含む調査特別委員会に関する追加情報は http://www.fda.gov/nanotechnology/nano_tf.html を参照。

States Department of Agriculture、USDA) のような NNI 加入機関を含む他の連邦機関並びに外国政府監督官庁、国際機関、医療専門家、産業界、消費者、及びその他の関係者との FDA の協力関係を継続して強化すること

- FDA 所管製品におけるナノスケール物質の使用について公的な情報交換を行う適切な手段を考慮すること
- 公聴会の 9 ヶ月以内にその最初の所見及び勧告をコミッショナーに提出すること

調査特別委員会は、コミッショナーの要請に従って公募意見の記録を開始し、2006 年 10 月 10 日には公聴会を開催した。公聴会及び公募意見記録簿は、次の事項に関する知見を得ることを目的としている。

- (食品添加物及び栄養補助食品を含む) 品、着色剤、動物飼料、化粧品、医薬品、生物製剤及び医療機器の分野で開発中の新しいナノスケール物質製品
- ナノスケール物質の安全性に関する課題を含む FDA が注意すべき新規又は先端科学の課題
- その他 FDA 所管製品におけるナノスケール物質の使用に関して、所管の業界、学界及び関係団体が FDA に聴取を求めるすべての課題

公聴会に続いて、調査特別委員会は、

- 口頭及び書面によるコメントを精査して、
- ナノテクノロジー関連科学の現状を評価し、
- FDA 所管製品にナノスケール物質を使用することによって提起される固有の課題に対処するための、現在の権限範囲を評価した。

ナノテクノロジー及び関連用語の定義

ナノテクノロジーは、ナノメートル (10 億分の 1 メートル) 単位で測定される生物学的で物質的な世界を作製し、探求し、及び操作するために科学者が分子スケールで取り組むことを可能にする。たとえば、1 枚の紙の厚さは約 100,000 ナノメートルで、人の毛髪の径は、約 80,000 ナノメートルである。

FDA は、様々な物質を含有して体内又は体外に影響を及ぼすあらゆる製品を規制している。調査特別委員会は、FDA が所轄内のナノスケール物質を使用した製品を規制するとき、人と動物の健康を保護し、及び促進するために考慮すべき科学的で政策的課題に対処する包括的で十分な分析方法の利用について模索している。そのため、調査特別委員会は、広範囲にわたる製品、物質、技法及び技術について広く入手可能な情報を検討した。調査特別委員会は、「ナノスケール物質」、「ナノテクノロジー」又は関連用語の正確な定義を、作業範囲を規定するためには採用していない。調査特別委員会は、関連する可能性のある研究、データ、その他の情報

を識別するにあたって、広く包括的な方法をとることが最も生産的であるという結論に達したからである。

調査特別委員会は、本科学分野では、物質のサイズ及び研究状況が潜在的に重要であることを考慮して、FDA が規制方法を継続して追求していくことが重要であると考え。さらに、「ナノテクノロジー」、「ナノスケール物質」若しくは関連する用語又は概念は、あるコンテキストでは手引きになる意味があるとしても、別のコンテキストで用いるにはその定義は狭すぎるか、又は広すぎる可能性がある。そのため、調査特別委員会は現時点では、規制目的のためにそのような用語の形式的で固定的な定義を採用しようとすることを推奨しない。ナノスケール物質の生物系との相互作用や FDA の判断に参考になる一般的な概念を FDA がより多く習得するにつれて、FDA 所管製品におけるナノスケール物質の規制に適切であり、かつ形式的で固定的な定義を作成することが生産的な作業となるであろう⁴。

本報告の構成

本報告は、調査特別委員会の最初の所見及び勧告を提供する。本報告は、3つの部分に分かれている。第一部では、FDA の製品規制に関連するナノスケール物質の潜在的な効果に関する科学的知見について述べる。第二部では、ナノスケール物質を用いた製品に対する FDA の規制に関連する科学的課題を評価する。本報告は、第三部では、ナノスケール物質を含有する FDA 所管製品に関する規制について評価する。本報告では、関連する公募意見記録簿に提出され、公聴会で発言されたコメントを考慮した上で、公衆衛生の保護と促進という FDA の使命を推進するために FDA ができる措置に関する勧告をコミッショナーに提示する。

⁴調査特別委員会は、本報告で使用される「ナノスケール物質」、「ナノスケール粒子」及び「ナノテクノロジー」については、それらの用語又は関連する用語が、本報告で勧告されるすべての情報要請又はガイダンスの目的を含め、規制目的のためにどのように使用又は規定されるかに関する本特別委員会の立場を反映するものではないことを注記する。

FDA に関連するナノテクノロジー科学の状況

ナノテクノロジーの科学及びその応用は、非常に急速なペースで進展している。1990年、ナノテクノロジーに関する約1,000の科学的刊行物が出版され、世界で約200の特許が出願された⁵。2002年までに、刊行物の数は22,000以上に上り、1,900以上の特許出願があった。この科学的刊行物と特許の指数関数的な増加は、ナノテクノロジーにおける、さらなる発見及び投資の結果であり、FDAの規制権限の対象製品は相当な変化を続けることになるであろう。

ナノスケール物質の生物系に対する挙動と相互作用（有益又は有害な結果になる両方の場合）の知見の状況及び環境排出を焦点とする多数のレビューが刊行されている。政府機関もナノスケール物質関連のリスクに的を絞って、このうちのいくつか⁶を民間企業と同様⁷に刊行しており、他にも査読を経た文献が出版されている⁸。これらの報告は、主に、ナノスケール範囲の物質の特性、有害性を確認するための方法、ナノスケール物質の生物学的反応の理解及びナノスケール物質の（人及び環境における）露出と移送特性の研究が必要であることを強調している。

ナノスケール物質に当たるものが何かを決めることは困難であり、科学、規制及び標準化の各コミュニティで現在活発に議論されている。そのため、ナノテクノロジーによって現在生産されている、又は将来生産される製品を包括的に記述することは難しく、おそらくは不可能であろう。その代わりに、本報告ではこの技術の利

⁵ Heinze, T. 2004. Nanoscience and nanotechnology in Europe: Analysis of publications and patent applications including comparisons with the United States. *Nanotechnology Law & Business* 1(4): 10 (タイトル: ヨーロッパのナノサイエンス及びナノテクノロジー: 米国との比較を含む公報及び特許出願の分析)

⁶ Australian Safety and Compensation Council. *A Review of the Potential Occupational Health & Safety Implications of Nanotechnology*. July 2006. ISBN 0 642 32609 6 (タイトル: ナノテクノロジーの意味するもの—職場の健康と安全性に関するレビュー)、Borm, P.J.A., et al. 2006. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle and Fiber Toxicology* 3: 11 (タイトル: ナノ物質の潜在的リスク)、National Nanotechnology Initiative (NNI). 2006. Environmental, Health, and Safety Research Needs for Engineered Nanoscale Materials. Available at www.nano.gov (タイトル: 加工ナノスケール物質の環境、健康及び安全面の調査要求)

⁷ Davies, J.C. 2006. *Managing the effects of Nanotechnology*. Woodrow Wilson Institute for Scholars. Available at www.wilsoncenter.org/nano (タイトル: ナノテクノロジーの影響の管理)、ICF International. 2006. *Characterizing the environmental, health, and safety implications of nanotechnology: Where should the federal government go from here?* ICF international, Fairfax, VA. Available at www.icfi.com; Maynard, A.D. 2006. Davies, J.C. 2006 (タイトル: ナノテクノロジーの意味するもの—環境、健康及び安全面の特徴: 連邦政府の方針とは)、Nanotechnology: A research strategy for addressing risk. Woodrow Wilson Institute for Scholars. Available at www.wilsoncenter.org/nano (タイトル: ナノテクノロジー: リスク対応のための研究戦略)、Taylor, M.R. 2006. *Regulating the products of nanotechnology: Does the FDA have the tools it needs?* Woodrow Wilson Institute for Scholars. Available at www.wilsoncenter.org/nano (タイトル: ナノテクノロジー—製品の規制: FDAは必要なツールを備えているか)

⁸ Chan, V.S.W. 2006. *Nanomedicine: An Unresolved Regulatory Issue*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46 (3): 218-224 (タイトル: ナノ医学: 未解決の規制課題)、Davis, J.M. 2007. How to assess the risks of nanotechnology: Learning from past experience. *J. Nanoscience and Nanotechnology*, 7 1-8 (タイトル: ナノテクノロジーのリスク評価の方法: 過去の経験に学ぶ)、Oberdörster, G., et al. 2005. *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. *Environ. Health Perspect.* 113: 823-829 (タイトル: ナノトキシコロジー: 超微粒子の研究から生まれる新領域)

用について現在知られていることに基づく事例を考察するものとする。

おそらく、現在のナノスケール範囲における構造の研究が示す生物学的相互作用に関するものが FDA 規制製品に最も関連が深いだろう。

本科学の現状に照らして、ナノスケール物質の生体系との相互作用に関する理解を助けるには、おそらく、特定タイプのナノスケール物質とその特性の変化をケースバイケース析する方法が最も優れているであろう。しかしながら、最近のレビューでは、生物系に予期される相互作用の種類を記述するための、より一般的な初期的手法が開発されている⁹。また、ナノスケール物質のリスク評価及びリスク管理のための一般的な情報を整理する方法も開発されており、ナノスケール物質の生物学的相互作用の理解を深めてくれることになるだろう¹⁰。

生物学的相互作用に関する一般化可能な知識

特定のナノスケール物質の研究から一般化可能な原理が導かれている。たとえば、ある研究室の研究によって、粒径及び材料の相対的な毒性評価において、単位体積当りの表面積又は質量は、質量そのものよりも良好な尺度であることが判明した¹¹。これは、薬効又は中毒反応の可能性といったことについて結論を出す前に、質量に基づく服用量の測定が適切か否かを評価するべきであることを意味する。ただし、場合によっては、体系的に調べられた特定の粒子においては、粒子表面に異なる化学基を修飾するといった表面改質にくらべ、表面積は、生物学的相互作用の決定要因としては重要ではないこともあることを認識する必要がある¹²。これは生体系と接

⁹ Tsuji JS et al. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. *Toxicol Sci* 2006 **89**(1): 42-50 (タイトル: ナノ物質の安全性評価の研究戦略、第4部: ナノ粒子のリスク評価)、Oberdörster, G., et al., Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* **2**: 8 2005 (タイトル: ナノマテリアルへのばく露の健康への影響を特定する原理: スクリーニング戦略の要件)
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_003b.pdf
<http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>

¹⁰ Morgan, K. Development of a Preliminary Framework for Informing the Risk Analysis and Risk Management of Nanoparticles. *Risk Analysis*, **25**(6): 1621-1635 2005 (タイトル: ナノ粒子のリスク分析及びリスク管理の情報伝達のための予備的フレームワークの開発)

¹¹ Warheit DB, et al. Pulmonary Bioassay Studies with Nanoscale and Fine-Quartz Particles in Rats: Toxicity is Not Dependent upon Particle Size but on Surface Characteristics. *Toxicological Sciences* 2007 **95**(1):270-280 (タイトル: ラットにおけるナノスケール及び石英微粒子による肺バイオアッセイ: 毒性は粒径ではなく表面特性に依存する)、Warheit DB, et al. Comparative pulmonary toxicity inhalation and instillation studies with different TiO₂ particle formulations: Impact of surface treatments on particle toxicity. *Toxicological Sciences* **88**(2): 514-524 2005 (タイトル: 異なる TiO₂ 粒子の形成による肺毒性の吸入及び滴下の比較研究: 粒子毒性に関する表面処理の影響)

¹² Hoshino A, et al. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification. *Nano Letters* **4**(11): 2163-2169 NOV 2004 (タイトル: ナノクリスタル量子ドットの物理化学的特性と細胞毒性の表面改質への依存)、Warheit DB, et al. Pulmonary Bioassay Studies with Nanoscale and Fine-Quartz Particles in Rats: Toxicity is Not Dependent upon Particle Size but on Surface Characteristics. *Toxicological Sciences* 2007 **95**(1):270-280 (タイトル: ラットにおけるナノスケール及び石英微粒子による肺バイオアッセイ: 毒性は粒径ではなく表面特性に依存する)、Warheit DB, et al. Comparative pulmonary toxicity inhalation and instillation studies with different TiO₂ particle formulations: Impact of surface treatments on particle toxicity. *Toxicological Sciences* **88** (2): 514-524 2005 (タイトル: 異なる TiO₂

触する可能性があるナノスケール物質の組成及び表面特性に注意が必要なことを示唆している。

また、電荷又は表面改質位置といった材料の特性が毒性に影響する場合があることも知られている¹³。たとえば、正に荷電するナノベシクルは脳浮腫を誘発するが、中性のナノベシクル及び低濃度の負に荷電されたナノベシクルでは、それが見られなかったといった研究がある¹⁴。界面活性剤又は生体適合性ポリマー（たとえばポリエチレングリコール、PEG）でナノスケール物質の表面を改質すると、*in vitro* では毒性が低減され¹⁵、*in vivo* では半減期と組織堆積が変化することも示されている¹⁶。このような発見は、体内でのナノスケール物質の分布を予測して、毒性や生体適合性を評価することにつながるため、ドラッグデリバリーにとって重要である。ただし、これらの発見は物質固有のものであり、これらの発見を広範な物質に応用する方法・モデルは知られていない。

また、自然に発生する粒子又は燃焼関連の粒子状物質、二酸化ケイ素の粉末及び生物学的粒子のようなナノスケール範囲の粒子を含む工業的プロセスから放出される粒子の生物学的相互作用に関する詳細な研究文献もある。これらデータは、ナノスケール粒子の一般化可能な特性を理解するために価値ある情報を提供すると考えられる。ただし、表面改質はナノスケール粒子の特性に重大な影響を示すことがあるので、種々のナノスケール粒子サブタイプに関するこれらの既存データは、生物学的フィルタリング及び服用計量のような基本的な問題の理解につながるだけかもしれない。

生物学的相互作用の予測性

初期段階の近似として体内の1つの区画内への粒子の単純移動又は別の区画への移動を理解するには、体内のある領域に粒子がその大きさに応じて受動的に入らないようにしている、又は能動的に粒子を移動させているような種々の吸収及び移送機構を考慮する必要がある。これらの機構を理解すると、特定のナノスケール粒子の移動が容易に予測できる。したがって、生物学的相互作用におけるサイズの重要性は比較的単純であり、多くの場合、どのような粒径の変化が吸収及び移送機構に影響を及ぼすかを予測し、評価できる。

粒子の形成による肺毒性の吸入及び滴下の比較研究：粒子毒性に関する表面処理の影響)

¹³一般的な知識を発展させる点に関して、文献発表された研究の多くは、特定が不十分である、又は特定されていないナノスケール物質について行われていることに十分注意する必要がある。したがって、多くの場合報告された所見の品質及び汎用性は不十分であるかもしれない。

¹⁴ Lockman PR, et al. Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability, *J. Drug Target.* **12**(9-10): 635-641 (2004) (タイトル：ナノ粒子表面電荷による血液脳関門の完全性及び透過性の変化)

¹⁵ Derfus AM, et al. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots, *Nano Lett.* **4**(1):11-18 (2004) (タイトル：半導体量子ドットの細胞毒性の調査)

¹⁶ Ballou B, et al. Noninvasive imaging of quantum dots in mice, *Bioconjugate Chem.* **15**(1): 79-86 (2004) (タイトル：マウスの量子ドットの非侵襲性画像法)

また、ある物質の特定種類の表面の反応性が分かれば、粒径の減少と共に比表面積は増加するので、単位質量当たりの反応性が大きくなることが予測される。したがって、同じ露出質量で表面積が相当に増加すれば、重要な生物学的効果が起こることも予測される。たとえば、ある粒子について、粒子径が減少して表面積が増加するにつれて、活性酸素種の生成が増加して肺組織での炎症反応が増加するだろうといった議論がなされている¹⁷。そのような反応性の増加が副作用を引き起こすときの粒径範囲又は粒子濃度については、影響を受ける生物系システムの適応性応答に依存しており、試験データがない状況で予測するのは困難である。

さらに、生物学的相互作用については、特定の粒径範囲だけが生物学的効果があるといった絞り込みが可能だと考えられる。上限は、粒子の荷電や化学的特性、皮膚の露出条件といった要因により変化したとしても、皮膚吸収といったことについて、どの粒子にもサイズの上限があると考えられる。上限値以下に粒径が減少すると、生体の内部組織へのばく露から除外されていた物質が内部組織にばく露されて生体にとって有利又は不利な効果が生じるかもしれない。これらの効果は、食細胞のフィルタ能力、毛細管構造の移送効果又は生物流体内のタンパク質や他の分子への接着といった単純な物理的相互作用に基づいている可能性がある¹⁸。これらの相互作用は、毛細管壁を通過できる物質サイズについての知見などに基づいて予測できることもあるだろう。また、サイズに依存した皮膚吸収などに関して FDA が国家毒性プログラム (National Toxicology Program) と協力して開発したように、生物学的相互作用の予測をより容易にするデータを作成できる可能性もある¹⁹。

ナノスケール物質の特定の化学的性質及び物理的形狀に影響される生物学的相互作用は、その物質に関する特定の試験データがないと予測できない場合もある。粒子の形状及びその表面内の変位位置のような特徴は、分子上の電荷と官能基の位置が体内の化学物質との相互作用に影響すると同様に、体内の化学物質とナノスケール物質との相互作用に影響を及ぼすと考えられる。

現在入手される情報からは、ナノスケールオーダーのすべての物質が危険であるとはいえない。また、すべてのナノスケール物質について、ナノスケールよりも大きい又は小さいすべての非ナノスケール物質と比較しても、ナノスケール物質グル

¹⁷ Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001, **175**:191-199 (タイトル: 超微粒ポリスチレン粒子における炎症誘発効果の粒径依存性: 超微細物質の活性強化における表面積の役割と酸化ストレス)

¹⁸ Lynch I. 2007. Are there generic mechanisms governing interactions between nanoparticles and cells? Epitope mapping the outer layer of the protein-material interface. *Physica A: Statistical and Theoretical Physics* **373**: 511-520. (タイトル: ナノ粒子と細胞との相互作用を統制する包括的機構は存在するか—タンパク質 B マテリアル界面の外層を位置づけるエピトープ)

¹⁹ <http://ntp.niehs.nih.gov/go/20837> NTP の Nanotechnology Safety Initiative の記述。

ープが、非ナノ物質よりも多くのリスクが内在するかは明白ではない。ただし、物質と生物系との相互作用についての基礎科学の観点からは、サイズがナノスケールの範囲で増減又は変動するとき、物質特性も変化することが強く示唆される。

科学的課題

はじめに

現在又は将来、FDA が規制する製品カテゴリーには、製造工程において何らかのナノテクノロジーを利用した製品が含まれてくる可能性がある。使用中にナノスケール物質を放出して全身に渡って生体利用性を発揮するナノスケール薬剤や固体中のナノスケール粒子構造などのような製品は、最終製品においてもナノスケール構造を維持することを期待することができる。上述のように、FDA にとっては、ナノスケール物質を使用した FDA 規制製品の生物学的相互作用は特に重要である。本セクションでは、以下の FDA に関連する科学的課題を扱う。

- ナノスケール物質と生物系との相互作用の理解
- ナノスケール物質含有製品の安全性、有効性及び品質を評価する試験手法の妥当性

FDA は、2006 年 10 月の FDA のナノテクノロジー調査特別委員会の公開会合の公募意見記録簿及び国際技術評価センター（International Center for Technology Assessment (ICTA)）及び他の団体らが提出した「一般的には工学的ナノ粒子からなる製品、具体的には日焼け防止薬剤製品の規制の改正を求める FDA への請願書」（Petition to FDA to Amend its Regulations for Products Composed of Engineered Nanoparticles Generally and Sunscreen Drug Products Composed of Engineered Nanoparticles Specifically）²⁰を受けて公開された公募意見記録簿への関連コメントを考慮し、以下の 2 つの課題に対処するものとする。また、調査特別委員会は本議論及びこれらの勧告を進行するにあたり、「工学的ナノスケール物質についての環境、健康及び安全性に関する研究の必要性」と称する米国政府の横断的な評価（NNI、国家ナノテクノロジーイニシアティブ 2006c）²¹も考慮した。

課題：ナノスケール物質と生物系との相互作用の理解

コメント

多くのコメントによれば、ナノスケール物質は、同じ材料であっても、より大き

²⁰ FDA は本請願を調査中である。膨大な調査・分析を必要とする複雑な課題を提起し、また、請願についての一般の意見を求めていることなどから、FDA は未だ請願に対して決定を下していない。この報告は請願内で提起された課題に対処する一方で、調査特別委員会の意見のみを反映し、全体として、又は部分的に請願に対する FDA の回答を構成するものではない。

²¹ National Nanotechnology Initiative (NNI). 2006. Environmental, Health, and Safety Research Needs for Engineered Nanoscale Materials (タイトル：工学的ナノスケール物質についての環境、健康及び安全性に関する調査の必要性) www.nano.gov を参照。

な形態の物質とは顕著に異なる多様な特性を有する可能性があるとのことである。「ナノ材料」の定義は、物理的スケールに起因する特有かつ定性的に異なる特性を幾らかでも有する材料に限定すべきであるとするコメントもあった。多くのナノスケール物質の性質及び特性はあまり理解されていないとはいえ、数種類のナノスケール物質については特定の試験や特定の条件下で毒性が観察されており、また、生物学的な挙動に基づいて、潜在的な毒性についての疑いがあるとのコメントもあった。

ナノスケール物質は、タンパク質及び他の本質的な生物学的機能の要素と相互に作用する特有の能力を有するというコメントもあった。また、ナノスケール物質は非ナノスケール物質より生物学的に活性である可能性がある、細胞内構造及び用量・濃度との相関などの問題について基本的な調査が必要である、そういった研究には、学際的アプローチ、毒物学、材料科学、医薬、分子生物学及び生物情報学分野の専門家が不可欠であるとの意見もあった。用量反応曲線は、その曲線が粒子の質量、数又は表面積のいずれで表されているかによって差異を生じると指摘するコメントもあった。

ナノスケール物質の特性や安全性は、より大きな形態から予測又は推察することができないため、基本的にはナノスケール物質を直接かつ適切に評価すべきであるという意見もあった。安全性に関する実績が不足していることが、特に摂取される製品に対する重大な懸念となるかもしれないことを強調するコメントもあった。

多様なナノスケール物質の挙動に関する知識は膨大にある、その安全性や有効性を評価する方法は確立されている、ナノスケール物質には新たな科学的な課題が生じることが誇張されてすぎているとの意見もあった。最新の数種類の日焼け防止剤に含有されるナノスケール物質はすでに産業分野で良好に試験されており、安全性が確立されているというコメントも1つあった。ナノスケール物質の使用は、他の可能な材料より安全かつ有効な、より多くの目標とする薬剤及び生物学的製剤の開発を可能にするため、その開発を妨げるべきではないという意見もいくつか見られた。

ナノスケール物質を含む可能性がある製品を調査するため、FDAには適切な訓練、教育を受けた人材を配置する必要があることを強調するコメントもあった。

分析

規制製品すべてに関連した課題

製品についての知見及び試験方法の双方に関し、従来の化学物質と比較して、ナノスケール物質に関する不透明性には基本的な相違点があると考えられる。従来の化学物質では、特定の構造又は官能基を有する化合物などの分子と生体との相互作用

用に関して探究の歴史が比較的長く、そのためその理解が比較的深い。安全性・有効性についての十分な知識を得るのに必要と思われる試験を追加する必要があるかを決定するため、スクリーニング試験法を利用していることがある。たとえば、ある化学物質へのばく露から生じ得る結果としての DNA 損傷を判断することに役立つスクリーニング試験などが存在する。化学物質が体内でどのように分布し、多様な組織でどのような形態で存在するのかが確認することが可能となる試験もある。FDA は、FDA が規制している製品に使用される材料の分子形状に関し、その分子が *in vitro* 検査中に DNA を損傷しなければ、又は代謝が速くしかも感受性が高い器官に到達しない、若しくは吸収されないのであれば、健康被害をもたらす可能性は低いといった予測をしている。そういった予測は、化学物質の分子形状の基本的な生物学的相互作用及びこれらの相互作用と現在の試験法の結果との関連性についての長い経験とそれがもたらす知見に基づいている。

タイプの異なる製品に対する試験法について、人に用いられるナノスケール物質のバイオアベイラビリティをその試験法で判断できるか、また、その試験法でいかに判断するかといったことについても評価が必要と思われる。この問題は、試験法が妥当であるかという問題ほど大変ではなく（妥当性については後述。）、むしろ試験の予測値について、それがどれくらいよく知られているかという問題である。分子に関する試験の予測値は、ナノスケール物質のそれよりもよく知られている。FDA や他の科学団体が、様々なナノスケール物質に関する知名度を向上させることにより、化学物質特異性官能基を付加すると分子が反応性になるという類推と同様に、あるタイプのナノスケール物質の特定の物性変化はそれを反応性にする可能性がある、というようなことが予想できるようになるかもしれない。

最近のいくつかの科学的な総説は、ナノスケール物質の生物学的相互作用に関する知見は、リスク評価を向上させ、リスク管理に係る決定をより良好に支援するように発展させるべき段階にあると結論づけている²²。ナノスケール物質の生物学的相互作用に関する利用可能な情報は、主として試験を行った特定の材料に限定されており、情報がどの程度他のナノスケール物質まで適用可能であるかを調べるためのモデルを FDA は把握していないのである。この段階では、特定のナノスケール物質の個々の有害性試験を監視し、可能であればこれらの試験から一般的な材料特性についての共通知見を統合するよう努めることが重要である。

生理学ベースの薬物動態 (PbPk) モデル又は定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを使用して情報を蓄積し、体系化することにより、ナノスケール物質クラスの挙動についての原理を一般化することが可能かもしれない。材料のタイプ、サイズ、電荷、表面改質等の既知の材料特性に関する情報の統合により一般的な理解が深まる

²² http://www.nano.gov/NNI_EHS_research_needs.pdf; <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>

可能性もある。このようなモデルは、分子の生物学的相互作用の予測に有用であり、またナノスケール物質にも同様のメリットをもたらすと考えられる。しかしながら、今のところ **FDA** ではナノスケール物質に関するこのようなモデルを把握していない。

また、多様な研究分野において広範な研究が実施されているにもかかわらず、それぞれの研究分野や研究所において採用されている方法、基準及びオントロジーが異なっている。前述のように 2002 年だけで 22,00 のナノテクノロジー関連の科学出版物が刊行されており²³、これらの情報を整理するのは煩雑な作業であるが、**FDA** がナノテクノロジーベースの製品について調査することにより、関連した豊富な情報がデータマイニングにより得られる可能性もある。このため、標準化したオントロジー又は他の統合手段を使用して広範なデータベースを作成することは非常に有益であると考えられる。

規制のあり方について適切な決定を行うには最新のトレーニングと最新情報が必要である。この使命を遂行するために、**FDA** には、薬理学、材料科学、生物学、物理学、化学、医薬及び毒物学等の分野の専門知識を持つスタッフが必要となるだろう。新たな最先端ナノテクノロジーベース製品の出現により、いくつかの調査分野における新たな専門知識が必要となるであろう。サイズ、形状、表面トポグラフィといったナノスケール物質の特定の手法には、一般的に分子の特定で利用されるものとは異なる設備が必要となる。この設備で得られたデータは、化学分析法で得られ、**FDA** 担当官が最もよくみるデータとは異なっている。ナノテクノロジーに関する科学的知識及び技術的能力の発展性という点を特に鑑み、実施途中のトレーニング及び新しい情報の普及を調査センター内、広くは **FDA** 全体にわたって確実にを行い、最先端科学に関してタイムリーであり、かつ情報に基づいた検討ができるようにすることが重要となる。

市販前承認製品

「規制政策課題」のセクションで詳述されるように、医薬品、医療機器、生物製剤、食品及び着色添加物等の市販前承認製品では、**FDA** 担当官は、規制に係る決定を支援するための必要な科学的情報を提供するようにメーカーに要求できる。ナノスケール物質に関する科学的知見の発展により、どのようなデータが必要かということについて情報が得られるのではないかと期待されている。具体的には、大きな形態の粒子から得たデータではより小さな粒子の挙動を予測できないことがあるため、物質のサイズが小さくなるに従い、生物学的相互作用を評価するのに必要な情報が変わってくると考えられる。しかしながら、より大きな粒子について得た科学的情報が特定の問題や材料にあてはまらなくなる正確なサイズの限界は現在不明である。

²³ Heinze, T. 2004. Nanoscience and nanotechnology in Europe: Analysis of publications and patent applications including comparisons with the United States. *Nanotechnology Law & Business* 1(4): 10 (タイトル: ヨーロッパのナノサイエンス及びナノテクノロジー: 米国との比較を含む公報及び特許出願の分析)

同様に、特定のナノスケール物質に関連した短期的及び長期的な毒性についての研究により、FDA は、追加試験をメーカーが行うべきか判断できるようになるかもしれない。すなわち、ナノスケール物質の特性及び材料の開発及び使用の傾向をより深く理解することにより、データ及び試験要件を絞り込むことができるかもしれない。

市販前非承認製品

化粧品及び栄養補助食品などの市販前 FDA 非承認製品については、FDA は基本的に、製品の市販に先だって安全性データなどを受領することはない。また、化粧品については、それに関する有害事象についての市販後報告義務もない。したがって FDA は、自主的に提出される化粧品の有害事象報告を受けるのみである。同様に栄養補助食品についても、これまで FDA は自主的に提出された有害事象の報告のみ受けてきたが、最近成立した法案により、将来的には FDA が受ける栄養補助食品の有害事象報告をより多く入手することができることになるであろう²⁴。

FDA の所有するベースラインデータは市販前承認製品のデータよりかなり少ないと思われる。その結果、現状では、製品がナノサイズ材料を含むか、又は他の材料を含むかの判断といった、製品の回収を支援するために必要なデータを集めるには、FDA の負担は相当厳しいものになると考えられる。

また、上述のように、ナノスケール物質使用製品の安全性及び有効性の評価にとって重要な特性は、他の材料を使用した製品のそれとは異なると考えられる。たとえば、ナノスケール物質のサイズ、形状及び電荷は、体内動態又は体内毒性に影響を及ぼす可能性があり、この影響は、分子状の材料とは違った形で現れるかもしれないし、別の粒子や種類の異なるその他の材料にも一般化できる形で現れるかもしれない。このようなナノスケール物質と分子状物質の一般化された違いに関する知見は、市販前非承認製品を規制するかどうかの評価、詳細な情報を取得して蓄積する取組、市販前非承認製品に必要なデータに関するガイダンスの作成等の FDA の取組に情報を与えることになるだろう。

検討のための勧告

調査特別委員会は、科学的知見を向上させ、製品の規制に必要なデータ評価を支援する研究及びその他の取組を FDA が促進し、またそれらへ参入することを強化するよう勧告する。このような活動は、必要に応じて他の連邦機関、民間部門又は他の国家に支持された活動と協調し、それらをしてこ入れする必要がある。この活動に

²⁴ 2007年12月22日から、製品メーカー、梱包業者又は配送業者に報告された栄養補助食品に関する重篤な有害事象はいかなるものでも FDA に提出することが義務づけられることとなる。また、企業は、重篤であれ軽度であれ栄養補助食品のすべての有害事象の記録を保存する義務を課せられ、FDA は検閲中、これらの記録を入手することとなる。

は以下のものが挙げられる。

- ナノスケール物質の生物学的相互作用に関する理解が深めるための活動の促進及び協調的取組への参入（これには、必要に応じ特定のナノスケール物質のばく露による長期的な健康への影響の可能性を評価するデータ蓄積も含まれる）
- 生体との一般的粒子相互作用及びFDAが懸念する特定の粒子に関するデータの評価
- 表面積及び表面電荷等の毒性を助長する可能性がある新たな特性をより深く理解するための協調的取組の促進及び参入
- ナノスケール物質の測定法及び判定法をより深く理解するための協調的取組の促進及び参入
- 特定の製品レビューカテゴリーを必要とするようなデータの利用を含む科学的情報の集積・照合・解釈（「規制政策課題」を参照）
- 組織内に専門家を置くこと
- 国内外で知識を共有し、てこ入れするためのインフラストラクチャー構築及びナノスケール物質の個々の研究から得た情報の集積・統合・蓄積の探究
- ナノスケール物質含有製品に関して、FDAレベルで規制と科学とを調整する機能を確立することにより、関連知識の移転と応用を首尾一貫して行うこと

課題：ナノスケール物質含有製品の安全性及び品質を評価する試験的手法の妥当性 コメント

いくつかのコメントは、現行の毒物スクリーニング法はナノスケール物質の毒物を正当に評価するものではない、これらの方法は工業的ナノスケール物質を評価する形式には利用できない、といった懸念を訴えている。ナノスケール粒子の薬物動態及び薬力学は大きな粒子のものとは異なっており、現行の毒性スクリーニング試験はこれらの差異を考慮にいていないことを指摘するコメントもあった。また、細胞を使った試験では、空気、水、食品等のばく露媒体、ばく露経路、肺、皮膚、粘膜等の毒性の進入路及び全身反応を反映すべきであることを推奨するコメントもあった。

また、多くのナノスケール物質の長期毒性及び影響が未知のままであることから、ほとんどの毒物試験は短期的なものであり、長期的影響は評価されないままになっていることを指摘したコメントもあった。多細胞型で構成された器官・組織の機能や健康についての評価は、単細胞型ではしばしば不十分であるため、また、様々な組織が体内でばく露されることになるため、*in vitro* 試験のエンドポイントでは判定が困難となることがある、とそれらのコメントは記述している。

その他のコメントでは、現在利用可能であり、標準化されたナノスケール物質製品の特定期間が適切ではない、又は存在しないことが述べられていた。数種類の製品中にあるナノスケール物質の成分を検出するに当たっては、FDA の能力には限界があると強調したコメントもあった。また、ナノスケール物質を含有している可能性がある製品に関して、製品を検閲する FDA の能力には現在著しく限界があることを強調するコメントもあった。さらに、サイズ（表面積及びサイズ分布）、化学組成（純度及び結晶化度）、表面構造（表面反応性、表面基、無機/有機コーティング等）、溶解性、形状及び凝集によりナノスケール物質を特定することを推奨するコメントもあった。他のコメントでは、ナノスケール物質の検出には高額で精巧な装置が必要であり、パラメータが毒性に重要かどうかは不明であることが多いと明記されていた。

また、これらのタイプの製品用高速スクリーニング装置を開発すべく FDA が他の政府機関と共に取り組むことも促すコメントもあった。さらに、国立がん研究所（National Cancer Institute）が運営する Nanotechnology Characterization Laboratory は、ナノスケール物質の特定並びにナノスケール物質の標準品及び標準化された測定法の開発において非常に有益であるとの指摘もあった。

分析

生物学的影響のデータを蓄積する検査

確立された *in vitro*・*in vivo* 試験及び予測モデルは、有害性の確立及び追加試験の必要性の判断に重要な種々のエンドポイントを評価するに当たり利用可能である。これら試験の結果は、陽性反応又は陽性と観察される結果であれば有害性又は追加試験開始を決定し、陰性であればそういった決定は下さないといった、製品の毒性及び影響を理解するための全体的なデータ蓄積プロセスにおける段階的なアプローチに高い頻度で使用されている。しかしながら、これらの試験の多くは分子形態のもののために開発されたものであり、ナノスケール物質の挙動は異なっていることから、生物学的影響又は追加試験の必要性についての決定を支援するためのこれらの試験の効果については今後評価が必要である。

たとえば、*in vitro* 試験により得られた用量反応性の理解を支援するためのデータは、沈降速度及び拡散が供給用量を変化させ得る場合には適さないと考えられる²⁵。同様に、現行の短期試験により慢性又は長期毒性の試験の必要性が十分に予測できるかを評価する情報の蓄積が必要なこともあれば、実際に長期毒性試験を行う以外に方法はないこともあると考えられる。また、新たな試験法の開発は、新規の生物学的応答を示すナノスケール物質に関する判断を支援するデータを蓄積するために

²⁵ Teeguarden, J.G., Hinderliter, P.M., Orr, G., Thrall, B.D., and Pounds, J.G. 2007. Particokinetics *in vitro*: Dosimetry considerations for *in vitro* nanoparticle toxicity assessments. *Toxicol. Sciences* **95**: 300-312. (タイトル: *in vitro* でのナノ粒子毒性評価のための薬量測定の見直し)

必要であると思われる。

しかしながら、ナノスケール物質に係る既知の情報を見る限り、すべての試験の見直しをする必要性はないものと思われる。したがって、評価への段階的アプローチが適正であると思われる。このようなアプローチの第一段階において、評価を必要とする特定の試験があるかを決定し、次の段階において、個々の試験法を評価するためのデータを随時収集することである。

適当な溶媒、投薬処方、粒子の凝集を防止する方法、安定条件及びナノスケール物質の試験結果に影響を及ぼし得るその他のパラメータの因子に関して、試験材料の取扱に関する標準的アプローチにも評価が必要で、場合によっては見直しが必要かもしれない。分析や方法の信頼性、反復性、再現性及び確度を改善するには、このような修正が必要であろう。

計量法 ナノスケール範囲での粒子の特定

現在、生体内又はFDA規制製品中のナノスケール物質を検出することには限界があり、製品及びナノスケール物質の適当な分析法の開発には相当な尽力が必要であると思われる。さらに、新たな分析法やFDA担当官があまり精通していない方法がナノスケール物質の特定に頻繁に使用されている。これらの方法の長所及びその限界は、用量、安定性、生物学的相互作用又はその他製品品質に係る重要な特徴にとって重要と思われる粒子サイズ、サイズ分布、表面電荷、表面特性、凝集などの粒子相互作用といった物質の特徴を評価に当たって変わりうる。

検閲

検閲及び製品調査に利用される試験については、ナノスケール物質を扱うための見直しが担保されているどうかを判断するために評価される必要がある。ナノスケール範囲での材料が多用されるようになると、製品安定性又は潜在的に有害性のある副産物の生成を評価する試験などに関して難しい課題が出てくるだろう。さらに、いかなる製品でも、生成率を最大にまで拡大すれば、純度、粒子挙動、サイズ分布及び全体的なバッチ間の整合性などの因子が影響を受ける可能性があり、ナノテクノロジー使用製品をスケールアップする場合に、このような結果を評価する現行試験の妥当性についてはナノテクノロジーにも使えるのか評価する必要があるかもしれない。

試験及びデータ報告の標準化

多くの場合、ナノスケール物質の特定に現在使用されている方法は公認の基準開発組織により標準化されているわけではなく、標準的な粒子特定の方法が開発され

る必要性がある。また、ナノスケール物質に使用され、開発されている方法の範囲を考えると、マイクロアレイデータ用に開発された「MIAME」アプローチと同様に、用語並びに研究又はデータ報告全体にわたって普遍的な測定方式及び使用形式を開発する必要がある²⁶。報告手法の統一により、1つの研究所からのデータ又はある種の材料のデータがより容易に他の研究所から得たデータと同等になり、同じ材料又は他の材料タイプの特性についてのその後の検討がしやすくなるだろう。

検討のための勧告

上市に当たり FDA 規制製品は規定どおりに安全かつ有効でなければならない。また、FDA 規制製品は適用可能な適正製造基準及び品質基準のすべてを満たさなければならない。製品を市販前承認するか否かにかかわらず、適切な試験法が必要である。したがって、以下の勧告は FDA 規制製品の 카테고리すべてにとって重要である。FDA は以下の事項を行うべきである。

- ナノスケール物質使用製品の安全性、有効性及び品質を評価する現行の試験的手法の妥当性の評価
- ナノスケール物質の特定方法及び標準品開発の促進及び参入
- in vitro 及び in vivo でのナノスケール粒子挙動モデルの開発の促進及び参入

また、調査特別委員会は、製造業者に対して、ナノスケール物質使用製品を評価するための試験法の妥当性について FDA に相談することを奨励している。

規制政策課題

背景

FDA は、連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) (FFDC 法)及び公衆衛生法 (Public Health Service Act)(PHS 法)に従い、広範な製品を規制している。FDA の事前承認がなくても市販が認められるものもあれば、FDA の法的権限により個別に、又はカテゴリ別に市販前承認(premarket authorization)を受けることが義務づけられているものもある²⁷。

市販前承認の対象となる製品は、医薬品、生物学的製剤、医療機器、食品及び着

²⁶ Minimum Information About a Microarray Experiment (マイクロアレイ実験に関する最小限の情報) www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html. 「ナノテクノロジー」及び関連用語の規制目的のための定義を用いることなく、一貫した報告の方向性が確立される。(上述のとおり、評価に時間をかけられるという長所がある)

²⁷本報告の目的として、「市販前承認」は、FFDC 法及び PHS 法並びに FDA による規制によって使われている、承認(approval)、認可(clearance)、許認可(licensing)及び届出(listing)といった規制措置を指すものとして使用される。本報告で使用されているように「市販前承認」は、個別製品の NDA(新薬承認申請)、BLA(生物製剤承認申請)、PMA(市販前承認申請)といった市販前承認及び食品添加物規制、OTC 基準、着色料規制リストといった市販もしくは特定条件下で使用される成分又は物質の使用における規制許可の両者を含む。ナノテクノロジーの使用に以外の問題について、本報告はそういった規制に該当する製品がナノ化されたものの取扱に焦点を当て、FDA の当問題における検討の指針となる勧告をする。

色料等である。以下に詳述するように、新医薬品²⁸、生物学的製剤及び医療機器は製品ごとに承認を受ける。また、FDA は、特定条件下での特定の食品添加物及び着色料の使用に関して、定められた同一性及び品質の規格に適合した物質を承認する規則を公布することにより、市販の食品添加物及び着色料の承認を行う。一旦規則が施行されれば適合する全製品が対象となり、これらの製品の個別の市販前審査は不要となる。同様に、医薬品成分についても、特定条件下の使用に関して一般に安全かつ効果的であると認められる場合には、OTC 基準の中に入れることで審査される。一度基準が実施されれば適合する全製品が対象となり、これらの製品について、個別の市販前審査は不要となる。FDA が規制する市販前承認を受けていない製品には、一般に安全であると認められる栄養補助食品、化粧品及び食品添加物を含まれる。市販前承認されない場合でも、栄養補助食品が新規食品添加物を含有しているような一部のケースにおいては、市販前届出が義務づけられており²⁹、一般に安全であると認められる食品添加物に対する市販前届出は製造業者の任意により提出される場合がある³⁰。

すべてのケースにおいて、市販前承認の対象かどうかにかかわらず、FDA が規制する製品は規定の法的要件を満たさない限り市販することができない。こうした要件に加え、医薬品、生物学的製剤及び医療機器は安全かつ有効でなければならない。また、栄養補助食品及び食品添加物を含む食品、着色料及び化粧品は安全でなければならない³¹。

「FDA に関連するナノテクノロジー科学の状況」のセクションで述べているように、調査特別委員会はナノスケール物質が今後規制上の課題を生ずることを予測しており、これはバイオテクノロジー製品など FDA が今までに扱った他の新技術により生じた課題と同様でありながら、一部では新しい課題となる可能性がある。調査特別委員会は、ナノスケール物質含有の FDA 規制製品に係る独自の課題に対応する FDA による承認について再評価することにより、規制政策について調査を開始した。FDA の承認がこれらの課題に対応できる場合もあるが、場合によっては、ナノテクノロジーに関する科学的現状の進歩から見て、製品が法的及び規制上の適用規格を満たす根拠が十分であるかを評価するためにケースバイケースでの対応を担保する必要があるかもしれない。

調査特別委員会は、ナノスケール物質に係る課題への取組を求める勧告を行って

²⁸一般に安全かつ効果的であることが認められていない場合、FFDC 法の section505 に従って医薬品は「新規」医薬品として規制される。

²⁹「新規食品添加物」は 1994 年 10 月 15 日より前に米国で市販されていない食品添加物のこと指す。新規食品添加物は、当添加物が「食物が化学的に変化していない形態で食物に使用される物質として食品供給に含まれていたもの」でない限り、FDA への市販前届出を要する。21U.S.C.(合衆国法律集)350b を参照。

³⁰ GRAS 認証の届出も市販後ベースで提出することができる。

³¹ PHS 法の section351 に従って、FDA は、申請されている生物学的製剤が安全であり、純粋で、効果を有す

きた。調査特別委員会が勧告しているガイダンスは、FDA が行う規制についての予測しやすくするように、影響を受ける製造業者や他の関係者に対して FDA が期待していることに関するタイムリーな情報を与えることになり、これにより公衆衛生を保護しながらも革新を可能とし、透明性も向上することになる。

ナノスケールの大きさの変化による動的特色及び多様な応用の可能性などのナノスケール物質の特性は、診断及び治療を融合した目的など多様な使用方法がある、医薬品、生物学的製剤及び医療機器が高度に一体化した形の開発を認めることを意味している。結果として、このような高度に一体化した併用製品の最も適切な規制の仕方に係る予測可能な判定を確保するために「併用製品(combination products)」³²の規制の仕方の選択に関する現行の考え方の妥当性を評価する必要がある。

今日の科学的知見の進展状態を考慮すると、FDA がその中心から部門全体にわたってナノスケール物質についての科学的知見を収集し共有するために努力し続けることは情報に基づく規制を促進するために重要となるはずである。このように協調して評価及び知見の普及を行うことにより、高度に統合された併用製品に関して適切な規制の仕方の認知を含め、市販前審査の最適な取組についての情報に基づいた認証が可能となる。また、ナノスケール物質を使用した製品の市販後調査の評価を裏付けることにもなる。

下記の勧告が示すとおり、調査特別委員会は、規制対象側と FDA とが製品開発過程の初期に情報交換をすることにより、特に高度に統合された併用製品に関して、ナノスケール物質使用製品が引き起こす可能性のある潜在的な新しい問題についてタイムリーな対応が確実にできるようになると考えている。さらに、高度に統合された併用製品の開発及び市販前審査を可能にする良い状況を作り出すため、調査特別委員会は、FDA が政策及び手続きの妥当性について国民への情報提供を行うことを推奨している。

考察

調査特別委員会は、FDA が規制する製品に含有されるナノスケール物質について、FDA に関する 4 つの大まかな規制政策について論点について考察した。問題点は、以下のとおりである。

- FDA は、製品の粒径又は物質の特性がナノスケール値域に入っているかを判断することは可能か

るということが示されれば、生物学的許可申請を認める方向にある。21CFR(連邦規則集)600.3(s)を参照。
32併用製品とは、医薬品・医療機器、医薬品・生物、医療機器・生物又は医薬品・医療機器・生物の併合製品のことを指す。一義的な規制区分である「代表的中心(lead center)」の割振は、併用製品の「主要な作用機序」の認証に基づいている。FDA 規制は、併用製品の主要な作用機序を「併用製品で最も有効な治療作用を提供する単一の作用機序」(21CFR3.2(m))と定義し、治療作用又は治療効果を「疾患の診断、治療、軽減、手当て若しくは予防又は体の構造若しくは機能への作用を目的とした併用製品の効果又は作用」(21CFR3.2(k))と定義している。

- ナノスケール物質含有製品の安全性及び有効性の評価に関する FDA 権限の範囲はどこまでであるか
- ナノスケール物質の含有又は量を示す製品の表示を義務づけるべきか、又は許可されるべきか
- FDA が規制する製品におけるナノスケール物質の使用は、国家環境政策法 (National Environmental Policy Act(NEPA)) のもとで何らかの問題を生じるか

FDA の一般的な承認の概要を述べた後に、FDA ナノテクノロジー調査特別委員会 (FDA Nanotechnology Task Force) が 2006 年 10 月に実施した公開会議の公開記録簿及び国際技術評価センター (ICTA) の請願に対して公開された記録簿に提示された重要なコメントを考慮した上で、下記のそれぞれの問題に順次対処する。

製品の種類による FDA の監視権限の概要

製品の安全性、有効性及び品質に関して FDA の規制の対象となる製品の種類ごとの概要は以下のとおりである。本考察は特に、上記の第一、第二の論点に関する調査特別委員会の分析及び勧告に関連する。

新医薬品及び生物学的製剤

治験依頼者は、大部分の医薬品について臨床試験を実施する前に、21CFR Part312 に従って治験薬(IND)申請を FDA に提出することが義務づけられている³³。IND 申請は、その活性成分と構造式に関する情報、医薬品を使用した動物試験の薬理的及び毒物学的試験結果などの化学的性質並びに製造・管理情報を含む治験薬に関する詳細な情報を含むことが要求される。IND 申請データが FDA の審査を受ける間、FDA は、対象の安全を確保し、また、試験デザインが人に対する医薬品の安全性及び有効性について許可するために適切であることを担保するために必要な追加情報が必要であると判断することがある。IND 申請を裏付けるのに必要な場合、FDA は粒径データを含む追加の安全性データを治験依頼者に要請する権限を有している。

臨床試験終了後、申請者は、医薬品の上市するための承認を得るため新薬承認申請(NDA)を提出しなければならない(21CFR§314.50)。また、PHS 法の section351 に従って規制される生物学的製剤については、申請者は生物製剤承認申請(BLA)を提出しなければならない(21CFR§601.2)。申請者は、NDA 及び BLA において、化学的性質、製造及び管理情報を含む製品に関する詳細な技術情報、動物の薬理的及び毒物学的試験結果、バイオアベイラビリティデータ並びに臨床試験で得られる安全性及び効果に関する詳細データを提出するよう義務づけられている。

³³ PHS 法 (Public Health Service Act) section351 の規定された認可の対象となる生物学的製剤は、FFDC 法における「医薬品」の定義を満たし、IND 規制のような医薬品規制の規定の対象になる可能性がある。

同様に、申請者は FDA が NDA をすでに承認した医薬品のジェネリック版を市販するために、簡略新薬承認申請 (ANDA)により承認の申請をすることがある。ANDA には、化学的性質、製造及び管理情報を含む製品に関する詳細な技術情報、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性データが含まれるが、臨床試験で得られるような詳細な人のデータは含まれない(21CFR§314.94)。

FDA がこれらの申請が審査される間に、FDA は、粒径データを含む申請の裏付けに必要な追加データが元の申請に記載されていない場合、申請者に追加データを要請する場合がある。また、FDA は、特定の医薬品製剤又は医薬品製剤のクラスが安全かつ有効であるかの判断に当たり、粒径に関する情報が重要であれば、それらの情報を要請している。さらに、医薬品のクラスについてのこれらのデータが必要であると判断した場合、承認申請における提出ガイダンスを申請者に発行することもできる。

生物学的製剤を含む医薬品は、21CFR Parts 210 及び 211 に示される現行の製造基準(GMP)の対象である。GMP は、医薬品の製造、加工、包装及び保管の方法、施設並びに管理手法を定めている。これは、当該医薬品が FFDC 法の安全性の要件を満たすこと、同一の品質・強度を有すること、及び当該医薬品の品質・純度特性を担保することを目的としている。

21CFR§314.70、21CFR§314.97 及び 21CFR§601.12 によれば、医薬品又は生物学的製剤が承認された後承認された各条件を変更する場合、申請者はその変更について FDA に届出なければならない。重要な変更は、NDA、ANDA 又は BLA の追加及び FDA の事前承認が義務付けられることになる。重要な変更は、医薬品成分、製剤、製造工程、品質管理、又は設備・施設に関する、副作用を引き起こす可能性のある変更を含んでいる。ナノスケール成分又は加工する製品への変更の場合、化学的性質に係る変更届が必要となり、FDA は、変更された製剤を審査し承認の手続きを取ることが認められるだろう。また、変更により新規承認が必要な新規製品とみなされる可能性もある。

OTC 基準医薬品

OTC 基準は、「安全で有効であると一般に認められる」ものとして認可を受ける OTC 医薬品活性成分及び使用条件を決めている。市民請願(21CFR§10.30 による)又は適格性に係る期間・範囲申請(21CFR§330.14 による)の後、「一般的に安全又は有効であると認められる」状態を裏付けるデータの評価が行われ、活性成分が新たに OTC 基準に加えられることがある。どちらの過程を経るにせよ、安全性及び有効性のデータの提示が義務づけられている。FDA は、これらの申請された追加成分がナノスケール物質を含むかを判断するためのデータ及び情報を要請することができ、

もしナノスケール物質を含む場合、成分を OTC 基準に入れるのは適当かを判断するために粒径に直接関連する安全性及び有効性のデータを要求できる。

製造業者が米国で市販されていない製剤に対して承認 NDA を有しない場合、意図した使用をするための製剤の活性成分を含む最終 OTC 基準を FDA が公表するまで、その製造業者は原則としてその製剤を市販することはできない³⁴。OTC 基準にすでに含まれており、OTC 基準で公表された表示をしている活性成分を含む製品については、個別の市販前承認がなくても市販されうる。しかしながら、OTC 基準に従って市販される製剤の新たな形態について、安全性又は有効性に懸念を起す情報を得た場合、FDA は様々な措置を取ることができる。このような懸念を引き起こす可能性がある新たな形態の製品は、粒径をナノスケール値域に減少させた OTC 基準成分を含む製剤である可能性もある。この状況に対処するため、FDA は、変更された形の OTC 基準成分の安全性及び有効性に関するデータを要請することができるようになってきている。さらに、21CFR Part330 により、FDA は、OTC 基準成分がナノ化されたものが基準に該当しないとみなすべきか、すなわち「一般的に安全又は有効であると認められない」とみなすべきか、を判断し、したがって安全性及び有効性を確保するための NDA によるデータ提示を義務づけるための規則を制定することができる。

新動物用医薬品及び新動物用医薬品を含む動物飼料

動物飼料に使用する新動物用医薬品を含む新動物用医薬品は、FFDC 法の section512 に従って規制され、また新医薬品及び生物学的製剤に用いられる過程について多くの点で類似しており、製品の安全性及び有効性の確保を目的とした市販前承認の対象となっている。申請者は、動物用医薬品の承認を得るため新動物用医薬品申請(NADA)を提出しなければならず、NADA の内容に関する要件は 21CFR Part514 に示されている。また、動物用医薬品は 21CFR Part211 で示される現行 GMP 要件に従って製造されなければならない。さらに FDA は、適切に医薬品製剤を特定し、品質表示規格を確認し、並びに品質、純度、強度及び効力に影響を及ぼす因子が適切に理解され制御されることを担保する情報を要請する権限を有する。したがって、粒径は動物用医薬品の安全性又は効果に影響を及ぼす可能性がある場合には、製品の粒径の提示を義務づけることが可能となっている。

医療機器

医療機器は、大部分は製品が保有するリスクの大きさに基づく段階的なクラス分類制度に従って FFDC 法により規制される。安全性と有効性が一般に確立されているリスクの低い医療機器はクラス I 医療機器に指定される。この医療機器の分類は、

³⁴ FDA は「OTC 医薬品審査」の一部である OTC 基準に記載されているとみなされる活性成分を有する OTC 医薬品の市販に反対しない場合がある。

表示、GMP 及び有害事象報告など一般管理の対象である。

クラス II の医療機器はさらに複雑であり、クラス I の医療機器よりも有するリスクが高い。製造業者は通常、製品を市販する前に、FDA 審査に関して FFDC 法の section 510(k) に従い市販前届出の提出が義務づけられている(510(k)の提出)。510(k)の提出において、製造業者は医療機器がすでに米国で合法的に市販されている類似の医療機器に対し、安全性及び有効性に関して「実質的に同等」であることを示すデータなどの提出を義務づけられている。通常、提示される根拠は、動物実験や分析試験などの前臨床試験結果及びある臨床条件の患者集団を対象とした試験から得られるデータ等の臨床試験結果から構成される。

また、製造業者は新たに 510(k) を提出せず、FDA 認可後にクラス I 又はクラス II の医療機器に対して改変を行うことがある。そのため、FDA は、「既存の医療機器 (K97-1) の変更に対する 510(k) の提出時期の決定」と題された改変された医療機器に対して新たな 510(k) 提出が要求される場合に関するガイダンスを出している³⁵。ジェネリック型として 510(k) 提出の要件を免除されたクラス I 又はクラス II の医療機器製造業者も、改変医療機器が承認された医療機器と異なる原理の科学技術により作動する場合などには 510(k) を提出しなければならない。したがって、ナノスケール物質の使用が異なる原理の科学技術を利用しているみなされる場合には 510(k) の提出が必要となるだろう。

クラス III の医療機器は、最も複雑でリスクが高い医療機器である。これらの医療機器は市販前承認申請(PMA)によって審査される。PMA において、製造業者は医療機器が「安全性と効果の合理的保証」を提示する詳細な根拠が示される。通常提供される根拠は前臨床試験及び臨床データから構成される。クラス III の PMA 医療機器は承認前製造検査及び定期的報告書の提出が求められている。PMA 医療機器自体及び安全性又は有効性に影響を及ぼす可能性がある製造方法の改変は、PMA の追加提出による FDA 承認を必要とする。なお、ナノスケール物質の含有することによって臨床試験の根拠となっている安全性又は有効性に問題が生じる場合には、特にクラス I 又はクラス II とみなされる一般カテゴリーの範囲に含まれる製品に対して PMA が義務づけられる可能性もある。

製造業者は、医療機器とその使用目的についての詳細情報を提出するよう義務づけられている。これには、医療機器を構成する物質の化学組成、物理的特性等に関する情報が含まれている。なお、一般に医療機器は品質システム規則(21CFR Part820)に従って製造されなければならない。

³⁵ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf> を参照。

治験用医療機器にかかるすべての臨床評価は、免除されている場合を除いて、治験が開始される前に承認された治験用医療機器に対する適用免除(IDE)を得ていなければならない。IDE 承認は「重大なリスクを有する医療機器」に対して要請されるが、「リスクが重大でない」医療機器には要請されない。重大なリスクを有する医療機器は、被験者の健康、安全性又は福祉に重大な危険を及ぼす可能性がある。

重大なリスクを有する医療機器としては、人の生命を維持し、又は持続する医療機器であるインプラント及び疾患の診断、治療、軽減、手当てにおいて、又は人の健康の障害予防において重要な医療機器等がある。具体的には、縫合糸、心臓ペースメーカー、水頭症治療用シャント及び整形外科用インプラントが含まれる。重大なリスクを有する医療機器の臨床試験の開始前に、FDA 及び施設内倫理委員会(IRB)の両者による承認が義務づけられている。IDE 申請を FDA に提出することによって FDA の承認が得られる(21CFR§812.20)。ナノスケール物質の使用が被験者の健康、安全性又は福祉に重大な危険を及ぼす可能性を有する場合には IDE を提出するよう要請されることとなるだろう。

重大なリスクを有しない医療機器とは、患者に対し重大なリスクを有しない医療機器のことである。具体的には、超音波歯科用歯石除去器、一般的な腹腔鏡、クルドスコープ、子宮鏡及びフォーリーカテーテルが含まれる。リスクが重大でない医療機器については、臨床試験の開始前に IRB 承認のみを必要とし、FDA の承認を得るために IDE 申請する必要はない。IRB が申請者に同意せず当医療機器が重大なリスクを有すると判断する場合、申請者はその結果を FDA に報告しなければならない。

重大なリスクを有する試験と重大なリスクを有さない試験の区別に関するガイドラインは、「IRB、臨床研究者及び治験依頼者に向けた重大なリスクを有する及び重大なリスクを有しない医療機器の試験の情報シートガイダンス」で概説されている³⁶。

食品添加物及び「一般的に安全と認められている」食品添加物

FDA は、FFDC 法の sections 201(s) 及び 409 に従って食品添加物及び「一般に安全と認められる」食品添加物を規制している。これらの規定により、意図されている使用において「一般的に安全と認められている」、農薬である、又は食品添加物の定義に当てはまらない場合を除き、直接又は間接的に食品に添加される物質は食品添加物とされている。食品添加物は、安全な使用条件を確立する規制の一つの形態として、FDA から市販前承認を受けなければならないこととされている。食品添加物は、直接食品に添加される物質、加工に使用した結果食品の成分になる物質及び当然食品に移ることが予期できる食品に接触する材料の成分を含んでいる。

³⁶ <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/devrisk.pdf> を参照。

FFDC 法の Section 409 並びに 21CFR Parts170 及び 171 では、食品添加物の安全性と成分を確立するのに必要な情報及びデータが一般的な用語で記載されている。これらは、さらなる特定データを勧告している技術的指針書によって補完されている。また FDA は、審査中に安全性の確保に必要と判断したその他の情報を要請することもできる。

FDA が食品添加物の安全性を確保するために要請することができる特定データには、粒径などの物理的特性を含む特性、食品添加物の物理的又は化学技術的效果、食品中の物質を測定する分析法及び物質の意図した使用における安全性に関する情報が含まれている。これらは、食品添加物の物理的・化学的特性又は物理的状态をかかわらず要求することができる。また、安全性を確保するため、必要に応じて FDA は食品添加物の物理的及び化学的特性についての制限を設けており、これには粒径も含まれている。

FDA は、承認された食品添加物について安全に使用されうる条件を示した最終規則を公開している。OTC 基準のように、本規則はこれらの条件を満たす製品に適用されることになる。食品添加物規制に従って市販されている物質の新たな形態の安全性について、懸念を引き起こす情報を得た場合、FDA は様々な措置を取ることができる。このような懸念を起こす可能性がある新たな形態の製品は、ナノスケール物質を含む又は含みうる食品添加物である可能性もある。このような状況において、FDA は物質のこのような形態の製品の安全性に関するデータを要請することができる。さらに、21CFR Parts170 及び 171 に従って、FDA は、ナノスケール形態の製品が安全に使用されうる条件を示すため食品添加物規則を改正する提案をすることも可能である。

食品添加物として「一般的に安全と認められている」物質を使用する場合、FDA による市販前承認は必要ではない。しかしながら、「一般的に安全と認められている」物質の使用を裏付ける安全性データ及び情報は、食品添加物の安全性を担保するために必要なデータと同じ質及び量でなければならない。また、データは一般に手に入るものでなければならない。さらに、「一般的に安全と認められている」食品添加物の使用に関して、成分の安全性は、これらの物質の安全性を評価する資格を有した科学者によって一般に認められていなければならない。食品添加物における「一般的に安全と認められている」ことを示す過程の一部として、FDA はどういったデータが食品添加物の安全性の確保に必要であるとみなしているかを製造業者に通知することもできる。

着色料

FDA は、FFDC 法の sections201(t)及び 721 に従って着色料を規制している。これ

らの規定によって、食品、医薬品、化粧品、医療機器又は人体を着色可能な物質は、当該着色料の意図する使用についての規制リストの形でFDAによる市販前承認が要求されている。既存の規則に従った使用に加えて、一部の着色料については、FDAによるバッチ認証を要する場合がある。着色料の市販前承認の過程で、FDAは市販後のバッチ認証を要するかを判断するため、詳細な製造及び分析データを審査している。多くの場合、市販前承認過程で、FDA着色料担当化学者による分析のため、申請者に着色料のバッチサンプルの提供を要請している。着色料がバッチ認証を要するかについての判断は、通常、製造された着色料における予期される変化及びこのような変化による安全性に対する懸念の程度に基づいている。

FFDC法のSection721及び21CFR Part71では、着色料の安全性と成分を確立するのに必要な情報及びデータが一般的な用語で記載されている。これらは、さらなる特定データを勧告している技術的指針書によって補完されている。またFDAは、審査中に安全性の確保に必要と判断したその他の情報を要請することもできる。FDAが着色料の安全性確保のために要請することができる特定データには、粒径などの物理的特性を含む特性、完成品の物質量を測定するための分析法、製造された着色料の純度・濃度を確認するための分析法、及び意図した使用条件下での着色料の安全性に関する情報が含まれている。これらの要件は、着色料の物理的・化学的特性又は物理的状态にかかわらず要求することができる。安全性を担保にするために、必要に応じてFDAは着色料の物理的及び化学的特性についての制限を設けており、これに粒径が含まれる。

FDAが着色料の規制リストを一旦公表すれば、規制リストはその条件を満たすすべての製品に適用される。しかしながら、着色料規制リストに従って市販されている物質の新たな形態の安全性について懸念を引き起こす情報を得た場合、FDAは様々な措置を取ることができる。このような懸念を引き起こす可能性がある新たな形態の製品には、ナノスケール物質を含む又は含みうる着色料も含まれうる³⁷。こうした状況では、FDAはこのような形態の製品の安全性に関するデータを要請することができる。また、21CFR Part71に従って、FDAは、ナノスケール形態の製品が安全に使用されうる条件を示すため食品添加物規則を改正する提案をすることも可能である。

化粧品

FFDC法のSection201(i)において、化粧品は、擦り込む、浴びせる、振りかける、スプレーする、内部へ導入する、若しくは他の方法により人体又はその一部に用いることにより、洗浄し、美化し、魅力を促進し、又は外見を変化させることを目的

³⁷独立した製品として市販されている着色料又は一般的な食品及び化粧品に使用されている着色料の有害事象については、FDAに届け出される必要はないが、医薬品又は医療機器の構成部分である着色料の有害事象については、完成製品の有害事象報告要件の一部として報告されなければならない。

とした物品及びこれに該当する物品の一部を使用することを目的とした物品として定義される（石けんは含まない。）³⁸。本定義は、スキンケアクリーム、ローション、ヘアスプレー、香水、口紅、マニキュア、目元及び顔用化粧品、パーマ、ヘアカラー、デオドラント、ベビー用品(ベビーパウダー、ベビーオイル、ティッシュ等)、浴用オイル、泡風呂並びに口内洗浄剤に加え、化粧品製品の一部として使用することを目的とした物質を含む。FFDC 法によると、FDA は化粧品製品及びほとんどの化粧品成分（着色料以外）に対する市販前承認の権限を有していない。しかしながら、FDA の任務には、化粧品が安全かつ適切に表示されることを確保にすることが含まれている。FDA は、化粧品製造施設の監査及びFFDC 法の規定の「混ぜ物」(Section601)・「不正表示」(Section602)に係る違反が発見された化粧品製品に対する措置を含む活動を通じて本任務を続行する。もし化粧品が表示に従って使用された、又は慣習的な条件で使用された際に、使用者に傷害を与え得る有毒性又は有害性を有する、又はそういった物質を含む場合には、その製品は純度が法定基準に適合していないこととなる。

栄養補助食品

1994 年の栄養補助食品健康教育法(Dietary Supplement Health and Education Act、(DSHEA))が改正されたため、栄養補助食品はFFDC 法によって規制されることとなった。また、21CFR Parts101、119 及び 190 による規制も存在する。法令(21 U.S.C. 321(ff))で定義されるように、栄養補助食品は栄養の補充を目的とする、一つ又はそれ以上の栄養成分を含むタバコ以外の製品である。栄養成分は、ビタミン、ミネラル、ハーブ若しくは他の植物製品、アミノ酸、日常の総合摂取量の増強によって人が栄養を補充するために使用する栄養物質又は栄養成分の濃縮物、代謝産物、構成物、抽出物若しくは複数の成分の組み合わせのいずれかである。栄養成分を含んでいることは、栄養補助食品の定義の唯一の要素である。栄養補助食品は、経口摂取を目的とし、そのことが表示されていなければならぬ。そのため、ローション及び軟膏のような局所的な製品は栄養補助食品としてはならないことになる。また、栄養補助食品は、一般的な食品として、若しくは食事又は食物の単独の品目として使用する旨、表示をしてはならない。さらに、原則として、新薬として承認される、生物学的製剤として許認可される、又は IND によって臨床研究のために承認された物は、栄養補助食品として市販してはならない。しかしながら、製品が栄養補助食品又は食品として、そういった承認、許認可又は IND による承認の前に市販されていた場合には、その物は栄養補助食品として市販され続けることもある。

例外として、FDA は、栄養補助食品に係る市販前安全性試験の実施又は安全性情報の市販前報告を要請する権限を有しない。栄養補助食品の製造業者は、栄養補助

³⁸ 化粧品の定義を満たしながらも、人の身体の構造又は機能に影響を与えることを目的とした製品は、医薬品又は医療機器として規制を受けることになる。

食品が新規の栄養成分を含む場合³⁹、その成分が「食品が化学的に変質していない形状で食品に使用される物として食品供給に含まれる」場合を除いて、製品を市販する少なくとも75日前にFDAに届出をしなければならない(21U.S.C.350(b))。製造業者は、栄養補助食品に含まれる新規の栄養成分が安全であると合理的に期待される根拠情報を届出に記載しなければならない。しかしながら、製造業者が根拠とする安全情報の性質は法律で明記されておらず、製造業者が製品を市販する前にFDAからの承認を待つ必要はない。

大部分の栄養補助食品は新規の栄養成分を含まないため、ほとんどの栄養補助食品に係る安全性の問題は市販後の状況において起こってくる。一般的な食品及び化粧品と同様に、製造業者はFDAから市販前承認を得ずに栄養補助食品を市販することができる。米国で販売されるFDA規制製品が安全かつ適切に表示されていることを担保するため、FDAは栄養補助食品の製造施設を監査し、法廷基準に適合しない(21U.S.C.342)、又は不正表示された(21U.S.C.343)栄養補助食品に対して処置を取っている。

栄養補助食品のFDA規制は通常市販後であるため、届出で提出された情報や製品表示などからナノスケール物質が利用されていることを認識した場合を除いて、FDAは栄養補助食品製品に使用されている物質の粒径又は特徴がナノスケール値域であるかが分からない場合がある。

一般的な食品及び栄養補助食品の表示並びに広告

FDAは、市販製品の表示又は広告によって栄養補助食品又は一般の食品におけるナノスケール物質の使用を認識する場合がある。これは、製品中のナノスケール物質の存在を明確に言及した表示やナノスケール物質又はナノテクノロジーの利用した製品の特性又は効果を述べる表示などから判明する可能性がある。

さらに、一般の食品及び栄養補助食品の一部の表示については、FDAに対する市販前の請願過程又は市販後における届出が義務づけられている。たとえば、一般の食品又は栄養補助食品に関して、疾患又は健康状態のリスクを減少させるといった健康表示は、FDAによる市販前審査を要することとなっている。新規の健康表示を要請する過程は21CFR101.70に規定されており、FDAに対して表示に関する規則を公布するよう要請するものである。健康表示請願は、要請された表示の対象物質が安全であるとの根拠を示さなければならない、また、当該物質が表示されたリスクの減少効果を有することを実証する試験結果を含まなければならない。

栄養補助食品に関して、FFDC法(Section 343(r)(6))により、人体の構造又は機能上

³⁹新規栄養成分とは、1994年10月15日以前に米国で市販されていない成分のことである。

の効果に関する表示、一般的な健康の表示及び典型的な栄養欠乏疾患に関する利点の表示の使用が認められている。これらの表示は市販前審査を必要としないが、その代わり市販日から 30 日以内に FDA へ届出することが義務づけられている。しかしながら、健康表示請願と異なり、本法の Section403(r)(6)により、表示栄養補助食品についての市販後届出には、表示物質の安全性情報や表示効果を立証する試験結果を含める必要はない。

以上をまとめると、構造若しくは機能の表示又は健康に関する表示について FDA が審査しているが、そこにはナノスケール物質の使用に関する情報が必ずしも含まれないことになる。FDA がナノスケール物質についての情報を審査する機会があるかどうかは、ナノスケール物質が表示の根拠に関連するかどうか、もし関連するならば、ナノスケール物質に関する情報が 21CFR§101.70(f)によって義務づけられている健康表示請願の形式や自発的に他の表示について届出といった形式で FDA に提出されるかどうかによって依存することになると考えられる。

課題：ナノスケール物質を含む FDA 規制製品を特定する FDA の能力

コメント

FDA 規制製品中のナノスケール物質の使用を特定することは重要であると強調した意見があった。また、企業は主に粒径に関する情報を提出すべきであるとの提案もあった。さらに、食品に関するナノテクノロジーの使用に関するデータ収集が FDA にとって急務であること、ナノテクノロジーの新規利用に関する強制的な市販前届出システムを FDA は確立すべきであること、「新規使用」を定義したガイダンスの発行が FDA にとって急務であること、混乱を回避するためナノスケール物質の明確な定義が重要であること、食品に含まれる普通の成分と意図的にナノサイズ化された食品成分とを区別する必要があること等の意見もあった。

分析

「FDA に関連するナノテクノロジー科学の状況」で述べたとおり、ナノテクノロジー技術は発展を続けているものの、同一物質であっても粒径が異なると、ローションの透明性等の光学的相互作用が異なるといったように特性も変化するというように、粒径が物質特性に影響を与えることが知られている。製品の安全性及び有効性を適切に評価するため、FDA 又は製造業者が当該製品中にナノスケール物質が含まれるかについての情報を重視することが重要である場合があるだろう。粒径に関連する情報を入手するに当たって、FDA の権限は製品が市販前承認を受けるかどうかによって違ってくることになる。上述のように、FDA の権限は、医薬品、医療機器、生物学的製剤、食品添加物、着色料等の市販前承認製品に対して包括的なものである一方、化粧品及び栄養補助食品等の市販前承認を受けない製品については限定されている。

FDA は、市販前承認製品の安全性又は有効性の評価にデータが必要な場合、粒径及び特性に関する他の重要なデータの提出を要求することができる。しかしながら、製造業者が製品の承認を得る必要があるのか、それとも既に承認を得ているのか（たとえば、製品が既存の食品規制若しくは着色料規制又は OTC 医薬品医薬品承認の範囲に入っているか）について把握していない場合、FDA は粒径などの情報を入手できないことも出てきてしまうだろう。また、市販前承認を受けない製品については、FDA のナノスケール物質の存在に関する情報の入手能力は低減するだろう。

検討のための勧告

以下の製品について、粒径の特定に関するガイダンスを企業向けに発行する。

- 新たな OTC 基準又は OTC 基準改定が提案されている OTC 医薬品を含む市販前承認製品並びに新たな添加剤基準又は既存基準改訂について請願中の食品添加物及び着色料
- 市販前承認は受けないが、特定の新規栄養補助成分を含む栄養補助食品といった企業が通知する義務又は「一般的に安全と認められている」ことについての届出といったように通知を選択することができるような製品

正当な理由がある場合、以下を特定するためのデータの提出を要請する。

- ナノスケール成分を含む、又は含む可能性のある、OTC 基準に含まれる OTC 医薬品
- 以前承認を受けた食品及び着色料のうち、ナノスケールになったもの

課題：安全性及び有効性の評価に関する FDA の権限の範囲

コメント

規制製品中でのナノテクノロジーの使用について、FDA は安全性情報を収集する必要があるとする意見がいくつかあった。また、科学情報を開示し、それらの透明性を担保し共有すべきとの多くの意見が寄せられた。さらに、既存の安全性データはすべて提出されるべき、FDA はパーソナルケア製品中の安全性を立証するためにナノスケール成分及びミクロスケール成分に関する利用可能な研究結果を要求すべき、化粧品製造業者は実証データを自発的に提出すべき、ナノスケール製品に起因する安全性問題及び健康問題の報告義務を課すべきといった意見があった。

また、ナノテクノロジー特有の規制の必要性について、意見は異なっているものの、ほとんどのコメントでは、小粒径特有のリスクに基づいて規制かけるべきと述べられていた。たとえば、FDA は、製品中のナノスケール物質は固有の異なる挙動を示すとの前提に立つべきであり、ナノスケール物質に対しては、ナノスケール物質特有の規範と健康及び安全性に関する試験とを実施すべきである、とする意見があった。他方、ナノテクノロジー利用製品特有のリスクについての科学的根拠は不

十分であるため、ナノテクノロジー利用製品についての明確な規制を確立すべきであるという意見には同意できないとの意見も多く寄せられた。これらの意見は、製品の法定分類に基づく現在の規制は、ナノテクノロジー利用製品の安全性及び有効性を確保するのに十分であると述べている。また、一貫し、かつ実証された安全性標準に従って FDA は製品を評価すべきであるもとしていた。なお、「意図的に製造された」ナノスケール物質に対応する必要があるとの意見や、自然発生するナノスケールの一般の食品成分と、有害性が発見された場合に既存の規制の改変が必要となりうるような意図的な利用がなされている成分とを区別できていない定義を回避する必要性を強調した意見もあった。

さらに、ナノテクノロジー利用製品は、新規製品として取り扱うべきであると述べる意見もいくつかあった。また、市販前のすべてのナノテクノロジー製品に対して安全性試験を行うことを要求する意見や、ナノスケール物質の利用は安全性確保のための規制を変化させうるため、「法律及び規制上の新規」と「安全性評価上の新規」の意味について基準を確立すべきであるとの提案もあったという意見も提案された。

ナノテクノロジー利用製品に関する安全性標準に注目した意見もあった。また、FDA は「有害性ゼロを示す合理的な確実性」の標準を採用すべきとの提案や、実証についてのガイダンスの要求、連邦取引委員会法下の「適格でありかつ信頼性のある科学的根拠」に関する標準に基づいて実証が行われるべきとの勧告もあった。

また、タイムリーかつ責任ある規制のためのプロセスに注目する意見もあった。これらの意見では、リスクの特定及び最小化のためのあらゆる規制を透明かつ開かれたプロセスにおいて採用することが急務であるとしていた。

さらに、FDA は、食品製造業者に対し安全性を確立し論理的に正しい科学に基づいて表示申請を実証させ、安全ではない製品を市場から除去する命令を行うための十分な法的権限を持つべきだとする意見もあった。

分析

市販前承認製品

同一物質であってもナノスケールになると挙動が異なる場合があるため、ナノスケール物質含有製品の特性に関する関連情報を入手することは FDA にとって重要である。「ナノスケール物質を含む FDA 規制製品を特定する FDA の能力」において勧告されたガイダンスは、FDA の検閲を受ける製品中のナノスケール物質の粒径及び他の重要な特性を特定に有用である。上述のとおり、市販前承認製品に対して FDA が持つ権限は包括的なものであり、FDA は、製品の安全性及び有効性を評価す

る際に必要な、ナノスケール物質による重要な影響を含む科学的情報を入手する能力を持っている。また、ナノスケール物質が存在する場合、製品の規制が変化することもある。調査特別委員会としては、製造業者及び企業がナノスケール物質によって発生する課題と、製品中にナノスケール物質が含まれる場合に規制が変化しうることについて認識することが重要であると考える。

検討のための勧告

明確なガイダンスを関係者に提供し、FDA の知識基盤を向上させるため、調査特別委員会は、FDA に対し、市販前承認を受ける製品について以下の行動をとるよう勧告する。

- 変更後にナノスケール物質を含む、又は含む割合が増える既存製品及びナノスケール物質の新規製品の両者を含む市販前承認製品中のナノスケール物質の製品安全性及び有効性に対する影響についてのデータ・情報を提出する要求を官報に出す。さらに、調査特別委員会は、適切な規制の仕方を判断するための FDA の現在の方針が、高度に統合されたナノスケール物質含有併用製品についてのタイムリーかつ予測可能な判断を下すのに最適であるかについて、FDA は意見を求めるべきであると勧告する。また、現在の方針は最適ではないとの意見については、FDA の方針が最適ではない製品の種類の例と最適ではない理由とについて意見者に質問する。
- 市販前届出の一部として、ナノスケール物質の存在が市販前承認製品の製造工程に影響を与えるか、また、その影響がどのように及ぶのかにという点についての情報の提出を要求するガイダンスを発行する。重要情報においては、製品がナノスケール物質を含むような状況と、当該材料が完成品の一部とならない場合でもナノスケール物質が製造工程の任意部分において関係する状況とについて述べることにする。

FDA に提出すべき又は作成すべき以下の追加情報についてのガイダンスを発行するか、又は既存ガイダンスを修正すること

- ナノスケール物質の新規食品添加物又は着色料
- 既承認の食品添加物又は着色料のうち、今後ナノスケール物質で製造されるか、又はナノスケール物質の含有割合が増加する食品添加物又は着色料

以下の場合についてガイダンスを発行すること。

- クラス I 又はクラス II 医療機器の企業のうち、510(k)を提出することが免除されている企業が、ナノスケール物質の含有又は量に起因して、当該医療機器が適用可能な規制の一般規定に記載されている免除の限定範囲から外れるため (21CFR §§862.9-892.9 を参照。)、510(k)を提出しなければならない場合

- 以前承認された医療機器においてナノスケール物質の使用又は使用量の増加について変更するため、企業が新規に 510(k)を提出する場合
- ナノスケール物質を含む治験用医療機器についての重大リスク決定・非重大リスク決定について、IRB、調査員及び産業界が FDA からの情報提供を求める場合

市販前承認を受けない製品

市販前承認を受けない製品の場合、原則として、製造業者は市販前に FDA にデータを提出する必要がないが多いため、FDA の監視能力も包括性が低くなる。ただし、その場合でも、製造業者は自身が市販している製品が安全であることを担保する責任がある。たとえば、化粧品製造業者は自社製品の安全性を担保しなければならないが、安全性データを FDA に提供する必要はない。科学的発展の状況をかんがみ、調査特別委員会は、現時点での適切な対応としては、FDA がこれらの製品の製造業者と協力し、製造業者がナノスケール物質含有製品の安全性を確保するための慢性毒性及び他の長期毒性等のデータを得る作業を支援することであると考える。

検討のための勧告

我々は市販前承認を受けない製品について以下を勧告する。

- 市販前承認を受けない製品中のナノスケール物質の製品安全性について、データ及び情報の提出要求を官報に出すこと。その際、ナノスケール物質で製造された新規製品及び変更後にナノスケール物質を含む又は含有割合が増える既存製品の両方を取り扱うこと
- FDA に提出すべき又は作成すべき以下の追加情報についてのガイダンスを発行するか、又は既存ガイダンスを修正すること
 - ◇ 「一般的に安全と認められている」ことについての届出が提出されている食品成分中でのナノスケール物質の使用、又は以前届出が提出されておりかつ FDA から異議が出ていない食品成分における粒径のナノスケール範囲への低減
 - ◇ 新規栄養補助成分中でのナノスケール物質の使用
- ナノスケール物質の存在が市販前承認製品の製造工程に影響を与えるか、また、その影響がどのように及ぶのかにという点について、製造業者に考察するよう勧告するガイダンスを発行すること。重要情報においては、製品がナノスケール物質を含むような状況と、当該材料が完成品の一部とならない場合でもナノスケール物質が製造工程の任意部分において関係する状況とについて述べることをとする。
- ナノスケール物質で製造された化粧品が純度の基準に適合していることを保証するために製造業者が考慮すべき安全性課題について述べたガイダンスを発行する。

- ナノスケール物質を含有する、又は含有割合が増えるよう変更された食品添加物が 21U.S.C.321(ff)(1)に規定する食品添加物として適格であるかという点と、「旧型」食品添加物サイズがナノスケール範囲へ低減されることにより、ナノスケール物質の含有又は量に基づき食品添加物として必要な届出が必要になるかという点とについて、ガイダンスを発行する。

課題：許容表示及び表示義務

コメント

FDA 規制製品中のナノスケール物質の存在を表示するよう要求する意見があった。また、このような情報開示を可能にするため、「ナノ加工材料及びナノテクノロジー」の明確な定義の重要性を主張した意見や FDA が化粧品に関する警告ラベル要求を施行すべきであると勧告する意見もあった。

分析

消費者は、ナノテクノロジー製品に関する情報に多く接するようになってきているが、自身が購入している製品に対してナノテクノロジーの利用が重大な影響を持つのかについて必ずしも理解しているというわけではないかもしれない。他の新技術の場合と同様に、ナノテクノロジーが使用されたからといって必ずしも製品の安全性又は有効性が増加又は低減するといった影響を受けるわけではない。ただし、上記意見のように、消費者は、FDA 規制製品に関するナノテクノロジーの使用について疑問を持つかもしれない。このような使用についての情報を製品に表示することを必須とするか、又は自由意思に任せるのかについては、その表示が FFDC 法において必須か、又は許容されているのかによって異なってくる。

FFDC 法においては、FDA 規制製品の表示に虚偽がなく、誤解のおそれのない記載が要求されている。表示には、材料情報や表示している条件又は習慣的若しくは通常条件下で製品が使用された結果発生し得る結果も含めなければならない。処方医薬品に表示されたリスク情報は材料情報の一例である。食品の場合には、食品の特性に関する情報として、栄養、味・香・食感といった感覚上の特性といった物質特性や保存特性といった機能特性がある。表示に虚偽又は誤解があった場合、当該製品は「不当表示」となり市販できない。

市販前承認製品については、FDA は承認の一環として、製品の安全使用及び有効的な使用を支援するための適切な情報が表示に含まれるかについてケースバイケースで判断している。また、化粧品のように市販前承認を受けない製の表示には、材料情報が記載されていなければならない、虚偽又は誤解を招く情報を記載してはならない。そうでなければ、これらは不当表示製品とされる。ナノスケール物質の特定の使用又はより一般的な使用が製品カテゴリーにとって重要と判断した場合、その

カテゴリーのすべての製品について、当該使用に関する表示を要求するよう FDA は規制を修正することができるかもしれない。

ナノスケール物質の使用に関する情報の開示が重要ではなく、表示が不要な場合であっても、当該情報が虚偽又は誤解を招くものでない限り、製造業者はこのような情報を記載することができる。しかしながら、ナノスケール物質の使用に関する宣伝文句が誤解を招き、その結果、不当表示となることもあるため、調査特別委員会は、製造業者に対し、製品の不当表示を回避するため、このような表示について FDA に助言を求めるよう勧告する。

検討のための勧告

ナノスケール物質を利用した製品群の方がナノスケール物質を用いていない製品群よりも安全性の懸念が常に高いという見解は、現時点で科学的に実証されていないため、調査特別委員会は、一般的にナノスケール物質含有製品にそういった表示が必要であるとする根拠はないと考える。したがって、調査特別委員会は、現時点において、FDA がそのような表示を要求すべきであると勧告しない。その代わりに、調査特別委員会は、FDA に対して以下の行動を取るよう勧告する。

- ▶ ナノスケール物質の使用に関する情報を表示する必要があるか、又は表示してもよいかについて、ケースバイケースで対応すること。

課題：国家環境政策法

コメント

調査特別委員会の記録簿又は NEPA の義務に関する ICTA 請願に関する記録簿において、コメントは提出されなかった。

分析

NEPA は、連邦当局に対し「主な連邦事業」の環境影響を評価することと、関係者及び影響を受ける者に対して環境分析について情報提供することを要求している。連邦当局は、必要に応じて環境評価（EA）又は環境影響評価書（EIS）を作成することができる。また、人環境に対して個別的に又は累積的に重大な影響を持たないと判断された主な連邦事業のカテゴリーに対して、カテゴリー適用の例外を確立することもできる。しかしながら、連邦当局における手続きにおいては、通常では除外される事業が重大な環境影響を及ぼしうるような状況についても考慮しておかなければならない。このような「異常状況」の例については、FDA 規制中で規定されており、また、このような「異常状況」の例としては、環境への重大影響の可能性があることが利用可能データから裏付けられる事業や、絶滅危惧種、絶滅のおそれのある種又は他の特別に保護されている種に対して悪影響を与える事業などがある。

多くの FDA 規制措置は主な連邦事業に当たり、新薬及び生物学的製剤の承認又は承認取消の措置、食品又は包装中の特定物質の使用の承認又は禁止・制限の措置及び医療機器に関する市販前届出及び市販前申請についての措置などにより構成される。FDA の規制において、これらの事業のうち多くはカテゴリー適用除外とされる。

FDA は、申請者及び請願者に対し措置を要求する場合、EA 又はカテゴリー適用除外の申し立てを提出することを要求している。EA には、重要な環境課題についての記載と、提案されている事業が人環境の質に重大な影響を持ちうるかについて FDA が判断できるだけの十分な情報とが含まれていなければならない。FDA のガイダンスは、EA の作成及びカテゴリー適用例外申立書の作成についての推奨事項を提供している。ナノスケール物質の環境影響に関連する科学は発展し続けている。ナノスケール物質の存在は、FDA 規制下製品の環境影響の可能性について、より詳細に検討することの正当な理由となりうる。このような製品はカテゴリー適用除外に該当しない場合があり、異常状況も存在しうる。

ナノスケール物質に関する知識が増加するのに応じて、ナノスケール物質全般又は特定のナノスケール物質に明示的に対応するために、FDA が NEPA ガイダンスを作成又は修正することが生産的になるかもしれない。しかしながら、ナノスケール物質に関する科学的知見が進展しつつある今の状況をかんがみ、現時点で調査特別委員会は、ナノスケール物質使用製品に対する NEPA 要求についての評価をケースバイケースで実施すること及び現時点での科学に基づく一貫した判断を可能にするための FDA 内での協調した取組について勧告する。

検討のための勧告

我々は FDA に対し以下の行動をとるよう勧告する。

- ナノスケール物質を含む FDA 規制製品が、既存のカテゴリー適用除外条件に該当するか、また、異常状況が存在するかということについてケースバイケースで考慮すること
- ナノテクノロジーに関連して、FDA が自らの NEPA の責任遂行を調整するリーダーを指名すること