

化粧品のナノテクノロジー安全性情報

1. 国内行政動向

1-1. 厚生労働省

平成26年度第1回化学物質のリスク評価検討会(2014.6.10)

議題は「平成26年度初期評価対象物質のリスク評価について」であり、議事は以下の通りであった。

(1)平成25年度リスク評価対象物質のリスク評価について

(2)その他

公開されている議事録を見る限り、ナノマテリアルに関する議論は行われなかった模様。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000052148.html>

平成26年度第2回化学物質のリスク評価検討会(2014.7.15)

議題は「平成26年度詳細評価対象物質のリスク評価について 他」であり、議事は以下の通りであった。

(1)平成25年度リスク評価対象物質の詳細リスク評価について

(2)がん原性試験結果の評価

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート(吸入投与)

(3)その他

資料として「酸化チタン(ナノ) 詳細リスク評価書(案)」が添付されていたが、内容は初期リスク評価書と同様であり、製造している事業場における充填又は袋詰め業務において曝露レベルが二次評価値 $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ を超えていることから、リスクの高い作業として挙げられており、当該作業の実態把握と、必要な場合の適切な発散抑制措置等の検討が対応方針として記載されていた。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000052126.html>

1-2. 経済産業省

特に動きなし

1-3. 環境省

特に動きなし

2. 国内外研究動向

1) 第41回 日本毒性学会学術年会

開催日時:2014年7月2~4日 会場:神戸コンベンションセンター

ナノマテリアル関連演題のタイトルは前回報告済み。一部ピックアップして報告要旨を以下に報告する。

O-32/心血管機能解析によるナノマテリアルの特性評価

小野寺 章、屋山 勝俊、武田 直也、矢埜 みなみ、米村 重信、堤 康央、河合 裕一

神戸学院大・薬、理研CDB、阪大院・薬

シリカは一次粒子径30、70、300、1000 nmの粒子を、銀は70 nm、亜鉛は100 nmの粒子を用いた。細胞内遊離Ca²⁺調節はBAEC細胞を用い蛍光プローブによりCa²⁺をイメージングした。血管弛緩・収縮についてはWistar系の雄性ラットの摘出胸部大動脈を用い、血管弛緩を評価した。血圧動態はBalb/c雄性マウスを用い腹腔及び頸静脈への単回投与後の心拍数と収縮期血圧を測定した。その結果、30及び70 nmのシリカは細胞内遊離Ca²⁺を増加させること、血管を弛緩させることが明らかとなった。銀粒子は細胞内遊離Ca²⁺を増加させ、一過性の血管弛緩を起こすこと、亜鉛粒子は一過性の血管弛緩を起こすこと収縮期血圧を投与後2日目まで高めることが明らかとなった。

O-40/金属ナノ粒子に対する獲得免疫応答誘導の可能性

平井敏郎、吉岡康雄、市橋 宏一、森宣瑛、西嶋伸郎、半田貴之、高橋秀樹、角田慎一、東阪和馬、堤 康央

大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

ナノ銀粒子(nAg)を投与した際の、獲得免疫(感作性)への作用を解析した。マウスにnAg10(10nm)とLPSを皮内投与した。その結果、惹起反応において、nAgによる感作性反応が確認され、銀イオンでは観察されなかった。nAg投与群で観察された反応は、T細胞のいないヌードマウス、T細胞及びB細胞のいないSCIDマウスでは減弱または反応がなかった。

O-41/ナノマテリアルによる起炎性を規定する要因の探求 ～粒子径、表面積、粒子数との関連解析～

西嶋 伸郎1、吉岡 靖雄1、2、平井 敏郎1、高橋 秀樹1、山口 真奈美1、半田 貴之1、角田 慎一2、3、東阪和馬1、堤 康央1、3 1大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野、2医薬基盤研究所バイオ創薬プロジェクト、3大阪大学MEIセンター

ナノマテリアル(NM)は粒子径の減少に伴い、単位重量当たりの粒子数や表面積が増加する。NMの安全性評価において粒子径の異なる素材を比較する場合、同一重量での比較が主流であり単位粒子数や単位表面積当たりにおける比較はほとんどなされてきてはいない。本検討では、様々な粒子径の非晶質シリカ(10-1000nm)を用い、単位粒子数や単位表面積当たりにおけるハザードの比較検討を行った。重量濃度を揃えた各粒子径のシリカをTHP-1細胞系に処理し、炎症性サイトカインであるIL-1 β 産生量を評価した。IL-1 β 産生量は、単位重量当たりでは50-1000nmでは粒径の減少とともに産生量が増加し、50nm以下では産生量は低下した。単位粒子数では粒径の増加とともに産生量も増加した。単位表面積当たりでは50-1000nmの粒径では産生量はほぼ同等であり、50nm以下では産生量は低下した。以上より、50-1000nmにおける粒子径の減少に伴う単位重量当たりの起炎性の増大は単位重量当たりの表面積の増加に依存していることが示唆された。

O-42/金ナノ粒子の曝露により誘導される血液毒性と長期的な安全性評価の必要性

山口 真奈美1、吉岡 靖雄1、2、平井 敏郎1、高橋 秀樹1、角田 慎一2、3、東阪 和馬1、2、堤 康央1、3

1大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野、2医薬基盤研究所 バイオ創薬プロジェクト、3大阪大学MEIセンター

本研究では、様々な粒子径の金ナノ粒子を用い、その血中残留性や血液毒性の有無に関して長期的に評価した。粒子径10、30、50、70、90nmの金ナノ粒子をBALB/cマウスに単回尾静脈内投与した。投与から56日後まで経日的に採血し、ICP-MSを用いて血中金属量を測定した。その結果、投与から24時間後、また56日後において、いずれの粒子径の金ナノ粒子も血中からほとんど検出されなかった。しかし、24時間後と56日後の血液で血球検査をしたところ、24時間後の血液では群間に差は認められなかったが、56日後の血液では粒子径の増大に伴い、白血球数が減少する傾向が観察された。本結果から、金ナノ粒子は投与から24時間後には、血液からはほとんど消失するものの、体外には排泄されず、生体影響を引き起こした可能性が考えられた。さらに、粒子径依存的に白血球数が減少したことから、粒子径によって臓器への蓄積性が異なる可能性も考えられた。

P-12/ナノ粒子の胎仔期曝露が出生仔の脳血管周辺細胞へ及ぼす影響

小野田淳人^{1, 2}、梅澤雅和^{2, 3}、井原智美²、菅又昌雄²、武田健³

¹東京理科大学大学院薬学研究科衛生化学研究室、²栃木臨床病理研究所、³東京理科大学総合研究機構戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター

ナノ粒子は母体から胎仔の脳への移行が確認されている。そこでカーボンブラックナノ粒子(CB-NP)と酸化チタンナノ粒子アナターゼ型(TiO₂-NP)の及ぼす影響を観察するために脳血管周囲マクロファージ(PVM)とアストロサイトに着目し組織学的に解析した。方法として、14nmCB-NP、21nmTiO₂-NPを妊娠5、9日目のICR系妊娠マウスに点鼻投与し、6、12週齢雄産仔から脳を摘出しPAS染色、電子顕微鏡観察、PAS-GFAP重染色を行った。その結果、両群ともPVM消化顆粒の肥大化、GFAP発現量増加が認められ、ナノ粒子の胎仔期曝露がPVMとアストロサイトに形態変化を引き起こすことが示された。

P-19/母乳を介したナノ銀曝露が仔の情動機能へ与える影響評価

森下裕貴¹、吉岡靖雄^{1, 2}、瀧村優也¹、野尻奈央¹、高雄啓三^{3, 4}、田熊一徹⁵、吾郷由希夫⁵、角田慎一^{2, 6}、松田敏夫⁵、宮川 剛^{3, 4}、東阪和馬^{1, 2}、堤 康央^{1, 6}

¹ 大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野、² 医薬基盤研究所バイオ創薬プロジェクト、³ 藤田保健衛生大学総合医科学研究科システム医科学研究部門、⁴ 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所行動様式解析室、⁵大阪大学大学院薬学研究科薬物治療学分野、⁶ 大阪大学MEIセンター

ナノ銀の生殖発生毒性に関する報告。母マウスに出産日から21日間ナノ銀を経口曝露し、母乳飼育した雄仔について情動検査(オープンフィールドテスト、高架式十字迷路、ソーシャルインタラクションテスト等)を行った。投与量は現実に想定されるナノ銀曝露量の100倍程度ということであり、詳細な用量に言及はなかった。その結果、ナノ銀は母乳へ移行すること、母乳を介して乳幼児脳へ蓄積することが示唆されたが、仔の情動には影響を与えないことがわかった。

P-202/非晶質ナノシリカの免疫系に及ぼす影響

戸田 嗣人^{1, 2}、永田 雅史¹、松村 美沙¹、川合 基之¹、吉野 伸²

¹塩野義製薬株式会社、²神戸薬科大学

非晶質ナノシリカ(nSP)の容量(3-300mg)及び粒子径(30-1000nm)の変化が免疫系に及ぼす影響を明らかにする目的で、BALB/cマウスにnSPとヒワトリ卵白アルブミン(OVA)(0.1mg)を腹腔内投与した。nSP投与が免疫系に及ぼす影響を評価した。その結果、非晶質ナノシリカが容量依存的にアジュバント効果を有し、その無影響量は3 μ g以下であることが示唆された。さらに、粒子径が縮小するにつれ抗原特異的抗体等の増加傾向がみられることから、粒子径の重要性が示唆された。さらに、Th1、Th2、Th17反応を促進したことから、非晶質ナノシリカがTh2のみならず総合的な免疫応答を誘導することが示唆された。

3. その他の動向(参考資料: PEN [Public Engagement with Nanobased Emerging Technologies] Newsletter/7、8月号より)

海外ニュース

1) EC、上市されているナノ材料に関する情報の透明性を高めるための手法を検討(2014.6.30)

欧州委員会(EC)は、市場に流通するナノ材料を把握するための手法について分析した「Draft Reports of the Impact Assessment on Transparency Measures for Nanomaterials」を、本書と同名のワークショップの開催に先立って公開した。本書では市場にあるナノ材料の透明性の向上のために設けられる各種の施策の影響が評価されている。法律やその他の既存の手法の概要を紹介しその効果を評価したEvaluation Report と、関連のリスク、有害性、バリュ

チェーン、イノベーションについて検討したBuilding Blocks Report、パブリックコンサルテーション中の4つの政策オプションについて説明・分析したOptions Assessment Report の3分冊から成っている。

<http://www.nanotechia.org/news/news-articles/ec-publishes-draft-reports-impactassessment-transparency-measures-nanomaterials>

2) NNI、EHS 研究の進捗レポートを公開(2014.6.27)

米国の国家ナノテクノロジー戦略(NNI)は、NNIの2011年の環境・健康・安全(EHS)戦略の進捗評価書「Progress Review on the Coordinated Implementation of the National Nanotechnology Initiative 2011 Environmental, Health, and Safety Research Strategy」を公開した。本書はナノテクノロジーの広範な責任ある研究開発、成果、連邦政府機関の連携策の進捗を明らかにしている。本書はナノテクノロジー環境健康影響作業部会(NEHI)に参加する機関によって実施されている連携研究について、2009～2012年度間の成果がまとめられている。連邦ナノテクノロジー調整局(NNCO)は本レポート関連のオンラインセミナーを開催する予定。

<http://nano.gov/node/1159>

3) FDA、ナノテクノロジー製品の責任ある開発のためのガイダンスを公開(2014.6.25)

米国の食品医薬品局(FDA)は、ナノ製品の責任ある開発を支援するために1件のドラフトを含む4件のガイダンスを公開した。FDAの管轄となるナノテクノロジー製品の規制策が明確にされている。今回公開されたのは以下の4件。

- ・FDAの規制の対象となる製品の一般的なガイダンス
- ・化粧品
- ・食品
- ・家畜用の飼料(ドラフト)

FDAは利用可能な科学的知識を活かして、透明性の高い予見可能な規制を行うことで、ナノテクノロジーの責任ある研究開発をサポートしている。また、FDAは製品をカテゴリ分けしてカテゴリごとに規制するのではなく、製品ごとに規制する姿勢でいる。なお、いずれのガイダンスにおいても事業者には製品を上市する前にFDAに相談するよう勧めている。

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm402499.htm>

化粧品分野のガイダンス:

<http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/GuidanceDocuments/ucm300886.htm>

4) デンマークでナノテクノロジー製品情報の登録制度開始(2014.6.19)

デンマークで6月18日にナノテクノロジー製品の登録制度が開始された。今後ナノ材料を含む混合物および製品の製造者および輸入業者は年1回の報告が義務化される。対象となるのは、一般向けに販売されるナノ材料を含む混合物と成型品で、混合物と成型品の使用方法として一般的に予見されうる状況でナノ材料が放出される場合、あるいは、ナノ材料自体は放出されないが、発がん性、変異原性、生殖毒性あるいは環境毒性物質に分類される水溶性の物質が放出される場合が対象となる。食品・食品接触材料など相当数のナノテクノロジー製品が適用除外されている。第1回目の報告対象期間は2014年6月20日から2015年6月20日で、報告は同年8月30日までに終わらなければならない。

<http://nanotech.lawbc.com/2014/06/articles/international/eu-member-state/denmark-order-on-nano-products-register-enters-into-force/>

5) EC、銀ナノに関するファクトシートを公開(2014.6.17)

欧州委員会(EC)は銀ナノ粒子に関するファクトシートを公開した。ナノ粒子の性質、銀ナノ粒子が使用されている可能性のある製品、健康への影響、環境への影響、そして微生物抵抗性についてまとめられている。EC はますます多くの製品で使用されるようになってきていると指摘している。また銀ナノ粒子が環境や健康に有害なのかはまだ不明なことが多いのでさらなる調査が必要としている。ファクトシートはSCENHR が公開した意見書「Final opinion on Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance」に基づいたもの。

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/citizens_silvernanoparticles_en.pdf

6) SCENIHR、ナノ銀に関する最終意見書を公開(2014.6.16)

欧州委員会(EC)と新興及び新規に同定される健康リスクに関する科学委員会(SCENIHR)はナノ銀に関する最終意見書「Final opinion on Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance」を公開した。本書はリスク評価に対する意見をまとめたもので、リスク管理は検討の対象とされていない。2013年12月13日から2014年2月2日に募集されたパブリックコメントはSCENIHRによって分析され、適切と判断されたものは本書に反映されている。SCENIHRは、医療や消費者製品で使われているナノ銀に通常の銀にはないリスクや抗菌薬耐性がある可能性はないのかどうかを分析・評価した。最終的にSCENIHRは、長期的にわたる影響を考えた場合ナノ銀には、ナノサイズではない銀にはない有害な影響を人や環境へ及ぼす可能性を無視することはできないこと、バクテリアがナノ銀への耐性を獲得するメカニズムについての研究は存在せず、知識が不足していることを指摘。バクテリアとナノ銀の相互作用に関する研究の充実させる必要があるとしている。

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenihr_consultation_17_en.htm

7) ANSES、ナノ材料規制の強化を求める(2014.5.30)

フランスの食品環境労働衛生安全庁(ANSES)は、ナノ材料の環境・健康に関する課題に関連する文献の調査に基づいたレビューを公開した。レビューは科学的知見を明らかにし、複数のナノ材料の生体や環境中での毒性影響について明らかにしている。ANSESはナノ材料に関係のある特定のリスクについて評価するのは難しいと見なしている。このような分析に基づいて、

- ・ナノ材料の有害性やキャラクター化に関するデータを蓄積するための学際プロジェクトの実施
- ・欧州連合(EU)レベルでのナノ材料規制策の強化
- ・信頼性の高い有害性のデータがあるナノ材料のREACH規則やCLP規則の下での規制を勧告している。

<http://nanotech.lawbc.com/2014/05/articles/international/eu-member-state/ansescalls-for-a-stronger-regulatory-framework-for-nanomaterials/>

8) EC がナノ材料を殺虫剤で使用することを許可(2014.5.23)

欧州委員会(EC)は、ナノ形状のアモルファス二酸化ケイ素を「殺虫剤、ダニ駆除剤およびその他の節足類を制御する製品(Product-type 18)」の活性物質として使用することを認めた。EU規則No 408/2014(Approving synthetic amorphous silicon dioxide as an existing active substance for use in biocidal products for product-type 18)によって認められる最初のナノ材料となる。ECの殺生物剤を所管するBiocides Competent Authoritiesは、スイスのHeiQ社のAGS-20に含有されるナノ形状のアモルファス二酸化ケイ素の審査を2013年10月から行っていた。

<http://www.safenano.org/KnowledgeBase/CurrentAwareness/ArticleView/tabid/168/ArticleId/449/First-nano-material-approved-for-use-as-an-activesubstance-in-European-biocidal-products.aspx>

9) EC、ナノ材料の定義の導入に関する経験をまとめて公開(2014.5.23)

欧州委員会(EC)の共同研究センター(JRC)は、関係者が、EC が勧告する「ナノ材料の定義」を規制策に取り込む際の経験についてまとめたレポート「Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term ‘nanomaterial’ - Part 1: Compilation」を公開した。EC のナノ材料の定義は経験と科学的・技術的進展の観点から、2014 年12 月までにレビューを行うことが予定されている。本レポートはEC 定義のレビューの準備に向けて公開された。レビューの中心は、個数粒度分布の閾値50% の数値改訂の必要性についてになると予想されている。関係者がEC 定義を使用した経験、様々なナノ材料の定義と多様性の発生原因の解明などについてまとめられている。本レポートは3 分冊のレポートの第1 弾。

<http://www.safenano.org/KnowledgeBase/CurrentAwareness/ArticleView/tabid/168/ArticleId/450/New-EC-JRC-report-summarises-stakeholder-experiencesin-implementing-the-nanomaterial-definition.aspx>

10) UBA、ナノ材料の発がん性と変異原性の評価を実施(2014.7.31)

ドイツ連邦環境庁(UBA)は、将来の規制策検討のためのナノ粒子の発がん性と変異原性に関する知見をまとめた評価報告書を公開した。UBA は複数のナノ材料に関して、発がん性の前兆の特定や、種類の異なるナノ材料およびナノサイズの材料とサイズの大きな材料の毒性を比較するために100 件以上の研究を分析した。報告書は、すべてのナノ材料で炎症が確認されたこと、ナノ材料はそうでない材料よりも常に高い毒性を示すことが明らかとなったとしている。しかし、毒性は材料ごとに大きく異なること、ナノ材料によって炎症が起こる用量は種類によることに留意するよう述べている。また、調査対象となったナノ材料のなかでは銀の毒性が最も高いものであったことも記されている。そのうえで、継続的な炎症の発生は発がんの最初期の兆候の一つと考えられるので、炎症症状を引き起こすかどうかでナノ材料をグループ分けすることを提案している。

<http://www.nanotechia.org/news/news-articles/german-environment-agencyassesses-carcinogenicity-and-mutagenicity-nanoparticles>

11) OECD、ナノ材料の物理化学的性質とテストガイドラインに関する専門家会議の議論の概要を公開(2014.7.17)

経済協力開発機構(OECD)は、2013 年2 月28 日から3月1 日に開催されたナノ材料の物理化学的性質とテストガイドラインに関する専門家会議での議論と専門家会議の勧告について報告書にまとめ、公開した。会議では1)分散、一次凝集体、二次凝集体の状態、2)サイズとサイズ分布、3)表面と空隙率、4)表面活性の各エンドポイントについて、既存の物理化学的キャラクタリゼーションにこれらのいずれか(あるいは全て)を新しいエンドポイントとして追加することの是非やその方法、新たなガイドラインの必要性等について集中的に検討した。

<http://nanotech.lawbc.com/2014/07/articles/research-1/oecd-publishes-report-ofexpert-meeting-on-physical-chemical-properties-of-manufactured-nanomaterialsand-test-guidelines/>

12) EPA、二種類のCNT に対するSNUR を公布(2014.7.8)

米国の環境保護庁(EPA)は有害物質規制法(TSCA)で規定されている重要新規利用規則(SNUR)を二種類のカーボンナノチューブ(CNT)を含む13 物質に対して発行した。CNT の一つは一般名称の単層CNT(PMN 番号P-10-5)で、CAS 番号は明かされていない。P-10-5 は導電薄膜の作製に用いられるという。またもう一つのCNT は

一般名称の多層CNT (PMN 番号P-11-339)で、こちらもCAS 番号は明かされていない。樹脂や熱可塑性プラスチックの機械的補強や電気性能添の向上などのために添加剤として用いられるとされている。SNUR は2014 年9 月8 日に発効する予定。

<http://nanotech.lawbc.com/2014/07/articles/united-states/federal/epapromulgates-snurs-for-two-cnt-substances/>

13) EC の「ナノ材料の定義」のレビューに向けた動き(続報)(2014.6.16)

欧州委員会(EC)は、2014 年末までに2011 年のEC による「ナノ材料の定義」の勧告について、レビューを実施する予定である。5 月には見直しに向けた準備の一環としてEC の共同研究センター(JRC)から報告書「Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term ‘nanomaterial’ - Part 1: Compilation」が公開されている。本報告書は、2013 年後半に、選ばれたステークホルダーを対象に行われた定義に関する調査の結果を編集したものである。本書は3 分冊のうちの第1 分冊で、2014年9 月には第2 分冊が発行される予定である。EC による新たな定義の勧告は、今後公開される第3 分冊として公表される見込みである。

<http://www.safenano.org/KnowledgeBase/CurrentAwareness/ArticleView/tabid/168/ArticleId/450/New-EC-JRC-report-summarises-stakeholder-experiences-in-implementing-the-nanomaterial-definition.aspx>

国内ニュース

特に動きなし

4. 今後の動向

特に情報なし

以上