

## 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27年度化学物質のリスク評価検討会（有害性評価小検討会）

▽第1回、第2回（2015.5.28）

平成26年度ばく露実態調査対象物質の有害性評価について

第1回の議事には、「（1）平成25年度ばく露実態調査対象物質（詳細評価）の評価値について（再検討物質）酸化チタン（ナノ粒子）」が挙げられており、資料には「ばく露実態調査対象物質の評価値について」が添付されていた。添付資料には、二次評価値（案）が  $0.3 \text{ mg/m}^3$  と記載されていたが、既に公開されていた詳細リスク評価書案中の  $0.15 \text{ mg/m}^3$  と異なる値であった。

▽第3回（2015.6.23）

がん原性試験結果の評価について

資料として、「複層カーボンナノチューブ（MWCNT）の吸入によるがん原性試験結果／日本バイオアッセイ研究センター」が添付されていた。資料中のまとめは、「当該被験物質（MWCNT）を0、0.02、0.2及び2  $\text{mg/m}^3$  の濃度で2年間にわたり雌雄のF344/DuCrjCrjラットに全身暴露した結果、雄では0.2  $\text{mg/m}^3$  以上の群、雌では2  $\text{mg/m}^3$  群で肺の悪性腫瘍の発生増加が認められた。従って、MWCNTはラット雌雄への全身暴露により明らかながん原性を示すと結論する。」であった。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-roudou.html?tid=273372>

##### ■平成27年度化学物質のリスク評価検討会（ばく露評価小検討会）

▽第1回（2015.5.20）

平成26年度ばく露実態調査対象物質のばく露評価について 他

議事の一つに「（3）平成26年度リスク評価対象物質のばく露評価について（非公開）」とあり、添付資料に「平成27年度前半リスク評価対象物質に係る有害性評価の評価値」として、酸化チタンの二次評価値： $10 \text{ mg/m}^3$  との記載があった。また、内容は非公開であるものの、「3-1 酸化チタン（レスピラブル粒子）ばく露実態調査結果概要【非公開】」との記載もみられた。

▽第2回（2015.6.8）

平成26年度ばく露実態調査対象物質のばく露評価について【非公開】

▽第3回（2015.6.15）

（1）平成27年度ばく露実態調査対象物質の測定分析法について【公開】

（2）平成26年度ばく露実態調査対象物質のばく露評価について【非公開】

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-roudou.html?tid=269074>

##### ■平成27年度第1回化学物質のリスク評価検討会

▽第1回(2015.6.19)

平成26年度リスク評価対象物質のリスク評価について

添付資料に「酸化チタン(ナノ粒子) 詳細リスク評価書(案)」があり、その結論に相当する「リスクの判定及び今後の対応」は、以下の記載であった。二次評価値(0.15→0.3 mg/m<sup>3</sup>)の変更も含めて、昨年9月時点の案と若干異なる記載内容であった。

(1)酸化チタン(ナノ粒子)について

ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、リスクの高い作業としては、酸化チタン(ナノ粒子)を製造している事業場における充填又は袋詰め業務が確認された。当該業務のばく露レベルは、二次評価値 0.3mg/m<sup>3</sup>を超えるものであった。また、その要因を解析したところ、酸化チタン(ナノ粒子)のもつ物性や作業の態様から、酸化チタン(ナノ粒子)を製造している事業場における充填又は袋詰め業務については、作業工程に共通する問題と考えられる。

(2)酸化チタン(ナノ粒子以外)について

ナノ粒子以外の酸化チタンについては、平成23年度に ACGIH の TLV-TWA 10 mg/m<sup>3</sup>を二次評価値としているが、日本産業衛生学会は酸化チタンを含む第2種粉じんの許容濃度を、総粉じんで 4 mg/m<sup>3</sup>、吸入性粉じんで 1 mg/m<sup>3</sup>、石灰石、その他の無機および有機粉じんが含まれる第3種粉じんの許容濃度を、総粉じんで 8 mg/m<sup>3</sup>、吸入性粉じんで 2 mg/m<sup>3</sup>と勧告しており、労働現場での酸化チタン粒子の状態を考慮し、評価値の再検討を行う必要がある。また、22年度のばく露実態調査で高いばく露が確認された粉体塗装の作業については、平成26年度にばく露実態調査を実施したところであり、評価値の再検討と並行して、他の作業とともにばく露評価を実施する必要がある。

(3)今後の対応について

平成 24 年 8 月に公表した酸化チタン(IV)のリスク評価書(中間報告)に基づき、今後、今回の酸化チタン(ナノ粒子)に係るリスク評価結果と酸化チタン(ナノ粒子以外)の評価結果を併せ、両者の整合も図りながら、粒子の大きさと労働者の健康障害リスクの関係を踏まえた対応を検討することとする。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-roudou.html?tid=277905>

## 1-2. 経済産業省

特に動きなし

(ナノ物質の管理に関する検討会は、2013.6.26の第3回以降開催なし)

## 1-3. 環境省

特に動きなし

## 2. 国内外研究動向

1) 第42回 日本毒性学会学術年会(2015年6月30～7月1日、金沢)

ナノマテリアルの安全性に関連する演題は以下の通りであった。

### ■シンポジウム4 ナノマテリアルの毒性評価の進捗

S4-1 多種のカーボンナノチューブの短・中期安全性評価手法の提案

○津田 洋幸/名古屋市立大学津田特任教授研究室

S4-2 アスベストによる中皮腫発がん機構の解明とナノマテリアルのリスク評価

○豊國 伸哉/名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学

S4-3 ナノ材料毒性評価の海外動向とRedox Potential評価法

○鶴岡 秀志/信州大学アクア・イノベーション拠点

S4-4 多層カーボンナノチューブ(MWNT-7)の全身吸入暴露によるラットの発がん性試験

○笠井 辰也/日本バイオアッセイ研究センター

S4-5 Taquann 直噴全身暴露吸入によるナノマテリアル有害性評価

○菅野 純/国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部

■シンポジウム8 環境毒性学の新たな潮流 —環境汚染物質による生活習慣病、生活環境病の増加・増悪とそのメカニズム—

S8-3 Sustainable Nanotechnologyを目指したナノ安全科学研究

○吉岡 靖雄/大阪大学微生物病研究所 BIKEN次世代ワクチン協働研究所

■シンポジウム12 環境化学物質が発達と成熟に及ぼす影響

S12-4 ナノ粒子曝露が脳の発達に及ぼす影響—鋭敏なマーカーと毒性学的意義

○梅澤 雅和/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

■一般演題 口演

O-1 ナノマテリアルの雄親曝露による次世代影響評価

○難波 佑貴/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

O-2 ナノマテリアルの慢性影響の解明に向けた基礎的検討—ナノ銀粒子の連日曝露による炎症誘発性の評価—

○西川 雄樹/大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

O-3 多層カーボンナノチューブによるラット中皮及び肺増殖性病変誘発に対するphenyl N-tert-butyl nitrene (PBN)の影響

○坂本 義光/東京都健康安全研究センター

O-4 気管内注入試験と吸入暴露試験による酸化セリウムナノ粒子の炎症能の検討

○森本 泰夫/産業医科大学産業生態科学研究科

O-38 4種の酸化ニッケルナノ粒子の肺クリアランス及びリンパ節への移行の評価

○篠原 直秀/産業技術総合研究所

■一般演題 ポスター

P-10 ナノ粒子の胎児期曝露は若齢マウスの脳に老齢個体と類似の慢性所見を誘導する

○小野田 淳人/東京理科大学 薬学研究科 衛生化学研究室

背景:ナノ粒子の安全性研究において、感受性の高い胎仔期の曝露に焦点を当てた検証が求められている。妊娠期に曝露されたナノ粒子が出生仔の中枢神経系、特に血管周囲の脳実質組織に移行することが明らかにされている。本研究では、ナノ粒子の胎仔期曝露が出生仔中枢神経系に及ぼす影響を明らかにすることを目指し、血管周囲隙に存在する血管周囲マクロファージ(PVM)とその周囲のアストロサイトの組織学的変化に着目した検討を実施した。方法:凝集粒子を除去した一次粒子径14 nmの炭素ナノ粒子を妊娠5、9日目の妊娠マウスに点鼻投与(CB-NP: 95, 58, 12, 2.3  $\mu$ g/kg wt)した後、6週齢の雄性産仔から脳を摘出し、解析を行った。結果・考察: CB-NP群においてPVM消化顆粒の肥大化や蜂の巣状構造化、アストロサイト末端の膨潤化、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)の発現亢進が認められた。特に、GFAPの発現亢進は変性した消化顆粒を保有するPVM周辺において顕著であった。また、PAS陽性PVMが大脳皮質、視床下部で顕著に減少しており、大脳皮質前頭野のGFAPや水チャネルとして働くAqp4が用量依存的に亢進した。これらの結果は老齢マウスに認められる所見と類似していた。齧歯類並びにヒトの脳内では老化と共に老廃物が増加し、Aqp4を介した脳脊髄液の流れによって血管周囲隙に排出される。PVMは、血管周囲隙に集積した老廃物を貪食することで脳実質の排泄環境を整えている。したがって、PVM消化顆粒の変

性や消失、Aqp4の発現亢進は血管周囲の老廃物蓄積を示している。なお、同様の所見が二酸化チタンナノ粒子の胎仔期経気道投与によっても認められた。本研究により、ナノ粒子の胎仔期曝露は老化や老廃物蓄積に伴う神経変性疾患のリスク要因となること、特に大脳皮質前頭野は重要な標的領域であることが示唆された。ナノ粒子胎仔期曝露によって生成、蓄積する老廃物を同定することで、出生仔の脳で認められる変化のメカニズムや疾患との関連性が明らかになると期待される。

P-11 シリカナノ粒子の表面修飾はマウス肺炎症反応に影響を与える

○渡邊 英里/東京理科大学

P-41 多層カーボンナノチューブの肺障害性と遺伝子発現への影響

○加賀 志稀/名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野

P-88 ナノマテリアルが血液胎盤関門の透過性へ与える影響評価

○清水 雄貴/大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

胎盤は、物質の母体-胎児循環を制限することで、胎児を化学物質の曝露から守る役割を担う。しかし化学物質の中には、血液胎盤関門を通過するだけでなく、胎児の発生・発育不全等を誘発するものも確認されている。従って、新規物質の安全確保に向けて、血液胎盤関門の突破能や胎児への影響の評価が重要である。一方で近年、食品や医薬品、化粧品等に汎用されているナノマテリアル(NM)の中にも、血液胎盤関門を通過し胎仔へ移行するもの、また胎仔の発育不全を誘発する可能性を有すものの存在が、動物実験等により確認されている。しかし、NMの血液胎盤関門の通過機構は不明であり、NMの妊娠期における動態特性の把握に向けた情報が不足している。そこで本検討では、NMの血液胎盤関門の通過機構の解明に向け、NMが血液胎盤関門の透過性に与える影響について検討した。本検討では、医療分野等で用いられているNMである金ナノ粒子を用いた。これまでに胎仔への移行を明らかとしている粒子径10 nmの金ナノ粒子(nAu10)を、妊娠15日のBALB/cマウスに尾静脈内投与した。24時間後にEvans Blue(EB)を投与し、5時間後に帝王切開し、母体の血漿、胎盤、卵黄嚢および胎仔を回収した。胎盤、卵黄嚢および胎仔を観察したところ、nAu10投与群では対照群と比較して、EBが血液胎盤関門を通過し、胎仔側により多く漏出している様子が確認された。また、血液胎盤関門は炎症や組織傷害によって透過性が亢進する可能性が考えられるが、炎症、胎盤傷害の指標として胎盤中IL-1 $\alpha$ 、血中sFlt-1を測定したところ、nAu10投与群と対照群間に有意な差は認められなかった。従って、胎盤の病理学的解析など、より詳細な検討が必要であるが、nAu10は胎盤に炎症や組織傷害を誘発しない投与量において、血液胎盤関門の透過性を亢進させる可能性が示された。今後は、nAu10が血液胎盤関門の透過性を亢進させる機構を詳細に検討していく予定である。

P-91 マウスにおける多層カーボンナノチューブの胎仔毒性の製品間差

○藤谷 知子/東京都健康安全研究センター

P-92 血小板に着目した、非晶質ナノシリカ誘導性の急性毒性メカニズム解析

○半田 貴之/大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

P-93 金属ナノ粒子投与による金属アレルギー様症状の発症に関わる細胞種の同定

○和泉 夏実/大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

P-94 ナノ粒子によるDNAメチル化への影響に関する基礎的検討

○真木 彩花/大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野

P-95 物理化学的性質の異なる酸化亜鉛ナノマテリアルの細胞応答

○宮島 敦子/国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

P-97 二酸化チタンナノ粒子の中樞神経系への影響

○須田 恵/独立行政法人 労働安全衛生総合研究所

【背景・目的】二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)ナノ粒子の中樞神経系への取り込みおよび神経系への影響については、幾つかの先行研究があり、TiO<sub>2</sub>ナノ粒子の脳への移行を確認している文献も散見するが、脳への影響については結果が分かっている。そこで神経伝達系への影響の有無を確認するため、脳内アミノ酸濃度と脳内神経伝達物質であるモノアミン濃度について調べた。【方法】動物は雄性gpt-deltaマウスを用いた。NEDOの方法に準拠してTiO<sub>2</sub>粉末(P25)を0.2%リン酸水素二ナトリウム(DSP)に懸濁し、超音波で分散し使用した。この分散液を0, 2, 10, 50 mg/kgの投与量となるようにDSPで希釈して尾静脈より週1回×4週間投与し、4回目の投与後9日(17匹)と3か月(23匹)に解剖して脳を取出し、前脳、後脳、中脳、延髄、小脳の5部位に分けてクーロアレイ法とOPA法でモノアミンとアミノ酸を分析した。【結果・考察】血液から脳への取り込み率の高いフェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)の脳内濃度について投与後9日で比較すると、ベンゼン環を有するPheおよびTyrの濃度はすべての部位で投与量依存的に減少したが、分枝鎖アミノ酸であるLeuやIleはほとんど変化がなかった。Tyrを前駆体とするモノアミンのドーパミンやノルエピネフリンは小脳では投与量依存的に減少したが、他の部位ではほとんど影響はなかった。また、投与後3か月の場合ではアミノ酸の脳内濃度はほぼ回復していた。これらの結果から、TiO<sub>2</sub>ナノ粒子の投与によって、ベンゼン環を有するアミノ酸のアップテイクが一時的に阻害されるものの、アミノ酸およびモノアミンの神経伝達系への影響は軽微であることが示唆された。

P-99 ナノ銀の経皮曝露によるアジュバント作用のマウスモデル実験系を用いた検討

○曹 永晩/国立医薬品食品衛生研究所病理部

【背景・目的】ナノ銀は、食品・食品容器包装用途として経口曝露されるのみならず、消臭・殺菌剤として化粧品等にも含まれており、皮膚からも曝露される。しかし、ナノ銀の毒性について経口及び経皮投与による十分な評価は行われておらず、免疫毒性についての報告は限られている。本研究では、経皮曝露したサイズの異なるナノ銀のアジュバント作用を、マウス経皮曝露モデルを用いて解析した。【材料と方法】背面片側を剃毛した8週齢雌性BALB/cマウスに溶媒に調製した抗原懸濁液(卵白アルブミン(OVA, 100 μg)、OVA + Alum (250 μg)又はOVA +各サイズのナノ銀(AgNP, 49 μg, 直径10 nm, 60 nm及び100 nm))を浸潤させたパッチを連続3日間/週、4週間貼付し、経皮感作を行った後、OVAの腹腔内投与によるアレルギー反応の惹起を行った。感作後のOVA特異的抗体の測定、惹起後の直腸温、アナフィラキシー症状、血中ヒスタミン濃度、及び抗原再曝露による脾臓細胞におけるサイトカイン産生を測定した。また、曝露皮膚局所、脾臓、及びリンパ節の病理組織学的検査を実施した。【結果】OVA特異的血中IgG1は、溶媒対照群と比較して何れの投与群でも有意な高値を示したが、群間の差は認められなかった。直腸温の変化について、溶媒対照群と比較してOVA単独群で有意な低値及び他の投与群で低値傾向が認められた。また、アナフィラキシー症状をスコアリングした結果及び血中ヒスタミン濃度において、Alum群を除く全ての投与群で有意な高値を示した。脾臓細胞のサイトカイン分泌において、溶媒対照群と比較して有意な変化は見られなかった。腋窩リンパ節の濾胞が溶媒対照群と比較して何れの投与群でも有意な増加又は増加傾向を示したが、群間の差は認められなかった。【結論】本試験系ではOVAの皮膚感作と腹腔内投与によるアナフィラキシーの惹起は効果的に誘導されたが、AgNPの明らかなアジュバント効果は認められなかった。

P-100 二酸化チタンナノ粒子のマウス肺における遺伝毒性作用について

○王 瑞生/独立行政法人 労働安全衛生総合研究所

P-102 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)ラット発がん性試験で観察されたMWCNTの特徴

○笠井 辰也/日本バイオアッセイ研究センター

P-103 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の微量定量法(マーカー法)を用いたラット全身吸入曝露でのMWCNTの肺内沈着量から求めたAUCと肺毒性の解析

○大西 誠/中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

P-104 多層カーボンナノチューブの気管内投与による生体影響: 投与回数の違いによる比較

○鈴木 正明/中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

P-105 マウス単回・反復気管内投与による多層カーボンナノチューブの催奇形性の評価

○小林 憲弘/国立医薬品食品衛生研究所

### 3. その他の動向

海外ニュース(参考資料: PEN [Public Engagement with Nanobased Emerging Technologies] Newsletter/6月号より)

1) OECD、ナノマテリアル安全性評価に関する複数の文書を公開(2015.6.9)

経済協力開発機構(OECD)の工業ナノ材料作業部会(WPMN)が実施したスポンサーシッププログラムの成果物であるナノマテリアルの安全性評価試験に関する文書(ドシエ)が公開された。WPMNでは11カ国の協力の下、7年間をかけて11種のナノマテリアルを対象に110種の化学試験を実施した。一連の研究によってOECDの既存の化学物質に用いられるテストガイドラインの多くの部分はナノマテリアルにも十分に適用可能であることが明確となった。ナノマテリアルに特有の物性をより良く理解するためにOECDのテストガイドラインに加えられた変更は、OECD加盟国がナノマテリアルを評価するに際して利用可能な、信頼できる枠組みを提供することになったといえる。WPMNの成果によりナノマテリアルの特性と応用に対する理解が飛躍的に進むことが期待される。公開されているドシエは以下の11報。

- ・酸化セリウム
- ・デンドリマー
- ・フラーレン
- ・金ナノ粒子
- ・多層カーボンナノチューブ
- ・ナノクレイ
- ・二酸化ケイ素
- ・銀ナノ粒子
- ・単層カーボンナノチューブ
- ・二酸化チタン
- ・酸化亜鉛

プレスリリース

<http://www.oecd.org/science/news-nanomaterial-safety.htm>

ドシエのダウンロードページ

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/dossiers-and-endpointstesting-programme-manufactured-nanomaterials.htm>

2) オランダRIVM、ナノマテリアルのリスク評価にコスト効果の高い手法を提案(2015.6.4)

オランダの国立公衆衛生環境研究所(RIVM)は、既存のデータを活用してナノマテリアルのリスク評価をするために、ナノマテリアルのグルーピングとリードアクロス法を活用する戦略を策定するための基礎データをまとめた。化学物質への曝露によるリスクを評価するには多くの時間、コスト、試験動物が必要となる。コストと動物の使用を最小限に抑え、化学物質のデータ不足を補うために類似の化学物質の既存のデータを用いる手法がリードアクロス法である。RIVM はリードアクロ

手法をナノマテリアルのリスク評価にも用いることが可能であると指摘する。RIVM は、オランダ政府の委託を受けて、物理化学パラメータと生体内や環境中でのナノマテリアルの挙動・動態・毒性と、それらのパラメータの関連性に関する文献レビューを実施し、リードアクロス法のためにナノマテリアルと化学物質のキャラクタリゼーションを実施するために欠かせない物理化学パラメータの基礎データをまとめた。本戦略は、ナノスケールの銀と二酸化チタンのケーススタディでは有用性が認められた。

[http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Reports/2015/juni/Grouping\\_nanomaterials\\_A\\_strategy\\_towards\\_grouping\\_and\\_read\\_across](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/juni/Grouping_nanomaterials_A_strategy_towards_grouping_and_read_across)

### 3) EC、SCCS 本会議の議事録を公開(2015.6.1)

欧州委員会(EC)の消費者安全科学委員会(SCCS)は、3月25日に開催された第9回合同本会議の議事録を公表した。化粧品中のナノマテリアル成分に関連して、△ナノシリカを化粧品成分として使用する適否を判断するにはデータが不十分であるとする意見を採択、近く公開の予定、△ナノサイズのヒドロキシアパタイトに関する追加の情報を要請、△ナノサイズのメチレンビスベンゾトリアゾリルテトラメチルブチルフェノール(MBBT)を紫外線吸着剤として皮膚に塗布することは、最大濃度10%以下に制限するなど一定の条件下では健康に悪影響を及ぼすことはないとする意見の採択などが議題となった。

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_mi\\_plenary\\_09\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_mi_plenary_09_en.pdf)

### 4) SCCS、化粧品成分としてのナノシリカに関する意見を公開(2015.5.29)

欧州委員会(EC)の消費者安全科学委員会(SCCS)は、化粧品に用いられるナノサイズのシリカ、水和シリカ、シリル化アルキルで表面修飾されたシリカに関する科学的意見「Silica, Hydrated Silica, and Silica Surface Modified with Alkyl Silylates (nano form)」を公開した。SCCS はデータが不十分で明確な結論は出せないとしている。ナノサイズのシリカは多様な用途・濃度・仕様で用いられている。本意見に対するパブリックコメントは6月26日まで受け付けられている。

[http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/dyna/enews/enews.cfm?al\\_id=1594](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1594)

国内ニュース

特に動きなし

## 4. 今後の動向

特になし

以上