

## 化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2017.04.01－2017.06.07】

### 1. 国内行政動向

#### 1-1. 厚生労働省

特に動きなし

#### 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

#### 2-1. 学会情報

1) 第116回 日本皮膚科学会総会

開催日：2017年6月2日～4日（仙台）

会頭：相場 節也（東北大学・皮膚科学講座）

ナノマテリアルに関連の演題として、以下のモーニングセミナーがあった。

MS6-1 「みなさん、工業用ナノ材料とその生態影響についてご存知ですか？」

山元修（鳥取大医学部 感覚運動医学講座 皮膚病態学分野）

ナノ材料とは、一般に一次粒子の立体構造のうち少なくとも1つの次元の径が100nm以下の物質をさします。このような物質はバルク状態時に比べ表面効果と量子効果の両面で異なり、その結果物理的・化学的反応性が異なってきます。近年、ナノ材料の特性を利用して、社会の様々な分野で多くの便益をもたらす産業技術がめざましく進歩しており、それによる産物はすでに我々の周囲に溢れています。一方でナノ材料には人体への複雑な暴露形式が想定され、その特性上健康障害への懸念も囁かれます。ナノ技術の未来はリスク対公共の利益に左右され、かつてのアスベストのようにリスク評価をしないままの無制限な活用はもはや許されません。ここでは工業用のナノ材料について総論的に説明した後、多くのサンスクリーンに用いられている二酸化チタンナノ粒子の特性とリスク評価、さらにNEDOのナノプロジェクトの一環として行った研究について述べます。

#### 【講演概要】

酸化チタンを用いた経皮吸収検討が様々実施されている。一部の研究者は、皮膚を通じて体内に曝露されている旨の報告を行っているが、大多数は体内への吸収はないとしている。鳥取大でもヘアレスラットを用いて酸化チタン（アナターゼ型、石原産業ST-01）の経皮曝露を評価しているが、角層下部には認められるものの、表皮や毛包の生細胞領域にはその存在は認められなかった。毛包漏斗部にはわずかに粒状物質を認めた。

MS6-2「紫外線遮蔽剤の最新情報～欧州の化粧品規制から見えるナノ酸化チタンのスペック～

杉原良介(テイカ株式会社岡山研究所)

すでに10年以上前となるが、欧米で多くの機関からナノテクノロジーの安全性に関する報告書が立て続けに出され、日本も含め各国でナノマテリアルの安全性の議論が活発になった。それは関係企業、業界、国、経済地域等、様々なレベルでの議論であったが、突き詰めるならば、ナノマテリアルを使用する大きなベネフィットを享受しつつ、それを伴うリスクをどのように管理すべきかが焦点であった。2016年、欧州化粧品規制が改訂され、正式にナノ酸化チタンが日焼け止め商品に25%まで配合可能となった。ナノマテリアルの議論が最も進んでいる欧州におけるこの結論のインパクトは非常に大きい。本講では、この改定内容から見える酸化チタンに求められるスペックを概観し、当社品の適合性、優位性を述べる。さらに近年、日焼け止め処方トレンドである水系・ジェル処方に焦点を当てた製品も紹介する。

## 2-2. 文献情報(主として、粧工連HP「技術情報」より)(公表日2017/04/04~2017/04/25まで)

### 1) ナノサイズ酸化チタンのラット気管内投与における気管支肺胞洗浄パラメータに対する投与量及び投与法の影響

Toshio Kobayashi et al, Regul Toxicol Pharm, 81,233-241, 2016(化学物質評価健康機構-CERI)

### 2) 銀ナノ粒子-in vitro細胞毒性研究の解釈に対する物理化学的性質及び試験への影響の重要性

Kausar B. Riaz Ahmed et al, Toxicol In Vitro,38,179-192,2017(FDA医療機器・放射線保健センター科学工学試験部, アメリカ)

### 3) in vitroでのヒトリンパ球細胞及び in vivoでのスイスアルビノ雄マウスにおける酸化亜鉛ナノ粒子による細胞遺伝毒性及び酸化ストレス

Manosij Ghosh et al, Food & Chemical Toxicology, 97,286-296,2016(コルカタ大学植物学部、インド)

### 4) F344系 gpt delta ラットを用いた多層カーボンナノチューブの単回気管内投与試験におけるin vivo変異原性の欠如

K. Horibata et al, 環境変異原研(Genes and Environment), 39,4,1-5,2017(国立衛生研究所 安全性生物試験部研究センター変異遺伝部)

### 5) 細胞死及び細胞周期の進行は骨芽細胞様細胞中のAgNPサイズにより異なる調整を受ける

F. Rosário et al, Toxicology, 368-369,103-115,2016(アウェイロ大環境海洋科学研究センター,ポルトガル)

### 6) 銀ナノ粒子はA549ヒト上皮細胞におけるホルミシス効果を誘導する

Mireille M. J. P. E. Sthijns et al, Toxicology in Vitro, 40, 223-233, 2017(マーストリヒト大学 薬理毒性学部、オランダ)

### 7) MDCK腎臓細胞に対するZnOナノ粒子、ZnOマクロ粒子及びZnCl<sub>2</sub>の比較in vitro遺伝毒性試験 - サイズの問題

Veno Kononenko et al, Toxicology in Vitro, 40, 256-263, 2017(リュブリャナ大学 バイオテクノロジー学部、スロベニア)

8) シリカナノ粒子によって誘導されるオートファジーは、RAW264.7マクロファージを細胞死から保護する  
Clarissa Marquardt et al, Toxicology, 379, 40-47, 2017 (カールスルーエ工科大学 毒性遺伝学研究所, ドイツ)

9) チタンナノ粒子に対する精巣機能の高感受性

Nobuhiko Miura et al, Journal of Toxicological Science, 42, 3, 359-366, 2017 (労働安全衛生総合研究所)

酸化チタンナノ粒子(TiNPs)は肝臓と骨髄には遺伝毒性を示さないが明らかな精巣機能不全を示す、と述べた2014年報告の続報。マウスに0.1~10mg/kg BWのTiNPsを週1回、4週間連続静注して、肝臓と精巣の機能感度を比較。肝障害は認められなかったが、精巣機能に対する影響として精子の運動量と貯蔵量の低下が認められた。0.1mgと1.0mgといった低濃度での影響が認められたことから、精巣はTiNPsに対する感受性が高く、生物学的作用検討には、高感度の指標として精巣機能(特に精子運動性)が採用できるとしている。

### 3. その他の動向

(参考資料:【NITEケミマガ】NITE化学物質管理関連情報;337~345号、【みずほ総研ケミマガ】化学物質管理関連サイト新着情報;第421~425号をもとに安全性部会にて改変)

#### 3-1. 海外ニュース

1)【2017/03/08】 New factsheet on the safety of personal care products (available in English, French, German and Spanish).

欧州委員会SCCSは、パーソナルケア製品に関するファクトシートを掲載した。

WGコメント: ナノマテリアルの安全性について、以下のように述べている。

化粧品の安全性評価のプロセスは非常に徹底的であり、原料の物理化学的特性、有害作用を引き起こす可能性、消費者の製品曝露に関する詳細な情報を考慮に入れている。この評価は特に、CMR(発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性)、あるいは時間の経過とともに体内に留まり蓄積する可能性がある有害化学物質による安全性リスクを排除することを目指している。ナノマテリアル(1~100ナノメートルスケールの、不溶性または生体持続性の粒子)は、非粒子形の化学物質とは異なり、有害作用を引き起こす可能性がある。

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/docs/citizens\\_personalcare\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/docs/citizens_personalcare_en.pdf)

[みずほ総研ケミマガより]

2)【2017/03/22】 Nanosafety assessment with reduced animal testing

欧州委員会JRCは、欧州の専門家グループによるナノマテリアルの安全性評価のための動物実験を削減する提案に貢献したことのお知らせを掲載した。

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/nanosafety-assessment-reduced-animal-testing>

[みずほ総研ケミマガより]

3) 【2017/03/27】 How are nanomaterials regulated in the EU?

欧州委員会JRCは、欧州におけるナノマテリアルに対する規制をレビューし、安全性評価を含めたより良い運用に資するニーズを特定した調査結果についてお知らせを掲載した。

WGコメント:

ナノマテリアルの安全性及びその適切な評価法は、新規性やナノ特異性、通常の化学物質と異なる挙動のために不確実性をともなう。その不確実性低減のため、ECHAやOCEDテストガイドラインプログラムによって、ベストプラクティス、ガイドライン及び評価プラクティス、ナノマテリアルのための安全性試験方法等が開発されているが、ナノマテリアル定義の実施、ナノマテリアルのための安全性試験方法の開発といった、規制上の問題に関連する研究がまだ必要であると述べている。

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/how-are-nanomaterials-regulated-eu>

[みずほ総研ケミマガより]

4) 【2017/03/28】 Increasing stability of protein with gold nanoparticles

欧州委員会JRCは、金ナノ粒子がストレス環境に曝されたヒト血清アルブミンの変性を防止することを示す外部研究者との協力による研究結果を公表した。

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/increasing-stability-protein-gold-nanoparticles>

[みずほ総研ケミマガより]

5) 【2017/03/30】 Nanomaterials or non- nanomaterials

欧州委員会JRCは、研究結果により、ナノかどうかを判別する効率的な方法を明らかにしたことについて、お知らせを掲載した。

WGコメント:

ある物質が本当にEU CommissionのRecommendationにおけるナノマテリアルに該当するのかを判定するには粒子サイズの測定が重要であるが、Transmission Electron Microscopy (TEM)を用い、サンプルの準備に経費と時間がかかるのが問題である。低コストでサンプルの準備が必要ないvolume specific surface area (VSSA)を測定する方法もあるが、二つの方法で常に同じ分類が得られるのかという疑問も多くあった。そこで、JRCがリードした、EU FP7プロジェクトNanoDefineで、多種多様な粒子状物質についてEMとVSSAを使用して得られた分類の一致度を評価した。その結果、NanoDefineコンソーシアムが推奨するVSSAをスクリーニングに利用するのは、ナノマテリアルと非ナノマテリアルを区別する効率性が高くコストが節減できる方法であり、ナノマテリアル定義実施のTechnical Guidancelに含めるべきである、としている。

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/nanomaterials-or-non-nanomaterials>

[みずほ総研ケミマガより]

6) 【2017/03/30】 NANoREG Results Repository

オランダRIVMは、2月28日まで48ヵ月 (WGコメント:みずほ総研ケミマガでは「2年」と記載されていたが、間違いと思われる)にわたり実施した、欧州や韓国、ブラジルが参加したナノ物質のヒト健康や環境影響の規制に基づいた評価・試験方法開発に関する国際プロジェクトNANoREGの報告書を公表した。

WGコメント:

Deliverables and SOPS、Fact sheets、Experimental data、ISA-TAB-nano templates、Final report、General information on the NANoREG project等、プロジェクトに関する情報は全てリンクからアクセス可能。

[http://www.rivm.nl/en/About\\_RIVM/International/International\\_Projects/Completed/NANoREG](http://www.rivm.nl/en/About_RIVM/International/International_Projects/Completed/NANoREG)

[みずほ総研ケミマガより]

7) 【2017/04/03】 Minutes of the 3rd plenary meeting, Luxembourg, 07 March 2017

欧州委員会SCCSは、3月7日に開催された第3回合同本会議の議事録を公表した。

WGコメント

- ・スプレー用酸化チタンのPreliminary Opinionに対する意見募集については、4月13日付け資料において海外ニュース12)として報告済み。
- ・スチレン/アクリレートコポリマー、スチレン/アクリレートコポリマーNa、銀コロイドの申請者に対し、提出期限を2017年9月30日とした追加データ依頼レターが送付された。
- ・ナノリードアクロスについてのECHAガイダンス(ドラフト)が意見募集中である。SCCSは、貢献の可能性についてナノWGで検討する。

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs2016\\_mi\\_plenary\\_03\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2016_mi_plenary_03_en.pdf)

[みずほ総研ケミマガより]

8) 【2017/04/04】 Understanding nanomaterial toxicity by leveraging mechanistic information on chemicals

欧州委員会JRCは、ナノマテリアルがどのようなメカニズムで毒性を発現しているのかを化学物質の機械的な情報を分析することで明らかにする研究の成果について、お知らせを掲載した。

WGコメント

ナノマテリアルの毒性メカニズムをより理解するために、膨大な一般化学物質のメカニズム情報をどのように利用するかの研究。ナノマテリアルの動態が重要な知見の空白情報であるものの、標的部位における毒性作用のメカニズム(トキシコダイナミクス)は、化学物質で誘発される既存の毒性関連情報を用いることによって原理的に理解することができる、としている。原因となる「initiator」がナノマテリアルか化学物質であるかに関わらず、いかに化学物質と金属酸化物ナノマテリアルが肝線維症を引き起こすかを、活性酸素種の生成、共通プロセスである酸化ストレスや炎症と比較して説明している。OECD AOP Knowledge Base中の化学物質で誘発される肝障害の知見を転用する、この有害転帰経路(AOPs)アプローチは、動態や生物学的分子との最初の相互作用といったナノマテリアルの「上流」での挙動に焦点を当てることによって、研究の指針として活用できる、と結論づけている。

<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/understanding-nanomaterial-toxicity-leveraging-mechanistic-information-chemicals>

[みずほ総研ケミマガより]

9) 【2017/04/12】 Titanium dioxide nanoparticles in food (additive E171): biological effects need to be

confirmed

ANSESは、酸化チタンナノ粒子について、新たな生物学的な影響について検討する必要性を指摘した

WGコメント

Scientific ReportsのINRA(フランス国立農学研究所)の食品グレード酸化チタンに関する論文(2/6の第272回および4/13の第273回部会にて紹介済み)について、EFSA(欧州食品安全機関)から評価を依頼されたANSES(フランス食品・環境・労働健康安全保障局)が、そのサマリーをWEBで公開している。その結果として「2016年9月のEFSAの結論(経口摂取において発がん性は認められない)を覆すほどの内容ではないが、これまでに同定されていなかった影響、具体的には発がんのプロモーターとしての役割を示唆している。この潜在的な健康への影響はさらにいくつかの追加研究が必要である。」と結論づけている。

<https://www.anses.fr/en/content/titanium-dioxide-nanoparticles-food-additive-e171-biological-effects-need-be-confirmed>

[みずほ総研ケミマガより]

10) 【2017/04/12】 Testing Programme of Manufactured Nanomaterials

OECDは製造されたナノマテリアルの人健康および環境への影響を理解するための試験プログラムを紹介している。この試験プログラムは2007年11月から開始されたもので、製造されたナノマテリアル作業部会(WPMN)により作成された11の上市済みあるいは上市間近な優先ナノマテリアルのドシエや試験されたエンドポイントの閲覧が以下のURLで可能である。

<http://www.oecd.org/env/ehs/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/overview-testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm>

[NITEケミマガより]

11) 【2017/04/28】 Checklists for Applicants submitting dossiers on Cosmetic Ingredients

欧州委員会SCCSは、化粧品成分に関する申請のチェックリストを公表した。

WGコメント

SCCSが化粧品中のナノマテリアルを含む化粧品成分を評価するに当たり、不可欠なパラメータのデータリストを公表した。ナノマテリアルについては、以下の表とフロー図が示されている。

- ・ Table 3-1 特性に関する情報が、ナノ原料、ナノ原料を配合した最終製品、毒性評価とリスク評価に用いた原料の、いずれに該当するか。
- ・ Table 3-2 ハザード評価に用いた毒性試験データ
- ・ Table 3-3 曝露に関するデータ
- ・ Figure 3-1 化粧品中のナノマテリアルの安全性評価スキームのアウトライン

SCCSは、このチェックリストにより申請者にとっては不完全・不適切なデータでの申請を防ぎ、SCCSにとっては安全性評価プロセスが合理化され、双方の時間とリソースが節約できるとしている。

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_210.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_210.pdf)

[みずほ総研ケミマガより]

12) 【2017/05/10】 ECHA Weekly – 10 May 2017

ECHAは、ECHA Weekly(5月10日号)を発行した。内容は、

- ・ [REACH] 遅延予備登録期間終了後の照会プロセスの改善
- ・ [CLP] 6月1日以降のCLPラベルへの完全移行とその啓発ビデオ
- ・ [ナノ] ナノマテリアル専門家グループ(NMEG)ウェブページの更新 など

[https://echa.europa.eu/view-article/-/journal\\_content/title/echa-weekly-10-may-2017](https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/echa-weekly-10-may-2017)

[みずほ総研ケミマガより]

13) 【2017/05/10】 Commission Implementing Regulation (EU) 2017/795 of 10 May 2017 approving pyrogenic, synthetic amorphous, nano, surface treated silicon dioxide as an existing active substance for use in biocidal products of product-type 18

欧州委員会は、製品類型18のためのバイオサイド製品中で使用するための既存の活性物質として pyrogenic, synthetic amorphous, nano, surface treated Silicon dioxideを承認

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/AUTO/?uri=CELEX:32017R0795&qid=1495675955048&rid=5>

[みずほ総研ケミマガより]

14) 【2017/05/12】 Chemical Substances When Manufactured or Processed as Nanoscale Materials; TSCA Reporting and Recordkeeping Requirements

米国EPAは、TSCAに基づく既存のナノスケール化学物質に関する一回限りの報告と記録管理要件および新規ナノスケール化学物質の上市前報告を規定する最終規則の発効日を5月12日から8月14日に延期することを公表した。

<https://www.federalregister.gov/a/2017-09683>

[みずほ総研ケミマガより]

15) 【2017/05/16】 Draft Guidance for Reporting of Chemical Substances When Manufactured or Processed as Nanoscale Materials; Notice of Availability and Request for Comment

EPAは物質をナノスケールで製造(輸入を含む)あるいは加工する事業者が報告を行うためのガイダンス案を公開し、同時にガイダンス案への意見を募集することを官報公示した。意見募集は2017/6/15まで。

<https://www.federalregister.gov/documents/2017/05/16/2017-09998/draft-guidance-for-reporting-of-chemical-substances-when-manufactured-or-processed-as-nanoscale>

Draft Guidance on EPA's Section 8(a) Information Gathering Rule on Nanomaterials in Commerce

[https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-05/documents/draft\\_nano\\_section\\_8a\\_guidance\\_5\\_15\\_17\\_for\\_docket\\_clean\\_002.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-05/documents/draft_nano_section_8a_guidance_5_15_17_for_docket_clean_002.pdf)

[NITEケミマガより]

16) 【2017/05/19】 Volume 111: Some Nanomaterials and Some Fibres

IARCは、ナノ物質の一部と繊維のIARCモノグラフ(Vol.111)を公表した。

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol111/index.php>

WGコメント

カーボンナノチューブに対する総合評価は以下の通り。

- ・ MWCNT-7 多層カーボンナノチューブは、おそらくヒトに対する発がん性がある(グループ2B)
- ・ MWCNT-7以外の多層カーボンナノチューブは、ヒトに対する発がん物質に分類されない(グループ3)
- ・ 単層カーボンナノチューブは、ヒトに対する発がん物質に分類されない(グループ3)

MWCNT: Many graphene cylinders inside one another in concentric layers kept together by van der Waals forces

[NITEケミマガより]

#### 17) 【2017/05/24】 REACH Guidance for nanomaterials published

ECHAは2018年の登録期限に向けドシ工作成準備を手助けするナノ形状の物質をカバーした5種のガイダンス文書を公開した。

WGコメント

(1)～(4)は4月の海外ニュース1)、5)で報告した草案が発出されたもの。

(5)は、異なるナノフォームを区別するためのRecommendationと、ナノフォームに関する情報を一貫してドシ工として報告する方法を示している。

<https://www.echa.europa.eu/-/reach-guidance-for-nanomaterials-published>

公開されたガイダンス文書はこちら

(1) IR&CSA Guidance Chapter R.6 (QSARs and grouping of chemicals) へのAppendix Ver. 1.0 [PDF]

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf/77f49f81-b76d-40ab-8513-4f3a533b6ac9)

(2) IR&CSA Guidance Chapter R.7a (endpoint specific guidance) へのAppendix Ver. 2.0 [PDF]

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix\\_r7a\\_nanomaterials\\_en.pdf/1bef8a8a-6ffa-406a-88cd-fd800ab163ae](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix_r7a_nanomaterials_en.pdf/1bef8a8a-6ffa-406a-88cd-fd800ab163ae)

(3) IR&CSA Guidance Chapter R.7b (endpoint specific guidance) へのAppendix Ver. 2.0 [PDF]

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix\\_r7b\\_nanomaterials\\_en.pdf/6eca425a-ed1-4c9e-8151-af77973caf32](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix_r7b_nanomaterials_en.pdf/6eca425a-ed1-4c9e-8151-af77973caf32)

(4) IR&CSA Guidance Chapter R.7c (endpoint specific guidance) へのAppendix Ver. 2.0 [PDF]

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix\\_r7c\\_nanomaterials\\_en.pdf/c2d8e0ce-2ab4-4035-a05f-e2dec924d87a](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix_r7c_nanomaterials_en.pdf/c2d8e0ce-2ab4-4035-a05f-e2dec924d87a)

(5) How to prepare registration dossiers that cover nanoforms: best practices Ver. 1.0 [PDF]

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13655/how\\_to\\_register\\_nano\\_en.pdf/f8c046ec-f60b-4349-492b-e915fd9e3ca0](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13655/how_to_register_nano_en.pdf/f8c046ec-f60b-4349-492b-e915fd9e3ca0)

[NITEケミマガより]

### 3-2.国内ニュース

1) 【2017/03/30】 ナノ炭素材料の自主安全管理に役立つ文書を公開しました。

→ <https://www.aist-riss.jp/assessment/41305/>

標記お知らせが掲載された。

[NITEケミマガより]

#### 4. 今後の動向

##### 1) 第44回日本毒性学会学術年会

開催日:2017年7月10～12日

年会長:熊谷 嘉人(筑波大学医学医療系 環境生物学分野)

一般演題の詳細についてはまだ公開されていない。

7月10日9時半～12時に下記のシンポジウムが開催される予定であるため、本大会に向けて情報収集が必要と思われる。

・カーボンナノチューブの「剛性」と発がん性(アスベストとの比較)(仮題)

<http://jsot2017.jp/>