

## 化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2018.10.22-2018.12.14】

### 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

国外におけるナノマテリアルの規制動向について：

経済産業省では、EUおよび米国を初めとした各国におけるナノマテリアルの規制動向把握のため、動向調査の委託を行っており、月次報告および年次報告をHPに掲載している（調査委託先：JFEテクノロジーサーチ）。

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/other/nano.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nano.html)

9月分 [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/other/nanom/nano2018.September.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2018.September.pdf)

10月分 [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/other/nanom/nano2018.October.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2018.October.pdf)

11月分 [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/other/nanom/nano2018.Norvember.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2018.Norvember.pdf)

WGコメント：

最新号(11月分)のトピックスとして、下記内容を共有化する。

1. 2018年10月26日SCCSオピニオン。「ナノ形状のコロイド銀1%を最大濃度とした歯磨き粉及びスキンケア製品の安全性」について「SCCSは安全性について結論を導くことが出来ない」とある。理由は「データの妥当性や適合性がない」としている。

2. 2018年11月7日SCCS「化粧品成分の試験及び安全性評価のためのガイダンス(第10版)」を発表。第3-6.7章でナノ物質に関して、その定義や安全性課題や評価に必要な情報などが論じられている。

#### 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)日本動物実験代替法学会第31回大会

開催日時：2018年11月23～25日

会場: 崇城大学SoLA (熊本市)

大会長: 松下琢 (崇城大学副学長)

要旨集の演題タイトルにおいてナノマテリアルの安全性に関連する演題としては以下のものがあつた。

P-73 ナノマテリアル毒性評価のための組織切片担体を用いたシステムの有用性検討

○齋藤春五 (横浜国大・国立がん研究セ)ら

## 2-2. 文献情報(主として、粧工連HP「技術情報」より)(公表日2018/10/22~2018/11/27まで)

1) チャイニーズハムスター肺(CHL/IU)細胞におけるZnOナノ粒子誘導性酸化ストレス及び遺伝毒性における代謝酵素を含むミトコンドリア損傷及びS9 mixtureの潜在的役割

Hiroyuki Yanagisawa et al., Mutat. Res. Gen. Tox. En., 384:25-34, 2018. (東京慈恵会医科大学)

### 「緒言・目的」

ZnOナノ粒子を原料とする製品は、様々な産業分野で製造され、広く市販されている。ZnOナノ粒子は、呼吸器系、肝臓、腎臓、発生系、免疫及び生殖器系に対して有毒であることが知られているが、ZnOナノ粒子が遺伝毒性につながるかどうかは過去10年間、議論の余地があつた。本研究では、in vitro系にて10-40nmの酸化亜鉛(ZnO)ナノ粒子によって誘導される遺伝毒性について調査を行った。

### 「方法・結果」

チャイニーズハムスター肺(CHL/IU)細胞にZnOナノ粒子を24時間、48時間及び72時間曝露すると、小核頻度が用量依存的に有意に増加した。(CHL/IU)細胞に125  $\mu$  mol/Lの濃度のZnOナノ粒子を曝露した際に小核発現の頻度が最大になることが確認された。代謝酵素を含むS9 mixtureの存在下又は非存在下で、CHL/IU細胞にZnOナノ粒子を短期間処理にて曝露したところ、S9 mixtureによる小核の形成の増加が実証された。S9 mixture存在下においては、CHL/IU細胞に140  $\mu$  mol/Lの濃度でZnOナノ粒子を曝露すると、小核発現の頻度が最大になることが確認された。染色体異常、特に構造異常においても同様の結果が得られた。スーパーオキシドラジカルスカベンジャーであるテンポールの投与によって、S9 mixtureの存在下又は非存在下での小核発現の頻度が抑えられ、小核の形成におけるスーパーオキシドラジカルの重要な役割が示された。活性酸素種(ROS)の生成は、S9 mixture及びZnOナノ粒子の同時インキュベーションと、S9 mixtureの存在下又は非存在下でのCHL/IU細胞のZnOナノ粒子曝露によって高められた。電子顕微鏡観察により、ZnOナノ粒子に曝露されたCHL/IU細胞におけるミトコンドリア損傷が明らかとなり、ROS生成におけるミトコンドリア機能不全の関与が示された。

### 「結論・考察」

これらの結果は、ZnOナノ粒子が、CHL/IU細胞におけるミトコンドリア損傷に由来するスーパーオキシドラジカルの酸化ストレス誘導によって遺伝毒性を誘発することを示唆している。S9 mixtureは、ZnOナノ粒子の代謝的活性化によるスーパーオキシドラジカルの生成を介して、遺伝毒性に寄与する可能性がある。

2) in vitroでのコバルト、銅、マンガン、アンチモン、亜鉛、チタンの酸化物ナノ粒子の生理的挙動に対する表面電荷とpHの影響

Tiina Titma, Toxicology in Vitro, 50:11-21, 2018. (Tallinn University of Technology (TTÜ) [エストニア])

### 「緒言・目的」

生体における金属ナノ粒子(NP)の様々な相互作用に対する正確な知識は不十分である。生体に入った後、金属は核酸、ペプチド、タンパク質(例えば酵素)に結合し、細胞コンパートメントの機能を修飾することが予期される。定量的ナノ構造活性相関分析の予測因子により、工業及び医療分野において、NP を無害で効率よく利用できる可能性が高まる。過去の研究では、時間、温度、及びNPの生理的挙動に参与しているタンパク質の供給源により決定される NP コロナの組成に重点が置かれていたが、大事な視点が一つ、見逃されていた。それは測定状態における NP の等電点と pH である。そのため本研究では、細胞毒性の時間依存性に対する 6 種類の金属酸化物(MeOx) NP の pH と表面電荷の影響を調べた。

#### 「方法・結果」

毒性データの解釈に最も関連する実際の試験系における超微粒子の特徴付けにおけるいくつかの観点は次のようなものである。(i)室温とインキュベーション条件における pH の差 (ii) 純水と培地における分散の差 (iii) 流体力学的サイズが測定される際に pH と等電点も示す必要性 (iv) 時間依存による平衡化と NP コロナの変化による時間の重要性。表面電荷はコロナ形成を決定し、pH により修飾された。

#### 「結論・考察」

十分に電荷平衡されたコロナを持たない MeOx NP は、MeOx NP が細胞に入る上で中心的な役割を果たし、その結果、細胞に対する時間依存的な影響が発現すると考えられる。

### 3)化粧品への金属ナノ粒子配合とその物理化学的及び有用性評価

Jolanta Pulit-Prociak et al, J Surf Deterg, 50,4:575-591, 2018. (Cracow University of Technology [ポーランド])

#### 「緒言・目的」

化粧品組成物(シャンプー及び石鹸)に金属ナノ粒子(銀ナノ粒子及び金ナノ粒子)を配合するための方法が開発された。組成物への銀又は金ナノ粒子の配合は、抗菌活性を付与する。本論文では調製した製剤の物理化学的特性の評価を行っている。

#### 「方法・結果」

著者らは金属ナノ粒子の存在を確認するために UV-vis 吸収スペクトル測定を行った。製剤に配合されたナノ粒子の粒子径は、動的光散乱を用いて測定した。得られた製剤中の微視的構造を、SEM-EDS を用いて評価した。化粧品からのナノ粒子放出性評価ならびにモデル皮膚膜を利用したナノ粒子の透過性評価技術を開発した。本研究において、モデル内の人工ヒト体液中におけるナノ粒子蓄積性評価は重要なステップであった。*Aspergillus niger*(コウジカビ)を用い、最終組成物の抗菌性を評価した。検討の結果、金属ナノ粒子を配合した安定した化粧品組成物が得られた。ナノ粒子はモデル皮膚膜を透過することが明らかになった。しかし、20 分間の洗浄後、ナノ粒子の移動は確認されなかった。

#### 「結論」

得られた組成物は *Aspergillus niger*(コウジカビ)に対して殺菌活性を示した。

### 4) 吸入ナノ酸化セリウムの挙動の見直し — 予測不可能の予測

「緒言・目的」

本論文では、公開されている2件のラットでの13週反復吸入投与試験を基に、吸入されたナノ酸化セリウムの肺での挙動を比較検討している。本データベースを元に2年間の慢性吸入試験での無毒性量 (NOAEL) 及び、最大耐容量 (MTD) までと耐容量を超えた場合の肺への過負荷を起こす条件の範囲を推定した。

「方法・結果」

粒子の部分的な溶解により、肺のリン脂質症及び線維症を誘発する肺表面活性物質との相互作用を引き起こす可能性はあるものの、評価モデルにより、ナノ酸化セリウムは、可溶性が低く毒性が弱い物質 (PSLT) の代表として位置づけられた。2011年に報告された初期モデルでは、ラット肺に吸入されたマイクロサイズの PSLT の挙動を検討するうえで、肺への動的過負荷曝露に着目した。誤解や怠慢のためにこの初期モデルは、試験の繰り返しや動物数を削減することを目的とした長期吸入毒性試験の用量設定において、より良いモデルであることが見過ごされていた。初期モデルの主な有害事象経路がナノ酸化セリウムに当てはまる一方、今回提案する改良モデルではさらにリン脂質のような追加の負荷についても説明が可能となる。ラットを用いた2年間の吸入毒性試験はまだ得られていないが、後者の改良モデルは質の高いNOAELとMTDを得るための方法として位置づけられた。

「結論・考察」

今回の研究が完成すれば、今回提唱する高度な21世紀のモデルが、単純で時代遅れな全体的な過負荷モデルと比較して、吸入試験のデザイン及び実施に有利となることが明確になるであろうとしている。

### 3. その他の動向

#### 海外ニュース

1) 【2018/10/11】New infosheets on nanomaterials and practical tools to manage dangerous substances.

<https://osha.europa.eu/en/highlights/new-infosheets-nanomaterials-and-practical-tools-manage-dangerous-substances>

EU-OSHA (欧州労働安全衛生機構) は、ナノマテリアル及び職場における危険有害性のある化学物質を管理するための実用的なツールに関する情報提供シートを公表している。

・ナノマテリアルに関する情報提供シート

<https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/manufactured-nanomaterials-workplace/view>

・実用的なツール及びガイダンスに関する情報提供シート

<https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/practical-tools-and-guidance-dangerous-substances-workplaces/view>

[みずほ総研ケミマガより]

2) 【2018/10/15】Info sheet: manufactured nanomaterials in the workplace

[https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal\\_content/title/info-sheet-manufactured-nanomaterials-in-the-workplace](https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/info-sheet-manufactured-nanomaterials-in-the-workplace)

ECHA(欧州化学品庁)は、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、欧州 OSHA が職場でのナノ物質の取扱方法について概要を示す情報シートを作成したことを発表した。

WG コメント: 上記 3.-海外-1)情報の紹介記事

[みずほ総研ケミマガより]

3) 【2018/10/16】 Draft Guidance and Review Documents/Monographs

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/draft-guidance-review-documents-monographs.htm>

OECDは、ガイドライン文書およびガイダンスの草案を公開し、それぞれ意見募集を開始した。「OECDの試験ガイドラインにおける保護された要素のライセンスに関するベストプラクティス原則のガイドライン草案」についての意見募集は2018/11/26まで。

・ガイドライン草案[PDF]

[http://www.oecd.org/env/ehs/testing/latestdocuments/Draft%20GD%20Good%20Practices%20IP%20issues\\_15Oct2018.pdf](http://www.oecd.org/env/ehs/testing/latestdocuments/Draft%20GD%20Good%20Practices%20IP%20issues_15Oct2018.pdf)

「ナノマテリアルの水生および沈殿物の毒性試験に関するガイダンス文書の草案」についての意見募集は 2018/10/30 まで。

・ガイダンス文書の草案[PDF]

→ <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/DraftGD%20Aquatic%20publicsite.pdf>

[NITEケミマガより]

4)【2018/10/26】Final Opinion on Colloidal Silver (nano)

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_219.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_219.pdf)

欧州委員会SCCSは、ナノ形状のコロイド銀に関する最終意見を公表した。化粧品(歯磨き粉及びスキンケア製品を含む)に1%を上限として含まれる場合には、安全であるとした。

[みずほ総研ケミマガより]

WGコメント:

一方で、SCCSオピニオンの原文、および、経産省が公開している月次報告(本資料1-2に記載)の翻訳文では「ナノ形状のコロイド銀1%を最大濃度とした歯磨き粉及びスキンケア製品の安全性」について「SCCSは安全性について結論を導くことが出来ない」とある。理由は「データの妥当性や適合性がない」としている。

原文「Due to a number of major data gaps, the SCCS is not in the position to draw a conclusion on the safety of colloidal silver in nano form when used in oral and dermal cosmetic products.」

5)【2018/11/09】Nanomaterials safety assessment toolbox

[https://euon.echa.europa.eu/lt/view-article/-/journal\\_content/title/nanomaterials-safety-assessment-toolbox](https://euon.echa.europa.eu/lt/view-article/-/journal_content/title/nanomaterials-safety-assessment-toolbox)

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、欧州委員会の共同研究センター(JRC)がナノマテリアルの安全性評価のために公開されている様々なツールを取りまとめたインベントリ(NANoREG Toolbox)を作成したことを発表した。当該インベントリは、世界各国で作成された安全性評価のためのツールを500以上収載している。

[みずほ総研ケミマガより]

WGコメント:

NANoREG toolboxのさらに詳細な内容は下記論文を参照されたい。

A.Paula, et al., An inventory of ready-to-use and publicly available tools for the safety assessment of nanomaterials, NanoImpact, Volume 12, October 2018, Pages 18-28

#### 6)【2018/12/03】

・REACH: Closing the gap for nanomaterials

→ [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/news\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/news_en.htm)

欧州委員会は、REACH規則の下でナノマテリアルの新しい登録要件を採択したこと、および新しい規則は2020/1/1より適用されると報じている。ナノマテリアルを含有する製品の存在や視点に関するより詳細な情報は欧州ナノマテリアル展望(European Observatory for Nanomaterials)で見ることができると説明している。

European Observatory for Nanomaterials

→ <https://nanodata.echa.europa.eu/>

・Companies to provide more information on nanomaterials

→ <https://www.echa.europa.eu/-/companies-to-provide-more-information-on-nanomaterials>

ECHAは、市場にナノ形状の物質を上市する企業がREACH登録にどのような情報を提供しなければならないかを明確にするREACH情報要件の具体的な改訂が欧州委員会で採択されたこと、この新たな規則が2020/1/1より適用されることを報じている。またナノ形状物質は、ナノマテリアルの定義に関する欧州委員会の勧告の対象となる物質であると説明している。

[NITEケミマガより]

#### 7)【2018/12/04】

・ Commission Regulation (EU) 2018/1881 of 3 December 2018 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, and XII to address nanoforms of substances

→

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1543965907762&uri=CELEX:32018R1881>

欧州委員会(DG Environment)は、ナノ形状物質に対処するため、欧州規則 (EC)No 1907/2006 (REACH規則)の附属書 I、III、VI、VII、VIII、IX、X、XI、およびXIIを改正する2018/12/3付け委員会規則 (EU) 2018/1881を官報公示した。この規則は公示20日後に発効し、2020/1/1より適用される。

[NITEケミマガより]

#### 8)【2018/12/09】

・Companies to provide more information on nanomaterials

→

[https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal\\_content/title/companies-to-provide-more-information-on-nanomaterials](https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/companies-to-provide-more-information-on-nanomaterials)

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、欧州委員会がナノマテリアルの特性に基づいたREACH登録登録を行えるように情報要件を改訂した内容を採用し、2020年1月1日より適用されることを発表した。

[みずほ総研ケミマガより]

### 国内ニュース

#### 1)【2018/11/26】 ・第9期ナノテクノロジー・材料科学技術委員会(第7回)の開催について

→ [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/kaisai/1411352.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/kaisai/1411352.htm)

11月29日に標記会合が開催される。議題は、

- 1.ナノテクノロジー・材料分野の研究開発評価について
- 2.ナノテクノロジー・材料分野の国際動向について
- 3.その他

[NITEケミマガより]

#### 2) 【2018/12/07】 ・第9期ナノテクノロジー・材料科学技術委員会(第7回) 配付資料

→ [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/015-8/shiryu/1411525.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/015-8/shiryu/1411525.htm)

11月29日に開催された標記会合の配布資料が掲載された。議題は、

- 1.ナノテクノロジー・材料分野の研究開発評価について
- 2.ナノテクノロジー・材料分野の国際動向について
- 3.その他

[NITEケミマガより]

### 4. 今後の動向

#### 1) 第35回日本毒性病理学会総会および学術集会

開催日時:2019年1月31日～2月1日

会場:タワーホール船堀(江戸川区)

大会長:鈴木雅実(中外製薬)

HP掲載の特別講演演題名、シンポジウムテーマ名を見る限り、関連する演題は見当たらなかった。

<http://www.ipecc-pub.co.jp/35jstp/program/index.html>

2) 産業技術総合研究所 安全性科学部門講演会「社会ニーズに応える安全科学研究」が開催されます。

→ [https://www.aist-riss.jp/symposium2019\\_program/](https://www.aist-riss.jp/symposium2019_program/)

下記の要領で標記講演会が開催される。

○日時:平成31年1月21日(火)13:30 ~ 17:20(受付開始時間 13:00)

○場所:産総研臨海副都心センター別館11階会議室(東京都江東区青梅2-4-7)

○定員:200名

○プログラム

1.開会挨拶

2.講演会

・「野外爆発実験と法令改正への貢献」

・「全上場企業温室効果ガス排出データベースの開発

～パリ協定批准に伴う企業の潜在的環境リスクの定量化に向けて～」

・「セルロースナノファイバーの応用開発を支援する安全性評価手法開発」

・「IDEA で新技術、新材料を環境評価-全製品を網羅したインベントリ

データベースで環境評価-」

・「産総研連携制度の紹介」

3.パネルディスカッション

4.ポスター展示・デモンストレーション

○参加申込

ホームページの参加フォームよりお申し込みください

○申込締切 平成31年1月15日(火)

※定員200名に達し次第、締め切らせていただきます。

※参考資料(以下をもとに安全性部会にて改変)

【NITEケミマガ】NITE化学物質管理関連情報;413~420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456~459および11/5特別号

以上