

化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2022.6.1-2022.8.18】

*リンクは更新していませんので、つながらない場合もあります。

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、定期報告をHPに掲載している。

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nano.html

5月分 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2022_May.pdf

WGコメント：

2022年5月分のトピックスとして、下記の内容を共有する。

1) FDA、ナノ材料含有医薬品に関する産業向けガイダンスの最終版を発表【規制】

米国食品医薬品局(FDA)は2022年4月22日、「ナノ材料含有医薬品(生物学的製品を含む)に関する産業向けガイダンス(Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials Guidance for Industry)」の最終版を発表した。ガイダンスには、ナノ材料を含む医薬品を開発するうえで事業者が考慮すべき一般的な原則とナノ材料に特有の事項の両方について記載されている。また、こうして開発された新薬についてFDA承認を得るための簡易手続き(Abbreviated Approval Pathways)に関する情報も記載されている。さらには、ナノ材料を含む医薬品の開発および生産を行う場合の品質試験、非臨床試験、臨床試験における考慮すべき事項についても記載されている。

なお、FDAは2017年12月18日に、同ガイダンスの草案を発行して、2018年3月19日まで関係者によるコメントを受け付けていた。その後、FDAは提出されたコメントを検討し、最終版を発表するまでに主に2点のコメントに基づく変更を行っている。1点目はガイダンスで用いられている用語を説明する用語集を追加したこと、2点目はナノ材料を含む製品について簡易新薬承認申請(Abbreviated New Drug Application: ANDA)などFDA承認を得るための簡易手続きに関する、FDAの現時点の考えを反映させたことである。さらに、最新版では、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴う市販薬(Over-the-Counter: OTC 医薬品)規制改革を反映し、市販薬の承認手続きに関する議論も更新されている。

・ナノ材料を含む生物学的製品などの医薬品に関する産業界向けガイダンス:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-products-including-biological-products-contain-nanomaterials-guidance-industry> (FDA の発表)

<https://www.regulations.gov/document/FDA-2017-D-0759-0016> (連邦公報発表)

<https://www.regulations.gov/docket/FDA-2017-D-0759> (ドケット: 2017 年時のコメント等閲覧可能)

2) EFSAによるプラスチック食品接触材料で使用するための脂肪酸被覆ナノ沈殿炭酸カルシウムの安全性評価結果を公表【安全性】

→2022年4月15日の資料にて報告済。

食品接触材料、酵素および加工助剤に関するEFSAパネル(CEP)は2022年2月18日に、申請者が「脂肪酸でコーティングされたナノ沈殿炭酸カルシウム」と特定した物質の安全性評価結果「Safety assessment of the substance fatty acid-coated nano precipitated calcium carbonate for use in plastic food contact materials」を発表した。

この物質は、あらゆるプラスチックの充填剤として、酸性食品との接触には5%まで、その他のすべての種類の食品との接触には40%まで使用することが意図されている。この物質で作られた製品は、室温以下で6ヶ月以上の長期保存を意図している。ナノ粒子の放出とナノフォーム中の当該物質の毒性ポテンシャルに関するデータが不足していることから、CEPは「この物質の安全な使用について結論づけることができなかつた」と結論付けている。

・CEPによる安全性評価結果「Safety assessment of the substance fatty acid-coated nano precipitated calcium carbonate for use in plastic food contact materials」:

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7136>

3) EUONとECHAによる生分解性とSbDに関する研究【安全性】

欧州連合・ナノ材料オブザーバトリー(EUON)と欧州化学品庁(ECHA)は、ナノ材料の生分解に関する調査のための情報収集を行っており、企業を調査対象として次の2つのアンケートが公開された(アンケートは 2022年3月8日締め切り)。

一つはナノ材料の生分解に関するアンケートであり、もう一つはナノ材料の設計と生産に対するセーフバイデザイン(SbD)アプローチに関連して、生分解をどの程度まで考慮しているかを問うものである。

・生分解性研究に係るアンケートページ:

<https://novamechanics.com/biodegradation-of-nanomaterials/>

・SbD 研究に係るアンケートページ:

<https://novamechanics.com/safe-by-design-of-nanomaterials/>

4) 欧州委員会、SCCSにハイドロキシアパタイトナノ粒子に関する意見書の作成を要請【安全性】

→2022年4月15日の資料にて報告済。

2022年3月17日、欧州委員会は消費者安全科学委員会(SCCS)に対して、ハイドロキシア

パタイトナノ粒子に関する意見書を作成するよう要請した。

これに先立ち SCGSは、2021年に製造業者より提出されたデータおよび文献より得られる情報を検討している。しかしその結果、棒状ナノ粒子を含むハイドロキシアパタイトナノ粒子の口腔用化粧品への使用は安全であると結論付けることができないという最終意見を発表している。これは、入手可能なデータおよび情報が、ハイドロキシアパタイトナノ粒子の遺伝毒性の懸念を排除するのに十分でなかったためである。このため、2022年2月に製造業者は、潜在的な遺伝毒性などのハイドロキシアパタイトナノ粒子の安全性を補足説明するための追加情報を提出している。

今回、欧州委員会はSCGSに対して、製造業者より報告された最大濃度および仕様におけるハイドロキシアパタイトナノ粒子の安全性に関する意見を求めている。また、欧州委員会は口腔用化粧品にハイドロキシアパタイトナノ粒子を使用することに関して、他の科学的懸念の有無についての意見も求めている。

・消費者安全科学委員会(SCGS)に対するハイドロキシアパタイトナノ粒子に関する意見書作成の要請「Request for a scientific opinion on Hydroxyapatite (nano)」:

https://ec.europa.eu/health/latest-updates/scgs-request-scientific-opinion-hydroxyapatite-nanocasec-no-1306-06-5215-145-7-2022-03-17_en

5) ECHAのRAC、MWCNTの発がん性に関する分類に同意【規制】

2022年3月22日、欧州化学品庁(ECHA)のリスク評価委員会(Committee for Risk Assessment: RAC)は、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)を「吸入によりがんを引き起こす可能性がある物質(発がん性 区分1B)」、「吸入により肺に損傷を与える物質(特定標的臓器・全身毒性(反復曝露) 区分1)」とする、調和された分類及び表示(Harmonized Classification and Labeling: CLH)の提案(ドイツ連邦労働安全衛生研究所:BAuAが提出)に同意した。

BAuAは、提案書の中で、ラットがMWCNTを長期吸入にすることにより肺腫瘍の発生率が有意に増加していたことなど、複数の動物実験によるエビデンスをまとめている。その結果、直径30 nm以上 3 μm未満、長さ5 μm以上の多層カーボンチューブ(MWCT:多層カーボンナノチューブ[MWCNT]を含む)について、上記の発がん性区分1Bおよび特定標的臓器・全身毒性区分1とすることを、BAuAは提案している。ECHAは本提案を欧州委員会に提出し、その後、欧州委員会により採用の可否が決定される予定である。

・ECHA の発表「Highlights from March RAC and SEAC meetings」:

<https://echa.europa.eu/-/highlights-from-march-rac-and-seac-meetings>

・欧州化学品庁(ECHA)が発表した附属書「Highlights from March RAC and SEAC meetings」:

https://echa.europa.eu/documents/10162/11395738/news_annex_rac_seac_march_22_new.pdf/351dc7fe-b7b0-895d-8015-ade85dba5fc2?t=1647930345807

・BAuA の提案書「Proposal for Harmonised Classification and Labelling」:

https://echa.europa.eu/documents/10162/2842450/clh_rep_MultiWalled+Carbon+Nanotubes+%28MWCNT%29_en_SPS-019094-21_19588_en.pdf/e55d14a1-40d0-2e39-5613-0577ceab3a10

6) 欧州委員会、化粧品規則の改善策に関するパブリックコンサルテーションを開始【規制】

欧州委員会は、人の健康と欧州市場における機能を確保するために、EUの「化粧品に関する規則1223/2009(化粧品規則)」の改善策についての情報や意見を収集するためにパブリックコンサルテーションを2022年3月29日より開始した。

以前より欧州委員会はナノ材料の定義が法律により異なっていることなどの問題があることを指摘している。2020年10月に欧州委員会が採択した「持続可能な化学物質戦略」は、ナノ材料の定義を見直し、法的拘束力のある手段によって法律全体で一貫した適用を確保することを求めている。パブリックコンサルテーションのアンケートには、化粧品規則におけるナノ材料の定義を修正すべきか、化粧品規則におけるナノ材料の定義を複数の分野にわたって整合性をとるべきか、といった設問が設けられている。パブリックコンサルテーションは2022年6月21日まで行われる予定である。

・欧州委員会によるパブリックコンサルテーション「EU chemicals strategy for sustainability – Cosmetic Products Regulation (revision)」:

https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13197-EU-chemicals-strategy-for-sustainability-Cosmetic-Products-Regulation-revision-/public-consultation_en

7) ECHA、ナノフォームを含む銀の毒性評価結果に関するパブリックコンサルテーションを実施【規制】

欧州化学品庁(ECHA)は、CLP規則に基づき、2022年5月3日～17日に、銀(CAS番号: 7440-22-4)の調和された分類表示(Harmonized Classification and Labeling: CLH)に関する3回目のパブリックコンサルテーション(公開協議)を実施した。

銀の調和分類表示(CLH)案は、2019年5月20日にスウェーデンが提出し、最初のパブリックコンサルテーションが2020年10月19日～12月18日に行われている。しかし、その後、ECHAのリスク評価委員会(RAC)による意見書作成中に、欧州貴金属連盟(EPMF)がECHAに対して4つの形態の銀(酢酸銀(AgAc)、硝酸銀(AgNO₃)、銀ナノ粒子(AgNP)、バルク元素銀のサブミクロンサイズの粉末(AgMP))に関する *in vivo*比較トキシコキネティクス(TK)試験の予備的な要約文書を追加資料として提出した。これに伴い、これら資料に対する追加の臨時パブリックコンサルテーションが2021年6月7日～7月20日に行われた。

3回目となる今回は、①上記の比較トキシコキネティクス(TK)試験の最終報告書と、②酢酸銀に関する90日試験、更に③酢酸銀に関する拡張一世代生殖毒性試験(EOGRTS)(予備的分析と最終報告)を対象としてコメントを募集している。また、銀のCLH案の検討過程においてECHA RACが行った、発達神経毒性と神経毒性の評価に用いられた追加の文献調査結果に関しても合わせてコメントを集めている。

・ECHA の銀に関するパブリックコンサルテーション「Harmonised classification and labelling previous targeted consultations」:(2022年5月3日～17日)

<https://echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-targeted-consultations/-/substance-rev/69509/term>

・コメント対象文書のダウンロードリンク:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/e5ea360d-3b52-d42d-c0a4-2cec56bacfcf>
(2021年7月)

<https://echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-targeted-consultations/-/substance-rev/63903/term>

・EPMF が提出した要約文書「Supporting information on the comparative toxicokinetics of different forms of silver (Ag) and its implications for read-across」:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/d3439861-2265-6173-3ca0-974fca20c578>
(2020年10月)

https://echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-consultations/-/substance-rev/57201/del/50/col/synonymDynamicField_1356/type/desc/pre/2/view

・銀の調和分類表示 (CLH) 案「Proposal for Harmonised Classification and Labelling」:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/fcd8f90a-2394-d9fc-ca96-6b9bed3e8fa1>

・その他情報:

<https://echa.europa.eu/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e183963736>

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47回日本香粧品学会

会期: 2022年6月10日(金) - 11日(土)

会場: ハイブリット開催(有楽町朝日ホール+Live配信)

会頭: 五十嵐良明(国立医薬品食品衛生研究所)

<http://www.jcss.jp/event/>

R14 香粧品中ナノマテリアルの安全性評価: 獲得免疫系を介した非晶質ナノシリカのハザード解析とその発現機序解明

東阪和馬^{1,2}、衛藤舜一¹、小椋万生¹、櫻井美由紀¹、辻野博文^{1,3}、芳賀優弥¹、堤 康央^{1,4} (¹ 阪大院・薬、² 阪大高等共創研、³ 阪大博物館、⁴ 阪大 MEI セ)

WGコメント:

今後も使用が拡大し、持続的に曝露されることが考えられるナノマテリアルの安全性を担保するためにも、獲得免疫系に着目した安全性研究が求められる。

マウスの耳介部に PBS または粒子径 50 nm の非晶質ナノシリカ(nSP50)を週 1 回、計 4 回にわたり事前に皮内投与した後、過剰量の nSP50 を過剰投与して急性毒性を誘導し、前投与の違いによる急性毒性の変化を観察した。

①PBS 前投与群に比べ、nSP50 前投与群では ALT、AST の亢進が認められたが、免疫不全マウスでは亢進が認められなかったことから、本現象には獲得免疫の関与が考えられた。②CD8 陽性

T 細胞を除去した群では肝障害増悪の改善が認められたことから、獲得免疫の中でも細胞性免疫の関与が考えられた。③IFN- γ の活性を阻害した群では肝障害増悪の部分的な改善が認められたことから、肝障害の増悪に IFN- γ が部分的な役割を果たしていることが示唆された。

nSP50 のハザードとして肝障害増悪を同定し、獲得免疫が重要な役割を果たしていることを見出した。現在、非晶質ナノシリカの交差反応性などの評価を進めている。

2) 第49回日本毒性学会学術年会

会期: 2022年6月30日(木) - 7月2日(土)

会場: 札幌コンベンションセンター

年会長: 石塚真由美 (北海道大学大学院獣医学研究院)

<https://www.jsot2022.jp/>

ナノマテリアルの安全性に関わる発表は以下の通り。

<シンポジウム>

シンポジウム5【KSOT-JSOT 合同シンポジウム】肺毒性に関する最新研究

S5-3 ナノマテリアルと粒子の肺毒性

市原学¹、Radwa SEHSAH²、Sandra VRANIC^{1,3}、Walaa ABDELNABY^{1,4}、Alzahraa FERGANY^{1,4}、宗才¹、渡邊英里¹、佐藤春恵¹、山崎京香¹、Sonja BOLAND⁵、Lang TRAN⁶、市原佐保子⁷

¹ 東京理科大学、² マンソーラ大学医学部、³ マンチェスター大学、⁴ アレクサンドリア大学、⁵ パリ大学、⁶ 労働医学研究所、⁷ 自治医科大学

シンポジウム10 ナノマテリアル新規評価手法の発展

S10-1 ナノマテリアルの慢性吸入ばく露試験法の効率化

高橋祐次¹、横田理¹、広瀬明彦¹、菅野純^{1,2}

¹ 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験センター 毒性部、² 国立大学法人筑波大学医学部

S10-2 ラット気管内投与法によるナノマテリアルの発癌性の評価手法の発展と課題

北條幹

東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部

S10-3 THP-1細胞の活性化を指標にしたナノマテリアル(NM)の in vitro 免疫毒性試験法の開発

足利太可雄

国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部

S10-4 (Nano)particle exposure, acute phase response and cardiovascular disease

Ulla VOGEL、Sos POULSEN、Pernille DANIELSEN、Claudia A.T. GUTIERREZ、Niels HADRUP、Anne T. SABER

National Research Centre for the Working Environment

WGコメント:

S10-1: ナノマテリアルの吸入毒性は、その有害性が最も懸念される経路である。しかし、粒子状物質の吸入曝露試験には特殊な装置が必要であり、また、粒子が肺に蓄積する過負荷の論争もある。演者らは通常の 2 年間の連続吸入曝露試験よりも効率的な間欠的な曝露法の開発を進め

てきており、4 週間の間欠的曝露吸入試験を検討した。

S10-2: 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の発がん性について、異なった結論が報告されているが、それは肺負荷量の違いが影響した可能性が考えられた。長期にわたる間欠曝露試験(4週に1度、2年間、気管内投与)の結果、肺腫瘍と胸膜中皮腫の両者の発生頻度が有意に増加した。これらから、肺負荷量の経時変化の違いや MWCNT の形状の違いが肺腫瘍の誘発性に影響すること、また、気管内投与試験では吸入試験に比べ胸膜中皮腫が誘発されやすいことが示唆された。

S10-3: 抗原提示細胞に各種ナノマテリアルが与える影響に着目し、毒性機序解明、試験法開発を目的としており、h-CLAT により各種ナノマテリアルの評価を行った。ナノシリカは5種全てで陽性となった。銀ナノ粒子は CD86/CD54 発現を亢進した(銀イオンの溶出によるものと考えられる)。一部のナノ酸化チタンは CD54 発現の弱い亢進がみられた。カーボンナノチューブは低濃度で CD54 発現の強い亢進が見られた。以上より、ナノマテリアルの免疫毒性評価のスクリーニング試験としての h-CLAT 試験の有用性が示唆された。今後、インフラマソーム解析などにより THP-1 細胞の活性化のメカニズムを明らかにするとともに、*in vivo* 吸入曝露による肺胞マクロファージへの影響を解析することで、*in vivo* における毒性発現と *in vitro* における THP-1 細胞活性化との関係性を明らかにする予定。

シンポジウム12【日本中毒学会合同シンポジウム】バイタルサインをモニタリングするための最先端技術の基礎と臨床

S12-1 夢を実現する先端技術製品へのカーボンナノチューブの応用

鶴岡秀志^{1,2}

¹ 信州大学、² Siddarmark, LLC

シンポジウム36 食品安全に資する食品・食品添加物の健康影響評価と品質評価法の基盤開発

S36-1 食品中ナノマテリアルの安全性評価:安全なナノマテリアルの創製に向けた脳神経機能への影響評価

東阪和馬^{1,2}

¹ 大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野、² 大阪大学高等共創研究院

WGコメント:

ナノマテリアルは一般食品や食品包装などの食品関連製品に幅広く応用されている。適用製品数の多い銀ナノ粒子がマウス脳内へ移行、蓄積し得ることを明らかとしてきたが、神経発達過程に対するハザード情報は未だ乏しい。本研究では銀ナノ粒子が神経分化におよぼす影響を評価した。ヒト神経芽細胞種 SH-SY5Y にドパミン作動性神経細胞への分化を誘導するレチノイン酸 (RA) および粒子径 10 nm の銀ナノ粒子 (nAg10) をそれぞれ共処置し、RA 誘導性の BDNF の発現、神経突起の伸長を評価した結果、nAg10 が RA 誘導性の神経分化を阻害することが示唆された。さらに、活性酸素種 (ROS) との連関を解析したところ、nAg10 による RA 誘導性の神経細胞の分化阻害は ROS 産生を介していることが示された。

シンポジウム39 化学物質による免疫毒性：毒性発現機序と生体防御機構

S39-1 マクロファージによるカーボンナノチューブ認識機構

中山勝文^{1,2}

¹ 立命館大学薬学部免疫微生物学研究室、² CREST 科学技術振興機構

<一般演題>

O-7 未分化および分化THP-1細胞を用いたナノマテリアルの免疫毒性評価

飯島一智¹、鈴木美穂²、三浦結美²、西田明日香²、大野彰子³、足利太可雄³

¹ 横浜国立大学大学院工学研究院、² 横浜国立大学大学院理工学府、³ 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 安全性予測評価部

WGコメント:

h-CLAT を用いてナノマテリアルの免疫毒性を検討した研究。シリカ、酸化チタンなどのナノマテリアルを未分化/分化 THP-1 に曝露し、CD54, CD86, MMP-12 の遺伝子発現を検討した。ナノマテリアルの曝露により、CD54, MMP-12 の発現が亢進したが、化学種による差異、粒径による差異が認められた。本手法はナノマテリアルの免疫毒性評価に有用な方法であることが示唆された。

O-13 スルホサリチル酸を用いた新規アルブミンナノ粒子化法の開発と敗血症への応用

十鳥有希菜、平川尚樹、木下遼、清水太郎、安藤英紀、石田竜弘、異島優

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬物動態制御学分野

P-24S 活性酸素種の誘導を介した銀ナノ粒子による胎盤合胞体化の抑制

坂橋優治¹、東阪和馬^{1,2}、泉谷里奈¹、Jiwon SEO¹、北原剛¹、小林純大¹、仲本有里菜¹、山本怜奈¹、辻野博文^{1,3}、芳賀優弥¹、堤康央^{1,4}

¹ 阪大院薬、² 阪大高等共創研、³ 阪大博物館、⁴ 阪大MEIセ

WGコメント:

ナノマテリアルのハザード情報、特に妊娠母体に対する情報が不足していることから、胎盤毒性解析を進め、粒子径 10 nm の銀ナノ粒子(nAg10)が胎盤細胞の合胞体化を抑制することを報告してきた。本研究では、活性酸素種(ROS)の関与について解明を進めた結果、nAg10 添加による細胞内 ROS 産生増加が示され、さらに nAg10 処置時に認められた合胞体化マーカーである hCGβ 遺伝子の発現抑制が、抗酸化剤である N-アセチルシステイン(NAC)を処置により緩和された。このことから、nAg10 による合胞体化抑制に ROS が関与していることが示唆された。

P-25E 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の2年間間欠気管内投与によるラット発がん性試験

前野愛¹、北條幹¹、坂本義光¹、湯澤勝廣¹、長澤明道¹、生嶋清美¹、山本行男¹、平松恭子¹、矢野範男¹、大貫文¹、稲葉涼太¹、鈴木仁¹、横田理²、高橋祐次²、小林憲弘²、菅野純²、広瀬明彦²、猪又明子¹、中江大^{3,4}

¹ 東京都健康安全研究センター、² 国立医薬品食品衛生研究所、³ 帝京平成大学、⁴ 東京農業大学

WGコメント:

多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の2年間吸入曝露試験を代替する簡易的な慢性試験法の開発を目的として、ラット2年間間欠気管内投与実験を実施した。9週齢のF344雄性ラットにMWCNTの参照物質であるMWNT-7を4週間に1度、2年間にわたり合計26回気管内に投与し発がん性を評価した(各群30匹)。

肺腫瘍(腺癌および腺腫等)の発生頻度は対照群、低用量群(0.125 mg/kg)、高用量群(0.5 mg/kg)でそれぞれ3.0%、10.3%、39.3%であり、胸腔内中皮腫の発生頻度は0%、13.8%、42.9%であり、いずれも高用量群で有意に増加。肺胞洗浄液の白血球数や生化学的指標は投与群で有意に増加。肺内MWCNT量は用量および時間依存性に増加、最終解剖時では総投与量に対する蓄積率は約70%。以上の結果より、肺腫瘍発生率が全身吸入曝露試験の報告(Kasai et al, 2016)と同程度で、MWCNTの肺負荷量の時間的変化も同様の傾向であり、本試験法は、2年間の吸入曝露試験の代替法の選択肢のひとつとなり得るものであった。一方、既報の気管内投与試験と同様に胸腔内中皮腫の有意な増加が認められ、気管内投与法では中皮腫が誘発されやすいことが示唆された。

P-77S Carbon nanohornsの安全性評価および骨組織に対する生体適合性評価

上田勝也¹、石田悠¹、馬闌¹、泉谷惇¹、上芝洸貴²、羽二生久夫⁴、青木薫³、齋藤直人⁴

¹ 信州大学大学院総合医理工学研究科生命医工学専攻生体医工学分野、² 信州大学大学院総合理工学研究科生命医工学専攻生体医工学分野、³ 信州大学医学部保健学科 理学療法学専攻、⁴ 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

P-141 水溶性フラーレン存在下でのPFOSがゼブラフィッシュに与える影響

村田里美¹、鈴木裕識²、對馬育夫¹、山下洋正¹

¹ 国立研究開発法人土木研究所、² 岐阜大学

P-142 Indium tin oxide nanoparticles induce interleukin-1 β -mediated epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells

田部井陽介、横田一道、中島芳浩

産業技術総合研究所健康医工学研究部門

P-143 ナノサイズ酸化チタン(IV)の毒性研究

赤木純一、水田保子、赤根弘敏、豊田武士、小川久美子

国立医薬品食品衛生研究所病理部

WGコメント:

結晶子サイズが6 nmのTiO₂ (0.2% HNa₂PO₄を分散剤として懸濁。50パーセント液)中粒子径約200 nm)の反復経口投与による毒性影響を検討した(6週齢の雄雌F344/DuCrjラットに0、10、100、1000 mg/kg bw/dayで28日間強制経口投与)。投与期間中全ての群で死亡例なし。体重、一般状態、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査は対照群との有意差なし。血清生化学検査では雌の1000 mg/kg bw/day投与群でTGが有意に増加。ICP質量分析による肝臓のチタン濃度測定では、対照群を含む全個体で微量のチタンが検出された。病理組織学的検査では、TiO₂投

与ラットの鼻腔粘膜内に、異物反応を伴わない TiO₂ ナノ粒子の凝集体と思われる微小粒子が観察されたが、消化管粘膜内には粒子の侵入は認めなかった。雌の 1000 mg/kg bw/day 群における TG の有意な増加は、他の毒性学的変化と関連していなかったため、NOAEL は 1000 mg/kg bw/day と判断。

P-144 3次元人工自家骨構築用ナノフェライト粒子の安全性評価と細胞応答

馬闔¹、上田勝也¹、泉谷惇¹、上芝洸貴²、羽二生久夫³、齋藤直人³

¹ 信州大学大学院総合医理工学研究科、² 信州大学大学院総合理工学研究科、³ 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

P-202 化学修飾および機械解繊セルロースナノファイバーの細胞影響

藤田克英、小原佐和枝、丸順子、遠藤茂寿、森山章弘

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

P-252 THP-1細胞への活性化に及ぼす二酸化チタンナノ粒子の物理化学的特性因子

大野彰子¹、西田明日香²、飯島一智³、広瀬明彦¹、足利太可雄¹

¹ 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 安全性予測評価部、² 横浜国立大学大学院理工学府、³ 横浜国立大学 大学院工学研究院

WGコメント:

本研究では免疫毒性に着目したハザード評価として、酸化チタンナノ粒子物性が THP-1 に及ぼす影響について h-CLAT にて検討した。6 種の酸化チタンナノ粒子を用い、主成分分析(PCA)後の階層型クラスター分析(HCA)、THP-1 細胞の活性化との関連性には直交部分最小二乗回帰(OPLS)を用いた。解析の結果、毒性に寄与する因子として、アナターゼ結晶構造、不純物が考えるなど、用いた統計的手法はナノマテリアルの特性把握に有用なツールであることが示され、毒性評価への応用が期待される。

2-2. 文献情報(主として、粧工連HP「技術情報」より)(登録日2022/6/1から2022/8/18まで)

1) 酸化チタンナノ粒子はヒト正常気管支上皮細胞(BEAS-2B)におけるメタボロミクスシグネチャーの活性酸素種(ROS)関連の変化を誘発する

Jiahe Zhang et al. Toxicol Appl Pharmacol 444: 116020, 2022 (北京大公共衛生学院 [中国])

DOI: 10.1016/j.taap.2022.116020

「緒言・目的」

酸化チタンは、職業現場においてナノダストの形でしばしば気道に入る。メタボロミクスはナノ酸化チタンの毒性を研究するための有望な方法である可能性がある。本研究の目的は、酸化チタンナノ粒子(TiO₂ NP)がヒト正常気管支上皮細胞(BEAS-2B)のメタボロミクスシグネチャーに与える影響を探り、ROSの役割を調査することである。

「方法・結果」

BEAS-2B を TiO₂ NP(0, 25, 50, 100 µg/mL)で 48 時間処理し、抽出した代謝物をノンターゲットメタボロミクス法により定量し、多変量解析により代謝物と代謝経路の変化を見出した。細胞内活

性酸素は、DCFH-DA プローブとフローサイトメトリーにより検出した。機械学習を用いて活性酸素とメタボロミクスの変化の関係を探った。処理により変化が生じた合計 76 種類の代謝物及び BEAS-2B 細胞のステロイド生合成経路が TiO₂ NP 処理後に観察された。TiO₂ NP によって誘導された代謝産物では、脂質及び脂質様代謝産物が最も重要なクラスであった。TiO₂ NP は用量依存的に細胞内 ROS レベルを増加させ、変化した代謝産物の大部分と相関が見られた。

「結論・考察」

結論として、TiO₂ NP は酸化ストレスを増加させ、BEAS-2B の脂質代謝によって表されるシグネチャーの変化に寄与している可能性が示唆された。

2) 酸化ニッケルナノ粒子の二次粒子径が A549 細胞の細胞毒性に及ぼす影響

Tsuyoshi Kawakami et al. J Toxicol Sci 47: 151, 2022 (国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 [日本])

DOI: 10.2131/jts.47.151

「緒言・目的」

ナノ粒子の種類、形状、一次及び二次粒子径が毒性に及ぼす影響については、まだ十分に解明されていない。本研究では、一次粒子が同じで二次粒子径が異なる酸化ニッケルナノ粒子の懸濁液を調製し、その細胞毒性を検討した。

「方法・結果」

遊星ボールミル湿式ナノ微粉碎機にサイズが違うジルコニウム製粉碎ボールを添加し、平均粒子径が異なる酸化ニッケルナノ粒子を作成した。このナノ粒子を 10%FBS-MEM(ウシ胎児血清含有最小必須培地)で様々な濃度に希釈したところ、一次粒子径は同じで二次粒子径が異なる酸化ニッケルナノ粒子懸濁液を調製することができた。本懸濁液を用いて、ヒト肺上皮由来 A549 細胞に対する細胞毒性試験を実施、一次粒子径が同じでも二次粒子径が大きくなると細胞毒性が増加する結果が得られた。酸化ニッケルナノ粒子懸濁液と A549 細胞に取り込まれた Ni イオン濃度を誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)により測定した結果、二次粒子径が大きくなるにつれて細胞内の Ni 量の増加が示された。

「結論・考察」

二次粒子径が酸化ニッケルナノ粒子懸濁液の細胞毒性に影響を及ぼした。細胞に取り込まれる Ni 量の違いに起因することが示されたと述べられている。

3. その他の動向

海外ニュース

【2022/06/01】

Urinary microRNA-based early cancer detection using nanowire-based devices

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=35820915>

ECHA は、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、ナノワイヤベースのデバイスを利用して尿中マイクロ RNA を抽出し、早期がんを検出する方策をコラムとして報告している。

[みずほケミマガより]

【2022/06/10】

NanoData gets a facelift ? come and experience the new look of the database on the science and technology of nanomaterials at the EUON

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=36260075>

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、ナノマテリアルの科学と技術に関するデータベース (NanoData) をより利用しやすいように更新したとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/06/10】

Chemicals: Commission revises the definition of nanomaterials

https://ec.europa.eu/environment/news/chemicals-commission-revises-definition-nanomaterials-2022-06-10_en

nanomaterials の定義の改定に関して公表された。

nanomaterials に関する勧告:

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/pdf/C_2022_3689_1_EN_ACT_part1_v6.pdf

WGコメント:

改定されたナノマテリアルの定義 (欧州委員会) は以下の通り。

「ナノマテリアル」とは、単体で、または強凝集体や弱凝集体の中に識別可能な構成粒子として存在する固体粒子からなる天然、副次的または製造された材料で、個数基準粒度分布においてこれらの粒子の50%以上が下記条件の少なくとも1つを満たしているものを意味する。

- a. 粒子の1つ以上の外形寸法が、1 nm~100 nmのサイズ範囲にあるもの。
- b. 粒子が、ロッド、ファイバーまたはチューブのような細長い形状を有し、2つの外形寸法が1 nmより小さく、他の寸法が100 nmより大きいもの。
- c. 粒子が板状の形状を有し、1つの外形寸法が1 nmより小さく、他の寸法が100 nmより大きいもの。

個数基準粒度分布の決定において、少なくとも2つの直交する外形寸法が100 μmより大きい粒子は考慮する必要がない。ただし、体積比表面積が 6 m²/cm³未満の材料はナノ材料とみなしてはならない。

(下線部分が改訂された部分)

[NITEケミマガより]

【2022/06/10】

Chemicals: Commission revises the definition of nanomaterials

https://environment.ec.europa.eu/news/chemicals-commission-revises-definition-nanomaterials-2022-06-10_en

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/pdf/C_2022_3689_1_EN_ACT_part1_v6.pdf

欧州委員会は、新たな勧告において、ナノマテリアルの定義を改定した。ナノマテリアルに関する一貫した EU 規制の枠組みを調整することとなる。新たな定義は、EU 及び加盟国各国の国内法、政策、研

究プログラムで考慮する必要がある。

[みずほケミマガより]

【2022/06/15】

The European Commission updates the definition of nanomaterial

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=36535015>

ECHA は、欧州委員会が新たな勧告を发出し、ナノマテリアルの定義に関する勧告 2011/696/EU を更新したことを発表した。

[みずほケミマガより]

【2022/06/17】

The draft Framework for the Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials under the Canadian Environmental Protection Act, 1999 was published for a 60-day public comment period ending August 16, 2022.

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/nanomaterials.html>

ナノマテリアルに関する意見募集が掲載された。意見募集は 2022/08/16 まで。

WGコメント:

このフレームワークは、OECD の勧告に従い、ナノスケールの物質が示す新規の特性を考慮するために、リスク評価のための既存の実務を適応させるためのガイダンスを提供するものであり、3つのセッションから成っている。

- ① 背景、範囲および目的を紹介。
- ② CEPA の下での物質のリスク評価の概要を説明。
- ③ リスク評価のための一般的な手法とプロセスに対して、ナノマテリアルの特異性に対処するための修正。ナノマテリアルの同定と特徴付けに特有の物理的・化学的特性、その挙動、ヒト健康や環境への潜在的影響について議論。

[NITEケミマガより]

【2022/06/17】

Contribute to the work of the EUON

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=36650448>

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、今後のナノ材料のリスク研究で取り組むべきと考えるトピックについて意見を募集している。コメント提出期限は7月18日。

[みずほケミマガより]

【2022/06/20】

Minutes of the Working Group meeting on Nanomaterials in Cosmetic Products of 9 June 2022

https://ec.europa.eu/health/latest-updates/sccs-minutes-working-group-meeting-nanomaterials-cosmetic-products-9-june-2022-2022-06-20_en

欧州委員会 SCCS は、6 月 9 日に開催された化粧品中のナノ材料に関するに関する会合の議事録を

公表した。

WGコメント:

議事録では以下の件が示されている。

○ GROW からの法制上のポイント

- ・DG GROW は、現在進行中の化粧品規則の改定と、外部委託先が行った影響評価について報告した。
- ・ナノマテリアルの定義に関する新たな欧州委員会勧告の作成が現在も進行中。
- ・GROW は、ナノシリカ(シリカ、含水シリカ、シリル化シリカ、ジメチルシリル化シリカ)のマンデートに関する業界団体 ASAPS とのコミュニケーションについて報告した。

○ ドラフトオピニオン

- ・フラーレン(ナノ):2021年11月にSCCSの書面手続きで通知先へのレターが確定・採択された。通知者の追加データ送付期限は2022年8月末。
- ・ヒドロキシアパタイト(ナノ):SCCSは申請者に新しいレターを送付し、受領したデータについていくつかの追加説明を求めている。

○ ナノガイダンスのアップデート

- ・全ての章と付属書を1つの文書(ガイダンス案)に統合し、改訂され、新しいタスクがメンバーに配布された。

[みずほケミマガより]

【2022/06/22】

Request for a scientific opinion on Titanium dioxide (TiO₂) in cosmetic products

https://ec.europa.eu/health/latest-updates/sccs-request-scientific-opinion-titanium-dioxide-tio2-cosmetic-products-2022-06-22_en

欧州委員会 SCCS は、化粧品中の二酸化チタン(TiO₂) (CASRN:13463-67-7)の安全性について科学的意見を提示するよう欧州委員会から諮問を受けた。

WGコメント:

EFSAが酸化チタン(E171)は遺伝毒性の懸念を排除できないことから、食品添加物としての使用は安全とみなすべきでないと結論付けたことに関連して、酸化チタンの再評価を要請した。なお、締め切りは9か月後。

- (1) E171の遺伝毒性に関するEFSA意見に照らして、口腔用化粧品に含まれる酸化チタンを安全と考えるか。
- (2) EFSAの意見を踏まえて、酸化チタンの吸入および経皮曝露に関するこれまでの意見を修正する必要があるか。化粧品からの酸化チタンの推定曝露が懸念される場合、製品の 카테고리 と使用の種類ごとに安全な濃度限度を推奨するよう要請する。
- (3) 食品添加物規則からE171純度規格が削除される可能性があることを考慮し、化粧品に使用される酸化チタンについての各仕様を検討し、示すことを要請する。
- (4) 化粧品への酸化チタンの使用に関して、さらなる科学的懸念を有しているか。

[みずほケミマガより]

【2022/06/29】

SCCS – Minutes of the 2nd plenary meeting, Luxembourg, 21–22 June 2022

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-minutes-2nd-plenary-meeting-luxembourg-21-22-june-2022-2022-06-29_en

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) 会合の議事録が掲載された。

議題は、

- Silver Zinc Zeolite as a preservative in cosmetics
- TiO₂ oral and inhalation genotoxicity

など

WGコメント:

ナノマテリアルについては opinion 案が以下の通り更新された。

- ・ヒドロキシアパタイト(ナノ) – 申請者からの明確な説明が期待される。
- ・フラーレン(ナノ) – 追加データの要請を CPNP Notifier に送付済み。2022 年 8 月末まで申請書を保留する。
- ・シリカ(ナノ) – 申請者のロードマップに従い、6 月末までに新しい更新書類を受領予定。
- ・ナノガイダンス: 2019 年 10 月に採択された化粧品におけるナノ材料の安全性評価に関するガイダンス(SCCS/1611/19)は現在改訂中。

欧州委員会は、ナノ材料の定義に関する新勧告を採択した。新勧告は、EU 官報に掲載されている。ナノ材料の定義に関する 2022 年 6 月 10 日の欧州委員会勧告(EEA 関連文書)2022/C 229/01。

[NITEケミマガより]

【2022/06/29】

ECHA Weekly – 29 June 2022

https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/9109026-192

○New intention to identify a substance of very high concern

「melamine (CAS RN 108-78-1)」の SVHC 提案の意図について

○Assessments of substance groups published

4 物質群の規制ニーズ評価レポートの公開について

○Updated support for notifiers using system-to-system service

インターフェース S2S API のサービス開始(2022/07/18)について

○New proposals to harmonise classification and labelling

CLP 規制に関する 1 物質の提案書提出、2 物質の提案取り下げについて

○Nanopinion: Models to characterise exposures to manufactured nanomaterials in the OECD

製造された nanomaterial への暴露モデルと課題について

○Bulk download now available on NanoData website

「nanomaterial」のデータ一括ダウンロードについて

[NITEケミマガより]

【2022/06/29】

Bulk download now available on NanoData website

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=37331848>

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、ナノマテリアルの科学と技術に関するデータベース (NanoData) でナノマテリアルに関する製品・研究プロジェクト・出版物・特許・組織の一括ダウンロードが可能になったとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/06/30】

Models to Characterise Exposures to Manufactured Nanomaterials in OECD

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=37414414>

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、製造されたナノマテリアルの暴露評価モデルをレビューし課題点等を整理したコラムが投稿されたとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/06/30】

OECD Test Guidelines for Chemicals

・No.124

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-124-determination-of-the-volume-specific-surface-area-of-manufactured-nanomaterials_abb72f8f-en

・No.125

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-125-nanomaterial-particle-size-and-size-distribution-of-nanomaterials_af5f9bda-en

・No.251

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-251-rapid-androgen-disruption-activity-reporter-radar-assay_da264d82-en

・No.320

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-320-determining-anaerobic-transformation-of-chemicals-in-liquid-manure_62f5be61-en

・No.467

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-467-defined-approaches-for-serious-eye-damage-and-eye-irritation_28fe2841-en

・No.470

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-470-mammalian-erythrocyte-pig-a-gene-mutation-assay_4faea90e-en

・No.492B

https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-492b-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-eye-hazard-identification_0d603916-en

OECD は、以下 7 つの新たな化学物質の試験ガイドラインを公開した。

Test Guideline No.124: Determination of the Volume Specific Surface Area of Manufactured Nanomaterials

Test Guideline No.125: Nanomaterial Particle Size and Size Distribution of Nanomaterials

Test Guideline No.251: Rapid Androgen Disruption Activity Reporter (RADAR) assay

Test Guideline No.320: Determining Anaerobic Transformation of Chemicals in Liquid Manure

Test Guideline No.467: Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation

Test Guideline No.470: Mammalian Erythrocyte Pig-a Gene Mutation Assay

Test Guideline No.492B: Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification

[みずほケミマガより]

【2022/07/22】

The EUON website has new content – check it out!

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=38769140>

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、エネルギーや日焼け止めに関する情報や、環境中運命等に関する情報をそれぞれ新たに追加したとしている。

WGコメント:

Nanomaterials in cosmetics では、日やけ止めの効果、日やけ止めに使われるナノマテリアル、ナノ粒子の安全性、日やけ止めと環境について書かれている。

[みずほケミマガより]

【2022/07/26】

Nanomaterials in cosmetics – explore the new infographic

<https://euon.echa.europa.eu/view-article?articleId=38990612>

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、化粧品に使用されているナノマテリアルの種類等を簡単に確認可能なインフォグラフィックを作成したとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/07/27】

ECHA Weekly – 27 July 2022

https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/9109026-199

○REACH: Restriction process terminated for creosote and creosote-related substances

creosote と creosote 関連物質の制限プロセス終了について

○REACH: Assessment of substance group published

alpha-chloro aliphatic carboxylate 誘導体の規制ニーズ評価レポートについて

○Nanomaterials: New content on EUON website

日焼け止めに含まれるナノ物質に関するウェブサイトのコンテンツの追加について

○Nanomaterials: Nanomaterials in cosmetics – explore our new infographic

化粧品に含まれるナノ物質について

○EVENT: Save the date: Annual Forum on Endocrine Disruptors
内分泌かく乱物質に関する年次フォーラムの開催について
開催日: 2022/09/21-22

[NITEケミマガより]

国内ニュース

【2022/06/09】(国立医薬品食品衛生研究所(NIHS))

食品関連情報(食品中の化学物質に関する情報)

<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/chemical/index-topics.html>

「食品安全情報」(隔週刊)からトピックス抜粋の以下の項目が更新された。

○二酸化チタンについて(2022年6月更新)

[NITEケミマガより]

【2022/06/17】(産業技術総合研究所(AIST))

セルロースナノファイバーの生態毒性試験手法の現状と留意点に関するレビュー

<https://riss.aist.go.jp/nanosafety/2022/06/17/jet2022/>

標記お知らせが掲載された。

[みずほケミマガより]

【2022/07/12】(東京環境経営研究所)

欧州委員会による新しいナノマテリアルの定義

<https://www.tkk-lab.jp/post/reach20220721-2>

標記コラムが掲載された。

WGコメント:

EU の新しいナノマテリアル定義(2022)について分かりやすく解説されており、また関連資料も掲載されている。

[みずほケミマガより]

4. 今後の動向

1) 第81回日本癌学会学術総会

開催日時: 2022年9月29日(木) - 10月1日(土)

会場: パシフィコ横浜

大会長: 村上善則(東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野)

<https://site.convention.co.jp/jca2022/>

[まだプログラムは準備中である。]

2) 日本動物実験代替法学会第35回大会

開催日時: 2022年11月18日(金) - 20日(日)

会場: 静岡県立大学草薙キャンパス

大会長: 吉成浩一 (静岡県立大学薬学部)

<https://jsaae35.secand.net/index.html>

[特別講演・教育講演の演題名、シンポジウムのテーマ名(仮)が公開されているが、現時点でナノマテリアルに関連するものはない。]

※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; 587～597号

【みずほリサーチ&テクノロジーズケミマガ】化学物質管理関連サイト新着情報; 第537～540号

以上