

化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2022.10.11-2022.12.14】

*リンク先は本資料作成時のものです。

1. 国内行政動向

1-1. 厚生労働省

【2022/10/25】

がん原性試験結果の概要・詳細を更新しました。

・がん原性試験結果の概要

https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_digest.htm

・がん原性試験結果の詳細

https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm

標記お知らせが掲載された。対象物質は以下の通り。

酸化チタン(ナノ粒子、アナターゼ型)(CAS RN:1317-70-0)

WGコメント:

酸化チタン(ナノ粒子、アナターゼ型)のラットを用いた吸入投与によるがん原性試験結果が報告されている。酸化チタン(ナノ粒子、アナターゼ型)を0、0.5、2及び8 mg/m³の濃度で2年間にわたり雌雄のF344/DuCrIcrijラットに全身曝露した結果、雄の細気管支-肺胞上皮癌と雌の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加の傾向がみられた。したがって、本試験条件下において、酸化チタン(ナノ粒子、アナターゼ型)の雌雄ラットに対するがん原性を示す不確実な証拠(equivocal evidence of carcinogenic activity)と結論された。(2020年12月の資料にて報告)

[みずほケミマガより]

1-2. 経済産業省

(1) 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HPIに掲載している。

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

11月分 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2022_November.pdf

WGコメント:

2022年11月分のトピックスとして、下記の内容を共有する。

1) EPA、多層カーボンナノチューブ(ジェネリック)のSNURを公表【規制】

2022年9月29日、米国環境保護庁(EPA)は、製造前届出(premanufacture notice:PMN)の

対象である多層カーボンナノチューブ(MWCNT)(ジェネリック)などの化学物質について、有害物質規制法(TSCA)に基づく重要新規利用規則(SNUR、書類番号 87FR 58999)の最終版を公表した。MWCNT(PMN P-20-72)と総称される化学物質について、この規則で定められた重要新規利用となる製造等の行為(輸入を含む)を行おうとする者は、開始90日前までにEPAに届出を行わなければならない。届出の後、EPAは定められた期間内に審査を行う。最終規則として公表されているこの規則は、2022年11月28日に発効する。

SNURの最終版発効後は、以下の規則に従う場合には重要新規利用とせず、届出義務も課されない。

● 職場での保護具の使用

経皮暴露およびあるいは吸入暴露が起こり得る職場において、それぞれの暴露を防ぐのに足る個人用防護具(personal protective equipment:PPE)を、労働者に提供し、着用を義務付けること。なお、吸入暴露への防護具については、N-100、P-100、R-100のカートリッジを含み、国立労働安全衛生研究所(NIOSH)により指定防護係数(Assigned Protection Factor)が少なくとも 50以上に認定されたマスクを使用すること。

● 危険有害性情報

当該物質は、人の健康に対しては、眼刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、発がん性、特定の標的臓器毒性を、環境に対しては水生生物毒性を引き起こす可能性がある。これについて、職場での文書の掲示、商品へのラベル表示、安全データシート(Safety data sheets:SDS)、社員教育を通して、指定の文言を用いて情報伝達すること。

なお、代替の方法として、化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)および労働安全衛生局(OSHA)の危険有害性周知基準(HCS)の基準を満たす危険有害性情報および警告文を使用しても良い。

● 工業利用、商業利用、消費者利用

指定された濃度を超えた不純物を含む当該物質の輸入や許可された以外の方法での輸入をしないこと。また、粉塵、霧、スプレー、蒸気、エアロゾルを発生させる方法で加工あるいは使用しないこと(密閉された工程を用いる場合はこの限りではない)。

● 廃棄

加工中・使用後のいずれにおいても、焼却または埋め立て以外の方法で廃棄しないこと。なお、直接、大気中に放出させてはいけない。

● 水への放出

製造中・加工中・使用後のいずれにおいても、米国水域(Waters of the United States)へ放出しないこと。

なお、対象となるMWCNTの物性(直径や長さについても)については関連文書の中で公表されていないため、詳細については不明である。

2022年9月29日付連邦公報(federal register)掲載のSNUR原文:

<https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/29/2022-21042/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-21-25e>

同 SNUR の関連書類・コメントが閲覧できるドケット(番号:EPA-HQ-OPPT-2021-0030) :

<https://www.regulations.gov/docket/EPA-HQ-OPPT-2021-0030>

2) EPA、4 種類の多層カーボンナノチューブについてSNURを提案【規制】

米国環境保護庁(EPA)は2022年10月31日、製造前通知(premanufacture notice:PMN)の対象であった4種類の多層カーボンナノチューブ(MWCNT)などの化学物質について、有害物質規制法(TSCA)に基づく重要新規利用規則(SNUR、書類番号87 FR 65548)案を公表した。本規則案は、上記1)の多層カーボンナノチューブ(MWCNT)(ジェネリック)のSNURとは別に、4種類の多層カーボンナノチューブ(MWCNT)などの化学物質に関するSNUR案である。この規則がこのまま発効すれば、定められた重要新規利用となる製造等の行為(輸入を含む)を行うとする者は、開始90日前までにEPAに届出を行わなければならない、届出の後、EPAは定められた期間内に審査を行う。

EPAは、規則案に関するコメントを、2022年11月30日まで受け付けている。

対象となる4種類のMWCNTは以下の通りである。

- MWCNT (閉端、直径:4.4nm - 12.8nm、束の長さ:10.6 μ m - 211.1 μ m、種類:JENO Tube 6) (PMN P-20-62)
- MWCNT (閉端、直径:5.1nm - 11.6nm、束の長さ:1.9 μ m - 552.0 μ m、種類:JENO Tube 8) (PMN P-20-63)
- MWCNT (閉端、直径:7.9nm - 14.2nm、束の長さ:9.4 μ m - 106.4 μ m、種類:JENO Tube 10) (PMN P-20-64)
- MWCNT (閉端、直径:17.0nm - 34.7nm、球形、種類:JENO Tube 20) (PMN P-20-65)

今回のSNURの対象となっている多層カーボンナノチューブについて、PMN提出者が指定した用途は、伝導性、放熱性、発熱性、軽量化の向上のための添加、物理的または機械的特性を改善するための添加、電池、エネルギー、電極を目的とした添加、電界放出を目的とした添加である。EPAは、これらの多層カーボンナノチューブについて、肺への影響(肺過負荷および肺発がん性)の懸念、眼刺激性および全身への影響の懸念を特定した。さらに、PMN番号P-20-64の物質については、酸化コバルトが2.1%以上残留していることから、急性神経毒性、経皮および呼吸器感受性、変異原性および発がん性の懸念があるとしている。

EPAは、PMNの提出者に対して、当該物質の使用を許可する条件として合意指令を発している。この指令は、TSCA 5(a)(3)(B)(ii)(I)および 5(e)(1)(A)(ii)(I)に基づいて、合理的評価を可能にする十分な情報がない場合、人体および環境に悪影響を与えるリスクをもたらす可能性があるという判断に基づく。

今回のSNUR案でも、同指令と同様に、以下の規則を課し、これに従う場合には重要新規利用とせずに届出義務も課さない。

- 米国内で製造しないこと(輸入のみ可能)
- 密閉された工程で行わない限り、蒸気、霧、粉塵、エアロゾルを発生させる用途への加工および使用をしないこと
- 皮膚に接触する可能性がある場合、個人用防護具を使用すること
- 吸入暴露の可能性がある場合は、指定防護係数(Assigned Protection Factor)が少な

くとも 50以上の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)により認定されたマスクを使用すること

- 酸化コバルトの不純物の最大重量パーセントが 2.1%を超える当該物質を製造しないこと
- 導電性材料、放熱性材料、発熱性材料、軽量化の向上ための添加剤、物理的または機械的特性を改善するための添加剤、電池、エネルギー貯蔵、電極用途の添加剤、電界放出を目的とした添加剤としてのみ加工および使用すること
- 各ラベル及び安全データシート(SDS)に人体の健康への注意事項(human health precautionary statements)を記載することなどの、危険有害性情報プログラムを確立すること
- 米国水域に放出しないこと

2022年10月31日付連邦公報(federal register)掲載のSNUR原文:

<https://www.federalregister.gov/documents/2022/10/31/2022-23376/significant-new-use-rules-on-certain-chemical-substances-22-25e>

SNURの関連書類・コメントが閲覧できるドケット(番号:EPA-HQ-OPPT-2022-0462):

<https://www.regulations.gov/docket/EPA-HQ-OPPT-2022-0462>

3) JBCE、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の分類に関する提案書を発表【規制】

在欧日系ビジネス協議会(Japan Business Council in Europe:JBCE)は2022年9月29日、多層カーボンナノチューブ(Multi-walled Carbon Nanotube:MWCNT)のハザード分類に関する提案書を発表した。その中でJBCEは、それぞれのMWCNTの生体への影響に関する最新の情報に基づいて、MWCNTを分類するべきであると主張しており、提案している分類方法は国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer:IARC)の分類方法と一致していると述べている。JBCEは、「カーボンナノチューブ(Carbon Nanotube:CNT)の製造方法の違いにより、形態、物理化学的特性、人体への影響が異なるため、化学物質を管理する上では、単にCNTというカテゴリーで一括りにするのではなく、異なる種類のCNTは、その特性に応じて評価されるべきである」と述べている。更に、JBCEは以下のことを提案している。

- MWCNT-7に類するMWCNTは、化学品の分類および表示に関する世界調和システム(Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals:GHS)の分類における「ヒトに対する発がん性が疑われる(発がん性 区分 2)」に分類されるべきである。JBCEは現時点では科学的に証明されていないが、通常長さのストレートタイプのCNTは、ヒトに対してアスベストに似た作用を及ぼす可能性があるため、発がん性の可能性があると考えられるべきであるとしている。
- MWCNT-7以外のMWCNTはGHSの分類において発がん性が認められないものとして分類されるべきである。

JBCEの提案書「Proposal for an objective and consistent hazard classification of MWC(N)T to

promote safe innovation」:

https://www.jbce.org/images/positions/Environment_and_Energy/JBCE_proposal_for_an_objective_and_consistent_hazard_classification_of_MWCNT_SEP2022.pdf

JBCE によるプレスリリース:

<https://www.jbce.org/en/31-news/environment-energy/832-proposal-for-an-objective-and-consistent-hazard-classification-of-mwc-n-t-to-promote-safe-innovation>

4) OECD、ナノ材料の皮膚感作試験に関する研究報告書の草案を公表【安全性】

経済協力開発機構(OECD)は、「ナノ材料の *in vitro*皮膚感作試験のためのTG 442Dに基づくキーイベントの適用可能性」と題する研究報告書草案をコメント募集のために公表した。スイスの研究者がOECD試験ガイドラインTG 442Dに沿って、細胞試料「KeratinoSens」を用いて特定のナノ材料に対する皮膚感作試験を行い、ナノ材料の皮膚感作性を予測するのに用いる測定結果との潜在的な関連性を説明するために、*in vitro*と*in vivo*の基本的な相関関係を示した。各ナノ材料の評価結果は以下の通りであった。

- 二種類の二酸化チタンおよび酸化ニッケル(II)のナノ粒子:
KeratinoSensによる評価において、陰性であった。
- 銀および金:
分散された形態で入手したものを評価。KeratinoSensによる評価において、ルシフェラーゼの誘導が認められ、陽性であった。
- タトゥーインク: 黒色のタトゥーインクはKeratinoSensによる評価において陰性であったが、顔料を含む赤色のタトゥーインクは陽性であった。
- ポリエチレングリコールジアクリレート製のナノチューブ:
KeratinoSensによる評価において陰性であった。

コメントの提出期限は2022年11月7日であった。

研究報告書草案「Applicability of the key event based TG 442D for *in vitro* skin sensitisation testing of nano-materials」:

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/draft-study-report-test-guideline-442D-in-vitro-skin-sensitisation-nanomaterials.pdf>

コメント投稿等の連絡先記載ページ:

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/section4-health-effects.htm>

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35回大会

開催日時:2022年11月18日(金)ー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>

<一般演題>

P-04 ヒト気管支上皮細胞 /THP-1細胞共培養系によるナノマテリアルの吸入毒性評価法の開発

西田明日香¹⁾、足利太可雄²⁾、大野彰子²⁾、飯島一智³⁾

¹⁾横浜国立大学大学院 理工学府、²⁾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、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、ナノマテリアルの吸入曝露を模倣した、より生体に近い評価系を目指し、THP-1 細胞とヒト気管支上皮(NHBE)細胞の共培養系による吸入毒性評価法の開発が行われている。NHBE 細胞をセルカルチャーインサート上に播種し、分化培地を用いて 21 日間気液界面培養することで気管支モデルを作製した。被験物質としてシリカナノ粒子を添加したところ、CD54 発現量の増加が見られている。共培養系においてシリカナノ粒子を曝露された NHBE 細胞からの分泌物が抗原提示細胞の活性化に影響を及ぼすことが示唆された。

P-13 h-CLAT を用いたナノマテリアルのアジュバント効果の評価とメカニズムの解析

荒井りおん¹⁾、足利太可雄²⁾、大野彰子²⁾、飯島一智³⁾

¹⁾横浜国立大学大学院 理工学府、²⁾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、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、h-CLATを応用し、ナノマテリアルのアジュバント効果の評価するとともに、メカニズムの解明に取り組んでいる。リポ多糖(大腸菌O111:B4由来LPS)とシリカナノ粒子(NM-204:JRC Nanomaterials Repository)とをあらかじめ混合し、添加する同時共曝露では、CD54のRFIがそれぞれを単曝露した際のRFI値の合計を大幅に上回り、シリカナノ粒子によるアジュバント効果が示唆された。一方を24時間曝露した後に洗浄し、他方を24時間曝露した場合には、強い増強効果は見られなかったことから、複合体を形成することでアジュバント効果を引き起こしている可能性が示唆された。

P-14 THP-1細胞を用いたナノマテリアルの抗原提示細胞活性化能評価における新規指標の探索

飯島一智¹⁾、鈴尾美穂²⁾、山城真輝³⁾、大野彰子⁴⁾、足利太可雄⁴⁾

¹⁾横浜国立大学大学院 工学研究院、²⁾横浜国立大学 理工学部、³⁾横浜国立大学大学院 理工学府、⁴⁾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:

本研究では、ナノマテリアルの抗原提示細胞活性化能を評価する新規評価指標の探索を目的とし、未分化および分化THP-1細胞へ銀、酸化チタン、シリカなどの各種ナノマテリアルを曝露し、遺

伝子発現に基づく評価を行った。銀、酸化チタン、シリカで処理された未分化および分化THP-1細胞においてMMP-12遺伝子の発現が亢進し、その発現パターンはCD54遺伝子とは一部異なっていたことから、MMP-12遺伝子は抗原提示細胞活性化能の新たな評価指標としての可能性が示唆された。

P-54 THP-1細胞を用いた二酸化セリウムおよび酸化亜鉛ナノ粒子の免疫毒性の評価

山城 真輝¹⁾、足利太可雄²⁾、大野彰子²⁾、飯島一智³⁾

¹⁾横浜国立大学大学院 理工学府、²⁾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、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、h-CLATを用いて、二酸化セリウムおよび酸化亜鉛のナノ粒子の抗原提示細胞活性化能の検討を行った。二酸化セリウムナノ粒子は3種全てでCD86、CD54の発現を亢進せず、陰性と判定された。一方、酸化亜鉛ナノ粒子は4種全てでh-CLATの陽性基準を満たし、陽性と判定された。酸化亜鉛ナノ粒子の種類や粒径によって抗原提示細胞活性化能は異なることが示唆された。

2-2. 文献情報(主として、粧工連HP「技術情報」より)

1) 混餌曝露による熱帯海産端脚類に対する銀ナノ粒子の遺伝毒性効果

Marina Tenório Botelho et al. Mutat Res Gen Tox En 881: 503527, 2022 (サンパウロ大学海洋学研究所 [ブラジル])

DOI: 10.1016/j.mrgentox.2022.503527

「緒言・目的」

銀ナノ粒子(AgNP)は、防汚剤を含むいくつかの用途で広く使用されている。したがって、それらは河口や海洋環境に行き着く可能性がある。これらのナノ粒子は凝集し、多くの生物に餌を与え繁殖の場となる堆積物に沈着する傾向がある。*Parhyale hawaiiensis* は、熱帯地域に世界的に分布する表在性の端脚類であり、生態毒性の潜在的なモデルと見なされてきた。この研究の目的は、ナノ粒子が蓄積する傾向がある堆積物に *P. hawaiiensis* が生息していることから、混餌による AgNP 及び Ag 塩の遺伝毒性効果を評価することであった。

「方法・結果」

P. hawaiiensis は実験室で飼育され、成体は AgNP と Ag 塩のそれぞれを含む餌を投与された。さまざまな曝露時間後に体液を収集し、核異常(小核を含む)のための血球と標準的なアルカリコメットアッセイを使用して DNA 損傷を分析した。両アッセイの条件は、海洋無脊椎動物へ適用させるために開発/最適化された。コントロールと比較して、AgNP 又は Ag 塩に曝露された *P. hawaiiensis* において、その濃度と時間に関連して、小核、核芽及び総異常の頻度の増加が検出された。アルカリコメットアッセイを適用した場合、DNA 損傷は検出されなかった。5 日間の曝露後、AgNP と比較して、Ag 塩処理でより高い小核頻度が観察された。13 日後、小核頻度は両方の銀形態で同様であった。

「結論・考察」

著者らは、Ag がそのイオン形態で遺伝毒性を引き起こしていると考えている。したがって、AgNP からのイオンの放出にはより多くの時間が必要であり、小核頻度の増加として測定される遺伝毒性

発現(変異原性)の遅延を説明している。

2) ナノ材料の内分泌毒性及びホルモン分泌異常のメカニズムの進歩

Yongshuai Yao, Meng Tang . J Appl Toxicol 42(7): 1098–1120, 2022 (東南大学公衆衛生学部 [中国])

DOI: 10.1002/jat.4266

人々は現在まで環境汚染物質中のナノ物質(大きさ、1~100 nm)に曝されてきた。さらに、ここ数十年のナノテクノロジーの発展に伴い、人工的に作られたナノ物質(NP)の生産量が急速に増加し、航空宇宙、医療、食品及び工業分野などの幅広い分野で使用される一方で、人々が NP に曝される機会も増加している。

本論文では、様々な臓器や器官系に対して脅威を与えることが確認されている NP について内分泌系毒性を扱った論文をレビューしている。いくつかの一般的なナノ物質の内分泌系毒性について、特に生殖内分泌学との関連が深い内容をまとめ、NP の内分泌毒性を決定する物理化学的要因について議論を行っている。さらに、ホルモンレベルの変化を引き起こす可能性のあるメカニズムとして、酸化ストレス、ステロイド産生及び代謝酵素の変化、オルガネラの破壊、シグナル経路の変化について紹介している。

標準手順に基づいた内分泌毒性のリスク評価と、ナノ物質の内分泌かく乱作用とその環境及び人口への影響を考慮することが、今後のナノ物質の内分泌毒性研究の方向性になり得るとしている。

3) 酸化亜鉛ナノ粒子の *in vitro* 細胞毒性評価研究のメタアナリシス —より安全なイノベーションへの道を拓く

Anaida Kad et al. Toxicology in Vitro 83: 105418, 2022 (パンジャブ大学工学部生物工学科 [インド])

DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105418

「緒言・目的」

ナノベースの製品は、さまざまな分野で圧倒的な存在感を示している。その中でも、酸化亜鉛(ZnO)ナノ粒子は、「次世代ソリューション」を提供するという評価を得ており、多くの製品に利用されている。このような用途の広がりにより、ZnO ナノ粒子の曝露量が増加し、ヒト健康や環境に対する毒性学的影響が懸念されている。利用可能な文献における多様性、複雑性、異質性が、適切な属性の関連性もあるため、毒性を予測するための一つの体系的なフレームワークを開発することを困難なものにしている。本研究では、ZnO ナノ粒子への曝露により *in vitro* で細胞毒性を引き起こす原因となりうる特徴を利用した予測モデリングフレームワークを開発することを目的としている。

「方法・結果」

現在までに発表されたすべての証拠から情報を抽出するために、厳密な手法を使用した。属性、特徴、実験条件を体系的に抽出し、様々な特徴の影響を明らかにした。76 の論文から 1,240 のデータポイントが得られ、ナノ粒子の物理化学的特性、細胞培養、実験パラメータなど 14 の定性的・定量的属性が含まれており、メタ解析を行うことができた。また、ZnO ナノ粒子への曝露による細胞毒性について、その属性がどの程度重要であるかを初めて検討した。

「結論・考察」

その結果、*in vitro* 細胞毒性はナノ粒子の用量と密接に関連しており、次いで曝露時間、細胞株に対する毒性影響、ナノ粒子の大きさなどの属性に関連していることがわかった。

4) 酸化チタンナノ粒子の生物学的及び環境的媒体への溶解による生物学的安定性及び難分解性の予測

Odwa Mbangi et al. *Toxicology in Vitro* 84: 105457, 2022 (ウィットウォーターズランド大学化学部分子科学研究所 [南アフリカ])

DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105457

「緒言・目的」

酸化チタンナノ粒子 (TiO₂ NP) の生分解性と残留性を調べることは、これらのパラメータが人間の健康や環境に与える影響に関連するので常に重要である。本研究では、これまでの多くの研究とは異なり、5 種類の模擬体液と 2 種類の模擬環境媒体を用い、実環境での挙動を予測した。

「方法・結果」

模擬体液及び環境模擬媒体による TiO₂ NP の溶解速度、速度定数、反応次数、半減期を明らかにした。その結果、すべての模擬体液において TiO₂ NP の溶解は限定されることがわかった。試験したすべての模擬体液のうち、ファゴリソソームや胃液などの酸性媒体では、血漿、Gamble 液、腸液などのアルカリ性媒体と比較して、TiO₂ NP の溶解が促進されることがわかった。さらに、粒子を模擬環境媒体に曝した場合、淡水に比べて高イオン強度の海水で高い溶解性を示した。TiO₂ NP の溶解速度は一次反応速度論に従ったものであり、一般に溶解速度は低く、半減期は長いという特徴を有していた。

「結論・考察」

これらの知見は、TiO₂ NP がほとんど不溶性であり、長期間にわたって体内及び環境中で変化しないことを示す。したがって、これらの粒子は短期及び長期の健康影響を引き起こす可能性が最も高く、環境中に放出された後も残留することになる。

5) 細胞及び核への取り込みにもかかわらず、*in vitro* での TiO₂ ナノ粒子の変異原性の欠如

Naouale El Yamani et al. *Mutat Res Gen Tox En* 882: 503545, 2022 (NILU 環境化学部門健康影響研究室 [ノルウェー])

DOI: 10.1016/j.mrgentox.2022.503545

「緒言・目的」

酸化チタン (TiO₂) ナノ粒子 (NP) の潜在的な遺伝毒性は、肯定的な結果と否定的な結果の両方が報告されているため、論争的になっている。この結論を明確にするために、2 つの細胞株 (V79-4 及び A549) を用いた研究を実施し、直径が 15~60 nm、濃度 1~75 µg/cm² の TiO₂ NP (NM-101) の効果を評価した。

「方法・結果」

2 つの異なる分散手順を使用して、透過型電子顕微鏡 (TEM) によって細胞取り込みを測定した。変異原性は Hprt 遺伝子変異試験を使用して評価され、遺伝毒性はコメットアッセイで決定し、DNA 切断と酸化された DNA 塩基 (ホルムアミドピリミジングリコシラーゼ-Fpg) の両方が検出される。

TEMで測定した細胞内在化は、細胞質小胞、ならびに核の近く及び内部にTiO₂ NM-101を示す。そのような内在化は凝集若しくは分散といった状態に依存しなかった。このような内在化にも関わらず、24時間の曝露後、V79-4細胞（相対増殖活性及びプレーティング効率アッセイ）又はA549細胞（AlamarBlueアッセイ）では細胞毒性は検出されなかった。しかし、より長い曝露時間（48及び72時間）及び最高濃度の75 µg/cm²では、相対増殖活性の有意な低下が検出された。修正された酵素結合アルカリコメットアッセイがA549細胞で実行された場合、DNA損傷の有意な誘導は検出されなかったが、濃度と正の相関関係が確認された（スピアマンの相関係数 = 0.9、p=0.0001）。さらに、DNA酸化プリン塩基の有意な増加は観察されなかった。V79-4細胞でHprt遺伝子変異体の頻度を測定したところ、曝露していない培養細胞と比較して、曝露した細胞で増加は観察されなかった。

「結論・考察」

著者らの結論は、V79-4細胞によるNPの取り込みの証拠があるにも関わらず、著者らの実験条件下では、TiO₂ NM-101曝露は変異原性に影響を及ぼさないということである。

3. その他の動向

海外ニュース

【2022/09/19】

Series on Testing and Assessment: publications by number

•No.353

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)9&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)9&doclanguage=en)

•No.354

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)10&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)10&doclanguage=en)

•No.355

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)11&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)11&doclanguage=en)

•No.356

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)12&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)12&doclanguage=en)

•No.357

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)13&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)13&doclanguage=en)

•No.358

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)14&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)14&doclanguage=en)

•No.359

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)15&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)15&doclanguage=en)

・No.360

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)16&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)16&doclanguage=en)

OECD は、試験と評価に関する以下 8 つの文書を公表した。

No.353: OECD TG 251 で説明されているアンドロゲン経路活性物質を検出するための RADAR 法の検証

No.354: 重篤な眼の損傷性／眼刺激性の確定方式(OECD GL 467)の評価とレビューに関する補足文書

No.355: 眼刺激性のための SkinEthic™ ヒト角膜様上皮を用いた Time-To-Toxicity Test に関するピアレビュー報告書

No.356: OECD TG 498 で説明されている局所適用物質に対する再構築ヒト表皮(RhE)試験法における *in vitro* 光感作性試験の実施基準

No.357: OECD TG 442E で説明されている皮膚感作性のゲノムアレルゲン急速検出法(GARD skin)に関する補足文書

No.358: 細菌を用いた復帰突然変異試験の小型化に関する詳細レビュー報告書

No.359: 人工ナノ材料に対する *in vitro* 哺乳類細胞小核試験(OECD TG 487)の適用性に関する研究報告書及び予備的ガイダンス

No.360: 免疫毒性の中でも特に免疫抑制に注目した *in vitro* 試験に関する詳細レビュー報告書

[みずほケミマガより]

経済協力開発機構(OECD)

・Webinar on Safer and Sustainable Innovation Approach for More Sustainable Nanomaterials and Nano-enabled

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/#d.en.198581>

標記のウェビナーについて掲載された。開催日は 2022/11/03。

[NITE ケミマガより]

【2022/10/06】

・Revision of the Cosmetic Products Regulation (EC No 1223/2009) following the EU Chemicals Strategy for sustainability

<https://eur-lex.europa.eu/legal->

[content/EN/TXT/?uri=PI_COM%3AAres%282022%296914460&qid=1665107945723](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM%3AAres%282022%296914460&qid=1665107945723)

化粧品規則改訂案の公開協議に関する結果概要報告書が公表された。

WGコメント:

欧州の化粧品規制改訂案にはナノ材料定義の見直しも含まれている。ナノ材料定義の更新に賛成する意見が多かった。定義が十分に包括的であるかどうかについては、公的機関は同意せず、企業は同意しているなど、ステークホルダーグループによって違いが見られた。

[NITE ケミマガより]

【2022/10/12】

Intelligent material technologies for a sustainable future!

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/intelligent-material-technologies-for-a-sustainable-future-

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、ナノ粒子を用いて環境刺激に反応して動的に変色するスマート材料の開発研究を紹介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]

【2022/10/17】

Series on Testing and Assessment: publications by number

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono\(2022\)7&d_oclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/cbc/mono(2022)7&d_oclanguage=en)

OECD は、試験と評価に関する以下の文書を公表した。

No.352: ナノ材料の粒子及び繊維サイズ分布の測定に関する検証報告書

TG 125 の粒子及び繊維サイズ分布に関する補足

[みずほケミマガより]

【2022/11/07】

European nanomaterial market expected to grow

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/european-nanomaterial-market-expected-to-grow

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 EU 市場に関する調査報告書を取りまとめた。当該報告書では、物質、用途、量、主要な生産者、トレーダー、ユーザー等についても調査されており、欧州のナノマテリアル市場は 2021 年から 2025 年にかけて成長すると予測されている。

[みずほケミマガより]

【2022/11/08】

Can nanoparticles save historic buildings?

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/can-nanoparticles-save-historic-buildings-

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、ナノ粒子 (シリカ) の特性を利用して建築用石材の耐性を高めることで歴史的建造物の保存に有効であるとするコラムが投稿されたとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/11/09】

•ECHA Weekly – 9 November 2022

https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/9109026-225

<REACH>

○Restriction proposals for bisphenols and creosote available

標記の 2 物質群の制限提案について

○Assessment of regulatory needs reports published

1 物質群 (paraben acid, salts and esters) の規制ニーズ評価レポートについて

<Biocides>

○Efficacy guidance now updated

殺生物性製品規制 (BPR) に関するガイダンス文書の更新について

<Nanomaterials>

○European nanomaterial market expected to grow

欧州のナノ材料市場に関する調査レポートについて

○Nanopinion: Can nanomaterials save historic buildings?

最近の Nanopinion ゲストコラムについて

[NITE ケミマガより]

【2022/11/10】

Draft update to the IR&CSA Guidance Appendix R7-1 for nanoforms applicable to Chapter R7a and R7c Endpoint specific guidance sent to CARACAL for consultation

https://echa.europa.eu/documents/10162/2324909/appendix_r7a_v4_env_committees_en.pdf/3b0f9ac8-bf9f-03b5-1999-9f7568ae2916?t=1668076838210&download=true

ECHA は、REACH 規則に基づく IR&CSA ガイダンスの Chapter R7a、R7c (特定エンドポイントパート) に適用可能なナノ材料の形態に関する Appendix の草案 (Ver.4.0) を CARACAL に送付した。

[みずほケミマガより]

【2022/11/28】

Minutes of the Working Group meeting on Nanomaterials in Cosmetic Products of 16 November 2022

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-minutes-working-group-meeting-nanomaterials-cosmetic-products-16-november-2022-2022-11-28_en

欧州委員会 SCCS は、11 月 16 日に開催された化粧品中のナノ材料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/委員会/SCCS メンバーからの法制上のポイント

・GROW はフランスにおける酸化チタン (ナノ) の公的管理方法について質問を受け、SCCS は GROW の担当者と意見を交換した。

・欧州委員会の専門家会議の日当は 113 ユーロ、宿泊手当は会議 1 日あたり 168 ユーロに設定されている。

○ ドラフトオピニオン

・フラーレン (ナノ): 意見書について議論されたが、次回以降の会議でさらに議論を深める必要がある。

・ヒドロキシアパタイト(ナノ):意見交換が行われたが、次回の会議でさらに議論する必要がある。
次回の会議でさらに議論し、最終決定することができる。

○ ドラフトマンドレート

・合成非晶質シリカ(ナノ):新しいロードマップとデータを申請者から受領。GROW の代表者にフィードバックを行った。

○ ナノガイダンスのアップデート

・ドラフトガイダンス文書については、時間不足のため議論せず。

[みずほケミマガより]

【2022/12/01】

General Court annuls harmonised classification of titanium dioxide as carcinogenic

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/general-court-annuls-harmonised-classification-of-titanium-dioxide-as-carcinogenic

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、一般裁判所がCLP規則に基づく二酸化チタンの調和化分類(発がん性区分2)は根拠となった情報の信頼性と受容性に明らかな誤りがあったと見なしたとしている。

WGコメント:

欧州裁判所からのプレスリリースも出されている。それによると、第一に分類の根拠となった研究の信頼性と許容性の評価において明らかな誤りを犯したこと、第二にその分類ががんを引き起こす本質的な性質を持つ物質に限られるという基準を侵害したと述べられている。

<https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2022-11/cp220190en.pdf>

なお、日本酸化チタン工業会からも同様の情報を頂いた。欧州は二審制なので今後欧州委員会サイド(欧州委員会、フランス、ECHA 等)が上告するか否か(約2カ月)が重要であり、日本酸化チタン工業会でも引き続き注視とのことである。

[みずほケミマガより]

【2022/12/07】

New study assesses graphene's potential impact on health and environment

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/new-study-assesses-graphene-s-potential-impact-on-health-and-environment

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、グラフェン、酸化グラフェン及びその他の2次元材料の潜在的な健康及び環境への影響を体系的にレビューした結果を報告書として取りまとめたとしている。

[みずほケミマガより]

【2022/12/07】

・ECHA Weekly – 7 December 2022

https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/9109026-235

<REACH>

○Need help with passing the technical completeness check?

ドシエの技術的完全性チェックに関する Web ページの更新について

○New supporting scientific information on chemical persistence and bioaccumulation

生物蓄積性評価等に関するディスカッションペーパーの公表について

○New intention to identify a substance of very high concern

bis(4-chlorophenyl) sulphone の SVHC 提案の意図について

<CLP>

○New intentions and proposals to harmonise classification and labelling

1 物質群の提案書提出について

<Occupational exposure limits>

○Report on welding fumes online

溶接等のプロセスによって生じるヒュームに関するレポートについて

<Nanomaterials>

○New study assesses graphene's potential impact on health and environment

健康および環境に対するグラフェン等の潜在的な影響の評価について

<European Commission>

○REACH Committee meets in December- agenda available

12 月開催の REACH 委員会について

[NITE ケミマガより]

国内ニュース

【2022/12/05】

・セルロースナノファイバーの安全性評価書が公開されました。

<https://riss.aist.go.jp/results-and-dissemin/2406/>

WGコメント:

国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)が公開している。本書は、セルロースナノファイバー(CNF)の開発と普及を支援することを目的として、CNFの安全性に関する情報について、既存論文の情報を整理すると共に、産総研が取り組んできたNEDO委託事業(2017~2019年度)の成果および現在進行中のNEDO委託事業(2020~2024 年度予定)のこれまでの成果と取り組み状況を取りまとめたものである。ヒト健康影響、ヒト暴露、環境影響に関する評価事例や計測法等がまとめられている。

[NITE ケミマガより]

4. 今後の動向

1) 第39回日本毒性病理学会学術集会

開催日時:2023年1月25日(水)ー26日(木)

会場:東京都江戸川区タワーホール船堀(ハイブリッド開催)

会長:渋谷淳(東京農工大学大学院)

<https://cfmeeting.com/jstp39/index.html>

[まだプログラムは準備中である。]

2) 日本薬学会第143回大会

開催日時: 2023年3月25日(土) - 28日(火)

会場: 北海道大学

組織委員長: 南雅文 (北海道大学大学院薬学研究院)

<https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm143/top>

[一般学術発表、シンポジウム、特別講演、ランチョンセミナー、キャリアデザインセミナーが企画されているが、現時点でナノマテリアルに関連するものはない。]

3) 第50回日本毒性学会学術年会

開催日時: 2023年6月19日(月) - 6月21日(水)

会場: パシフィコ横浜 会議センター

年会長: 北嶋聡 (国立医薬品食品衛生研究所)

<https://jsot2023.jp/>

[年会長招待講演、特別講演、教育講演、シンポジウム、ワークショップ、イブニングセミナーが企画されているが、現時点でナノマテリアルに関連するものはない。]

4) 第48回日本香粧品学会

開催日時: 2023年6月23日(金) - 6月24日(土)

会場: 有楽町朝日ホール(ハイブリッド開催)

会頭: 鈴木民夫 (山形大学)

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

[まだプログラムは準備中である。]

5) 第82回日本癌学会学術総会

開催日時: 2023年9月21日(木) ~ 9月23日(土・祝)

会場: パシフィコ横浜 会議センター

会長: 間野博行 (国立がん研究センター研究所 所長)

<https://www.c-linkage.co.jp/jca2023/index.html>

[まだプログラムは準備中である。]

※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; 第604~613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544~549号

以上