

化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2023.5.27-2023.7.26】

* 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

薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 添加物部会が2023年7月19日に開催され、酸化チタンが議題に上がった。食品添加物の酸化チタンについては2021年12月15日開催の同部会にて、欧州食品安全機関(the European Food Safety Authority:EFSA)が食品添加物としての酸化チタン(E171)を使用禁止したことを受けて、国立医薬品食品衛生研究所は、EFSAが評価したデータセットからその結論(遺伝毒性の懸念を排除できない)を出すことは困難であるとしていたが、ナノサイズの酸化チタンについてラットを用いた90日間反復経口投与試験で必要な解析等を進め、その結果を含めて再度意見を求められることになっていた。

7月19日部会の資料によると、以下の点が報告されている。①ナノサイズの酸化チタンについてのラット反復経口投与試験の結果、NOAELは高用量群の1000 mg/kg体重/日と結論され、DNA二重鎖切断マーカである γ -H2AX陽性細胞の増加は認められなかった。②酸化チタンの遺伝毒性について、2021年以降に懸念を決定付ける新たな遺伝毒性情報は確認されてないことから、EFSAが結論付けた評価を支持することは困難であるとされており、UK、カナダ、ニュージーランド・豪州での酸化チタンの安全性評価結果でもEFSAの結論は支持されておらず、食品添加物としての酸化チタンの安全性についてヒト健康に懸念を及ぼす決定的な科学的証拠はないと判断されている。③国内で食品添加物として使用されている5種の酸化チタンサンプルについて、透過型電顕にて粒径測定を行った結果、一次粒径が7nm未満のものは確認されず、粒子が凝集する性質があることから、食品と混在した状況でのナノ粒子径の測定は困難である。

今後の対応としては、今回の調査内容を食品安全委員会に報告するとされている。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127889.html

酸化チタンの反復投与試験結果報告：

<https://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12989-023-00533-x>

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

5月分

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2023_May.pdf

WGコメント:

2023年5月分のトピックスとして、下記の内容を共有する。

1) NanoHarmony: EUの規制要件のためのナノ材料の試験の調和に関する論文を発表【規制】
「化学物質の安全性に関するEUの規制要件のためのナノ材料の試験の調和に向けて: 更なる行動のための提案 (Towards harmonisation of testing of nanomaterials for EU regulatory requirements on chemical safety – A proposal for further actions)」と題する論文をRegulatory Toxicology and Pharmacologyに発表した(2023年4月6日)。

この論文には異なるEUの規制領域における情報要件に関する概要がまとめられており、専門家が各情報要件についてナノ材料に関するガイダンス文書や試験ガイドラインに対応するために潜在的に必要な更なる行動を特定している。11の異なる行動の必要事項が特定され、ナノマテリアルに特有で複数の規制領域に関連する22の情報要件が把握された。これらはさらに、3つの包括的な課題に絞られた:

- 毒性試験、特にヒト健康エンドポイントにおけるナノ材料の分散安定性と投与量に関する問題の解決
- 有機ナノ材料または有機成分を含むナノ材料の分解と変質に関する試験またはガイダンスのさらなる開発
- ナノ材料の細胞反応性を測定するための試験とガイダンスのさらなる開発

これらの問題への取り組みに向けた努力は、(EU)規制遵守のための、より目的に適合した試験法をもたらすであろう。さらに、ナノ材料のハザードとリスク評価の妥当性を確保するものである。本研究の結果は、できればリスクガバナンスの一環として、技術革新政策と密接に関連した、情報ニーズの特定と知識の創出における構造的プロセスの必要性を強調している。

NanoHarmony による発表「New NanoHarmony Publication」:

<https://nanoharmony.eu/2023/04/06/new-nanoharmony-publication/>

論文「化学物質の安全性に関するEUの規制要件のためのナノ材料の試験の調和に向けて: 更なる行動のための提案 (Towards harmonisation of testing of nanomaterials for EU regulatory requirements on chemical safety – A proposal for further actions)

(DOI.ORG/10.1016/j.yrtph.2023.105360)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230023000284?via%3Dihub>

2) SCCS: フラーレンの予備的意見書に関するパブリックコンサルテーションを開始【安全性】

→2023年6月7日の資料で報告済み

ナノ材料であるフルーレン、水酸化フルーレン、水酸化フルーレンの水和物の3種の化学物質について「化粧品への使用が安全であるとは結論付けられない」とする予備的意見書を公表し、パブリックコンサルテーションを開始した(2023年4月24日)。

欧州委員会は、SCCSに対して現在入手可能な科学的文献とSCCSの専門家による判断に基づいて、これら3種の化学物質の化粧品への使用に関する更なる科学的懸念と、化粧品規則1223/2009 16条6項に記載のナノ材料によるヒト健康への潜在的リスクの特定が可能かどうかの評

価を要請している。これに対し、SCCSは、これら物質を化粧品に使用する事業者から提出されたデータや現在入手可能な科学的文献が、根拠として不十分であるとして、結論を避けたといえる。

また、化粧品への使用の安全性の是非に加え、SCCSは、これら3種の化学物質を化粧品に使用することが消費者へもたらし得るリスクの根拠を、予備的意見書内で以下のように挙げている。

- ナノ材料に不純物、重金属、付着した汚染物質、有機溶媒が存在する可能性があること
- 水酸化フラーレンおよびその水和物の安定性に関するデータが不足していること
- フラーレンおよびその誘導体が化粧品に使用された場合、遊離オキシラジカルの生成を誘導する潜在的な可能性が不明であること
- 水酸化フラーレンおよび水酸化フラーレンの水和物に光毒性の懸念があること
- 水酸化フラーレンに感作性がある可能性があること
- 化粧品に使用された後に、ナノ粒子の経皮吸収と全身への取込みの可能性があること
- 全身への取込みの可能性のあるフラーレンが体内の様々な器官に分布し、肺や肝臓などの特定の器官にナノ粒子が蓄積する可能性があること
- SCCSは入手可能な情報において予備的意見書で評価した材料のいずれについても、遺伝毒性や発がん性の可能性を排除できないこと

予備的意見書に対するコメントは、2023年6月12日まで。

SCCSによるパブリックコンサルテーションの案内「Opinion on Fullerenes, Hydroxylated Fullerenes and hydrated forms of Hydroxylated Fullerenes (nano)」:

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-preliminary-opinion-open-comments-fullerenes-hydroxylated-fullerenes-and-hydrated-forms-2023-04-24_en

予備的意見書原文 : https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/sccs_o_271_1.pdf

3) JRC: ナノ材料の定義に関する委員会勧告の実施に関するガイダンス文書を公開【規制】

→2023年6月7日の資料で報告済み

欧州委員会の共同研究センター(Joint Research Centre: JRC)は「ナノ材料の定義に関する委員会勧告2022/C229/01の実施に関するガイダンス(Guidance on the implementation of the Commission Recommendation 2022/C229/01 on the definition of nanomaterial)」を公開した(2023年5月2日)。欧州委員会は2022年6月、あらゆる分野における法律の整合性を図るため、ナノ材料に関する一貫したEUの規制枠組みを支援することを目的として、ナノ材料の定義をより明確にした勧告を発表していた(2022年10月19日付 ナノマテリアルWG報告資料)。ナノ材料に対する新たな定義は、化学物質、新規食品、化粧品、殺生物性製品、医療機器などにおいて将来的にEUの法律で単一のナノ材料の定義を策定するのに役立ち、いくつかの産業分野においては既に定義を更新する準備が始まっていると述べている。作成したガイダンスは、関係者が新たなナノ材料の定義を理解しやすくすることを意図しており、新たな定義による規制の実施を支援する。また、主要な用語と概念についての概要を示し、ナノ材料を特定するための決定木を提供し、測定によるナノ材料の特定を可能にしている。さらに、付属書にはEUおよび国レベルで一貫したナノ材料の定義で実施される規制に関わる文書の一覧が掲載されている。

JRC による発表「Nanomaterials: Guiding EU industries into the huge potential of the infinitesimal world」: <https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/nanomaterials->

[guiding-eu-industries-huge-potential-infinitesimal-world-2023-05-02_en](https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC132102)

「ナノ材料の定義に関する委員会勧告 2022/C 229/01 の実施に関するガイダンス (Guidance on the implementation of the Commission Recommendation 2022/C 229/01 on the definition of nanomaterial)」: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC132102>

4) OECD: ナノ材料のサイズを決定するための試験ガイドラインに関するウェビナーを開催【規制】

経済協力開発機構 (OECD) は 2023年2月7日、ウェビナーを開催し、1 nmから1,000 nmに対応したナノ材料の粒子や繊維のサイズとサイズ分布を決定するための試験ガイドライン 125: ナノ材料の粒子径および粒子径分布の測定 (2022年6月発表) に記載されている方法について説明した。また、試験ガイドラインの使用法および適用範囲、試験ガイドラインを確立するために用いた検証方法についても解説している。試験ガイドラインは、粒子径および粒子径分布の測定方法は複数あるが、いずれの方法にも長所と短所があるため、画像ベースの方法と統計学的手法に優れる方法の少なくとも2種類以上の独立した方法で評価することを推奨している。また、繊維のサイズを測定する場合、走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope: SEM) と透過型電子顕微鏡 (Transmission Electron Microscopy: TEM) とで測定結果に大きな乖離があり、TEM の適用範囲は 5 μm未満の短繊維を測定する場合に限定するべきであるとしている。

ウェビナー録画視聴リンク: <https://youtu.be/bHWRMbbNOcE>

ウェビナー発表資料: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/nanomet/presentations-webinar-nanomaterials-particle-size-distribution-test-guideline-125.pdf>

試験ガイドライン「Test Guideline 125 on Nanomaterial Particle Size and Size Distribution of Nanomaterials」: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-125-nanomaterial-particle-size-and-size-distribution-of-nanomaterials_af5f9bda-en

(PDF) <https://www.oecd-ilibrary.org/deliver/af5f9bda-en.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2Faf5f9bda-en&mimeType=pdf>

試験ガイドラインの検証に関する報告書 (Validation Report on Particle and Fibre Size Distribution Measurements of Nanomaterials. Supporting TG 125 on Particle Size and Particle Size Distribution of Nanomaterials): [https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono\(2022\)7/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono(2022)7/en/pdf)

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50回日本毒性学会学術年会

開催日時: 2023年6月19日 (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/>

<優秀研究発表応募演題2>

P1-027E カーボンナノチューブに対するマクロファージ炎症応答の解析

山口慎一郎¹、謝祺琳²、黒岩美希¹、笠原浩太²、中山勝文¹

(¹立命館大学薬学研究科、²立命館大学生命科学研究科)

WGコメント

一部の多層カーボンナノチューブ(MWCNTs)は、生体内に入ると主にマクロファージに取り込まれ、そのマクロファージストレス応答により慢性炎症が起きると考えられているが、マクロファージがどのようにCNTsを認識するか良く判っていない。本研究では、マウスTim4のCNT認識部位の三次元類似構造をもつ受容体の*in silico* screenを行い、新規ヒトCNT認識受容体としてsialic acid-binding lectin(Siglec)-5およびSiglec-14を同定した。ヒト単球系細胞株THP-1にSiglec-5およびSiglec-14を遺伝子導入したSiglec-5/THP-1とSiglec-14/THP-1は共に親株THP-1と比較して有意に高いMWCNT認識能を示した。MWCNTsの貪食およびIL-1 β の分泌亢進はSiglec-5/THP-1ではなく、Siglec-14/THP-1によってのみ認められた。この炎症応答はSyk阻害剤のR406でも有意に抑制された。この結果と一致して、CRISPR/Cas9システムによりspleen tyrosine kinase(Syk)遺伝子を欠損させたSyk null Siglec-14/THP-1ではMWCNTsによる炎症応答が認められなかった。以上の結果から、Siglec-14はSykを介するリン酸化シグナル伝達経路によりMWCNTsの貪食と炎症性サイトカインの分泌を誘導することが示唆された。

<一般演題(口演、ポスター)>

O3-30 THP-1細胞を用いたシリカナノ粒子とリポ多糖共暴露による抗原提示細胞活性化能の評価
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

シリカナノ粒子とリポ多糖(LPS)を同時にTHP-1細胞に曝露すると、単体での曝露、及びそれらを時間差で曝露したものと比較して顕著に高いCD54の発現が見られ、組み合わせが引き起こす高い抗原提示細胞活性化能は、それらの複合体が関与している可能性が示唆された。この現象はメソポラスシリカのみに見られ、ナノマテリアルの多孔質性が関与する可能性が示唆された。遺伝子発現解析より、シリカナノ粒子とLPSの共曝露による抗原提示細胞活性化はCD86遺伝子、及びCD54遺伝子の発現によっても評価できることがわかった。またMMP-12遺伝子およびCCL3遺伝子の発現もナノマテリアルによるアジュバント効果の新規指標として有用である可能性が示唆された。

O3-31 気管支モデル/単球系細胞株共培養系を用いたナノマテリアル吸入毒性評価と細胞間相互作用の解析

飯島一智¹、西田明日香¹、高橋遥¹、中浜美月¹、新井りおん¹、山城真輝¹、大野彰子²、足利太可雄²

(¹横浜国立大学、²国立医薬品食品衛生研究所)

WGコメント

h-CLATを応用し、ヒト単球系細胞株THP-1細胞のCD54発現を指標としてナノマテリアルの抗原提示細胞活性化能を評価する手法の開発に取り組んできた。本研究では、ヒト正常気管支上皮細

胞より構築した気管支モデルとTHP-1細胞の共培養系を構築し、気管支の取り込みや気管支上皮細胞と免疫細胞の相互作用を考慮したナノ材料の吸入毒性評価方法の開発を行った。気管支モデル上部および下部よりシリカナノ粒子を添加、24時間後、フローサイトメーターを用いてCD54発現を測定した。THP-1細胞のCD54発現は顕著に亢進し、気管支モデル/単球系細胞株共培養系を用いることでナノ材料吸入毒性が評価できる可能性が示唆された。気管支モデルから分泌されるサイトカインについては、培養後の培養液を市販のメンブレンアッセイキットを用いて解析し、気管支モデルの培養液にはIL-8が含まれていること、シリカナノ粒子曝露によりGRO- α /b/gおよびIL-6の分泌が促進されることが明らかになった。

P2-144 Toxicity assessment of polyethylene terephthalate and polylactic acid nanoplastics on the differentiated 3T3-L1 cells

YU-TUNG JHANG¹, Chi-Hao LI^{3,4,5}, I-Lun HSIAO^{1,2}

¹Master Program in Food Safety, College of Nutrition, Taipei, Taipei Medical University, Taiwan,

²Food Safety, College of Nutrition, Taipei Medical University, Taipei Taiwan, ³Department of Physiology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan,

⁴Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ⁵TMU Neuroscience Research Center, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan.

P2-155 セルロースナノファイバー懸濁液の生物学的特性評価

藤田 克英、小原 佐和枝、丸 順子、遠藤 茂寿、森山 章弘、堀江 祐範

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

P2-156 Development of a novel dual-cross-link hyaluronic acid (dcHA) and validation of its biocompatibility as a new generation dermal filler

ENPEI SU¹, Pu-Sheng WEI², Ming-Thau SHEU¹, Yu-Wen CHENG¹

(¹School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Panion & BF Biotech Inc., Taipei, Taiwan)

P2-157 ナノ材料の胎仔期曝露による脳血管周辺細胞群の組織病理学的異常とその周囲に集積する異常構造タンパク質

小野田淳人¹、梅澤雅和²、武田健¹

(¹山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部、²東京理科大学 先進工学部)

WGコメント

本研究では、二酸化チタンナノ粒子(TiO₂-NP)またはカーボンブラックナノ粒子(CB-NP)を妊娠5、9日目のICRマウスに経気道投与(3~95 μ g/kg)し、6、12週齢仔から脳を摘出した。組織学的解析により脳全域を観察し、検出され病変部を*in situ*赤外分光法やタンパク質発現解析を用いて評価した。結果、老廃物の除去を担う脳血管周囲マクロファージの消化顆粒肥大化と正常細胞数の減少が、NP曝露群に認められた。その異常な脳血管周囲マクロファージに接するアストロサイトにおいて、グリア繊維性酸性タンパク質(GFAP)とアクアポリン4(AQP4)の曝露量依存的な亢進が認

められ、NP胎仔期曝露は脳血管周辺のアストロサイトの過剰活性(グリオシス)を誘導することが示された。さらに赤外スペクトルを比較した結果、各細胞に異常が生じた脳血管周辺においてのみ、タンパク質の変性を示すスペクトルシフトが認められ、脳血管周辺のアストロサイトと脳血管周囲マクロファージでは、異常構造タンパク質の蓄積にตอบสนองし、グリオシスや細胞死の原因となる小胞体ストレスマーカーATF6とCHOPの亢進が確認された。以上から、NP胎仔期曝露は脳血管周囲病変を誘導し、それは異常構造タンパク質の脳血管周辺への集積に起因する可能性が示唆された。

P2-158 結晶子径6nmの酸化チタンナノ粒子のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験

赤木純一、水田保子、赤根弘敏、畝山瑞穂、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

本研究では結晶子サイズ6nmのTiO₂ NPsをF344/DuCrI Crjラットの雌雄に90日間反復経口投与し、毒性影響を検討した。死亡例はなく、体重、尿検査、血液学、血清生化学、臓器重量において、投与に関連した毒性影響は観察されなかった。病理組織学的検査では、消化管内腔、鼻腔、気管、回腸のパイエル板、頸部および縦隔リンパ節、気管支関連リンパ組織に黄褐色の物質の沈着が認められたが、その周辺には免疫応答などの生体反応は観察されなかった。肝臓、腎臓、脾臓のチタン濃度分析から、これらの組織にはTiO₂ NPは蓄積されていないことが示された。大腸陰窩の免疫組織化学分析では、前がん病変を示唆するβ-カテニンの核移行は見られなかった。28日間反復経口試験の肝臓標本を用いてDNA損傷誘発性を調べたところ、小核やγ-H2AX陽性を示す肝細胞の有意な増加は認められなかった。これらの結果から、結晶子サイズ6 nmのTiO₂ NPを1,000 mg/kg bw/dayの用量で90日間反復経口投与しても、ラットの一般毒性、チタンの蓄積、大腸陰窩異常およびDNA損傷の誘発において、毒性影響は見られなかったと結論した。

P3-293 Verification of usefulness as evaluation index for nanomaterials using the h-CLAT test method

大野 彰子¹、西田 明日香²、沖山 佳生⁴、飯島 一智³、足利 太可雄¹

¹国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部、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、⁴神戸大学 大学院シス情

2) 第48回日本香粧品学会

開催日時: 2023年6月23日(金)~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>

<一般研究演題(VI)安全性>

R23 ナノマテリアルの安全性確保に向けた胎盤細胞合胞体化への影響解析

東阪和馬^{1,2}、坂橋優治²、辻野博文^{2,3}、芳賀優弥²、中島彰俊⁴、堤康央^{2,5,6}

(¹阪大高等共創研, ²阪大院薬, ³阪大博物館, ⁴富山大医, ⁵阪大MEIセ, ⁶阪大先導)

WGコメント

本研究では、妊娠維持の中心な役割を担う器官である胎盤に着目し、なかでも胎盤の形成・成熟過程において必須の分化過程である胎盤細胞の合胞体化に焦点を当て、ナノマテリアル(NM)は、の安全性評価を試みた。

ヒト絨毛癌細胞株BeWoに合胞体化誘導試薬であるforskolinを添加する合胞体化モデルを使用し、胎盤細胞の合胞体化過程に対するNMの影響を評価した。まず、妊婦も曝露し得るNMとして、粒子径10nmの銀ナノ粒子(nAg10)を実験に供し、nAg10をforskolinと共処置した際の、合胞体化関連分子の変動をリアルタイムRT-PCRおよびELISAにて、細胞形態の変化を免疫染色にて評価した。合胞体化に伴い産生増大するホルモンであるhCG β のmRNA発現および上清中濃度が、forskolin単独処置群で増加した一方で、nAg10共処置群ではその発現増加が有意に抑制されることが明らかになり、nAg10曝露が、胎盤細胞の合胞体化過程を抑制することが示唆された。

網羅的遺伝子変動解析を実施し、nAg10によるハザード発現の機序解明を試みた。未処置、forskolin単独処置、および、forskolinとnAg10を共処置したBeWoから、それぞれRNAを抽出しRNA-sequenceに供した。得られたデータセットを用いて、2群間での変動遺伝子セットの抽出を試みたところ、forskolin単独群と比較して、forskolin-nAg10共処置群においてより変動遺伝子が濃縮していた遺伝子群として、ミトコンドリア関連の遺伝子セットを見出した。ミトコンドリアは合胞体化過程において、エネルギー産生を介して細胞生存に関与することなど、合胞体化の進行に対し重要な役割を果たしている。合胞体化誘導時のミトコンドリアにnAg10が及ぼす影響について解析することで、そのハザード発現機序の解明を進めている。

2-2. 文献情報(主として、粧工会HP「技術情報」より)

1) 銀ナノ粒子の中樞神経系への毒性的影響－研究レビュー

Jitendra Kumar Suthar *et al.*, J. Appl. Toxicol., 2023;43:4-21 (シンビオシス国際(準)大学[インド])

DOI: 10.1002/jat.4317

銀ナノ粒子は、多くの医薬品、農業、食品産業、及び化粧品分野の日常的に使用される製品に広く用いられているが、その潜在的な神経毒性作用についてはほとんど知られていない。生体異物たる金属である銀は、微量金属として人体における生理的意義は知られていない。銀ナノ粒子の体内動態は、尿や糞便を経由して体外に排出されることが報告されている。しかし、*in vitro*と*in vivo*の両方の実験結果から、小さなナノ粒子(0~30 nm)は血液脳関門を通過して脳内に侵入しやすく、細胞の成分と相互作用して神経毒性を誘発することが確認されている。銀ナノ粒子の毒性は、曝露程度、粒子径、表面処理、凝集状態、及び毒性評価に使用する細胞や生物の種類に依存している。この総説で銀ナノ粒子の神経毒性について、酸化ストレス、神経炎症、ミトコンドリア機能、神経変性、アポトーシス、及びネクローシスへの影響について、関連する情報と現在の知見を紹介している。銀ナノ粒子の中樞神経系への影響は、早急な検討が必要な問題であり、注目度が高まっているとしている。

2) 遷移金属ナノ粒子の毒性－消化管における様々な実験モデルのレビュー

Wanting Hu *et al.*, J. Appl. Toxicol., 2023;43:32-46 (清華大学[中国])

ナノ粒子(NP)は食品、生物医学、化粧品などの分野で広く使用されており、NP が人体に入る機会が増えている。腸内微生物叢がヒトの健康において重要な役割を果たしていることがよく知られている一方で、腸が NP にさらされることは避けられないことから、NP の毒性は以前よりも注目されている。この総説で従来の単培養モデル、共培養モデル、三次元培養モデル及びマイクロ流体チップ上に構築したモデルなどの細胞ベースの実験モデルと、マウスモデル、線虫モデル、ゼブラフィッシュモデル、ヒトボランティアなどの生体内実験、及びコンピュータシミュレーションによる毒性モデルを用いた消化器系における NP の毒性の評価について近年の進歩について紹介している。特により生体を模倣した(バイオメティックな)モデルのおかげで、消化管で作用する NP の毒性の結果は、実際のヒトの微小環境内で起こったことに近い結果を得ることができるとしている。

3) グルコース恒常性に対する二酸化チタンナノ粒子の影響と潜在的な機構—包括的なレビュー

Vida Mohammadparast & Beth L. Mallard, *J. Appl. Toxicol.*, 2023;43:22-31

(マッセイ大学[ニュージーランド])

DOI: 10.1002/jat.4318

二酸化チタン(TiO₂)は白色顔料として、食品産業、パーソナルケア、及び日常的に使用される様々な製品に広く使用されている。二酸化チタンは生体不活性物質として分類されてきたが、最近の研究により、二酸化チタンナノ粒子(NP)の異なる毒性特性と、ヒトに対する潜在的な健康リスクを示すとされている。二酸化チタンは全身循環に入り、肺、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、中枢神経系に蓄積し、これらの重要な臓器に酸化ストレスと組織損傷を引き起こす可能性があることが示唆されている。最近、グルコースホメオスタシスに対する TiO₂ NPs の有害な影響の可能性について、いくつかの研究が懸念を示している。しかし、その知見は、方法論上の問題から慎重に解釈する必要があると述べられている。本総説では、グルコース恒常性(ホメオスタシス)に対する TiO₂ NP の影響に関する現在のエビデンスを、考えられる基礎的メカニズムを含めて評価することを目的とする。さらに、現在の研究の限界についても議論し、この分野における今後の研究に包括的な理解と新たな展望を提供する。

4) 経口投与による酸化鉄ナノ粒子の亜慢性毒性試験—SD ラットにおける 94 日間反復投与試験

Lang Yan *et al.* *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 140, 105381, 2023

(海軍軍医大学(第二軍医大学)[中国])

DOI: 10.1016/j.yrtph.2023.105381

本研究では、酸化鉄ナノ粒子(Fe₂O₃ NP) の毒性を SD ラットへの 94 日間経口投与と 30 日間の回復期間により評価した。溶媒対照群、低用量群、中用量群、及び高用量群には、それぞれ溶媒(0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム[CMC-Na])、125、250、及び 500 mg/kg の Fe₂O₃ NPs を 94 日間毎朝投与した。各投与群の SD ラットの体重、摂餌量、血液学的、血液生化学的、及び尿検査値に関して、対照群と有意差は認められなかった(P > 0.05)。また、各投与群の SD ラットと溶媒対照群の SD ラットとの間で、臓器重量、臓器重量体重比及び内臓脳重量比にも有意差は認められなかった(P > 0.05)。組織病理学検査の結果からも観察された臓器の病理学的変化と Fe₂O₃ NP の投与量の間にも相関がないことが示された(P > 0.05)。Fe₂O₃ NP の無毒性量(NOEL)は 94

日間経口投与と 30 日間の回復期間の結果から 500 mg / kg 体重 / 日と決定された。

5) マイクロ及びナノプラスチックの潜在的な発がん性に関する洞察

Josefa Domenech *et al.*, *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 791, 108453, 2023 (フィンランド労働衛生研究所[フィンランド])

DOI/10.1016/j.mrrev.2023.108453

環境マイクロ・ナノプラスチック(MNPLs)への継続的な曝露がヒトに引き起こす可能性のある健康影響に関する懸念が高まっている。MNPLs は難分解性であるため、さまざまな臓器や組織に蓄積し、長期的にはがんの発生を誘発する可能性がある。本研究では、MNPLs の発がん性の可能性に関する既存の文献をレビューすることを目的とした。発がん性を直接評価する研究は少ないと予想されたため、文献検索では発がん過程に関連する間接的な結果を扱った研究を検討した。スクリーニングされた 126 件の研究のうち、19 件が選択基準を満たした。さらに、先に選択された論文を注意深く読むことによって特定された 7 件の相互参照論文も含める基準を満たし、その結果、レビューに含まれた。選択された研究のほとんどは *in vitro* モデルを使用して実施され、研究の約 40%はげっ歯類で実施されましたが、その中には 2 年間の発がん性アッセイは含まれていなかった。レビューされた研究のほとんどは、MNPL が炎症と遺伝毒性を誘発する可能性を指摘しており、後者は発がん性の強力な予測因子として認識されている。これらは、MNPLs の細胞や組織への蓄積能力や線維化を誘発する能力などの他の重要な発見と併せて、MNPLs への曝露と発がん性の可能性との関連を示唆する可能性がある。それにもかかわらず、入手可能な研究の数が限られているため、明確な結論に達するのは困難である。したがって、このレビューでは、現在の知識のギャップをカバーし、MNPLs の発がんリスクの将来的な評価に対処するためのいくつかの勧告も示している。

6) 金ナノ粒子による表面増強ラマン散乱(SERS)により、ブレオマイシン処理皮膚のコラーゲンによる真皮肥厚を *ex vivo* で明確にする

Po-Jung Huang *et al.* *Skin Res Technol.*2023;29:e13334 (国立中山大学 [台湾])

DOI:10.1111/srt.13334

「緒言・目的」

光学顕微鏡、電子顕微鏡、共焦点顕微鏡などの現在の皮膚画像撮影技法では、多くの場合タンパク質や生体分子に損傷を与える可能性がある組織固定を必要としている。超音波エコーや光干渉顕微鏡による生組織や生細胞の画像取得では、動的分光光学的変化をとらえるには適切ではないことがある。ラマン分光法による *in vivo* 皮膚画像は、皮膚がんの画像取得によく用いられる。しかし、皮膚の表皮及び真皮の肥厚を従来法のラマン分光法や表面増強ラマン散乱(SERS)で測定及び判別可能かどうかは不明であり、非侵襲測定のための迅速かつ標識化不要な手法は明らかとなっていない。

「方法・結果」

表皮及び真皮肥厚を認めるアトピー性皮膚炎及びケロイド患者から取得したヒト皮膚切片を従来法のラマン分光法を用いて測定した。表皮及び真皮肥厚を誘導するイミキモド(IMQ)及びブレオマイシン(BLE)処理を行ったマウス皮膚切片には、金ナノ粒子により表面プラズマを生成させ、ラマ

ン信号を増強した SERS により測定した。

従来のラマン分光法では、いずれのヒト組織でもラマン信号のシフトを認めることができなかつた。SERS では、IMQ 処理皮膚で $1,300\text{ cm}^{-1}$ 付近にピークを認めた。BLE 処理群では $1,100$ 及び $1,300\text{ cm}^{-1}$ 付近にピークを認めた。さらに定量分析により $1,100\text{ cm}^{-1}$ のピークは、対照群皮膚と比べて BLE 処理により有意に強調されていた。SERS により、*in vitro* で主要な皮膚構成成分であるコラーゲン溶液中に同様な $1,100\text{ cm}^{-1}$ ピークを検出した。

「結論・考察」

SERS は、マウス皮膚の表皮又は真皮の肥厚を迅速かつ標識化不要で検出することができ、BLE 処理された皮膚で認められる SERS の顕著な $1,100\text{ cm}^{-1}$ ピークは、コラーゲンに起因する可能性があるとしている。SERS は将来の精密診断に役立つかもしれないとしている。

3. その他の動向

海外ニュース

【2023/05/23】

<Cosmetics> G/TBT/N/EU/872/Rev.1 Draft Commission Regulation amending Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the use of the nanomaterials Styrene/Acrylates copolymer, Sodium Styrene/Acrylates copolymer, Copper, Colloidal Copper, Hydroxyapatite, Gold, Colloidal Gold, Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid, Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold, Platinum, Colloidal Platinum, Acetyl tetrapeptide-17 Colloidal Platinum and Colloidal Silver in cosmetics products

<https://eping.wto.org/en/Search?viewData=G%2FTBT%2FN%2FEU%2F872%2FRev.1>

標記の化粧品規則に関して、Colloidal Silver (nano)の禁止とHydroxyapatite (nano)の制限を追加する案についてWTO/TBT通報が掲載された。意見募集は2023/7/22まで。

WGコメント

この措置案は、SCCSが懸念の根拠を特定した個別のナノ材料の化粧品への使用禁止を制定するために必要なもの。以前、EU/TBT/872を通じて通知されたが、コロイド銀(ナノ)の禁止とハイドロキシアパタイト(ナノ)の制限を含むように修正された。特に、化粧品規則の付属書II(化粧品に含まれる禁止物質リスト)、及び付属書III(化粧品に含まれる制限物質リスト)は、懸念の根拠が特定されたナノ材料の使用の禁止、及び制限をEU域内市場内で統一的に実施するために修正され、ハイドロキシアパタイト(ナノ)に対する最近のSCCSの肯定的な意見を受けている。

付属書IIへの追加:

Styrene/Acrylates copolymer (nano), Sodium Styrene/Acrylates copolymer (nano), Copper (nano), Colloidal Copper (nano), Colloidal silver (nano), Gold (nano), Colloidal Gold (nano), Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid (nano), Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold (nano), Platinum (nano), Colloidal Platinum (nano), Acetyl tetrapeptide-17 Colloidal Platinum (nano)

付属書IIIへの追加: Hydroxyapatite(nano)

(a) 歯磨き類: 10% (即使用可能な製剤中の最大濃度)

(b) 洗口類: 0.465% (即使用可能な製剤中の最大濃度)

(a)、及び(b)の場合: 吸入によりエンドユーザーの肺が曝露される可能性のある用途には使用しな

い。

以下の特性を有するナノ材料のみが認められる:

- 少なくとも95.8%(粒子数)が3未満のアスペクト比を有し、残りの4.2%が4.9を超えないアスペクト比を有する棒状粒子から構成される
- 粒子がコーティングまたは表面改質されていない

https://members.wto.org/crnattachments/2023/TBT/EEC/23_09756_00_e.pdf

[NITEケミマガより]

【2023/06/01】

Minutes of the Working Group meeting on Nanomaterials in Cosmetic Products of 12 May 2023

https://health.ec.europa.eu/document/download/e22b1254-db42-408f-968d-7ffc2bb13a23_en?filename=sccs2022_miwg_034.pdf

欧州委員会SCCSは、5月12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

議事録に公表された議題は以下の通り。

- 委員会からの情報として、TiO₂ナノについて、可能性のある標準化要求 (possible mandate)に関する情報交換
- 議論すべき点のリスト／予備的意見として
 - フラーレン(ナノ) - 暫定意見が、2023年6月12日までのコメント期間のために公開されたこと
 - ナノガイダンス - 更新: WGは文書の完成に向けてさらに作業を実施した。SCCSの6月本会議採択に向けて準備。

[みずほケミマガより]

【2023/06/01】

<Cosmetic> <Nanomaterials>

•SCCS – Draft Agenda of the 5th plenary meeting, Helsinki, 6–7 June 2023

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/sccs2022_ag_005.pdf

6月7～8日に開催されるSCCSの第5回全体会議のアジェンダ案が公開された。

議題は、化粧品原料に対する最終見解等の検討や採択等。

WGコメント

議題のうち、ナノマテリアルに関連する記載は以下のとおり。

6.2 Nanomaterials in cosmetic ingredients／化粧品原料中のナノマテリアル

For adoption／採択事項:

- 2nd Revision of the SCCS Guidance for nanomaterials／ナノマテリアルのSCCSガイダンスの第2改訂

Next WG meeting／次回WG会議予定:

- WG Cosmetic ingredients: 20–21 June 2023
- WG Nanomaterials in cosmetics: tbc
- WG Methodology: tbc

【2023/06/13】

Nanopinion: Conduction of dispersion stability and dissolution rate tests for nanomaterials

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/nanopinion-conduction-of-dispersion-stability-and-dissolution-rate-tests-for-nanomaterials%C2%A0

ECHAは、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページにおいて、ナノ材料の分散安定性と溶出速度に係る試験デザインによるデータの違いについて指摘する記事をNanopinionに掲載した。

[みずほケミマガより]

【2023/06/14】

・ECHA Weekly – 14 June 2023

https://echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/9109026-316

<REACH>

○New intention to identify a substance of very high concern

新たな1件の高懸念物質 (SVHC) 提案の意図について

対象物質は、2-(dimethylamino)-2-[(4-methylphenyl)methyl]-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]butan-1-one

○Updated guide: How to report robust study summaries

「ロバスト試験概要の報告方法」ガイドの更新について

<CLP>

○Compliance date for industrial use only mixtures approaching

工業用途限定混合物の法令遵守日 (2024/01/01) について

○New intentions and proposals to harmonise classification and labelling

新たな1件の提案書提出について

対象物質は、Benzenamine, N-phenyl-, reaction products with 2,4,4-trimethylpentene

<Webinars>

○IUCLID 6 2023 format changes: webinar material available

6月8日に開催されたウェビナー資料について

<EU Observatory for Nanomaterials>

○New Nanopinion published

ナノ材料の分散安定性、及び溶解速度試験の実施に関するコラムについて

<https://euon.echa.europa.eu/nanopinion/-/blogs/dispersion-stability-and-dissolution-rate-tests-for-nanomaterials>

WGコメント

ナノ材料の分散安定性、及び溶解速度試験の実施に関するナノピニオン (リッキ・ローゼンフェルト博士)

REACHは2020年以降ナノフォームを登録しなければならないことを明確にした。登録者は、各ナノフォームまたはナノフォームのセットについて特定のハザードデータセットを提供し、それらを特性評価することが求められている。これには粒度分布やその他の物理化学的特性が含まれる。さらに、化学物質のすべての毒性学的試験 (健康への影響を考慮) と生態毒性学的試験 (生物系への

影響を考慮; OECDテストガイドライン(TG)201、202、203などは、ナノ材料の挙動に合わせる必要がある(OECDガイダンス文書(GD)317参照)。しかし、ナノ物質の挙動に適切な適応を行うためには、分散安定性(OECD TG318)と溶出速度(OECD TGはない; OECD GD 29と318に基づく)を知る必要がある。特にTGがない場合は、科学的に確実な研究が必要である。分散安定性の検討で考慮すべき点、溶解速度の検討で認識しておくべき点等が取り上げられている。

ガイダンス文書や利用可能な試験ガイドラインは、試験機関がREACH登録に必要なデータを作成する適切な方法を見つけるのに役立つが、試験デザインに関しては試験機関によって大きな違いがあるかもしれない。さらに、試験機関は、実用的なTGが利用可能になるまで、科学的に健全な試験を実施する責任を負う。TGの実用性は非常に重要である。なぜなら、試験は多くのラボで実施可能である必要があり、結果はラボ間レベルで高度に比較可能でなければならないからである。これが、TGの開発中にラウンドロビン試験(独立して数回実施される試験所間試験)が実施される理由である。歴史的に、試験は主に実用的な理由から金属、及び金属酸化物ナノ材料から開始されたため、有機ナノ材料のTGの開発は、それらが示すすべての課題を含めて、現在のところまだ遅れている。そのため、他の材料が登録のために評価される必要がある場合、未解決の問題(時には適用できない問題)が生じる。もちろん、すべての潜在的な問題をラウンドロビンで明らかにできるわけではないし、ナノ材料は、異なる特性や課題を持つ非常に幅広い材料群である等の記載がある。

[NITEケミマガより]

【2023/06/19】

<Cosmetics> <Nanomaterials>

SCCS – Minutes of the 5th plenary meeting, Helsinki, 6–7 June 2023

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-minutes-5th-plenary-meeting-helsinki-6-7-june-2023-2023-06-19_en

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/sccs2022_mi_plenary_05_en.pdf

6月6～7日開催のSCCSの第5回全体会議の議事録が公開された。

議題は、化粧品原料に対する最終見解等の検討や採択等。

WGコメント

ナノマテリアルワーキンググループでは、「化粧品中のナノマテリアルSCCSガイダンスの第2改訂」(The 2nd revision of the SCCS Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics)、及び2023年6月12日までのコメント期間であるフラーレン(ナノ)に関するSCCS暫定意見について議論された。

以下、「化粧品中のナノマテリアルSCCSガイダンスの第2改訂」における主な変更点を挙げる:

- 新しいセクションが導入された(溶解度と溶解速度、非水性媒体での溶解度、ナノ粒子が存在しない証拠、分散性、アスペクト比、血球への取り込み、生殖毒性、内分泌かく乱作用)
- 2022年に発表されたナノ材料の定義に関する欧州委員会の新しい勧告が紹介されている
- SCCS/1618/2020に基づき、ナノ材料に対する安全性懸念の引き金となる主要な側面が導入された
- 前回の更新以降に発表された文献に基づき、その他のセクションと付属書1を更新しました

- リードアクロスとグループ化のセクションを改訂した
- 過去の／既存のデータを使用できる場合について説明した文章が追加された

本ガイダンスは、ナノ材料の安全性評価分野における科学の進展に基づき、将来変更される可能性がある。

https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-guidance-safety-assessment-nanomaterials-cosmetics-2nd-revision_en

[NITEケミマガより]

【2023/06/19】

Discover the latest updates on the EUON website

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/discover-the-latest-updates-on-the-euon-website

ECHA は、ナノマテリアル展望台 (EUON) ページの以下の情報を更新した。

- ・各加盟国独自の報告制度の一覧概要表
- ・各ナノマテリアルの REACH に基づく物質評価のステータス表
- ・REACH 情報要件別に現在利用可能な方法・プロトコル等の対応表

[みずほケミマガより]

【2023/06/21】

・ECHA Weekly – 21 June 2023

https://echa.europa.eu/de/view-article/-/journal_content/title/9109026-319

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/discover-the-latest-updates-on-the-euon-website

<REACH>

○New intention to identify a substance of very high concern

新たな1物質の高懸念物質 (SVHC) の提案意図について

対象物質は、2,4,6-tri-tert-butylphenol。

○Screening report for six sodium perborates

6種のsodium perboratesに関するスクリーニングレポートについて

○Investigation report published for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

1件の調査報告書の発行について

対象物質は、多環式芳香族炭化水素 (PAHs)。

<CLP>

○New intentions and proposals to harmonise classification and labelling

新たな2物質群の提案意図について

対象物質は、1,1,3,3-tetramethylbutyl peroxyneodecanoate 及び

Reaction products of diphenylamine with nonene, branched。

<Biocides>

○Commission decisions on Union authorisation

1件の欧州連合の認可に対する委員会決定について

対象物質は、single biocidal product 'Spray On'。

<EU Observatory for Nanomaterials (EUON)>

○Latest updates

EUONウェブサイトにおける3つの主要な表の更新について

<EU Chemicals Legislation Finder (EUCLEF)>

○ECHA's database on chemicals: check the latest updates in EUCLEF

EU化学物質関連法令ファインダー(EUCLEF)の最新の更新について

WGコメント

EUONウェブサイトの3つの主要表が更新された:

- 各国の報告スキーム
- ナノ材料に関するREACH物質評価の完了と予定
- REACHの情報要求事項と利用可能な方法の概要

[NITEケミマガより]

【2023/06/26】

<Cosmetics>

SCCS Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics – 2nd revision

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-guidance-safety-assessment-nanomaterials-cosmetics-2nd-revision-2023-06-26_en

https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/sccs_o_278.pdf

化粧品中のナノマテリアル安全性評価に関するSCCS(Scientific Committee on Consumer Safety)のガイダンス(第2版)が掲載された。

WGコメント:

化粧品中のナノマテリアル安全性評価に関するガイダンスは、安全性資料の作成手順を容易にし、化粧品規則(EC)No 1223/2009の第16条の規定の実施においてリスク評価者及びリスク管理者を支援することにより、申請者を支援することを目的とする。同規則は、ナノマテリアルを含む化粧品の届出と評価について、SCCSと同様に責任者に厳しい条件と期限を課している。本ガイダンスでは、ナノマテリアルの安全性資料で必要とされるすべての必須要素、すなわち物理化学的特性評価、曝露評価、毒性学的評価、リスク評価を網羅している。そのため、本ガイダンスは、ナノマテリアルの安全性に特化したSCCSガイダンスノートを補完するものであり、SCCSガイダンスノート(SCCS/1647/22 – SCCSガイダンスノート第12版または今後の改訂を参照)と合わせて考慮する必要がある。本ガイダンスは、新たな科学的進歩やこの分野における新たな知識や経験を考慮し、SCCSが適切と判断した場合に改訂・更新される。

[NITEケミマガより]

【2023/06/26】

Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics – 2nd revision

→ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/sccs_o_278.pdf

欧州委員会SCCSは、化粧品中のナノマテリアルの安全性評価に関するガイダンスの改訂版を公表した。

[みずほケミマガより]

【2023/06/27】

<Toys> SCHEER – Final Opinion on the safety of titanium dioxide in toys

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/scheer-final-opinion-safety-titanium-dioxide-toys-2023-06-27_en

SCHEER(Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging)による最終見解が掲載された。対象は玩具中のtitanium dioxide。

WGコメント

ポリマーのリスク特性

二酸化チタンがポリマーマトリックス内に固定されているため、ポリマーからの二酸化チタンの潜在的な放出は無視できるか存在しないと考えられるため、玩具の製造に使用されるポリマーの着色剤としての二酸化チタンの用途は、子供に対するリスクはないか無視できると考えられる。しかしながら、二酸化チタンがポリマー内に埋め込まれていない場合、二酸化チタンの放出による子供の吸入、及び/または経口曝露の可能性がある。

吸入曝露後のリスク評価

MoS値に基づき、二酸化チタンを含む玩具は、顔料である二酸化チタンが超微粒子画分を含まない場合、考慮された現実的な上限及び高程度の曝露シナリオにおいて、リスクがないか無視できる(安全に)使用できると結論づけられる。しかしながら、超微粒子画分が存在すると仮定した場合、曝露シナリオ1(鑄造キット、現実的な上限及び上限推定値)、シナリオ2(チョーク、上限推定値)及びシナリオ4(粉体塗料、上限推定値)では、安全な使用は示されない。白色色鉛筆(曝露シナリオ3)は、二酸化チタン製剤中に超微粒子画分が存在する場合でも、様々な年齢層の子供が全く、あるいは無視できるリスク(安全)で使用することができる。吸入リスク評価におけるWoEは、ハザード評価では強、曝露評価ではシナリオによって弱から強である。超微粒子画分が存在する場合、鑄造キット、チョーク、粉体塗料を子供が安全に使用できるとは結論づけられない。この結論は、低いMoS値に基づいている。曝露評価の不確実性(弱いまたは中程度のWoE)は、MoSの決定に上限曝露推定値を使用することで対処した。玩具及び玩具材料に使用される二酸化チタン製剤中に超微粒子画分が存在しないことが高い確実性で証明される場合、本意見書の曝露推定値に基づき、1%を超える二酸化チタン含有量の全ての製品について、リスクがないか無視できる(安全な)使用が示される。

経口曝露後のリスク評価

MoS値のみに基づき、二酸化チタンを含む玩具は、検討された最悪の経口曝露シナリオにおいて、リスクがないか無視できる程度で使用できると結論づけることができる。しかしながら、WoEはハザードの特徴付けに関しては弱く、曝露評価に関しては弱～中程度である。ハザードの特徴付けには不確実性があるが、顔料性微粒子二酸化チタンの経口曝露に対するMoSは、安全な使用を示すのに十分高い。超微粒子画分が存在しないことが適切な方法で証明された場合、顔料の二酸化チタンは、経口曝露後のリスクがないか無視できる安全な使用を示すと考えられる。

遺伝毒性に関する結論

現時点では、遺伝毒性作用の誘発に関するTiO₂サイズの閾値は確立されていないが、ナノサイズのTiO₂に関する研究結果(主に*in vitro*研究)では、マイクロサイズまたは100 nmをわずかに超える

サイズの研究結果よりも、陽性反応の確率が高いことが観察される。TiO₂のサイズが大きくなるにつれて、遺伝毒性作用の確率は減少し、観察された陽性作用はナノフラクシオンの存在に依存する可能性がある。色素性微細酸化チタンの潜在的な遺伝毒性は、ナノフラクシオンが存在しないことの実証を含めて、依然として不確かである。全体として、*in vitro*および*in vivo*の遺伝毒性試験の結果に基づき、SCHEERは、ナノフラクシオンの存在を除外できるのであれば、顔料系微粒子TiO₂グレードは、経口および吸入暴露後に遺伝毒性の可能性はないとみなすことができるという意見である。

最終コメント

提示された安全性評価は、評価された様々な曝露シナリオに使用された玩具に含まれる二酸化チタンのレベルに限定されていることを認識すべきである。評価された曝露シナリオは二酸化チタン曝露の可能性が最も高いが、二酸化チタンを含むいくつかの玩具は、本意見書では評価されなかった子どもへの曝露をもたらす可能性がある。

さらに、食品、化粧品等を介した他の二酸化チタン曝露源による曝露は考慮されていない。

[NITEケミマガより]

【2023/06/27】

・SCHEER – Minutes of the 5th plenary meeting, Luxembourg, 8–9 June 2023

→ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/scheer2022_mi_005.pdf

6月8～9日開催のSCHEERの第5回全体会議の議事録が公開された。議題は、EU環境総局によるPFAS(地下水と地表水)及び銅(地表水)の義務の採択、玩具中の酸化チタンの最終見解など。

[NITEケミマガより]

【2023/06/27】

A new document on the definition of nanomaterial

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/a-new-document-on-the-definition-of-nanomaterial

ECHAは、欧州委員会の共同研究センター(JRC)が公表した「ナノ材料の定義に関する委員会勧告(2022/C 229/01)の実務ガイダンス」を紹介した。当該ガイダンスでは、ナノ材料を識別するための情報が記載されている。

[みずほケミマガより]

【2023/06/28】

OECD call for interested laboratories to participate in an inter-laboratory comparison test on dissolution of metal nanomaterials in aquatic media

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、OECDプロジェクトが水生培地への金属ナノ材料の溶解に関するラボ間比較テストに参加可能な試験機関を募集していることを紹介した。

https://euon.echa.europa.eu/lt/view-article/-/journal_content/title/oecd-call-for-interested-laboratories-to-participate-in-an-inter-laboratory-comparison-test-on-dissolution-of-metal-nanomaterials-in-aquatic-media

WGコメント

2023年7月7日までの回答締切

ドイツが主導するWNTプロジェクト3.10では、水系環境媒体中におけるナノ材料の溶出を測定するための試験ガイドラインを作成している。正確な測定とデータ削減のための手順を検証するため、2023年10月から12月の間に行われる予定の試験所間比較テストに協力できる試験所を募集。ナノ物質の溶解度と溶解速度に関する標準操作手順書(SOP)草案は、関係者が必要な設備と作業工数を見積もることができるように作成されている。

[みずほケミマガより]

【2023/06/30】

<Cosmetics> SCCS – Minutes of the Working Group meeting on Cosmetic Ingredients of 20-21 June 2023

https://health.ec.europa.eu/latest-updates/sccs-minutes-working-group-meeting-cosmetic-ingredients-20-21-june-2023-2023-06-30_en

6月20日～21日開催の化粧品成分に関するSCCS(Scientific Committee on Consumer Safety)の作業部会の議事録が公開された。

WGコメント

9月のSCCS会議でナノフラーレンも議題に入れるということが「その他」(A.O.B; Any Other Business)にて言及されている。

「フラーレン(ナノ):WG議長は事務局に対し、次回会合の議題としてこの点を追加し、簡単な議論を行うよう要請した。また、9月にナノWGの会合を開催するよう事務局に要請した。」

[NITEケミマガより]

【2023/07/04】

経済協力開発機構(OECD)

<Nanomaterials>

Safe(r) and Sustainable Innovation Approach (SSIA): Nano-enabled and other Emerging Materials

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/safer-and-sustainable-innovation-approach/>

ナノ材料等についての安全かつ持続可能な革新アプローチ(SSIA)に関する記事が掲載された。

WGコメント

新素材や先端素材が次々と開発され、私たちの生活に取り入れられている。これらの材料は、再生可能エネルギーからヘルスケアに至るまで、様々な分野向けに設計されており、経済や社会に利益をもたらす新しい特性や強化された特性を提供している。これらの材料の多くは、新たな機能性や強化された機能性、あるいは他の化学物質と比較してさらなる課題につながる可能性のある複数の成分など、さらなる複雑性を有している。また、これらの材料は急速なペースで開発されているため、技術革新と適切なリスク評価ツールや枠組みの開発との間にギャップが生じる可能性がある。

新しく開発される材料が、技術革新の段階から安全性と持続可能性を兼ね備えていることを確実にするために考え方を考える必要がある。SSIAは、材料設計の早い段階から、持続可能性の側面を安全性の検討と同時に考慮する体系的かつ包括的なアプローチを提案している。

このギャップを最小化する方法は、産業界がイノベーションプロセスの初期段階から、イノベーションのバリューチェーン(製品開発の場合はライフサイクル)全体を対象として、ヒト健康や環境安全性に対する不確実性やリスクを低減すること(「Safe(r) and Sustainable -by-Design」コンセプト、

SSbD)、規制当局がイノベーション、その応用、潜在的な安全性問題によってもたらされる規制上の課題を予測すること(Regulatory Preparedness, RP)である。SSbDとRPには、早い段階でのイノベーターと規制当局の対話が必要であり、これを支えるのが信頼される環境(Trusted Environment, TE)である。これら3つの異なる要素が、安全で持続可能なイノベーション・アプローチ(SSIA)を形成している

[NITEケミマガより]

【2023/07/06】

<Nano materials>

OECD adopts Test Guideline based on JRC method: Hydrophobicity Index of nanomaterials

https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/hydrophobicity-nanomaterials-oecd-adopts-test-guideline-based-jrc-method-2023-07-06_en

JRC(Joint Research Center)で開発されたナノ材料の疎水性指数決定方法がOECDテストガイドラインに採用された旨のニュースが掲載された。

WGコメント

ナノ材料の疎水性を測定する簡単な方法を説明した新しいOECDテストガイドラインが利用可能になった。この方法は、疎水性が環境やヒトにおけるナノ材料の挙動にどのような影響を与えるかを研究するために使用される。ナノ材料やその他の化学物質の安全性評価における挙動を理解する上で重要な特性である。しかし、既存の標準化された定量法はナノ材料に適していなかったため、これまでは方法論的なギャップがあった。新しく採用された方法では、ナノ材料の「疎水性指数」は、JRCで開発され特性評価されたエンジニアードコレクター(engineered collectors)との親和性測定によって決定される。この簡単な測定は、制御された特性を持つ表面に結合する粒子の数を時間の関数として計測することによって行われる。

[NITEケミマガより]

4. 今後の動向

1) 第82回日本癌学会学術総会

開催日時:2023年9月21日(木)~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>

[プログラム企画の一部が公開されているが、現時点でナノマテリアルに関するものはない。]

2) 日本動物実験代替法学会第35回大会

開催日時:2023年11月27日(月)~29日(水)

会場:千葉大学西千葉キャンパス

大会長:伊藤晃成(千葉大学大学院薬学研究院)

<https://jsaae36.secand.net/>

[現在公開されている特別講演・教育講演、シンポジウムには、ナノマテリアルに関するものはない。]

※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;第634～641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560～562号

以上