

平成16年度

「ナノ原料を使用した化粧品の安全性評価
システムに関する基礎調査」報告書

平成17年 3月18日

日本化粧品工業連合会

契約管理番号

04003419-0

目 次

緒 言	2
1. 調査目的	
2. 調査項目	
3. 調査体制	
4. 調査委員会の開催経過	
第1章 ナノ原料の使用実態調査	4
1. 1 調査目的	
1. 2 調査方法	
1. 3 調査結果	
1. 4 まとめ	
第2章 市販されているナノ原料の性状等調査	16
2. 1 調査目的	
2. 2 調査方法	
2. 3 調査結果	
2. 4 まとめ	
第3章 ナノ原料及びその配合化粧品の安全性に関する文献調査	20
3. 1 調査目的	
3. 2 調査方法	
3. 3 調査結果	
3. 4 海外情報	
3. 5 まとめ	
第4章 ナノ原料の粒径測定法に関する検討	30
4. 1 調査目的	
4. 2 調査方法	
4. 3 調査結果	
4. 4 まとめ	
第5章 検討課題の抽出・整理及び今後に向けた提言	33
5. 1 化粧品に使用するナノ原料の定義とナノ原料の標準的な粒径測定法に関する提言	
5. 2 化粧品に汎用するナノ原料の経皮吸収試験に関する提言	
5. 3 ナノ原料を使用した化粧品の安全性評価システムに関する提言	

«付属資料»

「化粧品を使用しているナノ原料に関するアンケート」調査票

緒 言

1. 調査目的

化粧品は、直接人体に使用する製品であることから、薬事法における規制を受けており、化粧品各企業においては、化粧品及び配合原料について必要な安全性試験を実施する等安全性の確保に努めてきているところである。

特に近年、化粧品業界では、消費者の商品選択において化粧品の使用感が非常に重要な要素となってきていることから、使用感を向上させるための原料研究と共に商品開発に各社が鎬を削っている状況にある。

こうした状況下において、長年特段の問題もなく化粧品原料として使用してきた実績のある粉末酸化チタン、酸化亜鉛等は、ナノテクノロジーによってその粒径を微細化に移行させ、それを日焼け防止製品やファンデーションに配合することにより、日焼け防止効果を発揮しながら透明感を保つ機能を有する製品が既に上市されるなど、化粧品業界では高い関心が持たれている。

一方でナノテクノロジーを活用して作られた超微細粒子に関して、例えば「肺の細胞膜、血液脳関門を通過」「物理的化学的性質や毒性が変化」する等により、人体への安全性を疑問視する声が欧米を中心に起こり、また日本においてもマスコミでナノ粒子に関する問題が提起されているが、これを明確に反証できる科学的データは少なくとも現時点ではないといって過言ではない。

化粧品業界では、化粧品が人体の皮膚に直接塗布して使用される特性から、消費者が不安感を持つことなく安心して使用していただくために、信頼しうる科学的データを取得し、それをもって消費者に理解を頂く説明をしなければならない。

化粧品業界としては、現在の約3兆円市場規模を更なる拡大を続けるためにも化粧品の使用感の向上を付加できるナノテクノロジーによる微粒子化した原料の利用拡大が必要不可欠であり、このためにも粒径を超微細化した原料及びその原料を使用した化粧品の安全性を確認するための標準的な安全性評価システムの構築が急がれるところである。

本調査研究では、化粧品業界において使用されているナノテクノロジーによる微粒子化した原料の使用実態を把握し、また安全性に関する国内外の情報等の収集分析を行い、今後の化粧品の安全性を確認するための標準的な安全性評価システムの構築に向けた知見を得ると共に今後の取り組みの方向性をとりまとめる目的とした。

2. 調査項目

化粧品に配合している粒径を超微細化した材料（以下「ナノ原料」という。）について、今後におけるその化粧品の安全性を確認するための標準的な安全性評価システムの構築に向けた知見を得ると共に今後の取り組みの方向性をとりまとめるため、以下の調査項目を実施した。

- ①ナノ原料の使用実態調査
- ②市販されているナノ原料の性状等調査
- ③ナノ原料及びその配合化粧品の安全性に関する文献調査
- ④汎用性の高いナノ原料の粒径測定法の検討
- ⑤検討課題の抽出・整理及び今後に向けた提言

3. 調査体制

本調査研究に当たっては、有識者から構成する委員会「ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会（委員長：吉田武美・昭和大学薬学部毒物学教室教授）」（表-1）を設置し、その基本方針、調査結果の評価など専門的立場から委員の指導を受けながら、業務を推進した。なお、本調査研究業務の効率的な実施を図るための協力体制として、受託団体に設置されている技術委員会の「受託事業支援グループ」による側面的な支援を受けた。

表-1 ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会委員名簿

	氏 名	所 属・役 職
委員長	吉田 武美	昭和大学薬学部毒物学教室 教授
委 員	山賀 真須美	消費科学連合会 副会長
"	高月 峰夫	(財) 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 理事・所長
"	櫻井 博	独立行政法人産業技術総合研究所 計測標準研究部門 物性機能応用統括研究室 研究員
"	清野 学	ティカ株式会社 岡山研究所 所長
"	奥田 晴夫	石原産業株式会社 無機化学営業・技術本部 機能材料営業部 部長
"	豊田 英一	日本化粧品工業連合会技術委員会安全性部会 部会長 「(株)資生堂安全性・分析センターセンター長」
"	大西 重樹	日本化粧品工業連合会技術委員会 化粧品原料部会 部会長 「カネボウ(株)執行役R&D統括室長」
"	野澤 進	日本化粧品工業連合会 技術委員会情報部会 部会長 「ポーラ化成工業(株) 涉外担当部長」

4. 調査委員会の開催経過

第1回 平成17年1月13日(木) 15:00~17:10 東京化粧品工業会会議室

本調査・実施計画書の説明、調査の進め方、化粧品メーカーのアンケート調査項目等の検討

第2回 平成17年3月9日(水) 15:00~17:10 東京化粧品工業会会議室

調査結果の評価、検討課題の抽出・整理及び提言、報告書作成方針等の検討

第1章 ナノ原料の使用実態調査

1. 1 調査目的

ナノ原料の使用実態調査では、化粧品業界での使用実態を把握するため、国内化粧品メーカーを対象とする「化粧品に使用しているナノ原料に関するアンケート調査」によって、ナノ原料成分の種類、形状・粒径等の物理化学的性状及び安全性の確認状況等を明らかにすることを目的として実施した。

1. 2 調査方法

「化粧品に使用しているナノ原料に関するアンケート調査」は、国産及び輸入の自社ブランド化粧品を対象として以下の方法で実施した。

調査対象：日本化粧品工業連合会（以下「粧工連」という。）の傘下会員のうち、741社を対象として実施

実施方法：調査票の送付及び回収は郵送

調査票：付属資料として掲載したアンケート調査票を使用

調査期間：平成17年1月31日に発送し、2月10日を回収期限として実施

アンケート調査票の作成に当たっては、ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会の意見を踏まえ、対象とするナノ原料は「一般的な化粧品基材（水、油分、アルコール界面活性剤等）に溶解せず、製剤中に非溶解状態で配合されているもので一次粒径の平均の大きさ（棒状、板状等の球状でないものについては最短径）が100nm以下のもの」とし、またナノ原料を「無機成分（有機成分でコーティングした無機成分を含む）」と「有機成分（意図的に微粉末化した難溶性成分、例えば微粉末化したナイロン繊維等）」とに区分することとした。

なお、「化粧品に使用しているナノ原料に関するアンケート調査」を補完する意味で、ナノ原料の性状、粒径測定法及び安全性の確認項目を中心に、粧工連の「受託事業支援グループ」のメンバーが所属する企業から情報収集を行った。

1. 3 調査結果

アンケートの回答は、478社からあり、回収率は64.5%であった。調査結果のアンケート項目ごとの概要は、次のとおりであった。

1) ナノ原料の化粧品への配合の有無

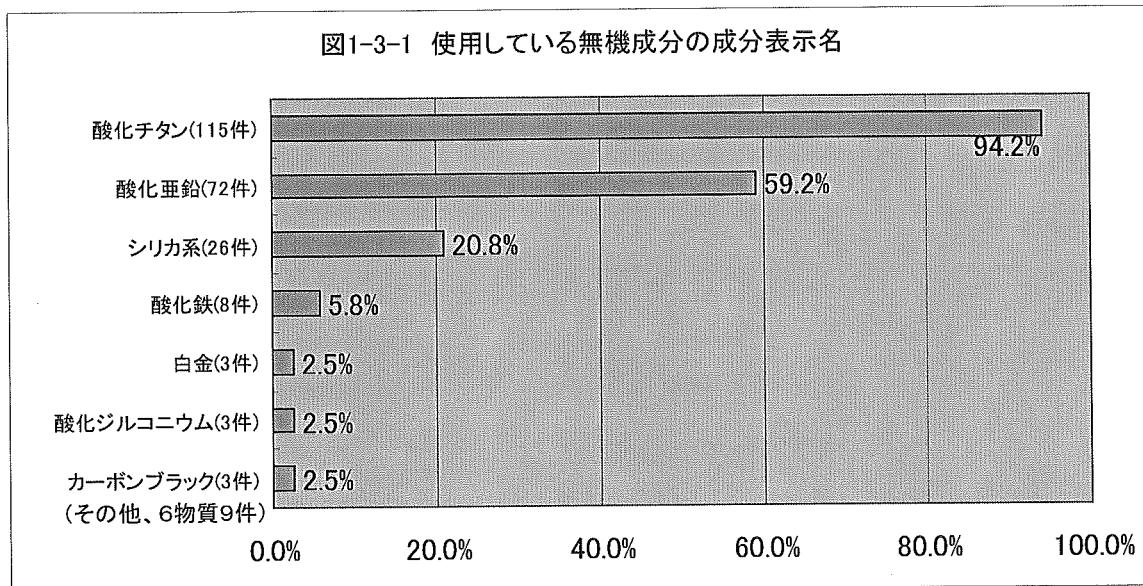
ナノ原料を化粧品に配合していると回答した企業は、アンケート回答企業：478社のうち、122社で25.5%であった。またナノ原料を化粧品に配合していると回答した122社のうち、「無機成分のみと回答した企業：112社（91.8%）」、「有機成分のみと回答した企業：2社（1.6%）」、「無機成分と有機成分の両方と回答した企業：8社（6.6%）」であった。これを無機成分と有機成分に分けて見ると「無機成分：120社」で「有機成分：10社」であった。

2) ナノ原料—無機成分

① 無機成分の成分表示名（図1-3-1）（複数回答）

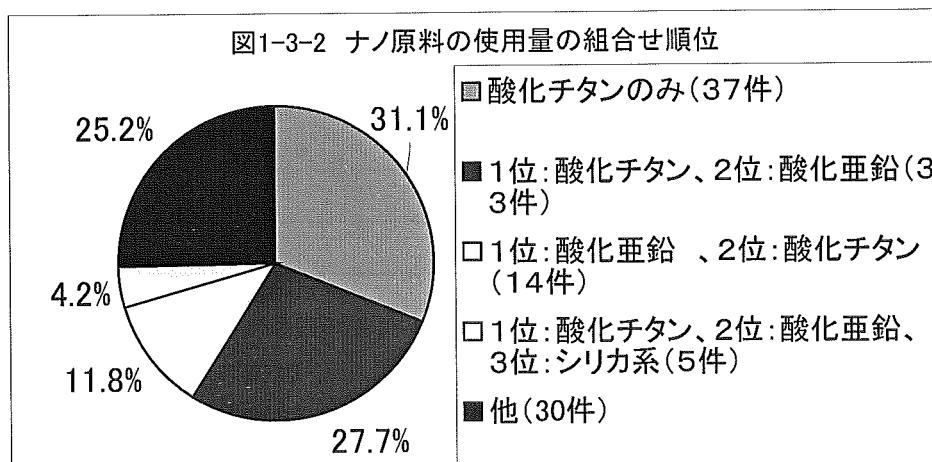
無機成分を使用していると回答のあった120社について、無機成分の成分表示名の集計を図1-3-1に示した。

回答のあった成分表示名の物質数は 13 物質で、そのうち使用比率の高い主な物質は酸化チタン:115 社 (94.2%)、酸化亜鉛 : 72 社 (59.2%)、シリカ系 : 26 社 (20.8%)、酸化鉄 : 8 社 (5.8%) の順となっている。



② ナノ原料の使用量の組合せ順位 (図 1-3-2)

無機成分を使用していると回答のあった120社について、ナノ原料の使用量の組合せ順位を見ると、「酸化チタンのみ : 37社 (31.1%)」、「1位・酸化チタン、2位・酸化亜鉛 : 33社 (27.7%)」、「1位・酸化亜鉛、2位・酸化チタン : 14社 (11.8%)」、「1位・酸化チタン、2位・酸化亜鉛、3位・シリカ系 : 5社 (4.2%)」の順で、酸化チタンのみを使用している企業が1/3を占めている。



③ 酸化チタンの形状・粒径 (表 1-3-1、図 1-3-3~4)

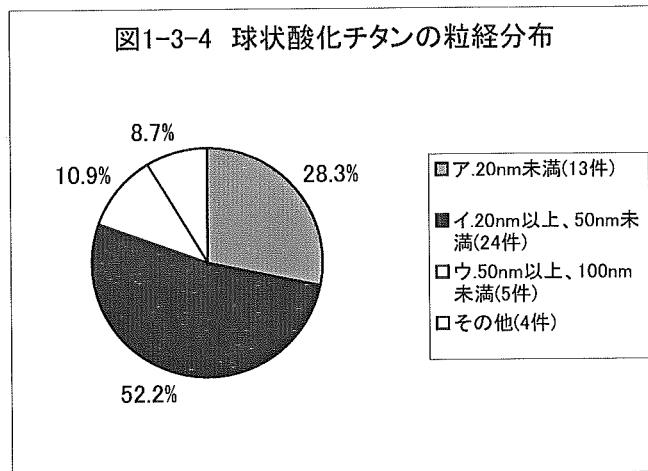
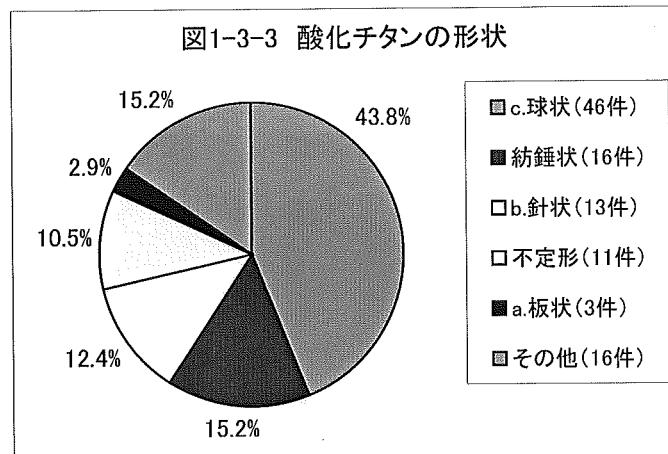
無機成分として使用比率の高かった酸化チタンのみについて、その形状ごとの粒径分布の状況を見るために、酸化チタンを使用していると回答のあった 115 社のうち、その形状・粒

径に対して回答した105社について集計した結果を表1-3-1に示した。

酸化チタンの形状を見ると、球状：46社（43.8%）でほぼ1/2を占めており、続いて紡錘状：16社（15.2%）、針状：13社（12.4%）、不定形：11社（10.5%）の順となっている（図1-3-3）。また形状が球状であると回答した46社の酸化チタンの粒径分布を見ると、20nm以上50nm未満：31社、20nm未満：25社、50nm以上100nm未満：11社で、粒径分布が20nm以上50nm未満と回答した企業が過半数以上を占めており、また50nm未満の小さい粒径のものの使用比率が8割と非常に高くなっている（図1-3-4）。

表1-3-1 酸化チタンの形状ごとの粒径分布

形状	粒径	形状	粒径
c. 球状	ア. 20nm未満(13件)	不定形	ア. 20nm未満(3件)
	イ. 20nm以上、50nm未満(24件)		イ. 20nm以上、50nm未満(4件)
	ウ. 50nm以上、100nm未満(5件)		ウ. 50nm以上、100nm未満(3件)
	その他(4件)		その他(1件)
紡錘状	ア. 20nm未満(7件)	a. 板状	ア. 20nm未満(1件)
	イ. 20nm以上、50nm未満(2件)		その他(2件)
	その他(7件)	その他	(16件)
b. 針状	ア. 20nm未満(1件)		
	イ. 20nm以上、50nm未満(2件)		
	ウ. 50nm以上、100nm未満(3件)		
	その他(7件)		

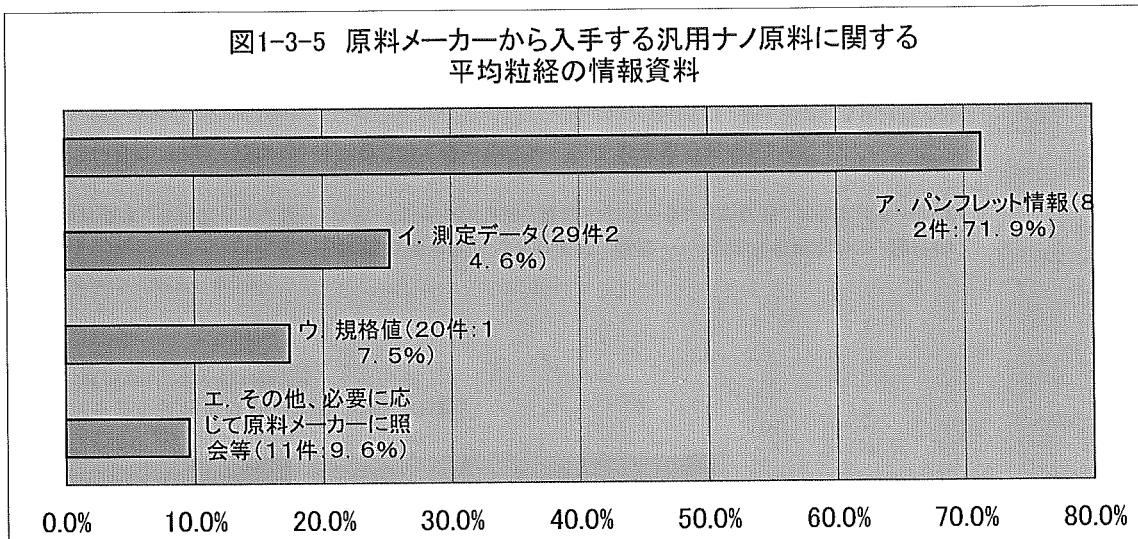


④ 汎用ナノ原料の平均粒径情報の入手方法（複数回答）（図1-3-5）

無機成分で最も使用量の多いナノ原料（以下「汎用ナノ原料」という。）における平均粒径の情報は、無機成分を使用していると回答した 120 社のうち、原料メーカーから入手していると答えた企業が 115 社(95.8%)と殆どの企業が原料メーカーからの情報に依存しており、自社で観察・測定するとの回答は 14 社 (11.6%) と非常に少なかった。その情報資料は、原料メーカーから入手と回答した 115 社のうち、2/3 以上の 82 社 (71.9%) がパンフレット情報に頼っており、以下測定データ、規格値の順であった。

自社で観察・測定を行っていると回答した企業：14 社の測定方法は、粒度分布計による計測：8 社、電子顕微鏡による計測：10 社であり、その他の方法として記述された計測法はなかった。

図1-3-5 原料メーカーから入手する汎用ナノ原料に関する
平均粒径の情報資料

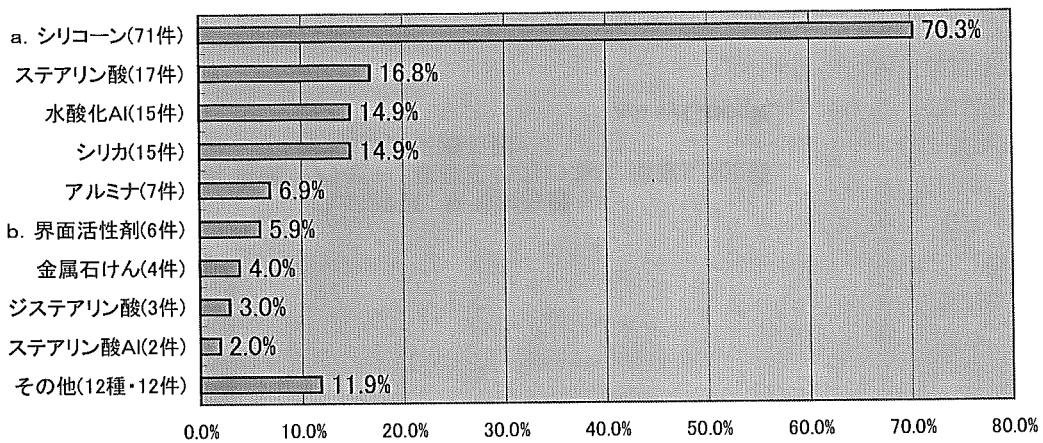


⑤ 汎用ナノ原料の表面処理と表面処理剤の種類（複数回答）（図1-3-6）

無機成分を使用していると回答した 120 社のうち、汎用ナノ原料について表面処理されているものを使用しているのが 101 社 (84.2%) で、表面処理されていないものを使用しているのが 19 社 (15.8%) で、表面処理された汎用ナノ原料を使用する企業が全体の 8 割以上を占めている。

表面処理剤の種類は、表面処理された汎用ナノ原料を使用していると回答した 101 社のうち、シリコーンが 71 社と一番多く、以下、ステアリン酸：17 社、水酸化アルミニウムとシリカ：各 15 社の順となっており、全体で 21 種類が使用されていた。

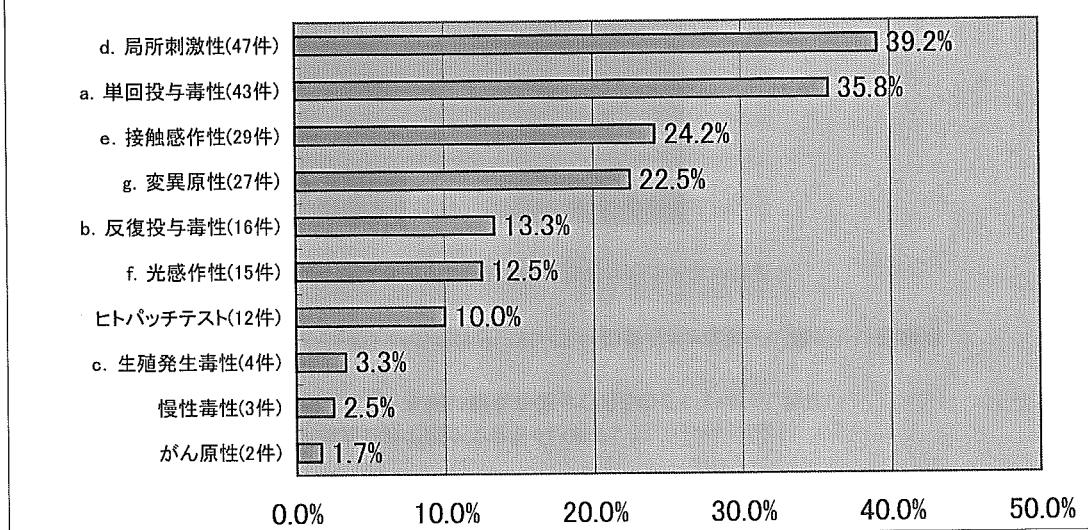
図1-3-6 汎用ナノ原料の表面処理剤の種類



⑥ 汎用ナノ原料の安全性確認項目（複数回答）（図1-3-7）

汎用ナノ原料成分の安全性確認項目は、無機成分を使用していると回答した120社についてその状況を見ると、局所刺激性：47社(39.2%)、単回投与毒性：43社(35.8%)、接触感作性：29社(24.2%)で、以下、変異原性：27社、反復投与毒性：16社、光感作性：15社、ヒトパッチテスト：12社の順となり、全確認項目数としては10項目であった。特に全確認項目数の中には長期毒性試験項目である慢性毒性、生殖発生毒性及びがん原性についても確認していると回答した企業もあった。

図1-3-7 汎用ナノ原料の安全性確認項目



⑦ 汎用ナノ原料配合化粧品の製品区分とナノ訴求製品区分（図1-3-8）

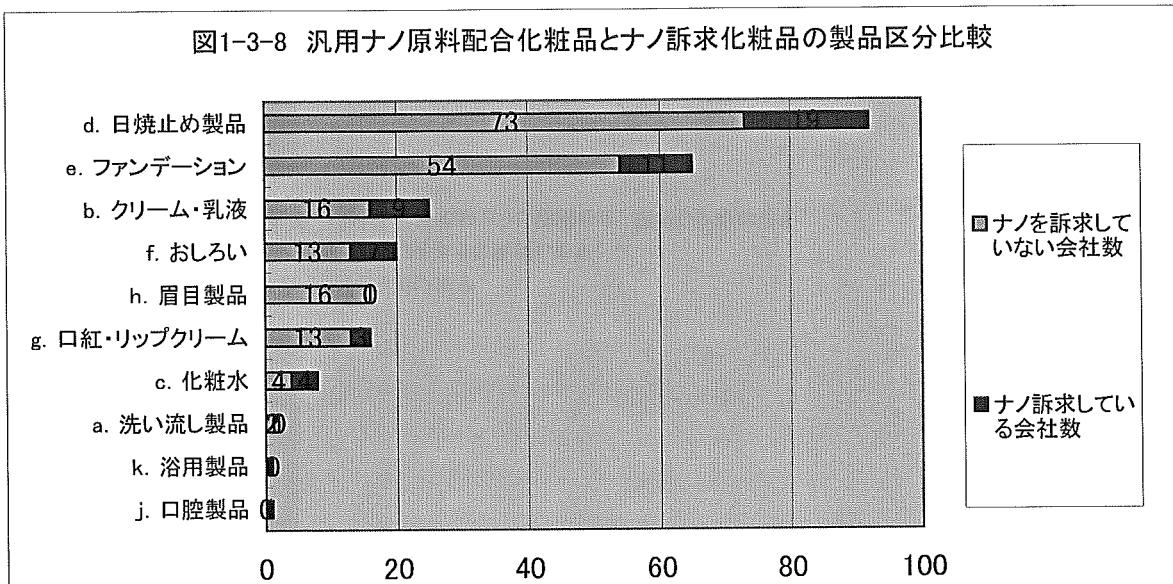
無機成分を使用していると回答のあった120社について汎用ナノ原料配合化粧品のナノ訴求の有無を確認したところ、訴求している：28社(23.3%)に対し、訴求していない：92

社(76.7%)で、訴求している企業が少数派であった。

更に、汎用ナノ原料配合化粧品の製品区分(120社の複数回答)とナノ訴求の製品区分(28社の複数回答)を比較すると、日焼止め化粧品、ファンデーション、クリーム・乳液までの順位については、変動がなかった。

ナノ訴求の製品区分についてその比率が高いのを見ると、クリーム・乳液:56%、おしろい:54%、化粧水:50%、日焼止め化粧品:26%、口紅・リップクリーム:23%、の順になっている。

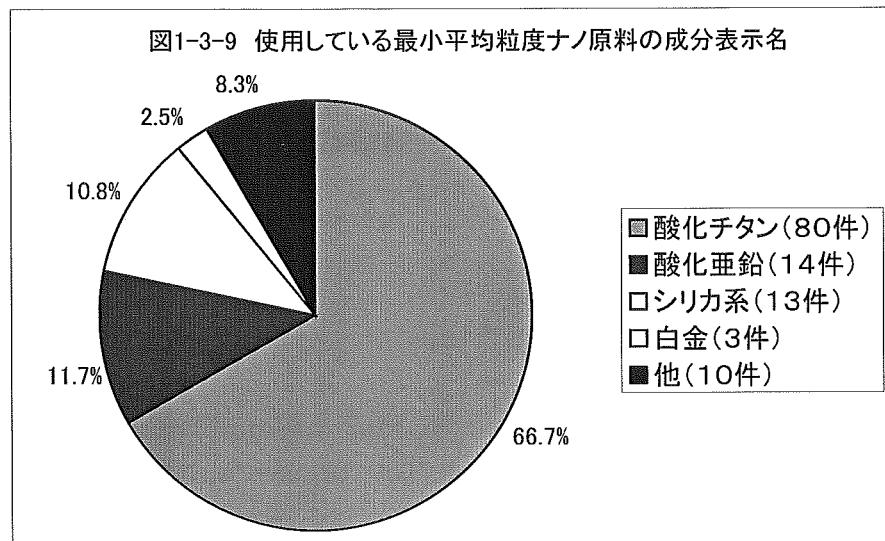
図1-3-8 汎用ナノ原料配合化粧品とナノ訴求化粧品の製品区分比較



(8) 最小平均粒度ナノ原料の成分表示名(図1-3-9)

無機成分で平均粒度が最も小さいナノ原料(以下「最小平均粒度ナノ原料」という。)の成分表示名は、無機成分を使用していると回答のあった120社について集計したものを図1-3-9に示した。

回答のあった成分表示名の物質数は12物質で、そのうち使用比率の高い主な物質としては、全体の3分の2にあたる80社(66.7%)が「酸化チタン」との回答であり、以下、酸化亜鉛:14社(11.7%)、シリカ系:13社(10.8%)の順となっている。



⑨ 最小平均粒度ナノ原料のうち酸化チタンの形状・粒径 (表 1-3-2、図 1-3-10~11)

最小平均粒度ナノ原料として使用比率の高かった酸化チタンのみについて、その形状ごとの粒径分布の状況を見るために、使用していると回答のあった 80 社のその形状・粒径について集計した結果を表 1-3-2 に示した。

酸化チタンの形状は、球状 : 33 社 (41.3%)、紡錘状 : 15 社 (18.8%)、針状と板状がそれぞれ 9 社 (11.3%) の順であった (図 1-3-10)。

また形状が球状であると回答した 33 社の酸化チタンの粒径分布は、20nm 以上 50nm 未満と回答した企業が過半数近くを占めており、また 50nm 未満の小さい粒径のものの使用比率が 8 割以上と非常に高くなっている (図 1-3-11)。

表 1-3-2 最小平均粒度ナノ原料のうち酸化チタンの形状ごとの粒径分布

形状	粒径
c. 球状	ア. 20nm 未満(15 件)
	イ. 20nm 以上, 50nm 未満(13 件)
	ウ. 50nm 以上, 100nm 未満(2 件)
	その他(3 件)
紡錘状	ア. 20nm 未満(9 件)
	イ. 20nm 以上, 50nm 未満(1 件)
	その他(5 件)
a. 板状	ア. 20nm 未満(4 件)
	イ. 20nm 以上, 50nm 未満(3 件)
	その他(2 件)

形状	粒径
b. 針状	ア. 20nm 未満(4 件)
	ウ. 50nm 以上, 100nm 未満(2 件)
	その他(3 件)
不定形	ア. 20nm 未満(4 件)
	イ. 20nm 以上, 50nm 未満(3 件)
	ウ. 50nm 以上, 100nm 未満(1 件)
その他	(6 件)

図1-3-10 最小平均粒度ナノ原料のうち
酸化チタンの形状

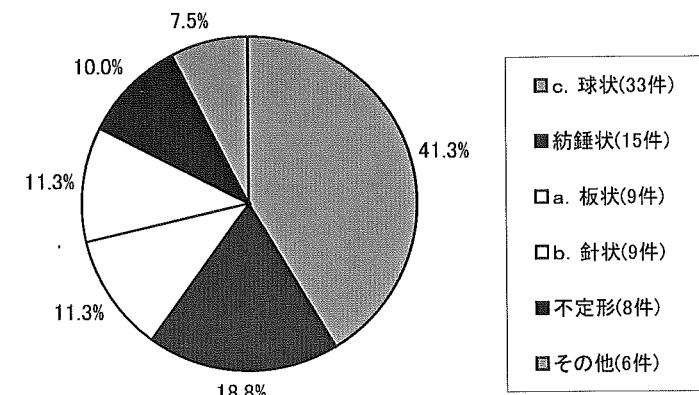
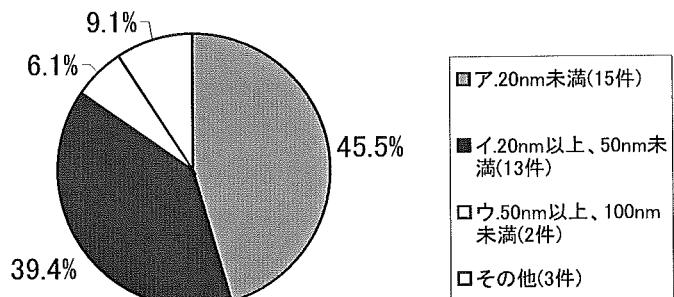


図1-3-11 最小平均粒度ナノ原料のうち
球状の酸化チタンの粒度分布

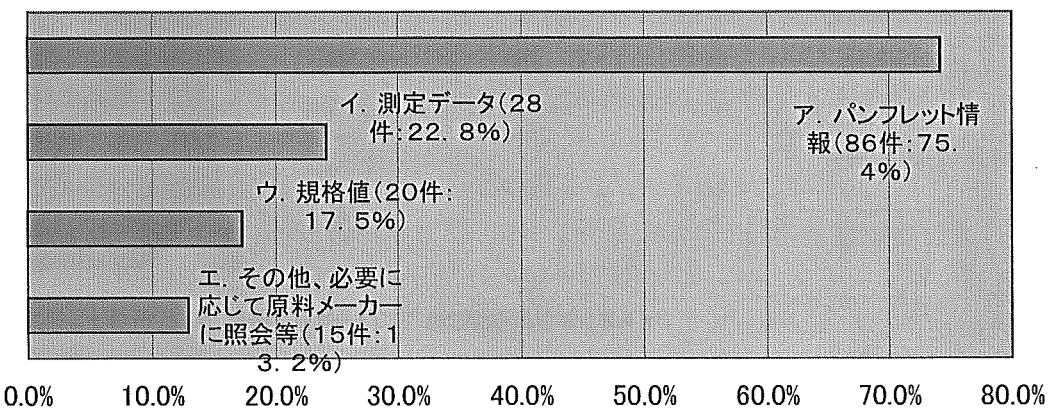


⑩ 最小平均粒度ナノ原料の平均粒径情報の入手方法（複数回答）（図1-3-12）

最小平均粒度ナノ原料成分の平均粒径の情報は、無機成分を使用していると回答のあつた 120 社のうち 114 社 (96.6%) が原料メーカーから入手しており、殆どの企業が原料メーカーからの情報に依存していた。これに対して、自社で観察・測定を行っていると回答した企業は 11 社 (9.3%) のみであった。その情報資料は、原料メーカーから入手していると回答した企業：114 社のうち、3/4 以上の 86 社 (75.4%) がパンフレット情報に頼つており、次に測定データ、規格値の順であった。

自社で観察・測定を行っていると回答した企業：11 社が行っている測定方法は、粒度分布計による計測：8 社、電子顕微鏡による計測：7 社であり、その他の方法として記述された計測法はなかった。

図1-3-12 原料メーカーから入手する最小平均粒度ナノ原料に関する
平均粒径の情報資料

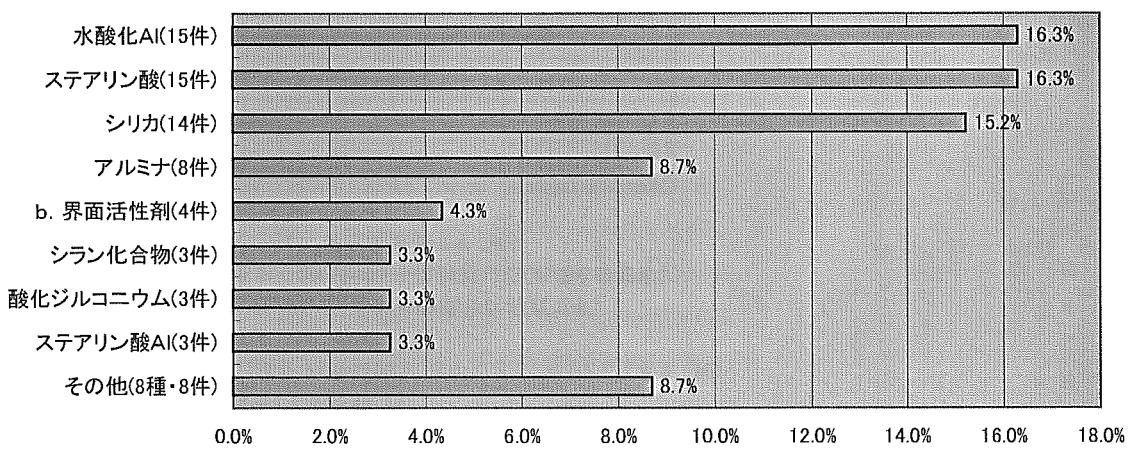


⑪ 最小平均粒度ナノ原料の表面処理と表面処理剤の種類（複数回答）（図1-3-13）

無機成分を使用していると回答した120社のうち、最小粒度ナノ原料について表面処理されているものを使用している企業が92社（76.7%）で、表面処理されていないものを使用しているのが28社（23.3%）となり、汎用ナノ原料に比較して表面処理されていない最小平均粒度ナノ原料を使用する企業数が増加（9社）していた。

表面処理剤については、汎用ナノ原料と比べて順位が大幅に変動し、表面処理された最小平均粒度ナノ原料を使用している92社のうち、水酸化アルミニウム及びステアリン酸：各15社、シリカ：14社、以下アルミナ、界面活性剤となっており、全体で16種類が使用されていた。

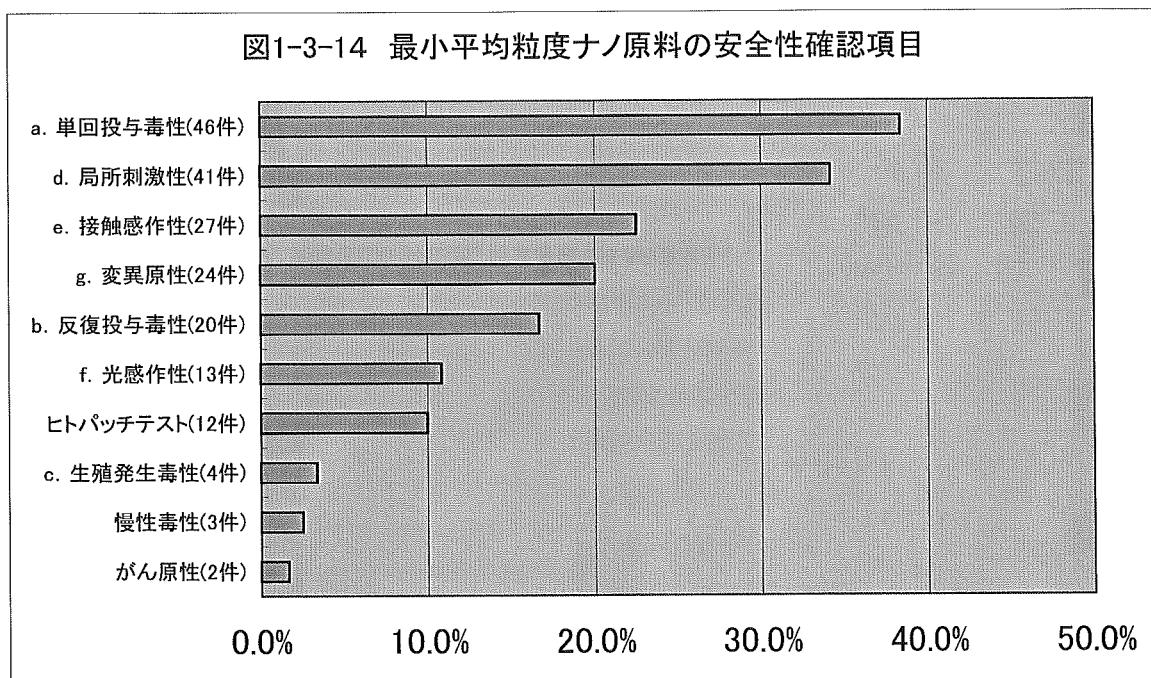
図1-3-13 最小平均粒度ナノ原料の表面処理剤の種類



⑫ 最小平均粒度ナノ原料の安全性確認項目（複数回答）（図1-3-14）

最小平均粒度ナノ原料の安全性確認項目は、無機成分を使用していると回答した120社についてその状況を見ると、単回投与毒性：46社、局所刺激性：41社、接触感作性：27社、

変異原性：24社、反復投与毒性：20社の順で、汎用性ナノ原料で見た順位とは大幅に入れ替わっている。また汎用性ナノ原料と同様に、長期毒性試験項目である慢性毒性、生殖発生毒性及びがん原性を確認していると回答した企業もあった。



⑬ 最小平均粒度ナノ原料配合化粧品の製品区分とナノ訴求製品区分（複数回答）

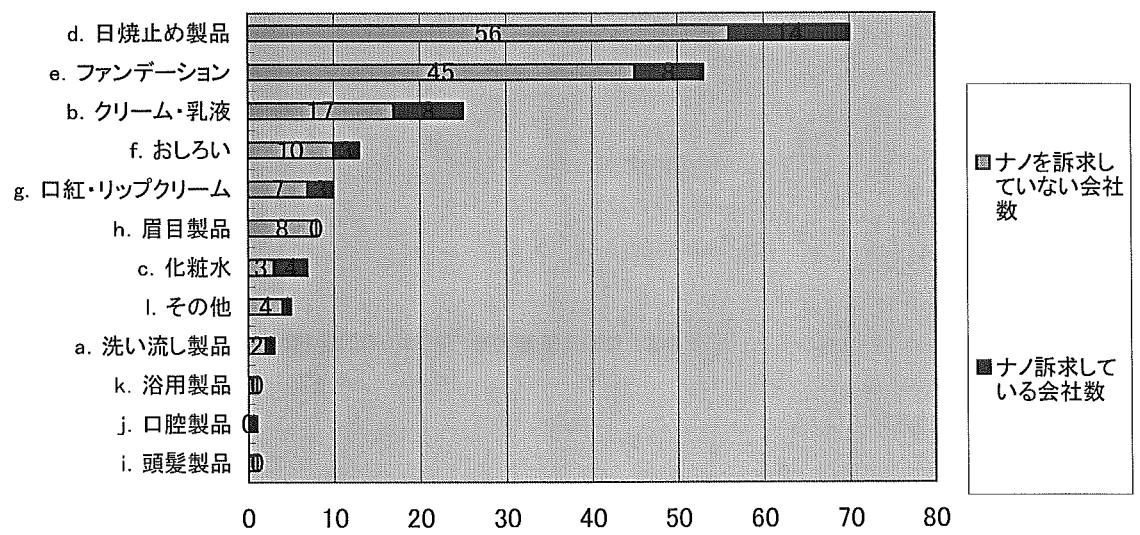
(図1-3-15)

無機成分を使用していると回答のあった120社について最小平均粒度ナノ原料配合化粧品のナノ訴求の有無を確認したところ、23社(19.2%)が訴求しているのに対し、97社(80.8%)が訴求しておらず、汎用ナノ原料成分の場合に比べ訴求している企業数が5社減少している。

最小平均粒度ナノ原料を配合する化粧品は、汎用ナノ原料の場合と同様に、日焼け止め化粧品、ファンデーション、クリーム・乳液、おしろいの上位4品目で順位の変動はなかった。

また、最小平均粒度ナノ原料配合化粧品の製品区分（120社の複数回答）とナノ訴求製品区分（23社の複数回答）を比較すると、日焼止め化粧品、ファンデーション、クリーム・乳液までの上位3品目の順位には変動がないが、それ以下の順位は大きく入れ替わっていた。

図1-3-15 最小平均粒度ナノ原料配合化粧品とナノ訴求化粧品の製品区分比較



3) ナノ原料成分ー有機成分

ナノ原料成分を使用していると回答のあった122社のうち、有機成分を使用していると回答があったのは10社で、その成分表示名の物質としてはビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、水添レシチン等の10物質が使用されていたが、無機成分と比べて回答企業数も少なく統計的な処理の必要性が認められなかつたので、調査結果の記述説明を省略した。

1. 3 まとめ

本アンケート調査は、粧工連会長名の協力依頼文書を添えて741社に送付したこともあって、アンケート調査の発送日（平成17年1月31日）から締切日（同2月10日）までの期間が短かつたにも係わらず、478社からの回答（回収率64.5%）が得られ、ナノ原料に対する関心の高さが窺えた。また今回のようなナノ原料を配合した化粧品の実態調査は過去に例がなく、上述の調査結果が我が国で初めてのデータでもあり、化粧品が消費材であることも考え合わせると、ナノ原料配合化粧品の安全性を検討していく上で極めて意義深いものと考えられる。

本アンケート調査では、ナノ原料を化粧品に配合している企業は全体の約1/4（478社中：122社・25.5%）であったが、その使用状況を無機成分と有機成分に分けて見ると、「無機成分120社」に対して「有機成分10社」であったことから、我が国の化粧品業界で使用されるナノ原料の主流は、無機成分であることが明らかになった。

無機成分の中で最も使用されているナノ原料は、酸化チタンであり、無機成分を使用する企業のほとんどで使用（120社中：115社・94.2%）されており、酸化亜鉛の使用企業数（72社・59.2%）を大きく上回るものであった。また今回、汎用ナノ原料と最小平均粒度ナノ原料に分けて調査を行ったが、特記すべきほどの違いは見られなかったものの、共通的に言えることは、使用されている酸化チタンの形状は球状で、粒径は20–50nmが主流であった。

安全性確認項目に関しては、予想以上に広範囲に行われていることが明らかになった。しかし、設問方法を「安全性試験項目」とせず「安全性確認項目」としたために、実際に自社で試験を行って確認しているのか、また試験を行った被験物質は原体、製品のいずれで実施しているのかな

ど、今回の調査で明確にすることは出来なかった。

汎用ナノ原料配合化粧品の製品区分及びナノ訴求化粧品の製品区分では、日焼け防止効果を期待する日焼け止め化粧品が最も多く、次に日焼け防止効果と合わせ透明感を保つ機能を有するファンデーションが現時点においては、主流となっているようで、この傾向は最小平均粒度ナノ原料においても同様であった。

第2章 市販されているナノ原料の性状等に関する調査

2. 1 調査目的

本調査は、化粧品用の原料として市販されているナノ原料成分について、その性状(形状、粒径、表面処理等)、安全性の確認項目等に関して原料メーカーを基点とした実態の把握を目的として実施した。

2. 2 調査方法

本調査は、「ナノ原料の使用実態調査」の結果を踏まえ、化粧品用原料として酸化チタン、酸化亜鉛等の無機粉末(ナノ原料成分を含む。)を製造・販売している原料メーカーの中から、「ナノ化粧品の安全性評価システムに関する調査委員会」の委員に就任されている次の2企業を対象として工場等を訪問し、ヒアリングによる調査を実施した。

1) テイカ株式会社・岡山研究所 (岡山市西幸西1072番地 TEL 086-946-8311)

調査日	平成17年2月22日(火)
企業面会者	清野 学 : 岡山研究所所長
	蒲田 佳昌 : 同 課長
	岡 英雄 : 同 係長
ヒアリング実施者	豊田 英一 : 調査委員会委員
	畠山 義朗 : 調査委員会支援WG
	塩見 保 : 調査研究責任者
	高野 勝弘 : 主任研究員

2) 石原産業株式会社・四日市工場 (三重県四日市市石原町1番地 TEL 0593-45-6111)

調査日	平成17年3月1日(火)
企業面会者	安藤 正義 : 四日市工場工場長
	奥田 晴夫 : 無機化学営業・技術本部 機能材料営業部部長
	高橋 英雄 : 同 無機技術部機能材料グループリーダー
	飯田 正紀 : 同 無機技術部機能材料グループ主任
ヒアリング実施者	大西 重樹 : 調査委員会委員
	畠山 義朗 : 調査委員会支援WG
	塩見 保 : 調査研究責任者
	高野 勝弘 : 主任研究員

2. 3 調査結果 (表2-3-1~2)

「ナノ原料の使用実態調査」として化粧品メーカーに対して実施したアンケート調査項目のうち、「ナノ原料成分の種類」、「形状及び粒径」、「表面処理」、「安全性の確認項目」等についてヒアリング調査を実施した結果の概要は、次のとおりであった。なお、「粒径の測定」の調査結果については、『第4章 ナノ原料の粒径測定』との関連もあり、その章に記載することにした。

1) ナノ原料の種類

ティカ株式会社（以下「ティカ」という。）及び石原産業株式会社（以下「石原産業」という。）ともに取り扱っている平均粒径が100nm以下のナノ原料は、酸化チタンと酸化亜鉛であった。

2) 形状及び粒径

ティカが販売しているナノ原料である酸化チタン（商品名：微粒子酸化チタンMTシリーズ）の形状は、紡錘状もしくは球状を呈し、一次粒子の平均粒径は10–50nmで、このうち20nm以下の商品が主力のようである。

また、酸化亜鉛（商品名：微粒子酸化亜鉛MZシリーズ）の形状は、球状で、一次粒子の平均粒径は20–50nmであった。

石原産業が販売しているナノ原料である酸化チタン（商品名：超微粒子酸化チタンTTOシリーズ）の形状は、紡錘状、樹枝状もしくは略球状を呈し、一次粒子の平均粒径は10–70nmが主力のようである。形状の違いは製法によるもので、焼成法により略球状が、湿式法により紡錘状及び樹枝状の酸化チタンが製造されている。特に、化粧品用としては、透明性を持たせる目的から紡錘状が多用される傾向にあるとのコメントがあった。同社では、粒径によって大きく3つのカテゴリー（大70nm前後、中40nm前後、小20nm前後）に分けており、最近、化粧品用として小グレードの需要が増加しているとのことであった。

また、酸化亜鉛（商品名：超微粒子酸化亜鉛FZOシリーズ）の形状は、球状で、一次粒子の平均粒径は約10–30nmであった。

3) 表面処理剤

酸化チタンの表面処理剤としては、ティカではラウリン酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸鉄、水酸化アルミニウム、アルミナ、シリカ、アルギン酸、ジルコニア及びシリコーンが、また石原産業では水酸化アルミニウム、ステアリン酸、シリコーン及び酸化ジルコニウムが使用されていた。

酸化亜鉛については、ティカではステアリン酸アルミニウム、シリカ及びシリコーンが使用されていた。

4) 安全性の確認項目

ティカでは、文献等の調査により得られた情報を商品情報として活用し、個々の商品に関する試験は吸入毒性を含めて実施していない。作業環境下での許容濃度はACGIH（米国産業衛生専門家会議：American Conference of Governmental Industrial Hygienists）情報を参考としていた。最近のナノ原料に関する欧米の研究動向には注視しているとのことであった。また石原産業についても、通常サイズ原料の安全性を基とし、各商品の吸入毒性試験等は特に実施していなかった。ただ特注品を納入するユーザーから特に要望があった場合のみ、単回投与毒性、変異原性等の基本的項目を実施しているようである。

表 2-3-1-① テイカが販売するナノ原料一覧

商品名	MT-100S	MT-100T	MT-100TV	MT-100Z	MT-100F	MT-150W	MT-100AQ
TiO ₂ %	80	78	78	73	78	91	70
表面処理剤	ラウリン酸 アルミニウム	ステアリン酸 アルミニウム	ステアリン酸 アルミニウム	ステアリン酸 アルミニウム	ステアリン酸鉄	—	水酸化アルミニウム, シリカ, アルギン酸
一次粒子径 nm	15	15	15	15	15	15	15

表 2-3-1-②テイカが販売するナノ原料一覧（続き）

商品名	MT-100SA	MT-100SAS	SMT-100SAS	MT-500B	MT-500H	MT-500SA	SMT-500SAS	MT-600B
TiO ₂ %	84	78	78	96	90	85	80	96
表面処理剤	水酸化アルミニウム, シリカ	水酸化アルミニウム, シリカ, シリコーン	水酸化アルミニウム, シリカ, シリコーン	なし	アルミナ	水酸化アルミニウム, シリカ	水酸化アルミニウム, シリカ, シリコーン	なし
一次粒子径 nm	15	15	15	35	35	35	35	50

表 2-3-2-① 石原産業が販売するナノ原料一覧

商品名	TT0-55(A)	TT0-55(B)	TT0-55(C)	TT0-55(D)	TT0-55(S)	TT0-55(N)	TT0-51(A)	TT0-51(C)
TiO ₂ %	93~98	88~94	86~92	74~81	93~98	96~99	76~83	79~85
表面処理剤	水酸化 アルミニウム	水酸化 アルミニウム	水酸化 アルミニウム ステアリン酸	水酸化 アルミニウム 酸化ジルコニウム	水酸化 アルミニウム カガハコサン	なし	水酸化 アルミニウム	水酸化 アルミニウム ステアリン酸
一次粒子径 nm	30~50	30~50	30~50	30~50	30~50	30~50	10~30	10~30

表 2-3-2-②石原産業が販売するナノ原料一覧（続き）

商品名	TT0-S-1	TT0-S-2	TT0-S-3	TT0-S-4	TT0-S-6
TiO ₂ %	84~92	77~86	80~87	78~84	74~80
表面処理剤	酸化ジルコニウム 水酸化アルミニウム	酸化ジルコニウム 水酸化アルミニウム ステアリン酸	水酸化アルミニウム	水酸化アルミニウム ステアリン酸	水酸化アルミニウム ステアリン酸
一次粒子径 nm 短軸 長軸	10~20 50~100	10~20 50~100	10~20 50~100	10~20 50~100	10~20 50~120

表 2-3-2-③石原産業が販売するナノ原料一覧（続き）

商品名	TT0-V-3	TT0-V-4	TT0-D-1	TT0-D-2
TiO ₂ %	80~90	68~74	84~92	77~86
表面処理剤	水酸化アルミニウム	水酸化アルミニウム ステアリン酸	酸化ジルコニウム 水酸化アルミニウム	酸化ジルコニウム 水酸化アルミニウム ステアリン酸
一次粒子径 nm 短軸 長軸	5~15 30~90	5~15 30~90	40~70 200~300	40~70 200~300

2. 4 まとめ

今回の調査では、市販されるナノ原料の種類、形状、粒径及び表面処理剤について原料メーカー間で大きな違いはなく、「第1章 ナノ原料の使用実態調査」で得られた結果が原料メーカー側からの調査でも裏付けられる結果となった。またヒアリング調査の対象を研究期間の関係から大手2社のみとせざるを得なかったが、「第1章 ナノ原料の使用実態調査」の結果及び化粧品メーカーからの情報収集で得られた化粧品への配合に関する研究状況等を考慮すると、ヒアリングを実施した2社以外の原料メーカーが全く異なるナノ原料を扱っているとは考え難く、結果として本調査により、現在の化粧品業界におけるナノ原料の使用実態に関する全体概容をほぼ把握できたものと考えられる。

安全性の確認項目に関しては、通常サイズ原料の試験成績と使用実績を基にしており、ナノ原料自身の試験成績（非公開）は、単回投与毒性及び変異原性等の基本的な項目が代表的な銘柄等で得られているのみであった。また化粧品メーカーでは、「第1章 ナノ原料の使用実態調査」で示したように、化粧品であるが故に安全性の確認項目が多岐に亘っていることもあり、原料メーカーとして化粧品メーカーと同じ項目の試験を実施することは、化粧品以外の多くの他業種に対する安全性にも配慮しなければならず、試験費用の点からも現実的に困難と推察される。

第3章 ナノ原料及びその配合化粧品の安全性に関する文献調査

3. 1 調査目的

ナノ原料を配合した化粧品の安全性評価を進めるにあつて、研究状況の現状を把握することは重要で、これまでにどのような研究が行われ、何がどこまで明らかにされているのか、現在まで行われてきた研究のどこに問題があるのかについて把握し、今後におけるナノ原料を配合した化粧品の安全性評価をどのように進めていくかを検討することが必要である。

このために今回の文献調査は、化粧品の安全性評価を行うに当たって、最も一般的で重要な曝露経路である経皮曝露に主眼を置いて、ナノ原料及びそれを配合した化粧品の安全性に関する研究状況を把握し、ナノ原料配合化粧品の安全性評価における今後の検討課題項目を抽出することを目的とし、国内外の文献調査を行った。

3. 2 調査方法

本文献調査は、文献検索作業と海外文献抄録の翻訳を住ベテクノリサーチ株式会社に委託して行った。

調査対象としたデータベースは、海外データベースとして Dialog BIOSIS previews、Dialog MEDLINE、Dialog Toxfile、国内データベースとして JSTPLUS、JST7580、JMEDPLUS を選択した。

調査対象期間は各データベースに収録されている期間とした。すなわち、Dialog BIOSIS previews は 1969 年—2005 年 2 月、Dialog MEDLINE は 1951 年—2005 年 2 月、Dialog Toxfile は 1965 年—2005 年 2 月、JSTPLUS は 1981 年 4 月—2005 年 2 月、JST7580 は 1975 年—1981 年 3 月、JMEDPLUS は 1981 年 4 月—2005 年 2 月であった。

検索のためのキーワードは、上述の調査目的に鑑み「化粧品」、「粒子」、「ナノ」、「安全性」、「吸収性」、「蓄積性」、「皮膚」、「角層」、「酸化チタン」、「酸化亜鉛」等とし、海外データベース検索用として、これらのキーワードの組合せ 3 種類 (S-1 2 3)、国内データベース検索用として同様に 3 種類 (S-4 5 6) の組合せで検索を行った。なお具体的なキーワードとその組合せは表 3-2-1 に示したとおりである。

表 3-2-1 文献検索におけるキーワードの組合せ一覧

<海外データベース用>

S-1	KWG E1	KWG E2	KWG E3
	Cosmetic	Micro fine	Safety
	Cosmetics	Microparticle	Health impact
	Sunscreen	Microparticles	Health risk
	Sunscreen Formulation	Nano	Toxicity
		Nano material	
		Nanoparticle	

S-2	KWG E4	KWG E2	KWG E5
	Titanium dioxide Zinc oxide	Micro fine Microparticle Microparticles Nano Nano material Nanoparticle	Absorption Percutaneous absorption Accumulation

S-3	KWG E6	KWG E7	KWG E8	KWG E9
	Corpuscule	Titanium dioxide	Skin	Penetration
	Corpuscle	Zinc oxide	Percutaneous	Distribution
	Grain	Mineral	Horny layer	Microanalysis
	Powder	Inorganic	Human skin	Follicular
	Particulate matter		Intact skin	Orifice
	Pulverulent body			Percutaneous absorption
	Fine particles			Accumulation
	Ultra fine			

<国内データベース用>

S-4	KWG J1	KWG J2	KWG J3
	化粧品	超微粒子	安全性
	日焼止め	微粒子	健康被害
	日焼止め製剤	微小粒子	健康リスク
		ナノ	健康
		ナノ物質	健康への影響
		ナノパーティクル	毒性

S-5	KWG J4	KWG J2	KWG J5
	酸化チタン 酸化亜鉛	超微粒子 微粒子 微小粒子 ナノ ナノ物質 ナノパーティクル	生体吸収 蓄積 経皮吸収

S-6	KWG J6	KWG J7	KWG J8	KWG J9
粒子	酸化チタン	人間の皮膚	透過	
粉体	酸化亜鉛	経皮的	透過性	
超微粒子	無機物質	皮膚	生体吸収	
微粒子		損傷皮膚	蓄積	
微小粒子		無損傷皮膚	経皮吸収	
ナノ		角質層		
ナノ物質				
ナノパーティクル				

3. 3 調査結果

文献検索を行った結果、各キーワードの組合せで各データベースにおいてヒットした文献数は表 3-3-1 に示すとおりであった。すなわち、海外データベースでは延べ 35 件が、国内データベースでは延べ 166 件がヒットし、全体では延べ 201 件の文献がヒットした。

ヒットした文献の中には、重複しているもの、化粧品の安全性とは関係ないもの（合成法や物性に関するものなど）、微粒子との表現を使っているもののナノ原料とはいえないもの等が含まれていたため、内容について検討を加え関係の無いものを除いた結果、ナノ原料を配合した化粧品の安全性に関する文献として 15 報が残った。最終的な 15 報については、論文タイトル、著者、出典の他に要約及びコメントを表 3-3-2 に記載した。

また、ナノ原料を配合した化粧品の安全性に関する文献として、日本化粧品工業連合会技術委員会受託事業支援グループで既に把握していた論文で、表 3-3-2 に収載されていない文献 7 報を追加文献として表 3-3-3 に掲載した。なお、文献ではなくインターネット上に公開されている技術情報で関連のあるもの 2 報についても、参考情報として表 3-3-4 に掲載した。また経皮曝露に関するものではないので今回の文献調査の対象外ではあるが、ナノ物質の安全性問題の発端となったナノ物質の吸入毒性等に関する論文を参考として表 3-3-5 に掲載した。

表 3-3-1 各データベースにおけるヒット文献数

キーワード組合せ	Dialog BIOSIS previews	Dialog MEDLINE	Dialog Toxifile
S-1	2 件	1 件	1 件
S-2	6 件	9 件	3 件
S-3	1 件	4 件	8 件

キーワード組合せ	JSTPLUS	JST7580	JMEDPLUS
S-4	49 件	0 件	7 件
S-5	96 件	0 件	1 件
S-6	12 件	0 件	1 件

3. 4 海外情報

海外におけるナノ原料配合化粧品の状況について、日本化粧品工業連合会と共に化粧品規制に関する国際会議を開催するなど緊密な関係を有する欧洲化粧品・香料協会 (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association : Colipa) 及び米国化粧品工業会

(The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association : CTFA) に情報提供を依頼した。欧州では、欧州委員会が、新しく確認された健康リスクに関する科学委員会(Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, SCENIHR) 及び消費者製品に関する科学委員会(Scientific Committee on Consumer Products, SCCP)に対して、ナノ物質に関連したリスク評価のための既存の方法論が妥当性であるのか意見を求めている。

委任されている事項は、

- ① 既存の方法論は、ナノテクノロジーに関連したリスクの評価、あるいはナノ物質及びナノテクノロジー産物に関連したプロセスの評価を行うのに妥当であるか
- ② もし既存の方法論が、ナノテクノロジーあるいはその技術による産物に関連したリスクの評価に妥当でないのなら、どのように改変・完成させればよいのか
- ③ この領域で、確固たるリスクアセスメントに必要な知識で最も欠落しているものは何であるのか

の3点であり、これらに対する回答期限は、2005年秋とされている旨の情報を得た。

3. 5 まとめ

今回は、ナノ原料及びそれを配合した化粧品の安全性について、主として経皮曝露に着目した文献検索を行った。

文献検索の結果、ヒットした15報のうち、ナノ原料を配合した化粧品（サンスクリーン剤）の臨床試験に関するものが5報（文献No.7-11）あったが、これらの論文は製剤そのものについての臨床試験結果の報告であり、そこに配合されている酸化チタン等のナノ原料についての経皮吸収特性など、皮膚における挙動については調べられていない。なお、これらの臨床試験の結果は、いずれも安全性について問題はなかったとしている。また15報のうち、文献No.12-15の4報はレビューあるいは解説論文であり、これらレビューあるいは解説論文の内容は、原著論文の解説であったり、いくつかの原著論文を引用して安全であることに言及したものである。残りの6報では、皮膚への浸透に関する何らかの記載が見られたが、これらについては、後述に改めて言及する。

また、日本化粧品工業連合会技術委員会受託事業支援グループで、この文献調査以前に把握できていなかった文献は、臨床試験結果の報告論文5報、レビューあるいは解説論文の4報及びNo.13の2報の合計11報であった。

日本化粧品工業連合会技術委員会受託事業支援グループで既に得ていた文献で、表-3に収載されていない文献が7報あった。これらの論文は、何れも皮膚への浸透性について言及している。これらの論文が今回ヒットしなかった理由として、キーワードの問題が考えられる。例えば、今回設定したキーワードに「micro fine」があるが、No.16の論文では「microfine」を使っているといった相違により、ヒットしなかったことが考えられる。しかしながら、追加文献として表3-3-3に挙げた論文は、比較的広く調べた文献であり、今回の調査でヒットした原著論文の多くが含まれていたことから、重要な文献を見逃している可能性は小さいと考えられる。

以下、今回の調査でヒットした文献及び日本化粧品工業連合会技術委員会受託事業支援グループで既に得ていた文献について、考察を加えた。

これらの論文で、ナノ原料配合サンスクリーン剤でパッチテストを実施している一部の臨床試験結果の報告論文を除いて、化粧品で通常確認される安全性項目、すなわち皮膚刺激性、

感作性、変異原性などに関する報告はなかった。「第1章 ナノ原料の使用実態調査」では、化粧品会社での安全性確認が予想以上に広範囲に行われていたが、設問方法を「安全性試験項目」とせず「安全性確認項目」としたため、各社で実際に試験を行って確認しているのか、今回の調査で明確に出来なかつたことを述べた。しかし、「第1章 ナノ原料の使用実態調査」で、同じ原体情報の一つである平均粒径に関しては、殆どの企業が原料メーカーから入手（120社中115社）しており、原体情報について原料メーカーに対する化粧品メーカーの依存度が高いこと、また「第2章 市販されているナノ原料の性状等調査」で、原料メーカーは通常サイズの原料による試験成績と使用実績を基にナノ原料の安全性を担保しており、ナノ原料自身の試験成績が代表的な銘柄等でのみ得られていることなどを勘案すると、化粧品メーカーでの安全性確認はナノ原料自身の試験成績ではなく、通常サイズ原料の試験成績と使用実績を基に行われている可能性が高いと推察される。また、「第2章 市販されているナノ原料の性状等調査」及び本章の結果から、仮に試験の実施により安全性確認を行っているとしても、その結果はほとんど発表されず、各社の自社担保データに位置付けているものと考えられる。

したがって、ナノ原料メーカーあるいはナノ原料を使用する化粧品メーカーで、これらの安全性項目の試験を行っていたとしても、自社保証データとして保有するのみであり、論文等として報告されてないものと考えられる。

ナノ原料として用いられている物質は酸化チタンが最も多く、この他に酸化亜鉛を用いた論文が少數ながら存在していた。これらナノ原料の皮膚への浸透性については、ヒト皮膚を用いた実験、ブタなどの皮膚を用いた実験、*in vivo* 試験、*in vitro* 試験などが行われ、生検皮膚組織、テープストリッピングによる剥離角層などを検体としている例が多い。またナノ原料を配合したサンスクリーン剤を被験物質とし、それを皮膚に塗布する方法が多く、ナノ原料の検出方法は、原子吸光法、ICP-MS、電子顕微鏡などが用いられていた。皮膚への浸透性については、今回の論文を見てみると、ナノ原料は角層の表面に留まっているか、あるいは角層最外層領域といった角層の限局された部位に浸透しているのみであって、角層深部、表皮層（顆粒層以下の living layer）、真皮へは浸透しないと報告されている。これらの経皮吸収特性から、これらの物質は安全であると結論付けています。

一方、ごく一部の論文（No. 3, 18, 22）を除いて、被験試料製剤中のナノ原料の分散状態あるいは皮膚上におけるナノ原料の存在状態については言及していないため、実際に用いた試料中のナノ原料がどのような分散状態であったのかについては、明確でない場合が多く、「ナノ原料」の経皮吸収特性を反映しているのか否かについては、明らかとは言い切れないという問題点も残されている。分散状態について言及している論文でも、その検証が十分とは言い切れないものもある。なおこれらの論文では、ナノ原料の多くは凝集していると記されている。すなわち、ナノ原料の皮膚浸透性に関するこれらの論文で、実際に用いた被験試料中のナノ原料がナノサイズとして存在していなかつた可能性も高いことから、ナノ原料を配合した化粧品の安全性評価を行うに当たっては、被験製剤中あるいは皮膚に塗布した状態での分散状態を把握した上で、皮膚への浸透性について試験することが重要であると考えられた。

また、海外でもナノテクノロジーあるいはナノ物質のリスク評価に関する検討が進められており、現時点ではまだ結論には達していない。海外でもこのような議論がされている状況の中で、日本においてもナノ原料を用いた化粧品の安全性評価法にも検討を加え、十分な信

頼性に足る試験成績を得るなど化粧品の安全性評価に関する情報の整備が急務であると考えられる。

表3-3-2 ナノ原料を使用した化粧品の安全性に関する文献調査結果

No	キーワード組合せ	タイトル	著者	出典	要約およびコメント
1	S-4	Transparent TiO ₂ for UV-protection	Tichy HS	Seifen-Oele-Fette-Wachse, 118:616-620, 1992	通常の酸化チタンの粒径の200-300nmに対し、ミクロファイン酸化チタンは10-50nmで可視光線の散乱が少ないため透明度が非常に良く、同時に有害なUVA・UVB領域の紫外線の通過を防ぐ効果が大きい。しかし微粒子であるが皮膚表面で起こる可能性のある分散性、内部への侵入による毒性の可能性の低い点を説明。
2	S-2	Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice	Lademann J, Weigmann H-J, Schaefer H, Mueller G, Sterry W	Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12:247-256, 1999	ヒト前腕皮膚に4日間、表面処理酸化チタン微粒子(径=17nm)を塗布。テープストリッピングと皮膚生検から、チタンを測定。毛囊皮脂腺開口部に酸化チタン微粒子が確認されたが、経皮透過は検出されなかった。 UV-Titan M160 (17nm)を使用。被験製剤中の分散状態については調べてない。チタンは角層上層のみで検出され、生きた細胞層には浸透していなかった。
3	S-6	The outermost stratum corneum layer is an effective barrier against dermal uptake of topically applied micronized titanium dioxide	Pfluecker F, Hohenberg H, Hoelzle E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Diembeck W, Wenck H, Gers-Barlag H	Int J Cosmet Sci, 21:399-411, 1999	微粉化酸化チタンの皮膚吸収特性を明らかにするために、フランツ型拡散セルを用いてブタ皮膚におけるin vitro経皮吸収研究を行った。生検と化学固定の後、皮膚の微粉化酸化チタンの局在化を透過型電顕により分析した。角層内の横方向分布及び垂直分布は、テーブストリッピングに引き続いてエネルギー分散X線分析と組み合わせた走査型電顕によって調査した。皮膚のマイクロボトグラフィーによって、ストリップ数は必ずしも角層の深さを反映しないと結論付けられた。すなわち、ストリップ数が多くても、より深い皮溝の角層最外層からのサンプル物質かも知らず、浸透物質と誤って解釈される恐れがあるので、テーブストリッピングの結果は、特に局所的に塗布される粒子の場合、注意して解釈しなければならない。得られた結果は、微粉化酸化チタンが均一かつ完全に角層最外層を覆っていることを明らかにしている。ここで使用した化粧品ベヒクルを用いて、in vitroでブタ皮膚に局所塗布した場合、角層あるいは皮膚下層にも届かなかつた。これらの知見は、この微粉化された無機のUVフィルターの安全性を明白に示している。 デグサ社酸化チタンT805(20nm)を使用。in vitro試験では4°C保存ブタ皮膚を使用。電顕観察により、皮膚上ではほとんどが凝集しているが、single particleもあるとしている。酸化チタンのほとんどは角層表面に存在しており、生きた細胞層にはない。これらの事から、安全性を強調している。
4	S-2	Investigation of the stability of coated titanium microparticles used in sunscreens	Lademann J, Weigmann H-J, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W	Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 13:258-264, 2000	アルミナとシリカでコーティングしたルチルタイプの酸化チタンの堅牢性を調べたところ、製造及び皮膚への浸透過程においては変化が見られなかった。実使用条件からはかけ離れているが、遠心により、強い力を加えた場合には僅かな変化が見られた。 被験サンスクリーン剤には、酸化チタンとしてTioveil AQ-Nを使用。皮膚への浸透は、表皮living layerには浸透しないとの前提から、角層への浸透についてのみ検討した。
5	S-5	Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter	Bennat C, Muller-Goymann CC	Int J Cosmet Sci, 22:271-283, 2000	物理的UVフィルターのヒト皮膚への浸透作用をin vivo及びin vitroで研究した。そして、皮膚に浸透しない微粒子酸化チタンを用いた安定なサンスクリーン処方を開発した。微粒子酸化チタンは水分散よりも油性分散からヒト皮膚に深く浸透するので、水相中に分散した微小色素を含むo/wエマルションを製造した。微粒子酸化チタンはこのエマルションからヒト皮膚へ浸透することができないが、処方の保存安定性は種々の温度で非常に低い。リポソームへの微小色素のカプセル化では優れた安定性は得られず、微粒子の皮膚へのより深い浸透を引き起こす。 使用している酸化チタンの粒径は不明。被験製剤中の酸化チタンの分散については言及していない。in vitro試験では凍結保存ヒト皮膚を使用。角層中での分布のみを見ており、「より深い浸透」との表現も、角層の範囲内のこと。生きた細胞層については検討していない。
6	S-5	Penetration and visualization of titanium dioxide microparticles in human stratum corneum—effect of different formulations on the penetration of titanium dioxide	Gottbrath S, Mueller-Goymann CC	Seifen-Oele-Fette-Wachse, 129:11-17, 2003	結晶サイズ(20-30nm)の酸化チタンは日焼止めの紫外線フィルタとして利用している。ヒト角層への酸化チタン微粒子の浸透について、テーブストリッピング法を用いて研究した。透過型電顕を用いて、角層への酸化チタン微粒子の浸透を可視化し、酸化チタン微粒子が角層表面に分散し、角層の谷間に存在する状態を示した。リポソーム状に処方した酸化チタン微粒子は、ミセル溶液状に処方したものと比較して、角層の深部まで多量に浸透することを検出した。処方により酸化チタン微粒子の浸透形態が異なることを示した。
7	S-4 臨床試験	NUVCCの安全性と有用性に関する臨床研究	市橋正光、宮地良樹	皮膚, 38:530-537, 1996	微粒子酸化チタンを主とする紫外線散乱剤NUVCC(ノブUVケアクリームD)を用い、全国16大学皮膚科で光線過敏症患者、アトピー性皮膚炎患者、接触皮膚炎既往者合計210例について臨床試験を実施した。試験試料は紫外線吸収剤を含まず、紫外線散乱剤としての微粒子酸化チタンを主としたサンスクリーン剤で、保湿効果を高めるためにヒアルロン酸ナトリウムを配合している。4週間の使用試験では、光線過敏症患者82例で96.3%、アトピー性皮膚炎患者85例で85.9%、接触皮膚炎既往者25例で100%の安全性を確認した。光線過敏症患者では87.8%に有用性を認めた。副作用は210例中20例(9.5%)に認められたが、過去に本剤以外のサンスクリーン剤を用いた場合の皮膚トラブル発生率が18.2%という数値であることからも、本剤の高い安全性がうかがえる。これらの結果から、本製品は光線過敏症の予防や治療はもちろん、アトピー性皮膚炎患者や健康な小児の皮膚を有害な紫外線から守る目的で広く、長期にわたる使用が可能であると考えられる。

8	S-4 臨床試験	TNOV UV shield」の安全性と有用に関する使用経験	船坂陽子、市橋正光、錦織千佳子、宮地良樹、上津直子、堀尾武	皮膚, 42:101-111, 2000	1999年4-9月の6ヶ月間に3大学病院皮膚科を受診した光線過敏症など患者51例に「ノブUVシールド」の臨床試験を実施した。本剤は紫外線吸収剤を含まず、紫外線散乱剤として微粒子酸化チタンを、保湿剤としてヒアルロン酸ナトリウムとトスクワランを、そして紫外線によって生じるとされる活性酸素への対応としてビタミンEを配合したサンスクリーン剤である。4週間の使用経験において、51例中46例(90.2%)に安全性を、光線過敏症患者45例中40例(88.9%)に有用性を認めた。副作用は2例(3.9%)に見られたものの、使用中止により症状は軽快した。これらの結果から、本試験に供した「ノブUVシールド」は安全で遮光効果が高く、光線過敏症患者の皮膚を紫外線から保護する製品として推薦できるサンスクリーン剤と考えられる。
9	S-4 臨床試験	サンスクリーン剤「NOV UV stick」の使用経験	船坂陽子、薄木晶子、市橋正光	皮膚の科学, 1:53-62, 2002	2000年4-7月の4ヶ月間に受診した光線過敏症など48例に対して「ノブUVステック」の臨床試験を実施した。本剤は紫外線吸収剤を含まず、紫外線散乱剤として微粒子酸化チタンを、紫外線によって生じる活性酸素への対応としてd-α-トコフェロールを配合したサンスクリーン剤である。4週間の使用試験において、48例中47例に安全性を、光線過敏症の全42例(100%)に有用性を認めた。副作用例はなく、有害事象例として1例に塗布部位の紅斑をみたが、一時使用中断後、4週間の継続使用ができた。これらの結果から、本試験に供した「ノブUVステック」は安全で光線過敏症患者の皮膚を紫外線から保護する製品として推薦できるサンスクリーン剤と考えられる。
10	S-4 臨床試験	サンスクリーン剤「ノブUVローション」の安全性検討	川島利瑞、清水宏	皮膚の科学, 1:63-66, 2002	サンスクリーン剤「ノブUVローション」の安全性を検討するために、2週間の使用試験とパッチテストを実施した。対象者は、化粧品による接触皮膚炎の既往をもつ者、皮膚の乾燥を訴える者の計10例で、パッチテストが敏感肌と自覚する者、接触皮膚炎の既往をもつ者、乾皮症患者、アトピー性皮膚炎患者、尋常性さ瘡患者および光線過敏症患者の計90例であった。本サンスクリーン剤は紫外線吸収剤を含まず、微粒子酸化チタンを中心とした紫外線散乱剤からなる遮光剤であり、色素・香料を含まない処方である。使用試験の結果は、1例において塗布直後に軽い瘙痒感を認めたが、その後問題なく継続使用ができ、パッチテストの結果、陽性例はなかった。
11	S-4 臨床試験	「キュレルUVミルク」と「キュレルUVクリーム」の低バリア機能皮膚に対する使用経験	船坂陽子、尾藤利憲、山本麻由、錦織千佳子、市橋正光、中村正、石田耕一、佐藤広隆、芋川玄爾	皮膚の科学, 3:62-72, 2004	2003年1月から4月までの4ヶ月間に神戸大学医学部附属病院皮膚科外来を受診したアトピー性皮膚炎、光線過敏症患者およびケミカルピーリング治療中患者47例に対して、「キュレルUVミルク」と「キュレルUVクリーム」の使用試験を実施した。本剤はいずれも紫外線吸収剤を含まず、紫外線散乱剤として微粒子酸化チタンを、角層バリア機能及び保湿機能改善剤として合成擬似セラミドを配合したSPF25, PA++のサンスクリーン剤である。4週間以上の使用試験において、46例中45例(98%)に有用性を認めた。また、副作用はなく、有害事象例として1例に刺激感等を認めたが、本剤使用との因果関係は不明であった。これらの結果から、本試験品はバリア機能が低下し乾燥した皮膚に対するサンスクリーン剤として安全かつ有用な製剤であると考えられる。
12	S-4, 5, 6 レビュー	Sun care. Power block	Tichy HS	Soap Perfume Cosmet, 65(3):37-41, 1992	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , 有機化合物等で表面処理した微細酸化チタン(10-50nm)を標記に用いる。化粧品医薬品用は重金属他成分は許容量以下である。酸化チタンの吸着特性は表面処理により決まる。製造工場における酸化チタンダストによる肺癌及び肺疾患危険率は対照より高くなる。ヒト皮膚の炎症や感作、経皮吸収は見られない。in vitro試験の結果も皮膚浸透量は無視しうるとの報告がある。
13	S-5, 6 レビュー	Penetration von partikulaeren UV-Filttern in die Haut	Mueller-Goymann CC, Bennat C, Gruenefeld J	Parfuem Kosmet, 79(5):24-26, 1998	微粒子酸化チタン(20nm)や酸化亜鉛(100nm)は、有機系UV遮蔽剤と併用してUVケア化粧料に配合される。他方、前記微粒子系材料(i)は、経皮吸収され副作用を招く恐れがある。そこで、in vivo/in vitro両系による標題テーマを検討した。in vivo系(2μl/cm ² を皮膚塗布)、in vitro系(ヒト皮膚組織片にiの油中分散系を150μl/cm ² を強制接触)の各系における吸収挙動を調べた。皮膚切片の電顕、X線写真からチタンが皮膚に浸透している。テーブ剥離法によるチタンの回収量は指數関数的に減少した。12回剥離で皮膚角層が消失した。iiは皮膚角層に局所吸収されると推定した。
14	S-4, 5, 6 レビュー	Safety and efficacy of microfine titanium dioxide	Christ RW	Cosmet Toilet, 118(10):73-80, 2004	超微粒子酸化チタンは、UVA及びB面波長に有効であり安全性も高い。欧州では、更に化粧品及び非食品科学委員会が、超微粒子酸化チタンの安全性に関して、2000年10月、そのUV防御許容处方率上限=25%を含む内容の回答書を提出した。同回答書は、超微粒子酸化チタンの安全性と有効性について、UV吸収領域(散乱と吸収により290-350nmに有効に遮断)、化粧品特性強化(表面被覆(無機及び有機両系)による親水性/疎水性制御や光毒性低減)、皮膚適合性(超微粒子酸化チタン自体及び被覆体は何れも安全性保証)、生体皮膚への作用(経皮吸収は認められず)、光触媒的作用(in vitro/in vivoで光による変異原、発癌、刺激、感作等を起こさない)、といった各知見を報告した。その結果、超微粒子酸化チタンは、日欧米で化粧品成分として公認された。
15	S-4, 6 レビュー	A novel whitening agent and other topics	Fox C	Cosmet Toilet, 119(3):38-42, 2004	皮膚と毛髪及びそれらの手入れに関する最新技術開発情報から注目される以下の技術を紹介した。1)皮膚及びその手入れ香料アレルギー発症頻度、新しい美白剤コウジ酸誘導体、2)方法論:皮膚伝導度測定と表皮形状解析を組み合わせたin vitro皮膚表面計測法、皮膚角質層水分解析、SPF測定、3)毛髪及びその手入れ:毛髪の内部構造と毛髪外観、4)経皮吸収:ホスファチジルコリンによる有効成分(カフェイン)皮膚浸透促進作用、微粒子酸化チタンの皮膚角質層浸透性、5)物質安全性:トコフェロール及びその誘導体の安全性評価、6)抗菌剤:ムギワラギク属2種の精油の活性と組成、7)メキヤップ:新しい美白用顔料(酸化チタン含有シリカ)。

表 3-3-3 日本化粧品工業連合会技術委員会受託事業支援グループで把握していた論文
—追加文献一

No	内容	タイトル	著者	出典	要約
16	経皮吸收	A Pilot Study on the Percutaneous Absorption of Microfine Titanium Dioxide from Sunscreens	TanM-H, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ	Australas J Dermatol, 37:185-187, 1996	13人の外科手術予定の患者に、微粒子酸化チタンを配合したサンスクリーン剤を2-6週間使用させ、手術により得た皮膚から角層を除去し、表皮真皮組織中のチタン量をICP-MSにより測定した。その結果、酸化チタンを塗布しない皮膚組織中に比べて、有意ではないものの、チタン量が多いことが示された。 使用酸化チタンの粒径および被験製剤中の分散状態については言及していない。
17	経皮吸收	Pulsed photoacoustic spectroscopy applied to the diffusion of sunscreen chromophores in human skin: the weakly absorbent regime	Puccetti G, Lahjomri F, Leblanc RM	J Photochem Photobiol B, 39:110-120, 1997	パルス化光音響スペクトル測定を用いて、ヒト皮膚へのサンスクリーニング剤(酸化チタンも含む)の透過に関する研究した。
18	経皮吸收	Characterization of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum	Dussert A-S, Gooris E	Int J Cosmet Sci, 19:119-129, 1997	ヒト皮膚を用いて、酸化亜鉛及び酸化チタンのin vitroでの角層中への分布を、SEM、TEM及びX線回折により検討した。その結果、皮膚の表面に粒子の存在が認められたが、細胞内及び細胞間には見られなかった。 デグサの酸化チタンT805(20nm)を使用、酸化亜鉛は平均117nmであった。被験製剤は、透過性が高かったことから良好に分散したと記載されている。
19	経皮吸收	Diagnostic method for determining the penetration behavior of cosmetics and drugs into the skin [Article in German]	Lademann J, Weigmann HJ, Meffert H, Mueller G, Sterry W	Biomed Tech(Berl), 42(Suppl):219-220, 1997	酸化チタン粒子の角層内での分布について検討した。
20	経皮吸收	A Sunscreen-Tanning Compromise: 3D Visualization of the Actions of Titanium Dioxide Particles and Dihydroxyacetone on Human Epiderm	Puccetti G, Leblanc RM	Photochem Photobiol, 71:426-430, 2000	セルフタニニング剤であるdihydroxyacetoneをヒト皮膚にin vitroで塗布した時の皮膚内での分布を、改良光音響測定装置で調べた。同時に、酸化チタン(径80nm)含有エマルションについても調べた。酸化チタンに関しては、酸化チタン粒子単独と粒子含有エマルションの浸透深さを15時間まで測定したが、深さプロファイルに変化は無く、粒子と皮膚の相互作用は見られなかった。 被験製剤については言及していない。また、皮膚内に浸透しないものとして(negative controlとして)酸化チタンを検討した
21	経皮吸收	The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide	Pfluecker F, Wendel V, Hohenberg H, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H	Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 14(Suppl 1):92-97, 2001	表面特性、粒径、形状の異なるミクロ化酸化チタン微粒子を用いて、ヒトの皮膚において、電顕及び光顕により経皮吸収を調べたところ、角層以下には透過しなかった。 デグサ社の酸化チタンT805(20nm)を使用。
22	経皮吸收	Distribution of Sunscreens on Skin	Schulz J, Hohenberg H, Pfluecker F, Gaertner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern K-P	Adv Drug Deliv Rev, 54(Suppl 1):S157-S163, 2002	3種類の酸化チタン(粒径10-15nm、20nm、100nm、形状や表面特性が異なる)を用いてサンスクリーン剤を調製し、ヒトの前腕皮膚に6時間適用し、生検試料をTEMで調べた(酸化チタンは皮膚上で凝集していた)。その結果、酸化チタンは角層最外層のみに認められ、より下の角層深部、表皮、真皮には見られなかった。酸化チタンの粒径、表面特性、形状による吸収の差はなかった。

表 3-3-4 一参考文献一

No	内容	タイトル	著者	出典	要約
23	経皮吸收 (参考)	Localization of titanium dioxide microparticles in the horney layer	Gottbrath S, Mueller-Goymann CC	http://www.pharmtech.tu-bs.de/forschung/publikation/muegoy/SGottbrathBassel0109.pdf	酸化チタンミクロ粒子の皮膚への透過を、原子吸光とUVスペクトルにより測定した。酸化チタンミクロ粒子の角層中での浸透に、角質細胞の凝集が関連していた。
24	経皮吸收 (参考)	Detection of titanium dioxide in deeper layers of stratum corneum - influence of stabilization with hypromellose Ph.Eur.	Gottbrath S, Mueller-Goymann CC	http://www.pharmtech.tu-bs.de/forschung/publikation/muegoy/SGottbrathFlorzenz0204.pdf	酸化チタンミクロ粒子の皮膚への透過を、原子吸光とUVスペクトルにより測定した。酸化チタンミクロ粒子の皮膚への透過に、粘度の影響は見られなかった。また、酸化チタンミクロ粒子の角層中での浸透に、角質細胞の凝集が関連しており、ストリップ数は関連していなかった。

表3-3-5 ナノ物質の安全性問題の発端となった論文

No	内容	タイトル	著者	出典	要約
25	レビュー	Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties	The Royal Society	www.nanotetc.org.uk/finaleReport.htm	現在サンスクリーン製品に使用されている酸化チタンナノ粒子は、表皮より下には浸透しない。さらに、ナノ粒子はコーティングされているために、たとえ皮膚を透過したとしても、フリーラジカルによる損傷は起こらないと考えられる。
26	吸入毒性・大気汚染物質	Air Pollution and Brain Damage	Cardelón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuña H, García R, Gambling TM, Osnaya N, Monroy S, Tizapantzi MDR, Carson JL, Villarreal-Carderón A, Newcastle B	Toxicol Pathol, 30:373-389, 2002	大気汚染物質により、呼吸器、嗅上皮は障害を受けやすい。本研究は大気汚染の激しい地域の雑種犬を対象とし、鼻粘膜、嗅球等を調べた。その結果、iNOSの誘導、脳血液閥門の変化、神経の変性等が観察された。これらはアルツハイマー病のような神経変性疾患の早期の病態生理機序に示唆を与える。
27	吸入毒性・脳移行	Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain	Oberdoerster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C	Inhal Toxicol, 16:437-445, 2004	吸入された超微細粒子が脳へ移行するか否かについて検討した。超微粒子 ¹³ Cグラファイトをラットに6時間吸入させ、各組織の ¹³ O量を測定した。その結果、呼吸器系粘膜から嗅神経を通じて嗅球に移行したと考えられた。この経路のヒトでの重要性、および中枢神経系へ移行することによる影響を調べる必要がある。
28	魚毒性・酸化ストレス	Manufactured Nanomaterials (Fullerenes, C ₆₀) Induce Oxidative Stress in the Brain of Juvenile Largemouth Bass	Oberdoerster E	Environ Health Perspect, 112:1058-1062, 2004	ナノ物質が広く使われる前に、その毒性を把握しておくことは大切である。本研究では、フーラレンに曝露した魚類における、酸化ラジカルによる脂質・タンパク質障害を調べた。その結果、脳における脂質過酸化が見られ、鰓のグルタチオンの枯渇も認められた。これらの毒性についてはさらなる研究が必要である。

第4章 ナノ原料の粒径測定法に関する検討

4. 1 調査目的

本調査は、化粧品メーカー及び原料メーカーで一般的に用いられているナノ原料の粒径測定法を調査し、化粧品分野への適用状況を検証するとともに、化粧品の製品中及び皮膚適用時の粒径測定における課題の抽出とその解決法を考察することを目的として実施した。

4. 2 調査方法

1) 化粧品メーカーへの調査

『第1章 ナノ原料の使用実態調査』で行ったアンケートに質問項目を設定し、粒度分布に関する情報の入手方法、自社での測定の有無、自社で測定する場合の具体的な計測方法の調査を行った。

2) 原料メーカーへのヒアリング

『第2章 市販されているナノ原料の性状等に関する調査』でヒアリングを行ったティカ及び石原産業を対象とし、粒径の測定法に関する調査を行った。

3) 計測専門家及び安全性評価の専門家へのヒアリング調査

一般的にナノ原料で用いられる粒径の測定法に関して、計測の専門家及び安全性評価の専門家である「ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会」の委員である次の方々のご協力を得てヒアリングを実施した。

・独立行政法人 産業技術総合研究所 計測標準研究部門物性統計科 応用統計研究室

櫻井 博 先生

・財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

高月 峰夫 先生

4. 3 調査結果

1) 化粧品メーカーへの調査

化粧品メーカーで汎用ナノ原料の粒度分布に関する情報は、ほぼ全社（全 120 社中 115 社）が原料メーカーから入手しており、自社で観察・測定を行っているのは 14 社であった。原料メーカーからの情報としては、パンフレット情報が全体の約 70% (115 社中 82 社) を占め、以下、測定データ、メーカー設定の規格値と続いた。

化粧品メーカーが自社で観察・測定する場合の方法としては、選択肢に示した粒度分布計と電子顕微鏡による計測以外の回答はなかった。また自社で観察・測定する全 14 社のうち、電子顕微鏡による計測を 10 社、粒度分布計による計測を 8 社が採用しており、一部メーカーでは両計測法で行っていた。

なお、最小ノ平均粒度ナノ原料についても同様の傾向であった。

2) 原料メーカーへのヒアリング

ティカ及び石原産業とも、透過型電子顕微鏡（以下「TEM」という。）を用いて粒子 1000

個の計測を行い、その平均値を算出する「顕微鏡法」により一次粒子径を測定していた。なお石原産業では、平均値を体積頻度の累積値50%を基に算出していた。本法による測定値は、表面処理を施す前の無機酸化物のBET(Brunauer-Emmett-Teller)法の測定値(比表面積値)と相関するものであった。

3) 計測専門家及び安全性評価の専門家へのヒアリング調査(表4-3-1~2)

化粧品の製品中及び皮膚適用時のナノ原料に関する粒径測定法としては、液体中に存在する粒子(100nm以下)測定法である光子相関法、レーザー回折・散乱法及び超音波減衰法の3法が候補に挙げられ、その原理の概要と測定できるナノ原料の適用範囲を表4-3-1に示した。しかし、これらの測定法には、表4-3-2に示す特徴(制限)があるため、製品中及び皮膚適用時のいずれも、ナノ原料の粒径分布を直接測定出来ない点が指摘された。

表4-3-1 液体中に存在するナノ原料の粒径測定法

測定法	原 理	適用範囲
光子相関法	液中粒子のブラウン運動を利用	1 nm~1 μm
レーザー回折・散乱法	単色光を照射した際に生じる光散乱の角度依存性を測定	50 nm~1 mm
超音波減衰法	液中の超音波の伝播が粒子により減衰される性質を利用	10 nm~1 mm

表4-3-2 各粒径測定法の特徴

測定法	特 徵
光子相関法	希薄濃度であることが必要 粒径の揃った単純な粒径分布を持つものでないと誤差が大きい。
レーザー回折・散乱法	希薄濃度であることが必要 粒径の揃った単純な粒径分布を持つものでないと誤差が大きい。
超音波減衰法	粒子濃度が高くても測定可能

4. 4 まとめ

ナノ原料の使用実態調査から、汎用ナノ原料及び最小平均粒度ナノ原料に係わらず、原料メーカーから粒径分布に関する情報を得ているのが主流で、自社で計測しているのは限られた少数のメーカーであることが明らかになった。なお自社で観察・測定しているメーカーは、粒度分布計又は電子顕微鏡もしくは両方が使用されていた。

原料メーカーに対するヒアリング調査から得られた情報では、2社ともTEMを用いる顕微鏡法を採用していたことから、化粧品に使用されているナノ原料の粒径測定法は、顕微鏡法を中心になっていると考えられた。

本調査では、計測に用いる測定装置の種類に関する質問を設定しなかったが、本調査研究の「受託事業支援グループメーカーからの情報」及び「計測専門家及び安全性評価の専門家へのヒアリング調査」等の結果から、表4-3-1に掲げた測定法も汎用される方法の一つであることが確認された。したがって、化粧品メーカーが自社で観察・測定している上述の粒度分布計による計測を行うと回答した企業では、顕微鏡法と共に表4-3-1の測定法も含めた計測が行われているものと推察される。

一般に、粉体成分は静電気やファン・デル・ワールス力により凝集(一次凝集)しやすく、さらに凝集した粉体同士は互いに集まって凝集体(二次凝集)を形成することが知られており、ナノ原料においてもその例外ではない。その凝集状態に関する情報は、ナノ原料の経皮

吸収性に大きく影響する可能性が高いことから、化粧品におけるナノ原料の安全性を判断する際には欠くことの出来ないものといえる。原料メーカーでのナノ原料製造時には、一次粒子径を調整しており、パンフレットにはその粒径を記載している場合が多いが、出荷段階ではナノ原料が凝集体を形成しているものと考えられる。その一方で、ナノ原料を最終的に化粧品へ配合したときのその存在状態及び粒径の確認は、製品から分離して測定した場合には本来の存在状態を反映していないこと、製品には乳化粒子のようにナノ原料以外の粒子を含み、ナノ原料のみの選別分離が困難であること等の理由から非常に難しい面があった。今回、ナノ原料の一般的な測定法に詳しい計測の専門家に協力をいただき、その測定法に関する調査を行った結果、利用可能な方法は、顕微鏡法と表4-3-1に示した光子相関法、レーザー回折・散乱法及び超音波減衰法が取り敢えず実施可能な方法として確認された。これらの測定法は、各々限られた条件でしか情報が得られないデメリットを有していることから、今後はそれぞれの測定法の特徴を活かしながら、ナノ原料配合製品での分散状態及び粒径の確認を行うことが現実的な対応と考えられる。

皮膚適用時におけるナノ原料は、皮溝や毛孔に入り込むものもあるため、その分散状態は均一ではなく、測定部位によって大きく異なると推察されるが、これまで皮膚適用時の分散状態について確立された測定法はなかった。皮膚適用時における分散状態を明確にするには、製剤中で凝集体を形成するナノ原料に対して、皮膚適用時にどのような力がどの程度加わるかを明らかにし、ナノ原料の粒子間に働く力との比較を行った上で、凝集体が再び分散しているのか予め見極めておく必要があると考えられる。皮膚適用時に加わる力の一つとしては、肌上に製品を薄く延ばす際の手指の力が挙げられるが、その定量的な測定に加えて他に加わる力の追究、これらの力と粒子間に働く力との強さの比較等、技術的には極めて難しいものといえる。したがって、ナノ原料の凝集体だけでなく“単なる塊”も測定対象に加わるデメリットがあるものの、ガラス板等の非生体材料や *in vitro* 皮膚モデル等の”模擬“皮膚を用い、その分散状態をTEMやUVスペクトルの吸収度で確認する等、生検を行わない非侵襲的で簡便な他の測定法の開発が今後の課題と考えられる。

第5章 検討課題の抽出・整理及び今後に向けた提言

5. 1 化粧品に使用するナノ原料の定義とナノ原料の標準的な粒径測定法に関する提言

本調査研究の「第1章 ナノ原料の使用実態調査」で各化粧品メーカーへ送付したアンケートでは、ナノ原料を『一次粒子の平均の大きさ（棒状、板状等、球状でないものは最短径）が100nm以下』としたが、このことに対する質問や疑問を呈する意見は全くなかった。また、原料メーカーが、化粧品向け原料として10–70nmの酸化チタン及び酸化亜鉛を製造・販売していることを考慮すると、化粧品に使用するナノ原料は、今回のアンケート内で定めた『一次粒子の平均の大きさ（棒状、板状等、球状でないものは最短径）が100nm以下』と定義しても差し支えないものと考えられる。ただし、現在、ナノテクノロジーに関する定義等を含む国際標準化の検討が、経済産業省、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構、各企業等により進められており、その中でナノ原料の定義が確立した時点で見直しを行う必要が生じる可能性がある。

化粧品の製品中の粒径測定法として利用可能な方法は、顕微鏡法に加えて光子相関法、レーザー回折・散乱法及び超音波減衰法の計4法が取り敢えず実施可能な方法であるが、これらの測定法は各々限られた条件でしか情報が得られないデメリットを有していることから、今後はそれぞれの測定法の特徴を活かしながら、ナノ原料配合化粧品での分散状態及び粒径の確認を行うことが現実的な対応と考えられる。また、皮膚表面上におけるナノ原料の分散状態の確認については、本来ならば皮膚適用時に加わる力と粒子間に働く力との比較を行うべきであるが、技術的に極めて困難と考えられることから、ナノ原料の凝集体だけでなく“単なる塊”も測定対象に加わるデメリットがあるものの、ガラス板等の非生体材料や *in vitro* 皮膚モデル等の”模擬“皮膚を用い、その分散状態をTEMやUVスペクトルの吸収度で確認する等、生検を行わない非侵襲的で簡便な他の測定法の開発が今後の課題と考えられる。

5. 2 化粧品に使用するナノ原料の経皮吸收試験に関する提言

本調査研究の「第3章 ナノ原料及びその配合化粧品の安全性に関する文献調査」では、ナノ粒子の局所刺激性及びアレルギーに関する報告がほとんどなく、「第1章 ナノ原料の国内化粧品会社における使用実態調査」の結果と考え合せると、化粧品メーカーの多くは、これらの安全性試験項目におけるナノ粒子の安全性について、通常サイズの粒子で得られた試験成績と化粧品での使用実績を基に評価しているものと推察される。しかし、今日まで市場で、ナノ粒子に起因すると推察される化粧品の局所刺激性やアレルギー性に関する問題が特に発生していないことから、通常サイズの粒子で得られた試験成績と使用実績を基にした局所刺激性及びアレルギーの評価法は、その方向性に大きな誤りがなく、ナノ原料を化粧品に使用しても基本的に安全なものと考えられる。

一方、反復投与毒性や生殖発生毒性等の全身毒性に関しては、ナノ原料の体内曝露が鍵となることから、化粧品の一般的な使用法からみて最も重要な経皮経路でのナノ原料の吸収性を中心に「第3章 ナノ原料及びその配合化粧品の安全性に関する文献調査」を行った。その結果、酸化チタンの経皮吸収に関する報告が13報認められた。これらはいずれも国外の研究者により報告されたもので、角層がバリアになるため酸化チタンは経皮吸収されないと結論するものであった。ナノ原料を配合した化粧品は、全身毒性に関してもこれまで市場で問

題になつてないが、局所刺激性やアレルギーで観察される紅斑や腫脹等の皮膚反応と異なり、肉眼的に判別しにくいこと、最近ナノ粒子の安全性に係わる試験成績が報告され新聞、雑誌等で取り上げられていることから、消費者の方々が漠然とした不安感を抱いていることも事実である。

したがって、ナノ原料を配合した化粧品の安全性を検討するためには、「第1章 ナノ原料の使用実態調査」の結果から得られた汎用ナノ原料も含め、これらを被験物質とする経皮吸収試験の成績を国内においても取得し、化粧品に使用するナノ原料の安全性を改めて検証することを提言する。

なお、化粧品に使用するナノ原料の安全性を検証するためには、以下に述べる経皮吸収試験に向けた事前検討を踏まえた上、経皮吸収試験を実施することが妥当と考える。

1) 化粧品に使用するナノ原料の経皮吸収試験に向けた事前検討

経皮吸収試験の実施に際しては、高い科学的信頼性を確保するために、以下の検討を今後行うことが重要であると考えられる。

① 被験物質の選定

今回の調査結果を基に以下の観点から汎用ナノ原料を選定し、当試験成績による保証範囲を広いものとする。

- 成分の種類：酸化チタン、酸化亜鉛又は無水ケイ酸
- 平均粒径
- 表面処理
- 表面処理剤の種類

② 被験試料の選定

当試験は、化粧品の使用状態を踏まえ、製剤系で実施することを想定し、当試験の実施に最も適当な処方を以下の観点から選定する。

- 製品区分（例：日焼止め化粧品、ファンデーション等）
- 配合濃度
- 皮膚刺激性の有無

③ 被験試料の粒径測定及び皮膚適用状態の確認

当試験では、被験試料中のナノ原料が一次粒子に近い状態で、十分に分散されていることの確認により、当試験が的確に実施されたことが担保され、信頼性の確保につながるものと考えられるが、現時点ではそのための確立された方法が存在しないため以下の検討を行う。

- 被験試料中の粒径測定：本調査で候補に挙げられた各測定法の検討
- 皮膚適用状態での確認：ガラス板等の非生体材料及び *in vitro* 皮膚等の“模擬”皮膚の電子顕微鏡による分散状態の確認方法の検討

④ 被験物質濃度の測定

選択される被験物質は、酸化チタン、酸化亜鉛又は無水ケイ酸のいずれかであるが、通常の化粧品基剤に極めて溶解しにくい成分であることから、仮に経皮吸収されるとてもその量は極めて微量と推察されるため、当試験の精度を高めることを目的に以下の検討を行う。

- 既存測定方法の調査及び当試験に最適な方法の選定
- 皮膚中成分の抽出法

○ 検出限界値の検討

2) 化粧品に使用するナノ原料の経皮吸収試験

化粧品に使用するナノ原料の安全性を検証するに当っては、主要な曝露経路である経皮吸収の確認が必要と考えられる。すなわち、化粧品に配合されたナノ原料が経皮吸収されるか否かについて、経皮吸収試験（*in vitro* もしくは *in vivo* 試験）を実施し、吸収が認められない場合には、化粧品の使用法から判断して体内曝露されず、ナノ原料は安全であると判断する。

5. 3 ナノ原料を使用した化粧品の安全性評価システムに関する提言

上述の「5. 1」で確立した粒径測定法を用いて製剤中あるいは皮膚表面上で、ナノ原料がどのように分散しているのかを把握することにより、化粧品に配合されたナノ原料の経皮吸収性について、科学的信頼性を高めた検討を行うことが可能となる。

したがって、製剤中あるいは皮膚表面上でのナノ原料の分散状態の確認については、これまでの研究において不十分であった点でもあり、本調査研究の結論として、粒径測定法を組み入れた経皮吸収試験について、化粧品に用いるナノ原料の安全性評価における標準システムとして提言する。

以上