

第30回 日本化粧品学会 シンポジウムⅡ「ナノテクノロジーの化粧品, 医薬品への応用」

## ナノ粒子－化粧品における安全性

ナノテクノロジーの急速な発達

安全性の懸念

文献報告

○E.Oberdoster:

超微粒子ーラット吸入後に嗅球から検出

○ E.Oberdosterら:

フラーレンーオオグチバスの全身曝露後に  
脳から検出

マスコミ

○Newsweek日本版03/08/06

○共同通信の発信 04/08/31



化粧品

サンスクリーン  
ファンデーション等

酸化チタン, 酸化亜鉛等

ナノ粒子化

機能性・透明性の向上

消費者

漠然とした不安感

## ナノ粒子の安全性担保に関する研究プログラム

消費者の方々が抱く不安感を払拭するために独自の研究プログラムを計画・実行

<研究プログラム> 一 経皮経路におけるナノ粒子の安全性担保が最優先課題

1. 国内の化粧品業界におけるナノ粒子の使用実態および市販ナノ粒子の形状、表面処理剤等の基礎的情報に関する調査
2. 化粧品の汎用成分に関する経皮吸収試験の実施

## ナノ粒子の安全性担保に関する研究プログラム

消費者の方々が抱く不安感を払拭するために独自の研究プログラムを計画・実行

＜研究プログラム＞－経皮経路におけるナノ粒子の安全性担保が最優先課題

1. 国内の化粧品業界におけるナノ粒子の使用実態および市販ナノ粒子の形状、表面処理剤等の基礎的情報に関する調査

2. 化粧品の汎用成分

(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託調査研究の受託により実施

⇒研究名「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」

○研究員:研究責任者 日本化粧品工業連合会・常務理事 塩見 保  
主任研究員 同 ・技術部長 高野 勝弘

○期間 :2004年12月25日－2005年03月18日

○研究内容 :1. 化粧品業界におけるナノ粒子の使用実態調査  
2. 現在市販されているナノ粒子の形状, 粒径および表面処理剤の調査  
3. ナノ粒子およびその配合化粧品の安全性に関する文献調査  
4. ナノ粒子の粒径測定法に関する検討



## NEDO調査研究・調査委員会

### ＜ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会＞

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
//	桜井 博	独立行政法人産業技術総合研究所 計測標準研究部門 物性統計科応用統計研究室 研究員
//	清野 学	テイカ株式会社 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)渉外担当部長」

## NEDO調査研究・受託事業支援グループ

### <ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会-受託事業支援グループ>

氏名	所 属
増永 卓司	株式会社 コーセー
森 福義	ポーラ化成工業株式会社
鈴木 尋之	花王株式会社
中江 岩和	株式会社 ノビア
加藤 柝雄	株式会社 カネボウ化粧品
瀬戸 洋一	P & G株式会社
橋本 悟	株式会社 コスモステクニカルセンター
畠山 義朗	株式会社 資生堂

## 1. 化粧品業界におけるナノ粒子の使用実態調査

### <目的>

#### ◎化粧品業界での使用実態調査

- 成分の種類
- 形状, 粒径等の物理化学的性状
- 安全性の確認状況

### <調査方法>

#### ◎対象: 日本化粧品工業連合会の傘下会員741社

#### ◎方法: アンケートの郵送・回収

#### ◎ナノ粒子の定義:

- 一般的な化粧品基材(水, 油分, アルコール界面活性剤等)に不溶
- 一次粒径の平均の大きさ(棒状, 板状, 球状でないものについては最短径)が100nm以下

## アンケート概要－回収状況

◎アンケートの回収状況 478社／741社 回収率64.5%

### ◎ナノ粒子の使用社数

122社(全体の25.5%)

－無機成分	120社
-------	------

有機成分	10社
------	-----

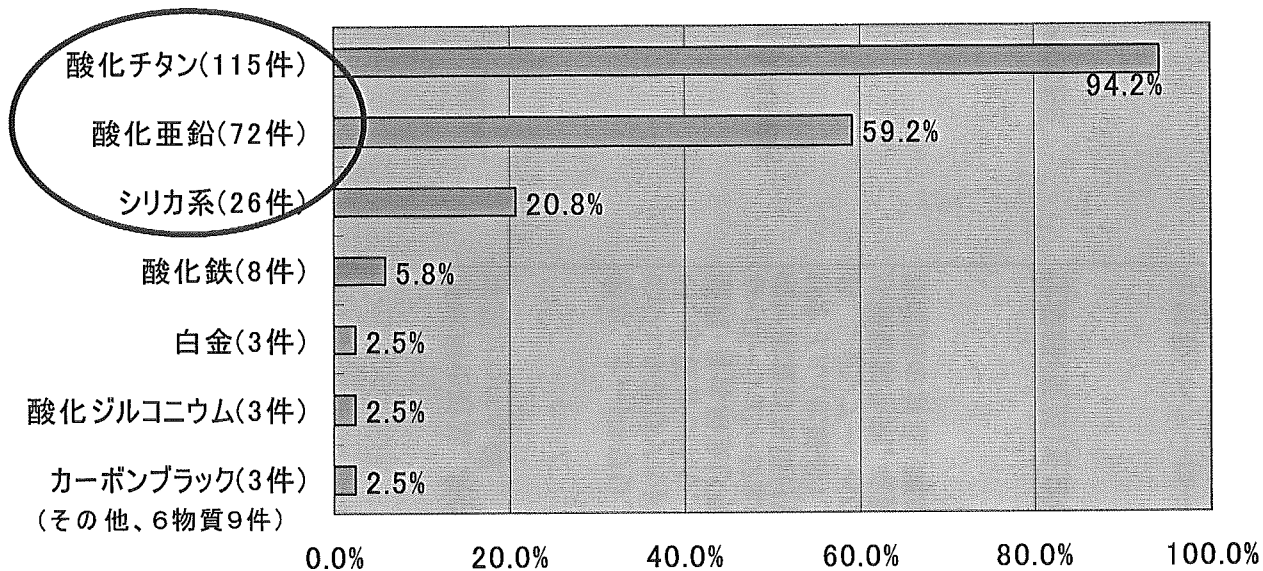


ビタミンA, ビタミンC, ビタミンE, 水添レシチン等, 全10成分  
無機成分と異なり一定の傾向は認められず

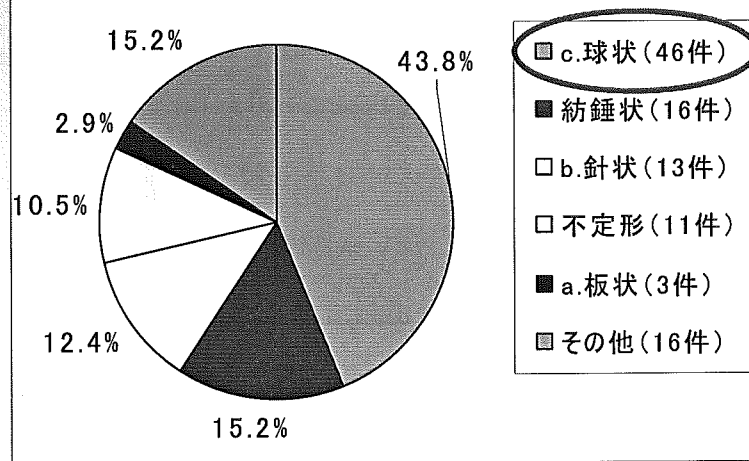
# アンケート概要－汎用ナノ粒子・種類

全13成分

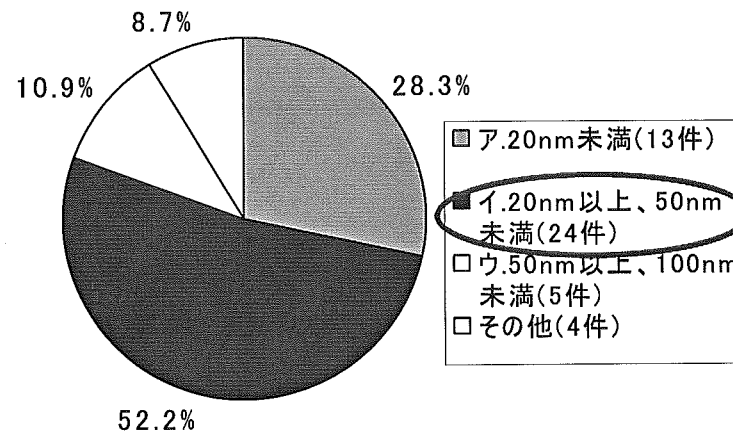
図－1 使用している無機成分の成分表示名



図－2 酸化チタンの形状



図－3 球状酸化チタンの粒経分布

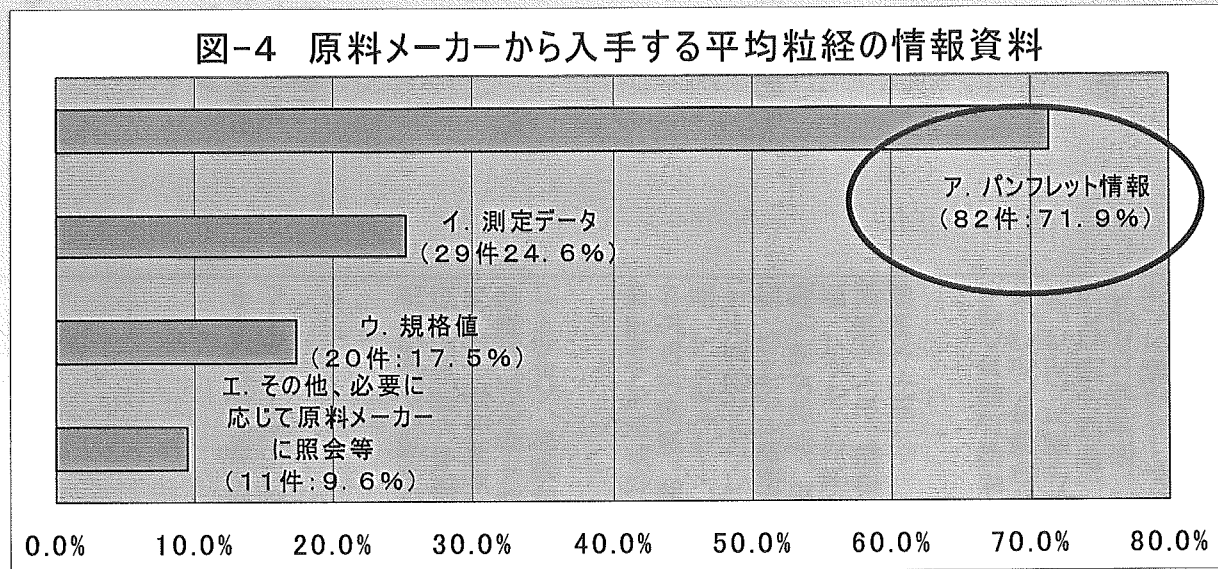


酸化チタン(球状, 20-50nm)が最多. 他に酸化亜鉛, シリカが中心.

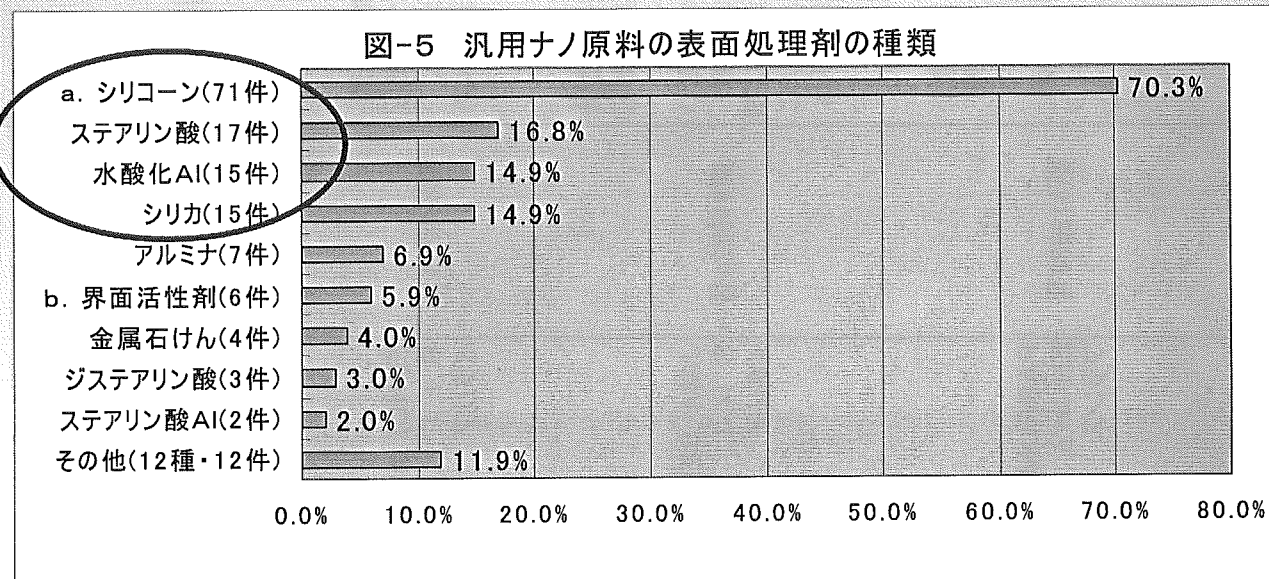


# アンケート概要－汎用ナノ粒子・粒径情報&表面処理

◎粒径情報：原料メーカーから入手 115社／120社(95.8%)



◎表面処理：表面処理した成分を使用 101社／120社(84.2%)



全21種類

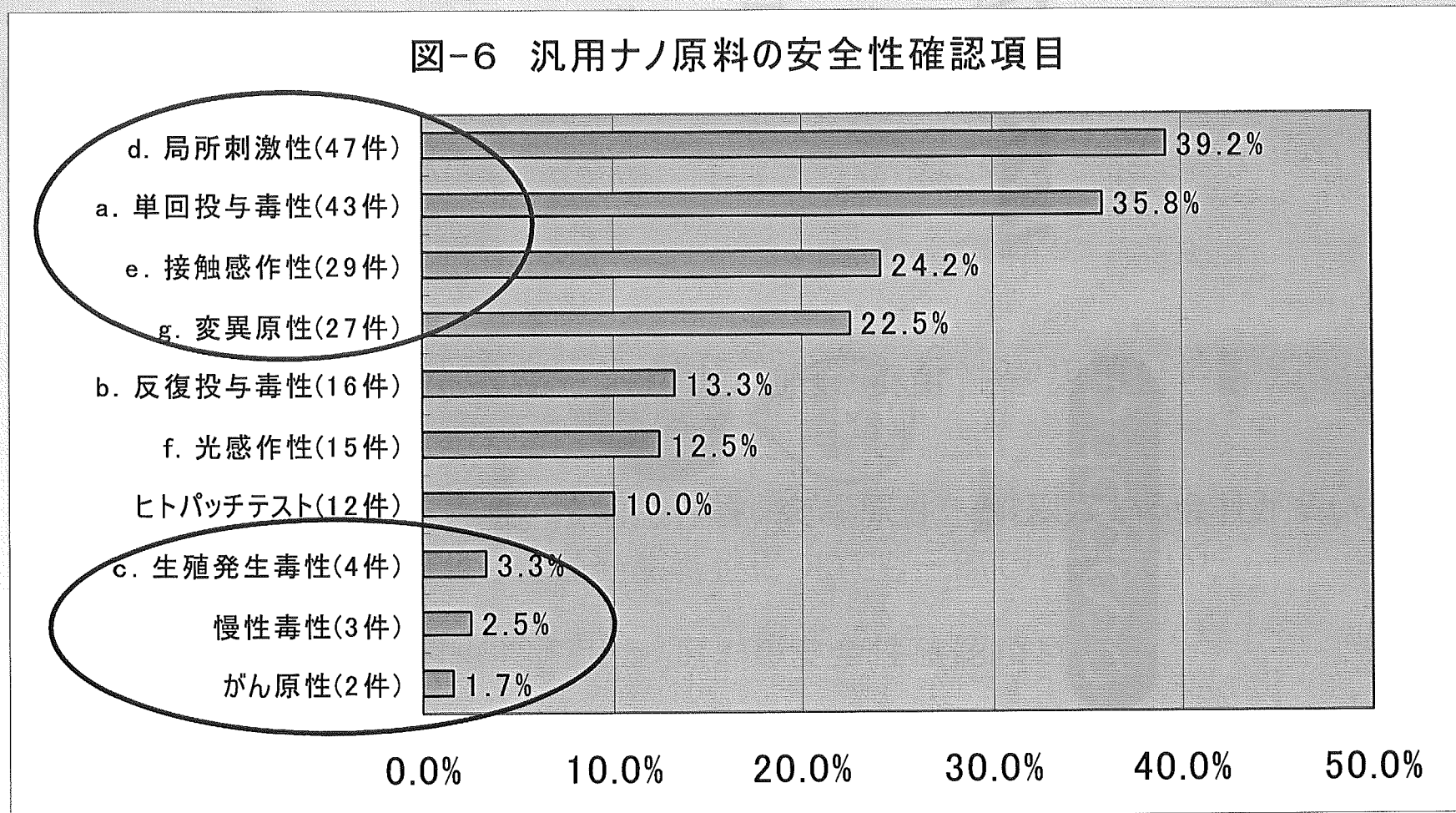
## アンケート概要－汎用ナノ粒子・安全性確認項目

### ◎安全性確認項目：

○局所刺激性, 単回投与毒性, 接触感作性, 変異原性を確認している会社が多い。

○反復投与毒性, 慢性毒性, 生殖発生毒性についても一部で確認していた。

図-6 汎用ナノ原料の安全性確認項目





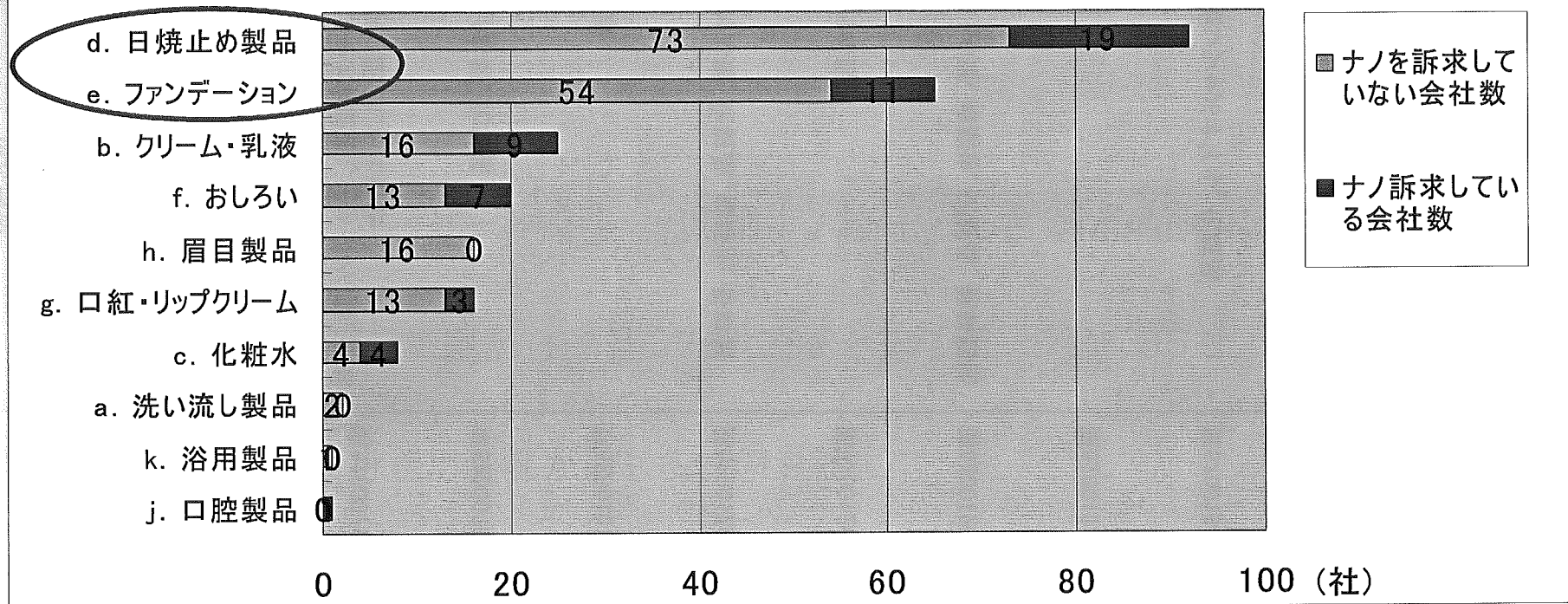
# アンケート概要－汎用ナノ粒子・配合製品&訴求

◎配合商品：日焼け止め製品（92社，76.7%）とファンデーション（65社，54.2%）が中心。

◎「ナノ」訴求：28社（23.3%）が訴求。

日焼け止め製品が最も多い（19社）。

図-7 汎用ナノ粒子配合製品とナノ訴求



## 2. 現在市販されているナノ粒子の形状, 粒径および表面処理剤の調査

## 市販ナノ粒子に関する調査

### <目的>

#### ◎原料メーカーを基点とした使用実態の把握

- 成分の種類
- 形状, 粒径等の物理化学的性状
- 安全性の確認状況

### <調査方法>

#### ◎原料メーカーへヒアリング調査を実施.

- 「ナノ化粧品の安全性評価システムに関する調査委員会」メンバー
  - ◇テイカ株式会社
  - ◇石原産業株式会社

#### ◎質問は, 化粧品会社に行ったアンケート項目と同様とした.

## 市販ナノ粒子に関する調査－性状，平均粒径等

### <酸化チタン>

会社名	テイカ	石原産業
商品名	MTシリーズ	TTOシリーズ
性状	紡錘状，球状	紡錘状，樹枝状，略球状
平均粒径	10-50nm	10-70nm
粒径測定法	顕微鏡法	顕微鏡法
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，シリコーン	水酸化アルミニウム，ステアリン酸，シリコーン，酸化ジルコニウム

### <酸化亜鉛>

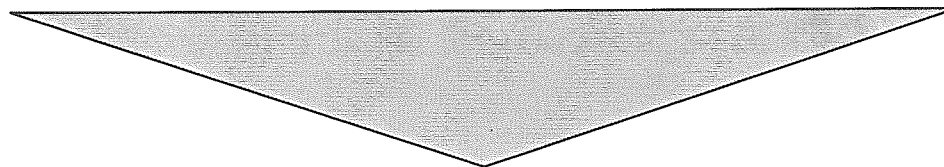
会社名	テイカ	石原産業
商品名	MZシリーズ	FZOシリーズ
性状	球状	球状
平均粒径	20-50nm	10-30nm
粒径測定法	顕微鏡法	顕微鏡法
表面処理剤	ステアリン酸アルミニウム，シリカ，シリコーン	—

- ◇市販の酸化チタンおよび酸化亜鉛の形状，粒径，表面処理等に大きな違いはない。
- ◇粒径の測定法は，透過型電子顕微鏡を利用した顕微鏡法が主流である。

◎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い。

◎特注品納入の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。

◎ナノ粒子の安全性に対する関心は高く、特に欧米での規制動向には注視している。



◇通常サイズ原料の試験成績と使用実績を基に担保

◇原料メーカーは、多くの他業種に対する安全性にも配慮する必要あり  
⇒化粧品メーカーと同じ項目の試験を実施することは現実的に困難

### 3. ナノ粒子およびその配合化粧品の安全性に関する文献調査

## ナノ粒子の安全性に関する文献調査(1)

### <目的>

- 安全性に関する現在の研究状況の把握
- 今後の課題項目の抽出

### <調査方法>

#### ◎科学論文データベース検索

- 対象:海外 ▪Dialog BIOSIS Previews ▪ Dialog MEDLINE ▪ Dialog Toxfile
- 国内 ▪JSTPLUS ▪JST7580 ▪JMEDPLUS

- 対象期間:
  - Dialog BIOSIS Previews 1969年－2005年02月
  - Dialog MEDLINE 1951年－ 2005年02月
  - Dialog Toxifile 1965年－ 2005年02月
  - JSTPLUS 1981年－ 2005年02月
  - JST7580 1975年－ 1981年03月
  - JMEDPLUS 1981年04月－2005年02月

- 主として経皮曝露に着目した検索を実施



## ナノ粒子の安全性に関する文献調査(2)

### ＜キーワード一覧(国内)＞

	KWG J1	KWG J2	KWG J3
S-4	化粧品 日焼け止め 日焼け止め製剤	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	安全性 健康被害 健康リスク 健康 健康への影響 毒性

	KWG J4	KWG J2	KWG J5
S-5	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

	KWG J6	KWG J7	KWG J8	KWG J9
S-6	粒子 粉体 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	酸化チタン 酸化亜鉛 無機物質	人間の皮膚 経皮的 皮膚 損傷皮膚 無損傷皮膚 角質層	透過 透過性 生体吸収 蓄積 経皮吸収



## ナノ粒子の安全性に関する文献調査(3)

### <調査結果>

表 本調査でヒットした文献数

データベース	文献数	安全性関連
海外データベース	35	6
国内データベース	166	9
合計	201	15

表 安全性に関する文献の内訳

内容	文献数
製剤・臨床試験	5
レビュー・解説論文	4
経皮吸収性	6
合計	15

受託事業支援グループで把握  
7報

計13報

- ◇皮膚刺激性, 接触感作性, 変異原性等に関する報告なし(除 臨床試験報告).
- ◇臨床試験報告は, すべてサンスクリーン剤に関するものであった.

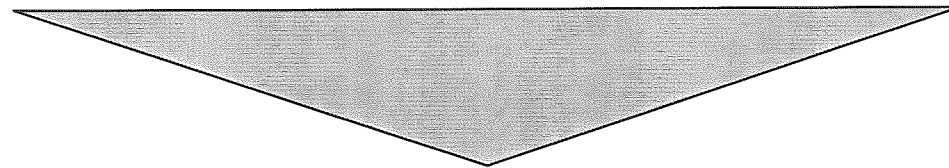
## ナノ粒子の安全性に関する文献調査(4)

◎経皮吸収性に関する報告

○酸化チタン 12報

酸化亜鉛 1報

試験系	粒径nm				報告年		
	-20	21-50	51-100	不明	90-'95	96-'00	01-'05
In vivo ーヒト							
In vitro ーブタ	3	1	2	4	1	6	6
ヒト							



◇ナノ粒子は、角層の表面に留まるか、または角層最外層に浸透しているのみで、角層深部、表皮層(顆粒層以下のliving layer)、真皮へは浸透しない。  
⇒化粧品使用において安全性上の問題なし

◇被験試料での分散状態、皮膚上での存在状態に言及する報告は殆どない。  
⇒製剤中および皮膚塗布時における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必要

## 4. ナノ粒子の粒径測定法に関する検討

## ナノ粒子の粒径測定法に関する検討(1)

### <目的>

- ◎ナノ粒子に関する粒径測定法と化粧品分野への適用状況の調査
- ◎化粧品中および皮膚適用時の粒径測定における課題の抽出

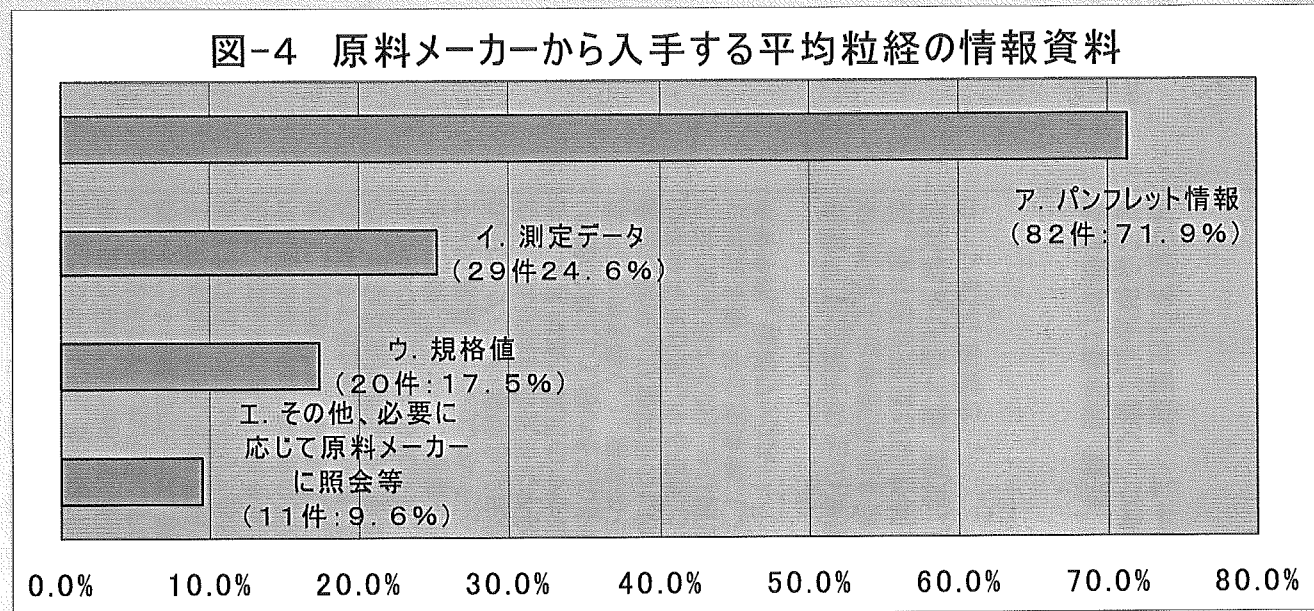
### <方法>

- ◎化粧品メーカーへのアンケート調査(既出)
- ◎原料メーカーへのヒアリング調査(既出)
- ◎計測および安全性評価の専門家へのヒアリング調査
  - 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  
桜井 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

## ナノ粒子の粒径測定法に関する検討(2)

＜化粧品メーカー＞

◎粒径情報：原料メーカーから入手 115社／120社(95.8%)



自社で測定 14社／120社

—電子顕微鏡 10社

粒度分布計 8社

＜原料メーカー＞

◎透過型電子顕微鏡を用いる顕微鏡法により測定

化粧品に使用されるナノ粒子の粒径測定法は顕微鏡法が中心

## ナノ粒子の粒径測定法に関する検討(3)

### <計測専門家>

#### ◎化粧品中および皮膚適用時の粒径測定法候補と特徴

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 $\mu$ m
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

測定法	特徴
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

各々の特徴を活かした測定法を確立することが現実的な対応



## 5. 総括および今後に向けた提言

## 総 括

### <使用状況>

◇化粧品では粒径50nm未満の酸化チタンが最も多く使用され、サンスクリーン、ファンデーションを中心に配合されている。

### <安全性>

◇各化粧品メーカーでは、局所刺激性、単回投与毒性、接触感作性、変異原性等を中心に確認を行っている。

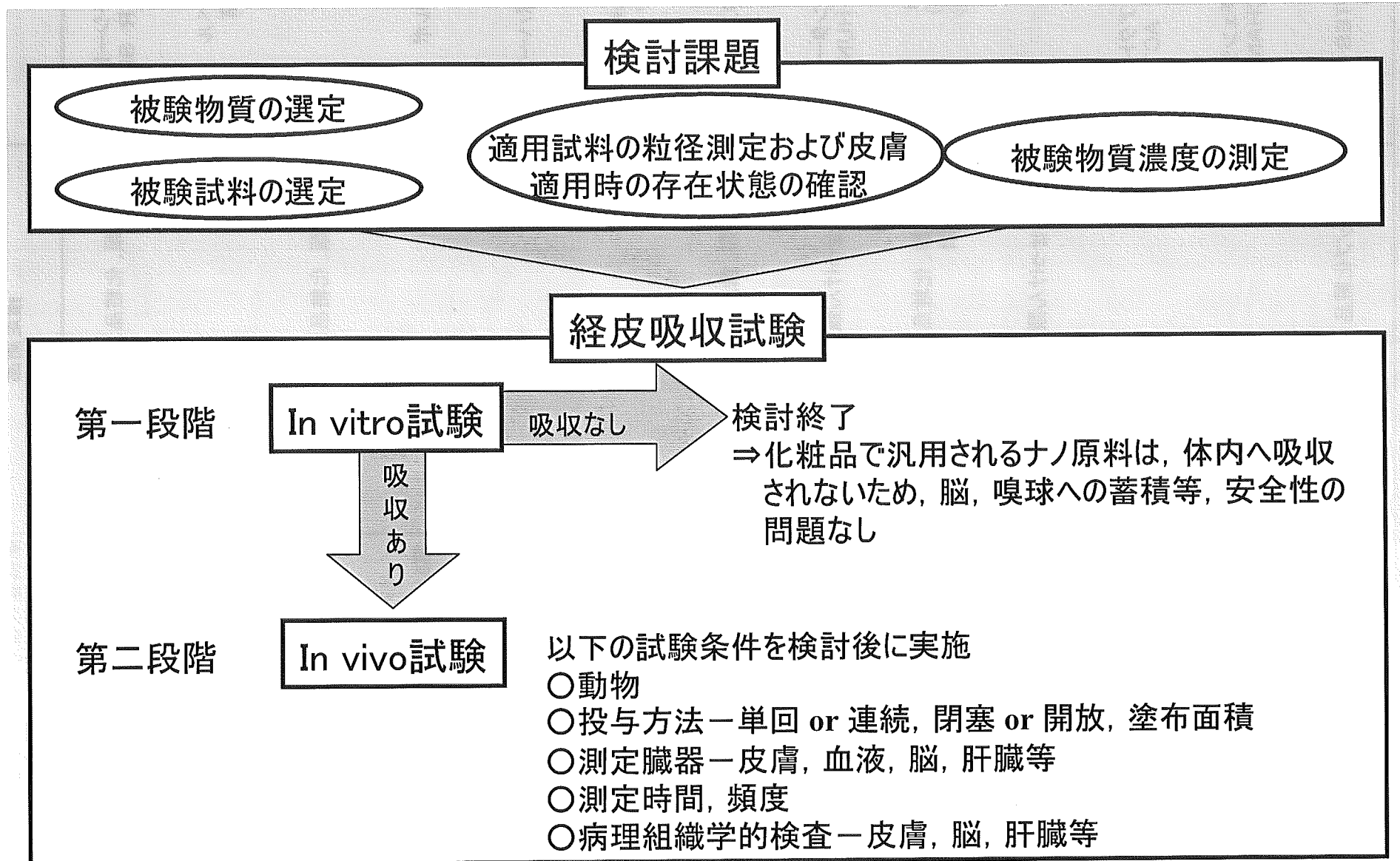
◇これまでに、ナノサイズの粒子(酸化チタン)が経皮吸収されると結論された文献報告はない。

現時点では、ナノ粒子を配合した化粧品において安全性上の問題はない。但し、今後もナノ粒子の安全性研究の進歩に合せた検証が必要である。



## 今後に向けた提言

提言：国内の化粧品汎用成分に関して経皮吸収試験の成績を取得し，ナノ粒子の安全性を改めて検証する。



## 補足資料

## マスコミでのナノ粒子に関する問題提起

### < Newsweek 日本版 03/08/06 の掲載内容 >

- 化粧品会社は、ナノ粒子を利用して皮膚に溶け込む日焼け止め製品を開発。
- ナノ粒子は皮膚や肺の細胞膜、血液脳関門を通過。
- 有効成分をナノ粒子にして肌の奥深くまで浸透。
- 酸化亜鉛等の安全な成分もナノサイズにすると、物理化学的性質や毒性が変化。
- 健康への長期的影響は未検証。毒性学者も危険性を実証していない。

### < 共同通信 04/08/31 の発信内容 >

- 米政府が毒性評価の本格研究を開始の予定。
- 英王立協会がヒトへの影響をレビューし政府へ勧告。
- 米英政府は共同で10月に国際シンポジウムを開催予定。
- 米ロチェスター大学のグループは、ラット吸入試験で呼吸器系粘膜から嗅覚神経を通じて、嗅球に蓄積することを報告。
- 米サザンメソジスト大のグループは、炭素原子から成る微細な球状ナノ粒子を加えた水で飼育した場合、魚の脳に粒子が蓄積することを報告。



## アンケート概要－主な質問項目

### <主なアンケート項目>

#### 1. 医薬部外品および化粧品への使用の有無

##### ○使用の場合は以下の分類

- ・無機－有機成分でコーティングした無機成分を含む
- ・有機－意図的に微粉末化した難溶性成分. Ex. ナイロン繊維等
- ・使用量が多い成分(汎用成分), 平均粒径が最小の成分(最小成分)

#### 2. 使用成分の表示名称

#### 3. 平均粒径－情報の入手方法, 測定法

#### 4. 表面処理の有無

##### ○表面処理剤の種類

#### 5. 安全性の確認項目

#### 6. 配合商品の製品区分

- a. 洗い流し製品    b. クリーム・乳液    c. 化粧水    d. 日焼止め製品
- e. ファンデーション    f. おしろい    g. 口紅・リップクリーム
- h. 眉目製品    i. 頭髪製品    j. 口腔製品    k. 浴用製品

#### 7. 「ナノ」訴求商品の有無

# アンケート概要－最小ナノ粒子・種類

図-8 使用している最小平均粒度ナノ原料の成分表示名

全12成分

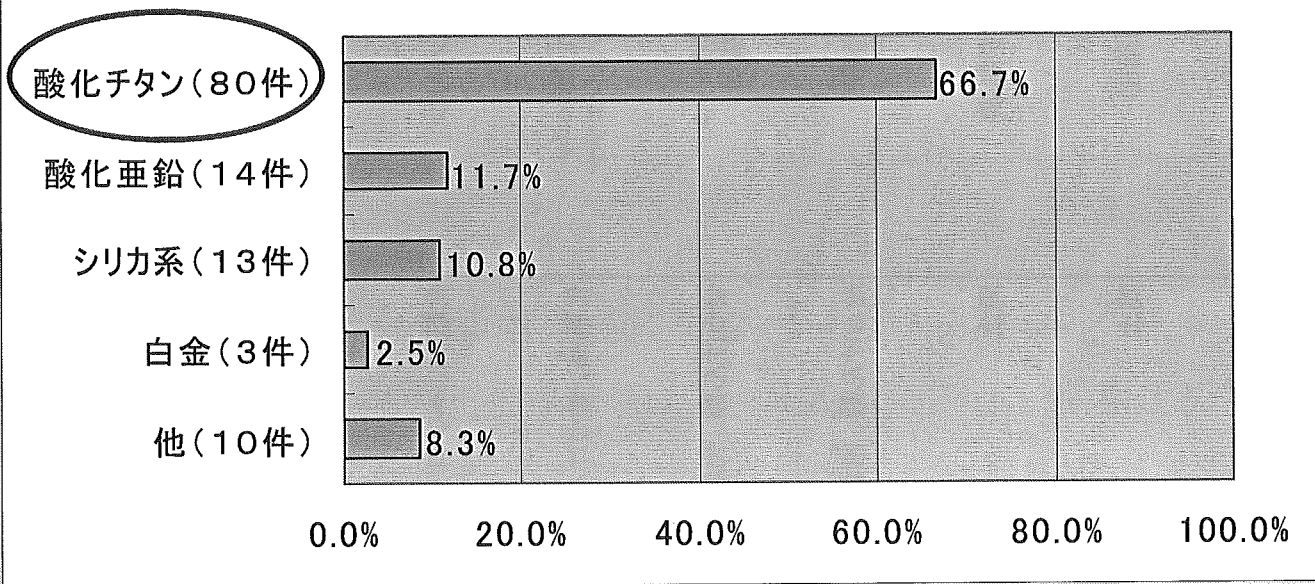


図-9 酸化チタンの形状

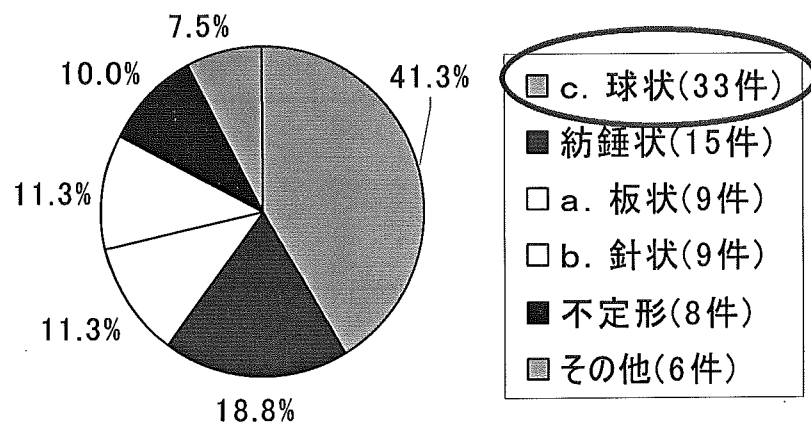
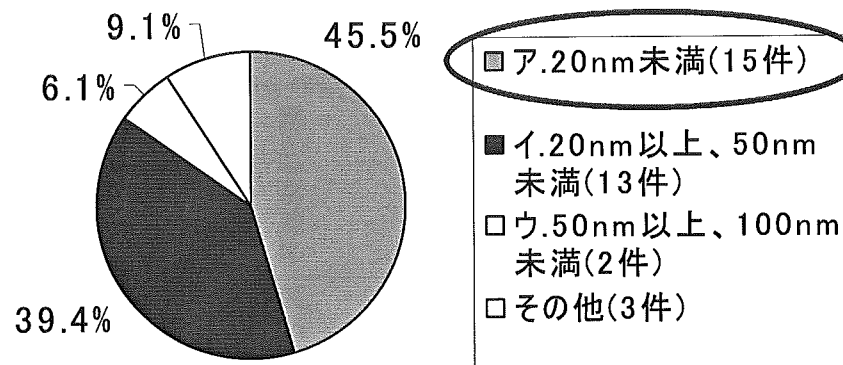


図-10 酸化チタンの粒度分布



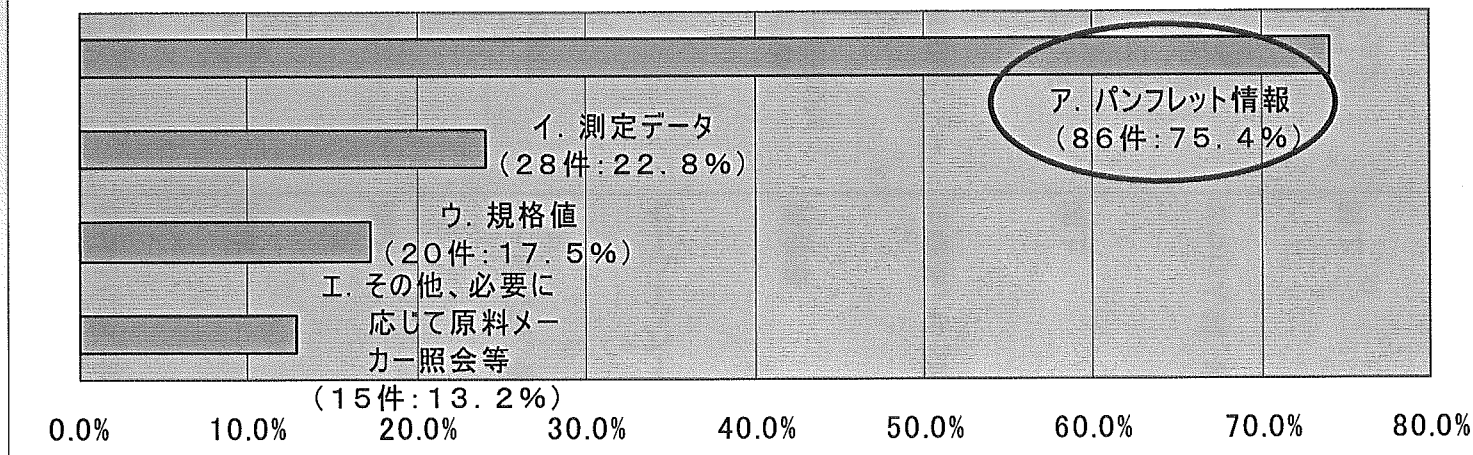
酸化チタン(球状, 20nm未満)が最多. 他に酸化亜鉛, シリカが中心.



# アンケート概要－最小ナノ粒子・粒径情報&表面処理

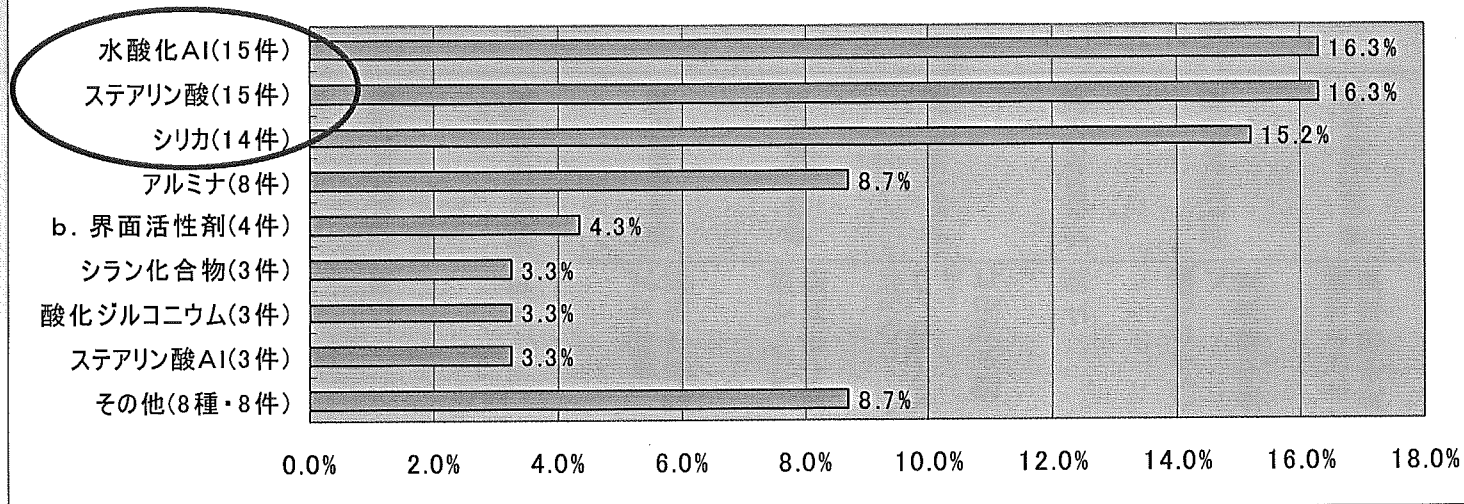
◎粒径情報：原料メーカーから入手 114社／120社(96.6%)

図-11 原料メーカーから入手する平均粒径の情報資料



◎表面処理：表面処理した成分を使用 92社／120社(76.7%)

図-12 最小平均粒度ナノ原料の表面処理剤の種類



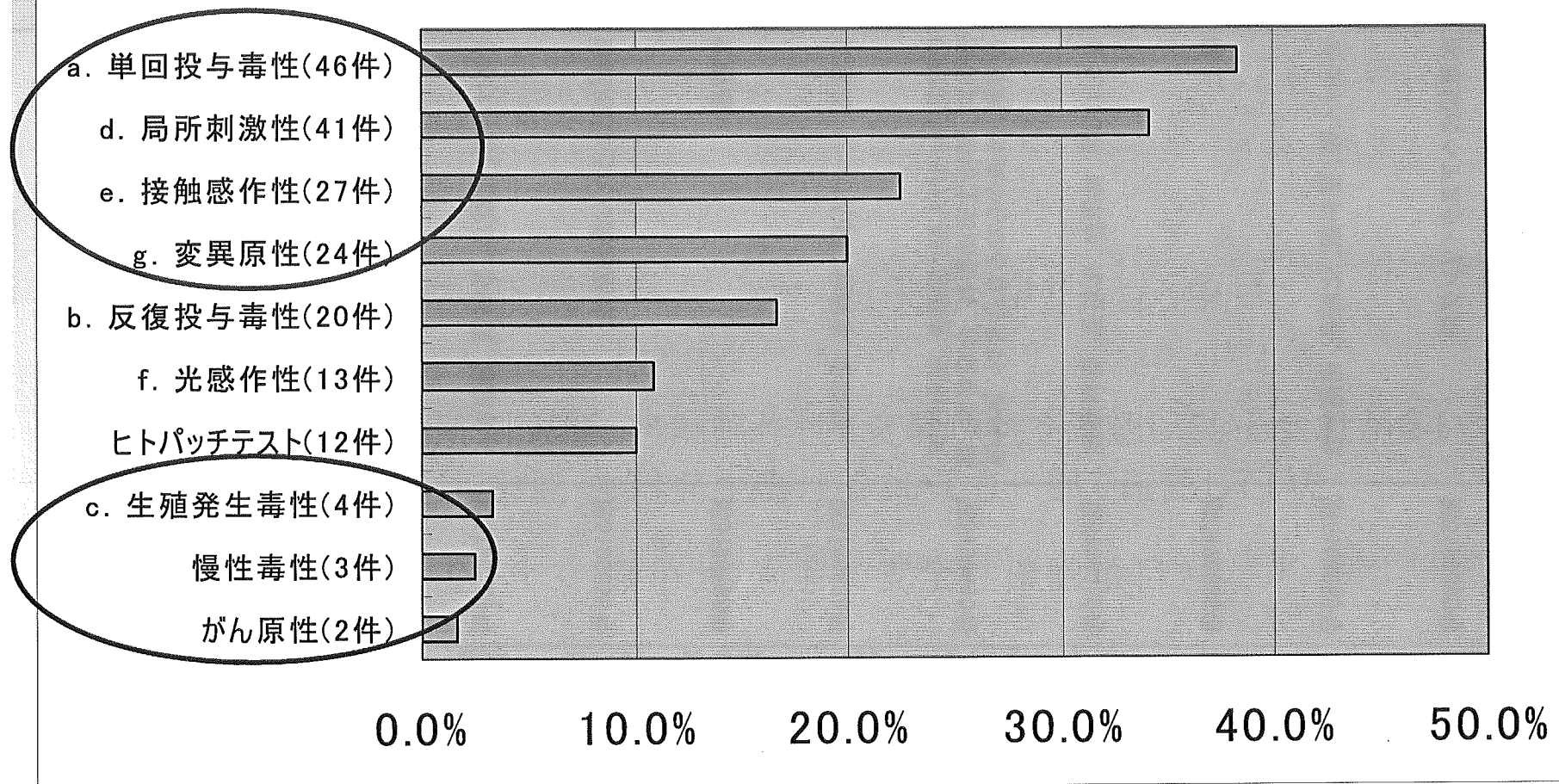
全16種類

## アンケート概要－最小ナノ粒子・安全性確認項目

### ◎安全性確認項目：

- 単回投与毒性，局所刺激性，接触感作性，変異原性を確認している会社が多い。
- 反復投与毒性，慢性毒性，生殖発生毒性についても一部で確認していた。

図-13 最小ナノ粒子の安全性確認項目



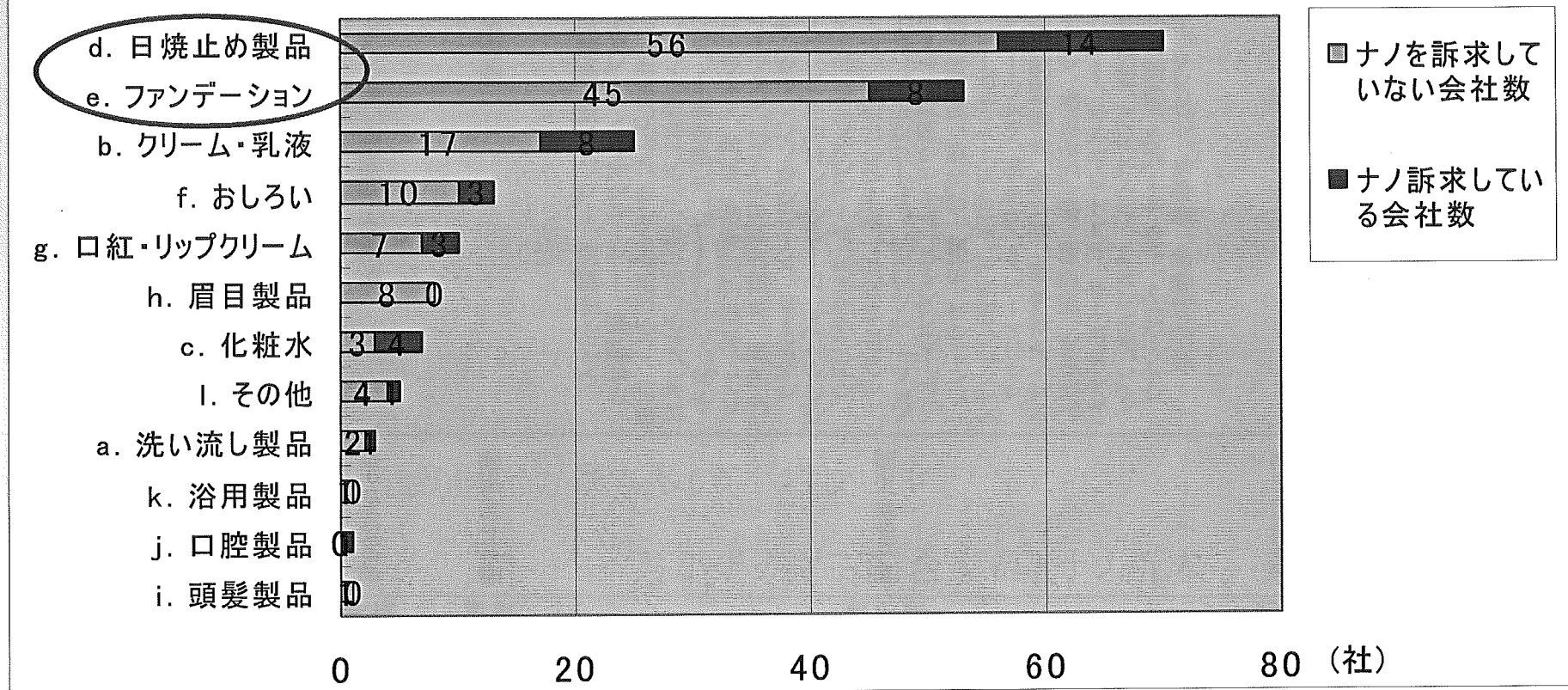
# アンケート概要－最小ナノ粒子・配合商品 & 訴求

◎配合商品：日焼け止め製品（70社，58.3%）とファンデーション（53社，44.2%）が中心

◎「ナノ」訴求：23社（19.2%）が訴求

日焼け止め製品が最も多い（14社，11.7%）。

図-14 最小ナノ粒子配合製品とナノ訴求





## アンケート概要—小括

- ◇今回のアンケートでは回収率が64%を示し、ナノ粒子に対する関心の高さが窺えた。
- ◇我が国の化粧品業界で使用されるナノ原料は、酸化チタン、酸化亜鉛等の無機成分が中心であった。
  - ⇒酸化チタン:球状, 平均粒径50nm未満が主流
- ◇主たる配合製品は日焼け止め製品およびファンデーションであった。
- ◇安全性の確認は、広範囲に行われていることが明らかになった。
- ◇各調査項目に関して、汎用粒子と最小粒子はほぼ同様の傾向を示した。

## ナノ粒子の安全性に関する文献調査(2)

### ＜キーワード一覧(海外)＞

	KWG E1	KWG E2	KWG E3	
S-1	Cosmetic Cosmetics Sunscreen Sunscreen Formulation	Micro fine Microparticle Microparticles Nano Nano material Nanoparticle	Safety health impact health risk Toxicity	
	KWG E4	KWG E2	KWG E5	
S-2	Titanium Dioxide Zinc Oxide	Micro fine Microparticle Microparticles Nano Nano material Nanoparticle	Absorption Percutaneous absorption Accumulation	
	KWG E6	KWG E7	KWG E8	KWG E9
S-3	Corpuscule Grain Corpuscle Powder particulate matter pulverulent body fine particles Ultra fine	Titanium Dioxide Zinc Oxide mineral Inorganic	Skin Percutaneous Horny Layer Human skin Intact Skin	Penetration Distribution Microanalysis Follicular Orifice Percutaneous absorption Accumulation

社会的影響に関するプログラム

- ◎NANO-PATHOLOGY Project 2001. 12～  
診断法・機器の開発, 病理メカニズムの解明等
- ◎NANOSAFE Project 2003. 04～  
全般的なリスクアセスメント  
・2004. 06 第1期完了:「皮膚透過は起こりにくい」との結論
- ◎NANODERM Project 2003. 01～  
皮膚への影響に関する研究  
・酸化チタン(20nm)のヒト皮膚による経皮吸収試験を実施

欧州化粧品工業会(COLIPA)の提供情報

欧州委員会(EU)

ナノ物質に関するリスク評価法の妥当性について意見を要求  
期限:2005年秋

新しく確認された健康リスクに関する科学委員会  
SCENIHR

消費者製品に関する科学委員会  
SCCP

国家ナノテクノロジー戦略 NNI 2000. 01～

ワークショップ「ナノサイエンスとナノテクノロジーの社会的関係」2000. 09

各研究プログラムが開始

- ・ 労働環境: 米国労働安全衛生局 OSHA  
米国国立労働安全衛生研究所 NIOSH
- ・ 医薬品 : 米国食品医薬品局 FDA
- ・ 食品 : FDA, 米国農務省 USDA
- ・ 消費財 : 米国消費者製品安全委員会 CPSC
- ・ 環境 : 米国環境保護庁 EPA
- ・ 標準化・計測: 米国国立標準技術研究所 NIST

省庁連携プログラム

NTP－カーボンナノチューブ, 酸化チタン, フラーレンのリスク評価

- ・ 米国国立環境健康科学研究所 NIEHS
- ・ 米国国立毒性学研究センター NCTR
- ・ NIOSH

NEHI－ナノテク産業に対して, 既存の規制等の妥当性を評価

- ・ EPA Evaluated Nanoparticles Interactions with Skin
- ・ FDA
- ・ CPSC
- ・ OSHA
- ・ NIOSH
- ・ USDA

NEHI: ナノサイエンスとナノテクノロジーの社会的関係・ワーキンググループ