

〈シンポジウム〉

ナノテクノロジーの化粧品、医薬品への応用：香粧品分野への応用

ナノ原料—化粧品における安全性

畠山義朗*

Safety Evaluation of the Nanoparticles on Cosmetics

Yoshiro HATAKEYAMA*

Abstract

With the advent and rapid development of nanotechnology, the safety of nanomaterials (NMs) is being evaluated around the world. Recently, the potential toxicity of NMs was picked up by the press, and cosmetic products containing NMs have received public concerns. Accordingly, the Japan Cosmetic Industry Association (JCIA) has conducted an original project on NMs, in order to reassure the consumers of their safety. The purpose of the project was to provide the consumers with comprehensive toxicological data on NMs. As a consequence of a questionnaire conducted on 741 member companies, 120 out of 478 companies (25.1%) answered that they used NMs. The same questionnaire and interview on raw material suppliers revealed that spherical titanium dioxide with particle size of less than 50 nm, was the most commonly used NM in the Japanese cosmetic industry, mainly formulated in sun care products and foundations.

Member companies have conducted extensive safety evaluation on NMs, presumably based on the toxicological data and usage of the larger conventional materials. Literature search has demonstrated that the majority of percutaneous absorption studies were conducted on titanium dioxide. The overall conclusion was that titanium dioxide did not penetrate stratum corneum and hence could not reach the epidermis and dermis. However, it was not clear as to how the NMs in the test sample were dispersed and how they were distributed on the skin. Hence there is no clear evidence that percutaneous permeability of NMs is accurately reflected. The particle size of NMs has been analyzed by microscopy, photon correlation spectroscopy methods, laser diffraction & dynamic light scattering methods and acoustic spectrometer methods. In order to characterize the dispersion of the NMs in the test sample and their status on skin, it was considered practical and realistic to make full use of the characteristics of each analytical method. The project found no direct evidence that exposure to NMs adversely affected human health. Therefore it was concluded that cosmetic products containing NMs were safe under present conditions of use. However, the safety assessment procedures of NMs are still under development. JCIA will continue to be on alert for the latest research trends in the field and, if necessary, will reevaluate its views, and update the consumers.

Key words: nanomaterial, cosmetic, JCIA, NEDO, safety.

1. 緒 言

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、各化粧品会社においては、化粧品および配合原料について必要な安全性試験を実施するなど、安全性の確保に日々努めている。

近年、ナノテクノロジーが急速な発達を遂げていく中、ナノ原料に関する安全性研究が進められ、NEWSWEEK 日本版¹⁾を初めとしてマスコミに取り上げられるようになってきた。一方、化粧品分野では、古くからサンスクリーンやファンデーションに酸化チタン、酸化亜鉛等が使用されているが、機能性と透明性の向上を目的に各社

で粉末成分のナノ化とその製品化が進められる中、消費者は上述した安全性の懸念情報から、化粧品に対して漠然とした不安を抱いている状況にあると考えられる。

そこで日本化粧品工業連合会（以下、粧工連と略）は、消費者に安心して化粧品をお使いいただくため、独自の研究プログラムを実施し、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所とした。本稿では、第30回日本香粧品学会・シンポジウムⅡ「ナノテクノロジーの香粧品、医薬品への応用」（2005年6月3日）で案内した本研究成果の概要を紹介する。

* 日本化粧品工業連合会
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-1-5 虎ノ門45MTビル6F

* Japan Cosmetic Industry Association (6F Toranomon 45MT Building, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan)

2. 方 法

2-1. 研究体制

本研究では、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安全性担保を最優先課題に位置づけ、

- A. 国内の化粧品業界におけるナノ原料の使用実態、
使用されているナノ原料の形状や表面処理剤等の
調査

B. 汎用成分における経皮吸収試験の実施

の2段階とし、今回は『A. 国内の化粧品業界におけるナノ原料の使用実態、使用されているナノ原料の形状や表面処理剤等の調査』を実施した。本研究は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の委託調査研究（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」）の受託により実施した。

研究責任者、主任研究者、期間および研究内容は以下のとおりとした。

○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

日本化粧品工業連合会・技術部長 高野勝弘

○期 間：2004年12月25日～2005年03月18日

本研究に当っては「ナノ化粧品の安全性評価システムに関する調査委員会」（委員長：昭和大学薬学部教授 吉田武美先生）を設置し、基本方針、調査結果の評価などの指導を頂いた。また、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、「受託事業支援グループ」（花王株式会社、株式会社カネボウ化粧品、株式会社コーセー、株式会社資生堂、日光ケミカルズ株式会社、株式会社ノエビア、プロクター・アンド・ギャンブル・ファー・イースト・インク、ボーラ化成工業株式会社）による側面的な支援を受けた。

2-2. 研究内容

2-2-1. 化粧品業界の使用実態

使用実態については、特に成分の種類、形状・粒径等の物理化学的性状、安全性の確認項目を中心に、粧工連の傘下会員741社に対するアンケートを行った。ナノ原料の定義については、現在経済産業省等で検討されているが、本アンケートでは「一般的な化粧品基材（水、油分、アルコール界面活性剤など）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、板状などの球状でないものについては最短径）が100 nm以下のもの」とし、「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など）」とに区分した。

2-2-2. 原料会社における状況

本調査は、「化粧品業界の使用実態調査」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を製造・販売する原料会社の中から、「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。調査内容は、2-2-1項のアンケートと同様とした。

- ティカ株式会社・岡山研究所
- 石原産業株式会社・四日市工場

2-2-3. 安全性に関する文献調査

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 (Dialog BIOSIS previews: 1969年～2005年2月, Dialog MEDLINE: 1951年～2005年2月, Dialog Toxfile: 1965年～2005年2月, JSTPLUS: 1981年4月～2005年2月, JST7580: 1975年～1981年3月, JMEDPLUS: 1981年4月～2005年2月) とした。

検索のためのキーワードは、「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」などとした。

2-2-4. 粒径測定法の検討

1) 化粧品会社への調査

『2-2-1. 化粧品業界での使用実態』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) 原料会社へのヒアリング

『2-2-2. 原料会社における状況』でヒアリングを行ったティカ株式会社および石原産業株式会社を対象として、粒径の測定法に関する調査を行った。

3) 計測専門家およ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、「ナノ化粧品安全性評価システム調査委員会」の委員で、計測の専門家および安全性評価の専門家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
- 財團法人 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

3. 結 果

3-1. 化粧品での使用実態

3-1-1. 回収状況

アンケートを送付した全 741 社のうち 478 社から回答が得られ、回収率は 64.5% であった。

3-1-2. 市販されているナノ原料の形状、粒径等の調査

1) ナノ原料の化粧品への配合の有無

ナノ原料を使用していると回答した企業は、120 社で全体の 25.1% であった。そのほとんどが無機系のナノ原料を使用しており、有機系のナノ原料を使用しているのは 10 社のみであった。使用される有機系ナノ原料はビタミン A・C・E、水添レシチンなど、全 10 成分であったが、無機原料と異なり一定の傾向がみられなかつたため、以降は無機成分の結果を中心に示した。

2) ナノ原料—無機成分

①無機成分の成分表示名 (Fig. 1)

成分表示名での種類は 13 成分で、そのうち使用比率が高い主なものは酸化チタン (120 社中 115 社—94.2%)、酸化亜鉛 (同 71 社—59.2%)、シリカ (同 25 社—20.8%)、酸化鉄 (同 7 社—5.8%) の順であった。最も使用される酸化チタンについては、球状で粒径 20~50 nm のものが最も多かった。

なお、今回のアンケートでは、各企業で使用するナノ原料のうち、最も使用量の多いものと最も平均粒径の小さいものとに分けたが、最も平均粒径の小さいナノ原料では粒径が 20 nm 未満であったこと、表面処理剤の使用順位が異なる (最多は水酸化アルミニウム) 以外に特記すべき違いは見られなかった。したがって、本稿では最も使用量の多いナノ原料に関する結果を示した。

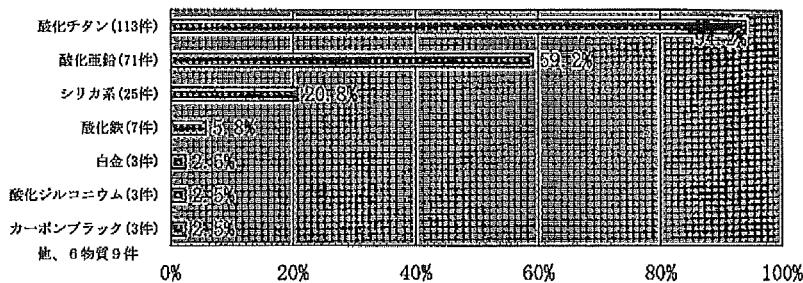


Fig. 1. 使用しているナノ原料（無機成分）の表示名称

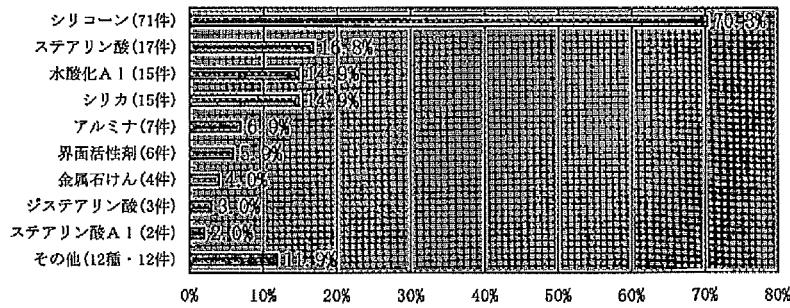


Fig. 2. ナノ原料における表面処理剤の種類

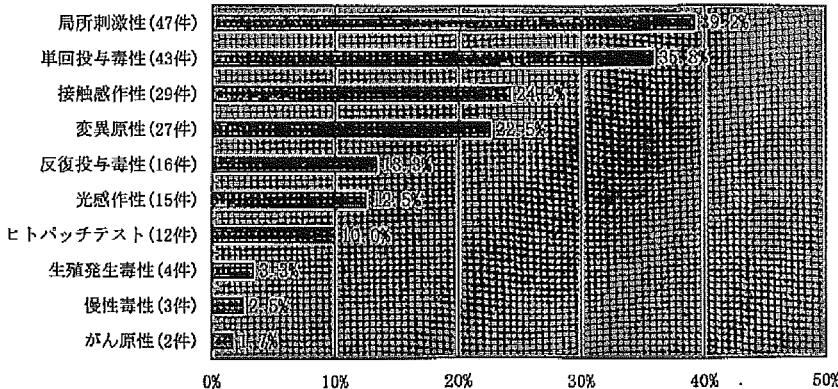


Fig. 3. ナノ原料の安全性確認項目

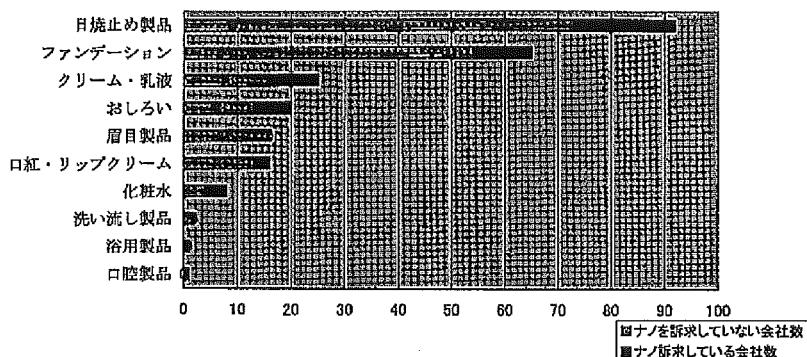


Fig. 4. ナノ原料配合化粧品とナノ訴求化粧品の製品区分

②粒径情報、表面処理 (Fig. 2)

粒径情報については、120 社中 115 社 (95.8%) が原料会社から得ており、その情報源はパンフレットを中心であった。

表面処理した成分を使用する企業は 120 社中 101 社 (84.2%) で、表面処理剤は全 21 種類でシリコーンが最も多く、以下ステアリン酸、水酸化アルミニウム、シリカの順であった。

③安全性の確認項目 (Fig. 3)

回答のあった項目は全 10 種類で、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企業が多くいた。また、少数ではあるが、生殖発生毒性、慢性毒性、癌原性を確認する企業も認められた。

④配合製品とナノに関する訴求 (Fig. 4)

ナノ原料の配合製品は日焼け止め製品とファンデーションが中心であり、このうち約 20% が何等かの形でナノを訴求していた。

3-2. 原料会社における状況

3-2-1. ナノ原料の種類

ティカ株式会社（以下、ティカと略）および石原産業株式会社（以下、石原産業と略）ともに平均粒径 100 nm 以下のナノ原料は、酸化チタンおよび酸化亜鉛であった。

3-2-2. 性状、平均粒径、表面処理、粒径測定法

酸化チタン、酸化亜鉛とも両社の間で形状、平均粒径および表面処理に関する大きな違いはなかった。また、粒径測定法は、両社とも透過型電顕による顕微鏡法を用いていた (Table 1)。

3-2-3. 安全性の確認

両社とも文献等の調査により得られた情報を含めて、通常サイズの原料における試験成績と使用実績を基にした安全性の確認がなされていた。

ティカでは、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、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

Table 1. 原料会社間の酸化チタンに関する比較

会社名	ティカ	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	10-50 nm	10-70 nm
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、シリコーン	ラウリン酸アルミニウム、ステアリン酸、シリコーン、酸化ジルコニア

Table 2. 原料会社間の酸化亜鉛に関する比較

会社名	ティカ	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	20-50 nm	10-30 nm
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	—

ことであった。また石原産業については、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た。

3-3. 安全性に関する文献調査

各キーワードの組合せでヒットした文献は、海外データベース 35 件および国内データベース 166 件の計 201 件であった。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て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わる文献は 15 報であった。

その内訳はサンスクリーンの臨床試験関連 5 報、レビュー・解説 4 報、経皮吸収性 6 報であった。経皮吸収に関する報告としては、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報告が多くあった。すでに受託事業支援グループで把握していた他の文献 7 報を含めて、ナノ原料が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ことを示し、その経皮吸収特性から安全と結論付けているものがほとんどであった。しかし、ごく一部の論文を除いて、被験試料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は言及していなかった。

3-4. 粒径測定法の検討

3-4-1. 化粧品会社への調査

粒径に関する情報は、化粧品会社のほぼ全社（全 120 社中 115 社—95.8%）が原料会社から入手しており、自社で観察・測定を行っているのは 14 社 (11.7%) であった。原料会社からの情報としては、パンフレット情報が全体の 71.3% (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。化粧品会社での観察・測定方法は、粒度分布計と電子顕微鏡によるものであった。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、一部のメーカーでは両計測法を用いていた (Fig. 5)。

3-4-2. 原料会社へのヒアリング

ティカおよび石原産業とも、透過型電子顕微鏡を用いて粒子 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、体積頻度の累積値 50% を基に平均値を算出していた。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。

3-4-3. 計測専門家および安全性評価の専門家へのヒアリング調査

化粧品の製品中およ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 (100 nm 以下) 測定法である光子相関法、レーザー回折・散乱法および超音波減衰法の 3 法が候補に挙げられた。しかし、これらの測定法では、測定試料が希薄濃度であることや必要粒径の揃った単純な粒径分布をもつものでないと誤差が大きいといった制限があるため、製品中およ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できない点が指摘された。

4. 考 察

4-1. 我が国の化粧品における使用実態

本研究のアンケート調査では、アンケート用紙の発送日（2005 年 1 月 31 日）から締切日（同 2 月 10 日）までの期間が短かったにも係わらず、高い回収率 (64.5%) が得られ、各企業のナノ原料に対する関心の高さがうかがえた。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あり、今後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。

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ると、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。また、無機成分の中で最も使用されているナノ原料は、球状で平均粒径 20~50 nm の酸化チタンであった。

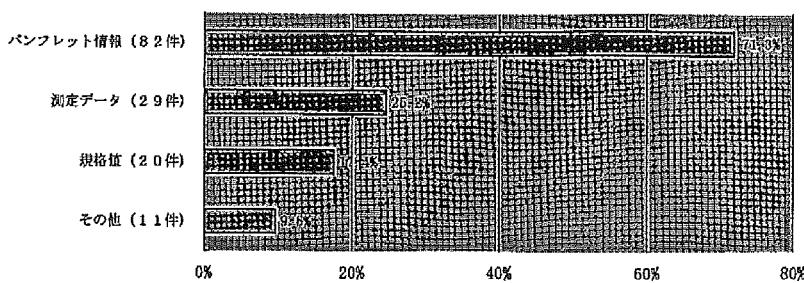


Fig. 5. 原料メーカーから入手するナノ原料に関する平均粒径の情報源

原料会社へのヒアリング調査では、市販されるナノ原料の種類、形状、粒径および表面処理剤について原料会社間で大きな違いはなく、上述の化粧品会社で得られた結果が原料会社側からの調査でも裏付けられた。今回、ヒアリング調査の対象を、研究期間の関係からティカと石原産業の2社のみとせざるを得なかったが、ヒアリングを実施した2社以外の原料会社が全く異なるナノ原料を扱っているとは考えにくく、「化粧品での使用実態」の結果および受託事業支援グループ各社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、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。

4-2. ナノ原料の安全性

化粧品会社へのアンケートでは、各社が広範囲の安全性項目に関して確認を行っていることが明らかになった。今回、設問を「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、製品のいずれなのかなど、本調査で明確にすることはできなかった。一方、原料会社では、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、単回投与毒性および変異原性などの基本的な項目について代表的な銘柄等で得られているのみであった。原料会社は化粧品だけでなく、他業種へ用いる場合の安全性にも配慮する必要があること、また化粧品における安全性の確認項目は多岐に亘っていることから、原料会社が化粧品会社と同じ項目の試験を実施することは、試験費用等を考慮すると現実的には困難と思われる。

今回行った文献調査では、ナノ原料配合サンスクリーナーント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。各化粧品会社は、原体情報の一つである平均粒径に関して、ほとんどの企業が原料会社から入手(120社中115社)し、原料会社に対する化粧品会社の依存度が高かった。また原料会社は、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を代表的な銘柄などでのみ得ていることが明らかになった。このことから、各化粧品会社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、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づけているものと考えられる。

ナノ原料の経皮吸収性については、酸化チタンに関する報告がほとんどを占め、いずれも角層に留まり、表皮

および真皮には浸透しないと結論するものであった。しかし、ごく一部の論文を除いて、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が残された。このことから、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うえで、経皮吸収性について試験することが重要と考えられる。

4-3. 粒径測定法の検討

化粧品会社は、主として原料会社から粒径分布に関する情報を得ており、自社で計測しているのは限られた少數の会社であった。自社で観察・測定している会社では、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。原料会社に対するヒアリング調査では、2社とも透過型電子顕微鏡を用いる顕微鏡法を採用していたことから、化粧品に使用されるナノ原料の粒径測定法は、顕微鏡法が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、「受託事業支援グループ各社からの情報」および「計測専門家および安全性評価の専門家へのヒアリング調査」などの結果から、光子相関法、レーザー回折・散乱法および超音波減衰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、化粧品会社が自社で観察・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、顕微鏡法とともにこれら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できないものといえる。しかし、ナノ原料を最終的に化粧品へ配合したときの存在状態および粒径の確認は、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などの理由から非常にむずかしい面があった。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頂き、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、顕微鏡法と光子相関法、レーザー回折・散乱法および超音波減衰法が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測定できない

デメリットを有しているため、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および粒径の確認を行うことが現実的な対応と考えられる。

4-4. 今後に向けた提言

最近、ナノ原料の安全性に関するリスクが懸念されているが、今回の調査結果では、ナノ原料を配合する化粧品について、その安全性を疑わせる情報が得られなかつたことから、現時点では安全性上の問題はないものと推察される。しかし、ナノ原料の安全性研究はまだ途中段階にあり、社工連では引き続き研究動向に注視し、必要に応じて検証を行うとともに、その結果を消費者へ示していく予定である。

今後に向けては、適用試料の粒径測定法、皮膚適用時の存在状態に対する確認方法を確立した後、国内の汎用成分について科学的信頼性を高めた経皮吸収試験を行い、ナノ原料の安全性を再検証する。また、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、粒径測定法を組み入れた経皮吸収試験を提案していく予定である。

謝 詞

本研究は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託調査研究費により実施しました。

本調査研究の遂行と報告書作成に当たっては、ヒアリング調査を行ったティカ株式会社および石原産業株式会社に加えて、鈴木尋之・中村和博（花王株式会社）、加藤耕雄（株式会社カネボウ化粧品）、増永卓司（株式会社コーセー）、橋本 悟（日光ケミカルズ株式会社）、中江岩和（株式会社ノエビア）、瀬戸洋一（プロクター・アンド・ギャンブル・ファー・イースト・インク）、森 福義（ボーラ化成工業株式会社）および原 章（日本化粧品工業連合会）の各氏にご協力を頂戴しました。また、日本化粧品工業連合会・安全性部会 前部会長 豊田英一氏および現部会長 佐々 齊氏（株式会社資生堂）には、本研究全般に関してさまざまなご助言を頂戴しました。これらのご協力に感謝の意を述べさせていただきます。

参考文献

- 1) Newsweek 日本版（2003年8月6日号），p. 43.