

# 化粧品のナノテクノロジーに関する ICCR アドホックワーキンググループの報告 ： 基準及び特性解析方法

---

## 第 4 回化粧品規制協力国際会議 (ICCR)

カナダ、トロント

2010 年 7 月 14 日

Jay Ansell<sup>1</sup>、Robert Bronaugh<sup>2</sup>、Luisa K. Carter<sup>3</sup>、Qasim Chaudhry<sup>4</sup>、Mark Lafranconi<sup>5</sup>、Tetsuji Nishimura<sup>6</sup>、Florian Schellauf<sup>7</sup>、Homer Swei<sup>8</sup>、Ian Tooley<sup>9</sup>

(本ガイダンスについて)

本ガイダンスは、ICCR の作業により作成されたものであり、化粧品に利用されている特定の物質が、配慮すべきナノマテリアルかどうかを判断する際の指標となることを意図したものです。

また、このガイダンスは、関係者に ICCR ナノテクノロジーのアドホックワーキンググループの報告書を参考情報として提供しているものであり、内容については、未だ厚生労働省、カナダ厚生省、ヨーロッパ委員会及び米国食品医薬品庁の間で合意されているものではないことを念のため、申し添えます。

---

\* Corresponding Association

<sup>1</sup> Personal Care Products Council, 1101 17th St. NW, Washington, DC 20036, USA

<sup>2</sup> Office of Cosmetics and Colors, FDA, 5100 Paint Branch Parkway, College Park, MD 20740, USA

<sup>3</sup> Health Canada, MacDonald Building, 123 Slater St, Ottawa, Ontario K1A 0K9 Canada

<sup>4</sup> The Food and Environment Research Agency, Sand Hutton, York YO41 1LZ, United Kingdom

<sup>5</sup> Procter & Gamble, Miami Valley Innovation Center, 11810 East Miami River Road, Cincinnati, OH 45252, USA

<sup>6</sup> National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-Ku, Tokyo 158-8501, Japan

<sup>7</sup> COLIPA, Avenue Herrmann-Debroux 15 A, 1160 Brussels, Belgium

<sup>8</sup> Johnson & Johnson, Inc., 199 Grandview Road, Skillman, NJ 08558, USA

<sup>9</sup> Croda International, Foundry Lane, Widnes, Cheshire WA8 8UB England

## 序論

化粧品規制協力国際会議（ICCR）は、米国、日本、欧州連合、及びカナダの化粧品規制当局からなるグループである。ICCRの多国間の枠組みの目的は、国際貿易に対する障壁を最小化しつつ、最高レベルの世界的な消費者保護を維持することである。

2007年のICCR第1回会合以降、ナノテクノロジーはICCRにおいて継続的な協議テーマとなってきた。2009年7月にはイタリアのイスプラで、臨時会合である「化粧品におけるナノテクノロジー使用の規制問題に関する国際ワークショップ」が行われた。欧州委員会合同研究センターが主催したこのワークショップの目的は、化粧品に使用されるナノマテリアルに関する現行のアプローチ及び知識を共有し、それらを規制する上での課題をより深く追究することであった。同ワークショップの2つのセッションのうち、ナノの「定義—物質の同定試験、検出、及び特性解析」を目指したセッションでは、以下のような結論が出された<sup>10</sup>：

ワーキンググループでは、ナノマテリアルに関するハザードの特定及びリスクアセスメントが必要とする科学的に完全な特性解析は、規制で必要とされるもの以上に、はるかに詳細なものであるということで意見が一致した。規制目的としては、ICCRの枠組み内で進められているような比較的簡単な基準で十分であるという合意に達した。ただしこの場合でも、「安定性」、「不溶性」、又は「サイズ」（1～100 ナノメートル？）といった用語の定義を完全に明確化する作業が必要となる。

イスプラでのワークショップの結果は、2009年9月に東京で行われたICCR第3回会合（注）原文では「*the 4<sup>th</sup> annual ICCR meeting (ICCR-4)*」で報告、討議された<sup>11</sup>。OECDやISO

---

<sup>10</sup> “Outcome of the International Workshop on Regulatory Issues Regarding the Use of Nanotechnologies in Cosmetics”, European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Ispra (Italy), 8-9 July 2009

<sup>11</sup>今回及び過去の会合の成果についての包括的協議は以下のウェブサイトで閲覧できる。

欧州委員会のウェブサイト：

<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cooperation-trade/international-level/>

カナダ保健省のウェブサイト：<http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/iccr-eng.php>

日本厚生労働省のウェブサイト：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/keshouhin/iccr03.html>

米国 FDA のウェブサイト：

を含む多数の国際機関がナノマテリアルの定義に関する作業<sup>12</sup>に取り組んでいることが知られているが、ある物質が規制上のナノマテリアルの定義に該当するかどうかは、個別に取り上げられてはいない。これにともない、ICCRは、化粧品という限られた対象に主眼を置いていることから、国際的な定義と一致しながら化粧品に最も関連が深い基準や、4地域の基準のベースとなり得る基準を確立するのに適した立場にあるという結論に達した。

以上をすべて踏まえ、ICCRの規制当局と業界は、化粧品に使用される特定の物質が規制目的上「ナノマテリアル」とみなされるかどうかの判断の一助となる基準を認定・推奨するアドホックワーキンググループを設置すること、また、各地域で規制当局が今後の規制を検討する際には、これらの基準とナノマテリアルに関する次回以降のICCRの作業結果を考慮に入れることで合意した。

アドホックワーキンググループ（本ワーキンググループ）の設置に向けた第一歩として、ICCR第3回会合では、基準の確立に必要とされる重要な手法を定義する必要があることでほぼ合意した。

それをもとに、合同ナノテクノロジーワーキンググループが重要な手法の案を提示し、2009年11月17日に行われた四半期の電話会議で全ICCRメンバーが同案を支持した。これが各専門家選出の基盤となって専門家が推薦され、ワーキンググループが設置された。

本ワーキンググループの初回会合では、まずナノマテリアルの既存の定義を包括的に再検討することから始めることで合意し、関連する24の定義を特定、要約した（表2）。この概要表を主な論拠としてワーキンググループのメンバーで慎重に討議した結果、化粧品に使用される物質が規制目的上「ナノマテリアル」とみなされるかどうかを判断する基準について合意に達した。

---

<http://www.fda.gov/Cosmetics/InternationalActivities/ConferencesMeetingsWorkshops/InternationalCooperationCosmeticsRegulationsICCR/default.htm>

<sup>12</sup> As examples ANSI-NSP (American National Standards Institute); <http://www.ansi.org> ; ASTM (American Society for Testing and Materials): Committee E56; <http://www.astm.org>; ISO (International Standards Organization): Technical Committee 229, at [http://www.iso.org/iso/iso\\_technical\\_committee.html?commid=381983](http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee.html?commid=381983); and OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) Working Party on Manufactured Nanomaterials; [http://www.oecd.org/department/0,3355,en\\_2649\\_37015404\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/department/0,3355,en_2649_37015404_1_1_1_1_1,00.html)

## 基準<sup>13</sup>

化粧品規制協力国際会議の目的において、化粧品に使用される物質のうち、不溶性の成分で、意図的に製造され、最終処方で少なくとも1次元が1～100ナノメートルの領域内にあり、かつ当該物質が備えている生体システムとの間で相互作用を可能にする性質が、十分に安定性があり、かつ持続性があるものをナノマテリアルとみなす。

### 考察

#### 不溶性と安定性：

ナノマテリアルは、当該物質が備えている生体システムとの間で相互作用を可能にする性質が、十分に安定性があり、かつ持続性を有すべきと本ワーキンググループは考える。塗布時に十分安定した状態に保たれていれば経皮浸透を向上させるナノキャリアーはこれに含まれる。皮膚へ塗布した時点で分子成分（マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、又は不安定なリポソームなど）に完全に分解する不安定なナノマテリアルは除外すべきである。この基準は、EU<sup>14</sup>、VCI<sup>15</sup>、SCCP<sup>16</sup>、及び SCENIHR<sup>17</sup>を含むいくつかの国際機関と一致している。

<sup>13</sup>本ワーキンググループは、注意すべき重要な点として、これらの定義は過度に広く適用すべきではないと考える。特に、明示的又は暗示的に関わらず、これらの物質の安全性に関する結論を示唆する目的で使用すべきではない。さらに、これらの基準は本文書内に示した考察のコンテキストの中で解釈しなければならない。

<sup>14</sup> Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, OJ L 342, of 22.12.2009, p. 59,  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:EN:PDF>

<sup>15</sup> Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI) <http://www.vci.de/>

<sup>16</sup> Scientific Committee on Consumer Products; “SCCP Opinion on Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products”, Adopted by the SCCP after the public consultation on the 14th plenary of 18 December 2007

<sup>17</sup> Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), “The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies.” March 2006.

さらに、ナノマテリアルは水及び生体成分に不溶でなければならない。例えば、新規及び新たに特定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）は、2006年3月の報告の中で、ナノマテリアルの多くは顕著な溶解性を有し、「これらの物質は生体システムとの相互作用が化学剤とよく類似しているため、十分に確立された毒性試験の実施方法及びアプローチを使用することは妥当である」と述べている。本基準のコンテキストにおける「不溶性」とは、変形不可能なサイズと形状を維持し、水溶液中でイオン又は分子の形に分解しないことをいう。

#### 意図的に製造されたもの：

ワーキンググループでは、ナノマテリアルがナノテクノロジーによる生成物であることが重要であると考えます。つまり、ナノマテリアルは、計画的かつ知識に裏付けられたナノサイズの加工と、目的とした最終製品のロット間で均一な機能性を得ているものであるべきです。意図しない反応副生成物でナノサイズの物質を含む可能性があるものは除外される。分子サイズの分布範囲が広くナノサイズを含む可能性がある物質も、ナノサイズの範囲に含まれる割合を高めるために意図的に条件を操作していない場合を除いて除外される。例として、英国環境・食糧・農村地域省（Department for Environment, Food and Rural Affairs）は工業的に製造されたナノサイズ物質の自主的届出スキーム（Voluntary Reporting Scheme）の中で、「意図的に製造された（つまり、自然由来や他の製造工程における意図しない副生成物ではない）」物質を対象ととしている<sup>18</sup>。なお、一部の基準の作成者が「ナノサイズの物質に特有の性質」を含めていることは本ワーキンググループも把握している<sup>19</sup>。しかし、検討の結果、「特有性」を基準として含めるのには問題があるとの結論に至った。例えば、サイズに依存する測定可能な性質が、多くありことはよく知られており、完全に予測可能である。粒子径が小さくなるほど表面積及び溶解率が增大するというのは、粒子のサイズによって性質が異なる一例に過ぎない。そのため、サイズに依存するパラメータがあれば特有な現象とされ、結果、すべてが「ナノ」であるとい

<sup>18</sup> United Kingdom, Department for Environment, Food and Rural Affairs; “UK Voluntary Reporting Scheme for Engineered Nanoscale Materials”, found at <http://www.vci.de/www.defra.gov.uk>

<sup>19</sup> 例えば、カナダ保健省の作業定義には「1つ又はそれ以上のナノサイズの現象を示すこと」という文が含まれている。

うまったく納得できない回答が導き出されるおそれがある。しかしながら、本ワーキンググループは、サイズのみの規定では不十分であり、物質を特徴づける何らかの性質を含めるべきであるという合意に達した。これは、単純な性質の変化ではなく、明確に考慮された意図があること、つまり計画的かつ知識に裏付けられたナノサイズの加工によって目的とした最終製品の機能性を得ていること（すなわち、意図的に製造されていること）により、最もよく表すことができるかと本ワーキンググループは考える。

### サイズ：

厳密なサイズ制限を基準に含めることについても議論した。「ナノ」という科学的単位は、測定単位としては極めて厳密に定義されているが<sup>20</sup>、その生理学的意義は明確とは言い難い。事実、ナノテクノロジーに起因することが立証されている特定のリスクはなく、サイズ自体は毒性の指標ではないことを強調しておくべきであろう<sup>21</sup>。生物学的活性の点において明確なサイズ制限の設定を裏付けるエビデンスはない。実際、物理体系としては、ナノサイズのスケールリング則はごく正確である。しかし、電磁氣的性質については多くのスケールリング則がまったく役に立たず、温度体系では真度が一定でないとの予測が示されている<sup>22</sup>。例えば、国家ナノテクノロジー・イニシアティブ（National Nanotechnology Initiative, NNI）はその定義の中で「約」という修飾語を使用し、「特有の現象によって新しい応用が可能となる、約1～100 ナノメートルの次元における物質の理解及び制御」<sup>23</sup>としている。別の例として、新興ナノテクノロジーに関するプロジェクトのディレクターである David Rejeski は、「1～100 ナノメートルの領域」<sup>24</sup>という表現を使用している。したがって、本ワーキンググループはこれらの例にならい、サイズは概数とすべきと結論付けた。

---

<sup>20</sup> 10<sup>-9</sup>メートル。ナノメートルはミリマイクロンに代わって1951年に導入された。1ナノメートルは0.001マイクロメートル又は10オングストロームに等しい。ナノは小人という意味のギリシャ語「nanos」に由来する。

<sup>21</sup> Stern S, et al., “Nanotechnology Safety Concerns Revisited.” *Tox. Sci.* 2008, 101:4-21.

<sup>22</sup> K. Eric Drexler “Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation”, Wiley and Sons, 1992. Found at <http://www.e-drexler.com/d/06/00/Nanosystems/toc.html#c2>

<sup>23</sup> NNI definition found at: <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html>

<sup>24</sup> Michael Taylor, “Does FDA Have the Tools It Needs? Regulating The Products of Nanotechnology”, Woodrow Wilson Center Project on Emerging Nanotechnologies, PEN #5, Oct. 2006

本ワーキンググループは、他の多くの定義で示唆されていた 100 nm という上限を正当化する特別な根拠をみつけることができなかった。表面積や単位当たりの粒子数など特に重要とされている性質の多くは、対象範囲全体を通じて従来の連続体モデルに基づく尺度に準じているが、生物学的活性はそれほど単純ではなく、逆の作用を示す場合もある<sup>25</sup>。場合によっては、新しい性質や現象に対する物質の長さの臨界値が 1 nm 未満の場合（例えば、約 0.1 nm レベルでの原子の操作）や、100 nm を超える場合（例えば、ナノ粒子強化ポリマーはナノマテリアルとポリマーの間の部分架橋・結合機能において約 200～300 nm のレベルで特有の特徴を示す）<sup>26</sup>もある。サイズの範囲は化学的又は生物学的な根拠に立脚していないため、他のグループが異なる範囲を採用していることは驚くに当たらない。例えば、英国環境・食糧・農村地域省は工業的に製造されたナノサイズ物質の自主的届出スキームの中で、2次元以上が上限 200 nm の物質をナノサイズの物質と定義しており<sup>27</sup>、英国王立協会（Royal Society）は約 100 nm～原子レベル（約 0.2 nm）までというサイズ範囲を選択している。<sup>28</sup>

---

<sup>25</sup> See Reference 16 and David B. Warheit, et.al, “Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: Differential responses related to surface properties”, *Toxicology* 230 (2007) 90–104.

<sup>26</sup> Nanotechnology definition (NSET, February 2000) found at:  
[http://www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/omb\\_nifty50.jsp](http://www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/omb_nifty50.jsp)

<sup>27</sup> United Kingdom, Department for Environment, Food and Rural Affairs; “UK Voluntary Reporting Scheme for engineered nanoscale materials”, found at [www.defra.gov.uk](http://www.defra.gov.uk)

<sup>28</sup> The Royal Society & the Royal Academy of Engineering, “Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties”, July 2004.

しかし、本ワーキンググループでは、独断的であれ一律の範囲を定めることの価値を認め、**最終処方において1～100 nm の領域内**という、比較的よく基準となっているナノマテリアルの範囲を採用することとした<sup>29 30 31</sup>。

多くの場合、現在利用可能な方法では最終製品における粒子径を直接測定できないことは認識しているが、製造時点などの段階ではなく、使用時点でのサイズをもとに特性解析方法を選択すべきである。

ナノマテリアルの特性解析を行うための測定技法の選択は、粒子の性質によって異なる。予備分散した低濃度の単分散粒子の特性解析には、粉末や密に凝集した凝結体や凝集体とは異なる処置が必要となる。技法の選択に加え、試料の調製も標準業務手順書の作成において検討すべき重要なパラメータである。標準業務手順書では、試料調製及び機器の操作条件について詳細に示さなければならない。ナノ粒子系の特性解析は、複数の技法で得られた粒子径の結果を比較することによって、さらに向上することができる。例えば、光散乱法で測定した粒子径結果を顕微鏡観察で得た粒子径結果と比較するなどである。これによって技法間の結果に一貫性が見られたとき、あるいは不一致を説明できたとき、初めてその粒子系の特性解析が正しくなされたという確信が得られる<sup>32</sup>。ナノマテリアルの特性解析に最もよく使用されている技法の概要を表1に示す。

---

<sup>29</sup> NIOSH：ナノ粒子とは直径1～100 nmの粒子である。

<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/safenano/intro.html>

<sup>30</sup> EPA：ナノ粒子（10～1000個の原子が集まった直径約1～100ナノメートルの粒子）は原子一つひとつから製造され、粒子のサイズ（及び場合により形状）は試験条件によって制御される。

<http://es.epa.gov/ncer/nano/questions/index.html>

<sup>31</sup> ASTM：ナノテクノロジーにおけるナノ粒子（n）とは、2次元又は3次元の長さが0.001マイクロメートル（1ナノメートル）を上回り、かつ約0.1マイクロメートル（100ナノメートル）未満の極小粒子の下部分類であり、サイズと関連した示強性の性質を示す場合と示さない場合がある。以下で閲覧可能：

[http://www.astm.org/cgi-bin/SoftCart.exe/DATABASE.CART/REDLINE\\_PAGES/E2456.htm?E+mystore](http://www.astm.org/cgi-bin/SoftCart.exe/DATABASE.CART/REDLINE_PAGES/E2456.htm?E+mystore)

<sup>32</sup> K. Schilling et al., "Human safety review of 'nano' titanium dioxide and zinc oxide." Photochem. Photobiol. Sci., 2010, 9, 495

## 凝集体と凝結体：

凝集体と凝結体の問題に言及することなく、基準の協議を終えることはできない。強い不均衡な表面力により、一次ナノマテリアルは凝結又は凝集してより大きな構造体を形成する傾向がある。凝結体は一次粒子が共有結合又は金属結合によって強く結合したものであり、より大きい凝集体を形成する場合もある。凝集体は、ファンデルワールス力などの弱い力で結合される。凝集体の形成は特定の化学的／生物学的条件下では可逆的であるが、凝結体は通常の使用・取扱い状況下で一次粒子を放出することはない。

これらの現象が他の性質に影響を及ぼす場合がある。例えば、凝集体の表面積は個々の構成成分の和と同様であるが、凝結体の外表面積は同等のバルクに比べれば大きいものの、個々の構成成分の表面積の和と比べ著しく小さい場合がある。

販売・使用時点でのナノマテリアルの挙動を理解することは、安全性評価を目的とした物質の特性解析において極めて重要である。例えば、100 nm 未満の一次粒子からなる安定した凝結体は 100 nm より大きい場合があり、その大きさが生体バリアを透過する能力に直接影響する。そのため、これらの凝結体は比較的大きい表面積を持つバルク物質のような挙動をする可能性が高い。さらに、不安定な凝集体が形成される場合は、粉末における販売時の大きさは 100 nm を超えるが最終処方では 100 nm 未満となるナノマテリアルを誤って除外してしまう可能性がある。

この懸念に対し、Kreyling et al.<sup>33</sup> によって体積比表面積（VSSA）に基づく基準が提案された。この基準は比表面積  $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$  以上の粒状物質をナノマテリアルとみなしており、一次ナノマテリアルによって構成される物質に加え、凝集体や凝結体も含まれることになる。

---

<sup>33</sup> Kreyling, W.G., Behnke, M., and Chaudhry, Q. (2010, in Press) “A Complementary Definition of Nanomaterial,” Nano Today.

また、ナノマテリアルが凝集体又は凝結体をどの程度形成したかは、最終処方におけるその物質の挙動に表れていることも言及しておくべきであろう。さらに、体積比表面積アプローチはナノマテリアルの特性解析には役立つが、直径 200 nm を超える多数のコーティングされた二酸化チタン色素など、広く「ナノ」とみなされていない物質がナノマテリアルに含まれる可能性がある。(表 1 - 「凝集体／凝結体」の注を参照)

こうしたことから、サイズ測定においては、固体状態では安定している凝集体が処方の剪断力により破砕する可能性を考慮すべきである。(表 1 - 「凝集体／凝結体」の注を参照)

本ワーキンググループは、一次粒子、凝集体、凝結体の差に関する問題がリスクアセスメントの枠組み内で適切に対処されていることで合意しているが、基準が関連のない物質を特定してしまわないように努めることも重要であると考え。

## **結論：**

ナノテクノロジーに関するアドホックワーキンググループは、化粧品で使用される特定の物質が規制目的上「ナノマテリアル」とみなされるかどうかについて、規制対象となる業界の判断の一助となることを目的としたガイダンス文書をICCRメンバーに提供する。

なお、これらの基準は上記の目的に特化して作成されたものであり、過度に広く適用すべきでないことを強調しておきたい。特に、明示的又は黙示的にかかわらず、これらの物質の安全性に関する結論を示唆する目的で、これらの基準を使用することはできない。さらに、これらの基準をハザード特定の代わりに使用することはできず、また物質の安全性の判定において、ばく露を考慮することなく、綿密なリスクアセスメントの代わりに使用することもできない。

本ワーキンググループはこのガイダンスが今後役立つと考えているが、ISOやOECDを含む多数の専門機関がさまざまな目的でナノマテリアルの基準及び定義の作成に取り組んでいること、また科学がめざましい進歩を遂げていることにも言及しておくべきであろう。したがって、本ガイダンスは柔軟に適用し、今後最高の科学を反映するために基準を改訂していくべきである。

# 付録 1

## ナノマテリアルの同定及び特性解析方法

ナノマテリアルの基礎的な特性解析を実施する際には、その物質の挙動及び生体システムとの相互作用を検討するのに重要となり得る主要な性質を特定することが極めて重要となる。近年、経済協力開発機構工業ナノ材料作業部会（OECD's Working Party on Manufactured Nanomaterials）<sup>34</sup>及び米国FDA医薬品評価研究センター（CDER）医薬品科学部（FDA's Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science）<sup>35</sup>によって、ナノマテリアルの特性解析の際に役立つガイドとなる主要な性質のリストが発行された。また、現在これらのパラメータの特定には多くの方法が利用できる。別の重要な性質が特定される可能性や、その他の一般的技法が妥当である可能性もあるが、簡単な概要を表1に示す。

最初に以下の点に留意することが重要である：

- 現時点では、ナノマテリアルの特性解析に対する「ゴールドスタンダード」となる手法はない。バリデートされた方法や機器の開発が進められており、将来的に利用できるようになると期待されるが、それまでは既存の方法を慎重に選択し使用することによって、ナノマテリアルの特性解析用の十分なデータが得られるはずである。
- ナノマテリアルの特性解析に使用される方法の再現精度及び真度は、試料調製及び適切な基準に照らした解析器具の校正に大きく依存する。
- 異なる測定技法の結果は直接比較できない場合がある。これは、結晶又は一次粒子と呼ばれる個々のナノマテリアルを測定する技法もあれば、凝結体や凝集体を測定する技法もあるためである。技法によっては、さらに試料の分散や希釈が必要となる。したがって、結果の直接比較ができるようにするため、試料調製の一貫性をとることが重要である。

---

<sup>34</sup> OECD, “Guidance Manual For The Testing Of Manufactured Nanomaterials: OECD’s Sponsorship Programme; First Revision” ENV/JM/MONO(2009)20/REV, June 2, 2010.

[http://www.oilis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00009C1A/\\$FILE/JT03284642.PDF](http://www.oilis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00009C1A/$FILE/JT03284642.PDF)

<sup>35</sup> FDA Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science (OPS); “Manual of Policies and Procedures (MAPP) entitled Reporting Format for Nanotechnology-Related Information in CMC Review”, MAPP 5015.9; June 3, 2010.

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM214304.pdf>

- 原料の特性解析に比べ、最終処方におけるナノマテリアルの特性解析方法は単純ではなく、現時点では方法がない場合もある。最終処方で信頼性が高く意義のあるサイズ測定を行うことは非常に困難な場合が多い。例えば、最終処方にはナノ範囲より大きな凝結体や凝集体が分布している場合があり、乾燥試料又はその代替として大幅に希釈した試料を必要とする解析方法はこの分布に影響を及ぼす。そのため、測定結果が最終処方におけるナノマテリアルの形態を必ずしも反映していない可能性がある。エマルジョン系では、さらにエマルジョンの液滴のサイズが結果に影響する。処方の性質によっては、ナノ片を抽出／精製し、それを特性解析するのが適している場合がある。最終処方における測定が不可能な場合は、代替措置として分散物／予備分散物における測定を行うことができる。
- 現時点では、極めて濃度が低い場合、天然に存在する物質や環境中に汚染物質として存在する物質を、意図的に導入されたナノマテリアルと区別することは困難である。意図的に導入されたナノマテリアルと区別する物質のバックグラウンド濃度を立証するには、いくつかの方法（安定同位体解析など）を使用することができる。現在利用可能なナノマテリアルの検出及び特性解析方法は、主に光散乱法、顕微鏡観察、分光法、クロマトグラフィー、その他のサイズ分離法、表面特性解析法、及びそれらのさまざまなバリエーションや組み合わせに基づいている。ただし、各方法の有用性及び限界を考慮する必要がある。これらの例を以下に示す。
- 光散乱法は、粒子径の測定によく使用される方法であり、ナノ粒子、凝集体、及び凝結体の分布を示す。しかし、光散乱法による解析には個別のアプローチが求められる。例えば、動的光散乱法（DLS）は、広く分布する密に凝集したTiO<sub>2</sub>粒子のサイズ測定には適していないが、低濃度の単分散系の特性解析には非常に適している。また、他の方法と同様、光散乱法による粒子径測定は試料調製によって大きく左右されるが、多くの場合は上述した理由により最終処方ではなく原料成分に限られる。

- 顕微鏡観察 (AFM、SEM、及び TEM) は、ナノマテリアルの可視化だけでなく、サイズ、凝集状態、構造、形状といった構造的特徴の測定にも有用である。TEM は、電子が通過できるよう非常に薄い標本が必要となる。また、TEM は真空状態にすることが求められるため、液体試料を扱うことはできない。この問題を解決するため、凍結試料を扱うことのできる低温 TEM が使用されている。また、Wet-SEM の使用も報告されている<sup>36</sup> (Tiede et al., 2008)。これは特別に設計されたカプセルに入れた液体試料を扱うことができるため、最終処方におけるナノマテリアルの特性解析が可能である。AFM などの走査型プローブ顕微鏡は、液体試料の検討に使用できる。現在のところ顕微鏡観察では画像解析の面で限界があり、多数の試料の解析が必要な場合にボトルネックとなる可能性がある。
- HDC (紫外可視分光法又は動的光散乱法と関連したもの) は、ナノマテリアルのサイズ測定に有用な方法である。HDC での粒子分離は、微小チャンネル内で粒子速度を制御するフィールド (Sedimentation-FFF の場合は遠心力、Flow-FFF の場合は分離流に対する直角方向の水流など) を適用することにより、固定相なしでのオープンチャンネルで行われる。

---

<sup>36</sup> Tiede, K., Boxall, A.B.A., Tear, S.P., Lewis, J., David, H. and Hasselov, M. (2008) Detection and characterization of engineered nanomaterials in food and the environment, Food Additives and Contaminants 25(7):795-821.

表 1

現在使用可能なナノマテリアルの特性解析方法

パラメータ	方法
化学組成	質量分析、EDX、NMR、及びその他の解析方法
サイズ及びサイズ分布	電子顕微鏡観察 (AFM、TEM、SEM) クロマトグラフィー (FFF、流体力学クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー)、遠心分離 (超遠心分離)、質量分析 (SPMS、金属には ICP - MS)、XRD (結晶サイズ)、SMPS、STXM、CPS、Brookhaven X 線ディスク型遠心分離、光散乱法、PCCS
凝集体／凝結体	電子顕微鏡観察 (AFM、TEM、SEM、STEM) 分光法 (XRD)、BET 光散乱法 (Brookhaven X 線ディスク型遠心分離、PCCS、レーザー回折) 注意点として、DLS や CPS などの技法によって 100 nm を超える物質と結論付けられた場合でも、TEM によってそれが凝集体の凝結によるものであることが示される場合がある。粒子径の測定は CPS によって行うことができるが、予備分散した粉末には、必ず物質の最終塗布時と同等の剪断力が加えられるようにすることが重要である。
質量濃度	AEM、CFM 重量測定法、遠心沈降
粒子数	粒子計数器
形状	電子顕微鏡観察 (AFM、TEM、SEM) クロマトグラフ法 (SedFFF-DLS)、XRD、STXM
表面化学	AEM、CFM 紫外可視分光法、XPS、IR、ラマンスペクトル法
表面電荷	クロマトグラフィー (キャピラリー電気泳動法など)、ゼータ電位

表面積	BET
溶解性／分散性	水溶性、logK <sub>ow</sub>
安定性	粒子系は、粒子の凝結体／凝集体の状態が変化していないことを担保するため、一定期間にわたって観察すべきである。例えば、分散した粒子の安定性を2～3年にわたり紫外可視分光法によって評価し、分散の安定性を確保する。

AEM - 分析電子顕微鏡観察 (組成解析用に分光装置などの分析器具と電子顕微鏡を組み合わせたもの)

AFM - 原子間力顕微鏡観察

BET - 窒素吸着に基づく Brunauer Emmett Teller 法

CFM - 化学力顕微鏡観察 (物質の化学的性質の識別を可能にする走査型プローブ顕微鏡の最近の発展、Tiede et al., 2008)

DLS - 動的光散乱法

EDX - エネルギー分散型 X 線分光法

FFF - フィールドフロー分画法

PCCS - 光子相互相関分光法

SEM - 走査型電子顕微鏡観察

SMPS - 走査型電気移動度粒径分析法

SPMS - 単一粒子質量分析法

STEM - 走査透過型電子顕微鏡観察

STM - 走査型トンネル顕微鏡観察

STXM - 走査型透過 X 線顕微鏡観察

TEM - 透過型電子顕微鏡観察

XPS - X 線光電子分光分析法

XRD - X 線回析法

表 2

現行のナノテクノロジー、ナノサイズ、及びナノ粒子の定義の概要

組織	サイズ (nm)	次元	製造	不溶性	特有の性質	表面積	その他
ASTM <sup>i</sup>	>1~<~100	2次元又は3次元	定義されていない	定義されていない	どちらでもよい	定義されていない	
英国規格協会 (BSI) <sup>ii</sup>	1~100	1次元又はそれ以上	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
CEPA <sup>iii</sup>	1~100	1次元又はそれ以上	あり	定義されていない	あり	定義されていない	
カナダ保健省 <sup>iv</sup> (作業定義)	1~100	1次元又はそれ以上	あり	定義されていない	あり*	定義されていない	*1~100 nm 範囲外であっても特有の性質があること
DEFRA <sup>v</sup>	<200	2次元又は3次元	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
EPA (PPDC) <sup>vi</sup>	1~100	定義されていない	あり	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
EU 化粧品規則 (第2条・定義 (k)) <sup>vii</sup> 条項 (provision) も参照 <sup>viii</sup>	1~100	1次元又はそれ以上	あり	あり	定義されていない	定義されていない	生体内残留性も必要

表 2

現行のナノテクノロジー、ナノサイズ、及びナノ粒子の定義の概要

EU 新規食品規則 (第 3 条・定義 (c)) <sup>ix</sup> (法的定義 - 最終採用前)	< 100*	1 次元又はそれ以上	あり	定義されていない	あり	定義されていない	*特有の性質を持つ場合は凝結体及び凝集体を含む
欧州医薬品庁 (EMA) <sup>x</sup>	0.2~100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
欧州食品安全機関 (EFSA) <sup>xi</sup>	< 100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
FDA <sup>xii</sup>	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
Friends of the Earth <sup>xiii</sup>	< 100	1 次元又はそれ以上	定義されていない	定義されていない	あり	定義されていない	
ISO WG 229 <sup>xiv</sup> (作業草案)	< 100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	あり	結晶、質量分率
ISO TS 27687 <sup>xv</sup>	1~100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	あり	定義されていない	
NIOSH <sup>xvi</sup>	1~100	3 次元*	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	*粒子の直径

**表 2**  
**現行のナノテクノロジー、ナノサイズ、及びナノ粒子の定義の概要**

NNI <sup>xvii</sup>	1～100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	あり	定義されていない	
OECD <sup>xviii</sup>	< 100	定義されていない	あり*	定義されていない	あり	定義されていない	*暗示的
王立協会 <sup>xix</sup>	定義されていない	定義されていない	あり	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
SCCP <sup>xx</sup>	< 100	1次元又はそれ以上	定義されていない	あり	あり	定義されていない	
SCENIHR <sup>xxi</sup>	< 100	1次元又はそれ以上	あり	定義されていない	定義されていない	あり*	*60 m <sup>2</sup> /g
米国国家科学技術会議のナノスケール科学工学技術小委員会 (NSET) (2000年2月) <sup>xxii</sup>	定義されていない*	定義されていない	定義されていない	定義されていない	あり	定義されていない	*< 1 又は > 100 の場合あり
英国王立協会・王立工学アカデミー <sup>xxiii</sup>	0.2～100	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	定義されていない	
VCI <sup>xxiv</sup>	1～100	2次元又は3次元	あり	あり	定義されていない	あり	

<sup>i</sup> [http://www.astm.org/cgi-bin/SoftCart.exe/DATABASE.CART/REDLINE\\_PAGES/E2456.htm?E+mystore](http://www.astm.org/cgi-bin/SoftCart.exe/DATABASE.CART/REDLINE_PAGES/E2456.htm?E+mystore)

<sup>ii</sup> British Institute of Standards. Vocabulary—Nanoparticles. Publicly Available Specification (PAS) 71, pp. 1-2 (2005); [www.bsi-global.com/en/Standards-and-Publications/Industry-Sectors/Nanotechnologies/](http://www.bsi-global.com/en/Standards-and-Publications/Industry-Sectors/Nanotechnologies/)

<sup>iii</sup> [http://www.ec.gc.ca/substances/nsb/eng/nanoproposition\\_e.shtml#s2\\_1](http://www.ec.gc.ca/substances/nsb/eng/nanoproposition_e.shtml#s2_1)

<sup>iv</sup> Personal Communication from Ms. Carter-Phillips

- 
- <sup>v</sup> <http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/policy/pdf/vrs-nanoscale.pdf>
- <sup>vi</sup> <http://www.epa.gov/pesticides/ppdc/2010/april2010/session1-nanotec.pdf>
- <sup>vii</sup> Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, OJ L 342, of 22.12.2009, p. 59, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:EN:PDF>
- <sup>viii</sup> Above; Article 2 Paragraph 3: "in view of the various definitions of nanomaterials published by different bodies and the constant technical and scientific developments in the field of nanotechnologies, the Commission shall adjust and adapt point (k) of paragraph 1 to technical and scientific progress and to definitions subsequently agreed at international level".
- <sup>ix</sup> European Parliament legislative resolution of 25 March 2009 on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on novel foods , P6\_TA(2009)0171, <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2009-0171+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>
- <sup>x</sup> European Medicines Agency. Reflection Paper on Nanotechnology-Based Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/79769/2006, p. 3 (2006); [www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/7976906en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/7976906en.pdf)
- <sup>xi</sup> Draft Opinion of the Scientific Committee on the Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety (Question No EFSA-Q-2007-124) Endorsed for public consultation on 14 October 2008, p. 7; [www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902132298.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902132298.htm)
- <sup>xii</sup> <http://www.fda.gov/nanotechnology/faqs.html>
- <sup>xiii</sup> <http://www.foe.org/camps/comm/nanotech/IntroductiontonanotechnologyMay2006.pdf>
- <sup>xiv</sup> ISO/TC 229 WG4 N054 ISO WD 11937-2
- <sup>xv</sup> International Organization for Standardization. Nanotechnologies — Terminology and definitions for nano-objects — Nanoparticle, nanofibre and nanoplate. ISO/TS 27687 First edition 2008-08-15 p. 1 (2008); [www.iso.org/iso/iso\\_technical\\_committee?commid=381983](http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=381983)
- <sup>xvi</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/safenano/intro.html>
- <sup>xvii</sup> [http://www.nano.gov/NNI\\_Strategic\\_Plan\\_2007.pdf](http://www.nano.gov/NNI_Strategic_Plan_2007.pdf)
- <sup>xviii</sup> <http://www.oecd.org/sti/nano>
- <sup>xix</sup> <http://www.nanotec.org.uk/report/chapter2.pdf>
- <sup>xx</sup> [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_123.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_123.pdf)
- <sup>xxi</sup> SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). The existing and proposed definitions relating to products of nanotechnologies; Subsection 3.3.3.1, p. 11 (2007); [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_012.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_012.pdf)
- <sup>xxii</sup> [www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/omb\\_nifty50.jsp](http://www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/omb_nifty50.jsp)
- <sup>xxiii</sup> The Royal Society and The Royal Academy of Engineering. Nanoscience and nanotechnologies. Chapter 2 "What are nanoscience and nanotechnologies?", paragraph 6, p. 5 (2004); <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
- <sup>xxiv</sup> <http://www.vci.de/>