

金属イオンに作用がなかったことから、粒子自体がそうした曝露経路では増強効果を有しないことを示唆する。

ナノ物質を含有する化粧品の安全性と品質確保のためには、製剤内でナノサイズであることの確認が重要である。化粧品中のナノ物質の特性解析法については化粧品規制協力国際会議（ICCR）で議論されており、ワーキンググループが最新の文献を取りまとめている。ここではその文書を翻訳した。ナノ物質の粒子径測定法に関しては、電子顕微鏡、光動的散乱法等があるがいずれも単純な媒体中のナノ物質に限られていること、定量的な判断はできないとされている。最終製品、特にサンスクリーン剤を例にとると、ナノ物質としても酸化チタンや酸化亜鉛といった金属酸化物が複数種類含まれ、多種多成分の混合物であるため、1つを特定して粒度分布を測定することはできない。これらのナノ物質が製剤中に高濃度に含まれていることも関係し、機器によっては希釈操作をする必要があり、元の製剤中とは異なった形態を観察している可能性もある。これらを解決する適切な方法は現状ないとされており、今後も技術情報を収集することが重要である。しかし本研究におけるこれまでの単純溶媒中での粒度分布の検討結果を見ると、化粧品製剤中でもナノ物質は凝集しほとんどナノサイズで存在していないと考えられる。また、これら使われている金属酸化物の高濃度懸濁液の曝露によって細胞機能への影響はほとんどなかったことから、ナノ物質を含む化粧品が今回調べた皮膚感作性の増強に関して、サイズに関連するような懸念を生じないと考えた。

E. 結論

白金粒子は水に懸濁したとき、ナノサイズで存在する粒子の割合が一定量あることが確認された。しかし水以外の、特に塩を添加した溶媒では凝集して平均粒子径が大きくなるものが多かった。銀は化粧品において他の担体に吸着させて使うとされており、実態に沿った粒度

の測定が必要であった。アルミナ懸濁液の凝集性は粒子表面処理によって変化し、化粧品に使われる粒子の調査が必要であった。いずれにしても一次粒子径がナノサイズであっても、製剤あるいは製品化の段階、あるいは生体内で消化あるいは血液循環過程でほとんどが凝集し、ナノサイズでの影響は生じないと思われた。

ナノ物質の皮膚感作性誘導反応への影響を *in vitro* 試験系で調べた。皮膚における細胞の抗原提示反応は白金、銀ナノ粒子の存在による増強はなかった。イオン化が予想される物については金属塩を用いて検討したが、反応性の変化はなかった。よって、化粧品に使われるナノ物質が皮膚免疫機能を増強してアレルギーを起こしやすくするような作用はないと考えられる。

ナノ物質を含有する化粧品の安全性と品質確保のためには、製剤内でナノサイズであることの確認が重要である。化粧品中のナノ物質の特性解析法については化粧品規制協力国際会議（ICCR）で議論されており、ワーキンググループが最新の文献を取りまとめた文書を翻訳した。現状、最終製品中のナノ物質の測定法については適切な方法はないとされており、今後も技術情報を収集することが重要である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 五十嵐良明、内野 正、西村哲治. ICP-MS によるカーボンナノマテリアルの金属の分析. 第 39 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2012. 7)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

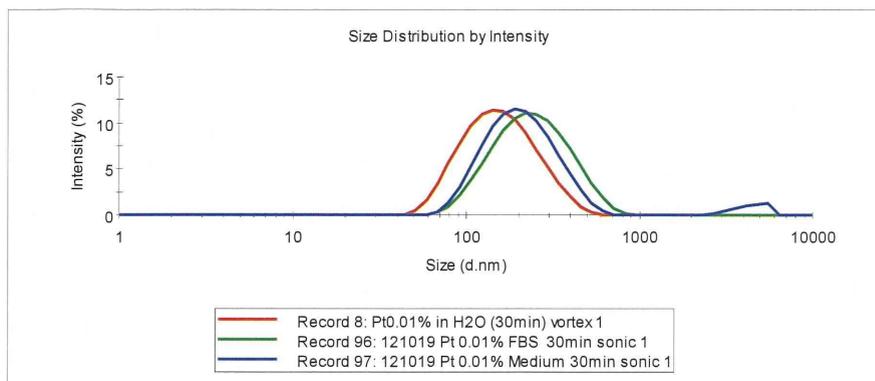
2. 実用新案登録

なし

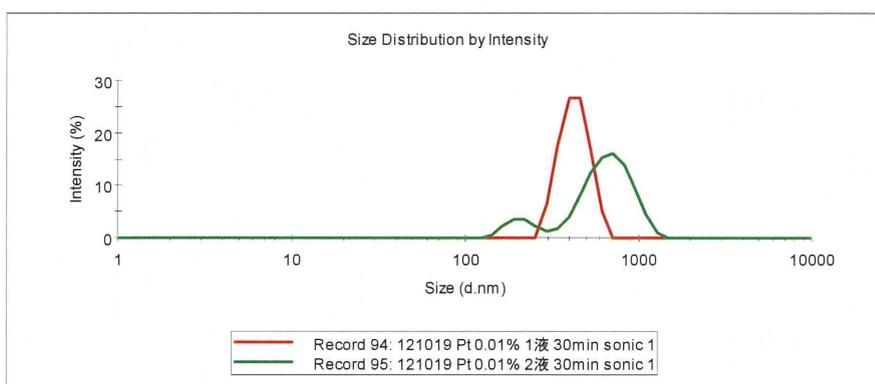
3. その他

なし

(a) 水 (赤)、血清 (緑) および培養液 (青)



(b) 人工胃液 (1液, 赤) 及び人工腸液 (2液, 緑)



(c) 市販ボトル水

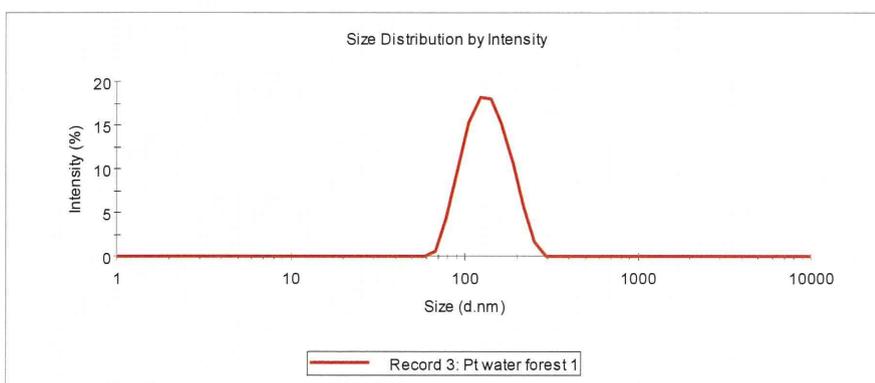


図 1. 各種溶媒に懸濁した白金粒子、及びプラチナナノコロイド配合市販ボトル水の粒度分布

表 1. 銀粒子を各種溶媒に懸濁した時に観察される平均粒子径

溶媒	平均粒子径 (nm)	PdI
水	258	0.290
人工胃液 (pH 2.1) 1液	461	0.456
人工腸液 (pH 6.8) 2液	601	0.576
牛胎児血清 (FBS)	221	0.450
培養液 (10%FBS-RPMI1640)	205	0.331

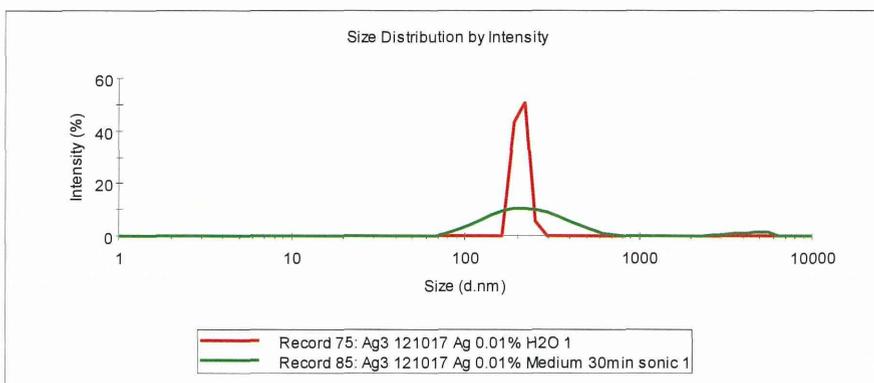
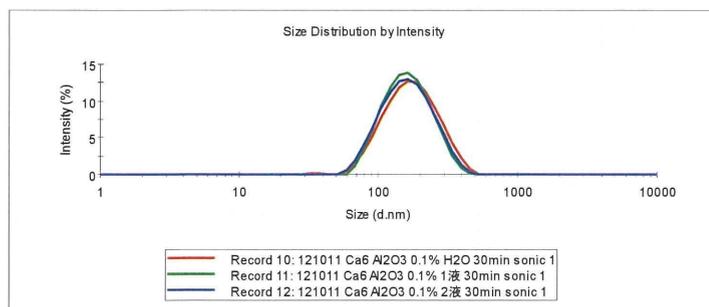


図 2. 水及び培養液に懸濁した銀粒子の粒度分布
赤 = 水, 緑 = 培養液

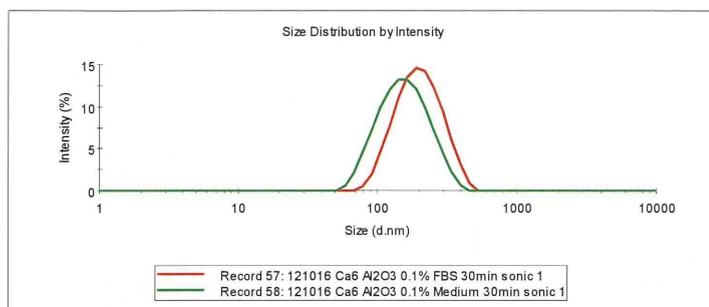
表 2. アルミナ粒子の各種懸濁液中の平均粒子径

溶媒	A-A		A-T	
	平均粒子径 (nm)	PdI	平均粒子径 (nm)	PdI
水	156	0.156	154	0.268
人工胃液 1液	146	0.153	149	0.417
人工腸液 2液	147	0.147	2475	0.137
牛胎児血清 (FBS)	178	0.153	381	0.496
培養液	141	0.140	502	0.454

(a) アルミナ A-A

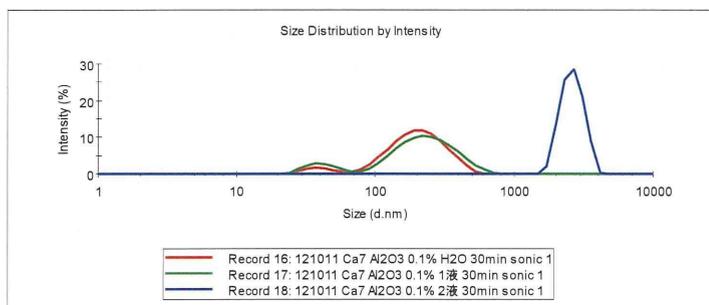


赤線=水, 緑=人工胃液 (1液), 青=人工腸液 (2液)

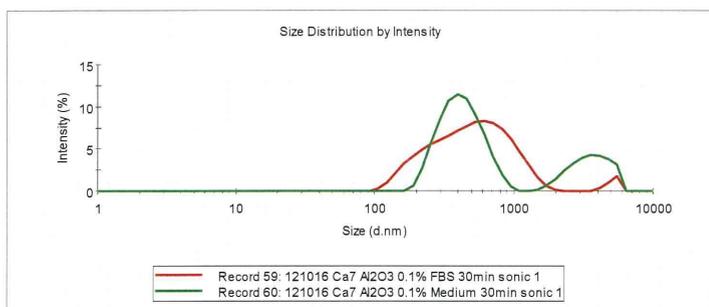


赤=牛胎児血清, 緑=培養液

(b) アルミナ A-T



赤線=水, 緑=人工胃液 (1液), 青=人工腸液 (2液)



赤=牛胎児血清, 緑=培養液

図 3. 各種溶媒に懸濁したアルミナ粒子の粒度分布

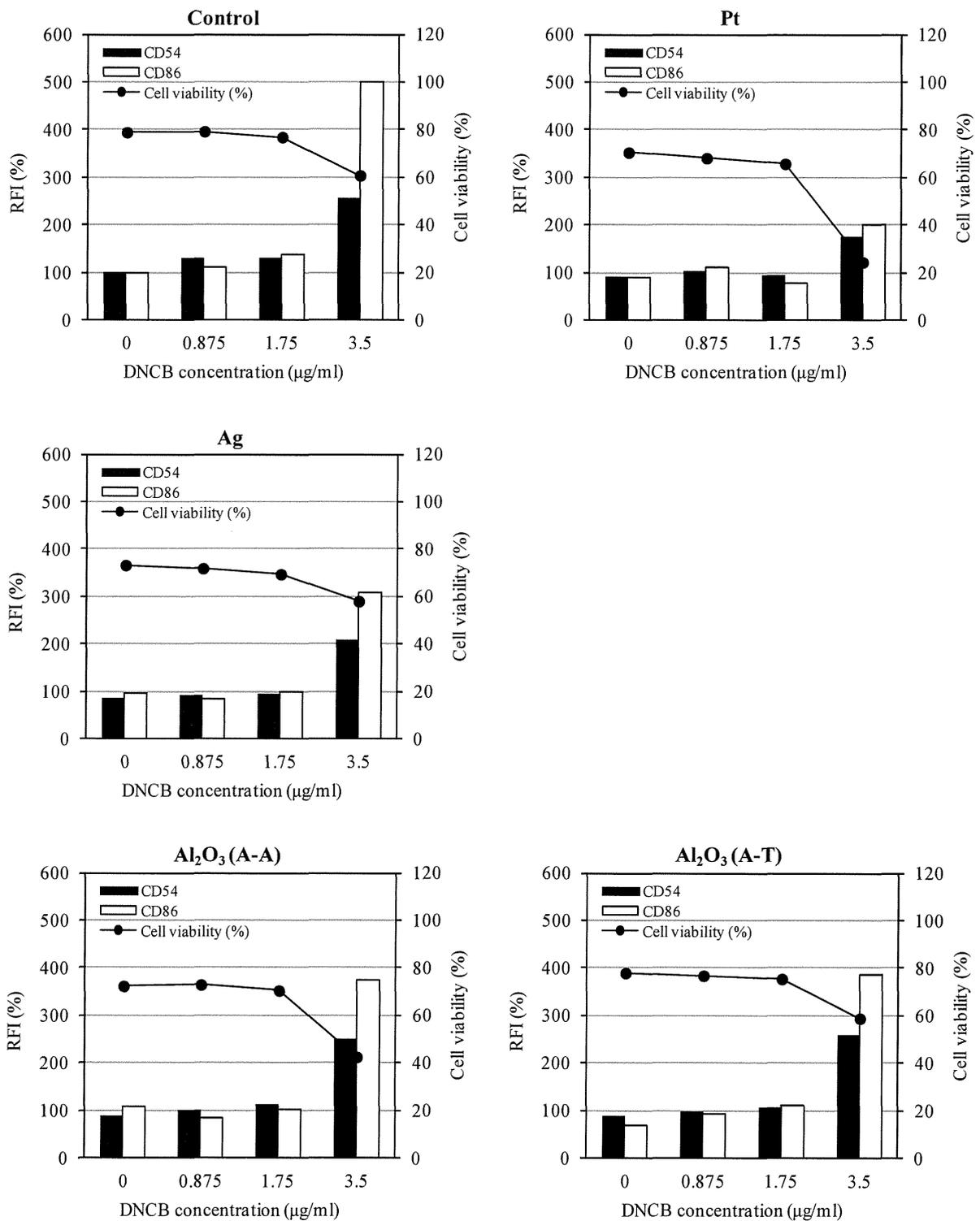


図4. THP-1 細胞の DNCB 適用時の表面抗原発現に及ぼす金属ナノ粒子曝露の影響

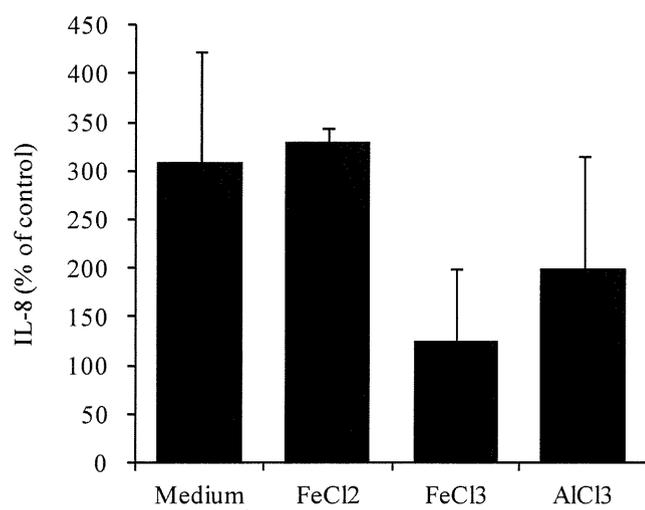


図 5. 金属塩の共存下で DNCB を適用した時の THP-1 細胞からの IL-8 産生

別添

化粧品規制協力国際会議報告書

業界/規制機関合同作業部会：

ナノ材料の特性解析 II-

複合基質中での不溶性，生体内残留性及び粒子径測定

目次

1. 目的	26
2. 適応範囲	27
3. 略語及び定義	28
4. 責任者	29
5. 考察	
5.1. ICCR イニシアチブにおけるナノ材料の特性解析概論	29
5.2 粒子径の特性解析	37
5.3 溶解性	47
5.4 生体基質中でのナノ材料の安定性及び残留性	50
5.5 化粧品中のナノ材料の分析に使用する標準参照物質	52
6. 結論	53
7. 参考文献	55
8. 付録	
8.1. 付録1：ナノテクノロジー，ナノスケール及びナノ粒子についての選択定義の 要約	58

1. 目的

ナノ材料の溶解性、生体基質中での安定性及び残留性、及び最終製品における 1~100 nm の範囲の粒子径測定の方法を検討すること。

化粧品規制協力国際会議 (ICCR) は 2011 年 6 月 28 日~7 月 1 日の期間にパリ (フランス) で第 5 回年次会合 (ICCR-5) を開催し、化粧品及び化粧品様薬物/医薬部外品に関する問題について討議した。ⁱ

特にナノテクノロジーに関して、ICCR-5 は以下の結論に達した。

- 規制当局は「化粧品におけるナノテクノロジーに関する ICCR 合同特別作業部会報告書：検出基準及び検出法- ICCR-4」の付属資料に列記された特性解析法を記載しているナノ材料の特性解析に関する ICCR 特別作業部会の報告書を受領した。
- 不溶性、生体内残留性、及び最終製品における 1~100 nm の範囲の粒子径測定の方法を検討する目的で、新たな作業部会を結成する。
- 規制当局及び業界は、ナノ材料の安全性評価に関する特別作業部会の進捗状況についての最新版を受領した。
- 業界は、ICCR のために準備した化粧品で使用するナノ材料についての 2011 年協会調査の結果を報告した。

ⁱ A more comprehensive discussion of the outcomes from this and previous meetings may be found at the European Commission's web site at:

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

Health Canada's web site at:

<http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/iccr-eng.php>

Japan's Ministry Health, Labor and Welfare web site at:

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/keshouhin/iccr03.html>

and U.S. FDA's web site at:

<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/HarmonizationInitiatives/ucm114513.htm>

2011年 ICCR-5の結論に基づき、新たな合同作業部会を結成した。2012年2月1日の業界/規制機関合同作業部会の四半期招集中に ICCR が新たな業務委託書を承認し、当該作業部会に溶解性、生体基質中での安定性及び残留性、及び最終製品における1~100 nm の範囲の粒子径測定の基準を特性解析するための戦略及び方法の解析を提示するという任務を課した。

合同作業部会は、2012年7月の ICCR-6 会議時に ICCR によるレビューについての報告書を完成させることとなった。

2. 適応範囲

ナノ材料の溶解性、生体基質中での安定性及び残留性、及び最終製品における1~100 nm の範囲の粒子径測定の基準を明確に定義するために、技術的方法や問題点を検討すること。

2011年6月29日にパリ（フランス）で開催された第5回年次会議（ICCR-5）において、特別作業部会の特性解析に関する報告書「*規制当局/業界合同特別作業部会報告書：現在利用可能なナノ材料の特性解析法*」（ICCR 2011）を提示した。この報告書は、最も重要なナノ材料の特性解析法の概論を提示した。

2011年の結論において作業部会は、その業務委託書は作業部会が表1、すなわち2010年 ICCR-4 基準報告書「*化粧品におけるナノテクノロジーに関する ICCR 合同特別作業部会報告書：検出基準及び検出法- ICCR-4*」（ICCR 2010）の「*ナノ材料の特性解析に現在利用可能な方法*」で特定したパラメータを取り扱うべきと特に指示したと述べた。専門家は、2010年 ICCR-4 報告書に記載したが、実際には表1では取り扱わず、そのため ICCR-5 に組み入れなかった基準があると述べた。したがって、作業部会はそれらの追加的な基準の特性解析に取り組む新たなプロジェクトに着手するよう勧告した。

特に、作業部会は 2010 年の基準報告書で特定したその他の特性の解析に有用な方法や戦略に取り組む報告書を作成するよう勧告した。特に、

- 溶解性
- 生体基質中でのナノ材料の安定性及び残留性
- 最終製品（すなわち、複合基質中）における 1~100 nm の範囲の粒子径測定

ICCR-5 特性解析報告書に記載した通り、作業部会は、これらのパラメータの特性解析に利用されるかもしれない多数の方法が文献中で参照されていることを認識している。これらの方法は実験的な段階のものから成熟し十分に開発されたとみなすことができるものまで広範囲にわたる。非常に特殊な条件下で、ナノ材料の特性解析に適用可能と思われる方法も多数ある。しかしこれらの方法は、特定のパラメータについての十分に開発された最も重要な分析法のみに限定するとする本報告書の範囲を超えていると考えられる。

最先端科学が常に進歩していることを認めることも重要である。しかし、本報告書の作成日現在、各パラメータを正確に定量する分析法が利用可能とは考えられない。そのような例において、作業部会は特定の困難な問題を特定し、特定された基準の特性解析法を可能な限り特定するよう努める。

3. 略語及び定義

- AUC 分析超遠心法
- BET 窒素分子の吸着に基づく Brunauer-Emmett-Teller 法
- CHDF キャピラリー流体力学的フラクショネーション法
- CPS 遠心沈降法
- DLS 動的光散乱法
- EDS エネルギー分散分光法
- EELS 電子エネルギー損失分光法
- FFF フィールドフローフラクショネーション法
- ICCR 化粧品規制協力国際会議

- JRC 共同研究センター
- LD レーザー回折
- NIST 米国立標準技術研究所
- PTA 粒子追跡法
- SAXS X線小角散乱
- SEM 走査型電子顕微鏡
- SMPS 走査型移動度粒径測定法
- SOP 標準操作手順書
- SRM 標準参照ナノ材料
- TEM 透過電子顕微鏡法
- ToR 業務委託書
- WDX 波長分散型 X線分析
- XDC X線ディスク遠心

4. 責任者

5. 考察

5.1.化粧品規制協力国際会議（ICCR）イニシアチブにおけるナノ材料の特性解析概論

2007年のICCRの第1回会議以来、ICCRにおいてナノテクノロジーが継続的に議論されてきた。2008年7月30日～8月1日に開催された第二回年次会議（ICCR-2）において、ICCRはICCRナノテクノロジー作業部会を設置すべきとの合意に至った。これにより、2009年にイスプラ（イタリア）において、特別「化粧品におけるナノテクノロジーの使用に関する規制問題についての国際ワークショップ」が開催された。欧州委員会の共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、化粧品に含まれるナノ材料に関する現在のアプローチや知識を共有し、その規制についての困難な問題を十分に調査することであった。（ISPRA 2009）

「定義-物質の特定, 検出及び特性解析」と題したこのワークショップの 2 分科会セッションの 1 つは, 以下の結論に至った。

全体として作業部会は, 完全特性解析は危険有害性物質の特定やリスク評価の枠組み内でのナノ材料の科学的特性解析に必要となるため, 通常の枠組み内で必要とされるものよりずっと詳細であることに合意した。規制目的では, ICCR の枠組み内で進歩した基準と同様に, もっと単純な基準で十分であることに合意した。それにもかかわらず, 安定性, 不溶性又は粒子径 (1~100 nm?) などの用語を完全に明確化するには, 追加的な研究が必要と思われる。)

イスプラワークショップの結果は, 2009 年 9 月に東京 (日本) で開催された第 3 回 ICCR 年次会議 (ICCR-3) において報告され, 議論された。多数の国際機関がナノ材料の用語の定義に取り組んでいることは認識しているが, 特定の物質がナノ材料についての特定の規制定義の範囲内に入るか否かに注目している機関は少なく, その当時化粧品の枠の中でナノ材料に取り組んだ機関はなかった。ⁱⁱそのため, 化粧品に注目している ICCR が, 国際的定義と一致するが化粧品と最も関連が深く 4 地域内での基準の基礎となり得る一連の基準を確立できる確固とした位置にあると結論付けた。

上述の考察において, ICCR の規制機関及び業界は, 規制目的から化粧品に使用される特定の材料を「ナノ材料」とみなすべきか否かの評価の助けとなる一連の基準を特定し推奨する特別作業部会を設立することに合意した。

これらの基準が開発され, 「化粧品におけるナノテクノロジーに関する ICCR 合同特別作業部会報告書: 検出基準及び検出法- ICCR-4」が 2010 年 7 月 14 日にトロント (カナダ) で開催された第 4 回年次会議 (ICCR-4) において ICCR メンバーに提示された。

ⁱⁱ As of the date of this report there are now a number of criteria documents that intent to identify a nanomaterial for regulatory purposes. Of particular note, these include the 2009 definition for nanomaterials specifically in the context of cosmetic regulations published by the European Union (European Commission 2009). Others, like that of the U.S. FDA (FDA 2011) are broader but would encompass materials used in cosmetics. See Appendix 1 for selected examples.

基準

化粧品規制協力国際会議の目的のため、不溶性の成分で意図的に製造され、最終製品中で（縦、横、高さのうち）1 方向又は複数方向の寸法が 1~100 nm の範囲内で、生体基質中で十分に安定で残留するため生物系と相互作用する可能性がある化粧品に使用される物質をナノ成分と見なす。

この報告書の考察に続き、ICCR は新たな特別作業部会を設立し、2010 年の ICCR-4 ナノ材料報告書で特定されたそれら方法に関する追加的な情報を提示するよう指示した。もっと具体的に言うと、この作業部会は報告書の表 1「ナノ材料の特性解析に現在利用可能な方法」に特定されたそれらのパラメータを取り扱うことになる。

本報告書に、2011 年 6 月 29 日にパリ（フランス）で開催された第 5 回年次会議（ICCR-5）表 1 で特定されたパラメータの最も重要な特性解析法の概論を示した。

2011 年の報告書の専門家は、実際に表 1 で取り扱わなかった 2010 年 ICCR-4 報告書からの基準があり、したがってこれは ICCR-5 に組み入れなかったと述べた。そのため、作業部会はこれらの追加的な基準の特性解析に取り組む新たなプロジェクトに着手するよう勧告した。

特に、作業部会は 2010 年の基準報告書に特定したその他の特性の有用な解析法に取り組む報告書の作成を勧告した。特に、

- ・ 溶解性
- ・ 生体基質中でのナノ材料の安定性及び残留性
- ・ 最終製品（すなわち、複合基質中）における 1~100 nm の範囲の粒子径測定

5.1.1.本報告書の目的に関する基準の明確化

方法論に関する考察の理解を促進するために、作業部会は本報告書で取り扱った基準の意味及び目的を明確化することが重要と考えた。

5.1.1.1. 基準：最終製品（すなわち、複合基質中）における 1~100 nm の範囲の粒子径測定

5.1.1.1.1. 「...の範囲の」

科学的単位「ナノメートル」は測定単位として極めて正確に定義されているにもかかわらず、その生理的有意性は明確とは言えない。実際に、特にナノテクノロジーに起因するリスクは確定されておらず、粒子径自体が毒性の指標になることはない。粒子径により生物学的活性が明確に制限されることを裏付けるエビデンスはない。実際、力学系に関して、ナノスケールに関するスケール則は極めて正確である。多くのスケール則が全く役に立たない電磁特性の場合にはこれは当てはまらず、熱系において予測の正確度は変動した。例として、全米ナノテクノロジーイニシアチブ（NNI）はその定義において、「約 1~100 nm の寸法における事象を理解し制御すること。独自の現象が表れ新たな適用が可能になる」という修飾語句を使用している。同様に、付録 1 に列記した定義の多くは、ナノスケールの概念に厳格な粒子径限界を設けてはいない。2010 年基準作業部会は、粒子径を概算値とすべきであることに合意し、結論とした。

5.1.1.1.2. 粒子径：一次粒子，凝集塊又は凝集体

ナノ材料の特性解析法の再現性及び正確度は、サンプル調製や適切な基準に対する分析ツールの較正など多数のパラメータに大きく依存する。一連の測定において同一の測定法を使用したとしても、結果の比較可能性を確保するためにサンプル調製における標準操作手順を確立し、各材料を測定する際にその手順に従う必要がある。さらに、これらの標準操作手順が存在する例は少数のみである。既存の参照ナノ材料の例として、米国立標準技術研究所（NIST）の金ナノ粒子（RM 8011, RM 8012, RM 8013）及び欧州委員会 JRC のシリカナノ粒子（ERM-FD100, ERM-FD304）があり、これらは粒子径値が認定されている。

結果として、異なった測定法を用いて得た結果を直接比較することはできない。さらにいくつかの測定法ではサンプルを分散させる、懸濁化剤を使用する及び/又は直接希釈する必要があり、これらの操作が粒子径測定値に影響を及ぼす。

いくつかの材料において、ナノスケール外の外部寸法を持つ粒子として存在するが、小粒子又は結晶の凝集塊又は凝集体から構成されており、これらの構成要素がナノスケールの範囲内に入るという可能性があり、この場合、粒子径の問題はさらに複雑になる。DIN/ISO 試案は、これらの粒子を「ナノ構造凝集塊」又は「ナノ構造凝集体」と記載している。凝集塊と凝集体という用語はしばしば混同される、あるいは互換性のある用語として使用されるが、実際には全く異なり、以下のように定義される。

- 凝集塊：強く結合した又は融合した粒子から構成され、その結果外表面積は、個々の成分から算出した総表面積と比較して有意に小さい。
- 凝集体：ゆるやかに結合した粒子又は凝集塊又はそれらの混合物から構成され、その結果外表面積は、個々の成分の表面積の合計値と同等である。

さらに具体的に言えば、多くのグレードのナノ材料がナノ粒子（製造時点の粒子径が一般的に 10~20nm）として製造され（図 1），一部の供給者はこれを粒子径としている。しかし、「一次粒子」とも呼ばれるこれらのナノ粒子は非常に多くの場合、しっかり結合した凝集塊を形成して幾分か大きな粒子径になる（図 1a）ことから、誤解を招く可能性がある。凝集塊が形成された場合、この凝集塊が化粧品のような系内で実際に存在する最小の粒子となる。何故なら、凝集塊をばらばらにする（図 1b）のに必要な力は化粧品の製造中に又はこれらの製品を皮膚に塗布した場合に通常かかる力よりずっと大きい。

さらに凝集塊が合体して、緩やかな結合の凝集体を形成する場合もある（Fig 1c）。供給された乾燥粉末において、これらの凝集体の粒子径は約 1 μm であり、ナノスケールの範囲を大きく超える。

一部の例では、個々のナノ粒子が弱く結合した凝集体を形成する場合があります（図 1e）、この凝集体は超音波処理や高速剪断混合により分離可能である（図 1f）。作業部会は、このプロセスは非常に希薄な条件下又は粒子間の引力が低い場合に起こると理解している。

特定のサンプルで報告されている粒子径は、測定法が成分であるナノ粒子を測定しているのか、凝集塊及び/又は凝集体の径を測定しているのかによって異なる場合がある。また、測定値はサンプルをどのように調製したかに依存する。粒子径が広範囲に大きく変動する理由はここにある。結果を比較するためには、同一の測定法及び同一のサンプル調製法を用いて測定する必要がある。

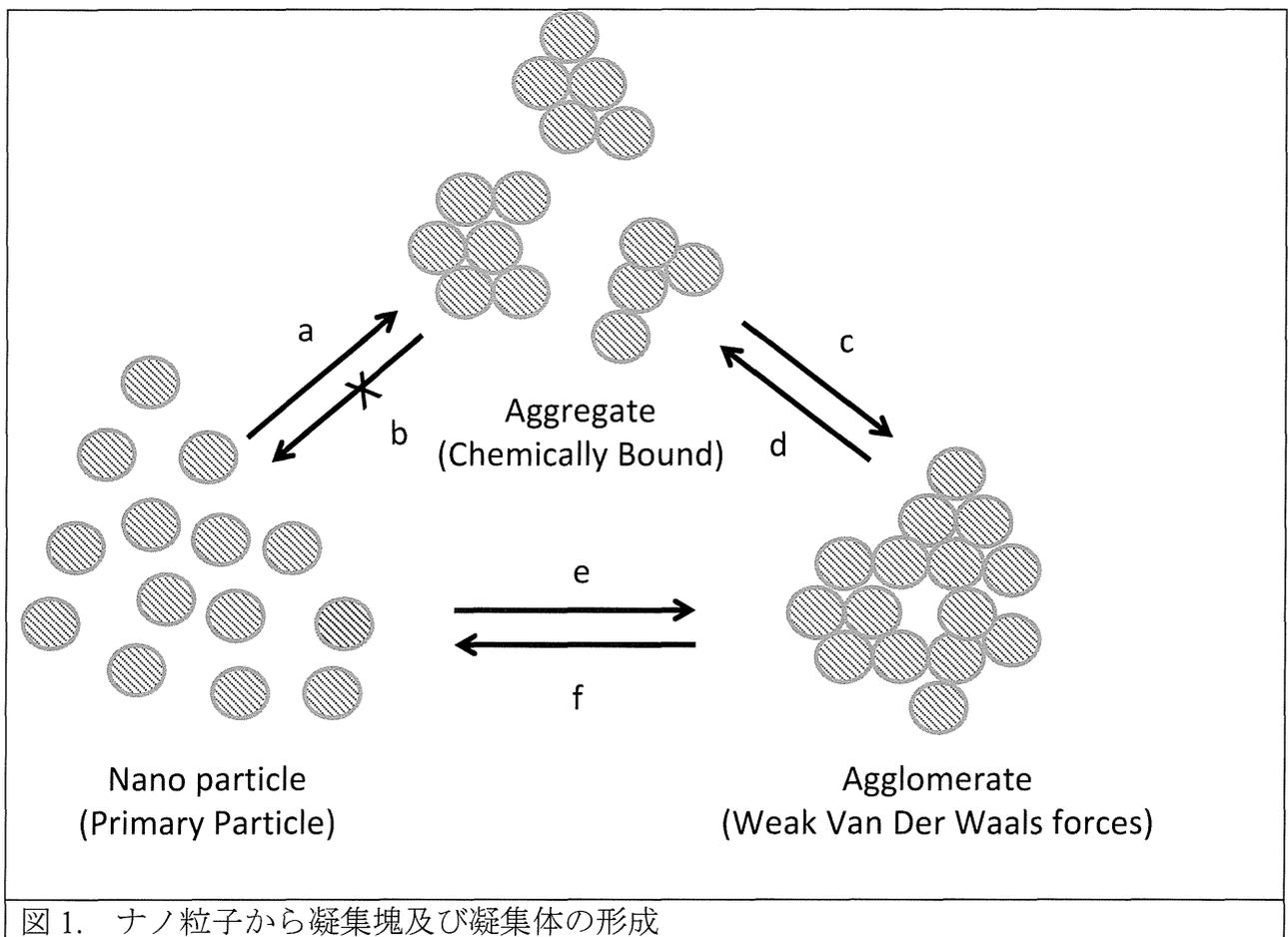


図 1. ナノ粒子から凝集塊及び凝集体の形成

5.1.1.1.3. 最大及び最小

2010年作業部会は、他の報告と同様、多数の他の定義で提唱された最大径 100 nm については特に正当とする根拠はないとも述べた。表面積や質量単位あたりの粒子数のような最も重要と言われる特性の多くは、関心範囲全域にわたり古典的連続体モデルに基づくスケール則に従う一方、生物学的活動はさほど単純ではない、言い換えれば逆転する場合さえある。いくつかの例では、新たな特性や現象が表れるのに不可欠な寸法が 1 nm 未満（例えば、約 0.1 nm における原子の操作）又は 100 nm を超える（例えば、ナノ材料と高分子化合物との間の局所的な架橋や結合の関数として、ナノ粒子強化高分子化合物は約 200~300 nm で独自の特徴を有する）。粒子径範囲は化学的又は生物学的基礎に基づくものではないために、その他のグループが異なった範囲を採用したとしても驚くべきことではない。例えば、英国環境食糧農林省はその工業ナノスケール材料についての自主的報告制度において、ナノスケール材料を（縦、横、高さのうち）2 方向以上の寸法が 200 nm 以下のものと定義し、王立協会は一般的に 100 nm から原子レベル（約 0.2 nm）までの粒子径範囲を選択した。

しかし「約 1~100 nm」の粒子径範囲が種々の実用的定義又は規制機関や科学コミュニティが提案する定義において最も一般的に使用されている。そのため、統一する価値を認識して、任意の場合、2010年作業部会はナノ材料の一般的な参照範囲、すなわち 1~100 nm の範囲を受け入れるよう制限している。

5.1.1.1.4. 最終製品における

作業部会は「最終製品における」という修飾語句を付加したが、利用可能な分析法は多くの場合、最終製品中での粒子径の直接測定が不可能であることを認識している。最終製品の測定の困難な問題に取り組む中で、製剤科学者と規制当局は、原料成分供給者から粉末又は広範囲の技術が利用可能な単純な分散系に関する特性解析情報を求めるに至った。製品の基質や処理がナノ構造、したがってナノ材料に影響を及ぼすのは重要なことであるが、消費者の経験は原料そのものから極めて明白な影響を受ける場合がある。

そのため作業部会は、目標として、製造段階や販売段階などではなく、可能な限り使用段階の粒子径を反映する特性解析法の選択を確立することが重要と考えた。(i.e., point of manufacture, as sold, etc.).

5.1.1.2. 基準：生体基質中でのナノ材料の安定性及び残留性

作業部会は、ナノ成分は十分に安定かつ残留性があり、生体基質中で生体系との相互作用が可能であるべきと考えている。これには、塗布時に安定なままであれば皮膚への浸透を強化するナノキャリアを含む。皮膚への塗布時に切り離されて分子成分（マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン又は不安定ナノリポソームなど）に分解され、個別の成分に分かれる不安定なナノ材料は除外すべきである。この点は、欧州委員会（欧州委員会 2009 年）、消費者安全科学委員会（SCCS 2007 年）及び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（SCENIHR 2007 年）などの複数の国際機関と一致している。ここにおいて「安定」は生体基質の存在下で粒子径や形状の特性を維持し、生体系との相互作用が可能な材料を指す。

5.1.1.3. 基準：溶解性

さらに、ナノ成分は水や生体基質に不溶であるべきである。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（SCENIHR）は 2006 年 3 月の報告書において、多数のナノ材料が少なからぬ溶解性を示し「これらの材料の生体系との相互作用はバルク化学薬品と十分に近く、十分に確立された毒性試験手順や方法の使用が正当化される」と述べている。この考え方は、FDA の「業界向けガイダンス：Waivers of In Vivo Demonstration of Bioequivalence of Animal Drugs in Soluble Powder Oral Dosage Form Products and Type A Medicated Articles, ガイダンス草稿」においてもよく認識されている（FDA 2004）。FDA が「可溶性粉末」を適用除外するために引用した概念的基礎は、一旦溶解すると可溶性粉末は通常、医薬品有効成分（API）のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことにある。

ここにおいて「不溶性」は非制限下で不変の粒子径や形状を維持し、水溶液中においてイオン化型や分子形態に分解しない材料を指す。

5.2. 粒子径の特性解析

5.2.1. 序論

ナノ材料の特性解析に関する ICCR-5 報告書は以下のように結論付けた。すなわち「特に調製液、最終製品又は消費者製品などの複合マトリクス中での製造ナノ材料の特性解析法は、一般的に開発段階又は原型的段階である。したがって、成分である製造ナノ材料についての最終製品（ローションなど）の特性解析も重要と考えられるならば、今後の報告書において潜在的に適切な先端分析法や関連の特別ニーズを解析することを推奨する」

ICCR-5 報告書では、1～100 nm の範囲の粒子径を測定可能で、十分に成熟し少なくとも専門的知識を持った研究室において日常的に使用できる複数の測定法を特定した。これらの測定法は、全体として1 nm 以上（1 nm 未満の場合もある）の粒子径範囲をカバーし、 μm 範囲も含む（表 1）。これらの測定法のうち、電子顕微鏡（TEM, SEM）、フィールドフローフラクシヨネーション（FFF）及び分析超遠心法（AUC）は基準報告書で特定した 1～100 nm の全範囲をカバーする一方、他の測定法がカバーするのはその領域の一部だけである。ICCR-5 報告書に、これらの全測定法の説明及び考察を示す。