

200836015A

厚生労働科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

化学物質の国際調和分類基準（GHS）に対応した感作性化学物質のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 日下幸則

平成21（2008）年3月

目次

I. 総括研究報告

- 化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質
リスト作りとその応用による化学物質の安全使用 1
日下幸則

II. 分担研究報告

1. 我国の感作性物質の分類基準の改定と再分類による感作性
物質リスト 5
佐藤一博他
2. 新分類基準からみたドイツ学術振興協会(DFG)の MAK (許容
濃度委員会) による感作性物質リスト 12
佐藤一博他
3. 構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の予知予測の
予備的検討 20
佐藤一博他

III. 研究成果資料 32

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
総括研究報告

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質のリスト作りと
その応用による化学物質の安全使用

主任研究者：日下幸則（福井大学医学部環境保健学）

研究要旨：

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS（国際調和分類基準）により世界的に統一された。（独）製品評価技術基盤機構(NITE)が行なった絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用されている。

我国の日本産業衛生学会による感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用していない。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用している。そこで、調査検討を重ね、動物実験結果を根拠として取り入れた皮膚・気道感作性分類基準を新たに独自に作成し、既存の感作性物質リストを再分類した。

新分類基準が応用可能であるかを検討しさらに候補物質を増やす為、化学物質の分類において世界で最も進んでいるドイツ学術振興協会(DFG)のMAK（許容濃度委員会）が作成した感作性物質リストの一部を我々が作成した新しい分類基準で分類を試みた。ドイツMAK事務局(Freising)を訪問しGreim委員等とGreim事務長と交流し、ベルリンにてMAK委員会にオブザーバー参加した。分類困難であった化学物質の根拠文書を得た。それにより、分類がほぼ全て可能となった。

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コンピューターソフト（QSAR（quantitative structure activity relation：定量的構造-相関活性）ソフトを用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知る（予測）必要がある。QSARソフトに案しては、富士通（株）から情報を得て、QSARモデル関数によって、皮膚感作性予測モデル作成に着手した。

<分担研究者>

青山公治 鹿児島大学医学部衛生学

上田 厚 熊本大学医学部衛生学

原田幸一 熊本大学医学部保健学科

大槻剛己 川崎医科大学医学部衛生学
柴田英治 愛知医科大学医学部衛生学
竹下達也 和歌山県立大学医学部衛生学
山下邦彦 ダイセル化学工業(株)評価解析
センター

土橋邦生 群馬大学医学部保健学科
佐藤一博 福井大学医学部環境保健学
皆本景子 熊本大学医学部衛生学
梅村朋弘 福井大学医学部環境保健学
田村太朗 福井大学医学部環境保健学
<研究協力者>

宮川宗之 労働安全衛生総合研究所
鹿庭正昭 国立医薬品食品衛生研究所
吉田倫子 熊本大学医学部衛生学

A. 研究目的

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS（国際調和分類基準）により世界的に統一された。（独）製品評価技術基盤機構(NITE)が行なった絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用されている。

我国の感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用しておらず検討が必要である。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用しており、調査が必要である。

従来の分類では、ヒトにおける疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、ヒトへの感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、ヒトへの外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関して

は、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法としてOECD(OECD No.429)に採択された。また、それにより明らかになってきたヒトでの試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果とヒトの結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、過去に報告された論文を調査した結果、卵白アルブミン(OVA)を用いたモデルが多い中で、ヒトにおいて呼吸器感作性が報告されている無水トリメリット酸(TMA)やトルエンジイソシアネート(TDI)等を用いた検討も多くなされており、動物においてもそれらの呼吸器アレルギー反応が検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質のヒトに対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと思われる。

また、環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コ

ンピューターソフト (QSAR (quantitative structure activity relation : 定量的構造・相関 (予測) 必要がある。これからの分野であるが検討が望まれる。

B. 研究方法

1. 我国の感作性物質分類基準とリストの改定

現在我国の感作性分類基準は根拠として、動物実験の結果を取り入れていない。そこで化学物質管理の専門家による班会議を重ね、気道皮膚感作とも動物実験の結果を取り入れた分類基準を作成し、現在ある感作性分類リストを再分類する事とした。

2. 海外の動向調査

これは世界で最も進んでいるドイツ学術振興協会 (DFG) の MAK (許容濃度) 委員会の感作性物質リストを我々が作成した感作性分類基準 (新) で分類を試み、疑問点を持って MAK 事務局に訪問し MAK 委員会にも参加することとした。

3. 構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コンピュータソフト (QSAR ソフト) を用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知る (予測) 必要がある。職場における感作性物質と QSAR ソフトについてのアンケートを医療保健スタッフに行い、富士通 (株) と共同開発で、皮膚気道感作性予測モデル作成することとした。

関活性) ソフトを用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知

C. 研究結果

1. 我国の感作性物質の分類基準とリストの改訂

ヒトにおける皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に案を示す。今回は、あくまでヒトに対する感作性の分類という観点から、呼吸器感作性に関しては従来の第一群の判定基準は変更しないが、皮膚感作性に関しては確立した動物実験手法があるため第一群の判定基準にも動物実験を取り入れた。呼吸器感作性に関しては、評価に値する結果を得るための、動物実験の試験手法の一定の基準を示す形で、判断基準に取り入れた。

我国の感作性物質リストを上記の新しい感作性分類基準で再分類した。

2. 海外の動向調査

我々が作成した新しい感作性分類基準により、ドイツ MAK の感作性物質リストの一部 28 物質を分類し、4 物質が分類不能であった。Freising の MAK 事務局を訪問し、4 物質の根拠論文を得るとともに、ベルリンでの MAK 委員会にオブザーバー参加した。

MAK の感作性のチーフであるゲッティンゲン大学の Schnuch 教授より、MAK の感作性に関する考え方のレクチャーを英語で受ける事が出来た。

3.構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

産業保健スタッフに対する職場での感作性物質との遭遇と QSAR ソフトについてのアンケートでは、多くのスタッフが職場で感作性物質に出会った事があると回答したが、QSAR モデルについては知らないと答えた者が多かった。

我国には確立した感作性物質の QSAR 予測モデルはない。そこで富士通 (株) と共同開発で、今年度皮膚感作性予測モデル開発に着手した。

D. 考察

1. 我国の感作性物質分類基準とリストの改定

国際調和分類基準 (GHS) の感作性の分類基準を初め、欧米特にヨーロッパではドイツの MAK を始め、EU (ヨーロッパ共同体) の ECB では、感作性の分類基準に動物実験の結果を取り入れている。我国も動物実験の結果を取り入れた感作性の分類基準にし、それに基づいた感作性物質リストを公表するのが望ましい。MAK や EU のようにリストの拡大も必要と思われる。

2. 海外の動向調査

ドイツの MAK の感作性物質リスト 28 物質中、4 物質が分類困難であったため、Freising の MAK 事務局を訪問し、4 物質の根拠論文を手にする事ができた。後日 2 物質は分類可能であることがわかった。MAK 感作性物質の 26/28 物質は我々の感作性の (新) 分類基準で分類可能な事がわかり、交流を続け MAK の感作性物質約 230 物質を (新) 分類基準で分類し、我国の感作性

物質リストを拡大する事も可能であることがわかった。

3.構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。しかし、アンケート結果からわかるように QSAR ソフトについては、感作性物質に出会う機械のある産業保健スタッフですら知らない者が多い。今後広く世間に啓蒙が必要と思われた。

感作性予測の QSAR ソフトは我国に無いため早急に作成し、2 年目には世界的にも稀有な気道感作性予測ソフト作成に着手し、3 年目に両者とも精度の高い物にする必要がある。

E. 結論

項目 1. 2. 3 は平成 20 年度の研究計画を達成できた。

F. 謝辞

本研究を進めるにあたり、東京労災病院産業中毒センター所長圓藤陽子先生に指導助言を頂き深謝致します。

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
分担研究報告 1

我国の感作性物質の分類基準の改定と再分類による感作性物質リスト

分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
主任研究者	日下幸則（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	青山公治（鹿児島大学医学部衛生学）
分担研究者	上田 厚（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	原田幸一（熊本大学医学部保健学科）
分担研究者	大槻剛己（川崎医科大学医学部衛生学）
分担研究者	柴田英治（愛知医科大学医学部衛生学）
分担研究者	竹下達也（和歌山県立大学医学部衛生学）
分担研究者	山下邦彦（ダイセル化学工業(株)評価解析センター）
分担研究者	土橋邦生（群馬大学医学部保健学科）
分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	皆本景子（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	梅村朋弘（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	田村太朗（福井大学医学部環境保健学）
研究協力者	宮川宗之（労働安全衛生総合研究所）
研究協力者	鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所）
研究協力者	吉田倫子（熊本大学医学部衛生学）

研究要旨：

我国の感作性物質の分類基準は、皮膚気道感作性物質とも動物実験の結果を考慮していない。しかし、感作性についての動物実験の精度は高くなっており、ヒトの感作性と定性的だけでなく定量的にも相関が見られるようになってきた。

そこで、アメリカ ACGIH・ドイツ学術振興協会(DFG)の MAK 委員会・ヨーロッパ共同体(EU)の ECB・ドイツの皮膚科医等が作成した分類基準を班員が班会議を重ね、我国に適合した感作性物質分類基準を作成した。これを用いて既に公表されている感作性物質リストの物質を再分類してみた。この結果を感作性物質リストとともに来年度公表する予定である。

従来同様、ヒトに感作起こす確からしさに基づいて1群、2群に分類されるが、気道皮膚感作ともその根拠の一つに動物実験の結果を取り入れている。

A. 研究目的

我国の感作性物質の分類基準は、皮膚気道感作性物質とも動物実験の結果を考慮していない。しかし、感作性についての動物実験の精度は高くなっており、世界的にもヒトの感作性の分類基準に取り入れられるようになってきた。

ヒトにおける疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、ヒトへの感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、ヒトへの外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関しては、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法として OECD(OECD No.429)に採択された。また、それにより明らかになってきたヒトでの試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果とヒトの結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、過去に報告された論文を調査した結果、卵白アルブミン(OVA)を用いたモデルが多い中で、ヒトにおいて呼吸器感作性が報告されている無水トリメリット酸(TMA)やトルエンジイソシアネート(TDI)等を用いた検討も多くなされており、

動物においてもそれらの呼吸器アレルギー反応が検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質のヒトに対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと判断した。

感作性物質分類基準及び分類リストを改訂することにした。

一日本産業衛生学会許容濃度等委員会の感作性分類基準リー

IV. 感作性物質

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質(第1群)」と、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質(第2群)」に分類する。第1群及び第2群の分類の基準は、以下のごとくである。

なお、感作性のある物質の許容濃度の勧告にあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

1. 気道感作性物質

第1群

- ① 曝露状況、呼吸器症状、特異抗体およびアレルギー素因との関連を明確に示した疫学的研究があるとともに、
- ② 呼吸器症状の有症者としての下記

の条件のいずれかを満たす症例研究が、異なる研究機関から報告されていること。

1. 曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、同物質に対する特異抗体が検出されるか、皮内試験が陽性反応を示すこと。
2. 曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、特異的吸入誘発試験で陽性反応を呈すること。但し、それが非アレルギー反応でないことを間接的にでも支持する証拠があること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

2. 皮膚感作性物質

第1群

- ① 曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト(皮膚貼付試験)との関連性を明確に示した疫学的研究があり、かつ、
- ② 皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討あいた症例研究が異なる研究機関から報告されていること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質。

—現在の我国の感作性物質リスト—

気道

第1群 (11)

グルタルアルデヒド、ヘキサシアン-1,6-ジイソ

シアネート、コバルト、ベリリウム、コロホニウム(ロジン)、無水トリメット酸、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート(MDI)、無水フタル酸、トルエンジイソシアネート(TDI)、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、白金

第2群(7)

エチレンジアミン、ホルムアルデヒド、クロム、メタクリル酸メチル、ニッケル、無水マレイン酸、ピペラジン

皮膚

第1群(14)

エチレンジアミン、ニッケル、クロム、白金、グルタルアルデヒド、*o*-, *m*-, *p*-フェニレンジアミン、コバルト、ホルムアルデヒド、コロホニウム(ロジン)、水銀、ロジウム、チウラム#

第2群(18)

アクリル酸ブチル、アクリル酸メチル、エチレンオキシド、過酸化ジベンゾイル、ジクロロプロパン、テレピン油、トルエンジイソシアネート(TDI)、銅、ヒドラジン、ヒドロキノン、フタル酸ジブチル、ベリリウム、ベンゾフラン、ポリ塩化ビニル、レゾルシノール、メタクリル酸メチル、無水マレイン酸、ヨウ素

B. 研究方法

国際調和分類基準(GHS)の感作性の分類基準、ドイツ学術振興協会(DFG)のMAK(許容濃度委員会)の分類基準、ヨーロッパ共同体(EU)のECBの基準、ドイツの皮膚科医等による基準、アメリカACGIH(米国産業衛生専門官会議)によるそれぞれ

れ感作性の分類基準を考察し、班会議により、我国に適応した感作性の分類基準を作成し、感作性物質リストの物質も再分類することにした。

1. 国際調和分類基準 (GHS) の感作性分類基準²⁾

感作性物質の分類基準に動物実験の結果を取り入れており、皮膚感作性に関しては、ヒトの報告よりも、扱いやすさと再現性か動物実験の報告の方が優れているとしている。但し、気道感作性に関しては確立した (OECD で承認された) 動物実験が無いためそのみでは気道感作性物質には挙げられていない。

2. ドイツ MAK (許容濃度委員会) の分類基準³⁾

感作性物質を Sufficient, 2. Probable,

3. Not sufficient の3つのカテゴリーに分類して1,2を感作性物質に挙げているが、3も必ずしも除外せず考慮するとしている。

1. Sufficient

①曝露と感作症状の明確な多機関により多数の症例疫学的報告があること。

②皮膚感作の場合、適切なガイドラインに基づく動物実験による場合であること。adjuvant を使用しない複数の適切な動物実験の陽性結果のみで 'Sufficient evidence' としている。皮膚感作の評価は動物実験が優れている、としている。

2. Probable

①曝露と感作症状の明確な複数の症例報告や疫学的報告が、一機関だけによる場合。

②皮膚感作の場合、adjuvant を使用した複数の適切な動物実験の陽性結果のみの

場合。

3. Not sufficiently, but also not excluded

一方、気道感作の動物実験のみの報告は、承認されたガイドラインに基づく動物実験がないので、原則感作性物質 (1 と 2) には挙げていない。一例の症例報告も感作性物質に挙げていない。

3. ヨーロッパ共同体 (EU) の ECB の基準⁴⁾

ECB (European Chemical Bureau, Ispra, Italy, EU) は、ヒトでの報告・疫学データ以外にも、適切な動物実験陽性結果のみでも、気道感作 R42 や皮膚感作 R43 を付けている。

適切な気道感作の動物実験として、IgE 測定やモルモットにおける特異的気道反応の動物実験とある。ただし、根拠論文は一切引用されていない。

4. ドイツの皮膚科医等による基準⁵⁾

ドイツの皮膚科医等 34 人の専門家が 16 年間 34 回の委員会を開催し、皮膚感作性の分類基準とともに 244 皮膚感作性物質を報告している (Schlede E et. al, Toxicology 193, 219-239, 2003)。

Category A: significant contact allergen

しばしばヒトにおいて、陽性報告のある皮膚感作性物質で、集団において 1% 以上が陽性反応を示す物質。動物実験も考慮する。

Category B: solid-based indications for contact allergen

比較的まれに、ヒトにおいて陽性報告のある皮膚感作性物質で、集団において陽性報告が 1% 未満の物質。動物実験も考慮する。

Category C: insignificant or questionable

contact allergen

ヒトでの報告がほとんどない場合や、単に動物実験の陽性結果のみの場合、Category C に分類している。

A, B, C とも感作性物質として挙げている。

5. アメリカの ACGIH の基準⁶⁾

ACGIH (米国産業衛生専門官会議) の感作性物質の符号である 'SEN' は、①皮膚か気道か、あるいはヒトか動物かによる報告の区別を明記していないし、②根拠論文は元の Documentation まで辿ればあるが個別に根拠論文は挙げられていない。

以上の世界の分類基準を踏まえ、我国に適合した動物実験の結果を取り入れた感作性物質の分類基準を作成した。

C. 研究結果

感作性物質の分類基準(案)

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質の吸入によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。

皮膚感作性物質とは、その物質との皮膚接触によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質(第1群)」、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質(第2群)」第1群、第2群の分類の

基準は、以下のごとくである。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧告するにあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

1. 気道感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

呼吸器症状と曝露歴(職歴)が密接な関連性があると同時に、抗原特異的誘発試験(環境誘発試験)による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例研究が、異なる機関から報告されている。かつ、呼吸器症状と曝露歴(職歴)との関連性を明確に示した適切な疫学的研究があること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

(1) 上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

<または>

(2) 異なる機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

(i) 感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること

(ii) 惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施

していること

(iii) 陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること

(iv) 陽性対照として、トルエンジイソシアネートまたは無水トリメット酸などを実験に組み入れていること

<または>

(3) 単独の機関による上記試験((i)~(iv))につき陽性の報告があり、本条件((i)~(iv))に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告がいずれかの機関からすでにあること。

本条件((i)~(iv))を満たす試験法で陽性と判断されないことは、当該化学物質に気道感作性がないことと必ずしも同義ではない。

2. 皮膚感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

(1) 皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例研究が異なる機関から2つ以上報告されていること。かつ、曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト(皮膚貼付試験)との関連性を明確に示した疫学的研究があること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

<または>

(2) 複数の症例研究はあるが、疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質で、かつ当該物質に関し第2群に示した動物試験で陽性の結果がひとつでもある場合。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

(1) 上記第1群の基準に準ずるものであり、複数の症例研究はあるが疫学的研究は必ずしも明確にされていない物質。

<または>

(2) 適当な皮膚感作性の動物実験(OECD Guideline 406: モルモットを用いたMagnusonとKligmanのGuinea-Pig Maximization test (GPMT)、Buehler test。もしくはOECD Guideline 429: マウスを用いたLocal Lymph Node Assay(LLNA))による陽性の報告があり、各試験における試験結果が以下の基準を満たすこと。

GPMT test : 陽性率が30%以上であること

Buehler test : 陽性率が15%以上であること

LLNA : 試験結果に濃度依存性があり、Stimulation Index (SI)値が3以上であること

*尚、上記以外の試験でも、科学的根拠が示され、今後十分に妥当性が示された場合は考慮する。

以上の分類基準に基づいて我国の感作性物質リストを再分類した。

感作性物質リストの改訂(案)

気道

第1群

グルタルアルデヒド、ヘキサン・1,6-ジイソシアネート、コバルト*、ベリリウム*、コロホニウム(ロジン)、無水トリメット酸、ジフェニルメタン・4,4'-ジイソシアネート(MDI)、無水フタル酸、トルエンジイソシアネート(TDI)、メチルテトラヒドロ無水フ

タル酸、白金*

第2群

エチレンジアミン、ホルムアルデヒド、クロム*、メタクリル酸メチル、ニッケル*、無水マレイン酸、ピペラジン

皮膚

第1群

エチレンジアミン、ニッケル*、クロム*、白金*、グルタルアルデヒド、p-フェニレンジアミン、コバルト*、ホルムアルデヒド、水銀*、ロジウム*、チウラム#、過酸化ジベンゾイル、テレピン油、トルエンジイソシアネート(TDI)、ヒドラジン*、ヒドロキノン、ベリリウム*、レゾルシノール、メタクリル酸メチル、無水マレイン酸、コロホニウム(ロジン)

第2群

アクリル酸ブチル、フタル酸ジブチル、アクリル酸メチル、ベンゾフラン*²、エチレンオキシド、ウスニツク酸²、ジクロロプロパン、ポリ塩化ビニル³、銅*、ヨウ素*、m-フェニレンジアミン、o-フェニレンジアミン

1998年に提案された感作性物質と、それ以降に提案された感作性物質を上記の分類基準で見直したものであり、全物質を見直したリストではない。

*当該物質自体ないしその化合物を示すが、感作性に関与するすべての物質が同定されているわけではない。

#暫定値

² ベンゾフラン関連化合物のウスニツク酸につき、感作性物質分類基準(改)に基づき分類

³ ポリ塩化ビニル(PVC)には皮膚感作性はない。但し、可塑剤由来の化合物によるアレルギー性皮膚炎の報告がある。可塑剤による接触じんましの報告がある。

D. 考察

以上の感作性分類基準は、皮膚感作性物質・呼吸器感作性物質の分類基準とも根拠として動物実験の結果を取り入れおり、世界的に見ても進んだ分類基準となっている。

E. 結論

以上の我国の新しい感作性分類基準と分類リストを公表する予定である。

F. 参考文献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度の勧告(2008)。産衛誌49(3):157-182, 2008
- 2) Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS). 2nd rev. UN, New York and Geneva, 2007
- 3) List of MAK and BAT Values 2007. Report No.43 Weinheim: Willey-VCH, 2007
- 4) <http://ecb.jrc.it/classification/labelling/>
- 5) Schlede E, Aberer W, Fuchs T, Gerner I et al. Chemical substances and contact allergy-244 substances ranked according to allergenic potency. Toxology 193: 219-259, 2003
- 6) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2007 TLV[®] and BEI[®]. Cincinnati, ACGIH, 2007

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
分担研究報告2

新分類基準からみたドイツ学術振興協会(DFG)のMAK（許容濃度委員会）による感作性物質リスト

分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
主任研究者	日下幸則（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	青山公治（鹿児島大学医学部衛生学）
分担研究者	上田 厚（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	原田幸一（熊本大学医学部保健学科）
分担研究者	大槻剛己（川崎医科大学医学部衛生学）
分担研究者	柴田英治（愛知医科大学医学部衛生学）
分担研究者	竹下達也（和歌山県立大学医学部衛生学）
分担研究者	山下邦彦（ダイセル化学工業(株)評価解析センター）
分担研究者	土橋邦生（群馬大学医学部保健学科）
分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	皆本景子（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	梅村朋弘（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	田村太朗（福井大学医学部環境保健学）
研究協力者	宮川宗之（労働安全衛生総合研究所）
研究協力者	鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所）
研究協力者	吉田倫子（熊本大学医学部衛生学）

研究要旨：

化学物質の分類において、世界で最も進んでいるドイツ学術振興協会(DFG)のMAK（許容濃度委員会）が作成した感作性物質リストの一部を我々が作成した動物実験の結果を根拠として取り入れた新しい分類基準で分類してみた。ドイツMAK事務局(Freising)を訪問しGreim委員等とGreim事務長と交流した。分類困難であった化学物質一部の根拠文書を得るとともに、ベルリンにてMAK委員会にオブザーバー参加した。MAK委員の製薬会社の委員や感作性のチーフであるゲッティンゲン大学Schnuch教授と交流した。分類困難であった物質の内、半分は分類可能であることがわかりMAKの感作性物質の大部分は我々が作成した新しい分類基準で分類可能であることがわかった。

そのためにも我々班会議とドイツMAK委員会、ゲッティンゲン大学のMAK感作性グループとの交流が今後重要と思われた。

A. 研究目的

世界で最も化学物質の分類が進んでい
ると言われるドイツ学術振興協会のMAK
(許容濃度委員会)は、感作性分類基準と
ともに約230感作性物質をリストしている。
そこで我々が作成した動物実験の結果を取
り入れた我国の新しい感作性分類基準でそ
の一部を分類してみた。

B. 研究方法

我々の分類基準で分類する対象のMAK
の感作性物質は以下の物質である。

Acrylamide(Sh)(79-06-1),
Abietic acid(Sh)(514-10-3),
2-Aminoethanol(Sh)(141-43-5)
Ammonium persulphate(Sa)(7727-54-0),
 α -Amylase(Sa) (EC3.2.1.1),
 α -Amylcinnamaldehyde(Sh)(122-40-7),
Aniline(Sh)(62-3-3),
Benomyl(Sh)(17804-35-2),
Benzylalcohol,
mono(poly)hemiformal(Sh)((14548-60-8),
Brolemain(Sa)(9001-00-7),
1,4-Butanediol diacrylate(Sh)(1070-70-8),
Bithionol(SP)(97-18-7),
Butane oxime(Sh)(96-29-7),
n-Butyl glycol ether(BGE)(Sh)(2426-08-6)
n-Butyl methacrylate(Sh)(97-88-1),
p-tert-Butyl phenol(Sh)(98-54-4),
Butynediol(Sh)(110-65-6),
Chloroacetamide-N-methylol(Sh)
(2832-19-1),
m-Chloroaniline(Sh)(108-42-9),
Dicyclohexylcarbodiimide(Sh)(538-75-0),
1-Chloro-2,4-dinitrobenzene(Sh)(97-00-7),
Cinnamaldehyde(Sh)(104-55-2),
Chlorothalonil(Sh)(1897-45-6),
Cinnamyl alcohol(Sh)(104-54-1),

4,4-Diaminodiphenylmethane(Sh)
(101-77-9),
1,5-Diaminonaphthalene(Sh)(2243-62-1),
1,2-Dibromo-2,4-dicyanobutane(Sh)
(35691-65-7),
3,4-Dichloroaniline(Sh)(95-76-1),
の28物質である。

ドイツの MAK 委員会の感作性分類基準
は、Deutsche Forschungsgemeinschaft.
List of MAK and BAT values 2006
Report No.42. Weinheim: Wiley-VCH,
2006 より、感作性物質を Sufficient, 2.
Probable, 3. Not sufficient の3つのカテゴ
リーに分類していて1,2を感作性物質に挙
げているが、3.も必ずしも除外せず考慮す
るとしている。

1. Sufficient

①曝露と感作症状の明確な多機関により
多数の症例疫学的報告があること。

②皮膚感作の場合、適切なガイドライン
に基づく動物実験による場合であること。
adjuvant を使用しない複数の適切な動物
実験の陽性結果のみで'Sufficient evidence'
としている。皮膚感作の評価は動物実験が
優れている、としている。

2. Probable

①曝露と感作症状の明確な複数の症例報
告や疫学的報告が、一機関だけによる場合。

②皮膚感作の場合、adjuvant を使用し
た複数の適切な動物実験の陽性結果のみの
場合。

3. Not sufficiently, but also not excluded

一方、気道感作の動物実験のみの報告は、
承認されたガイドラインに基づく動物実験
がないので、原則感作性物質(1と2)には

挙げていない。一例の症例報告も感作性物質に挙げていないD、資料1。

動物実験の結果も根拠として取り入れられている。

MAKの感作性物質28物質を我々の新しい動物実験の結果を根拠として取り入れた分類基準²、資料²でMAKの感作性物質28物質を分類してみた。

C. 研究結果

新しい動物実験の結果を取り入れた分類基準でドイツ MAK 感作性物質を分類した結果は、

Acrylamide(Sh)(79-06-1)

・・・皮膚2群(1)

Abieticacid(Sh)(514-10-3)

・・・皮膚1群(1)

2-Aminoethanol(Sh)(141-43-5)

・・・皮膚2群(1)

Ammonium

persulphate(Sa)(7727-54-0)

・・・気道1群・皮膚1群

α-Amylase(Sa)(EC3.2.1.1)

・・・気道1群

α-Amylcinnamaldehyde(Sh)(122-40-7)

・・・皮膚2群(1)

Aniline(Sh)(62-3-3)

・・・皮膚1群(1)

Benomyl(Sh)(17804-35-2)

・・・皮膚1群(1)

Benzylalcohol

mono(poly)hemiformal(Sh)((14548-60-8)

・・・皮膚2群(1)

Brolemain(Sa)(9001-00-7)

・・・気道2群(1)

1,4-Butanediol diacrylate(Sh)(1070-70-8)

・・・皮膚2群(2)

Bithionol(SP)(97-18-7)

・・・皮膚1群(2)

Butaneoxime(Sh)(96-29-7)

・・・*当初、分類不能(皮膚2群(2))

n-Butyl glycol ether(BGE)(Sh)(2426-08-6)

・・・皮膚2群(1)

n-Butyl

methacrylate(Sh)(97-88-1)

・・・皮膚2群(1)

p-tert-Butylphenol(Sh)(98-54-4)

・・・皮膚1群(2)

Butynediol(Sh)(110-65-6)

・・・皮膚1群(2)

Chloroacetamide-N-methylol(Sh)

(2832-19-1)

・・・皮膚2群(1)

m-Chloroaniline(Sh)(108-42-9)

・・・*当初、分類不能(皮膚1群(2))

Dicyclohexylcarbodiimide(Sh)(538-75-0)

・・・皮膚2群(1)

1-Chloro-2,4-dinitrobenzene(Sh)(97-00-7)

・・・皮膚1群(1)

Cinnamaldehyde(Sh)(104-55-2)

・・・皮膚1群(2)

Chlorothalonil(Sh)(1897-45-6)

・・・皮膚1群(1)

Cinnamylalcohol(Sh)(104-54-1)

・・・皮膚1群(2)

4,4-Diaminodiphenylmethane(Sh)

(101-77-9)

・・・皮膚1群(1)

1,5-Diaminonaphthalene(Sh)(2243-62-1)

・・・*分類不能

1,2-Dibromo-2,4-dicyanobutane(Sh)(3569

1-65-7)

・・・皮膚1群(2)

3,4-Dichloroaniline(Sh)(95-76-1)

・・・*分類不能

D. 考察

当初 28 物質中 4 物質が medline, toxnet, google scholar などの文献検索で根拠論文をみつけられなかったため、そのことをドイツの Freising にある MAK 事務局長の Dr Heidrn Greim に伝え、MAK 委員会にオブザーバー参加することも兼ねて 4 物質の根拠論文を手に入れるため訪独した。

Freising の MAK 事務局で、4 物質の根拠論文を手に入れた。後日班会議で、4 物質中 2 物質は公開されている資料（インターネットによる検索は困難）で分類可能であるが、2 物質の根拠論文は製薬会社の内部資料で非公開とされており分類不能のままであった。MAK 委員会では委員会内だけで企業へ選出された委員が非公開のまま内部資料の生データを提供し委員会合意の上分類していると思われる。MAK 事務局協力の下、結局 28 物質中 26 物質が我々の分類基準で分離可能であった。

ドイツ MAK の感作性の委員はゲッティンゲン大学に所属している。そのチーフが Schnuch 教授であるが、MAK の感作性の分類基準について情報交換した。

E. 結論

我国の感作性物質の分類基準に動物実験の結果を取り入れるべきであり、感作性物質リストの数はドイツ MAK の感作性物質を分類することにより我国のリストの数を増やすことが可能であることがわかった。

そのためにも MAK 事務局、MAK 委員会、

ゲッティンゲンの感作性グループとの交流が重要である。

F. 引用文献

- 1) List of MAK and BAT Values 2007. Report No.43 Weinheim: Willey-VCH, 2006
- 2) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）分担研究報告 1 我国の感作性物質の分類基準の改定と再分類による感作性物質リスト 佐藤一博, 日下幸則, 青山公治他 p6-13, 2009

Sensitizing substances

a. Criteria for the assessment of contact allergens

The allergological evaluation is based on a variety of information which must be seen as providing different qualities of evidence.

1) **Sufficient evidence** of an allergenic effect is provided by valid results from either

i) or ii):

i) effects in man

studies in which numerous clinically relevant cases (i.e. association of symptoms and exposure) were observed in tests with large collectives of patients in at least two independent centers, or

epidemiological studies which reveal a relationship between sensitization and exposure, or

case reports of clinically relevant sensitization (association of symptoms and exposure) for more than one patient from at least two independent centers.

or

ii) results of animal studies

at least one positive result in an animal study without adjuvant carried out according to accepted guidelines, or

positive results from at least two less well-documented animal studies carried out according to accepted guidelines, one of which did not use adjuvant.

2) An allergenic effect can be considered **probable** on the basis described in i)

and ii) below:

i) effects in man

studies in which numerous clinically relevant cases of sensitization (association of symptoms and exposure) were observed in tests in just one center, or

studies in which numerous cases of sensitization without details of clinical relevance were observed in tests with large collectives of patients in at least two independent centers

and

ii) results of animal studies

a positive result in an animal study with adjuvant carried out according to accepted guidelines, or

evidence from structural considerations based on sufficiently valid results for structurally closely related compounds.

3) An allergenic effect is **not sufficiently documented**, but also not excluded, when only the data listed below are available:

insufficiently documented case reports, or

only one positive result in an animal study with adjuvant carried out according to accepted guidelines, or

positive results in animal studies which were not carried out according to accepted guidelines, or

evidence from studies of structure-effect relationships or from *in vitro* studies.

a. **Criteria for the evaluation of respiratory allergens**

The kinds of data which may be used in the evaluation respiratory allergens are listed below; here too the different kinds of data provide different qualities of evidence.

1) **Sufficient evidence** of allergenic effects of a substance in the airways or the lungs is provided by valid data from:

studies or case reports of a specific hyperreactivity of the airways or the lungs which are indicative of an immunological mechanism from more than one patient and at least two independent testing centers. In addition, the (clinical) symptoms or adverse effects on the function of the upper or lower airways or the lungs must be shown to be associated with the exposure to the substance.

2) An allergenic effect can be considered **probable** on the basis of the results listed below:

one single case report of a specific hyperreactivity of the airways or the lungs

and

other indications of sensitizing effects, e.g., a close structure-effect relationship with known airway allergens.

3) An allergenic effect is **not sufficiently documented**, but also not excluded, when only the data listed below are available:

epidemiological studies which

demonstrate an increase incidence of symptoms or impaired function in exposed persons, or

studies or case reports of a specific hypereactivity of the airways or the lungs in only one patient, or

studies or case reports of sensitization (e.g. detection of IgE) without accompanying symptoms or impairment of function causally associated with the exposure, or

positive results of animal studies, or structure-effect relationships with known respiratory allergens.

(資料2)

感作性物質の分類基準(案)

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質の吸入によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。

皮膚感作性物質とは、その物質との皮膚接触によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質(第1群)」、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質(第2群)」第1群、第2群の分類の基準は、以下のごとくである。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧告するにあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

1. 気道感作性物質

第1群 人間に対して明らかに感作性がある物質

(判断基準)

呼吸器症状と曝露歴(職歴)が密接な関連性があると同時に、抗原特異的誘発試験(環境誘発試験)による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例研究が、異なる機関から報告されている。かつ、呼吸器症状と曝露歴(職歴)との関連性を明確に

示した適切な疫学的研究があること。

第2群 人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

(判断基準)

(1) 上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

<または>

(2) 異なる機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

(i) 感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること

(ii) 惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施していること

(iii) 陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること

(iv) 陽性対照として、トルエンジイソシアネートまたは無水トリメリット酸などを実験に組み入れていること

<または>

(3) 単独の機関による上記試験((i)~(iv))につき陽性の報告があり、本条件((i)~(iv))に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告がいくつかの機関からすでにあること。

本条件((i)~(iv))を満たす試験法で陽性と判断されないことは、当該化学物質に気道感作性がないことと必ずしも同義ではない。