

厚生労働行政推進調査事業費補助金

化学物質リスク研究事業

家庭用品中有害物質の試験法及び
規制基準設定に関する研究

令和六年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河上強志 国立医薬品食品衛生研究所

令和 7 (2025) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 1
--------------------------------------	-------------

II. 分担研究報告

1. 未規制揮発性有機化合物の実態調査 河上 強志・菅谷なえ子	・ ・ ・ ・ ・ 13
2. 未規制多環芳香族炭化水素類の分析法開発と実態に関する研究 西 以和貴	・ ・ ・ ・ ・ 35
3. 未規制有機リン系防炎加工剤試験法等に関する研究 千葉 真弘	・ ・ ・ ・ ・ 57
4. 家庭用品中有害元素に関する改正試験法の妥当性評価 未規制元素の分析法開発と実態に関する研究 久保田 領志	・ ・ ・ ・ ・ 71
5. ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究 田原 麻衣子	・ ・ ・ ・ ・ 99
6. 未規制物質の曝露評価に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 123
7. 未規制物質の有害性評価に関する研究 井上 薫	・ ・ ・ ・ ・ 133
8. 感作性物質の定量的リスク評価法並びにリスク管理手法に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 155

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

研究代表者 河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長）

本研究は、現行の家庭用品規制法における有害物質の改正試験法や、ヘリウムを使用しないガスクロマトグラフ質量分析計の代替試験法の開発、並びに未規制物質の規制基準策定等の行政施策に資する健康リスク評価に関する情報収集を目的としている。改正試験法の開発では、有機水銀化合物について、6機関で妥当性評価試験を実施し、その妥当性を確認した。ヘリウム不足に対応した試験法について、トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物について検討し、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。未規制物質について、揮発性有機化合物は非エアゾール製品及び玩具、有害元素は玩具における実態調査を実施した。防災加工剤では、新たに2種類の有機リン酸エステル系化合物の分析法を構築し繊維製品を分析するとともに、昨年度、トリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファートが高濃度で検出された防災頭巾について、人工汗を用いた溶出試験を実施した。さらに、その結果を用いて想定した3つのシナリオについて曝露評価を行った結果、経皮曝露量は Danish EPA が示した導出無影響レベルを下回った。ゴム・プラスチック製品中の多環芳香族炭化水素類（PAHs）では、欧州の登録・評価・認可・制限に関する規則（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH）の推奨分析法よりも妨害の影響を受けない分析法を開発し実態調査を実施した結果、一部の製品から REACH 規則の制限値を超える PAHs が検出されたが、用途や使用頻度を考慮すると、これらの製品からの PAHs 曝露量は限定的と考えられた。検討対象物質選定スキーム関連では、詳細評価対象物質のうちポリヘキサメチレンビグアナイド類の長期影響及び短期影響に関する有害性情報を収集し、長期影響の毒性項目別（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）を、曝露経路（吸入、経口、経皮）毎に整理し、長期影響に関する有害性評価値（案）の導出をした。感作性物質のリスク管理手法の考え方を示す必要性が指摘されたことから、諸外国の規制状況やその根拠、並びに規制実施に伴う健康被害低減効果の検証状況を調査した。また、感作性物質の定量リスク評価手法について調査し、現在開発されている手法について評価書や論文等を収集し、その情報を整理した。

研究分担者：西以和貴（神奈川県衛生研究所 主任研究員）、千葉真弘（北海道立衛生研究所 主査）、久保田領志（国立医薬品食品衛生研究所 室長）、田原麻衣子（国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官）、井上薫（国立医薬品食品衛生研究所 室長）

研究協力者：菅谷なえ子（横浜市衛生研究所 専門研究員）、櫻井光（横浜市衛生研究所 専門研究員）、吉富太一（神奈川県衛生研究所 主任研究員）、柿本洋一郎（北海道

立衛生研究所 主査）、市村天（北海道立衛生研究所 研究職員）、小峰宏之（東京都健康安全研究センター）、森葉子（国立医薬品食品衛生研究所 研究員）、五十嵐良明（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）、鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）、伊佐間和郎（帝京平成大学薬学部 教授）

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（家庭用品規制法）（昭和 48 年法律第百十二号）が存在する。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量等について基準を定めており、現在までに 21 種類の有害物質が指定されている。この 21 種類の有害物質のうち、17 種類が法律制定時から昭和 58 年までに指定され、残り 3 種類が平成 16 年に、1 種類が平成 27 年にそれぞれ指定された。これらの有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。そのため、多くの有害物質では家庭用品規制法に基づく検査時に、現在の高度な分析技術水準に対応していない分析機器や有害な試薬を使用しなければならないことが課題となっている。そのため、現在の分析水準等に合わせた試験法の改正は喫緊の課題となっている。また、「検出されないこと」等の現行基準値について、試験法改正に伴い基準値の改正が必要になる。そこで、先行研究（H29-化

学-指定-002 及び 20KD2001）を実施し、改正試験法の開発や「検出されないこと」とされていた有害物質の有害性評価値等の収集、並びに現行では対象外の家庭用品及び未規制物質の情報収集を実施した。これまでに、溶剤及び防虫剤試験法の改正（令和 4 年 3 月 28 日：薬生薬審発 0328 第 5 号）、並びに防炎加工剤の基準値設定及び試験法改正（令和 6 年 7 月 31 日：厚生労働省令第 108 号、医薬発 0731 第 1 号、医薬薬審発 0731 第 4 号）を達成した。

また、生活様式の多様化に伴い、新たな形態の家庭用品や化学物質が使用されており、現時点で未規制の物質についても、知見の収集が必要である。しかしながら、家庭用品規制法における有害物質の候補の明確な選定基準及び方法は定められていないのが現状である。そこで、先行研究（19KD2001）を実施し、家庭用品規制法における有害物質の指定を検討すべき物質の選定方法のあり方を提案した。その後、令和 4 年度に有識者検討会で検討対象物質選定スキーム案を議論し作成、令和 5 年度に家庭用品安全対策調査会に提案し、パブリックコメント等を経て令和 6 年 7 月 18 日の家庭用品安全対策調査会に

において、長期影響の観点からの検討対象物質の選定について確認された。一方、短期影響の観点となる感作性物質について、パブリックコメント及び家庭用品安全対策調査会では、本スキームにおける感作性物質のリスク管理手法の考え方を示す必要性が指摘された。

以上の背景から、本研究は先行研究で開発した試験法の妥当性評価試験を実施し改正試験法を提案することを目的とする。その際、必要に応じて改良を行った後、研究代表及び分担者並びに協力地方衛生研究所が連携して、妥当性評価を実施する。分析に用いるガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) で使用するヘリウムの世界的な供給不足を踏まえ、ヘリウムを使用しない代替試験法の開発も実施する。また、未規制物質の規制基準策定等の行政施策に資することを目的に先行研究で情報収集した物質に加えて、近年、玩具の化学的安全性が注目されていることから、欧州の玩具指令で規制対象とされ、わが国では未規制のいくつかの物質について、その実態を調査する。また、前述のスキーム案に基づいて作成された優先評価物質リストから対象物質を選択し、健康リスク評価に関する情報収集を行う。さらに、皮膚感作性物質のリスク管理に関する情報を収集し、その在り方を提案する。

B. 研究方法

B.1 有害物質の改正試験法の開発及び未規制物質調査

試験法の改正については、本年度は有機水銀化合物の妥当性評価試験を実施した。また、ヘリウム供給不足問題への対策

として、代替キャリアガスを用いた GC-MS 法等を検討した。

揮発性有機化合物類 (VOCs) : 先行研究では欧州の化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH) で対象とされ、我が国では未規制の VOCs について、エアゾール製の塗料、接着剤及び剥離剤について実態調査した。本年度は、家庭用品規制法におけるエアゾール製品の規制項目であるメタノール (MeOH)、トリクロロエチレン (TCE) 及びテトラクロロエチレン (PCE) 並びに REACH 規制を参考に、1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン (DCM)、クロロホルム、シクロヘキサン (CYH)、ベンゼン (BEN)、トルエン (TOL)、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び1,2,4-トリクロロベンゼンの 9 種類の VOCs について、エアゾール製以外の塗料、接着剤、剥離剤及び芳香剤製品の計 34 製品の実態調査を実施した。さらに、玩具中の DCM、*n*-ヘキサン (HEX)、BEN、TCE、TOL、エチルベンゼン (EB)、キシレン (XLN)、シクロヘキサノン (CHO)、1,3,5-トリメチルベンゼン (1,3,5-TMB)、ニトロベンゼン (NB) 及びイソホロン (IP) の 11 種類の VOCs について、欧州規格 EN71 を参考に、23 製品 96 試料について実態調査を実施した。これらの VOCs はヘッドスペース (HS) GC-MS を用いて測定した。

多環芳香族炭化水素類 (PAHs) : 家庭用品規制法では木材防腐剤・防虫剤について、3 種 (ジベンゾ[a,h]アントラセン、ベンゾ

[a]アントラセン及びベンゾ[a]ピレン)のPAHsが有害物質に指定されている。一方、REACH規則では、それらを含む10種類のPAHsが制限物質とされていることから、昨年度までに、それらを分析対象物質として改正試験法を開発した。一方、REACH規則では、プラスチック・ゴム製品中PAHsも制限対象となっているが、我が国での実態は不明である。そこで、本年度は市販のプラスチック・ゴム製品中PAHsの実態調査を行うこととした。REACH規則の推奨分析法(AfPS GS 2019:01 PAK)では抽出溶媒に溶解するプラスチック等は、精製が必要とされている。しかし、その精製法は労力がかかる上、有機溶媒の使用量も非常に多い。そこで、簡便かつ溶媒使用量の少ない精製法を考案し、ポリスチレン試料を用いて精製効果の確認を行った。さらに、同サンプルに対する添加回収試験(設定濃度:0.2 µg/g、n=5)を行い、構築した分析法を評価した。この分析法で除去ができない分析妨害物質がある試料については、1 mol/L 水酸化カリウム/メタノール溶液によるアルカリ分解処理も行った。また、アルカリ分解処理した場合の添加回収試験も前述と同様に実施した。

防炎加工剤: 昨年度、欧州のREACH規則で規制対象物質とされ、家庭用品規制法では対象外のトリス(2-クロロエチル) = ホスファート(TCEP)、トリス(1-クロロ-2-プロピル) = ホスファート(TCPP)及びトリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)ホスファート(TDCP)の3種類のリン酸エステル系防炎加工剤の実態調査を行った。本

年度は、同じ有機リン系防炎加工剤でわが国では未規制のトリス(ジメチルフェニル) = ホスファート(TXP)及びトリス(イソプロピルフェニル)ホスファート(PIP)について、昨年度に対象とした試料について、実態調査を実施した。さらに、昨年度にTDCPが比較的高濃度で検出された防炎頭巾について、曝露評価に資する情報収集のため、酸性及びアルカリ性の人工汗への溶出試験を実施した。

有機水銀化合物及び有害元素: 現行試験法では、抽出溶媒に有害な四塩化炭素を使用しており、労働衛生上の安全性の観点から、抽出溶媒の変更が求められている。昨年度までに、抽出溶媒を四塩化炭素から代替溶媒のシクロヘキサン/酢酸エチル混液(3:1、v/v)に変更し、添加回収試験にて一部の繊維製品で見られた低回収率も、吸引ろ過を採用することで改善できた。本年度は、これらの結果をもとに標準作業手順書を作成し、6機関での妥当性評価を実施した。具体的には、妥当性評価試験用の添加試料は、100 µg/mLの酢酸フェニル水銀メタノール溶液を布製おむつに添加し、水銀量として低濃度試料は約100 ng(100.2 ng)、高濃度試料は約1000 ng(1002 ng)の2濃度を、それぞれ5試料を調製し、比較用標準試料(1 µg/mL及び10 µg/mL)とを合わせて、参加機関に配布した。

わが国では玩具中の有害元素について、食品衛生法にて乳幼児用おもちゃ(6歳未満)でPb、As及びCdの3種の金属類が規制されている。また、日本玩具協会の玩具安全基準による「玩具安全

マーク（ST マーク）制度」では Sb、As、Ba、Cd、Cr、Pb、Hg 及び Se の 8 種を対象としている。本研究では、「食品衛生法」、「ST マーク制度」等で対象の 8 種の有害元素類について調査を行った。対象年齢が 6 歳以上のおもちゃ（スライム、粘度、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント）を合計 20 種類購入し、「ISO 8124-3:2020」に基づいて ST マークで対象としている 8 種類に B を加えた、9 種類の金属元素の溶出試験を実施した。

ヘリウム不足に対応した試験法に関する

研究: 今年度は繊維製品、家庭用接着剤、家庭用塗料等に使用されるトリフェニル錫化合物（TPT）及びトリブチル錫化合物（TBT）を測定対象物質とした。すなわち、TPT 及び TBT 試験法において、ヘリウム代替キャリアガスとしての水素及び窒素ガスの適用性を検討する。はじめに、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく十分な分離が得られるかについて検討した。次に、ヘリウム、水素及び窒素ガスを用いた GC-MS 測定時の標準溶液の 5 回繰り返し測定における面積値の相対標準偏差を併行精度、面積値の標準偏差より得られた定量下限値を算出し、各キャリアガス間で感度等を比較した。そして、TPT 及び TBT が検出されないことを確認した水性塗料試料に、1.0、10 µg/g となるよう添加し、添加回収試験を行った。いずれも各試料 5 回試行し、各キャリアガスで測定した。

B.2 未規制物質の曝露評価に関する研究

未規制防災加工剤の実態調査で TDCP が検出された防災頭巾について、製品使用時の曝露量推定を行った。具体的には、国内外の公的機関の評価書から、防災加工剤の曝露を想定したシナリオや、曝露評価に係る生活・行動パターン情報の収集を行った。そして、それらの情報を参考に、実態調査の分担研究で実施した TDCP の人工汗への溶出試験結果に基づき、その曝露評価を実施した。

B.3 未規制物質の有害性評価に関する研究

検討対象物質選定スキームに基づき選定され、詳細評価に向けた予備調査を経て作成された長期影響の検討対象物質リストに掲載されたポリヘキサメチレンビグアナイド（PHMB）類について、長期影響及び短期影響に関する有害性情報を収集し、内容の詳細を毒性項目及び曝露経路ごとにまとめ、有害性評価値案の導出（特に家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路について）を試みた。有害性情報収集では、評価対象のポリヘキサメチレンビグアナイドには異なる CAS 番号が付された複数の物質が該当することから、国内外の評価機関がどのように評価しているかを確認した上で、対象物質を決定した。

B.4 感作性物質のリスク管理手法に関する研究

感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集として、欧州及び米国における家庭用品中の感作性物質のリスク管理事

例を収集し整理した。その際、欧州における感作性物質の REACH 制限物質並びに高懸念物質への収載検討状況についても調査した。また、感作性物質に対するリスク管理効果を検証するため、規制前後での健康被害状況の変化を検証している学術文献等を調査した。さらに、感作性物質の定量リスク評価方法について、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を行い、その内容を整理した。

C. 研究結果及び考察

C.1. 有害物質の改正試験法の開発及び未規制物質調査

VOCs：芳香剤、接着剤、塗料及び剥離剤について、家庭用品規制法におけるエアゾール製品の規制物質である MeOH（基準値：5%）が塗装剥離剤の 1 製品（7.7%）、PCE（基準値：0.1%）が靴補修剤の 2 製品（74%及び 49%）を超えて検出された。また、REACH で規制されており測定対象とした VOCs のうち、DCM が合成ゴム系接着剤 1 製品、塗装及び塗料剥離剤の 2 製品（5.8%、84%及び 82%）、CYH が合成ゴム系及び溶剤形接着剤の 2 製品（17%及び 29%）、TOL が靴補修剤、溶剤形及び合成ゴム系接着剤の 3 製品（0.13%、0.20%及び 30%）で REACH の基準である 0.1%を超えて検出された。今後、MeOH、PCE、DCM、CYH 及び TOL については、更なる実態調査の実施や、必要に応じて製品使用によるリスク評価の実施を検討する。

玩具について、欧州玩具安全規格 EN71-11：2005 に従い、スタティックヘッドス

ペース法による分析方法を検討した結果、溶媒（MeOH）量が検出感度に大きく影響し、IP などの高沸点の物質については TOL-d₈での補正は困難であった。そこで、溶媒を乳酸エチルに変更した改良法を検討した結果、NB 及び IP を IP-d₈で補正することにより、DME、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、XLN 及び 1,3,5-TMB は絶対量として 0.5~200 ng、CHO は 5~200 ng、NB 及び IP は 20~200 ng で相関係数 0.999 以上の良好な直線性を示した。改良法を用いた実態調査の結果、BEN、TOL、EB、XLN、CHO 及び IP が検量線範囲の上限である 200 ng (2 µg/g) を超えて検出された。BEN では REACH 規制での玩具基準（5 µg/g）を超えていると推察される製品が 1 製品あった。ただし、BEN では REACH 規制の基準に合わせた詳細分析が必要であったが、試料採取量を少なくすると再現性が取れなかったため、高濃度試料における分析方法を更に検討する必要があると考えられた。TOL、EB、XLN、CHO 及び IP では EN71-11：2005 で示されている各カテゴリーの排出限度値（µg/g）を超えて検出された製品があった。BEN 以外の VOCs については、EN71 の規格基準が玩具からの初期蒸発速度で示されていることから、今回測定した総排出量の分析を踏まえて初期蒸発速度（µg/m³）を測定する必要があると考えられた。

PAHs： AfPS GS 2019:01 PAK に示されている精製法はオープンカラムクロマトグラフィーによるものであり、操作の煩雑さや溶媒使用量の多さが課題と考えられる。したがって、我々が以前考案した強陰

イオン交換 (Strong Anion Exchange: SAX) カートリッジによる精製法を応用した手法を検討した。ポリスチレンは AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法で溶媒に溶解し、精製を行わないとベンゾ[a]アントラセン及びクリセンの分析が著しく妨害される。今回検討した SAX カートリッジによる精製法は、ポリスチレン由来の妨害物質のほとんどを除去することができた。そこで AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法と今回検討した精製法を組み合わせた分析法を考案し、その添加回収試験を 6 種類の異なる材質で行ったところ、回収率は 75～110%、相対標準偏差は 10%未満という、良好な結果を得ることができた。本研究で考案した分析法を用いて、わが国に流通するゴム・プラスチック製品中 PAHs の実態調査を行った。その結果、47 製品中 3 製品から REACH 規則の制限値を超える PAHs が検出された。しかし、用途や使用頻度を考慮すると、これらの製品からの PAHs 曝露量は限定的と考えられた。

防炎加工剤：TXP 及び PIP の綿製品における平均回収率は、サロゲート不使用でも 82.2%及び 81.0%と良好であった。一方、ポリエステル製カーテンでは 44.6%及び 60.0%と水道水質の妥当性評価ガイドライン (有機物) が示す真度 70～130%の範囲から外れる結果となったが、サロゲート補正により、104.4%及び 116.8%に改善した。そこで、TXP 及び PIP の定量はサロゲート補正を行った。実態調査では寝具 6 検体、床敷物 6 検体、衣類等 8 検体およびカーテン 14 検体からいずれかの物質が検出され、濃度は TXP で 0.0036～0.55

μg/g、PIP で 0.0021～2.5 μg/g であった。全体(Crude)試料の人工汗液による溶出試験では TDCP が 1.7～23 μg/g (酸性)、2.3～6.3 μg/g (アルカリ性) とバラツキはあるものの液性に関係なく人工汗液への溶出が確認された。部位別試料の人工汗液による溶出試験では、3.8～12 μg/g (全体(Crude)および表面布) であったが、中綿や内側布では 0.27～1.9 μg/g と全体(Crude)や表面布に比べて小さな値となった。

有機水銀化合物及び有害元素：有機水銀化合物の改正試験法の妥当性評価試験では、検出値は低濃度試料で機関 F の欠測～機関 A の 95.1 ng、高濃度試料で機関 F の 13.6 ng～機関 F の 933 ng であり、低濃度試料の設定値 100.2 ng 及び高濃度試料の設定値 1002 ng に対する回収率はそれぞれ機関 F の 57.7%～機関 A の 89.9%及び機関 F の 44.6%～機関 A の 88.5%であった。低濃度試料における欠測及び Smirnov-Grubbs 検定により外れ値として機関 F を棄却し、採用した 5 機関を対象に妥当性評価試験の目標として、添加する試験物質濃度の区分の $0.1 < \sim \leq 1000$ における、真度 (回収率) 70～120%、併行精度 < 10%、室内精度 (もしくは室間精度) < 15%を満たすか判定した。低濃度試料及び高濃度試料ともに、真度 (%) の目標、併行精度の目標を満たし、また、室間精度の結果は室内精度の目標を下回っており、室内精度についても目標も満たしていると判断し、本改正試験法の妥当性が確認された。

玩具における実態調査では、溶出試験の結果、Se を除く 8 種類の金属元素が検

出され、B と Ba が最も高頻度で検出された。検出濃度の中央値では B が最も高く 680 mg/kg であった。スライム試料からは、B と Ba が高頻度かつ高濃度で検出された。特に B の検出濃度範囲は 245 mg/kg～2610 mg/kg で、主要な構成元素であった。粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料では、Se 以外の 8 種類の金属元素が検出された。B と Ba が主要な構成元素で、特に Ba の検出濃度が高かった。

「ISO 8124-3」の限度値と検出濃度比較した結果、スライムの B のみで限度値超過が認められた。超過した 3 試料は中国製のスライム試料で、1250 mg/kg の限度値に対し、1580 mg/kg や 2610 mg/kg であった。

ヘリウム不足に対応した試験法に関する

研究: キャリヤーガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。ただし、窒素使用時の感度が低く、ピーク面積はヘリウム使用時と比べて 1/100～1/40 であり、ガス流量を下げてパルスドスプリットレスを使用して測定した方が 2.79～6.35 倍感度よく測定できることが分かった。よって、本研究に窒素使用時にはその条件を採用した。検量線、装置定量下限値、添加回収試験等を検討した結果、いずれのキャリヤーガスを用いても、TBT および TPT は、現行基準値（錫として 1 µg/g）を下回る濃度での定量が可能であり、対象製品の基準値の適合判定は可能であった。また、窒素および水素使用時は分析カラムを短く、内径を細くすることでガス流量を下げる

と、さらに低濃度まで定量できることが分かった。本研究により、TBT および TPT の GC 分析に、ヘリウム代替キャリアーガスとして水素もしくは窒素が利用可能であることが明らかになった。

C.2 未規制物質の曝露評価に関する研究

曝露シナリオに関しては、欧州化学品庁（ECHA）が公表している、REACH 登録のための情報要件と化学物質安全性評価に関するガイダンス、Danish EPA において実施された、幼児用繊維製品中に含まれる化学物質のリスク評価に関する報告書及び椅子張りされた家具の表面生地中に含まれる有機リン系防炎加工剤の経皮曝露に関する論文から情報収集した。経皮曝露評価にかかわる生活・行動パターン情報の収集では、避難時、通常時、避難訓練時の 3 つのシナリオを想定し、それらに関連した情報収集を行った。以上の情報収集結果と分担研究者が本年度に別途実施した TDCP の人工汗への溶出試験結果に基づき、想定した 3 つのシナリオについて曝露評価を行った。その結果、経皮曝露量は避難時で 8.1×10^{-4} (mg/kg BW/day)、通常時で 8.6×10^{-4} (mg/kg BW/day)、避難訓練時で 2.6×10^{-6} (mg/kg BW/day) と、それぞれ推定された。これらの値は、Danish EPA が示した導出無影響レベル（Derived no effect level: DNEL）を下回っていた。

C.3 未規制物質の有害性評価に関する研究

PHMB に関する信頼性が担保された有害性情報（他機関の評価資料等）を調査し

た結果、6 件の情報源を入手できた。これらの情報源から得られた有害性情報を、長期影響の毒性項目毎（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）、曝露経路毎（吸入、経皮、経口）に整理し、定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。得られた有害性情報の多くは、詳細を確認できない等が原因で参考資料扱いとなったが、定量的評価に資すると考えられた情報に基づき評価した結果、吸入及び経皮経路は一般毒性のみ、経口曝露は一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について有害性評価値案を提案した。ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で議論する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。また、本研究は化学物質のハザードに着目し、有害性情報の収集及び有害性評価値案の提案を行ったものであり、化学物質のリスク管理の在り方を検討する上では、曝露評価の結果も考慮する必要がある。

C.4 感作性物質のリスク管理手法に関する研究

定量リスク評価については、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を実施し、化粧品香料原料安全性研究所（Research Institute of Fragrance Materials: RIFM）の提唱する化粧品中の感作性物質の定量リスク評価手法である Quantitative Risk Assessment 2 (QRA2) の評価フロー等や消

費者製品への適用例について情報収集した。その結果、QRA2 には一定の有効性が認められるが、方法論に明確化すべき点があることや、より多くの評価事例による検証が必要とされていることを確認した。リスク管理事例では、REACH 規則では一部の感作性物質が制限物質とされていること、玩具指令等では表示に関する規定を確認した。また、業界団体において、他の化学物質と同様に、感作性物質についても一定の基準等が設定されていた。皮膚感作性物質のリスク管理において、総じて定量的評価には課題が多く、定性的評価に基づく表示等によるものが多かった。イソチアゾリノン系防腐剤とニッケルに関して、規制効果を検証した文献が多く、前者については化粧品に関する規制ではあるが、その効果が認められていた。後者については、若年層において一定の陽性率の低下傾向が認められていたが、その低下は限定的であり、規制に準拠していない製品や規制対象外の製品の影響が指摘されていた。今後、これらの情報のブラッシュアップと実際の定量リスク評価の試行等を行い、感作性物質のリスク管理のあり方について検討していく予定である。

D.まとめ

改正試験法の開発では、有機水銀化合物について、6 機関で妥当性評価試験を実施し、その妥当性を確認した。ヘリウム不足に対応した試験法について、TPT 及び TBT について検討し、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、対象化

化合物が測定できる分析条件を構築できた。また、窒素使用時は他に比べ感度が低い、ガス流量を下げてパルスドスプリットレスを使用し測定することで、感度よく測定できることが分かった。未規制物質では、芳香剤、接着剤、塗料及び剥離剤については、MeOH や PCE が家庭用品規制法の規制値 (MeOH : 5%、PCE : 0.1%) を超えて検出された。また、REACH で規制されており測定対象とした VOCs のうち、DCM、CYH 及び TOL が一部の製品で REACH の基準 (0.1%) を超えて検出された。今後、MeOH、PCE、DCM、CYH 及び TOL については、更なる実態調査の実施や、必要に応じて製品使用によるリスク評価の実施を検討する。また、欧州玩具安全規格 EN71-11 : 2005 を一部改良し、玩具中の VOCs を分析した結果、BEN、TOL、EB、XLN、CHO 及び IP が検量線範囲の上限 (2 µg/g) を超えて検出された。今後、初期蒸発速度 (µg/m³) の測定が必要と考えられた。防炎加工剤は、新たに TXP 及び PIP 2 種類の有機リン酸エステル系化合物の分析法を構築し、繊維製品を分析した。また、昨年度に TDCP が高濃度で検出された防災頭巾について、人工汗を用いた溶出試験を実施した。プラスチック・ゴム製品中の PAHs について、欧州で用いられている分析法よりも妨害物質の影響を受けない方法を開発し、実態調査を実施した結果、一部の製品から REACH 規則の制限値を超える PAHs が検出されたが、用途や使用頻度を考慮すると、これらの製品からの PAHs 曝露量は限定的と考えられた。曝露評価に関しては、防災頭巾中 TDCP の人工汗への溶出試験

結果に基づき、想定した 3 つのシナリオについて曝露評価を行った。その結果、経皮曝露量は Danish EPA が示した DNEL を下回った。

未規制物質の有害性情報の収集では、検討対象物質選定スキームに基づき選定された、ポリヘキサメチレンビグアニド類について、長期影響及び短期影響に関する有害性情報を収集し、長期影響の毒性項目別及び曝露経路毎に整理した。得られた有害性情報に基づき各毒性項目について評価を進め、長期影響に関する有害性評価値 (案) を導出した。

感作性物質のリスク管理手法に関して、諸外国の規制状況やその根拠、並びに規制実施に伴う健康被害低減効果の検証状況を調査した。また、感作性物質の定量リスク評価手法について調査し、QRA2 に関する情報や、感作性物質の定量リスク評価に関する論文等を収集し、その情報を整理した。

E. 健康危害情報

なし

F. 研究発表

F.1. 論文発表

1) 河上強志・大嶋智子・大山正幸・菅谷なえ子・西以和貴・吉富太一・高居久義・若山貴成・大野浩之・田原麻衣子・五十嵐良明: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (有害物質含有家庭用品規制法) におけるトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP) 及びビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) 化合物試験法改定に係る検

討, 薬学雑誌, 144, 463-471, 2024.

- 2) 河上強志: 家庭用品中の化学物質による健康被害防止に向けた対策, PHARM TECH JAPAN, 40, 1413-1417, 2024.
- 3) 小峯宏之・久保田領志・吉田正雄・鈴木俊也・五十嵐良明・猪又明子・河上強志: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(家庭用品規制法)における有機水銀化合物試験の改良法, 薬学雑誌(印刷中)

F.2. 学会発表

- 1) 久保田領志・河上強志・五十嵐良明・内山奈穂子: マイクロ波分解-ICP-MS を用いた家庭用品に含まれる微量元素の含有実態調査, 第 32 回環境化学討論会(第 3 回環境化学物質合同大会), 広島, 2024 年 7 月 2 日
- 2) 西以和貴・吉富太一・千葉真弘・塩田寛子・味村真弓・吉田俊明・高木総吉・高居久義・櫻木大志・大野浩之・河上強志: クレオソート油製品中の多環芳香族炭化水素類試験法改定に係る検討, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 3) 田原麻衣子・河上強志・西以和貴・内山奈穂子: 家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応した多環芳香族炭化水素類の試験法に関する検討, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 4) 菅谷なえ子・田原麻衣子・河上強志: 家庭用品規制法における塩化ビニル試験法の検討-塩化ビニルモノマーを既知量添加したエアゾール試作品を用いた検討-, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年

会, 堺, 2024 年 11 月 22 日

- 5) 井上薫・田原麻衣子・河上強志: 実態調査により家庭用品から検出された未規制物質の有害性評価, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 6) 久保田領志・河上強志・五十嵐良明・内山奈穂子: マイクロ波分解-ICP-MS を用いた市販家庭用品中金属類の含有実態調査(第二報), 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 7) 千葉真弘・柿本洋一郎・河上強志: 家庭用品中の未規制有機リン系防炎加工剤に関する実態調査, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 8) 河上強志・田原麻衣子・菅谷なえ子・内山奈穂子: エアゾール製品中のシクロヘキサン及びトルエンの曝露評価の検討, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024 年 11 月 22 日
- 9) 大嶋智子・河上強志: 繊維製品中の防炎加工剤トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシドの液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計による分析法の検討, 日本薬学会 145 年会福岡, 2024 年 3 月 27 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

未規制揮発性有機化合物の実態調査

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 菅谷 なえ子 横浜市衛生研究所 理化学検査研究課 専門研究員
櫻井 光 横浜市衛生研究所 理化学検査研究課 専任研究員

要旨

家庭用品規制法で規制されていない揮発性有機化合物（VOCs）について、エアゾール製品でない芳香剤、接着剤、塗料、剥離剤及び6歳以上を対象とした玩具について実態調査を行った。

芳香剤、接着剤、塗料及び剥離剤 34 製品について、家庭用品規制法においてエアゾール製品で基準が設けられているメタノール（MeOH）、トリクロロエチレン（TCE）及びテトラクロロエチレン（PCE）を分析した結果、MeOH が塗装剥離剤の 1 製品（7.7%）で、PCE が靴補修剤の 2 製品（74%及び 49%）でエアゾール製品での基準値（MeOH: 5%、PCE: 0.1%）を超えて検出された。併せて欧州の Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals（REACH）規制を参考に 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン（DCM）、クロロホルム、シクロヘキサン（CYH）、ベンゼン（BEN）、トルエン（TOL）、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンの分析を行った結果、DCM が合成ゴム系接着剤 1 製品、塗装及び塗料剥離剤の 2 製品、CYH が合成ゴム系及び溶剤形接着剤の 2 製品、TOL が靴補修剤、溶剤形及び合成ゴム系接着剤の 3 製品で規制値（0.1%）を超えて検出された。一部製品で検出された MeOH、PCE、DCM、CYH 及び TOL については、今後更なる実態調査の実施や、検出された製品の使用によるリスク評価の実施を検討する必要があると考えられた。

玩具については欧州玩具安全規格 EN71-11:2005 に従い DCM、*n*-ヘキサン（HEX）、BEN、TCE、TOL、エチルベンゼン（EB）、キシレン（XLN）、シクロヘキサノン（CHO）、1,3,5-トリメチルベンゼン（1,3,5-TMB）、ニトロベンゼン（NB）及びイソホロン（IP）のスタティックヘッドスペース法による分析方法を検討した結果、溶媒（MeOH）量が検出感度に大きく影響し、IP などの高沸点の物質については TOL-*d*₈ での補正は困難であった。溶媒を乳酸エチルに変更した改良法を検討した結果、NB 及び IP を IP-*d*₈ で補正することにより、DME、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、XLN 及び 1,3,5-TMB

は絶対量として 0.5～200 ng、CHO は 5～200 ng、NB 及び IP は 20～200 ng で相関係数 0.999 以上の良好な直線性を示した。改良した方法を用いて 23 製品 96 試料の分析を行った結果、BEN、TOL、EB、XLN、CHO 及び IP が検量線範囲の上限である 200 ng (2 µg/g) を超えて検出された。BEN では REACH 規制での玩具の基準 (5 µg/g) を超えていると推察される製品が 1 製品あった。BEN については REACH 規制の基準に合わせた詳細な分析が必要であったが、試料の採取量を少なくすると再現性が取れなかったため、高濃度の試料における分析方法を更に検討する必要があると考えられた。TOL、EB、XLN、CHO 及び IP では EN71-11 : 2005 で示されている各カテゴリーの排出限度値 (µg/g) を超えて検出された製品があった。BEN 以外の VOCs については EN71 の規格基準が玩具からの初期蒸発速度で示されていることから、今回測定した総排出量の分析を踏まえて初期蒸発速度 (µg/m³) を測定する必要があると考えられた。

A. 研究目的

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法)¹⁾ では揮発性有機化合物 (VOCs) であるメタノール (MeOH)、トリクロロエチレン (TCE)、テトラクロロエチレン (PCE) について規制基準が設けられているが、規制対象製品はエアゾール製品に限られている。また、それ以外の VOCs については現在家庭用品での規制基準は設けられていない。本研究では未規制の製品及び物質について実態を把握することを目的に、今年度はエアゾール製品でない接着剤、芳香剤、塗料、剥離剤について、MeOH、TCE 及び PCE の実態調査並びに欧州の Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) 規制²⁾ を参考に VOCs 9 物質の実態調査を行った。また、6 歳以上を対象とした玩具について欧州玩具安全規格 EN71-9³⁾ を参考に VOCs のスタティックヘッドスペース法による総排出量の実態調査を行った。

B. 研究方法

B1. 芳香剤、接着剤、塗料、剥離剤中 VOCs の実態調査

B1-1. 試料、試薬及び装置

試料は 2023 及び 2024 年に小売店から購入した芳香剤 10 製品、接着剤 8 製品、塗料 (屋内用) 11 製品、剥離剤 5 製品の合計 34 製品を用いた (表 1)。

標準物質の MeOH、TCE 及び PCE はシグマアルドリッチ製 analytical Standard を、1,1-ジクロロエチレン (1,1-DCE)、ジクロロメタン (DCM)、クロロホルム (CLF)、シクロヘキサン (CYH)、ベンゼン (BEN)、トルエン (TOL)、1,1,2-トリクロロエタン (1,1,2-TCE) 及び 1,2,4-トリクロロベンゼン (1,2,4-TCB) は AccuStandard 製 2.0 mg/mL (MeOH 溶液) を、1,4-ジクロロベンゼン (1,4-DCB) は関東化学製 1 mg/mL (MeOH 溶液、水質試験用) を用いた。内部標準物質として MeOH-d₃ 及び TCE-d は Cambridge Isotope Laboratories 製を、BEN-d₆ は東京化成製 99.6 atom%D を、TOL-d₈ は富士フイルム和光純薬製 99.5%

を用いた。エタノールは関東化学製の残留農薬試験・PCB 試験用 300 倍濃縮検定品を、乳酸エチルは関東化学製の残留溶媒試験用を、水はナチュラルミネラルウォーター（採水地：ボルヴィック）を用いた。

ガスクロマトグラフ質量分析計はアジレントテクノロジー製 5977B、ヘッドスペースオートサンプラーは日本電子製 S-trap HS、カラムは Rxi-624Sil MS (60 m × 0.32 mm、膜厚 1.8 μm)を用いた。

B1-2. 試験方法

B1-2-1. MeOH、TCE 及び PCE

家庭用品規制法における通知試験法⁴⁾に準じた。定量は内部標準法（ISTD 法）で行い、定量下限値は MeOH で 0.25%、TCE 及び PCE で 0.005%とした。

B1-2-2. 1,1-DCE 等 9 物質

日本薬局方⁵⁾の残留溶媒試験法を参考に、ヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析法を用いて表 2 の条件で分析を行った。

標準溶液は、ヘッドスペースバイアル（容量：20 mL）に水 5 mL を入れ、BEN-d₆・TOL-d₈ 混合内部標準液（2 μg/mL）50 μL を添加後、0.01～10 μg/mL の各混合標準液（エタノール溶液）1 mL を加えて PTFE 付きアルミキャップで密封し分析した。試料は 0.50 g を正確に量り採り、エタノールで 10 mL とし、その 1 mL を標準溶液と同様に操作した。

1,1-DCE、DCM、CLF、CYH 及び BEN は BEN-d₆ を内部標準物質とし、TOL、1,1,2-TCE、1,4-DCB 及び 1,2,4-TCB は

TOL-d₈ を内部標準物質として補正を行った。

定量下限値は 1,1-DCE、DCM、CLF、BEN、TOL、1,4-DCB 及び 1,2,4-TCB で 0.2 μg/g（溶液濃度：0.01 μg/mL）、CYH 及び 1,1,2-TCE で 1 μg/g（溶液濃度：0.05 μg/mL）とした。測定対象物質が検量線を超えて検出された場合は、検量線の範囲内になるよう試料を希釈して測定し、定量には 0.01～0.5 μg/mL（CYH 及び 1,1,2-TCE は 0.05～0.5 μg/mL）と 0.5～10 μg/mL の 2 つの検量線を用いた。

B2. 玩具中 VOCs の実態調査

B2-1. 試料、試薬及び装置

試料は 2024 年に小売店から購入した 6 歳以上を対象とした玩具 23 製品を用いた。内訳は欧州玩具安全規格 EN71-9³⁾ で溶媒（吸入曝露）の規格を適用する 4 つのカテゴリの製品、膨らませたときの表面積が 0.5 m² 以上となる膨らませる玩具（Cat.1）6 製品、鼻又は口を覆って着用する玩具（Cat. 2）5 製品、子供が入ることができる玩具（Cat. 3）5 製品、風船製作の化合物（Cat. 4）7 製品の合計 23 製品であった（表 3）。

標準物質の DCM、*n*-ヘキサン（HEX）、BEN、TCE、TOL、エチルベンゼン（EB）、*o*-キシレン（XYL）、*m*-XYL、*p*-XYL 及び 1,3,5-トリメチルベンゼン（1,3,5-TMB）は AccuStandard 製 2000 μg/mL（MeOH 溶液）を、シクロヘキサノン（CHO）、ニトロベンゼン（NB）及びイソホロン（IP）は AccuStandard 製 1000 μg/mL（MeOH 溶液）を、内部標準物質の TOL-d₈ は富士フィルム和光純薬製 99.5%を、IP-d₈ は CDN

Isotopes 製 99.4%-d₈を用いた。メタノールは関東化学製の残留農薬試験・PCB 試験用 5000 倍濃縮検定品を、乳酸エチル (EL) は関東化学製の残留溶媒試験用を用いた。

ガスクロマトグラフ質量分析計はアジレントテクノロジー製 5977B、ヘッドスペースオートサンプラーは日本電子製 S-trap HS、カラムは Rxi-624Sil MS (60 m × 0.32 mm、膜厚 1.8 μm)を用いた。

B2-2. 試験方法

ヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析法の条件は BS EN 71-11:2005⁶⁾ の Annex A、A.2 Static headspace - GC/MS - method に従った (表 4)。

EN71-11 に準じた方法では、標準試料はヘッドスペースバイアルに TOL-d₈ 内部標準液 (20 μg/mL、MeOH 溶液) 10 μL を添加後 2 μg/mL 混合標準液 (MeOH 溶液) の 5、10 及び 25 μL、20 μg/mL 混合標準液の 5、10、25 及び 50 μL をそれぞれ加えて PTFE 付きアルミキャップで密封し分析した。それぞれの検量点は 5 回測定 の平均値を用いた。

改良法では標準試料はヘッドスペースバイアルに TOL-d₈・IP-d₈ 内部標準液 (20 μg/mL、EL 溶液) 5 μL を添加後 0.1~40 μg/mL 混合標準液 (EL 溶液) 5 μL を加えて PTFE 付きアルミキャップで密封し分析した。DME、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、XLN、1,3,5-TMB 及び CHO は TOL-d₈ で補正し、NB 及び IP は IP-d₈ で補正した ISTD 法で定量を行った。

C. 結果及び考察

C1. 芳香剤、接着剤、塗料、剥離剤中 VOCs

の実態調査

34 製品中 MeOH は 3 製品、PCE は 2 製品、1,1-DCE は 4 製品、DCM は 15 製品、CLF は 6 製品、CYH は 8 製品、BEN は 9 製品、TOL は 24 製品、1,1,2-TCE は 2 製品、1,4-DCB は 1 製品から定量下限値を超えて検出された (表 5)。TCE 及び 1,2,4-TCB はいずれの製品からも検出されなかった。

MeOH 及び PCE について、家庭用品規制法のエアゾール製品に適用されている基準値を超えて検出された製品は MeOH が塗装剥離剤の 1 製品 (7.7%)、PCE が靴補修剤の 2 製品 (74%及び 49%) であった。いずれの製品も成分に MeOH 及び PCE の表示がされていた。大貫ら⁷⁾は 2001 年に室内空気汚染発生源の推定事例として靴補修剤からの PCE の発生を報告しており、PCE を含有する製品が販売・使用されていることが推測された。MeOH や PCE については、更なる実態調査の実施や、製品使用時におけるリスク評価の実施について検討する必要があると考えられた。

1,1-DCE、DCM、CLF、CYH、BEN、TOL、1,1,2-TCE 及び 1,4-DCB について、REACH 規制の規制基準の目安である 0.1%を超えて検出された製品は、DCM が合成ゴム系接着剤 1 製品、塗装及び塗料剥離剤の 3 製品 (5.8%、84%及び 82%)、CYH が合成ゴム系及び溶剤形接着剤の 2 製品 (17%及び 29%)、TOL が靴補修剤、溶剤形及び合成ゴム系接着剤の 3 製品 (0.13%、0.2%及び 30%) であった。芳香剤及び塗料 (屋内用) では 0.1%を超えて検出される製品は確認されなかった。DCM、CYH 及び TOL

については、更なる実態調査の実施や、製品使用時におけるリスク評価の実施について検討する必要があると考えられた。

C2. 玩具中 VOCs の実態調査

C-2-1. 分析方法の検討

EN 71-11:2005 に準じた方法で分析物の量として 10~1000 ng の ISTD 法及び絶対検量線法 (ESTD 法) を作成した (図 1)。*m*-及び *p*-XYL は使用したカラムでは分離して分析することが困難だったため、合計して検量線を作成した。DCM、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、*m*、*p*-及び *o*-XYL は ESTD 法では直線性が低かったが、TOL- d_8 で補正した ISTD 法により相関係数 0.998 以上の直線性が得られた。しかし、CHO、1,3,5-TMB、NB 及び IP では ESTD 法及び TOL- d_8 で補正した ISTD 法において検量線の直線性は得られなかった。上記 4 物質については溶媒量による感度変化が顕著に見られ、特に CHO、NB 及び IP で、標準液の添加量が 25 μ L を超えると 5 回の測定値 (面積比) の相対標準偏差が 80% を超え再現性が得られなかった。以上の結果より、標準試料の作製では標準溶液の添加量を一定にし、CHO、1,3,5-TMB、NB 及び IP の補正に IP の重水素化体などの他の内部標準物質を検討する必要があると考えられた。また、EN 71-11:2005 の方法ではヘッドスペースオートサンプラーの加温温度が 90°C であることから、溶媒の MeOH が大量に気化し検出感度や装置に影響を及ぼしていると考えられた。

改良法として溶媒を沸点の高い乳酸エチルに変更し、標準試料の作製では標準

溶液の添加量を一定にし、NB 及び IP について IP の重水素化体での補正を行うことにより、DME、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、XLN 及び 1,3,5-TMB は絶対量として 0.5~200 ng、CHO は 5~200 ng、NB 及び IP は 20~200 ng で相関係数 0.999 以上の良好な直線性を示した (図 2)。

C-2-2. 玩具中 VOCs の分析

23 製品を色及び素材ごとに分けた 96 試料について、EN 71-11:2005 に準じて 100 mg を採取し分析した (表 6)。NB はいずれの試料からも検出されなかった。BEN、TOL、EB、XLN、CHO 及び IP が検量線範囲の上限である 200 ng (2 μ g/g) を超えて検出された。

BEN は REACH 規制により玩具又は玩具の部品について 5 μ g/g の規制がかかっている。今回風船製作の化合物 (Cat. 4) の 2 製品 3 試料から 2 μ g/g を超える BEN を検出した。No. 19 の製品については推定濃度が 40 μ g/g と高くなっており、詳細な分析が必要であると考えられたが、本方法では試料の採取量を少なくすると再現性が取れなかったため、高濃度の試料における分析方法を更に検討する必要があると考えられた。

EN 71-11:2005 では BEN 以外の VOCs について、初めに本研究の分析方法であるスタティックヘッドスペース法による製品 1 g あたりの総排出量 (μ g/g) を測定し、高濃度検出された場合にサーマルデソープション法を用いて初期蒸発速度 (μ g/m³) を求め、EN 71-9:2005 に示された規格基準 (μ g/m³) と照合するとされている。EN 71-11:2005 にはスタティックヘ

ッドスペース法による製品 1 g あたりの総排出量 ($\mu\text{g/g}$) とサーマルデソープション法による玩具からの初期蒸発速度 ($\mu\text{g/m}^3$) の結果から算出された VOCs の排出限度値 ($\mu\text{g/g}$) が示されている (表 7)。この表では特定の製品における排出限度値を示しているが、表にある膨らませる玩具を Cat. 1、ヘルメットを Cat. 2、テントを Cat. 3 として検出された濃度を排出限度値と比較した。

Cat. 1 では BEN、EB、XLN、CHO 及び IP が検出された。CHO については分析した Cat. 1 (No. 1~6) 製品のすべての採取部位で排出限度値 ($0.25 \mu\text{g/g}$) を超えて検出された。IP については No. 5 (黄) を除くすべての製品の採取部位で検量線の上限度値である $2 \mu\text{g/g}$ を超え、推定濃度で排出限度値 ($5 \mu\text{g/g}$) を超えている採取部位も多かった。特に No. 1 及び 6 の IP については%オーダーで検出されている可能性が示された。

Cat. 2 では、DCM、HEX、BEN、TOL、EB、XLN、1,3,5-TMB、CHO 及び IP が検出された。CHO については Cat. 2 (No. 7~11) 製品のすべての採取部位で排出限度値 ($0.1 \mu\text{g/g}$) を超えて検出され、No. 8 及び 11 については%オーダーで検出されている可能性が示された。TOL については No. 7 (黒)、No. 8 (黒、白)、No. 9 (金) で排出限度値 ($0.1 \mu\text{g/g}$) を超え、EB では No. 7 (黒) 及び No. 8 (黒) で、XLN では No. 7 (黒)、No. 8 (黒、白)、No. 11 (赤、茶、緑) で、IP では No. 7 (黒、黒(ゴム))、No. 9 (赤、金、黒)、No. 10、No. 11 (緑) で排出限度値 (各々 $0.5 \mu\text{g/g}$) を超えて検出された。

Cat. 3 では、DCM、BEN、TCE、TOL、XLN、CHO 及び IP が検出された。CHO については No. 12、13 及び 15 のすべての採取部位で排出限度値 ($0.5 \mu\text{g/g}$) を超えていた。

今後、今回測定した総排出量の分析結果を踏まえて初期蒸発速度 ($\mu\text{g/m}^3$) を実施する必要があると考えられた。また、表 3 には製品に表示されている主な材質について記したが、塩化ビニル樹脂において IP が高濃度検出する傾向がみられたことから、材質の分析と併せた多角的な分析が必要であると考えられた。

D. まとめ

芳香剤、接着剤、塗料、剥離剤中 VOCs の実態調査では、MeOH が塗装剥離剤の 1 製品 (7.7%)、PCE が靴補修剤の 2 製品 (74%及び49%) が家庭用品規制法のエアゾール製品に適用されている基準値を超えて検出された。REACH 規制の規制基準の目安である 0.1%を超えて検出された製品は、DCM が合成ゴム系接着剤 1 製品、塗装及び塗料剥離剤の 2 製品 (5.8%、84%及び 82%)、CYH が合成ゴム系及び溶剤形接着剤の 2 製品 (17%及び 29%)、TOL が靴補修剤、溶剤形及び合成ゴム系接着剤の 3 製品 (0.13%、0.2%及び 30%) であった。MeOH、PCE、DCM、CYH 及び TOL については、更なる実態調査の実施や、検出された製品の使用によるリスク評価の実施について検討する必要があると考えられた。

玩具中の VOCs の分析方法について、EN 71-11:2005 に準じて検量線を作成した結果、CHO、1,3,5-TMB、NB 及び IP では

ESTD 法及び TOL-d₈ で補正した ISTD 法において検量線の直線性は得られなかった。改良法として溶媒を沸点の高い乳酸エチルに変更し、標準試料の作製での標準溶液の添加量を一定にし、NB 及び IP について IP の重水素化体での補正を行うことにより、DME、HEX、BEN、TCE、TOL、EB、XLN 及び 1,3,5-TMB は絶対量として 0.5～200 ng、CHO は 5～200 ng、NB 及び IP は 20～200 ng で相関係数 0.999 以上の良好な直線性を示した。

改良した方法を用いて 23 製品 96 試料の分析を行った結果、BEN、TOL、EB、XLN、CHO 及び IP が検量線範囲の上限である 200 ng (2 µg/g) を超えて検出された。EB、XLN、CHO 及び IP では EN71-11 : 2005 で示されている各カテゴリーの排出限度値を超えて検出された製品があった。BEN では REACH 規制での玩具の基準 (5 µg/g) を超えていると推察される製品が 1 製品あった。TOL、EB、XLN、CHO 及び IP では EN71-11 : 2005 で示されている各カテゴリーの排出限度値を超えて検出された製品があった。BEN 以外の VOCs については EN71 の規格基準は玩具からの初期蒸発速度で示されているため、今回測定した総排出量の分析結果を踏まえて初期蒸発速度を測定する必要があると考えられた。

E. 研究発表

E.1 学会発表

- 菅谷 なえ子・田原 麻衣子・河上 強志: 家庭用品規制法における塩化ビニル試験法の検討-塩化ビニルモノマーを既知量添加したエアゾール試作

品を用いた検討-、第 61 回全国衛生化学技術 回全国衛生化学技術協議会 年会 (2024. 11)

F. 知的所有権の取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

G. 引用文献

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律、昭和四十八年法律第百十二号
- 2) REGULATION (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC
- 3) British Standards Institution, BS EN71-9: 2005 +A1:2007, Safety of toys—Part 9: Organic chemical compounds—Requirements
- 4) 薬生薬審発 0404 第 1 号、令和 4 年 4 月 4 日、(別添) 家庭用品中の有害物

- 質試験法、
http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/PDF/test_method_supl_rev_220404.pdf, Accessed Dec. 20, 2024.
- 5) 第十八改正日本薬局方、一般試験法、2.46 残留溶媒、p53、
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000788359.pdf>, Accessed Dec. 20, 2024.
- 6) British Standards Institution, BS EN71-11: 2005, Safety of toys—Part 11: Organic chemical compounds—Methods of analysis
- 7) 大貫 文、斎藤 育江、瀬戸 博、上原 眞一、藤井 孝: 室内空気汚染発生源の推定事例－靴用補修剤からのテトラクロロエチレンの発生－、東京衛研年報、52、217-220、2001

表 1 消臭芳香剤、接着剤、塗料及び剥離剤のリスト

No.	品名	容量	成分
芳-1	芳香剤	70 mL	香料、溶剤
芳-2	Reed diffuser	140 mL	アルコール、香料、溶剤
芳-3	消臭・芳香剤	400 mL	アミノ酸系消臭剤、香料、界面活性剤（非イオン、陰イオン）
芳-4	消臭・芳香剤	6.3 mL	香料
芳-5	消臭・芳香剤	50 mL	香料、溶剤
芳-6	芳香・消臭剤	160 mL	香料、植物抽出物、界面活性剤、溶剤、エタノール、ゲル化剤、水
芳-7	芳香・消臭剤	210 mL	香料、植物抽出物、界面活性剤、溶剤、エタノール、水
芳-8	芳香・消臭剤	220 ml	消臭剤、界面活性剤（非イオン、陰イオン）
芳-9	芳香・消臭剤	80 ml	香料、溶剤
芳-10	Reed diffuser	200 mL	記載なし
接-1	靴底補修剤	50 g	溶剤：エチルシクロヘキサン 66%、メチルイソブチルケトン 34% 材質：合成ゴム
接-2	靴補修剤	100 g	未加硫炭化水素樹脂、合成ゴム、 <u>テトラクロロエチレン</u>
接-3	靴補修剤	100 g	未加硫炭化水素樹脂、合成ゴム、 <u>テトラクロロエチレン</u>
接-4	靴用接着剤	10 mL	シリル化ウレタン樹脂（100%）
接-5	溶剤形接着剤	100 g	クロロプレンゴム等（29%）、有機溶剤（71%、メチルシクロヘキサン、酢酸エチル、メチルエチルケトン）
接-6	合成ゴム系接着剤	25 mL	合成ゴム（16%、クロロプレンゴム）、合成樹脂（9%、フェノール樹脂）、有機溶剤（75%、 <u>トルエン</u> 、ヘキサン、 <u>シクロヘキサン</u> 、 <u>ジクロルメタン</u> ）
接-7	化学反応形接着剤	51 mL	変性シリコーン（96%）、その他成分（4%）
接-8	溶剤形接着剤	20 mL	スチレンブタジエンゴム（20%）、石油樹脂（25%）、有機溶剤（55%、ノルマルヘキサン、イソヘキサン、 <u>シクロヘキサン</u> ）
塗-1	合成樹脂塗料（水性）	0.7 L	合成樹脂（アクリル）、顔料、防カビ剤、水
塗-2	合成樹脂塗料	200 mL	水、合成樹脂（アクリル）、顔料、ミルクカゼインペプチド
塗-3	合成樹脂塗料	0.2 L	合成樹脂（アクリル）、顔料、防カビ剤、水
塗-4	合成樹脂塗料	0.7 L	合成樹脂（アクリル・シリコン）、顔料、防カビ剤、水
塗-5	合成樹脂塗料	0.7 L	合成樹脂（アクリル）、顔料、水
塗-6	合成樹脂塗料	10 mL	合成樹脂（アクリル）、有機溶剤、顔料
塗-7	水溶性合成樹脂塗料	18 mL	合成樹脂（アクリル）、水、有機溶剤、パール
塗-8	水性アクリル樹脂塗料	18 mL	合成樹脂（アクリル）、水、有機溶剤、顔料
塗-9	合成樹脂塗料	10 mL	合成樹脂（アクリル）、有機溶剤、顔料
塗-10	合成樹脂塗料	10 mL	合成樹脂（アクリル）、有機溶剤、水、顔料、シリカ
塗-11	合成樹脂塗料	10 mL	合成樹脂（アルキド変性アクリル樹脂）、顔料、有機溶剤
剥-1	非塩素系塗料はがし剤	100 mL	有機溶剤、界面活性剤
剥-2	塗装剥離剤	400 mL	<u>ジクロロメタン</u> （83%）、 <u>メタノール</u> （5~10%）
剥-3	塗料剥離剤	250 mL	<u>塩素系有機溶剤</u> 、増粘剤等
剥-4	値札はがし	63 g	石油ナフサ、メチルシクロヘキサン、ヘキサン、揮発性有機溶剤
剥-5	らくがき落とし	70 mL	炭化水素系、第二石油類

表 2 1,1-DCE 等 9 物質の分析条件

ヘッドスペースオートサンプラー	
加熱温度及び時間	30℃、30 分
注入方式	ループ法 (1 mL)
バルブブロック及びトランスファー温度	200℃、200℃
ガスクロマトグラフ質量分析計	
オーブン温度	35℃ (5 分) →5℃/分→170℃ →20℃/分→240℃ (5 分)
注入口温度及び注入法	200℃、スプリット (1 : 5)
キャリアガス	ヘリウム 2 mL/min (定流量モード)
イオン化法及びイオン化電圧	EI、70 eV
インターフェース及びイオン源温度	200℃、230℃
測定モード	SCAN (m/z 30–250)

表3 玩具のリスト

No.	EN71-9 カテゴリー	主な材質
1	Cat. 1 :	塩化ビニル樹脂
2	膨らませたときの表面積が	塩化ビニル樹脂
3	0.5 m2 以上となる膨らませ	塩化ビニル樹脂
4	る玩具	塩化ビニル樹脂
5		塩化ビニル樹脂
6		不明
7	Cat. 2 :	プラスチック
8	鼻又は口を覆って着用する	プラスチック
9	玩具	紙
10		不明
11		不明
12	Cat. 3 :	紙、ポリプロピレン
13	子供が入ることができる玩	紙、ポリプロピレン
14	具	ポリエステル
15		ポリエステル
16		ポリエステル
17	Cat. 4 :	酢酸ビニル、エタノール
18	風船製作の化合物	酢酸ビニル樹脂、エタノール、天然香料、酢酸エチル
19		酢酸ビニル、酢酸エチル、エタノール
20		酢酸ビニル樹脂、エタノール、酢酸エチル、食紅色素
21		酢酸ビニル、酢酸エチル、エタノール、食用色素、天然香料
22		酢酸ビニル樹脂、エタノール、酢酸エチル、食紅色素
23		アクリルゴム

表4 玩具中 VOCs の分析条件

ヘッドスペースオートサンプラー	
加熱温度及び時間	90℃、45 分
注入方式	ループ法 (1 mL)
バルブブロック及びトランスファー温度	220℃、220℃
ガスクロマトグラフ質量分析計	
オーブン温度	35℃ (5 分) →5℃/分→170℃→20℃/分→240℃ (5 分)
注入口温度及び注入法	235℃、スプリット (1 : 5)
キャリアガス	ヘリウム 2 mL/min (定流量モード)
イオン化法及びイオン化電圧	EI、70 eV
インターフェース及びイオン源温度	240℃、230℃
測定モード	SIM

表 5 芳香剤、接着剤、塗料及び剥離剤中の VOCs 測定結果

No.	MeOH ^{*1}	PCE ^{*1}	1,1-DCE ^{*2}	DCM ^{*2}	CLF ^{*2}	CYH ^{*2}	BEN ^{*2}	TOL ^{*2}	1,1,2-TCE ^{*2}	1,4-DCB ^{*2}
芳-1	- ^{*3}	-	-	-	-	-	-	-	-	-
芳-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
芳-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
芳-4	-	-	-	-	-	-	-	0.33 µg/g	-	-
芳-5	-	-	-	-	-	-	-	0.57 µg/g	-	-
芳-6	-	-	-	0.59 µg/g	-	-	-	-	-	-
芳-7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
芳-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
芳-9	-	-	-	-	-	-	0.21 µg/g	-	-	-
芳-10	-	-	-	-	-	-	0.19 µg/g	-	-	-
接-1	-	-	-	4.0 µg/g	-	9.3 µg/g	-	16 µg/g	-	-
接-2	-	<u>74%</u>	0.38 µg/g	0.60 µg/g	2.1 µg/g	-	0.93 µg/g	<u>1300 µg/g (0.13%)</u>	16 µg/g	-
接-3	-	<u>49%</u>	0.25 µg/g	2.4 µg/g	1.7 µg/g	-	0.23 µg/g	450 µg/g	15 µg/g	-
接-4	4.1%	-	-	-	-	-	-	0.28 µg/g	-	-
接-5	-	-	-	32 µg/g	-	65 µg/g	0.20 µg/g	<u>2000 µg/g (0.20%)</u>	-	-
接-6	-	-	-	<u>58000 µg/g (5.8%)</u>	0.43 µg/g	<u>170000 µg/g (17%)</u>	17 µg/g	<u>300000 µg/g (30%)</u>	-	-
接-7	1.7%	-	-	-	-	-	0.62 µg/g	7.3 µg/g	-	0.36 µg/g
接-8	-	-	-	測定不能	-	<u>290000 µg/g (29%)</u>	-	13 µg/g	-	-
塗-1	-	-	-	-	-	-	-	1.4 µg/g	-	-
塗-2	-	-	-	0.49 µg/g	-	-	-	-	-	-
塗-3	-	-	-	-	-	1.5 µg/g	-	75 µg/g	-	-
塗-4	-	-	-	-	-	-	-	0.31 µg/g	-	-
塗-5	-	-	-	-	-	-	-	1.3 µg/g	-	-
塗-6	-	-	-	0.25 µg/g	-	2.8 µg/g	0.29 µg/g	30 µg/g	-	-

No.	MeOH ^{*1}	PCE ^{*1}	1,1-DCE ^{*2}	DCM ^{*2}	CLF ^{*2}	CYH ^{*2}	BEN ^{*2}	TOL ^{*2}	1,1,2-TCE ^{*2}	1,4-DCB ^{*2}
塗-7	-	-	-	-	-	-	-	400 µg/g	-	-
塗-8	-	-	-	-	-	-	-	16 µg/g	-	-
塗-9	-	-	-	0.28 µg/g	-	-	-	12 µg/g	-	-
塗-10	-	-	-	0.40 µg/g	-	-	-	5.5 µg/g	-	-
塗-11	-	-	-	1.0 µg/g	-	1.1 µg/g	48 µg/g	130 µg/g	-	-
剥-1	-	-	-	-	-	-	-	28 µg/g	-	-
剥-2	<u>7.7%</u>	-	71 µg/g	<u>840000 µg/g (84%)</u>	140 µg/g	-	-	5.2 µg/g	-	-
剥-3	-	-	3.4 µg/g	<u>820000 µg/g (82%)</u>	7.2 µg/g	-	-	-	-	-
剥-4	-	-	-	10 µg/g	-	87 µg/g	-	8.2 µg/g	-	-
剥-5	-	-	-	2.4 µg/g	-	-	-	2.1 µg/g	-	-

^{*1} 1 回の測定結果、^{*2} 2 回の測定結果の平均値、^{*3} 定量下限値未満

表 6 玩具中の VOCs 測定結果 (µg/g)

分類	検体 No.	採取部位	DCM	HEX	BEN	TCE	TOL	EB	XLN ^{*1}	1,3,5-TMB	NB	CHO	IP
Cat. 1	1	青	- ^{*2}	-	-	-	0.0075	0.0051	0.027	-	-	>2 (130) ^{*3}	>2 (3300)
		淡青	-	-	-	-	0.0066	-	0.017	-	-	>2 (96)	>2 (4300)
		黄	-	-	-	-	0.0070	-	0.026	-	-	>2 (70)	>2 (4700)
		白	-	-	-	-	0.0064	-	0.018	-	-	>2 (120)	>2 (4600)
		透明	-	-	-	-	0.0071	-	0.029	-	-	>2 (140)	>2 (5500)
	2	青	-	-	-	-	0.0071	0.0052	0.0050	-	-	>2 (11)	>2 (89)
		赤	-	-	-	-	0.0070	-	0.0055	-	-	>2 (7.8)	>2 (27)
		淡グレー	-	-	-	-	0.0067	-	0.011	-	-	>2 (7.5)	>2 (13)
		オレンジ	-	-	-	-	0.0073	-	0.010	-	-	>2 (7.9)	>2 (25)
		黄	-	-	-	-	0.0068	-	-	-	-	>2 (6.5)	>2 (23)
		グレー	-	-	-	-	0.0071	-	-	-	-	>2 (7.6)	>2 (11)
		黒	-	-	-	-	0.0066	-	-	-	-	>2 (7.7)	>2 (12)
		白	-	-	-	-	0.0068	-	-	-	-	>2 (6.4)	>2 (22)
		淡緑	-	-	-	-	0.0067	-	0.0051	-	-	>2 (7.2)	>2 (10)
		透明	-	-	-	-	0.0070	-	0.0053	-	-	>2 (6.9)	>2 (56)
Cat. 2	3	緑	-	-	-	-	0.0066	-	0.014	-	-	>2 (9.2)	>2 (9.2)
		青	-	-	-	-	0.0064	-	-	-	-	>2 (62)	>2 (4.6)
		黄	-	-	-	-	0.0064	-	-	-	-	>2 (39)	>2 (8.9)
		透明	-	-	-	-	0.0069	-	-	-	-	>2 (130)	>2 (7.9)
		ピンク	-	-	-	-	0.0061	-	-	-	-	>2 (87)	>2 (6.2)
	4	緑	-	-	-	-	0.0064	-	-	-	-	>2 (17)	>2 (3.0)
		青	-	-	-	-	0.0060	-	-	-	-	>2 (7.4)	>2 (6.3)
		オレンジ	-	-	-	-	0.0062	-	-	-	-	>2 (5.5)	>2 (8.7)
		黄	-	-	-	-	0.0065	-	-	-	-	>2 (3.8)	>2 (6.2)
			-	-	-	-							

分類	検体 No.	採取部位	DCM	HEX	BEN	TCE	TOL	EB	XLN	1,3,5-TMB	NB	CHO	IP
Cat. 2	4	ピンク	-	-	-	-	0.0066	-	-	-	-	>2 (3.7)	>2 (3.8)
		緑	-	-	-	-	0.0070	-	-	-	-	>2 (9.8)	>2 (5.5)
	5	青	-	-	-	-	0.0061	-	-	-	-	1.3	>2 (6.0)
		赤	-	-	-	-	0.0060	-	-	-	-	1.2	>2 (3.7)
		オレンジ	-	-	-	-	0.0063	-	-	-	-	0.77	>2 (2.9)
		黄	-	-	-	-	0.0063	-	-	-	-	0.45	1.7
		白	-	-	0.0058	-	0.0059	-	-	-	-	1.2	>2 (7.0)
		緑	-	-	-	-	0.0062	-	-	-	-	0.62	>2 (2.1)
	6	青	-	-	-	-	0.0071	0.0080	0.035	-	-	>2 (110)	>2 (6300)
		黒	-	-	-	-	0.0071	0.012	0.060	-	-	>2 (81)	>2 (3300)
		白	-	-	-	-	0.0064	-	-	-	-	>2 (81)	>2 (7300)
		淡青	-	-	-	-	0.0059	-	0.012	-	-	>2 (130)	>2 (6200)
		緑	-	-	-	-	0.0063	-	0.007	-	-	>2 (26)	>2 (2600)
	7	赤茶	-	-	-	-	0.0076	0.016	0.031	-	-	1.2	>2 (2.3)
		淡茶	-	-	-	-	0.016	0.028	0.051	-	-	0.53	0.30
		黄	-	0.010	-	-	0.016	0.016	0.023	-	-	0.27	-
		黒	-	-	0.074	-	0.11	>2 (18)	>2 (3.7)	-	-	>2 (11)	0.97
		黒 (ゴム)	-	-	-	-	0.016	0.016	0.038	-	-	>2 (5.8)	>2 (8.7)
		茶	-	0.0058	-	-	0.017	0.027	0.050	-	-	0.44	0.20
		透明	-	-	-	-	0.036	0.011	0.090	-	-	0.15	-
	8	黒	0.0054	0.0084	0.010	-	0.44	0.57	>2 (22)	0.16	-	>2 (2200)	-
		白	0.013	0.016	0.016	-	0.15	0.14	0.54	-	-	>2 (6.3)	-
	9	赤	-	0.12	-	-	0.050	0.0076	0.018	0.015	-	>2 (5.3)	1.5
		金	-	0.012	0.17	-	0.13	0.021	0.11	0.48	-	>2 (8.1)	1.3
		黒	-	0.0079	-	-	0.055	0.0086	0.015	-	-	>2 (6.0)	1.9

分類	検体 No.	採取部位	DCM	HEX	BEN	TCE	TOL	EB	XLN	1,3,5-TMB	NB	CHO	IP
	10		-	-	-	-	0.0062	0.027	0.33	-	-	>2 (660)	>2 (2.2)
	11	赤	-	0.013	0.055	-	0.043	0.19	2.8	-	-	>2 (3300)	0.22
		黒	-	0.012	0.021	-	0.020	0.059	0.39	-	-	>2 (2400)	0.25
		茶	-	0.012	0.026	-	0.038	0.28	>2 (10)	0.035	-	>2 (3400)	0.31
		ベージュ	-	0.012	0.025	-	0.015	0.038	0.071	-	-	>2 (8.1)	-
		緑	-	0.014	0.023	-	0.035	0.10	1.1	0.013	-	>2 (5400)	0.55
Cat. 3	12	赤	-	-	-	-	-	-	0.0051	-	-	>2 (3.0)	0.32
		淡青	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>2 (2.6)	0.30
		淡黄	-	-	-	-	-	-	0.0055	-	-	>2 (5.2)	1.2
		黄	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>2 (2.6)	0.35
		茶	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>2 (2.5)	0.38
	13		-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2	0.47
	14	青	-	-	-	0.015	0.039	0.026	0.055	-	-	0.15	-
		青緑	-	-	-	0.015	0.039	0.028	0.058	-	-	0.14	-
		グレー	-	-	-	0.015	0.038	0.026	0.055	-	-	0.14	-
		ピンク	0.0054	-	-	0.016	0.039	0.031	0.068	-	-	0.21	-
		ベージュ	-	-	-	0.016	0.038	0.030	0.067	-	-	0.30	0.39
		緑	-	-	-	0.016	0.037	0.029	0.058	-	-	0.15	-
	15	青	0.011	-	-	0.014	0.059	0.059	0.21	-	-	0.54	-
		赤	0.0093	-	-	0.014	0.054	0.058	0.20	-	-	0.55	-
		黄	0.010	-	-	0.015	0.062	0.062	0.22	-	-	0.57	-
		白	0.010	-	-	0.016	0.065	0.067	0.23	-	-	0.62	-
		ピンク	0.011	-	-	0.014	0.059	0.060	0.22	-	-	0.52	-
		緑	0.011	-	-	0.015	0.061	0.061	0.22	-	-	0.58	-
	16	青	0.021	-	-	0.014	0.044	0.033	0.077	-	-	0.33	-

分類	検体 No.	採取部位	DCM	HEX	BEN	TCE	TOL	EB	XLN*	1,3,5-TMB	NB	CHO	IP
Cat. 4	16	赤	0.022	-	0.017	0.012	0.040	0.026	0.065	-	-	0.25	-
		淡青	0.023	-	-	0.013	0.042	0.029	0.066	-	-	0.24	-
	17	樹脂 (赤)	0.65	0.48	<u>>2 (3.5)</u>	-	0.90	0.42	2.3	0.083	-	0.94	-
		樹脂 (黄)	0.26	0.10	<u>>2 (2.4)</u>	-	0.016	-	0.027	-	-	-	-
		樹脂 (緑)	0.18	0.20	1.1	-	0.33	0.090	0.98	0.040	-	-	-
		ストロー	0.0079	-	0.018	-	0.44	<u>>2 (89)</u>	<u>>2 (7.4)</u>	0.0054	-	1.1	-
18	樹脂	樹脂	-	0.072	0.091	-	0.31	0.31	0.26	0.032	-	-	-
		ストロー	0.010	-	0.058	-	1.4	<u>>2 (92)</u>	0.061	-	-	0.95	-
	19	樹脂	0.60	0.11	<u>>2 (40)</u>	-	<u>>2 (3.6)</u>	0.43	<u>>2 (4.4)</u>	0.073	-	-	-
		ストロー	0.012	-	0.058	-	<u>>2 (170)</u>	<u>>2 (51)</u>	<u>>2 (3.7)</u>	0.0061	-	0.39	-
20	樹脂	樹脂	-	0.031	0.20	-	0.99	0.031	0.030	0.060	-	32	-
		ストロー	-	0.0075	0.0080	-	0.25	<u>>2 (21)</u>	0.10	-	-	1.2	-
	21	樹脂	-	0.025	0.27	-	0.46	0.027	0.018	0.057	-	-	-
		ストロー	0.0052	0.0063	0.0075	-	0.23	<u>>2 (20)</u>	0.073	-	-	1.3	-
22	樹脂	樹脂	-	0.027	0.13	-	<u>>2 (2.4)</u>	0.043	0.060	0.060	-	-	-
		ストロー	0.0058	0.0084	0.0079	-	0.38	<u>>2 (23)</u>	0.10	-	-	1.1	-
	23	青	-	-	0.028	0.0059	0.0064	0.029	0.13	0.0088	-	<u>>2 (52)</u>	<u>>2 (5.6)</u>
		透明	-	-	0.074	0.0054	0.0075	0.073	0.15	0.0056	-	<u>>2 (120)</u>	1.8
		ピンク	-	-	0.14	0.0054	0.0065	0.026	0.069	0.015	-	<u>>2 (97)</u>	1.5
		緑	-	-	0.092	0.0050	0.0076	0.019	0.065	0.0081	-	<u>>2 (87)</u>	<u>>2 (2.4)</u>
24	紫	紫	-	-	0.065	0.0053	0.0061	0.045	0.17	0.013	-	<u>>2 (70)</u>	<u>>2 (9.2)</u>
		ストロー	-	0.0061	0.0064	-	0.0053	0.36	0.67	0.022	-	<u>>2 (7.3)</u>	-

定量下限値：NB 及び IP は 0.2 µg/g、CHO は 0.05 µg/g、その他の物質は 0.005 µg/g

*1 *m*-, *p*-及び *o*-XLN の合算値、*2 定量下限値未満、*3 検量線の上限超過（カッコ内は検量線からの推定濃度）

表 7 EN71－11:2005 に示された玩具からの排出限度値

化合物	排出限度値 (μg/g)		
	膨らませる玩具	ヘルメット	テント
BEN	－	－	－
TOL	1	0.1	2
EB	5	0.5	10
<i>m</i> -, <i>p</i> -XLN	5	0.5	10
<i>o</i> -XLN			
1,3,5-TMB	1	0.1	2
TCE	0.1	0.05	0.2
DCM	0.1	0.05	0.2
HEX	10	1	20
NB	0.2	0.2	0.2
CHO	0.25	0.1	0.5
IP	5	0.5	10

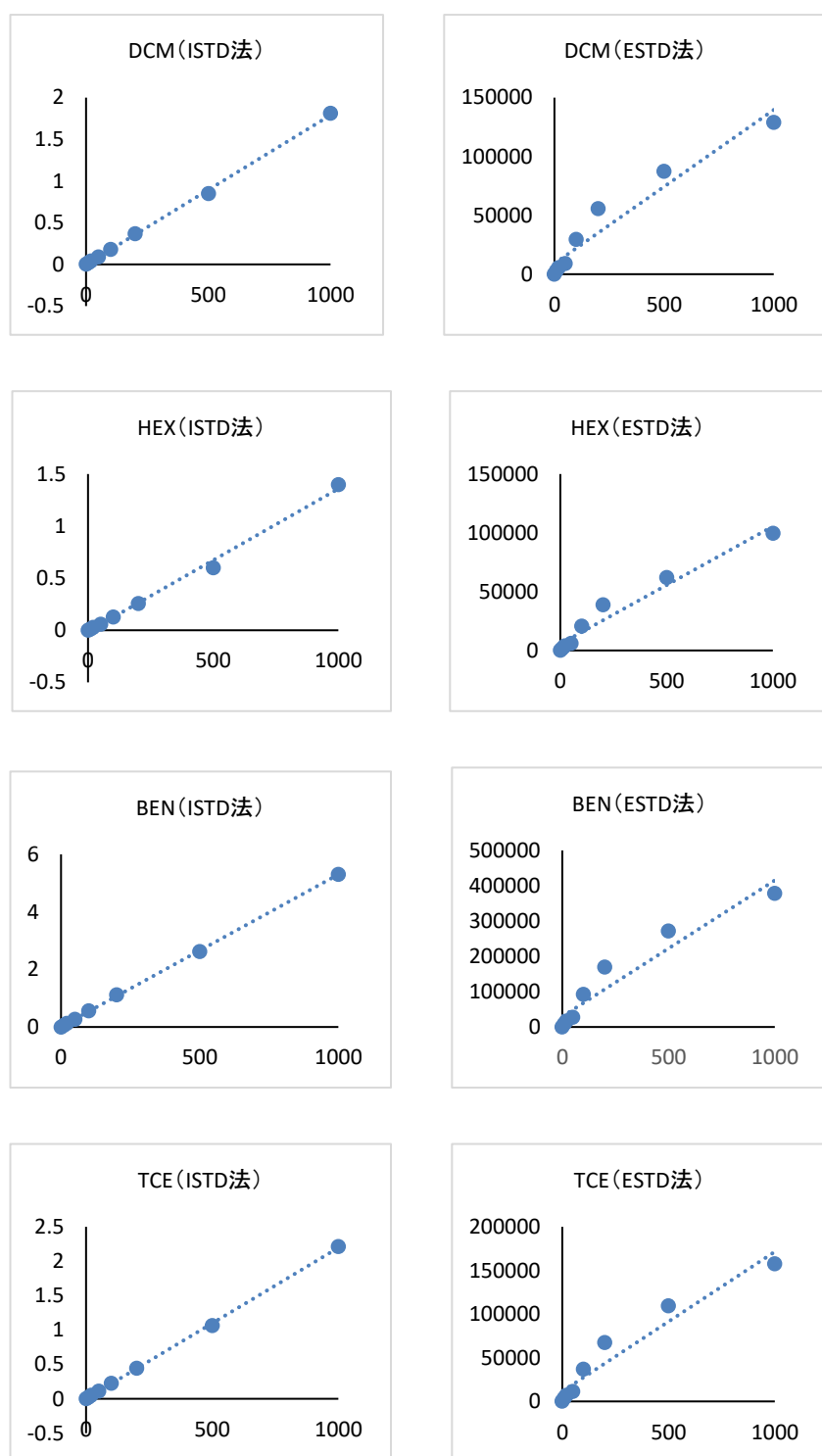


図1 EN71-11: 2005 の試験方法による玩具中 VOCs の検量線
 縦軸：面積比 (ISTD 法)、面積 (ESTD 法)
 横軸：分析物の量 (ng、ISTD 法及び ESTD 法)

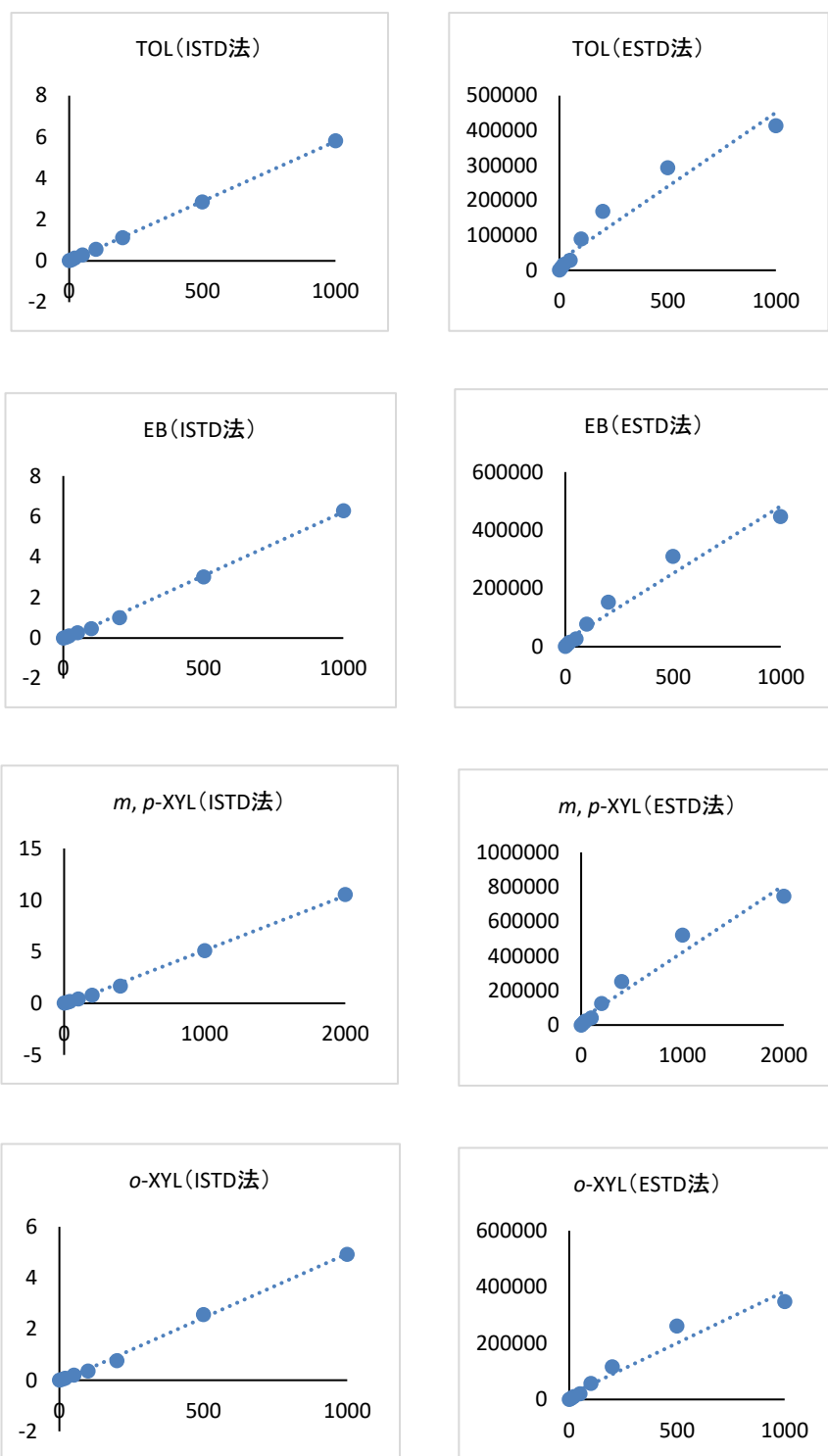


図1 EN71-11: 2005 の試験方法による玩具中 VOCs の検量線 (つづき)

縦軸：面積比 (ISTD 法)、面積 (ESTD 法)

横軸：分析物の量 (ng、ISTD 法及び ESTD 法)

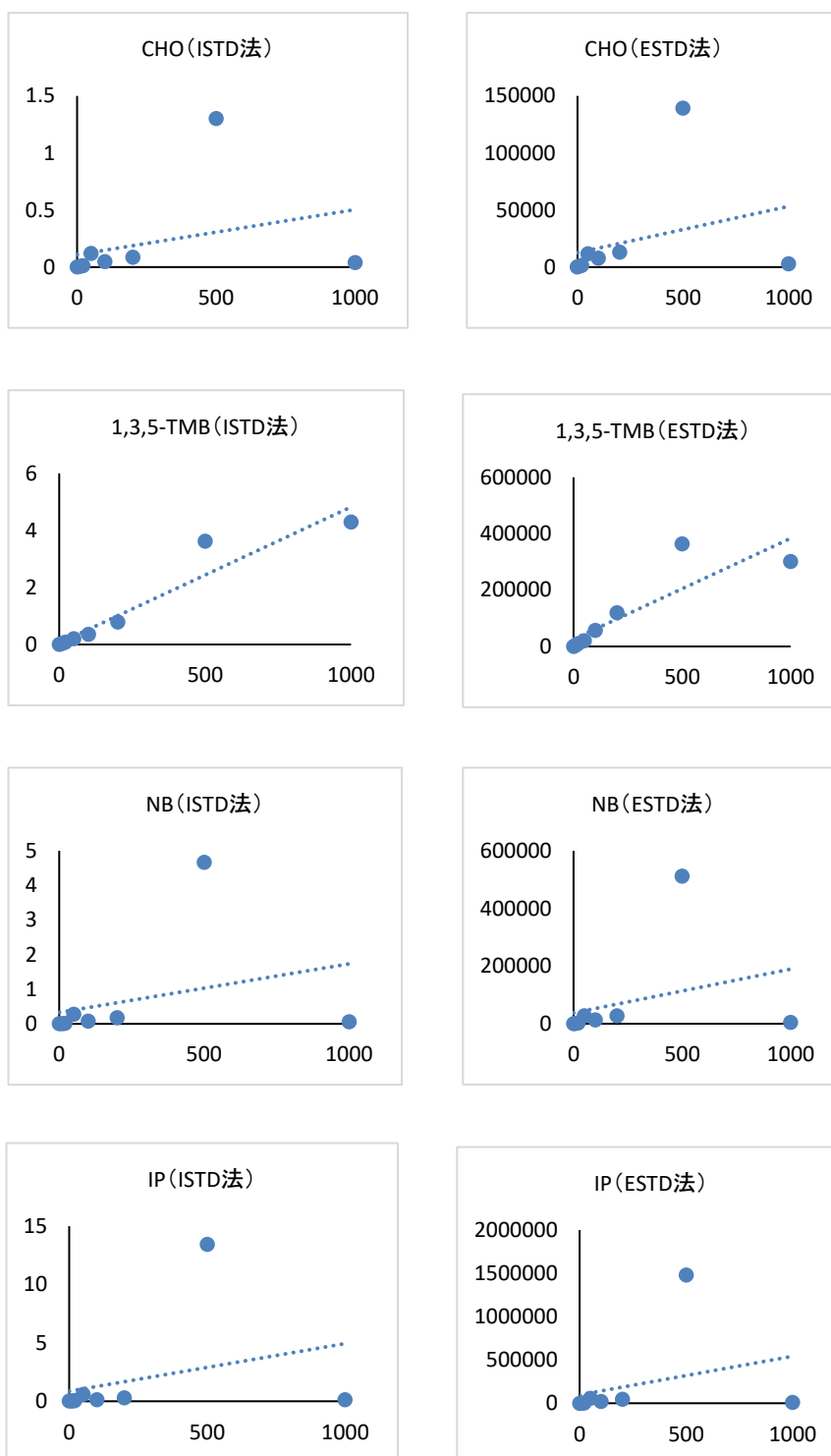


図1 EN71-11: 2005 の試験方法による玩具中 VOCs の検量線 (つづき)

縦軸：面積比 (ISTD 法)、面積 (ESTD 法)

横軸：分析物の量 (ng、ISTD 法及び ESTD 法)

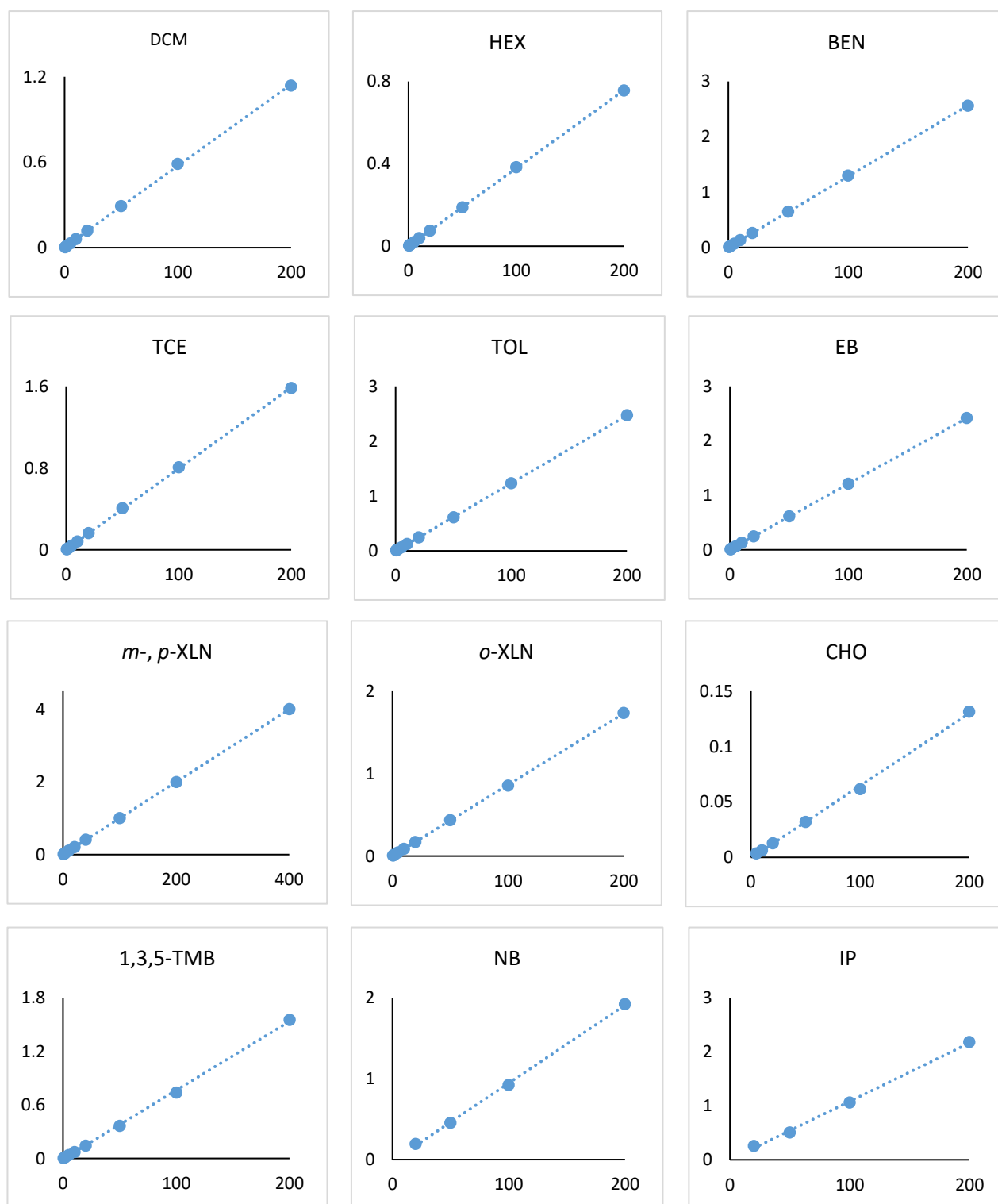


図2 改良法による玩具中 VOCs の検量線 (ISTD 法)

縦軸：面積比、横軸：分析物の量 (ng)

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

未規制多環芳香族炭化水素類の分析法開発と実態に関する研究

研究分担者 西 以和貴 神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員

研究協力者 吉富 太一 神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員

要旨

多環芳香族炭化水素類（Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs）はベンゾ[a]ピレンをはじめとして、発がん性が疑われるものが多い化合物群である。欧州連合（European Union: EU）では、化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH 規則）において、消費者向けのゴム・プラスチック製品に含まれる 8 種の PAHs を制限している。現状、わが国ではゴム・プラスチック製品中の PAHs に対する規制基準はない。EU 圏内においては、例年制限値超過事例が報告されていることから、わが国においても製品中 PAHs 濃度の実態把握が必要だと考えられる。そこで本研究では、ゴム・プラスチック製品中の PAHs 分析法を検討し、その方法を用いた実態調査を行った。

分析法については、REACH 規則で推奨される分析法である AfPS GS 2019:01 PAK を基に検討した。AfPS GS 2019:01 PAK に示されている精製法はオープンカラムクロマトグラフィーによるものであり、操作の煩雑さや溶媒使用量の多さが課題と考えられる。したがって、我々が以前考案した強陰イオン交換（Strong Anion Exchange: SAX）カートリッジによる精製法を応用した手法を検討した。ポリスチレンは AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法で溶媒に溶解し、精製を行わないとベンゾ[a]アントラセン及びクリセンの分析が著しく妨害される。今回検討した SAX カートリッジによる精製法は、ポリスチレン由来の妨害物質のほとんどを除去することができた。そこで AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法と今回検討した精製法を組み合わせた分析法を考案し、その添加回収試験を 6 種類の異なる材質で行ったところ、回収率は 75～110%、相対標準偏差は 10%未満という、良好な結果を得ることができた。

本研究で考案した分析法を用いて、わが国に流通するゴム・プラスチック製品中 PAHs の実態調査を行った。その結果、47 製品中 3 製品から REACH 規則の制限値を超える PAHs が検出された。しかし、用途や使用頻度を考慮すると、これらの製品からの PAHs 曝露量は限定的であると考えられた。

A. 研究目的

多環芳香族炭化水素類（Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs）は2つ以上の芳香環が縮合した構造を有した化合物群であり、有機物の燃焼等によって生成されることが知られている¹⁾。PAHsの一つであるベンゾ[a]ピレンは国際がん研究機関により発がん性分類1（ヒトに対して発がん性がある）に分類されている²⁾。また、その他のPAHsでも2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）や2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）に分類されているものがある²⁾。

欧州連合（European Union: EU）では、化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH 規則）の付属書 XVII entry 50において、消費者向けゴム・プラスチック製品中のPAHsが制限されている。対象となるPAHsはベンゾ[a]ピレン、ベンゾ[e]ピレン、ベンゾ[a]アントラセン、クリセン、ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[j]フルオランテン、ベンゾ[k]フルオランテン、ジベンゾ[a,h]アントラセンの8種類であり、制限値は各1 µg/g（玩具は0.5 µg/g）である³⁾。この制限値を超過した製品については、EUがWeb上に公開しており（Safety Gate）、例年数件の超過事例が報告されている⁴⁾。

現状、わが国ではゴム・プラスチック製品中のPAHsに対する規制はない。上述のとおり、REACH 規則による制限のあるEU圏内で例年制限値超過が報告されていることから、わが国における実態の把握が必要である。

また、REACH 規則におけるゴム・プラ

スチック中 PAHs の分析法は AfPS GS 2019:01 PAK が推奨されている⁵⁾。この方法は、サンプルをトルエンで抽出後、シリカゲルを充填したオープンカラムクロマトグラフィーにより精製し、GC-MS で分析する方法である⁶⁾。特に、この抽出過程でトルエンに溶解してしまうサンプルに関しては、精製操作が重要となる。

AfPS GS 2019:01 PAK で示されているオープンカラムクロマトグラフィーによる精製法は効果的であるものの、充填する労力や、溶媒の使用量が多いという課題がある。我々は以前に実施したクレオソート油製品中 PAHs 分析法の研究において、強陰イオン交換（Strong Anion Exchange: SAX）カートリッジが PAHs を強く保持する性質を見出し⁷⁾、その性質を利用した精製法を開発した。この方法は市販の充填済みカートリッジを使用できるため簡便で、溶媒使用量も少ないという利点がある。

そこで本研究では、簡便で効果的な精製法によるゴム・プラスチック製品中 PAHs の分析法を開発し、当該分析法を用いてわが国に流通する製品の実態調査を行うこととした。

B. 研究方法

B.1 試薬類

分析対象物質は REACH 規則の制限対象を含む10種類のPAHsとした（表1）。PAHsの標準溶液は、AccuStandard社のPAH Standard (Quebec Ministry of Environ. PAH Mix)を用いた。サロゲート物質溶液はBaA-d₁₂、BbF-d₁₂、BaP-d₁₂をトルエンで100 µg/mLに調製したものを用いた。内部

標準溶液は CRY- d_{12} をトルエンで 10 $\mu\text{g/mL}$ に調製したものをを用いた。1 M 水酸化カリウム/メタノール溶液は、5.6 g の水酸化カリウムをメタノールに溶解し、100 mL としたものをを用いた。各種溶媒は富士フイルム和光純薬製の残留農薬・PCB 試験用のものをを用いた。

SAX カートリッジは GL サイエンス社の Inert Sep SAX (500 mg) をを用いた。

B.2 添加回収試験用試料の調製

ポリスチレン (PS)、ポリプロピレン (PP)、高密度ポリエチレン (HDPE) の試料はスタンダードテストピース社の樹脂ペレットを用いた。スチレンブタジエンゴム (SBR)、クロロプレンゴム (CR)、ニトリルゴム (NBR) の試料はスタンダードテストピース社の標準試験片を 2 mm 角に刻んで用いた。

PS、PP、HDPE は 0.2 $\mu\text{g/g}$ 、SBR、CR、NBR は 1 $\mu\text{g/g}$ となるようにそれぞれに PAHs 標準溶液を添加し、一晚風乾した。SBR、CR、NBR については、添加前の試料にいくつかの PAHs が検出されたため、それらの影響を受けないよう、添加濃度を高く設定した。

PS に関しては 5 つ、その他についてはそれぞれ 3 つずつの試料を調製した。

B.3 実態調査試料

令和 5～6 年に店舗やインターネット通販で購入した。その一覧を表 2 に示した。

B.4 試料の抽出

試料の抽出は REACH 規則付属書 XVII の推奨分析法として示されている AfPS

GS 2019:01 PAK の方法を一部変更して実施した。

試料 0.5 g にトルエン 20 mL 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ サロゲート物質溶液 80 μL を添加し、60°C で超音波抽出した。抽出液は別の容器に移し、放冷後、精製操作を行った。

B.5 抽出液の精製、試験溶液の調製

我々が以前に報告したクレオソート油製品中 PAHs 分析法で用いた精製法を基に検討を行った。

SAX カートリッジはアセトン 6 mL、ヘキサン 6 mL を順次流してコンディショニングした。これに抽出液 100 μL を負荷した。

続く固相の洗浄操作については、以下の 2 つの条件を検討した。

- ① ジエチルエーテル/ヘキサン (1/9, v/v) 6 mL
- ② ヘキサン 6 mL、ジエチルエーテル/ヘキサン (1/9, v/v) 6 mL

添加回収試験、実態調査試料の分析での洗浄操作は②の条件を使用した。

洗浄操作後の目的物質の溶出については、いずれもアセトン/ヘキサン (1/9, v/v) 6 mL で行った。溶出液を窒素気流下で乾固後、10 μL の内部標準溶液及び 100 μL のトルエンを加えて再溶解し、これを試験溶液とした。

B.6 アルカリ分解

サンプル No.22 については、SAX カートリッジによる精製後も分析に影響を及ぼす妨害物質の存在が認められた。それらを除去するために 1 M 水酸化カリウム/メタノール溶液を用いたアルカリ分解を

検討した。その方法を以下に記述する。

SAX カートリッジでの精製後、乾固した試料に 1 M 水酸化カリウム/メタノール溶液を 1 mL 加え、75°C に設定したヒートブロックで 1 時間加熱した。その後、超純水 5 mL 及びヘキサン 2 mL を加え、1 分間振とう抽出した。ヘキサン相を別の試験管にとり、再度ヘキサン 2 mL を加えて 1 分間振とう抽出した。ヘキサン相を先の試験管に合わせ、これを窒素気流下で乾固した。これに 10 µL の内部標準溶液及び 100 µL のトルエンを加えて再溶解し、試験溶液とした。

B.7 GC-MS 条件

装置は Agilent Technologies 社の 8890 /7000D を用いた。カラムは Rxi-PAH (Restek 社, Length 40 m, I.D. 0.18 mm, Film thickness 0.07 µm)を用いた。キャリアガスは水素を用い、流量は 0.8 mL/min とした。試験溶液は 1 µL をパルスドスプリットレスモード (50 psi, 0.7 min) で注入した。カラムオーブンプログラムは 100°C (1 min) → 50°C/min → 210°C → 3°C/min → 270°C → 25°C/min → 340°C (10 分)に設定した。トランスファーライン温度は 340°C、注入口温度及びイオン源温度は 290°C 及び 300°C にそれぞれ設定した。MS/MS トランジションは表 3 に示した。

B.8 定量下限値

定量下限値は 0.2 µg/g とした。

C. 結果及び考察

C.1 精製法の検討

AfPS GS 2019:01 PAK では、抽出操作で

溶解するポリマーについて、精製が必要であることが記述されている⁶⁾。AfPS GS 2019:01 PAK に示された精製法は、シリカゲル 4 g を活性化処理後にクロマト管に充填する必要があることや、有機溶媒 80 mL を使用するため⁶⁾、労力や人体・環境への負荷の面で課題がある。

我々が以前に報告したクレオソート油製品中 PAHs 分析法で用いた精製法は、SAX カートリッジが PAHs を強く保持するという性質を利用したものである⁷⁾。SAX カートリッジは充填済みのものが市販されており、操作が簡便である。また、充填剤の量は 500 mg で十分な精製効果が得られるため、それに伴って使用溶媒量も少なく済むというメリットがある。

クレオソート油製品中 PAHs の分析法で検討した際は、シリカゲルカートリッジで精製した後にさらに SAX カートリッジで精製を行った⁷⁾。今回の検討では、分析の簡便性や溶媒使用量の削減を主眼に置き、SAX カートリッジのみで精製を行う方法を検討した。

トルエンによる抽出で、PS はほぼ完全に溶解する。この溶液を GC-MS でスキャン分析したところ、図 1a のようなクロマトグラムが得られた。保持時間 14~16 分に検出される大きな 4 本のピークはいずれも m/z 91, 129, 207 のフラグメントを有していた(図 2)。これらのピークは、分析対象物質であるベンゾ[a]アントラセン及びクリセンの保持時間に重なって検出され、これらの定量を妨害した。当該ピークと同様のマススペクトルを示すものとして、環状スチレントリマーの一種が報告されている⁸⁾ことから、PS 製品の分析を

行う上でこの問題は常に生じると考えられた。

PS 樹脂ペレットの抽出液を SAX カートリッジにより精製したところ、妨害物質影響のほとんどを除去することができた(図 1、図 3b 及び c)。しかし、わずかに残存した妨害物質のピークは BaA 0.08 µg/g に相当する大きさ(図 3c)であり、REACH 規則の玩具中 PAHs の制限値である 0.5 µg/g の 16%に相当する。この時の精製では SAX カートリッジの洗浄をジエチルエーテル/ヘキサン (1/9, v/v) 6 mL で行ったものであるが、これでは洗浄が不足していたと考えられた。そこで、カートリッジの洗浄にヘキサン 6 mL を追加して検討を行ったところ、妨害物質のピークを BaA 0.02 µg/g 相当の大きさまで低減することができた(図 3d)。精製前の妨害物質のピークは BaA 1.69 µg/g 相当(図 3b)であったことから、定量値への影響を大幅に低減することができたと考えられた。

今回考案した精製法は市販の充填済みカートリッジを使用するため、クロマト管に担体を充填する作業を省略できる。また、AfPS GS 2019:01 PAK で示された精製法では 1 試料あたり 80 mL の有機溶媒を使用する⁶⁾ところ、本精製法では 30 mL である。有機溶媒の使用量削減により環境負荷を低減できることも本精製法のメリットであると考えられた。

C.2 分析法の添加回収試験

AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法と、検討した精製法を組み合わせた分析法を図 4 に示した。この分析法の添加回収試験を

PS、PP、HDPE、SBR、CR、NBR の 6 種の材質で行った。

添加回収試験の結果を表 4 に示した。回収率は 75~110%、相対標準偏差はすべてのデータで 10%未満という、良好な結果を得ることができた。また、特に、PS、PP、HDPE の添加濃度は REACH 規則の玩具中 PAHs の制限値である 0.5 µg/g より低い 0.2 µg/g で良好な結果が得られたことから、本研究で考案した分析法は、ゴム・プラスチック製品中 PAHs の実態調査に必要な性能を十分に有していると考えられた。

C.3 アルカリ分解による妨害物質の除去

サンプル No.22 のハンマーについては、SAX カートリッジの精製後も非常に多くの妨害物質が存在し、それらが分析を妨害した。No.22 抽出液を GC-MS でスキャン分析したところ、図 5a のクロマトグラムが得られた。特に保持時間 17~27 分にみられるピークが分析を妨害しており、これらのピークは共通して図 6 のマススペクトルを示した。このスペクトルを NIST ライブラリで検索したところ、フタル酸エステル類の一種がヒットした。過去に我々が人工芝グラウンドゴムチップ中 PAHs の分析を行った際もフタル酸エステル類とみられるピークに分析を妨害されたが、アルカリ分解によってその影響を除去することができた⁹⁾。そこでサンプル No.22 については、SAX カートリッジでの精製後にさらにアルカリ分解の操作を行うこととした。その結果、図 5b のように妨害物質のほとんどを除去することに成功した。

なお、このアルカリ分解操作による添加回収試験の結果、回収率は 75～110%、相対標準偏差は 10%未満の良好な結果が得られた（表 5）。したがって、アルカリ分解操作を追加しても正確な定量結果が得られると考えられた。

C.4 ゴム・プラスチック中 PAHs の実態調査

店舗及びインターネット通販で購入したゴム・プラスチック製の 47 製品の実態調査を行った。その結果、3 製品から REACH 規則の制限値である 1 µg/g を超える PAHs が検出された（表 6）。この内、No.23 のハンマーからは制限値をわずかに超える 1.24 µg/g の BeP が検出された。一般家庭ではハンマーの使用機会は限られることや、工具使用時は手袋を着用する可能性があることを考慮すると、当該製品からの曝露量は多くないと考えられた。一方、No.36、37 の 2 製品からは高濃度の PAHs が検出された。これらはいずれも包装にタイヤチューブを再利用したものである旨が記載されていた。以前に人工芝グラウンドゴムチップ中の PAHs 濃度を調査した際には、タイヤをリサイクルしたゴムチップから比較的高濃度の PAHs が検出⁹⁾されていたことから、タイヤをリサイクルした製品には比較的高濃度の PAHs が含まれていると考えられた。

REACH 規則では制限対象の製品について、「通常または合理的に予見可能な使用条件下で、ヒトの皮膚または口腔に直接、または長時間または短期間反復的に接触する」ものが対象と記載されている。前述のリサイクルゴム製品に関してはい

ずれも屋外で自転車カバーや荷物の抑えとしての使用が想定されているため、これらの要件に該当せず、当該製品からの曝露量は限定的であると考えられた。

D. まとめ

本研究では、ゴム・プラスチック製品中 PAHs 分析法における効果的な精製法を検討するとともに、その精製法を組み込んだ分析法でわが国に流通する製品の実態調査を行った。

精製法の検討では、我々が以前に開発したクレオソート油製品中 PAHs の分析法で採用した SAX カートリッジによる精製法を基に検討した。その結果、PS 由来の分析妨害物質のほとんどを除去できることに加え、従来法よりも使用溶媒量を大幅に削減した精製法を開発することができた。

次に、開発した精製法と REACH 規則の推奨分析方法である AfPS GS 2019:01 PAK の抽出法を組み合わせた分析法を考案し、その添加回収試験を行った。その結果、良好な結果を得ることができた。

さらに、わが国に流通するゴム・プラスチック製品について、本研究で考案した分析法で実態調査を行った。その結果、47 製品中 3 製品から REACH 規則の制限値を超える PAHs が検出されたが、これらの製品からの曝露量については、用途・使用頻度を考慮すると限定的であると考えられた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 西 以和貴・吉富 太一・千葉 真弘・塩田 寛子・味村 真弓・吉田 俊明・高木 総吉・高居 久義・櫻木 大志・大野 浩之・河上 強志 クレオソート油製品中の多環芳香族炭化水素類試験法改定に係る検討, 第 61 国衛生化学技術協議会 年会, (2024.11)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) Jameson CW. Polycyclic aromatic hydrocarbons and associated occupational exposures. In: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editors. Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019. (IARC Scientific Publications, No. 165.) Chapter 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570325/> (2025.3.16 閲覧)
- 2) International Agency for Research on Cancer. List of Classifications. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/> (2025.3.16 閲覧)
- 3) ECHA, ANNEX XVII TO REACH – Conditions of restriction, Entry 50,

<https://echa.europa.eu/documents/10162/4f099937-658f-8b86-2f62-5e767fab4d6e>
(2025.3.16 閲覧)

- 4) European Commiossion. Safety Gate: the EU rapid alert system for dangerous non-food products. <https://ec.europa.eu/safety-gate-alerts/screen/webReport> (2025.3.16 閲覧)
- 5) ECHA. Compendium of Analytical Methods June 2021 2nd edition Recommended by the Forum to check compliance of REACH Annex XVII restrictions. https://echa.europa.eu/documents/10162/17088/compendium_of_analytical_methods_en+%281%29.pdf/4c730fb9-1b48-2e14-6ee3-7a36391b7322?t=1626370365832
(2025.3.16 閲覧)
- 6) Federal Institute for Occupational Safety and Health. AfPS GS 2019:01 PAK
- 7) Nishi, I., Yoshitomi, T., Nakano, F., Uemura, H., Tahara, M., & Kawakami, T. (2023). Development of a safer and improved analytical method for polycyclic aromatic hydrocarbons in creosote products. *Journal of Chromatography A*, 1698, 464007.
- 8) 河村葉子, 杉本直樹, 武田由比子, & 山田隆. (1998). 食品用ポリスチレン製品に残存する未知物質の同定. *食品衛生学雑誌*, 39(2), 110-119_1.
- 9) Nishi, I., Kawakami, T., Sakai, S., Obama, T., Kubota, R., Inoue, K., & Ikarashi, Y. (2022). Characterization of synthetic turf

rubber granule infill in Japan:

Polyaromatic hydrocarbons and related compounds. *Science of The Total Environment*, 842, 156684.

表 1 本研究における分析対象物質

No.	Compound	Abbreviation	CASRN ^a
1	Benz[a]anthracene	BaA	56-55-3
2	Chrysene	CRY	218-01-9
3	Benzo[b]fluoranthene	BbF	205-99-2
4	Benzo[k]fluoranthene	BkF	207-08-9
5	Benzo[j]fluoranthene	BjF	205-82-3
6	Benzo[e]pyrene	BeP	192-97-2
7	Benzo[a]pyrene	BaP	50-32-8
8	Indeno[1,2,3-cd]pyrene	IcdP	193-39-5
9	Dibenz[a,h]anthracene	DahA	53-70-3
10	Benzo[ghi]perylene	BghiP	191-24-2

表2 実態調査において購入した試料の一覧

サンプル No.	サンプルの種類	材質	色	製造国
1	自転車グリップ		黒	台湾
2	自転車グリップ		黒	記載なし
3	サンダル	Ethylene-vinyl acetate	黒	中国
4	ビーチサンダル	Ethylene-vinyl acetate	黒	中国
5	マリンシューズ		黒	中国
6	スポーツサンダル	Ethylene-vinyl acetate	黒	中国
7	腕時計バンド		黒	中国
8	腕時計バンド		黒	中国
9	子供用腕時計		黒	中国
10	子供用腕時計		黒	記載なし
11	スマートフォン カバー		黒	記載なし
12	スマートフォン カバー		黒	中国
13	ゴム手袋	樹脂部：天然ゴム	黒	ベトナム
14	ゴム手袋	すべり止め：天然ゴム	黒	中国
15	ゴム手袋	天然ゴム	黒	マレーシア
16	ゴム手袋		黒	日本
17	ゴム手袋	樹脂部：天然ゴム	黒	ベトナム
18	ゴム手袋	手のひら部分：天然ゴム	黒	中国
19	湯たんぽ		赤	記載なし
20	湯たんぽ		青	台湾
21	ゴムハンマー※		黒	中国
22	ハンマー※		黒	記載なし
23	ハンマー※		黒	日本
24	ボールペン※		黒	日本
25	ボールペン※		黒	記載なし
26	ボールペン※		黒	記載なし
27	ボールペン※	サーモプラスチックラバー	黒	中国
28	指サック	天然ゴム	橙	マレーシア
29	指サック	シリコーンゴム	グレー	中国
30	トレーニングチューブ	天然ゴム	橙	中国

表2 実態調査において購入した試料の一覧（続き）

サンプル No.	サンプルの種類	材質	色	製造国
31	リフレッシュボール	塩化ビニル樹脂	グレー	中国
32	手首サポーター	中材：クロロプレンゴム、生地：ナイロン 100%	黒	中国
33	手首サポーター	ポリエステル、ゴム、ポリプロピレン	黒	中国
34	ひざサポーター	ポリエステル、ポリプロピレン、天然ゴム	黒	中国
35	リサイクルゴムバンド	タイヤチューブ再利用	黒	中国
36	リサイクルゴムバンド	タイヤチューブ再利用	黒	中国
37	ゴムボール		橙	中国
38	ゴムボール		黄	中国
39	ゴムボール		茶	中国
40	ゴムボール		白	中国
41	ゴムボール	ポリ塩化ビニル	緑	中国
42	ゴムボール	ポリ塩化ビニル	赤	中国
43	ゴムバンド（玩具）		黒	中国
44	ゴムバンド（玩具）		黒	中国
45	ゴム製手裏剣		黒	日本
46	ゴム製手裏剣		黒	記載なし
47	クッシュボール		黄、緑、青、橙、赤	記載なし

※グリップ部分を試験に供した。

表 3 MSMS トランジション一覧

Compound	Quantifying transition		Qualifying transiton			
	Monitoring ion (m/z)	Collision Energy (V)	Monitoring ion (m/z)	Collision Energy (V)	Monitoring ion (m/z)	Collision Energy (V)
BaA	228>226	35	228>202	30	226>224	40
CRY	228>226	35	228>202	30	226>224	40
BbF	252>250	40	252>226	30	250>248	40
BkF	252>250	40	252>226	30	250>248	40
BjF	252>250	35	252>226	30	250>248	40
BeP	252>250	40	252>226	35	250>248	40
BaP	252>250	40	252>226	30	250>248	40
IcdP	276>274	40	274>272	40	274>248	30
DahA	279>277	35	278>276	40	278>252	35
BghiP	276>274	40	274>272	40	274>248	35
BaA- <i>d</i> ₁₂	240>236	35	240>212	30	236>232	40
CRY- <i>d</i> ₁₂	240>236	35	240>212	30	236>232	40
BbF- <i>d</i> ₁₂	264>260	40	264>236	35	260>256	40
BaA- <i>d</i> ₁₂	264>260	40	264>236	35	260>256	40

表 4 考案した分析法における添加回収試験の結果

添加した 材質 (添加濃 度)		BaA	CRY	BbF	BkF	BjF	BeP	BaP	IcdP	DahA	BghiP
PS	Recovery (%)	97.8	108.8	100.9	100.0	101.1	97.9	92.9	98.3	101.0	105.0
0.2 µg/g	RSD (%)※	3.6	2.2	3.3	4.9	5.7	3.1	7.0	6.9	8.4	5.7
PP	Recovery (%)	96.7	89.7	102.4	90.1	103.8	93.8	101.4	100.1	105.5	98.2
0.2 µg/g	RSD (%)	2.0	6.5	3.2	1.9	4.1	4.3	2.9	2.5	1.8	3.2
HDPE	Recovery (%)	92.5	94.3	103.2	92.6	100.4	89.4	94.8	95.0	98.9	96.0
0.2 µg/g	RSD (%)	1.6	3.7	2.9	1.9	0.1	1.4	5.4	2.6	4.8	9.3
SBR※2	Recovery (%)	98.9	105.6	96.9	93.1	95.9	95.2	93.7	77.6	99.1	76.5
1 µg/g	RSD (%)	3.0	3.5	1.9	1.4	1.2	1.5	4.3	2.8	1.4	3.3
CR※2	Recovery (%)	93.2	97.8	103.6	92.0	97.9	99.0	100.7	94.9	96.3	87.5
1 µg/g	RSD (%)	0.9	3.6	0.8	0.7	3.9	5.9	4.2	2.6	2.8	8.3
NBR※2	Recovery (%)	92.4	90.6	100.8	89.5	95.7	96.9	101.8	105.9	106.2	88.7
1 µg/g	RSD (%)	1.3	2.2	1.3	2.6	4.0	3.5	2.0	0.9	1.1	2.9

※相対標準偏差

※2 添加前の試料から検出された PAHs の濃度を差し引いて算出した。

表 5 アルカリ分解操作を加えた時の添加回収試験の結果

添加した 材質 (添加濃 度)		BaA	CRY	BbF	BkF	BjF	BeP	BaP	IcdP	DahA	BghiP
PS	Recovery (%)	109.6	102.3	104.9	93.6	101.8	100.0	100.2	100.7	100.8	99.8
0.2 µg/g	RSD (%)※	8.5	4.9	2.6	6.5	5.5	1.8	5.1	4.6	8.2	2.3
PP	Recovery (%)	94.8	93.3	95.3	93.2	99.7	96.5	91.8	93.1	92.4	93.5
0.2 µg/g	RSD (%)	3.9	2.3	1.4	1.1	5.0	0.6	0.7	1.2	3.1	0.6
HDPE	Recovery (%)	95.6	98.5	93.6	90.7	91.1	96.4	87.9	93.4	100.3	94.3
0.2 µg/g	RSD (%)	2.2	3.1	0.8	1.1	10.8	1.3	10.8	0.9	1.0	1.7
SBR※2	Recovery (%)	96.9	104.3	97.5	92.8	97.5	94.2	109.1	75.1	93.4	83.6
1 µg/g	RSD (%)	3.5	1.7	1.2	1.4	1.4	2.6	4.0	2.9	2.9	4.8
CR※2	Recovery (%)	94.6	101.3	101.1	101.0	88.5	108.1	96.7	88.5	91.5	79.5
1 µg/g	RSD (%)	1.2	1.1	5.2	0.4	0.8	0.9	3.1	5.7	4.1	4.0
NBR※2	Recovery (%)	94.9	94.7	100.0	89.9	85.4	96.0	99.6	101.5	100.8	84.6
1 µg/g	RSD (%)	3.5	2.6	1.7	4.9	2.1	3.8	1.5	3.5	3.5	6.1

※相対標準偏差

※2 添加前試料から検出された PAHs の濃度を差し引いて算出した。

表 6 市販ゴム・プラスチック製品の実態調査の結果

sample	Concentration (μg/g)									
No.	BaA	CRY	BbF	BkF	BjF	BeP	BaP	IcdP	DahA	BghiP
1	※	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.33
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	0.51	0.48	0.31	-	1.24	0.78	0.48	-	3.03
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	0.20	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	14.25	23.29	6.84	3.02	1.50	28.08	14.23	1.20	1.95	6.47
36	25.90	23.80	13.60	6.21	5.31	26.25	22.88	9.51	3.46	28.74
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	0.49	-	-	-	-	-	-	-	-

※定量下限値(0.2 μg/g 未満)

※2 REACH 規則制限対象 8 種の合計値

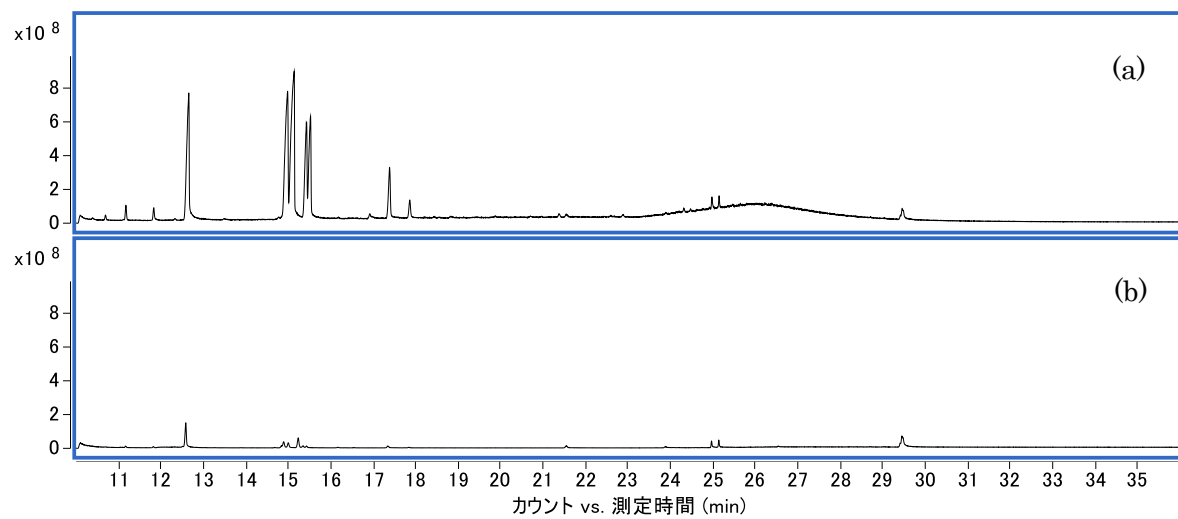


図1 PS抽出液のスキャンクロマトグラム (a: 未精製、b: SAX カートリッジ精製後)

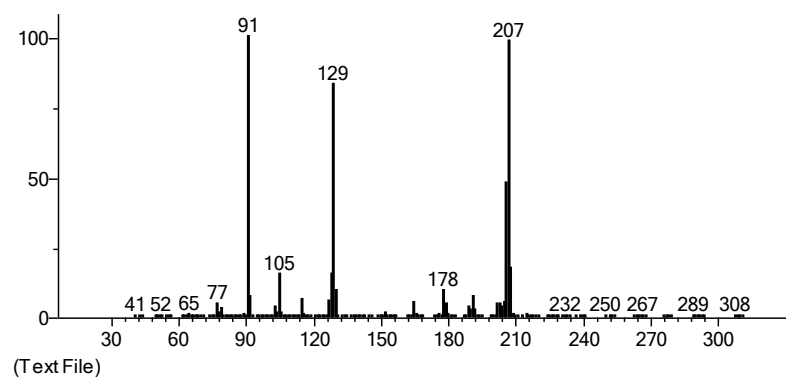


図2 妨害物質のマスペクトル

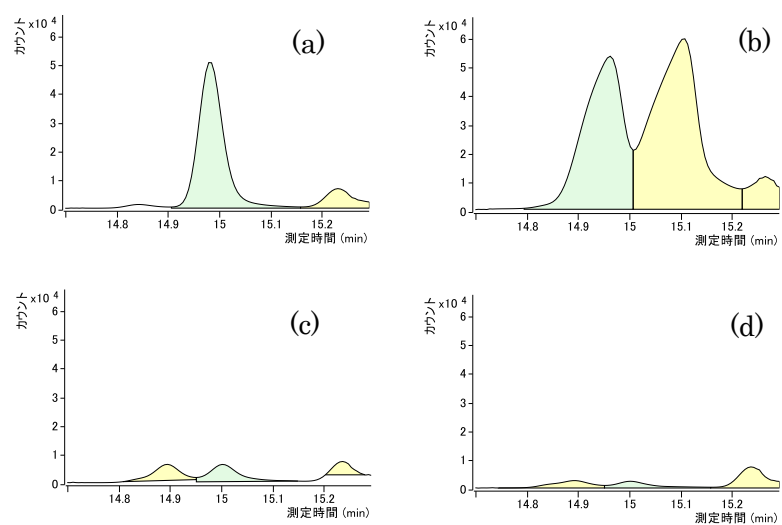


図 3 MS/MS 分析における妨害物質の影響 (a: BaA 20 ng/mL、b: 未精製の PS 抽出液、c: SAX カートリッジによる精製後の PS 抽出液、d: SAX カートリッジでの洗浄工程にヘキサン 6 mL を追加した後の PS 抽出液)

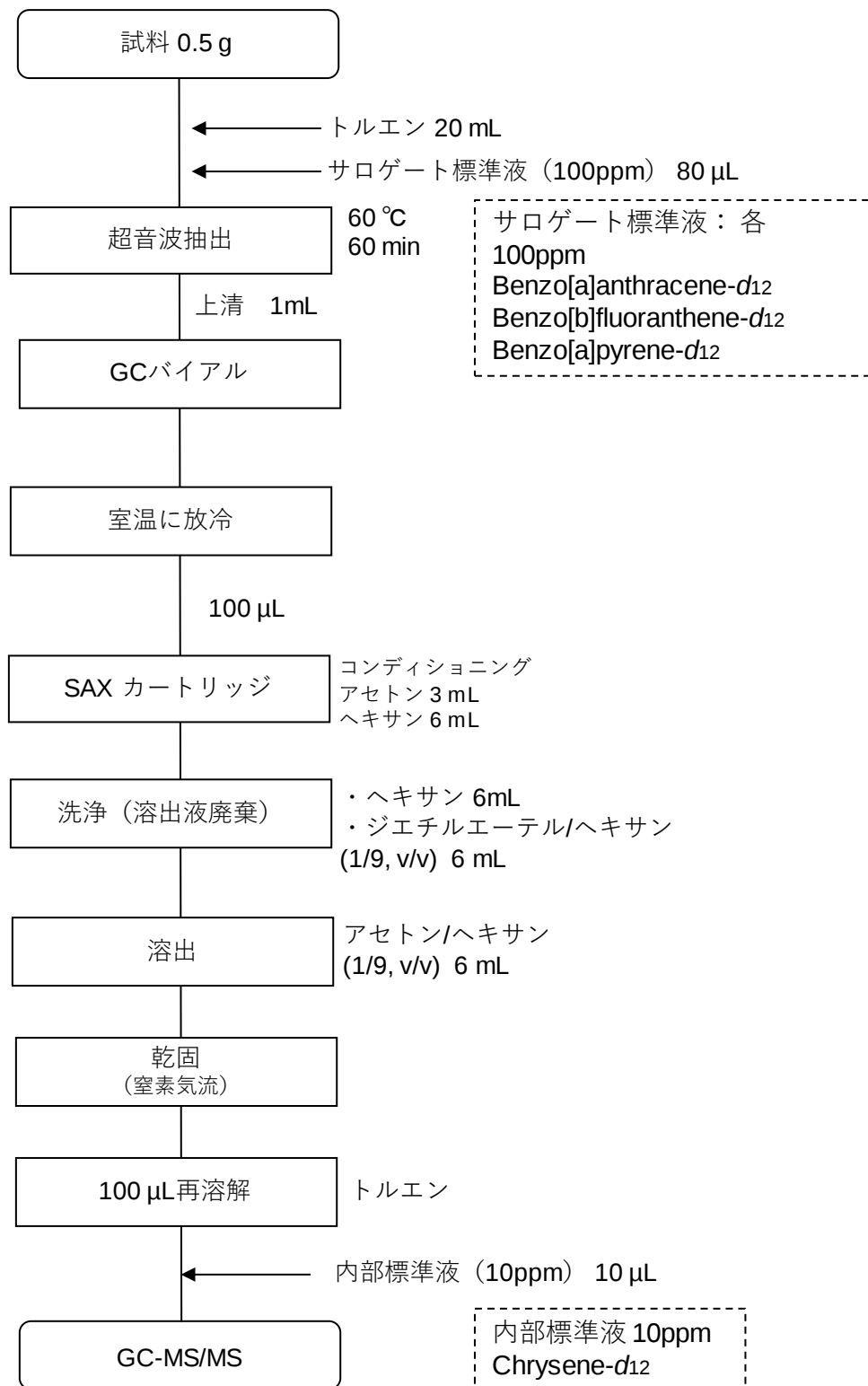


図 4 本研究で考案したゴム・プラスチック製品中 PAHs 分析法

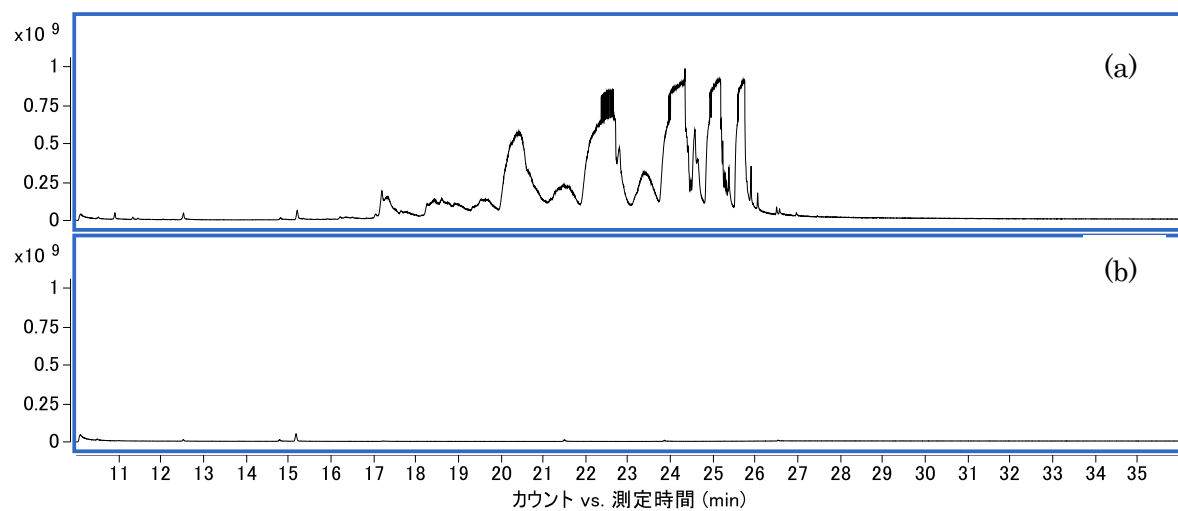


図5 サンプル No.22 のスキャンクロマトグラム (a: アルカリ分解前、b:アルカリ分解後)

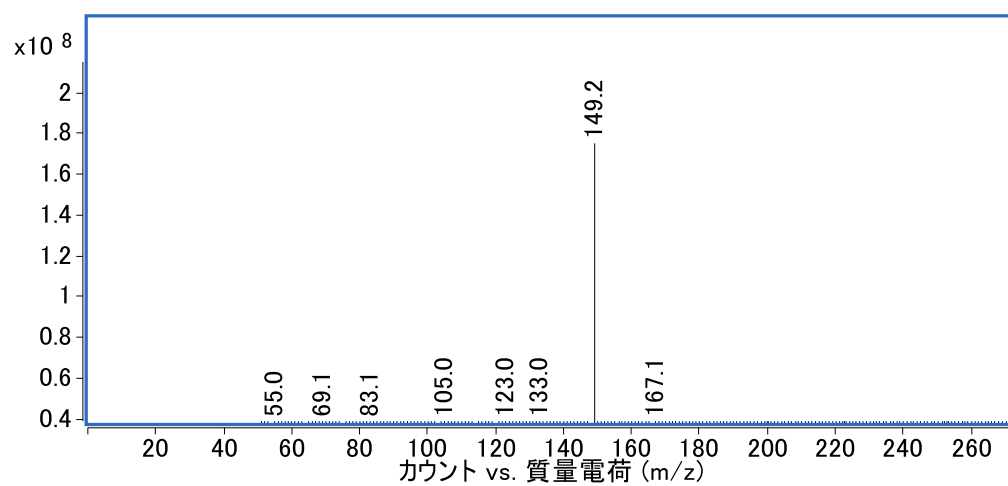


図6 サンプル No.22 の分析時に検出された妨害物質のマススペクトル

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

未規制有機リン系防炎加工剤試験法等に関する研究

研究分担者 千葉真弘 北海道立衛生研究所・生活科学部生活衛生グループ・主査

要旨

有機リン系防炎加工剤はハロゲン系防炎加工剤の代替物質として近年使用されているが、家庭用品中における存在実態は不明である。昨年度の研究では、主に繊維製品のうち防炎加工品として市販されている寝具、カーテン、床敷物および衣類等の計 46 検体について製品中に含まれる有機リン系防炎加工剤の実態を調査し、1 検体でトリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファート(TDCP)を検出した。今年度は昨年度未調査であるトリス（ジメチルフェニル）ホスファート(TXP)およびトリス(イソプロピルフェニル)ホスファート(PIP)に着目し、昨年度と同様の試料 46 検体における実態調査を行った。また昨年度 TDCP が検出された試料については人工汗液を用いた溶出試験を行い、その溶出量を調査した。実態調査では寝具 6 検体、床敷物 6 検体、衣類等 8 検体およびカーテン 14 検体からいずれかの物質が検出され、濃度は TXP で 0.0036～0.55 µg/g、PIP で 0.0021～2.5 µg/g であった。またカーテンの 1 検体から PIP が 2.5 µg/g 検出され、防炎加工剤としての使用も考えられる結果であった。全体 (Crude)試料の人工汗液による溶出試験では TDCP が 1.7～23 µg/g（酸性）、2.3～6.3 µg/g（アルカリ性）とバラツキはあるものの液性に関係なく人工汗液への溶出が確認された。部位別試料の人工汗液による溶出試験では、3.8～12 µg/g（全体(Crude)および表面布）であったが、中綿や内側布では 0.27～1.9 µg/g と全体(Crude)や表面布に比べて小さな値となりアセトンによる抽出実験の結果とほぼ一致した。

研究協力者

柿本洋一郎 北海道立衛生研究所 生活科学部薬品安全グループ主査
市村 天 北海道立衛生研究所 生活科学部生活衛生グループ研究職員

A. 研究目的

防炎加工剤は、種々の材料を難燃化する目的で繊維製品だけではなく建築材料や電子機器等、多様な製品に使用されている。防炎加工剤のうち特にハロゲン系防炎加工剤の一部物質は、化審法、RoHS

指令およびストックホルム条約（POPs条約）等国内外で規制されており、近年ではハロゲン系防炎加工剤に代わり有機リン系防炎加工剤が使用されている¹。一方有機リン系防炎加工剤は、その使用に伴いハウスダストや河川等環境中からの検出されている²⁻⁶。

国内における家庭用品中の防炎加工剤の規制では、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（家庭用品規制法）において繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物中のトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）、トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）およびビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト化合物（BDBPP 化合物）が対象となっているが、その他の防炎加工剤については対象外である。昨年度の研究では、規制対象外である防炎加工剤のうちトリス（2-クロロエチル）ホスファート（TCEP）、トリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファート（TDCP）およびトリス（1-クロロ-2-プロピル）ホスファート（TCPP）について、寝具、カーテン、床敷物および衣類等 46 検体における存在実態を調査したところ、延べ 20 検体からいずれかの物質が検出された。そのうち特に衣類等の 1 検体から、TDCP が、防炎加工剤としての使用を示唆される濃度で検出された。

そこで本研究では、昨年度に引き続き家庭用品規制法の対象外である有機リン系防炎加工剤に着目し、その実態を調査することを目的とした。また昨年度の調査において防炎加工剤の使用が示唆され

た試料については、人工汗液による溶出試験を行い、その溶出量について調査した。

B. 研究方法

B1. 試薬類

アセトンに関東化学製（残留農薬・PCB 試験用、5000 倍濃縮検定品）、酢酸アンモニウムは関東化学製および SIGMA-ALDRICH 製特級を、メタノールは関東化学製（LC/MS 用）を、また人工汗液は武藤化学製の酸性人工汗液およびアルカリ性人工汗液を使用した。トリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファート（TDCP）は東京化成製を、トリス（ジメチルフェニル）ホスファート（TXP）は Combi-Blocks 製を、トリス（イソプロピルフェニル）ホスファート（PIP）は AK Scientific 製をそれぞれ使用した。また TDCP-*d*₁₅ およびリン酸トリス（2-ブトキシエチル）-¹³C₂（TBEP-¹³C₂）は Wellington Laboratories 製 50 µg/mL トルエン溶液を、トリス（3-イソプロピルフェニル）ホスファート-*d*₃₃（PIP-*d*₃₃）は林純薬工業製を使用した。

B2. 対象物質と対象試料

B2.1. 実態調査とアセトンによる抽出

実態調査における対象物質はヨーロッパの Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical (REACHs) やアメリカの有害物質規制法 (TSCA) 等で規制対象物質とされ、日本では家庭用品規制法において規制対象とされていない化学物質のうち、昨年度測定対象外とした TXP および PIP とした。試料は、昨年調査した試料を使用し、寝具 8 検体（ポリ

エステル製品 5 検体、アクリル製品 1 検体、綿・アクリル系難燃繊維混合製品 1 検体、綿・ポリエステル・アクリル系難燃繊維混合製品 1 検体)、カーテン 16 検体(ポリエステル製品 13 検体、塩化ビニル樹脂 1 検体、不明 2 検体)、床敷物 12 検体(ポリプロピレン製品 8 検体、ウール製品 1 検体、ポリエステル製品 1 検体、ポリエステル・アクリル樹脂混合製品検体、ポリエステル・塩化ビニル樹脂混合製品 1 検体)および子供用衣類を含む衣類等 10 検体(綿製品 5 検体、ポリエステル製品 4 検体、綿・アクリル系難燃繊維混合製品 1 検体)の計 46 検体とした(Table 1)。

試料は 10 g 程度を採取した後 1 cm 以下に細切し、その 1 g を採取して分析に供した。試料からの抽出は、ISO 17881-2 (2016) International Standard を参考にアセトンを用いて行い、ろ過および濃縮の後 LC-MS/MS で分析した⁷⁾。抽出操作のフローを Fig. 1 に示す。

B2.2. 人工汗液による溶出試験

人工汗液による溶出試験は、昨年度の実態調査において TDCP の使用が示唆された衣類等の試料 1 検体について行った。試料は、実態調査と同様に 1 cm 以下に細切して分析に供した。試料からの溶出は Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency の方法を参考とし、試料 1 g に人工汗液 20 mL (固液比 1:20) を加え、37°C の定温恒温器で 3 時間行った⁸⁾。また河上らの報告を参考に、長時間の使用も想定した 6 時間の溶出試験もあわせて行った⁹⁾。人工汗液による溶出試験のフローは Fig. 2 に示したとおりである。

B2.3. 部位別による検討

部位別による検討では、部位による存在量や溶出量の差異を確認するため、アセトンによる抽出および人工汗液による溶出試験を行った。試料は全体 (Crude) の他に表面布、中綿および内側布に分別し、それぞれ実態調査と同様に 1 cm 以下に細切して分析に供した。アセトンによる抽出は実態調査と同様に Fig. 1 に示した方法で行った。人工汗液による溶出では、独立行政法人製品評価技術基盤機構によるペルフルオロオクタン酸及びその関連物質の人工唾液溶出試験を参考とし、サロゲートの添加時期を溶出後に変更して検討した¹⁰⁾。人工汗液による部位別の溶出試験におけるフローは Fig. 3 に示したとおりである。

B3. 分析装置と使用機器

液体クロマトグラフー質量分析計 (LC-MS/MS) は島津製作所製 LCMS-8050 を使用した。試験に使用した超純水はアドバンテック東洋製超純水製造装置 RFD270NC で作製し、溶離液として分析に供した。

実態調査および部位別試料のアセトンによる抽出は、アズワン製超音波洗浄機 MCS-6 を使用し、ろ過は柴田科学製ガラスろ過器 11G P160 で行った。メンブランフィルターはアドバンテック東洋製 DISMIC-25JP (0.2 μm) を使用した。

人工汗液による溶出では、柴田科学製ガラスろ過器 11G P160 で試料を取り除いた後、溶出液をアドバンテック東洋製メンブランフィルター (DISMIC-25HP, 0.2 μm) でろ過して分析に供した。

B4. 標準溶液と検量線

TDCP、TXP および PIP は、それぞれ 10 mg を精秤した後メタノールで 10 mL とし、標準原液を調製した。これら標準原液を混合の後メタノールで定量値に応じて 0.001~1.0 µg/mL の範囲内の濃度に段階的に希釈し、検量線溶液を作製した。サロゲート溶液は、50 µg/mL トルエン溶液をメタノールで 1 µg/mL に希釈して使用した。定量の際に検量線の範囲を超える試料は、検量線を外挿して定量した。

B5. 定量下限値の算出と添加回収試験

機器の定量下限値は検量線の最低濃度 (0.001 µg/mL) における 5 併行の定量値について標準偏差を算出し、その 10 倍に相当する濃度とした。

添加回収試験は、市販のポリエステル製カーテン 1 g に TXP および PIP をそれぞれ標準品 0.1 µg、サロゲートとして TBEP-¹³C₂ および PIP-*d*₃₃ をそれぞれ 0.1 µg 添加し、5 併行で行った。添加回収試験の評価は、水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインにおける有機物の真度 70~130%、併行精度 20%以下を指標とした¹¹⁾。

C. 結果及び考察

C1. LC-MS 分析条件の検討

測定機器やカラム等の条件は、昨年度と同様に中山らの報告を参考にした⁴⁾。分析条件を Table 2 および 3 に示す。今年度は、昨年度より長い分離カラムと同じカラムをリテンションギャップカラムとして使用することにより、ブランクによる妨害ピークを明確に分離することが可能となった。

設定した分析条件をもとに機器の定量下限を算出した。検量線を 0.001~0.02 µg/mL の範囲で作製し、繰り返し測定を行ったところ、定量下限値は TDCP では 0.0007 µg/mL、TXP および PIP では 0.0006 µg/mL および 0.0008 µg/mL となったことから、検量線の最低濃度である 0.001 µg/mL を機器の定量下限値とすることとした。

C2. 添加回収試験

添加回収試験の結果を Table 4 に示す。サロゲートを使用しない場合の TXP および PIP の平均回収率は、44.6 % および 60.0 % と低く、設定した指標における真度を満たさなかった¹¹⁾。そこで、堤らの報告を参考に抽出前にサロゲートとして加えた TBEP-¹³C₂ および PIP-*d*₃₃ による回収率の補正を行ったところ、平均回収率は 104.4 % および 116.8 % となり指標とした真度を満たしたことから、本研究では TBEP-¹³C₂ および PIP-*d*₃₃ をサロゲートとして使用することとした¹²⁾。またサロゲート補正後におけるそれぞれの併行精度は 6.7 % および 1.7 % であり、指標とした併行精度を満足した。そこで本研究では、この分析条件を試料中における各防炎加工剤濃度の測定に用いることとした。

C3. 実態調査

Table 1 に示した試料を分析した結果を、Table 5~8 に示す。寝具では定量下限値以上の PIP が 8 検体中 6 検体から 0.0022~0.016 µg/g、うち 1 検体から TXP が 0.0036 µg/g 検出された。残りの 2 検体はいずれも定量下限値未満であった。検出された検体の素材はポリエステルおよび綿、ア

クリル系難燃繊維であった。床敷物では 12 検体中 6 検体から 0.0021~0.098 µg/g の PIP が検出され、素材はウールおよびポリプロピレンであった。TXP はいずれの検体でも定量下限値未満であった。衣類等では対象物質が 10 検体中 8 検体から 0.0021~0.017 µg/g の PIP が検出されたが、TXP はいずれの検体でも定量下限値未満であった。検出された検体の素材は綿、ポリエステルおよびアクリル系難燃繊維であった。昨年度の実態調査において TDCP の使用が示唆された試料は、PIP および TXP とともに定量下限値未満であった。カーテンでは 16 検体中 14 検体から 0.0024~2.5 µg/g の PIP が、3 検体からは 0.0049~0.55 µg/g の TXP が検出された。これらの素材は主にポリエステルであった。このうち 1 検体からは PIP が他の検体に比べて高い濃度で検出されており、防炎加工剤としての使用も考えられる結果となった。他の 45 検体については、定量下限値未満か痕跡量であった。

C4. 人工汗液による溶出試験

人工汗液による溶出は、汗堅ろう度試験 (JIS L 0848) を参考に酸性およびアルカリ性の 2 種類について行った¹³⁾。昨年度 TDCP の使用が示唆された検体のうち全体(Crude)の試料について、Fig. 2 に示す手順で人工汗液による溶出試験を行った。試験はすべて 5 併行で行ったが、酸性人工汗液による 6 時間の溶出では、1 試料でサロゲートを含めたピークが検出されなかったため、検討から除外し 4 併行での検討とした。その結果を Table 9 に示す。酸性人工汗液による溶出試験では、溶出

時間が 3 時間の場合 4.5~23 µg/g、6 時間の場合 1.7~5.5 µg/g、アルカリ性人工汗液による溶出試験では、溶出時間が 3 時間の場合 2.3~4.2 µg/g、6 時間の場合 2.9~6.3 µg/g となり、すべての試料で一定量の溶出が確認され、また酸性人工汗液における 3 時間の溶出では 10 µg/g を越える溶出も確認された。この結果から、溶出量の差は見られるが、すべての試料中での溶出が確認されており、TDCP は液性に関係なく人工汗液中に溶出すると考えられた。一方で溶出試験における繰り返しの変動係数は 26.8~66.6%であり、溶出量にはバラツキが見られた。バラツキの詳細な原因は不明であるが、これまでは表面布、中綿および内側布を部位別に分別せず検討しているため、仮に表面布、中綿および内側布における TDCP 含有量に差がある場合は、採取部位や表面布、中綿および内側布の採取の割合により TDCP の濃度が変動する可能性も考えられた。そこで次に表面布、中綿および内側布の各部位についてアセトン抽出による TDCP の存在実態を確認することとした。

C5. アセトン抽出による部位別の TDCP 濃度

部位別に分けた試料を実態調査と同様に Fig. 1 に示す手順でアセトン抽出した際の結果(n=1)を Table 10 に示す。TDCP は全体(Crude)では 12、表面布では 18 µg/g 検出されたが、中綿および内側布からはそれぞれ 0.14 および 0.22 µg/g であった。したがって TDCP は主に表面布に存在すると考えられ、製品仕様に記載の「表地は防炎コーティング加工」の標記とも一致し

た。一方今回の結果は、人工汗液による溶出結果の最大値と比べて小さい値となった。本実験では、試験を 1 併行で行ったことから試料による存在量の差を確認することは出来なかったが、表面布への防炎加工が均一ではない可能性も考えられた。

しかしながら、いずれの場合においても TDCP は表面布に多く存在することが明らかとなったことから、部位別の試料について人工汗液による溶出試験を行うこととした。また本実験では、サロゲートを人工汗液による溶出前に添加していることから、サロゲートが試料に吸着する等の影響により定量値が変化する（大きく評価される）可能性もあり、これもバラツキの一因となりうることから、サロゲートの添加時期を溶出後として検討を行った。

C6. 部位別試料の人工汗液による溶出

部位別試料について、サロゲートの添加時期を溶出後とした際の人工汗液による溶出試験の結果を Table 11 に示す(Fig. 3)。なお試験はそれぞれ 3 併行で行った。全体(Crude)の試料では、溶出時間が 3 時間の場合酸性で 3.8~5.3 $\mu\text{g/g}$ 、アルカリ性で 6.1~7.7 $\mu\text{g/g}$ 、6 時間の場合酸性で 5.2~6.1 $\mu\text{g/g}$ 、およびアルカリ性で 7.7~12 $\mu\text{g/g}$ であった。変動係数は、溶出時間 3 時間でそれぞれ 16.8 %および 11.6 %、溶出時間 6 時間でそれぞれ 7.8 %および 23.7 % とサロゲートを溶出前に添加した際と比べて小さいもののバラツキは見られる結果となったが、時間や液性に関係なく概ね同程度の TDCP が溶出していると考え

られた。一方サロゲートの添加時期については、サロゲートを溶出前に添加している方が大きな値を示した結果もあるが、ほとんどの試料で溶出量は数 $\mu\text{g/g}$ ~10 $\mu\text{g/g}$ 程度であり、概ね一致していると考えられることから、定量値のバラツキの詳細は不明であるものの、サロゲートの添加時期による定量値への影響は少ないと考えられた。表面布の試料における溶出試験では、酸性の場合 3 時間の溶出で 4.8~5.0 $\mu\text{g/g}$ 、6 時間の溶出で 4.6~4.7 $\mu\text{g/g}$ 、変動係数はそれぞれ 1.9 %および 2.0 % とバラツキも少なかった。同様にアルカリ性の場合も溶出量は 3 時間の溶出で 6.2~6.8 $\mu\text{g/g}$ 、および 6 時間の溶出で 6.0~7.3 $\mu\text{g/g}$ 、変動係数はそれぞれ 4.6 %および 9.5 %であり、いずれの条件でもほぼ同程度の溶出量となった。一方アセトン溶出で TDCP 存在量が少なかった中綿および内側布における人工汗液による溶出量は、中綿では酸性の場合 0.51~1.2 $\mu\text{g/g}$ 、アルカリ性の場合 0.41~1.9 $\mu\text{g/g}$ 、内側布では酸性の場合 0.27~0.87 $\mu\text{g/g}$ 、アルカリ性の場合 0.46~0.92 $\mu\text{g/g}$ といずれの場合も全体(Crude)や表面布に比べて小さな値となり、アセトンによる抽出の結果と一致した。一方中綿および内側布からの溶出量がアセトン抽出に比べて大きくなっているが、これは本検討における試料採取の際、試料の都合で TDCP が存在する表面布と接する部位を採取したものが含まれたことが影響したためと考えられた。

D. まとめ

本研究では、現在国内では未規制のリン系防炎加工剤に着目し、国内における

実態調査を行った。また、昨年度の調査において防炎加工剤の使用が示唆された試料については、人工汗液による溶出試験を行い、その溶出量について調査した。TXP および PIP の実態調査において調査に先立ち添加回収試験を行った結果、TXP および PIP の平均回収率が 44.6 % および 60.0 % と設定した指標を満たさなかったが、抽出の際にサロゲート溶液を添加して補正することにより、それぞれ 104.4 % および 116.8 % となり指標を満足したことから、本研究では定量の際にサロゲートを使用することとした。

実態調査は寝具 8 検体、カーテン 16 検体、床敷物 12 検体および衣類等 10 検体の 46 検体について行った。その結果のべ 34 検体からいずれかの物質が検出され、PIP では 0.0021~2.5 $\mu\text{g/g}$ 、TXP では 0.0036~0.55 $\mu\text{g/g}$ の濃度であった。多くの試料においては痕跡量程度の検出量であったが、カーテン 1 検体からは PIP が他の検体に比べて高い濃度で検出されており、防炎加工剤としての使用も考えられる結果となった。

全体(Crude)試料を用いた人工汗液による溶出試験では、TDCP が酸性人工汗液では 1.7~23 $\mu\text{g/g}$ 、アルカリ性人工汗液では 2.3~6.3 $\mu\text{g/g}$ とバラツキはあるものの液性に関係なく人工汗液へ溶出することわかった。部位別試料のアセトン抽出では、TDCP が全体(Crude)および表面布の試料から検出され、中綿および表面布からはほとんど検出されなかったことから、TDCP は表面布に多く存在することが示唆された。部位別試料の人工汗液による溶出試験では、全体(Crude)の試料および

表面布から 3.8 $\mu\text{g/g}$ ~12 $\mu\text{g/g}$ とバラツキはあるものの液性や溶出時間に関係なく概ね同程度の量が溶出していると考えられた。中綿や内側布についても同様にバラツキはあるものの 0.27 $\mu\text{g/g}$ ~1.9 $\mu\text{g/g}$ といずれの場合も全体(Crude)や表面布に比べて小さな値となり、アセトンによる抽出の結果と一致した。一方中綿および内側布からの溶出量がアセトン抽出に比べて大きくなっているが、これは本検討における試料採取の際、TDCP が存在する表面布と接する部位を採取したものが含まれたことが影響したためと考えられた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E2. 学会発表

千葉真弘, 柿本洋一郎, 河上強志: 家庭用品中の未規制有機リン系防炎加工剤に関する実態調査, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 令和 6 年 11 月 22 日

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 松神秀徳, 戸舘侑孝, Sico H. Brandsma, Pim E. G. Leonards, 滝上英孝, 環境化学, 24, 41-49 (2014)
- 2) 斎藤育江, 大貫 文, 矢口久美子, 小縣昭夫, 東京都健康安全研究センター研究年報, 59, 27-38 (2008)
- 3) 戸次加奈江, 令和2年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業) 分担研究報告書, 3. 全国の一般家庭から採取した床ダスト中のリン系難燃剤に関する汚染実態調査
- 4) 中山駿一, 黒澤のりあ, 長谷川敦子, 神奈川県環境科学センター研究報告, 45, 44-48 (2022)
- 5) 宮尻久美, 坂 雅宏, 京都府保環研年報, 64, 24-29 (2019)
- 6) 鈴木義浩, 山根尚子, 江原 均, 喜内博子, 川崎市環境総合研究所年報, 8, 57-60 (2020)
- 7) ISO: ISO 17881-2 (Textiles- Determination of certain flame retardants -Part 2: Phosphorus flame retardants), 2016
- 8) Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, Chemical substances in car safety seats and other textile products for children - Survey of chemical substances in consumer products (2015)
- 9) Tsuyoshi KAWAKAMI, Kazuo ISAMA, Yoshiaki IKARASHI, Journal of Environmental Chemistry, 30, 23-28 (2020)
- 10) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 製品安全センター 化学物質管理センター, 化審法第一種特定化学物質の指定に関する試験報告書, 溶出試験, 令和元年8月
- 11) 厚生労働省健康局水道課長通知 健水発 0906 第1号, 水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインについて(平成24年9月6日), 別添 水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン
- 12) 堤 智昭, 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(食品の安全確保推進研究事業) 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究分担研究報告書 (3) 有害物質の摂取量推定に必要な分析法の開発に関する研究 (3-3) 食品中のリン酸エステル系難燃剤の分析法の検討
- 13) 日本工業規格: JIS L 0848:2004, 汗に対する染色堅ろう度試験方法

Table 1 対象とした試料一覧

寝具	品目	素材	生産国
ネ-1	毛布	ポリエステル	中国
ネ-2	ブランケット	ポリエステル	中国
ネ-3	まくら	アクリル	日本
ネ-4	ベットパッド	ポリエステル	日本
ネ-5	毛布	ポリエステル	日本
ネ-6	シーツ	綿、アクリル系難燃繊維	中国
ネ-7	シーツ	綿、ポリエステル、アクリル系難燃繊維	中国
ネ-8	フットスロー	ポリエステル	日本
カーテン			
カ-1	カーテン	ポリエステル	中国
カ-2	カーテン	ポリエステル	日本
カ-3	カフェカーテン	ポリエステル	日本
カ-4	カーテン	ポリエステル	日本
カ-5	カーテン	ポリエステル	中国
カ-6	カーテン	ポリエステル	中国
カ-7	カーテン	ポリエステル	日本
カ-8	カーテン	不明	日本
カ-9	カーテン	ポリエステル	中国
カ-10	カーテン	ポリエステル	中国
カ-11	カーテン	ポリエステル	日本
カ-12	レースカーテン	不明	日本
カ-13	カーテン	ポリエステル	インドネシア
カ-14	のれん	ポリエステル	日本
カ-15	バスカーテン	塩化ビニル樹脂	インドネシア
カ-16	ロールスクリーン	ポリエステル	台湾
床敷物			
シ-1	カーペット	ポリプロピレン	エジプト
シ-2	タイルマット	表面：ポリエステル、裏面：アクリル樹脂	日本
シ-3	タイルカーペット	表地：ポリプロピレン、裏地：塩化ビニル樹脂	中国
シ-4	ラグマット	ポリプロピレン	エジプト
シ-5	ギャベマット	ウール	インド
シ-6	カーペット	ポリエステル	日本
シ-7	パンチカーペット	ポリプロピレン	日本
シ-8	パンチカーペット	ポリプロピレン	不明
シ-9	玄関マット	ポリプロピレン	エジプト
シ-10	カーペット	ポリプロピレン	日本
シ-11	ラグマット	ポリプロピレン	日本
シ-12	玄関マット	ポリプロピレン	ベルギー
衣類等			
フ-1	防災帽子	綿、ポリエステル（あごひも）	中国
フ-2	防災帽子	ポリエステル	日本
フ-3	防災頭巾	ポリエステル	中国
フ-4	防災頭巾	ポリエステル	中国
フ-5	ブルゾン	綿	中国
フ-6	防災頭巾	綿	中国
フ-7	防災頭巾	ポリエステル	中国
フ-8	エプロン	アクリル系難燃繊維、綿	日本
フ-9	オーバーオール	綿	中国
フ-10	エプロン	綿	中国

Table 2 分析条件

LCMS条件	
LC部	島津製作所製 Nexera X2
分離カラム	Waters製 CORTECS C18 (2.7 μ m, 3.0 $\times$ 100 mm)
リテンションギャップカラム	Waters製 CORTECS C18 (2.7 μ m, 3.0 $\times$ 100 mm)
移動相	A : 5 mM酢酸アンモニウム水溶液 B : メタノール (0 - 0.25 min) A : 70%、B : 30% (0.25 - 12.25 min) A : 70% $\rightarrow$ 1%、B : 30% $\rightarrow$ 99% (12.25 - 21.0 min) A : 1%、B : 99% (21.0 - 21.5 min) A : 1% $\rightarrow$ 70% B : 99% $\rightarrow$ 30% (21.5 - 35.0 min) A : 70%、B : 30%
流速	0.2 mL/min
カラムオープン温度	40°C
試料注入量	2 μ L
MS部	島津製作所製 LCMS-8050
イオン化モード	ESI(+)
インターフェイス温度	300 °C
ヒートブロック温度	400 °C
DL温度	250 °C
ネブライザーガス流量	3.00 L/min
ヒーティングガス流量	10.00 L/min
ドライイングガス流量	10.00 L/min

Table 3 MRM 条件

化合物	m/z			
	定量		定性	
TDGP	430.85	> 99.15	430.85	> 209.05
PIP	453.00	> 369.25	453.00	> 327.15
TXP	410.90	> 179.20	410.90	> 194.25
TDGP- d_{15} (サロゲート)	447.10	> 102.10	447.10	> 218.00
TBEP- $^{13}\text{C}_2$ (サロゲート)	405.50	> 47.20	405.50	> 201.15
PIP- d_{33} (サロゲート)	486.50	> 342.25	486.50	> 438.45, 390.30

Table 4 添加回収試験結果

	平均回収率(%)	標準偏差	併行精度(%)
PIP	60.0	0.0031	5.2
TXP	44.6	0.0022	5.0
PIP(PIP- d_{33} 補正後)	116.8	0.0020	1.7
TXP(TBEP- $^{13}\text{C}_2$ 補正後)	104.4	0.0070	6.7

Table 5 寝具の分析結果 (μg/g)

	ネ-1	ネ-2	ネ-3	ネ-4	ネ-5	ネ-6	ネ-7	ネ-8	定量下限(LOQ)
PIP	0.016	0.0084	<LOQ	0.013	0.016	0.0022	0.0049	<LOQ	0.0020
TXP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0036	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0020

Table 6 床敷物の分析結果 (μg/g)

	シ-1	シ-2	シ-3	シ-4	シ-5	シ-6	シ-7	シ-8	シ-9	シ-10	シ-11	シ-12	定量下限(LOQ)
PIP	0.013	<LOQ	<LOQ	0.0033	0.098	<LOQ	<LOQ	0.0037	<LOQ	<LOQ	0.0022	0.0021	0.0020
TXP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0020

Table 7 衣類等の分析結果 (μg/g)

	フ-1	フ-2	フ-3	フ-4	フ-5	フ-6	フ-7	フ-8	フ-9	フ-10	定量下限(LOQ)
PIP	0.0045	0.0081	<LOQ	0.0021	0.0075	0.0075	<LOQ	0.0041	0.0075	0.017	0.0020
TXP	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0020

Table 8 カーテンの分析結果 (μg/g)

	カ-1	カ-2	カ-3	カ-4	カ-5	カ-6	カ-7	カ-8	カ-9	カ-10	カ-11	カ-12	カ-13	カ-14	カ-15	カ-16	定量下限(LOQ)
PIP	2.5	0.0044	0.062	0.0082	0.0078	0.0091	0.0024	0.0055	0.0048	0.0044	0.0044	0.031	0.0045	<LOQ	<LOQ	0.0075	0.0020
TXP	0.55	0.0085	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0049	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0020

Table 9 全体(Crude)の人工汗液による溶出結果 (μg/g)

液性	溶出時間	1	2	3	4	5	平均	変動係数(%)
酸性	3時間	23	19	7.6	7.1	4.5	12	66.6
	6時間	—	1.7	5.1	1.9	5.5	3.5	58.0
アルカリ性	3時間	2.6	4.2	3.0	2.3	2.4	2.9	26.8
	6時間	2.9	3.5	4.4	5.0	6.3	4.4	30.3

Table 10 部位別試料のアセトンによる抽出結果 (n=1, μg/g)

(μg/g)	全体(Crude)	表面布	中綿	内側布
TDCP	12	18	0.14	0.22

Table 11 部位別試料の人工汗液による溶出結果 (μg/g)

	液性	溶出時間	1	2	3	平均	変動係数(%)
全体 (Crude)	酸性	3時間	3.8	4.6	5.3	4.6	16.8
		6時間	5.2	5.9	6.1	5.7	7.8
	アルカリ性	3時間	6.1	7.7	6.9	6.9	11.6
		6時間	12	7.7	8.3	9.3	23.7
表面布	酸性	3時間	4.8	4.8	5.0	4.9	1.9
		6時間	4.6	4.7	4.7	4.7	2.0
	アルカリ性	3時間	6.8	6.5	6.2	6.5	4.6
		6時間	6.0	7.3	6.9	6.7	9.5
中綿	酸性	3時間	1.1	1.1	1.1	1.1	2.9*
		6時間	0.94	1.2	0.51	0.87	38.2
	アルカリ性	3時間	0.41	0.62	0.56	0.53	20.5
		6時間	1.9	1.1	1.3	1.5	29.1
内側布	酸性	3時間	0.87	0.82	0.48	0.73	29.2
		6時間	0.32	0.31	0.27	0.30	9.1
	アルカリ性	3時間	0.64	0.46	0.92	0.67	33.7
		6時間	0.62	0.50	0.73	0.62	18.3

*：小数第2位以下の定量値による数値

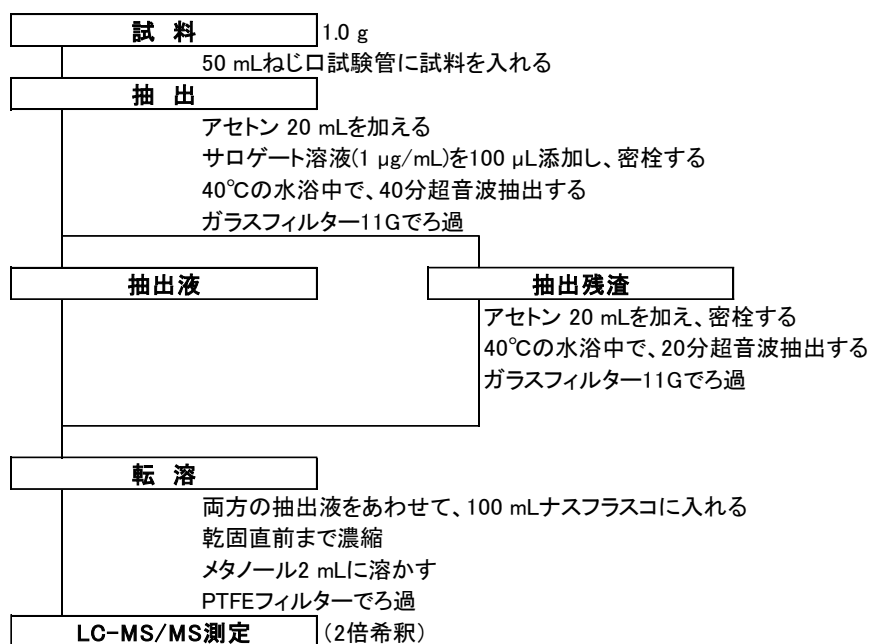


Fig.1 アセトン抽出のフロー図

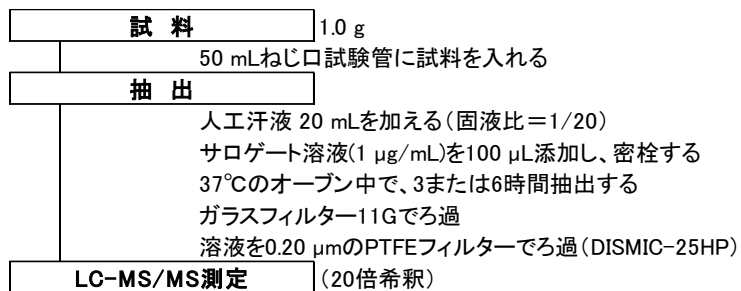


Fig.2 人工汗液による溶出試験のフロー図

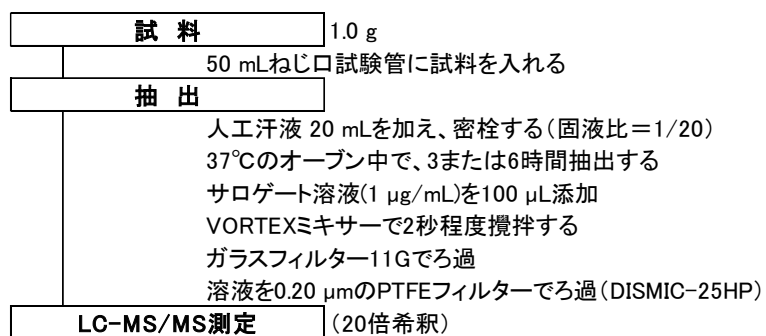


Fig.3 部位別試料の人工汗液による溶出試験のフロー図

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究 R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

家庭用品中有害元素に関する改正試験法の妥当性評価

未規制元素の分析法開発と実態に関する研究

研究分担者 久保田 領志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

研究協力者 小峯 宏之 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 医薬品研究科
主任研究員

要旨

家庭用品規制法で規制対象の有機水銀化合物の「家庭用品中の有害物質試験法」による試験法で用いられている有害試薬（四塩化炭素）を代替溶媒に変更する試験法について、6 機関での妥当性評価試験を実施した。検出値は、低濃度試料では機関 F の欠測～機関 A の 95.1 ng、高濃度試料では、機関 F の 13.6 ng～機関 F の 933 ng であり、低濃度試料の設定値 100.2 ng 及び高濃度試料の設定値 1002 ng に対する回収率はそれぞれ機関 F の 57.7%～機関 A の 89.9%及び機関 F の 44.6%～機関 A の 88.5%であった。低濃度試料における欠測及び Smirnov-Grubbs 検定により外れ値として機関 F を棄却し、採用した 5 機関を対象に妥当性評価試験の目標として、添加する試験物質濃度の区分の $0.1 < \sim \leq 1000$ における、真度（回収率）70～120%、併行精度 < 10%、室内精度（もしくは室間精度）< 15%を満たすか判定した。低濃度試料及び高濃度試料ともに、真度（%）の目標、併行精度の目標を満たし、また、室間精度の結果は室内精度の目標を下回っており、室内精度についても目標も満たしていると判断し、本試験法の妥当性が確認された。

対象年齢が 6 歳以上のおもちゃ（スライム、粘度、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント）を合計 20 種類購入し、「ISO 8124-3:2020」に基づいて 9 種類の金属元素の溶出試験を実施した。溶出試験の結果、Se（セレン）を除く 8 種類の金属元素が検出され、B（ホウ素）と Ba（バリウム）が最も高頻度で検出された。検出濃度の中央値では B が最も高く 680 mg/kg であった。スライム試料からは、B と Ba が高頻度かつ高濃度で検出された。特に B の検出濃度範囲は 245 mg/kg～2610 mg/kg で、主要な構成元素であった。粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料では、Se 以外の 8 種類の金属元素が検出された。B と Ba が主要な構成元素で、特に Ba の検出濃度が高かった。「ISO 8124-3」の限度値と検出濃度比較した結果、スライムの B のみで限度値超過が認められた。超過した 3 試料は中国製のスライム試料で、1250 mg/kg の限度値に対し、1580 mg/kg や 2610 mg/kg であった。

A. 研究目的

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法)¹⁾は、有害物質を含有する家庭用品について保健衛生上の見地から必要な規制を行なうことで国民の健康の保護に資することを目的としており、指定の家庭用品に含まれる21種類の有害物質について含有量や溶出量を規制している。対象物質の有機水銀化合物は、その用途としては、防菌・防カビ剤であり、対象家庭用品としては、①繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした、②家庭用接着剤、③家庭用塗料、④家庭用ワックス、⑤くつ墨、及び⑥くつクリームであり、基準は、有機水銀化合物は水銀として1 ppm以下と規定されている。有機水銀化合物の試験法(図1)は、昭和50年に規定されてから改正されておらず、現在の主要な国際規格等の水銀試験法と比較すると、操作が煩雑であることや有害試薬〔四塩化炭素：2B(発がんの可能性があり、IARC)、第一種指定化学物質(PRTR法)、第二種特定化学物質(化審法)〕が使用されていることから、作業時の安全性の観点や、多元素同時分析できない等の課題があり、最新の知見を取り入れた試験法の改定が必要と考えられる。

本年度の研究では、これまで抽出溶媒を四塩化炭素から代替溶媒のシクロヘキサン／酢酸エチル混液(3:1、v/v)に変更し、添加回収試験にて一部の繊維製品で見られた低回収率を吸引ろ過を採用することで改善できた結果^{2,3)}をもとに標準作業手順書(SOP)を作成し、多機関で

の代替溶媒による有機水銀化合物試験法の妥当性評価を実施した。

我が国で市販されるおもちゃの金属類に関する規制状況は、「食品衛生法」⁴⁾にて乳幼児用おもちゃ(乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるおもちゃ、以降、指定おもちゃと記す)の化学的特性(元素の移行)についてはPb、As及びCdの3種の金属類が規制されており、また、(一社)日本玩具協会の玩具安全基準(ST基準)による「玩具安全マーク(STマーク)制度」⁵⁾では、化学的特性(元素の移行)はSb、As、Ba、Cd、Cr、Pb、Hg及びSeの8種の金属類について基準を設けている。一方、現在、家庭用品規制法¹⁾において、玩具に含有する化学物質の有害物質指定はないが、本法では広く家庭用品全般について、製造又は輸入事業者の責務として、含有される物質により人の健康に係る被害が生ずることのないようにしなければならないとされている。また、これらの玩具は日本玩具協会の安全基準である「STマーク制度」の対象である。

本年度の研究では、複数種類のおもちゃを対象に「食品衛生法」、「STマーク制度」等で対象の金属類について調査を実施した。

B. 研究方法

B.1 有害試薬を用いない代替有機水銀化合物試験法の妥当性評価

代替溶媒による有機水銀化合物試験法について多機関での妥当性評価試験を実施した。以下に詳細について示す。

【妥当性評価試験の概要】

繊維製品を塩酸酸性下で抽出後、シクロヘキサン/酢酸エチル混液を用いた液々分配処理により、無機水銀と有機水銀とを分離し、シクロヘキサン/酢酸エチル混液からシステイン・アセテート溶液に有機水銀化合物を抽出した後、その溶液を測定する（図 2）。現行法からの主な変更点は、液々分配に用いる抽出溶媒を四塩化炭素からシクロヘキサン/酢酸エチル混液としたこと、および液々分配処理を分液ロートからディスポーサブルなポリプロピレン製遠沈管を用いて遠沈分離する方法としたことである。今回、対象化合物を既知濃度添加した試験布を作製し、ポリプロピレン瓶に入れた状態で 2 濃度（低濃度試料及び高濃度試料）各 5 枚送付し、送付したポリプロピレン瓶をそのまま用いて 5 枚全て分析を依頼した。本妥当性評価試験は、東京都健康安全研究センター、川崎市健康安全研究所、堺市衛生研究所、横浜市衛生研究所、名古屋市衛生研究所及び国立医薬品食品衛生研究所の 6 機関の参加により実施した。

【妥当性の判定】

本試験法の妥当性評価のフローチャートを図 3 に示す。妥当性評価試験の参加 6 機関に本試験法の標準作業手順（SOP）を作成し、配布した。参加 6 機関において SOP に準じて試験を実施し、得られた結果を集計して、真度（回収率）、併行精度（各機関における試料 1～5 の測定結果の相対標準偏差（併行精度：RSD_r（%））および室内精度（もしくは室間精度）（RSD_R（%））を評価した。具体的には、低濃度試料（酢酸フ

ェニル水銀標準液を水銀量として 約 100 ng（100.2 ng）（基準の約 1/10 相当）となるように添加し風乾したもの。）及び高濃度試料（酢酸フェニル水銀標準液を水銀量として 約 1000 ng（1002 ng）（基準の約 1/1 相当）となるように添加し風乾したもの。）においてそれぞれ 5 試料で試験を行い、その検出濃度の平均値、標準偏差（SD）、相対標準偏差（RSD）の報告を求めた。妥当性評価の判定基準は、「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン」⁶ に準じた。本ガイドラインでは、妥当性評価の判定基準が添加回収試験の添加する試験物質濃度によって異なるように設定されている（表 1）。本研究における設定値は、水銀量として基準値の 1/1 相当（約 1000 ng）と 1/10 相当（約 100 ng）と、添加する試験物質濃度の区分の 0.1<～≤1000 に該当するため、真度（回収率）は 70～120%、併行精度は<10%、室内精度（もしくは室間精度）は<15%をそれぞれのパラメータの判定基準とした。

【試薬及び主な器具と装置】

試薬

国立衛研が配布するもの

- ・ 100 µg/mL 酢酸フェニル水銀メタノール溶液

参加機関が準備するもの

- ・ 超純水
- ・ 塩酸（有害金属測定用）
- ・ シクロヘキサン（残留農薬試験・PCB 試験用）
- ・ 酢酸エチル（残留農薬試験・PCB 試験用）
- ・ L-システイン塩酸塩一水和物（試薬特級）

- ・酢酸ナトリウム（試薬特級）
- ・無水硫酸ナトリウム（試薬特級）

調製試薬

- ・ 0.5 mol/L 塩酸
塩酸を超純水で希釈して調製する。
- ・ シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3:1、v/v)
シクロヘキサンと酢酸エチルを体積比で 3 対 1 の割合で混合し調製する。
- ・ システイン-アセテート溶液
L-システイン塩酸塩一水和物 1.0 g、酢酸ナトリウム 0.8 g、無水硫酸ナトリウム 12.5 g これらを合わせて超純水で溶解し、全量を 100 mL とする。

主な器具と装置

国立衛研が配布するもの

- ・ 100 mL ポリプロピレン製遠沈管（AGC テクノガラス株式会社製 IWAKI 2355-100）
※試料が入っているもの（低濃度 5 本、高濃度 5 本）、比較用標準試料用 6 本（低濃度用 3 本、高濃度用 3 本）を国立衛研から配布した。
- ※吸引ろ過受け用（低濃度 5 本、高濃度 5 本、比較標準試料用 6 本（低濃度用 3 本、高濃度用 3 本））を国立衛研から配布した。
- ・ 50 mL ポリプロピレン製遠沈管（アズワン株式会社製 VIOLAMO VIO-50BN）
※低濃度試料用 5 本＋遠心分離用 5 本、高濃度試料用 5 本＋遠心分離用 5 本、比較用標準試料用 6 本（低濃度用 3 本、高濃度用 3 本）＋遠心分離用 6 本

を国立衛研から配布した。

参加機関が準備するもの

- ・ その他ガラス器具（ピペット、パストゥール等）
- ・ 水銀測定装置等
- ・ 吸引ろ過装置

【試料】 国立衛研が配布するもの

試料は以下の布製品（おむつ）の試料（1.0g）に、下記のように添加して調製した。

- ・ 酢酸フェニル水銀標準液を水銀量として 約 100 ng（100.2 ng）（基準の約 1/10 相当、添加用標準液（メタノール溶液）10 µg/mL を 16.7 µL 添加、低濃度試料 No.L1～5）となるように添加し風乾したもの。
- ・ 酢酸フェニル水銀標準液を水銀量として 約 1000 ng（1002 ng）（基準の約 1/1 相当、添加用標準液（メタノール溶液）100 µg/mL を 16.7 µL 添加、高濃度試料 No.H1～5）となるように添加し風乾したもの。

※各濃度 5 枚（全体で 2 濃度×5 試料＝10 枚）を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管に入れた状態で送付し、各試料は細切（1 cm×1 cm 程度）し、全量を用いるよう依頼した。

また、現行法では試料の無い状態で基準値相当の有機水銀化合物を添加し分析操作を行い、試料と比較して違反の有無を判定しているため、試料の無い状態での操作用に、以下の比較用標準試料を用意し、同様に分析操作を依頼した。

- ・ 標準液①（比較用標準試料①（低濃度）用）

酢酸フェニル水銀メタノール溶液 (100 $\mu\text{g/mL}$) (AccuStandard Inc.) をメタノールで 1 $\mu\text{g/mL}$ になるよう希釈したもの (水銀量の濃度は 0.6 を乗じた値となる)。

・標準液② (比較用標準試料② (高濃度) 用)

酢酸フェニル水銀メタノール溶液 (100 $\mu\text{g/mL}$) (AccuStandard Inc.) をメタノールで 10 $\mu\text{g/mL}$ になるよう希釈したもの (水銀量の濃度は 0.6 を乗じた値となる)。

【試料溶液の調製】

試料を細切した後、各試料が入った 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に超純水 1 mL 及び 0.5 mol/L 塩酸を 50 mL を加え、30 分間放置する。次に、シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v) 10 mL を加えて 5 分間激しく振り混ぜたのち、上澄液 (シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v)) 層及び一部境界層を遠心分離用 50 mL ポリプロピレン製遠沈管 ① に分取し 1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行う。遠心分離後の上澄液 (シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v)) 層を 50 mL ポリプロピレン製遠沈管 (II) に分取し、残液は先ほどの 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に戻す。再び、100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) にシクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v) 10 mL を加えて 5 分間激しく振り混ぜたのち、先と同様に上澄液 (シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v)) 層及び一部境界層を遠心分離用 50 mL 遠沈管 ① に移し 1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を

行う。遠心分離後の上澄液 (シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v)) 層を 50 mL ポリプロピレン製遠沈管 (II) に分取し、残液は先ほどの 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に戻す。100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) 中の残液及び繊維試料をガラスろ過器で吸引ろ過し、シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v) 5 mL 程度を用いて、ガラスろ過器内にある繊維を洗浄し、ろ液を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管に受ける。ろ液の上澄液 (シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 1、v/v)) 層を分取し、50 mL ポリプロピレン製遠沈管 (II) に合わせる。50 mL ポリプロピレン製遠沈管 (II) にシステイン-アセテート溶液 10 mL を正確に加えて振り混ぜたのち、静置し、更に必要があれば遠心分離を行ったのち、システイン-アセテート溶液層 (下層) を分取し、これを試験溶液とする (図 2)。

【比較用標準試料① (低濃度)、比較用標準試料② (高濃度) の調製】

標準液① (比較用標準試料① (低濃度) 用) 及び標準液② (比較用標準試料② (高濃度) 用) を、それぞれ 0.167 mL、超純水 1 mL を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) にピペッターで量り採り、0.5 mol/L 塩酸 50 mL を加え、30 分間放置し、以下【試料溶液の調製】の場合と同様に操作したものを、それぞれ比較用標準試料① (低濃度)、比較用標準試料② (高濃度) とする。

※それぞれ $n=3$ での実施を依頼した。

B.2 未規制元素の分析法開発と実態に関

する研究：おもちゃにおける規制有害元素の含有実態調査

測定対象試料は、対象年齢が 6 歳以上のおもちゃで、スライム及びフィンガーペイント等の計 20 試料を購入し、試験に供した。測定対象金属類は「食品衛生法」及び「ISO 8124-3:2020 Safety of toys Part 3: Migration of certain elements (特定元素の移行)」^{7, 8)}や「ST マーク制度」で対象の金属類のうちの B、Sb、As、Ba、Cd、Cr、Pb、Hg 及び Se の 9 種の金属類とした。

本研究の測定対象試料は対象年齢が 6 歳以上と「食品衛生法」の指定おもちゃに該当せず、また、「ISO 8124-3」も 6 歳未満の幼児用おもちゃを対象としているため、本研究のおもちゃは本来対象外であるが、金属類の溶出による曝露を想定し、溶出試験を行った。

【装置】

誘導結合プラズマ質量分析計（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 iCAP RQ ICP-MS）

【試料】

市販のスライム 12 製品、ねんど 2 製品、チョーク 2 製品、クレヨン 1 製品及びフィンガーペイント 3 製品の合計 20 製品を購入し、分析に供した。詳細を表 2 に示す。

【試薬】

試薬

- ・塩酸（富士フイルム和光純薬製、有害金属測定用）
- ・硝酸（関東化学製、Ultrapur）

- ・汎用混合標準液 XSTC-622 (SPEX 社製)
- ・ベリリウム標準液 (Be100ppm) (富士フイルム和光純薬製、原子吸光分析用)
- ・ロジウム標準液 (Rh1000ppm) (富士フイルム和光純薬製、原子吸光分析用)
- ・テルル標準液 (Te1000ppm) (富士フイルム和光純薬製、JCSS)
- ・イリジウム標準液 (1000ppm) (Acros Organics 製、AAS 分析用)

調製試薬

- ・0.07 mol/L 塩酸
塩酸（富士フイルム和光純薬製、有害金属測定用）を超純水で希釈して調製した。
- ・10%硝酸
硝酸（関東化学製、Ultrapur）を超純水で希釈し、硝酸（関東化学製、Ultrapur）を 100%とした濃度として調製した。
- ・検量線用混合標準液
汎用混合標準液 XSTC-622 (SPEX 社製) を 10%硝酸で最大希釈倍率を 100 倍として希釈し、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 及び 100 ng/L に調製した。
- ・内部標準液
富士フイルム和光純薬製のベリリウム標準液、テルル標準液、ロジウム標準液及び Acros Organics 製のイリジウム標準液を調製し、それぞれ 5 µg/L、5 µg/L、0.005 µg/L 及び 0.005 µg/L となるよう 10%硝酸で調製した。

【試料溶液の調製及び試験】

試料溶液の調製

試料溶液の調製は「ISO 8124-3:2020 Safety of toys Part 3: Migration of certain

elements (特定元素の移行)」に準拠した。具体的な操作は下記の通りである。対象おもちゃ試料 0.4 g を秤量して 100 mL のポリプロピレン瓶に分取し、それに 37°C に加温した 0.07 mol/L 塩酸溶液を 20 mL 加え、静かに混和し、37°C にて遮光して 1 時間、30 rpm にて振とう後、さらに 1 時間 37°C にて遮光して静置した。その後、直ちに 50mL のポリプロピレン製遠沈管に全量を移して 1000 g にて遠心分離し、上清を 0.2 μm セルロースフィルターでろ過した。その後、ろ液を 10%硝酸溶液にて 5 倍希釈し、また、5 倍希釈では検量線の上限を超える場合はさらに高倍率の希釈を 10%硝酸溶液にて行い、試料溶液とした。(図 4)。

C. 結果及び考察

C.1 有害試薬を用いない代替有機水銀化合物試験法の妥当性評価

6 機関による添加回収試験の結果を、表 3～7 及び図 5～8 に示す。

表 3 に各参加機関における測定法等の詳細を示した。「家庭用品規制法」において、「家庭用品中の有害物質試験法」による有機水銀化合物の試験法はフレイムレス原子吸光法 (AAS) の加熱気化－金アマルガム法もしくは還元気化法と規定されている。本妥当性評価試験の参加機関においては、加熱気化－金アマルガム法が 2 機関、還元気化法が 3 機関、両方法とは異なる誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が 1 機関であった。ICP-MS は AAS に比べて、極めて高い感度と検出限界の低さ (ppt レベルまで測定可能、AAS は ppb レベル)、信号の安定性が高く再現

性に優れる (AAS は試料溶液の加熱過程でばらつきが生じることがある)、試料中のマトリックスの干渉を抑制する方法や機構で高精度を維持できる (AAS はマトリックスの影響を受けやすい)、広いダイナミックレンジ (AAS は測定濃度範囲が狭い) という点等で全般的に AAS に比べて精度・感度で優位性がある。「家庭用品中の有害物質試験法」の通則にある、“2. 試験法各条に掲げる試験法 (以下「規定試験法」という。) に代わる方法で、それが規定試験法以上の精度のある場合には、その試験法を用いることができる。”から適合と判断し、本妥当性評価試験の評価対象から排除しないこととした。加熱気化－金アマルガム法を採用した 2 機関が使用した日本インスツルメンツ社製 MA-3000 及びマイルストーンゼネラル社製 DMA-80 とともにいわゆる全自動水銀測定装置で前処理を必要としない方法で本妥当性評価試験の SOP に従って調製した試料溶液をそのまま測定可能であるのに対し、3 機関が採用した還元気化法は本妥当性評価試験の SOP に従って調製した試料溶液をさらに JISK0102:2019 工場排水試験方法の 66.1.1 に準じた前処理が必要であり、前述の加熱気化－金アマルガム法に比べて、本妥当性評価試験で評価する代替溶媒の抽出効率以外の分析結果に影響する要因を内包している。また、ICP-MS については、本妥当性評価試験の SOP に従って調製した試料溶液 (システイン-アセテート溶液) に高濃度に含まれる Na 及び S について、特に Na 濃度が通常の標準的な導入システムの ICP-MS の上限の 0.2%未満となり、かつ、ICP-MS における

Hg の検量線の上限を超えないように、10%硝酸+Au200ppb 溶液で 1000 倍に 2 段階希釈することで測定可能となる。3 方法の本妥当性評価試験の SOP に従って調製した試料溶液に対する追加処理による分析結果への影響は、加熱気化—金アマルガム法<ICP-MS<還元気化法の順で大きくなると考えられる。

表 4 及び 5 に添加回収試験における低濃度試料及び高濃度試料の検出値 (ng) を示す。表 4 の低濃度試料について各参加機関の検出値は、機関 A が 84.9 ng~95.1 ng、機関 B が 80.4 ng~87.9 ng、機関 C が 72.4 ng~84.2 ng、機関 D が 71.4 ng~81.1 ng、機関 E が 83.5 ng~90.7 ng 及び機関 F が欠測~88.8 ng であった。また、表 5 の高濃度試料について各参加機関の検出値は、機関 A が 853 ng~907 ng、機関 B が 760 ng~884 ng、機関 C が 782 ng~866 ng、機関 D が 773 ng~831 ng、機関 E が 819 ng~871 ng 及び機関 F が 13.6 ng~933 ng であった。

図 5~8 に各機関の検量線を示す。各機関とも決定係数(R²)0.9994~1 の良好な直線性が得られていた。表 6 に添加回収試験における低濃度試料及び高濃度試料の回収率 (%) を示す。低濃度試料の回収率については 57.7%~89.9%、高濃度試料については 44.6%~88.5%であった。両試料ともに回収率が低かった機関 F については、併行精度が低濃度試料で 63%、高濃度試料で 101%とばらつきが非常に大きく、分析結果に大きな影響を与える要因があることが予想され、また、当機関は低濃度試料の 1 試料で欠測（未検出）があった。そのため、Smirnov-Grubbs 検定によ

り、データの最大値や最小値が外れ値であるか検討した。その結果、低濃度試料では機関 F について最小値が外れ値であることが保留 ($p=0.1194$)、高濃度試料では機関 F について棄却 ($p=0.0024$) となり、低濃度試料では欠測、高濃度試料では外れ値と判定されたため、除外した。

表 7 に採用された 5 機関における添加回収試験の結果を示す。「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン」¹⁰ に準じて、添加する試験物質濃度の区分の $0.1<\sim\leq 1000$ のクライテリアと比較した。その結果、真度 (%) は、低濃度試料で 74.9%~89.9%、高濃度試料で 79.9%~88.5%であり、いずれの試料とも真度 (%) の目標 (70%~120%) を満たした。併行精度は、低濃度試料で 3.5%~6.9%、高濃度試料で 2.6%~5.7%であり、いずれの試料とも併行精度の目標 (<10%) を満たした。室内精度及び室間精度の判定基準については、一般に、理化学分析において室内精度<室間精度であるとされていることから、室間精度が室内精度の判定基準を下回っていることが確認されれば、室内精度の判定基準を満たすと判断できる^{9,10}。室間精度は、低濃度試料で 7.4%、高濃度試料で 3.9%であり、室内精度の目標 (<15%) を満たす結果となった。このことから、室内精度についても目標を満たすと判断した。

以上の本試験法の妥当性評価試験の結果より、真度 (回収率)、併行精度及び室内精度の全項目において目標を満たし、妥当性が確認された。

C.2 未規制元素の分析法開発と実態に関

する研究：おもちゃにおける規制有害元素の含有実態調査

対象年齢が 6 歳以上のおもちゃで、スライム及びフィンガーペイント等の計 20 試料を購入し、「ISO 8124-3:2020 Safety of toys Part 3: Migration of certain elements（特定元素の移行）」や「ST マーク制度」で対象の金属類のうち、最も多い B、Sb、As、Ba、Cd、Cr、Pb、Hg 及び Se の 9 種の金属類を対象とし、本研究の測定対象試料は対象年齢が 6 歳以上と「食品衛生法」の指定おもちゃに該当せず、また、「ISO 8124-3」も 6 歳未満の幼児用おもちゃを対象としているため本来対象外であるが、金属類の溶出を想定した溶出試験を行った。図 9～11 に各金属類の定量に用いた検量線及び表 8 に対象金属類の検出状況を示した。

溶出試験による試料溶液から、Se を除く 8 金属類がいずれかのおもちゃ試料 1 試料以上から検出された（表 8）。検出頻度は 100%であった B 及び Ba が最も高頻度で、次いで 45%（Pb、9 試料/20 試料）、40%（Cr、8 試料/20 試料）、30%（As、6 試料/20 試料）と続き、Cd、Sb 及び Hg は 5% の 1 試料/20 試料のみの検出であった。検出濃度は中央値での評価で、B の 680 mg/kg が最も高値を示し、次いで Ba が 8.15 mg/kg であり、Cr、Pb 及び As はほぼ同等のそれぞれ 0.0583 mg/kg、0.0579 mg/kg 及び 0.0514 mg/kg であった。1 検体のみの検出の Sb、Cd 及び Hg はそれぞれ 0.165 mg/kg、0.0352 mg/kg 及び 0.00171 mg/kg であった。

表 9 にスライム試料の溶出試験による試料溶液における対象金属類の検出状況

を示す。スライム試料においては、Se、Cd、Sb 及び Hg 以外の 5 金属類（B、Cr、As、Ba 及び Pb）がスライム試料 1 試料以上から検出された（表 9）。検出頻度は 100%（12 試料/12 試料）であった B 及び Ba が最も高頻度であったが、その他の 3 金属類（Pb、Cr 及び As）では 3 試料、2 試料及び 1 試料からの検出と低頻度であり、Cr と Pb は試料 No.12、As と Pb は試料 No.12 からの検出であった。検出濃度は中央値での評価で、B の 945 mg/kg が最も高値を示し、次いで Ba が 7.77 mg/kg であり、3 試料のみ検出の Pb では 0.0381 mg/kg、2 試料のみ検出の Cr では 0.0510 mg/kg 及び 0.0247 mg/kg、1 試料のみ検出の As では 0.0395 mg/kg であった。検出頻度及び中央値での検出濃度が高値を示した B の検出濃度の範囲は 245 mg/kg～2610 mg/kg で、次いで中央値が高かった Ba の検出濃度の範囲の 7.04 mg/kg～32.0 mg/kg に比べて最大値で約 80 倍も高く、主要な構成元素であった。スライムは市販品のほか薬局等で販売されている「ホウ砂」の水溶液と洗濯糊（ポリビニルアルコール）等でも手作りすることができる。ホウ砂は、鉍物（ホウ酸塩鉍物）の一種で、化学組成は $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ （四ホウ酸二ナトリウム・十水和物）で、ガラスに混ぜると熱衝撃や化学的浸食に強いホウケイ酸ガラスとなるため、耐熱ガラスなどの原料となるほか、ホウ素がポリマー（ポリビニルアルコール）を架橋しゲル化する反応を利用し、理科の実験や自由研究などでスライムを作るときによく用いられる。本溶出試験では、スライム試料の多くは溶出液の 0.07 mol/L 塩酸に溶解しているような性

状を示しており、そのため、製造原料の組成を反映したものと考えられる。

表 10 に粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料の溶出試験による試料溶液における対象金属類の検出状況を示す。粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料においては、Se 以外の 8 金属類で、とくに、Cd はチョーク 1 試料、Sb はフィンガーペイント 1 試料及び Hg はクレヨン 1 試料から、その他の金属類は 5 試料以上から検出された(表 10)。検出頻度では 100% (8 試料/8 試料) は B 及び Ba で、次いで 75% (6 試料/8 試料) は Cr 及び Pb、63% (5 試料/8 試料) が As、そして 13% (1 試料/8 試料) の Cd、Sb、Hg であった。検出濃度は中央値での評価で、Ba の 9.16 mg/kg が最も高値を示し、次いで B が 2.48 mg/kg であり、6 試料検出の Cr 及び Pb でそれぞれ 0.0733 mg/kg 及び 0.0680 mg/kg で、5 試料検出の As で 0.0540 mg/kg であった。検出頻度及び中央値での検出濃度が高値を示した B の検出濃度の範囲は 1.09 mg/kg～849 mg/kg で、849 mg/kg の試料 No.2 の粘土試料以外は、5 mg/kg 未満と、スライム試料とは異なる傾向を示した。一方、Ba については 7.32 mg/kg～17.5 mg/kg でスライム試料と同等の濃度範囲であった。濃度レベルは異なる元素もあったが、スライム同様両元素が主要な構成元素であった。

「ISO 8124-3」の限度値(表 11)と比較した。本研究の対象おもちゃで該当するのはスライムと粘土であるが、スライムの B についてのみ限度値超過が認められ、1250 mg/kg の限度値に対し、1580 mg/kg (試料 No.7)、1580 mg/kg (試料 No.10)

及び 2610 mg/kg (試料 No.13) であった。これらはいずれも中国製で対象年齢 6 歳以上と明記されている。おもちゃのスライムからのホウ素の高い移行は、EU の RAPEX (Rapid Exchange of Information System; 緊急警報システムのための迅速な情報交換システム)を通じて報告されており、2018 年 1 月から 2020 年 6 月までの期間に、ホウ素が過剰に移行したおもちゃスライムの 100 件の RAPEX 通知が公表され、その内 22 件が 2000 mg/kg を超えており、そのうち 4 件は 6000 mg/kg を超えている¹¹⁾。

D. まとめ

代替溶媒による有機水銀化合物試験法について 6 機関での妥当性評価試験を実施した。参加機関が用いた測定方法は、加熱気化一金アマルガム法が 2 機関、還元気化法が 3 機関、誘導結合プラズマ質量分析法が 1 機関で、検出値は、低濃度試料の検出値は機関 F の欠測～機関 A の 95.1 ng、高濃度試料の検出値は、機関 F の 13.6 ng～機関 F の 933 ng で、低濃度試料の設定値 100.2 ng 及び高濃度試料の設定値 1002 ng に対する回収率は、それぞれ 57.7% (機関 F)～89.9% (機関 A) 及び 44.6% (機関 F)～88.5% (機関)であった。

低濃度試料における欠測及び高濃度試料における Smirnov-Grubbs 検定による外れ値として棄却より、機関 F を不採用とし、採用した残りの 5 機関の結果について添加する試験物質濃度の区分の $0.1 < \sim \leq 1000$ の真度(回収率)(70～120%)、併行精度(<10%)、室内精度(<15%)の目標を満たすか判定した。その結果、低濃

度試料及び高濃度試料ともに、真度（回収率）及び併行精度の目標を満たし、また、室間精度の結果が室内精度の目標を満たしていることから室間精度も目標を満たしていると判断し、本試験法において、妥当性が担保されていることが確認された。

誤飲事故の背景から対象年齢が 6 歳以上のおもちゃについて 20 種類を購入し、「ISO 8124-3:2020」に基づいて特定金属元素の溶出試験を実施した。

溶出試験の結果 Se を除く 8 種類の金属元素が検出され、B と Ba が最も高頻度で検出された。検出濃度の中央値では B が最も高く 680 mg/kg であった。

スライム試料の結果、スライム試料からは、B と Ba が高頻度かつ高濃度で検出された。特に B の検出濃度範囲は 245 mg/kg から 2610 mg/kg で、主要な構成元素であった。

その他のおもちゃの結果、粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料では、Se 以外の 8 種類の金属元素が検出された。B と Ba が主要な構成元素で、特に Ba の検出濃度が高かった。

「ISO 8124-3」の限度値と比較した結果、スライムの B についてのみ限度値超過が認められた。超過した 3 試料は中国製のスライム試料で、1250 mg/kg の限度値に対し、1580 mg/kg や 2610 mg/kg であった。

E. 研究発表

E1. 論文発表

- 1) 小峯宏之, 久保田領志, 吉田正雄, 鈴木俊也, 五十嵐良明, 猪又明子, 河上強志 (印刷中): 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (家庭用品規

制法) における有機水銀化合物試験の改良法、薬学雑誌 (受理)

E.2 学会発表

- 1) 久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明, 内山奈穂子 (2024): マイクロ波分解-ICP-MS を用いた家庭用品に含まれる微量元素の含有実態調査, 第 32 回環境化学討論会 (第三回環境化学物質合同大会, 広島, 7 月 4 日, 講演要旨集, P-132.
- 2) 久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明, 内山奈穂子 (2024): マイクロ波分解-ICP-MS を用いた市販家庭用品中金属類の含有実態調査 (第二報), 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 11 月 22 日, 講演要旨集, 212-213.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (法律第百十二号、昭和 48 年 10 月 12 日)
- 2) 久保田領志、小峯宏之 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究 家庭用品中の有害元素の試験法及びその事態に関する研究 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 分担研究年度終了報告書、令和 4 年度

- 3) 久保田領志、小峯宏之 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究 家庭用品中の有害元素の試験法及びその事態に関する研究 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）分担研究年度終了報告書、令和 5 年度
- 4) 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（令和 6 年厚生労働省令第 115 号）
- 5) 一般社団法人日本玩具協会、玩具安全事業（ST マーク）について
https://www.toys.or.jp/jigyoush_top.html
- 6) 厚生労働省：厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課課長・食品監視安全課長通知「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン」の作成及び「第 2 版 食品中の食品添加物分析法」の改正について
（健生食基発 0308 第 1 号 健生食監発 0308 第 1 号）令和 6 年 3 月 8 日
- 7) ISO, International Standard ISO8124-3, Safety of toys —Part 3: Migration of certain element（2020 年 3 月）
- 8) ISO, International Standard ISO8124-3, Safety of toys —Part 3: Migration of certain elements, AMENDMENT 1: Limits for boron and other elements in slime, and barium in modelling clay（2023 年 3 月）
- 9) 厚生労働省：厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」（食安基発 1208 第 1 号）平成 23 年 12 月 8 日（2011）
- 10) AOAC International, AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals, AOAC International, Gaithersburg, MD, USA（2002）
- 11) Braver, M.W. den, Schakel, D.J., Hendriks, H.S., Schuur, A.G., Brand, W., Sijm, D.T.H.M., Bouma, K.: Monitoring and risk assessment of hazardous chemicals in toy-slime and putty in The Netherlands, Regul Toxicol Pharmacol 2021; 125: 105000.

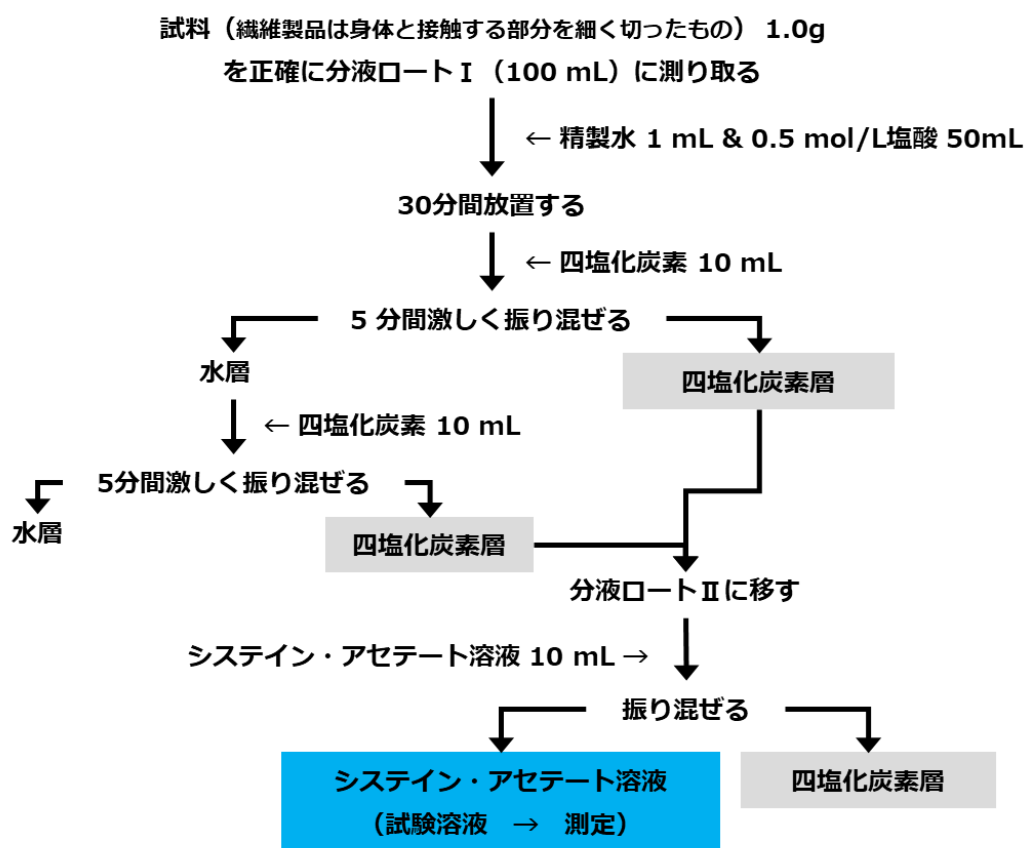


図1 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の
現行法による操作フロー

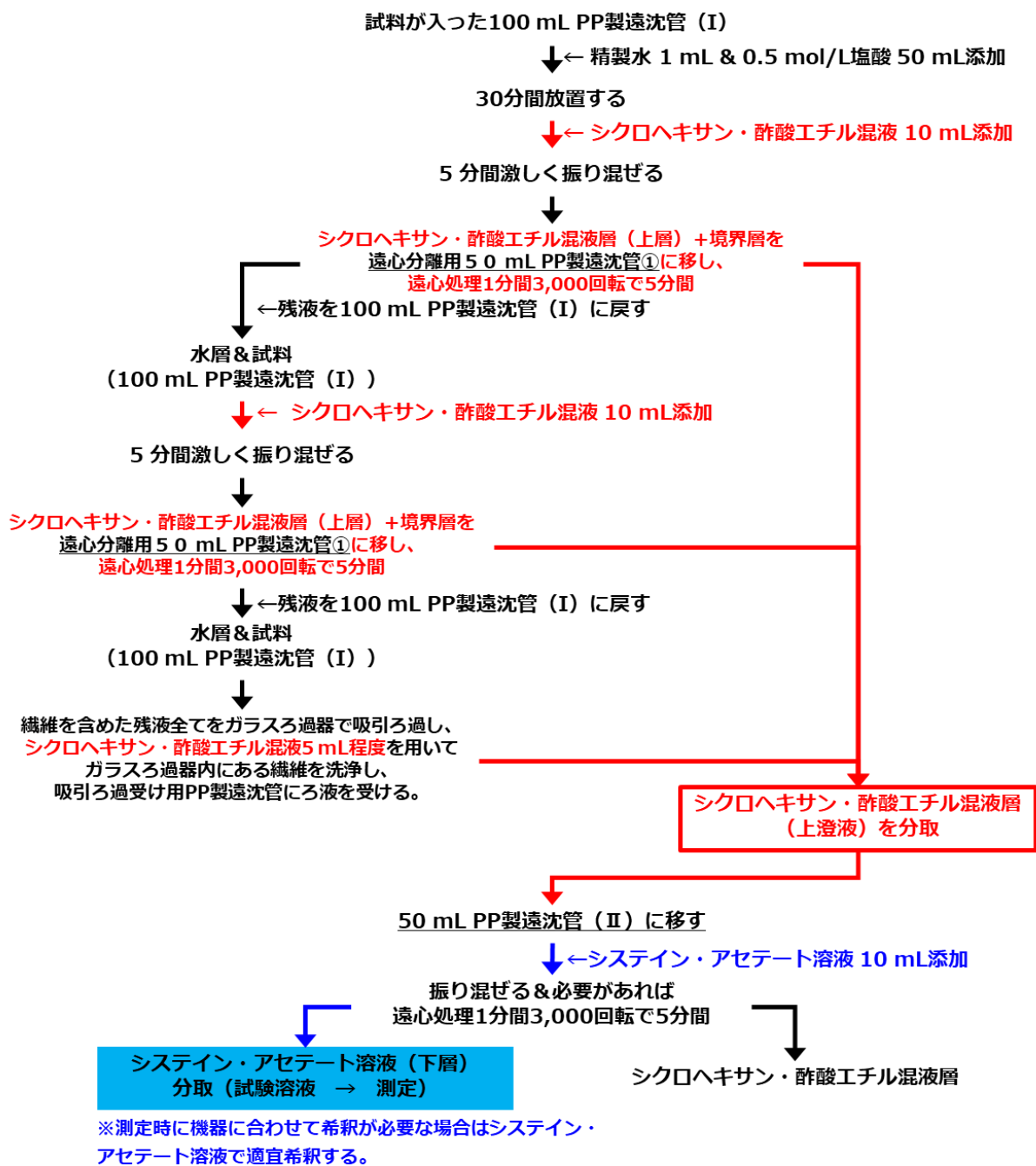


図2 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の代替溶媒を用いた操作フロー

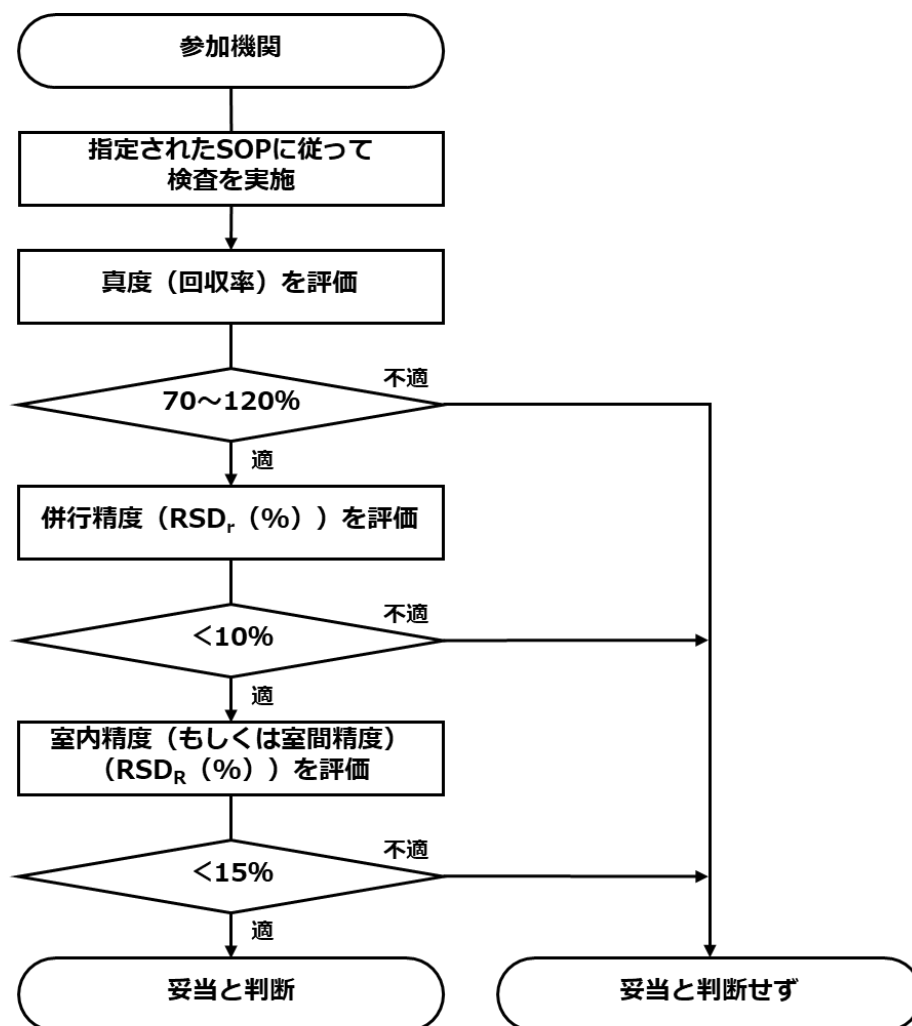


図3 試験方法の妥当性評価のフローチャート

表1 妥当性評価の判定基準

添加する試験物質濃度 (mg/kg)	真度 (%)	併行精度 (RSD _r %)	室内精度 (RSD _R %)
≤0.001	40 ~ 120	< 22	< 22
0.001 < ~ ≤0.01	60 ~ 120	< 22	< 22
0.01 < ~ ≤0.1	70 ~ 120	< 11	< 22
0.1 < ~ ≤1000	70 ~ 120	< 10	< 15
1000 <	70 ~ 120	< 10	< 15

表2 おもちゃ試料の詳細情報

No.	名称	種類	分析した試料の色
1	クツワ バケツ入りごむぎこねんど	粘土	水色
2	Kitwell シルキーサンド クッキー屋さん セット	粘土	青
3	LamPlanning ビーズスライム 伸びる スライム 粘土	スライム	青
4	クレヨラ 水でおとせる ジャンボチョーク ネオンカラー	チョーク	青
5	DAISO 水で落とせるお絵かきクレヨン	クレヨン	青
6	日本理化学工業 ダストレスチョーク 7色	チョーク	白
7	オンダ スライムキット フルーツがるってい	スライム	緑
8	メガハウス スライム	スライム	緑
9	TecBillion DIY スライム セット	スライム	水色
10	Generic とろとろスライム	スライム	青
11	成近屋 スライム クリアジェル	スライム	青
12	ELMER'S コズミック シマー スライム	スライム	青 (ラメ)
13	ぶるぶるゼリースライム	スライム	赤
14	ふわふわスライム	スライム	緑
15	キッシーズ 韓国スライム ダイヤモンド	スライム	青
16	マシュマロスライミン	スライム	青
17	Hersil フィンガーペインティングセット	フィンガーペイント	水色
18	WadiRum フィンガーペインティングキット	フィンガーペイント	青
19	vamanny 指の塗り絵 - 7 色の面白いフィンガー ペイント キット (子供用)	フィンガーペイント	水色
20	ラッキースライムねんど ふくきち 24個入	スライム	青

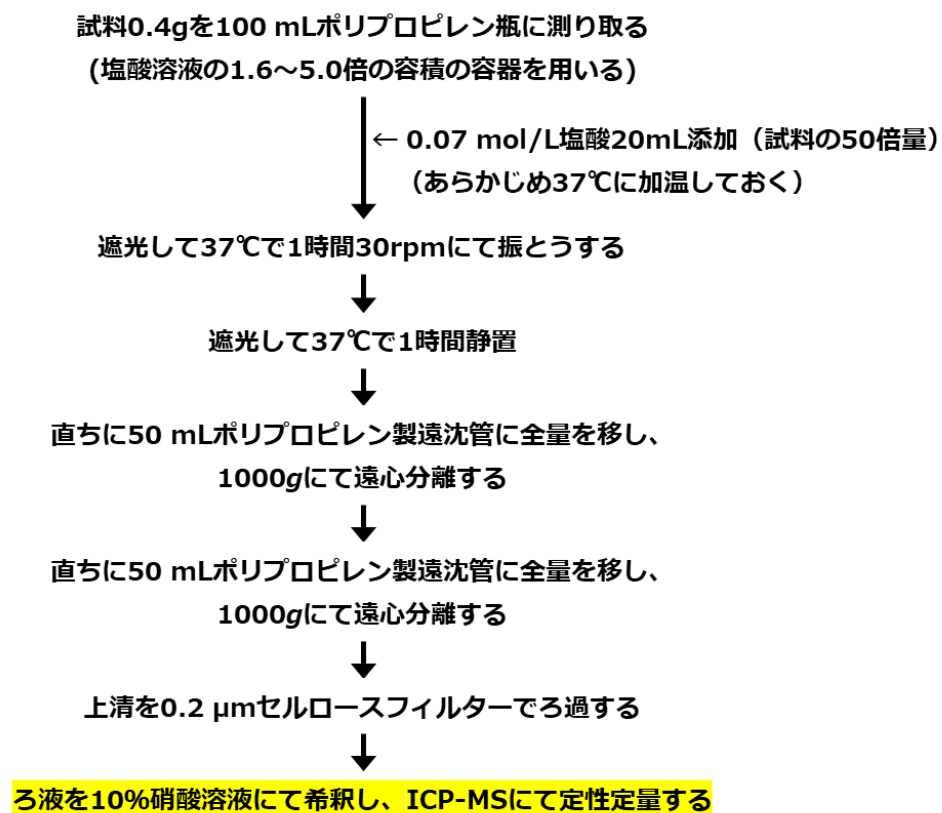


図4 ISO 8124-3による操作フロー

表3 各参加機関における測定法等の詳細

参加機関	用いた測定方法	機用機器メーカー	用いた測定方法
機関A	加熱気化—金アマルガム法	日本インスツルメンツ	MA-3000
機関B	還元気化法	日本インスツルメンツ	RA-4300
機関C	還元気化法	日本インスツルメンツ	RA-5A, RD-5, SC-5
機関D	加熱気化—金アマルガム法	マイルストーンゼネラル	DMA-80
機関E	ICP-MS法	サーモフィッシャーサイエンティフィック	iCAP RQ
機関F	還元気化法	日本インスツルメンツ	RA-5100A

表4 添加回収試験の結果（検出値）（低濃度試料）

参加機関	添加量(ng)	検出値 (ng)					平均	標準偏差	相対標準偏差(%)
		試料1	試料2	試料3	試料4	試料5			
機関A	100.2	84.9	87.4	91.2	92.0	95.1	90.1	4.00	4.4
機関B	100.2	80.4	86.4	86.6	84.0	87.9	85.0	2.97	3.5
機関C	100.2	84.2	72.4	84.0	74.4	77.9	78.6	5.41	6.9
機関D	100.2	74.4	81.1	73.6	74.9	71.4	75.1	3.63	4.8
機関E	100.2	86.6	90.7	90.4	83.5	83.6	86.9	3.49	4.0
機関F	100.2	75.5	52.9	74.9	88.8	-3.24	57.8	36.4	63

表5 添加回収試験の結果（検出値）（高濃度試料）

参加機関	添加量(ng)	検出値 (ng)					平均	標準偏差	相対標準偏差(%)
		試料1	試料2	試料3	試料4	試料5			
機関A	1002	866	853	902	905	907	886	25.26	2.8
機関B	1002	791	760	814	833	884	816	46.90	5.7
機関C	1002	866	857	864	838	782	842	35.07	4.2
機関D	1002	831	808	804	773	785	800	22.16	2.8
機関E	1002	822	871	826	819	832	834	21.35	2.6
機関F	1002	49.0	13.6	320	920	933	447	453.3	101

表6 添加回収試験の結果（回収率%）（まとめ）

	低濃度試料（添加量:100.2ng）			高濃度濃度試料（添加量1002ng）		
	平均値	標準偏差	併行精度（RSD _r （%））	平均値	標準偏差	併行精度（RSD _r （%））
機関A	89.9	4.0	4.4	88.5	2.5	2.8
機関B	84.9	3.0	3.5	81.5	4.7	5.7
機関C	78.4	5.4	6.9	84.0	3.5	4.2
機関D	74.9	3.6	4.8	79.9	2.2	2.8
機関E	86.8	3.5	4.0	83.2	2.1	2.6
機関F	57.7	36.4	63	44.6	45.2	101

表7 採用された機関における添加回収試験の結果（回収率%）（まとめ）

試料	機関A	機関B	機関C	機関D	機関E	平均	SD	室間精度（RSD _R （%））	最大値	最小値
低濃度	89.9	84.9	78.4	74.9	86.8	83.0	6.16	7.4	89.9	74.9
高濃度	88.5	81.5	84.0	79.9	83.2	83.4	3.25	3.9	88.5	79.9

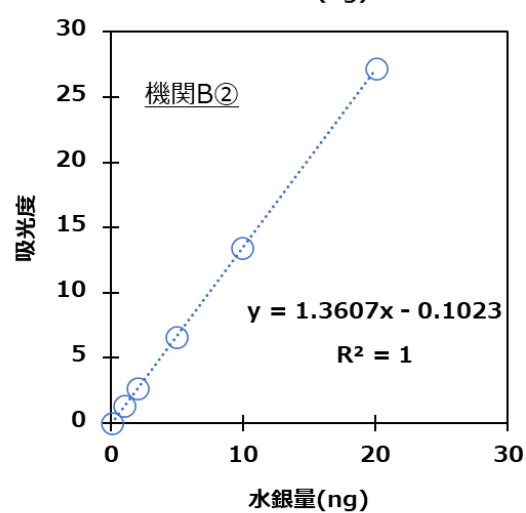
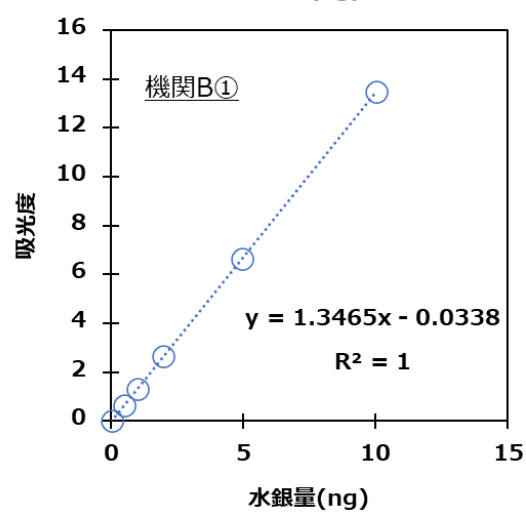
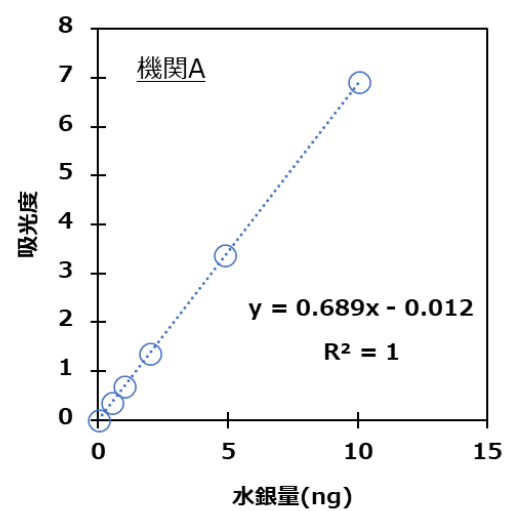


図5 水銀測定における検量線①

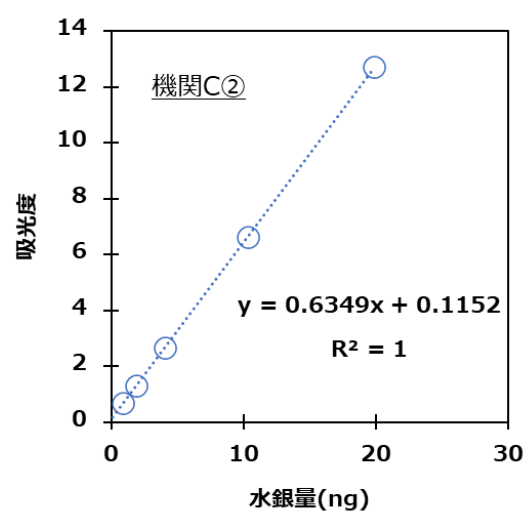
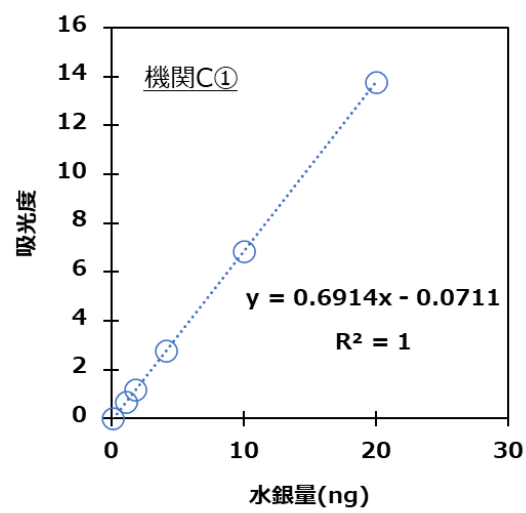


図6 水銀測定における検量線②

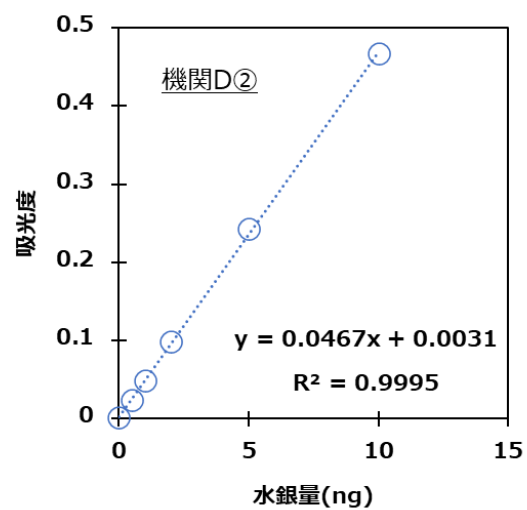
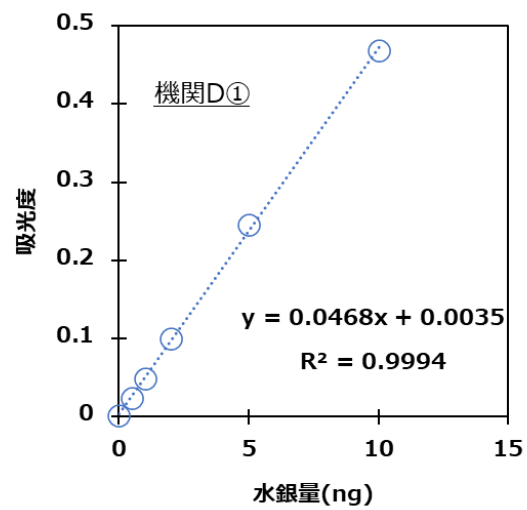


図7 水銀測定における検量線③

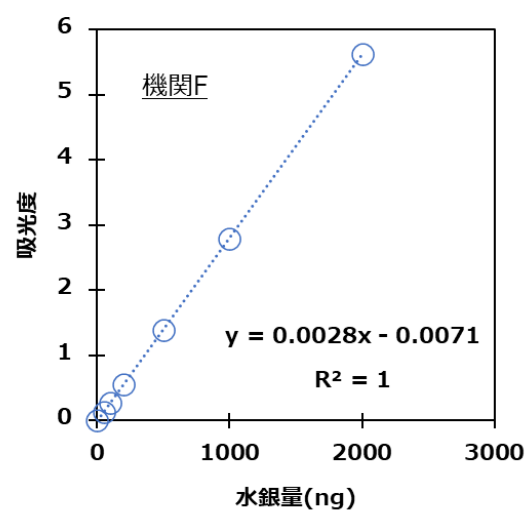
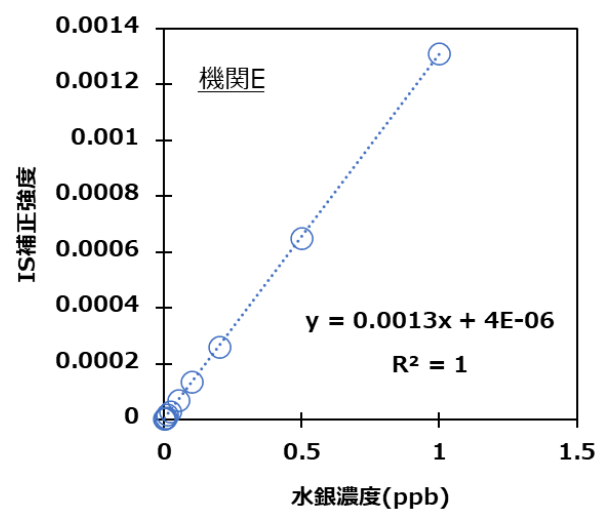


図8 水銀測定における検量線④

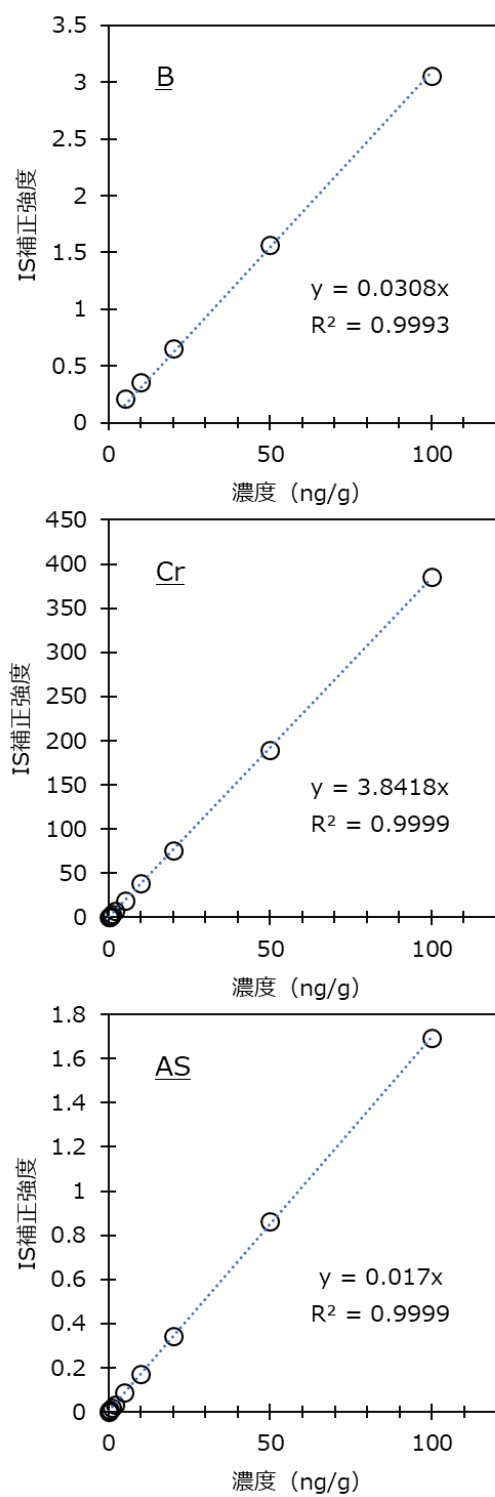


図9 ICP-MSによる対象金属類の検量線①

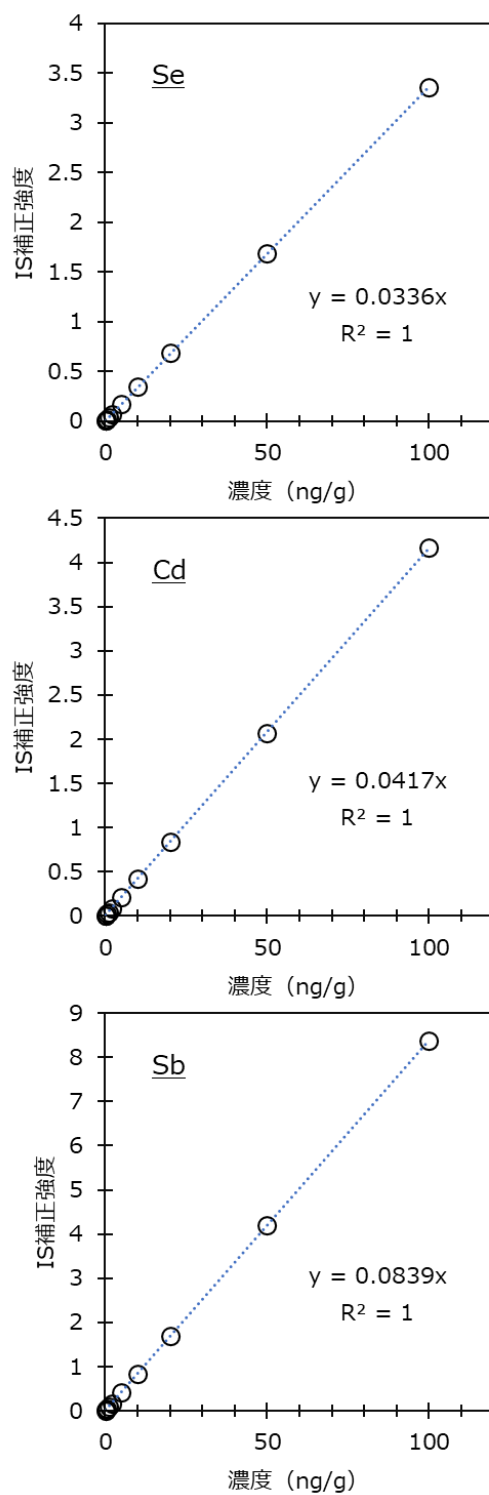


図10 ICP-MSによる対象金属類の検量線②

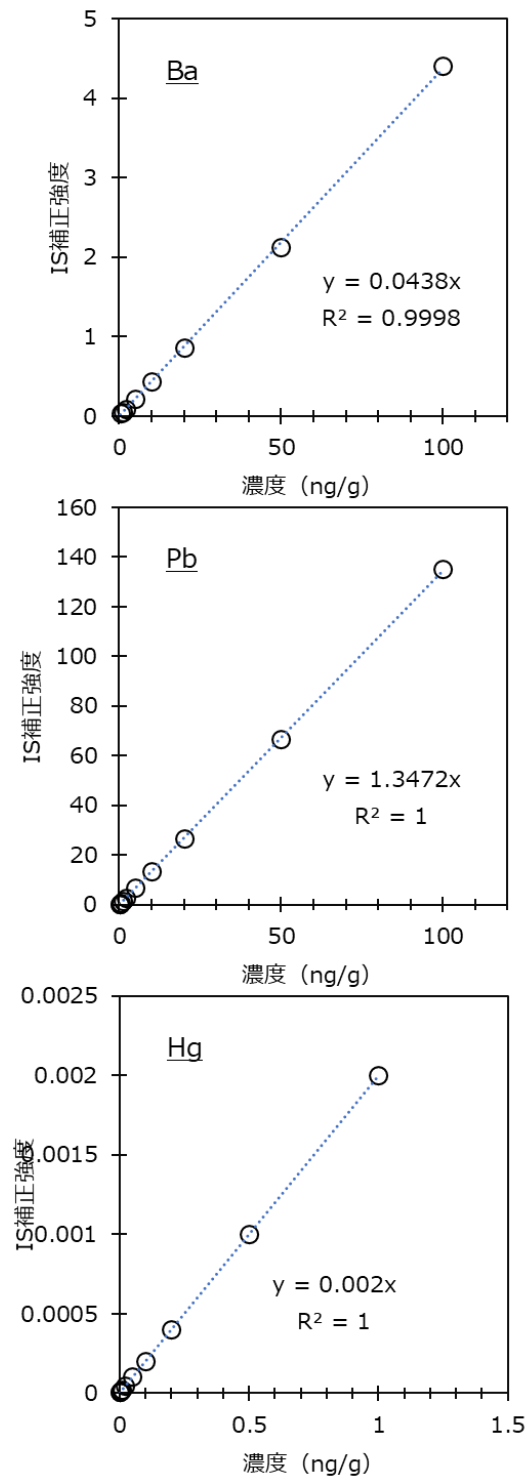


図11 ICP-MSによる対象金属類の検量線③

表8 おもちゃ試料における対象金属類の検出状況

No.	濃度 (mg/kg)								
	B	Cr	As	Se	Cd	Sb	Ba	Hg	Pb
1	1.09	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	10.7	<0.00005	<0.005
2	849	0.259	0.0540	<0.005	<0.005	<0.005	10.8	<0.00005	0.0782
3	3.30	0.0866	0.0715	<0.005	<0.005	<0.005	9.30	<0.00005	0.187
4	2.48	0.0248	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	9.02	0.00171	0.0483
5	1.13	<0.005	0.0488	<0.005	0.0352	<0.005	17.5	<0.00005	<0.005
6	3.36	0.0991	0.107	<0.005	<0.005	<0.005	7.59	<0.00005	0.809
7	2.49	0.0599	0.0243	<0.005	<0.005	0.165	7.32	<0.00005	0.0579
8	2.11	0.0567	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	8.48	<0.00005	0.0396
9	851	0.0510	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	11.1	<0.00005	<0.005
10	1580	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	32.0	<0.00005	0.0381
11	245	<0.005	0.0395	<0.005	<0.005	<0.005	8.39	<0.00005	0.0936
12	1130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.91	<0.00005	<0.005
13	1580	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.90	<0.00005	<0.005
14	736	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.22	<0.00005	<0.005
15	314	0.0247	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	13.2	<0.00005	0.0269
16	2610	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.64	<0.00005	<0.005
17	766	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.65	<0.00005	<0.005
18	1170	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.35	<0.00005	<0.005
19	624	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.22	<0.00005	<0.005
20	1040	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.04	<0.00005	<0.005
最大値(mg/kg)	2610	0.259	0.107	—	0.0352	0.165	32.0	0.00171	0.809
中央値(mg/kg)	680	0.0583	0.0514	—	—	—	8.15	—	0.0579
最小値(mg/kg)	1.09	0.0247	0.0243	—	—	—	7.04	—	0.0269
検出数(<i>n</i>)	20	8	6	0	1	1	20	1	9
検出頻度(%)	100	40	30	0	5	5	100	5	45

表9 スライム試料における対象金属類の検出状況

No.	濃度 (mg/kg)								
	B	Cr	As	Se	Cd	Sb	Ba	Hg	Pb
3	851	0.0510	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	11.1	<0.00005	<0.005
7	1580	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	32.0	<0.00005	0.0381
8	245	<0.005	0.0395	<0.005	<0.005	<0.005	8.39	<0.00005	0.0936
9	1130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.91	<0.00005	<0.005
10	1580	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.90	<0.00005	<0.005
11	736	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.22	<0.00005	<0.005
12	314	0.0247	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	13.2	<0.00005	0.0269
13	2610	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.64	<0.00005	<0.005
14	766	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.65	<0.00005	<0.005
15	1170	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.35	<0.00005	<0.005
16	624	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.22	<0.00005	<0.005
20	1040	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	7.04	<0.00005	<0.005
最大値(mg/kg)	2610	0.0510	0.0395	—	—	—	32.0	—	0.0936
中央値(mg/kg)	945	—	—	—	—	—	7.77	—	0.0381
最小値(mg/kg)	245	0.0247	—	—	—	—	7.04	—	0.0269
検出数(<i>n</i>)	12	2	1	0	0	0	12	0	3
検出頻度(%)	100	17	8	0	0	0	100	0	25

表10 粘土、チョーク、クレヨン及びフィンガーペイント試料における対象金属類の検出状況

No.	濃度 (mg/kg)								
	B	Cr	As	Se	Cd	Sb	Ba	Hg	Pb
1	1.09	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	10.7	<0.00005	<0.005
2	849	0.259	0.0540	<0.005	<0.005	<0.005	10.8	<0.00005	0.0782
4	3.30	0.0866	0.0715	<0.005	<0.005	<0.005	9.30	<0.00005	0.187
5	2.48	0.0248	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	9.02	0.00171	0.0483
6	1.13	<0.005	0.0488	<0.005	0.0352	<0.005	17.5	<0.00005	<0.005
17	3.36	0.0991	0.107	<0.005	<0.005	<0.005	7.59	<0.00005	0.809
18	2.49	0.0599	0.0243	<0.005	<0.005	0.165	7.32	<0.00005	0.0579
19	2.11	0.0567	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	8.48	<0.00005	0.0396
最大値(mg/kg)	849	0.259	0.107	—	0.0352	0.1654	17.5	0.00171	0.809
中央値(mg/kg)	2.48	0.0733	0.0540	—	—	—	9.16	—	0.0680
最小値(mg/kg)	1.09	0.0248	0.0243	—	—	—	7.32	—	0.0396
検出数(<i>n</i>)	8	6	5	0	1	1	8	1	6
検出頻度(%)	100	75	63	0	13	13	100	13	75

表11 ISO 8124-3における玩具のカテゴリごとの対象元素の限度値

おもちゃのカテゴリ	限度値 (mg/kg)								
	B	Cr	As	Se	Cd	Sb	Ba	Hg	Pb
粘土とパテ	3750	25	25	500	50	60	350	25	90
フィンガーペイント	—	25	10	50	15	10	350	10	25
スライム	1250	25	10	50	15	10	350	10	25

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究

研究分担者 田原 麻衣子（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官）

研究協力者 河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長）

要旨

日本におけるヘリウムのコストは依然として高止まりになっているため、ヘリウムをキャリアガスに用いるガスクロマトグラフィー（GC）では、代替キャリアガスをを用いた分析法開発が求められている。本研究では、家庭用品規制法で有害物質に指定され、その試験法に GC が採用されているトリブチル錫化合物（TBT）およびトリフェニル錫化合物（TPT）を対象とし、ヘリウム代替キャリアガスをを用いた分析法を開発するため、代替キャリアガスとして水素および窒素の適用性について検討した。その結果、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等に変更することなく、対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。ただし、窒素使用時の感度が低く、ピーク面積はヘリウム使用時と比べて 1/100～1/40 であり、ガス流量を下げてパルスドスプリットレスを使用して測定した方が 2.79～6.35 倍感度よく測定できることが分かった。よって、本研究に窒素使用時にはその条件を採用した。検量線、装置定量下限値、添加回収試験等を検討した結果、いずれのキャリアガスを用いても、TBT および TPT は、現行基準値（錫として 1 µg/g）を下回る濃度での定量が可能であり、対象製品の基準値の適合判定は可能であった。また、窒素および水素使用時は分析カラムを短く、内径を細くすることでガス流量を下げると、さらに低濃度まで定量できることが分かった。本研究により、TBT および TPT の GC 分析に、ヘリウム代替キャリアガスとして水素もしくは窒素が利用可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（以下、家庭用品規制法）¹⁻³⁾において有害物質に指定されている 21物質群のうち、15物質群で試験法にガ

スクロマトグラフィー（GC）を採用、もしくは採用することが予定されている。GCのキャリアガスはヘリウムが汎用されているが、近年、ヘリウムの生産施設トラブルや需要の急増に伴う世界的な供

給不安定化が数年おきに起きており^{4,5)}、今後も安定的な入手が困難となり、価格の高止まりが続く可能性がある。そのため、家庭用品規制法においても、ヘリウム代替キャリアガスを用いた試験法の開発が求められている。このような背景から、本分担研究では家庭用品規制法において有害物質に指定され、分析法にGCを採用している有害物質について、ヘリウム代替キャリアガスを用いた分析法の開発を目的としている。

今年度は、トリフェニル錫化合物 (TPT) およびトリブチル錫化合物 (TBT) を測定対象物質とした²⁾。なお、TPT および TBT は以前、防菌剤・防カビ剤として繊維製品、接着剤および塗料等に用いられてきたが、皮膚刺激性を有し、経皮吸収されやすく、生殖機能障害を引き起こすことが知られている⁶⁻⁹⁾。そのため、人体に直接接触する家庭用品にはこれらの化合物を使用させないことを目的とし、家庭用品規制法において繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした、家庭用接着剤、家庭用塗料、家庭用くつ墨およびくつクリームが対象家庭用品に指定され、現行の基準値は、錫として 1 ppm 以下 (試料 1 g あたり 1.0 µg 以下) に設定されている²⁾。試験法は現在、どちらもガスクロマトグラフィー/質量分析法 (GC/MS) が示されている^{3,10-14)}。本研究では、GC/MS 試験法においてヘリウム代替キャリアガスとして水素および窒素が適用できるかについて検討した。

B. 研究方法

B.1 測定対象物質

TPT および TBT を測定対象とし、本報告書内での TPT および TBT は構造式を Fig. 1 に示す通り、すべて塩化物換算で表記する。よって、基準値は塩化物換算の TPT および TBT としてそれぞれ 3.25 µg/g および 2.75 µg/g である。測定対象物質および内部標準物質 (IS) についての化合物情報を Table 1 に示す。

B.2 試薬

標準物質は富士フイルム和光純薬株式会社製の塩化トリフェニルすず (IV) 標準品 (残留農薬試験用) および塩化トリブチルすず (IV) 標準品 (環境分析用) を、内部標準物質は関東化学株式会社製の塩化トリフェニルすず (IV)-*d*₁₅ 標準品、富士フイルム和光純薬工業株式会社製の塩化トリブチルすず (IV)-*d*₂₇ 標準品 (環境分析用) およびテトラブチルすず (IV)-*d*₃₆ 標準品 (環境分析用) を用いた。

標準物質の溶解、希釈および抽出には、関東化学株式会社製残留農薬試験・PCB 試験用 300 倍濃縮検定品のアセトン、ヘキサンおよびジエチルエーテル、富士フイルム和光純薬株式会社製 テトラエチルほう酸ナトリウム、有害金属測定用の塩酸、試薬特級の酢酸および無水酢酸ナトリウム、Sigma-Aldrich 社製無水硫酸ナトリウムを使用した。

合成ケイ酸マグネシウムミニカートリッジカラムには、Waters 社製の Sep-Pak Florisil Plus Long Cartridge (吸着剤重量 910 mg) を使用した。

B.3 試料

添加回収試験には、TPT および TBT が検出されないことを確認した白色水性塗料を用いた。

実製品からの抽出には、TBT が検出されることが既知のおむつカバーについて、身体に接触する繊維の部分を細断したものを試料とした。また、令和 5 年度本研究班の分担研究「家庭用品中有害元素に関する改正試験法及び規制基準設定に関する研究」において、「マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中未規制有害元素の含有実態調査」の家庭用品試料のスクリーニング分析で、錫が 1 $\mu\text{g/g}$ を超えて検出された家庭用塗料 8 製品 (試料番号 P-01、P-01d、P-04、P-04d、P-06、P-06c、P-06d と P-06e) および繊維製品 2 製品 (C-04a と C-08a) について、家庭用品試験法にて再試験を行った。

B.4 装置

振とう機は TAITEC 社製 Recipro shaker SR-1 を、遠心分離には日立工機株式会社製 himac CT6E を、ロータリーエバポレーターは BUCHI Rotavapor R-3000 等を用いた。

GC-MS はアジレント・テクノロジー株式会社製 8890 および 5977B を使用した。代替キャリアガスは窒素ガス (純度 99.9995%以上) および AIR TECH 社製超高純度水素ガス発生装置 NM plus を用いて発生させた水素ガスを用いた。ミリポア社製超純水製造装置 Milli-Q Advantage A10 で製造した精製水を使用した。

B.5 標準溶液および試薬の調製

B.5.1 標準溶液の調製

標準原液は標準物質 10 mg もしくは 5 mg を精密にとり、ヘキサンで 10 mL もしくは 5 mL に定容して 1000 $\mu\text{g/mL}$ とした。標準原液をヘキサンで希釈し、それぞれ 0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10 mg/L となるように検量線用標準溶液を調製した。

サロゲート標準原液は塩化トリフェニルすず- d_{15} (TPT- d_{15}) および塩化トリブチルすず- d_{27} (TBT- d_{27}) をそれぞれ 1 mg 正確に量り採り、ヘキサンを加えて 10 mL とし、そこから 1 mL 採りヘキサンで正確に 10 mL にしたものをサロゲート標準原液とした。サロゲート標準原液から 3 mL を採り、アセトンで正確に 10 mL にしたものをサロゲート標準アセトン溶液として、試料に添加した。テトラブチルすず- d_{36} (TeBT- d_{36} : サロゲート物質回収率評価用) はトルエンに溶解して 1000 $\mu\text{g/mL}$ とし、さらにヘキサンで希釈し、10 $\mu\text{g/mL}$ とした。

B.5.2 試薬の調製

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液は、酢酸 120 g および酢酸ナトリウム 164 g をそれぞれ精製水 1,000 mL に溶かし、体積比 5.9 : 14.1 で混合した後、pH を 5 に調整した。テトラエチルホウ酸ナトリウム溶液は、テトラエチルホウ酸ナトリウム 1 g を精製水 20 mL に溶解させたものとし、用時調製した。

B.6 水性塗料を用いた添加回収試験

水性塗料試料に、1.0、10 $\mu\text{g/g}$ となるよう添加し、添加回収試験を行った。いずれも各試料 5 回試行し、各キャリアガス

で測定した。

試料 1.0 g を 50 mL の遠沈管に正確に量り採り、サロゲート標準アセトン溶液 100 μ L、アセトン 15 mL および塩酸 0.4 mL を加え、5 分間激しく振とうした。その後、ヘキサン 30 mL を加えて 30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取した。次に、残留物にアセトン・ヘキサン混液 30 mL を加えて、30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取し、先ほどの上澄液に合わせた。この溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水した後、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した。濃縮液にヘキサンを加えて全量を約 2 mL としたものを抽出液とした。

B.7 実製品からの抽出方法

B.7.1 おむつかバー

試料 1.0 g を 50 mL の遠沈管に正確に量り採り、サロゲート標準アセトン溶液 100 μ L、アセトン 15 mL および塩酸 0.4 mL を加え、5 分間激しく振とうした。その後、ヘキサン 30 mL を加えて 30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、繊維部分を採らないように上澄液を採取した(作業工程 A)。次に、残留物にアセトン・ヘキサン混液 30 mL を加えて、30 分間激しく振とうした後、ガラスろ過器で吸引ろ過し、ろ液を上澄液に合わせた。この溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水した後、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した。濃縮液にヘキサンを加えて全量を約 2 mL としたものを抽出液とし

た。

B.7.2 令和 5 年度試料

繊維製品の抽出方法は B.6.1 と同様で、家庭用塗料については B.6.1 の作業工程 A までは同様である。次に、残留物にアセトン・ヘキサン混液 30 mL を加えて、30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、繊維部分を採らないように上澄液を採取し、作業工程 A と合わせた。この溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水した後、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した。濃縮液にヘキサンを加えて全量を約 2 mL としたものを抽出液とした。

B.8 誘導体化および試験溶液の調製

B.8.1 標準溶液の誘導体化

検量線用標準溶液 1 mL を正確に量り採り、サロゲート標準アセトン溶液 100 μ L を加えた。そこに、酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5 mL を加えた後、テトラエチルホウ酸ナトリウム溶液 1 mL を加えて 10 分間振とうしてエチル化体へと誘導体化した。次に、ヘキサン 20 mL を加えて 30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取した。もう一度ヘキサン 20 mL を加えて、30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取し、先ほどの上澄液に合わせる。この溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した後、TeBT-d36 溶液 100 μ L を加え、ヘキサンで全量を正確に 5 mL としたものを試験溶液とした。

B8.2 抽出溶液の誘導体化

抽出液 2 mL を遠沈管に移し、酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5 mL を加えた後、テトラエチルホウ酸ナトリウム溶液 1 mL を加えて 10 分間振とうしてエチル化体へと誘導体化した。次に、ヘキサン 20 mL を加えて 30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取した。もう一度ヘキサン 20 mL を加えて、30 分間激しく振とうした後、1 分間 3,000 回転で 5 分間遠心分離を行い、上澄液を採取し、先ほどの上澄液に合わせる。この溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した。濃縮液をヘキサンで約 2 mL に定容し、あらかじめヘキサン 10 mL で調製した合成ケイ酸マグネシウムミニカートリッジカラムに流し込み、流出液をナス型フラスコ等に採った。さらに、5%ジエチルエーテル・ヘキサン溶液 6 mL で溶出させ、溶出液を採取した。この溶出液を、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C 以下で約 1 mL まで濃縮した後、TeBT-*d*₃₆ 溶液 100 µL を加え、ヘキサンで全量を正確に 5 mL としたものを試験溶液とした。

B.9 分析方法

ヘリウム使用時の分析条件として、カラムはアジレント・テクノロジー株式会社製 DB-5ms UI (長さ 30 m×内径 0.25 mm, 膜厚 0.25 µm または長さ 20 m×内径 0.18 mm, 膜厚 0.18 µm) を、カラムオープン温度は、60°C で 2 分間保持後、20°C/min で 130°C まで、130°C から 210°C は 10°C/min で昇温、210°C から 260°C は 5°C/min で昇

温、さらに 260°C から 300°C は 10°C/min で昇温後、300°C で 5 分間保持した。その他、ガス流量は定流量モードの 1 mL/min に設定し、注入量は 1 µL でスプリットレスモードにて導入した。注入口温度、トランスファーライン温度およびイオン源温度はそれぞれ 270°C、280°C および 230°C とした。イオン化は電子イオン化法で、電子エネルギーは 70 eV とした。測定はスキャンモード (スキャン範囲: *m/z* 50-500) および選択イオンモニタリング (SIM) モードで実施した。各化合物の SIM での定量イオンは、TBT 263、TPT 351、TBT-*d*27 および TeBT 318、TPT-*d*15 366 を用いた。

B.10 定量方法

定量はサロゲート物質である各重水素化体を IS とし、内部標準法で検量線を作成した。サロゲート物質の回収率は TeBT-*d*36 に対する各サロゲート物質の検量線でのピーク面積と試料から得られたピーク面積の比で算出した。

B.11 併行精度および装置定量下限値の算出

標準溶液濃度 0.02 mg/L の 5 回繰り返し測定における IS との面積比の相対標準偏差 (Relative standard deviation, RSD) を併行精度とし、5 回試行の定量値の標準偏差 (s) より 10 s を装置定量下限値 (Instrument Quantification Limit, IQL) とし、各キャリアーガスで基準値と比較した。

C. 結果及び考察

C.1 キャリヤーガスの違いによる

GC/MS 分析条件の検討

ヘリウムガス使用時は試験法³⁾に示されている測定条件 B.8 の長さ 30 m のカラムを用いて、キャリアガスを水素および窒素に変更して測定したところ、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、十分な分離が得られた。また、マススペクトルについては、ヘリウムと水素で化合物によってはスペクトルパターンが異なることがある¹⁵⁾。IS を含むすべての化合物において、多少の強度比の大小はあるものの、フラグメンテーションパターンおよび基準ピークはどちらのキャリアガスを用いても同様であった (Fig. 2)。よって、各化合物の定量イオンおよび定性イオンを変更する必要はなかった。

注入方法としてパルスドスプリットレスの圧力と加圧時間を検討し、試験法で用いられている通常のスプリットレスとピーク面積を比較した。ヘリウムでは、各化合物で最大となったスプリットレスとのピーク面積比は 1.39～3.38 倍であったが、化合物毎に最適な圧力と加圧時間が異なっていた (Fig. 3 (a))。水素ではすべての化合物において 350 kPa におけるピーク面積が最も大きかったが、スプリットレスとの比は 1.19～1.25 倍とピーク面積の増大にあまり効果は得られなかった (Fig. 3 (b))。そのため、ヘリウムおよび水素では変更せずスプリットレスを用いた。一方で、窒素使用時のスキャンモードでの測定では明瞭な TIC クロマトグラムおよびマススペクトルが得られなかったため、定量イオンはヘリウムおよび水素と同じ条件の SIM モードでの測定により各

化合物を検出した。窒素使用時のピーク面積は、ヘリウムと比較して約 1/100～1/40 となったため、ガス流量と注入方法を検討した。また、一般的にガス流量をなるべく少なくする方が真空度や試料成分のイオン化効率の低下が抑えられ、感度は良くなることから^{16,17)}、ガス流量を 1.0 mL/min、0.8 mL/min、0.5 mL/min に設定して各化合物を測定した結果、1.0 mL/min と比較して 0.5 mL/min のピーク面積は 2.31～4.50 倍増大した (Fig. 4 (a))。次に、ガス流量 0.5 mL/min において、パルスドスプリットレスを検討した結果、圧力 350 kPa、加圧時間 2 min でスプリットレスと比較して 1.32～1.41 倍に増大した (Fig. 4 (b))。最終的に窒素使用時は 1.0 mL/min のスプリットレスと比較して、0.5 mL/min で圧力 350 kPa、加圧時間 2 min のパルスドスプリットレスの方がピーク面積が 2.79～6.35 倍になった。

これらの検討より、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、対象化合物を分離できる分析条件を構築できたが、窒素使用時にはガス流量を少なくしてパルスドスプリットレスを使用した方がより感度よく測定できることが分かった。本項以降の窒素使用時の分析では、ガス流量 0.5 mL/min でパルスドスプリットレスの条件を採用した。得られたクロマトグラムを Fig. 5 に示す。

C.2 検量線および IQL

すべてのキャリアガスにおいて、0.01～2 mg/L の範囲で検量線を作成した。本範囲は製品濃度に換算すると 0.05～10

μg/g となり、基準値の約 1/100～3 倍である。その結果、TBT および TPT の相関係数はそれぞれ 0.9972～1.0000 および 0.9958～0.9999 といずれのキャリアガスを用いても 0.995 以上の良好な直線性が得られた (Fig. 6)。

併行精度として検量線最下点付近濃度 0.02 mg/L の繰り返し測定における RSD を算出した。その結果、窒素の TBT のみ 23.8%であったが、それを除いた RSD は 0.886～5.40%と 20%未満の良好な結果が得られた。そのため、窒素については 0.2 mg/L の繰り返し測定における RSD を算出した結果、TBT および TPT がそれぞれ 12.5%および 4.82%と 20%未満となった (Table 2)。

IQL については、ヘリウムおよび水素は 0.02 mg/L、窒素は 0.2 mg/L の繰り返し測定における定量値を用いた。その結果、ヘリウムおよび水素で 0.00396～0.0118 mg/L と非常に低く、最も高い窒素で TBT が 0.191 mg/L、TPT が 0.101 mg/L となり、窒素はヘリウムと比較して約 20 倍感度が低下した (Table 2)。ただし、窒素の IQL は製品濃度に換算すると、TBT は 0.956 μg/g、TPT は 0.504 μg/g と基準値 (3.25 μg/g および 2.75 μg/g) の約 1/3 および 1/6 付近の濃度で定量が可能であった。

C.3 製品への添加回収試験結果

C.3.1 水性塗料の添加回収率

水性塗料を用いて低濃度 1 μg/g および高濃度 10 μg/g の 2 濃度での添加回収試験を行った結果、各キャリアガスにおける TBT および TPT の回収率は、それぞれ低濃度で 102～104%および 84.6～113%、

高濃度で 98.3～105%および 94.8～109% とどちらの濃度でも非常に良好であった (Table 3)。また、5 回試行の RSD は 1.81～6.28%とすべて 10%未満であった。添加濃度 1.0 μg/g および 10 μg/g は基準値の約 1/3 および 3 倍であり、いずれのキャリアガスを用いても基準値の判定が可能であることが明らかになった。

C.3.2 サロゲート物質の回収率

添加回収試験を行った 2 濃度各 5 回試行の計 10 試料について、サロゲート物質の回収率を算出した。その結果、ヘリウムおよび水素において、TBT-d27 の回収率はそれぞれ 83.1% (RSD 13.7%, $n=10$) および 86.7% (15.0%) と良好な結果が得られた。TPT-d15 はそれぞれ 69.6% (10.3%) および 48.9% (25.6%) と、TBT-d27 と比較して特に水素使用時の回収率が低下した。一方で、窒素については、TBT-d27 および TPT-d15 でそれぞれ 44.5% (18.8%) および 35.0% (16.2%) とどちらの回収率も低下した。この現象は感度の低下に伴いピーク面積値の絶対値が小さくなっているため、分析操作中の TBT および TPT の損失の影響を受ける可能性が考えられた。

C.4 実製品の定量

C.4.1 おむつカバーの定量

TBT が検出されることが既知のおむつカバーについて、各キャリアガスで 3 回試行を測定した結果、どのキャリアガスを用いても 0.807～0.959 μg/g と同等の定量値が得られた (Table 4)。なお、検出濃度は基準値を下回っていたが、3 回試行の RSD が小さく、いずれのキャリアガ

スを用いても精度の高い分析が可能であることが確認できた。

C.4.2 家庭用塗料および繊維製品の定量

昨年度実施された「マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中未規制有害元素の含有実態調査」における家庭用品試料のスクリーニング分析で、家庭用塗料 5 製品および繊維製品 2 製品の計 7 製品から錫が 1.07~3.97 $\mu\text{g/g}$ と 1 $\mu\text{g/g}$ を超えて検出された。しかし、本スクリーニング分析では、どのような錫化合物は限定できないため、家庭用品試験法にて再試験が必要であり、規制対象の TPT もしくは TBT であるか、さらに、家庭用品規制法の基準値を超過しているかについて評価した。その結果、7 製品すべて TPT および TBT は検出されなかったため、基準値超過製品ではなかった。ポリ塩化ビニルなどプラスチック素材の安定剤や重合触媒に、ジブチルスズ化合物やジオクチルスズ化合物等の有機スズ化合物が使用されているとの文献情報もあり¹⁸⁾、今回、錫化合物の同定は行っていないが、規制対象ではない錫化合物が製品に使用されている可能性が示唆された。

C.5 20 m カラムでの分析

一般的に窒素および水素使用時にガス流量をなるべく少なくする方が真空度や試料成分のイオン化効率の低下が抑えられ、感度は良くなることから、測定条件 B.8 と同性質の長さ 20 m のカラムを用いて、窒素におけるガス流量およびパルスドスプリットレスについて検討した。それ以外の条件は B.8 の通りである。圧力

350 kPa、加圧時間 2 min のパルスドスプリットレスにおいて、30 m カラムでガス流量 0.5 mL/min の時と、20 m で 0.5 mL/min および 0.2 mL/min の時のピーク面積を比較した結果、20 m でガス流量を下げた方がピーク面積が増大し、30 m で 0.5 mL/min 時より 20 m で 0.2 mL/min 時は 8.3~15 倍となった (Fig. 7 (a))。0.2 mL/min におけるパルスドスプリットレスの圧力と加圧時間を検討した結果、30 m 同様、圧力 350 kPa および加圧時間 2 min が最も感度よく測定できた (Fig. 7 (b))。さらに、30 m カラム使用時の Scan モードでの測定では、感度不足から明瞭なマススペクトルは得られなかったが、20 m カラムでは Fig. 8 に示す通り、全体のノイズが減ってベースが下がり、主なフラグメントイオンを観察することができた。

水素についても長さ 20 m のカラムにおけるガス流量を検討した結果、0.4 mL/min まで下げることが可能であった。そのため、20 m カラムにおけるヘリウム 1.0 mL/min、水素 0.4 mL/min および窒素 0.2 mL/min のクロマトグラムを Fig. 9 に示す。30 m カラム同様、良好な分離が得られた。参考までに、カラム長さおよびガス流量を変更した際の各キャリアガスの圧力および線速度と各化合物の保持時間の比較を Table 5 に示す。

次に、水素 0.4 mL/min および窒素 0.2 mL/min における検量線を作成した結果、直線性の相関係数は 0.995 以上であり、窒素については 30 m カラムより良好であった (Fig. 10)。検量線最下点付近濃度 (0.02 mg/L) の繰り返し測定における RSD は 0.133~6.60%とすべて 10%以内、また、

IQL は 0.0295～0.000894 mg/L となり、窒素においても TBT および TPT の IQL が現行基準値の約 1/20 および 1/75 の濃度まで定量が可能であった (Table 6)。水性塗料を用いた低濃度 1 µg/g および高濃度 10 µg/g の 2 濃度での添加回収試験についても RSD 0.782～6.85 で 84.0～103%の良好な回収率が得られた (Table 6)。

D. まとめ

家庭用品規制法において有害物質に指定されている TBT および TPT の試験法における、GC/MS 分析時のヘリウム代替キャリアガスとして水素および窒素の適用性について検討した。その結果、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等は変更することなく、測定できることが明らかになった。ただし、窒素使用時の感度が低く、ピーク面積はヘリウム使用時と比べて 1/100～1/40 であり、ガス流量を下げてパルスドスプリットレスを使用して測定した方がより感度よく測定できることが分かった。RSD、IQL、添加回収試験を検討した結果、いずれのキャリアガスを用いても、現行基準値を下回る濃度での定量が可能であり、対象製品の基準値の適合判定は可能であった。

本分担研究のこれまでの検討結果に基づき、令和 5 年度の家庭用品安全対策調査会において、家庭用品規制法の 6 物質の試験法へのヘリウム代替キャリアガスによる測定法の追加を提案し、いずれも確認された¹⁸⁾。TBT および TPT についても、順次対応していく予定である。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E2. 学会発表

- 1) 田原麻衣子, 河上強志, 西以和貴, 内山奈穂子: 家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応した多環芳香族炭化水素類の試験法に関する検討. 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 大阪 (2024.11)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 昭和四十八年法律第百十二号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 昭和四十九年厚生省令第三十四号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律施行規則別表第1 (第1条関係)
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課: 家庭用品中の有害物質試験法について, 薬生薬審発0328第5号 (令和4年3月28日)
- 4) 大家泉: ヘリウム需要の見通し, 高圧力の科学と技術, 22, 185-190, 2012.
- 5) 小泉善樹: ヘリウムの世界需給と日本の調達見通し, 2019年度ISSPワークショップ「ヘリウム危機の現状と今後

- の課題」, <https://yamashita.issp.u-tokyo.ac.jp/ISSPWS191106/pp191106/kouizumipp.pdf>
- 6) 江馬眞: 有機スズ化合物の生殖発生毒性. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 35-50 (2007).
 - 7) Tsuyoshi Nakanishi, Jun-ichi Nishikawa, Youhei Hiromori, Hideaki Yokoyama, Mihoko Koyanagi, Shinri Takasuga, Jun-ichi Ishizaki, Mai Watanabe, Shun-ichi Isa, Naoki Utoguchi, Norio Itoh, Yutaka Kohno, Tsutomu Nishihara, and Keiichi Tanaka: Trialkyltin compounds bind retinoid X receptor to alter human placental endocrine functions. *Molecular Endocrinology*, 19(10), 2502–2516 (2005).
 - 8) 海野年弘, 稲葉祐次, 小森成一: 環境における毒物 —有機スズ化合物による神経毒性—. 日本野生動物医学会誌, 7(1), 53-59 (2002).
 - 9) Peter Matthiessen, Peter E Gibbs: Critical appraisal of the evidence for tributyltin - mediated endocrine disruption in mollusks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17(1), 37–43 (1998).
 - 10) 河上強志: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律の改正について. *ファルマシア*, 52(10), 956-957 (2016).
 - 11) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 吉田仁, 大嶋智子, 大野浩之, 上村仁, 塩田寛子, 菊地洋子, 松岡厚子, 西村哲治: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (有害物質含有家庭用品規制法) におけるトリフェニル錫 (TTP) 及びトリブチル錫化合物 (TPT) の試験法改定に係わる検討. *YAKUGAKU ZASSHI*, 132(10), 1197-1208 (2012).
 - 12) 中島晴信, 吉田仁, 岡山文香: トリブチルスズ化合物及びトリフェニルスズ化合物の分析法改定にむけたラウンドロビンテスト—大阪府立公衆衛生研究所の分析結果からの考察—. 大阪府立公衛研所報, 49, 31-38 (2011).
 - 13) 中島晴信, 富山健一, 河上強志, 伊佐間和郎: 家庭用品に含有されるトリブチルスズ, トリフェニルスズの分析法—公定分析法の改定にむけて—. *YAKUGAKU ZASSHI*, 130(7), 945-954 (2010).
 - 14) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: ガスクロマトグラフィー質量分析法による水性塗料及び水性接着剤中の有機スズ化合物の分析. *YAKUGAKU ZASSHI*, 130(2), 223-235 (2010).
 - 15) 田原麻衣子: 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究, ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究, 令和 2年度 分担研究報告書 (20KD2001).
 - 16) 相澤朋子, 浜田秀昭, 大塚克弘: 窒素をキャリアガスとする低圧GC/MSによる水道水中のハロ酢酸類, およびホルムアルデヒド及びフェノール類の定量, *BUNSEKI KAGAKU*, 64(9), 705-713 (2015).
 - 17) 田原麻衣子: 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究, ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究, 令和 3年度 分担研究報告書

(20KD2001).

- 18) 大嶋智子, 尾崎麻子, 中島晴信, 伊佐間和郎, 土屋利江: ポリ乳酸プラスチック中の有機スズ化合物の分析. 大阪市立環科研報告, 71, 21-26 (2009).
- 19) 厚生労働省医薬局 医薬品審査管理

課: 令和5年度 第1回 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 化学物質安全対策部会 家庭用品安全対策調査会, 令和5年12月25日.

Table 1 対象化合物の概要

No.	Compound	Abbreviation	CAS RN [®]	Molecular formula	Molecular mass
1	Tributyltin (IV) chloride	TBT	1461-22-9	C ₁₂ H ₂₇ ClSn	325.51
2	Triphenyltin (IV) chloride	TPT	639-58-7	C ₁₈ H ₁₅ ClSn	385.47
IS-1	Tributyltin (IV) chloride- <i>d</i> ₂₇	TBT-d27	1257647-76-9	C ₁₂ D ₂₇ ClSn	352.67
IS-2	Triphenyltin (IV) chloride- <i>d</i> ₁₅	TPT-d15	358731-94-9	C ₁₈ D ₁₅ ClSn	400.57
IS-3	Tetrabutyltin (IV)- <i>d</i> ₃₆	TeBT-d36	358731-92-7	C ₁₆ H ₃₆ Sn	383.39

Table 2 各キャリアーガスにおける RSD および IQL の比較

	He		H ₂			N ₂		
	RSD ^{a)}	IQL ^{b)}	RSD	IQL	Ratio ^{c)}	RSD	IQL	Ratio
TBT	5.40	0.0118	1.68	0.00436	0.37	12.5	0.191	16
TPT	1.27	0.00471	0.886	0.00396	0.84	4.82	0.101	21

^{a)} RSD: Relative standard deviation ($n=5$, %)

^{b)} IQL: Instrument Quantification Limit (mg/L)

(RSD and IQL were calculated from repeat measurements
of 0.02 mg/L for He and H₂ and 0.2 mg/L for N₂)

^{c)} Ratio of He IQL to 1

Table 3 水性塗料を用いた添加回収試験結果

(n=5, %)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	He		H ₂		N ₂	
		TBT	TPT	TBT	TPT	TBT	TPT
Recovery	1.0	104	94.8	102	113	102	84.6
RSD*		4.88	1.81	3.28	3.62	3.47	6.28
Recovery	10	105	95.7	98.3	94.8	102	109
RSD		2.92	2.30	3.29	3.54	2.29	5.99

*RSD: Relative standard deviation

Table 4 各キャリアガスによるおむつかバーの定量値

	He	H ₂	N ₂
Average of concentration ($\mu\text{g/g}$, $n=3$)	0.959	0.807	0.942
Ratio to He	100	84.2	98.2
RSD* (% , $n=3$)	2.75	2.39	2.57

*RSD: Relative standard deviation

Table 5 カラム長さおよびガス流量を変更した際の各キャリアガスの圧力および線速度と対象化合物の保持時間の比較

Column length (m)	30					20			
Flow rate (mL/min)	1.0		0.8		0.5		0.2	0.4	
Carrier gas	He	H ₂	N ₂				H ₂		
Pressure (kPa)	56.8	5.14	50.1	34.1	5.71	67.3	5.30	4.73	
Linear velocity (cm/sec)	36.6	54.4	38.2	34.2	27.0	33.1	20.9	42.1	
Retention time (min)	m/z								
TBT	263	10.5	9.37	10.3	10.7	11.5	9.71	11.1	9.04
TPT	351	20.1	18.2	19.9	20.4	21.8	18.9	21.2	17.7
TBT-d27	318	10.4	9.19	10.1	10.5	11.3	9.50	10.9	8.85
TPT-d15	366	20.0	18.1	19.7	20.3	21.7	18.7	21.1	17.6
TeBT-d36	318	11.7	10.6	11.6	11.9	12.7	10.9	12.4	10.3

Table 6 20 m カラムを用いた際の水素および窒素使用時の RSD、IQL および添加回収試験の比較

		H ₂		N ₂	
		TBT	TPT	TBT	TPT
RSD ^{a)}		0.133	0.907	6.60	2.66
IQL ^{b)}		0.000894	0.00432	0.0295	0.00863
Recovery ^{c)}	1 µg/g	101	84.5	103	91.2
RSD		4.80	2.49	1.22	2.24
Recovery	10 µg/g	98.9	101	99.0	84.0
RSD		4.15	3.54	0.782	6.85

^{a)} RSD: Relative standard deviation (*n* =5, %)

^{b)} IQL: Instrument Quantification Limit (mg/L)

(RSD ^{a)} and IQL ^{b)} were calculated from repeat measurements of 0.02 mg/L)

^{c)} Additive recovery test at two concentrations (*n* =5, %)

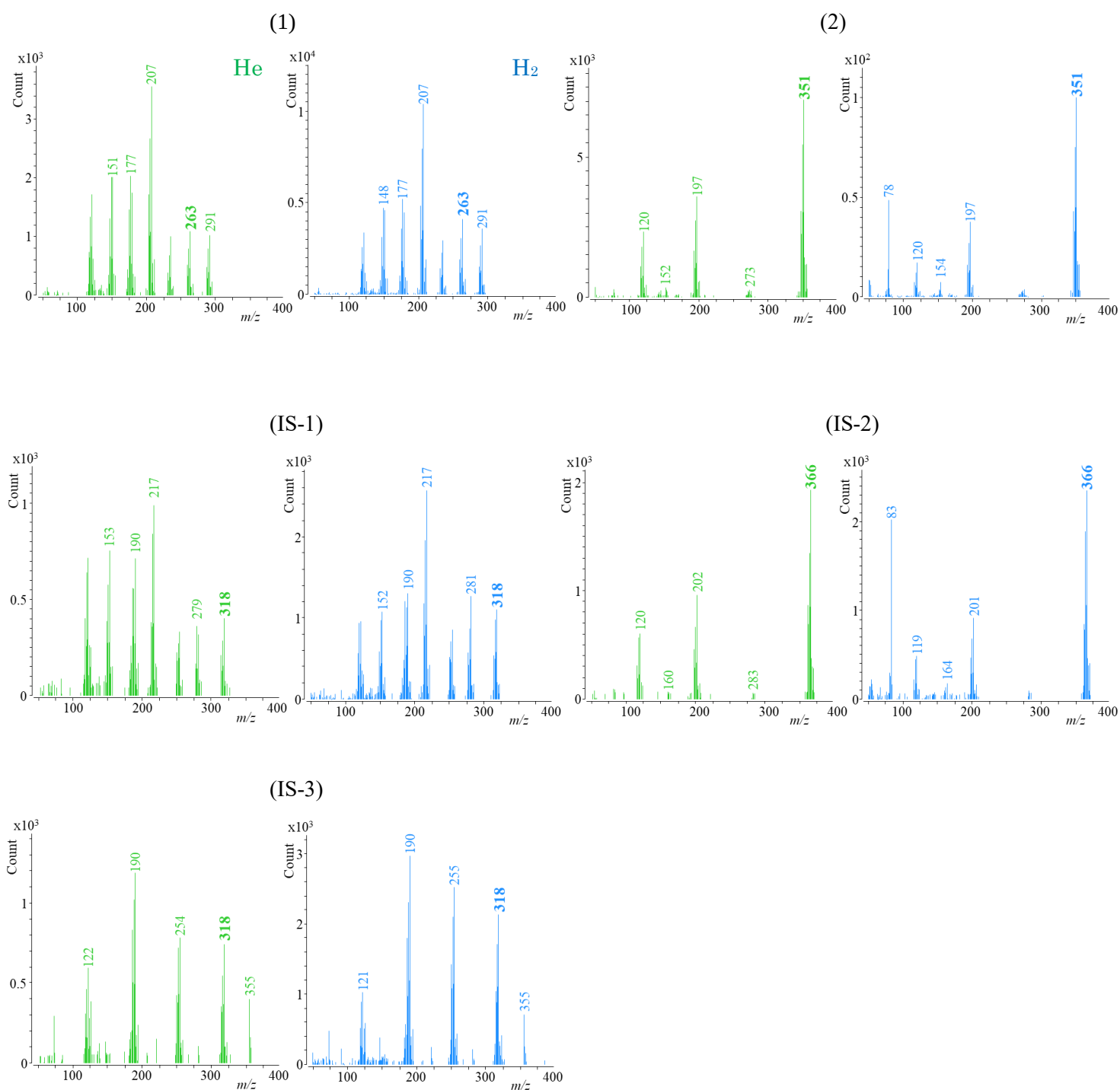


Fig. 2 ヘリウム（左）および水素（右）における測定対象化合物のマススペクトルの比較（番号は Table 1 に対応、各濃度: 2 mg/L）

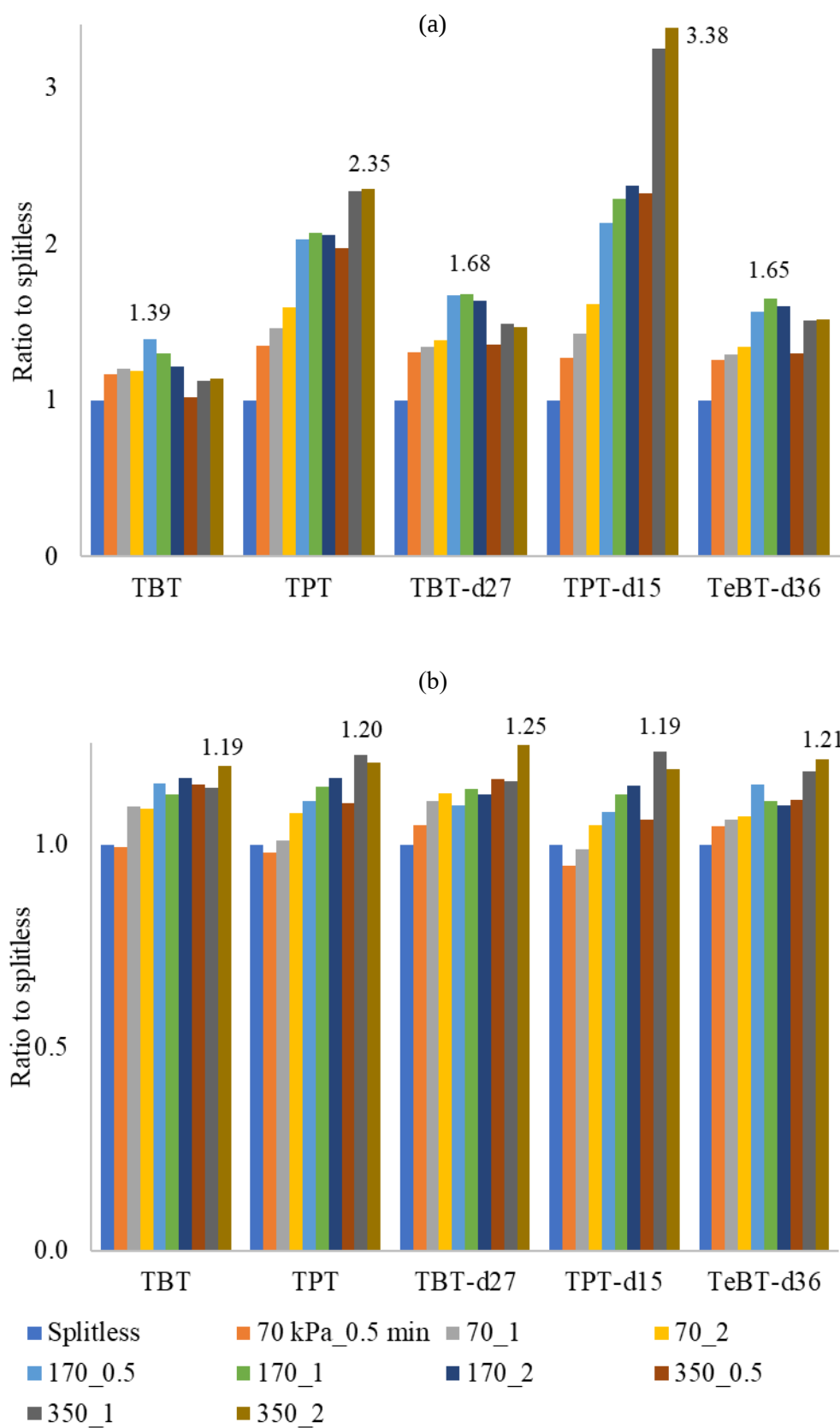


Fig. 3 (a) ヘリウムおよび (b) 水素使用時のパルスドスプリットレスの検討におけるピーク面積の比較 (各濃度: 2 mg/L)

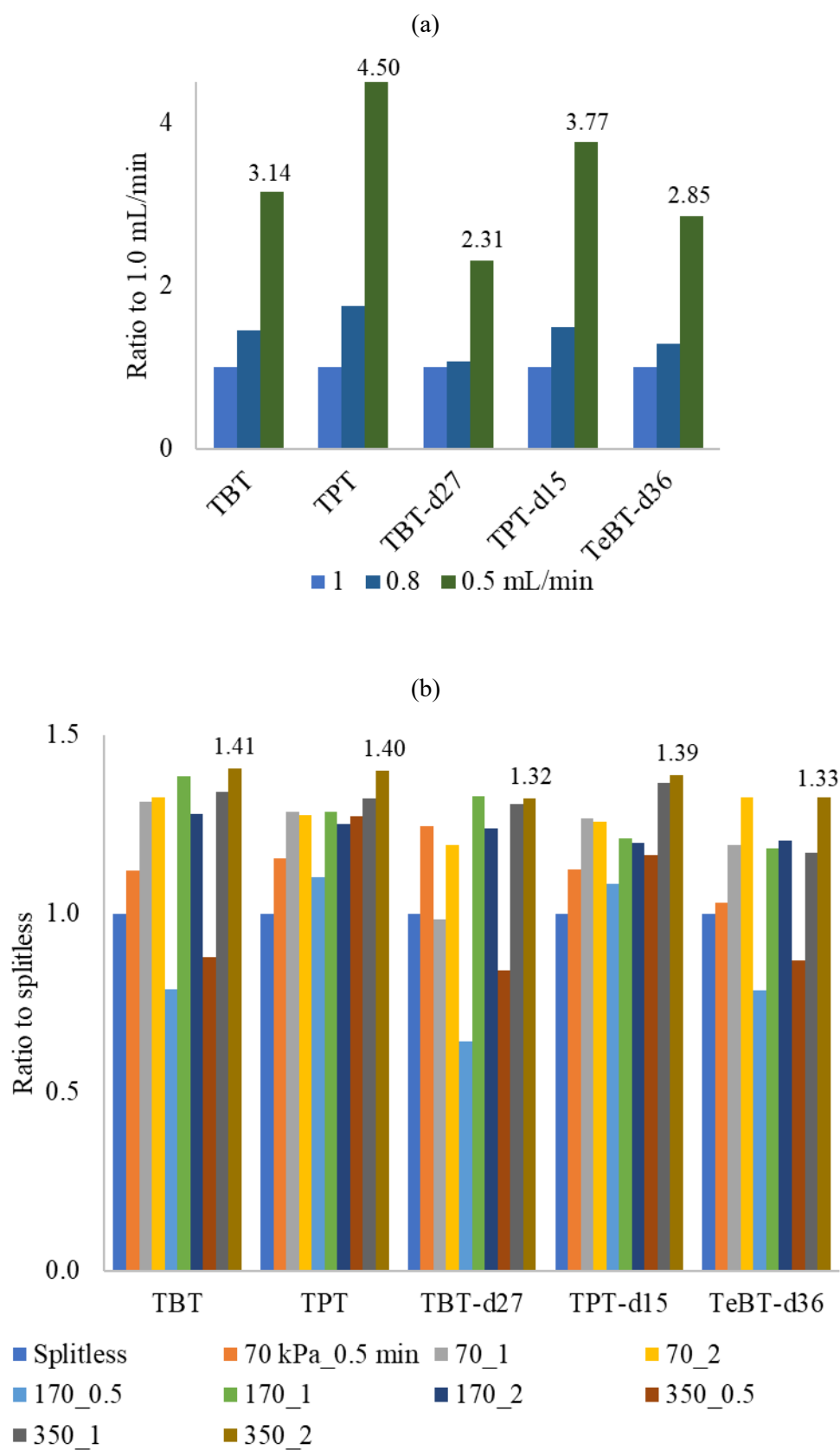


Fig. 4 窒素使用時の (a) スプリットレスのガス流量および (b) パルスドスプリットレスの検討におけるピーク面積の比較 (各濃度: 2 mg/L)

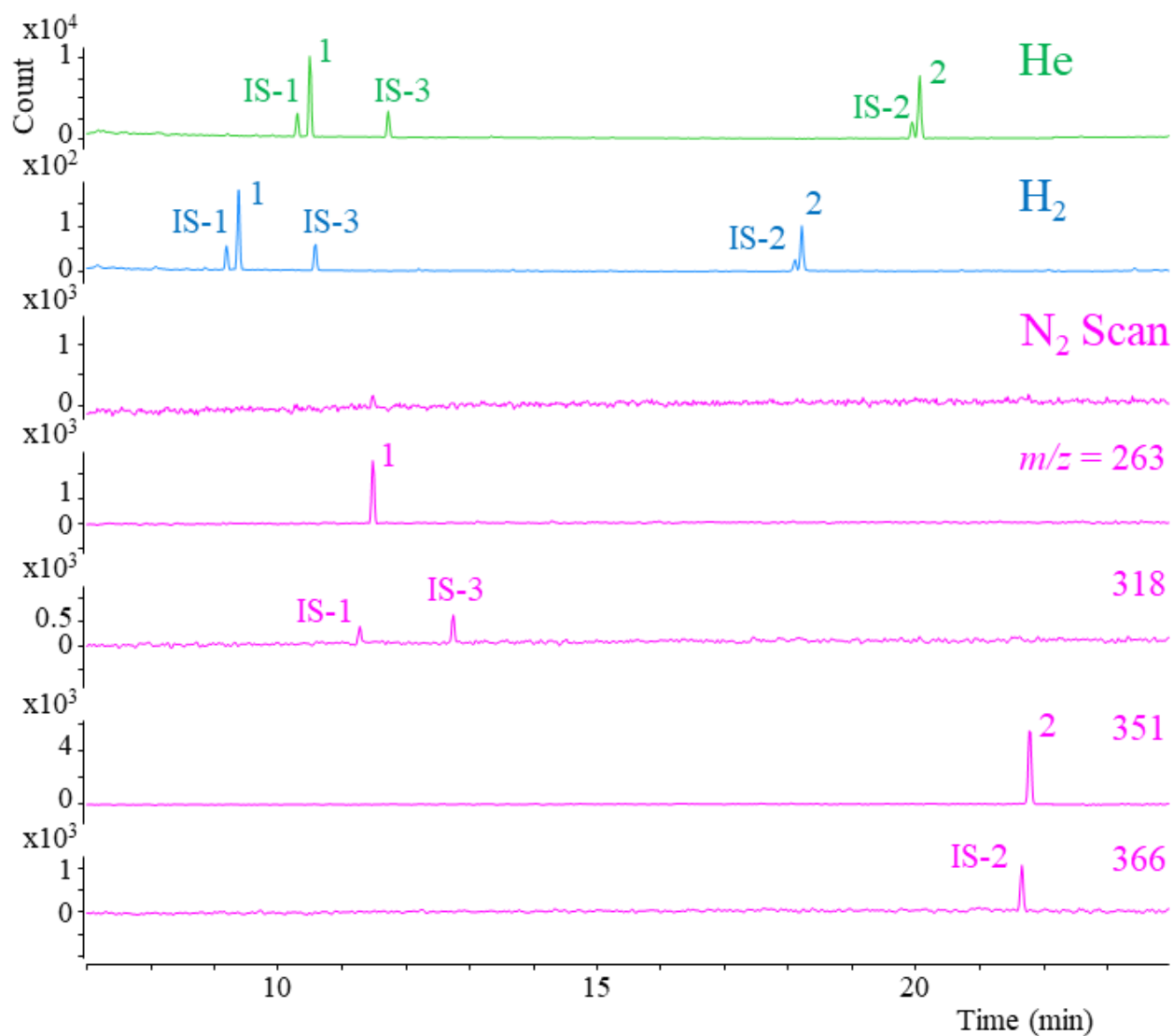


Fig. 5 DB-5ms UI (長さ 30 m) における各キャリアガスのクロマトグラム
 上から順に、スキャンモードのヘリウム、水素および窒素の TIC クロマトグラム、
 SIM モードの各定量イオン（番号は Table 1 に対応）

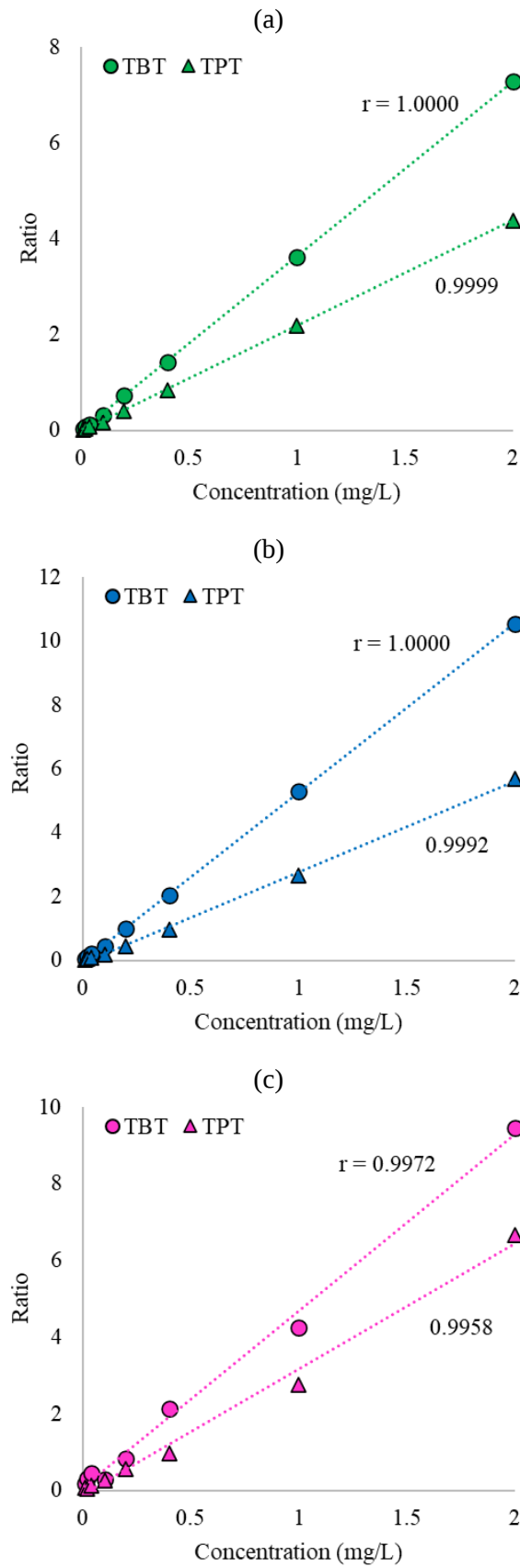


Fig. 6 DB-5ms UI (長さ 30 m) における TBT および TPT の検量線および相関係数
(a) ヘリウム、(b) 水素および (c) 窒素 (範囲: 0.01~2 mg/L)

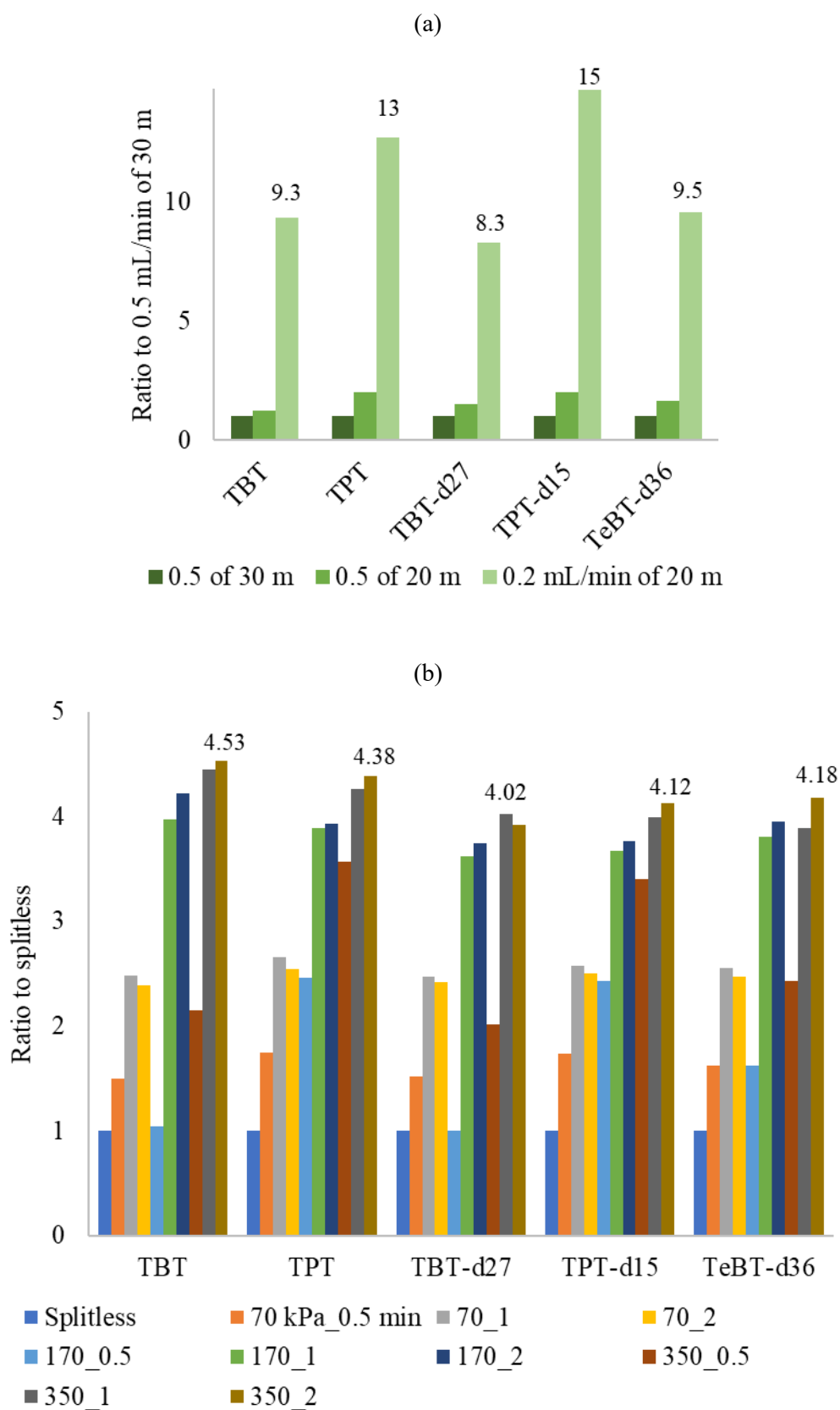


Fig. 7 窒素使用時の (a) 30 m と 20 m カラムとのガス流量の検討におけるピーク面積の比較および (b) パルスドスプリットレスの検討におけるピーク面積の比較 (各濃度: 2 mg/L)

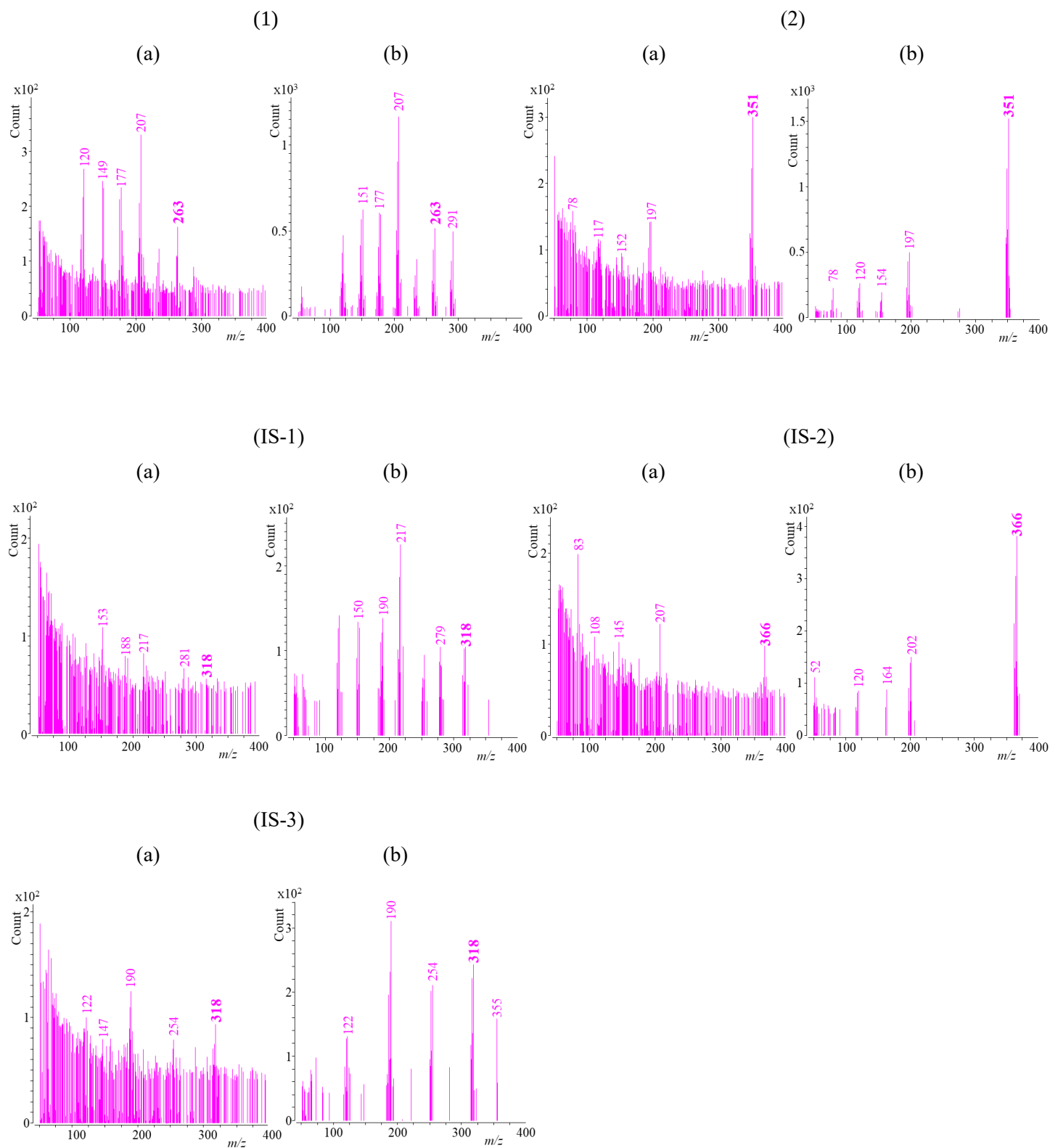


Fig. 8 窒素使用時のカラムの違いによる測定対象化合物のマススペクトルの比較
DB-5ms UI (a) 30 m および (b) 20 m (番号は Table 1 に対応、濃度: 2 mg/L)

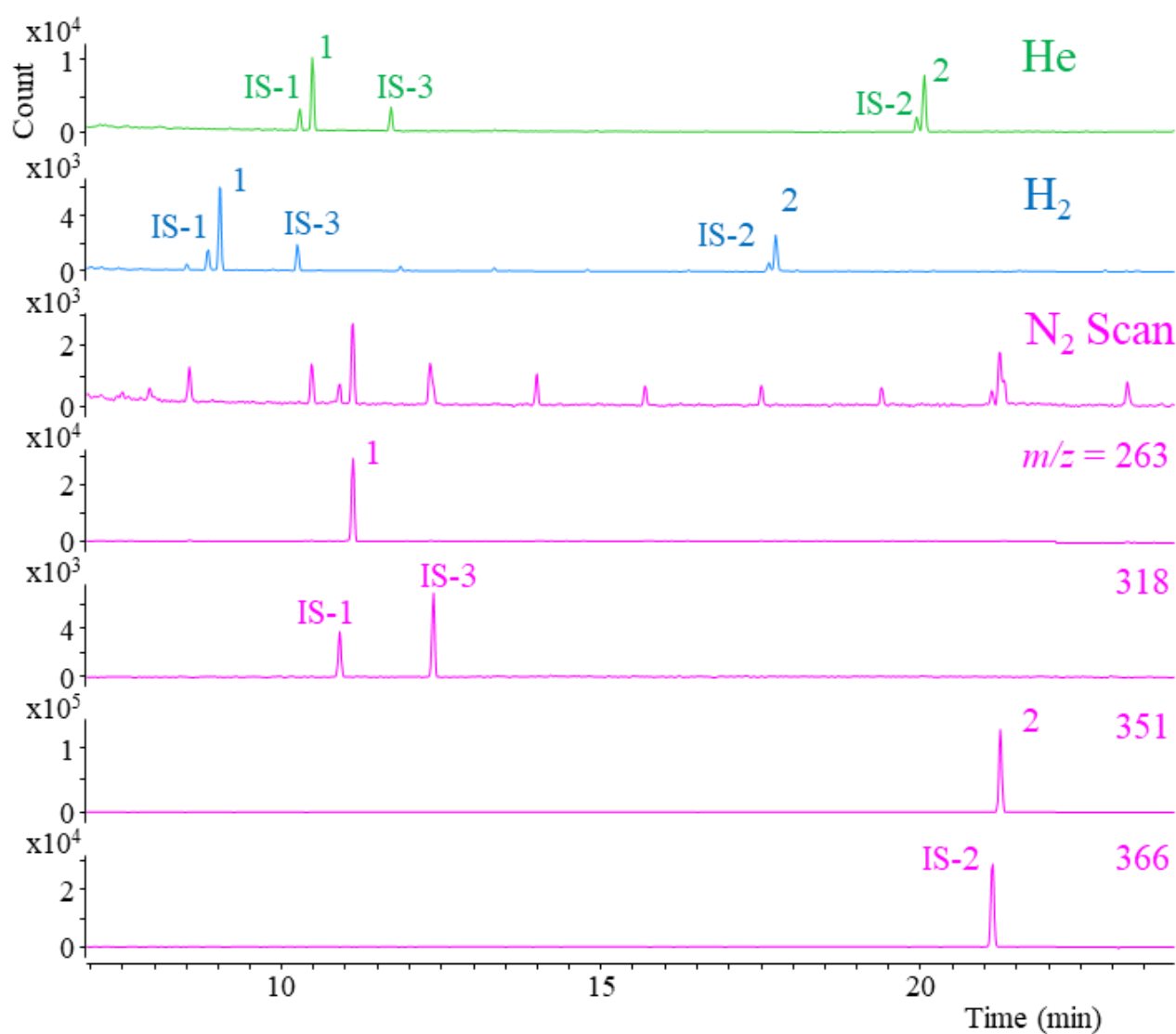


Fig. 9 DB-5ms UI (長さ 20 m) における各キャリアガスのクロマトグラム
上から順に、スキャンモードのヘリウム、水素および窒素の TIC クロマトグラム、
SIM モードの各定量イオン（番号は Table 1 に対応）

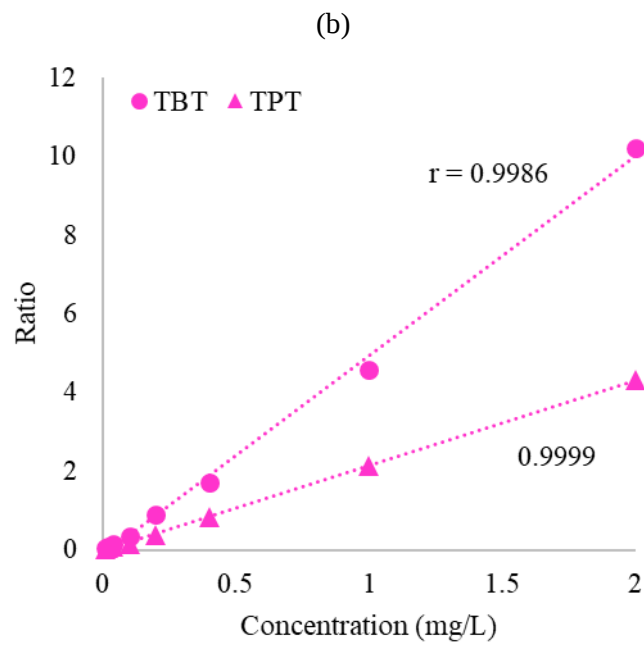
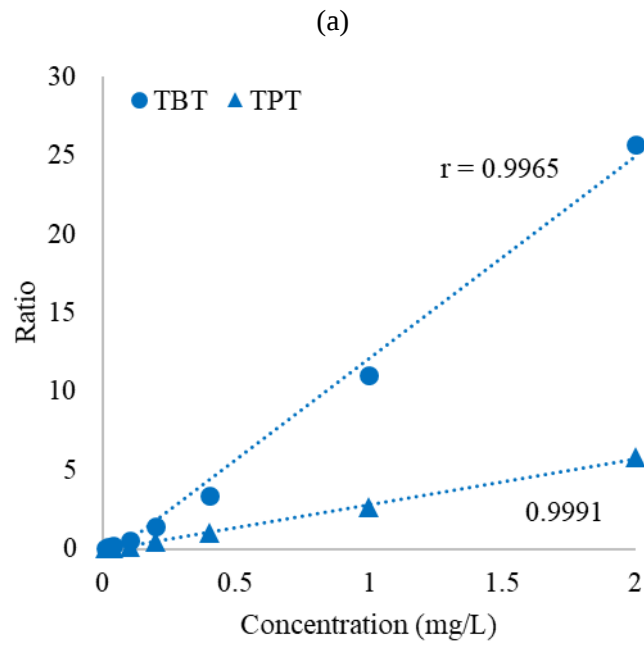


Fig. 10 DB-5ms UI (長さ 20 m) における TBT および TPT の検量線および相関係数
(a) 水素および (b) 窒素 (範囲: 0.01~2 mg/L)

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

未規制物質の曝露評価に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

研究協力者 田原 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官

研究協力者 森 葉子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 研究員

本研究では、昨年度の未規制有機リン系防炎加工剤の調査によって、防災頭巾から検出されたトリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファート（TDCP）について、経皮曝露評価に資する情報収集と、曝露評価の実施を試みた。具体的には、国内外の公的機関の評価書から、防炎加工剤等の経皮曝露を想定したシナリオや、曝露評価に係る生活・行動パターン情報の収集を行った。そして、それらの情報を参考に、分担研究者が本年度に別途実施した TDCP の人工汗への溶出試験結果に基づき、避難時、通常時、避難訓練時の 3 つのシナリオを想定して曝露評価を行った。その結果、経皮曝露量は避難時で 8.1×10^{-4} (mg/kg BW/day)、通常時で 8.6×10^{-4} (mg/kg BW/day)、避難訓練時で 2.6×10^{-6} (mg/kg BW/day) と、それぞれ推定された。これらの値は、Danish EPA が示した導出無影響レベル（Derived no effect level: DNEL）を下回っていた。

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（家庭用品規制法）（昭和 48 年法律第百十二号）が存在する¹⁾。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに 21 種類の有害物質が指定されている。一方、生活様式の多様化に伴い、新たな形態の家庭用品や化学物質が使用されており、現時点で未規制の物質についても、知見の収集が必要である。

そのため、これまでに未規制化学物質の調査を実施しており、昨年度の分担研

究者による未規制有機リン系防炎加工剤の調査によって、防災頭巾中に相対的に高濃度のトリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスファート（TDCP）（CAS RN. 13674-87-8）が含まれていることが明らかにされた²⁾。そこで、今年度はこの防災頭巾中の TDCP の健康リスク評価に資する曝露量を推定するため、製品の使用形態から、経皮からの曝露に着目した曝露評価の実施を試みた。具体的には、国内外の公的機関の評価書から、防炎加工剤等の経皮曝露を想定したシナリオや、曝露評価に係る生活・行動パターン情報の収集を行った。そして、それらの情報を参考に、分担研究者が本年度に別途実施した TDCP の人工汗への溶出試験結果³⁾に基づき、曝露評価

を実施した。

B. 研究方法

B.1 防災加工剤等の経皮曝露を想定した曝露シナリオに関する情報収集

消費者を対象とした曝露評価の検討のため、曝露評価を実施している以下の国内外の公表資料や文献を収集し、曝露シナリオの概要、条件（規定値としてのパラメータ等）及び曝露評価に必要な入力パラメータを調査した。

- ECHA (2016). Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.15: Consumer exposure estimation.⁴⁾
- Danish EPA (2015) Chemical substances in car safety seats and other textile products for children.⁵⁾
- Abou-Elwafa Abdallah M., Harrad S.: Dermal uptake of chlorinated organophosphate flame retardants via contact with furniture fabrics; implications for human exposure, Environ Res, 209, 112847, 2022.⁶⁾

B.2 経皮曝露評価にかかわる生活・行動パターン情報の収集

防災頭巾中の防災加工剤の曝露評価を行うため、防災頭巾への経皮接触の可能性がある場面として、以下の 3 つのシナリオを想定して、生活・行動パターン情報を収集した。なお、防災頭巾の使用者は、小学 1 年生～6 年生までの児童と仮定した。

シナリオ①: 避難時など、防災頭巾を頭

に被ることを想定し、防災頭巾の内側布は児童の頭部に 24 時間接触すると仮定する。また、防災頭巾の外側を手で押さえる可能性が考えられるため、ワーストケースとして睡眠時間以外の時間は手のひらが防災頭巾に接触すると仮定した。

シナリオ②: 非常時以外において、小学生が学校の椅子に防災頭巾を固定し、手・脚・太ももが防災頭巾の外側布に接触する可能性がある。ワーストケースとして、小学生の学校滞在時間中、手・脚・太ももの接触可能面積が防災頭巾の外側布に経皮接触すると仮定した。

シナリオ③: 避難訓練時に、防災頭巾を頭に被ることを想定し、防災頭巾の内側布は児童の頭部に接触し、手のひらは防災頭巾の外側と接触する可能性がある。接触時間は避難訓練の時間と仮定した。

B.3 防災加工剤の曝露評価

分担研究における実態調査及び溶出試験結果に基づき、防災頭巾中の防災加工剤 TCDP の経皮曝露量評価を実施した。具体的には、B.1 で情報収集した Danish EPA⁵⁾で用いられた曝露評価式をベースとして、B.2 で得られた生活・行動パターン情報を適宜用いて、曝露評価を行った。

C. 研究結果及び考察

C.1 防災加工剤等の経皮曝露を想定した曝露シナリオに関する情報収集

- Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.15: Consumer exposure estimation.⁴⁾
- ECHA では、REACH 登録のための情報

要件と化学物質安全性評価に関するガイドダンスを公表しており、15 章「消費者曝露推定」には、成形品から溶出して皮膚に移行する化学物質の曝露評価が述べられている。化学物質の皮膚への負荷量を L_{der} (mg/cm^2)、体重当たりの経皮曝露量を D_{der} ($\text{mg}/\text{kg BW}/\text{day}$) として、以下の曝露評価式及びが示されている。

$$L_{der} = \frac{Q_{prod} \cdot Fc_{prod} \cdot Fc_{migr} \cdot Fc_{contact} \cdot T_{contact} \cdot 1000}{A_{skin}}$$

$$D_{der} = \frac{L_{der} \cdot A_{skin} \cdot n}{BW}$$

Q_{prod} : 製品使用量 (g)

Fc_{prod} : 製品中の対象物質画分(濃度) (g/g 製品)

Fc_{migr} : 単位時間当たりに皮膚に移行する対象物質の割合 (g/g 製品/hour)

$Fc_{contact}$: 製品の皮膚への接触面積割合 (初期値=1) (cm^2/cm^2)

$T_{contact}$: 成形品と皮膚との接触時間 (day)

A_{skin} : 成形品と皮膚との接触面積 (cm^2)

BW: 体重 (kg)

n: 1 日の平均暴露回数

なお、製品の単位面積当たりの密度 (SD_{prod} : mg/cm^2) が判明している場合には、 L_{der} は次の式で表すことができる。

$$L_{der} = SD_{prod} \cdot Fc_{prod} \cdot Fc_{migr} \cdot Fc_{contact} \cdot T_{contact}$$

・ Danish EPA (2015) Chemical substances in car safety seats and other textile products for children.⁵⁾

Danish EPA において実施された、幼児用繊維製品中に含まれる化学物質のリス

ク評価に関する報告書の中で、繊維製品中の有機リン系防炎加工剤の経皮曝露評価事例が示されている。その曝露評価では、製品から溶出した化学物質の皮膚への負荷量を L_{der} (mg/cm^2)、体重当たりの経皮負荷量を $D_{der, external}$ ($\text{mg}/\text{kg BW}/\text{day}$)、体重当たりの経皮吸収による曝露量を $D_{der, internal}$ ($\text{mg}/\text{kg BW}/\text{day}$) として、以下の曝露評価式が示されている。

$$L_{der} = Migr \cdot T_{contact}$$

$$D_{der, ekstern} = \frac{L_{der} \cdot A_{skin} \cdot n}{BW}$$

$$D_{der, intern} = \frac{L_{der} \cdot A_{skin} \cdot F_{abs} \cdot n}{BW}$$

Migr: 単位時間当たり表面積当たりの製品から人工汗液への物質移行量 ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hour}$)

$T_{contact}$: 1 回の曝露の繊維製品と皮膚の接触時間 (hour/event)

A_{skin} : 繊維製品と皮膚の接触面積 (cm^2)

n: 1 日の平均暴露回数

BW: 体重 (kg)

F_{abs} : 経皮吸収率

・ Abou-Elwafa Abdallah M., Harrad S.: Dermal uptake of chlorinated organophosphate flame retardants via contact with furniture fabrics; implications for human exposure, Environ Res, 209, 112847, 2022.⁶⁾

椅子張りされた家具の表面生地中に含まれる有機リン系防炎加工剤について、ヒト皮膚三次元モデルを用いた経皮吸収率の測定結果と、それに基づいた経皮曝露評価事例が報告されている。そこでは、

ヒト皮膚三次元モデルによる繊維表面の有機リン系防炎加工剤の経皮吸収率が検討され、最長で24時間試験に供した際の吸収画分（皮膚層を透過）、皮膚画分（皮膚層内部に存在）、未吸収画分（繊維サンプル＋皮膚表面）3つの画分における対象化合物の存在量が求められた。その際、皮膚表面の水分量の経皮吸収率への影響を確認する目的で、皮膚表面に皮膚表層液（Skin surface film liquid）を添加しており、その添加量の違いで、湿潤皮膚（夏季）と乾燥皮膚（冬季）が想定されていた。

成人及び子供について、夏季及び冬季における自宅及びオフィスで椅子張り家具と接触した際の経皮曝露量をDU(ng/kg BW/day)として、として、以下の曝露評価式が示されている。

$$DU = \frac{C \times BSA \times AF \times IEF}{BW \times 1000}$$

C: 繊維製品中の単位面積当たりの対象物質濃度 (ng/cm²)

BSA: 1回の曝露時における繊維製品と皮膚との接触面積 (cm²)

AF: 対象物質の経皮吸収率 (吸収画分)

IEF: 室内曝露率 (室内滞在時間比率)

BW: 体重 (kg)

C.2 経皮曝露評価にかかわる生活・行動パターン情報の収集

シナリオ①では、内側布と頭との接触時間は24時間と仮定したが、起きている時間には手で防災頭巾の外側を押さえる可能性を考慮し、小学生の睡眠時間を調査した。地域特性の異なる3小学校（首都圏大都市、関東小都市、東北小都市）に

おいて、小学1年～6年生の全学年を対象に、平日2日と土曜日における1日（24時間）の生活時間の使い方を調査した報告があった⁷⁾。その報告によれば、全学年の平均睡眠時間は9時間15分、学校滞在時間は、全学年平均で7時間11分であった。シナリオ③の避難訓練の実施時間と実施頻度については、東京都教育委員会から「避難訓練の手引」⁸⁾が出されていた。それによると、東京都では都内公立幼稚園・小・中学校・特別支援学校で、年間11日避難訓練を実施している。手引きには様々な場面を想定した10種類の実施計画例が示されており、実施時間は10分間～55分間とされていた。また、避難訓練の実施頻度は、夏期休暇を除いて毎月実施する想定とした場合、年間11日であった。

本調査で実施する曝露評価の対象は小学1年生～6年生までの児童である。そこで、厚労省で実施している令和元年の国民健康・栄養調査⁹⁾より、6歳～11歳児の男女別の体重を単純平均したところ、28.6 kgと算出された。経皮曝露評価には、対象製品との接触面積が重要となってくる。全身の体表面積については、藏澄ら¹⁰⁾による日本全国の18～26歳の男性24名及び女性21名の計45名の調査から、以下の身長と体重に基づく推定式が提案されている。

$$S = 72.18 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$$

S: 体表面積 (cm²)

W: 体重 (kg)

H: 身長 (cm)

ここで、6歳～11歳児の平均身長は130 cmであり、S=10,232 cm²と推定され

た。

次に、シナリオ①では、防災頭巾を頭にかぶることによる経皮接触の可能性について、接触面積のデータが必要となる。防災頭巾の内側布は、児童の頭部が接触しており、防災頭巾は平面構造では無いため、ワーストケースは頭部全体が接触する場合と想定される。さらに、防災頭巾の着用時に、外側布を手で押さえる事による経皮接触の可能性が考えられる。藏澄ら¹⁰⁾の報告では、全身体表面積に対する部位別比率が示されており、頭部の比率は7.2%、掌は手が4.8%であることから、その半分(2.4%)と考えられる(表1)。

シナリオ②では、小学生が学校に防災頭巾を持参し、教室の椅子に装着する(椅子の背に防災頭巾をかぶせる、又はクッションの様に椅子の上に置く)ことにより、身体の一部が防災頭巾の外側布へ接触する可能性について、接触面積のデータを求める必要がある。防災頭巾との接触部位を、手、脚及び太腿と仮定した。製品評価技術基盤機構(NITE)のリスク評価書¹¹⁾では、ソファに座ることによる経皮曝露評価において「1日中常に衣服等によって覆われていない可能性がある部位と、それらの部位が常にソファと接触している割合」が示されており、足及び太ももは0.25であった。

C.3 防災加工剤の曝露評価

分担研究における溶出試験結果(表2)に基づき、防災頭巾中の防災加工剤TCDPの経皮曝露量評価を実施した。なお、通常、人の汗は弱酸性であることから¹²⁾、酸性

の人工汗のデータを用いた。また、3時間及び6時間の溶出試験時の単位重量当たりの溶出量に差異が無いことから、曝露シナリオで長時間曝露の場合は6時間、短時間曝露の場合は3時間の試験結果を用いた。

曝露評価は、Danish EPA⁵⁾で使用された曝露評価式をベースとし、B.2.で想定したシナリオ①～③について検討した。ここで、曝露評価に必要なヒトの体表面積や、曝露時間等の曝露係数はC.2から得られたデータを用いた。また、経皮吸収率はDanish EPAで用いられた0.3とした⁵⁾。

以上の曝露係数と、以下の式を用いて各シナリオにおける経皮曝露量 E_{der} (mg/kg BW/day) を推定した。

$$E_{der} = (M_{igr} \times T_{contact} \times n \times A_{skin} \times F_{abs} \times R) / BW$$

M_{igr} : 単位時間及び単位面積当たりの製品から人工汗へのTDCP移行量 (mg/cm²/h)

$T_{contact}$: 1回の曝露における製品と皮膚との接触時間 (h/event)

n : 1日の平均曝露回数 (/day)

A_{skin} : 繊維製品と皮膚との接触面積 (cm²)

F_{abs} : 経皮吸収率

R : 曝露頻度

BW : 体重 (kg)

・シナリオ①(避難時、24時間着用)

防災頭巾の内側布から頭部への経皮曝露と外側布から手への経皮曝露の二つの経路からの曝露シナリオが考えられる。なお、曝露頻度はワーストケースとして、1としている。

始めに、内側布から頭部への経皮曝露量を推定した。この時、 A_{skin} は全身の体表面積と頭部割合から、 $10,232 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.072 = 737 \text{ cm}^2$ とした。

$$\begin{aligned} E_{\text{der}} &= [1.01 \times 10^{-6} \text{ (mg/cm}^2\text{/h)} \times 24 \text{ (h/event)} \\ &\quad \times 1 \text{ (event/day)} \times 737 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.3 \times \\ &\quad 1] / 28.6 \text{ (kg)} \\ &= 1.9 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg BW/day)} \end{aligned}$$

次いで、外側布を睡眠時間以外は押さえ続けた場合の経皮曝露量を推定した。この時、 A_{skin} は全身の体表面積と手部割合から、 $10,232 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.024 = 246 \text{ cm}^2$ とした。

$$\begin{aligned} E_{\text{der}} &= [1.59 \times 10^{-5} \text{ (mg/cm}^2\text{/h)} \times 15 \text{ (h/event)} \\ &\quad \times 1 \text{ (event/day)} \times 246 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.3 \\ &\quad \times 1] / 28.6 \text{ (kg)} \\ &= 6.2 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg BW/day)} \end{aligned}$$

これらを合算すると、シナリオ①における経皮曝露量は $8.1 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg BW/day)}$ と推定された。

・シナリオ②（通常時、椅子に装着）

防災頭巾の外側布から手、脚、太腿への経皮曝露が考えられる。この時、 A_{skin} は全身の体表面積と手、脚及び太腿の割合から算出したが、脚及び太腿の接触面積は部位別体表面積に 0.25 を乗じた値¹¹⁾として、次のように求めた。

$$\begin{aligned} A_{\text{skin}} &= 10,232 \text{ (cm}^2\text{)} \times [0.024 + \\ &\quad (0.183 + 0.128) \times 0.25] \\ &= 1,041 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

また、曝露頻度は $5 \text{ day}/7 \text{ day} = 0.71$ とし

た。

$$\begin{aligned} E_{\text{der}} &= [1.59 \times 10^{-5} \text{ (mg/cm}^2\text{/h)} \times 7 \text{ (h/event)} \\ &\quad \times 1 \text{ (event/day)} \times 1,041 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.3 \\ &\quad \times 0.71] / 28.6 \text{ (kg)} \\ &= 8.6 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg BW/day)} \end{aligned}$$

以上から、シナリオ②における経皮曝露量は $8.6 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg/day)}$ と推定された。

・シナリオ③（避難訓練）

シナリオ①と同様に、防災頭巾の内側布から頭部への経皮曝露と外側布から手への経皮曝露の二つの経路からの曝露シナリオが考えられる。なお、曝露頻度は $11 \text{ day}/365 \text{ day} = 0.030$ とし、1回の避難訓練時間は1時間とした⁸⁾。

始めに、内側布から頭部への経皮曝露量を推定した。

$$\begin{aligned} E_{\text{der}} &= [4.93 \times 10^{-6} \text{ (mg/cm}^2\text{/h)} \times 1 \text{ (h/event)} \\ &\quad \times 1 \text{ (event/day)} \times 737 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.3 \times \\ &\quad 0.030] / 28.6 \text{ (kg)} \\ &= 1.1 \times 10^{-6} \text{ (mg/kg BW/day)} \end{aligned}$$

次いで、外側布を避難訓練時間の間に押さえ続けた場合の経皮曝露量を推定した。

$$\begin{aligned} E_{\text{der}} &= [3.33 \times 10^{-5} \text{ (mg/cm}^2\text{/h)} \times 1 \text{ (h/event)} \\ &\quad \times 1 \text{ (event/day)} \times 246 \text{ (cm}^2\text{)} \times 0.3 \times \\ &\quad 0.030] / 28.6 \text{ (kg)} \\ &= 2.6 \times 10^{-6} \text{ (mg/kg BW/day)} \end{aligned}$$

これらを合算すると、シナリオ①におけ

る経皮曝露量は 3.7×10^{-6} (mg/kg BW/day)と推定された。

なお、Danish EPA では TDCP について、ラットの 2 年間発がん性試験の最小毒性量 (Lowest observed adverse effect level: LOAEL) を基に、導出無影響レベル (Derived no effect level: DNEL) を 5.0×10^{-3} mg/kg BW/day としている⁵⁾。今回、各シナリオで求められた TDCP の経皮曝露量は、この DNEL を下回っていた。また、シナリオ①では 24 時間製品を着用し睡眠時以外は手で押さえ続ける、シナリオ②では 7 時間座り続けるといった、通常よりも過大な想定をしている。それらのことを考慮すると、対象製品からの TDCP 曝露による健康リスクは無視できるレベルにあると考えられた。

D.まとめ

本研究では、防災頭巾中 TDCP の経皮曝露評価に資する情報収集と、曝露評価の実施を試みた。具体的には、国内外の公的機関の評価書から、防災加工剤等の経皮曝露を想定したシナリオや、曝露評価に係る生活・行動パターン情報の収集を行った。そして、その情報を参考に、分担研究者が本年度に別途実施した TDCP の人工汗への溶出試験結果に基づき、避難時、通常時、避難訓練時の 3 つのシナリオを想定して曝露評価を行った。その結果、経皮曝露量は避難時で 8.1×10^{-4} (mg/kg BW/day)、通常時で 8.6×10^{-4} (mg/kg BW/day)、避難訓練時で 2.6×10^{-6} (mg/kg BW/day) と、それぞれ推定された。これらの値は、Danish EPA が示した DNEL を下回っていた。

E. 引用文献

- 1) 昭和 48 年法律第百十二号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 千葉真弘: 未規制有機リン系防炎加工剤試験法等に関する研究, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業) 「家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究」R5 年度分担研究報告書
- 3) 千葉真弘: 未規制有機リン系防炎加工剤試験法等に関する研究, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業) 「家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究」R6 年度分担研究報告書
- 4) ECHA: Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.15: Consumer exposure estimation, 2016.
- 5) Danish EPA: Chemical substances in car safety seats and other textile products for children, 2015.
- 6) Abou-Elwafa Abdallah M, Harrad S.: Dermal uptake of chlorinated organophosphate flame retardants via contact with furniture fabrics; implications for human exposure, Environ Res. 209, 112847, 2022.
- 7) 一般社団法人こども未来財団: 子どもの生活時間に関する調査研究 [報告書概要], 平成 25 年度児童関連サービス調査研究等事業報告書, 2014.
- 8) 東京都教育委員会: 避難訓練の手引き, <https://www.kyoiku.metro.tokyo.lg.jp/docu>

[ments/d/kyoiku/hinankunren](https://www.mhlw.go.jp/content/000711007.pdf)

- 9) 厚生労働省: 令和元年国民健康・栄養調査報告 第2部 身体状況調査の結果,

<https://www.mhlw.go.jp/content/000711007.pdf>

- 10) 藏澄美仁・堀越哲美・土川忠浩・松原斎樹: 日本人の体表面積に関する研究, 日生気誌, 31, 5-29, 1994.
- 11) NITE: 製品含有化学物質のリスク評価 ペルフルオロオクタン酸, https://www.nite.go.jp/chem/risk/products_risk-PFOA_jp_full.pdf
- 12) 日本化粧品技術者協会: 化粧品用語集 「汗」, https://www.sccj-ifsc.com/library/glossary_detail/30

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

- 1) 河上強志・大嶋智子・大山正幸・菅谷なえ子・西以和貴・吉富太一・高居久義・若山貴成・大野浩之・田原麻衣子・五十嵐良明: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(有害物質含有家庭用品規制法)におけるトリス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト(TDBPP)及びビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト(BDBPP)化合物試験法改定に係る検討, 薬学雑誌, 144, 463-471, 2024.
- 2) 河上強志: 家庭用品中の化学物質による健康被害防止に向けた対策, PHARM TECH JAPAN, 40, 1413-1417, 2024.
- 3) Ooshima T., Nakamura M., Kakutani N.,

Kawakami T.: Simultaneous analysis of three flame retardants in textile products prohibited in Japan by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, BPB Reports, accepted.

G.2. 学会発表

- 1) 千葉真弘・柿本洋一郎・河上強志: 家庭用品中の未規制有機リン系防炎加工剤に関する実態調査, 第61回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024年11月22日
- 2) 河上強志・田原麻衣子・菅谷なえ子・内山奈穂子: エアゾール製品中のシクロヘキサン及びトルエンの曝露評価の検討, 第61回全国衛生化学技術協議会年会, 堺, 2024年11月23日
- 3) 井上薫・田原麻衣子・河上強志: 実態調査により家庭用品から検出された未規制物質の有害性評価, 堺, 2024年11月23日
- 4) 大嶋智子・河上強志: 繊維製品中の防炎加工剤トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシドの液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計による分析法の検討, 日本薬学会145年会, 福岡, 2024年3月27日

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1. 各体表面積区分ごとの実測平均値¹⁰⁾

部位	体表面積(cm ²)	割合(%)
頭	1154.6	7.2
耳	80.7	0.6
首	540.1	3.4
胸	1013.5	6.3
腹	933.1	5.8
背	1171.4	7.3
腰	434.2	2.7
上腕	1613.6	10.0
前腕	937.2	5.9
手	783.3	4.8
臀部	1308.6	8.2
太腿	2936.3	18.3
脚	2048.4	12.8
足	1135.0	7.1

*日本全国の18～26歳の男性24名及び女性21名の平均値

表2. 防災頭巾から人工汗へのTDCP溶出量及び単位面積及び単位時間当たり移行量(n=3, 平均値)

試料 部位	溶出時間 (h)	溶出量 (µg/g)	移行量 (mg/cm ² /h)
外側布	3	4.9	3.33×10 ⁻⁵
	6	4.7	1.59×10 ⁻⁵
内側布	3	0.73	4.93×10 ⁻⁶
	6	0.30	1.01×10 ⁻⁶

*人工汗(酸性)を使用

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

「未規制物質の有害性評価に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部室長

要旨

本分担研究は、家庭用品規制法による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。2024 年 7 月に、家庭用品安全対策調査会において、長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が確認された。そこで、今年度は、長期影響の検討対象物質リストに掲載された 9 物質のうちの一つ、ポリヘキサメチレンビグアナイド（以降 PHMB と略）について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理及び有害性評価値案の提案を行った。

PHMB に関する信頼性が担保された有害性情報（他機関の評価資料等）を調査した結果、6 件の情報源を入手できた。これらの情報源から得られた有害性情報を、長期影響の毒性項目毎（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）、曝露経路毎（吸入、経皮、経口）に整理し、定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。

得られた有害性情報の多くは、詳細を確認できない等が原因で参考資料扱いとなったが、定量的評価に資すると考えられた情報に基づき評価した結果、吸入及び経皮経路は一般毒性のみ、経口曝露は一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について各々有害性評価値案を提案することができた。

ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で議論する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。また、本分担研究は化学物質のハザードに着目し、有害性情報の収集及び有害性評価値案の提案を行ったものであり、化学物質のリスク管理の在り方を検討する上では、暴露評価の結果も考慮する必要がある。

A. 研究目的

家庭用品に使用される化学物質については、昨今の生活様式の多様化に伴い、新たな形態の

家庭用品や化学物質が使用されていることから、現時点で未規制の物質についても、知見の収集が必要である。そこで、本分担研究は、「有害物

質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法) による未規制物質について、有害性情報の収集と有害性評価値案の検討により、有害性評価を行うことを目的としている。

最近、家庭用品安全対策調査会において、検討対象物質選定スキームを活用した今後の家庭用品の安全対策について議論され、2024 年 7 月に長期影響に関する検討対象物質選定スキームと今後詳細評価を行う物質が確認された。この検討対象物質選定スキームに従って選定された物質については、詳細評価(分析法開発、実態調査(国内流通品の分析、国内外での使用実態に関する詳細調査等)、曝露評価、曝露経路に応じた有害性評価値設定等)を行い、規制の必要性の有無やリスク管理方法について議論されることとなった。

そこで、今年度は、検討対象物質選定スキームに基づき選定され、詳細評価に向けた予備調査を経て作成された長期影響の検討対象物質リストに掲載された 9 物質のうちの一つ、ポリヘキサメチレンビグアナイド(以降 PHMB と略)について、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理及び有害性評価値案の提案を行った。

2. 研究方法

PHMB 類について、長期影響(一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性)に関する有害性情報を収集し、内容の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、有害性評価値案の導出(特に家庭用品からの曝露経路として想定される吸入経路について)を試みた。

PHMB については、異なる CAS 番号が付された複数の物質が該当することから、各 CAS 番号の物質を国内外の評価機関がどのように評価しているかを確認した上で、対象物質を決定することとした。

有害性情報の収集は、信頼性が担保された情

報を得るため、基本的には「政府向け GHS 分類ガイダンス(令和元年度改訂版(Ver. 2.2))」の図表 3.1.2 に記載されている「List 1 の情報源」とした。有害性情報が少ない場合等は、信頼性があると考えられるその他の情報源(OECD eChemPortal 等)も調査の対象とした。

収集した有害性情報については、毒性項目毎、曝露経路毎に整理した。定量的な有害性評価に資する情報を選別し、その試験結果を評価し、有害性評価値を導出可能な場合は、有害性評価値案を提案した。有害性評価にあたっては、「家庭用品の化学的安全性確保に向けた検討対象物質選定スキームとその後の進め方に関する考え方」(令和 6 年 7 月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)の 4. に記載のとおり、化審法のリスク評価のガイダンス等を参考とした。

C. 結果及び考察

1. 有害性情報の収集

本検討により入手できた PHMB 類に関する評価書及び各評価書が評価対象としていた CAS 番号は表 1 の通りである。

2. 本検討で評価対象とする CAS 番号

前述の通り、PHMB 類に関する各国リスク評価機関による評価書等の文書を確認した結果、評価対象とされた物質の CAS 番号は、評価書によって異なっていた。

EU バイオサイド規則に基づく Biocides Assessment Report (2015) は、CAS 番号 27083-27-8 について、当該 CAS 番号は特性データに基づくものではないとされ、異なる PHMB(当該評価書で評価した PHMB の規格から外れる重量分布をもつもの等)であっても、CAS 番号からは当該 PHMB を区別できないとしている。SCCS (2017)、RAC Background Document (2011, 2014)、Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)

は、CAS 番号 27083-27-8 及び CAS 番号 32289-58-0 について、ポリマーの表記方法に基づき付与された番号との説明があり、CAS 番号 27083-27-8 は、N,N'-1,6-ヘキサンジイルビス (N'-シアノグアニジン) 及び 1,6-ヘキサンジアミンを原料モノマーとするポリマーとして、CAS 番号 32289-58-0 は、生成されたポリマーとして表記している。Biocides Assessment Report (2017) は、CAS 番号 32289-58-0 及び CAS 番号 1802181-67-4 について、CAS 番号 1802181-67-4 のほうが、活性物質を正確に表現していることからより適切であると記載している。

本検討において有害性情報収集の対象とする PHMB 類は、表 1 に示した得られた全ての CAS 番号に相当する物質とした。

3. 家庭用品への使用状況と想定される家庭用品からの曝露経路

有害性評価にあたり、本物質の家庭用品からの曝露経路等がある程度把握するため、海外の情報ではあるが、本物質の家庭用品への使用状況（使用されている製品）を調査した。

欧州の SCCS (2017)によると、PHMB は、殺菌剤としての使用されている。また、本物質は防腐剤・抗菌剤として、化粧品、パーソナルケア製品、柔軟剤、コンタクトレンズ洗浄液、ハンドウォッシュなどに使用されている。化粧品としては、防腐剤として水性製品に広く使用されている。その他、ウェットティッシュの保存、繊維製品の臭気抑制、創傷洗浄および滅菌包帯の微生物汚染防止、医療/歯科用器具およびトレイ、農機具、動物の飲料水、食品取扱施設や病院の硬質表面の消毒、掃除機およびトイレの消臭にも使用されている。さらに、本物質はオゾンの代替として、抗菌ハンドウォッシュおよび擦式消毒剤、空気フィルター処理に使用されている。PHMB は様々な微生物に有効な塩素を含まないポリマー消毒剤として、レクリエーション用

水処理にも使用されている。

欧州と同様の製品に国内でも PHMB が使用されていると仮定すると、それらの主な曝露経路は経皮曝露であると考えられた。また、国内における PHMB 含有家庭用品について、インターネット上のオンラインストアでは、スプレータイプを含めた除菌剤の販売が確認できた。そのため、スプレー製品に使用されている場合は吸入曝露、乳幼児がウェットティッシュ等を口でしゃぶるような場合は経口曝露が想定されることから、本検討では全ての曝露経路について有害性を評価することとした。

（参考）欧州での規制状況

欧州の SCCS (2017)に示された作用や用途に関するコメントによると、PHMB は ECHA によって殺生物剤としての使用について評価された (ECHA の 2015 年 6 月 17 日および 2016 年 10 月 12 日の意見)。PHMB の殺生物剤としての使用は、委員会実施決定 (EU) 2016/124 および (EU) 2016/125) によって、製品タイプ (PT) 2 (一般消毒剤)、3 (獣医衛生)、4 (食品接触面)、および PT 11 (液体冷却および処理システム用防腐剤) で承認されている。消費者への暴露は限られているが、製品タイプ (PT) 1 (ヒト衛生)、5 (ヒトおよび動物の飲料水)、6 (保管中の製品用防腐剤)、および PT9 (繊維、皮革、ゴム、および重合材料の保存) は承認されていない。これらの製品タイプからヒトへの曝露量は、大きくなる可能性があるものの、これらの製品タイプへの使用が承認されていないため、欧州委員会実施決定 (EU) 2016/109 によれば、消費者が殺生物剤としての PHMB に曝露される可能性は大幅に低下するとされている。また、SCCS (2017) では、化粧品の保存料として使用する場合は 0.1%までの濃度であれば安全であること、スプレー製品としての使用は推奨しないことについて合意した。Commission Regulation (EU)

2019/831 では、最終ユーザーの肺に吸入される可能性がある用途で使用してはならないと規定している。

4. 有害性評価

本評価では、CAS 番号に関わらず、各毒性項目について曝露経路毎に各情報源に記載された有害性情報に基づき評価した。有害性評価にあたっては、「家庭用品の化学的安全性確保に向けた検討対象物質選定スキームとその後の進め方に関する考え方」(令和 6 年 7 月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室) の 4. に記載のとおり、化審法のリスク評価のガイダンス等を参考とした。

4-1. 一般毒性

4-1-1. 吸入

2) ヒト

PHMB の反復曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

以下に、PHMB の関連物質であるポリヘキサメチレンゲアニジンリン酸 (PHMG-P) の吸入曝露による事故に関する報告を、参考情報として記載する。

Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023)によると、PHMG-P が、韓国において、加湿器の消毒剤として使用された結果、少なくとも 258 人に健康被害を引き起こし、そのうち 113 人が死亡した原因物質であるとされた(Kim, 2016)。この事故の発生時点では、PHMG-P の吸入曝露に関するデータを入手できなかったため、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の動物試験データ(Kim et al. 2016、Kim et al. 2017)に基づき結論付けた。PHMG-P と PHMB の毒性機序の類似性を考慮して、韓国の公衆衛生当局は、PHMB の既知の吸入曝露による有害性を推定して、吸入曝露につながる可能性のある PHMG-P の使用を禁止できると考えた。PHMB を吸入曝露した

ヒト (Song et al. 2018) 及び PHMG-P を吸入曝露した実験動物 (Kim et al. 2017) の病理組織学的検査結果では、肺の細気管支周囲、血管周囲、胸膜下領域における炎症細胞浸潤、細気管支および肺胞上皮細胞の過形成およびアポトーシス/壊死、細気管支の粘液栓、肺実質におけるコラーゲン沈着など、同様の病理学的特徴が認められた。これら 2 つの物質の類似性を考慮すると、ヒトが PHMB を吸入すると、PHMG-P の場合と同様の影響が生じると考えられる。

2) 動物

以下の試験で認められた毒性影響は、エアロゾルによる刺激性に起因したものと考えられる。Canada CMP (Final Screening Assessment)(2023)によると、PHMB が誘発する呼吸器影響の機序は、刺激、細胞毒性、炎症 (NF- κ B シグナル伝達経路の活性化) によるものであると示唆していた (Kim et al., 2016)。

① ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006): OECD TG412 準拠、GLP 試験

雌雄 Alpk:Apf SD ラット (5 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液から調整) を 0 (対照群), 0.0239 (MMAD^{*1} range – 0.32-1.30 μ m), 0.257 (MMAD range – 1.70-4.03 μ m), 2.47 mg/m³ (MMAD range – 1.88-2.40 μ m) の濃度^{*2} で 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間局所 (鼻部) 吸入曝露した。回復群として、対照群、低濃度群、高濃度群の各 5 匹については、投与終了後 13 週間無処置で飼育した。その結果、途中死亡や臨床症状はみられなかった。雄の中濃度以上の群で体重および摂餌量のわずかな低値 (2 週及び 4 週目のみ) が認められた (統計学的有意差については記載なし)。血液学的、血清生化学的検査では投与による毒性影響はみられなかった。高用量群では、雌雄の肺重量のわずかな高値、雄の胸腺重量のわずかな低値がみられた (統計学的有意差については記載

なし)。病理組織学検査において、雌雄の中濃度以上の群に喉頭の扁平上皮化生が、最高濃度群に気管炎が認められたが、回復期間終了時には最高濃度群に同所見は認められなかった。気管支炎及び肺炎は、雌雄の高濃度群に認められ、回復期間終了後もみられた。肺炎については、回復期間終了後は重篤度がわずかに低下していた。肺炎と気管支炎は高濃度群のみに認められたことから、これらは刺激性に起因するものと考えられた。雄の高濃度群にみられた胸腺重量の高値は、病理組織学的所見を伴っていなかったため、毒性学的意義が不明とされていたが、本評価では、ストレスによる萎縮の可能性を考えた。

以上の結果から、本評価では、この試験の NOAEL を 0.0239 mg/m^3 と判断した。

*1 MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter (微粒子のエアロゾルの空気動学的中央粒子径)

*2 SCCS (2014)の換算によると各々 0.0239 mg/m^3 , 0.257 mg/m^3 , 2.47 mg/m^3

② <参考>ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Carney, 1976):

雌雄 Alderley Park SPF albino ラット (4 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液から調整、微粒子の平均径は不明) を $0, 0.025, 0.25, 2.75, 12.5, 26 \text{ mg/L}$ の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間局所 (鼻部) 吸入曝露した。この試験は、1 群当たりの動物数が不足し、動物の飼育環境に関する情報の報告や、血液学的・血清生化学的検査、病理組織学的検査が不十分であった。試験の結果、 0.25 mg/L 以上の群で死亡例がみられた。 12.5 mg/L 以上の群では、高度な鼻腔刺激と呼吸困難が生じ、初回の曝露後または 4 日目までに全例が死亡した。 2.75 mg/L 群では、高濃度群よりは軽度ではあったが鼻腔刺激と呼吸困難が生じた。曝露 3 回目までにほとんどの動物に体重増加はみられず、2 日間の休薬後の 4 回目後に体重が劇的に低下し、曝露 5 回目後には摂餌、飲水しなかった。曝露 6 回目までに、雄 3 例、雌 1 例が死亡

したため、曝露を停止し生存個体を解剖した。血液検査の結果、血液濃縮とメトヘモグロビン増加 (5-10%:ハインツ小体については情報なし)、正常芽球数の低値や好中球数の高値がみられた。血清生化学的には著変はなかった。病理組織学的に、中等度～高度の肺炎や高度のリンパ球消失により正常構造を失った胸腺が認められた。その他、雌の 1 例に片側性腎盂腎炎が認められた。 $0.25 \text{ } \mu\text{g/L}$ 群では、中等度の鼻腔刺激と呼吸数増加がみられた。13 回目の曝露までに、雄の摂餌量は低値のままであり、ほとんどの雌雄動物の体重が低下し、雄の 1 例が死亡したため、その曝露後に全例を解剖した。血液学的に、全ての動物にメトヘモグロビンの増加 (3-7%) や血液濃縮が認められた。血清生化学的検査では著変はなかった。病理組織学的に、軽度～中程度 (moderately severe) の肺炎や胸腺の萎縮 (皮質の非薄化とリンパ球消失)、一部の動物に気管上皮細胞の纖毛の部分的消失や精細管変性が認められた。 $0.025 \text{ } \mu\text{g/L}$ 群では、死亡例や臨床症状は認めず、体重の増加は不規則で低値であったが、摂餌量や飲水量は対照群と同等であった。曝露終了後の血液学的検査や尿検査では著変はなかった。また、病理組織学的検査においても毒性影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は $0.025 \text{ } \mu\text{g/L}$ であると考えられたが、本試験は、検査項目が不十分であるため、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (吸入経路)) >

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 28 日間反復投与毒性試験 (Noakes, 2006)のみであった。この試験の NOAEL を連続曝露補正した値 ($0.0239 \times 6/24 \times 5/7 = 0.00427 \text{ mg/m}^3$) を POD として、有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

NOAEL $0.00427 \text{ mg/m}^3 \div \text{不確実係数積}$

(UFs)1,000(種差 10、個体差 10、試験期間の不足 10)= $0.00427 \mu\text{g}/\text{m}^3$

本評価では、②の試験を参考扱いとしたが、その NOAEL は①よりやや高値であったことから、この有害性評価値案を元に考えると、2つの試験でみられた毒性影響がヒトに生じる可能性は低いと考えられた。

4-1-2. 経皮

① ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993): OECD TG 410 と類似のプロトコールで実施、GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (Wistar 系由来:5 匹/群/性)に PHMB (20.2%水溶液、不純物<0.76%) を 0, 20, 60, 200 mg/kg の濃度で剃毛した無傷皮膚に 1 日 6 時間、週 5 日、計 30 日間 (実際の適用は 21 回) 閉塞適用した。その結果、60mg/kg/day 以上で軽度の皮膚刺激 (ただし、試験終了時に回復)、200 mg/kg/day で中等度の皮膚刺激が全個体に認められ、試験終了まで持続して観察された。臨床症状や体重、摂餌量、臓器重量、血液及び血清生化学的検査、臓器重量、肉眼及び病理組織病理学検査では、毒性所見は認められなかった。

以上の結果から、本評価では、この試験の全身影響に関する NOAEL を 200 mg/kg/day、皮膚の局所影響に関する NOAEL を 20mg/kg/day と判断した。

② <参考>4 週間反復曝露試験: GLP 試験 (原著の詳細不明: Biocides Assessment Report_PT01 (2017)より引用)

動物 (動物種、性別等の情報なし) に PHMB P100 PC (おそらく 20%水溶液) を最高 300 mg/kg/day の用量 (100mg/kg/day 群も設定されたことが確認できたが、他の用量については不明) で 1 日 6 時間、4 週間経皮曝露した。その結果、全身影響はいずれの群にもみられなかつ

た。皮膚の局所刺激性については、雌の 300 mg/kg/day で確認された。

以上の結果から、本評価では、全身影響に関する NOAEL は 300 mg/kg/day、局所皮膚刺激性については NOAEL 100 mg/kg/day であると判断した。ただし、動物種など詳細が不明な試験であったことから、本評価では参考扱いとした。

③ <参考>ウサギ 21 日間反復曝露試験 (Elks and Hope, 1972)

雌性ウサギ (6 羽/群) に PHMB を 12,000 ppm の濃度で剃毛した背部皮膚に毎日 23 時間非閉塞適用した。毎回の適用後、皮膚を石鹸と水で洗浄し、その 1 時間後に新たな適用を行った。このような方法で 21 日間曝露した結果、全身毒性および皮膚刺激性は認められなかった。

この試験は 1 用量で実施され、古い試験であることから、本評価では参考扱いとした。

<考察 (一般毒性 (経皮経路)) >

動物を用いた試験のうち、一般毒性を評価できたのは①ラット 30 日間反復曝露試験 (Lees and Leah, 1993)のみであった。この試験の全身影響及び局所影響の NOAEL を連続曝露補正した値 ($200 \times 6/24 \times 5/7 = 35.7 \text{ mg/kg/day}$ 、 $20 \times 6/24 \times 5/7 = 3.57 \text{ mg/kg/day}$) を POD として、各々の有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

・ 全身影響: $\text{NOAEL } 35.7 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 1000 (\text{種差 } 10、\text{個体差 } 10、\text{試験期間の不足 } 10) = 0.036 \text{ mg/kg/day}$

・ 皮膚の局所影響: $\text{NOAEL } 3.57 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 1000 (\text{種差 } 10、\text{個体差 } 10、\text{試験期間の不足 } 10) = 0.0036 \text{ mg/kg/day}$

全身影響については、①および②の試験では最高用量 (200 または 300 mg/kg/day) であっても全身影響は認められなかった。経皮曝露では、本物質の刺激性のため、これ以上の用量で反復

曝露することができないため、高用量が比較的
低く設定されたものと考えられる。得られた試
験情報（曝露期間は4週間前後）に基づくと、
経皮曝露による全身影響は認められなかったが、
曝露期間の長期化により何らかの毒性影響が発
生する可能性があると考え、追加の不確実係数
（試験期間の不足）を適用した

局所影響については、本物質の刺激性に起因
した変化が皮膚に認められた。この影響は、曝
露期間より曝露用量が発生あるいは悪化の要因
になると考えられたが、より長期曝露の試験情
報が無く判断できなかったことから、局所影響
の有害性評価値案についても、試験期間の不足
に関する追加の不確実係数を適用した。

4-1-3. 経口

①<参考>ラット 28 日間反復投与試験
（Horner,1992a: 2 年間飲水投与試験の用量設定
試験）

雌雄 Alpk:APfSD ラット(8 匹/群/性)に PHMB
(20%水溶液)を 0, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 mg/ml の濃
度で 28 日間飲水投与した。その結果、最高用量
群の雌雄各 1 匹に体重減少と状態悪化がみられ
たため、投与 4 日後に途中解剖した。投与初日
に体重/体重増加量の減少や飲水量・摂餌量の減
少が用量依存的にみられたが、一時的であった
ため、嗜好性によるものだと考えられた。最高
用量群で血清コレステロールと ALP, AST 活性
の増加や肝重量の減少、1.0 mg/ml 群で肝重量の
増加が認められ、全ての投与群で腎重量の用量
依存的な増加が認められた。SCCS (2017)では、
本試験の LOAEL は最低用量の 0.1 mg/ml (100
ppm, 10 mg/kg/day に相当)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書で
あり、各検査結果の数値を確認できず、肝臓や
腎臓の重量変化に毒性学的意義があるかを判断
できなかったため、本評価では NOAEL を判断
せず参考扱いとした。

②<参考>マウス 28 日間反復投与試験
（Horner,1992b: 2 年間飲水投与試験の用量設定
試験）

雌雄 C57BL/10JfAP/Alpk マウス(10 匹/群/性)
に PHMB(20%水溶液)を 0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.2 mg/ml
の濃度で 28 日間飲水投与した。その結果、0.3
mg/ml 群の雄 1 例が試験 13 日目に死亡した。投
与初期の用量依存的な体重減少や飲水量・摂餌
量の減少及び継続的にみられた体重減少や飲水
量の低下は、嗜好性によるものだと考えられた。
雄の 0.6 及び 1.2 mg/ml 群で血清 ALT 低値と肝
重量の低下がみられたが、これらの変化は低栄
養によるものだと考えられた。体重及び飲水量
への影響が投与全群にみられたことから、SCCS
(2017)では本試験の LOAEL を最低用量の 0.1
mg/ml (100 ppm)としていた。

この試験は、元文献が非公開の試験報告書で
あり、各検査結果の数値を確認できず、低用量
での体重や飲水量の低値に毒性学的があるかを
判断できなかったため、本評価では NOAEL を
判断せず参考扱いとした。

③<参考>ラット 28 日間反復投与試験: OECD
TG407 準拠

Wistar ラットに PHMB P100 を 28 日間

飲水投与した（投与用量の詳細は不明）。その
結果、雄に統計学的に有意な体重減少(-58.6%)が
認められた（その他の詳細は不明）。

Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、
本試験の NOAEL を 1000 mg/L (1000 ppm:雄 54.9
mg/kg/day、雌 61.3 mg/kg/day に相当)としていた
が、試験の詳細を確認できないため、本評価で
は参考扱いとした。

④<参考>反復投与毒性・生殖/発生毒性スク
リーニング併合試験: OECD TG422 準拠、GLP
試験

PHMB P100 を 1500 mg/L の濃度で 90 日間反復投与した結果、体重減少と脾臓、腎臓、脳、精巣、子宮の比重量が増加した。本試験は OECD TG422 準拠の GLP 試験であるが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑤<参考>ラット 90 日間または 1 年間反復投与試験

慢性毒性・発がん性併合試験の予備試験として実施した試験において、1500 mg/L の濃度で 1 年間曝露された雌雄ラットの肝臓に、色素沈着と出血が認められた。Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、高用量群 (1500 mg/L) でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、病理組織学的変化に基づき、3 か月飲水投与した場合の NOAEL は 1000 mg/L (1000 ppm: 雄 95 mg/kg /day、雌 102 mg/kg/day に相当) としていたが、試験の詳細を確認できないため、参考扱いとした。

⑥<参考>ラット 90 日間反復投与試験 (Horner, 1993a) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (12 匹/群/性: うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000, 6000 ppm (雄 0, 83.9, 171.5, 373.0, 556.1 mg/kg /day、雌 0, 92.3, 192.9, 409.8, 617.4 mg/kg /day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。その結果、2000 ppm 以上の群で低栄養を示唆する臨床症状を伴う体重減少が認められた。2000 ppm 以上の群では、雄にヘモグロビンとヘマトクリットの高値や、雌雄に尿量の減少及び尿比重の増加がみられた。尿の変化は 29 日目にも観察され、雄の方が顕著であった。最終解剖時の 4000 ppm 以上の群では、雄の腎重量が増加していたが、病理組織学的検査は実施していなかった。1000 ppm 以上の群では、ALP, ALT, AST の高値が雌雄の途中解剖群及び／ま

たは最終解剖群でみられた。肉眼的に、最終解剖の最高用量群の消化管、肝臓、肝臓近くのリンパ節に明らかな変化を認めたが、詳細な検査は行われていなかった。

SCCS (2017)によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 83.9 mg/kg/day、雌 92.3 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できず検査内容が不十分であることから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑦<参考>マウス 90 日間反復投与試験 Horner SA (1993b) : OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験、慢性毒性試験の予備試験

雌雄 C57BC57BL/10JfCD-1 マウス (12 匹/群/性: うち 4 匹は 29 日目に途中解剖) に PHMB (20.2 %水溶液) を 0, 1000, 2000, 4000 ppm (雄 0, 162, 328, 736 mg/kg /day、雌 0, 224, 445, 963 mg/kg /day に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。6000 ppm の用量も設定したが、死亡率が高いためこの群の試験は 11 日目に中断した。その結果、投与初期に雄の摂餌量が減少した。雄の 2000 ppm 群で体重減少がみられ、4000 ppm の雌雄に顕著な体重増加抑制がみられた。肝臓と腎臓には臓器重量の変動や肉眼的・病理組織学的変化は認められなかった。

SCCS (2017)によると、本試験の報告者は、1000 ppm (雄 162 mg/kg/day、雌 224 mg/kg/day に相当) を NOAEL と判断していたとしていたが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、結果の詳細を確認できないことから、本評価ではこの試験の NOAEL を判断せず、参考扱いとした。

⑧<参考>ラット 90 日間反復投与試験 (Griffiths et al., 1966a): テストガイドライン非準拠

Alderley Park Wistar ラット（1 群当たりの動物数等は不明）に PHMB (25 %水溶液)を 0, 625, 1250 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。その結果、死亡はみられず、高用量群で嗜好性による影響と考えられる摂餌量減少が原因と考えられる体重増加抑制が認められた。また、この用量群の雌では、鉄色素が肝細胞やクッパー細胞に沈着していた。625 ppm 群では、投与による影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 625 ppm であると考えられるが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑨<参考>イヌ 90 日間反復投与試験(Griffiths et al., 1966b) : テストガイドライン非準拠

雌雄ビーグル犬（4 匹/群/性）に PHMB (25 %水溶液)を 0, 1375, 2750 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。その結果、いずれの用量においても死亡率や全身毒性を示唆する所見はみられなかった。唯一認められたのは、毒性学的意義がわからない好中球の軽微な低値だけであった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は 2750 ppm であると考えられるが、この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとした。

⑩<参考>マウス 90 日間反復投与試験 (Horner, 1992c)

C57BL/10JfAP/Alpk マウス（10 匹/群）に PHMB（20%水溶液）を飲水投与した。1 週目に 0.1 mg/ml、2 週目に 0.3 mg/ml、3 週目から試験終了まで 0.3 mg/ml を投与した。体重と肉眼的検査のみ行われた結果、0.1 mg/ml 群では 1 週目に、0.3 mg/ml 群では 2 週目以降に試験期間を通して、体重増加抑制が認められた。その他に、用

量依存的な飲水量の減少も認められた。肉眼所見はなかった。

この試験は元文献が非公開の試験報告書であり、検査項目が不足し、試験条件や結果の詳細を確認できないため、本評価では本試験を参考扱いとし、NOAEL を判断しなかった。

⑪ 1 年間イヌ反復投与試験 (Horner, 1995 ; CIR 2017)

ビーグル犬（1 頭/群/性）に PHMB を 0, 300, 1500, 4500 ppm (両性共に 0, 11, 54, 169 mg/kg/day に相当)の用量で 1 年間混餌投与した。最高用量は、陰囊皮膚の著しい発赤/剥離、食欲不振、体重減少、肝臓への影響を示唆する血清 ALT, AST 値の高値がみられたため、11 または 12 週目に 3000 ppm (108 mg/kg/day に相当)に変更した。最高用量群でみられた所見は以下の通り: 死亡(雄 3 頭、雌 1 頭)、皮膚炎(陰囊、顎、四肢)、陰囊皮膚に軽度の単核細胞浸潤と棘細胞腫、肝細胞に好酸性細胞質内封入体(全例)、軽度の単細胞壊死(途中解剖の雄 1 例)、軽微～軽度の肝細胞腫大(全死亡例、最終解剖の雌 1 例)、腎尿細管上皮の硝子滴顆粒(途中死亡の雄 3 例)、軽微な精細管変性(両側性、途中死亡の雄 1 例)、中等度の間細胞過形成を伴う高度な精細管変性(両側性、最終解剖の雄 1 例)。1500 ppm 群では、毒性学的所見はみられなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の NOAEL を 1500 ppm (54 mg/kg/day)と判断した。

⑫ラット 2 年間反復投与試験 (Horner, 1996)

Alpk:APfSD ラット(64 匹/群/性)に PHMB を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg/day、雌 14.9, 45.3, 162.3 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。高用量群では、雌雄ともに体重減少が認められ、雌の方が顕著であった。臨床症状はみられなかった。高用量群では、血清 ALP の軽微な高値、肝細胞の脂肪化や肝海綿

状変性の発生増加が雄にみられた。また、高用量群の雌に血管肉腫の発生増加があった。

以上の結果から、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 600 ppm (36.3 または 45.3 mg/kg/day) と判断した。

⑬マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) : US EPA guideline 準拠 (後述の発がん性試験と同じ試験)

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス (55 匹/群/性) に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐容用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15% 低値であった。また、高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、雄 35-42%、雌 22-33% であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、臨床症状として、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。また、同群の雌雄に不規則呼吸の発生増加が観察された。雌の投与全群では、病理組織学的変化とは関連しない異常呼吸音の発生が増加した。また、雄の高用量群に眼の分泌物の発生増加が、400 及び 1200 ppm 群に耳の裂傷や脱毛が認められた。最終解剖時の血液検査において、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の増加が雌雄の高用量群でみられ、雌では 1200 ppm 群にもみられた。これらの所見は、軽度の脱水による影響が考えられた。

非腫瘍性病変については、肝臓に臓器重量の変化を伴わない軽度から中等度肝細胞肥大と倍数性の増加 (increased ploidy) が両性の全投与群でみられ、用量相関性をもって発生増加してい

た (統計学的解析結果はない)。両所見が明らかに発生増加したのは、中間用量以上であった。また、肝細胞の色素沈着 (リポフスチンまたはヘモジデリン：特殊染色による確認は未実施) が雄の高用量群と雌の全投与群にみられ、雌では用量依存的に発生増加し (統計学的解析結果はない)、中間用量以上で明らかに増加していた。軽微な肝炎が対照群を含む全群にみられ、雄では高用量群、雌では中間用量群以上で明らかに発生増加していた。また、雌雄の高用量群の肝臓に軽微～中等度の髄外造血が発生増加していた。

胆嚢では、高用量群の雌雄に腔拡張が発生増加し、その程度は中等度または高度であった。また、1200 ppm 以上の雌雄に胆嚢上皮の過形成が用量依存的に発生増加した。脾臓では、高用量群の雌雄に髄外造血の明らかな亢進が認められた。直腸肛門接合部では、解剖時に高用量で認められた肛門周囲の浮腫は、組織学的に扁平上皮細胞の過形成を伴う炎症細胞浸潤によるもので、一部の動物には肛門腺の扁平上皮化生が認められた。これらの所見は、雌雄ともに 1200 ppm 以上の群で発生頻度や程度が増加・高度化していた。そのほかに、雄の高用量群で直腸の扁平上皮化生や過形成の発生があった。飼料から摂取された PHMB はほとんど吸収されず、排泄前に直腸—肛門部で滞留するため、肛門や直腸にみられた所見は、PHMB の刺激性によるものだと考えられる、なお、上記に記載はないが雄の 2 例に観察された胆嚢上皮乳頭腫も、胆汁排泄される際の刺激によるものと考えられる。

以上の結果より、明らかに毒性影響と考えられる所見が発生増加していたのは中間用量以上であったことから、本評価では、本試験の非発がん影響の NOAEL を 400 ppm (雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当) であると判断した。

< 考察 (一般毒性 (経口経路)) >

①～③の 28 日間試験は、試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、①②ラットまたはマウス 28 日間反復投与試験 (Horner,1992a and b) の LOAEL 100 ppm であった。ただし、その根拠の毒性学的意義は確認できなかった。

⑤～⑩の 90 日間試験は、いずれも試験の詳細を確認できず参考扱いとしたが、他機関の報告書によれば最小の NOAEL/LOAEL は、⑧ラット 90 日間反復投与試験 (Griffiths et al., 1966a) における NOAEL 625 ppm であった。ただし、この試験は古く、信頼性がより低いと考えられる。次に NOAEL が低値であったのは、試験⑤⑥⑦における NOAEL 1000 ppm であった。⑥⑦の試験は、OECD TG 408 ほぼ準拠、GLP 試験であることから、情報の信頼性は比較的高いと思われる。

⑪⑫⑬の 1 年間または 2 年間の試験の中で、最小の NOAEL は、⑬マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) の NOAEL を 400 ppm (雄 54.7 mg/kg/day、雌 69 mg/kg/day に相当) であった。この試験は US EPA guideline 準拠試験であることから、信頼性は高いと考えた。この試験でみられた主な毒性影響は、体重、摂餌量 (低値)、肝臓 (倍数性の増加を伴う肝細胞肥大、肝細胞への色素沈着、肝炎の発生増加)、胆嚢 (上皮過形成、腔拡張)、脾臓 (髄外造血亢進)、直腸及び肛門 (刺激性による浮腫、化生、過形成) であった。

⑪のイヌ、⑫のラット試験でも、所見は異なるが肝臓への影響が認められた。

本評価で設定する有害性評価値は、一生涯曝露を想定したものであることを前提に、⑬の試験の NOAEL 400 ppm を POD として有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

$\text{NOAEL } 400 \text{ ppm} \div \text{UFs } 100 = 4 \text{ ppm}$ (雄 0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当)

この値であれば、複数の 90 日間試験で求め

られた毒性影響を予防できると考えられる。28 日間試験の最小 LOAEL が 100 ppm であったが、前述のとおり信頼性が低い試験の結果であり、短期間曝露の結果であることから、本評価ではより長期の曝露期間の信頼性が高い試験結果に基づく有害性評価値案が妥当と考えた。

4-2. 生殖発生毒性

4-2-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-2. 経皮

ヒト、動物共に、経皮曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

4-2-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (OECD TG416 準拠)

雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で飲水投与した。その結果、親動物の高用量群に卵巣、膈、子宮重量の低値や脾臓重量の高値が認められたため、親動物の一般毒性に関する NOAEL は 1000 ppm と判断された。また、生殖機能及び児動物への影響は認められなかったことから、生殖発生毒性に関する NOAEL は 1500 ppm と考えられた。

(Biocides Assessment Report_PT01 (2017)のみに掲載、これ以上の情報を確認することはできなかった)

②ラット 2 世代生殖発生毒性試験 (Milburn GM, 1995 非公開試験報告書): GLP 試験

雌雄 Alpk:APfSD ラット (26 匹/群/性) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 600, 2000 ppm (雄 0, 23-24, 70-71, 239 -249 mg/kg /day、雌 0, 25-26, 77-79, 258-270 mg/kg /day に相当)の用量で交配前 10 週から混餌投与した。その結果、高用量群の親動物の交配前期間に体重と摂餌量の減少、飼料効率の低下がみられた。また、高用量群を含む全群に、生殖発生毒性に関する影響は認められなかった。

以上の結果より、本評価では本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を最高用量の 2000 ppm と判断した。

③ラット 3 世代生殖発生毒性試験 (Trutter and Reno, 1977):非公開試験報告書): US EPA テストガイドラインほぼ準拠、非 GLP 試験

雌雄 SD ラット (雄 10 匹、雌 20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 650, 1300 ppm の用量で親動物の交配前 9 週間～3 世代目の離乳まで混餌投与した。その結果、体重や摂餌量については投与の影響はみられなかった。いずれの世代においても、生殖発生毒性影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL は、1300 ppm (130 mg/kg/day に相当) であると考えられた。

④ラット反復投与毒性試験・生殖／発生毒性スクリーニング併合試験(OECD TG422 準拠、GLP 試験)

雌雄の生殖能(生殖腺機能、交尾行動、受胎、胎児の発達、出産)を検査するため、雌雄 Wistar ラットに PHMB P100 を 0, 500, 1000, 1500 ppm の用量で経口投与した。その結果、高用量群においても生殖や受胎に関する指標に影響はみられなかった。

本調査では、本試験の生殖発生毒性に関する NOAEL を 1500 ppm (雄 50.55 mg/kg/day、雌

262.39 mg/kg/day に相当) と判断した。

⑤ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、非 GLP 試験 (1976 年実施のため))

Alderly Park 系ラット (20 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 200, 1000, 2000 ppm (0, 13, 54, 112 mg/kg /day に相当)を妊娠 1-20 日の期間に混餌投与した。その結果、いずれの群にも死亡や臨床症状はみられなかった。1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少が認められた。妊娠は全動物で確認され、着床痕数や着床前および着床後の胚損失について投与群に有意な影響はなかった。胎児体重および 1 腹あたりの平均胎児体重には、投与による影響は認められなかった。高用量群の胎児に過剰肋骨が認められたが、この用量の母動物にみられた体重増加抑制の二次的影響と考えられた。

1000 ppm 以上の群の母動物に体重増加抑制や摂餌量の有意な減少がみられたが、1000 ppm では妊娠の維持や胎児への影響に関する確認可能な指標に投与による影響が認められなかったことから、この用量での母動物の体重および摂餌量の変化は生殖発生毒性を評価する上で毒性学的意義は低いと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物及び胎児への影響に関する NOAEL を 1000 ppm (54 mg/kg/day に相当)と判断した。

⑥<参考>ラット発生毒性試験 (OECD TG414 準拠)

ラット (系統、1 群当たりの動物数は不明) に PHMB を 0, 300, 1000 ppm の用量で妊娠期間中 (投与期間不明) 経口投与した。その結果、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、着床前および着床後の胚損失などについては、対照群と投与群の間に差はなかった。また、一腹あたりの平均産仔数や雌雄胎児数にも差はなかった。Biocides

Assessment Report_PT01 (2017)では、母動物への影響に関する NOAEL は 1000 ppm (112.45 mg/kg/day に相当)と判断していた。胎児については、外表異常に对照群との差はなかったが、300 ppm で第 6 胸骨の不完全骨化の発生増加が、1000 ppm で胎児あたり及び一腹あたりの過剰肺葉の発生増加が認められた。催奇形性は認められなかった。

以上の結果から、Biocides Assessment Report_PT01 (2017)では、胎児への影響に関する LOAEL は 300 ppm (113 mg/kg/day に相当)であることが示されていたが、Pore (2010)の試験は 2014-2017 年に複数回修正された経緯があり、それらを併せて保守的に評価すると、上記試験の胎児に関する NOAEL は、最高用量でみられた肺や骨格変異に基づく 12 mg/kg/day が提案されていた（ただし、この数値の根拠は確認できない）。

本評価では、本試験は OECD TG 準拠試験であるものの、試験条件や結果の詳細を確認できないこと、Pore (2010)の報告後の修正内容等が確認できないこと、Biocides Assessment Report_PT01 (2017)に記載があった mg/kg/day 換算の数値の信頼性が担保できないことから、本試験を参考扱いにすることとした。

⑦マウス発生毒性試験 (OECD TG414 準拠、1976 年実施のため非 GLP 試験)

Alderly Park 系マウス (对照群 25 匹、投与群 47-49 匹/群) に PHMB (20%水溶液) を 0, 10, 20, 40 mg/kg/day の用量 (溶媒は 0.5 % aqueous Tween 80) で妊娠 6-15 日に経口 (おそらく強制経口) 投与した。その結果、高用量群の母動物に死亡動物数の増加 (6 例)、摂餌量の減少 (妊娠 8-14 日目に 23%減)、体重増加抑制が認められた。死亡動物には、肉眼的に胃や盲腸に刺激性による炎症が認められた。投与が終了した後は状態が回復し、摂餌量が増加し、最終体重は对照群と

の間に差はなかった。これらの所見より、高用量群の母動物の死亡数増加や摂餌量、体重増加量の減少は、妊娠に関連するものではなく、被験物質の刺激性による一時的な一般毒性影響であると考えられた。胎児では、40 mg/kg/day 群で着床前胎児損失のわずかな増加 (对照群 21.8 ± 25.6 に対し 13.1 ± 15.2) や 20 mg/kg/day 群で着床後胎児損失の有意な増加 (对照群 11.4 ± 19.7 %に対し 6.1 ± 8.4 %) が認められた以外は、PHMB 投与が胎児の数、成長、または子宮内生存に影響を及ぼさなかった。ただし、40 mg/kg/day 群での着床前胎児損失の差は統計的に有意ではなく、投与期間が着床後に始まったため、PHMB と関連づけることはできなかった。20 mg/kg/day 群での着床後胎児損失は最高用量では見られず、用量依存性が認められなかったため、この所見は投与による影響とはしなかった。催奇形性はみられなかった。高用量群では、第 5 胸骨の骨化不全や第 4 胸骨と第 5 胸骨の癒合がみられた胎児の割合が増加したが、PHMB 投与に関連する胎児の発生・発達に変化が見られなかったため、この所見は物質に関連するものではないと考えられた。

以上の結果から、本評価では、本試験の母動物の生殖 (妊娠の維持) に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL はともに 40 mg/kg/day と判断した。

⑧<参考>ウサギ発生毒性試験 (非ガイドライン準拠、非 GLP 試験)

White New Zealand ウサギ (14-15 羽/群) に PHMB を 0, 10, 40 and 160 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。その結果、160 mg/kg/day 群の母動物に、着床や早期胎児影響、胚吸収、死亡胎児の発生が認められた。

以上の結果から、本試験の NOAEL は母動物及び胎児の NOAEL を 40 mg/kg/day と考えられるが、非ガイドライン試験であることから、本

評価においては、本試験については参考扱いとした。

その他の試験について EPA Pesticides RED (2004)あるいは Biocides Assessment Report_PT01 (2015)に言及されていたが、詳細を確認できないため、この報告書には記載しなかった。

<考察（生殖発生毒性）>

本物質に関する吸入または経皮経路の生殖発生毒性に関する情報はなかったため評価できなかった。経口経路については動物試験に基づき評価可能であった。

①～④の経世代影響を検査可能な試験は、一部は詳細情報を確認できず、信頼性が十分担保できないものであったが、いずれの試験においても最高用量で生殖発生毒性影響は認められなかった。これらの試験のうち最小のNOAELは③ラット 3 世代生殖発生毒性試験の 1300 ppm (130 mg/kg/day に相当) であった。

⑤～⑧の発生毒性試験のうち、参考扱いとしなかった試験（⑤及び⑦）において、母動物の生殖に関する NOAEL 及び胎児に対する影響の NOAEL の最小値は、いずれも⑦マウス発生毒性試験の 40 mg/kg/day であった。この値を生殖発生毒性の POD として採用し有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

NOAEL 40 mg/kg/day ÷ UF_s 100 （種差 10、個体差 10） = 0.4 mg/kg/day

化審法のスクリーニング評価では、発生毒性試験に基づき評価値（D 値）を求める際、追加のUF（試験の質 10）を適用する。これは、発生毒性試験では経世代影響が評価できないため、試験の質（情報不足）が起因する不確実性があると考えられるためである。しかし、本物質については経世代試験があり、いずれの試験においても経世代影響が認められなかったことから、発生毒性試験に基づく有害性評価値案の導出に、追加の

UF を適用しなかった。

胎児に対する NOAEL として POD に採用したものより低い値（12 mg/kg/day : Biocides Assessment Report_PT01 (2017)による）が、参考扱いとした⑤ラット発生毒性試験に基づき提案されていた。しかし、本評価で提案した有害性評価値案 0.4 mg/kg/day は、⑤の試験の NOAEL の 1/30 であり有害性評価値案より低い値だと考えられたことから、全ての試験の結果（参考扱いした試験情報含む）を考慮できている評価値であると考えた。

なお、本物質が吸入曝露された場合、経口経路と同様に吸入、分布、代謝、排泄されると仮定して、経口経路の有害性評価値案を化審法のスクリーニング評価での方法*を利用して単位換算し、吸入曝露の値にすると、以下の通りとなる。

$0.4 \text{ mg/kg/day} \div \text{マウスの一日呼吸量 } 0.05 \text{ m}^3/\text{day} \times \text{マウスの体重 } 0.03 \text{ kg} = 0.24 \text{ mg/m}^3$

ppm への換算には分子量が必要になるが、本物質の分子量は特定できないことから、換算を行わなかった。

*以下の式や値を利用して、mg/kg/day → mg/m³ に換算した。下記の換算式は「化審法における 人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について 【改訂第2版】」（https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria03.pdf）に示されている。
経口換算毒性値 (mg/kg/day) = 毒性値[mg/m³] × 試験動物の一日呼吸量[m³/day] / 試験動物の体重[kg] × 曝露時間[hour] / 24[hour] × 曝露日数[day] / 7 [day] × 吸収率(1.0)
マウス体重 0.03 kg、呼吸量 0.05 m³/day として計算。

4-3. 遺伝毒性

入手できた遺伝毒性試験情報によると、PHMB は *in vitro* では代謝活性化の有無に関わらず Ames 試験陰性（ただし、Hastwell ら (1979) による試験では、S9 mix 非添加の TA1538 で弱

陽性)、染色体異常試験陰性、マウスリンフォーマ試験陰性であった。また、*in vivo* では小核試験陰性、不定期 DNA 合成試験陰性であった。以上の結果より、PHMB には変異原性を含む遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

ただし、本物質は殺菌剤として使用されていることから、細菌を用いた Ames 試験結果は信頼性が低いかもしれない。

4-4. 発がん性

4-4-1. 吸入

ヒト、動物共に、吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

4-4-2. 経皮

1) ヒト

ヒトの吸入曝露による発がん性に関する情報はなかった。

2) 動物

①マウス 80 週間反復経皮投与試験 (Clapp, 1977b): 非 GLP 試験

雌雄 Alpk:APfCD-1 マウスの剃毛した背部皮膚に PHMB を 0, 0.2%, 2.0%, 10.0% (0, 15, 150, 750 mg/kg/day に相当)の用量で週 5 日 80 週間塗布した。その結果、高用量群で死亡率が高く(試験終了前までに 76-78%が死亡)、雌雄とも体重減少(最大 50%)や強い皮膚刺激性が確認された。中間用量群では、25 週目に一時的な皮膚刺激性が雄にみられ、18 週目から体重減少(最大 7%)がみられたが、2 年目には認められなくなった。腫瘍性病変については、低・中間用量群では発生増加が認められず、高用量群では肝臓に肝細胞腺腫(雌雄不明:対照群 1 例に対し高用量群 4 例)のほか、血管腫(対照群 0 例に対し、高用量群の雄 2/50 例、雌 1/49 例)、血管肉腫(雄は対照群、高用量群ともに 1/50 例、雌は対照群 0 例に対し 2/49 例で EPA による pair-wise

comparison により統計学的有意差あり)の軽微な発生増加が認められた。なお、この試験では高用量群の多くの動物に *Helicobacter hepaticus* 感染による肝炎が認められ、ヘリコバクター属の感染は肝炎や肝腫瘍の発生と関連することが知られているが、本試験では肝細胞腺腫が対照群を含む全群にみられ、高用量群ではわずかに増加しただけ、さらに肝細胞がんの発生は認められなかったことから、*H. hepaticus* 感染は本試験での発がん性には関連性がないと考えられた。

以上の結果より、本評価では本試験の発がん性に関する NOAEL を 150 mg/kg/day と判断した。

4-4-3. 経口

1) ヒト

ヒトへの経口曝露による発がん性に関する情報はなかった。

2) 動物

①ラット 2 年間発がん性試験 (APVMA 2011)

雌雄 Wistar ラット(64 匹/群/性)に PHMB を 200, 600, 2,000 ppm(雄 12.1, 36.3, 126.1 mg/kg/day, 雌 14.4, 45.3, 162 mg/kg/day に相当)を 2 年間混餌投与した。その結果、雌の高用量群で生存率の低下(13%)、体重減少、血清中 ALP 高値が認められた。腫瘍性病変として、高用量群に血管腫(雌雄とも各 2/64 例)、血管肉腫(雌 1/64 例)が認められた。本試験の結果の詳細は確認できず、これらの腫瘍の背景値は示されていなかったが、比較的最近実施され、信頼性がある情報源 (Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023), AICIS IMAP (2016))が採用していたことから、本評価でも採用することとした。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 600 ppm (36.3 mg/kg/day)と判断した。

②マウス 2 年間発がん性試験 (Milburn, 1996) :
US EPA guideline 準拠

雌雄 C57BL/10JfCD-1 マウス (55 匹/群/性) に PHMB を 400, 1200, or 4,000 ppm (雄 54.7, 167, 715 mg/kg/day、雌 69, 216.5, 855.5 mg/kg/day に相当) を 2 年間混餌投与した。その結果、最大耐用量を超える高用量群では、12 週目までに体重の低値、体重増加抑制、摂餌量増加、摂餌効率の低下がみられ、2 年目の体重は対照群に比し雄で 20%、雌で 15%低値であった。また、高用量群の 53-79 週目の体重増加抑制は、雄 35-42%、雌 22-33%であった。同群の雌雄に、摂餌量の増加と摂餌効率の低下が認められた。死亡率は高用量群の雌で 26 週目から試験期間を通して増加し、雄では試験終了時の生存動物数は対照群と同等であった。高用量群では、特徴的に肛門周囲の浮腫が認められた。腫瘍性病変については、高用量群の雌雄に肝臓の血管肉腫と直腸肛門接合部の扁平上皮がんが発生増加し、同群の雄 2 例に胆嚢上皮細胞の乳頭腫が、雄 1 例に直腸肛門接合部の腺がんが発生した。

本評価では、本試験の発がん性に関する NOAEL を 1200 ppm (167 mg/kg/day) と判断した。

③<参考>マウス 80 週間反復投与試験 (Clapp et al., 1977a)

雌雄 Swiss 系由来マウス (雄 30 匹/群、雌 60 匹/群) に PHMB を 0, 100, 200, 1000 ppm の用量で交配 1 週前から交配中、雌は妊娠中及び哺育期間中に混餌投与した。児動物が 5 週齢になった時点で、各群の雌雄各 50 匹に同じ用量を混餌投与し、80 週目に 10 匹を、死亡率が 80%に達した時点 (児動物を選定してから 97 週後) に残りの動物を解剖した。その結果、腫瘍性病変として肝臓及びその他の臓器・組織に血管系腫瘍の発生がみられた。具体的には、死亡例では、高用量群の雄 1/29 例、雌 1/30 例の肝臓に血管肉腫

が、中間用量群の雄 1/24 例の腸間膜リンパ節及び雌 1/29 例の脾臓に血管腫が、低用量群の雌 2/25 例の子宮に血管腫が認められた。また、80 週後の途中解剖例では、中間用量群の雌雄各 1/10 例の肝臓に血管腫が認められた。97 週後の最終解剖例では、高用量群の雌 1/6 例の肝臓に血管腫が、中間用量群の雄 2/15 例の腸間膜リンパ節に血管肉腫が認められた。試験実施施設の同系統マウスの肝臓における血管系腫瘍の背景データ (1974/75 年)は、雄 2/118 例(1.7%)、雌 1/118 例(0.85%)であった。

本試験は、発がん性試験のプロトコールとして標準的ではないこと、最初の 6 か月以内に闘争により雄の死亡率が高く死亡動物数が報告されていなかったこと (雄の生存動物数が明らかではなかったこと) から、信頼性に欠けるため、本評価では参考扱いとした。

④<参考>ラット 124 週間反復投与試験 (Berry et al., 1977)

雌雄ラット (系統不明: 60 匹/群/性) に PHMB を 0. 200, 1000, 2000 ppm の用量で混餌投与した。52 週及び 104 週後に途中解剖し、死亡率が 80%を超えた 124 週後に最終解剖を行った。本試験期間中、対照群、投与群に関わらず呼吸器感染症が 2 回発生 (70 週後及び 103 週後) し、死亡率が増加した (群間に差は無し)。腫瘍性病変については、投与による発生増加は認められなかった。血管肉腫については、52 週解剖群の低用量群の雄の腸間膜リンパ節または頸部リンパ節に各 1/12 例、104 週解剖群の中間用量群の雄 2/12 例の腸間膜リンパ節と低用量群の雌 1/8 例の子宮に、最終解剖群の中間用量群の雄 1/20 例の腸間膜リンパ節と高用量群の雄 1/19 例の脾臓に発生した。また、血管肉腫が 104 週解剖群の高用量群の雄 1/21 例の腸間膜リンパ節に発生した。この試験は、前述の通り感染症が発生し生存率が 50%を下回ったことから、発がん性を評価す

るには信頼性が低いと考え、本評価では参考扱いとした。

⑤<参考>ラット発がん性試験（詳細不明：Biocides Assessment Report_PT01 (2017)より引用）

ラットへの混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験について、中間用量（1000 mg/L, 69 mg/kg/day に相当）以上でみられた体重、摂餌量、臨床症状、臓器重量、肉眼及び病理組織学的変化（詳細は記載なし）に基づき、NOAEL 500 mg/L（雄 36 mg/kg/day, 雌 43 mg/kg/day に相当）とされていた。この試験における腫瘍性病変について、肝臓の過誤腫が誘発されたこと、肝細胞腺腫（雌では背景データよりわずかに低い発生頻度）、甲状腺濾胞上皮細胞腫（雄）が 2 高用量群で背景データに比し高い発生頻度であったとされ、本物質を「発がん性あり」と区分する根拠になっていた。また、この試験では、低い発生頻度ではあるものの、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節に血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められ、肝臓には用量相関性はないものの血管腫との境界病変と考えられている血管拡張が認められていた。その他、肝臓では嚢胞変性、出血、色素沈着、血管の内側過形成（medial hyperplasia of blood vessels）の発生率も増加していた。本試験については、元文献や詳細を確認できないため、本評価では参考扱いとした。

<考察（発がん性）>

遺伝毒性について、得られた試験結果はすべて陰性であったことから、本物質に遺伝毒性の懸念はないと考えられたが、前述の通り Ames 試験の結果の妥当性に懸念があることから、遺伝毒性の専門家の客観的な評価が必要である。

本評価では、「本物質に突然変異性はない（＝発がん性に閾値あり）」と仮定して発がん性の有害性評価値案を導出することとした。

本物質に関する吸入または経皮経路の発が

ん性に関する情報はなかったため評価できない。そのため、経口経路の動物試験に基づき評価した。

いずれの発がん性試験においても、発生頻度は高くないものの血管腫あるいは血管肉腫の発生が認められたことから、本物質の発がん標的は血管内皮細胞であることが考えられた。

参考扱い以外の試験情報①、②のうち、低い NOAEL を示したのは①ラット 2 年間発がん性試験（APVMA 2011）における 600 ppm (36.3 mg/kg/day)であった。この値を POD として採用し、有害性評価値案を求めると、以下の通りとなる。

$$\text{NOAEL } 36.3 \text{ mg/kg/day} \div \text{UFs } 100 = 0.36 \text{ mg/kg/day}$$

化審法の評価Iでは、閾値あり発がん性の有害性評価値を求める場合、影響の重篤性（発がん性あり）として追加の UF 10 を適用する。しかし、根拠とした試験では、血管腫あるいは血管肉腫の発生頻度は低く、影響の重篤性は大きくはないと判断したため、本評価では追加の UF を適用しなかった。

5. 体内動態

毒性評価の参考とするため、以下に PHMB の体内動態についてまとめた。

SCCS (2017)の体内動態に関する結論によると、異なる分子量の PHMB を単回経口（強制経口）投与したトキシコキネティクス試験の結果から、低分子量分画が最も生体利用性が高い分画であると考えられ、雄では尿中に 7.8 %、糞便中に 94.1 % を排泄し、雌では尿中に 2.6 %、糞便中に 93.5 % 排泄される。また、肝臓と腎臓に多く分布し、カーカス（臓器、組織等を除いた動物の遺体）には、投与量の 0.22%または 0.28%が検出された。この結果から、投与量の最大 8.5%（約 10%）が、生体に利用されたものと考えら

れる。反復混餌投与した場合も、主な排泄経路は糞便中であつた。尿中への排泄量は2.3%で生体利用率は4.7%であつた。大部分は最初の24時間以内に排泄され、排泄は1日以内でほぼ完了した。経口試験で総放射能の吸収率が最大8.5%に達したため、SCCSはPHMBを生体利用能の低い物質とは見なしていない。SCCSは、最大8.5%の吸収率はポリマー物質としては非常に高いと指摘している。ただし、経口及び経皮吸収試験でも適切な構造同定は行われていないため(これらの研究では総放射能のみが測定された)、ポリマーの高い吸収率は物質の分解によるものである可能性があると考えられていた。

EU Biocides Assessment Report (2015) や Canada CMP (Final Screening Assessment) (2023) のトキシコキネティクスに関する記載によると、経口曝露したPHMBの0.3%~8%が吸収されるが、リスク評価では低用量の混餌投与試験から得られた値(4%: 関連する経口NOAELが決定された試験の実験条件に最も近い条件に相当する)を活用する。PHMBの経皮吸収率は、経皮吸収に関するEFSAガイダンス(2012)に基づいてデフォルトで4%と決定され、経口吸収値に対応している。PHMBの吸入による吸収に関する情報は入手できないため、吸収率100%と仮定するとされていた。

D. まとめ

本検討では、PHMBの一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性について評価し、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性については可能な限り有害性評価値案を導出した。その結果、導出できた各毒性項目の曝露経路毎の有害性評価値案は、以下の通りとなった。

＜一般毒性（吸入経路）＞

0.00427 µg/m³

＜一般毒性（経皮経路）＞

・全身影響：0.036 mg/kg/day

・皮膚の局所影響：0.0036 mg/kg/day

＜一般毒性（経口経路）＞

4 ppm (雄 0.55 mg/kg/day, 雌 0.69 mg/kg/day に相当)

＜生殖発生毒性（経口）＞

0.4 mg/kg/day

＜発がん性（経口経路）＞

0.36 mg/kg/day

吸入経路については、一般毒性しか評価できなかった。本物質の刺激性による呼吸器系への影響が主な毒性影響であつた。動物への慢性曝露については評価できないが、28日間試験のNOAELに基づく有害性評価値を下回る濃度であれば、より長期間の曝露であっても呼吸器系への毒性影響の悪化や細胞傷害が起因となる発がん性等を予防できると考えられた。

吸入経路の生殖発生毒性は情報が無く評価できなかったが、経口経路の試験では特記すべき生殖発生毒性が確認されていないことから、体内動態が経口経路と同様と仮定して単位換算した場合に得られる0.24 mg/m³を下回る濃度であれば、吸入曝露により生殖発生毒性影響が生じる可能性は低いと考えた。発がん性については、情報が無いため評価できないが、本物質の刺激性を考えると発がん性試験の実施が困難なことが予想される。試験を実施し発がん性を検出できたとしても、おそらく刺激性による細胞傷害に起因する呼吸器系の腫瘍が発生することが予想される。経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫と機序が同じかどうかは確認できず、標的臓器も異なるため、経口曝露でみられた血管腫、血管肉腫の結果から換算し吸入曝露の発がん性に関する有害性評価値案を導出するのは適切ではないと考えた。

なお、EU Biocides Assessment Report (2017)によると、PMHBの家庭用品からの吸入曝露は、本物質に揮発性はないため、エアロゾルが発生

するスプレー製品を使用した場合に生じうる。そのため、本物質の吸入曝露に関するリスク評価を行う際は、国内での使用実態や使用方法（空間に噴霧するのか、物品に対して噴霧するのか等）を考慮した曝露評価が必要になると考える。

経皮曝露についても、一般毒性（全身及び局所影響）しか評価できず、その他の毒性項目については情報が無いため評価できず、有害性評価値案を求めることができなかった。得られた有害性情報からは、全身影響は認められず、皮膚刺激性が懸念されたため、皮膚に曝露可能な用量の範囲であれば、経皮経路で憂慮すべき毒性は皮膚刺激性のみである可能性がある。

経口経路では特記すべき生殖発生毒性は認められなかったことから、経口と経皮経路で曝露された後、同様の体内動態を示すと仮定すると、本物質が経皮曝露で生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えた。発がん性については、経口曝露と同様の体内動態を示すと仮定すると、血管内皮細胞を標的とした腫瘍を誘発する可能性がある。そのため、経皮経路の発がん性に関する有害性評価値案として、経口経路の評価値を暫定的に採用することで、発がん性を予防できると考えられる。

経口経路については、一般毒性、生殖発生毒性、発がん性について有害性評価値案を提案することができた。そのうち、最も低い値となっ

たのは、発がん性に基づく 0.36 mg/kg/day であったことから、経口経路を代表する有害性評価値案として妥当であると考えられる。ただし、家庭用品に含有する本物質が経口経路で曝露される可能性がある対象（例：乳幼児）や曝露シナリオ（含有製品を口でしゃぶる等）を踏まえ、有害性評価において考慮が必要か（例：乳幼児における毒性影響の高感受性など）を検討する必要があるかもしれない。

本検討では、PHMB の長期影響（一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）を評価するため、得られた有害性情報を毒性項目毎及び曝露経路毎に整理し、各試験情報の有用性（信頼性）評価、有害性評価（NOAEL 判断含む）、有害性評価値案の提案を行った。

ただし、本検討による評価結果については一研究者による判断に基づくものであるため、調査会等で議論する際は、事前に複数の毒性学専門家等により客観的レビューを受ける必要がある。また、本分担研究は化学物質のハザードに着目し、有害性情報の収集及び有害性評価値案の提案を行ったものであり、化学物質のリスク管理の在り方を検討する上では、暴露評価の結果も考慮する必要がある。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 井上薫・田原麻衣子・河上強志: 実態調査により家庭用品から検出された未規制物質の有害性評価, 第 61 回全国衛生化学技術協議会年会, 大阪, 2024 年 11 月 21 日
(ポスター発表)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

表 1 の通り。なお、本文中に記載した試験報告書や科学論文は、各機関の評価資料からの二次引用である。

表 1. 入手した PHMB に関する有害性情報源と各評価資料が対象とした CAS 番号

入手できた評価資料	対象としていた CAS 番号
米 国 環 境 保 護 庁 Reregistration Eligibility Decision (EPA RED), 2004	32289-58-0
欧州化学物質庁リスク評価委員会 The Committee for Risk Assessment (EU RAC Background Doc., 2011, 2014)	32289-58-0, 27083-27-8
欧州消費者安全科学委員会 Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2014, 2017	32289-58-0, 27083-27-8, 28757-47-3, 133029-32-0
欧州殺生物性製品規則 (Biocidal Products Regulation) Biocides Assessment Report, 2015 ^a , 2017 ^b .	32289-58-0, 27083-27-8, 1802181-67-4
Health Canada Screening assessment - Other polymers group (Canada CMP (Final Screening Assessment, 2023)	32289-58-0、27083-27-8
Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme, the Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation (AICIS IMAP), 2016	27083-27-8, 28757-47-3

^a: 数平均分子量 (Mn): 1610、重量平均分子量 (Mw): 2986の物質 (CAS. 32289-58-0, 27083-27-8)が対象。

^b: 数平均分子量 (Mn): 1415、重量平均分子量 (Mw): 6629 の物質 (CAS. 32289-58-0、1802181-67-4)が対象。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R6 年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

感作性物質の定量的リスク評価法並びにリスク管理手法に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 田原 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
研究協力者 森 葉子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 研究員
研究協力者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長
研究協力者 鹿庭 正昭 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 客員研究員
研究協力者 五十嵐 良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 客員研究員
研究協力者 伊佐間 和郎 帝京平成大学 薬学部 教授

検討対象候補物質選定スキームの検討において、短期影響のエンドポイントの一つである感作性について、有害性評価値の導出が難しいこと等が議論となり、そのリスク管理のあり方について検討が必要とされた。そこで、そのあり方の検討に資するため、定量リスク評価方法、諸外国や業界団体でのリスク管理事例及びリスク管理効果の検証について、関連情報の収集と整理を行った。定量リスク評価については、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を実施し、香粧品香料原料安全性研究所（Research Institute of Fragrance Materials: RIFM）の提唱する化粧品中の感作性物質の定量リスク評価手法である Quantitative Risk Assessment 2（QRA2）の評価フロー等や消費者製品への適用例について情報収集した。その結果、QRA2 には一定の有効性が認められるが、方法論に明確化すべき点があることや、より多くの評価事例による検証が必要とされていることを確認した。リスク管理事例では、化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH）では一部の感作性物質が制限物質とされていること、玩具指令等では表示に関する規定を確認した。また、業界団体において、他の化学物質と同様に、感作性物質についても一定の基準等が設定されていた。皮膚感作性物質のリスク管理において、総じて定量的評価には課題が多く、定性的評価に基づく表示等によるものが多かった。イソチアゾリノン系防腐剤とニッケルに関して、規制効果を検証した文献が多く、前者については化粧品に関する規制ではあるが、一定程度その効果が認められていた。後者については、若年層において一定の陽性率の低下傾向が認められていたが、その低下は限定的であり、規制に準拠していない製品や規制対象外の製品の影響が指摘されていた。今後、これらの情報のブラッシュアップと実際の定量リスク評価の試行等を行い、感作性物質のリスク管理のあり方について検討していく予定である。

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(家庭用品規制法)(昭和 48 年法律第百十二号)が存在する¹⁾。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに 21 種類の有害物質が指定されている。一方、生活様式の多様化に伴い、新たな形態の家庭用品や化学物質が使用されており、現時点で未規制の物質についても、知見の収集が必要である。

このような状況の中、我が国と諸外国との安全性に係わる規制基準の違いを把握し、家庭用品を取り巻く状況変化に応じた、新たな有害物質の指定及び対象家庭用品の見直しやリスク管理の在り方の検討が必要となっている。家庭用品規制法における有害物質は、候補物質の健康被害報告、諸外国規制、学術文献等の情報や必要に応じて実施された毒性試験の結果をもとに指定される。しかし、その資料となる情報の収集方法や、その情報を基にどのような方法で有害物質候補を選定するのかについては定められておらず、随時検討しているのが現状である。そこで、平成 31 年度～令和 3 年度の厚生労働行政推進調査事業費化学物質リスク研究事業で「家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究」が行われ、諸外国の規制基準、ハザード及び曝露情報の収集方法等を調査し、有害物質の指定方法のあり方が提案された²⁾。その後、令和 4 年度に有識者による「家

庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する検討会」(以下「検討会」という。)が設置され、厚生労働行政推進調査事業費にて提案された有害物質の指定方法のあり方を議論し、提案されていたあり方について適宜、修正等を行った。令和 5 年度には、検討会で作成したスキーム案で必要とされていた「詳細評価に向けた予備調査」を実施し、検討対象候補物質選定スキームとして、その概要が家庭用品安全対策調査会にて議論された³⁾。それらの過程において、短期影響のエンドポイントの一つである感作性について、有害性評価値の導出が難しいこと等が議論となり、そのリスク管理のあり方をどうするか検討が必要とされた。

以上の検討状況を踏まえ、本研究では感作性物質のリスク管理方法のあり方の検討に資する情報収集を実施した。なお、一部対象製品が家庭用品規制法における対象外(例：化粧品)の場合もあったが、参考情報として収集した。また、本調査の詳細は参考資料として添付し、方法及び結果の項には、その内容を抜粋して記載した。

B. 方法

B.1 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

感作性物質の定量リスク評価の現状の把握を目的に、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を実施した。

B.2 感作性物質のリスク管理方法に関す

る情報収集

欧州及び米国における家庭用品中の感作性物質のリスク管理事例を収集し整理した。その際、欧州における化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH) における高懸念物質への感作性物質の収載検討状況も調査を行った。また、業界団体等の自主管理についても調査した。

B.3 感作性物質のリスク管理の効果の検証に関する情報収集

欧州及び米国における化学物質関連規制にて管理されている感作性物質について、これらの規制がどの程度有効にリスク低減しているのか情報収集した。具体的には、文献データベースに PubMed を用い、学術文献において EU の規則や指令によるリスク管理の効果を定量的に検証しているものを対象に調査した。

C. 結果及び考察

C.1 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

感作性物質の定量リスク評価手法として、化粧品を対象に、香粧品香料原料安全性研究所 (Research Institute of Fragrance Materials: RIFM) より Quantitative Risk Assessment 2 (QRA2) という考え方が提唱されていた^{4, 5)}。QRA2 による評価フローを図 1 に示した。そのフローを概説すると、始めにハザードの特定 (Hazard identification) を行い、次に用量-反応 (Dose-response) またはハザードの定量評価を行う。そして、個々の製品からの曝

露評価を実施してから、最終的に評価対象物質を含む全製品からの曝露評価を行った後、リスク評価を実施する。その際、証拠の重み付け (Weight of Evidence: WoE) で評価された予測無感作誘導濃度 (No Expected Sensitization Induction Level: NESIL) 及び感作評価係数 (Sensitization Assessment Factor: SAF) から、許容暴露濃度 (Acceptable Exposure Level: AEL) を求める。そして、消費者曝露濃度 (Consumer Exposure Level: CEL) との比からリスクが判定される。QRA2 における NESIL 決定フローを図 2 に、SAF の考え方を表 1 にそれぞれ示した。

国際香粧品香料協会 (International Fragrance Association: IFRA) は、QRA2 を用いた化粧品中の citral のリスク評価を、EU の消費者安全科学委員会 (Scientific Committee on Consumer Safety: SCCS) に提出しており、SCCS は QRA2 の有効性を認めているものの、方法論に明確化すべき点があること、citral 以外への適用についてはより多くの評価事例が必要であるとしている⁵⁾。この中では、SAF の適用箇所が明示されておらず、考慮すべき不確実性が捉えにくいことや、現状では QRA2 が適用可能なのは point of departure (PoD) がヒトパッチテストに基づく場合と指摘されている。

一方、QRA2 について、化粧品以外への応用も検討されていた。化学物質評価研究機構 (CERI) では、消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法を実施していた。具体的には、過去に重大製品事故として報告されたデスクマット中の防カビ剤である 2,3,5,6-テトラクロロ

-4-(メチルスルホニル)ピリジン (TCMSP) や、近年、アレルギー性接触皮膚炎が報告されている医療機器である持続型グルコースモニターの接着剤として使用されたアクリル酸イソボルニル (IBOA) を対象に、ケーススタディとしてリスク評価を実施していた^{9,10,11)}。その際、NESIL の算出には感作性試験の動物代替法の一つである LLNA:BrdU-ELISA 法を用い、SAF については、作業者リスク評価手法と QRA2 をベースに労働者曝露と消費者曝露の目的の違いを考慮して、一部 QRA2 の考え方を参考に設定していた。結果として、どちらのケースにおいても、アレルギー性接触皮膚炎が生じた製品については、ハザード比が 1 を超え、リスクありと判定されていた。

REACH 規則では、登録物質の安全性を事業者自らがリスク評価するためのガイダンスが作成されていた¹²⁾。なお、欧州化学品庁 (European Chemical Agency: ECHA) の基本的な考え方としては、「皮膚感作性は一般に閾値効果 (threshold effect) とみなされているが、実際には閾値を導出し導出無影響レベル (Derived No Effect Level: DNEL) を設定することは非常に困難」としている。そして、感作性の強さや閾値データを得られるデータには、ヒトや動物試験があるが、GPMT 及び Buehler 試験は定性的評価のみ、ヒトデータ及び LLNA は定量的評価に用いられる場合もあるが、定量化に関して適切なアセスメント係数の決定と、元データの不確実性を考慮する必要があるとしている。そのため、感作物質に対する一般的なアプローチは、始めに定性的アプローチと

してリスク管理措置及び作業条件を定義するためのポテンシー分類を行い、次いでそれらの措置後の残存リスクを判断するための感作誘導に対する DNEL を可能な場合には設定するとされている。ガイドラインでは、感作性ポテンシー評価、不確実性を考慮したアセスメント係数、及び DNEL の導出方法について、述べられている。REACH ガイダンスでは、呼吸器感作性についても述べられているが、用量反応関係について知見が不十分であること、呼吸器感作の誘導及び惹起閾値の導出に関して有効な試験法が存在していないことが記載されている。そのため、呼吸器感作性物質については、定性的評価のみ実施することになっている。

C.2 感作性物質のリスク管理方法に関する情報収集

REACH 規則には認可と制限があり、前者では、認可対象候補物質に指定された後、一定期間後に認可対象物質に指定され、sunset date 以降は基本的に上市・使用が禁止される。上市・使用の禁止を受けたくない事業者は、用途ごとに認可申請を ECHA に提出する必要がある。現在、認可対象候補物質に 6 物質 (群) が呼吸器感作を根拠に指定されている¹³⁾。

制限物質については、セメント及び皮革製品中の六価クロム、皮膚に直接かつ長期間接触する金属製品 (例: ピアス、時計ベルト等) のニッケル化合物 (一定期間におけるニッケルイオンの溶出量)、フマル酸ジメチル、調剤製品等のメチレンジイソシアネート及びジイソシアネート類が指定されている¹⁴⁾。また、繊維、皮革、

合成皮革及び毛皮製品に含有される感作性物質についても規制案が採択されたようであったが、コミトロロジー手続きにて未決定の状態であった。現在、無水フタル酸類及び水素化無水フタル酸類の一部が呼吸器感作性物質、アクリレート類及びメタクリレート類が皮膚感作及び呼吸器感作性物質として、制限対象としての議論が行われている^{15,16)}。

その他、欧州では洗剤規則¹⁷⁾及び玩具指令¹⁸⁾において、化粧品指令¹⁹⁾に類した香料アレルゲンの表示等に関する規定が存在し、殺生物性製品規則²⁰⁾では活性成分の承認審査時に呼吸器及び皮膚感作性に係るデータが情報要件として必要とされていた。

米国では、連邦有害物質法²¹⁾において有害物質の定義を満たす製品へのラベル表示が必要とされており、この有害物質の要件の中に、強い感作性が挙げられている。また、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法²²⁾では、製品が感作性物質である場合に、注意事項の記載が必要とされていた。

Krogh et al (2025)では、欧州において、化学物質に関連する7つの法規制における皮膚感作性物質の管理に関して、その目的、義務、要求事項、方法などに関して比較するとともに、専門家及び各利害関係者にアンケート調査を実施した²³⁾。現在の消費者製品に対する法規制の保護水準の評価では、研究者やNGOは不十分、産業界は適切との回答が多く、規制当局では不十分と適切が同程度であった。また、規制当局においても、公衆衛生当局は適切、化学物質当局は不十分との回答が多く、その属性でも評価が分かれていた。

筆者らによれば、この多様性は各利害関係者の意見に隔たりがあるためであり、規制効果と必要性について議論をするために、客観的なデータと、それらを収集するための調査システムが必要であると述べている。そして、製品曝露による皮膚感作の実態について把握するべきとしている。また、多くの利害関係者が各法令における調和の必要性について言及していた。リスク評価手法について、代替試験法やNAMs、複合曝露の影響など、様々な観点から幅広い課題とニーズがあることが明らかになった。特に安全な曝露レベルの設定については課題が多く、ほとんどの法令において定量的な評価手法は定まっていないと指摘していた。

業界団体の自主基準として、米国の家庭環境の清掃、保護、維持、消毒に使用される製品の事業者団体である **Household and Commercial Products Association (HCPA)**では、具体的な基準等は設定していないが、成分の情報伝達のための消費者製品データベースを作成していた²⁴⁾。電子機器のエコラベルの管理、認証機関である **Global Electronics Council (GEC)**では、長期間皮膚に接触する製品の材料について、皮膚刺激性及び皮膚感作性のリスク評価を行い、製品への使用が許容できるかどうか決定することとされている²⁵⁾。皮膚刺激性については、定性評価のみでもよいが、感作性については定量評価が求められている。繊維製品における安全性持続可能性等を認証しているエコテックス (**OEKO-TEX®**)²⁶⁾では、リスク管理は表示と含有規制で行われており、含有規制ではリスク度合いで製品は4ク

ラスに分類され、クラス毎に基準が設定されている。繊維・皮革製品のサプライチェーン全体から有害な化学物質を低減するよう管理している認証機関である bluesign technologies ag²⁷⁾では、感作性があり、リスクフレーズ H317 に分類される分散染料（主に PES 染色に使用）は肌に直接触れるものや乳幼児用品（0～3歳）には使用できないとしている。大手アパレルメーカーを中心に構成されている Zero Discharge of Hazardous Chemicals (ZDHC) では、独自に定めた含有基準の順守、化学物質管理の構築等を行い、それらをデータベース経由で周知しており、その中には感作性物質も含まれている²⁸⁾。

C.3 感作性物質のリスク管理の効果の検証に関する情報収集

文献検索の結果、33 報を詳細整理対象とした。そのうち、イソチアゾリノン系防腐剤とニッケルに関するものが多かったことから、それらについて概説する。

欧州では 2005 年、メチルイソチアゾリノン (MI) は化粧品の単独防腐剤として、100 ppm の濃度まで許可された。化粧品中の MI によるアレルギー性接触皮膚炎症例は 2010 年に報告された後、数多くの症例が leave-on 製品を使用した女性を中心に報告されるようになった。SCCS は 2013 年に MI に対する意見書を報告²⁹⁾し、2017 年の EU 化粧品規則により、leave-on 化粧品での MI の使用禁止、rinse-off 製品での許容濃度 (15 ppm) の引き下げが行われた。MI に関して、EU における規制の影響を検証している 8 文献³⁰⁻³⁷⁾について、概要と規制効果の傾向を表 2 にまとめた。化

粧品中の MI 規制に伴い、その陽性率は低下しており規制の効果が一定程度確認されている。ニッケルについては、欧州では 1994 年にニッケル指令が施行され、ピアス等の装飾品やネックレス等の皮膚に長時間接触する部品について、溶出率等が制限された。2009 年には、2006 年に施行された REACH 規則にニッケル指令の規制内容が組み込まれ、管理法令が変更された。また、デンマーク等では、各国で独自の規制を実施している。これらの規制の影響を検証している 13 文献^{30,31,34,38-47)}について、概要と規制効果の傾向を表 3 に示した。ニッケル規制の導入により、規制前からニッケルに曝露された高齢層で陽性率が高いのに対して、若年層では陽性率に一定の低下傾向が認められている報告が多い。一方で、その低下は限定的であり、規制に準拠していない製品や規制対象外の製品の影響が指摘されている。

D.まとめ

感作性物質のリスク管理方法のあり方の検討のために資するため、定量リスク評価方法、諸外国や業界団体でのリスク管理事例及びリスク管理効果の検証について、関連情報の収集と整理を行った。定量リスク評価については、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を実施し、RIFM の提唱する化粧品中の感作性物質の定量リスク評価手法である QRA2 の評価フロー等や消費者製品への適用例について情報収集した。その結果、QRA2 には一定の有効性が認められるが、方法論に明確化すべき点があることや、より多くの評価事

例による検証が必要とされていることを確認した。リスク管理事例では、REACHでは一部の感作性物質が制限物質とされていること、玩具指令等では表示に関する規定を確認した。また、業界団体において、他の化学物質と同様に、感作性物質についても一定の基準等が設定されていた。皮膚感作性物質のリスク管理において、総じて定量的評価には課題が多く、定性的評価に基づく表示等によるものが多かった。イソチアゾリノン系防腐剤とニッケルに関して、規制効果を検証した文献が多く、前者については化粧品に関する規制ではあるが、その効果が認められていた。後者については、若年層において一定の陽性率の低下傾向が認められていたが、その低下は限定的であり、規制に準拠していない製品や規制対象外の製品の影響が指摘されていた。今後、これらの情報のブラッシュアップと実際の定量リスク評価の試行等を行い、感作性物質のリスク管理のあり方について検討していく予定である。

E. 引用文献

- 1) 昭和 48 年法律第百十二号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 五十嵐良明: 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究, 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 総合報告書
- 3) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室: 家庭用品の化学的安全性確保に向けた検討対象物質選定スキームとその後の進め方に関する考え方
- 4) Research Insititute for Fragrance Materials(RIFM): GUIDANCE FOR THE USE OF IFRA STANDARDS, <https://rifm.org/downloads/RIFM-IFRA%20Guidance-for-the-use-of-IFRA-Standards.pdf>
- 5) Api AM, Basketter D, Bridges J, Cadby P, Ellis G, Gilmour N, Greim H, Griem P, Kern P, Khaiat A, O'Brien J, Rustemeyer T, Ryan C, Safford B, Smith B, Vey M, White IR.: Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials. Regul Toxicol Pharmacol, 118, 104805, 2020.
- 6) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS): OPINION on Citral, https://health.ec.europa.eu/document/download/1d28405e-f5f9-4ee2-ac1c-465407e3b569_en?filename=sccs_o_287.pdf
- 7) Lee I, Na M, Lavelle M, Api AM.: Derivation of the no expected sensitization induction level for dermal quantitative risk assessment of fragrance ingredients using a weight of evidence approach, Food Chem Toxicol, 159, 112705, 2022.
- 8) Basketter D, Safford B.: Skin sensitization quantitative risk assessment: A review of underlying assumptions. Regul Toxicol Pharmacol, 74, 105-116, 2016.
- 9) Fukushima A, Morioka H, Kobayashi T, Katagiri R, Tanabe A, Sakunaga M, Takeyoshi M.: Retrospective quantitative risk assessment of skin sensitization caused by an antimicrobial agent used in a consumer product: 2,3,5,6-Tetrachloro-4-

- (methylsulfonyl) pyridine. Contact Dermatitis, 88, 395-401, 2023.
- 10) 一般社団法人化学物質評価研究機構: 消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法の検討, https://www.cerij.or.jp/service/10_risk_evaluation/hazard_assessment_03.html
 - 11) 田辺愛子・片桐律子・福島麻子・佐藤亜紗子・前田洋祐・武吉正博: 持続グルコースモニター中の化学物質による皮膚感作性リスクの遡及的解析, 第36回日本リスク学会年次大会
 - 12) European Chemical Agency (ECHA): Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version: 2.1 November 2012, https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258
 - 13) European Chemical Agency (ECHA): Candidate List of substances of very high concern for Authorisation, <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>
 - 14) European Chemical Agency (ECHA): Substances restricted under REACH, <https://echa.europa.eu/substances-restricted-under-reach>
 - 15) European Chemical Agency (ECHA): Assessment of regulatory needs: Phthalic anhydrides and hydrogenated phthalic anhydrides, <https://echa.europa.eu/documents/10162/99969b23-7386-fb46-7750-181edcada32c>
 - 16) European Chemical Agency (ECHA): Assessment of regulatory needs: Esters from acrylic and methacrylic acid with linear and branched aliphatic alcohols, simple acids and salts, aliphatic cyclic alcohols, polyols and ether alcohols (other than methanol and ethanol), <https://echa.europa.eu/documents/10162/8b3305a0-e778-9c1d-2561-0b85c6f77f76>
 - 17) European Union: REGULATION (EC) No 648/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on detergents (Text with EEA relevance), <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0648-20150601>
 - 18) European Union: Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the safety of toys (Text with EEA relevance), <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2009/48/oj/eng>
 - 19) European Union: Commission Regulation (EU) 2023/1545 of 26 July 2023 amending Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards labelling of fragrance allergens in cosmetic products (Text with EEA relevance), <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj>
 - 20) European Union: Consolidated text: Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (Text with EEA relevance), <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02012>

R0528-20240611

- 21) United States Consumer Product Safety Commission: Federal Hazardous Substances Act, <https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Business-Education/Business-Guidance/FHSA-Requirements>
- 22) United States Environmental Protection Agency: Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) and Federal Facilities, <https://www.epa.gov/enforcement/federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act-fifra-and-federal-facilities>
- 23) Krogh Pedersen M, Schwensen JFB, Alfonso JH, Mollerup S, Selvestrel G, Rudén C, Wilks MF, Johansen JD.: Legislation and Current Practices Concerning Risk Assessment of Skin Sensitizers in the European Union: A Comparative and Survey Study. *Contact Dermatitis*. 92, 446-459, 2025.
- 24) Household and Commercial Products Association (HCPA): Consumer Product Ingredients Database, <https://www.productingredients.com/ingredients/browse>
- 25) Global Electronics Council (GEC): Reduction of Chemicals of Concern Criteria, https://globalelectronicscouncil.org/wp-content/uploads/EPEAT_COC_2025.pdf
- 26) OEKO-TEX®: OEKO-TEX® STANDARD 100, <https://oeko-tex-japan.com/>
- 27) bluesign: Sustainable Textile Solutions for a Safer, Cleaner Industry, <https://www.bluesign.com/en/>
- 28) Zero Discharge of Hazardous Chemicals: The ZDHAC Gateway, <https://www.zdhc-gateway.com/>
- 29) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS): OPINION ON Methylisothiazolinone (P94) Submission II (Sensitisation only), https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf
- 30) Fall S, Bruze M, Isaksson M, Lidén C, Matura M, Stenberg B, Lindberg M.: Contact allergy trends in Sweden - a retrospective comparison of patch test data from 1992, 2000, and 2009. *Contact Dermatitis*, 72, 297-304, 2015.
- 31) Schoeffler A. Waton J. Latache C. Poreaux C. Cuny JF. Schmutz JL. Barbaud A.:Évolution de la batterie standard européenne de 1981 à 2011 dans un centre de dermato-allergologie français, *Ann Dermatol Venereol*, 140, 8–9, 499-509, 2013.
- 32) Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W.: Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, 664-671, 2017.
- 33) Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD.: The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone- An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis*, 84, 254-262, 2021.

- 34) Uter W, Gefeller O, Mahler V, Geier J.: Trends and current spectrum of contact allergy in Central Europe: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2018. *Br J Dermatol*, 183, 857-865, 2020.
- 35) Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher AJ, Brans R, Bruze M, Diepgen TL, Foti C, Giménez Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, McFadden J, Paulsen E, Svedman C, Rustemeyer T, White IR, Wilkinson M, Johansen JD; European Environmental Contact Dermatitis Research Group.: The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34, 333-339, 2020.
- 36) Kreft B, Geier J.: Dauerbrenner Konservierungsmittelallergie : Was geht, was kommt, was bleibt? [Preservative allergy : An enduring issue]. *Hautarzt*, 71, 190-196, 2020.
- 37) Lee HK, Kennedy H.: Methylisothiazolinone sensitisation in New Zealand is decreasing. *Australas J Dermatol*, 65, 423-427, 2024.
- 38) Mahler V, Geier J, Schnuch A.: Current trends in patch testing - new data from the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 583-592, 2014.
- 39) Teixeira V, Coutinho I, Gonçalo M.: Allergic contact dermatitis to metals over a 20-year period in the Centre of Portugal: evaluation of the effects of the European directives. *Acta Med Port*, 27, 295-303, 2014.
- 40) Bocca B, Forte G, Senofonte O, Violante N, Paoletti L, De Berardis B, Petrucci F, Cristaudo A.: A pilot study on the content and the release of Ni and other allergenic metals from cheap earrings available on the Italian market. *Sci Total Environ*, 388, 24-34, 2007.
- 41) Veien NK, Hattel T, Laurberg G.: Reduced nickel sensitivity in young Danish women following regulation of nickel exposure. *Contact Dermatitis*, 45, 104-106, 2001.
- 42) Basso P, Mauro M, Miani A, Belloni Fortina A, Corradin MT, Larese Filon F.: Sensitization to nickel in the Triveneto region: Temporal trend after European Union regulations. *Contact Dermatitis*, 82, 247-250, 2020.
- 43) Thyssen JP. Nickel and cobalt allergy before and after nickel regulation-evaluation of a public health intervention. *Contact Dermatitis*, 65 Suppl 1, 1-68, 2011.
- 44) Nádudvari N, Németh D, Pónyai G, Sárdy M, Temesvári E: Nickel sensitization: impact of the European Union Nickel Directives, *Orv Hetil*, 162, 629-637, 2021.
- 45) Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Vølund A, Menné T.: Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol*, 146, 636-642,

2002.

- 46) Lindberg M, Edman B, Fischer T, Stenberg B.: Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series. Contact Dermatitis, 56, 205-210, 2007.
- 47) Garg S, Thyssen JP, Uter W, Schnuch A, Johansen JD, Menné T, Belloni Fortina A, Statham B, Gawkrödger DJ.: Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K. Br J Dermatol, 169, 854-858, 2013.

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

なし

G.2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

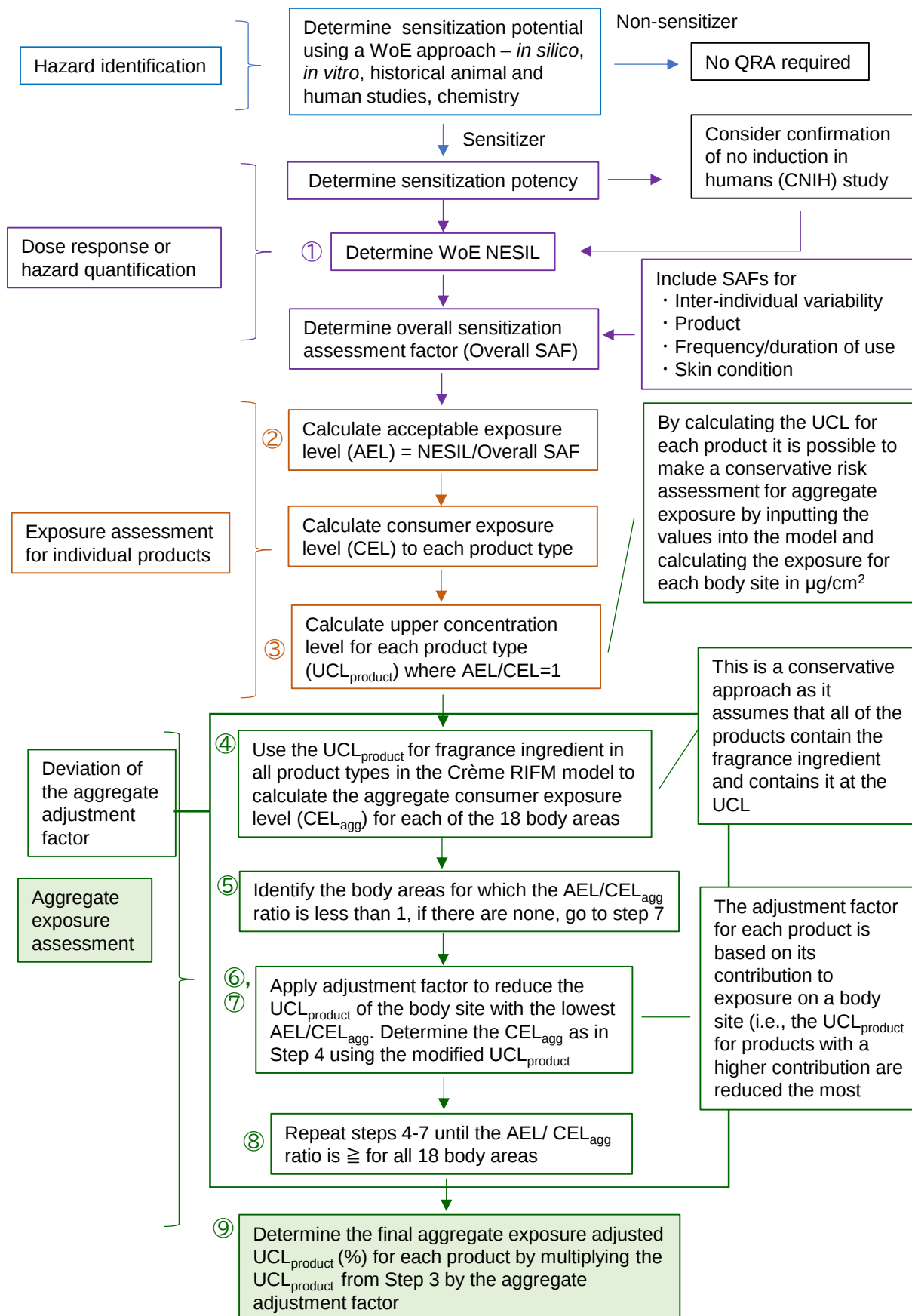


図 1 QAR2 の評価フロー^{4,6)}

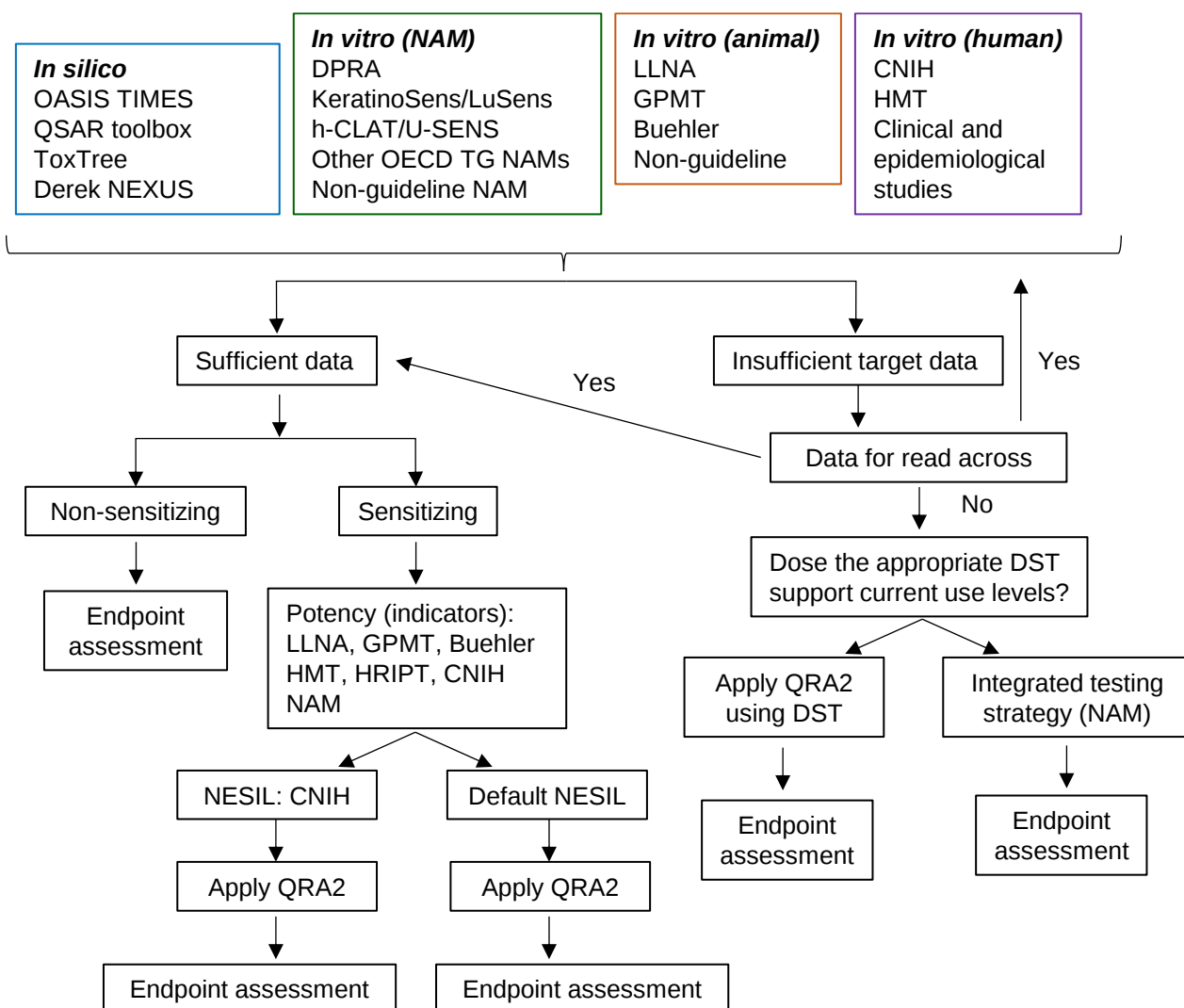


図 2. NESIL 決定フロー^{6,7)}

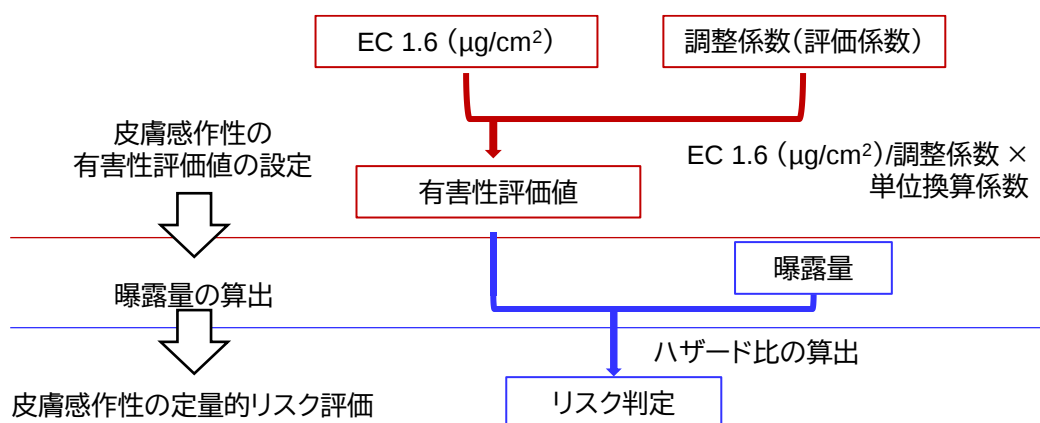


図 3. 消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法フロー¹⁰⁾

表1. SAFの考え方^{a)}

Factor	Consideration	Influence	Proposed SAFs	Comments (comparison of the experimental condition with the product use condition)
Inter-individual	There can be large inter-individual differences in response to a chemical exposure due to several different parameters	Increase of induction susceptibility	10	The inter-individual variability not accommodated in the NESIL is reflected by a SAF of 10.
Product	Role of vehicle/matrix	Delivery	0.3 or 1 or 3 ^a	The predicted effect of product formulation versus the experimental conditions; 0.3 (inert objects with no direct contact, e.g. candles or detergent pods or no vehicle/matrix) or 1 (most products) or 3 (penetration enhancers greater than anticipated from the experimental condition)
Frequency/ duration of product use	Products may be used over extended periods resulting in bioaccumulation	Increase of induction susceptibility	1 or 3 ^a	Products may be used frequently over extended periods of time resulting in accumulation (chemical or biological accumulation) or reservoir effect
Occlusion	Some areas of skin are semi-occluded by clothing. Products with moisturising agents may lead to semi-occlusion. Includes occlusion by body part, clothing or product.	Increase of induction susceptibility	1	To assure consistency, it was concluded that the occlusion factor should be 1 for all consumer products since at some time all body parts could be covered by clothing.
Skin condition/ site	Pre-existing inflammation, potential inflammation from product	Increase of induction susceptibility	1 or 3 ^a or 10	Pre-existing inflammation for body site: body areas that are specifically prone to increased level of inflammation - hands, underarms, under a diaper, peri-anal and peri-ocular regions

^a Note: for practical purposes the number 3 is normally the representation of 3.16 (the half log of 10).

表2. MI陽性率の傾向

文献	調査年	調査国	MI陽性率の傾向		
			～2013年頃	2013年頃～	2017年頃～
			EU防腐剤 として許可	SCCS意見書 改訂	EU化粧品 規則施行
Fall et al. (2015) ³⁰⁾	1991-2010	スウェーデン	↗		
Schoeffler et al. (2013) ³¹⁾	1991-2011	フランス	↗		
Giménez-Arnau et al. (2016) ³²⁾	2009-2012	EU12ヶ国	↗		
Martin et al. (2021) ³³⁾	2005-2019	デンマーク	↗	↘	↘
Uter et al. (2020) ³⁴⁾	2007-2018	ドイツ、オーストリア、スイス	↗	↘	↘
Uter et al. (2020) ³⁵⁾	2015-2017	ヨーロッパ11ヶ国	↗	↘	↘
Kreft and Geier (2020) ³⁶⁾	2009-2018	ドイツ、オーストリア、スイス	↗	↘	↘
Lee and Kennedy (2024) ³⁷⁾	2008-2021	ニュージーランド	↗	↗	↘

表3. ニッケル陽性率の傾向

文献	調査国	調査年	傾向
Mahler et al. (2014) ³⁸⁾	ドイツ	1994-2012	↘(若年層) ↗(高齢層)
Teixeira et al. (2014) ³⁹⁾	ポルトガル	1992-2011	→
Uter et al. (2020) ³⁴⁾	ドイツ	2007-2018	↘(若年層) ↗(高齢層)
Bocca et al. (2007) ⁴⁰⁾	イタリア	1995, 2005	→
Veien et al. (2001) ⁴¹⁾	デンマーク	1986-1989, 1996-1999	↘
Fall et al. (2015) ³⁰⁾	スウェーデン	1991-1993, 1999-2001, 2008-2010	↘
Basso et al. (2020) ⁴²⁾	イタリア	1997-2016	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
Thyssen (2011) ⁴³⁾	デンマーク	1990-2010	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
Schoeffler et al. (2013) ³¹⁾	フランス	1981-2011	↗
Nádudvari et al. (2021) ⁴⁴⁾	ハンガリー	1994-2014	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
Jensen et al. (2002) ⁴⁵⁾	デンマーク	1999-2000	
Lindberg et al. (2021) ⁴⁶⁾	スウェーデン	1991-1993	↘(若年層、女性)
Garg et al. (2021) ⁴⁷⁾	デンマーク、ドイツ、イタリア、英国	1985-2010	↘(若年層) ↗(高齢層)

令和6年度

国立医薬品食品衛生研究所

請負業務報告書

感作性物質のリスク管理に関する
情報収集調査
報 告 書

令和7年3月



みずほリサーチ&テクノロジーズ

目次

1. 背景・目的.....	1
2. 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集.....	2
2.1. 背景.....	2
2.2. リスク評価手法・事例.....	2
2.2.1. QRA2.....	2
2.2.2. 欧州 REACH 規則の皮膚感作性評価.....	16
2.2.3. 欧州 REACH 規則の呼吸器感作性評価.....	24
2.2.4. 欧州殺生物性製品規則の皮膚感作性評価.....	25
3. 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集.....	30
3.1. 背景.....	30
3.2. 欧州における法規制による管理.....	30
3.2.1. REACH 規則.....	30
3.2.2. 洗剤規則.....	38
3.2.3. 玩具指令.....	40
3.2.4. 殺生物性製品規則（BPR）.....	49
3.3. 米国における法規制による管理.....	51
3.3.1. 連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act）.....	51
3.3.2. 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法（Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act）.....	54
3.4. 論文における法規制の比較調査.....	55
3.4.1. 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究.....	55
3.5. 業界団体等の自主管理.....	65
3.5.1. 基本的な考え方.....	65
3.5.2. Household & Commercial Products Association（HCPA）.....	65
3.5.3. Global Electronics Council（GEC）.....	65
3.5.4. OEKO-TEX Service GmbH（エコテックス）.....	67
3.5.5. bluesign technologies ag.....	67
3.5.6. Zero Discharge of Hazardous Chemicals（ZDHC）.....	68
3.6. まとめ.....	69
3.6.1. 登録・認可.....	69
3.6.2. 表示.....	69
3.6.3. 含有規制.....	69
4. 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理.....	70
4.1. 背景・目的.....	70
4.2. 調査方法.....	70
4.2.1. 母集団の設定.....	70
4.2.2. スクリーニング.....	71
4.3. 結果（全体）.....	72
4.4. 結果（イソチアゾリノン類）.....	73
4.4.1. 規制の経緯・概要.....	73
4.4.2. 文献調査の結果.....	73
4.5. 結果（ニッケル類）.....	90
4.5.1. 規制の経緯・概要.....	90

4.5.2. 文献調査の結果.....	90
---------------------	----

1. 背景・目的

我が国では、家庭用品を保健衛生の面から規制し、国民の健康の保護に資することを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）」が施行されている。本法では、家庭用品に含有される物質のうち人の健康に被害を生ずるおそれのある物質を「有害物質」と定義し、21種類の有害物質について対象家庭用品中の基準が設定されている。近年、住環境の変化と生活様式の多様化によって、様々な化学物質とそれを含む家庭用品が開発されており、それらの輸出入、及び海外製品のネット販売も増加していることから、これまで想定していなかった目的や方法で化学物質が家庭用品に使用されることにより、健康被害が生じる可能性もある中、我が国と諸外国との安全性に係わる規制基準の違いを把握し、家庭用品を取り巻く状況変化に応じた、新たな有害物質の指定及び対象家庭用品の見直しやリスク管理の在り方の検討等が必要となっている。家庭用品規制法における有害物質は、候補物質の健康被害報告、諸外国規制、学術文献等の情報や必要に応じて実施された毒性試験の結果をもとに指定される。しかし、その資料となる情報の収集方法や、その情報を基にどのような方法で有害物質候補を選定するのかについては定められておらず、随時検討しているのが現状である。そこで、平成31年度～令和3年度の厚生労働行政推進調査事業費化学物質リスク研究事業で「家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究」が行われ、諸外国の規制基準、ハザード及び曝露情報の収集方法等を調査し、有害物質の指定方法のあり方が提案された。その後、令和4年度に有識者による「家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する検討会」（以下「検討会」という。）が設置され、厚生労働行政推進調査事業費にて提案された有害物質の指定方法のあり方を議論し、提案されていたあり方について適宜、修正等を行った。令和5年度には、検討会で作成したスキーム案で必要とされていた「詳細評価に向けた予備調査」を実施し、検討対象候補物質選定スキームとして、その概要が家庭用品安全対策調査会（以下「調査会」という。）にて議論された。それらの過程において、短期影響のエンドポイントの一つである感作性について、有害性評価値の導出が難しいこと等が議論となり、そのリスク管理のあり方をどうするか検討が必要とされた。

以上の検討状況を踏まえ、本事業では感作性物質のリスク管理方法について情報収集し、その在り方を検討することを目的に調査を実施した。

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.1 背景

2.2.1 QRA2

2. 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.1. 背景

感作性物質の定量リスク評価の現状を把握することを目的に、各種学術文献、各国評価書、業界団体ガイダンス等を情報源として、情報収集を実施した。

2.2. リスク評価手法・事例

2.2.1. QRA2

(1) 消費者安全科学委員会（SCCS）のシトラール（CAS RN：5392-40-5）のリスク評価に対する意見

(a) 概要

2021年12月にIFRAは、皮膚感作性の誘導（induction）に基づきQRA2法によって化粧品中の香料成分であるシトラールの安全使用レベルに関する文書一式を提出した。対してSCCSは、導出されたシトラールの安全使用レベルが消費者を保護するのに十分かどうかを評価するように要請されたことを受け、2024年8月26日にシトラールの最終意見書¹を公表した。以下に要請事項及びそれに対するSCCSの回答を図表2-1示す。

図表 2-1 SCCS への要請事項と回答

SCCS への要請事項	SCCS の回答
・QRA2 で感作性をエンドポイントとして導出された上限安全レベル(upper safe levels)を考慮すると、化粧品中に香料用途として含有されるシトラールについて、最大濃度まで安全だとSCCSは考えるか？	・QRA2 による結果は、最大濃度のシトラールでも感作誘導(induction)に関して安全と考えられることを示唆している。 ・しかし、QRA2 の方法論についてまだ明確化すべき点があり、シトラールの安全性について確固たる結論を出すにはさらなる改良が必要である。
・QRA2 を用いてシトラール又は香料アレルゲン全般の上限安全レベル(upper safe levels)を導出することに、SCCS は更なる科学的な懸念を持っているか？	・QRA2 はQRA1 より改善しているが、QRA2 が香料やその他化粧品原料に適用できるかどうかを確認するには、より多くのケーススタディが必要である。 ・それまでは、香料やその他化粧品原料に対するQRA2 の(まだ感作されていない集団についての)適合性をケースバイケースで検討する。

(b) QRA2 法

QRA2 法は Api ら²によって提唱された評価手法であり、評価におけるフローは図表 2-2 のとおり。

¹ SCCS (2024) Opinion on Citral (CAS No. 5392-40-5, EC No. 226-394-6) sensitisation endpoint, https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-opinion-citral-cas-no-5392-40-5-ec-no-226-394-6-sensitisation-endpoint_en

² Api et al. (2020) Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials, Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 118, 104805.

2.2.1 QRA2



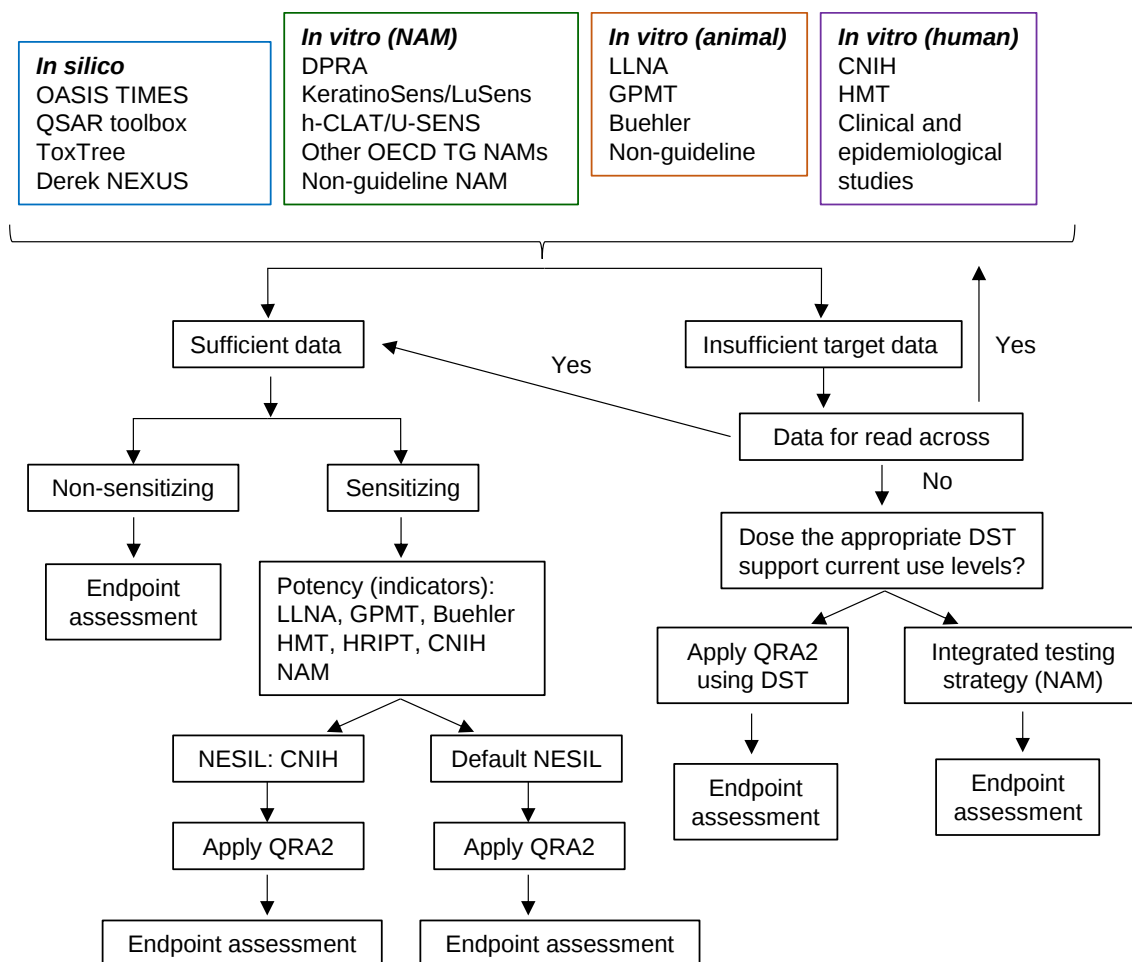
本評価において用いられた NESIL の決定フローは以下のとおり³。

3

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.2 リスク評価手法・事例

2.2.1 QRA2



図表 2-3 QRA2 における NESIL の決定フロー^{1,3}

(参考) シトラールの評価への適用

・ In silico 及び in vitro

In silico 及び in vitro データとして、KeratinoSensTM 法、h-CLAT 法で陽性であり、Natch ら⁴の回帰モデルで予測された LLNA 法の EC3 値は 5.2～6.8%と予測された。

・ In vivo (animal)

In vivo データとして、シトラールについて様々な溶媒で実施された LLNA 試験が 15 件得られた。全ての試験で濃度依存的なリンパ球増殖が認められ、EC3 値は 1.2%～13.9%、加重平均は 5.7% (1,414 µg/cm²に相当)であった。これは in vitro データ、ヒト知見からも支持された。また、6 件の Maximization 試験及び 1 件の Bueher 試験も得られ、一貫してシトラールが皮膚感作性を有することが確認された。

・ In vivo (human)

5 件の HRIPT が実施され、陽性反応がみられたのは 1 件であった。陽性反応がみられなかった試験のうち、最高投与量は 1,417 µg/cm²であり、切り捨てられ NOEL を 1,400 µg/cm²とした。

上記について証拠の重みづけにより、NESIL を 1,400 µg/cm²とした。

② 【ステップ 2】製品タイプごとの AEL (Acceptable Exposure Level; 許容曝露レベル)

and Chemical Toxicology, 159, 112705.

⁴ Natsch A et al. (2018) Deriving a No Expected Sensitization Induction Level for Fragrance Ingredients Without Animal Testing: An Integrated Approach Applied to Specific Case Studies. Toxicol Sci 165(1):170-185.

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.2 リスク評価手法・事例

2.2.1 QRA2

の決定

AEL は NESIL を SAF (Sensitization Assessment Factor) で除すことで算出されるもので、SAF は一般的なリスク評価で適用される不確実係数と同様である。Basketter and Safford⁵ 及び Api ら²が AEL の算出に係る SAF の考え方を図表 2-4 のとおり取りまとめている。ここで曝露性に関する SAF が設定されているが、これらは HRIPT の曝露条件と実際に消費者が製品の使用時の曝露条件の差異を調整する意味を持っている。

図表 2-4 各要素の SAF⁵

Factor	Consideration	Influence	Proposed SAFs	Comments (comparison of the experimental condition with the product use condition)
Inter-individual	There can be large inter-individual differences in response to a chemical exposure due to several different parameters	Increase of induction susceptibility	10	The inter-individual variability not accommodated in the NESIL is reflected by a SAF of 10.
Product	Role of vehicle/matrix	Delivery	0.3 or 1 or 3 ^a	The predicted effect of product formulation versus the experimental conditions; 0.3 (inert objects with no direct contact, e.g. candles or detergent pods or no vehicle/matrix) or 1 (most products) or 3 (penetration enhancers greater than anticipated from the experimental condition)
Frequency/duration of product use	Products may be used over extended periods resulting in bioaccumulation	Increase of induction susceptibility	1 or 3 ^a	Products may be used frequently over extended periods of time resulting in accumulation (chemical or biological accumulation) or reservoir effect
Occlusion	Some areas of skin are semi-occluded by clothing. Products with moisturising agents may lead to semi-occlusion. Includes occlusion by body part, clothing or product.	Increase of induction susceptibility	1	To assure consistency, it was concluded that the occlusion factor should be 1 for all consumer products since at some time all body parts could be covered by clothing.
Skin condition/site	Pre-existing inflammation, potential inflammation from product	Increase of induction susceptibility	1 or 3 ^a or 10	Pre-existing inflammation for body site: body areas that are specifically prone to increased level of inflammation - hands, underarms, under a diaper, peri-anal and peri-ocular regions

^a Note: for practical purposes the number 3 is normally the representation of 3.16 (the half log of 10).

(参考) シトラールの評価への適用

製品タイプ例① 固形脱臭剤 (リーブオン製品)

SAFs は 300 (Inter individual: 10、Product: 1、Frequency/duration: 3、Skin condition: 10)。

$$\begin{aligned} \text{AEL} &= \text{NESIL} \div \text{SAFs} \\ &= 1,400 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \div 300 \\ &= 4.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \end{aligned}$$

製品タイプ例② 固形石鹸 (リンスオフ製品)

SAFs は 300 (Inter individual: 10、Product: 1、Frequency/duration: 3、Skin condition: 10)。

$$\begin{aligned} \text{AEL} &= \text{NESIL} \div \text{SAFs} \\ &= 1,400 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \div 300 \\ &= 4.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \end{aligned}$$

⁵ Basketter D. and Safford B. (2016) Skin sensitization quantitative risk assessment: A review of underlying assumptions, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 74, 105-116.

③ 【ステップ 3A】 CEL (Consumer Exposure Level; 消費者曝露レベル) の決定

CEL は想定される使用条件下で発生する曝露量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) であり、製品タイプごとに決定される。CEL の算出に当たっては、1 回あたりの製品使用量、1 日当たりの使用回数、製品使用中に曝露される身体部位を考慮し、複数の情報が得られる場合は単位面積当たりの曝露量が最も大きくなるような値を採用する。また、リンスオフ製品については保持係数 (Retention Factor) 0.01、リーブオン製品については保持係数 1、それ以外の製品については保持係数 0.1 が適用される。

(参考) シトラールの評価への適用 (ただし、シトラール独自の値ではない。)

製品タイプ例① 固形脱臭剤 (リーブオン製品)

Cowan-Ellsberry ら⁶の固形デオドラントの使用に係るデータから 90%ile の曝露量 (1.77 g/day)、表面積 (193.6 cm^2) を用い、CEL を 9.1 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$ (9,100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) と算出した。

製品タイプ例② 固形石鹸 (リンスオフ製品)

1 日使用量 20g (1 回あたり 2g の使用が 1 日で 10 回起きる仮定) とし、840 cm^2 の皮膚表面積に塗布するシナリオを用い、保持係数 0.01 を適用し、CEL を 0.24 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$ (240 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) と算出した。

一方、SCCS は固形脱臭剤の CEL の算出にあたり、曝露量については Cowan-Ellsberry ら⁶のデータ (90%ile として 1.77 g/day) に替えて、Loretz ら⁷のデータ (95%ile として 2.32 g/day) を適用するべきとし、CEL として 12.0 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$ (12,000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) がより保守的であると提案している。

④ 【ステップ 3B】 UCL (Upper Concentration Level; 上限濃度レベル) の決定

UCL (上限濃度レベル) は AEL (許容曝露レベル) を CEL (消費者曝露レベル) で除することで算出されるもので、製品タイプごとに含有できる香料成分濃度の上限値を示すものである。

(参考) シトラールの評価への適用 (ただし、シトラール独自の値ではない。)

製品タイプ例① 固形脱臭剤 (リーブオン製品)

AEL (許容曝露レベル) 4.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、CEL (消費者曝露レベル) 9,100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ から、UCL (上限濃度レベル) 0.05%を得た。

なお、SCCS が提案した CEL (12,000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$) を用いると、UCL は 0.04%となる。

製品タイプ例② 固形石鹸 (リンスオフ製品)

AEL (許容曝露レベル) 4.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、CEL (消費者曝露レベル) が 240 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ から、UCL (上限濃度レベル) 2.33%を得た。

⁶ Cowan-Ellsberry C, McNamee PM, Leazer T. (2008). Axilla surface area for males and females: measured distribution. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 52,46-52.

⁷ Loretz, L.J., Api, A.M., Barraj, L.M., Burdick, J., Dressler, W.E., Gettings, S.D., Han Hsu, H., Pan, Y.H., Re, T.A., Renskers, K.J., Rothenstein, A., Scrafford, C.G., Sewall, C., (2005). Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. Food and Chemical Toxicology, 43, 279-291.

⑤ 【ステップ 4】集約調整係数（Aggregate Adjustment Factor）の導出

集約調整係数は各製品からの曝露の相対的寄与を示す関数であり、評価される香料成分とは無関係である。（以降、曝露評価）

（c）SCCS による考察

本評価の考察として、QRA2 法のステップごとに SCCS の見解がまとめられている。ここでは主に有害性評価に係る内容を記載する。

① NESIL の決定

QRA2 関連の前の意見書で、SCCS は NESIL 決定のための WoE ガイドラインに対していくつか問題提起した。その後、出願者から詳細な説明がなされるとともに、いくつかの論文化が発表された。SCCS は入手可能な全ての情報を精読したうえでなお、情報が断片的であり、実用的な NESIL 決定のための WoE ガイドラインが必要であると結論する。

SCCS は、入手可能な全てのデータから NESIL が $1,400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ と決定できることについては出願者に同意している。シトラールは非常に情報が豊富な化合物であり、*in vitro* 知見、動物知見、ヒト知見の結果が互いに整合しており、NESIL 決定の信頼性を与えている。今後、SCCS が情報の乏しい他の香料や化粧品成分の NESIL 決定の WoE で評価する際は、ケースバイケースで判断する。

② SAF の適用

QRA2 関連の前の意見書で、SCCS は QRA2 法で異なる SAF を使用することについてコメントし、いくつかの変更を提案した。個人差及び製品の使用頻度に関する SAF は妥当であるが、皮膚の状態や製品に関する SAF は SCCS にとって依然明確ではない。方法論の説明において、SAF が製品カテゴリとの関連性と置かれた仮定を明確にすべきである。一部の SAF（皮膚の状態の SAF など）は、製品ではなく身体部位に関連しているという印象を与えるが、むしろ製品カテゴリが身体部のどの部位に適用されるかという仮定に依存している。これらの仮定は、製品カテゴリに関する全ての仮定を一覧表にするなどして、より透明性の高いものにする必要がある。

全体として、以前 SCCS が提起した全ての質問に回答したわけではないが、様々な SAF の全体的な理論的根拠はより明確で受け入れやすいものになっている。例外は製品 SAF が 0.3 の場合で、SCCS は依然として疑問視している。

③ 身体部位

皮膚の特性、閉塞レベル、製品タイプなどで区別している、身体部位の SAF の根拠は十分に説明されていない。

出願者によると QRA2 法には身体部位ごとの安全性評価が含まれ、最も脆弱な部位で安

全性を評価するとのことだが、すでに SAF が考慮されている場合は透明性がない。シトラールの例から、SAF が AEL に含まれていることは明らかである。しかし、特定の身体部位の総曝露量がどのようにして製品特異的 AEL と関連するのかは不明である。身体部位には異なる製品が使用される可能性があるため、リスクを判断するには、それらを 1 つの共通 AEL に関連付ける必要がある。この比較でどの AEL を選択できるかは不明である。これは方法論の記述で明確にする必要がある。SAF は方法の保守性を保証するために非常に重要であり、このアプローチが受け入れられるためには、方法の各ステップに SAF がどのように組み込まれているか、及び 1 つの身体部位に対する異なる製品タイプからの曝露を集計する際に SAF がどのように考慮されるかについて透明性が確保されている必要がある。

④ 製品カテゴリ

製品カテゴリの根拠はまだ十分に明確ではない。

製品カテゴリと身体部位に関する SCCS の主な懸念は、同時に発生する全ての曝露が考慮されるかどうかである。QRA2 法で作成されたより広範な製品カテゴリが、推奨濃度レベルに従ってまとめるための手段にすぎないのか、計算上広範な製品カテゴリごとに 1 つの製品のみしか使用されないという想定なのかを明確にする必要がある。後者のアプローチだと、SCCS は受け入れられない。

(d) 意見書に対する補足

① SCCS コメントについて

- ・ SAF の適用箇所が明示されていない点、SCCS は困惑している。
どの段階で何の不確実性を考慮しているかが不明瞭で、全体として考慮すべき不確実性を考慮しきれていないかわからない。
(なので、有害性評価の部分で曝露関係（のように見える）SAF が適用されている。)
- ・ 現状、QRA2 法の適用可能性があるのは、POD がヒト知見（パッチテスト）となる場合。動物知見や in vitro 試験から外挿するための不確実性に言及しない範囲と思量される。

② 皮膚感作性の定量的 PoD 導出について

OECD は皮膚感作性試験の Defined Approach (DA) に関するガイドライン (No. 497) の改訂案を公表し、12 月 12 日まで意見を募集している。改訂内容は SARA-ICE Defined Approach (SARA-ICE DA) を新たな DA として導入し、定量的なリスク評価に利用可能な PoD (Point of Departure) を GHS 分類に活用することを目指すものである。

SARA-ICE は既存の試験結果 (図表 2-5) を 2 つ以上組み合わせて入力することで、ED01 (HRIPT で 1% のヒトが感作を誘導する閾値) の分布を出力するベイズ統計モデルである。検討主体は NICEATM と Unilever 社であり、NGRA (New Generation Risk Assessment) の一環として開発されたものである。

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

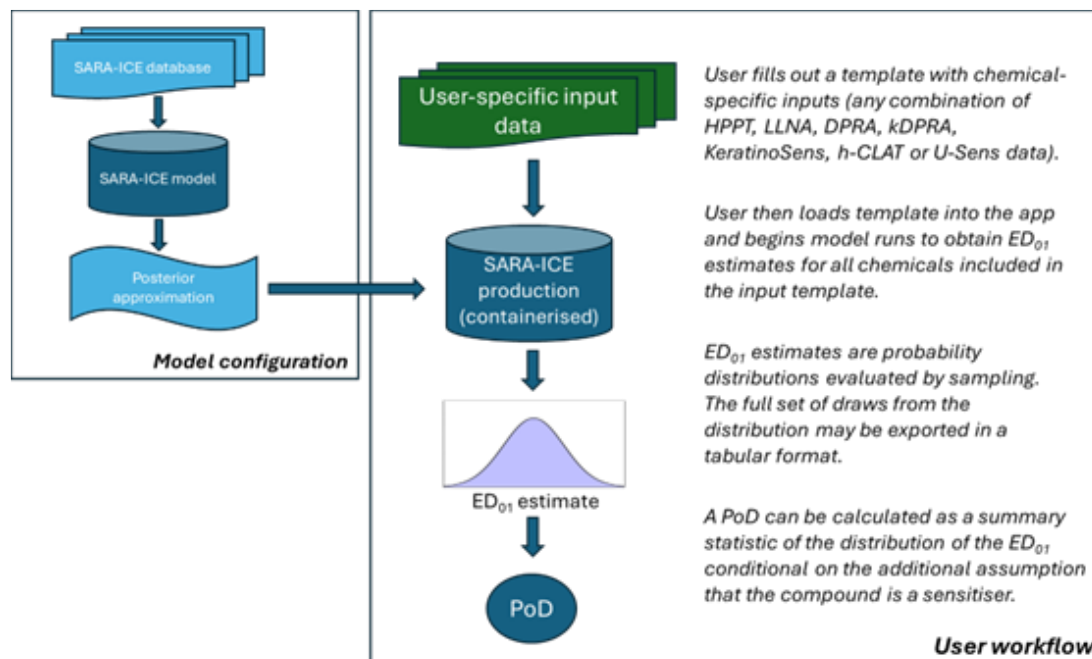
2.2 リスク評価手法・事例

2.2.1 QRA2

図表 2-5 SARA-ICE に入力可能な試験

	試験名
ヒト知見	HPPT (Human Predictive Patch Test)
	HRIPT (Human Repeated Insult Patch Test)
	HMT (Human Maximisation Test)
In vivo	OECD TG 429 (皮膚感作：局所リンパ節試験)
	OECD TG 442A (皮膚感作性：局所リンパ節試験：DA)
	OECD TG 442B (皮膚感作性：局所リンパ節試験：BrdU-ELISA)
Ex vivo	OECD TG 442C (AOP を対象とした試験：タンパク質との共有結合に基づくキーイベント)
	OECD TG 442D (In vitro 皮膚感作性：角化細胞株レポーターアッセイ (ARE-Nrf2 Luciferase Test Method))
	OECD TG 442E (In vitro ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT, U-SENS))

パッチテストや LLNA 以外の ex vivo 試験の結果から皮膚感作性の定量的 PoD を導出する点で画期的と思量。検討主体である NICEATM や Unilever 社は、予測対象の ED01 を消費者製品のリスク評価に向けた定量値と位置付けており、活用方法を考えてはどうか。



図表 2-6 SARA-ICE の利用フロー⁸

SARA-ICE について、要望を出せばデモ版ツールが利用可能とのことで担当者に連絡を行ったが、現在ツールの移行作業中で、近日中に NICE ATM の HP 上に掲載されるとのこと。

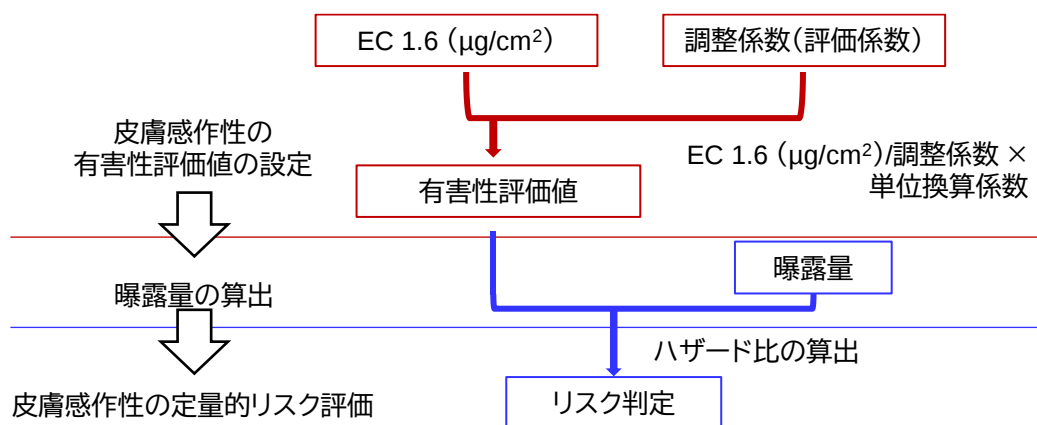
⁸ OECD (2024) The draft updated TG 497 for inclusion of SARA-ICE DA for quantitative risk assessment with point of departure. <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/events/public-consultations/2024/10/draft-updated-test-guideline-497-inclusion-of-SARA-ICE-DA-for-quantitative-risk-assessment-with-point-of-departure.docx>

(2) 一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) における定量的皮膚感作性リスク評価手法

(a) 概要

CERI は、化学物質の皮膚感作性の定量的リスク評価に利用可能な有害性評価値を、LLNA : BrdU-ELISA 法で得られる皮膚感作性強度に関する指標である EC1.6 値に基づき設定する手法を開発した（以下、消費者製品リスク評価手法）。開発した手法におけるリスク評価フローは図表 2-7 のとおり。

全体的な流れとしては、QRA、QRA2 と一致しているものの、皮膚感作性の有害性評価値の設定において、使用する指標や SAF の部分で差異が見られている。特に SAF については、QRA2 のほか、同じく EC1.6 値を活用した作業員リスク評価手法⁹を参考にしているため、項目部分に違いがみられる。以降、使用する指標や SAF の部分に焦点を当てる。



図表 2-7 開発した手法と用いた皮膚感作性のリスク評価フロー
(田辺ら, 2023 より作図)¹⁰

(b) 有害性評価値の設定

① 使用する指標

QRA2 では、図表 2-3 のとおり、LLNA を含むヒト・動物様々なデータから総合的に判断しているものである。一方、CERI 手法では、EC1.6 の使用を念頭においたものである。そのため、他のデータがある場合の対応については考慮されていない。

⁹ Fukushima A. et al. (2022) Journal of Applied Toxicology. 42(10), 1723-1730.

¹⁰ 田辺ら (2023) 消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法の検討 (URL : https://www.cerij.or.jp/service/10_risk_evaluation/hazard_assessment_03_skin%20sensitization_risk_assessment.pdf)

② SAF

QRA2 及び作業者リスク評価手法における SAF の要素及び各係数の値は図表 2-8 のとおり。消費者製品リスク評価手法では、2 つの評価手法の考え方を総合的に採用している。

図表 2-8 QRA2¹¹及び作業者リスク評価手法における SAF

SAF の要素		QRA2	作業者リスク評価 手法
種差		－	6
個体差		10	10
使用条件	マトリックス/製品	0.3、1、3	－
	頻度/期間	1、3	3
	皮膚の状態/部位	1、3、10	－
SAF 積		30-300	180

作業者リスク評価手法は基本的に QRA2 を参考に SAF を設定しているが、使用する指標、目的等の差異から、種差、使用条件で異なる値が設定されている。

◆ 種差

種差について、QRA2 では、使用する指標を検討する際にヒト知見も含むデータから総合的に判断しており、種差も指標の検討の中に含まれているため設定されていない。

一方、作業者リスク評価手法では、EC1.6 値そのものを使用していることから、種差について SAF に組み込んでいる。作業者リスク評価手法における係数設定の根拠は、シトラー等¹¹の 20 種類の化学物質において LLNA EC1.6/HRIPT NOEL 比を計算し、平均値(2.13)に 2SD (2×2.10)を加えた値 (6.33) から導出し、6 と設定している。消費者製品リスク評価手法では、作業者リスク評価手法と同じく EC1.6 を採用しているため、種差については 6 を採用している。

◆ 使用条件

QRA2 では、消費者製品を対象にしていることもあり、製品の使用条件を含めた値としている。一方、作業者リスク評価手法では、労働者の作業時のリスク評価を目的としたものであるため、製品の使用条件としては頻度/期間のみ考慮しているという差がある。

頻度/期間について、作業者リスク評価手法では、労働者のリスク評価における長期曝露シナリオの可能性を考慮し、3 と設定している。

CERI は QRA2 及び作業者リスク評価手法を総合的に鑑み、消費者製品リスク評価手法を開発しており、ケーススタディで適用可能性について評価している。

¹¹ Api et al. (2020) Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials, Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 118, 104805.

(3) 2,3,5,6-テトラクロロ-4-（メチルスルホニル）ピリジン（TCMSP）を対象としたケーススタディ¹²

CERI では開発した手法を活用して、デスクマット中の抗菌剤として使用される TCMSP による消費者の皮膚感作性のリスク評価を試行し、適用性を検討している。以下にケーススタディの概要を記載する。

(a) 有害性評価値の設定

LLNA : BrdU-ELISA 法による試験の結果、EC1.6 は 0.011% となり、単位面積当たりの用量としては、2.75 (μg/cm²) となった。

SAF については、作業者リスク評価手法と QRA2 をベースに労働者曝露と消費者曝露の目的の違いを考慮して、一部 QRA2 の考え方を参考に図表 2-9 のとおり設定している。

図表 2-9 SAF の設定

SAF の要素		本ケーススタディ	(参考) 作業者リスク 評価手法	(参考) QRA2
①種差		6	6	－
②個体差		10	10	10
使用条件	③マトリックス/製品	1	－	0.3、1、3
	④頻度/期間	3	3	1、3
	⑤皮膚の状態/部位	3	－	1、3、10
SAF 積		600	180	30-300

各要素の設定根拠は以下のとおり。

① 種差

EC1.6 を使用していることから、CERI 手法と同様、6 を使用。

② 個体差

CERI 手法及び QRA2 と同様、10 を使用。

③ 使用条件（マトリックス/製品）

製品表面の感作性物質の皮膚への浸透は汗を介し、LLNA 試験の溶媒よりも皮膚への浸透性が高まる懸念はないと考えられるため、QRA2 で固体から皮膚上の汗や皮膚への移行を考慮して大部分の製品に適用されている 1 を使用。

¹² 田辺ら（2023）消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法の検討（URL：https://www.cerij.or.jp/service/10_risk_evaluation/hazard_assessment_03_skin%20sensitization_risk_assessment.pdf）

④ 使用条件（頻度/期間）

当該製品は長期間及び高頻度の曝露が想定されることから、化粧品等の使用を想定した QRA2 での設定値を参考に 3 を使用。

⑤ 使用条件（皮膚の状態/部位）

QRA2 では炎症のおこりやすさ等に応じて部位別に SAF が設定されている。使用状況を考慮し、腕、手首、手の甲、掌の SAF から最大値である 3 を使用。

EC1.6 及び SAF 積から有害性評価値である許容曝露量（AEL）は以下のように算出された。

$$\text{AEL} (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = 2.75 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / 600 = \underline{\underline{0.00458}}$$

(b) 推定曝露量の算出

推定曝露量は、曝露シナリオに基づき算出している。

【曝露シナリオ】

樹脂中に TCMSP を練り込んだ塩ビ樹脂製のデスクマットの使用により、接触層に存在する TCMSP に線腕部皮膚が長時間繰り返し曝露される

TCMSP の推定曝露量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

$$\begin{aligned} &= 0.001\text{cm 厚さの接触層中の塩ビ樹脂量} (\mu\text{g}/\text{cm}^2)^{13} \times \text{塩ビ樹脂中 TCMSP 濃度} (\%)^{14} \\ &\quad / 100 \\ &= 1,350 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 0.2 (\%) / 100 = \underline{\underline{2.7}} \end{aligned}$$

(c) 定量的リスク評価

算出した AEL と推定曝露量を用いて以下のとおりハザード比を算出している。

$$\text{ハザード比} = 2.7 / 0.00458 \approx \underline{\underline{590}}$$

ハザード比が 1 以上であることから、リスクありと判定している。

(4) アクリル酸イソボルニル（IBOA）を対象としたケーススタディ¹⁵

CERI では開発した手法を活用して、具体的にアレルギー性接触皮膚炎の報告があった持続グルコースモニター 2 種について、製品中に接着剤として使用される IBOA による消費者の皮膚感作性のリスク評価を実施している。以下にケーススタディの概要を記載する。

¹³ TCMSP と同様の用途で広く用いられている工業用抗菌剤チアベンダゾールの塩ビ中推奨濃度 0.1～0.2%に基づき推定

¹⁴ REACH 規則のリスク評価ガイダンスを参考に、製品 0.001 cm 厚さの接触層中の TCMSP がデスクマットから移行すると仮定

¹⁵ 田辺ら（2023）持続グルコースモニター中の化学物質による皮膚感作性リスクの遡及的解析

(a) 有害性評価値の設定

LLNA : BrdU-ELISA 法による試験の結果、EC1.6 は 1.71% となり、単位面積当たりの用量としては、427.5 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) となった。

SAF については、CERI 手法をベースに労働者曝露と消費者曝露の目的の違いを考慮して、一部 QRA2 の考え方を参考に図表 2-10 のとおり設定している。

図表 2-10 SAF の設定

SAF の要素		本ケーススタディ	(参考) 作業者リスク 評価手法	(参考) QRA2
①種差		6	6	－
②個体差		10	10	10
使用条件	③マトリックス/製品	1	－	0.3、1、3
	④頻度/期間	10	3	1、3
	⑤皮膚の状態/部位	1	－	1、3、10
SAF 積		600	180	30-300

各要素の設定根拠は以下のとおり。

① 種差

EC1.6 を使用していることから、CERI 手法と同様、6 を使用。

② 個体差

CERI 手法及び QRA2 と同様、10 を使用。

③ 使用条件（マトリックス/製品）

設定の詳細については言及がないが、前述のケーススタディ同様 1 に設定したと考えられる。

④ 使用条件（頻度/期間）

QRA2 では、最大 3 とされているが、本製品の曝露条件（使い捨てセンサー 1 個につき、最大 14 日閉塞適用を繰り返す可能性がある）を考慮し、保守的な判断をし、10 を設定している。

⑤ 使用条件（皮膚の状態/部位）

QRA2 では炎症のおこりやすさ等に応じて部位別に SAF が設定されている。設定の詳細については言及がないが、パッチの使用面積から 1 を採用したと考えられる。

EC1.6 及び SAF 積から有害性評価値である許容曝露量 (AEL) は以下のように算出された。

$$\text{AEL } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = 427.5 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / 600 = \underline{\underline{0.713}}$$

(b) 推定曝露量の算出

推定曝露量は、曝露シナリオに基づき算出している。

【曝露シナリオ】

センサーを上腕の後部に接着テープ（皮膚接触面積として 9.6 cm^2 ）で装着することで、IBOA に曝露される。センサーは使い捨てで、1 個につき最大 14 日間使用する。

センサー接着テープ中の IBOA 全量に曝露するものとして推定。

従来製品における IBOA の推定曝露量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

$$= \text{接着テープ中の IBOA 量} = 0.2 \sim 12 \mu\text{g}/\text{cm}^2 = \underline{12 \mu\text{g}/\text{cm}^2}$$

次世代製品における IBOA の推定曝露量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

$$= \text{ハウジング部の溶出液（全量 6mL）で定量下限（0.10 } \mu\text{g/mL）未満} = \underline{0.0625 \mu\text{g}/\text{cm}^2}$$

(c) 定量的リスク評価

算出した AEL と推定曝露量を用いて以下のとおりハザード比を算出している。

$$\text{従来製品：ハザード比} = 12 / 0.713 \approx 17$$

$$\text{次世代製品：ハザード比} = 0.0625 / 0.713 \approx 0.088$$

従来製品については、ハザード比が 1 以上であることから、リスク懸念ありと判定している。一方、次世代製品については、ハザード比が 1 未満かつ 10 倍の安全マージンがあることから、リスク懸念は低いと考えられる。従来製品では報告されていたアレルギー性接触皮膚炎が次世代製品では医療機器としての承認（2020 年）以降、発表がされた 2023 年までアレルギー性接触皮膚炎の症例報告はされていないことから、本手法でのリスク評価は有効と考えられるとしている。ただし、設定条件によってハザード比が大きく変わる可能性があるため、曝露量の推定や調整係数の設定には慎重な検討が必要であるとしている。

実際に本ケーススタディでは、QRA2 や作業者リスク評価手法の SAF の範囲を超えて、頻度/期間について、10 の SAF を設定しており、SAF の設定には事例ごとに慎重な検討が必要になると考えられる。

2.2.2. 欧州 REACH 規則の皮膚感作性評価

(1) 基本的な考え方

欧州 REACH 規則では、登録物質の安全性を事業者自らがリスク評価するためのガイダンスを作成している¹⁶。当該ガイダンスに記載されている皮膚感作性の定量的リスクの評価方法について整理する。

(2) 定量的なリスク評価に対する考え方

まず、ECHA としてのスタンスは、「皮膚感作性は一般に閾値効果 (threshold effect) とみなされているが、実際には閾値を導出し DNEL を設定することは非常に困難」としている。

感作性の強さや閾値データを得られるデータには、ヒトデータ、マウス局所リンパ節試験 (LLNA)、その他の動物試験 (GPMT や Buehler 試験等) があるが、GPMT 及び Buehler 試験の結果は通常、定性的評価のみを行うことができる。他方、ヒトデータ及び LLNA から得られたデータは、より定量的評価に用いられる場合もあるが、定量化に関しては、適切なアセスメント係数を決定するのと同様に、元となるデータにかなり不確実性があることが多いことから、感作物質に対する一般的なアプローチは、以下の 2 段階の手順とみなすことができる。

- 1) 定性的アプローチ (リスク管理措置 (RMM) 及び作業条件 (OC) を定義するために、ポテンシー分類 (potency categorisation) を用いる)
- 2) 上記の RMM と OC が実施された後の残存リスクを判断するための DNEL の設定 (可能な場合)

RMM と OC は、感作物質のポテンシーに応じて選択する。感作性物質が強力であればあるほど、より厳格な曝露管理が必要となる。

他方、用量反応に関する信頼できるデータが得られれば、RMM/OC 実施後の残存リスクを判断するために DNEL を設定できる。

感作は通常、化学物質への曝露後に免疫学的 (過敏) 状態が誘導 (induction) されることを指し、その結果、その化学物質 (又は交差反応性物質) へのその後の曝露がアレルギー反応 (惹起) (elicitation) を引き起こす。誘導と惹起はいずれも用量反応関係を示し、閾値がある。感作誘導の閾値は、感作を誘導しない最高曝露レベルと定義できる。惹起の閾値は、以前に感作された被験者において反応を惹起することができない最高レベルの曝露として定義することができる。

内因性感作性の強さの尺度である誘導の閾値は感作性物質間で大きく異なる可能性があ

¹⁶ ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version: 2.1 November 2012, https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258

り、より強力な感作性物質の閾値は低い。感作能と惹起との関係は十分に解明されていない。通常、感作されていない被験者で感作を誘導するのに必要な用量は、以前に感作された被験者で反応を惹起するのに必要な用量よりも大きいため、両者の用量反応関係は異なる。これらの問題は、最近の専門家によるレビューの対象となっている¹⁷。皮膚感作性の閾値は、濃度 (%) 又は皮膚面積当たりの用量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) として定義することができ、これは試験濃度、パッチサイズ及び塗布量から計算することができる。実際、ほとんどの正常な曝露条件では、単位 (皮膚) 面積当たりの感作性物質の用量が、感作性が生じるかどうかの重要な決定因子である。これにより、定量的なリスク評価だけでなく、異なる試験方法 (例えば動物とヒト) から得られた結果の比較も可能になる。しかし、曝露面積が非常に小さくなると (1 cm 未満)、曝露面積の大きさが重要な決定要因となることが示されている。

誘導又は惹起の閾値が得られる場合、リスク判定が可能だが、実際には誘導又は惹起のいずれかの閾値を導出することは困難である。惹起閾値は誘導ポテンシーとはあまり関係しないという研究が報告されている^{17,18}。惹起閾値は人によって大きく異なり、物質の感作性の強さ、曝露期間、曝露部位と程度、皮膚の状態に依存する。また、非常に重要な決定因子は感作の程度である^{17,18,19}。皮膚感作性に関する EU の専門家グループは、惹起閾値を皮膚感作性の強さの関数として定義することは適切ではないと結論付けた¹⁷。しかし、可能な限り、各曝露シナリオのリスクの大きさを、高懸念又は低懸念として表現される定性的考察に基づいて記述するよう試みるべきであるとしている。

惹起の閾値を導出することが困難なこと考慮して、以降では、皮膚感作性の強さ (定性的アプローチにおいて利用されている定義) を踏まえ、DNEL を導出するための定量的及び半定量的アプローチについて、皮膚感作性の誘導段階のみに焦点を当てる。

(3) 感作性ポテンシーと用量との関係

(a) 動物試験データ

局所リンパ節試験 (LLNA) やモルモット試験のようないくつかの動物試験では、動物における誘導や惹起の強さに関する情報が得られ、用量反応関係に関する情報も得られる場合がある。特に、LLNA によって得られた用量反応データは、モルモット試験よりもポテンシー評価に有益である。LLNA は、ヒトの誘導閾値と比較的良好な相関を示すことが示され

¹⁷ Basketter DA, Andersen KE, Lidén C, van Loveren H, Boman A, Kimber I, Alanko K and Berggren E. (2005) Evaluation of the skin sensitising potency of chemicals using existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis*, 52: 39-43.

¹⁸ Scott AE, Kashon ML, Youcesoy B, Luster MI, Tinkle SS. (2002) Insights into the quantitative relationship between sensitization and challenge for allergic contact dermatitis reactions. *Toxicology and Applied Pharmacology* 183, 66-70.

¹⁹ Kimber I, Basketter D, Butler M, Gamer A, Garrigue J-L, Gerberick GF, Newsomec, Steiling W, Vohr H-W. (2003). Classification of contact allergens according to potency: proposals. *Food Chem. Toxicol.* 41, 1799-1809.

ており、予測的な方法で使うことができる^{20,21}。皮膚感作性試験代替法 rLLNA²²から得られたデータは、感作性ポテンシーの評価や閾値の導出には使用できない。

ポテンシーに係る情報が得られれば、定性的リスクの総合判定や適切な RMM の設定に利用できる。LLNA、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験 (GPMT) 及び Buehler 試験に基づく感作性のポテンシー分類が現在提案されており、LLNA の場合は EC3 値に基づいて分類、GPMT と Buehler 試験は誘導濃度に対する陽性動物割合で決定される (図表 2-11～図表 2-13)。

図表 2-11 LLNA に基づく感作性ポテンシー分類

EC3 値 (%)	ポテンシー分類
≤0.2	Extreme
>0.2～≤2	Strong
>2	Moderate

図表 2-12 GPMT に基づく感作性ポテンシー分類

誘導時の皮内 投与濃度 (%)	感作の発生状況	
	30～60%	60%超
≤0.1	Strong	Extreme
>0.1～≤1	Moderate	Strong
>1	Moderate	Moderate

図表 2-13 Buehler 試験に基づく感作性ポテンシー分類

誘導時の 投与濃度 (%)	感作の発生状況	
	30～60%	60%超
≤0.2	Strong	Extreme
>0.2～≤20	Moderate	Strong
>20	Moderate	Moderate

EC3 値の%→ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ への変換は以下の式で行われる。

$$\text{EC3} [\%] \times 250 [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\%] = \text{EC3} [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$$

EC3 値は誘導の LOAEL と考えられる。いくつかの論文では、LLNA の EC3 値はヒトの NOAEL に十分近いため、NOAEL の代替として使用できることが示唆されている²³。EC3

²⁰ Schneider K, Akkan Z. (2004) Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39, 245-255.

²¹ Basketter DA, Clapp C, Jefferies D, Safford RJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ and Kimber I. (2005) Predictive identification of human skin sensitisation thresholds. *Contact Dermatitis*, 53, 260-267.

²² Reduced local lymph node assay (rLLNA) は、化学物質の皮膚感作性を評価する試験法。rLLNA の原理、試験手順及び判定基準は、既に OECD テストガイドラインに収載されている Local lymph node assay (LLNA) と同一で、一用量のみで試験する点だけが異なる。従来の LLNA を一用量で行い使用動物数を削減する改訂試験法であり、LLNA と同等の検出感度を有すると言われている。

²³ Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano M-F, Graham E, Gerberick F, Griem P, McNamee p, Ryan CA, Safford B. (2006) Deramal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance ingredients. Technical dossier. March 15, 2006 (revised May, 2006).

ECETOC (2003) Contact Sensitization: Classification according to potency. Technical Report No. 87.

値 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で表される) は、アセスメント係数 (AF) が適用されれば、無影響量 (DNEL 等) を用いる定量的評価も利用可能である。特定の曝露状況における特定の皮膚感作性物質の定量的評価の例²⁴が利用可能であり、このアプローチは、例えば消費者製品中の香料や防腐剤のような一連の皮膚感作性化学物質の安全な曝露レベルを特定するために用いられている²⁵。しかし、これらの事例では、ヒト及び動物データ (LLNA) を用いた証拠の重み付けアプローチ (WoE) が通常適用されていることに注意が必要である。さらに、当該アプローチは、特定の物質及び明確に定義された曝露状況 (例えば、特定のタイプの消費者製品への曝露) に対して開発されたものであり、曝露としての考慮事項が無影響レベルの計算に含まれているため、様々な化学品全般に直接適用することはできない。

(b) ヒト試験のデータ

通常、ヒトのデータは動物データよりも優先されるが、古い研究データについては信頼性に注意が必要であり、動物データを優先して却下すべきこともある。通常、ヒトで陽性所見が認められなかったからといって、動物での陽性かつ良質なデータを無視すべきではない。

誘導閾値に関するヒトのデータは通常入手できず、ヒトにおける感作誘導試験は倫理的な見地からもはや実施されていない。しかし、感作性の強さ、閾値 (NOAEL 又は LOAEL) に関する情報を提供するために、過去のヒト試験結果に利用可能なデータがあるかもしれない。例えば human repeat insult patch test (HRIPT) や human maximization test (HMT) は曝露条件が標準的であるため、ヒト試験結果デー

²⁴ Gerberick GF, Robinson MK, Ryan CA, Dearman R, Kimber I, Basketter DA, Wright Z, Marks JG. (2001) Contact allergenic potency: correlation of human and local lymph node assay data. *American journal of contact dermatitis* 12; 156-161.

Gerberick GF, Robinson MK, Felter SP, White IR, Basketter DA. (2001) Understanding fragrance

allergy using an exposure-based risk assessment approach. *Contact Dermatitis* 45: 333-340.

Felter SP, Robinson MK, Basketter DA, Gerberick GF. (2002) A review of the scientific basis for uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 47: 257-266.

Felter SP, Ryan CA, Basketter DA, Gilmour NJ, Gerberick GF. (2003) Application of the risk assessment paradigm to the induction of allergic contact dermatitis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 37; 1-10.

Basketter DA, Jefferies D, Safford BJ, Gilmour NJ, Jowsey IR, McFadden J, Chansinghakul W, Duangdeeden I, Kullavanijaya P. (2006) The impact of exposure variables on the induction of skin sensitization. *Contact Dermatitis* 55: 178-185.

²⁵ Zachariae C, Rastogi R, Devantier C, Menne T and Johansen JD. (2003) Methyl dibromoglutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment. *Contact dermatitis* 48: 150-154.

Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern P, Menne T. (2003) Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact dermatitis* 49: 1-7.

Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano M-F, Graham E, Gerberick F, Griem P, McNamee p, Ryan CA, Safford B. (2006) Dermal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance ingredients. Technical dossier. March 15, 2006 (revised May, 2006).

Basketter DA, Clapp CJ, Safford BJ, Jowsey IR, McNamee PM, Ryan CA, Gerberick GF. (2007) Preservatives and skin sensitisation quantitative risk assessment: risk benefit considerations. *Dermatitis*. Submitted

Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano M-F, Graham E, Gerberick F, Griem P, McNamee p, Ryan CA, Safford B. (2007) Dermal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Accepted for publication

タから誘導ポテンシーに関する情報が得られる。信頼できる過去のヒト試験結果の閾値を証拠の重み (WoE) アプローチで LLNA データと組み合わせて使用して、感作誘導の NOAEL/LOAEL を設定できる。ヒト試験結果から得られた NOAEL/LOAEL は、被験物質の濃度、パッチサイズ及び塗布量から算出し、単位皮膚面積当たりの用量で表現される。NOAEL は曝露された人々に感作が生じなかった用量だが、LOAEL は曝露された人々の 5% (又は 8%未満) が感作された用量にすべきとの提案もある²⁶。

なお、HRIPT や HMT を利用可能な化学物質はかなり限定されており、また、これらの研究から得られた結果の質や信頼性は、検査人数との関係において注意深く確認される必要がある。

特定の物質に対する感作性を判定するために、接触アレルギーを有するヒトに対する検査が臨床検査の一部として広く行われている。このような試験から得られた皮膚感作性の証拠は、その物質に対する (以前の) 皮膚感作性の誘導又は化学的に類似した物質との交差反応を示す。さらに、臨床検査は通常、惹起閾値を決定するためにデザインされたものではなく、設定用量は感作された被験者の大多数が反応するような高い用量になる。しかし、質的評価には臨床データを用いるべきである。

化学物質の感作性ポテンシーは、ヒト集団における皮膚感作の発生率と曝露状況を比較することによって評価することができる。例えば、ある物質について、相対的に低い曝露を受ける集団において高頻度の接触アレルギー発生が観察される場合、当該物質が強い感作性物質であることを示唆するものと考えられる。一方、高い曝露を受ける個人において低頻度の接触アレルギー発生が観察される場合、当該物質が弱い感作性物質であることを示唆するものと考えられる。しかし通常、曝露は十分に明確ではなく、疫学研究における陽性所見 (集団ベースの研究、接触皮膚炎患者のデータ、職業者のデータ、集団発生研究等) は“有害性評価”に関する証拠を提供するだけのものである。

誘導ポテンシーは、診断に基づく臨床試験 (パッチテストの用量反応データ、反復オープン塗布試験 (ROAT) 等) から得られたヒトの惹起閾値から直接導出はできないが、惹起閾値が低ければ高い誘導ポテンシーを示唆し、その逆も考えられる²⁷。

(c) in vitro データ

化学物質の感作性を検出するためのいくつかの in vitro 試験法が、表皮のバイオアベイラビリティ、化学反応性、細胞に基づく試験法の分野で現在開発中である。現時点では、in vitro

²⁶ Schneider K, Akkan Z. (2004) Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39, 245-255.
Basketter DA, Clapp C, Jefferies D, Safford RJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ and Kimber I. (2005) Predictive identification of human skin sensitisation thresholds. *Contact Dermatitis*, 53, 260-267.

²⁷ European Commission (2000). Opinion concerning the predictive testing of potentially cutaneous sensitising cosmetic ingredients or mixtures of ingredients adopted by the SCCNFP during the 11th plenary session of 17 February 2000.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/docshtml/sccp_out102_en.print.htm

試験は、皮膚感作性物質の特定のための他の種類のデータと組み合わせて、補助的な証拠としてのみ使用することができる。

註) 当該ガイダンスは 2012 年のものが最新だが、近年は OECD のテストガイドラインで Defined Approach が追加される等、in vitro を用いた感作性評価の動きは行政活用されつつある。

(d) 非テストデータ

皮膚感作性の試験以外の方法には、化学物質のグループ分け (read-across、chemical categories)、化学的考察及び(Q)SAR がある。皮膚感作性については(Q)SAR 利用が数多く文献で報告されている。いくつかの QSAR では EC3 値だけでなくポテンシーも推定できるが、規制目的で使用するためには、(Q)SAR の妥当性と正確性が必要である。

皮膚感作性を評価するための情報が不足している場合に用いることができるアプローチの一つは、被験物質と構造的に密接に関連する物質の実験データが入手可能であれば、read-across を行うことである。作用強度の推定と誘導の DNEL 導出に関して、QSAR の使用は、特に機械的な read-across に有用だろう (感作能は常に反応性と疎水性の組み合わせに関連しているという前提で実施)。

(4) 用途別 DNEL の POD へのアセスメント係数 (AF) の適用

種間及び種内変動のデフォルト AF、用量反応の不確実性 (真の無毒性量 (NAEL) の代替としての毒性指標の不確実性や、LOAEL→NAEL への外挿の不確実性を考慮すると、EC3 が誘導の LOAEL と考えられる等)、データベース全体の質に関連する不確実性、NOAEL/LOAEL/EC3 から DNEL を算出する際に考慮が必要である。

(a) 皮膚感作性に特異な AF

① ビークル (vehicle) 又はマトリックス影響の AF

通常、感作性物質のポテンシーに関する入手可能な情報は、単純なマトリックス (例えば、刺激性・浸透増強特性を有するマトリックス) を用いた試験から得られるが、実際のヒトへの曝露では、感作誘導の可能性を増大させる可能性のある、異なる、より複雑なマトリックス中の感作性物質への曝露が含まれるかもしれない。このような場合に、ビークル又はマトリックスについて入手できる情報に応じて、1~10 倍の追加 AF の適用を考慮すべきである。透過促進剤や刺激物質を含まないマトリックスでヒトへの曝露が予想される場合は、AF=3 で十分だろう。また、マトリックスが NOAEL/LOAEL/EC3 を決定するために用いたマトリックスと非常に類似しており、感作誘導の可能性を増加しないと予想される場合は、AF を 1 に下げても良い²⁸。

²⁸ Felton SP, Robinson MK, Basketter DA, Gerberick GF. (2002) A review of the scientific basis for

② 異なる曝露条件の AF

ケースバイケースで、(曝露評価では考慮されない) 特定の曝露条件を考慮するために追加の AF (1~10 倍) を考慮すべきである。これは、実験の設定 (動物又はヒト) が実際のヒト曝露条件と異なる場合、例えば、曝露される身体の異なる部分、特定のヒトの活動によって引き起こされる皮膚の完全性の違い、曝露された皮膚の閉塞、動物/ヒト試験と実際のヒト曝露状況との間の曝露頻度の違いに関係する²⁸。反復曝露は、実験的に得られた誘導閾値より低い曝露で皮膚感作性を惹起する可能性があることを考慮することが重要である。これは、いくつかの動物及びヒトの試験で観察されている²⁹。これが多くの感作性物質で起こるのか、一部の物質だけで起こるのか、またどの機序が関与しているのかは明らかではない (例えば、最初に結合した化学物質の皮膚上層へのゆっくりとした放出、物質の蓄積)。したがって、DNEL を導出する際には、反復曝露に関連する不確実性を AF として適用する必要がある。

皮膚感作性への特異的な AFs の適用は、ケースバイケースで検討され、専門家の判断によって決定されるべきである。場合によっては、上記で提案されたものより大きい AF が適切と判断される場合がある。

(5) 皮膚感作性の誘導 DNEL の導出

① LLNA データに基づく誘導 DNEL の導出

曝露された皮膚の単位面積当たりの用量 (例: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) で表された EC3 値が、誘導の LOAEL と考えられる³⁰。AF を適用することで、DNEL は $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ で表現される。EC3 は一般的にヒト皮膚感作性の閾値とよく相関するが、物質によっては相関が悪く、10 倍以上異なる場合もある。この変動を考慮すると、EC3 とヒトの NOAEL/LOAEL との間に良好な相関の証拠がない限り、種間差のデフォルト AF=10 を使用すべきである。

② LLNA 及びヒト試験データ (HRIPT 又は HMT) を用いた WoE による誘導 DNEL の導出

LLNA と良質なヒト試験データの両方が入手可能な物質については、DNEL は WoE アプローチによって導出できる。適切に実施された HRIPT からの信頼できる NOAEL は、LLNA からの EC3 値又は HMT からの NOAEL よりも優先される。

LLNA EC3 値とヒト試験データから導かれた NOAEL/LOAEL との間に良好な一致があ

uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 47: 257-266.

²⁹ Griem P, Goebel C, Scheffler H. (2003) Proposal for a risk assessment methodology for skin sensitization based on sensitization potency data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 38: 269-290.

ECETOC. (2003) Contact Sensitization: Classification according to potency. Technical Report No. 87.

³⁰ いくつかの論文では、LLNA EC3 値はヒトの NOAEL に十分近いことから、NOAEL の代替として使用できることが示唆されている(19、26、28)

る場合には、種間差 AF を適用する必要はない。

質の高いヒト試験データと動物のデータとの間に有意な不一致(1桁以上)があり、HRIPT NOAEL が LLNA EC3 よりも高くなる場合には、より高い HRIPT NOAEL がより低い LLNA EC3 値を上書きするのに十分な頑健性があるかどうかを慎重に検討すべきである。そうでない場合は、LLNA から導出された低い方の値を DNEL の導出に使用すべきである。いずれにしても、種間差 AF は必要ない。

LLNA データとヒト試験データの両方が利用可能だが、ヒト試験データが信頼できない場合には、LLNA EC3 値を DNEL の根拠として使用し、ヒト試験データが利用できない場合と同じ AF を適用すべきである。

③ 構造的類似物質からの Read-Across に基づく誘導 DNEL の導出

実験データが得られている構造的類似物質からの Read-Across に基づいて DNEL を導出するのは可能だろう。この場合、前述の 2 つのセクションで説明したものと同一 AF を適用する必要がある。ただし、ケースバイケースで、Read-Across の使用に関連する不確実性を説明するための追加 AF を考慮すべきである。

(6) リスク判定

リスク判定では、誘導 DNEL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$) を推定曝露量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$) と比較する。この情報は、適切な曝露を用いて、感作性物質に関する全ての曝露評価において得られる必要がある。曝露評価を実施する際には、曝露が 1 日に 2 回以上又は長期間反復して起こり、同じ皮膚部位に物質が蓄積する可能性があることを考慮すべきである。

DNEL が曝露量を超える場合、その特定の曝露量では、非感作性のヒトでは誘導は起こらないと推定できる。しかし、この曝露レベルでは、以前に感作された人でも反応が起こる可能性があることに留意すべきである。

2.2.3. 欧州 REACH 規則の呼吸器感作性評価

(1) 基本的な考え方

欧州 REACH 規則では、登録物質の安全性を事業者自らがリスク評価するためのガイダンスを作成している³¹。当該ガイダンスに記載されている呼吸器感作性の定量的リスクの評価方法について整理する。

(2) 定量的なリスク評価に対する考え方

呼吸器過敏症には、喘息及びその他の呼吸器疾患が含まれ、その原因となる機序は問わない。呼吸器感作の誘導段階は、気道を異常に敏感（過敏）にする過程であり、その後の吸入曝露後に、気道狭窄、胸部の締め付け感、気管支の抑制といった古典的な症状を伴う喘息反応が惹起され得る。

皮膚感作性のように、呼吸器感作性についても用量反応関係が存在するという証拠があるが、これらは十分に定義されていないことが多い。非免疫学的機序による呼吸器過敏症の発現における用量反応関係については、ほとんど知られていない。

現時点では、呼吸器感作を検出し、誘導閾値や惹起閾値を決定するための、有効性が確認された、あるいは広く受け入れられている動物実験や *in vitro* 試験プロトコルはない。皮膚感作性物質を同定するために用いられる局所リンパ節試験（LLNA）又は他の試験（例：モルモットを用いた姉妹ゼーション試験（GPMT）、Buehler 試験）のデータは、呼吸器感作性の可能性を明らかにするのに若干は役立つと思われる。現時点での知見では、呼吸器アレルギーを引き起こすことが知られている化学物質のほとんどは、これらの試験で陽性反応を示す。したがって、例えば、これらの試験で陽性を示す化学物質については、吸入又は皮膚曝露後に気道感作を引き起こさない可能性を完全に排除することはできない。しかし、これらの試験で同定された全ての皮膚感作性物質が呼吸器感作性物質であるとは考えられないため、呼吸器感作性物質か否かを確認するためにはさらなる試験が必要である。他方、これらの試験において適切な試験濃度で陰性の化学物質は、おそらく呼吸器アレルギーを引き起こす可能性はない。

適切な動物試験はないため、現在のところ、有害性の特定はヒトデータに基づいている。このデータは、消費者による報告と消費者への検査、労働者による報告記録、公表された症例報告、疫学的研究から得ることができる。

現在利用可能な方法では、閾値決定及び DNEL 算出はできないため、呼吸器感作性物質として分類される物質については、定性的評価のみを行う。

2.2.4. 欧州殺生物性製品規則の皮膚感作性評価

(1) 基本的な考え方

欧州殺生物性製品規則（BPR）では、活性物質の安全性を評価するためのガイダンスを作成している³¹。当該ガイダンスに記載されている感作性の定量的リスクの評価方法について整理する。

(2) 定量的なリスク評価に対する考え方（主にはフランスによる提案）

BPR では、皮膚感作性の定量的評価手法は利用可能というスタンスに立ちつつも、現時点ではさらなる科学的な積み上げが必要として、基本的には以下のような場合を除いて、感作性リスク評価には定性的な判断で良いとしている（なお、呼吸器感作性については確立された定量的評価手法はないと判断）。

- ✓ 個人用保護具の使用の可否を検討したい場合
- ✓ 弱い感作性物質に対して個人用保護具が本当に必要かを確認したい場合
- ✓ 希釈された製品に個人用保護具を使用が必要か、また、どの程度の濃度で個人用保護具が必要かを確認したい場合

殺生物剤に対するこの定量的リスクアセスメント手法の使用は、活性物質や殺生物剤製品のドシエ中に定量的アセスメントが可能な試験がないため制限される可能性がある。実際、LLNA 試験は、最も不確実性（用量反応相関の可能性）を回避できる方法だがドシエに記載されていることがほとんどない。当該試験の結果に基づく管理措置（RMM）は、感作の誘導を防止し、結果として感作の発生を回避する可能性がある。

定量的リスクアセスメントは、元々は化粧品用に開発されたものである（Api et al 2008）。本手法の目的は、AEC（許容可能曝露濃度）を求め、それを曝露値と比較することである。

AEC は NESIL（感作誘導が予想されないレベル）を SAF（安全アセスメント係数）で除すことで求められる。NESIL は皮膚感作の惹起を防ぐために十分小さい値とされている。NESIL は、製品又は活性物質の皮膚感作性試験から算出される。例えば、LLNA 試験で得られたリンパ節細胞の増殖における刺激指数（EC3）が使用される。

EC3 の単位は％だが $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ に変換する必要がある。変換には、vehicle と試験の混合液量（25 μL ）と EC3 の％濃度を用いる（Safford, 2008; ICCVAM 2011 - Appendix B）。フランスの研究機関は、この単位換算に vehicle の親水性又は疎水性を考慮した因子を加えることも提案している（INERIS, 2009）。この単位変換は M&K 試験データ（The guinea pig maximization test of MAGNUSSON and KLIGMAN）にも使用され、EC3 値は皮内試験濃度値（％）に置き換えられる（INERIS, 2009）。

³¹ ECHA (2017) Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C), Version 4.0 December 2017, https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094?t=1512979002065

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.2 リスク評価手法・事例

2.2.4 欧州殺生物性製品規則の皮膚感作性評価

SAF は、文献（Griem et al., 2003; Api et al., 2008; INERIS, 2009）及び REACH ガイダンス（R.19）を参考にし、殺生物剤用途に適合させたものとした（図表 2-14）。

図表 2-14 皮膚感作性の AEC 導出のための SAF の設定

SAF	HRIPT	LLNA	M&K
種間	1	1 or 2.5	2.5
種内	10	10	10
用量反応	10	1 or 3	10
マトリックス	1	図表 2-15	図表 2-16
使用条件※	3	3	3

※殺生物性製品の使用には様々な使用シナリオが存在するため、使用条件に係る SAF は 1、3、10 の間で変動する。

上記は以下を考慮に入れている：

- ✓ 試験種類（HRIPT、LLNA、M&K）
- ✓ 種内因子（個体間の高い変動性を考慮）
- ✓ 種間因子（局所代謝及び浸透因子を考慮）
- ✓ 用量反応曲線を決定できる場合（LOAEL-NOAEL、BMD）
- ✓ マトリックス（物質／製品の刺激性、マトリックスの親水性、浸透性パラメータを考慮。図表 2-15、図表 2-16 を考慮。これはフランスからの提案によるもの）
- ✓ 使用条件：実生活の状況と試験の状況を比較して設定。具体的には、皮膚の曝露面積（例：比較的小さな面積である「手」）、曝露時間（例：混合中等の短時間の曝露）、皮膚の厚さ（例：皮膚の透過性が低い、乾燥している等）、擦り傷等を考慮。PPE は着用しないと考える。

なお、HRIPT データに使用する SAF は、試験に関する情報（例：使用した vehicle）が不足しているため、大きく可能性がある。

SAF は文献から引用したものであり、既に様々な領域（例えば化粧品）で使用されているが、これらの値の科学的根拠は不明である。ここで使用されている値は安全係数の標準的な値（standard values）である。

図表 2-15 活性物質のマトリックス SAF 設定のパターン

SAF 設定の際の考慮事項			SAF
刺激性	Test vehicle	製品の機能における活性物質の浸透性	
非刺激性	親油性	データなし	1
刺激/非刺激	親油性	Weak (<10%)	3
刺激性	親油性	データなし	3
刺激/非刺激	親水性	データなし	10
刺激/非刺激	親水性	Weak (<10%)	10
刺激/非刺激	親油性／親水性	Strong (>10%)	10

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

2.2 リスク評価手法・事例

2.2.4 欧州殺生物性製品規則の皮膚感作性評価

図表 2-16 殺生物性製品のマトリックス SAF 設定のパターン

SAF 設定の際の考慮事項			SAF
刺激性	マトリックス	製品の浸透性	
刺激/非刺激	親油性	Weak (<10%)	1
非刺激性	親油性	Default value	1
刺激性	親油性	Default value	3
刺激/非刺激	親水性	Weak (<10%)	3
刺激/非刺激	親水性	Default value	10
刺激/非刺激	親油性/親水性	Strong (>10%)	10

定量的なリスク評価にあたっては、上記で算出した AEC を曝露量と比較する。この比が 1 未満の場合リスクは許容可能とみなされ、1 を超える場合、リスクは許容不可能とみなされる。

計算事例

○前提条件

- ✓ 殺生物性製品の LLNA 情報あり（ヒトデータはない）。試験で用いた vehicle は疎水性だが、実際の製品は水で希釈され、ほとんどの作業者は手から曝露。
- ✓ LLNA による EC3 は 0.5%。

○算出手順

- ✓ EC3 は NESIL として使用。NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を得るために単位換算。
 - NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) = $0.5 \times 200^{32} = 100$
- ✓ SAF は、 $2.5 \times 10 \times 3 \times 3 \times 3 = 675$
- ✓ AEC は、NESIL / SAF = $100 / 675 = 0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

図表 2-17 上記 LLNA 試験の SAF 設定根拠

SAF	LLNA	設定理由
種間	2.5	TK は動物種間で類似していると考えられるが、TD は動物とヒトとで異なる可能性がある。
種内	10	個人の感受性差を考慮。
用量反応	3	LLNA は EC3 を提供する。EC3 は LOAEL と見なすことができるため、係数 3 を採用。
マトリックス	3	Vehicle は疎水性であり使用条件とは異なるため係数 3 を採用。
使用条件	3	労働者は手に曝露。手は非常に皮膚が厚いこと、混合や積み込み等の短時間曝露であることから、中間係数の 3 を選択。

³² 疎水性 vehicle については変換係数 200 が提案。塗布量 25 μL （プロトコル量）、塗布面積（マウス耳）1 cm^2 を考慮して得られたもの（推定）。また、液体密度は 0.8 を想定。
 親水性 vehicle については変換係数 250 が提案。塗布量 25 μL （プロトコル量）、塗布面積（マウス耳）1 cm^2 を考慮して得られたもの（推定）。また、液体密度は 1 を想定。

(3) 具体的な個別事例

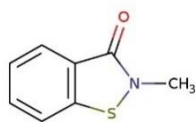
(a) 基本的な考え方

BPR では各活性物質の製品類型ごとの承認を行っており、またその結果は定期的に見直されている。このリストは公表されており、承認審査の結果、不承認になった、申請者が審査の過程で取り下げた活性物質も存在する。そこで、このような「審査の結果、承認とはならなかった物質」のうち「特に感作性リスク」が懸念されて不承認になった物質のその判断根拠を個別具体的に確認する。具体的には、BPR に基づく活性物質の承認ステータス情報³³と CLP 規則の調和化分類の表³⁴とを重ね合わせ、感作性に関して調和化分類がなされている物質に絞り込んだうえで、個別活性物質の評価書を確認するという進め方とした。

(b) 確認結果

今回対象とした物質のうち、定量的な評価が行われているのは以下の 2 物質だった。

① CAS : 2527-66-4、2-methyl-1,2-benzothiazol-3(2H)-one (MBIT)



- ✓ モルモットを用いた Buehler 試験において、MBIT は 1,800 ppm (229 µg/cm²) で皮膚感作性を生じた。マウスを用いた局所リンパ節試験において、感作誘導に相当する EC3 値は 10,455 ppm (261 µg/cm²) 及び 6,900 ppm (173 µg/cm²)。
- ✓ MBIT は皮膚感作性及び皮膚腐食性物質のため、局所的な経皮影響に関する定性的リスクアセスメントが実施された。
- ✓ MBIT の皮膚感作性試験に基づくと、皮膚感作性の NOAEC は 0.12% (1,200 ppm) となる。この試験の条件下では、MBIT を 600 ppm (76 µg/cm²) 及び 1,200 ppm (153 µg/cm²) で試験した場合、モルモットに遅延型接触過敏症を生じさせなかったためである。他方、MBIT を 1,800 ppm (229 µg/cm²) で試験した場合のモルモットの遅延型接触過敏症の発現率は 20%だった。
- ✓ 他方、殺生物製品 Lumeo 25S を用いた試験結果は、皮膚感作性を示さなかった。具体的には、Lumeo 25S を 0.5%、1%、2.5%、5%の DMSO vehicle で適用したところ、SI (刺激指数) 値は 3 未満だった。
- ✓ MBIT の分類案はまだ RAC で合意されていない。2016 年の WG IV では、皮膚感作性の NOAEC は設定されないことが合意された。上記を考慮し、CLP 規則に従って濃度が提案された³⁵

³³ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>

³⁴ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp>

³⁵ 恐らく「Skin Sens. 1; H317: C ≥ 1%」と思われる。

2 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

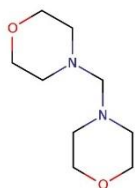
2.2 リスク評価手法・事例

2.2.4 欧州殺生物性製品規則の皮膚感作性評価

- ✓ 上記の通り、MBIT を含む溶液の分類は活性物質の濃度に依存し、特定の濃度限度を考慮する必要がある。

⇒定量的な感作性データを用いた考察は行っているものの、定量的な評価までは実施していなかった。

② CAS : 5625-90-1 N,N'-methylenebismorpholine (MBM)



- ✓ 当該活性物質はホルムアルデヒド放出剤である（生体組織と接触するとホルムアルデヒド及びモルホリンに加水分解）。当該物質の殺生物活性は、放出されたホルムアルデヒドとタンパク質、DNA、RNA との相互作用によるものである。
- ✓ MBM を用いた吸入試験はないため、ヒトデータであるホルムアルデヒドの局所呼吸 AEC (0.12 µg/L) をモルベース換算して、MBM の AEC は 0.75 µg/L と設定できる。
- ✓ MBM の皮膚感作性 AEC を算出できないが、ホルムアルデヒドの皮膚感作性分類限界値 (0.2%) を MBM に換算すること (1.2%)、又は皮膚感作性についての一般的な分類限界値 (1%) 及び皮膚刺激性についてのデフォルトの分類限界値 (1%) を定性的なリスクの総合判定に用いることができる。
- ✓ MBM を含有する処理済燃料への経皮曝露は、活性物質が潜在的に感作性を有することから回避すべき。しかし、燃料中の CONTRAM ST-1 濃度は 0.1% であり、皮膚刺激性及び皮膚感作性の分類限界 (1%) を十分下回っていることから、処理済燃料との急性的な（時々）皮膚接触による局所皮膚影響のリスクは低いことを示している。

3. 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.1. 背景

欧州及び米国における家庭用品中の感作性物質のリスク管理事例を収集し整理する。その際、欧州における感作性物質の REACH 高懸念物質への収載検討状況についても調査を行った。

3.2. 欧州における法規制による管理

3.2.1. REACH 規則

(1) Authorisation (SVHC)

REACH 規則には認可と制限という仕組みがある。ここでは認可の仕組みについて説明する。認可は、まず認可対象候補物質 (SVHC：高懸念物質とも言われる) に指定し、優先順位を付けた上で一定期間後に認可対象物質に指定される。

SVHC の指定要件には明示的に感作性はないが、第 57 条 (f) の要件に基づき、CMR や PBT/vPvB と同等の懸念を有する物質が指定され得る。当該要件に基づいて過去に指定された物質は図表 3-1 の 6 物質 (群) である。指定根拠は全て、呼吸器感作性である。

SVHC に指定された場合、①0.1%以上含有の場合に成形品含有も含めた BtoB 情報伝達の義務が発生すると共に(第 33 条(1))、②消費者から問合せを受けた際には製品中の SVHC 含有状況の開示義務がある (BtoC) (第 33 条(2))。また、輸入製品中に SVHC を含有する場合には、ECHA に対して届出する義務がある (第 66 条)。

認可対象物質に指定された場合、Sunset date (日没日) が指定され、それ以降は基本的に上市・使用が禁止される。上市・使用の禁止を受けたくない事業者は、用途ごとに認可申請を ECHA に提出する必要がある。認可申請においては、用途が代替不可な理由を示すと共に、リスクを十分に低減可能である証明をする必要がある。なお、図表 3-1 の 6 物質群はどれも認可対象物質には未指定である。

2023 年 9 月、欧州委員会は認可対象物質の Cr(VI)化合物に対して多数の認可申請が提出されていることを受け、これに対応する行政の能力を超過していることから、少なくとも以下 2 物質について、制限対象物質への追加を検討するよう ECHA に要請した。

→16：三酸化クロム、17：クロム酸

2024 年 3 月、ECHA は欧州委員会に対して、上記 2 物質とその他の Cr(VI)化合物との間の残念な代替を防ぐため、追加で 9 物質を加えて、これらの制限の可能性を検討するべきとの見解を示した。

→18：重クロム酸ナトリウム、19：重クロム酸カリウム、20：重クロム酸アンモニウム、21：重クロム酸カリウム、22：クロム酸ナトリウム、28：三クロム酸二クロム、29：クロム酸ストロンチウム、30：ヒドロキシオクタ・オキソ二亜鉛酸二クロム酸カリウム、31：クロム酸八水酸化五亜鉛

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.1 REACH 規則

上記を受けて、2024 年 4 月、欧州委員会は ECHA に対して、これらの物質の制限措置の導入の必要性について検討を行い、附属書 XV を提出することを期待している。

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.1 REACH 規則

図表 3-1 REACH 規則第 57 条 (f) の要件に基づき呼吸器感作性を根拠に SVHC に指定された物質群

物質名		CAS 番号	追加工日	CHRIIP 用途
glutaral		111-30-8	08-Jul-2021	殺菌剤(病院などで使用される内視鏡機器, 手術・歯科医療機器の消毒剤), クーリングタワー等の殺藻剤, レントゲン写真の現像液, 試薬, 架橋剤, 電子顕微鏡観察用試料固定剤, なめし剤/試薬(電子顕微鏡用), 殺ウイルス剤, 架橋剤
Ethylenediamine		107-15-3	27-Jun-2018	キレート剤・エポキシ樹脂硬化剤・殺菌剤・繊維加工剤(防しわ剤, 染料固着剤)・可塑剤・ゴム薬品合成原料/繊維関係, 農薬原料, キレート化剤
Benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2 anhydride		552-30-7	27-Jun-2018	水溶性塗料・耐熱性可塑剤・ポリイミド系樹脂原料, エポキシ樹脂硬化剤, 界面活性剤原料/合成原料(水溶性塗料, エステル系耐熱性可塑剤, ポリアミドイミド, 接着剤, 界面活性剤, 染料, 顔料), 硬化剤(エポキシ樹脂), 加工剤(繊維処理剤), 安定剤
Hexahydromethylphthalic anhydride	Hexahydro-1-methylphthalic anhydride	48122-14-1	19-Dec-2012	—
	Hexahydro-3-methylphthalic anhydride	57110-29-9	19-Dec-2012	—
	Hexahydromethylphthalic anhydride	25550-51-0	19-Dec-2012	エポキシ樹脂硬化剤
	Hexahydro-4-methylphthalic anhydride	19438-60-9	19-Dec-2012	エポキシ樹脂硬化剤, ポリエステル塗料原料
Diazene-1,2-dicarboxamide (C,C'-azodi(formamide)) (ADCA)		123-77-3	19-Dec-2012	ゴム・合成樹脂の発泡剤
Cyclohexane-1,2-dicarboxylic anhydride	cis-cyclohexane-1,2-dicarboxylic anhydride	13149-00-3	19-Dec-2012	アルキド樹脂・可塑剤・医薬・農薬・駆虫剤・さび止め剤原料, 樹脂改質剤
	Cyclohexane-1,2-dicarboxylic anhydride	85-42-7	19-Dec-2012	医薬・農薬・駆虫剤・アルキド樹脂・可塑剤・防錆剤原料, 樹脂改質剤,
	trans-cyclohexane-1,2-dicarboxylic anhydride	14166-21-3	19-Dec-2012	—

(2) Restriction

(a) 六価クロム

① セメントに関する規制³⁶

2003 年 6 月 18 日の官報にて 76/769/EEC に基づきセメント含有が規制されている (2 ppm 未満)。現状のクロム制限の 1~4 項がこれにあたる。

- ①セメント中濃度 2 ppm 以上の場合の上市・使用の禁止
- ②還元剤を使用している場合は保管条件・保管期間をラベル表示
- ③①②は特に皮膚と接触する場合に適用 (閉鎖系使用では適用されない)

◆ 経緯

セメントによる接触皮膚炎は建設作業員の間で頻繁に報告される疾患の 1 つであり、セメントに硫酸第一鉄を添加することにより水溶性クロム酸塩濃度を 2 ppm 未満にすることが可能であることから、デンマークでは 1983 年にセメント中の Cr(VI)を<2 mg/kg とする規制を承認。その後、2002 年欧州委員会は加盟国の要請を受け「Cr(VI)化合物の含有濃度が 2 ppm を超えるセメントの販売及び使用に関する制限」を検討した。

◆ 有害性評価

Cr(VI)の皮膚アレルギー反応の惹起閾値は 10 ppm (ヒトにおけるパッチテストの結果より) である。しかし、刺激物 (ラウリル硫酸ナトリウム) の存在により閾値は 1 ppm 程度に低下するとしている。

◆ 曝露評価

モルタルの Cr(VI)濃度は乾燥セメントの 4~5 倍低いため、Cr(VI)化合物が 2 ppm 未満のセメントであれば、皮膚感作と惹起が軽減すると考えられるとした (モルタルの Cr(VI)濃度は 1 ppm を下回る)。

◆ 結論

モルタルの Cr(VI)濃度が 2 ppm 未満のセメントであれば、実際に労働者のアレルギー性セメント湿疹の発生率が低減することは明確に示されており、感作のリスクも低下させる可能性がある。

しかし、教育や保護対策もアレルギーの発生率低下に寄与しており、セメント中 Cr(VI)濃度の低減だけではアレルギーの発生は無くならない。

³⁶ CSTEE (2002) Opinion on Risks to Health from Chromium VI in Cement,
https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sct/documents/out158_en.pdf

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.1 REACH 規則

(次頁で引用している ECHA (2012)³⁷ の背景文書によれば) セメント労働者の経験より、セメント中の可溶性 Cr(VI) は 10～20 mg/kg で感作を引き起こし、有病率は 4～5% であることは知られている (Shelnutt, et al. 2007)。しかし、既に感作されている人々におけるクロムアレルギーの惹起は、更に低いレベルでも起こり得るので、惹起閾値で管理される方が望ましい。

② 皮革製品に関する規制³⁷

2014 年 3 月 25 日の官報にて REACH 規則に基づき革製品含有を規制した (3 ppm 未満)。現状のクロム制限の 5～7 項がこれにあたる。

- ⑤皮膚接触革製品中濃度 3 ppm 以上の場合の上市の禁止、
- ⑥⑤の革を使う成形品も同様、
- ⑦2015 年 5 月 1 日以前に使用されていた中古品には適用しない

◆ 経緯

EU では 100～300 万人 (0.2～0.7%) が Cr(VI) にアレルギーがあり、さらにデンマークの調査では、過去 10 年間に新たに発生した Cr アレルギー症例の約 45% が皮革への曝露によるものと推定される。

2012 年、デンマークにより皮革製品における Cr(VI) の規制案が提出された。

ドイツでは 50 万人以上が Cr(VI) に対してアレルギー陽性であり、これを防ぐ唯一の方法は Cr(VI) 含有革製品との接触の回避と考えられた。そのため、2006 年に「人の皮膚に直接かつ長時間接触する可能性のある皮革製品の製造において、皮革製品中に測定可能 (検出限界 : 3 mg/kg) なレベルの Cr(VI) を含有する技術は禁止する」と規定した。

◆ 有害性評価

LOAEL は MET10% 値 0.02 µg/cm² (ヒトにおけるパッチテスト (48 時間閉塞曝露) の結果) を用い、DNEL は、LOAEL→NOAEL 外挿 : 3、個体差 : 10 を適用して導出された。

ただし、最終的には、皮革中 Cr(VI) 含有量の標準測定法 (EN ISO 17075 : 2007) の検出下限値 3 mg/kg (0.45 µg/cm² 相当) に基づき、皮革中 Cr(VI) の含有規制値は 3 mg/kg (総乾燥重量) 未満とした。

◆ 曝露評価 (消費者曝露)

皮革中 Cr (VI) 含有量を 10 mg/kg、皮革中可溶性 Cr (VI) の溶出割合 : 30%、皮革の密度 : 1500 kg/m³ としたとき、厚さ 1 mm の皮革における推定単位面積当たりの Cr(VI) 溶出量は 0.45 µg/cm² である。

ドイツの調査によれば、製品分類に依らず 3 mg/kg の Cr(VI) が検出された。2009 年調査

³⁷ ECHA (2012) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on Chromium VI in leather articles, <https://echa.europa.eu/documents/10162/498b2ba8-3e3e-e3f3-871e-8ebb621086b3>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.1 REACH 規則

では 16%が 10 mg/kg 以上、最高濃度は 141 mg/kg（作業着）、137 mg/kg（履物）、112 mg/kg（手袋）が検出された。

◆ 結論

皮革中 Cr(VI)含有量が 10 mg/kg 相当の推計経皮曝露量は、LOAEL（0.02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/48\text{h}$ ）よりもはるかに高く、Cr(VI)含有量が 3 mg/kg の皮革製品からの経皮曝露量は LOEAL を超えるため、皮革製品への曝露による消費者のリスクは明確に特定されている、としている。

繊維・皮革・合成皮革・皮及び毛皮製品に含有される皮膚感作性物質の制限提案（現在検討が進行中）では、皮革製品 Cr(VI)濃度：3 mg/kg 未満では十分ではないと指摘されており、将来の分析技術の発展の可能性を考慮して、1 mg/kg への引き下げが提案中である（施行は決定後 5 年後）。

(b) その他

① ニッケル化合物

ピアスやアクセサリ、腕時計などに対する移行量規制が導入されている（ピアス：0.2 $\mu\text{g-Ni}/\text{cm}^2/\text{week}$ 、他：0.5 $\mu\text{g-Ni}/\text{cm}^2/\text{week}$ ）。

② DMF（フマル酸ジメチル）

全製品に関する含有規制が導入されている（0.1 mg/kg）。

③ [採択済だがコミットロジックにて未決定] 繊維、皮革、合成皮革、皮及び毛皮製品に含まれる皮膚感作性化学物質

規則（EC）No1272/2008 付属書 VI カテゴリ 1、1A 又は 1B の皮膚感作物質等が CLP 規則の有害性分類に基づき規制される案となっている。

④ メチレンジイソシアネート類（2008 年 12 月）、ジイソシアネート類（2020 年 8 月）

調剤製品に対する含有規制（0.1%未満、ホットメルト接着剤を除く）、製品に対する含有規制となっている（0.1%未満）。

(c) 感作性に基づく制限対象物質の規制に係る費用・便益

感作性に基づく制限対象物質の規制に係る費用・便益を図表 3-2 にまとめる。

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集
 3.2 欧州における法規制による管理
 3.2.1 REACH 規則

図表 3-2 感作性に関する REACH 規則制限物質一覧

対象物質	制限対象製品	費用		便益		
		費用 (億€)	備考	懸念される健康影響	便益 (億€)	備考(計算方法)
DMF	処理された成形品	0	禁止令が恒久化するため	深刻な急性アレルギー反応(皮膚火傷、眼障害、呼吸困難等)	0	禁止措置が恒久化されたため
六価クロム	革製品	1.008	なめし工程の変更費用、当局・業界の追加検査費用	重度のアレルギー性接触皮膚炎により皮膚炎を惹起	3.546	クロムアレルギーを有する 132 万人が安心して革製品を利用し、年間 10,800 件の新たなクロムアレルギーの発症を回避。 ・症例あたりの便益(①回避されたアレルギーの支払意思額(WTP):1,900€、②病気休暇による生産損失回避:1,200€、③医療費と薬代:470€) ※クロムアレルギーの人は革製品を避ける必要がないため、消費者余剰(consumer surplus)が発生:50€
皮膚感作性物質	繊維製品、皮革、合成皮革、皮革及び毛皮	0.238	代替・施行費用(ただし処方変更には追加で 0.131 億€かかる)	皮膚感作性	7.08	・特定のアレルゲンに対する感作の回避。新たな感作の回避は、EEA の平均余命である+80 年(2023 年)で計算。既に感作されている人の保護は、+30 年(2023 年)で計算。 ・回避されたアレルギー性接触皮膚炎:既存患者(400 万~500 万人)と新規患者(年間 45,000~180,000 人) ・既存患者:3,700~13,800€、新規感作患者:3,800~13,900€
ジイソシアネート類	製品	1.14	職場での訓練費用	呼吸器感作性	3.694	職業性喘息患者の回避 ・喘息患者の年間価値は 14,589€/人 ・ジイソシアネートへの曝露が原因と推定される新たな喘息患者は年間 6,500 人 ・ジイソシアネートの使用制限により、EU では年間 3,000 件以上の新たな職業性喘息が発生しないと推定 ・リスク削減の利益は、3~6 年後にはこのコストを上回ると推定 ・EU では 144 万人の労働者が高リスクの可能性あり

(d) 検討中の事項³⁸

① 無水フタル酸及び水素化無水フタル酸³⁹

当該グループに該当する 36 物質中 26 物質が呼吸器感作性物質としての CLP 調和分類がある。専門家が取扱う混合物及び一部の消費者用途（例：二成分系接着剤、エポキシ樹脂の硬化剤）が制限対象案として掲げられている。

② アクリレート及びメタクリレート⁴⁰

当該グループに該当する物質は皮膚感作性物質／呼吸器感作性物質であることが知られている。リスク管理手法として、制限の必要性が議論されている。

③ ニッケル化合物³⁸

現在の制限対象の製品名には、b) c) の項目（条文）において、「皮膚と直接的かつ長期的な接触をすることを意図した製品」という表現が示されている。皮膚と接触するニッケルの影響は、当該規定の書きぶりでは十分に管理できない可能性がある」と指摘している。CARACAL29 において欧州委員会は ECHA に対して当該条文を修正する意向を ECHA に対して示したとされる（ただし、CARACAL29 の文書は関係者しか閲覧できない模様）。なお、ニッケル化合物の当該条文の修正は、他の制限措置に比べれば現状優先度は低いと判断されている³⁸。

④ 消費者混合物中の皮膚感作性物質³⁸

「調査のための作業は加盟国のグループによって開始されている」というステータスが記載されている。

³⁸ ECHA (2024) Rolling List of (groups of) substances for restriction updating Annex I to the Restrictions Roadmap under the Chemicals Strategy for Sustainability SWD(2022) 128 final, <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/60674>

³⁹ ECHA (2022) Assessment of regulatory needs: Phthalic anhydrides and hydrogenated phthalicanhydrides, <https://echa.europa.eu/documents/10162/99969b23-7386-fb46-7750-181edcada32c>

⁴⁰ ECHA (2022) Assessment of regulatory needs: Esters from acrylic and methacrylic acid with linear and branched aliphatic alcohols, simple acids and salts, aliphatic cyclic alcohols, polyols and ether alcohols (other than methanol and ethanol), <https://echa.europa.eu/documents/10162/8b3305a0-e778-9c1d-2561-0b85c6f77f76>

3.2.2. 洗剤規則

洗剤規則は正式名称を「Regulation (EC) No 648/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on detergents」と呼び、2015 年 1 月が最終改訂の法令である⁴¹。当該法令は洗剤と洗剤用界面活性剤の EU 市場における自由な移動と人健康・環境を高度に保護することを目的としており、主な規制対象は大きく分けて以下の 3 つとされている。

- ①生分解性試験結果が要件を満たすことを確保すること
- ②香料アレルゲンを表示すること
- ③消費者向け洗濯用洗剤及び自動食器洗浄機用洗剤のリン酸塩及びリン化合物の含有量を制限すること

②の内容は、指令 2003/15/EC⁴²によって 2003 年 2 月 27 日に化粧品指令（76/768/EE）の附属書Ⅲパート 1 に追加・規制された香料アレルゲンを 0.01%超添加している場合に製品表示義務があるとしている（その後附属書に香料アレルゲンが追加された場合はその香料アレルゲンも同様に対象とするとしている）。なお、化粧品指令は 2009 年に化粧品規則（Regulation (EC) No 1223/2009）に改正されていること⁴³、規則 1223/2009 では 2023 年 7 月 26 日に公布された規則 2023/1545⁴⁴において、表示対象となる化粧品中の香料アレルゲンを 80 物質に増やしていること等、既に条文的なズレが出ているが、規制の趣旨を考えると香料アレルゲン 80 物質は洗剤規則においても表示規制の対象として参照される形になっていると考えられる。

なお、2023 年 4 月 28 日に欧州委員会が洗剤規則の改定案を提示している⁴⁵。当該改定案では、

- ✓ 新たな洗剤（微生物を用いた洗剤）
- ✓ 「持続可能な製品のためのエコデザイン規則（ESPR）」で導入されるデジタル製品パスポート（DPP）の採用（用量用法の記載は引き続き表示）
- ✓ CLP 規則との二重規制の解消

などを目的に提案されたものである。その後パブリックコメントが実施され様々な意見が集まったが、産業界からは実質的に実行不可能だとして反対意見が多く出された⁴⁶。その後、2024 年 2 月に欧州議会が改正案を（一部変更を加えた上で）承認し、現在は欧州議会と欧州理事会での交渉が進められているとしている⁴⁷。

⁴¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0648-20150601>

⁴² <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:066:0026:0035:en:PDF>

⁴³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>

⁴⁴ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj>

⁴⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A52023PC0217>

⁴⁶ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13116-Detergents-streamlining-and-updating-the-EU-rules_en

⁴⁷ Member states adopt position on proposed EU detergents law revision (2024/6/18), <https://product.enhesa.com/1131376/member-states-adopt-position-on-proposed-eu-detergents-law>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.2 洗剤規則

2023 年 4 月 28 日に欧州委員会が提示した改正案の中で、香料アレルゲンの規制部分は大きく変更は加えられておらず、基本的には旧規則と変更はないものの、CLP 規則との二重規制を避けるため、「規則(EC) No 1272/2008 の表示閾値を満たす香料アレルゲンには表示義務は適用されない」との文言案が追加されている⁴⁵。

その後、2025 年 2 月 27 日の欧州議会において、洗剤規則の改定案が採択されたとの報道があった⁴⁸。採択された改定案では、上記の文言はそのまま残されている。

revision

⁴⁸ European Parliament legislative resolution of 27 February 2024 on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on detergents and surfactants, amending Regulation (EU) 2019/1020 and repealing Regulation (EC) No 648/2004.
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2024-0091_EN.html

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

3.2.3. 玩具指令

(1) 制度概要

玩具指令は正式名称を「Directive 2009/48/EC of The European Parliament and of THE Council of 18 June 2009 on the safety of toys」と呼び、玩具（「14 歳未満の子供が遊びに使うために設計又は意図された製品」）が満たすべき安全要件を定めることで高いレベルの健康と安全を確保し、公衆を保護し、EU 域内での玩具の自由な移動を保証することを目的としている。そのため、製造輸入業者から小売・販売業者までのサプライチェーンにおける様々な事業者に対する責任を特定している。具体的には、特定安全要求事項として、①物理的及び機械的特性、②可燃性、③化学的特性、④電気的特性、⑤衛生状態、⑥放射性が規定されている。

玩具指令では、EU 域内で玩具を販売するために CE マークを付与する必要がある。また、欧州委員会と玩具安全専門家グループは、製造輸入業者、小売・販売業者、公的機関による指令の運用を支援するためのガイダンス文書を作成・公表しており⁴⁹、法的拘束力はないものの、実質的な運用に係る指針となっている。

図表 3-3 玩具指令に関して作製・公表されているガイダンス文書⁴⁹

No	ガイダンス文書対象製品	最終更新日
1	スクーター	2016/10/05
2	フローティングシート(No.7 の更新に伴い廃止)	2023/12/12
3	玩具安全指令とカドミウム指令(指令 91/338/EEC)の関係(司法裁判所の判決(C-9/04)により廃止)	2003/02/03
4	グレーゾーン問題(玩具安全指令の対象製品の該否)	2015/10/15
5	グレーゾーン製品(組み立て・塗装されるミニチュアで構成される製品とそのサポート製品)	2003/02/13
6	グレーゾーン製品(成人コレクター向け人形)	2003/02/13
7	水中又は水上で使用される玩具及びその他の製品	2023/12/12
8	プール	2019/01/28
9	書籍	2013/12/10
10	楽器	2019/02/26
11	生後 36 カ月未満又は 36 カ月以上の子供を対象とした玩具	2023/06/13
12	包装	2012/07/09
13	工作	2011/04/19
14	スポーツ用具	2012/01/18
15	筆記用具及び文房具	2012/10/09
16	電子機器	2012/07/09
17	変装衣装	2012/12/04
18	フグボール及び類似のおもちゃ	2019/09/16
19	おしゃぶりホルダー	2019/09/26
20	装飾品及びコレクター向け製品	2021/05/17

⁴⁹ https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/toys/toy-safety/guidance_en

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

図表 3-4 化学的特性により制限の対象となる物質

制限の対象	物質
CLP 規則による CMR 物質	CLP 規則に基づく調和化分類において CMR Cat.1A、1B、2 として分類された物質。ただし制限値が定められている 12 物質については、その値に従うこと(→図表 3-5 参照)。
36 カ月未満の子供が使用することを意図した製品又は口に入れることを意図した玩具に含有される物質	移行量(migration:玩具から口への移動する量)が、ニトロソアミンは 0.05 mg/kg 未満、ニトロソ化可能物質は 1 mg/kg 未満であること。
人形用化粧品・化粧品玩具中物質	化粧品指令(76/768/EEC)に定められた成分・表示要件を満たす必要がある。
香料アレルゲン(含有制限、表示義務)	香料アレルゲンのうち、58 物質(→図表 3-6)は含有禁止。ただし適切な製造基準の下で技術的に含有が不可避な場合は、100 mg/kg 未満であれば含有して良い。
	アニスアルコール等 71 物質(→図表 3-7)については、玩具又は構成部品に 100 mg/kg を超えて含有する場合は、玩具本体、玩具に取り付けられるラベル、包装、付属リーフレットに香料アレルゲンの名称を記載する必要がある。
	なお、図表 3-6 の No.41~55、図表 3-7 の No.1~11 は嗅覚ボードゲーム、化粧品キット、味覚ゲームで使用しても良いが、包装への物質名称の表示と警告表示が必要、化粧品指令(76/768/EEC)の要件に適合している必要がある、食品関連法規制に適合している必要がある。
移行(放出)量が制限される金属及び金属化合物	金属等 19 物質について、区分 1:固体(粉末状)、区分 2:液状又は粘着状、区分 3:表面からの剥離のそれぞれについて移行限度の濃度が定められている(→図表 3-8)。

図表 3-5 36 カ月未満の子供が使用することを意図した製品又は口に入れることを意図した玩具における制限値 (附属書 II Appendix C)

対象物質	CAS RN	制限値
TCEP	115-96-8	5 mg/kg(含有限度)
T CPP	13674-84-5	5 mg/kg(含有限度)
TDCP	13674-87-8	5 mg/kg(含有限度)
Bisphenol A	80-05-7	0.04 mg/L(移行限度)
Formamide	75-12-7	20 µg/m ³ (放出限度)(>200 mg/kgを含有する発泡体玩具材料のうち、放出試験開始 28 日後における限度)
1,2-benzisothiazol-3(2H)-one	2634-33-5	5 mg/kg(含有限度)(水性玩具)
Reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1)	55965-84-9	1 mg/kg (含有限度)(水性玩具)
5-Chloro-2-methyl-isothiazolin-3(2H)-one	26172-55-4	0.75 mg/kg(含有限度)(水性玩具)
2-methylisothiazolin-3(2H)-one	2682-20-4	0.25 mg/kg(含有限度)(水性玩具)
Phenol	108-95-2	5 mg/L(移行限度)、10 mg/kg(含有限度)
Formaldehyde	50-00-0	1.5 mg/L(移行限度)(ポリマー玩具材料)、0.1 mL/m ³ (放出限度)(樹脂接着木材玩具材料)、30 mg/kg(含有限度)(繊維玩具材料)、30 mg/kg(含有限度)(皮革玩具材料)、30 mg/kg(含有限度)(紙玩具材料)、10 mg/kg(含有限度)(水性玩具材料)
Aniline	62-53-3	30 mg/kg(含有限度)(繊維・皮革玩具材料の還元開裂後)、10 mg/kg(含有限度)(フィンガーペイント中の遊離アニリンとして)、30 mg/kg(フィンガーペイント中の還元開裂後)

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

図表 3-6 玩具への含有が禁止されている香料アレルゲン（附属書Ⅱ partⅢ）

No	香料アレルゲン名称	CAS RN
(1)	Alanroot oil (Inula helenium)	97676-35-2
(2)	Allyl isothiocyanate	57-06-7
(3)	Benzyl cyanide	140-29-4
(4)	4 tert-Butylphenol	98-54-4
(5)	Chenopodium oil	8006-99-3
(6)	Cyclamen alcohol	4756-19-8
(7)	Diethyl maleate	141-05-9
(8)	Dihydrocoumarin	119-84-6
(9)	2,4-Dihydroxy-3-methylbenzaldehyde	6248-20-0
(10)	3,7-Dimethyl-2-octen-1-ol (6,7-Dihydrogeraniol)	40607-48-5
(11)	4,6-Dimethyl-8-tert-butylcoumarin	17874-34-9
(12)	Dimethyl citraconate	617-54-9
(13)	7,11-Dimethyl-4,6,10-dodecatrien-3-one	26651-96-7
(14)	6,10-Dimethyl-3,5,9-undecatrien-2-one	141-10-6
(15)	Diphenylamine	122-39-4
(16)	Ethyl acrylate	140-88-5
(17)	Fig leaf, fresh and preparations	68916-52-9
(18)	trans-2-Heptenal	18829-55-5
(19)	trans-2-Hexenal diethyl acetal	67746-30-9
(20)	trans-2-Hexenal dimethyl acetal	18318-83-7
(21)	Hydroabietyl alcohol	13393-93-6
(22)	4-Ethoxy-phenol	622-62-8
(23)	6-Isopropyl-2-decahydronaphthalenol	34131-99-2
(24)	7-Methoxycoumarin	531-59-9
(25)	4-Methoxyphenol	150-76-5
(26)	4-(p-Methoxyphenyl)-3-butene-2-one	943-88-4
(27)	1-(p-Methoxyphenyl)-1-penten-3-one	104-27-8
(28)	Methyl trans-2-butenolate	623-43-8
(29)	6-Methylcoumarin	92-48-8
(30)	7-Methylcoumarin	2445-83-2
(31)	5-Methyl-2,3-hexanedione	13706-86-0
(32)	Costus root oil (Saussurea lappa Clarke)	8023-88-9
(33)	7-Ethoxy-4-methylcoumarin	87-05-8
(34)	Hexahydrocoumarin	700-82-3
(35)	Peru balsam, crude (Exudation of Myroxylon pereirae (Royle) Klotzsch)	8007-00-9
(36)	2-Pentylidene-cyclohexanone	25677-40-1
(37)	3,6,10-Trimethyl-3,5,9-undecatrien-2-one	1117-41-5
(38)	Verbena oil (Lippia citriodora Kunth)	8024-12-2
(39)	Musk ambrette (4-tert-Butyl-3-methoxy-2,6-dinitrotoluene)	83-66-9
(40)	4-Phenyl-3-buten-2-one	122-57-6
(41)	Amyl cinnamal	122-40-7
(42)	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9
(43)	Benzyl alcohol	100-51-6
(44)	Benzyl salicylate	118-58-1
(45)	Cinnamyl alcohol	104-54-1
(46)	Cinnamal	104-55-2
(47)	Citral	5392-40-5
(48)	Coumarin	91-64-5
(49)	Eugenol	97-53-0
(50)	Geraniol	106-24-1

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

No	香料アレルゲン名称	CAS RN
(51)	Hydroxy-citronellal	107-75-5
(52)	Hydroxy-methylpentylcyclohexenecarboxaldehyde	31906-04-4
(53)	Isoeugenol	97-54-1
(54)	Oakmoss extracts	90028-68-5
(55)	Treemoss extracts	90028-67-4
(56)	Atranol (2,6-Dihydroxy-4-methyl-benzaldehyde)	526-37-4
(57)	Chloroatranol (3-Chloro-2,6-Dihydroxy-4-methyl-benzaldehyde)	57074-21-2
(58)	Methyl heptene carbonate	111-12-6

図表 3-7 許容濃度を超えた場合にラベルに物質名を記載すべき香料アレルゲン（附属書 II part III）

No	香料アレルゲン名称	CAS RN
(1)	Anisyl alcohol	105-13-5
(2)	Benzyl benzoate	120-51-4
(3)	Benzyl cinnamate	103-41-3
(4)	Citronellol	106-22-9; 1117-61-9; 7540-51-4
(5)	Farnesol	4602-84-0
(6)	Hexyl cinnamaldehyde	101-86-0
(7)	Lilial	80-54-6
(8)	d-Limonene	5989-27-5
(9)	Linalool	78-70-6
(11)	3-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one	127-51-5
(12)	Acetylcedrene	32388-55-9
(13)	Amyl salicylate	2050-08-0
(14)	trans-Anethole	4180-23-8
(15)	Benzaldehyde	100-52-7
(16)	Camphor	76-22-2; 464-49-3
(17)	Carvone	99-49-0; 6485-40-1; 2244-16-8
(18)	beta-Caryophyllene (ox.)	87-44-5
(19)	Rose ketone-4 (Damascenone)	23696-85-7
(20)	alpha-Damascone (TMCHB)	43052-87-5; 23726-94-5
(21)	cis-beta-Damascone	23726-92-3
(22)	delta-Damascone	57378-68-4
(23)	Dimethylbenzyl carbonyl acetate (DMBCA)	151-05-3
(24)	Hexadecanolactone	109-29-5
(25)	Hexamethylindanopyran	1222-05-5
(26)	(DL)-Limonene	138-86-3
(27)	Linalyl acetate	115-95-7
(28)	Menthol	1490-04-6; 89-78-1; 2216-51-5
(29)	Methyl salicylate	119-36-8
(30)	3-methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)pent-4-en-2-ol	67801-20-1
(31)	alpha-Pinene	80-56-8
(32)	beta-Pinene	127-91-3
(33)	Propylidene phthalide	17369-59-4
(34)	Salicylaldehyde	90-02-8
(35)	alpha-Santalol	115-71-9
(36)	beta-Santalol	77-42-9
(37)	Sclareol	515-03-7
(38)	alpha-Terpineol	10482-56-1; 98-55-5

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

No	香料アレルゲン名称	CAS RN
(39)	Terpineol (mixture of isomers)	8000-41-7
(40)	Terpinolene	586-62-9
(41)	Tetramethyl acetyloctahydro naphthalenes	54464-57-2; 54464-59-4; 68155-66-8; 68155-67-9
(42)	Trimethyl benzenepropanol (Majantol)	103694-68-4
(43)	Vanillin	121-33-5
(44)	Cananga odorata and Ylang-ylang oil	83863-30-3; 8006-81-3
(45)	Cedrus atlantica bark oil	92201-55-3; 8000-27-9
(46)	Cinnamomum cassia leaf oil	8007-80-5
(47)	Cinnamomum zeylanicum bark oil	84649-98-9
(48)	Citrus aurantium amara flower oil	8016-38-4
(49)	Citrus aurantium amara peel oil	72968-50-4
(50)	Citrus bergamia peel oil expressed	89957-91-5
(51)	Citrus limonum peel oil expressed	84929-31-7
(52)	Citrus sinensis (syn.: Aurantium dulcis) peel oil expressed	97766-30-8; 8028-48-6
(53)	Cymbopogon citratus/schoenanthus oils	89998-14-1; 8007-02-01; 89998-16-3
(54)	Eucalyptus spp. leaf oil	92502-70-0; 8000-48-4
(55)	Eugenia caryophyllus leaf/flower oil	8000-34-8
(56)	Jasminum grandiflorum/officinale	84776-64-7; 90045-94-6; 8022-96-6
(57)	Juniperus virginiana	8000-27-9; 85085-41-2
(58)	Laurus nobilis fruit oil	8007-48-5
(59)	Laurus nobilis leaf oil	8002-41-3
(60)	Laurus nobilis seed oil	84603-73-6
(61)	Lavandula hybrida	91722-69-9
(62)	Lavandula officinalis	84776-65-8
(63)	Mentha piperita	8006-90-4; 84082-70-2
(64)	Mentha spicata	84696-51-5
(65)	Narcissus spp.	Diverse, including 90064-25-8
(66)	Pelargonium graveolens	90082-51-2; 8000-46-2
(67)	Pinus mugo	90082-72-7
(68)	Pinus pumila	97676-05-6
(69)	Pogostemon cablin	8014-09-3; 84238-39-1
(70)	Rose flower oil (Rosa spp.)	Diverse, including 8007-01-0, 93334-48-6, 84696-47-9, 84604-12-6, 90106-38-0, 84604-13-7, 92347-25-6
(71)	Santalum album	84787-70-2; 8006-87-9
(72)	Turpentine (oil)	8006-64-2; 9005-90-7; 8052-14-0

図表 3-8 玩具指令における金属等 19 物質の移行限度の制限値（附属書 II part III）

制限対象物質	移行限度 (mg/kg)		
	区分 1: 固体 (粉末状)	区分 2: 液状又は粘着状	区分 3: 表面からの剥離
Aluminium	2,250	560	28,130
Antimony	45	11.3	560
Arsenic	3.8	0.9	47
Barium	1,500	375	18,750
Boron	1,200	300	15,000

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

制限対象物質	移行限度 (mg/kg)		
	区分 1: 固体 (粉末状)	区分 2: 液状又は粘着状	区分 3: 表面からの剥離
Cadmium	1.3	0.3	17
Chromium (III)	37.5	9.4	460
Chromium (VI)	0.02	0.005	0.053
Cobalt	10.5	2.6	130
Copper	622.5	156	7,700
Lead	2	0.5	23
Manganese	1,200	300	15,000
Mercury	7.5	1.9	94
Nickel	75	18.8	930
Selenium	37.5	9.4	460
Strontium	4,500	1,125	56,000
Tin	15,000	3,750	180,000
Organic tin	0.9	0.2	12
Zinc	3,750	938	46,000

(2) 今後の改正に向けた動き

玩具安全指令（2009/48/EC）の改定に関するイニシアチブの事前影響評価⁵⁰では、CMR 物質以外の危険物質（内分泌攪乱物質や PBT/vPvB 物質、PMT 物質）の規制アプローチの欠如や 36 ヶ月以上の子供への化学物質のリスク、CMR 物質の緩和要件について言及したうえで、化学物質のリスクから子どもを確実に保護するための玩具安全指令の要件は不完全であると結論付けられた。

これを受け、2023 年 7 月に欧州委員会は玩具安全指令（2009/48/EC）の改定する新しい玩具安全規則の提案（COM(2023)462）を発表した⁵¹。主な内容は、玩具安全規則を CLP 規則案と整合させ、現在の Generic approach（玩具における CMR 物質の禁止）を、CLP 規則の調和分類が行われた物質のうち、内分泌攪乱物質（ヒト健康）区分 1 及び 2、呼吸器感作性区分 1、特定標的臓器毒性（単回、反復）区分 1 の物質にまで拡大するものである。なお、欧州委員会の当初案は欧州議会と欧州理事会が採択の検討に入っているが、欧州理事会にてここに皮膚感作性区分 1A が追加された案が現在作成されている。そのほか、EU 適合宣言に代わりデジタル製品パスポート（DPP）の導入も提案対象には含まれており、当該提案が通れば、デジタルコードのみで様々な化学物質含有情報が得られるようになると考えられる。

欧州議会は 2024 年 2 月に欧州委員会案を支持する決定を行い⁵²、Generic approach 以外

⁵⁰ European Commission (2021) Protecting children from unsafe toys and strengthening the Single Market – revision of the Toy Safety Directive, https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13164-Protecting-children-from-unsafe-toys-and-strengthening-the-Single-Market-revision-of-the-Toy-Safety-Directive_en

⁵¹ European Commission (2023) Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the safety of toys and repealing Directive 2009/48/EC, https://single-market-economy.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-safety-toys_en

⁵² European Parliament (2024) Parliament backs tighter EU rules for toy safety, <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20240308IPR19012/parliament-backs-tighter-eu-rules-for-toy-safety>

にも、PFAS やビスフェノール類の制限対象物質への追加・強化を提案している⁵³。これに対して、2024 年 5 月の欧州理事会での決定では、Generic approach については同意するものの、PFAS やビスフェノール類の制限対象物質への追加・強化は同意されなかった⁵⁴。そのため、2024 年 9 月に欧州議会が再度、欧州理事会との交渉開始を決定し⁵⁵、2024 年 12 月末までの合意に向けて調整が進められるとしているが、2025 年 2 月末現在でその後の動きについて報告はない。なお、Generic approach の拡大については同意されていることから、CLP 規則に基づく呼吸器感作性物質や皮膚感作性物質は玩具への意図的使用が基本的に制限されると想定される。

(3) 個別物質の規制根拠確認

(a) ホルムアルデヒド

現状のホルムアルデヒドの規定は、以下の通り、玩具に使用する材料に応じて、移行限度／放出限度／含有限度がそれぞれ設定されている。

- ✓ ポリマー玩具材料：1.5 mg/L（移行限度）
- ✓ 樹脂接着木材玩具材料：0.1 mL/m³（放出限度）
- ✓ 繊維玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
- ✓ 皮革玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
- ✓ 紙玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
- ✓ 水性玩具材料：10 mg/kg（含有限度）

上記の規制の根拠について確認を行った。具体的には、2019 年 11 月の EU 官報を確認した⁵⁶。その結果、上記の材料それぞれ別々に根拠が設定されていることが分かった。

- ✓ ポリマー玩具材料：1.5 mg/L（移行限度）
 - 玩具を口に含んだ際に経口曝露する可能性があることから、WHO 飲料水質ガイドライン⁵⁷によって設定されているホルムアルデヒドの TDI : 0.15 mg/kg/day に基づき、TDI の 10%玩具からの摂取だと想定して、体重 10 kg の子供は 0.15 mg/day 以上の摂取を制限することとした。なお、毎日 100 mL の唾液を摂取すると仮定して、1.5 mg/L とした。

⁵³ European Parliament legislative resolution of 13 March 2024 on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on the safety of toys and repealing Directive 2009/48/EC (COM(2023)0462 – C9-0317/2023 – 2023/0290(COD)),
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2024-0144_EN.pdf

⁵⁴ European Council (2024) Toy safety: Council adopts position on updated rules,
<https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2024/05/15/toy-safety-council-adopts-position-on-updated-rules/>

⁵⁵ MEPs vote to begin negotiations on EU toy safety law revision (2024/9/12),
<https://product.enhesa.com/1231992/meps-vote-to-begin-negotiations-on-eu-toy-safety-law-revision>

⁵⁶ <http://data.europa.eu/eli/dir/2019/1929/oj>

⁵⁷ WHO (1993) Guidelines for drinking-water quality. Second Edition. World Health Organisation. Geneva. p. 98.

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

- ✓ 樹脂接着木材玩具材料：0.1 mL/m³（放出限度）
 - WHO が一般の人々に対する感覚刺激を防ぎ、がんを予防するために設定した室内空気質のガイドライン値⁵⁸に基づき設定。
- ✓ 繊維玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
 - 2002 年に作成された OECD の SIDS⁵⁹によれば、ホルムアルデヒドによるアレルギー性接触皮膚炎の最低閾値濃度は 30 mg/kg とされている。これは、ACGIH, (1991) を参照した内容であり⁶⁰、感作された被験者のアレルギー性接触皮膚炎惹起の閾値は、パッチテスト用の 30 ppm (w/w)の水溶液から、ホルムアルデヒドを含む製品用の 60 ppm (w/w)まで、また、惹起の閾値は明確に確立されていないが、5 %水溶液以下と推定されるというものである。
- ✓ 皮革玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
 - 繊維玩具材料と同様の根拠。
- ✓ 紙玩具材料：30 mg/kg（含有限度）
 - 繊維玩具材料・皮革玩具材料と同様の根拠。
- ✓ 水性玩具材料：10 mg/kg（含有限度）
 - 健康と環境リスクに関する科学委員会（SCHER）による CMR 物質は玩具に含有されているべきではないという意見⁶¹を考慮し、欧州議会の欧州医薬品・医療品質局が発行した化粧品中の遊離ホルムアルデヒドの測定に関する試験方法（EDQM 法）の定量下限に近い値（10 mg/kg）を設定。防腐剤が放出する可能性のあるホルムアルデヒドの検出を考慮した値。

(b) 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one (BIT)

現状の BIT の規定は、以下の通り、水生玩具に対して含有限度が設定されている。

- ✓ 水性玩具：5 mg/kg（含有限度）

上記の規制の根拠について確認を行った。具体的には、2015 年 11 月の EU 官報を確認した⁶²。

- ✓ BIT は他の市販の化粧品防腐剤よりも感作ポテンシーは低く、中程度の感作性物質である。しかし、欧州の消費者においては重要な接触アレルゲンと結論付けている。

⁵⁸ World Health Organisation (WHO) 2010, WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. P. 140-142. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf

⁵⁹ <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=5525377e-1442-43d0-8c76-f8cacfadf8bb>

⁶⁰ ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6 th . Ed., 664-688, Cincinnati, 1991

⁶¹ Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). CEN's response to the opinion of the CSTEE on the assessment of CEN report on the risk assessment of organic chemicals in toys. Adopted on 29.5.2007. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_056.pdf

⁶² <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2015/2116/oj/eng>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.3 玩具指令

- ✓ BIT は CLP 規則に基づき感作性物質として分類されている。
- ✓ 上記を踏まえ、BIT を玩具に使用すべきではないと判断した。
- ✓ 欧州規格 EN 71-9:2005+A1:2007 では、使用すべきでない物質は適切な試験方法の定量限界（LOQ）に制限するべきとしている⁶³。そこで、LOQ である 5 mg/kg を制限値にすることとした。

⁶³ EN 71-9:2005+A1:2007, Annex A, section A.10.

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.4 殺生物性製品規則 (BPR)

3.2.4. 殺生物性製品規則 (BPR)

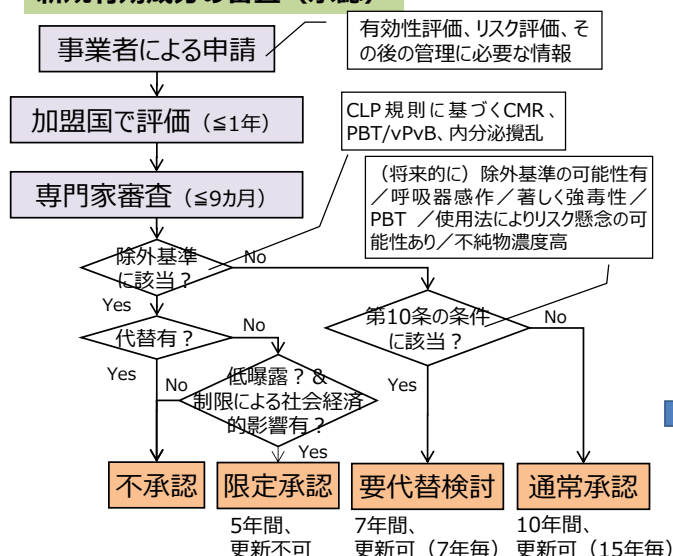
殺生物性製品規則 (BPR) は正式名称を「Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products」と呼び、2012 年に成立した比較的新しい法令である⁶⁴。法目的は、殺生物性製品の使用に関する規則により、人と動植物の健康と環境の両方を高いレベルで保護することとされている。BPR の規制制度の全体概要を図表 3-9 に示す。

【背景】 FIFRAを参考にBPDを導入→既存有効成分の再審査
スピード遅→中国産ソファー中DMFによる健康被害多発
→BPD (指令) がBPR (規則) に (規制強化)

【基本体系】 事業者が申請、国が認可 (No data, No market)

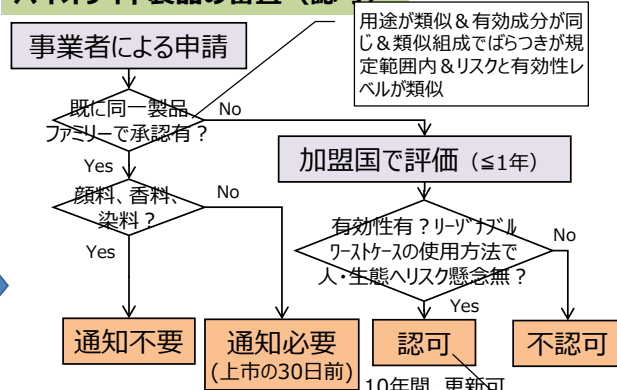
【特徴】 有効成分、バイオサイド製品 (右表)、機能付与成型品

新規有効成分の審査 (承認)



カテゴリ	バイオサイド製品の製品タイプ
消毒剤	ヒト衛生用 (PT1)、公衆衛生用 (PT2)、動物用 (PT3)、食料・飼料用 (PT4)、飲料水用 (PT5)
保存剤 (防腐剤)	工業用 (PT6)、フィルム (塗膜) 用 (PT7)、木材用 (PT8)、繊維用 (PT9)、建設材料用 (PT10)、液体冷却用 (PT11)、スライム防止用 (PT12)、金属加工用 (PT13)
有害生物駆除剤	殺鼠剤 (PT14)、鳥駆除剤 (PT15)、軟体・無脊椎動物駆除剤 (PT16)、殺魚剤 (PT17)、殺虫・殺ダニ剤 (PT18)、忌避剤・誘引剤 (PT19)、その他脊椎動物駆除剤 (PT20)
その他製品	船底等防汚剤 (PT21)、遺体防腐・剥製剤 (PT22)

バイオサイド製品の審査 (認可)



機能付与成型品 (処理された成型品) の規制

既存有効成分の審査

(EC1062/2014の付属書 II に記載の○物質) ⇒国が評価 (～2024年)

① 承認 → 3年間で要更新、② 非承認 → 18ヵ月販売・使用可能

表示義務

表示義務 (用法、用量、有効期間等 CLP表示に + a)

図表 3-9 欧州殺生物性製品規則 (BPR) の全体概要

BPR は呼吸器感作性と皮膚感作性に係る有害性データは、活性成分の承認を受けるために必要な情報要件として設定されている。

承認を受ける際に、第 10 条の要件に該当する場合は要代替検討の対象として CLP 規則に基づく「呼吸器感作性物質 (respiratory sensitiser)」の要件がある。当該要件により代替候補の対象となっているのは Glutaral, Glutaraldehyde, 1,5-pentanedial (CAS RN: 111-30-8) であり、2013 年 12 月 17 日～2014 年 2 月 15 日にかけてパブリックコメントが募集

⁶⁴ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02012R0528-20240611>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.2 欧州における法規制による管理

3.2.4 殺生物性製品規則 (BPR)

された⁶⁵。結果としては、PT2、3、4、6、11、12⁶⁶で承認され、PT2、4、6、11、12 には認可製品が上市・流通している⁶⁷ことから、当該物質は呼吸器感作性物質ではあるものの、BPR にて使用されている。少なくとも PT2 は消費者使用がある用途である。

⁶⁵ <https://echa.europa.eu/previous-candidates-for-substitution-and-derogations-conditions/-/substance-rev/5690/term>

⁶⁶ 消毒剤（公衆衛生用（PT2）、動物用（PT3）、食料・飼料用（PT4））
保存剤（工業用（PT6）、液体冷却用（PT11）、スライム防止用（PT12））

⁶⁷ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>

3.3. 米国における法規制による管理

3.3.1. 連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act）⁶⁸

（1）有害物質

事故が発生した場合に直ちに取るべき応急処置に関する情報を提供するために、有害物質の予防的ラベル表示を義務付けている。

有害物質は、以下の①、②の基準を満たす物質又は物質の混合物と定義されている。（第2条(f)(1)(A)項（15 USC § 1261(f)(1)(A)））

- ① 有毒であり、腐食性があり、刺激性があり、強い感作性（strong sensitizer）があり、可燃性又は燃焼性があり、分解、熱、又はその他の手段により圧力を発生する
- ② 通常又は合理的に予測可能な取り扱い又は使用（子供による合理的に予測可能な摂取を含む）中に、重大な人身傷害又は疾病を引き起こす可能性がある。

以下は本法令の対象外となる。

- ✓ 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法の対象となる農薬。
- ✓ 連邦食品医薬品化粧品法の対象となる食品、医薬品、化粧品。
- ✓ 容器に保管され、家の暖房、調理、又は冷蔵システムで使用される燃料
- ✓ タバコ及びタバコ製品。
- ✓ 1954年原子力法で定義された原材料、特殊核物質、又は副生物質

（a）有害物質における「強い感作性」の定義・「強い感作性」に該当する物質を含有する製品リスト

アレルギー又は光学的プロセスを通じて正常な生体組織に過敏症を引き起こし、同じ物質を再度適用すると過敏症が明らかになる物質で、委員会によって指定された物質が該当する。「強い感作物質」の基準は明文化されていない。

この定義を満たすと委員会が決定した対象製品のリストは、16 CFR § 1500.13⁶⁹に記載。具体的な物質・製品は以下のとおり。

- (a) パラフェニレンジアミン及びそれを含有する製品
- (b) 粉末オリス根及びそれを含む製品
- (c) エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、分子量 200 未満のジグリシジルエーテルを任意の濃度で含むエポキシ樹脂系。
- (d) ホルムアルデヒド及びホルムアルデヒドを 1%以上含む製品
- (e) ベルガモット油及びベルガモット油を 2%以上含む製品

⁶⁸ <https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Business-Education/Business-Guidance/FHSA-Requirements>

⁶⁹ 16 CFR § 1500.13 (<https://www.ecfr.gov/current/title-16/chapter-II/subchapter-C/part-1500/section-1500.13>)

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.3 米国における法規制による管理

3.3.1 連邦有害物質法 (Federal Hazardous Substances Act)

(2) 禁止有害物質

禁止有害物質は以下に該当する製品に含まれる物質となる (FHSA 第 2 条(q)(1)(B)項 (15 USC § 1261(q)(1)(B)))。

- ① 子供が使用することを意図した玩具又はその他の物品であって、有害物質であるか、又はそのような玩具又はその他の物品を託された子供がアクセスできるような方法で有害物質を帯びているか含んでいるもの。
- ② 家庭での使用を意図した、又は適切な形態で包装された有害物質であって、委員会が、当該物質について法の下で要求されている、又は要求される可能性のある注意ラベルにかかわらず、家庭における当該物質の存在又は使用に関連する危険の程度又は性質が、公衆の健康と安全の保護という目的が、そのような意図又は包装の場合、当該物質を州際通商の経路から排除することによってのみ適切に達成され得るとの判断に基づいて、規則により「禁止有害物質」に分類するもの

(a) 禁止有害物質の一覧

禁止有害物質のうち、化学物質に関連するものは以下のとおり (禁止有害物質には、花火の装置など直接化学物質に由来しないものも指定されている。) ⁷⁰。適用除外等詳細については、16 CFR § 1500.17 参照。

- ✓ 主に内部の石積み壁、床などに撥水处理として塗布することを意図しており、法律の第 2 条(1)の意味において「極めて可燃性が高い」混合物
- ✓ 四塩化炭素及びそれを含む混合物 (消火器に使用される四塩化炭素及びそれを含む混合物を含む)。
- ✓ 重量比で 10 パーセント以上の水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを含む液体排水管洗浄剤。
- ✓ 可溶性シアン化物塩を含む製品。
- ✓ 鉛を含有する、家庭用塗料又は表明コーティング剤/子供の向けの玩具/金属芯のキャンドル
- ✓ アスベストを含む一般用衣類 (熱傷に対する個人の保護を真摯に目的とし、合理的に予測可能な使用条件下でアスベスト繊維が空中に飛散しないように製造された衣類を除く)。
- ✓ 家庭での使用を意図した、又は家庭での使用に適した自己加圧式製品であり、原料又は噴射剤として塩化ビニルモノマーを含むもの。

(3) 管理措置

(a) ラベル表示

「有害物質」の定義を満たす製品には、以下のラベル要件を満たす特定の注意事項を記載

⁷⁰ <https://www.ecfr.gov/current/title-16/chapter-II/subchapter-C/part-1500/section-1500.17>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.3 米国における法規制による管理

3.3.1 連邦有害物質法 (Federal Hazardous Substances Act)

する必要がある (16 C.F.R. § 1500.121)。直接の容器 (直接の容器のラベルが見えない場合は外装箱も含む) には、以下の情報を英語で記載する必要がある。

- ✓ 注意喚起語 (毒物、危険、警告、注意)
- ✓ 主な危険性の説明 (例: 可燃性、蒸気有害、火傷の原因)
- ✓ 危険の原因となる物質の一般名又は化学名
- ✓ 従うべき、又は避けるべき行動を説明する予防措置
- ✓ 必要又は適切な場合の応急処置の指示
- ✓ 特別な注意を必要とする荷物の取り扱いと保管の指示
- ✓ 「子供の手の届かないところに保管してください」又はそれと実質的に同等の、又は子供を対象とした有害物質に対する子供を保護するための適切な指示
- ✓ 製造者、梱包者、販売者、又は販売者の名称及び事業所

(b) 禁止

非常に危険である (禁止有害物質) か、又はラベル表示が消費者を保護するのに十分でないような特定の製品を禁止することを認めている (第 2 条(q)(1)(B))。

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.3 米国における法規制による管理

3.3.2 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法 (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act)

3.3.2. 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法 (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act)

71

FIFRA は、農薬・殺虫剤・殺菌剤等の登録、販売、使用に関する規制を定める法令である。

(1) 農薬登録

国内で流通させるためには農薬等の登録が必須であり、EPA がリスク評価を実施し、農薬等の登録を行っている。(第 136a 条(c)(5))

(2) 管理措置

(a) ラベル表示

登録された全ての農薬等の製品には以下項目を明確にラベルに表示しなければならない(第 136a 条(c))。

- ✓ 販売製品名、ブランド、商標
- ✓ 製造者又は登録者の氏名及び住所
- ✓ 内容量
- ✓ 製品登録番号
- ✓ 生産事業所番号
- ✓ 成分表示
- ✓ 危険有害性及び注意事項
- ✓ 使用方法
- ✓ 用途分類

感作性に関しては、危険有害性及び注意事項の中で記載することになっており、注意事項として「製品が感作性物質である場合：長時間又は頻繁に皮膚に接触すると、人によってはアレルギー反応を考える可能性がある。」旨を記載しなければならない。

なお、ラベルへの虚偽記載、基準に適合しない包装、模造品、ラベル表示情報の欠如、目立たない記載については、不当表示(第 136 条(q))にあたり、販売等の禁止対象となる。

(b) 使用制限

登録された農薬等の中には、「使用制限がある農薬」として分類されているものがある。これらは、使用制限に分類される農薬等の使用又は使用の監督を行う権限を持つと認定された「認定アプリーケーター」又は、「認定アプリーケーター」の監督下にある者のみ使用することができるとされている。(第 136 条(i))

⁷¹ <https://www.epa.gov/enforcement/federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act-fifra-and-federal-facilities>

3.4. 論文における法規制の比較調査

3.4.1. 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

Krogh et al. (2025)⁷²では、欧州において感作性に関連する 7 つの法規制について、比較検討を実施している。本章では欧州の感作性に対するリスク管理について、欧州現地の見解を把握すること目的に、本論文に記載の事項について報告する。

(1) 背景・目的

欧州連合では皮膚感作から国民を保護することを目的とした法律があるにもかかわらず、一般人口の 4 分の 1 以上が少なくとも 1 つの化学物質に対して感作しているとの報告がある。そこで本論文では、皮膚感作に関する欧州の法律の概要と比較を実施している。さらに、EU の法律とリスク評価プロセスの改善に関する専門家と利害関係者の意見を集め、改善に向けた対案を行っている。

(2) 調査対象

対象とした法令は以下の通り。

- ✓ CLP 規則 (EC) No.1272/2008
- ✓ REACH 規則 (EC) No.1907/2006
- ✓ 化粧品規則 (EC) No.1223/2009
- ✓ バイオサイド規則 (EU) No.528/2012 (BPR)
- ✓ 洗剤規則 (EC) No.648/2004
- ✓ 玩具指令 2009/48/EC
- ✓ 植物防護製品(農薬)規則 (EC) No.1107/2009

上記の法令に対して、(A) 目的、(B) 法的義務、(C) 要求する皮膚感作試験 (in vivo 試験及び代替的な非動物試験)、及び (D) 法律が皮膚感作を防ぐためにどのように作用するか (規制メニュー及び作用機序) の調査が実施された。

また、各法令の効果及びリスク評価手法についてステークホルダーの意見を集めるために、事業者、規制当局、研究者/臨床医、NGO 等の 4 つのグループに対してアンケート調査を実施した。

(3) 法令の差異と筆者らの提案

各法令について、「人の健康の高いレベルの保護を確保し、欧州域内市場の機能を確保す

⁷² Krogh Pedersen, M., Schwensen, J.F.B., Alfonso, J.H., Mollerup, S., Selvestrel, G., Rudén, C., Wilks, M.F. and Johansen, J.D. (2025), Legislation and Current Practices Concerning Risk Assessment of Skin Sensitizers in the European Union: A Comparative and Survey Study. Contact Dermatitis. <https://doi.org/10.1111/cod.14754>

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

る」という共通の目的を持つ一方で、要求される試験法、使用するリスク評価モデル、リスク管理手法、規制が発動する閾値の観点において調和がとれていないと分析している。

試験法について、REACH とバイオサイド規制は広範囲な皮膚感作性試験を受け入れている。CLP では試験要件は課されていないが、他の規制において要求された幅広いデータに対し、どのように毒性区分を付与するか基準（評価手順）を提示している。一方他の法令では受け入れ可能な法令について限定しており、農薬規則では局所リンパ節試験（LLNA）が義務化されている一方で化粧品規則では新規の *in vivo* 試験が禁止となっている⁷³。ヒトにおける誘導試験（過去に実施されたもの）は REACH、バイオサイド規制と化粧品規則で受け入れ可能となっている。NAMs は REACH、バイオサイド規制、化粧品規則と農薬規則⁷⁵において受け入れ可能としている。また全ての法令において、試験は混合物ではなく単一物質において実施されている。

リスク管理手法について、REACH と CLP は、安全性データシート（SDS）や警告ラベルをはじめとする情報伝達義務を事業者課している。REACH 規則では認可及び制限が課される場合があるが、ニッケルや六価クロムにおけるセメント、皮革など、特定の用途や製品を対象とすることを可能としている。化粧品規則は禁止、制限リストを持ち、ネガティブリストによる管理を実施しているが、着色料や防腐剤、UV フィルターなど一部の用途についてはポジティブリストによる管理も併用している。また 1997 年以降化粧品は香料を除く全ての成分について開示を義務づけている（全成分表示）が、2004 年の法改正により 26 の香料アレルゲンについても表示義務が課された⁷⁶。洗浄剤規則でもアレルゲン成分について表示義務を課している。

閾値について、CLP 規則では、混合物を皮膚感作性として分類しなければならない一般的な濃度限界値を区分 1 及び IB で >1%、区分 1A で >0.1% と設定しており⁷⁷、また濃度基準値の 10%⁷⁸を超えて感作性物質を含む場合は補助有害性ラベル EUH208 を表示し、その感作性物質を含む旨をラベル表示しなければならない。化粧品規則の香料表示はリーフオン製品で 0.001% 以上、リンスオフ製品に 0.01% 以上の場合に義務づけられる。洗剤規制では 0.01% 以上で表示義務が課される。

筆者らは各法令の特徴的な共通点及び違う点について、図表 3-10 のように整理しており、またそれぞれの調和に向けた改善提案を行っている。

⁷³ ただし過去の試験データは使用可能

⁷⁴ REACH 規則とバイオサイド規則では、LLNA 試験が *in vivo* における第一選択肢となっている

⁷⁵ 農薬規則では原則 LLNA 試験が必要だが、申請者がその必要性・正確性を正当化できる場合には、他の試験のデータを使用することができる

⁷⁶ なお近年の法改正により、表示義務香料が 81 物質に拡大された

⁷⁷ 一般的な限界値では十分な保護効果が得られない可能性がある場合には、より低い特定濃度限界値が設定される

⁷⁸ 一般的な限界値が適用される物質の場合、区分 1 および IB で >0.1%、区分 1A で >0.01%

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

図表 3-10 法令の比較から得られた主な所見と、改善提案⁷⁹

トピック	特徴(概要)	改善提案
目的	法令共通: 人の健康の高水準での保護	法令効果の研究的なフィードバック機構を設ける
試験法	幅広: LLNA の義務化(農薬)、LLNA が in vivo の第一選択(REACH)、in vivo 使用不可(化粧品)	一つの試験戦略/データ要件
リスク評価モデル	半定量的分類(CLP の 1A;1B)、不明(ケースバイケース)の場合も(化粧品)	共通の定量的リスク評価手法の開発
リスク管理手法	幅広: 情報提供(CLP)から制限/禁止(化粧品規則、REACH)、上市前承認(PPP、バイオサイド)	予防的な観点からの有効性の検討
規制が発動する閾値	ケースバイケースで異なる場合(化粧品規制) 分類のカットオフ値(CLP)	調和の取れた行動基準の策定

(4) アンケート

(a) 回答者の属性

回答した規制当局の属性及び所管法令を図表 3-11 に示す。調査対象とした事業者、規制当局、研究者/臨床医、NGO 等の 4 つのグループ全てより回答を得た。規制当局については、EU 加盟国及び密接な関係をもつ 3 か国(アイスランド、ノルウェー、スイス)を含む、24 か国から回答を得ており、主に公衆衛生当局(41%)と化学物質当局(34%)から回答を得た。回答した規制当局の所管法令は、主に REACH 及び CLP であったが、調査対象の全ての法令がいずれかの回答に含まれていた。

公衆衛生当局と化学物質当局の所管法令の比較を図表 3-12 に示す。例えば化粧品規則について公衆衛生当局の 75% (12/16)、化学物質当局の 23% (3/13) が自らの所管であると回答するなど、当局の属性ごとの所管法令についてはそれぞれに大まかな傾向はありつつも、各国により異なる場合も見られた。また公衆衛生当局は、他の属性の当局と比べ、今回調査対象としていないその他の化学物質関連の法令を所管する割合が高かった。

研究者/臨床医は 13 か国から回答があった。産業界からは、化学産業、製薬、雇用者及び及び労働者団体、化粧品、洗浄衛生、塗料、コーティング剤及び接着剤業界から、11 の業界団体と 12 の個別事業者(4 小規模、5 中堅、3 大規模)から回答を得た。NGO は一般消費者団体(60%)と、アレルギーに特化した団体(40%)の双方から回答を得た。

(b) 集計結果: 使用しているリスク評価手法

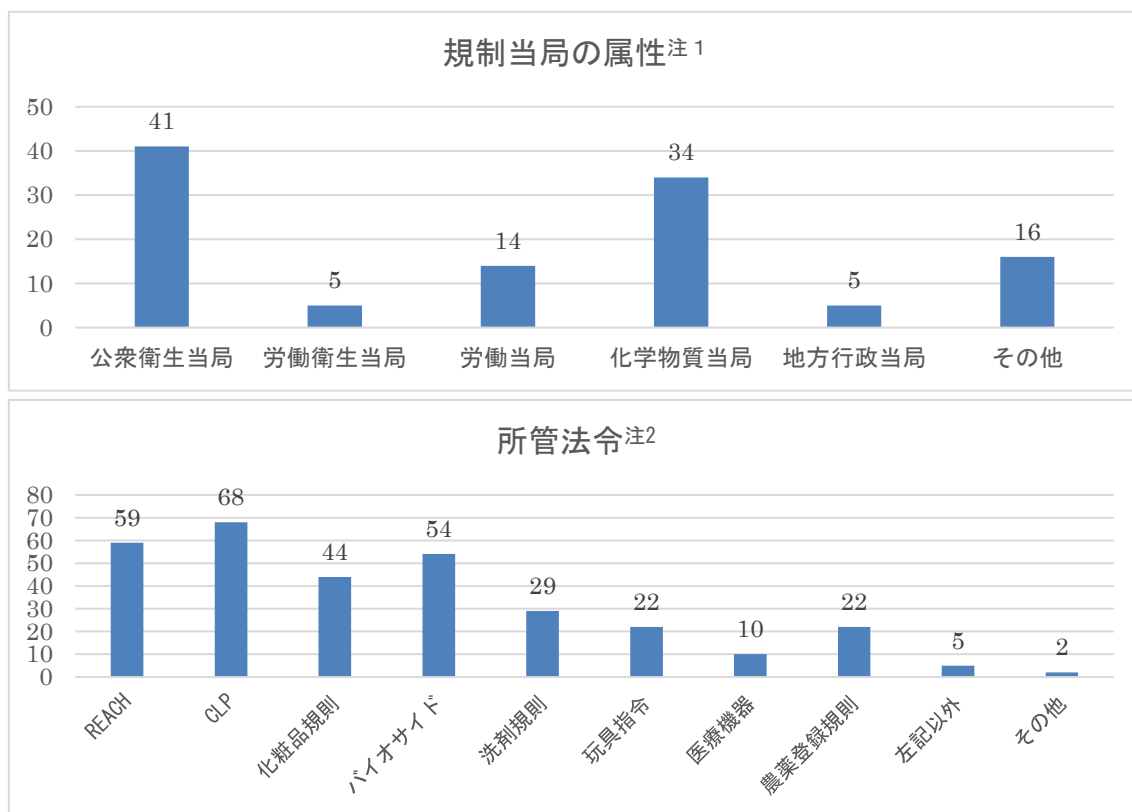
リスク評価を実施していると回答した者が、使用しているリスク評価手法を図表 3-13 に示す。規制当局は主に CLP 分類などの半定量的リスク評価を実施しており、研究者/臨床医は主に表示・感作性試験・化学分析を用いた定性的リスク評価を実施していた。定量的リスク評価(QRA)や NGRA は、事業者や当局者を含め実施していると回答した者は限られていた。

⁷⁹ Krogh et al. (2025) よりみずほリサーチ&テクノロジーズ作成

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

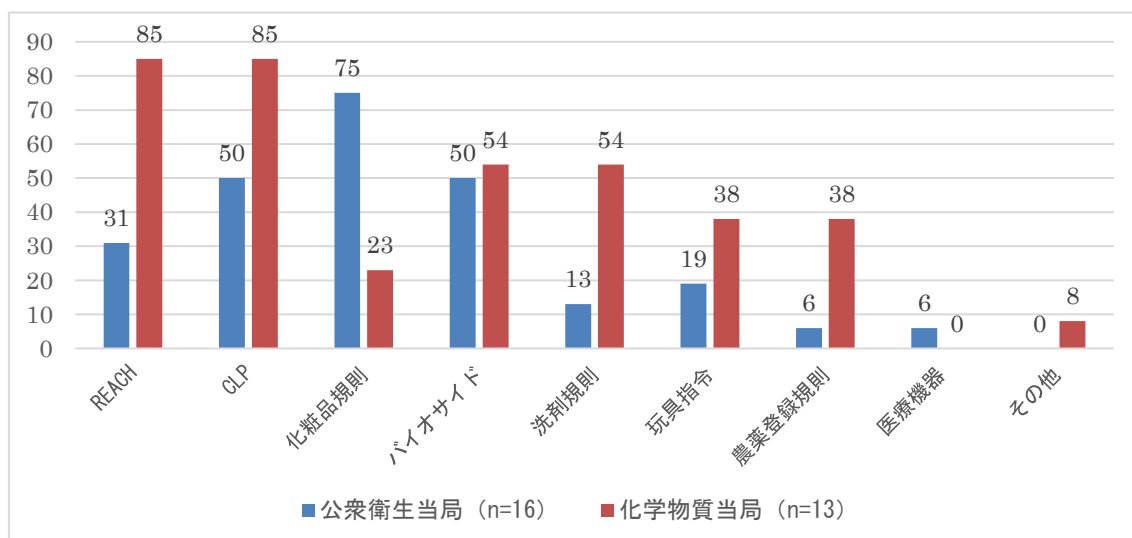
3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究



図表 3-11 回答した規制当局の属性と所管法令 79

注1) 回答者が申告した当局属性の割合 (%)。注2) 回答者が所管すると回答した法令の割合 (%)。複数回答可 (n=44)。



図表 3-12 公衆衛生当局と化学物質当局の所管法令の比較 79

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

図表 3-13 使用しているリスク評価手法⁷⁹

回答	規制当局 (n=19),%(n)	研究者 (n=15),%(n)	NGO (n=5),%(n)	産業界 (n=15),%(n)	合計(n=45) %(%範囲)
定量的リスク評価(QRA)	10% (2)	20% (3)	0	17% (1)	13% (0-20)
存在量/ラベルを元にした 定性的(ハザード)評価	47% (9)	73% (11)	80% (4)	83% (5)	64% (47-83)
半定量的リスク評価(CLP 分類など)	63% (12)	27% (4)	60% (3)	83% (5)	53% (27-83)
次世代リスク評価(next generation risk assessment (NGRA,NAMs))	21% (4)	7% (1)	0	0	11% (0-21)
惹起試験	37% (7)	60% (9)	0	0	36% (0-60)
皮膚感作性物質に対する 製品の化学分析	N/A	53% (8)	60% (3)	17% (1)	46% (17-60)
その他	26% (5)	7 (1)	0	0	13% (0-26)

注：設問「Which risk assessment methods do you use?」に対する回答を集計したもの（複数回答可）。N/A は、そのグループのアンケート表に当該選択肢がなかったことを示す。

(c) 集計結果：法規制効果

現在の法規制による効果、保護水準が十分かどうかについて、各ステークホルダーの回答結果を図表 3-14（消費者用製品）、図表 3-15（業務用製品）に示す。消費者製品については、規制当局の 1/3（34%）、研究者と NGO の大半（それぞれ 77%と 75%）が、現在の保護レベルでは消費者を十分に保護できないと述べている。一方産業界の大半（78%）が現在の保護水準は十分であると述べている。業務用製品についても、NGO を除き、同じ傾向を見られた。

当局について属性別に回答を比較した結果を図表 3-16（消費者用製品）、図表 3-17（業務用製品）、に示す。業務用製品について、公衆衛生当局と化学物質当局の評価に大きな違いはなく、共に 1/3 程度が現在の保護水準は十分であると述べている。一方で消費者用製品については当局の属性ごとに評価がわかれており、公衆衛生当局は十分であるとの評価が多いのに対し、化学物質当局は不十分であるとの評価が 63%であった。

(d) 集計結果：改善要求（法規制）

現行の法規制の改善点について、各ステークホルダーの回答結果を図表 3-18 に示す。全てのステークホルダーにおいて、法律全体での調和（全体の 83%）とデータ共有（全体の 68%）が必要であるとされた。研究者と NGO は 6 割以上が規制閾値の引き下げを、半数近くが強力な感作性物質の全面禁止を求めているのに対し、産業は閾値の引き下げや強力な感作性物質の全面禁止を支持していないことが分かった。法規制について、改善の必要はないと述べたのは全体の 4%にとどまり、何らかの改善が求められていることが分かった。

当局について属性別に回答を比較した結果を図表 3-19 に示す。公衆衛生当局が禁止を支持する割合が高いのに対し、化学物質当局は閾値の引き下げを支持することが多いのがわかった。

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

図表 3-14 現行法規制による保護水準に対する評価
(ステークホルダー別、消費者製品) ⁷⁹

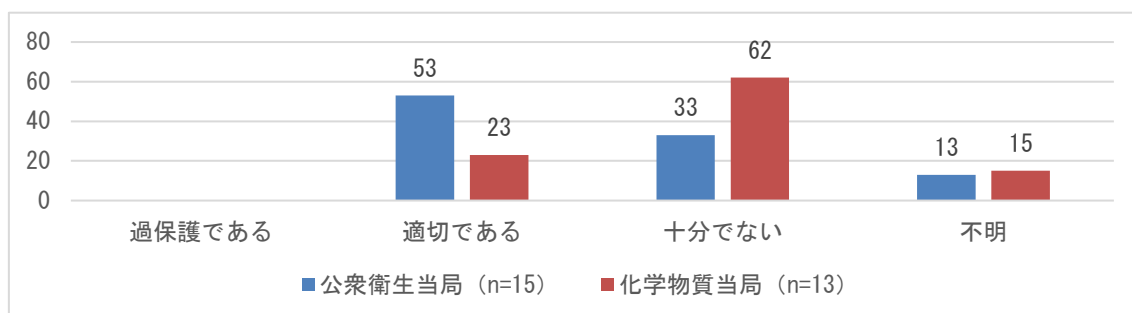
回答	規制当局 (n=38),%(n)	研究者 (n=30),%(n)	NGO (n=8),%(n)	産業界 (n=23),%(n)	合計(n=99) %(%範囲)
現在の規制や規制手段は過保護(overprotective)である	0	7% (2)	0	9% (2)	4% (0-9)
現在の規制や規制手段は適切(adequate)だ	42% (16)	13% (4)	25% (2)	78% (18)	40% (13-78)
現在の規制や規制手段では十分な保護ができない(not sufficiently protective)	34% (13)	77% (23)	75% (6)	13% (3)	46% (13-75)
不明	24% (9)	3% (1)	0	0	10% (0-24)

注：設問「What is your opinion concerning current tools and legislations of skin sensitizers in EU regarding consumer products?」に対する回答を集計したもの（択一式）。

図表 3-15 現行法規制による保護水準に対する評価
(ステークホルダー別、業務用製品) ⁷⁹

回答	規制当局 (n=38),%(n)	研究者 (n=30),%(n)	NGO (n=8),%(n)	産業界 (n=23),%(n)	合計(n=99) %(%範囲)
現在の規制や規制手段は過保護(overprotective)である	0	3% (1)	0	9% (2)	3% (0-9)
現在の規制や規制手段は適切(adequate)だ	34% (13)	10% (3)	49% (4)	78% (18)	38% (10-78)
現在の規制や規制手段では十分な保護ができない(not sufficiently protective)	26% (10)	77% (23)	13% (1)	13% (3)	38% (13-77)
不明	40% (15)	10% (3)	38% (3)	0	21% (0-39)

注：設問「What is your opinion concerning current tools and legislations of skin sensitizers in EU regarding occupational products?」に対する回答を集計したもの（択一式）。

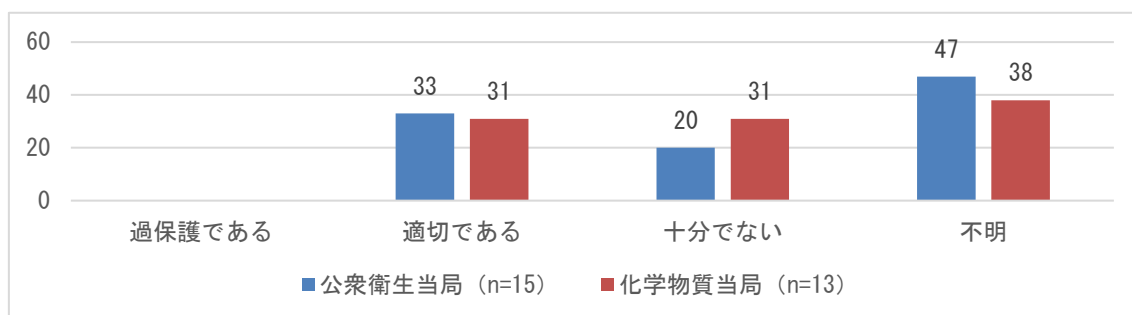


図表 3-16 現行法規制による保護水準に対する評価
(割合 (%))、当局属性別、消費者用製品) ⁷⁹

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

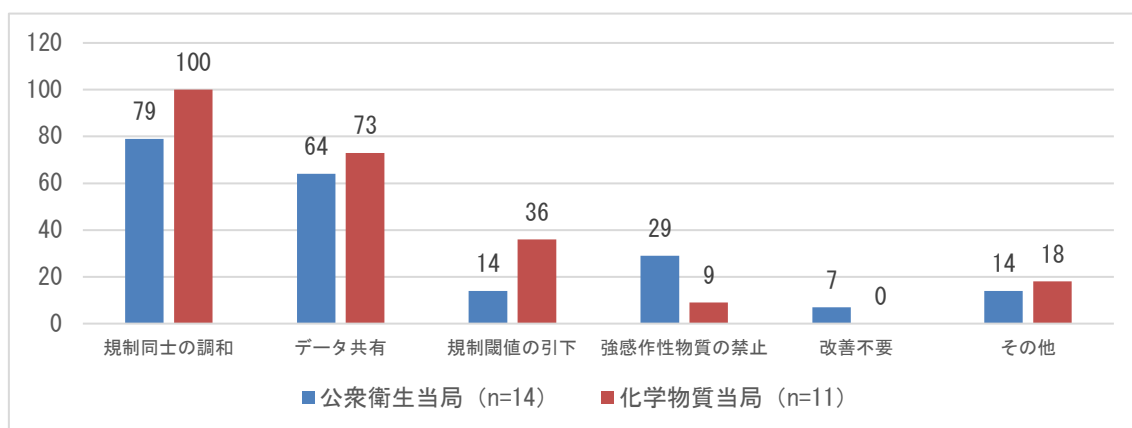


図表 3-17 現行法規制による保護水準に対する評価
(割合 (%)、当局属性別、業務用製品) ⁷⁹

図表 3-18 法規制において必要な改善 (ステークホルダー別)

回答	規制当局 (n=34), % (n)	研究者 (n=31), % (n)	NGO (n=8), % (n)	産業界 (n=20), % (n)	合計 (n=93) % (%範囲)
規制同士の調和	88% (30)	74% (23)	88% (7)	85% (17)	83% (74–88)
データ共有	65% (22)	74% (23)	75% (6)	60% (12)	68% (60–75)
一般的な (generic) 規制閾値の引き下げ	29% (10)	68% (21)	63% (5)	0	39% (0–68)
強力な感作性物質の全面禁止	18% (6)	42% (13)	10% (2)	10% (2)	27% (10–50)
改善不要	6% (2)	3% (1)	0	5% (1)	4% (0–6)
その他	9% (3)	29% (9)	0	5% (1)	14% (0–29)

注：設問「What may improve the legislation concerning risk assessment of skin sensitization on an EU level?」に対する回答を集計したもの（複数回答可）。



図表 3-19 法規制において必要な改善 (割合 (%)、当局属性別) ⁷⁹

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

(e) 集計結果：改善要求（リスク評価関連）

リスク評価手法の改善のための各ステークホルダーの要求を図表 3-20 に示す。全体を通じもっとも求められているのはより包括的な曝露データであり、全体の 78%、研究者の 97% が要求している。ニーズの多い改善点としては皮膚感作の作用機序の解明、非動物性試験（ex vivo 試験）の改良が続くが、ex vivo 試験については産業界からの要求が比較的少なかった。また、研究者の 57%が惹起をベースとしたリスク評価手法が必要であると回答したのに対し、規制当局と産業界からの改善要求は少なかった（27%、25%）。

当局について属性別に回答を比較した結果を図表 3-21 に示す。全体として、化学物質当局の方が改善のニーズが多く、特に曝露データと複合曝露については化学物質当局が 9 割近く改善を求めているのに対し、公衆衛生当局は約半数にとどまった。一方で、惹起をベースとしたリスク評価手法は公衆衛生当局の方でニーズが多いことが分かった。

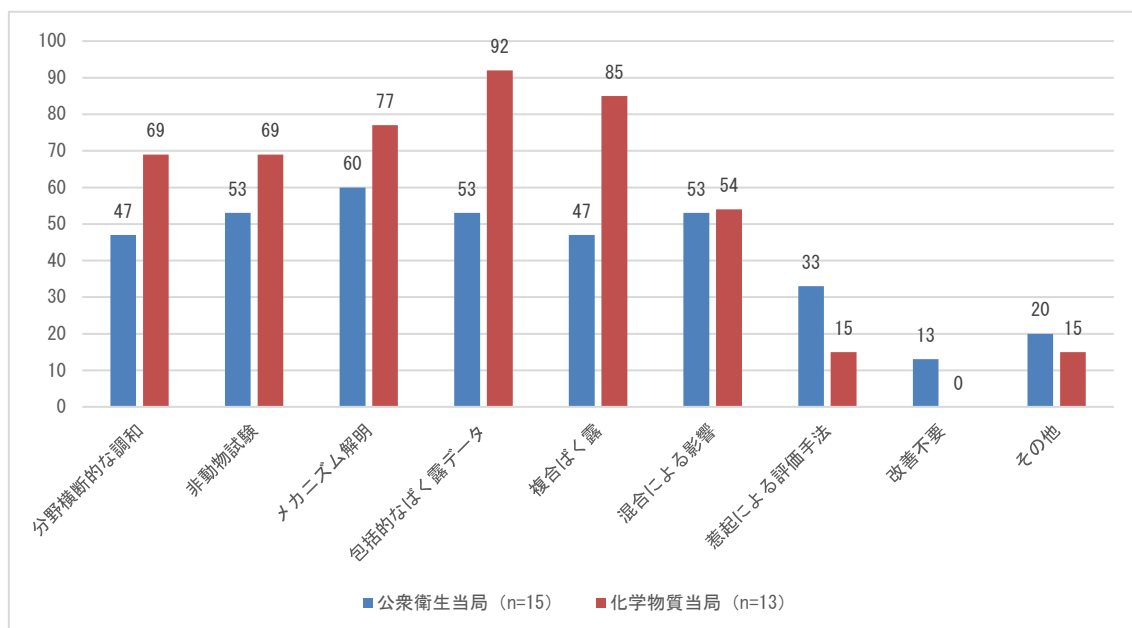
図表 3-20 リスク評価において必要な改善（ステークホルダー別）⁷⁹

回答	規制当局 (n=37) , % (n)	研究者 (n=30) , % (n)	NGO (n=8) , % (n)	産業界 (n=20) , % (n)	合計 (n=95) % (%範囲)
毒物学の（エンドポイントの）分野横断的な調和	54% (20)	67% (20)	75% (6)	65% (13)	62% (54-75)
非動物試験の改善	68% (25)	80% (24)	63% (5)	45% (9)	66% (45-80)
皮膚感作のメカニズムの解明	70% (26)	73% (22)	88% (7)	55% (11)	69% (55-88)
消費者製品/業務用製品への皮膚接触に関するより包括的な曝露データ	70% (26)	97% (29)	63% (5)	70% (14)	78% (63-97)
複合曝露に関するデータ	62% (23)	73% (22)	63% (5)	45% (9)	62% (45-73)
物質の混合による影響に関するデータ	49% (18)	63% (19)	63% (5)	40% (8)	53% (40-63)
ハザード評価	0	43% (13)	50% (4)	10% (2)	33% (10-50)
惹起閾値をベースにしたリスク評価手法	27% (10)	57% (17)	50% (4)	25% (5)	37% (25-57)
改善不要	5% (2)	0	0	10% (2)	4% (0-10)
その他	11% (4)	17% (5)	0	10% (2)	12% (0-17)

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究



図表 3-21 リスク評価において必要な改善（当局属性別）⁷⁹

(f) まとめと考察

回答者の関心の範囲が広いことを考慮すると、全体として 46%と 38%が、それぞれ消費者製品と職業製品に関して現在の規制が十分に保護されていないと考えていることは注目に値する。しかし、研究者（77%）と産業界（13%）など、ステークホルダー間のかかなりの違いが明らかであった。筆者らによれば、この多様性は、皮膚感作に関するデータを規制システムにフィードバックできるシステムがさらに検討されるべきであることを示している。すなわち、各ステークホルダーの意見に隔たりがあるため、規制効果と必要性について議論をするための客観的なデータと、それを収集するための調査システムが必要であると主張しており、製品からの曝露による皮膚感作の実態について把握すべきと主張している。

法令改善については、多くのステークホルダーが各法令における調和の必要性について言及した。例えば例えば、保存料のメチルジブプロモグルタロニトリル（MDBGN）は強い感作性が指摘されており、化粧品規則において禁止となっている一方、CLP の調和分類はなく、届出られた自己分類においても区分が付けられたのは 57%のみであった。筆者らは、EU の「1 物質 1 評価」戦略に言及しつつ、各法令における評価の調和の必要性を主張している。

リスク評価手法について、筆者ら QRA モデルが受け入れられていないことを指摘しており、アンケートの結果においても規制当局や業界において使用されていないことが明らかとなった。また代替試験法や NAMs、曝露データの不足や複合曝露の影響など、様々な観点から感作性に関するリスク評価手法には幅広い課題とニーズがあることが明らかになった。有害性の評価については評価手法が定まっている一方、特に安全な曝露レベルの設定に

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.4 論文における法規制の比較調査

3.4.1 欧州連合における皮膚感作性物質のリスク評価に関する法律と現在の実践:比較調査研究

については課題が多く、ほとんどの法令において定量的な評価手法は定まっていないと指摘している。

また、同じ当局においても公衆衛生当局と化学物質当局で回答が異なる箇所があった。消費者製品に対する規制が十分かどうかの自己評価について違いがあり、また公衆衛生当局は禁止措置に改善が必要、化学物質当局は閾値に改善が必要と述べている。リスク評価手法についても関心時が異なり、化学物質当局は曝露データについて、保健衛生当局は惹起におけるリスク評価手法について改善が必要と述べている。この差異に関する考察は本論文ではされていないが、両者は所管する法令が異なっており、各法令や規制対象によって必要となる規制メニューや評価手法が異なることが示唆される。

3 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

3.5 業界団体等の自主管理

3.5.1 基本的な考え方

3.5. 業界団体等の自主管理

3.5.1. 基本的な考え方

本項では、法規制のほか業界団体等が実施している自主的な管理方法や取組みについて整理する。

3.5.2. Household & Commercial Products Association (HCPA)

HCPA は、米国の仮定や商業環境の清掃、保護、維持、消毒に使用される製品を製造、販売する企業で構成される業界団体である。

具体的な基準等は設けていないものの、消費者向け製品に関するデータベースを作成しており、成分の情報伝達の手段として使用されている。

(1) Consumer Product Ingredients Database⁸⁰

検索項目としては、図表 3-22 のとおり。

図表 3-22 データベースにおける検索項目

項目	具体例
物質名	(自由記述)
CAS RN	(自由記述)
物質の機能	乳化安定剤、潤滑剤等
製品種類	エアゾール製品、抗菌製品、病害虫管理等
官能基	アルコール、アルデヒド等
VOC ステータス	VOC、Non-VOC
法規制	CPSC FHSA、EU SVHC 等
化合物の種類	単体、混合物等
化学物質の由来	合成、植物等

3.5.3. Global Electronics Council (GEC)⁸¹

GEC は、電子機器を対象に調達担当者・消費者が持続可能な製品を特定、選択するための認証 EPEATTMエコラベルを管理、認証している機関である。

管理は、基準による認証と認証の表示によって行っている。

「Reduction of Chemicals of Concern Criteria」を 2025 年 1 月に発行している。文書では、法規制の遵守から自主的な管理事項まで各種基準や手続きが定められている。認証に際して、自主的な管理事項の対応状況を点数化して活用するようであるが、文書は暫定的なものとなっており、運用については現時点では不明瞭である。

感作性に関連する内容としては、PSC (Prolonged Skin Contact) 材料に関するものが挙げられる。文書内、適合性とリスク評価の項目があり、携帯電話、マウス、キーボード、リモコン、ヘッドセット等の電子機器に使用される材料について、皮膚刺激性、皮膚感作性についてのリスク評価を行い、製品への使用が許容されるかどうかを決定する手続きを備え

⁸⁰ <https://www.productingredients.com/ingredients/browse>

⁸¹ <https://globalelectronicscouncil.org/ja/> (2025 年 2 月 12 日アクセス)

ていなければならないと記載されている。

PSC の定義は、REACH Annex XVII, entry 27 (Ni に限定されない) より、「2 週間以内に 3 回以上 10 分以上、又は 2 週間以内に 1 回以上 30 分以上皮膚に接触すること」とされており、PSC の懸念物質は、「EU 分類、表示及び包装 (CLP) 規則 EC No 1272/2008 の付属書 V1 に記載され、危険有害性の区分 1、1A、又は 1B である化学物質」である。

リスク評価については下記を含める必要があると記載されている。

①既知の皮膚刺激、感作特性のハザードプロファイル

②組成、皮膚への化学物質の移行に関する情報、合理的に予測可能な使用条件に基づく曝露の可能性

皮膚刺激のリスク評価は定性的でも構わないが、皮膚感作のリスク評価は定量的である必要がある。

ハザードプロファイルには、下記を含む文献やサプライヤー情報を利用できる。

(a) 化学的、物理的特性

(b) 皮膚刺激、皮膚感作の可能性及び構造的に関連する化学物質に関する既存情報

(c) 定量的構造活性相関 (QSAR) のリードアクロス、(QSAR) 予測

(d) 生物学的試験

3.5.4. OEKO-TEX Service GmbH（エコテックス）⁸²

エコテックスは、スイスに本部を置く機関で、欧州 15 カ国と日本の独立した検査研究機関で構成される、繊維製品における安全性持続可能性等に関する認証を行っている機関である。

管理は、含有規制による認証と認証ラベルの表示によって実施している。

含有規制は、製品のクラスごとに分けられており、感作性が関連する物質では以下のように基準が設けられている。

図表 3-233-24 規制物質と基準の一例

物質	クラス I 乳幼児用 (36 か月未満))	クラス II 肌接触大 (肌着等)	クラス III 肌接触小 (外衣等)	クラス IV 装飾用 (インテリア用)
ニッケル(※金属素材)	1.0(0.5※) mg/kg	4.0(1.0※) mg/kg	4.0(1.0※) mg/kg	4.0(1.0※) mg/kg
アゾジカルボンアミド	1000 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg

※ボタン、ホック、バックル等の金属素材でできている付属品

認証に当たっては、以下情報・対応が必要とされている。

- ①書類審査（購入先、使用物質等を申請）
- ②サンプルの分析試験（素材、染色、仕上げ加工）
- ③訪問監査（現場確認、アドバイス）、3 年ごとに実施

3.5.5. bluesign technologies ag⁸³

bluesign technologies ag は、スイスに本部を置き、繊維・皮革製品のサプライチェーン全体から有害な化学物質を低減するよう管理している認証機関である。

管理は、サプライチェーン全体に対して基準を設け、認証しており、認証を表示することによって実施している。

感作性に関する基準として、以下が挙げられる。

<感作性分散染料>

感作性があり、リスクフレーズ H317 に分類される分散染料（主に PES 染色に使用）は使用範囲 A（肌に直接触れるものや乳幼児用品（0～3 歳））では使用できない。

使用範囲 A の具体的な製品カテゴリは、下着、靴下、タイツ、長袖 T シャツ、スカーフ、手袋、ベッドリネン、乳幼児製品、靴インソール、靴のアップパー及びライニング材料が挙げられる。

⁸² <https://oeko-tex-japan.com/>（2025 年 2 月 12 日アクセス）

⁸³ <https://www.bluesign.com/en/>（2025 年 2 月 12 日アクセス）

3.5.6. Zero Discharge of Hazardous Chemicals (ZDHC) ⁸⁴

ZDHC は、オランダに本部を置き、大手アパレルメーカーから構成される団体である。管理は、独自に定めた含有基準の遵守、化学物質管理体制の構築等を行い、それらを「GateWay」というデータベース経由で周知することによって実施している。

(1) ZDHC MRSL

具体的な含有基準はリストとして公開されており、イメージは以下のとおり。物質は感作性に限らず数多くリストアップされており、化学物質のカテゴリごとに整理されている。

⁸⁴ <https://www.roadmaptozero.com/> (2025 年 2 月 12 日アクセス)

3.6. まとめ

本項では、欧米の個別の法規制を踏まえて、管理措置のメニューごとに類型化して整理する。主として、上市する前に成分や製品について事前承認等が求められる「登録・認可」、製品に危険有害性情報等を示すことが求められる「表示」、製品中の含有が制限、禁止される「含有規制」が存在する。このうち、「登録・認可」、「表示」については、現在の有害家庭用品規制法の管理措置ではなく、今後家庭用品に含有する化学物質を管理していくうえで、一つの参考になると考えられる。

3.6.1. 登録・認可

欧州の REACH 規則や殺生物製品規則、米国の連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法等、使用する化学物質に対して、事前の登録や認可を必要としているものがある。具体的には、上市前に感作性等の安全性データを提出し、当局によるリスク評価を経た事前承認やリスクが高い場合の使用者の限定等の措置が存在する。

3.6.2. 表示

欧州の洗剤規則や玩具指令、米国の連邦有害物質法等、リスクが懸念される物質に対して、製品等への表示を必要としているものがある。具体的には、洗剤製品への香料アレルゲンを表示や玩具本体、玩具に取り付けられるラベル、包装、付属リーフレットへの香料アレルゲンの表示等の措置が存在する。

3.6.3. 含有規制

(1) 制限

REACH 規則や玩具指令、洗剤規則等、リスクが懸念される物質の製品への含有の制限を必要としているものがある。具体的には、含有量の閾値を定めたものや原則使用禁止の物質について、適切な製造基準の下で技術的に含有が不可避な場合に限り一定量の含有を認めるもの等が存在する。

(2) 禁止

欧州の REACH 規則や玩具指令、洗剤規則、米国の連邦有害物質法等、物質ごとに使用を禁止しているものがある。具体的には、玩具への特定の香料アレルゲンの含有禁止等、リスク評価等を踏まえて各法令の趣旨に鑑みリスク懸念があると判断された物質について、製品への含有禁止がなされている。

4. 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.1. 背景・目的

欧州及び米国では、家庭用品中の感作性物質を化学物質規制法令にて管理している事例が確認できた。本資料では、これらの規制法令がどの程度有効に感作性物質のリスクを低減できているのかについて情報を収集することとした。具体的には、学術文献において EU の規則／指令によるリスク管理の効果を定量的に検証しているものを対象に、網羅的にレビューすることとした。

4.2. 調査方法

4.2.1. 母集団の設定

文献データベースは PubMed を利用した⁸⁵。

PubMed を検索する際のキーワード設定は以下の通りとした。

- ✓ Skin sensitising substances の Restriction report (and annexes)の引用文献、及びその引用文献が参照していた文献より、リスク管理の効果に関する記載があると推測される文献を 16 文献選択した。
 - 16 文献が漏れずに母集団に加わるように文献検索キーワードになると考えられる用語を「観点①症状」「観点②臨床データ」からリストアップした
 - 観点①症状：respiratory, rhinitis, dermal, dermatitis
 - 観点②臨床データ：prevalence, frequency, morbidity
 - 観点①と観点②を AND 条件とし、さらに「sensitization」を AND 条件に加えたキーワード設定とした。なお、Pubmed の検索機能により、「sensitization」での検索には、sensitisation, sensitisations, sensitise, sensitized, sensitiser 等の用語も検索対象に含まれている。
- ✓ また、抽出対象としたい文献はヒト臨床知見であることから「観点③対象生物」「観点④感作原因」を除外要件として加えることとした。具体的には以下のキーワードとした。
 - 対象生物：guinea pig, rat, mouse, dog /dogs /dog, cat /cats
 - 感作原因：ragweed, hay fever, fungal, air pollution, virus, drug, pollen, food /foods, dust
- ✓ 上記の結果、以下の検索式となった。文献検索を行ったところ 2,926 報が抽出され、これを母集団とした。
 - ((sensitization) OR (sensitizer)) AND ((respiratory) OR (rhinitis) OR (dermal)

⁸⁵ PubMed は Natilnal Institutes of Health (NIH) にある U.S. National Library of Medicine (NLM)の National Center for Biotechnology Information (NCBI) が管理しており、3,700 万件以上の生物医学に関する文献の検索が可能である。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.2 調査方法

4.2.2 スクリーニング

OR (dermatitis)) AND ((prevalence) OR (frequency) OR (morbidity)) NOT ((guinea pig) OR (rat) OR (mouse) OR (dog) OR (dogs) OR (dog) OR (cat) OR (cats)) NOT ((ragweed) OR (hay fever) OR (fungal) OR (air pollution) OR (virus) OR (drug) OR (pollen) OR (food) OR (foods) OR (dust))

4.2.2. スクリーニング

母集団 2,926 報に対して、以下の 2 つの観点で目視チェックを行った。

- ✓ 規制導入前後のヒト臨床知見のデータを解析対象にしているか
- ✓ 化学物質による感作性影響を把握しようとしているか

この結果、33 報が残ったため、詳細整理の対象にした。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.3 結果（全体）

4.3. 結果（全体）

調査を行っている物質の状況を図表 4-1 のとおり整理した。基本的に、物質、調査文献数、用途はアブストラクトの情報から整理を行っている。なお、用途については、一部 NITE-CHIRIP の情報を使用している。

図表 4-1 詳細整理の対象とした文献で調査された化学物質の状況

物質	調査文献数	用途
金属(合計)	29	
ニッケル	15	アクセサリ等
コバルト	6	めっき処理剤等
クロム	4	セメント等
パラジウム	1	－
金	1	－
その他金属	2	－
イソチアゾリノン類	8	防腐剤等
香料ミックス	7	香料
ラテックス	3	手袋(医療用)
メチルジプロモグルタロニトリル	3	防腐剤
ペルーバルサム	3	香料
p-フェニレンジアミン	2	毛髪染料
グリセリルモノチオグリコレート	2	パーマ液
システアミン HCl	1	パーマ液
コロホニウム	1	コーティング剤
ヨードプロピニルブチルカルバメート	1	農業殺菌剤
コカミドプロピルベタイン	1	界面活性剤
コカミド DEA	1	界面活性剤
プロポリス	1	食品添加物(酸化防止剤)
パラベン	1	防腐剤
チウラム	1	殺菌剤
不明	4	－

以降では、金属以外の物質で調査数の多かったイソチアゾリノン類、金属類のうち調査数の多かったニッケルに焦点を当てて記載する。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.1 規制の経緯・概要

4.4. 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.1. 規制の経緯・概要

欧州では 2005 年、メチルイソチアゾリノン (MI) は化粧品の単独防腐剤として、100 ppm の濃度まで許可された。化粧品による症例報告は 2010 年に登場し、MI に対するアレルギー性接触皮膚炎の流行が発生し、主に洗い流さない化粧品にさらされた女性に影響を及ぼしたとされている。2013 年には、MI に対して意見書をその結果、2017 年の EU 化粧品規則 (EC No 1223/2009) により、洗い流さない化粧品での MI の使用が禁止され、洗い流す製品での許容濃度が 15 ppm 引き下げられた。

4.4.2. 文献調査の結果

本調査において情報収集を行った各文献における概要を図表 4-2 のとおり整理した。詳細については、(1) ～ (8) に記載する。図表 4-2 では、今回調査した文献は EU の法規制等の動向を踏まえたものが多買ったことを受け、EU の法規制動向ごとに 3 期間に分け、有病率・陽性率等の傾向を定性的に示している。

図表 4-2 各文献の概要及び効果の傾向

調査文献	調査年	調査国	傾向		
			～2013 年頃 EU 防腐剤 として許可	2013 年頃～ SCCS 意見書 改訂	2017 年頃～ EU 化粧品 規則施行
(1) Fall et al. (2015)	1991– 2010	スウェーデン	↗		
(2) Schoeffler et al. (2013)	1991– 2011	フランス	↗		
(3) Giménez-Arnau et al. (2016)	2009– 2012	EU12 ケ国	↗		
(4) Martin et al. (2021)	2005– 2019	デンマーク	↗	↘	↘
(5) Uter et al. (2020)	2007– 2018	ドイツ、オース トリア、スイス	↗	↘	↘
(6) Uter et al. (2020)	2015– 2017	ヨーロッパ 11 ヶ国	↗	↘	↘
(7) Kreft and Geier (2020)	2009– 2018	ドイツ、オース トリア、スイス	↗	↘	↘
(8) Lee & Kennedy (2024)	2008– 2021	ニュージーラ ンド	↗	↗	↘

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(1) Fall et al. (2015)⁸⁶

(a) 方法

スウェーデンのパッチテストクリニックにおいて 3 つの期間（1991～1993 年、1999～2001 年、2008～2010 年。以降、各期間をサブグループ 1992 年、2000 年、2009 年という。）に行われた、接触アレルギーの疑いのある患者のパッチテストデータについて遡及的分析を実施した。パッチテストはスウェーデンのベースラインシリーズで行われ、24 種類のアレルゲンについて調査を行った。本報告では、MCI/MI の調査結果について報告する。

(b) 結果

各サブグループにパッチテストを受けた患者数、及び年齢層別、性別ごとの患者数を図表 4-3、また、MCI/MI に対するパッチテストの結果を図表 4-4 に示す。各期間においてパッチテストを受けた患者の年齢の中央値は、サブグループ 1992 年：39 歳、2000 年：40 歳、2009 年：43 歳であった。MCI/MI の粗有病率はサブグループ 1992 年には 3.1%であったが、サブグループ 2009 年には 2%となり、統計的に有意に減少した。サブグループ 2000 年では、MCI/MI においては女性の接触アレルギーの有病率が高く女性と男性の間で統計的に有意な差が見られたが、2009 年では統計的な有意差は見られなくなっていた。

図表 4-3 調査期間にパッチテストを受けた患者数（サブグループ・性別・年齢層別）

サブグループ		<40 歳	≥40 歳	合計	女性/男性比
1992	女性	1209	1162	2371	–
	男性	602	609	1291	–
	合計	1891	1771	3662	1.84
2000	女性	1169	1248	2417	–
	男性	695	713	1408	–
	合計	1864	1961	3825	1.75
2009	女性	889	1104	1993	–
	男性	507	612	1119	–
	合計	1396	1716	3112	1.78

図表 4-4 各サブグループにおける粗有病率及び性別・年齢層別の有病率

サブグループ		1992 年	2000 年	2009 年
粗有病率[%] ^{※1}		3.1	2.4	2
有病率[%] ^{※2}	女性	–	3.3	2.4
	男性	–	1.6	1.6
<40 歳における有病率[%] ^{※1}	女性	2.5	2.1	1.7
	男性	1.6	0.9	0.4
≥40 歳における有病率[%] ^{※1}	女性	4.2	3.6	2.8
	男性	4.1	2.1	2.3

※1：有病率は D3 のみの読み取り結果

※2：有病率は D3 及び D6-D7 の読み取り結果

⁸⁶ Fall, S., Bruze, M., Isaksson, M., Lidén, C., Matura, M., Stenberg, B., Lindberg, M., 2015. Contact allergy trends in Sweden – a retrospective comparison of patch test data from 1992, 2000, and 2009. Contact Dermatitis 72, 297–304. <https://doi.org/10.1111/cod.12346>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(c) 考察

欧州における多施設共同研究では、MCI/MI 接触アレルギーは 1996 年～2009 年において約 2.2%、デンマークでは 1985 年～2008 年において 2%、ドイツでは 1992～2010 年において 2.33%で安定していると報告されている。しかし、本研究では職業性皮膚炎の若年者で MCI/MI アレルギーが経時的に増加していた。対照的に、粗有病率は 1992 年の 3.1%から減少していた。但し、欧州ではパッチテストは MCI/MI 濃度が 100 ppmで行っており、スウェーデンでは 1980 年代後半から刺激がなく、より陽性反応が出やすいと報告のある 200 ppmで行っている。スウェーデンにおける有病率の変化は、化粧品中の MCI/MI 濃度の低下、及びヘアダイの使用増加の両方が反映されていると考えられる。本研究が終了した直後から、MCI/MI 特に MI 単独に対する感作頻度の急激な増加に関する多数の報告が出始めた。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(2) Schoeffler et al. (2013)⁸⁷

(a) 方法

本研究の目的は 1991 年～2011 年にフランスの皮膚科アレルギーセンターでおこなったパッチテスト結果により時間の経過に伴う接触感作の有病率を分析し、現在のヨーロッパベースラインシリーズからアレルゲンの除去が可能かどうかを判断することである。

1991 年、2001 年及び 2007 年～2011 年に接触性湿疹又は薬疹の治療を受けた全ての患者(のべ 3540 人、女性 62.60%、男性 37.40%)を対象として実施されたパッチテスト(EBS)の結果について分析をおこなった。

本調査では、MCI/MI 及び MI に係る結果についてのみ報告を行う。

(b) 結果

調査期間においてパッチテストを受けた患者の疫学的特徴を図表 4-5 に示す。調査期間における、MCI/MI、MI の有病率を図表 4-6 に示す。

図表 4-5 各調査年におけるパッチテスト対象者数及び全アレルゲンに対する陽性数

調査年	患者数	子供(0-10歳)		女性		男性		平均年齢	陽性患者数		子供陽性数		女性陽性数		男性陽性数	
		N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	N	%
1991	507	21	4.14	299	58.97	208	41.03	40.27	240	47.34	6	2.5	161	67.08	79	32.92
2001	503	27	5.37	309	61.43	194	38.57	43.43	230	45.73	8	3.48	168	73.04	62	26.96
2007	489	4	0.82	298	60.94	191	39.06	49.07	228	46.63	2	0.88	151	66.23	77	33.77
2008	427	9	2.11	278	65.11	149	34.89	50.10	205	48.01	3	1.46	147	71.71	58	28.29
2009	490	10	2.04	327	66.73	163	33.27	49.30	209	42.65	3	1.44	160	76.56	49	23.44
2010	546	15	2.75	330	60.44	216	39.56	48.04	244	44.69	5	2.05	166	68.03	78	31.97
2011	578	15	2.60	375	64.88	203	35.12	47.50	253	43.77	3	1.19	185	73.12	68	26.88

図表 4-6 各調査年における MCI/MI、MI に対する感作有病率

調査年	患者数	MCI/MI	MI(0.02%)	MI(0.05%)
1991	507	2.56	—	—
2001	503	1.60	—	—
2007	489	1.02	—	—
2008	427	3.75	—	—
2009	490	2.03	—	—
2010	546	1.83	—	2.02
2011	578	2.76	1.04	3.11
1981—2011	578	2.20	—	—
2010—2011	1124	—	—	2.58
1981—2011	101(子供)	0	—	—
2011	49(子供)	—	0	—
2010—2011	30(子供)	—	—	0

⁸⁷ Schoeffler, A., Waton, J., Latarche, C., Poreaux, C., Cuny, J.-F., Schmutz, J.-L., Barbaud, A., 2013. Évolution de la batterie standard européenne de 1981 à 2011 dans un centre de dermatologie allergologique français. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 140, 499–509. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.02.012>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(c) 考察

調査期間（1991 年～2011 年）における MCI/MI に対するアレルギーは、有病率 2.20% であり、多くのヨーロッパ諸国で依然として有意という報告がある。本研究においては、この化粧品アレルゲンに対する陽性反応は有意な減少を示しておらず、他の研究と一致している。また、MI 単独の有意な増加が、化粧品に曝露した患者における MCI/MI の有病率が減少しない要因の可能性があるため、予防措置の実施が必要である。

(3) Giménez-Arnau et al. (2016)⁸⁸

(a) 方法

本研究では、2009 年 1 月から 2012 年 12 月かけて ESSCA によって収集された EU の 12 か国のデータに基づき、防腐剤に対するパッチテストの陽性率及び傾向を分析した。期間中、欧州ベースラインシリーズ（EBS）で検査を行った 59,728 件のパッチテストを対象とし、陽性率データは、性別と年齢に応じて標準化し評価をおこなった。

(b) 結果

MI は、0.05%水溶液のパッチテストを行った 4,755 人のうち 4.9%に、0.2%水溶液のパッチテストを行った 3,382 人では 4.5%の陽性率が観察された。また、0.02%水溶液で行った MCI/MI のパッチテストでは 4.1%の陽性率であった。TRUE-Test（Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test）における MCI/MI の陽性率は 7.5%であった。

感作頻度はヨーロッパ諸国間で顕著な違いがあり、フィンランドとスペインでは 0.02%水溶液パッチテストにおいて MCI/MI の陽性率最高値はそれぞれ 8.9%、6.9%であったのに対し、英国では 4.2%であった。

性別と年齢グループ別に層別化した MCI/MI の陽性率の推移をみると、MI の本研究における調査期間は、MI 感作の流行の初期に相当する。

(c) 論文内での考察

1980 年代には MCI と MI の 3:1 混合物（MCI/MI）がアレルギー患者増加の原因であった。今日では、欧州では MCI/MI を洗い流さない製品に使用することは禁止されているが、MI 単独を防腐剤としてスキンケア製品や化粧品に使用されるようになって以来、MCI/MI と MI の両方に対する感作の有病率が増加していることが報告されている。本研究においても、同様の結果が示唆され、調査期間中の MCI/MI に対する接触アレルギーの有病率は 3.3～4.1%、MI に対する接触アレルギーの有病率は 4.5～4.9%であった。本研究における MI のみに関するデータは地理的範囲がやや限定されており、他地域で報告されている MI 接触アレルギーの有病率増加のごく初期段階を示しているに過ぎない。これらの防腐剤に対する規制措置に続いて、将来の感作率への影響を監視する必要がある。

⁸⁸ Giménez-Arnau, A. m., Deza, G., Bauer, A., Johnston, G. a., Mahler, V., Schuttelaar, M.-L., Sanchez-Perez, J., Silvestre, J. f., Wilkinson, M., Uter, W., 2017. Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009–2012. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31, 664–671. <https://doi.org/10.1111/jdv.14063>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(4) Martin et al.(2021)⁸⁹

(a) 方法

本研究では、デンマークの病院の皮膚科及びアレルギー科で実施した MI のパッチテストの結果を遡及的に分析している。

欧州の法規制の動向を踏まえ、期間を図表 4-7 の 4 つに区分けしている。

図表 4-7 論文中で設定した解析期間（4 区分）

期間 No	時期	動向
I	2005 年～2009 年	MI が化粧品防腐剤として許可(2005 年)
II	2010 年～2013 年	化粧品による MI アレルギーを記載した最初の症例報告の発表(2010 年)
III	2014 年～2016 年	SCCS が商品の MI に対して意見書を改訂(2013 年)
IV	2017 年～2019 年	MI に関する EU 化粧品規則の規制施行(2017 年)

(b) 結果

期間（I～IV）別のデータの比較では、パッチテスト陽性女性の割合（ $P_{trend} < 0.01$ ）が、期間 I では 1.2%（95%CI 0.8～1.8）、期間 II では 3.7（3.0～4.5）、期間 III では 4.4（3.6～5.3）、期間 IV では 3.7（2.8～4.8）と、有意な傾向が見られたと報告されている。

男性については、有意な傾向は見られていない（ $P = 0.41$ ）。割合はそれぞれ 1.8%（95%CI: 1.1～2.7）、3.4（2.4～4.6）、2.2（1.4～3.3）、2.8（1.8～4.2）であったと報告されている。MI パッチテスト陽性患者のうち女性の割合は、56.8%（期間 I）から 72.8%（期間 IV）に増加し、有意な傾向が見られた（ $P = 0.05$ ）。全体として分析した場合も、性別で分類した場合も、影響を受ける年齢層に有意な傾向は見られなかった。

(c) 論文内での考察

家庭用品による曝露は、2010～2013 年から 2014～2016 年にかけて減少したと報告している（ $P = 0.01$ ）。この原因について、2013 年の SCCS の意見書を踏まえて、家庭用品の製造業者が MI をアレルゲンであると認識して迅速に対応したか、MI がアレルゲンであるという一般の認識が高まったことを受けて消費者の行動が変化したためと考えられるとしている。

一方、2011 年に流行の進行について警告されていたにもかかわらず、MI が 2017 年に規制されるまでの間、患者数が増加していた。SCCS は 2013 年に意見を改訂したが、症例の減少が最初に指摘されたのは 2015 年であり、大幅な減少傾向は研究期間 IV（2017～2019 年）でのみ確認されたと報告している。これは、市販後評価の効果的な処理と、必要に応じて規制を迅速に適用させることの重要性を強調していると評している。

⁸⁹ Havmose, M., Thyssen, J.P., Zachariae, C., Menné, T., Johansen, J.D., 2021. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone—An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis* 84, 254–262. <https://doi.org/10.1111/cod.13717>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(d) まとめ

論文では、研究結果を踏まえて以下のような結論としている。

MIによる接触アレルギーの発生率は、依然として流行前の水準には戻っていないものの、絶対的な数値としては減少が見られている。MIに関連する手や顔の皮膚炎の減少が確認され、また、塗布型化粧品や家庭用製品が曝露源となることも減少した。2017年に塗布型化粧品におけるMIの規制が効果を上げたことが示されている。しかし、接触アレルギーの急速な流行に対応するための市場後リスク評価のプロセスは、効果的とは言えない。これに対して、EU化粧品規則の附属書Vにおいて期限付きで管理することが解決策となる可能性がある。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

(5) Uter et al. (2020)⁹⁰

(a) 方法

IVDK は、ドイツ、オーストリア、スイスの 3 か国における皮膚科部門の情報ネットワークである。IVDK のベースラインシリーズでパッチテストを受けた全ての患者（合計 125,436 人）について、年齢や性別などを調整しながら過去 12 年間のパッチテストデータから接触アレルギーの有病率の推移を分析し、時間的傾向を調査した。

(b) 結果

調査期間を 3 期間（2007-2010 年、2011-2014 年、2015-2018 年）に分けた場合、パッチテストを受けた患者を性別及び年齢別（≤30 歳、31-65 歳、66 歳≤）に分類した場合の、MCI/MI 及び MI のパッチテスト陽性率を図表 4-8～図表 4-10 に示す。

図表 4-8 パッチテスト陽性率（期間別）

Allergen	Conc.	2007-2010			2011-2014			2015-2018		
		N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI
MCI/MI (aq.)	0.01	43032	2.42	2.28-2.57	44332	4.74	4.54-4.94	36890	3.67	3.48-3.87
MI (aq.)	0.05	-	-	-	8620	5.96	5.47-6.48	36581	4.15	3.95-4.36

図表 4-9 パッチテスト陽性率（性別別）

Allergen	Conc.	Male				Female			
		N	Positive tests	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests	Positive tests (%)	95% CI
MCI/MI (aq.)	0.01	45531	1503	3.3	(3.14-3.47)	78723	2995	3.8	(3.67-3.94)
MI (aq.)	0.05	16251	674	4.15	(3.85-4.47)	28950	1358	4.69	(4.45-4.94)

図表 4-10 パッチテスト陽性率（年齢グループ別）

Allergen	Conc.	Young (≤30)			Middle (31-65)			Old (≥66)		
		N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI
MCI/MI (aq.)	0.01	20841	3.98	(3.72-4.26)	74880	3.69	(3.55-3.82)	28529	3.18	(2.98-3.39)
MI (aq.)	0.05	7541	4.28	(3.84-4.76)	27783	4.79	(4.54-5.04)	9874	3.84	(3.47-4.24)

⁹⁰ Uter, W., Gefeller, O., Mahler, V., Geier, J., 2020b. Trends and current spectrum of contact allergy in Central Europe: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2018*. British Journal of Dermatology 183, 857-865. <https://doi.org/10.1111/bjd.18946>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

性別やアトピー性湿疹などの多因子について調整を行った MCI/MI 及び MI に対するアレルギーの有病率の経年推移を図表 4-11 に示す。MI アレルギーの有病率は 2014 年と比較して 2018 年では半減していた。一方、MCI/MI アレルギーは 2007 年の有病率を基準とした場合 2013 年には 2.5 倍に増加し、その後はほぼ 2007 年レベルまで急激に減少していた。

図表 4-11 MCI/MI、MI アレルギーの有病率推移
(感作リスクを有病率で定量化した多因子分析結果)

Allergen	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
MCI/MI (aq.)	1.00 (0.83– 1.20)	1.07 (0.89– 1.28)	1.55 (1.31– 1.83)	1.71 (1.46– 2.02)	2.10 (1.79– 2.46)	2.52 (2.16– 2.95)	2.49 (2.13– 2.91)	1.99 (1.70– 2.34)	1.72 (1.45– 2.04)	1.64 (1.38– 1.95)	1.26 (1.04– 1.52)
MI (aq.)							1.00 (ref.)	0.86 (0.76– 0.97)	0.74 (0.66– 0.85)	0.63 (0.55– 0.72)	0.50 (0.43– 0.58)

MCI/MI は 2007 年、MI は 2014 年を基準年として、各年におけるアレルギーの有病率割合を示したもの。
(95% 信頼区間 (CI) を付記)

(c) 論文内での考察

MCI/MI 及び MI は、ヨーロッパにおいて 2013～2014 年に MI 接触アレルギーのピークを迎えている。MCI/MI は MI 接触アレルギーの長期的指標として用いることができ、MCI/MI 接触アレルギーの有病率の増加が 2018 年にはほぼ流行前のレベルに戻っていることから、当時実施された予防措置の効果が現われていると考えられる。しかしながら、MI 及びその他のイソチアゾリノンは依然として重要な接触アレルギーであり、曝露及び感作傾向を監視する必要がある。

(6) Uter et al. (2020)⁹¹

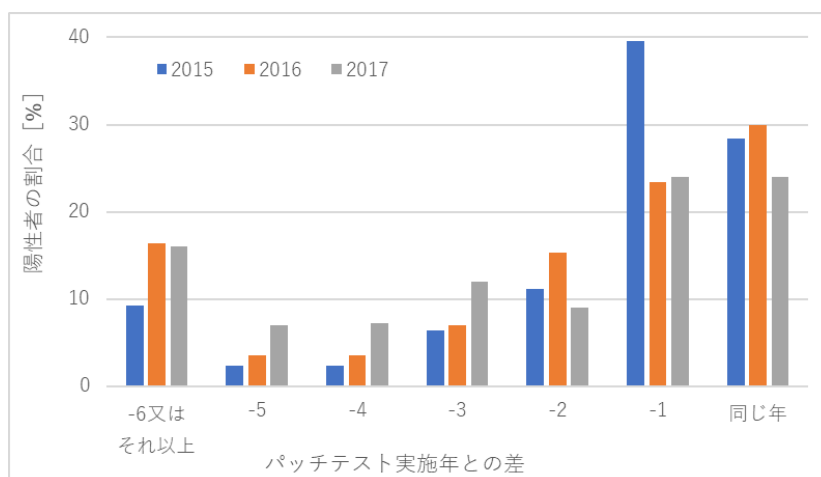
(a) 方法

ヨーロッパの11か国、14施設で2016年、2017年の5月1日から10月31日までの間にベースラインシリーズでパッチテストを受けた全成人患者を対象とし、MIに対する陽性率、また、陽性反応を示した患者に対しては人口統計学的特性、臨床的特性、MCI/MI・MIを含む化粧品やその他の製品への曝露を調査した。調査結果は、2015年における同様の調査結果を基準として比較した。

(b) 結果

パッチテストを受けた患者は2016年は4,278人、2017年は3,879人であり、そのうちMIに対して陽性反応を示した患者はそれぞれ202人（陽性率4.72%）、115人（2.96%）であった。基準年である2015年の陽性率5.97%と比較すると、MI接触アレルギーは有意に下降傾向を示した（ $P < 0.0001$ ）（図表4-12）。

また、MIに対して陽性反応を示した患者のうち、MIに曝露した製品種との関連性を特定できた患者の割合は2015年には72.7%であったが、2016年には57.4%、2017年には58.3%であり、陽性反応数で比較すると大幅な減少が見られた（図表4-13、図表4-14）。関連が見られた曝露の対象は洗い流す製品と家庭用品であったが、多くの患者はアレルギー性皮膚炎の原因として複数の製品が考えられた。



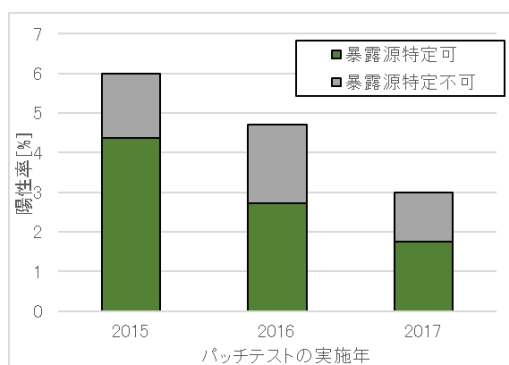
図表 4-12 MI に対する陽性反応を示した患者のアレルギー性接触皮膚炎の発症年とその割合

⁹¹ Uter, W., Aalto-Korte, K., Agner, T., Andersen, K. e., Bircher, A. j., Brans, R., Bruze, M., Diepgen, T. l., Foti, C., Giménez Arnau, A., Gonçalo, M., Goossens, A., McFadden, J., Paulsen, E., Svedman, C., Rustemeyer, T., White, I. r., Wilkinson, M., Johansen, J. d., Group, on behalf of the E.E.C.D.R., 2020a. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 34, 333–339. <https://doi.org/10.1111/jdv.15875>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果



図表 4-13 MI に対するパッチテスト陽性反応の発生率
(アレルギーの曝露源となった製品の種類を特定できた割合：緑、特定できなかった割合：灰色)

図表 4-14 MI 接触アレルギーの患者における MI 又は MCI/MI を含む製品への曝露

製品カテゴリー	2016 年:n (%)	2017 年:n (%)
MI 接触アレルギーの患者数	116	67
洗い流さない化粧品と洗い流す化粧品	41 (35.3)	12 (17.9)
洗い流す化粧品	38 (32.8)	34 (50.7)
洗い流さない化粧品	15 (12.9)	6 (9)
化粧品とは無関係:		
家庭用品	58 (50)	28 (41.8)
職業で使う塗料又は化学製品	14 (12.1)	6 (9)

(c) 考察

2013 年後半に化粧品における MI の使用を制限するための最初の措置が講じられ、最終的に流さない化粧品における MI の使用の禁止、洗い流す化粧品における使用濃度制限（15 ppm）が発効されたのは 2018 年であった。しかし、MI 接触アレルギー流行のピークは 2013/2014 年であり、その後、明らかな下降傾向が観察されていることから、規制期限前に曝露を減らすための何らかの予防措置が講じられたことが示唆される。ただし、MI 接触アレルギーの有病率はピークを過ぎた後も、明らかにゼロには急落しなかった。これは、化粧品以外の原因による MI への感作が続いていることを意味している。また、規制前の濃度の MI を含む製品の移行期間による販売、消費者の所有、あるいは EU の規制を採用している国（地域）以外からの製品の輸入により、化粧品による継続的な MI 曝露の可能性もある。

MI に対するパッチテスト陽性率は、2015 年において 4.34%であり、そのうち洗い流す製品への曝露が一因とされる割合は 58.4%であったため、全患者のうち 2.53%が洗い流す製品への曝露を原因とする MI 接触アレルギーである。同様に 2017 年では MI に対するパッチテスト陽性率は 1.73%、そのうち洗い流す製品への曝露が一因となる MI 接触アレルギーの割合は 68.6%であるため、全患者のうち 1.18%が洗い流す製品への曝露が原因となる MI 接触アレルギーであった。したがって、洗い流す製品による MI 接触アレルギーの惹起は 3 年以内に半減していることが確認された。MI 接触アレルギーの原因が家庭用品のみの場合に関しても同様の計算を行ったところ、2015 年の有病率は全患者の 1.22%であった。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

のに対し、2017 年では 0.81%であった。

MI 接触アレルギーの流行により人口の 1～5%が感作されており、感作された人を今後 MI から保護する必要がある。そのためには家庭用/清掃用、職業用など化粧品以外の曝露対象についても MI の濃度レベルを引き下げる取り組みは必要であり、また、全ての製品に完全な成分表示を行う必要がある。現在は、製品の成分に関する十分な情報の入手が難しく、曝露源となる製品群を特定した MI 接触アレルギーの有病率が過小評価される可能性が高い。したがって、グローバルな成分表示は、パッチテストの規格計画や臨床的関連性の評価にも役立つ。

MI 自体への感作に加え、MI に感作された人は他のイソチアゾリノンによる交差惹起を考慮する必要がある。動物実験において、MI に感作された動物がベンズイソチアゾリノン（BIT）とオクチルイソチアゾリノン（OIT）の両方で陽性結果が観察されることが示されている。したがって、MI に感作された患者は MCI/MI だけでなく、BIT や OIT との接触も避けるようにアドバイスされている。

（d）まとめ

かなり遅れはあるものの、少なくとも、ヨーロッパやタイなどの EU 規制を採用している地域では MI の問題は適切に対処されたようである。しかし、実際には予期しない曝露源やラベルの誤表示・表示不足などの問題は残り、今後さらなる対策の必要性が明らかになるだろう。さらに、MI の代替物質の問題、又は一般的に水性製品の防腐の問題は依然として課題である。新たな防腐剤の導入には、市販前のリスク評価、またリスク評価を誤った場合の流行の始まりの早期検出、及びその迅速な対処が必要である。

(7) Kreft and Geier (2020)⁹²

(a) 方法

本研究では、ドイツ、スイス、オーストラリアの皮膚科部門協会である

IVDK のデータに基づいて 2009 年から 2018 年における防腐剤に対する感作頻度を調査した。DKG（German Contact Dermatitis Research Group）防腐剤シリーズのパッチテストを受けた合計 70,758 人の患者のパッチテストの結果について分析を行った。

(b) 結果

パッチテストの対象とした患者の MOAHLFA 指数を図表 4-15 に示す。患者には、職業性皮膚疾患、手湿疹、顔面湿疹、及び過去又は現在にアトピー性皮膚炎を患っている患者が有意に多く含まれていた。調査期間における MCI/MI 及び MI の陽性率は、それぞれ 4.6%、5.0%であった。調査期間における MCI/MI 及び MI の陽性率推移（図表 4-16）より、MI に対する陽性率は 2009 年から 2013 年にかけて 2.0%から 7.2%に劇的に増加し、その後横ばい状態が続いたのち、2014 年から 2018 年にかけて 3.6%に減少した。

図表 4-15 調査期間に DKG 防腐剤シリーズのパッチテストを受けた患者（70,758 人）の MOAHLFA 指数

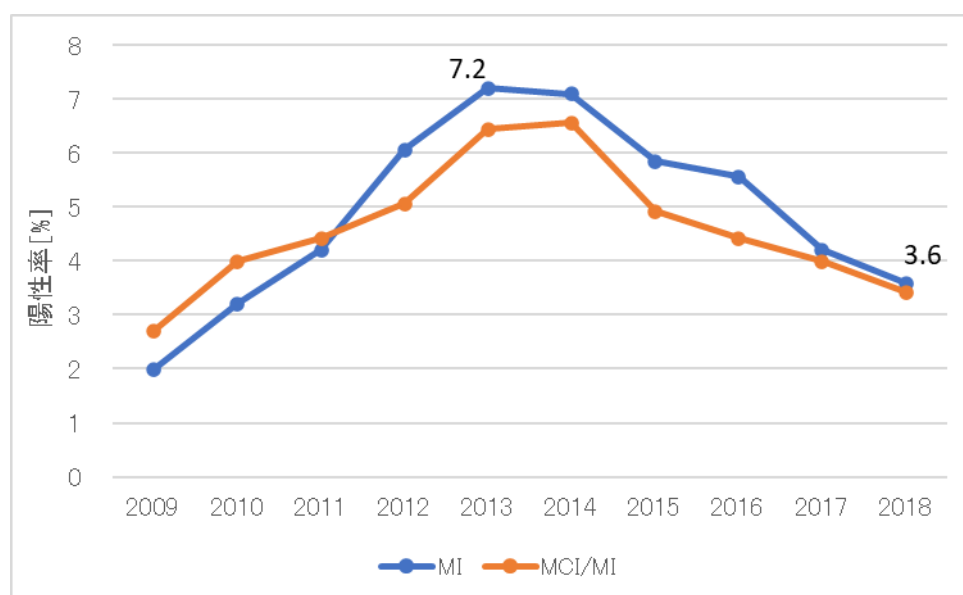
		人数(人)	割合(%)
男性	M	25,924	36.6
職業性皮膚疾患	O	14,861	21.0
アトピー性皮膚炎	A	19,130	27.0
手皮膚炎	H	25,897	36.6
下肢皮膚炎	L	6,555	9.3
顔面皮膚炎	F	12,941	18.3
年齢 40 歳以上	A	49,953	70.6

⁹² Kreft, B., Geier, J., 2020. Dauerbrenner Konservierungsmittelallergie. Hautarzt 71, 190–196. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04517-x>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果



図表 4-16 パッチテストを受けた患者の防腐剤アレルギー（MI、MCI/MI）に対する陽性反応率推移

(c) 考察

1980年代にMCI/MIが化粧品の防腐剤として比較的高濃度で広く使用され接触感作を引き起こすことが多くなった。1990年以降、含有濃度が15 ppmに制限されて以来、この分野での新たな感作はほとんど発生しなくなり、1998年から2009年までの陽性率は2%強でほぼ一定であった。本調査結果で示すように、2009年から2013年にかけてMCI/MIと並行してMIの感作の陽性率が増加し、2014年から2018年にかけては再び減少している。ヨーロッパだけでなく、世界中で観測されているMIに対する感作の流行は主に化粧品への使用の増加によって引き起こされたものであり、2009年以降MIは最大0.01%の濃度で化粧品に使用されることが多くなった。2013年にMIに対する感作が増加したことを受けて欧州化粧品メーカー協会であるCosmetics Europeは、会員メーカーに対し洗い流さない製品にはMIを使用しないこと、洗い流す化粧品では使用濃度を100 ppmに制限することを推奨したが、この勧告が効果を発揮し2014年以降の感作率が減少したと考えられる。2018年4月、EU化粧品規則の付属書Vの改正が発効し、洗い流さない製品へのMIの使用が完全に禁止され、洗い流す製品の最大濃度が15 ppmに制限された。15 ppmのMIでは防腐効果が得られないため、この制限の改正は事実上のMIの使用禁止に相当する。したがって、MIに対する感作率はさらに低下すると予想される。

(d) まとめ

MIに対する過敏症の流行は沈静化しつつある。EU全体での使用制限により、将来的には化粧品による新たな感作は実質的に発生しないと予想される。

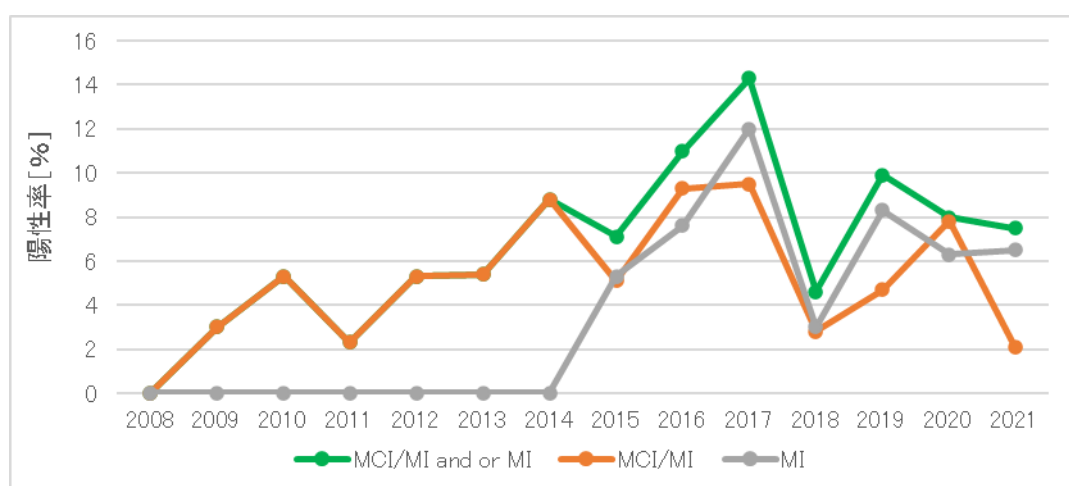
(8) Lee & Kennedy (2024)⁹³

(a) 方法

本研究では、2008 年から 2021 年にかけてニュージーランドの医療機関の皮膚科で行われたパッチテストの結果に基づいて、ニュージーランドにおける MI 感作状況を調査した。期間中、1,044 人の患者に対して 1049 件のパッチテストを行い、「MCI/MI 及び/又は MI」、「MCI/MI」及び「MI のみ」に対する陽性率、及び曝露源について記録を行った。

(b) 結果

図表 4-17 に示した通り、「MCI/MI」の陽性率は 2008 年の 0%から 2017 年には 9.5%に増加し、その後 2021 年では 2.1%に減少した。「MI」は、2015 年から MI のみでパッチテストが行われており、陽性率は 2015 年の 5.3%から 2017 年 11.9%に増加し、その後 2021 年には 6.4%に減少した。「MI 及び/又は MCI/MI」の陽性率は 2008 年の 0%から 2017 年は 14.3%に増加し、その後 2021 年には 7.4%に減少した。



図表 4-17 2008 年～2021 年に患者に対して行われた MI パッチテストの陽性反応

MI の最も一般的な曝露源はシャンプー又はコンディショナー（全陽性反応の 27%）であり、次いで塗料・殺生物剤・接着剤への職業曝露（19.1%）、ウェットティッシュ（17%）であった。

(c) 論文内での考察

2010 年代初期の世界的な MI に対する感受性の増加は、2005 年に化粧品への MI 使用の許可により、濃度 100 ppm の MI に曝露することになったことが原因である。ニュージーランドにおける MI 陽性率のピーク 11.9%は、オーストラリアのピークよりも低かった。ま

⁹³ Lee, H.K., Kennedy, H., 2024. Methylisothiazolinone sensitisation in New Zealand is decreasing. *Australasian Journal of Dermatology* 65, 423–427. <https://doi.org/10.1111/ajd.14301>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.4 結果（イソチアゾリノン類）

4.4.2 文献調査の結果

た、欧州における2つの機関、European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) と Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) によると、有病率はそれぞれ2013/2014年に8.7%又は5.9%でピークを迎え、2017/2018年には4.4%又は3.2%に減少した。北米では、2018年に陽性率が15%と報告されているが、欧州ほどMI感作率は低下していない。特定の地域における有病率の低下はSCCSによるMI使用制限の提唱によるものと考えられ、その後、カナダ、オーストラリアは塗布したままの製品におけるMIの使用を禁止している。一方、米国やニュージーランドでは規制措置は取られていない。ニュージーランドにおいて2017年から2021年にかけてMI陽性率が低下した要因は、ニュージーランドにおける化粧品の90%はアジアやヨーロッパからの輸入品であることが挙げられ、2017年に導入された欧州の規制がニュージーランドのMIへの曝露に影響を与えた可能性がある。厳しい規制の利点は、感作率の低下だけではなく、既に感作されている人のアレルギー性接触皮膚炎の負担の低減も挙げられる。

ニュージーランドのMI感作率はEUよりも高く、オーストラリアよりもピークが遅いことが明らかとなった。それは、2022年においてニュージーランドで販売されている化粧品の20～25%は、MIを100 ppmまで含有することが許可されている国内の化粧品会社の製品であったためである。MIアレルギーの発生率が低下しているにもかかわらず、引き続き、国内の政策が必要であることが示唆された。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.1 規制の経緯・概要

4.5. 結果（ニッケル類）

4.5.1. 規制の経緯・概要

欧州では、1994年にニッケル指令が施行され、ピアス等の装飾品やネックレス等の皮膚に長時間接触する部品について、含有率や溶出率が制限された。2009年には、2006年に施行された REACH 規則にニッケル指令の規制内容が組み込まれた。規制内容自体は大きく変わっていないものの管理法令が変化している。デンマーク等、各国で独自に規制を行っている場合もあるが、各国規制の概要は、各文献の中で記載する。

4.5.2. 文献調査の結果

本調査において情報収集を行った各文献の概要を図表 4-18 に示す。ニッケルについては、ピアス等のアクセサリーでの接触機会から、女性での有病率が高い傾向が見られている。法規制の効果としては、1994年のニッケル指令以降、高齢層についてはニッケル指令以前の曝露が影響しており効果があまりみられていないものの、若年層については効果が見られているとの結果、考察が複数みられており、装飾品や皮膚に長時間接触する部品における含有制限等により、効果が見られていると考えられる。

詳細については、(1)～(13)に記載する。

図表 4-18 各文献の概要及び効果の傾向

調査文献	調査国	調査年	傾向
(1) Mahler et al. (2014)	ドイツ	1994-2012	↘(若年層) ↗(高齢層)
(2) Teixeira et al. (2014)	ポルトガル	1992-2011	→
(3) Uter et al. (2020) ⁹⁰	ドイツ	2007-2018	↘(若年層) ↗(高齢層)
(4) Bocca et al. (2007)	イタリア	1995, 2005	→
(5) Veien et al. (2001)	デンマーク	1986-1989, 1996-1999	↘
(6) Fall et al. (2015)	スウェーデン	1991-1993, 1999-2001 2008-2010	↘
(7) Basso et al. (2020)	イタリア	1997-2016	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
(8) Thyssen (2011)	デンマーク	1990-2010	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
(9) Schoeffler et al. (2013)	フランス	1981-2011	↗
(10) Náduvvari et al. (2021)	ハンガリー	1994-2014	↘(若年層、女性) ↗(高齢層、女性)
(11) Jensen et al. (2002)	デンマーク	1999-2000	
(12) Lindberg et al. (2021)	スウェーデン	1991-1993	↘(若年層、女性)
(13) Garg et al. (2021)	デンマーク、ドイツ、イタリア、英国	1985-2010	↘(若年層) ↗(高齢層)

(1) Mahler et al. (2014)⁹⁴

(a) 方法

本研究では、DKG 及び IVDK に加盟するパッチテストクリニックにおいて、2010 年～2012 年にパッチテストを受けた患者（合計 38,878 人、のべ 38,966 データ）の検査結果を分析し、接触アレルゲンに対する感作頻度及びアレルギー性接触皮膚炎の場所について調査した。また、Ni については、1994～2012 年の IVDK のデータについても分析を行った。

本調査では、Ni に対する感作頻度に係る結果のみ記載する。

(b) 結果

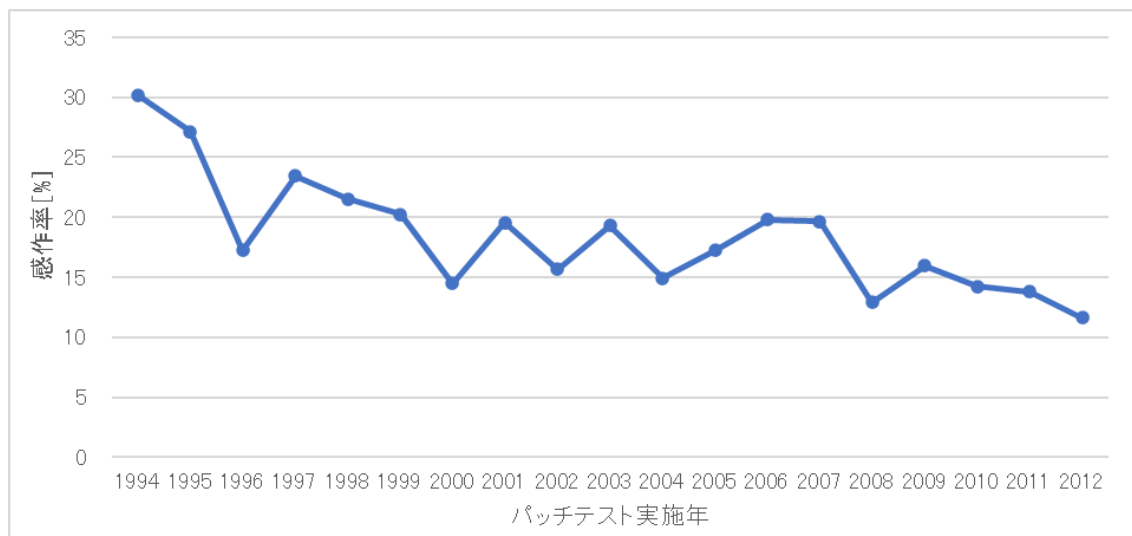
DKG/IVDK の病院のパッチテストを受けた患者集団における Ni への感作率は 2010 年 14.9%（パッチテストを受けた患者数 13,117 人）、2011 年 15.6%（13,320 人）、2012 年 15.3%（12,529 人）であり、平均値は 15%を超えていた。1994 年～2012 年における若い女性（1～17 歳）のニッケルに対する感作率の推移を図表 4-19 に示す。ニッケル含有量と放出率が規制された EU 指令（94/27/EC）により、当初は感作率の減少が確認されたが、2000 年以降は高いレベルで推移している。IVDK による調査において、600 以上のニッケル含有コスチュームジュエリーとピアスの化学分析で高濃度の Ni が含有されていることが確認されており、依然として Ni への曝露が継続していたことが示唆された。その後、2004 年の規制変更によりイヤリングやピアスからの Ni の最大放出量は 0.2 µg/cm²/週未満に引き下げられ、2013 年の調査では 1 歳～44 歳の女性の Ni アレルギーは減少傾向にあることが確認された。一方、45～60 歳の女性の Ni 感作は大幅に増加していることが示唆されている。これは若い頃、法的に規制されていなかった濃度の Ni に曝露したことによるものと考えられる。本研究では、Ni 指令の効果と当初の部分的な失敗の両方が確認された。

⁹⁴ Mahler, V., Geier, J., Schnuch, A., 2014. Current trends in patch testing – new data from the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 12, 583–592. <https://doi.org/10.1111/ddg.12371>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果



図表 4-19 若い女性（1～17 歳）における Ni に対するの感作率推移

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

(2) Teixeira et al. (2014)⁹⁵

(a) 方法

本研究では、ポルトガルにおける皮膚パッチテストを受けた患者群の Ni、Co、Cr アレルギーの有病率を 20 年間にわたり調査した。1992 年 1 月から 2011 年 12 月の期間にコインブラ大学病院で皮膚パッチテストを受けたアレルギー性接触皮膚炎又はその他の皮膚過敏症反応の診断の疑いがある全ての患者 5,250 人（女性 3,636 人、男性 1,614 人）を対象としており、5 年間ごとの有病率で評価を行った。

本調査では、Ni に係る調査結果に関してのみ記載する。

(b) 結果

調査期間を通して 1,626 人が少なくとも 1 つの金属パッチテストで陽性反応を示し、そのうち 1,392 人が Ni に対して陽性であった。Ni の感作は、女性の 34.3%、男性の 8.9% で認められ（ $p<0.05$ ）、主に 30～64 歳の年齢層の割合が高かった。（図表 4-20）

20 年の調査期間における Ni の感作率は安定しており、性別によるパターンの違いはなかった（図表 4-21、図表 4-22）。

また、女性の感作率を年齢層別に見た場合、最初の 5 年間（1992 年-1996 年）では 16～30 歳の年齢層は全体の 49% を占めていたが、最後の 5 年間（2007 年-2011 年）では 32.2% にとどまり、若い女性への Ni への感作率は大幅に減少していることが確認された（ $p<0.001$ ）（図表 4-20）。

図表 4-20 Ni に対するパッチテスト陽性率（年代グループ別、性別、年齢グループ別）

	1992-1996 (n, %)	1997-2001 (n, %)	2002-2006 (n, %)	2007-2011 (n, %)	合計 (n, %)
パッチテスト対象者					
男性	394 (31.8)	490 (33.3)	326 (31.4)	404 (26.9)	1,614 (30.7)
女性	844 (68.2)	983 (66.7)	713 (68.6)	1096 (73.1)	3,636 (69.3)
合計	1,238	1,473	1,039	1,500	5,250
Ni 陽性者					
男性	29 (7.4)	37 (7.6)	41 (12.6)	36 (8.9)	143 (8.9)
女性	298 (35.3)	329 (33.5)	259 (36.3)	363 (33.1)	1,249 (34.4)
合計	327 (26.4)	366 (24.8)	300 (28.9)	399 (26.6)	1,392 (26.5)
Ni 陽性者・年齢グループ別（男性＋女性）					
≤15	12 (3.7)	10 (2.7)	7 (2.3)	9 (2.3)	38 (2.7)
16-30	153 (46.8)	153 (41.8)	109 (36.3)	120 (30.1)	535 (38.4)
31-64	154 (47.1)	193 (52.7)	167 (55.7)	245 (61.4)	759 (54.5)
≥65	8 (2.4)	10 (2.7)	17 (5.7)	25 (6.3)	60 (4.3)
Ni 陽性者・年齢グループ別（男性）					
≤15	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (8.3)	5 (3.5)
16-30	7 (24.1)	8 (21.6)	9 (22.0)	3 (8.3)	27 (18.9)
31-64	20 (69.0)	25 (67.6)	25 (61.0)	26 (72.2)	96 (67.1)

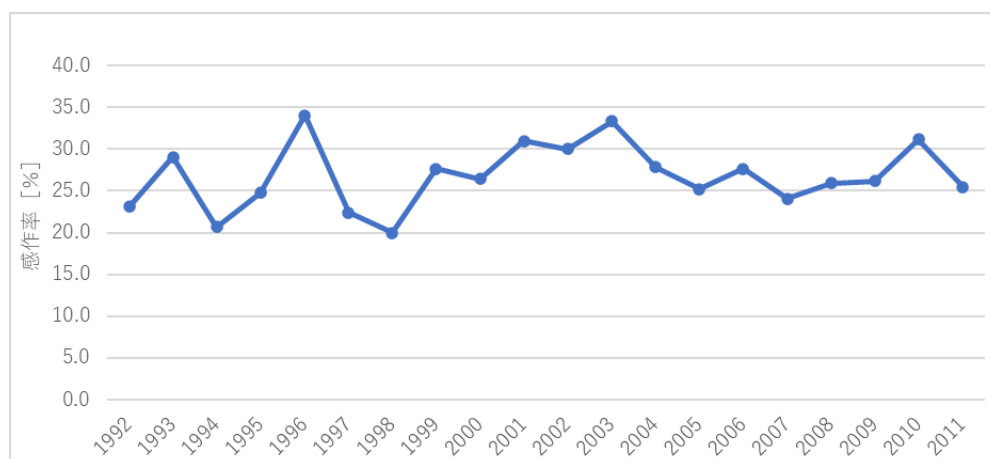
⁹⁵ Teixeira, V., Coutinho, I., Gonçalo, M., 2014. Alergia de Contacto a Metais num Período de 20 Anos no Centro de Portugal: Implicações das Directivas Europeias. Acta Médica Portuguesa 27, 295-303. <https://doi.org/10.20344/amp.4112>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

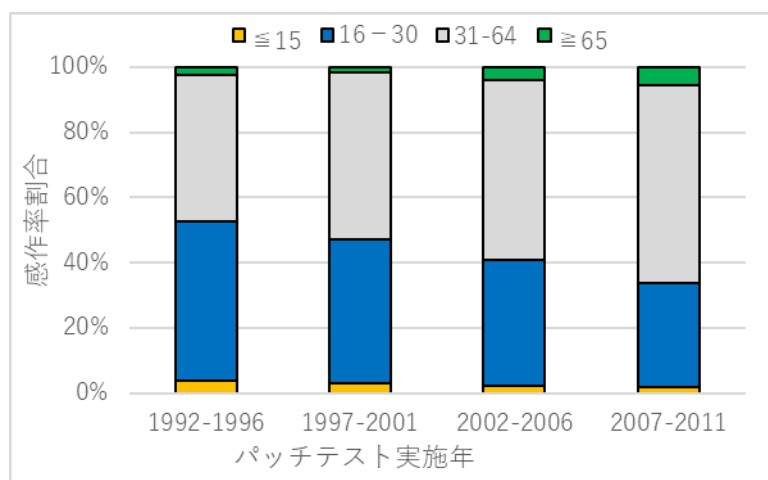
4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

	1992-1996 (n, %)	1997-2001 (n, %)	2002-2006 (n, %)	2007-2011 (n, %)	合計 (n, %)
≥65	1 (3.4)	4 (10.8)	6 (14.6)	4 (11.1)	15 (10.5)
Ni 陽性者・年齢グループ別(女性)					
≤15	11 (3.7)	10 (3.0)	6 (2.3)	6 (1.7)	33 (2.6)
16-30	146 (49.0)	145 (44.1)	100 (38.6)	117 (32.2)	508 (40.7)
31-64	134 (45.0)	168 (51.1)	142 (54.8)	219 (60.3)	663 (53.0)
≥65	7 (2.3)	6 (1.8)	11 (4.2)	21 (5.8)	45 (3.6)



図表 4-21 過去 20 年間における Ni に対する感作率の変化



図表 4-22 女性の Ni への感作率の年齢層別割合

(c) 論文内での考察

欧州接触アレルギー監視システムによる調査では、Ni 感作は南欧諸国でより多く見られることが示されている。本研究では、Ni はポルトガル人のアレルギー性接触皮膚炎の主要な原因であり、検査を受けた患者の 26.5%が Ni に感作されていることを確認した。Ni が原因となるアレルギー性接触皮膚炎は職業曝露（美容院、レストラン、金属産業など）による可能性もあるが、職業以外での曝露が優勢であり、職業曝露が原因である割合は Ni アレ

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

アレルギー患者の僅か6%であるという報告もある。

Ni に対する感作には多因子病因（遺伝的素因、皮膚刺激物質への曝露、曝露量、期間と頻度、解剖学的位置と曝露領域）があり、その強度に関連している可能性がある。そのため、一部の患者は EU 指令で定められた規制値以下の用量でも Ni に対するアレルギー性接触皮膚炎を呈する可能性があり、物体から Ni を完全に排除する場合を除いてアレルギー性接触皮膚炎の排除を保証する閾値を確立することは不可能である。しかし、これらの予防措置の適用は感作に対して肯定的な効果をもたらし、主に北欧諸国において Ni に対する感作人口の割合を大幅に減らしている。現時点では、2005 年のポルトガルにおける修正 Ni 指令は若い女性において効果を発揮し始めている可能性があると考えている。しかし、その実施が遅れたこと、また完全に遵守されていないこと、実施前に入手したものや規制が実施されていない非欧州諸国で入手されたものへの曝露が、新たな感作や感作された患者数の維持に繋がっており、ポルトガルにおける予防措置の効果がまだ表れていない可能性がある。規制値を引き下げによって新たな感作が減少する可能性のあった若年層（16 歳未満）では、感作率が低く有意な影響を確認することができなかった。16～30 歳の年齢層では Ni の感作率が減少しており、EU の Ni 指令の効果が現われていると考えるが、ポルトガルにおいては、まだこの指令の実施を改善する必要がある。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

(3) Uter et al. (2020)⁹⁰

(a) 方法

IVDK のベースラインシリーズでパッチテストを受けた全ての患者（合計 125,436 人）について、年齢や性別などを調整しながら過去 12 年間のパッチテストデータから接触アレルギーの有病率の推移を分析し、時間的傾向を調査した。

(b) 結果及び考察

調査期間を 3 期間（2007-2010 年、2011-2014 年、2015-2018 年）に分けた場合、パッチテストを受けた患者を性別及び年齢別（≤30 歳、31-65 歳、66 歳≤）に分類した場合の、硫酸ニッケルのパッチテスト陽性率を図表 4-23～図表 4-25 に示す。

図表 4-23 パッチテスト陽性率（期間別）

Allergen	Conc.	2007-2010			2011-2014			2015-2018		
		N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI
Nickel sulfate	5	42545	14	13.67-14.34	43801	14.43	14.1-14.76	36491	16	15.62-16.38

図表 4-24 パッチテスト陽性率（性別）

Allergen	Conc.	Male				Female			
		N	Positive tests	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests	Positive tests (%)	95% CI
Nickel sulfate	5	45481	2397	5.27	(5.07-5.48)	77356	15716	20.32	(20.03-20.6)

図表 4-25 パッチテスト陽性率（年齢グループ別）

Allergen	Conc.	Young (≤30)			Middle (31-65)			Old (≥66)		
		N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI	N	Positive tests (%)	95% CI
Nickel sulfate	5	20672	14.77	(14.29-15.26)	73712	17.82	(17.54-18.1)	28449	6.76	(6.47-7.06)

性別やアトピー性湿疹などの多因子について調整を行った Ni アレルギーの有病率の経年推移を図表 4-26 に示す。Ni アレルギーの有病率は 12 年間を通して大きな変化は見られなかった。しかし、層別分析を行ったところ、若年患者に対しては Ni 規制の効果がみられるだろう。規制前に Ni アレルギーを発症した高齢患者は、世界的に Ni アレルギーの有病率が高くなる一因となり、加齢に伴い Ni アレルギーのピークは高齢化に向かうと考えられる。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

図表 4-26 Ni アレルギーの有病率推移
(感作リスクを有病率で定量化した多因子分析結果)

Allergen	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nickel sulfate	1.01 (0.95–1.07)	0.90 (0.84–0.96)	0.89 (0.83–0.94)	0.93 (0.87–0.99)	0.93 (0.87–0.99)	0.97 (0.91–1.04)	0.98 (0.92–1.04)	1.01 (0.95–1.08)	1.04 (0.97–1.11)	1.10 (1.03–1.17)	1.01 (0.94–1.08)

※2007 年を基準年として、各年における Ni アレルギーの有病率割合を示したもの。(95% 信頼区間 (CI) を付記)

(4) Bocca et al. (2007)⁹⁶

(a) 方法

本研究における目的は、1) Ni に対する皮膚感作の有病率を EU 指令の前後で比較すること、2) イタリア市場で入手可能な安価なイヤリング用合金の金属組成調査、3) アクセサリー金属から人工汗中へ放出される 18 種の金属の分析調査、としており、本調査では 1) の Ni に対する皮膚感作の有病率についてのみ記載する。

Ni に対する皮膚感作の有病率は、イタリアのサンガリカーノ皮膚科学研究所で、耳たぶのアレルギー性接触皮膚炎の患者が受けたパッチテストの結果を用いた。

(b) 結果

パッチテストを受けた患者数及びその陽性率は、1994 年では 931 人、陽性率 54.3%、2005 年では 867 人、陽性率 53.5%であった。1994 年と 2005 年の間で Ni アレルギーの有病率に差は無いことから、Ni 制限の導入後も、Ni アレルギーが減少しておらず、依然として Ni に対する皮膚感作のリスクが高い状態にあることが示唆された。

⁹⁶ Bocca, B., Forte, G., Senofonte, O., Violante, N., Paoletti, L., De Berardis, B., Petrucci, F., Cristaudo, A., 2007. A pilot study on the content and the release of Ni and other allergenic metals from cheap earrings available on the Italian market. *Science of The Total Environment* 388, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.027>

(5) Veien et al. (2001)⁹⁷

(a) 規制の経緯・概要

ニッケルに対する感作のリスクを減らすため、皮膚に密着する製品でのニッケルの使用を規制する法令が 1991 年にデンマークで施行された。それ以来、ジュエリー、眼鏡のフレーム、腕時計、ジーンズのボタンなど、皮膚に密着する金属が $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるニッケルを放出する場合、その製品の販売は違法となった。

(b) 方法

デンマークの皮膚科の個人診療所において実施された Ni パッチテストの結果を分析し、Ni の使用規制に関する法令の施行前後における Ni 日垂するパッチテスト陽性率を比較した。パッチテストは 2 つの期間において行われた。第 1 期間は 1986 年 1 月 1 日から 1989 年 12 月 31 日の 4 年間、第 2 期間は 1996 年 1 月 1 日から 1999 年 12 月 31 日までとし、第 1 期間はデンマークの法令命令の可決前、第 2 期間は命令の実施 5 年後として設定した。

(c) 結果

パッチテストを受けた患者数は、第 1 期 4,159 人、第 2 期 3,297 人であった。性別、年齢層別のパッチテストの陽性反応率を図表 4-27 に示す。両年齢層において、命令の発効後に Ni 感作反応を示す男性の割合が増加し、20 歳以上の患者では絶対数も増加した。第 1 期から第 2 期にかけて、20 歳未満の Ni 感作反応を示す女性の数は統計的に有意に減少したが、20 歳以上の女性では統計的に有意ではない減少が見られた。

図表 4-27 Ni に対するパッチテストの判定結果

		1986-1989 年		1996-1999 年	
		男性	女性	男性	女性
0-20 歳	陽性数 (陽性率%)	9 (3.0%)	155 (22.1%)※	7 (5.3%)	54 (16.7%)※
	陰性数	294	547	126	270
	全体	303	702	133	324
≥21 歳	陽性数 (陽性率%)	26 (3.1%)	474 (20.4%)	41 (4.2%)	370 (19.8%)
	陰性数	806	1848	930	1499
	全体	832	2322	971	1869

※ $p < 0.05$, χ^2

(d) 考察

1970 年代、1980 年代にクリニックで受診した患者は Ni 感作が 10 代前半に発生していた。したがって、法令の施行前後における 20 歳以上の女性の Ni 感作率に変化は見られず、

⁹⁷ Veien, N.K., Hattel, T., Laurberg, G., 2001. Reduced nickel sensitivity in young Danish women following regulation of nickel exposure. *Contact Dermatitis* 45, 104-106.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.045002104.x>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

この年齢層の女性は、法令施行前に既に感作していた可能性が挙げられる。一方、20 歳未満の女性の Ni 感作新規症例数は法令施行後減少していた。法令の施行に加え、新規症例数減少に影響を与えた可能性のある要因として、Ni アレルギーに対する国民の意識の高まりによる、より高品質なアクセサリーの購入が挙げられる。この意識の変化が、美容院等の業界で使用する金属製品の品質向上に繋がった可能性もある。男性の Ni 感作率上昇の要因としては、近年の男性におけるピアスが一般的になったことが挙げられる。

本研究では、パッチテストを受けた 20 歳以下の人数が著しく減少した。この原因としては Ni 過敏症の皮膚炎を患う女性の人口自体が減少していることが考えられる。また、男女ともに 20 歳近くまで学生であるため就職する年齢が上がり、若い世代がアレルギーに職業曝露する機会が減少している可能性も挙げられる。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

(6) Fall et al. (2015) ⁸⁶

(a) 方法

スウェーデンのパッチテストクリニックにおいて 3 つの期間（1991～1993 年、1999～2001 年、2008～2010 年。以降、各期間をサブグループ 1992 年、2000 年、2009 年という。）に行われた、接触アレルギーの疑いのある患者のパッチテストデータについて遡及的分析を実施した。パッチテストはスウェーデンのベースラインシリーズで行われ、24 種類のアレルゲンについて調査を行った。本報告では、ニッケルの調査結果について報告する。

(b) 結果

各サブグループにパッチテストを受けた患者数、及び年齢層別、性別ごとの患者数を図表 4-28、また、Ni に対するパッチテストの結果を図表 4-29 に示す。各期間においてパッチテストを受けた患者の年齢の中央値は、サブグループ 1992 年：39 歳、2000 年：40 歳、2009 年：43 歳であった。

Ni の粗有病率はサブグループ 1992 年には 21.4%であったが、サブグループ 2009 年には 17.6%となり、統計的に有意に減少した。粗有病率の減少は女性の減少によるものであり、40 歳未満の女性においては約 10%も粗有病率が減少した。サブグループ 2000 年、2009 年では、Ni においては女性の接触アレルギーの有病率が高く、女性と男性の間で統計的に有意な差が見られた。

図表 4-28 調査期間にパッチテストを受けた患者数（サブグループ・性別・年齢層別）

サブグループ		<40 歳	≥40 歳	合計	女性/男性比
1992	女性	1209	1162	2371	–
	男性	602	609	1291	–
	合計	1891	1771	3662	1.84
2000	女性	1169	1248	2417	–
	男性	695	713	1408	–
	合計	1864	1961	3825	1.75
2009	女性	889	1104	1993	–
	男性	507	612	1119	–
	合計	1396	1716	3112	1.78

図表 4-29 各サブグループにおける粗有病率及び性別・年齢層別の有病率

サブグループ		1992 年	2000 年	2009 年
粗有病率[%]※1		21.4	19.8	17.6
有病率[%]※2	女性	–	31.1	26.7
	男性	–	6.7	7.0
<40 歳における有病率[%]※1	女性	33.8	29.4	23.3
	男性	7.3	6.4	6.1
≥40 歳における有病率[%]※1	女性	25.2	26.3	24.7
	男性	5.4	6.2	6

※1：有病率は D3 のみの読み取り結果

※2：有病率は D3 及び D6-D7 の読み取り結果

(c) 考察

Ni は最も感作率の高いアレルゲンであり、男性よりも女性に多くみられることが知られているが、本研究においてスウェーデンのデータでも同様の傾向が確認された。また、Ni 曝露を制限する法的措置が講じられている他国と同様、スウェーデンにおいても若い女性の間で Ni 感作が減少していることを確認した。EU の Ni 制限は 2000 年に発効したが、それ以前の 1992 年と 2000 年のパッチテストの結果から示される通り、若い女性における Ni アレルギーの減少が見られた。これは、1994 年に採択された Ni 規制の発効に向けて、徐々に適応していったことが要因と考えられ、デンマーク、ドイツ、イタリアにおいても有病率に同様の影響が見られた。

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

(7) Basso et al. (2020)⁹⁸

(a) 方法

1997 年～2016 年に、北東イタリアの皮膚科又は産業医学科の 8 つの施設において、アレルギー性接触皮膚炎が疑われる 27,316 人の患者にパッチテスト（ヨーロッパベースラインシリーズ）を行い、Ni に対するパッチテストの結果と、患者年齢、パッチテストの年、及び出生年との関係を調査した。

(b) 結果

研究対象集団の性別によるパッチテスト結果の違いを図表 4-30 に示す。女性は男性よりも Ni に感作されることが多く、パッチテスト陰性反応を示した女性の患者の割合に対して女性よりも男性の方が職業性アレルギー性接触皮膚炎を患う頻度が高かった。また、Ni に感作された患者の平均年齢は、感作されていない患者の平均年齢よりも低く、手に皮膚炎を患う患者の割合が高かった。

調査期間において、Ni 感作は若い女性（25 歳以下）でのみ大幅に減少し、中年層（36～65 歳）では増加した（図表 4-31）。また、出生年に対してパッチテストの陽性率を見た場合、1966 年～1975 年生まれの女性は Ni 感作率が 47.5%と最も高く、それ以降に生まれた女性では徐々に減少していた。1996 年～2005 年生まれの女性、男性における Ni 感作率は、それぞれ 14.6%、11.7%であった。

図表 4-30 パッチテストの陽性率 [%]

集計分類	男性 (32,3)		女性 (67,7)	
	+	-	+	-
パッチテスト(5%硫酸ニッケル)	11.1	88.9	33.9	66.1
職業性	10.5	9.2	7.9	6.2
年齢 (平均 ± SD)	41.9 ± 16.9	43.3 ± 17.7	39.0 ± 14.4	45.1 ± 18.4
アトピー性皮膚炎	7.2	6.7	6.4	7.6
手	35.0	33.7	31.1	29.0
足	7.4	8.1	5.3	5.8
顔	11.2	10.3	18.7	18.9
年齢 (>40 歳)	48.5	53.2	43.2	58.0

※太字の値は統計的に有意(P<0.05)

⁹⁸ Basso, P., Mauro, M., Miani, A., Belloni Fortina, A., Corradin, M.T., Larese Filon, F., 2020. Sensitization to nickel in the Triveneto region: Temporal trend after European Union regulations. Contact Dermatitis 82, 247–250. <https://doi.org/10.1111/cod.13450>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

図表 4-31 調査期間における性別、年齢層別の Ni に対するパッチテスト陽性率の推移

年	性別	女性							男性						
	年齢 (n)	≤25 (3270)	26-35 (3996)	36-45 (3495)	46-55 (2947)	56-65 (2432)	>65 (2349)	total (18489)	≤25 (1556)	26-35 (1881)	36-45 (1624)	46-55 (1446)	56-65 (1214)	>65 (1106)	total (8827)
1997-2001	% (n)	39.97 (586)	48.44 (945)	36.38 (501)	25.37 (292)	19.17 (166)	13.61 (132)	33.7 (2622)	9.67 (64)	11.65 (105)	11.68 (75)	7.55 (45)	7.5 (33)	8.99 (41)	9.82 (363)
	OR	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	
2002-2006	% (n)	29.09 (210)	45.74 (397)	43.35 (336)	34.3 (202)	23.56 (135)	14.08 (69)	33.6 (1349)	10.92 (39)	15.18 (70)	13.25 (55)	12.34 (39)	10.85 (32)	9.79 (23)	12.4 (258)
	OR	0.62	0.9	1.34	1.53	1.3	1.04		1.15	1.36	1.15	1.72	1.5	1.09	
	95%CI	0.51- 0.75	0.76- 1.05	1.12- 1.60	1.24- 1.90	1.01- 1.7	0.76- 1.42		0.75- 1.74	0.98- 1.88	0.8- 1.68	1.09- 2.71	0.90- 2.50	0.64- 1.88	
2007-2011	% (n)	28.59 (187)	43.55 (331)	48.32 (388)	37.3 (251)	21.4 (125)	16.7 (74)	34.62 (1356)	10.12 (34)	13.14 (46)	12.22 (43)	11.68 (34)	8.99 (25)	10.71 (24)	11.25 (206)
	OR	0.6	0.82	1.63	1.75	1.15	1.27		1.05	1.15	1.05	1.61	1.22	1.21	
	95%CI	0.49- 0.73	0.69- 0.97	1.37- 1.95	1.42- 2.15	0.88- 1.49	0.93- 1.74		0.68- 1.63	0.79- 1.66	0.70- 1.57	1.01- 2.59	0.71- 2.1	0.71- 2.07	
2012-2016	% (n)	23.36 (100)	45.8 (191)	44.44 (240)	44.01 (235)	25.67 (105)	17.04 (76)	34.14 (947)	10.45 (21)	10.06 (17)	15.81 (34)	12.76 (31)	12.94 (26)	10.47 (20)	12.21 (149)
	OR	0.46	0.9	1.4	2.31	1.46	1.3		1.09	0.85	1.42	1.79	1.83	1.18	
	95%CI	0.36- 0.59	0.72- 1.11	1.14- 1.71	1.86- 2.87	1.10- 1.92	0.96- 1.77		0.64- 1.83	0.49- 1.46	0.92- 2.2	1.10- 2.90	1.06- 3.16	0.67- 2.08	
平均		33.93%							11.06%						

(c) 考察

若い女性（25 歳以下）の集団のみで Ni 陽性率が有意に減少し、一方高齢女性では依然として高いままであるという結果は、1990 年代に国家指令が発効した他の国々の効果を裏付けるものである。

女性の出生年別における Ni 過敏症の割合は、1935 年以降に徐々に増加し、1966 年から 1975 年の間にピークに達しているが、これは、おそらく 2000 年以前の Ni への曝露が高かったことと関係していると考えられる。1975 年以降に生まれた女性では Ni 過敏症の割合が減少し、調査期間の最終期間グループ（1996～2005 年）では男性と同程度の割合となっており、Ni に対する感作の有病率が低いことは EU 指令の最初の顕著な効果であると考えられる。また、中年のイタリア人女性の Ni 感作の割合が高いことは、EU 指令 94/27/CE の実施が遅れたために Ni への曝露が増えたことと関係している可能性がある。実際、アクセサリーに対する Ni の含有制限や表示義務があった国では、現在では男女ともに皮膚炎患者及び一般人口の両方において Ni 感作の有病率が低くなっている。イタリア人男性の Ni 感作率は非常に安定していたが、他の EU 諸国と比較すると有病率は高くなっている。これは、ベルトのバックルや腕時計などの金属物との接触が主な原因となっている可能性があり、イタリアでは温暖な気候によって発汗量が増加し、皮膚に接触する Ni を含む物体からのニッケルイオン放出が多いためと考えられる。さらに、特に南ヨーロッパで Ni アレルギの有病率が継続して高い主な理由は、乳児のピアスに関連している可能性や、管理・監視・情報の宣伝活動が欠如している可能性が挙げられる。

(8) Thyssen (2011)⁹⁹

(a) 規制の経緯・概要

1990 年、デンマーク政府は、Ni アレルギー問題の増加に対応して、消費者の Ni 曝露を規制し始めた。1994 年には、デンマークとスウェーデンの Ni 規制に基づいた規制となる EU ニッケル指令が可決された。

(b) 方法

本研究の目的は、規制介入が Ni 曝露の及ぼす影響を評価することであり、デンマークの Ni 規制の前後における Ni アレルギーと Ni の皮膚炎の有病率を調査した。また、Ni アレルギーの遺伝的要因の評価や、Ni 規制がコバルトアレルギーの有病率に与えた影響の評価も行った。調査は以下の 3 つの項目について行われている。

- 1) 一般人口における Ni に対する有病率調査：1990 年と 2006 年にコペンハーゲンの成人（18～69 歳のデンマーク国籍を持ちデンマークで生まれた人、1990 年は 543 人、2006 年は 3460 人）を対象にパッチテストを行い、アンケート調査結果とともに有病率の調査を行った。また 2006 年には 3335 人の参加者の血液サンプルを用いてフィラグリン遺伝子型判定を行い、遺伝的要因を評価した。
- 2) 女性皮膚炎患者における Ni 及び Co に対する有病率調査：1985 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの間に大学病院 1 施設でパッチテストを受けた女性皮膚炎患者（5～99 歳）合計 10,335 人のパッチテストの結果についてデータ解析を行った。
- 3) 金属曝露評価研究：2008 年 12 月～2009 年 3 月にコペンハーゲンの店舗で購入した安価な金属性アクセサリ 354 個及び 2010 年 1 月にロンドンとワルシャワで購入したイヤリング 200 個について、表面組成分析やニッケル及びコバルトの放出テスト等を行った。

本調査では、規制介入が Ni の有病率に与えた影響に係る結果のみ記載する。

(c) 結果

① 一般人口における Ni に対する有病率調査

Ni アレルギーの有病率は 1990 年では、全体で 6.6%、男性 2.2%、女性 10.9%、2006 年では全体で 6.1%、男性 1.0%、女性 10.3%であり、大きな差はなかったが、年齢層に有意に依存していた（ p 値 0.008）。18～35 歳の女性では、Ni アレルギーの有病率は 1990 年 19.8%と最も高く 2006 年では 11.4%に減少（ $OR=0.52$ 、 $95\%CI=0.29\sim0.92$ ）したのに対し、36～55 歳の女性の有病率は 1990 年 6.5%から 2006 年 13.0%に増加（ $OR=2.17$ 、 $95\%CI=1.03\sim4.56$ ）していた（図表 4-32）。女性におけるピアスの普及率は、18～35 歳の女性では 1990 年と 2006 年では同レベルであったが、高齢グループ（35 歳以上）では増加し、若年グルー

⁹⁹ Thyssen, J.P., 2011. Nickel and cobalt allergy before and after nickel regulation – evaluation of a public health intervention. *Contact Dermatitis* 65, 1–68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01957.x>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

プ（35歳未満）では減少していた。図表 4-33 は、1990 年と 2006 年の女性における Ni アレルギーの年齢別有病率を示している。ピアスの普及率に伴い、高齢グループ（35 歳以上）では有病率の増加、若年グループ（35 歳未満）では減少していた。

Ni アレルギーと Ni 皮膚炎の有病率は、Ni 規制が始まった 1990 年以前にピアスを開けた女性よりも 1990 年以降にピアスを開けた女性の方が有意に低かった（Ni アレルギー：15.6%対 6.9%， $p=0.004$ 、Ni 皮膚炎：44.1%対 30.5%， $p=0.004$ ）（図表 4-34）。男性の Ni アレルギーについても同様の傾向が見られた（Ni アレルギー：6.5%対 3.3%）。

また、Ni アレルギーの有病率は 1990 年以前に耳にピアスをした被験者と比較して 1990 年以降に耳にピアスをした被験者（OR=0.45、95%CI=0.25–0.82）と、耳にピアスをしたことがない被験者（OR=0.28、95%CI=0.18–0.45）は、Ni アレルギーの有病率が有意に低いことが確認された。同様に Ni 皮膚炎の有病率は、1990 年以前に耳にピアスをした被験者と比較して、1990 年以降に耳にピアスをした被験者（OR=0.69、95%CI=0.49–0.97）と、耳にピアスをしたことがない被験者（OR=0.53、95%CI=0.43–0.67）は、Ni アレルギーの有病率が有意に低いことが確認された。

図表 4-32 一般集団を対象に実施したパッチテスト有病率、自己申告による Ni 皮膚炎率、耳ピアス・ボディピアスの経験率（1990 年、2006 年）

年齢 グループ	集団	パッチテスト実施年（女性）		
		1990 年、n=274	2006 年、n=1843	オッズ比（95%CI）※2
18-35 歳 n=475	Ni アレルギー（%）	19.8 (21/106)※3	11.4 (42/369)	0.52 (0.29–0.92)
	今までに耳にピアスをしたことがある	89.6 (95/106)※3	91.2 (332/364)	1.20 (0.58–2.47)
	今までにボディピアスをしたことがある	—	32.4 (121/252)	—
	Ni アレルギーのある患者における自己申告による Ni 皮膚炎※1	90.5 (19/21)	69.0 (29/42)	0.24 (0.05–1.16)
36-55 歳 n=1031	Ni アレルギー（%）	6.5 (8/124)※3	13.0 (118/907)	2.17 (1.03–4.56)
	今までに耳にピアスをしたことがある	54.0 (67/124)※3	87.0 (786/903)	5.72 (3.82–8.56)
	今までにボディピアスをしたことがある	—	6.8 (63/868)	—
	Ni アレルギーのある患者における自己申告による Ni 皮膚炎※1	100.0 (8/8)	85.5 (100/117)	—
56-69 歳 n=611	Ni アレルギー（%）	2.3 (1/44)※3	5.1 (29/567)	2.32 (0.31–17.43)
	今までに耳にピアスをしたことがある	38.6 (17/44)※3	67.7 (380/561)	3.33 (1.77–6.27)
	今までにボディピアスをしたことがある	—	0.2 (1/584)	—
	Ni アレルギーのある患者における自己申告による Ni 皮膚炎※1	100.0 (1/1)	69.0 (20/29)	—

※1：時計のストラップの締め具、ジーンズのボタン、又は耳ピンやイヤリングの着用による湿疹の発症の有無

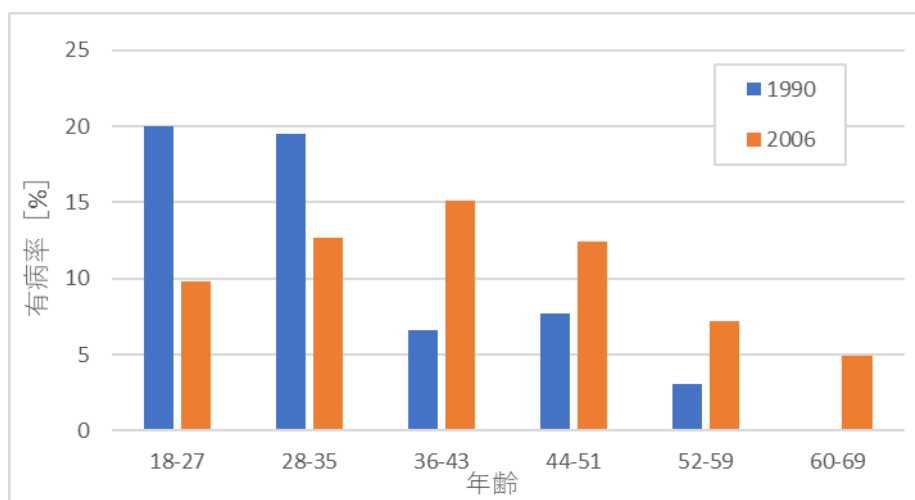
※2：1990 年と 2006 年に検査及び質問を受けた患者数の比較の粗オッズ比

※3：「Ni アレルギー」と「今までに耳にピアスをしたことがある」を変数とした買いに蒸検定： p 値<0.001

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果



図表 4-33 1990 年と 2006 年における女性の Ni アレルギー有病率の比較（年齢層別）

図表 4-34 耳にピアスをした年で比較した場合の一般集団における年齢層別 Ni アレルギー及び Ni 皮膚炎^{※1}の有病率（1990 年及び 2006 年）

年齢 グループ		パッチテスト実施年(女性)				
		1990 年、n=274		2006 年、n=1843		
		1990 年以前 に耳にピアス をしたことが ある%(n)	耳にピアス をしたことが ない%(n)	1990 年以前 に耳にピアス をしたことが ある%(n)	1990 年～ 2006 年の間 に耳にピアス をした%(n)	耳にピアス をしたことが ない%(n)
18-35 歳 n=475	Ni アレルギー	22.1 (21/95)	0 (0/11)	16.1 (28/174)	8.3 (12/145), p = 0.002 ^{※2}	3.1 (1/32)
	Ni 皮膚炎 ^{※1}	52.6 (50/95)	9.1 (1/11)	42.2 (73/173)	31.9(46/144), p = 0.002 ^{※2}	21.9 (7/32)
36-55 歳 n=1031	Ni アレルギー	9.0 (6/67)	3.5 (2/57)	14.8 (109/736)	7.7 (3/39), p = 0.82 ^{※2}	4.3 (5/117)
	Ni 皮膚炎 ^{※1}	35.8 (25/67)	16.7 (10/60)	47.8 (351/734)	35.9 (14/39), p = 1.00 ^{※2}	21.4 (25/117)
56-69 歳 n=611	Ni アレルギー	5.9 (1/17)	0 (0/27)	7.2 (22/307)	3.2 (2/62), p = 0.62 ^{※2}	2.2 (4/181)
	Ni 皮膚炎 ^{※1}	29.4 (4/17)	18.5 (5/27)	29.2 (89/305)	23.3 (14/60), p = 0.75 ^{※2}	17.2 (31/180)
全年齢 n=2117	Ni アレルギー	15.6 (28/179)	2.1 (2/95)	13.1 (159/1217)	6.9 (17/245), p = 0.004 ^{※2}	3.0 (10/330)
	Ni 皮膚炎 ^{※1}	44.1 (79/179)	16.3 (16/98)	42.3 (513/1212)	30.5(74/243), p = 0.004 ^{※2}	19.1 (63/329)

※1：時計のストラップの締め具、ジーンズのボタン、又は耳ピンやイヤリングの着用による湿疹の発症の有無

※2：「1990 年から 2006 年の間に耳にピアスをした参加者における Ni アレルギーと Ni 皮膚炎の有病率と「1990 年以前に耳にピアスをした参加者における Ni アレルギーと Ni 皮膚炎の有病率」の比較時の p 値(χ^2 検定)。n が 5 未満の場合は、フィッシャーの正確確率検定を使用。

② 女性皮膚炎患者における Ni 及び Co に対する有病率調査

調査期間中にパッチテストを受けた女性皮膚炎患者の年齢の中央値（四分位範囲）は、テストを受けた全ての女性で 46.0 (28.0) 歳、Ni アレルギー患者 40.0 (22.0) 歳、Co アレル

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

ギー患者 42.0 (25.25) 歳、Ni と Co の両金属に対してアレルギーのある患者 37.0 (19.5) 歳、Co のみのアレルギー患者 52.5 (26.0) 歳であり、Co のみのアレルギー患者は Ni アレルギー患者よりも年齢の中央値が有意に高かった ($p<0.001$)。

Ni アレルギーの有病率は 18.6%であり、1985～1990 年 17.9%から 2002～2007 年 20.2%へ増加していた（図表 4-35）。この Ni アレルギーの有病率変化は年齢層に有意に依存しており ($P=0.001$)、5～30 歳では 1985 年 27.6%から 2007 年 16.8%に大幅に減少する ($p<0.002$) 一方で、同じ期間に 31～49 歳では 21.3%から 33.8%に増加 ($p<0.001$)、また 50 歳以上では 13.2%から 20.7%に増加 ($p<0.02$) した（図表 4-36）。調査期間の Ni アレルギーの有病率は、50 歳以上の患者では概して低く 12.6%であったのに対し、5～30 歳と 31～49 歳の患者ではそれぞれ 21.6%と 24.1%であった。Co アレルギーと Ni アレルギーの関連に有意性は見られなかった。

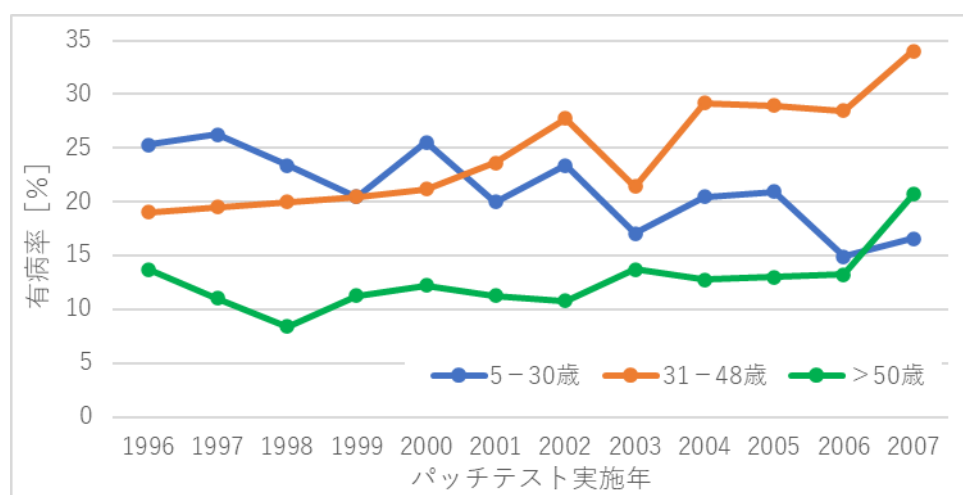
図表 4-35 10,335 人の女性皮膚炎患者における Ni と Co に対するパッチテスト陽性率

年	年齢 グループ	パッチテスト実施年				P _{trend} (χ^2)
		1985-1990	1991-1996	1997-2001	2002-2007	
		% (n=2103)	% (n=2649)	% (n=2688)	% (n=2895)	
Ni アレルギー	全年齢	17.9 (377)	17.5 (464)	18.6 (500)	20.2 (586)	0.01
	5-30 歳	25.1 (149)	22.8 (143)	20.2 (116)	18.3 (110)	0.002
	31-49 歳	19.6 (131)	21.8 (186)	25.6 (236)	29.0 (287)	0.001
	>50 歳	11.5 (97)	11.6 (135)	12.4 (148)	14.5 (189)	0.02
Ni と Co の同時アレルギー	全年齢	3.2 (68)	2.2 (58)	2.9 (77)	3.5 (101)	0.21
	5-30 歳	4.7 (28)	3.2 (20)	4.2 (24)	3.8 (23)	0.64
	31-49 歳	3.9 (26)	2.7 (23)	4.0 (37)	5.6 (55)	0.02
	>50 歳	1.7 (14)	1.3 (15)	1.3 (16)	1.8 (23)	0.71
Co アレルギーのみ (Ni アレルギーではない)	全年齢	2.3 (40)	1.3 (28)	2.4 (53)	2.3 (53)	0.42
	5-30 歳	1.8 (8)	1.0 (5)	2.2 (10)	1.6 (8)	0.66
	31-49 歳	3.2 (17)	0.7 (5)	2.0 (14)	1.6 (11)	0.12
	>50 歳	2.0 (15)	1.7 (18)	2.8 (29)	3.1 (34)	0.07
Co アレルギー (Ni アレルギーの可能性も有)	全年齢	5.1 (108)	3.2 (86)	4.8 (130)	5.3 (154)	0.13
	5-30 歳	6.1 (36)	4.0 (25)	5.9 (34)	5.1 (31)	0.85
	31-49 歳	6.4 (43)	3.3 (28)	5.5 (51)	6.7 (66)	0.22
	>50 歳	3.4 (29)	2.8 (33)	3.8 (45)	4.4 (57)	0.10

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果



χ^2 傾向検定を実施したところ、調査期間中の有病率の減少は 5～30 歳の間で有意だった (ptrend < 0.01)。一方、同期間の増加は 31～49 歳 (ptrend < 0.001) 及び 50 歳以上 (ptrend < 0.01) の患者で有意だった。

図表 4-36 パッチテストを受けた女性皮膚炎患者における、1985 年から 2007 年までの Ni 接触アレルギーの有病率推移

(d) 考察

Ni アレルギーの有病率は男性よりも女性の方がはるかに高く、変化の検出が容易であるため、本研究は女性に焦点を当てている。最年少の年齢層（18～35 歳及び 5～30 歳）で観察された有病率の減少は、おそらくデンマークにおける Ni 規制の効果によるものであるが、中年齢層（36～55 歳及び 31～49 歳）と高年齢層（56～69 歳及び 50 歳以上）に見られた有病率の増加は、これらの女性が 1990 年以前に既に感作されていた可能性が高く、コホート効果による Ni アレルギーの持続的な症状であることが考えられる。

若年女性（18～35 歳）の Ni アレルギーの減少は、耳にピアスをし始めた時期と相関があり、1990 年以前に耳にピアスをした女性は、1990 年から 2006 年の間に耳にピアスをした女性よりも Ni アレルギーの有病率が有意に高いことが示唆された。さらに、デンマークの Ni 規制により、デンマークの若者の間で 1990 年当時には流行していなかったボディピアスによる Ni への曝露を防ぐことができた可能性もある。

Ni 皮膚炎については、2006 年にパッチテストを受けた Ni アレルギーの女性において 1990 年と比較して Ni 皮膚炎の自己申告率が低いことが示された。また、特に 18～35 歳の最少年齢層において、デンマークの Ni 規制後である 1990 年以降にピアスをした女性では、1990 年以前にピアスをした女性よりも Ni 皮膚炎の自己申告率が低いことも示された。本研究では臨床患者の Ni 皮膚炎については調査を行っていないが、Ni アレルギー患者のパッチテスト反応が 3+ の割合が 33 年間で減少しており、罹患率の低下を裏付ける報告もある¹⁰⁰。

¹⁰⁰ Thyssen J P, Ross-Hansen K, Menné T, Johansen J D. Patch test reactivity to metal allergens following regulatory interventions: a 33-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 102–106.

一方で、金属曝露評価により、安価な消費者製品の大部分（22%）が Ni スポットテストで陽性反応を示し、子供が使用する製品では 60%が陽性であった。またそれらの製品は Ni 皮膚炎を引き起こす可能性のある量の Ni を放出していることが確認された。このことが、デンマーク人女性の Ni アレルギーが依然として高いレベルにある主な理由である可能性がある。職業上の Ni 曝露は特定のケースにおいて関連性がある可能性があるが、男性は女性よりも職場で工具などから Ni に曝露されることが多いにもかかわらず、男性の Ni アレルギーの有病率が低いことから、一般人口における全体的な有病率に影響を与える可能性は低いと考えられる。また、EU ニッケル指令では長期間皮膚に接触するほとんどの製品を対象としているため EU ニッケル指令でカバーされていない Ni 曝露の可能性のある消費者製品はあまり重要ではないと判断できる。

結論として、デンマークの若い女性に Ni アレルギーが高いレベルで持続しているのは、主に 1990 年以前の感作、Ni 指令違反、及び業界がリスクのある製品を製造及び販売することを許可する EN1811（欧州規格、Ni 溶出試験）の不十分さ（※参考）が原因と考えられる。

（e）本文献への補足

EU ニッケル指令への準拠を試験するために使用される EN1811 は、人工汗中で 1 週間後に放出される Ni を測定する方法であるが、偽陰性の結果を生じる可能性がある。理由は以下の 3 点である。

- （1）Menn'e らの研究¹⁰¹によると、インコネル 600（Ni77%、Fe8%、Cr18%）は一部の患者でパッチテスト反応が陽性であったが、腐食テストで放出された Ni は $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ 未満であり、DMG テスト（Ni 放出のスクリーニングテスト）は陰性であった。
- （2）Ni の放出率は週を通して均一でない可能性がある¹⁰²。
- （3）化学分析によって測定された Ni 放出量は、EU ニッケル指令への準拠を解釈する前に調整係数 0.1 を乗じられる場合がある。この調整係数は複雑な面積（例：チェーン）を計算する際の困難さと、この方法を使用した経験不足を補うために導入された。但し、現在の調整係数は、テストデータの解釈を大きく変える可能性があり、例えば EN1811 で分析した際に $4.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ の Ni を放出する金属製品は、0.1 を掛けることによって EU ニッケル指令を準拠することになる（ $0.49 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ は制限を下回るため）。

¹⁰¹ Menn'e T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. Contact Dermatitis 1987; 16: 255–259.

¹⁰² Gawkrödger D J. Nickel dermatitis: How much nickel is safe? Contact Dermatitis 1996; 35: 267–271.

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

(9) Schoeffler et al. (2013) ⁸⁷

(a) 方法

本研究の目的は 1981 年～2011 年にフランスの皮膚科アレルギーセンターでおこなったパッチテスト結果により時間の経過に伴う接触感作の有病率を分析し、現在のヨーロッパベースラインシリーズからアレルゲンの除去が可能かどうかを判断することである。

1981 年、1991 年、2001 年及び 2007 年～2011 年に接触性湿疹又は蕁麻疹の治療を受けた全ての患者（のべ 4551 人、女性 60.38%、男性 39.62%）を対象として実施されたパッチテスト（EBS）の結果について分析をおこなった。

本調査では、Ni に係る結果についてのみ報告を行う。

(b) 結果

調査期間においてパッチテストを受けた患者の疫学的特徴を図表 4-37 に示す。年齢は 6 か月～99 歳にわたっており、平均は 45.42 歳であった。硫酸ニッケルは、アレルゲンのうち最も陽性率が高く、全調査期間における有病率は 17.25%であり、期間中、統計的に有意な線形傾向を示し増加していた（図表 4-38）。

図表 4-37 各調査年におけるパッチテスト対象者数及び全アレルゲンに対する陽性数

調査年	患者数	子供(0-10歳)		女性		男性		平均年齢	陽性患者数		子供陽性数		女性陽性数		男性陽性数	
		N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	N	%
1981	1011	55	5.44	532	52.62	479	47.38	35.68	344	34.03	18	5.23	203	59.01	141	40.99
1991	507	21	4.14	299	58.97	208	41.03	40.27	240	47.34	6	2.5	161	67.08	79	32.92
2001	503	27	5.37	309	61.43	194	38.57	43.43	230	45.73	8	3.48	168	73.04	62	26.96
2007	489	4	0.82	298	60.94	191	39.06	49.07	228	46.63	2	0.88	151	66.23	77	33.77
2008	427	9	2.11	278	65.11	149	34.89	50.10	205	48.01	3	1.46	147	71.71	58	28.29
2009	490	10	2.04	327	66.73	163	33.27	49.30	209	42.65	3	1.44	160	76.56	49	23.44
2010	546	15	2.75	330	60.44	216	39.56	48.04	244	44.69	5	2.05	166	68.03	78	31.97
2011	578	15	2.60	375	64.88	203	35.12	47.50	253	43.77	3	1.19	185	73.12	68	26.88
1981-2011	4551	156	3.43	2748	60.38	1803	39.62	45.42	1953	42.91	48	2.46	1341	68.66	612	31.34

図表 4-38 各調査年における Ni に対する感作有病率

調査年	患者数	有病率(%)
1981	1011	8.51
1991	507	18.93
2001	503	18.69
2007	489	20.25
2008	427	22.01
2009	490	20.20
2010	546	17.22
2011	578	21.28
1981-2011	4551	17.25
1981-2011	156(子供)	8.97

(c) 考察

硫酸ニッケルは依然として一般のヨーロッパ人の中で最も頻繁に接触するアレルゲンであり、1981年～2011年における有病率は17.25%であった。この金属に対する接触アレルギーの発生減らすため、皮膚に長時間接触する製品中の硫酸ニッケルの最大濃度を制限することを目的とした欧州指令が1994年に導入され、2000年にフランスの法律に導入された。さらに、2009年にはヨーロッパではこの制限が拡大され、硫酸ニッケルを放出する携帯電話の販売も禁止となった。この制限にもかかわらず、本研究では硫酸Niに対する感作は着実に増加しており、1981年から2011年にかけて有病率は有意に直線的に増加していた($p=0.0001$)。ドイツにおいても2000年以降、硫酸Niの感作率に有意な減少が見られなかったという報告があり、原因として、Ni指令でカバーされていない特定の物や、組織が法律に準拠していない非職業的物体に対する職業上の曝露の問題が残っている可能性、また、測定方法論上の理由により10倍の係数が許容され、Niを含む物体によるNiの最大許容放出率が10倍になる¹⁰³ことが挙げられている。

¹⁰³ Delescluse J, Diniet Y. Nickel allergy in Europe: the new Euro-pean legislation. *Dermatology* 1994;189:56—7.

(10) Nádudvari et al. (2021)¹⁰⁴

(a) 規制の経緯・概要

ハンガリーは 2004 年の EU への加盟に伴い、EU 指令 94/27/EC が施行された。

(b) 方法

本研究は 1994 年から 2014 年にかけてハンガリーのセンメルweis 大学で行われた皮膚患者、合計 13,693 人へのパッチテスト結果を分析し、2004 年以降施行されている欧州 Ni 指令の影響を調査するものである。Ni 陽性患者を年齢グループ別、性別にグループ分類し、1994 年、2004 年、2014 年の分布を調査した。

(c) 結果

調査期間にパッチテストを受けた患者 13,693 人のうち硫酸ニッケルに対して陽性反応を示した患者は 1,908 人であった。平均年齢は 36 歳（年齢幅 10～87 歳）であり、うち女性は 1,782 人（93%）、男性は 126 人（7.0%）であった。女性の平均年齢は 36 歳、男性は 41 歳であった。パッチテストを受けた患者の Ni に対する陽性率は、1994 年～2005 年では 9.3%～13.1%であり、2006 年には 14.7%、その後はさらに高くなり 2008 年には最大 21.4%となった（図表 4-39）。年間陽性率推移より、1996 年と 1997 年、及び 2007 年と 2008 年の 2 つのピークが観察された。1997 年のピーク後、2004 年までは平均的に減少傾向であったが 2004 年から 2 つめのピークにかけて陽性者数が増加していた。その後、2008 年から 2014 年にかけて継続的に減少傾向にある。Ni 指令の導入前後における Ni に対するパッチテスト陽性率は、2005 年～2014 年の期間（ $M = 18.69$ 、 $SD = 2.69$ ）は 1994 年～2004 年の期間（ $M=11.51$ 、 $SD=1.12$ ）と比較して有意な増加を示していた（ $t(19) = -7.73$ 、 $p < 0.00001$ 、有意水準 $p < 0.05$ ）。

1994 年、2004 年、2014 年には、それぞれ 83 人、77 人、73 人の硫酸ニッケル II に対する陽性反応者がおり、その平均年齢はそれぞれの年で 30.4 歳、35.4 歳、42.4 歳であった。年齢グループ別では、1994 年は 20～24 歳の年齢グループが 22 人で年間陽性者の 26.5%を占めていた。2014 年では同じく 20～24 歳の年齢グループが 16 人で 20.8%であった。2014 年は 35～39 歳の年齢グループが 11 人 15.1%と最も多く、40～44 歳の年齢グループも 10 人、13.7%と近い値であった（図表 4-40）。

図表 4-39 調査対象となった皮膚患者のニッケル接触感作率

年	研究対象患者数	Ni 過敏症患者数	Ni 過敏症患者 (%)
1994	636	83	13.1
1995	839	78	9.3
1996	1099	129	11.7

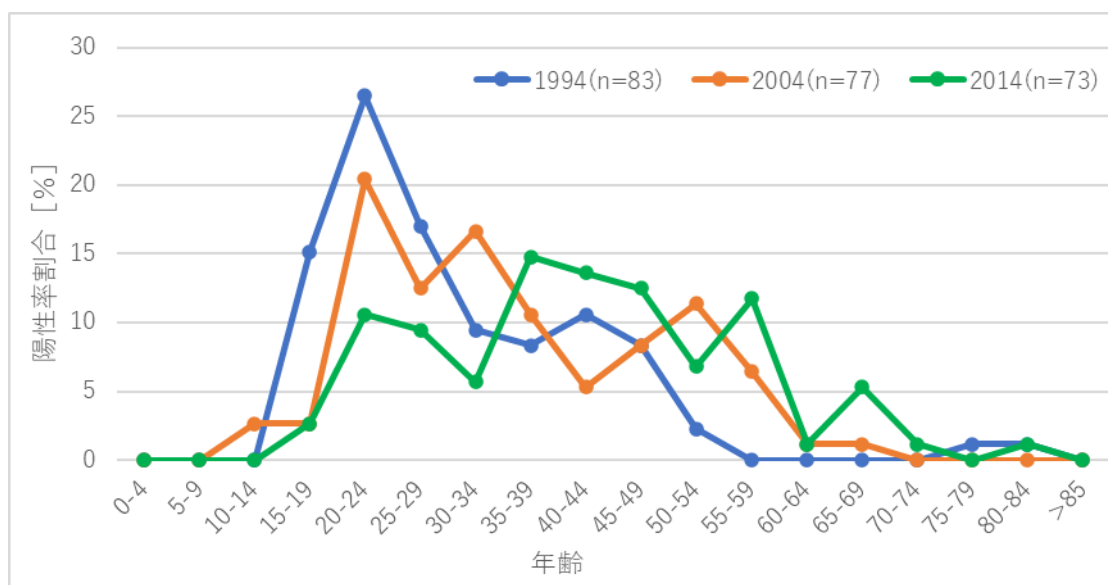
¹⁰⁴ Nádudvari, N., Németh, D., Pónyai, G., Sárdy, M., Temesvári, E., 2021. A nikkelérzékenység jelentősége az Európai Unió direktíváinak tükrében. Orvosi Hetilap 162, 629–637. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32084>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

年	研究対象患者数	Ni 過敏症患者数	Ni 過敏症患者 (%)
1997	938	119	12.7
1998	802	91	11.3
1999	834	88	10.6
2000	797	99	12.4
2001	799	81	10.1
2002	698	79	11.3
2003	701	88	12.6
2004	670	77	11.5
2005	637	81	12.7
2006	612	90	14.7
2007	538	110	20.4
2008	514	110	21.4
2009	512	95	18.6
2010	480	96	20.0
2011	401	84	20.9
2012	413	77	18.6
2013	390	80	20.5
2014	383	73	19.1
合計	13 693	1908	13.9



図表 4-40 各パッチテスト実施年の全 Ni 陽性者に占める年齢別 Ni 陽性率の割合 (1994 年, 2004 年, 2014 年)

(d) 考察

本調査においても、他の報告と同様 Ni 惹起性アレルギー性接触皮膚炎は女性に多く発生した（女性 93.0%、男性 7.0%）。原因としては、女性の方がアクセサリ、タトゥーインクなどを通じて若年で頻繁に曝露しているためと考えられる。

ハンガリーでは、Ni 指令前 1994～2004 年と比較して Ni 指令後 2005～2014 年の Ni 感作率が大幅に増加しており、調査期間の最初の年（1994 年）のニッケル感作率は 13.1%であったのに対し、最終年 2014 年は 19.1%と大きな差があった。スウェーデンでは、Ni 規制前と規制後 8 年間に実施された調査において、Ni アレルギーに大きな変化は見られな

ったが、皮膚疾患のある 40 歳未満の女性において Ni 感受性が数パーセントではあるが有意に減少しており、また、デンマークでは、Ni 指令導入前と比較して、18 年間にわたり 5～30 歳の女性における皮膚炎の有病率が大幅に減少していたが、同期間に 31～49 歳の女性では有意な増加が見られたという報告がある。

2005 年から 2014 年の間にパッチテストを受けた患者の Ni 感作率は平均 18.7%であり、この結果は 2008 年から 2011 年にかけて行った Diepen ら¹⁰⁵のヨーロッパの調査結果よりも高く、EU 内でも地域差があることに留意すべきである。Ni に敏感な人の割合は、北部地域よりも南部地域で高い傾向にある。注目すべきは、ハンガリーにおける Ni 指令発効後の数年間、予想されていた Ni 感受性の低下は見られず、むしろ Ni 感作率が増加あるいは停滞しており、パッチテストを受けた患者の総数は 2003 年から 2014 年の間移り平均して減少しているにもかかわらず、Ni に敏感な人の絶対数は、指令後、短期的に増加していたことである。

年齢グループ別の陽性率にも変化が観察され、1994 年、2004 年において最も陽性率の高かった年齢グループは 20～24 歳であったが、2004 年以降は 35～39 歳となった。さらに、パッチテストを受けた患者の平均年齢は 1994 年の 30.4 歳から 2014 年には 42.4 歳へと 10 歳以上高くなった。この変化は EU 指令の影響による可能性が高く、Ni 規制により若年層が Ni にさらされる年齢が上がり、濃度も低下したためと考えられる。指令導入前から既に Ni にさらされていたと考えられる高齢患者数は 2014 年に増加している。

Ni 指令の評価が複雑となる要因は、指令が即時に発効しないため規制されていない製品が長期間にわたって販売される可能性があること、また、消費者は制限が課された後でも、これまでに購入した製品を長期的に使い続けることができることである。さらに、現在、EU 域外で製造された Ni 規制を遵守していない製品の普及が深刻な問題となっている。

2004 年の Ni 指令による感作軽減効果の代わりに、Ni に敏感な人の割合が増加したが、数年のうちに症例数は減少後、停滞し、分布も変化した。患者の多くは 20～24 歳の年齢グループから 35～39 歳の年齢グループに属すようになったことから、高齢者世代は指令の導入前から Ni にさらされていたと結論付けることができる。この年齢グループでは、Ni に敏感な人の割合が増加しているため、主に高齢患者に影響を与える医療介入（ステント、インプラント、プロテーゼの埋め込み）中に合併症や再曝露による皮膚症状を引き起こす可能性がある。

¹⁰⁵ Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. Br J Dermatol. 2016; 174: 319–329.

(11) Jensen et al. (2002)¹⁰⁶

(a) 規制の経緯・概要

デンマーク政府は 1992 年ニッケル曝露の規制に関する法律を施行した。

(b) 方法

デンマークにおける Ni 規制がピアスをした女兒の Ni 感作の有病率に影響を与えているかどうか評価するため、Ni 規制の施行前後におけるピアスをしている女兒の Ni 感作有病率を比較調査した。デンマークでは、公立学校を卒業後、ほとんど全ての女子は高校又はプロダクションスクールや専門学校などで教育を受ける。そのため、公立学校の女子と人口統計学的に類似しているが年齢が高く規制施行前にピアスをしていた女子を対象とするため、対象とした女兒は以下の 2 グループとした。

- 1) 公立学校群：公立学校の女子生徒、平均年齢 12.4 歳（10～14 歳）、305 名
- 2) 高校生群：高校及びプロダクションスクールの女子生徒、平均年齢 18.8 歳（17～22 歳）、275 名

個人に対してパッチテストとアンケートを行い、1992 年以前又は以降にピアスをしたか、ピアスをしていないか、また、ピアスをする前後での歯科矯正器具の使用をしたか、していないかという要因と Ni 感作有病率との因果関係を分析した。また、調査は 1999 年 3 月～2000 年 3 月に行った。

(c) 結果

図表 4-41 に Ni に対するパッチテストの結果を示す。公立学校群では、305 人のうち 12 人（3.9%）が Ni に敏感であった。ピアスをしている 210 人における Ni パッチテスト陽性率は 5.7 であったが、ピアスをしていない 95 人には Ni に敏感な生徒はいなかった。歯科矯正器具を使用している 33 人（10.8%）の中にも Ni に敏感な生徒はいなかった。高校生群では、275 人のうち 47 人（17.1%）が Ni に敏感であった。ピアスをしていた 237 人（86.2%）のうち 45 人（19.0%）が Ni に敏感であった。

¹⁰⁶ Jensen, C.S., Lisby, S., Baadsgaard, O., Vølund, A., Menné, T., 2002. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel - exposure regulation. *British Journal of Dermatology* 146, 636-642. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04666.x>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

図表 4-41 公立学校群及び高校生群における Ni 感作有病率

	1992 年以前に 耳のピアスを開けた	1992 年以降に 耳のピアスを開けた	ピアスをしていない
公立学校群(n=305)			
耳のピアスの前に歯科矯正器具を使用	0 / 0	0 / 11	0 / 16
耳のピアスの後に歯科矯正器具を使用	0 / 3	0 / 19	
歯科矯正器具不使用	4 / 23	8 / 154	0 / 79
高校生群(n=275)			
耳のピアスの前に歯科矯正器具を使用	1 / 7	3 / 34	0 / 12
耳のピアスの後に歯科矯正器具を使用	14 / 45	3 / 23	
歯科矯正器具不使用	14 / 56	10 / 72	2 / 26

※示された数は「[Ni に対するパッチテスト陽性者数 / サブグループの被験者数]」を表す

年齢（公立学校群 vs 高校生群）、ピアスをし始めた時期（1992 年以前 vs 1992 年以降）、歯科矯正器具の使用時期（ピアスをし始めたよりも前又は後に歯科矯正器具を使用、あるいは歯科矯正器具を使用していない）で分析を行ったところ（図表 4-42）、年齢と公立学校群は高校生群と比較して Ni 感作率が低く、1992 年以前と比較してそれ以降にピアスをした生徒における Ni 感作率が低かった。また、歯科矯正器具の使用時期や使用の有無は Ni 感作率に有意な影響を与えなかった。

図表 4-42 Ni に対する感作性、耳のピアスを開けた時期及び歯科矯正器具の使用との関連性※1 (n=447)

要素	オッズ比	P-value※2
公立学校群 対 高校生群	0.58	0.0041
耳にピアスを開けた時期 1992 年以前 対 以降	0.62	0.0030
耳にピアスを開ける前に歯科矯正器具を使用 対 歯科矯正器具不使用	0.65	0.25
耳にピアスを開けた後に歯科矯正器具を使用 対 歯科矯正器具不使用	1.23	0.45

※1 ピアスを開けていない生徒のデータは除外している。

※2 Pvalue はさまざまな要因に対応するロジスティックモデル内のパラメータの帰無仮説の検定を指す。

1992 年以前にピアスをした生徒は、ピアスをしていない生徒と比較して Ni 感作率が有意に高かったのに対し（OR 3.34, p=0.0044）、1992 年以降にピアスをした生徒はわずかに高かっただけであった（OR 1.12, p=0.52）（図表 4-43）。また、公立学校群と高校生群における有病率の差は非常に有意であった（OR 0.55, p=0.0014）。

図表 4-43 Ni に対する感作性、耳のピアスの有無、耳のピアスを開けた時期及び歯科矯正器具の使用との関連性※1（n=580）

要素	オッズ比	P-value※2
公立学校群 対 高校生群	0.55	0.0014
1992 年以前にピアスを開けた生徒 対 ピアスを開けていない生徒	3.34	0.0044
1992 年以降にピアスを開けた生徒 対 ピアスを開けていない生徒	1.20	0.52
歯科矯正器具を使用した生徒 対 使用していない生徒	0.88	0.42

※1 全ての生徒のデータが含まれている。

※2 P-value はさまざまな要因に対応するロジスティックモデル内のパラメータの帰無仮説の検定を指す。

(d) 考察

図表 4-41 において公立学校群における生徒の有病率が低いのは、デンマークで 1992 年に Ni 曝露規制が実施されたことによる直接的な結果である可能性が高い。本調査における対象群間の年齢の違い、又はピアスを使用する習慣の違いによる可能性も考えられたが、ピアスを使用する頻度は、高校生群 86.2%、公立学校群 68.9%であり、わずかな違いであった。

生徒の年齢と耳にピアスを開けた時期は、どちらも Ni 感作と有意に関連していることが示され、さらには 1992 年以降にピアスを開けた生徒は 1992 以前にピアスを開けた生徒と比較して Ni 感作有病率が低いことも示唆された(図表 4-42)。年齢の影響が大きいことは、高校生群の方がピアスをしている生徒が多く、これらの生徒の多くが 1992 年以前にピアスを開けたことが要因と考えられた。さらに、Ni 感作率と、ピアスを開けた時期（1992 年以前、以降）とピアスの有無の関連を見たところ、1992 年以前にピアスを開けた生徒ではピアスをしていない生徒と比較して Ni 感作有病率が OR でみたところ 3.44 倍高かった。しかし、1992 年以降にピアスをした生徒では有病率はそれほど高くなく統計的に有意ではなかった図表 4-43。既存研究には、Ni 感作有病率と耳のピアスとの関係を取り上げたものはないが、Ni 有病率は Ni 曝露規制前後で減少していることを報告しているものもある。

ある研究では、ピアスを開ける前に Ni を含む金属製の歯科矯正器具で治療を行うと、その後の Ni 感作リスクが軽減される可能性が示されているが、本研究では、ピアスを開ける前に歯科矯正器具を使用することによる Ni 感作の有病率への影響はみられなかった。

(e) まとめ

本研究では、「加齢」と「1992 年以前にピアスを開けたこと」が Ni 感作の有病率を高めたことが示唆された。さらに、ピアスをした生徒としていない生徒との比較により、1992 年以降にピアスを開けた場合、Ni 感作率の有病率は有意に高くならなかったことから、デンマークにおける Ni 感受性の明らかな低下を示しており、耳のピアスが今日の Ni 接触アレルギー発症の主要な要因ではないことが示唆された。

(12) Lindberg et al. (2021)¹⁰⁷

(a) 方法

アレルギーに対する感作率の傾向を把握するため、2 期間にわたってスウェーデンの標準シリーズパッチテストの結果を収集し、29 種のアレルゲンに対する感作率の分析を行った。期間は 1991 年 9 月～1993 年 2 月（1992 年グループ）、1999 年 9 月～2001 年 2 月（2000 年グループ）とし、それぞれのグループにおける対象者数は 3,680 人（女性 2,382 人、男性 1,298 人）、3790 人（女性 2398 人、男性 1392 人）であった。データは、両期間において粗有病率、年齢調整有病率、年齢別（40 歳未満、40 歳以上）有病率を算出した。2 つの期間グループにおける年齢と性別の分布を図表 4-44 に示す。

本調査においては、Ni に対する有病率に関する記述のみ情報収集を行う。

図表 4-44 2 期間グループにおける年齢及び性別の分布 [人]

	1992 年グループ			2000 年グループ		
	<40 歳	≥40 歳	合計	<40 歳	≥40 歳	合計
女性	1209	1162	2371	1159	1239	2398
男性	682	609	1291	685	707	1392
合計	1891	1771	3662	1844	1946	3790

※1992 年グループと比較すると、2000 年グループでは 40 歳以上の検査対象者が有意に(P<0.05)多かった。1992 年グループと 2000 年グループの平均年齢はそれぞれ 39 歳と 40 歳であった。

(b) 結果

1991 年グループと 2000 年グループのパッチテストの結果を図表 4-45 に示す。1992 年グループと 2000 年グループでは、粗有病率に有意な変化はなかったが、性別及び年齢調整を行った<40 歳における女性の有病率は 1992 年と比較して 2000 年は有意に低下していた。

図表 4-45 Ni アレルギーの有病率 [%]

	粗有病率		標準化有病率 (年齢調整)		<40 歳における 有病率		≥40 歳における 有病率	
	1992 年	2000 年	1992 年	2000 年	1992 年	2000 年	1992 年	2000 年
女性+男性	21.4	19.8	-	-	-	-	-	-
女性	-	-	28.2	24.2	33.8	29.4	25.2	26.3
男性	-	-	4.5	7.4	7.3	6.4	5.4	6.2

(c) 考察

40 歳未満で Ni アレルギーの有病率が高いことは、世代を超えてピアスなどのライフスタイルが変化したことを反映しているのだろう。しかし、2 回の調査期間において、若年層で有病率の低下が見られた理由は Ni 指令による曝露の減少を反映している可能性がある。指令の施行前に指令への適応が進んだ可能性も高く、EU 指令よりも前に Ni 曝露規制が実

¹⁰⁷ Lindberg, M., Edman, B., Fischer, T., Stenberg, B., 2007. Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series. Contact Dermatitis 56, 205–210. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.01063.x>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

施されていたデンマークにおいても同様の傾向が見られている。一方で、感作率は Ni 指令の影響を受けない多くの要因にも関連している。例えば、職業上の道具による曝露、ピアスや皮膚に接触する製品への代替素材の使用などである。Ni 指令は市販品の Ni 含有量を減少させることを目的としているため、その効果を評価するには皮膚に接触する製品の Ni 含有量を調べるのが有効であり、実際に Ni 含有量が減少していることを確認している報告もある。

(13) Garg et al. (2021)¹⁰⁸

(a) 方法

EU Ni 規制がヨーロッパ 4 か国における Ni アレルギーの有病率に及ぼす影響を調べるため、9～16 年間にわたり Ni 規制の対象となる 4 か国（デンマーク、ドイツ、イタリア、英国）でパッチテストを受けたアレルギー性接触皮膚炎が疑われる患者の Ni アレルギー有病率を調査した。

対象は、定期的にパッチテストを受けていたアレルギー性接触皮膚炎の疑いのある患者計 180,390 名とした。調査年は、デンマーク 1985 - 2010 年、ドイツ 1995 - 2010 年、イタリア 1997 - 2010 年、英国 2002 - 2010 年であり、データは各国のデータベース（デンマーク Gentofte Allergy Database、ドイツ Information Network of Departments of Dermatology、イタリア North East Italy Contact Dermatitis Group and Genova、英国 British Contact Dermatitis Society（現在は British Society for Cutaneous Allergy））から収集した。

収集したデータは、国、性別、年齢グループ（<30 歳、30～60 歳、>60 歳、それぞれ最年少、中年、高齢者とする）で層別し、各層における Ni アレルギー有病率の傾向を分析した。

(b) 結果

各国におけるパッチテストを受けたアレルギー性接触皮膚炎患者の女性割合、年齢分布、及び Ni アレルギー有病率、また調査期間中の年間平均増加率・減少率を表す「傾き」を図表 4-46 に示す。

Ni アレルギーの有病率は男性よりも女性の方が高く、Ni アレルギーの統計的に有意な減少はデンマーク、ドイツ、イタリアの女性・最年少グループで見られたが、英国の女性・最年少グループにおける減少は、より包括的な全国調査が行われた 2004～2010 年のみ統計的に有意であった。一方、4 か国の女性・中年グループの全てにおいて統計的に有意な増加が観察された（英国は 2004～2009 年）。

ドイツと英国の男性・最年少グループでは、調査期間中に Ni アレルギーの統計的に有意な減少が見られたが、イタリアの男性では有意ではないが増加が見られた。男性・中年グループでは、デンマーク、イタリア、英国で Ni アレルギーの有意な増加が見られた。

¹⁰⁸ Garg, S., Thyssen, J.P., Uter, W., Schnuch, A., Johansen, J.D., Menné, T., Belloni Fortina, A., Statham, B., Gawkrödger, D.J., 2013. Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K. *British Journal of Dermatology* 169, 854–858. <https://doi.org/10.1111/bjd.12556>

4 感作性物質に対するリスク管理における効果の検証結果の整理

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

図表 4-46 パッチテストを受けた患者の特徴、Ni アレルギー有病率及び調査期間中の有病率増減割合

	年齢	デンマーク (n=19,828、1985-2010 年) [%]	ドイツ (n=19,828、1985-2010 年) [%]	イタリア (n=19,828、1985-2010 年) [%]	英国 (n=19,828、1985-2010 年) [%]				
パッチテストを受けた患者									
女性の割合		64.6	62.2	67.1	67.1				
年齢分布 (男性＋女性)	<30	21.2	18.9	28.5	26.7				
	30－60	52.7	52.4	52.4	51.7				
	>60	26.1	28.7	19.0	21.5				
Ni アレルギーの患者									
男性＋女性	全年齢	12.3	13.6	25.0	17.7				
	<30	14.2	18.8	27.2	16.1				
	30－60	14.5	15.8	27.9	21.2				
	>60	6.5	6.2	13.7	11.3				
男性	全年齢	3.1	5.1	10.8	6.2				
	<30	3.0	5.9	10.6	6.0				
	30－60	3.4	5.4	11.4	7.3				
	>60	2.6	3.9	9.4	3.9				
女性	全年齢	17.4	18.9	31.9	23.4				
	<30	18.9	26.0	35.2	20.4				
	30－60	20.7	23.1	35.9	28.4				
	>60	8.9	7.6	15.8	15.6				
時間的傾向	年齢	スロープ	P 値	スロープ	P 値	スロープ	P 値	スロープ※	P 値※
男性	<30	0	0.96	−0.18	0.004	+0.46	0.08	−0.34 (−0.41)	0.04 (0.06)
	30－60	+0.09	0.01	−0.01	0.7	+0.89	<0.0001	+0.31 (−0.34)	0.04 (0.009)
	>60	+0.12	0.046	−0.04	0.5	+0.32	0.27	−0.07 (+0.03)	0.7 (0.9)
女性	<30	−0.38	<0.0001	−0.14	<0.0001	−0.97	0.01	−0.62 (−1.23)	0.2 (0.007)
	30－60	+0.54	<0.0001	+0.15	0.05	+1.08	0.009	+0.07 (−0.66)	0.9 (0.003)
	>60	+0.19	0.01	+0.05	0.5	+0.75	0.03	+0.18 (−0.15)	0.6 (0.6)

※括弧内の数値は、英国の 2004 年～2010 年のデータ(2002 年～2003 年を除く)の分析結果を示す。

(c) 考察

Ni 規制後、ヨーロッパ 4 か国で皮膚炎を患う最年少グループの女性患者における Ni アレルギ-の有病率は少なくとも 10%減少した。また、中年グループ（及びそれ以上）の女性における Ni アレルギ-は増加していたが、この原因としては Ni アレルギ-は一度発症すると通常は生涯にわたって持続するため、1960 年代から 1980 年代に高濃度の Ni に曝露した中年グループの Ni アレルギ-人口の増加によるものと考えられた。女性における Ni アレルギ-の疫学が 4 か国全てで非常に良く似た形で変化していることから、この変化は Ni 規制による可能性があることが示唆された。

この解釈は、Ni 規制のない米国や Ni 規制が必ずしも遵守されず管理が行われていない中国では Ni アレルギ-が増加していることから支持される。Ni 規制後の Ni アレルギ-を調査した研究では、一貫してヨーロッパの若い女性における Ni アレルギ-有病率が低下していることが示されている。Ni 規制以外の要因として、例えばファッション習慣の変化（ピアスやコスチュームジュエリーの減少など）、一般市民の教育の向上、ジュエリー業界による Ni 含有量の少ない金属合金の使用、仕事のパターンの変化、パッチテストのための Ni アレルギ-に関する相談の減少の寄与も可能性として挙げられている。

男性患者の Ni アレルギ-の発症は 4 か国間で異なっていた。ドイツと英国では男性・最年少グループにおいて Ni アレルギ-の統計的に有意な減少が見られたのに対し、イタリアでは増加していた。男性・中年グループでは、ドイツ以外の国で有意な増加が観察されている。調査対象の全ての国で有病率がいくらか減少したにも関わらず、特にイタリアで Ni アレルギ-の問題が残っている要因としては、男性は職業曝露によって Ni アレルギ-が引き起こされることが多いことに加え、ピアスも一般的であることを考慮する必要がある。

Ni 規制により Ni アレルギ-の有病率が大幅に減少したにもかかわらず依然として残っている要因について、詳細に議論されている。重要な要因として以下の 4 点が挙げられている。

i. 製品が Ni 規制に準拠しているか否かを判定する試験法 EN1811 の不一致により、修正のために使用される調整係数によって許容される Ni 放出率が多くなり、より多くの製品が合格となる。

ii. ヨーロッパ諸国で販売されているイヤリングやその他宝飾品の 10～20%が Ni 規制に準拠しておらず、依然として Ni アレルギ-や皮膚炎を引き起こす量の Ni を放出している。

iii. 携帯電話やラップトップパソコンなど、消費者が Ni に曝露する新しい発生源が継続的に導入されている。

iv. 規制で設定された Ni の最大許容放出率は、Ni アレルギ-を完全になくすためではなく、制限することを目的として設定していた。

研究成果の刊行に係る一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河上強志, 大嶋智子, 大山正幸, 菅谷なえ子, 西以和貴, 吉富太一, 高居久義, 若山貴成, 大野浩之, 田原麻衣子, 五十嵐良明	有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（有害物質含有家庭用品規制法）におけるトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）及びビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（BDBPP）化合物試験法改定に係る検討	薬学雑誌	144	463-471	2024
河上強志	家庭用品中の化学物質による健康被害防止に向けた対策	PHARM TECH JAPAN	40	1413-1417	2024
小峯宏之, 久保田領志, 吉田正雄, 鈴木俊也, 五十嵐良明, 猪又明子, 河上強志	有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）における有機水銀化合物試験法の改良法	薬学雑誌			印刷中

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 本間 正充

次の職員の令和五年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・第四室長
(氏名・フリガナ) 河上 強志・カワカミ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 神奈川県衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 多屋 馨子

次の職員の令和六年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 理化学部生活化学・放射能グループ 主任研究員
(氏名・フリガナ) 西 以和貴 ニシ イワキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 北海道立衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所 長

氏 名 人見 嘉哲

次の職員の令和六年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活科学部生活衛生グループ 主査 (生活環境)
- (氏名・フリガナ) 千葉 真弘・チバ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 本間 正充

次の職員の令和五年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・第二室長
(氏名・フリガナ) 久保田 領志・クボタ レイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 本間 正充

次の職員の令和五年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 田原 麻衣子・タハラ マイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 本間 正充

次の職員の令和五年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性予測評価部・第一室長
(氏名・フリガナ) 井上 薫・イノウエ カオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。