

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

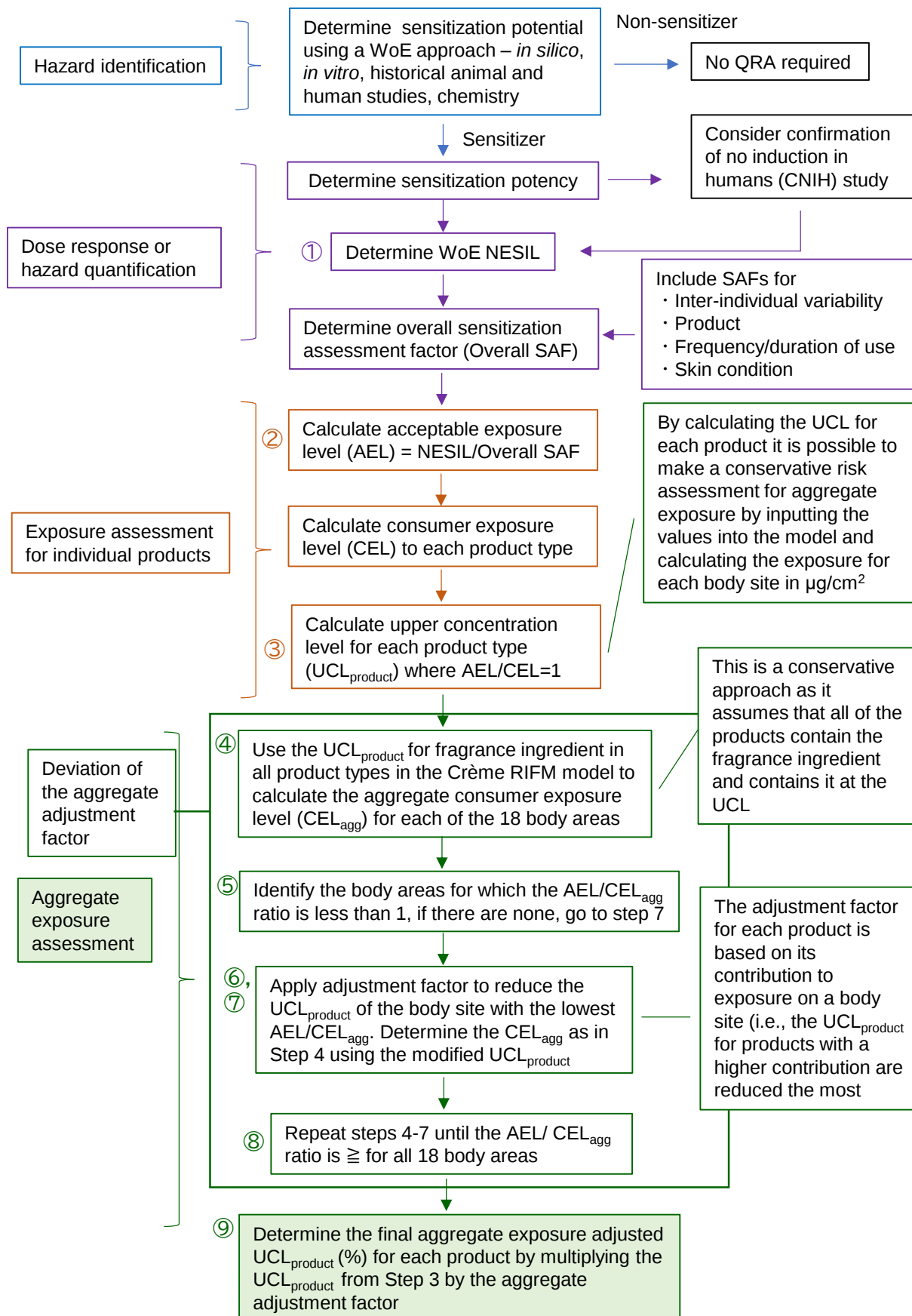


図 1 QAR2 の評価フロー^{4,6)}

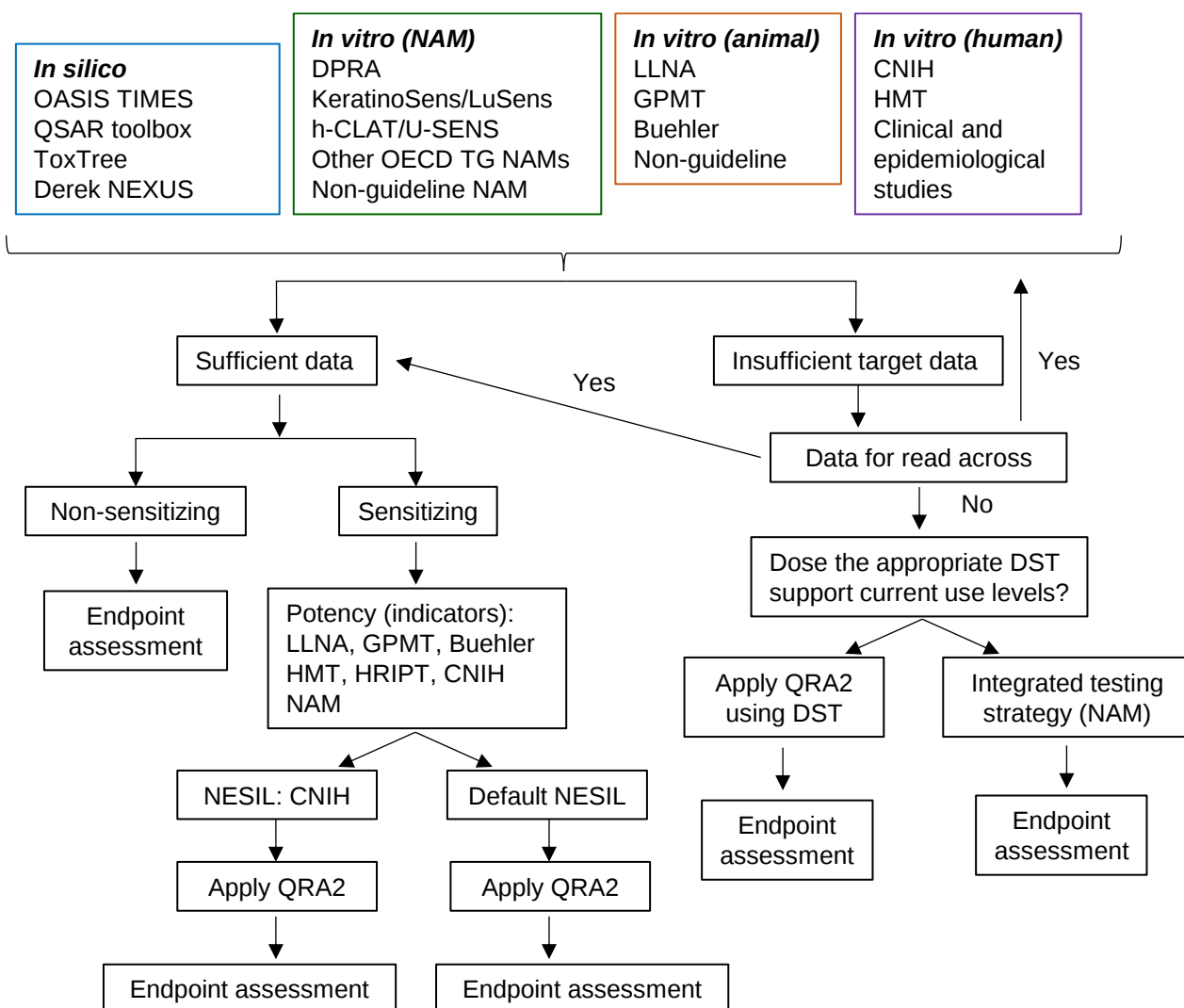


図 2. NESIL 決定フロー^{6,7)}

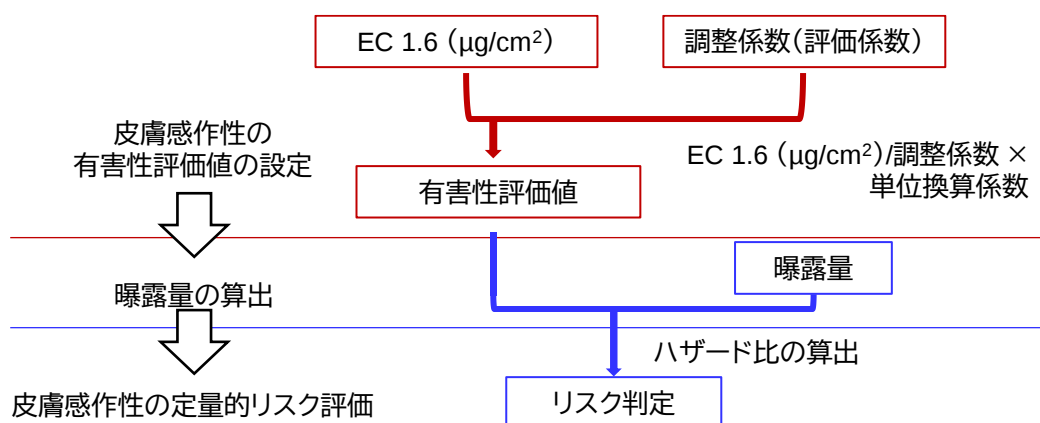


図 3. 消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法フロー¹⁰⁾

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)

