

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

MIZUHO

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。

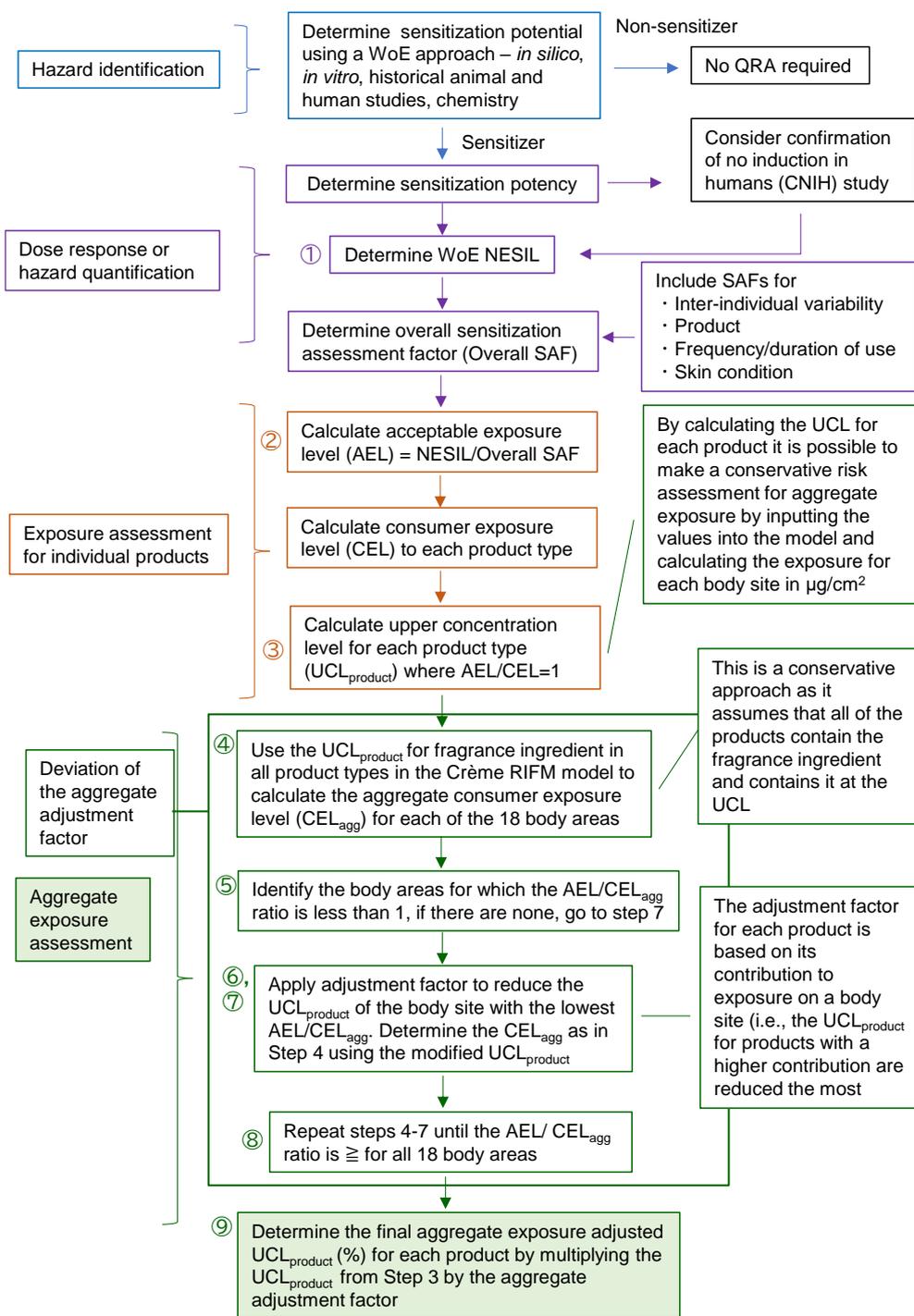
¹ SCCS (2024) Opinion on Citral (CAS No. 5392-40-5, EC No. 226-394-6) sensitisation endpoint, https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-opinion-citral-cas-no-5392-40-5-ec-no-226-394-6-sensitisation-endpoint_en

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 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 2-2 QRA2 法の流れ¹

① 【ステップ1】証拠の重みづけによる NESIL (No Expected Sensitization Induction Level) の決定

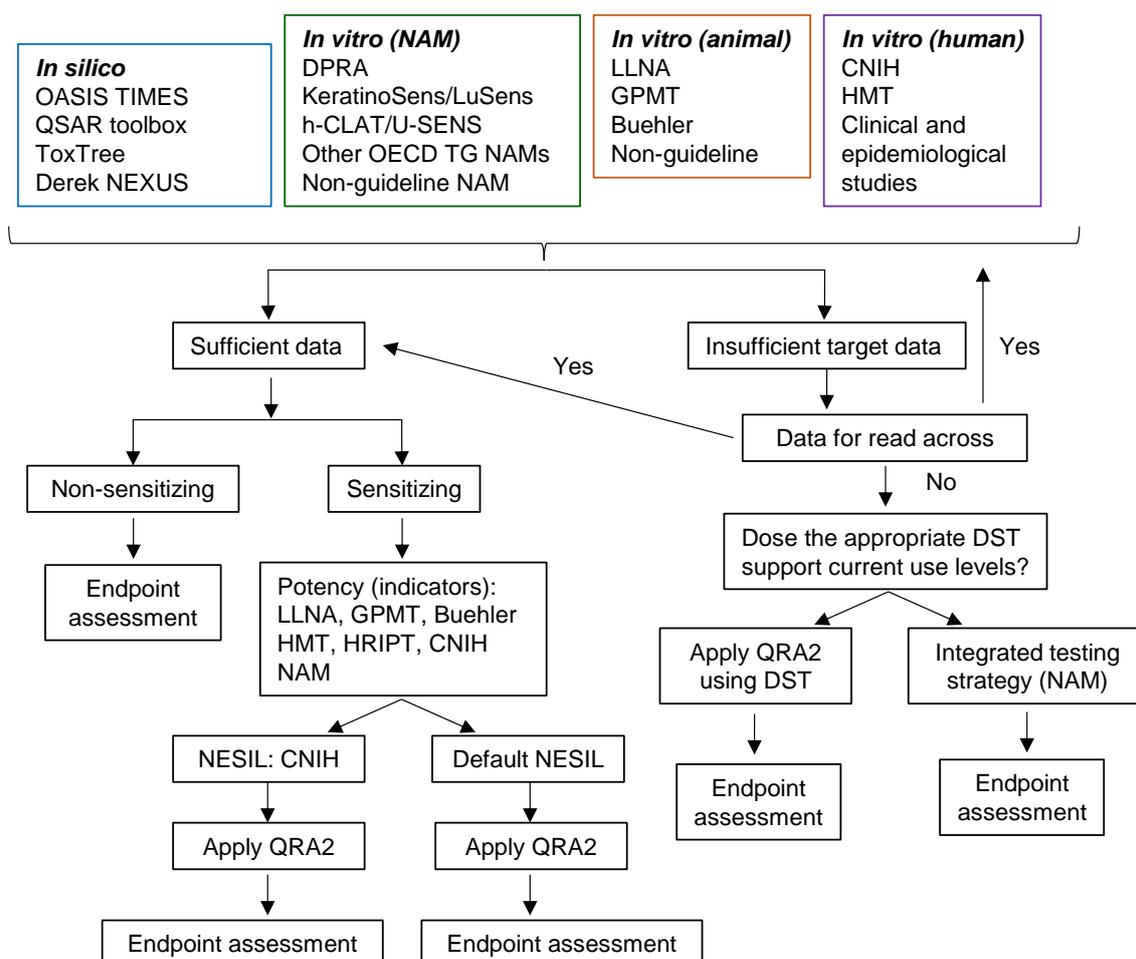
本評価において用いられた NESIL の決定フローは以下のとおり³。

³ Lee I. et al. (2022) Derivation of the no expected sensitization induction level for dermal quantitative risk assessment of fragrance ingredients using a weight of evidence approach, Food

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、切り捨てされ 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 固形石鹼（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.

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

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、製品ではなく身体の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

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

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るかわからない。

(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

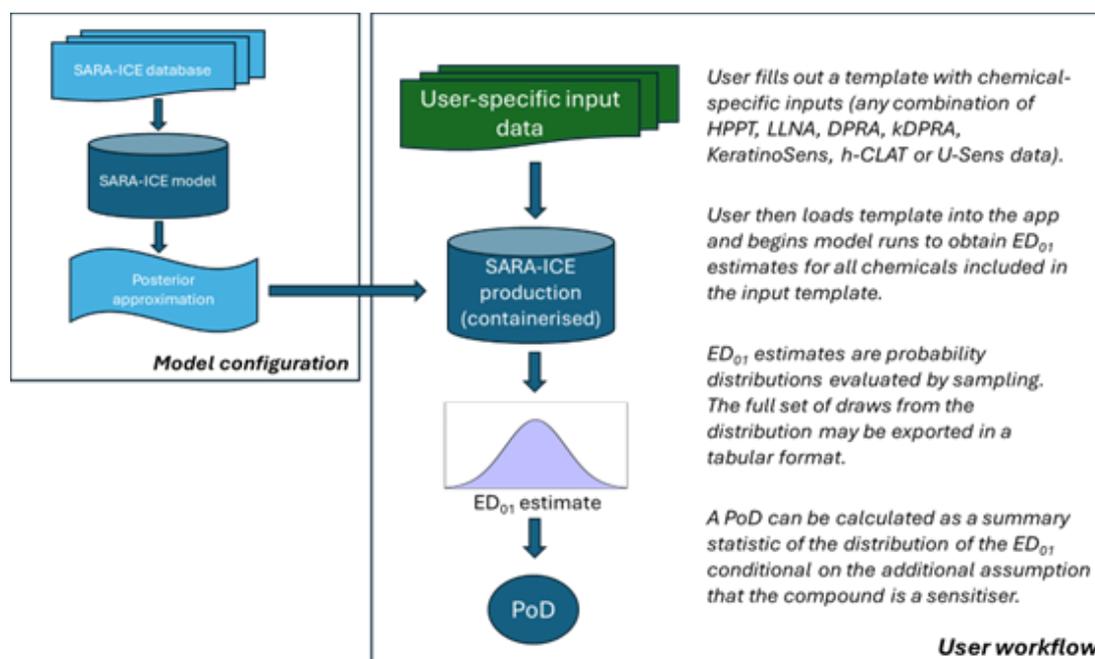
2.2 リスク評価手法・事例

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と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。

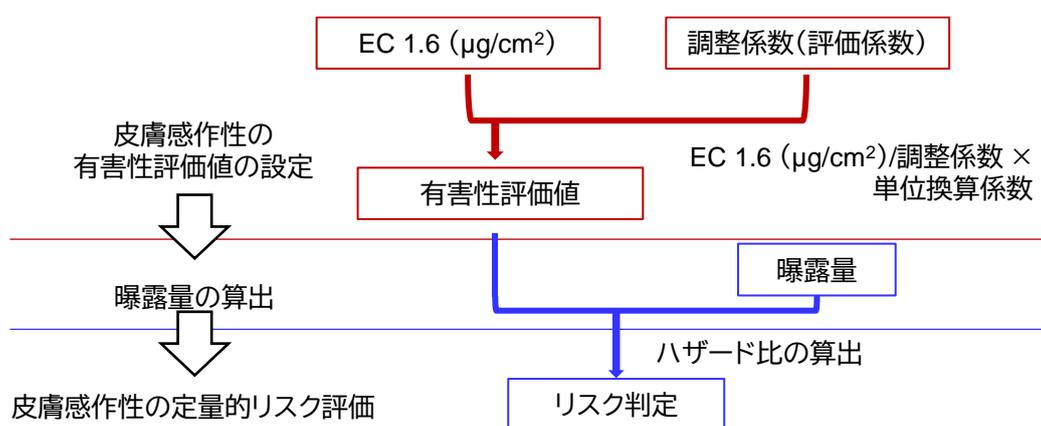
⁸ OECD (2024) The draft updated TG 497 for inclusion of SARA-ICE DA for quantitative risk assessment with point of departure. <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/events/public-consultations/2024/10/draft-updated-test-guideline-497-inclusion-of-SARA-ICE-DA-for-quantitative-risk-assessment-with-point-of-departure.docx>

(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 値を活用した作業者リスク評価手法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²⁰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.

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

(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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

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

(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

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

(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。

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

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

(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

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

2.2.2 欧州 REACH 規則の皮膚感作性評価

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.

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

2.2.2 欧州 REACH 規則の皮膚感作性評価

ており、予測的な方法で使用することができる^{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記載されている 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ず、ケースバイケースで考慮すべきである。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, Felner SP, White IR, Basketter DA. (2001) Understanding fragrance allergy using an exposure-based risk assessment approach. *Contact Dermatitis* 45: 333-340.

Felner 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.

Felner 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

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

2.2.2 欧州 REACH 規則の皮膚感作性評価

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 Felter 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のと同じ 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要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、 $\text{NESIL} / \text{SAF} = 100 / 675 = 0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

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

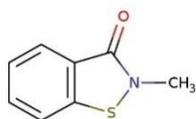
(a) 基本的な考え方

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

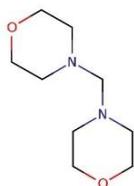
2.2 リスク評価手法・事例

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（時々の）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

3.2.1 REACH 規則

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、
- ⑥ ⑤の革を使う成形品も同様、
- ⑦ 2015 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 [採択済だがコミトロジー手続きにて未決定] 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

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

(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。
香料アレルギー(含有制限、表示義務)	香料アレルギーのうち、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ギー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)
TCPP	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 part III)

No	香料アレルゲン名称	CAS RN
(1)	Alanroot oil (Inula helenium)	97676-35-2
(2)	Allylthiocyanate	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 heptine 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思われる。

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, 6th . 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.

3.2.4. 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。

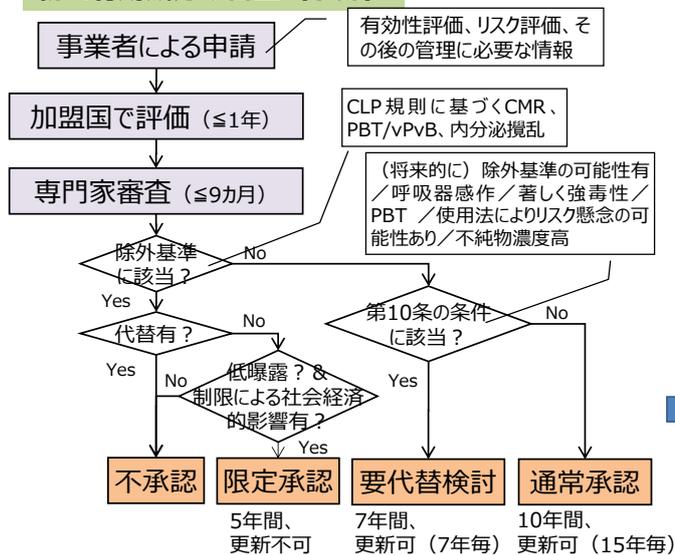
【背景】 FIFRAを参考にBPDを導入→既存有効成分の再審査
 スピード遅→中国産ソファ-中DMFによる健康被害多発
 →BPD (指令) がBPR (規則) に (規制強化)

【基本体系】 事業者が申請、国が認可 (No data, No market)

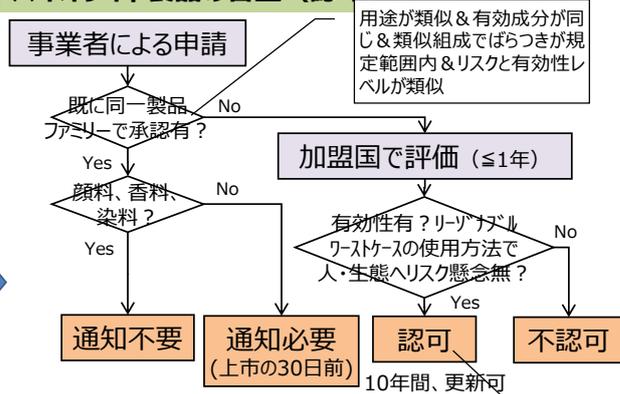
【特徴】 有効成分、バイオサイド製品 (右表)、機能付与成型品

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)

新規有効成分の審査 (承認)



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カ月販売・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 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)

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り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、床などに撥水処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「認定アプリケーション」又は、「認定アプリケーション」の監督下にある者のみ使用することができる(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の基準（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に課している。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 개국 (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

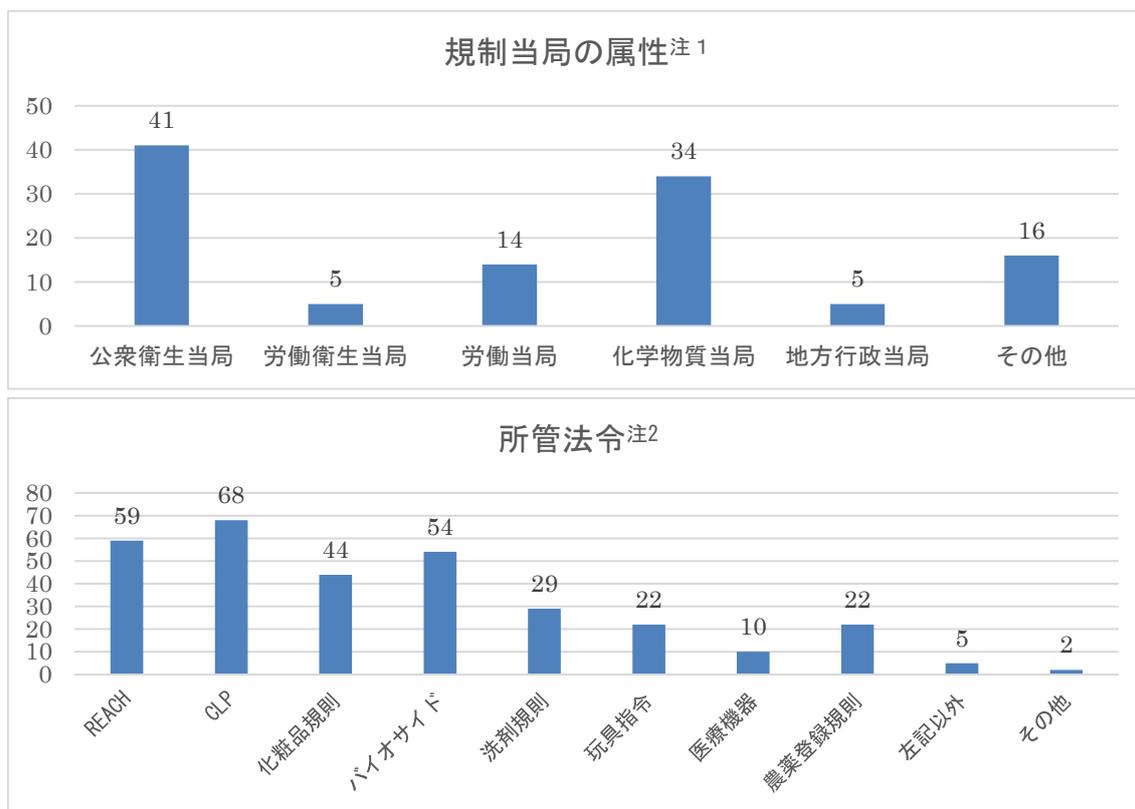
リスク評価を実施していると回答した者が、使用しているリスク評価手法を図表 3-13 に示す。規制当局は主に CLP 分類などの半定量的リスク評価を実施しており、研究者/臨床医は主に表示・感作性試験・化学分析を用いた定性的リスク評価を実施していた。定量的リスク評価 (QRA) や NGRA は、事業者や当局者を含め実施していると回答した者は限られていた。

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

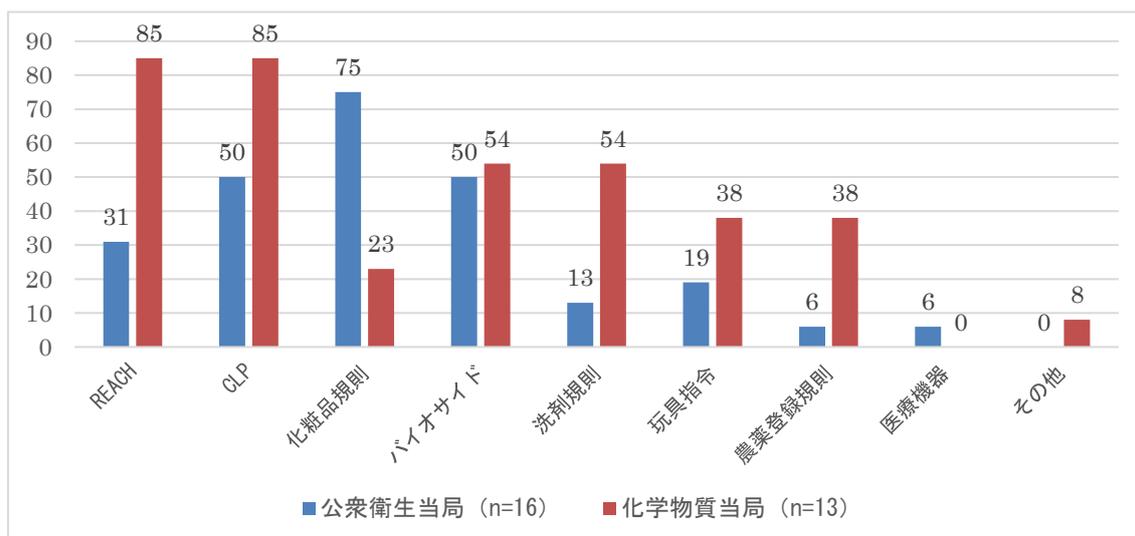
3.4 論文における法規制の比較調査

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

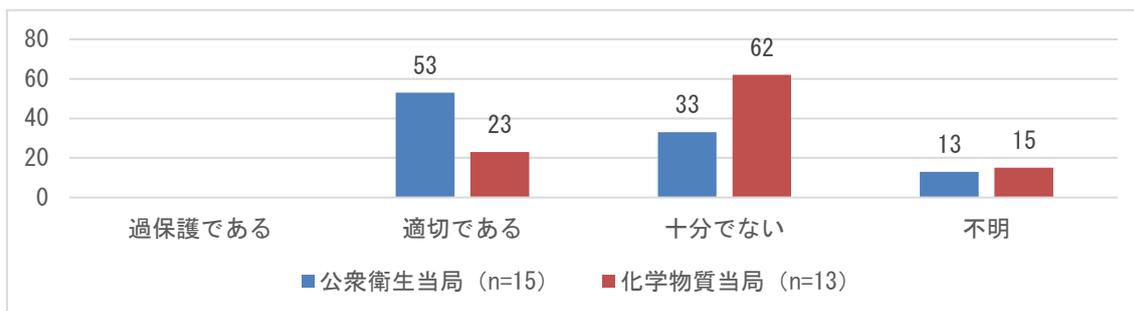
回答	規制当局 (n=38),%(n)	研究者 (n=30),%(n)	NGO (n=8),%(n)	産業界 (n=23),%(n)	合計(n=99) %(%範囲)
現在の規制や規制手段は過保護(overprotective)である	0	7% (2)	0	9% (2)	4% (0-9)
現在の規制や規制手段は適切(adequate)だ	42% (16)	13% (4)	25% (2)	78% (18)	40% (13-78)
現在の規制や規制手段では十分な保護ができない(not sufficiently protective)	34% (13)	77% (23)	75% (6)	13% (3)	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）。

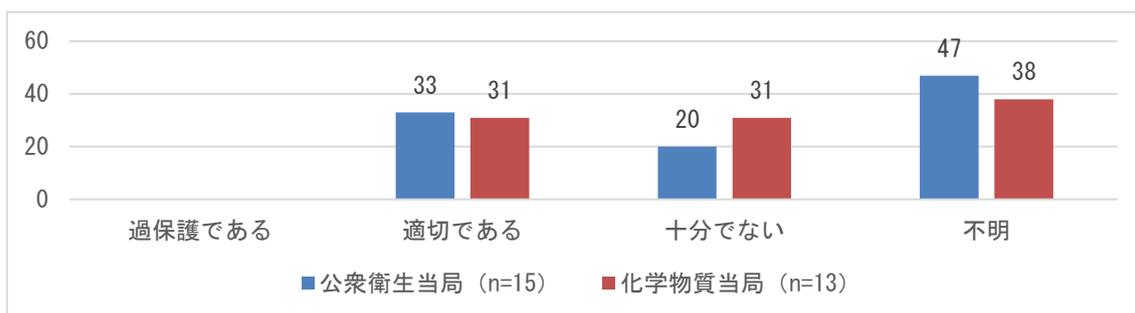


図表 3-16 現行法規制による保護水準に対する評価
(割合 (%))、当局属性別、消費者用製品) 79

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

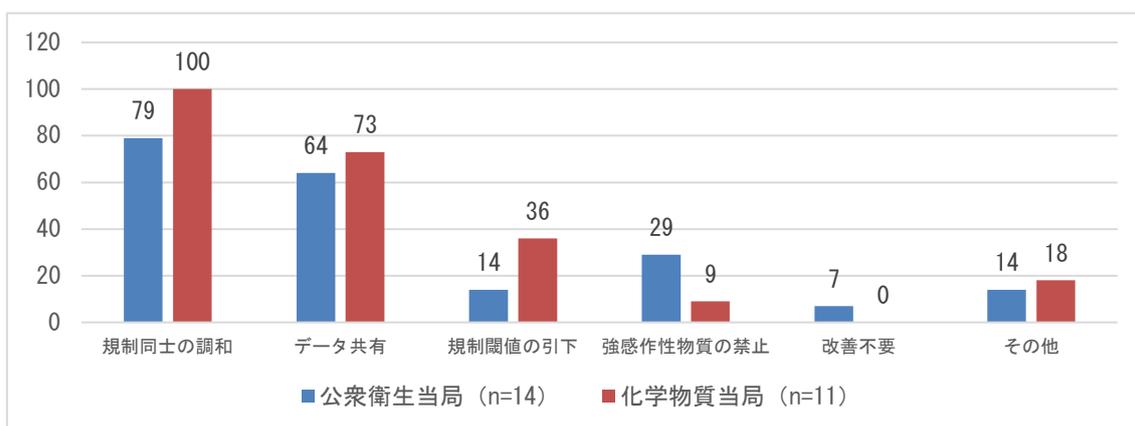


図表 3-17 現行法規制による保護水準に対する評価 (割合 (%)、当局属性別、業務用製品) 79

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。

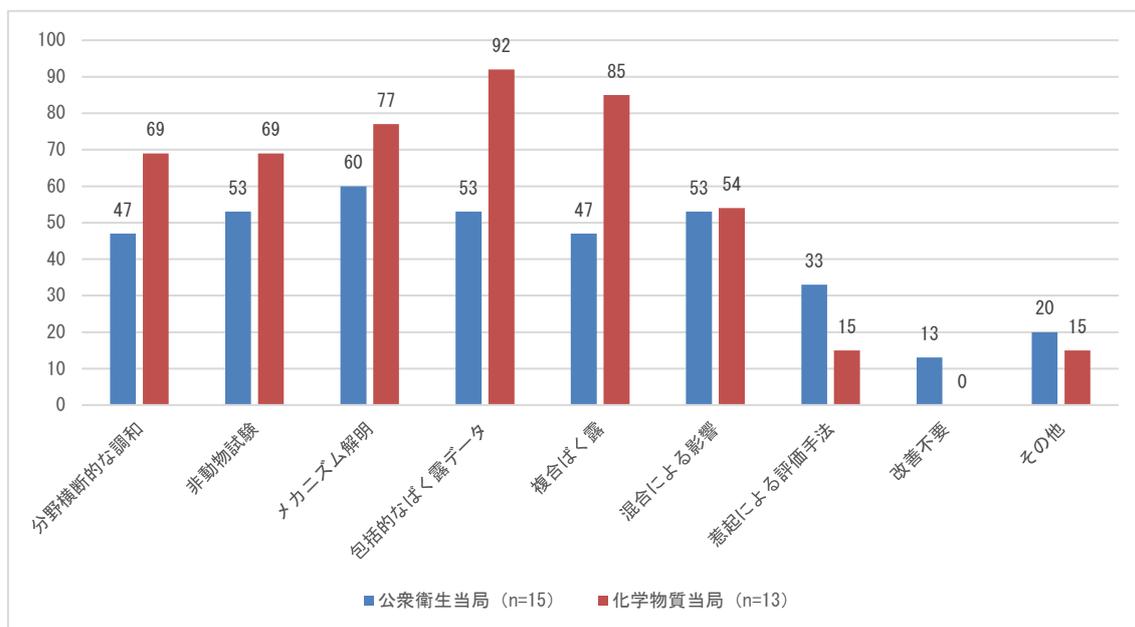
図表 3-20 リスク評価において必要な改善（ステークホルダー別） 79

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る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)

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

3.5.3 Global Electronics Council (GEC)

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 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
3.5.6 Zero Discharge of Hazardous Chemicals (ZDHC)

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

4.2.1 母集団の設定

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-CHRIP 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
ココミドプロピルベタイン	1	界面活性剤
ココミド 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、主に洗わ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、洗わない化粧品でのMIの使用が禁止され、洗う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かったことを受け、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ヶ国	↗		
(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蕁麻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., Latache, 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 Vénérologie 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り、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 が化粧品の防腐剤として許可(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（イソチアズリノン類）

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ズ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

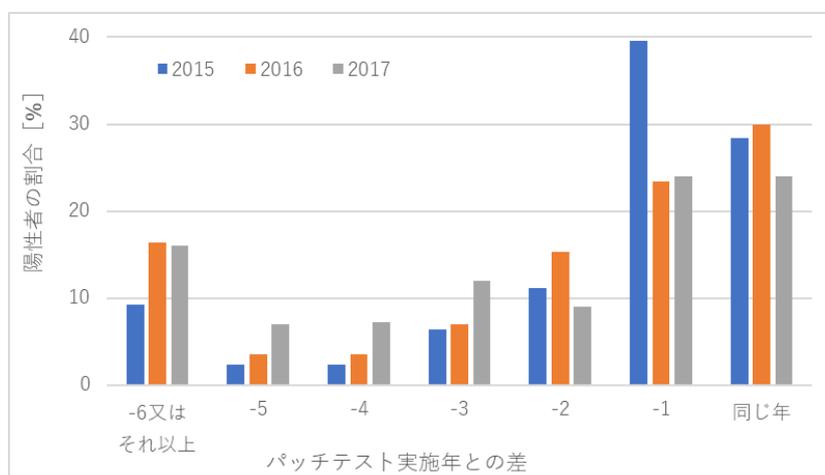
(a) 方法

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。



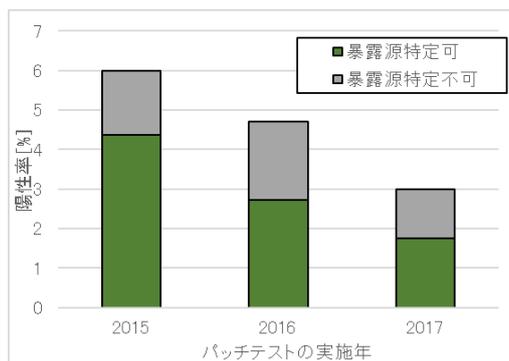
図表 4-12 MI に対する陽性反応を示した患者のアレルギー性接触皮膚炎の発症年とその割合

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。

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

(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

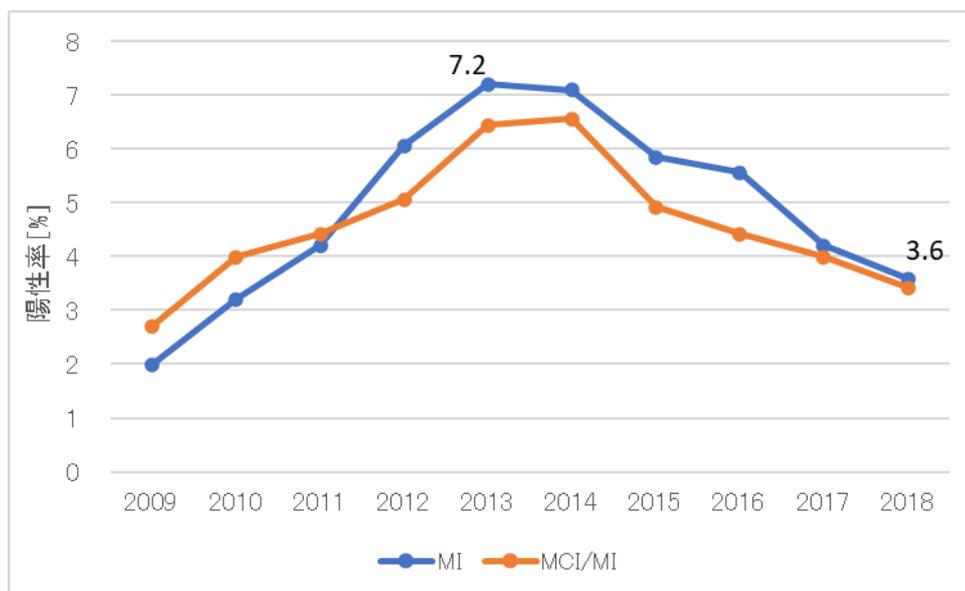
		人数(人)	割合(%)
男性	M	25,924	36.6
職業性皮膚疾患	O	14,861	21.0
アトピー性皮膚炎	A	19,130	27.0
手皮膚炎	H	25,897	36.6
下肢皮膚炎	L	6,555	9.3
顔面皮膚炎	F	12,941	18.3
年齢 40 歳以上	A	49,953	70.6

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ゲン（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。

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

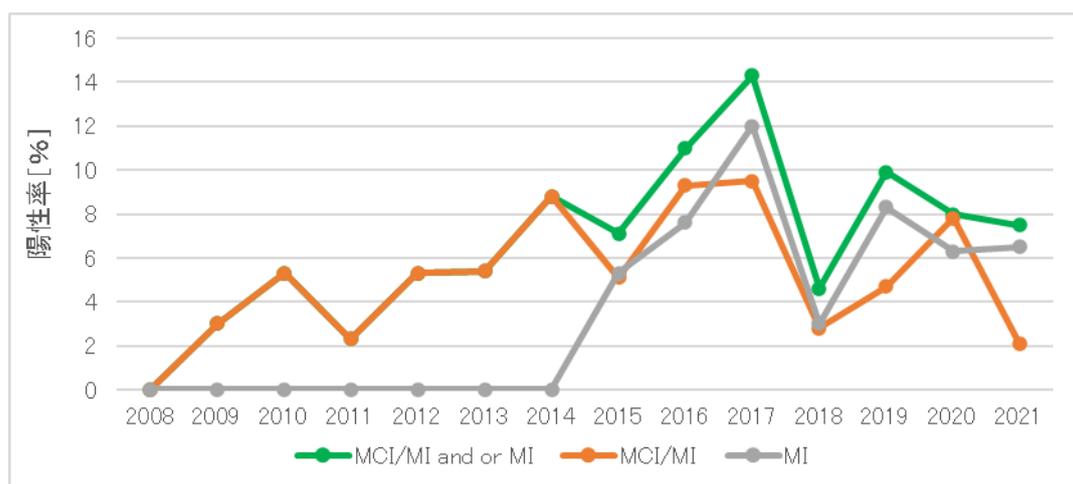
(8) Lee & Kennedy (2024)⁹³

(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100ppm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100ppm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

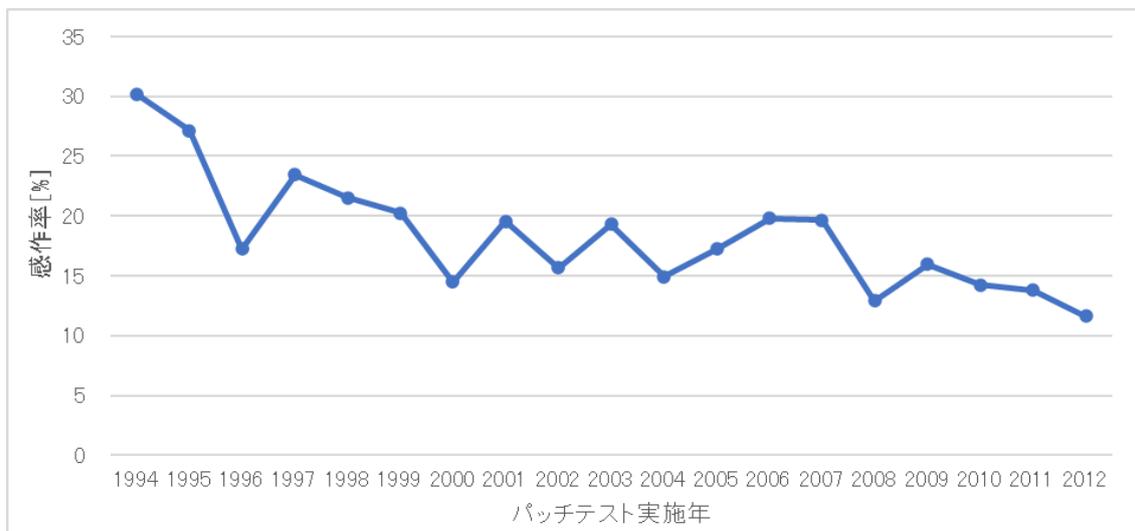
DKG/IVDK の病院のパッチテストを受けた患者集団における Ni への感作率は 2010 年 14.9%（パッチテストを受けた患者数 13,117 人）、2011 年 15.6%（13,320 人）、2012 年 15.3%（12,529 人）であり、平均値は 15%を超えていた。1994 年～2012 年における若い女性（1～17 歳）のニッケルに対する感作率の推移を図表 4-19 に示す。ニッケル含有量と放出率が規制された EU 指令（94/27/EC）により、当初は感作率の減少が確認されたが、2000 年以降は高いレベルで推移している。IVDK による調査において、600 以上のニッ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)

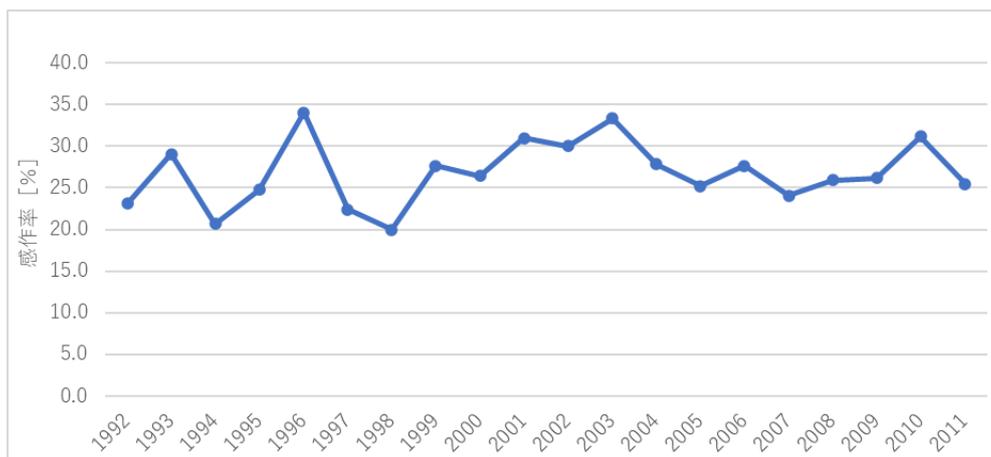
⁹⁵ Teixeira, V., Coutinho, I., Gonçalo, M., 2014. Alergia de Contacto a Metais num Período de 20 Anos no Centro de Portugal: Implicações das Directivas Europeias. Acta Médica Portuguesa 27, 295-303. <https://doi.org/10.20344/amp.4112>

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

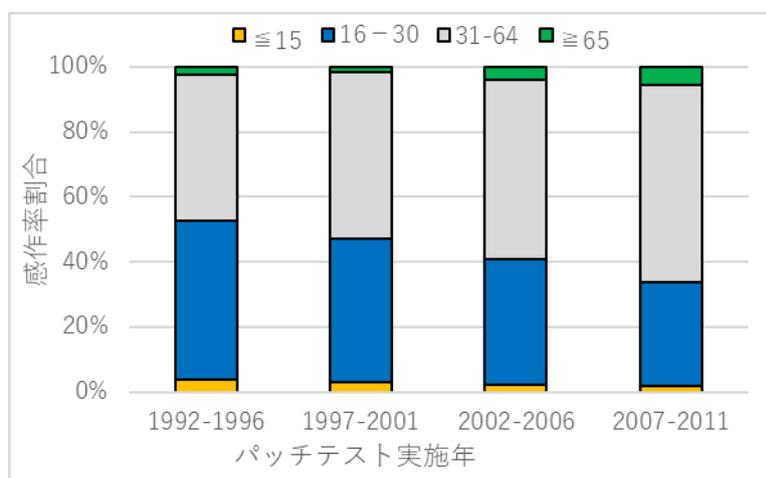
4.5 結果（ニッケル類）

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され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

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

(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	%	39.97	48.44	36.38	25.37	19.17	13.61	33.7	9.67	11.65	11.68	7.55	7.5	8.99	9.82
	(n)	(586)	(945)	(501)	(292)	(166)	(132)	(2622)	(64)	(105)	(75)	(45)	(33)	(41)	(363)
2002-2006	OR	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	
	%	29.09	45.74	43.35	34.3	23.56	14.08	33.6	10.92	15.18	13.25	12.34	10.85	9.79	12.4
	(n)	(210)	(397)	(336)	(202)	(135)	(69)	(1349)	(39)	(70)	(55)	(39)	(32)	(23)	(258)
2007-2011	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	
	%	28.59	43.55	48.32	37.3	21.4	16.7	34.62	10.12	13.14	12.22	11.68	8.99	10.71	11.25
2012-2016	(n)	(187)	(331)	(388)	(251)	(125)	(74)	(1356)	(34)	(46)	(43)	(34)	(25)	(24)	(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	
平均	%	23.36	45.8	44.44	44.01	25.67	17.04	34.14	10.45	10.06	15.81	12.76	12.94	10.47	12.21
	(n)	(100)	(191)	(240)	(235)	(105)	(76)	(947)	(21)	(17)	(34)	(31)	(26)	(20)	(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	
平均	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	
		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 アレルギ一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アクセサリー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=0.29～0.92）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=1.03～4.56）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、若年グループ

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

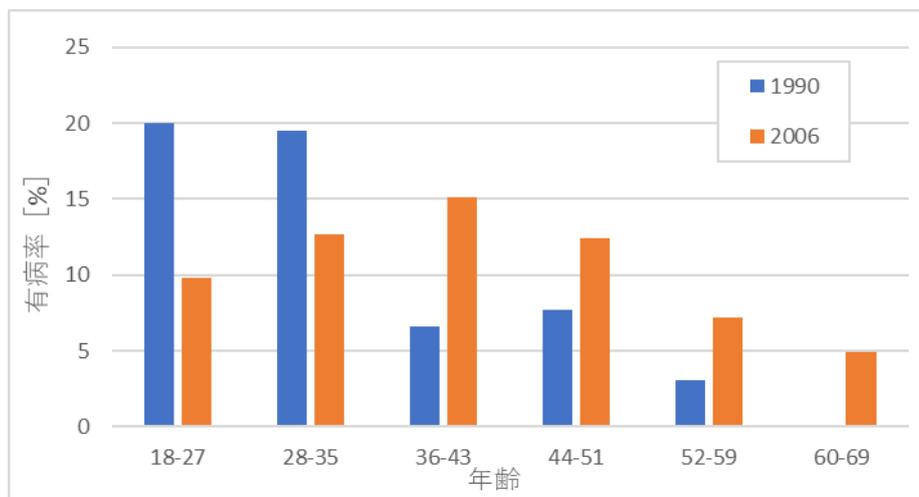
※2：1990 年と 2006 年に検査及び質問を受けた患者数の比較の粗オッズ比

※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アレルギー患者30.0（18.0）歳、Coアレルギー患者20.0（12.0）歳であった。

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

4.5 結果（ニッケル類）

4.5.2 文献調査の結果

ギ一患者 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。

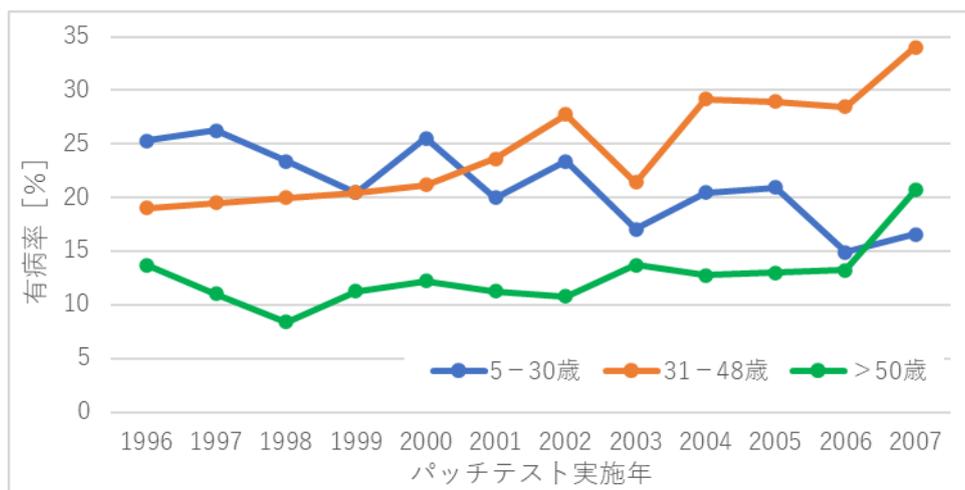
図表 4-35 10,335 人の女性皮膚炎患者における Ni と Co に対するパッチテスト陽性率

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薬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, Dinet 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

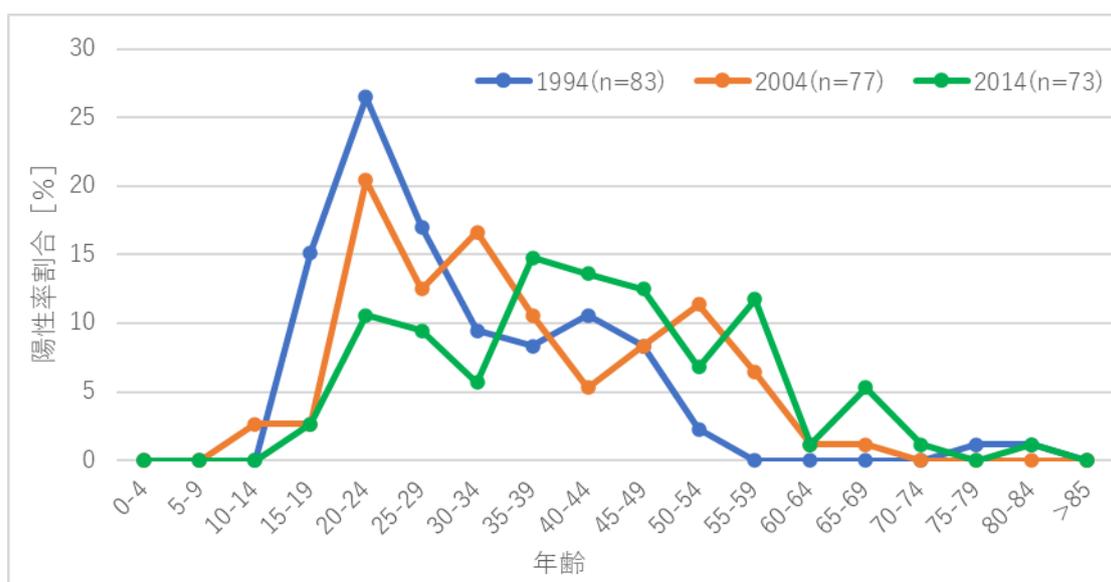
¹⁰⁴ Nádudvari, N., Németh, D., Pónyai, G., Sárdy, M., Temesvári, E., 2021. A nikkelerzékenység jelentősége az Európai Unió direktíváinak tükrében. Orvosi Hetilap 162, 629–637. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32084>

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ー、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か

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

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年の間移りに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る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児の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児の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、対象とした女児は以下の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 年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) [%]	
		スロープ	P値	スロープ	P値	スロープ	P値	スロープ*	P値*
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 アレルギー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 アレルギーは増加していたが、この原因としては Ni アレルギー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 アレルギー人口の増加によるものと考えられた。女性における Ni アレルギーの疫学が 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 アレルギーが増加していることから支持される。Ni 規制後の Ni アレルギー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 アレルギー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 アレルギー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 アレルギーの発症は 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 アレルギー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 アレルギー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 アレルギー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 アレルギー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も宝飾品の 10~20%が Ni 規制に準拠しておらず、依然として Ni アレルギー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 アレルギー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。