

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 8 年 3 月



みずほリサーチ&テクノロジーズ

目次

1. 背景・目的.....	1
2. 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集	3
2.1. 背景	3
2.2. 韓国における法規制	3
2.2.1. 化学製品安全法（K-BPR）	3
2.2.2. 韓国における情報提供・利活用	17
2.2.3. 韓国法規制のまとめ	20
2.3. EU における規制	21
2.3.1. REACH 規則.....	21
2.3.2. 玩具安全指令（2014/84/EU）と玩具規則（2025/2509/EU）	24
2.3.3. DPP（Digital Product Passport）と電池規則（2023/1542/EU）	24
3. 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集	25
3.1. 各国・各機関における評価手法・ガイダンス	25
3.1.1. EU REACH における評価手法	26
3.1.2. EU BPR における評価手法	27
3.1.3. 韓国における評価手法.....	27
3.1.4. まとめ：各国のスタンス比較	28
3.2. リスク評価事例	29
3.2.1. 調査方法	29
3.2.2. Robinson et al., 2000	30
3.2.3. Zachariae et al., 2003	33
3.2.4. Basketter et al., 2003	36
3.2.5. Corea et al., 2006	40
3.2.6. Arnold et al., 2012	44
3.2.7. Novick et al., 2013	51
3.2.8. Pemberton and Lohmann, 2014	56
3.2.9. Nijkamp et al., 2015	59
3.2.10. Rothe et al., 2017	65
3.2.11. Costigan & Lopez-Belmonte, 2017	71
3.2.12. Ezendam et al., 2018	75
3.2.13. Garcia-Hidalgo et al., 2018	81
3.2.14. Lim et al., 2018	88
3.2.15. Pack et al., 2021	91
3.2.16. Macherey et al., 2021	95
3.2.17. Fukushima et al., 2023	99
3.2.18. Stewart et al., 2023	102
3.2.19. Mikkelsen et al., 2023	105
3.2.20. Donthamsetty et al., 2024	108
3.2.21. Carlsson et al., 2024	113
3.3. その他論文	117
3.3.1. イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス（Isufi et al., 2026 (in press)）	117
3.3.2. QRA2 の SAF について（Api et al., 2020, Basketter & Safford, 2016） ..	123

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。一方で、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たことによる、健康被害の発生が報告されている。我が国と諸外国との安全性に関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。

令和 4 年度には、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。具体的には GHS 分類のある化学物質を母集団（約 3,200 物質程度）とし、それらの有害性（短期・長期）及び曝露について優先順位付けをし、短期または長期影響それぞれの有害性スコアと曝露スコアから優先度マトリクスにて総合評価を行うスキーム案及び有害物質候補リストの作成を行った。令和 5 年度には、検討会で作成したスキーム案が必要とされていた「詳細評価に向けた予備調査」として、グルーピングの検討、有害性根拠と曝露経路の対応確認、未確認曝露経路調査等を実施し検討対象候補物質選定スキームとして、その概要を家庭用品安全対策調査会（以下「調査会」という。）にて審議した。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。そこで、令和 6 年度から厚生労働行政推進調査事業費補助金において、「感作性物質の定量的リスク評価法並びにリスク管理手法に関する研究」を実施し、感作性物質について、諸外国における法規制や業界団体の自主基準の現状や、リスク管理の導入による健康被害防止効果の検証状況等について情報収集した。さらに、感作性物質の定量リスク評価方法に関しても情報収集を行った。

本年度は、引き続き、それらの情報収集を行うと共に、韓国の法令やリスク評価ガイドン

スにおける感作性の考え方を調査し、感作性物質のリスク管理のあり方について検討した。

2. 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.1. 背景

韓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を行った。また、昨年度の調査内容を踏まえ、欧州の規制の変遷等について個別に調査を実施した。

2.2. 韓国における法規制

2.2.1. 化学製品安全法（K-BPR）

（1）概要

（a）制度の制定経緯

韓国では、加湿器殺菌剤事故を契機として、日常生活空間で使用される化学製品に対する体系的な安全管理の必要性が強く認識された。これを受け、従来「化学物質の登録及び評価等に関する法律」に含まれていた生活化学製品及び殺生物剤に関する制度部分を分離し、新たに「生活化学製品及び殺生物剤の安全管理に関する法律」が制定された。一般に本法は化学製品安全法又は K-BPR と呼ばれており、生活化学製品の安全管理と殺生物剤の承認制度を中核とする法体系として整備されている。

（b）制度の目的

化学製品安全法は、生活化学製品、殺生物物質、殺生物製品及び殺生物処理製品に関する安全管理事項を定めることにより、国民の健康及び環境を保護し、公共の安全に寄与することを目的としている。制度の中心には、生活化学製品の危害性評価、安全確認対象生活化学製品の申告及び承認、殺生物物質の承認、殺生物製品の承認、殺生物処理製品の安全基準及び表示基準、並びに製造、輸入、販売等に対する規制が位置付けられている。

（c）管理対象

① 全体像

化学製品安全法の管理対象は、大きく生活化学製品と殺生物剤関連製品に区分される。生活化学製品とは、家庭、事務所、多衆利用施設等の日常的な生活空間で使用され、人又は環境への化学物質曝露を生じ得る製品をいう。このうち、安全確認対象生活化学製品は、環境部長官がリスク評価の結果、危害性があると認定し、指定及び告示した製品群を指す。これらについては、製品実態調査、危害性評価、申告、安全基準の遵守、表示基準の遵守、製造販売等の禁止措置が講じられる。

一方、殺生物剤関連製品には、殺生物物質、殺生物製品及び殺生物処理製品が含まれる。殺生物物質は、有害生物の除去、無害化、抑制等の機能を有する化学物質、天然物質又は微生物であり、殺生物製品は、有害生物の除去等を主たる目的として、殺生物物質を含有し、又はこれを生成する製品である。殺生物処理製品は、本来の製品目的に加え、有害生物の除去等の付随的目的のために殺生物製品を使用した製品として整理されている。これらにつ

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

いては、殺生物物質の承認、既存殺生物物質の事前申告、殺生物製品の承認、表示、安全基準の遵守、製造販売等の禁止措置が定められている。

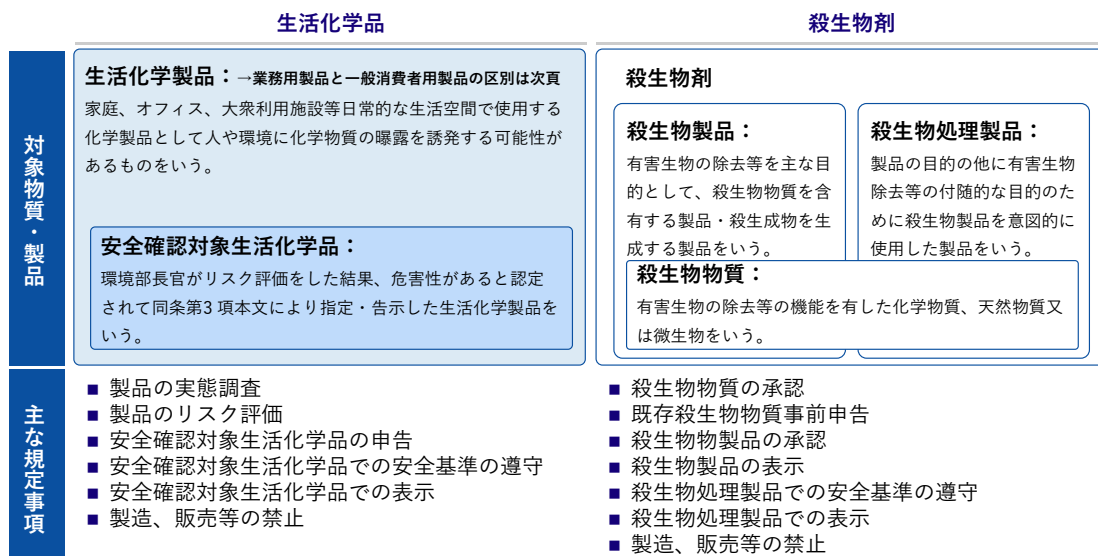


図 2-1 化学製品安全法における管理対象及び管理措置

② 生活化学製品と業務用製品の区分

生活化学製品と業務用製品の区分も制度運用上重要である。生活化学製品は、あくまで日常生活空間で使用する製品を対象としており、工業用洗浄剤や専門業者向け塗料のように、一般消費者が通常使用することを予定していない純粋な業務用製品は、原則として生活化学製品には該当しない。このため、業務用製品は、生活化学製品に課される安全基準適合確認、表示義務、環境部への申告等の直接対象外となる一方、専門用途以外での使用禁止表示や販売管理が求められる。また、これらは主として産業安全衛生関係法令や化学物質管理法等の他法令により管理される。

(d) 法体系と安全基準の構成

化学製品安全法の実務運用では、法律本体に加え、大統領令、施行規則及び各種告示が重要な役割を果たしている。具体的な安全基準、表示事項、危害性評価方法、対象品目及び適用除外等の詳細は主として告示で定められているため、制度を把握する際には、法律のみならず告示の確認が不可欠である。

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

	名称	主な内容
法律	化学製品安全法（K-BPR）	-
大統領令	化学製品安全法施行令	管轄委員会（Control Committee）の構成、製品承認手続き、行政処分基準など
施行規則	化学製品安全法施行規則	申請様式、試験報告書様式、手数料額、虚偽表示の判定基準など
告示	安全確認対象生活化学製品の指定及び安全・表示基準	具体的な基準や評価方法について規定
	危害性が低い殺生物物質	
	等	

図 2-2 化学製品安全法の法体系

(2) 具体的な規制措置

(a) 生活化学製品に関する安全基準

① 安全基準の位置付け

韓国の化学製品安全法では、安全確認対象生活化学製品について、環境部告示「安全確認対象生活化学製品の指定及び安全・表示基準」に基づき、安全基準及び表示基準への適合が求められている。安全確認対象生活化学製品を製造又は輸入しようとする者は、当該製品が告示で定める基準を満たしていることについて確認を受ける必要がある。

安全確認対象生活化学製品の対象品目については、別表で一覧化する予定であるが、制度上は、各製品がまず対象品目に該当するかを確認した上で、さらに当該品目に対応する安全基準及び表示基準に適合しなければならない。

② 用途区分と共通基準

安全確認対象生活化学製品については、共通基準の中で用途区分が設定されており、製品は所定の類型に分類した上で適用基準を判断する仕組みとなっている。

用途区分は大きく噴射型と非噴射型に区分され、それぞれの分類の中で、具体的にどのような使用形態の製品が該当するかが整理されている。この分類体系及び具体例は、表で示すことが適切である。

また、製品に適用される用途区分は、共通基準に示された分類から選択するのが原則であるが、品目別安全基準で別途用途類型が提示されている場合には、当該品目別基準が優先される。したがって、実務上は、まず共通基準を確認した上で、次に該当品目の個別基準を確認する必要がある。

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

表 2-1 対象製品の一覧

大分類	分類
洗浄剤品	洗浄剤 除去剤
洗濯剤品	洗濯洗剤 漂白剤 繊維柔軟剤
コーティング製品	光沢コーティング剤 特殊目的コーティング剤 さび止め剤 潤滑剤 アイロンがけ補助剤 仕上げ剤 硬化剤
接着・接合製品	接着剤 接合剤 硬化促進剤
芳香・脱臭剤品	芳香剤 脱臭剤
染色・塗布製品	物体染色剤 物体塗布剤
自動車専用製品	自動車用ウォッシャー液 自動車用不凍液
印刷及び文書関連製品	印刷用インク・トナー 朱肉 修正液及び修正テープ
美容製品	美容接着剤 入墨用染料
レジャー用品管理製品	運動用品洗浄光沢剤
殺菌剤品	殺菌剤 殺藻剤 加湿器用抗菌・消毒剤 感染病予防用殺菌・消毒剤
駆除剤品	忌避剤 保健用殺虫剤 保健用忌避剤 感染病予防用殺虫剤 感染病予防用殺鼠剤
保存・保存処理製品	木材用保存剤 フィルター型保存処理製品
その他	ろうそく 湿気除去剤 人工雪スプレー 公演用フォグ液 加湿器用生活化学製品 加湿器用保存処理製品

表 2-2 剤型の区分

区分	分類
噴射型	噴霧器型（フォーム型含む）、スプレー型、燻蒸型、燃焼型、煙霧型、フィルター型、補充型、その他
非噴射型	液体型、エマルジョン型（ペースト型、ローション型、ゲル型含む）、フォーム型、固体型（タブレット型、パステル型、スティック型含む）、ホットメルト型、粉末型、ティッシュ型、カプセル型、カートリッジ型、ペン型、筆型、腕輪型、パッチ型、含浸物型、タンク型、補充型、その他

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

③ 共通基準

◆ 含有禁止物質

共通基準では、安全確認対象生活化学製品に含有してはならない物質が定められている。現状では、類型横断的な含有禁止物質として一定の物質群に加え、残留性汚染物質管理法その他関係法令により使用が禁止されている物質が対象となっている。一覧は下表のとおり。

表 2-3 製品内含有禁止物質の一覧

区分	分類
ポリヘキサメチレンジアニン(PHMG)	噴射型
塩化エトキシエチルジアニン(PGH)	噴射型
メチルイソチアゾリノン(MIT)	噴射型
5-クロロメチルイソチアゾリノン(CMIT)	噴射型
塩化ベンザルコニウム類	噴射型
二塩化イソシアヌル酸ナトリウム(NaDCC)	噴射型
残留性汚染物質管理法等関連法令で使用を禁止している物質	全剤型

◆ 製品内使用可能保存用物質及び保存剤

さらに、製品の保存又は保管を目的として殺生物物質や保存剤を使用する場合についても、共通基準上のルールが設けられている。すなわち、製品の流通期限を保証するために使用できる保存用物質は、原則として、承認を受けた殺生物物質、危害性が低いと告示された殺生物物質、既存殺生物物質として告示されたもの、又は保存剤として承認を受けた殺生物製品に限られる。また、品目別安全基準で別途定めがある場合には、その個別基準が共通基準に優先する。

◆ 品目の適用除外

一方で、人体に直接着用、付着又は挿入されることにより人体への危害のおそれ大きい製品については、適用除外又は他制度での管理対象となる場合があるため、製品範囲の切り分けが必要である。

④ 品目別安全基準（例：洗浄剤）

◆ 適用範囲

洗浄剤とは、家庭、オフィス、複合利用施設、車両等のように日常的な生活空間で化学物質を利用して、物質に付着したとき異物を除いて水で洗い落とす過程等を経る製品として、下表の用途で使用する化学製品をいう。

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

表 2-4 適用範囲の一覧

分類	用途
一般用	オープン用、レンジフード用、浴室用、便器用、カーペット用、洗濯槽用、排水管用、建物床用、靴用、家具用、楽器用、フィルター用、その他表面洗浄用
自動車用	室内用、外部用

ただし、次の各項目に該当する製品等は包含しない。

- 「薬事法」に基づく医薬外品（コンタクトレンズケア用品等）
- 「衛生用品管理法」による衛生用品（洗浄剤、すすぎ補助剤等）
- 「化粧品法」による化粧品（幼児用、浴用製品類、人体洗浄用製品類）
- 人体に直接付着又は挿入、接触等で人体に危害が憂慮される製品の洗浄剤（かつら用洗浄剤、生理カップ洗浄剤等）
- 日常的な生活空間でない病院内医療行為等に関連して使用される洗浄剤（医療機器洗浄剤等）

◆ 管理措置

含有禁止物質

洗浄剤の品目別安全基準では、含有禁止物質が設定されている。これらの物質については、原則として製品中に含有してはならない。ただし、検出許容限度が定められている物質については、非意図的に含有し、かつ技術的に除去が困難な場合に限り、当該限度以下での存在が認められる。したがって、原料配合の有無だけでなく、不純物又は副生成物としての残留可能性も含めて確認する必要がある。

表 2-5 含有禁止物質の一覧

物質名	適用製品	検出許容限度[mg/kg]
ヒ素及びその化合物	全製品(全剤型)	ヒ素として 5 以下
テトラクロロエチレン	全製品(全剤型)	5 以下
トリクロロエチレン	全製品(全剤型)	5 以下
塩化ビニル	全製品(全剤型)	5 以下
ジクロロメタン	全製品(全剤型)	
鉛及びその化合物	全製品(全剤型)	鉛で 1 以下
臭化エチル	全製品(全剤型)	
ノニルフェノール類	全製品(全剤型)	
微細プラスチック	全製品(全剤型)	
1,3-ブタジエン	一般用、自動車用(全剤型)	5 以下

含有量規制物質

洗浄剤については、含有量が規制される物質群も設定されている。規制の考え方は、製造工程全体で使用された物質に着目する基準と、最終製品中に存在する物質に着目する基準に分けて整理することができる。すなわち、意図的配合物質に限らず、最終製品中の存在量そのものが管理対象となっている点に特徴がある。

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

表 2-6 製品内含有物質含有量基準の一覧

物質名	一般用 [mg/kg]		自動車用 [mg/kg]	
	噴射型	非噴射型	噴射型	非噴射型
ホルムアルデヒド	60 以下	60 以下	60 以下	120 以下
ベンゼン	10 以下	10 以下	10 以下	10 以下
...				

表 2-7 製品内使用物質含有量基準の一覧

物質名	一般用 [mg/kg]		自動車用 [mg/kg]	
	噴射型	非噴射型	噴射型	非噴射型
プロピレングリコール	35 以下	-	30 以下	-
ギ酸	0.5 以下	50 以下	1 以下	10 以下
...				

保存用物質

洗浄剤の品目別安全基準では、製品の保管又は保存のために殺生物物質を使用する場合に、使用可能な保存用物質が限定されている。

例として、安息香酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム又は亜塩素酸ナトリウムとみられる物質、リナロール、ゼラニオール、炭酸ナトリウム、フェノキシエタノール、プロピルアルコール、水酸化カルシウム、1,3-プロパンジオール、炭酸カルシウム、酸化カルシウム、1,2-ペンタンジオール、ジメチロール系物質、チオ硫酸ナトリウム等が挙げられている。

(3) 含有禁止・制限物質の指定プロセス

韓国環境部では、生活化学製品中の有害物質を指定するに当たり、段階的な行政手続きを踏んでいる。

(a) 指定プロセス

① 有害性情報の収集・評価

まず、有害性情報の収集及び評価が行われる。ここでは、国内外の資料を収集し、化学物質の有害性データや GHS 分類を確認する。例えば、当該物質が発がん性、急性毒性等の重大な危険有害性区分に該当するか、既知の事故や健康被害事例があるかなどを評価する。国立環境科学院が中心となり、有害性試験結果やリスク評価を実施し、この際、吸入曝露シナリオ、既知の事故例や既存の有害性データ、海外の評価書等も考慮される。

② 専門家委員会での審議

次に、科学的評価結果に基づき、環境部は化学物質リスク評価委員会等の専門家からなる委員会に諮問する。委員会では、当該物質のリスクが国民の健康又は環境に対して許容できないほど高いかが検討される。

評価のポイントは、物質の毒性の強さだけではなく、製品中での使用形態や曝露可能性である。リスクが高いと認められれば、特定用途での製造又は使用を禁止すべき制限物質、あるいは全用途で禁止すべき禁止物質としての指定が答申される。

③ 行政予告及びパブリックコメント

環境部長官は、物質を含有禁止又は制限物質に指定する方針を固めると、告示改正案の行政予告を行う。これは、例えば「〇〇物質を△△製品に〇〇ppm を超えて含有してはならない」といった安全基準の改定案を公表し、法定の意見公募期間中に国民や業界から意見を募集する手続である。

④ 意見収集及び修正

行政予告期間中に提出された市民、企業及び専門家の意見を環境部が検討し、必要に応じて基準案の修正又は補足的評価を行い、規制案を確定する。

⑤ 官報告示による指定及び施行

最終的な規制内容が確定すると、環境部長官は「〇〇の指定及び安全表示基準」等として改正事項を公布する。告示には、法令名、改正年月日、具体的な基準、物質名称、適用製品範囲、禁止又は制限内容、許容濃度等が明示される。

告示後、企業が基準に適合するための経過期間が設定され、経過期間終了後に基準が法的な強制力を持って施行される。施行後は、基準違反製品の製造・販売禁止や回収命令等の行政措置が可能となる。

(b) 選定において重視される判断要素

含有禁止又は制限の指定に当たり、どのような観点が重視されるかについては、主に以下の要素で整理できる。

第一に、リスク評価である。すなわち、有害性の強さだけでなく、製品中での使用条件や曝露可能性を加味し、人の健康又は環境に対するリスクが高いと判断される場合、指定候補となる。特に、エアゾール製品等では吸入曝露が重視される。

第二に、GHS 分類である。発がん性、急性毒性、吸入有害性等の分類結果は、優先的な規制候補を抽出する際の重要な判断材料となる。

第三に、海外の規制動向及び評価結果である。韓国制度は国際整合性を相応に重視しており、EU REACH、EU BPR、米国 EPA、OECD 等の評価結果が参考にされる。

第四に、国際条約である。例えば、POPs 条約等により国際的に使用禁止又は制限が求められている物質は、韓国内でも含有禁止物質の候補となりやすい。

第五に、既知の事故・健康被害事例である。韓国の化学製品安全法そのものが加湿器殺菌剤事故を制度創設の背景としており、現実の被害発生は規制強化の強い契機となる。

（4）生活化学製品に関する表示基準

（a）表示制度の概要

韓国では、安全確認対象生活化学製品を製造又は輸入し、国内で販売又は流通させようとする者は、環境部告示「安全確認対象生活化学製品の指定及び安全・表示基準」に従い、所定の表示事項を製品又は包装に表示しなければならない。

表示事項には、次のような項目が含まれる。

- 品目
- 製品名
- 用途
- 剤形
- 製造年月又は製造年月日
- 流通期限（該当しない製品は省略可能）
- 重量、容量、個数、枚数、大きさ
- 氷固点（自動車用ウォッシュ液及び不凍液に限る）
- 液性（洗浄剤製品及び洗濯剤製品に限る）
- 標準使用量（該当しない製品は省略可能）
- 効果・効能（承認対象製品に限る）
- 製造者、住所、連絡先（国内製造製品に限る）
- 販売者、住所、連絡先（申告対象製品のうち、OEM・ODM方式で国内製造された製品等に限る）
- 製造国名及び製造会社（輸入品に限る）
- 輸入者、住所、連絡先（輸入製品に限る）
- 子どもの保護包装の対象・非対象の表示
- 製品に使用された化学物質
- 信号語及び絵表示
- 使用方法（該当しない製品は省略可能）
- 使用上の注意事項
- 応急処置
- 安全基準確認マーク
- 安全基準適合確認申告番号又は安全確認対象生活化学製品承認番号

（b）感作性リスク管理との関係で重要な表示項目

上記のうち、感作性物質のリスク管理との関係で特に重要なのは、17の「製品に使用された化学物質」、20の「使用上の注意事項」、21の「応急処置」である。

(c) 製品に使用された化学物質の表示

製品に使用された化学物質については、主要物質、保存剤、アレルギー反応可能性物質、界面活性剤、その他物質の順に表示しなければならない。

ただし、製品に使用された化学物質が主要物質、保存剤、界面活性剤の区分で重複する場合には、その物質を代表する該当区分のみ表示することができる。

① 主要物質

主要物質としては、製品の相当部分又は最大含有量等を構成する代表物質、又は製品の主な機能を発現させる代表物質の名称を表示しなければならない。

ただし、該当する物質が水又は精製水である場合には、その次に相当部分を構成する物質の名称も追加して記載する。

また、該当する物質が香料の場合には、機能を付加して「香料（物質名）」と表示しなければならない。2 個以上の物質で構成された混合物の場合には、「香料（代表物質名等）」のような方法で表示することができる。

例

主要物質：パラフィンワックス

主要物質：ポリジメチルシロキサン

主要物質：香料（D-リモネン等）

なお、印刷用インク及びトナーについては、主要物質に該当する物質の名称のみ表示することができる。

② 保存剤

保存剤については、製品を保存するための用途で使用された物質で、法第 3 条第 7 号による殺生物物質が使用された場合には、該当する全ての物質の名称を表示しなければならない。

例

保存剤：エタノール

保存剤：〇〇（原文確認が必要な物質名を含む場合あり）

③ アレルギー反応可能性物質

感作性リスク管理との関係で最も重要なのがアレルギー反応可能性物質である。告示では、別表に掲げるアレルギー反応可能性物質が製品に 0.01 パーセント以上使用された場合には、該当する全ての物質名を表示しなければならない。0.01 パーセント未満使用された場合であっても、任意に表示することは可能である。

また、表示事項名称は、「アレルギー反応可能性物質」を「アレルギー物質」と短縮する

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

ことができる。

例

アレルギー反応可能性物質：アミルシンナマル

アレルギー反応可能性物質：アミルシンナミルアルコール

アレルギー反応可能性物質のリストは、韓国では現行告示上 26 物質で構成されており、その内容は、従来の EU 化粧品規則における香料アレルギーの 26 物質と基本的に同様である。物質の詳細は表で示すこととする。

表 2-8 アレルギー反応可能性化学物質リスト

No.	物質名	CAS RN
1	アミルシンナムアル (Amyl cinnamal)	122-40-7
2	ベンジルアルコール (Benzyl alcohol)	100-51-6
3	シンナミルアルコール (Cinnamyl alcohol)	104-54-1
4	シトラール (Citral)	5392-40-5
5	オイゲノール (Eugenol)	97-53-0
6	ヒドロキシシトロネ랄 (Hydroxycitronellal)	107-75-5
7	イソオイゲノール (Isoeugenol)	97-54-1
8	アミルシンナミルアルコール (Amyl cinnamyl alcohol)	101-85-9
9	サリチル酸ベンジル (Benzyl salicylate)	118-58-1
10	シンナムアル (Cinnamal / Cinnamaldehyde)	104-55-2
11	クマリン (Coumarin)	91-64-5
12	ゲラニオール (Geraniol)	106-24-1
13	アニスエタノール (Anise alcohol = p-Anisyl alcohol)	105-13-5
14	ベンジルシンナメート (Benzyl cinnamate)	103-41-3
15	ファルネソール (Farnesol)	4602-84-0
16	ブチルフェニルメチルプロピオナル (Butylphenyl methylpropional / Lilial)	80-54-6
17	リナロール (Linalool)	78-70-6
18	安息香酸ベンジル (Benzyl benzoate)	120-51-4
19	シトロネロール (Citronellol)	106-22-9
20	ヘキシルシンナムアル (Hexyl cinnamal)	101-86-0
21	リモネン (Limonene)	138-86-3 / 5989-27-5 / 5989-54-8
22	メチル 2-オクチノエート (Methyl 2-octynoate)	111-12-6
23	α -イソメチルイオノン (α -Isomethyl ionone)	127-51-5
24	ヒドロキシイソヘキシル-3-シクロヘキセンカルボキサルデヒド (Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde / HICC)	31906-04-4
25	オークモス抽出物 (Oak moss extract)	90028-68-5
26	ツリーモス抽出物 (Tree moss extract)	90028-67-4

④ 界面活性剤

界面活性剤については、製品に界面活性剤として使用された全ての物質及びその系列を、「物質名（系列）」の順で表示しなければならない。

例

界面活性剤：アルキルベンゼンスルホン酸塩（陰イオン系）

2.2.1 化学製品安全法 (K-BPR)

この場合、消費者は、申告番号をキーとして、情報サイト「緑の広場」において製品情報を確認することが可能である。

<주요시안>

안전확인대상생물화학제품 표시사항

신고번호: H22-03-0179

품목: 세탁세제

제품명: 고체 세탁세제

성분: 인산염, 산화물

제형: 고체형(파우더형)

제조방법: 발효과정

유효기간: 제조일로부터 24개월

중량 함유량: 130g

역산: 화학(합성)

표준중량 (3kg 기준) 3kg 이하: 1개
6kg 이하: 2개

원산지: 중국, 연혁사: (주)세탁세제, 서울특별시 마포구 연남로 47, 302호 (연남동, 연남빌딩) 01092209792

제조자, 주소, 연락처: (주)세탁세제, 서울특별시 마포구 연남로 47, 302호 (연남동, 연남빌딩) 01092209792
분포처: (주)세탁세제 전국영업부 지점 (서울: 9332호, 9333호, 9331호, 9332호, 070-4282-9626)

사용방법

주요내용: 과한산 나트륨, 시트르산, 이산화나트륨

사용방법

① 세탁하기 전 안전표지를 확인하십시오.
② 세탁기 하부에 세탁세제를 투입하십시오. (3kg이하 1개, 6kg이하 2개)
③ 세탁기 문을 열어 세탁물을 꺼내주세요.
④ 세탁기 작동은 위와 같이 순서대로 진행 후 세탁하십시오.

준비사항: 사용시: 세탁세제 1봉을 물에 희석시키고 남은 세제를 물에 희석시킨 후 사용하십시오.
① 사용시: 사용방법을 읽고 표지상의 주의사항을 꼭 읽고 주의사항을 꼭 읽고 사용하십시오.
② 사용시: 사용방법을 읽고 표지상의 주의사항을 꼭 읽고 사용하십시오.

사용주의사항

① 열대성 악취 발생시:
② 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.
③ 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.
④ 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.
⑤ 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.
⑥ 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.
⑦ 열대성 악취 발생 시 열대성 악취를 제거하기 위하여 열대성 악취를 제거하십시오.

참고사항

① 제품의 사용 지침을 꼭 읽고 사용하십시오.
② 제품의 사용 지침을 꼭 읽고 사용하십시오.

<주요시안>

안전확인대상생물화학제품 표시사항

신고번호: H22-03-0179

품목: 세탁세제

제품명: 고체 세탁세제

주요내용: 이산화나트륨, 시트르산, 과탄산 나트륨

제조자, 연락처: (주)세탁세제, 070-4282-9626

품목: 세탁세제

제품명: 고체 세탁세제

신고번호: H22-03-0179

図 2-3 表示イメージ

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

安全確認対象生活化学製品（承認）

化学製品情報 > 生活化学製品 > 安全確認対象生活化学製品（承認）

*承認対象安全確認対象生活化学製品を購入する前に、承認番号を必ずご確認ください。
※安全確認対象生活化学製品のうち殺生物製品は化学製品安全法附則第3条による経過措置適用期間中のみ承認対象安全確認対象生活化学製品として管理される予定ですので、経過措置適用期間内に殺生物製品承認を獲得しなければ製造・輸入が可能です。

承認対象安全確認生活化学製品の種類確認

全体

検索語を入力してください

検索

合計 1,690

10個ずつ

承認日順

製品名順

製品分類順

会社名順

番号	製品名	アイテム	会社名	承認番号	承認日
1690	東亜チャムメッドイワイプスエイチビー（過酸化水素水（50%））	7.感染症予防防疫殺菌・消毒剤	東亜チャムメッド株式会社	2725-0001	2025-01-06
1689	ビティグラニュー（9%活性結晶性タンパク質および不活性濃縮固形物）	4.感染症予防防疫殺菌剤	株式会社ジーテック	2424-0002	2024-11-11
1688	セーフカンパニーフィプロゲル（ピロブニル）	2.保健用殺菌剤	（株）セーフカンパニー	2224-0001	2024-07-09
1687	セーフカンパニーベンジロンタブレット（ジフルベンジロン）	4.感染症予防防疫殺菌剤	（株）セーフカンパニー	2424-0001	2024-02-19
1686	東亜チャムメッドイワイプスプラス（塩化ベンザルコニウム塩）	7.感染症予防防疫殺菌・消毒剤	東亜チャムメッド株式会社	2723-0008	2023-12-29

図 2-4 緑の広場1サイトイメージ

(5) 殺生物剤に関する安全基準及び表示

(a) 危害性が低いと認められた殺生物物質として告示されている物質群

韓国では、殺生物剤関連制度の下で、「危害性が低いと認められた殺生物物質として告示されている物質群」が別告示により定められている。現行告示では、法第 12 条第 1 項ただし書に基づき、危害性が低いと認められる殺生物物質が別表に掲げられており、以下の 23 物質である。

表 2-9 危害性の低い物質リスト

No.	物質名	CAS RN
1	乳酸（Lactic acid）	50-21-5
2	酢酸ナトリウム（Sodium acetate）	127-09-3
3	安息香酸ナトリウム（Sodium benzoate）	532-32-1
4	酒石酸（(+)-Tartaric acid）	87-69-4
5	酢酸（Acetic acid）	64-19-7
6	プロピオン酸（Propionic acid）	79-09-4
7	アスコルビン酸（Ascorbic acid）	50-81-7
8	亜麻仁油（Linseed oil）	8001-26-1
9	ラベンダー油（Lavender oil）	8000-28-0
10	ペパーミント油（Peppermint oil）	8006-90-4
11	1-オクテン-3-オール（1-Octen-3-ol）	3391-86-4
12	衣蛾フェロモン（Webbing clothes moths pheromone）	—
13	二酸化炭素（Carbon dioxide）	124-38-9
14	窒素（Nitrogen）	7727-37-9
15	(Z,E)-テトラデカ-9,12-ジエニルアセテート	30507-70-1／31654-77-0
16	バキュロウイルス（Baculovirus）	—

¹ 緑の広場（녹색누리）より作成（URL：
https://ecolife.me.go.kr/ecolife/chemiProd/violatePrd?pMENU_NO=613）
<http://www.watermaeil.com/news/articleView.html?idxno=4788>

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.1 化学製品安全法（K-BPR）

No.	物質名	CAS RN
17	ベントナイト (Bentonite)	1302-78-9
18	シトロネラル (Citronellal)	106-23-0
19	硫酸鉄(Ⅱ) (Iron(II) sulphate)	7720-78-7 / 7782-63-0 / 13463-43-9
20	グリセロール (Glycerol)	56-81-5
21	炭酸水素ナトリウム (Sodium hydrogen carbonate)	144-55-8
22	炭酸カルシウム (Calcium carbonate)	471-34-1
23	塩化ナトリウム (Sodium chloride)	7647-14-5

① 界面活性剤

(b) 殺生物製品の表示事項

殺生物製品は、以下の表示事項を表示しなければならない。

1. 製品名
2. 殺生物製品類型
3. 流通期限
4. 重量又は容量
5. 効果・効能
6. 使用対象者及び使用範囲
7. 標準使用量
8. 製造者、住所、連絡先（国内製造製品に限る）
9. 製造国名及び製造会社（輸入製品に限る）
10. 輸入者、住所、連絡先（輸入製品に限る）
11. 子ども保護包装の表示（子ども保護包装対象製品に限る）
12. 殺生物物質、ナノ物質、その他化学物質
13. 製品有害性及び危険性
14. 使用方法
15. 使用上の注意事項
16. 承認番号
17. 製造番号

(c) 表示方法の基本的考え方

表示方法については、原則として韓国語で表示すること、消えない方法で印刷、刻印又は押印すること、背景色と明確に区別される色で表示すること等の一般原則が定められている。また、表示面積が小さい場合には、一定の最小項目のみを製品外面に表示し、残りは添付文書又は包装に記載することが認められている。したがって、殺生物製品についても、生活化学製品と同様に、ラベル表示と補助媒体による情報提供を組み合わせた制度設計となっている。

(d) 承認内容との関係

各表示事項のうち、製品名、製品類型、効果・効能、使用対象者及び使用範囲、標準使用量等は、承認通知書に記載された内容に基づいて表示することとされている。すなわち、ラベル表示は事業者の任意の表現ではなく、承認内容に拘束される仕組みとなっている点に特徴がある。

2.2.2. 韓国における情報提供・利活用

(1) 情報サイト「緑の広場²⁾」の概要

韓国では、生活化学製品及び殺生物剤に関する情報提供及び公開の基盤として、環境部の生活環境安全情報システム「緑の広場 (초록누리)」が運用されている。本システムでは、安全確認対象生活化学製品 (申告)、安全確認対象生活化学製品 (承認)、殺生物物質紹介、殺生物製品紹介、流通製品モニタリング、全成分公開製品及び違反製品等の情報にアクセスすることができる。したがって、緑の広場は、申告及び承認に関する制度情報、製品情報、安全情報、違反情報並びに自主的情報公開を一元的に扱う公開ポータルとして位置付けられる。

システムの機能は以下のとおり。

表 2-10 システムの機能一覧

項目	内容
安全確認対象生活化学製品 (届出) 管理	「化学製品安全法」に基づき、届出が必要な生活化学製品に対する届出及び承認、関連苦情処理
安全確認対象生活化学製品 (承認) 管理	「化学製品安全法」に基づき、承認が必要な生活化学製品に対する承認申請及び検討、関連苦情処理
殺生物剤管理	「化学製品安全法」に基づき、既存殺生物物質、殺生物物質、殺生物製品の届出・承認、関連苦情処理
流通製品の事後管理	市場に流通する生活化学製品に対するモニタリング及び安定性調査の進行、調査結果による行政措置
消費者情報提供のための連携	報告及び承認された製品に関する情報の関連付け、違反製品に関する情報の関連付け
事業者の自主管理促進	全成分公開製品リスト、製品中の原料の安全性評価結果公開、化学物質低減優秀製品の審査・公開

(2) 安全確認対象生活化学製品に関する情報提供

安全確認対象生活化学製品に関しては、緑の広場上で申告対象製品と承認対象製品に関する情報が整理されており、制度上の区分に応じた情報提供が行われている。これにより、消費者は製品の申告番号又は承認番号を手掛かりとして、対象製品に関する情報を確認することが可能である。また、事業者にとっても、制度理解と情報参照のための入口として機能している。

²⁾ https://ecolife.me.go.kr/ecolife/chemiProd/safeAprvProd?pMENU_NO=597

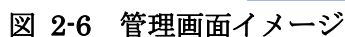
2.2.2 韓国における情報提供・利活用

図 2-5 管理画面イメージ

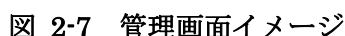
殺生物剤に関しては、殺生物物質及び殺生物製品の情報提供が独立して整理されている。殺生物剤は、抗菌、保存、防腐、殺菌、防虫等、用途が多岐にわたり、製品類型及び対象範囲も広いことから、制度運用上、法令遵守のためのガイドライン、事業者の義務事項、安全基準及び表示基準並びに広告等に関する情報提供が重要となる。あわせて、殺生物製品と殺生物処理製品の区分も、事業者の法令遵守及び情報提供の前提として重要な情報である。

法令違反品に関する情報提供も、韓国制度の特徴の一つである。流通製品の事後管理の一環として、違反製品の製品名、違反内容等の情報が公開されており、違反製品の市場流通を抑制し、消費者保護を図るための市場監視機能が、公開情報と結び付けて運用されている。

2.2.2 韓国における情報提供・利活用



韓国では、法定表示とは別に、事業者の自主的な取組として「全成分公開製品」の情報公開が進められている。全成分公開製品では、製品名、企業名、連絡先、住所等の基本情報に加え、含有成分情報、用途、安全使用情報等が公開されており、消費者はこれらの情報を通じて、製品の透明性や安全性に関する理解を深めることができる。これにより、法定義務を超える自主管理の促進と市場の透明性向上が図られている。



2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.2 韓国における法規制

2.2.3 韓国法規制のまとめ

2.2.3. 韓国法規制のまとめ

韓国の家庭用品を規制する法律では、使用規制・含有規制/表示を軸に管理されている。具体的には、法令の中での基準設定や別途システムを用いた運用を行っている。

2.3. EU における規制

今年度、ニッケル化合物を対象に消費者製品に係る法規制のうち、現在の REACH 規則 Annex XVII について、法規制の変遷について整理した。また、近年動きが活発になっている玩具規則、DPP 関連の動向についても整理した。

2.3.1. REACH 規則

(1) 北欧 2 国における先行した規制

デンマークでは、1989 年から「皮膚に長時間接触する消費者製品」を対象に、Ni 放出量 $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ という枠組みが先行して示されている（宝飾品、時計、眼鏡、衣類中の金属部品等）。同整理では分析方法として DMG（ジメチルグリオキシム）試験が記載されている。

スウェーデンでは、ピアスポスト（piercing）に関し、Ni 含有量では 0.05% 又はニッケル被膜厚では $0.01 \mu\text{m}$ を上限とする国内指針が整理されている。

(2) 指令化による EU 全域での規制

ニッケル指令（94/27/EC）により、(a) 皮膚に長時間接触する消費者製品の放出量 $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ 、(b) ピアスポストの含有量 $< 0.05\%$ が規定され、2000 年 7 月 20 日から適用と整理されている。

一方、欧州委員会の関連レビューでは、当該指令は「2001 年まで完全施行に至らなかった」と記載されており、運用上は 2000-2001 年の移行期を伴ったことが示唆される。

また、同レビューは、EU ニッケル指令の制度設計がデンマーク（1990）及びスウェーデン（1991）の規制を基礎とした旨を述べている。

(3) 指令改正によるピアスの規制基準の変化

2004 年改正により、ピアス等のポスト（post assemblies）に関する要件は、含有量による制限から放出量による制限へ変更され、「 $0.2 \mu\text{g Ni}/\text{cm}^2/\text{week}$ 」を上限とする枠組みに置換された。

この改正点は、制度変遷上もっとも実質的な変更点として位置づけられる。

(4) REACH 規則への統合

ニッケル指令（2004/96/EC）は、REACH 規則（1907/2006/EC）として統合され、ピアスポストの放出量 $< 0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ 、皮膚長時間接触品の放出量 $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ という枠組みが引き続き、制限物質（Entry 27）として位置づけられている。

(5) REACH 規則改正による基準解釈の変化

REACH Entry 27 に関連して、「長時間接触（prolonged contact）」の定義が EU で合意

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.3 EU における規制

2.3.1 REACH 規則

された旨が記載されており、2 週間内に (i) 10 分超の接触が 3 回以上、又は (ii) 30 分超の接触が 1 回以上、という定義が示されている。

(6) REACH 規則改正による参照試験方法の更新

2023 年 12 月 20 日付の Commission Communication (C/2023/1604) は、REACH 附属書 XVII の Entry 27 (nickel) に関し、適合性確認に用いる欧州規格 (standards) の題名・参照を公示するものである。

2 感作性物質のリスク管理方法に資する情報収集

2.3 EU における規制

2.3.1 REACH 規則

表 2-11 REACH 規則 Annex XVII のニッケルに係る法規制の変遷

概要	年代	法令・枠組み	対象(製品区分)	基準値	試験・測定	その他
北欧 2 国における先行した規制	1989	デンマーク 国内規制 ³	皮膚に直接・長時間 接触する消費者製品	放出量 ≤0.5 μg/cm ² /week	DMG 試験	－
	1989	スウェーデン ピアスポストに関する国内指針 ³	ピアスポスト器具・リング	含有量 ≤0.05% 又は 被膜厚 ≤0.01 μm	原子吸光	－
指令化による EU 全域での規制	1994(採択) →2000～2001	EU Nickel Directive 94/27/EC ³	皮膚に直接・長時間 接触する消費者製品	放出量 <0.5 μg/cm ² /week	EN 1811:1999 等	－
			ピアスポスト	含有量 <0.05%		－
指令改正によるピアスの規制基準の変化	2004	Commission Directive 2004/96/EC ⁴	ピアスポスト	<u>放出量</u> <0.2 μg/cm ² /week		－
REACH 規則への統合	2009	REACH Annex XVII ⁵	－	－		－
REACH 規則改正による基準解釈の変化	2013～2014	ECHA/CA ガイドライン ⁶	皮膚に直接・長時間 <u>接触する消費者製品</u>	放出量 ≤0.5 μg/cm ² /week	EN 1811:2011 等	「 <u>長時間接触する</u> (prolonged contact)」の 定義を明確化 (10 分×3 回/2 週、又は 30 分×1 回/2 週(同一部 位で連続接触))
REACH 規則改正による参照試験方法の更新	2023-12-20	Commission Communication C/2023/1604 ⁷	－	－	EN 1811:2023、EN 12472:2020、EN 16128:2015	－

³ <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/06/978-87-93435-87-2.pdf>

⁴ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2004:301:FULL>

⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023R1542>

⁶ <https://echa.europa.eu/documents/10162/5dea96fd-1db4-4b64-1572-19858939d8fd>

⁷ https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ%3AC_202301604

2.3.2. 玩具安全指令（2014/84/EU）⁸と玩具規則（2025/2509/EU）⁹

玩具安全指令 2009/48/EC は、前文で「ステンレス鋼中のニッケルは安全とされ、玩具に使用できることが適切」との趣旨を述べている。その後、Commission Directive 2014/84/EU により、附属書 II Appendix A が改正され、Ni について「ステンレス鋼製の玩具・玩具部品」及び「電流を流すことを意図した玩具部品」での使用が許容用途として明示された。また同指令は、REACH Annex XVII Entry 27 の制限は全面禁止ではなく、当該制限の玩具への適用を妨げない（皮膚に直接・長時間接触する玩具に Entry 27 が適用され得る）旨も明記している。

2025 年に玩具安全指令は規則へと格上げされた。ニッケルに係る規制内容は、基本的に玩具安全指令を引き継いでいる。

2.3.3. DPP（Digital Product Passport）と電池規則（2023/1542/EU）¹⁰

DPP 一般枠組み（ESPR）とは別に、電池規則（2023/1542/EU）では、いわゆる battery passport の制度目的（情報提供、再利用・リサイクル、当局の市場監視支援等）が規則本文で記載されている。ニッケルに直接関係する確定要件として、同規則の「再生材含有率（recycled content）」では、2031 年からニッケル 6%、2036 年からニッケル 15%の最低割合が規定されている（Article 8）。また「材料回収（recovery）」の目標として、ニッケルは 2027 年末までに 90%、2031 年末までに 95%が規定されている（Annex XII Part C）。

⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32014L0084>

⁹ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2025/2509/oj/eng>

¹⁰ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1542/oj/eng>

3. 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.1. 各国・各機関における評価手法・ガイダンス

EU 及び韓国において、消費者製品及び化学製品に関連する事業者向けリスク評価文書は複数存在する。EU では、REACH 及び BPR の枠組みの中で、感作性に関する評価の考え方が比較的明確に整理されている。一方、韓国では、生活化学製品及び殺生物製品に関する一般的なリスク評価規定や申請資料作成規定は確認できるものの、感作性のみを対象として、EU の ECHA 文書のように体系的に定量評価方法を独立して整理した公的ガイダンスは、現時点では確認されていない。

EU や韓国における消費者製品に関連する事業者向けガイダンスは以下のとおり。

表 3-1 EU や韓国における消費者製品に関連する事業者向けガイダンス

地域	ガイダンス名	原文名	主対象
EU	REACH 情報要件・化学物質安全性評価ガイダンス	Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment	一般化学品
	BPR ヒト健康リスク評価ガイダンス Vol.III B+C	Guidance on the Biocidal Products Regulation, Vol III Human Health (Parts B+C)	殺生物剤 (家庭用含む)
	消費者製品の化学物質リスク評価ガイダンス	Guidance for Risk Assessment of Chemicals in Consumer Products	家庭用品全般
韓国	化学物質の危害性に関する資料作成ガイダンス	화학물질 위해성 자료 작성 지침 및 예시	一般化学品
	生活化学製品のリスク評価の対象・方法告示	생활화학제품 위해성평가의 대상 및 방법 등에 관한 규정	生活化学製品 (家庭用品)
	殺生物製品の曝露・リスク評価 (BRAMS)	Biocide Risk Assessment System (BRAMS)	殺生物剤 (家庭用含む)

3.1.1. EU REACH における評価手法

(1) ガイダンスの位置付け

ECHA の「Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment」は、REACH に基づく情報要件、化学物質安全性評価及び化学物質安全性報告書の作成を支援する文書であり、物質特性、曝露、使用条件及びリスク管理措置に関する情報要件を説明するものとして位置付けられている。REACH の安全性評価は、全体として、有害性評価、曝露評価及びリスク判定の流れで構成される。

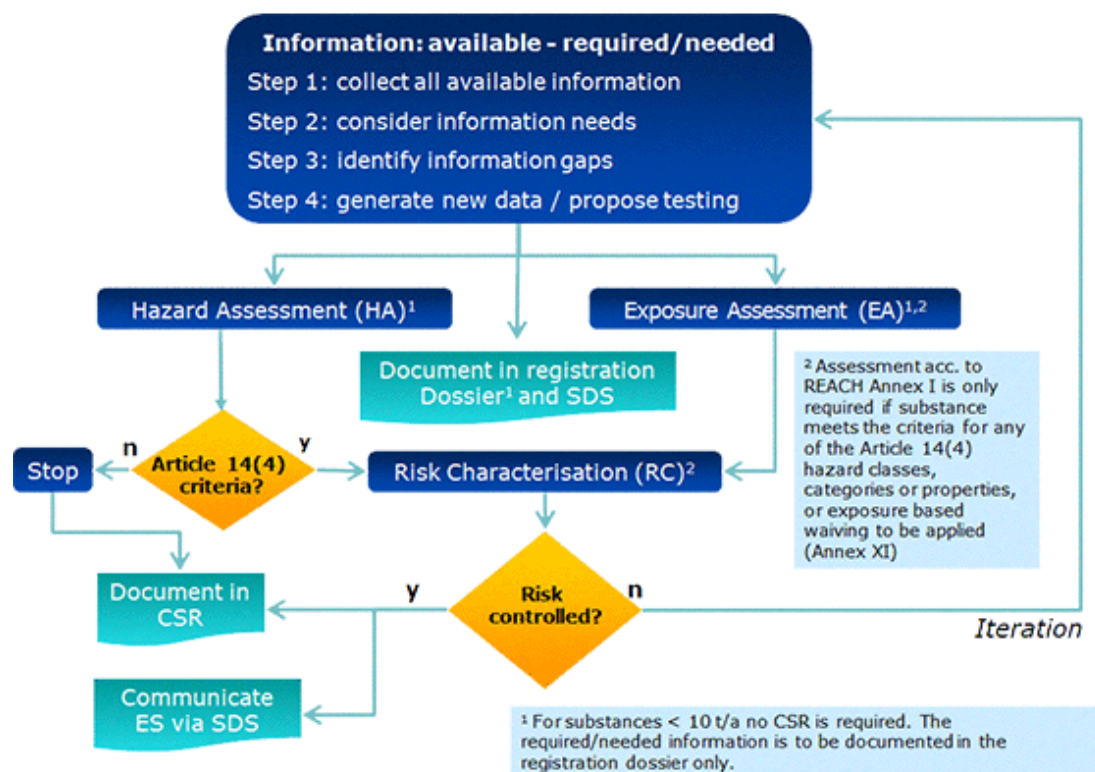


図 3-1 安全性評価の流れ

(2) 皮膚感作性に対する考え方

皮膚感作性については、一般に閾値のある作用とみなされるものの、実際にヒトにおける閾値を導出し、それに基づく DNEL を設定することは容易ではないとされる。そのため、REACH ガイダンスでは、皮膚感作性の評価について、基本的には定性的評価を中心としつつ、可能な場合に限って誘導段階に着目した限定的な定量評価を行う考え方が示されている。具体的には、LLNA の EC3 値等を出発点とし、評価係数を適用して誘導 DNEL を導出する考え方が示されているが、EC3 とヒトでの NOAEL 又は LOAEL の対応には大きな不確実性があるため、慎重な取扱いが必要とされている。

(3) 呼吸器感作性に対する考え方

一方、呼吸器感作性については、利用可能なデータ及び方法論の限界から、閾値設定や DNEL 導出を支える十分な科学的基盤がないとされ、実質的には定性的評価が基本となる。したがって、REACH における感作性評価の立場は、皮膚感作性についても定量評価は限定的であり、呼吸器感作性については定量評価が困難であると整理できる。

3.1.2. EU BPR における評価手法

(1) ガイダンスの位置付け

ECHA の「Guidance on the Biocidal Products Regulation: Volume III Human Health - Assessment and Evaluation」は、BPR に基づく人健康リスク評価の技術的指針であり、活性物質承認及び製品認可申請に適用される。

(2) 皮膚感作性に対する考え方

BPR における感作性評価は、REACH よりも一歩踏み込み、皮膚感作性について QRA に基づく定量評価を条件付きで利用可能とする立場を採っている。

もっとも、これは常に定量評価を行うことを意味するものではなく、基本は定性的判断であり、個人用保護具の必要性を検討する場合、希釈製品における必要防護レベルを確認する場合等、実務上意味のある場面に限って定量評価を用いる整理である。BPR における皮膚感作性の定量評価手法は、化粧品分野で発展した QRA を基礎とし、NESIL と SAF から AEC を求め、推定曝露量と比較する考え方に立脚している。したがって、NESIL、SAF 及び AEC を用いた評価枠組みが、BPR における皮膚感作性の特徴である。

(3) 呼吸器感作性に対する考え方

一方、呼吸器感作性については、BPR においても確立した定量評価法はないとされ、基本的に定性的判断にとどまる。したがって、BPR は REACH よりも皮膚感作性の定量評価に近い枠組みを有しているが、それでもなお全面的な定量管理に移行しているわけではなく、限定的かつ補助的な位置付けにとどまっている。

3.1.3. 韓国における評価手法

(1) 確認された規定等の概要

韓国では、生活化学製品について「生活化学製品危害性評価の対象及び方法等に関する規定」が、殺生物物質及び殺生物製品について「人、動物及び環境に対する危害性情報の作成方法」が確認できる。これらは、生活化学製品及び殺生物製品の危害性評価の対象、方法及び申請資料作成の範囲を定めたものである。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.1 各国・各機関における評価手法・ガイダンス

3.1.4 まとめ：各国のスタンス比較

(2) リスク評価の基本的考え方

これらの規定では、現実的な最悪条件又は最大曝露を考慮して危害性情報を作成することが求められている。また、用途、標準使用量、使用方法、主要曝露経路及び曝露形態等を踏まえてリスク情報を作成することが求められていることから、韓国の制度も、有害性情報、曝露情報及び使用条件を組み合わせるリスクを評価する基本構造を有している。

(3) 定量評価が困難な場合の取扱い

その一方で、韓国の申請資料作成規定では、定量的結果の算出が困難な場合には定性的評価を行うことが明示されている。これは、感作性のように定量化が難しいエンドポイントに対する基本姿勢として重要である。すなわち、韓国制度においても、感作性については無理に数値化せず、必要に応じて定性的評価を行うことが制度上予定されていると整理できる。

(4) 個別評価事例からみた感作性の扱い

さらに、公表されている韓国の化学物質リスク評価報告書案では、皮膚感作性について、GMPT 又は Buehler 試験に由来する用量反応結果、又は定性的リスク評価結果を活用することが推奨される事例が確認できる。これは、韓国においても、皮膚感作性についてはポテンシー情報や試験結果を参照しつつ、必ずしも定量的閾値設定に依存しない評価が行われていることを示唆する。

3.1.4. まとめ：各国のスタンス比較

EU では、REACH 及び BPR の両制度において感作性リスク評価に関する考え方が示されているが、その位置付けには差がある。REACH では、皮膚感作性についても定量評価は困難であり、基本は定性的評価であることが強調される一方、呼吸器感作性は定量評価が困難であるとの立場がより明確である。BPR では、皮膚感作性について QRA に基づく定量評価を限定的に活用し得るとされるが、それでもなお基本は定性的判断であり、呼吸器感作性については定量評価法が確立していない。

韓国については、生活化学製品及び殺生物製品の一般的な危害性評価規定と個別の危害性評価報告書は確認できたものの、感作性のみを対象とした独立の定量リスク評価ガイダンスは確認されていない。制度上は、定量評価が困難な場合には定性的評価を行うことが明示されており、感作性についても、現状では定量評価に対して全体として慎重な姿勢にあると整理することが妥当である。

したがって、皮膚感作性及び呼吸器感作性について、各国制度は全体として定量的評価に慎重であり、限定条件下でのみ定量評価が想定されていると結論付けられる。特に呼吸器感作性については、EU 及び韓国のいずれについても、今回確認した資料の範囲では、確立した定量評価の枠組みは確認されていない。

3.2. リスク評価事例

3.2.1. 調査方法

(1) 母集団の設定

文献データベースは PubMed を利用した¹¹。

PubMed を検索する際のキーワード設定は以下の通りとした。

- ✓ Title 又は Abstract に「リスク評価」及び「感作性」に係るキーワードが含まれている論文を検索対象とした。具体的には以下の用語検索キーワードとした。
 - リスク評価：risk assessment, QRA
 - 感作性：sensitization, sensitizer, sensitizing, sensitisation, sensitiserリスク評価に係るキーワードと感作性に係るキーワードを AND 条件とした。
- ✓ また、抽出対象としたい文献はヒトについてのリスク評価であることから Additional filters により研究対象種が「ヒト」であることを検索条件とした。
- ✓ さらに、調査の都合上、Additional filter により言語が「English」である文献のみを対象とし、発行年は 2000 年以降のものとした。
- ✓ 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 414 報（2025 年 8 月 15 日現在）が抽出され、これを母集団とした。
 - Search: (("risk assessment"[Title/Abstract]) OR (QRA[Title/Abstract])) AND ((sensitization[Title/Abstract]) OR (sensitizer[Title/Abstract]) OR (sensitizing[Title/Abstract]) OR (sensitisation[Title/Abstract]) OR (sensitiser[Title/Abstract])) Filters: English, Humans, from 2000 - 3000/12/12

(2) スクリーニング

母集団 414 報に対して、以下の 2 つの観点で目視チェックを行った。

- ✓ 感作性物質について定量リスク評価を実施しているか
- ✓ 消費者製品に含まれる化学物質を対象としているか

上記の結果により、本調査では 21 文献を対象とした。（一部、化粧品等、家庭用品規制法非該当製品も含む。）

¹¹ 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。

3.2.2. Robinson et al., 2000¹²¹³

The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk

- ・顔用スキンクリーム及びシャンプーに含まれる化学防腐剤メチルクロロイソチアゾリノン/メチルイソチアゾリノン (MCI/MI) について、ヒト HRIPT の無影響量に基づく理論的許容曝露量と製品使用による推定曝露量を比較することにより定量リスク評価のケーススタディを行った。
- ・評価対象物質：メチルクロロイソチアゾリノン/メチルイソチアゾリノン (MCI/MI)
- ・評価対象製品：顔用スキンクリーム及びシャンプー

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

既往文献より入手したヒト HRIPT における無影響量 (NOEL) =1 µg/cm²¹⁴を用い、この値を安全係数で除することにより理論的許容曝露量 (Theoretical acceptable level) を決定する。安全係数は3つのカテゴリーに分けそれぞれに1~10の重みづけ係数を適用し、それらを掛け合わせることで1~1000の範囲で設定した。

評価対象製品それぞれにおける理論的許容曝露量、及び算出に用いたパラメータを表3-2に示す。

表 3-2 顔用スキンクリーム及びシャンプーの MCI/MI 理論許容曝露量

項目	顔用スキンクリーム	シャンプー
HRIPT NOEL (μg/ cm ²)	1	
安全係数のカテゴリー別重みづけ係数		
(A) 個人間の反応変動	10 (HRIPT 試験ボランティア被験者は一般的に一般集団よりも反応性が低く、一般集団にも過反応性の個人が存在する可能性があるため)	
(B) パッチテストにおける試験成分と消費者が曝露される製品処方とのマトリックスの違い	5 (MCI/MI の HRIPT が水媒体で行われた ¹⁴ のに対し、シャンプー処方には化学物質の皮膚浸透性を高める界面活性剤成分が含まれているという事実から導出)	
(C) 製品の使用パターン(例: 洗い流し型、密閉型、非密閉型、塗布頻度など)	5 (リーブオン、及び皮膚の脆弱な部分への慢性曝露の可能性を考慮))	2 (リンスオフだが長期使用による誤用の可能性を考慮)
安全係数 (A×B×C)	250	100
理論許容曝露量 (μg/ cm ²)	0.004	0.01

¹² Robinson M K, Gerberick G F, Ryan C A, McNamee P, White I R, Basketter D A. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk. Contact Dermatitis 2000; 42: 251–259.

¹³ 本来対象となる論文であるが、検索条件から外れていた。しかし、(2) Zachariae et al., 2003 を調査する上で重要と思われたため、対象として追加した。

¹⁴ Cardin C W, Weaver J E, Bailey P T. Dose-response assessments of Kathon biocide. (II). Threshold prophetic patch testing. Contact Dermatitis 1986; 15: 10–16.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.2 Robinson et al., 2000

(b) 曝露評価

製品タイプごとに使用量、適用面積、頻度、洗い流し後の残留率等を仮定し、1日当たりの皮膚曝露量を推定した。評価対象製品それぞれにおける1日あたり推定曝露量及び算出に用いたパラメータを表3-3に示す。

表 3-3 製品使用による MCI/MI の一日当たり推定曝露量

パラメータ	顔用スキンクリーム	シャンプー
(A) 女性の体表面積の中央値 (m ²)	1.69	1.69
(B) 体表面積に占める頭部の表面積の割合 (%)	7.1	7.1
(C) 頭部の表面積 (m ²) (A × B / 100)	0.12	0.12
(D) 頭皮の表面積 (cm ²) (C / 2)	600	600
(E) 体表面積に占める手の表面積の割合 (%)	–	5.1
(F) 手の表面積 (cm ²)	–	860
(G) 1日当たりの使用量 (g/日)	0.8 × 2 (2回/日)	12
(H) 皮膚への残留率 (%)	100	1
1日当たりの皮膚曝露量 (μg/cm ² /日)	[成分濃度 (ppm)] × G / C × H / 100	[成分濃度 (ppm)] × G / (C + F) × H / 100
例: 成分濃度 500ppm	1.33 (μg/cm ² /日)	0.04 (μg/cm ² /日)

※体表面積に係る値は EPA. Exposure factors handbook. より引用

(c) リスク評価

顔用スキンクリーム及びシャンプー使用による MCI/MI 許容曝露量はそれぞれ、0.004μg/cm²、0.01μg/cm²、また、それぞれの製品の使用による MCI/MI 推定曝露量は 1.33μg/cm²/日、0.04μg/cm²/日であった。欧州で以前販売されていた顔用スキンクリームやリーブオン製品にはこの曝露レベルを 20 倍も上回るものがあり、これらの製品の使用に関連する MCI/MI に対するアレルギー性接触皮膚炎の発症と明らかに関与していることが示唆された。一方、シャンプーにおける一般的な処方では MCI/MI は 5ppm で配合されており使用時の曝露レベルはその限界をはるかに下回ることが示唆され、ほとんどの感作者がそのレベルの MCI/MI を含むリンスオフ製品を安全に使用できるという事実を裏付けている。

(2) 考察及び課題や限界

- ・指標統一（動物試験・ヒト試験・市販製品曝露を同一単位 [mg/cm²] で評価）することにより、試験系間・種間比較が可能となった。
- ・投与量/面積 [mg/cm²] と感作発現率とは線形に近い関係が得られた。
- ・残留率等の考慮により製品カテゴリ別のリスク管理が可能となった。
- ・安全係数を「個体差×製剤影響×使用パターン」の三因子に分解し、各因子 1～10 倍で重み付けすることで、専門家裁量の内訳を明文化できたが、一方で専門家の裁量に依存し主

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.2 Robinson et al., 2000

観性を排除できない。

- 強力アレルゲンでは種間閾値が概ね一致すると示唆されるが、中～弱アレルゲンでの一致性は検証されていない。
- 通常使用条件を前提とした評価手法は確立しているが、製品の誤使用や皮膚バリア障害など特殊シナリオは十分に網羅できていない。

3.2.3. Zachariae et al., 2003¹⁵

Methyldibromo glutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment

- ・MDGN 陽性の接触皮膚炎患者を対象とし、「疾患発症と関連する製品の特定、及び製品中 MDGN 濃度の定量」、「曝露ベースのリスク評価との比較」を実施した。
- ・評価対象物質：メチルジブロモグルタロニトリル (MDGN)
- ・評価対象製品：化粧品、洗浄剤

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

① 許容曝露量の設定

最大許容曝露量 (Maximum Acceptable Exposure Level, MAEL) は、曝露ベース QRA モデル¹²より、「皮膚単位面積当たりの無影響量, NOEL」を「個体差、実験系の曝露マトリックスと実製品のマトリックスの差、使用パターン (頻度、塗布量、曝露時間など) 変動を考慮した不確実係数」で割ることにより求めた。

(b) 曝露評価

① 疾患発症と関連する製品の特定、及び製品中 MDGN 濃度の定量

2002 年 1 月-9 月に連続受診した湿疹患者 807 名にパッチテスト (MDGN 0.3% petrolatum 貼付、48h 閉塞、ICDRG 基準で判定) を行い、発症時に使用していた化粧品・洗浄剤をヒアリングし、表示成分を確認した。そのうち入手可能な 12 製品について HPLC-ECD 法 (定量限界 5ppm) で MDGN 濃度の測定を行った。誘導判定基準は、過去の湿疹歴がなく製品の使用開始と発症が時間的に一致、かつ曝露中止による 2 か月以内の湿疹反応の消失、とした。

② 製品中 MDGN 濃度測定結果及びパッチテストの結果

疾患発症と関連する製品の特定、及び製品中 MDGN 濃度のパッチテストで陽性反応を示した患者は合計 23 名 (うち男性 6 名 : 23%、女性 17 名 : 74%、平均年齢 51 歳) であり陽性反応の重症度は+++ 2 名、++ 7 名、+ 14 名であった。手湿疹を呈した 17 名の患者のほぼ全員が強い臨床反応を示した。表 3-4 に手湿疹患者 17 名のパッチテストの結果、疾患の発症の原因となった製品中の MDGN 濃度を示す。本調査において症状を引き起こした製品は主にハンドローションとボディローションで、MDGN 含有濃度は 149ppm~390ppm であり、誘導と惹起の両方を引き起こすと考えられた。

¹⁵ Zachariae C, Rastogi S, Devantier C, Menné T, Johansen JD. Methyldibromo glutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment. *Contact Dermatitis*. 2003 Mar;48(3):150-4. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00076.x. PMID: 12755729.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.3 Zachariae et al., 2003

表 3-4 パッチテスト陽性結果 17 名の試験結果及び使用製品の MDGN 濃度

患者番号	パッチテスト反応結果	消費者製品	成分表示の有無	MDGN 含有濃度	誘導または惹起	2 か月間の製品使用中止による湿疹の消失
1	+++	Body lotion	+	NT	誘導	有
		Facial cream	-	390ppm	惹起	
		Body lotion	-	178ppm	惹起	
2	+++	Facial cream	-	390ppm	誘導	有
		Hand cream	+	377ppm	誘導	
3	++	Body lotion	+	NT	誘導	有
4	++	Rinsing milk	-	293ppm	惹起	有
5	++	Hand cream	-	151ppm	誘導	有
6	++	Liquid hand soap	+	399ppm	誘導	有
		Shower shampoo	+	78ppm	誘導	
7	++	None	NA	NA	NA	有
8	+	Hand cream	+	NT	誘導	有
9	+	None	NA	NA	NA	有
10	+	Body lotion	+	NT	誘導	有
		Liquid hand soap	+	NT	-	
11	+	Shampoo	+	79ppm	関連性なし	無
12	+	None	NA	NA	NA	有
13	+	None	NA	NA	NA	有
14	+	Facial cream	+	NT	Uncertain	Unknown
15	+	Liquid hand soap	Unknown	NT	誘導	有
16	+	Liquid hand soap	+	144ppm	誘導-職業性	有
		Hand cream	+	234ppm	-	
		Body lotion	+	149ppm	-	
		Body lotion	+	87ppm	-	
		Body lotion	+	Negative	-	
17	+	None	NA	NA	NA	有

NA: not applicable; NT: not tested.

③ MDGN 曝露量

MDGN 曝露量は、製品中濃度・曝露した皮膚の表面積・製品の典型的な塗布量・皮膚への残留量（リンスオフ製品）から求められた暴露係数を用いて、想定した製品中の MDGN 濃度より算出した。

(c) リスク評価

製品（ローション）中 MDGN 濃度が、リスク評価モデルを適用した MDGN の最大許容曝露レベルの計算値¹⁶を超えていた¹⁷。

また、当時、MDGN を化粧品に使用する際の最大濃度は 0.1%と承認されていたが、先のリスク評価プロセスに基づくと、この濃度はより皮膚へ残留するリーブオン化粧品ではさ

¹⁶ P. McNamee, oral presentation, American Society of Contact Dermatitis Meeting, September 2002, Cleveland, OH, USA)

¹⁷ 本文献では、MAEL を求めるための MDGN の NOEL や不確実係数の具体的数値が示されておらず、リスク評価の結果としては上記の記載のみであった。ここでの MDGN の最大許容曝露レベルは、注釈 12 の会議の発表内容によるもので、入手できず詳細の確認はできなかった。

らに許容されない濃度である、としている。

(2) 考察及び課題や限界

- ・化粧品中 MDGN 濃度と実患者での誘導リスクを定量的に結び付けた。
- ・本症例群では、MDGN が高濃度で消費者製品（特にローション）に配合された場合、一次感作及び既感作者での惹起が生じうることを示唆した。
- ・成分表示には記載されていないが実際の製品には MDGN が含有されているなど、製品の成分表示の信頼性が課題として挙げられる。
- ・リンスオフ製品（液体石けん、クレンジングミルク等）については、誘導・惹起の観点で追加の評価が必要である。

3.2.4. Basketter et al., 2003¹⁸

Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium

- ・消費者製品（家庭用洗剤）に微量混入する遷移金属（Ni, Cr, Co）について、「手洗い洗濯による直接皮膚接触」及び「洗濯後衣類着用による間接皮膚接触」による半定量的リスク評価を行った。評価では、Cr をモデル物質とし、LLNA の EC3 から推定した NOEL に基づく許容皮膚暴露量と、シナリオに基づいた推定曝露量を比較した。さらに、1993 年に提唱された「製品中濃度 ≤ 5 ppm、最終濃度目標 1 ppm」という管理基準の妥当性を再検証した。
- ・評価対象物質：Ni、Cr、Co
- ・評価対象製品：家庭用洗剤（手洗い用、洗濯用、食器用）

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

ベンチマーク NOEL を設定し、不確実係数 (UF) の選定及び総不確実係数 SUF を算出し、許容曝露量 (S-Rfd) を推定した。

① NOEL の設定

局所リンパ節試験 (LLNA) の EC3=0.058 に基づき、Cr のヒト換算 NOEL は 5.12mg/cm² (Cr として) と推定した。ここで、全ての Cr は皮膚感作と最も関係が深いとされる Cr⁶⁺ として存在すると仮定している。NOEL が 1-10mg/cm² のグループにクラス分けされている物質は、保守的に 1mg/cm² を採用する慣行に従い、Cr の NOEL=1mg/cm² と設定した。

② SUF の設定

SUF は、表 3-5 に示す項目及び値を用いて設定し SUF=100 とした。(但し、「3」を 10 の 0.5 乗として扱い、3×3→10 としている。)

表 3-5 SUF の設定値及び設定根拠

項目	値	根拠
個人間の変動	10	体質・年齢・健康状態など皮膚感作に関する個人間のばらつきを十分にカバーできるように、デフォルトの最大値を採用
製品マトリックス効果	3	溶媒を水とした LLNA 値を NOEL として設定したが、洗剤等の製品は刺激性のある界面活性剤等を含む可能性があるため、試験条件より感作が起こりやすく可能性を考慮し「3」を採用
使用パターン	3	LLNA の条件 (塗布部位、密閉条件、曝露時間等) と実際の使用状況 (手洗い

¹⁸ Basketter, D.A., Angelini, G., Ingber, A., Kern, P.S., Menné, T., 2003. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. Contact Dermatitis 49, 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00149.x>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.4 Basketter et al., 2003

項目	値	根拠
		の時間、前腕や手への非閉鎖曝露、皮膚バリア状態の違い等)には差異があり、通常、洗剤への曝露は「短時間・一時的」であり他の製品(例、制汗剤のような長時間かつ繰り返し局所使用)ほど厳しい条件ではないため、中程度の安全側補正として「3」を採用
総不確実係数	100	

③ 許容曝露量の推定

許容曝露量 (sensitization reference dose : S-Rfd) は NOEL を不確実係数 SUF で除することにより算出した。

$$S-Rfd = 1 \text{ [mg/cm}^2\text{]} / 100 = 0.01 \text{ mg-Cr/cm}^2$$

(b) 曝露評価

家庭用洗剤に含まれる Ni、Cr、Co の含有量調査を行い、調査結果をもとにヒトへの曝露シナリオにおける金属曝露量を推定した。曝露量推定には、最も強力なアレルゲンと考えられる Cr をモデル金属として選択した。

① 含有量調査結果

イタリアにおける家庭用消費者製品の分析結果を表 3-6 に示す。各遷移金属の濃度は 1993 年の推奨濃度を十分に下回っていた。また、オランダ当局による 95 種類の洗剤製品の調査では、約 95% に 1ppm 未満の Ni、Cr、Co が含まれており、すべてが 5 ppm を十分に下回っていた。これらの遷移金属が検出下限値以上で含まれていた製品中の平均濃度は、Ni 0.45ppm、Cr 0.64ppm であり、Co は最高濃度が 0.28ppm であった。

表 3-6 消費者製品における Ni、Cr、及び Co の濃度分析

製品タイプ	Ni[ppm]	Cr[ppm]	Co[ppm]
強力粉末洗剤(n=9)	0.5	1.1	0.1
手洗い用粉末洗剤(n=4)	0.9	0.9	0.1
洗濯用タブレット洗剤(n=3)	0.5	0.6	0.2
強力液体洗剤(n=9)	0.1	0.1	0.1
洗濯機用／手洗い用洗剤(n=4)	0.1	0.2	0.1
手洗い用液体洗剤(n=4)	0.1	0.1	0.1
ファインウォッシュ用液体洗剤(n=2)	0.1	0.2	0.1
食器用洗剤(n=9)	0.1	0.1	0.1
液体／粉末洗剤(n=6)	0.4	0.4	0.1

データ提供：Stazione Sperimentale Oli & Grassi.

② 2 種のシナリオにおける金属曝露量

ヒトへの曝露には 1) 手洗い洗濯による直接的な皮膚接触、2) 衣服着用による間接的な皮膚接触のシナリオを想定した。

1) 手洗い洗濯による直接的な皮膚接触

実際の手洗い中における成分との接触時間は短く（約 10 分）¹⁹、皮膚に付着する製品の量も非常に少ないが、本シナリオでは以下の仮定により最悪のケースを想定した。

- 1) 手洗い洗濯溶液中の洗剤最高濃度は約 1%
- 2) 洗濯用洗剤中の Cr 濃度 (C) は 1ppm (提唱された管理基準)
- 3) 手に付着した溶液膜厚 (Tder) は 100 μ m、溶液から皮膚への移行率 100%、皮膚残留率 100% (すすぎはしない)
- 4) 曝露時間未考慮 (付着した薬剤が 100%皮膚上に残留) だが、不確実係数 (使用パターン) で間接的に考慮

手洗い洗濯による皮膚曝露は以下の式により、0.0001 μ g/cm²-Cr と算出した。

$$Exposure = F1 \times C' \times F2 \times F3$$

ここで、F1 (製品中の Cr の重量分率 : C) =1 [ppm]

$$C' (\text{製品負荷量 } [\text{mg}/\text{cm}^2]) = C \times Tder$$

$$F2 (\text{溶液から皮膚への移行率}) = 100 [\%]$$

$$F3 (\text{皮膚への残留率}) = 100\%$$

2) 衣類着用による間接的な皮膚接触

洗濯洗剤の成分は洗濯後も繊維製品に残り、繊維製品から皮膚への移行によって皮膚に接触する可能性がある。本シナリオでは、布地に付着した Cr の量を以下の仮定に基づいて推定する。

- 1) 洗濯洗剤の使用量 (Mp) は 150g、洗濯機に入れる布地総重量 (W1) は 3.5kg¹⁹
- 2) 布地に付着した薬剤の割合 (F') は 2.5% (洗濯機の水使用量 60L (洗い 15L、すすぎ 45L)、2 回のすすぎ工程の間に脱水工程を挟む場合²⁰)
- 3) 生地密度 (FD1) は 10mg/cm² (混合生地 (綿とその他) を想定)
- 4) 布地から皮膚への移行率は 1%、移行後の皮膚での残留率 100%²¹。
- 5) 曝露時間未考慮 (布地に残留した薬剤が 100%皮膚上に残留) だが、不確実係数 (使用パターン) で間接的に考慮

経皮曝露は以下の式により、0.0000001 μ g/cm²-Cr と算出した。

$$Exposure = F1 \times C' \times F2 \times F3$$

ここで、F1 (製品中の Cr の重量分率 : C) =1 [ppm]

$$C' = Mp \times F' \times FD1 / W1$$

$$F2 (\text{布地から皮膚への移行率}) = 1 [\%]$$

$$F3 (\text{皮膚への残留率}) = 100\%$$

¹⁹ Table of Habits and Practices for Consumer Products in Western Europe. Human and Environmental Risk Assessment methodology document, 2002 (available from: <http://www.heraproject.com>)

²⁰ Untersuchung und Bewertung der Hautverträglichkeit moderner Haushaltswaschverfahren, IKW/ZWEI (Zentralverband Elektrotechnik und Elektroindustrie e. V.) 1999.

²¹ Vermeire T G, Van der Poel P, Van de Laar R T H, Roelfzema H. Estimation of consumer Exposure to chemicals: application of simple models. Sci Total Environ 1993; 136: 155-176.

(c) リスク評価

洗濯用洗剤による消費者の手への曝露量 ($0.0001\mu\text{g}/\text{cm}^2$) は、Cr の経皮許容曝露量 ($0.01\mu\text{g}/\text{cm}^2$) よりもはるかに低く、洗濯用洗剤に含まれる 1ppm の Cr が実質的に感作リスクをもたらさないことを示唆している。また、洗剤で洗濯した布地の着用による間接的な経皮接触は、消費者への曝露量として無視できるレベル ($0.0000001\mu\text{g}/\text{cm}^2$) であった。

(2) 考察及び課題や限界

- ・家庭用製品中の Ni、Cr、Co は各 5ppm 以下、最終目標 1ppm 以下とする従来の推奨は妥当であり、今回得られたデータはこの指針を支持する。実務的には各金属が通常 1ppm を超えないことが望ましい。
- ・各金属の惹起リスクに関しては、レビューより次のように考えられる。Cr について、ヒト試験（パッチ試験用量反応、ROAT、指浸漬試験）に基づき、最も感受性が高く厳しい曝露条件において惹起閾値は約 1ppm（約 $0.01\text{ mg}/\text{cm}^2$ に相当）であり、上記の洗濯関連の想定曝露（手洗い $0.0001\text{ mg}/\text{cm}^2$ 、衣類残留 $0.0000001\text{ mg}/\text{cm}^2$ ）と比較すると、通常使用では Cr 感作者での惹起リスクは極めて低い。しかし、Cr の濃度がガイドラインを超え、原液への実質的曝露がある場合、最も感受性の高い Cr 感作者で惹起リスクが生じる可能性がある。Ni については、多くの惹起閾値は 1ppm 以上であった。より現実に近い曝露条件で、手湿疹を有する Ni アレルギー患者の指で実施された研究では 10-110ppm であることが示唆されたが、単一製品曝露を模擬して実施されたものであり、実際は日常で複数回曝露があり得るため、これらの値の解釈は慎重に行うべきである。Co の閾値データは限定であるが、10, 50, 100, 200ppm への反復曝露でも反応しなかった報告があり、Ni や Cr と同等か、それ以下のリスクが示唆される。
- ・惹起と誘導には閾値が存在し、惹起閾値は一次感作閾値と同等かそれ以下であるため、惹起に安全な水準は感作にも安全であるという前提が支持された。

3.2.5. Corea et al., 2006²²

Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics

- ・洗濯後の衣類に残留した香料アレルゲンについて、HRIPT の NOEL に基づいた許容曝露量と洗濯済み衣類の着用による推定曝露量を比較することにより皮膚感作性リスク評価を行った。
- ・評価対象物質：EU で規制・表示対象とされた 24 種の香料
- ・評価対象製品：柔軟剤（衣類用）

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

有害性評価では HRIPT の NOEL を使用し、不確実係数（UF）を適用して許容曝露量（SRfD）を導出した。

① 評価対象物質

衣類用柔軟剤に含まれる香料アレルゲンとして、当時 EU で表示義務のあった 26 種の物質のうち、洗濯製品の香料としてほとんど使用されない 2 種の物質（オークモスとツリーモス）以外の 24 種を対象とした。

② HRIPT/HMT NOEL の設定

各アレルゲンの HRIPT NOEL は欧州化粧品 European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association（欧州化粧品・トイレタリー・化粧品協会）の香料成分の皮膚感作性 QRA に関する技術資料（ドラフト版）²³から取得した。HRIPT のデータが入手できない場合は HMT（human maximization test）の NOEL を使用した。HMT は一般的に HRIPT よりも感度の高い試験とされており、より安全側の推定値となる可能性がある。

③ 不確実係数 UF の設定

NOEL から SRfD に外挿する際の不確実性を考慮するため 3 種の UF を考慮し、それぞれの UF の積を総不確実性として適用した（表 3-7）。

表 3-7 許容曝露量の算出に用いた不確実係数

不確実係数	値	内容
(A) 人為的変動	10	消費者間の変動を考慮するための標準的な UF
(B) マトリックス差異	3.16	試験で使用した溶媒と製品タイプとの違いを考慮する

²² Corea, N.V., Basketter, D.A., Clapp, C., Van Asten, A., Marty, J.-P., Pons-Guiraud, A., Laverdet, C., 2006. Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics. Contact Dermatitis 55, 48–53. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00872.x>

²³ Fragrance Ingredients WoE NESILs (Table 1). Dermal Sensitisation QRA for Fragrance Ingredients. COLIPA draft document. 31 October 2005.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.5 Corea et al., 2006

不確実係数	値	内容
	(10 の 1/2 乗)	ための標準的な UF
(C) 使用上の考慮事項	3.16 (10 の 1/2 乗)	曝露された皮膚は、試験における曝露部位と比較して毛包性が高く、刺激を受けやすく、かつ／または剃毛されやすい可能性があることを考慮
総不確実性	100	(A) × (B) × (C)

④ SRfD の設定

各香料アレルゲンの SRfD は、HRIPT/HMT NOEL を総不確実性 100 で除することにより算出した。SRfD の算出結果は後述のリスク評価結果とあわせて示す。

(b) 曝露評価

曝露評価では、衣類着用時に、衣類の洗濯時に使用した柔軟剤の残留香料に曝露することを想定し、香料への曝露量を推定した。

① 洗濯後の衣類への香料残留量推定

アレルゲンの布への残留量は経験的モデルを用いて推定した。このモデルでは、アレルゲンのオクタノール／水分配係数の計算値 (ClogP 値) から、綿と水性の柔軟仕上げ剤溶液との間における平衡分配係数を算出するものである。幅広い ClogP 範囲を含む香料成分群を用いて平衡分配実験を行うことにより決定した。

② 衣類に残留している香料の経皮曝露量の算出

経皮曝露量の推定は、消費者への曝露量が最大となる洗濯条件のシナリオに基づいて行った。シナリオでは下記の仮定を設定した。推定曝露量は、各香料アレルゲンの物理化学的特性及び下記仮定に基づくモデルで算出した衣類への理論残留量に衣類から皮膚への移行率 0.1 (10%) を乗じて求めた。推定曝露量の算出結果は後述のリスク評価結果とあわせて示す。

【シナリオ設定における仮定】

1. 柔軟剤に含まれる各アレルゲンの濃度は 0.03% であり、使用する柔軟剤の量は 100g とする。(柔軟剤中の香料の割合は 10%、香料における香料アレルゲンの割合は 10% とする。)
2. 1 回の洗濯サイクル後の残留量とした。(複数回の洗濯による蓄積の可能性は沸点が高く (>300℃)、CLogP>5 の化合物であり、 α -ヘキシルシンナムアルデヒドが該当した)。
3. 1 回の洗濯では 3 kg の綿の衣類が洗濯され、綿の比表面積は 20cm²/g とした。(ヨーロッパにおける洗濯物の約 80% が綿ベース (純綿またはポリエステル綿) である。)
4. 洗濯時の液体と布地の比率は 4 とし、柔軟剤使用後の布地はすすがないものとした。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.5 Corea et al., 2006

5. 乾燥工程中における布地からの香料アレルゲンの蒸発は考慮しない。（実際は沸点が 300℃未満のアレルゲンはタンブル乾燥または吊り干し乾燥によって大幅に減少する可能性がある。）
6. 洗濯後の布地に残留するアレルゲンの 10%が着用時に布地から消費者の皮膚に移行する。

(c) リスク評価

各香料アレルゲンについて、HRIPT/HMT から決定した許容皮膚曝露量（SRfD）と、洗濯した衣類の着用による経皮曝露量を比較した安全マージン（MOS）により評価した。

リスク評価結果を表 3-8 に示す。個々の香料アレルゲンの推定曝露量は全て 0.05μg/cm² 未満であった。各アレルゲンの MOS はおおむね高く、メチルヘプチンカーボネートは 55、その他のアレルゲンでは 100 を超えており、アレルゲンの半数以上で 1000 を超えていた。

表 3-8 香料アレルゲンのリスク評価結果

香料アレルゲン名	理論的アレルゲン残留量 [μg/cm ²]	推定曝露量 [μg/cm ²]	HRIPT/HMT NOEL [μg/cm ²]	許容曝露量 または SRfD [μg/cm ²]	MOS
アミルシンナミックアルデヒド	0.433	0.043	23622	236.2	5453
シンナミックアルコール	0.138	0.014	3000	30.0	2178
シンナミックアルデヒド	0.150	0.015	591	5.9	394
オイゲノール	0.184	0.018	5906	59.1	3209
ゲラニオール	0.234	0.023	11811	118.1	5057
ヒドロキシシトロネラル	0.095	0.009	2953	29.5	3123
イソオイゲノール	0.218	0.022	250	2.5	114
アミルシンナミックアルコール	0.418	0.042	3543	35.4	847
アニシルアルコール	0.056	0.006	3448	34.5	6181
ベンジルアルコール	0.061	0.006	5906	59.1	9761
安息香酸ベンジル	0.396	0.040	59050	590.5	14908
シンナメートベンジル	0.437	0.044	5517	55.2	1262
サリチル酸ベンジル	0.437	0.044	17717	177.2	4052
シトラール	0.303	0.030	1400	14.0	462
シトロネロール	0.313	0.031	29528	295.3	9422
クマリン	0.083	0.008	3543	35.4	4254
ファルネソール	0.468	0.047	2755	27.6	589
ガンマメチルイオノン	0.415	0.042	70866	708.7	17066
ヘキシルシンナミックアルデヒド	0.481	0.048	23622	236.2	4909
リリアル	0.394	0.039	4125	41.3	1047
α-リモネン	0.427	0.043	5517	55.2	1293
リナロール	0.201	0.020	13793	137.9	6852
リラル（HMPCC）	0.163	0.016	4000	40.0	2457
メチルヘプチンカーボネート	0.216	0.022	118	1.2	55

(2) 考察及び課題や限界

- ・洗濯製品使用後の衣類からの香料アレルゲン曝露は、（ワーストケース仮定下でも）誘導の観点で MOS が確保され、誘導リスクは極めて低いことが示唆された。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.5 Corea et al., 2006

- 本シナリオでは、洗剤由来の追加残存量を考慮しておらず、衣類上の残留アレルゲンの総量は増大する可能性がある。
- 一方、本シナリオでは乾燥時の揮散損失を組み込んでおらず、残存量が実態よりも高めに推定されている可能性がある。
- 本研究では複数アレルゲン間の相互作用を考慮しておらず、感作の確立が増大する可能性がある。

3.2.6. Arnold et al., 2012²⁴

Risk assessment for consumer exposure to toluene diisocyanate (TDI) derived from polyurethane flexible foam

- ・ポリウレタン (PU) フォーム製マットレスの使用に伴う、残留トルエンジイソシアネート (TDI) への経皮曝露及び吸入曝露による消費者曝露リスク (毒性エンドポイント：皮膚刺激、皮膚感作性、呼吸器感作性、喘息に関連しない肺機能低下、発がん性) について定量的リスク評価 (QRA) の手法を用いて評価した。本報告書では、非発がん性のエンドポイントについてのみ報告する。
- ・評価対象物質：トルエンジイソシアネート (TDI)
- ・評価対象製品：ポリウレタンフォーム製マットレス

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

① 皮膚刺激性

TDI に関連する主要な毒性ポイント (皮膚刺激、皮膚感作性、呼吸器感作性、喘息に関連しない肺機能低下) について、NOAEL 等の POD を関連するレビューに基づいて選択し、POD を複合不確実係数で除することにより毒性ベンチマーク (一般集団で安全とみなせる濃度や量) とした。複合不確実係数は POD に関連する不確実性 (種間及び種内変動など) を補正する 2 つ以上の係数の積として算出した。不確実係数は、規制当局及びその他の専門家のガイダンス、及び TDI の毒性データベースに基づくこれらの係数の改良から導出した。

POD には Kanerva ら²⁵によるヒトパッチテストの結果を採用した。職業性皮膚疾患の患者において 1.5% TDI 溶液 (皮膚曝露量 600 μ g-TDI/cm²相当) 15mg、2 日間の曝露で約 2% に刺激反応が見られており、これを LOAEL とした。この値を、複合不確実係数 3 (LOAEL から NOAEL への変換係数 3 と、種内変動係数 1) で除することにより、NOAEL を 200 μ g-TDI/cm² とした。LOAEL から NOAEL への変換係数は、極度の曝露条件 (例：密閉包帯下での 2 日間の接触)、皮膚刺激発生率の低さ、Kanerva ら以外からのヒト皮膚刺激の報告がないことを反映している。また、種内変動係数 1 は、LOAEL が皮膚疾患でクリニックを受診した比較的大規模な感受性の高い被験者集団から算出された事実を反映したものである。

²⁴ Arnold, S.M., Collins, M.A., Graham, C., Jolly, A.T., Parod, R.J., Poole, A., Schupp, T., Shiotsuka, R.N., Woolhiser, M.R., 2012. Risk assessment for consumer exposure to toluene diisocyanate (TDI) derived from polyurethane flexible foam. Regul Toxicol Pharmacol 64, 504–515.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.07.006>

²⁵ Kanerva, L., Jolanki, R., Alanko, K., Estlander, T., 1999. Patch-test reactions to plastic and glue allergens. Acta Derm. Venereol. 79 (4), 296–300.

(b) 有害性評価

① 皮膚感作性

ヒトでの皮膚感作性報告は稀であるため、POD には Hilton ら²⁶によるマウス局所リンパ節試験 (LLNA) のデータを採用した。NOEL EC3 0.02 % (5000ng/cm²) を複合不確実係数 15 で除することにより、一般集団のベンチマーク毒性値として NESIL 333ng/cm² を算出した。近年、マウス LLNA 試験から得られた EC3 などを用いて NESIL (惹起能なし) を導出する様々なアプローチが提案されており、それぞれの特徴を表 3-9 に示す。これらのアプローチは種内及び種間における共通の不確実性要因に加え、経皮曝露試験及び感作試験に特有の要因も考慮に入れている。

²⁶ Hilton, J., Dearman, R.J., Basketter, D.A., Kimber, I., 1995. Identification of chemical respiratory allergens: dose-response relationships in the mouse IgE test. *Toxicol. Methods* 5 (1), 51-60.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.6 Arnold et al., 2012

表 3-9 皮膚感作エンドポイントの不確実性係数スキーム

不確実係数(UF)	ECHA (2010)	ECETOC (2008)	Safford (2008) (DST/TTC – animal use)	Griem et al. (2003) (Ansad and Anead)	Felter et al. (2003)	TDI-PU flexible foam
種間(動物からヒト)	10 (EC3 – LOAEL – NOAEL) ^a	— (Not warranted)	$\text{Log}_{10} \text{ NESIL } \mu\text{g}/\text{cm}^2 = 1.16$ $\text{Log}_{10} \text{ EC3} \mu\text{g}/\text{cm}^2 = 0.64$ (~4-1 fold factor)	EC3 ≈ NOAEL, Variability = 3	EC3 lower bound potency classification ≈ default NOAEL	3 (EC3 ≈ NOAEL, Variability = 3)
種内(変動性)	5-10	10	10	10	10	5 (occurrence rare, variability low)
マトリックス	1-10	<1-10	1-10	–	1-10	1 (acetone: stringent conditions)
個々の曝露条件(反復、期間、 皮膚の健全性、湿度、製品の使 用)	10	1-10	1-10	10	1-10	n/a
用量反応、信頼性	1-10	–	–	–	–	1
データ品質	1-10	–	–	–	–	1
典型的な total UF(質の高いデ ータを前提)	500-1000	100	100-400	300	100	15

a: ECHA TGD 付録 R.8-10。EC3 データは、過去の予測試験から得られたヒト皮膚感作性閾値と一般的に良好な相関を示します。しかし、相関性が低く、2 つの値が 10 倍以上異なる場合もあります。このようなばらつきを考慮すると、EC3 とヒト NOAEL/LOAEL の間に良好な相関関係を示す証拠（例えば、対象物質の近縁化合物から得られる証拠）がない限り、種間変動に対するデフォルトの AF（R.8.4.3 項参照）である 10 を使用する必要があります。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.6 Arnold et al., 2012

② 呼吸器感作性

呼吸器感作性の臨床及び疫学研究は、職業喘息の発症リスクを評価するために数多く実施されてきた。1990 年以降、職場における曝露管理の重要性が高まっていることから、TDI による職業性喘息は減少傾向にある。NOAEL は、入手可能なヒトにおける複数の職業曝露データから得られた経験的な閾値、及び DFG(2003)²⁷や各国の OEL 設定 (5ppb (8h, TWA) 及び 20ppb (短時間曝露限界)) から 5ppb とした。

さらに、労働 (週 5 日、活動時吸入量 10m³) から睡眠 (週 7 日、日常活動時吸入量 20m³) への曝露時間補正、呼吸量補正として 5/7、10/20 を乗じ、種内変動を考慮した不確実係数として 2 で除した、0.9ppb をベンチマーク毒性値とした。

③ 喘息に関連しない肺機能低下

喘息の閾値と刺激及び肺機能の閾値を区別した動物実験は見つからなかったため、POD は職業曝露における TDI による刺激や経年的な肺機能低下 (FEV1 の減少など) に関する疫学研究に基づき設定した。Diem ら²⁸ のデータを基にした、米国環境保護庁²⁹の参照濃度 (RfC) 算出プロセスを参照し、一般集団における NOAEL として 2000ng/m³(0.3ppb)に基づく RfC 70ng/m³ (0.01ppb) をベンチマーク毒性値とした。

(c) 曝露評価

曝露シナリオとして、PU フォーム製マットレスで毎日 8 時間睡眠をとる成人及び小児を想定した。その他の潜在的な TDI 曝露 (PU 製品に接触する食品の摂取、医療機器との接触) は、曝露経路として比較的寄与が小さいと予想されるため、ここでは考慮していない。

本評価では、高指数(119)の PU フォームが選択された。指数は、フォームの製造に使用される TDI とポリオール³⁰の化学量論比を指し、値が 100 の場合、TDI とポリオールの量が等しくなる。市販の PU フォーム寝具の指数は 105~115 の範囲であるため、本評価に使用した高指数 PU フォームは、未反応の TDI が残留している可能性が最も高い PU フォームとなる。

① 経皮曝露

PU フォーム寝具からの TDI の移行は、Vangronsveld ら³⁰による移行試験結果に基づい

²⁷ DFG, 2003. Toluene diisocyanate. In: Greim, H. (Ed.), Occupational Toxicants: Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, vol. 20. Wiley-VCH, Weinheim, pp. 291-338.

²⁸ Diem, J., Jones, R., Hendrick, D., Glindmeyer, H., Butcher, B., Salvaggio, J., Dharmarajan, V., Weill, H., 1982. Five-year longitudinal study of workers employed in a new TDI manufacturing plant. Am. Rev. Respir. Dis. 126, 420-428.

²⁹ USEPA, 1995. 2,4-/2,6-Toluene diisocyanate mixture (TDI) (CASRN 26471-62- 5). Integrated Risk Information System (IRIS) Database. US Environmental Protection Agency. <<http://www.epa.gov/iris/subst/0503.htm>> (accessed August 2011).

³⁰ Vangronsveld, E., Berckmans, S., Spence, M., 2012. Measurement of Toluene Diisocyanate (TDI) emission to air and migration to a surface from flexible polyurethane foam. Accepted for

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.6 Arnold et al., 2012

で決定した。この試験では、TDI 捕捉剤を含侵させたろ紙ディスクを軟質 PU フォームの表面に接触させ、フォームと移行物質収集装置を 8 時間または 24 時間挟み（フォームを高さ方向に約 25%圧縮）、試験期間終了後、ろ紙ディスクの TDI 濃度を分析した。

その結果、TDI の移行は確認（検出）されなかった。したがって、検出限界 (MDL) 0.16ng-TDI/cm² の 1/2 の値(0.08ng/cm²)を、刺激性及び感作性の評価において PU フォームの皮膚への接触時に移行する TDI 量とし、シナリオにおける経皮曝露の上限値を決定した。

② 吸入曝露

睡眠中の空気中の TDI 濃度は Vangronsveld³⁰ による放出試験結果に基づいて決定された。この研究では、3 つの異なる排出セル (FLEC®セル、マイクロチャンバー (μ -CTE™)、フロースルーセル) を使用して軟質 PU フォームで実施された。空気中に放出された TDI は、各セルを空気が通過する際に TDI 捕捉剤を含侵させたガラス繊維フィルターによって捕捉され、測定された。その結果、TDI は検出されなかった。したがって、2,4-TDI 及び 2,6-TDI の MDL はそれぞれ 0.003ng/cm² 及び 0.002ng/cm² と報告されており、これらの合計値を最小検出総 TDI 排出量 0.005ng/cm² (フォーム 1m²あたり 50ng-TDI の排出) とし、面積あたりの TDI 放出量推定値を最小検出総 TDI 排出量の 1/2、つまり 25ng/cm² とした。

想定したベッドマットレスは、キングサイズ (長さ 2m×幅 2m×厚み 0.3m) とし、全表面積は 10.4m²、またマットレスからの総排出量は約 260ng とした。寝室の標準的な広さの定義は欧州リスク評価³¹及び Jennings ら³²のガイダンスにおいてそれぞれ大きく異なる (16~41m³) が、大型のマットレスは比較的広い寝室に使用される可能性が高いため、部屋の容積を 30m³とした。また、1 回の睡眠 8 時間あたりの換気回数を 4 回とした³¹。毒性評価による呼吸器感作性のベンチマーク毒性値は、日常活動時の吸入量 20m³に基づいているのに対し、8 時間の睡眠中に吸入する空気は 4m³/日³¹であることを考慮して、睡眠中の呼吸量による補正を行った。吸入曝露濃度、及び、そのの算出に使用したパラメータを表 3-10 に示す。

表 3-10 吸入曝露濃度の算出に使用したパラメータ

パラメータ	値	単位	注記
面積あたりの TDI 放出量の推定値	25	ng/m ²	Vangronsveld et al.(2012) ³⁰ 、 8 時間あたりの排出量
マットレスの表面積	10.4	m ²	計算値

Publication in Annals Occup. Hygiene.

³¹ European Chemicals Bureau, 2003. Technical guidance document on risk assessment in support of: Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances; Commission regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances; Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, second ed. Parts I & II. European Commission, Joint Research Centre, Italy.

³² Jennings, P., Hammerstrom, K., Coleman Adkins, L., Chambers, T., Dixon, D., 1987. Methods for assessing exposure to chemical substances. Methods for assessing consumer exposure to chemical substances. Report No. EPA 560/5-85-007, 7, 71. US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington, DC.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.6 Arnold et al., 2012

パラメータ	値	単位	注記
フォームマットレスから放出されるTDIの総量	260	ng	10.4 m ² × 25 ng/m ²
部屋の容積	30	m ³	
8時間あたりの換気回数	4	#	0.5 回/h の換気、USEPA(2011) ³³
寝室の空気中の TDI 濃度	2.2	ng/m ³	260 ng/(30 m ³ × 4)
睡眠中の呼吸量による補正	0.2	-	8 時間睡眠中の呼吸量 4 m ³ /日 ³¹ を標準呼吸量 20 m ³ /日で割った値
吸入曝露濃度	0.44	ng/m ³	2.2 ng/m ³ × 0.2

(d) リスク評価

毒性ベンチマークを曝露の上限値で割り、安全余裕度（MOS）を算出した。毒性ベンチマークには関連する不確実要因（種間及び種内変動など）を加味して導出されるため、MOS が 1 以上を目標としている。

各毒性エンドポイントにおける MOS は 200～3×10⁶ の範囲で、1 を大きく上回った（表 3-11）。

表 3-11 TDI の各毒性エンドポイントと MOS（安全域）計算の概要

Effect	Endpoint	Endpoint value	Uncertainty factor	Toxicological Benchmark	TDI concentration	MOS
Skin irritation	Human LOAEL	600,000 ng/cm ²	3	200,000 ng/cm ²	0.08 ng/cm ²	3 × 10 ⁶
Skin sensitization	Mouse EC3	5000 ng/cm ²	15	333 ng/cm ²	0.08 ng/cm ²	4000
Respiratory sensitization (inhalation induction)	Human occupational NOAEL	12,800 ng/m ³	2	6400 ng/m ³	0.44 ng/m ³	15,000
Respiratory tract effects (lung decrement)	Human occupational NOAEL	2000 ng/m ³	30	70 ng/m ³	0.44 ng/m ³	200

(2) 考察及び課題や限界

- ・寝具用の TDI ベース軟質 PU フォームについて、移行試験・放出試験を実施した結果、TDI はいずれも「不検出」であった。このため、リスク評価では不検出結果に対し「それぞれの MDL の 50%」を仮想的な移行量・放出量として計算している。
- ・評価には複数の「保守的」仮定が組み込まれている。
 - ✓ 部屋の大きさ(30m³)に対し大きなマットレス（表面積 10.4 m²）を置くことで吸入曝露を最大化。
 - ✓ マットレスカバーや衣類など、通常は反応性化学物質への経皮曝露を減らす「介在繊維」が一切ないと仮定。
 - ✓ 人は常に PU フォームマットレスの上で眠り、マットレスから発生する TDI の濃度

³³ USEPA, 2011. Exposure factors handbook: 2011 edition. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/R-09/052F. Available from the National Technical Information Service, Springfield, VA, and online at <<http://www.epa.gov/ncea/efh>>.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.6 Arnold et al., 2012

は時間とともに減衰しないと仮定（実際には低下が期待される）。

- ✓ 一方で、睡眠時間は 8 時間とし、それ以上マットレス上で過ごす時間を考慮していない。ただし、MOS が $200 \sim 3 \times 10^6$ と非常に大きいため、仮に睡眠時間が 8 時間から 16 時間に倍増しても、結論（健康リスクは無視できる範囲）は変わらない。
- ・皮膚刺激・皮膚感作の毒性ベンチマークは、ヒトデータが乏しいため動物データに基づいて設定されている。動物実験では明確な「閾値」が認められ、原則としてヒトにも適用しうるとされるが、職業曝露の経験からみると動物で得られる閾値はヒトよりかなり低く、特に皮膚感作性では
 - ✓ ヒトでは TDI によるアレルギー性接触皮膚炎は稀
 - ✓ マウス LLNA では TDI は強い皮膚感作物質といったギャップがあり、本評価で導いた皮膚刺激・感作の影響レベルはヒトに対しては安全側である。
- ・呼吸器感作と肺機能低下は、TDI に関する主要な健康影響であり、ヒトにおける TDI 喘息惹起の閾値は直接は分からないものの動物ではある程度特徴づけられている。また、近年、ジイソシアネート職業性喘息の発症率は低下しており、これは、これらの健康影響が「閾値イベント」であるため、現行の職業曝露指針値が感作及び肺機能低下の両方に対して十分に保護的であることを示し動物モデルの結果と整合的としている。一方で、感作やアレルギー疾患発症には遺伝的素因・生物学的変動など多くの要因が関与し、ヒト閾値の定量化手法はまだ発展途上である。
- ・評価シナリオ「PU フォームマットレスでの睡眠」は、TDI を含む PU フォームへの曝露を最大化しうる例として選定されたが、カーペット下地など他の PU からの TDI 放出も吸入曝露に寄与しうる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.7 Novick et al., 2013

3.2.7. Novick et al., 2013³⁴

Estimation of the safe use concentrations of the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT) in consumer cleaning products and sunscreens

- ・消費者向け製品中の 1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン (BIT) について 7 種のシナリオを設定し、シナリオに沿った製品中の BIT 許容濃度と市場の製品中 BIT 濃度を比較することによりリスク評価を行った。
- ・評価対象物質：1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン (BIT)
- ・評価対象製品：日焼け止め、洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤

(1) 方法及び結果

消費者製品の使用シナリオは以下の 7 シナリオとした。

- ✓ シナリオ 1：日焼け止め、皮膚に直接塗布
- ✓ シナリオ 2：洗濯用洗剤、皮膚にこぼした後にふき取る
- ✓ シナリオ 3：食器用洗剤、皮膚にこぼした後にふき取る
- ✓ シナリオ 4：スプレー式洗剤、皮膚にこぼした後にふき取る
- ✓ シナリオ 5：洗濯用洗剤、衣類の手洗い中における皮膚への接触
- ✓ シナリオ 6：食器用洗剤、食器の手洗い中における皮膚への接触
- ✓ シナリオ 7：スプレー式洗剤、雑巾での清掃中における皮膚への接触

(a) 有害性評価（製品中 BIT 許容濃度の設定）

製品中 BIT 許容濃度は、「文献に基づいて設定した NESIL と安全係数 (SAF) から算出した許容曝露レベル (AEL)」及び「各製品の使用シナリオに基づいた皮膚単位面積当たりの製品塗布量」より算出した。

① NESIL の設定

既往研究^{35,36}における BIT（水中及びエチレンジアミン中）の HRIPT 閾値 45µg/cm² を BIT の NESIL とした。この値は、54 名中 0 名が感作された試験の結果に基づくものである。

³⁴ Novick, R.M., Nelson, M.L., Unice, K.M., Keenan, J.J., Paustenbach, D.J., 2013. Estimation of the safe use concentrations of the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT) in consumer cleaning products and sunscreens. Food and Chemical Toxicology 56, 60–66.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.02.006>

³⁵ Basketter, D.A., Rodford, R., Kimber, I., Smith, I., Wahlberg, J.E., 1999. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3-isothiazolinone biocides. Contact Dermatitis 40, 150–154.

³⁶ Basketter, D.A., Clapp, C., Jefferies, D., Safford, B., Ryan, C.A., Gerberick, F., Dearman, R.J., Kimber, I., 2005. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. Contact Dermatitis 53, 260–267.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.7 Novick et al., 2013

② 安全係数（SAF）の設定

各製品の SAF を以下の 3 要素から算出した。

- ✓ 個人差変動係数 ($\text{SAF}_{\text{inter}}$) : 10 (全製品に適用)
- ✓ マトリックス効果係数 ($\text{SAF}_{\text{matrix}}$) : 3 (基剤の影響や刺激性などを考慮)
- ✓ 製品使用係数 ($\text{SAF}_{\text{product}}$) : 10 (日焼け止め: 全身・長時間の残留)、3 (洗浄剤: 手のみ・洗い流し)
- ✓ 製品の SAF : $\text{SAF}_{\text{total}} = \text{SAF}_{\text{inter}} \times \text{SAF}_{\text{matrix}} \times \text{SAF}_{\text{product}}$

③ 各製品の許容曝露レベル（AEL）の設定

下記式より AEL を算出した。

$$\text{AEL} = \text{NESIL} / \text{SAF}_{\text{total}}$$

④ 各シナリオにおける製品塗布量（皮膚単位面積あたりの製品塗布量 $W_{\text{applied product/area}}$ ）

一般的に皮膚感作性評価では、分子量 500 未満の化合物（BIT の分子量=151.2）については経皮吸収を 100%と想定³⁷する。本評価では、BIT が全て吸収されると仮定し、身体各部位における皮膚の厚さや血管新生の差異は考慮しなかった。また皮膚上での滞留時間も考慮しなかった。各シナリオにおける製品塗布量、及びシナリオ設定内容を表 3-12 に示す。

表 3-12 各シナリオにおける製品塗布量、及びシナリオ設定内容

シナリオ	製品塗布量 [mg/cm ²]	シナリオ設定内容
1	2	SPF は日焼け止めを 2mg/cm ² の厚さで塗布した場合の防御効果として設定されており、本研究でもこの規格に準拠した値を用いた。
2	1.3	皮膚にこぼれた液体のほとんどは除去されるか滴り落ちるため、部分的に拭き取った後（部分的な拭き取りとは、清潔な布で素早く拭くことと定義）のミネラルオイルと同等の膜厚 ³⁶ とし、下記式を用いて算出した。 $W_{\text{applied product/area}} = D \times FT$ ここで、D: 製品の密度 872mg/cm ³ （ミネラルオイルと同等と仮定）、FT: 皮膚上の製品の膜厚 0.00149cm（部分的なふき取り後のミネラルオイルの量と同等と仮定）
3	1.3	シナリオ 2 と同様の式、及び仮定を用いて算出した。
4	2.1	シナリオ 2 と同様の式を用いて算出した。但し、D: 水の密度 1000mg/cm ³ 、FT: 0.00214cm（水への浸漬後の部分的な拭き取りと仮定）
5	0.021	手洗い液中の洗濯洗剤濃度 C_{ws} は保守的に 1wt% (10mg/cm ³) とし、皮膚上の膜厚 FT は洗濯洗剤を用いた手洗い時の皮膚表面の膜厚 (0.00214cm) に基づき、下記式を用いて算出した。 $W_{\text{applied product/area}} = C_{\text{ws}} \times FT$
6	0.0048	手洗い液中の食器用洗剤濃度 C_{ws} は保守的に 2wt% (20mg/cm ³) とし、皮膚上の膜厚 FT は食器を手洗した際に報告された厚さ (0.00214cm) ³⁷ に基づき、シナリオ 5 と同様の式を用いて算出した。但し、D: 水の密度 1000mg/cm ³ 、FT: 0.00214cm（水への浸漬後の部分的な拭き取りと仮定）。
7	2.1	曝露濃度 C_{ws} は 100% (水の密度 1000mg/cm ³)、皮膚上の膜厚 FT は布の取扱い時の吸収量 ³⁶ に基づき 0.0021cm とし、シナリオ 5 と同様の式を用いて算出した。布の取扱い

³⁷ IHCP2003

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.7 Novick et al., 2013

シナリオ	製品塗布量 [mg/cm ²]	シナリオ設定内容
		時の吸収量は、布を液体で湿らせ通常の濡れた布の取扱いを模擬した方法で曝露時に初めて両手の平で布を擦り付ける操作と定義した。

⑤ 製品中の BIT 許容濃度

AEL と同等の曝露量となる各製品中の BIT 濃度 $C_{\text{BIT Product}} [\%]$ は、下記式を用いて算出した。

$$C_{\text{BIT Product}} = \text{AEL} [\mu\text{g}/\text{cm}^2] / (W_{\text{applied product/area}} [\text{mg}/\text{cm}^2] \times 1000) \times 100$$

表 3-13 製品中 BIT 許容濃度

シナリオ	消費者製品／曝露状況	製品中 BIT 許容濃度： $C_{\text{BIT Product}} [\text{ppm}]$	SAF [-]	AEL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	$W_{\text{applied product/area}}$ [mg/cm^2]
1	日焼け止め	75	300	0.15	2.0
2	洗濯用洗剤／皮膚にこぼし、部分的に拭き取り	350	100	0.45	1.3
3	食器用洗剤／皮膚にこぼし、部分的に拭き取り	350	100	0.45	1.3
4	スプレー式洗剤／皮膚にこぼし、部分的に拭き取り	210	100	0.45	2.1
5	洗濯用洗剤／衣類の手洗い	21,000	100	0.45	0.021
6	食器用洗剤／食器の手洗い	94,000	100	0.45	0.0048
7	スプレー式洗剤／雑巾での清掃	210	100	0.45	2.1

※NESIL：45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

算出結果を表 3-13 に示す。HRIPT に基づく惹起閾値は 45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、日焼け止めの $\text{SAF}_{\text{total}}$ は洗剤よりも安全側に設定されているため、AEL も低くなり、日焼け止め、洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤の AEL はそれぞれ 0.15、0.45、0.45、0.45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。単位面積当たりの製品塗布量は最も大きく変動し（0.0048～2.1 mg/cm^2 ）、製品を希釈して使用する曝露シナリオが最も低かった。各製品における惹起に対して安全な最大 BIT 濃度、つまり各製品の BIT 許容濃度は、日焼け止め、洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤について、それぞれ 75、350、350、210ppm であった。

(b) 曝露評価（国内製品中 BIT 濃度の測定）

各消費者製品に含まれる BIT 含有量は、既刊・未刊行の文献レビュー、及び化粧品データベース SkinDeep における製品の特定制とその MSDS から情報を収集した。さらに、パイロット研究のため、日焼け止め、洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤から代表製品を各 1 製品購入し、BIT 濃度を分析した。分析対象とした製品は、国内ブランドで販売されており、地元の小売店で容易に入手可能で、製品ラベルに BIT 含有と記載されている製品を選定した。

実際の製品中の BIT 含有量については、国産ブランドの日焼け止め、洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤の成分として確認されているものの、製品ラベルや製品ウェブサイト

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.7 Novick et al., 2013

を通じて BIT 濃度の情報を容易に入手することはできなかった。洗濯用洗剤、食器用洗剤、スプレー式洗剤については、製品安全データシートより防腐剤成分（BIT 及び MI）の成分濃度として、それぞれ 0.01～1%、0.01～1%、0.01～0.1%との情報が得られたが、BIT と MI の比率は報告されていなかった。各製品中 BIT 濃度の測定結果は、日焼け止めは 9ppm、食器用洗剤は 27ppm であったが、洗濯用洗剤とスプレー式洗剤では検出限界以下(<6ppm)であった。

(c) リスク評価

製品中許容濃度と測定濃度の比である安全マージン（MOS）を表 3-14 に示す。MOS は日焼け止めの 8.3 から洗濯用洗剤への浸漬シナリオの >3500 までの範囲であった。製品の使用特性に基づいて予想された通り、日焼け止めの MOS が最も低かった。

表 3-14 製品中の BIT 許容濃度、BIT 濃度測定値及び MOS

消費者製品	BIT 許容濃度 [ppm]	BIT 濃度測定値 [ppm]	安全マージン (MOS) [-]
日焼け止め	75	9	8.3
洗濯用洗剤	350	<6	>58 (シナリオ 2), >3500 (シナリオ 5)
食器用洗剤	350	27	13 (シナリオ 3), 3500 (シナリオ 6)
スプレー式洗剤	210	<6	>35

(2) 考察及び課題や限界

- ・パイロット研究において全シナリオの MOS は 1 を超えており、感作のリスクは低いことが示された。
- ・米国では日焼け止めの BIT の濃度規制はなく、EU では BIT は化粧品への使用が禁止されているなど、地域により規制状況が大きく異なる。洗浄剤中 BIT については、EU では 0.05% という規制基準があり、本研究で算出した BIT 許容濃度はこれとほぼ同程度であった。
- ・防腐剤メーカーが洗浄剤への使用に推奨する BIT 濃度（0.01～0.04%）は、本研究で得た最大許容濃度（0.021～0.035%）と同程度の範囲にあるが、実際に測定した各洗浄製品中の BIT 濃度は 0.0006～0.0027% 未満と低く、推奨濃度及び最大許容濃度を大きく下回っていた。しかし、一般的に BIT は他の防腐剤と併用されることが多いため、安全性と防腐効果のバランスについて製品ごとの検討が必要である。
- ・感作閾値未満の BIT 濃度は多くの消費者には十分保護的だが、既に感作された人は保護されないため製品との接触を避ける必要があり、そのためには正確な成分表示が必要となる。
- ・本評価はスクリーニングレベルであり、NESIL 推定方法や実際の使用量のばらつきなどには限界があり、より詳細なデータに基づく高次評価が望まれる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.7 Novick et al., 2013

- ・BIT と他イソチアゾリノンとの混合・交差反応性は十分解明されておらず、交差反応の可能性を含め追加研究が必要である。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.8 Pemberton and Lohmann, 2014

3.2.8. Pemberton and Lohmann, 2014³⁸

Risk Assessment of residual monomer migrating from acrylic polymers and causing Allergic Contact Dermatitis during normal handling and use

- ・プラスチック製品（アクリルポリメチルメタクリレートベースのポリマー）に微量に含まれる残留モノマー（メタクリル酸メチル（MMA）を含む）について、許容曝露量と MMA モノマーのプラスチック材料から模擬物質（食品接触材料試験法に準拠）への移行量を比較し、定量リスク評価を実施した。
- ・評価対象物質：メタクリル酸メチル（MMA）
- ・評価対象製品：プラスチック製品

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

LLNA の EC3 に基づく NESIL を SAF で除することにより許容曝露量（AEL）を設定した。

① NESIL の設定

ヒト HRIPT データがないため、マウス LLNA（OECD TG 429 準拠）の EC3 を POD として採用した。MMA の EC3 はアセトン溶媒で 60%(w/v)、AOO（アセトン:オリーブ油 =4:1）で 90%(w/v)であり、下記式による単位換算により 60%→ $1.5 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、90% → $2.25 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であったため、保守的な値として $1.5 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を NESIL とした。

皮膚単位面積換算: $\text{EC3}(\%) \times 250 = \text{EC3}(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$

但し、マウス耳面積 1 cm^2 、塗布量 $25 \mu\text{L}/\text{回}$ 、液体密度 1 と仮定

② 感作評価係数（SAF）の設定

5つの項目（PODの信頼性、種間差、種内差、マトリックス、使用様式）について評価係数を設定した（表 3-15）。全項目の AF を乗じた Total SAF は 10 であった。

表 3-15 SAF 値

項目	値	根拠
POD 信頼性	1	OECD TG429 準拠の LLNA (2 件) 、「弱感作性」を示す内部整合性あり
種間差	1	局所作用であり、ヒト皮膚の方が一般に透過性が低いこと、皮膚 CES の種差が小さいこと等に基づく
種内差	10	一般集団保護のデフォルト値
マトリックス（溶	1	LLNA で皮膚バリアを低下させるアセトンや AOO を使用し

³⁸ Pemberton, M.A., Lohmann, B.S., 2014. Risk Assessment of residual monomer migrating from acrylic polymers and causing Allergic Contact Dermatitis during normal handling and use. Regul Toxicol Pharmacol 69, 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.05.013>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.8 Pemberton and Lohmann, 2014

項目	値	根拠
媒・製品形態)		ており保守的設定、接触部位は現実的に掌でありマウス耳よりも浸透性が低いことも保守性を支持
使用様式	1	実生活では接触は断続的で短時間だが、評価では 24 時間連続接触・蒸発なし・局所代謝低減なしを仮定
Total SAF	10	—

③ 許容曝露量 (AEL) の設定

AEL は NESIL $1.5 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を total SAF で除して求めた。

$$\text{AEL} = \text{NESIL} / \text{total SAF}$$

$$= 1.5 \times 10^4 / 10$$

$$= 1500 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$$

(b) 曝露評価

① 曝露評価値の設定

食品接触材料試験法³⁹⁾に準拠した模擬物質(唾液・汗・水系食品・脂肪性食品・乾燥食品、20℃・40℃・60℃)への移行試験データ⁴⁰⁾を使用した。当該試験におけるバルク重合アクリル材料からの MMA 移行は、Fick 拡散に従い、 $\leq 40^\circ\text{C}$ 、初回 24 時間で $15 \mu\text{g}/\text{dm}^2 (=0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 未満と報告されており、最悪ケースとして 24 時間連続接触を仮定し、消費者曝露量を $\text{CEL}=0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ とした。

(c) リスク評価

リスク判定比 (RCR) は、AEL を CEL で割ることによって算出した。 $\text{RCR}=10,000$ となり、高い安全余裕度を示した。

(2) 考察及び課題や限界

- ・本研究は、香料分野で確立された曝露ベースの定量的リスク評価 (QRA) をアクリルポリマーに適用し、ポリマーから皮膚への移行に伴うモノマーの曝露を定量的に取り込む点、及び PoD 信頼性・種差に関する追加の調整係数 (Chemical-Specific Adjustment Factor を含む) を導入した点が特徴である。
- ・最小 EC3 (LLNA) に total SAF=10 を適用し、 $\text{AEL}=1500 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ を導出した。曝露評価は極めて保守的に、連続 24 時間接触・蒸発なし・皮膚内カルボキシルエステラーゼ (CES) による解毒を考慮しない最悪ケースとし、実測移行量 $0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ を CEL

³⁹⁾ CEN, 2004. CEN Standard: EN 13130 Part 1 “Materials and Articles in Contact with Foodstuffs – Plastics Substances Subject to Limitation – Part 1: Guide to Test Methods for the Specific Migration of Substances from Plastics to Foods and Food Simulants and the Determination of Substances in Plastics and the Selection of Conditions of Exposure to Food Simulants”.
<<http://www.ihs.com/products/industry-standards/org/cen/process-manufacturing/page14.aspx>>.

⁴⁰⁾ Franz, R., Brandsch, R., 2013. Migration of acrylic monomers from methacrylate polymers establishing parameters for migration modelling. Packag. Technol. Sci. 6, 435-451.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.8 Pemberton and Lohmann, 2014

として採用した。現実の使用は断続的短時間接触である可能性が高い。

- リスク特性評価の結果、RCR=10,000 であり、誘導に関して非常に高い安全余裕が示された。現実的使用を考慮すれば、RCR はさらに大きくなる可能性がある。一方、他事例ではさらなる精緻化が必要となる可能性もある。
- 惹起は一般に誘導より閾値が低い、MMA のヒト NOEL が未確立のため RCR は算出不可である。ただし、誘導での高い安全余裕と保守的な曝露前提から、消費者がアクリル製品を取り扱う状況での惹起リスクも低いと考えられる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

3.2.9. Nijkamp et al., 2015⁴¹

Quantitative risk assessment of the aggregate dermal exposure to the sensitizing fragrance geraniol in personal care products and household cleaning agents

- ・消費者製品中のゲラニオールについて、複数製品からの集約曝露と、LLNA の EC3 及び HRIPT の NOEL に基づいた許容曝露量を比較し定量リスク評価を実施した。集約曝露評価では確率論的集約曝露モデル PACEM を用いて身体部位別の 1 日皮膚負荷量を推定した。
- ・評価対象物質：ゲラニオール（香料）
- ・評価対象製品：パーソナルケア製品と家庭用洗剤

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

ゲラニオールの PoD は、マウス局所リンパ節アッセイ（LLNA）試験と HRIPT 試験の両方から導出した。9 種の LLNA データについては、WHO/IPCS (2012) が推奨する「EC3 の単純平均」では試験間・溶媒間のばらつきが適切に反映されないと判断し、それぞれ EC3 とその信頼区間を推定し、最も保守的な下側信頼限界（PoD1100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、エタノール溶媒）とした。さらに、SAF として、ヒト種内差 10、「使用・時間」因子 2 を適用し、AEL = 55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (=1100/ (10 $\times$ 2)) と算出した。一方、HRIPT データについては感作発生率が 5% となる皮膚面積値の用量 DSA05 を考慮し、Lapczynski らのレビューにある研究結果から導出したところ、PoD は HRIPT NOEL 10,000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となった。さらに SAF として、ヒト種内差 10、時間・使用係数 10 を適用し、AEL = 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となった。本毒性評価では刺激物質または浸透促進物質の存在は使用する製品に応じて考慮する必要があるため、曝露評価において考慮している。

本毒性評価では、有意な乖離のある 2 種の PoD が得られた。このようなケースの場合、ガイドライン^{42,43}では更なる検討が必要とされているが、本ケースではどちらかを棄却すべき根拠がなかったため、両 PoD を用いて AEL を算出することとした。

⁴¹ Nijkamp, M.M., Bokkers, B.G.H., Bakker, M.I., Ezendam, J., Delmaar, J.E., 2015. Quantitative risk assessment of the aggregate dermal exposure to the sensitizing fragrance geraniol in personal care products and household cleaning agents. Regul Toxicol Pharmacol 73, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.06.004>

⁴² Api, A., et al., 2008a. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. Regul. Toxicol. Pharmacol. 52, 3e23.

⁴³ WHO/IPCS, 2012. Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals. Harmonization Project Document No. 10.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

(b) 曝露評価

消費者製品におけるゲラニオール濃度データは公開情報⁴⁴⁵⁴⁶⁴⁷から入手した。製品群ごとに「ゼロの割合（ゲラニオールを含まない製品の割合）」と「含有量の対数正規分布（幾何平均・幾何SD）」を設定（表 3-16）し、これらを使用して各製品群について 100 の濃度をシミュレート※し、PACEM モデルへの入力値とした。データが不十分な製品群は、機能・組成が類似する製品の濃度分布を割り当てた。

※100 製品のうち「ゼロの割合」が 0.3 の場合、30 製品の濃度を 0 と設定し、残りの 70 製品については、濃度分布から乱数を抽出して濃度を設定。この時、実測最大値の 2 倍を上限とする制約を設定した。

表 3-16 消費者用製品の「ゼロの割合」とゲラニオール設定濃度

製品群		各製品群に含まれる製品タイプ	ゼロの割合[%]	GM[mg/kg] ; GSD
パーソナル ケア製品 (PCPs)	デオドラント	デオドラント(クリーム、ローラースティック、スプレー、ティッシュ)、アフターシェーブ(バルサム/スプレー)、香水/オーデトワレ(スプレー)	24	86.6; 2.7
	ローション&クリーム	ハンドクリーム、デイドリーム(フェイス用)、フェイシャルスプレー、アフターサンクリーム、ボディローション/ボディミルク、ブロンジングクリーム、クレンジングローション、ナイトクリーム(フェイス)、ヘアフォーム/ジェル/ローション/ワックス、ハンドクリーム、サンスクリーンクリーム	19	11.6; 7.5
	ハンドソープ	ヘアコンディショナー、入浴フォーム/オイル、シャワージェル(フォーム/スクラブ含む)、シャンプー、シェービングフォーム/ジェル/オイル	27	17.9; 7.0
家庭用洗剤	多目的用洗剤(液体、スプレー、シート、ジェル、パウダー、クリーム、フォーム、タブレット)	多目的クリーナー、キッチンクリーナー、床用クリーナー、バスルームクリーナー、表面クリーナー、染み抜き剤	85	129; 3.8
	食器用洗剤	-	85	88.1; 3.6

⁴⁴Netherlands Food and Consumer Products Safety Authority (NVWA), 2006. Marktonderzoek Naleving Detergenten Verordening Voor Textielwasmiddelen. ND06K173.

⁴⁵ Danish Environmental Protection Agency (EPA), 2002. Contents of Selected Fragrance Materials in Cleaning Products and Other Consumer Products. Survey of chemical substances in consumer products No. 8.

⁴⁶ Danish Environmental Protection Agency (EPA), 2006. Survey of Liquid Hand Soaps, Including Health and Environmental Assessments. Survey of chemical substances in consumer products No. 69.

⁴⁷ Danish Environmental Protection Agency (EPA), 2011. Survey and Health Assessment of Cosmetic Products Marketed as “Non-Preserved”. Survey of chemical substances in consumer products No. 111.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

使用実態は、Biesterbos ら⁴⁸（オランダ成人 516 人）、EPHECT 調査⁴⁹（UK／ドイツ／デンマーク／スウェーデン、1629 人）のデータを使用し、20000 パターンの使用頻度・単回使用量を PACEM で生成した。各使用実態パターンと、各製品群に対して設定した 100 のシミュレーション濃度を組み合わせ、部位別・24 時間の皮膚曝露量を以下の式及びパラメータ（表 3-17）を用いて算出した。

$$\text{Amount geraniol on skin} = A_{\text{prod}} \times EF \times w$$

A_{prod} : 製品の使用量

EF : 曝露率

w : 製品中のゲラニオール重量分率

この時、仮定として「製品中のゲラニオール濃度は安定しており、酸化等により他の感作性物質に変化しない。感作時間は 1 日（24 時間）とし曝露量は 24 時間におけるゲラニオールへの総曝露量を表す。液体洗剤の曝露量はジェル・粉末・錠剤・クリームなどの洗浄剤と同等、スプレー式洗剤と泡状洗剤の曝露量は同等とする。」とした。

表 3-17 曝露量算出パラメータ及び曝露部位

製品タイプ	曝露率	身体の部位
香水	1	手
ヘアケア製品	1	手、頭
シャンプー	0.01	頭、手
デオドラント	1	腕、胴体
シャワー／入浴剤	0.01	全身
フェイスクリーム	1	手、頭
ハンドソープ	0.01	手
ボディローション／日焼け止め／アフターサンクリーム／ブロンジングローション	1	全身
コンディショナー	0.01	手、頭
アフターシェーブ	1	頭
シェービングクリーム	0.1	頭
洗浄液／ジェル／パウダー／タブレット	0.0018	手
洗浄液／ジェル／パウダー／タブレット	0.052	腕
洗浄シート	1	手のひら
洗浄スプレー／フォーム／クリーム	0.05	手のひら

※PCPs の曝露率は SCCS(2012)⁵⁰で定義されている残留係数を引用した。家庭用洗剤の残留係数は洗浄製品のファクトシートの情報に基づき計算した。

ここで、QRA のガイダンスでは製品マトリックスに係る SAF は毒性評価側で用いられ補正することが推奨されているが、本論文では、製品マトリックス要因は「製品依存」である

⁴⁸ Biesterbos, J.W., et al., 2013. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. Food Chem. Toxicol. 55, 8e17.

⁴⁹ Johnson, A., Lucica, E., 2012. Survey on Indoor Use and Use Patterns of Consumer Products in EU Member States. Survey report. EPHECT, Ipsos, Paris. <https://esites.vito.be/sites/ephect/>.

⁵⁰ Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products. SCCS/1459/11.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

ため、曝露側に適用し、家庭用洗剤に含まれる皮膚刺激物質を考慮して、家庭用洗剤の濃度のみ3倍にしている（PCPsには適用していない）。

① 総曝露量評価結果

PACEMを用いて推定した身体部位ごとのセラニオール（注）の総曝露量分布を（表3-18）に示す。データ欠如のため手洗い石鹸と食器用洗剤の曝露は除外している。曝露量が0値であるものは、人口の少なくとも10%が、特定の日にPACEMの計算に含まれる製品について、身体部位のいずれにも曝露しておらず、さらに、人口の少なくとも25%は脚または足に曝露していないことを示す。これは、人口のこの割合がセラニオール含有製品を全く使用しないことを意味するのではなく、特定の日に人口のこの割合がセラニオール含有製品を使用しないことを意味しており、他の日にはセラニオール含有製品を使用する可能性はある。最高曝露量は手と腕で観察され、最低曝露量は脚と足であった。

手部の曝露の内訳については、全体ではPCPsが主因となっている（PCPsのみ75%、家庭用洗剤のみ1%、両方6%、ゼロ曝露18%）（表3-19）。家庭用洗剤のみによる曝露された個体は、相対的に高い手部の曝露を示し、シミュレーションにおける最上位20名の高曝露はほぼ家庭用洗剤（主としてクリーニングワイプ）によるものであった。

表3-18においては、使用頻度・使用量データ欠如のため手洗い石鹸と食器用洗剤は確率分布から除外していたが、別途、両者を決定論的に推定した上でPACEMの結果に加算した場合の影響を表3-20に示す。曝露量加算値は50%タイルで $2.4 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、95%タイルで $3.8 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、99%タイル付近では影響はほぼないが、低～中位パーセントタイルでは無視できない結果となった。

表 3-18 身体部位ごとのセラニオール（注）の総曝露量シミュレーション結果

パーセン タイル	曝露量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]					
	手	腕	頭	胴体	脚	足
10%	0	0	0	0	0	0
25%	4.1×10^{-5}	4.0×10^{-4}	3.1×10^{-5}	1.3×10^{-4}	0	0
50%	2.9×10^{-3}	4.6×10^{-3}	2.0×10^{-3}	3.2×10^{-3}	8.9×10^{-6}	8.9×10^{-6}
75%	0.029	0.019	0.021	0.012	3.4×10^{-4}	3.4×10^{-4}
90%	0.12	0.064	0.088	0.036	6.8×10^{-3}	6.8×10^{-3}
95%	0.24	0.15	0.18	0.066	0.029	0.029
99%	0.89	0.72	0.59	0.23	0.21	0.21

※手洗い石鹸・食器用洗剤の曝露は除外

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

表 3-19 手部におけるグラニオール曝露のシミュレーション結果内訳

曝露量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	PCPs 経由のみ [%]	家庭用洗剤経由のみ [%]	PCPs 及び家庭用洗剤経由 [%]
<0.24 (95 %パーセンタイル)	74	1	5
0.24–0.89	78	2	20
>0.89 (99%パーセンタイル)	58	7	35
全人口	75	1	6

※グラニオールへの曝露量が $0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の人の割合：<P95：20%、全人口：18%

表 3-20 手部におけるグラニオール総曝露量

パーセンタイル	曝露量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]		
	PACEM による確率論的計算結果	+ハンドソープと食器用洗剤 (含有濃度 50%タイル値) による確定論的計算結果	+ハンドソープと食器用洗剤 (含有濃度 95%タイル値) による確定論的計算結果
10%	0	2.4×10^{-3}	0.038
25%	4.1×10^{-5}	2.4×10^{-3}	0.038
50%	2.9×10^{-3}	5.3×10^{-3}	0.041
75%	0.029	0.031	0.067
90%	0.12	0.12	0.16
95%	0.24	0.24	0.28
99%	0.89	0.89	0.93

(c) リスク評価

手部の 99%タイル総曝露量は $0.93 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。予防的観点から最小 AEL (LLNA 試験由来) $55 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ と比較したところ、含有濃度 99%タイル総曝露量はこの値を十分に下回っており、感作リスクは低いと判断された。単一日の評価では、シミュレート母集団の 0.02% が AEL を超過する結果であった。生涯リスク評価では、現実的な製品使用の下で、ある個人が所有しているグラニオール含有製品全てを同一日に使用する、という仮定の下で、各製品の使用頻度を「毎日」とし計算したところ、AEL 超過者の割合は 0.86% であった。感作リスクの把握では、単一日超過率 (0.02%) よりも生涯における AEL 超過日発生率 (0.86%) の方が重要な指標と示唆される。

(2) 考察及び課題や限界

- ・PACEM を用いて PCPs と家庭用洗剤からの体部位別総曝露を評価したところ、手が最も高曝露であり、胴体、脚、足は比較的曝露が起こりにくい部位であった。家庭用洗剤は手・腕以外への曝露は起こりにくく、PCPs は手で塗布するため、この結果は妥当である。
- ・今回の曝露量シミュレーションでは、曝露期間を 24 時間と仮定したが、誘導に関連する曝露期間は長期の可能性があるので、検討が必要である。
- ・外部曝露 (皮膚負荷) ではなく、内部曝露 (表皮に到達しハプテン化され Langerhans 細胞に認識される量) で評価することが理想であるが、吸収・ハプテン化の定量データが不

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.9 Nijkamp et al., 2015

足していた。内部曝露指標が確立されれば、曝露評価の精度向上につながる。

- ・製品中ゲラニオールは酸化しないという仮定は不確実性を高めている。酸化生成物（例：ゲラニアル）はゲラニオールよりも強い感作性を示すため、実際のリスクは本推定よりも高い可能性がある。
- ・今回の評価では、皮膚曝露が無視可能と判断された製品（芳香キャンドル、芳香剤等）は評価対象外としたが、一方でリップ、ファンデーション等の化粧品は曝露に寄与し得るが含まれていないため、曝露量推定値は過小評価の可能性がある。濃度や使用データが得られれば精緻化が可能である。
- ・一日当たりの AEL 超過率は 0.02%、生涯シナリオでは 0.86%であり、これらはゲラニオール感作の発生率範囲の指標となる。一方、一般人口における有病率推定は 0.17%（成人 FM1 感作 3.7%×FM1 陽性のうちゲラニオール陽性 4.7%）であり、推定範囲と整合的である。しかし、一般人口の推定発生率が 0.17%という懸念と、HRIPT での「許容発生率 5%」との間には矛盾があり、5%は不可逆的影響としては高すぎる可能性がある。しかし、現行の HRIPT（n=100）では 3%未満の発生率の検出は不可能であり、許容発生率の設定は課題である。
- ・感作済み患者の惹起反応は誘導よりも数桁低い濃度で起こる可能性がある。SCCS によると、香料アレルゲンに対する接触アレルギーを持つ多くの消費者にとって、0.8µg/cm²までは曝露許容レベルである可能性が高いとされている⁵¹が、本研究におけるシミュレーション結果では、対象集団の 13%が特定の一日にこの曝露量を超えており、ゲラニオールアレルギーを持つ患者はゲラニオールに反応する可能性があると考えられる。

⁵¹ DG-SANCO, 25 June 2013. Working Group on Cosmetic Products e Working Document on Fragrance Allergens in Cosmetic Products, 13/SANCO/COS/WG/14.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

3.2.10. Rothe et al., 2017⁵²

Application of in vitro skin penetration measurements to confirm and refine the quantitative skin sensitization risk assessment of methylisothiazolinone

- ・消費者製品中の皮膚感作性物質のリスク評価において、習慣や使用実態に基づいて推定された消費者曝露量 (CEL) が過大評価となる可能性を、in vitro ヒト皮膚浸透試験で測定した生物学的利用可能量に基づいた実測曝露量(measured exposure level:MEL)やMELを用いたリスク評価結果と比較することにより検証した。美容ケア製品や家庭用ケア製品中のメチルイソチアゾリノンを対象とし、複数の曝露シナリオについて検証を行っている。
- ・評価対象物質：メチルイソチアゾリノン (MI)
- ・評価対象製品：シャンプー&コンディショナー、ハンドソープ、顔用／肌用クリーム、洗濯用液体洗剤、食器用液体洗剤

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

許容曝露量 AEL は、HRIPT の値に基づく NESIL15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 及び total SAF 100 から導出し 0.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ とした。本研究で調査した各製品タイプの total SAF は個体差 (10)、製品使用パターン (3)、製品マトリックス (3) (Felter ら 2002) を考慮したものとなっている。

一方、リスク評価において比較する消費者曝露量が、塗布量ではなく生物学的利用可能量に基づいて実測ベースで算出された実測曝露量 (MEL) である場合、生物学的利用可能量に基づいて算出された NESIL と比較する必要がある。そのため、AEL の算出に採用した NESIL15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の HRIPT 試験条件下で行った結果 (後述するシナリオ 9 及び 10) を実測ベースの NESIL(mNESIL)として、MEL と比較する有害性評価値とした。適用量 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (シナリオ 9) の場合の MEL は 3.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であることから、この値を mNESIL とし、total SAF 30 (個体差 (10)、製品使用パターン (1)、製品マトリックス (3)) より mAEL=0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ とした。

(b) 曝露評価

美容ケア製品 (シャンプー&コンディショナー、ハンドソープ、顔用／肌用クリーム) 及び家庭用ケア製品 (洗濯用液体洗剤、食器用液体洗剤) について、消費者の使用条件を模擬し、CEL 及び MEL を算出した。その際、以前に EU 化粧品規制で許容されていた濃度上限が 100ppm であったこと、また非化粧品における MI 濃度は 0.7~180.9ppm の範囲とい

⁵² Rothe, H., Ryan, C.A., Page, L., Vinall, J., Goebel, C., Scheffler, H., Toner, F., Roper, C., Kern, P.S., 2017. Application of in vitro skin penetration measurements to confirm and refine the quantitative skin sensitization risk assessment of methylisothiazolinone. Regul Toxicol Pharmacol 91, 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.vrtph.2017.10.024>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

う報告もあることから、現実の使用条件を反映できるよう各消費者製品の MI 濃度は 100ppm (但し、使用状況に応じて希釈) とした。また、有害性評価値の算出に採用した NESIL の HRIPT 試験条件を模倣した *in vitro* ヒト皮膚浸透試験も実施した。想定した曝露シナリオを表 3-21 に示す。

表 3-21 曝露シナリオ

シナリオ	評価対象製品／評価対象者	製品使用量 [mg/cm ² 回 or ml/cm ² /回]	MI 適用量 [μg-MI/cm ² 回]	1 日あたり 使用回数 [回]	1 日あたり MI 適用量 [μg- MI/cm ² 日]
1	シャンプー(S) &コンディショナー(C)／一般消費者	S: 18mg C: 27mg	S: 1.8 C: 2.7	1	4.5
2	シャンプー &コンディショナー／美容師	S: 18mg C: 25-30mg	S: 1.8 C: 2.5-3.0	6	27.4
3	シャンプー &コンディショナー／美容師	S: 9.3mg C: 11mg	S: 0.93 C: 1.1	6	12.18
4	シャンプー &コンディショナー／美容師	S: 9mg C: 9-10mg	S: 0.9 C: 0.9-1.0	13	23.6
5	ハンドソープ／一般消費者	4.8mg	0.48	5	2.4
6	顔用・肌用クリーム／一般消費者	2.1mg	0.21	2	0.42
7	洗濯用液体洗剤(手洗い)／一般消費者	0.96ml (1%v/v)	0.96	1	0.96
8	食器用液体洗剤／一般消費者	0.96ml (0.15%v/v)	0.144	3	0.432
9	単回パッチテスト	0.15g	15	1	15
10	複数回パッチテスト	0.15g	15	1 (×2 日)	15 (total 30)

※シナリオ 2～4 は、ドイツ、イギリス、イタリアの美容師を対象とした調査に基づき、使用回数、及び日使用量が最も大きい国の統計データを使用した。統計量の組合せは以下である。

シナリオ 2: 製品使用量の 95 パーセンタイル、平均使用回数

シナリオ 3: 平均製品使用量、平均使用回数

シナリオ 4: 製品使用量の 95 パーセンタイル、使用回数の 95 パーセンタイル

① *in vitro* ヒト皮膚透過試験方法

- ・評価対象製品には MI 無配合のベース製剤に 14C 標識 MI を最終濃度 100ppm となるようスパイクしたものを使用し、洗濯洗剤は 1% v/v、食器用洗剤は 0.15% v/v に希釈、その他は原液を塗布した。
- ・皮膚試料は、ヒト全層皮膚 14 ドナー(24～59 歳)を使用し、200-400μm にダーマトーム加工をした。電気抵抗によるバリア健全性試験を実施し、4kΩ 未満は除外した。
- ・静置型拡散セルを使用し、OCED TG428 に準拠して実施した。
- ・皮膚温度 32±1℃、曝露面積 3.14cm²、受容液 PBS (アジ化ナトリウム 0.01%w/v、ストレプトマイシン、ペニシリン添加)
- ・受容液サンプリングは、初回投与後及び 0.5、1、2、4、8、24 時間後に分取した。シナリオ 10 のみ、36、48、48、5、49、50、56、60、72、84 時間後にも分取した。
- ・各シナリオの操作工程フローの概要は表 3-22 の通りである。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

表 3-22 in vitro ヒト皮膚透過試験における操作フロー

シナリオ	操作フロー
1	【1】シャンプー塗布(4分)→すすぎ(超純水 1ml×10回)→表面拭き取り・乾燥→5分後コンディショナー塗布(2-3分)→すすぎ(超純水 1ml×10回)→表面拭き取り・乾燥。
2	【1】と同様の工程を 6 サイクル実施。各サイクルの間は 30 分。
3	【1】と同様の工程を 6 サイクル実施。各サイクルの間は 30 分×4、60 分。
4	【1】と同様の工程を 13 サイクル実施。各サイクルの間は 10 分×9、30 分×2、60 分。
5	【2】ハンドソープ塗布(1分)→すすぎ(超純水)→表面拭き取り・乾燥。【2】と同様の工程を、5 サイクル(初回後、1h、4h、7h、8h 後)実施。
6	【3】顔用・肌用クリーム塗布(炭素フィルタートラップで揮発抑制、10h)→すすぎ(1%SDS 水溶液※ 1ml×4回)→すすぎ(超純水 1ml×4回)。【3】と同様の工程を、2 サイクル(初回塗布後 24h 後)実施。
7	1%に希釈した洗濯用液体洗剤を 3ml 塗布(20分)→すすぎ(超純水)→表面拭き取り・乾燥。
8	【4】0.15%に希釈した食器用液体洗剤 3ml 塗布(20分)→表面拭き取り・乾燥。【4】と同様の工程を、3 サイクル(初回塗布後 4h、8h 後)実施。
9	【5】100ppm MI 水溶液 0.15ml/cm ² 塗布、パラフィルムで閉塞(24h)→すすぎ・乾燥。
10	100ppm MI 水溶液 0.15ml/cm ² 塗布、パラフィルムで閉塞(24h)→パラフィルム除去後、拭き取り乾燥→初回塗布 48h 後【5】と同様の工程を実施。

※SDS 水溶液：ドデシル硫酸ナトリウム水溶液

② 実測曝露量 (MEL) 算出結果

一般的に、全身生物学的利用可能量とは、皮膚への曝露後に表皮、真皮、受容体液 (RF) に存在する化学物質の量を指すが、角質層 (SC) に浸透または付着するアレルゲンもまたアレルギーの惹起または惹起を引き起こすために利用可能であるという事実を考慮し、本研究では SC で検出された MI も全身生物学的利用可能量に加算する必要があると考え、MEL は SC、表皮 (Epidermis : E)、真皮 (Dermis : D)、RF で測定された成分の合計量とした。

各シナリオの適用 24 時間後における MI の皮膚内分布と MEL を表 3-23 に示す。シナリオ 1~4 では、サイクル数を 1 サイクルから複数サイクルに増やすと MEL は増加した。しかし、1 サイクル (シナリオ 1) から 6 サイクル (シナリオ 2) へ増やした場合には 4.6 倍 (44.72ng/cm²→133.43 ng/cm²) であったが、6 サイクル (シナリオ 3) から 13 サイクル (シナリオ 4) に増やした場合には MEL は増加していなかった (125.36ng/cm²→129.68 ng/cm²) ことから、複数回の使用において MEL は非加算的また飽和的であることが示唆された。

表 3-23 MI 含有消費者製品への曝露 24 時間(または 96 時間)後における MI の皮膚内分布及び MEL

シナリオ	対象製品	1 日あたり MI 適用量 [μg/cm ² 日]	画分割割合 [%]				MI 曝露量 [ng/cm ² 日]	
			洗い流し画分 (DD)	全身生物学的利用画分 (E+D+RF)	MEL (SC+E+D+RF)	マスバランス (DD+MEL)	全身生物学的利用画分	MEL
1	シャンプー (S) & コンディショ	4.5	94.87	0.59	1.07	95.94	24.69	44.72

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

シナリオ	対象製品	1日あたりMI 適用量[μg/cm ² 日]	画分割合[%]				MI曝露量 [ng/cm ² 日]	
			洗い流し画 分(DD)	全身生物学 的利用画分 (E+D+RF)	MEL (SC+E+D+ RF)	マスバランス (DD+MEL)	全身生物学 的利用画分	MEL
	ナー(C)							
2	S&C	27.4	102.92	0.39	0.46	103.39	112.76	133.43
3	S&C	12.18	100.40	0.70	0.91	101.31	96.95	125.36
4	S&C	23.6	99.34	0.43	0.44	99.87	107.61	129.68
5	ハンドソープ	2.4	98.82	0.41	0.64	99.45	9.94	15.54
6	顔用・肌用ク リーム	0.42	18.71	66.64	72.36	91.44	301.04	326.89
7	洗濯用液体洗 剤	0.96	100.56	0.06	0.22	100.78	0.58	2.10
8	食器用液体洗 剤	0.432	100.03	0.08	0.29	100.33	0.37	1.32
9	—	15	77.29	19.99	22.32	100.03	3156.34	3524.46
10※	—	30	73.52	22.96	23.61	97.41	6994.23	7193.53

※ 3日間の全適用量における結果を示す。

③ 消費者曝露量 (CEL) 算出結果

各シナリオの CEL [μg/cm²] は、それぞれ以下に示す式で算出した。CEL 算出結果を表 3-24 に示す。

◇ シナリオ 1～6

$$CEL = AP \times CP / 100 \times F \times 1 / CBSA \times RS / 100 \times 10^6$$

AP : 1回当たりの製品使用量 [g]

CP : 製品中の成分濃度 [%]、本研究では MI=100 ppm=0.01%

F : 1日の使用頻度 [回/日]

CBSA : 被覆皮膚面積 [cm²]

RS : 皮膚への残留率 [%]

◇ シナリオ 7、8

$$CEL = F1 \times C \times Tder \times F2 \times F3 \times F4 \times 10^3$$

F1 : 製品中の成分濃度 (重量分率)、本研究では MI=100 ppm=1×10⁻⁴

C : 製品使用時の製品濃度 (希釈後濃度) [mg/cm³]

Tder : 皮膚に接触する水層の厚み [cm]

F2 : 媒体から皮膚への移行分率 [w/w%]

F3 : 皮膚への残留分率 [w/w%]

F4 : 1日あたりの使用回数 [回/日]

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

表 3-24 MI 含有消費者製品への曝露における CEL

シナリオ	対象製品	1 日あたり MI 適用量 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 日]	CEL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 日]
1	シャンプー (S) & コンディショナー (C)	4.5	0.045
2	S&C	27.4	0.28
3	S&C	12.18	0.10
4	S&C	23.6	0.22
5	ハンドソープ	2.4	0.0233
6	顔用・肌用クリーム	0.42	0.4200
7	洗濯用液体洗剤	0.96	0.0100
8	食器用液体洗剤	0.432	0.0045

④ MEL と CEL の比較

MEL は多くのシナリオにおいて CEL と同等またはそれ未満であり、CEL が保守的であることを裏付ける結果となった。また、反復使用において MEL は非加算的であることから、単純加算で求めた CEL が過大となり得る。

(c) リスク評価

消費者製品に含まれる MI への曝露シナリオ 1～9 について、予測曝露 (CEL) または実測曝露 (MEL) を用いたリスク評価結果をそれぞれ比較した (表 3-25)。AEL/CEL と mAEL/MEL を比較すると、リンスオフ製品では両指標は概ね整合しているが、実測ベースの mAEL/MEL の方がより安全余裕を示す傾向がある。一方、リーブオン製品では両指標とも 1 未満で、惹起リスクを否定できないことが示された。職業的高い使用 (シナリオ 2～4) では、CEL が単純加算により課題となり得るのに対し、MEL は非加算的・飽和的であり、mAEL/MEL は 1 近傍に収束するため、実測ベースの QRA がより現実的と考えられた。

表 3-25 予測曝露 (CEL) または実測曝露 (MEL) を用いたリスク評価結果

シナリオ	対象製品	標準計算／適用量に基づく評価		実測曝露量に基づく評価	
		CEL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 日]	AEL/CEL	MEL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 日]	mAEL/MEL
1	シャンプー (S) & コンディショナー (C)	0.045	3.33	0.045	2.67
2	S&C	0.28	0.54	0.133	0.90
3	S&C	0.10	1.50	0.125	0.96
4	S&C	0.22	0.68	0.130	0.92
5	ハンドソープ	0.0233	6.44	0.016	7.5
6	顔用・肌用クリーム	0.4200	0.28	0.327	0.37
7	洗濯用液体洗剤	0.0100	15.00	0.002	60
8	食器用液体洗剤	0.0045	33.33	0.001	120

(2) 考察及び課題や限界

- ・消費者・職業の実使用条件を模した in vitro 曝露測定 (MEL) は、従来の計算曝露 (CEL)

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.10 Rothe et al., 2017

の保守性を確認しつつ反復使用時の「単純加算」による過大推定を是正し、また CEL が考慮できていない「短時間曝露後の皮膚への残存量」や「皮膚における飽和状態」を含む有効な精緻化手段である。

- ・ リンスオフ製品（シャンプー、コンディショナー、ハンドソープ、ホームケア製品）は反復適用でも皮膚内への取り込みは非加算的・飽和的であり、各回のすすぎ工程でほぼ除去されるため MEL は適用量よりも大幅に低い。一方、リーブオン製品は同配合濃度でも MEL が高く、 $mAEL/MEL < 1$ となり、惹起リスクを否定できない。また、角質層のリザーバー効果は認められず、表皮・真皮・受容液での回収が支配的であった。
- ・ Yazar 2015 はハンドソープ 100/50 ppm への曝露では既感作者に惹起が生じ、非感作者には惹起なしと報告。本研究のハンドソープに係るシナリオ 5 の MEL ($0.016 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$) から、惹起閾値はこれより低いと推定され、既感作者ではリンスオフ製品でも惹起が起こり得ることが示唆された。
- ・ Lundov 2011 はクリームでは $0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ でも一部惹起と報告しており、既感作者に対するリーブオン製品の許容性は低いことを再確認した。
- ・ OECD TG 428 の試験系は質量バランスが $100 \pm 10\%$ に収まり、測定・回収の確からしさが高い。検出限界に依存するところはあるが、他の成分にも適用することで、複合的・反復的曝露シナリオの再現が可能である。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.11 Costigan & Lopez-Belmonte, 2017

3.2.11. Costigan & Lopez-Belmonte, 2017⁵³

An approach to allergy risk assessments for e-liquid ingredients.

- ・電子タバコのリキッドに含まれる皮膚感作性物質について、化粧品業界で確立された QRA 手法を修正したものを適用し、複数の試験結果の WoE に基づいた AEL と消費者が実際に電子タバコを使用する際の曝露条件パラメータを使用して、電子タバコリキッドに含まれるシンナムアルデヒドとオイゲノールの最大許容濃度を求めた。また、呼吸器感作性物質については、カカオ殻エキスを例として許容曝露濃度と消費曝露レベルを比較し、リスク評価のケーススタディを行った。
- ・評価対象物質：シンナムアルデヒド、オイゲノール、カカオ殻エキス
- ・評価対象製品：電子タバコ

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価【皮膚感作性物質】

① ハザードの特定と NESIL の設定

LLNA (局所リンパ節試験)、HRIPT (ヒト反復パッチテスト)、Buehler 試験、GPMT、または既存の文献データなどの Weight of Evidence に基づきハザードの特定を行い、シンナムアルデヒドとオイゲノールの NESIL を、それぞれ 590 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、5900 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ と設定した。

② SAF の設定

以下の 3 要素を考慮し、SAF=90 とした。

- ・個体差：10 (人による感受性の違いを考慮)
- ・マトリックス効果：3 (電子リキッド中の溶媒 (PG/VG) や刺激物が、成分の浸透を促進する可能性を考慮)
- ・製品使用条件：3 (使用頻度、期間、口腔粘膜の状態 (炎症など) を考慮)

③ 各製品の AEL の設定

式 $\text{AEL} = \text{NESIL} / \text{SAF}$ より AEL を算出した結果、シンナムアルデヒドとオイゲノールの AEL は、それぞれ 6.55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、65.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となった。

(b) 有害性評価【呼吸器感作性物質】

電子タバコに含まれるカカオ殻エキスのケーススタディについて

カカオ殻エキスは、電子タバコ用香料として用いられ、また職業曝露研究で呼吸器感作の

⁵³ Costigan, S., Lopez-Belmonte, J., 2017. An approach to allergy risk assessments for e-liquid ingredients. Regul Toxicol Pharmacol 87, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.04.003>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.11 Costigan & Lopez-Belmonte, 2017

可能性が報告されている。製菓工場などでの疫学調査では、カカオ粉塵への曝露により IgE 抗体の産生や職業性喘息などの呼吸器症状が認められ、I 型アレルギー惹起能が示唆されている。また、カカオ殻エキスにはタンパク質が数～十数%含まれ、多くの高分子有機性呼吸器アレルゲンがタンパク質（特に酵素）であることから、吸入用リキッド中に含まれる場合のリスクが懸念される。本論文では、酵素アレルゲンに基づく DMEL を援用してカカオ殻エキスの許容濃度を算出する。

① 電子タバコにおけるカカオ殻エキスの許容曝露量

カカオ殻エキスに含まれる酵素タンパク質の DMEL として 15 ng/m³⁵⁴を用いた。この値は酵素を含む洗剤・洗浄製品を 6 か月間使用しても感作が認められなかった際の臨床データや、職業曝露限界（5-60ng/m³）を根拠として算出したものである。

② 安全係数の設定

カカオ殻エキス中の「アレルゲン性タンパク質」への換算のため、以下の安全係数を導入した。

- ・ 肺への効率的送達に対する安全係数：10（工場粉塵では呼吸可能分画が全体の約 23% であるのに対し、電子タバコのエアロゾルはより効率的に肺に達すると想定し、上乘せした値とした。）
- ・ タンパク質組成に対する安全係数：0.2（カカオ殻エキス中のタンパク質のうち、酵素など「典型的な呼吸器アレルゲン」になりうる分画は多くても約 20%と仮定し、「総タンパク質量」の 1/5 を「最悪のケースにおける 1 つのアレルゲン性酵素」とした。）

③ カカオ殻エキス由来タンパク質としての許容曝露濃度の設定

下記式より AEL（もしくは、AEL 相当の許容吸入濃度）を算出した。

$$\begin{aligned} \text{AEL} &= \text{DMEL} / \left([\text{効率的な肺送達のための安全係数}] \times [\text{タンパク質混合物中の個々のアレルゲン酵素の最大レベル}] \right) \\ &= 15 \text{ [ng/m}^3\text{]} / (10 * 0.2) \\ &= 7.5 \text{ [ng/m}^3\text{]} \end{aligned}$$

(c) 曝露評価【皮膚感作性物質】

① CEL（消費者曝露レベル）の算出式

電子タバコリキッド中の感作物質が Y%w/w の時、実際に消費者が電子タバコを使用する際の口腔粘膜への感作性物質の曝露量について以下を前提条件として算出式を作成した。

⁵⁴ Basketter, D.A., et al., 2010. Defining occupational and consumer exposure limits for enzyme protein respiratory allergens under REACH. Toxicology 268, 165e170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.014>.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.11 Costigan & Lopez-Belmonte, 2017

[曝露条件]

- ✓ 1 パフあたりの最大送達量（製剤量）：35mg（現実的な最悪のケースとして設定）
- ✓ 曝露表面積：45.8cm²（口蓋と舌背の平均面積。エアロゾルが主に沈着すると仮定。）
- ✓ 蓄積係数（Accumulation SAF）：3（頻繁な使用による成分の蓄積を考慮）
- ✓ 成分が Y%w/w で含まれている場合、CEL は次式で表される。

[算出式] CEL = 蓄積係数 [-] × 製剤中の成分濃度 [%w/w]

$$\begin{aligned} & \times 1 \text{ パフあたりの製剤量 [mg]} / \text{曝露表面積 [cm}^2\text{]} \\ & = 3 \times (Y/100) \times 35/45.8 \\ & = 0.023Y \text{ [mg/cm}^2\text{]} \end{aligned}$$

(d) 曝露評価【呼吸器感作性物質】

① CEL（消費者曝露レベル）の設定

実際に消費者が電子タバコを使用する際に電子タバコから発生するエアロゾルを測定（※）し、電子タバコ喫煙によるカカオタンパク質摂取濃度を推定した。

※電子タバコ（Vype eSick）を用いて、喫煙マシンで生成したエアロゾル（50L）をフィルター捕集し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動／銀染色分析によりタンパク質（及びペプチド）を定量した。カカオ殻エキスを含む電子タバコリキッド中の総タンパク質濃度は 25ppm とし、無香料の電子タバコリキッドをコントロールとして使用した。

測定の結果、無香料電子タバコリキッドのエアロゾルにタンパク質は含まれていなかったのに対し、香料付き電子タバコリキッドのエアロゾルは総タンパク質濃度（ペプチドを含む）2000ng/m³を超えていた。

(e) リスク評価【皮膚感作性物質】

皮膚感作性物質としてシンナムアルデヒド及びオイゲノールを例に、感作性リスクが許容される場合の電子タバコリキッド中の感作性物質濃度 Y%w/w を求めた。

- ✓ シンナムアルデヒド（Cinnamaldehyde）
分類：中程度の感作性物質（Moderate sensitiser）
NESIL 値：590 µg/cm²
AEL=6.55 [µg/cm²]、CEL=0.023Y [mg/cm²] より
AEL/CEL>1 で感作リスク許容となるため、最大許容濃度は 0.28%w/w となる。
- ✓ オイゲノール（Eugenol）
分類：弱い感作性物質（Weak sensitiser）
NESIL 値：5900 µg/cm²
AEL=65.5 [µg/cm²]、CEL=0.023Y [mg/cm²] より
AEL/CEL>1 で感作リスク許容となるため、最大許容濃度は 2.85%w/w となる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.11 Costigan & Lopez-Belmonte, 2017

(f) リスク評価【呼吸器感作性物質】

カカオ殻エキスを由来タンパク質の AEL ($7.5\text{ng}/\text{m}^3$) CEL ($2000\text{ng}/\text{m}^3$) を比較したところ、CEL が AEL を大きく超過することが示唆された。

(2) 考察及び課題や限界

(a) 皮膚感作性物質

- ラベル等で接触感作性物質が含まれていることを知らせるための情報提供濃度閾値について、EU 化粧品指令では、leave-on 製品：0.001% (10ppm)、rinse-off 製品：0.01% (100ppm) とされている。e-liquid エアロゾルは唾液による rinse-off が起こるため、100ppm を出発点とする。実際に口腔が曝露するのは原液ではなく、空気で希釈されたエアロゾルであるため、1 パフあたり最大 22mg のエアロゾル (最大でも約 22 μL)、パフ容量 264mL (Thlih ら) であるとき、e-liquid は空気中で約 $0.022/264 \div 8 \times 10^5$ (1 万倍以上) 希釈されることになる。これを踏まえ、化粧品の rinse-off 製品の閾値 100ppm に、さらに 10 倍の希釈率をかけ、1000ppm (0.1%w/w) とすることを推奨する。
- 0.1%という閾値は、混合物中の感作物質に対する EU CLP 規則のラベリング閾値 (0.1%)、及び Dermal Sensitisation Threshold (DST) の値 (非反応性：900 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、反応性：64 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) から推定される実質的な濃度レンジ (おおよそ 0.05-0.7%) とも整合している。
- 口腔粘膜における誘導の閾値に関する直接的なデータが不足しており、皮膚感作のデータを代用している (ただし、口腔粘膜は皮膚より透過性が高い可能性があるため、安全係数でカバー)。

(b) 呼吸器感作性物質

- カカオの事例が示すように、呼吸器アレルゲン (タンパク質など) は極めて微量でもリスクとなる。また、タンパク質の熱変性や分解がどの程度アレルゲン性を低下させるかは不明であり不確実性が大きいので、「成分として使用しない (除外する)」ことが唯一の実用的なリスク管理策である。
- 天然エキスを使用する場合は、「タンパク質フリー (protein-free) のみ使用」というリスク管理方針を提案する。
- 呼吸器感作の閾値については不明な点が多く、提案された DMEL は職業曝露データからの推定に依存している。
- IgE を介さない食物アレルギー (遅延型など) についてはメカニズムが複雑であり、定量的なリスク評価が困難。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

3.2.12. Ezendam et al., 2018⁵⁵

Skin sensitisation quantitative risk assessment (QRA) based on aggregate dermal exposure to methylisothiazolinone in personal care and household cleaning products

- ・ パーソナルケア製品及び家庭用洗浄製品に含まれる保存料メチルイソチアゾリノン (MI) について、一般消費者における複数製品からの総曝露に基づき定量的リスク評価 (QRA) を実施した。QRA では、2 つのシナリオを設定し、シナリオ 1 は MI 規制導入前、シナリオ 2 は EU におけるパーソナルケア製品に対する MI 規制 (リンスオフ 15ppm、リーブオン禁止) 適用後とし、規制措置の有効性を評価した。QRA は LLNA の EC3 より導出した AEL と、シナリオに基づいて計算した人口全体の「最大一日あたり経皮曝露量」分布を比較した。
- ・ 評価対象物質：メチルイソチアゾリノン (MI)
- ・ 評価対象製品：パーソナルケア製品と家庭用洗浄製品

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

MI の PoD は、LLNA 試験から導出した。入手可能な LLNA データ EC3=0.4%⁵⁶⁵⁷に 250 を乗じて換算し、NESIL=100 μ g/cm²を PoD とした。さらに、SAF として、個体差 10、種差 15、曝露頻度 3 を適用し、AEL = 0.22 μ g/cm² (=100/(10 $\times$ 15 $\times$ 3)) と算出した。

① SAF の設定について

個体差は人間間の感受性のばらつきをカバーするためのデフォルト値とする SAF10 を採用した。種差は、NESIL が LLNA データ由来であるため、ヒト閾値との乖離を補正する必要がある。LLNA EC3 とヒト閾値 DSA05 (皮膚感作の発生率 5%を引き起こす皮膚面積当たりの用量) を用いた線形回帰分析に基づき 95%タイルで設定⁵⁸し SAF15 とした。

⁵⁵ Ezendam, J., Bokkers, B.G.H., Bil, W., Delmaar, J.E., 2018. Skin sensitisation quantitative risk assessment (QRA) based on aggregate dermal exposure to methylisothiazolinone in personal care and household cleaning products. Food Chem Toxicol 112, 242–250.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.054>

⁵⁶ Basketter, D.A., Gilmour, N.J., Wright, Z.M., Walters, T., Boman, A., Lidén, C., 2003. Biocides: characterization of the allergenic hazard of methylisothiazolinone. J. Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol. 22, 187–199.

⁵⁷ SCCS, 2015. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94). Submission III (sensitisation only).

⁵⁸ Bil, W., Schuur, A.G., Ezendam, J., Bokkers, B.G.H., 2017. Probabilistic derivation of the interspecies assessment factor for skin sensitization. Regul. Toxicol. Pharmacol. 88, 34–44.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

曝露頻度については、反復曝露は低頻度曝露と比較してより皮膚感作を惹起する^{59,60,61,62}ことが示されているが、実験と実際の差異を補完できる係数は不明であり、実証することは困難であるため、Basketter と Safford (2016)⁶³が提案した SAF 3 を使用した。製品マトリックス要因については、製品中の刺激物質を考慮するが、それらの物質は PCPs よりも HCPs に含まれる可能性が高いと想定し、HCPs のみに曝露評価における曝露量に係数 3 を乗じた (リスク評価段階で適用)。

(b) 曝露評価

パーソナルケア製品 (PCPs) と家庭用洗浄製品 (HCPs) の使用実態、及び 2014 年の規制前後 (2 つのシナリオ) の濃度データを確率論的集約曝露モデル PACEM に投入して身体部位別の 1 日皮膚負荷量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を推定し、その中から最大の「一日最大経皮曝露量」を抽出し、分布を得た。

2 つのシナリオにおける PCPs 中 MI 濃度は以下の通りに設定した。

シナリオ 1 欧州市場で入手可能な PCPs・HCPs の MI 濃度実測データに基づき、現在の市場状況を表した。

シナリオ 2 化粧品規制の改正に伴い、PCPs 中 MI 含有濃度をリンスオフ製品では最大 15ppm、リーブオン製品では 0ppm とした。HCPs はシナリオ 1 と同じとした。

① 製品中 MI 含有量の設定

濃度データは公開文献から入手した。また、製品における MI の含有の有無については、ラベル調査からは「MI 非含有の割合 (=ゼロの割合)」を導出し、ターゲット調査のみの製品についてはゼロの割合を 99%と設定した。

製品中 MI 濃度の濃度分布は、製品群ごとに 400 データをシミュレーションした。ゼロの割合に応じて含有濃度=0 を割り当て、残りは以下に示す濃度分布から乱数を抽出して設定した。

✧ 製品の MI 濃度は製品群内において対数正規分布すると仮定し、製品群において

⁵⁹ Basketter, D.A., Jefferies, D., Safford, B.J., Gilmour, N.J., Jowsey, I.R., 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.

⁶⁰ Jensen, C.D., JD, J.O., Menne, T., Andersen, K.E., 2005. Methyl dibromo glutaronitrile contact allergy: effect of single versus repeated daily exposure. *Contact Dermatitis* 52, 88–92.

⁶¹ Paramasivan, P., Lai, C., Pickard, C., Ardern-Jones, M., Healy, E., Friedmann, P.S., 2010. Repeated low-dose skin exposure is an effective sensitizing stimulus, a factor to be taken into account in predicting sensitization risk. *Br. J. Dermatol.* 162, 594–597.

⁶² Yazar, K., Lundov, M.D., Faurschou, A., Matura, M., Boman, A., Johansen, J.D., Liden, C., 2015. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. *Br. J. Dermatol.* 173, 115–122.

⁶³ Basketter, D.A., White, I.R., 2016. Legislative aspects of cosmetic safety in the European Union: the case of contact allergy. *Cosmetics* 3, 17–23.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

複数のサンプルデータを入手した場合は幾何平均 (GM) と幾何標準偏差 (GSD) を導出した。

- ✧ シミュレートした濃度は、実測における最小濃度×1/10 と最大濃度×10 の値でカットオフした。
- ✧ MI が保存料として機能するために必要な濃度の限界値が設定されており、それが上記の最小濃度、最大濃度の範囲内である場合はその限界値をカットオフ値とした。
- ✧ シナリオ 1 では、欧州化粧品規則によって化粧品における最大許容濃度は 0.01% とされていたが、現実にはその値を超える濃度が測定されていた。そのため、より現実的な曝露状況を反映し、上限を 200mg/kg (0.02%) とした。
- ✧ シナリオ 2 では、リンスオフ製品は上限 15ppm とした。
- ✧ 製品の MI 濃度データが 1 つしか入手できなかった場合、最小値、2 つの最頻値、最大値で定義される台形分布を設定した。2 つの最頻値は、測定データの 1/2 倍及び 2 倍の値に設定した。

② 製品の使用実態

PCPs の使用実態は、フランス、ドイツ、英国、スペインで実施された使用頻度調査 (ETCD)、及びスコットランドで実施された使用量調査 (ISC,ALBA) のデータを用いた (詳細は Hall ら(2011、2007)^{64,65}を参照)。HCPs 使用データは英国、ドイツ、デンマーク、スウェーデンの 4 か国 (n=1629) の個人を対象とした使用量調査⁴⁸のデータを用いた。

③ 総曝露量の分布

人口集団における個人の 1 日当たりの総曝露量の分布は PACEM を用いて計算した。曝露を受けた個人の製品使用パターンに基づいて 1 日の製品曝露量を合計することで総曝露量を算出する。PACEM の製品指標データは様々な製品の使用頻度と 1 回の使用量から構成され、PACEM 曝露モデルは、調査データベースから個人の製品使用と個人データを繰り返しサンプリングし、さらに製品中の MI 濃度と組みあわせることで曝露を推定する。

本研究では、16 万人の母集団を対象に、1 日当たりの経皮曝露量をシミュレーションした。手順は以下の通りとなる。

- 1) PCPs 使用頻度調査からの無作為に 1 名選択し、このシミュレーション個体について各製品の PCPs 使用量情報から使用量をサンプリングした。

⁶⁴ Hall, B., Steiling, W., Safford, B., Coroama, M., Tozer, S., Firmani, C., McNamara, C., Gibney, M., 2011. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. Food Chem. Toxicol. 49, 408–422.

⁶⁵ Hall, B., Tozer, S., Safford, B., Coroama, M., Steiling, W., Leneveu-Duchemin, M.C., McNamara, C., Gibney, M., 2007. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments. Food Chem. Toxicol. 45, 2097–2108.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

- 2) このシミュレーション個体に整合する HCPs の製品使用を得るため HCPs 使用データから同一の性別の人物を選択した。
- 3) 選択した人物の HCPs 使用データをシミュレーション個体に割り当てた。
- 4) HCPs の使用実態調査では、世帯内で HCPs を最も頻繁に使用する者（家庭内の清掃を担う者）を対象としており、調査データはこれらの製品の使用者のみを代表する。そこで、HCPs を使用しない者も考慮するため、成人の半数のみが清掃を行い、HCPs を使用すると仮定した。非使用者を反映するため、8 万人からなるモデル集団を複製し、半分には上述の HCPs の使用による曝露を考慮し、もう半分には HCPs による曝露をゼロとした。
- 5) 各製品の曝露の算出にあたっては、使用する製品によって身体の曝露を受ける部位が異なるため身体の部位（頭部、胴体、腕、手、脚、足）ごとに以下の式により製品使用中の MI の経皮曝露量を求めた。

$$\text{Dermal load} = A_{\text{prod}} \times EF \times wf / S_{\text{skin}}$$

A_{prod} : 製品の使用量 [μg]

EF : 曝露率 [—]

wf : 製品中の MI 重量分率 [—]

S_{skin} : 曝露する身体の部位の皮膚表面積 [cm^2]

曝露率とは製品の使用中に皮膚に付着する製品の割合を指しており、PCPs の曝露率は SCCS (2016) ⁶⁶で定義された保持係数を等しいと仮定、HCPs については Nijkamp ら (2015) ⁴¹の記載 (表 3-15) に次の修正を加えた値を用いた。洗浄シートに移行率は 15%、スプレーは以前の推定値の 1/80 (手 0.00063)、液体クリーナーは 1/10 (手 0.00018、腕 0.0052) とした。

- 6) 以上、16 万人の母集団の各個人について 14 日間の期間にわたり、全製品の曝露を合算した 1 日当たりの総曝露量を算出した。

(c) リスク評価

本研究におけるリスク指標は「感作リスク群の規模」つまり「AEL を超える曝露をある時点で経験する人口割合」とし、次の 2 段階手順で求めた。まず、個人ごとに「観察した全期間 (14 日) × 全身部位 (頭・体幹・腕・手・脚・足)」で算出した曝露量の中から最大の「一日最大経皮曝露量」を抽出し、人口全体の「最大一日あたり経皮曝露量」の分布を得た (表 3-26)。次に、得られた分布から「最大一日あたり経皮曝露量が AEL を上回る個人の割合」を算出した。これを 2 つの各シナリオで行った。

⁶⁶ SCCS, 2016. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation. 9th revision, SCCS/1564/15.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

表 3-26 人口全体の最大 1 日あたり経皮曝露量分布

シナリオ 1								
%タイル	10%	25%	50%	75%	90%	95%	99%	99.9%
経皮曝露量[μg/cm ²]	0.0	0.0	0.0	0.0002	0.002	0.006	0.07	1.1
シナリオ 2								
%タイル	10%	25%	50%	75%	90%	95%	99%	99.9%
経皮曝露量[μg/cm ²]	0.0	0.0	0.0	0.0002	0.002	0.005	0.03	1.0

また、製品群別の寄与を評価するため、「PCPs のみ」「HCPs のみ」「PCPs+HCPs」で AEL 超過割合をそれぞれ算出し、それらの差から各群の相対寄与（製品群寄与率: PCR）を評価した。PCR は以下の式で定義した。PCR が 0 とは当該製品を除外しても AEL 超過割合は変わらず寄与がないことを意味し、一方 PCR が 1 とは当該製品を除外すると AEL 超過が 0 になり、その製品が超過の原因に単独で強く寄与していることを意味する。

$$PCR_{product\ i} = \frac{f_{>AEL}(All\ Products) - f_{>AEL}(Excluding\ Product\ i)}{f_{>AEL}(All\ Products)}$$

$f_{>AEL}$: AEL を超える母集団の割合

① リスク評価結果

2 つのシナリオの 99.9%タイル値はシナリオ 1 : 約 1.1μg/cm²、シナリオ 2 : 1.0μg/cm² であり（表 3-26）、いずれも AEL 0.22μg/cm² を大幅に上回ることから、AEL を超過する集団は明らかに存在することが示唆された。また、両シナリオにおける製品群（HCPs、PCPs）の AEL 超過への寄与率を（表 3-27）に示す。シナリオ 1 では PCPs と HCPs の両方が AEL 超過（人口の 0.7%）に寄与しており、そのうち約 70%は HCPs のみでも AEL を超える。シナリオ 2 では PCPs 由来の曝露は AEL 未満（0%）となるため PCPs 単独ではリスク無しとなるが、全体では 0.5%が AEL を超えており、HCPs 由来の曝露が支配的であることが示された。

表 3-27 AEL を超える MI に曝露する人口割合

シミュレーション条件	全製品を考慮	HCPs のみ考慮	PCPs のみ考慮
シナリオ 1	0.7%	0.5%	0.2%
シナリオ 2	0.5%	0.5%	0%

② シナリオ 1 におけるリスクへの製品別寄与率

シナリオ 1 においてリスクに最も寄与する 8 つの製品は寄与率の高いものから順に多目的クリーナーワイプ、床用クリーナーワイプ、台所用クリーナーワイプ、ガラス用クリーナーワイプ、床用液体洗剤、台所用液体洗剤、浴室用クリーナーワイプ、浴室用液体洗剤であった。リスクに大きく寄与する製品は全て HCPs であり、特にクリーニングワイプの寄与が最も高く、次いで液体洗剤であった。これは、これらの製品には高濃度の製品が含まれること、PCPs と比較して MI を含む製品の割合が比較的高いこと、またリスク特性評価において HCPs において追加の SAF 3 が適用（濃度が 3 倍）されているためと考え

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.12 Ezendam et al., 2018

られる。

(2) 考察及び課題や限界

- QRA を MI に適用した結果、人口の一部が MI 接触アレルギーのリスクにさらされていることを示し、PCPs だけでなく HCPs も重要な曝露源でありリスクに大きく寄与していることが示唆された。そのため、PCPs への MI の使用規制後も HCPs 由来の曝露により感作リスクは残存している。
- PACEM を用いた総曝露量の推定において、曝露を推定する部位を頭部、体幹、腕、手、脚、足とすることが最適な分割かどうかは十分に解明されていない。また、曝露による皮膚吸収後、皮膚免疫細胞が活性化しランゲルハンス細胞がリンパ節に移動する際、隣接部位への曝露が同じリンパ節を標的とすることを考慮すると、身体の部位の分割及び部位の選択が総曝露量の結果に影響を与える可能性があるが、依然として解明されていない。
- 入力データ（製品濃度）には限界があり、入手可能な MI 濃度は、国、製品、時期の選択に偏りがあるため、完全に代表的ではない可能性がある。
- 塗料は高濃度で MI が含まれていた例があるが PACEM に実装することができていない。使用頻度は低いですが、使用日に塗料を介した MI への曝露が総曝露量を押し上げ AEL を超える可能性がある。洗顔料も同様に高濃度の MI が含まれているが PACEM には含まれていない。そのため、リスクは過小評価されている可能性がある。
- 現在は曝露時間を 24 時間としているが、惹起に関連する適切な曝露評価時間は不明であり 24 時間よりも長い可能性がある。また、物質の物理的・化学的特性にも影響を受ける可能性がある。
- HCPs における MI の使用は現状では無規制であるが総曝露リスクの主要因となっている。消費者が MI を含む製品を避けアレルギーの発症を防ぐためにも、MI を含む全消費者製品の正確な成分表示の徹底が必須である。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

3.2.13. Garcia-Hidalgo et al., 2018⁶⁷

Aggregate consumer exposure to isothiazolinones via household care and personal care products: Probabilistic modelling and benzisothiazolinone risk assessment

- ・家庭用ケア製品・パーソナルケア製品のイソチアゾリノン類について、個人ベースの確率論的集約曝露モデルを用い、複数製品による身体部位別の一日皮膚内総曝露量を推定した。また、イソチアゾリノン類の1つである1,2-ベンゾイソチアゾール-3-(2H)-オン (BIT) を例として、内部曝露における許容曝露量 (AEL) と身体部位別の一日皮膚内総曝露量を比較し、定量的リスク評価を実施した。
- ・評価対象物質: 4種のイソチアゾリノン類 (1,2-ベンゾイソチアゾール-3-(2H)-オン (BIT)、2-オクチル-3(2H)-イソチアゾリノン (OIT)、2-メチルイソチアゾリン-3(2H)-オン (MI)、及び5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (CMI))、但し定量リスク評価は BIT のみ
- ・評価対象製品: パーソナルケア製品と家庭用洗浄製品

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

BIT について有害性評価を行った。従来の QRA アプローチでは消費者外部曝露推定値 (CEL_{ext}) と許容曝露レベル (AEL_{ext}) を比較してリスク評価を行うが、本研究では皮膚内部の曝露を推定しリスク評価を行う。したがって、NESIL についても外部曝露に基づいて計算された $NESIL_{ext}$ を内部曝露の $NESIL_{int}$ に変換する必要がある。 $NESIL_{int}$ 値は Basketter ら (1999⁶⁸、2005⁶⁹) のデータを使用し、(式 1) を用いて変換 (BIT 360 ppm、9 回/3 週間、24 時間/回適用、 k_p 0.000505 cm/h $\Rightarrow$ 曝露期間 24 時間/回・日) したところ、 $4.37\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。(詳細は SI 参照)

$$E_{it} = C_{CP} \times f_{event} \times t_{event} \times k_p \quad \text{式 1}$$

E_{it} : 1 日・単位面積当たり皮膚内曝露量 [$\text{ng}/\text{cm}^2 \text{ d}$]

C_{CP} : 製品中イソチアゾリノン濃度 [ng/cm^3]

f_{event} : 製品使用頻度 [1/日]

t_{event} : 製品の 1 回あたりの使用時間 (塗布時間) [h]

⁶⁷ Garcia-Hidalgo, E., Schneider, D., von Goetz, N., Delmaar, C., Siegrist, M., Hungerbühler, K., 2018. Aggregate consumer exposure to isothiazolinones via household care and personal care products: Probabilistic modelling and benzisothiazolinone risk assessment. *Environ Int* 118, 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.047>

⁶⁸ Basketter, D.A., Rodford, R., Kimber, I., Smith, I., Wahlberg, J.E., 1999. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis* 40, 150–154.

⁶⁹ Basketter, D.A., Clapp, C., Jefferies, D., Safford, B., Ryan, C.A., Gerberick, F., et al., 2005. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. *Contact Dermatitis* 53, 260–267.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

k_p : 物質固有の皮膚透過係数 [cm/h]

さらに、SAF として、種内差 10、マトリックス係数（刺激物の影響、HCP のみ）3、使用上の考慮事項（感作の遅延、皮膚の部位の差及びバリアの完全性）として 10、total SAF 300 を適用し、BIT の $AEL_{int} = 14.6 \text{ ng/cm}^2$ と算出した。

(b) 曝露評価

スイスで行った市場調査では、1948 製品のラベルスクリーニングの結果、HCP239 品目（557 品目中 42.9%）、成人用 PCP97 品目（2366 品目中 7.7%）、及び乳幼児用 PCP8 品目（125 品目中 6.4%）に少なくとも 1 種類のイソチアゾリノン類が含まれていた。また、スイス国民を対象に行ったアンケート調査からは HCP 及び PCP の使用パターンデータ（年齢 ≤ 1～91 歳を含む 669 人（18%）の使用可能データ）を入手した。さらに、アンケート調査に基づき、各製品カテゴリにおいて最も使用される製品ブランドのうち HCP 69 種と PCP 19 種の製品中イソチアゾリノン含有量を測定した。

曝露量の計算は PACEM-KD を用いて、上記調査データ及び曝露時間、希釈量、皮膚透過係数を考慮して、式 1 により身体別（顔・唇・目、頭部、首、胴体、腕、脇、手の甲、手のひら、デリケートゾーン、脚、足）の 1 日あたり単位面積当たり皮膚内曝露量 (E_{it}) を算出した。

① 製品中イソチアゾリノン濃度

製品中イソチアゾリノン濃度の分析結果は、HCP では CMI、MI、BIT、OIT において、それぞれ 4.3～10、3.5～279、3.8～186、7.9 ppm（1 製品のみ）、PCP については、MI と CMI でそれぞれ 1.3～133 ppm と 4.8 ppm（1 製品のみ）であった。

PACEM-KD 入力値は、ブランド別測定濃度、及び使用ブランドの調査に基づき、個人の使用ブランド分布で重みづけサンプリングを行った。その際、同一ブランド内では同一製品カテゴリにおける濃度は一定であると仮定した。また、該当する製品の濃度が分析されていなかった場合、これらのブランドの使用割合はカテゴリ内で分析されたブランドに均等に割り当てた。

② 希釈の有無の考慮

アンケート調査において、特定の HCP カテゴリにおいて使用時の希釈を示唆した場合、希釈を考慮した。PCP については、シャンプー、液体ハンドソープ、浴用石鹸、歯磨き粉について希釈を考慮した。希釈割合については別途、スポンジとウェットティッシュの吸水能力、及びシンク・バケツ・浴槽での希釈を調査し、分布を設定した。

希釈濃度の計算に使用した塗布量/使用量 (m_{CP}) については、PCP はアンケート調査回答の写真に基づき評価を行い、HCP は EPHECT プロジェクトで収集されたデータ⁷⁰をス

⁷⁰ EPHECT, 2012. EPHECT report: survey on indoor use and use patterns of consumer products in eu

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

イスの人口に外挿し使用した。

③ 使用頻度 : f_{event}

使用頻度は以下に基づきモデル化した。

- ◇ 「1 日に X～Y 回」などの選択肢の場合、最小値 X と最大値 Y の一様分布とした
- ◇ 「1 日に Z 回」など正確な情報の場合、パラメータに単一の値を使用した。
- ◇ 「1 日に 1 回未満」の場合、ベルヌーイ確率分布を用いて特定の日の使用の有無を決定した。

④ 曝露時間 : t_{event}

HCP のみ、アンケート調査結果より使用頻度と同様に範囲回答は一様分布、点回答は点数としてモデル化した。PCP についてはアンケート調査を行っていないため、カテゴリ別に文献値または専門家判断により接触時間の範囲または点を設定し、モデル化した。

⑤ 皮膚透過係数 : k_p

皮膚透過係数は、オクタノール-水分配係数 (K_{ow}) や分子量/サイズなどの物理化学的特性に基づいてモデルを構築した。本研究においては、Mitragotri (2002)⁷¹ によって提案され、Lian et al. (2008)⁷² によって修正されたモデル (式 2) を選択し、4 種類のイソチアゾリノンについて推定した。

$$\log k_p = 0.7 \log K_{ow} - 0.0722 MW^{\frac{2}{3}} - 5.27 \quad \text{式 2}$$

MW: 溶質の分子量 [g/mol]

K_{ow} : オクタノール-水分配係数

k_p : [cm/s]

⑥ 総曝露量の分布

PACEM-KD において 20,000 名 (スイスの人口の男女比を考慮し、男性 9,899 名、女性 10,101 名) をシミュレートした。小児及び青年は、アンケート結果における成人の比率 (669 名中 16.6%) を考慮し、男性 1,485 名と女性 1,515 名のシミュレートを行い、また、HCP の使用状況はアンケートで調査しなかったため、MI 及び CMI への曝露量のみを推定した。曝露量の推定は独立した 7 日間について行い、シミュレートした各個人について、この 7 日間における最大曝露日を特定した。各個人の固有の最大曝露日から構築された総

member states. Available: [https://esites.vito.be/sites/ephect/Workingdocuments/EPHECT deliverables and documents/2](https://esites.vito.be/sites/ephect/Workingdocuments/EPHECT%20deliverables%20and%20documents/2) (Assessing [accessed 15 June 2017]).

⁷¹ Mitragotri, S., 2002. A theoretical analysis of permeation of small hydrophobic solutes across the stratum corneum based on scaled particle theory. J. Pharm. Sci. 91, 744-752.

⁷² Lian, G., Chen, L., Han, L., 2008. An evaluation of mathematical models for predicting skin permeability. J. Pharm. Sci. 97, 584-598.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

曝露量分布を（表 3-28）に示す。

表 3-28 イソチアゾリノン類の総曝露分布（身体部位別） [ng/cm²]

%タイル	P5	P25	P50	P75	P90	P99
BIT						
顔・唇・目	0	0	0	0	0	0
頭部	0	0	0	0	0	0
首	0	0	0	0	0	0
胴体	0	0	0	0	0	0
腕	0	0.0619	0.607	1.97	7.12	15.4
脇	0	0	0	0	0	0
手の甲	0	0.0827	0.628	1.98	7.12	15.4
手のひら	0	0.0991	0.663	2.05	7.26	15.4
脚	0	0	0	0	0	0
足	0	0	0	0	0.268	2.02
OIT						
顔・唇・目	0	0	0	0	0	0
頭部	0	0	0	0	0	0
首	0	0	0	0	0	0
胴体	0	0	0	0	0	0
腕	0	0	0	0	0.00132	0.625
脇	0	0	0	0	0	0
手の甲	0	0	0	0	0.00784	1.28
手のひら	0	0	0	0	0.00784	1.28
脚	0	0	0	0	0	0
足	0	0	0	0	0.00132	0.625
MI						
頭部	0	0	0	0	1.91×10^{-5}	6.18×10^{-5}
首	0	0	0	0	3.45×10^{-5}	6.54×10^{-5}
胴体	0	0	0	0	3.54×10^{-5}	6.54×10^{-5}
腕	0	3.96×10^{-7}	0.00262	0.0272	0.18	0.291
脇	0	0	0	0	3.55×10^{-5}	6.54×10^{-5}
手の甲	0	3.45×10^{-7}	0.0156	0.0752	0.276	0.549
手のひら	1.14×10^{-7}	0.00585	0.0362	0.111	0.423	0.949
脚	0	0	0	0	3.42×10^{-5}	6.54×10^{-5}
足	0	0	0	0	6.33×10^{-5}	0.0267
CMI						
顔・唇・目	0	0	0	0	2.95×10^{-6}	1.22×10^{-5}
頭部	0	0	0	0	6.65×10^{-6}	2.44×10^{-5}
首	0	0	0	0	4.06×10^{-6}	1.38×10^{-5}
胴体	0	0	0	0	3.97×10^{-6}	1.31×10^{-5}
腕	0	0	0	2.78×10^{-5}	0.0317	0.0835
脇	0	0	0	0	4.12×10^{-6}	1.37×10^{-5}
手の甲	0	0	0	3.35×10^{-5}	0.0317	0.0835
手のひら	0	0	0	3.35×10^{-5}	0.0317	0.0835
脚	0	0	0	0	4.06×10^{-6}	1.32×10^{-5}
足	0	0	0	0	2.84×10^{-4}	0.0477

小児及び青年について MI 及び CMI の経皮総曝露評価を行ったところ、一般的に成人よりも曝露量は低く、両化学物質の P99 は 0 であった。3000 人を対象にシミュレーションした最大総曝露量は MI では $1.15 \times 10^{-4} \text{ ng/cm}^2$ 、CMI では $1.54 \times 10^{-4} \text{ ng/cm}^2$ であり、曝露

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

源はシャンプーとシャワージェルのみであった。

⑦ 不確実性の分析

BIT について総曝露量に対する個々の入力パラメータの不確実性を、Sobol 分散分解法を用いて決定した。その結果、HCP カテゴリに関わらず、濃度パラメータが最大の一次 Sobol 指数 (0.615~0.878) を示しており、シミュレーションにおける曝露分散は、主に製品中の BIT 濃度の分散の寄与が高いことが示唆された。

⑧ 製品カテゴリの総曝露量への寄与

成人男女の手のひらにおける HCP 及び PCP の製品カテゴリの相対均寄与率を表 3-29 に示す。男女に関わらず、BIT 曝露量寄与率が高かったのは多目的洗剤（男性 34%、女性 35%）であり、ついで多目的洗剤スプレー（男性 30%、女性 18%）であった。OIT 曝露に寄与した HCP カテゴリは殺菌剤スプレーと床用液体洗剤だけであった。MI については男女ともに食器用洗剤が主な曝露源であり、男性で 57%、女性で 51%の寄与率であった。CMI の総曝露量に最も寄与したのは多目的液体洗剤（男性 64%、女性 67%）で、次いで床用液体洗剤（男性 32%、女性 29%）であった。昨今の化粧品規制の施行により、MI と CMI の総曝露量に寄与したのは 4 つの PCP カテゴリのみであった。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

表 3-29 手のひらへのイソチアゾリノン類の曝露に対する製品カテゴリ 寄与率 [%]

HCP								
BIT				OIT				
男性		女性		男性		女性		
製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	
多目的液体洗剤	33.7	多目的液体洗剤	35.4	殺菌剤	97.2	殺菌剤	97.7	
多目的洗剤スプレー	30.2	多目的洗剤スプレー	18.4	床用液体洗剤	2.8	床用液体洗剤	2.3	
食器用洗剤	12.1	台所用液体洗剤	16.2					
台所用液体洗剤	10.2	食器用洗剤						
床用液体洗剤	4.4	台所用洗剤スプレー						
台所用洗剤スプレー	3.5	床用液体洗剤						
多目的クリーナーウェットワイブ	3.4	浴室用洗浄スプレー	3.6					
浴室用洗浄スプレー	1.7	多目的クリーナーウェットワイブ	3.1					
HCP+PCP								
MI				CMI				
男性		女性		男性		女性		
製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	製品カテゴリ	寄与率	
食器用洗剤	57.1	食器用洗剤	51.4	多目的液体洗剤	63.8	多目的液体洗剤	66.8	
多目的クリーナーウェットワイブ	21.0	多目的クリーナーウェットワイブ	17.3	床用液体洗剤	32.2	床用液体洗剤	29.4	
浴室用洗剤スプレー	5.7	浴室用洗剤スプレー	12.2	カーペット用洗剤	2.0	カーペット用洗剤	2.5	
ガラスクリーナー スプレー	4.4	ガラスクリーナー スプレー	5.29	シャンプー	1.9	シャンプー	1.1	
多目的液体洗剤	3.5	台所用液体洗剤						
多目的洗剤スプレー	3.3	多目的液体洗剤						4.1
台所用液体洗剤	3.0	多目的洗剤スプレー						2.1
床用液体洗剤	0.9	床用液体洗剤						1.0
シャワージェル	0.5	台所用洗剤スプレー						0.9

(c) リスク評価

本研究におけるリスク指標は「AEL を超える曝露をある時点で経験する人口割合」である。最も曝露していた手のひらにおける BIT 総曝露量の平均値及び中央値は AEL_{int} を超えていなかったが、表 3-28 より P99 (=15.4) では手のひら、手の甲、腕で AEL を超えていた。被験者の大多数は女性(63%)で、年齢の中央値は 61 歳、主な曝露源は多目的液体洗剤、食器用洗剤、浴室・台所用洗剤であった。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.13 Garcia-Hidalgo et al., 2018

(2) 考察及び課題や限界

- PACEM-KD により経皮総曝露を考慮し、内部曝露 CEL_{int} と AEL_{int} を比較する高次定量リスク評価を実施した。
- BIT 及び OIT は PCP での使用が禁止されているが、HCP では高濃度使用があるため、BIT 及び OIT 総曝露量は CMI や MI より大きい傾向があった。一方、規制により MI/CMI 曝露への PCP の寄与は全体の <2% であった。
- イソチアゾリノン類の主曝露源は食器用洗剤、多目的用洗剤（液体・スプレー・ワイプ）、殺菌剤スプレーであった。また、リスク評価における BIT の AEL_{int} 超過者は人口の 1.14% であり、主な寄与製品は多目的クリーナー、食器用洗剤、浴室・台所用クリーナーであった。
- 子供の曝露は、PCP しか調査されなかったが、HCP の使用がイソチアゾリノンへの曝露量を高めている可能性があるため、未成年者における HCP からの曝露を今後調査する必要がある。
- HRIPT 値由来の保守的な NESIL 値の設定や $SAF=300$ の採用により、実リスクをやや過大評価している可能性がある。
- PACEM-KD は経皮吸収メカニズムアプローチを用いるが、実験研究による裏付けがなく生体内データでの検証が未了であるため、妥当性評価が必要である。
- パラメータの 1 つである kp は、計算データに依存し不確実性が大きく、皮膚部位における特性差、あるいは製品の成分や pH の影響を反映できていない。また、曝露の集約時間を 1 日に設定したが、免疫誘導に適切な期間は不明である。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.14 Lim et al., 2018

3.2.14. Lim et al., 2018⁷³

Non-cancer, cancer, and dermal sensitization risk assessment of heavy metals in cosmetics

- ・化粧品 200 製品（カラー100 品・非カラー91 品・日焼け止め 9 品）について評価対象物質の定量分析を行い、分析結果に基づいて非発がんリスク、発がんリスク、皮膚感作リスクを評価した。本調査では、皮膚感作リスクに係る項目について記載する。皮膚感作性リスク評価では、分析結果に基づいて推定した CEL と LLNA の EC3 に基づき設定した AEL を比較して評価した。
- ・評価対象物質：金属 15 種（Al、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Pb、Hg、Cd、Sb、Ti、Cr6+）、そのうち皮膚感作性リスク評価対象物質は Ni、Co、Cu、Hg。
- ・評価対象製品：化粧品（ボディクリームやローション、フェイスメイクやアイメイク、リップケア、シャワー用乳液、シャンプー、マニキュア、ヘアケア製品など）

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

各物質について LLNA の EC3 [%] から Safford (2008)⁷⁴ の関係式を用いて EC [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] を算出し、さらに Basketter et al. (2005)⁷⁵ の回帰式を用いてマウスからヒトへ換算し NESIL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] を導出した。さらに製品タイプに応じた SAF で NESIL を除することにより AEL を設定した。

(b) 曝露評価

CEL は本研究で行った化粧品中金属の定量分析結果（製品タイプにおける当該金属の最大濃度）と SCCS 2012⁷⁶ の既報データに基づく皮膚負荷量（製品タイプの 1 日使用量 [$\text{mg}/\text{日}$] と適用面積 [cm^2] から得られる）を用いて推定した。

① 製品中金属の定量分析

カラー化粧品（アイライナー n=13、アイシャドウ n=15、フェイスメイクアップ n=17、

⁷³ Lim, D.S., Roh, T.H., Kim, M.K., Kwon, Y.C., Choi, S.M., Kwack, S.J., Kim, K.B., Yoon, S., Kim, H.S., Lee, B.-M., 2018. Non-cancer, cancer, and dermal sensitization risk assessment of heavy metals in cosmetics. *J Toxicol Environ Health A* 81, 432–452. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1451191>

⁷⁴ Safford, R. J. 2008. The Dermal Sensitization Threshold: a TTC approach for allergic contact dermatitis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51:195–200. doi:10.1016/j.yrtph.2008.02.010.

⁷⁵ Basketter, D. A., C. J. Clapp, B. J. Safford, I. R. Jowsey, P. McNamee, C. A. Ryan, and F. G. Gerberick. 2008. Preservatives and skin sensitization quantitative risk assessment. *Dermatitis* 19:20–27.

⁷⁶ SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). 2012. The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 8th revision, SCCS/1501/12. https://health.ec.europa.eu/document/download/7f4cc04c-8658-43b9-b205-7a291218d3ba_en?filename=sccs_s_006.pdf

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.14 Lim et al., 2018

リップグロス n=7、リップティント n=15、リップバーム n=13、口紅 n=20)、非カラー化粧品 (ボディローション n=11、フェイスクリーム n=26、ヘアコンディショナー n=7、メイク落とし n=22、シャンプー n=13、シャワージェル n=12) について、67%硝酸を用いてマイクロ波分解を行い、ICP-MS 法により金属類の定量を行った。結果を表 3-30 に示す。

表 3-30 化粧品類の種類別の重金属濃度 (平均値±標準偏差) 及び範囲 ($\mu\text{g/g}$)

製品	製品	Co	Ni	Cu	Hg
カラー化粧品	アイライナー	11.80±12.07 (0.11-41.08)	6.31 ± 4.21 (0.76-13.30)	0.48 ± 0.58 (N.D.-1.94)	0.002 ± 0.003 (N.D.-0.01)
	アイシャドウ	1.70 ± 2.81 (0.003-9.77)	2.87 ± 2.77 (0.01-9.43)	0.30 ± 0.59 (N.D.-2.18)	0.23 ± 0.82 (N.D.-3.14)
	フェイスメイク	0.09 ± 0.09 (0.001-0.29)	0.48 ± 0.05 (N.D.-1.48)	0.13 ± 0.26 (N.D.-1.09)	0.002 ± 0.003 (N.D.-0.01)
	リップグロス	0.008 ± 0.008 (N.D.-0.02)	0.02 ± 0.04 (N.D.-0.10)	N.D.	N.D.
	リップティント	0.42 ± 1.56 (N.D.-6.06)	0.36 ± 1.07 (N.D.-4.17)	0.05 ± 0.17 (N.D.-0.65)	N.D.
	リップバーム	0.004 ± 0.010 (N.D.-0.04)	0.02 ± 0.05 (N.D.-0.18)	0.001 ± 0.003 (N.D.-0.01)	N.D.
	リップスティック	0.03 ± 0.05 (N.D.-0.22)	0.10 ± 0.14 (N.D.-0.59)	0.04 ± 0.11 (N.D.-0.46)	N.D.
非カラー化粧品	ボディローション	N.D.	0.001 ± 0.002 (N.D.-0.005)	0.03 ± 0.03 (N.D.-0.10)	N.D.
	フェイスクリーム	0.004 ± 0.01 (N.D.-0.04)	0.04 ± 0.11 (N.D.-0.46)	0.03 ± 0.08 (N.D.-0.40)	0.09 ± 0.37 (N.D.-1.84)
	ヘアコンディショナー	N.D.	0.01 ± 0.02 (N.D.-0.04)	0.02 ± 0.01 (0.005-0.05)	N.D.
	メイク落とし	0.002 ± 0.006 (N.D.-0.02)	0.04 ± 0.07 (N.D.-0.24)		
	シャンプー	N.D.	0.02 ± 0.04 (N.D.-0.09)		
	シャワージェル	N.D.±0.001 (N.D.-0.002)	0.03 ± 0.05 (N.D.-0.15)		
日焼け止め		0.003 ± 0.009 (N.D.-0.03)	0.07 ± 0.16 (N.D.-0.49)		

N.D., not detected.

② CEL 算出結果

CEL 算出結果は後述のリスク評価結果とあわせて示す。

(c) リスク評価

リスク判定は $\text{CEL} \leq \text{AEL}$ (すなわち $\text{AEL}/\text{CEL} > 1$) なら、誘導リスクは許容可能とした。リスク評価結果を表 3-31 に示す。本研究で評価した全ての製品において重金属類の AEL/CEL 比は 1 以上 (16.25~734,702.65) であることから、誘導リスクは低いと結論付けた。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.14 Lim et al., 2018

表 3-31 皮膚感作性リスク評価結果

物質	製品タイプ	CEL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{d}$)	SAF	NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{d}$)	AEL (NESIL/SAF) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	AEL/CEL
Ni	アイライナー	2.08×10^{-2}	300	401.07	1.34	64.33
	アイシャドウ	7.86×10^{-3}	300			170.13
	フェイスメイク	1.34×10^{-3}	300			1000.73
	リップ類	5.21×10^{-2}	300			25.65
	非カラー化粧品 ¹⁾	1.25×10^{-3}	100		4.01	3198.82
	日焼け止め	5.04×10^{-4}	300		1.34	2652.58
Co	アイライナー	6.42×10^{-2}	300	313	1.04	16.25
	アイシャドウ	8.14×10^{-3}	300			128.15
	フェイスメイク	2.62×10^{-4}	300			3985.69
	リップ類	7.58×10^{-2}	300			13.77
	非カラー化粧品 ²⁾	1.09×10^{-4}	100		3.13	28708.60
	日焼け止め	3.09×10^{-5}	300		1.04	33811.78
Cu	アイライナー	3.03×10^{-3}	300	47.86	0.16	52.63
	アイシャドウ	1.82×10^{-3}	300			87.82
	フェイスメイク	9.84×10^{-4}	300			162.14
	リップ類	8.13×10^{-3}	300			19.63
	非カラー化粧品 ³⁾	6.51×10^{-7}	100		0.48	734702.65
	日焼け止め	2.06×10^{-5}	300		0.16	7755.10
Hg	アイライナー	1.56×10^{-5}	300	46.6	0.16	9941.33
	アイシャドウ	2.62×10^{-3}	300			59.36
	フェイスメイク	9.03×10^{-6}	300			17208.49
	リップ類	N.C.	300			N.C.
	非カラー化粧品 ⁴⁾	2.10×10^{-5}	100		0.47	22239.18
	日焼け止め	3.74×10^{-3}	300		0.16	41.49

非カラー化粧品：最高濃度はフェイスクリーム¹⁾、²⁾、シャワージェル³⁾、⁴⁾で検出された。

N.C, Not calculated

(2) 考察及び課題や限界

- ・本データセット（韓国市場の 200 試料）において、Ni・Co・Cu・Hg の含有量に基づく皮膚感作性 QRA では、全製品タイプで AEL が CEL を上回り、消費者への誘導リスクは低いと評価できる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.15 Pack et al., 2021

3.2.15. Pack et al., 2021⁷⁷

Probabilistic risk assessment of preservatives in dishwashing detergents and wet wipes for Korean consumers

- ・食器用洗剤とウェットティッシュの使用による防腐剤（12 種）の曝露について、経皮・経口（食器に残留した洗剤の摂取）を考慮し、皮膚感作性リスク及び全身慢性リスクを評価している。本調査では、皮膚感作性リスクに係る内容のみ報告する。皮膚感作性リスクは、製品中の対象物質濃度測定によって得られた結果に基づく消費者曝露量と、HRIPT より導出した NESIL から安全マージン（MOS）を求めて評価した。
- ・評価対象物質：防腐剤 BIT 及び IPBC（防腐剤 12 種を対象としているが、感作性リスク評価を行ったのは 2 種のみ）
- ・評価対象製品：食器用洗剤、ウェットティッシュ

（1）方法及び結果

（a）有害性評価

BIT 及び IPBC の POD には、NESIL として Novick ら（2013）の値（HRIPT 閾値：45µg/cm²）⁷⁸及び Basketter ら（2008）⁷⁹の値（Cosmetic Ingredient Review が HRIPT に基づいて決定した値：310µg/cm²）を用いた。

（b）曝露評価

韓国のオンラインストアと小売店から購入した対象製品（食器用洗剤 105 種、ウェットワイプ 105 種）について、12 種の防腐剤の含有濃度を測定した。1 日の各防腐剤への曝露量は、NIER による曝露計算式（NIER,2020）、及び韓国消費者の曝露パラメータに基づきモンテカルロシミュレーションにより中央値及び上限値（P95）を推定した。

① 防腐剤含有量測定結果

食器用洗剤、ウェットティッシュ全体及びウェットティッシュローションにおける各防腐剤の検出率及び含有量を表 3-32、表 3-33 に示す。食器用洗剤では、BIT、メチルパラベン、安息香酸、2-フェノキシエタノール、カプリルグリコールが検出され、ウェットティッシュでは IPBC、CPC、安息香酸、2-フェノキシエタノール、カプリルグリコール

⁷⁷ Pack, E.C., Lee, H.G., Jang, D.Y., Sin, H.S., Kim, T.Y., Kim, H.S., Lim, K.M., Choi, D.W., 2021. Probabilistic risk assessment of preservatives in dishwashing detergents and wet wipes for Korean consumers. *Sci Total Environ* 782, 146829. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146829>

⁷⁸ Novick, R.M., Nelson, M.L., Unice, K.M., Keenan, J.J., Paustenbach, D.J., 2013. Estimation of the safe use concentrations of the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT) in consumer cleaning products and sunscreens. *Food Chem. Toxicol.* 56, 60-66.

⁷⁹ Basketter, D.A., Clapp, C.J., Safford, B.J., Jowsey, I.R., McNamee, P., Ryan, C.A., Gerberick, F.G., 2008. Preservatives and skin sensitization quantitative risk assessment. *Dermatitis* 19, 20-27.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.15 Pack et al., 2021

が検出された。

表 3-32 食器用洗剤中の防腐剤含有量

食器用洗剤 [mg/g]			
防腐剤	検出率 [%]	平均値 (SD)	範囲
MIT	0	ND	
CMIT	0	ND	
BIT	2.9	0.37 (0.36)	0.10–0.88
IPBC	0	ND	
CPC	0	ND	
メチルパラベン	1.0	1.05	
エチルパラベン	0	ND	
プロピルパラベン	0	ND	
ブチルパラベン	0	ND	
安息香酸	41	7.28 (5.25)	0.28–19.4
2-フェノキシエタノール	16	1.78 (5.80)	0.01–24.4
カプリリルグリコール	1.9	31.1 (30.5)	0.55–61.6

表 3-33 ウェットティッシュ中の防腐剤含有量

防腐剤	ウェットティッシュ全体 [mg/g]			ウェットティッシュ液体のみ [mg/g]		
	検出率	平均値 (SD)	範囲	検出率	平均値 (SD)	範囲
MIT	0	ND		0	ND	
CMIT	0	ND		0	ND	
BIT	0	ND		0	ND	
IPBC	22	0.017 (0.015)	0.003–0.055	12	0.011 (0.011)	0.001–0.033
CPC	30	0.23 (0.14)	0.003–0.64	19	0.016 (0.008)	0.006–0.031
メチルパラベン	0	ND		0	ND	
エチルパラベン	0	ND		0	ND	
プロピルパラベン	0	ND		0	ND	
ブチルパラベン	0	ND		0	ND	
安息香酸	11	0.55 (0.34)	0.29–1.28	11	0.65 (0.37)	0.28–1.30
2-フェノキシエタノール	8.6	0.53 (1.11)	0.02–3.65	8.6	0.45 (0.94)	0.017–3.11
カプリリルグリコール	2.9	0.34 (0.051)	0.27–0.39	0	ND	

② 防腐剤曝露量

防腐剤への1日当たりの曝露量は韓国の国立環境研究所 (NIER) が開発した下記式⁸⁰を用いた。また、計算に使用したパラメータを表 3-34 に示す。全ての元変数はシミュレーション前に分布を適合した。

◇ 食器用洗剤中の防腐剤曝露量

⁸⁰ NIER (National Institute of Environmental Research), 2020. Regulation of concerning the way of risk assessment for risk-concerned products, Notice No. 2020-1. Korea, National Institute of Environmental Research, Incheon.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.15 Pack et al., 2021

$$L_d = \frac{A_p \times W_f}{V_w} \times TH \times As$$

◇ ウェットティッシュ中の防腐剤曝露量

$$L_d = A_c \times W_f \times As$$

表 3-34 防腐剤の経皮曝露量の計算に使用したパラメータ

Ld [mg] 経皮負荷量	
Ap [g] 使用量 (N = 3000) ⁸¹	
平均値(SD)	10.29 (26.68)
中央値	3.7
分布(P10、P90)	対数正規分布 (0.59, 23.14)
適合度	アンダーソン・ダーリング統計量 (AD = 37.8, P = 0.00)
Wf [-] 製品中の防腐剤重量分率 (N = 210(食器用洗剤 105、ウェットティッシュ 105))	
平均値(SD)	表 3-32、表 3-33 参照
分布	経験的カスタム分布
Vw [cm ³] 希釈に使用した水の量 (経験的推定値) ⁸²	
平均値(SD)	5000
分布	単一値
TH [cm] 皮膚に接触する製品層の厚さ (デフォルト値) ⁸²	
平均値(SD)	0.01 (混合)
分布	単一値
As [cm ²] 製品に曝露した皮膚の表面積 (N = 387) ⁸³	
平均値(SD)	「食器用洗剤: 男性 925 (79); 女性 782 (68) ウェットティッシュ: 男性 1990 (120); 女性 1680 (104); 乳児 818 (87.1)」
中央値	「食器用洗剤: 男性 921; 女性 779 ウェットティッシュ: 男性 1990、女性 1680、乳児 818
分布(P10、P90)	食器用洗剤: 対数正規分布 (男性 826、1027、女性 697、871) ウェットティッシュ: 正規分布 (男性 1840、2140、女性 1550、1810、乳児 705、927)
適合度	アンダーソン・ダーリング統計量 (乳児 AD = 1.14, P = 0.10)
Ac [mg/cm ²] 単位皮膚表面積あたりのローション移行量 (N = 3000) ^{81,84}	
平均値(SD)	成人 2.67 (2.41); 乳児 3.30 (5.06)
中央値	成人 (2.00); 乳児 (1.99)
分布(P10、P90)	対数正規分布 (成人 0.72, 5.30; 乳児 0.56, 7.10)
適合度	アンダーソン・ダーリング統計量 (成人 AD = 8.73, P = 0.00; 乳児 AD = 12.51, P = 0.00)

感作性リスク評価を行う BIT 及び IPBC の 1 日消費者曝露量 (CEL) の中央値及び上限値 (P95) の推定結果を表 3-35 に示す。

⁸¹ MFDS (Ministry of Food and Drug Safety), 2014. Exposure Factor Development Study for Exposure Assessment of Household Product-cleaner and Wet-tissue. Cheongju, Korea.

⁸² RIVM (Dutch National Institute for Public Health and the Environment), 2018. Cleaning Products Fact Sheet.

⁸³ KFDA (Korean Food and Drug Administration), 2010. Investigation of Body Surface Area Measurement for Safety Management. Korean Food and Drug Administration, Cheongju, Korea.

⁸⁴ MFDS (Ministry of Food and Drug Safety), 2018. A Study on Exposure of Hygienic Goods and Safety Evaluation Model of Residual Material. Cheongju, Korea.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.15 Pack et al., 2021

表 3-35 BIT 及び IPBC の曝露量推計値 (CEL) 及び MOS 値

対象製品	防腐剤 対象物質	曝露 群	NESIL [μg/cm ²]	CEL [μg/cm ²]		MOS		SAF
				中央値	P95	中央値	P95	
食器用洗 剤	BIT	成人	45	4.90E-09	1.10E-07	9.18E+09	4.09E+08	100
ウェット ティッシ ュ	IPBC	成人	310	1.65E-07	1.40E-02	1.88E+09	2.22E+04	300
	IPBC	乳児	310	4.25E-07	3.79E-02	7.29E+08	9.18E+03	300

(c) リスク評価

リスク指標として、 $MOS = NESIL / CEL$ を算出し、Api ら (2020)⁸⁵の食器用洗剤及びウェットティッシュの感作性評価係数 SAF をしきい値として比較評価した。リスク評価として MOS が SAF を上回れば安全域と判断したところ、食器用洗剤中の BIT の MOS 値の中央値及び上限値はそれぞれ 9.18×10^9 及び 4.09×10^8 であり SAF100 を大幅に上回っており、同様に、ウェットティッシュ中の IPBC についても成人及び乳児の両者において MOS が SAF を十分に上回っていたことから、両ケースにおいて皮膚感作性の懸念はないと判断された。

(2) 考察及び課題や限界

- ・本研究で行った製品中防腐剤の含有量測定では、サンプルごとに使用される防腐剤とその含有量にかなりのばらつきがあった。食器用洗剤サンプル全体の 55%以上に少なくとも 1 種類の防腐剤が使用されており、ウェットティッシュサンプル全体の約 44%には最大 3 種類の防腐剤が使用されていた。防腐剤が検出されなかったサンプルには、本研究で分析対象としていなかった他の防腐剤が使用されていたと考えられる。
- ・本研究の対象消費者製品は食器用洗剤及びウェットティッシュのみであったため、他の曝露源からの総合的な曝露は考慮されていない。防腐剤がもたらす全体的なリスク調査するためには、総合曝露の枠組みにおける曝露及びリスク評価を検討する必要がある。

⁸⁵ Api, A.M., Basketter, D., Bridges, J., Cadby, P., Ellis, G., Gilmour, N., Greim, H., Griem, P., Kern, P., Khaiat, A., 2020. Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials. Regul. Toxicol. Pharmacol. 118, 104805.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.16 Macherey et al., 2021

3.2.16. Macherey et al., 2021⁸⁶

Curing of UV prints – Assessment of possible toxicological hazard for consumers

- ・UV印刷は印刷されたインクを紫外線で乾燥・硬化させる印刷方式であるが、UVインクの硬化が不完全な状態で印刷物が消費者に販売される可能性は排除できない。そこで、汗をかいた指や舐めた指でUV印刷物をめくる際に、印刷物に触れた指を介して摂取するインク成分（アクリレート3種、光開始剤2種）について、経口曝露による全身毒性リスク評価、及び経皮曝露による皮膚感作性リスク評価を行った。本調査においては、皮膚感作性リスク評価に係る内容のみ報告する。皮膚感作性リスク評価では、強感作仮想物質の有害性値と、印刷物から移行するアクリレートの推定曝露量を比較した。
- ・評価対象物質：アクリレート（GPTA, eoTMPTA, TMPTriA）、光開始剤（ITX, DETX）。うち、皮膚感作性リスク評価を行ったのはアクリレートのみ
- ・評価対象製品：UV印刷物

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

対象物質としたアクリレート（GPTA, eoTMPTA, TMPTriA）の信頼できるLLNAのEC3値が存在しなかったため、仮想的な強力感作物質を想定し有害性基準値を設定し、リスク評価は、各アクリレートの推定曝露量と強力感作物質の有害性基準値の比を求めた。強力感作物質はEC3=0.1%とし、LLNA標準条件（適用量25μL/cm²、密度1g/cm³）で換算したところ、感作を生じうる用量は25μg/cm²となった。また、いずれの3物質も試験濃度0.1%超でSI値3以上の感受性を示さなかったという知見に基づき、このアプローチは前述の曝露条件下での皮膚感作性を評価するのに十分に保守的であると判断した。

(b) 曝露評価

曝露シナリオは「体重60kgの成人がUV印刷インクで印刷された紙を舐めた指先で毎日80ページめくる。ページをめくる度に1回指先を舐め、また、1ページめくる毎に1cm²の皮膚がUV印刷物からの移行インク成分（アクリレート）に曝露される。」とした。UV印刷物から指へのインク成分の移行については汗や唾液への移行試験を実施することにより、各アクリレートへの曝露量を求めた。また、曝露量に与える印刷条件（インクの硬化度合いや印刷用紙のコートの有無）の影響も評価した。

① インク成分移行試験方法

前述の曝露シナリオにおいて唾液及び汗へのアクリレートの移行を評価するため、唾

⁸⁶ Macherey, M., Schuhmacher-Wolz, U., Belz, H., Delbanco, E.H., Mohr, K., Gude, T., Kaiser, E., 2021. Curing of UV prints - Assessment of possible toxicological hazard for consumers. Regul Toxicol Pharmacol 124, 104965. <https://doi.org/10.1016/j.vrtph.2021.104965>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.16 Macherey et al., 2021

液または汗の模擬物質を含ませた布で UV 印刷物を拭き取り、それらを拭き取り試料としてアクリレートの含有量を分析した。

[試験方法]

- ・拭き取り試料：布 1 枚 (80cm²) 当たり 2.5ml の唾液模擬物質または汗模擬物質 (DIN53160 準拠) を含ませた。
- ・UV 印刷試料：12 条件の UV 印刷試料を作成 (インク・UV ランプの組み合わせ 3 種 × 硬化度 2 種 (閾値硬化、最大硬化) × 紙種 2 種 (コート紙、非コート紙))。各印刷試料には黒く見える縦縞模様 (1 cm × 20 cm、黒・シアン・マゼンタ・黄の重ね刷り) 4 本を印刷。
- ・拭き取り手順：ふき取りは唾液用と汗用を別々に実施。1 枚の布で 1 本の縦縞模様を接触面積 1cm² として 10 秒間かけて拭き取り、それを 4 枚の布で 4 回行い 1 セットとして布に移行したアクリレート分析を行った。(指と印刷物の接触面積 1cm²/ページ × 80 ページ = 20cm²/本・縦縞 × 4 本)

② インク成分 (アクリレート) 移行試験結果

試験結果のうち、皮膚感作性リスク評価に用いた汗模擬物質への移行試験結果を表 3-36 に示す。定量下限値 (LOQ=0.13μg/100cm²) 未満の場合は LOD × 1/2、検出下限値 (0.063μg/100cm²) 未満の場合は入手不可として取り扱った。

3 種のアクリレートは、いずれかの UV 印刷物から検出されており、同じ UV 印刷インク・UV ランプにおいて、紙表面コートの有無、インクの硬化度の違いにより、拭き取り試料中のアクリレート濃度は異なっていた。一般的に、紙の表面コートが有る試料は無い試料よりも移行量は低く、インクの硬化度が高い試料 (100%) は低い試料 (閾値レベル) よりも移行量は低い傾向にあった。

③ アクリレート曝露量

リスク評価に用いるアクリレート曝露量は表 3-36 に示す各物質の測定値の最高値を採用した。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.16 Macherey et al., 2021

表 3-36 UV印刷物から汗模擬物質へのアクリレート移行試験結果 [$\mu\text{g}/80\text{cm}^2$]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
インク・UV ランプ	A				B				C				Blank
紙表面のコート	有		無		有		無		有		無		
硬化度	100%	閾値レベル	100%	閾値レベル	100%	閾値レベル	100%	閾値レベル	100%	閾値レベル	100%	閾値レベル	
GPTA	0.052	0.052	0.052	0.32	0.052	0.052	0.264	0.624	n.a.	n.a.	1.12	0.96	n.a.
eoTMPTA	n.a.	0.052	0.052	0.408	0.392	1.2	2.64	6.4	0.052	0.052	0.344	0.328	n.a.
TMPriA	n.a.	0.052	0.144	0.96	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. : 入手不可 (検出限界未満)

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.16 Macherey et al., 2021

(c) リスク評価

アクリレート 3 物質の推定曝露量と仮想強力感作物質の有害性基準値の比率を求めたところ、全部物質において比率は 1 を大きく下回り、本曝露シナリオにおける感作のリスクはごくわずかであることが示唆された（表 3-37）。

表 3-37 リスク評価結果（曝露量／有害性基準値比）

対象物質	移行試験結果 （汗模擬物質）		曝露量/有害性 基準値比
	[$\mu\text{g}/80\text{cm}^2$]	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	—
GPTA	1.12	0.014	0.00056
eoTMPTA	6.4	0.08	0.0032
TMPTriA	0.96	0.012	0.00048

(2) 考察及び課題や限界

- ・本研究は、UV 印刷物の健康リスクを、分析試験とリスク評価を統合して検証した初の研究であり、実務で用いられる典型的なインク×UV ランプの組み合わせに基づく現場を反映した評価である。また、毎日 80 ページをめくる、高インク被覆、低硬化度という組み合わせは、現実的なワーストケースと位置付けることができる。
- ・事前調査により、約 20 の潜在的移行物質候補があったが、検出されたアクリレート 3 物質、光重合開始剤 2 物質が評価の対象となった。これらは、印刷及び硬化の過程で新規生成されたものではなく、元来インク組成の一部である。
- ・皮膚感作性リスク評価では、3 種のアクリレートを「強力感作物質」と仮定した比較においてもリスクはごくわずかであった。物質固有の感作能には不確実性が残るが、既存の LLNA では 0.25%未満では陽性は確認されておらず、評価は保守的と判断できる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.17 Fukushima et al., 2023

3.2.17. Fukushima et al., 2023⁸⁷

Retrospective quantitative risk assessment of skin sensitization caused by an antimicrobial agent used in a consumer product: 2,3,5,6-Tetrachloro-4-(methylsulfonyl) pyridine

- ・PVC 製デスクマットの抗菌剤として用いられる 2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジンについて、許容曝露量とデスクマットへの接触によるデスクマット表面から皮膚への推定曝露量を比較することにより、皮膚感作性リスク評価を行った。
- ・評価対象物質：2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン (TCMSP)
- ・評価対象製品：ポリ塩化ビニル製デスクマット

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

有害性評価では、LLNA の EC1.6 を POD として使用し、SAF を適用して許容曝露量 (AEL) を導出した。

① POD の導出

LLNA において、BrdU-ELISA は OECD TG442B8 に従って実施し、TCMSP の EC1.6=0.011%を得た。EC1.6は下記式を用いて面積当たり用量 $2.75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ に換算しPODとした。

$$\begin{aligned} EC1.6[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \\ &= (EC1.6[\%] \times 10^4[\mu\text{g}/\text{mL}] \times \text{Applied volume}[25\mu\text{L}/\text{ear}]) / \text{Applied area}[1\text{cm}^2/\text{ear}] \\ &= EC1.6[\%] \times 250 = 0.011 \times 250 = 2.75 \end{aligned}$$

② SAF の設定

デスクマットの消費者のリスク評価における SAF の各要素は表 3-38 の通り設定した。化粧品のリスク評価手法である QRA2 の SAF、著者の先行研究⁸⁸で適用した SAF もあわせて示す。

⁸⁷ Fukushima, A., Morioka, H., Kobayashi, T., Katagiri, R., Tanabe, A., Sakunaga, M., Takeyoshi, M., 2023. Retrospective quantitative risk assessment of skin sensitization caused by an antimicrobial agent used in a consumer product: 2,3,5,6-Tetrachloro-4-(methylsulfonyl) pyridine. Contact Dermatitis 88, 395–401. <https://doi.org/10.1111/cod.14294>

⁸⁸ Fukushima A, Hayashi T, Takeyoshi M. Acceptable surface limits (ASLs) of skin sensitizers derived from the local lymph node assay (LLNA): BrdU-ELISA EC1.6 values and their relationships to known sensitization potency information. J Appl Toxicol. 2022;42:1723-1730. doi:10.1002/jat.4339

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.17 Fukushima et al., 2023

表 3-38 デスクマットの皮膚感作性リスク評価で使用した SAF

要素		本研究	QRA2	先行研究	設定理由
種間差		6	—	6	LLNA:BrdU-ELISA で得た EC1.6 とヒト HRIPT での NOEL の比を解析した先行研究 88 に基づく値。香料 QRA2 では NESIL がヒト試験に基づくため種差係数は通常適用しないが、本件はヒト NOEL が得られていないため、保守的に種差 6 を採用。
個体差		10	10	10	化粧品・香料の QRA で一貫して用いられるデフォルト値を採用。
使用条件	マトリックス／製品	1	0.3, 1, or 3	—	POD は LLNA(溶媒 AOO 4:1)を基にしており、PVC 樹脂から汗・皮脂への移行による皮膚浸透が LLNA 条件より高くなる懸念はないと判断。QRA2 でも固形マトリックスの多くで係数 1 が採用(固体から皮膚汗・皮脂への移行は高くない)。
	頻度／期間	3	1 or 3	3	デスクマットは長時間・高頻度の使用が想定され、LLNA(3 日連続塗布)や HRIPT(隔日 9 回)より接触頻度が高く、蓄積・保持の影響が生じ得る。QRA2 の区分(1 または 3)に従い、3 を採用した。
	皮膚の状態／部位	3	1, 3, or 10	—	想定接触部位が前腕・手首・手背・手掌であり、QRA2 ではこれらの部位に係数 3 を適用。
複合 SAF		600	30 – 300	180	—

③ AEL の設定

AEL を下記式により算出したところ、 $AEL=0.00458 \text{ } [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$ であった。

$$\begin{aligned}
 & AEL[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \\
 &= EC1.6(2.75)[\mu\text{g}/\text{cm}^2]/\text{composite SAF}(600) \\
 &= 0.00458[\mu\text{g}/\text{cm}^2]
 \end{aligned}$$

(b) 曝露評価

曝露評価では、デスクマット中の TCMSP への曝露量を、単位面積当たりのデスクマットから皮膚への移行量 $[\mu\text{g}/\text{cm}^2]$ で推定した。

デスクマットにおける TCMSP の抗菌剤としての含有量に関する情報は公開情報源から入手できなかったため、PVC 樹脂中の TCMSP 含有量は、同目的で広く使用されている抗生物質であるチアベンダゾールの推奨濃度^{89,90}に基づき 0.1～0.2wt%と推定した。デスクマット表面から皮膚への TCMSP の移行は、製品の厚さ 0.001cm の接触層に含まれる量が移行する可能性があるとして仮定し、本評価では移行可能性がある量の 100%が移行すると仮定した。

製品の厚さ 0.001cm に含まれる PVC 量 (V) を $1350 \text{ } [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$ 、PVC 樹脂中の TCMSP 含有量 (N) を 0.2 [%] とするとき、TCMSP の推定曝露量は以下の式で算出したところ、

⁸⁹ The complete collection of the latest additives -Optimal compounding and evaluation for adding functionality- Technical Information Institute Co., Ltd. (ISBN 486104099X).

⁹⁰ U.S. Environmental Protection Agency. Notice of pesticide: Registration (BIOCHEK 8064) Reg. Number: 39967-131. Accessed January 4, 2023.
https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/039967-00131-20160216.pdf

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.17 Fukushima et al., 2023

2.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となった。

$$\begin{aligned} & \text{Estimated TCMSP exposure level}[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \\ &= V[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \times N/100 \\ &= 1350[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \times 0.2/100 \\ &= 2.7[\mu\text{g}/\text{cm}^2] \end{aligned}$$

(c) リスク評価

TCMSP について、許容曝露量 (AEL : 0.00458 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) と推定曝露量 (2.7 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) を比較したところ、推定曝露量は AEL の 500 倍以上であった。

(d) 考察及び課題や限界

- ・推定曝露量/AEL は 500 を超えており、本評価の使用条件下では、デスクマットに抗菌剤として含有されている TCMSP により深刻な感作リスクが示唆された。
- ・CBA/J 系統を用いた OECD 準拠 LLNA:BrdU-ELISA では EC1.6=0.011%を得た。これは先行報告の BALB/c 系による EC1.6=0.086%よりも低く、TCMSP が極めて高い感作性を有することを確認した。
- ・本研究では、SAF に化粧品の QRA2 では通常採用しない種間差係数を組み込んだ。仮に種間差を考慮しない場合 (複合 SAF=100) であっても AEL は 0.0275 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、推定曝露量との差は約 100 倍となりリスクは存在する。
- ・本研究では、デスクマット中の TCMSP 含有量データが得られず、チアベンダゾールの推奨濃度を参照した。外装コーティング中の TCMSP の有効抗菌濃度が 0.25~2%であることを考慮すると、本シナリオにおける TCMSP の推定含有量は現実的な範囲と判断できる。
- ・本シナリオでは、厚さ 0.001cm の接触層に含まれる TCMSP の 100%が皮膚へ移行すると仮定したが、移行率を 10%としても最終的なリスク評価結果はリスク有りと判定される。したがって、デスクマットの抗菌剤として TCMSP を用いる場合、潜在的にリスクが存在することに留意すべきである。
- ・皮膚への接触頻度が高い製品に TCMSP を使用する場合、感作リスクを回避することは非常に難しい可能性がある。一方で、皮膚に直接接触しない塗料や接着剤用途では、TCMSP による皮膚障害は報告がないことを考慮すると、消費者製品における皮膚感作物質のリスクは曝露シナリオに大きく依存する。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.18 Stewart et al., 2023

3.2.18. Stewart et al., 2023⁹¹

Quantitative Risk Assessment of Dermal Sensitization Potential Following Use of Shampoo Products Containing the Formaldehyde Releasing Preservative DMDM Hydantoin

- ・シャンプーに含まれるジメチロールジメチルヒダントイン（DMDMH）から遊離するホルムアルデヒドについて、ヒト HRIPT に基づく許容曝露量（AEL）とシャンプー使用時の消費者暴露量（CEL）から安全余裕度（MOS）を求めリスク評価を行った。
- ・評価対象物質：ジメチロールジメチルヒダントイン（DMDMH）から遊離したホルムアルデヒド
- ・評価対象製品：シャンプー

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

① NESIL の設定

NESIL の設定には、ヒトの HRIPT⁹²を主とした重み付け評価を行った。

NESIL_{high} = 37 µg/cm² : HRIPT の NOAEC (0.037%ホルムアルデヒド相当)、マウス LLNA の EC3 (約 29-45 µg/cm²) とも整合

NESIL_{low} = 10 µg/cm² : HRIPT データに対する BMD 解析 (EPA BMDS、ベンチマーク応答 1%) の BMDL01 (最も保守的)

② 許容曝露量の設定

AEL の設定には SAF を適用し、式 $AEL = NESIL / SAF$ より算出した。SAF は、表 3-39 に示すパラメータ及び式を用いて SAF=30 とした。

⁹¹ Stewart, C.K., Parker, J., Hwang, R., Vincent, M., Fung, E., 2023. Quantitative Risk Assessment of Dermal Sensitization Potential Following Use of Shampoo Products Containing the Formaldehyde Releasing Preservative DMDM Hydantoin. Int J Toxicol 42, 326–333.
<https://doi.org/10.1177/10915818231174429>

⁹² Marzulli F, Maibach H. The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. Food Cosmet Toxicol. 1974;12:219-227.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.18 Stewart et al., 2023

表 3-39 SAF の算出式及びパラメータ

式及びパラメータ	値	根拠
SAF =AFA×AFH×AFM×AFU	30	手で触れる可能性のある髪に塗布される製品には、SAF 30 が推奨
AFA	1	動物のデータからヒトへ外挿するための係数。ヒトのデータの場合は係数1を採用。
AFH	10	個人間変動を考慮するための係数。標準的な係数として 10 を選択。
AFM	1	対照実験に使用した配合と、製品マトリックスまたは組成の違いを考慮するための係数。使用した製品マトリックスはシャンプーに類似していたため係数 1 を選択。
AFU	3	対照実験状況から実際の使用シナリオへの外挿を考慮する係数。HRIPT 中にホルムアルデヒドに曝露された身体の皮膚と比較した頭皮の皮膚透過性の違いにより、係数 3 を選択。

(b) 曝露評価

シャンプーの適用面積、頻度、洗い流し後の残留率、製品中 DMDMH 含有量を仮定し、1 日あたりの皮膚曝露量（CEL）を推定した。表 3-40 に示すパラメータ及び式を用いて $CEL=0.22\mu\text{g}/\text{cm}^2$ とした。

表 3-40 CEL 算出式及びパラメータ

パラメータ	値	単位	根拠
消費者曝露濃度	$CEL = (DE)(A)(RF)(C\%)/(SA)$	0.222	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ —
最大皮膚付着係数	—	10	mg/cm^2 DE×A / SA=16.3mg/cm ² が IH SkinPerm v2.0 Reference Manual に示された最大付着係数を超えたため、後者を採用
皮膚への残留係数	RF	0.01	— リンスオフ製品の残留係数は 1%
製品中ホルムアルデヒドの重量分率	C%	0.02	% シャンプー製品中の DMDMH 由来の遊離アルデヒドの割合

(c) リスク評価

下記式により $NESIL_{\text{high}}$ 、 $NESIL_{\text{low}}$ を用いて MOS を算出したところ、 MOS_{high} 、 MOS_{low} はそれぞれ $MOS_{\text{high}}=5.5$ 、 $MOS_{\text{low}}=1.5$ であった。

$$MOS = AEL / CEL = (NESIL / SAF) / CEL$$

(2) 考察及び課題や限界

- ・シャンプーに 1% DMDMH（平衡時に最大 0.02%遊離ホルムアルデヒド）を含む想定で、典型的な使用条件では $MOS>1$ となり、健常者における新規の惹起リスクは低いと判断できる。一方、ワーストケースでは $MOS \approx 1.5$ と安全余裕が小さくなり、最大濃度での使用はリスクが生じる境界に近づく可能性がある。
- ・EPA の BMDS ガイダンスに準拠して最高用量 10%ホルマリンを外して解析を行った場合、線形化モデルによりデータが改善され、 $NESIL_{\text{low}}$ は約 $110\mu\text{g}/\text{cm}^2$ と推定された。この $NESIL_{\text{low}}$ は全データを用いて得られた値の約 10 倍であり、MOS はさらに大きくなる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.18 Stewart et al., 2023

つまり、BMDS01 10 μ g/cm²は NESIL の保守的な推定値となる。

- 対象は「未感作の健常者の誘導リスク」のみである。既感作者の惹起後惹起閾値は不確かで、より低い可能性がある。
- DMDMH とホルムアルデヒドの交叉反応性については不確かで解釈が難しい。
- 単一のシャンプーに焦点を当てているが、実際は複数製品・複数部位における総曝露によりリスクが増す可能性がある。
- リーブオン製品には別途評価が必要である。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.19 Mikkelsen et al., 2023

3.2.19. Mikkelsen et al., 2023⁹³

Risk assessment of the asthma-induction potential of substances in spray products for car cabin detailing based on EU's Chemical Agents Directive, using harmonised classifications and quantitative structure-activity relationship (QSAR)

- ・自動車車内用スプレー製品を対象に、SDS より抽出した成分について呼吸器感作性・刺激性を判定し、二ボックス曝露モデルを用いて 15 分作業時の平均吸入濃度と DNEL 等を比較することにより、製品ごとの定量リスク評価を実施した。
- ・評価対象物質：呼吸器刺激性物質 4 物質、呼吸器感作性物質 7 物質、皮膚感作性物質 13 物質
- ・評価対象製品：車内用スプレー製品（革製品、消臭剤、繊維クリーナー、ガラスクリーナー、表面リフレッシュ製品など、車内装飾及び内装処理に使用される 71 製品）

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

① 製品に含有する成分の特定

2022 年に非加圧トリガー式及び加圧エアロゾル式のスプレー製品 71 種を 8 カテゴリ（革製品用、ゴム製品用、布製品用、ビニール製品用、ビニール洗浄用、ガラス洗浄用、一般洗浄用、芳香剤）に分類し、各製品の SDS から成分と含有濃度を抽出した。

② 含有物質の有害性判定

上記 SDS で抽出した各成分について、CLP 規則附属書 VI の調和分類で呼吸器感作性（H334）及び呼吸器刺激性（H335）を確認、また、Danish (Q)SAR Database から、ヒトの呼吸器感作性、ウサギの重度の皮膚刺激、モルモットとヒトのアレルギー性接触皮膚炎に関する QSAR 予測を取得した。その際、3 種のソフトウェアを使用し、3 モデルのうち 2 モデル以上が適用範囲内かつ陽性である場合に、予測結果が陽性とした。

その結果、以下の通り物質が判定された。（皮膚感作性物質は、呼吸器感作／刺激物質との重なりがあるという位置づけで補助的にスクリーニングを実施。）

呼吸器刺激性物質：4 物質（ブロナポール、2-フェノキシエタノール、2-メトキシプロパノール、ブタノール）

呼吸器感作性物質：7 物質（モノエタノールアミン、ブロナポール、グリセロール、メチルサリチル酸、安息香酸、安息香酸アンモニウム、安息香酸ナトリウム）

皮膚感作性物質：13 物質（ α -ヘキシルシンナムアルデヒド、シトロネロール、モルホリ

⁹³ Mikkelsen, K., Sørli, J.B., Frederiksen, M., Hadrup, N., 2023. Risk assessment of the asthma-induction potential of substances in spray products for car cabin detailing - based on EU's Chemical Agents Directive, using harmonised classifications and quantitative structure-activity relationship (QSAR). Toxicology 495, 153612. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153612>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.19 Mikkelsen et al., 2023

ン、酢酸リナリル、サリチル酸メチル、2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール、2,2,4,6,6-ペンタメチルヘプタン、1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,6,8,8-ヘキサメチル-2-ナフチル)エタン-1-オン、シトラール、テトラヒドロ-2-イソブチル-4-メチルピラン-4-オール、アクリル酸ナトリウム、リナロール、p-メント-1-エン-8-オール)

③ 曝露限界値の設定

ECHA 公開する呼吸器刺激に基づく導出無影響量 (DNEL) を曝露限界値とした。DNEL の急性値がない場合は慢性値の 2 倍を DNEL とし、DNEL が存在しない場合は、デンマーク OEL を曝露限界値とした。

(b) 曝露評価

2 ボックス曝露モデル⁹⁴ (噴霧域 1.5 m³+呼吸域 2.0 m³) を用い、車内において 15 分のスプレー作業を行ったときの作業者の平均曝露濃度を推定した。曝露モデルは以下の通り設定した。

- ・ 想定作業：車内での作業 15 分
- ・ 車室内容積：3.5m³
- ・ ゾーン：噴霧域 1.5 m³ (噴霧対象表面の近傍) + 呼吸域 2.0 m³ (作業者近傍)
- ・ 空気は各ゾーン内で完全混合を仮定
- ・ 噴霧後は 15 分のふき取り作業、その間の追加噴霧なし
- ・ 物質の空中噴霧率の仮定：トリガー式 5%、加圧エアロゾル式 10%
- ・ 空気交換率：3h⁻¹ (液滴沈着や蒸発の寄与は簡略し、濃度低下を表現)

リスク評価において RR > 1 となった 2 製品について結果を示す (表 3-41)。

表 3-41 自動車車内用スプレー使用時の車内におけるスプレー成分の濃度

文献中 製品番号	物質名	CAS	15 分間の平均 濃度(mg/m ³)
10_11	2,2,4,6,6-ペンタメチルヘプタン	13475-82-6	23.75
	ブタン	106-97-8	7.125
	安息香酸ナトリウム	532-32-1	7.125
	プロパン	74-98-6	2.85
	窒素	7727-37-9	1.045
	N-ラウロイルサルコシンナトリウム	137-16-6	1.045
	2-アミノエタノール	141-43-5	1.045
	ペンタン	109-66-0	0.095
10_12	エトキシ化イソトリデカノール	69011-36-5	7.125
	安息香酸ナトリウム	532-32-1	2.85
	エタノール	64-17-5	2.85
	窒素	7727-37-9	1.045

⁹⁴ Steiling, W., Bascompta, M., Carthew, P., Catalano, G., Corea, N., D'Haese, A., Jackson, P., Kromidas, L., Meurice, P., Rothe, H., Singal, M., 2014. Principle considerations for the risk assessment of sprayed consumer products. Toxicol. Lett. 227, 41–49.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.03.005>.

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.19 Mikkelsen et al., 2023

文献中 製品番号	物質名	CAS	15 分間の平均 濃度(mg/m ³)
	オクタン酸、2-[(2-アミノエチル)アミノ]エタノールとの反応生成物、アクリル酸アルキル化(1:2)、二ナトリウム塩	68815-55-4	1.045
	2-プロペン酸メチルエステル、2-エチル-1-ヘキサミンと水酸化ナトリウムとの反応生成物	68610-44-6	1.045
	N-ラウロイルサルコシンナトリウム	137-16-6	1.045
	メタノール	67-56-1	1.045
	アクリル酸ナトリウム	7446-81-3	0.095
	ブタノン	78-93-3	0.095
	アンモニア水	1336-21-6	0.095
	プロパン-2-オール	67-63-0	0.095

(c) リスク評価

リスク評価はスプレー成分の濃度 C_i と曝露限界値を用い、製品ごとに下式によりリスク比 RR を求め、1 を超えるかどうかを判断した。

$$RR = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{OEL_i}$$

71 製品中 2 製品が $RR=4.8$ 、12 であり $RR>1$ となった。2 製品はいずれもビニール製品用加圧エアロゾル式スプレーであり、 RR に大きく寄与していた物質は呼吸器感作性及び／または刺激性の可能性のある安息香酸ナトリウム（製品中に防腐剤として存在）であった。また、 $RR>0.5$ であった製品は 2 製品あり、 $RR=0.73$ （布製品用、非加圧トリガー式スプレー）及び $RR=0.69$ （ガラス用、非加圧トリガースプレー）であった。また、主な寄与物質はいずれも呼吸器刺激性のある 2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オン（MIT）であった。

(2) 考察及び課題や限界

- ・製品に含有される物質をカテゴリー別（基剤、蒸留物、香料、防腐剤、噴射剤、溶剤、界面活性剤、その他）に見たとき、蒸留物、噴射剤、界面活性剤には呼吸器または皮膚への有害性が特定されている物質が含まれていなかった。
- ・ RR が高かった 4 製品における主要因は防腐剤であり機能成分でないことから、安全設計で代替の可能性はある。
- ・呼吸器感作については DNEL（OEL）が存在せず定量評価の対象外となったが、QSAR で陽性と判定された 7 物質を含む 9 製品については定性的に警戒が必要である。
- ・成分情報は SDS からの取得であり、未開示成分も存在する。
- ・成分濃度は、濃度幅がある場合中央値を採用しており、最悪なケースではない。
- ・二ボックスモデルは局所高濃度や表面からの二次蒸発を過小評価する可能性がある。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.20 Donthamsetty et al., 2024

3.2.20. Donthamsetty et al., 2024⁹⁵

GARDskin dose-response assay and its application in conducting Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance materials using a Next Generation Risk Assessment (NGRA) framework

- ・本文献では、GARDskin を反応用量化した実験により連続的な強度指標を得て、ヒト NESIL を予測した。さらに、次世代リスク評価 (NGRA) を踏まえ香料業界向けに修正した階層的枠組みに基づき、イソシクロシトラールを例に QRA2 を実施し、製品カテゴリごとの許容最大濃度を算出した。
- ・評価対象物質：香料 17 物質。うち、定量リスク評価はイソシクロシトラールについてのみ実施。
- ・評価対象製品：IFRA の 12 カテゴリー（唇用製品、デオドラント/腋窩用製品、目・顔周り製品（指塗り）、ファインフレグランス、顔・身体用（主にリーブオン、虫よけ等、手塗）、歯磨き用、ヘアスプレー、ベビー用ワイプ、固形石鹸リンスオフ）、手洗い食器用洗剤、衛生用品、非皮膚接触製品（皮膚移行最小）

(1) 方法及び結果

本文献で採用した NGRA は以下に示すような階層構造となっている。

- 1) ハザード同定
 - 2) ハザード定量 (NESIL 推定)
 - 3) 曝露許容値の設定 (AEL 推定)
 - 4) 製品カテゴリ別の最大濃度の算出 (QRA2)
 - 5) 複合曝露調整による製品カテゴリ別の最大許容濃度の算出 (QRA2)
- 1) ～5) を一連の流れで実施したイソシクロシトラールについては、それぞれの結果を合わせて示し、それ以外の物質については 2) ハザード定量 (NESIL 推定) の結果のみ示す。
- 1) ハザード同定～3) 曝露許容濃度の設定については①有害性評価に、4) 製品カテゴリ別の最大濃度の算出、及び 5) 複合曝露調整による製品カテゴリ別の最大許容濃度の算出については③リスク評価に記載する。

(a) 有害性評価

① 化学物質の選定

香料業界で使用され、強感作性～弱感作性～非感作性まで幅広いポテンシーをカバーす

⁹⁵ Donthamsetty, S., Forreryd, A., Sterchele, P., Huang, X., Gradin, R., Johansson, H., Mattson, U., Lee, I., Api, A.M., Ladics, G., 2024. GARDskin dose-response assay and its application in conducting Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance materials using a Next Generation Risk Assessment (NGRA) framework. Regul Toxicol Pharmacol 149, 105597. <https://doi.org/10.1016/j.vrtph.2024.105597>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.20 Donthamsetty et al., 2024

るよう 17 物質を選定した。

② ハザード同定

ハザード同定 1：複数の QSAR モデル (in silico: DEREK、TIMES-SS、OECD QSAR Toolbox) や既存データやリードアクロス化学物質のデータを WoE で統合し、対象物質またはその代謝物が感作性物質である可能性があるかどうかを判定した。

その結果、全てのモデルにおいてイソシクロシトラールの潜在的な皮膚感作性の可能性が示された。

ハザード同定 2: ハザード同定 1 で感作性の可能性が示された場合、DPRA (OECD 442C) と h-CLAT を実施し、OECD 497 の ITS defined approach (スコアリング) に適用し、感作性を判定する。

イソシクロシトラールは、GHS 1B (中～弱の感作性) と分類された。

③ ハザード定量 (NESIL の推定)

非動物試験により NESIL を得るため、従来は感作性の有無の判定に主眼をおいている GARDskin において用量反応アッセイを実施し、連続的なポテンシー指標を導くことを試みた。

用量反応測定で得られる決定値 (Decision Value : DV) から DV が 0 を超える最小濃度 (cDV0) を線形内挿により算出し、ロバスト線形回帰モデルでヒト NESIL (予測 NESIL) [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] に変換した。

17 物質のうち 14 物質で cDV0 を同定し、予測 NESIL はベンチマークのヒト NESIL と高い一致を示した。一方、3 物質は非感作性と分類された。(表 3-42) 予測 NESIL 値は、残差標準偏差が 1.8 倍で再現性があった。

表 3-42 予測 NESIL 値

物質	CAS #	ヒト NESIL [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	cDV0 ^{※2} [$\mu\text{mol}/\text{L}$]	予測 NESIL (n=3) ^{※2} [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
ヘキセン-2-アール	6728-26-3	18	3.17	93.7
メチル-2-ノニエート	111-80-8	24	1.24,6.55,7.98	62.6,332,404
メチルヘプチン カーボネート	111-12-6	110	4.06	189
p-tert-ブチルジヒドロ シンナムアルデヒド	18127-01-0	1100	14.2	816
アニシラルコール ^{※1}	105-13-5	1700	NA,NA,NA	NS,NS,NS
イランイラン	8006-81-3	1700	19.8,15.1,9.82	6000,4590,2980
ファルネソール	4602-84-0	2700	44.9,20.5,54.4	3010,1370,3640
リモキサール	6784-13-0	5500	10.7,24.5,39.9	535,1230,2000
セドリラセテート	77-54-3	6400	49.1	3910
イソシクロシトラール	1335-66-6	7000	208, 66.8, 75.2	9550, 3060, 3450
バニリン ^{※1}	121-33-5	5300	NA,NA,363	NS,NS,16,600
エチルバニリン	121-32-4	8800	341	17,100
ゲラニオール	106-24-1	11,000	122,184,82.6	5660,8540,3840

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.20 Donthamsetty et al., 2024

物質	CAS #	ヒト NESIL [μg/cm ²]	cDV0 ^{※2} [μmol/L]	予測 NESIL (n=3) ^{※2} [μg/cm ²]
ベンジルサリチレート	118-58-1	17,000	341,164,230	23,400,11,300,15,800
シトロネロール	106-22-9	29,000	306,129,129	14,400,6050,6050
ハーブ	25304-14-7	-	NA	NS
イランガネート ^{※1}	201-932-2	-	NA,NA,NA	NS,NS,NS

※1：試験物質のうち2つ、イランガネートとアニシラルコールは、分析された濃度区間において用量依存的な cDV0 値の増加を示さず、その後、3回の測定すべてにおいて一貫して非感作物質と分類。同様に、バニリンは3回の反復試験のうち2回で非感作物質と分類されたが、3回目では cDV0 濃度が 363μM となり、これは非常に弱い感作性（予測効力：16,600μg/cm²）に相当。

※2：NA: Not Available. NS: Non-Sensitizer

④ 曝露許容値の設定（AEL 推定）

QRA2 では製品カテゴリごとに AEL を設定する。ここでは、イソシクロシトラールの予測 NESIL として 9550 [μg/cm²] を用い、製品カテゴリ別の SAF で除し、製品カテゴリごとの AEL を得た。SAF は、QRA2 で設定された値を用いた。結果は③リスク評価の中で後述する。

(b) 曝露評価

QRA2 では、評価対象物質の消費者製品中濃度は、製品カテゴリ別に代表濃度が設定されており、本研究においても当該設定値が引用されている。具体的な値は③リスク評価の中で後述する。

(c) リスク評価

① 製品カテゴリ別の最大濃度の算出（QRA2）

QRA2 では、先に求めた製品カテゴリ別 AEL を、製品カテゴリ別「消費者曝露濃度（CEL）」で除すことにより「製品カテゴリ別の製品中最大濃度（複合曝露調整前）」を求める。ここで用いる CEL は QRA2 で設定されている値を用いた。

② 複合曝露調整による製品カテゴリ別の最大許容濃度の算出（QRA2）

複数製品による複合曝露を考慮した「製品カテゴリ別の製品中最大許容濃度」は、「製品カテゴリ別の製品中最大濃度（複合曝露調整前）」に「複合曝露調整係数」を乗ずることにより求めた。ここで用いる複合曝露調整係数は QRA2 で設定されている値を用いた。以上よりイソシクロシトラールの消費者製品における製品中最大許容濃度推定結果を表 3-43 に示す。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.20 Donthamsetty et al., 2024

表 3-43 QRA2 アプローチによる 12 の製品カテゴリにおけるイソシクロシトラールの製品中最大許容濃度

WoE NESIL, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$:9550						QRA2 制限		
カテゴリ	SAF	AEL	CEL	消費者製品における最大濃度	複合曝露調整係数	消費者製品における最大濃度	曝露を規定する代表製品	製品タイプ
1	100	99.7	11.8	0.81%	0.91	0.74%	リップケア製品	唇に塗布する製品
2	300	33.2	9.1	0.35%	0.63	0.22%	デオドラント及び制汗剤(フレグランス付きボディスプレーを含む)	脇に塗布する製品
3	100	99.7	2.17	4.4%	1	4.40%	アイケア製品	指先で顔に塗布する製品
4	100	99.7	2.21	4.32%	0.95	4.1%	ファインフレグランス製品	ファインフレグランス製品(EDT、EDP など)
5	100	99.7	3.02	3.2%	0.33	1.0%	虫除け剤(肌に塗布するもの)	主に洗い流さない、手(手のひら)で顔や体に塗布する製品
6	100	99.7	1.27	7.52%	0.32	2.40%	歯磨き粉	口や唇に塗布する製品
7	30	332.3	2.2	14.5%	0.58	8.40%	ヘアスプレー	髪に塗布し、多少の手接触を伴う製品
8	300	33.2	7.4	0.43%	1	0.43%	ベビーワイプ	肛門・性器に著しく塗布する製品
9	300	33.2	0.2	15.9%	0.5	8%	固形石鹸	体や手に塗布し、主に洗い流す製品
10	100	99.7	0.2	47.8%	0.6	29.00%	手洗い用食器用洗剤	主に手接触を伴う家庭用ケア製品
11	300	33.2	0.2	15.92%	1	16.00%	生理用品ライナー	皮膚接触を意図しているが、不活性基剤からの香料の皮膚への移行は最小限である製品
12				No limit		No limit	肌への直接接触を意図していない製品、または肌への付着が最小限または極めて少ない製品	皮膚への直接接触を意図していない製品で、皮膚への移行が最小限または極めて少ない製品

(2) 考察及び課題や限界

- ・本研究では OECD TG 442 として採択された GARDskin を用量反応化し、NESIL 相当の連続ポテンシーを推定して QRA2 へ実装できることを示した。
- ・NESIL が 1 つのアッセイ (GARDskin DR) に依存することにより不確実性が生じる。
- ・参照とする HIRPT 由来の NESIL 自体が、倫理的制約から主に単一濃度で与えられ、必ずしも用量反応に基づいた PoD (LOEL 等) を与えないため、NESIL 参照値には限界が生じる。
- ・Anisyl alcohol は NESIL が $1700\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で中程度の皮膚感作性物質であることが知られているにもかかわらず、非感作性物質と予測された。この例は、*in vitro* 実験条件下では皮膚感作有害転帰経路の主要イベントが開始及び活性化できないことを示しており、このように、物質の性質により結果の解釈が難しくなる物質もある。
- ・GARDskin 試験の適用範囲については、難試験物質群 (プレハプテン/プロハプテン、疎水性物質、金属、農薬製剤、等) での検討が進んでいるが、一貫した制限を明確に定義できる段階ではない。
- ・今後、より多くの香料成分でのケーススタディや、より大きなデータセットでの検証が必要。

3.2.21. Carlsson et al., 2024⁹⁶

Health risks from exposure to chemicals in clothing - Non-regulated halogenated aromatic compounds

・合成繊維衣類に頻出する未規制ハロゲン化芳香族化合物 9 種を対象に、非発がんリスク、誘導リスクについて有害性評価を行い、定量リスク評価を行った。本調査では、感作性リスクに係る内容について報告する。

有害性評価において皮膚感作性物質に分類された物質については、NESIL の設定が可能である場合、許容曝露量 AEL と衣類からの物質移行を考慮した経皮負荷量を比較してリスク評価を行った。

・評価対象物質：9 種のハロゲン化ニトロアニリン/ジニトロベンゼン/ジアミン 2-ブロモ-4,6-ジニトロアニリン、2-クロロ-4,6-ジニトロアニリン、2-クロロ-4-ニトロアニリン、2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン（ジクロラン）、4-クロロ-2-ニトロアニリン、2,5-ジニトロクロロベンゼン、2,4-ジニトロクロロベンゼン、3,5-ジニトロブロモベンゼン、2,6-ジクロロベンゼン-1,4-ジアミン

・評価対象製品：合成繊維衣類

(1) 方法及び結果

(a) 有害性評価

① 皮膚感作性評価

構造アラート判定（Derek Nexus により皮膚感作性に関連する構造アラートを示し、かつ判定理由レベルが「equivocal」以上）、ペプチド結合性試験／反応速度論的ペプチド結合性試験（DPRA/kDPRA）、ヒト細胞株活性化試験（h-CLAT）、LC/ESI-HRMS によるペプチド付加体構造解析を行った。

その結果、Derek Nexus では全化合物において Equivocal ～Probable のアラートを検出した。kDPRA と h-CLAT の結果を統合した結果、2,5-ジニトロクロロベンゼンは GHS サブカテゴリー1A に分類され、2,6-ジクロロベンゼン-1,4-ジアミンはサブカテゴリー1B に分類された。また、後者の物質は酸化後にハプテン、すなわちプレハプテン及び／またはプロハプテンであることが示され、衣類から皮膚に移行した際に酸素と容易に反応し、かなりの量のタンパク質反応性種を形成する可能性が示唆された。

② NESIL の設定

NESIL は 2 物質（2,4-ジニトロクロロベンゼン、2,5-ジニトロクロロベンゼン）のみ設定することができた。NESIL を設定できなかった理由は、DPRA で「システインペプチ

⁹⁶ Carlsson, J., Dostberg, A., Åström, T., Matyjasiak, J., Kallin, A., Juric, S., Nilsson, U., 2024. Health risks from exposure to chemicals in clothing - Non-regulated halogenated aromatic compounds. Chemosphere 363, 142930. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142930>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.2 リスク評価事例

3.2.21 Carlsson et al., 2024

「ド枯渇率 $\geq 13.89\%$ 」を示さなかった、あるいはプレ／プロハプテンであったことによる。NESIL は、kDPRA より得られた反応速度 ($\log k_{\max}$) を用い、Roberts ら⁹⁷の計算式に基づいて LLNA の感作強度指標 EC3 (%) を推定し、設定した (表 3-44)。

表 3-44 NESIL 設定値

パラメータ	2,4-Dinitrochlorobenzene	2,5-Dinitrochlorobenzene
分子量: MW (Da)	202.55	202.55
kDPRA assay data		
Log $k_{\max}$ ($s^{-1}M^{-1}$)	-0.64	-0.79
Derivation of NESIL based on Roberts et al.		
pEC3 ^a	3.46	3.33
EC3% ^b	0.0706	0.0937
NESIL ($\mu g \cdot cm^{-2}$) ^c	17.6	23.4

a pEC3 値は、 $pEC3 = 0.88 \cdot \log k_{\max} + 4.0316$ より算出

b EC3 値は、 $EC3\% = MW \times 10^{-pEC3}$ より算出

c NESIL 値は、 $NESIL (\mu g/cm^2) = EC3\% \times 250$ より算出

③ SAF の設定

本研究では、表 3-45 に示す通り、SAF に 5 種の因子を設定した。SAF は各因子の SAF 値を乗じたものであるが、その場合、3 を 1、10、100 に乗じる場合は整数として扱い、3 に乗じる場合は $\sqrt{10}$ として扱われ、結果 3×3 を約 10 として扱うとされている。本研究では SAF は 300 となった。

表 3-45 SAF 及び SAF の因子とその設定理由

パラメータ	値	設定理由
SAF _{inter-individual}	10	遺伝的影響、感受性の高い集団、バリア機能の変動といった個人差を考慮した SAF であり、通常 10 に設定。
SAF _{matrix}	1	製品 (本研究では繊維) に含まれる成分により感作性が高まる可能性を示す。皮膚に接触する製品では一般的に 1 を使用するが、例えばウールなどの刺激を起こす製品では 3 を使用することがある。
SAF _{occlusion}	3	皮膚の閉塞により誘導リスクが高まる可能性を示す。衣類は皮膚を半閉塞状態に保つことから本研究では 3 を使用。
SAF _{frequency}	3	製品との長時間接触による曝露濃度の蓄積によりリスクが高まることを示す値。繊維製品は生涯を通じて使用されるため、3 を適用。
SAF _{skin condition}	3	曝露部位に関連し、例えば腋窩部は刺激に対してより敏感な部位であるため、3 を適用。
SAF	300	

④ 許容曝露量 (AEL) の設定

AEL は NESIL を SAF で除して求めた。2,4-ジニトロクロロベンゼン、2,5-ジニトロクロロベンゼンの AEL はそれぞれ $0.0588 \mu g/cm^2$ 、 $0.0781 \mu g/cm^2$ であった。

⁹⁷ Roberts, D.W., Aptula, A.O., 2014. Electrophilic reactivity and skin sensitization potency of SNAr electrophiles. Chem. Res. Toxicol. 27 (2), 240-246. <https://doi.org/10.1021/tx400355n>.

(b) 曝露評価

① 合成繊維から人工汗への化学物質の移行率（溶出試験）

衣類から汗への化学物質の移行率を求めるため溶出試験を行った。衣類は3種類の合成繊維（100%再生ポリエステル、91%ポリエステル/9%エラストン、100%ポリエステル）、溶出溶媒は人工汗に人工皮脂を0.2wt%混合したものをを用いた*。溶出条件は40℃、400rpm、16hとし、溶出液はGC/MSで分析した。溶出前に繊維に含まれていた含有量は既往研究にて報告された最大濃度を用いた。結果を表3-46に示す。

*人工汗：尿素(16.7mM)、塩化ナトリウム(85.6 mM)、乳酸(1.12 mM)を超純水に溶解し、水酸化ナトリウム(100mM)でpHを5.3に調整したもの
人工皮脂：スクワラン 12.4%、ホホバオイル 25.0%、トリオレイン 44.6%、オレイン酸 17.0%、ビタミン E 1.0 %に調整したもの

表 3-46 衣類における化学物質含有量、及び衣類から汗への化学物質移行率

物質	衣類中の物質最高濃度 (C_{prod} [$\mu\text{g/g}$])	衣類から汗への物質 移行率(F_{mig} [%])
2-ブromo-4,6-ジニトロアニリン	3000	2.8
2-クロロ-4,6-ジニトロアニリン	2900	2.8
2-クロロ-4-ニトロアニリン	86	22
2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン(ジクロラン)	580	8.5
4-クロロ-2-ニトロアニリン	600	22
2,5-ジニトロクロロベンゼン	61	0.52
2,4-ジニトロクロロベンゼン	15	0.52
3,5-ジニトロブromoベンゼン	76	2.8
2,6-ジクロロベンゼン-1,4-ジアミン	6.5	39

② 皮膚負荷量

衣類から皮膚への経皮負荷量 (L_{derm} [$\mu\text{g/cm}^2$]) は下記式により求めた。

$$L_{derm} = C_{prod} \times d_{cloth} \times F_{contact} \times T_{contact} \times F_{mig}$$

C_{prod} : 衣類における物質の最高濃度 (表 3-46) [$\mu\text{g/g}$]

d_{cloth} : 衣類の密度 16.3mg/cm²

$F_{contact}$: 接触率 1

$T_{contact}$: 衣類の着用時間 0.67 日 (16 時間)

F_{mig} : 衣類から汗への化学物質移行率 (表 3-46) [%]

2,4-ジニトロクロロベンゼン、2,5-ジニトロクロロベンゼンの L_{derm} はそれぞれ 8.40E-04 $\mu\text{g/cm}^2$ 、3.42E-03 $\mu\text{g/cm}^2$ であった。

(c) リスク評価

感作性誘導リスクは、16 時間曝露の経皮負荷量 (L_{derm}) を AEL で除したハザード比 ($HQ_{induction}$) により評価した。

2,4-ジニトロクロロベンゼン、2,5-ジニトロクロロベンゼンの $HQ_{induction}$ はそれぞれ 1.43E-02、4.38E-02 となり、いずれも <1 であることから繊維中の最高濃度を用いた場合でも皮

膚感作性誘導リスクは低いことが示唆された。また、これらのデータは、他の物質で測定されたより高い F_{mig} を使用して L_{derm} を算出した場合でも、惹起のリスクが低いことを示唆している。

(2) 考察及び課題や限界

- ・未規制ハロゲン芳香族化合物について、衣類から汗への移行、皮膚からの吸収を実証した。
- ・皮膚感作性は化学構造だけではなく、皮膚内・汗中での代謝酸化にも依存することを示唆した。
- ・in silico (Derek Nexus) → in chemico (DPRA/kDPRA) → in vitro (h-CLAT) のように段階的アプローチによる、感作性発現のキーイベントを評価した。
- ・kDPRA の $\log k_{\text{max}}$ から $\text{pEC3} \rightarrow \text{EC3} \rightarrow \text{NESIL}$ を外挿し、感作能の数値化により $\text{AEL} / \text{HQ}_{\text{induction}}$ を算出し、リスク評価を行った。
- ・個別物質としての誘導リスクは低いですが、化合物間相乗効果・惹起段階のリスク評価は未実施である。
- ・衣類の実着用条件が反映されていない。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.1 イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス (Isufi et al., 2026 (in press))

3.3. その他論文

3.3.1. イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス (Isufi et al., 2026 (in press))⁹⁸

(1) アブストラクト

本論文は、イソチアゾリノン類保存料に対する接触アレルギーの疫学を、2000 年以降の皮膚炎患者を対象に系統的に整理したメタ解析である。対象は 115 研究、合計 1,514,781 人。主要な推定有病率は、MCI/MI 4.58%、MI 5.48%、BIT 2.09%である。臨床的関連性は、MCI/MI 60.1%、MI 55.6%、BIT 35.3%である。地域別にはアジアと南北アメリカで高く、欧州では低かった。全体として、MI・MCI/MI は低下傾向が示唆される一方、BIT は増加傾向であり、監視強化が必要と結論づけている。

(2) 方法

(a) 検索データベース

- ✓ 検索データベース：PubMed、Embase、Web of Science
- ✓ 検索期間：2000 年 1 月 1 日から 2025 年 4 月 19 日まで

(b) 除外基準

- ✓ 手湿疹など部位限定の皮膚炎
- ✓ 一般人口対象研究
- ✓ 100 人未満
- ✓ 学会抄録、レター
- ✓ OIT (octylisothiazolinone) は、ベースライン系列での収載が不均一で、主に産業暴露に関連するため除外

(c) 抽出項目

- ✓ 著者、年、国、試験濃度、溶媒
- ✓ 陽性パッチテスト数
- ✓ 性別、年齢
- ✓ アトピー性皮膚炎 (AD) の有無
- ✓ 臨床的関連性 (current relevance)

⁹⁸ Isufi, D., Karimian, K., Jensen, M.B., Larsen, C.K., Sogaard, R., Johansen, J.D., Schwensen, J.F.B., n.d. Prevalence of Contact Allergy to Isothiazolinones in Dermatitis Patients From 2000 to 2025: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Contact Dermatitis* n/a. <https://doi.org/10.1111/cod.70124>

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.1 イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス (Isufi et al., 2026 (in press))

(3) 結果

(a) 文献数

初期抽出：4,805 報

→重複除去後スクリーニング：3,213 報

→全文評価：145 報

→最終採択：115 報（総患者数：1,514,781 人）

(b) 全体の有病率

✓ MCI/MI：4.58%（95% CI 4.12-5.08）

✓ MI：5.48%（95% CI 4.86-6.17）

✓ BIT：2.09%（95% CI 1.37-3.17）

(c) 臨床的関連性

✓ MCI/MI：60.1%

✓ MI：55.6%

✓ BIT：35.3%

(d) 試験濃度による差

✓ MCI/MI

➤ 0.01% aq.：3.95%

➤ 0.02% aq.：6.61%

✓ MI

➤ 0.05% aq.：4.66%

➤ 0.2% aq.：6.44%

✓ BIT

➤ 0.1% pet.：2.98%

→濃度差による有病率差は、3 アレルゲン全てで有意。

→低濃度では感作を見逃し、高濃度では検出率が上がることを示唆。

(e) アトピー性皮膚炎（AD）の有無による差

✓ MCI/MI

➤ AD あり：3.77%

➤ AD なし：3.31%

➤ 有意差あり（p=0.02）

✓ MI

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.1 イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス (Isufi et al., 2026 (in press))

- AD あり : 4.29%
- AD なし : 5.08%
- 有意差あり ($p<0.05$)
- ✓ BIT
 - AD あり : 1.01%
 - AD なし : 2.28%
 - 有意差あり ($p<0.05$)

→AD 患者で常に高いとは限らず、物質ごとに傾向が異なる。著者らは「疾患重症度や治療状況が十分報告されていないため、因果関係ではなく関連の観察にとどまる」としている。

(f) 地域差

- ✓ MCI/MI
 - 南米 : 11.02%
 - 東南アジア : 8.89%
 - 東アジア : 5.53%
 - 北米 : 5.48%
 - 欧州 : 3.46%
 - オセアニア : 3.08%
- ✓ MI
 - 南米 : 13.56%
 - 北米 : 10.30%
 - オセアニア : 10.26%
 - 東南アジア : 9.80%
 - 欧州 : 5.20%
 - 中東 : 3.69%
- ✓ BIT
 - 北米 : 7.73%
 - 欧州 : 2.64%

→著者らは「規制の厳しさと日用品への使用状況の違いが、地域差の主要因である」と解釈。欧州で相対的に低いのは、MI 規制強化の効果を反映しているとしている。

(g) 時系列変化

- ✓ MCI/MI
 - 2018 年以前 : 4.17%

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.1 イソチアゾリン接触アレルギーの有病率に関するシステマチックレビュー及びメタアナリシス (Isufi et al., 2026 (in press))

- 2018 年以後：4.44%
- 差は有意 ($p=0.0117$)
- ✓ MI
 - 2018 年以前：5.10%
 - 2018 年以後：5.00%
 - 差は有意ではない ($p=0.2225$)
- ✓ BIT
 - 2018 年以前：0.91%
 - 2018 年以後：3.75%
 - 差は有意 ($p=0.0003$)

→著者らは MI と MCI/MI はピークを越えて鈍化ないし低下傾向、一方で BIT は新たに上昇している点を強調（代替物質への移行を示唆）。

(4) 政策的インプリケーション

(a) MI・MCI/MI は「上市後規制が有効に機能しうる」ことを示す事例

著者らは、EU における MI の使用禁止・使用制限が、MI 及び MCI/MI の感作率と臨床的関連性の低下につながったという点を中心的メッセージとしている。本文では、EU での leave-on 製品の禁止や rinse-off 製品での 15 ppm 制限、2018 年までの全面適用に言及し、その後には有病率低下や臨床的関連性の低下がみられたとしている。さらに結論部でも、「上市後物質に対する proactive risk management の有効性」を本メタ解析が示したと明記している。

上記より、政策的には、感作性が判明した保存料については、市販後監視に基づき、使用禁止・濃度制限・用途制限を迅速に発動する枠組みが有効という指摘がなされているものと考えられる。

(b) 規制対象は化粧品だけでなく、日常暴露のある水系消費者製品・工業製品まで視野に入れる必要あり

著者らは、MI の問題性を、化粧品、消費者製品、さらに water-based paints のような工業製品を含む水系製品での使用に結びつけて論じている。また、これらは「消費者が日常的に接触しうる製品群」であり、継続的な接触アレルギー発症リスクをもたらすとしている。

上記より、政策的には、化粧品規制だけでは不十分であり、家庭用品、日用品、DIY 製品、塗料等の非化粧品カテゴリーも含めた横断的管理が必要という指摘がなされているものと考えられる。

(c) 地域差は、規制の厳しさ・許容度の差が感作率に反映されることを示しており、規制

の遅れは公衆衛生上の不利益につながる

著者らは、欧州の有病率が北米より低いことを示し、その背景として使用規制の厳しさ／許容度の違いを指摘している。結論部でも、地域差は「*strictness or permissiveness of their use in everyday consumer products*」に基づくと整理している。

上記より、政策的には、感作性保存料の管理が緩い法域ほど接触アレルギー負荷が高まりうるため、国・地域間で規制強度に大きな差がある状態は、公衆衛生上問題になりうる。すなわち、国際的整合や少なくとも高暴露製品群での足並みの揃った管理が望ましいという指摘がなされているものと考えられる。

(d) MI から BIT への代替が進む可能性を踏まえ、BIT を新たな監視・管理対象として扱う必要あり

著者らは、BIT の使用増加と感作率上昇を踏まえ、継続的監視と臨床的関連性の精査が必要としている。本文では、EU 内でも最近の報告で BIT 接触アレルギー増加が示され、それは *non-cosmetic products* での使用増加と関連する可能性があるとして述べている。さらに、本メタ解析でも BIT の *pooled prevalence* は 2018 年以前 0.91% から 2018 年以後 3.75% へ有意に上昇している。

上記より、政策的には、MI 規制後の代替保存料として BIT が広がる場合、代替先物質も含めて事前・事後に監視し、必要に応じて用途制限や表示強化を検討すべきという指摘がなされているものと考えられる。少なくとも、「MI を規制すれば終わりではない」ことは著者のデータから明確に示されていると考えられる。

(e) 代替評価は“規制適合性”だけでなく、感作性を含む有害性のトレードオフの観点で行う必要あり

著者らは、BIT について、北米で欧州より高い有病率がみられる理由として、米国・カナダでは化粧品中使用が許容される一方、EU では SCCS 助言を受けて化粧品使用が認められていないことを挙げている。

上記より、政策的には、代替保存料を採用する際に、単に規制の有無のみで代替するのではなく、その物質自体の感作性・実暴露・使用製品群を評価する必要性を示唆していると考えられる。

(f) BIT については、規制だけでなく表示制度の改善が重要

著者らは、BIT の臨床的関連性が 35.3% と MI・MCI/MI より低いことに触れつつ、その理由として見落とされた関連性、又は *consumer and industrial products* における不十分な表示の可能性を指摘している。著者らは BIT 問題を単純に「アレルギー性が低い」とは解釈しておらず、むしろ、どの製品に BIT が含まれているか把握しにくいこと、臨床的関連性の評価が過小になっている可能性を示唆している。したがって政策的には、非化粧品を

含む製品での保存料表示、SDS・ラベル・デジタル情報提供の改善が必要という指摘がなされているものと考えられる。

(g) BIT は試験・判定自体が難しいため、規制判断には監視体制と評価法の整備が必要

著者らは BIT について、パッチテストで questionable, doubtful, irritant-type reactions を起こしやすく、解釈が難しい problematic allergen だと述べている。

上記より、政策的には、BIT を管理対象として扱うとしても、単純な陽性率のみで規制強化を機械的に決めるのではなく、標準化された試験条件、臨床的関連性評価、症例集積、暴露情報の収集を組み合わせる必要があり、規制前提としてのエビデンス基盤整備の必要性の指摘がなされているものと考えられる。

(h) 市販後監視は“継続的”である必要があり、一度の規制措置で完結しない

著者らは本文で、timely post-market risk management の重要性を明示し、BIT についても continuous regional monitoring of sensitization rates の必要性を強調している。ここで重要なのは、「規制するか否か」だけではなく、規制後も感作率・地域差・製品別暴露の変化を追いつける制度が必要という点である。

上記より、政策的には、皮膚科パッチテストネットワーク、毒性監視、市販製品調査を接続したサーベイランス体制の整備の必要性が指摘されているものと考えられる。

(i) 試験濃度の違いで有病率が変わるため、監視データの政策利用には標準化が必要

本論文では、MCI/MI、MI、BIT のいずれもパッチテスト濃度により陽性率が有意に異なることが示されている。これは政策上重要であり、国や時期で試験条件が違っていると、感作率の比較可能性が低下することから、規制判断や国際比較に監視データを使うのであれば、ベースライン系列、試験濃度、溶媒、判定基準の標準化が不可欠という指摘となっていると考えられる。

(j) 現状のエビデンスには限界があり、政策判断では“分かっていること”と“まだ弱いこと”を分ける必要がある

著者らは限界として、臨床的関連性を報告した研究が少ないこと、AD 有無の比較研究が少ないこと、一部地域では研究数が少ないこと、職業性／非職業性暴露の系統比較が不十分であることを挙げている。

上記より、政策的には、MI に関しては比較的強いエビデンスに基づく管理が可能だが、BIT については監視強化・表示改善・暴露把握の優先度が高い一方、規制の細部の設計には追加データが必要ということが指摘されていると考えられる。これは、MI は「有効だった規制事例」、BIT は「早めの監視と必要に応じた介入を検討すべき移行先候補」という整理が著者の中ではなされているものと考えられる。

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.2 QRA2 の SAF について (Api et al., 2020, Basketter & Safford, 2016)

3.3.2. QRA2 の SAF について (Api et al., 2020⁹⁹, Basketter & Safford, 2016¹⁰⁰)

- ・SAF は製品タイプに固有であるため、評価される全ての香料アレルゲンで同じである。
- ・値の設定においては、裏付けデータの不確実性を考慮すると正確な値を出すことはできず、ある程度の専門家の判断が必要。
- ・値は 1、3.16 (10 の平方根、実用上は 3 を使用)、及び 10 に制限。
→Api et al., 2020 より、SAF には 0.1~300 の値 (0.1、0.3、1、3、10、30、100、300) が使用され、SAF を乗じる場合は 3 は 1、10、100 に乗じて 3、30、300 とし、3 自体に乗じる場合は $\sqrt{10}$ として扱われ $3 \times 3 = 10$ とする。

要素	目的	代表値	代表値の設定根拠
個体差 Inter-individual Variability	HRIPT 約 100 名では捕捉しきれない遺伝的多様性、併存アレルギー、生活歴などによる感作感受性のばらつきを補正	10	・HRIPT は感作を誘導しない用量と定義されており、ヒト集団の 3~4 桁の変動性は既に考慮 (Basketter & Safford 2016) ・NESIL で考慮されない個人間の変動として SAF10 を設定 (Api et al., 2020) ・乳児・小児は成人より感受性が高くないため、成人データに 10 倍を乗じれば小児集団にも十分安全域が確保される (Api et al., 2020, Cassimos, 1980, Epstein, 1961, Felter et al., 2018¹⁰¹) ・疾患皮膚 (アトピー、乾癬) 患者を対象にした臨床試験結果では、感受性中央値は健康皮膚と大差ない (Basketter & Safford 2016) ・他の毒性評価で用いられる「個体間変動係数 10」を踏襲することを提案 (Basketter & Safford, 2016)
製品組成 (Product Composition)	製品マトリクス中の溶媒・界面活性剤・炎症惹起性添加剤が誘導過程を増強し得る不確実性を補正	0.3 (皮膚非接触: キャンドル芯等)	・キャンドルや洗剤ボットなど、直接接触しない物体の場合は 0.3 (Api et al., 2020)
		1 (HRIPT 溶媒と同等 (エタノール+DEP、水系等): 化粧水、クリーム等)	・複数アレルゲン併用でも効果は加算的であり相乗増幅は認められない (McLelland and Shuster, 1990) ・香料成分の HRIPT で使用する一般的な溶媒は DEP/エタノール又はワセリンであり、感作の誘導に最適であるため、類似の溶媒ベースの製品では SAF1 が適切 (Basketter & Safford, 2016) ・水溶媒製品は、感作低下の可能性があるが、純粋に水性であることは稀であり、皮膚への湿潤を助ける界面活性剤などの他の成分が含まれているため 1 を採用 (Api et al., 2020) ・製品が固体の場合、アレルゲン自体は皮膚上の汗や皮脂に移行し皮膚浸透の基質となる可能性があるため、皮膚の油性を考慮し SAF1 を提案 (Basketter & Safford, 2016)
		3 (強刺激性界面活性剤やピーリング剤などを高濃度含む処方)	・浸透促進成分を含む製品は皮膚におけるバイオアベイラビリティの向上が誘導を促進する可能性があるため、SAF3 の適用が賢明 (Basketter & Safford, 2016)

⁹⁹ Api, A.M., Basketter, D., Bridges, J., Cadby, P., Ellis, G., Gilmour, N., Greim, H., Griem, P., Kern, P., Khaiat, A., O'Brien, J., Rustemeyer, T., Ryan, C., Safford, B., Smith, B., Vey, M., White, I.R., 2020. Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 118, 104805. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104805>

¹⁰⁰ Basketter, D., Safford, B., 2016. Skin sensitization quantitative risk assessment: A review of underlying assumptions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.11.013>

¹⁰¹ S. Felter, P. Kern, C. Ryan Allergic contact dermatitis: adequacy of the default 10X assessment factor for human variability to protect infants and children *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 99 (2018), pp. 116-121

3 感作性物質の定量リスク評価方法に関する情報収集

3.3 その他論文

3.3.2 QRA2 の SAF について (Api et al., 2020, Basketter & Safford, 2016)

要素	目的	代表値	代表値の設定根拠
使用頻度・曝露時間 (Frequency / Duration of Use)	HRIPT(3 週 9 回の 24 時間暴露)より長期・高頻度使用による累積的感作リスクの不確実性を補正	1: 週数回・短期使用・洗い流し製品など、HRIPT と同等か短い暴露	・断続的又は限られた期間にわたって使用される製品については SAF1 を採用 (Basketter & Safford, 2016) ・製品を 1 日に複数回使用する場合は、暴露評価 (毎日の暴露) で考慮されるため追加の SAF は不要 (Basketter & Safford, 2016)
		3: 毎日長期使用・留置型で体内/角層リザーバが形成される製品	・長期 LLNA (57 日間で 13 回の開放塗布) では、8 つの研究において刺激指標 SI が標準 LLNA よりも平均 2.65 倍増加 (De Jong et al., 2007) ・製品の長期反復使用によって 10 倍の増加は示唆せず、SAF3 を提案 (Basketter & Safford, 2016)
皮膚部位状態 (Skin Site Condition)	部位特有の炎症傾向・バリア損傷に伴う感作感受性増大の不確実性を補正	1: 炎症誘因が少ない通常体幹・四肢	・異なる皮膚部位における皮膚感作の誘導に対する感受性に有意な差があるという証拠はない (Basketter & Safford, 2016) → 皮膚の部位による感受性の違いを SAF で考慮する必要なし ・刺激を受けにくい皮膚部位は SAF1 と提案 (Basketter & Safford, 2016) ・全く異なる皮膚炎症の影響は予測困難だが、10 倍の感受性増加の範囲内に収まる可能性を示唆。しかし、判断に大きく依存することを認識する必要がある
		3: 炎症を伴いやすい部位 (腋窩、顔面 T ゾーン、手掌など頻繁な物理・化学刺激)	・一般消費者の皮膚は損傷／炎症を起こし、誘導の感受性増加の可能性はある。増加の程度は 10 倍未満であるため、3 を設定。 (Basketter & Safford, 2016)
		10: 粘膜近傍・外陰部・ひどく損傷した皮膚等、恒常的炎症が想定される部位	・腋窩や肛門性器領域などでは皮膚の状態による感受性増加の程度が最も高く SAF10 の使用が適切 (Basketter & Safford, 2016)
