

消費者製品を対象とした 定量的皮膚感作性リスク評価

発表者：田辺 愛子 (安全性評価技術研究所)

1. はじめに

皮膚感作性は皮膚への接触によりアレルギー反応を誘発する性質のことである。皮膚感作性を有する化学物質に一旦感作されると、ごく微量のばく露でも局所的なアレルギー反応（接触性皮膚炎）が誘発される。このようなアレルギー反応によって就労上の制約が生じる場合があるため、皮膚感作性は労働安全衛生上重要なリスクファクターとされている。CERI は、作業員リスク管理のための皮膚感作性の定量リスク評価手法を開発し¹⁾、第 27 回化学物質評価研究機構研究発表会において報告した。

さらに近年は、一般消費者向けの製品で皮膚感作性に起因する事故が複数報告され（表 1）、社会的関心も高まっている。このような製品事故を未然に防ぐためには、製品の上市前に、製品の使用によって皮膚感作性に起因する悪影響が消費者に生じる懸念がないか、事業者が確認することが重要である。そこで CERI は、作業員向けのリスク評価手法を参考に、新たに消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法を開発した。本技術報告では、CERI の消費者製品向け定量的皮膚感作性リスク評価手順及び評価事例について紹介する。

表 1 消費者製品における
化学物質の皮膚感作性に起因する事故事例^{2,3)}

製品	原因物質	原因物質の用途
抗菌デスクマット	2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン [TCMSP]	抗菌剤
冷却ジェルパッド	イソチアゾリノン系防腐剤 (2- <i>n</i> -オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン [OIT])	防腐剤
冷感タオル	イソチアゾリノン系防腐剤	防腐剤
ソファ等の家具	フマル酸ジメチル	防カビ剤

2. 消費者製品向け定量的皮膚感作性リスク評価フロー

図 1 に CERI の消費者製品向け定量的皮膚感作性リスク評価フローを示す。製品中に含有される化学物質の定量的リスク評価では、通常、対象となる化学物質についてヒトの健康への有害影響がみられない量（許容ばく露量）と製品を使うヒトのばく露量の推定値（推定ばく露量）を算出し、両者を比較することでリスクの有無を判定する。

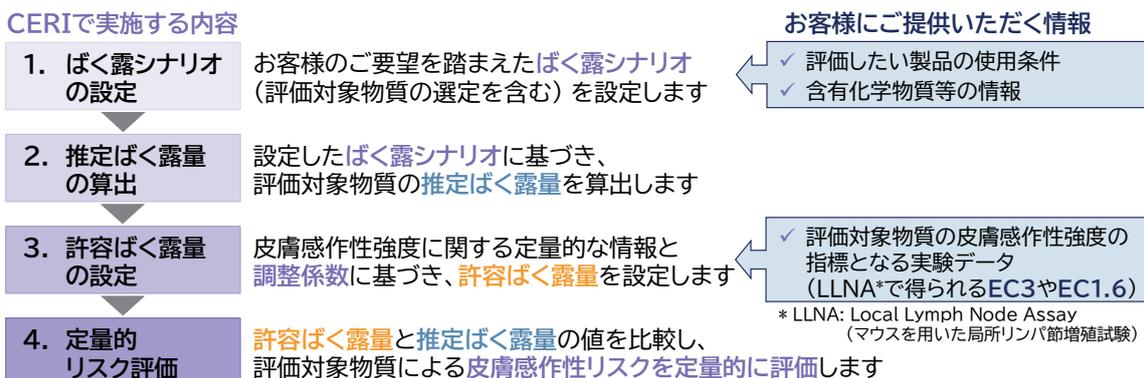


図 1 消費者製品向け定量的皮膚感作性リスク評価フロー

3. 抗菌デスクマットの定量的皮膚感作性リスク評価事例

本技術報告では、表 1 に示した事事故例を参考に実施した、抗菌デスクマット中の 2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4- (メチルスルホニル) ピリジン (以下、TCMSP) (図 2) のリスク評価事例について紹介する。

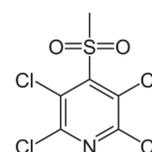


図 2 TCMSP の構造

なお、評価に用いたばく露シナリオ等は製品事故情報データベース²⁾及び文献^{4,5)}から得られた情報に基づき仮定したものであり、実際の事故製品やその使用条件を反映したリスク評価ではないことにご留意いただきたい。

3.1 ばく露シナリオの設定

TCMSP は、プラスチック、塗料、建材などの防カビ剤として用いられるピリジン系抗菌剤である。本評価事例では、ばく露シナリオを「樹脂中に TCMSP を練り込んだ塩ビ樹脂製デスクマットの使用により、接触層に存在する TCMSP に前腕部皮膚が長時間繰り返しばく露される」とした (図 3)。

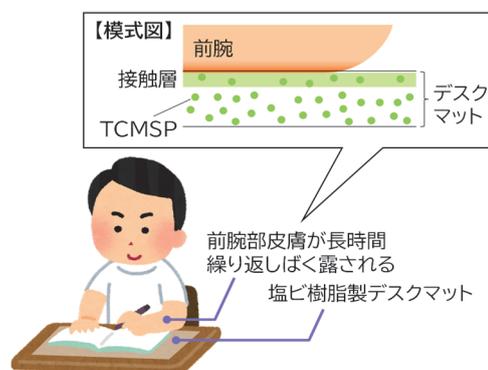


図 3 ばく露シナリオ

3.2 推定ばく露量の算出

3.1 で設定したばく露シナリオに基づき、推定ばく露量を算出した。本評価事例では、事故製品の詳細や TCMSP によるデスクマット抗菌加工の技術情報が得られなかったため、表 2 に示すばく露パラメータを設定し、式 1 に

表 2 ばく露パラメータ

パラメータ	値
塩ビ樹脂中TCMSP濃度 (N)	0.2%
0.001 cm厚 ^{※1} の接触層中の塩ビ樹脂量 (V)	1,350 μg/cm ² ^{※2}

※1 欧州化学品庁 (ECHA) ガイダンス⁶⁾ を参考に設定
 ※2 塩ビ工業・環境協会 WEB サイト「塩ビ樹脂の基礎物性」⁷⁾より軟質塩ビ樹脂の比重=1.35 と仮定

従って推定ばく露量を算出した。

$$\begin{aligned} & \text{TCMSP の推定ばく露量 } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \\ & = \text{接触層中塩ビ樹脂量 } (I) \times \text{塩ビ樹脂中 TCMSP 濃度 } (N) (\%) / 100 \\ & = 1,350 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 0.2 / 100 = \underline{2.7 (\mu\text{g}/\text{cm}^2)} \end{aligned} \quad (\text{式 } 1)$$

3.3 許容ばく露量の設定

許容ばく露量は式 2 に従って算出した。

$$\text{許容ばく露量 } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \text{EC1.6 } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / \text{調整係数積} \quad (\text{式 } 2)$$

【EC1.6 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) の算出】 EC1.6 はマウスを用いる皮膚感作性試験法の 1 つである LLNA: BrdU-ELISA 法で得られる感作性強度の指標である。LLNA: BrdU-ELISA 法 (OECD TG442B 準拠) により、EC1.6 は 0.011% と算出された。これを Fukushima *et al.* (2022)¹⁾ に示す方法に従って換算した単位面積当たりの用量は $2.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

【調整係数の設定】 調整係数は評価に用いるデータの不確実性 (実験動物とヒトの種差、個体差、使用条件の違い等) によってリスクが小さく見積もられることがないように設定する係数である。調整係数は表 3 に示す要素について設定し、調整係数積は全ての要素の調整係数の積として算出した。

得られた EC1.6 及び調整係数積を用いて、許容ばく露量は式 3 のとおり算出された。

$$\text{許容ばく露量 } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = 2.75 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / 600 = \underline{0.00458 (\mu\text{g}/\text{cm}^2)} \quad (\text{式 } 3)$$

3.4 定量的リスク評価

3.2、3.3 で得られた推定ばく露量及び許容ばく露量を用いてリスクを判定するために、リスク判定に用いるハザード比を式 4 に従って算出した。

$$\begin{aligned} \text{ハザード比} & = \text{推定ばく露量} / \text{許容ばく露量} \\ & = 2.7 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / 0.00458 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \underline{590} \end{aligned} \quad (\text{式 } 4)$$

推定ばく露量が許容ばく露量以上、つまりハザード比が 1 以上の場合、リスク評価の結果は「リスクが高い」と判定される。本評価事例では、ハザード比が 1 を大きく上回り、TCMSP 含有デスクマットの使用によりアレルギー反応が誘発されるリスクが高いことが示された。なお、本検討で用いたばく露条件は最大限安全側で仮定しており、より実態に即した条件で精緻化すると、ハザード比はより小さい値となる可能性がある。

表 3 設定した調整係数

調整係数の要素		調整係数值
種差		6 ^{※3}
個体差		10
使用条件	マトリックス/製品	1
	頻度/期間	3 ^{※4}
	皮膚の状態/部位	3 ^{※4}
調整係数積		600

※3 Fukushima *et al.* (2022)¹⁾ で示した EC1.6/ヒトパッチテスト NOEL (無影響量) 比に基づく。

※4 $3.16 (= \sqrt{10})$ の実用的な表記。

4. 考察

本技術報告では、仮定条件下における抗菌デスクマット中の TCMS の皮膚感作性リスク評価事例を紹介した。EC1.6 値に基づく GHS 分類の細区分基準 (図 4) に従うと、TCMS (EC1.6=0.011%) は区分 1A (強い皮膚感作性物質) に相当する。抗菌デスクマット中の TCMS の皮膚感作性に起因する製品事故事例では、こうした信頼できる感作性強度の情報や、この情報に基づく定量リスク評価結果が事前に得られていれば、TCMS の使用方法や使用そのものについてより慎重に検討された可能性が考えられる。

EC1.6 (%) ≤ 6:	区分 1A (強い感作性物質)
EC1.6 (%) > 6:	区分 1B (他の皮膚感作性物質)

図 4 EC1.6 値に基づく GHS 分類の細区分基準

CERI が提案した細区分基準^{8,9)}が国連 GHS 専門家小委員会において採択され、GHS 国連文書改訂 10 版への追加が決定した。

よって、ヒトの皮膚に接触する可能性のある消費者製品で製品事故を未然に防ぐためには、当該物質の感作性強度の把握や、ばく露シナリオを考慮した定量的皮膚感作性リスク評価の販売前の実施が重要である。

5. おわりに

本技術報告では、新たに開発した消費者製品を対象とした定量的皮膚感作性リスク評価手法を紹介した。

今回紹介した事例に関する研究成果は、査読付国際学術誌に論文として掲載された。

Asako Fukushima, Hisako Morioka, Toshio Kobayashi, Ritsuko Katagiri, Aiko Tanabe, Mayumi Sakunaga, Masahiro Takeyoshi (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 Derm.* 88 (5), 395-401.

**安全性評価技術研究所評価事業部では作業員・消費者製品等のリスク評価について
ご相談を承っています。お気軽にお問い合わせください。**

6. 参考文献

- 1) Fukushima A. *et al.* (2022) *J. Appl. Toxicol.* 42(10):1723-1730.
- 2) (独)製品評価技術基盤機構 製品事故情報データベース
<https://www.nite.go.jp/jiko/jiko-db/accident/search/>
- 3) Kawakami T. *et al.* (2011) *J. Health Sci.* 57(3): 236-244.
- 4) 矢上晶子ら (2015) *デルマ*. No. 231, 9-14.
- 5) 檜山圭一郎 (1999) *繊維製品消費科学*. 40(9), 576-584.
- 6) European Chemical Agency (ECHA) (2016) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.15: Consumer exposure assessment (Version 3.0)
- 7) 塩ビ工業・環境協会 https://www.vec.gr.jp/enbi/enbi2_2.html
- 8) Kobayashi T. *et al.* (2020) *J. Appl. Toxicol.* 40(10): 1435-1439.
- 9) Maeda Y. and Takeyoshi M. (2019) *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 107: 104409.