

消費者製品を対象とした 定量的皮膚感作性リスク評価手法の検討

○田辺 愛子*, 福島 麻子*, 片桐 律子*, 作永 真由美*, 奈良 志ほり*, 小林 俊夫**, 森岡 久子**, 武吉 正博*, 茅島 孝和*
一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) *安全性評価技術研究所 **日田事業所

cac-reach@ceri.jp

背景・目的

○皮膚感作性のリスク評価の需要が高まっている

- 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である。
- 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。
- 労働現場だけでなく、一般消費者向けの製品でも事故が報告されており、社会的関心も高まっている。

○皮膚感作性の定量的リスク評価手法の開発が進んでいる

- 化粧品業界では、化粧品等の消費者製品中の香料を対象とした定量的リスク評価手法¹⁾が開発・利用されている。
- 我々の研究グループでは、作業者を対象に、化学物質の皮膚感作性の定量的リスク評価に利用可能な有害性評価値（ここでは許容表面残留限界 (Acceptable Surface Limits: ASL)）をLLNA : BrdU-ELISA法で得られる皮膚感作性強度に関する指標 EC1.6に基づき設定する手法²⁾を開発した（図1）。

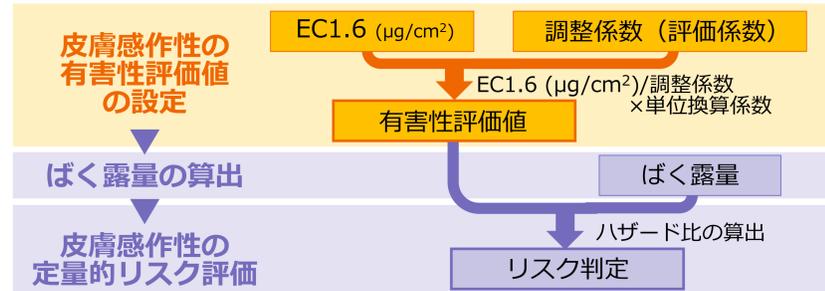


図1 開発した手法²⁾を用いた皮膚感作性のQRAフロー

本研究の目的

作業員や消費者製品中の香料を対象とした既存の定量的皮膚感作性リスク評価手法を参考に
消費者製品中の抗菌剤について定量的皮膚感作性リスク評価を試行し、手法の適用性を検討する

評価対象物質及びばく露シナリオ

ケーススタディーとして、デスクマット中の抗菌剤TCMSP（図2）による消費者の皮膚アレルギー発症事例に着目し、以下のとおりばく露シナリオを設定した。

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

注) 本ばく露シナリオは製品事故情報データベース³⁾及び文献^{4,5)}の情報に基づき仮定したものであり、実際の事故製品での使用条件を反映したものではない。

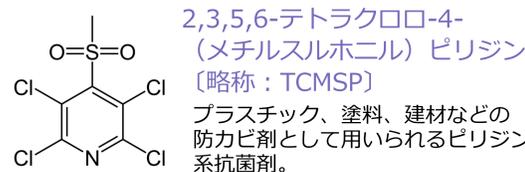


図2 抗菌剤TCMSPの構造と概要



TCMSPで抗菌加工された塩ビ製デスクマットの使用により、前腕に皮膚炎を発症した例。
(NITE事故情報特記ニュース No.73より引用)

図3 TCMSPによる皮膚障害の事例

方法・結果

図1に示すフローを参考に、EC1.6及び調整係数に基づき、有害性評価値として許容ばく露量 (Acceptable Exposure Level: AEL) を算出し、推定ばく露量との比較により皮膚感作性リスクを定量的に評価した。

1. 有害性評価値の設定

EC1.6及び皮膚感作性評価係数 (Skin sensitization Assessment Factor: SAF) に基づき、式1によりAELを算出した。

$$AEL (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = EC1.6 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) / SAF積 \quad \dots \text{式1}$$

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

2. 推定ばく露量の算出

設定したばく露シナリオに基づき、ばく露パラメータを表2のとおり設定した。

表2 デスクマット中のTCMSPへのばく露パラメータ

パラメータ	ばく露係数	値
塩ビ樹脂中TCMSP濃度	N	0.2%
0.001 cm厚の接触層中の塩ビ樹脂量	V	1,350 µg/cm ² *

* 軟質塩ビ樹脂の比重 = 1.35と仮定 (塩ビ工業・環境協会HP「塩ビ樹脂の基礎物性」https://www.vec.gr.jp/enbi/enbi2_2.htmlより)

- 本研究では、事故製品のTCMSP含有量等の情報が得られなかったため、以下のとおりばく露パラメータを設定した。
- 塩ビ樹脂中のTCMSP濃度: TCMSPと同様の用途で広く用いられている工業用抗菌剤チアベンダゾールの塩ビ樹脂中推奨濃度⁷⁾0.1~0.2%に基づき推定した。
- 製品樹脂から皮膚へのTCMSPの移行: 欧州REACH規則のリスク評価ガイドンス⁸⁾を参考に、製品0.001 cm厚の接触層中のTCMSPがデスクマットから皮膚に移行すると仮定した。

ばく露パラメータに基づき、デスクマット含有TCMSPへの推定ばく露量を式2から算出した。

$$TCMSPの推定ばく露量 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = V (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times N/100 \quad \dots \text{式2}$$

$$TCMSPの推定ばく露量 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = 1,350 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 0.2/100 = \mathbf{2.7}$$

3. 定量的リスク評価

算出したAELと推定ばく露量を用いて式3からハザード比を算出し、デスクマットの抗菌剤として使用されたTCMSPの感作性リスク評価を実施した。

$$\text{ハザード比} = \text{推定ばく露量} / \text{AEL} \quad \dots \text{式3}$$

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

【リスクの判定基準】
ハザード比 ≥ 1 : リスクあり
ハザード比 < 1 : リスクなし

- デスクマットの抗菌剤として使用されたTCMSPは、本仮定ばく露条件下で「**リスクあり**」と判定された。

今回仮定した条件では、TCMSP含有デスクマットの使用により皮膚感作性が誘発される可能性があることが示された

まとめ

- デスクマット中の抗菌剤TCMSPによる皮膚アレルギー発症事例に着目し、皮膚感作性定量的リスク評価手法の消費者製品への適用性を検討した。
- TCMSPのLLNA : BrdU-ELISA法で得られたEC1.6から算出した有害性評価値 (AEL) と推定ばく露量を用いたリスク評価の結果、皮膚感作性のリスクありと判定された。
- 仮定条件下での試行ではあるが、本手法は**消費者製品中の化学物質について、皮膚感作性を誘発する可能性を事前に確認できる定量的リスク評価手法として有効**と考えられた。
- 機能付加等を目的として製品に化学物質を添加する場合には、**当該物質の感作性強度を把握し、製品のばく露シナリオを考慮した定量的リスク評価を事前に実施することが重要**であると考えられた。

LLNA : BrdU-ELISA法によるEC1.6の算出

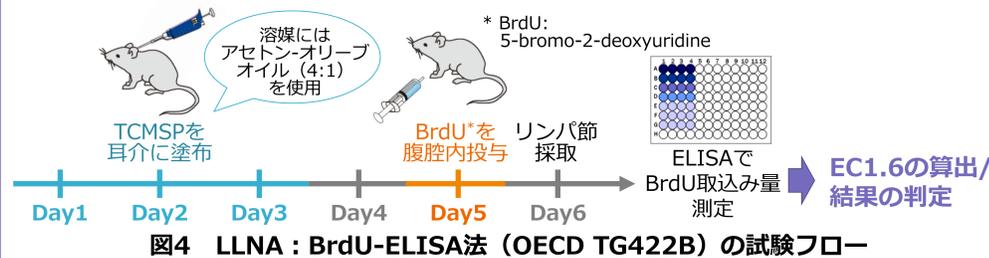


図4 LLNA : BrdU-ELISA法 (OECD TG422B) の試験フロー

EC1.6 : 媒体対照群に対する被験物質投与群のリンパ節におけるBrdU取り込み量の比 (Stimulation Index: SI) が1.6となる濃度。感作性強度の指標となる。

【LLNA : BrdU-ELISA法の結果の判定基準】

SI < 1.6 : 陰性, SI ≥ 1.6 : 陽性, SI = 1.6~1.9 : 付加的な情報を考慮して判定

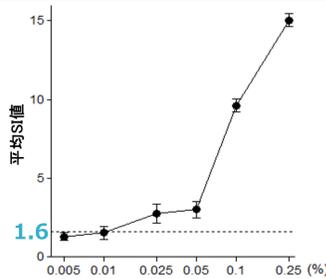


図5 TCMSPのSI値における用量反応関係

【提案されたGHS細区分の判定基準】⁶⁾
EC1.6 (%) ≤ 6 : 区分1A
EC1.6 (%) > 6 : 区分1B

- TCMSPは試験用量の範囲で用量反応性がみとめられ、0.025%以上でSI ≥ 1.6となり、LLNA : BrdU-ELISA法の結果は「**陽性**」と判定された。
- EC1.6 (%) は**0.011%**と算出された。
- EC1.6 (%) を単位面積あたりの用量に換算すると
EC1.6 (µg/cm²) = EC1.6 (%) × 10⁴ × 0.025^{*1} × 1^{*2} = 0.011 × 250 = **2.75**
*1 適用量 (mL/ear) *2 適用面積 (cm²/ear)

TCMSPが感作性物質であることは知られていたが、これまで信頼できる感作性強度の情報はなかった。
EC1.6 (%) とGHS分類の細区分を比較した既報⁶⁾で提案された基準に従うと、TCMSPは**区分1A (強い皮膚感作性物質)**に相当する。

皮膚感作性評価係数 (SAF) の検討

既存手法を参考に、種差・個体差・使用条件のSAFを検討し、SAF積を算出した。

表1 SAFの検討及びAEL算出結果

SAFの要素	QRA2 ¹⁾ *1	作業員リスク評価手法 ²⁾	本研究
種差	- ³⁾	6 ⁵⁾	6
個体差	10	10	10
マトリックス/製品	0.3, 1, 3 ⁴⁾	-	1
使用条件 ²⁾	頻度/期間	1, 3 ⁴⁾	3⁴⁾
皮膚の状態/部位	1, 3 ⁴⁾ , 10	-	3⁴⁾
SAF積	30-300	180	600

- *1 化粧品等の消費者製品中の香料を対象とした定量的リスク評価手法。SAFは香料のヒトパッチテストの結果に基づき設定されている。
- *2 QRA2¹⁾で提案された3つの構成要素を基本とした。
- *3 ヒトでの試験における予測無感誘導濃度 (NESIL)又はLLNAのEC3値から外挿されたヒトのNESILであるため、種差は考慮されていない。
- *4 3.16 (= √10) の実用的な表記。
- *5 EC1.6/ヒトパッチテスト NOEL比に基づく。

- 本研究における各SAFの設定根拠は以下のとおり。
- 種差: 作業員リスク評価手法と同様、**6**を採用した。
- 個体差: 作業員リスク評価手法及びQRA2で採用されている値 (**10**) を採用した。
- マトリックス/製品: 製品表面の感作性物質の皮膚への浸透は汗を介し、LLNA試験の溶媒よりも皮膚への浸透性が高まる懸念はないと考えられるため、QRA2で固体から皮膚上の汗や皮脂への移行を考慮して大部分の製品に適用されている値 (**1**) を採用した。
- 頻度/期間: 当該製品は長期間及び高頻度のばく露が想定されることから、化粧品等の使用を想定したQRA2での設定値を参考に、**3**を採用した。
- 皮膚の状態/部位: QRA2では炎症の起こりやすさ等に応じて部位別にSAFが設定されている。使用状況を考慮し、腕、手首、手の甲、掌のSAFから最大値である**3**を採用した。

参考文献: 1) IDEA PROJECT (2016) FINAL REPORT ON THE QRA2. 2) Fukushima A. et al. (2022) Journal of Applied Toxicology. 42(10), 1723-1730. 3) (独)製品評価技術基盤機構 <https://www.nite.go.jp/jiko/jiko-db/accident/search/> (参照2022年10月19日) 4) 矢上晶子ら (2015) テルマ. No.231, 9-14. 5) 橋山圭一郎 (1999) 繊維製品消費科学. 40(9), 576-584. 6) Maeda Y. and Takeyoshi M. (2019) Regulatory Toxicology and Pharmacology. 107, 1044409. 7) 技術情報協会 (2006) 最新添加剤全集: 機能性付与のための最適配合・評価 8) European Chemical Agency (ECHA) (2016) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.15: Consumer exposure assessment (Version 3.0)