福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

新感作性分類基準の提案

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2011-04-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 一博, 日下, 幸則, 青山, 公治, 上田, 厚, 原田, 幸一, 大槻, 剛巳, 柴田, 英治, 竹下, 達也, 山下, 邦彦, 土橋, 邦生, 皆本, 景子, 梅村, 朋弘, 田村, 太朗, 亀尾, 聡美, 井戸, 敏子, 吉田, 貴彦, 福島, 哲仁, 宮川, 宗之, 鹿庭, 正昭 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/3171

平成２２年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
分担研究報告１

新感作性物質分類の提案

分担研究者　佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
主任研究者　日下幸則（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者　青山公治（鹿児島大学医学部衛生学）
分担研究者　上田　厚（熊本大学名誉教授）
分担研究者　原田幸一（熊本大学医学部保健学科）
分担研究者　大槻剛己（川崎医科大学医学部衛生学）
分担研究者　柴田英治（愛知医科大学医学部衛生学）
分担研究者　竹下達也（和歌山県立大学医学部公衆衛生学）
分担研究者　山下邦彦（ダイセル化学工業(株)評価解析センター）
分担研究者　土橋邦生（群馬大学医学部保健学科）
分担研究者　皆本景子（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者　梅村朋弘（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者　田村太朗（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者　亀尾聡美（群馬大学医学部公衆衛生学）
分担研究者　井戸敏子（福井大学医学部皮膚科）
分担研究者　吉田貴彦（旭川医科大学医学部健康科学）
分担研究者　福島哲仁（福島県立医科大学医学部衛生学）
研究協力者　宮川宗之（労働安全衛生総合研究所）
研究協力者　鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所）

研究要旨：

我国の感作性物質の分類基準は、人間における疫学研究及び症例報告の情報を基に皮膚・気道感作性物質とも分類しており動物実験の結果を考慮していない。しかし、感作性についての動物実験の信頼性は高くなっており、人間の感作性との間に定性的だけでなく定量的にも相関が見られるようになってきた。

そこで、昨年度に続き米国産業衛生専門家会議(ACGIH)・ドイツ学術振興協会(DFG)の許容濃度委員会(MAK)委員会・ヨーロッパ共同体(EU)の欧州化学庁(ECB)・ドイツの皮膚科医等が作成した分類基準等を検討し班会議を重ね、我国に適合した動物実験の結果を考慮した感作性物質分類基準をまとめた。これを用いて既に公表されている感作性物質リストの物質を再分類した。

要約すると、人間に感作を起こす確からしさに基づいて１群（人間に対して明らかに感作性がある物質）、２群（人間に対しておそらく感作性がある物質）、３群（動物試験など

により人間に対して感作性が懸念される物質）に分類される。気道皮膚感作も第３群の根拠にも動物実験法の基準を示す形で取り入れている。

この分類基準と感作性物質リストは日本産業衛生学会に提案し暫定案として承認された。

A. 研究目的

我国の感作性物質の分類基準は、皮膚気道感作性物質とも動物実験の結果を考慮していない。しかし、感作性についての動物実験の精度は高くなっており、世界的にも人間の感作性の分類基準に取り入れられるようになってきた。

従来、人間における疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、人間への感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、人間への外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関しては、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法として OECD(OECD No.429)に採択された。また、それにより明らかになってきた人間での試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果と人間の結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、過去に報告された論文を調査した結果、卵白アルブ

ミン(OVA)を用いたモデルが多い中で、人間において呼吸器感作性が報告されている無水トリメリット酸(TMA)やトルエンジイソシアネート(TDI)等を用いた検討も多くなされており、動物においてもそれらの呼吸器アレルギー反応が検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうる人間での情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質の人間に対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと判断した。

感作性物質分類基準及び分類リストを改訂することにした。

B. 研究方法

2009 年度版国際調和分類基準（GHS）の感作性の分類基準、ドイツ学術振興協会(DFG)の MAK(許容濃度委員会)の分類基準、ヨーロッパ共同体(EU)の ECB の基準、ドイツの皮膚科医等による基準、アメリカ ACGIH（米国産業衛生専門官会議）によるそれぞれ感作性の分類基準を考察し、班会議により、我国に適応した感作性の分類基準を作成し、感作性物質リストの物質も再分類することにした。

1. 現行の日本産業衛生学会(OEL)の分類基

準・リスト

—日本産業衛生学会許容濃度等委員会の感作性分類基準[1)]—

Ⅳ. 感作性物質

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、「人間に対して明らかに感作性がある物質（第１群）」と、「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質（第２群）」に分類する。第１群及び第２群の分類の基準は、以下のごとくである。

なお、感作性のある物質の許容濃度の勧告にあたっては、労働者の感作の予防、ま

たは感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

1. 気道感作性物質

第1群

① 曝露状況、呼吸器症状、特異抗体およびアレルギー素因との関連を明確に示した疫学的研究があるとともに、

② 呼吸器症状の有症者としての下記の条件のいずれかを満たす症例研究が、異なる研究機関から報告されていること。

1．曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、同物質に対する特異抗体が検出されるか、皮内試験が陽性反応を示すこと。

2．曝露と呼吸器症状との間に関連性があると同時に、特異的吸入誘発試験で陽性反応を呈すること。但し、それが非アレルギー反応でないことを間接的にでも支持する証拠があること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究では、必ずしも明確にされていない物質。

2．皮膚感作性物質

第1群

① 曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト（皮膚貼付試験）との関連性を明確に示した疫学的研究があり、かつ、

② 皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例研究が異なる研究機関から報告されていること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第2群

上記に準ずるものであるが、疫学的研究は、必ずしも明確にされていない物質。

—現在の我国の感作性物質リスト—

気道

第1群 (11)

グルタルアルデヒド、ヘキサン-1,6-ジイソシアネート、コバルト、ベリリウム、コロホニウム（ロジン）、無水トリメット酸、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート(MDI)、無水フタル酸、トルエンジイソシアネート(TDI)、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、白金

第2群(7)

エチレンジアミン、ホルムアルデヒド、クロム、メタクリル酸メチル、ニッケル、無水マレイン酸、ピペラジン

皮膚

第1群(14)

エチレンジアミン、ニッケル、クロム、白金、グルタルアルデヒド、o-, m-, p-フェニレンジアミン、コバルト、ホルムアルデヒド、コロホニウム(ロジン)、水銀、ロジウム、チウラム#

第2群(18)

アクリル酸ブチル、アクリル酸メチル、エチレンオキシド、過酸化ジベンゾイル、ジクロロプロパン、テレビン油、トルエンジイソシアネート(TDI)、銅、ヒドラジン、ヒドロキノン、フタル酸ジブチル、ベリリウム、ベンゾフラン、ポリ塩化ビニル、レゾルシノール、メタクリル酸メチル、無水マレイン酸、ヨウ素

2.国際調和分類基準（GHS）の感作性分類基準[2)]

2009年第3版の国際調和分類基準の感作性分類は、Category 1をSub-category 1A(strong sensitizer)とSub-category 1B(other sensitizer)に細分類している。感作性物質の分類基準に動物実験の結果を取り入れており、皮膚感作性に関しては、ヒトの報告よりも、扱いやすさと再現性か動物実験の報告の方が優れているとしている。但し、気道感作性に関しては確立した（OECDで承認された）動物実験が無いためそれのみでは気道感作性物質には挙げられていない。そのため、Category の細分類には動物実験の定量的なデータが必要となるため皮膚感作のみ細分類が適応となる。

2．ドイツ MAK（許容濃度委員会）の分類基準[3)]

感作性物質を Sufficient, 2. Probable, 3. Not suficient の3つのカテゴリーに分類していて 1,2 を感作性物質に挙げているが、3.も必ずしも除外せず考慮するとしている。

1. Sufficient

①曝露と感作症状の明確な多機関により多数の症例疫学的報告があること。

②皮膚感作の場合、適切なガイドラインに基づく動物実験による場合であること。adjuvant を使用しない複数の適切な動物実験の陽性結果のみで'Sufficient evidence'としている。皮膚感作の評価は動物実験が優れている、としている。

2. Probable

①曝露と感作症状の明確な複数の症例報告や疫学的報告が、一機関だけによる場合。

② 皮膚感作の場合、adjuvant を使用した複数の適切な動物実験の陽性結果のみの場合。

3. Not sufficiently, but also not excluded

一方、気道感作の動物実験のみの報告は、承認されたガイドラインに基づく動物実験がないので、原則感作性物質（1と 2）には挙げていない。一例の症例報告も感作性物質に挙げていない。

3. ヨーロッパ共同体(EU)の欧州化学庁(ECB)の基準[4)]

ECB (European Chemical Bureau, Ispra, Italy, EU)は、ヒトでの報告・ 疫学データ以外にも、適切な動物実験陽性結果のみでも、気道感作 R42 や皮膚感作 R43 や気道感作かつ皮膚感作 R42/43 を付けている。適切な気道感作の動物実験として、IgE 測定やモルモットにおける特異的気道反応の動物実験とある。

4. ドイツの皮膚科医等による基準[5)]

ドイツの皮膚科医等 34 人の専門家が 16 年間 34 回の委員会を開催し、皮膚感作性の分類基準とともに 244 皮膚感作性物質を報告している(Schlede E et. al, Toxicology193, 219-239, 2003)。

Category A:significant contact alergen

しばしばヒトにおいて、陽性報告のある皮膚感作性物質で、集団において 1%以上が陽性反応を示す物質。動物実験も考慮する。

Category B:solid-based indications for contact allergen

比較的まれに、ヒトにおいて陽性報告のある皮膚感作性物質で、集団において陽性報告が 1%未満の物質。動物実験

も考慮する。

Category C:insignificant or questionable contact allergen

ヒトでの報告がほとんどない場合や、単に動物実験の陽性結果のみの場合、Category C に分類している。

A, B, C とも感作性物質として挙げている。

5. アメリカの ACGIH の基準[6)]

ACGIH（米国産業衛生専門官会議）の感作性物質の符号である'SEN'は、①皮膚か 気

道か、あるいはヒトか動物かによる報告の区別を明記していないし、②根拠論文は元の Documentation まで辿ればあるが個別に根拠論文は挙げられていない。

以上の世界の分類基準を踏まえ、我国に適合した動物実験の結果を取り入れた感作性物質の分類基準を作成した。

C. 研究結果

新感作性分類基準(暫定案)[7)]

感作性物質

〔感作性物質の定義〕

気道感作性物質とは、その物質によりアレルギー性呼吸器疾患*を誘発する物質とする。

皮膚感作性物質とは、その物質によりアレルギー性皮膚反応を誘発する物質とする。

*鼻炎、喘息、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎等、アレルギーの関与が考えられる疾患。

〔許容濃度〕

感作性のある物質の許容濃度の数値を勧

告するにあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が、必ずしも考慮されていないことに注意すること。

人間への健康重篤度は、気道において高い場合がある。

〔感作性物質リスト〕

本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないということと同義ではない。

〔感作性物質の分類〕

感作性物質を、反応の場としての気道と皮膚に分けて基準を設け、

「人間に対して明らかに感作性がある物質（第１群）」、

「人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質（第２群）」

「動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質（第３群）」

第１群、第２群、第３群の分類の基準は、以下のごとくである。

１．気道感作性物質

第１群　人間に対して明らかに感作性がある物質

（判断基準）

呼吸器症状と曝露歴（職歴）が密接な関連性があると同時に、抗原特異的誘発試験（環境誘発試験）による陽性反応、血清学的陽性反応、または皮膚試験の陽性反応のうち、いずれかひとつを満たす症例報告が、異なる機関からなされている。かつ、呼吸器症状と曝露歴（職歴）との関連性を明確に示した適切な疫学研究があること。

第２群　人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

（判断基準）

上記に準ずるものであるが、疫学研究では必ずしも明確にされていない物質。

第３群　動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

（判断基準）

（１）異なる機関から以下の条件をすべて満たす気道感作性の動物実験において陽性の報告があること。

（ｉ）感作および惹起方法は、吸入、鼻投与、気管投与のうちのいずれかであること。

（ii）惹起反応の検出項目は、気管支肺胞洗浄またはそれに代わる手法による細胞分画および病理組織学的検索を実施しており、さらに呼吸機能、抗体産生あるいはサイトカイン解析のうちのいずれかひとつを実施していること。

（iii）陰性対照として、少なくとも惹起のみ群と感作のみ群の両群を設定していること。

（iv）陽性対照として、トルエンジイソシアネートまたは無水トリメリット酸などを実験に組み入れていること。

＜または＞

（２）単独の機関による上記試験（（ｉ）～（iv））につき陽性の報告があり、本条件（（ｉ）～（iv））に該当しないが適切な感作性試験法による感作性の陽性の報告があること。

２．皮膚感作性物質

第１群　人間に対して明らかに感作性がある物質

（判断基準）

皮膚炎症状とパッチテストとの関係を検討した症例報告が異なる機関から２つ以上なされていること。かつ、曝露状況、接触皮膚炎症状およびパッチテスト（皮膚貼付試験）との関連性を明確に示した疫学研究があること。実施されたパッチテストは、対照を設けた適切な方法のものであること。

第２群　人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質

（判断基準）

上記に準ずるものであるが、疫学研究は必ずしも明確にされていない物質。

第３群　動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質

（判断基準）

適切な皮膚感作性の動物実験による陽性の報告*がある場合。

脚注

* OECD Guideline 406: モルモットを用いた Magnusson と Kligman の Guinea-Pig Maximization test (GPMT) で陽性率が 30%以上 、Buehler test で陽性率が 15%以上。もしくは OECD Guideline 429: マウスを用いた Local

Lymph Node Assay(LLNA)の試験結果に濃度依存性があり、Stimulation Index(SI)値が3以上であること。

以上の分類基準に基づいて我国の感作性物質リストを再分類した。

感作性物質リストの改訂（案）[1]

気道

第1群

グルタルアルデヒド、コバルト*、コロホニウム（ロジン）、ジフェニルメタン-4-4'-ジイソシアネート(MDI)、トルエンジイソシアネート類(TDI)、白金*、ヘキサン-1,6-ジイアオシアネート、ベリリウム*、無水トリメット酸、無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸

第2群

エチレンジアミン、クロム*、ニッケル*、ピペラジン、ホルムアルデヒド、無水マレイン酸、メタクリル酸メチル

皮膚

第1群

過酸化ジベンゾイル、グルタルアルデヒド、クロム*、コバルト*、コロホニウム（ロジン）、水銀*、チウラム、テレビン油、ニッケル*、白金*、ヒドラジン*、*p*-フェニレンジアミン、ホルムアルデヒド、レゾルシノール

第2群

アクリル酸ブチル、アクリル酸メチル、ウスニック酸、エチレンオキシド、エチレンジアミンン、ジクロロプロパン、銅*、トルエンジイソシアネート類(TDI)、ヒドロキノン、フタル酸ジブチル、ベリリウム*、ポリ塩化ビニル可塑剤[2]、無水マレイン酸、メタクリル酸メチル、ヨウ素*、ロジウム*

第3群

o-フェニレンジアミン、*m*-フェニレンジアミン

1 1998年に提案された感作性物質と、それ以降に提案された感作性物質をの上記の分類基準で見直したものであり、全物質を見直したリストではない。

2 全ての可塑剤が同定されているわけではない。

*当該物質自体ないしその化合物を示すが、感作性に関与するすべての物質が同定されているわけではない。

D. 考察

以上の感作性分類基準は、皮膚感作性物質・呼吸器感作性物質の分類基準とも根拠として動物実験の結果を取り入れており、世界的に見ても進んだ分類基準となっている。

E. 結論

以上の我国の新しい感作性分類基準と分類リストが暫定案として承認された。

F. 引用文献

1) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度の勧告(2009)．産衛誌 51(5):98-123, 2009

2) Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS). 3rd rev. UN, New York and Geneva,2009

3) List of MAK and BAT Values 2008. Report No.44 Weinheim: Willey-VCH, 2010

4) http://ecb.jrc.it/classification-labelling/

5) Schlede E, Aberer W, Fuchs T, Gerner I et al. Chemical substances and contact allergy-244 subbstances ranked according to allergenic potency. Toxcology 193: 219-259, 2003

6) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2009 TLV® and BEI®. Cincinnati, ACGIH, 2010

7) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度の勧告(2010)．産衛誌 52(5):221-47, 2010