

繊維や加工剤の変質による肌への影響（3）

副委員長 橋本 章子

第1分科会では、繊維または繊維上の加工剤や皮脂などの変質が肌に対してどのような影響を及ぼすかを調査してきた。変質の中でも黄変は変質前後の違いが視覚的に分かりやすく、また、綿のシャツの黄変は一般的によく目にする現象でもある。このことから変質のモデルとして黄変に着目し、種々の繊維を様々な加工により黄変させて評価を行っている。

一昨年は紫外線照射や人工皮脂を用いて繊維を黄変させる検討を行った。綿、ウール、シルク、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル6種の繊維についてカーボンフェードメーターで紫外線を照射し、黄変した生地について河合法により皮膚刺激性を評価したが、照射前後で大きな差はみられなかった。また、人工皮脂を用いた黄変試験においても綿の黄変を再現することはできなかった。

昨年は綿の黄変を再現するために人工皮脂塗布後、これまでよりも厳しい条件で処理を行った結果、ようやく綿の黄変を再現することに成功した。試験で得られた黄変生地について皮膚刺激性を評価した結果、ウールやポリエステルについては人工皮脂（オレイン酸）あり、なしで皮膚刺激性に差がみられたにもかかわらず、綿生地については皮膚刺激性に差がみられなかった。そこで、オレイン酸そのものの皮膚への影響を調査するため、オレイン酸を意図的に酸化させたものと酸化させていないものについて皮膚刺激性を評価した結果、未処理のものは2B（準陰性）、酸化処理したものは3B（準陽性）であった。これらの結果からオレイン酸が酸化されることで皮膚刺激性が高まるが、繊維の種類によってその影響に差があることがわかった。

本年は、人工皮脂（オレイン酸）黄変生地の皮膚刺激性が繊維の種類によって異なることについて、その理由の解明を試みた下記3点について報告する。

- 1) オレイン酸の付着量を変更した複数水準の黄変生地で皮膚刺激性の評価を行ったところ、ウール、ナイロン、ポリエステルについて、皮膚刺激性が高まる処理濃度、およびその濃度に違いがあることが示唆された。
- 2) 黄変生地の作成条件として、オレイン酸を付着させた後に洗濯を行っている。このことから、黄変生地にオレイン酸が本当に付着しているのか、その状況を調べる目的で赤外分光分析を行った。試料はウール、ナイロン、ポリエステルの黄変生地表面、及びその生地からの抽出物とした。その結果、どの生地にもオレイン酸は付着していることが確認できた。
- 3) 黄変処理後の洗濯回数について1回処理に加えて5回処理も実施したところ、5回処理では皮膚刺激性が低くなる傾向となった。洗浄を十分に行うことで、皮膚刺激のリスクを軽減できることが分かった。

リンスオフ製品のパッチテスト評価法の検討（その2）

委員 小田 泰裕

第2分科会では安全性に優れた香粧品の開発を主要テーマに、皮膚刺激性評価に関する検討を行ってきた。2022年度からはリンスオフ製品での実使用を反映したパッチテスト適用条件を見出すことを目標に試験濃度、貼付時間、皮膚刺激指数の関係性について検討を行っている。

2023年度は予備検討として適度な刺激性を有する界面活性剤であるラウレス硫酸 Na の付加モル数の異なる2種の成分を用いて原料レベルでの検討を行った。検討の結果、必ずしも試験濃度が高いほうが皮膚刺激指数は高いという結果は得られず、相関性を見出すまでには至らなかった。一方で、試験実施時期に着目し、試験実施時期と皮膚刺激指数をまとめた結果、冬から夏にかけて皮膚刺激指数が小さくなることが確認された。

本年度はこれまで検討してきた界面活性剤由来の刺激性をふまえ、2種類のモデル処方を作成し、短時間貼布であっても貼布濃度を高くすることにより、24時間貼布と同程度の皮膚刺激反応を再現することを目標に検討を行った。ラウレス硫酸 Na（1 mol 付加）を配合し、一般的な洗浄力を有する処方と、ラウレス硫酸 Na に加え、ラウリル硫酸 Na を配合し、やや洗浄力を向上させた処方作成し、予備試験を実施した。モデル処方において4時間の短時間貼布での評価が可能になれば、被験者の身体的負担の軽減も期待できる。今後は被験者数を増やして検証を行い、製剤での検証を進めていく予定である。

貼付部位による皮膚刺激性の違い

副委員長 森 賢太郎

第3分科会では1989年の発足以来、粘着テープの皮膚刺激について様々な角度から検討を重ねている。2023年から新たに「貼付部位による皮膚刺激性の違い」というテーマで、部位別にテープ剥離時の皮膚刺激について検証している。

このテーマは、テープ剥離時の刺激が過度に起こることで粘着テープの使用が制限されていた方々にも、快適に粘着テープを使用して頂ける可能性の検証を目的としたものである。

これまで、「テープ剥離方法による皮膚刺激の違い」をテーマとして市場に流通している、低刺激性を特徴としたサージカルテープについて前腕内側部分に貼付して種々の評価を行ったところ、剥離時の痛みは「0°剥離>180°剥離」、皮膚粘着力は「0°剥離>>180°剥離」、角質剥離面積率は「0°剥離<180°剥離」との結果が得られた。更にデータを蓄積するため、市販のドレッシングテープ（ポリウレタンフィルムドレッシング材）についても評価を行った。ドレッシングテープでは、剥離時の痛みは「0°剥離≒180°剥離」、皮膚粘着力は「0°剥離>180°剥離」、角質剥離面積率は「0°剥離<180°剥離」との結果になり、剥離時の痛みの点でサージカルテープ類とは異なる傾向を示した。これまでは痛みが少なく、安定した剥離力で剥離可能な方法として180°剥離が良好と考えていたが、テープの種類や貼付条件等により、皮膚刺激性が大きく変化する可能性があることが知見として得られた。

そこで、あらためて皮膚刺激性の影響要因については、テープの構成材料、貼付部位、貼付時間及びテープの面積・形状等がテーマとして挙げられた。その中から、貼付部位ごとに皮膚刺激が低減する最適なテープを提案できれば、使用者にとって快適にテープを使用して頂けると考え、新たなテーマとして検討を開始し、貼付部位による皮膚刺激をテープの種類別に検証し報告する。

〈試験内容〉

試験1 貼付部位は前腕内側・腹部・内ももの3か所とし、1つの貼付部位で3回検証する。

テープ構成は同じで、塗布量（粘着力）を変えて部位別に痛みと粘着力による相関性を検証する。

試験2 貼付部位は前腕内側・内ももの2か所とし、1つの貼付部位で3回検証する。

同程度の粘着力で4種類の市販されている粘着テープを用い、テープ構成と痛みの関係性を検証する。

〈試験方法〉

- ① テープを貼る前に貼付部分は水やアルコールで清浄しておく。
- ② 15×70にカットされたサンプルは伸ばさず、貼付部位毎に2時間貼付。
- ③ 貼付2時間後、貼付したサンプルを身体の外側から内側に向かって10秒くらいかけ、剥離角度が180°になるよう剥離。
- ④ 痛みの順位を決め、結果を6段階の図（弱い1-6強い）へ記入する。
- ⑤ 集計した痛みの結果とテープとの相関性を検証する。

消費生活用製品に含有するアレルゲン追求 ～最近の動向～

独立行政法人製品評価技術基盤機構

繊維プロジェクト担当

フェロー 佐々木 和実

一般の消費生活用製品により、アレルギー性接触皮膚炎を発症する例が知られている。含有成分や原因となる物質が多種多様であり、原因究明や対策がたいへん難しい。消費生活用製品の原因物質を分析、探索、調査することもなかなか行われていないのが現実である。原因物質は、従来から知られていた物質であるが、なぜ、それらが皮膚障害、アレルギーが発生するのか分からない例が多かった。今回、幾つかの原因解明事例を紹介する。また、過去のアレルゲンの復活や、新たなアレルゲンが見いだされている。これらについても紹介する。

ニッケルは、アレルギー性接触皮膚炎の代表的な原因金属であり、欧州では、消費生活用製品への使用が規制されている。しかし、ニッケルやニッケルの合金は、安定した金属であり、腐食しづらにも関わらずイオン化し、皮膚に吸収され被害を起こす。最近、メガネフレームに使用されたニッケル合金が腐食し、ニッケルアレルギーを発症する例が連続した。調査したところ、特定の条件において、腐食が進行し、アレルギー性接触皮膚炎の原因となることが判明した。

消費生活用製品に使用されているほとんどの軟質樹脂には、可塑剤が用いられている。欧州で、ジメチルフマレート(DMF)、ジメチルマレート(DMM)を使用した消費生活用製品でアレルギー性接触皮膚炎が多発し、規制されることになった。最近、日本で類似した物質であるジブチルフマレート(DBF)、ジブチルマレート(DBM)を使用した製品によるアレルギー性接触皮膚炎が連続して発生した。これらの現象には、化学構造が関係していることが判明した。

イソチアゾリノンミックス(MI CMI Mix)は、防腐剤として使用され、アレルギー性接触皮膚炎の原因となってきた。最近、MIのみを防腐剤として用いることが多くなってきている。しかし、CMIの皮膚反応の検討から、イソチアゾリノンミックスとMIの感作状態が異なることが示唆される結果が得られ、再検討する必要性がある。

消費生活用製品に使用されたシリコン樹脂・ゴムによるアレルギー性接触皮膚炎は、過去から発生していたが、原因物質は不明であった。最近、イヤホンのシリコン製イヤピースでアレルギー性接触皮膚炎が連続して発生した。原因究明を行ったところ、アクリル樹脂モノマーによる改質が行われており、原因となっていることが判明した。

革製品で、アレルギー性接触皮膚炎を発症した場合、ほとんどが接着剤の p-tert-ブチルフェノール-ホルムアルデヒド樹脂(PTBP-FR)に陽性反応を示す例が多い。しかし、実際の分析ではPTBP-FRを検出した例がなかった。調査の結果、非常に化学構造が類似した樹脂が接着剤として使用されており、これらが交差反応してPTBP-FRの陽性反応が現れていることが判明した。

その他、新規のアレルゲンとしては、HALS系光安定剤、抗菌剤、紫外線吸収剤、加硫促進剤の分解生成物等が新たな現象、新たなアレルゲンとして見い出されている。

動物実験代替法および New Approach Methodologies (NAM) に関する最新情報

山陽小野田市立山口東京理科大学 工学部医薬工学科 教授
国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
一般財団法人 食品薬品安全センター 研究顧問
小島 肇

動物実験の3Rs原則 (Reduction, Refinement and Replacement) を実現する試験法を意味する動物実験代替法の中でも、replacementへの需要が増している。医薬品規制調和国際会議 (ICH) においても、2021年、S5 (R3) 生殖発生毒性試験ガイドラインの中に動物実験代替法の記載が盛り込まれた。医療機器の安全性評価の一つである皮膚刺激性試験にも再構築表皮モデルが利用できるようになった。2022年米国近代化法により、非臨床試験に動物実験、非動物またはヒト生物学を基にした試験法 (例えば、細胞アッセイ、生体模倣システム (MPS)、バイオプリンター、コンピューターモデル) の選択肢を増やすような記載が盛り込まれるなど、新たな動物実験代替法の開発が期待されている。

一方、化学物質の安全性評価に関わる経済協力開発機構 (OECD) が発行する試験法ガイドライン (TG) の中でも、ヒト健康に関わるTGにおけるin chemicoおよびin vitro試験法の割合が2022年、40%を越え、毎年数を増やしている。ただし、これらが利用できる毒性分野は、皮膚刺激性・光毒性・眼刺激性・皮膚感作性・遺伝毒性・内分泌かく乱の分野に留まり、全身毒性 (薬物動態、反復投与毒性、生殖発生毒性、癌原性など) に関わるreplacementへの取り組みは遅れている。

このような状況下、動物実験代替法の枠に捉われない概念として、欧米では、New Approach Methodologies (NAM)が広がりつつある。NAMとは、動物実験の利用を避けた化学物質の有害性およびリスク評価における情報を用いるための技術、方法、アプローチ、または組み合わせと米国の政府機関で定義されている。過去10年、欧州のプロジェクトでは、発達神経毒性、生殖毒性、反復投与毒性の動物実験代替法開発を目指してきたが、NAMの開発というキーワードをもとに、今後益々、全身毒性の代替に向けた研究・開発が進むと推察している。我が国においても、新たな技術を用いた試験法開発を進める一方、NAMへの取り組みが加速し、規制にNAMが利用されていくことを期待している。

さて、日本産業皮膚衛生協会の会員の皆様に関係の深い皮膚刺激性・皮膚感作性・光毒性の安全性評価においては、動物実験代替法やNAMを用いて、化学物質を国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム (UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) に従い分類する、すなわち有害性評価および強度分類ができるようになったという視点でOECDとしても目標を達成できている。これ以上のリスク評価 (有害無作用量に代わる数値の設定など) の検討に関しては、化粧品・医薬部外品の代替法ガイダンス検討会で進められている。

日本における香料アレルギーによる健康被害： 一般社団法人 SSCI-Net の疫学調査と AMED 研究から

藤田医科大学名誉教授 / 一般社団法人 SSCI-Net 理事長
医療法人大朋会 刈谷整形外科病院 副院長
松永 佳世子

欧州では、「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規制」で、香料アレルゲンについて計 81 香料が表示義務となっています (2023 年 8 月施行)¹⁾。また、米国 FDA においても 2022 年 12 月に化粧品現代化規制法が成立し²⁾、香料アレルゲン表示が義務化される予定です (2024 年 12 月末に施行予定?)。日本においても香料における安全性の確保を目的として、化粧品を中心に薬機法規制対象品における香料アレルゲンの表示の必要性を検討する厚労科研の研究が始まりました³⁾。

私は、本研究班の研究協力機関である一般社団法人 SSCI-Net の理事長として、「日本人における香料アレルゲンの健康被害の状況調査」を行う役割をいただきました。そこで、2016 年 SSCI-Net 設立から研究期間内の「皮膚健康被害登録症例」の情報から、その実態を抽出し情報を提供する予定です。

今回の講演では、現時点で、把握している日本における香料アレルギーによる健康被害について、一般社団法人 SSCI-Net の疫学調査と AMED 松永班の研究^{4,5)}から、お話ししたいと思います。

1. Japanese baseline series の香料ミックス、ペルーバルサム陽性率の年次推移
2. 化粧品のアレルギー性接触皮膚炎の原因製品と原因成分の中の香料アレルゲン
3. AMED 研究で行った香料アレルゲンパッチテストの陽性率⁵⁾
4. AMED 化粧品成分シリーズの研究で、化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎と診断した症例の中に占める香料アレルゲン^{4,5)}

これらの研究から明らかなのは、香料アレルゲンの表示は、日本人の香料アレルゲンを確定し、今後の皮膚安全性、製品開発に活かしていくために、重要であり、現在の「香料」だけの表示は、安全性の観点から、臨床医の立場からも有用性に問題があり、表示することが、第一歩と考えられる。

文献

1. Commission Regulation (EU) 2023/1545 of 26 July 2023 amending Regulation (EC) No. 1223/2009
2. Cosmetics Labeling Regulations; FDA Fragrances in Cosmetics.
<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/fragrances-cosmetics>
3. 研究代表者 内山奈穂子: 化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究、2024-2026 年度
4. 研究代表者 松永佳世子: 化粧品等のアレルギー確認方法に関する研究 (AMED/厚生労働科学研究費補助金: 18mk0101063h0003)、2016-2018 年度
5. 研究代表者 松永佳世子: 化粧品等のアレルギー成分確認方法の開発と標準化、普及に向けた研究 (AMED/厚生労働科学研究費補助金: 21mk0101142h0003) 2019-2021 年度