

家庭用品中の接触皮膚炎を引き起こす 防腐剤の実態



国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部第四室
河上強志

本日の流れ

- 家庭用品の安全対策
 - 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
 - 重大製品事故
 - モニター病院報告制度
- 家庭用品と接触皮膚炎
 - どのような原因物質があるか
- 家庭用品中の接触皮膚炎を引き起こす防腐剤の被害事例等と
当室で実施した実態調査事例の紹介
 - フマル酸ジメチル
 - イソチアゾリノン系防腐剤



家庭用品の安全対策

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (有害物質含有家庭用品規制法)

- ・家庭用品を保健衛生的観点から見て安全なものにすることを目的
- ・対象家庭用品中の指定有害物質を規制(現在:22種類)
- ・製造、輸入及び販売業者は商品が基準違反でないことを検査し市場に流通させる責任がある
- ・市場流通後は都道府県等が市販製品を検査

・第二条第一項

- 家庭用品の定義「主として一般消費者の生活の用に供される」
但し、食品衛生法、薬事法等で規制されている製品を除く
- そのため「主として業務の用に供される」製品は対象外

・第六条第二項

- 指定有害物質を含有していない家庭用品であっても、明らかに当該家庭用品に起因する健康被害と認められる場合には、厚生労働大臣は被害の拡大を防ぐための措置を講ずることができる

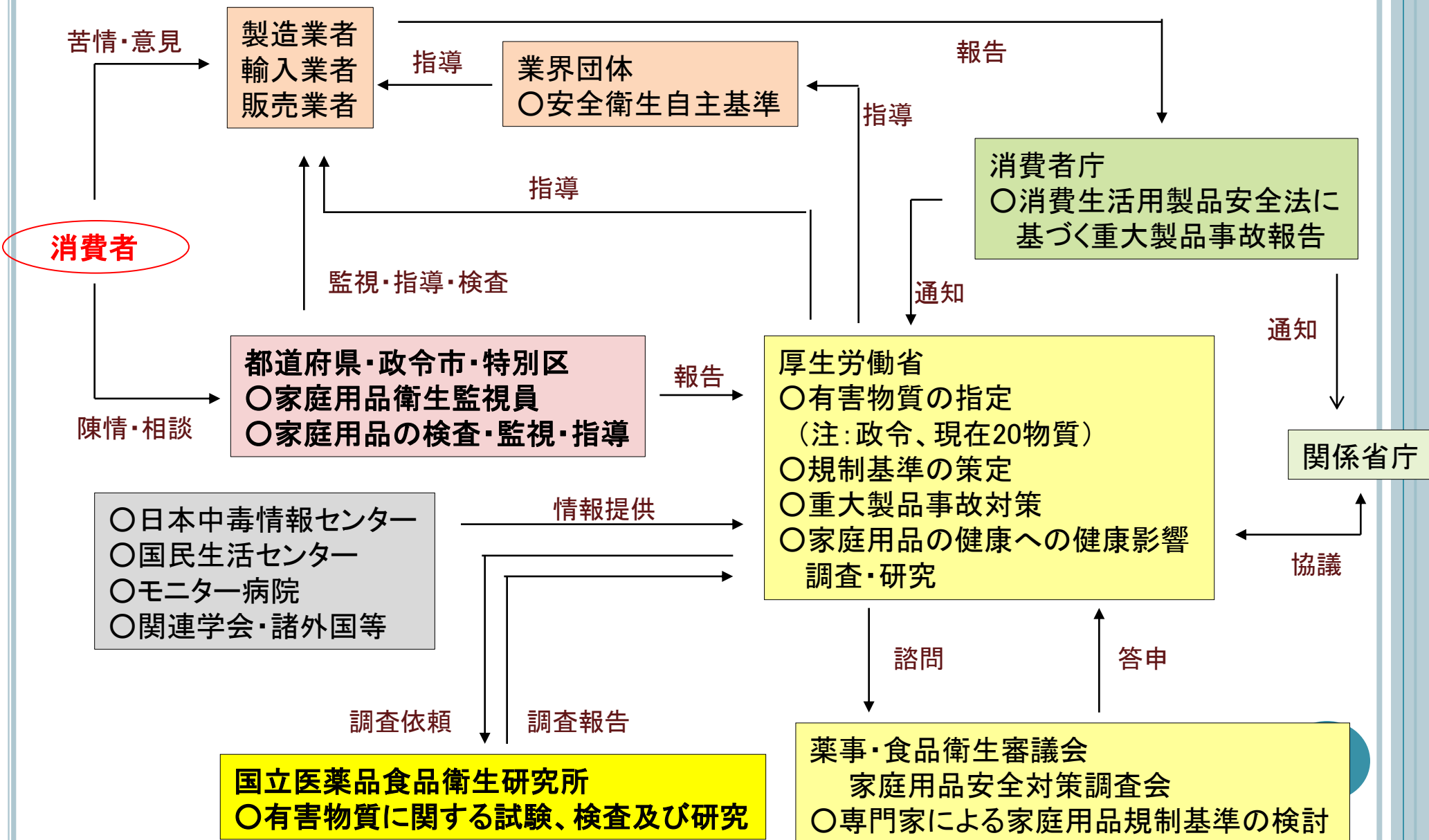
有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律について

指定有害物質等

有害物質	用途	対象家庭用品	基準 ^a
ホルムアルデヒド	樹脂加工剤	繊維製品(下着・靴下・布おしめ・手袋等)、かつら用接着剤等	①24ヶ月以下の乳幼児用のもの、②その他
ディルドリン DTTB	防虫加工剤	繊維製品(下着・靴下・おしめカバー・手袋等)、毛糸、床敷物	30 μ g/g以下
有機水銀化合物 トリフェニル錫化合物 トリブチル錫化合物	防菌防カビ剤	繊維製品(下着・靴下・布おしめ・手袋等)、家庭用接着剤、家庭用塗料、家庭用ワックス、くつ墨及びクリーム	検出せず
APO TDBPP BDBPP化合物	防炎加工剤	繊維製品(カーテン、床敷物、寝具等)	検出せず
塩化ビニル メタノール	噴射剤 溶剤	家庭用エアロゾル製品	検出せず 5 w/w(%)以下
テトラクロロエチレン トリクロロエチレン	溶剤	家庭用エアロゾル製品、家庭用洗剤	0.1%以下
塩化水素 硫酸	洗剤	住宅用洗剤(液状)	酸として10%以下及び所定の容器強度
水酸化カリウム 水酸化ナトリウム	洗剤	家庭用洗剤(液状)	アルカリとして5%以下及び所定の容器強度
ジベンゾ(a,h)アントラセン ベンゾ(a)アントラセン ベンゾ(a)ピレン	木材防腐・防虫剤	クレオソート油を含有する家庭用品木材防腐剤及び木材防虫剤、クレオソート油及びその混合物で処理された防腐木材及び防虫木材	防腐・防虫剤: 10 μ g/g以下、木材: 3 μ g/g以下

^a ①所定の試験法で吸光度差が0.05以下、又は16ppm(16 μ g/g)以下、②75ppm以下(75 μ g/g)

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律について



家庭用品中の有害物質による重大製品事故について

改正消費生活用製品安全法(平成18年12月6日法律第104号)

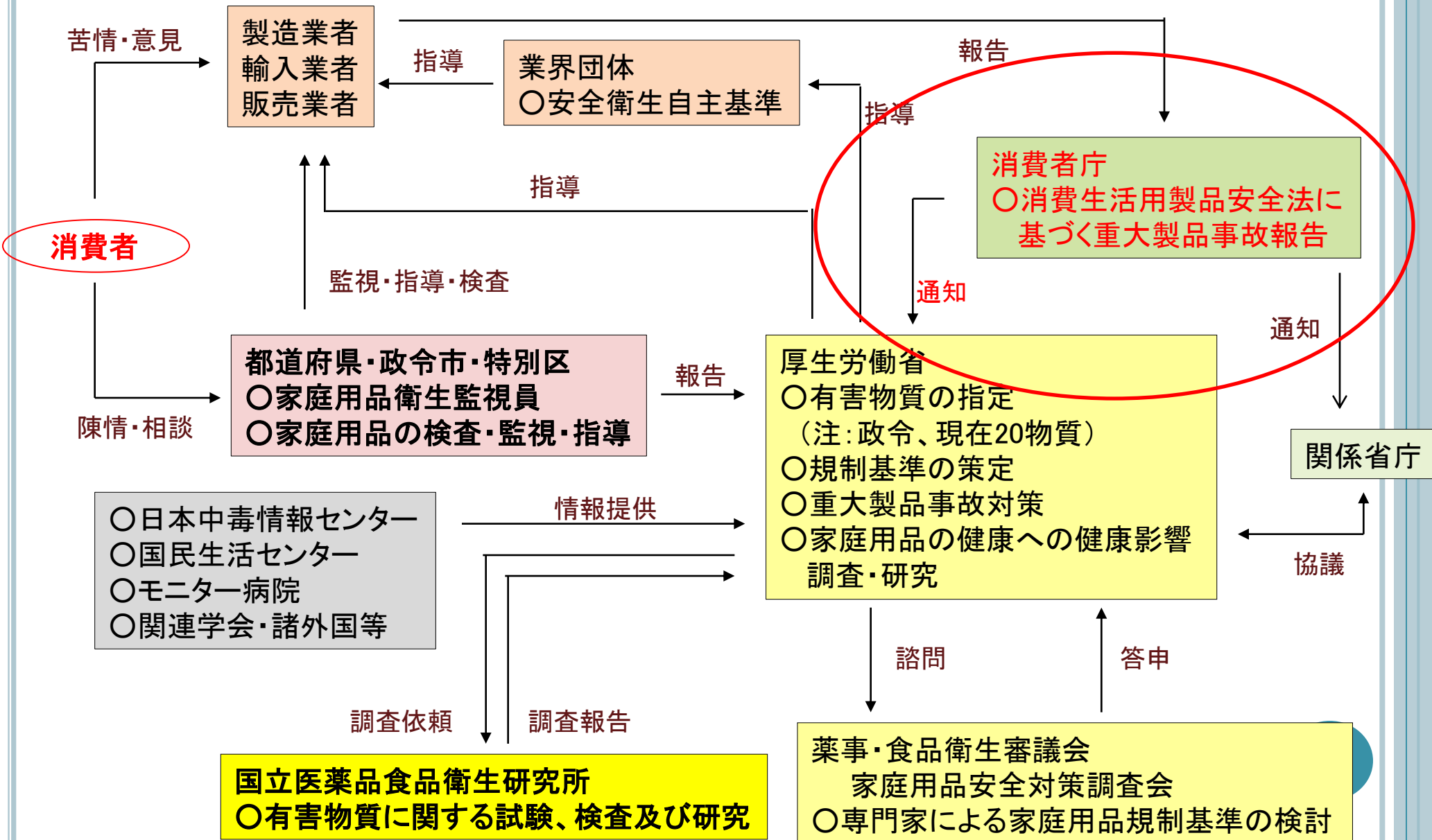
死亡、重傷、火災等の重大な製品事故が発生した場合には、メーカーや輸入業者等は事故認知から起算して10日以内に消費者庁に報告することが義務付けられた。消費者庁は、重大な危害の発生及び拡大を防止するために必要と認められる場合には、製品の名称及び型式、事故内容等を迅速に公表する。

このうち、製品中の化学物質が原因と考えられる事案については、厚生労働省に通知され、「**有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律**」に基づき、厚生労働省が危険の回避に必要な情報提供などを行うこととなった。

重大製品事故

死亡事故、重傷病事故(治療に要する期間が30日以上)の負傷・疾病)又は後遺障害事故、一酸化炭素中毒事故、火災

家庭用品中の有害物質による重大製品事故について



家庭用品中の有害物質による重大製品事故について

- ・組み立て式ベッド …… アレルギー性の経気道炎及び蕁麻疹
- ・スプレー式接着剤 …… 有機溶剤による化学性肺炎
- ・塗料 …… 咽頭痛、頭痛、結膜充血等
- ・抗菌デスクマット …… アレルギー性接触皮膚炎
- ・冷却パッド …… アレルギー性接触皮膚炎

上記の詳細は以下を参照

「家庭用品による製品事故例」
厚生労働省化学物質安全対策室

<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/topics/jikojirei.html>

「家庭用品に使用される化学物質による重大製品事故(平成19年度および20年度)」

伊佐間和郎, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 127, 69-73, 2009

<http://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2009/069-073.pdf>



家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告

家庭用品等に係る健康被害の実態を把握し公表することにより家庭用品等における安全対策を一層推進することを目的とし、毎年度、医療機関(皮膚科・小児科)や(財)日本中毒情報センターに御協力頂いて収集した健康被害情報を取りまとめて公表している。

[http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/monitor\(new\).html](http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/monitor(new).html)

[表] 平成23年度 家庭用品などによる健康被害のべ報告件数
(上位10品目及び総計)

皮膚障害		小児の誤飲事故		吸入事故	
装飾品	37 (31.1%)	タバコ	105 (30.2%)	殺虫剤	252 (24.6%)
ゴム・ビニール手袋	16 (13.4%)	医薬品・医薬部外品	73 (21.0%)	洗浄剤(住宅用・家具用)	176 (17.2%)
洗剤	14 (11.8%)	プラスチック製品	32 (9.2%)	芳香・消臭・脱臭剤	105 (10.3%)
めがね	7 (5.9%)	玩具/金属製品	各22 (6.3%)	漂白剤	88 (8.6%)
下着/時計/ビューラー	各4 (3.4%)	硬貨	15 (4.3%)	除菌剤	46 (4.5%)
		洗剤類	9 (2.6%)	園芸用殺虫・殺菌剤	37 (3.6%)
ベルト/履き物	各3 (2.5%)	防虫剤	8 (2.3%)	洗剤(洗濯用・台所用)	29 (2.8%)
		電池	7 (2.0%)	消火剤	27 (2.6%)
時計/バンド/接着剤/スポーツ用品	各2 (1.7%)	食品類/化粧品/乾燥剤	各6 (1.7%)	乾燥剤	22 (2.1%)
				忌避剤	20 (2.0%)
総計	119 (注) 100%	総計	348 100%	総計	1,024 100%

(注) 皮膚障害では、原因となる家庭用品等が複数推定される事例があるため、報告事例総数(110例)とは異なっている。

●化学物質安全対策室のホームページ[厚生労働省]

<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/seikatu/kagaku/index.html>

●子どもに安全をプレゼント！事故防止支援サイト[国立保健医療科学院]

<http://www.niph.go.jp/soshiki/shogai/jikoboshi/index.html>

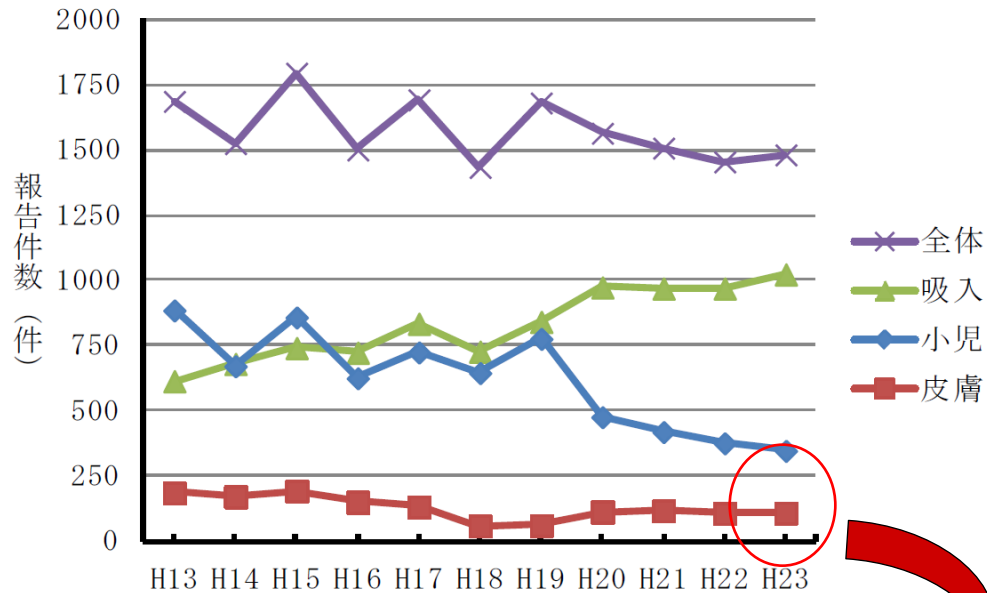
●家庭用品等による急性中毒などの情報[公益財団法人日本中毒情報センター]

<http://www.j-poison-ic.or.jp/homepage.nsf>

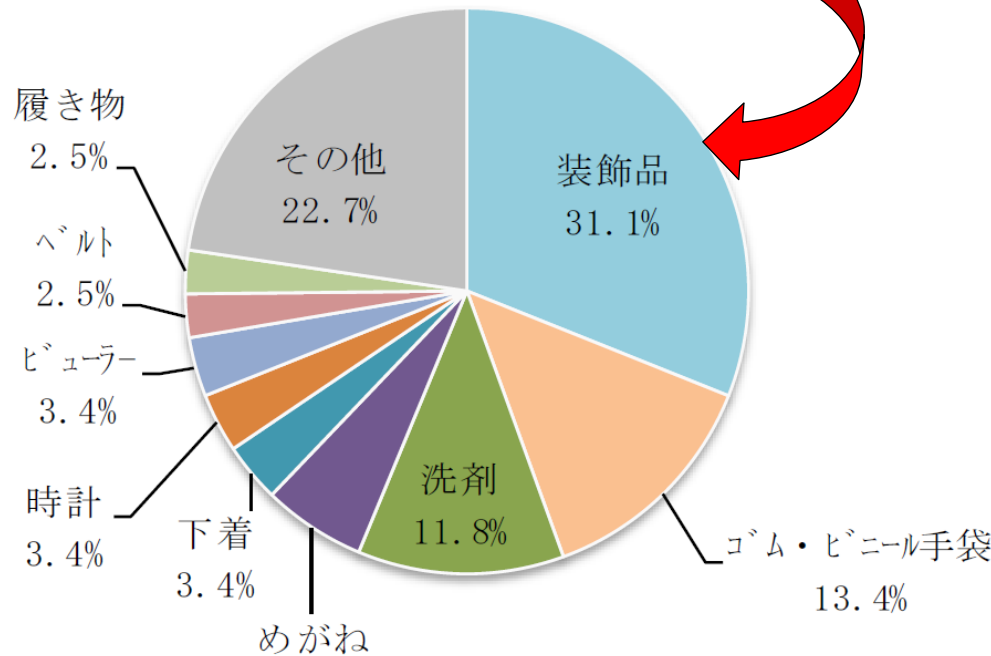


厚生労働省 医薬食品局
審査管理課 化学物質安全対策室

家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告



平成23年度
 全体:1491件
 皮膚障害:110例(119製品)



刺激性接触皮膚炎(42件)
 →洗剤

アレルギー性接触皮膚炎(69件)
 →装飾品、時計等

平成23年度家庭用品による皮膚障害のべ報告件数割合

平成23年度家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告より抜粋

家庭用品と接触皮膚炎

接触皮膚炎の種類

接触皮膚炎には主なものとして下記の2種類がある

・刺激性接触皮膚炎 (Irritant Contact Dermatitis: ICD)

原因物質そのものの毒性により皮膚の細胞が障害を受け、炎症反応を起こすことにより生じる。原因物質に初めて接触する場合でも発症し、一定量以上が皮膚に接触すると、誰にでも発症する。高頻度の手洗いなどによる皮膚バリアの低下により発症しやすくなる。

・アレルギー性接触皮膚炎 (Allergic Contact Dermatitis: ACD)

初めに原因物質(抗原)が皮膚から侵入して、抗原抗体反応により感作が成立(異物として認識)し、次に原因物質が侵入すると炎症が起きようになる。感作が成立した人しか発症しないが、一度感作されると微量の原因物質でも発症する。様々な物質が原因となり得る。

家庭用品と接触皮膚炎

家庭用品中の接触皮膚炎の主な要因

- ・洗剤(界面活性剤、酸及びアルカリ等)
- ・金属(装身具、時計、眼鏡等)
- ・染料、着色剤、紫外線吸収剤(繊維製品、プラスチック製品等)
- ・ゴム添加剤(履物、手袋等)
- ・ホルムアルデヒド(繊維製品、家具等)
- ・防腐剤、抗菌剤(人工皮革、デスクマット、繊維製品等)

<参考> 家庭用品の安全性及びその対策について

鹿庭正昭, 家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策, 国立衛研報告, 124、1-20, 2006

家庭用品と接触皮膚炎

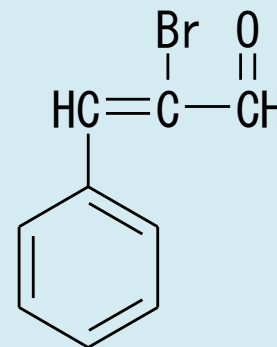
防腐剤および抗菌剤による接触皮膚炎事例

物質名： α -ブロモシンナムアルデヒド

健康被害を生じた製品：防カビシート

昇華性

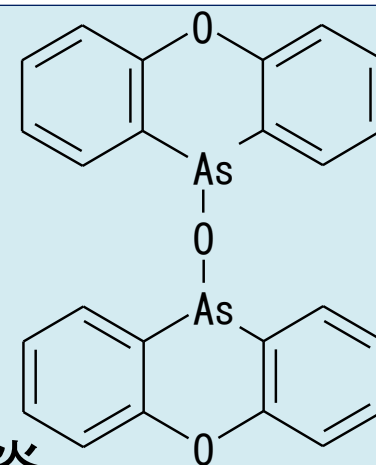
小嶋ら, 衛誌報告, 107, 21-25, 1989
河合ら, 皮膚, 29(増3), 56-60, 1987



物質名：10,10'-オキシビス(フェノキシアルシン)
(OBPA)(バイナジン)

健康被害を生じた製品：人工皮革の椅子

人工皮革製椅子に直接接触した下腿部に、
刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎
を発症。



鹿庭正昭, 国立衛研報告, 124, 1-20, 2006

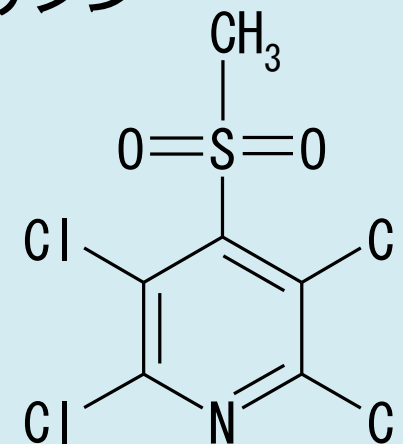
家庭用品と接触皮膚炎

防腐剤および抗菌剤による接触皮膚炎事例

物質名：2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン
(TCMSP)

健康被害を生じた製品：デスクマット、ヘルメット

- ・平成9年～平成13年までに販売された同一製造業者の抗菌デスクマットによるアレルギー性接触皮膚炎が多数報告されている。
- ・平成19年～平成22年までにそのうちの29件が重大製品事故として厚生労働省より公表されている。
- ・製造業者は新聞やHP、販売店等から告知、注意喚起を行っている。



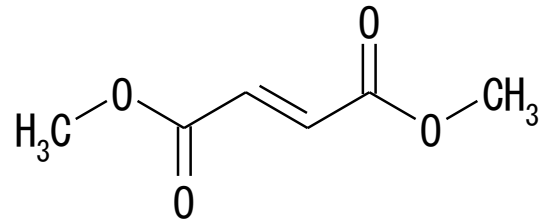
許ら, *Environ Dermatol*, 5(Suppl.1), 93, 1998

藤原ら, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2, 25-32, 2008

井上ら, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2, 147-153, 2008

厚生労働省医薬食品局: <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/topics/jikojirei.html>

家庭用品および同封乾燥剤中のフマル酸ジメチルの実態調査



フマル酸ジメチル

2006年ごろから欧州で中国製の家具および靴類に使用されたフマル酸ジメチル(DMF)による接触皮膚炎が多数報告された。

EUでは2009年5月1日からDMFを含有する製品の流通・販売を禁止した。
(0.1 mg/kg以下)

EUの規制値はパッチテストで最も低濃度で陽性の報告があった1.0 mg/kgの十分の一とされた。

DMFは常温で白色、昇華性を有する物質であり、革製ソファの内部に小袋に入れて使用されたり、乾燥剤の小袋に同封されたりして使用されていた。

EUにおける傾向

EUでは、食料品、医薬品および医療機器以外の消費者製品について、域内の加盟国からの違反事例の報告を緊急警戒システム(RAPEX)で週単位に集計しウェブ上で公開している

RAPEX: Rapid Alert System for non-food consumer products

http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_en.cfm

The screenshot displays the RAPEX website interface. At the top, there is a navigation bar with the European Commission logo and the text 'HEALTH AND CONSUMERS Consumers'. Below this, a breadcrumb trail reads 'European Commission > Health and Consumers > Consumers > Safety > Rapex'. A secondary navigation menu includes 'Strategy and programmes', 'Consumer Research', 'Safety', 'Rights', 'Enforcement', 'Redress', 'Consumer empowerment', 'Cosmetics', and 'Medical devices'.

The main content area is titled 'RAPEX - Latest notifications'. It contains three paragraphs of text explaining the system's purpose and how it facilitates the exchange of information between Member States and the Commission. A prominent green search button with a magnifying glass icon and the text 'SEARCH RAPEX notifications' is positioned to the right of the text.

Below the text, there is a section for 'Weekly Notification reports' with a calendar-style navigation for years from 2013 to 2004. A list of reports is displayed, including:

- Report 41 (published: 18/10/2013)
- Report 40 (published: 11/10/2013)
- Report 39 (published: 04/10/2013)
- Report 38 (published: 27/09/2013)
- Report 28 (published: 19/07/2013)
- Report 27 (published: 12/07/2013)
- Report 26 (published: 05/07/2013)
- Report 25 (published: 28/06/2013)
- Report 15 (published: 19/04/2013)
- Report 14 (published: 12/04/2013)
- Report 13 (published: 05/04/2013)
- Report 12 (published: 29/03/2013)
- Report 2 (published: 18/01/2013)
- Report 1 (published: 11/01/2013)

On the right side of the page, there are several sidebar sections: 'News' (with a text snippet about RAPEX notifications from May 2013), 'Media' (listing speeches, press releases, events, campaigns, and publications), 'Key Documents' (listing consultations, reports, and Eurobarometers), and 'Quick Links' (with a link to ADR).

Year - Week	No. Ref.	Notifying country	Product (Click on the photo to enlarge)	Risk
2012 - 40	46 A12/1515/12	Bulgaria	<p>Category: Clothing, textiles and fashion items</p> <p>Product: <u>Girls' shoes</u></p> <p>Brand: AHIEVE</p> <p>Name: Unknown</p> <p>Type/number of model: Item 2515-1</p> <p>Batch number/Barcode: Unknown</p> <p>OECD Portal Category:</p> <p>Description: Girls' shoes with a pink sole and white upper, on which there is a ribbon with a rhinestone in the form of a flower, and a pink strap with a self-adhesive band. The shoes are packed in a cellophane bag in which there is a sachet bearing the inscription "<u>SILICA GEL</u>".</p> <p>Country of origin: <u>China</u></p>	<p>Chemical, Choking</p> <p>The product poses a chemical risk because it contains <u>235.61 mg/kg</u> by weight <u>dimethylfumarate (DMF)</u>. Dimethylfumarate is a substance which is <u>strongly sensitising on contact with the skin</u>, and consumer products containing dimethylfumarate are banned according to the REACH Regulation. The product also poses a risk of choking because it contains small parts (a rhinestone) that may easily detach and be swallowed by small children.</p>

報告日

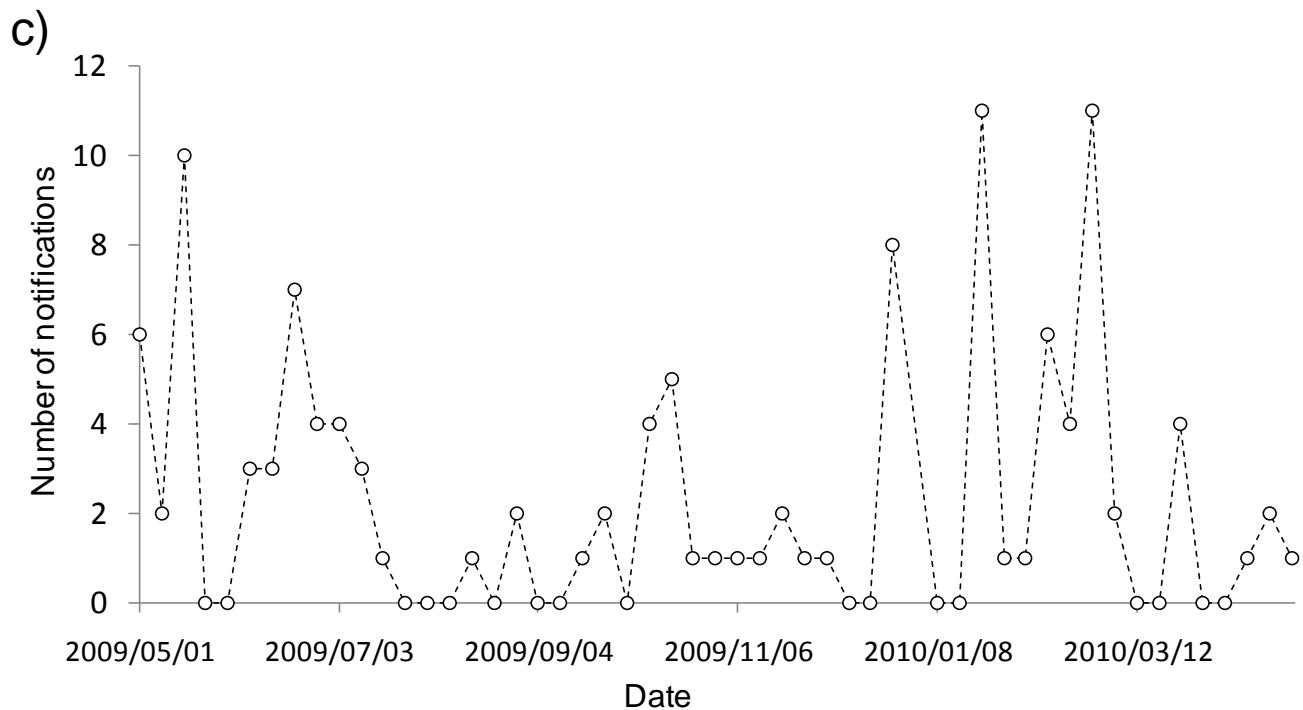
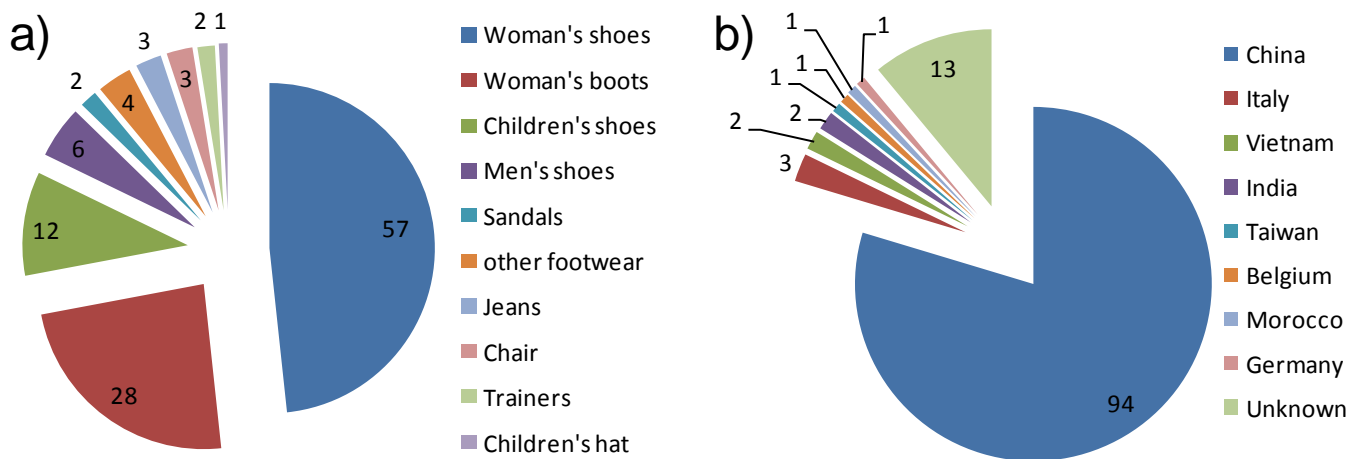
報告国

製品の詳細

違反内容

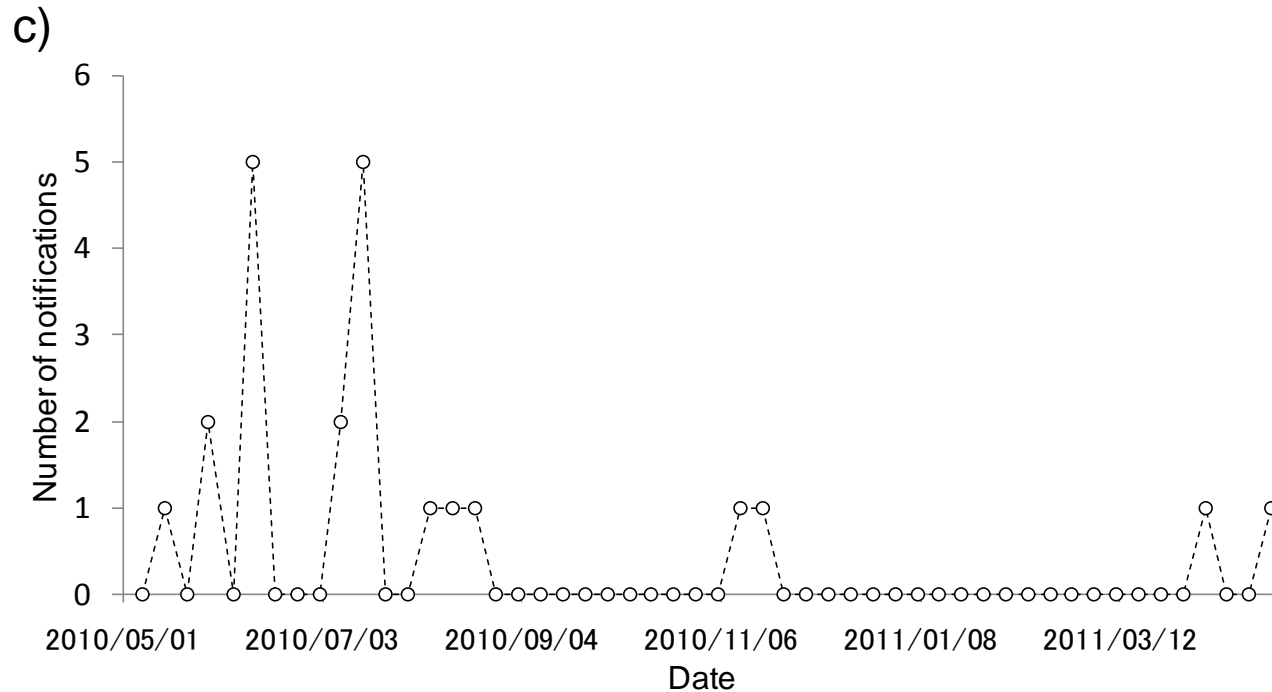
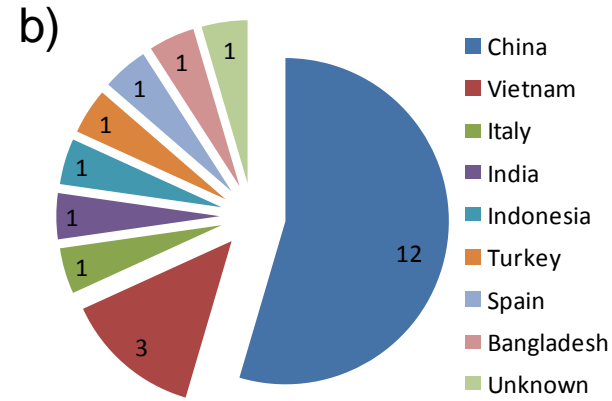
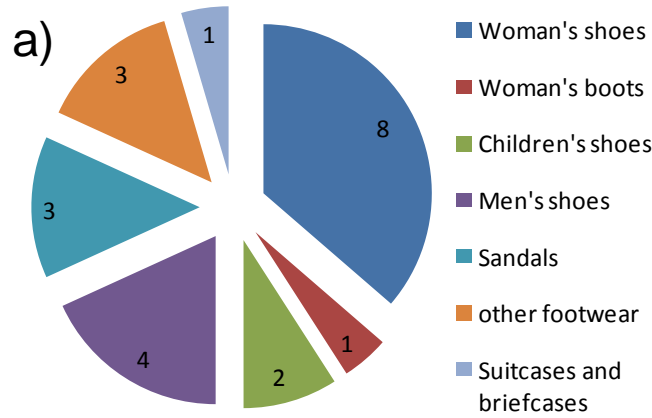


家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査



EUの緊急警戒システム (RAPEX) で2009年5月1日～2010年4月30日までの一年間のa) DMF検出報告数の内訳、b) 生産国の内訳、およびc) 検出件数の推移 (aおよびbのグラフ上の数字は報告件数)

家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査



EUの緊急警戒システム(RAPEX)で2010年5月1日～2011年4月29日までの一年間のa) DMF検出報告数の内訳、b) 生産国の内訳、およびc) 検出件数の推移 (aおよびbのグラフ上の数字は報告件数)



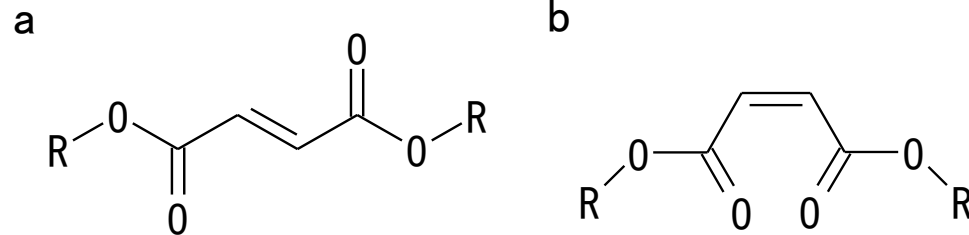
家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査

目的

家庭用品に使用されたDMFによる接触皮膚炎の報告は、我々が調べた限りではEU諸国以外では、カナダおよびアルゼンチンでそれぞれ一例ずつ報告されている。

我が国ではDMFによる接触皮膚炎の症例は報告されていないが、同様の製品が流通している可能性があり、靴類を中心とした家庭用品、およびそれに同封されている乾燥剤小袋中のDMFの実態調査を行った。

また、DMFに構造の類似している、フマル酸ジエチル(DEF)およびジブチル(DBF)、マレイン酸ジメチル(DMM)、ジエチル(DEM)およびジブチル(DBM)についても合わせて測定した。



フマル酸ジエステル(a)およびその類縁化合物マレイン酸ジエステル(b)

家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査

試料

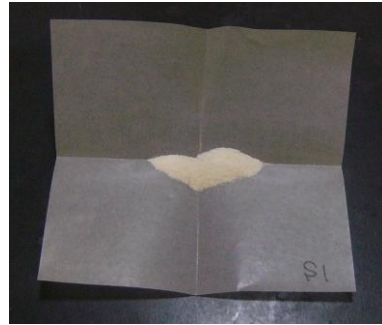
乾燥剤試料・・・革製品等を購入した有志から提供
(21試料) 2010年6～7月に靴製品等を購入し同封乾燥剤を入手
粉碎後に分析用試料とした

製品試料・・・2010年6～7月に靴製品等を購入(8製品)
(18試料) 皮膚接触部位、材質の違いにより製品を細切し分析用試料とした



家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査

方法



乾燥剤試料

- ・粉末化した乾燥剤試料0.5 g
 - ・酢酸エチルで超音波抽出5分
 - ・遠心分離し上清を採取
- } ×2
- ・40°C以下で濃縮(乾固させない)
 - ・内部標準物質ナフタレン-d₈を加える
 - ・GC/MSで測定

Focus GC/DSQ II
 (Thermo Fisher Scientific)
 VF-5ms (30m x 0.25mm thickness 0.25μm, Varian)
 Inj: 250°C、Transfer: 280°C、
 Oven: 40°C (5min)→20°C/min→310°C (10min)
 He: 1ml/min
 Ion Source: 250°C
 Ionization: EI, 70eV



製品試料

- ・細切した製品試料0.5 g
 - ・メタノール抽出(振とう+超音波)
 - ・ろ過
 - ・40°C以下で濃縮
 - ・グラファイトカーボンミニカラムで精製
 - ・中性アルミナミニカラムで精製
 - ・40°C以下で濃縮
 - ・内部標準物質ナフタレン-d₈を加える
- ↓
- ・GC/MSで測定



家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査

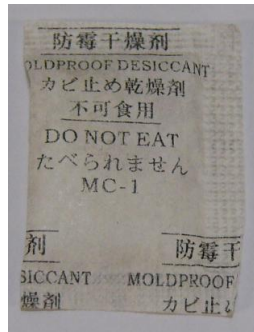
結果

乾燥剤試料・・・2試料からDMFが0.60～2.3 mg/kg検出された

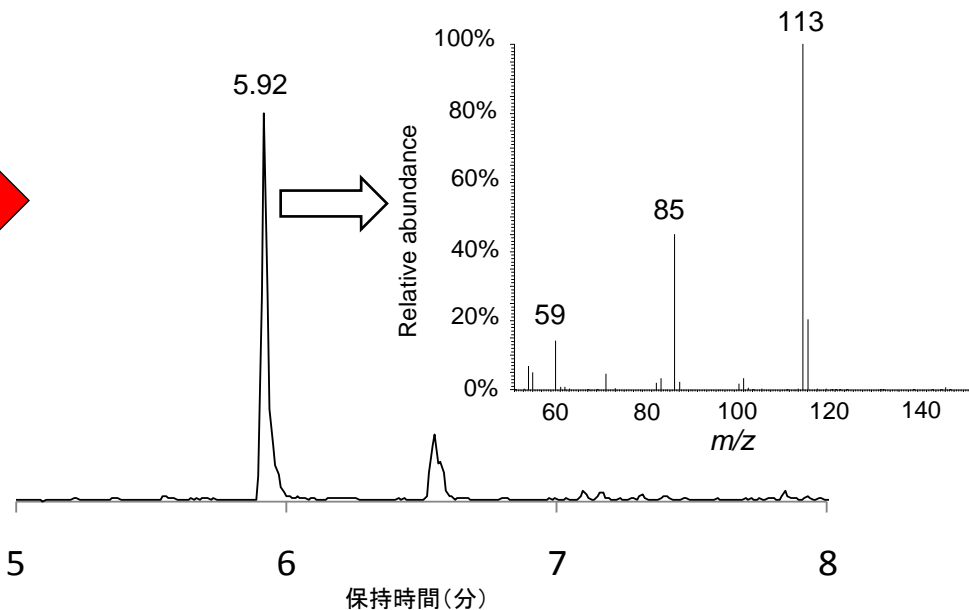
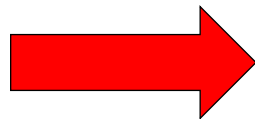
製品試料・・・3試料(1製品)からDMFが0.11～0.21 mg/kg検出された



(0.60 mg/kg)



(2.3 mg/kg)



ストラップ
合成皮革部分
(0.14 mg/kg)

メッシュ生地部分
(0.11 mg/kg)

底部分
(0.21 mg/kg)

*これ以外にマレイン酸ジブチルがラック製品から数百mg/kgで検出された



家庭用品および同封乾燥剤中の皮膚感作性を有するフマル酸ジメチルの実態調査

まとめ

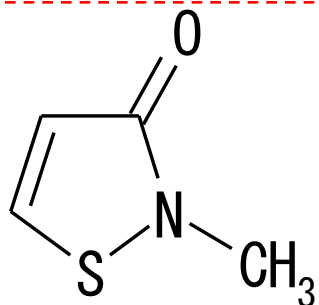
検出された濃度はEU規制値(0.1 mg/kg)を超えており、乾燥剤試料では防カビ剤表示のない場合もあり、注意が必要であると考えられた。

マレイン酸ジブチルについては接着剤由来と考えられ、DMFとの交叉反応性などの検討が必要と考えられる。

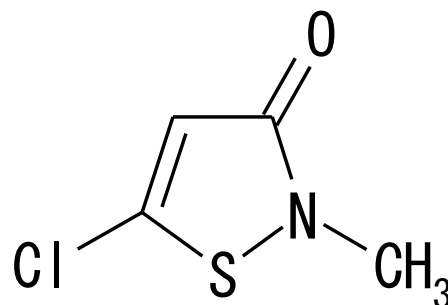
我が国では、家庭用品中のDMFによる接触皮膚炎は報告されておらず、EU諸国ではその検出率は減少しつつあるが、今後も国内流通品等について動向を注意する必要がある。



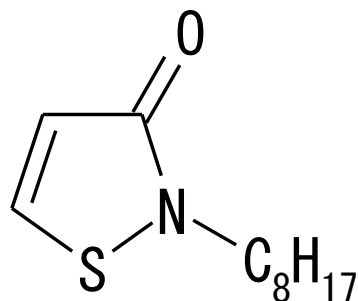
イソチアゾリノン系防腐剤 … 構造など



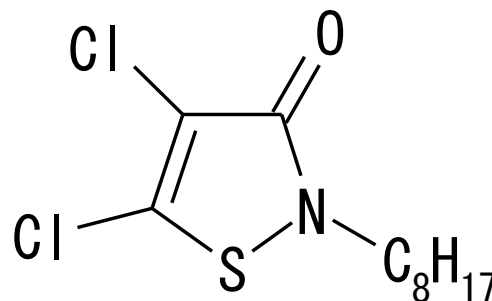
2-methyl-4-
isothiazolin-3-one
(MI)



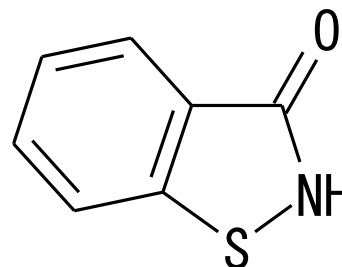
5-chloro-2-methyl-4-
isothiazolin-3-one
(CMI)



2-n-octyl-4-
isothiazolin-3-one
(OIT)



4,5-dichloro-2-n-octyl-4-
isothiazolin-3-one
(2Cl-OIT)



1,2-benzisothiazolin-3-one
(BIT)

MI/CMI

Rohm & Haas (現:Dow Chamial) のKathon™シリーズとして有名 (特にKathonCG) 化粧品、塗料、接着剤、水処理などに使用

OIT

塗料工場での使用例が多く、職業性の接触皮膚炎の報告が多い

2Cl-OIT

船底防汚剤として良く使用される (Sea-Nine, etc)

BIT

接着剤などに使用
MI/CMI等と同様に古くから使用されている

イソチアゾリノン系防腐剤・・・皮膚感作性について

・皮膚感作性強度

MI(弱感作性)、CMI(強感作性)、OIT(中感作性)

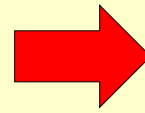
モルモットマキシミゼーション試験

(Mathias et al., *Contact Dermatitis*, 9, 507-509, 1983; Bruze et al., *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 67, 315-320, 1987)

MI/CMI > BIT > OIT

928名の患者で調査

(Geier and Schnuch, *Contact Dermatitis*, 34, 148-149, 1996)



マウスリンパ節局所増殖試験(LLNA)において強感作性に分類される可能性

(Roberts, *Contact Dermatitis*, 69, 261-262, 2013)

・交叉反応性

MIとCMI、MI/CMIとBIT、BITとOITにそれぞれ交叉反応の可能性

(Geier and Schnuch, *Contact Dermatitis*, 34, 148-149, 1996)

MI及びCMIとOIT、MI及びCMIとそれらの分解物(N-methylmalonamic acid、malonamic acid、malonic acid)との間に交叉反応性は認められない

(Emmett et al., *Contact Dermatitis*, 20, 21-26, 1989; Bruze and Gruvberger, *Contact Dermatitis*, 21, 124, 1989)

イソチアゾリノン系防腐剤・・・皮膚感作性について

・パッチテスト濃度等

MI/CMI … Japanese Standard Allergens 及びEuropean Baseline Seriesでは0.01%。
最近欧州では過小評価の恐れから、0.02%を推奨する動きがある。
(Higgins et al., *Dermatitis*, 24, 73-76, 2013)

MI … 高濃度MIで感作された患者では、0.01%で皮膚炎が惹起する。
(Burden et al., *Contact Dermatitis*, 30, 179-180, 1994)

OIT … 推奨濃度は0.025%、0.1%または0.05%では感作が誘導される。
(Emmett et al., *Contact Dermatitis*, 20, 21-26, 1989)
最近では過小評価の恐れから、0.1%を推奨する動きがある。
(Mose et al., *Contact Dermatitis*, 69, 49-52, 2013)

2CI-OIT … 既感作の患者に0.06%で強い陽性反応。
(Kawai et al., *Contact Dermatitis*, 28, 117-118, 1993)

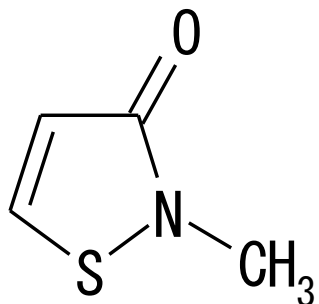
BIT … 0.1%のパッチテストで惹起される。
(Burden et al., *Contact Dermatitis*, 30, 179-180, 1994)

各種文献でのKathon® CGの陽性率

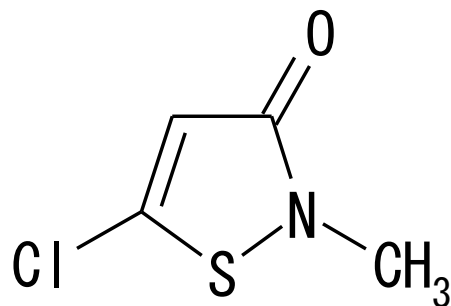
欧州および米国(1982～1988年) … 0.4～8.4%
イタリア(2002～2008年、321名、3歳以下) … 4.4%
日本(1984～1985年、149名) … 2%
日本(1989～1992年、2798名) … 0.86%
日本(2005～2007、2009年、3762名) … 1.1～1.2%



イソチアゾリノン系防腐剤・・・規制について



2-methyl-4-isothiazolin-3-one
(MI)



5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one
(CMI)

・ヨーロッパでは1976年、
米国では1981年から化粧品
を中心に使用

・混合剤は概ねMI/CMI=
1/3の割合になっている

-参考(化粧品関連規制)-

EU・・・全ての化粧品にMI/CMI濃度15 $\mu\text{g/g}$ 以下での使用可
(MI:3.75 $\mu\text{g/g}$ 、CMI:11.25 $\mu\text{g/g}$)

米国・・・洗い流さない製品 (leave-on product) ではMI/CMI濃度7.5 $\mu\text{g/g}$ 以下
で使用可

米国 & 日本・・・洗い流す製品 (rinse-off product) ではMI/CMI濃度が15 $\mu\text{g/g}$ 以下
で使用可

EU&米国&日本・・・MIのみの場合には100 $\mu\text{g/g}$ 以下で使用可

イソチアゾリノン系防腐剤・・・家庭用品による接触皮膚炎

塗料

・諸外国で数多くの報告があり、特徴として既感作（職業性皮膚炎、化粧品による皮膚炎）のケースが多い。また、直接塗料に触れるのではなく、室内空気を介した Airborne Contact Dermatitisとして発症している場合には、シックハウス様症状を示す場合もある。

衛生製品

・諸外国で数多くの報告があり、ウェットティッシュ製品 (baby wipe, moist toilet paper, wet wipe, etc) が多く、患者のほとんどは大人。

その他

・アイロン用水やゲルを用いたベルトなどで接触皮膚炎が報告されている。

上記は欧米を中心とした事例であり、我が国では化粧品では報告はあるが、家庭用品中のイソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の事例はほとんどない。



イソチアゾリノン系防腐剤・・・家庭用品による接触皮膚炎 冷感グッズ

- ・日本で近年報告が相次いでいる。

冷却ジェル

31歳女性:「朝までクール®」製品を使用して3カ月で腕、腹部および顔に瘙痒性皮膚炎。入院治療を要する。1年後に同製品の再使用で再発。加療に30日以上を要したため、重大製品事故として公表された(平成22年3月24日)。

41歳女性:上記同製品使用の1カ月後から上腕側面および足の下部に瘙痒を伴う浮腫性紅斑を生じる。

→ジェル中のOITが製品表面に浸出したと推定されている。
家庭用品中のOITによる接触皮膚炎は非常に珍しい。
MIおよびCMIとの交叉反応は確認されなかった。

Fukunaga et al., *Contact Dermatitis*, 62, 317-318, 2010

西山ら, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 5, 423-430, 2011



冷感タオル

冷感効果を謳ったポリビニルアルコール(PVA)製のタオルの使用による接触皮膚炎が報告され、原因としてイソチアゾリノン系防腐剤の可能性が指摘されている。

国民生活センター, 平成24年1月19日報道発表資料

➡ 冷感グッズ中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態を調査した

冷却ジェル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

測定対象物質（イソチアゾリノン系防腐剤3種類）

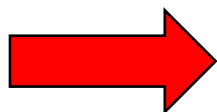
- ・2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MI)
- ・5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI)
- ・2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)

*この他、7種類のパラベン類、テブコナゾール及びカルベンダジムを測定した

測定対象製品

2010年4~6月に東京都および埼玉県内の小売店で冷感を得られることを謳ったジェルもしくはそれに類似する素材を用いた製品(24製品)を購入した。

布団及び枕用 …… 17製品
首やおでこ用 …… 6製品
ペット用 …… 1製品

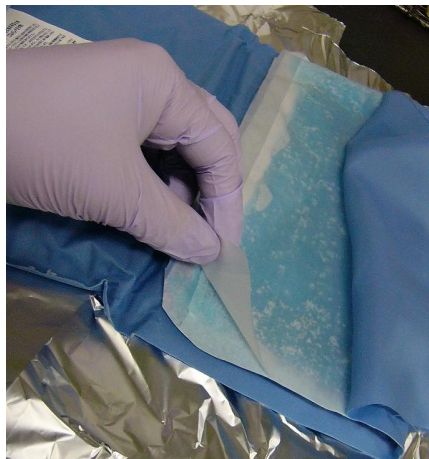


メタノール抽出してLC/MS/MSで濃度を測定した。

冷却ジェル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査



試料A7の外観



ジェル試料

マットの構造
試料A7のサンプリングの様子



試料A1



試料A3

ジェル試料の例



試料A9



試料B1

冷却ジェル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

試料 0.5 g + 10 mlメタノール



暗所、30°C、16時間振とう



ガラスフィルター付き
漏斗(3G)でろ過



メタノールで25 mlにメスアップ



内部標準物質を添加



フィルターでろ過



LC/MS/MSにて測定

LC/MS/MS条件

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: QTRAP 4000

カラムオープン温度: 40°C

流速: 0.2 ml/分

試料注入量: 10 µl

検出下限値 (LOD)

MI: 0.0074 µg/g

CMI: 0.044 µg/g

OIT: 0.012 µg/g

Positive mode (MI、CMI、OIT、テブコナゾール、カルベンダジム)

溶離液A: 0.02%TFA含有超純水

溶離液B: 0.02%TFA含有 アセトニトリル

グラジエント: B液25%(3分保持)→B液90%(2分リニアグラジエント→B液90%(12分まで保持)

カラム: Inertsil® ODS-4

(粒子径3 µm × 内径2.1 mm × 長さ50 mm)

Negative mode (パラベン類)

溶離液A: 超純水

溶離液B: アセトニトリル

グラジエント: B液35%(0.5分保持)→B液60%(14.5分リニアグラジエント→B液(6分まで保持)

カラム: Inertsil® ODS-4

(粒子径3 µm × 内径2.1 mm × 長さ150 mm)

冷却ジェル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

MI: 0.12~115 $\mu\text{g/g}$ (11製品/24製品・・・検出率46%)

CMI: tr.~16 $\mu\text{g/g}$ (6製品/24製品・・・検出率25%)

OIT: 0.14~2.2 $\mu\text{g/g}$ (2製品/24製品・・・検出率8.3%)

パラベン類: 12~696 $\mu\text{g/g}$ (15製品/24製品・・・検出率63%)

テブコナゾール: 1.5~25 $\mu\text{g/g}$ (3製品/24製品・・・検出率13%)

カルベンダジム: 0.82~54 $\mu\text{g/g}$ (3製品/24製品・・・検出率13%)

OITについては2試料からのみ検出され、その値は過去に接触皮膚炎を起こした濃度よりも低い値であった。

MIおよびCMIでは、いくつかの試料でEU基準を上回っていた。

パラベン類が比較的、高濃度及び高頻度で検出された。

冷却ジェルは直接皮膚に触れることは意図していないが、製品表面への浸出やジェルを包むシートの破損などにより、皮膚に触れる可能性がある。そのため、出来る限り、接触皮膚炎の報告されていない防腐剤を使用することが望ましい。

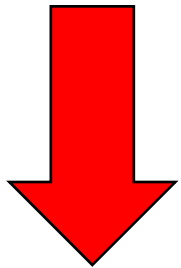
PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態

背景および目的

冷感効果を謳ったポリビニルアルコール(PVA)製のタオルの使用による接触皮膚炎が国民生活センターより報告された。

(国民生活センター:平成24年1月19日報道発表資料)

その要因は、製品出荷時に使用されている、イソチアゾリノン系防腐剤と考えられている。



①PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の使用実態を調査

②使用前洗浄による防腐剤の除去効果の検証



水滴が付いている

PVA製冷感タオル
(開封前)



①PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

測定対象物質（イソチアゾリノン系防腐剤5種類）

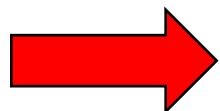
- ・2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MI)
- ・5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI)
- ・2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)
- ・4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (2Cl-OIT)
- ・1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT)

測定対象製品

インターネットサイト、東京都および埼玉県内の小売店で冷感を得られることを謳ったタオルおよびそれに類似した製品(27製品)を購入した。

2011年12月 … 7製品

2012年5~6月 … 20製品（1製品は乾燥状態で販売）



メタノール抽出してLC/MS/MSで濃度を測定した。



測定対象製品について

A5(2011年12月購入)

■ご使用方法

- ※商品の劣化を防ぐため、薬剤を含んで包装しています。開封時に特有のニオイが致しますので、ご使用前に必ずぬるま湯にて洗ってからご使用ください(薬剤は化粧品などで使われている成分を使用しています)。
- ①水道水を満たした洗面器などの容器や、水道水からの流水に本品を浸した後、軽くしぼってご使用ください。
 - ②ぬるくなった場合は、水に浸せば再び冷たくなり、くり返しご使用することができます。
 - ③パッケージが携帯ポーチになっています。携帯ポーチに入れてご使用する際はパッケージの中に入っている本紙を取り出してから、濡らしてしぼった後に折りたたんで入れてください。再びご使用する際は、水に浸せば再び冷たくなります。
 - ④長期間保管する場合は、洗って汚れなどをとった後、折りたたんで、十分に陰干して乾燥させてから保管してください。

B5(2012年 5月購入)

■ご使用方法



※本品は、商品の品質を保つために防腐剤(イソチアゾリノン系)を使用しています。商品開封後、初めてご使用になる際は、この防腐剤を取り除く必要がありますので、必ずぬるま湯でよく洗ってからご使用ください。お肌の弱い方や、洗わずにご使用になると防腐剤の影響で、アレルギー性接触皮膚炎を起こす場合があります。異常を感じた際は、直ちにご使用を中止し皮膚科専門医にご相談ください。

- ①水道水を満たした洗面器などの容器や、水道水からの流水に本品を浸した後、軽くしぼってご使用ください。
- ②ぬるくなった場合は、水に浸せば再び冷たくなり、くり返しご使用することができます。
- ③パッケージを携帯ポーチとしてご使用していただけます。ご使用する際は、濡らしてしぼった後折りたたんでから携帯ポーチに入れてください。(パッケージの中に入っている本紙を取り出してからご使用ください。再びご使用する際は、水に浸せば再び冷たくなります。)

2012年の製品では、以下の3点について記載されている

- ・防腐剤の使用
- ・防腐剤名
- ・皮膚炎の危険性

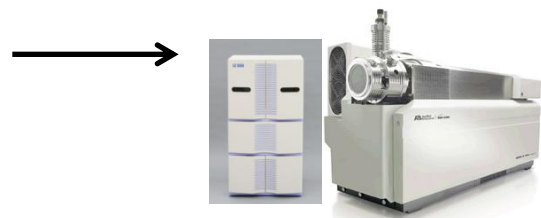
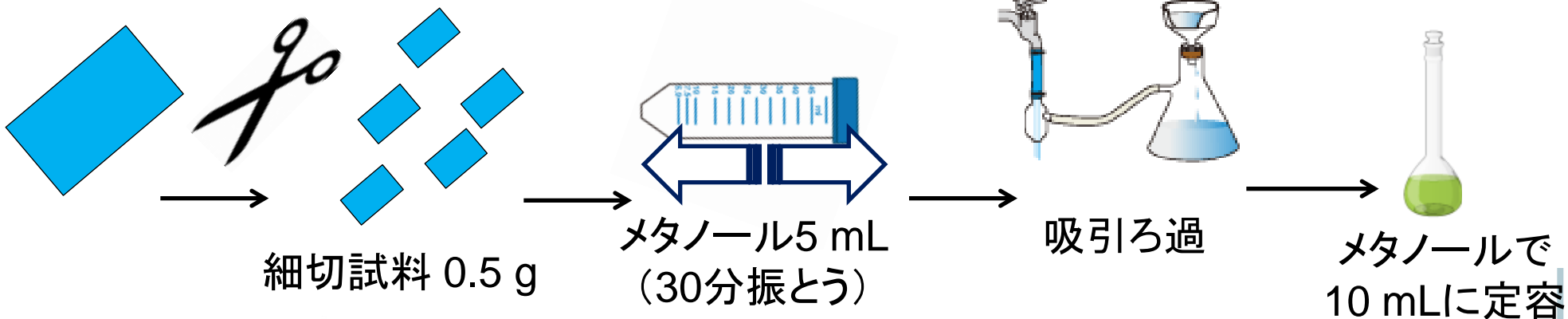
→説明が丁寧になった

全体的には、防腐剤使用の有無、防腐剤名、使用前洗浄の理由および皮膚炎に対する注意喚起などの記述が不十分だったり、「人体に無害」や「化粧品で使用している成分」のように消費者が安全性を過信する様な表記が多い。



①PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

-分析法の概略-



LC/MS/MSで分析

検出下限値 (LOD)

MI: 0.095 $\mu\text{g/g-wet}$
 CMI: 0.20 $\mu\text{g/g-wet}$
 OIT: 0.071 $\mu\text{g/g-wet}$

対象化合物の分子量 (M.W.) 及びLC/MS/MS分析条件^a一覧

測定対象化合物	保持時間 (min)	Q1 (m/z)	Q2 (m/z)
MI	1.03	116	101
CMI	1.45	150	135
BIT	1.78	152	134
OIT	5.72	214	102
2Cl-OIT	6.52	282	170

^a Positive mode: TEM (600), CUR (20), GS1 (70), GS2 (80),
 CAD (6), IS (4500)

①PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査

MI: 0.29 ~ 154 $\mu\text{g/g-wet}$
CMI: 2.2 ~ 467 $\mu\text{g/g-wet}$ } (23製品/26製品・・・検出率88%)

→ このほか、乾燥状態で販売されていた1製品でもMI(132 $\mu\text{g/g-dry}$)およびCMI(401 $\mu\text{g/g-dry}$)が検出された。

OIT: 478 $\mu\text{g/g-wet}$ (1製品のみ)

2Cl-OITおよびBIT: 不検出

MIとCMIは同時に製品から検出された。

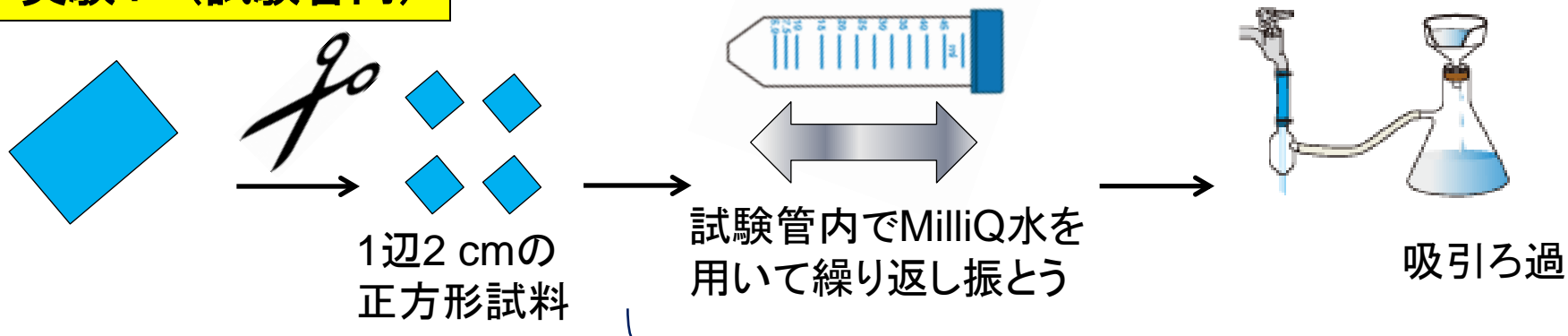
冷感タオル以外の用途のPVA製タオルからもMIおよびCMIが検出され、その濃度は冷感タオルと同程度であった。

同じ製品でも購入時期が異なる場合に、MIおよびCMI濃度が異なった(不検出)。

「イソチアゾリノン系防腐剤不使用」と表記されていた1製品で、MIおよびCMIが低濃度で検出された(MI: 6.9 $\mu\text{g/g-wet}$ 、CMI: 16 $\mu\text{g/g-wet}$)。

②使用前洗浄による防腐剤の除去効果の検証

実験1 (試験管内)



試料: B8 (OIT: 478 $\mu\text{g/g-wet}$)
 B9 (MI: 129 $\mu\text{g/g-wet}$ 、CMI: 359 $\mu\text{g/g-wet}$)

3回繰り返す
 →ろ液をLC/MS/MSで分析
 →残渣をメタノール抽出して分析

実験2 (ボランティアによる洗浄)

試料

上記B8と同じ製品を新たに購入
 →OITではなくMI/CMIが主に検出される製品があった



MI/CMIを主に含む5製品
 OITを主に含む9製品
 14名のボランティアが洗浄

MI: 99~141 $\mu\text{g/g-wet}$
 CMI: 157~239 $\mu\text{g/g-wet}$
 OIT: 208~531 $\mu\text{g/g-wet}$

製品の注意表示→

ご使用前に: 初めてご使用されるときは、必ず水道水で水洗いをして軽く絞ってご使用ください。

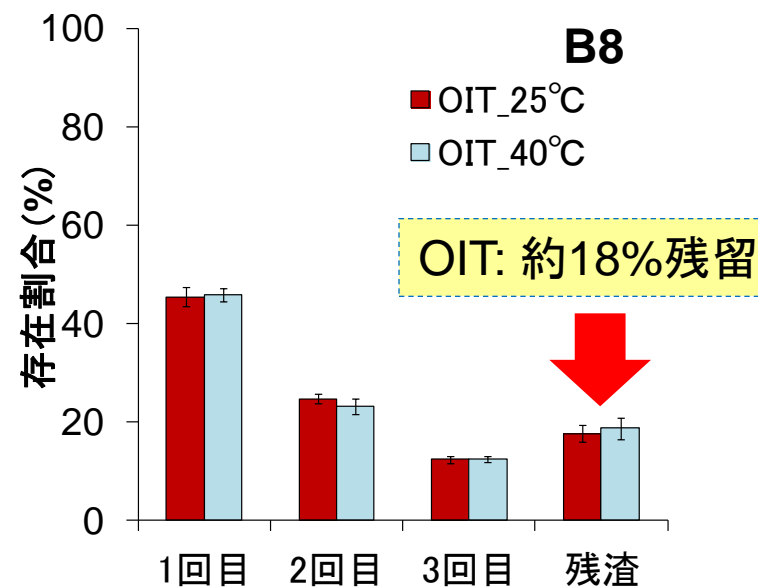
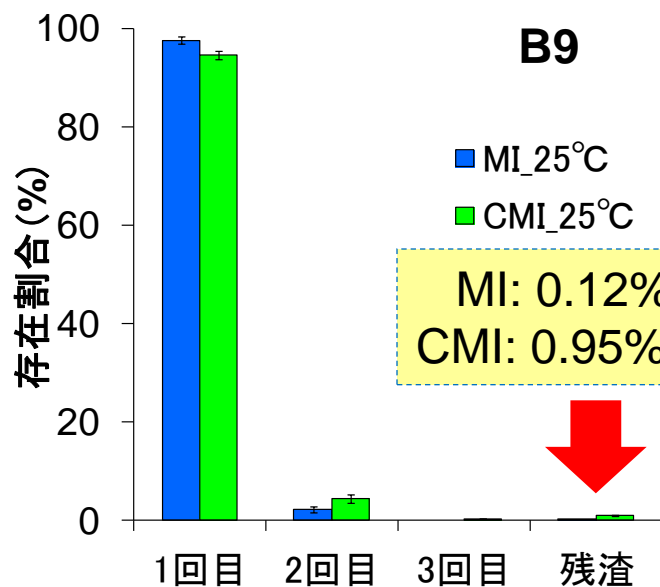
ご使用方法:

1. ご使用前にをお読みいただき、洗濯してからご使用ください。
2. タオルを水道水に浸してください。
3. タオルを軽く絞ってください。
4. 湿りが少し残っている状態でご使用ください。
5. ご使用後は軽く水洗いをしてから日陰干ししてください。
6. 携帯専用ケースに適度な大きさに折りたたみ、筒状に丸めて収納してください。

使用上の注意: ◆首周りご使用の際は締めすぎにご注意ください。◆洗濯は中性洗剤を使用し、水道水で軽く手洗いしてください。(洗濯機・乾燥機は絶対にご使用にならないでください。色移りする場合があります。)◆濡らすと色が落ちる場合があります。

②使用前の洗浄による防腐剤の除去効果の検証

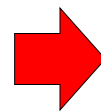
実験1 (試験管内)



洗浄前の各化合物濃度を100%とした場合における、各洗浄回で得られた洗浄液および洗浄後の試料中の各化合物の存在割合(%)

・MIおよびCMIとOITには洗浄後の残留性に違いが認められた

オクタノール・水分配係数 (LogPow)
MI(-0.49) < CMI (0.53) < OIT (3.3)



PVAへの親和性の違い

・洗浄液の温度の違いはOITの除去に影響を示さなかった

②使用前洗浄による防腐剤の除去効果の検証

実験2（ボランティアによる洗浄）

洗浄後のPVA製冷感タオル製品中のイソチアゾリン系防腐剤濃度

試料名	湿重量当たり濃度(μg/g-wet)			ゆすぎ回数	備考
	MI	CMI	OIT		
W-O1	- ^a	-	9.9	3	台所用中性洗剤使用
W-O2	-	-	82	10	
W-O3	-	-	83	3	
W-O4	-	-	146	1	温水使用
W-O5	-	-	14	3	
W-O6	-	-	49	3	
W-O7	-	-	93	4	
W-O8	-	-	281	2	
W-O9	-	-	195	3	
W-M1	2.6	14	0.24	3	温水使用
W-M2	16	37	0.12	1	流水で1分すすぐ
W-M3	7.4	18	-	5	
W-M4	11	26	-	2	軽めに絞る
W-M5	2.2	9.5	-	2	

OIT: 9.9~281 μg/g-wet

MI: 2.2~16 μg/g-wet
CMI: 9.5~37 μg/g-wet

^a 不検出

- ・OITの方がMIおよびCMIよりも残留しやすかった
- ・温水を使用した影響やゆすぎ回数の影響は認められなかった
- ・中性洗剤を使用した1例では、他に比べて残留しているOIT濃度が低かった
- ・感作誘導の可能性は低いですが、既感作者では皮膚炎が惹起される可能性が示唆された

PVA製タオル中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態

- ・PVA製冷感タオルへのイソチアゾリノン系防腐剤（MI、CMIおよびOIT）の使用とその濃度実態が把握できた。
- ・OITの方がMIおよびCMIよりも使用前の洗浄で除去されにくいことが明らかとなった。
- ・ボランティアによる洗浄試験でも試料にイソチアゾリノン系防腐剤は残留することが分かった。
- ・検出された濃度では新規に感作される可能性は低いですが、既感作の患者で皮膚炎が惹起される可能性が示唆された。

対象製品の注意事項表示には、使用前の洗浄理由や方法、防腐剤使用の有無などが明示されていないものが多く、消費者が洗浄不足の製品を使用して接触皮膚炎を生じる可能性が考えられた。

そのため、製造・輸入・販売業者は表示の改善や、可能な範囲で皮膚感作性が明らかとなっている防腐剤の使用を避けることが望ましいと思われる。

まとめ

家庭用品では配合成分等の表示が具体的に記載されている事は少なく、製品による健康被害発生時に原因究明のための情報を得られない場合が多い。

また、販売経路、家庭用品の多様化に伴い、これまで予想もしなかった製品・物質による健康被害の恐れがあり、注意していかなくてはならない。

そのためには、我が国以外での健康被害事例などに注視すると共に、これまでに健康被害が生じている化合物が異なる製品に使用されていないか調査するなど、国内での健康被害を未然に防ぐ努力を行う必要がある。

また、製造・輸入・販売業者は、製品安全性データシート等を活用し、これまでに健康被害の情報が存在する化学物質については、それらが消費者に暴露される可能性を考慮した、製品の開発、製造及び販売を行う必要があると考えられる。