

「皮膚等障害化学物質の選定のための検討会」報告書(概要)

令和5年6月8日

厚生労働省 労働基準局 安全衛生部 化学物質対策課

背景：皮膚等障害化学物質に関する法令の規定

- 我が国における**化学物質による健康障害事案**（休業4日以上：がん等遅発性疾病除く。）は年間**400件程度**で推移。この障害事案の中では、**経皮ばく露による皮膚障害が最も多く、吸入・経口ばく露による障害発生件数の約4倍**[※]
※ 平成29年及び平成30年の労働者死傷病報告のうち、事故の型が「有害物等との接触」であるもので、その起因物が化学物質であるものを、原因物質別、障害内容別に集計した結果
- 最近では、オルト-トルイジンやMOCA（4,4'-メチレンビス（2-クロロアニリン））と言った、皮膚刺激性はない物質が**皮膚から吸収され発がん（膀胱がん）に至ったと疑われる事案も発生**
- このような背景を受け、労働安全衛生規則の一部が改正され、**皮膚等障害化学物質等（皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかなものをいう。）**を製造又は取り扱う場合は、不浸透性の保護具の使用が義務付けられた。
- 「**皮膚や目に障害を与えるおそれがあることが明らかなもの**」は、GHS分類で、**皮膚腐食性・刺激性、眼に対する重篤な損傷性・眼刺激性、呼吸器感作性又は皮膚感作性のいずれかの有害性で区分1に該当するものが該当する。**
- 一方、「**皮膚から吸収・侵入して健康障害を生ずるおそれが明らかなもの**」は、GHS分類からは明らかでない。このため、**これら物質を特定する考え方を整理する必要がある。**

（令和6年4月1日施行）

第594条の2 事業者は、化学物質又は化学物質を含有する製剤（**皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかなもの**に限る。以下「**皮膚等障害化学物質等**」という。）を製造し、又は取り扱う業務（法及びこれに基づく命令の規定により労働者に保護具を使用させなければならない業務及び皮膚等障害化学物質等を密閉して製造し、又は取り扱う業務を除く。）に労働者を従事させるときは、不浸透性の保護衣、保護手袋、履物又は保護眼鏡等**適切な保護具を使用させなければならない。**

（令和5年4月1日時点においては第594条の2）

第594条の3 事業者は、化学物質又は化学物質を含有する製剤（皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、**健康障害を生ずるおそれがないことが明らかなものを除く。**）を製造し、又は取り扱う業務（法及びこれに基づく命令の規定により労働者に保護具を使用させなければならない業務及びこれらの物を密閉して製造し、又は取り扱う業務を除く。）に労働者を従事させるときは、当該労働者に保護衣、保護手袋、履物又は保護眼鏡等**適切な保護具を使用させるよう努めなければならない。**

「皮膚等障害化学物質の選定のための検討会」

1 目的

皮膚等障害化学物質のうち、皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、健康障害を生ずるおそれがあることが明らかな物質（以下「**皮膚吸収性有害物質**」という。）に該当するものの**決定方法を検討し、皮膚吸収性有害物質を選定することを目的**として、（独）労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所が設置して開催したもの。

2 検討会の開催日時、主要な議題

- 第1回：令和4年10月18日（火）
皮膚吸収性有害物質の考え方について
- 第2回：令和4年12月6日（火）
第594条の2（義務化）に該当する物質の選定について
- 第3回：令和5年1月24日（火）
第594条の3（努力義務）に該当する物質の選定について
- 第4回：令和5年3月16日（火）
皮膚吸収性有害物質の更新、保護具等衛生管理について
- 報告書：令和5年4月19日

3 検討会の委員等

○座長

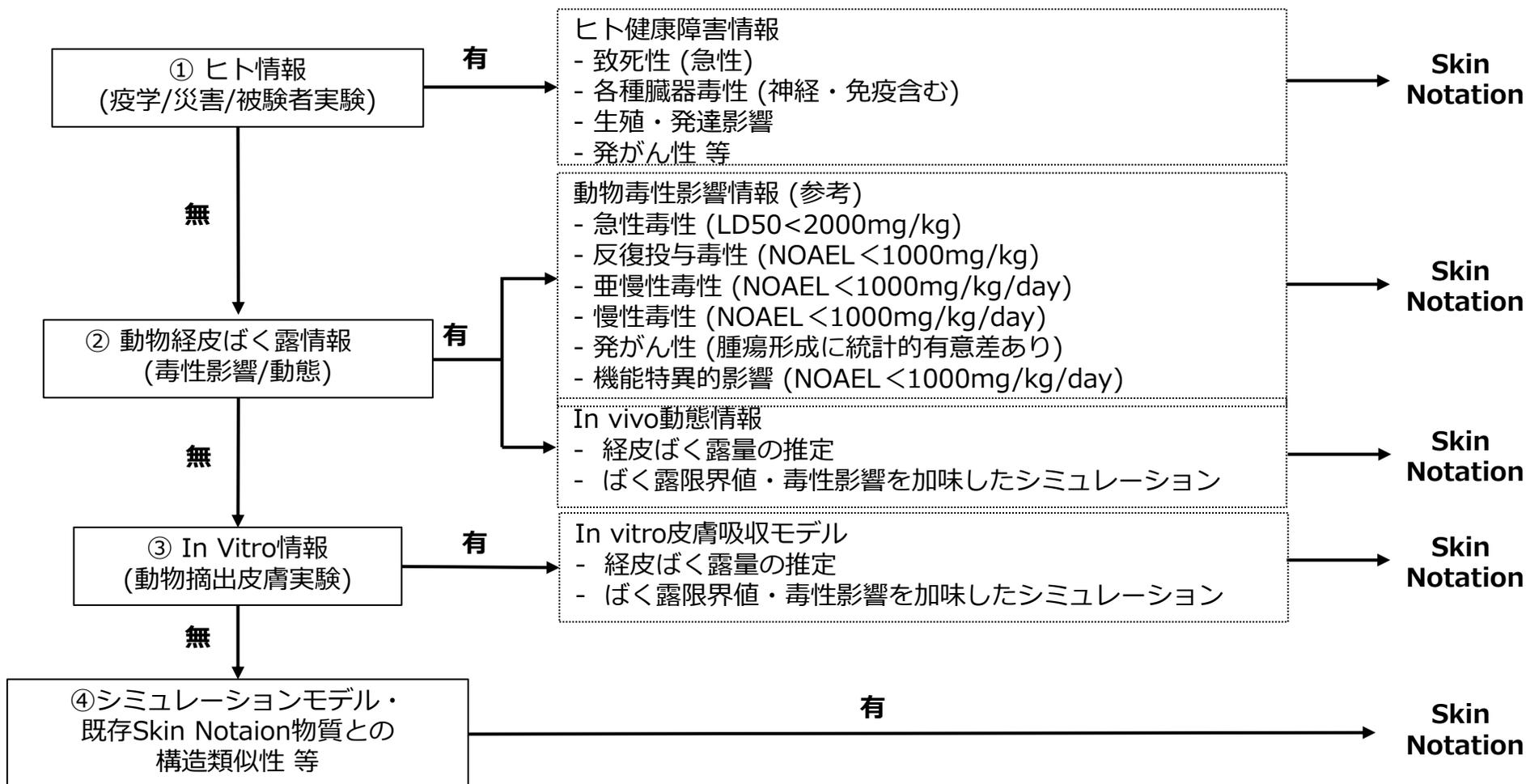
（所属は令和4年度末時点）

(検討会委員)	
岩澤 聡子	防衛医科大学校医学教育部医学科衛生学公衆衛生学講師
○王 瑞生	独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター 有害性評価研究部 部長
甲田 茂樹	独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 所長代理
豊岡 達士	独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター 有害性評価研究部 上席研究員
中原 浩彦	独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター
宮内 博幸	産業医科大学 産業保健学部 作業環境計測制御学講座 教授
柳場 由絵	独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター 有害性評価研究部 上席研究員
(オブザーバー)	
山口 修	一般社団法人日本化学工業協会 環境安全部
安井省侍郎	厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課 課長
平川 秀樹	厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課 環境改善室長

主要な機関における皮膚吸収性有害物質の概念とSkin Notation

● 皮膚吸収性有害物質と同様の毒性学的概念は、ばく露限界等を提案する諸機関※において、Skin Notationとして提案されている。Skin Notationは、1961年に 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)が、「液体化合物が正常皮膚を透過して全身に影響を及ぼす可能性がある (当時定義)」ことを警告するために、許容濃度(TLV)に併記する形で初めて使用された。

※本検討会では、法令上の皮膚吸収性有害物質を選定するための参考情報として、諸機関：ACGIH、米国労働安全衛生研究所 (NIOSH)、米国労働安全衛生庁 (OSHA)、ドイツ学術振興会 (DFG)、英国安全衛生庁 (HSE)、日本産業衛生学会 (産衛) におけるSkin Notationの概念、化学物質にSkin Notationを付す際の基準等について確認した。



安衛則第594条の2（義務化）に該当する皮膚吸収性有害物質（Group 1）の選定基準

Group 1 と判断する条件の検討

諸機関のSkin Notation付与パターン①～④を踏まえ、Group1と判断する条件を検討

- ①について、経皮ばく露に関与することが科学的に明らかである場合、Group1と判断できる。
- ②について、候補物質による動物経皮毒性が一定の濃度範囲において観察されていることが科学的に明らかな場合、Group1と判断できる。
- ②について、候補物質を動物に経皮ばく露した後の体内動態（吸収速度、組織分布、代謝等）が明らかになっている場合、経皮吸収により職業ばく露限界等を超えるおそれの評価等、経皮ばく露によるヒト健康障害を科学的根拠をもって評価できるため、Group1と判断できる。
- ③について、組織分布の評価はできず、ばく露限界値等を考慮した上で、ヒト健康障害を生ずるおそれが明らかと断定するには科学的根拠がやや弱く、Group1と判断するには不十分。
- ④について、「類似した化合物は類似した性質を示す」という類似性の原則は示されているが、実際に類似性質を示すという相応の科学的根拠がない限り、経皮ばく露によるヒト健康障害のおそれがあることが明らかとは断定し難く、Group 1 と判断するには不十分。



Group 1 に該当する条件

皮膚吸収性有害物質Group1に該当する条件として、以下のいずれかに合致すること。

- ヒトにおいて、経皮ばく露が関与する健康障害を示す情報（疫学研究、症例報告、被験者実験等）があること
- 動物において、経皮ばく露による毒性影響を示す情報があること
- 動物において、経皮ばく露による体内動態情報があり、それら情報を用いたモデル計算等から、経皮ばく露により職業ばく露限界値等を超えるおそれが評価できるなど、ばく露限界値等と関連させて経皮毒性を評価できる十分な情報があること

皮膚吸収性有害物質 (Group 1) の選定プロセス

GHS分類対象物質 約3000物質

職業ばく露限界値
あり

皮膚吸収性有害物質
Group 1候補物質
(約870物質)

参照評価機関

- ACGIH
- NIOSH
- OSHA
- DFG
- HSE
- 産衛

ヒト健康障害例

- 致死性 (急性)
- 各種臓器毒性 (神経・免疫含む)
- 生殖・発達影響
- 発がん性 (皮膚がん含む)

【参考】 動物経皮ばく露 毒性影響

- 急性毒性 (LD50<2000mg/kg)
- 反復投与毒性 (NOAEL<1000mg/kg)
- 亜慢性毒性 (NOAEL<1000mg/kg/day)
- 慢性毒性 (NOAEL<1000mg/kg/day)
- 発がん性 (腫瘍形成に統計的有意差あり)
- 機能特異的影響 (NOAEL<1000mg/kg/day)

評価書レビュー

- ヒトに関する情報 (疫学研究、症例報告、被験者実験) **あり**
- 動物に関する情報 (in vivo経皮ばく露毒性試験 **あり**、in vivo経皮ばく露動態試験) **あり**

皮膚吸収性有害物質
Group 1確定物質
(356物質)

+ 毒性に関する情報

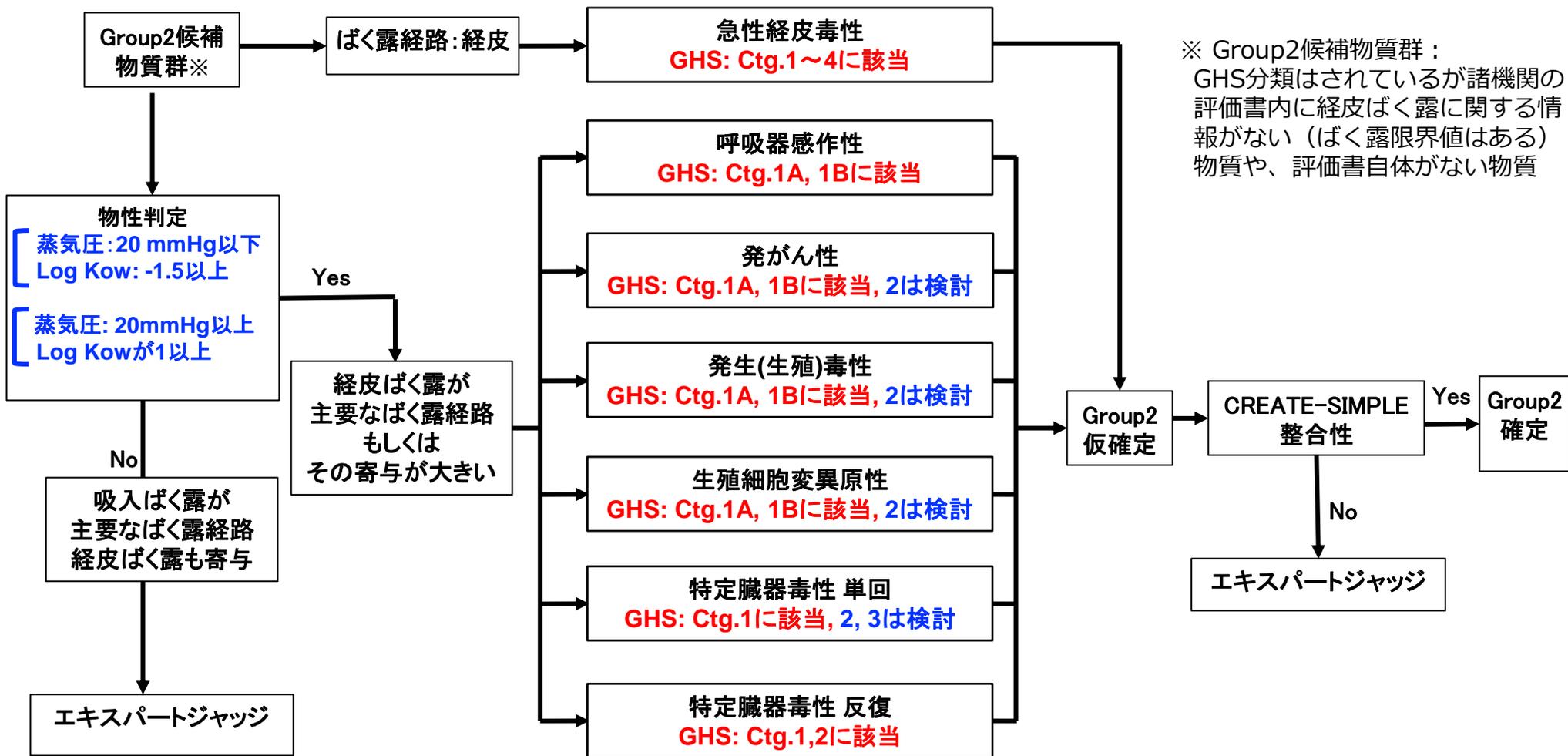
- 経皮ばく露量の推定
- ばく露限界値・毒性影響を加味したシミュレーション等

【留意事項】

- 皮膚吸収性有害物質の選定には、職業ばく露限界値を設定するに足りる根拠が必要であることから、諸機関 (ACGIH, NIOSH, OSHA, DFG, HSE, 産衛)において、職業ばく露限界値の設定がなされているものから選定していくことにした。
- これに加え、ばく露限界値の設定がない発がん性物質 (特に皮膚発がん) 11物質について、皮膚を一つの臓器とみなした場合、皮膚に吸収され発がん性を示すおそれがあるため、Group1に選定した。

安衛則第594条の2（義務化）になる可能性がある物質群（Group 2）の選定

皮膚吸収性有害物質候補として選定した、国のGHS分類対象化学物質（約3,000物質）から Group 1（356物質）を除き、以下のフローに沿って選定を試みた。

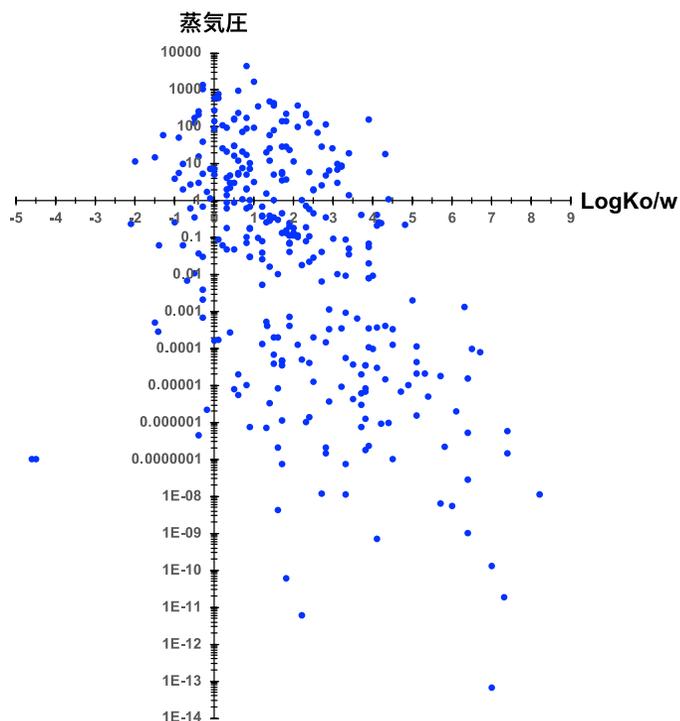


安衛則第594条の2（義務化）になる可能性がある物質群（Group 2）の選定

- 前ページのフローの結果、Group2に確定しなかった物質を「皮膚若しくは眼に障害を与えるおそれ又は皮膚から吸収され、若しくは皮膚に侵入して、**健康障害を生ずるおそれがないことが明らかなもの**」としてよいか検討。
- 例えば、ある物質の蒸気圧が非常に高く、主なばく露経路が吸入ばく露である場合であっても、気体状の物質が皮膚に付着し、皮膚吸収が生じないことを否定することは、**下図のとおり困難**。
- Group 2に確定しなかった物質であっても、**経皮ばく露によって健康障害が生じるおそれがない物質とは言い切れない**と判断。



Group 2は、**GHS分類で有害性区分のある物質であって、Group 1以外全て**となる。

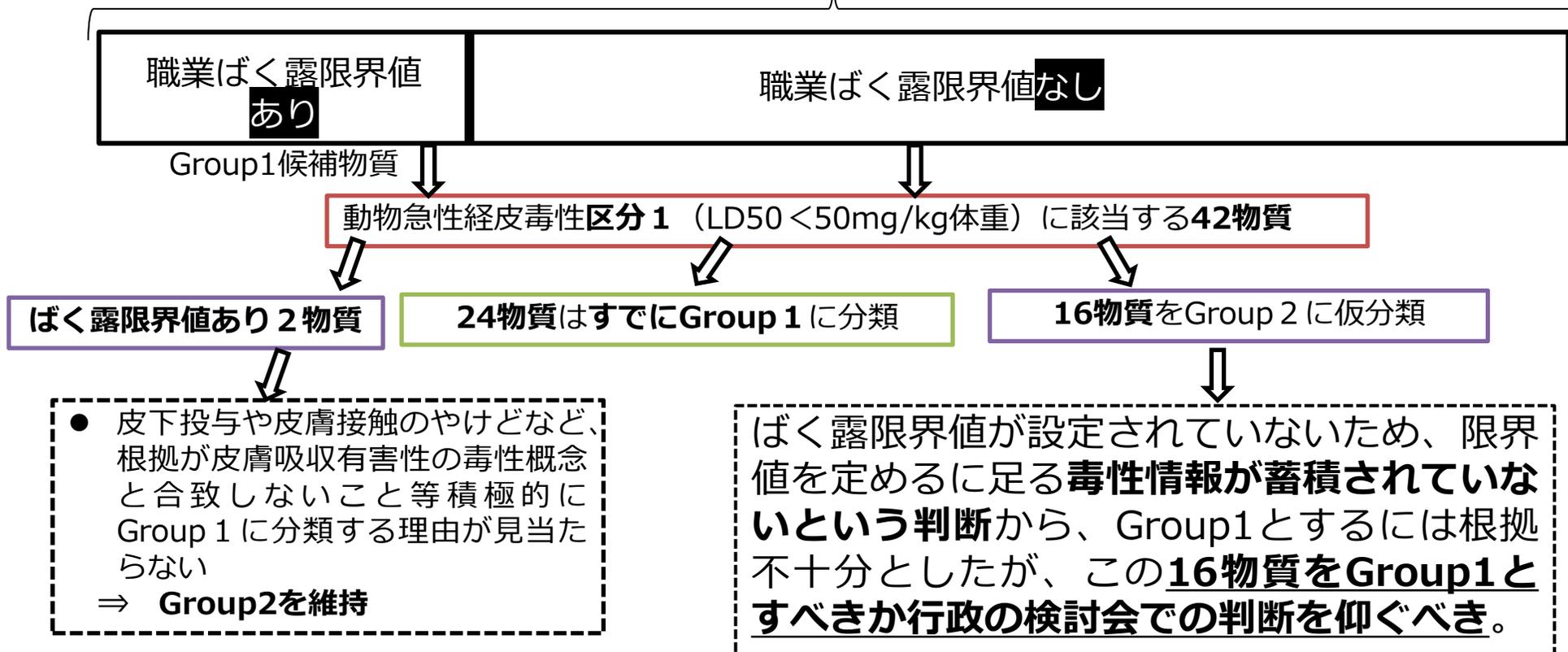


- 皮膚吸収性有害物質Group 1の蒸気圧とLog Kowの関係について検証したところ、ばく露経路として、経皮・吸入の両方が問題になるであろう**蒸気圧：20 mmHgから、吸入ばく露が主となる1000 mmHgまでの領域に、約20%の物質が含まれている**ことがわかる。
- さらには、Group1には、皮膚にほぼ吸収されることはない(あっても極微量)と考えられる**Log Kow (-1.5以下)を有する物質**も存在する。

動物急性経皮毒性区分1の物質がGroup1に該当するかの検証

GHS分類はされているが諸機関の評価書内に経皮ばく露に関する情報がない（ばく露限界値はある）物質や、評価書自体がない物質のうち、**動物急性経皮毒性区分1**に該当する42物質のうち16物質について、Group1に分類すべきかどうかの判断が必要

GHS分類 約3000物質



Group1に該当するかの検証が必要な16物質①

番号	CAS	物質名	用途等	OEL	log Kow	Vapor P	ばく露経路	動物種	LD50, 100*	文献
1	77-77-0	Divinyl sulfone ジビニルスルホン	クロス架橋剤	-	0.6	0.78	skin	rabbit	22 uL/kg	American Industrial Hygiene Association Journal., 23(95), 1962 [PMID:13914538]
							subcutaneous	rat	14 mg/kg	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics., 93(1), 1948
							subcutaneous	mouse	16 mg/kg	
2	78-97-7	Lactonitrile ラクトニトリル	溶剤、乳酸、酢酸エチル合成の中間体	-	-0.3	0.119	skin	rabbit	20 uL/kg	American Industrial Hygiene Association Journal., 30(470), 1969 [PMID:5823428]
							subcutaneous	rabbit	5.2 mg/kg	Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie., 5(161), 1899
3	82-66-6	diphacinone ダイファノシン	農薬(殺鼠剤)	-	3.7	1.30E-10	skin	rat	200 mg/kg	Pesticide Manual., 9(310), 1991
4	88-85-7	Butaphene ブタフェン(ジノセブ)	フェノール系除草剤, 殺ダニ剤, 農業殺菌剤	-	3.6	8.50E-02	skin	rat	80 mg/kg	World Review of Pest Control., 9(119), 1970
							subcutaneous	rat	20 mg/kg	Journal of Pharmacy and Pharmacology., 4(1062), 1952 [PMID:13023562]
							skin	mouse	40 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology., 7(353), 1965
							skin	rabbit	80 mg/kg	Pesticide Manual., 9(306), 1991
							skin	guinea pig	500 mg/kg	Journal of Industrial Hygiene and Toxicology., 30(10), 1948
5	92-13-7	pilocarpine ピロカルピン	医薬品(緑内障点眼)	-	1.1	-	subcutaneous	rat	366 mg/kg	Drugs in Japan, 6(APP-16), 1982
							subcutaneous	mouse	90.9 mg/kg	
6	107-11-9	allylamine アリルアミン	農薬原料、高分子化合物の改質剤	-	0.1	242	skin	rabbit	35 mg/kg	Archives of Environmental Health, 1,343,1960
7	119-38-0	Isolan イソラン	アブラムシ駆除剤、殺虫剤	-	1.4	1.30E-03	skin	rat	5.6 mg/kg	Wirksubstanzen der Pflanzenschutz und Schadlingsbekämpfungsmittel, Perkow, W., Berlin, Verlag Paul Parey, 1971-1976, (-), 1971/1976

Group1に該当するかの検証が必要な16物質②

番号	CAS	物質名	用途等	OE L	log Kow	Vapor P	ばく露経路	動物種	LD50, 100*	文献
8	297-78-9	isobenzan イソベンザン (テロドリン)	有機塩素系 殺虫殺菌剤	-	4.6	2.92E-0	skin	rabbit	12 mg/kg	Pesticide Chemicals Official Compendium, Association of the American Pesticide Control Officials, Inc., 1966., -(1099), 1966
							skin	guinea pig	2 mg/kg	Aldrin Dieldrin Endrin and Telodrin: An Epidemiological and Toxicological Study of Long-Ter Occupational Exposure, Jager, K.W., New York, Elsevier Science Pub. Co., 1970, -(88), 1970
							skin	rat	5 mg/kg	World Review of Pest Control., 9(119), 1970
9	297-97-2	O,O-Diethyl O-(2-pyrazinyl) thiophosphate (Thionazin) チオナジン	土壌殺虫剤、 殺線虫剤	-	2	3.00E-03	skin	rat	8 mg/kg	Special Publication of the Entomological Society of America., 78-1(46), 1978
							skin	guinea pig	10 mg/kg	Guide to the Chemicals Used in Crop Protection., 6(498), 1973
							skin	duck	7 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology., 47(451), 1979 [PMID:442090]
10	333-29-9	Phosfolan ジエチル-(1,3-ジチオシクロペンチリデン)-チオホスホルアミド	殺虫剤・防虫剤	-	3.6	-	skin	rabbit	23 mg/kg	Guide to the Chemicals Used in Crop Protection., 6(200), 1973
							skin	bird - wild	10 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology., 26(154), 1973 [PMID:4748134]
11	351-05-3	p-Bromo-2-fluoroacetanilide モノフルオール酢酸パラブロマニリド	殺虫剤・防虫剤	-	2.7	-	skin	rat	7 mg/kg	Agricultural and Biological Chemistry., 31(1294), 1967
							skin	mouse	71 mg/kg	Agricultural and Biological Chemistry., 31(1294), 1967
12	470-90-6	Chlorfenvinphos クロルフェンビンホス	農薬(殺虫剤)(失効農薬)	-	3.1	7.50E-06	skin	mouse	336 mg/kg	Oyo Yakuri. Pharmacometrics. (Oyo Yakuri Kenkyukai, CPO Box 180, Sendai 980-91, Japan) V.1- 1967-
							skin	rabbit	400 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology. (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Duluth, MN 55802) V.1- 1959-
							skin	rat	26.4 mg/kg	Acta Physiologica Polonica. (Karger-Libri, POB CH-4009, Warszawa, Switzerland) V.1-41, 1950-90.

Group1に該当するかの検証が必要な16物質③

番号	CAS	物質名	用途等	OE L	log Kow	Vapor P	ばく露経路	動物種	LD50, 100*	文献
13	556-61-6	Methyl isothiocyanate イソチオシアン酸メチル	農業用 土壌燻蒸剤	-	0.9	3.54	skin	rat	2780 mg/kg	Wirksubstanzen der Pflanzenschutz und Schadlingsbekämpfungsmittel, Perkow, W., Berlin, Verlag Paul Parey, 1971-1976, -(-), 1971/1976 Toxicology and Applied Pharmacology., 42(417), 1977 [PMID:595018]
							skin	mouse	1820 mg/kg	
							skin	rabbit	33 mg/kg	
14	786-19-6	carbophenothion カルボフェノチオン	殺虫・ 殺ダニ剤	-	5.3	3.00E-07	skin	rat	27 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology., 2(88), 1960 [PMID:13825957] Pesticide Chemicals Official Compendium, Association of the American Pesticide Control Officials, Inc., 1966., -(200), 1966 Biochemical Pharmacology., 12(1377), 1963 [PMID:14096425]
							skin	rabbit	1270 mg/kg	
							subcutaneous	chicken	640 mg/kg	
15	5827-05-4	S-(ethylsulfinyl) methyl O,O-di(isopropyl) dithiophosphate Aphidan アフィダン	有機リン系殺虫剤	-	2.7	-	skin	rat	28 mg/kg	Pesticide Manual., 8(361), 1987
							skin	mouse	1300 mg/kg	
16	13194-48-4	ethoprophos エトプロホス	殺虫剤 (失効農薬)	-	3.6	3.80E-04	skin	duck	11 mg/kg	Toxicology and Applied Pharmacology, 47,451,1979 Toxicologist, 5,26,1985 United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231), #6193990 World Review of Pest Control. (London, UK) V.1-10, 1962-71. Discontinued., 9,119,1970
							skin	chicken	3 mg/kg	
							skin	rabbit	2.4 mg/kg	
							skin	rat	60 mg/kg	

考察：皮膚吸収性有害物質の更新等

経皮ばく露による健康障害の予防的観点から、Group2に分類された物質も、Group 1に更新する仕組み等を検討していくことが重要。

- **Group 2**を構成する物質を、**ばく露限界値、物性情報、国が行うGHS分類によるGHS毒性情報の有無によって分類**すると次のとおり、Group2内でも物質の**経皮毒性ポテンシャルにグラデーション**がある。
 - ⇒ **今後Group1に分類される可能性のある物質がある。**
 - ばく露限界値の設定があり、経皮ばく露に関する in vitro（動物摘出皮膚等）の情報、及び/または、ばく露限界値を利用したモデル計算等に関する情報がある（諸機関においてSkin Notationが付与されている物質を含む。）。
 - ばく露限界値の設定があり、物性情報、及びGHS毒性情報が存在する。
 - ばく露限界値の設定はないが、物性情報、及びGHS毒性情報が存在する。
 - ばくろ限界値の設定がなく、物性情報、若しくはGHS毒性情報が不完全。
 - ばくろ限界値の設定がなく、物性情報、及びGHS毒性情報もない。
- **研究の進展や諸機関のばく露限界値の設定状況等によりGroup1の更新が必要。**
- **物性情報から主たるばく露経路が経皮ばく露であることが、合理的に判断できる物質については、経皮急性毒性以外のGHS毒性情報を利用して、Group2からGroup1へ更新する仕組み等の検討が、予防的観点から重要。**

考察：皮膚吸収性有害物質に対する衛生管理等

皮膚吸収性有害物質の経皮ばく露の防止には、有害化学物質との接触機会を低減できる作業環境管理や作業手法の管理が重要であり、保護具の使用は最終的な手段。保護具の使用等に関する教育等が必要。

1. 保護手袋の選択や保護具使用の教育

- **Group1（356物質）**について、**半数強について耐透過性データが確認できない状況。**
- **耐透過性情報がない物質**については、その物質と物性（分子量、LogKow、官能基、粘性等）や液性（酸・アルカリ）が近い物質を参照したり、それらを入力して**皮膚透過量を推定するアプリケーション**などを活用すれば**適切に防護手袋を選択**できるのではないか。
- 今後、皮膚吸収物質の一覧を明示することで、**保護具メーカーが保有する耐透過性データや各事業者で実施された透過性試験の結果を開示し、適切な保護具の選定に活用**することで、**経皮ばく露防止に努めていくことが必要。**

2 皮膚吸収性有害物質に関する教育等

- 皮膚吸収性有害物質Group1, 2それぞれで留意すべき特徴等について、**現場管理者等への教育や教材の作成が必要。**

3 メーカーとユーザーのリスクコミュニケーション

- **皮膚等障害化学物質の有害性や、保護具の必要性**についての理解を促進させることが必要。
- **保護具選択マニュアル、装着方法、使用方法**についての**啓発資料等の作成**が必要。