

平成15年度厚生労働科学研究費補助金  
(化学物質リスク研究事業)

「抗菌加工製品における安全性評価及び  
製品情報の伝達に関する調査研究」

研究報告書

修正版

主任研究者＝ 鹿庭正昭 (国立医薬品食品衛生研究所 療品部 室長)

分担研究者＝ 中島晴信 (大阪府公衆衛生研究所 生活環境部 主任研究員)  
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官)  
林 真 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長)  
清水 充 (大阪市立環境科学研究所 企画調整課 研究主任)  
高鳥浩介 (国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 部長)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成16年4月9日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒156-0054 東京都世田谷区桜丘2-8-1-301

フリガナ カニ マサキ

研究者 氏 名 鹿庭 正昭



(所属機関 国立医薬品食品衛生研究所)

平成15年度厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究  
(H15-化学-007)

国庫補助金精算所要額 : 金40,000,000円也(うち間接経費 0円)

1. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク  
(別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添4のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添5のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添6のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況  
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入)
8. 健康危険情報

研究費の名称＝ 厚生労働科学研究費補助金

研究事業名＝ 化学物質リスク研究事業

研究課題名＝ 抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究  
(H15-化学-007)

国庫補助金精算所要額 (円) ＝ 40,000,000

研究期間 (西暦) ＝ 2003-2004

研究年度 (西暦) ＝ 2003

主任研究者＝ 鹿庭正昭 (国立医薬品食品衛生研究所)

分担研究者＝ 中島晴信 (大阪府公衆衛生研究所)、五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所)  
林 真 (国立医薬品食品衛生研究所)、清水 充 (大阪市立環境科学研究所)  
高鳥浩介 (国立医薬品食品衛生研究所)

研究目的＝ 本研究の目的は、家庭用品等に使用される抗菌剤について、(1) 抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状の把握、(2) 抗菌剤の優先順位リストの作成、(3) 抗菌加工製品における安全確保のための取り組みを検討することにより、家庭用品に含有される化学物質による健康被害防止の観点からの規制基準設定の要否、事業者自らによる製品の安全性確保レベルの一層の向上に資することである。第1年度 (平成15年度) として、(1) 抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状把握のための実態調査、抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法の検討、(2) 抗菌剤の優先順位リストの作成に向けた、既存の毒性試験データの収集・整理に関して、分担研究を実施した。

研究方法＝

1. バイオサイドの分類及び規制状況・適用法規等の調査： 抗菌剤について、農薬、殺虫剤、防腐剤等と比較しながら、経済協力開発機構 (OECD)、欧州連合 (EU)・米国・日本における法規制・業界の自主基準において、バイオサイドとしてどのように管理されているかを、メーカー・業界団体への問い合わせ、オンラインデータベース等を用いた文献検索等により情報収集を行った。また、平成16年3月17日より開始された (独) 製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターによるバイオサイド検討委員会には、主任研究者の鹿庭が7名の委員の一人として参加し、OECD、EU、米国、日本におけるバイオサイドの管理に関する情報の収集・解析が実施された。その委員会において当初に配布された資料「Biocide」 (世話人・鈴木裕氏作成) 及び討議内容を引用させていただいた。

2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査： 抗菌加工製品に対する消費者意識の状況について文献調査を実施した。さらに、抗菌加工製品における製品情報の消費者の理解度に関するアンケート調査を消費生活アドバイザー・コンサルタント協会 (「NACS」)、アトピッ子・地球の子ネットワーク (「アトピッ子」)、子どもの健康と環境を守る会 (「子ども」) を調査対象として実施した。

3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査： 抗菌加工製品について、1995年以降に東京都内で購入したもの、メーカーより提供されたものをサンプルとし、製品表示の内容を比較・検討した。また、抗菌加工製品、抗菌剤のMSDSについては、メーカーに問い合わせ入手し、有害性情報、緊急時の対処法等の記載内容を比較・検討した。

4. 抗菌剤の使用実態、抗菌加工製品の市販実態に関する調査： 既存のオンラインデータベースの検索、文献等の検索、メーカーへの問い合わせ、大阪府下での店頭調査等により、抗菌剤・抗菌加工製品等の使用実態について調査した。

5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態・原因究明に関する調査、抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法の検討： 抗菌加工製品による健康被害の発生実態については、MEDLINE、TOXLINE等の既存のオンラインデータベースを用いた文献報告等の検索、メーカーへの問い合わせ等により、調査を実施した。さらに、ACDにおける原因究明では、抗菌加工製品の材質・用途等によってタイプの違う抗菌剤が使用されているた

め、原因製品にどのような抗菌剤が含まれているかを分析確認するとともに、患者において陽性反応を示すかどうかを確認し、ACDの原因となっていたかどうかを確認するための系統的な原因究明の手順を検討した。

6. 抗菌剤の優先順位リストの作成のための基礎データの収集： 日本防菌防黴学会から刊行された防菌防黴剤事典－原体編－、Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) を参照して、急性毒性、眼及び皮膚刺激性、遺伝毒性、生殖毒性、複合的毒性試験データを収集した。

7. 抗菌剤の変異原性の整理と評価： 18種の抗菌剤について細菌を用いる復帰突然変異試験・染色体異常試験を、一部マウスリンフォーマ TK 試験を実施し、遺伝毒性に関する評価を行った。

8. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットマキシミゼーション法)の整理と評価： 抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法として、Nakamuraらの多用量モルモットマキシミゼーション法による皮膚感作性試験の定量的評価法を用いて、20種の抗菌剤の皮膚感作性について評価した。

9. 抗菌剤の細胞毒性に関する調査： 24種の抗菌剤について、細胞毒性試験法としてニュートラルレッド(NR)法を用いた。細胞生存率を50%に減少させる添加濃度(IC50(μg/ml))を求めた。

10. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価： 9種の抗菌剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した催奇形性試験について整理および評価を行った。

11. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価： 抗菌剤として、4級アンモニウム塩である塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウム、防黴剤として使用されているテトラ・クロロイソフタロニトリル(TPN)を用いて、真菌に対する長期接触による抗真菌活性の変化を検討した。

12. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価： 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性について、MEDLINE, TOXLINE等の既存のオンラインデータベースを用いた文献報告等の検索、メーカーへの問い合わせ、自験例での検討結果等により調査した。

## 結果と考察＝

1. バイオサイドの分類及び規制状況・適用法規等の調査： (独)製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターが未公開ながら、以下のような調査結果をまとめており、その内容を確認した。すなわち、EUのバイオサイド指令(1998年)、経済協力開発機構(OECD)の規定では、抗菌剤は、殺虫剤、防腐剤等とともにバイオサイドとして用途別に23～27群に分類されている。一方、米国では、バイオサイドという定義はなく、環境保護庁(EPA)により、抗菌剤、殺虫剤、防腐剤等は農薬も含めた形で規定されている。日本では、バイオサイドという定義は定着していない。医療用消毒剤、衛生害虫用殺虫剤以外、抗菌剤等、その他の多くの用途では法律による管理はほとんど行われていない。

1997年、旧厚生省により「家庭用化学品に関する総合リスク管理の考え方」が策定され、リスク評価をもとにした家庭用品の安全性評価を実施するための自主基準の制定に向けた方針が打ち出された。それをもとに、防水スプレー(1998年)、芳香・消臭・脱臭・防臭剤(2000年)、家庭用カビ取り・防カビ剤(2002年)について、「安全確保マニュアル作成の手引き」が作成されている。

また、旧・通産省により、「生活関連新機能加工製品懇談会報告書(抗菌加工製品)」(1998年12月)をもとに抗菌加工製品に関するガイドラインが公表された。その方針に沿って、抗菌・防臭加工及び制菌加工された繊維製品については繊維評価技術協議会(SEKマーク)により、プラスチック製抗菌加工製品については抗菌製品技術協議会(SIAAマーク)により、業界での自主基準が設けられている。日本環境協会では、医療用途・食品用途の抗菌加工製品に限定して「エコマーク」の審査対象とし、業界団体の自主基準に沿って認定基準が作成されている。すなわち、抗菌剤の種類について、大分類(無機系、有機系、天然有機系)、中分類(無機系/銀系、有機系/第四アンモニウム塩、天然有機系/ヒバ油等)および細分類(具体的な化学名)の3段階で製品表示することが求められている。安全性については、急性毒性、変異原性、皮膚刺激性に皮膚感作性、細胞毒性を試験項目に追加された自主基準が作成されている。抗菌性試験法に

については、業界の自主基準とともに、日本工業規格として繊維製品では JIS-L 1902: 1998、プラスチック製品では JIS-Z 7250: 2000 が制定されており、国際標準規格 (ISO) 化も進められている。

2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査： 製品表示のうち、使用上の注意、緊急時の対処法、成分表示等について関心が高かった。また、消費者にとって、「理解しやすい(わかりやすい)」、「具体的な」内容であることが最も重要であると指摘されていた。MSDS については、いずれのグループでも、「知らない」、「見たことがない」という回答が大半であった。MSDS が消費者の目に触れることがいかに少ないかが明らかにされた。

3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査： 2000 年以降、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」(化学物質管理促進法、PRTR 法：環境汚染物質の排出量・移行量登録制度)、「改正労働安全衛生法」、「毒物・劇物取締法」において、日本で初めて MSDS について法的な規定が設けられた。とともに、ISO 11014: 1994 に沿って JIS-Z 7250: 2000 が制定され、MSDS が化学物質の有害性等の情報源及び情報伝達の手段として規定された。一方、消費者でのアンケート調査の結果、①抗菌加工製品による健康被害として、アレルギー性接触皮膚炎 (ACD) が主なものであったが、ほとんど原因はわからないままであったこと、②抗菌加工製品の表示、抗菌剤の MSDS が健康被害防止のための情報提供の手段としてほとんど有効に活用されてこなかったことが確認された。

4. 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態に関する調査： 抗菌剤は、無機系、有機系、天然有機系に大別される。無機系抗菌剤としては、銀、銅、亜鉛等の抗菌性金属をゼオライト、セラミック、シリカゲル等の多孔性無機材料に担持させたものが主に使用されている。最近では、酸化チタンを配合した光活性型の抗菌剤が登場し注目されている。また、抗菌ステンレスが開発され、電気洗濯機の洗濯槽等の金属部分に使用されている。一方、有機系抗菌剤としては、第四アンモニウム塩化合物等、従来から薬用せっけん、病院等での手指消毒用に殺菌剤として使用されてきたもの等が主に使用されている。また、天然有機系抗菌剤としては、ヒノキチオール、ヒバ油等、種々の植物抽出物あるいは植物成分が使用されている。大阪府下では、1996 年以降 3 年間で激増した後、2002 年度では、抗菌加工された台所用品・日用雑貨品では減少し、家庭用化学製品・乳幼児用品・ペット用品では増加してきたことが確認された。

5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態・原因究明に関する調査、抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法の検討： 無機系抗菌剤は汗に溶けづらいことから、皮膚障害の原因とはなりにくい。銀、酸化チタンについては、ヒトでのパッチテスト陽性例やアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) 事例は、これまで報告されていない。しかし、抗菌ステンレスの材質成分のニッケル、クロムは代表的な金属アレルギーであり、遅延型 (IV 型) アレルギーには十分注意する必要がある。一方、有機系・天然有機系抗菌剤は汗等によって加工製品から皮膚へ移行しやすく、皮膚障害の原因となりうる。抗菌剤・抗菌加工製品による健康被害について文献検索を行った結果、1996 年までは、有機系抗菌剤との病院内での接触あるいは職業的接触による事例がほとんどで、一般消費者における事例報告は稀であった。有機系抗菌剤では、イソチアゾリノン系化合物の 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物 (ケーソン CG) を配合した外国製化粧品、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT、ケーソン 893)、1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン (BIT) を配合した塗料・接着剤等により、ACD 等の皮膚障害が発生していることが報告されていた。

患者の問診、患者でのパッチテスト (皮膚科医)、感作動物での皮膚テスト (毒性学者)、製品情報 (メーカー)、原因製品の化学分析 (分析化学者) 等により、ACD 事例の原因究明を実施した：靴用防カビシールに含まれたアルデヒド系抗菌剤の  $\alpha$ -プロモシナムアルデヒド (BCA) による事例 (1998 年)、ビニルレザー製椅子に含まれた有機ヒ素系抗菌剤のオキシピス (フェノキシアルシン) (OBPA) による事例 (1997 年)、ピリジン系抗菌剤のテトラクロロ (メチルスルホニル) ピリジン (TCMSP) による事例 (1998 年)、デスクマットに含まれた TCMSP による事例 (2002 年)、第四アンモニウム塩化合物 (液剤) を用いて洗濯時に抗菌加工した衣類による事例 (1999 年)、白衣の襟部分に使用されたトリクロカルバンによる事例 (2000 年)、無圧ふとんの綿製側地に含まれた防ダニ剤のジブチルセバケート (DBS) による事例 (2002 年)。

6. 抗菌剤の優先順位リストの作成のための基礎データの収集： 細胞毒性試験を実施した抗菌剤のう

ち、CAS No. が確認できた 24 物質について RTECS で検索した結果、急性毒性試験 16 物質、遺伝毒性試験 7 物質、生殖毒性試験 5 物質、皮膚・眼刺激性試験 4 物質であった。5 物質は比較的多くの毒性試験データが得られたが、他の 5 物質は RTECS から全く毒性情報が得られなかった。

7. 抗菌剤の変異原性の整理と評価： 遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が通常実施されてきた。しかし、抗菌剤等、細菌を死滅させる目的で使用される化学物質の遺伝毒性を評価するために、細菌を用いる復帰突然変異試験ではなく、ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験、特にマウスリンフォーマ TK 試験が有効であることを確認した。

8. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットマキシミゼーション法)の整理と評価： 抗菌剤の皮膚感作性をモルモットマキシミゼーション法を用いて調べたところ、20 種のうち 16 種が陽性反応を示し、約 7 割が「グレード V (非常に強い感作性物質)」であった。さらに、感作性リスクをより定量的に評価するために、最も強く感作した群を用いて惹起反応の用量反応性を検討したところ、惹起濃度の対数値と皮膚反応平均評価点との間に良好な関係性のある回帰直線が得られた。

9. 抗菌剤の細胞毒性の整理と評価： NR 法での IC50 値を指標として検討した結果、試験対象とした 24 種の抗菌剤のうち、最も強い細胞毒性物質は zinc bis (2-pyridylthio-1-oxide)、別名ジンクピリチオンで、ほとんどの抗菌剤が強い細胞毒性を示しており、眼刺激性を有する可能性が高いことが推定された。

10. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価： 9 種の抗菌剤のうち 1 種 (ZPT) にラット胎児に骨格奇形を誘発する可能性が示唆された。発生毒性因子の定量法として提唱されている妊娠動物に対する NOAEL /胎児に対する NOAEL の比 (A/D 比) については、いずれの抗菌剤も 1 以下であった。

11. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価： *in vitro* 試験において、抗菌剤の第 4 級アンモニウム塩とは異なり、抗黴剤の TPN では真菌の発育の最高濃度は継代とともに上昇した。すなわち、抗黴剤では真菌が抵抗性を獲得することが示唆された。

12. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価：大阪府公衆衛生研究所により、抗菌性試験において、皮膚常在菌のほうが病原性細菌よりも抗菌加工製品の影響をより強く受けていたことが確認された。また、世田谷区消費者カレッジ上級コース消費者問題研究グループにより、抗菌加工繊維製品の着用試験において、皮膚常在菌への影響をアデノシン三リン酸 (ATP) 量の変化で追跡したところ、靴下 (四級アンモニウム塩、樹脂加工) では ATP 量が減少しており、抗菌効果とともに、皮膚常在菌に化学的ストレスが生じていたことが確認された。抗菌加工製品について、実際の使用状況下において、抗菌性のチェックとともに、皮膚常在菌にどの程度の影響を及ぼし得るのかを消費者に知らせていく必要がある。

2. 結論＝ (独) 製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターの未公開資料にあるとおり、国内における抗菌剤を含めてバイオサイドの管理方法について、欧米と同等レベルの管理を求められる可能性が大きくなっており、バイオサイドの範囲・定義を明確にするとともに、バイオサイド (有効成分) と製品について、暴露防止対策等を含めた管理方法を考慮していく必要があることが確認できた。

今回実施した消費者でのアンケート調査、市販製品における製品表示、MSDS の実態調査の結果から、抗菌加工製品では、ACD 等の慢性的な健康被害に関して、製品表示、MSDS が消費者への製品情報の伝達手段として十分に生かされていない現状が確認できた。今後、①健康被害の原因究明 (原因製品と原因化学物質の関連性を明らかにすること)、②MSDS の充実 (労働衛生上の健康被害の発生防止のために、抗菌剤メーカーから中間・最終製品メーカーへ、用途、曝露ルート・曝露レベルを考慮したリスク評価も含めた有害性情報等の製品情報を伝達できること)、③消費者にも具体的でわかりやすい製品表示を通じて、製品情報の伝達機能を質量ともに高めていくとともに、製品表示、業界・メーカーのホームページ等を通じて、幅広く製品情報を公開して、消費者の理解度を高めていくことが重要である。

消費者が抗菌加工製品を安全に使用できるかどうかを評価するためには、抗菌加工製品に使用されている抗菌剤が、どのような毒性 (ハザード) を有しているか、どのような経路で、どのくらいの量が体内に取り込まれる可能性があるか等を明らかにする必要がある。すなわち、抗菌加工製品の安全性評価のため

には、抗菌剤の毒性（ハザード）だけでなく、抗菌剤への曝露の実態に即したリスクの程度を予測する必要がある。特に、皮膚バリア・代謝機能等が完成していない乳幼児、皮膚バリア・代謝機能等が低下してくる高齢者、特に化学物質への感受性が特に高くなっているアレルギー患者・化学物質過敏症患者等への影響を考慮しつつ、抗菌剤・抗菌加工製品の安全性評価を厳密に実施する必要がある。

## 目次

### 1. 研究報告書

- 「抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究」  
鹿庭正昭

### 2. 分担研究報告書

- 2.1 「抗菌剤・抗菌加工製品における法規制・業界の自主基準、化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示を通じた情報提供、使用実態・健康被害の発生実態・原因究明に関する調査研究」  
鹿庭正昭
- 2.2 「抗菌加工製品の市販実態調査と抗菌剤の使用実態調査に関する研究」  
中島晴信
- 2.3 「抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集」  
五十嵐良明
- 2.4 「抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスフォーマ試験による変異原性の評価」  
林 真
- 2.5 「抗菌剤の皮膚感作性および生殖・発生毒性に関する研究」  
清水 充
- 2.6 「抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化」  
高鳥浩介

### 3. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 4. 研究成果の刊行物・別刷



厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
総括研究報告書

抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究

主任研究者 鹿庭正昭 国立医薬品食品衛生研究所 療品部室長

**研究要旨** 本研究の目的は、家庭用品等に使用される抗菌剤について、(1)抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状の把握、(2)抗菌剤の優先順位リストの作成、(3)抗菌加工製品における安全確保のための取り組みを検討することにより、家庭用品に含有される化学物質による健康被害防止の観点からの規制基準設定の要否、事業者自らによる製品の安全性確保レベルの一層の向上に資することである。

第1年度（平成15年度）として、(1)抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状把握のための実態調査、(2)抗菌剤の優先順位リストの作成に向けた、既存の毒性試験データの収集・整理、(3)抗菌剤の分析法の検討に関して、以下の6課題の分担研究を実施した。

- I 抗菌剤・抗菌加工製品における法規制・業界の自主基準、化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示を通じた情報提供、使用実態・健康被害の発生実態・原因究明に関する研究
  1. バイオサイド（抗菌剤も含め、農薬、殺虫剤、防腐剤等）の分類及びバイオサイドに関する規制状況・適用法規等の調査
  2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査
  3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査
  4. 抗菌剤の使用実態、抗菌加工製品の市販実態に関する調査
  5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態、原因究明に関する調査
  6. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価
- II 抗菌加工製品の市販実態調査と抗菌剤の使用実態調査に関する研究
  1. 抗菌加工製品の市販実態の調査
  2. 抗菌剤の使用実態の調査
- III 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集、細胞毒性に関する研究
  1. 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集（製造輸入使用量、使用実態、毒性データ、曝露実態等）
  2. 抗菌剤の細胞毒性の整理と評価
  3. 抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法に関する調査
- IV 抗菌剤の変異原性に関する研究（復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験の比較検討）
  1. 抗菌剤の変異原性の整理と評価
- V 抗菌剤の皮膚感作性および生殖・発生毒性に関する研究
  1. 抗菌剤の皮膚感作性（エルメットキミゼーション法）の整理と評価
  2. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価
- VI 抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化に関する研究

## 1. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価

今回の調査研究の結果、まず、(独)製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターの未公開資料にあるとおり、以下のことが確認できた。すなわち、バイオサイドの定義としては、抗菌剤、殺虫剤、防腐剤等を含めて、EUのBiocide Directive (1998年)では23群に、経済協力開発機構(OECD)の規定では27群に用途別に分類されている。米国では、バイオサイドとして定義されておらず、農薬も含めて分類されている。日本では、バイオサイドという概念・定義は定着していない。EUのバイオサイドの定義に含まれる用途のうち、医療用消毒剤、衛生害虫用殺虫剤以外、抗菌剤等、他の多くの用途では法律による管理は行われていない。

そうした業界では、繊維評価技術協議会、抗菌製品技術協議会等の業界団体によって自主基準が作成されている。さらに、その自主基準に沿って、繊維評価技術協議会による「SEKマーク」、抗菌製品技術協議会による「SIAAマーク」等の認証マークの使用が認められている。また、日本環境協会では、医療用途・食品用途の抗菌加工製品に限定して「エコマーク」の審査対象とし、業界団体の自主基準に沿った形で認定基準が作成されている。

消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査、メーカー・業界団体への問い合わせ、オンラインデータベース等を用いた情報収集、市販抗菌加工製品の店頭調査および抗菌剤の分析調査、抗菌加工製品によるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)等の原因究明の取り組み等の結果から、①抗菌加工製品として、主に繊維製品、プラスチック製品が市販されていた、②衣類、身の回り品、手袋、塗料、接着剤等、種々の家庭用品として、抗菌加工製品が市販されていた、③主要な抗菌剤として、無機系、有機系、天然有機系化合物が使用されていた、④有機系抗菌剤による抗菌加工製品によるACD事例が複数発生していたことを確認できた。

抗菌剤に関する毒性試験データについて文献検索等により検討した結果、①染色体異常試験では約8割が陽性であった、②GPMTによる皮膚感作性試験では、約8割が陽性を示し、強い皮膚感作性物質であった、③細胞毒性試験では、ほとんどが強い反応性を示し、強い眼刺激性の可能性が示唆された、④催奇形性試験では、1種のみ骨格奇形が認められた、⑤抗菌剤より抗黴剤のほうが抗菌剤への耐性を獲得する可能性が大きいことが確認された。

抗菌加工製品に関する製品情報の伝達に関しては、抗菌剤の化学物質等安全データシート(MSDS)について、①有害性情報として皮膚感作性の強度等が具体的に記載されていない、②実際に発生したACD事例情報が具体的に記載されていないという場合が見受けられた。また、製品表示についても、①抗菌剤の成分名が具体的に記載されていない、②有害性情報として皮膚感作性、具体的な健康被害事例の発生実態等が具体的に記載されていない等、抗菌剤・抗菌加工製品に関する有害性情報が製品表示を通じて消費者に十分伝達されていない現状を確認できた。

分担研究者

鹿庭正昭	国立医薬品食品衛生研究所	療品部室長
五十嵐良明	国立医薬品食品衛生研究所	療品部主任研究官
林 真	国立医薬品食品衛生研究所	変異遺伝部部長
高鳥浩介	国立医薬品食品衛生研究所	衛生微生物部部長
中島晴信	大阪府公衆衛生研究所	生活環境部主任研究員
清水 充	大阪市環境科学衛生研究所	企画調整課研究主任

A 研究目的

本研究、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業（H15-化学物質リスク-007）「抗菌加工製品における安全性評価及び製品情報の伝達に関する調査研究」（3 年計画）の目的は、家庭用品等に使用される抗菌剤について、(1) 抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状の把握、(2) 抗菌剤の優先順位リストの作成、(3) 抗菌加工製品における安全確保のための取り組みを検討することにより、家庭用品に含まれる化学物質による健康被害防止の観点からの規制基準設定の要否、事業者自らによる製品の安全性確保レベルの一層の向上に資することである。

第 1 年度（平成 15 年度）として、(1) 抗菌剤、抗菌加工製品を取り巻く現状把握のための実態調査、(2) 抗菌剤の優先順位リストの作成に向けた、既存の毒性試験データの収集・整理、(3) 抗菌剤の分析法の検討に関して、以下の分担研究 I～VI を実施する。

I 抗菌剤・抗菌加工製品における法規制・業界の自主基準、化学物質等安全データシート (MSDS)・製品表示を通じた情報提供、使用実態・健康被害の発生実態・原因究明に関する研究（分担研究：鹿庭正昭）

1. バイオサイド（抗菌剤も含め、農薬、殺虫剤、防腐剤等）の分類及びバイオサイドに関する規制状況・適用法規等の調査
2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査

3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査
  4. 抗菌剤の使用実態、抗菌加工製品の市販実態に関する調査
  5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態、原因究明に関する調査
  6. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体部位別にみた皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価
- II 抗菌加工製品の市販実態調査と抗菌剤の使用実態調査に関する研究（分担研究：中島晴信）
1. 抗菌加工製品の市販実態の調査
  2. 抗菌剤の使用実態の調査
- III 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集、細胞毒性に関する研究（分担研究：五十嵐良明）
1. 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集（製造輸入使用量、使用実態、毒性データ、曝露実態等）
  2. 抗菌剤の細胞毒性の整理と評価
  3. 抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法に関する調査
- IV 抗菌剤の変異原性に関する研究（復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験の比較検討）（分担研究：林 真）
1. 抗菌剤の変異原性の整理と評価
- V 抗菌剤の皮膚感作性および生殖・発生毒性に関する研究（分担研究：清水 充）

1. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットマキシメーション法)の整理と評価
2. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価

#### VI 抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化に関する研究(分担研究:高鳥浩介)

1. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価

### B 研究方法

#### I 抗菌剤・抗菌加工製品における法規制・業界の自主基準、化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示を通じた情報提供、使用実態・健康被害の発生実態・原因究明に関する研究

1. バイオサイド(抗菌剤も含め、農薬、殺虫剤、防腐剤等)の分類及びバイオサイドに関する規制状況・適用法規等の調査

抗菌剤について、農薬、殺虫剤、防腐剤等と比較しながら、経済協力開発機構

(OECD)、欧州連合(EU)・米国・日本における法規制・業界の自主基準において、バイオサイドとしてどのように管理されているかを、メーカー・業界団体への問い合わせ、オンラインデータベース等を用いた文献検索等により情報収集を行った。

また、平成16年3月17日より開始された(独)製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターによるバイオサイド検討委員会には、主任研究者の鹿庭が7名の委員の一人として参加し、OECD、EU、米国、日本におけるバイオサイドの管理に関する情報の収集・解析が実施された。その委員会において当初に配布された資料「Biocide」(世話人・鈴木裕氏作成)及び討議内容を引用させていただいた。

なお、当該資料は本報告書作成時点では未公開であり、本報告書への引用は了解を得たものの、本報告書からの再引用は(独)製品評価技術基盤機構が当該資料を公開す

るまでは認められていないので留意ありたい。

#### 2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査

国民生活センター、世田谷区消費者カレッジ上級コース消費者問題研究グループ、釧路市立高等看護学院生による調査報告書等をもとに、抗菌加工製品に対する消費者意識の状況について文献調査を実施した。

今回、抗菌加工製品における製品情報の消費者の理解度に関するアンケート調査として、消費生活アドバイザー・コンサルタント協会(「NACS」、東京)、アトピッチ・地球の子ネットワーク(「アトピッチ」、東京)、子どもの健康と環境を守る会(「子ども」、北海道江別市)の3つのグループの会員を対象に実施された。

#### 3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査

抗菌加工製品について、1995年以降に、東京都内で購入したもの、及びメーカーより提供されたものをサンプルとし、製品表示の内容を比較・検討した。また、抗菌加工製品、抗菌剤のMSDSについては、メーカーに問い合わせ入手し、有害性情報、緊急時の対処法等の記載内容を比較・検討した。

#### 4. 抗菌剤の使用実態、抗菌加工製品の市販実態に関する調査

抗菌剤・抗菌加工製品等の使用実態について、既存のオンラインデータベースの検索、文献等の検索、メーカーへの問い合わせ等により、調査を実施した。

#### 5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態、原因究明に関する調査

抗菌加工製品による健康被害の発生実態については、MEDLINE、TOXLINE等の既存のオンラインデータベースを用いた文献報

告等の検索、メーカーへの問い合わせ等により、調査を実施した。

さらに、ACDにおける原因究明では、抗菌加工製品の材質・用途等によってタイプの違う抗菌剤が使用されているため、原因製品にどのような抗菌剤が含まれているかを分析確認するとともに、患者において陽性反応を示すかどうかを確認し、ACDの原因となっていたかどうかを確認するための系統的な原因究明の手順を確立した。すなわち、患者の問診、患者での皮膚テスト(ACDの場合はパッチテスト、ラテックスアレルギーの場合はプリックテスト)(皮膚科医)、感作動物での皮膚テスト(毒性学者)、製品情報(メーカー)、原因製品の化学分析(分析化学者)など、異なる専門分野間での取り組みを進めるためのシステムを確立した。その手順に沿って、繊維製品による健康被害事例について原因究明に取り組むこととした。原因製品の化学分析として、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー(GC)、GC-マススペクトロメトリー(GC-MS)等を用いて、抗菌剤の分析・確認を実施した。

#### 5. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価

抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性について、MEDLINE、TOXLINE等の既存のオンラインデータベースを用いた文献報告等の検索、メーカーへの問い合わせ等により、調査を実施した。

### II 抗菌加工製品の市販実態調査と抗菌剤の使用実態調査に関する研究

#### 1. 抗菌加工製品の市販実態の調査

1991年から現在まで13年間、抗菌加工製品における製品表示の店頭調査を継続し

て行ってきた。本年度は、今まで調査対象とした製品を分類するため、新たな家庭用抗菌製品分類表を改訂し、その分類表に基づいて再集計を実施した。

#### 2. 抗菌剤の使用実態の調査

Cu、Zn、Ag等の無機系抗菌剤は、比較的安全な加工剤として多くの抗菌加工製品に使用されているが、金属アレルギー患者等では、高濃度の無機系抗菌剤が使用された製品との接触は避けなければならない。抗菌加工製品における加工部位と金属濃度を明らかにするために、蛍光X線分析によるスクリーニング法を確立するとともに、蛍光X線分析による定性分析とICP発光分析による定量分析の結果を比較した。

### III 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集、細胞毒性に関する研究

#### 1. 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集(製造輸入使用量、使用実態、毒性データ、曝露実態等)

抗菌剤の種類に関する調査と試験品目の選定：日本防菌防黴学会から刊行された防菌防黴剤事典-原体編-をもとに、皮膚感作性が報告されているもの、あるいは皮膚感作性が不明な物質を中心に選定し、調査対象品とした。Micromedex社が開発した環境保全、労働衛生関連のデータ・法令集検索システムTOMES Plus®を用いて、抗菌剤のCAS No.からそれぞれの毒性試験結果などが収載されるデータベースを検索した。今回は、我が国の化審法に対応できるRegistry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)の中から、急性毒性、眼及び皮膚刺激性、遺伝毒性、生殖毒性、複合的毒性試験データを収集した。

#### 2. 抗菌剤の細胞毒性の整理と評価

24種の抗菌剤について、細胞毒性試験法としてニュートラルレッド(NR)法を用い

た。細胞生存率を50%に減少させる添加濃度(IC50 (µg/ml))を求めた。

### 3. 抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法に関する調査

抗菌剤の分析方法については、先と同様に TOMES Plus®システムを用いて検索した National Library of Medicine の Hazardous Substances Data Bank (HSDB) を調査して、まとめた。各種検出器を装着したガスクロマトグラフ装置(GC)、ガスクロマトグラフ/質量分析計(GC-MS)及び高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)を用いた抗菌加工製品の分析例について、文献調査を実施した。

## IV 抗菌剤の変異原性に関する研究(復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験の比較検討)

### 1. 抗菌剤の変異原性の整理と評価

18種の抗菌剤について細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験、一部についてはマウスリンフォーマ TK 試験に関する情報を整理し、遺伝毒性に関する評価を行った。

## V 抗菌剤の皮膚感作性および生殖・発生毒性に関する研究

### 1. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットマキシミゼーション法)の整理と評価

抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法として、Nakamuraらの多用量モルモットマキシミゼーション法による皮膚感作性試験の定量的評価法を用いて、20種の抗菌剤の皮膚感作性について検討した結果を整理して評価した。

### 2. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価

9種の抗菌剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した催奇形性試験について整理および評価を行った。

## VI 抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化に関する研究

### 1. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価

抗菌剤に長期接触することによる抗菌活性に対する影響を検討するために、真菌長期接

触による抗真菌効果の変化を検討した。抗菌剤として、4級アンモニウム塩である塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウム、防黴剤として使用されているテトラ・クロロイソフタロニトリル(TPN)を用いて、真菌に対する長期接触による抗真菌活性の変化を検討した。

## C 結果及び考察

### I 抗菌剤・抗菌加工製品における法規制・業界の自主基準、化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示を通じた情報提供、使用実態・健康被害の発生実態・原因究明に関する研究

#### 1. バイオサイド(抗菌剤も含め、農薬、殺虫剤、防腐剤等)の分類及びバイオサイドに関する規制状況・適用法規等の調査

(独)製品評価技術基盤機構・化学物質管理センターの未公開資料にあるとおり、以下のことが確認できた。

すなわち、EUでは、抗菌剤は、殺虫剤、防腐剤等とともに、バイオサイド指令(Biocide Directive, 1998年)において、バイオサイドとして用途別に23群に分類されている。また、バイオサイドの国際的な定義としては、経済協力開発機構(OECD)の規定では、バイオサイド指令とほぼ同様に、用途別に27群に分類されている。一方、米国では、EU、OECDとは分類が異なり、バイオサイドという定義はされていない。環境保護庁(Environment Protection Agency, EPA)により、Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA)において、抗菌剤、殺虫剤、防腐剤等は農

薬も含めた形で規定されている。日本では、バイオサイドという概念・定義は定着していない。EUのバイオサイドの定義に含まれる用途のうち、医療用消毒剤、衛生害虫用殺虫剤以外、抗菌剤等、他の多くの用途では法律による管理は行われていない。

なお、当該資料は本報告書作成時点では未公開であり、本報告書への引用は了解を得たものの、本報告書からの再引用は(独)製品評価技術基盤機構が当該資料を公開するまでは認められていないので留意ありたい。

1997年、旧厚生省により「家庭用化学品に関する総合リスク管理の考え方」が策定され、リスク評価をもとにした家庭用品の安全性評価を実施するための自主基準の制定に向けた方針が打ち出された。それをもとに、防水スプレー(1998年)、芳香・消臭・脱臭・防臭剤(2000年)、家庭用カビ取り・防カビ剤(2002年)について、「安全確保マニュアル作成の手引き」が作成されている。現在、ウェットワイパー類、家庭用カビ取り剤、家庭用カビ防止剤、家庭用不快害虫用殺虫剤、家庭用洗浄剤、一般消費者用芳香・消臭・脱臭剤、コンタクトレンズ用洗浄剤保存剤・洗浄保存剤等の業界において自主基準が制定されている。

また、旧・通産省により、「生活関連新機能加工製品懇談会報告書(抗菌加工製品)」(1998年12月)をもとに抗菌加工製品に関するガイドラインが公表された。その方針に沿って、抗菌・防臭加工及び制菌加工された繊維製品については繊維評価技術協議会(SEKマーク:1983年に繊維製品衛生加工協議会として発足、1997年繊維製品新機能評価協議会に改称、2002年組織統合に伴い現在名になる)により、プラスチック製抗菌加工製品については抗菌製品技術協議会(SIAAマーク:1998年、銀等無

機抗菌剤研究会を母体として発足)により、業界でのガイドラインが設けられている。また、日本環境協会では、医療用途・食品用途の抗菌加工製品に限定して「エコマーク」の審査対象とし、業界団体の自主基準に沿って認定基準が作成されている。

すなわち、抗菌剤の種類について、大分類(無機系、有機系、天然有機系)、中分類(無機系/銀系、有機系/第四アンモニウム塩、天然有機系/ヒバ油など)および細分類(具体的な化学名)の3段階で抗菌加工製品に具体的に表示されることが求められている。また、抗菌性試験法について、業界でのガイドラインの作成とともに、日本工業規格として、繊維製品についてはJIS-L1902:1998が、プラスチック製品についてはJIS-Z7250:2000が制定されている。さらに、国際標準規格(ISO)化も進められている。さらに、安全性に関する試験法については、新たに皮膚感作性試験、細胞毒性試験などを追加した業界でのガイドラインが作成され、実施されている。また、消費者代表が参加した委員会、ホームページなどを通じて、抗菌加工製品の抗菌効果、安全性、使用方法・取扱い注意について、業界と消費者の情報交流が進められている。

## 2. 消費者における抗菌加工製品の製品表示に関するアンケート調査

健康被害の発生状況について、「NACS」では、被害件数11件、有症率3.3%で、皮膚障害(ACD等)が8件と主であった。「アトピッツ」では、被害件数8件、有症率6.7%で、皮膚障害(ACD等)、化学過敏症がともに4件であった。それに対して、「子ども」では、被害件数36件、有症率36.0%と多かった。また、皮膚障害28件だけでなく、呼吸器障害13件、化学物質過敏症15件も発生していた。主な原因製品としては、衣類22件、家具・建材8件、台所・浴室・トイレ用品6件が挙げられていた。

3つのグループいずれでも、製品表示のうち、使用上の注意、緊急時の対処法、成分表示等について関心が高かった。また、消費者にとって、「理解しやすい（わかりやすい）」、「具体的な」内容であることが最も重要であると指摘されていた。一方、MSDSについては、いずれのグループでも、「知らない」、「見たことがない」という回答が大半であった。MSDSが消費者の目に触れることがいかに少ないかが明らかにされた。一部、MSDSを理解できたという回答は数%にすぎず、「見たことがあるが、理解できなかった」という回答は10~20%であった。

以上のように、消費者でのアンケート調査の結果、抗菌加工製品によって健康被害を受けた場合にも、ほとんどの場合健康被害の原因はわからないままであったこと、また抗菌加工製品の表示、抗菌剤のMSDSが健康被害防止のための情報手段として有効に活用されてきたとはいえない現状が示された。

### 3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達手段の実態に関する調査

消費者でのアンケート調査を実施した結果、①抗菌加工製品による健康被害として、アレルギー性接触皮膚炎（ACD）が主なものであったこと、②ほとんどの場合健康被害の原因はわからないままであったこと、③抗菌加工製品の表示、抗菌剤のMSDSが健康被害防止のための情報提供の手段としてほとんど有効に活用されてこなかったこと等を明らかにした。

抗菌剤のMSDSには、毒性試験データとして皮膚感作性データが有害性情報として記載されていたが、ヒトにおいてACDの原因となりうることはほとんど記載されていなかった。抗菌加工製品においても、「使用上の注意」として、「体質によっては、かゆみ・かぶれ・発疹等を起こすことがあります。異常を感じたら、使用を止めてください」と定型通りに記載されているばかり

で、ACDの原因究明の成果、MSDSの記載内容が製品表示に具体的に生かされていない場合がほとんどであった。すなわち、ACDの原因となりうる抗菌剤の成分表示、症状、緊急の対処法等が具体的に記載されていない等、効果的なACDの発生防止対策が実施されていなかった。

また、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質管理促進法、PRTR法：環境汚染物質の排出量・移行量登録制度、2001年1月施行）、「改正労働安全衛生法」（2000年4月施行）、「毒劇物取締法」の3つの法律において、日本で初めてMSDSについて法的な規定が設けられた。とともに、MSDSについて、ISO 11014:1994に沿った形でJIS-Z 7250:2000が制定され、MSDSが化学物質の有害性などの情報源および情報伝達の手段として、従来よりも重要な存在になってきている。

一方、抗菌加工製品の表示については、他の家庭用品に比較すれば、加工方法や加工剤の名称が具体的に記載されている製品は比較的多い。しかし、それでも、加工方法名や加工剤名が具体的に記載され、使用されている抗菌剤が何かを推定できたのは半数にも満たなかったと報告されている。なかでも、有機系抗菌剤については、健康被害の原因となる可能性が高く、より一層注意を要するものであるにもかかわらず、成分名が具体的に表示されていない場合が多かった点が今後の課題といえる。その点については、1998年に公開された通産省によるガイドラインに沿って、抗菌剤の種類について、大分類、中分類の名称が表示された市販製品がトイレ用品、靴下などでは出回るようになってきており、今後、さらに表示内容が具体的な抗菌加工製品が増えてくるものと期待される。

### 4. 抗菌剤の使用実態、抗菌加工製品の市販実態に関する調査

日常生活の中で使用される台所用品、浴



室用品、文房具、壁紙等の内装材、塗料等、幅広い用途の繊維・プラスチック・金属等、種々の材質の製品において、「抗菌」、「抗菌防臭」、「抗菌防カビ」等と表示された抗菌加工製品が出回っている。特に、1996年に病原性大腸菌 0-157 による集団食中毒が全国規模で頻発したことをきっかけに、0-157 対策として、まないた、ふきん、プラスチック製食品容器等にも抗菌加工製品が多く見受けられるようになってきている。

抗菌剤は、無機系、有機系、天然有機系に大別される。無機系抗菌剤としては、銀、銅、亜鉛などの抗菌性金属をゼオライト、セラミック、シリカゲルなどの多孔性無機材料に担持させたものが主に使用されている。最近では、酸化チタンを配合した光活性型の抗菌剤が登場し注目されている。また、抗菌ステンレスが開発され、電気洗濯機の洗濯槽などの金属部分に使用されている。一方、有機系抗菌剤としては、第四アンモニウム塩化合物など、従来から薬用せっけん、病院などでの手指消毒用に殺菌剤として使用されてきたものなどが主に使用されている。また、天然有機系抗菌剤としては、ヒノキチオール、ヒバ油など、種々の植物抽出物あるいは植物成分が使用されている。

一般的に、無機系抗菌剤は水や汗にほとんど溶出せず、ガス化して室内空気を汚染する可能性も低い。無機系抗菌剤は有機系化合物に比べて耐熱性が高いことから、合成繊維やプラスチックへ練り込み法により加工されることが多いが、最近では、樹脂に混和して表面処理（コーティング）加工されることも多い。一方、有機系、天然有機系抗菌剤は水溶性あるいは脂溶性化合物のため、水や汗に溶け出して皮膚へ移行したり、ガス化して室内空気を汚染する可能性が高い。従来、浸漬法やスプレー法で加工される場合が多かったが、最近では、マイクロカプセルや包接化合物にしたものを配合したり、樹脂に混和して表面処理（コーティング）加工したり、固定化処理（ハ

イブリッド化など）するなど、抗菌剤の製品からの脱離・移行を制御（徐放化）するための加工技術が開発され、加工性能を持続させるとともに、製品の安全性の向上をはかる上でも効果を発揮している。

## 5. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態、原因究明に関する調査

### 5.1 抗菌加工製品による皮膚への影響

抗菌剤をタイプ別にみると、無機系抗菌剤は汗に溶けづらいことから、皮膚障害の原因とはなりにくく、皮膚障害性の点では安全性が高いものといえる。すなわち、銀、酸化チタンについては、ヒトでのパッチテスト陽性例やアレルギー性接触皮膚炎（ACD）事例は、これまで報告されていない。しかし、抗菌ステンレスの材質成分のニッケル、クロムは代表的な金属アレルギーであり、亜鉛、銅についてもヒトでのパッチテスト陽性例や ACD 事例が報告されていることから、遅延型（IV 型）アレルギーには十分注意する必要がある。

一方、有機系、天然有機系抗菌剤については、汗などによって加工製品から皮膚へ移行しやすく、皮膚炎などの健康被害について一層注目し、検討していく必要がある。そこで、抗菌加工製品あるいは抗菌剤による健康被害について文献検索を行った結果、1996 年までは、有機系抗菌剤との病院内での接触あるいは職業的接触による事例がほとんどで、一般消費者における事例報告は、ごく稀であった。

すなわち、有機系抗菌剤のうち、第四アンモニウム塩化合物の塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グリシン系化合物のテゴ-51、ピグアナイド系化合物のグルコン酸クロルヘキシジン（ヒピテン）、フェノール系化合物のイルガサン DP-300（トリクロサン）では、それらを使用した病院関係者などにおいて一次刺激性接触皮膚炎や ACD などの皮膚障害が発生していると報告されている。また、イソチアゾリノン系化合物の 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾ

リン-3-オン (MCI) と 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物 (ケーソン CG) を配合した外国製化粧品、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT、ケーソン 893)、1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン (BIT) を配合した塗料、接着剤などにより、ACD などの皮膚障害が発生していることも報告されている。

抗菌加工製品による ACD の原因究明の具体例として、靴用防カビシート (接着シールつき) に含まれたアルデヒド系抗菌剤の  $\alpha$ -プロモシナムアルデヒド (BCA) による事例 (1998 年)、ビニルレザー製椅子に含まれた有機ヒ素系抗菌剤のオキシピス (フェノキシアルシン) (OBPA) による事例 (1997 年)、ピリジン系抗菌剤のテトラクロロ (メチルスルホニル) ピリジン (TCMSP) による事例 (1998 年)、デスクマットに含まれた TCMSP による事例 (2002 年) が報告されている。また、抗菌加工繊維製品による ACD 事例として、第四アンモニウム塩化合物 (液剤) を用いて洗濯時に抗菌加工した衣類による事例 (1999 年)、白衣の襟部分に使用されたトリクロカルバンによる事例 (2000 年) が報告されている。また、防ダニ加工繊維製品による ACD 事例として、無圧ふとんの綿製側地に防ダニ剤としてジブチルセバケート (DBS) による事例 (2002 年) が報告されている。

## 5.2 抗菌加工製品による呼吸器系への影響

BCA、わさびの抗菌成分のアリルイソチオシアネート、ハーブ抽出物など、ガス化しやすい有機系、天然有機系抗菌剤を室内など閉鎖空間で使用した際には、使用者が高濃度の抗菌剤に皮膚あるいは呼吸器系を通じて曝露される可能性が高く、使用上十分な注意が必要である。健康被害についても、直接的な皮膚、呼吸器系への影響だけでなく、アレルギー、シックハウス症候群、化学物質過敏症など、免疫系や神経系への影響にも十分配慮する必要がある。そのため

に、吸入毒性試験データを入手するとともに、沸点、昇華性などの物理化学的データ、実際の使用状況などを考慮しながら、呼吸器系を通じて取り込まれ、どのような健康被害を引き起こす可能性があるかについて把握しておく必要がある。

## 6. 抗菌剤・抗菌加工製品による皮膚常在菌に対する影響に関する調査、身体の一部別に見た皮膚常在菌の実態調査、抗菌剤・抗菌加工製品の抗菌性の整理と評価

農薬や殺虫剤で死なない抵抗性の蚊やハエなどの発生、抗生物質などが効かない抵抗性

細菌 (MRSA、VRE 等) による院内感染の発生、抗生物質による腸内細菌叢のバランスの破壊などが、これまでも社会的に取り上げられている。抗菌剤についても、細菌や真菌を化学的にコントロールするものであることから、抗菌剤によって皮膚の常在菌叢のバランスが壊され、日和見感染を引き起こしたり、耐性菌が生じる可能性について考えておく必要がある。

大阪府公衆衛生研究所により、抗菌性試験において、皮膚常在菌のほうが病原性細菌よりも抗菌加工製品の影響をより強く受けていたことが確認されている。また、世田谷区消費者カレッジ上級コース消費者問題研究グループにより、抗菌加工繊維製品の着用試験において、皮膚常在菌への影響をアデノシン三リン酸 (ATP) 量の変化で追跡したところ、靴下 (四級アンモニウム塩、樹脂加工) では ATP 量が減少しており、抗菌効果とともに、皮膚常在菌に化学的ストレスがかかっていたことが確認されている。抗菌加工製品について、実際の使用状況下において、抗菌性のチェックとともに、皮膚常在菌にどの程度の影響を及ぼし得るの

かを確認し、消費者に知らせていく必要がある。

## II 抗菌加工製品の市販実態調査と抗菌剤の使用実態調査に関する研究

### 1. 抗菌加工製品の市販実態の調査

調査対象とした抗菌加工製品の種類は1996年から3年間に激増したが、2002年度では製品の種類がやや減少してきていた。その原因は、台所用品、日用雑貨品等に分類される抗菌加工製品が減少したことが挙げられる。一方、家庭用化学製品、乳幼児用品、ペット用品等において抗菌加工製品が増加してきており、新たに注目する必要があることが確認できた。

### 2. 抗菌剤の使用実態の調査

蛍光X線分析によるスクリーニング法は、Cu及びZnの確認のためには有効であった。さらに、抗菌加工繊維製品中の金属について、ICP分析により定量分析を行った結果、抗菌性金属であるAg, Cu, Znが主に使用されていたことを確認できた。その他に、有害性金属として知られるCrが高濃度で使用された製品が確認されており、要注意である。

## III 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集、細胞毒性に関する研究

### 1. 抗菌剤の優先順位リストの作成及びそのための基礎データの収集（製造輸入使用量、使用実態、毒性データ、曝露実態等）

細胞毒性試験を行った物質の打ち、CAS No.が確認できた24物質についてRTECSから情報収集を行った。最も多く行われている試験項目は急性毒性試験で16物質、次に遺伝毒性試験で7物質であった。生殖毒性試験データは5物質、皮膚または眼刺激性データは4物質と少なかった。比較的多くの毒性試験データが得られたものは5物質

であった。一方、5物質はRTECSから全く毒性情報が得られなかった。

### 2. 抗菌剤の細胞毒性の整理と評価

NR法でのIC50値を指標として検討した結果、試験対象とした24種の抗菌剤のうち、最も強い細胞毒性物質はzinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)、別名ジンクピリチオンで、シャンプー等にふけ防止剤として使用される。ほとんどがstrongと判定された。NR法でのIC50値はDraize法によるウサギ眼刺激性と相関がある。ほとんどの抗菌剤が強い細胞毒性を示しており、眼刺激性を有する可能性が高いことが推定された。

### 3. 抗菌加工製品中の抗菌剤の分析法に関する調査

国内の抗菌加工製品中の抗菌剤を分析した例についても調査したが、抗菌加工製品中の抗菌剤あるいは化学物質名が開示されている例は皆無であり、抗菌剤及び抗菌加工製品の使用と曝露実態については十分な把握が困難な状況にあった。

## IV 抗菌剤の変異原性に関する研究（復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験の比較検討）

### 1. 抗菌剤の変異原性の整理と評価

試験対象とした18種の抗菌剤のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性となったものは4種のみであった。一方、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験に関しては、4種のみが陰性で、14種は陽性であった。マウスリンフォーマTK試験を実施した4種の抗菌剤は全て陽性であった。そのうち、3種は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陽性であった。1種はいずれも陰性であった。

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が通常のバッテリー試験とし

て実施されてきた。しかし、抗生物質、抗菌剤等、細菌を死滅させる目的で使用される化学物質の遺伝毒性を評価するには、細菌を用いる復帰突然変異試験は不適であり、ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験が有効であるとされている。その1つとして、マウスリンフォーマ TK 試験が国際的にも広く用いられている。さらに、マウスリンフォーマ TK 試験は遺伝子突然変異と染色体異常誘発性の両者を検出出来る試験系としても知られている。したがって、抗菌剤の遺伝毒性を評価するためには、通常のバッテリー試験に加えて、マウスリンフォーマ TK 試験を実施することが望ましい。

## V 抗菌剤の皮膚感作性および生殖・発生毒性に関する研究

### 1. 抗菌剤の皮膚感作性 (モルモットマキシミゼーション法) の整理と評価

20種の抗菌剤の皮膚感作性をモルモットマキシミゼーション法を用いて調べたところ16種が陽性反応を示した。これらの抗菌剤の陽性反応を示した動物の比率に従って Magnusson and Kligman (1969) 法に基づく感作性物質の程度を比較すると、グレード I (弱い感作性物質) が1種、グレード II (軽度な感作性物質) が2種、グレード III (中等度の感作性物質) が2種、グレード V (非常に強い感作性物質) が11種となった。さらに、感作性リスクをより定量的に評価するために、Nakamuraらによる改良法を用いて個々の抗菌剤の感作誘導および惹起反応に関する用量反応性を検討した。その結果、16種の抗菌剤について感作誘導の用量反応性の特性は A. 最高濃度群でのみ陽性反応がみられるグループ、B. 一次誘導濃度に対して皮膚反応が単純に増加するグループ、C. 一次誘導濃度に対して皮膚反応が増加するが、最高濃度では反応が低下するグループの3つのグループに分かれた。これらの抗菌剤の最低感作誘導濃度は 0.5 ppm から 5000 ppm の濃度範囲にわたった。また、最も強く感作した群を用いて惹起反

応の用量反応性を検討したところ、惹起濃度の対数値と皮膚反応平均評価点との間に良好な関係性のある回帰直線が得られた。すなわち、惹起反応の評価に際しては惹起閾値濃度のみならず回帰直線の傾きも考慮することにより、感作性リスクをより定量的に評価できると考えられた。

### 2. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価

9種の抗菌剤のうち1種(2PT)にラット胎児に骨格奇形を誘発する可能性が示唆された。これらの抗菌剤の妊娠動物に対する NOAEL (無毒性量) は 2.7 mg/kg から 300 mg/kg の投与量の範囲であった。また、抗菌剤のラット胎児に対する NOAEL も 2.7 mg/kg から 300 mg/kg の投与量の範囲であった。しかし、発生毒性因子の定量法として提唱されている妊娠動物に対する NOAEL /胎児に対する NOAEL の比 (A/D 比, Johnson, 1989) については、いずれの抗菌剤も 1 以下であった。A/D 比が小さいほど、妊娠動物に対する毒性影響よりも胎児に対する毒性影響がより弱いことを示している。化学物質による感受性が高い胎児に対する毒性影響を考慮すれば、A/D 値がより小さい抗菌剤を使用するほうが望ましい。

## VI 抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化に関する研究

### 1. 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価

抗菌剤に対する *in vitro* 試験ではあるが、いずれの抗菌剤でも長期接触による真菌抵抗性変化が認められ、長期使用する場合の抗菌製品の使用に際してさらに細菌や真菌で幅広く詳細な検討をする必要がある。抗黴剤として用いた TPN の抗菌活性を継代により検討したところ、TPN での真菌の発育の最高濃度は継代とともに上昇し、菌種によっては 10,000 倍になった。これは明らかに抗菌剤である第4級アンモニウム塩とは異なる現象である。抗黴剤では、サ