

モルモット (雌)

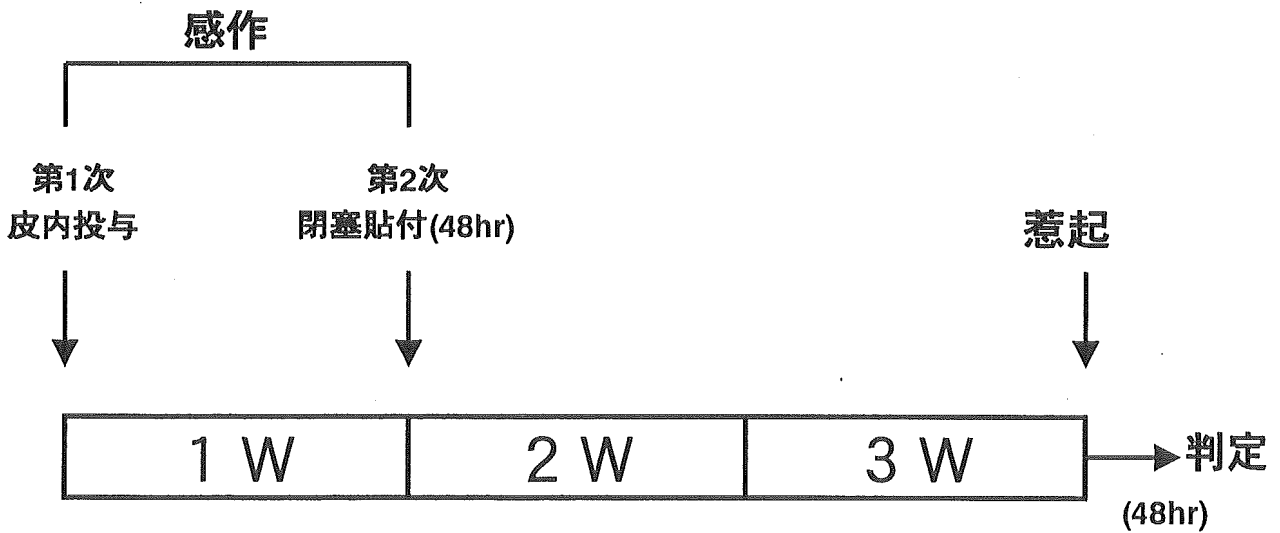


図1. モルモットマキシミゼーション法 (GPMT)

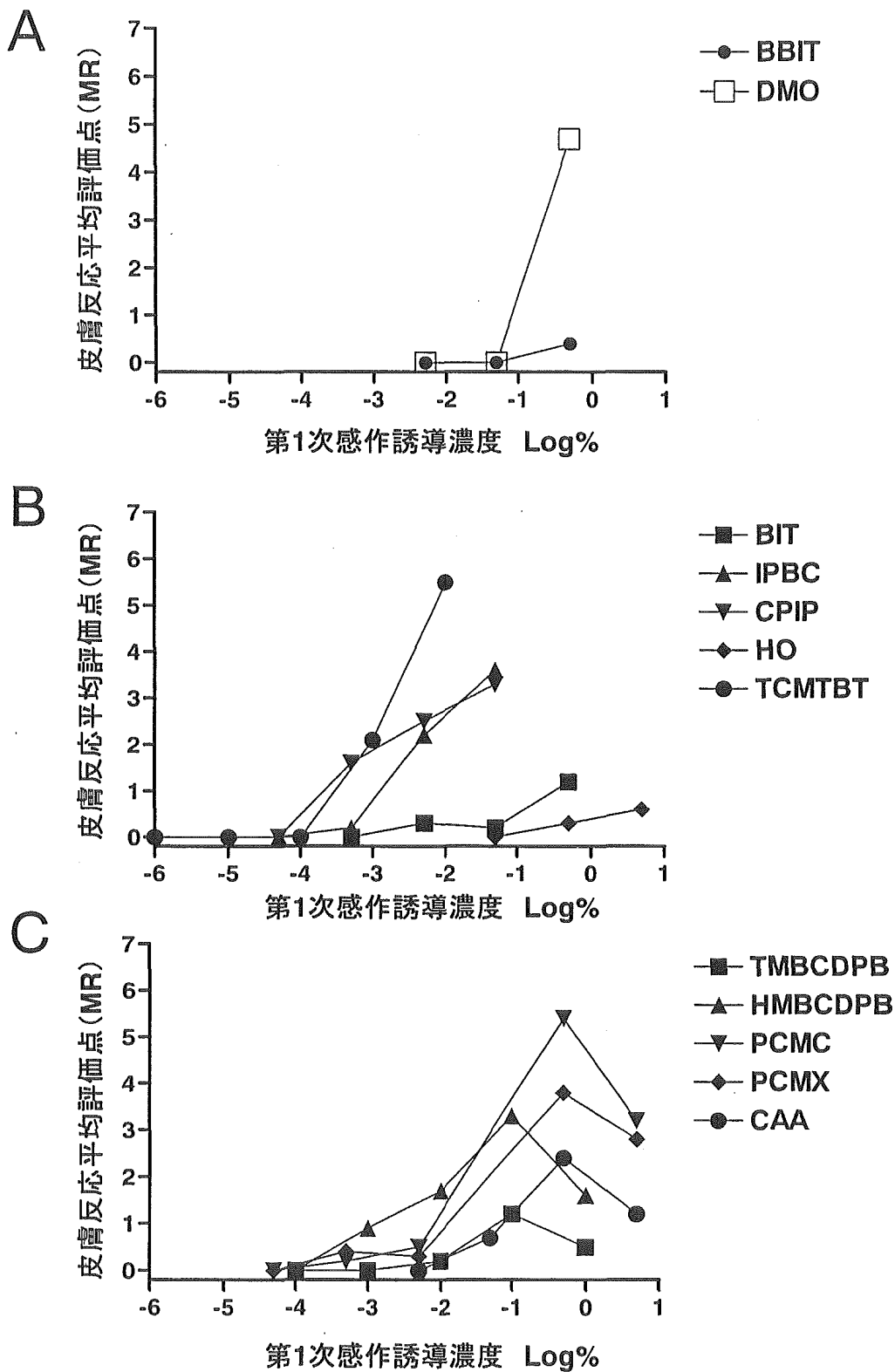


図2. 各種抗菌剤における第1次感作誘導濃度と皮膚反応平均評価点(MR)の関係

各被検査物質の各種感作誘導濃度群を、それぞれの検体の最高惹起濃度で惹起したときの48時間後の皮膚反応の平均評価点(MR)。

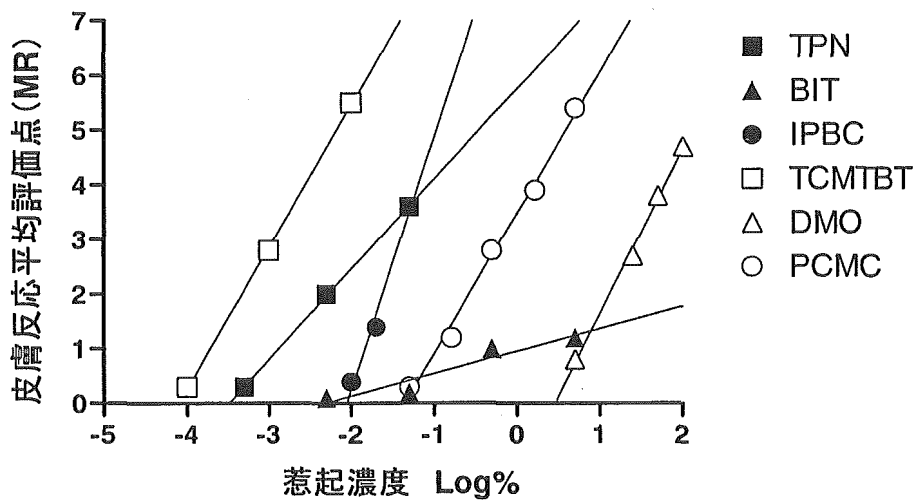


図4. 各種抗菌剤における惹起濃度と皮膚反応平均評価点(MR)との関係

各点は被検物質それぞれの最高感作群における各惹起濃度での48時間後の皮膚反応平均評価点(MR)。直線は実測値より得られた回帰直線。

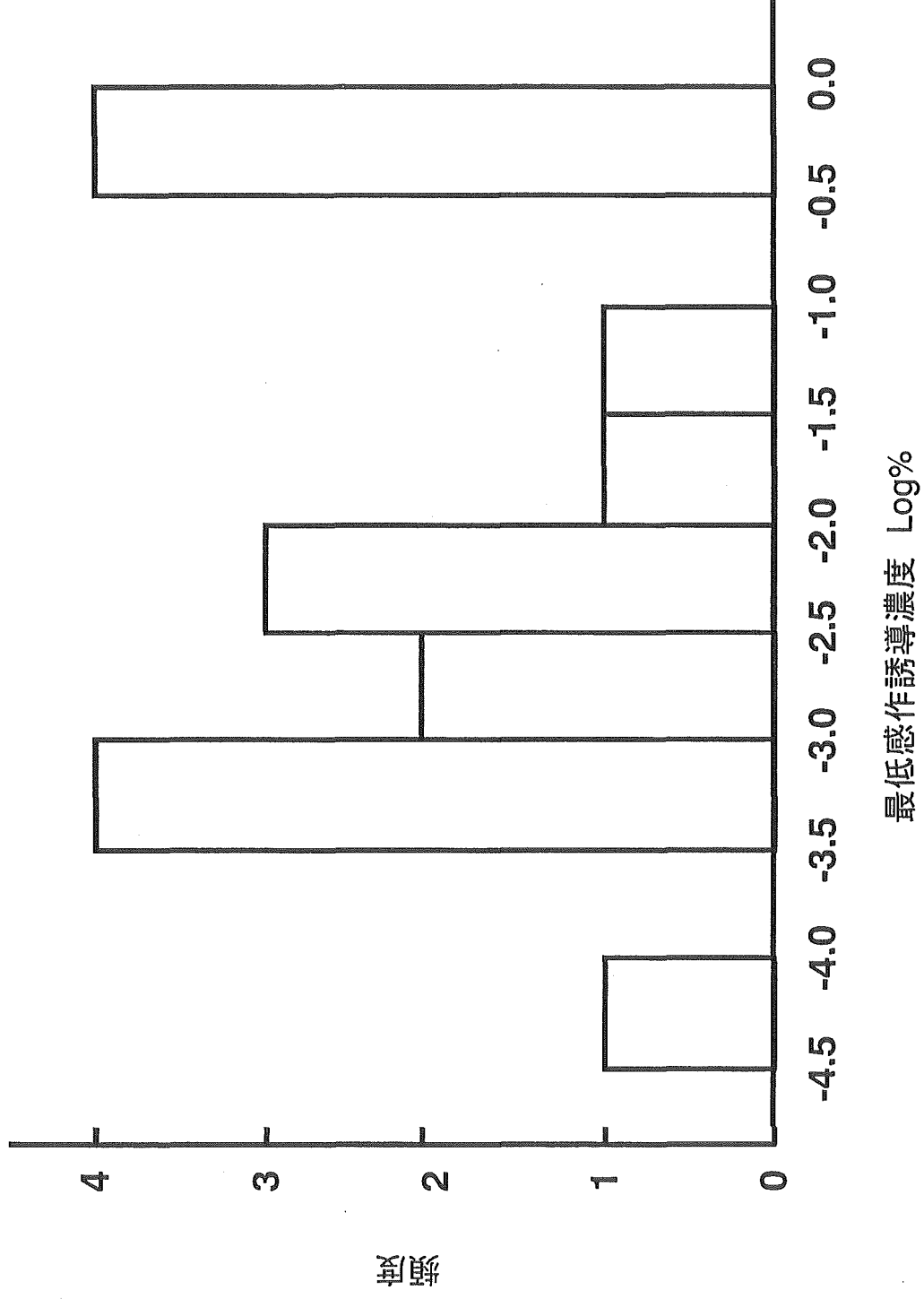


図3. 各種皮膚感作性抗菌剤における最低感作誘導濃度の分布

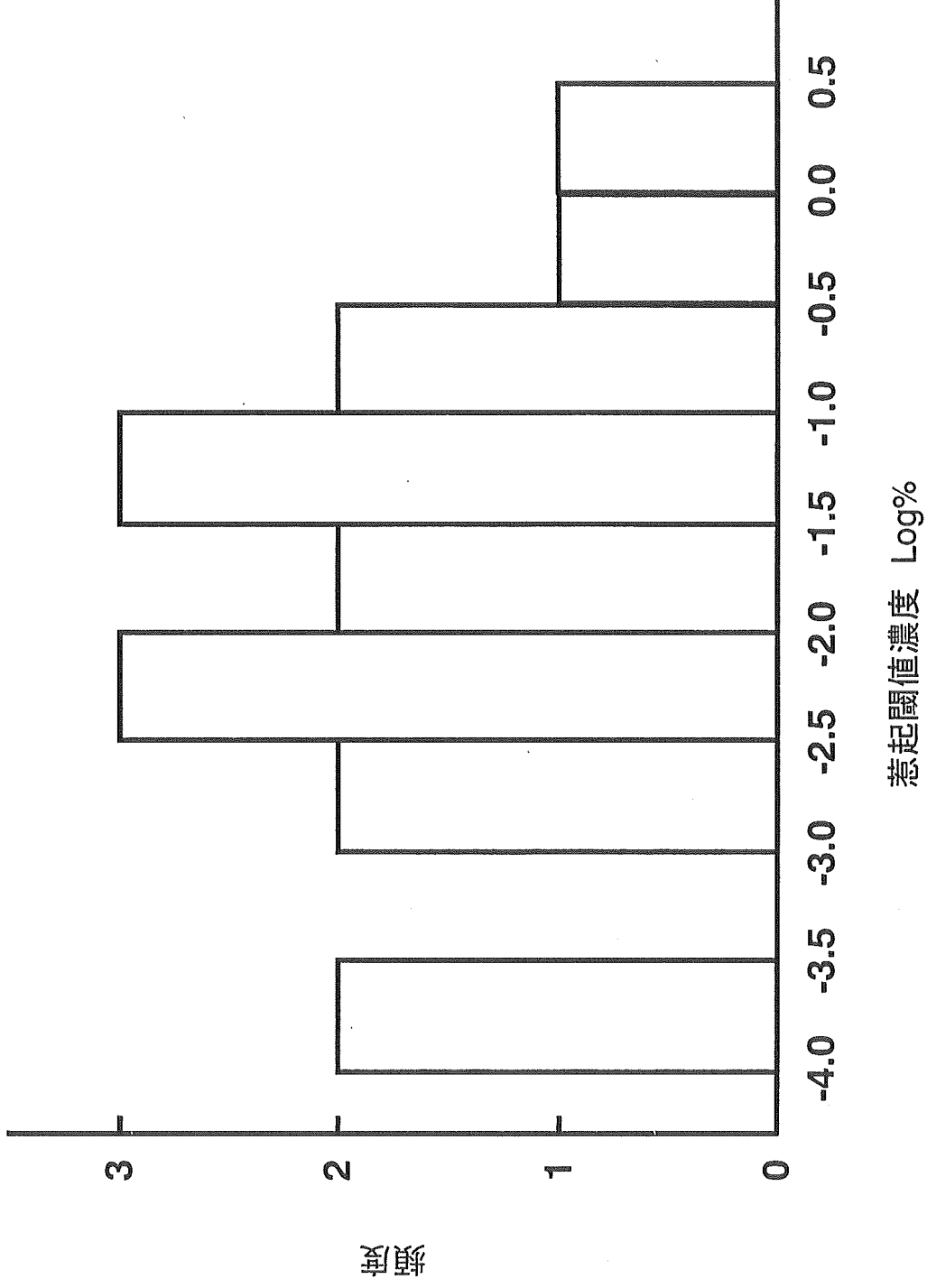


図5. 各種皮膚感作性抗菌剤における惹起閾値濃度の分布

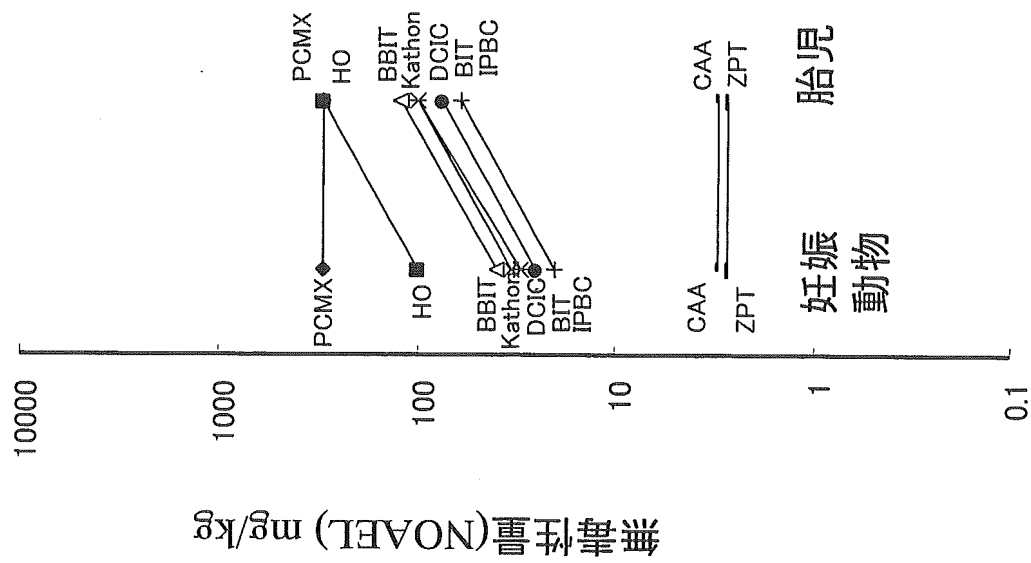


図6. 各種抗菌剤の妊娠動物および胎児に対するNOAELの分布

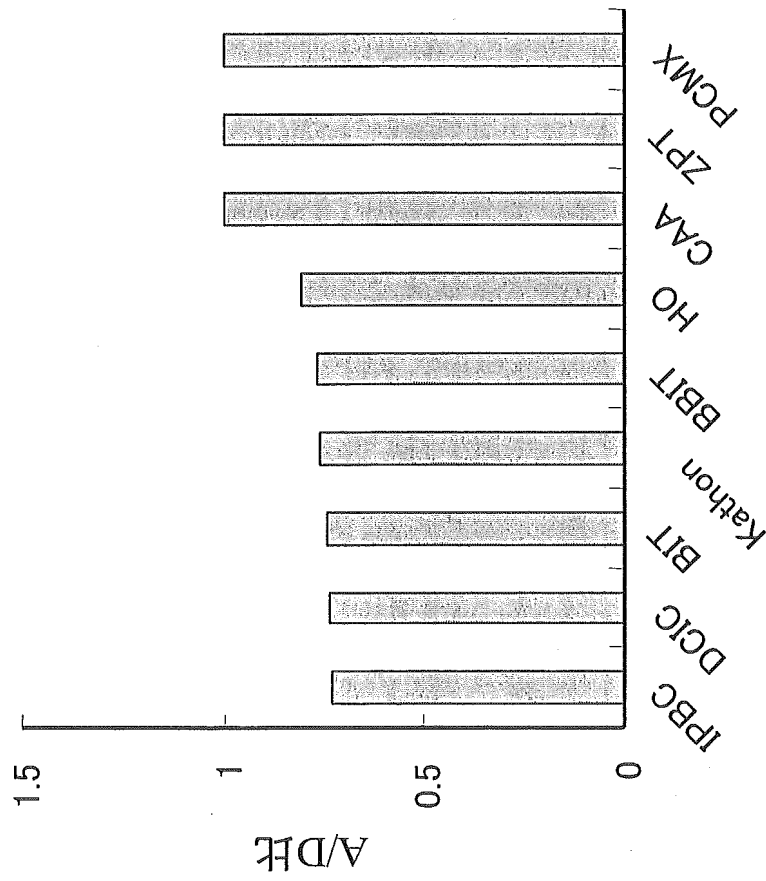


図7. 各種抗菌剤の妊娠動物に対する妊娠動物に対する  
NOAEL/胎児に対するNOAEL比(A/D比)の分布

表1. モルモットマキシミゼーション法で皮膚感作性を検討した抗菌剤のリスト

抗菌剤	略号	商品名	メーカー	含有量	主な用途
メチル-N-(2-ベンズイミダゾリル)カーバメート	MBIC	Preventol BCM	Bayer	99%	塗料、プラスチック、木材、シーリング剤
2-ヒドロキシ-4-イソプロピル-2,4,6-ジクロロヘプタトリエン-1-オン	HICHO	ヒノキオールSP	Takasego International Corp.		繊維製品、整髪料
10,10'-オキシビス(フェノキシアルシン)	OBPA	VINYZENE BP-5-2PG	モーインターナショナル	2%	塩化ビニル樹脂、ウレタン樹脂
ビス(2-ピリジルチオ-1-オキサイ)亜鉛	ZPT	試薬	東京化成	100%	化粧品、皮革、船底塗料、接着剤、石膏ボード、用水、紙、木材、プラスチック
1-プロモ-3-エトキシカルボニロキシ-1,2-ジヨード-1-プロペン	BECODIP	サンプラス	三共	99.05%	木材防腐、防敵
2-プロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール	BNPD	プロノポール	Myocide Pharma BP	100%	用廃水、冷却水、繊維、皮革、紙、バルブ、化粧品
N-α-ブチル-1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン	BBIT	Vanquish 100	アビシア	100%	プラスチック、塗料、金属加工油
1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン	BIT	Proxel PL	セネガ		水系製品全般の防腐、塗料、金属
ヒバ油	HO	ヒバオイル	環境科学開発		化粧品、洗剤、壁紙、壁紙、繊維製品
4-クロロ-3,5-ジメチルフェノール	PCMX	試薬	東京化成	98.0%	医薬、化粧品、医環境、環境
2,4,5,6-テトラクロロイソアタロニトリル	TPN	Nopocide N-96	サンノボコ		プラスチック、農業用殺菌剤
2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルフォニル)ピリジン	TCMSP	デンシルS100	ゼネカ	98%	プラスチック、塗料、紙
2-(チオシアノメチルチオ)ペンチアゾール	TCMTBT	TCMTB60	バックマンラボラトリーズ	60%	塗料、スライムコントロール、農業用殺菌剤
4,4'-ジメチル-1,3-オキサゾリン	DMO	ハイバンGS-1135	ナガセ化成工業	78%	金属加工油、塗料、エマルジョン、化粧品
4-クロロ-3-メチルフェノール	PCMC	試薬	東京化成	99.0%	塗料、接着剤、繊維、皮革、切削油、ワックス
2-クロロアセタミド	CAA	試薬	東京化成	97.0%	化粧品、医薬品、接着剤、皮革
3-ヨード-2-プロピルブチルカーバメート	IPBC	オマサイトIPBC100	日本オーリン	99.7%	木材、プラスチック、用廃水、医用光学機器、食品工業、医環境、環境
p-クロロフェニル-3-プロパジルフホルミル	CPIP	IF-1000S	ナガセ化成工業	97.5%	繊維、木材、皮革、塗料
4,4'-(テトラメチレンジカルボニル)ビス(1-デシルピリジニウム プロマイド)	TMBCDPB	ダイマー136	イスイ株式会社	98%	塗料
N,N'-ヘキサメチレンビス(4-カルバモイル-1-デシルピリジニウム プロマイド)	HMBCDPB	ダイマー38	イスイ株式会社	98%	塗料



表2. 各種抗菌剤の皮膚感作性試験成績

抗菌剤	感作性	感作率 %	グレード	2次のみ感作	最低感作誘導濃度 ppm	惹起閾値濃度 ppm	b値	相対的惹起力値
MBIC	無	0	I					
HICHO	無	0	I					
OBPA	無	0	I					
ZPT	無	0	I					
BECDIP	有	10	I		50	68	2231	1.5
BNPD	有	10	II		5000	3981	39811	0.1
BBIT	有	20	II		5000	327	948	2.4
BIT	有	50	III		50	48	13242	1.1
HO	有	50	III		5000	501	23263	0.5
PCMX	有	90	V	有	5	1375	6252	0.6
TPN	有	100	V	有	0.5	0.5	2	16.1
TCMSP	有	100	V	有	50	17	34	13.3
TCMTBT	有	100	V	有	10	1	2	21.9
DMO	有	100	V	有	5000	28300	60821	
PCMC	有	100	V	有	5	440	1074	2.4
CAA	有	100	V	有	500	763	4146	0.8
IPBC	有	100	V		5	88	145	9.8
CPIP	有	100	V		5	15	27	15.9
TMBCDPB	有	100	V		100	249	19188	0.7
HMBCDPB	有	100	V		10	316	1499	1.7

感作率(%):各抗菌剤への最高感作群を適用可能な最高濃度で惹起した時に、陽性反応を示した動物の割合。

グレード:GPMT原法(Magnusson and Kligman, 1969)による感作性強度のグレード。

2次のみ感作:第1感作誘導を溶媒処置とし、第2次誘導で抗菌剤を適用した場合の感作の成立の有無。

最低感作誘導濃度:1群中少なくとも1匹の動物で感作が成立した最低の第1次誘導濃度。

惹起閾値濃度:最高感作群における惹起濃度(対数)と皮膚反応平均評価点との間の回帰直線より得られた濃度。

b値:Nakamuraら(1994)による感作性の指標。最高感作群で皮膚反応平均評価点1を示す惹起濃度。

相対的惹起力値:Yamanoら(2001)による感作性の指標。惹起濃度と皮膚反応平均評価点との間の回帰

直線下面積より求める。

## II. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価

### A. 研究目的

近年の清潔志向により抗菌加工製品は日常的に定着化しつつあるが、抗菌剤の安全性に関しては十分に検討されているとはいえない。サリドマイド事件以来、妊娠の器官形成期に医薬品などの暴露による催奇形性が問題となり、医薬品、農薬、食品添加物の生殖・発生毒性に関して催奇形性試験が実施されている。抗菌剤を含む化学物質についても生活環境経路による化学物質の生殖・発生毒性が懸念され、とくに催奇形性は重要な問題である。

本研究の目的は抗菌加工製品に使用される抗菌剤についての安全性確保を図ることであり、今年度の報告ではラットの妊娠の器官形成期に投与した催奇形性試験についてこれまで検討した9種の抗菌剤の催奇形性（催奇形性に関連する抗菌剤論文等リスト参照）について、その成績を整理して評価を行った。

### B. 実験方法

#### 1. 被験物質

試験に用いた9種の抗菌剤を表3に示した。

#### 2. 使用動物

日本クレア(株)よりJcl:Wistar系雌雄ラットを購入し、生後11~14週齢から試験に供した。妊娠動物を得るために、未経産の雌を1:1で雄と同居させた。その後、毎日陰垢を鏡検し精子の確認された動物を妊娠動物とし、その日を妊娠0日と起算した。

#### 3. 投与量および投与方法

いずれの抗菌剤も予備試験の結果から得られた妊娠継続が可能であるが妊娠動物に何らかの毒性徴候がみられる投与量を最大用量とし、さらに適当な公比で減少する2用量を設定した。各抗菌剤の投与量は表4~12に示した。投与期間はPCMXを除いた抗菌剤では妊娠7日から17日までの器官形成期とした。なお、PCMXは妊娠0日から19日までとした。投与に関し

て適当な溶媒に溶解あるいは懸濁し、毎日の体重を基に所定容量を計算して、1日1回経口ゾンデを用いて経口投与した。対照群にはそれぞれの溶媒を同様に投与した。

#### 4. 観察

妊娠動物について、毎日体重および摂餌量を測定するとともに一般状態を観察した。

妊娠20日に動物をエーテル麻酔により致死せしめ、直ちに開腹して主要臓器を肉眼的に観察したのち、妊娠動物の各種の臓器と妊娠子宮重量を測定したほか、黄体数、着床数、生存胎児数、早期（着床痕、胎盤遺残）および後期（浸軟胎児、死亡胎児）死亡胎児数を調べた。生存胎児については体重測定を行い、性別および外表異常の有無を調べた。各妊娠動物あたり約半数の生存胎児については95%エタノールで固定した後Dawson法に従いアリザリンレッドSによる骨格染色を行い、骨格異常の有無と化骨進行度（胸骨核化骨数、前肢指骨化骨数、後肢趾骨化骨数および腰椎後椎骨化骨数）を調べた。残りの約半数の生存胎児はブアン液で固定後、Wilson法に従って内臓異常を調べた。

### C. 実験結果

各抗菌剤の妊娠動物に対する影響、胎児に対する影響および胎児の奇形について表4~12に結果を示した。

BIT:妊娠動物に75 mg/kg以上を投与すると妊娠動物の胃重量が増加し、225 mg/kg投与により体重増加量および摂餌量の減少がみられた。さらに、胸腺重量の減少も認められた。胎児に対する影響として225 mg/kg投与群では生存胎児体重の減少、化骨進行度の遅延（胸骨核化骨数の減少）がみられた。しかし、BITの投与による胎児の奇形の発生は認められなかった。以上の結果からBITの妊娠動物に対するNOAELは25 mg/kgであり、胎児毒性のNOAELは75 mg/kgであった（表4）。

BBIT:360 mg/kg投与群で妊娠動物の体重増加量が減少し、120および360 mg/kg投与群で

摂餌量が減少した。120 および 360 mg/kg 投与群で胸腺重量が減少し、胃重量が増加した。さらに 360 mg/kg 投与群では妊娠子宮重量が減少した。360 mg/kg 投与群で生存胎児体重の減少と化骨進行度の遅延（胸骨核化骨数、後肢趾骨化骨数および腰椎後椎骨化骨数の減少）が認められた。胎児の外表、骨格および内臓観察では BBIT 投与に起因すると考えられる奇形は認められなかった。また、骨格および内臓変異の発生頻度にも BBIT の影響は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物に対する NOAEL は 40mg/kg、胎児に対する NOAEL は 120 mg/kg と推定された（表 5）。

CAA : 12 および 48 mg/kg 投与群で妊娠動物の体重増加量および摂餌量が減少した。48 mg/kg 投与群で胸腺重量の減少および妊娠子宮重量の減少がみられた。48 mg/kg 投与群で生存胎児体重が減少した。12 および 48 mg/kg 投与群で胎児の化骨進行度の遅延（胸骨核化骨数と前肢指骨化骨数の減少）がみられた。しかし、外表、骨格および内臓観察では CAA 投与による奇形は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物および胎児に対する NOAEL はいずれも 3 mg/kg と推定された（表 6）。

DCIC : 100 および 300 mg/kg 投与群で妊娠動物の体重増加量の減少、摂餌量の減少が減少した。また、300 mg/kg 投与群で胎児体重の減少がみられた。しかし、催奇形性は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物に対する NOAEL は 30 mg/kg、胎児に対する NOAEL は 100 mg/kg と推定された（表 7）。

HO : 300 および 1000 mg/kg 投与群で妊娠動物の体重増加量および摂餌量が減少した。300 および 1000 mg/kg 投与群で妊娠動物の胸腺重量が減少した。さらに 1000 mg/kg 投与群では胃および副腎重量が増加した。1000 mg/kg 投与群で胎児の化骨進行度の遅延（前肢指骨化骨数の減少）がみられた。しかし、外表、骨格および内臓観察では HO 投与に起因すると考えられる奇形は認められなかった。以上の結果から、

妊娠動物に対する NOAEL は 100 mg/kg、胎児に対する NOAEL は 300 mg/kg と推定された（表 8）。

IPBC : 妊娠動物の体重増加量および摂餌量は 60 および 180 mg/kg 投与群で減少した。60 および 180 mg/kg 投与群で妊娠動物の甲状腺および胃重量が増加した。さらに、180 mg/kg 投与群では胸腺重量が減少し、副腎重量が増加した。性比および早期死亡胎児頻度が 180 mg/kg 投与群で増加した。外表、骨格および内臓観察で IPBC 投与に起因すると考えられる奇形は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物に対する NOAEL は 20 mg/kg、胎児に対する NOAEL は 60 mg/kg と推定された（表 9）。

Kathon : 100 mg/kg 投与群では妊娠動物の摂餌量が減少した。妊娠 20 日目の剖検では 100 mg/kg 投与群で胃壁の軽度な肥厚がみられた。黄体数、着床数、胎児死亡頻度、性比、生存胎児体重および胎児の奇形について Kathon によると考えられ影響は認められなかった。また、外表、骨格および内臓観察で Kathon 投与に起因すると考えられる奇形は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物に対する NOAEL は 33.3 mg/kg、胎児に対する NOAEL は 100 mg/kg と推定された（表 10）。

PCMX : 妊娠動物について、PCMX の 900 mg/kg 投与により体重増加量および摂餌量の減少がみられた。胎児について 900 mg/kg 投与群の生存胎児体重の減少および化骨進行度の遅延（胸骨核化骨数および腰椎後椎骨化骨数の減少）がみられた。しかし、外表、骨格および内臓観察では PCMX 投与に起因すると考えられる奇形は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物に対する NOAEL は 300 mg/kg、胎児に対する NOAEL も 300 mg/kg と推定された（表 11）。

ZPT : 8 および 24 mg/kg 投与群で妊娠動物の体重増加量および摂餌量が減少した。8 および 24 mg/kg 投与群で妊娠動物の胃重量が増加し、さらに 24 mg/kg 投与群で脾臓重量の増加および妊娠子宮重量が減少した。24 mg/kg 投与群で

後期胎児死亡頻度が増加した。8 および 24 mg/kg 投与群で生存胎児体重が減少した。胎児の外表および内臓観察では ZPT 投与に起因する考えられる奇形は認められなかった。しかし、骨格観察において 8 および 24 mg/kg 投与群で骨格奇形の発現率が増加した。これらの骨格奇形として胸椎弓癒着、胸椎弓欠損、肋骨癒合、肋骨短小、肋骨欠損が観察された。また、8 および 24 mg/kg 投与群で骨格変異発現率も増加した。なお、8 mg/kg 投与群で胎児の化骨進行度の遅延（胸骨核化骨数および前肢指骨化骨数の減少）がみられた。しかし、2.7 mg/kg 投与群では骨格奇形は認められなかった。以上の結果から、ZPT の投与によりラット胎児の胸椎および肋骨に骨格奇形を誘発する可能性が示唆された。また、妊娠動物に対する NOAEL は 2.7 mg/kg、胎児に対する NOAEL も 2.7 mg/kg と推定された（表 12）。

#### D. 考察

9 種の抗菌剤に関する生殖・発生毒性に関して催奇形性を評価した。これらの抗菌剤のうち ZPT のみ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。Nolen と Dierckman(1979)も妊娠ラットの妊娠 6~15 日に ZPT を経口投与した催奇形性試験において胎児の肋骨癒合、肋骨分岐などの骨格奇形がみられることを報告している。さら、Goka(1999)は魚類のゼブラフィッシュおよびメダカを用いた early-life-stage test で ZPT により両種のサカナの背骨に骨格形成異常が発生することを報告している。しかし、他の 8 種の抗菌剤についてはラットを用いた催奇形性試験で抗菌剤に起因すると考えられる奇形は認められなかった。

図 6 に各種抗菌剤の妊娠動物および胎児に対する NOAEL(無毒性量)の分布をグラフ化した。NOAEL は最も低い ZPT の 2.7 mg/kg および CAA の 3 mg/kg から最も高い PCMX の 300 mg/kg に分散した。胎児に対する NOAEL に関して最も低い ZPT の 2.7 mg/kg から最も高い

PCMX の 300 mg/kg に分散した。図 6 に示すように各種抗菌剤の妊娠動物および胎児に対する NOAEL がかなり低いものもあり、より NOAEL の高い抗菌剤の使用が望まれる。

図 6 において胎児に対する NOAEL の分布は妊娠動物の NOAEL の分布とは若干異なっていた。そこで、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)を各種抗菌剤について算出した(図 7)。この 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。図 7 に示すように IPBC, DCIC, BIT, Kathon, BBIT および HO に関して A/D 比が 1 以下であり、胎児よりも妊娠動物に対する毒性影響が強いことが示唆される。CAA, ZPT および PCMX に関しては A/D 比が 1 で、妊娠動物および胎児に対する毒性影響が同じレベルであることが示唆される。このように調べられた各種抗菌剤の A/D 比は 1 を超えることはないが、胎児に対する毒性影響を考慮するとより A/D 値がより小さい抗菌剤の使用が望まれる。さらに抗菌加工製品に使用する抗菌剤に関する安全性確保として最も重要なことは、催奇形性作用を有する可能性がある抗菌剤の使用を慎重にすべきであると考えられる。

#### E. 結論

ラット器官形成期投与による催奇形性試験による 9 種の抗菌剤の催奇形性を評価した結果、以下の結論を得た。

1. 9 種の抗菌剤のうち 1 種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。
2. 抗菌剤の妊娠動物に対する NOAEL は最低 2.7 mg/kg から最高 300 mg/kg であった。
3. 抗菌剤のラット胎児に対する NOAEL は最低 2.7 mg/kg から最高 300 mg/kg であった。
4. 抗菌剤の妊娠動物に対する NOAEL/胎児に対する NOAEL の比(A/D 比)はいずれも 1 以下であった。

5. 抗菌加工製品に使用される抗菌剤に関する催奇形性評価は抗菌剤の安全性確保に重要であることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 野田 勉、山野哲夫、清水 充: 抗菌剤 2-chloroacetamide のラットにおける発生毒性, 大阪市立環科研報告, 65, 1-8 (2003)

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録の状況

なし

#### 参考文献

1. Goka, K.: Embryotoxicity of zinc pyrithione, an antidandruff chemical, in fish. Environ. Res., 81, 81-83 (1999)
2. Johnson, E.M.: The natural history for possible scoring of chemical exposures potentially hazardous to human embryonic development. Teratology, 39, 461 (1989)
3. Nolen, G.A. and Dierckman, K.: Reproduction and teratology studies zinc pyrithione administered orally or topically to rats and rabbits. Food Cosmet. Toxicol., 17, 639-649 (1979)

#### これまでの催奇形性試験に関する抗菌剤関連論文等リスト

1. 野田 勉, 森田 茂, 山田明男, 大垣寿美子: 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験(IV) *p*-Chloro-*m*-xyleneol のラットによる催奇形性試験, 大阪市立環科研報告, 45, 100-105 (1983)
2. 野田 勉, 清水 充, 山野哲夫, 山田明男, 森田 茂: 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験(XI) Sodium dichloroisocyanurate

のラットによる催奇形性に関する研究, 大阪市立環科研報告, 53, 46-52 (1991)

3. 野田 勉, 山野哲夫, 清水 充: 抗菌剤 3-Iodo-2-propynyl butylcarbamate のラットにおける発生毒性, 生活衛生, 43, 21-26 (1999)

4. 野田 勉, 清水 充: 抗菌剤ヒバ油の安全性試験 2. 催奇形性試験, 生活衛生, 44, 59-64 (2000)

5. 野田 勉, 山野哲夫, 清水 充: 抗菌剤 2-chloroacetamide のラットにおける発生毒性, 大阪市立環科研報告, 65, 1-8 (2003)

6. 清水 充, 山野哲夫, 野田 勉: 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験(XIV)

1,2-Benzisothiazolin-3-one のラットにおける催奇形性に関する研究, 大阪市立環科研報告, 60, 35-40 (1998)

7. 清水 充, 山野哲夫, 野田 勉: 抗菌剤 zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide) の妊娠ラットおよび胎児に対する影響, 第38回全国衛生化学技術協議会年会講演集, 198-199 (2000)

8. 山野哲夫, 野田 勉, 清水 充, 森田 茂, 山田明男: 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験(X) 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾン-3-オンのラットによる催奇形性に関する研究, 大阪市立環科研報告, 52, 23-29 (1990)

9. 山野哲夫, 清水 充, 野田 勉: 抗菌剤 *N*-*n*-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one の安全性試験 2. 催奇形性試験, 生活衛生, 45, 143-148 (2001)

#### 研究協力者

大阪市立環境科学研究所

野田 勉

大阪市立環境科学研究所

山野哲夫

表3. 催奇形性を検討した抗菌剤のリスト

抗菌剤	略号	商品名	メーカー	含有量	主な用途
1,2-ベンズインチアゾリン-3-オン	BIT	Proxel PL	ゼネカ		水系製品全般の防霉、塗料、金属
N-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン	BBIT	Vanquish 100	アンビア	100%	プラスチック、塗料、金属加工油
2-クロロアセトアミド	CAA		東京化成	97.0%	化粧品、医薬品、接着剤、皮革
ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム	DCIC		東京化成	95%	プール、用水の殺菌、家庭用洗剤
ヒハ油	HO	ヒバオイル	環境科学開発		化粧品、洗剤、壁紙、繊維製品
3-ヨード-2-プロピルチルカーバメート	IPBC	オサマイドIPBC100	日本オーリン	99.7%	木材、プラスチック、用廃水、医用光学器械、食品工業、医環境、環境
ケーソンCG	Kathon	ケーソンCG	ロームアンドハース	1)	塗料、用廃水、紙パルプ、化粧品、切削油
4-クロロ-3-メチルフェノール	PCMX		東京化成	99.0%	塗料、接着剤、繊維、皮革、切削油、ワックス
ビス(2-ピリジリチオ-1-オキサイド)亜鉛	ZPT		東京化成	100%	化粧品、皮革、船底塗料、接着剤、石膏ボード、用水、紙、木材、プラスチック

1) 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを13.9%含有および2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含有。

表4. BITの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
25	影響なし	影響なし	なし
75	胃重量の増加	影響なし	なし
225	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少 胃重量の増加	胎児体重(雌)の減少 化骨進行度の遅延	なし
妊娠動物に対するNOAEL 25 mg/kg		胎児に対するNOAEL 75 mg/kg	催奇形性作用 なし

表5. BBITの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
40	影響なし	影響なし	なし
120	摂餌量の減少 胃重量の増加 胸腺重量の減少	影響なし	なし
360	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少 胃重量の増加 妊娠子宮重量の減少	胎児体重(雌雄)の減少 化骨進行度の遅延	なし
妊娠動物に対するNOAEL 40 mg/kg		胎児に対するNOAEL 120 mg/kg	催奇形性作用 なし

表6. CAAの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
3	影響なし	影響なし	なし
12	体重増加量の減少 摂餌量の減少	化骨進行度の遅延	なし
48	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少 妊娠子宮重量の減少	胎児体重(雌雄)の減少 化骨進行度の遅延	なし
妊娠動物に対するNOAEL 3 mg/kg		胎児に対するNOAEL 3 mg/kg	催奇形性作用 なし

表7. DCICの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
30	影響なし	影響なし	なし
100	体重増加量の減少 摂餌量の減少	影響なし	なし
300	体重増加量の減少 摂餌量の減少	胎児体重(雄)の減少	なし
妊娠動物に対するNOAEL 30 mg/kg		胎児に対するNOAEL 100 mg/kg	催奇形性作用 なし



表8. HOの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
100	影響なし	影響なし	なし
300	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少	影響なし	なし
1000	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少 副腎重量の増加 胃重量の増加	化骨進行度の遅延	なし
	妊娠動物に対するNOAEL 100 mg/kg	胎児に対するNOAEL 300 mg/kg	催奇形性作用 なし

表9. IPBCの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
20	影響なし	影響なし	なし
60	体重増加量の減少 摂餌量の減少 甲状腺重量の増加 胃重量の増加	影響なし	なし
180	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胸腺重量の減少 甲状腺重量の増加 副腎重量の増加 胃重量の増加	早期死亡胎児頻度の増加 性比(雄/雌)の増加	なし
	妊娠動物に対するNOAEL 20 mg/kg	胎児に対するNOAEL 60 mg/kg	催奇形性作用 なし

表10. Kathonの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
11.1	影響なし	影響なし	なし
33.3	影響なし	影響なし	なし
100	摂餌量の減少 胃壁の軽度な肥厚	影響なし	なし
妊娠動物に対するNOAEL 33.3 mg/kg		胎児に対するNOAEL 100 mg/kg	催奇形性作用 なし

表11. PCMXの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
100	影響なし	影響なし	なし
300	影響なし	影響なし	なし
900	体重増加量の減少 摂餌量の減少	胎児体重(雌雄)の減少 化骨進行度の遅延	なし
妊娠動物に対するNOAEL 300 mg/kg		胎児に対するNOAEL 300 mg/kg	催奇形性作用 なし

表12. ZPTの妊娠動物および胎児におよぼす影響

投与量 (mg/kg)	妊娠動物におよぼす影響	胎児におよぼす影響	胎児の奇形
0	影響なし	影響なし	なし
2.7	影響なし	影響なし	なし
8	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胃重量の増加	胎児体重(雌雄)の減少 化骨進行度の遅延 骨格変異発現率の増加	骨格奇形発現率の増加 (胸椎および肋骨の奇形)
24	体重増加量の減少 摂餌量の減少 胃重量の増加 脾臓重量の増加 妊娠子宮重量の減少	後期死亡胎児頻度の増加 胎児体重(雄)の減少 骨格変異発現率の増加	骨格奇形発現率の増加 (胸椎および肋骨の奇形)
妊娠動物に対するNOAEL		胎児に対するNOAEL	催奇形性作用 あり (骨格奇形)
2.7 mg/kg		2.7 mg/kg	

## 抗菌剤の真菌長期接触による抗真菌活性の変化

分担研究者 高鳥浩介 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長

### 研究要旨

生活環境には多数の抗菌剤添加製品があり、市場では付加価値のある商品として利用されている。抗菌剤添加製品の機能は、抗菌活性を有することであるが、抗菌剤と抗菌加工製品はその活性評価した場合に効果を維持しているか、さらに長期使用することによる抗菌活性の持続が得られるか十分に検討されていない。本研究は、これら抗菌剤添加製品の抗菌活性を微生物学的観点から再確認するために行われるものである。

本年度は、製品に添加される抗菌剤の抗菌活性を長期接触することによ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実施した。供試した抗菌剤は、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、防黴剤として利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変化を検討した。その結果、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剤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。

### A. 研究目的

我々の生活環境には多数の抗菌剤添加製品があり、ヒトの清潔志向、健康志向と相まって市場では付加価値のある商品として利用されている。今日ではこうした抗菌剤添加製品は日常的であり、ヒトの生活環境の多くの場面で意識することなく使用されている。抗菌剤添加製品の機能は、抗菌活性を有していることであるが、はたして市場にでている製品はこのような効果を維持しているか、はっきりしない部分がある。同様に抗菌剤添加製品の長期利用により、抗菌活性の持続が得られるか十分に検討されていない。本研究は、これら抗菌剤添加製品の抗菌活性を再確認するために行われるものであるが、本年度は、製品に添加される抗菌剤の抗菌活性を長期接触することによ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実施した。供試した抗菌剤は、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、防黴剤として利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変化を検討した。

### B. 研究方法

供試した抗菌剤は以下のとおりである。

#### 1. 第4アンモニウム塩

##### (1) 塩化ベンザルコニウム

用途 化粧品、点眼剤の防腐、医用消毒剤

性状 白色ないし黄白色の粉末  
溶解性 水、エタノールに易溶、アセトン、エーテルに可溶、ベンゼンに難溶  
安定性 通常の条件下では安定  
抗菌性 MIC (ppm)  
*S. aureus*(4)、*E. coli*(10)  
経口毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg)  
3,000 (マウス)、450~750 (ラット)

皮膚刺激性毒性、眼刺激性あり

#### (2) 塩化ベンゼトニウム

用途 殺菌消毒  
性状 白色結晶性粉末、融点 165℃  
溶解性 エタノール、クロロホルムに易溶、水に可溶、エーテルに難溶  
安定性 酸、アルカリに安定  
抗菌性 MIC (ppm)  
*E. coli*(62.5)、*P. aeruginosa*(125)  
経口毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg) 420 (ラット)

皮膚刺激性毒性、眼刺激性あり

#### 2. テトラクロロイソフタロニトリル（TPN）

用途 塗料、ゴム、プラスチックの防カビ  
性状 白色結晶性粉末、融点 250~251℃  
溶解性 水 0.5ppm、アセトン 2g/L、キシレン 8g/L  
安定性 アルカリ、酸、熱に対して安定、