

平成16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

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17年4月10日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 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16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
(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

目次

- 1 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」
鹿庭正昭
- 2 分担研究報告書
 - 2.1 「抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性（ハザード）評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）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、抗菌剤の使用実態、市販抗菌加工製品の抗菌力評価及び抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響に関する研究」
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に関する研究」
五十嵐良明
 - 2.4 「抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリン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及び生殖・発生毒性に関する研究」
清水 充
 - 2.6 「抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査に関する研究」
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)に引き続いて、第2年度(平成16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(継続)、(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解析、及び新規の毒性試験データの収集・解析、(3) 抗菌剤の毒性(ハザード)評価法、(4) 抗菌加工製品における曝露評価法の検討に関して、以下の6課題の分担研究を実施した。

- I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性(ハザード)評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達(リスクコミュニケーション)に関する調査研究
 1. 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析
 2. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析
 3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達(リスクコミュニケーション)：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示・ホームページ等を通じた情報提供の検討
 4. 抗菌剤の毒性(ハザード)評価法：皮膚感作性試験法における *in vivo* 法の GPMT 法に対する *in vitro* 法の LLNA-DA 法(non-RI 法)の有用性に関する検討
 5. 抗菌加工製品における曝露評価法：有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討
- II 抗菌加工製品の市販実態、抗菌剤の使用実態、市販抗菌加工製品の抗菌力評価及び抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響に関する研究
 1. 抗菌製品の市販実態と製品表示からみた抗菌剤の使用実態
 2. 市販抗菌加工繊維製品の抗菌力評価
 3. 抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響
 4. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出に関する研究
 - 4-1. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出
 - 4-2. 無機系抗菌剤加工布の抗菌力評価
 - 4-3. 無機系抗菌剤の抗菌評価
- 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に関する研究
- IV 抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリンフォーマ試験による変異原性の評価
- V 抗菌剤の皮膚感作性及び生殖・発生毒性に関する研究
 1. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットキミゼーション法)の整理と評価 -実験動物を用いた皮膚感作性の定量的評価法-
 2. 抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法と実用例への適用

3. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価-抗菌剤の内分泌かく乱性の in vitro スクリーニング法による評価-

VI 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査に関する研究

今回の調査研究の結果、以下のことが確認された。

消費者アンケート調査、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による情報収集、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、①2000年代になって、抗菌加工製品として、主に日用品（プラスチック製品）、繊維製品（失禁ケア用品等）、家電製品では、有機系抗菌剤から無機系あるいは天然有機系抗菌剤への切り替えが一層促進されていた、②天然有機系抗菌剤として使用されていた植物・ハーブの抽出物・エキス・オイルは多成分混合物であるが、それらの成分情報はほとんど明らかにされていなかったことが確認できた。

抗菌加工製品に関する製品情報の伝達に関しては、ACD等の健康被害の原因となりうるものが既に報告されていた有機系・天然有機系抗菌剤についても、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製品表示として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状況の改善が進んでいないことが確認できた。

抗菌剤に関する毒性（ハザード）評価法に関して、①抗菌剤の変異原性評価法として、Ames試験の代替としてマウスリンフォーマ試験が有用であることが確認できた、②抗菌加工製品による主要な健康被害である ACD 対策として、in vivo 法のモルモットマキシミゼーション法 (Guinea Pig Maximization Test, GPMT 法) に、in vitro 法の Local Lymph Node Assay (LLNA 法、non RI 法) を組み合わせた皮膚感作性評価システムが効率的で、有用であることが確認できた、③抗菌剤について、内分泌かく乱性のスクリーニング法により、20種の抗菌剤のうち、12種がレセプター活性が陽性であった、④催奇形性試験では、1種のみ骨格奇形が認められた、⑤抗菌剤への長期曝露により抵抗性が獲得されることが確認できた。

抗菌加工製品における曝露評価法に関して、有機系（天然有機系）及び無機系抗菌剤における、汗、唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の確立するための検討を進めた。その結果、JIS等で汎用されている人工汗・人工唾液について、無機系抗菌剤では汗・唾液の代替溶媒として支障なく、有用であった。一方、脂溶性の有機系（天然有機系）抗菌剤では、汗・唾液の溶出力が人工汗よりも大きいことが確認できたことから、食品衛生法における食品擬似溶媒の一種である 20%エタノール等について代替溶媒として有用かどうかを、人工汗、人工唾液との比較検討を進める。

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
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	大阪市環境科学衛生研究所	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

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）に引き続いて、第 2 年度（平成 16 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（継続）、(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解析、及び新規の毒性試験データの収集・解析、(3) 抗菌剤の毒性（ハザード）評価法、(4) 抗菌加工製品における曝露評価法、(5) 抗菌剤の分析確認方法の検討に関して、以下の 6 課題の分担研究を実施した。

I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性（ハザード）評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）に関する調査研究（分担研究：鹿庭正昭）

1. 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：

用途別、タイプ別の解析

2. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析
 3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート（MSDS）・製品表示・ホームページ等を通じた情報提供の検討
 4. 抗菌剤の毒性（ハザード）評価法：皮膚感作性試験法における *in vivo* 法の GPMT 法に対する *in vitro* 法の LLNA-DA 法（non-RI 法）の有用性に関する検討
 5. 抗菌加工製品における曝露評価法：有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討
- II 抗菌加工製品の市販実態、抗菌剤の使用実態、市販抗菌加工製品の抗菌力評価及び抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響に関する研究（分担研究：中島晴信）
1. 抗菌製品の市販実態と製品表示からみた抗菌剤の使用実態
 2. 市販抗菌加工繊維製品の抗菌力評価
 3. 抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響
 4. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出に関する研究

- 4-1. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出
- 4-2. 無機系抗菌剤加工布の抗菌力評価
- 4-3. 無機系抗菌剤の抗菌評価
- 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に関する研究（分担研究：五十嵐良明）
- IV 抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリンフォーマ試験による変異原性の評価（分担研究：林 真）
- V 抗菌剤の皮膚感作性及び生殖・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（モレットマキシメーション法）の整理と評価 - 実験動物を用いた皮膚感作性の定量的評価法 -
 - 2. 抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法と実用例への適用
 - 3. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価 - 抗菌剤の内分泌かく乱性の *in vitro* スクリーニング法による評価 -
- VI 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価、身体の部位別にみた皮膚常在菌の実態調査に関する研究（分担研究：高鳥浩介）

B 研究方法

I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性（ハザード）評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）に関する調査研究

1. 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析

日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品における抗菌剤の使用実態について、文献調査、店頭調査（製品カタログ、製品表示等からの製品情報の収集）等により、1990年代、2000年代での製品情報（製品カタログ、製品表示等）を比較した。また、家電製品のうち、電気掃除機（本体フ

ィルタ、紙パック）、エアコン（フィルタ）、空気清浄機（フィルタ）について、店頭調査により、製品カタログ・製品表示等を収集し、比較した。また、失禁ケア用品について、製品カタログ・製品表示・メーカーホームページの検索、メーカーへの問い合わせ等により、抗菌・消臭加工剤の使用実態等を調査した。

さらに、天然有機系抗菌剤について、日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品、失禁ケア用品等において、どのような有効成分が使用されているか、抗菌加工製品における使用頻度がどの程度かを調査した。

2. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析

アンケート調査は、消費生活アドバイザー・コンサルタント協会（「NACS」、東京）、アトピッ子・地球の子ネットワーク（「アトピッ子」、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。また、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、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、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、その手順に沿って、健康被害事例について原因究明に取り組んだ。

3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート（MSDS）・製品表示・ホー

ムページ等を通じた情報提供の検討

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、抗菌剤・抗菌加工製品について、メーカーへの問い合わせ、メーカーホームページの検索等によりMSDSを入手し、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。消費者アンケート調査の結果も参照した。

4. 抗菌剤の毒性（ハザード）評価法：
皮膚感作性試験法における *in vivo* 法の GPMT 法に対する *in vitro* 法の LLNA-DA 法（non-RI 法）の有用性に関する検討

LLNA-DA 法の試験方法を以下に示す。すなわち、CBA/JN マウス（雌）を用い、試験物質溶液を3日連続で両耳介に滴下曝露（Day1-3）、さらに Day7 にも同様の惹起曝露を行った。惹起曝露 24 時間後に、両耳介リンパ節を摘出し（Day8）、個体ごとに、リンパ節の充流尾及び ATP 含量を測定した。ATP 含量は、リンパ節の細胞懸濁液を調製後、ルシフェラーゼ法により定量した。0.1, 15, 35%の3用量での評価を行い、その結果に基づいて4クラスに分類し、リスク評価に用いた。

5. 抗菌加工製品における曝露評価法：
有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討

ディルドリンにより防虫加工された羊毛製品の安全性評価の一環として、還流加工法・浸漬加工法によりディルドリンで防虫加工した試作品について、市販の防虫加工羊毛製品を検討対象として、汗、唾液、人工汗等を用いて溶出挙動を検討した文献データをもとに、加工法、溶出溶媒による溶出挙動への影響度を解析した。

また、抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出挙動を評価するために、ディルドリンに関する検討結果を参照しながら、食品衛生法で採用されている擬似溶媒、JIS等の規格に記載されている人工汗、人工唾液等を検討対象として、溶出溶媒を選定した。

さらに、抗菌加工試作品に配合する抗菌剤、抗菌加工製品の材質について、実際に健康被害が発生する可能性が高く、健康リスクが高いことを指標にして、抗菌加工試作品の調製を検討した。

- 11 抗菌加工製品の市販実態、抗菌剤の使用実態、市販抗菌加工製品の抗菌力評価及び抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響に関する研究

1. 抗菌製品の市販実態と製品表示からみた抗菌剤の使用実態

抗菌製品の市販実態を把握するため、抗菌製品の表示調査を継続して行った。家庭用抗菌製品分類表を改訂し、その表に基づいて調査製品を集計した。さらに、抗菌製品に使用されている抗菌剤の使用実態を明らかにするため3段階（大・中・細）の抗菌薬剤分類表を新たに作成した。その分類表に従って、製品別の使用薬剤を集計した。

2. 市販抗菌加工繊維製品の抗菌力評価

継続して行ってきた市販抗菌繊維製品の抗菌力評価結果を考察した。抗菌力評価は、新寒天平板法（NAP法）で93製品を、統一試験法（JIS1902）で62製品の評価を行った。

3. 抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響

健康成人男性を対象として、足裏皮膚常在菌の菌数及び菌種の季節変動と、抗菌加工靴下着用による変化を観察した。

4. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出に関する研究

4-1. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出

無機系抗菌剤の安全性評価のため、以下の3項目の研究を行った。まず、金属ゼオライト (Ag, Cu, Zn, Cr) を作製し、それら抗菌剤と銀系抗菌剤 AG300 を付着させた標準加工布を作製した。作製した抗菌剤及び加工布からの人工汗・唾液での金属溶出実験を行った。また、市販製品中の高濃度金属検出部位に対しても同様の溶出実験を行った。

4-2. 無機系抗菌剤加工布の抗菌力評価
作製した標準加工布の抗菌力評価のため、統一試験法 (JIS1902) で評価した。

4-3. 無機系抗菌剤の抗菌評価

皮膚常在菌への影響を観察するため、黄色ブドウ球菌と大腸菌に対する金属濃度と殺菌性の関連を調べた。標準金属イオン液、金属ゼオライト溶出液、金属ゼオライト分散液の発育阻止効果 (MIC) を測定した。

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に関する研究

欧州ではバイオサイド指令に基づいて既存抗菌性物質の調査が行われ、今後とも抗菌剤としての使用を継続する物質については届け出が必要となり、その申請期間が終了した。このうち、木材防腐剤と殺鼠剤として使用される物質は2004年3月までに化学物質の詳細なデータの提出が求められ、現在は2005年11月からの第2次審査のためのリストが提示されている。ここでは、この分類に沿いつつ健康リスクの観点から、平成15年度における各分担研究者から報告された試験結果と RTECS から抽出した毒性データをまとめ直した。

IV 抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリンフォーマ試験による変異原性の評価

抗菌剤に関しては、それ自体のもつ効能としての抗菌作用があるため、細菌が対象であると遺伝子突然変異を正しく評価できない場合がある。そこで、ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験系を用いることが試みられており、細菌を用いる復帰突然変異試験が適切に実施できない場合に、マウスリンフォーマ TK 試験を行うことが考えられる。両試験に関する情報を整理し、抗菌剤に関する遺伝毒性評価の戦略について検討を行った。

V 抗菌剤の皮膚感作性及び生殖・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 -実験動物を用いた皮膚感作性の定量的評価法-

これまでにモルモットマキシミゼーション法 (GPMT) を用いて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17種の抗菌剤について、マウスリンパ節増殖試験 (LLNA) を用いて、その感作誘導能について評価し、両者の成績をリスク評価の側面から定量的に比較検討した。

2. 抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法と実用例への適用

家庭用品に使用される抗菌剤の一種である有機ヒ素系抗菌剤で抗菌加工された人工皮革椅子によるヒトにおけるアレルギー性接触皮膚炎の症例が報告されている。しかし、有機ヒ素系抗菌剤を含む市販の抗菌剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験では皮膚感作性が確認されなかった。そこで、抗菌加工製品中の皮膚感作性物質の検索法と実用例への適用に関する研究として、以下の研究を行った。(1) 市販抗菌剤から有機ヒ素系抗菌剤を抽出し、単離した有機ヒ素系抗菌剤に関するモルモットマキシミゼーション法 (GPMT) による皮膚感作性

試験を行った。(2) 有機ヒ素系抗菌剤を含む5種の抗菌剤(有機ヒ素系1種、第四アンモニウム塩2種、イソチアゾリン系2種)に関する質量分析計付き高速液体クロマトグラフ(LC/MS)を用いた検出法を開発し、LC/MSが抗菌剤の簡易スクリーニングに応用できるかを検討した。

3. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評価-抗菌剤の内分泌かく乱性の *in vitro* スクリーニング法による評価-

内分泌が未発達な胎児や未熟な幼児、小児では化学物質による内分泌かく乱作用に対する抵抗性が低いと考えられている。特に、胎児や新生児においては、内分泌系の器官の形態に異常や遅滞を来すことにより不可逆的な影響を及ぼす可能性も考えられる。故に、家庭用品に使用される抗菌剤について内分泌かく乱作用を評価することは非常に重要なことである。そこで本研究では、抗菌剤20化合物について、*in vitro*における内分泌かく乱物質のスクリーニング法であるヒトのエストロゲンレセプター(ER)を用いたER結合試験と組換え酵母を使用したYES試験を行い、その活性を測定し、抗菌剤に関する内分泌かく乱作用についての評価を行った。

VI 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の発生に関する評価、身体の一部別にみた皮膚常在菌の実態調査に関する研究

抗菌製品に広く使われている2種の抗菌剤の継続暴露による微生物抵抗性評価を実施した。抗菌剤としてプロノポール(2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol)、クロロキシレノール(4-chloro-3,5-dimethylphenol)、供試菌株として細菌として *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, 真菌として *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* IFO 6661を用いた。

VII. 倫理面への配慮

「ヘルシンキ宣言」(1975年東京改訂)の趣旨に沿った国立医薬品食品衛生研究所研究倫理委員会規程に従って、本研究を進める。特に、健康被害事例の患者情報を公開する場合には、個人のプライバシーの厳守には十分配慮する。

C 結果及び考察

1 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性(ハザード)評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達(リスクコミュニケーション)に関する調査研究

1. 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析

1990年代では、繊維製品では有機系抗菌剤の使用頻度が高く、無機系：有機系がほぼ同程度であったが、日用品、家電製品では無機系が主に使用されていた。2000年代になって、繊維製品も含めて3つの製品群ともに、有機系から無機系あるいは天然有機系への切り替えが一層促進されていた。

日用品(プラスチック製品)、繊維製品、失禁ケア用品では、天然有機系抗菌剤として、ヒノキチオール、キトサン、カテキン(緑茶、柿)が有効成分として頻度高く挙げられていた。一方、ヒバ油、ユーカリ油、緑茶エキス等、植物抽出物・ハーブ抽出物(エキス、オイル)等は多成分混合物であり、有効成分名を表示しないまま使用されている場合も多かった。今後、使用実態がほとんど明らかにされていない多成分混合物系の天然有機系抗菌剤については、代表的な含有成分を指標として分析調査を実施し、使用実態、健康リスクの程度を明らかにすることが必要である。

2. 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文

献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析

1990年代前半までは、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健康被害の事例がほとんどで、一般消費者における事例報告は稀であった。ところが、1990年代後半以後では、有機系抗菌剤で抗菌加工された、身近で使用される繊維製品・プラスチック製品によるアレルギー性接触皮膚炎(ACD)事例が報告されるようになり、原因化学物質は有機系抗菌剤であったことが確認されていた。その一方、消費者でのアンケート調査の結果では、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が示された。なお、無機系あるいは天然有機系抗菌剤による事例報告は見当たらなかった。

3. 抗菌加工製品における製品情報の伝達(リスクコミュニケーション)：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート(MSDS)・製品表示・ホームページ等を通じた情報提供の検討

消費者アンケート調査の結果、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。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。

4. 抗菌剤の毒性(ハザード)評価法：皮膚感作性試験法におけるin vivo法のGPMT法に対するin vitro法の

LLNA-DA法(non-RI法)の有用性に関する検討

有機系抗菌剤とともに、現在使用頻度が高くなってきている天然有機系抗菌剤については、ACD等の原因となる可能性が指摘されており、皮膚感作性評価を確実、迅速に実施することが求められている。そこで、皮膚感作性試験法について、現在汎用されているin vivo法のGPMT法の代替試験法として、日本において開発されたLLNA-DA法(ダイセル法、non-RI法)について、in vivo法のGPMT法に比べて、LLNA-BrDU法(non-RI法)と同様に、in vitro法であることから動物愛護の点に配慮した試験法であるとともに、皮膚感作性試験法として比較的弱い皮膚感作性物質も評価できることが確認できた。さらに、試験に要する経費が低減でき、時間も短縮できるという有用性をもっている。

現在、LLNA法は、OECDガイドライン以外では、公的な皮膚感作性試験法として採用されていない。家庭用品に使用される化学物質の皮膚感作性の評価において、LLNA法を皮膚感作性物質の一次スクリーニング法として活用し、LLNA法により皮膚感作性ありと確認された化学物質についてGPMT法により皮膚感作性を最終的に確認し、交叉アレルギー性の確認を行う方法と位置づける皮膚感作性評価システムを構築することをめざしている。

5. 抗菌加工製品における曝露評価法：有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討

脂溶性化合物の溶出量は、唾液>汗>水=人工汗(塩基性)=人工汗(酸性)の順であった。すなわち、唾液が汗よりも溶出力が大きいこと、また人工汗(酸性、塩基性)、水ではほとんど溶出力に差がなく、いずれも汗や唾液の代替溶媒としては不適であることが確認できた。

抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出しや

すさの指標として、ヘキササン抽出量を測定することとした。また、抗菌加工製品を用いた溶出試験の溶出溶媒(候補)としては、JIS、DIN等の規格に記載されている人工汗(酸性、塩基性)、人工唾液とともに、食品衛生法で脂溶性食品用擬似溶媒として採用されている20%エタノールを含めたエタノール-水混液を用いることとした。

抗菌加工試作品について、抗菌剤としては、実際にACDの原因となったことが報告されている有機系抗菌剤の1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン(BIT)、2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン(TCMSP)、10,10'-オキシピス(フェノキシ)アルシン(OBPA)等を選定した。材質としては、使用頻度が高いポリ塩化ビニル(PVC)、ポリウレタンの2種を選定した。抗菌加工方法として、PVC、ポリウレタンのベース部分に抗菌剤を練り込み、最表面をアクリル系あるいはウレタン系表面処理液で表面処理し、シート状の試作品を調製した。

II 抗菌加工製品の市販実態、抗菌剤の使用実態、市販抗菌加工製品の抗菌力評価及び抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響に関する研究

1. 抗菌製品の市販実態と製品表示からみた抗菌剤の使用実態

今年度の調査製品数は1163製品であった。細分類の薬剤まで判明した製品は466製品(判明割合40.1%)であった。製品の種類により使用薬剤は特徴があり、判明割合も異なっていた。天然有機系薬剤使用製品が増加しているが、これらの薬剤成分や成分含有率は明らかでないものが多い。これらの薬剤に関しては、さらなる安全性評価が必要と考えられた。

2. 市販抗菌加工繊維製品の抗菌力評価

抗菌力は有機系や無機系薬剤使用製品のほうが強く、天然有機系薬剤使用の製品

は弱い傾向を示した。両評価法の結果ともに、グラム陽性菌 *S. aureus* が一番抗菌製品の影響を受けやすい事が分かった。この菌は、皮膚常在菌中の好気性菌の大半を占める *Staphylococcus* 属 (*St* 属) に属する。つまり、抗菌製品によって皮膚常在菌のバランスを崩す可能性が示唆された。

3. 抗菌加工製品が皮膚常在菌へ及ぼす影響

明らかな季節変動は見られず、加工靴下着用での変化もなかった。足裏から採取された好気性菌は70~100%が *St* 属(耐塩性菌)であった。優勢菌(採取できた菌の50%以上を占める菌種)として3種の菌が確認できた。*St* 属菌3種 (*S. aureus* と足裏より採取した皮膚常在菌) と *K. pneumoniae* の4種の菌を用いて、市販靴下の抗菌力評価を行った。その結果、抗菌靴下に対しては、*St* 属3種の菌は、菌間で若干の感受性の違いは有るものの、*K. pneumoniae* と比べると感受性が高いことが認められた。

4. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出に関する研究

4-1. 人工汗・唾液による無機系抗菌剤からの金属溶出

標準加工布及び市販製品ともにCu、Znの溶出量が多かった。Agの溶出は標準加工布、市販製品ともに少なかった。また、Crの溶出は殆ど見られなかった。人工唾液での溶出試験の結果、抗菌靴下からCuのEKOTEX基準値である25ppmに近い20ppmのCuが溶出した。

4-2. 無機系抗菌剤加工布の抗菌力評価

Cu及びAg(Agゼオライト、AG300)加工布の抗菌力が、*S. aureus* 及び *K. pneumoniae* に対して高かった。*S. aureus* に対してはZn加工布も抗菌効果を示した。

4-3. 無機系抗菌剤の抗菌評価

標準金属イオン液のMICの大きさはAg>

Zn>Cu・Crの順であった。金属ゼオライト溶出液、金属ゼオライト分散液の発育阻止効果は、Agゼオライトに認められたが、Cu、Zn、Crゼオライトには認められなかった。次に、人工汗・唾液での標準加工布溶出液のMIC及び殺菌効果(MBC)を調べた。人工汗溶出液の発育阻止効果はなく、殺菌効果はCuゼオライト加工布に認められた。人工唾液溶出液では、発育阻止効果及び殺菌効果共に認められたが、その原因は人工唾液成分の乳酸によることが分かった。

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に関する研究

既存物質で認可申請がされている物質については、RTECS上からも比較的毒性データがそろっていた。皮膚刺激性及び感作性についてはRTECS上のデータが少なく、分担研究者の結果から強度を推定した。抗菌加工製品の市場調査の結果、著しく抗菌化率が拡大している製品分野は、肌着、下着であり、包丁、冷蔵庫、便器及びふきんも伸びている。繊維製品には有機系抗菌剤としてはヒノキチールやヒバ油、無機系では銀、ゼオライトでの加工が確認されている。壁紙やじゅうたん、及びそれらに使用される塗料や接着剤等にはFPI、DMPFS、TPN、IPBC、CPIP及びBECDIPが、木材防腐剤にはBECDIP、IPBC、CPIP等が検出されている。特に欧州では、DMPFS及びTPNは木材防腐剤及び防汚剤として、IPBCは木材防腐剤、殺虫剤、殺ダニ剤として、TCMTBTは防汚剤として継続使用するための申請がされ、評価のために早急な審査書類の提出が求められている。こうした抗菌剤については、我が国でも安全性評価の優先順位を高くする必要があると考えられる。

IV 抗菌剤の変異原性の整理と評価、抗菌剤のマウスリンフォーマ試験による変異原性の評価

家庭用品の遺伝毒性を評価するための試

験として、これまでは細菌を用いる復帰突然変異試験とは乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が一般的に用いられてきた。抗菌活性を示さない化学物質に関しては、この組み合わせで遺伝毒性は的確に評価出来るものと考えられる。しかし、抗菌剤に関しては、細菌を用いる試験系で、復帰突然変異誘発性を正確に評価できるとは考えがたい。そのため、細菌を用いる復帰突然変異試験の代替法としてマウスリンフォーマTK試験が考えられる。これら両試験の結果の一致率に関しては、全体で63.6%であり、また、より多くのがん原性物質に対して陽性結果を与えることが判明し、ハザード同定法としては適用可能なものと考えられる。家庭用品の抗菌剤を評価する場合にも、標準的な組み合わせにマウスリンフォーマTK試験を追加することにより、よりの確な遺伝毒性の評価が可能になる。

V 抗菌剤の皮膚感作性及び生殖・発生毒性に関する研究

1. 抗菌剤の皮膚感作性(モルモットマキシメーション法)の整理と評価-実験動物を用いた皮膚感作性の定量的評価法-GPMTで陽性であった17種のうち13種がLLNAで陽性反応を示した。各抗菌剤の最低感作誘導濃度について、GPMTとLLNAで求められた値を動物当たりの投与量($\mu\text{g}/\text{匹}$)に換算した後に比較したところ、両者の間に一定の関係性はみられず、その比率(LLNA/GPMT)は最低で0.05倍、最高で1250倍と広範囲にわたっていた。同様にGPMTで求められた各抗菌剤の最低惹起濃度とLLNAで求められた最低誘導濃度をエリア濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)に換算した後に比較したところ、両者には比較的良好な相関がみられた($r = 0.73$)。またその濃度比は最低で1倍、最高で1466倍であり、各抗菌剤のモルモットでの惹起に要する最低濃度は常にマウスでの最低誘導濃度よりも低濃度であった。近年、感作性物質へのヒトの最低誘導濃度

は LLNA で得られる最低誘導濃度とよく
相関するという報告がなされている。一
方、ヒトの最低惹起濃度に関する知見は
非常に限られている。以上の結果は、従
来あまり検討されて来なかった感作性
物質へのヒトの最低惹起濃度を LLNA の
データより推定できる可能性を示唆す
るものである。

2. 抗菌加工製品中の皮膚感作性物質 の検索法と実用例への適用

市販抗菌製剤から単離した有機ヒ素系
抗菌剤について GPMT を実施した結果、皮膚
感作性を有することが確認された。従って
市販抗菌製剤では皮膚感作性が確認できな
ったが、原因とされる抗菌剤の単離により
実験動物で皮膚感作性が再現できたことか
ら、抗菌剤の単離が重要であると思われた。

抗菌剤の簡易スクリーニング法に関し
て、選択した 5 種の抗菌剤は有機金属系化
合物や 4 級アンモニウムを含む化合物を含
み、質量分析計付きガスクロマトグラフ
(GC/MS) による一斉検出は困難であったが、
LC/MS では極性有機溶媒系 GPC カラムによ
り分離を行うことにより、有機ヒ素系抗菌
剤を含むこれらの抗菌剤のピークが同時に
得られた。従って種々抗菌剤の一斉検出が
可能であり、様々な抗菌加工製品について
も応用が可能であると思われた。

4. 抗菌剤の生殖・発生毒性の整理と評 価-抗菌剤の内分泌かく乱性の in vitro スクリーニング法による評価-

今回採用した ER 結合試験および YES 試
験により家庭用品に使用される抗菌剤の内
分泌かく乱作用(エストロゲン作用)に関す
る評価が可能であることがわかった。本研
究で ER 結合試験により陽性となった抗菌
剤は 12 種、YES 試験で陽性となった抗菌
剤は 1 種であった。これらの *in vitro* 試験
で陽性となった抗菌剤についてはさらなる
スクリーニング法による評価が必要と考え
られる。

VI 抗菌剤・抗菌加工製品による耐性菌の 発生に関する評価、身体の部位別にみ た皮膚常在菌の実態調査に関する研 究

供試した抗菌剤はいずれも長期継続暴露
することにより微生物が抵抗性を示した。
この抵抗性株について、抗菌剤に対する馴
化または耐性獲得の関連性を復帰試験で確
認したところ、多くは前者であった。また、
抵抗性株で明らかなタンパク発現を認めて
おりこのことが抵抗性とどのように関わる
か、さらに研究する必要がある。

D 結論

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
態調査の結果からは、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。

抗菌剤について、具体的な健康被害の事
例が報告されていないとしても、要注意で
ある。すなわち、抗菌・防臭、防ダニ、防
虫、防カビ等の加工剤として使用されてい
る化学物質には、農業、工業、医療等の他
の分野において農薬や殺菌剤として使用さ
れているものや、それらと構造的に非常に
類似しているものがある。したがって、皮
膚感作性ととともに、変異原性、生殖・発生
毒性、内分泌かく乱性、神経毒性等につい
ても十分注目していく必要がある。

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に、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。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。

すなわち、①抗菌剤の毒性試験データをもとに、抗菌剤の毒性の強度を確認する、②抗菌剤の加工濃度、抗菌加工製品を用いた溶出試験（溶出溶媒として20%エタノール、人工汗、人工唾液等を使用する）の結果をもとに、どのくらいの量の抗菌剤が抗菌加工製品から脱離し、汗等によって皮膚へ、あるいは揮散して室内空気中へ移行していくかを予測する、③抗菌加工製品の用途、製品のサイズ、使用時間、使用頻度を考慮しながら、皮膚あるいは呼吸器系を通じたヒトへの曝露量を予測し、抗菌剤への曝露に伴うリスクの大きさを算出する。

今後、抗菌加工製品の有害性情報に関して、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健康被害の事例情報（種類、重症度）を具体的に記載する等、消費者にも理解し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。

E 健康危害情報

なし

F 研究発表

1 論文発表

- 1) Nakashima, H., Miyano, N., Sawabe, Y. and Takatuka T.: Photolysis and Antimicrobial Activity of Hinokitiol in Antimicrobial/Deodorant Processed Textiles. *Sen' i Gakkaishi*, 58 (4), 129-134 (2002).
- 2) Nakashima, H., Onji, Y. and Takatuka T.: Analysis of Thujopsene in

Antimicrobial/

Deodorant Processed Textiles as an Index of Hiba Oil. *Sen' i Gakkaishi*, 59 (4), 145-152 (2003).

- 3) 中島晴信、宮野直子、高塚 正、荒川泰昭：抗菌加工繊維製品中のヒノキチオール分析法と光分解による抗菌効果の増強、*微量栄養素研究*, 21, 25-35 (2004)
- 4) 中島晴信、鹿庭正昭：日本における化学物質等安全データシート (MSDS) の整備状況と安全性情報の開示度に関する調査研究、*大阪府立公衆衛生研究所研究報告*, 42, 31-42 (2004)
- 5) 中島晴信、宮野直子、松永一郎、中島ナオミ：抗菌加工製品分類表の作成と市販製品の経年推移、*大阪府立公衆衛生研究所研究報告*, 42, 43-55 (2004)
- 6) 宮野直子、中島晴信、松永一郎：抗菌防臭加工靴下の皮膚常在菌への影響、*大阪府立公衆衛生研究所研究報告*, 42, 9-13 (2004)
- 7) Hamada, S., K. Nakajima, T. Serikawa and M. Hayashi (2003) The effect of aging on the results of the rat micronucleus assay, *Mutagenesis*, 18, 273-275
- 8) Hamada, S., K. Nakajima, C. Namiki, T. Serikawa, and M. Hayashi (2003) Sex differences in the chemical induction of micronuclei in the rat, *Environ. Mutagen. Res.*, 25, 33-37.
- 9) Kirkland, D.J., M. Hayashi, J.T. MacGregor, L. Müller, L.M. Schechtman, and T. Sofuni (2003) Summary of major conclusions- the 3rd International Workshop on Genotoxicity Testing- , *Mutat. Res.*, 540, 123-125.
- 10) Müller, L., D. Blakey, K.L. Dearfield, S. Galloway, P. Guzzie, M. Hayashi,

- P. Kasper, D. Kirkland, J.T. MacGregor, J.M. Parry, L. Schechtman, A. Smith, N. Tanaka, D. Tweats, and H. Yamasaki (2003) Strategy for genotoxicity testing and stratification of genotoxicity test results- report on initial activities of the IWGT Expert Group, *Mutat. Res.*, 540, 177-181.
- 11) Yamano T, Shimizu S, Noda T. Allergenicity evaluation of Bioban CS-1135 in experimental animals. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 339-343.
- 12) 清水 充、山野哲夫、野田 勉：10,10'-oxibis-10H-phenoxarsine を含む抗菌剤のモルモットにおける感作性試験、大阪市環境科学研報告、2002: 64: 54-57
- 13) 森脇 洋、清水 充、田中正宣、鶴保 謙四郎：LC/MSによるアレルギー性化学物質の検出とスクリーニングへの応用、全国環境研会誌、2004: 29: 121-125
- 14) 清水 充、山野哲夫、野田 勉：ラットの胎生期および新生児期に4-nonylphenolあるいはbisphenol Aを暴露したときの雌雄生殖器官への影響-雌雄生殖器官の組織学的変化-。大阪市環境科学研報告 2003: 65: 17-23
- 15) 清水 充、山野哲夫、野田 勉：異なる週齢のラットを用いた子宮肥大試験とHershberger試験。大阪市環境科学研報告 2003: 65: 9-16
- 2 学会発表
- 1) 鹿庭正昭：第42回全国衛生化学技術協議会において発表予定
- 2) 中島晴信、宮野直子、高塚 正、荒川泰昭：抗菌加工繊維製品中のヒノキチオールの分析法と光分解による抗菌効果の増強、第21回微量栄養素研究会シンポジウム 京都、(2004)。
- 3) 中島晴信、大嶋智子：抗菌加工製品に使用されている無機系抗菌剤の分析、第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム 静岡、(2004)。
- 4) 宮野直子、中島晴信、松永一朗：抗菌防臭加工剤の安全性評価(30)-市販抗菌加工製品(寝具類)の抗菌力評価-、第41回全国衛生化学技術協議会山梨、(2004)。
- 5) 中島晴信、宮野直子、松永一朗、中島ナオミ：抗菌防臭加工剤の安全性評価(31)-抗菌加工製品分類表の作成と市販製品の経年推移-、第41回全国衛生化学技術協議会山梨、(2004)。
- 6) 中島晴信、鹿庭正昭：抗菌防臭加工剤の安全性評価(32)-日本における化学物質安全性データシート(MSDS)の整備状況と情報開示度に関する調査研究-、第41回全国衛生化学技術協議会山梨、(2004)。
- 7) 中島晴信、宮野啓一、後藤純雄：抗菌防臭加工剤の安全性評価(33)-抗菌剤2-chloroacetamide(CAA)の分析法-、第41回全国衛生化学技術協議会山梨、(2004)。
- 8) M. Hayashi: Newly development of in vivo micronucleus assay. ASIATOX III, Chiang Mai, 2004.
- 9) M. Hayashi: Strategy for safety assessment of food and related chemicals based on genotoxicity assay data. International Symposium on Risk Assessment Strategy in Genotoxicity of Food and Related Substances, Tokyo, 2004.
- 10) M. Hayashi: Regulatory perspective on data gaps in Japan, HESI Workshop on DNA Adducts: Biological Consequences and Application to Risk Assessment, Washington DC, 2004.

- 11) 林 真：げっ歯類を用いる小核試験の基礎研究ならびにその行政面への応用、第33回日本環境変異原学会、長崎、2004.
- 12) 山野哲夫、清水充、野田勉、モルモットおよびマウスを用いた皮膚感作性の定量的評価法の比較、第41回全国衛生化学技術協議会年会（2004）
- 13) 清水充、山野哲夫、野田勉、家庭用品に使用される抗菌剤等のモルモットにおける皮膚感作性（その8）、第41回全国衛生化学技術協議会年会（2004）
- 14) 清水 充、山野哲夫、野田 勉：市販抗菌剤から単離した有機金属系抗菌剤の皮膚感作性、第41回全国衛生化学技術協議会年会（2004）
- 15) 李東熙、相原真紀、朴奉柱、朴鍾哲、高鳥浩介：抗菌剤の継続暴露による抵抗性評価、第31回日本防菌防黴学会大会発表（東京）、2004

G 知的所有権の取得状況
なし

平成 16 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）
分担研究報告書

抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態、健康被害の発生実態及び原因究明、抗菌剤の毒性（ハザード）評価法、抗菌加工製品の曝露評価法、抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）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

「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」の分担研究として、以下の 3 項目について、抗菌剤（抗菌防臭剤、制菌剤）とともに、抗菌加工製品に併用される場合が多い防腐剤、防カビ剤、防虫剤・防ダニ剤、芳香剤・消臭剤・脱臭剤・防臭剤等についても検討対象としながら、調査研究を進めた。その結果、以下のような検討結果を得た。

- I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析
- II 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析
- III 抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート（MSDS）・製品表示・ホームページ等を通じた情報提供の検討
- IV 抗菌剤の毒性（ハザード）評価法：皮膚感作性試験法における *in vivo* 法の GPMT 法に対する *in vitro* 法の LLNA-DA 法（non-RI 法）の有用性に関する検討
- V 抗菌加工製品における曝露評価法：有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討

I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析

1990 年代では、繊維製品では有機系抗菌剤の使用頻度が高く、無機系：有機系がほぼ同程度であったが、日用品（プラスチック製品）、家電製品では無機系が主に使用されていた。2000 年代になって、繊維製品も含めて 3 つの製品群ともに、有機系から無機系あるいは天然有機系への切り替えが一層促進されていた。

日用品（プラスチック製品）、繊維製品、失禁ケア用品では、天然有機系抗菌剤として、ヒノキチオール、キトサン、カテキン（緑茶、柿）が有効成分として頻度高く挙げられていた。一方、ヒバ油、ユーカリ油、緑茶エキス等、植物抽出物・ハーブ抽出物（エキス、オイル）等は多成分混合物であり、有効成分名を表示しないまま使用されている場合も多かった。今後、使用実態がほとんど明らかにされていない多成分混合物系の天然有機系抗菌剤については、代表的な含有成分を指標として分析調査を実施し、使用実態、健康リスクの程度を明らかにすることが必要である。

II 抗菌加工製品による健康被害の発生実態：消費者アンケート調査・文献調査等による健康被害の種類、原因化学物質・原因製品の関連性の解析

1990 年代前半までは、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健康被害の事例がほとんどで、一般消費者における事例報告は稀であった。ところが、1990 年代後半以後では、有機系抗菌剤で抗菌加工された、身近で使用される繊維製品・プラスチック製品によるアレルギー性接触皮膚炎（ACD）事例が報告されるようになり、原因化学物質は有機系抗菌剤であったことが確認されていた。その一方、消費者でのアンケート調査の結果では、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

までであったことが示された。なお、無機系あるいは天然有機系抗菌剤による事例報告は見当たらなかった。

III 抗菌加工製品における製品情報の伝達（リスクコミュニケーション）：消費者アンケート調査、店頭調査等による化学物質等安全データシート（MSDS）・製品表示・ホームページ等を通じた情報提供の検討

消費者アンケート調査の結果、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。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。

IV 抗菌剤の毒性（ハザード）評価法：皮膚感作性試験法における *in vivo* 法の GPMT 法に対する *in vitro* 法の LLNA-DA 法（non-RI 法）の有用性に関する検討

有機系抗菌剤とともに、現在使用頻度が高くなってきている天然有機系抗菌剤については、ACD 等の原因となる可能性が指摘されており、皮膚感作性評価を確実、迅速に実施することが求められている。そこで、皮膚感作性試験法について、現在汎用されている *in vivo* 法のモットマキシミゼーション法（Guinea Pig Maximization Test, GPMT 法）の代替試験法として、日本において開発された Local Lymph Node Assay (LLNA)-DA 法（ダイセル法、non-RI 法）について、*in vivo* 法の GPMT 法に比べて、LLNA-BrDU 法（non-RI 法）と同様に、*in vitro* 法であることから動物愛護の点に配慮した試験法であるとともに、皮膚感作性試験法として比較的弱い皮膚感作性物質も評価できることが確認できた。さらに、試験に要する経費が低減でき、時間も短縮できるという有用性をもっている。

現在、LLNA 法は、OECD ガイドライン以外では、公的な皮膚感作性試験法として採用されていない。家庭用品に使用される化学物質の皮膚感作性の評価において、LLNA 法を皮膚感作性物質の一次スクリーニング法として活用し、LLNA 法により皮膚感作性ありと確認された化学物質について GPMT 法により皮膚感作性を最終的に確認し、交叉アレルギー性の確認を行う方法と位置づける皮膚感作性評価システムを構築することをめざしている。

V 抗菌加工製品における曝露評価法：有機系抗菌剤等における、汗・唾液等を介した抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出試験法の検討

脂溶性化合物の溶出量は、唾液 > 汗 > 水 = 人工汗（塩基性）= 人工汗（酸性）の順であった。すなわち、唾液が汗よりも溶出力が大きいこと、また人工汗（酸性、塩基性）、水ではほとんど溶出力に差がなく、いずれも汗や唾液の代替溶媒としては不適であることが確認できた。

抗菌加工製品からの抗菌剤の溶出しやすさの指標として、ヘキササン抽出量を測定することとした。また、抗菌加工製品を用いた溶出試験の溶出溶媒（候補）としては、JIS、DIN 等の規格に記載されている人工汗（酸性、塩基性）、人工唾液とともに、食品衛生法で脂溶性食品用擬似溶媒として採用されている 20%エタノールを含めたエタノール-水混液を用いることとした。

抗菌加工試作品について、抗菌剤としては、実際に ACD の原因となったことが報告されている有機系抗菌剤の 1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン (BIT)、2,3,5,6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン (TCMSP)、10,10'-オキシビス(フェノキシ)アルシン (OBPA) 等を選定した。材質としては、使用頻度が高いポリ塩化ビニル (PVC)、ポリウレタンの 2 種を選定した。抗菌加工方法として、PVC、ポリウレタンのベース部分に抗菌剤を練り込み、最表面をアクリル系あるいはウレタン系表面処理液で表面処理し、シート状の試作品を調製した。

I 抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態：用途別、タイプ別の解析

A 目的

抗菌剤・抗菌加工製品の使用実態について、日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品等の用途別に、文献調査、店頭調査等により、1990年代、2000年代で、どのように変化したかを比較検討することとした。さらに、天然有機系抗菌剤について、無機系、有機系抗菌剤と対比させながら、抗菌剤のタイプによって使用実態がどう変化してきたかを調査することとした。

B 研究方法

日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品における抗菌剤の使用実態について、文献調査、店頭調査（製品カタログ、製品表示等からの製品情報の収集）等により、1990年代、2000年代での製品情報（製品カタログ、製品表示等）を比較した。また、家電製品のうち、電気掃除機（本体フィルタ、紙パック）、エアコン（フィルタ）、空気清浄機（フィルタ）について、店頭調査により、製品カタログ・製品表示等を収集し、比較した。

また、失禁ケア用品について、製品カタログ・製品表示・メーカーホームページの検索、メーカーへの問い合わせ等により、抗菌・消臭加工剤の使用実態等を調査した。

さらに、天然有機系抗菌剤について、日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品、失禁ケア用品等において、どのような有効成分が使用されているか、抗菌加工製品における使用頻度がどの程度かを調査した。

C 結果及び考察

1 抗菌加工製品：日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品

日用品（プラスチック製品）、繊維製品、家電製品における抗菌剤の使用実態について、文献調査、店頭調査等により、1990年代、2000年代での変化を比較した。その結果、1990年代では、3つの製品群のうち、繊維製品では有機系抗菌剤の使用頻度が高く、無機

系：有機系がほぼ同程度であったが、日用品、家電製品では無機系が主に使用されていた。2000年代になって、繊維製品も含めて3つの製品群ともに、有機系から無機系あるいは天然有機系への切り替えが一層促進されていた（表1～9）。

家電製品のうち、電気掃除機（本体フィルタ、紙パック）、エアコン（フィルタ）、空気清浄機（フィルタ）について、製品表示の店頭調査を実施した。その結果、いずれの本体・フィルタ類については、抗菌剤として無機系（チタン、銀、銅等）、天然有機系（カテキン類、キトサン等）の使用がほとんどであった。

それに対して、紙パックについては、1990年代では、有機系抗菌剤、防虫剤の使用が一般的であった。2000年代では、防虫剤の記載がなくなった。抗菌剤については、多層フィルタの採用により抗菌加工なしの製品とともに、抗菌剤として無機系、天然有機系（フラボノイド）、依然有機系（クロルヘキシジン、ジンクピリチオン、チアベンダゾール）を使用したものと多種多様であったが、いずれも、具体的に化合物名が記載されていた。それに対して、「防カビ加工」と記載されていた製品では、具体的な化合物名が記載されておらず、成分情報が全く入手できなかった。1つの製品において、抗菌剤、防カビ剤という、同じバイオサイド関連薬剤にもかかわらず、情報提供に大きな差がある実態が確認できた。

2 抗菌加工製品：失禁ケア用品

従来から行われてきた「抗菌加工」とともに、「消臭加工」が付与された製品が増えている。その1つの製品群として、「失禁ケア用品」について、抗菌・消臭加工の実態を製品カタログ・製品表示・メーカーホームページの検索、メーカーへの問い合わせ等を通じて明らかにするとともに、メーカー間、メーカーから消費者への製品情報の伝達が、どのように行われているか、どこに問題点があるかをまとめてみた（表10～15）。

2001年7月以降、失禁ケア用品メーカー13