

## FDAの措置の根拠となる有効性及び安全性の情報について

平成 28 年 1 1 月 2 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課  
安全対策課

本資料は、本年9月2日、米国食品医薬品局（FDA）が発表したトリクロサン等19成分を含有する抗菌石けんを米国において1年以内に販売を停止する措置に関し、FDAの発表したFederal Registerに書かれた有効性及び安全性の評価を要約し、そこで引用された論文の概要をとりまとめたものである。

**1. 有効性に係る措置の根拠**

- 消費者向け抗菌石けん製品の使用によるリスクは、感染症の減少など、直接的な臨床上のベネフィットを示す研究と比較されなければならない。
  - (1) 消費者向け抗菌石けん製品を用いた洗浄による細菌の減少を評価する試験では、感染症の減少との間に相関を示すことができない。皮膚上の細菌を減少させることを証明しても、直接的な臨床上のベネフィットがない限り、一般的に有効と認識される (generally recognized as effective, GRAE) と支持するには十分ではない。
  - (2) 消費者用擦式消毒製品は石鹼と水が利用できない場合の使用を目的としているため、また、医療用抗菌製品の場合、研究デザインの限界と倫理的懸念により臨床試験を行えないため、それぞれ有効性の要件が異なり、本措置の対象とはならない。
  - (3) FDAのOTC規則において、OTC活性成分をGRAEと評価するための基準として、当該成分の有効性は、比較臨床試験によって示されることが義務づけられている。
  - (4) 2つの臨床試験<sup>1,2</sup>がランダム化盲検プラセボ対照試験として実施、公表され

<sup>1</sup> パキスタンにおいて、25地域を手洗い推進群に、11地域（306世帯）を対照群にランダムに割り付けた。25地域の手洗い推進群において、300世帯に抗菌石けん（トリクロカルバン1.2%含有）、300世帯に普通石けんを割り付けた。1年間毎週手洗い推進群の各世帯を訪問し手洗いを推進し、すべての世帯での症状を記録した。普通石けん使用群の世帯における5歳未満の小児で、対照群と比べて肺炎の発生率が50%（95%信頼区間：-65%～-34%）低下し、15歳未満の小児で、対照群と比べて下痢の発生率が53%（95%信頼区間：-65%～-41%）低下した。一方、疾患の発生は、抗菌石けん使用群と普通石けん使用群において有意な差は認められなかった。

（Luby, S. P., et al. (2005) Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial, *Lancet*, 366, 225-233）

<sup>2</sup> 米国で、掃除、洗濯及び手洗いに際して、トリクロサン等を含有する抗菌又は非抗菌の市販製品を使用するよう世帯を無作為に割り付けた。48週間、衛生習慣や感染症の症状を調査したところ、いずれの症状においても、抗菌製品使用群と非抗菌製品使用群において有意な差は認められなかった。（Larson, E. L., et al. (2004) Effect of Antibacterial Home Cleaning and

ており、感染症の減少など直接的な臨床上のベネフィットを評価する臨床試験は実現可能である。

(5) 高齢者や免疫抑制状態の人など細菌感染に対する脆弱性が増加している集団が存在する可能性は承知しているが、このような集団において、消費者向け抗菌石けん製品の使用により、非抗菌石けんと水の使用を上回るベネフィットを示すデータは未だに不足している。

○ しかし、対象成分に関して提出されたデータは、普通石けんと水の使用に比べて、追加のベネフィットを実証するのに十分ではなく、利用可能なデータでは、消費者向け抗菌石けん製品に使用される本措置の対象成分を GRAE として支持するものとなっていない。

## 2. 安全性に係る措置の根拠

### ① 総論

○ 対象成分への全身暴露は、従前考えられた以上に高いことが示唆され、全身暴露と長期間の使用による潜在的リスクに関する情報が得られている。

○ 広範囲による抗菌製品の使用により、細菌の耐性出現（抗生物質に対する交差耐性の出現を含む）に影響があることが示唆されている。

(1) 抗菌剤やいくつかの抗生物質に対する感受性の低下を伴って耐性を発現している細菌は、様々な自然環境から単離されている<sup>3,4</sup>。天然の微生物群において、抗菌剤耐性群の率は今のところ低いが、抗菌成分の継続した過剰使用は耐性微生物を発現させる可能性がある。

(2) 一方で、抗菌剤と抗生物質に対する耐性の相関の有無については、有意な

---

Handwashing Products on Infectious Disease Symptoms: A Randomized, Double-Blind Trial, *Annals of Internal Medicine*, 140, 321-329)

<sup>3</sup> トリクロサンを含む4成分の抗菌剤における 3319 の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) の分布を検討したところ、ほとんどの場合、MIC 及び MBC の値は正規分布を示したが、エンテロバクターのクロルヘキシジン感受性 (MIC、MBC) 及びトリクロサン感受性 (MBC)、大腸菌及び黄色ブドウ球菌のトリクロサン感受性 (MIC、MBC) に、これらの殺生物剤に抵抗性の集団の存在を示す二峰性分布が認められた。(Morrissey, I., et al., (2014) Evaluation of Epidemiological Cut-Off Values Indicates that Biocide Resistant Subpopulations are Uncommon in Natural Isolates of Clinically-Relevant Microorganisms, *PLOS One*, 9, e86669)

<sup>4</sup> トリクロサンと抗生物質の一団に対する感受性の低下を調べられた 428 の非チフス性サルモネラ単離株の系において、トリクロサンに対する感受性が低下している単離株の多くが複数の抗生物質にも耐性を示していることを見いだした。(トリクロサン低感受性の割合は約 4%であったが、このトリクロサン低感受性菌株の 56%が多剤耐性であり、トリクロサン感受性菌株の耐性菌率 12%よりも高かった。)(Copitch, J. L., et al., (2010) Prevalence of Decreased Susceptibility to Triclosan in *Salmonella enterica* Isolates from Animals and Humans and Association with Multiple Drug Resistance, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36 247-251)

関連はあるとする研究結果<sup>4</sup>も、有意な関連はないとする研究結果<sup>5</sup>もある。  
(3) 細菌の抗菌剤に対する耐性獲得は、抗生物質への交差耐性の発現につながるのか、また、この発現は、抗生物質に対する耐性獲得の主因である抗生物質の過剰使用と関連においてどれほど重要なのか、という点を決定するためのデータは現在存在しない。

- 一般的に安全と認識される (generally recognized as safe, GRAS) と評価する必要最低限のデータとして、次のデータが必要とされる。
  - (1) 非臨床及び臨床の薬物動態、発生毒性及び生殖毒性、発がん性などの安全性データ
  - (2) ホルモン様作用の影響に関するデータ
  - (3) 細菌の耐性出現に関するデータ
- しかし、利用可能なデータでは、長期間、毎日繰り返し、対象成分を含む消費者向け抗菌石けん製品を使用する際の安全性を示すのに十分なデータは得られておらず、消費者向け抗菌石けん製品に使用される本措置の対象成分を GRAS として支持するものとなっていない。

## ② 成分各論（トリクロサン）

- トリクロサンの安全性データに関して以下の追加情報を要求したが、トリクロサンの安全性を示すのに十分な新たなデータは提示されず、消費者向け抗菌石けんに使用されるトリクロサンを GRAS として支持する十分な情報は得られていないと評価している。
  - (1) 動物の薬物動態
    - ・ 経口吸収、代謝、排出がハムスターとヒトで同等であるため、ハムスターのデータをヒトに外挿可能であり、経皮暴露でも経口暴露でも代謝は同様であるとの指摘に対し、ヒトとハムスターで薬物動態学的パラメータに多くの類似点があることは同意するが、利用可能なハムスターのデータに、トリクロサンの皮膚暴露の際のヒト代謝プロファイルと比較することができる皮膚薬物動態データは含まれていないとした。
    - ・ 提出されたデータを評価したところ、新たな動物の皮膚薬物動態研究<sup>6</sup>を

<sup>5</sup> トリクロサンがデンマークで上市される前の 1960 年代に集められた表皮ブドウ球菌単離株と、現在の単離株とを比較したところ、現在の単離株 64 株のうち 12.5%がトリクロサン耐性を示すが、1960 年代に集められた単離株では 34 株のうち耐性を示すものはなかった。一方、現在の単離株に対するペニシリン等 9 種の抗生物質に対する耐性とトリクロサン耐性には有意な関連はなかった。(Skovgaard, S., et al., (2013) *Staphylococcus epidermidis* Isolated in 1965 Are More Susceptible to Triclosan than Current Isolates, *PLoS One*, 8, e62197)

<sup>6</sup> マウスに 10 mg/kg/day 又は 100mg/kg/day の [<sup>14</sup>C(U)] トリクロサンを、72 時間毎に 13 週間、

除いては、追加のトリクロサンの薬物動態データは認められなかった。

## (2) 皮膚発がん

- ・ 変異原性試験や経口がん原性試験に基づく陰性の結果のみをもって、トリクロサンにおける皮膚発がん性試験が必要ないとは言えない。
- ・ トリクロサンは生活中で使われる様々な製品に含まれると考えられ、長期間使用することによって発がん性の可能性が高くなるかは、短期間の経皮毒性試験ではわからない。
- ・ 13 週間の経皮毒性試験において、用量依存的に皮膚の副作用が発現していることを踏まえ、より長期間（例：2 年間）の毒性研究を評価する必要性が高い。
- ・ 皮膚発がん試験は、現在 NCTR (National Center for Toxicology Research) で継続中であるが、現時点で完了しておらず、トリクロサンの皮膚発がん性に関する安全性の不足データを埋めることはできなかった。

## (3) 光分解と光毒性

- ・ 紫外線の下においてトリクロサンが光毒性や発がん性につながるかどうかは、現時点では不明である。
- ・ ヒトの皮膚におけるトリクロサンの光分解物質形成とその皮膚に対する影響の可能性について、安全性のデータの不足は埋めることはできていない。

## (4) ホルモン様作用

過去に行われた毒性学的、生殖発生毒性学的研究は、トリクロサンのホルモン様作用を評価できる特異的なエンドポイントが設定されていない。

- ・ トリクロサンの内分泌への影響について、ほ乳類を用いて検討した最近の文献を評価したが、エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンへのトリクロサンの影響を決定的に示すエビデンスはなかった。
- ・ 動物（ラット）への高用量処理において、トリクロサンはおそらく甲状腺を標的とする可能性がある<sup>7</sup>が、ラット及びヒトの2 種間におけるトリク

---

95%エタノールに混合し局所的に皮膚に投与したところ、吸収の用量依存的増加が示された。また、トリクロサンは血漿及び肝臓において投与 72 時間まで分布され、投与後 30 分で検出可能となり、最大約 8~12 時間後に血漿と肝臓の分布は最大に達した。血漿と肝臓で検出される主要代謝物は硫酸トリクロサンで、残りの代謝産物はトリクロサン・グルクロニドであった。最大レベルは投薬の 12~24 時間後であり、排出半減期は 9.3~23.1 時間であった。72 時間以上後に便中に排泄され、尿中排泄より 2.5~6 倍の量であった。(Fang, J. L., et al., (2014) Absorption and Metabolism of Triclosan After Application to the Skin of B6C3F1 Mice, *Environmental Toxicology*, 31, 609-623)

<sup>7</sup> 離乳メスラットを用いて、4 日間経口的にトリクロサン (0~1000mg/kg) を投与し、血清中のチロキシン (T4) 濃度を測定したところ、用量依存的な T4 濃度の減少が認められた。T4 への

ロサンがホルモン恒常性に与える生理学的・代謝的特徴は異なるため、ラットにおける甲状腺ホルモン濃度の変化をヒトに当てはめることは難しい。

- ・ 現在あるデータでは、ヒトへのホルモン様作用を推察することはできず、内分泌系への影響を評価するためには、臨床試験の実施が望ましい。

#### (5) 耐性

- ・ 通常使用するトリクロサンの濃度で耐性菌が発現するというエビデンスはないことは同意するが、トリクロサンの細菌への暴露は、通常使用する濃度に限らない。
- ・ 欧州委員会における消費者安全小委員会 (The European Commission's Subcommittee on Consumer Safety) は、いくつかの地域で検出されているトリクロサンの環境濃度は、耐性を生じるには十分であると主張している<sup>8</sup>。
- ・ トリクロサンへの耐性メカニズムを示すデータは多く示されており、そのいくつかは実際に確認されている。(2. ①総論参照)
- ・ トリクロサンへの耐性について、公衆衛生リスクを決定的に証明している研究はないが、トリクロサンへの感受性が減少している可能性が示唆されている。
- ・ トリクロサンの耐性菌出現によるリスクの大きさを評価できるデータは現在なく、トリクロサンの GRAS の評価にはそのデータが必要である。

### ③ 成分各論 (トリクロカルバン)

○ トリクロカルバンの安全性データに関して以下の追加情報を要求したが、トリクロカルバンの安全性を示すのに十分な新たなデータは示されず、消費者向け抗菌石鹸に使用されるトリクロカルバンを GRAS として支持する十分な情報はないと評価している。

- ・ ヒト及び動物での薬物動態データ
- ・ 皮膚発がん

---

影響に対するベンチマークドーズ (BMD) とその 95%信頼区間の下限值 (BMDL) は、それぞれ 69.7 mg/kg/day と 35.6 mg/kg/day であり、この結果は、トリクロサンがラットで甲状腺ホルモンの恒常性に影響を与えることを示すものである。(Crofton, K. M., et al., (2007) Short-term *in vivo* exposure to the water contaminant triclosan: Evidence for disruption of thyroxine, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 24, 194–197)

<sup>8</sup> 世界中の文献調査により、トリクロサンがヨーロッパ、アメリカ、カナダ、オーストラリア、日本、香港など様々な国の廃水処理場の流入水、流出水、固形物や、湖、川、海から広く検出されている。(例：川・湖の水では 1.4 ng/L-40000 ng/L、流入水では 20-86161 ng/L、流出水では 23-5370 ng/L など) (European Commission Scientific Committee on Consumer Safety, Final Opinion on Triclosan (Antimicrobial Resistance))

- ・ 発生毒性及び生殖毒性データ
- ・ ホルモン様作用
- ・ トリクロカルバン耐性及び抗生物質に対する交差耐性の発現の可能性を評価する研究データ

#### ④ 成分各論（ヨードフォア・ポビドンヨード）

○ 2013年時点では、ヨードフォア・ポビドンヨードの安全性データに関して、以下の情報が十分ではないと判断した。その後、耐性に関するデータが提出され、ポビドンヨードの菌への耐性の発現に関する追加データは、GRASの決定に際しては不要とされた。

##### (1) 皮膚暴露による吸収に関するヒト研究データ

- ・ 高分子ポビドンのヒト皮膚吸収におけるリスクはないと判断し、低分子ポビドンのデータを要求していたが、高分子を含め、ヨードフォアの皮膚吸収による安全性情報は不足している。

##### (2) 皮膚発がん

- ・ 局所投与は、全身暴露に比べて皮膚から検出される薬物量が多い。
- ・ 皮膚は初回通過効果による代謝を回避可能であり、皮膚への局所投与は経口投与と異なり皮膚における暴露量が多いため、皮膚発がん試験を免除することはできない。
- ・ 著しい全身での吸収がないことで皮膚発がん試験が不要であるとする論拠は不明であり、ヒトでのヨードフォアの吸収試験の実施により、皮膚発がん試験の必要性を減らすことはない。

##### (3) ヨード耐性及び抗生物質に対する交差耐性の発現の可能性を評価する研究データ

- ・ ポビドンヨードなどヨード含有の殺菌剤は、非特異的な殺菌剤として、作用すると考えられている。ポビドンヨードは、現在市販されている製品中の濃度より低い濃度で活性を有する<sup>9</sup>。
- ・ 文献検索で、ポビドンヨードの致死的な濃度に満たない濃度での暴露の反復後、耐性菌株を選別することを検討した2つの研究があった<sup>10,11</sup>が、

<sup>9</sup> 黄色ブドウ球菌（グラム陽性菌）、大腸菌（グラム陰性菌）、カンジダ・アルビカンス（真菌）の電子顕微鏡検査による細胞超微細構造に対するポビドンヨードの影響と、酵素活性の変化とヌクレオチド流出を調べた。細胞超微細構造へのポビドンヨードの影響は、0.025%の濃度で認められ、酵素(β-ガラクトシダーゼ)活性低下とヌクレオチド流出は、0.42%及び0.83%の濃度で認められた。(Schreier, H., et al., (1997) Molecular Effects of Povidone-Iodine on Relevant Microorganisms: An Electron-Microscopic and Biochemical Study, *Dermatology*, 195, 111-116)

<sup>10</sup> ヨードの耐性について検討するため、緑膿菌2株、大腸菌2株、クレブシエラ・エロゲネス2

いずれの研究も耐性菌株を同定しなかった。

- ・ ポビドンヨード製剤の *Burkholderia cepacia* のコンタミが報告されているが、この菌の抗菌剤への感受性は確立されたことがなく、元から有する耐性なのか、抵抗性を増したもののなのかは不明である。
  - ・ また、文献検索ではポビドンヨードが耐性を発現するとの研究は見当たらない。
  - ・ ポビドンヨードが低濃度で非特異的抗菌活性を有すること、耐性を発現するとの研究がないことを踏まえると、ポビドンヨードが耐性を発現するという懸念については、現時点でこれを裏付けるデータは不十分であり、ポビドンヨードの菌への耐性の発現に関する追加データは、GRAS の決定に際しては不要である。
- 消毒洗浄剤は人生を通してあらゆる場面での使用が予想され、慢性的な使用が想定される。(ICH ガイドラインでは6ヶ月以上の使用(繰り返し、間欠的な使用を含む)が慢性的な使用とされている。)
- したがって、たとえ期間を限定した使用を推奨する表示があったり、応急処置等、他の使用目的を示す表示があったとしても、消費者向け抗菌石けん製品としての使用を示す表示がされるならば、長期(慢性)暴露試験は GRAS の決定に必要。

---

株、セラチア・マルセッセンス 1 株の抑制濃度以下での継代培養によって、ポビドンヨードに対する耐性形成の可能性について調べたが、20 回継代後、親株と 20 代目の間に、最小発育阻止濃度(MIC)、最小殺菌濃度、死滅時間に有意な差は認められなかった。(Houang, E. T., et al., (1976) Absence of bacterial resistance to povidone iodine, *Journal of Clinical Pathology*, 29, 752-755)

<sup>11</sup> プロテウス属、セラチア属、シュードモナス属の菌は、クロルヘキシジンに対して *in vitro* で 5~8 回継代後に耐性を示し、塩化ベンザルコニウムについても交差耐性が認められたが、ポビドンヨードについて耐性は発現しなかった。(Prince, H. N., et al., (1978) Drug resistance studies with topical antiseptics, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67, 1629-1631)