

トリクロサンの安全性に関する追加的情報

平成28年11月28日

医薬・生活衛生局安全対策課

トリクロサンに関しては、Federal Resisterにおいて措置の根拠として示されている安全性に関する情報のほか、アレルギーに関連する因子の一つである可能性に関する研究報告が発表されており、PubMedで検索された主要なものを紹介する。

1. 関連文献の概要

(非臨床関連)

文献1 : Anderson, S. E., et al., (2013) Exposure to Triclosan Augments the Allergic Response to Ovalbumin in a Mouse Model of Asthma, *Toxicological Sciences*, 132, 96–106

喘息のマウスモデルにおいて、卵白アルブミン（OVA）に対する過敏反応へのトリクロサンの皮膚暴露の影響を調べた。OVA 単独暴露マウスと比較して、OVA・トリクロサン（0.75～3%）の共暴露マウスにおいて、脾臓重量（3%）、OVA 特異的 IgE（3%）、IL13mRNA の発現（3%）、肺好酸球数（0.75%）の有意な増加が示され、また、溶媒対照群及び OVA 単独対照群と比較して、OVA・トリクロサン（0.75～3%）共暴露群において、OVA 特異的および非特異的な気道過敏性の有意な亢進が示された。なお、本研究では、トリクロサン単独の暴露ではアレルギー性は示されなかった。

文献2 : Marshall, N. B., et al., (2015) Triclosan Induces Thymic Stromal Lymphopoietin in Skin Promoting Th2 Allergic Responses, *Toxicological Sciences*, 147, 127–139

トリクロサン（0～3%）を OVA 感作マウスの耳介背面皮膚に 24 時間間隔で最大 12 日間局所的に投与したところ、3%暴露群において、皮膚組織における胸腺間質性リンホポエチン（TSLP）及び炎症性サイトカインである IL-1 β 及び TNF- α の発現が有意に増加し、IL-25、IL-33、IL-1 α の発現が有意に減少した。また、流入領域リンパ節の CD86/GL7 発現活性化 B 細胞、CD80/CD86 発現活性化樹状細胞、GATA-3/OX-40/IL-4/IL-13 発現活性化 Th2 細胞、IL-17 A+発現 CD4 T 細胞を有意に増加させた。トリクロサンの皮膚暴露によるアレルギー反応の増幅は、Th2 反応を促進することにより引き起こされることが示唆された。

文献3 : Anderson, S. E., et al., (2016) Investigations of immunotoxicity and allergic potential induced by topical application of triclosan in mice, *Journal of Immunotoxicology*, 13, 165–172

マウスモデルを用いた経皮暴露後のトリクロサンの免疫毒性を評価したが、トリクロサンは感作物質であることは確認されなかった。

しかし、マウスの耳介背面皮膚へのトリクロサン 28 日間連続暴露後、トリクロサン濃度 1.5%及び 3.0%暴露群において肝臓重量の有意な増加を認め、3.0%暴露群において脾臓重量及び血小板数の有意な増加を認めた。また、脾臓では B 細胞、T 細胞、樹状細胞および NK 細胞数の増加を認めなかったが、皮膚流入領域リンパ節では 1.5%暴露群及び 3.0%暴露群でこれらの細胞の有意な増加を認め、3.0%暴露群のリンパ節では樹状細胞の比率の増加も認めた。この結果は、マウスモデルにおいて、トリクロサンへの皮膚暴露が免疫系への刺激を誘発することを示唆している。

文献 4 : Tobar, S., et al., (2016) Triclosan promotes epicutaneous sensitization to peanut in mice, *Clinical and Translational Allergy*, 6, 13

6 週間、週に 1 回、1%トリクロサン存在下又は非存在下で、5、50 又は 500 μ g のピーナッツ抽出物をマウスの耳介に塗布し経皮暴露させた。その結果、50 μ g のピーナッツ抽出物を暴露させた際に、トリクロサン共暴露群において、ピーナッツ単独群に比べて有意にピーナッツ特異的 IgE 抗体及び IgG1 抗体の増加を認めた。

トリクロサンがマウスにおいてピーナッツ皮膚感作を増幅することが示唆された。

(臨床関連)

文献 5 : Wong, C. S. M and Beck, M. H., (2001) Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial handwashes, *Contact Dermatitis*, 45, 307

47 歳の看護見習いの女性が 19 ヶ月に及ぶ過敏性手発疹を呈し、トリクロサンのパッチテストが陽性だった症例報告。スイスのグループの 1 年間の試験で陽性反応が 0.8%であったなど、トリクロサンは感作性が低いと考えられているが、いくつかトリクロサンの接触皮膚炎の症例が報告されていることから、パッチテストがなされず、特に医療職では見逃されているケースもあり得ると考察している。

文献 6 : Schena, D., et al., (2008) Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema *Dermatologic Therapy*, 21, S35–S38

湿疹性皮膚炎患者におけるトリクロサンおよびトリクロサン含有クリーム of 感作可能性を評価するため、慢性湿疹の患者 275 人に対し、標準的なパッチテストシリーズ並びにトリクロサン及びトリクロサン含有クリームでパッチテストを実施した。その結果、2 例はトリクロサンに対して陽性反応を示し、4 例はトリクロサン含有クリームに対して陽性反応を示した。本研究は、トリクロサンが湿疹の影響を受けた高リスク患者であっても、耐受性が高く、感作性が非常に低いことを示唆している。

文献7 : Savage, J. H., et al., (2012) Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130, 453-460.

2005-2006年の米国国民健康栄養調査から、6～18歳の860例を対象に、トリクロサン等の尿中濃度と、吸入性アレルゲン感作及び食物アレルゲン感作、抗原特異的IgE濃度との関係を調査した。トリクロサンの尿中濃度に応じて3群に区分したところ、低濃度群（1.15-5.7 ng/mL）に比べ高濃度群（36.9-2670 ng/mL）は、吸入性アレルゲン及び食物アレルゲンに有意に感作し、トリクロサンの尿中濃度と吸入性アレルゲン及び食物アレルゲン感作は有意な相関があることが示された。しかし、トリクロサンの尿中濃度と、アトピー型ぜんそく、トータルIgE濃度の間に有意な相関は見られなかった。

文献8 : Bertelsen, R. J., (2013) Triclosan exposure and allergic sensitization in Norwegian children, *Allergy* 68, 84-91

ノルウェーの10歳の623例を対象に、トリクロサン尿中濃度とアレルギー感作、鼻炎及びぜんそくとの関係を調べた。トリクロサンの尿中濃度に応じて、対照群（トリクロサン検出限界未満）と4群のトリクロサン検出群に区分したところ、対照群と比較してトリクロサン最大検出群（>121 ng/mL）において、アレルゲンに有意に感作することが示された。吸入性アレルゲン感作及び季節性アレルゲン感作とは有意な相関が見られたが、食物アレルゲンと感作は相関が見られなかった。

また、鼻炎の発症率に関しては、対照群と比較してトリクロサン最大検出群において有意に高いことが示されたが、ぜんそくに関しては有意な相関は見られなかった。

文献9 : Savage, J. H., et al., (2014) Urinary triclosan levels and recent asthma exacerbations, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112, 179-181

米国国民健康栄養調査の6年間（2005-2010年）のデータによりトリクロサンとぜんそくとの関係を調査した。

トリクロサンの尿中濃度に応じて、現在ぜんそくと診断されている患者639例を3群に区分し、ぜんそくとの関係を分析したところ、尿中トリクロサン濃度とぜんそく発作の間に有意な相関はみられなかった。しかし、現在ぜんそくと診断されている患者のうち過去1年以内にぜんそく発作を生じた患者は、発作を起こさなかった患者と比較して尿中トリクロサン濃度が有意に高いことが示された。

2. 米国と日本における水環境中でのトリクロサンの検出状況

米国と日本における水環境中でのトリクロサン検出状況を調査した文献（参考参照）によると、米国は日本に比べ、中央値及び最大値いずれにおいても1～2桁程度高濃度で検出されていることが報告されている。

3. 今後の対応

これらの動物実験や米国等での疫学研究の文献では、トリクロサン自体が強いアレルギーとなることを示唆するものはなかった。一方で、トリクロサンが感作の増強等免疫機能に対して影響を及ぼす可能性が指摘されているものの、そのメカニズムは明確になっていない。また、アレルギー患者の尿中のトリクロサン濃度が高いとの報告がされているが、トリクロサンとアレルギーの増加との直接的関係が明確に説明できるものではないと考えられる。

なお、水環境中でのトリクロサンの検出状況は、日本国内に比べ、米国の方が高濃度で検出されているという報告があり、日本におけるトリクロサンの使用及び暴露は米国より低いと考えられる。

これまで、国内においてトリクロサンと関連したアレルギーに関する副作用報告もなく、現時点でトリクロサンとアレルギーとを明確に関連づけるデータは十分とは言えないことから、今後の国内での副作用報告や、関連する調査・研究を注視していく予定。

水環境中でのトリクロサン検出状況

1. 米国

Kolpin, D. W., et al., (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance, *Environmental Science & Technology*, 36, 1202-1211

○ アメリカ地質研究所が 1999 年～2000 年にかけて、30 州の 139 の川の水を採取

中央値 ($\mu\text{g/L}$)	最高濃度 ($\mu\text{g/L}$)
0.14	2.3

Glassmeyer, S. T., et al., (2005) Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination, *Environmental Science & Technology*, 39, 5157-5169

○ アメリカ合衆国環境保護庁が全米 10 地点の排水処理場の①上流、②排水、③排水処理場に近接する下流及び④排水処理場から遠距離の下流において水を採取

対象	中央値 ($\mu\text{g/L}$)	最高濃度 ($\mu\text{g/L}$)
全体	0.12	1.6
①	-	0.10
②	0.25	1.60
③	0.20	1.00
④	0.11	0.64

2. 日本

Nakada, N et al., (2008) Evaluation of pharmaceuticals and personal care products as water-soluble molecular markers of sewage, *Environmental Science & Technology*, 42, 6347-6353

○ 日本国内の 37 の川で 38 サンプルの水を採取

中央値 (ng/L)	最高濃度 (ng/L)
11	59.1

※ 中央値は定量下限以下の検出濃度 (28 地点) も含めたもの。定量下限以下の検出濃度を除外した場合は、30 ng/L となる。

環境省 平成 26 年度初期環境調査分析機関報告データ (水質)

○ 日本国内の 16 の川の水を採取

中央値 (ng/L)	最高濃度 (ng/L)
5.45	93

