

目次

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	概-1
イ-1 起源又は発見の経緯	概-1
イ-2 外国における使用状況	概-3
イ-3 特性及び他の成分との比較検討等	概-4
ロ. 物理的・化学的性質等に関する資料	概-8
ロ-1 物理的・化学的性質及び構造決定	概-8
ロ-1-1 名称及び化学構造式	概-8
ロ-1-2 製造方法	概-9
ロ-1-3 構造確認	概-10
ロ-1-4 物理的・化学的性質	概-11
ロ-1-5 安定性	概-12
ロ-2 規格及び試験方法	概-19
ハ. 安全性に関する資料	概-22
ハ-1 原体の安全性	概-23
ハ-1-1 単回投与毒性に関する資料	概-23
ハ-1-2 反復投与毒性に関する資料	概-24
ハ-1-3 生殖発生毒性に関する資料	概-26
ハ-1-4 皮膚一次刺激性に関する資料	概-28
ハ-1-5 連続皮膚刺激性に関する資料	概-29
ハ-1-6 感作性に関する資料	概-30
ハ-1-7 眼刺激性に関する資料	概-32
ハ-1-8 遺伝毒性に関する資料	概-33
ハ-1-8-1 細菌を用いる復帰突然変異試験に関する資料	概-33
ハ-1-8-2 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験に関する資料	概-34
ハ-1-8-3 哺乳類を用いる染色体異常試験に関する資料	概-35
ハ-1-9 ヒトパッチに関する資料	概-36
ハ-1-10 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料	概-38
ハ-1-11 光毒性及び光感作性試験を行わない理由に関する資料	概-40
ハ-2 試験製剤の安全性に関する資料	概-41
ハ-2-1 ヒトパッチに関する資料	概-41
ハ-2-2 眼刺激性に関する資料	概-43

イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イ-1 起源又は発見の経緯

現在、化粧品で使用が許可されている防腐剤は、使用目的別に安全性や細菌に対する殺菌効果、さらには環境中に放出された場合の影響までを考慮したうえで防腐剤ポジティブリストに43成分が収載されている。しかしながら、化粧品の品質保持の観点からみると、耐性菌の問題や未経験の細菌との遭遇、あるいは、化粧品製剤の配合特性からくる防腐効果の発現の差異など、必ずしも既に収載されている防腐剤だけでは充分とはいえないのが実状である。安全で、環境中に排出された後も環境負荷が少なく、且つ種属の異なる細菌に対して効果を発現する防腐剤を開発することは、より安全な化粧品製剤を製造・販売するうえで生産者のみならず消費者にとっても有意義なことである。

かかる事由により、安全で環境中に排出された後も環境負荷が少なく、且つ種属の異なる細菌に対して効果を発現する防腐剤の検討を行った結果、「銀-銅ゼオライト」（以下本品という）が安全性・環境適合性・効果の面で優れていることを見出し、本開発に至った。銀-銅ゼオライトは粧配規ゼオライトを担体として、ゼオライトに含まれるナトリウムイオンの一部を銀イオン及び銅イオンでイオン交換したものである。

本品はもともと、当社が1982年に開発に着手し、繊維製品やプラスチックの菌繁殖防止用の添加剤（以下抗菌剤と略）として1987年に日本国内で商品化した素材である。繊維製品やプラスチックの菌繁殖防止用の添加剤（以下抗菌剤と略）として開発された素材である。1994年に安全性に優れ、環境に対する影響も少ない繊維・プラスチック用の無機抗菌剤として、「米国環境保健局 Environmental Protection Agency（以下EPAと略記する）」より認可を受け、現在では主にプラスチックへの練り込み添加剤として、まな板、トイレの便座、洗面器・手桶等の入浴用品、カルテカバー・ベットシーツ類等の病院関連製品、床材・手すり等の住宅設備関連製品、携帯電話・製氷機受皿等の家電製品など、極めて多岐に渡って、日常の商品に添加され、使用されている。

本品は上述の通り、現在はプラスチックへの練りこみ添加剤として使用されており、国内外において化粧品での使用実績はない。今回、本品が安全性に優れ、環境に対する影響が少なく、且つ、形状が無機粒子であることに着目し、本品の化粧品防腐剤としての安全性・有効性等を評価した結果、化粧品防腐剤用途として十分使用しえると判断し、本要請に至った。

本品の抗菌活性は無機粒子から僅かに遊離する銀イオン及び銅イオンが微生物のたんぱく質と結合し、微生物の代謝系を阻害することにより発揮される。このため、耐性菌を作らないと言われている。

本品の防腐効果については、最小発育阻止濃度が化粧品で汎用されている既存防腐剤であるメチルパラベン、フェノキシエタノールと比較して、ほぼ同等或いはやや優れていた。特に真菌とグラム陰性桿菌に対する効果が高く、真菌では亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライトの1/8量で同等の効果が得られた。さらに、本品と同様に無機系抗菌剤として使用され

ている実績があり、すでに化粧品防腐剤のポジティブリストに掲載されている亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライトとの抗菌力比較試験でも、前記化合物とほぼ同等、あるいはやや優れていた。また、化粧品製剤中での本品の防腐効果は、O/W乳化型クリーム及び既存の防腐剤が効果を発揮しにくい乳化ワックスにおいて評価した結果、本品は優れた防腐効果を発揮することを確認した。

原体の安全性については、EPA 認可時にOECDガイドラインの急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、眼粘膜刺激試験、皮膚一次性試験、皮膚感作性試験、亜慢性経皮毒性試験、催奇性試験、細菌による復帰突然変異試験、培養細胞による染色体異常試験、げっ歯類による小核試験、鳥毒性試験(まがも、うずら)、魚毒性試験(ニジマス、ブルーギル、ヒメダカ)の計13項目について安全性を確認している。また、今回、単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、感作性、眼刺激性、遺伝毒性、ヒトパッチ、吸収・分布・代謝・排泄について評価を行った結果、特に問題がないことが確認された。尚、原体の光毒性及び光感作性の評価に関しては紫外領域に光吸収が存在しないため省略した。

また、本品を配合した製剤(クリーム及び洗顔料)の安全性についても、洗顔料による眼刺激性及びクリームによるヒトパッチについて評価を行った結果、特に問題ないことが確認された。

以上の結果から本品は安全品であると結論付けた。

以上の結果により、銀-銅ゼオライトは化粧品の有効な防腐剤として使用可能であると判断し、粘膜に使用されることがない化粧品のうち「洗い流すもの」と「洗い流さないもの」に、安全性及び防腐効果が確保できる範囲として製剤100g中に最大で0.5g配合することを条件に、銀-銅ゼオライトを化粧品の防腐剤ポジティブリストに掲載して頂けるよう申請するに至ったものである。

イー2 外国における使用状況

本品は、本品は、米国において 1994 年に無機系抗菌剤として、プラスチックフィルム、ペイント(屋内用)、ペーパーコーティング、接着剤、合成繊維、顔料等に使用できる抗菌剤として、EPA に認可された。登録番号は 59824-1 である。その後、本品は、抗菌剤添加短繊維として 2000 年より欧州(ドイツ、フランス)に、100t/year で出荷されている。

米国での使用実績はサンプル提供のみであるが、国内においては、合成繊維用の練り込み添加剤として 150t/年の使用実績がある。

当初、工業用プラスチックや繊維製品を主用途と想定していたため米国 OTC 薬用の殺菌剤並びに食品包装用途用接着剤等の FDA への申請は行っておらず、これらの用途での使用はできない。また、米国での化粧品用途に関する規制はないが、実績はない。

国内及び海外における使用実績に関して以下の表にまとめて記す。

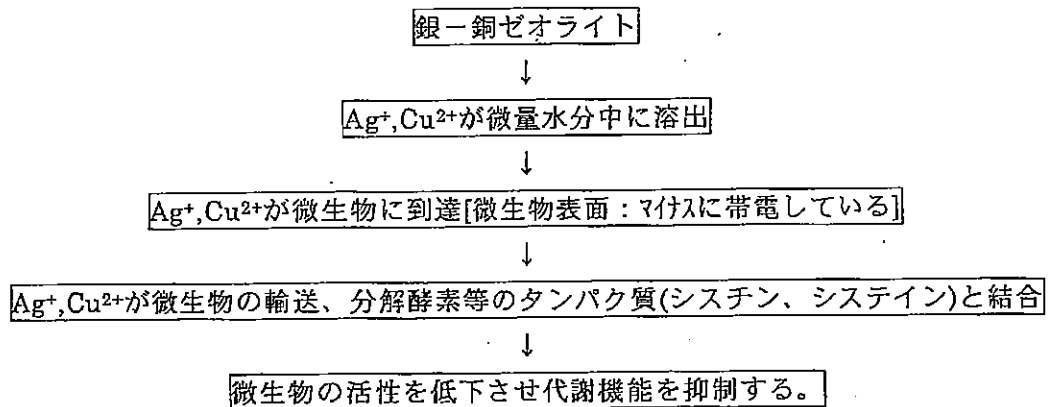
表-1. 銀銅ゼオライトの国内外における登録・使用状況

項目	内容	
海外	米国 EPA(Environmental Protection Agency)に登録済	
	申請企業	KANEBO ZEOLITE U.S.A.,INC.
	登録No.	59824-1
	CASNo.	130328-19-7
	EINECSNo.	2152838
	登録日	1994.08.25
	登録項目	EPA/FIFRA Non-Food Contact
	使用可能用途	プラスチックフィルム、ペイント(屋内用)、ペーパーコーティング、接着剤、合成繊維、顔料等製造に使用可能。(使用添加量基準等の詳細は別紙*1) ただし、OTC 薬用殺菌剤用途並びに食品包装用接着剤用途は使用不可。
使用量	米国ではサンプル提供のみで販売は無し	
国内	登録	無し。
	使用用途	合成繊維(ポリエステル)：布団綿等
	使用量	150t/年(抗菌剤 2%添加綿として)

*1：米国 EPA レーベル(和訳分、原文コピー)

イー 3 特性及び他の成分との比較検討等

ゼオライトは、ケイ素(Si)とアルミニウム(Al)が酸素(O)を介して結合した構造をしている。骨格構造中では、アルミニウム(+3 価)とケイ素(+4 価)が酸素(-2 価)を互いに共有するため、ケイ素の周りは電気的に中性となり、アルミニウムの周りは-1 価となる。この負電荷を補償するために、骨格中に陽イオン(Na^+)が存在する。この陽イオンを抗菌金属イオン(Ag^+ , Cu^{2+})で置換したものが銀-銅ゼオライトである。銀-銅ゼオライトが発現する抗菌性能の作用メカニズムは、



となっており、微生物の代謝機能を直接阻害するため耐性菌を作らないという特徴を有する。

次に、銀-銅ゼオライトの抗菌特性を調べるために、寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) の測定を行った。比較のために既にポジティブリストへ収載されている亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライトと化粧品汎用防腐剤であるメチルパラベン及びフェノキシエタノールの抗菌性を試験した。

表-2に示すように、銀-銅ゼオライトの最小発育阻止濃度は亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライト、メチルパラベン、フェノキシエタノールとほぼ同等、或いはやや優れていた。特に真菌とグラム陰性桿菌に対する効果が高く、真菌では亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライトの1/8量で同等の効果が得られた。

表-2 銀-銅ゼオライトの抗菌性評価結果

	最小発育阻止濃度(MIC・ $\mu\text{g/ml}$)			
	銀-銅 ゼオライト	亜鉛・アンモニ ア・銀複合置換 型ゼオライト	メチルパラベン	フェノキシエタノ ール
A. niger	250	2000	1000	2500
P. citrinum	250	2000	500	2500
C. albicans	250	2000	2000	5000
P. ovale	8000	8000	1000	—
P. acnes	30	250	1000	—
C. xerosis	2000	1000	4000	—
M. luteus	1000	1000	—	—
S. aureus	2000	4000	4000	10000
S. epidermidis	2000	1000	4000	—
E. coli	2000	>4000	4000	5000
P. aeruginosa	2000	>4000	4000	5000
K. pneumoniae	4000	>4000	1000	—
B. subtilis	2000	1000	4000	>10000

次に本品の保存効力を調べるために、同様の無機系抗菌剤である亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライト、さらに化粧品汎用防腐剤であるパラベンとの微生物に対する保存効力を比較した。試験製剤のクリームベースはヒトパッチテストで用いた製剤に各防腐剤を配合して調整した。保存効力試験は特定の被検菌株を用い、試験系1として製剤を含む滅菌容器に接種菌液を注入し、均一に混合して試験した。試験2として、試験負荷を大きくする目的で、菌液の他に液体培地を添加する系を設定した。これらの容器を特定温度で保存し、一定の経日後に接種菌の状態を確認した。

クリームを用いた保存効力試験では、表-3に示すように、銀-銅ゼオライトの保存効力は亜鉛・アンモニア・銀複合置換型ゼオライトに比べ、同じ配合量では、菌液の他に液体培地を添加する系(試験系2)においても有効であった。また、パラベンに比べ1/10以下の配合濃度で保存効力が有効であり、明らかに優れていた。

表-3 銀-銅ゼオライトの保存効力試験結果(1)
 <クリーム剤型>

	配合濃度%				
	①	②	③	④	⑤
銀-銅ゼオライト	0.05				
亜鉛・アンモニア・ 銀複合置換型ゼ オライト					
メチルパラベン					
エチルパラベン					
プロピルパラベン					
ブチルパラベン					
	試験結果				
試験系1	○	○	○	×	×
試験系2	○	×	○	×	×

*試験菌株

Aspergillus niger Penicillium citrinum
 Candida albicans Staphylococcus aureus
 Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa
 Bacillus subtilis

以上のように本品の抗菌特性及び本品を化粧品製剤に配合した場合の保存効力から、本品は化粧品防腐剤として既存防腐剤に比べ、少量の配合で効果を発揮することを確認した。このことから、化粧品が環境へ放出された場合でも、本品の環境放出量は少量となり、環境影響が少ない成分であるといえる。

さらに、本品の配合上限設定のため、既存の防腐剤では保存効力付与が困難な乳化ワックス剤型で試験を実施した。結果は表-4に示すように、従来の防腐剤ではパラベンを■%に安息香酸ナトリウム■%を添加する必要があったが、本品を配合した処方では、本品のみ0.2%配合で有効な保存効力が得られた。

本品は水溶性ではない粉体であることから、実使用上、製剤中への多量配合は系によっては本品の沈降をおこし、製剤の安定性上問題がある。また、後述する安全性試験の結果も踏まえ、上限は0.5%とした。このように銀-銅ゼオライトは少量の配合で効果があり、安全性の面でも利点がある。

表-4 銀-銅ゼオライトの保存効力試験結果(2)

<乳化ワックス剤型>

	配合濃度%			
	①	②	③	④
銀-銅ゼオライト	0.1	0.2		
メチルパラベン				
エチルパラベン				
プロピルパラベン				
ブチルパラベン				
イソブチルパラベン				
安息香酸ナトリウム				
サリチル酸				
	試験結果			
試験系1	×	○	○	×

*試験菌株

Aspergillus niger Penicillium citrinum
 Candida albicans Staphylococcus aureus
 Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa
 Bacillus subtilis

□ 物理的・化学的性質等に関する資料

□-1 物理的・化学的性質及び構造決定

□-1-1 名称及び化学構造式

①原料名：銀-銅ゼオライト（Silver Copper Zeolite）

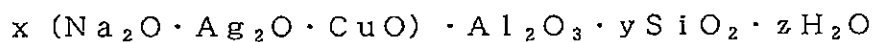
②化学名：Silver Copper sodium aluminosilicate

③CAS番号（Chemical Abstracts Service Registry Numbers）：130328-19-7

④EPA登録番号（Environmental Protection Agent Registration Number）：59824-1

⑤組成式（構造）

本品は、粧配規ゼオライトを担体として、ゼオライトに含まれるナトリウムイオンの一部を銀イオン及び銅イオンでイオン交換したものである。本品は、下記の一般式で表される。また、原料であるA型ゼオライトに由来する結晶構造を図1に示す。



$$x = 1.0 \pm 0.3$$

$$y \leq 14$$

Ag：2.7～3.7 %（強熱後の重量%）

Cu：4.9～6.3 %（強熱後の重量%）

ケイ酸ナトリウムアルミニウム：88.2 % 以上（強熱後の重量%）

不純物：1.0 % 以下（強熱後の重量%）

$z \text{H}_2\text{O}$ ：16.4 ± 4.1 %

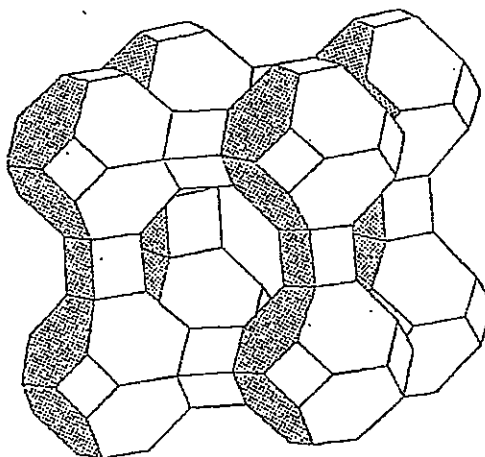
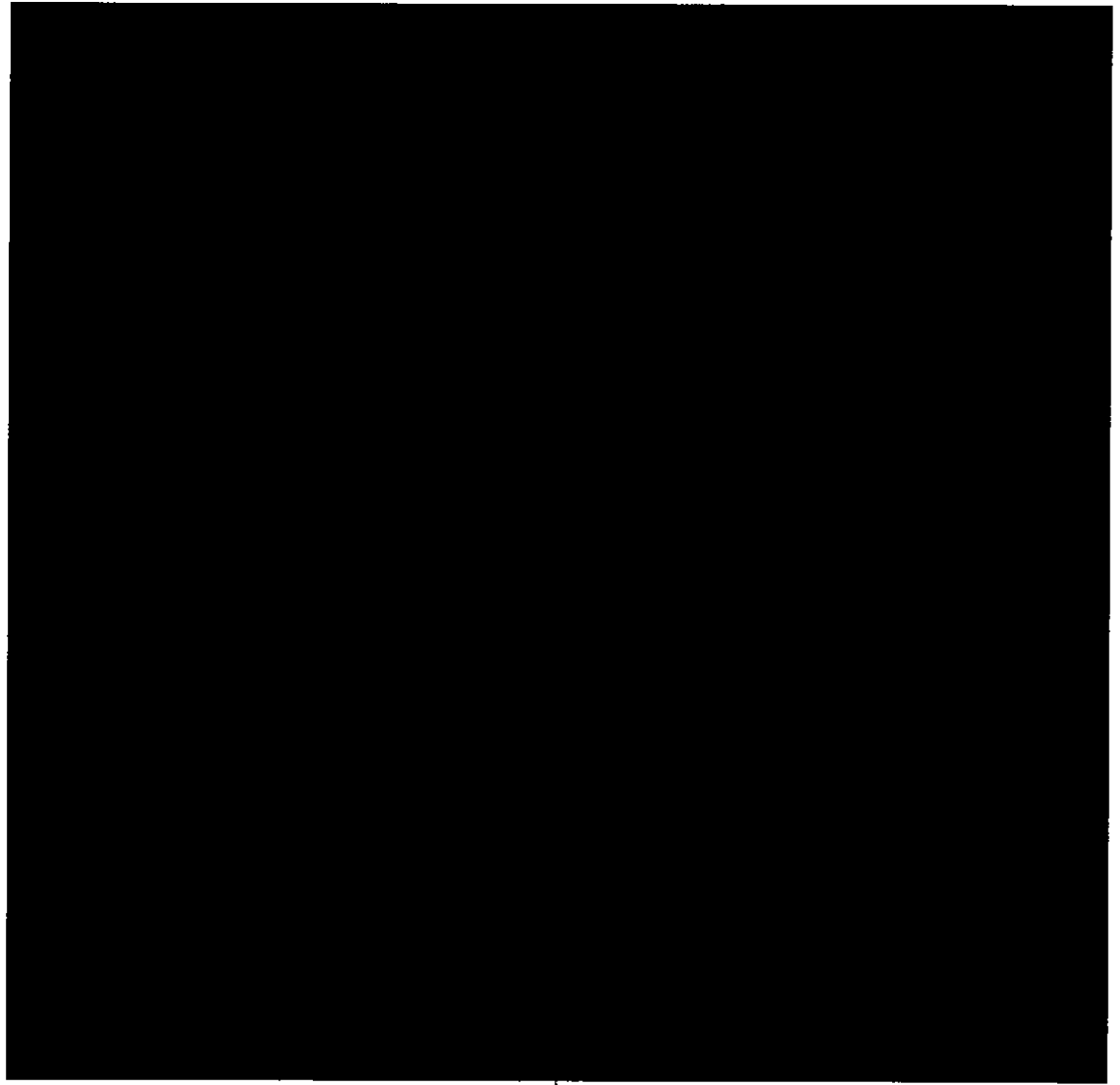


図1 銀-銅ゼオライトの結晶構造

□-1-2 製造方法



本品を得る。図1に製造方法のフローチャートを示す。

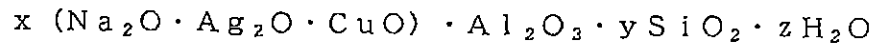


↓
本 品

図2 銀-銅ゼオライトの製造方法


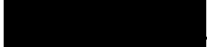


ロ-1-3 構造確認

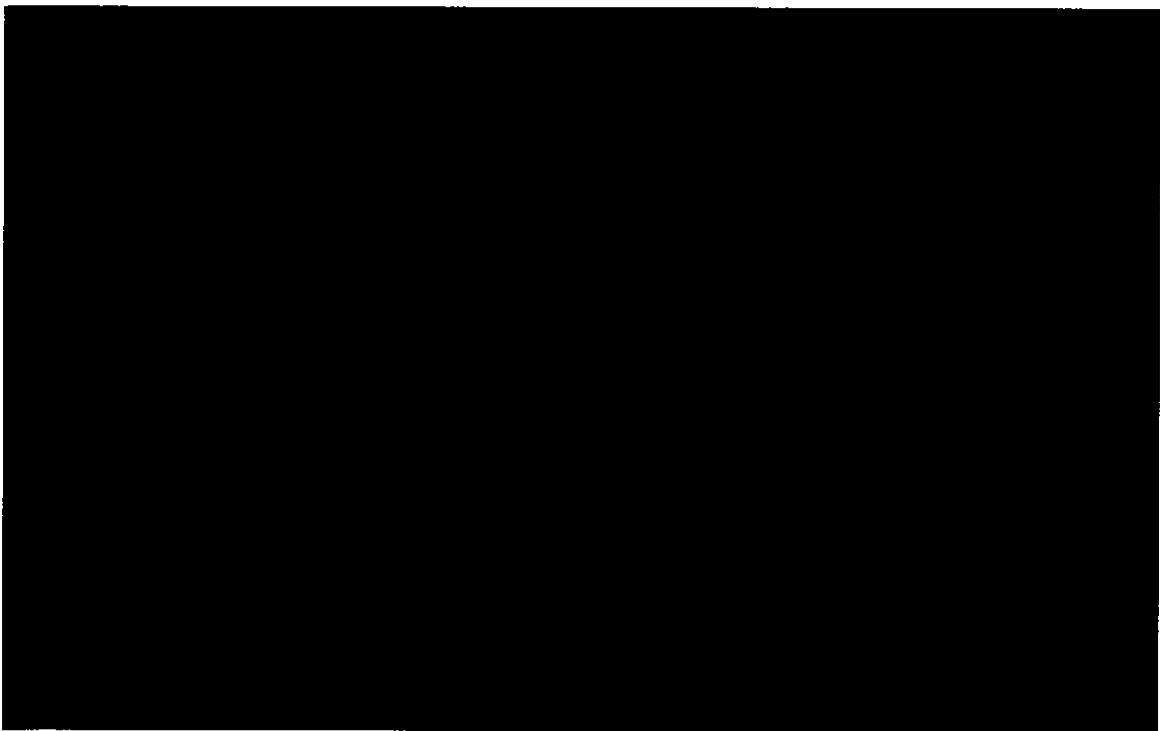
本品は、下記の一般式で表される。



①組成

本品の各成分量は、以下のとおりである。

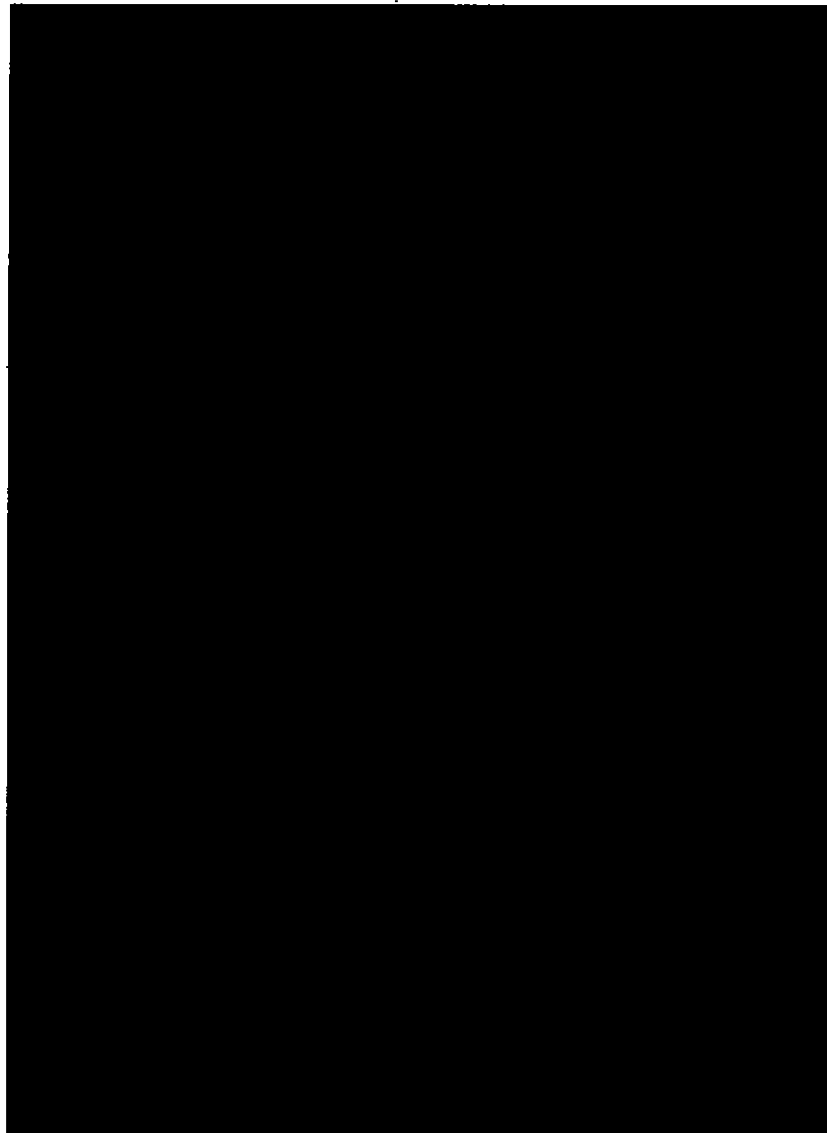
- ・銀 2.7~3.7 % (強熱後の重量%) (試験方法: )
- ・銅 4.9~6.3 % (強熱後の重量%) (試験方法: )
- ・ケイ酸ナトリウムアルミニウム
88.2 %以上 (強熱後の重量%) (試験方法: )
- ・水分 16.4 ± 4.1 % (試験方法: )



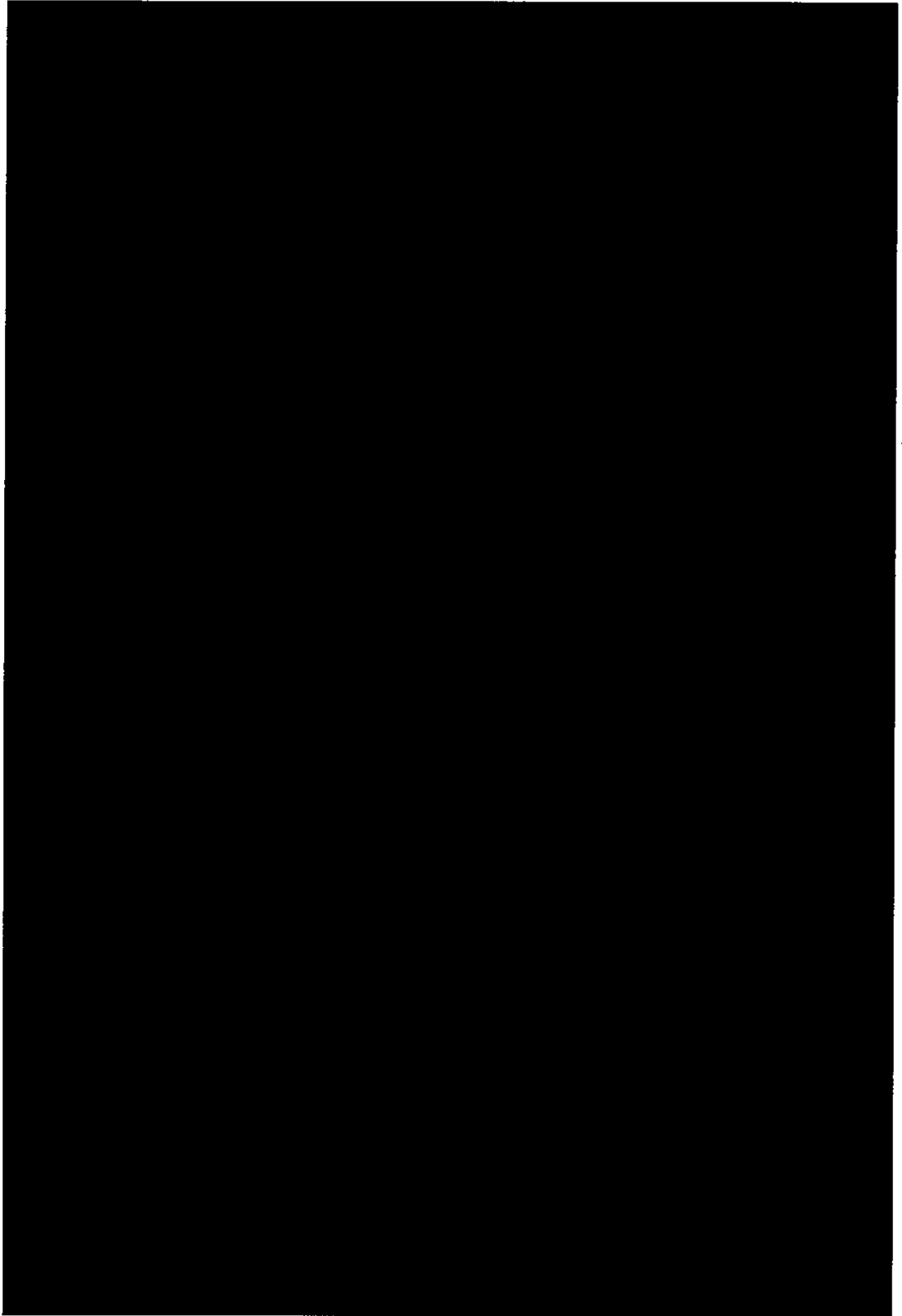
ロ-1-4 物理的・化学的性質

本品の物理的・化学的性質を表1に示す。

表-5 銀-銅ゼオライトの物理的・化学的性質



□-1-5 安定性



③ 考察

上記①及び②の試験結果から

と推測される。

④まとめ

の経時変化及び上記考察などから判断して、120日以降も急激な
増加は無い考えている。

以上の結果を踏まえ、銀-銅ゼオライトは、中性領域及びアルカリ性領域でRT,
40℃及び60℃において安定であると判断致した。

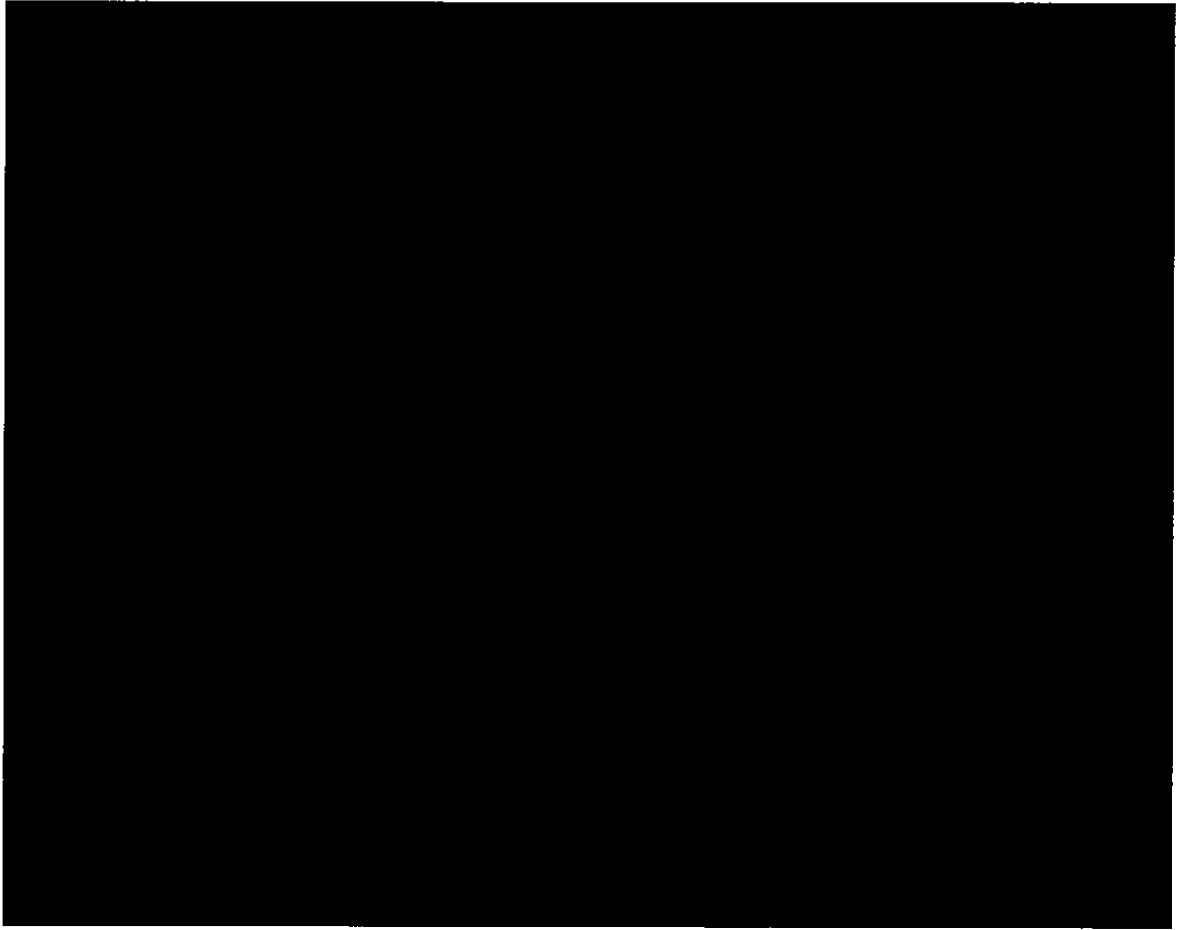
ロー 2 規格及び試験方法

①規格設定の経緯

本品は、粧配規ゼオライトを担体として、ゼオライトに含まれるナトリウムイオンの一部を銀イオン及び銅イオンでイオン交換したものである。そこで、本品の規格は粧配規ゼオライトを参考に作成した（表-6）。

規格項目としては、を設定した。

②規格及び試験方法



ハ 安全性に関する資料

銀-銅ゼオライトの単回投与毒性試験では、概略の致死量は 2000mg/kg 以上であり、単回経口投与毒性はないと判定される。反復投与毒性試験では、皮膚に適用可能な最高用量である 1000mg/kg を限度用量として試験した。その結果、無影響量が 1000mg/kg/日以上であり、1000mg/kg の高用量の皮膚暴露において毒性はないと結論される。生殖発生毒性試験（催奇形性）では 2000mg/kg/日を限度用量として試験した。その結果、無毒性量は、母動物の一般毒性に関しては 700mg/kg/日以上、母動物の生殖および胎児に関しては 2000mg/kg/日以上であった。また、吸収・分布・代謝・排泄試験に関しては粒子が大きいため、吸収される可能性は低い。もし、仮に 100% 吸収されたとしても 13 週間経皮投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（母動物）の無影響量と実使用時の推定使用量から求めた安全係数は 5833~16666 倍であり、安全性は高いものと推察される。

皮膚一次刺激性試験、連続皮膚刺激性試験、眼粘膜刺激性試験、ヒトパッチ試験、感作性試験で特に問題は認められなかった。

遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、in vitro 染色体異常試験および in vivo 染色体異常試験）の結果、in vitro 染色体異常試験の一部が陽性であったが、in vivo 染色体異常試験では陰性であった。また、細菌を用いる復帰突然変異試験も陰性のため、本品は変異原性を有しないものと判断される。

銀-銅ゼオライト配合製品のヒトパッチ試験、眼粘膜刺激性試験においても特に問題は認められなかった。

以上のことから、銀-銅ゼオライトおよび銀-銅ゼオライト配合製品は、ヒトに対して毒性を惹起する可能性は少ないと考えられる。

【用量設定根拠（補足）】

当社の安全性基準では皮膚一次刺激性試験、連続刺激性試験、眼粘膜刺激性試験、感作性試験、ヒトパッチテストの安全係数は配合量の 10 倍を設定している。従って、通常は配合量~配合 10 倍量の濃度で試験を実施している。

皮膚一次刺激性試験、連続刺激性試験、眼粘膜刺激性試験では当初の配合予定量の 1% を基準に 1%、5%、10% で試験を実施した（安全係数 10 倍）。

しかし、有効性の検討の中で、0.5% で充分効果が得られることが判明した為、配合量を 1% から 0.5% に変更した。従って、感作性試験に関しては配合予定量の 0.5% を基準に 0.5%、1%、10% で試験を実施した（安全係数 20 倍）。ヒトパッチテストに関しては 0.5%、1%、5%、10% を実施した（安全係数 20 倍）。感作性試験、ヒトパッチテスト共に 10% 濃度を設定したのは皮膚一次刺激性試験、連続刺激性試験、眼粘膜刺激性試験の最高濃度に合わせた為である。

以下に各試験の結果を示す。

ハ-1 原体の安全性

ハ-1-1 単回投与毒性試験 (試料: 10w/v%分散液)

ICR系マウス雌雄各20匹 [1群10匹×4群] (雄26.1~31.4g、雌19.6~25.4g) に対し、銀-銅ゼオライトの10w/v%分散液を20mL/kg (原体2000mg/kg相当) および対照試料 (0.5%カルメロースナトリウム溶液、以下0.5%CMCS溶液と略) を20mL/kgの用量で経口投与する限度試験を実施し、投与後14日間にわたり動物の生死と一般症状の観察を行った。

動物の体重測定は、試験開始直前、1、7日目および試験終了時に行い、変動を観察した。また、試験終了時に生存動物の全例をエーテル麻酔下で放血致死して剖検し、諸臓器の異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果は表-9に示す通りであり、動物の死亡は全く無く、概略の致死量は雄および雌とも2000mg/kg以上であった。また、一般症状、体重、剖検所見のいずれも異常は認められなかった。

したがって、銀-銅ゼオライトは本試験条件下において単回経口投与毒性は低いと考えられる。

表-9 単回投与毒性試験結果

試料	性	供試数	動物の死亡		一般症状	体重	剖検所見
			死亡数	死亡率			
銀-銅ゼオライト 10w/v%分散液	雄	10	0	0/10	-	-	-
	雌	10	0	0/10	-	-	-
対照試料 (0.5%CMCS溶液)	雄	10	0	0/10	-	-	-
	雌	10	0	0/10	-	-	-

-: 異常なし

ハ-1-2 反復投与毒性試験（13週間亜慢性経皮毒性試験）

銀-銅ゼオライトの亜慢性皮膚毒性を Sprague-Dawley 系ラットにおいて確認した。4群のラット（10匹/性/群）に被験物質を6時間/日、5日/週、13週間暴露させた。1群は溶媒のみ（0.5%CMCS溶液）に暴露させ、他の3群には被験物質の低用量、中間用量および高用量に相当するそれぞれ100mg/kg、300mg/kg、1000mg/kgを投与した。

観察および検査方法は、一般症状を毎日、体重および摂餌量の測定を週1回、眼科検査を試験開始前および剖検直前に行った。また、投与期間終了時の生存例は、血液検査のための採血を行った後全例剖検し、臓器・組織の肉眼的観察、臓器重量の測定を行い、臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

被験物質に起因する試験結果を表-10に示す。試験期間を通じ各投与群とも死亡動物は認められなかった。一般症状の観察では、時折り軟便、鼻腔周囲の汚れおよび脱毛がみられたが、対照群にも同様に認められているので、被験物質投与の影響とは考えられない。また、投与部位で紅斑および痂皮が各用量群および対照群の数匹に認められた。これらの所見は被験物質というよりも絆創膏と関連していることが認められ、被験物質の用量相関性の悪影響であるとは考えられない。

眼科学的評価では開始前および剖検直前のどの特定群とも関連づけられない散発性の核性白内障以外に、異常眼科学的所見も認められなかった。この核性白内障は本試験の目的および実施を妨害せず、被験物質投与の結果として生じたものでないことが確認された。

体重および摂餌量の測定、臨床病理学的検査（血液学的検査・血液生化学的検査）、臓器重量、ならびに肉眼的および組織学的検査で被験物質と関連した毒性は認められなかった。

本試験の条件下で、被験物質である銀-銅ゼオライトは、1000mg/kgの高用量の皮膚暴露によって毒性はないと結論される。この用量は実際的に皮膚適用が可能な最高用量であることから、限度試験用量であると考えられる。したがって、銀-銅ゼオライトの無影響量は限度用量の1000mg/kg以上である。

表-10 亜慢性経皮毒性試験結果

群	試料	一般症状	体重、 摂餌量	眼科検査	臨床病理 学的検査	剖検所見、 臓器重量、組織学的検査
1	溶媒対照 5%CMCS溶液	-	-	-	-	-
2	銀-銅ゼオライト 低用量 100mg/kg	-	-	-	-	-
3	銀-銅ゼオライト 中間用量 300mg/kg	-	-	-	-	-
4	銀-銅ゼオライト 高用量 1000mg/kg	-	-	-	-	-

- : 異常なし

本試験は安全性試験研究機関である [REDACTED] にて実施された。

ハ-1-3 生殖発生毒性試験（催奇形性試験）

妊娠雌ラットに銀-銅ゼオライトを 200、700 および 2000mg/kg の用量で妊娠 6 日から 15 日まで連日強制経口投与した。対照群には媒体である 0.5% CMC S 溶液を同様に投与した。

母動物については、各群の全例についてその生死および一般状態を毎日観察した。体重は妊娠 6、7、10、13、17 および 20 日に測定した。摂餌量は妊娠 10 日および 17 日に 24 時間の摂取量を測定した。妊娠 20 日に生存動物を剖検し、妊娠の成立、胎児の死亡の有無を検索した。また、妊娠に影響を及ぼした可能性のあるすべての構造的異常あるいは病理学的変化を肉眼的に観察した。

胎児については、生存胎児数および死亡胎児数を数え、死亡胎児は可能な限り死亡時期を推定した。生存胎児は体重を測定し、形態学的検索として性別、外表および内部の臓器・組織の検査並びに骨格染色透明標本による骨の形態および骨化に関する検査を行った。

被験物質に起因する試験結果を表-11に示す。母動物においては、低用量および中間用量群に被験物質投与の影響は認められなかった。高用量群では、一般症状に鎮静、水様便、尿生殖器分泌物および痩せがみられ、投与期間終了後の妊娠 17 日に 1 匹の死亡が認められた。体重は溶媒対照群に比べて有意な低値を示した。なお、いずれの群も妊娠黄体数、着床数および着床率に被験物質投与の影響は認められなかった。これらのことから、銀-銅ゼオライトの母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 700mg/kg/日以上と考えられる。

胎児においては、いずれの群も死亡胎児数、生存胎児数、生存胎児の性比、雌雄別胎児体重、外表異常、内臓異常、骨化進行度および骨格異常の各出現率に被験物質投与による影響は認められなかった。これらのことから、銀-銅ゼオライトは 2000mg/kg/日を投与しても胚・胎児致死作用、胎児の発育抑制作用および催奇形性作用はないものと考えられる。

したがって、銀-銅ゼオライトの母動物に対する無毒性量は 700mg/kg/日以上、胚・胎児に対する無毒性量は 2000mg/kg/日以上と推定される。

表-11 催奇形性試験結果

群	試料	一般症状 (母動物)	死亡例 (母動物)	体重、 摂餌量 (母動物)	剖検所見、 帝王切開	胎児の評価
1	溶媒対照 5% CMCS 溶液	—	—	—	—	—
2	銀-銅 ゼオライト 低用量 200mg/kg	—	—	—	—	—
3	銀-銅 ゼオライト 中間用量 700mg/kg	—	—	—	—	—
4	銀-銅 ゼオライト 高用量 2000mg/kg	鎮静 (11/30 匹) 水様便 (3/30 匹) 尿生殖器分泌物 (3/30 匹) 痩せ (2/30 匹)	1/30 匹	体重増加量 の減少	—	—

— : 異常なし

本試験は安全性試験研究機関である [REDACTED] にて実施された。

ハ-1-4 皮膚一次刺激性試験 (試料: 1%, 5%および10%分散液)

日本白色種系家兎雌3匹 (3.58~3.73kg) の背部を刈毛後、各動物とも未処置皮膚部位および損傷皮膚部位を設けた。未処置皮膚部位はそのまま、損傷皮膚部位はセロファンテープで5回ストリッピングして用いた。12×16mmのパッチテスト用絆創膏に試料0.1mLを塗布して皮膚面に24時間閉塞貼付し、除去30分および24、48時間後の皮膚刺激反応を Draize の評価基準により評価し、判定基準 (表-12) により判定した。

試験結果は表-13に示す通りであり、銀-銅ゼオライトの1%、5%および10%分散液は、未処置皮膚部位および損傷皮膚部位とも観察期間を通じて刺激反応は認められず、一次刺激指数はすべて0であった。

一方、対照試料として用いた0.5%CMCS溶液においても、未処置皮膚部位および損傷皮膚部位に刺激反応は認められず、一次刺激指数は0であった。

したがって、銀-銅ゼオライトは本試験条件下において皮膚一次刺激性はないと判定される。

表-12 皮膚一次刺激性試験判定基準

一次刺激指数	判定
2未満	軽度
2~6未満	中等度
6以上	強度

表-13 皮膚一次刺激性試験結果

試料	皮膚	平均値	一次刺激指数	判定
銀-銅ゼオライト 1%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
銀-銅ゼオライト 5%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
銀-銅ゼオライト 10%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
対照試料 (0.5%CMCS溶液)	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		

ハ-1-5 連続皮膚刺激性試験（試料：1%、5%および10%分散液）

日本白色種系家兎雌3匹（3.18～3.78kg）の背部を刈毛後、各動物とも未処置皮膚部位および損傷皮膚部位を設けた。未処置皮膚部位はそのまま、損傷皮膚部位はセロファンテープで5回ストリッピングして用いた。2×2cmの試験部位に試料0.05mLを開放経皮投与した。投与は1日1回、10日間連続して行った。各投与24時間後に投与部位の刺激の程度をDraizeの評価基準により評価し、判定基準（表-14）により判定した。

試験結果は表-15に示す通りであり、銀-銅ゼオライトの1%、5%および10%分散液は、未処置皮膚部位および損傷皮膚部位とも観察期間を通じて刺激反応は認められず、連続刺激指数はすべて0であった。

一方、対照試料として用いた0.5%CMCS溶液においても、未処置皮膚部位および損傷皮膚部位に刺激反応は認められず、連続刺激指数は0であった。

したがって、銀-銅ゼオライトは本試験条件下において連続皮膚刺激性はないと判定される。

表-14 連続皮膚刺激性試験判定基準

連続刺激指数	判定
2未満	軽度
2～6未満	中等度
6以上	強度

表-15 連続皮膚刺激性試験結果

試料	皮膚	平均値	連続刺激指数	判定
銀-銅ゼオライト 1%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
銀-銅ゼオライト 5%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
銀-銅ゼオライト 10%分散液	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		
対照試料 (0.5%CMCS溶液)	未処置	0	0	軽度
	損傷	0		

ハ-1-6 感作性試験（試料：0.5%、1%および10%分散液）

ハートレー系モルモット雌40匹（319~454g）を用い、Maximization法に準じて実施した。感作誘導の為、生理食塩液と Freund's Complete Adjuvant の等量混合物（以下 E-FCAと略）、試料および試料とE-FCAの等量混合物を左右0.05mLずつそれぞれ皮内注射した。1週間後に試料の48時間閉塞貼付を同部位に行った。さらに2週間後、惹起の為、試料を24時間閉塞貼付し、除去24および48時間後に肉眼判定した。全動物数に対する陽性動物数より陽性率を求め、判定基準（表-16）により判定を行った。

試験結果は表-17に示す通りであり、銀-銅ゼオライトの各感作群では、貼付除去24および48時間後の判定において全例陰性であり、等級I、分類Weakであった。

銀-銅ゼオライトの非感作群においても、貼付除去24および48時間後の判定において全例陰性であり、等級I、分類Weakであった。

一方、陽性対照試料の2,4-ジニトロクロロベンゼン（以下 DNCBと略）の感作群では、貼付除去24および48時間後の判定においていずれも陽性であり、等級V、分類Extremeであった。

なお、陰性対照試料として用いた各溶媒は全例陰性であった。

したがって、銀-銅ゼオライトは本試験条件下において感作性はないと判定される。

表-16 感作性試験判定基準

陽性率（%）		等級	分類
0以上	9未満	I	Weak
9~	29	II	Mild
29~	65	III	Moderate
65~	81	IV	Strong
81以上	100未満	V	Extreme

表-17 感作性試験結果

群	誘導濃度 (%)	惹起濃度 (%)	判定時間 (hr)	陽性率 (%)	平均評価点	等級	分類	
銀-銅 ゼオライト 感作	1	0.5	24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
		1	24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
		0.5%CMCS 溶液	24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
	10	10	24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
		0.5%CMCS 溶液	24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
	銀-銅 ゼオライト 非感作	-	0.5	24	0	0	I	Weak
				48	0	0	I	Weak
1			24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
10			24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	
0.5%CMCS 溶液		24	0	0	I	Weak		
		48	0	0	I	Weak		
DN CB 感作		0.1	0.1	24	100	3.0	V	Extreme
				48	100	3.0	V	Extreme
	80%アルコール 溶液		24	0	0	I	Weak	
			48	0	0	I	Weak	

誘導濃度の-はE-FCAのみ皮内注射した。

ハ-1-7 眼粘膜刺激性試験 (試料: 1%, 5%および10%分散液)

日本白色種系家兎雌12匹(3.18~3.78kg)を試験群9匹[3匹×3群]、対照群3匹に分けて用い、試験は Draize 法に準じて行った。試験群9匹の右眼に試料 0.1mLを点眼してから非洗浄のまま放置した。また、左眼は未処置のまま残し、無処置対照眼とした。

点眼後1、4、24、48、72時間目の刺激反応を Draize の評価基準により評価し、Kay の判定基準(表-18)に準じて判定した。

試験結果は表-19に示す通りであり、銀-銅ゼオライトの1%および5%分散液は、試験期間中に刺激反応は認められず、眼粘膜刺激評価点はいずれも0であった。

銀-銅ゼオライトの10%分散液は、4時間目の結膜に軽微ないし軽度の発赤、浮腫および流出物がみられたが、24時間目には反応が消失した。眼粘膜刺激評価点は5.3であった。

一方、対照試料の0.5%CMCS溶液においては刺激反応は認められず、眼粘膜刺激評価点は0であった。

このように、銀-銅ゼオライトは10%分散液にて極く軽度の刺激が認められるが、点眼後速やかに回復するものと考えられた。

したがって、銀-銅ゼオライトは本試験条件下において眼粘膜刺激性が無刺激性から極く軽度と判定される。

表-18 眼粘膜刺激性試験判定基準

0.0 ~ 0.5 未満	無刺激性
0.5 ~ 2.5 未満	ほとんど刺激性なし
2.5 ~ 15 未満	極く軽度
15 ~ 25 未満	軽度
25 ~ 50 未満	中等度
50 ~ 80 未満	強度
80 ~ 100 未満	極めて強度
100 ~ 110	最強度

表-19 眼粘膜刺激性試験結果

試料	処置	経時					眼粘膜刺激 評価点	判定
		1hr	4hr	24hr	48hr	72hr		
銀-銅ゼオライト 1%分散液	非洗浄	0	0	0	0	0	0	無刺激性
銀-銅ゼオライト 5%分散液	非洗浄	0	0	0	0	0	0	無刺激性
銀-銅ゼオライト 10%分散液	非洗浄	0	5.3	0	0	0	5.3	極く軽度
対照試料 (0.5%CMCS溶液)	非洗浄	0	0	0	0	0	0	無刺激性

ハ-1-8 遺伝毒性試験

ハ-1-8-1 細菌を用いる復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium TA100、TA1535、TA98、TA1537 および *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を検定菌として、細菌を用いる復帰突然変異試験を行った。

試験結果を表-20に示す。

濃度設定のための予備試験の結果、広い濃度範囲において生育阻害が認められた。そこで、S-9 mixを必要としないものについては 1.22~ 39.1 μg /プレートの用量で、S-9 mixを必要とするものについては 78.1~ 2500 μg /プレートの用量で、本試験および確認試験を行った。

本試験および確認試験の結果、全菌株とも溶媒対照と比較し、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

したがって、銀-銅ゼオライトは、用いた試験系において変異原性を有しないものと判定される。

表-20 細菌を用いる復帰突然変異試験結果

使用菌株	試験法および判定	
	-S9 mix	+S9 mix
サルモネラ TA100	(-)	(-)
サルモネラ TA1535	(-)	(-)
大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	(-)	(-)
サルモネラ TA98	(-)	(-)
サルモネラ TA1537	(-)	(-)

(-) : 陰性

ハ-1-8-2 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (in vitro 染色体異常試験)

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を試験細胞株として非代謝活性化法 (10 時間、20 時間) と代謝活性化法 (10 時間、20 時間) の試験を行った。10 時間および 20 時間代謝活性化法は 2 回行った。

10 時間非代謝活性化試験では 30、50 および 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で細胞毒性が認められ、20 時間非代謝活性化試験では 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で細胞毒性が認められた。また、10 時間代謝活性化試験では 150 および 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量 (1 回目の試験) と、150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量 (2 回目の試験) で細胞毒性が認められた。さらに、20 時間代謝活性化試験では、150、500、1500 および 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量 (1 回目の試験) と 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量 (2 回目の試験) で細胞毒性が認められた。

したがって、10 時間非代謝活性化法では 1.5~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量にて、20 時間非代謝活性化試験では 3~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量にて染色体を観察した。また、10 時間代謝活性化法では、3~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1 回目の試験) と、10~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2 回目の試験) の用量で染色体を観察した。さらに、20 時間代謝活性化法では 5~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1 回目の試験) と 25~150、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2 回目の試験) の用量で染色体を観察した。データはギャップを染色体異常として数えない方法を使用して解析した。

試験結果を表-21に示す。非代謝活性化法および20時間代謝活性化法(1回目、2回目)において、CHO細胞における染色体異常の増加は認められなかった。しかし、10時間代謝活性化試験の1回目において、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で染色体異常細胞の出現頻度の増加が認められた。また、10時間代謝活性化法の2回目においては、125 および 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で染色体異常細胞の出現頻度の増加が認められた。

陽性対照は非代謝活性化法(10時間、20時間)および代謝活性化法(10時間、20時間)とも、陽性反応を示した。

したがって、銀-銅ゼオライトは用いた試験系において染色体異常を誘発するものと判定された。

表-21 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験結果

使用細胞株	試験法および判定			
	非代謝活性化法		代謝活性化法	
CHO	10時間	20時間	10時間	20時間
		(-)	(-)	(+)

(-) : 陰性, (+) : 陽性

本試験は安全性試験研究機関である [] にて実施された。

ハ-1-8-3 哺乳類を用いる染色体異常試験 (in vivo 染色体異常試験)

銀-銅ゼオライトの雌雄の Sprague-Dawley 系ラットの骨髓細胞における染色体異常誘発能を検討した。可能な場合は、雌雄各5匹ずつの群の染色体障害を分析した。動物には被験物質 500、1500 および 5000mg/kg を強制経口投与し、6、18 または 24 時間後に屠殺した。データは2種類の方法を使用して分析した。最初にギャップを染色体異常として含めない伝統的な方法を使用し、2番目の方法にはギャップを染色体異常として含めた。

試験結果を表-22に示す。被験物質は、どの試験においても Sprague-Dawley 系ラットの骨髓細胞内においてギャップを含めた、または除外した染色体異常の有意な増加を引き起こさなかった。

陰性および陽性対照から得られた反応から、この試験系に染色体障害を引き起こす化学物質を検出する能力があったことが立証された。

表-22 哺乳類を用いる染色体異常試験結果

使用動物	処理時間		
	6時間	18時間	24時間
Sprague-Dawley 系ラット	(-)	(-)	(-)

(-) : 陰性

本試験は安全性試験研究機関である [] にて実施された。

・遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (in vitro 染色体異常試験) および哺乳類を用いた染色体異常試験 (in vivo 染色体異常試験) を実施した。

その結果、細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。in vitro 染色体異常試験では、10時間非代謝活性化系、20時間非代謝活性化系および20時間代謝活性化系は陰性であったが、10時間代謝活性化系は陽性であった。そこで、生体内における代謝の影響を確認するため、in vivo 染色体異常試験も行ったが、陰性であった。

このように、ヒトに近い系の in vivo 染色体異常試験で陰性であり、また細菌を用いる復帰突然変異試験も陰性であることから、本品は変異原性を有しないものと判断される。

ハ-1-9 ヒトパッチテスト (試料: 0.5%、1%、5%および10%分散液)

健康人40名(男14名、女26名)の背部皮膚に試料 0.015mLを24時間閉塞貼付し、パッチ除去1時間後および24時間後の皮膚反応を観察した。判定は本邦基準にしたがって行った。評価は本邦基準を基にして考えられた須貝の方法(表-23)に準じ、皮膚刺激指数を算定して行った。

試験結果は表-24に示す通りであり、銀-銅ゼオライト 0.5%を 0.5%CMCS溶液に分散した液の貼付部位では、除去1時間後5名に軽い紅斑(±)が、24時間後1名に軽い紅斑(±)が認められた。1%を 0.5%CMCS溶液に分散した液の貼付部位では、除去1時間後3名に軽い紅斑(±)、1名に明らかな紅斑(+)が、24時間後2名に軽い紅斑(±)が認められた。5%を 0.5%CMCS溶液に分散した液の貼付部位では、除去1時間後4名に軽い紅斑(±)、2名に明らかな紅斑(+)が認められたが、24時間後には反応は消失していた。10%の 0.5%CMCS溶液に分散した液の貼付部位では、除去1時間後1名に軽い紅斑(±)が認められたが、24時間後には反応は消失していた。

なお、対照試料として 0.5%CMCS溶液も同様に試験したところ、除去1時間後5名に軽い紅斑(±)が、24時間後1名に軽い紅斑(±)が認められた。

銀-銅ゼオライトの 0.5%、1%、5%および 10%の 0.5%CMCS溶液に分散した液と 0.5%CMCS溶液の皮膚刺激指数を算定した結果、それぞれ 7.5、6.25、10、1.25 および 6.25 であり、いずれも安全品の範疇であった。なお、銀-銅ゼオライトの各濃度にみられた刺激は、媒体として用いた 0.5%CMCS溶液にも同様に認められているので、媒体の影響と考えられた。

したがって、銀-銅ゼオライトの 0.5%、1%、5%および10%分散液は、ヒト皮膚に対して刺激反応を惹起する可能性は少なく、安全性の高いものと考えられる。

表-23 評価基準

皮膚刺激指数	評価
15.0以下	安全品
15.0 ~ 30.0	許容品
30.0 ~ 60.0	要改良品
60.0以上	危険品

表-24 ヒトパッチテスト結果

試料	被験者数	判定結果		皮膚刺激指数	評価
		1時間後	24時間後		
銀-銅ゼオライト 0.5%分散液	40名	5名(±)	1名(±)	7.5	安全品
銀-銅ゼオライト 1%分散液		3名(±) 1名(+)	2名(±)	6.25	安全品
銀-銅ゼオライト 5%分散液		4名(±) 2名(+)	全員(-)	10	安全品
銀-銅ゼオライト 10%分散液		1名(±)	全員(-)	1.25	安全品
対照試料 (0.5%CMCS溶液)		5名(±)	1名(±)	6.25	安全品

ハ-1-10 吸収・分布・代謝・排泄試験

吸収・分布・代謝・排泄試験は実施していませんが、「皮膚透過性データおよびリスク解析」として銀の経皮吸収について纏めた資料を添付しました。これは、皮膚暴露に起因する全身作用の可能性を銀-銅ゼオライトの毒性試験データと関連させて推定したものであります。また、反復投与毒性試験や生殖発生毒性試験における無毒性量と実使用時における推定使用量から安全係数を算出して検討しました。

皮膚透過性データおよびリスク解析では、銀の透過性に関して、可溶性銀化合物をマウスの皮膚にすり傷をつけ 24 時間暴露した場合でも銀の最大総組織吸収量は 0.0063% 以下であるとのことです。また、Bactekiller AC (銀-銅ゼオライト) の安全性の評価の項に「銀-銅ゼオライトは、重金属を吸収して水を軟化させるゼオライト (洗剤のビルダー) と同じイオン交換法によって合成される。したがって、銀イオンおよび銅イオンはイオン結合によってゼオライトと強く結合する結果、不溶性の安定な低銀・銅放出性セラミックパウダーを生じる。銀-銅ゼオライトは、平均直径が [REDACTED] ミクロンの不溶性ゼオライト粒子からなっており、硝酸銀、酢酸銀およびスルファジアジン銀のような平均径が 10^{-4} ~ 10^{-5} ミクロンの他の可溶性銀塩と比較して皮膚を透過するには大きすぎる。」という内容が記してあります。これらのことから、銀-銅ゼオライトの経皮吸収性は非常に低いことが推察されます。

次に、反復投与毒性試験や生殖発生毒性試験における無毒性量と実使用時における推定使用量から安全係数を算出し、安全性について検討しました。

予測される銀-銅ゼオライトの塗布量を計算すると、

- ・ 製品中の銀-銅ゼオライトの配合量 : 0.5%
- ・ 1 cm² の皮膚への製品塗布量 : 2 mg*
- ・ 製品の皮膚への塗布範囲 (顔面 15×20cm) : 300cm²
- ・ 1 回の製品塗布量 : 2 mg/cm² × 300cm² = 600mg
- ・ 1 回製品塗布時の銀-銅ゼオライト量 : 600mg × 0.5/100 = 3 mg
- ・ 体重 1 kg 当りの銀-銅ゼオライトの塗布量 : 3 mg ÷ 50kg* = 0.06mg/kg

になります (*: 日本化粧品工業連合会編、化粧品の安全性評価に関する指針 2001, p113)。

例えば、1 日 2 回製品を塗布した場合 (体重 1 kg 当りの銀-銅ゼオライトの塗布量 : 0.12mg/kg/日 が 100% 吸収) で 13 週間経皮投与毒性試験および生殖発生毒性試験の結果より安全係数を計算すると、表-25 に示す通り 5833 倍から 16666 倍になることから、銀-銅ゼオライトの安全性はかなり高いものと推察されます。

表-25 安全係数結果

試験項目	試験方法	無毒性量 (mg/kg/日)	塗布量 (mg/kg/日)	安全係数 (倍)
反復投与毒性	ラット 13 週間経皮投与 (雄) (雌)	1000 1000	0.12	8333 8333
生殖発生毒性 (催奇形性)	ラット経口投与 (母動物) (生殖・胎 児)	700 2000	0.12	5833 16666

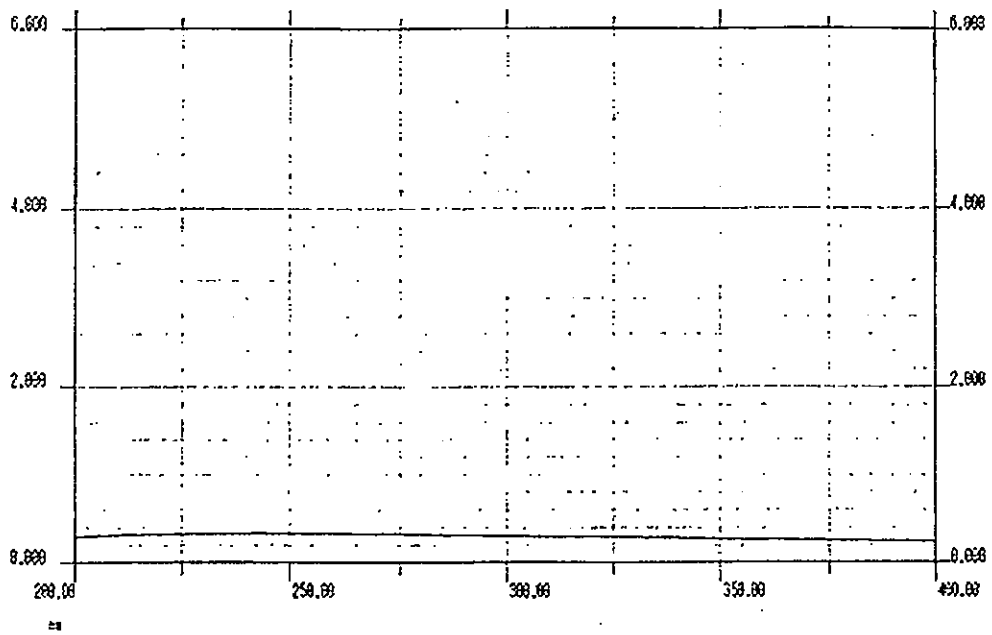
安全係数 = 無毒性量 ÷ 塗布量

以上のことより、本品のヒト皮膚塗布による毒性惹起の可能性は少ないものと考えております。

ハ-1-11 光毒性・光感作性試験を行わない理由

銀-銅ゼオライトは、地上に到達する紫外線領域(290~400nm)に極大吸収が無いので、表記試験データは不要と考えられる。

添付資料：紫外部吸収スペクトル(銀-銅ゼオライト 0.1%シリコン液)



ハ-2 試験製剤の安全性に関する資料

ハ-2-1 ヒトパッチテスト

銀-銅ゼオライト配合クリーム（流動パラフィンを基剤としたクリームに銀-銅ゼオライトを0.5%配合した製品：以下BKHC-102と略）を試験製剤とした。

なお、対照試料として、BKHC-102処方中の銀-銅ゼオライトの代わりに精製水を増量配合した製品「銀-銅ゼオライト無配合クリーム（以下BKHC-101と略）」を用いた。

健常人40名（男14名、女26名）の背部皮膚に試料約30mgを24時間閉塞貼付し、パッチ除去1時間後および24時間後の皮膚反応を観察した。判定は本邦基準にしたがって行った。評価は本邦基準を基にして考えられた須貝の方法（表-26）に準じ、皮膚刺激指数を算定して行った。

試験結果は表-27に示す通りであり、BKHC-102貼付部位では除去1時間後2名に軽い紅斑（±）が認められたが、24時間後には反応は消失していた。

なお、対照試料としてBKHC-101も同様に試験したところ、除去1時間後1名に軽い紅斑（±）が認められたが、24時間後には反応は消失していた。

BKHC-102およびBKHC-101の皮膚刺激指数を算定した結果、2.5 および1.25であり、いずれも安全品の範疇であった。

なお、BKHC-102にみられた刺激は、対照試料にも同程度に認められているので、基剤の影響と考えられた。

したがって、BKHC-102はヒト皮膚に対して刺激反応を惹起する可能性は少なく、安全性の高いものと考えられる。

表-26 評価基準

皮膚刺激指数	評 価
15.0以下	安全品
15.0～30.0	許容品
30.0～60.0	要改良品
60.0以上	危険品

表-27 ヒトパッチテスト結果

試料	被験者数	判定結果		皮膚刺激指数	評価
		1時間後	24時間後		
製品 (BKHC-102)	40名	2名(±)	全員(-)	2.5	安全品
対照試料 (BKHC-101)		1名(±)	全員(-)	1.25	安全品

ハ-2-2 眼粘膜刺激性試験

銀-銅ゼオライト配合洗顔料（脂肪酸石鹼を基剤とした洗顔料に銀-銅ゼオライトを0.5%配合した製品：以下 BKFW-102と略）を試験製剤とした。

なお、対照試料として、BKFW-102処方中の銀-銅ゼオライトの代わりに精製水を増量配合した製品「銀-銅ゼオライト無配合洗顔料（以下 BKFW-101と略）」を用いた。

日本白色種系家兎雌6匹（3.18～3.60kg）を試験群3匹、対照群3匹に分けて用い、試験は Draize 法に準じて行った。試験群3匹ならびに対照群3匹の右眼に試料 0.1mL を点眼し、投与30秒後に微温湯20～30mL で洗浄した。また、左眼は洗浄のみを行う洗浄対照眼とした。

点眼後1、4、24、48、72時間目の刺激反応を Draize の評価基準により評価し、Kay の判定基準（表-28）に準じて判定した。

試験結果は表-29に示す通りであり、BKFW-102は、1～4時間目の結膜に軽微ないし軽度の発赤がみられたが、24時間目には反応が消失した。眼粘膜刺激評価点は3.3であった。

一方、対照試料のBKFW-101も1時間目の結膜に軽微ないし軽度の発赤がみられたが、4時間目には反応が消失した。眼粘膜刺激評価点は3.3であった。

このように、BKFW-102は極く軽度の刺激が認められるが、点眼後速やかに回復するものと考えられた。

したがって、BKFW-102は本試験条件下において眼粘膜刺激性が極く軽度と判定される。

表-28 眼粘膜刺激性試験判定基準

0.0 ~ 0.5 未満	無刺激性
0.5 ~ 2.5 未満	ほとんど刺激性なし
2.5 ~ 15 未満	極く軽度
15 ~ 25 未満	軽度
25 ~ 50 未満	中等度
50 ~ 80 未満	強度
80 ~ 100 未満	極めて強度
100 ~ 110	最強度

表-28 眼粘膜刺激性試験結果

試 料	処 置	経 時					眼粘膜刺激 評価点	判 定
		1 hr	4 hr	24hr	48hr	72hr		
製 品 (BKFW-102)	洗 淨	3.3	2.7	0	0	0	3.3	極<軽度
对照試料 (BKFW-101)	洗 淨	3.3	0	0	0	0	3.3	極<軽度