

Original article

Safety verification of stable sodium hypochlorite by 24-hour closed patch test method

Kyle Haasbroek¹⁾, Miho Hashimoto¹⁾, Saki Yokota¹⁾, Nobuya Ishikawa²⁾,
Masayuki Yagi¹⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) AirRish Co., Ltd, Osaka, Japan

Glycative Stress Research 2021; 8 (2): 110-114
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

24時間閉塞パッチテストによる安定型次亜塩素酸ナトリウムの安全性の検証

Haasbroek Kyle¹⁾、橋本美帆¹⁾、横田早紀¹⁾、石河延哉²⁾、八木雅之¹⁾、米井嘉一¹⁾

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都
2) 株式会社エアリッシュ、大阪

抄録

試験品の安定型次亜塩素酸ナトリウム (AirRish) 200 ppm について、その安全性を検証するために20歳から60歳の健康な男女20名 (男性4名、女性16名、年齢39.5 ± 10.7歳) を用いて24時間閉塞ヒトパッチテストを施行した。本邦パッチテスト研究班による判定基準に従い判定した結果、評点0.0で有害事象は観察されず、化粧品皮膚刺激指数による分類にて「安全品」と判定された。本試験品は手指の消毒程度の接触であれば安全性に問題ないことが示唆された。

KEY WORDS: 安定型次亜塩素酸ナトリウム、24時間閉塞ヒトパッチテスト

はじめに

次亜塩素酸ナトリウム (sodium hypochlorite; SH) は、殺菌や染み抜き、漂白に効果を発揮する塩素系の消毒剤の一種で、塩素系除菌漂白剤の主成分である。安価で扱いやすいため、これまで広く消毒に用いられてきた¹⁾。これまでにノロウイルス、インフルエンザウイルス、サルモネラ菌、チフス菌、大腸菌などへの有効性が確認されており、消毒する際は0.1% (1,000 ppm) や0.02% (200 ppm) などに希釈して使用する。しかしながらSHは、歯科領域での使用経験が豊富であるにもかかわらず、ヒトにおける安全性評価が充分でなかったため、添付文書、厚生労働省の指導書では人体での使用は推奨されていない。またSHは長期間有効塩素濃度を持続させることが課題とされてきたが、安定型SH (s-SH、AirRish) は独自の製法により、容器内に成分を安定させた状態に保つことで、約3年間品質保持 (冷暗所保管 / 詰替製品は5年間) することを実現した。今回はs-SH 200 ppmについて、その安全性を検証するために20歳から60歳の健常な男女20名を用いて24時間閉塞ヒトパッチテストを施行し、知見を得たので報告する。

方法

対象

インフォームドコンセントを取得した20歳から60歳の健常な男女22名のうち、試験責任医師の判断により除外基準抵触者2名を除外した20名 (男性4名、女性16名、年齢 39.5 ± 10.7 歳) を解析対象とした。

除外基準を以下に示す。

- 1) アレルギー性疾患のある者
- 2) アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚過敏症など皮膚疾患のある者
- 3) 今までに薬物アレルギー症状を起こしたことがある者
- 4) 被験物質貼布部位において極度の日焼けをしている者
- 5) 妊娠あるいは妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性
- 6) その他、試験責任医師または試験責任者が被験者として不適当と判断した者

試験実施期間

本試験は2021年1月12日～1月14日に丸石ラボ株式会社 (大阪市北区) にて実施された。

パッチテストの試料

試験品であるs-SH (AirRish 200 ppm) は株式会社エアリッシュ (大阪市淀川区) より提供を受けた。陰性対照物質として生理食塩液、注射用水及び白色ワセリンを用いた。

パッチテストの方法

パッチテスト用テープ及びチャンバー (パッチテストユニット) 「Finn Chambers on Scanpor tape (フィンチャンバー: 直径 8 mm)」 (株式会社スマートプラクティスジャパン、神奈川県大和市) を用い、パッチテストユニットに、試験品s-SHと陰性対照物質 15 μ L、秤量しづらい検体は適切に評価しうる量をチャンバー上のろ紙に塗布し、被験者の背部に24時間閉塞貼布した。貼布24時間後にパッチテストユニットを除去し、除去2時間後及び除去24時間後に判定し、デジタルカメラ (Nikon D7500 レンズ: Nikon AF-S DX Micro Nikkor 85 mm f/3.5G ED VR、東京都港区) にて撮影した。パッチテストユニット除去2時間後及び除去24時間後の判定において、本邦パッチテスト研究班による判定基準 (Table 1)²⁾ に従い判定を行うとともに、須貝の方法³⁾ によって反応の強い評点を総和し被験者数で除した値を百分率で皮膚刺激指数を算定した。化粧品品の皮膚刺激指数による分類 (Table 2)²⁾ を用いて、試験品の安全性の総合評価を行った。

$$\text{皮膚刺激指数} = \text{評点総和} / \text{被験者数} \times 100$$

Table 1. Patch test criteria.

Japanese standard	Score	Reaction
—	0.0	No reaction
±	0.5	Slight erythema
+	1.0	Apparent erythema
++	2.0	Erythema + edema, papules
+++	3.0	Erythema + edema + papules + vesicles
++++	4.0	Large blisters

Table 2. Classification of cosmetics by skin irritation index.

Skin irritation index	1995 Classification
5.0 or lower	Safe products
5.0 ~ 15.0	Acceptable products
15.0 ~ 30.0	Product requiring improvement
30.0 or higher	Hazardous products

Skin irritation index = (Overall score of subject with the strongest reaction after 24 or 48 hours / Number of subjects) \times 100

結果

判定結果および皮膚刺激指数を **Table 3** に示した。

試験品 s-SH (200 ppm) の皮膚刺激指数は0.0で、有害事象はまったく認められなかった。化粧品等の皮膚刺激指数による分類により「安全品」と判定された。

考察

SH 液は塩素系殺菌剤の一つであり、強力な酸化力を有し、漂白作用、殺菌作用があり、飲料水やプールの水に添加されたり、緑膿菌対策⁴⁾、温泉のレジオネラ菌対策⁵⁾、

漂白剤として使用される¹⁾。まな板やクロス等の調理器具類の殺菌・漂白や、野菜の殺菌など、食品衛生の分野で活用されている。食品製造領域では食品添加物殺菌料として活用されている。大量調理施設衛生管理マニュアルにおいても「加熱せずに供する野菜の殺菌」や「調理機器の殺菌」で使用法が記載されている。

殺菌力が強く、取り扱いも簡便である。空気中の酸素、紫外線や高温にて分解されやすく、蛋白質などの反応性が高く、夾雑物の多い条件では失活しやすい。今回使用した s-SH はこのあたりの弱点を修正した安定型であるため、冷暗所の保存で長く活性が保たれる製品である。

遮光し室温 5℃～30℃ の範囲内で保管すれば、有効塩素濃度を 90% 以上維持することができること、有効塩

Table 3. Patch test data profile.

Sample name	Test sample			Negative control 1			Negative control 2			Negative control 3		
	s-SH 200 ppm			Saline			Water for injection			Vaseline		
Results	Classification		Index*	Classification		Index*	Classification		Index*	Classification		Index*
	Safe products		0.0	—	0.0		—	0.0		—	0.0	
ID	2 hours	24 hours	Score	2 hours	24 hours	Score	2 hours	24 hours	Score	2 hours	24 hours	Score
1	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
2	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
3	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
4	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
5	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
7	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
8	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
9	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
10	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
11	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
13	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
14	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
15	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
16	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
17	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
18	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
19	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
20	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
21	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0
45	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0

素濃度の低下を防ぐためには15℃以下の保管が望ましいことが示されている⁶⁾。

推奨されるSH濃度は、野菜の殺菌200 ppm、100 ppm、調理器具の殺菌200 ppm、

ノロウイルス対策の壁・床清掃200 ppm、嘔吐物の処理1,000 ppmである。

歯科領域ではSHが広く使用されている。脱染特性があり¹⁾、金型の汚れ落とし、歯のフッ素症の除去⁷⁾、根管洗浄^{8,9)}に用いられる。

腎臓および腎臓領域では、ウシ型結核菌を弱毒化したBCG(ヒトに感染力をもつ)を注入後の尿はSH液にて処理し廃棄することが推奨されている¹⁰⁾。細菌汚染リスクの高い自動尿量測定装置の清掃にも有効である¹¹⁾。SH液を用いたふき取り清掃(ワイプ)にて一般細菌、大腸菌、緑膿菌の菌量の減少が確認されている。血液透析用機器の汚染に対するSHの有効性も報告されている¹²⁾。

新型コロナウイルス(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2)の伝搬性と増殖力は他の呼吸器感染症を引き起こすウイルスに比べて極めて高い。従って感染防止策の強化が必要である。ウイルス感染を防ぐために、条例により消毒薬として承認されているのはエタノールとSHである。インフルエンザウイルスやC型肝炎ウイルスなどエンベロップを有するウイルスの消毒にはエタノールやイソプロピルアルコールなどを主成分とする消毒薬を用いる。アルコール系消毒薬は供給不足が問題になっている。SH溶液はエンベロップを有するウイルスのみならず、ノロウイルスなど非エンベロップウイルスの殺滅にも効果的である¹³⁾。

SARS-CoV-2飛沫感染予防策は個人防護具(personal protective equipment: PPE)の着用やソーシャルディスタンス確保の徹底が重要であり、接触感染予防には手洗いの徹底を基本として、頻繁に人が接触する部位のアルコールや0.05%~0.1%(500~1,000 ppm)SHによる清拭および手指消毒が重要である^{14,15)}。

東京医科大学病院では消毒薬適正使用支援チーム(Disinfectant Steward-ship Team: DST)による感染症対策マニュアルの改訂、SH液の浸漬消毒に関する院内実態調査を行っている¹⁶⁾。その結果、濃度の遵守率は58.5%、消毒状況の遵守率71.0%、浸漬時間の遵守率83.0%と濃度に関する不備が多く、全体遵守率は36.6%であった。試験品s-SHの如く、安定性の高い低濃度SH液が確保されれば、遵守率の向上に貢献できるものと予想される。

SH溶液については、使用推奨濃度が200 ppm~5,000 ppmまで推奨使用濃度に幅があるうえ、安全性の観点から手指の消毒に使用することは推奨されておらず、使用されていないのが実情である¹³⁾。従って、SH溶液の皮膚接触に関する安全性評価データは極めて重要である。SH溶液による手指の消毒の安全性が一般的に評価され、一般に普及することを切に望んでいる。

安全性

世界保健機関の勧告では、一般的消毒剤の空間噴霧では殺菌効果は得られず、肉体的、精神的に有害だと報告している¹⁷⁾。SH水溶液の空間散布も同様に有害であると考えられる。医学的には呼吸器への刺激が生じ、長期曝露、反復曝露は「全身毒性の障害のおそれ」があるとされている¹⁸⁾。SHに関する事故報告もある¹⁹⁾。塩酸とSHとの反応により塩素ガスの発生が原因である。取り扱いには十分注意すべきである。

マウスを用いた急性ならびに連続経口投与試験では、50~70 ppmのSH溶液を誤飲しても安全性の高い消毒液であることが示されている²⁰⁾。SHを規定通りに用いる分には使用経験も豊富で、SH液は極めて安全性の高い消毒液として位置づけられる。今回の試験ではs-SH 200 ppm溶液が皮膚に長時間接触しても有害事象がみられなかったことから、通常の手指の消毒といった短時間の接触では安全性に問題ないと判断できる。

結語

SH液は、使用経験が豊富であり、適正な使用方法を遵守すれば安全で有効な抗菌作用・抗ウイルス作用を発揮できる。しかし、添付文書、厚生労働省の指導書ではヒトの手指など皮膚接触を伴う使用は推奨されていない。主な理由として皮膚接触における安全性評価が充分に行われてこなかったことが挙げられる。このような経緯から今回は試験品s-SH液(200 ppm)の皮膚接触試験による安全性評価を施行した。その結果、当該濃度条件でのパッチ試験では安全性に支障がないことが示された。本試験結果がSH溶液に関する添付文書や指導書の改定に貢献できることを願っている。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり株式会社エアリッシュより支援を受けた。

参考文献

- 1) AISE, Technical Task Force: Hypochlorite. Benefits and safety aspects of hypochlorite formulated in domestic products. Scientific Dossier, March 1997.
<https://www.aise.eu/cust/documentrequest.aspx?DocID=130> (accessed at May 2021)
- 2) 川村太郎, 笹川正二, 増田 勉, 他. 貼付試験標準化の基礎的研究. *日本皮膚科学雑誌*. 1970; 80: 301-314.
- 3) 須貝哲郎. 化粧品と安全性. *化粧品科学*. 1995; 19 (臨時増刊) 49-56.
- 4) 薩田清明, 小川真利子, 真壁明子. 各種消毒薬の殺菌効果について (第1報): 緑膿菌を対象に. *日本医科大学雑誌*. 1983; 50: 441-444.
- 5) 安齋博文. 水の衛生管理: 黒湯からのレジオネラ属菌の検出状況. *日本防菌防黴学会*. 2020; 48: 335-341.
- 6) 山田正子, 細山田康恵. ペットボトルに分注した希釈塩素系漂白剤液の保管条件による有効塩素濃度の経時的変化. *日本給食経営管理学会誌*. 2020; 14: 12-20.
- 7) Cárdenas Flores A, Flores Reyes H, Gordillo Moscoso A, et al. Clinical efficacy of 5% sodium hypochlorite for removal of stains caused by dental fluorosis. *J Clin Pediatr Dent*. 2009; 33: 187-191.
- 8) 安藤文夫. 根管拡大剤に関する研究 (第2報): 3種根管拡大剤の検討. *愛知学院大学歯学会誌*. 1985; 23: 455-466.
- 9) 木村裕一, 山田嘉重, 佐藤穂子, 他. 根管洗浄. *日本歯内療法学会雑誌*. 2020; 41: 165-172.
- 10) 安田 満. 【コロナ時代の泌尿器科領域における感染制御】泌尿器科医として押さえておきたい感染制御の基礎知識: 尿路性器結核・BCGへの対応. *臨床泌尿器科*. 2020; 74: 1026-1029.
- 11) 窪川佳世, 田辺文憲. 自動尿量測定装置の細菌汚染の実態と次亜塩素酸ナトリウム製剤と複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の2種のワイプを用いた清掃効果の比較. *山梨大学看護学会誌*. 2020; 18(2): 1-6.
- 12) 大藪英一, 本田和美, 井上有紀, 他. バイオフィームによる消毒薬の効果減衰. *Bacterial Adherence & Biofilm*. 2020; 33: 7-10.
- 13) 戸高玲子, 芳賀 慧, 澤田成史, 他. 新型コロナウイルスに対する消毒薬の効果. *感染制御と予防衛生*. 2020; 4: 30-38.
- 14) 尾家重治. 新型コロナウイルスの消毒. *感染と消毒*. 2020; 27: 98-102. 【英題】 Onoie S. Disinfection of SARS-CoV-2. *Antiseptics and Disinfectants for Infection Control*. 2020; 27: 98-102.
- 15) 鯉江めぐみ, 石倉宏恭. COVID-19院内感染対策と疾病管理. *ICUとCCU*. 2020; 44: 697-704.
- 16) 見嘉之, 中村 造, 下平智秀, 他. 病棟における次亜塩素酸ナトリウムの浸漬消毒に関する実態調査. *日本環境感染学会誌*. 2020; 35: 206-209.
- 17) CNN's Maggie Fox. Don't spray disinfectants to kill coronavirus, WHO advises. May 16, 2020.
https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-pandemic-05-16-20-intl/h_0f2325d2b58893ae656ac8e522afad79 (accessed at May 2021)
- 18) 厚生労働省. 職場のあんぜんサイト. 次亜塩素酸ナトリウム (水溶液). 2014年3月31日改定
<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/7681-52-9.html> (in Japanese)
- 19) 越後 整, 澤田真央, 平泉志保, 他. 救急車内活動中にフライトドクターが塩素ガス中毒に陥った1例. *日本航空医療学会雑誌*. 2020; 21: 23-25.
- 20) 古川 恵, 出雲信夫, 小原玲奈, 他. 弱酸性次亜塩素酸ナトリウム消毒液の安全性に関する研究: マウスを用いた急性ならびに連続投与における肝機能への影響. *応用薬理*. 2020; 99: 37-42.