

染毛剤等による皮膚障害の防止方策に関わる調査研究

研究代表者 秋山卓美 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

染毛剤等による皮膚アレルギー等の皮膚障害については、これまでも厚生労働省や製造販売業者から注意喚起されてきたが、消費者安全調査委員会の事故等原因調査報告書の中で、厚生労働大臣宛に重篤化を防ぐための取り組みを実施するよう意見が提出された。本研究では、染毛剤等による皮膚障害発症の防止に資する調査研究として、酸化染毛剤成分の性質及びそれを踏まえたリスク伝達方法、消費者の行うセルフテストの方法に関する諸外国の規定やその科学的根拠について情報収集を行った。

酸化染毛剤の有効成分として使用できる成分は局長通知「染毛剤製造販売承認基準について」で定められている。酸化染料が酸化剤により酸化されて結合し、二核体または三核体を形成し発色する。酸化染毛剤により引き起こされる皮膚アレルギーの多くは主として 24～48 時間後に起こる遅延型アレルギーで、短時間でアナフィラキシーが起きる場合もある。染毛剤製造販売承認基準記載の成分のうち酸化染料 22 成分および直接染料等 5 成分が EU のリスクフレーズ R43 に相当する感作性物質に分類される。

消費者へのリスク伝達としては、業界自主基準による外箱および添付文書での注意表示の他、施術を行う理美容師の知識習得が重要である。外箱及び添付文書の注意表示について、日本国内で販売されている製品はほぼ同じ表示内容であるが、諸外国で製造販売されている製品は、同一製品でも販売される国によって、また同じ国で販売されている製品であっても会社間でそれらの注意表示、セルフテストの名称及び方法等に違いがあった。セルフテストの方法に関する諸外国の規定等とその科学的根拠について 15 の国や地域を対象に調査した。セルフテストの実施及びその方法が規定されていたのは日本、カナダ、韓国、インド、台湾及び東アフリカ共同体で、実施のみ規定されていたのが米国、中国、南アフリカ、メキシコ、オーストラリア、アラブ湾岸協力会議及び南米南部共同市場であった。東南アジア諸国連合には規定がなく、EU では業界の自主基準でセルフテストの実施のみ定めていた。セルフテスト方法を規定している国や地域では、塗布薬剤の調製方法(1 剤と 2 剤とを混合)や塗布部分を乾燥させる等の方法は同じであったが、塗布部位やアレルギーの判定時間に差異が認められた。一方、セルフテスト方法の規定がない国や地域では、各製造販売業者がそれぞれのセルフテスト方法を決め製品に記載していた。セルフテストの塗布薬剤の調製方法や塗布時間等と反応性に関する事例報告はあったが、セルフテスト方法論の根拠となる学術情報は確認できなかった。なお EU では現在、セルフテストの実施に関して議論がされている。

研究分担者

河上強志 国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 主任研究官

研究協力者

五十嵐良明 国立医薬品食品衛生研究所
生活衛生化学部 部長

A. 研究目的

消費者の染毛剤を使用した毛染めによる皮膚障害は、現在に至るまで継続的に発生し続けており社会問題となっている。これまでも厚生労働省や製造販売業者から毛染めによる皮膚炎のリスクについては注意喚起されてきたが、平成 27 年 10 月 23 日には消費者庁の消費者安全調査委員会の「毛染めによる皮膚障害」に関する事故等原因調査報告書の中で、厚生労働大臣宛に毛染めによる皮膚障害の重篤化を防ぐための取り組みを実施するよう意見が提出され、その対応は喫緊の課題となっている。

毛染めによる皮膚障害は、そのほとんどがアレルギー性接触皮膚炎であり、その主要因は酸化染毛剤であることが明らかとなっている。しかしながら、アレルギーを引き起こす成分を使用する酸化染毛剤の代わりとなるような染毛剤は存在せず、消費者が代替品の使用により皮膚炎発症のリスクを回避することは困難である。

染毛剤に対するアレルギーの有無を消費者が自ら確認することによって皮膚障害を防止することは可能であり、染毛剤製品には、使用前に製品を皮膚に塗布し反応の有無を見る皮膚アレルギー試験(パッチテスト、以下セルフテストと表記)を実施するよう表示されている。しかし、前述の報告書によれば、毛染めを行った人の約 7 割はセルフテストが求められていることを認識しながら実施していなかった。また、毛染めで皮膚に異常を感じた人のうち医療機関を受診した人は 1 割以下であり、染毛剤アレルギーへの理解不足が被害の拡大と重篤化に結びついて

いる。

したがって、消費者の酸化染毛剤によるアレルギー性接触皮膚炎発症の低減には、リスク伝達、セルフテスト方法及びその実施に対する周知方法の改善が重要と考えられる。

本研究では、酸化染毛剤成分の性質及びそれを踏まえたリスク伝達方法、セルフテストの方法に関する諸外国の規定等やその科学的根拠について調査した。

B. 研究方法

日本、米国、カナダ、中国、韓国、インド、南アフリカ、メキシコ、オーストラリア、台湾、欧州連合(EU)、東アフリカ共同体(EAC)、アラブ湾岸協力会議(GCC)、南米南部共同市場(MERCOSUR)、東南アジア諸国連合(ASEAN)における染毛剤に関する規制や自主基準、並びに成分の情報、さらに製品の注意表示などを、日本へアカラー工業会への委託調査あるいは文献検索によって得た。

C. 研究結果

1. 酸化染毛剤と酸化染料

酸化染毛剤の有効成分は酸化染料と酸化剤である。酸化染料はプレカーサーとカップラーに分類される。わが国では局長通知薬食発 0325 第 33 号(平成 27 年 3 月 25 日)「染毛剤製造販売承認基準について」により使用できる有効成分として酸化染料(プレカーサー及びカップラー)及び直接染料等 55 成分が定められている。このうち酸化染料は 40 成分であり、同一化合物の塩類を 1 化合物とした場合 26 化合物である。

プレカーサーは単独でも酸化されて発色する物質であるが、カップラーと共存させると、プレカーサーのみでは得られない色を生み出す。酸化染料と酸化剤を混合して毛髪に塗布すると、毛髪の内部で酸化染料が酸化されて発色

する。発色メカニズムとして、パラフェニレンジアミン(PPD)のみからなる三核体 Bandrowski's base(BB)の生成が 19 世紀より提唱されている。また実モデル処方の実験から、プレカーサーが酸化された後、唯一の反応点でカップラーと反応してカップリング生成物が形成され、その後カップラー部が酸化された二核体が形成、及びプレカーサーの酸化体がカップラーにあるもう一つの反応点と結合した三核体が形成されるとするメカニズムが示されている。

2. 酸化染毛剤成分の感作性と皮膚アレルギー

EU 委員会の諮問機関である消費者安全科学委員会 (Scientific Committee on Consumer Safety: SCCS) は直接染料も含めたヘアダイ成分について動物試験に基づいた感作性評価を行って感作強度の分類を行い、Extreme、Strong または Moderate と分類された 56 成分を EU のリスクフレーズ R43 (皮膚接触により感作性を引き起こすおそれがある) に相当する物質として挙げている。これらのうち日本の染毛剤製造販売承認基準に記載される成分は、酸化染料が 13 化合物 (塩類を別成分とした場合 22 成分)、直接染料等が 3 化合物 (塩類を別成分とした場合 5 成分) である。

酸化染毛剤を使用しアレルギーを発症した患者に対して、原因究明のためのパッチテストを実施したところ、陽性率の高い成分は PPD の他、トルエン-2,5-ジアミン(TDA)、オルトアミノフェノール(OAP)、パラアミノフェノール(PAP) 等であった。酸化染料については構造に近い成分が多いことから交差反応性が指摘されている。PPD で感作したモルモットを用いた試験では、PPD と BB との間に交差反応性が認められた。

酸化染毛剤を用いた毛染めによる皮膚アレルギー等の皮膚障害事例は、消費者庁事故情報データベースに平成 24 年度から 26 年度までの 3 年間連続して 200 を超える件数が登録され

ている。その多くは遅延型のアレルギー性接触皮膚炎であり、かゆみ、頭皮の発赤、顔面の赤みや腫れなどの症状は 6~72 時間後に現れ、特に 24~48 時間後に現れる場合が多い。また、例数は少ないが、アナフィラキシーを起こす場合もある。接触後すぐにかゆみや発疹などの皮膚症状や眼や鼻の症状が現れ、さらに嘔吐や意識障害などの重い症状が現れることもある。

3. セルフテストの方法に関する情報

調査した国や地域のうち、セルフテストの実施を推奨する表示を義務付け、かつ実施方法を規定するのは、日本、カナダ、韓国、インド、台湾及び EAC であり、方法について規定しないが、実施を促す表示を義務付けるのは、米国、中国、南アフリカ、メキシコ、オーストラリア、GCC 及び MERCOSUR であった。EU 及び ASEAN においては、実施に関する法規制はされていない。

自主基準として、日本ではヘアカラー工業会が厚生省薬務局長通知薬発第 376 号 (昭和 45 年 4 月 21 日)「染毛剤の使用上の注意について」に基づいてセルフテストの方法を定め、EU では欧州化粧品工業会 (COLIPA、現在は Cosmetics Europe) がセルフテストの実施を推奨する表示を義務付けている。ASEAN には業界自主基準が存在しないが、世界的に製造販売している企業の市場占有率が高く、製品にはセルフテストの実施を推奨する記載がある。

酸化染料(1 剤)には皮膚感作性を有する染料が多く使用されていることが知られている。一方で、1 剤と酸化剤(2 剤)との反応性生物で強いアレルギー症状が認められてもいる。そのため、セルフテストの実施において、1 剤だけを塗布するのか、あるいは 1 剤と 2 剤とを混合してするのかは重要な点である。また、塗布する場所、塗布後の管理状況 (洗浄の有無) 及び皮膚反応を判定する時間なども重要となる。

セルフテストの方法が規定されている 6 つの国や地域では、塗布する薬剤は製品の使用方法に従い混合することになっている一方で、塗布する部位は日本及び韓国では腕の内側、それ以外は腕(カナダ、インド及び EAC では前腕)の内側か耳の後ろのどちらかと指定されている。これら全ての国及び地域において、塗布部位は洗浄せず自然乾燥させることとされている(ただし、日本では、30 分程度で乾燥しない場合には拭き取って良いとされている)。判定時間については、カナダ及びインドでは塗布から 24 時間後、それ以外では 48 時間後とされている。なお、日本及び韓国では即時型のアレルギーの判定のために 30 分後にも判定を行う。

一方、セルフテストの方法について規定していない国や地域では、その具体的な方法は製造・販売業者に委ねられている。EU で市販されている 16 社 20 製品についてセルフテスト方法の記載を調査した。セルフテストの名称が 8 通り存在し、塗布する薬剤については 1 剤のみ、1 剤と 2 剤を混合、指示なしの 3 通りで、塗布部位については、肘の内側、耳の後ろ、そのいずれかであった。反復塗布の可否、塗布後に洗い流すかどうか及びその時間についても差異があり、判定時間は主として 48 時間後であるが 1 製品では 24 時間後と表示されていた。ASEAN 流通品でも乾燥後にさらに 2 回塗布するように指示している製品があった。なお、上述したセルフテスト方法について、その根拠となる学術情報は明記されていなかった。

4. セルフテスト方法に関連する学術報告等

マウス局所リンパ節増殖試験(LLNA)では、1 剤(PPD 含有)、2 剤単独よりも 1、2 剤の混合剤が強い反応を示したと報告されている。

TDA を含む染毛剤によりアナフィラキシー症状を生じた患者において、TDA よりも TDA と酸化剤(過酸化水素)を混和した試料をパッチし

たとき強い反応を示した。しかし、酸化染毛剤に接触皮膚炎を起こした患者は PPD にパッチテスト陽性であったが BB には陽性を示さなかった事例と、染毛剤による接触皮膚炎と診断された 73 名の患者に対するパッチテストで BB は PPD、OAP、TDA と匹敵する陽性率を示したという報告が存在する。また、染毛剤による接触皮膚炎患者の中には、PPD には陰性でも、TDA、メタアミノフェノール(MAP)及び OAP に陽性、PPD の酸化生成物が原因物質であるとする報告もある。

PPD アレルギー患者の背中、上腕外側部及び耳介後方に閉塞パッチテストを実施した結果、部位間でアレルギーの検出感度に有意な差がなかった。PPD や PAP による染毛直後のアナフィラキシーが報告されている。皮膚科医の実施する診断パッチテストでは、2 日後に陰性でも 4 日後に陽性となるケースなどがある一方で、PPD アレルギー患者に対する開放塗布試験では、アレルギー反応は 4 日目よりも 2 日目の方が強く現れたとの報告もある。繰り返し塗布について、PPD は低濃度短期反復暴露した方が、低頻度高濃度長期暴露するよりも PPD に感作する危険性が高いことが指摘されている。

5. セルフテストの実施に対する欧州での議論について

EU ではセルフテストの実施そのものについて、その有効性と危険性について議論されている。1992 年 2 月 10 日付け化粧品科学委員会(Scientific Committee of Cosmetology: SCC、現 SCCS)による以下の意見(SPC/54/92)に基づき、EU 化粧品指令(Commission Directive 92/86/EEC)におけるセルフテストの実施を推奨する警告表示が、1992 年 10 月 21 日付けで削除された。

・感作性テストは、適切な訓練を受けた皮膚科医が実施すべきである。

- ・消費者は指定する皮膚部位以外に規定外の量の染色剤を、閉塞せずに使用するリスクがある。偽陰性や能動感作を招くおそれがある。
 - ・規格化されないテストが PPD 感作の検出に有用であるかについてエビデンスはない。テストで問題なくても毛染め時に接触アレルギー反応を発現した事例報告も多い。
- さらに、2007 年には消費者製品科学委員会 (Scientific Committee on Consumer Products: SCCP、現 SCCS) により、再度意見書が公表されている。この意見書は全体としては以下の点からセルフテストに否定的である。
- ・染毛剤製品及び製品とは別に用意されたキットでの「セルフテスト」は誤解を招きやすく、偽陰性の結果をもたらすリスクがある。
 - ・「セルフテスト」は染毛剤に対して皮膚感作を誘導するリスクがある。
 - ・既に染毛剤アレルギーを有している人のうち、この *in vivo* 診断テストで陽性となる人の割合は不明である。
 - ・注意深く規格化されるべき点が、消費者では変動する。

他方、Cosmetics Europe はセルフテスト実施を推奨する自主基準として定め、SCCP の見解について反論している。現在、EU 委員会の指示により、化粧品業界は標準化できるセルフテスト方法の確立のための研究を実施している。

6. 製品表示におけるリスク伝達方法等

(1) 外箱及び添付文書における注意表示

染毛剤によるアレルギーを防ぐためには、消費者が正しくそのリスクを理解する必要がある。それには、染毛剤の製造・販売業者が、消費者にどのようにそのリスクを伝達しているかが重要になる。そこで、市販製品の外箱及び添付文書にアレルギーのリスクやセルフテスト方法がどのように記載されているのが調査した。

まず外箱における注意表示を分類、比較した。「消費者への情報提供」に関する表示には、全製品で全成分表示されているほか、「リスク情報」に関して染毛剤を使用することによりアレルギーを発症する可能性があることが全ての製品に記載されていた。また、海外製品ではタトゥーをしている人が染毛剤によってアレルギーを起す可能性の表示があった。

「消費者への指示」に関する表示では、「染毛剤使用不可情報」に関して、全製品にこれまでヘアカラー製品にかぶれたことがある人と頭皮が敏感な人や頭皮に傷のある人は使用しないよう表示されていた。また、米国、カナダ及び日本の製品では幼小児、欧州の製品では16歳未満は使用しないよう表示されていた。

「注意事項」に関する表示で、「規定や自主基準等記載すべき表示」内容は全製品で表示されていた。「アレルギー関連」で約半数で目や皮膚への製品付着の忌避、付属の手袋の着用、染毛後、十分な洗髪等の表示があった。「その他」の表示として、合成ヘナや非酸化染毛剤を使用した髪や脱色をした髪への使用不可、脱色、縮毛矯正、パーマを行った場合は毛染めまで14日以上待つこと等の表示があった。

各社の添付文書についても分類して比較した。「消費者への情報提供」に関しては、外箱と同様に全ての製品に染毛剤によりアレルギーを発症するリスクがあることが記載され、海外製品の多くでタトゥーに関する注意書きが記載されていた。また、「消費者への指示」に関しても同様に、全ての製品で頭皮状態に関する注意書き、年齢制限及びセルフテストの実施について記載されていた。「注意事項」に関して、「染毛中」(即時型反応)はすべての製品に、「染毛後」(遅延型反応)海外製品の多くと日本製品全てで、アレルギーの症状の症状が生じた場合には医師に相談するよう記載されていた。また、添付文書の使用上の注意表示の記載内容を

自主基準として規定している国は日本だけであった。

(2) セルフテストに関する表示

各製品におけるセルフテストの名称は、日本では自主基準により皮膚アレルギー試験(パッチテスト)に統一されて表示されていたが、米国で“skin allergy test”と“skin allergy patch (alert) test”が混在しているなど統一されていない場合があった。また、同じ製品でも販売国が異なると表現が異なる場合があった。

各製品に記載されていたセルフテストの方法については、日本では、自主基準が存在するため、どの製品も同じ記載がなされていた一方で、米国や英国の製品では、塗布薬剤を1剤のみとする製品と、1剤と2剤とを混合する製品が存在し、塗布後に洗い流すかどうかでも統一されていなかった。また、同一会社の製品でも、日本では1剤と2剤とを混合するよう記載されているが、欧米では1剤のみと記載されていた。このように、同じ国内または同じ製品でも製品や販売国が異なると、異なるセルフテスト方法が記載されている場合があった。

7. 製品表示によらないリスク伝達方法

理容所及び美容所においては、理容師及び美容師(以下、理美容師)の染毛剤の特徴、安全性、皮膚アレルギー試験等に関する知識習得と皮膚アレルギー試験の実施が求められる。

D. 考察

酸化染毛剤の発色メカニズムに関しては生成する色素の構造についても明らかにされつつあるが、生成物の感作性、生成量や量比の情報は不足している。したがって、染毛時に毛髪と頭皮に接触する染毛剤の影響を推し量る目的で使用できる薬剤は現状存在しない。

セルフテストで1剤と2剤とを混合するか否かについては、正しく消費者のアレルギーリスクを

検出できるかどうかに影響すると考えられる。方法について規定のある国や地域では1剤と2剤とを混合しており、その方法は実際の使用条件を再現し、反応生成物に対する消費者のアレルギーの有無を評価しようとしていると考えられる。一方、1剤のみでセルフテストを推奨している場合には、製品使用時に消費者が行う操作を簡易にすることで、セルフテストが実施されやすくしていると考えられる。

多くの学術情報からセルフテスト方法の根拠について考察した。動物や患者で酸化後の方が強い炎症反応が現れたとする報告は、酸化染料と酸化剤の反応生成物により感作され、酸化染料に交差反応を示した可能性が考えられるが、未反応の酸化染料による感作も考えられる。反応生成物に感作した場合には2種類の薬剤を混合してセルフテストを実施することが有効で、酸化染料に感作した場合には1剤のみの方が反応を検出しやすくなると思われる。また、PPDに陽性でもBBでは陽性となる患者とまらない患者が存在することは、1剤と2剤とを混合するか、1剤のみで実施するかについての判断を難しくしている。

塗布してから30~45分後及び24~48時間後にアレルギーの判定をするように規定されている国がある。これは、30~45後の判定がI型アレルギー(即時型反応)を、24~48時間後はII型アレルギー(遅延型反応)を想定している。基本的には薬剤塗布部位は洗浄しないことから、48時間を超える時間でI型アレルギーの判定をさせることは難しいものと思われる。

実際の製品の外箱の注意表示にはいずれも重篤なアレルギーを起こすことがあることが記載されており、リスク伝達はされている。

理容所と美容所における毛染めでは、専門教育を受けた理美容師から情報を得ることが可能であり、それが理美容師にはそれが期待されていると考えられる。消費者安全調査委員会は

事故等原因調査報告書中の意見で、顧客への情報提供、過去の異常の有無の確認及び酸化染毛剤が適さない顧客に対する代替案の提案が必要としている。特に、消費者自身による毛染めでは製品の表示以外に情報がなく、効果的な情報提供のあり方について検討することが重要と考える。

E. 結論

酸化染毛剤の有効成分として使用できる成分は局長通知で定められている。酸化染毛剤は、その酸化染料が酸化剤により酸化されて結合し、二核体または三核体を形成し発色すると考えられている。染毛剤製造販売承認基準記載の成分のうち酸化染料 22 成分および直接染料等 5 成分が EU のリスクフレーズ R43 の感作性物質に分類される。酸化染毛剤により引き起こされる皮膚アレルギーの多くは主として 24～48 時間後に起こる遅延型アレルギーで、短時間でアナフィラキシーが起きる場合もある。

セルフテストに関する諸外国の規定等について 15 の国や地域を対象として調査した。セルフテストの実施及びその方法が規定されていたのは、日本、カナダ、韓国、インド、台湾及び東アフリカ共同体で、実施のみは米国、中国等 7 つの国や地域であった。EU と ASEAN では規定は無かったが、EU は業界の自主基準でセルフテストの実施のみ定めていた。セルフテスト方法を規定している国や地域では、塗布薬剤の調製方法(1 剤と 2 剤とを混合)や、塗布部分を乾燥させる等の方法は同じであったが、塗布部位やアレルギーの判定時間にわずかな差異が認められた。一方、その方法に規定の無い国や地域では、各製造販売業者が製品にそれぞれのセルフテスト方法を記載しており、製品によ

っては塗布薬剤が 1 剤のみで実施する、塗布 30～40 分後には洗い流す表示のものもあった。いずれにしても、セルフテスト方法論の根拠となる学術情報は確認できなかった。EU では、セルフテストの実施そのものについて有効性と危険性が議論されている。

諸外国の及び日本の製品について外箱及び添付文書の注意表示を調査した。日本で販売されている各社の製品はほとんど表示内容に差は見られない一方で、諸外国で製造販売されている製品については、同一製品間でも販売される国によって差があることがわかった。消費者の酸化染毛剤に対する注意を高めるよう業界として新たな方策をとること及び施術を行う理美容師の知識習得を徹底することが求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし