

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究
(24KC2003)

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 内山 奈穂子

令和7（2025）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

化粧品等に含まれる香料アレルギー成分等への対応に資する研究----- 1

内山奈穂子

(資料1) 欧米等の諸外国における香料アレルギー成分の規制等に関する文献等調査
「化粧品に含まれる香料アレルギーについての意見書 (SCCS/1459/11)
(2012年6月)」及び諸外国における香料アレルギーに関する法規制状況
についての調査

II. 分担研究報告

1. 香料アレルギーに関する文献等の調査 ----- 205

河上強志

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 213

厚生労働行政推進調査事業費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

研究要旨

化粧品は、当該製品に含まれる成分をすべて表示することが薬機法上求められているが、香料を着香剤として使用する場合の成分名は「香料」と記載して差し支えないこととされている。医薬品や医薬部外品においても、必ずしも表示が求められているものではない。一方、欧州では「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規制」において、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす恐れがあることから、これまでに 25 種類の香料アレルゲンについて、一定濃度以上で製品に加える場合に表示を義務づけており、さらに 2023 年には、新たに 56 物質が追加され計 81 物質が表示義務となった。また、米国でも 2022 年 12 月に「化粧品現代化規制法(MoCRA)」が成立し、化粧品事業者に対し香料アレルゲン表示が義務化される予定である。このため、日本においても化粧品等に使用される香料の安全性に関する対応が求められている。そこで、本研究では、化粧品を中心とした薬機法規制対象品に使用される香料の安全性確保を目的として、欧州で規制されている香料アレルゲン成分(81 物質)を中心に、それらの日本における使用状況及び健康被害状況、並びに諸外国における規制根拠等を調査し、その表示の必要性について検討を行うこととした。今年度は、以下項目について調査を行った。

(1) 欧米等の諸外国における香料アレルゲン成分の規制等に関する文献等調査:

欧州の「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規制 [(EU) 2023/1545(2023 年 7 月)]及びその基となった「化粧品に含まれる香料アレルゲンについての意見書[SCCS/1459/11(2012 年 6 月)]」について内容を調査した。欧州において香料アレルゲンの表示義務の対象となっている物質(成分)について、リストを作成し物質範囲(対象 CAS)を整理し、各物質の規制根拠について意見書より和訳し、物質ごとに評価内容をまとめて示した。さらに、香料アレルゲン表示義務の制度概要として、規制の目的、規制対象となった物質の選定フロー及び閾値設定の根拠などをまとめた。さらに、その他の諸外国における香料アレルゲンに関する法規制状況について調査した。

(2) 日本人における香料アレルゲンの健康被害の状況調査:

化粧品等の皮膚健康被害情報を継続的に収集している 一般社団法人 Skin Safety Case Information Network(皮膚安全性症例情報ネット)(SSCI-Net)および日本接触皮膚炎研究班の協力のもと、日本人の香料アレルゲンの健康被害状況を調査した。SSCI-Net 保有の健康被害データから、アレルギー性接触皮膚炎のスクリーニングに用いられているパッチテスト(Japanese baseline series(日本人がアレルギー性接触皮膚炎を生じる頻度の高い化学物質のセット))において、複数種の香料アレルゲン含有の香料ミックスの陽性率(2016 年度～2023 年度)及び個別の一部香料アレルゲン成分の陽性率、並びに SSCI-Net に報告のあった化粧品のアレルギー性接触皮膚炎のうち、香料アレルゲンと考えられる症例情報及び原因成分中の香料アレルゲンの情報等についてデータを収集した。

さらに、日本人における香料アレルゲンの健康被害について、医中誌 Web にて「香料・化粧品・アレルギー・皮膚炎」をキーワードとして文献調査を行い、163 文献を調査対象として抽出した。そして、症例報告 49 文献(58 例)について解析し、そのうち 21 件(28 例)が化粧品・医薬部外品による事例と確認し、アレルギーの要因として報告されている香料のほとんどは、欧州での表示義務対象物質であった。

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・第四室長

久保田 領志:国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部・第二室長

A. 研究目的

化粧品は、当該製品に含まれる成分をすべて表示することが薬機法上求められているが、香料を着香剤として使用する場合の成分名は「香料」と記載して差し支えないこととされている。医薬品や医薬部外品においても、必ずしも表示が求められているものではない。一方、欧州では「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規制」において、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす恐れがあることから、これまでに 25 種類の香料アレルゲンについて、一定濃度以上で製品に加える場合に表示を義務づけており、さらに 2023 年には、新たに 56 物質が追加され計 81 物質が表示義務となった(リーブオン製品 >0.001%、リンスオフ製品 >0.01%) (2023 年 8 月施行)[1]。また、米国でも 2022 年 12 月に「化粧品現代化規制法(MoCRA)」が成立し[2]、化粧品事業者に対し香料アレルゲン表示が義務化される予定である[3]。このため、日本においても化粧品等に使用される香料の安全性に関する対応が求められている。そこで、本研究では、化粧品を中心とした薬機法規制対象品に使用される香料の安全性確保を目的として、欧州で規制されている香料アレルゲン成分(81 物質)を中心に、それらの日本における使用状況及び健康被害状況、並びに諸外国における規制根拠等を調査し、その表示の必要性について検討

を行った。

B. 研究方法

今年度は、以下項目について、文献、各種公定書、データベースなどを参考とし、調査を行った。

(1) 欧米等の諸外国における香料アレルゲン成分の規制等に関する文献等調査

(2) 日本人における香料アレルゲンの健康被害状況の調査

C. 研究結果及び考察

令和 6 年度より「香料アレルゲン研究班」を組織し、研究班会議を開催した。班会議には、研究代表機関(国立衛研)の担当者の他に、研究協力機関として、一般社団法人 Skin Safety Case Information Network(皮膚安全性症例情報ネット)(SSCI-Net)から皮膚科医らが参加し、さらに業界団体から、日本化粧品工業会(粧工会)及び日本香料工業会(香料工業会)の担当者が参加した。今年度は研究班会議を 2 回開催した(第 1 回研究班会議 2024 年 9 月 12 日、第 2 回研究班会議 2025 年 1 月 30 日)。

1. 欧米等の諸外国における香料アレルゲン成分の規制等に関する文献等調査

欧州の「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規制」[1]及びその基となった「化粧品に含まれる香料アレルゲンについての意見書[SCCS/1459/11](2012 年 6 月)」[4]について内容を調査した。欧州において香料アレルゲンの表示義務の対象となっている物質(成分)について、リストを作成し物質範囲(対象 CAS)を整理し、各物質の規制根拠について意見書より和訳し、物質ご

とに評価内容をまとめて示した。さらに、香料アレルギー表示義務の制度概要として、規制の目的、規制対象となった物質の選定フロー及び閾値設定の根拠などをまとめた。さらに、その他の諸外国における化粧品における香料アレルギーに関する法規制状況について、調査を行った。米国、韓国、中国、ASEAN 諸国について、主に化粧品に対する規制の中で香料に関する規制の有無を調査するとともに、その概要についてまとめた(資料1「欧米等の諸外国における香料アレルギー成分の規制等に関する文献等調査」参照)。

2. 日本人における香料アレルギーの健康被害状況の調査

化粧品等の皮膚健康被害情報を継続的に収集している一般社団法人 Skin Safety Case Information Network(皮膚安全性症例情報ネット)(SSCI-Net)および日本接触皮膚炎研究班の協力のもと、日本人の香料アレルギーの健康被害状況を調査した。SSCI-Net 保有の健康被害データから、アレルギー性接触皮膚炎のスクリーニングに用いられているパッチテスト(Japanese baseline series(日本人がアレルギー性接触皮膚炎を生じる頻度の高い化学物質のセット))において、複数種の香料アレルギー含有の香料ミックスの陽性率(2016年度～2023年度)及び個別の一部香料アレルギー成分の陽性率、並びに SSCI-Net に報告のあった化粧品のアレルギー性接触皮膚炎のうち、香料アレルギーと考えられる症例情報及び原因成分中の香料アレルギーの情報等についてデータを収集した(Japanese baseline series 2015 調査データ(アレルギー別_陽性率)。日本皮膚免疫アレルギー学会のウェブサイト参照。https://www.jsca.org/img/pdf/JBS2015_250124.pdf)。

さらに、日本人における香料アレルギーの健康被害について、医中誌 Web にて「香料・化粧品・アレルギー・皮膚炎」をキーワードとして文献調査

を行い、163 文献を調査対象として抽出した。そして、症例報告 49 文献(58 例)について解析し、そのうち 21 件(28 例)が化粧品・医薬部外品による事例と確認し、アレルギーの要因として報告されている香料のほとんどは、欧州での表示義務対象物質であった。(令和 6 年度分担課題「香料アレルギーに関する文献等の調査」参照)

D. 結論

本研究では、化粧品等に使用される香料の安全性確保を目的として、欧州で規制されている香料アレルギー成分を中心に、それらの日本における健康被害状況、並びに諸外国における規制根拠等を調査した。

欧米等の諸外国における香料アレルギー成分の規制等に関しては、欧州において香料アレルギーの表示義務の対象となっている各物質の規制根拠、並びに、香料アレルギー表示義務の制度概要をまとめた。さらに、その他の諸外国における化粧品における香料アレルギーに関する法規制状況について、調査を行った。また、日本人における香料アレルギーの健康被害状況については、SSCI-Net および日本接触皮膚炎研究班の協力のもと、日本人の香料アレルギーの健康被害状況を調査した。さらに、文献調査を行った結果、アレルギーの要因として報告されている香料のほとんどは、欧州での表示義務対象物質であった。

E. 研究発表

1. 学会発表
該当無し
2. 誌上発表
該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

G. 参考文献

1. European Union: COMMISSION REGULATION (EU) 2023/1545 of 26 July 2023 amending Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards labelling of fragrance allergens in cosmetic products, <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj>
2. US Food and Drug Administration: Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA) , SEC. 609. LABELING/ (b) FRAGRANCE ALLERGENS.. <https://www.congress.gov/117/bills/hr2617/BILLS-117hr2617enr.pdf>
3. US Food and Drug Administration: Disclosure of Fragrance Allergens in Cosmetic Labeling, Publication ID: Fall 2024. <https://www.reginfo.gov/public/do/eAgendaViewRule?pubId=202410&RIN=0910-AI90>
4. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), opinion on fragrance allergens in cosmetic products (SCCS/1459/11), 26-27 June 2012. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_102.pdf

厚生労働行政推進調査事業費
(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究
研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

【資料 1】

欧米等の諸外国における香料アレルゲン成分の規制等に関する文献等調査

欧州連合の消費者安全科学委員会 (Scientific Committee on Consumer Safety)
「化粧品に含まれる香料アレルゲンについての意見書 (SCCS/1459/11 OPINION on
Fragrance allergens in cosmetic products) (2012 年 6 月)」
及び
諸外国における香料アレルゲンに関する法規制状況
についての調査

目次

1. 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要	9
1.1. 背景	9
1.2. 調査方法	9
1.3. 調査結果	10
1.3.1. 香料アレルゲンの規制目的	10
1.3.2. 規制対象物質の選定フロー	11
1.3.3. 閾値設定の考え方	20
2. 規制対象香料と規制根拠の調査	25
2.1. 概要	25
2.2. 方法	25
2.2.1. 規制対象となっている香料の特定	25
2.2.2. 規制根拠の調査と整理	25
2.3. 規制対象となっている香料の特定結果	26
2.4. 規制根拠の調査と整理結果	31
2.4.1. Amyl cinnamal (CAS RN : 122-40-7)	32
2.4.2. Amyl cinnamyl alcohol (CAS RN : 101-85-9)	34
2.4.3. Benzyl alcohol (CAS RN : 100-51-6)	36
2.4.4. Benzyl salicylate (CAS RN : 118-58-1)	39
2.4.5. Cinnamyl alcohol (CAS RN : 104-54-1)	41
2.4.6. Cinnamal (CAS RN : 104-55-2)	44
2.4.7. Citral (CAS RN : 5392-40-5)	47
2.4.8. Coumarin (CAS RN : 91-64-5)	50
2.4.9. Eugenol (CAS RN : 97-53-0)	53
2.4.10. Geraniol (CAS RN : 106-24-1)	56
2.4.11. Hydroxycitronellal (CAS RN : 107-75-5)	60
2.4.12. Hydroxymethyl-pentylcyclo-hexenecarboxaldehyde (CAS RN : 31906-04-4, 51414-25-6)	63
2.4.13. Isoeugenol (CAS RN : 97-54-1)	65
2.4.14. Anisyl alcohol (CAS RN : 105-13-5)	68
2.4.15. Benzyl benzoate (CAS RN : 120-51-4)	69
2.4.16. Benzyl cinnamate (CAS RN : 103-41-3)	71
2.4.17. Citronellol (CAS RN : 106-22-9, 1117-61-9, 7540-51-4)	72
2.4.18. Farnesol (CAS RN : 4602-84-0)	74
2.4.19. Hexyl cinnamaldehyde (CAS RN : 101-86-0)	76
2.4.20. Lilial® (CAS RN : 80-54-6)	78
2.4.21. d-Limonene (CAS RN : 5989-27-5)	80
2.4.22. (DL)-Limonene (CAS RN : 138-86-3)	82
2.4.23. Linalool (CAS RN : 78-70-6)	85
2.4.24. Methyl 2-octynoate (CAS RN : 111-12-6)	88
2.4.25. gamma-Methylionone (CAS RN : 127-51-5)	90
2.4.26. Pinus mugo leaf and twig oil and extract (CAS RN : 90082-72-7, 8000-26-8)	91
2.4.27. Pinus Pumila Twig Leaf Extract / Oil (CAS RN : 97676-05-6)	92
2.4.28. Cedrus Atlantica Bark Oil (CAS RN : 92201-55-3, 8000-27-9)	93
2.4.29. Turpentine (oil) (CAS RN : 8006-64-2, 9005-90-7, 8052-14-0)	94

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.1 背景

2.4.30.	Terpinolene (CAS RN : 586-62-9)	95
2.4.31.	Myroxylon Pereirae Resin (CAS RN : 8007-00-9)	96
2.4.32.	alpha-Damascone (TMCHB) (CAS RN : 43052-87-5, 23726-94-5)	99
2.4.33.	Rose ketone-4 (Damascenone) (CAS RN : 23696-85-7)	100
2.4.34.	delta-Damascone (CAS RN : 57378-68-4)	101
2.4.35.	trans-trans-delta-Damascone (CAS RN : 71048-82-3)	102
2.4.36.	cis-beta-Damascone (CAS RN : 23726-92-3)	103
2.4.37.	trans-beta-DAMASCONE (CAS RN : 23726-91-2)	104
2.4.38.	Propylidene phthalide (CAS RN : 17369-59-4)	105
2.4.39.	Verbena absolute (Lippia citriodora Kunth.) (CAS RN : 8024-12-2, 84961-67-1)	106
2.4.40.	Methyl Salicylate (CAS RN : 119-36-8)	107
2.4.41.	Acetylcedrene (CAS RN : 32388-55-9)	108
2.4.42.	Amyl Salicylate (CAS RN : 2050-08-0)	109
2.4.43.	trans-Anethole (CAS RN : 4180-23-8)	110
2.4.44.	Benzaldehyde (CAS RN : 100-52-7)	111
2.4.45.	Camphor (CAS RN : 76-22-2, 464-49-3)	112
2.4.46.	beta-Caryophyllene (CAS RN : 87-44-5)	113
2.4.47.	Carvone (CAS RN : 99-49-0, 6485-40-1, 2244-16-8)	114
2.4.48.	Dimethylbenzyl carbinyl acetate (DMBCA) (CAS RN : 151-05-3)	115
2.4.49.	Hexadecanolactone (CAS RN : 109-29-5)	116
2.4.50.	Hexamethylindanopyran (CAS RN : 1222-05-5)	117
2.4.51.	Menthol (CAS RN : 1490-04-6, 89-78-1, 2216-51-5)	118
2.4.52.	Trimethylcyclopentenyl Methylisopentenol (CAS RN : 67801-20-1)	119
2.4.53.	Salicylaldehyde (CAS RN : 90-02-8)	120
2.4.54.	alpha-Santalol (CAS RN : 115-71-9)	121
2.4.55.	beta-Santalol (CAS RN : 77-42-9, 11031-45-1)	122
2.4.56.	Sclareol (CAS RN : 515-03-7)	124
2.4.57.	Terpineol (CAS RN : 8000-41-7)	125
2.4.58.	alpha-Terpineol (CAS RN : 10482-56-1, 98-55-5)	126
2.4.59.	Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes (CAS RN : 54464-57-2)	127
2.4.60.	Trimethyl-benzenepropanol (Majantol) (CAS RN : 103694-68-4)	128
2.4.61.	Vanillin (CAS RN : 121-33-5)	129
2.4.62.	Cananga Odorata Flower Extract (CAS RN : 83863-30-3)、Cananga Odorata Flower Oil (CAS RN : 8006-81-3, 68606-83-7)、Ylang Ylang Oil (CAS RN : 93686-30-7)	130
2.4.63.	Cinnamomum Cassia Leaf Oil (CAS RN : 94961-46-6 [invalid], 8007-80-5)、Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil (CAS RN : 84649-98-9)	133
2.4.64.	Citrus Aurantium Amara Flower Oil (CAS RN : 8016-38-4, 68916-04-1)、Citrus Aurantium Amara Peel Oil (CAS RN : 72968-50-4)	134
2.4.65.	Citrus Bergamia Peel Oil Expressed (CAS RN : 89957-91-5, 8007-75-8)	135
2.4.66.	Citrus Limonum Peel Oil Expressed (CAS RN : 84929-31-7, 8008-56-8)	136
2.4.67.	Cymbopogon Citratus Leaf Oil (CAS RN : 89998-14-1)、Cymbopogon Schoenanthus Oil (CAS RN : 8007-02-1, 89998-16-3)	137
2.4.68.	Eucalyptus Spp. Leaf Oil (CAS RN : 92502-70-0)、Eucalyptus Oil (CAS RN : 8000-48-4)	138
2.4.69.	Eugenia Caryophyllus Leaf / Flower Oil (CAS RN : 8000-34-8)	140
2.4.70.	Jasminum Grandiflorum Flower Extract (CAS RN : 84776-64-7)、Jasminum	

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.1 背景

Officinale Flower Oil (CAS RN : 90045-94-6)、Jasminum Officinale Oil (CAS RN : 8022-96-6)	141
2.4.71. Juniperus Virginiana Oil (CAS RN : 8000-27-9)、Juniperus Virginiana Wood Oil (CAS RN : 85085-41-2)	143
2.4.72. Laurus Nobilis Oil (CAS RN : 8002-41-3, 8007-48-5, 84603-73-6)	144
2.4.73. Lavandula Hybrida Herb Oil (CAS RN : 91722-69-9)	145
2.4.74. Lavandula Officinalis Flower Oil (CAS RN : 84776-65-8, 8000-28-0)	146
2.4.75. Mentha Piperita Oil (CAS RN : 8006-90-4, 84082-70-2)	147
2.4.76. Mentha Spicata Herb Oil (CAS RN : 8008-79-5, 84696-51-5)	149
2.4.77. Narcissus Poeticus Extract (CAS RN : 90064-26-9, 68917-12-4)、Narcissus Pseudonarcissus Flower Extract (CAS RN : 90064-27-0)、Narcissus Jonquilla Extract; Narcissus Tazetta Extract (CAS RN : 90064-25-8)	150
2.4.78. Pelargonium Graveolens Flower Oil (CAS RN : 90082-51-2, 8000-46-2)	151
2.4.79. Pogostemon Cablin Oil (CAS RN : 8014-09-3, 84238-39-1)	153
2.4.80. Rose Flower Oil (ROSA Spp.) (CAS RN : 8007-01-0)、Rosa Alba Flower Extract (CAS RN : 93334-48-6)、Rosa Canina Flower Oil (CAS RN : 84696-47-9)、Rosa Centifolia Flower Oil (CAS RN : 84604-12-6)、Rosa Damascena Flower Oil (CAS RN : 90106-38-0)、Rosa Gallica Flower Oil (CAS RN : 84604-13-7)、Osa Moschata Oil (CAS RN なし)、Rosa Rugosa Flower Oil (CAS RN : 92347-25-6)	154
2.4.81. Santalum Album Wood Oil (CAS RN : 84787-70-2)、Santalum Album Oil (CAS RN : 8006-87-9)	156
2.4.82. alpha-Pinene & beta-Pinene (CAS RN : 80-56-8, 127-91-3)	158
2.4.83. Geranial (CAS RN : 141-27-5)	159
2.4.84. alpha-Terpinene (CAS RN : 99-86-5)	160
2.4.85. Linalyl Acetate (CAS RN : 115-95-7)	161
2.4.86. Eugenyl Acetate (CAS RN : 93-28-7)	163
2.4.87. Geranyl Acetate (CAS RN : 105-87-3)	164
2.4.88. Isoeugenyl Acetate (CAS RN : 93-29-8)	165
2.4.89. 6-Methyl Coumarin (CAS RN : 92-48-8)	166
2.4.90. Evernia Prunastri (CAS RN : 90028-68-5)	167
2.4.91. Evernia Furfuracea Lichen Extract (CAS RN : 90028-67-4)	169
2.4.92. Citrus Sinensis (syn. : Aurantium Dulcis) Peel Oil Expressed (CAS RN : 8028-48-6, 97766-30-8, 8008-57-9)	170
3. 諸外国における香料に関する法規制状況	172
3.1. 背景・目的	172
3.2. 方法	172
3.3. 米国	172
3.4. 韓国	174
3.5. 中国	176
3.5.1. 児童用化粧品監督規定	176
3.5.2. 児童化粧品技術指導原則	176
3.5.3. 児童化粧品における香料アレルギーに対する規制	177
3.6. ASEAN 諸国	180
3.7. 諸外国における Lilial®、HICC の規制状況	180
4. 文献リスト	181

1. 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.1. 背景

日本では、化粧品について原則すべての含有成分をラベル等に表示するいわゆる「全成分表示」が義務付けられているが、香料を着香剤として使用する場合の成分名は、「香料」と記載してよく、個々の成分については表示しなくてよいこととなっている¹。

EUにおいても香料について原則全成分表示の対象外としている一方、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある特定の 81 成分については「香料アレルゲン (fragrance allergens)」として表示義務を課している。(COMMISSION REGULATION (EU) 2023/1545 of 26 July 2023 amending Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards labelling of fragrance allergens in cosmetic products²)

本事業では、欧州における香料表示義務について、その規制目的や物質選定、閾値設定の考え方について調査を実施した。

1.2. 調査方法

REGULATION (EU) 2023/1545「化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規則」では、①アレルギー性接触皮膚炎の予防、特に二次予防を目的に、②81 香料について、③リーブオン製品では 0.001%以上・リンスオフ製品では 0.01%以上の場合について、表示義務を課すとしている。

そこで本調査では、①香料アレルゲンの規制目的、②規制対象物質の選定フロー、③閾値設定の考え方について調査を実施した。

本規制については根拠となった SCCS 意見書「化粧品に含まれる香料アレルゲンについての意見書 (SCCS/1459/11 OPINION on Fragrance allergens in cosmetic products)」³が存在するため、本意見書を参照し調査を実施した。

¹ 平成一三年三月六日医薬審発第一六三号／医薬監麻発二二〇号厚生労働省医薬局審査管理課長・厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知「化粧品の全成分表示の表示方法等について」

² <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj>

³ https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_102.pdf

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.1 香料アレルゲンの規制目的

1.3. 調査結果

1.3.1. 香料アレルゲンの規制目的

(1) 一次予防と二次予防

アレルゲン物質を規制する目的として「一次予防」と「二次予防」がある。

○一次予防：感作の回避

アレルゲンにばく露をしないことで、集団が感作（誘導）されないことを目的とする。

SCCS/1459/11 では“The main aim of public health is the primary prevention of disease in populations.（公衆衛生の主な目的は、集団における疾病の一次予防である。）”との記載があり、公衆衛生的な側面が強いと考えられる。

○二次予防：アレルギー性接触皮膚炎の再発回避

すでに感作された個人が、アレルゲンによる接触皮膚炎の惹起（誘発）を避けることを目的とする。特定の成分についてアレルギーがあると診断された個人が、アレルゲンへの再ばく露を回避できるようにする。SCCS/1459/11 では二次予防の項目において、“In clinical dermatology, avoidance of re-exposure to an allergen is central to the care of sensitized patients.（臨床皮膚科では、アレルゲンへの再ばく露の回避が感作された患者のケアの中心である。）”との記載があり、二次予防は臨床的な側面が強いと考えられる。

アレルギー性接触皮膚炎は時に重度で広範囲に及ぶことがあり、生活の質が著しく損なわれ、労働適性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、一次予防（感作の回避）と二次予防（すでに感作されているアレルギー性接触皮膚炎の再発の回避）の両方の観点から、香料に対する接触感作の予防は、公衆衛生・リスク管理対策の重要な目的であるとされている。

(2) 表示義務の主目的

一次予防と二次予防の双方が重要であるとされる一方、香料アレルゲンの表示義務は特に二次予防において重要であると指摘されている。

化粧品の全成分表示において、香料は個々の成分を表示する必要はなく単に「香料」と表示することが認められているが、「香料」という成分名がマスキングされた表示には2つの欠点があると指摘されている。

● アレルギーの原因特定を妨げる

化粧品に対するアレルギー性接触皮膚炎の発症時、成分名がマスキングされていることで原因物質の特定に至らない可能性がある。また「香料」という表示は、接触皮膚炎患者に対してパッチテストを計画する際や、後にパッチテストの陽性結果を臨床的関連性について解釈する際に、特定の物質への過去のばく露を特定する助けにはならない。

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

● 化粧品の不必要な回避につながる

原因物質がわからない状態でのアレルギー性接触感作の診断は、患者が感作されていない他の香料物質を不必要に避けることにつながる。

香料アレルゲン表示義務の目的は、臨床医が香料アレルギーが疑われる患者の検査を最適化するためのツールを提供すること、及び香料アレルギー患者がアレルギーであることが示されている物質を含む製品を避けるためのツールを提供することであり、これらは、いずれも二次予防を目的とするものである。

1.3.2. 規制対象物質の選定フロー

SCCS/1459/11 では、文献調査の結果特定されたアレルゲンの疑いがある成分について文献調査を行い、その証拠の強さによって 4 段階に分類している。分類の結果「①ヒトにおける感作性が明らかな物質」と、証拠の強さによる分類とは別に「既知のプレハプテン又はプロハプテン」であるとされた物質が規制対象となっている。

(1) 文献調査の対象、方法

SCCS/1459/11 に記載された臨床知見の収集の観点は以下の通り。

- ジャーナル「**Contact Dermatitis**」の 2010 年 10 月までの号を手動検索（26 のすでに規制された物質については 1999 年以降のものを検索）。
- 規制済の物質、又はレビュー及び既に同定された臨床研究で同定された CAS 番号の PubMed 検索、及び同定された出版物の手動スクリーニング。必要に応じて「皮膚炎」又は「アレルギー」を追加して検索結果を絞り込んだ。
例えば、Citral の場合の検索式は左記の通り：“5392-40-5”[EC/RN Number] AND ((“dermatitis”[MeSH Terms] OR “dermatitis”[All Fields]) OR (“hypersensitivity”[MeSH Terms] OR “hypersensitivity”[All Fields] OR “allergy”[All Fields] OR “allergy and immunology”[MeSH Terms] OR (“allergy”[All Fields] AND “immunology”[All Fields]) OR “allergy and immunology”[All Fields]))
- 過去 20 年間に「**Food and Chemical Toxicology**」に掲載されたすべての RIFM レビューの手動検索。
- IFRA による調査で、使用量（溶剤等の機能性添加物は除く）で最も重要な香料化合物（トップ 100）を考慮。
- 上記使用量リストで 101 から 200 にランクされる香料のうち、製造業者が皮膚感作性物質として自己分類したものを考慮。

また、臨床知見については症例報告(Case reports)と臨床シリーズ (Clinical series) の 2 つに分けて収集された。

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

- 症例報告又は小規模のケースシリーズ (症例集積) (**Case reports or small case series**) : 対象物質に対して陽性反応を示す患者に焦点を当てたものであり、対照患者 (**control patients**) を含むこともある。患者の病歴、診断手順、予後に関連する全ての側面の簡潔な要約が記載されている必要がある。
- 臨床シリーズ (**Clinical series**) : 対象物質 (多くの場合、他の物質との組み合わせ) でパッチテストを行った患者群の結果が示されている。通常はテストを受けた患者のごく一部だけが試験物質に対して陽性反応を示すが、残り大多数の患者で、刺激性、疑わしい反応、陰性反応の割合を示すことができる。患者の病歴の詳細は、症例報告に比べ限られたものとなる。

動物試験データ (LLNA) については非公表の物が多いとして、IFRA (国際香粧品香料協会) にとりまとめを依頼した。また専門家による (in cerebro) SAR も実施されたが、証拠の重みづけにのみ使用された。

(2) 証拠の強さによる分類

エビデンスの種類、数、クオリティを考慮して、①-④に物質を分類している。フローチャート形式で、上位のカテゴリーに分類されれば、後続のカテゴリーは考慮されない。

- ① ヒトにおける感作性が明らかな物質
- ② 動物における感作性が明らかな物質
- ③ ヒト、動物、その他のエビデンスを考慮すると、恐らく接触アレルゲンである物質
- ④ ヒト、動物、その他のエビデンスを考慮すると、接触アレルゲンの可能性がある物質

①~④それぞれの分類の基準は以下の通り。

- ① ヒトにおける感作性が明らかな物質 (**Established contact allergen in humans**)

下記基準の少なくとも 1 つを満たす必要がある。(十分なヒトのエビデンス)

- ✧ 2 つの異なる施設からの感作症例で、クオリティ基準を満たす少なくとも 2 つの臨床シリーズ (**Clinical series**)、あるいは 1 つ又は複数の研究がクオリティ基準を満たさない場合は、異なる施設からの少なくとも 3 つの別々の臨床シリーズ (**Clinical series**)。
- ✧ 少なくとも 2 つの独立した施設からの症例報告 (**Case reports**) で、臨床的に関連する接触感作が明確に証明された患者が合計 2 人以上いると記載されているもの。
- ✧ クオリティ基準を満たす臨床シリーズ (**Clinical series**) が少なくとも 1 つあり、それとともに、臨床的に関連する接触感作の症例報告 (**Case reports**) が少なくとも 1 つあるもの。
- ✧ 実験的に感作誘導されたヒト陽性知見があるもの (例えば、ヒト **maximisation** 試験あるいはヒト反復パッチテストの明確な陽性)

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

「①ヒトにおける感作性が明らかな物質」とされたものを図表 1-1 に示す。

② 動物における感作性が明らかな物質 (Established contact allergen in animals)

- ✧ 承認されたガイドラインに従って実施された、少なくとも 1 つの陽性の動物試験により、感作可能性のエビデンスを提供するもの (十分な動物のエビデンス)。

③ ヒト、動物、その他のエビデンスを考慮すると、恐らく接触アレルゲンである物質 (Likely contact allergen if human, animal and other evidence is considered)

上記①か②の分類は適用できないが、恐らく接触アレルゲンである物質として認定するには、下記基準の少なくとも 2 つを満たす必要がある。

- ✧ 十分なエビデンスの要件を満たさないアレルギーパッチテスト反応の個々の症例 (限られたヒトのエビデンス)。
- ✧ 少なくとも 1 つの陽性のガイドラインに準拠していない動物試験であり、ケースバイケースで評価すべきもの (限られた動物のエビデンス)。
- ✧ その他のエビデンス、例えば *in chemico* 実験、*in vitro* 試験の結果や密接に関連する化合物の十分に有効な結果に基づく構造活性の検討等 (その他のエビデンス)。

④ ヒト、動物、その他のエビデンスを考慮すると、接触アレルゲンの可能性がある物質 (Possible contact allergen, if human, animal and other evidence is considered)

上記①、②、③の分類は適用できず、接触アレルゲンの可能性がある物質として認定するには、下記基準の少なくとも 1 つを満たす必要がある。

- ✧ 十分なエビデンスの要件を満たさないアレルギーパッチテスト反応の個々の症例 (限られたヒトのエビデンス)。
- ✧ 少なくとも 1 つの陽性のガイドラインに準拠していない動物試験であり、ケースバイケースで評価すべきもの (限られた動物のエビデンス)。
- ✧ その他のエビデンス、例えば *in chemico* 実験、*in vitro* 試験の結果や密接に関連する化合物の十分に有効な結果に基づく構造活性の検討等 (その他のエビデンス)。

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

図表 1-1 ヒトにおける感作性が明らかな物質

凡例：*：1999年意見書で感作性ありとされた物質、ox.：酸化された物質、non-ox.：酸化されていない物質、r.t.：あまり試験されていない物質、+：10以下の陽性報告あり、++：11から100の陽性報告あり、+++：101から1000の陽性報告あり、++++：1000以上の陽性報告あり

物質名称	CAS RN	証拠の強さ
単体の化学物質		
Acetylcedrene	32388-55-9	+
Amyl cinnamal*	122-40-7	++
Amyl cinnamyl alcohol*	101-85-9	++
Amyl salicylate	2050-08-0	+
trans-Anethole	4180-23-8	+ (r.t.)
Anise alcohol*	105-13-5	+
Benzaldehyde	100-52-7	+
Benzyl alcohol*	100-51-6	++
Benzyl benzoate*	120-51-4	++
Benzyl cinnamate*	103-41-3	++
Benzyl salicylate*	118-58-1	++
Butylphenyl methylpropional*	80-54-6	++
Camphor	76-22-2, 464-49-3	+ (r.t.)
beta-Caryophyllene (ox.)	87-44-5	Non-ox.: +/ox.: +
Carvone	99-49-0, 6485-40-1, 2244-16-8	+ (r.t.)
Cinnamal*	104-55-2	+++
Cinnamyl alcohol*	104-54-1	+++
Citral*	5392-40-5	+++
Citronellol*	106-22-9, 1117-61-9, 7540-51-4	++
Coumarin*	91-64-5	+++
(Damascenone) Rose ketone-4	23696-85-7	+ (r.t.)
alpha-Damascone (TMCHB)	43052-87-5, 23726-94-5	++
cis-beta-Damascone	23726-92-3	+
delta-Damascone	57378-68-4	+
Dimethylbenzyl carbonyl acetate (DMBCA)	151-05-3	+
Eugenol*	97-53-0	+++
Farnesol*	4602-84-0	++ - +++
Geraniol*	106-24-1	+++
Hexadecanolactone	109-29-5	+ (r.t.)
Hexamethylindanopyran	1222-05-5	++
Hexyl cinnamal*	101-86-0	++
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC)*	31906-04-4, 51414-25-6	++++
Hydroxycitronellal*	107-75-5	+++
Isoeugenol*	97-54-1	+++
alpha-Isomethyl ionone*	127-51-5	++
(DL)-Limonene*	138-86-3	Non-ox.: ++/ox.: +++
Linalool*	78-70-6	Non-ox.: ++/ox.: +++
Linalyl acetate	115-95-7	Non-ox.: +/ox.: ++
Menthol	1490-04-6, 89-78-1, 2216-51-5	++
6-Methyl coumarin	92-48-8	++
Methyl 2-octynoate*	111-12-6	++
Methyl salicylate	119-36-8	+
3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopentenyl)pent-4-en-2-ol	67801-20-1	++ (r.t.)
alpha-Pineneおよびbeta-Pinene	80-56-8, 127-91-3	++
propylidene phthalide	17369-59-4	+ (r.t.)
Salicylaldehyde	90-02-8	++
alpha-Santalolおよびbeta-Santalol	115-71-9, 77-42-9	++
Sclareol	515-03-7	+
Terpineol (mixture of isomers)	8000-41-7	+

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

物質名称	CAS RN	証拠の強さ
alpha-Terpineol	10482-56-1, 98-55-5	+
Terpinolene	586-62-9	+
Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes	54464-57-2, 54464-59-4, 68155-66-8, 68155-67-9	+
Trimethyl-benzenepropanol (Majantol)	103694-68-4	++
Vanillin	121-33-5	++
天然物		
Cananga odorataおよびYlang-ylang oil	83863-30-3, 8006-81-3	+++
Cedrus atlantica bark oil	92201-55-3, 8000-27-9	++
Cinnamomum cassia leaf oil	8007-80-5	++ (r.t.)
Cinnamomum zeylanicum bark oil	84649-98-9	++ (r.t.)
Citrus aurantium amara flower / peel oil	8016-38-4, 72968-50-4	++
Citrus bergamia peel oil expressed	89957-91-5	+ (r.t.)
Citrus limonum peel oil expressed	84929-31-7	++
Citrus sinensis (syn.: Aurantium dulcis) peel oil expressed	97766-30-8, 8028-48-6	++
Cymbopogon citratus / Schoenanthus oils	89998-14-1, 8007-02-1, 89998-16-3	++
Eucalyptus spp. leaf oil	92502-70-0, 8000-48-4	++
Eugenia caryophyllus leaf / flower oil	8000-34-8	+++
Evernia furfuracea extract*	90028-67-4	+++
Evernia prunastri extract*	90028-68-5	+++
Jasminum grandiflorum / officinale	84776-64-7, 90045-94-6, 8022-96-6	+++
Juniperus virginiana	8000-27-9, 85085-41-2	++
Laurus nobilis	8002-41-3, 8007-48-5, 84603-73-6	++
Lavandula hybrida	91722-69-9	+ (r.t.)
Lavandula officinalis	84776-65-8	++
Mentha piperita	8006-90-4, 84082-70-2	++
Mentha spicata	84696-51-5	++
Myroxylon pereirae	8007-00-9	++++
Narcissus spp.	Diverse	++
Pelargonium graveolens	90082-51-2, 8000-46-2	++
Pinus mugo / Pumila	90082-72-7, 97676-05-6	++
Pogostemon cablin	8014-09-3, 84238-39-1	++
Rose flower oil (Rosa spp.)	Diverse	++
Santalum album	84787-70-2, 8006-87-9	+++
Turpentine (oil)	8006-64-2, 9005-90-7, 8052-14-0	++++
Verbena absolute	8024-12-2	++

(3) 既知のプレハプテン及びプロハプテン

前述の証拠の強さによる分類とは別に、「既知のプレハプテン及びプロハプテン」とされた物質についても規制の対象となっている。

ハプテンとは、抗体と結合するが、分子量が小さいため単独で抗体産生を誘起する活性（免疫原性）を示さない物質のことであり、部分抗原もしくは不完全抗原とも呼ばれる⁴。SCCS/1459/11では、感作性物質の前駆体であることが明らかであるとされた「既知のプレハプテン及びプロハプテン」は、個々の評価を可能にする特定のデータが存在しない限り、香料アレルゲン物質として規制の対象にするべきと結論付けている。「既知のプレハプテン及びプロハプテン」とされた物質を図表 1-2 に示す。

なお、SCCS/1459/11 は 2012 年時点の情報であり、その後の研究により新たにプレハプテン、プロハプテン及びその双方に該当すると報告された香料が存在する点注意が必要である。

図表 1-2 既知のプレハプテン及びプロハプテン

物質名称	空气中で酸化される物質 (プレハプテン)	生体内で酸化される物質 (プロハプテン)	生体内で加水分解される 物質(プロハプテン)
Cinnamyl alcohol		✓	
Eugenol		✓	
Eugenyl acetate		✓	✓
Geranial	✓	✓	
Geraniol	✓	✓	
Geranyl acetate	✓	✓	✓
Isoeugenol		✓	
Isoeugenyl acetate		✓	✓
Limonene	✓		
Linalool	✓		
Linalyl acetate	✓		
alpha-Terpinene.	✓	✓	

(a) プレハプテン

プレハプテンとは、それ自体は感作性がない、又は低い、単純な化学変化（空気酸化、光活性化）により、特定の酵素システムを必要とせずに皮膚の外でハプテンに変化する化学物質である。プレハプテンとして、空気酸化によって感作性化合物を生成することが知られている臨床的に重要な香料物質は、Limonene、Linalool、Linalyl acetate である。

空気へのばく露を防ぐ、適切な抗酸化剤を添加する等の手段により、体外での活性化をある程度防ぐことが可能である。一方、抗酸化剤による感作も懸念されており、高濃度での抗酸化剤の使用は注意が必要であるとの指摘もなされている。

プレハプテンとして知られている物質に対するパッチテストにおける接触アレルギー反応の陽性率について、酸化物による試験データを図表 1-3、非酸化物による試験データを図

⁴ 日本薬学会 薬学用語解説「ハプテン」 <https://www.pharm.or.jp/words/word00077.html>

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

表 1-4 に示す。Limonene、Linalool 等の香料において、酸化物と非酸化物で陽性率に差があることがわかる。

多くの異なる香料物質の混合物である香り付き製品の複雑さにより、香料 terpene を含む化粧品中の個々の抗原となる hydroperoxide の存在を特定する公開データは、現在のところ見当たらない。ただし、臨床研究では、代表的なプレハプテンである酸化 Limonene と酸化 Linalool への接触アレルギーと、香料接触アレルギーの他のマーカーへの接触アレルギーとの間に明確な関連性が示されている。図表 1-5 及び図表 1-6 を参照のこと。

図表 1-3 皮膚炎連続患者における自動酸化された香料物質(Limonene、Linalool、Caryophyllene、Myrcene、Linalyl acetate)に対する接触アレルギー反応

INCI 名	CAS 番号	試験濃度 (%)	陽性数／試験数 (%)	備考(参考文献)
D-Limonene (酸化)	5989-27-5	5	18/703 (2.6%)	§([1])
		3	28/1172 (1.6%)	
		2	3/362 (0.83%)	
D-Limonene (酸化)	5989-27-5	3	63/2273 (2.8%) 施設間の差異: 0.3-6.5%	§([2])
D-Limonene (酸化)	5989-27-5	3	49/1812 (2.3%)	§([3])
L-Limonene (酸化)	5989-54-8		36/1812 (2.0%)	
D-Limonene and/or L-Limonene (酸化)	138-86-3		63/2411 (2.6%)	
Linalool (酸化)	78-70-6	2	20/1511 (1.3%) 施設間の差異: 0.4-2.7%	§([4])
Caryophyllene (酸化)	88-44-5	3.9	2/1511 (0.1%)	
Myrcene (酸化)	123-35-3	3	1/1511 (0.1%)	
Linalool (酸化)	78-70-6	2	14/1693 (0.83%)	§([5])
		4	67/2075 (3.2%)	
		6	91/1725 (5.3%)	
		11	72/1004 (7.2%)	
Linalool (酸化)	78-70-6	3	11/483 (2.3%)	([6])
Linalyl acetate (酸化)	115-95-7	6	13/1217 (1.1%)	([7])

§ : 2 施設又は多施設研究

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

図表 1-4 皮膚炎連続患者における(非酸化型)Limonene、Linalool、Linalyl acetate、Caryophyllene に対する接触アレルギー反応

INCI 名	CAS 番号	試験濃度 (%)	陽性数/試験数 (%)	備考(参考文献)
Limonene	138-86-3	2	0/1200	([8])
Limonene			3/2396 (0.1%)	§ ([9])
DL-Limonene			11/1241 (0.88%)	§ ([10])
Limonene			0/320	([11])
DL-Limonene			3/2396 (0.1%)	§ ([9])
Linalool	78-70-6	30	0/179	([12])
		20	3/1825 (0.2%)	§ ([13])
		10	2/320 (0.6%)	([11])
		10	4/792 (0.5%)	([14])
		5 及び 1	0/100	([15])
安定化 Linalool		10	7/2401 (0.3%)	§ ([9])
		10	2/985 (0.2%)	§ ([10])
Linalyl acetate	115-95-7	1, 5	0/100	([15])
		10	4/1855 (0.2%)	§ ([16])
beta-Caryophyllene	87-44-5	5	10/1606 (0.6%)	§ ([17])

※自動酸化状態についての記載がない試験物質を用いたいくつかの研究が行われているが、それは酸化率低いことを意図していることに注意。正確な情報は元文献を参照のこと

図表 1-5 酸化香料物質に対するパッチテスト反応が陽性あるいは陰性患者におけるベースラインシリーズ中の香料マーカー(フレグランスミックス(FM) I、Myroxylon pereire、Colophonium)に対する同時反応(その1)

	陽性 and /or 陰性反応の総数	FM I に対して陽性		Myroxylon pereire に対して陽性		Colophonium に対して陽性		参考文献
		n	%	n	%	n	%	
酸化 D- Limonene and/or Limonene hydroperoxide 分画への反応	陽性:49	20	41	12	24	12	24	([1]) *
	陰性:2751	223	8.1	142	5.2	131	4.8	
酸化 D- Limonene and/or Limonene hydroperoxide 分画への反応	陽性:60	22	37	11	18	13	22	([18]) *
	陰性:729	141	19	71	9.7	58	8	
酸化 D- Limonene and/or 酸化 L-Limonene への反応	酸化 D- Limonene に陽性:41	14	34	11	27	11	27	([3]) *
	酸化 D- Limonene に陰性:1771	113	6.4	91	5.1	62	3.5	
	酸化	11	31	12	33	9	25	

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.2 規制対象物質の選定フロー

	陽性 and /or 陰性反応の総数	FM I に対して陽性		Myroxylon pereire に対して陽性		Colophonium に対して陽性		参考文献
		n	%	n	%	n	%	
	L- Limoneneに陽性:36							
	酸化 L- Limoneneに陰性:1776	116	6.5	80	4.5	64	3.6	
酸化 Linalool, Myrcene, Caryophyllene のいずれかに対する反応	試験を行った酸化物質のいずれかに陽性:31	12	39	6	31	12	39	([4]) *
	試験を行った酸化物質のいずれかに陰性:1480	93	6	63	4	46	3	

* : 2 施設又は多施設研究

図表 1-6 酸化香料物質に対するパッチテスト反応が陽性あるいは陰性患者におけるベースラインシリーズ中の香料マーカ（フレグランスミックス(FM) I 及び II、Myroxylon pereire、Colophonium) に対する同時反応(その2)

	陽性 and /or 陰性反応の総数	FM I に対して陽性		FM II に対して陽性		Myroxylon pereire に対して陽性		Colophonium に対して陽性		参考文献
		n	%	n	%	n	%	n	%	
酸化 Linalool への反応	試験濃度 4%で陽性:30	8	26.7	5	16.7	10	33.3	5	16.7	([5]) *
	試験濃度 6%で陽性:55	12	21.8	8	14.5	11	20	8	14.5	
	試験濃度 11%で陽性:72	14	19.4	9	12.5	14	19.4	9	12.5	
	いずれかの試験濃度での陽性の総数:75/1004	n.g.		n.g.		n.g.		n.g.		
	いずれかの試験濃度での陰性の総数:929/1004	56	6.0	29	3.1	45	4.8	24	2.6	

* : 2 施設又は多施設研究

n.g. : not given.

(b) プロハプテン

プロハプテンとは、それ自体は感作性がない、又は低い、通常、酵素触媒を介して皮膚内でハプテンに変化（生体活性化）する化学物質である。

プロハプテンとして、代謝的变化によって感作性化合物を生成することが知られている臨床的に重要な香料物質は、Cinnamyl alcohol、Eugenol、Isoeugenol、Isoeugenyl acetate である。

抗酸化剤による活性化防止が可能なプレハプテンと異なり、プロハプテンが活性化され

1 欧州化粧品規則における香料表示義務の概要

1.3 調査結果

1.3.3 閾値設定の考え方

る可能性は分子に固有のものであり、外的手段によって活性化を回避することはできない。

なお、プレハプテン及びプロハプテン双方の特性を持つ（すなわち空気中でも生体中でも変換される）香料も報告されており、代表的な例として、Geraniol と alpha-Terpinene が挙げられる。

1.3.3. 閾値設定の考え方

香料のアレルゲン表示義務には、リーブオン製品で 0.001%、リンスオフ製品で 0.01%の閾値が設定されており、この閾値を超える場合にのみ成分名の表示が義務化される。

本閾値は、2009 年に 26 物質の香料表示義務が開始された際に導入されたものだが、閾値設定に関する当時の議論について、SCCS/1459/11 は以下のように表現している。

「当時、これらのアレルゲンの用量反応関係及び/又は閾値を決定するための科学的データは不十分であった。それにもかかわらず、実用的な行政決定 (pragmatic administrative decision) では、洗い流す製品と洗い流さない製品に対してそれぞれ 0.01 と 0.001%の閾値が設定された。」

そこで SCCS/1459/11 では、当時の最新の知見を用いて本閾値（リーブオン製品 0.001%、リンスオフ製品 0.01%）が科学的に妥当かどうかの検証を実施している。具体的には、感作閾値と惹起閾値の 2 つの観点から閾値検証を実施し、感作閾値については導出不可とした一方、惹起閾値についてはメタアナリシス等のデータを使用して導出し、0.01%の閾値は妥当との結論を出している。

(1) 感作閾値

感作閾値の導出法として、ヒトボランティア/動物による LLNA を元にした QRA（皮膚感作定量的リスク評価）モデルが開発されている。

しかし SCCS/1459/11 では SCCP. Opinion on Dermal Sensitisation Quantitative Risk Assessment (Cital, Farnesol and Phenylacetaldehyde). Scientific Committee (SCCP/1153/08) を引用して、QRA による閾値導出は不相当との結論を出している。

(a) SCCP/1153/08 における QRA の評価

SCCP/1153/08 における QRA に対する指摘事項は以下の通り。

- IFRA-RIFM 開発の皮膚感作 QRA モデルは、主にヒトの実験的感作試験（例：ヒト反復刺激パッチ試験 (HRIPT)）のデータに基づいているが、ヒトでの試験実施は非倫理的と考えられている。またこのモデルの詳細な方法説明が不十分であり、他の業界では本テストの有効性、感度、信頼性の点で採用例が少ない。
- 皮膚感作 QRA モデルは、市販製品の香料成分による消費者の感作／惹起反応に関する

疫学的データや実験データを考慮していない。

- 複数の製品カテゴリーを扱うものでありながら、統合されたばく露によるリスクを考慮していないこと、また安全係数の選択に関して科学的なコンセンサスが得られていないことが懸念される。
- QRA 開発の重要な領域として考えられている職業上のばく露について考慮されていない。
- 既存データから、特定のアレルギーに対して QRA モデル許容濃度を適用してもアレルギー性皮膚炎を引き起こすことが示されているが、既存データの検証もなされておらず、検証方向性の提案も見られない。このことから、QRA で特定している皮膚感作性レベルが消費者にとって安全であるという確証が得られていない。

(b) QRA モデル許容濃度が不適切である具体的事例

QRA による閾値導出が不適切である事例として含水アルコールが挙げられている。皮膚感作 QRA モデルでは、ばく露データが複数の情報源から入手可能な場合、一般に最も高い値が使用されたとのことだが、含水アルコール製品に関しては Cano、Tozer、Rich ら (Cano & Rich, 2001; Tozer et al., 2004 and Cano, 2006) のデータが採用されているなどの不確実性がある。皮膚用の含水アルコール製品(髭剃り以外)では、Cano、Tozer、Rich を元に採用されたばく露推定値が 2.21 mg/cm²/day であるのに対し、CTFA (米国化粧品工業会 (現 PCPC)) の推定値は 17.70 mg/cm²/day であった。また女性顔用クリームでも採用された推定値が 2.70 mg/cm²/day であるのに対して、CTFA (米国化粧品工業会 (現 PCPC)) の推定値は 6.31 mg/cm²/day であった。なお、女性顔用クリームについて SCCP の推定値は 2.88 mg/cm²/day である。

(c) SCCS/1459/11 における結論

SCCP/1153/08 における評価を踏まえ、SCCS/1459/11 (化粧品に含まれる香料アレルギーについての意見書) では以下のように結論付けている。

提供されたデータは、皮膚感作性 QRA アプローチの適用により、消費者においてアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことがすでに知られているアレルギーへのばく露が増加することを示している。このモデルは検証されておらず、検証戦略も提案されていない。皮膚感作性 QRA によって特定された皮膚感作性物質のレベルが消費者にとって安全であるという確信はない。

消費者におけるアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことが知られている既存の物質への安全なばく露レベルの特定は、臨床データ及び (又は) 惹起低影響レベルに基づくべきである。現在のところ、これらは消費者における感作アレルギー性接触皮膚炎の既存の問題を軽減/予防するのに有効であることが証明されている唯一の方法である。

(2) 惹起閾値

惹起閾値については、ヒトのパッチテスト並びに ROAT（反復塗布試験）により閾値が導出されている。

(a) パッチテストと ROAT

パッチテストは、一般的には、適切に希釈したアレルゲンを皮膚（背中が多い）に 48 時間貼り付け、96 時間後に反応結果を見てアレルギーを判断する。それに対し ROAT は、日用品や化粧品、薬剤（特に外用薬）などが市販されているパッチテスト試薬を肘に近い前腕や上腕に 1 日 2 回、7 日間程度、5×5 cm 大に塗布し、紅斑や丘疹、浮腫を生じるか評価し、アレルギーの有無を判断するものであり、反応が惹起されなければ 14 日間は継続することが勧められる。

パッチテスト（PT）は手法がほぼ標準化されており、接触アレルギーを診断するための最も一般的なツールである。しかしながら、対象者への PT でのばく露条件は日常生活や職場環境で発生する実際のばく露とは異なり、実際のばく露ではアレルゲンとの長期にわたる反復的な低用量の接触が伴うことがよくある。このような場合には実際のばく露をよりよく反映した連続塗布試験（ROAT）や誘発的使用テスト（PUT）が行われる。

ROAT の結果の方が実際のばく露に近いと指摘する一方で、SCCS/1459/11 はパッチテストの結果に変換係数を掛けることで、疑似的に反復塗布による閾値濃度を導出可能としている。異なるアレルゲンの結果を分析した結果、ROAT とパッチテストの閾値濃度の間に統計的に有意な関係が見つかっている。2 つの方法間の変換係数は、 $(\text{ROAT での濃度}) = 0.0296 \times (\text{PT での濃度})$ （すなわち ROAT はパッチテストの 1/33 濃度で惹起）であった。ただし、本変換係数の導出に使用した 2 つの研究方法で、反応を誘発するために必要な 1 回の塗布あたりの単位面積あたりのアレルゲン投与量は同じではない点留意が必要である。

(b) 一般的な閾値設定の可否

物質を特定しない一般的な閾値設定が可能かどうかについて、SCCS/1459/11 では以下のように記載されている。惹起の閾値について物質ごとの差異は少ないとの評価であり、一般的な（物質共通の）閾値が設定可能との考えが示されている。

入手可能な ROAT 試験や、最近のメタアナリシスも確認した結果、惹起濃度は合理的に均一であった。惹起の閾値は個々の物質の抗原特性（固有の力価）にはあまり依存せず、個人の感受性のレベル、すなわち抗原を認識できる T 細胞クローンのレベルに依存するが、これは感作されていないナイーブな個人には存在しない。

(c) Fischer らの論文

SCCS/1459/11 では 2 つの香料を含むメタアナリシスである Fischer らの論文から、

0.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （ばく露濃度に換算すると 0.01%）の閾値を設定した。

Fischer らの論文⁵では、各物質のアレルギー性接触皮膚炎 ED10（elicitation dose 10）を特定し、異なるアレルゲン間での結果を比較している。Fischer らは、選定された 8 つの異なるアレルゲンを対象とした 16 の研究を元に用量反応曲線を作成し、ED10 値を計算した。その結果、ED10 値の中央値は 0.835 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、最低値から最高値までの範囲は 7 倍以内であった。またアレルゲン間の ED10 値には比較的小さなばらつきがあり、感作濃度と惹起濃度には明確な関係は見られなかった。

Fischer らの論文より引用した用量反応曲線を図表 1-7 に、16 試験の ED10 値とその 95%信頼区間を図表 1-8、及び、各アレルゲンの EC3 と ED10 パッチテストの関係（EC3/ED10 パッチテスト）を図表 1-9 に示す。

文献 5 を引用（図表省略）

図表 1-7 16 件のパッチテスト試験の用量反応曲線⁵

文献 5 を引用（図表省略）

図表 1-8 16 試験の ED10 値とその 95%信頼区間⁵

図表 1-9 各アレルゲンの EC3 と ED10 パッチテスト (EC3/ED10 パッチテスト) の関係⁵

文献 5 を引用（図表省略）

⁵ Fischer LA, Menné T, Voelund A, Johansen JD. Can exposure limitations for well-known contact allergens be simplified? An analysis of dose-response patch test data. Contact Dermatitis. 2011 Jun;64(6):337-42.より引用。

(3) 結論

感作閾値及び惹起閾値の検討を踏まえた SCCS/1459/11 の結論は以下の通り

現在の惹起研究は、最大 $0.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (0.01%) の一般的なばく露レベルが香料アレルゲンに対する接触アレルギーを持つ消費者のほとんどもに耐えられることを示している。SCCS は、このレベルのばく露が惹起を制限するのに効果的であると考えます。感作された個体における惹起レベルに基づくこのような閾値は、感作された個体の大多数及び感作されていない消費者のほとんどもを接触アレルギーの発症から保護するのに十分低いだろう。

香料を含む 16 種のアレルゲンについて、アレルギー性接触皮膚炎の ED10 中央値が $0.835 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ との Fischer 論文の情報から、 $0.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (0.01%) の閾値は妥当であると結論づけた。香料アレルゲンの表示義務の主目的（二次予防）を考慮しても、惹起閾値を採用することは妥当であると考えられる。その一方、「惹起レベルに基づくこのような閾値は（中略）感作されていない消費者のほとんどもを接触アレルギーの発症から保護するのに十分低いだろう。」の具体的な根拠は明示されていない。またリンスオフ閾値 0.01% の妥当性は検証されたが、リーブオン閾値 0.001% の検証はされていない。

2. 規制対象香料と規制根拠の調査

2.1. 概要

EU の化粧品の香料アレルゲンラベルに関する法規則（Regulation (EU) 2023/1545）において表示義務の対象となっている 81 物質について、物質範囲と CAS、並びにその規制の根拠となった情報を調査した。

2.2. 方法

2.2.1. 規制対象となっている香料の特定

Regulation (EU) 2023/1545 において、香料がアレルギー物質としてラベル表示が義務付けられている 81 物質について、物質範囲や対象となる CAS RN を整理した。

また改正前後の規則、及びそれぞれの規制が参照する意見書について、それぞれの物質範囲と CAS 範囲について整理した。具体的な整理対象は以下の通り。

- ✧ COMMISSION REGULATION (EU) 2023/1545（現行の規制対象物質）
- ✧ SCCS OPINION : SCCS/1459/11「13.Opinion」（意見書の結論パート、評価された香料アレルゲンが分類別に一覧となっている。図表 1-1 および図表 1-2 参照）
- ✧ SCCS OPINION : SCCS/1459/11「Annex1」（意見書に付属する香料アレルゲンのカタログ、臨床知見等の情報が成分ごとにとりまとめられている。）
- ✧ Directive 2003/15/EC（改正前の化粧品規則）
- ✧ SCCNFP OPINION : SCCNFP/0017/98 Final（改正前の規制の根拠となった意見書）

2.2.2. 規制根拠の調査と整理

それぞれの物質の規制根拠となった臨床知見については、SCCS/1459/11「Annex1 Catalogue of fragrance allergens」に取りまとめられている。ただし後述の通り、SCCS 意見書と実際の規制では物質範囲の考え方に差異がみられたため、規制根拠の整理は以下の手順で実施した。

- ① SCCS 意見書「Annex1 Catalogue of fragrance allergens」のうち、規制対象となっている物質の情報が含まれている項目を、Annex1 の物質範囲で和訳した。またその際根拠となった文献情報についても同時に収集した。
- ② 上記の和訳した情報をデータベース化した。
- ③ データベース化した情報を、規制単位ごとに出力した。また出力の際に構造式等の関連情報も同時に取りまとめた。

なお、prehaptens and prohaptens については、「Annex1」だけでなく SCCS 意見書本文中の情報も収集した。

2.3. 規制対象となっている香料の特定結果

REGULATION (EU) 2023/1545 において表示義務規制の対象となっている香料を図表 2-1 に示す。規制対象となっているのは 81 香料であり、170 の CAS RN が示されている。

改正前後の規制対象を比較した結果、旧規則で対象となっていた 26 物質についてうち 2 物質は配合禁止物質となっており、改正後も引き続き表示義務の対象となったのは 24 物質である。また一部の物質については物質範囲の見直しが行われており、新規則⇔新意見書⇔旧規則で CAS や物質範囲の差異がみられた。

図表 2-1 化粧品指令において規制されている香料(81 物質)の一覧

Reference No	物質名称 (Chemical name)	一般名 (Name of Common Ingredients Glossary)	CAS RN
ANNEX III 45	Benzyl alcohol	Benzyl alcohol	100-51-6
ANNEX III 46	6-Methylcoumarin	6-Methylcoumarin	92-48-8
ANNEX III 67	2-Benzylideneheptanal	Amyl cinnamal	122-40-7
ANNEX III 69	Cinnamyl alcohol	Cinnamyl alcohol	104-54-1
ANNEX III 70	3,7-Dimethyl-2,6-octadienal	Citral	5392-40-5
	(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienal	Geranial	141-27-5
	(Z)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienal	Neral	106-26-3
ANNEX III 71	Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-	Eugenol	97-53-0
ANNEX III 72	Hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal	107-75-5
ANNEX III 73	Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)	Isoeugenol	97-54-1
	(E)-2-Methoxy-4-(prop-1-enyl)phenol;(trans-Isoeugenol)		5932-68-3
	(Z)-2-Methoxy-4-(prop-1-enyl)phenol;(cis-Isoeugenol)		5912-86-7
ANNEX III 74	2-Pentyl-3-phenylprop-2-en-1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9
ANNEX III 75	Benzyl salicylate	Benzyl salicylate	118-58-1
ANNEX III 76	2-Propenal, 3-phenyl-	Cinnamal	104-55-2
ANNEX III 77	2H-1-Benzopyran-2-one	Coumarin	91-64-5
ANNEX III 78	2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (2E)-	Geraniol	106-24-1
ANNEX III 80	4-Methoxybenzyl alcohol	Anise alcohol	105-13-5
ANNEX III 81	2-Propenoic acid, 3-phenyl-, phenylmethyl ester	Benzyl cinnamate	103-41-3
ANNEX III 82	2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-	Farnesol	4602-84-0
ANNEX III 84	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-	Linalool	78-70-6
ANNEX III 85	Benzyl benzoate	Benzyl benzoate	120-51-4
ANNEX III 86	Citronellol/ (±)3,7-Dimethyl-6-octen-1-ol	Citronellol	106-22-9
			26489-01-0

2 規制対象香料と規制根拠の調査
2.3 規制対象となっている香料の特定結果

Reference No	物質名称 (Chemical name)	一般名 (Name of Common Ingredients Glossary)	CAS RN
	(3R)-3,7-Dimethyloct-6-en-1-ol		1117-61-9
	(3S)-3,7-Dimethyloct-6-en-1-ol		7540-51-4
ANNEX III 87	2-Benzylideneoctanal	Hexyl cinnamal	101-86-0
ANNEX III 88	1-Methyl-4-prop-1-en-2-yl-cyclohexene; DL-Limonene (racemic); Dipentene	Limonene	138-86-3
	(R)-p-Mentha-1,8-diene; (D-Limonene)		7705-14-8
	(S)-p-Mentha-1,8-diene; (L-Limonene)		5989-27-5
			5989-54-8
ANNEX III 89	Methyl oct-2-ynoate; Methyl heptene carbonate	Methyl 2-octynoate	111-12-6
ANNEX III 90	3-Methyl-4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one	alpha-Isomethyl ionone	127-51-5
ANNEX III 91	Oak moss extract	Evernia prunastri extract	90028-68-5
ANNEX III 92	Treemoss extract	Evernia furfuracea extract	90028-67-4
ANNEX III 109	Pinus mugo leaf and twig oil and extract	Pinus mugo leaf oil; Pinus mugo twig leaf extract; Pinus mugo twig oil	90082-72-7
ANNEX III 114	Pinus pumila leaf and twig oil and extract	Pinus pumila needle extract; Pinus pumila twig leaf extract; Pinus pumila twig leaf oil	97676-05-6
ANNEX III 122	Cedrus atlantica oil and extract	Cedrus atlantica bark extract; Cedrus atlantica bark oil; Cedrus atlantica bark water; Cedrus atlantica leaf extract; Cedrus atlantica wood extract; Cedrus atlantica wood oil	92201-55-3
			8023-85-6
ANNEX III 124	Turpentine gum (Pinus spp.); Turpentine oil and rectified oil; Turpentine, steam distilled (Pinus spp.)	Turpentine	9005-90-7
			8006-64-2
			8052-14-0
ANNEX III 131	p-Mentha-1,3-diene	alpha-Terpinene	99-86-5
ANNEX III 133	p-Mentha-1,4(8)- diene	Terpinolene	586-62-9
ANNEX III 154	Myroxylon balsamum var. pereirae; extracts and distillates; Balsam Peru oil, absolute and anhydrol (Balsam oil Peru)	Myroxylon balsamum pereirae balsam extract; Myroxylon balsamum pereirae balsam oil; Myroxylon pereirae oil; Myroxylon pereirae resin extract; Myroxylon pereirae resin	8007-00-9
ANNEX III 157	1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-one	alpha-Damascone; cis-Rose ketone 1	43052-87-5
	1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-2-buten-2-one		23726-94-5
	1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-2-buten-3-one	trans-Rose ketone 1	24720-09-0
	1-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dien-1-yl)-2-buten-1-one	Rose ketone 4 (Damascone)	23696-85-7
	1-(2,6,6-Trimethyl-3-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-one	Rose ketone 3 (delta-Damascone)	57378-68-4
		trans-Rose ketone 3	71048-82-3
	(Z)-1-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-one	cis-Rose ketone 2 (cis-beta-Damascone)	23726-92-3
	(E)-1-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-one	trans-Rose ketone 2 (trans-beta-Damascone)	23726-91-2
ANNEX III 175	3-Propylidene-1(3H)- isobenzofuranone; 3-Propylidenephthalide	3-Propylidenephthalide	17369-59-4
ANNEX III 196	Verbena absolute	Lippia citriodora absolute	8024-12-2
			85116-63-8

2 規制対象香料と規制根拠の調査
2.3 規制対象となっている香料の特定結果

Reference No	物質名称 (Chemical name)	一般名 (Name of Common Ingredients Glossary)	CAS RN
ANNEX III 324	Methyl 2-hydroxybenzoate	Methyl salicylate	119-36-8
ANNEX III 327	[3R-(3alpha,3abeta,7beta,8alpha)]-1-(2,3,4,7,8,8a-Hexahydro-3,6,8,8-tetramethyl-1H-3a,7-methanoazulen-5-yl)ethan-1-one	Acetyl cedrene	32388-55-9
ANNEX III 328	Pentyl-2-hydroxybenzoate	Amyl salicylate	2050-08-0
ANNEX III 329	1-Methoxy-4-(1E)-1-propen-1-yl-benzene(trans-Anethole)	Anethole	104-46-1
			4180-23-8
ANNEX III 330	Benzaldehyde	Benzaldehyde	100-52-7
ANNEX III 331	Bornan-2-one; 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]-2-heptanone	Camphor	76-22-2
			21368-68-3
			464-49-3
			464-48-2
ANNEX III 332	(1R,4E,9S)-4,11,11-Trimethyl-8-methylenebicyclo[7.2.0]undec-4-ene	beta-Caryophyllene	87-44-5
ANNEX III 333	2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-one;(5R)-2-Methyl-5-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-one;(5S)-2-Methyl-5-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-one	Carvone	99-49-0
			6485-40-1
			2244-16-8
ANNEX III 334	2-Methyl-1-phenyl-2-propyl acetate ; Dimethylbenzyl carbinyl acetate	Dimethyl phenethyl acetate	151-05-3
ANNEX III 335	Oxacycloheptadecan-2-one	Hexadecanolactone	109-29-5
ANNEX III 336	1,3,4,6,7,8-Hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta-γ-2-benzopyran	Hexamethylindanopyran	1222-05-5
ANNEX III 337	3,7-Dimethylocta-1,6-diene-3-yl acetate	Linalyl acetate	115-95-7
ANNEX III 338	Menthol; DL-Menthol; L-Menthol; D-Menthol	Menthol	89-78-1
			1490-04-6
			2216-51-5
			15356-60-2
ANNEX III 339	3-Methyl-5-(2,2,3-Trimethyl-3-Cyclopentenyl)pent-4-en-2-ol	Trimethylcyclopentenyl methylisopentenol	67801-20-1
ANNEX III 340	o-Hydroxybenzaldehyde	Salicylaldehyde	90-02-8
ANNEX III 341	5-(2,3-Dimethyltricyclo[2.2.1.0 ^{2,6}]-hept-3-yl)-2-methylpent-2-en-1-ol (alpha-Santalol); (1S-(1a,2a(Z),4a))-2-Methyl-5-(2-methyl-3-methylenebicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-penten-1-ol (beta-Santalol)	Santalol	11031-45-1
			115-71-9
			77-42-9
ANNEX III 342	[1R-(1alpha)]-alpha-Ethenyldecahydro-2-hydroxy-a,2,5,5,8a-pentamethyl-1-naphthalenepropanol	Sclareol	515-03-7
ANNEX III 343	2-(4-Methylcyclohex-3-en-1-yl)propan-2-ol; p-Menth-1-en-8-ol (alpha-Terpineol); 1-Methyl-4-(1-methylvinyl)cyclohexan-1-ol (beta-Terpineol); 1-Methyl-4-(1-methylethylidene)cyclohexan-1-ol (gamma-Terpineol)	Terpineol	8000-41-7
			98-55-5
			138-87-4
			586-81-2
ANNEX III 344	1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one; 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,5,5-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-	Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes	54464-57-2
			54464-59-4
			68155-66-8

2 規制対象香料と規制根拠の調査
2.3 規制対象となっている香料の特定結果

Reference No	物質名称 (Chemical name)	一般名 (Name of Common Ingredients Glossary)	CAS RN
	1-one;1-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one;1-(1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan- 1-one		68155-67-9
ANNEX III 345	3-(2,2-Dimethyl- 3-hydroxypropyl) toluene	Trimethylbenzenepropanol	103694-68-4
ANNEX III 346	4-Hydroxy- 3-methoxybenz- aldehyde	Vanillin	121-33-5
ANNEX III 347	Cananga odorata flower oil and extract; Ylang ylang flower oil and extract	Cananga odorata flower extract; Cananga odorata flower oil	83863-30-3 8006-81-3 68606-83-7 93686-30-7
ANNEX III 348	Cinnamomum cassia leaf Oil	Cinnamomum cassia leaf oil	8007-80-5 84961-46-6
ANNEX III 349	Cinnamomum zeylanicum bark oil	Cinnamomum zeylanicum bark oil	8015-91-6 84649-98-9
ANNEX III 350	Citrus aurantium amara and dulcis flower oil	Citrus aurantium amara flower oil Citrus aurantium dulcis flower oil	72968-50-4※ 8028-48-6※ 8016-38-4
ANNEX III 351	Citrus aurantium amara and dulcis peel oil	Citrus aurantium amara peel oil Citrus aurantium dulcis peel oil; Citrus sinensis peel oil	68916-04-1 72968-50-4※ 97766-30-8 8028-48-6※ 8008-57-9
ANNEX III 352	Citrus aurantium bergamia oil (Bergamot oil)	Citrus aurantium bergamia peel oil	8007-75-8 89957-91-5 68648-33-9 85049-52-1
ANNEX III 353	Citrus limon oil	Citrus limon peel oil	84929-31-7 8008-56-8
ANNEX III 354	Cymbopogon citratus / schoenanthus/ flexuosus oils	Cymbopogon schoenanthus oil; Cymbopogon citratus leaf oil Cymbopogon schoenanthus oil Cymbopogon flexuosus oil; Cymbopogon citratus leaf oil	8007-02-1 89998-16-3 91844-92-7
ANNEX III 355	Eucalyptus globulus oil	Eucalyptus globulus leaf oil Eucalyptus globulus leaf/twig oil	97926-40-4 8000-48-4
ANNEX III 356	Eugenia caryophyllus oil	Eugenia caryophyllus leaf oil Eugenia caryophyllus leaf oil; Eugenia caryophyllus flower oil; Eugenia caryophyllus stem oil; Eugenia caryophyllus bud oil	8000-34-8 8015-97-2 84961-50-2
ANNEX III 357	Jasminum grandiflorum / officinale oil and extract	Jasminum grandiflorum flower extract; Jasminum officinale oil; Jasminum officinale flower extract	84776-64-7 90045-94-6 8022-96-6 8024-43-9
ANNEX III 358	Juniperus virginiana oil	Juniperus virginiana oil; Juniperus virginiana wood oil	8000-27-9 85085-41-2
ANNEX III 359	Laurus nobilis oil	Laurus nobilis leaf oil	8002-41-3 8007-48-5 84603-73-6
ANNEX III 360	Lavandula hybrida oil/extract	Lavandula hybrida oil; Lavandula hybrida extract; Lavandula hybrida	91722-69-9 8022-15-9

2 規制対象香料と規制根拠の調査
2.3 規制対象となっている香料の特定結果

Reference No	物質名称 (Chemical name)	一般名 (Name of Common Ingredients Glossary)	CAS RN
	Lavandula intermedia oil/extract; Lavandula angustifolia oil/extract	flower extract	93455-96-0
			93455-97-1
			92623-76-2
		Lavandula intermedia flower/leaf/stem extract; Lavandula intermedia flower/leaf/stem oil; Lavandula intermedia oil; Lavandula angustifolia oil; Lavandula angustifolia flower/leaf/stem extract	84776-65-8
			8000-28-0
ANNEX III 361	Mentha piperita oil	Mentha piperita oil	90063-37-9
ANNEX III 362	Mentha spicata oil (spearmint oil)	Mentha viridis leaf oil	8006-90-4
			84082-70-2
ANNEX III 363	Narcissus poeticus/ pseudonarcissus/ jonquilla/tazetta extract	Narcissus poeticus extract	8008-79-5
			84696-51-5
		Narcissus pseudonarcissus flower extract	90064-26-9
		Narcissus jonquilla extract; Narcissus tazetta extract	68917-12-4
ANNEX III 364	Pelargonium graveolens oil	Pelargonium graveolens flower oil	90064-27-0
			90064-25-8
ANNEX III 365	Pogostemon cablin oil	Pogostemon cablin oil	90082-51-2
			8000-46-2
ANNEX III 366	Rosa damascena flower oil/extract	Rosa damascena flower oil; Rosa damascena flower extract	8014-09-3
	Rosa alba flower oil/extract	Rosa alba flower oil; Rosa alba flower extract	84238-39-1
	Rosa canina flower oil	Rosa canina flower oil	8007-01-0
	Rosa centifolia oil/extract; Rosa gallica flower oil; Rosa moschata flower oil; Rosa rugosa flower oil	Rosa centifolia flower oil; Rosa centifolia flower extract	90106-38-0
	Rosa gallica flower oil	Rosa gallica flower oil	93334-48-6
	Rosa rugosa flower oil	Rosa rugosa flower oil	84696-47-9
			84604-12-6
ANNEX III 367	Santalum album oil	Santalum album oil	84604-13-7
			92347-25-6
ANNEX III 368	Phenol, 2-methoxy- 4-(2-propenyl)-, acetate	Phenol, 2-methoxy- 4-(2-propenyl)-, acetate	8006-87-9
ANNEX III 369	2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, 1-acetate, (2E)	Geranyl acetate	84787-70-2
ANNEX III 370	2-Methoxy-4-prop- 1-enylphenyl acetate	Isoeugenyl acetate	93-28-7
ANNEX III 371	2,6,6-Trimethylbi- cyclo[3.1.1]hept- 2-ene (alpha- Pinene); 6,6-Dimethyl- 2-methylenebicyclo [3.1.1]heptane (beta- Pinene)	Pinene	105-87-3

※ANNEXIII350 と ANNEXIII351 について、一部 CAS RN に重複がある

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.2.2 規制根拠の調査と整理

2.4. 規制根拠の調査と整理結果

SCCS 意見書「Annex1 Catalogue⁶ of fragrance allergens」のうち、規制対象となっている物質の情報が含まれている項目を和訳した結果を本項に示す。

改正前から引き続き規制対象となっている物質は【SCCNFP1999】として当時の意見書の内容も併せて記載した。なお、これらの引継ぎ物質の直接の規制根拠は【SCCNFP1999】の情報のみであり、【SCCS2012】の情報がない状態で規制対象との判断がなされている点注意が必要である。

本項の物質名及び CAS RN については、意見書の情報をそのまま記載しているため、現行規制の記載の物質名及び CAS RN とは異なる場合がある。

⁶ 正しい綴りは「Catalogue」もしくは「Catalog」だが、原文のスペルが間違っている。

2.4.1. Amyl cinnamal (CAS RN : 122-40-7)

本物質は診断検査、フレグランスミックスの一部としてよく知られたアレルゲンの一つである。フレグランスミックスに対する反応の 2–3% を占め、化粧品に起因する湿疹を発生する人のアレルギー反応の一因であることが確認されている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックスの 8 成分の一つである。

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 欧州における多施設での治験により、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。5/1,072 (0.47%) が Amyl cinnamal (1% pet.) に対して陽性反応を示した[15]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Amyl cinnamal (5%) で検査され、5 人 (3%) がアレルギー反応を示した[19]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。2 被験者において、Amyl cinnamal はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 化粧品に対する純粋な接触アレルギーを持つ患者 156 人で、全症例のうち 2 症例 (1.3%) で Amyl cinnamal が原因成分の一つであった[21]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 119 人でその原因成分が特定された。5% pet. でパッチテストを実施し、1/119 (0.8%) が Amyl cinnamal に対してアレルギーを起こした[22]。
- ✓ 3 年にわたり alpha-Amyl cinnamal に対して過敏な患者 13 人が特定された。そのうち 10 人が alpha-Amyl cinnamic alcohol に対しても過敏であった[23]。
- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。7 症例 (3.9%) が alpha-Amyl cinnamal (10% pet.) に対してパッチテストで陽性であった[12]。

(c) フレグランスミックスの一部として：

- ✓ 二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験 (6 か国が関係) で、一方に Amyl cinnamal が含まれていた。患者 78 人は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。2/78 (2.6%) が

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.1 Amyl cinnamal (CAS RN : 122-40-7)

Amyl cinnamal (2%) に対して陽性であった[24]。

- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Amyl cinnamal に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 1.9% が Amyl cinnamal によるものであるというイタリアの報告[8]、2.3%であるというデンマーク[25]、2.5%であるというフランスの報告[26]がそれぞれある。

(d) 試験濃度 :

- ✓ 1% Cinnamyl alcohol が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、De Groot et al [27]によると 2% pet.も使用可能である。また 5% pet.で 100 人の対照個人を検査した場合に刺激反応はなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年意見書の「背景情報」の項では、Amyl cinnamal は、化粧品による湿疹がある人のアレルギー反応の原因として特定されていることから、頻繁に報告される接触アレルギーに分類されている[29]。
- ✓ 1999 年の SCCNFP 意見書以降、IVDK (2007) の試験では、連続パッチテストを受けた 2062 人の患者において、n=4、すなわち 0.2% (95%信頼区間 : 0.1–0.5%) がこの化合物 (2% pet.) に対して陽性反応を示した[9]。2009 年のフローニンゲン (2009) の試験では、2% pet.で試験したが、このアレルギーに対する陽性反応は観察されなかった[11]。Larsen (2001) の試験では、香料成分に対する接触アレルギーが判明している 178 人の患者で 2.3%の陽性反応が認められた (5% pet.) [30]。Wohrl (2001) の試験では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる患者 747 名にパッチテストを行ったところ、Amyl cinnamal に対して n=2 (0.3%) に陽性反応が認められた[31]。IVDK (2011) の試験では、連続して検査された 1214 名の患者のうち 0.26% (95%信頼区間 : 0–0.60%) がこの化合物に反応したが、フレグランスミックス I に対するブレイクダウン試験として、より目的を絞った方法で検査された 4,375 名の患者のうち 0.61% (95%信頼区間 : 0.36–0.86%) が PT 陽性反応を示した[10]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 本物質はトップ 100 物質であり、R43 に分類されている (IFRA, pers. comm. 2010)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.2 Amyl cinnamyl alcohol (CAS RN : 101-85-9)

2.4.2. Amyl cinnamyl alcohol (CAS RN : 101-85-9)

本物質に対する接触アレルギーの単独症例が 5 つ報告されている。化粧品に起因する接触湿疹を発症する患者の 7/179–2/20 (4–10%) で、パッチテストによるアレルギー反応がみられた。本物質はおそらく Amyl cinnamal と交差反応する。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ Ethylenediamine 及び Mycolog cream 中の香料に対する接触皮膚炎を持つ患者 8 人が、当該香料成分でパッチテストを受けた[32]。alpha-Amyl cinnamyl alcohol (5% pet.) が 5/8 で強陽性であることがわかった。alpha-Amyl cinnamyl alcohol は同クリーム中に 0.001% で存在した。その他の香料成分に対する反応も、頻度は下がるが認められた[32]。
- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。2/20 が alpha-Amyl cinnamyl alcohol (5% pet.) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ alpha-Amyl cinnamic alcohol に感受性がある患者 11 人が 3 年にわたって確認された。このうち 10 人は alpha-Amyl cinnamic aldehyde にも感受性があった。患者の中には薬剤中の香料によって感作された人もあった。著者らによる試験濃度は刺激レベルよりはるかに低かった[23]。
- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。7 症例 (3.9%) が alpha-Amyl cinnamyl alcohol (20% pet.) に対してパッチテスト陽性であった。試験濃度は既存の推奨値あるいは湿疹患者 60 人が関わるパイロット研究を下に選択された。試験濃度は擬陽性反応を避けるため意図的に高くされていたが、刺激性は見られなかった[12]。
- ✓ 460 人の患者が化粧品に関連する接触アレルギーを持っていると考えられた。80 人がフレグランスミックスに対して陽性であった。当該ミックスの成分及び他の香料での検査によって、Amyl cinnamyl alcohol に対するアレルギー反応の症例が 3 症例確認された。試験濃度は不明[12]。

(b) 試験濃度 :

- ✓ パッチテストには Amyl cinnamyl alcohol (2% pet.) が推奨されている。いくつかの研究ではより高い濃度が使用されている[12], [33]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年意見書の「背景情報」のセクションにおいて、Amyl cinnamyl alcohol は Amyl cinnamal と交差反応すると述べられている。さらに、この化合物は、化粧品の使用による湿疹を有するかなりの数の人々におけるアレルギー反応の原因として特定されて

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.2 Amyl cinnamyl alcohol (CAS RN : 101-85-9)

いる[29]。

- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP の意見以降、IVDK (2007) の試験では、連続して PT を受けた患者 1977 人において 0.4% (95%信頼区間 : 0.1–0.7%) の陽性反応が認められた[9]。IVDK (2010) の試験では、PT を受けた 5650 例中 0.79% (95%信頼区間 : 0.54–1.04%; 年齢と性別で標準化した割合) が本剤に反応した[10]。Groningen (2009) の試験では、0.6% (95%信頼区間 : 0.1–2.2%) がこのアレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 1994 年までに発表された特定の臨床研究を考慮した RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが利用可能である[34]。

2.4.3. Benzyl alcohol (CAS RN : 100-51-6)

いくつかの研究で、化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 1.2–15%（各研究で 2–4 症例）で、本物質がアレルギー反応の一因とされている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 日本で検査を受けた患者の 0.5%が Benzyl alcohol（5%）に対して陽性反応を示した。患者数は不明[35]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。3/20 が Benzyl alcohol（5%）に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 香料過敏（fragrance sensitivity）の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Benzyl alcohol（5%）で検査され、2 人（1.2%）がアレルギー反応を示した[19]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 3 人（1.6%）が、患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品 10/79 で見つかった Benzyl alcohol（10%）に対するパッチテストで陽性反応を示した。Benzyl alcohol（10%）は 81 人の湿疹患者での刺激性反応を見るパイロット研究では陰性であった[36]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者の 1.3%（2/156）が Benzyl alcohol に感作された[21]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。3 被験者において、Benzyl alcohol はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 異なる原因の接触アレルギーを持つことが分かっている患者から無作為に選出された 242 人が 7 香料成分で検査を受けた。4 人（1.6%）が Benzyl alcohol に対してパッチテスト陽性であった[37]。

(c) 症例報告：

- ✓ アトピー性湿疹の 46 歳の男性が、使用された製剤の香料にアレルギー反応を示した。5% pet.でのパッチテストによって、Benzyl alcohol がその原因となる成分であること、及び当該香料中に高濃度で含有されることが分かった[38]。
- ✓ ある香料及びあるアフターシェーブローションに対する接触アレルギー 2 症例が、1% pet.でのパッチテストでの Benzyl alcohol に対する接触アレルギーとともに報告された

[39]。

(d) その他の情報：

- ✓ Peru balsam は、香料接触アレルギーのスクリーニング剤として使用されるものであるが、当該物質はこの中に少量存在する[40]。Benzyl alcohol は防腐剤としても使用されている。

(e) 試験濃度：

- ✓ Benzyl alcohol (5%) が推奨されている[41]。Benzyl alcohol (10%) で刺激性についての検査をしたところ、湿疹患者 20 人で陰性、及び化粧品性湿疹を持つ患者 61 人で陰性であった[36]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年意見書の「背景情報」の項では、Benzyl alcohol はアレルギー反応を頻繁に引き起こすアレルゲンとして分類されている。化粧品による湿疹患者の 1.2–15% にアレルギー反応を引き起こすことがわかっている[29]。CIR 専門家パネルのレビューは、Int. J. Toxicol. に掲載されている[42]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見以降、IVDK (2007) の研究では、連続してパッチテストを受けた 2166 人の患者で 0.3% (95%信頼区間 : 0.1–0.7%) の陽性反応が得られた[9]。フローニンゲン 2009 年の研究では、n=1、すなわち 0.3% (95%信頼区間 : 0.01–1.7%) がこのアレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ 症例報告[43], [44], [45]と臨床疫学データ(外用薬シリーズでは Benzyl alcohol で 0.22% (95%信頼区間 : 0.16–0.28%) 陽性、n=26448[10]) の両方で、この代替ばく露の関連性が強調されている。スペインのアリカンテで行われた試験では、選ばれた 86 人の患者を Benzyl alcohol で検査し、2 人の陽性反応が得られた[46]。
- ✓ Benzyl alcohol で保存した生理食塩水をうつ滞性皮膚炎に塗布した後、53 歳の患者が発疹を発症したが、J. D. Guin 及び J. Goodman が得た試験結果によれば、少なくとも部分的には Benzyl alcohol に対する即時型過敏症によるものであり、試験部位に数日間持続する強い蕁麻疹反応が認められた[47]。A. A. Fisher によって報告された 2 症例によれば、パッチテストで証明された関連する遅延型過敏症は、スクラッチテスト又は皮内テストにおける即時型反応とは関連していない[39]。D. W. Shaw は、補聴器印象材及び外用薬中の Benzyl alcohol によって引き起こされたアレルギー性接触皮膚炎の患者について説明している[48]。別の寄与として、『無香料』と表示されている製品でさえ、Benzyl alcohol への隠れたばく露が指摘されている[49]。Benzyl alcohol が防腐剤として使用されているか、又は Benzyl alcohol を含む精油が化粧品成分として使用されているためと考えられた。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.3 Benzyl alcohol (CAS RN : 100-51-6)

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Benzyl alcohol は、抽出に使用されてきた *Myroxylon pereirae* 樹脂を含むいくつかの天然混合物の成分であるが、現在では合成されている[50]。特定の食品（酒類：<100mg/L、菓子・ケーキ：<250mg/kg）にコード「E1519」で使用が許可されている。（[http : //www.zusatzstoffe-online.de/zusatzstoffe/317.e1519_benzylalkohol.html](http://www.zusatzstoffe-online.de/zusatzstoffe/317.e1519_benzylalkohol.html), 最終アクセス 2009-11-27）。香料化合物であることに加えて、Benzyl alcohol は局所治療薬（比較的高濃度であっても、局所薬に香りをつけるために使用することができる[38]）又は化粧品の酸化防止剤として使用される。例えば、ドイツの"Rote Liste"（[http : //www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de), 最終アクセス 2009-11-11）には、Benzyl alcohol を含む 205 の特産品が記載されている。化粧品指令 76/768/EEC によれば、Benzyl alcohol は化粧品の防腐剤として 1.0%まで使用することができる。

2.4.4. Benzyl salicylate (CAS RN : 118-58-1)

本物質は、化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 0.2–10% で、アレルギー反応の一因とされている。ある研究では、市販の香水に対する反応の 75% を占めたとされている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 日本で検査を受けた患者の 2.3% が Benzyl salicylate (2%) に対して陽性反応を示した。患者数は不明[35]。
- ✓ 継続湿疹患者 1,943 人が化粧石鹸及び洗剤の香料に対する感受性に関して調査された。78 人 (4%) が香料に対して陽性反応を示し、当該症例の 75% において、その反応は、2% pet. でのパッチテストでの Benzyl salicylate に対する感受性と関連していることがわかった。Benzyl salicylate は香水 (positive perfumes) 中にも存在した[51]。
- ✓ 241 人の患者が香料スクリーニング剤で検査された。6 人 (2.5%) が Benzyl salicylate (2% pet.) に対して陽性反応を示した[52]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。2/20 が Benzyl salicylate (2%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Benzyl salicylate (5% 及び 2%) で検査された。それぞれ 8 人 (2.8%) 及び 5 人 (3%) がアレルギー反応を示した。Benzyl salicylate は欧米においてよりも日本において、パッチテスト陽性反応のより一般的な原因であった。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。1 被験者において、Benzyl salicylate はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。

(c) 試験濃度：

- ✓ パッチテストには Benzyl salicylate (1%) が推奨されている[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年意見書の「背景情報」のセクションでは、Benzyl salicylate は高頻度アレルゲンに分類されており、化粧品による湿疹患者の 0.2 から 10% が陽性であった。ある研究では、Benzyl salicylate が市販製品に対する反応の 75% を占めていた[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 所見以降、IVDK (2007) の試験では n=2、すなわち 2041

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.4 Benzyl salicylate (CAS RN : 118-58-1)

人の連続した PT 患者 (1% pet.) において 0.1% (95%信頼区間 : 0.01–0.4%) の陽性反応が得られた[9]。IVDK (2010) の試験では、PT を受けた 3775 例中 2 例が弱い陽性反応を示した[10]。

- ✓ Groningen (2009) の試験では、n=1、すなわち 0.3% (95%信頼区間 : 0.01–1.7%) がこのアレルゲンに対して陽性反応を示し、2% pet. で試験された[11]。
- ✓ De Groot (2000) の試験では、連続患者 1825 例中 10 例が Benzyl salicylate (2%pet.) で陽性であり、このうち 3 例はフレグランスミックス I で検出されなかった[13]。
- ✓ Wohrl (2001) の試験では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる患者 747 名にパッチテストを行ったところ、n=3 (0.4%) の陽性反応が認められた[31]。Trattner/David は 641 人の連続した湿疹患者で 2 人の陽性例を発見した[53]。スペインのアリカンテで行われた試験では、選ばれた 86 名の患者に Benzyl salicylate を投与したところ、2 名が陽性反応を示した[46]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 200」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。
- ✓ RIFM (国際香粧品香料協会) のレビューが利用可能であり、これには例えば HRIPT の内部結果や LLNA の結果のレビューが含まれており、Benzyl salicylate は「弱い」アレルゲンに分類されている[54]。

2.4.5. Cinnamyl alcohol (CAS RN : 104-54-1)

Cinnamyl alcohol は診断検査、フレグランスミックスの一部としてよく知られたアレルゲンの一つである。フレグランスミックスに対する反応の 5–14% を占める。さらに、化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 1.7–75% においてパッチテストによるアレルギー反応の一因であることが示されている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 欧州における多施設での治験により、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。6/1,072 (0.56%) が Cinnamyl alcohol (1%) に対して陽性反応を示した[15]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15/20 が Cinnamyl alcohol (5%) に対して陽性反応を示した。50 人のコントロール患者が同香料アレルゲンで検査を受け、陰性であった[33]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。17 被験者において、Cinnamyl alcohol はパッチテストで判断される原因成分の一つであった。これは皮膚反応を引き起こす香料成分の 10% になる[20]。
- ✓ 化粧品に対する純粋な接触アレルギーを持つ患者 156 人で、全症例のうち 6 症例 (3.8%) で Cinnamyl alcohol が原因成分の一つであった[21]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 119 人でその原因成分が特定された。5% pet. でパッチテストを実施し、2/119 (1.7%) が Cinnamyl alcohol に対してアレルギーを起こした[22]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Cinnamyl alcohol (5% in Lanolin) で検査され、11 人 (6.6%) がアレルギー反応を示した[19]。

(c) フレグランスミックスの一部として：

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Cinnamyl alcohol が含まれていた。患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。5/78 (6.4%) が Cinnamyl alcohol (1%) に対して陽性であった[24]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.5 Cinnamyl alcohol (CAS RN : 104-54-1)

- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Cinnamyl alcohol に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 9.3%が Cinnamyl alcohol によるものであるというイタリア[8]、10.8%であるというデンマーク[25]、8%であるというハンガリー[55]、5.5%であるというドイツ[56]、14%であるというフランス[26]の報告がそれぞれある。

(d) その他の情報：

- ✓ Cinnamyl alcohol は IFRA のガイドラインで、最大使用濃度が 0.8%に制限されている。子どものおもちゃの香水中に 3.7%含有されることがわかっている[57]。
- ✓ Cinnamyl alcohol は濃度 4%でばく露した、健康なボランティアの 2.7% (4/150) に感作を誘発した[58]。

(e) 試験濃度：

- ✓ 1% Cinnamyl alcohol が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、De Groot ら[41]によると 2% pet.も使用可能である。また 5% pet.で 100 人の対照群を検査した場合に刺激反応はなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 前の意見書[29]の「背景情報」の項では、フレグランスミックス I の 8 成分の 1 つである Cinnamyl alcohol は、化粧品による湿疹が顕著な人にアレルギー反応を引き起こす、頻出アレルゲンとして分類されている。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテストを受けた 2063 人の連続患者中、0.6% (95%信頼区間：0.3-1.1%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン（オランダの都市名）の研究では、一般に使用される濃度の 2 倍である 2% pet.で試験をしたところ、2.5% (95%信頼区間：1.1-4.9%) が Cinnamyl alcohol に陽性反応を示した[11]。試験濃度 5%までは明らかに刺激性がない（de Groot et al.[29]後）ため、本データは有効とみなすことができる。
- ✓ An (2005) の研究では、422 人の連続患者中 13 人、すなわち 3.1%が陽性反応を示した（試験濃度：2%）[59]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストをしたところ、1.5%が陽性反応を示した[31]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、1214 人の連続で試験を受けた患者中、0.73% (95%信頼区間：0.17-1.30%) が本化合物に反応したが、フレグランスミックス I のブレイクダウンテストとして、部分的により目的を絞った形でテストされた 4502 人の患者は、2.36% (95%信頼区間：1.89-2.83%) が陽性のパッチテスト反応を示した[10]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.5 Cinnamyl alcohol (CAS RN : 104-54-1)

- ✓ スペイン、アリカンテ（都市名）である行われた研究では、86 人の選ばれた患者に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行ったところ、n=12 が Cinnamyl alcohol に陽性反応を示した[46]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 最近の実験的研究で、Cinnamal 及び Cinnamyl alcohol で処理した皮膚のホモジネートでタンパク質-Cinnamal 付加物が検出されたが、alpha-Amylcinnamal では検出されなかった。これは、パッチテストでの明確な一致の観察に則しており[10], [60]、Cinnamal 及び Cinnamyl alcohol の感作に関与する共通のハプテンがあり、Cinnamyl alcohol には、(Cinnamal への) 代謝活性化が関与していることを示唆している。逆に、Cinnamal-Cinnamyl と alpha-Amylcinnamal には共通のハプテンは無いと思われるが[61]、これも 2010 年の IVDK の観察と一致している[10]。
- ✓ RIFM（国際香粧品香料協会）レビューが利用可能である[62]。

(4) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Cinnamyl alcohol は、プロハプテンとして知られ、代謝変換によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である[61], [63], [64], [65], [66]。
- ✓ 生体活性化が起こる場合には、交差反応のリスクも考慮する必要がある。皮膚内で alcohol が aldehyde に代謝酸化されることにより、Cinnamal-Cinnamyl alcohol 間の交差反応が起こることが実証されている[61], [63], [64], [65], [66]。

2.4.6. Cinnamal (CAS RN : 104-55-2)

本物質は診断検査、フレグランスミックスの一部としてよく知られたアレルゲンの一つである。フレグランスミックスに対する反応の 5–36% を占める。継続してパッチテストを受けた患者の 2–3% で反応を呈し、その大部分は関連がある。さらに、いくつかの研究で、化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 1–30% においてパッチテストによるアレルギー反応の一因であることが示されている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 欧州における多施設での治験では、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。10/1,072 (0.9%) が Cinnamal (1%) に対して陽性反応を示した[15]。
- ✓ Cinnamal は the North American Standard patch test series の一部であり、あらゆる湿疹患者の検査に使用される。1985 年から 1989 年、患者 3,964 人の 3.1% が、1994 年、1996 年、患者 3112 人の 2.4% が Cinnamal (1%) に対して陽性であった[25]。これらの症例の 85% が現在の明確な臨床的意義、ほぼ確実な臨床的意義、又は臨床的意義がある可能性があった[67]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。6/20 (30%) が Cinnamal (1%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 3.7% が Cinnamal (0.5%) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Cinnamal は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品 8/79 で見つかった[36]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。6 被験者において、Cinnamal はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Cinnamal (1% pet.) で検査され、24 人 (14.4%) がアレルギー反応を示した[19]。

(c) フレグランスミックスの一部として：

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者

78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Cinnamal が含まれており、患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。10/78 (12.8%) が Cinnamal (1%) に対して陽性であった[24]。

- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Cinnamal に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 5.5% が Cinnamal によるものであるというイタリア[8]、16.9%であるというデンマーク[25]、24%であるというハンガリー[55]、21%であるというドイツ[56]、36%であるというフランス[26]の情報が得られている。

(d) その他の情報：

- ✓ Cinnamal は、異なる濃度及び実験方法を用いても、健康なボランティアの 8% から 44% を能動感作した。IFRA ガイドラインによると、Cinnamal の使用は感作を防ぐ物質との共存時に限られなければならないが、濃度に関して制限はない。

(e) 試験濃度：

- ✓ 1% Cinnamal が型通りの検査で用いられる標準濃度である[41]。より高い濃度では刺激反応を起こす恐れがある[52]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 既報の「背景情報」のセクションでは、フレグランスミックス I の 8 つの成分の一つである桂皮が高頻度アレルゲンとして分類されており、いくつかの研究で、化粧品による湿疹のある着目すべき人にアレルギー反応がみられている[29]。
- ✓ 1999 年の SCCNFP 見解以来、IVDK (2007) の研究では、連続して PT を受けた 2063 人の患者のうち 1.0% (95%信頼区間：0.6–1.6%) に陽性反応がみられた[9]。
- ✓ Groningen (2009) の研究では、1.6% (95%信頼区間：0.5–3.6%) が Cinnamal に対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ 北米接触皮膚炎グループの研究では、1984 年 (陽性 5.9%) から 2000 年 (陽性 3.6%) の間に分析された連続患者における cinnamal 接触感作の有意な傾向は観察されず、1% pet. で検査された[68]。
- ✓ An (2005) の研究では、連続した 422 人の患者のうち 7 人、すなわち 1.7% に陽性反応がみられた[59]。
- ✓ Belsito (2006) の研究では、1.7% の陽性反応が認められた[69]。
- ✓ Wöhrli (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを実施したところ、1.9% の陽性反応が認められた[31]。
- ✓ NACDG の研究では、検査を受けた 4435 人の患者のうち 3.1% に陽性反応が認められた[70]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.6 Cinnamal (CAS RN : 104-55-2)

- ✓ IVDK (2010) の研究では、連続検査を受けた 1214 人の患者のうち 1.43% (95%信頼区間 : 0.67-2.18%) が化合物に反応し、フレグランスミックス I の分解検査として部分的によりの絞った方法で検査された 4527 人の患者のうち 2.64% (95%信頼区間 : 2.16 - 3.13%) がパッチテストで陽性反応を示した[10]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選択された 86 人の患者に拡張フレグランスシリーズによるパッチテストを実施したところ、n=7 が Cinnamal に陽性反応を示した[46]。
- ✓ 接触感作による典型的な ACD に加えて、一部の香料化合物に対する即時反応が頻繁に観察される一方で、そのような即時型の反応はまれに非常に重篤 (アナフィラキシー) となることがあり、Cinnamal 塗布後 20 分でアナフィラキシー (接触蕁麻疹症候群の最大レベル) を起こした 42 歳の看護師の事例で示されているように、おそらく免疫学的に媒介されている可能性がある[71]。Cinnamal は「臭気マスキング」剤として工業的に使用されるため、ばく露した労働者に職業性 ACD を引き起こす[72]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 特定の RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが利用可能[73]。別の RIFM レビューでは、いくつかの Cinnamyl 化合物について取り上げている[74]。

2.4.7. Citral (CAS RN : 5392-40-5)

本物質は継続してパッチテストを受けた患者の約 1%においてアレルギー反応の一因である。香料接触アレルギーの新しい診断検査に対する反応の原因として最も多く、化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 2.6%において接触アレルギー反応の原因であることが示されている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団 :

- ✓ 228 人の患者が the North American Contact Dermatitis Research Group によって Citral (1% pet.) で検査を受けた。1.7%が Citral に対して陽性反応を示した[14]。
- ✓ 2,455 人の湿疹患者が二つのミックスでパッチテストを受けた。標準フレグランスミックスと、Oak moss 及び Amyl cinnamic aldehyde の代わりに Dihydrocoumarine 及び Citral を含む新しいミックスである。患者の 6.7%が新しいミックスに反応した。いずれかのミックスに陽性であった 78 人が個別成分でパッチテストを受けた。Isoeugenol が最も反応を引き起こし、次いで Citral (2% pet.) 13 人に反応を起こした。これはミックスに陽性であった人の 16.7%であった[24]。
- ✓ 欧州における多施設での治験で継続的にパッチテストを受けた湿疹患者の 19/1,855 (1.0%) が Citral (2%) に対して陽性反応を示した[75]。

(b) 患者サブグループ :

- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 2.6%が Citral (2% pet.) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Citral は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品 4/79 で見つかった[36]。

(c) 職場環境 :

- ✓ 手湿疹のあるパン屋 4 人が香料・香味料でパッチテストを受けた。一人が Citral (0.5% pet.) に対して陽性反応を示した。なお、臨床的意義は不明である[76]。

(d) その他の情報 :

- ✓ ヒトマキシマイゼーションテストによって様々な原料からの、様々な濃度の Citral の試験が実施された。全ての試験で、Citral はボランティアの 12% (3/25) から 64% (16/25) に対して感作を誘導した[77]。Citral は 4–8%の濃度で反復パッチテストでも試験され、40 人のボランティアの 48%を感作した[77]。IFRA ガイドラインによると、Citral の使用は感作を防ぐ物質との共存時に限られなければならないが、濃度に関して制限はない。

(e) 試験濃度 :

- ✓ 2% pet.が推奨濃度である[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 前回の意見書の「背景情報」の項では、Citral は高頻度アレルゲンとして分類されており、連続した PT 患者の約 1%にアレルギー反応を引き起こし、化粧品による湿疹患者の 2.6%に接触アレルギー反応の原因であることが証明されている[29]。
- ✓ 1999 年の SCCNFP の最後の見解以来、(Frosch 2002) の研究では、検査を受けた 1855 人の連続患者のうち 1.1%に陽性反応（及び 1.3%に疑わしい反応）が見られた[16]。
- ✓ 手湿疹のある 586 人の連続患者を対象とした研究では、Citral (2% pet.) は（ほとんどが弱い）陽性 PT 反応を引き起こしただけでなく、刺激反応の方がはるかに多く見られた (n=82 vs. n=28)。この特性が Citral の感作性に寄与しているのではないかという仮説が立てられた[78]。
- ✓ EU (2005) の研究では、1701 人の患者のうち 12 人 (0.7%、95%信頼区間 : 0.4-1.2%) が Citral (2%pet.) に陽性反応を示した[79]。
- ✓ IVDK (2007) 研究では、連続して PT を受けた 2021 人の患者のうち 0.6% (95%信頼区間 : 0.3–1.1%) に陽性反応が見られ、Citral 陽性患者 13 人のうち 10 人が Geraniol にも陽性反応を示した[9]。
- ✓ Groningen (2009) の研究では、0.6% (95%信頼区間 : 0.1–2.2%) がこのアレルゲンに陽性反応を示した[11]。
- ✓ DeGroot (2000) の多施設共同研究では、連続した 1825 人の患者のうち 19 人が Citral に陽性反応を示し (2% pet.)、そのうち 4 人はフレグランスミックス I に陽性反応を示さなかった[13]。
- ✓ An (2005) の研究では、連続した 422 人の患者のうち 5 人、つまり 1.2%が陽性反応を示した（検査濃度 2%）[59]。
- ✓ Malten (1984) 研究では、Neral (1% pet.) において 182 人の患者で 2.6%の陽性反応が出た[36]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選ばれた 86 人の患者に Citral を投与し、2 人の陽性反応が出た[46]。
- ✓ フレグランスミックス II に対する強い陽性反応及びそれに続く Citral に対しても強い陽性反応を有すると診断された 30 歳の女性患者に、口紅に含まれる Citral が、長期にわたる再発アレルギー性接触口唇炎を引き起こしたとの報告がある[80]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Citral は、cis-Citral (Neral) と trans-Citral (Geranial) の 2 つの異性体の混合物である。Geranial は、空気ばく露による自発的な自動酸化と代謝酸化の両方によって、感作

能が増大した酸化生成物を形成する (Hagvall L. Thesis 2009 : [http : //hdl.handle.net/2077/18951](http://hdl.handle.net/2077/18951))。

- ✓ Geranial と Neral は、Geraniol が自動酸化されるときに生成される二次酸化生成物として特定されている[81]。また、これらは Geraniol の代謝物としても特定されており[82]、これは Schnuch らの文献にみられる Geraniol と Citral への同時反応を説明している。
- ✓ 本物質は「トップ 100」物質であり、R43（皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり）と分類されている（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。

2.4.8. Coumarin (CAS RN : 91-64-5)

本物質は継続してパッチテストを受けた患者の0.4–0.8%でアレルギー反応の一因である。これらの症例の1/3はフレグランスミックスによって検出されない。本物質は化粧品に起因する湿疹を持つ患者の0.8–10%で接触アレルギー反応を引き起こした。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 241人の継続患者がCoumarin (5%)でパッチテストを受けた。2人(0.8%)が陽性であった[52]。
- ✓ 継続湿疹患者14,000人がCoumarin (5% pet.)でパッチテストを受け、あるいは8% pet.で短時間のパッチテストを受けた。58人(0.4%)が陽性反応を示した。20/58症例が香料アレルギーの他のマーカーでは確認されず、Coumarinがパッチテストされていなければ見逃されていた[83]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15人が化粧品の使用に関連する皮膚炎を持っていた。2/20(10%)がCoumarin (5%)に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者176人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち167人がCoumarin (5%)で検査され、2人(1.2%)がアレルギー反応を示した[19]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある182人の患者が、22の香料物質でパッチテストを受けた。患者の6.8%がCoumarin (8% pet.)に対するパッチテストで陽性反応を示した。Coumarinは患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品16/79(20.3%)に含有されていた。濃度8% Coumarinでの検査は総計54のコントロールで行われたが反応は見られなかった[36]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者713人が確認された。578症例で感作が観察された。4被験者において、Coumarinはパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者119人でその原因成分が特定された。5% pet.でパッチテストを実施し、1/119(0.8%)がCoumarinに対してアレルギーを起こした[22]。
- ✓ 242人の無作為に選出された湿疹患者が香料成分でパッチテストを受けた。9人(3.7%)がCoumarin (5.8%)に対して陽性であった[37]。

(c) 症例報告：

- ✓ ある女性が香り付きローション (Coumarinは当該ローションの香り付け剤の成分) の

使用で重篤な湿疹を発症した。パッチテストで Coumarin (0.5% pet.) 及び希釈剤に対する強い反応を示した[84]。

- ✓ ある女性が香水で重篤な湿疹を発症した。当該香水のパッチテストで陽性であった。化学分画によって Coumarin が原因成分であることがわかった。Coumarin は当該香水中に 0.23% の濃度で含有されていた[85]。

(d) 試験濃度 :

- ✓ Coumarin (5%) が推奨されるパッチテスト濃度である[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 既報の「背景情報」の項によれば、Coumarin は高頻度アレルゲンに分類されており、連続した PT 患者の約 0.4–0.8% にアレルギー反応を引き起こし、化粧品による湿疹患者の 0.8–10% に接触アレルギー反応を引き起こす[29]。
- ✓ 1999 年の SCCNFP の見解以降、Frosch (2002) 試験では、連続した患者に対して 0.3% の PT 陽性反応が認められた[16]。
- ✓ EU (2005) の研究では、1701 名の患者が 5% Coumarin に陽性反応を示したが、7 名に疑わしい又は刺激性の反応が観察された[79]。
- ✓ IVDK (2007) 試験では、連続して PT を受けた患者 2020 名において 0.4% (95%信頼区間 : 0.2–0.8%) の陽性反応が認められた[9]。
- ✓ Groningen (2009) の試験では、0.6% (95%信頼区間 : 0.1–2.2%) がこのアレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ DeGroot (2000) の試験では、連続患者 1825 例中 13 例が Coumarin (5% pet.) に陽性反応を示した[13]。
- ✓ V. Mutterer らは、0.23% の Coumarin と EdT を含むデオドラントの使用により皮膚炎を起こした後、1% の ROAT 試験で Coumarin が原因アレルゲンであると特定された 44 歳の患者の症例を提示している[85]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Coumarin は、Melilotus and Galium、例えば Galium odoratum (Sweet woodruff) 等を含むいくつかの植物群に含まれているが、Lavender oil、Lovage oil 等にも含まれている[50]。
- ✓ INSERM (フランス国立衛生医学研究所) と Rhodia Organique (リヨン, フランス) の研究者は、純粋な Coumarin は LLNA のアレルゲンではないが、不純物質 (3,4-Dihydrocoumarin、6-Chlorocoumarin、6,12-Epoxy-6H,12H-dibezo[b,f][1,5]dioxocin) を含む市販品は、それぞれ弱い感作物質と中程度の感作物質であることが確認されたと報告している[86]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.8 Coumarin (CAS RN : 91-64-5)

- ✓ 「トップ 100」物質であり、**R43**（皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり）と分類されている（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。

2.4.9. Eugenol (CAS RN : 97-53-0)

本物質はよく知られた接触アレルゲンである。多くの調査が実施されてきた。継続湿疹患者の 1.2%で感作の原因であり、フレグランスミックスに対する反応の 4–16%を占める。Eugenol は化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 0.7–20%で接触アレルギー反応を引き起こした。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 治療継続患者 :

- ✓ 欧州における多施設での治験では、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。13/1,072 (1.2%) が Eugenol (1%) に対して陽性反応を示した[15]。

(b) 患者サブグループ :

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。4/20 (20%) が Eugenol (2%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。4 被験者において、Eugenol はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 化粧品に対する純粋な接触アレルギーを持つ患者 156 人における全症例のうち 11 症例 (7.1%) で Eugenol が原因成分の一つであった[21]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Eugenol (5%) で検査され、13 人 (7.8%) がアレルギー反応を示した[19]。

(c) フレグランスミックスの一部として :

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Eugenol が含まれており、患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。8/78 (10.3%) が Eugenol (2%) に対して陽性であった[24]。
- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Eugenol に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 16.7%が Cinnamal によるものであるというイタリア[8]、12.2%であるというデンマーク[25]、4%であるというハンガリー[55]、6.8%であるというドイツ[56]、22%であるというフランス[26]の情報が得られている。

(d) 試験濃度 :

- ✓ 1% Eugenol が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、数年間 2% が用いられており、この濃度は De Groot[41]によって推奨されている。また Eugenol (5% pet.) で 100 人の健康なボランティアを検査したが反応はなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 前の意見書の「背景情報」の項では、フレグランスミックス I の 8 成分の 1 つである Eugenol は、連続パッチテスト患者の約 1.2% にアレルギー反応を引き起こし、フレグランスミックス I に対する反応の 4-16% を占め、頻出アレルゲンとして分類されている。化粧品による湿疹患者の 0.7-20% でアレルギー反応が観察されている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテストを受けた 2065 人の連続患者中、0.5% (95%信頼区間 : 0.3-1.0%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、一般に使用される濃度の 2 倍である 2% pet. で試験をしたところ、1.3% (95%信頼区間 : 0.3-3.2%) が Eugenol に陽性反応を示した[11]。
- ✓ F. Giusti らは、1998 年 9 月から 2000 年 1 月まで、ベースラインシリーズに加えて Eugenol 1% pet. でテストした 1754 人の連続患者を調べた。21 人の患者 (1.2%) が Eugenol に対して陽性反応を示した[87]。
- ✓ 2005 年の An の研究では、422 人の連続患者中 8 人、すなわち 1.9% が陽性反応を示した (試験濃度 2%) [59]。
- ✓ 2001 年の Wöhrle の研究では、香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストをしたところ、2.5% が陽性反応を示した[31]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、1214 人の連続で試験を受けた患者中、0.44% (95%信頼区間 : 0.04-0.84%) が本化合物に反応したが、フレグランスミックス I のブレイクダウンテストとして、部分的により目的を絞った形でテストされた 4801 人の患者は、1.57% (95%信頼区間 : 1.19-1.95%) が陽性のパッチテスト反応を示した[10]。
- ✓ スペイン、アリカンテ (都市名) で行われた研究では、86 人の選ばれた患者に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行ったところ、n=12 が Eugenol に陽性反応を示した[46]。
- ✓ 30 歳の美容師が Eugenol により重度の職業性気管支喘息を発症した、十分に文書化された事例によって示されるように、Eugenol は気道の即時型反応を引き起こす可能性がある[88]。
- ✓ Eugenol を含む物質で歯科治療を行った後に蕁麻疹が発生した事例がインドで報告されているが[89]、ヨーロッパでも時折症例が報告されている[90]。Eugenol/Zinc oxide タイプの歯科修復材は現在あまり使用されていないようであるが、職業上のばく露に

より、症例報告に示されているように、Eugenol に対する職業感作が起こる可能性がある[91]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Eugenol は Clove oil の主成分 (80–95%) であるが、Citronella oil、Pimento leaf oil、Cinnamon bark oil にも含まれている。
- ✓ 「トップ 100」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

(4) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Eugenol は、プロハプテンとして知られ、代謝変換によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である[92]。
- ✓ Eugenol の代わりに香料の配合に Eugenyl acetate が使用される場合、皮膚内で esterase により加水分解されて、Eugenol を生成する可能性がある。ester 誘導体とその親 alcohol の間の交差反応や、誘導体を介した追加的なばく露も考慮する必要がある[93]※ (Isoeugenol の項を参照のこと)。

※文献は Isoeugenol 誘導体のもの

2.4.10. Geraniol (CAS RN : 106-24-1)

本物質は診断検査、フレグランスミックスの成分としてよく知られた接触アレルゲンの一つである。継続湿疹患者の 0.4% で感作の一因であり、フレグランスミックスに対する反応の 3–7% を占める。本物質は化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 1.2–30% で接触アレルギー反応を引き起こした。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 治療継続患者 :

- ✓ 欧州における多施設での治験では、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。4/1,072 (0.4%) が Geraniol (1%) に対して陽性反応を示した[15]。

(b) 患者サブグループ :

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。6/20 (30%) が Geraniol (5%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 1.6% が Geraniol (1%) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Geraniol は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品 4/79 に含有されていた[36]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。8 被験者において、Geraniol はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ Geraniol は化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者の 2/156 (1.2%) で接触アレルギーを引き起こした[21]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Geraniol (5%) で検査され、5 人 (3.0%) がアレルギー反応を示した[19]。

(c) フレグランスミックスの一部として :

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Geraniol が含まれており、患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。4/78 (5.1%) が Geraniol (1%) に対して陽性であった[24]。
- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Geraniol に対する接触アレル

ギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 7.4%が Geraniol によるものであるというイタリア[8]、3.3%であるというデンマーク[25]、4%であるというハンガリー[55]、6.8%であるというドイツ[56]、22%であるというフランス[26]の情報が得られている。

(d) 試験濃度 :

- ✓ 1% Geraniol が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、数年間 2%が用いられしており、この濃度は De Groot によって推奨されている[41]。また Geraniol (5% pet.) で 100 人の健康なボランティアを検査した場合に刺激反応は見られなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 前の意見書の「背景情報」の項では、フレグランスミックス I の 8 成分の 1 つである Geraniol は、連続パッチテスト患者の約 0.4%にアレルギー反応を引き起こし、フレグランスミックス I に対する反応の 3-7%を占め、頻出アレルゲンとして分類されている。化粧品による湿疹患者の 1.2-30%でアレルギー反応が観察されている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテストを受けた 2063 人の連続患者中、0.5% (95%信頼区間 : 0.2-0.9%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、一般に使用される濃度の 2 倍である 2%で試験をしたところ、0.6% (95%信頼区間 : 0.1-2.2%) が本アレルゲンに陽性反応を示した[11]。
- ✓ 日本の名古屋で行われた一連の研究では、化粧品による皮膚炎が疑われる患者 1483 人のうち、0.3%に陽性反応がみられた (5% pet.) [94]。
- ✓ 2001 年の Wöhrle の研究では、香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストをしたところ、n=7 (0.9%) が陽性反応を示した[31]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、1214 人の連続で試験を受けた患者中、0.39% (95%信頼区間 : 0.10-0.69%) が本化合物に反応したが、フレグランスミックス I のブレイクダウンテストとして、部分的により目的を絞った形でテストされた 5695 人の患者は、0.87% (95%信頼区間 : 0.63-1.10%) が陽性のパッチテスト反応を示した[10]。
- ✓ スペイン、アリカンテ (都市名) で行われた研究では、86 人の選ばれた患者に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行ったところ、n=17 が Geraniol に陽性反応を示した[46]。
- ✓ Geraniol は食品香料にも含まれており、明白な接触感作の兆候や症状を引き起こす可能性があるという事実は、Geraniol による口唇炎を患った 19 歳の日本人女性が、当該食品を避けた後に症状が改善した事例で実証されている[95]。
- ✓ 化粧品を塗布した部位に蕁麻疹が出現し、全身に広がった (接触蕁麻疹症候群グレード

2) 20 歳の日本人女性について、山本らは Geraniol への即時型の過敏症と診断した [96]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Geraniol は Palmarosa oil (Cymbopogon martini)、Geranium oil (約 40%)、Citronella oil (30-40%)、Rose oil、Lavender oil、Jasmine oil の成分である。熱に敏感で、自動酸化を引き起こし、Linalool と異性体を形成する [50]。
- ✓ Geraniol は、空気ばく露での自発的な自動酸化と代謝酸化の両方によって、感作力が増大した酸化生成物を形成する。Geraniol が自動酸化するときの酸化生成物として、Geranial と Neral がヒドロペルオキシドと共に確認されている [81]。Geranial と Neral は、Geraniol の代謝物としても確認されている [82]。これは、Geraniol と Citral への同時反応が見られることを説明する [9]。
- ✓ Hostynek と Maibach [97] 及び RIFM (国際化粧品香料協会) [98] によるレビューが入手可能である。
- ✓ 「トップ 100」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。

(4) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Geraniol は、プレハプテン及びプロハプテンの両方として知られ、空気酸化 (プレハプテン) 及び代謝変換によって感作化合物を生成する公表データのある臨床的に重要な香料物質である。
- ✓ 直接反応しない特定のアレルゲンがプレハプテンとして作用するのかプロハプテンとして作用するのか、あるいはその両方として作用するのかを常に知ることは可能ではない。これは、空気酸化と生体活性化によって同じ生成物が生じることが多いためである (Geraniol がその一例である)。
- ✓ Geraniol は自動酸化と代謝酸化の両方の活性化経路を介して、aldehyde Geranial、epoxy-Geraniol、epoxy-Geranial を生成する [81], [82]。ハプテンが両方の経路によって生成する場合、感作力への影響は、代謝酸化の量に対する自動酸化の程度に依存する。
- ✓ 酸化可能な allylic 位を持つ terpene のほとんどは、その固有の特性により、空気ばく露で自動酸化することが予想される。生成される酸化生成物の安定性に応じて、酸化した terpene の感作力に違いが見られる。Geraniol の酸化生成物は、予測的な動物試験で強力な感作物質として特定されている [81]。
- ✓ 生体活性化が起こる場合には、交差反応のリスクも考慮する必要がある。皮膚内で alcohol がアルデヒドに代謝酸化されることにより、Geranial - Geraniol 間の交差反応が起こることが実証されている [82]。
- ✓ Geraniol の代わりに香料の配合に Geranyl acetate が使用される場合、皮膚内で

2 規制対象香料と規制根拠の調査
2.4 規制根拠の調査と整理結果
2.4.10 Geraniol (CAS RN : 106-24-1)

esterase により加水分解されて、**Geraniol** を生成する可能性がある。**ester** 誘導体とその親 **alcohol** の間の交差反応や、誘導体を介した追加的なばく露も考慮する必要がある。

2.4.11. Hydroxycitronellal (CAS RN : 107-75-5)

本物質は診断検査、フレグランスミックスの成分としてよく知られた接触アレルゲンの一つである。継続湿疹患者の 0.75% で感作の一因であり、フレグランスミックスに対する反応の 6–16% を占める。本物質は化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 10–45% で接触アレルギー反応を引き起こした。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 欧州における多施設での治験では、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。8/1,072 (0.75%) が Hydroxycitronellal (1%) に対して陽性反応を示した[26]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。9/20 (45%) が Hydroxycitronellal (4%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 19/182 (10.5%) が Hydroxycitronellal (10%) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Hydroxycitronellal は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた化粧品 47/79 (59%) で見つかった[36]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。11 被験者において、Hydroxycitronellal はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 156 人が確認された。Hydroxycitronellal が 6 症例 (3.8%) でその原因成分の一つであると、パッチテストでわかった[21]。
- ✓ 23 の化粧品 (香料アレルギーを持つ患者 11 人で接触アレルギー反応を引き起こした化粧品) が化学分析の対象となった。全ての Hydroxycitronellal に感受性患者 (n=6) の製品は当該物質を含んでいることがわかった。Hydroxycitronellal 陰性患者と比較して、Hydroxycitronellal 感受性患者の化粧品中の Hydroxycitronellal 含有量は平均 5 倍であった[99]。
- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Hydroxycitronellal (4%) で検査され、23 人 (13.8%) がアレルギー反応を示した[19]。

(c) フレグランスミックスの一部として :

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Hydroxycitronellal が含まれており、患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。7/78 (9%) が Hydroxycitronellal (5%) に対して陽性であった[24]。
- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Hydroxycitronellal に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 16% が Hydroxycitronellal によるものであるというイタリア[8]、7.4%であるというデンマーク[25]、10%であるというハンガリー[55]、6.2%であるというドイツ[56]、5%であるというフランス[26]の情報が得られている。

(d) その他の情報 :

- ✓ IFRA ガイドラインで Hydroxycitronellal は、その感作性のため、消費者製品中の濃度が 1%までに制限されている。Hydroxycitronellal (5%) は健康なボランティアの 36%に感作を引き起こすことがわかっている[100]。

(e) 試験濃度 :

- ✓ 1% Hydroxycitronellal が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、数年間 2%が用いられており、この濃度は De Groot[41]によって推奨されている。また Geraniol (5% pet.) で 100 人の健康なボランティアを検査した場合に刺激反応はなかった。また Hydroxycitronellal (5% pet.) で 100 人の健康なボランティアを検査した場合に刺激反応はなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 既報の「背景情報」の項において、フレグランスミックス I の 8 成分の一つであるヒドロキシ Citronellal は高頻度アレルゲンに分類されており、連続したパッチテスト患者の約 0.75%にアレルギー反応を引き起こし、フレグランスミックス I に対する反応の 6 から 16%を占める化粧品による湿疹患者の 10–45%にアレルギー反応が認められている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP の意見以降、IVDK 2007 試験では、連続して PT を受けた患者 2063 人において 1.3% (95%信頼区間 : 0.9–1.9%) の陽性反応が認められた[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲンでの試験では、2.2% (95%信頼区間:0.9–4.5%) が 2% pet.、すなわち通常使用される濃度の 2 倍で試験したこの化合物に対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ Sugiura 2000 試験では、化粧品皮膚炎の疑いで検査した 1483 人の患者で 1%のパッチテスト陽性反応 (5% pet.) が観察された[94]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.11 Hydroxycitronellal (CAS RN : 107-75-5)

- ✓ Wohrl 2001 試験では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる患者 747 名にパッチテストを行ったところ、1.5%が陽性反応を示した[31]。IVDK 2010 試験では、連続して検査された 1214 名の患者のうち 1.17% (95%信頼区間 : 0.48–1.85%) がこの化合物に反応したが、フレグランスミックス I に対するブレイクダウン試験として、より目的を絞った方法で検査された 4359 名の患者のうち 2.95% (95%信頼区間 : 2.43–3.47%) がパッチテスト陽性反応を示した[10]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた試験では、選ばれた 86 名の患者にヒドロキシ Citronellal を投与し、6 名に陽性反応が認められた[46]。
- ✓ 初期の症例報告の中で、S.A.Hendriks は、HICC を含有するデオドラント剤を 5 ヶ月間使用した後に腋窩皮膚炎を発症した 20 歳の患者の症例を報告した[101]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ なし

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.12 Hydroxymethyl-pentylcyclo-hexenecarboxaldehyde (CAS RN : 31906-04-4, 51414-25-6)

2.4.12. Hydroxymethyl-pentylcyclo-hexenecarboxaldehyde (CAS RN : 31906-04-4, 51414-25-6)

本物質は継続してパッチテストを受けた患者の約 2.8% でアレルギー反応の一因であった。これらの症例の 2/3 が関連していた。さらに、化粧品からの本物質に対する接触アレルギーの 3 つの症例が確かめられた。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 接触アレルギーのスクリーニング試験の一環で 106 人の患者が Lyrall (5%) 及び Lyrall (1% pet.) 検査を受けた。3 人 (2.8%) が Lyrall (5%) に対してパッチテスト陽性、及び 1 人 (0.9%) が Lyrall (1% pet.) に対してパッチテスト陽性であった。臨床的意義はしっかりと確かめられなかったが、少なくとも患者 2 人では臨床的意義があった可能性がある[15]。
- ✓ 湿疹患者 1855 人が Lyrall (5% pet.) を含む 11 の香料アレルギーで検査を受けた。50/1855 (2.7%) が Lyrall に対してパッチテスト陽性であった。病歴で判断すると、Lyrall 陽性症例の 2/3 は、明確にあるいは高確度で臨床的意義がある。Lyrall アレルギーの 4 症例において、延長されたばく露評価が実施された。Lyrall は接触皮膚炎を引き起こした複数の化粧品中に確認された[102]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 75 人で原因成分が特定された。一人がある消臭クリーム中に存在する Lyrall に対してアレルギーを起こした。パッチテスト濃度は不明[103]。

(c) 症例報告：

- ✓ 28 歳男性が、二つのわきの下用消臭剤に対してアレルギー性接触皮膚炎を発症した。当該製品の香料の画分でパッチテストを行うことで、両製品に対する反応の原因が Lyrall であることがわかった。両製品の片方で、もう一つの香料アレルギーである Acetyl cedrene が見つかった[104]。
- ✓ 20 歳女性が 5 か月にわたり重篤な皮膚炎を両腋窩に呈した。あるブランドのわきの下用消臭剤の使用と関連していた。フレグランスミックスを含む標準シリーズでの検査は陰性であった。当該消臭剤中の香料化合物に含まれる Lyrall (10% pet.) によるその後のパッチテストで、Lyrall に対してアレルギーを起こすことがわかった[101]。

(d) 試験濃度：

- ✓ パッチテスト条件下で、Lyrall (10% pet.) は非刺激性であると報告されている[41]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.12 Hydroxymethyl-pentylcyclo-hexenecarboxaldehyde (CAS RN : 31906-04-4, 51414-25-6)

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 前の意見書の「背景情報」の項では、HICC は、頻出アレルゲンとして分類されており、連続パッチテスト患者中、約 2.8% にアレルギー反応を引き起こし、そのうち 3 分の 2 は関連している[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2002 年の Frosch の研究では、1855 人の連続患者中 2.7% が HICC (5% pet.) に陽性反応を示した[16]。
- ✓ 2005 年の EU の研究では、1701 人の患者中 28 人 (1.7%、95%信頼区間 : 1.1–2.4%) が HICC 5% pet. に陽性反応を示した[79]。
- ✓ 2007 年の IVDK の研究では、連続的にパッチテストを受けた 21,325 人の患者中、2.4% (95%信頼区間 : 2.2–2.6%) に HICC 5% pet. への陽性反応が認められた[9]。
- ✓ 他の研究と同様に、2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究で試験を行った 320 人の患者中、HICC は最も一般的な単一の香料アレルゲンであり、2% pet. という低濃度で試験を行ったにもかかわらず、3.1% (95%信頼区間 : 1.5–5.7%) が陽性反応を示した[11]。
- ✓ 2005 年の An の研究では、422 人の連続患者中 7 人、すなわち 1.7% が陽性反応を示した[59]。
- ✓ Belsito の 2006 年の研究では、5% pet. HICC の場合、0.4% (1603 人中 7 人、正確な 95%信頼区間 (再計算) : 0.17-0.90%) と比較的低い発生率で、より低い試験濃度ではさらに低かったため、発生率が非常に低い理由について議論された[69]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、連続試験を受けた 37,270 人の患者中、2.36% (95%信頼区間 : 2.19 - 2.53%) が HICC に反応した[10]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選ばれた 86 人の患者を対象に、拡張フレグランスシリーズによるパッチテストを実施し、n=8 が HICC に陽性反応を示した[46]。
- ✓ 初期の症例報告の中で、S. A. Hendriks は、HICC を含むデオドラントを 5 か月間使用した後に腋窩皮膚炎を発症した 20 歳の患者の症例を報告した[101]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.13. Isoeugenol (CAS RN : 97-54-1)

本物質は診断検査、フレグランスミックスの成分としてよく知られた接触アレルゲンの一つである。継続湿疹患者の 1.9%で感作の一因であり、フレグランスミックスに対する反応の 6–22%を占める。本物質は化粧品に起因する湿疹を持つ患者の 2–25%で接触アレルギー反応を引き起こした。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

本物質は香料に対する接触アレルギーの診断に使用されるフレグランスミックス 8 成分の一つである。

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 欧州における多施設での治験では、合計 1,072 人の患者が異なる 9 施設でパッチテストを受けた。20/1,072 (1.86%) が Isoeugenol (1%) に対して陽性反応を示した[15]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。5/20 (25%) が Isoeugenol (2%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。10 被験者において、Isoeugenol はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 156 人が確認された。Isoeugenol が 16 症例 (10.3%) でその原因成分の一つであると、パッチテストでわかった[21]。

(c) フレグランスミックスの一部として：

- ✓ 6 か国が関係する、二つのフレグランスミックスの一方又は他方で陽性であった患者 78 人が関わった欧州における多施設での治験で、両方に Isoeugenol が含まれており、患者は当該フレグランスミックスの個々の成分で検査を受けた。16/78 (20.5%) が Isoeugenol (2%) に対して陽性であった。これが最も多く見られたアレルゲンであった[24]。
- ✓ フレグランスミックスに対して陽性を示す患者における Isoeugenol に対する接触アレルギーの頻度は、様々な国からの報告がある。フレグランスミックス反応の 22%が Isoeugenol によるものであるというイタリア[8]、18.5%であるというデンマーク[25]、6%であるというハンガリー[22]、16.6%であるというドイツ[23]、17%であるというフランス[26]の情報が得られている。

(d) その他の情報 :

- ✓ Isoeugenol は IFRA ガイドラインで 1998 年 5 月まで 0.2%までに制限されていたが、0.02%に引き下げられた。Isoeugenol は健康なボランティアの 12–36%で感作を引き起こすことがわかっている[105], [106]。

(e) 試験濃度 :

- ✓ 1% Isoeugenol が型通りの検査で用いられる標準濃度であるが、数年間 2%が用いられている[41]。また Isoeugenol (5% pet.) で 100 人の健康なボランティアを検査した場合に刺激反応はなかった[28]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 既報の「背景情報」の項では、フレグランスミックス I の 8 成分の 1 つである Isoeugenol は、連続パッチテスト患者の約 1.9%にアレルギー反応を引き起こし、フレグランスミックス I に対する反応の 6-22%を占め、頻出アレルゲンとして分類されている。化粧品による湿疹患者の 2-25%でアレルギー反応が観察されている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテストを受けた 2063 人の連続患者中、1.3% (95%信頼区間 : 0.8-1.8%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、一般に使用される濃度の 2 倍である 2% pet.で試験をしたところ、1.3% (95%信頼区間 : 0.3–3.2%) が Isoeugenol に陽性反応を示した[11]。
- ✓ 2001 年の Wöhrle の研究では、香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを行ったところ、5.4%が陽性反応を示した[31]。
- ✓ ロンドンの St. Johnes 皮膚科学研究所で、2001 年から 2005 年にかけて 3,636 人に Isoeugenol のパッチテストを行い、97 人が陽性であった。前年比で発生率は増加傾向を示し、全体の発生率は 2.67%であった[107]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、1,214 人の連続で試験を受けた患者中、1.62% (95%信頼区間 : 0.87–2.38%) が本化合物に反応したが、フレグランスミックス I のブレイクダウンテストとして、部分的により目的を絞った形でテストされた 5,747 人の患者は、3.41% (95%信頼区間 : 2.90–3.92%) が陽性のパッチテスト反応を示した[10]。
- ✓ スペイン、アリカンテ (都市名) で行われた研究では、86 人の選ばれた患者に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行ったところ、n=11 が Isoeugenol に陽性反応を示した[46]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Isoeugenol は cis 異性体 (CAS RN : 5912-86-7) と trans 異性体 (CAS RN : 5932-68-3) で存在し、後者が市販製品の大部分を占めている (82-88%) [50]。
- ✓ Isoeugenyl methyl ether は、2002 年の Larsen の研究で 7.3% の陽性反応を引き起こした [108]。Isoeugenyl acetate、trans-Isoeugenol、Isoeugenyl benzoate、Isoeugenyl phenylacetate、Isoeugenyl methyl ether、Benzyl isoeugenyl 等、多くの Isoeugenol の誘導体が、2,261 人の連続患者で検査され、パッチテスト陽性反応の割合と、Isoeugenol との同時反応の割合が様々であることが観察されている [107]。以前の研究では、Isoeugenol に陽性反応を示した患者 7 人のうち 5 人が Isoeugenyl acetate (1.2% Ethanol) にも陽性反応を示した [109]。

(4) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Isoeugenol は、プロハプテンとして知られ、代謝変換によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である [92]。
- ✓ 香料物質の誘導体を使用する場合、誘導体が皮膚内で代謝されて親化合物又は交差反応化合物に変換される可能性があることを考慮する必要がある。生体活性化の有名な例は、Esterase による ester の対応する元の alcohol への加水分解であり、得られた代謝物は、親化合物と同様にハプテン又はプロハプテンとして作用する。Isoeugenol とその誘導体は、このメカニズムの重要な例である。
- ✓ 香料製品では Isoeugenol の使用のみを成分リストに記載する必要があるため、誘導体を介した Isoeugenol への追加的なばく露も考慮すべきである。ある研究では、香水やアフターシェーブローションに高レベルの Isoeugenyl acetate と Isoeugenyl methyl ether が含まれていることが示された [93]。Isoeugenyl acetate は皮膚の esterase によって加水分解され、Isoeugenol を生成する。さらに、このような誘導体は、親化合物の確立された「許容用量/面積レベル」を超えること、すなわち皮膚に過度に高い濃度をもたらす一因となる。
- ✓ 香料製品 (29 製品) 中の Isoeugenol 及びその誘導体の含有量の平均及び中央値は以下の通り [93]。
- ✓ <INCI 名 : Isoeugenol> 29 製品中、当該香料を含む製品の個数 : 16 (55%)、含有量 (ppm) : (範囲) 27-203、(平均値) 71、(標準偏差) 54、(中央値) 45
- ✓ <INCI 名 : Isoeugenyl acetate> 29 製品中、当該香料を含む製品の個数 : 10 (34%)、含有量 (ppm) : (範囲) 20-4,689、(平均値) 985、(標準偏差) 1,570、(中央値) 166
- ✓ <INCI 名 : Isoeugenyl methyl ether> 29 製品中、当該香料を含む製品の個数 : 13 (45%)、含有量 (ppm) : (範囲) 65-1,755、(平均値) 360、(標準偏差) 442.3、(中央値) 222

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.14 Anisyl alcohol (CAS RN : 105-13-5)

2.4.14. Anisyl alcohol (CAS RN : 105-13-5)

2 つの研究が化粧品性湿疹を持つ患者の間で本物質に対する接触アレルギーを報告しており、それぞれ 3 及び 4 症例が記録されていた。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Anisyl alcohol (5% pet.) で検査され、3 人 (1.6%) がアレルギー反応を示した[19]。
- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。4/20 (20%) が Anisyl alcohol (5% pet.) に対して陽性反応を示した[33]。

(b) 試験濃度 :

- ✓ 5% Anisyl alcohol が非刺激性のパッチテスト濃度であることが報告されている[32]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書の「背景情報」の項では Anisyl alcohol は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されており、Anisyl alcohol への接触アレルギーによる化粧品皮膚炎の症例がそれぞれ 3 件と 4 件報告されている 2 つの研究が確認されている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテスト濃度 : 1% pet. パッチテストを受けた 2004 人の連続患者中、n=1、すなわち 0.1% (95% 信頼区間 : 0.00-0.3%) が陽性反応を示した[9]。次の期間にも 1% pet. で試験を行った 986 人の患者中、n=1 (刺激性反応 n=3、疑わしい反応 n=6) の反応と、同様の結果が得られた[10]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、5% pet. で試験を行ったところ、本アレルゲンに対する陽性反応は 320 人の患者で観察されなかった[11]。この試験濃度は Hostynek と Maibach[97]により、比較的高いとみなされている。Anisyl alcohol の試験濃度は、Bruze らによってさらに検証され、日常的な調査での非刺激性濃度として 10% pet. が推奨された[110]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

なし

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.15 Benzyl benzoate (CAS RN : 120-51-4)

2.4.15. Benzyl benzoate (CAS RN : 120-51-4)

本物質はいくつかの研究で陽性であるが、Peru balsam に感受性のある患者を除いて、各研究でただ 1 つの症例のみが報告されている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 治療継続患者：

- ✓ 335 人及び 284 人の患者が the North American Contact Dermatitis Research Group によって Benzyl benzoate (2% pet.) で検査を受けた。284 人の 1% が Benzyl benzoate に対して陽性反応を示したが、335 人の誰も陽性反応を示さなかった[14]。
- ✓ 241 人の患者が香料スクリーニング剤で検査された。1 人 (0.4%) が Benzyl benzoate (2% pet.) に対して陽性反応を示した[52]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。1/20 が Benzyl benzoate (5%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する皮膚反応を持つ患者 713 人が確認された。578 症例で感作が観察された。1 被験者において、Benzyl benzoate はパッチテストで判断される原因成分の一つであった[20]。
- ✓ Benzoyl benzoate は香料接触アレルギーのスクリーニング剤として使用される、Peru balsam の主成分の一つである[28]。Peru balsam に対する接触アレルギー 103 症例が、既知成分で検査を受けた。12 例 (12%) が Benzoyl benzoate (5% pet.) に陽性であった[111]。

(c) その他の情報：

- ✓ かなりの量が、例えばチュベローズ及びヒヤシンスのような花由来のいくつかの concrete 及び absolute 中に存在する[112]。

(d) 試験濃度：

- ✓ De Groot[41]によると、Benzoyl benzoate (5% pet.) が推奨されるパッチテスト濃度である。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書の「背景情報」の項では、Benzyl benzoate は「報告頻度の低いアレルギー」に分類されている[29]。
- ✓ いくつかの研究では、MP に敏感な患者を除いて、それぞれ 1 件のみの症例が報告され

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.15 Benzyl benzoate (CAS RN : 120-51-4)

ている[29]。

- ✓ 1999 年の意見書以降、2007 年の IVDK の研究において、パッチテストを行った 2003 人の一連の患者で $n=1$ 、つまり 0.1% (95%信頼区間 : 0.00–0.3%) の陽性反応が得られた (検査濃度 1% pet) [9]。
- ✓ 2005-2008 年では、2010 年 IVDK の研究で 1,062 人の患者で検査を実施したが、陽性反応はなかった[10]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲンでの研究では、320 人の患者に 5% pet で試験を行ったところ、このアレルゲンに対する陽性反応は観察されなかった[11]。
- ✓ したがって、全パッチテストの陽性反応の割合は 1/3385 (0.03%、正確な上限片側 95% 信頼区間 : 0.14%) である。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Benzyl benzoate は、MP 樹脂や Ylang-ylang oil の中に、天然に含まれている。今日では合成されており、様々な目的で使用されている[50]。
- ✓ 疥癬治療薬として使用 (ドイツ市場では専門ブランドが 1 つあり、子供には 10%、大人には 25% の濃度で使用) されているが、おそらくヨーロッパ諸国間で多少の違いがある。フランスでは、Benzyl benzoate 10% と Sulfiram 2% の組み合わせが最も頻繁に使用されているとの報告がある[113]。
- ✓ Hausen et al. は古い文献を調査し、疥癬の治療を受けた 73 人の患者のうち 1 人の感作患者を特定した研究について言及している (詳細は不明) [50]。
- ✓ ファクトシートによると、抗疥癬治療後の皮膚炎は「まれ」であり、1 : 1000 から 1 : 10000 の範囲である。
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2.4.16. Benzyl cinnamate (CAS RN : 103-41-3))

本物質は、化粧品に接触アレルギーを持つ患者の一つの研究で陽性であり、Peru balsam に接触アレルギーを持つ患者の比率が高かった。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 6 人 (3.2%) が Benzylcinnamate (8%) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Benzylcinnamate は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた 79 の化粧品中には含有が見られなかった[36]。
- ✓ Benzyl cinnamate は香料接触アレルギーのスクリーニング剤として使用される、Peru balsam の一成分である[40]。Peru balsam に対する接触アレルギー103 症例が、既知成分で検査を受けた。19 例 (18%) が Benzoyl cinnamate (5% pet.) に陽性であった[111]。

(b) 試験濃度 :

- ✓ De Groot によると、Benzoyl cinnamate (5% pet.) が推奨されるパッチテスト濃度である[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Benzyl cinnamate (同義語 : Benzyl 3-phenyl-2-propenoate、Cinnamein) は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されている[29]。化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者の研究が 1 件特定され、さらに Benzylcinnamate が MP に対する接触感作と関連しているという研究が 1 件ある[29]。
- ✓ 1999 年の意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、一連のパッチテストを受けた 2,042 人の患者で 0.3% (95%信頼区間 : 0.1-0.6%) の陽性反応が認められた (5% pet) [9]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、n=4 の弱い陽性反応が見られ、パッチテストを受けた 2,872 名の患者のうち 0.12% (95%信頼区間 : 0-0.25%、年齢と性別で標準化した割合) が化合物に反応した[10]。
- ✓ 2009 年の Groningen の研究では、同じ試験濃度を使用した場合、320 人の患者において、このアレルゲンに対する陽性反応見られなかった[11]。
- ✓ 2001 年の Wöhrle の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる患者 747 人に対してパッチテストをしたところ、n=3 (0.4%) の陽性反応が確認された[31]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) レビューが入手可能である[114]。

2.4.17. Citronellol (CAS RN : 106-22-9, 1117-61-9, 7540-51-4)

臨床的意義は不確かであるが本物質への接触アレルギーの 1 症例が継続患者の検査によって見つかった。また、化粧品性湿疹を持つ湿疹患者を対象とした 2 つの研究で、本物質に対するパッチテスト反応の複数の症例が得られている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 接触アレルギーのスクリーニング試験の一環で 100 人の患者が Citronellol (5% pet.) 及び Citronellol (1% pet.) 検査を受けた。1 人 (1%) が Citronellol (1% pet.) に対してパッチテスト陽性であったが、Citronellol (5% pet.) では陽性反応は見られなかった。当該患者に香料過敏の病歴はなかった[15]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。15 人が化粧品中の香料が原因のアレルギーであった。7/20 が Citronellol (35%) に対して陽性反応を示した[33]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 75 人で原因成分が特定された。患者 1 人があるローション中に存在する Citronellol に対してアレルギーがあったが、濃度は不明[103]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 119 人でその原因成分が特定された。2% pet. でパッチテストを実施し、2/119 (1.7%) が Citronellol に対してアレルギーを起こした[22]。

(c) 試験濃度：

- ✓ Citronellol (1-2% pet.) が推奨されるパッチテスト濃度である[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Citronellol は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されており、文献では接触アレルギーの症例はほとんど報告されていない[29]。
- ✓ 1999 年の意見書以降、2002 年 Larsen の研究では、「DL Citronellol」(5% pet) が患者の 8.7% にパッチテスト陽性反応を引き起こした[108]。
- ✓ 2002 年 Frosch の研究では、1855 人の一連の患者で 0.4% の陽性反応が認められた[16]。
- ✓ 2005 年 EU の研究では、1701 人の患者のうち 4 人 (0.2%、95%信頼区間: 0.06–0.6%) が Citronellol 1% pet に陽性反応を示した。同じ濃度で、疑わしい又は刺激性の反応が n=23 観察された[79]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.17 Citronellol (CAS RN : 106-22-9, 1117-61-9, 7540-51-4)

- ✓ 2007 年 IVDK の研究では、パッチテストを受けた 2003 人の一連の患者で 0.5% (95% 信頼区間 : 0.2–0.9%) の陽性反応が見られた[9]。
- ✓ 2009 年 Groningen の研究では、n=1、つまり 0.3% (95% 信頼区間 : 0.01–1.7%) がこのアレルゲンに対して陽性反応を示したが、これはわずか 2% pet での検査であった [11]。
- ✓ 2001 年 Larsen の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが判明している 178 人の患者において、l-Citronellol (5% pet) に対する陽性反応は 5.6% であった[30]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Citronellol は、Linalool と同様に空気と接触すると自然に酸化し、アレルギー性の一次酸化生成物である Hydroperoxide を形成する (2011 年 AT Karlberg、私信)。
- ✓ L-Citronellol、D-Citronellol、DL-Citronellol に関する RIFM (国際香粧品香料協会) のレビューが発表されている[115], [116], [117]。
- ✓ Hostynek と Maibach による別のレビューもある[118]。
- ✓ 「トップ 100」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.18 Farnesol (CAS RN : 4602-84-0)

2.4.18. Farnesol (CAS RN : 4602-84-0)

化粧品性湿疹を持つ湿疹患者を対象とした 1 つの研究で、本物質に対する接触アレルギーが 2 症例示されている。Peru balsam 陽性患者で追加症例も見つかっている。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団：

- ✓ 日本接触皮膚炎学会によって患者 466 人がパッチテストを受けた。Farnesol 2%、5%、及び 10% が用いられた。患者の 1.1% が Farnesol 10% 又は 5% に、患者の 0.2% が Farnesol 2% に陽性反応を示した[35]。

(b) 患者サブグループ：

- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 2 人 (1.1%) が Farnesol (4% pet.) に対するパッチテストで陽性反応を示した。Farnesol は患者又はその担当医師から分析のために送られてきた 79 の化粧品中で含有が確認されなかった。パッチテスト濃度の 4% は 20 人の対照湿疹患者における陰性結果に基づいていた[36]。
- ✓ 患者 111 人が Farnesol (1% in Lanolin) で検査を受けた。Farnesol に対する感作が 8 症例確認された。そのうち 6 人は Peru balsam にも反応した[119]。

(c) 症例報告：

- ✓ ある消臭剤による腋窩皮膚炎を持つ女性が、おそらく当該消臭剤中に保存料として使用されている Farnesol (5% pet.) に対して検査陽性であった[119]。

(d) その他の情報：

- ✓ Farnesol は Peru balsam の一成分という記載がある[36], [40]。
- ✓ Peru balsam に対する接触アレルギーを持つ患者の 1/230 が Farnesol にも反応した[111]。
- ✓ IFRA ガイドラインでの制限：Farnesol は純度 96% 以上でなければならない。この推奨は不純物を含む Farnesol は感作を引き起こしたが、少なくとも純度 96% の調製物では感作を引き起こさなかったという私信に基づく。

(e) 試験濃度：

- ✓ Farnesol (4%) が推奨されるパッチテスト濃度である[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Farnesol は「報告頻度の低いアレルゲン」に

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.18 Farnesol (CAS RN : 4602-84-0)

分類されている[29]。

- ✓ 化粧品性皮膚炎の患者を対象とした 1 件の研究では、Farnesol に対する接触アレルギーの症例が 2 件報告されている。他の研究では、MPR に対するパッチテスト反応が陽性の患者に、陽性反応が見られた[29]。
- ✓ 1999 年の意見書以降、Farnesol は香料だけでなく、(わずかな) 抗菌作用も活用され、例えば消臭剤に有用である。そのため、腋窩皮膚炎は比較的典型的な症状である[120]。
- ✓ 1997/98 年のパッチテストの結果に基づく多施設研究では、一連の患者で 0.5% の陽性反応が記録された[121]。
- ✓ Farnesol はフレグランスミックス II に含まれている。フレグランスミックス II の単一成分に関する最初の発表では、1,701 人の連続患者のうち 6 人が Farnesol 5% に陽性反応を示した (0.35%、95%信頼区間 : 0.13–0.77%) であった[79]。
- ✓ 2003 年に検査を実施した一連の患者に関する研究では、4238 人の患者のうち 38 人が Farnesol 5% pet に陽性反応を示した。(0.9%、95%信頼区間 : 0.6-1.2%) [9]。(IVDK による Farnesol に関する論文[122]において、その後の分析結果が示されている。)
- ✓ 日本の名古屋で実施された一連の研究では、化粧品性皮膚炎の疑いのある 1483 人の患者のうち 1.1% に陽性反応が見られた (5% pet) [94]。
- ✓ 2009 年の Groningen の研究では、0.9% (95%信頼区間 : 0.2-2.7%) の陽性反応を示した[11]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「Farnesol は、Lemongrass、Citronella、Tuberose blossom、Sandalwood、Orange blossom 等の精油に含まれる非環式第一級 sesquiterpene alcohol である」 [119]。
- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) レビューが入手可能である[123]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.19 Hexyl cinnamaldehyde (CAS RN : 101-86-0)

2.4.19. Hexyl cinnamaldehyde (CAS RN : 101-86-0)

化粧品に起因する湿疹を持つ患者において、本物質に対する接触アレルギーの 1 症例を報告している研究が 2 つ、7 症例を報告している研究が 1 つある。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 20 人の香料アレルギー患者が検査用の複数の香料群で検査を受けた。患者 1 人が Hexylcinnamal (2%) に対して陽性であった[33]。
- ✓ 化粧品に関連する接触皮膚炎の患者 119 人で、化粧品に対するアレルギーの原因成分が特定された。1 人が Hexylcinnamic aldehyde (5%) に対してアレルギーを起こした[22]。
- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。7/179 (3.9%) が Hexyl cinnamic aldehyde (10%) に対してパッチテスト陽性であった[12]。

(b) その他の情報 :

- ✓ Hexyl cinnamic aldehyde は動物感作性試験のための OECD ガイドラインにおいて、陽性対照物質の一つである[124]。

(c) 試験濃度 :

- ✓ De Groot[41]によると、Hexylcinnamic aldehyde (2%) が推奨されるパッチテスト濃度である。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Hexyl cinnamal (同義語: alpha-hexyl cinnamal、AHCA) は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されている。化粧品による湿疹患者における本化合物に対する接触アレルギーについて 1 症例の研究が 2 件、7 症例の研究が 1 件見つかった[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2002 年の Frosch の研究では、連続患者に対して 0.3% がパッチテストで陽性反応を示した[16]。それに続く 2005 年の EU の研究では、1701 人の患者の中 2 人が AHCA に対して陽性反応を示し、n=16 が 10% pet. AHCA に対し、疑わしい反応、あるいは刺激性を示した[79]。
- ✓ 2007 年の IVDK の研究では、10% pet. を試験濃度として用い、2,019 人の連続パッチテスト患者中、n=3、すなわち 0.2% (95% CI: 0.03–0.4%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、より低い 5% pet. の試験濃度を用い、0.6% (95% CI: 0.1–2.2%) が本アレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.19 Hexyl cinnamaldehyde (CAS RN : 101-86-0)

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質であり、**R43**（皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり）と分類されている（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。
- ✓ Hexyl cinnamal は、例えば LLNA（局所リンパ節アッセイ）においては、「皮膚感作性試験における推奨陽性対照」とみなされている[125]。

2.4.20. Lilial® (CAS RN : 80-54-6)

本物質に対する接触アレルギー² 症例が、化粧品性湿疹を持つ湿疹患者 176 人の研究で見つかり、デオドラントからの本物質に対する接触アレルギー¹ 症例が見つかった。さらに多くの症例が見つまっているが、擬陽性であったおそれがある。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団 :

- ✓ 日本人の継続湿疹患者 3/685 (0.44%) が Lilial® (10%) に対してアレルギー反応を起こした[35]。

(b) 患者サブグループ :

- ✓ 香料過敏 (fragrance sensitivity) の疑いがある患者 176 人が、選択された香料物質でパッチテストを受けた。被験者のうち 167 人が Lilial® (5%) で検査され、2 人 (1.2%) がアレルギー反応を示した[19]。
- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。5/179 (2.8%) が Lilial® (20%) に対してパッチテスト陽性であった。しかし、これらのうちいくつかは、excited skin syndrome のため擬陽性反応であったかもしれない[12]。

(c) 症例報告 :

- ✓ 若い男性がロールオン式制汗剤使用後に腋窩皮膚炎を発症した。当該消臭剤及び当該消臭剤の香料に対してパッチテスト陽性であった。香料の分画及びその後のパッチテストでアレルゲンは Lilial®であることがわかった[126]。

(d) 試験濃度 :

- ✓ 接触皮膚炎の患者 685 人において、0%、2%、5%、及び 10%の Lilial®でパッチテストが行われた。各濃度で一例のみ刺激反応が見られ、Lilial® (10%) がパッチテストに推奨された[35]。De Groot は Lilial® (1%) をパッチテストに推奨している[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書の「背景情報」の項では、Lilial®は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されており、176 人の湿疹患者を対象とした 1 件の研究で接触アレルギーが 2 件報告され、デオドラントによる Lilial®への接触アレルギーが 1 件報告されている。報告された他の多くの陽性症例は、恐らく偽陽性であったと考えられている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、2002 年の Frosch の研究では、試験を行った 1855 人の連続患者中 0.2%が Lilial® (10% pet.) に対して陽性反応を示した[16]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.20 Lilial® (CAS RN : 80-54-6)

- ✓ 2007 年の IVDK の研究では、連続的に試験を受けた 2004 人の患者中 0.4% (95%信頼区間 : 0.2–0.8%) に陽性反応が見られた[9]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、パッチテストを受けた 1947 人の患者のうち 0.62% (95%信頼区間 : 0.04–1.21%、年齢と性別で標準化されたパーセンテージ) が本化合物に反応した[10]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、n=2、すなわち 0.6% (95%信頼区間 : 0.1–2.2%) がわずか 1% pet.で試験を行った、このアレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ 2000 年の deGroot の研究では、連続的に試験を行った 1825 人の患者中 9 人が Lilial® (5% pet.) に陽性反応を示した[13]。
- ✓ Lilial®は、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こした患者が使用した香水の成分であることが確認されている[127]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2.4.21. d-Limonene (CAS RN : 5989-27-5)

本物質の酸化生成物は強いアレルゲンである。本物質への職業ばく露による接触アレルギーが何症例か報告されている。酸化 Limonene に対する接触アレルギーの発症頻度は、継続湿疹患者で 1–2% である。酸化 d-Limonene に対する接触アレルギーと化粧品中の香料との関係はさらに調査される必要がある。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 湿疹患者母集団 :

- ✓ 継続患者に対して酸化 d-Limonene の検査が行われた。2 バッチが用いられ、一つは 10 週間、一つは 20 週間であった。患者はストックホルム及びルーヴェンの両方で検査を受けた。4/153 (2.6%) 及び 2/216 (0.9%) が第一バッチの d-Limonene に対して陽性であり、携わった 1 つのクリニックでの試験濃度は 3% であった。8/413 (1.9%) 及び 14/953 (1.6%) が第二バッチの濃度 3% に反応した。Limonene 陽性の症例の多くが、フレグランスミックス、Peru balsam、ロジン等の香料接触アレルギーのマーカーに反応した[1]。
- ✓ パッチテストを受けた患者の 2/88 (2.3%) が酸化 Limonene (2%) に対して反応した。d-Limonene 入りのハンドクレンザーを使用した整備工の一症例で確度の高い臨床的意義が記載されている[128]。

(b) 患者サブグループ :

- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。2/179 (1.1%) が d-Limonene (10%) に対してパッチテスト陽性であった[12]。

(c) 職場環境 :

- ✓ 自動車整備工の 2/105 (1.9%) がパッチテストで d-Limonene (5% pet.) に対してアレルギーを起こした[129]。

(d) その他の情報 :

- ✓ d-Limonene は香料物質とは別に、産業界で金属の脱脂及び手洗い用にも用いられる。
- ✓ d-Limonene の空気酸化がその感作効果に必須である。d-Limonene の酸化物には、動物アッセイで強力な感作物質であることが明らかになっているものもある[130]。
- ✓ IFRA ガイドライン (IFRA guideline, dec 95) は、d-Limonene 及び d-Limonene を相当量含有する天然物は、例えば製造時に抗酸化剤を加えることにより実現する等、過酸化物のレベルが実現可能な最低レベル (例えば製造時に抗酸化剤を加えることにより実現する等) に保たれる場合にのみ使用されることを推奨している。
- ✓ d-Limonene の純度及び室温に依存するが、抗酸化剤 Butylated hydroxytoluene (BHT)

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.21 d-Limonene (CAS RN : 5989-27-5)

の添加で、**d-Limonene** の自動酸化がしばらく阻害される[131]。

- ✓ **d-Limonene** は、そのアレルゲン性の酸化生成物を形成する能力のため、**EU Dangerous Substances and Preparations Directive** 下で感作性物質として分類、ラベル及び警告されている。

2.4.22. (DL)-Limonene (CAS RN : 138-86-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書の「背景情報」の項では、d-Limonene (CAS RN : 5989-27-5) は「化粧品ばく露に関して報告頻度の低いアレルゲン」に分類されている。酸化 Limonene に対する接触アレルギーでは、文献で報告されることも稀ではない[29]。
- ✓ 1999 年以降、Limonene を用いたいくつかの研究が行われてきた。ここでの酸化状態は記載されていないが、低いことが意図されている。
- ✓ ある研究では、1606 人の連続患者中、0.6%に Limonene (3% pet.) への陽性がみられた[17]。
- ✓ IVDK (2007) の研究では、Limonene (2% pet) で連続的にパッチテストを受けた 2396 人の患者中、n=3、すなわち 0.1% (95%信頼区間 : 0.03-0.4%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、1241 人のジペンテンでパッチテストを行った患者中、0.28% (95%信頼区間 : 0-0.57%、年齢及び性別で標準化したパーセンテージ) が当該化合物に反応した[10]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、2% pet.で試験をしたところ、320 人の患者中で本アレルゲンに対する陽性反応はみられなかった[11]。
- ✓ 選択された症例報告に関して、仕事に関連した手の皮膚炎と気管支喘息を患った 40 歳の柑橘系果物採取者が DL-Limonene (2% pet.) に極度の陽性、そして Citronellol と殺生物剤のジクロロフェンにはそこまで極度でない反応を示した症例が記述されている[132]。
- ✓ Limonene は技術的用途や洗浄の溶剤として使用され、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある (例えば、組織病理学技術者[133], [134]あるいは塗装工、装飾工[135])。「水不要」の手の洗浄剤では、10-20%程度の濃度で使用されていると報告されている[135]。
- ✓ ワックスポリッシュにはジペンテンが含まれている可能性があり、それが原因で自動車整備士の職業性アレルギー性接触皮膚炎が発症したという報告が 1 件ある[136]。研磨油中のジペンテンによる職業性アレルギー性接触皮膚炎の別の症例も報告されている[137]。
- ✓ スウェーデンの症例シリーズでは、職業性接触皮膚炎のパッチテストを受けた自動車整備士 105 人のうち 2 人が酸化 d-Limonene (5% pet.) に陽性反応を示した[129]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Limonene は、(R)-(+)-Limonene (CAS RN : 5989-27-5) と (S)-(-)-Limonene (CAS RN : 5989-54-8) の 2 つのエナンチオマーが存在する単環式 monoterpene である。ラセミ体の Limonene はジペンテンとして知られている。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.22 (DL)-Limonene (CAS RN : 138-86-3)

- ✓ Limonene のアレルギー性は酸化と密接に関係している[1], [3], [18], [130]。R-(+)-及び S-(-)-Limonene の両エナンチオマーは自発的に自動酸化し、そして生成した主な酸化生成物である Hydroperoxide は、強力に臨床的に関連する接触アレルギーであることが実証されている。
- ✓ ヨーロッパの多施設研究で、2,411 人の連続患者中 63 人 (2.6%、95%信頼区間 : 2.0–3.3) が酸化した R-(+)-及び又は S-(-)-Limonene (3.0% pet.) に反応した[18]。他の多施設研究においても、酸化 R-(+)-Limonene に対して陽性のパッチテスト反応を示した患者がかなりの割合になった。例えば、ストックホルムとルーベン (ベルギーの都市) の 2,800 人の患者のサブグループで、試験濃度、酸化状態、部門により 0.3%から 5.1% の間であった[1]。異なる 4 部門、合計 2,273 人の患者で 0.3%から 6.5%の間であった[2], [18]。
- ✓ 主な酸化生成物は、特異的抗原を形成する主要なアレルギーである[138]。
- ✓ 現在の IFRA 基準では、「FMA 法に従って決定された 1 リットルあたり 20 ミリモル未満の過酸化価」を強調している ([http :
//www.ifraorg.org/Home/Code,+Standards+Compliance/IFRA+Standards/page.aspx/56](http://www.ifraorg.org/Home/Code,+Standards+Compliance/IFRA+Standards/page.aspx/56), last accessed 2009-11-11※)。※2024 年 8 月現在アクセスできない。下記 URL に Limonene の IFRA 基準の修正版があり、同様の記述がある。[https :
//ifrafragrance.org/pdf/web/viewer.html?file=/standards/IFRA_STD_186.pdf](https://ifrafragrance.org/pdf/web/viewer.html?file=/standards/IFRA_STD_186.pdf)
- ✓ Linalool (1 リットルあたり 10 ミリモルの過酸化価) と比較した Limonene (1 リットルあたり 20 ミリモルの過酸化価) の許容過酸化価の差に科学的な根拠はない。アレルギーである Hydroperoxide の特定値が望ましい。

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Limonene は、プレハプテンとして知られ、空気酸化によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である。
- ✓ 酸化可能な allylic 位を持つ terpene のほとんどは、その固有の特性により、空気ばく露で自動酸化することが予想される。生成される酸化生成物の安定性に応じて、酸化した terpene の感作力に違いが見られる。Limonene の酸化生成物は、予測的な動物試験で強力な感作物質として特定されている[130], [139], [140]。
- ✓ 酸化した香料 terpene の Limonene、Linalool、Linalyl acetate は、連続した皮膚炎患者でテストされており、頻繁にアレルギー性接触反応を引き起こす[1], [2], [3], [4], [5], [18]。
- ✓ 酸化された香料物質の全てが強い感作物質というわけではなく、例えば Caryophyllene は容易に酸化されるが、自動酸化後の感作力は低くなる。これは、酸化 Caryophyllene が酸化 Limonene や酸化 Linalool と比べてアレルギーとなる頻度が低いことを示す臨床研究で裏付けられている[4]。
- ✓ 2012 年から、酸化混合物中の主要なアレルギー、すなわち Hydroperoxide の含有量が

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.22 (DL)-Limonene (CAS RN : 138-86-3)

規定されている酸化 Limonene と酸化 Linalool のパッチテスト製剤が市販されている。

- ✓ 多くの異なる香料物質の混合物である香り付き製品の複雑さにより、香料 **terpene** を含む化粧品中の個々の **Hydroperoxide** の存在を特定する公開データは、現在のところ見当たらない。ただし、臨床研究では、酸化 Limonene と酸化 Linalool への接触アレルギーと、香料接触アレルギーの他のマーカーへの接触アレルギーとの間に明確な関連性が示されている[1], [2], [3], [4], [5], [18]。

2.4.23. Linalool (CAS RN : 78-70-6)

化粧品に起因する湿疹を持つ患者において、本物質に対する接触アレルギーの 1 症例を報告している研究が 1 つ、3 症例を報告している研究が 1 つある。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 検査を受けた患者 1,781 人の中から化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 75 人が特定された。患者 3 人がシャンプー、ヘアローション、及びシェービングフォーム中に存在する Linalool に対してアレルギー反応を示した[103]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 119 人でその原因成分が特定された。10% pet.でパッチテストを実施し、患者一人が Linalool に対してアレルギーを起こした[22]。

(b) 症例報告 :

- ✓ 52 歳の男性がアフターシェーブローションに対して接触アレルギーを発症した。当該アフターシェーブローション中の Linalool 及び Hydroxycitronallal がパッチテストによって原因成分であることが確認された[141]。

(c) 試験濃度 :

- ✓ De Groot によると、Linalool (30%) がパッチテストに用いられてもよいとしている[41]。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書の「背景情報」の項では、非酸化型の Linalool は「報告頻度の低いアレルギー」に分類されており、化粧品による湿疹患者を対象とした 2 件の研究で 4 件の接触アレルギーの症例が報告されている[29]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP 意見書以降、Linalool に対する接触アレルギーに関する研究が行われてきた。酸化状態は示されていないが、低いことが意図されている。
- ✓ 2002 年の Larsen の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが判明している患者 218 人の中で、本研究のために特別に準備した 5% pet. Linalool に陽性反応を示した人はいなかった[108]。
- ✓ 2007 年の IVDK の研究では、安定化 Linalool (10% pet) で連続的に試験を受けた 2,401 人の患者中、0.3% (95%信頼区間 : 0.1–0.6%) が陽性反応を示した[9]。
- ✓ 2010 年の IVDK の研究では、10% pet. (安定化) Linalool でテストした n=985 人の患者中、1 人に弱い反応が、そしてもう 1 人に++反応が見られた[10]。
- ✓ 2009 年のフローニンゲン (オランダの都市名) の研究では、n=2、すなわち 0.6% (95%信頼区間 : 0.1–2.2%) が本アレルギーに陽性反応を示した[11]。

- ✓ 1825 人の連続的に試験を行った患者についての 2000 年の deGroot の研究では、Linalool に 3 人が陽性反応を示した[13]。
- ✓ 1985 年の DeGroot の研究では、Linalool の 30%パッチテスト製剤を使用した 179 人の患者に陽性反応は見られなかった[12]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Linalool のアレルギー性は酸化と密接に関係しており、主な酸化生成物である Hydroperoxide が主なアレルゲンである[142]。
- ✓ 2002-2003 年にヨーロッパの 6 つの施設で 1,511 人の連続患者を対象に行われた臨床研究では、1.3%が酸化 Linalool (2.0% pet.) に対して陽性反応を示し、1.1%が Hydroperoxide 分画に対して陽性反応を示した[4]。
- ✓ スウェーデンで最近行われた 2 つの試験施設における 3,400 人の患者を対象とした用量反応研究では、酸化 Linalool 6% pet. で試験を行った 1,725 人の患者中、5.3%が陽性反応を示した[5]。
- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) によるレビューは、Linalool[143]と「Linalool 及び関連 ester」の両方について利用可能である。他に Hostynek と Maibach[144]によるレビューが利用可能である。
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。
- ✓ 単一の異性体には追加の CAS 番号が存在する (CAS RN : 126-90-9 (S 異性体)、CAS RN : 126-91-0 (R 異性体))。ただし、レビューされた研究では、異性体の混合物が全体にわたって使用されている。

(4) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Linalool は、プレハプテンとして知られ、空気酸化によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である。
- ✓ 酸化可能な allylic 位を持つ terpene のほとんどは、その固有の特性により、空気ばく露で自動酸化することが予想される。生成される酸化生成物の安定性に応じて、酸化した terpene の感作力に違いが見られる。Linalool、Linalyl acetate の酸化生成物は、予測的な動物試験で強力な感作物質として特定されている[142], [145], [146]。
- ✓ 酸化した香料 terpene の Limonene、Linalool、Linalyl acetate は、連続した皮膚炎患者でテストされており、頻繁にアレルギー性接触反応を引き起こす[4], [5], [1], [2], [3], [18]。
- ✓ 酸化された香料物質の全てが強い感作物質というわけではなく、例えば Caryophyllene は容易に酸化されるが、自動酸化後の感作力は低くなる。これは、酸化 Caryophyllene が酸化 Limonene や酸化 Linalool と比べてアレルゲンとなる頻度が低いことを示す臨床研究で裏付けられている[4]。
- ✓ 非酸化化合物がアレルギー反応を引き起こすことは稀である[9], [10], [11], [13], [15],

[17]。

- ✓ 2012 年から、酸化混合物中の主要なアレルゲン、すなわち **Hydroperoxide** の含有量が規定されている酸化 **Limonene** と酸化 **Linalool** のパッチテスト製剤が市販されている。
- ✓ 空気酸化による物質の活性化により、他のハプテン（アレルゲン）と同じか交差反応する可能性のある様々なハプテンが生成することに注意する必要がある。**Linalool** と **Linalyl acetate** の空気酸化後の主なアレルゲンは **Hydroperoxide** である。**Linalyl acetate** が皮膚の外側で化学的に加水分解すると、その後 **Linalool** で見られるものと同じハプテンに酸化される可能性がある。臨床研究では、酸化 **Linalool** と酸化 **Linalyl acetate** に対する同時反応が観察されている[7], [147]。これらの反応が交差反応によるものか、両方の香料物質へのばく露によるものかは、どちらもそれ自体にアレルギー作用があるため、明らかにすることはできない。
- ✓ **Linalool** と **Linalyl acetate** は **lavender oil** の主成分である。これらは精油に含まれている場合も空気ばく露で自動酸化され、純粋な合成 **terpene** の以前の研究で見つかったものと同じ酸化生成物を生成する。実験的な感作研究により、**lavender oil** の空気ばく露が感作力を増大させることが示された。皮膚炎患者のパッチテストの結果により、酸化 **Linalool**、**Linalyl acetate**、**lavender oil** に対する陽性反応の間の関連性が示された[147]。
- ✓ 多くの異なる香料物質の混合物である香り付き製品の複雑さにより、香料 **terpene** を含む化粧品中の個々の **Hydroperoxide** の存在を特定する公開データは、現在のところ見当たらない。ただし、臨床研究では、酸化 **Limonene** と酸化 **Linalool** への接触アレルギーと、香料接触アレルギーの他のマーカーへの接触アレルギーとの間に明確な関連性が示されている[1], [2], [3], [4], [5], [18]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.24 Methyl 2-octynoate (CAS RN : 111-12-6)

2.4.24. Methyl 2-octynoate (CAS RN : 111-12-6)

単独症例が報告されている。IFRA によると強い感作性物質である。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーの疑いがある 182 人の患者が、22 の香料物質でパッチテストを受けた。患者の 2 人 (1.1%) が Methylheptine carbonate (0.5%) に対するパッチテストで陽性反応を示した。試験濃度は、0.5% Methylheptine carbonate に対する陽性反応が、化粧品に対して接触皮膚炎を持つ患者の 1/34 に見られたパイロット研究に基づいていた[36]。Methylheptine carbonate は患者が持ち込んだ化粧品 3/79 で検出された[36]。
- ✓ 香料接触感受性のスクリーニングシリーズの一環として、278 人の患者が the North American Contact Dermatitis Research Group によって Methylheptine carbonate (1%) で検査を受けた。1/278 (0.4%) が反応を示した[14]。

(b) 職場環境 :

- ✓ 手湿疹のあるパン屋 4 人が香料・香昧料でパッチテストを受けた。一人が Methyl heptine carbonate (0.5% pet.) に対して + 反応 (one plus reaction) を示した。なお、臨床的意義は不明である[76]。

(c) 症例報告 :

- ✓ 19 歳女性が香料研究所で 3 年間香料の調合に従事後、接触皮膚炎を発症した。通常 Methyl octine carbonate を、時に Methylheptine carbonate を扱う仕事をしていた。これらの物質 1% pet. で別々にパッチテストをしたところ、陽性であった[148]。
- ✓ 32 歳の理髪師が手湿疹を発症した。パッチテストでアフターシェーブローションに対するアレルギー反応を示した。フレグランスシリーズによる更なるパッチテストで、Methylheptine carbonate (0.5% pet.)、Hydroxycitronellal (10% pet.) 及び Cinnamic alcohol (5% pet.) に対して陽性反応を示した。これら 3 種全てが、化学分析によって当該アフターシェーブローション中に存在することがわかった[149]。

(d) その他の情報 :

- ✓ IFRA ガイドラインによれば、Methylheptine carbonate はその強い感作性のため、消費者製品中に 0.01% までに制限されている。これは IFRA への私信に基づく。

(e) 試験濃度 :

- ✓ De Groot[41]によると、Methylheptine carbonate (0.5%) が推奨されるパッチテスト濃

度である。

(2) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Methyl 2-octynoate は「報告頻度の低いアレルゲン」に分類されている[29]。
- ✓ 接触アレルギーの報告は 1 件のみだが、IFRA によると、この化合物は強い感作物質であるという観察結果があり[29]、Hostynek と Maibach[97]も同様の報告をしている。
- ✓ 1999 年意見書以降、2007 年の IVDK の研究では、パッチテスト (1% pet) を受けた 2,401 人の一連の患者で 0.3% (95%信頼区間: 0.1–0.49%) の陽性反応が得られた[9]。
- ✓ 2010 年 IVDK の研究では、化合物を検査した 988 人の患者で n=1 の弱い陽性反応が観察されました[10]。
- ✓ 2009 年 Groningen の研究では、n=1、すなわち 0.3% (95%信頼区間: 0.01–1.7%) が、パッチテストでわずか 2%のアレルゲンに対して陽性反応を示した[11]。
- ✓ 仕事に関連した ACD を有する香料研究所の助手に係る以前の症例報告では、Methyl heptin と Methyl octin 炭酸塩の両方に感作性が認められており、これはおそらく化学構造が非常に類似しているためと考えられる[148]。
- ✓ 最近の 2 施設研究では、1%及び 2%M2O のパッチテストを受けた 350 人の一連の湿疹患者では、0.8%の陽性反応が観察された。しかし、さらに 3 症例でパッチテストの 2–4 週間後に最初の反応がみられ、2 症例は再パッチテストで即時反応が見られるという活性感作が観察された[150]。

(3) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.25. gamma-Methylionone (CAS RN : 127-51-5)

化粧品に起因する湿疹を持つ患者において、本物質に対する接触アレルギーの 2 症例を報告している研究が 1 つ、1 症例を報告している研究が 2 つある。

(1) 【SCCNFP1999】規制根拠

(a) 患者サブグループ :

- ✓ 化粧品アレルギーの疑いのある患者 179 人が 16 の香料物質によるパッチテストを受けた。2/179 (1.1%) が gamma-Methylionone (10%) に対してパッチテスト陽性であった[12]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 75 人で原因成分が特定された。患者 1 人が gamma-Methylionone に対してアレルギーがあったが、濃度は不明であった。口紅から当該物質が検出された[103]。
- ✓ 化粧品に対する接触アレルギーを持つ患者 119 人でその原因成分が特定された。5% pet.でパッチテストを実施し、1/119 (0.8%) が gamma-Methylionone に対してアレルギーを起こした[22]。

(b) 症例報告 :

- ✓ 86 歳の女性がコロンの使用で発疹を発症した。当該コロンでのパッチテストで強い陽性反応を示した。当該コロンの 18 成分が検査され、ionone 類への反応が見られた。これらの一つが gamma-Methylionone であった[151]。

(c) 試験濃度 :

- ✓ De Groot[41]によると、gamma-Methylionone (10%) が推奨されるパッチテスト濃度である。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.26 Pinus mugo leaf and twig oil and extract (CAS RN : 90082-72-7, 8000-26-8)

2.4.26. Pinus mugo leaf and twig oil and extract (CAS RN : 90082-72-7, 8000-26-8)

別名 : Dwarf pine needle oil

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、Dwarf pine needle oil (2% pet.) に対し、1,606 人の連続患者の 0.7% が陽性反応を示した[17]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、Pine needle 精油 2% pet. に対して、200 人の患者中 4 人が陽性反応を示した[152]。
- ✓ Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I に陽性の 86 人の患者のうち、n=3 (3.5%) が Pine needle 精油 (2% pet.) に対して陽性反応を示した[153]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : *Pinus mugo turra* syn. *Pinus montana* mill.
- ✓ Pinus mugo twig oil は Pine, Pinus mugo, Pinaceae (ムゴ松 (モンタナ松)) の小枝から得られる精油である。Pinus mugo leaf extract は Pine, Pinus mugo, Pinaceae (ムゴ松 (モンタナ松)) の小枝の葉から得られる抽出物である。
- ✓ Dwarf pine needle oil は Pinus mugo turra subsp. mugo と subsp. pumilio (haenke) franco (モンタナ松、ムゴ松の亜種) から得られる[154]。
- ✓ Dwarf pine (Pinus mugo turra) oil には ISO 規格が存在する : ISO 21093 : 2003。
- ✓ American pine oil には、3-Carene や Camphene はほとんど含まれていない[154]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.27 Pinus Pumila Twig Leaf Extract / Oil (CAS RN : 97676-05-6)

2.4.27. Pinus Pumila Twig Leaf Extract / Oil (CAS RN : 97676-05-6)

別名 : Dwarf pine needle oil

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Pinus pumila twig leaf extractは、Pine, Pinus pumila, Pinaceae (ハイマツ) の小枝の葉から得られる。Pinus pumila twig leaf oilは、Pine, Pinus pumila, Pinaceae (ハイマツ) の小枝の葉から得られる精油である。
- ✓ 主成分は alpha-Pinene (60–70%) と beta-Pinene (20–25%) である[154]。シベリアから日本にかけて生息し、絶滅危惧種に分類されている。
- ✓ 既知のアレルギー誘発性化合物の含有量を考慮すると、本精油はヒトの接触アレルゲンとして確立されていると考えられる。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.28 Cedrus Atlantica Bark Oil (CAS RN : 92201-55-3, 8000-27-9)

2.4.28. Cedrus Atlantica Bark Oil (CAS RN : 92201-55-3, 8000-27-9)

別名 : Cedarwood oil

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者に対し、Cedarwood oil (10% pet.) のパッチテストを行ったところ、n=5 (0.7%) が陽性反応を示した[31]。
(「Cedarwood oil」の正確な起源は明らかでない。)
- ✓ CAS RN : 8000-27-9 でタグ付けされた Cedarwood oil を用いた特別なシリーズでテストされた 6,223 人の患者では 0.8%が陽性反応を示した[155]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Cedrus atlantica bark oil は、Cedrus atlantica, pinaceae (アトラス杉 (ヒマラヤ杉の一種) の樹皮から得られる揮発性油である。
- ✓ 主な匂いの成分は、alpha-Atlantone である (CAS RN : 32207-08-2) [156]。
- ✓ Cedrus atlantica wood oil (Cedrus atlantica (Endl.) G.Manetti ex Carrière) の学名も使われる (ISO 4720 : 2009 命名法)。
- ✓ 「Juniperus virginiana」の項目も参照のこと。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.29 Turpentine (oil) (CAS RN : 8006-64-2, 9005-90-7, 8052-14-0)

2.4.29. Turpentine (oil) (CAS RN : 8006-64-2, 9005-90-7, 8052-14-0)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Turpentine oil は、ヨーロッパのベースラインシリーズには含まれていないが、多くのベースラインシリーズで、すなわち連続患者でパッチテストが行われている。
- ✓ Lear らは、陶器製造業に従事する職業性接触皮膚炎の患者 24 人のシリーズにおいて、14 人が「Indonesian oil of turpentine」に、8 人が alpha-Pinene に感作されたことを明らかにした[157]。
- ✓ Turpentine oil へのアレルギー性接触皮膚炎の疑いで実施したパッチテストの結果は以下の通り。
- ✓ 国 : Lisbon, Portugal[158] (delta-Carene が主であり実質無)、母集団 : 連続患者、年 : 1979–1983、試験数 : 4,316 件、粗陽性率 : 2.3% (1.9–2.8)
- ✓ 国 : Birmingham, UK[79]、母集団 : 職業性接触皮膚炎の陶工、年 : 6 ヶ月 (1996 年以前)、試験数 : 24、粗陽性率 : 14/24 陽性 (Indonesian oil of turpentine) に対し)
- ✓ 国 : Austria/Germany (IVDK ; (ドイツ皮膚科情報ネットワーク) [159]、母集団 : 連続患者、年 : 1992–1995、試験数 : 27,658、粗陽性率 : 0.47% (0.39–0.55))
- ✓ 国 : Austria/Germany (IVDK ; ドイツ皮膚科情報ネットワーク) [160]、母集団 : 連続患者、年 : 1996–2002、試験数 : 59,478、粗陽性率 : 年間有病率 (1.6–4.4%)
- ✓ 国 : Augsburg/Germany[161]、母集団 : 母集団サンプル、年 : 1998、試験数 : 1,141、粗陽性率 : 1.2% (母集団レベル)
- ✓ 国 : Europe (ESSCA) [162]、母集団 : 連続患者、年 : 2002/03、試験数 : 3,767、粗陽性率 : 1.6%
- ✓ 国 : Austria/Germany/Switzerland (IVDK ; ドイツ皮膚科情報ネットワーク) [10]、母集団 : 連続患者、年 : 2005–2008、試験数 : 37,163、粗陽性率 : 1.8%

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Pinus pinaster aiton 及び Pinus massoniana Lamb.
- ✓ Turpentine oil : 針葉樹の溶媒抽出、針葉樹からのゴムの収集、又はパルプ化で生じる揮発性の主にテルペン画分又は蒸留物のいずれか。Turpentine は、様々な種のマツから得られる terpene 炭化水素の混合物である。
- ✓ Turpentine oil の組成は、その起源、特に主なアレルギー誘発性化合物の 1 つである delta-3-Carene の含有量によって異なる[158], [159]。同様に、過酸化物の度合いも変化する場合がある。主な成分は、gamma-Pinene (50–72%)、beta-Pinene (6–15%)、Carene (<0.1–17%)、Camphene (–1%)、Dipentene (0.5–5%)、そして他の多くの物質である[159]。
- ✓ 「トップ 200」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。

2.4.30. Terpinolene (CAS RN : 586-62-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 49 歳の機械洗浄者が、洗浄剤が原因で職業性接触皮膚炎を発症し、その洗浄剤を 1 : 10000 で水に入れたもので陽性のパッチテスト結果を示した。クロマトグラフィーで確認した原料中では、5% pet. でテストした **.delta.-3Carene** 及び **Terpinolene** のみが陽性の結果を示した（10 個の対照物質では陰性）[163]。
- ✓ ティーツリー油に感作された 11 人の患者は、**alpha-Terpinene**、**Terpinolene** 及び **Ascaridol** に陽性反応を示した[164]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.31 Myroxylon Pereirae Resin (CAS RN : 8007-00-9)

2.4.31. Myroxylon Pereirae Resin (CAS RN : 8007-00-9)

別名 : Balsam of Peru

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 本天然混合物は、何十年にもわたって世界中でベースラインシリーズのスクリーニング剤として採用されており、豊富なデータが利用可能である。
- ✓ 過去 10 年間にアレルギー性接触皮膚炎の疑いでパッチテストを行った患者における香料成分のスクリーニング剤による接触アレルギーの報告は以下(1999 年以降の報告)。なお、凡例は次の通り : \$ 可能なところは (実際の数が与えられていれば) レビューアーにより計算 ; # 恐らく [165] の文献に含まれる ; \$ 部門間で 5 倍より大きい差がある ; * 部門間で約 4 倍の差がある。
- ✓ 国 : Tel Aviv, Israel [166] #、母集団 : 連続患者、年 : 1999-2000、試験数 : 943、粗陽性率 : 6.6 % (5.1–8.4) \$
- ✓ 国 : South Korea [59]、母集団 : 連続患者、年 : 2002/04–2003/06、試験数 : 422、粗陽性率 : 7.3 % (5.1–10 : 3 %) \$
- ✓ 国 : Tel Aviv, Israel [165]、母集団 : 連続患者、年 : 1998-2004、試験数 : 2,156、粗陽性率 : 3.6 % (2.9–4.5) \$
- ✓ 国 : Manipal, India [167]、母集団 : 連続患者、年 : 1989-1998、試験数 : 1,780、粗陽性率 : n=17
- ✓ 国 : Tehran, Iran [168]、母集団 : 連続患者、年 : 2002-2004、試験数 : 250、粗陽性率 : 2.4 % (0.9–5.2) \$
- ✓ 国 : Sevilla, Spain [169]、母集団 : 連続患者、年 : 2002-2004、試験数 : 863、粗陽性率 : 5.8% (4.3–7.6) \$
- ✓ 国 : Ankara, Turkey [170]、母集団 : 連続患者、年 : 1992-2004、試験数 : 1,038、粗陽性率 : 2.1% (1.3–3.2) \$
- ✓ 国 : Vienna, Austria [31]、母集団 : 連続患者、年 : 1997-2000、試験数 : 2,660、粗陽性率 : 5.4% (4.6–6.3) \$
- ✓ 国 : Czech Republic [171]、母集団 : 連続患者、年 : 1997-2001、試験数 : 12,058、粗陽性率 : 7.3% (6.8–7.8) \$
- ✓ 国 : Copenhagen, Denmark [172]、母集団 : 連続患者、年 : 1985-2007、試験数 : 16,173、粗陽性率 : 3.9% (3.6–4.2) \$
- ✓ 国 : Sweden [173]、母集団 : 連続患者、年 : 2000、試験数 : 3,790、粗陽性率 : 6.5%
- ✓ 国 : 9 European countries [162] \$、母集団 : 連続患者、年 : 2002-2003、試験数 : 9,672、粗陽性率 : 6.1%
- ✓ 国 : Germany, 3 Swiss + 1 Austrian Dept. [10]、母集団 : 連続患者、年 : 2005-2008、試験数 : 36,919、粗陽性率 : 8.0% (7.7–8.3%)

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.31 Myroxylon Pereirae Resin (CAS RN : 8007-00-9)

- ✓ 国 : 10 depts. From 7 EU countries [174]*、母集団 : 連続患者、年 : 1996-2000、試験数 : 26,210、粗陽性率 : 6.0 %
- ✓ 国 : USA (Canada) [69]、母集団 : 恐らく連続患者、年 : 2003、試験数 : 1,603、粗陽性率 : 6.6%
- ✓ 国 : North American Contact Dermatitis Group 2009[70]、母集団 : 連続患者、年 : 2005–2006、試験数 : 4,449、粗陽性率 : 11.9%

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720:2009 命名法: Myroxylon pereirae (Royle) Klotzsch, syn. Myroxylon balsamum var. pereirae (Royle) Harms.
- ✓ Myroxylon pereirae resin (MPR、Balsamum peruvianum) は、ほとんどがエルサルバドルで、Myroxylon balsamicum (L.) HARMS var. pereirae (ROYLE) HARMS、Synonymous myroxylon pereirae (ROYLE) KLOTZSCH[175]という Peru balsam の木から熱応力をかけた後に採取される。
- ✓ 心地よいバニラのような香りの暗褐色の液体の主成分は、Cinnamic acid 及び Benzoic acid の Benzyl ester (35–75%)、30%までの Cinnamic acid、約 10%までの Benzoic acid、約 5%の alpha-及び beta-Nerolidol、Benzyl alcohol、ほぼ 1%未満の Cinnamyl alcohol、Benzyl ferulate、Benzyl-isoferulate、Cinnamic acid amyl ester、Coniferyl alcohol、Coniferyl benzoate、Eugenol、Isoeugenol、Farnesol、Vanillin、及びいくつかの微量成分である[40], [111], [176], [177]。MPR の組成は、その起源や他の要因で異なる。さらに、MPR は Turpentine oil、Styrax あるいは Colophonium のような他の天然混合物とブレンドされることもある[175]。
- ✓ MPR は、うがい液や石鹸、シャンプーあるいは口紅のような化粧品、お菓子、たばこ、飲料等の味や匂いを改善するために用いることができる[175], [178]。
- ✓ EU の法律及び IFRA (国際化粧品香料協会) ガイドラインによると、MPR は皮膚への接触を目的とした製品に用いるべきではない。しかしながら、MPR の抽出物及び蒸留物は 0.4 % 未満の濃度で用いることができる (IFRA ガイドライン、<http://www.ifraorg.org/> [179])。
- ✓ E. Temesvári らは、「一時的なヘナタトゥー」後に色素減少を伴う重度の ACD の興味深い症例を報告しているが、これは予想外なことに、p-Phenylene diamine によるものではなく、色素を分散させるために使用されたオイルに、後のパッチテストでどちらも極度の陽性反応を示したフレグランスミックス I 及び MPR にも含まれるアレルゲンが恐らく入っていたことによるものであった[180]。
- ✓ 遅延型過敏反応に加え、MPR (および Benzoic acid のようなその構成成分の一部[181]) は、(非免疫性の) 蕁麻疹の即時反応を引き起こす可能性がある[182], [183], [184]。あるケースでは、MPR (およびフレグランスミックス I) への即時反応が試験会場で全

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.31 Myroxylon Pereirae Resin (CAS RN : 8007-00-9)

身性蕁麻疹として全身に広がったが、パッチテストでは遅延型反応が観察されなかった[185]。一般的に、MPR（そして Cinnamal あるいは Cinnamyl alcohol）への即時反応と、これらの化合物への接触感作との関連性がないことは、明らかである[186]。動物実験において、MPR の感作力は明確に立証されており[176]、Coniferyl benzoate は最も顕著な力を持つ単一化合物として特定されている[40]。しかしながら、本化合物の化学的安定性は限られているため、Cinnamic acid 及び(iso-) ferulic acid ester あるいは resin 画分の酸化成分のような他のより安定な化合物が、実際により重要なアレルゲンであるかどうかは不明である[187]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.32 alpha-Damascone (TMCHB) (CAS RN : 43052-87-5, 23726-94-5)

2.4.32. alpha-Damascone (TMCHB) (CAS RN : 43052-87-5, 23726-94-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究において、alpha-及び beta-Damascone の混合物 0.1% pet.を用いた連続患者に対するパッチテストは、n=8 (0.5%) でほとんどが強い陽性反応を示した[17]。
- ✓ ヒトの感作性試験では、反応性を高めるために 30% 1- (2,6,6-Trimethylcyclohex-2-en-1-yl) but-2-enone (TMCHB, CAS RN : 43052-87-5) と補助剤を用いて皮膚に誘導した後、2 週間後に 3% TMCHB により惹起したところ、30 人の患者中 8 人が誘発された[188]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ CAS RN : 43052-87-5 は、alpha-Damascone 又は、1- (2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl) -2-Buten-1-one を指し、CAS RN : 23726-94-5 は、特定された成分である cis-alpha-Damascone、あるいは(Z)-1-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-one を指し、その含有量は制限されている (SCCS-Opinion 0392/00) 。
- ✓ 多くの一部陽性のヒト反復パッチテストや他のヒトに関する研究、様々な動物実験を引用した alpha-Damascone[189]についての RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である。1つの局所リンパ節試験で、EC3 値が 3.3%であったとの報告がある。cis-alpha-Damascone[190]については他の RIFM レビューが入手可能であるが、感作性に関するデータは提供されていない。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.33 Rose ketone-4 (Damascenone) (CAS RN : 23696-85-7)

2.4.33. Rose ketone-4 (Damascenone) (CAS RN : 23696-85-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Damascenone を用いた陰性 1 例、陽性 2 例（ボランティア 37 人中 2 人、50 人中 1 人）のヒト反復パッチテストを引用した RIFM（国際香粧品香料協会）レビューが入手可能[191], [192]である。
- ✓ 2 つの局所リンパ節試験に基づく EC3 値は、それぞれ 1.24%及び 1.22%と計算された [192]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.34 delta-Damascone (CAS RN : 57378-68-4)

2.4.34. delta-Damascone (CAS RN : 57378-68-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 数例の陽性と 1 例の陰性のヒト反復パッチテストを引用した RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である[121]。alpha-及び beta-Damascone の交差感作が 3 人の被験者で実証された。2 つの局所リンパ節試験研究が報告されており、EC3 値はそれぞれ 5.19%、9.6%であった。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.35 trans-trans-delta-Damascone (CAS RN : 71048-82-3)

2.4.35. trans-trans-delta-Damascone (CAS RN : 71048-82-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 1 例の陽性のヒト反復パッチテスト結果（1%で 2/15）を引用した RIFM（国際香粧品香料協会）レビューが入手可能である[193]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.36 cis-beta-Damascone (CAS RN : 23726-92-3)

2.4.36. cis-beta-Damascone (CAS RN : 23726-92-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究結果については、alpha-Damascone の項目を参照のこと[17]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 数例の陰性及び 1 例の陽性のヒト反復パッチテスト結果、そして多くの（ほとんど陽性の）動物実験結果が引用された RIFM（国際香粧品香料協会）レビューが入手可能である[194]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.37 trans-beta-DAMASCONE (CAS RN : 23726-91-2)

2.4.37. trans-beta-DAMASCONE (CAS RN : 23726-91-2)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 2 例の陰性のヒト反復パッチテスト結果、1 例の陰性の **Maximisation** 試験結果、そして多くの陽性の動物実験結果（1 つの局所リンパ節試験に基づいた **EC3** 値は **2.4%** であった）が引用された **RIFM**（国際香粧品香料協会）レビューが入手可能である[195]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.38 Propylidene phthalide (CAS RN : 17369-59-4)

2.4.38. Propylidene phthalide (CAS RN : 17369-59-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 182 人中 2.6%の患者が Ethyl acrylate 1% pet.のパッチテストに陽性反応を示した[36]。
この文献では、ヒトの Maximisation 試験における「3/25」の陽性の結果が列挙されている。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.39 Verbena absolute (Lippia citriodora Kunth.) (CAS RN : 8024-12-2, 84961-67-1)

2.4.39. Verbena absolute (Lippia citriodora Kunth.) (CAS RN : 8024-12-2, 84961-67-1)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Aloysia citriodora Palau, syn. Lippia citriodora Kunth, syn. Aloysia triphylla (L' Hér.) Kuntze.
- ✓ 「Verbena absolute」及び「Verbena oil」両方でのヒト Maximisation 試験の数例の陽性結果を引用した古い RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である[196]。

2.4.40. Methyl Salicylate (CAS RN : 119-36-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ deGroot (2000) の研究では、1825 人の連続患者中 7 人が Methyl salicylate (2% pet.) に対して陽性反応を示した[13]。
- ✓ Methyl salicylate を含む湿布を適用後の、パッチテスト濃度として 2% olive oil を用いたアレルギー性接触皮膚炎の症例が報告されているが、閉塞包帯における Methyl salicylate の面積当たりの用量については報告されていない[197]。同様の症例が 1977 年に報告されており、Acetyl salicylic 酸の経口摂取後に、そう痒症及び紅斑が誘発され、Olive oil 中の 2%Methyl salicylate に陽性反応を示した[198]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 全て陰性の 3 つのヒト感作性試験（例：ヒト反復パッチテスト）、そして臨床データについての概要を提示した RIFM (国際化粧品香料協会) レビューが入手可能である[199]。上記のレビューによると、いくつかの古いパッチテスト研究では、すべて 2%試験濃度（通常は pet.）を用いて、4600 件中 6 件、183 件中 3 件、241 件中 3 件、585 件中 17 件、70 件中 1 件で陽性の試験結果がみられている。Methyl salicylate は、ドイツでは例えば「Camphopin®軟膏」（「Rote Liste 2010」ドイツ製薬工業連合の年間医薬品集）のような局所鎮痛薬（OTC）に含まれることがある。

2.4.41. Acetylcedrene (CAS RN : 32388-55-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、合計で 0.2%が陽性のパッチテスト反応を示した[16]。
Frosch (1995) の用量設定のパイロットスタディでは、ストックホルムで 100 人の連続患者にテストしたところ、1%の「Vertofix ®」(pet.) に 1 件の陽性反応が、そして 5%のものに対しては全く反応がみられなかった[15]。
- ✓ 2 種類のデオドラントを使用した後に腋窩皮膚炎を発症した 28 歳の患者が、HICC だけでなく、Acetyl cedrene (Diisopropylene glycol 10.8%で検査、20 人の健康な対照群は陰性) にも陽性であった[104]。本症例報告には、「Acetyl cedrene (Vertofix coeur) は、Methyl cedryl ketone を主成分とする複雑な反応混合物である」との記述がある。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Acetyl cedrene (Vertofix®, 製造者 IFF) は、terpene のアセチル化によって Cedar wood oil から得られる複雑な混合物である。
- ✓ Acetyl cedrene の主成分は Methyl cedryl ketone (CAS RN : 32388-55-9) である。
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.42 Amyl Salicylate (CAS RN : 2050-08-0)

2.4.42. Amyl Salicylate (CAS RN : 2050-08-0)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究では、合計 n=3 (0.2%) がパッチテストで陽性反応を示した [16]。1995 年の Frosch の用量設定のパイロットスタディにおいて、ストックホルムでパッチテストを受けた 100 人の連続患者では、1%Amyl salicylate に対する陽性反応は見られず、5%Amyl salicylate に対する陽性反応が 1 件観察された[15]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である[200]。
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.43 trans-Anethole (CAS RN : 4180-23-8)

2.4.43. trans-Anethole (CAS RN : 4180-23-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 重度の口唇炎と味覚喪失を呈した 64 歳の患者の症例が報告されている[201]。以前の歯磨き粉の使用を中止すると、症状は両方とも回復した。パッチテストでは、Anethole (5% pet.、isoform は示されていない) に強い陽性反応を示し、これが原因となった歯磨き粉の成分であることが判明した。
- ✓ 伝統的なケーキ工場において、Anise oil が原因で職業性のアレルギー性接触皮膚炎が発生した 2 例が報告されているが、どちらも Anise oil (5% o.o. (Olive oil)) 及び Anethole (5% pet.) に (強い) 陽性反応を示した[202]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。
- ✓ trans-Anethole は、Star anise oil から精製することができる[154], [156]。Anise oil、Star anise oil、Fennel oil の主成分である[202]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.44 Benzaldehyde (CAS RN : 100-52-7)

2.4.44. Benzaldehyde (CAS RN : 100-52-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2001 年の Wöhrl の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを行ったところ、Benzaldehyde (5% pet.) に対する陽性反応が n=3 (0.4%) であった[31]。
- ✓ 2010 年の IVDK (ドイツ皮膚科情報ネットワーク) の研究では、6 件の弱い陽性反応が観察された。すなわち、パッチテストを受けた 2820 人の患者のうち 0.16% (95%信頼区間 : 0.03–0.29%、年齢と性別で標準化したパーセンテージ) がこの化合物に反応した[10]。
- ✓ レビューが Int. J. Toxicol. に掲載されている[203]。
- ✓ Seite-Bellezza らは、19 歳のパン菓子職人の症例について、Myroxylon pereirae(MP)、Cinnamaldehyde、Benzaldehyde (5% pet.) への即時反応が起こり、数時間で治まったことを報告しており、それは患者の経歴と一致していた[204]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.45 Camphor (CAS RN : 76-22-2, 464-49-3)

2.4.45. Camphor (CAS RN : 76-22-2, 464-49-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 英国では、Earex® 点耳薬を適用した後に、精製 Camphor oil (10% pet.) によるアレルギー性接触皮膚炎を起こした症例が報告された[205]。
- ✓ アジア起源の液体発赤剤の適用が原因で、58 歳の患者がアレルギー性接触皮膚炎となった。この原料により、Camphor (「Alcanfor」、10% pet.) のパッチテストで陽性の結果を示した[206]。
- ✓ 米国では、「Vics VapoRub」が原因で接触皮膚炎を起こした症例が報告されている[207]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.46 beta-Caryophyllene (CAS RN : 87-44-5)

2.4.46. beta-Caryophyllene (CAS RN : 87-44-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究では、1606 人の連続患者で 0.6%が Caryophyllene (5% pet.) にパッチテストで陽性反応を示した[17]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ beta-Caryophyllene は空気ばく露で自動酸化する。主な酸化生成物である Hydroperoxide は非常に不安定で、感作力の低いエポキシドをすぐに形成するため、自動酸化によるアレルギー活性の増加は比較的低い[208]。
- ✓ 多施設共同研究では、1511 人の連続患者のうち、0.5%が酸化された beta-Caryophyllene (3.0% pet.) に対して陽性反応を示すことが確認された[4]。このうち、2 人の患者 (0.1%) が主要な酸化生成物 (Caryophyllene 酸化物) (3.9% pet.) に反応した。

2.4.47. Carvone (CAS RN : 99-49-0, 6485-40-1, 2244-16-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 歯磨き粉に含まれる **L-Carvone** によるアレルギー性接触口唇炎の症例が報告されている[209], [210], [211]。
- ✓ 以前の研究では、**L-Carvone** (5% pet.) についてもパッチテストを行った連続患者 541 人のうち 15 人 (2.8%) が陽性反応を示したが、これはキク科混合物に対するパッチテスト結果が陽性であることと関連しており、ほとんどが臨床的に関連がないと考えられていた。より低い濃度 (2% 及び 1% pet.) で再検査したところ、検査を受けた 8 人の患者のうち 2 人だけが陽性であった[212]。
- ✓ **Carvone** は、通常は風味付けにおいて、アレルゲンとして報告されることがある。**Carvone** の異性体は、ミント又はライ麦の風味と香りである。
- ✓ **Carvone** に対するパッチテストで陽性反応を示し、頭部に皮膚炎を呈した女性について報告がある。彼女は「ミント」の香りのヘアコンディショナーを使用していたが、この製品の使用をやめると皮膚炎は治まった。製造業者は原料として **Carvone** を認識していなかったが、臨床経過、パッチテストの結果、そして原料リストを確認したところ、これが本アレルギー性接触皮膚炎の症例に関連するアレルゲンであったことを強く示唆している[213]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ **D-Carvone** は Caraway seed oil と Dill oil に 60% までの濃度で存在している。
- ✓ **L-Carvone** は *Mentha spicata* (Spearmint) のオイルの成分である。
- ✓ **R-Carvone** は、自動酸化した **Limonene** 中の二次酸化生成物として同定されている[130]。しかしながら、この酸化混合物中の主要なアレルゲンではなく、酸化 **R-Limonene** に対する既知の接触アレルギーを持つ 30 人の患者のうち、**Carvone** (3% pet.) でテストしたときに反応したのは 1 人だけであった[18]。
- ✓ モルモットでの実験結果では、**R-Carvone** と **S-Carvone** の間に交差反応性はみられなかったが、どちらの enantiomer も同等に強い感作物質であることが判明した[214]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.48 Dimethylbenzyl carbinyl acetate (DMBCA) (CAS RN : 151-05-3)

2.4.48. Dimethylbenzyl carbinyl acetate (DMBCA) (CAS RN : 151-05-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究では、連続患者で 0.2% にパッチテストで陽性反応がみられた [16]。1995 年の Frosch の用量設定のパイロットスタディにおいて、ボルドー及びロンドンでテストを受けた 313 人の連続患者では、DMBCA (1% pet.) に対する陽性反応はみられず、DMBCA 5% pet. に対する陽性反応が 1 件観察された [15]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.49 Hexadecanolactone (CAS RN : 109-29-5)

2.4.49. Hexadecanolactone (CAS RN : 109-29-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2001 年の **Larsen** の研究では、香料成分に対する接触アレルギーと診断されたことのある 178 人の患者のうち 1 人が、この化合物 5% **pet.**でのパッチテストで陽性反応を示した[30]。2005 年の研究では、422 人の連続患者のうち 6 人、すなわち 1.4%が 5%の「Hexadecanolide」に対して陽性反応を示した[59]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.50 Hexamethylindanopyran (CAS RN : 1222-05-5)

2.4.50. Hexamethylindanopyran (CAS RN : 1222-05-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 2002 年の Frosch の研究では、n=3 (0.2%) が 10% Isopropyl myristate でテストした本化合物に対して陽性反応を示した (1 名の患者は希釈液に対して陽性反応を示した) [16]。
- ✓ 2001 年の Larsen の研究では、HHCB 7% pet. でテストしたところ、香料成分に対する既知の接触アレルギーを持つ 178 名の患者で 3.4% の陽性反応が見られた[30]。
- ✓ 2005 年の An の研究では、422 名の連続患者中 5 名、すなわち 1.2% が 5% でテストした「Galaxolide 50」に対して陽性反応を示した (試験濃度 2% pet.) [59]。
- ✓ 1985 年の DeGroot の研究では、25% の HHCB パッチテスト製剤を使用した 179 名の患者中 3 名 (1.7%) の陽性反応を確認した[12]。
- ✓ 1995 年の Frosch の用量設定のパイロットスタディにおいて、ストックホルムでテストを受けた 100 人の連続患者では、1% 及び 5% pet. の「Galaxolide 50®」に対する陽性反応は観察されなかった[15]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ SCCS の以下の意見書において、本物質に対する言及がある。(0403/00 - Opinion concerning Hexahydro-hexamethyl-cyclopenta (gamma)-2-benzopyran (HHCB)、0610/02 - Opinion on Hexahydro-hexamethyl-Cyclopenta (gamma)-2-Benzopyran (HHCB) (no restrictions))
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2.4.51. Menthol (CAS RN : 1490-04-6, 89-78-1, 2216-51-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 4 年以内に様々な口腔内症状や苦情の診断検査のために歯科から紹介された 512 人の患者のうち、10 人の患者が D4 で Menthol (5% pet.) に対してパッチテストで陽性 (+ ~++) 反応を示し、そのほとんどが Peppermint 含有口腔製品の使用を中止した後、劇的な改善が報告された[215]。
- ✓ Santucci (1987) の研究では、フレグランスミックス I に陽性の 63 人の患者のうち、1 人がパッチテストで Menthol (5% pet.) に対して陽性反応を示した[8]。
- ✓ 2010 年の IVDK (ドイツ皮膚科情報ネットワーク) の研究では、Menthol (1% pet.) でテストした 1147 人の患者中 1 人が Menthol に対して弱い陽性反応を示した[10]。
- ✓ 腰痛用の Flurbiprofen を用いた経皮治療システムで「Peppermint と Menthol」に接触アレルギーを起こした症例が報告されている[216]。
- ✓ Menthol (2% pet.) あるいは Peppermint oil (5% pet.) を適用後に、繰り返し陽性のじんましん反応がみられたことで診断的に証明された、様々な Menthol 含有製品によって引き起こされた鼻炎の症例が報告されている[217]。
- ✓ Menthol による喘息の症例が、喘息やその他のアレルギーの病歴のない 40 歳女性で報告されている。過去 2 年間、患者は歯磨き粉やキャンディー等の Menthol 入り製品にさらされると、呼吸困難、喘鳴、鼻の症状を呈していた。病因はばく露歴から示唆され、皮膚テストと Menthol による気管支刺激によって診断が確定した。患者は Menthol とその誘導体を避けることで症状のコントロールを達成した[218]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Menthol は Peppermint oil 等のいくつかの精油の成分であり、上記の症例報告では原因アレルゲンとして特定されている。
- ✓ 4 つの立体異性体が知られている。天然 Menthol は L 型 (CAS RN : 2216-51-5) として存在し、市販品は DL 型 Menthol (CAS RN : 1490-04-6) である。D 型は CAS RN : 89-78-1、ラセミ体は CAS RN : 15356-70-4 である。光、空気、熱に敏感である[50]。
- ✓ L-Menthol と Menthol (異性体未指定) は、「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。
- ✓ 「Menthol」[219]、D-Menthol[220]、L-Menthol[221]、DL-Menthol[222]、Menthol ラセミ体[223]に関する RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である。
- ✓ CIR (化粧品成分審査委員会) 専門家パネルレビューが入手可能である[224]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.52 Trimethylcyclopentenyl Methylisopentenol (CAS RN : 67801-20-1)

2.4.52. Trimethylcyclopentenyl Methylisopentenol (CAS RN : 67801-20-1)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Larsen (2001) の研究では、香料成分に対する既知の接触アレルギーを持つ 178 人の患者中 1 人が MTCP 5% pet. に対してパッチテストで陽性反応を示した[30]。
- ✓ An (2005) の研究では、422 名の連続患者中 12 名、すなわち 2.8%が 5%でテストした Ebanol に対して陽性反応を示した[59]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.53. Salicylaldehyde (CAS RN : 90-02-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 744 人の連続患者のうち 40 人に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果 (1999、英国シェフィールド)、Salicylaldehyde に対する陽性反応が 1 件観察された [225]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストをしたところ、n=1 (0.1%) が Salicylaldehyde (2% pet.) に対する陽性反応を示した [31]。
- ✓ IVDK (2010、ドイツ皮膚科情報ネットワーク) の研究では、パッチテストを受けた 2,729 人の患者中 0.48% (95%信頼区間 : 0.18–0.79%、年齢と性別で標準化したパーセンテージ) が本化合物に反応した [10]。
- ✓ Bruze と Zimerson による以前の研究では、Phenol と Formaldehyde をベースとする合成樹脂に含まれる「単純 Methylol phenols」と Salicylaldehyde の間に交差反応が起こる可能性があることを指摘している [226]。
- ✓ イボ除去剤の使用により Resorcinol に感作された 24 人の患者の中で、Salicylaldehyde に対する陽性反応が 2 件観察された [227]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Salicylaldehyde は alicyclic acid の他の誘導体とともに、ヤナギやポプラ等のいくつかの木の樹皮に含まれており、これにばく露することでアレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある [228]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.54 alpha-Santalol (CAS RN : 115-71-9)

2.4.54. alpha-Santalol (CAS RN : 115-71-9)

【SCCS2012】臨床データ

beta-Santalol の項目を参照のこと。

(1) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 予防原則 (precautionary principle) に従い、両方の isoform (レポートでは区別されないことが多い) は 1 つとして扱われ、ヒトにおける確立された接触アレルゲンとみなされる。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.55 beta-Santalol (CAS RN : 77-42-9, 11031-45-1)

2.4.55. beta-Santalol (CAS RN : 77-42-9, 11031-45-1)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ RIFM (国際香粧品香料協会) レビューは、alpha-Santalol[229]と Santalol (CAS RN : 11031-45-1) [230]について入手可能である。
- ✓ RIFM のレビューでは、日本の研究を引用している。1979 年 4 月から 1990 年 8 月までに、合計 3,123 人の男女の患者が、Santalol (2% pet., alpha beta の特定なし) のパッチテストを受けた。反応は 3,123 人中 47 人 (1.5%) の患者に見られた。1979 年から 1990 年までの陽性反応の発生率は 1.5%であった。観察された反応の発生率は、パッチテストの初期の期間の方が後期よりも高かった[231]。
- ✓ RIFM レビューでは、他の日本の研究も引用されている。ベースクリーム又は 99%エタノールに 0.05–0.5%の Santalol (Santalol1 と特定) でパッチテストを実施した。パッチは 1cm² のリントの上に 2cm² のセロハン紙を置いたものから構成され、4cm² の絆創膏で覆ったものである。パッチは背中、前腕、上腕の内側に 24–48 時間貼付した。全参加者 427 人のうち 15 人の患者に反応があり、10 人の患者に疑わしい反応がみられた。214 人の患者で Santalol の 2 番目のサンプル (Santalol2 と特定) のテストが実施された。3 人の患者で反応があり、6 人の患者で疑わしい反応がみられた[232]。
- ✓ 中部日本接触皮膚炎研究グループ (MJDCRG) は、顔面皮膚炎患者を対象に、様々な香料を用いて 6 年間 (1976–1981 年) パッチテスト研究を実施した。1979 年には、合計 327 人の患者が、White petrolatum(白色ワセリン)中 10%、2%、1%濃度の alpha 及び beta-Santalol の混合物でテストされた。10%、2%、1%の濃度でテストを受けた 327 人の患者のうち、それぞれ 1.5%、0.6%、0.6%に反応が見られた[233]。
- ✓ Goossens (1997) の研究では、111 人の患者中 5 人が「Santalol (10% pet., alpha beta の特定なし)」に陽性反応を示し、全員が他の香料アレルゲンにも感作されていた[119]。
- ✓ Larsen (2001) の研究では、2-Methyl-5-(2,3-dimethyl tricyclo [2.2.1.0(2,6)] hept-3-yl-2-pentenol (alpha型) 及び2-Methyl-5-(2-methyl-3-methylenebicyclo [2.2.1] hept-3-yl-2-penten-1-ol (beta型) (5% pet., CAS RNは未指定) によるパッチテストで、香料成分に対する接触アレルギーが判明している178人の患者中合計2人が陽性反応を示した[30]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 混合物には CAS RN はない。alpha 型の CAS RN : 115-71-9、beta 型の CAS RN : 37172-32-0 (この番号は trans-beta-Santalol) である。過去 2 回の IFRA (国際香粧品香料協会) の調査 (合計 8 年間) では、これらの物質の使用は報告されていない (2010 年 Anne Marie Api 私信)。
- ✓ 予防原則 (precautionary principle) に従い、両方の isoform (レポートでは区別されな

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.55 beta-Santalol (CAS RN : 77-42-9, 11031-45-1)

いことが多い) は 1 つとして扱われ、ヒトにおける確立された接触アレルゲンとみなされる。

2.4.56. Sclareol (CAS RN : 515-03-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 古い RIFM (国際香粧品香料協会) レビュー[196]があり、Sclareol の異なるサンプルを用いたいくつかのヒト **maximisation** 試験が報告されており、一部陽性、一部陰性の結果が得られている。
- ✓ より最近の RIFM レビュー[234]が入手可能であり、臨床データは引用されていないが、複数の **maximisation** 研究が引用されており、そのうちの 1 つは数人のボランティアで陽性であったが、これは明らかに不純物によるものであった。
- ✓ SCCP Opinion on Sclareol (sensitization only) (0986/06)
(http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_056.pdf)

2.4.57. Terpineol (CAS RN : 8000-41-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) レビューが利用可能[235]で、陰性のヒトへの誘導研究、0.05%–0.5%の Terpineol (クリームベースや Ethanol 中) で 312 人の患者の中 4 人が陽性であった臨床研究、そして限られた規模の 2 件の陰性の臨床研究が引用されている。
- ✓ 1995 年の Frosch の用量設定のパイロットスタディにおいて、ベルファスト (英国) でテストを受けた 100 人の連続患者では、1%及び 5% pet. の Terpineol に対する陽性反応はみられなかった[15]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。

2.4.58. alpha-Terpineol (CAS RN : 10482-56-1, 98-55-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 特に(-)-alpha-Terpineol について、皮膚感作性に関して「データは入手できない」と記載した RIFM (国際化粧品香料協会) レビュー[236]が入手可能である。
- ✓ alpha-Terpineol についての別の RIFM レビューが入手可能である[237]。
- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 人の連続患者中 1 人が alpha-Terpineol (5% pet.) に対して陽性反応を示したが、11 人の患者は疑わしい反応を示した[17]。
- ✓ DeGroot (1985) の研究では、15%の Terpineol (混合異性体) パッチテスト製剤を使用した 179 人の患者に陽性反応は確認されなかった[12]。
- ✓ Santucci (1987) の研究[8]では、フレグランスミックス I に陽性の 63 人の患者中 2 人が alpha-Terpineol (5% pet.) に対してパッチテストで陽性反応を示した。ポルトガルの臨床シリーズは、Turpentine oil への接触アレルギーと診断された 30 人の患者に対して純粋な terpene のシリーズを用いて実施された。30 人の患者中 3 人が alpha-Terpineol に陽性反応を示した[158]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Terpineol (異性体の混合物)、Pinene の項の Turpentine oil に関するコメントも参照のこと。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.59 Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes (CAS RN : 54464-57-2)

2.4.59. Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes (CAS RN : 54464-57-2)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、連続した 1,855 人の患者のうち 0.2%がこの化合物（商品名：「Iso E. Super」、5% pet.）に反応した[16]。また、Frosch (1995) の用量決定試験研究では、ボルドーとロンドンで連続した 313 人の患者を対象に試験した 1%及び 5% pet.の「Iso E Super®」に対して 1 件ずつの陽性反応が観察された[15]。Larsen (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが既知の 178 人の患者において、1.7%の陽性反応（5% pet.）が得られた[30]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ CosIng では、異性体の混合物「1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one; 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,5,5-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one; 1-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one; 1-(1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one」(CAS RN : 544 64-57-2/ 54464-59-4/ 68155-66-8/ 68155-67-9) となっている。
- ✓ 「トップ 100」物質である（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.60 Trimethyl-benzenepropanol (Majantol) (CAS RN : 103694-68-4)

2.4.60. Trimethyl-benzenepropanol (Majantol) (CAS RN : 103694-68-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Larsen (2002) の研究では、Majantol (濃度は不記載、他では 5% pet. と報告されている) は、香料成分に対する接触アレルギーの既知のある患者の 3.2% に PT 陽性反応を引き起こした。IVDK による後の研究では、連続した 0.5% (95%信頼区間: 0.3-0.7%) の患者が Majantol (5% pet.) に対して陽性反応を示した[238]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、n=2189 の連続患者で Majantol を試験し、0.36% (95%信頼区間: 0.12-0.60%) の陽性反応を示した。n=4972 人の患者を対象として行われた特別なシリーズにおいては、0.76% (95%信頼区間: 0.49-1.03%、標準化) の陽性反応が得られた[10]。英国のコペンハーゲンで行われた最近の研究では、722 人の患者のうち 6 人にこの化合物が陽性であった。このうち 2 人は Symrise 社が以前に供給したもので、4 人は Allmiral/Hermal/Trolab 社が後に代わりに供給したものであった。製造工程が異なる Majantol の各ロットで得られた陽性比率に有意差はなかった[239]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.61. Vanillin (CAS RN : 121-33-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 範囲を拡大した香料系における連続患者 744 人中 40 人のパッチテスト検討では、Vanillin に対する陽性反応が 1 件観察された[225]。Wöhrl (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを実施したところ、Vanillin (10 %pet.) に対して n=1 (0.1%) の陽性反応が認められた[31]。IVDK (2010) の研究では、10% pet.検査で 4377 人の患者の n=10、すなわち 0.19% (95%信頼区間 : 0.07-0.32%、年齢と性別で標準化したパーセンテージ) が反応した[10]。
- ✓ MPR に陽性反応を示した n=102 人の患者において、この天然混合物の 19 の化合物が検査され、このうち Vanillin に陽性反応を示したものはなかった[240]。Propolis に対する接触アレルギーの患者 21 人のうち、2 人は Vanillin (10% pet.) にも反応した[241]。Vanilla の唇用軟膏を塗布した後に (口唇周囲) 口唇炎を再発した 13 歳の少女は、この軟膏 (Vanilla、10% pet、天然エキスか Vanillin か不明) 及び MPR に強い陽性反応を示した[242]。Trattner / David は、Vanillin に陽性反応を示した連続患者 641 人中 1 人を同定した[53]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Vanillin は発酵後の *Vanilla planifolia* 果実、Styrax、Clove oil、potato、Myroxylon pereirae 樹脂を含む木材等に含まれる[50]。現在、Vanillin は Eugenol、Guajakol、製紙から出る Lignin 残渣から合成されているが、天然素材の微妙な香りと味は完全には実現されていない[50]。
- ✓ Vanillin は「トップ 100」の物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.62 Cananga Odorata Flower Extract (CAS RN : 83863-30-3)、Cananga Odorata Flower Oil (CAS RN : 8006-81-3, 68606-83-7)、Ylang Ylang Oil (CAS RN : 93686-30-7)

2.4.62. Cananga Odorata Flower Extract (CAS RN : 83863-30-3)、Cananga Odorata Flower Oil (CAS RN : 8006-81-3, 68606-83-7)、Ylang Ylang Oil (CAS RN : 93686-30-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

【Ylang-ylang oil】ISO 4720 : 2009 命名法 : Cananga Odorata (Lam.) Hook. f. et Thomson forma genuine.

- ✓ Larsen (2002) の研究では、合成 Ylang-ylang oil は、香料成分による接触アレルギーの既知の患者 218 人に 6.4%の陽性反応を引き起こした[108]。
- ✓ 日本の研究において、M. Sugawara らは、1971 年から 1989 年にかけて、Ylang-ylang oil (5% pet.) に陽性反応を示す患者の割合が有意に減少していることを指摘し、化粧品による皮膚炎患者全体では、1,438 人中 176 人 (12.2%、95%信頼区間 : 10.6-14.0%) が陽性であった[243]。
- ✓ Frosch (2002) の研究では、ylang-ylang oil の 2 つのフラクション (I と II) が別々にテストされ、各 10% pet. で評価した。フラクション I は 2.6%、フラクション II は 2.5% の陽性反応を示した (併用反応に関するデータはない) [17]。
- ✓ 1,825 人の連続検査患者を対象とした de Groot (2000) の研究では、Ylang-ylang oil (4% pet.)」で検査したパッチテスト反応が 18 例で陽性であった[13]。
- ✓ 化粧品による皮膚炎が疑われる患者 1,483 人を対象とした Sugiura (2000) の研究では、Ylang-ylang oil (5% pet.) によるパッチテストにて陽性反応が 0.8%観察された [94]。Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者に Ylang-ylang oil (2% pet.) で 13.4%の陽性反応を認めた[244]。
- ✓ Belsito (2009) の研究[69]では、Ylang-ylang oil に対する陽性反応は 0.6%であった。その後の NACDG (2009) の研究では、Ylang-ylang oil (2%) でパッチテストを行った 4,434 人の患者で 1.5%の陽性反応が確認された[70]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、3,175 人の連続検査患者において 2.5%の陽性反応がみられ、2155 人の特別な検査患者において 3.9%の陽性反応がみられた[10]。スペインのアリカンテで行われた研究では、選抜された 86 人の患者が、範囲を拡大した香料のシリーズでパッチテストを受け、n=12 人が Ylang-ylang oil に、3 人が Cananga oil に陽性反応を示した[46]。

【Cananga oil】ISO 4720 : 2009 命名法 : Cananga Odorata (Lam.) Hook. f. et Thomson forma macrophylla. cananga oil (ISO 標準 3523 : 2002 あり)

- ✓ Cananga oil は、Cananga odorata (DC.) Hook f. et Thomson subsp. macrophylla (Annonaceae) の花から水蒸気蒸留によって製造される。組成は「Ylang-ylang III」に似ているが、Caryophyllene の含有量が高い (30–40%)。Cananga oil はほとんどジャワ島でのみ産出され、年間生産量は約 50 トンである。この油は主に石鹸用香料に使用され、ester 含量が低いため Ylang-ylang oil よりも安定している。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.62 Cananga Odorata Flower Extract (CAS RN : 83863-30-3)、Cananga Odorata Flower Oil (CAS RN : 8006-81-3, 68606-83-7)、Ylang Ylang Oil (CAS RN : 93686-30-7)

- ✓ Sugiura ら (2000) の研究では、5% pet.検査で 1.1%の陽性反応を示した[94]。すでに引用した同じポルトガルの研究[244]で言及されている Cananga oil (2% pet.) では 10.4%の陽性反応を示した。また、An (2005) の研究では、連続した 422 人の患者のうち 5 人、すなわち 1.2%が、2%濃度の Cananga oil に陽性反応を示した[59]。

【Studies with both oils】 (混合油での研究)

- ✓ Goossens (1997) の研究では、111 人中 3 人が Ylang-ylang oil (5% pet.) に、4 人が Cananga oil (5% pet) に陽性であった。いずれも他の香料アレルゲンに感作された患者であった[119]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、いずれも 2% pet.テストで、200 人の患者のうち 1 人が Cananga oil に、4 人が Ylang-ylang 精油に陽性反応を示した[152]。後に行われた Rudzki (1986) の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者において、Cananga 精油に 10 人 (11.6%)、Ylang-ylang 精油に 8 人 (9.3%) の陽性反応が見られた[153]。
- ✓ 中山ら (1974、[245]の後) は、183 人の患者において、Cananga oil に対して強陽性：11 人、弱陽性：15 人 Ylang-ylang oil に対してそれぞれ 9 人、16 人 (試験濃度不明) の反応を認めた。
- ✓ 多くの症例報告は、職業的接触と感作の可能性を強調している。感作の可能性を強調している[246], [247]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

【Ylang-ylang oil】

- ✓ 精油組成は、ISO 標準 3063 : 2004 で規格化されている。Ylang-ylang oil は、Cananga (Cananga odorata (DC.) Hook f. et Thomson subsp. genuina (Annonaceae)) の摘みたての花を水蒸気蒸留して得られ、主にマダガスカルとコモロ諸島で生産されている。段階的に蒸留時間の長さにより 4 つの画分が採取され、"エキストラ"、"I"、"II"、"III"と呼ばれており、様々なオイルの組成は蒸留時間によって異なる。最初の画分には、p-Cresyl methyl ether (5–16%)、Methyl benzoate (4–9%)、(-)-Linalool (7–24%)、Benzyl acetate (5.5–17.5%)、Geranyl acetate (2.5–14%) 等の強い香りの成分が最も多く含まれているが、その他の画分には、Caryophyllene、Germacrene-D、(E,E)-alpha-Farnesene 等の sesquiterpene hydrocarbon が多く含まれている (「画分 III」では 70% 超)。
- ✓ Cresol、Eugenol、Isoeugenol 等の成分は、低濃度であるが、香りとしては重要である [154]。画分 I 及び II で観察された最大濃度は次のとおりである：
Germacrene-D (28%)、(E,E)-alpha-Farnesene (21%)、Caryophyllene (17%)、Linalool (I : 19.0%、II : 9.5%)、Benzyl benzoate (8.0%)、Farnesol (4.0%)、Benzyl salicylate (4.0%)、(E,E) - Farnesyl acetate (3.5%)、Geraniol (2.5%)、Isoeugenol

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.62 Cananga Odorata Flower Extract (CAS RN : 83863-30-3)、Cananga Odorata Flower Oil (CAS RN : 8006-81-3, 68606-83-7)、Ylang Ylang Oil (CAS RN : 93686-30-7)

(0.8%)、Benzyl alcohol (0.5%)、Eugenol (0.5%)、p-Cresyl methyl ether (I : 5.0%、II 3.5%)、Methyl benzoate (I : 5.5%、II : 3.5%)、Benzyl acetate (I : 10.0%、II : 5.0%)、Geranyl acetate (I : 15.0%、II : 12.0%) [10]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.63 Cinnamomum Cassia Leaf Oil (CAS RN : 94961-46-6 [invalid], 8007-80-5)、
Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil (CAS RN : 84649-98-9)

2.4.63. Cinnamomum Cassia Leaf Oil (CAS RN : 94961-46-6 [invalid], 8007-80-5)、 Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil (CAS RN : 84649-98-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者のうち 2 人が Cassia 精油 (2% pet.)、に対して陽性反応を示した[152]。その後 1986 年の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者を対象に、n=24 (27.9%) が Cassia 精油 (2% pet.) に対して陽性反応を示した[153]。
- ✓ 32 歳のスペイン人理学療法士が、「Balsam from ash extract」クリームを使用した後、水疱性手皮膚炎を発症した。理学療法の結果、このクリーム、フレグランスミックス I、Eugenol、及びクリーム中 2 つの成分である「
- ✓ Cinnamon oil」(0.5% pet.) と Clove oil (1% pet.) に対して陽性反応を示した[248]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 標準 4720 : 2009 による命名法 : Cinnamomum tsumu Helms, syn. Cinnamomum cassia auct. 及び Cinnamomum zeylanicum Blume syn. Cinnamomum verum J. Presl。
- ✓ Cassia oil (Chinese cinnamon oil) は、Cinnamomum aromaticum Nees (C. cassia Blume、クスノキ科) の葉、小枝、樹皮を水蒸気蒸留して得られ、Cinnamomum bark oil (下記参照) とは対照的に、Cassia oil には主成分の Cinnamaldehyde (70-88%) に加えて、2-Methoxycinnamal (3-15%) が含まれている。Cassia oil は主にソフトドリンクの風味付けに使用され、年間生産量は数百トンである[154]。Cassia oil, Chinese type (Cinnamomum aromaticum Nees, 別名 Cinnamomum cassia Nees ex Blume) には、ISO 標準 3216 : 1997 が存在する。
- ✓ Cinnamomum bark oil (Cinnamomum zeylanicum bark oil) は、クスノキ科のセイロン産 Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) の樹皮から抽出した揮発性油で、主に Cinnamaldehyde (例えば 50-60%) と、それより少量の Eugenol (4-8%)、Phellandrene 等 が 含 ま れ て い る [154] (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/75370>)。Oil of cinnamon leaf, Sri Lanka type (Cinnamomum zeylanicum Blume) については、ISO 標準 3524 : 2003 が存在する。
- ✓ Cinnamomum cassia leaf oil は、クスノキ科の Chinese cinnamon oil (Cinnamomum cassia (L.)) の葉と小枝から水蒸気蒸留で得られる揮発性油であり、80% の Eugenol が含まれている (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/75368>、最終アクセス 2009-11-16)。同様に、Cinnamomum zeylanicum Blume (C. verum J.S. Presl) の葉から水蒸気蒸留で得られる Cinnamon leaf oil にも、70-83% の Eugenol が含まれている[154]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.64 Citrus Aurantium Amara Flower Oil (CAS RN : 8016-38-4, 68916-04-1)、Citrus Aurantium Amara Peel Oil (CAS RN : 72968-50-4)

2.4.64. Citrus Aurantium Amara Flower Oil (CAS RN : 8016-38-4, 68916-04-1)、Citrus Aurantium Amara Peel Oil (CAS RN : 72968-50-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者に neroli oil (2% pet.) を投与したところ、6.6%の陽性反応が見られた[244]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者のうち 3 人が Bitter orange oil (2% pet.) に対して陽性反応を示した[152]。1986 年の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者を対象に、n=2 (2.3%) が Bitter orange oil (2% pet.)、に対して陽性反応を示した[153]。
- ✓ IVDK (2010) 研究では、特別な条件下で検査された 6,220 人の患者のうち 0.7%が陽性反応を示した[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 規格 (ISO 4720 : 2009) による命名法 : *Citrus aurantium* L.、別名 *Citrus amara* Link、別名 *Citrus bigaradia* Loisel、別名 *Citrus vulgaris* Risso。
- ✓ Citrus Aurantium peel oil expressed は、ミカン科の Sour Orange (*Citrus aurantium*) の新鮮な果皮から搾った精油。この製油には、Limonene (約 90%)、Citral、Decanaldehyde、Methyl anthranilate、Linalool、Terpineol が含まれている (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/41394>)。
- ✓ Sweet orange oil [154]と比較して、aldehyde 含有量は低く、ester 含有量 (Linalyl 及び Geranyl acetate 等) は高くなっており、neroli は主にアルコール飲料の風味付けに使用される。
- ✓ neroli oil で観察された最大濃度は以下の通りである : Linalool (44%)、Limonene (18%)、beta-Pinene (17%)、Linalyl acetate (15%)、trans-beta-Ocimene (8%)、Geranyl acetate (5%)、trans-Nerolidol (5%)、(E,E)-Farnesol (4%)、Myrcene (4%)、Farnesol (4.0%)、Geraniol (3.5%)、Citral (0.3%) [10]。

2.4.65. Citrus Bergamia Peel Oil Expressed (CAS RN : 89957-91-5, 8007-75-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者のうち 3 人が Bergamot 精油 (2% pet.) に陽性反応を示した[152]。その後の Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 86 人が Bergamot 精油 (2% pet.) に陽性反応は見られなかった[153]。
- ✓ Santucci 1987 の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 63 人のうち 2 人が Bergamot 精油 (2% pet.) に陽性 PT 反応を示した[8]。
- ✓ Zacher と Ippen の症例報告では、Bergamot 精油によるアレルギー性接触皮膚炎の患者 2 人が報告されている[249]。1 人は香水工場の労働者で、もう 1 人は化粧品的一般使用によって感作が見られた。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Citrus bergamia (Risso et Poit.)、別名 Citrus aurantium L. subsp. bergamia (Wight et Arnott) Engler。
- ✓ Citrus Bergamia Peel Oil Expressed は、ミカン科の Bergamot (Citrus bergamia risso) の果皮から抽出した精油である。L-Linalyl acetate 35–45%、Linalool、D-Limonene、DL-Limonene、Bergaptene 約 6%が含まれている (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/41398>)。
- ✓ Surburg/Panten によれば、Linalyl acetate 22–36%、Linalool 3-15%、Geranial 0.25-0.5%、Cital 1%、terpene 含有量は比較的 low 25–50%である[154], [156]。HPLC による Bergaptene 含有量は 0.18–0.38%である[154]。
- ✓ イタリア、ブラジル、スペイン、コートジボワールの年間生産量は 100–150 トンであり、イタリア産 Bergamot oil (*Citrus aurantium* L. subsp. bergamia (Wight et Arnott) Engler) については、ISO 規格 : ISO 3520 : 1998 が存在する。

2.4.66. Citrus Limonum Peel Oil Expressed (CAS RN : 84929-31-7, 8008-56-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者に Lemon oil (2% pet.) を投与したところ、4.5%の陽性反応が見られた[244]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者でパッチテストを実施したところ、Lemon oil (2% pet.) に対して n=2 (0.3%) の陽性反応が見られた[31]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、Lemon 精油 (2% pet.) に対して 200 人の患者のうち 1 人の陽性反応が見られた[152]。その後の Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 86 人を対象において、Lemon 精油 (2% pet.) に対して n=2 (2.3%) の陽性反応が見られた[153]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、特別な条件下で検査された 6467 人の患者のうち 0.3%に陽性反応が確認された[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ IISO 4720 : 2009 命名法 : Citrus limon (L.) Burm. f.
- ✓ Lemon oil 中の最大濃度は以下の通りである : Limonene (80%)、beta-Pinene (16.5%)、gamma-Terpinene (12%)、Citral (3.0%)、Geranial (2.0%)、Neral (1.2%)、beta-Bisabolene (0.9%)、Geranyl acetate (0.7%)、Neryl acetate (0.6%)、Linalool (0.3%)、Geraniol (0.2%) [10]。
- ✓ Lemon oil (Citrus limon (L.) Burm. f.) には ISO 規格が存在する (ISO855 : 2003)。
- ✓ Lemon oil の成分はレモンの品種と原産国によって異なる。引用文献[154]の Table3 を参照。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.67 Cymbopogon Citratus Leaf Oil (CAS RN : 89998-14-1)、Cymbopogon Schoenanthus Oil (CAS RN : 8007-02-1, 89998-16-3)

2.4.67. Cymbopogon Citratus Leaf Oil (CAS RN : 89998-14-1)、Cymbopogon Schoenanthus Oil (CAS RN : 8007-02-1, 89998-16-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1,606 人の連続した患者を対象とした Frosch (2002) 研究では、Lemongrass oil (East India) (CAS RN : 8007-02-1) (2% pet.) でパッチテストした患者に対して 1.6% の陽性反応が報告された[17]。744 人の連続患者のうち、40 人に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果、Lemongrass oil に対する陽性反応が 3 件観察された[225]。
- ✓ Wöhrl (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者でパッチテストを実施したところ、Lemongrass oil (2% pet.) に対して n=6 (0.8%) の陽性反応が見られた[31]。
- ✓ IVDK (2001) の研究では、連続検査した 2,435 人の患者で 0.6% の陽性反応が、特別な条件下で検査した 8,445 人の患者では 2.3% の陽性反応が確認された[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Cymbopogon Citratus Leaf Oil は、イネ科の Lemongrass、Cymbopogon citratus (DC., ex Nees) の葉から得られる精油で、Citral (75-85%)、Methyl heptanone、Citronellal、Geraniol、Limonene が含まれている。(<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/39457>)
- ✓ Surburg/Panten の報告では、GC 分析の結果、Neral (31-40%)、Geraniol (40-50%) が得られている[154]。
- ✓ Indian lemongrass oil は、いわゆるインド各地の Lemongrass、Cymbopogon flexuosus (Nees ex Steud.) Stapf から得られ、GC による含有量は : Neral (25–35%)、Geraniol (35–47%) であった[154]。
- ✓ Cymbopogon Schoenanthus Oil は、新鮮な Lemongrass (Cymbopogon schoenanthus (L.)、Poaceae) から水蒸気蒸留して得られる揮発性オイルである (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/75419>)。
- ✓ 引用文献[10]によると、Lemongrass oil 中の最大観測濃度は次のとおり : Citral (85.0%)、Geraniol (7.0%)、Limonene (4.0%)、Geranyl acetate (2.2%)、Caryophyllene (1.6%)、trans-Isocitral (1.4%)、6-Methylhept-5-en-2-one (1.3%)、酸化 Caryophyllene (1.2%)、4-Nonanone (1%)、Citronellol (0.8%)、Eugenol (0.3%)、Linalool (0.2%) [164]。
- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) による LLNA 研究では、使用された Lemongrass oil には、供給者の分析にて、Citral (68.8%)、Limonene (6.7%)、Geraniol (6.1%)、Geranyl acetate (2.2%)、Caryophyllene (1.6%)、trans-Isocitral (1.4%)、6-Methylhept-5-en-2-one (1.3%)、酸化 Caryophyllene (1.2%)、Nonanone (1%) が含まれていると報告され、EC3 値は 6.5% と計算された[164]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.68 Eucalyptus Spp. Leaf Oil (CAS RN : 92502-70-0)、Eucalyptus Oil (CAS RN : 8000-48-4)

2.4.68. Eucalyptus Spp. Leaf Oil (CAS RN : 92502-70-0)、Eucalyptus Oil (CAS RN : 8000-48-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 218 人の香料過敏症患者を対象とした研究では、1.8%が Eucalyptus oil (10% pet.) に陽性反応を示した[108]。744 人の連続患者のうち 40 人に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果、Eucalyptus oil に対する陽性反応が 1 件見られた[225]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者に対するパッチテストの結果、Eucalyptus oil (2% pet.) に対して n=4 (0.6%) の陽性反応が見られた[31]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者のうち 3 人が Eucalyptus 精油 (2% pet.) に対して陽性反応を示した[152]。その後の Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 86 人を対象に、Eucalyptus 精油 (2% pet.) に対して n=1 (1.1%) の陽性反応が見られた[153]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、特別な条件下で検査された 6,680 人の患者のうち 0.2%が陽性反応を示した[164]。
- ✓ あるプロのアスリートでは、2 年間にわたる「鎮痛及び抗炎症クリーム」の使用により ACD が発生したが、これはクリーム中の PT 陽性反応を引き起こした唯一の成分である Eucalyptol (Eucalyptus oil (1% pet.)、25 名の対照は陰性) によるものと考えられた[250]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Eucalyptus globulus Labill.
- ✓ Eucalyptus oil はユーカリ属 (フトモモ科) に属する植物から生産され、原産国であるオーストラリアだけでも約 500 種が存在する。現在、種の特徴を表すために使用されているオイルのうち、商業的に重要なものはほとんど無い[154]。一部の種は 1,8-Cineole (含有量 80–85%) を豊富に含んでいるが、Cineole 含有量の少ない他の種では alpha-Pinene を 10–22%含んでいる。
- ✓ E. citriodora は主に Citronellal (GC で最低 75%) を含み、Citronellol と Isopulegol (それぞれ 5–10%) も含まれている。E. dives は(-)-Piperitone と 15–25%の alpha-Phellandrene を含んでいる[154]。
- ✓ Eucalyptus oil 中の最大濃度は以下の通りである : 1,8-Cineole (58%、精留後 70-80%)、alpha-Pinene (22%)、Limonene (8%)、para-Cymene (5%)、trans-Pinocarveol (5%)、Aromadendrene (10%)、Globulol (2.5%) (後者 2 つの成分の精留後残量はトレース) [164]。
- ✓ Eucalyptus globulus (Eucalyptus globulus Labill.) の原油又は精留油には ISO 規格 : ISO770 : 2002 が存在する。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.68 Eucalyptus Spp. Leaf Oil (CAS RN : 92502-70-0)、Eucalyptus Oil (CAS RN : 8000-48-4)

- ✓ 「トップ 100」物質であり、**R43**（皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり）と分類されている（2010 年 IFRA（国際香粧品香料協会）私信）。

2.4.69. *Eugenia Caryophyllus* Leaf / Flower Oil (CAS RN : 8000-34-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Larsen (2002) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが判明している患者の 19.3%が、Clove bud oil (10% pet.) に陽性反応を示した[108]。744 人の連続患者のうち 40 人に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果、Clove oil に対する陽性反応が 2 件見られた[225]。
- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者が Clove oil (2% pet.) で検査され、13.4%が陽性反応を示した[244]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者でパッチテスト (2% pet.) を実施したところ、1.6%が陽性反応であった[31]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者が Clove 精油 (2% pet.) に陽性反応を示した[152]。その後の Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 86 名を対象に、Clove 精油 (2% pet.) に対して n=12 (13.3%) の陽性反応が認められた[153]。
- ✓ IVDK (2010) 研究では、特別な条件下で検査された 6893 名の患者のうち 1.5%に陽性反応が認められた[10]。
- ✓ 32 歳のスペイン人理学療法士が、「Balsam from ash extract」クリームを使用した後、水疱性手皮膚炎を発症した。理学療法の結果、このクリーム、フレグランスミックス I、Eugenol、及びクリーム中の 2 つの成分である Cinnamon oil (0.5% pet.) と Clove oil (1% pet.) に対して陽性反応が認められた[248]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry syn. *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison。
- ✓ Clove oil の成分に関する ISO 規格は、ISO3141 : 1997、ISO3142 : 1997、ISO3143 : 1997 がある。Clove oil は、Clove の木 *Syzygium aromaticum*(L.) Merr. et L.M. Perry [*Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock ex S.G. Harrison]から生産される。
- ✓ Clove のつぼみ、葉、茎の油の含有量は、ほとんど変動なく、GC で 75–92%の Eugenol、2–17%の Caryophyllene、0.2–15%の Eugenyl acetate であると測定されており、特に Eugenyl acetate は、Bud oil に高濃度で含まれていた[154]。他の引用文献[10]によると、構成成分の最大濃度は以下の通りである：
Eugenol 92.0%、Caryophyllene 17%、Eugenyl acetate 15%、Isoeugenol 0.5%。
- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) による LLNA 研究では、使用された Clove leaf oil には、Eugenol 85.3%、Caryophyllene 9.9%、alpha-Humulene 2.2%が含まれていると供給者の分析にて報告されており、EC3 値は 7.1%と計算された[164]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.70 Jasminum Grandiflorum Flower Extract (CAS RN : 84776-64-7)、Jasminum Officinale Flower Oil (CAS RN : 90045-94-6)、Jasminum Officinale Oil (CAS RN : 8022-96-6)

2.4.70. Jasminum Grandiflorum Flower Extract (CAS RN : 84776-64-7)、Jasminum Officinale Flower Oil (CAS RN : 90045-94-6)、Jasminum Officinale Oil (CAS RN : 8022-96-6)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 人の連続した患者のうち 1.2% が Jasmine absolute に対して陽性反応を示し、テスト濃度は 5% pet. であった[17]。
- ✓ deGroot (2000) の研究では、1,825 人の連続した患者のうち 13 人が合成 Jasmine に対して陽性反応を示した[13]。
- ✓ Larsen (1977) の初期の研究では、20 人の香料に敏感な患者のうち 18 人が合成 Jasmine (10% pet.) に反応し[33]、7 人が Jasmine absolute (10% pet.) に反応した。これらはすべて合成香料に対しても陽性であった。
- ✓ 名古屋 (日本) で行われた Sugiura (2000) の研究では、化粧品性皮膚炎の疑いでパッチテストを受けた 1,483 人の患者のうち 1% が陽性反応を示し、テスト濃度は 5% pet. であった[94]。
- ✓ Larsen (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが判明している 178 人の患者を対象に、Jasmine absolute (10% pet.) に対する陽性反応が 16.9% であることが確認された[30]。
- ✓ An (2005) の研究では、連続 422 人の患者のうち 5 人 (1.2%) が Jasmine officinale oil (Jasmine absolute, Egyptian) (2% pet.) に対して陽性反応を示した[59]。
- ✓ NACDG の 2009 年の研究では、Jasmine absolute (2% pet.) で検査された 4,447 人の患者のうち 1.1% がパッチテスト陽性と判明した[70]。
- ✓ Belsito (2006) の研究では、Jasmine absolute に対する陽性反応は 0.4% であった[69]。
- ✓ Goossens (1997) の研究では、全員が他の香料アレルゲンに感作されていた 111 人の患者のうち 5 人が Jasmine absolute (10% pet.) に陽性であった[119]。
- ✓ Santucci (1987) の研究では、フレグランスミックス I に対して陽性だった 63 人の患者のうち、13 人が Jasmine absolute (2% pet.) にパッチテスト陽性反応を示し、12 人が Jasmine synthetic (2% pet.) に陽性であった。同時反応の量は調べられなかった[8]。
- ✓ Nakayama ら (1974) の研究では、(文献[1]の後)、183 人の患者に対し Jasmine oil (テスト濃度不明) に 19 件の「強い陽性」反応と 25 件の「弱い陽性」反応を見出した。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、連続して検査された 3,668 人の患者で 1.5% の陽性反応が確認され、特別な条件下で検査された 982 人の患者で 1.2% の陽性反応が確認された[155]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選ばれた 86 人の患者が Jasmine absolute でテストされ、3 人が陽性反応を示し、Jasmine synthetic でも 3 人が陽性反応を示した[46]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.70 *Jasminum Grandiflorum* Flower Extract (CAS RN : 84776-64-7)、*Jasminum Officinale* Flower Oil (CAS RN : 90045-94-6)、*Jasminum Officinale* Oil (CAS RN : 8022-96-6)

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ *Jasminum grandiflorum* flower extract は、モクセイ科のスペイン産 Jasmine (*Jasminum grandiflorum* L.) の花から抽出したエキスである。(<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/39752>)
- ✓ *Jasminum officinale* flower oil は、モクセイ科の Jasmine (*Jasminum officinale* L.) の花を分子蒸留して得た精油である。(<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/39754>)。
- ✓ *Jasminum officinale* oil は、モクセイ科の Jasmine (*Jasminum officinale* L.) の花から得られる揮発性油である (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/34776>) ;この後者の抽出物は、Almirall/Hermal/Trolab によってアレルゲンパッチテストの調製に使用されている。
- ✓ Jasmine absolute は、中国とインド産の *J. grandiflorum* (L.) Aiton の花から concrete による溶媒抽出によって得られる。主な揮発性化合物は Benzyl acetate だが、Indole (CAS RN : 120-72-9)、cis-Jasmone (CAS RN : 488-10-8)、Methyl jasmonate (CAS RN : 1211-29-6) 等の微量化合物が、Jasmine 特有の香りに寄与している[154]。
- ✓ 報告されている化合物についての最大濃度は以下の通りである : Benzyl acetate (28%)、Benzyl benzoate (24.0%)、Phytyl acetate (9%)、Isophytol (8.5%)、Phytol (7.4%)、Linalool (7.0%)、Eugenol (4.0%)、Squalene (4%)、Indole (3.5%)、Benzyl alcohol (2.5%)、cis-Jasmone (2.5%)、Methyl linolenate (2.0%)、Methyl palmitate (1.4%)、p-Cresol (1.0%)、cis-3-Hexenyl benzoate (1.0%)、Benzyl salicylate (0.4%)、Jasmin lactone (0.9%)、Methyl jasmonate (0.7%)、Isoeugenol (0.4%) [10], [17]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.71 Juniperus Virginiana Oil (CAS RN : 8000-27-9)、Juniperus Virginiana Wood Oil (CAS RN : 85085-41-2)

2.4.71. Juniperus Virginiana Oil (CAS RN : 8000-27-9)、Juniperus Virginiana Wood Oil (CAS RN : 85085-41-2)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 人の連続患者の 0.6% が Cedarwood oil (Moroccan and Chinese 1:1) (10% pet.) に対してパッチテスト陽性を示した[17]。
- ✓ 皮膚鏡検査用の含侵オイルとして Penaten-baby™ oil を塗布した後、患者は塗布部位に複数の湿疹の斑点を発症したが、原因調査により、オイルは以前 Juniperus virginiana oil に使用されていたボトルに保管されていたことが判明し、パッチテストによって接触感作が検証された[251]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Juniperus virginiana L.
- ✓ Juniperus Virginiana Oil は、ヒノキ科の Red cedar (Juniperus virginiana L.) の果実と葉から得られる揮発性オイルである (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/78070>)。
- ✓ Juniperus Virginiana Wood Oil は、ヒノキ科の Red cedar (Juniperus virginiana L.) の木材と小枝から得られる精油であり、主に (alpha 及び beta) Cedrene 及び Cedrol (Cedar camphor)、Cuparene、Thujopsene、Widdrol (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/39767>) が含まれている[251]。
- ✓ Surburg/Panten によると、GC 分析にて、alpha-Cedrene 22-35%、Thujopsene 10-25%、Cedrol 16-25%の結果を得ている[154]。
- ✓ Cedrus atlantica の情報も参照すること。
- ✓ Cedarwood oil で観察された最大濃度は以下の通りである : alpha-Cedrene (32% v)、Thujopsene (25)、Cedrol (25%)、beta-Cedrene (6%)、Widdrol (5%)、及び Cuparene (微量) である[10]。
- ✓ バージニア産 Cedarwood oil (Juniperus virginiana L.) については、ISO 規格 (ISO4724 : 2004) が、テキサス州 Cedarwood oil (Juniperus mexicana Schiede) については、ISO 規格 (ISO4725 : 2004) が存在する。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.72 Laurus Nobilis Oil (CAS RN : 8002-41-3, 8007-48-5, 84603-73-6)

2.4.72. Laurus Nobilis Oil (CAS RN : 8002-41-3, 8007-48-5, 84603-73-6)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分への接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを実施したところ、Laurel oil (2% pet.) に対して n=4 (0.6%) の陽性反応が認められた[31]。
- ✓ 36 歳のトルコ人患者は、1 回だけの閉塞性塗布で感作された後、Laurus nobilis oil を含む Olive oil でマッサージした 3 日後に、広範なアレルギー性接触皮膚炎を発症した。膝関節症のために Laurel oil を外用したところ、63 歳の患者の脚に多形滲出性紅斑様の発疹が生じた。興味深いことに、この症例では Laurel oil が「標的様」の強いパッチテスト陽性反応を示した[252]。同様の病歴を持つトルコ人の症例では、EEM 様紅斑の外観は認められなかったが、非常に強い浮腫性反応が認められた[253]。
- ✓ 744 人の連続患者のうち 40 人に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果、Laurel oil に対する陽性反応が 2 例観察された[225]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、特別な条件下で検査された 6297 人の患者で 1.0% の陽性反応が確認された[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Laurus nobilis L.
- ✓ Laurel leaf oil は、主に地中海沿岸諸国で栽培されている常緑樹、Laurus nobilis L. (クスノキ科) の葉を水蒸気蒸留して得られる。主成分は 1,8-Cineole (30-70%)、Linalool (約 10%)、Eugenol である[154]。
- ✓ Laurel oil に含まれる最大濃度は以下の通りである : 1,8-Cineole (70%)、beta-Caryophyllene (11%)、Linalool (11%)、Limonene (5.0%)、Eugenol (2.0%)、Geraniol (0.3%) [10]。

2.4.73. Lavandula Hybrida Herb Oil (CAS RN : 91722-69-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Rudzki (1976) の研究では、Lavandin 精油 (2% pet.) に対する陽性反応が患者 200 人中 1 人であった[152]。後に行われた Rudzki (1986) の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者において、Lavandin 精油 (2% pet.) に対して n=4 (4.6%) の陽性反応が見られた[153]。
- ✓ Frosch (1995) による用量設定試験において、ドルトムントとゲッティンゲンで 205 人の連続した患者を対象に行われた lavandin oil (1%と 5% pet.) による陽性反応は認められず、高濃度による刺激反応は 1 件のみであった[15]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Lavandula angustifolia Mill. x Lavandula latifolia Medik.
- ✓ Lavandula Hybrida Herb Oil は、Lavandin, Lavandula hybrida, Labiatae の花ハーブから蒸留された精油である。
(<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/39789>)
- ✓ Surburg/Panten の命名法による Lavandula x intermedia Lois は、Lavendor と Spike の交雑種である[154]。
- ✓ 最も重要な交雑種である Abrial と Grosso のオイルは、Linalool (24–38%)、Linalyl acetate (20–38%)、1,8-Cineole (4–11%)、Camphor (6–11%) を含む。第 3 の変種は、Linalyl acetate (35–47%) の濃度が高く、Lavender oil により近いため、スーパーと呼ばれている[154]。
- ✓ Oil of lavandin Grosso (Lavandula angustifolia Mill. x Lavandula latifolia Medik.) , French type には ISO 規格 (ISO8902 : 2009) が存在し、また Lavandin Abrial (Lavandula angustifolia Miller x Lavandula latifolia Medikus), French type については、別の ISO 規格 (ISO3054 : 2001) が存在する。
- ✓ 本オイルは「トップ 100」の物質である (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。
- ✓ よく知られたアレルゲン化合物の含有量を考慮すると、この精油は確実にヒトでの接触アレルゲンと考えられる。

2.4.74. *Lavandula Officinalis* Flower Oil (CAS RN : 84776-65-8, 8000-28-0)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 名古屋で行われた大規模な関連研究では、1,483 人の患者が Lavender oil (20% pet.) を用いて検査され、1990 年から 1998 年までの陽性率は全体で 3.7%であった。この期間内 1997 年と 1998 年に急激な増加が認められたが、これは M.Sugiura らのばく露量を変化させた検討によるものであった[94]。個人レベルでは、約半数の症例で陽性反応との関連性が不明なままであった。
- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 例のうち、Lavender absolute (2% pet.) で検査した 67 例で 6.6%の陽性反応を認めた[244]。
- ✓ An (2005) の研究では、連続した 422 人の患者のうち 5 人、すなわち 1.2%が、*Lavandula angustifolia* oil (2% pet.) に陽性反応を示した[59]。
- ✓ Goossens (1997) の研究では、111 人の患者のうち 4 人が Lavender oil (20% pet.) に陽性であった。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、Lavender 精油 (2% pet.) に対し、200 人の患者で陽性反応は見られなかった[152]が、後に行われた Rudzki (1986) の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者において、n=3 (3.5%) の Lavender 精油 (2% pet.) に対する陽性反応が見られた[153]。
- ✓ 中山 (1974) らの研究では (文献[245]の後)、183 人の患者において、Lavender oil (試験濃度不明) に対して 6 件の強陽性反応を認めた。
- ✓ スペインのアリカンテの研究では、86 人の選ばれた患者に Lavender absolute をテストし、2 人の陽性反応を得た[46]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : *Lavandula angustifolia* Mill.
- ✓ *Lavandula officinalis* Flower Oil は、シソ科の Lavender、*Lavandula officinalis* (L. vera) の新鮮な花穂から得られる精油である。Linalyl acetate、Linalool、Pinene、Limonene、Geraniol、Eucalyptol (Cineole) として計算される ester が 30–40%含まれている (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/40370>)。
- ✓ Surburg/Panten によると、Lavender oil は、*Lavandula angustifolia* Mill. (シソ科) の新鮮な花穂を水蒸気蒸留して得られ、GC 分析の結果、主な成分は、Linalyl acetate (25-45%)、cis-Ocimene (4-10%)、trans-Ocimene (1.5-6%)、1,8-Cineole (≤1%)、Camphor (≤0.5%)、Linalool (25-38%)、1-Terpinene4-ol (2-6%)、Lavandulyl acetate (CAS RN : 25905-14-0 (≥2%)) であった[154]。また蒸留に加えて、*Lavandula officinalis* と Lavandin をどちらも溶剤で抽出して concrete とした後、Ethanol 抽出を経れば、より香りが長く続くと言われる absolute が得られる[154]。
- ✓ Lavender oil (*Lavandula angustifolia* Mill.) には ISO 規格 : ISO3515 : 2002 がある。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.75 Mentha Piperita Oil (CAS RN : 8006-90-4, 84082-70-2)

2.4.75. Mentha Piperita Oil (CAS RN : 8006-90-4, 84082-70-2)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 人の連続した患者の 0.6% が Peppermint oil (American) (2% pet.) に陽性反応を示した[17]。連続した 744 人の患者のうち 40 人に、拡張フレグランスシリーズでパッチテストを行った結果、Peppermint oil に対する陽性反応が 2 人観察された[225]。
- ✓ Wöhrle (2001) の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者にパッチテストを実施したところ、Peppermint oil (2% pet.) に対して n=1 (0.1%) の陽性反応が認められた[31]。4 年以内に様々な口腔内症状や苦情診断のために診断を受けた 512 人の患者が歯科部門から紹介され、内 6 人の患者が D4 で Peppermint oil (1% pet.) に対してパッチテスト陽性(+~++) 反応を示した。そのほとんどが Menthol に対する陽性反応と結びついており (Menthol の項参照)、Peppermint 含有口腔用製品の使用中止後に劇的な改善がみられたと報告している[215]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者のうち 1 人が Peppermint 精油 (2% pet.) に対して陽性反応を認めた[152]。その後の Rudzki 1986 研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者を対象に、Peppermint 精油 (2% pet.) に対して n=6 (6.9%) の陽性反応が認められた[153]。
- ✓ Santucci (1987) の研究では、フレグランスミックス I 陽性の 63 人の患者のうち 3 人が Peppermint oil (2% pet.) に対して陽性 PT 反応を示した[8]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、特別な条件下で検査された 6,546 人の患者のうち 0.6% の陽性反応が確認された[10]。
- ✓ Peppermint を含むハーブティーを多量に飲用した後、外陰部にヒヒ様アレルギー性接触皮膚炎を発症した珍しい症例が方向されている。
- ✓ Peppermint oil に対するパッチテスト反応は弱いか疑わしい程度であったが、摂取を中止すると劇的に改善し、摂取を繰り返すと速やかに再発したことから診断された[254]。
- ✓ 59 歳のゴルフ選手が「フットスプレー」(Peppermint oil を含む) を塗布した後に足と下肢に再発した皮膚炎は、この成分によるアレルギー性接触皮膚炎と診断された[255]。
- ✓ 別の症例では、腰痛治療用の経皮吸収システム塗布後の ACD の発症は、Peppermint oil (2% pet.) 及びその主成分である Menthol (1% pet.) に対する CA に起因するものであった[216]。
- ✓ 歯磨き粉による口唇炎の患者では、*M. piperita* だけでなく *M. arvensis* も、天然及び合成 Menthol と同様に陽性反応を示したが、*M. spicata* や *M. cardica* の抽出物は陽性反応を示さなかった (すべて 1% pet.) [256]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO4720 : 2009 命名法 : *Mentha x piperita* L.

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.75 Mentha Piperita Oil (CAS RN : 8006-90-4, 84082-70-2)

- ✓ Peppermint oil (*Mentha x piperita* L.) の ISO 規格 : ISO856 : 2006 が存在する。「*Mentha Piperita* (Peppermint) Oil、*Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract、*Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf 及び *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water の安全性評価に関する最終報告書」についてのワシントン DC の化粧品成分審査専門家委員会によるレビューでは、「Peppermint oil は、洗い流す製剤では 3%以下、リーブオン製剤では 0.2%以下の濃度で使用される。」と述べられている[224]。
- ✓ Peppermint oil は、主に Menthol と Menthone で構成されており、その他の成分として、Pulegone、Menthofuran、Limonene 等が考えられる。Surburg/Panten によれば、(-)-Menthol (34-46%)、(-)-Menthone (15-27%)、(-)-Menthyl acetate (2.5-7%)、Menthofuran (CAS RN : 17957-94-7) (0.5-6%) [154]。
- ✓ Peppermint oil 中の最大観測濃度は、(-)-Menthol (49%)、(-)-Menthone (28%)、(-)-Menthyl acetate (8%)、Menthofuran (8%)、Isomenthone (8%)、Neo menthol (6%)、Pulegone (3.5%)、Limonene (3.0%)、Linalool (0.4%) である。安全性試験データのほとんどは Peppermint oil に関するものである[10]。
- ✓ Peppermint oil は多くの成分を含むため、最悪のシナリオを示すと考えられ、オイルについてのデータは成分グループ一体として考えるものとした。そこで「.....Peppermint oil の反復皮内投与は、ウサギに中程度から重度の反応が見られた.....」と結論付け、「これらの成分中の Pulegone の濃度が 1%を超えてはならないという制限はあるものの、*Mentha Piperita* (Peppermint) Oil、*Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract、*Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf 及び *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water は化粧品処方に使用しても安全であると結論付けた。

2.4.76. Mentha Spicata Herb Oil (CAS RN : 8008-79-5, 84696-51-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 人の連続した患者のうち Spearmint oil (American) (2% pet.) におけるテストで 0.8%が陽性反応を示した[17]。
- ✓ CosIng によると、引用されている CAS RN : 8008-79-5 は、Mentha Viridis Leaf Oil を指し、これは Garden mint (Mentha viridis L., シソ科) の乾燥した先端と葉から得られる揮発性オイルである。
- ✓ Larsen (2001) の研究では、香料成分に対する既知の接触アレルギーを持つ 178 人の患者で、このオイルを、テスト濃度 5% pet.で使用し、5.0%の陽性反応が認められた[30]。
- ✓ An (2005) の研究では、422 人の連続した患者のうち 6 人 (1.4%) が Mentha viridis Oil (5%) に陽性反応を示した[59]。歯磨き粉の成分に対するパッチテストの結果は 7 人の患者で陽性であり、そのうち 4 人は Spearmint に対して強い陽性反応を示した[257]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Mentha spicata L. Mentha Spicata Oil は、Mentha spicata L., Labiatae (syn : Mentha viridis L., Labiatae) のハーブから得られる精油である。carvone (50 % 以上)、Limonene、Pinene を含む (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/40394>)。
- ✓ Surburg/Panten によると、含有量は Limonene (9-16.5%)、(-)-Carvone (60-70%)、Menthone (0-0.2%)、Viridiflorol (0-0.5%) である[154]。歯磨き粉によるばく露、及びそれに続く口唇又は口腔粘膜の接触アレルギー反応が報告されている[258], [259]。
- ✓ L-Carvone は、Mentha spicata (Spearmint) [50]の油の成分であり、0.067%という低濃度でも「歯磨き粉の症例」でのテスト結果は陽性であった[210]。
- ✓ Spearmint 油には ISO 規格が存在し、それぞれネイティブタイプ (Mentha spicata L.) について ISO 3033-1 : 2005、中国タイプ (80%及び 60%) (Mentha viridis L. var. crispa Benth.) 再蒸留油については ISO 3033-2 : 2005、インドタイプ (Mentha spicata L.) 再蒸留油については ISO 3033-3 : 2005、スコッチ品種 (Mentha x gracilis Sole) については ISO3033-4 : 2005 である。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.77 Narcissus Poeticus Extract (CAS RN : 90064-26-9, 68917-12-4)、Narcissus Pseudonarcissus Flower Extract (CAS RN : 90064-27-0)、Narcissus Jonquilla Extract; Narcissus Tazetta Extract (CAS RN : 90064-25-8)

2.4.77. Narcissus Poeticus Extract (CAS RN : 90064-26-9, 68917-12-4)、Narcissus Pseudonarcissus Flower Extract (CAS RN : 90064-27-0)、Narcissus Jonquilla Extract; Narcissus Tazetta Extract (CAS RN : 90064-25-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) の研究では、1,606 名の連続した患者で Narcissus absolute (2% pet.) に対して、1.3%の陽性反応が観察された[17]。パッチテストアレルゲン提供者である Almirall/Hermal/Trolab が使用した抽出物で CAS RN として 90064-25-8 等がある。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、連続して検査された 2,445 名の患者で 0.5%の陽性反応が確認され、特別な条件下で検査された 809 名の患者で 0.6%の陽性反応が確認された [10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 一般的に使用される学名 : Narcissus poeticus L.
- ✓ Narcissus abs.中の最大観測濃度は以下のとおり : alpha-Terpineol (23.7%)、trans-Isoeugenol methyl ether (20%)、Benzyl benzoate (20%)、Coumarin (5.7%)、Benzyl alcohol (4.0%)、delta.-3-Carene (3.4%)、Cinnamyl alcohol (2.5%)、Phenylethyl alcohol (2.2%)、Ethyl palmitate (2.2%)、Phenylpropyl acetate (1.7%)、1,8-Cineole (1.5%)、Caryophyllene (1.0%)、Benzyl acetate (0.7%)、Isoeugenol (0.5%)、Farnesol (0.3%) [10], [17]。

2.4.78. Pelargonium Graveolens Flower Oil (CAS RN : 90082-51-2, 8000-46-2)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者に対して、Geranium oil Bourbon (2% pet.) を用いた検査で 7.4% の陽性反応が認められた[244]。
- ✓ Larsen (2001) の研究では、香料成分に接触アレルギーを持つ患者 178 人において、Geranium oil Bourbon (10% pet.) に対して 8.4% の陽性反応が観察された[30]。
- ✓ Goossens (1997) の研究では、他の香料アレルゲンに感作された 111 人中 3 人が geranium oil (20% pet.) に陽性であった[119]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では 200 人の患者のうち 3 人が Geranium 精油 (2% pet.) に陽性反応を示した[152]。後に行われた Rudzki (1986) の研究では、86 人のフレグランスミックス I 陽性患者において、Geranium 精油 (2% pet.) に対し、n=2 (2.3%) の陽性反応が認められた[153]。
- ✓ Nakayama (1974) らは ([245]の後)、183 人の患者で Geranium oil (検査濃度不明) に対して 3 人の「強い陽性」反応を認め、Trattner/David は 1 人/641 人の連続患者で Geranium oil に対して陽性であった[53]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選択された 86 名の患者に拡張フレグランスシリーズでパッチテストを実施し、n=8 が Geranium oil Bourbon に対して陽性反応を示した[46]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO4720 : 2009 命名法 : Pelargonium x ssp.
- ✓ Geranium oil (Pelargonium X ssp.) には、ISO 規格 : ISO4731 : 2006 が存在する。
- ✓ Pelargonium graveolens flower Oil は、Bourbon geranium, Pelargonium graveolens L. Hér. Ex Aiton、P. roseum willdenow 及び世界の様々な地域で発達したその他の非定義交雑種の花から得られる揮発性油である。(<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/57527>) [154]。
- ✓ ブルボン種 (マダガスカル産) は、北アフリカ産や中国産よりも価値が高く、特徴的な成分が異なる。ブルボン種には(-)-6,9-Guaiadiene (CAS RN : 36577-33-0) が 5–9% 含まれるが、アフリカ種には 10-epi-gamma-Eudesmol (CAS RN : 15051-81-7) が 3–6% 含まれている。その他の成分は、(-)-Citronellol、Isomenthone、Formate、Tiglate 等である。中国産はブルボン種に似ているが、Citronellol (32–43%) が多く、Linalool (2–4.5%) と Geraniol (5–12%) が少なくなっている[154]。
- ✓ RIFM (国際化粧品香料協会) による LLNA 研究では、使用された Geranium oil は、Citronellol (41.1%)、2,6-Guiadine (9.8%)、Isomethone (6.2%)、Geraniol (4.9%)、cis-Rose oxide (2.2%)、Linalool (2.1%)、Geranyl formate (1.5%)、Phenyl ethyl tiglate

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.78 Pelargonium Graveolens Flower Oil (CAS RN : 90082-51-2, 8000-46-2)

(1.3%)、**trans-Rose oxide** (1.0%)、**Geranyl tiglat** 及び **alpha-Pinene** が 1%未満含まれていると報告されており、**EC3** 値は 50%を超えると計算された[164]。

2.4.79. Pogostemon Cablin Oil (CAS RN : 8014-09-3, 84238-39-1)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Frosch (2002) 研究では、(10% pet.) に対して、連続した 1,606 例中 0.8% で陽性反応が観察された[17]。
- ✓ 中山ら (1974) は (文献[245]の後)、183 人の患者で Patchouli oil (試験濃度不明) に対して 3 件の「強陽性」と 8 件の「弱陽性」の反応を認めた。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、2,446 人の連続検査患者で 0.6% の陽性反応が、特別な条件下では、828 人の検査患者で 1.4% の陽性反応が確認された[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO4720:2009 命名法:Pogostemon cablin (Blanco) Benth. 別名:Mentha cablin Blanco.
- ✓ Patchouli oil (pogostemon cablin (Blanco) Benth.) の ISO 規格は、ISO 3757 : 2002。pogostemon Cablin Leaf Oil は、シソ科の Patchouli、Pogostemon cablin (別名:Pogostemon patchouli) の発酵葉から得られる精油である[154]。成分に Patchouli alcohol、beta-Patchoulene、Azulene、Eugenol、Sesquiterpene 類が含まれている[154] (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/40927>)。
- ✓ Sesquiterpenealcohol の(-)-Patchoulol (CAS RN : 5986-55-0) が Patchouli oil の主成分 (27-35%) であるが、特徴的な香りに大きく寄与している化合物は Norpatchoulol (CAS RN : 41429-52-1) (0.35-1%) である。他の成分には、(+)-alpha-Bulnesene (CAS RN : 6391-11-0) (13-21%)、(-)-alpha-Gujene (CAS RN : 3691-12-1) (11-16%)、(-)-beta-Patchoulene (CAS RN : 514-51-2) (1.8-3.5%)、(-)-Seychellene (CAS RN : 20085-93-2) (1-3%) がある[154]。
- ✓ 引用文献[10]によると、Patchouli oil で観察された最大濃度は次の通りである: (-)-Patchoulol (35%)、(+)-alpha-Lulnesene (21%)、(-)-alpha-Gujene (16%)、beta-Pinene (6%)、(-)-beta-Patchoulene (3.5%)、(-)-Seychellene (3%)、Pogostol (2.5%)、alpha-Pinene (2.5%)、Norpatchoulol (1%) であった。
- ✓ 本オイルは「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際化粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.80 Rose Flower Oil (ROSA Spp.) (CAS RN : 8007-01-0)、Rosa Alba Flower Extract (CAS RN : 93334-48-6)、Rosa Canina Flower Oil (CAS RN : 84696-47-9)、Rosa Centifolia Flower Oil (CAS RN : 84604-12-6)、Rosa Damascena Flower Oil (CAS RN : 90106-38-0)、Rosa Gallica Flower Oil (CAS RN : 846

2.4.80. Rose Flower Oil (ROSA Spp.) (CAS RN : 8007-01-0)、Rosa Alba Flower Extract (CAS RN : 93334-48-6)、Rosa Canina Flower Oil (CAS RN : 84696-47-9)、Rosa Centifolia Flower Oil (CAS RN : 84604-12-6)、Rosa Damascena Flower Oil (CAS RN : 90106-38-0)、Rosa Gallica Flower Oil (CAS RN : 84604-13-7)、Osa Moschata Oil (CAS RN なし)、Rosa Rugosa Flower Oil (CAS RN : 92347-25-6)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Sugiura (2000) の研究では、化粧品性皮膚炎が疑われる 1,483 人の患者に Rose oil Bulgaria (2% pet.) でパッチテストを行い、0.4%の陽性反応を得た[94]。
- ✓ Trattner/David は、Rose oil (Bulgarian) に対し、641 人の連続した患者のうち 2 人に陽性を認めた[53]。
- ✓ Bulgarian rose oil は通常、Rosa damascena flower oil に相当する。
([http : //en.wikipedia.org/wiki/Rose_oil](http://en.wikipedia.org/wiki/Rose_oil), last accessed 2009-11-16)
- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者のうち、Rose Bulgarian oil (2% pet.) で検査した患者に 4.5%の陽性反応が見られた[244]。
- ✓ ACD 患者である 48 歳の女性が Eau de Rochas のオーデコロンを塗布した後に Bulgarian rose oil (2% pet.) と Geraniol に接触アレルギーを起こした 1 例が診断されたが、香料成分に対する接触アレルギーが疑われた 326 人の患者での検査結果は陰性であった[260]。しかし、“Rose Absolute Eau ® eau de parfum”や“無香料”のボディローション、その他多くの外用剤を使用した後に ACD を発症した 27 歳の女性の例もあり、他の Rose oil が使用された場合でも ACD を誘発する可能性がある。
- ✓ またパッチテストによって、Rose centifolia (5% alc.) や Rose oil Bulgarian (2% pet.) を含む精油製剤において、多くの関連する反応が明らかになった[261]。
- ✓ An (2005) の研究では、Rose oil Bulgarian (2% pet.) のテストに対して、連続した 422 人の患者のうち 5 人、すなわち 1.2%が陽性反応を示した[59]。
- ✓ Nakayama らは 1974 年に (文献[245]の後)、183 人の患者において、Rose oil Bulgarian (検査濃度不明) に対して 4 人の「強い陽性」反応を認めた。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、Rose oil absolute でテストされた 86 人の患者のうち 6 人で陽性反応が得られた[46]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009、命名法 : Rosa x damascena Mill.及び Rosa sertata X Rosa rugosa。
- ✓ Rose Flower Oil は、バラ科バラ属 (Rosa) の花から得られる揮発性油である (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/59362>)。
- ✓ Rose oil は、Rose otto (バラの花香油) 又は Rose absolute を意味し、様々な種類のバ

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.80 Rose Flower Oil (ROSA Spp.) (CAS RN : 8007-01-0)、Rosa Alba Flower Extract (CAS RN : 93334-48-6)、Rosa Canina Flower Oil (CAS RN : 84696-47-9)、Rosa Centifolia Flower Oil (CAS RN : 84604-12-6)、Rosa Damascena Flower Oil (CAS RN : 90106-38-0)、Rosa Gallica Flower Oil (CAS RN : 846

ラの花びらから抽出された精油である。Rose otto は水蒸気蒸留法で抽出されたオイルを意味し、一方 Rose absolute は溶剤抽出法又は超臨界二酸化炭素抽出法で得られたオイルである。(http : //en.wikipedia.org/wiki/Rose_oil、最終アクセス 2009-11-17)。

- ✓ マスキングや調香に使用される、より具体的な名前のついた花エキ스는以下の通り。
- ✓ Rosa Alba Flower Extract はバラ科 Rosa alba L., Rosaceae から得られるエキスである。(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/40969)
- ✓ Rosa Canina Flower Oil はバラ科の Hip rose、Rosa canina L.の花から得られる揮発性油である。(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/59263)
- ✓ Rosa Centifolia Flower Oil はバラ科の Cabbage Rose、Rosa centifolia (L.) の花から得られる揮発性油である。
(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/79757)
- ✓ Rosa Damascena Flower Oil はバラ科の Damask rose、Rosa damascena の花から得られる揮発性油である。
(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/79760)
- ✓ Rosa Gallica Flower Oil はバラ科の French rose、Rosa gallica L.の花から得られる揮発性油である。
(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/59346)
- ✓ Rosa Moschata Oil はバラ科の Musk rose、Rosa moschata から得られる油である。
(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/79761)
- ✓ Rosa Rugosa Flower Oil はバラ科の Rose、Rosa rubiginosa L.の花から得られる揮発性油である。(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/83588)
- ✓ バラ精油の抽出に最もよく使用される種は、Rosa Damascena と Rosa Centifolia で、前者は主にブルガリア、トルコ、ロシア、インド、中国で栽培され、後者はモロッコ、フランス、エジプトで、より一般的に栽培されている[261]。GC による主な成分は、Citronellol (20-49%)、Geraniol (6-23%)、Nerol (3-12%)、Phenylethyl alcohol (最大 3.5%) である[154]。
- ✓ Rose oil (Rosa x damascena Miller) には ISO 規格 : ISO 9842 : 2003 がある。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.81 Santalum Album Wood Oil (CAS RN : 84787-70-2)、Santalum Album Oil (CAS RN : 8006-87-9)

2.4.81. Santalum Album Wood Oil (CAS RN : 84787-70-2)、Santalum Album Oil (CAS RN : 8006-87-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Sugiura (2000) の研究では、化粧品性皮膚炎の疑いのある 1,483 人の患者に Sandalwood oil (2% pet.) でパッチテストを行い、0.8%の陽性反応を得た[94]。
- ✓ Frosch (2002) の研究では、Sandalwood oil (East India) が CAS RN : 8015-65-4 と記載されているが、この CAS RN は Amyris balsamifera bark oil に紐づいている。CAS RN が誤りであるとする、2%と 10%の濃度で試験され、それぞれ 0.4%と 0.9%の陽性反応を示した、という Santalum album wood oil の試験結果は有効であると考えられる[17]。高濃度で陽性反応を示した 15 人の患者のうち 6 人では臨床的関連性は認められなかったが、低濃度で陽性反応を示した 7 人中 2 人の患者には臨床的関連性が認められた。
- ✓ Coimbra (2000) の研究では、フレグランスミックス I に陽性反応を示した 67 人の患者に Sandalwood oil (2% pet.) を投与したところ、6.6%に陽性反応が見られた[244]。
- ✓ An (2005) の研究では、422 人の連続患者のうち 10 人、つまり 2.4%が Santalum album oil (濃度 2%) に陽性反応を示した[59]。
- ✓ Goossens (1997) の研究では、全員が他の香料アレルゲンに感作されていた 111 人の患者のうち 4 人が Sandalwood oil (10% pet.) に陽性反応を示した[119]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、200 人の患者に Sandalwood oil (2% pet.) に対する陽性反応は見られなかった[152]が、その後の Rudzki (1986) の研究では、フレグランスミックス I 陽性患者 86 人を対象に行った Sandalwood 精油 (2% pet.) テストに対する陽性反応が n=2 (2.3%) であった[153]。
- ✓ Santucci (1987) の研究では、フレグランスミックス I 陽性の患者 63 人のうち 1 人が Sandalwood oil (2% pet.) に対するパッチテストにおいて陽性反応を示した[8]。
- ✓ Nakayama (1974) らの (文献[245]の後) 研究では、183 人の患者で Sandalwood oil (検査濃度不明) に対する「強い陽性」反応が 6 件、及び「弱い陽性」反応が 8 件を示した。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、連続検査を受けた 3671 人の患者で 1.3%の陽性反応が確認され、特別条件の下で検査された 1,002 人の患者で 1.8%の陽性反応が確認された[10]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、選ばれた 86 人の患者が Sandalwood oil で検査され、2 件で陽性反応が得られた[46]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO 4720 : 2009 命名法 : Santalum album L.
- ✓ Santalum album oil は、ビャクダン科、Santalum album L.の心材から得られる揮発性油である。(https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/80209)

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.81 Santalum Album Wood Oil (CAS RN : 84787-70-2)、Santalum Album Oil (CAS RN : 8006-87-9)

- ✓ Santalum album wood oil は、ビャクダン科、*Santalum album* L.の木部から得られる精油である。これには Santalol 異性体が 75%含まれており、通常は最大 55%の alpha-Santalol と最大 24%の beta-Santalol からなる (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/41092>) [10]。
- ✓ Sandalwood oil (East India) の成分は、ほぼ完全に近縁の Sesquiterpenoid 類からなる。圧倒的に主要な成分は alcohol の alpha-Santalol (CAS RN : 115-71-9) (41-55%) と cis-beta-Santalol (CAS RN : 77-42-9) (16-24%) で、後者が独特の匂いの主な原因となっている[154], [156]。
- ✓ Santalum Album oil の成分には ISO 規格 : ISO 3518 : 2002 が利用可能。「Sandalwood」は、*Amyris balsamifera*、*Eremophila mitchelli*、*Fusanus acuminatus* (= *Santalum acuminatum*)、*Santalum album*、*S. austrocaledonicum*、*S. latifolium*、*S. spicatum*、*S. yasi* の学名で表示される。現在市販されているオイルの大部分は *S. album* 由来と報告されており、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC-MS) で分析したところ、約 50–70%の Santalol (Z-alpha 及び Z-beta) が含まれていた[262]。
- ✓ Santalum Album oil”の毒性に関するレビューは、引用文献[263]にて入手可能。
- ✓ “*Amyris balsamifera* bark oil”は、別名 1 : (Sandalwood oil (Caribbean))、CAS RN : 8015-65-4、別名 2 : (Amyris oil)、CAS RN : 90320-49-3、(INCI 名=*Amyris balsamifera*, ext.)。香水や化粧品で Sandalwood oil (East Indian) の安価な代替品として使用されている。元来、主にハイチで栽培され「Candle wood」として知られている。木の油分が多いため現地の人々によってたいまつとして使用されていた (<http://www.amphoraretail.com/sandalwood-amyrise-essential-10ml-p-107.html>、最終アクセス 2009-11-12)。主成分は、Valerianol、Elemol、beta- Eudesmol、epi-gamma-Eudesmol 等の Sesquiterpenoid である[156]。Amyris oil (*Amyris balsamifera* L.) には ISO 規格 : ISO 3525 : 2008 がある。Amyris balsamifera bark oil は、ミカン科の樹木 *Amyris balsamifera* の樹皮から蒸留した揮発性油である (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/details/74455>)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.82 alpha-Pinene & beta-Pinene (CAS RN : 80-56-8, 127-91-3)

2.4.82. alpha-Pinene & beta-Pinene (CAS RN : 80-56-8, 127-91-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Santucci (1987) の研究[8]では、フレグランスミックス I 陽性患者 63 人のうち、2 人が beta-Pinene (1% pet.) に対して PT 陽性反応を示したが、alpha-Pinene (5% pet.) では全て陰性であった。
- ✓ ポルトガルの臨床テスト系では、Turpentine への接触アレルギーと診断された 30 人の患者に対して、pure Terpene のテスト系が用いられた。その結果、30 人中 17 人が alpha-Pinene に、2 人が beta-Pinene に陽性反応を示した[158]。
- ✓ Lear らは、陶器産業による職業性接触皮膚炎患者 24 人のテスト系において、14 人が Indonesian oil of Turpentine に感作され、8 人が alpha-Pinene に感作されることを見出した[157]。
- ✓ Bergamot oil によるアレルギー性接触皮膚炎患者 2 人に関する Zacher と Ippen の症例報告[249]では、香水工場で働く 1 人の alpha-Pinene 及び beta-Pinene に対するパッチテスト反応が陽性であったと報告している。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.83. Geranial (CAS RN : 141-27-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Geranial (Citral の異性体) は、それ自体は中程度の感作力を持つハプテンであるが、空気酸化 (自動酸化) によって、より強力な感作物質に活性化されてプレハプテンとして作用し、また生体活性化 (代謝活性化) によって、プロハプテンとして作用する[264]。
- ✓ 生体活性化が起こる場合には、交差反応のリスクも考慮する必要がある。皮膚内で alcohol が aldehyde に代謝酸化されることにより、Geranial - Geraniol 間の交差反応が起こることが実証されている[82]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.84 alpha-Terpinene (CAS RN : 99-86-5)

2.4.84. alpha-Terpinene (CAS RN : 99-86-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ alpha-Terpinene は、プレハプテン及びプロハプテンの両方として知られ、空気酸化（プレハプテン）及び代謝変換によって感作化合物を生成する公表データのある臨床的に重要な香料物質である[265], [266], [267]。
- ✓ 酸化可能な allylic 位を持つ terpene のほとんどは、その固有の特性により、空気ばく露で自動酸化することが予想される。生成される酸化生成物の安定性に応じて、酸化した terpene の感作力に違いが見られる。一般的に使用される香料 terpene の酸化生成物は、予測的な動物試験で強力な感作物質として特定されている。これは alpha-Terpinene[268]及び Citronellol（AT Karlberg 私信、2012 年）でも実証されている。
- ✓ 抗酸化剤を使用した自動酸化防止には、徹底的な調査が必要である。なぜなら、抗酸化剤は保護する化合物の代わりに酸化することでその機能を発揮することができるので、酸化後に皮膚感作性誘導体に活性化される可能性があるためである。Tea tree oil 由来の alpha-Terpinene はその一例である[269]。alpha-Terpinene は、その類似体である gamma-Terpinene とともに、食品、化粧品、医薬品等の様々な基質の酸化安定性を維持するための薬剤として提案されている[269], [270], [271]。自動酸化の問題に対する認識が高まり、現在では香り付き製品に高濃度の抗酸化剤が頻繁に使用されるため、抗酸化剤による感作が増加するリスクがある。

2.4.85. Linalyl Acetate (CAS RN : 115-95-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1990 年代初頭にデンマークのオーデンセで 100 人の患者をテストしたところ、1%及び 5% pet. の Linalyl acetate では陽性反応は見られなかった[15]。
- ✓ 2002 年の Frosch の研究では、Linalyl acetate (10% pet.) で、連続患者の 0.2% がパッチテストで陽性反応を示した[16]。
- ✓ RIFM (国際香粧品香料協会) レビューには、1988 年のオランダの研究で陽性反応が 1 件あったことを除き、Linalyl acetate に対するアレルギー反応が見られなかったいくつかの研究の引用について記載がある[22]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Linalyl acetate は lavender oil の主成分 (30%) で、Bergamot oil、Neroli oil、Peppermint oil、Lemon oil、Jasmine oil にも含まれている[50]。
- ✓ Linalyl acetate は空気にさらされると自然に自動酸化される。そして主なアレルゲンである Hydroperoxide が第一の酸化生成物である[146]。自動酸化のパターンは Linalool の場合と似ており、酢酸は代謝的に加水分解されて相当する alcohol になるので、酸化 Linalool からのアレルゲンに対する交差反応は起こり得るはずである。これは、酸化 Linalool に対する接触アレルギーがわかっている一部の患者 (n=3) で陽性のパッチテスト反応が誘発された、Lavender oil と酸化 Linalyl acetate の研究で示されている[147]。
- ✓ 7 件のヒト感作性試験で感作の症例がほとんどない、あるいは全くなかったことを報告する RIFM (国際香粧品香料協会) レビューが入手可能である[272]。
- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Linalyl acetate は、プレハプテンとして知られ、空気酸化によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である。
- ✓ 酸化可能な allylic 位を持つ terpene のほとんどは、その固有の特性により、空気ばく露で自動酸化することが予想される。生成される酸化生成物の安定性に応じて、酸化した terpene の感作力に違いが見られる。Linalool、Linalyl acetate の酸化生成物は、予測的な動物試験で強力な感作物質として特定されている[142], [145], [146]。
- ✓ 酸化した香料 terpene の Limonene、Linalool、Linalyl acetate は、連続した皮膚炎患者でテストされており、頻繁にアレルギー性接触反応を引き起こす[1], [2], [3], [4], [5], [18]。
- ✓ 空気酸化による物質の活性化により、他のハプテン (アレルゲン) と同じか交差反応する可能性のある様々なハプテンが生成することに注意する必要がある。Linalool と Linalyl acetate の空気酸化後の主なアレルゲンは Hydroperoxide である。Linalyl acetate が皮膚の外側で化学的に加水分解すると、その後 Linalool で見られるものと同じハプ

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.85 Linalyl Acetate (CAS RN : 115-95-7)

テンに酸化される可能性がある。臨床研究では、酸化 **Linalool** と酸化 **Linalyl acetate** に対する同時反応が観察されている[7], [147]。これらの反応が交差反応によるものか、両方の香料物質へのばく露によるものかは、どちらもそれ自体にアレルギー作用があるため、明らかにすることはできない。

- ✓ **Linalool** と **Linalyl acetate** は **Lavender oil** の主成分である。これらは精油に含まれている場合も空気ばく露で自動酸化され、純粋な合成 **terpene** の以前の研究で見つかったものと同じ酸化生成物を生成する。実験的な感作研究により、**Lavender oil** の空気ばく露が感作力を増大させることが示された。皮膚炎患者のパッチテストの結果により、酸化 **Linalool**、**Linalyl acetate**、**Lavender oil** に対する陽性反応の間の関連性が示された[147]。

2.4.86. Eugenyl Acetate (CAS RN : 93-28-7)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ ester は皮膚の **esterase** によって加水分解されるため、ester 誘導体とその親 alcohol の間にも交差反応が予想される。皮膚での加水分解によって活性化される可能性のある重要な接触アレルゲンの ester は、**Isoeugenyl acetate**、**Eugenyl acetate**、**Geranyl acetate**、これらは全て香料成分として使われていることが知られている。
- ✓ 香料製品では成分リストに記載する必要のない、誘導体を介した追加的なばく露も考慮すべきである。ある研究では、香水やアフターシェーブローションに高レベルの **Isoeugenyl acetate** と **Isoeugenyl methyl ether** が含まれていることが示された。
Isoeugenyl acetate は皮膚の **Esterase** によって加水分解され、**Isoeugenol** を生成する。**Eugenyl acetate** と **Geranyl acetate** についても状況は恐らく同様であり、これらはそれぞれ **Eugenol** と **Geraniol** の代わりに香料配合に使用される可能性がある。さらに、このような誘導体は、親化合物の確立された「許容用量/面積レベル」を超えること、すなわち皮膚に過度に高い濃度をもたらす一因となる。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.87 Geranyl Acetate (CAS RN : 105-87-3)

2.4.87. Geranyl Acetate (CAS RN : 105-87-3)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ 「トップ 100」物質である (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ ester は皮膚の **esterase** によって加水分解されるため、ester 誘導体とその親 alcohol の間にも交差反応が予想される。皮膚での加水分解によって活性化される可能性のある重要な接触アレルゲンの ester は、**Isoeugenyl acetate**、**Eugenyl acetate**、**Geranyl acetate**、これらは全て香料成分として使われていることが知られている。
- ✓ 香料製品では成分リストに記載する必要のない、誘導体を介した追加的なばく露も考慮すべきである。ある研究では、香水やアフターシェーブローションに高レベルの **Isoeugenyl acetate** と **Isoeugenyl methyl ether** が含まれていることが示された。
Isoeugenyl acetate は皮膚の **Esterase** によって加水分解され、**Isoeugenol** を生成する。**Eugenyl acetate** と **Geranyl acetate** についても状況は恐らく同様であり、これらはそれぞれ **Eugenol** と **Geraniol** の代わりに香料配合に使用される可能性がある。さらに、このような誘導体は、親化合物の確立された「許容用量/面積レベル」を超えること、すなわち皮膚に過度に高い濃度をもたらす一因となる。

2.4.88. Isoeugenyl Acetate (CAS RN : 93-29-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

なし

(2) 【SCCS2012】追加情報

(2.4.13 Isoeugenol (CAS RN : 97-54-1) の項より)

- ✓ Isoeugenyl acetate、trans-Isoeugenol、Isoeugenyl benzoate、Isoeugenyl phenylacetate、Isoeugenyl methyl ether、benzyl isoeugenyl 等、多くの Isoeugenol の誘導体が、2,261 人の連続患者で検査され、パッチテスト陽性反応の割合と、Isoeugenol との同時反応の割合が様々であることが観察されている[109]。
- ✓ 以前の研究では、Isoeugenol に陽性反応を示した患者 7 人のうち 5 人が Isoeugenyl acetate (1.2% Ethanol) にも陽性反応を示した[273]。

(3) 【SCCS2012】ハプテンに関する情報

- ✓ Isoeugenyl acetate は、プロハプテンとして知られ、代謝変換によって感作化合物を生成する臨床的に重要な香料物質である。
- ✓ 香料物質の誘導体を使用する場合、誘導体が皮膚内で代謝されて親化合物又は交差反応化合物に変換される可能性があることを考慮する必要がある。生体活性化の有名な例は、*esterase* による *ester* の対応する元の *alcohol* への加水分解であり、得られた代謝物は、親化合物と同様にハプテン又はプロハプテンとして作用する。Isoeugenol とその誘導体は、このメカニズムの重要な例である。
- ✓ 香料製品では Isoeugenol の使用のみを成分リストに記載する必要があるため、誘導体を介した Isoeugenol への追加的なばく露も考慮すべきである。ある研究では、香水やアフターシェーブローションに高レベルの Isoeugenyl acetate と Isoeugenyl acetate が含まれていることが示された[93]。Isoeugenyl acetate は皮膚の *esterase* によって加水分解され、Isoeugenol を生成する。さらに、このような誘導体は、親化合物の確立された「許容用量/面積レベル」を超えること、すなわち皮膚に過度に高い濃度をもたらす一因となる。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.89 6-Methyl Coumarin (CAS RN : 92-48-8)

2.4.89. 6-Methyl Coumarin (CAS RN : 92-48-8)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 24 人の白人ボランティアのうち 2 人が、5% Methyl coumarin の Ethanol 溶液及び UV-A 放射線 (16 J/cm²) の単回皮膚ばく露後に光アレルギー反応を起こした。光最大化テストの後、10 人の被験者のうち 6 人が光接触アレルギー反応を起こした[274]。Cardoso らは、この物質に対する 83 人のポルトガル人患者で、明らかに臨床的に重要な 2 つの光アレルギー性パッチテスト反応を報告している[275]。同様の結果 (76 人の患者のうち 2 人が光パッチテスト陽性) がニューヨークからも報告されている[276]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

なし

2.4.90. Evernia Prunastri (CAS RN : 90028-68-5)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 1999 年の意見書「背景情報」の項では、Oak moss extract は「最も頻繁に報告されるアレルゲン」に分類されており、連続パッチテスト患者で約 2.8% の陽性反応が報告されている[29]。
- ✓ ドイツの MAK (職場の最大濃度) 委員会は、Oak moss extract を「皮膚への感作性あり」とラベル付けしている[277]。
- ✓ 1999 年の最後の SCCNFP の意見書以降、Atranol は 75ppm 未満に、Chloratranol は 25ppm 未満に、それぞれ約 1-数% からこれら 2 つの化合物の天然含有量を減らすために「ポリマーベース法」が開発された。しかしながら、「Oak moss」アレルゲン製剤で以前陽性のパッチテスト反応を示した 14 人の被験者に、改良 Evernia prunastri 材料でパッチテストを行ったところ、8/14 人の被験者が依然として陽性反応を引き起こしたため、アレルゲン含有量の低減は消費者にとって安全でないと判断された[278]。
- ✓ デンマークの Gentofte で連続した 885 人の湿疹患者を対象とした研究では、3.2% が Oak moss absolute に対して陽性又は濾胞性のパッチテスト反応を示した。2 種類の Oak moss absolute を試験し、1 つは樹脂酸で汚染され、もう 1 つは樹脂酸が検出されなかった。2 種類の Oak moss absolute 間で反応性に差はなかった[279]。
- ✓ IVDK 2007 年の研究では、2,063 人の連続検査患者において 2.2% (95%信頼区間 : 1.6-3.0%) の陽性反応が得られた[9]。
- ✓ Groningen 2009 年の研究では、1.9% (95%信頼区間 : 0.7 -4.0%) に Oak moss に対する陽性反応がみられた[11]。
- ✓ An 2005 年の研究では、連続した 422 人の患者のうち 6 人、すなわち 1.4% が陽性反応を示した (試験濃度 2%pet.) [59]。
- ✓ Wöhrle 2001 年の研究では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる 747 人の患者に PT を実施したところ、5.0% の陽性反応が得られた[31]。
- ✓ IVDK 2010 の研究では、1,213 人の連続検査患者中 1.81% (95%信頼区間 : 1.07-2.56%) が化合物に反応したが、フレグランスミックス I に対するブレイクダウン検査等、より目的別の検査患者 4,482 人中 5.59% (95%信頼区間 : 4.90-6.27%) がパッチテスト反応陽性であった[10]。
- ✓ スペインのアリカンテで行われた研究では、86 人の選ばれた患者が E. prunastri 抽出物で検査され、2 人の陽性反応が得られた[46]。
- ✓ L. Kanerva らは、41 歳の女性美容師について、パーマ液 (製品中の濃度は不明) に含まれる Oak moss absolute が、(i) 職業性手指皮膚炎及び (ii) 自毛に塗布した後の頭皮皮膚炎を引き起こすアレルゲンとして明確に同定されたことを報告している[280]。
- ✓ 研削技術者の職業性手指皮膚炎の他の症例は、少なくとも部分的には、水溶性切削油に含まれる「Oak moss 樹脂」に対する接触感作に起因するものであった[281]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.90 Evernia Prunastri (CAS RN : 90028-68-5)

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ Chloratranol と Atranol は、それぞれ Chloratranorin と Atranorin の分解生成物であり、これらは Evernia prunastri 抽出物の主要な感作物質として認識されている。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.91 Evernia Furfuracea Lichen Extract (CAS RN : 90028-67-4)

2.4.91. Evernia Furfuracea Lichen Extract (CAS RN : 90028-67-4)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ 20 人の「香水過敏症患者」を対象とした Larsen (1977) の研究では、「Benzyl benzoate、5% Petrolatum 中の Treemoss abs.」で n=6 人の陽性反応が得られた[33]。
- ✓ IVDK (2007) の研究では、連続した 1,658 人の患者のうち 2.7% (95%信頼区間 : 2.0-3.6%) が「Treemoss absolute」に陽性反応を示した[67]。
- ✓ Groningen (2009) の研究では、2.5% (95%信頼区間 : 1.1 -4.9%) にアレルゲンに対する陽性反応がみられた[11]。
- ✓ IVDK (2010) の研究では、PT を受けた 1947 人のうち 6.02% (95%信頼区間 : 4.90-7.14% ; 年齢と性別で標準化したパーセンテージ) がこの化合物に反応した[10]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ *Pseudoevernia furfuracea* (L.) Zopf
- ✓ この地衣類はマツやモミの樹皮に生える。炭水化物溶媒で抽出すると「concrete」(収率 2–5%) が得られ、次の工程で蠟状化合物を除去し、温 alcohol で抽出し、その後冷却すると「absolute」(収率 40–60%) が得られる[50]。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.92 Citrus Sinensis (syn. : Aurantium Dulcis) Peel Oil Expressed (CAS RN : 8028-48-6, 97766-30-8, 8008-57-9)

2.4.92. Citrus Sinensis (syn. : Aurantium Dulcis) Peel Oil Expressed (CAS RN : 8028-48-6, 97766-30-8, 8008-57-9)

(1) 【SCCS2012】臨床データ

- ✓ Coimbra (2000) の研究では、Orange oil (2% pet.) で検査されたフレグランスミックス I に陽性反応を示した患者 67 人で、4.5% が陽性反応を示した (2% pet.) [244]。
- ✓ Wohrl (2001) の試験では、香料成分に対する接触アレルギーが疑われる患者 747 名をパッチテストしたところ、Orange oil (2%pet.) に対して n=1 (0.1%) の陽性反応が認められた[31]。
- ✓ Rudzki (1976) の研究では、Sweet orange 精油 (2%pet.) に対して 200 人の患者中 1 人が陽性反応を示した[152]。
- ✓ 86 人のフレグランスミックス I 陽性患者を対象とした後の Rudzki (1986) の研究では、n=3 (3.5%) が Sweet orange 精油 (2% pet.) に陽性反応を示した[153]。
- ✓ ドルトムントとゲッティンゲンの 205 人の連続した患者で試験された Frosch (1995) の用量設定パイロット試験では、Orange oil bras. (1%及び 5% pet.) に陽性反応も刺激反応もなかった[15]。
- ✓ IVDK (2010) 試験では、特別なシリーズで試験した 6246 人の患者で 0.2% の陽性反応が確認された[155]。

(2) 【SCCS2012】追加情報

- ✓ ISO4720 : 2009 命名法 : Citrus sinensis (L.) Osbeck。
- ✓ 機械的処理によって得られた Sweet orange oil (Citrus sinensis (L.) Osbeck, CAS RN : 8008-57-9) については、ISO 規格 ISO 3140 : 2005 が存在する。油は高 terpene 炭化水素含量 (>90%、主に(+)-Limonene) を有した。芳香に重要なのは aldehyde で、主に Decanal と Citral、aliphatic ester と terpenoid ester である。sesquiterpene aldehyde である alpha-Sinensal (CAS RN : 17909-77-2) 及び beta-Sinensal (CAS RN : 6066-88-8) は、特別な甘い香りに特に寄与している[282]。
- ✓ Uter らによれば、Sweet orange oil で観察された最大濃度は Limonene (95.0%)、Linalool (0.7%)、n-Decanal (0.7%)、Citral (0.3%)、alpha-Sinensal (0.05%)、beta-Sinensal (0.06%) [155]。
- ✓ 世界の生産量は 3 万トン/年以上である。主な用途は飲料・菓子類、石鹸、家庭用品の香料である。
- ✓ Orange peel oil, sweet (Citrus sinensis (L.) Osbeck) (CAS RN : 8008-57-9)、Orange peel, sweet, extract (Citrus sinensis L. Osbeck) (CAS RN : 8028-48-6)、Orange, sweet, Valencia, ext. (CAS RN : 97766-30-8) は「トップ 100」物質であり、R43 (皮膚接触により感作を引き起こす可能性あり) と分類されている (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。

2 規制対象香料と規制根拠の調査

2.4 規制根拠の調査と整理結果

2.4.92 Citrus Sinensis (syn. : Aurantium Dulcis) Peel Oil Expressed (CAS RN : 8028-48-6, 97766-30-8, 8008-57-9)

- ✓ Orange oil terpenes (CAS RN : 68647-72-3) は「トップ 100 混合物」であり、R43 に分類される (2010 年 IFRA (国際香粧品香料協会) 私信)。
- ✓ REACH での別名 : Orange, sweet, terpenes、Terpenes and Terpenoids、Sweet orange-oil。CAS での登録は、物質群「Terpenes and Terpenoids, Sweet orange-oil」を指す。

3. 諸外国における香料に関する法規制状況

3.1. 背景・目的

諸外国における化粧品に対する香料表示義務規制について調査を行った。米国、韓国、中国、ASEAN 諸国について、主に化粧品に対する規制の中で香料に関する規制の有無を調査するとともに、その概要についてまとめた。

3.2. 方法

各国当局のウェブサイトより、化粧品の香料アレルギーに関する情報を収集した。また、香料アレルギー義務物質が存在する場合はリスト化し整理した。また、EU でかつて表示義務物質であり、現在は配合禁止となっている 2 物質（Lilial®、HICC）について、各国における規制状況について調査した。

3.3. 米国

米国では 2022 年に成立した化粧品規制現代化法（MoCRA）⁷によって化粧品関連規則は大きく改正されており、その中に香料アレルギー表示義務の導入も含まれている。MoCRA により改正された連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）⁸の第 609 条(b)には以下のように記載されている。

責任者（注：事業者）は、化粧品に含まれる各香料アレルギーを化粧品ラベルに明記するものとする。本項の目的において香料アレルギーとなる物質は、長官（注：FDA 長官）が規則により決定するものとする。長官は、2022 年 12 月 29 日から 18 か月以内にこの要件を実施する規則を公布する規則制定案の通知を発行し、かつ、規則制定案に対するパブリックコメント期間の終了日から 180 日以内に最終規則を公布するものとする。本項を実施する規則を公布するにあたり、長官は、欧州連合における要件の内容及び形式を含む、アレルギー開示に関する国際、州及び地方の要件を考慮し、かかる規則に従って開示の対象となる物質の量の閾値レベルを設定することができる。

上記条文によれば 2024 年 6 月 29 日までに規制制定案の通知が発行されるとしているが、しかしながら 2024 年 10 月 17 日現在、具体的な規制案はまだ公表されておらず、米国立法案公告（NPRM、パブリックコメントに相当）も実施されていないため、対象となる物質や閾値については現在も不明である⁹。

なお、化粧品規制現代化法によって導入された化粧品製造業者登録と製品登録についても、遵守期限が当初の予定より 6 か月延期されており、化粧品規制現代化法関連の規則は

⁷ <https://www.congress.gov/117/bills/hr2617/BILLS-117hr2617enr.pdf>

⁸ <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>

⁹ <https://www.reginfo.gov/public/do/eAgendaViewRule?pubId=202404&RIN=0910-AI90> (accessed 2024-10-17)

3 諸外国における香料に関する法規制状況
3.3 米国

施行の遅れが続いている状況である。

3.4. 韓国

韓国では、化粧品法施行規則（화장품법 시행규칙）¹⁰別表 4「化粧品包装の表示基準及び表示方法」において「香料は「香料」と表示することができる。ただし、香料の構成成分のうち、食品医薬品安全処長が定めて告示したアレルギー誘発成分がある場合は、「香料」として表示することができず、当該成分の名称を記載・表示しなければならない。」と規定されている。

「食品医薬品安全処長が定めて告示したアレルギー誘発成分」については、「化粧品使用時の注意事項及びアレルギー誘発成分表示に関する規定」（화장품 사용할 때의 주의사항 및 알레르기 유발성분 표시에 관한 규정、食品医薬品安全処告示第 2024-51 号）¹¹の別表 2 に告示されている。告示に記載の物質名（ハングル）及び CAS RN に、CAS RN より推定される物質英名を加えたものを図表 3-1 に示す。

対象物質は、EU における香料アレルゲン表示義務物質（改正前 24 物質）とほぼ同一である。一方で、EU でかつて表示義務物質であり現在は配合禁止となっている 2 物質（Lilial®、HICC）にのうち、HICC は韓国においても禁止物質となっているが、Butylphenyl methylpropional（Lilial®）は配合禁止となっておらず、表示義務物質となっている。

¹⁰ <https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%ED%99%94%EC%9E%A5%ED%92%88%EB%B2%95%20%EC%8B%9C%ED%96%89%EA%B7%9C%EC%B9%99>

¹¹ <https://www.law.go.kr/LSW//admRulLsInfoP.do?admRulId=37973&efYd=0>

3 諸外国における香料に関する法規制状況

3.4 韓国

図表 3-1 香料アレルギー表示義務物質(韓国)

No.	規制対象物質	CAS RN	(参考)物質英名※
1	아밀신남알	122-40-7	Amyl cinnamal
2	벤질알코올	100-51-6	Benzyl alcohol
3	신나밀알코올	104-54-1	Cinnamyl alcohol
4	시트랄	5392-40-5	Citral
5	유제놀	97-53-0	Eugenol
6	하이드록시시트로넬알	107-75-5	Hydroxycitronellal
7	아이소유제놀	97-54-1	Isoeugenol
8	아밀신나밀알코올	101-85-9	Amylcinnamyl alcohol
9	벤질살리실레이트	118-58-1	Benzyl salicylate
10	신남알	104-55-2	Cinnamal
11	쿠마린	91-64-5	Coumarin
12	제라니올	106-24-1	Geraniol
13	아니스알코올	105-13-5	Anise alcohol
14	벤질신나메이트	103-41-3	Benzyl cinnamate
15	파네솔	4602-84-0	Farnesol
16	부틸페닐메틸프로피오날	80-54-6	Butylphenyl methylpropional
17	리날룰	78-70-6	Linalool
18	벤질벤조에이트	120-51-4	Benzyl benzoate
19	시트로넬롤	106-22-9	Citronellol
20	헥실신남알	101-86-0	Hexyl cinnamal
21	리모넨	5989-27-5	Limonene
22	메틸-2-옥티노에이트	111-12-6	Methyl 2-octynoate
23	알파-아이소메틸아이오논	127-51-5	alpha-Isomethylionone
24	참나무이끼추출물	90028-68-5	Evernia prunastri extract
25	나무이끼추출물	90028-67-4	Evernia furfuracea extract

※物質英名は CAS RN より推定したものであり、実際の規制対象物質とは物質範囲が異なる可能性がある。

3.5. 中国

中国では、子ども向け化粧品（児童化粧品）において香料アレルギー表示義務に関する規定がある。化粧品全体を統括する行政法規「化粧品监督管理条例（化妆品监督管理条例）」の下、「児童用化粧品監督規定」が通達として児童用化粧品に関する定義や基本的な考え方を規定しており、「児童化粧品技術指導原則」がガイダンスとして具体的な要求事項を規定している。

3.5.1. 児童用化粧品監督規定

児童化粧品監督管理規定（儿童化妆品监督管理规定）は子ども向け化粧品（児童化粧品）に関する規則であり、「国家医薬品监督管理局「児童化粧品監督管理規定」発布に関する公告（2021 年第 123 号）」の通達の一部として発出されている¹²。中国国内において児童化粧品の生産経営活動及びその監督管理に従事する場合には、本規定を遵守しなければならない（第二条）とされており、拘束力のある法規則として機能していると考えられる。

本規定では児童化粧品を「12 歳以下の子ども用の化粧品で、クレンジング、保湿、制汗、日焼け止めなど（具有清洁、保湿、爽身、防晒等）の効果を持つものを指す」と定義しており、「「全人口に適用」「家族で使う」等の語句を表示し、又は商標、図案、語呂合わせ、アルファベット、ピンイン、数字、符号、包装形式等を利用して、製品の使用者に児童が含まれることを暗示する製品は、児童化粧品として管理する」と規定されている（第三条）。

児童化粧品については、「安全優先の原則」「効果必須の原則」「配合簡素化の原則」を遵守しなければならないとされており、特に香料エッセンス・着色料・防腐剤及び界面活性剤等の原料について、科学的特性と必要性が評価されなければならない（第七条）。事業者は児童化粧品に対して安全性評価を行う際、有害性評価、ばく露量計算等の方面において、児童の生理的特徴を考慮しなければならない（第八条）と規定されている。

国家薬品监督管理局は児童化粧品技術指導原則を制定し、申請者が提出した登録申請資料に対して厳格な審査を行う（第九条）とされており、詳しい内容についてはこの児童化粧品技術指導原則において解説されている。

3.5.2. 児童化粧品技術指導原則

児童化粧品技術指導原則（儿童化妆品技术指导原则）は前述の児童化粧品監督管理規定第九条において定められたガイダンスであり、「中国食品医薬品検定研究院「児童化粧品技術指導原則」発布に関する通知（2023 年第 1 号）」¹³の一部として発出されている。児童化粧品に対する一般的な技術要求が示されており、化粧品登録者、届出者が児童化粧品の登録、届出を行うための技術指導を提供し、同時に化粧品技術審査評価部門と届出管理部門が児童化粧品に対して技術審査評価又は技術検査を行うための技術参考を提供することを目的

¹² <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20211008171226187.html>

¹³ <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/ggtzh/gonggao/20230831175513735067.html>

とする。本ガイダンスでは満 0～3 歳を乳幼児、満 3～12 歳を児童と定義し、「乳幼児」化粧品と「児童」化粧品それぞれに対し技術要求を定めている。

(1) 子どもの生理的特性と児童化粧品の三原則

1 歳に満たない乳幼児の皮膚は薄く、皮脂腺が少ないなど皮膚の構造が不完全である。また比表面積が大きく、皮膚の保湿力と緩衝能が低い。1～3 歳の乳幼児の皮膚の構造はすでに完成に向かっているが、角質層・表皮層は依然薄いため皮膚の障壁機能はまだ成熟しておらず、また、微生物の汚染と異物の刺激に抵抗する能力も比較的に弱いため、接触皮膚炎などの不良反応が発生しやすく、しかも回復には比較的に長い時間が必要である。

また眼についても、乳幼児は涙腺が未発達で、まばたきの回数が少なく、目を保護するのに十分な涙を分泌できない。上記のような乳幼児の特性を踏まえ、児童化粧品の製品配合設計は、安全を優先し（安全優先の原則）、その成分による効果が必要不可欠であるという前提の下で（効果必須の原則）、比較的簡単な製品配合を使用しなければならない（配合簡素化の原則）とされている。

(2) 児童化粧品における安全性評価

児童化粧品は、通常の化粧品に対する技術要求事項に加え、児童の生理特徴と想定用途にもとづいて、児童化粧品を研究開発し、かつ十分に安全評価を展開しなければならない。具体的な考慮項目の一部を以下に示す。

- 感作しやすい成分を含む可能性があり、又は比較的強い刺激性を有する原料の使用を減らすべきであり、特に香料、着色料、防腐剤、陽イオン界面活性剤、化学日焼け止め剤¹⁴等（香精香料、着色剤、防腐剤、陽イオン表面活性剤、化学防晒剤等）については留意すべき。
- 乳幼児には比較的特殊な行動(例えば、吸う、引っ掻くなど)がみられるため、「乳幼児」化粧品の安全性を評価する際には、経口ばく露のリスクを考慮すべきである。
- 例えば、皮膚のひだやおむつの当たる部分などについて、衣服やおむつが締めつけられていたり、排尿や排便がコントロールされていなかったりすることで、皮膚に損傷が生じることがある。そのため製品の安全性評価を行う際は、それぞれの製品と特殊な状況による皮膚吸収率の変化を考慮しなければならない。

3.5.3. 児童化粧品における香料アレルゲンに対する規制

児童化粧品技術指導原則における香料に関する記載は以下の通り（番号はガイダンスにおける章番号）。

- 2.5.2 必要な注意表示内容（ラベル）

¹⁴ 中国では、日焼け止めを、物理日焼け止め剤と化学日焼け止め剤の二種に分けており、物理日焼け止め剤として二酸化チタンと酸化亜鉛の 2 成分が、化学日焼け止め剤として 25 成分の使用が許可されている。（国家薬品监督管理局；<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzhsh/kpzhshhzhp/20190712163401856.html?type=pc&m=>）

3 諸外国における香料に関する法規制状況

3.5 中国

3.5.3 児童化粧品における香料アレルゲンに対する規制

児童化粧品に使用するエッセンス及び芳香植物油類原料の中に国内外の権威機構が発表したアレルギー反応を起こしやすい可能性のある香料成分を含み、2.7.2.3 の要求により製品ラベルに表記すべき場合、ラベルの全成分の中に具体的な香料成分の名称を表記することができ、ラベルのその他の位置に表記することもできる。

- 2.7.2.2.1 配合設計原則（香料）

安全優先の原則の下で香料、香料及び芳香植物油類の原料を合理的に使用しなければならず、使用する原料の種類、使用量の科学性と必要性を説明し、かつ 2.7.2.3 に従って安全性評価を行わなければならない。

- 2.7.2.3 使用香料等の評価

製品配合表に具体的な香料成分を記入する場合は、香料の原料メーカーが発行した当該香料に含まれる全ての成分の種類及び含有量に関する資料を提出し、かつ各香料成分について安全性評価を行わなければならない。

香料や芳香植物油の原料に、国内外の権威機関が公表するアレルギー性の可能性のある香料成分が含まれる場合、製品中のアレルギー性の可能性のある香料成分の含有量を計算しなければならない。計算された値で、洗い流さない製品で>0.001%、洗い流す製品で>0.01%である場合は、子どもによる使用の安全性を十分に評価し、製品ラベルに表示する必要がある。

なお、「国内外の権威機構が発表したアレルギー反応を起こしやすい可能性のある香料成分」については、児童化粧品技術指導原則の付表に記されており、その内容を図表 3-2 に示す。対象物質は、EU における香料アレルゲン表示義務物質（改正前 24 物質）と同一である

3 諸外国における香料に関する法規制状況

3.5 中国

3.5.3 児童化粧品における香料アレルゲンに対する規制

図表 3-2 香料アレルゲン表示義務物質(中国)

No.	規制対象物質	INCI 名称/英語名称※	CAS RN
1	戊基肉桂醛	Amyl cinnamal	122-40-7
2	戊基肉桂醇	Amyl cinnamyl alcohol	101-85-9
3	茴香醇	Anisyl alcohol	105-13-5
4	苯甲醇	Benzyl alcohol	100-51-6
5	苯甲酸苄酯	Benzyl benzoate	120-51-4
6	肉桂酸苄酯	Benzyl cinnamate	103-41-3
7	水杨酸苄酯	Benzyl salicylate	118-58-1
8	肉桂醛	Cinnamal	104-55-2
9	肉桂醇	Cinnamyl alcohol	104-54-1
10	柠檬醛	Citral	5392-40-5
11	香茅醇	Citronellol	106-22-9
12	香豆素	Coumarin	91-64-5
13	丁香酚	Eugenol	97-53-0
14	金合欢醇	Farnesol	4602-84-0
15	香叶醇	Geraniol	106-24-1
16	己基肉桂醛	Hexylcinnamaldehyde	101-86-0
17	羟基香茅醛	Hydroxycitronellal	107-75-5
18	异丁香酚	Isoeugenol	97-54-1
19	alpha-异甲基紫罗兰酮	alpha-Isomethyl ionone	127-51-5
20	桉烯	d-Limonene	5989-27-5
21	芳樟醇	Linalool	78-70-6
22	2-辛炔酸甲酯	Methyl 2-octynoate	111-12-6
23	橡苔提取物	Oakmoss (<i>Evernia prunastri</i>) extract	90028-68-5
24	树苔提取物	Tree moss (<i>Evernia furfuracea</i>) extract	90028-67-4

※児童化粧品技術指導原則に記載の内容をそのまま転記した。

3.6. ASEAN 諸国

ASEAN 諸国において、香料アレルギーに対する表示義務制度はない模様。なお、ASEAN 化粧品指令の禁止・制限物質リストは EU 化粧品規則の禁止・制限物質リストをそのまま導入しているが、EU の制限リストにおいて表示義務が課されている物質については欠番となっている。

なお、EU でかつて表示義務物質であり、現在は配合禁止となっている 2 物質（Lilial®、HICC）については、ASEAN においても配合禁止物質に指定されている。

3.7. 諸外国における Lilial®、HICC の規制状況

EU でかつて表示義務物質であり、現在は配合禁止となっている 2 物質（Lilial®、HICC）について、各国における規制状況を図表 3-3 に示す。HICC については各国で配合禁止となっているが、Lilial®については各国で規制状況に差がある。

図表 3-3 各国における Lilial®、HICC の規制状況

物質名	一般名	CAS RN	EU	韓国	中国	ASEAN
2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde	Butylphenyl methylpropional (Lilial)	80-54-6	禁止	制限 (表示義務)	評価中 ※	禁止
3 and 4-(4-Hydroxy- 4-methylpentyl) cyclohex-3-ene-1- carbaldehyde	Hydroxyisohexyl3-cyclohexene carbox- aldehyde (HICC)	31906-04-4	禁止	禁止	禁止	禁止

※2024 年化粧品規格策定・改定プロジェクト¹⁵のうちの一つであり、規制改訂に向けて評価が実施されている。

¹⁵ <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/zhggtg/20240808165526175.html>

4. 文献リスト

1.3.2 規制対象物質の選定フロー及び 2.4 規制根拠の調査と整理結果における各試験データの元文献を以下に示す。

- [1] A. T. Karlberg and A. Dooms-Goossens, 'Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients', *Contact Dermatitis*, vol. 36, no. 4, pp. 201–206, Apr. 1997, doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00270.x.
- [2] M. Matura *et al.*, 'Oxidized citrus oil (R-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 47, no. 5, pp. 709–714, Nov. 2002, doi: 10.1067/mjd.2002.124817.
- [3] M. Matura *et al.*, 'Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe', *Contact Dermatitis*, vol. 55, no. 5, pp. 274–279, Nov. 2006, doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00939.x.
- [4] M. Matura *et al.*, 'Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 6, pp. 320–328, Jun. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00605.x.
- [5] J. B. Christensson, M. Matura, B. Gruvberger, M. Bruze, and A.-T. Karlberg, 'Linalool--a significant contact sensitizer after air exposure', *Contact Dermatitis*, vol. 62, no. 1, pp. 32–41, Jan. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01657.x.
- [6] D. A. Buckley, 'Allergy to oxidized linalool in the UK', *Contact Dermatitis*, vol. 64, no. 4, pp. 240–241, Apr. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01873.x.
- [7] V. Berglund, Master Thesis, University of Gothenburg, 2011.
- [8] B. Santucci, A. Cristaudo, C. Cannistraci, and M. Picardo, 'Contact dermatitis to fragrances', *Contact Dermatitis*, vol. 16, no. 2, pp. 93–95, Feb. 1987, doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb01386.x.
- [9] A. Schnuch, W. Uter, J. Geier, H. Lessmann, and P. J. Frosch, 'Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature', *Contact Dermatitis*, vol. 57, no. 1, pp. 1–10, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01088.x.
- [10] W. Uter, J. Geier, P. Frosch, and A. Schnuch, 'Contact allergy to fragrances: current patch test results (2005-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology', *Contact Dermatitis*, vol. 63, no. 5, pp. 254–261, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01759.x.
- [11] E. J. van Oosten, M.-L. A. Schuttelaar, and P. J. Coenraads, 'Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances', *Contact Dermatitis*, vol. 61, no. 4, pp. 217–223, Oct. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01605.x.

-
- [12] A. C. de Groot, D. H. Liem, J. P. Nater, and W. G. van Ketel, 'Patch tests with fragrance materials and preservatives', *Contact Dermatitis*, vol. 12, no. 2, pp. 87–92, Feb. 1985, doi: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb01059.x.
- [13] A. C. de Groot *et al.*, 'Routine patch testing with fragrance chemicals in The Netherlands', *Contact Dermatitis*, vol. 42, no. 3, pp. 184–185, Mar. 2000.
- [14] J. C. Mitchell *et al.*, 'Results of standard patch tests with substances abandoned', *Contact Dermatitis*, vol. 8, no. 5, pp. 336–337, Sep. 1982, doi: 10.1111/j.1600-0536.1982.tb04242.x.
- [15] P. J. Frosch *et al.*, 'Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes', *Contact Dermatitis*, vol. 33, no. 5, pp. 333–342, Nov. 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb02048.x.
- [16] P. J. Frosch *et al.*, 'Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances I. Reactivity to 14 frequently used chemicals. Contact Dermatitis', *Contact Dermatitis*, vol. 47, no. 2, pp. 78–85, Aug. 2002.
- [17] P. J. Frosch *et al.*, 'Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances II. Reactivity to essential oils', *Contact Dermatitis*, vol. 47, no. 5, pp. 279–287, Nov. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.470204.x.
- [18] M. Matura *et al.*, 'Patch testing with oxidized R-(+)-limonene and its hydroperoxide fraction', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 1, pp. 15–21, Jul. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.00135.x.
- [19] W. Larsen *et al.*, 'Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part I)', *Am. J. Contact Dermat. Off. J. Am. Contact Dermat. Soc.*, vol. 7, no. 2, pp. 77–83, Jun. 1996.
- [20] R. M. Adams and H. I. Maibach, 'A five-year study of cosmetic reactions', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 13, no. 6, pp. 1062–1069, Dec. 1985, doi: 10.1016/s0190-9622(85)70258-7.
- [21] W. Broeckx, A. Blondeel, A. Dooms-Goossens, and G. Achten, 'Cosmetic intolerance', *Contact Dermatitis*, vol. 16, no. 4, pp. 189–194, Apr. 1987, doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb01422.x.
- [22] A. C. de Groot *et al.*, 'The allergens in cosmetics', *Arch. Dermatol.*, vol. 124, no. 10, pp. 1525–1529, Oct. 1988, doi: 10.1001/archderm.124.10.1525.
- [23] J. D. Guin and P. Haffley, 'Sensitivity to α -amylcinnamic aldehyde and α -amylcinnamic alcohol', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 8, no. 1, pp. 76–80, Jan. 1983, doi: 10.1016/S0190-9622(83)70010-1.
- [24] J. D. Wilkinson *et al.*, 'Preliminary Results on the Effectiveness of Two Forms of

- Fragrance Mix as Screening Agents for Fragrance Sensitivity', in *Current Topics in Contact Dermatitis*, P. Frosch, A. Dooms-Goossens, J.-M. Lachapelle, R. J. G. Rycroft, and R. J. Scheper, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 127–131. doi: 10.1007/978-3-642-74299-6_24.
- [25] J. D. Johansen and T. Menné, 'The fragrance mix and its constituents: a 14-year material', *Contact Dermatitis*, vol. 32, no. 1, pp. 18–23, Jan. 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00834.x.
- [26] C. Artigou *et al.*, 'Dermite de contact aux parfums - Contact dermatitis to perfums', *Med. Hyg. (Geneve)*, vol. 47, no. 1788, Art. no. 1788, Jan. 1989.
- [27] A. De Groot, *Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs used in Dermatology*. 1993. Accessed: Sep. 26, 2024. [Online]. Available: <https://shop.elsevier.com/books/unwanted-effects-of-cosmetics-and-drugs-used-in-dermatology/de-groot/978-0-444-89775-6>
- [28] A. C. de Groot *et al.*, 'Frequency of false-negative reactions to the fragrance mix', *Contact Dermatitis*, vol. 28, no. 3, pp. 139–140, Mar. 1993, doi: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03373.x.
- [29] SCCNFP, 'OPINION on Fragrance allergens in cosmetic products', *SCCNFP/0017/98*, Dec. 1999.
- [30] W. Larsen *et al.*, 'Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II)', *Contact Dermatitis*, vol. 44, no. 6, pp. 344–346, Jun. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.044006344.x.
- [31] S. Wöhrl, W. Hemmer, M. Focke, M. Götz, and R. Jarisch, 'The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy', *Br. J. Dermatol.*, vol. 145, no. 2, pp. 268–273, Aug. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04345.x.
- [32] W. G. Larsen, 'Allergic contact dermatitis to the perfume in Mycolog cream', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 1, no. 2, pp. 131–133, Aug. 1979, doi: 10.1016/s0190-9622(79)70010-7.
- [33] W. G. Larsen, 'Perfume dermatitis. a study of 20 patients', *Arch. Dermatol.*, vol. 113, no. 5, pp. 623–626, May 1977, doi: 10.1001/archderm.113.5.623.
- [34] S. P. Bhatia, G. A. Wellington, J. Cocchiara, J. Lalko, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on alpha-amylcinnamyl alcohol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S32-39, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.026.
- [35] T. Sugai, 'Group study IV-farnesol and lily aldehyde', *Env. Dermatol.*, vol. 1, pp. 213–214, 1994.
- [36] K. E. Malten, W. G. van Ketel, J. P. Nater, and D. H. Liem, 'Reactions in selected patients to 22 fragrance materials', *Contact Dermatitis*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, Jul. 1984,

doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00162.x.

- [37] T. Van Joost, E. Stolz, and van der Hoeck JCS, 'Simultaneous allergy to perfume ingredients', *Contact Dermatitis*, vol. 12, pp. 115–116, 1985.
- [38] M. Corazza, L. Mantovani, C. Maranini, and A. Virgili, 'Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol', *Contact Dermatitis*, vol. 34, no. 1, pp. 74–75, Jan. 1996, doi: 10.1111/j.1600-0536.1996.tb02129.x.
- [39] A. A. Fisher, 'Allergic paraben and benzyl alcohol hypersensitivity relationship of the "delayed" and "immediate" varieties', *Contact Dermatitis*, vol. 1, no. 5, pp. 281–284, Oct. 1975, doi: 10.1111/j.1600-0536.1975.tb05436.x.
- [40] B. M. Hausen, T. Simatupang, G. Bruhn, P. Evers, and W. A. Koenig, 'Identification of new allergenic constituents and proof of evidence for coniferyl benzoate in Balsam of Peru', *Am. J. Contact Dermat.*, vol. 6, no. 4, pp. 199–208, Dec. 1995, doi: 10.1016/1046-199X(95)90043-8.
- [41] A. C. de Groot, J. W. Weyland, and J. P. Nater, *Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology*, 3rd ed. Amsterdam ; New York: Elsevier, 1994.
- [42] B. Nair, 'Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate', *Int. J. Toxicol.*, vol. 20 Suppl 3, pp. 23–50, 2001, doi: 10.1080/10915810152630729.
- [43] S. Sestini, M. Mori, and S. Francalanci, 'Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol in multiple medicaments', *Contact Dermatitis*, vol. 50, no. 5, pp. 316–317, May 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00341c.x.
- [44] M. Podda, T. Zollner, M. Grundmann-Kollmann, R. Kaufmann, and W. H. Boehncke, 'Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol during topical antimycotic treatment', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 5, pp. 302–303, Nov. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06175.x.
- [45] A. Shoji, 'Allergic reaction to benzyl alcohol in an antimycotic preparation', *Contact Dermatitis*, vol. 9, no. 6, p. 510, Nov. 1983, doi: 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04474.x.
- [46] L. Cuesta, J. F. Silvestre, F. Toledo, A. Lucas, M. Pérez-Crespo, and I. Ballester, 'Fragrance contact allergy: a 4-year retrospective study', *Contact Dermatitis*, vol. 63, no. 2, pp. 77–84, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01739.x.
- [47] J. D. Guin and J. Goodman, 'Contact urticaria from benzyl alcohol presenting as intolerance to saline soaks', *Contact Dermatitis*, vol. 45, no. 3, pp. 182–183, Sep. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.045003182.x.
- [48] D. W. Shaw, 'Allergic contact dermatitis to benzyl alcohol in a hearing aid impression material', *Am. J. Contact Dermat. Off. J. Am. Contact Dermat. Soc.*, vol. 10, no. 4, pp. 228–232, Dec. 1999, doi: 10.1053/AJCD01000228.
- [49] S. E. Jacob and G. S. Barron, 'Benzyl alcohol: a covert fragrance', *Dermat. Contact*

-
- Atopic Occup. Drug*, vol. 18, no. 4, pp. 232–233, Dec. 2007, doi: 10.2310/6620.2007.06068.
- [50] B. M. Hausen, J. Brinkmann, and W. Dohn, 'Lexikon der Kontaktallergene', *Landsb. Am Lech Ecomed*, 1998.
- [51] H. W. Rothenborg and N. Hjorth, 'Allergy to perfumes from toilet soaps and detergents in patients with dermatitis', *Arch. Dermatol.*, vol. 97, no. 4, pp. 417–421, Apr. 1968.
- [52] J. Ferguson and S. Sharma, 'Cinnamic aldehyde test concentrations', *Contact Dermatitis*, vol. 10, no. 3, pp. 191–192, 1984, doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00039.x.
- [53] A. Trattner and M. David, 'Patch testing with fine fragrances: comparison with fragrance mix, balsam of Peru and a fragrance series', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 6, pp. 287–289, Dec. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0264.x.
- [54] A. Lapczynski, D. McGinty, L. Jones, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on benzyl salicylate', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S362–380, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.036.
- [55] K. Becker, E. Temesvari, and I. Nemeth, 'Patch testing with fragrance mix and its constituents in a Hungarian population', *Contact Dermatitis*, vol. 30, no. 3, pp. 185–186, Mar. 1994, doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00713.x.
- [56] F. Enders, B. Przybilla, and J. Ring, 'Patch testing with fragrance mix at 16% and 8%, and its individual constituents', *Contact Dermatitis*, vol. 20, no. 3, pp. 237–238, Mar. 1989, doi: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb04673.x.
- [57] S. C. Rastogi *et al.*, 'Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 2, pp. 84–88, Aug. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06231.x.
- [58] R. J. Steltenkamp *et al.*, 'Cinnamic alcohol: A survey of consumer patch-test sensitization', *Food Cosmet. Toxicol.*, vol. 18, no. 4, pp. 419–424, Jan. 1980, doi: 10.1016/0015-6264(80)90200-X.
- [59] S. An *et al.*, 'Fragrance contact dermatitis in Korea: a joint study', *Contact Dermatitis*, vol. 53, no. 6, pp. 320–323, Dec. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00720.x.
- [60] D. A. Buckley, D. A. Basketter, C. K. Smith Pease, R. J. G. Rycroft, I. R. White, and J. P. McFadden, 'Simultaneous sensitivity to fragrances', *Br. J. Dermatol.*, vol. 154, no. 5, pp. 885–888, May 2006, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07170.x.
- [61] E. N. Elahi, Z. Wright, D. Hinselwood, S. A. M. Hotchkiss, D. A. Basketter, and C. K. S. Pease, 'Protein binding and metabolism influence the relative skin sensitization potential of cinnamic compounds', *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 17, no. 3, pp. 301–310, Mar. 2004, doi: 10.1021/tx0341456.
- [62] C. S. Letizia, J. Cocchiara, J. Lalko, A. Lapczynski, and A. M. Api, 'Fragrance material review on cinnamyl alcohol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res.*

Assoc., vol. 43, no. 6, pp. 837–866, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.fct.2004.09.012.

[63] D. A. Basketter, 'Skin sensitization to cinnamic alcohol: the role of skin metabolism', *Acta Derm. Venereol.*, vol. 72, no. 4, pp. 264–265, Aug. 1992.

[64] C. K. Smith, C. A. Moore, E. N. Elahi, A. T. Smart, and S. A. Hotchkiss, 'Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol', *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 168, no. 3, pp. 189–199, Nov. 2000, doi: 10.1006/taap.2000.9025.

[65] C. Cheung, S. A. M. Hotchkiss, and C. K. S. Pease, 'Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitisation potency', *J. Dermatol. Sci.*, vol. 31, no. 1, pp. 9–19, Feb. 2003, doi: 10.1016/s0923-1811(02)00139-1.

[66] H. Ott *et al.*, 'High-resolution transcriptional profiling of chemical-stimulated dendritic cells identifies immunogenic contact allergens, but not prohaptens', *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 23, no. 4, pp. 213–224, 2010, doi: 10.1159/000313897.

[67] J. G. Marks *et al.*, 'North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 38, no. 6, pp. 911–918, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0190-9622(98)70587-0.

[68] S. H. Nguyen, T. P. Dang, C. MacPherson, H. Maibach, and H. I. Maibach, 'Prevalence of patch test results from 1970 to 2002 in a multi-centre population in North America (NACDG)', *Contact Dermatitis*, vol. 58, no. 2, pp. 101–106, Feb. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01281.x.

[69] D. V. Belsito, J. F. Fowler, D. Sasseville, J. G. Marks, V. A. De Leo, and F. J. Storrs, 'Delayed-type hypersensitivity to fragrance materials in a select North American population', *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, vol. 17, no. 1, pp. 23–28, Mar. 2006, doi: 10.2310/6620.2006.05027.

[70] K. A. Zug *et al.*, 'Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006', *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, vol. 20, no. 3, pp. 149–160, 2009.

[71] V. C. Diba and B. N. Statham, 'Contact urticaria from cinnamal leading to anaphylaxis', *Contact Dermatitis*, vol. 48, no. 2, p. 119, Feb. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.480212_6.x.

[72] T. J. Decapite and B. E. Anderson, 'Allergic contact dermatitis from cinnamic aldehyde found in an industrial odour-masking agent', *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 5–6, pp. 312–313, 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0459c.x.

[73] J. Cocchiara, C. S. Letizia, J. Lalko, A. Lapczynski, and A. M. Api, 'Fragrance material review on cinnamaldehyde', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 43, no. 6, pp. 867–923, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.fct.2004.09.014.

-
- [74] D. Bickers *et al.*, 'A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde and cinnamic acid when used as fragrance ingredients', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 43, no. 6, pp. 799–836, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.fct.2004.09.013.
- [75] P. Frosch, 'Contact allergy to fragrance allergens among eczema patients', 1999.
- [76] K. E. Malten, 'Four bakers showing positive patch-tests to a number of fragrance materials, which can also be used as flavors', *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*, vol. 59, no. 85, pp. 117–121, 1979.
- [77] D. Opdyke, 'Citral', *Food Cosmet. Toxicol.*, vol. 17, pp. 259–266, 1979.
- [78] S. Heydorn *et al.*, 'Citral a fragrance allergen and irritant', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 1, pp. 32–36, Jul. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.00144.x.
- [79] P. J. Frosch *et al.*, 'Patch testing with a new fragrance mix - reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 4, pp. 216–225, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00563.x.
- [80] E. Hindle, J. Ashworth, and M. H. Beck, 'Chelitis from contact allergy to citral in lip salve', *Contact Dermatitis*, vol. 57, no. 2, pp. 125–126, Aug. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01074.x.
- [81] L. Hagvall, C. Bäcktorp, S. Svensson, G. Nyman, A. Börje, and A.-T. Karlberg, 'Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization', *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 20, no. 5, pp. 807–814, May 2007, doi: 10.1021/tx700017v.
- [82] L. Hagvall, J. M. Baron, A. Börje, L. Weidolf, H. Merk, and A.-T. Karlberg, 'Cytochrome P450-mediated activation of the fragrance compound geraniol forms potent contact allergens', *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 233, no. 2, pp. 308–313, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.taap.2008.08.014.
- [83] A. C. Kunkeler, J. W. Weijland, and D. P. Bruynzeel, 'The rôle of coumarin in patch testing', *Contact Dermatitis*, vol. 39, no. 6, pp. 327–328, Dec. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05963.x.
- [84] J. D. Johansen, S. C. Rastogi, and G. B. E. Jemec, 'Dipropylene glycol allergy: A hidden cause of perfume contact dermatitis', *Am. J. Contact Dermat.*, vol. 5, no. 2, pp. 98–101, Jun. 1994, doi: 10.1097/01634989-199406000-00009.
- [85] V. Mutterer *et al.*, 'Identification of coumarin as the sensitizer in a patient sensitive to her own perfume but negative to the fragrance mix', *Contact Dermatitis*, vol. 40, no. 4, pp. 196–199, Apr. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06033.x.
- [86] M. Vocanson *et al.*, 'The skin allergenic properties of chemicals may depend on contaminants--evidence from studies on coumarin', *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 140, no.

3, pp. 231–238, 2006, doi: 10.1159/000093248.

[87] F. Giusti, V. Porcaro, and S. Seidenari, 'Evaluation of eugenol allergy in a patch-test population', *Contact Dermatitis*, vol. 44, no. 1, pp. 37–38, Jan. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.440107-4.x.

[88] S. Quirce, M. Fernández-Nieto, V. del Pozo, B. Sastre, and J. Sastre, 'Occupational asthma and rhinitis caused by eugenol in a hairdresser', *Allergy*, vol. 63, no. 1, pp. 137–138, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01525.x.

[89] M. Bhalla and G. P. Thami, 'Acute urticaria due to dental eugenol', *Allergy*, vol. 58, no. 2, p. 158, Feb. 2003, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00056_1.x.

[90] N. Sarrami, M. N. Pemberton, M. H. Thornhill, and E. D. Theaker, 'Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry', *Br. Dent. J.*, vol. 193, no. 5, pp. 257–259, Sep. 2002, doi: 10.1038/sj.bdj.4801539.

[91] L. Kanerva, T. Estlander, and R. Jolanki, 'Dental nurse's occupational allergic contact dermatitis from eugenol used as a restorative dental material with polymethylmethacrylate', *Contact Dermatitis*, vol. 38, no. 6, pp. 339–340, Jun. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05772.x.

[92] F. Bertrand, D. A. Basketter, D. W. Roberts, and J. P. Lepoittevin, 'Skin sensitization to eugenol and isoeugenol in mice: possible metabolic pathways involving ortho-quinone and quinone methide intermediates', *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 10, no. 3, pp. 335–343, Mar. 1997, doi: 10.1021/tx960087v.

[93] S. C. Rastogi and J. D. Johansen, 'Significant exposures to isoeugenol derivatives in perfumes', *Contact Dermatitis*, vol. 58, no. 5, pp. 278–281, May 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01283.x.

[94] M. Sugiura, R. Hayakawa, Y. Kato, K. Sugiura, and R. Hashimoto, 'Results of patch testing with lavender oil in Japan', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 3, pp. 157–160, Sep. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0536.2000.043003157.x.

[95] R. Tamagawa-Mineoka, N. Katoh, and S. Kishimoto, 'Allergic contact cheilitis due to geraniol in food', *Contact Dermatitis*, vol. 56, no. 4, pp. 242–243, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.00973.x.

[96] A. Yamamoto, A. Morita, T. Tsuji, K. Suzuki, and K. Matsunaga, 'Contact urticaria from geraniol', *Contact Dermatitis*, vol. 46, no. 1, p. 52, Jan. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460112.x.

[97] J. J. Hostynek and H. I. Maibach, 'Is there evidence that methyl heptine carbonate causes allergic contact dermatitis?', *Cutan. Ocul. Toxicol.*, vol. 25, no. 4, pp. 259–271, 2006, doi: 10.1080/15569520601013202.

[98] A. Lapczynski, S. P. Bhatia, R. J. Foxenberg, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance

-
- material review on geraniol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S160-170, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.048.
- [99] J. D. Johansen, S. C. Rastogi, and T. Menné, 'Exposure to selected fragrance materials. A case study of fragrance-mix-positive eczema patients', *Contact Dermatitis*, vol. 34, no. 2, pp. 106-110, Feb. 1996, doi: 10.1111/j.1600-0536.1996.tb02139.x.
- [100] R. R. Suskind, 'The Hydroxycitronellal Story: What Can We Learn from It?', in *Fragrances*, P. J. Frosch, J. D. Johansen, and I. R. White, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer, 1998, pp. 159-165. doi: 10.1007/978-3-642-80340-6_20.
- [101] S. A. Hendriks, M. T. Bousema, and C. J. van Ginkel, 'Allergic contact dermatitis from the fragrance ingredient Lyril in underarm deodorant', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 2, p. 119, Aug. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06253.x.
- [102] P. J. Frosch *et al.*, 'Lyril is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances', *Br. J. Dermatol.*, vol. 141, no. 6, pp. 1076-83, Dec. 1999.
- [103] A. C. de Groot, 'Contact allergy to cosmetics: causative ingredients', *Contact Dermatitis*, vol. 17, no. 1, pp. 26-34, Jul. 1987, doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02640.x.
- [104] J. Handley and D. Burrows, 'Allergic contact dermatitis from the synthetic fragrances Lyril and acetyl cedrene in separate underarm deodorant preparations', *Contact Dermatitis*, vol. 31, no. 5, pp. 288-290, Nov. 1994, doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb02020.x.
- [105] G. R. Thompson *et al.*, 'Isoeugenol: A survey of consumer patch-test sensitization', *Food Chem. Toxicol.*, vol. 21, no. 6, pp. 735-740, Dec. 1983, doi: 10.1016/0278-6915(83)90205-3.
- [106] F. N. Marzulli and H. I. Maibach, 'Contact allergy: predictive testing of fragrance ingredients in humans by Draize and Maximization methods', *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, vol. 3, no. 5-6, pp. 235-245, 1980.
- [107] J. M. L. White *et al.*, 'Frequency of allergic contact dermatitis to isoeugenol is increasing: a review of 3636 patients tested from 2001 to 2005', *Br. J. Dermatol.*, vol. 157, no. 3, pp. 580-582, Sep. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08017.x.
- [108] W. Larsen *et al.*, 'Fragrance contact dermatitis - a worldwide multicenter investigation (Part III)', *Contact Dermatitis*, vol. 46, no. 3, pp. 141-144, Mar. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460302.x.
- [109] S. Tanaka *et al.*, 'Contact allergy to isoeugenol and its derivatives: problems with allergen substitution', *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 5-6, pp. 288-291, 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00446.x.
- [110] M. Bruze *et al.*, 'Patch test concentrations (doses in mg/cm²) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation', *Contact Dermatitis*, vol. 66, no. 3, pp. 131-136, Mar. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.02037.x.

- [111] N. Hjorth, 'Eczematous allergy to balsams, allied perfumes and flavouring agents, with special reference to balsam of Peru', *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*, vol. 41(Suppl 46), pp. 1–216, 1961.
- [112] K. Bauer, D. Garbe, and H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 4th Completely Revised 版. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.
- [113] M. Buffet and N. Dupin, 'Current treatments for scabies', *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 17, no. 2, pp. 217–225, 2003, doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00173.x.
- [114] S. P. Bhatia, G. A. Wellington, J. Cocchiara, J. Lalko, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on benzyl cinnamate', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S40-48, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.027.
- [115] A. Lapczynski, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on l-citronellol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S110-113, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.056.
- [116] A. Lapczynski, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on (+)-(R)-citronellol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S114-116, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.018.
- [117] A. Lapczynski, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on dl-citronellol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S103-109, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.043.
- [118] J. J. Hostýnek and H. I. Maibach, 'Sensitization Potential of Citronellol', *Exog. Dermatol.*, vol. 3, no. 6, pp. 307–312, 2004, doi: 10.1159/000092445.
- [119] A. Goossens and L. Merckx, 'Allergic contact dermatitis from farnesol in a deodorant', *Contact Dermatitis*, vol. 37, no. 4, pp. 179–180, Oct. 1997, doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00192.x.
- [120] W. Hemmer, M. Focke, B. Leitner, M. Götz, and R. Jarisch, 'Axillary dermatitis from farnesol in a deodorant', *Contact Dermatitis*, vol. 42, no. 3, pp. 168–169, Mar. 2000.
- [121] J. Lalko, A. Lapczynski, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on delta-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S205-210, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.058.
- [122] A. Schnuch, W. Uter, J. Geier, H. Lessmann, and P. J. Frosch, 'Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK', *Contact Dermatitis*, vol. 50, no. 3, pp. 117–121, Mar. 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0313.x.
- [123] A. Lapczynski, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on farnesol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S149-156, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.046.
- [124] OECD, *Test No. 406: Skin Sensitisation*. in OECD Guidelines for the Testing of

Chemicals, Section 4. OECD, 2022. doi: 10.1787/9789264070660-en.

- [125] R. J. Dearman, Z. M. Wright, D. A. Basketter, C. A. Ryan, G. F. Gerberick, and I. Kimber, 'The suitability of hexyl cinnamic aldehyde as a calibrant for the murine local lymph node assay', *Contact Dermatitis*, vol. 44, no. 6, pp. 357–361, Jun. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.044006357.x.
- [126] W. G. Larsen, 'Allergic contact dermatitis to the fragrance material lilial', *Contact Dermatitis*, vol. 9, no. 2, pp. 158–159, Mar. 1983, doi: 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04336.x.
- [127] E. G. Arnau *et al.*, 'Identification of Lilial as a fragrance sensitizer in a perfume by bioassay-guided chemical fractionation and structure-activity relationships', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 6, pp. 351–358, Dec. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0536.2000.043006351.x.
- [128] Y. C. Chang, A. T. Karlberg, and H. I. Maibach, 'Allergic contact dermatitis from oxidized d-limonene', *Contact Dermatitis*, vol. 37, no. 6, pp. 308–309, Dec. 1997, doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb02480.x.
- [129] B. Meding, L. Barregård, and K. Marcus, 'Hand eczema in car mechanics', *Contact Dermatitis*, vol. 30, no. 3, pp. 129–134, Mar. 1994, doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00692.x.
- [130] A. T. Karlberg, K. Magnusson, and U. Nilsson, 'Air oxidation of d-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens', *Contact Dermatitis*, vol. 26, no. 5, pp. 332–340, May 1992, doi: 10.1111/j.1600-0536.1992.tb00129.x.
- [131] A. T. Karlberg, K. Magnusson, and U. Nilsson, 'Influence of an anti-oxidant on the formation of allergenic compounds during auto-oxidation of d-limonene', *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 38, no. 2, pp. 199–207, Apr. 1994, doi: 10.1093/annhyg/38.2.199.
- [132] F. Guarneri, O. Barbuzza, M. Vaccaro, and G. Galtieri, 'Allergic contact dermatitis and asthma caused by limonene in a labourer handling citrus fruits', *Contact Dermatitis*, vol. 58, no. 5, pp. 315–316, May 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01294.x.
- [133] C. Foti, C. G. Zambonin, A. Conserva, C. Casulli, L. D'Accolti, and G. Angelini, 'Occupational contact dermatitis to a limonene-based solvent in a histopathology technician', *Contact Dermatitis*, vol. 56, no. 2, pp. 109–112, Feb. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.00995.x.
- [134] S. H. Wakelin, J. P. McFadden, J. N. Leonard, and R. J. G. Rycroft, 'Allergic contact dermatitis from d-limonene in a laboratory technician', *Contact Dermatitis*, no. 38, pp. 164–165, 1998.
- [135] E. J. Topham and S. H. Wakelin, 'D-Limonene contact dermatitis from hand cleansers', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 2, pp. 108–109, Aug. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0128g.x.
- [136] C. Martins, M. Gonçalo, and S. Gonçalo, 'Allergic contact dermatitis from dipentene

in wax polish', *Contact Dermatitis*, vol. 33, no. 2, pp. 126–127, Aug. 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00516.x.

[137] R. J. Rycroft, 'Allergic contact dermatitis from dipentene in honing oil', *Contact Dermatitis*, vol. 6, no. 5, pp. 325–329, Aug. 1980, doi: 10.1111/j.1600-0536.1980.tb04957.x.

[138] J. Bråred Christensson, M. Matura, C. Bäcktorp, A. Börje, J. L. G. Nilsson, and A. Karlberg, 'Hydroperoxides form specific antigens in contact allergy', *Contact Dermatitis*, vol. 55, no. 4, pp. 230–237, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00913.x.

[139] A.-T. KARLBERG, A. BOMAN, and B. MELIN, 'ANIMAL EXPERIMENTS ON THE ALLERGENICITY OF d-LIMONENE—THE CITRUS SOLVENT', *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 35, no. 4, pp. 419–426, Aug. 1991, doi: 10.1093/annhyg/35.4.419.

[140] A. T. Karlberg, L. P. Shao, U. Nilsson, E. Gäfvert, and J. L. Nilsson, 'Hydroperoxides in oxidized d-limonene identified as potent contact allergens', *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 286, no. 2, pp. 97–103, 1994, doi: 10.1007/BF00370734.

[141] A. C. De Groot and D. H. Liem, 'Facial psoriasis caused by contact allergy to linalool and hydroxycitronellal in an after - shave', *Contact Dermatitis*, vol. 9, no. 3, pp. 230–232, Jun. 1983, doi: 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04371.x.

[142] M. Sköld, A. Börje, E. Harambasic, and A.-T. Karlberg, 'Contact allergens formed on air exposure of linalool. Identification and quantification of primary and secondary oxidation products and the effect on skin sensitization', *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1697–1705, Dec. 2004, doi: 10.1021/tx049831z.

[143] C. S. Letizia, J. Cocchiara, J. Lalko, and A. M. Api, 'Fragrance material review on linalool', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 41, no. 7, pp. 943–964, Jul. 2003, doi: 10.1016/s0278-6915(03)00015-2.

[144] J. J. Hostýnek and H. I. Maibach, 'Is There Evidence that Linalool Causes Allergic Contact Dermatitis?', *Exog. Dermatol.*, vol. 2, no. 5, pp. 223–229, 2003, doi: 10.1159/000078688.

[145] M. Sköld, A. Börje, M. Matura, and A.-T. Karlberg, 'Studies on the autoxidation and sensitizing capacity of the fragrance chemical linalool, identifying a linalool hydroperoxide', *Contact Dermatitis*, vol. 46, no. 5, pp. 267–272, May 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460504.x.

[146] M. Sköld, L. Hagvall, and A.-T. Karlberg, 'Autoxidation of linalyl acetate, the main component of lavender oil, creates potent contact allergens', *Contact Dermatitis*, vol. 58, no. 1, pp. 9–14, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01262.x.

[147] L. Hagvall, M. Sköld, J. Bråred-Christensson, A. Börje, and A.-T. Karlberg, 'Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure', *Contact Dermatitis*, vol. 59, no. 3, pp. 143–150, Sep. 2008, doi:

10.1111/j.1600-0536.2008.01402.x.

[148] J. S. English and R. J. Rycroft, 'Allergic contact dermatitis from methyl heptene and methyl octene carbonates', *Contact Dermatitis*, vol. 18, no. 3, pp. 174–175, Mar. 1988, doi: 10.1111/j.1600-0536.1988.tb04510.x.

[149] W. G. van Ketel, 'Dermatitis from an aftershave', *Contact Dermatitis*, vol. 4, no. 2, p. 117, Apr. 1978, doi: 10.1111/j.1600-0536.1978.tb03751.x.

[150] M. V. Heisterberg, M. Vigan, and J. D. Johansen, 'Active sensitization and contact allergy to methyl 2-octynoate', *Contact Dermatitis*, vol. 62, no. 2, pp. 97–101, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01664.x.

[151] G. Bernaola, P. Escayol, E. Fernández, and L. Fernández de Corrés, 'Contact dermatitis from methylionone fragrance', *Contact Dermatitis*, vol. 20, no. 1, pp. 71–72, Jan. 1989, doi: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb03107.x.

[152] E. Rudzki, Z. Grzywa, and W. S. Bruo, 'Sensitivity to 35 essential oils', *Contact Dermatitis*, vol. 2, no. 4, pp. 196–200, Aug. 1976, doi: 10.1111/j.1600-0536.1976.tb03026.x.

[153] E. Rudzki and Z. Grzywa, 'Allergy to perfume mixture', *Contact Dermatitis*, vol. 15, no. 2, pp. 115–116, Aug. 1986, doi: 10.1111/j.1600-0536.1986.tb01307.x.

[154] H. Surburg and J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 1st ed. Wiley, 2006. doi: 10.1002/3527608214.

[155] W. Uter, E. Schmidt, J. Geier, H. Lessmann, A. Schnuch, and P. Frosch, 'Contact allergy to essential oils: current patch test results (2000-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK)', *Contact Dermatitis*, vol. 63, no. 5, pp. 277–283, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01768.x.

[156] K. Fahlbusch *et al.*, 'Flavors and Fragrances', *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, Jan. 2003, doi: 10.1002/14356007.a11_141.

[157] J. T. Lear, A. H. Heagerty, B. B. Tan, A. G. Smith, and J. S. English, 'Transient re-emergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry', *Contact Dermatitis*, vol. 35, no. 3, pp. 169–172, Sep. 1996, doi: 10.1111/j.1600-0536.1996.tb02336.x.

[158] P. Cachão, F. Menezes Brandão, M. Carmo, S. Frazão, and M. Silva, 'Allergy to oil of turpentine in Portugal', *Contact Dermatitis*, vol. 14, no. 4, pp. 205–208, Apr. 1986, doi: 10.1111/j.1600-0536.1986.tb01225.x.

[159] R. Treudler, G. Richter, J. Geier, A. Schnuch, C. E. Orfanos, and B. Tebbe, 'Increase in sensitization to oil of turpentine: recent data from a multicenter study on 45,005 patients from the German-Austrian Information Network of Departments of Dermatology (IVDK)', *Contact Dermatitis*, vol. 42, no. 2, pp. 68–73, Feb. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0536.2000.042002068.x.

[160] A. Schnuch, H. Lessmann, J. Geier, P. J. Frosch, and W. Uter, 'Contact allergy to

- fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK', *Contact Dermatitis*, vol. 50, no. 2, pp. 65–76, 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00302.x.
- [161] T. Schäfer *et al.*, 'Epidemiology of contact allergy in adults', *Allergy*, vol. 56, no. 12, pp. 1192–1196, Dec. 2001, doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00086.x.
- [162] W. Uter *et al.*, 'The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First results of the European Surveillance System on Contact Allergies', *Contact Dermatitis*, vol. 53, no. 3, pp. 136–145, 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00673.x.
- [163] P. Y. Castelain, J. P. Camoin, and J. Jouglard, 'Contact dermatitis to terpene derivatives in a machine cleaner', *Contact Dermatitis*, vol. 6, no. 5, pp. 358–360, Aug. 1980, doi: 10.1111/j.1600-0536.1980.tb04972.x.
- [164] J. Lalko and A. M. Api, 'Investigation of the dermal sensitization potential of various essential oils in the local lymph node assay', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 44, no. 5, pp. 739–746, May 2006, doi: 10.1016/j.fct.2005.10.006.
- [165] A. Lazarov, 'European Standard Series patch test results from a contact dermatitis clinic in Israel during the 7-year period from 1998 to 2004', *Contact Dermatitis*, vol. 55, no. 2, pp. 73–76, Aug. 2006, doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00875.x.
- [166] M. Freireich-Astman, M. David, and A. Trattner, 'Standard patch test results in patients with contact dermatitis in Israel: age and sex differences', *Contact Dermatitis*, vol. 56, no. 2, pp. 103–107, Feb. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01004.x.
- [167] N. Gupta, S. D. Sheno, and C. Balachandran, 'Fragrance sensitivity in allergic contact dermatitis', *Contact Dermatitis*, vol. 40, no. 1, pp. 53–54, Jan. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb05983.x.
- [168] M. N. Kashani, F. Gorouhi, F. Behnia, M. J. Nazemi, Y. Dowlati, and A. Firooz, 'Allergic contact dermatitis in Iran', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 3, pp. 154–158, Mar. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00545.x.
- [169] P. Avalos-Peralta, B. García-Bravo, and F. M. Camacho, 'Sensitivity to Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru). A study of 50 cases', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 6, pp. 304–306, Jun. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00603.x.
- [170] A. Akyol, A. Boyvat, Y. Peksari, and E. Gürgey, 'Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 6, pp. 333–337, Jun. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00608.x.
- [171] A. Machovcova *et al.*, 'Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis*', *Contact Dermatitis*, vol. 53, no. 3, pp. 162–166, Sep. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00676.x.
- [172] J. P. Thyssen, B. C. Carlsen, T. Menné, and J. D. Johansen, 'Trends of contact allergy to fragrance mix I and Myroxylon pereirae among Danish eczema patients tested

between 1985 and 2007', *Contact Dermatitis*, vol. 59, no. 4, pp. 238–244, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01418.x.

[173] M. Lindberg, B. Edman, T. Fischer, and B. Stenberg, 'Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series', *Contact Dermatitis*, vol. 56, no. 4, pp. 205–210, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.01063.x.

[174] D. P. Bruynzeel *et al.*, 'Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000', *Contact Dermatitis*, vol. 53, no. 3, pp. 146–149, Sep. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00541.x.

[175] R. Hansel, K. Keller, H. Rimpler, and G. Schneider, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Drogen E - O*, 5., Vollst. neubearb. Aufl. Berlin: Springer, 1993.

[176] B. M. Hausen and E. Wollenweber, 'Propolis allergy. (III). Sensitization studies with minor constituents', *Contact Dermatitis*, vol. 19, no. 4, pp. 296–303, Oct. 1988, doi: 10.1111/j.1600-0536.1988.tb02931.x.

[177] B. M. Hausen, P. Evers, H. T. Stüwe, W. A. König, and E. Wollenweber, 'Propolis allergy (IV). Studies with further sensitizers from propolis and constituents common to propolis, poplar buds and balsam of Peru', *Contact Dermatitis*, vol. 26, no. 1, pp. 34–44, Jan. 1992, doi: 10.1111/j.1600-0536.1992.tb00865.x.

[178] G. Wurm, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Waren und Dienste*. Berlin: Springer, 1990.

[179] A. M. Api, 'Only Peru Balsam extracts or distillates are used in perfumery', *Contact Dermatitis*, vol. 54, no. 3, p. 179, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00718.x.

[180] E. Temesvári, B. Podányi, G. Pónyai, and I. Németh, 'Fragrance sensitization caused by temporary henna tattoo', *Contact Dermatitis*, vol. 47, no. 4, p. 240, Oct. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.470414_2.x.

[181] K. Lammintausta, H. I. Maibach, and D. Wilson, 'Mechanisms of subjective (sensory) irritation. Propensity to non-immunologic contact urticaria and objective irritation in stingers', *Dermatosen Beruf Umw. Occup. Environ.*, vol. 36, no. 2, pp. 45–49, 1988.

[182] A. Katsarou, M. Armenaka, I. Ale, V. Koufou, and D. Kalogeromitros, 'Frequency of immediate reactions to the European standard series', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 5, pp. 276–279, Nov. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06161.x.

[183] M. Forsbeck and E. Skog, 'Immediate reactions to patch tests with balsam of Peru', *Contact Dermatitis*, vol. 3, no. 4, pp. 201–205, Aug. 1977, doi: 10.1111/j.1600-0536.1977.tb03647.x.

[184] E. Temesvári, G. Soos, B. Podányi, I. Kovács, and I. Németh, 'Contact urticaria provoked by balsam of Peru', *Contact Dermatitis*, vol. 4, no. 2, pp. 65–68, Apr. 1978, doi:

10.1111/j.1600-0536.1978.tb03737.x.

- [185] M. Cancian, A. B. Fortina, and A. Peserico, 'Contact urticaria syndrome from constituents of balsam of Peru and fragrance mix in a patient with chronic urticaria', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 5, p. 300, Nov. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06173.x.
- [186] S. Tanaka *et al.*, 'Immediate contact reactions to fragrance mix constituents and Myroxylon pereirae resin', *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 1, pp. 20–21, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00326.x.
- [187] W. Uter and H. Lessmann, 'Kontaktallergene', in *Manuale allergologicum*, Deisenhofen: Dustri, 2008, pp. 237–308.
- [188] I. Takanami and H. Nakayama, 'TMCHB: a possible alternative to DNCB in skin testing for immune competence', *Contact Dermatitis*, vol. 19, no. 2, pp. 81–83, Aug. 1988, doi: 10.1111/j.1600-0536.1988.tb05502.x.
- [189] A. Lapczynski, J. Lalko, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on alpha-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S179-187, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.044.
- [190] A. Lapczynski, J. Lalko, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on cis-alpha-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S188-191, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.054.
- [191] C. S. Letizia, J. Cocchiara, G. A. Wellington, C. Funk, and A. M. Api, 'Food and chemical toxicology', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 38 Suppl 3, pp. S1-236, 2000.
- [192] A. Lapczynski, J. Lalko, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on damascenone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S172-178, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.056.
- [193] A. Lapczynski, J. Lalko, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on trans,trans-delta-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S211-215, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.071.
- [194] J. Lalko, A. Lapczynski, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on cis-beta-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S192-198, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.10.003.
- [195] A. Lapczynski, J. Lalko, D. McGinty, S. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on trans-beta-damascone', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S199-204, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.015.
- [196] R. A. Ford, A. M. Api, and C. S. Letizia, 'Monographs on fragrance raw materials', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 30 Suppl, pp. 1S-138S, 1992.
- [197] N. Oiso, K. Fukai, and M. Ishii, 'Allergic contact dermatitis due to methyl salicylate

- in a compress', *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 1, pp. 34–35, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0378b.x.
- [198] C. Hindson, 'Contact eczema from methyl salicylate reproduced by oral aspirin (acetyl salicylic acid)', *Contact Dermatitis*, vol. 3, no. 6, pp. 348–349, Dec. 1977, doi: 10.1111/j.1600-0536.1977.tb03708.x.
- [199] A. Lapczynski, L. Jones, D. McGinty, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on methyl salicylate', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S428-452, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.053.
- [200] A. Lapczynski, D. McGinty, L. Jones, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on pentyl salicylate', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 45 Suppl 1, pp. S460-466, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.057.
- [201] A. Franks, 'Contact allergy to anethole in toothpaste associated with loss of taste', *Contact Dermatitis*, vol. 38, no. 6, pp. 354–355, Jun. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05786.x.
- [202] B. García-Bravo, A. Pérez Bernal, M. J. García-Hernández, and F. Camacho, 'Occupational contact dermatitis from anethole in food handlers', *Contact Dermatitis*, vol. 37, no. 1, p. 38, Jul. 1997, doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00376.x.
- [203] A. Andersen, 'Final report on the safety assessment of benzaldehyde', *Int. J. Toxicol.*, vol. 25 Suppl 1, pp. 11–27, 2006, doi: 10.1080/10915810600716612.
- [204] D. Seite-Bellezza, F. el Sayed, and J. Bazex, 'Contact urticaria from cinnamic aldehyde and benzaldehyde in a confectioner', *Contact Dermatitis*, vol. 31, no. 4, pp. 272–273, Oct. 1994, doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb02012.x.
- [205] O. E. Stevenson and T. M. Finch, 'Allergic contact dermatitis from rectified camphor oil in Earex ear drops', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 1, p. 51, Jul. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.01201.x.
- [206] J. Vilaplana, C. Romaguera, and L. Campderros, '[Contact dermatitis by camphor present in a flushing solution]', *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 98, no. 5, pp. 345–346, Jun. 2007.
- [207] K. Noiles and M. Pratt, 'Contact dermatitis to Vicks VapoRub', *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, vol. 21, no. 3, pp. 167–169, 2010.
- [208] M. Sköld, A.-T. Karlberg, M. Matura, and A. Börje, 'The fragrance chemical beta-caryophyllene-air oxidation and skin sensitization', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 44, no. 4, pp. 538–545, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.fct.2005.08.028.
- [209] M. Corazza, A. Levratti, and A. Virgili, 'Allergic contact cheilitis due to carvone in toothpastes', *Contact Dermatitis*, vol. 46, no. 6, pp. 366–367, Jun. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460615.x.
- [210] M. Worm, S. Jeep, W. Sterry, and T. Zuberbier, 'Perioral contact dermatitis caused

-
- by L-carvone in toothpaste', *Contact Dermatitis*, vol. 38, no. 6, p. 338, Jun. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05771.x.
- [211] B. M. Hausen, 'Zahnpasta-Allergie', *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 109, pp. 300–302, Mar. 2008, doi: 10.1055/s-2008-1069184.
- [212] E. Paulsen, K. E. Andersen, L. Carlsen, and H. Egsgaard, 'Carvone: an overlooked contact allergen cross-reacting with sesquiterpene lactones?', *Contact Dermatitis*, vol. 29, no. 3, pp. 138–143, Sep. 1993, doi: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03511.x.
- [213] J. Quertermous and J. F. Fowler, 'Allergic contact dermatitis from carvone in hair conditioners', *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug*, vol. 21, no. 2, pp. 116–117, 2010.
- [214] A. M. Nilsson *et al.*, 'Mechanism of the antigen formation of carvone and related alpha, beta-unsaturated ketones', *Contact Dermatitis*, vol. 44, no. 6, pp. 347–356, Jun. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.044006347.x.
- [215] C. A. Morton, J. Garioch, P. Todd, P. J. Lamey, and A. Forsyth, 'Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms', *Contact Dermatitis*, vol. 32, no. 5, pp. 281–284, May 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00781.x.
- [216] C. Foti, A. Conserva, A. Antelmi, L. Lospalluti, and G. Angelini, 'Contact dermatitis from peppermint and menthol in a local action transcutaneous patch', *Contact Dermatitis*, vol. 49, no. 6, pp. 312–313, Dec. 2003, doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.02511.x.
- [217] M. Andersson and M. Hindsén, 'Rhinitis because of toothpaste and other menthol-containing products', *Allergy*, vol. 62, no. 3, pp. 336–337, Mar. 2007, doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01290.x.
- [218] M. A. dos Santos, C. E. Santos Galvão, and F. Morato Castro, 'Menthol-induced asthma: a case report', *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, vol. 11, no. 1, pp. 56–58, 2001.
- [219] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on menthol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S209–214, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.059.
- [220] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on d-menthol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S215–217, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.039.
- [221] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on l-menthol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S218–223, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.058.
- [222] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on d,l-menthol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S224–227, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.042.
- [223] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on

- menthol racemic', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S228-233, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.060.
- [224] B. Nair, 'Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) Oil, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Extract, Mentha Piperita (Peppermint) Leaf, and Mentha Piperita (Peppermint) Leaf Water', *Int. J. Toxicol.*, vol. 20 Suppl 3, pp. 61-73, 2001.
- [225] G. Katsarma and D. J. Gawkrödger, 'Suspected fragrance allergy requires extended patch testing to individual fragrance allergens', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 4, pp. 193-197, Oct. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06129.x.
- [226] M. Bruze and E. Zimerson, 'Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylol phenols', *Contact Dermatitis*, vol. 37, no. 2, pp. 82-86, Aug. 1997, doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00044.x.
- [227] A. Barbaud, S. Reichert-Penetrat, P. Trechot, F. Granel, and J. L. Schmutz, '[Sensitization to resorcinol in a prescription verrucide preparation: unusual systemic clinical features and prevalence]', *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 128, no. 5, pp. 615-618, May 2001.
- [228] K. Aalto-Korte, J. Välimaa, M.-L. Henriks-Eckerman, and R. Jolanki, 'Allergic contact dermatitis from salicyl alcohol and salicylaldehyde in aspen bark (*Populus tremula*)', *Contact Dermatitis*, vol. 52, no. 2, pp. 93-95, Feb. 2005, doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00506.x.
- [229] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on alpha-santalol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S267-269, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.028.
- [230] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on santalol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S263-266, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.073.
- [231] M. Utsumi, T. Sugai, A. Shoji, K. Watanabe, S. Asoh, and Y. Hashimoto, 'Incidence of positive reactions to sandalwood oil and its related fragrance materials in patch tests and a case of contact allergy to natural and synthetic sandalwood oil in a museum worker', *Skin Res.*, vol. 34, pp. 209-213, 1992.
- [232] 竹中利夫, 長谷川栄子, 武中梅子, 斉藤文雄, and 尾高田鶴子, '安全なる化粧品用香料調合のための基礎的研究 (第一報)', 日本化粧品技術者連合会会報, vol. 5, pp. 81-88, 1969, doi: 10.5107/sccj1963.5.81.
- [233] M.-J. C. D. R. Group, 'Determination of Suitable Concentrations for Patch Testing of Various Fragrance Materials', *J. Dermatol.*, vol. 11, no. 1, pp. 31-35, 1984, doi: 10.1111/j.1346-8138.1984.tb01437.x.
- [234] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on sclareol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp.

S270-274, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.074.

[235] S. P. Bhatia, D. McGinty, R. J. Foxenberg, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on terpineol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S275-279, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.075.

[236] S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on (-)-alpha-terpineol', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46 Suppl 11, pp. S204-205, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.081.

[237] S. P. Bhatia, C. S. Letizia, and A. M. Api, 'Fragrance material review on alpha-terpineol', *Food Chem. Toxicol.*, vol. 46, no. 11, pp. S280-S285, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.06.027.

[238] A. Schnuch, J. Geier, W. Uter, and P. J. Frosch, 'Majantol--a new important fragrance allergen', *Contact Dermatitis*, vol. 57, no. 1, pp. 48-50, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.01062.x.

[239] M. V. Heisterberg and J. D. Johansen, 'Contact allergy to trimethyl-benzenepropanol (Majantol)', *Contact Dermatitis*, vol. 61, no. 6, pp. 360-361, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01648.x.

[240] B. M. Hausen, 'Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents', *Am. J. Contact Dermat. Off. J. Am. Contact Dermat. Soc.*, vol. 12, no. 2, pp. 93-102, Jun. 2001.

[241] E. Rudzki and Z. Grzywa, 'Dermatitis from propolis', *Contact Dermatitis*, vol. 9, no. 1, pp. 40-45, Jan. 1983, doi: 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04624.x.

[242] J. E. Ferguson and M. H. Beck, 'Contact sensitivity to vanilla in a lip salve', *Contact Dermatitis*, vol. 33, no. 5, p. 352, Nov. 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb02054.x.

[243] M. Sucawara, H. Nakayama, and S. Watanabe, 'Fragrances Contact hypersensitivity to ylang - ylang oil', *Contact Dermatitis*, vol. 23, no. 4, pp. 248-248, Oct. 1990, doi: 10.1111/j.1600-0536.1990.tb05039.x.

[244] M. M. Brites, M. Gonçalo, and A. Figueiredo, 'Contact allergy to fragrance mix--a 10-year study', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 3, pp. 181-182, Sep. 2000.

[245] J. C. Mitchell, 'Contact hypersensitivity to some perfume materials', *Contact Dermatitis*, vol. 1, no. 4, pp. 196-199, Aug. 1975, doi: 10.1111/j.1600-0536.1975.tb05381.x.

[246] C. Romaguera and J. Vilaplana, 'Occupational contact dermatitis from ylang-ylang oil', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 4, p. 251, Oct. 2000.

[247] L. Kenerva, T. Estlander, and R. Jolanki, 'Occupational allergic contact dermatitis caused by ylang-ylang oil', *Contact Dermatitis*, vol. 33, no. 3, pp. 198-199, Sep. 1995, doi: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00547.x.

[248] J. Sánchez-Pérez and A. García-Díez, 'Occupational allergic contact dermatitis

- from eugenol, oil of cinnamon and oil of cloves in a physiotherapist', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 6, pp. 346–347, 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06189.x.
- [249] K. D. Zacher and H. Ippen, '[Contact dermatitis caused by bergamot oil]', *Dermatosen Beruf Umw. Occup. Environ.*, vol. 32, no. 3, pp. 95–97, 1984.
- [250] J. Vilaplana and C. Romaguera, 'Allergic contact dermatitis due to eucalyptol in an anti-inflammatory cream', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 2, p. 118, Aug. 2000.
- [251] H. Franz, R. Frank, M. Rytter, and U. F. Haustein, 'Allergic contact dermatitis due to cedarwood oil after dermatoscopy', *Contact Dermatitis*, vol. 38, no. 3, pp. 182–183, Mar. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05701.x.
- [252] G. I. Athanasiadis, F. Pfab, A. Klein, M. Braun-Falco, J. Ring, and M. Ollert, 'Erythema multiforme due to contact with laurel oil', *Contact Dermatitis*, vol. 57, no. 2, pp. 116–118, Aug. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00869.x.
- [253] M. G. Ozden, P. Oztaş, M. O. Oztaş, and M. Onder, 'Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* (laurel) oil', *Contact Dermatitis*, vol. 45, no. 3, p. 178, Sep. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0536.2001.045003178.x.
- [254] H. Vermaat, T. van Meurs, T. Rustemeyer, D. P. Bruynzeel, and G. Kirtschig, 'Vulval allergic contact dermatitis due to peppermint oil in herbal tea', *Contact Dermatitis*, vol. 58, no. 6, pp. 364–365, Jun. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01270.x.
- [255] M. Kalavala, T. M. Hughes, R. G. Goodwin, A. V. Anstey, and N. M. Stone, 'Allergic contact dermatitis to peppermint foot spray', *Contact Dermatitis*, vol. 57, no. 1, pp. 57–58, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01078.x.
- [256] S. M. Wilkinson and M. H. Beck, 'Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint', *Contact Dermatitis*, vol. 30, no. 1, pp. 42–43, Jan. 1994, doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00728.x.
- [257] K. E. Andersen, 'Contact allergy to toothpaste flavors', *Contact Dermatitis*, vol. 4, no. 4, pp. 195–198, Aug. 1978, doi: 10.1111/j.1600-0536.1978.tb03788.x.
- [258] R. Clayton and D. Orton, 'Contact allergy to spearmint oil in a patient with oral lichen planus', *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 5–6, pp. 314–315, 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0459f.x.
- [259] N. Skrebova, K. Brocks, and T. Karlsmark, 'Allergic contact cheilitis from spearmint oil', *Contact Dermatitis*, vol. 39, no. 1, p. 35, Jul. 1998, doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05813.x.
- [260] J. Vilaplana, C. Romaguera, and F. Grimalt, 'Contact dermatitis from geraniol in Bulgarian rose oil', *Contact Dermatitis*, vol. 24, no. 4, p. 301, Apr. 1991, doi: 10.1111/j.1600-0536.1991.tb01726.x.
- [261] A. Nardelli, L. Thijs, K. Janssen, and A. Goossens, 'Rosa centifolia in a "non-

- scented” moisturizing body lotion as a cause of allergic contact dermatitis’, *Contact Dermatitis*, vol. 61, no. 5, pp. 306–309, Nov. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01639.x.
- [262] M.-J. R. Howes, M. S. J. Simmonds, and G. C. Kite, ‘Evaluation of the quality of sandalwood essential oils by gas chromatography–mass spectrometry’, *J. Chromatogr. A*, vol. 1028, no. 2, pp. 307–312, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.chroma.2003.11.093.
- [263] G. A. Burdock and I. G. Carabin, ‘Safety assessment of sandalwood oil (*Santalum album* L.)’, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 46, no. 2, pp. 421–432, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.092.
- [264] L. Hagvall, C. Bäcktorp, P.-O. Norrby, A.-T. Karlberg, and A. Börje, ‘Experimental and theoretical investigations of the autoxidation of geranial: a dioxolane hydroperoxide identified as a skin sensitizer’, *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 24, no. 9, pp. 1507–1515, Sep. 2011, doi: 10.1021/tx200120q.
- [265] A.-M. Nilsson, M. A. Bergström, K. Luthman, J. L. G. Nilsson, and A.-T. Karlberg, ‘A Conjugated Diene Identified as a Prohaptens: Contact Allergenic Activity and Chemical Reactivity of Proposed Epoxide Metabolites’, *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 18, no. 2, pp. 308–316, Feb. 2005, doi: 10.1021/tx049758c.
- [266] M. A. Bergström, K. Luthman, J. L. G. Nilsson, and A.-T. Karlberg, ‘Conjugated dienes as prohaptens in contact allergy: in vivo and in vitro studies of structure-activity relationships, sensitizing capacity, and metabolic activation’, *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 19, no. 6, pp. 760–769, Jun. 2006, doi: 10.1021/tx060006n.
- [267] M. A. Bergström *et al.*, ‘A skin-like cytochrome P450 cocktail activates prohaptens to contact allergenic metabolites’, *J. Invest. Dermatol.*, vol. 127, no. 5, pp. 1145–1153, May 2007, doi: 10.1038/sj.jid.5700638.
- [268] J. Rudbäck, M. A. Bergström, A. Börje, U. Nilsson, and A.-T. Karlberg, ‘ α -Terpinene, an antioxidant in tea tree oil, autoxidizes rapidly to skin allergens on air exposure’, *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 25, no. 3, pp. 713–721, Mar. 2012, doi: 10.1021/tx200486f.
- [269] G. Ruberto, M. T. Baratta, S. G. Deans, and H. J. D. Dorman, ‘Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* Essential Oils’, *Planta Med.*, vol. 66, pp. 687–693, Dec. 2000, doi: 10.1055/s-2000-9773.
- [270] H.-J. Kim, F. Chen, C. Wu, X. Wang, H. Y. Chung, and Z. Jin, ‘Evaluation of antioxidant activity of Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its components’, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 52, no. 10, pp. 2849–2854, May 2004, doi: 10.1021/jf035377d.
- [271] M. C. Foti and K. U. Ingold, ‘Mechanism of Inhibition of Lipid Peroxidation by γ -Terpinene, an Unusual and Potentially Useful Hydrocarbon Antioxidant’, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 51, no. 9, pp. 2758–2765, Apr. 2003, doi: 10.1021/jf020993f.
- [272] C. S. Letizia, J. Cocchiara, J. Lalko, and A. M. Api, ‘Fragrance material review on

- linalyl acetate', *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 41, no. 7, pp. 965–976, Jul. 2003, doi: 10.1016/s0278-6915(03)00014-0.
- [273] I. R. White *et al.*, 'Isoeugenol is an important contact allergen: can it be safely replaced with isoeugenyl acetate?', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 5, pp. 272–275, Nov. 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06160.x.
- [274] K. H. Kaidbey and A. M. Kligman, 'Photocontact allergy to 6-methylcoumarin', *Contact Dermatitis*, vol. 4, no. 5, pp. 277–282, Oct. 1978, doi: 10.1111/j.1600-0536.1978.tb04558.x.
- [275] J. C. Cardoso, M. M. Canelas, M. Gonçalo, and A. Figueiredo, 'Photopatch testing with an extended series of photoallergens: a 5-year study', *Contact Dermatitis*, vol. 60, no. 6, pp. 325–329, Jun. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01550.x.
- [276] F. C. Victor, D. E. Cohen, and N. A. Soter, 'A 20-year analysis of previous and emerging allergens that elicit photoallergic contact dermatitis', *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 62, no. 4, pp. 605–610, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.084.
- [277] Arbeitsstoffe D. F. K. zur P. G., *List of MAK and BAT values 2010: maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace*. Wiley-VCH, 2010. Accessed: Sep. 27, 2024. [Online]. Available: <https://ci.nii.ac.jp/ncid/BB03373821>
- [278] A. Nardelli and G. Bernard, 'Is a low content in atranol/chloroatranol safe in oak moss-sensitized individuals?', *Contact Dermatitis*, no. 60, pp. 91–95, Jan. 2009.
- [279] J. D. Johansen, S. Heydorn, and T. Menn , 'Oak moss extracts in the diagnosis of fragrance contact allergy', *Contact Dermatitis*, vol. 46, no. 3, pp. 157–161, Mar. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460306.x.
- [280] L. Kanerva, R. Jolanki, and T. Estlander, 'Hairdresser's dermatitis caused by oak moss in permanent waving solution', *Contact Dermatitis*, vol. 41, no. 1, pp. 55–56, 1999, doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06221.x.
- [281] C. M. Owen, P. J. August, and M. H. Beck, 'Contact allergy to oak moss resin in a soluble oil', *Contact Dermatitis*, vol. 43, no. 2, p. 112, Aug. 2000.
- [282] H. Surburg and J. Panten, 'Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses', Feb. 2006, doi: 10.1002/3527608214.

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究

分担研究報告書
香料アレルゲンに関する文献等の調査

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 室長

我が国では、化粧品は当該製品に含まれる成分をすべて表示することが薬機法上求められているが、香料を着香剤として使用する場合には成分名を「香料」と記載して差し支えないとされている。しかしながら、欧州化粧品指令では香料アレルゲン 81 物質について化粧品への表示義務が拡大され、諸外国においても同様の動きが報告されている。そのため、日本においても香料における安全性の確保を目的とし、化粧品を中心に薬機法規制対象品における香料アレルゲン表示の是非について検討する必要がある。本分担研究では、日本人における香料アレルゲンの健康被害情報の収集とその傾向を解析することを目的とし、医中誌 Web を用いて我が国における香料アレルゲンによる臨床報告等を検索した。その結果、化粧品で 21 件 (26 例)、医薬部外品で 3 件 (3 例) の報告を収集した。陽性患者は女性の方が多く、年齢別では 50 代が最も多かった。これらの症例において、パッチテスト陽性で製品中に含有が確認されたのは 13 例、14 物質であった。パッチテストで陽性が確認された香料関連物質は 44 物質で、CAS 番号ベースで確認すると、29 物質が欧州で表示義務が課された香料アレルゲンであった。そのうち、最も症例数が多かったのは、lavender oil で 6 例、次いで jasmine absolute 及び ylang-ylang oil が 5 例、balsam of Peru が 4 例と、天然物由来成分が上位を占めていた。なお、今回の調査では、医中誌 Web を用いて国内文献を中心に調査を行っており、国内での症例であるが国際誌等に公表されている症例は把握できていないことに注意が必要である。今後、個別の症例報告だけでなく、パッチテスト陽性率や多数の症例を集計している文献についても、解析対象としていく予定である。

A. 研究目的

化粧品は、当該製品に含まれる成分をすべて表示することが薬機法上求められているが、香料を着香剤として使用する場合には成分名を「香料」と記載して差し支えないとされている¹⁾。また、医薬品や医薬部外品では、必ずしも表示が求められてはいない。一方、欧州化粧品指令では、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある特定の香料（香料アレルゲン: fragrance allergens）25 物質について、一定濃度以上含有する場合に製品への表示義務を課していたが、2023 年 8 月からは香料アレルゲン 81 成分について表示義務が拡大された（リーブオン製品 > 0.001%、リンスオフ製品 > 0.01%）²⁾。米国でも 2022 年 12 月に「化粧品現代化規制法 (MoCRA)」が成立し、化粧品事業者に対し香料アレルゲン表示が義務化される予定である^{3,4)}。このため、日本においても香料における安全性の確保を目的とし、化粧品を中心に薬機法規制対象品における香料アレルゲン表示の是非について検討する必要がある。

そこで、本分担研究では日本人における香料アレルゲンの健康被害情報の収集とその傾向を解析することを目的とし、我が国における香料アレルゲンによる臨床報告等の収集と、その内容の解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

文献情報の収集には、医学中央雑誌刊行会の医中誌 web⁵⁾を利用し、「香料」、「化粧品」、「アレルギー」、「皮膚炎」の 4 つをキーワードに、その組み合わせで

検索を行った。検索後、得られた文献を「症例報告」、「症例集計」、「総説」、「解説」、「研究」の項目別に分類した。そして、学会発表要旨（会議録）と学術誌に掲載された臨床報告とで、内容が重複している場合には、会議録での重複を除外した。そして、「症例報告」について、原因製品やパッチテスト陽性成分を確認し、化粧品及び医薬部外品中の香料アレルゲンによる臨床報告を整理し、解析した。

C. 研究結果及び考察

検索の結果、1955～2024 年 6 月までに報告された 179 文献を収集した。その際、医中誌検索では漏れていたが、今回の対象に含めるべきと判断された「症例集計」3 件についても収集した。そして、重複や実際には香料によるアレルギー性接触皮膚炎では無かった症例、パッチテスト未実施の症例を除外した、163 件を調査対象とした。

次に、163 件のうち「症例報告」について整理を行った。対象となる文献は 49 件（59 例）あり、香料アレルゲン表示では対象としていない非遅延型アレルギーの報告が 11 例（即時型 2 例、蕁麻疹 3 例、光毒性 6 例）、職業性のアレルギー性接触皮膚炎が 6 例（アロマセラピー 3 例、業務用洗剤 1 例、香料製造従事者 1 例、タバコ製造従事者 1 例）あった。また、医薬品が 5 例（鎮痒剤 2 例、外用剤 1 例、歯科用薬剤 1 例、消毒剤 1 例）、非化粧品が 8 例（精油 2 例、線香 2 例、プロポリス 2 例、靴 1 例、洗剤 1 例）あった。これらを除くと、化粧品で 21 件（26 例）、医薬部

外品で3件(3例)が報告されていた。

化粧品及び医薬部外品による接触皮膚炎について、その症例報告の概要を表1に示した。具体的な原因製品として、化粧品では、整髪料6例、染毛剤3例、香水2例、他は1例ずつが報告されていた。また、化粧品とのみ記載され、詳細が不明なのが7例あった⁶⁻²⁶⁾。医薬部外品では、歯磨き粉2例、入浴剤1例であった²⁷⁻²⁹⁾。化粧品について、男性10例、女性16例と女性の方が多かったが、ジャパニーズスタンダードアレルゲン(JSA)2008の陽性率を調べた報告では、男性(4.6%)よりも女性(5.9%)で陽性率が高いことが報告³⁰⁾されており、同傾向と考えられた。また、年齢別では50代が10名と最も多く、次いで40代が5名、20代、60代及び70代が各3名で、30代が2名であった。

化粧品及び医薬部外品において、パッチテスト陽性で製品中に含有が確認されたのは13例、14物質であった(表1)。そのうち、事業者からの成分提供ではなく、化学分析を実施して成分を確認していたのは3例(No.2、9及び22)^{7,14,24)}であった。

パッチテストで陽性が確認された香料関連物質は44物質あり、CAS番号ベースで確認すると、29物質が欧州で表示義務が課された香料アレルゲンであった(表2)。そのうち、最も症例数が多かったのは、lavender oilで6例、次いでjasmine absolute(jasmine oil及びjasmine Egypt含む)及びylang-ylang oilが5例、balsam of Peruが4例と、天然物由来成分が上位を占めていた。また、欧州で表示義務が課された香料アレルゲンではないが、carnauba waxによ

るアレルギー接触皮膚炎症例(No.17)では、表示義務のあるbalsam of Peruにも陽性を示しており、balsam of Peruにはcinnamic acid、cinnamyl alcohol及びcinnamalが含まれていてること、carnauba waxにもcinnamic acidが含まれていることから、交差反応を示したと考えられている²²⁾。さらに、 α -amylcinnamic aldehyde、cinnamyl alcohol及びcinnamalでは光接触皮膚炎を生じることが知られており、我が国においても光パッチテストで陽性が報告されている(No.12, 22)^{17,27)}。

また、多くの香料に陽性を示した50歳女性の症例(No.5)では、isobornyl cyclohexanolで陽性を示している¹⁰⁾。このisobornyl cyclohexanolはsynthetic sandalwoodの成分の一つであり、白檀から抽出されるsandalwood oilの代替品として生産されている³¹⁾。なお、カナダではisobornyl cyclohexanolを含む4種類のsynthetic sandalwood成分(isobornyl cyclohexanol, sandal cyclohexanol, bornyl cyclohexanol, sandela)について、アレルギーではなく生殖毒性の観点からCosmetic Ingredient Hotlistへの追加が提案されている³¹⁾。

以上のように、収集した文献のうち「症例報告」について、その内容を解析した。今後は、経年的に陽性率を集計している「症例集計」に関する文献についても解析を行い、香料アレルゲンの経年的推移等について、調査していく予定である。なお、今回の調査では、医中誌Webを用いて国内文献を中心に調査を行った。そのため、国内での症例であるが国際誌等に公表されている症例は把握できていない

ことに注意が必要である。

D.まとめ

日本人における香料アレルゲンの健康被害情報の収集とその傾向を解析することを目的とし、医中誌 Web を用いて、我が国における香料アレルゲンによる臨床報告等を検索し、化粧品で 21 件 (26 例)、医薬部外品で 3 件 (3 例) の報告を収集した。陽性患者は女性の方が多く、年齢別では 50 代が最も多かった。これらの症例において、パッチテスト陽性で製品中に含有が確認されたのは 13 例、14 物質であった。パッチテストで陽性が確認された香料関連物質は 44 物質で、CAS 番号ベースで確認すると、29 物質が欧州で表示義務が課された香料アレルゲンであった。そのうち、最も症例数が多かったのは、lavender oil で 6 例、次いで jasmine absolute 及び ylang-ylang oil が 5 例、balsam of Peru が 4 例と、天然物由来成分が上位を占めていた。なお、今回の調査では、医中誌 Web を用いて国内文献を中心に調査を行っており、国内での症例であるが国際誌等に公表されている症例は把握できていないことに注意が必要である。

E. 引用文献

- 1) 厚生労働省医薬局審査管理課長・厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知: 化粧品の全成分表示の表示方法等について、平成 13 年 3 月 6 日医薬審発第 163 号/医薬監麻発 220 号 , https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7768&dataType=1&pageNo=1
- 2) European Union: COMMISSION

REGULATION (EU) 2023/1545 of 26 July 2023 amending Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards labelling of fragrance allergens in cosmetic products, <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/1545/oj>

- 3) US Food and Drug Administration: Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA) , <https://www.congress.gov/117/bills/hr2617/BILLS-117hr2617enr.pdf>
- 4) US Food and Drug Administration: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CO MPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>
- 5) 医学中央雑誌刊行会: 医中誌 Web, <https://www.jamas.or.jp/service/ichu/>
- 6) 中野政男・高雪恵・中山秀夫: cinnamic 系香料感作によると思われる色素沈着型化粧品皮膚炎, 日皮会誌, 85, 857, 1975.
- 7) 松尾閑乃・中山秀夫: Oakmoss allergy を示す pigmented cosmetic dermatitis の 1 例, 皮膚, 25, 377-382, 1983.
- 8) 東禹彦・松村雅示・駒村公美: 整髪料による接触皮膚炎, 皮膚, 29(Suppl.3), 142-148, 1987.
- 9) 黒坂理文子・関東裕美・山田耕次・細野久美子・伊藤正俊: ヘアトニック中の Musk Moskene による Pigmented Contact Dermatitis の 1 例, 皮膚, 31(Suppl.7), 219, 1989.
- 10) 笠原延子・松尾閑乃・中山秀夫: Armoise Oil にアレルギーを示す接触皮膚炎の 3 症例, 臨皮, 43, 757-762, 1989.

- 11) 平田哲夫: 香水による接触皮膚炎の 1 例, 西日皮膚, 52, 1054, 1990.
- 12) Hayakawa R., Hirose O., Arima Y.: Pigmented contact dermatitis due to musk moskene, J Dermatol, 18, 420-424, 1991.
- 13) Nakahigashi N., Iwasa M., Asakawa Y., Yoshikawa K.: A case of allergic contact dermatitis due to fragrance materials, Skin Res -Suppl-, 35, 129-133, 1993.
- 14) Okada K., Hayakawa R., Suzuki M., Ogino Y., Fujimoto Y., Kato Y., Hirose O.: A case with pigmented contact dermatitis due to musk ambrette in a sachet, Environ Dermatol, 1, 76-80, 1994.
- 15) Ikehata K., Sugai T.: A case of pigmented cosmetic dermatitis associated with chronic stomatitis with lichenoid tissue reactions, Environ Dermatol, 4, 291-296, 1997.
- 16) 小笠原万理枝・西岡和恵: 整髪料中のヒノキチオール及び香料による接触皮膚炎の 1 例, 西日皮膚, 60, 394, 1998.
- 17) Tani A., Hozumi H., Miyoshi H., Kanzaki T.: A case of photoallergic contact dermatitis to fragrances in aftershave cream, Environ Dermatol, 6, 105-109, 1999.
- 18) 西岡和恵・村田雅子・石川武人・岡崎泰典: 香料アレルギーの 2 男性例, 日皮会誌, 109, 1352.
- 19) 関東裕美: 香料による色素沈着型接触皮膚炎, Visual Dermatol, 3, 1036-1038, 2004.
- 20) 西岡和恵・高旗博昭・浅海千秋: 臨床例化粧品中のパラベンによる接触皮膚炎, 皮膚病診療, 31, 1279-1282, 2009.
- 21) 滝沢佐和・関東裕美・石河晃: 臨床例美容シートマスクによるアレルギー性接触皮膚炎, 皮膚病診療, 37, 23-26, 2015.
- 22) 金丸麻衣・峠岡理沙・山里志穂・堀田恵理・益田浩司・加藤則人: マスカラに含まれたカルナウバロウによるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例, 皮膚の科学, 18, 38-41, 2019.
- 23) 鈴木加余子・松永佳世子・矢上晶子: 最近経験した色素沈着性接触皮膚炎の 3 例, 日臨皮医誌, 36, 329, 2019.
- 24) 角田孝彦・新井陽介・矢口順子・島田耕司: 染毛剤中の香料による接触蕁麻疹の 1 例, 皮膚科の臨床, 63, 1972-1973.
- 25) 佐武可奈子・大山綾子・林綾乃: 眉毛部に一致したアイライナーによるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例, 臨皮, 75, 17-20, 2021.
- 26) 青木彩加・深松紘子・山本剛伸: 患者指導の重要性を再認識した繰り返す香料による接触皮膚炎, 日皮会誌, 133, 1897-1898, 2023.
- 27) 井上明子・須貝哲郎: α -Amylcinnamic aldehyde による光接触皮膚炎, 皮膚, 32(Suppl.9), 78-82, 1990.
- 28) 斎藤久美子・関東裕美・野池尚美・伊藤正俊・露木重明: 口唇紅・頬粘膜に色素沈着を見た接触皮膚炎の 1 例, 皮膚, 33(Suppl.10), 65-72, 1991.
- 29) 西岡和恵・村田雅子・石川武人: 歯みがき剤中のペパーミントおよびメントールによる接触口唇炎, Environ Dermatol, 2(Suppl.2), 61, 1995.
- 30) 鈴木加余子・松永佳世子・矢上晶子・足立厚子・池澤優子・伊藤明子・乾重樹・上津直子・海老原全・大迫順子・加藤敦子・河合敬一・関東裕美・杉浦真理子・

高山かおる・中田土起丈・西岡和恵・宮澤仁・吉井恵子・鷺崎久美子: ジャパニーズスタンダードアレルギー(2008) 2013 年度・2014 年度陽性率, J Environ Dermatol Cutan Allergol, 11, 234-247, 2017.

- 31) Health Canada: Synthetic sandalwood fragrances and your health, <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemicals-product-safety/synthetic-sandalwood-fragrances.html>

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

なし

G.2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1. 化粧品及び医薬部外品に起因するアレルギー性接触皮膚炎症例において香料関連物質が陽性となった症例の概要

製品分類	文献番号	性別	年齢	製品種	陽性の香料関連物質（下線は製品含有）	備考	著者	報告年
化粧品	No.1	女性	34歳	化粧品	Cinnamyl alcohol , cinnamal, methoxycitronellal		中野ら ⁶⁾	1975
	No.2	男性	54歳	整髪料	<u>Methyl-2,4-dihydroxy 3,6-dimethyl benzoate (MDDB) (Oakmoss 抽出物)</u>	製品中香料の成分分析を実施との記載（詳細不明）	松尾・中山 ⁷⁾	1983
	No.3	男性	59歳	整髪料	香料		東ら ⁸⁾	1987
		男性	27歳	整髪料	Lavender oil			
	No.4	男性	56歳	ヘアトニック	<u>Musk Moskene</u>		黒坂ら ⁹⁾	1989
	No.5	女性	39歳	化粧品	Armoise oil, lavender oil		笠原ら ¹⁰⁾	1989
					Armoise oil, lavender oil, jasmine absolute, cananga oil, ylang-ylang oil, balsam of Peru, geranium oil, patchouli oil, geraniol, sandal wood oil, benzyl alcohol, santalol, eugenol, isobornyl cyclohexanol, rose oil Bulgaria, farnesol, α -pinene, phenyl acetate, sandalwood成分	Isobornyl cyclohexanolはsynthetic		
					caryophyllene, benzyl benzoate, benzyl salicylate, isoeugenol, butyl cyclohexyl acetate, dipropylene glycol, d-hydroxycitronellal			
		男性	40歳	化粧品 石鹸	Armoise oil, lavender oil, jasmine absolute, rose oil Bulgaria, hydroxycitronellal, geranyl acetate ,estragon, ambrette seed oil			
	No.6	女性	64歳	香水		製品パッチテストのみ	平田 ¹¹⁾	1990
	No.7	女性	42歳	頬紅	<u>Musk moskene</u>		Hayakawa et al. ¹²⁾	1991
	No.8	女性	23歳	化粧品	Cananga oil, synthetic sandalwood, isoeugenol, rose oil, lavender oil, hay green, ylang-ylang oil, geranium oil, mentha oil	Fragrance mixを貼付し陽性確認後に個別香料のパッチテスト実施	Nakahigashi et al. ¹³⁾	1993
	No.9	女性	59歳	香水	<u>Musk ambrette, musk moskene, musk ketone, farnesol</u>	GC-MS分析により成分を同定	Okada et al. ¹⁴⁾	1994
	No.10	女性	61歳	ローション	<u>Jasmine oil, ylang-ylang oil</u>		Ikehata and Sugai ¹⁵⁾	1997
	No.11	男性	50歳	整髪料	香料	製品中の香料を成分パッチテストして陽性	小笠原・西岡 ¹⁶⁾	1998
	No.12	男性	54歳	アフターシェー ブクリーム	European fragrance mix I, 香料	製品中の香料（ α -amylcinnamic aldehyde、cinnamyl alcoholが含まれる）をパッチテスト及び光パッチテストして陽性	Tani et al. ¹⁷⁾	1999
	No.13	男性	79歳	整髪料	<u>Lavender oil, hay green, 香料</u>	製品中の香料を成分パッチテストして陽性	西岡ら ¹⁸⁾	1999
		男性	46歳	整髪料, シャンプー	Balsam of Peru, 香料ミックス, jasmine oil, <u>ylang-ylang oil</u>			
	No.14	男性	40歳	シェービングジェ	European fragrance mix I, oak moss absolute, menthol	原因はOak moss absoluteと推定	関東 ¹⁹⁾	2004
	No.15	女性	71歳	化粧品	香料ミックス		西岡ら ²⁰⁾	2009
	No.16	女性	51歳	美容マスク	香料ミックス（JSA 2008）		滝沢ら ²¹⁾	2015
	No.17	女性	20歳代	マスカラ	香料ミックス（JSA 2008）, balsam of Peru, <u>carnauba wax</u>	Carnauba waxにはcinnamic acidが、balsam of Peruにはcinnamic acid、cinnamyl alcohol及びcinnamalが含まれる	金丸ら ²²⁾	2019
	No.18	女性	70歳	染毛剤（ヘナ）	香料ミックス(JBS 2015), isoeugenol		鈴木ら ²³⁾	2019
		女性	49歳	染毛剤	香料ミックス(JBS 2015)			
	No.19	女性	61歳	染毛剤	<u>Geraniol</u>	JBS 2015を貼付し陽性確認後、個別香料のパッチ	角田ら ²⁴⁾	2021
	No.20	女性	51歳	アイライナー （2種類）	香料ミックス(JBS 2015), <u>carnauba wax</u>	Carnauba waxは香料アレルゲンに指定されていないが、cinnamic acid含有	佐武ら ²⁵⁾	2021
	No.21	女性	51歳	化粧品	香料		青木ら ²⁶⁾	2023
医薬部外品	No.22	男性	69歳	入浴剤	Benzyl alcohol, <u>α-amylcinnamic aldehyde</u>	α -Amylcinnamic aldehydeは光パッチテスト陽性であり、化学分析（GC）により入浴剤香料の不純物とされた	井上・須貝 ²⁷⁾	1990
	No.23	女性	37歳	歯磨き粉	<u>Cinnamon bark oil</u> , cinnamal, cinnamyl alcohol, jasmine Egypt, ylang-ylang oil		斎藤ら ²⁸⁾	1991
	No.24	男性	70歳	歯磨き剤	Balsam of Peru, 香料ミックス, <u>peppermint, menthol</u>		西岡ら ²⁹⁾	1995

European fragrance mix I及びJBS 2015 : α -amylcinnamic alcohol, cinnamal, cinnamyl alcohol, eugenol, geraniol, hydroxycitronellal, isoeugenol, oak moss absoluteJSA 2008: α -amylcinnamic aldehyde, cinnamal, cinnamyl alcohol, eugenol, geraniol, hydroxycitronellal, isoeugenol, sandalwood oil

表2. パッチテストで陽性が報告された香料成分^a

成分名	症例数	成分名	症例数
Ambrette seed oil	1	<u>Isoeugenol</u>	3
<u>α-amylcinnamic aldehyde</u>	1	<u>Jasmine absolute</u> *	5
Armoise oil	3	<u>Lavender oil</u>	6
<u>Balsam of Peru</u>	4	Mddb**	1
<u>Benzyl alcohol</u>	2	<u>Mentha oil</u>	1
<u>Benzyl benzoate</u>	1	<u>Menthol</u>	2
<u>Benzyl salicylate</u>	1	Methoxycitronellal	1
Butyl cyclohexyl acetate	1	Musk ambrette	1
<u>Cananga oil</u>	2	Musk ketone	1
Carnauba wax	2	Musk Moskene	3
<u>Caryophyllene</u>	1	<u>Oak moss absolute</u>	1
<u>Cinnamon bark oil</u>	1	<u>Patchouli oil</u>	1
<u>Cinnamal</u>	2	<u>Peppermint</u>	1
<u>Cinnamyl alcohol</u>	2	Phenyl acetate	1
<u>d-Hydroxycitronellal</u>	2	<u>α-Pinene</u>	1
Dipropylene glycol	1	<u>Rose oil</u> ***	3
Estragon	1	<u>Sandal wood oil</u>	1
<u>Eugenol</u>	1	<u>Santalol</u>	1
<u>Farnesol</u>	2	Synthetic sandalwood	1
<u>Geraniol</u>	2	<u>Ylang-ylang oil</u>	5
<u>Geranium oil</u>	2	* Jasmine oil, jasmine egyptを含む	
<u>Geranyl acetate</u>	1	** Methyl-2,4-dihydroxy 3,6-dimethyl benzoate (Oakmoss 抽出物)	
Hay green	2	*** Rose oil Bulgariaを含む	
Isobornyl cyclohexanol	1		

^a 症例数は延べ数、下線は欧州化粧品規則にいて表示義務のある香料アレルゲン

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当無し					

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 本間 正充

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生活衛生化学部・部長
(氏名・フリガナ) 内山奈穂子・ウチヤマナホコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 本間 正充

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生活衛生化学部・室長
(氏名・フリガナ) 河上 強志・カワカミ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 本間 正充

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生活衛生化学部・室長
(氏名・フリガナ) 久保田 領志・クボタ レイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。