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、lavendaer 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 web[5)]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、業務用洗浄剤 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、lavendaer 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が含まれてていること、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、cinnam aalcohol及びcinnnamal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、lavendaer 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/COMPS-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., SugaiT.: 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・鷲崎久美子: ジャパニーズスタンダードアレルゲン(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 | Methyl-2,4-dihydroxy 3,6-dimethyl benzoate (MDDB) (Oakmoss 抽出物) | 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 | Musk Moskene | | 黒坂ら[9] | 1989 |
| | No.5 | 女性 | 39歳 | 化粧品 | Armoise oil, lavender oil | | 笠原ら[10] | 1989 |
| | | 女性 | 50歳 | 化粧品 | 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, caryophyllene, benzyl benzoate, benzyl salicylate, isoeugenol, butyl cyclohexyl acetate, dipropylene glycol, d-hydroxycitronellal | Isobornyl cyclohexanolはsynthetic sandalwood成分 | | |
| | | 男性 | 40歳 | 化粧品<br>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 | Musk moskene | | 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 | Musk ambrette, musk moskene, musk ketone, farnesol | 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 | Jasmine oil, ylang-ylang oil | | 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 | Lavender oil, hay green, 香料 | 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,<br>シャンプー | Balsam of Peru, 香料ミックス, jasmine oil, ylang-ylang oil | | | |
| | 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, carnauba wax | Carnauba waxにはcinnamic acidが、balsam of Peruにはcinnamic acid、cinnamyl alchohol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 | Geraniol | JBS 2015を貼付し陽性確認後、個別香料のパッ | 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), carnauba wax | 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, α-amylcinnamic aldehyde | 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 | Cinnamon bark oil, 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, peppermint, menthol | | 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 absolute

JSA 2008: α-amylcinncamic 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 | Isoeugenol | 3 |
| α-amylcinnamic aldehyde | 1 | Jasmine absolute* | 5 |
| Armoise oil | 3 | Lavender oil | 6 |
| Balsam of Peru | 4 | MDDB** | 1 |
| Benzyl alcohol | 2 | Mentha oil | 1 |
| Benzyl benzoate | 1 | Menthol | 2 |
| Benzyl salicylate | 1 | Methoxycitronellal | 1 |
| Butyl cyclohexyl acetate | 1 | Musk ambrette | 1 |
| Cananga oil | 2 | Musk ketone | 1 |
| Carnauba wax | 2 | Musk Moskene | 3 |
| Caryophyllene | 1 | Oak moss absolute | 1 |
| Cinnamon bark oil | 1 | Patchouli oil | 1 |
| Cinnamal | 2 | Peppermint | 1 |
| Cinnamyl alcohol | 2 | Phenyl acetate | 1 |
| d-Hydroxycitronellal | 2 | α-Pinene | 1 |
| Dipropylene glycol | 1 | Rose oil*** | 3 |
| Estragon | 1 | Sandal wood oil | 1 |
| Eugenol | 1 | Santalol | 1 |
| Farnesol | 2 | Synthetic sandalwood | 1 |
| Geraniol | 2 | Ylang-ylang oil | 5 |
| Geranium oil | 2 | | |
| Geranyl acetate | 1 | | |
| Hay green | 2 | | |
| Isobornyl cyclohexanol | 1 | | |

* Jasmine oil, jasmine egyptを含む

** Methyl-2,4-dihydroxy 3,6-dimethyl benzoate（Oakmoss 抽出物）

*** Rose oil Bulgariaを含む

[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