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）
R7 年度終了報告書

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

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、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ている。本年度は、長期間データを収集し、パッチテスト総数の多い、3 機関（大阪回生病院、名古屋大学、東邦大学）から報告されている「症例集計」文献を対象に、情報の収集・整理と解析を行った。大阪回生病院の報告は 1974～1997 年、名古屋大学の報告は 1979～1998 年、東邦大学の報告は 1978～1989 年 6 月までの分を確認した。これら 3 機関において実施されたパッチテストで共通していた香料アレルゲンの結果を抜粋し比較し、各機関でパッチテスト濃度設定に 10 倍以上の差異が認められる場合が存在した。そのうち、hydroxycitronellal や jasmin abs.では機関により陽性率に大きな差が認められ、濃度設定の差異が影響したと考えられた。一方、cananga oil、lavender oil 及び sandalwood oil 等では濃度間で陽性率に差は認められなかった。また、benzyl salicylate については、どの機関でも経年的な陽性率の低下が確認された。以上のことから、「症例集計」文献で報告されている結果について、一機関の経年的な傾向を評価するだけでなく、同時期の他機関での結果と比較することで、化粧品等への香料の使用方法の影響を反映しているのか、パッチテスト方法の影響か検討可能であると考えられた。

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ている。昨年度は個別症例に関する文献を中心に解析した[5)]。本年度は、同一機関で複数症例を経年的に収集している文献について、情報の収集と解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

文献情報の収集は昨年度に、医学中央雑誌刊行会の医中誌 web[6)]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、本年度は「症例集計」について、調査されている香料アレルゲンの種類、濃度や経年的な陽性率の傾向等について整理、解析した。

C. 研究結果及び考察

昨年度検索して収集整理した 163 件に加えて、検索で漏れていた「症例集計」文献を追加したものを対象とした。「症例集計」の文献は、各医療機関で独自に保有している香料アレルゲンを貼付しているもの、Intenational Contact Dermatitis Research Group（ICDRG）や Japanese baseline series（JBS） の香料ミックスを貼付しているもの、化粧品メーカーから提供された成分として香料を貼付しているもの等、様々であった。今回は、報告は少し古いが、各医療機関で独自に保有している香料アレルゲンを貼付して長期間データを収集し、パッチテスト総数の多い、3 機関（大阪回生病院、名古屋大学、東邦大学）から報告されている「症例集計」文献を対象とした。

大阪回生病院からの報告は、1974～1997 年までの 23 年分が確認できた [7-19]。これらは、大阪回生病院皮膚科を香粧品による皮膚炎及びその疑いのあると考えられた患者を対象にパッチテストを実施した結果をまとめたものである。結果が報告されている香料アレルゲンの種類は、当初は保有している 85 種類のうち繁用されている 27 種類 [7]であった。そして、最終的には保有している香料アレルゲンが 115 種類で、香料アレルゲンを含む香粧品アレルゲンについて、パッチテスト施行数が 100 例以上で陽性率上位 20 位までのアレルゲンの名称が報告されていた [18]。それらを総括した報告 [19]に記載されている、主要香料のパッチテスト施行数及び陽性率の結果を抜粋し表 1 に示した。このうち、benzyl salicylate は黒皮症症状を呈することがあること、bergamot oil は berlock 皮膚炎の原因物質として知られるようになり、メーカーによる使用中止等の措置が陽性率の経年的な低下につながっていると考えられている。また、jsamin abs.については、合成品が開発され普及したことが、経年的な陽性率低下の要因とされていた。

名古屋大学からの報告は、1979～1998 年までの 19 年分が確認できた [20-23]。これらは、名古屋大学医学部付属病院分院皮膚科を化粧品等による皮膚障害と診断された患者を対象にパッチテストを実施した結果をまとめたものである。これらの報告の中で、期間内に一度でもパッチテストの結果が報告されている香料アレルゲンの種類は 19 種類であった（表 2）。また、調査期間内で hydroxycitronellal は 10%から 5%、rose oil は 20%から 5%に濃度が変更され、それに伴い陽性率の急激な低下が認められている。

東邦大学からの報告は、1978～1989 年 6 月までの 10 年強が確認できた [24-26]。これらは、東邦大学医療センター大森病院皮膚科を、化粧品皮膚炎、黒皮症、化粧品以外の原因による接触皮膚炎等の皮膚障害と考えられた患者を対象に、パッチテストを実施した結果をまとめたものである。その結果を表 3 にまとめた。Benzyl alcohol 、 cinnamic alcohol 及び hydroxycitronellal については、基剤が白色ワセリンから吸水軟膏に変更されたが、それにより陽性率は benzyl alcohol で低下、cinnamic alcohol で増加、hydoxycitronellal では変化なしと、その影響は個々に異なっていたことが報告されている。

これら 3 機関において実施されたパッチテストで共通していた香料アレルゲンの結果を抜粋し、表 4 にまとめた。各機関で保有している香料アレルゲンを用いたパッチテストでは、香料によっては濃度設定に 10 倍以上の差異が認められた。そのうち、hydroxycitronellal や jasmin abs. では機関により陽性率に大きな差が認められ、濃度設定の影響が考えられた。一方、cananga oil、lavender oil 及び sandalwood oil 等では濃度間で陽性率に差は認められなかった。これは、感作が生じる製品が使用されていなかったと考えられるが、これらが天然物から調製されていることから、その成分組成に差異があり、濃度差が陽性率に反映されにくかった可能性もあると思われた。また、大阪回生病院の報告で指摘されていた、benzylsalicylate の経年的

な陽性率の低下は、他の機関の結果からも確認された。以上のことから、「症例集計」文献で報告されている結果について、一機関の経年的な傾向を評価するだけでなく、同時期の他機関での結果と比較することで、化粧品等への香料の使用方法の影響を反映しているのか、パッチテスト方法の影響か検討可能であると考えられた。

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、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ている。本年度は、長期間データを収集し、パッチテスト総数の多い、3 機関（大阪回生病院、名古屋大学、東邦大学）から報告されている「症例集計」文献を対象に、情報の収集・整理と解析を行った。大阪回生病院の報告は 1974～1997 年、名古屋大学の報告は 1979～1998 年、東邦大学の報告は 1978～1989 年 6 月までの分を確認した。これら 3 機関において実施されたパッチテストで共通していた香料アレルゲンの結果を抜粋し比較したところ、各機関で香料によってはパッチテスト濃度設定に 10 倍以上の差異が認められた。そのうち、hydroxycitronellal や jasmine abs.では機関により陽性率に大きな差が認められ、濃度設定の影響が考えられた。一方、cananga oil、lavender oil 及び sandalwood oil 等では濃度間で陽性率に差は認められなかった。また、黒皮症症状を呈することがあるとされ、メーカーが使用中止等の措置をとった benzyl salicylate については、どの機関でも経年的な陽性率の低下が確認された。以上のことから、「症例集計」文献で報告されている結果について、一機関の経年的な傾向を評価するだけでなく、同時期の他機関での結果と比較することで、化粧品等への香料の使用方法の影響を反映しているのか、パッチテスト方法の影響か検討可能であると考えられた。

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) 河上 強志: 香料アレルゲンに関する

文献等の調査, 令和六年度厚生労働行政推進調査事業費補助金分担報告書
6) 医学中央雑誌刊行会: 医中誌 Web, https://www.jamas.or.jp/service/ichu/
7) 須貝 哲郎, 山本 幸代, 渡辺 加代子, 麻生 五月: 最近 6 年間における香料系パッチテスト陽性頻度, 皮膚, 23, 421-430, 1981.
8) 麻生 五月, 須貝 哲郎, 山本 幸代: 1982 年における香料系パッチテスト成績と香料皮膚炎代表症例, 皮膚, 25, 707-715, 1983.
9) 麻生 五月, 須貝 哲郎, 山本 幸代: 最近 1 年間の香料品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 26, 937-944, 1984.
10) 麻生 五月, 須貝 哲郎: 1984 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 27, 836-843, 1985.
11) 麻生 五月, 須貝 哲郎: 1985 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 28（増 2）, 86-92, 1986.
12) 麻生 五月, 須貝 哲郎: 1986 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚（増 3）, 29, 87-93, 1987.
13) 麻生 五月, 須貝 哲郎: 1987 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 30（増 5）, 114-120, 1988.
14) 麻生 五月, 須貝 哲郎, 庄司 昭伸, 渡辺加代子, 井上 明子: 1988 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 31, 増 73-増 80, 1989.
15) 麻生 五月, 須貝 哲郎, 庄司 昭伸, 渡辺加代子, 井上 明子: 1989 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 32, 増 115-増 124, 1990.
16) 喜多 陽子, 須貝 哲郎, 庄司 昭伸, 渡辺加代子, 井上 明子: 1990 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 33, 増 256-増 262, 1991.
17) 流田 妙子, 須貝 哲郎, 庄司 昭伸, 加藤 順子, 三田 敏子, 内海 美穂子, 中西 健史, 持田 和伸 : 1991 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 34（Suppl. 14）,176-182, 1992.
18) 流田 妙子, 須貝 哲郎, 庄司 昭伸, 加藤 順子, 三田 敏子, 中西 健史, 桑野 敦子, 内海 美穂子: 1992 年の香粧品成分パッチテスト成績と香粧品皮膚炎, 皮膚, 35（suppl. 16）,55-64, 1993.
19) 須貝 哲郎: 香粧品皮膚炎の移り変わり, 皮膚, 40, 115-121, 1998.
20) 早川 律子, 松永 佳世子, 請井 智香子: 昭和 57 年化粧品皮膚障害のまとめ, 皮膚, 26, 955-960, 1984.
21) 鈴木 真理, 早川 律子, 松永 佳世子: 昭和 58 年化粧品皮膚障害のまとめ, 皮膚, 27, 861-868, 1985.
22) 細川 かをり, 荻野 泰子, 鈴木 真理, 松永 佳世子, 早川 律子: 昭和 60,61 年化粧品皮膚障害のまとめ, 皮膚（増 5）, 30, 127-136,1988.
23) 杉浦 真理子, 早川 律子: アロマテラピーと香料アレルギー, Derma, 46, 29-32, 2001.
24) 伊藤 正俊, 石原 勝, 細野 久美子, 関東 裕美, 木下 三和子, 山田 耕次, 西村 誠: 当教室における香粧品成分のパッチテスト成績 8 年間のまとめ, 皮膚, 28（増 2）, 110-119, 1986.
25) 伊藤 正俊, 細野 久美子, 関東 裕美, 木下 三和子, 山田 耕次, 黒坂 理文子,

西村 誠: 香粧品成分のパッチテスト 9 年間の成績, 香粧会誌, 12, 27-41, 1988.
26) 伊藤 正俊, 細野 久美子, 関東 裕美, 野池 尚美, 清水 文子, 黒坂 理文子, 露木重明: 最近 29 ヵ月間における香粧品成分のパッチテスト陽性頻度, 皮膚, 32（増 9）, 131-140, 1990.

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. 大阪回生病院皮膚科における香料アレルゲンのパッチテスト結果（文献19より抜粋して作成）

香料	1974～1981		1982～1987		1988～1993		1994～1997	
	陽性率（%）	PT施行数	陽性率（%）	PT施行数	陽性率（%）	PT施行数	陽性率（%）	PT施行数
Benzyl alcohol (5%)	1.1	1206	0.50	386	0.60	836	0.30	1007
Benzyl salicylate（5%）	6.1*	1255	2.3	1851	1.7	1356	1.0	1000
Bergamot oil（10%）	1.7	1384	0.60	326	—	nt	—	nt
Cananga oil（5%）	3.9	1314	2.4	1126	1.5	1412	1.4	975
Cinnamic alcohol (2%)	4.0	1309	2.5	1178	2.9	679	0.50	1243
Cinnamic aldehyde(2%)	4.3	1178	5.5	1020	2.9	679	0.40	1243
Eugenol (5%)	1.8	1298	2.0	1798	1.8	794	0.40	1243
Geraniol（5%）	2.2*	1277	2.2	1389	1.8	339	0.10	1243
Geranium oil（5%）	1.5	1273	1.9	784	1.8	226	—	nt
Hydroxycitronellal (5%)	5.1	1401	3.7	1823	2.8	968	0.30	1243
Isoeugenol（2%）	—	nt	6.0	546	3.2	157	0.30	1243
Jasmin abs. (1%)	6.0	1346	3.7	1219	1.1	2228	1.1	1003
Lavender oil（1%）	2.8*	1307	2.2	947	1.4	759	1.4	977
Musk ambrette（1%）	—	nt	1.8	669	0.90	1183	0.20	915
Oak moss abs.（2%）	—	nt	3.4	786	1.4	432	0.30	4243
Rose oil（2%）	2.1	1404	1.4	710	0.90	669	1.2	886
Sandalwood oil（2%）	2.2	1281	1.5	1612	1.3	388	0.40	450
Santaol (2%)	3.0	1244	1.5	1295	1.1	525	1.2	434
Synthetic sandalwood（2%）	—	nt	1.8	556	0.90	1183	1.3	903
Ylang ylang oil（5%）	5.8	1368	3.8	1553	2.1	2180	2.7	983

* Benzyl salicylateで2%と5%、geraniolで2%と5%、lavender oilで1%と2%の結果が含まれる

表2. 名古屋大学医学部付属病院分院皮膚科における香料アレルゲンのパッチテストにおける陽性率（%）

香料	1979～1982（文献21） (PT施行数=106)	1983.2～1984.1（文献21） （PT施行数=47）	1985.1～1986.12（文献22） （PT施行数=212）	1990～1998（文献23） （PT施行数=1256～1481）
Balsam of Peru (10%)	1.9	6.4	0.94	nt
Benzyl salicylate (2%)	4.7	4.3	1.4	nt
Bornyl methoxy cyclohexanol (10%)	4.7	0	1.9	nt
Cananga oil (15%)	0.9	4.3	1.4	1.2
Cinnamic alcohol (1%)	1.9	2.1	0	nt
Eugenol (5%)	4.7	4.3	0.47	nt
Farnesol (5%)	nt	nt	1.4	1.1
Geraniol (20%)	0.94	6.4	0.94	0.30
Geranium oil (20%)	nt	2.1	0.47	2.1
Hydroxycitronellal (5%, *10%)	*18	*47	0.94	1.0
Hay absolute (10%)	nt	nt	0.47	nt
Hay oil (10%)	nt	nt	0.47	nt
Isosafrole (20%)	0.94	0	nt	nt
Jasmin abs. (10%)	2.8	15	0.94	1.0
Lavender oil (20%)	2.8	2.1	0.94	3.9
Musk ambrette (5%)	8.5	19	2.4	nt
Rose oil (5%, *20%)	*1.9	*6.4	0.94	0.40
Sandalwood oil (10%)	2.8	4.3	0.94	0.80
Ylang ylang oil (5%)	2.8	6.4	0.47	2.3

表3.東邦大学医療センター大森病院皮膚科における香料アレルゲンのパッチテスト結果

香料	1978～1986(文献25)		1987.2～1989.6(文献26)	
	陽性率(%)	PT施行数	陽性率(%)	PT施行数
Acetyl cedrene (5%)	0	72	—	nt
α-Amyl cinnamic aldehyde (5%)	0	162	—	nt
Anisylidene acetone (2%)	0.40	279	—	nt
Benzyl acetate (5%)	1.1	756	0	208
Benzyl alcohol (5%)	1.4	661	0	208
Benzyl benzoate (5%)	0.40	459	—	nt
Benzyl salicylate (5%)	4.0	756	3.8	208
Benzylidene acetone (2%)	0.50	394	—	nt
Cinnamic alcohol (5%)	2.8	756	5.3	208
Cinnamic aldehyde (2%)	1.7	579	2.4	208
Citral (2%)	0.30	584	0	208
Citral (5%)	2.2	756	—	nt
l-Citronellol (5%)	0	95	—	nt
d-Citronellol (5%)	0	95	—	nt
Epoxy cedrene (5%)	—	nt	—	nt
Eugenol (5%)	2.8	756	3.4	208
Geraniol (5%)	0.40	756	1.9	208
α-Heyxyl cinnamic aldehyde (5%)	0.30	364	—	nt
Hydroxycitronellal (5%)	2.5	680	1.9	208
Isobornyl cyclohexanol (5%)	1.8	661	—	nt
Isoeugenol (5%)	5.6	756	2.9	208
Jasmin Egypt abs. (5%)	—	nt	3.8	208
Linalool (5%)	0	162	—	nt
l-Menthol (5%)	—	nt	0.50	208
Methyl atrarate (2%)	1.7	649	0.50	208
Methyl everniate(2%)	0	439	0	208
Musk ambrette (5%)	0	247	1.0	208
Musk ketone (5%)	0.30	306	0	208
Musk moskene (5%)	0.40	247	1.0	208
Musk tibetene (5%)	0	247	0.50	208
Musk xylol (5%)	0	247	0	208
Oakmoss abs. (2%)	—	nt	3.8	208
Otto rose Bulgarian (5%)	—	nt	1.4	208
Pentadecanolide (5%)	—	nt	—	nt
Pentalide (5%)	0	72	—	nt
Rhodinol (5%)	0.50	202	—	nt
Rose Blugarian (5%)	—	nt	1.9	208
Sandalore (5%)	2.4	537	—	nt
Sandalwood oil (5%)	—	nt	2.4	208
Treemoss abs. (2%)	—	nt	2.4	208
Tuberose abs. (5%)	—	nt	6.3	205
Vaniline (5%)	0.90	661	0.50	208
Ylang ylan oil (5%)	—	nt	3.8	208
Ylang ylang abs. (5%)	—	nt	4.3	208

表4. 各機関で共通する香料アレルゲンのパッチテストにおける陽性率（%）

香料（貼付濃度）	大阪回生病院 1974～1981	名古屋大学 1979～1982	名古屋大学 1982.1～12	名古屋大学 1983.2～1984.1	東邦大学 1978～1986	名古屋大学 1985.1～1986.12	大阪回生病院 1982～1987	東邦大学 1987.2～1989.6	大阪回生病院 1988～1993	大阪回生病院 1994～1997	名古屋大学 1990～1998
Benzyl salicylate (2%, *5%)	*6.1	4.7	3.8	4.3	*4.0	1.4	2.3	*3.8	1.7	1.0	nt
Cananga oil (5%, *15%)	3.9	*0.94	*0	*4.3	nt	*1.4	2.4	nt	1.5	1.4	*1.2
Cinnamic alcohol (1%, *2%, **5%)	*4.0	1.9	3.8	2.1	**2.8	0.0	*2.5	**5.3	*2.9	*0.50	nt
Eugenol (5%)	1.8	4.7	5.7	4.3	2.8	0.47	2.0	3.4	1.8	0.40	nt
Geraniol (5%, *20%)	2.2	*0.94	*1.9	*6.4	0.40	*0.94	2.2	1.9	1.8	0.10	*0.30
Geranium oil(5%, *20%)	1.5	nt	nt	*2.1	nt	*0.47	1.9	nt	1.8	nt	*2.1
Hydroxycitronellal(5%, *10%)	5.1	*18	*21	*47	2.5	0.94	3.7	1.9	2.8	0.30	1.0
Jasmin absolute (1%, *5%, **10%)	6.0	**2.8	**3.8	**15	nt	**0.94	3.7	*3.8	1.1	1.1	**1.0
Lavender oil (1%, *2%, **20%)	*2.8	**2.8	**3.8	**2.1	nt	**0.94	2.2	nt	1.4	1.4	**3.9
Musk ambrette (1%, *5%)	nt	*8.5	*17	*19	*0	*2.4	1.8	*1.0	0.90	0.20	nt
Rose oil (2%, *5%, **20%)	2.1	**1.9	**3.8	**6.4	nt	*0.94	1.4	*1.9	0.90	1.2	*0.40
Sandalwood oil (2%, *5%, **10%)	2.2	**2.8	**0	**4.3	nt	**0.94	1.5	*2.4	1.3	0.40	**0.80
Ylang ylang oil (5%)	5.8	2.8	1.9	6.4	nt	0.47	3.8	3.8	2.1	2.7	2.3

*下線のある大阪回生病院のデータは、benzyl salicylateで2%と5%、geraniolで2%と5%、lavender oilで1%と2%の結果が含まれる