

新連載

# 香粧品香料の安全性の歴史

IFRA 理事会 理事, IFRA SC (科学委員会) JFFMA (日本香料工業会) 特命委員  
長谷川香料株式会社 品質保証部

浅越 亨  
TORU ASAKOSHI

## はじめに

化粧品の安全性評価の試験法や安全性確保のための情報を収載した「化粧品の安全性評価に関する指針」(2008年)が、日本化粧品工業連合会から編纂され、その中で、「香料に関しては、国際的な業界自主基準として国際香粧品香料協会「IFRA (イフラ) — International Fragrance Association」規制」が存在することから、そちらをご参照いただきたい。」とされている。このことは、化粧品原料の安全性を担保しようという指針の中で、香料がすでにIFRA で担保されているので、そちらをご参照いただきたい、ということであろう。では、IFRA 規制とは何か？一言でいって、香粧品香料 (フレグランス) の安全性のリスク評価をするサイエンス (科学) を担当する RIFM (リフム) (香粧品香料原料安全性研究所) とリスク管理を行い、アドボカシー・コミュニケーション (擁護・交流) 分野を担当する IFRA との国際的な安全管理体制から設定される香粧品香料の安全性に関する国際的な業界の自主基準である。

RIFM が米国のニュージャージーで設立されたのは、1966年 (昭和41年) であり、文字通り、香粧品香料原料の安全性に従事する研究所で、47年の歴史があるということである。英語で、sound という言葉があり、日本語になりにく

### 著者略歴

昭和41年、立教大学理学部化学科卒、長谷川香料 (株) 入社、現在に至る。その間、分析、調香、応用試作、品質保証部に所属。

### 工業会、学会活動

日本香料工業会 IFRA 特命委員 (IFRA SC (科学委員会) に出席)  
香粧品香料委員会委員  
IFRA APAC (アジア太平洋委員会) 委員  
IFRA 理事会 理事 (APAC の代表として)

日本化粧品質技術者会 (SCCJ) 運営役員  
SCCJ ジャーナル編集小委員会 委員長  
日本化粧品質技術者会東京支部 幹事  
日本香粧品学会 評議員

いが、これだけの長い間、科学に対して理にかなった活動をしてきたのである。化粧品原料の業界で、安全性の研究所を持ち、データベースを持っているのは、香料業界以外にあまり知らない。

IFRA も、1973年にスイスのジュネーブで設立され、40年の年月が経過している。化粧品原料の業界で、国際的な業界自主基準を持って安全性を管理しているのも、やはり、香料業界以外にあまり知らない。これだけのことをやっ

今回この連載をお引き受けしたのは、われわれが今までやってきたことを、化粧品香料の安全性の歴史、RIFM, IFRAと題して紹介したいということである。

## 1 RIFM の設立

1966年（昭和41年）に、米国のニュージャージーで非営利な研究機関として RIFM が設立されたのは、米国の主要な香料会社や消費者製品会社を中心となり、香料の安全性の確立の必要性からである。もちろん、米国の香料工業会の強いバックアップもあったのであろう。主な活動は、科学的データの収集と分析、安全性確認試験の実施、標

準試験法・評価法に関する情報の配布などである。

RIFM の評価は、業界と完全に独立した（業界と接点を持たない）、毒性科学、薬理学、皮膚科学や環境科学などの分野の世界的権威の学者からなる RIFM Expert Panel (REXPAN) で行われる（現在でも行われている）。

RIFM Expert Panel が採用している安全性評価基準書 (Criteria Document) を図 1 に示す<sup>1)</sup>。これは、現在改訂中である。それらの評価結果は、当時の学術雑誌名で、Food and Cosmetic Toxicology (現 Food and Chemical Toxicology) に、モノグラフとして公開した。これは、現在ではグループサマリーとして行われている。

RIFM の会員は個々の企業である。

RIFM のウェブサイトを紹介する (図 2)。



図 1 RIFM Expert Panel が採用している安全性評価基準書<sup>1)</sup>



図 2 RIFM のウェブサイト<sup>2)</sup>

## 2 IFRA の設立

IFRA は、1973年（昭和43年）にスイスのジュネーブで設立された。

化粧品香料業界の安全性に関する評価や規制関連のすべての事項を扱う化粧品香料の国際的な工業会の誕生である。会員は各国の工業会である（ただし、現在では異なるが）。

設立当初の会員国は、ベルギー、西ドイツ、フランス、オランダ、スペイン、スイス、イタリア、英国、米国と日本の10カ国であった。日本は、日本香料工業会（JFFMA: Japan Flavor and Fragrance Materials Association）が会員で、それに所属する個々の企業はJFFMAを通じて、IFRAの会員となる。

1975年（昭和50年）に、実施要綱（Code of Practice）

が発行され、IFRA 規制の前身であるIFRA ガイドラインが発行され、2000年（平成12年）までに、34回の修正が行われた。またIFRAとRIFMの関係も、両者をつなぐJoint Advisory Committee（JAC：合同諮問委員会、現在ではない）が組織化され、現在のIFRAとRIFM体制の雛形ができた。JACは、IEC（IFRA Executive Committee：IFRA 執行委員会）やFrIEC（Fragrance Industry Executive Committee：フレグランス業界執行委員会）として引き継がれた。

図3にIFRAのウェブサイトを紹介する。

## 3 日本の特殊事情

化粧品を使うことで、女性の顔が黒くなるという通称女子顔面黒皮症（正式名は、色素沈着型化粧品皮膚炎）の問題が日本で起きたのは1972年（昭和47年）頃で、1977年（昭和52年）に裁判がおき、1981年（昭和56年）に和解が成立している。

色素沈着型化粧品皮膚炎の原因物質は、色素の不純物であったが、これらの問題の過程で、化粧品香料素材を皮膚科の先生方が、患者さんにパッチテストを行ったことで、フレグランスアレルゲンの存在が明らかになってきた。例えば、Benzyl salicylate, Benzyl alcohol Hydroxycitronallal, Cinnamic aldehyde, Cinnamic alcohol, Jasmin absolute, Ylang ylang oil, Peru balsam などである。例えば、中山秀夫先生（当時：東京都済生会中央病院皮膚科医長）が、化粧品シリーズ11型アレルゲンを発表されたのは1976年（昭和51年）であり、19、20型を発表されたのは1983

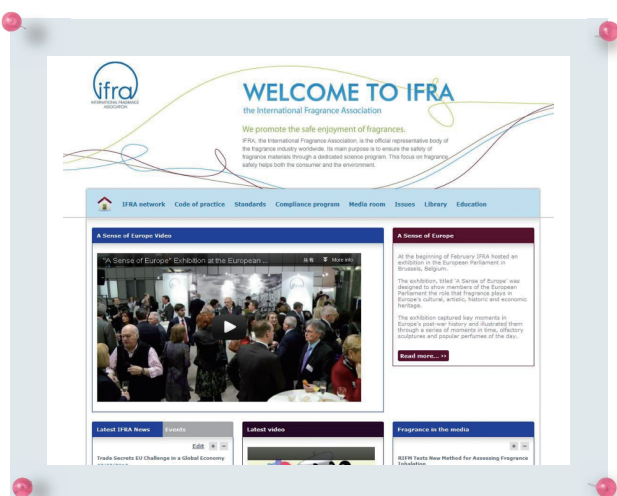


図3 IFRAのウェブサイト<sup>3)</sup>

年（昭和58年）のことである<sup>4)</sup>。

後述するが、IFRA も、感作性香粧品香料素材を QRA（定量的リスク評価）で取り上げていくが、日本での業績と IFRA での相関性が高く、個人的には、日本の皮膚科医の業績のすばらしさと、逆に IFRA の結果は信頼できるなど感じている。

さらに、特筆すべきことは、皮膚科の先生方の業績が、最終消費者製品会社の各社規制に反映され、IFRA 規制にプラスする形で、運用されたのである。ということは、日本では、この時期にフレグランスアレルゲンの問題に対応しているということである。さて、話を IFRA や RIFM の本筋に戻す。

| Category   | See Note box (1) | Category 7  | 0.08%            |
|------------|------------------|-------------|------------------|
| Category 1 | 0.03%            | Category 8  | 1.01%            |
| Category 2 | 0.04%            | Category 9  | 5.00%            |
| Category 3 | 0.15%            | Category 10 | 2.50%            |
| Category 4 | 0.45%            | Category 11 | See Note box (2) |
| Category 5 | 0.24%            |             |                  |
| Category 6 | See Note box (1) |             |                  |

図5 IFRA スタンドアードの例

## 4

### IFRA 規制, ガイドラインから スタンダードに変更

2001年（平成13年）に、IFRA 規制はガイドラインからスタンダードに変更された（第35修正から）。変更理由は、安全性に関する自主規制の強化を図ることである。

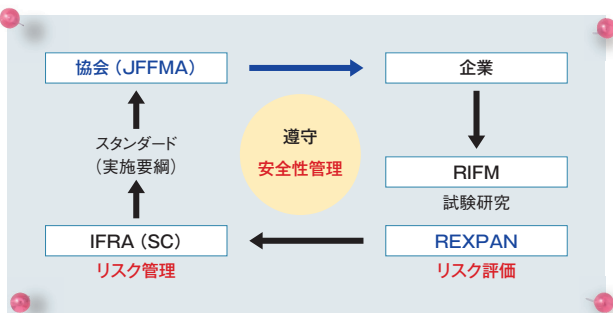


図4 IFRA と RIFM の関係

具体的には、ガイドラインでの規制値は、調合香料中のもの（香水の賦香率20%を基準として）から、最終製品中の最大許容の濃度に変更された。また、他の素材からの由来も考慮することになった。例えば、天然精油に該当成分があれば、その分も考慮することである。

IFRA 規制の具体的な説明は、今後の連載で行うが、ここでは IFRA 規制の簡単な説明を行う。冒頭で、IFRA と RIFM の関係について触れたが、改めて図4に示す。また、IFRA スタンドアードの例を図5に示す。

IFRA スタンドアードは、このように一品一様で規制内容を規定したもので、名称、別名、CAS No、規制カテゴリー、規制内容、他の素材からの由来、規制理由、RIFM の見解、REXPAN の根拠／結論および文献からなる（後半の3項

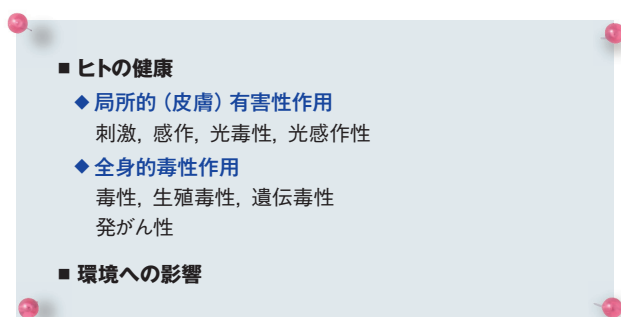


図6 規制理由

目は、図に示されていない）。

規制カテゴリーは、禁止（P）、制限（R）と規格（S）の3種類である。規制理由は、図6に示す。これらの詳細な説明は、後の連載で行う。QRAについては、次項で述べる。

## 5 QRAの導入

皮膚感作性の香粧品香料素材に対して、QRA（Quantitative Risk Assessment：定量的リスク評価）<sup>5)</sup>のスタンダードが導入されたのは、2006年（平成18年）である。IFRA実施要綱の修正回数からいえば、第40回からである。

一般的に、リスク評価とは物質が持つ本来の有害危険性（ハザード評価）に、曝露条件を考慮するという概念である。すなわち、皮膚の単位面積当たりどのくらいの量が曝露されるかを詳細に検討し、その濃度で懸念がないかということ、最終製品中の最大許容濃度として示すのである。

皮膚アレルギーのメカニズムは2段階であり、感作が成立する誘導レベル（induction）と皮膚アレルギーが惹起される誘発（elicitation）レベルである。IFRAが目標とするのは、

最初の誘導レベルであり、健康なヒトを感作させないことである。ちなみに、後者の誘発レベルは、患者さんのレベルである。NESIL（No Expected Sensitization Induction Level：予測無感作誘導濃度）がまさにそのことである。これは、感作誘導レベルでの一般毒性科学において使われるNOAEL（無毒性量）に相当するものである。後述するヒト反復パッチテストを行っているので、種差間の不確実性係数（安全係数）は考慮しなくてよい値であって、QRAの場合、不確実性係数はSAF（Sensitization Assessment Factor：感作性評価係数）と呼ばれている。

NESILをSAFで割ったもの（NESIL/SAF）が、AEL（Acceptable Exposure Level：許容曝露濃度）である。一方、消費者が実際に最終製品で曝露されている濃度は、CEL（Consumer Exposure Level：消費者曝露濃度）と呼ばれている。

IFRAのQRAは、消費者を感作させない曝露濃度AELとこのCELの比で、AELが大きければ、（同じを含み）安全であるということである。CELが大きい場合には、CELに掛かる係数が、QRAの最終製品での規制値（許容最大濃度）になる。

現在、NESILを導き出すために使われる主な試験は、ラットのLLNA法（局所リンパ節試験）とHRIPT法（ヒト反復パッチテスト）である（過去の膨大なデータも、有効に活用される）。

さまざまな製品がある中で、用途によって曝露が異なるので、製品カテゴリーは、CEL（消費者曝露濃度）とSAF（感作性評価係数）から導き出され、11の製品カテゴリーからなる。QRA以前は、最終製品は大きくは2つ、皮膚に触れる製品と皮膚に触れない製品とに分かれ、皮膚に触れる製品

表1 IFRA QRA 制限スタンダード (IFRA 実施要綱第46修正) の例

|                                                              |    | 最終製品中の最大許容濃度 (%) |       |       |       |       |       |       |       |       |        |        |
|--------------------------------------------------------------|----|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 香料成分                                                         | 修正 | Cat 1            | Cat 2 | Cat 3 | Cat 4 | Cat 5 | Cat 6 | Cat 7 | Cat 8 | Cat 9 | Cat 10 | Cat 11 |
| Allyl phenoxyacetate                                         | 44 | 0.02             | 0.03  | 0.11  | 0.32  | 0.17  | 0.51  | 0.05  | 0.70  | 3.50  | 2.50   | 制限なし   |
| $\alpha$ -Amyl cinnamic alcohol                              | 42 | 0.1              | 0.1   | 0.5   | 1.6   | 0.8   | 2.5   | 0.3   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| $\alpha$ -Amyl cinnamic aldehyde                             | 42 | 0.7              | 0.9   | 3.6   | 10.7  | 5.6   | 17.1  | 1.8   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Anisyl alcohol                                               | 42 | 0.04             | 0.1   | 0.2   | 0.7   | 0.4   | 1.1   | 0.1   | 1.5   | 5.0   | 2.5    |        |
| Benzaldehyde                                                 | 44 | 0.02             | 0.02  | 0.09  | 0.27  | 0.14  | 0.43  | 0.05  | 0.60  | 3.00  | 2.5    |        |
| Benzyl alcohol                                               | 42 | 0.2              | 0.2   | 0.9   | 2.7   | 1.4   | 4.3   | 0.4   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Benzyl benzoate                                              | 42 | 1.7              | 2.2   | 8.9   | 26.7  | 14.0  | 42.8  | 4.5   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Benzyl cinnamate                                             | 42 | 0.1              | 0.2   | 0.7   | 2.1   | 1.1   | 3.4   | 0.4   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Benzyl salicylate                                            | 42 | 0.5              | 0.7   | 2.7   | 8.0   | 4.2   | 12.8  | 1.3   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| $\alpha$ -Butylcinnamaldehyde                                | 46 | 0.03             | 0.04  | 0.15  | 0.45  | 0.24  | 0.72  | 0.08  | 1.01  | 5.0   | 2.5    |        |
| p-tert-Butyldihydrocinnamaldehyde (Bourgeonal)               | 43 | 0.03             | 0.04  | 0.2   | 0.5   | 0.3   | 0.8   | 0.1   | 0.6   | 0.6   | 0.6    |        |
| p-tert-Butyl- $\alpha$ -methylhydrocinnamic aldehyde (BMHCA) | 43 | 0.1              | 0.2   | 0.6   | 1.9   | 1.0   | 3.0   | 0.3   | 2.0   | 2.5   | 2.5    |        |
| Carvone                                                      | 43 | 0.08             | 0.1   | 0.4   | 1.2   | 0.6   | 1.9   | 0.2   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Cinnamic alcohol                                             | 43 | 0.09             | 0.1   | 0.4   | 0.4   | 0.4   | 2.2   | 0.2   | 0.4   | 0.4   | 0.4    |        |
| Cinnamic aldehyde                                            | 43 | 0.02             | 0.02  | 0.05  | 0.05  | 0.05  | 0.4   | 0.04  | 0.05  | 0.05  | 0.05   |        |
| Cinnamic aldehyde dimethyl acetal                            | 44 | 0.02             | 0.03  | 0.12  | 0.37  | 0.20  | 0.59  | 0.06  | 0.80  | 4.10  | 2.50   |        |
| Cinnamyl nitrile                                             | 43 | 0.03             | 0.04  | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.80  | 0.08  | 0.125 | 0.125 | 0.125  |        |
| Citral                                                       | 40 | 0.04             | 0.05  | 0.2   | 0.6   | 0.3   | 1.0   | 0.1   | 1.4   | 5.0   | 2.5    |        |
| Citronellol                                                  | 42 | 0.8              | 1.1   | 4.4   | 13.3  | 7.0   | 21.4  | 2.2   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |
| Coumarin                                                     | 43 | 0.1              | 0.13  | 0.5   | 1.6   | 0.8   | 2.5   | 0.3   | 2.0   | 5.0   | 2.5    |        |

は、皮膚に残る製品と洗い流される製品とに分かれて、計3つの製品分野での規制であった。

QRA 制限スタンダードの例を表1に示す。

現在の IFRA 実施要綱の修正は、第46修正であり、そのすべてを IFRA のウェブサイトで入手することができる。

IFRA Standards Booklet (<http://www.ifraorg.org/>

[en-us/standards\\_booklet](http://www.ifraorg.org/en-us/standards_booklet))

IFRA Standards Overview (46th Amendment)  
([http://www.ifraorg.org/en-us/standards\\_overview](http://www.ifraorg.org/en-us/standards_overview))

IFRA Standards Booklet (第46修正) 中には、184のスタンダードが掲載されている。

QRA の文献を図7に示す。

図7 香粧品香料に対するQRAの文献<sup>5)</sup>

## 6 IFRA 実施要綱の改訂

同年の2006年（平成18年）、IFRA 実施要綱が改訂された。

IFRA 実施要綱とは、消費者の健康や環境を守る安全な香粧品香料を提供するというIFRAの誓約を具現化するためのすべてを包含する文書である。実施要綱は、香粧品香料の製造や取扱いのすべての場合に適用され、安全性の自主基準であるIFRAスタンダードを付属書として包含する。この改正で明らかになったことは、すべての素材は、安全性を確認して使用するということである。

## 7 コンプライアンスプログラム

コンプライアンスプログラムとは、上記の実施要綱に対するコンプライアンス違反がないか、最終製品の香料部分を分析し確認するプログラムであり、自主規制であるIFRA規制の自己監視システムを行うことで、IFRA規制の信頼性を高めるもので、2006年（平成18年）5月1日からスタートした。具体的には、世界中で10カ国（IFRA工業会会員国）をコンピュータで無作為に選び、それらの国の最終製品、特に香水、オーデコロンなどから15品、シャンプーやボディケア製品などのトイレットリーから15品、洗剤や芳香剤などの家庭用品から20品の合計50品を無作為に選ぶ。

それらの製品の香料部分の分析を行い、IFRAの禁止成分がカットオフ値（0.01%）以上存在するか確認する。分析機関は、第三者機関のBattelle Switzerlandやその後、eurofins Consumer Product Testing GmbH Hamburgが担当している。コンプライアンスプログラムは、1年のサイクルで行われ、昨年（2012年）までに6サイクル行われ、すべてIFRA規制への遵法性が確認された。

## 8 透明化リスト （フレグランス成分リスト）

IFRAは、最終消費者製品にグローバルレベルで使用されている成分のリストを、「フレグランス成分リスト」と題して、ホームページ上で2009年12月31日に公開した。公開した背景としては、米国の消費者の知る権利を背景とするカリフォルニア州をはじめ、全米的な成分開示を求める動きに対応

したものである。このリストの基になったデータは、IFRA が2009年に調べた2008年度使用量調査の結果であって、さらに2011年に行った2010年度使用量調査の結果で更新されている。

北米、欧州、日本に加えて、グローバルという意味合いから、中南米と中国も追加して調査している。この調査は2年ごとに行われ、更新されるので、このリストは固定されたものではない。業界全体としての使用成分の透明性を示すために公開されたものであるため、このリストは、別名透明化リストと呼ばれている。現在の成分数は、3,090である。

## 9

### 新安全性評価プログラム

上記透明化リスト成分の安全性のデータギャップのある部分を担保しようという新プログラムが2012年にスタートした。まだ、スタートしたばかりで、これから先の運用過程での変更は十分あり得るということを了解していただくとして、現在、筆者が理解している範囲で述べる。

主要な評価項目は、ヒトの健康（遺伝毒性、全身毒性、発生／生殖毒性、皮膚感作性、光毒性／光感作性、吸入毒性など）や環境への影響などである。欧州の REACH の進展に伴って、生殖毒性関連のデータも増えてくることが予測される。重要な物質、すなわち、ビジネスにとって重要（香りのクリエーションに重要）なもの、規制上インパクトの大きいものが、優先することになる。

REACH では、1 トン以下は対象外、10 トン以下は発生／生殖毒性や反復投与毒性は対象外であるが、香りは少量でも、重要なものが多いことから、REACH を超えた対応が

とられるということは、特筆すべきことである。毎年、かなりの数の成分が対象となることになり、それに応じて、発行されるスタンダードの数も増えることが予測される。

この新安全性評価プログラムの費用は、どこから調達するのか。2012年11月15日の RIFM の総会で、一時的な安全性評価にかかる費用として、2013年度の会費の50% 相当分を、全 RIFM 会員が支払うことが承認された。このことは、5 年間継続することが予測されている。

現時点での化学物質に関する大命題は、2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD）で合意された目標である「化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で、使用、生産されることを2020年までに達成する」というものであるが、IFRA の取り組みは、十分にこの大命題を視野に入れている。これは、まさに、フレグランス業界の Sustainable な取り組みである。

#### 参考文献

- 1) David R. Bickers, Peter Calow, Helmut A. Greim, Jon M. Hanifin, Adrienne E. Rogers, Jean-Hilaire Saurat, I. Glenn Sipcs, Robert L. Smith and Hachiro Tagami: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **37**, 218-273 (2003)
- 2) <http://www.rifm.org/>
- 3) <http://www.ifraorg.org/>
- 4) 中山秀夫：化粧品アレルギーとパッチテスト、フレグランスジャーナル社 (1983)
- 5) *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1.10 (2008)