

化粧品香料の安全性の歴史

第2回 RIFM

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

1 RIFM とは

繰り返しになるが、RIFMとは、Research Institute for Fragrance Materials の略称で、リフムと呼ばれている。日本名では、化粧品香料原料安全性研究所である。RIFM は1966年、米国のニュージャージー州（ウッドクリフ）で設立された化粧品香料の安全性を調査・研究する非営利の国際的な研究機関である。IFRA-RIFMという両翼協力体制において、科学という重要な役割（翼：アーム）を担う。

写真1に、RIFM オフィスの外観を示す。



写真1 RIFM オフィスの外観

2 RIFM のビジョン（展望）と ミッション（使命）

RIFM のビジョン（展望）とは、化粧品香料（フレグランス）成分を安全に使用することができるための、グローバルレベルの科学における要となることである。参考までに、IFRA のビジョンをあげると、化粧品香料（フレグランス）を安全に楽しめるよう推進していくということで、安全の部分を科学的に担当するのが、RIFM である。

RIFM のミッション（使命）とは、次のものである。

- ・ 独立したエキスパートパネルを通じてフレグランス物質の研究（調査）および評価を行う。
- ・ 使用上の安全性を決定する。
- ・ 科学的情報を収集、分析をし、公開する。
- ・ 科学的データと安全性評価の判定などを RIFM 会員、業界の工業会やその他の関係所管に配付する。
- ・ 国際的な公的機関との活発な対話を継続する。

3

独立したエキスパートパネル

RIFM エキスパートパネルは、REXPAN (レクスパン, RIFM EXPERT PANEL) と呼ばれ、グローバルな毒性科学、薬理学、皮膚科学、環境科学および疫学等の分野の世界的な権威の学者からなる独立した評価組織である。つまり業界から独立した第三者の専門家評価パネルである。RIFM の科学的活動のすべては、この独立した REXPAN によってレビューされる。科学的研究デザインを決め、ヒトの健康と環境の保護に関連した試験結果の解釈や戦略的ガイダンスなどが確認される。これによって、RIFM の科学的な地位・礎が維持されている。

REXPAN は、得られた情報や必要な場合の追加試験結果からフレグランス素材の安全な使用レベルを評価し、消費者や環境にとって重要であると認めた場合、REXPAN の決定が、IFRA スタンドガードを生み出す第一歩となる。また、そういった活動の中から得られた知見は、学術的な科学・医学学会への発表や、ピア・レビューのジャーナルに、積極的に公表している。

パネルメンバーは、以下の先生方である。

Dr. I. Glenn Sipes, PhD. (Chair) -Professor & Department Head Department of Pharmacology, College of Medicine University of Arizona, Tucson, AZ USA

Prof. Donald V. Belsito, MD-Clinical Professor, Medicine (Dermatology) University of Missouri (Kansas City) and American Dermatology Assoc., LLC, Shawnee, KS USA

Dr. David R. Bickers, MD (Co-Chair) -Carl Truman Nelson Professor & Chair Department of Dermatology Columbia University Medical Center, New York, NY USA

Prof. Magnus Bruze, MD-Professor Department of Occupational & Environmental Dermatology Malmö University Hospital, Malmö, Sweden

Prof. Peter Calow, PhD-Professor of Environmental Biology Department of Environmental, Social and Spatial Change Roskilde University, Roskilde, Denmark

Prof. Maria L. Z. Dagli, DVM, PhD-Professor, Veterinary Pathologist Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Animal Science University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Prof. Dr. Wolfgang Dekant Institut fuer Toxikologie Universitaet Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

Prof. Allison D. Fryer, PhD-Prof. of Pulmonary and Critical Care Oregon Health Science University, Portland, OR USA

Dr. Daniel C. Liebler, PhD Center in Molecular Toxicology, Department of Biochemistry Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN USA

Dr. Yoshiki Miyachi, MD, PhD-Professor & Chairman, Dermatology Graduate School of Medicine Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Prof. Jean-Hilaire Saurat, MD-Professor & Chairman, Dermatology Swiss Center for Applied Human Toxicology University of Geneva, Geneva, Switzerland

日本からは、京都大学皮膚生命科学 宮地良樹教授が参加されている。このほか、遺伝毒性、呼吸器系科学、生殖毒性、環境、および疫学調査などに、アドバイザーパネルとして、Adjunct Group (補佐グループ) がサポートしている。2012年3月から、京都大学の塩田浩兵副学長が、生殖毒性の Adjunct Group に参加されている。

図1に、パネルメンバーを世界地図とともに示す(現在のパネルと若干違うが)。



図1 RIFM エキスパートパネル

4

RIFM の科学的総合プログラム

RIFM の科学の中身の話であるが、その科学的総合プログラムとは、ヒトの健康、環境系、呼吸器系(吸入)科学プログラム、動物実験代替法の検討、およびグループ評価などがあげられる。通常の活動として、データベース管理、使

用量調査およびリサーチなどがある。

(1) ヒトの健康科学プログラム

RIFM のヒトの健康科学プログラムの基本的な目標は、フレグランス素材の接触アレルギーを緩和し減らすことである。ここ数年間、IFRA とともに RIFM が取り組んでいるのは、さまざまな消費者製品の実際の使用条件(曝露条件)を考慮した、それぞれの消費者製品でのフレグランスの安全な使用レベルを設定する定量的リスク評価(Quantitative Risk Assessment: QRA) のプログラムである。詳細な説明は、IFRA の編で行うが、ここでは、QRA に関する RIFM のポスターを紹介する。

次のサイトから入手できるものを、図2および図3に示す。

<http://www.rifm.org/posters-details.php?id=18>

<http://www.rifm.org/posters-details.php?id=30>

現在、QRA 法は、欧州の JRC (Joint Research Center : 共同研究センター) によってバリデーションがなされようとしている。そのための QRA ワークショップが、2013年3月19、20日に、ブリュッセルで開催された。これは、IDEA (International Dialog of the Evaluation of Allergen) と呼ばれるプロジェクトの一環であって、IFRA にとって最も重要な部分である。これらはすべて、RIFM、IFRA や業界から独立した IDEA Supervisory Group (4~7名の業界以外の学者など) によって進められる。このプロジェクトは、2017年まで計画されている。

さらに、RIFM は、フレグランスアレルギーの一般人口に対する罹患率(有病率)を疫学的にグローバルレベルで調べるプロジェクトのスポンサーになっており、助言も行っている。これは、EDEN (European Dermato-Epidemiology



図2 QRAのポスター (1)

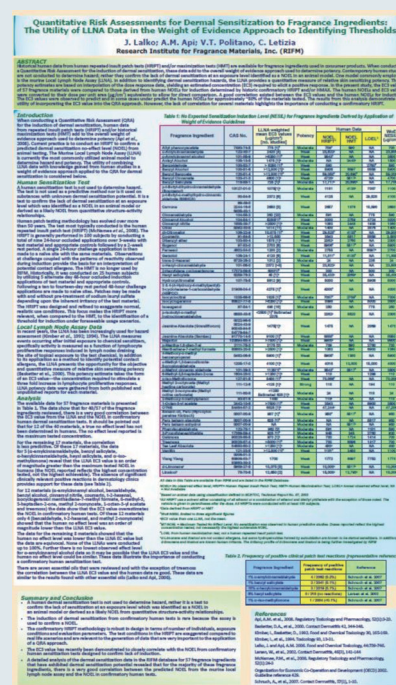


図3 QRAのポスター (2)

Network) のフレグランススタディのことで、画期的なグローバルな研究で、欧州ばかりでなく、北米やアジアも予定されている。初期の段階での報告によれば、EDEN フレグランススタディは実現可能であり、フレグランスアレルギーに関する有用なデータが提供できると結論付けられている¹⁾。これまでの欧州のデータは、近々、ピア・レビューのジャーナル誌に公開される予定である。

なお、現在、欧州で起きているフレグランスアレルゲンの動向は、IFRA の編で説明する。

(2) 環境系科学プログラム

RIFM の環境系科学プログラムは、香粧品香料素材の生分解性・急性水生毒性・慢性水生毒性などを踏まえた、水域、土壌、堆積物および大気系での挙動や作用の試験、学術的な研究のスポンサーとなり助言も行っている。さらに、RIFM は、SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry)、ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) や ILSI-HESI (International Life Sciences Institute/Health and Environmental Sciences Institute) などの国際的研究機

関と密接な関係を持っている。

IFRA では、PBT (残留性・蓄積性・毒性を有する) 物質、あるいは vPvB (高残留性・高蓄積性を有する) 物質であると判明した場合、より詳細に検討され適切な対応がなされる (必要に応じて IFRA 環境スタンダードが発行される)。

IFRA 実施要綱第44修正 (2009年 7月 7日) で、Musk xylene が禁止になったが、これは、欧州の REACH において、vPvB 物質に分類され、高懸念物質の候補になったことを受け、その安全性データを REXPAN が評価した結果、フレグランスとしてその使用を禁止すべきと結論付けられたからである。なお、日本では、日本香料工業会の自主規制として、すでに1980年代から使用を禁止していた。

(3) 呼吸器系 (吸入) 科学プログラム

このプログラムの目的は、労働曝露と消費者製品の通常の (意図された) 使用条件でのフレグランス物質の吸入曝露による生理学的作用 (効果) を知ることである。

最近では労働曝露に関する各種のウェビナー (Webinar) (オンラインセミナー) が行われている (これらは、すべて会員のみ参加できる。中には IFRA 会員が有料で参加できる場合もある)。

2011年12月6日のウェビナー

肺への沈着度合いを調べる Multiple Path Particle Deposition (MPPD) Modeling (多重経路で粒子沈着を調べるソフトウェア) の開発。肺の上気道や下気道にどのくらい沈着がされるかが計算される。

2012年5月31日のウェビナー

フレグランス物質の吸入曝露度合いを計算できる代替法として、2-Box Indoor air Dispersion Model、2つの箱 (計算上の概念的なもの) を用いた屋内空気の分散状況を計算してくれるソフトウェアを開発し、その説明を行った。

(4) 動物実験代替法の検討

RIFM は、CAAT (John's Hopkins University's Center for Alternative to Animal testing: ジョンズホプキンス大学動物実験代替法センター) や ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods: 米国の動物実験代替法に関するバリデーションを行う複数省庁の合同委員会) に深く関わっており、動物実験代替法の検討を積極的に行っている。

また、IFRA は、EPAA (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing: 動物実験代替法のための欧州連合) に参加し、積極的に取り組んでいる。

コンピュータを駆使するインシリコ「コンピュータ (シリコンチップ) の中で」のスクリーニング法も、注目されている。RIFM でも、このところ頻繁にウェビナーが行われている (これも RIFM 会員のみ)。

2012年10月24日のウェビナー

コンピュータによる毒性学の一般原理 1

2012年12月13日のウェビナー

コンピュータによる毒性学の一般原理 2

OECD QSAR Toolbox その歴史と RIFM の助けとなる可能性

2013年1月31日のウェビナー

アレルゲンの科学的特性 (ペプチド反応性アッセイ)

2013年3月6日のウェビナー

RIFM の新しい aggregate model (累積モデル, 日常生活ではいろいろな製品を使うわけで, それらの累積性を調べる総合的なモデル)と曝露データ

(5) グループ評価

エキスパートパネルの評価結果は, 当初モノグラフとして, 個々の物質の評価結果を公開したことは前報で触れたが, その後2003年以降は, 化粧品香料成分のグループサマリーとしての毒性学および皮膚科学的評価と題して, ピア・レビューの科学ジャーナル (Food and Chemical Toxicology) に公開している。RIFM のヒトの健康科学プログラムの基本は, 化学的構造の近いものをまとめて評価できると判断された場合のグループ評価である。

これまで同ジャーナルで報告されたものは, 以下のとおりである。

- ・ Linalool とそのエステル の毒性学, 皮膚科学的評価²⁾
- ・ Cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde, cinnamic acid の毒性学, 皮膚科学的評価³⁾
- ・ 1) CINNAMIC ACID と CINNAMIC ALCOHOL に関連するエステルとアルコール
- 2) IONONES
- 3) SALICYLATES の毒性学, 皮膚科学的評価⁴⁾
- ・ Cyclic と Non-cyclic Terpene Alcohols の毒性学, 皮膚科学的評価⁵⁾

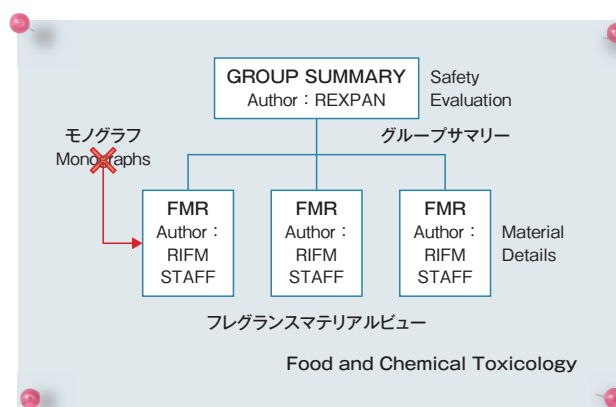


図4 モノグラフとグループサマリー

- ・ Cyclic Acetate の毒性学, 皮膚科学的評価⁶⁾
- ・ 不飽和, 分枝鎖, Non-cyclic Alcohols の安全性評価⁷⁾
- ・ 飽和, 分枝鎖, Alcohols の安全性評価⁸⁾
- ・ 1) Macrocyclic Ketones
- 2) Macrocyclic Lactones と Lactides
- 3) Cinnamyl Phenyl Propyl の毒性学, 皮膚科学的評価⁹⁾

モノグラフとグループサマリーの関係を図4に示す。図中のフレグランスマテリアルレビューとは, モノグラフに相当するものである。

5 データベース

RIFM データベースは, フレグランス (化粧品香料) やフレーバー (食品香料) に関する毒性データ, 文献および一般情報のデータベースとしては, 世界で最も集約されたもので

あることは言うまでもない。物質数は、5,900を超えており、毎月65のジャーナルをレビューし、文献調査を行い、定期的に RIFM 会員会社のデータを収集し、データベースが常に完全な状態であるように努めている。毒性データの文献数は、62,300を超え、ヒトの健康、呼吸器系（吸入）と環境系の研究数は、124,000を超えている（未発表を含めて）。法規関連情報、特に化学物質の管理に関する法規関連は、充実している。

このデータベースは、RIFM 会員と FEMA（米国食品香料工業会）会員のみであったが、上記会員でなくても、サブスクライバー（利用者）契約をすることで利用できるようになった。

6 REACH

欧州の REACH（化学品の登録、評価、認可および制限に関する規則）では、欧州で年間 1 トン以上、製造または輸入されたすべての化学製品は、登録が要求されている。フレグランスやフレーバー物質についての REACH 関連事項、特に、技術一式文書や化学製品安全性報告書（10 トン以上）にとって、RIFM のデータベースは価値ある情報源である。例えば、物質の特定、既存データの特定、データギャップ（データの無いものの）分析、物質のグループ化と read-across（類推）などである。さらに、物質情報交換フォーラム（SIEF）、コンソーシアムや REACH 登録をサポートする試験をいかに進めるのかなどに非常に有効である。第 2 フェーズの REACH 登録の期限が、2013 年 5 月 31 日と間近に迫っており、RIFM のデータベースの価値は高まるばかりである。

7

会員制度 (図 5)

① 正会員 (Active Membership)

フレグランス（香粧品調合香料）あるいはフレグランス成分の製造および／あるいは、販売している会社（部門、人でも可）、すなわち、香料会社、あるいはフレグランス成分を製造・販売している化学会社のことである。

② 消費者製品正会員 (Consumer Product Active Member)

フレグランス、あるいはフレグランス成分を購入している消費者製品会社で、特に主要な会社のこと。

③ 準会員 (Associate Membership)

フレグランス産業のブローカー

④ 賛助会員 (Supporting Membership)

フレグランス、あるいはフレグランス成分を購入している消費者製品会社のこと。

⑤ IFRA 会員 (IFRA Membership)

IFRA 正会員のダイレクトペイヤー（会費一括納入会社）6 社のこと。

図 5 の赤い下線の会社は、日本の RIFM 会員会社である。消費者製品会社 3 社と香料会社 4 社である。

8

新 President、理事会 および執行委員会

RIFM の新 President として、Dr. David K. Wilcox が就任した（2012 年 4 月 24 日発表）。同氏は化学物質規制、ヒトの健康や環境の安全性において毒性学者としていくつかのグローバル企業（Colgate-Palmolive や P&G）で活躍

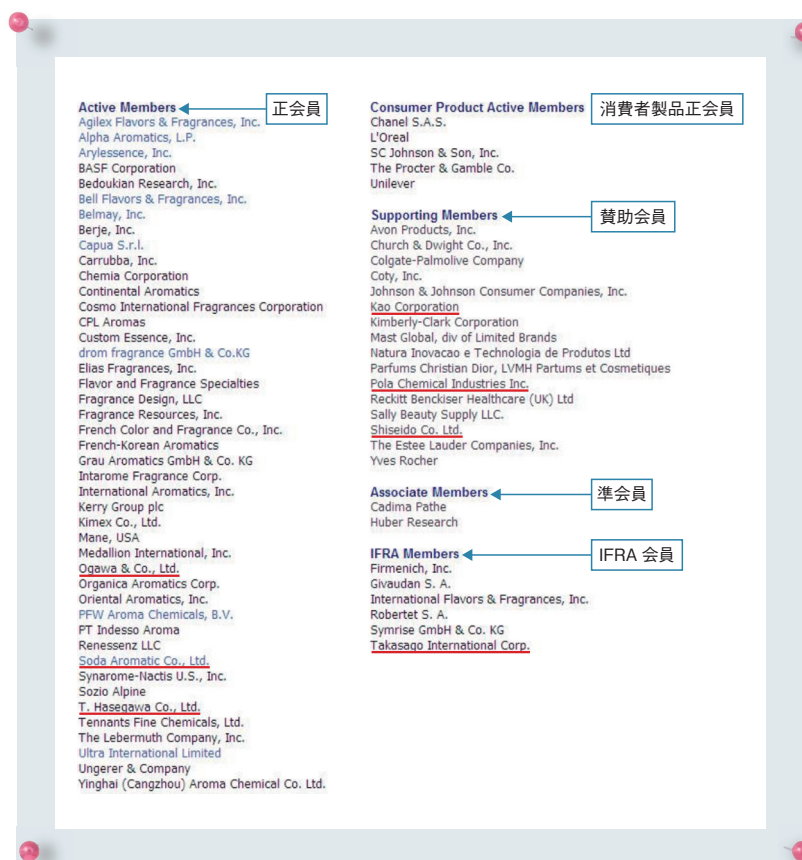


図5 RIFMの会員会社

され、経験豊富である。これまでの President, Dr.Ladd W. Smith にわれわれは大変お世話になっており、この場をお借りして、厚く御礼を申し上げたい。

理事会については、その構成は、18名の投票会員（理事）[13名のフレグランスおよびフレグランス成分製造販売会社と5名の消費者製品正会員]と5名の非投票会員（理事）（IFRA, JFFMA, IFRA NA など）などからなる。執行委員会は、5名が兼任しており、その目的は、管理、運営上のムダをチェックし効率性を最大化することである。

9

新安全性評価プログラムや最近の規制関連の動きに対する RIFM の変革

前報で報告した新安全性評価プログラム、REACH での登録や化粧品指令の CMR 物質問題などの幅の広く、かつ複雑な問題に対して、RIFM は、新 President のもとで変革を遂げようとしている。

①安全性評価基準書Ⅱ

（Criteria Document Ⅱ：基準文書Ⅱ）の完成

2013年2月25、26日にパリで開催された RIFM ワークショップで検討され、先が見えてきた感があるが、最終的

にはジャーナルなどで公開することを考えている。

②評価項目（エンドポイント）間の連衡の改良と優先順位の見直し

評価項目、例えば、ヒトの健康と環境で、ヒトの健康で見通しがなければ、環境の試験を行うことは避けなければならない。今までは、この連携が必ずしもよくなかったので改善する。評価項目の優先順位については、比較的データがそろい、香粧品香料とも関連の深い遺伝毒性と感作性試験を優先させ、データマップを作る。REACHの進展に伴って、生殖毒性のデータも必然的に揃ってくる。

③迅速な意思決定プロセス

現在の背景からして当然のことである。RIFMの新Presidentは前述のワークショップで、何であっても、コンセンサスを得るのに3カ月以上は待てないと宣言した。

④IFRAの各委員会との効率的なリンク

IFRAの各委員会、例えばSC（科学委員会）、RAAC（規制およびアドボカシー委員会）、GHSタスクフォース、SHE（職場安全・健康・環境委員会）などは、RIFMと瞬時のリンクが必要である。新会長は、常にRIFMとしてやることは何なのかの効率性を追求している。

⑤会員へのフィードバック

新Presidentは、会員へのフィードバックを重視している。

⑥新安全性評価プログラムの進め方

前報で述べた評価項目に関して、ドシエ（一式文書）形式でまとめられる。

前述したRIFMワークショップの後、2月27、28日にSC（科学委員会）が開催されたが、今後必要に応じてこのような連続した開催がなされる。すなわち、RIFMワークショップで、1年間の新安全性評価プログラムの結果報

告があり、それを受けて、必要なものをスタンダードにしていくのである。今後、必要に応じては、かなりの数のスタンダードが発行される可能性がある。なお、IFRAスタンダードを生み出す第一歩はREXPANである原則に変わりはない。

⑦新安全性評価プログラムの資金規模

RIFMの従来の資金規模は、US\$4M（1\$=100円として4億円）であるが、新安全性評価プログラムは、RIFM会員会費の50%相当分が勘案され、その規模は、US\$6M～7M（6～7億円）を予定している。

なお、RIFMの写真は、同じIFRA特命委員の高砂香料工業の松尾弘幸氏からいただいた。

IFRA特命委員は、曾田香料の尾崎昌章氏を加えて3名である。

■参考文献

- 1) <http://www.rifm.org/publications-details.php?id=22>
- 2) *Food and Chemical Toxicology*, **41**(7), 919-1027 (2003)
- 3) *Food and Chemical Toxicology*, **43**(6), 799-943 (2005)
- 4) *Food and Chemical Toxicology*, **45**, Supplement (2007)
- 5) *Food and Chemical Toxicology*, **46**, Supplement 11s (2008)
- 6) *Food and Chemical Toxicology*, **46**, Supplement 12s (2008)
- 7) *Food and Chemical Toxicology*, **48**, Supplement 3 (2010)
- 8) *Food and Chemical Toxicology*, **48**, Supplement 4 (2010)
- 9) *Food and Chemical Toxicology*, **49**, Supplement 4 (2011)