The Viewpoint of Formulation Design for Preservative-free and Paraben-free Cosmetics*

Hideaki Mekata

Product Assurance DIV. Mandom Corporation **

Over the last few years, there have been incidents where cosmetics were recalled due to microbial contamination. An important feature of cosmetics is that when consumers use them they feel safe and confident in doing so from start to finish. This paper has summarized precautions when designing products with a high risk of secondary contamination to preserve them. In addition, frequently used preservatives, the status of international regulations on preservatives, and factors that affect preservative efficacy (antimicrobial effectiveness) are mentioned. In response to increased safety consciousness among consumers and foreign regulations of preservatives, products need to be formulated and designed without parabens or other preservatives. We have examined the antimicrobial effectiveness and sensory irritation of the skin by 1,2-alkanediols in comparison to parabens. Results revealed that 1,2-alkanediols and parabens have almost the same level of antimicrobial effectiveness and that 1,2-alkanediols cause significantly less sensory irritation than parabens do. The hope is that these findings can help researchers to devise ways to preserve cosmetics while ensuring appropriate product quality during cosmetics development.

Key words : cosmetics, antimicrobial effect, preservative efficacy, devising ways to preserve cosmetics, safe, skin irritation, sensory irritation, 1,2-alkanediols, 1,2-octanediol, regulations on preservatives, paraben-free, preservative-free, secondary contamination

* Received, January 31, 2017

** 5-12, Juniken-cho, Chuo-ku, Osaka 540-8530, Japan

化粧品における防腐処方設計の考え方* —パラベンフリー・防腐剤フリーの実現に向けて—

目片 秀 明

株式会社マンダム 製品保証部**

近年でも微生物汚染が原因により製品回収に至った化粧品の事例がある。消費者が化粧品を使用する際に、使い始めから終わりまで安全に安心して使用できることは化粧品が有すべき重要な品質である。本稿では二次汚染リスクの高い製品に対する製品設計上の留意点や、使用頻度が高い防腐剤、国際的な防腐剤規制状況、防腐力に影響を与える因子などを中心に概要を列挙した。また、消費者の安全性志向の高まりや海外の防腐剤の配合規制に応えるため、われわれはパラベンフリー・防腐剤フリーを目的とした製品開発に向けて、1,2-アルカンジオールの抗菌効果と皮膚の感覚刺激性についてパラベンと比較して調べた。その結果、抗菌効果はほぼ同等であり、感覚刺激性はパラベンに比べて有意に低いことを確認した。化粧品開発において適正な製品品質を確保した防腐処方設計の考え方の一助となれば幸いである。

1. はじめに

化粧品（医薬部外品を含む）は使い始めから使い終わるまで製剤の品質を保持しなければならない。微生物汚染による製剤の劣化防止や最後まで安全に安心して使用できることは、製品設計の重要な要素である。

化粧品の処方設計において、防腐性と安全性は表裏一体の関係にあるため、使用方法・使用環境下での微生物の混入リスクを高めに見積もりすぎてしまうなどして防腐剤を必要以上に配合することは、アレルギーや皮膚刺激など健康被害に繋がる可能性がある。一方、そのリスクを低めに見積もりすぎてしまうと微生物汚染に繋がる可能性がある。

実際に化粧品の防腐性において問題になった事例として、医薬品医療機器総合機構ホームページで公開されており、近年においても化粧品の微生物汚染の課題が残っている。

一方、化粧品の安全性に関して問題になった事例として、2011年に小麦を加水分解した成分を含有した製品の使用者におけるアレルギーの発症、2013年にロドデノールを配合した薬用化粧品の使用者において、製品との関連性が疑われる白斑の症例が厚生労働省から報告された。こ

れらの化粧品による健康被害が社会問題になり、消費者は化粧品中の配合成分の人体への影響など安全性に関する意識が高まっていると考えられる。そして、国際的にも化粧品の安全性に対する意識の高まりから防腐剤に対する規制が厳しくなっている。EUでは安全性の観点からパラベン類やメチルクロロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン混合物などの防腐剤の配合規制が強化され、化粧品に使用できる防腐剤が厳しく制限されている¹⁾。

そのような消費者の安全性志向の高まりや海外の防腐剤の配合規制に応えるため、化粧品の防腐技術者は、適切な防腐力を製品に付与することで、適正な製品品質を確保することが求められている。本稿では防腐処方を設計する際の留意点として、使用頻度が高い防腐剤や国際的にも厳しくなってきた防腐剤規制状況、防腐力に影響を与える因子などを中心に述べる。また、多価アルコールなどの防腐剤以外の防腐効果を有する成分の具体例を示しながら、その抗菌特性と皮膚刺激性についても紹介する。

2. 化粧品の汚染事例と製品設計上の留意点

日本国内で近年、微生物汚染原因により製品回収に至った化粧品の事例を調べた。医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品及び医療機器の回収に関する情報」のうち、2009～2016年の医薬部外品・化粧品のクラスⅡ回収情報（一次汚染と二次汚染の回収事例が混在）について調べた結果をTable-1に示す。美容液、ハンドクリーム、

* 2017.1.31 受付

** 〒540-8530 大阪市中央区十二軒町 5-12

Table-1 Incidents where cosmetics were recalled due to microbial contamination.

Year	Products	Contaminating microorganism
2016	Cleansing Milk	Microorganism
	Solid Body Soap	Microorganism
	Moisturizing Cream	Mold
	Moisturizing Cream	Mold
	Moisturizing Lotion	Yeast
	Moisturizing Lotion	Genus <i>Lactobacillus</i>
2015	Hand Cream	Mold
	Sunscreen Lotion	Microorganism
2014	Serum	Genus <i>Cladosporium</i>
	Hair Wax	Mold
	Serum	Bacteria
	Serum	Bacteria
	Sheet Mask	Mold
	Liquid Body Soap	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cleansing Milk	Blue Mold
2013	Cleansing Sheet	Mold
	Make-up Remover	Bacteria (except <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i>)
2012	Hand Cream	Bacteria (except <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i>)
	Serum Mask	Mold
	Moisturising Gel Essence	Mold
	Moisturizing Lotion	Mold
	Hair Colon	Bacteria (except <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i>)
	Soap	Mold
	Body Cream	Bacteria
	Shampoo	Bacteria
	Liquid Body Soap	Bacteria
2011	Serum	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
	Fase Wash	<i>Klebsiella oxytoca</i>
2010	Serum	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
	Moisturizing Sheet	Genus <i>Pseudomonas</i>
	Moisturizing Milk	Mold
2009	Moisturizing Sheet	Genus <i>Bacillus</i>
	Hand Cream	Mold
	Moisturizing Sheet	Genus <i>Cladosporium</i>

ジェル，化粧水，乳液，洗顔料，クレンジングミルク，メイク落とし，石鹸，シート製品（クレンジングシート，シートマスク），インバス製品（シャンプー，ボディソープ，ボディクリーム），ヘアワックスなどは微生物汚染が原因で回収されていた。特に二次汚染リスクが高い製品の例示として，次の5つの製品タイプが考えられる。

① 一般的に栄養リッチな美容液やクリーム，一般的に界面活性剤リッチな洗顔料，クレンジングミルク，メイク

落としなどのスキンケア製品

② 製剤が直接または塗布具で皮膚や唇に触れ，容器に戻る製品

③ 風呂場などで水が容易に混入することが想定されるインバス製品

④ 容器の口径が広く水や落下菌が混入しやすい，またはアルコールなど揮発性成分が揮発しやすい製品

⑤ 防腐剤がシート素材へ吸着する可能性が考えられる

シート状製品

化粧品が微生物に汚染された場合、人体への影響も懸念されるため、微生物汚染が起こらない製品設計が必要である。次に防腐技術者が考慮すべき防腐設計上の留意点について述べる。

2.1. 製剤の中身が直接、または塗布具で皮膚や唇に触れ、容器に戻る製品

製剤の中身が直接、または塗布具で皮膚や唇に触れ、容器に戻る製品はマスカラやアイライナー、リップグロス、ロールオンなどが挙げられる。皮膚や唇の微生物が製剤に付着し、再び容器に戻る製品の処方設計においては、製品の容器形態や使用環境、その製品を使い切るまでの期間や保管状況や使用方法によって、想定される水分や微生物混入リスクを十分に考慮した防腐力評価が必要であると考ええる。それら製剤の防腐力評価方法として、大河らによって「マスカラ類、アイライナー類の製品形態による防腐効力確認試験法の開発」が報告されている²⁾。また、千田らによって「非水系口唇化粧料の保存効力試験法の構築」が報告されている³⁾。

2.2. インバス製品

風呂場などで使うインバス製品は、高温、多湿な環境に置かれて、微生物が生育しやすい環境に晒される。また、製品を使用中にシャワーの水や頭髮、体表面の微生物を含む水が製品中に混入することがある。製剤が希釈されるため、製品に十分な防腐力がないと微生物汚染の原因になる可能性がある。

この微生物汚染を防ぐには次の方策が考えられる。

① 容器構造を変更し、製剤に水が入らないようにすること。

② シャワーなどの水が混入し、希釈された場合においても、ある程度の防腐力を維持する必要がある。製剤に水が混入することを想定した防腐力評価が必要であると考ええる。

2.3. 容器の口径が広い（ジャー容器）製品

ジャー容器に入った製品は、容器の口径が広く、水や落下菌が混入しやすい。そして製品に揮発性成分（アルコールなど）が配合されている場合は、使用場面での揮発性成分の揮散による防腐力の低下を考慮した防腐力評価が必要であると考ええる。

2.4. シート状製品

シート状製品は清涼感目的で揮発性成分アルコールが配合されている場合が多く、容器の開閉の繰り返しやフタの開放により、経時的に防腐力が低下する可能性が考えられる。また、防腐剤の種類によっては、不織布に吸着し、防腐力が低下する可能性があるため、シート製剤の素材の特

徴（イオン性や脂溶性）と防腐剤の特徴を考慮した防腐力評価が必要であると考ええる。

それらシート状製品の防腐力評価方法として、遠藤らによって「シート状化粧品の防腐力評価法の検討」が報告されている⁴⁾。

以上のように、製品ごとに微生物汚染リスクを評価し、それに応じた適切な防腐力を付与した防腐処方を設計する必要があると考える。

3. 製品の防腐力

製品の防腐力は、「防腐剤」による防腐力と防腐剤以外の製品中の組成成分による防腐力「製剤自身の防腐力（腐りにくさ）」から成り立っている（Fig-1）。防腐処方を設計する上での考慮すべきポイントについて防腐剤と製剤自身の防腐力に分けて解説する。

3.1. 防腐剤

3.1.1. 米国、カナダにおける防腐剤の使用頻度

米国FDAとカナダ保健省（Health Canada）が、化粧品の中のpreservatives（保存剤）の使用頻度（保存剤が配合されている化粧品の合計数）について調査した結果をTable-2に示した^{5)~7)}。米国では2014年に化粧品中に最も使用された防腐剤（保存剤）はメチルパラベンであり、プロピルパラベン、フェノキシエタノールが同等の使用頻度であることから、麓が報告しているように、米国で最も汎用されている防腐処方はメチルパラベンと他のパラベン類またはフェノキシエタノールとの併用系と推測される⁸⁾。一方、2014年のカナダではパラベン類以外の防腐効果を有する成分として、フェノキシエタノールが最も汎用されている。また、ソルビン酸（カリウム塩を含む）、安息香酸（ナトリウム塩を含む）、1,2-オクタンジオール、エチルヘキシルグリセリン、ベンジルアルコールの使用頻度がメチルパラベンの使用頻度と比べ同等以上であり、日本では防腐剤ではない抗菌成分（1,2-オクタンジオール、エチ

Fig.-1 Devising ways to preserve cosmetics.

Table-2 Reported frequency of preservatives used (results from the FDA survey; citation, shaped.)^{5)~7)}

Name of preservatives used	USA			Canada
	2007	2010	2014	2014
Methylparaben	11609	13434	13821	8702
Ethylparaben	3789	4869	4950	2762
Propylparaben	9329	10421	10615	10982
Butylparaben	2784	5289	5081	4548
Phenoxyethanol	5132	8878	13004	25595
Methylisothiazolinone	1409	2408	4313	4516
Methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone	1392	2235	3507	3785
DMDM hydantoin	1665	2035	2457	2963
Benzyl alcohol	1125	1991	3702	8712
Capryl glycol (1,2-Octanediol)	591	1712	3677	11440
Sorbic acid/potassium sorbate	1259	1037/1456	1599/3004	4045/10591
Benzoic acid/sodium benzoate	1153	604/1334	958/2518	2710/9804
Chlorphenesin	441	1065	1908	4771
Dehydroacetic acid/sodium dehydroacetate	866	948	2341	6013
Iodopropynyl butylcarbamate	429	834	1085	2929
Ethylhexylglycerin			1864	9581
1,2-Pentanediol	200	705	1273	3243
Triclosan	565	494	456	667
Quaternium-15	531	389	245	227
1,2-hexanediol		162	593	2060
2-Bromo-2nitro-1,3-diol	219	158	212	319
Benzalkonium chloride	108	97	126	182
Resorcinol		1447	1516	2605
Salicylic acid		712	1066	2400
Total	44596	60283	77812	119002

Table-3 The ingredients restricted in all types of cosmetics in Japan.

Ingredient name	Maximum amount (g) of ingredient per 100 g
Benzoic acid	0.2
Benzoate	1.0 (as the total amount)
Alkyldiaminoethylglycine hydrochloride	0.20
Photosensitizing dyes	0.0020 (as the total amount)
Chlorocresol	0.50
Chlorobutanol	0.10
Salicylic acid	0.20
Salicylate	1.0 (as the total amount)
Sorbic acid and sorbate	0.50 (as the total amount)
Dehydroacetic acid and dehydroacetate	0.50 (as the total amount)
Trichlorohydroxydiphenylether (Triclosan)	0.10
<i>p</i> -Oxybenzoic acid esters and their sodium salts	1.0 (as the total amount)
Phenoxyethanol	1.0
Phenol	0.10
Sodium lauryldiaminoethylglycine	0.030
Resorcin	0.10

ルヘキシルグリセリン、ベンジルアルコール）が汎用されている現状がみられる。

3.1.2. 日本、EU における防腐剤の配合量規制

日本の化粧品に用いられる防腐剤は、化粧品基準（ポジティブリスト）で制限されている（Table-3）。また、多くの国や地域でも日本の医薬品医療機器等法と同様に健康と衛生を管理する法律や関係規制等で規制されている。その一例としてパラベン、メチルクロロイソチアゾリノンとメチルイソチアゾリノン混合物、トリクロサンに関する日本と EU の配合量規制について紹介する。

海外の化粧品の配合規制は、EU から発信され、ASEAN や中国、韓国がそれに準じるという傾向があるので、ここでは EU の防腐剤配合規制について、過去から現在までどう変化しているのかを日本と比較しながら説明する。

パラベンに関しては、日本ではパラベン類の許容される合計量が 1.0% であるのに対して、EU の旧規制では、プロピルパラベン、ブチルパラベンおよびそれらの塩類は単体で 0.4% まで、合計量として 0.8% までが許容量であると制限とされていた。しかしながら、EU の最新の規制（2014 年 9 月変更）⁹⁾ではプロピルパラベン、ブチルパラベンおよびそれらの塩類は単体または合計の許容量として 0.14% までと制限されている（メチルパラベン、エチルパラベンとそれらの塩類を混合する場合、プロピルパラベン、ブチルパラベンとそれらの塩類の単体または合計の許容量は 0.14% まで、かつパラベン類の合計量は 0.8% までと制限されている）。さらに、プロピルパラベン、ブチルパラベンとそれらの塩類は、3 歳以下の子供の臀部に用いるリープオン製品に用いてはならないと制限されている（Table-4）。

一方、メチルクロロイソチアゾリノンとメチルイソチアゾリノン混合物は、EU の旧規制では、洗い流す製品、洗い流さない製品ともに 0.0015% まで配合可能であったが、最新の規制（2014 年 9 月変更）¹⁰⁾では洗い流す製品にのみ 0.0015% まで配合可能となった。日本の配合規制ではメチルクロロイソチアゾリノンとメチルイソチアゾリノン混合液（5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン 1.0～1.3% および 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン 0.30～0.42% を含む水溶液をいう）として 0.1% まで配合可能である（Table-5）。内容としては、EU の規制と同等である。

さらにトリクロサンは、EU の旧規制では、すべてのカテゴリーに 0.3% まで配合可能であったが、最新の規制（2014 年 4 月変更）¹¹⁾では、「歯磨き、ハンドソープ、ボディソープ、デオドラント（スプレーを除く）、フェースパウダー、ファンデーション、ネイル製品、コンシーラーのみに 0.3% 配合可能、マウスウォッシュは 0.2% まで配合

可能」に変更された。日本の規制では、トリクロサンはすべてのカテゴリーに 0.1% まで配合可能とされている（Table-5）。

以上のように安全性の観点から、化粧品の防腐剤配合規制が世界的に見直されているのが現状である。

3.2. 製剤自身の防腐力

防腐剤に頼らない処方設計をするためには、製剤自身の防腐力に影響する因子として、油/水への分配、水分活性、防腐力を高める成分、防腐力を低下させる成分を考慮して、製剤自身の防腐力を上げる必要がある。

3.2.1. 油/水への分配

エマルション中で防腐剤は、油水分係数に従って、油性成分（油相）と水分（水相）に分配されて溶解している。

微生物は水相において生育するので、防腐剤は水相への分配が大きいほど防腐効果は高くなる。

分配係数は、防腐剤の油相中濃度/防腐剤の水相中濃度の比で表される。単純系におけるパラベン類の油相-水相分配係数を実測した繁田らの結果を Table-6 に示す¹²⁾。紫外線吸収剤やエステル油のように極性の高い油性成分を使用している場合には、分配係数が大きくなるので、パラベンの水相中濃度は大きく減少する。

パラベン類が非イオン性界面活性剤と併用されると、その防腐効力が低下する現象については山口らによって報告されている¹³⁾。防腐剤は活性剤のミセルに取り込まれ、または水素結合による錯化合物が形成されるためと説明されている¹⁴⁾。繁田らの報告では、多価アルコールがパラベンの水相濃度を増加させ、乳化物の防腐力を増強させることを報告している¹²⁾。

防腐処方を設計する際の工夫として、エタノール、1,3-ブチレングリコール（1,3-BG）、プロピレングリコール（PG）、ジプロピレングリコール（DPG）等の多価アルコールの配合量を増やすことにより、防腐剤の水相への溶解性を向上させ、防腐効果を上げることが期待できる。

3.2.2. 水分活性

化粧品中の水は、その存在状態により、「自由水」と「結合水」に分けられる。微生物が利用できるのは「自由水」である。化粧品中の「自由水」の割合を示す指標（パラメータ）として用いられているのが水分活性（Water activity: A_w ）である。

水分活性は、純粋な水の一定温度での蒸気圧（ P_0 ）に対して水溶液または固形材料の示す水蒸気圧（ P ）との比で表わされ、試料中の自由水量を示す。

$$\text{水分活性 } (A_w) = P/P_0$$

Table-4 Japanese and EU's regulation for limiting concentrations of parabens in cosmetics.¹⁾

Ingredient name	Japan			EU (Old Regulation)	EU (New Regulation)
	Cosmetics not used for mucosa and to be washed away (Rinse off products)	Cosmetics not used for mucosa and not to be washed away (Leave on products)	Cosmetics that may be used for mucosa		
	Maximum concentration in ready for use preparation				
4-Hydroxybenzoic acid and its Methyl- and Ethyl-esters, and their salts					0.4% (as acid) for single ester 0.8% (as acid) for mixtures of esters
Butyl 4-hydroxybenzoate and its salts Propyl 4-hydroxybenzoate and its salts		1.0% (as the total amount)		0.4% (as acid) for single ester 0.8% (as acid) for mixtures of esters	0.14% (as acid) for the sum of the individual concentrations. 0.8% (as acid) for mixtures of methyl-, ethyl-, butyl- and propylparaben and their salts, where the sum of the individual concentrations of butyl- and propylparaben and their salts does not exceed 0.14%. Not to be used in leave-on products designed for application on the nappy area of children under three years of age.

Table-5 Japanese and EU's regulation for limiting concentrations of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and triclosan in cosmetics.¹⁾

Ingredient name	Japan			EU (Old Regulation)	EU (New Regulation)
	Cosmetics not used for mucosa and to be washed away (Rinse off products)	Cosmetics not used for mucosa and not to be washed away (Leave on products)	Cosmetics that may be used for mucosa		
	Maximum concentration in ready for use preparation				
Mixture of 5-Chloro-2-methyl-isothiazol-3 (2H)-one and 2-Methylisothiazol-3 (2H)-one	0.1% (Methylchloro isothiazolinone and methyl isothiazolinone solution) (*1)			0.0015% (of a mixture in the ratio 3: 1 of 5-Chloro-2 methyl-isothiazol-3 (2H)-one and 2-methylisothiazol3 (2H)-one)	Only for rinse-off products. 0.0015% (of a mixture in the ratio 3: 1 of 5-Chloro-2 methyl-isothiazol-3 (2H)-one and 2-methylisothiazol3 (2H)-one)
Trichlorohydroxydiphenyl ether (Triclosan)		0.10%		0.3%	0.3% (Toothpastes, Hand soaps, Body soaps/ Shower gels, Deodorants (non-spray), Face powders and blemish concealers, Nail products for cleaning the fingernails and toenails before the application of artificial nail systems) 0.2% (Mouthwashes)

(*1) It indicates the aqueous solution containing 1.0-1.3% of 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 0.30-0.42% of 2-methyl-4-isothiazolin-3-one.

細菌は水分要求性が高く、多くの種類は $A_w = 0.94$ 以上でないと増殖できないが、細菌の中でも黄色ブドウ球菌は水分活性が著しく低い $A_w = 0.86$ でも増殖可能である。一方、酵母やカビは細菌に比べると低い A_w で増殖できるものが多く、酵母は $A_w = 0.85 \sim 0.90$ 程度で増殖可能であり、乾性カビは $A_w = 0.65 \sim 0.70$ 付近でも増殖可能である¹⁵⁾。

化粧品製剤中の A_w を低下させるために用いられる成分としては水酸基 (-OH)、アミノ基 (-NH₂)、カルボキシル基 (-COOH) を構造中に複数もつ有機化合物や塩などの無機物が挙げられる。この中で化粧品成分としてよく利用

されるのが保湿作用のある多価アルコール類である¹⁶⁾。伊藤らの検討によると、多価アルコールによる A_w の低下は、水酸基の数が一定のときはアルキル鎖長が短いほど A_w 低下作用が強い傾向が認められる¹⁷⁾。

3.2.3. 防腐力を高める成分 (多価アルコール)

多価アルコールは分子内に水酸基を複数もつ化合物で、高い保水性を有することからスキンケア化粧品やヘアケア化粧品に保湿剤として汎用されている。また、多価アルコールが製品の防腐力を高めることも知られている。たとえば、著者らの実験グループの実験データによると、1,3-ブチレングリコール水溶液の *Candida albicans* に対する防

Table-6 Partition coefficients of parabens.

Ingredient		Partition coefficients			
		Methylparaben	Ethylparaben	Propylparaben	Butylparaben
Hydrocarbons	Light mineral oils	0.02	0.22	0.46	1.6
	Midium mineral oils	0.07	0.09	0.38	1.6
	Heavy mineral oils	0.03	0.14	0.32	1.5
	Squalane	0.06	0.22	0.32	1.5
Ester oils	2-Octyldodecyl myristate	4.9	15	66	250
	Glyceryl tri-2-ethyl myristate	16	78	150	1000
	Isocetyl myristate	6.2	23	68	670
	Hydrogenated castor oil isostearate	8.5	48	110	770
	Olive oil	6.1	22	47	120
Silicone oils	Methyl polysiloxane	0.10	0.35	1.1	5.0
	Methylphenyl polysiloxane	0.37	1.0	4.0	18
	Cyclo dimethyl polysiloxane	0.11	0.34	1.2	32
Ultraviolet light-absorbing oils	Octyl methoxycinnamate	38	310	340	2400
	Octyl <i>p</i> -dimethylaminobenzoate	56	390	320	3900

Partition coefficient = (concentration in oil phase)/(concentration in aqueous phase).

Fig.-2 The antibacterial activity of 1,3-BG against *Candida albicans*.

腐評価を行った場合、10%水溶液ではほとんど防腐力を示さないが、30%水溶液以上ではかなり高い抗菌効果を示す (Fig.-2)。

3.2.4. 防腐力を低下させる成分

化粧品の製剤中に共存して防腐力を低下させる因子として、高分子化合物、界面活性剤、容器の材質などが考えられる。

パラベン類を不活性化させる高分子化合物としては、ポリビニルアルコールやポリエチレングリコール (PEG) やキサンタンガムなどの多糖類などが報告されている¹⁸⁾。高分子物質 (タンパク質、ポリペプチド類、酢酸ビニル樹

Table-7 Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of polyhydroxylic alcohols against *Escherichia coli*.²⁴⁾

	MIC (%)
1,2-Ethanediol	13.1
1,2-Propanediol	12.2
1,2-Butanediol	5.0
1,3-Butanediol	11.7
1,2,3-Propanetriol (Glycerin)	32.7
1,2-Pentanediol	2.7
1,2-Hexanediol	1.4
1,2-Octanediol	0.1
Di (propylene glycol)	10.6
Polyethylene glycol 200	14.1

脂、コロイド物質など) が防腐剤を吸着あるいは結合して、防腐力を低下させることがある¹⁹⁾。

防腐剤とある種の界面活性剤と共存すると、その抗菌活性が著しく低下してしまうことがある。これは防腐剤が界面活性剤のミセルに可溶化され、界面活性剤と防腐剤がコンプレックスを形成するためといわれている²⁰⁾。

容器の材質によって、製剤の防腐力が低下することがある。一般にガラスには防腐剤の吸着はみられないが、ポリエチレン (PE) やポリプロピレン (PP) などの疎水性の高い樹脂は防腐剤が吸着しやすい。一方、ポリエチレンテレフタレート (PET) は、PE や PP よりも防腐剤の吸着が少ない素材と考えられている²¹⁾。

Fig.-3 Relationship between alkyl chain length of 1,2-alkanediols and MIC.²⁹⁾

4. パラベンフリー・防腐剤フリー製品の開発に向けて

安全性に対して高い関心をもっている消費者は、パラベンに対して良くないイメージをもっており、また、旧表示指定成分である防腐剤やポジティブリストに記載されている防腐剤に対して皮膚への有害性を感じていると考えられる。さらに、パラベンを含む防腐剤は、海外の化粧品配合規制により防腐処方設計上の制限を受けている。これらの現状から防腐技術者は、防腐剤を可能な限り低減化することが望まれる。これまでに森田らによって、乳化系での防腐剤低減化のための原料の考え方について報告された²²⁾。また、浅賀によって、パラベンフリー・防腐剤フリー処方に対する考え方について報告された²³⁾。

そこで、パラベンフリー・防腐剤フリー製品の開発に向けて、われわれが1,2-アルカンジオールの抗菌効果と皮膚刺激性について調査した結果を紹介する^{24), 27)~31)}。

4.1. 1,2-アルカンジオールの抗菌効果

著者らの実験グループによると、10種類の多価アルコールの静菌作用について *Escherichia coli* に対する MIC を比較したところ、10種類の多価アルコールに0.1~32.7%の濃度で発育阻害が認められた (Table-7)。特に1,2-オクタジオールが従来化粧品に配合されていた多価アルコールと比較して、高い静菌作用を有することが確認された。1,2位に水酸基をもつアルカンジオールのアルキル鎖長と MIC の関係について調べたところ、アルキル鎖が長くな

Fig.-4 Sensory irritation of the skin by 1,2-alkanediols in comparison to parabens.³⁰⁾

るに従い MIC の値が小さくなることが認められた (Fig.-3)。さらにアルキル鎖における水酸基の結合位置の違いが静菌作用に与える影響を確認するために、1,2-ブタンジオールと1,2-ペンタンジオールについて調べた。試験菌種は *Staphylococcus aureus* を用い、多価アルコール無添加の培地における生菌数を100%とし、各種多価アルコール5%を加えた培地における生存率を求めた。その結果、水酸基の結合位置がアルキル鎖の末端付近に偏在しているほうが、静菌作用が強くなる傾向にあった。1,2位に水酸基をもつアルカンジオールのアルキル鎖長と MIC の関係についての結果と、アルキル鎖の水酸基の結合位置の違いによる静菌作用の差の結果から、これらの作用に疎水性が寄与していることが明らかとなった²⁴⁾。

Akedo らは、脂肪族のジオール類とそのエステル類の抗菌活性について評価したところ、*Bacillus subtilis* に対する抗菌活性はアルキル鎖の長さや水酸基の位置に依存していると報告している。アルキル鎖長が長くなるほど生育阻害に必要な濃度が低下し、水酸基の位置は1,3位よりも1,2位の方が効果的であった。この結果は、膜を介した物質の輸送の阻害に起因しているのではないかと考察している²⁵⁾。

さらに、Schmaus らによって、1,2-アルカンジオール類を組み合わせた際の MIC は、単独時の MIC よりもほとんどの場合で低下し、特に1,2-ヘキサジオールと1,2-オクタジオールの1:1混合物が相乗効果を示したことが報告されている²⁶⁾。

4.2. 1,2-アルカンジオールの感覚刺激性

Fig.-4 に示したように1,2-オクタジオールは、同濃度

のメチルパラベンと比較すると皮膚への感覚刺激が有意に低いことが明らかになった。なお、抗菌作用が期待される濃度における1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオールの結果も同様であり、1,2-アルカンジオールはメチルパラベンで起こるピリピリ感などの感覚刺激を起しにくいと考えられた^{29), 30)}。

一方、われわれはチクチク、ピリピリのような刺激をまれに引き起こすといわれている防腐剤類のなかでは、アルキル鎖長の異なるパラベン類（メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン）が低濃度（200 μ M 以上）でアルキル鎖長依存的に Transient Receptor Potential (TRP) A1 を活性化することを見出した。パラベン類がアルキル鎖長依存的にスティングングを上昇させることはすでに報告されているが、われわれのスティングングを用いた感覚評価においてもこれらの防腐剤の起こす感覚刺激スコアと TRP A1 活性は正の相関があることが明らかになった³¹⁾。

以上の結果より、1,2-アルカンジオールを化粧品の外用剤に配合することにより、防腐剤を可能な限り低減させ、より安全性の高い製品開発が可能と考える。

5. お わ り に

製品開発において防腐処方を設計する上で、製剤の特性、容器の選定、消費者が使う各場面など製品が使われる使用状況を考慮し、微生物汚染リスクを評価する必要がある。その上で、製剤自身の防腐力を高めるには、油/水への分配、水分活性、防腐力を高める成分や防腐力を低下させる成分の処方配合技術などが重要なポイントであると考ええる。

消費者の安全志向の高まりや海外の防腐剤の配合規制に應えるため、パラベンフリー・防腐剤フリーを目的とした製品の防腐処方設計が求められている。われわれは、1,2-アルカンジオールの抗菌効果と皮膚刺激性について、パラベンと比較した結果、抗菌効果はほぼ同等であり、皮膚刺激性においてはパラベンに比べて感覚刺激が有意に低いことを確認した。

今後、製剤開発において防腐処方を設計する上で、微生物汚染リスクに対応した適切な防腐力を製品に付与することで、製品の適正な品質確保の一助になれば幸いである。

引用文献

- 1) 化粧品法規制研究会 編, 国際化粧品規制-2015 EU・アセアン・中国・米国・韓国・台湾・日本, 薬事日報, 2015, p. 256-266
- 2) 大河正樹, 武田智子, 長鶴正紀, 堤 輝夫, 第43回日本防菌防黴学会講演要旨集, 73, 2016

- 3) 千田昌子, 杉本華子, 田添由起, 福林智子, 荒木裕行, 重宗尚文, 佐々木稔, 湯井幸治, 第41回日本防菌防黴学会講演要旨集, 78, 2014
- 4) 遠藤祐子, 白倉淳, 岡本裕也, 第39回日本防菌防黴学会講演要旨集, 54, 2012
- 5) D. C. Steinberg, *Cosmet. & Toilet.*, 131 (1), 56-60 (2016)
- 6) D. C. Steinberg, *Cosmet. & Toilet.*, 123 (10), 47-52 (2008)
- 7) D. C. Steinberg, *Cosmet. & Toilet.*, 125 (11), 46-51 (2010)
- 8) 麓 新一, 防菌防黴, 45 (1), 25-31 (2017)
- 9) COMIMISION REGULATION (EU) No 1004/2014
- 10) COMIMISION REGULATION (EU) No 1003/2014
- 11) COMIMISION REGULATION (EU) No 358/2014
- 12) 繁田啓子, 岡部文市, 須賀基昭, 小川忠文, 粧技誌, 29 (1), 34-40 (1995)
- 13) 山口道廣, 浅賀良雄, 田中宗男, 光井武夫, 太田三郎, 粧技誌, 15 (2), 136-142 (1981)
- 14) 佐藤章弘 編, 食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の最適な配合法, 技術情報協会, 2014, p. 48
- 15) 西村民男 監, 誰でもわかる抗菌の基礎知識, テクノシステム, 1999, p. 46
- 16) 佐藤章弘 編, 食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の最適な配合法, 技術情報協会, 2014, p. 233
- 17) 伊藤 聡, 防菌防黴学会要旨集, 103, 1992
- 18) 南野美紀, 化粧品・外用剤における微生物汚染防止と防腐設計技術, 技術情報協会, 2001, p. 190-200
- 19) 佐藤章弘 編, 食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の最適な配合法, 技術情報協会, 2014, p. 48
- 20) T. Cobby, P. H. Elworthy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, Sppl., 39S-48S (1971)
- 21) 佐藤章弘 編, 食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の最適な配合法, 技術情報協会, 2014, p. 55-56
- 22) 森田和良, 粧技誌, 31 (2), 124-137 (1997)
- 23) 浅賀良雄, フレグランスジャーナル, 41 (10), 12-19 (2013)
- 24) 岡本裕也, 小林亜紀, 岡田文裕, 防菌防黴, 28 (12), 801-810 (2000)
- 25) M. Akedo, A. J. Sinskey, R. J. Gomez, *Food Sci.*, 42 (3), 699-701, 706 (1977)
- 26) G. Schmaus, R. Pillai, S. Lange, H. Joppe, J. Roeding, *Fragrance J.*, 34 (4), 47-52 (2006)
- 27) 岡本裕也, 防菌防黴, 36 (5), 307-315 (2008)
- 28) 小林亜紀, 岡田文裕, 藤原延規, 高橋克忠, 第22回日本防菌防黴学会講演要旨集, 119, 1995
- 29) 藤田郁尚, 宮崎絹子, 岡本裕也, 岡田文裕, 椿原操, 藤原延規, 第57回 SCCJ 講演要旨集, 69-71, 2005
- 30) 岡本裕也, フレグランスジャーナル, 34 (4), 34-38 (2006)
- 31) 岡本裕也, 藤田郁尚, フレグランスジャーナル, 39 (2), 22-29 (2011)