

# スキンケア製品「セタフィル<sup>®</sup>」と アダパレン（ディフェリン<sup>®</sup>ゲル0.1%）の併用による ざ瘡および皮膚状態への影響の評価

東京女子医科大学附属女性生涯健康センター

檜 垣 祐 子

## はじめに

アダパレンは、2008年に日本皮膚科学会が作成した「尋常性痤瘡治療ガイドライン」で、軽症～重症のざ瘡の治療に対して“推奨度A”（行うよう強く推奨する）とされる、日本で初めてのレチノイド様外用薬である<sup>1)</sup>。アダパレンは、表皮角化細胞の分化を抑制することで、面皰の形成を抑制し、非炎症性皮疹と炎症性皮疹を減少させる作用を有し、日本における臨床試験において有効性および安全性が立証されている<sup>2)</sup>が、レチノイド様作用により、乾燥等の皮膚刺激症状が発現するため、ノンcomedogenicで低刺激の保湿剤の併用が推奨されている。

本試験では、アダパレンとノンcomedogenicの保湿剤「セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール」シリーズの併用による、ざ瘡および皮膚状態への影響を評価した。

## I. 対象および方法

### 1. 対象者

#### 1) 対象

株式会社 SOUKEN が一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、試験品の使用を自ら希望する者で、かつ試験統括医師（東京女子医科大学附属 女性生涯健康センター 檜垣祐子）が試験参加に適すると判定した者64名を被験者とし、2012年11月～2013年3月に実施した。

#### 2) 選択基準

- ① 同意取得時の年齢が12歳以上35歳以下の日

本人男性および女性

- ② 「尋常性痤瘡治療ガイドライン<sup>1)</sup>」で軽症～重症（左右それぞれの半顔において炎症性皮疹を主体として1～50個）の尋常性ざ瘡を有する者。（左右半顔において皮疹数が著しく異なる場合は、除外することとした。）
- ③ 試験期間中、試験品以外のスキンケア化粧品の使用を中止することができる者
- 3) 除外基準
- ① 皮膚のアレルギー症状を示す恐れのある者および皮膚の過敏な者
- ② 試験品成分によりアレルギー症状を示す恐れのある者
- ③ 妊娠中または妊娠している可能性のある者、および授乳中の者
- ④ 他の臨床試験に参加しているもの
- ⑤ 試験統括医師が本試験参加に適切でないと判断した者
- ⑥ 2カ月以内にざ瘡の治療薬（外用・内服）を使用した者
- ⑦ 2カ月以内に医療機関で何らかのざ瘡の治療を受けた者
- 3) 被験者の同意

本試験の実施に先立ち、試験内容を個別に口頭および文書により十分に説明を行った後、被験者本人の自由意思に基づく同意を文書で得たうえで実施した。また被験者が未成年の場合は、被験者および代諾者（親権者）に口頭で説明の上、書面で同意を得た。

表1 試験品の成分および含有量

<b>セタフィル®ダーマコントロール フォームウォッシュ</b>
水, コセス硫酸亜鉛, グリセリン, PEG-75, 水添パーム油脂脂肪酸 PEG-200 グリセリル, ヤシ油脂脂肪酸 PEG-7 グリセリル, PEG-40 水添ヒマシ油, グリチルリチン酸 2K, 香料, グルコン酸亜鉛, 安息香酸 Na, EDTA-2Na
<b>セタフィル®ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30</b>
水, オクトクリレン, ラウロイルサルコシンイソプロピル, グリセリン, サリチル酸エチルヘキシル, ト-ブチルメトキシジベンゾイルメタン, セバシン酸ジイソプロピル, ジメチコン, ポリメタクリル酸メチル, シリカ, オクテニルコハク酸デンプン Al, トリステアリン酸スクロース, ジメチコノール, ペンチレングリコール, ポリソルベート 61, ステアロイルグルタミン酸 Na, フェノキシエタノール, 酢酸トコフェロール, カプリリルグリコール, グリチルレチン酸, パンテノール, ソルビン酸 K, アラントイン, グルコン酸亜鉛, キサンタンガム, カルボマー, TEA, EDTA-2Na, ヒドロキシパルミトイルスフィンガニン
<b>セタフィル®ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー</b>
水, グリセリン, 水添ポリイソブテン, セテアリアルアルコール, マカデミアナッツ油, 酢酸トコフェロール, ジメチコン, セテアレス-20, ベンジルアルコール, ソルビン酸, パンテノール, ステアロキシトリメチルシラン, ステアリアルアルコール, [アクリレート/アクリル酸アルキル (C10-30)] クロスポリマー, フェルネソール, 水酸化 Na
<b>ディフェリン®ゲル 0.1%</b>
有効成分: アダパレン 0.1%

## 2. 試験品

試験品は、「セタフィル®ダーマコントロール フォームウォッシュ」, 「セタフィル®ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30」(CDM SPF30), 「セタフィル®ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー」(CDN。試験時名称「セタフィル®モイスチャライジングローション」より改称), 「ディフェリン®ゲル 0.1%」(有効成分としてアダパレン 0.1%含有。以下アダパレン)(いずれも製造販売: ガルデルマ株式会社)で, それぞれの配合成分を表1に示す。

### 3. 試験方法および試験期間, 試験品の使用方法, 検査・測定法

#### 1) 試験方法

本試験は, 被験者を① CDM SPF30 単独併用群, ② CDN 単独併用群, ③ CDM SPF30 + CDN 二者併用群の3群に分け, 各群において, 片顔(=併用ありの片顔)にはアダパレンと保湿剤の併用塗布を, 反対側の片顔(=併用なしの片顔)にはアダパレン塗布のみを行う, 評価者盲検左右比較試験として実施した。

試験スケジュールは, 観察期間: 計3回, 観察時期: 開始前/2週後/4週後, 塗布期間: 28日間(4週間)とした。

また, 被験者の割り付けは, スクリーニングにお

いてざ瘡皮疹の個数が左右片顔で3群がほぼ均一になるように割り付けた。

なお, 被験者全体の男女比は同率~4:6の範囲内とし, 12~19歳の未成年者を21名含むようにした。

#### 2) 試験品の使用方法

各群の試験薬および試験品の使用方法を表2に示す。

#### 3) 検査・測定方法

3回の観察時期において, 角層水分量, 経表皮水分蒸散量, デジタル撮影, 医師所見, ならびに被験者による自覚症状アンケートを実施し, 4週間後のみ被験者による所感アンケートを実施した。なお, 角層水分量および経表皮水分蒸散量は, 恒温恒湿ルームにて測定した。

##### i) 角層水分量

Corneometer® CM825 (株式会社インテグラル)を用い, 被験者の左右頬骨の上を5mmずつずらし3箇所ずつ測定し, 左右それぞれの平均値を角層水分量(0-120の相対値で数値表示)とした。

##### ii) 経表皮水分蒸散量

VapoMeter SWL-4360 (Delfin Technologies Ltd.)を用い, 被験者の耳朶下の付根と唇端を結んだ, 耳朶下の付根から3cmの部分左右3回ずつ測定し, 左右それぞれの中央値を経表皮水分蒸散量

表2 試験品の併用方法

## CDM SPF30 単独併用群：

セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール フォームウォッシュ+ディフェリン<sup>®</sup>ゲル0.1%  
+セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30

## CDN 単独併用群：

セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール フォームウォッシュ+ディフェリン<sup>®</sup>ゲル0.1%  
+セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー

## CDM SPF30+CDN 二者併用群：

セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール フォームウォッシュ+ディフェリン<sup>®</sup>ゲル0.1%  
+セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30  
+セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー

試験品名	時間帯	時期	併用量	併用方法
セタフィル <sup>®</sup> ダーマコントロール フォームウォッシュ	朝 晩	入浴時 または 洗顔時	5～6プッシュ/回	1日2回(朝と晩)顔全体をやさしく洗い、洗顔後は水でよく洗い流した。
セタフィル <sup>®</sup> ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30	朝	洗顔後	1～2プッシュ/回	1日1回(朝)、片顔に塗布した。
セタフィル <sup>®</sup> ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー	晩	洗顔後	パール粒大	就寝前にディフェリン <sup>®</sup> ゲル0.1%を塗布する前に、片顔に塗布した。
ディフェリン <sup>®</sup> ゲル0.1%	就寝前	洗顔後	人差し指の 第1関節分/回 (1 FTU)	1日1回、就寝前に顔全体に塗布した。保湿剤を使用する群は、保湿剤を塗布した後に本剤を塗布した。

(g/m<sup>2</sup>h) とした。

## iii) デジタル写真撮影

Nikon D50 (株式会社ニコン) を用い、左右の片顔を近接撮影し、医師による皮膚所見の評価項目の判定データとした。撮影は常に同じ光条件下で行った。

## iv) 医師所見

ざ瘡診断に熟達した皮膚科専門医により、デジタル写真撮影により得られた画像に基づき、皮膚所見の評価を左右半顔のそれぞれにおいて以下の通り行った。

## 《紅斑》

0：なし

1：軽度 (わずかに赤色を呈する)

2：中等度 (明らかな発赤が認められる)

3：重度 (著しい発赤が認められる)

## 《落屑》

0：なし

1：軽度 (ひび割れが起こりやすく、鱗屑の端が剥がれている)

2：中等度 (広範囲で深いひび割れが著しい。鱗屑は大きく、剥がれかけている)

3：重度 (大きく持ち上がった鱗屑があり、そのほとんどが付着していないかまたは剥離している)

《ざ瘡皮疹の個数》目視により個数を確認

## v) アンケート (自覚症状, 所感)

自覚症状アンケートは、「乾燥」、「そう痒感 (かゆみ)」、「熱感 (ヒリヒリ感/チクチクとした痛み)」、「皮膚のてかりおよびべたつき」について、以下の基準 (0：なし, 1：軽度, 2：中等度, 3：重度の4段階) で被験者自身による評価を実施した。

《乾燥 (皮膚に触れた時に卵の殻のように砕けやすい感触がするかどうかについて)》

0：なし

1：軽度

2：中等度

3：重度

## 《そう痒感》

0：なし

1：軽度 (時々わずかなかゆみを感じられるが、気になるほどではない)

2：中等度 (いくらか不快な持続的または断続的

表3 各群の主な患者背景

		CDM SPF30 単独併用群	CDN 単独併用群	CDM SPF30 + CDN 二者併用群
症例数		21	21	22
年齢 (歳)*		23.6 ± 6.6	23.0 ± 6.5	22.8 ± 7.1
性別	男	9	8	9
	女	12	13	13
角層水分量** (相対値)	塗布	47.7 ± 9.3	45.9 ± 10.2	44.3 ± 13.5
	未塗布	48.1 ± 8.3	45.1 ± 9.7	44.1 ± 13.2
経表皮水分蒸散量** (g/m <sup>2</sup> h)	塗布	14.0 ± 3.2	13.5 ± 3.3	14.2 ± 4.4
	未塗布	14.6 ± 3.3	14.1 ± 4.4	14.9 ± 4.4

\* : 平均値 ± 標準偏差, \*\* : 中央値 ± 標準偏差

なかゆみがある)

3 : 重度 (明確な不快なかゆみがある)

《熱感》

0 : なし

1 : 軽度 (わずかな熱感, ヒリヒリ感, 刺すような痛みがある)

2 : 中等度 (いくらか不快な持続的または断続的な熱感, ヒリヒリ感, 刺すような痛みがある)

3 : 重度 (明確に不快な強い熱感, ヒリヒリ感, 刺すような痛みがある)

《皮膚のてかりおよびべたつき》

0 : なし

1 : 軽度 (わずかに皮膚のてかり, べたつきがあるが, 気になるほどではない)

2 : 中等度 (いくらか皮膚のてかり, べたつきがある)

3 : 重度 (非常に皮膚のてかり, べたつきがある)

#### 4. 統計処理

患者背景については, Student t 検定および対応のある t 検定を用いた。角層水分量および経表皮水分蒸散量については, Dunnett 検定および対応のある t 検定を用いた。医師所見については Dunnett 検定を用いた。アンケートについては, Wilcoxon の符号付順位検定 (Bonferroni の補正) を用いた。各検定の有意水準は両側検定で危険率 5% として評価した。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

解析対象例は 64 名で, 各群の主な患者背景を表

3 に示す。なお, 試験開始前の各群間および群中の両片顔 (併用あり / なし) 間での有意差は認められなかった。

### 2. 角層水分量および経表皮水分蒸散量の推移

角層水分量は, CDM SPF30 単独併用群および CDN 単独併用群では, 併用あり / なしのどちらの片顔でも, 開始前と比較した 2 週間および 4 週間後の推移には有意差を認めなかった。また, 同群における 2 週間および 4 週間後では, 併用あり / なし間で有意差は認められなかった。

一方, CDM SPF30 + CDN 二者併用群では, 併用なしの片顔には開始前からの有意な変動は認められなかったが, 併用ありの片顔で, 開始前 44.3 ± 13.5 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) と比較して 2 週間後に 45.1 ± 14.4 と増加傾向を認め, 4 週間後には 52.4 ± 11.5 と有意な増加 ( $P = 0.008$ ) が認められた (図 1)。同群においては, 2 週間および 4 週間後ともに併用あり / なし間で有意差が認められた [2 週間 : 併用あり / なし = 45.1 ± 14.4 / 40.8 ± 15.0 ( $P = 0.014$ ), 4 週間 : 併用あり / なし = 52.4 ± 11.5 / 45.4 ± 17.6 ( $P = 0.020$ )]。

経表皮水分蒸散量は, CDM SPF30 単独併用群および CDN 単独併用群では, 併用あり / なしのどちらの片顔でも, 開始前と比較して 2 週間および 4 週間後の推移に有意な増加を認めた [CDM SPF30 単独併用群 併用あり : 開始前 / 2 週間 / 4 週間 = 14.0 ± 3.2 / 19.2 ± 7.2 ( $P < 0.001$ ) / 18.7 ± 6.0 ( $P = 0.002$ ), CDM SPF30 単独群 併用なし : 開始前 / 2 週間 / 4 週間 = 14.6 ± 3.3 / 19.3 ± 7.6 ( $P = 0.015$ ) / 19.9 ± 8.1 ( $P = 0.006$ ), CDN 単独併用群 併用あ

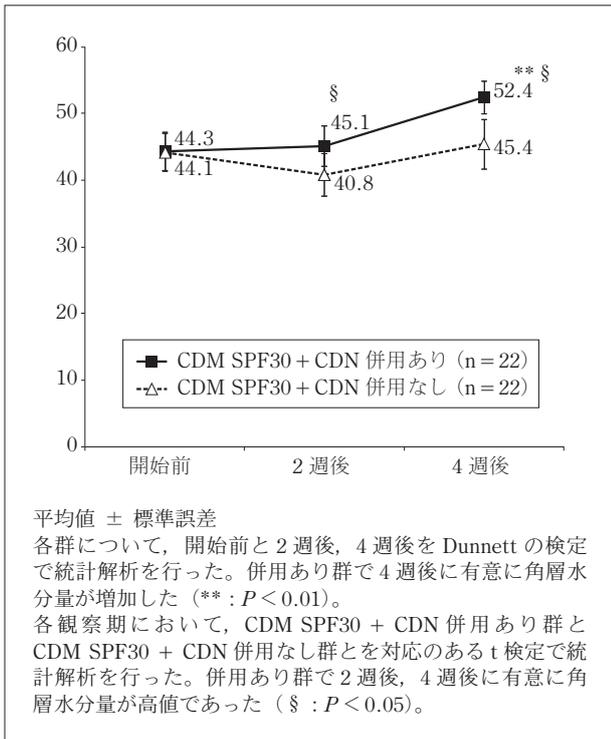


図1 角層水分量の推移 (実測値)  
(CDM SPF30 + CDN 二者併用群)

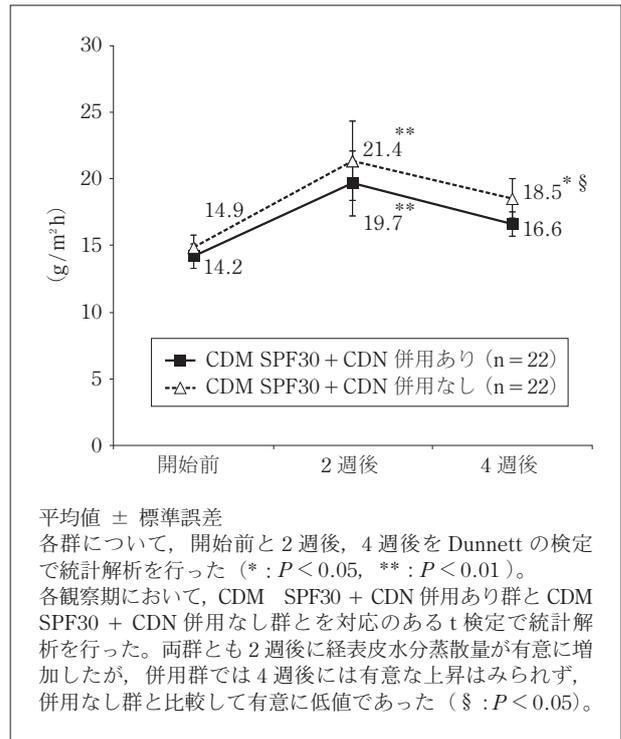


図2 経表皮水分蒸散量 (ポータブル水分蒸散計) の推移 (実測値) (CDM SPF30 + CDN 二者併用群)

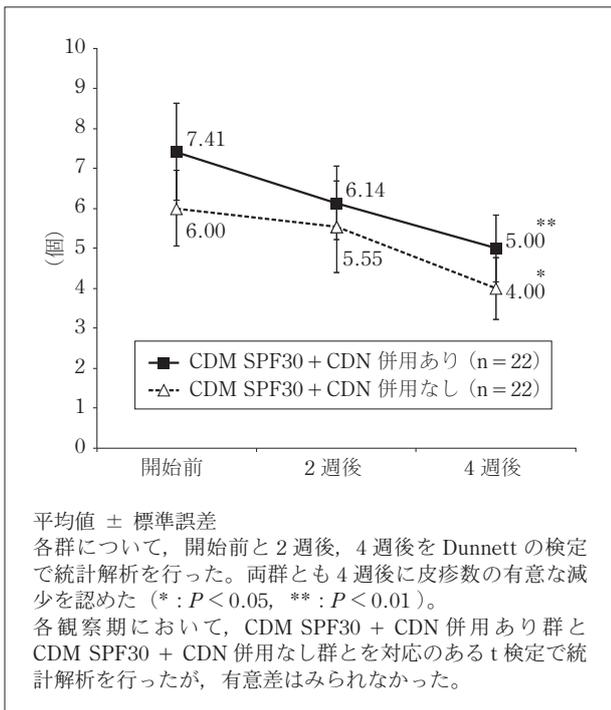


図3 炎症性皮疹の推移 (実測値)  
(CDM SPF30 + CDN 二者併用群)

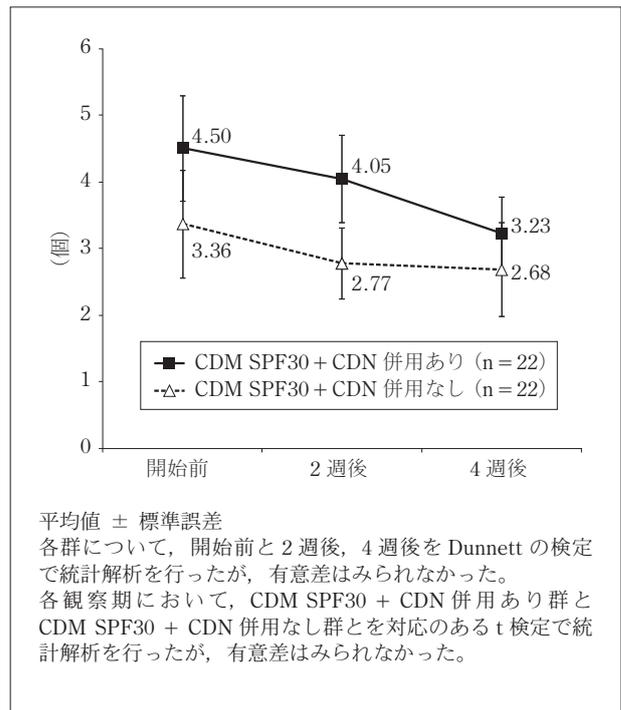


図4 非炎症性皮疹の推移 (実測値)  
(CDM SPF30 + CDN 二者併用群)

り：開始前 / 2週後 / 4週後 =  $13.5 \pm 3.3 / 18.5 \pm 6.2$  ( $P < 0.001$ ) /  $16.2 \pm 3.8$  ( $P = 0.012$ ), CDN 単独併用群 併用なし：開始前 / 2週後 / 4週後 =

$14.1 \pm 4.4 / 20.1 \pm 7.0$  ( $P < 0.001$ ) /  $17.5 \pm 5.8$  ( $P = 0.006$ )。また、2週後および4週後のいずれでも、併用あり / なし間に有意差は認められなかった。

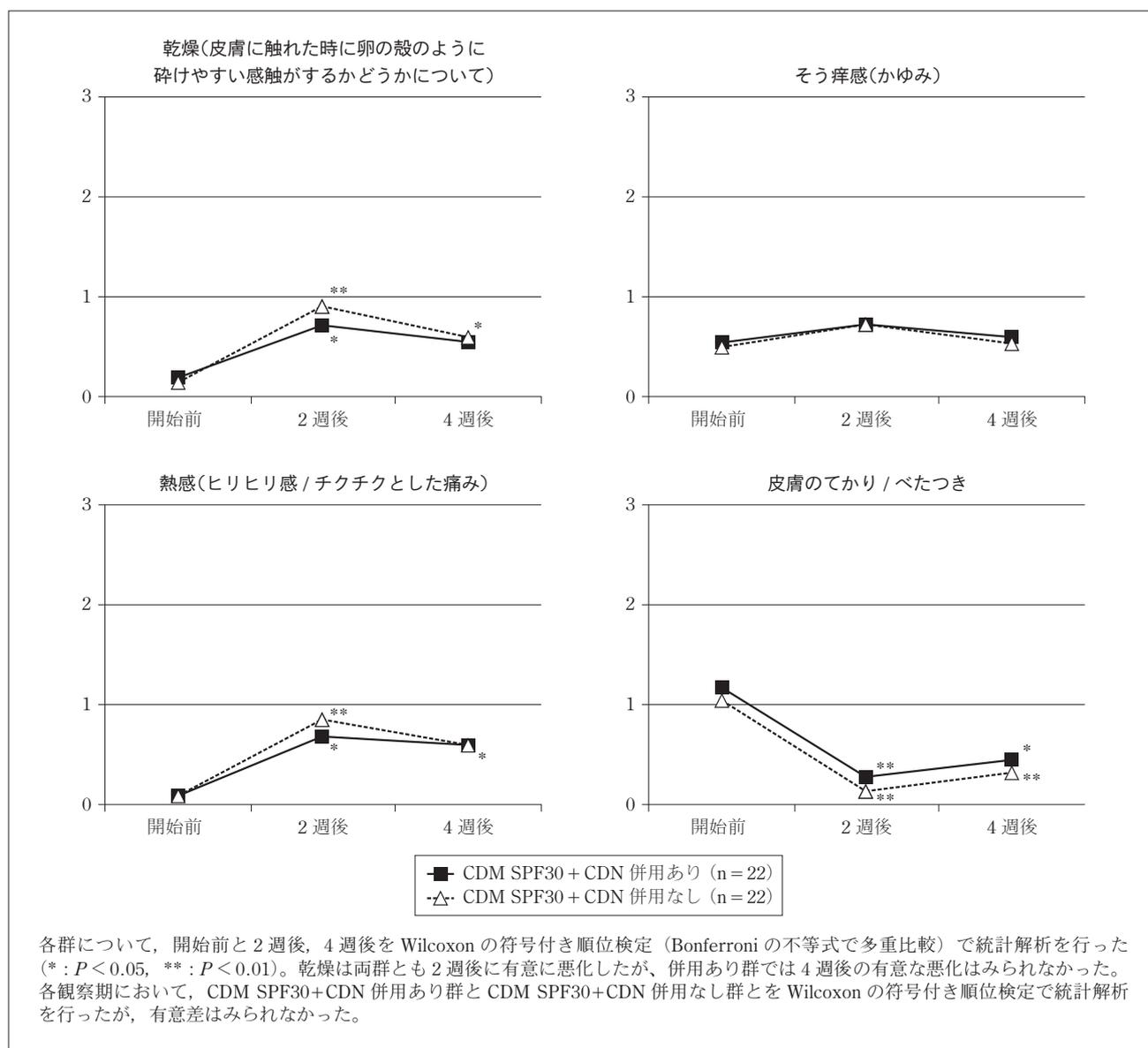


図5 アンケート調査の推移 (CDM SPF30 + CDN 二者併用群)

CDM SPF30 + CDN 二者併用群では、併用あり / なしのどちらの片顔でも、開始前と比較して2週後に有意な増加が認められた〔併用あり：開始前 / 2週後 / 4週後 =  $14.2 \pm 4.4 / 19.7 \pm 11.5$  ( $P = 0.003$ ) /  $16.6 \pm 4.3$ , 併用なし：開始前 / 2週後 / 4週後 =  $14.9 \pm 4.4 / 21.4 \pm 14.0$  ( $P = 0.004$ ) /  $18.5 \pm 6.9$ ]。また、4週後には、併用なしの片顔に比して併用ありの片顔で経表皮水分蒸散量が有意に低値であった〔4週後：併用あり / なし =  $16.6 \pm 4.3 / 18.5 \pm 6.9$  ( $P = 0.013$ )〕 (図2)。

### 3. 医師所見

#### 《紅斑, 落屑》

医師所見による紅斑および落屑の各スコアは、全

群の併用あり / なしのいずれの片顔においても、開始前に比して2週後および4週後に有意な上昇が認められるものの、いずれのスコアも1(軽度)以下であり、群間に有意差は認められなかった。

#### 《ざ瘡皮疹の個数》

炎症性および非炎症性皮疹の個数を測定し数値を検討した結果、併用あり / なしのいずれの片顔においても、開始前に比して2週後および4週後に、全群で炎症性 / 非炎症性皮疹の減少傾向が認められ、特にCDM SPF30 + CML併用群の4週後では、併用あり / なしとも炎症性皮疹の有意な減少が認められた (図3, 4)。ただし、全群において、2週後および4週後の併用あり / なし間での有意差は

認められなかった。

#### 4. アンケート

自覚症状アンケートでは、乾燥、そう痒感、熱感、皮膚のてかりおよびべたつきについて、スコア化して評価した。

その結果、全群の併用あり/なし片顔において、開始前に比して2週間および4週後に軽微な増加/減少が認められるものの、いずれの項目においてもスコアは1(軽度)以下であり、そう痒感、熱感については群間に有意差は認められなかった。乾燥は、全群で開始前に比して2週間および4週後に悪化傾向を認め、全群の併用なし片顔では、2週間後、4週間後ともに乾燥スコアの有意な悪化を認めた。一方、CDM SPF30 + CDN 二者併用群の併用ありの片顔では、開始前と比して2週間後に有意な増加が認められるものの、4週間後には開始前と有意な差は認められなかった。また、皮膚のてかりおよびべたつきは、全群の併用ありの片顔において、開始前と比して2週間および4週後に有意な減少が認められた。また全群において、2週間および4週間後の併用あり/なし間での有意差は認められなかった(図5)。

### Ⅲ. 考 察

ざ瘡は、過剰な皮脂分泌と角化の異常による毛孔の閉塞により形成された非炎症性皮疹(面皰)と、面皰にアクネ菌の増殖により惹起された炎症が加わることで生じた炎症性皮疹(丘疹や膿疱)からなる疾患である。日本皮膚科学会策定の「尋常性痤瘡治療ガイドライン」では、面皰や軽症～重症の丘疹および膿疱に対してアダパレン(症状により外用抗菌薬や内服抗菌薬との併用)が推奨されており、今回の試験でも軽症～重症までのざ瘡を有する被験者に対する治療薬としてアダパレン(ディフェリン®ゲル0.1%)を用いている。

ディフェリン®ゲル0.1%は、国内初のレチノイド作用を有する外用薬で、表皮角化細胞の分化を調整することで、毛孔の閉塞を改善し、結果的に非炎症性皮疹と炎症性皮疹を減少させるが、副作用として皮膚乾燥、皮膚不快感、皮膚剥脱、紅斑、そう痒などの皮膚刺激症状が起りやすい<sup>2)</sup>。それらの副作用を緩和させることは患者のアドヒアランスを高めるためにも重要である。

本試験では、過剰な皮脂を除去するために「セタフィル®オイルコントロール フォームウォッシュ」を使用し、加えてアダパレンによる副作用を緩和するために「セタフィル®ダーマコントロール モイスチャライザー SPF30」(CDM SPF30)、「セタフィル®ダーマコントロール ナイトモイスチャライザー」(CDN)のいずれか、もしくは両者を、アダパレンと併用し、その安全性および有効性について検討した。

安全性については、いずれの群においても症状の有意な増悪を認めることがなく、「セタフィル®ダーマコントロール」シリーズ保湿剤の安全性を支持する結果であった。また、医師所見におけるざ瘡皮疹の個数については、全群において併用あり/なし間での有意差がなかったことから、セタフィル®の使用がアダパレンによるざ瘡治療を妨げないことが確認された。

有効性のうち、角層水分量および経表皮水分蒸散量については、CDM SPF30あるいはCDNを単独併用することにより、角層水分量は保持されつつも経表皮水分蒸散量は増加しており、併用あり/なし間でも有意な差はなかった。その一方でCDM SPF30とCDNの二者を併用した群においては、開始2週間以降の速やかな角層水分量の増加と、併用なしの片顔に比して有意な経表皮水分蒸散量の抑制が認められた。このことから、CDM SPF30とCDNは、角層水分量および経表皮水分蒸散量に直接的に関係するエモリエント成分を含んでいるが、二者ともに併用する方がより顕著な効果を発揮するものと考えられた。

以上から、アダパレン治療に対する患者のアドヒアランスを高めるために、アダパレンの副作用としての乾燥に対する理解を患者に深めてもらい、保湿剤の併用により角層水分量が増加し経表皮水分蒸散量の増加が抑制されることを患者へ説明し、ざ瘡を悪化させない保湿剤を用いたスキンケアによる保湿を指導することが重要と考えられる。

自覚症状は治療のアドヒアランスを高める上でも重要な要素であるが、アンケートでは、乾燥・そう痒感・熱感のそれぞれで、軽微な増減しかスコア変化がみられず、アダパレンの副作用が軽微であることが改めて確認された。また、全群において併用あり/なしにかかわらず皮膚のてかりのスコアが減少

した。これは、アダパレンの作用によると考えられるが、同時に、CDM SPF30 および CDN が過剰な皮脂分泌による皮膚のてかりを助長しないことも示された。乾燥と皮膚のてかりは、患者自身あるいは第三者にとって視覚的に明らかになる症状であるが、CDM SPF30 および CDN を用いたスキンケアによってそれらを直接的あるいは間接的に改善することにより、患者のアダパレン治療に対するアドヒアランスの向上が期待される。

### 結 語

スキンケア製品「セタフィル<sup>®</sup>ダーマコントロー

ル」シリーズによって、アダパレン（ディフェリン<sup>®</sup>ゲル0.1%）のざ瘡治療効果を妨げずに、角層水分量の増加および経表皮水分蒸散量の増加抑制が得られ、副作用を軽減して治療のアドヒアランスを高め得るものと考えられる。

### 利 益 相 反

あり。本研究に要した費用はガルデルマ株式会社が負担した。

### 引 用 文 献

- 1) 林 伸和, 他 : 日皮会誌 **118**: 1893, 2008.
- 2) Kawashima M, et al: J Dermatol Sci **49**: 241, 2008.