



# 医薬部外品の塗布による シミ改善に関する小規模検討

小池田崇史<sup>1)</sup> / 上月一矢<sup>2)</sup> / 増田 康<sup>3)</sup> / 齋藤正実<sup>3)</sup>

## はじめに

美白とは、肌を白くし、均一に保つことであり美容市場における主要なスキンケアのカテゴリーである。

美白に関する研究<sup>1)</sup>は、メラニン生成抑制においてメラニン合成の重要な酵素であるチロシナーゼの制御からはじまり、分子技術によるいくつかの成長因子、またはケラチノサイト由来のサイトカインによるメラノサイトの活性化のメカニズムの解明、さらにはメラノサイトで産生されたメラニンがケラチノサイトに移行するメラノサイトにおけるメラノソーム移行機構に至るまで研究が活発に行われ、数多くの美白剤が開発されてきた。

本研究では、シミ・くすみの原因となるメラニン抑制作用が期待されるアスコルビン酸グルコシドやアルブチン<sup>2)</sup>、さらに抗炎症作用のあるグリチルリチン酸ジカリウム<sup>3)</sup>を配合した医薬部外品について、臨床試験による美白作用について小規模人数で検討することを目的とした。

普段、積極的に屋外活動はしないものの夏季の外出等によって冬季よりも肌色の黒さを自覚する30歳以上59歳以下の健常な日本人女性を対象として、医薬部外品の28日間連続塗布における顔面のシミに関する影響について顔面画像解析装置を用いて小規模検討を行ったので、以下報告する。

## 1. 試験方法

### 1-1. 試験品

被験製剤の内容を表1に示す。

主に医薬部外品の主剤として承認を受けた、シミ・くすみの原因となるメラニン生成抑制作用が期待できるアスコルビン酸グルコシドおよびアルブチン<sup>2)</sup>、さらに敏感肌向け化粧品に多く配合されている抗炎症作用を有するグリチルリチン酸ジカリウム<sup>3)</sup>を成分とした。

なお本試験で供与された被験製剤は、本試験とは関係のない20歳以上の健常人ボランティア20名を対象としたパッチテストを行い、事前に安全性を確認した。

### 1-2. 試験対象者

被験者募集時にwebアンケートを行い自己申告により下記の「エントリー基準」を満たし、かつ「除外基準」に抵触しない健常者を本試験の被験者として選定し、最終的に8名がエントリーされた。

#### 【エントリー基準】

以下の基準を全て満たす者

- ① 同意取得時の年齢が30歳以上59歳以下の日本人女性
- ② 普段積極的に屋外活動等で紫外線は浴びないが、夏季は外出等で紫外線を浴びることがある者

**Key words** : 医薬部外品, シミ, 顔面画像解析装置

1) 芝パレスクリニック (〒105-0013 東京都港区浜松町1-9-10 DaiwaA 浜松町ビル6階)

2) リタマインド・ジャパン株式会社 (〒108-0023 東京都港区浜松町1-9-2 関東ビル4階)

3) 株式会社 SOUKEN (〒105-0013 東京都港区浜松町1-9-10 DaiwaA 浜松町ビル3階)

表1 被験製剤の内容 (医薬部外品成分名)

主な成分	アスコルビン酸グルコシド アルブチン グリチルリチン酸ジカリウム
その他の成分	オレンジ果汁, ジラウロイルグルタミン酸リシンナトリウム液, オウバクエキス, ノニ果汁, 大豆エキス, ライム果汁, ローズマリーエキス, 黒砂糖エキス, ヒメフウロエキス, メリッサエキス, レモン果汁, オウゴンエキス, レモングラス抽出液, イザヨイバラエキス, パイナップルセラミド, サンザシエキス, タイソウエキス, グレープフルーツエキス, リンゴエキス, ビルベリー葉エキス, 水添大豆リン脂質, シュガースクワラン, エチルヘキサン酸セチル, 1,3-プロパンジオール, ベヘニルアルコール, 濃グリセリン, BG, SE ステアリン酸グリセリル, 1,2-ペンタンジオール, アラキルグルコシド・アラキルアルコール・ベヘニルアルコール, ステアリン酸ポリグリセリル, POE 硬化ヒマシ油, グリコシルトレハロース・水添デンプン分解物混合溶液, メドウフォーム油, ジメチコン, アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体, グリセリンエチルヘキシルエーテル, グリセリン脂肪酸エステル, キサンタンガム, エタノール, 天然ビタミンE, ピロ亜硫酸Na, 水酸化Na, 無水クエン酸, ジエチレントリアミン5酢酸5Na液, ヒドロキシエタンジホスホン酸液, フェノキシエタノール, 精製水

表2 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング	塗布前	塗布 28 日後
試験内容説明・同意書取得	●	—	—
選択基準・除外基準に関する調査有無	●	—	—
顔面画像解析装置 (VISIA)	●	— (S 値を代入)	●

表3 被験者背景

人数 (人)	6 (すべて女性)
年齢 (平均値 ± 標準偏差) (歳)	50.3 ± 7.4

- ③ 夏の時期は冬の時期に比べて肌色が黒くなっていることを自覚する者

## 【除外基準】

- ① 現在, 皮膚科に通院している者
- ② 被験品成分によりアレルギー症状を示す恐れのある者
- ③ 他の臨床試験に参加している者
- ④ 妊娠中または妊娠の可能性のある者および授乳中の者
- ⑤ 試験開始から試験終了まで積極的に紫外線を浴びるような屋外活動をする習慣がある者

## 【スクリーニング基準】

スクリーニングは以下の基準を満たす者とした。

- ・ 顔面画像解析装置にて右顔面のシミ個数が相対的に多い者

なお, 本試験に関しては, 芝パレスクリニック倫理審査委員会 (委員長: 佐野元規医師) で 2019 年 10 月 10 日に承認され, ヘルシンキ宣言 (2008 年

ソウル総会で修正) の精神に準拠して, 被験者の安全と人権を守るため, 被験者に対して本試験の目的と方法を十分に説明し, 書面による同意を得て実施した。試験は全て, 株式会社 SOUKEN (東京都港区浜松町 1-9-10) で実施した。

## 1-3. 試験デザイン

試験方法はオープンデザイン前後比較試験とし, 2019 年 10 月 23 日 ~ 2019 年 11 月 27 日までの間で実施した。

被験者には被験製剤を洗顔後, 化粧水や乳液, 美容液の一番最後に, 朝晩 2 回, 5 円玉大を手に取り, シミやシワ中心にしっかり顔面全体に塗布するように指導した。また試験期間中は, 朝は必ず被験製剤を塗布後, 日焼け止めクリームを塗布し, 紫外

表4 顔面画像解析装置

項目	単位	塗布前	塗布4週後	経時p値
シミ	個	95.7 ± 5.4	95.2 ± 11.3	p = 0.913
シミ (スコア)	%	31.5 ± 4.9	31.7 ± 5.5	p = 0.825
シミ (Percentile)	—	69.8 ± 21.0	69.3 ± 19.4	p = 0.895
紫外線シミ	個	254.2 ± 31.9	248.8 ± 23.4	p = 0.387
紫外線シミ (スコア)	%	23.1 ± 10.2	22.9 ± 10.2	p = 0.821
紫外線シミ (Percentile)	—	63.7 ± 20.7	64.3 ± 19.4	p = 0.841
茶色のシミ	個	172.2 ± 31.5	158.8 ± 35.1	p = 0.072
茶色のシミ (スコア)	%	58.5 ± 3.2	58.0 ± 4.4	p = 0.527
茶色のシミ (Percentile)	—	49.2 ± 16.2	50.2 ± 18.9	p = 0.819

平均値 ± 標準偏差 (n=6)

線対策させ、試験期間中は、不規則な生活（睡眠不足、暴飲暴食など）を避けるよう定めた。

#### 1-4. 測定項目

試験スケジュールを表2に示した。

顔面画像解析装置は、肌の測定機器として実績<sup>4)5)</sup>がある顔面画像解析装置 (VISIA-Generation7; インテグラル社) を用い、スクリーニングおよび塗布28日後に行った。塗布開始日はスクリーニングの値を代入した。

被験者は洗顔後に恒温恒湿室 (22 ± 2°C, 50 ± RH 10%) で20分の安静後、顔面画像解析装置 (VISIA-Generation7; インテグラル社) にて、右顔を撮像および解析した。

#### 【注】

スコア…VISIA独自の数値 (パーセンタイルを出す基準になる数値) で、解析範囲の中での各測定項目に占める割合。指定した解析範囲の面積と色の濃さ情報を数値化したものであり、数値が低い方が良好。

パーセンタイル…同年齢100名と比較し、下から数えた順位。その被験者よりも当該測定項目の数値が悪い人が何人いるかを示し、数値が大きい方が良好。最高で「99」となる。

#### 1-5. 統計解析方法

顔面画像解析装置にて、解析したシミ、シミ (スコア)、シミ (Percentile)、紫外線シミ、紫外線シミ (スコア)、紫外線シミ (Percentile)、茶色のシミ、茶色のシミ (スコア)、茶色のシミ (Percentile) の塗布前後比較解析では、対応のあるt検定を適用した。統計解析ソフトはDr. SPSS II for Windows (エス・ピー・エス・エス株式会社) を使用し、両側検定で有意水準を5%未満とした。

## 2. 結果

本試験は8名で開始し、試験期間中に登録被験者の中止はなく、途中2名が自己都合で辞退した。残り6名全員が最後まで塗布を継続した。また、試験期間中の管理事項の不遵守、規定の未塗布率 (15%以上) に該当する被験者はなく、最終解析対象者は6名とした。被験者背景については表3に示した。

### 2-1. 被験製剤28日連続塗布による顔面画像解析装置によるシミ解析結果 (表4)

シミに関する項目: シミ, シミ (スコア), シミ (Percentile), 紫外線シミ, 紫外線シミ (スコア), 紫外線シミ (Percentile), 茶色のシミ, 茶色のシミ (スコア), 茶色のシミ (Percentile) のいずれにおいても、本試験では有意な差が確認できなかった。その一方で、茶色のシミ個数では有意差は認められなかったが、p = 0.072と傾向が見られた。

### 2-2. 安全性の評価

被験者から塗布開始後から試験終了後の塗布28日後までの試験期間中に有害事象に該当するような報告はなかったことから、被験品による安全性が確認された。

## 4. 考察

本研究では、普段、積極的に屋外活動はしないものの夏季の外出等によって冬季よりも肌色の黒さを自覚する30歳以上59歳以下の健常な日本人女性を対象として、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、グリチルリチン酸ジカリウムを含む医薬部外品製剤を28日間連続塗布させ、その前後で顔面画

像解析装置を用いてシミに対する影響について検討した。

シミに関する項目のいずれにおいても有意な差は見られず、本試験においては被験製剤の有効性を確認することができなかったが、茶色のシミの項目では  $p=0.072$  であり有意とまではいかないまでもシミ個数の減少傾向が見られた。

また、本試験はプレ試験としての位置づけであり、6名での小規模人数での実施を鑑みると被験者を増やした追加試験等々によっては、明確な被験品の効果が期待できると考えられた。

## 5. ま と め

30歳以上59歳以下の健常女性を対象として、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、グリチルリチン酸ジカリウムを含む医薬部外品製剤を1日2回、朝晩洗顔後に2回、28日間連続塗布させた際の顔面のシミに関する影響について、小規模人数によるオープンデザイン前後比較試験で検討した。その結果は、顔面画像解析装置によるシミに関する項目で有意な変化は確認できなかったもの一部の項目では傾向 ( $p=0.072$ ) が見られた。6名という小規

模人数での検討であったことも加味すると今後の追加試験次第では、被験品の明確な効果を確認することが期待できる結果であると考えられた。また、被験品製剤の安全性も確認された。

**【利益相反】** 本試験の実施にかかる費用は全てリタマインド・ジャパン株式会社が負担した。

## 参 考 文 献

- 1) 水谷友紀：平成を彩った化粧品研究 平成における美白研究の歩みと未来への展望. *Fragrance Journal* **47** : 48-54, 2019
- 2) 杉森 守, 亀丸美里, 加藤亜希子, 若松一雅, 伊藤祥輔：メラニン分析を用いたアルブチンとアスコルビン酸グルコシドの併用による美白効果亢進作用の検証. *日本薬学会年会要旨集* 137th, 2017
- 3) 屋敷圭子, 大戸信明, 川嶋善仁, 中原達雄：敏感肌に対するグリチルリチン酸ジカリウムの有効性. *日本化粧品技術者会誌* **50** : 334-339, 2016
- 4) 塚原寛樹, 松山明正, 阿部哲郎, KYO Hoko, 太田富久, 鈴木信孝：日本補完代替医療学会誌 **13** : 57-62, 2016
- 5) 田中紗紀子, 大亀友華, 大河原章, 砂堀論, 菅沼大行：*応用薬理* **90** : 13-24, 2016