



# ローヤルゼリーエキスおよび ナイアシンアミドを配合した 薬用化粧品の機能性評価検証試験

諏訪大介<sup>1)</sup> / 藤倉千鶴<sup>1)</sup> / 二階堂隆人<sup>1)</sup> / 奥村暢章<sup>1)</sup> /  
八木政幸<sup>1)</sup> / 大熊章郎<sup>2)</sup> / 重松典宏<sup>1)</sup>

## ● 要約

**目的**：保湿、美白、抗シワなどの効果が期待されるローヤルゼリーとナイアシンアミドを配合した薬用化粧品（以下 RJ 配合薬用化粧品）のローション、エッセンス、クリームの重ね付けによる肌への効果を検証するため、非盲検前後比較試験を行った。

**方法**：シワ、ハリ低下、たるみ、乾燥等の肌老化を感じている 40 歳以上 70 歳以下の健康な女性 35 人を対象に、試験品を 1 日 2 回（朝晩）12 週間毎日顔に重ね付けさせた。測定前後で、角層水分量、経皮水分蒸散量、皮膚粘弾性、キメ・エイジング・シミ・美白値、頬のたるみの変位、および Visual Analog Scale（以下 VAS）による肌状態の主観評価を測定、評価した。

**結果**：試験品の重ね付けを 12 週間連用した結果、角層水分量と経表皮水分蒸散量が塗布前後で有意に改善された。また、VAS においては 16 項目中 14 項目で有意な改善が確認された。

**結論**：RJ 配合薬用化粧品のローション、エッセンス、クリームを重ね付けし、12 週間連用することで、肌をストレスから保護する作用や肌老化の抑制作用による肌状態の改善が期待できる。

**Key word**：ローヤルゼリー、ナイアシンアミド、シワ、ハリ、たるみ、VECTRA, 3D, 10-ヒドロキシ-2-デセン酸、化粧品、幹細胞

## はじめに

現代の社会生活を送る上で、美容と健康とはそれぞれが相互に連携する重要な生活課題である。中でも顔の見た目は当人の印象を大きく左右する因子であることから、若々しく健康的な美しい見た目と、そしていやしを求めて、日々のスキンケアに策を講じている人もいる<sup>1)</sup>。スキンケア対策としては一般的にローション、エッセンス、クリームを日常的に使用されることが多い。

化粧品は毎日使用するものであり、化粧品の原料については、1960 年代に端を発する自然派化粧品ブームの中で、安全性および機能性のエビデンスが求められている。ローヤルゼリー（以下 RJ）は、

若いミツバチが花粉や花蜜を体内で消化・分解した後、下咽頭腺から分泌する乳白色でとろみのあるクリーム状の弱酸性物質（pH 3.20～4.01）で、特有の香りを持つ。女王蜂は生涯を通じて RJ を与えられることで、体長は働き蜂の約 2 倍、寿命は約 40 倍にもなることから、アンチエイジング素材として注目されている。RJ には希少な特有成分である 10-ヒドロキシ-2-デセン酸（以下デセン酸）や 10-ヒドロキシデカン酸が含まれるほか、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルなども含有する<sup>2)~4)</sup>。RJ は健康効果のみならず、肌への効果として、保湿作用<sup>5)</sup>、チロシナーゼ阻害活性<sup>6)</sup>、メラニン産生抑制作用、メラニン色素沈着抑制作用<sup>7)</sup>、アスコルビン酸存在下におけるコラーゲン産生促進に

1) 株式会社山田養蜂場本社 R&D 本部 山田養蜂場グループ美容科学研究所 2) 免疫分析研究センター株式会社

よる光老化抑制作用<sup>8)</sup>、抗炎症および創傷治癒促進作用<sup>9)~11)</sup>、などの様々な報告がされている。このことから、RJは肌の保湿、美白、弾力の改善などのアンチエイジングなどの効果が期待されており、天然由来化粧品原料として様々な製品に利用されている。

一方で、医薬部外品原料であるナイアシンアミドは哺乳類の細胞において必須の代謝機能を持つ小分子の水溶性ビタミンであり、細胞のエネルギー生産や酸化還元反応に寄与することが知られている。これにより皮膚細胞の酸化ストレスを軽減し、炎症性サイトカインの分泌を減少させる。他にもメラノサイトからケラチノサイトへのメラノソームの移動阻害作用やメラニン沈着抑制の報告、抗酸化、抗炎症<sup>12)13)</sup>、真皮のコラーゲンやエラスチン産生促進作用の報告がある<sup>14)15)</sup>。これらから、ナイアシンアミドは多くの化粧品に配合され、重要なアンチエイジング成分として知られている。

スキンケア化粧品は、健康で美しい皮膚を保つために、モイスチャーバランス〔水分、NMF(天然保湿因子)、油分のバランス〕を整え皮膚の恒常性を維持するなど、皮膚の機能を整える役割を担っている<sup>1)</sup>。一般的にはローションは水分の他に保湿剤を多く含み、洗顔後の皮膚に水分を補充し、エッセンスは特別なスキンケア化粧品として美容成分を肌に浸透させ、クリームは肌を油分で覆い皮膚を閉塞する役割をする<sup>1)</sup>。しかしながら、臨床試験ではローション、エッセンス、クリームの3種類を組合せた効果を検証した例は少ない。

そこで我々は、肌への有効性が多様であり、複数の作用機序を有するRJとナイアシンアミドとを組み合わせることで肌機能に対するさらなる相加相乗効果が期待されると考え、RJとナイアシンアミドを配合したローション、エッセンス、クリームを開発し、顔への重ね付けによる肌状態の改善効果について12週間の非盲検前後比較試験にて検証を行った。

## I. 対象および方法

### 1. 被験者

#### 1) 対象者

試験委託先である免疫分析研究センター株式会社(岡山県)が一般募集した。選択基準および除外基

準は以下のとおりである。

#### 2) 選択基準

- ① シワ、ハリ低下、たるみ、乾燥等の肌老化を日頃感じている者
- ② 40歳以上70歳未満の健常な女性(同意取得時)
- ③ 当該試験の期間中に管理事項を理解し遵守できる者
- ③ 当該試験の参加にあたり被験者本人が十分内容を理解した上で、本人の自由意思にて文書による同意を得られた者

#### 3) 除外基準

- ① 日常的に試験品と同様の化粧品を使用している者
- ② 試験品に対して肌アレルギー症状を示す恐れのある者
- ③ 被験部位の治療のために皮膚科に通院している、試験期間中に通院予定のある者(アトピー性皮膚炎など治療を受けている者含む)
- ④ 被験部位に外傷や炎症がある者
- ⑤ ホルモン補充療法〔エストロゲン、プロゲステロン製剤(飲み薬、貼り薬、塗り薬)等〕を受けている者
- ⑥ 被験部位に影響を与えるような美容医療の経験のある者(ヒアルロン酸注射など)
- ⑦ 試験期間中、日焼けサロンや野外活動など、日焼けにつながる行為を禁止できない者
- ⑧ 同意取得時から試験終了まで脱毛、エステ等の美容ケアを禁止できない者
- ⑨ 規則正しい生活を維持できない者
- ⑩ 日勤でない者(夜間勤務やローテーション勤務の者)
- ⑪ 同意取得の3カ月前から喫煙している者(電子たばこを含む)
- ⑫ 直近1カ月以内に他の臨床試験(食品等の摂取試験を含む)に参加した者
- ⑬ 健康食品会社、化粧品会社、製薬会社へ勤めている者
- ⑭ 試験に影響する可能性がある化粧品・医薬部外品・医薬品・健康食品を使用している者
- ⑮ その他試験責任医師により当該試験参加に不適切と判断された者

表1 試験スケジュール

期 間 項 目	同意取得時	スクリーニング	試験期間			
			塗布前	塗布 4週間後	塗布 8週間後	塗布 12週間後
試験説明・同意取得	●					
被験者背景確認	●					
角質水分量測定		●	●	●	●	●
皮膚粘弾性		●	●	●	●	●
経皮水分蒸散量測定			●	●	●	●
肌測定			●	●	●	●
顔面の3D画像生成			●	●	●	●
VAS アンケート			●	●	●	●
試験品塗布				←		→
日誌				←		→

●：測定日に実施  
 ↔：期間中，毎日実施

## 2. 試験実施体制

### 1) 倫理審査委員会

本試験は，株式会社山田養蜂場 倫理審査委員会 (IRB 番号：16000050) の審議および承認を得た (承認日 2023年11月17日) うえで，ヘルシンキ宣言 (2013年 VMA フォルタレザ総会で修正) および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省・経済産業省 /2021年 制定) を遵守して実施した。

### 2) 試験実施機関

本試験は，試験実施機関を免疫分析研究センター株式会社 (岡山県) として実施し，試験プロトコルは大学病院医療ネットワーク臨床試験システムに登録した (UMIN-CTR: UMIN000052636)。

### 3) 被験者同意

試験実施機関は，被験者に対して試験説明文書を渡し，以下の項目について十分に説明したうえで，書面にてインフォームドコンセントを受けた。

- ① 本試験の目的および方法
- ② 試験品の説明，作用，予想される副作用
- ③ 被験者は試験の参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- ④ 被験者が試験への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
- ⑤ 本試験に関する健康被害が生じた場合に被験

者が受けることのできる適切な処置および治療

- ⑥ 本試験への継続の参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- ⑦ その他，被験者の人権保護および被験者の情報開示に関し必要な事項
- ⑧ 被験者が守るべき事項 (全体スケジュール，検査日時，使用方法など)
- ⑨ 被験者が本試験および被験者の権利に関してさらなる情報が欲しい場合や本試験に関連する健康被害が生じた場合に，照会すべき連絡先
- ⑩ 被験者への協力費について

## 3. 方 法

### 1) 試験デザイン・スケジュール

試験方法は非盲検前後比較試験とし，試験期間は2023年12月から2024年3月で，塗布前，塗布4週間後，8週間後，12週間後の全4回の評価を行った。塗布前の検査時に試験品を渡して使用方法を説明し，塗布前検査当日の夜から試験品を使用させ，塗布12週間後検査日の朝まで使用させた (表1)。

### 2) 試験品

試験品は山田養蜂場独自の RJ エキスおよび，医薬部外品の有効成分であるナイアシンアミドを主成

表2 試験品の配合成分一覧

**試験品 (1)**

有効成分：ナイアシンアミド

精製水, 1, 3-ブチレングリコール, 濃グリセリン, 1, 2-ペンタンジオール, トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル, テトラ 2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット, ジグリセリン, ポリオキシブチレンポリオキシエチレンポリオキシプロピレンメチルグルコシド (4B.O.) (29E.O.) (9P.O.), フェノキシエタノール, 水素添加大豆リン脂質, ポリオキシエチレンポリオキシブチレンデシルテトラデシルエーテル, アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体, カルボキシビニルポリマー, 水酸化カリウム, ローヤルゼリーエキス, 天然ビタミン E, 香料, 植物性スクワラン, 米糠抽出物加水分解液 A, ダイズエキス, ゼニアオイエキス, アスパラサスリネアリスエキス, ゲットウ葉エキス

**試験品 (2)**

有効成分：ナイアシンアミド

精製水, 1, 3-ブチレングリコール, ポリグリセリン, 1, 2-ペンタンジオール, ポリエチレングリコール 4000, ローヤルゼリーエキス, ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリセリルエーテル (24E.O.) (24P.O.), クエン酸ナトリウム, ポリオキシブチレンポリオキシエチレンポリオキシプロピレンメチルグルコシド (4B.O.) (29E.O.) (9P.O.), 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液, L-アルギニン, ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油, 香料, ヒアルロン酸ナトリウム (2), 無水クエン酸, 米糠抽出物加水分解液 A, 植物性スクワラン, ダイズエキス, ゼニアオイエキス, アスパラサスリネアリスエキス, ゲットウ葉エキス

**試験品 (3)**

有効成分：ナイアシンアミド

精製水, 1, 3-ブチレングリコール, 濃グリセリン, メドウフォーム油, パルミチン酸セチル, ジリノール酸ジ (フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル), スクワラン, ベヘニルアルコール, 1, 2-ペンタンジオール, トリメチルグリシン, ジグリセリン, モノステアリン酸ポリグリセリル, 水素添加大豆リン脂質, ポリグリセリン, ヘキサメチレンジイソシアネート/トリメチロールヘキシルラクトン架橋ポリマー, メチルポリシロキサン, フェノキシエタノール, アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体, L-アルギニン, ローヤルゼリーエキス, 香料, 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液, 無水ケイ酸, 天然ビタミン E, 植物性スクワラン, 米糠抽出物加水分解液 A, ダイズエキス, ゼニアオイエキス, アスパラサスリネアリスエキス, ゲットウ葉エキス

分とした化粧品〔(1) ローション, (2) エッセンス, (3) クリーム〕であり, 全成分一覧を表2に示す。以下, この化粧品 (1), (2), (3) をまとめて RJ 配合薬用化粧品と記載する。

**3) 試験環境**

指定のクレンジング剤および洗顔料で洗顔後の被験者を, 一定の温湿度条件 (室温 20 ~ 22°C, 湿度 45 ~ 55%) に管理された検査室にて 15 分以上安静状態で待機させ (馴化), 顔面の左右両側について測定を実施した。

**4) 被験者の制限事項および禁止事項**

被験者には下記の事項を遵守させた。

- ① 指示通りに試験品を 12 週間毎日使用する。
- ② 試験期間中は試験開始以前と同様の生活習慣 (睡眠・食事・生活全般) を維持する。
- ③ 脱毛, エステ等の美容ケアを禁止する。
- ④ 試験期間中, 日焼けサロンや野外活動など, 日焼けにつながる行為を禁止する。やむを得ず屋外での運動など日光に直接当たる行為を行う場合は, 帽子や日傘を使用する。

- ⑤ 試験期間中, 使用する化粧品や, ビタミン剤などサプリメントの使用状況を変更しない。

**4. 評価項目****1) 角層水分量**

Corneometer<sup>®</sup> CM825 (Courage + Khazaka) を用いて, 目尻から下 2 cm 部位を 5 回測定し, 最大値と最小値を棄却した 3 回の平均値をスコアで算出する一般的な方法で実施した。

**2) 皮膚粘弾性**

Cutometer<sup>®</sup> DUAL MPA580 (Courage + Khazaka) を用いて, 頬の同一箇所につき 3 回測定した各指標の平均値をスコアで算出する一般的な方法で実施した。R2 は最終戻り / 最大吸引高で算出され, 皮膚の即時復元能を示す。R7 は皮膚の弾性回復率を示し, (陰圧開放から 0.1 秒後の皮膚変形回復量) を (吸引による最大変形量) で除した計算で算出される。

**3) 経表皮水分蒸散量**

Tewameter<sup>®</sup> TM HEX (Courage + Khazaka) を用いて, 頬の同一箇所を 5 秒間, 3 回測定した平均



値を算出する一般的な方法で実施した。

#### 4) 水分計付きマイクロ스코プでの肌測定

水分計付きマイクロ스코プ (型番 S<sub>2</sub>C-1) および専用アプリケーション Smart Skin Care<sup>®</sup> (ver4.56) (アイティアアクセス株式会社) を用いて肌測定を行い、キメ、エイジング、シミ、美白値のスコアを取得した。各項目のスコアは水分計付きマイクロ스코プの販売元であるアイティアアクセス株式会社がこれまで蓄積してきたデータをもとに算出されている。キメは皮溝が細く皮丘が小さく整っているとスコアが高くなる。エイジングは肌の年齢指標をあらわすもので、肌の黄みの強さと明るさからスコア化されており、黄みが弱く明るいスコアが高くなる。シミはシミの面積と濃淡からスコア化され、面積が狭く淡いとスコアが高くなる。美白値は肌の明るさを示しており、肌が明るいスコアが高くなる。

#### 5) 顔面 3D 画像生成による塗布前と塗布 12 週間後の頬のたるみの変位測定

VECTRA<sup>®</sup> Handy H2 (Canfield Scientific, Inc. U.S.A) で左右および正面の合計 3 枚の写真を撮影した。その後 VECTRA Handy simulation software にて 3D 画像を生成し、試験品塗布前、塗布 12 週間後の顔の変位を測定した。これは美容外科で施術前後の比較をする際に用いられることが多い手法である。VECTRA Handy H2 は目頭間距離や眼角内距離などの変化しない部位を基準に、角度やズレは機械内で補正されることで位置合わせがなされる。本試験では下顎部に固定台を用いて各検査日で顎の位置を固定できるようにした。各検査日で撮影された 3 枚の写真から 3D 画像を生成し、それを重ね合わせて比較することで、変化があった部位の変位が矢印で表される。矢印の色は変位が小さいほど青、変位が大きいほど赤になり<sup>16)</sup>、矢印の長さは変位の大きさを示すため、目視では評価できない頬の位置を比較し、差を可視化することができる。

#### 6) Visual Analog Scale (以下 VAS) による主観評価

被験者の主観に基づく肌の状態 16 項目 (目元のシワ、口元のシワ、肌のたるみ、肌のハリ・弾力、肌の乾燥、肌のツヤ不足、ニキビ・吹き出物、シミ・ソバカス、くすみ、肌荒れ、毛穴、肌のキメ、肌の透明感、化粧のり、全体的な肌印象) につい

て、VAS の左端 (0) を「悪い・とても気になる」、右端 (100) を「良い・全く気にならない」として被験者に回答させ、スコア化して評価した。

## 5. 安全性評価

塗布前検査当日から終了日までの 12 週間毎日、被験者に有害事象の有無を日誌へ記録させ、試験責任医師の確認により安全性を評価した。

## 6. 統計処理

測定値は平均値 ± 標準偏差で示した。塗布前に対する塗布 4 週間後、8 週間後、12 週間後の比較を paired t-test にて実施した。なお、検定はいずれも両側検定、多重比較検定は Bonferroni 法により行い、有意水準は 1.7% とした。解析ソフトは JMP (SAS Institute Japan) を使用した。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

適格性の評価対象となった 225 人のうち選択基準に不適、除外基準に抵触あるいはその他適格性不合格の 149 人と自己都合による辞退者 6 人を除く 70 人がスクリーニング検査を受けた。スクリーニング検査の結果、皮膚粘弾性 (R2, R7) の数値が小さい者、角層水分量が少ない者から順に 35 人を本試験に組入れ 108 名が除外となった。組入れた全員が試験を完了し、解析除外となる被験者はいなかった。試験のフローを図 1 に、本試験へ組入れた被験者の背景情報を表 3 に示す。

### 2. 角層水分量の測定結果

Corneometer<sup>®</sup>を用いた測定結果を表 4 に示す。塗布 4 週間後、8 週間後、12 週間後すべての検査日において角層水分量が有意に増加した。

### 3. 皮膚粘弾性の測定結果

Cutometer<sup>®</sup>を用いて測定した結果を表 5 に示す。塗布 12 週間後の R2 値と R7 値が有意に減少した。

### 4. 経表皮水分蒸散量の測定結果

Tewameter<sup>®</sup>を用いて測定した結果を表 6 に示す。塗布 4 週間後、8 週間後、12 週間後すべての検査日にて経表皮水分蒸散量が有意に減少した。

### 5. 水分計付きマイクロ스코プでの肌測定の結果

水分計付きマイクロSCOPEを用いて肌測定を行った結果を表 7 に示す。エイジングに関しては塗布 4 週間後、12 週間後に有意にスコアが改善し

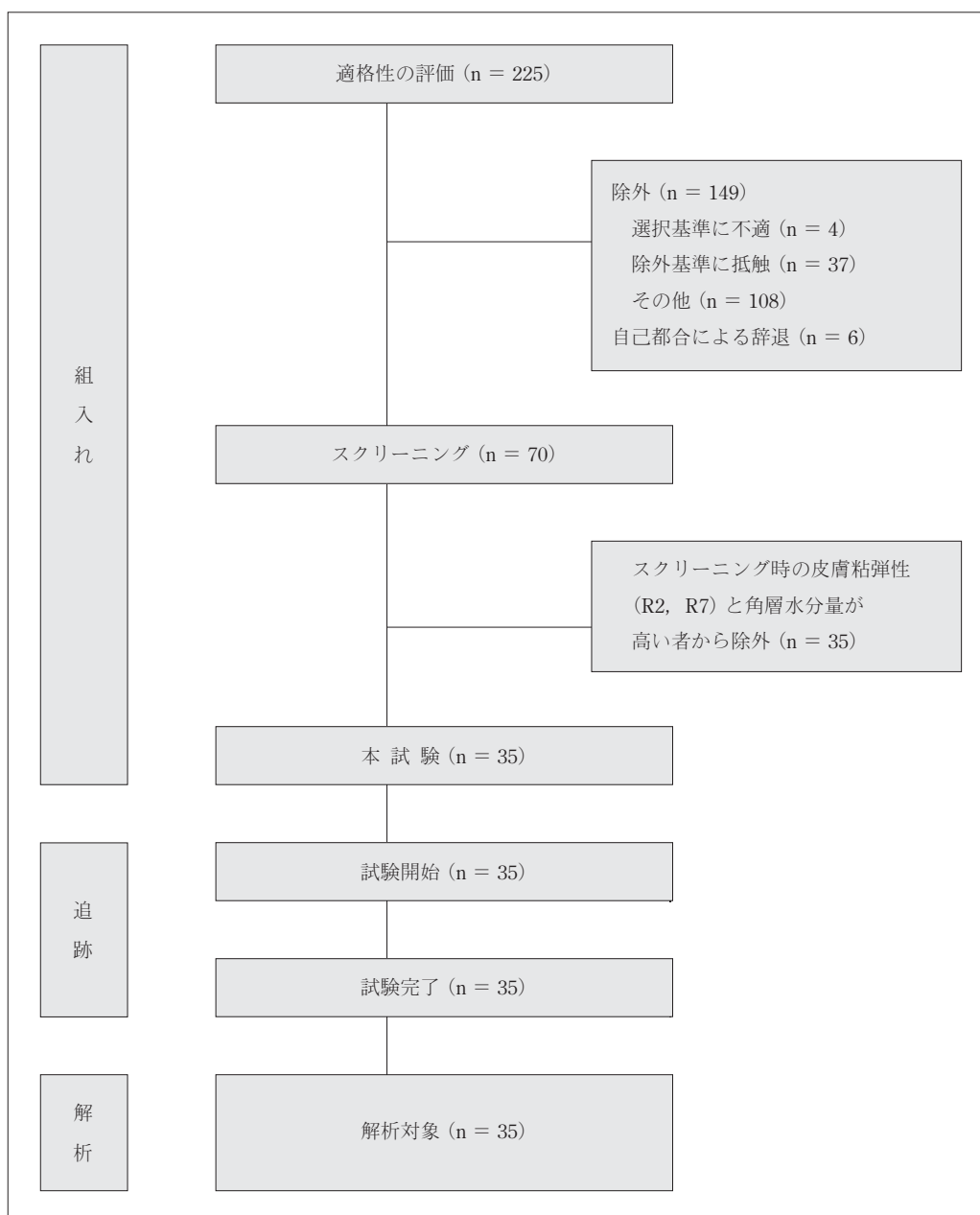


図 1 被験者選定から解析までの流れ

た。

シミに関しては塗布 12 週間後に有意な改善がみられ、美白値に関しては塗布 4 週間後に有意な改善がみられた。

## 6. 顔面 3D 画像生成による塗布前と

### 塗布 12 週間後の頬のたるみ変位測定結果

塗布前と塗布 12 週間後に頬のたるみを比較した際、35 名中 30 名は大きな変化がみられなかったが 5 名で顕著な改善が確認されたため、その著効例 5 例を図 2 に示す。拡大箇所をイメージしやすくするため著効例 1 のみ抜粋箇所を示す。前額部の T

表 3 被験者背景

項目	単位	組入れ
人数	人	35
性別	—	女性
年齢	歳	58.1 ± 6.8
皮膚粘弾性 R2	%	51.8 ± 2.6
皮膚粘弾性 R7	%	30.9 ± 2.2
角層水分量	AU	55.2 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差

表4 角層水分量の推移

	単位	時 点	score	p 値
角層水分量	AU	塗布前	56.9 ± 9.1	—
		塗布 4 週間後	65.5 ± 6.2 **	< 0.003
		塗布 8 週間後	61.8 ± 7.6 *	0.004
		塗布 12 週間後	63.6 ± 8.4 **	< 0.003

平均値 ± 標準偏差 (n = 35)

\*p < 0.017, \*\*p < 0.003, 塗布前との比較

表5 皮膚粘弾性の推移

	単位	時 点	score	p 値
R2	%	塗布前	53.9 ± 4.2	—
		塗布 4 週間後	54.4 ± 3.4	0.634
		塗布 8 週間後	52.8 ± 3.6	0.154
		塗布 12 週間後	51.2 ± 2.4 **	< 0.003
R7	%	塗布前	32.2 ± 2.5	—
		塗布 4 週間後	32.9 ± 2.4	0.195
		塗布 8 週間後	31.2 ± 2.5	0.064
		塗布 12 週間後	30.2 ± 1.9 **	< 0.003

平均値 ± 標準偏差 (n = 35)

\*p < 0.017, \*\*p < 0.003, 塗布前との比較

表6 経表皮水分蒸散量の推移

	単位	時 点	score	p 値
経表皮水分蒸散量	g/m <sup>2</sup> /h	塗布前	22.7 ± 4.7	—
		塗布 4 週間後	17.4 ± 5.0 **	< 0.003
		塗布 8 週間後	18.1 ± 5.4 **	< 0.003
		塗布 12 週間後	17.8 ± 6.4 **	< 0.003

平均値 ± 標準偏差 (n = 35)

\*p < 0.017, \*\*p < 0.003, 塗布前との比較

表7 水分計付きマイクロスコープによる肌測定結果

	単位	塗布前	p 値	塗布 4 週後	p 値	塗布 8 週後	p 値	塗布 12 週後	p 値
キメ	点	44.7 ± 21.0	—	46.9 ± 19.1	0.484	52.0 ± 22.6	0.048	53.2 ± 20.7	0.039
エイジング	点	55.0 ± 20.0	—	61.6 ± 21.1 **	< 0.003	58.9 ± 20.1	0.020	61.9 ± 19.1 **	< 0.003
シミ	点	55.0 ± 15.6	—	59.0 ± 16.1	0.101	56.0 ± 19.3	0.613	61.3 ± 15.7 *	0.007
美白値	点	57.3 ± 9.0	—	60.3 ± 9.3 **	< 0.003	58.6 ± 8.6	0.248	59.6 ± 8.2	0.038

平均値 ± 標準偏差 (n = 35)

\*p < 0.017, \*\*p < 0.003, 塗布前との比較

ゾーンはリフトアップされる部位ではないため、起点の指標となり、青い点で示されている。対して頬の部位は黄緑色や黄色い矢印で表示されており、塗布前と塗布 12 週間後の 3D 画像とを重ね合わせて比較したところ、頬の同一部位が前額面上方に変位

したことがベクトルで示された。

### 7. 主観評価 (VAS) の結果

VAS アンケートの結果を表 8 に示す。塗布前と比較し、目元のシワ、頬のたるみ、口元のたるみ、肌のハリ・弾力、肌の乾燥、肌のツヤ不足、シミ・

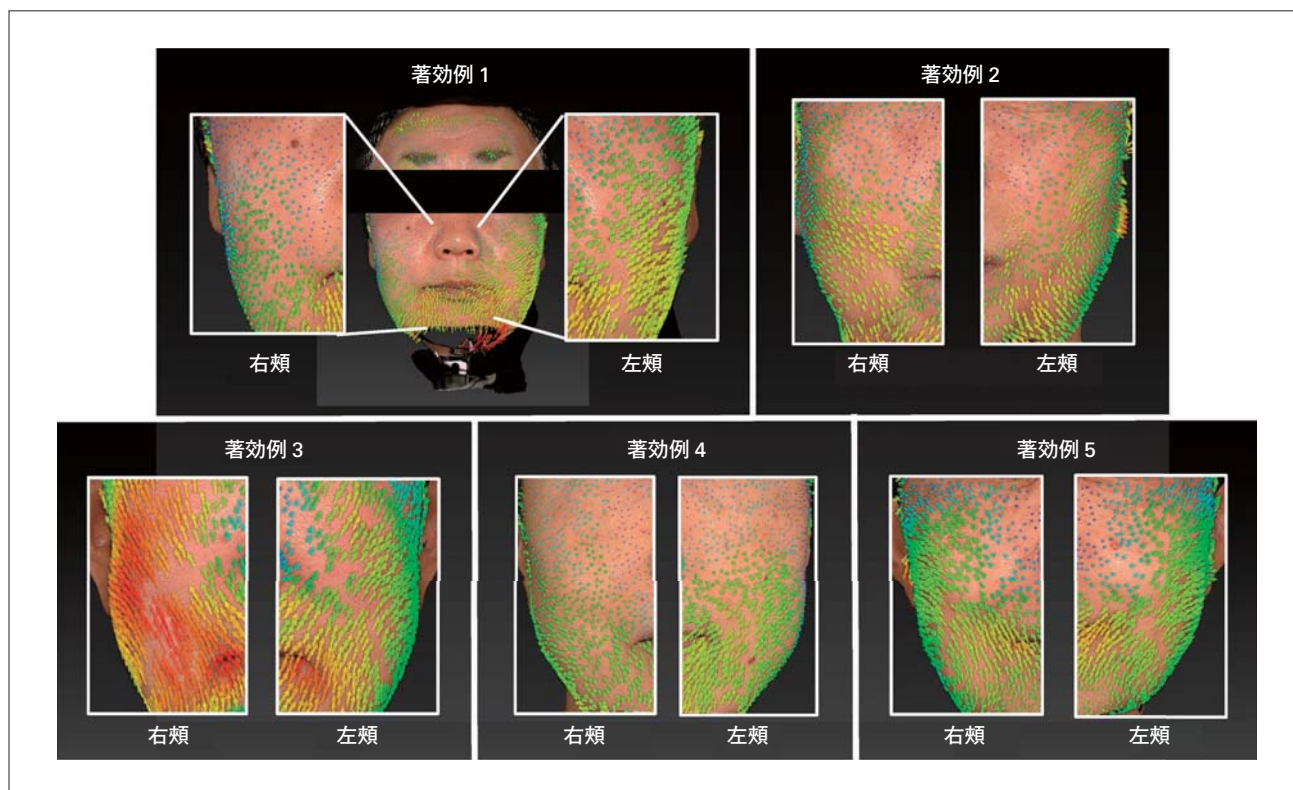


図2 塗布前と12週間後の頬のたるみ変位測定結果 著効例5例

ソバカス、くすみ、肌のキメ、肌の透明感、化粧のり、全体的な肌印象が塗布後のすべての検査日で有意に改善された。また、口元のシワに関しては、塗布8週間後、12週間後に、肌荒れに関しては塗布8週間後に、毛穴に関しては塗布4週間後、12週間後に有意な改善がみられた。

### 8. 安全性

試験品塗布期間中に吹出物が3件、肌荒れが2件、赤みが1件、ピリピリ感が3件、瞼の腫れが1件であった。肌荒れ1件以外はどれも塗布を継続し処置をすることなく1日ないし2日で症状は自然に消失した。肌荒れ1件も被験者本人より毎年当該時期に発生することを聴取し、試験品塗布は継続しつつ抗炎症薬を塗布し22日で消失したことから、試験責任医師により軽度であり試験品との関連性はないと判断された。ピリピリ感3件のみ、試験品との因果関係は「多分関連あり」との医師判断であった。重篤な有害事象はなかった。

### Ⅲ. 考 察

本試験では、RJ配合薬用化粧品のローション、エッセンス、クリームを重ね付けし、12週間連用

することにより、肌に対して有意に角層水分量や経表皮水分蒸散量を改善するだけでなく、VASにてシミ、シワ、くすみなど14項目の改善が確認された。

試験品のローション、エッセンス、クリームは成分表に記載されているようにそれぞれ単品にもRJやナイアシンアミドが含まれている為、単品でも効果が期待されるが、重ね付けの方が有効と考えられる。理由として、我々が以前実施した、ローションやクリームは用いずRJ配合のエッセンスのみで4週間介入したヒト試験において、角層水分量は改善したが経表皮水分蒸散量の改善は確認されなかった<sup>9)</sup>。一方で本試験では4週間においてどちらも有意な改善となったことが挙げられる。これは、重ね付けによりローションが整肌の役割を、エッセンスは美容成分を肌に浸透させる役割を、クリームは肌を油分で覆う役割をしたことで単品より効果が上回ったと推察される。

本試験ではVASおよび3D画像の結果からシワや肌のハリ、肌のたるみの改善が確認された。これは理由として、試験品中のRJに含まれるデセン酸が皮膚のバリア機能の改善に寄与した可能性が考え



表8 主観評価 (VAS) の結果

項目	時点	score	p 値	項目	時点	score	p 値
目元のシワ	塗布前	29.1 ± 21.9	—	シミ, ソバカス	塗布前	21.8 ± 22.1	—
	塗布 4 週間後	37.4 ± 21.0 **	< 0.003		塗布 4 週間後	31.9 ± 23.4 *	0.004
	塗布 8 週間後	43.4 ± 19.1 **	< 0.003		塗布 8 週間後	31.8 ± 25.6 *	0.005
	塗布 12 週間後	44.1 ± 24.8 **	< 0.003		塗布 12 週間後	33.1 ± 24.6 **	< 0.003
口元のシワ	塗布前	29.6 ± 20.9	—	くすみ	塗布前	29.3 ± 22.0	—
	塗布 4 週間後	36.4 ± 19.2	0.082		塗布 4 週間後	43.0 ± 23.3 **	< 0.003
	塗布 8 週間後	42.3 ± 18.3 **	< 0.003		塗布 8 週間後	42.9 ± 24.6 **	< 0.003
	塗布 12 週間後	41.5 ± 21.6 *	0.006		塗布 12 週間後	43.2 ± 26.2 **	< 0.003
頬のたるみ	塗布前	24.0 ± 18.6	—	肌荒れ	塗布前	47.2 ± 24.2	—
	塗布 4 週間後	37.5 ± 20.1 **	< 0.003		塗布 4 週間後	60.2 ± 27.1	0.020
	塗布 8 週間後	41.1 ± 19.9 **	< 0.003		塗布 8 週間後	60.5 ± 25.4 *	0.016
	塗布 12 週間後	43.8 ± 22.3 **	< 0.003		塗布 12 週間後	59.0 ± 24.1	0.020
口元のたるみ	塗布前	22.4 ± 17.9	—	毛穴	塗布前	34.6 ± 25.2	—
	塗布 4 週間後	36.3 ± 22.2 **	< 0.003		塗布 4 週間後	48.2 ± 23.9 *	0.006
	塗布 8 週間後	41.7 ± 20.3 **	< 0.003		塗布 8 週間後	45.3 ± 23.1	0.023
	塗布 12 週間後	42.2 ± 20.8 **	< 0.003		塗布 12 週間後	46.9 ± 24.0 *	0.006
肌のハリ, 弾力	塗布前	24.6 ± 17.8	—	肌のキメ	塗布前	33.1 ± 22.6	—
	塗布 4 週間後	43.8 ± 22.5 **	< 0.003		塗布 4 週間後	51.7 ± 23.7 **	< 0.003
	塗布 8 週間後	44.6 ± 20.8 **	< 0.003		塗布 8 週間後	52.4 ± 23.4 **	< 0.003
	塗布 12 週間後	47.3 ± 23.3 **	< 0.003		塗布 12 週間後	51.9 ± 24.3 **	< 0.003
肌の乾燥	塗布前	27.9 ± 21.1	—	肌の透明感	塗布前	26.0 ± 15.5	—
	塗布 4 週間後	44.4 ± 25.4 **	< 0.003		塗布 4 週間後	44.5 ± 22.9 **	< 0.003
	塗布 8 週間後	50.1 ± 25.8 **	< 0.003		塗布 8 週間後	43.6 ± 23.2 **	< 0.003
	塗布 12 週間後	52.8 ± 26.8 **	< 0.003		塗布 12 週間後	48.6 ± 24.3 **	< 0.003
肌のツヤ不足	塗布前	26.4 ± 17.6	—	化粧のり	塗布前	34.2 ± 22.8	—
	塗布 4 週間後	46.7 ± 23.3 **	< 0.003		塗布 4 週間後	53.9 ± 23.6 **	< 0.003
	塗布 8 週間後	47.8 ± 21.3 **	< 0.003		塗布 8 週間後	57.3 ± 23.1 **	< 0.003
	塗布 12 週間後	51.9 ± 23.2 **	< 0.003		塗布 12 週間後	56.3 ± 23.1 **	< 0.003
ニキビ, 吹き出物	塗布前	66.0 ± 20.9	—	全体的な 肌印象	塗布前	27.0 ± 14.1	—
	塗布 4 週間後	70.0 ± 22.6	0.359		塗布 4 週間後	52.5 ± 24.1 **	< 0.003
	塗布 8 週間後	66.3 ± 24.3	0.937		塗布 8 週間後	50.6 ± 24.6 **	< 0.003
	塗布 12 週間後	72.4 ± 21.4	0.108		塗布 12 週間後	54.2 ± 25.4 **	< 0.003

平均値 ± 標準偏差 (n = 35)

\*p < 0.017, \*\*p < 0.003, 塗布前との比較

られる。デセン酸は細胞老化を抑制し表皮幹細胞を性状維持する報告<sup>17)</sup> がされており、また別の報告<sup>18)</sup> では細胞を保護する酸化ストレス応答遺伝子である NQO1 の発現を高め、皮膚をストレスから保護する作用が示唆されている。したがって、デセン酸による皮膚バリア機能の改善が経表皮水分蒸散量抑制および角層水分量の増加に反映され、シワ、ハリ、たるみが改善されたと推察される (表 8)。一方で図 2 には著効した 5 例を示したものの、機器の特性上変化が少ない被験者もいたことから、外

見上に大きな改善が認められるか否かについては個人差の影響があったと考えられる。

また、本試験ではくすみや透明感の改善が認められた (表 8)。既報<sup>19)</sup> によると肌の透明感は複合要因であり、寄与率の高い皮膚生理特性はキメの細かさおよび深さ、角層水分量の多さ、メラニン量の少なさ、ヘモグロビン量の少なさとされている。本試験ではヘモグロビン量は測定していないためその関与は不明であるが、角層水分量が増加したこと、ナイアシンアミドの成分にメラニン抑制、抗糖化作

用, 抗炎症作用などの報告があることから, 肌に対する美白効果, 黄くすみの抑制効果に繋がったものと推察される<sup>12)13)</sup>。

水分計付きマイクロスコープの測定項目である美白値は肌全体の色味が関与する複合的な指標であるが, 本試験では塗布8週間後, 塗布12週間後における改善傾向が認められており(表7), また直接的なメラニン値の指標となるシミは塗布12週間後には改善している(表7)ことから, 本試験品はメラニンの抑制や排出により美白作用を有する可能性が示唆されている。メラニンの排出は細胞のターンオーバーによってなされるが, 加齢によりターンオーバーは衰えるとの報告<sup>20)</sup>があること, ターンオーバーの日数は年齢×1.5~2倍との報告<sup>21)</sup>があることを考慮すると, 塗布期間をより長い16週間に設定することで有意な改善作用の検出に繋がった可能性もあったと推察される。

なお, RJ配合薬用化粧品の安全性については, 重篤な有害事象はなく安全であることが確認された。一方で, 試験品に「多分関連あり」のピリピリ感が3名報告された。本試験前に実施したパッチテストでは皮膚刺激指数は試験品3種ともに0.0で安全品に分類されており, 本試験品はすべての原料が医薬部外品適合原料であることから安全性が確認されているため, パッチテストで安全性が確認された試験品でも化粧品を使用した際にはスティンギングと呼ばれる一過性の皮膚刺激がある人もいると考えられる。

本試験の限界として, 肌の悩みやその程度は被験者により多種多様であるのにも関わらず, 皮膚粘弾性と角層水分量の数値のみで試験参加者を選抜し, 各肌状態を平均化して評価したことから, それぞれの評価項目の改善が検出されにくかった可能性もあると言える。そのため今後は, それぞれの肌悩みの内容毎に焦点を当てた無塗布もしくはプラセボ比較試験を行うことでさらなる詳細な結果を得る必要がある。

以上のことから, RJ配合薬用化粧品にて日常のスキンケアを継続することは肌老化が気になる人に対し有効であり, 単品よりもローション, エッセンス, クリームの組合せの方が効果的である可能性が示唆された。

#### IV. ま と め

RJ配合薬用化粧品のローション, エッセンス, クリームを12週間重ね付けで連用することにより, 肌に対して有意に角層水分量や経表皮水分蒸散量を改善するだけでなく, VASにてシミ, シワ, くすみなど16項目中14項目の項目を改善し, 頬のたるみが12週間後に前額面上方に改善された著効例も複数例みられた。また, 重ね付けの方が単品のみの使用より効果的であることが示唆された。これらの改善は, RJ配合薬用化粧品のローション, エッセンス, クリームの塗布が肌の表面だけでなく, 内側からも作用している可能性があることを示しており, RJ配合薬用化粧品の重ね付けで日常のスキンケアを継続することは肌老化が気になる人に対し有効であることが示された。

#### 利 益 相 反

本試験の実施にかかる費用および試験品は株式会社山田養蜂場本社が負担した。

#### 参 考 文 献

- 1) 南野美紀: 化粧品の種類と使い方—スキンケア化粧品一—. 日本化粧品学会誌 **42** (2): 109-124, 2018.
- 2) Botezan S, Baci GM, et al: Current Status of the Bioactive Properties of Royal Jelly, A Comprehensive Review with a Focus on Its Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Effects. *Molecules* **28** (3): 1510, 2023.
- 3) Spanidi E, Athanasopoulou S, et al: Royal Jelly Components Encapsulation in a Controlled Release System—Skin Functionality, and Biochemical Activity for Skin Applications. *Pharmaceuticals (Basel)* **15** (8): 907, 2022.
- 4) 竹中哲夫: ローヤルゼリーの一般化学成分について. *ミツバチ科学* **3** (2): 69-74, 1982.
- 5) Maeda Y, Fujikura C, et al: Effect of facial application of essence containing royal jelly extract on stratum corneum moisture content: A placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *J Cosmet Dermatol* **21** (11): 5747-5754, 2022.
- 6) Ge Z, Liu JC, et al: Tyrosinase Inhibitory Peptides from Enzyme Hydrolyzed Royal Jelly: Production, Separation, Identification and Docking Analysis. *Foods* **12** (11): 2240, 2023.
- 7) Peng CC, Sun HT, et al: The functional property of royal jelly 10-hydroxy-2-decenoic acid as a melanogenesis inhibitor. *BMC Complement Altern Med*

- 17 (1) : 392, 2017.
- 8) Park HM, Hwang E, et al: Royal Jelly Protects Against Ultraviolet B—Induced Photoaging in Human Skin Fibroblasts via Enhancing Collagen Production. *J Med Food* **14** (9) : 899-906, 2011.
- 9) Collazo N, Carpena M, et al: Health Promoting Properties of Bee Royal Jelly Food of the Queens. *Nutrients* **13** (2) : 543, 2021.
- 10) Fujii A, Kobayashi S, et al: Augmentation of Wound Healing by Royal Jelly (RJ) in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Jpn J Pharmacol* **53** (1) : 331-337, 1990.
- 11) Bucekova M, Sojka M, et al: Bee-derived antibacterial peptide, defensin-1, promotes wound re-epithelialisation in vitro and in vivo. *Sci Rep* **7** (1) : 7340, 2017.
- 12) Marques C, Hadjab F, et al: Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants (Basel)* **13** (4) : 425, 2024.
- 13) Hakozaiki T, Minwalla L, et al: The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* **147**(1): 20-31, 2002.
- 14) Philips N, Chalensouk-Khaosaat J, et al : Simulation of the Elastin and Fibrillin in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Inhibition of Elastase or Matrix Metalloproteinases Activity by Nicotinamide or Its Derivatives. *J Cosmet Sci*, **69** (1) : 47-56, 2018.
- 15) Philips N, Chalensouk-Khaosaat J, et al: Stimulation of the Fibrillar Collagen and Heat Shock Proteins by Nicotinamide or Its Derivatives in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Anti-Oxidant Activity of Nicotinamide Derivatives. *Cosmetics* **2** (2) : 146-161, 2015.
- 16) Pradel R, Savoldelli C, et al: Facial Painting and 3D Stereophotogrammetric Analysis of Facial Dynamics: A Reliable Anatomical Educational Method. *J Clin Med* **13** (8) : 2304, 2024.
- 17) Moriyama M, Miyake Y, et al: Royal Jelly Maintains Epidermal Stem Cell Properties by Repressing Senescence. <https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-2098858/v1/9e597a28-ba94-4248-8460-b3ee2a0a7430.pdf?c=1668503672> (入手日 2024.6.21)
- 18) Okumura N, Ito T, et al: Royal Jelly Protects against Epidermal Stress through Upregulation of the NQO1 Expression, *Int J Mol Sci* **22** (3) : 12973, 2021.
- 19) 舩田勇二, 國澤直美, 他: 肌の透明感測定とその対応化粧品の有用性評価. *J Soc Cosmet Chem Jpn* **39** (3) : 201-208, 2005.
- 20) 須賀 康: 皮膚科医が考えるアンチエイジング—皮膚老化の予防法と対応について—. *順天堂医学* **52** (3) : 429-436, 2006.
- 21) 佐々木治子, 中村真通: 脂漏性皮膚炎による頭皮落屑に対する中医学的鍼治療の効果—単一事例研究法による検討—. *全日本鍼灸学会雑誌* **70** (3) : 259-266, 2020.
-