

コウジ酸配合スティック状製剤の 顔面色素沈着に対する有用性評価

慶應義塾大学医学部皮膚科

海 老 原 全

CLINICAL EVALUATION OF STICK CREAM CONTAINING KOJIC ACID FOR PIGMENTATION ON THE FACE

Tamotsu EBIHARA

Department of Dermatology Keio University School of Medicine,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

I はじめに

コウジ酸は、「メラニンの生成を抑え、日やけによるしみ、そばかすを防ぐ」効果を示す美白有効成分として多くの医薬部外品に利用されてきた¹⁾。また、臨床医療分野では肝斑、日光黒子、雀卵斑等の色素沈着症の改善の目的でも使用されている^{2)~7)}。

顔面に生じた色素沈着症を主訴とする皮膚科受診患者は多く、その症状は重篤なものから軽微なものまで様々であるが、患者にとってはいずれも深刻な問題であろう。

今回、色素斑部位に対して簡便に塗布することのできるコウジ酸配合スティック状製剤が開発され、その有効性、安全性および有用性について評価したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象者

1) 対象

本試験の意義、内容、目的を十分に理解した上で、本試験参加に同意した25歳以上60歳未満の


健常日本人男女を対象とした。

2) 除外基準（以下の者は被験者に含めない）

- ① 更年期障害のホルモン補充治療中または加療後6カ月以上経過していない者
- ② 授乳中または妊娠中あるいは試験期間中、妊娠を希望する者
- ③ 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、特別なフェイシャルケア（フェイシャルエステ・ピーリング・レーザー）を受けて3カ月以上経過していない者や定期的に利用している者
- ④ 被験部である顔の皮膚状態に顕著な異常がある者
- ⑤ アトピー性皮膚炎などの慢性的皮膚症状がある者
- ⑥ 過度のアルコール常習者ならびに食生活が極度に不規則な者
- ⑦ 本試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品を常用している者
- ⑧ 極度の日やけをしている、または極度の日やけを避けられない者
- ⑨ その他、本試験の被験者として不適格と判断した者

Key words : kojic acid, pigmentation, whitening

表1 試験品の構成成分

<p>コウジ酸*, トリイソステアリン酸ジグリセリル, 流動パラフィン, トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル, マイクロクリスタリンワックス, ポリエチレンワックス, ポリエチレングリコール400, ジイソステアリン酸ポリグリセリル, 高融点パラフィン (2), 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), ポリエチレングリコール1500, ポリエチレングリコール300, メチルフェニルポリシロキサン, 重質流動イソパラフィン, 架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン, 高融点マイクログリスタリンワックス, 香料</p> <p>(* 有効成分)</p>	 <p>外 観</p>
---	--

2. 試験品

試験品は、コウジ酸を有効成分として配合したスティック状製剤 (医薬部外品) であり、株式会社コーセーより提供された。試験品の主要構成成分を表1に示す。

3. 試験方法

1) 試験品の使用方法

試験品は1日2回 (朝および夜), 指定した左右頬上部に直径約2cmの円状に塗布する。

被験者が常用している洗顔料 (石けん) で洗顔後, 常用している化粧水の後に試験品を塗布するよう指示した。また, 試験中は美白化粧品の使用を禁じた以外はいつもと同じ化粧品を使用させた。化粧品を使用する習慣をもたない被験者には, 洗顔後すぐに試験品を塗布するよう指示した。

2) 試験期間

試験期間は2013年9月~2014年4月とし, 各被験者の試験品使用期間は24週間とした。

3) 皮膚所見

試験開始時に「色素沈着の濃さ」について, 「なし, 軽微, 軽度, 中程度, 高度」の5段階で評価した。試験開始後は4週間ごとに色素沈着の改善度を, 「著明改善, 改善, やや改善, 変化なし, やや悪化, 悪化」の6段階で評価した。

また, 試験開始時および4週ごとに試験品塗布部位および顔面全体の「紅斑」について, 「なし, 軽微, 軽度, 中程度, 高度」の5段階で評価した。さらに, 試験開始後は4週間ごとに試験品塗布部位および顔面全体の「白斑・色素脱失」についても, 「なし, 軽微, 軽度, 中等度, 高度」の5段階で評価した。

試験終了時に皮膚所見における安全度を, 「安全である, ほぼ安全である, やや問題あり, 問題あり」の4段階で評価した。

試験終了時の色素沈着改善度と安全度の評価結果をもとに, 有用性評価基準を「有用性なし~きわめて有用」の5段階に設定し, 有用性を判定した。

4) 被験者アンケート

試験期間中の肌状態について, 被験者アンケートを実施した。試験品塗布開始前, 開始4, 8, 12, 16, 20, 24週後に使用部位の肌状態に関し, 「使用部位が潤った」「使用部位が滑らかになった」「使用部位のキメが整った」「使用部位の透明感が増した」「使用部位が明るくなった」「使用部位のクスマがとれた」「使用部位のシミが薄くなった」「使用部位のシミの面積が小さくなった」「使用前に比べて顔全体が明るくなった」「使用前に比べて肌がキレイになった」「総合的に肌の状態がよくなった」のそれぞれの項目について, 「非常にそう思う~どちらともいえない~まったくそう思わない」の7段階で被験者自身が評価した。

5) 被験者日誌

試験開始時より試験終了まで毎日, 「試験品の塗布状況」「日焼け止めの使用状況」「医薬品・サプリメントの使用状況」「肌トラブルについて」について, 被験者自身で記録するよう指示した。

6) 有害事象の定義, 調査, 判断

有害事象は試験品を塗布した被験者に生じるすべての体調に関する自覚症状のうちで, 不快と感じられるものとした。この定義に基づく有害事象が認められた場合には, 直ちに必要かつ適切な処置を取るとともに有害事象の評価を行い, 試験品との因果関

表2 被験者の背景, 色素沈着の程度および色素沈着改善度

被験者	年齢	性別	色素沈着の程度 (試験開始時)	色素沈着改善度*					
				4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後
01	42	男	軽 微	0	1	1	1	1	1
02	36	男	軽 度	0	0	0	1	1	1
03	35	男	軽 微	0	0	1	1	1	1
04	28	男	軽 微	0	0	1	1	1	1
05	28	男	軽 度	0	0	1	2	2	2
06	30	男	軽 度	0	0	1	2	2	3
07	37	男	軽 度	0	0	0	0	1	1
08	40	男	中程度	0	0	0	0	0	0
09	28	男	軽 度	0	1	1	1	1	1
10	34	男	軽 微	0	0	0	1	1	1
11	53	女	軽 度	0	1	2	2	2	2
12	52	女	軽 度	0	0	1	1	2	3
13	47	女	軽 度	0	1	1	2	2	3
14	50	女	軽 微	0	0	0	1	2	2
15	30	女	軽 微	0	1	2	2	2	2
16	26	女	軽 微	0	1	2	2	2	2
17	50	女	軽 度	0	1	1	1	2	2
18	56	女	中程度	0	0	0	0	0	1
19	54	女	中程度	0	0	0	0	0	0
20	47	女	軽 微	0	1	1	1	1	2
21	34	女	軽 度	1	2	2	3	3	3

*: 色素沈着改善度, 3; 著明改善, 2; 改善, 1; やや改善, 0; 変化なし

表3 試験開始時の色素沈着程度と24週後の色素沈着改善度の関連

試験開始時の 色素沈着の程度	色素沈着改善度			
	著明改善	改善	やや改善	変化なし
軽 微	0	4	4	0
軽 度	4	3	3	0
中程度	0	0	1	2
高 度	—	—	—	—

(表中の数字は被験者数を示す。)

表4 コウジ酸配合スティック状製剤の有用性

きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用性なし
11	8	0	2	0

(表中の数字は被験者数を示す。)

係を調査および判断することとした。

III 結 果

1. 被 験 者

被験者は26～56歳の、頬部に色素沈着が認められる日本人21名(男10名, 女11名)である。この21名の被験者に加え, 色素沈着が認められな

い25～33歳の健常日本人16名(男13名, 女3名)に対しても試験品の24週間の連続塗布を行い, 色素沈着以外の項目について評価した。

2. 皮膚所見

1) 色素沈着改善度

試験開始時(試験品塗布開始前)の色素沈着の程度および色素沈着改善度を表2に示した。

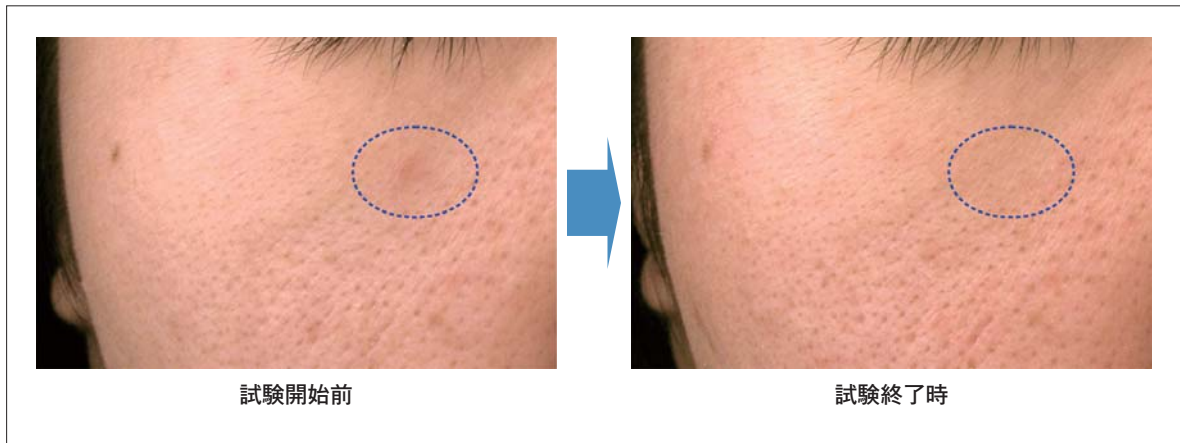


写真1 著効例

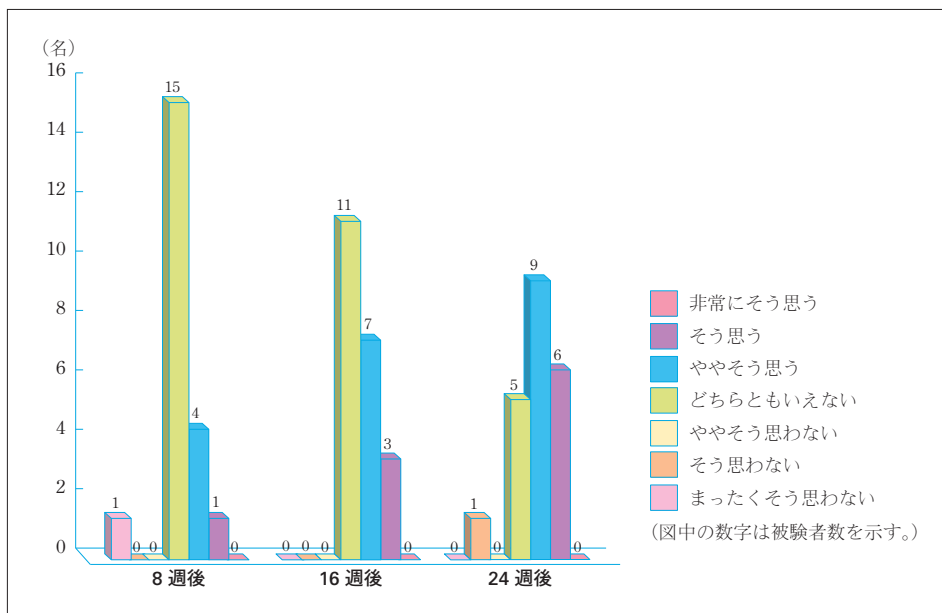


図1 「使用部位のシミが薄くなった」とする被験者評価の推移

色素沈着改善効果については、最も早い被験者で試験開始4週後から認められ、以降、塗布期間に応じて改善効果が認められる被験者数が増加した。各被験者については、経時的に色素沈着の改善の程度が高まる傾向がみられた。

試験開始時の色素沈着程度と24週後の色素沈着改善度の関連について表3に示した。試験開始時の色素沈着の程度が「軽微」および「軽度」であった被験者においては、すべての被験者で色素沈着の改善効果が認められた。全体では21名中19名(90%)の被験者において「やや改善」以上の効果が認められ、11名(52%)の被験者において「改善」以上の効果が認められた。

2) 紅斑, 白斑・色素脱失等

試験開始時, 試験中および試験終了時の観察において紅斑, 白斑・色素脱失, およびその他の有害事象が観察された例は1例もなかった。

また, 試験品の24週間連続使用を行った色素沈着が認められない16名の被験者についても, 4週間ごとに皮膚評価を実施した結果, 試験開始時, 試験中および試験終了時において, 紅斑, 白斑・色素脱失, およびその他の有害事象が観察された例は1例もなかった。

3) 安全度

皮膚評価の結果, 全被験者において試験品の使用は「安全である」と判定した。

3. 試験中止例および脱落例

試験中止および脱落にいたった例はなかった。

4. 有用性

有用性の判定結果を表4に示す。21名中19名(90%)の被験者において「有用」または「きわめて有用」と判定した。

写真1に、色素沈着の改善が認められた代表例を示す。

5. 被験者アンケート

被験者アンケートの集計結果から、被験者はいずれの肌状態についても塗布期間に応じて改善していくことを自覚していることがわかった。

被験者が「使用部位のシミが薄くなった」と感じた程度を評価した結果を図1にまとめた。図に示したように、使用部位のシミが薄くなったと感じた被験者が経時的に増えており、被験者が試験品の色素沈着改善効果を実感していることがわかった。

IV ま と め

コウジ酸を有効成分として配合したスティック状製品の24週間連続使用における、有効性、安全性および有用性について評価した。その結果、90%の被験者において「やや改善」以上となる、優れた色素沈着改善効果が認められた。また、色素沈着が認められない被験者を加えて評価した結果、紅斑、白斑・色素脱失およびその他の有害事象が観察され

た例は1例もなかった。

安全度と改善度の評価結果から有用性を判定した結果、90%の被験者において「有用」または「きわめて有用」となった。また、被験者に対するアンケート結果から色素沈着改善効果が実感されていることが明らかとなった。

以上のように、コウジ酸配合スティック状製品は優れた色素沈着改善効果を有し、安全に使用できることを確認した。

参 考 文 献

- 1) 大山康明, 他: 特集/メラニン色素の制御と美白化粧品の研究開発 コウジ酸の機能と美白効果. フレグランスジャーナル, **18**(6): 53-58, 1990.
- 2) 皆見紀久男: 肝斑患者に対するコウジ酸配合製剤の使用成績. 西日本皮膚科, **44**(3): 474-478, 1982.
- 3) 中山秀夫, 他: Kojic Acid 外用による肝斑の治療. 臨床皮膚科, **36**(7): 712-722, 1982.
- 4) 伊川知子, 他: コウジ酸配合製剤の使用経験—女子の顔面色素増加症にたいする治療効果—. 西日本皮膚科, **44**(3): 470-473, 1982.
- 5) 三嶋 豊, 他: コウジ酸のメラニン生成抑制作用と各種色素沈着症に対する治療効果. 皮膚, **36**(2): 134-150, 1994.
- 6) 皆見紀久男: 皮膚の色素沈着症に対するコウジ酸配合クリームの臨床効果. 皮膚, **36**(5): 707-714, 1994.
- 7) 山本享子, 他: コウジ酸配合製剤の長期使用成績. 西日本皮膚科, **60**(6): 849-852, 1998.