

〈化粧品機能評価法ガイドライン〉

# 新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドライン

美白機能評価専門委員会\*

## Guideline for Evaluation of New Whitening Quasi-Drug Products

Task Force Committee for Evaluation of Whitening Function\*

### 1. 緒 言

肌の悩みに関するアンケートからは常に高い頻度で「しみ・そばかす」といった肌の色素沈着, 肌色に関わるトラブルがあげられる。その悩みの程度に呼応するように美白効果を有する化粧品に対する消費者の期待度は高く, 実際に美白化粧品は大きな市場を形成してきている。

美白化粧品は薬事法上は医薬部外品として扱われ, その効能効果としては「日焼けによるしみ・そばかすを防ぐ」あるいは「メラニンの生成を抑え, しみ, そばかすを防ぐ」(二者択一)<sup>1)</sup> という, しみ・そばかすに対する予防効果のみが認められている。しかし, 消費者は予防効果ばかりではなく, できてしまったしみ・そばかすを改善することも美白化粧品に期待していることが予想され, 実際に今回, 日本化粧品学会化粧品機能評価法委員会美白機能評価専門委員会(以下, 本委員会)で実施したアンケートの結果からは美白化粧品に対して「しみ・そばかすがなくなること」, 「しみ・そばかすが薄くなること」が期待されていることが判明した<sup>2)</sup>。

一方, 科学技術の著しい進歩に伴ってメラニン色素の生成メカニズム, 生成のレギュレーションについて多数の知見が集積されてきている。さらに皮膚の表面状態, 皮膚色等の皮膚の物理的な計測技術も大幅な進歩を遂げてきた。これらの技術の進歩を背景として新規効能の美白化粧品の具現化は可能になりつつあり, これまでにも色素沈着改善評価試験結果が報告されてきている<sup>3)-26)</sup>。

これらの背景から本委員会では『科学的根拠に基づく化粧品』(Evidence-Based Cosmetics)の具現化に寄与するべく, 『新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドラインの作成』の検討を進めた。効能の確固たる裏づけであるエビデンス取得のためには適切な評価によることが重要であり, 本委員会では美白化粧品に関する文献調査, アンケート調査を基にガイドライン項目および内容についてより適切な試験が行われることを目標とした。すなわち, 被験者の選定, 有効性の判定基

準など幅広く検討し, その結果を各項目として設定した。さらに本報では本委員会が期待する効能効果の表現についても言及した。

先にも述べたように科学技術の進歩は目覚しく, 今回設定したガイドラインが将来においても最適であるとは考えられず, 時代に応じて適宜改変していく必要がある。また, 本ガイドラインは評価法に関わる基本事項を設定することを目的としており, 実際の試験実施においてはそれぞれの試験に適切な詳細項目が設定されたプロトコルの設定が必要であることをあらかじめ述べておきたい。

### 2. 新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドライン

#### 2-1. 対象とすべき色素異常症および被験者

表在性色素沈着(肝斑, 老人性色素斑, 雀卵斑, 日焼けを含む炎症後の色素沈着, 他)を有する健常な女性または男性を対象とする。太田母斑など深在性色素異常症は対象としない。

下記に該当する者は被験者から除外する。

- 1) 化粧品に対するアレルギーの既往歴のある者
- 2) 「ホルモン補充療法」を受けている者
- 3) 妊娠中, 授乳中の者
- 4) 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
- 5) その他, 判定に関与する医師が適切でないと認める者

#### 2-2. 試験・施設

試験はコントローラーの管理下, 二重遮蔽法で行う。試験施設は, 目視評価, 写真撮影, 機器測定などが一定の条件の下(特に照明に留意する)に行うことのできる場所が望ましい。複数の施設において試験を実施する場合には, 施設間誤差, 測定者間誤差が生じないことをあらかじめ確認しておく。

\* 日本化粧品学会編集事務局  
〒169-0075 東京都新宿区高田馬場 4-4-19

\* Secretariat Office of Japanese Cosmetic Science Society  
(4-4-19 Takadanobaba, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0075, Japan)

### 2-3. 試験対象と製剤適用法

試験は有効成分配合製剤塗布群とプラセボ（基剤）塗布群の2群間の差を検討する（顔面の左右に対称的な色素沈着がある場合はハーフフェイス評価も可とする）。群間で色素沈着の程度・年齢分布等に明らかな偏りがないように無作為に割り付ける。

なお、使用方法は「適宜、適量を塗布する」とするが、あらかじめ使用方法のガイダンスを作成し、それに従って試験を実施する。試験サンプルについては必要に応じて追跡調査ができるようにその組成、製造方法、製造日などの記録を保持しておく。

### 2-4. 併用薬等に関する規定

試験期間中、試験製剤以外の美白製品の使用、および副腎皮質ホルモン剤の外用は避ける。ビタミンC主薬製剤、ビタミンEC主薬製剤、SH主薬製剤、トラネキサム酸ならびに経口避妊薬などの内服は避ける。なお、併用薬剤ならびに化粧品等についてはその詳細をケースカードに記入する。

試験期間中は、被験者に過剰な紫外線の曝露を避けるよう指導する。また、試験製剤以外のスキンケア化粧品等の使用は避けるか、やむをえず使用する場合は美白成分を含まないものとし、試験期間中は同一の製剤を使用することが望ましい。

### 2-5. 試験期間

効果を検証しうるために十分な期間（最低でも1カ月以上）を設定する。

### 2-6. 被験者数

予備試験等を参考に、効果を検出する適切な症例数を算出し、統計的な処理により結果を論じることができ人数を設定する。

### 2-7. 評価および測定方法

#### 2-7-1. 評価項目

- 試験サンプル塗布開始前および試験終了時の同一部位の目視および写真撮影。
- 試験サンプル塗布開始前および試験終了時の同一部位の機器測定。
- 必要に応じて試験期間中においても評価を実施する。

#### 2-7-2. 測定条件

- ①測定環境（温度、湿度、照明）は可能な限り一定条件を備える部屋を使用し、測定時はその条件を変えない。
- ②メイクアップ等の影響を避けるために洗顔を行う。
- ③評価・測定環境に馴化してから行う（15分程度）。
- ④測定時の姿勢等は試験開始時と同一とする。
- ⑤評価は可能な限り同一の時間帯に行う。

### 2-7-3. 写真撮影方法

- ①試験開始前と各評価測定時における色素沈着部位を一定の条件下で撮影する。
- ②撮影角度のブレを少なくするために、試験開始時の写真を参考とし、以降の撮影倍率・角度等を調整する。
- ③画像の色補正やスケール補正のためにフォトスケールやカラースケール（例：キャスマッチ®）を観察対象部位の近傍で、評価に影響を与えない部位に貼付して写真撮影する。

#### 2-7-4. 機器による測定方法

別添の「色素沈着測定法ガイダンス」を参照のこと。

### 2-7-5. 色素沈着評価

別添の「色素沈着測定法ガイダンス」を参照のこと。

#### 2-7-5-1. 目視評価

目視評価は同一の皮膚科専門医もしくはそれに準ずる診療技術を有する医師、またはそれらの医師の監督下、Trained Expert（色素沈着評価に熟達した研究者）が行う。なお、目視評価の際に肌色色票を判定の補助として用いてもよい。

評価：

##### ①試験開始前後の比較試験の場合

試験開始時の写真と試験終了時（または中間時）の目視による状態を比較して5段階評価：著明改善、改善、やや改善、不変、悪化

##### ②同一被験者における二部位間の比較（ハーフフェイス法）の場合

二部位間の差を3段階で評価：明らかに差を認める、わずかに差を認める、差が認められない

#### 2-7-5-2. 写真評価

写真評価は同一の皮膚科専門医もしくはそれに準ずる診療技術を有する医師、またはそれらの医師の監督下、Trained Expert（色素沈着評価に熟達した研究者）が行う。

評価：

##### ①試験開始前後の比較試験の場合

試験開始時と試験終了時（または中間時）の写真を比較して5段階評価：著明改善、改善、やや改善、不変、悪化

##### ②同一被験者における二部位間の比較（ハーフフェイス法）の場合

両部位の写真から部位間の差を3段階で評価：明らかに差を認める、わずかに差を認める、差が認められない

#### 2-7-5-3. 機器測定による評価

反射分光光度計もしくはそれに準じた光学機器、またはデジタル画像を用いた画像処理法により、試験開始前と各評価測定時との差を評価する。ハーフフェイス法による場合には対照部位との差異を評価する。一連の計測は必ず同じ機器および測定条件を用い、同じパラメータ

であっても、別の機器で計測した値を比較しない。

## 2-8. 有害事象および副作用

有害事象とは試験期間中に生じたあらゆる好ましくない事象であり、試験サンプルとの因果関係を問わないものである。また、副作用とは試験サンプル使用後に発現した好ましくない事象であり、試験サンプルとの因果関係を否定できないものである。

いずれの事象に関しても発現および経過の詳細、重篤度、処置の有無、処置の内容および予後（治療後の経過）を記録し、試験に関与する医師が試験サンプルとの因果関係について判定する。試験サンプルとの因果関係を否定できないと判定された事象を副作用とする。

## 2-9. 被験者へのアンケート

使用中のトラブルや使用状況および有効性の確認のため被験者に適宜アンケートを実施する。

## 2-10. 有効性の解析

いずれの評価項目においても、適切な統計解析手法を用い、有効成分配合製剤塗布群とプラセボ（基剤）塗布群を比較する。解析にあたっては以下の該当データを除外することが望ましい。

- ①使用回数が極端に少ないなど使用法が不適切であった場合
- ②試験期間中、試験継続が不可能な副作用および有害事象が観察された場合
- ③その他併用薬剤の使用等によりデータの信頼性が疑われる場合

前記、除外項目に抵触する例を除いた群において有効性を解析し、サンプルを使用した全例にて安全性の解析を行うこととする。

## 2-11. 有効性に関する総合判定

有効性解析の結果、有効成分配合製剤塗布群において、プラセボ（基剤）塗布群と比較して目視評価または写真評価による色素沈着評価で有意な改善（ $p < 0.05$ ）が認められ、かつ機器測定の結果が目視評価または写真評価結果と矛盾しない場合を有効性ありと判定する。

## 2-12. 倫理

平成 15 年 7 月 30 日付け「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）」に準拠する。倫理審査委員会での審議・承認、被験者の自由意思に基づく書面による同意の取得は必須とする。個人情報保護の観点から情報の保管・管理には十分留意する。

## 3. おわりに

『新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドライン』として評価試験の実施に関わる基本的な

条件を設定した。また、美白機能評価専門委員会においては委員会の想定する新規効能についての考え方を示す目的で新規効能案についても検討した。

現在の美白化粧品の効能効果は「日やけによるしみ・そばかすを防ぐ」あるいは「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ」（二者択一）となっているが新たな効能表現としては、緩和する、改善するなどの語句を中心に様々な案が出された。委員会では「医薬部外品にふさわしい表現としたい」という統一意思のもとで諸案を検討した。その結果、

「しみ、そばかす等の色素沈着をおだやかに改善していく」

という表現を委員会案とすることとした。

この案を採用した意図としては、『新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドライン』の内容は色素沈着の改善評価に基づく試験であるため改善を意味する表現としたい、しかし一方、医薬品を想起するような表現にはすべきではなく、緩和な効果であることを消費者にわかりやすく伝えたい、という委員会としての意思に由来するものである。新規効能表現に対する委員会の考え方を伝えるためにここに紹介したが、今後更に検討が進められ、医薬部外品の新たな効能効果が実現することを願うものである。

『新規効能取得のための医薬部外品美白機能評価試験ガイドライン』は評価試験の基本事項を設定したものである。評価試験の内容を充分吟味し、適切なプロトコルを設定し、試験結果を正しく解析することが新規効能のエビデンス取得の基盤であると考えている。

## 参考文献

- 1) 化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2006. 薬事日報社, 2006年, p. 5.
- 2) 化粧品学会美白機能評価専門委員会, 一般女性のシミ, ソバカスおよび美白化粧品使用等の実態に関するアンケート調査. 2006, 日本化粧品学会誌投稿中.
- 3) 中山秀夫, 渡辺直昭, 西岡和恵, 早川律子, 比嘉良喬: Kojic Acid 外用による肝斑の治療. 臨床皮膚科, 36(7): 712-722, 1982.
- 4) 井川朋子, 武田克之, 山本忠利, 高橋智津子: コウジ酸配合製剤の使用経験—女子顔面色素増加症にたいする治療効果—. 西日皮膚, 44(3): 470-473, 1982.
- 5) 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. 西日皮膚, 44(3): 474-478, 1982.
- 6) 早川律子, 松永佳世子, 請井智香子, 大岩久美子: 色素沈着症に於けるパンテイン—S-スルホン酸 Ca 塩の安全性と有用性の研究—. 皮膚, 26(1): 162-174, 1984.
- 7) Verallo-Rowell, V. M., Verallo, V., Graupe, K., Lopez-Villafuerte, L., Garcia-Lopez, M.: Double-blind Comparison of Azelaic Acid and Hydroquinone in the Treatment of Melasma. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 43(Suppl. 1): 58-61, 1989.
- 8) 須貝哲郎: アルブチンの肝斑に対する臨床効果. 皮膚, 34(4): 522-529, 1992.
- 9) 喜多陽子, 須貝哲郎: 肝斑に対する美白剤の効果. 皮膚, 34(特): 142-146, 1992.

- 10) Griffiths, C. E. M., Finkel, L. J., Ditre, C. M., Hamilton, T. A., Ellis, C. N., Voorhees, J. J.: Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled clinical trial. *Br. J. of Dermatol.*, 129: 415-421, 1993.
- 11) 亀山孝一郎: メラニン色素増加疾患に対するアゼライン酸の臨床効果. *西日皮膚*, 55(2): 319-322, 1993.
- 12) 田川正人, 村田友次, 大沼俊雄, 亀山孝一郎, 酒井智恵, 近藤滋夫, 米元康蔵, Quigley, J., Dorsky, A., Bucks, D., Blanock, K.: メラニン産生に及ぼすリン酸L-アスコルビルマグネシウムの抑制効果. *粧技誌*, 27(3): 409-414, 1993.
- 13) 三島 豊, 芝田 孝一, 瀬戸 英伸, 大山康明, 波多江慎吉: 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.
- 14) 上出良一, 荒瀬誠治, 滝脇弘嗣, 渡辺晋一, 渡辺 靖, 景山 茂: XSC-29 製剤の紫外線照射による色素沈着に対する予防効果に関する臨床評価成績. *西日皮膚*, 57(1): 136-142, 1995.
- 15) 原本 泉, 溝口昌子: 油性甘草エキス配合クリーム of 肝斑に対する臨床評価. *西日皮膚*, 57(3): 601-608, 1995.
- 16) 原本 泉: 油性甘草エキスによるメラニン産生抑制効果. *西日皮膚*, 57(3): 594-600, 1995.
- 17) Kameyama, K., Sakai, C., Kondoh, S., Yonemoto, K., Nishiyama, S., Tagawa, M., Murata, T., Ohnuma, T., Quigley, J., Dorsky, A., Bucks, D., Blanock, K.: Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 34: 29-33, 1996.
- 18) 山本享子, 海老原 全, 中山秀夫, 大久保 惇, 比嘉良喬: コウジ酸配合製剤の長期使用試験成績. *西日皮膚*, 60(6): 849-852, 1998.
- 19) リノール酸配合外用剤臨床研究班: リノール酸配合外用剤の肝斑に対する臨床効果. *西日皮膚*, 60(4): 537-542, 1998.
- 20) 長沼雅子: 美白化粧品とその作用機序—日本における現況—. *Skin Surgery*, 8(2): 2-7, 1999.
- 21) ルシノール研究会: 肝斑に対するルシノール (4-n-butylresorcinol) の有用性に関する研究. *西日皮膚*, 61(6): 813-819, 1999.
- 22) 市橋正光, 小林明美, 奥田峰広, 芋川玄爾: カミツレエキスの紫外線誘導色素沈着に対する抑制効果. *皮膚*, 41(4): 475-480, 1999.
- 23) 原田敬之: コウジ酸および油性甘草エキス配合外用剤の顔面老人性色素斑に対する使用経験. *皮膚*, 42(25): 270-275, 2000.
- 24) 片桐崇行, 大久保 惇, 及川みどり, 二木希世子, 釈政雄, 河合充夫, 竹ノ内正紀: 4-n-ブチルレゾルシノール (ルシノール) のメラニン産生抑制作用とヒト色素沈着に対する有効性. *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, 35(1): 42-49, 2001.
- 25) 横山美保子, 伊藤祐成: 色素沈着症に対するエラグ酸配合製剤の有用性評価. *皮膚*, 43(4・5): 286-291, 2001.
- 26) 川島 眞, 奥田峰広, 小林明美, 芋川玄爾: 紫外線誘導色素沈着に対するカミツレエキスの抑制効果. *西日皮膚*, 61(5): 682-685, 2001.

## 附則 色素沈着測定法ガイダンス

### 1. はじめに

本ガイダンスは機器を用いた色素沈着測定法について、より精度の高い測定を目指して制定した。

### 2. 機器による測定の基本事項

反射分光光度計もしくはそれに準じた光学機器、またはデジタル画像を用いた画像処理法により、試験開始前と各評価測定時との差を評価する。ハーフフェイス法による場合には対照部位との差異を評価する。一連の計測は必ず同じ機器および測定条件を用い、同じパラメータであっても、別の機器で計測した値を比較しない。

測定機器例

- 1) 反射分光光度計 (reflectance spectrophotometer)
- 2) 三刺激値色彩 (色沢) 計 (tristimulus colorimeter)
- 3) 紅斑・メラニンインデックスメーターまたは狭波長分光光度計 (erythema and melanin index meter or narrowband spectrophotometer)
- 4) 皮膚画像解析システム

### 3. 機器による測定の補足事項

客観性をより高めるために、計測方法および計測時の

データ処理に関する具体的な事例を以下に示す。ただし、機器による測定条件、評価方法として必須とするものではない。

#### 3-1. 計測方法

1. 肝斑または大斑型の老人性色素斑では、接触型機器による分光反射率、色 ( $L^*a^*b^*$  など)、もしくはメラニンインデックス (MI) の測定が推奨される。その際に、血流などのメラニン以外の影響を除くためシミだけでなくその周辺の正常皮膚も計測する。同時に白色標準となる紙片やカラースケール (例: キャスマッチ<sup>®</sup>) を貼付して画像を撮って保存し、シミおよびその周辺の正常部の計測範囲を記しておくと共に、画像解析でも明度や MI を評価しておくことが望ましい。
2. 接触型機器のプロブ孔より小さな小斑型の老人性色素斑や雀卵斑、およびその集合を対象とする場合は画像解析による評価が推奨される。その際に白色標準となる紙片やカラースケール (例: キャスマッチ<sup>®</sup>) を貼付して画像を撮って保存し、シミおよびその周辺の正常部の計測範囲を記し、明度や MI を評価しておくことが望ましい。画像は可能な

限り画面上での拡大に耐えうる非・低圧縮画像ファイルとして保存する。ただし、画像の明るさが一定であることが必要条件である。

### 3-2. パラメータ処理

#### 3-2-1. $L^*a^*b^*$ (他の表色系でも同様)

対象とするシミ部位だけでなく、周囲正常部位の値も記録する。 $L^*$ を指標とするが、顔面の赤み ( $a^*$ ) の変化が強く、 $L^*$ に与える影響を無視できない場合は、両部位の  $L^*$  の差 ( $\Delta L^*$ ) をパラメータとすることが望ましい。

#### 3-2-2. 分光反射率

分光反射率は表色系への変換のほか、メラニンインデックス (MI) に変換して利用する。

MI への変換式は

$$MI = [\log(R_{\lambda_1}) - \log(R_{\lambda_2})] \times 100$$

が一般的である。 $R_{\lambda}$  は波長  $\lambda$  での反射率を示し、 $\lambda_1$  は 670~720 nm、 $\lambda_2$  は 620~650 nm での波長を選ぶ<sup>1)3)</sup>。 $MI$  はメラニン量に線形相関して赤みに影響されにくい指数であるが、うっ血の影響を考慮する場合に備え、紅斑インデックス (EI) を算出できる 540~570 nm の反射率も記録しておくことが望ましい。 $EI$  への変換も同じ変換式を用いるが、 $\lambda_2$  は 540~570 nm での波長を選ぶ<sup>1)4)</sup>。顔面の赤み (EI) の変化が強く、MI への影響を無視できない場合は、対象とするシミ部位と周囲正常部位の MI の差をパラメータとすることが望ましい。

なお、紅斑・メラニンインデックスメータによる EI

と MI も同じ原理である。

#### 3-2-3. RGB 輝度データ

画像解析法で RGB 輝度データを特定のパラメータに変換した場合は明記する。HSI 系や  $L^*a^*b^*$  系などの表色系に変換して、その明度値をシミの指標とした場合は、顔面の赤みの変化による影響を無視できない場合は、対象とするシミ部位と周囲正常部位の差分をパラメータとすることが望ましい。MI を示す画像へ変換する場合は、画像の明るさが常に一定なら、 $[255 - \log(R \text{ 輝度}) \times 255 / \log(255)]$  で可能である (参考文献 5 の変法)。シミ面積を計測するシステムの場合は、シミ抽出のためのアルゴリズムと判別の閾値を明記する。

#### 参考文献

- 1) Feather, J. W., et al.: A portable reflectometer for the rapid quantification of cutaneous haemoglobin and melanin. *Phys. Med. Biol.*, 33: 711-722, 1988.
- 2) Dawson, J. B., et al.: A theoretical and experimental study of light absorption and scattering by *in vivo* skin. *Phys. Med. Biol.*, 25: 695-709, 1980.
- 3) Kollias, N., Baqer, A.: Spectroscopic characteristics of human melanin *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.*, 85: 38-42, 1985.
- 4) Diffey, B. L., et al.: A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. *Br. J. Dermatol.*, 111: 663-72, 1984.
- 5) Takiwaki, H., et al.: Quantification of erythema and pigmentation using a videomicroscope and a computer. *Br. J. Dermatol.*, 131: 85-92, 1994.