

Table of contents

Cosmeceutical Combinations 1
 An Editorial Supervisor's Comment 8

Vol.04

MARUHO DERMA REPORT

マルホデルマレポートのバックナンバーは下記URLからご覧になれます
<http://www.maruho.co.jp/medical/>

Cosmeceutical Combinations

Evidence, experience guide dermatologists' choices

While dermatologists debate the efficacy of some popular cosmeceutical^{注1} ingredients, consumers' appetites for these products continue to grow.

"Cosmeceuticals are hot," says Wendy E. Roberts, MD, a Rancho Mirage, California-based dermatologist in private practice. And despite the worldwide economic slowdown, she adds, "Everyone wants to try to do something noninvasive" to improve their appearance. While many cosmeceutical products in the past offered little more than "voodoo," she notes, the word is out that cosmeceutical products work. "People are looking for the best products to maintain or improve their skin until they can perhaps afford more invasive procedures," says Dr. Roberts.

According to the Cleveland, Ohio-based healthcare consultancy Freedomia Group, Inc., the \$5.8 billion U.S. cosmeceutical market will grow 7.4% annually through 2012, "driven by an aging population seeking to maintain the appearance of youth." The company predicts that antioxidants will remain the largest chemical category, while botanicals and enzymes also will remain popular.

Creating winning treatment combinations

With an ever-expanding number of cosmeceutical ingredients and formulations, experts agree that maximizing the efficacy of cosmeceuticals requires using them in combination—with each other, and with physical modalities whenever possible.

Supplementing medical treatments with cosmeceuticals

Joel Schlessinger, MD, a board-certified dermatologist and past president of the American Society of Cosmetic Dermatology and Aesthetic Surgery, uses cosmeceuticals to fill niches in his practice where prescriptions aren't available.

"I frequently tailor a regimen to the particular needs of my patients, and I supplement medical treatments for acne or pigmentation with the exact cosmeceutical they need. Additionally, I may reach for a cosmeceutical such as aluminum chloride plus salicylic acid gel, a treatment for hyperhidrosis, when patients present with that complaint, rather than encouraging the use of Botulinum toxin type A injection."

注1：機能性（薬用）化粧品は日本の薬事法では医薬部外品に分類されます。また、現在米国にて販売されている機能性化粧品には、日本では医薬部外品以外に化粧品、医薬品の範疇になると考えられるものもあります。

機能性化粧品（コスメシューティカル）の組み合わせ

エビデンスと経験に基づいて機能性化粧品を選択

皮膚科医は機能性化粧品^{注1}に関する一般的な成分の有効性を議論している一方、消費者の欲求は増え続けている。

カリフォルニア州ランチョミラージュで開業している皮膚科医 Wendy E. Roberts 氏は「機能性化粧品は非常に人気があります」と語る。世界的な不況にもかかわらず、非侵襲的な美容法を誰もが求めているという。今までの機能性化粧品の効果は「おまじない」程度のものが多かったが、それでも機能性化粧品の効果の評判は広まっている。「おそらく人々は侵襲的な治療法を試す経済的余裕がないので、肌を若々しく保つ製品や、肌の状態を改善する最も優秀な製品を探しているのです」。

ヘルスケア・コンサルタント会社 Freedomia Group, Inc. (オハイオ州クリーブランド) は、米国の機能性化粧品市場は現在 58 億ドル規模であるが「若々しさを保ちたいと願う高齢者層に牽引され」、2012 年までに年率 7.4% で成長すると予測している。さらに同社の見込みでは、抗酸化物質が有効成分の最大のカテゴリーであるのは現在と同様で、植物性成分や酵素の人気もまだ続くという。

効果の高い組み合わせ

機能性化粧品の成分や処方は増える一方であるが、機能性化粧品の効果を最大限に引き出すには併用が重要だ、と専門家は口を揃える。製品同士の併用はもちろん、可能な場合は機能性化粧品と物理療法との併用も必要である

医学的治療を機能性化粧品で補う

皮膚科認定医であり、American Society of Cosmetic Dermatology and Aesthetic Surgery の元会長である Joel Schlessinger 氏は、診療現場において、処方薬では対応できない分野に機能性化粧品を利用している。

「私は、患者ニーズに応えるため、個別に治療法を示すことがよくあります。また、ざ瘡や色素沈着の医学的治療を補うため、患者のニーズに合った機能性化粧品を使用します。多汗症で悩む患者に対しては、A 型ボツリヌス毒素製剤注入や痛みを伴う外科手術よりも、アルミニウム塩化物 + サリチル酸のゲルのような、多汗症治療用の機能性化粧品を提示することもあります」。

tions or painful surgery. There are so many ways in which cosmeceuticals can enhance our patients' experiences and treatments," says Dr. Schlessinger, who is also CEO of LovelySkin.com.

Keeping selections simple

"In this era of noninvasive procedures, the people who get the best results are those who—in addition to undergoing these procedures—have a good topical regimen at home," says Heidi A. Waldorf, MD, director of laser and cosmetic dermatology at Mount Sinai School of Medicine in New York.

"My strategy for cosmeceuticals," says Dr. Waldorf, "is to keep things simple and maximize the effects with a minimum application of products. Unfortunately, when people go to cosmetic counters, they're often sold a 12-step program. There's no need to put that much on."

For morning use, Dr. Waldorf typically recommends a topical antioxidant, plus a sunblock and moisturizer in one. "That way, the patient can apply just two products before makeup," she says.

One ingredient, multiple purposes

"Aging is a multifactorial process," adds Josie Norine, associate director of product development and medical education with SkinMedica. Combination products, she says, provide more bang for consumers' bucks. And as the cosmeceutical market continues to mature, "Consumers are looking for sophistication not only in science, but also in ingredients and overall product function," she adds.

SIDEBAR 1

Do Cosmeceuticals Penetrate the Skin Deeply Enough?

The debate continues in regard to the ability of some cosmeceutical agents to penetrate the skin. Hilary Baldwin, MD, vice chair and associate professor of dermatology at State University of New York Downstate, says that with collagen, elastin, and growth factors, "Active-ingredient molecules are too big to penetrate the epidermis. So putting them on the outside of the skin won't be particularly helpful."

With proteins and growth factors, counters Josie Norine, associate director of product development and medical education for SkinMedica, "There are many documented theories and clinical studies regarding how large molecules can impact the skin." Depending on particle size, she explains, these ingredients might enter through hair follicles or sweat glands. "Chemical penetration enhancers can alter the lipid barrier," she adds, while high concentrations of active ingredients also can improve their probability of penetration. She points out that proteins and growth factors "Only need to penetrate into the superficial epidermis to initiate a communication cascade. The keratinocytes then start signaling the lower skin layers."

Simultaneously, physicians and patients seek multiple effects from a single ingredient, says Dr. Roberts. "The more problems that one cosmeceutical ingredient can target, the easier it is on the patient and the pocketbook. Vitamin C, tretinoin, and salicylic acid all have multiple purposes," she notes.

Going Natural—Is It Better?

Among cosmeceuticals, botanical agents represent the most popular category, Dr. Roberts says. "Everyone is looking for natural or botanical products that provide efficacy. This gives rise to the whole arena of phytomedicine—herbs with medicinal properties that affect pigmen-

患者のニーズに応え、よりよい治療を行うために、機能性化粧品はさまざまな方法で利用できます」と LovelySkin.com の CEO ※でもある Schlessinger 氏は語る。 ※ CEO : Chief Executive Officer

選択する製品は少なく

「この非侵襲的治療の時代において、最良の結果を得ているのは、非侵襲的治療に加えて自宅で良質の外用療法を実践している人々です」と語るのは、Mount Sinai 医科大学（ニューヨーク）レーザー・美容皮膚科部長の Heidi A. Waldorf 氏。

「私は、機能性化粧品については、最小限の使用で最大の効果を得る方針で使用しています。化粧品カウンターでは 12 ステップもある製品を売りつけたりしていますが、それほど多くのものは必要ありません」。

Waldorf 氏は通常、朝は抗酸化成分の外用剤に保湿成分入りのサンスクリーンをプラスする方法を推奨している。「この方法であれば、患者は化粧品前に 2 種類の製品を使用するだけで済みます」。

多目的に使える成分

「加齢は多くの要因を含んでいるプロセスです」と SkinMedica 社の商品開発・医学教育副部長の Josie Norine 氏は語る。したがって製品を併用することは、その出費に見合うだけの価値があるという。機能性化粧品市場の成熟に伴い、「消費者は科学的な裏付けだけでなく、成分や製品全体の機能性の高さも求めています」。

補足 1

機能性化粧品は皮膚深部まで浸透するのか？

機能性化粧品の成分の皮膚浸透性については、議論のあるところである。コラーゲン、エラスチン、成長因子に関しては「活性成分の分子が大きすぎて表皮を透過しません。ですから皮膚の外側からこの成分を塗布しても効果はないでしょう」とニューヨーク州立大学ダウンステート医療センター皮膚科准教授である Hilary Baldwin 氏は述べている。

これに対し、たんぱく質や成長因子について「巨大分子が皮膚に及ぼし得る影響について、多くの理論や臨床試験があります」と SkinMedica 社の商品開発・医学教育副部長である Josie Norine 氏は反論する。同氏の説明によれば、分子サイズにもよるが、こうした成分は毛穴や汗腺から浸透できるという。「化学的浸透促進剤で脂質バリアを変化させることが可能ですし、活性成分を高濃度で使用することで浸透の可能性を高めることもできます」。さらにたんぱく質や成長因子は「表皮外層に浸透するだけで信号伝達カスケードを惹起し、ケラチノサイトが皮膚下層への信号伝達を開始するのです」と同氏は指摘する。

同時に、医師、患者ともに複数の効果を有する成分を求めていると言う。「1つの成分でより多くの問題に対処できるようになれば、患者にとっても患者の財布にとっても有難いことなのです。ビタミンC、トレチノイン、サリチル酸などはすべて多目的に使える成分です」と Roberts 氏は語る。

天然であることは良いことか？

機能性化粧品の成分カテゴリーで最も人気が高いのが植物性成分である、と Roberts 氏は言う。「誰もが効果のある天然植物性製品を求めています。ここから、色素沈着や発赤、老化の徴候に対して薬効のあるハーブ類などを指す、植物性医薬品という

tation, redness, and signs of aging,” she explains.

“The trend toward natural ingredients is occurring in many countries,” says Leslie S. Baumann, MD, professor of dermatology at the University of Miami in Florida. “The big question remains—is natural better? It depends on your skin type and the ingredients involved,” she says.

Dr. Baumann says dry skin requires linoleic acid to prevent transepidermal water loss. (Please see sidebar three for more information on Dr. Baumann’s system for analyzing skin types.) Because the body cannot make linoleic acid, it must be supplied topically or dietarily. Sources of linoleic acid include corn, cottonseed, soybean oils, okra, cocoa butter, and milk produced by grain-fed cows, she says.

SIDEBAR 2

Where Are All the Clinical Studies for Cosmeceuticals?

The challenge in evaluating the efficacy of cosmeceuticals is that “There’s not a whole lot of science behind any cosmeceuticals. Most of them use *in vitro* science that makes them look good. But the problem lies in translating it into *in vivo* studies,” explains Hilary Baldwin, MD. In this regard, she says, “We’re not expecting miracles from these products. Demonstrating efficacy requires huge split-face trials with many patients over a very long time. But the small companies that manufacture cosmeceuticals can’t afford to do that.”

Joel Schlessinger, MD, a board-certified dermatologist and past president of the American Society of Cosmetic Dermatology and Aesthetic Surgery, adds, “The problem in the United States at least is that cosmeceuticals can’t claim too much, or the FDA will insist they undergo expensive testing to substantiate that claim. Many times, the testing would outweigh any potential profit from advertising that claim. This is the reason that many companies skirt the issue of testing or limit their claims significantly.”

Having peer-reviewed studies is always desirable, says Wendy E. Roberts, MD, a Rancho Mirage, California–based dermatologist in private practice, “But we don’t let the lack of studies stop us from looking for results.”

Caution: Sensitive Skin

Dr. Baumann adds that “Colloidal oatmeal has long been known to soothe irritated, eczematous skin. Mushroom extract, cucumber, feverfew, chamomile, and calendula [marigold extract] also have anti-inflammatory properties,” she says. But she cautions that patients who are allergic to ragweed may also be allergic to calendula, feverfew, and chamomile.

Dr. Roberts adds that when prescribing topical botanicals for Asian patients, dermatologists must be aware that these patients experience atopic and contact dermatitis and eczema more often than lighter-skinned patients do.

Peptides and Growth Factors

Peptides represent the second-most popular category of cosmeceuticals, says Dr. Roberts.

•Signal peptides—which are said to increase collagen synthesis—

分野が生まれました」と Roberts 氏は説明する。

「天然成分志向は多くの国で見られます。しかし、天然であることは本当に良いことなのか、という大きな疑問があります。その答えは、使う人の肌タイプによっても成分によっても変わってきます」と指摘するのは、マイアミ大学（フロリダ州）皮膚科学教授の Leslie S. Baumann 氏。

乾燥肌には経表皮水分蒸散を防ぐためにリノール酸が必要だ、と Baumann 氏は述べている (Baumann 氏のスキントップ分析システムについては補足 3 を参照)。リノール酸は体内では産生されないため、外用または食事から補充しなければならない。リノール酸の供給源としては、コーン油、綿実油、大豆油、オクラ、カカオバター、そして穀物飼育牛の牛乳などがある、と同氏は語る。

補足 2

機能性化粧品の臨床試験は実施されているのか？

機能性化粧品の有効性を評価する上での問題点を Hilary Baldwin 氏はこう説明している。「機能性化粧品には十分な科学的裏付けがありません。大多数の製品は体裁を整えるために *in vitro* 研究を行っています。しかし、その結果を *in vivo* 研究にあてはめて解釈している点は問題があります。誰も機能性化粧品に奇跡を期待してはおりません。有効性を立証するには、非常に長期にわたる多数の患者を対象にした大規模な左右比較試験が必要です。機能性化粧品を製造する小規模の企業は、そのような試験を行う経済的余裕がないのです」。

さらに、「米国の問題点は、機能性化粧品の効能をあまり宣伝できないところにあります。宣伝すれば、FDA はその効能を実証するために、高額な予算が必要な試験を実施するように要求します。多くの場合、宣伝で得られる潜在的利益よりも、これらの試験にかかる費用の方が高額になります。このため多くの企業は試験を避け、効能の宣伝を大幅に自制するのです」と皮膚科認定医であり、American Society of Cosmetic Dermatology and Aesthetic Surgery の元会長 Joel Schlessinger 氏は付け加える。

カリフォルニア州ランチョミラージュで開業している皮膚科医 Wendy E. Roberts 氏は、「専門家により検証された研究が望ましいのですが、研究が不十分な状況であっても、われわれは成果を求めてしまうのです」と語る。

警告：敏感肌

さらに、「コロイド状のオートミールには皮膚の刺激症状や湿疹を緩和する働きがあることが以前から知られています。マッシュルームエキス、きゅうり、フィーバーフュー（夏白菊）、カモミール、カレンデュラ（マリーゴールドエキス）にも抗炎症作用があります。ただし、ブタクサにアレルギーのある患者は、カレンデュラ、フィーバーフュー、カモミールにもアレルギーがあることがある、と同氏は警告する。

また、アジア人患者に植物性成分を外用処方する場合、アトピー、接触性皮膚炎、湿疹が白人患者よりも多いことに留意しなければならない、と Roberts 氏は補足している。

ペプチドと成長因子

機能性化粧品の成分カテゴリーで 2 番目に人気が高いのはペプチドです、と Roberts 氏は語る。

•シグナルペプチドはコラーゲン合成を促すと言われている成

are the most commonly used cosmeceutical peptide, notes Dr. Roberts. In particular, she says, Matrixyl (PAL-pentapeptide) is available in popular cosmeceutical formulations.

•Neurotransmitter peptides such as acetyl hexapeptide are said to offer botulinum toxin-like effects through temporary muscle paralysis. However, Dr. Roberts notes, an Allergan-sponsored study of one peptide-based product found no efficacy. Dr. Waldorf adds that most neurotransmitter-inhibiting peptide products can't penetrate the skin well. "But observational reports say that neurotransmitter-inhibiting peptides provide some efficacy. Therefore, we need independent studies to clinically test these products," says Dr. Roberts. For now, she prescribes argiriline, which diminishes wrinkles for some patients.

SIDEBAR 3 Help Your Patients Know Their Skin Type

Choosing the right cosmeceuticals for each patient requires correctly identifying the patient's skin type, says Leslie S. Baumann, MD, professor of dermatology at the University of Miami. She has devised a skin-typing system that uses a validated questionnaire, along with a sebum meter, to assess skin parameters:

1. Oily versus dry Dr. Baumann says that 80% of the time, the sebum meter proves people's perceptions incorrect as to whether their skin is oily or dry. For oily skin, choose gels or serums. For dry skin, choose lotions or creams.

2. Sensitive versus not sensitive Here, Dr. Baumann has identified four types of sensitivity: acne, rosacea, burning/stinging, and contact dermatitis. "One thing that all four types of sensitive skin have in common is inflammation. So anti-inflammatory ingredients are key," she says.

3. Pigmentation "For patients who have pigmentation issues," says Dr. Baumann, "look for two categories of ingredients: tyrosinase inhibitors—mulberry extract, bearberry extract, kojic acid, vitamin C, and hydroquinone, if available—and ones that inhibit the transfer of melanin into the skin cells—soy and niacinamide."

4. Wrinkles Dr. Baumann divides this parameter into products that treat existing wrinkles and products that prevent wrinkles. To decrease existing wrinkles, retinoids are the only product category that has been proven to work. For preventing wrinkles, she recommends antioxidants.

"One must take into account all four of these parameters before picking a product," says Dr. Baumann. For instance, a patient with a tendency to wrinkle and with oily skin that's pigmented but not overly sensitive would do well with a serum that contains vitamin C.

On the other hand, she says, a patient with dry skin that's prone to stinging would require a barrier-repair product such as a non-foaming moisturizer, plus an anti-inflammatory cream.

Growth factors are available in products such as Bio-Serum Bio-restorative Serum (Processed Skin Cell Proteins/PSP®, NeoCutis) and Tissue Nutrient Solution (TNS) Essential Serum® (SkinMedica).

Introduced in 2008, TNS Essential Serum® has been highly successful, largely because it provides multiple functions in a single

分で、機能性化粧品に最も多く使用される。特にマトリキシル (PAL-ペンタペプチド) が人気製品に使用されている。

•神経伝達ペプチドにはアセチルヘキサペプチドなどがあり、一時的に、筋麻痺を起こすボツリヌス毒素に似た効果を発揮すると言われていた。しかし Roberts 氏によれば、Allergan 社が依頼した試験で、ペプチド系製品の有効性は認められなかった。これは神経伝達阻害ペプチド製品のほとんどは皮膚を通過できないためだという。「ただし観察レポートでは、神経伝達阻害ペプチドにはある程度の効果が認められています。したがって、こうした製品を臨床的に検討するには、企業から独立した研究が求められます」と Roberts 氏は述べている。現在 Roberts 氏は、一部の患者にしわを減少させる効果があるアルジルリンを処方している。

補足 3 患者のスキントイプを特定する

患者に合う機能性化粧品を選ぶためには、患者の肌タイプを正確に特定することが必要だ、とマイアミ大学皮膚科学教授の Leslie S. Baumann 氏は語る。同氏は、すでに検証されている質問と、皮脂測定器を用いる肌タイプ分類システムを考案した。このシステムでは以下の項目で肌を評価している。

1. オイリー肌か乾燥肌か Baumann 氏によれば、オイリー肌か乾燥肌かについての人の認識と、皮脂測定器の結果が一致しない確率は 80% にのぼる。オイリー肌の人はジェルかセラムを、乾燥肌の人はローションかクリームを選ぶべきである。

2. 敏感肌かそうではないか Baumann 氏は、ざ瘡、酒さ、焼けつくような痛み/刺痛、接触性皮膚炎、の 4 タイプに分類している。「4 タイプの敏感肌すべてに共通しているのが炎症です。ですから抗炎症作用のある成分を使用することが鍵となります」。

3. 色素沈着 「色素沈着の問題を抱える患者には 2 つのカテゴリーから成分を探します。1 つはチロシナーゼ阻害物質で、マルベリーエキス、ベアベリーエキス、コウジ酸、ビタミン C、ヒドロキノン (可能な場合) などです。もう 1 つは皮膚細胞内へのメラニン輸送を阻害する大豆やナイアシナムドなどです」と Baumann 氏は語る。

4. しわ Baumann 氏はできてしまったしわを治療する製品群と、しわを予防する製品群とに分ける。すでにあるしわを減らす成分として効果が立証されているのはレチノイドだけである。Baumann 氏は、しわ予防には抗酸化物質を推奨している。

「1 つの製品を選ぶ前に、上述した 4 項目すべてを検討しなければなりません」と Baumann 氏は語る。例えば、しわになりやすく色素沈着のあるオイリー肌で、それほど敏感肌でない患者には、ビタミン C 配合のセラムが効果的であろう。

一方、乾燥肌でスティンギングが起こりやすい患者には、発泡剤 (界面活性剤) を含まない保湿剤などバリア修復作用のある製品に、抗炎症作用のあるクリームをプラスする必要がある、と Baumann 氏は言う。

成長因子は Bio-Serum Bio-restorative Serum (Processed Skin Cell Proteins / PSP®, NeoCutis) や Tissue Nutrient Solution (TNS) Essential Serum® (SkinMedica) などの製品に使用されている。

TNS Essential Serum® は 2008 年に販売を開始して以来好調を維持しているが、その大きな原因は、1 つの製品に多機能性を備

product, says SkinMedica's Ms. Norine. It includes 110 physiologically balanced growth factors and a mixture of seven antioxidants, peptides and other anti-aging ingredients, which patients mix together before applying. TNS Essential Serum® has been clinically shown to improve fine lines, wrinkles, skin tone, texture, and hyperpigmentation¹, says Ms. Norine.

Antioxidants

Topical vitamins C and E act as free-radical scavengers, working in concert to reduce photodamage, says Dr. Roberts. "In aging skin, free radicals develop primarily as a result of UV exposure and smoking. Vitamins C and E stabilize these free radicals and keep them from harming the skin," she explains.

Vitamin C in particular can help patients with hyperpigmentation by evening the complexion, Dr. Roberts says. "It also promotes collagen synthesis, and it is very well tolerated by most skin types," she adds. Vitamin C is available in a wide variety of vehicles.

Vitamin B (niacinamide) helps with erythema, says Dr. Roberts, adding that in this area, many of her patients have found success with the Nia24® line (Niadyne).

Dr. Baumann notes that although no botanicals have been shown to treat wrinkles already present, "Many botanical/natural ingredients have antioxidant capabilities that may prevent wrinkles. These include lycopene (from tomatoes), ginger, oregano, turmeric (curry), green tea, white tea, coffeeberry, acai berry, and pomegranate."

Along with vitamin C, says Dr. Waldorf, "Some of my favorite antioxidants are coffeeberry, idebenone, kinetin, green tea polyphenols, and coenzyme Q10." Green tea polyphenols product also contains caffeine. "Caffeine can temporarily decrease puffiness under the eyes," she observes. Dr. Roberts adds that while coffeeberry possesses some pigmentary effects, it primarily reduces fine lines and textural irregularities.

Dr. Schlessinger believes that for the time being, at least, coffeeberry likely will serve as an additive treatment. "Coffeeberry's claim to fame is that it possesses the highest antioxidant potential of any product ever tested," he says. However, adds the Omaha, Nebraska-based dermatologist, "There are questions as to whether antioxidants are able to significantly affect wrinkles."

Collagen-stimulating properties that can help address wrinkling and texture issues have been identified in the plant-derived antioxidant ferulic acid, says Dr. Roberts. Michele Snyder, assistant vice president of global marketing for SkinCeuticals, explains that when combined with vitamins C and E, "This synergistic formulation helps prevent UV-induced erythema, free-radical formation, and cellular damage that results in premature aging and photodamage such as uneven skin tone, loss of firmness, lack of radiance, and wrinkles." At press time, SkinCeuticals was testing the ferulic acid combined with vitamins C and E, along with the company's newest antioxidant serum, in patients of color, Ms. Snyder reports. The ferulic acid combined with vitamins C and E is available in Japan and more than a dozen other countries worldwide; the antioxidant serum has not yet been launched in Japan, adds Ms. Snyder.

Controversial Skin Lightener

Hydroquinone has raised concerns within the U.S. Food and Drug Administration about its potential for causing cancer and exogenous ochronosis. The product is banned in many nations.

えていることにある、と SkinMedica 社の Norine 氏は語る。同製品は 110 種類の生理学的にバランスのとれた成長因子と 7 種類の抗酸化成分、ペプチド、その他のアンチエイジング成分の混合物からなり、使用前にこの 2 つを混ぜ合わせる。「TNS Essential Serum® は小じわやしわ、肌色、質感、色素沈着を改善する効果が臨床的に示されています」と Norine 氏は述べている¹。

抗酸化物質

「外用ビタミン C および E はフリーラジカルのスカベンジャーとして作用し、協力して光障害を軽減します。年齢を重ねた肌は、主に紫外線曝露と喫煙が原因でフリーラジカルが発生しますが、ビタミン C と E はこのフリーラジカルを安定化し、無毒化するので」と Roberts 氏は語る。

「ビタミン C には特に肌の色を整える働きがあるため、色素沈着に対して有効で、またコラーゲン合成を促します。肌質にかかわらず忍容性も非常に良好です。ビタミン C は非常に幅広い製剤で使用されています」と Roberts 氏は語る。

「ビタミン B (ナイアシンアミド) は紅斑に有効です。私の患者の多くは、Nia24® シリーズ (Niadyne) が有効でした」と Roberts 氏は言う。

「すでにできてしまったしわに有効であることが証明されている植物性成分はありませんが、植物性/天然成分の多くには抗酸化作用があり、しわ予防効果が期待できます。抗酸化作用のある原料としては、リコピン (トマト由来)、しょうが、オレガノ (ハナハッカ)、ターメリック (カレー)、緑茶、白茶、コーヒーベリー、アサイベリー、ザクロがあります」と Baumann 氏は述べる。

「ビタミン C と並んで、私がよく使う抗酸化製剤として、コーヒーベリー、イデベノン、カイネチン、緑茶ポリフェノール、コエンザイム Q10 があります。また緑茶ポリフェノール製剤にはカフェインも含まれています。カフェインは一時的に目の下の腫れを緩和します」と Waldorf 氏は言う。さらに「コーヒーベリーには色素沈着作用が多少ありますが、主に小じわや肌の質感の乱れを軽減する作用があります」と Roberts 氏は付け加える。

「現在のところ、少なくともコーヒーベリーは付加的な治療剤として利用されるでしょう。コーヒーベリーの優れた点は、現在明らかになっているどの製品よりも抗酸化作用が強い点です。ただし、抗酸化物質がしわに著しい効果があるかどうかは疑問です」とネブラスカ州オマハの皮膚科医 Schlessinger 氏は述べている。

植物由来の抗酸化成分であるフェルラ酸には、しわや肌の質感の問題を軽減しうるコラーゲン合成促進作用が認められている、と Roberts 氏は語る。「フェルラ酸にビタミン C と E を併用すると、相乗効果により、紫外線誘導性の紅斑、フリーラジカル生成、細胞障害を防ぎ、その結果生じる肌色のむらや、肌の張りやつやの低下、しわなどの早期老化症状や光障害を予防します」と SkinCeuticals 社・グローバルマーケティング部長補の Michele Snyder 氏は説明する。「SkinCeuticals 社は、有色人種の患者を対象にフェルラ酸 + ビタミン C・E 製品と、同社の最新抗酸化セラム製剤を試験しました。フェルラ酸 + ビタミン C・E 製品は日本を含めた世界 10 数カ国で販売されていますが、抗酸化セラム製剤は日本未販売です」と Snyder 氏は記者会見で述べている。

意見の分かれる美白成分

米食品医薬品局は、ハイドロキノンにがんや外因性組織褐変症を引き起こす可能性に関する懸念を表明している。この製品は多くの国で禁止されている。

“A big portion of the armamentarium for improving photodamaged skin has been taken off the table,” says Dr. Schlessinger. Conversely, he says, newer American pigment-targeting products rely increasingly on hydroquinone, not less so.

SIDEBAR 4 Helping Patients Have Successful Outcomes

For patients who start using retinoids or alphas hydroxy acids, or both, Heidi A. Waldorf, MD, director of laser and cosmetic dermatology at Mount Sinai School of Medicine, generally recommends that “less is more,” she says. She suggests that patients start by using only a pea-sized amount of product for the full face. For potentially drying products such as retinoids, she says, “Start with every other night or every third night for a week or two, then gradually increase the frequency as tolerated.”

With any at-home treatment, it is likely that the typical American patient will miss approximately 20% of prescribed doses, says Joel Schlessinger, MD, an Omaha, Nebraska-based dermatologist in private practice. On the other hand, he says, “Many of our Asian patients do exactly what we tell them.” In one case, Dr. Schlessinger says, he prescribed tretinoin and a cleansing system for an Asian patient who wanted perfect skin for his wedding overseas. Soon after, “The patient came back in with very dry skin and was concerned because his wedding was only two months off.” Fortunately, once the patient discontinued the retinoid and started using more potent moisturizers and a brief course of topical hydrocortisone, his skin began to improve immediately.

As an alternative to hydroquinone, “Kojic acid has proven to be somewhat useful as a lightening agent,” says Dr. Schlessinger. Dr. Roberts adds, however, that “There’s been some concern about hypersensitivity reactions with kojic acid,” though not among Asian or American patients.

“Soy contains small proteins that have been shown to inhibit the movement of melanin from melanocytes to keratinocytes, the other PAR-2 receptor,”² says Dr. Baumann. On the other hand, soy also contains estrogenic components that can worsen melasma, she says. One health-care company has found a way to remove the estrogenic components, leaving the small proteins behind. Although not organic, this “active soy” outperforms natural soy in treating skin pigmentation disorders, says Dr. Baumann. “Other natural ingredients for treating skin pigmentation include mulberry, bearberry, aloesin, and licorice extract,” she says.

Additional lighteners that may prove beneficial include arbutin, niacinamide, and glucosamine, experts say.

Retinoids

This category includes tretinoin and its precursors. For example, Dr. Roberts says, “Retinol has a lightening effect, as well as a collagen-stimulating effect, which has an impact on wrinkles.”

Of all cosmeceutical ingredients, prescription and nonprescription retinoids have the most scientific evidence behind them, adds Dr. Waldorf.

For patients who can’t tolerate a prescription retinoid, Dr. Waldorf suggests choosing an active retinoid alternative such as retinol or retinaldehyde. Products from manufacturers with good track records provide benefits while minimizing irritation, she says.

「光障害を受けた皮膚を改善する成分の多くが、使用可能リストから消えてしまいました。逆に、現在米国では、シミを標的とした新たな製品でハイドロキノンへの依存が高まっています」と Schlessinger 氏は述べている。

補足 4 良好な結果を得るために

Mount Sinai 医科大学レーザー・美容皮膚科部長の Heidi A. Waldorf 氏は、レチノイドまたは α ハイドロキシ酸あるいはその両者の使用を開始する患者に、「少ない使用量で高い効果を得る」よう勧めている。同氏は、使用開始時には製品の豆粒大の量を一粒だけ顔全体に使用することを推奨する。レチノイドのような乾燥を誘発する可能性のある製品については「使用開始後 1～2 週間は 2、3 日に 1 度、夜の使用から始め、その後は様子を見ながら徐々に回数を増やしていきます」と語る。

自宅治療では、典型的な米国人患者は処方量の約 80% しか使用しない傾向がある、とネブラスカ州オマハの皮膚科医である Joel Schlessinger 氏は語る。一方「アジア系患者の多くは医師の処方に従います」。例えば、Schlessinger 氏は、海外での結婚式のために肌を整えたいと希望するアジア系男性患者にトレチノインとクレンジングセットを処方した。「まもなく患者は非常に乾燥した肌で来院し、2 カ月後に迫った結婚式について心配していると言いました」。幸運にも、レチノイドの使用をやめ、さらに強力な保湿剤の使用とヒドロコルチゾンの短期間外用を開始したところ、患者の肌はすぐに改善した。

ハイドロキノンの代替としては「コウジ酸は美白成分として有効であると認められています」と同氏は語る。しかし、アジア人や米国人患者以外では「コウジ酸に対する過敏反応の懸念があります」と Roberts 氏は付け加えた。

「大豆は、メラノサイトからケラチノサイト (PAR2 受容体) へのメラニン輸送を阻害する低分子のたんぱく質を含みます²。一方、大豆にはエストロゲン様成分が含まれ、肝斑を悪化させることがあります」と Baumann 氏は語る。あるヘルスケア会社は、この低分子たんぱく質を残しつつエストロゲン様成分を除去する方法を発見した。この「アクティブソイ」はもはやオーガニックとはいえないが、皮膚の色素沈着性疾患の治療効果は天然大豆よりも高い。「色素沈着治療に用いられるその他の天然成分として、マルベリー、ベアベリー、アロエシソ、甘草エキスなどがあります」と Baumann 氏は説明する。

その他の有用な美白有効成分としては、アルブチン、ナイアシナムド、グルコサミンなどがある。

レチノイド

このカテゴリーにはトレチノインやその前駆体が含まれる。例えば「レチノールには美白効果があり、しわに有効なコラーゲン合成促進効果もあります」と Roberts 氏は語る。

「すべての機能性化粧品の成分のなかで、科学的エビデンスが最も多いのが医療用または一般用医薬品のレチノイドです」と Waldorf 氏は語る。

「医療用のレチノイドに忍容性のない患者には、活性レチノイドの代替品であるレチノールやレチンアルデヒドを推奨します」。いくつかの実績ある会社が低刺激で効果の高い製品を提供している、と Waldorf 氏は付け加える。

Sunscreen

If patients are only going to use one cosmeceutical product, says Dr. Waldorf, "Make sure it's sunscreen." More specifically, Dr. Roberts says that although intrinsic aging occurs eight to 10 years later in Fitzpatrick skin types IV and V than in lighter skin, darker skin is still vulnerable to extrinsic aging caused by UV radiation, cigarette smoking, and alcohol consumption. Darker skin, she says, shows early signs of aging through pigmentation abnormalities, including uneven pigmentation and shadowing (particularly under-eye circles).

"Especially in Asian and Hispanic skin, we also see solar lentigines, a delayed response directly related to UV exposure," says Dr. Roberts. Hence UV protection is critical in darker-skinned patients, starting in their early years to avoid problems later. "Just because you have darker skin doesn't mean you're immune to the sun's negative effects," Dr. Roberts says. In fact, she says, in Asian skin, sun exposure can lead to formation of lesions, including Hori's macules and seborrheic keratoses.

Salicylic Acid

"For acne in skin of color," says Dr. Roberts, "my number-one product is salicylic acid." Treating acne in skin of color assumes extra importance because acne lesions are the top cause of postinflammatory hyperpigmentation (PIH) in these patients, she says. Even if dermatologists can't cure acne lesions to avoid PIH completely, she notes, "Salicylic acid is a keratolytic agent that actually removes the corneocytes, along with melanin on the skin's surface. So it not only works against acne, but also serves as a skin lightener."

More Combinations and Choices

Going forward, says Dr. Roberts, "We'll see more combinations of ingredients, soy being one of them, particularly to replace hydroquinone." The combination approach also will help manufacturers produce more potent antiaging products, she says.

SIDEBAR 5 Proven Product for Growing Eyelashes

While most cosmeceuticals recommended by dermatologists target the skin, one expert says physicians shouldn't overlook the market for products that promote longer, thicker lashes.

"Over the past two years, probably the most exciting arena for growth in cosmeceuticals has been the eyelash growth product lines," says Joel Schlessinger, MD, an Omaha, Nebraska-based dermatologist and cosmetic surgeon.

Within this market, bimatoprost represents the first prescription product approved by the U.S. Food and Drug Administration for treating eyelash hypotrichosis. Bimatoprost first earned FDA approval in 2001 as a treatment for glaucoma. "Coincidentally," Dr. Schlessinger says, "bimatoprost was also noted for promoting eyelash growth." After completing the necessary research, bimatoprost was secured this indication in December 2008.

With bimatoprost, it takes about 2 months for patients to see results, with maximum benefits occurring in 16 weeks, according to a manufacture press release.

Dr. Waldorf says the future also will include increasing numbers of mainstream drugstore brands that will compete with department store brands. "Mainstream brands are providing good-quality products for less money," she notes.

サンスクリーン

「もし患者が機能性化粧品を1種類だけ使用するのであれば、まずサンスクリーン剤です」とWaldorf氏は語る。Roberts氏によれば、Fitzpatrickの肌タイプ分類のIVとVでは、明るい肌タイプよりも内因性老化の進行が8～10年遅いが、濃いめの肌でも紫外線、喫煙、アルコール摂取などの外因性の老化因子には脆弱であり、肌色のむらやくすみ（特に目の下の隈）など、色素沈着異常による老化の初期徴候がみられるという。

「特にアジア系やヒスパニック系の肌には、紫外線曝露による直接的な遅延反応である日光（性）黒子もみられます」とRoberts氏は語る。したがって、肌色が濃いめの患者にとって、後になって問題が生じるのを回避するため、若年時から紫外線対策を行っておくことが非常に重要となる。「肌色が濃いめだからといって日光の有害作用を免れるわけではありません。実際にアジア系の皮膚では、日光曝露によって堀の報告した両側性太田母斑様色素斑や脂漏性角化症などの病変が生じることがあります」。

サリチル酸

「有色人種の皮膚のざ瘡には、サリチル酸が最も有効だと私は考えます。有色人種では、炎症後色素沈着症（PIH）の原因としてざ瘡が最も多いため、ざ瘡治療が特に重要なのです」とRoberts氏は語る。ざ瘡を適切に治療できず、PIHを完全に回避することができなかったとしても、「サリチル酸は皮膚表面のメラニンとともに角質細胞を除去する角質溶解薬なので、サリチル酸はざ瘡に効果があるだけでなく、美白成分としても有効なのです」。

その他の組み合わせと選択

さらに「その他の成分の組み合わせも考えられます。特にハイドロキノンに代わるものとして大豆が有望です。組み合わせを変えることで、メーカーはさらに強力なアンチエイジング製品を生み出すことができるでしょう」とRoberts氏は語る。

補足5 まつげの成長を促す承認薬

皮膚科医が推奨する機能性化粧品のほとんどは、皮膚を標的にしているが、まつげを長く太くする作用のある製品の市場を見逃すべきではない、とある専門家は語る。

「この2年で最も成長著しい機能性化粧品分野はまつげ育毛剤のシリーズです」と、ネブラスカ州オマハの皮膚科医であり美容整形外科医でもあるJoel Schlessinger氏は述べている。

この市場では、ビマトプロストがまつげ貧毛症治療薬として米食品医薬品局（FDA）に承認された最初の処方薬となる。もともとビマトプロストは2001年に緑内障の治療薬としてFDAの承認を得た。「偶然にも、ビマトプロストがまつげの成長を促進することが注目されたのです」とSchlessinger氏は言う。必要な試験を終了した後、2008年12月、この適応症で承認を得た。

ビマトプロスト製品は2ヵ月ほどの使用で効果が得られ、16週間続ければ最大効果を得ることができる、とメーカーの広報は発表している。

Waldorf氏は、将来的には百貨店ブランドと競合するドラッグストア系の手ブランドが増えるだろうと予測する。「大手ブランドが良質の製品を安価で提供し始めています」。

Simultaneously, the U.S. market is experiencing an explosion of physician-dispensed and over-the-counter kits that target acne and, more recently, rosacea, Dr. Schlessinger observes. For rosacea, one kit includes metronidazole, a gentle cleanser, a hydrating complexioned corrector, and (sold separately) an SPF 30 sunscreen. The success of a popular acne kit, he says, has spawned a host of imitators, most involving benzoyl peroxide or salicylic acid. "One of the most useful of these comparators in the cosmeceutical arena is the CLENZiderm MD® system (Obagi). It includes a solubilized benzoyl peroxide plus a cleanser, and, if needed, a moisturizer [for dry skin] or Pore Therapy [for oily skin]," Dr. Schlessinger says.

Whatever the future holds, explains Hilary Baldwin, MD, vice chair and associate professor of dermatology at State University of New York Downstate in Brooklyn, "Dermatologists must be well-versed in cosmeceutical products. Our patients are going to use them whether we believe in them or not. So we'd better decide which ones at least stand a medical chance of doing something."

References

- 1.Mehta RC, Smith SR, Grove GL, et al. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J Drugs Dermatol.* 2008 Sep;7(9):864-871.
- 2.Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol.* 2007 Sep;6(9):917-922.

Schlessinger 氏によれば、米国ではざ瘡治療のための医療用医薬品および一般用医薬品のキット、さらに最近では、酒さ治療用のキットの需要が拡大しつつあるという。酒さ治療用のキットは、メトロナイダゾール、マイルドな洗顔料、保湿し肌の色を整える製品、さらに SPF30 のサンスクリーン (別売り) のセットのものがある。さらに、ざ瘡用キットが人気商品となったため、過酸化ベンゾイルやサリチル酸を配合した類似製品が次々に生まれているという。「こうした機能性化粧品分野の競合品の中で特に有用なものとして、CLENZiderm MD® システム (Obagi) があります。これは可溶化した過酸化ベンゾイルと洗顔料のセットで、オプションとして保湿剤 (乾燥肌用) または毛穴治療剤 (オイリー肌用) があります」。

「いずれにしても今後、皮膚科医は機能性化粧品に精通していかなければなりません。皮膚科医が機能性化粧品の正当性についてどのように考えようと、患者は機能性化粧品を利用します。ですから医学的に有望であるのはどの製品かだけでも見極めておくべきです」とニューヨーク州立大学ダウンステート医療センター (ブルックリン) の皮膚科准教授である Hilary Baldwin 氏は述べている。

参考文献

- 1.Mehta RC, Smith SR, Grove GL, et al. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J Drugs Dermatol.* 2008 Sep;7(9):864-871.
- 2.Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol.* 2007 Sep;6(9):917-922.

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない医薬部外品、化粧品、薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

An Editorial Supervisor's Comment

東京女子医科大学 皮膚科学教室 准教授 林 伸和 先生

今回は、機能性化粧品に関する特集です。有効成分を配合したいわゆる機能性化粧品は、アメリカでも大きな市場となっているようです。米国では、様々な抗酸化作用のある植物由来の抽出物が用いられていることに驚きました。

一方で、機能性化粧品の科学的根拠には問題もあるようです。SIDEBAR 1 では、高分子量の物質は皮膚の深部まで浸透しないことを取り上げています。コラーゲンの外用や経口摂取は、保湿作用や食品としての価値はあっても、そのままの形で真皮に運ばれて真皮内のコラーゲンとなることはありません。科学的に正確な情報を患者に提供する重要性を再確認しました。また、SIDEBAR 2 にあるように米国の化粧品業界でも臨床試験のコストが問題となっているようです。日本では、機能性化粧品の分野を確立させるため、日本化粧品学会が化粧品機能評価法ガイドラインを作成し、しわ、シミ、サンスクリーンに関する評価方法を提示しています。ダイエット食品

や美肌効果を訴える化粧品の宣伝で、経験例を示して、効果には個人差があるとするものがありますが、科学的な有効性を示すものではありません。皮膚科医が臨床試験の結果を重視することで、臨床試験の実施が促進され、少しでも効果のある機能性化粧品が開発されることを望みます。

最後にハイドロキノンについて説明を加えておきます。ハイドロキノンによる組織褐変症 (exogenous ochronosis) は、5%以上の高濃度のハイドロキノンで生じており、症例のほとんどが黒人です。日本で通常入手できるハイドロキノンは5%以下であり、日本での副作用の報告はありません。本レポート前号 (MARUHO DERMA REPORT Vol.3) の色素沈着症のところ詳しく記載されていますが、他の美白剤に比べると、ハイドロキノンの効果は高く、皮膚科医の指導のもとでの適切な使用が望まれます。

Member of editorial board:

照井 正
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和
東京女子医科大学 皮膚科 准教授

鳥居秀嗣
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

Co-Chairmen:

Alan B. Fleischer, Jr., M.D.
Professor and Chair of
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.
Professor of Dermatology,
Pathology, and Public Health
Sciences

Wake Forest University
School of Medicine
Medical Center Blvd.
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA INTERNATIONAL

Executive Editor:
Peter Sonnenreich
Contributing Editor: John Jesitus
Art Director: Tara Hager
MARUHO DERMA REPORT™
is produced by Kikaku America
International. This publication
may be reproduced in whole or
in part.

To initiate or discontinue
MARUHO DERMA REPORT™
subscription, contact:
Kikaku America International
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517
Washington, D.C. 20037
Ph: (202) 338-8256
Fax: (202) 337-3496
info@maruhodermareport.com

©2009 Maruho Co., Ltd.