

健康成人女性を対象としたカンナビジオールの
皮膚への安全性を評価する皮膚刺激性試験内田直樹^{*1*2} 町野英弥^{*1} 肥田典子^{*1*2} 山崎太義^{*1*2} 龍家圭^{*1*2}
三邊武彦^{*1*2} 水上拓也^{*1*2} 竹ノ下祥子^{*1*2}

1. はじめに

麻の含有する有効成分は総称して「カンナビノイド」と呼ばれている。テトラヒドロカンナビノール (THC) もカンナビノイドに分類される成分であるが、THC は精神作用を起こすことから乱用、依存、耐性を生じる危険性がある麻薬に分類されている。

一方、大麻は米国をはじめ海外の様々な国・地域において医療用として使われており、世界保健機構 (WHO) からも安全性が発表されている。カンナビノイド類の1つであるカンナビジオール (CBD) は THC で認められる強い精神作用を発現せず、その有用性について多くの研究が行われている¹⁾²⁾。現在、CBD は欧米を中心に広く医療応用の可能性が検討されるとともに、健康食品、化粧品などの原料としても利用されている。

我が国においては、CBD を原料として含有する食品、化粧品がネットを中心として広く販売されているが、それらの商品中に THC などの麻薬成分を含む可能性があるため、安易な購入は利用者の健康被害発生リスクにつながることから、販売者 (輸入者など) は、商品内の

成分管理を厳格に行うことが求められている。

一般社団法人日本化粧品協会³⁾は、厚生労働省担当部局による大麻、麻薬及び向精神薬などの流通監視活動の一助となる資料の提供を行い、もってその活動に協力するため、カンナビノイド類を含有する商品について、違法薬物含有の有無の分析並びに調査を行っている⁴⁾。

当該協会の調査においては、カンナビノイド類を含有する商品の成分などに対する法規制への適合については調査可能であるが、適合商品を購入者が使用する状況においての安全性調査は実施不可能である。CBD 含有商品には、食品として供する商品に加え、皮膚に塗布することで皮膚の炎症などへの効果を報告するものがある⁵⁾。近年、皮膚への適用商品が増加する一方で、皮膚への安全性を検証した調査は海外においても報告されていない。

今回、CBD の皮膚安全性を評価するため、当該商品の購入層として想定される健康成人女性を対象に、流通している CBD 関連商品が含有する CBD 濃度による皮膚刺激性試験 (パッチ試験) を計画するに至った。

2. 研究方法

2-1. 研究対象者 組み入れ基準

パッチ除去 24 時間後の観察完了例として健康成人女性 10 名を研究対象者に設定した。組み入れの基準 (選択基準) は下記とした。

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下の女性
- 2) 同意能力があり試験参加中の遵守事項を守り、本試験実施計画書に定められた事前検査を受け、自覚症状などの申告ができる者
- 3) 塗布予定部位に皮膚炎及び湿疹などの皮膚疾患のない者
- 4) 絆創膏などによるかぶれ、金属、化粧品または家庭用品などによる接触皮膚炎の既往歴のない者
- 5) 健診時の BMI (Body Mass Index) が 18.5 以上 30.0 以下 (小数点第 2 位を四捨五入) の者
- 6) 本試験実施計画書に定められた事前検査において、

"Skin irritation patch test to evaluate skin safety of Cannabidiol (CBD) in healthy Female subjects"

^{*1*2} Naoki Uchida, ^{*1} Hanami Machino, ^{*1*2} Noriko Hida,
^{*1*2} Taigi Yamazaki, ^{*1*2} Kakei Ryu, ^{*1*2} Takehiko Sambe,
^{*1*2} Takuya Mizukami, ^{*1*2} Sachiko Takenoshita

^{*1} Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University, 昭和大学 医学部薬理学講座臨床薬理学部門

^{*2} Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Showa University, 昭和大学 臨床薬理研究所

^{*1-1*2} 〒 157-8577 東京都世田谷区北烏山 6-11-11

本論文に対する問合せ先

昭和大学 医学部薬理学講座臨床薬理学部門

内田直樹

TEL 03-3300-5254, E-mail: nuchida@med.showa-u.ac.jp

試験担当医師などにより本試験への参加が適格と判断された者

また、除外基準として以下を設定した。

- 1) 本試験の評価並びに安全性に影響があると考えられる既往歴（薬物乱用・依存、アルコール乱用・依存、心・肝・腎・肺・眼・血液・消化器系疾患など）を有する者
- 2) 薬剤に対するアレルギーの既往歴があるまたは特異な体質（アルコール過敏症など）のある者
- 3) 試験薬塗布前1週間以内に薬剤（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤）を使用または使用する可能性のある者
- 4) 妊婦、授乳婦
- 5) ほかの臨床試験への参加から3カ月以内の者
- 6) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の対象として不適当と判断した者

2-2. 観察・検査・調査項目及び時期

2-2-1. 調査実施時期

本研究では、合計4回の観察日（①～④）を予定し計画した（表1）。

観察日①（同意・事前調査）と観察日②（塗布日検査・試験薬塗布）は、同一日に行うことを可能とした。

2-2-2. 研究対象者の背景

以下の項目について医師による問診・診察を行い、研究対象者の背景調査を行った。

- 1) 同意取得年月日
- 2) 生年月日
- 3) 性別（女性）
- 4) 疾患の有無（ありの場合、疾患名）
- 5) 既往歴の有無（ありの場合、疾患名）

- 6) 予定される塗布日を起点として過去3カ月以内の他の治験・臨床研究への参加の有無

2-2-3. 試験薬の投与

本研究では基剤をワセリンとして調剤し、投与試験薬濃度として5種の濃度を設定した。すなわち試験薬濃度設定は、CBD 0%（CBD 0%含有ワセリン：プラセボ）、CBD 0.1%（CBD 0.1%含有ワセリン）、CBD 0.5%（CBD 0.5%含有ワセリン）、CBD 1.0%（CBD 1.0%含有ワセリン）、CBD 1.5%（CBD 1.5%含有ワセリン）とした。

試験薬の投与はパッチテスター「トリイ」を用いたパッチテストの手法にて行い、貼付部位は上腕外側とした。試験薬の投与（塗布部位）に関しては、試験薬塗布部位をそれぞれ6区分に分け、5種類の試験薬濃度並びにユニット（コットンパッド）のみの6種の投与濃度を6カ所の塗布部位に投与するパターンを事前に設定し、各被験者に対してランダムに投与パターン（A～F）を割り付けた（表2）。

試験薬の投与（パッチシート貼付）は、シート内のユニットへの試験薬調剤のパターンを研究担当医師へは開示しない二重盲検にて行った。試験薬の投与時間（貼付時間）は48時間とした。

2-2-4. 試験中の研究対象者の管理

試験中は下記の管理項目により研究対象者の管理を行った。

- 1) 制汗剤・保湿クリーム・外用薬などは試験薬塗布前日19時より試験終了まで上腕への使用を禁止
- 2) 過度のアルコール摂取は、試験薬塗布前日から試験終了まで禁止
- 3) 試験期間中を通じて発汗を伴うような香辛料を含む飲食物（香辛料の強いものなど）の摂取を禁止

表1 観察・検査・調査項目及び時期

観察・調査時期 検査・調査項目	観察日①		観察日②		観察日③		観察日④
	同意	事前調査	塗布日検査	試験薬塗布	塗布後48時間 (パッチ除去)	パッチ除去後 30分	パッチ除去後 24時間
許可時間	—	—	—	0	±2時間	±15分	±2時間
同意説明・取得	●						
被験者背景調査	●	●					
診察・問診		●	●		●	●	●
塗布部位の皮膚所見		●	●		●	●	●
試験薬塗布				●			
試験薬除去					●		
皮膚反応の評価						●	●
有害事象の観察期間							

表2 試験薬の投与濃度と投与部位のランダム割付パターン

		部位					
		①	②	③	④	⑤	⑥
パターン	A	CBD 0 %	CBD 0.1 %	CBD 0.5 %	CBD 1.0 %	CBD 1.5 %	ユニット
	B	CBD 0.1 %	CBD 0.5 %	CBD 1.0 %	CBD 1.5 %	ユニット	CBD 0 %
	C	CBD 0.5 %	CBD 1.0 %	CBD 1.5 %	ユニット	CBD 0 %	CBD 0.1 %
	D	CBD 1.0 %	CBD 1.5 %	ユニット	CBD 0 %	CBD 0.1 %	CBD 0.5 %
	E	CBD 1.5 %	ユニット	CBD 0 %	CBD 0.1 %	CBD 0.5 %	CBD 1.0 %
	F	ユニット	CBD 0 %	CBD 0.1 %	CBD 0.5 %	CBD 1.0 %	CBD 1.5 %

- 健康補助食品・サプリメントは試験期間中の服用を禁止
- 運動については、試験期間中の発汗を伴うような激しい運動を禁止
- 試験薬塗布後から試験期間中は入浴の制限はしないが、塗布部位に水、お湯がかからないよう最大限に注意してもらう
- 試験中及び試験終了後1週間以内に、何らかの異常を自覚した場合は、研究担当医師に連絡を取り、その指示に従うこととする

2-2-5. 皮膚刺激性の評価

試験薬は塗布48時間後に除去した（パッチシートを除去）。除去直後に研究責任医師もしくは分担医師は塗布部位に残存した試験薬を温水ガーゼにて清拭した。皮膚刺激性の評価は、パッチシート除去する際の一時的な紅斑の発現誘発反応が消退する試験薬除去30分後と24時間後にICDRG基準⁶⁾で評価した（表3）。

2-2-6. 安全性の評価

安全性評価のため、試験薬塗布後に発現した有害事象を調査した。調査は研究対象者への聞き取りによる自覚症状の聴取（主観的事象の調査）と、研究担当医師の診察による診察（客観的事象の調査）を行った。客観的事

象の調査は試験薬塗布前、パッチシート除去30分後、24時間後に行い、主観的事象の調査は研究期間を通じて行った。

2-3. 研究倫理的事項

本試験は、昭和大学附属烏山病院 臨床試験審査委員会において、試験実施の適否に関して倫理的、科学的及び医学的・薬学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得た（承認番号B-2021-028、承認日2021年2月15日）。また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」並びに試験実施計画書を遵守し、2021年2～3月にかけて実施した。

研究実施に先立ち研究実施計画の事前登録を国立大学附属病院長会議のデータベース（UMIN-CTR）に行った（ID：UMIN000042977）。加えて、倫理指針の指示に従い、研究終了後は研究モニタリングを行い研究が適切に実施計画書を準拠して実施されたこと並びに同意書の保管状況、試験薬の投与が割付コードに従って行われていることを確認した（モニタリング実施日2021年3月16日）。

2-4. 利益相反に関する開示

本研究は一般社団法人日本化粧品協会からの受託により昭和大学 臨床薬理研究所において実施したものである。著者個人において本論文内容に関して開示すべき利益相反はない。

3. 結果

3-1. 被験者背景

本研究は10名から文書による研究への参加の同意を取得し、同意撤回や途中の参加辞退なく10名すべてが予定した研究の観察・調査項目を完了した。組み入れられた研究対象者は健康成人女性10名（平均年齢は41.4歳、24～59歳）であった。2名の参加者（研究識別コードCBD-01、02）においては、同意説明・取得を行った

表3 皮膚刺激性の評価（ICDRG基準）

反応	グレード
反応なし	0
紅斑のみ	1
紅斑＋浸潤、丘疹	2
紅斑＋浸潤＋丘疹＋小水疱	3
大水疱	4

グレード2以上を陽性反応とする

日と異なる日程にて事前調査、塗布日検査、試験薬塗布を実施した。その他の8名（研究識別コードCBD-03以降）の症例においては観察日①、②（表1参照）は同一日に実施した。

事前調査の結果、10名全員が選択基準に合致し、除外規準への抵触がないことを確認した。

3-2. 試験薬の投与

事前調査により、研究計画への適格性が確認されたのうち、試験薬の投与割付コード表に従い調剤されたパッチシートを貼付した（試験薬の投与）。試験薬の調剤は試験薬投与並びに研究に伴う観察・評価を行う研究担当医師とは異なる薬剤師が行い、すべての症例の観察が終了するまで割付コードは開示せず、研究実施における二重盲検性を適切に維持した。

3-3. 皮膚刺激性評価の結果

各症例における投与試験薬の皮膚刺激性判定結果（ICDRG基準グレード）を表4に示す。すべての症例において、全CBD濃度並びにユニットの投与部位皮膚に刺激性による反応は認められなかった。

3-4. 有害事象の結果

CBD-01において2カ所（投与部位4番と6番）に毛嚢炎の発現をパッチ除去30分後の観察時に認め、開鍵の結果（割付コードF）投与薬物濃度はそれぞれ0.5%、1.5%であった。投与部位4番の有害事象については発症部位がユニット（コットンパッド）円周からわずかに外側に外れていたことから因果関係はないと考えた。一方投与部位6番についてはユニット（コットンパッド）中央部直下であることから因果関係は否定できないものと判断した。パッチ除去24時間後の観察において、これらの毛嚢炎の消失を確認した。なお、本有害事象が発現したユニット部位（試験薬投与範囲）において、皮膚刺激性を示す所見（皮膚反応性）は認められなかった。

め、当該ユニットの皮膚刺激性の評価グレードは「0：反応なし」とした。

4. 考察

CBDを含有する商品は多岐にわたり、その効果として経口摂取によるリラックス効果や皮膚への塗布による抗炎症作用などが謳われ、インターネットなどによる販売が盛んに行われている。CBDは麻から抽出されて生成されるが、その生成過程において精神作用を有し規制の対象となるTHCが混入する場合がある。一般社団法人日本化粧品協会は、CBD商品において規制対象成分であるTHCの混入の有無を調査し、違法性のないCBD含有商品の流通が適切に行われるための活動を行っている⁷⁾。

CBDに限らず、美容に対する効果を宣伝する商品が多く販売されているが、皮膚に対する重篤なアレルギー症状により商品が回収され、被害者の多くが販売会社を相手に訴訟を起こした事件の発生は記憶に新しい⁸⁾。CBD含有商品においては、規制対象のTHCの混入の有無など、商品の違法性の調査は可能であるが、利用者の皮膚などへの安全性は臨床試験の実施なくしては不可能である。そのため今回、一般社団法人日本化粧品協会からの依頼を受け皮膚刺激性試験（パッチテスト）を実施した。

CBD商品は高額の商品が多い。そのため購入層には比較的年齢が高い健康成人女性が多いことを考慮し、本研究も平均年齢は41.1歳の健康女性として行った。また本研究では、流通しているCBD商品においてはCBD含有量0.5%が最も多いことを勘案し、流通している大多数のCBD商品よりも低濃度の0.1%から、2倍3倍量である1.0%、1.5%までの複数濃度でパッチテスト評価を行うこととした。その結果、すべての濃度で皮膚刺激性は認められず、流通商品における最頻の濃

表4 皮膚刺激性判定結果（ICDRG基準グレード）

識別コード	0 %	0.1 %	0.5 %	1.0 %	1.5 %	ユニット
CBD-01	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-02	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-03	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-04	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-05	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-06	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-07	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-08	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-09	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
CBD-10	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表内の数値はパッチシート除去「30分後/24時間後」の評価グレードを示す

度 (0.5 %) の 3 倍 (1.5 %) の CBD 含有量までにおいては皮膚への安全性が示唆された。

CBD 商品による美容効果には個体差や利用者の心因的な印象による部分が大きく影響されるため一概に評価を述べることはできない。一方で安全性が適切な評価手法により確認されることは極めて重要なことであり、一般に広く入手可能な品目であるならば安全性の確認は必須事項である。今回、CBD の安全性が 1.5 % の含有量まで確認されたことは、CBD 商品の購入者に対して貴重な情報となると思われる。

一方で、本研究で得られた情報にはいくつかの限界や注意すべき状況がある。一点目は、今回用いた試験薬は、ワセリンを基剤として製剤した純正 CBD 製剤である。実際の化粧品などには香料などの添加物が含まれる。化粧品などに含まれる添加物の含有比率は、主成分の CBD と比較して少ないと考えられ、また薬機法上、使用が認められたものであることから、皮膚刺激性の情報が得られている添加物の使用において、直接的な問題はないと考えるが、CBD との相互作用による皮膚への影響については本研究で評価しているものではなく、無視することはできない。

2 点目は、本研究で実施したパッチテストではパッチテスト「トリイ」を用いて試験薬を塗布した。パッチシートのユニットは直径 9 mm のコットン製のパッドであるため、塗布される CBD の量並びに面積は限定的である。またパッチシートを貼付した部位も上腕である。CBD 商品の使用において想定される塗布状況は、塗布面積並びに部位ともに本研究とは大きく異なることが想定されるため、本パッチテストで得られた皮膚刺激性の

結果を過信し、安全性が独り歩きしてはならない。

CBD そのもの (純性成分) の皮膚への刺激性は少ないことは、本研究の実施状況下においては確認されたが、添加物などを含有する CBD 含有商品としての皮膚安全性に関する情報収集を引き続き行うことは重要と考える。

5. おわりに

CBD 濃度 0~1.5 % の範囲において、CBD は皮膚への反応性は観察されず、皮膚刺激性を認めなかった。

参 考 文 献

- 1) Mark A. T. Blaskovich et al., *Communications Biology*, 4, Article number 7 (2021); <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01530-y>
- 2) M. Dvorak et al., *Inflamm. Res.*, **52**(6), 238 ~ 245 (2003)
- 3) 一般社団法人日本化粧品協会 (2021 年 4 月 8 日アクセス), <https://japan-ca.jp/about/>
- 4) 一般社団法人日本化粧品協会「事業内容 監視調査 是正体制」(2021 年 4 月 8 日アクセス), <https://japan-ca.jp/contents/monitoring/#report>
- 5) B. Palmieri, C. Laurino, M. Vadalà, *Clin. Ter.*, **170**(2), e93~99 (2019); doi: 10.7417/CT.2019.2116
- 6) 高山かおる 他, 日本皮膚科学会雑誌, **130**(4), 523 ~ 567 (2020)
- 7) 一般社団法人日本化粧品協会「カンナビノイド審査委員会」(2021 年 4 月 9 日アクセス), <https://japan-ca.jp/cbd/>
- 8) 酒井信夫 他, 臨床免疫・アレルギー科, **62**(5), 492 ~ 509 (2014)

化粧品原料



食品原料

株式会社 寿 商 會

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町1-4-7 TEL.03-3279-2311 (代)
E-mail: cosme@kotobuki-shokai.co.jp