



化粧品「リフティス. リンクルクリーム」の抗シワ効果

金子 剛¹⁾ / 宮田晃史²⁾ / 小野浩之³⁾

Anti-wrinkle Effect of Cosmetic “Liftys. WRINKLE CREAM”

Takeshi KANEKO¹⁾ / Akinobu MIYATA²⁾ / Hiroyuki ONO³⁾

1) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

2) Nihonbashi M's Clinic

3) Mebius Pharmaceutical Co.,Ltd.

はじめに

皮膚は、表面からわずか数百 μm の範囲に角層・表皮・真皮という力学特性の大きく異なる層が積層している¹⁾。最も表面に存在する角層の厚さは一様ではなく、外陰部では6層、顔面は8層と薄い²⁾が、躯幹や四肢では14層、常に外力に晒される厚い掌や足の裏は50ないし100の層からなる。身体部位の行動目的に合わせて厚さが構成されており、身体の部位によって、バリア機能や保湿機能、ターンオーバーに要する時間にも大きな差がある²⁾。

顔面の表面にあらわれるシワは、大きく二つに分類される。そのうち一つは、表皮性のシワであり、これは、表皮が乾燥し変形することによって生じる¹⁾が、保湿によって改善する可能性がある¹⁾。

「リフティス. リンクルクリーム」は、肌の乾燥を防ぎ、保湿力を高めるために、パルミチン酸レチノール、マンヌロン酸シラノール、3種のヒアルロン酸を配合した、抗シワを主な目的とした化粧品である。我々は、目尻のシワの状態と角層水分量の推移を検証するために試験を実施したので、報告する。

1. 対象および方法

1-1 被験者

1-1-1 対象

一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) (東京) が株式会社アスマーク (東京) を通じて一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、試験品の使用を自ら希望する者を被験者とした。

1-1-2 選択基準

- ① 35歳以上 59歳以下の健康な女性
- ② 目尻のシワグレードが主として1~3のシワを有する者
- ③ シミ・くすみがある者
- ④ 肌に乾燥やたるみ等を有する者

1-1-3 除外基準

- ① 化粧品に対するアレルギーの既往歴のある者
- ② 妊娠中・授乳中・あるいは試験期間中にその予定のある者
- ③ ホルモン補充療法を受けている者
- ④ 被験部位に影響を与える美容医療の経験がある者

1) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) 2) 日本橋エムズクリニック 3) 株式会社メビウス製薬

Key words : リフティス. (Liftys.), シワ用クリーム (cream for wrinkle), 抗シワ (anti-wrinkle)

表1 試験品の全成分

水, トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル, グリセリン, BG, ジメチコン, ダイマージリノール酸ジ(イソステアрил/フィトステリル), ペンチレングリコール, セタノール, ステアリルアルコール, ペヘニルアルコール, フィトステロールズ, ステアリン酸グリセリル, PEG-20 フィトステロール, 水添レシチン, パルミチン酸レチノール, コーン油, アスコルビルグルコシド, ヒト遺伝子組換えオリゴペプチド-1, スフィンゴミエリン, マンニトール, カルノシン, オオアザミ果実エキス, トコフェロール, レシチン, マンヌロン酸メチルシラノール, カプロオイルテトラペプチド-3, デキストラン, トリフルオロアセチルトリペプチド-2, アセチルデカペプチド-3, 水溶性コラーゲン, ココイル加水分解コラーゲン K, 加水分解ヒアルロン酸, アセチルヒアルロン酸 Na, ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム, スクワラン, PEG-6, PEG-32, イソステアリン酸イソステアрил, 酢酸トコフェロール, (アクリル酸 Na/アクリロイルジメチルタウリン Na) コポリマー, イソヘキサデカン, ポリソルベート 80, オレイン酸ソルビタン, ヒドロキシエチルセルロース, PVP, ピロ亜硫酸 Na, クエン酸, クエン酸 Na, ペンテト酸 5Na, 香料, フェノキシエタノール
--

- ⑤ 顔に炎症や皮膚疾患がある者
- ⑥ 現在, 通院または医師の処方箋をもらっている者
- ⑦ 試験品の効果に影響を及ぼすサプリメント・医薬品を摂取している者
- ⑧ 同意取得時から遡って1カ月以内に他のヒト臨床試験に参加していた者, 試験期間中に他の臨床試験に参加の予定がある者
- ⑨ 試験総括医師が適切でないと認めた者

1-2 倫理審査委員会および同意

本試験はヘルシンキ宣言(2013年10月 フォルタレザ改訂)および、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2017年一部改正)」に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会(委員長:宝賀寿男 弁護士)の承認を得たのち, 被験者に対して同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

1-3 試験機関

本試験は, 試験実施機関を JACTA, 試験総括責任医師を宮田晃史(日本橋エムズクリニック 院長)として実施した。測定は JACTA 内検査室にて行った。

1-4 試験デザイン・試験品・試験スケジュール

1-4-1 試験デザイン

試験に関係のない割り付け担当者が無作為に割り付け, 顔面の片側を試験品使用側, もう一方を不使用側とする遮蔽試験とした。

1-4-2 試験プログラム

試験品は「リフティス. リンクルクリーム」(以

下, 試験品と記す)で, 試験品は株式会社メビウス製薬より提供された。試験品の配合成分を表1に示す。1日2回, 毎日朝と夜に試験品を使わせた。洗顔・化粧水塗布の後, 使用側は, まぶたの上, 目の下, 目尻に, 適量の試験品(パール粒1個分)をやさしくなじませた。不使用側は無塗布とし, 両側とも日焼け止めクリームとメイクアップは可とした。

1-4-3 試験スケジュール

試験期間は2019年6月から7月とし, 使用前, 4週後の2回を観察日として検査を行った。検査当日は通常の朝食を摂ってから, 2回の検査日の同じ時間に来所させた。検査日に被験者は市販の洗顔料で洗顔した後, 温度 $21 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $50 \pm 5\% \text{ RH}$ に維持された部屋で20分間安静にして肌を馴化させてから測定を行った。試験期間中は, 被験部位に影響を与えるような特別なスキンケア施術を受けないこと, また海水浴, 登山, 日光浴, 屋外での運動など過激な紫外線の曝露を避けること, 新たにサプリメント(ドリンク剤含む)の摂取を開始しないこと, 暴飲暴食を避けて通常の生活を維持することを指示した。さらに, 試験品の使用状況と, 肌の状態, 体調を記した日誌の提出を義務付けた。

1-5 評価項目

1-5-1 目尻のシワ

目尻のシワについて写真で評価した。2回の観察日に, 被験者は市販のクレンジング剤でメイクオフと洗顔料で洗顔した後, 温度 $21 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $50 \pm 5\% \text{ RH}$ に維持された部屋で20分間安静にして肌を馴化した後, 測定員が VISIA Evolution II (Canfield

表2 目尻のシワ・角層水分量の推移

項目	側	測定値			p値 ¹⁾	p値 ²⁾
		使用前	4週後	使用前後の変化量		
目尻シワ (スコア)	使用	3.02 ± 0.75	2.90 ± 0.74	- 0.12 ± 0.13	0.018 *	0.012 #
	不使用	3.12 ± 0.77	3.13 ± 0.73	0.02 ± 0.11	0.593	
角層水分量 (指数)	使用	38.73 ± 8.34	57.77 ± 10.01	19.03 ± 6.50	< 0.001 **	< 0.001 **
	不使用	40.01 ± 8.93	34.69 ± 8.38	- 5.31 ± 5.55	0.002 **	

平均値 ± 標準偏差 (n = 15)

1) * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前

2) # : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 不使用側

Scientific) で被験者の試験品塗布側および試験品無塗布側の目尻部分を撮影した。撮影方法は「シワ写真撮影ガイドライン」に従った。皮膚科専門医と同等の臨床経験を有する皮膚科医の管理の下、Trained Expert (シワの評価に熟達した研究員) が、写真から、「化粧品機能評価法ガイドライン」にあるシワグレード評価に基づき、「グレード 0 : シワは無い」、「1 : 不明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「2 : 明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「3 : 明瞭な浅いシワが認められる」、「4 : 明瞭な浅いシワの中に、やや深いシワが僅かに認められる」、「5 : やや深いシワが認められる」、「6 : 明瞭な深いシワが認められる」、「7 : 著しく深いシワが認められる」の 8 段階を、さらに 0.25 刻みでスコア付けした。

1-5-2 角層水分量

角層水分量については、Corneometer[®] CM825 (Courage + Khazaka electronic GmbH 製) を用いて測定した。被験者の試験品使用側と不使用側のそれぞれの目尻から垂直に下した線と小鼻から水平に引いた線が交わった点を測定した。左右それぞれ 1 回ずつ測定した。単位は指数で、数値が大きいほど水分量が多い。

1-5-3 肌の状態

肌状態についてのアンケートを実施し、潤い・かさつき・柔らかさ・つや・なめらかさ・肌荒れ (ニキビ・吹出物)・キメ・化粧のり・ハリ・シワ・透明感・洗顔後のつっぱり感・明るさ・総合的な肌の満足感について、「1 点 : 非常に良い」から、「9 点 : 非常に悪い」までの 9 段階で被験者自身に評価させた。

1-5-4 安全性

試験期間中の生活習慣および有害事象に関する日誌による調査をもとに、試験品の安全性を評価した。

1-6 統計処理

解析は ITT を採用した。測定値およびスコアは平均値 ± 標準偏差で示した。目尻のシワについては Wilcoxon 符号付順位検定、肌の状態は対応のある t 検定を行った。また、サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず、いずれも両側検定で危険率 5 % 未満 (p < 0.05) を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは、Statcel 4 (柳井久江, 2015) を使用した。

2. 結 果

2-1 被験者背景

同意を得られた 15 人で試験を開始し、全員が試験を完遂した。解析対象は 15 人だった (40 ~ 59 歳, 平均年齢 52.1 ± 4.9 歳)。

2-2 目尻のシワ・角層水分量

結果を表 2 に示す。不使用側との変化量の比較においては、使用側は、目尻のシワ・角層水分量において有意な差 (改善) がみられた。使用前との比較で、使用側は 4 週後、目尻のシワに有意な減少 (改善) がみられ、角層水分量には有意な増加 (改善) がみられた。不使用側は角層水分量で有意な減少 (増悪) がみられた。

2-3 肌の状態

結果を表 3 に示す。不使用側との変化量の比較においては、使用側は、14 項目中、肌荒れを除いた 13 項目で有意な差 (改善) がみられた。使用前との比較では、使用側は 14 項目中、肌荒れを除い

表3 肌の状態の推移

項目	側	点			p 値 ¹⁾	p 値 ²⁾
		使用前	4 週後	使用前後の変化量		
肌の潤い	使用	4.1 ± 0.8	5.6 ± 1.4	1.5 ± 1.5	0.001 **	< 0.001 **
	不使用	4.0 ± 0.8	4.7 ± 1.0	0.7 ± 0.9	0.012 *	
肌のかさつき	使用	4.4 ± 1.0	5.7 ± 1.4	1.3 ± 1.6	0.006 **	0.001 **
	不使用	4.3 ± 1.0	4.6 ± 0.9	0.3 ± 0.8	0.217	
肌の柔らかさ	使用	4.6 ± 0.8	5.5 ± 1.2	0.9 ± 1.3	0.014 *	0.014 #
	不使用	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.8	0.0 ± 0.0		
肌のつや	使用	3.9 ± 1.3	5.3 ± 1.3	1.3 ± 1.9	0.017 *	0.010 #
	不使用	3.9 ± 1.3	4.5 ± 0.9	0.6 ± 1.2	0.070 †	
肌のなめらかさ	使用	4.3 ± 0.9	5.4 ± 0.9	1.1 ± 1.2	0.005 **	0.001 **
	不使用	4.3 ± 0.9	4.5 ± 0.6	0.2 ± 0.8	0.334	
肌荒れ (ニキビ・吹き出物)	使用	5.2 ± 1.1	5.8 ± 1.4	0.6 ± 1.5	0.144	0.334
	不使用	5.0 ± 1.4	5.4 ± 1.6	0.4 ± 1.4	0.271	
肌のキメ	使用	3.9 ± 1.0	5.3 ± 1.3	1.3 ± 1.2	0.001 **	0.002 **
	不使用	3.9 ± 1.0	4.3 ± 0.8	0.4 ± 0.6	0.028 *	
化粧のり	使用	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.4	1.5 ± 1.7	0.003 **	0.004 **
	不使用	4.2 ± 1.1	4.7 ± 1.0	0.5 ± 1.2	0.120	
肌のハリ	使用	3.5 ± 1.4	5.5 ± 1.5	1.9 ± 1.8	0.001 **	< 0.001 **
	不使用	3.5 ± 1.4	4.1 ± 1.0	0.5 ± 1.1	0.072 †	
シワ	使用	3.1 ± 1.2	5.0 ± 1.4	1.9 ± 1.8	0.001 **	0.012 #
	不使用	3.1 ± 1.2	3.8 ± 1.4	0.7 ± 1.2	0.055 †	
肌の透明感	使用	3.5 ± 1.2	4.7 ± 1.3	1.2 ± 1.7	0.018 *	0.007 **
	不使用	3.5 ± 1.2	4.1 ± 1.1	0.5 ± 1.4	0.150	
洗顔後のつっぱり感	使用	3.9 ± 1.5	5.5 ± 1.9	1.6 ± 2.4	0.020 *	0.005 **
	不使用	3.9 ± 1.5	4.5 ± 1.4	0.5 ± 1.6	0.229	
肌の明るさ	使用	3.8 ± 1.4	4.9 ± 1.5	1.1 ± 1.6	0.013 *	0.004 **
	不使用	3.8 ± 1.4	4.1 ± 1.2	0.3 ± 0.8	0.217	
総合的な肌の満足感	使用	3.4 ± 1.1	5.1 ± 1.6	1.7 ± 1.6	0.001 **	0.002 **
	不使用	3.4 ± 1.1	3.9 ± 1.1	0.5 ± 0.7	0.029 *	

平均値 ± 標準偏差 (n = 15)

1) † : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 使用前

2) # : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 不使用側

た13項目で有意な増加(改善)がみられた。不使用側は、3項目で増加傾向、3項目で有意な増加がみられた。

2-4 安全性

本試験において、有害事象および副作用の発現はなく、製品の安全性が確認された。

3. 考察

左右の目尻にシワグレード1~3のシワを有する35歳以上59歳以下の健康な女性を対象に、目

尻のシワ・角層水分量・肌の状態について調査する臨床試験を実施した。試験品を毎朝晩の1日2回、4週間継続して使用した結果、不使用側との比較で目尻のシワは有意に減少し、角層水分量は有意に増加した。被験者自身による肌状態の自覚的評価においても14項目中13項目で有意に改善した。なお、自覚的評価については、被験者はブラインドされていないため、バイアスの可能性が高いが、客観評価で十分な有効性が確認された。

状態の良い肌は、角層に20~30%の水分を含ん

でいるが、加齢や紫外線曝露、生活習慣、低湿住環境などによって乾燥の亢進が起こる。乾燥は肌荒れ・シワ・ターンオーバーの乱れ等、さまざまな皮膚トラブルの原因となることから、肌の保湿に関する研究は、化粧品開発において重要な課題である^{3)~5)}。試験品は、主な成分として、パルミチン酸レチノール、マンヌロン酸シラノール、3種のヒアルロン酸を配合している。

パルミチン酸レチノールには、皮膚内に浸透した後、ヒアルロン酸とコラーゲンの産生を亢進する働きがあり^{6)~12)}、マンヌロン酸シラノールは、元々、肌に多く含まれて保湿や細胞賦活の働きをもつケイ素を、加齢によって減少した肌に補給する。3種のヒアルロン酸は、高分子と低分子のヒアルロン酸が、それぞれ肌表面と浸透した部位の保湿をし、アセチルヒアルロン酸 Na は、角質層中の結合水量を増加させ、角質柔軟効果を維持する働きがある^{13)~15)}。本試験において、主に乾燥に起因する目尻のシワが有意に改善され、角層水分量が有意に増加したのは、これらの成分が、肌の乾燥を防ぎ、保湿を行ったことによるものと考えられた。

なお、本試験では、試験品の安全性も確認された。

4. ま と め

左右の目尻にシワグレード1~3のシワを有する35歳以上59歳以下の健康な女性を対象に、試験品を4週間継続して、朝と晩に使用した結果、不使用側との比較で目尻のシワが有意に減少し、角層水分量は有意に増加した。被験者自身による肌状態の自覚的評価においても14項目中13項目で有意に改善した。以上から、試験品には目尻のシワと肌の状態に対する効果があると考えられた。

利 益 相 反

本研究は、株式会社メビウス製薬による財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

参 考 文 献

- 1) 田上八朗：ドライスキンへのアプローチ—温故知新一。日本化粧品学会誌 **38** : 15-21, 2014.
- 2) 松本健郎：シワ形成のバイオメカニクス。日本化粧品学会誌 **37** : 101-106, 2013.
- 3) 山本道代, 林 裕子, 大内潤子：地域在住高齢者の皮膚乾燥の自覚に関連する要因。日本健康学会誌 **85** : 207-215, 2019.
- 4) 菊地克子, 五十嵐敦之, 加藤則人, 生駒晃彦, 金久保暁, 照井 正：皮脂欠乏症(乾皮症)について—皮脂欠乏症の定義とその治療課題—。日本皮膚科学会雑誌 **129** : 2763-2770, 2019.
- 5) 笹井愛子, 鈴木貴弘・杉井祐太, 他：ヒアルロン酸を内包したPLGA ナノ粒子による抗シワ効果検証。粉砕 **62** : 79-85, 2018.
- 6) 正木 仁：抗老化素材のレビュー。日本化粧品学会誌 **37** : 11-16, 2013.
- 7) 大田正弘：シワを「目立たなくする」から「改善する」までの製剤技術と有効性。日本化粧品技術者会誌 **53** : 171-180, 2019.
- 8) 井上紳太郎, 佐用哲也：ヒアルロン酸のターンオーバーと疾患。生化学 **77** : 1152-1164, 2005.
- 9) 本間俊之, 五十嵐祐子, 金澤克彦, 他：「アスタリフト モイストローション」の開発。FUJIFILM RESEARCH&DEVELOPMENT **62** : 65-69, 2017.
- 10) 健康産業流通新聞, 丸善製薬：美容食品向けに新提案 コラーゲン“再生”の新理論, 2017. <http://www.him-news.com/news/view/3617>
- 11) ロート製薬株式会社：アッケシソウエキ스가“コラーゲン産生サイクル”に作用する事を確認。ニュースリリース, 2016 https://www.rohto.co.jp/news/release/2016/0614_02/
- 12) 株式会社ファンケル：コラーゲン線維形成を最も促進するコラーゲン受容体「DDR2」を発見。ニュースリリース, 2018
- 13) 岡 隆史：高分子保湿剤 スーパーヒアルロン酸—両親媒性高分子アセチル化ヒアルロン酸の開発と化粧品への応用—。高分子 **55** : 802-805, 2006.
- 14) 岡 隆史, 梁木利男：角質柔軟効果に優れた新規保湿剤アセチル化ヒアルロン酸の開発と化粧品への応用。マテリアルライフ **12** : 184-188, 2000.
- 15) 岡 隆史, 梁木利男：アセチル化ヒアルロン酸—角質柔軟効果の優れた新規保湿剤—。高分子 **47** : 762, 1998.