

技術資料

「連用による烏口(からすぐち)マイクロニードルの安全性と美容効果の確認」



松尾 正昭 原 正哉 伊藤 高廣 田代 康典 鬼木 喬玄

機工事業本部 松尾 正昭
 機工事業部 原 正哉
 機工事業本部 営業・商品開発部
 伊藤 高廣
 機工事業本部 営業・商品開発部
 新規事業開発グループ
 田代 康典、鬼木 喬玄

1. はじめに

「人生 100 年時代」を迎え、人生の長い時間を豊かに過ごすため、エイジングに関心を持つ人が増えつつある。この傾向は、中高年齢層に強く見られ、ポーラ文化研究所の報告によれば、図 1 に示すように 30 代を超えると半数以上が実年齢より若く見られたいという意識が働いていることが伺える¹⁾。エイジングについては、「健康面」、「身体面」、「肌トラブル」の関心が高く、特に近年は花粉や環境悪化によるアレルギー疾患、常時マスク着用による肌のトラブルに悩む人が増えて来ている。このような社会的背景もあり、我々は令和 2 年度より、それまで九州工業大学と共同で開発を進めていた医療用マイクロニードルの技術を美容用途に適用すべく検討を進めてきた。

メーカーから主にヒアルロン酸が主成分の溶解タイプのもものが販売され、ネットを中心に売り上げを伸ばしている。しかしながら既存商品の多くは、その適用による美容効果は示すものの根拠となるエビデンスが不足しており、本来の目的である肌に適用して角質層内に必要成分を有効に届けるという観点からはその効果が疑問視されていた。そこで我々は医療用途に開発した非溶解性の烏口(からすぐち)マイクロニードルを用いて、美容用途のための適用方法を確立し、安全性や美容効果についても検証を行ってきた。本報告では、化粧品、医薬部外品、健康食品、雑貨等、様々な製品の安全性・有用性に関するヒト臨床・モニター試験を受託する専門企業である(株)セブンオーワンリサーチ(以下、試験機関と称す)に依頼して、生体を用いた連用による烏口(からすぐち)マイクロニードルの安全性と美容効果の確認試験を実施したので、その結果について以下に報告する。

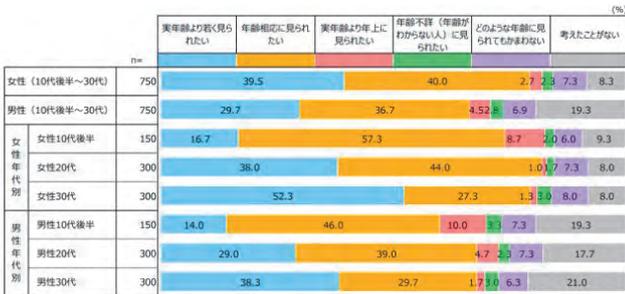


図 1. エイジング受入れ意識調査結果
 *出典：2022 ポーラ文化研究会レポート

2. 連用試験実施の背景

美容用途のマイクロニードルについては、国内外の

3. 試験の目的

事前の内部評価により、試験品であるポリカーボネイト製(PC製)の烏口(からすぐち)マイクロニードル(以下、試験品と称す)をアプリケーターを用いて使用することで目尻のシワに対する効果があることが確認された。そこで本試験では、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和5年文

部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に準じた試験計画書を作成し、公に公表出来るエビデンスとして、試験品の連用による安全性と美容効果を確認することを目的とした。

4. 実施要領

本試験は一般社団法人クリニカルリサーチ審査センターの倫理審査委員会で審査され、承認された後に実施した。

また、試験品の材料としての物理化学的特性と安定性及び安全性については、弊社から開示した問題ないとする根拠（予備試験データ、全成分表）により確認した。

試験部位は目尻とし、試験機関にて参加者を募集し、スクリーニングにより日本化粧品学会がガイドラインとして設定しているシワグレード²⁾ 1～3に該当する健康な日本人女性23名（33歳以上45歳以下）が試験に参加した。図2にガイドラインに掲載されているシワグレード標準の写真を示す。



図2. 日本化粧品学会 化粧品機能評価法ガイドラインシワグレード標準

参加者には事前に文書同意をもらい、上記選択基準に当てはまり、かつ除外基準に抵触しない方を選定した。

4-1. 試験品適用側の割り付け

左右の目尻の試験品適用側については、試験機関において本試験に関与しない割付責任者が割り付けし決定した。

4-2. 試験デザイン

試験品を4週間使用した前後での、試験品使用部位

と未使用部位との並行群間比較試験及び肌への安全性を使用前後の皮膚科専門医による皮膚所見で比較評価する試験デザインで実施した。

4-3. 試験の内容

本試験は日本化粧品学会の抗シワ試験ガイドラインに準じ以下の試験の流れに沿って試験を実施した。

試験の流れ

【初回訪問：スクリーニング、連用前測定】

- ・参加者はメイク落とし後、洗顔料にて洗顔
- ・恒温恒湿室内（温度 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ ）で20分馴化
- ・判定者によるスクリーニング
シワグレード1～3（選択基準）該当有無の確認、試験部位の皮膚疾患及び損傷等の確認
- ・試験担当医師による所見観察
- ・VISIA-Evolutionでの顔画像取得
- ・角層水分量測定
- ・皮膚粘弾性測定

【第2回訪問：連用4週間後測定】

- ・試験品と使用日誌の回収、使用日誌の内容及び有害事象の有無の確認
- ・参加者はメイク落とし後、洗顔料にて洗顔
- ・恒温恒湿室内（温度 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ ）で20分馴化
- ・試験担当医師による所見観察
- ・VISIA-Evolutionでの顔画像取得
- ・角層水分量測定
- ・皮膚粘弾性測定

【写真判定】

参加者の訪問とは別に、試験機関の専門スタッフが実施した。

4-4. 試験品使用方法

週に3回（月・水・金）の夜、洗顔をした後、通常のお手入れの最後に試験品を使用する。指定されている側の目尻に試験品を取り付けたアプリケーションャーで30秒ほど押し付ける（試験品は都度新品を用い、再利用はしない）。反対側の目尻には何もしない。

4-5. 測定および判定方法

【所見観察】

試験担当医師が初回訪問日、連用4週間後の計2回、以下の判定項目及び基準に基づき判定を行った。それぞれの判定項目のスコアを統計解析によって評価した。

判定部位

左右の目周り

判定項目

他覚症状：紅斑、乾燥、鱗屑、丘疹、その他の症状（皮膚科専門医が判定）

自覚症状：ヒリヒリ、痛み、かゆみ

判定基準

スコア	判定
0	なし
1	軽微
2	軽度
3	中等度
4	高度

【写真判定】

シワ判定の訓練を受け熟練した試験スタッフ（判定者）が、日本化粧品学会の抗シワ試験ガイドライン³⁾に則り、VISIA-Evolutionにて取得した画像を用いて目尻のシワグレードを0~7(8段階)で写真評価を行った。(0.25ポイント評価)

図3に示すVISIA-Evolution (Canfield Scientific社製)⁴⁾を用いて、通常光にて正面・左・右各1枚の計3枚を撮影し、顔画像を取得した。



図3. VISIA-Evolution (Canfield Scientific社製)
出典 <https://www.integralcorp.jp/skin/products/visia-evolution/>

【角層水分量測定】

試験スタッフが図4に示すCorneometer (Courage + hazaka electronic GmbH社製)⁴⁾を用いて、参加者

の左右目尻それぞれ1cm外側を各3回測定した。得られた3回のデータの平均値を算出し、解析値とした。



図4. Corneometer(Courage+hazaka electronic GmbH社製)
出典 <https://www.integralcorp.jp/skin/products/corneometer-cm8/>

【皮膚粘弾性測定】

試験スタッフが図5に示すCutometer (Courage + Khazaka electronic GmbH社)⁴⁾を用いて、参加者の左目尻・右目尻それぞれ1cm外側を各3回測定した。



図5. Cutometer(Courage+hazaka electronic GmbH社製)
出典 <https://www.integralcorp.jp/skin/products/corneometer-cm8/>

評価項目

R0 指標 = U_f

R2 指標 = U_a/U_f

R7 指標 = U_r/U_f

一般的に各指標共に数値が大きいほど粘弾性のある良好な肌と言われている。図6にCutometer測定で得られる波形の見方とパラメータを示す。

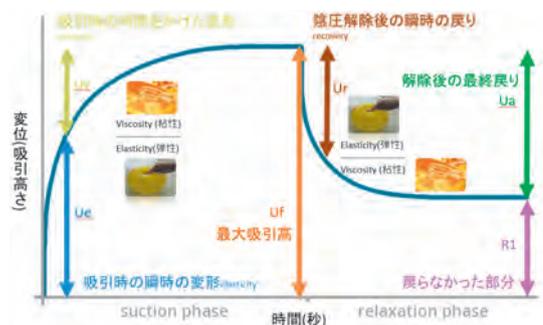


図6. Cutometerで得られる波形とパラメータ
出典 <https://www.integralcorp.jp/skin/products/corneometer-cm8/>

5. 試験結果

5-1. 所見観察

表1. 所見観察スコアの変化

項目	Time	平均値	標準偏差	検定 (対連用前)	<P値>
紅斑	連用前(BL)	0.043	0.209	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.043	0.209		
乾燥	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
鱗屑	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
丘疹	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
その他	連用前(BL)	0.043	0.209	n.s.	0.317
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
ヒリヒリ	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
痛み	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	1.000
	4週間後(W4)	0.000	0.000		
かゆみ	連用前(BL)	0.000	0.000	n.s.	0.317
	4週間後(W4)	0.043	0.209		

n=23 n.s. 有意差なし Wilcoxon 符号付き順位検定

表1に試験担当医によるスコア判定の結果を示す。紅斑およびかゆみの症状において、23名中1名にスコアの上昇がみられたが、5段階スコアの最も軽微なスコア1判定であり、他の参加者には連用後の症状は診られなかった。

5-2. シワの写真判定

シワ判定の訓練を受けた熟練試験スタッフによる写真判定の結果、試験品を適用した側は、全23名中の11名にそれぞれ0.25ポイントのシワ改善効果が得られ、全員の平均値としては0.12ポイント改善した。悪化した人はいなかった。非適用側については全員変化はなかった。図7に試験前後における試験品適用側と未使用側のシワ変化量を示す。

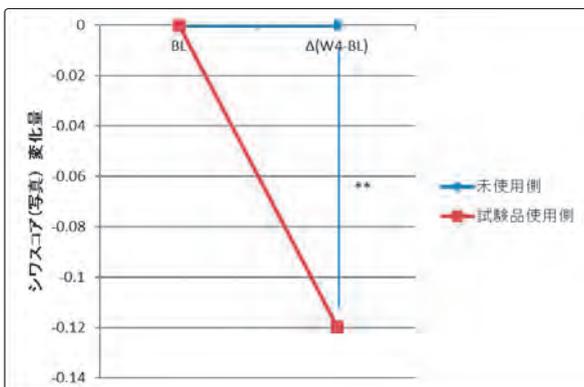


図7. 連用によるシワスコアの変化量

n=23 ** p<0.01 1%未満の危険率で有意差有り Wilcoxon の符号付き順位検定

5-3. 角層水分量

試験スタッフによる Corneometer での測定の結果、

試験品を適用した側では、4週間の適用により、23名全員の角層水分量が上昇し、非適用側では、23名中17名の角層水分量の低下がみられた。角層水分量は測定当日の環境にも影響されるが、統計的には有意な結果であると考えられる。図8に試験前後における試験品適用側と未使用側の角層水分量の変化量を示す。

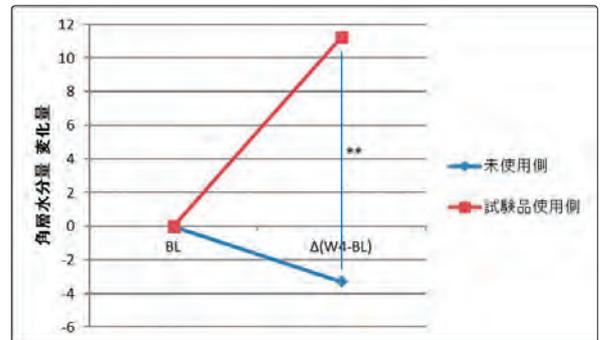


図8. 連用による角層水分量の変化量

n=23 ** p<0.01 1%未満の危険率で有意差有り Wilcoxon の符号付き順位検定

5-4. 皮膚粘弾性

試験スタッフによる Cutometer での測定の結果、皮膚粘弾性の変化量は、参加者23人中、16名に試験品適用側に改善の傾向がみられ、悪化の傾向がみられたのは1名のみであった。皮膚粘弾性の変化量を皮膚の老化度や化粧品の効果の評価するための重要なパラメータである R0、R2 及び R7 の指標で評価した。

吸引時の皮膚の伸びた長さを示し、数値の大きさが皮膚の硬さと密接に関わる R0 指標では、試験品適用側の全員の平均値で0.019 有意に改善されたのに対して、非適用側は0.044 悪化した。次に、吸引時の皮膚の伸びた長さに対する吸引解放時の皮膚の戻り率を示し、全体の弾性を表す R2 指標では試験品適用側の全

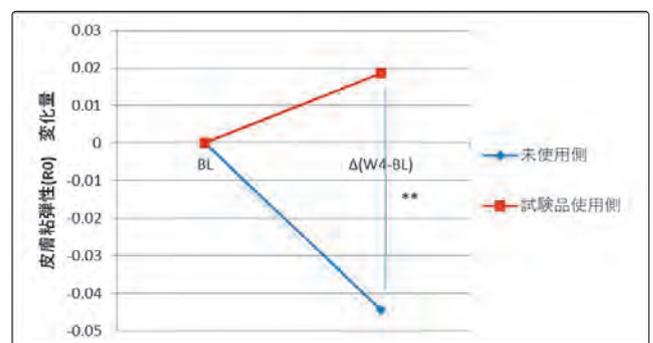


図9. 連用による皮膚粘弾性 (R0) の変化

n=23 ** p<0.01 1%未満の危険率で有意差有り 対応のある t 検定

員の平均値で 0.037 有意に改善されたのに対して、非適用側は 0.023 悪化した。また、吸引時の皮膚の伸びた長さに対する瞬間的な収縮率を示し、戻り弾性比率を表す R7 指標では試験品適用側の全員の平均値で 0.037 有意に改善されたのに対して、非適用側は 0.037 悪化した。図 9 に R0 指標、図 10 に R2 指標、図 11 に R7 指標のそれぞれの変化量をグラフに示す。

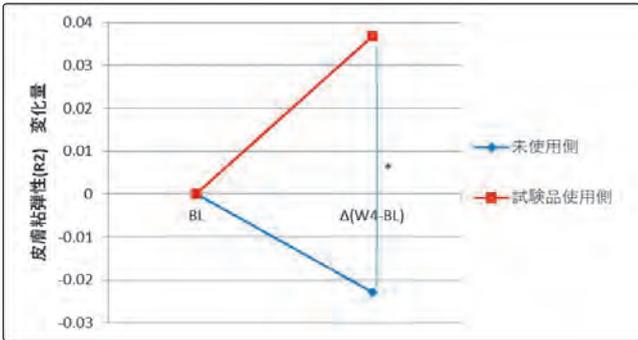


図10. 連用による皮膚粘弾性 (R2) の変化
 $n=23$ ** $p<0.01$ 1%未満の危険率で有意差有り
 対応のある t 検定

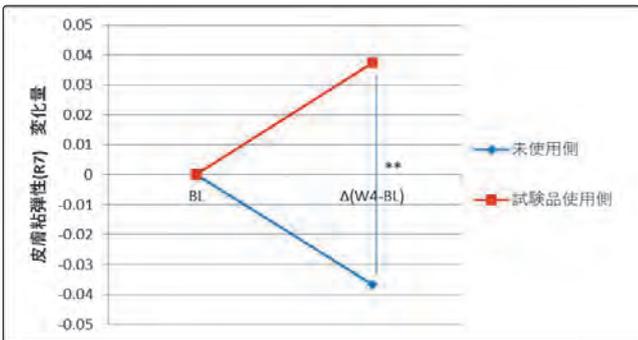


図11. 連用による皮膚粘弾性 (R7) の変化
 $n=23$ * $p<0.05$ 5%未満の危険率で有意差有り
 対応のある t 検定

6. 結果と考察

33 歳から 45 歳までの日本人女性 23 名を対象に、試験品 (PC 製マイクロニードル) の 4 週間の使用試験を実施した。試験に参加したすべての参加者に有害事象や健康被害は生じなかった。

試験を完了した 23 名のデータを用いて、試験品連用前後の所見観察スコアの統計解析を実施した。

皮膚科専門医師による所見観察から、紅斑、乾燥、鱗屑、丘疹、その他の症状、ヒリヒリ、痛み、かゆみについて、統計的に有意な変化は認められなかった。

本試験品使用による写真判定スコアについては、その変化量は未使用側と比較して、4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に低い値を示した。また、試験品使用側

の写真判定スコアは連用前と比較して 4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に減少した。

機器測定による角層水分量については、その変化量は未使用側と比較して、4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に高い値を示した。また、試験品使用側の角層水分量は連用前と比較して 4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に増加した。

皮膚粘弾性 (R0) については、その変化量は未使用側と比較して、4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に高い値を示した。

皮膚粘弾性 (R2) については、その変化量は未使用側と比較して、4 週間連用後に有意 ($p < 0.05$) に高い値を示した。

皮膚粘弾性 (R7) については、その変化量は未使用側と比較して、4 週間連用後に有意 ($p < 0.01$) に高い値を示した。また、試験品使用側の皮膚粘弾性 (R7) は連用前と比較して 4 週間連用後に有意 ($p < 0.05$) に増加した。

以上の結果より、試験期間中に肌トラブルによる脱落はなく、試験品に起因すると考えられる有害事象の発現や報告もなかったことから、試験品は安全に使用できることが確認された。また、本試験条件下において試験品は皮膚の水分保持機能及び皮膚粘弾性に有効性を示すことが示唆された。

7. おわりに

美容用途のマイクロニードルについては、皮下に確実に穿刺し、薬剤を体内に届ける医療用とは異なり、作用は角質層内に止めなければならず、作用範囲が微妙であり、また医療用は効果が科学的に証明されていることが必要であることに対して、その作用も緩和であることからそのエビデンスもしっかりとしたものが少ない。そこで今回、我々は烏口 (からすぐち) マイクロニードルの安全性および適用効果について認定を受けた試験機関で生体評価を行い良好な結果を得た。引続き必要なエビデンス採取に努めると同時に、今回得られた結果を基に商品化を目指すユーザー様との連携を目指していきたい。最後に、弊社のマイクロニードルは美容用として一般的に市販されている商品とは異なり、非溶解性の樹脂製品で、先端が二分割されて機能成分が保持できる特徴を持ち、かつ材料強度も高

いため皮膚の押圧性能にも優れている。この特徴を生かして、美容用途としてスキンケアのみならず、頭皮ケアや鍼灸美容への応用も検討していきたいと考えている。

[参考資料]

- 1) **ポーラ文化研究会レポート No.153 (2022.12.19)**
「年齢・エイジング」への意識と価値観 女性編
<https://www.cosmetic-culture.po-holdings.co.jp/report/pdf/221219nenrei.pdf>

- 2) **シワグレード標準画像**
日本化粧品学会誌 Vol. 30, No. 4, p. 318 (2006)

- 3) **新規効能取得のための抗シワ製品評価ガイドライン**
日本化粧品学会誌 Vol. 30, No. 4, pp. 316-332 (2006)

- 4) **株式会社インテグラル HP**
VISIA® Evolution | 株式会社インテグラル
角層水分計 皮膚水分量 Corneometer CM825 | 株式会社インテグラル
皮膚粘弾性・硬度・弾力測定 研究用 Cutometer DUAL MPA580 | 株式会社インテグラル