

治 験

色素沈着症に対する N1901A (L-システイン, ビタミンC配合経口薬) の臨床効果

船 坂 陽 子*・岡 昌 宏*・堀 川 達 弥*・錦 織 千 佳 子*

要旨：顔面の色素沈着症（老人性色素斑，肝斑，炎症後色素沈着症），顔面以外における色素沈着症（老人性色素斑，炎症後色素沈着症）に対するN1901A（L-システイン，ビタミンC配合経口薬）の有効性および安全性をオープン試験により検討した。色素沈着症患者63例にN1901Aを1回2錠，1日3回12週間経口投与し，色素沈着改善度をスキントーン・カラースケールおよび被験者の印象により評価した。また，老人性色素斑については画像解析による評価も施行した。中止・脱落および実施違反・実施不遵守例（服用遵守回数が総服用回数の75%未満である症例）をのぞく56例（診断：＜顔面＞老人性色素斑36例，肝斑19例，炎症後色素沈着症1例，＜顔面以外＞老人性色素斑47例，炎症後色素沈着症9例）の4週間後，8週間後，12週間後におけるスキントーン・カラースケールの値の変化を基準とする全般改善度（改善以上）は，顔面の老人性色素斑では30.6%，66.7%，77.8%，肝斑では68.4%，63.2%，68.4%，顔面以外の老人性色素斑では40.4%，59.6%，72.3%，炎症後色素沈着症では55.6%，88.9%，100.0%であり，老人性色素斑（顔面，顔面以外とも），炎症後色素沈着症（顔面以外）において経時的な改善が認められた。また，安全性において特に問題は認められなかった。以上より，N1901Aの，顔面および顔面以外の各種色素沈着症に対する有用性が確認された。

Key Words：L-システイン，ビタミンC，老人性色素斑，肝斑，炎症後色素沈着症

はじめに

「シミ」と呼称される疾患で，最も高い頻度で見られる老人性色素斑は，主として中年以降に顔面，手背，前腕など日光暴露部に多発し，加齢とともに発症頻度が高くなる。レーザー治療やケミカルピーリングなどに加え，治療の選択肢の一つとして美白剤の内服や外用があげられる。肝斑や炎症後色素沈着症など，Qスイッチレーザー治療にて悪化するリスクを有する場合は美白剤による治療が大きな比重を占める。

内服薬としてはビタミンC，ビタミンE，グル

タチオン，L-システイン，トラネキサム酸などが使われている。ビタミンC，パントテン酸カルシウムを含むL-システイン製剤であるハイチオール®Cは，1972年から販売が開始され，色素沈着症の治療薬として利用されているOTC医薬品である。その臨床効果についてはすでに臨床試験が施行され，報告されている¹⁻⁶⁾。

このたび，ハイチオール®Cと同一の成分，すなわちL-システイン，ビタミンCおよびパントテン酸カルシウムからなる内服製剤N1901Aがエスエス製薬株式会社によって開発された。従来のハイチオール®Cが1日用量6錠にL-システイン

*神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野
[連絡先] 船坂陽子：神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野（〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1）

240mg, ビタミンC 300mgおよびパントテン酸カルシウム24mgを含有するのに対し, N1901Aは1日用量6錠にビタミンCを500mgまで増量した製剤である。

従来品での有効性・安全性は検証されていたが, 医師の視診による全般改善度のみの評価であったため, 今回ビタミンCを200mg増量した新製品を開発するに際し, 12週間連続投与による有効性および安全性について軽度または中等度の各種色素沈着症患者を対象に, スキントーン・カラースケールを用いて色素沈着の程度を数値化し, 前後を統計学的に比較することで, より明確な評価を得ることを目的として臨床試験を施行した。また今回は, 顔面の色素沈着症に加え, 手背, 腕など顔面以外の色素沈着症についてもスキントーン・カラースケールを用いた評価による解析を施行したので報告する。

試験方法

本試験は, 神戸大学医学部附属病院医薬品および医療機器の臨床研究審査委員会 (IRB) の承認のもとに実施した。

1. 試験対象

2008年1月から5月の間に神戸大学医学部附属病院皮膚科外来を訪れた, 以下の選択基準を満たし, 除外基準に該当しない女性患者を対象とした。

(1) 選択基準

- ・顔面に軽度または中等度の肝斑, 老人性色素斑, 炎症後色素沈着症の色素斑を有する患者。軽度とはスキントーン・カラースケールでV6.5を含め, それより濃い色調の色素斑を認めない者。中等度とはV6.5を含め, それより濃い色調の色素斑を認めるものの, 顔面における総面積として4 cm²をこえない者とした。
- ・20歳以上の女性。
- ・同意能力を有し, 説明文書および同意書に記載されている内容を十分に理解できる患者。

(2) 除外基準

- ・美白目的のトラネキサム酸, L-システイン, ビタミンCを含む薬剤を試験開始前3ヵ月以内に常用していた患者。
- ・美白目的のレーザー治療, 光線療法およびエス

テティック施術を試験開始前2ヵ月以内に受けた患者。

- ・美白目的の医薬部外品, 化粧品, ステロイドを試験開始前1ヵ月以内に使用していた患者。
- ・顔面に湿疹や炎症などの皮膚疾患をもっている患者。
- ・試験期間中にスキー, ゴルフ, 海水浴等により, 多量の紫外線を浴びる可能性のある患者。
- ・経口避妊薬を服用中の患者。
- ・妊婦, 妊娠している可能性のある女性, もしくは授乳中の女性。
- ・現在, 他の試験に参加している者, また過去に試験に参加していた場合は, その試験薬の最終投与日から, 試験薬が内服の場合は3ヵ月以内, 外用の場合は1ヵ月以内の者。
- ・その他, 試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した者。

2. 試験薬

本試験に用いた検体は, 有効成分としてアスコルビン酸, L-システインおよびパントテン酸カルシウムを配合した錠剤「N1901A」であり, エスエス製薬株式会社より提供を受けた。

N1901Aは, 有効成分として1日投与量6錠中, L-システイン240mg, アスコルビン酸500mg, パントテン酸カルシウム24mgを配合した白色糖衣錠である。

3. 服用方法

N1901Aは, 1回2錠を1日3回, 食前または食後に水またはお湯で服用することとした。

試験期間は12週間とした。また, 被験者に, 試験薬の服用状況を「服用日誌」に記入してもらうよう依頼した。

なお, 試験期間中は本試験薬以外の, 色素沈着症に効果を及ぼしうる以下の成分を含む医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 健康食品等の服用・使用を禁止した。

- ①ビタミンC (美白を目的とする場合)
- ②L-システイン, グルタチオン
- ③トラネキサム酸
- ④ハイドロキノン, レチノイン酸, トラネキサム酸, アルブチン, コウジ酸, ビタミンC誘導体, ルシノール等を配合した美白化粧品
- ⑤ステロイド

⑥経口避妊薬

さらに、被験部位における色素沈着の除去を目的としたレーザー治療、光線療法、ケミカルピーリング、エステティック等の施行も禁止した。

4. 観察および評価方法

観察時期は、試験開始日と開始日から4週間後（±7日）、8週間後（±7日）および12週間後（±7日）の計4回とした。

被験者イニシャル、性別および背景（生年月日、色素沈着症の診断、重症度、罹患期間、妊娠歴、月経との関係、開始前の治療、合併症、併用薬、試験期間中の月経期間）を調査し、症例報告書に記入した。

また、対象疾患と判断された最も典型的な色素沈着部位（顔面）を1ヵ所選択し、症例報告書の顔面図中に図示するとともに、試験開始日の顔面画像に枠で囲って明示した。また、顔面以外に色素沈着症があった場合には、同じく1ヵ所選択し、症例報告書に選択した部位を明示した。顔面以外に色素沈着症に対しては、V6.5を含めそれより濃い色調の色素斑を中等度とし、V6.5より薄い色調の色素斑を軽度とした。

各観察日および試験中止日に、飲み残しの試験薬を被験者より回収し、試験薬の服用状況は「服用日誌」および回収した試験薬を参考にして、服薬不遵守回数を調査し、症例報告書に記載した。

（1）画像撮影

洗顔後の被験者の顔面を、皮膚画像解析機器VISIA™Evolution（ビジアエボリューション：米国CANFIELD社製）を使用して、正面、左側面、右側面の3方向から撮影した。皮膚の色素沈着の画像解析・数値化については、CANFIELD社によって開発されたRBX™ algorithm技術が組み込まれたVISIA⁷⁾により測定した。表皮性のメラニンを強調したUV画像よりシミ個数を測定した。色素沈着解析方法は、色、周辺の皮膚色とのコントラスト、円形の形状という特徴から色素斑と認識し、解析されている。シミ個数についてDunnettの多重比較を用いて検定を行った。また、顔面以外の色素沈着部位は、選択した部位の写真撮影を行った。なお、撮影は試験開始日と各観察日（4，8，12週間後）の計4回実施した。

（2）色素沈着の色の濃さ

選択した色素沈着部位の色素沈着の色の濃さを、日本人の肌の色を細かいステップで再現した色票集であるスキントーン・カラースケール（財団法人日本色彩研究所製）を用いて9段階（明度（V値）：8.0, 7.5, 7.0, 6.5, 6.0, 5.5, 5.0, 4.5, 4.0）で判定し、Dunnettの多重比較を用いて検定を行った。

（3）被験者の印象

規定の来院日に、被験者は試験開始日と比較した症状の改善度合いの印象に関し、問診により「1. 非常によくなった（シミ・そばかす等が消えた、あるいは、かなり薄くなった）」、「2. よくなった（シミ・そばかす等の色が薄くなった）」、「3. 変わらない」、「4. 悪くなった」の4段階で評価した。

（4）全般改善度（最終全般改善度は顔面のみ）

（2）で判定した色素沈着の色の濃さを、各観察日と試験開始日との差で、4段階で全般改善度を判定した（表1）。なお、投与終了日における顔面の全般改善度を最終全般改善度とした。

5. 安全性の評価

（1）有害事象

観察および問診により有害事象（新たな自覚症状および他覚所見）が発現した場合には、必要に応じて適切な処置を行うとともに、その症状の内容、発現日、程度、重篤度、転帰、転帰確認日、処置、経過について記録し、試験薬との因果関係について記載した。

（2）有害事象の程度、記録ならびにそれらの実施時期

自覚症状および他覚所見（身体所見）について、診察を行うとともに、所見の程度を医学的観点から下記3段階で判断し診察録に記載した。

程度：1＝軽度（通常の活動に支障とならないもの）

2＝中等度（通常の活動に支障を与えるもの）

3＝高度（通常の活動を不可能にするもの）

（3）有害事象発現後の被験者のフォローアップの種類および期間

有害事象の発現等の安全性上の問題が生じた場

表1 全般改善度の判定

	(2) で判定した9段階の数値の差 (観察日の9段階の数値－試験開始日の9段階の数値)
1. 著明改善	1.0以上
2. 改善	0.5
3. 不変	0
4. 悪化	-0.5以下

合、試験責任医師または試験分担医師の判断で試験を中止または中断した。試験を打ち切った場合も適切な処置を行った。なお、有害事象が認められ、試験薬との因果関係が否定できない場合には、原則として症状が試験開始前の状態に回復または正常に回復するまで経過を観察した。また、有害事象により試験を中止した場合、同一被験者への試験薬の再投与は実施しなかった。

試験結果

1. 対象症例

対象とした63例のうち、中止、脱落各1例、および服用遵守回数が総服用回数の75%未満であった実施違反・実施不遵守5例をのぞく、56例を有効性解析対象とした。なお、安全性の評価は63例を対象とした。症例一覧を表2に示す。

2. 被験者背景

被験者背景を表3に示す。被験者は56例全例が女性で、平均年齢は51.5歳であった。また、顔面に老人性色素斑のある被験者は36例(64.3%)で、肝斑は19例(33.9%)、炎症後色素沈着症は1例(1.8%)であった。

3. 色素沈着の色の濃さ

顔面および顔面以外のV値(変化量)の推移を図1に示す。顔面および顔面以外の評価部位における色素沈着の色の濃さはともに、4週間後から経時的に改善がみられ、8週間後(顔面 $p=0.0056$ 、顔面以外 $p=0.0021$)および12週間後(顔面 $p=0.0010$ 、顔面以外 $p<0.0001$)において、有意な改善が認められた。

また、診断別のV値(変化量)の推移を図2、3に示す。顔面の診断別では、老人性色素斑、肝斑とも4週間後から経時的に改善がみられ、老人性色素斑においては、12週間後において有意($p=0.0147$)な改善が認められた。顔面以外の診

断別では、老人性色素斑、炎症後色素沈着症とも4週間後から経時的な改善がみられ、8週間後(老人性色素斑 $p=0.0214$ 、炎症後色素沈着症 $p=0.0271$)および12週間後(老人性色素斑 $p=0.0004$ 、炎症後色素沈着症 $p=0.0022$)において、有意な改善が認められた。

4. 全般改善度

顔面および顔面以外の、診断別による全般改善度の推移を表4、5に示す。12週間後の改善率(「改善」以上)は、顔面：老人性色素斑77.8%(28/36例)、肝斑68.4%(13/19例)、炎症後色素沈着症100.0%(1/1例)、顔面以外：老人性色素斑72.3%(34/47例)、炎症後色素沈着症100.0%(9/9例)であった。

5. 画像解析

顔面の老人性色素斑の画像解析結果の推移を図4に示す。いずれも有意差は認められていないものの、シミ個数の減少(投与12週間後の顔面正面、左側面、右側面のシミ個数の変化量の平均値：-15.0, -27.4, -24.4)が認められた。なお、肝斑および炎症後色素沈着症ではほとんど変動がみられなかった。これは、肝斑、炎症後色素沈着症では色調が薄くなるものの、シミ個数としては減少として認識されないためと考えられる。

顔面の老人性色素斑および肝斑の改善例の画像を図5、6に、顔面以外の老人性色素斑の著明改善例の臨床写真を図7に示す。

6. 被験者の印象

顔面の色素沈着症の、診断別による被験者の印象の推移を表6に示す。12週間後の「良くなった」以上の割合は、老人性色素斑63.9%(23/36例)、肝斑78.9%(15/19例)、炎症後色素沈着症100.0%(1/1例)であった。

7. 有害事象

安全性の評価対象63例のうち、1例(1.6%)

色素沈着症に対するN1901A（L－システイン，ビタミンC配合経口薬）の臨床効果

表2 症例一覧

識別 コード	被 験 者	性 別	年 齢	診断 ＜顔面＞	診断 ＜顔面以外＞	合併症	全般改善度※1						被験者の 印象※2			有 害 事 象	中 止 脱 落	備 考			
							顔面			顔面以外			4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後				4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後
							4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後	4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後									
1	女	61	肝斑	老人性色素斑	なし		1	2	2	2	3	3	3	2	2	なし	なし				
2	女	50	肝斑	老人性色素斑	なし		2	3	2	3	2	2	2	3	2	なし	なし				
3	女	50	肝斑	老人性色素斑	なし		2	2	2	3	2	2	2	2	2	なし	なし				
4	女	55	老人性色素斑	炎症後色素沈着症	アトピー性皮膚炎		2	2	2	2	1	1	3	3	2	なし	なし				
5	女	51	老人性色素斑	老人性色素斑	じんましん		2	2	2	2	2	2	3	3	3	なし	なし				
6	女	32	老人性色素斑	炎症後色素沈着症	なし		3	2	1	3	2	1	3	3	3	なし	なし				
7	女	21	炎症後色素沈着症	炎症後色素沈着症	なし		2	2	1	3	3	2	2	2	2	なし	なし				
8	女	45	老人性色素斑	老人性色素斑	高血圧，慢性湿疹		3	2	2	2	2	2	3	2	2	なし	なし				
9	女	52	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	3	2	3	3	2	3	3	3	なし	なし				
10	女	29	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	3	3	2	3	3	3	3	3	なし	なし				
11	女	32	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		2	2	2	3	3	3	3	3	2	なし	なし				
12	女	47	肝斑	炎症後色素沈着症	なし		3	2	2	3	2	1	3	2	2	なし	なし				
13	女	55	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		2	2	2	3	4	4	3	2	2	なし	なし				
14	女	53	肝斑	老人性色素斑	なし		2	1	3	1	1	1	2	2	2	なし	なし				
15	女	36	肝斑	老人性色素斑	なし		3	3	3	3	3	2	3	3	3	なし	なし				
16	女	37	肝斑	老人性色素斑	なし		3	－	－	1	－	－	3	－	－	あり	中止				
17	女	25	老人性色素斑	炎症後色素沈着症	なし		4	4	4	2	1	1	3	3	4	なし	なし				
18	女	43	肝斑	炎症後色素沈着症	なし		2	1	1	4	2	2	3	3	3	なし	なし				
19	女	59	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	3	3	3	3	3	2	2	2	なし	なし				
20	女	63	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	2	2	2	2	2	2	2	2	なし	なし				
21	女	78	老人性色素斑	老人性色素斑	虫刺症		1	1	1	2	2	2	2	2	2	なし	なし				
22	女	50	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		2	2	2	3	3	3	3	3	3	なし	なし				
23	女	51	肝斑	老人性色素斑	なし		2	2	2	2	2	2	3	3	3	なし	なし	実施違反・実施 不遵守例			
24	女	39	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	－	－	3	－	－	2	－	－	なし	脱落				
25	女	36	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		2	2	3	3	3	4	3	3	3	なし	なし				
26	女	50	肝斑	炎症後色素沈着症	なし		2	4	4	1	1	1	1	3	2	なし	なし				
27	女	36	肝斑	老人性色素斑	なし		1	1	1	4	3	3	3	2	2	なし	なし				
28	女	39	肝斑	老人性色素斑	なし		4	4	3	4	3	1	3	3	3	なし	なし	実施違反・ 実施不遵守例			
29	女	53	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		2	1	1	2	2	2	3	2	2	なし	なし	実施違反・ 実施不遵守例			
30	女	72	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	3	3	3	3	3	3	3	3	なし	なし				
31	女	55	老人性色素斑	老人性色素斑	高脂血症		3	3	2	3	3	2	3	3	3	なし	なし				
32	女	47	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	2	2	3	2	2	3	3	2	なし	なし				
33	女	28	老人性色素斑	炎症後色素沈着症	なし		3	2	2	2	2	2	3	2	2	なし	なし				
34	女	67	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	2	2	2	1	1	3	2	2	なし	なし				
35	女	48	肝斑	老人性色素斑	なし		2	1	1	2	2	2	2	2	2	なし	なし				
36	女	71	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	2	2	4	4	1	3	3	3	なし	なし				
37	女	54	肝斑	老人性色素斑	アトピー性皮膚炎		3	3	3	2	3	2	3	3	3	なし	なし				
38	女	69	老人性色素斑	老人性色素斑	不眠症，便秘		3	3	3	3	2	2	3	2	2	なし	なし				
39	女	26	老人性色素斑	老人性色素斑	なし		3	3	3	2	2	2	3	3	2	なし	なし				
40	女	70	肝斑	老人性色素斑	なし		2	2	1	3	2	2	3	3	2	なし	なし				
41	女	39	老人性色素斑	老人性色素斑	円形脱毛症，手湿疹		2	2	2	1	1	1	3	3	2	なし	なし				
42	女	47	老人性色素斑	老人性色素斑	手のしびれ		3	2	2	3	2	2	3	2	2	なし	なし				
43	女	71	老人性色素斑	老人性色素斑	高血圧		2	1	1	2	1	1	3	2	2	なし	なし				

識別 コード	被 験 者	性 別	年 齢	診断 ＜顔面＞	診断 ＜顔面以外＞	合併症	全般改善度※1						被験者の 印象※2			有害事 象	中止 脱落	備考
							顔面			顔面以外								
							4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後	4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後	4 週 間 後	8 週 間 後	12 週 間 後			
44	女	68	老人性色素斑	老人性色素斑	甲状腺機能低下症， 高脂血症	3	3	2	2	1	1	3	3	2	なし	なし		
45	女	66	老人性色素斑	老人性色素斑	腸閉塞	3	2	2	3	2	1	3	3	2	なし	なし		
46	女	58	老人性色素斑	老人性色素斑	なし	3	2	2	3	3	3	3	3	3	なし	なし		
47	女	59	老人性色素斑	老人性色素斑	花粉症，更年期障害	3	2	2	3	2	2	3	3	3	なし	なし		
48	女	52	老人性色素斑	老人性色素斑	更年期障害	2	2	2	3	3	2	3	3	2	なし	なし		
49	女	64	老人性色素斑	老人性色素斑	なし	3	2	2	2	1	1	3	3	3	なし	なし	実施違反・ 実施不遵守例	
50	女	54	肝斑	老人性色素斑	なし	3	3	2	2	2	2	2	2	2	なし	なし		
51	女	68	老人性色素斑	老人性色素斑	高脂血症	3	2	2	3	3	3	3	3	3	なし	なし		
52	女	65	老人性色素斑	老人性色素斑	痔，足関節症	3	2	2	3	2	2	2	2	2	なし	なし		
53	女	43	肝斑	老人性色素斑	なし	3	3	3	2	2	1	3	3	2	なし	なし		
54	女	52	肝斑	老人性色素斑	なし	2	2	2	2	2	1	2	2	2	なし	なし		
55	女	46	肝斑	老人性色素斑	なし	2	2	2	3	2	2	3	3	2	なし	なし		
56	女	43	老人性色素斑	老人性色素斑	あり	2	2	1	3	2	2	3	2	1	なし	なし		
57	女	62	老人性色素斑	老人性色素斑	なし	3	3	2	2	2	1	3	3	2	なし	なし		
58	女	53	肝斑	老人性色素斑	腰痛	3	3	3	3	3	3	3	3	3	なし	なし		
59	女	36	肝斑	炎症後色素沈着症	なし	2	2	2	1	1	1	2	3	2	なし	なし		
60	女	52	肝斑	老人性色素斑	なし	2	2	2	2	2	1	2	2	2	なし	なし		
61	女	53	老人性色素斑	老人性色素斑	なし	2	1	1	3	3	3	2	2	1	なし	なし	実施違反・ 実施不遵守例	
62	女	66	老人性色素斑	老人性色素斑	慢性胃炎	3	3	3	3	2	2	3	3	2	なし	なし		
63	女	66	老人性色素斑	老人性色素斑	高血圧，高脂血症	3	3	2	3	3	3	3	3	2	なし	なし		

※1 全般改善度：1. 著明改善 2. 改善 3. 不変 4. 悪化

※2 被験者の印象：1. 非常に良くなった（シミ・そばかす等が消えた, あるいは, かなり薄くなった） 2. 良くなった（シミ・そばかす等の色が薄くなった） 3. 変わらない 4. 悪くなった

において有害事象が報告された。その詳細を表7に示す。本症例は37歳の肝斑と診断された被験者で、検体の服用後軽度のかゆみを訴えた。その程度は軽度であったが試験を中止し、転帰は回復した。かゆみは内服中止後約2ヵ月も続いていたが、その頃顔面の皮膚乾燥など他の皮膚症状もあったという。これらの皮膚症状は2009年11月には完全に消失した。

考 察

1980年に実施されたハイチオール®Cの臨床試験³⁾において、ハイチオール®Cは肝斑およびリール黒皮症の色素斑の改善に有効であると報告されている。L-システインは、培養ヒト黒色腫細胞を用いた検討では、メラニン生成の律速酵素チロシナーゼのmRNA発現を抑制し、チロシナーゼ活性を抑制する（論文準備中）。また、中波長

紫外線（ultraviolet B, UVB）照射によるヒトケラチノサイトからの α -メラノサイト刺激ホルモン（ α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH）の産生・分泌の抑制効果を有する⁸⁾。したがってL-システイン含有製剤では、表皮メラノサイトとケラチノサイトの両者に作用して、色素斑を改善することが期待できる。ビタミンCの美白作用としては、tyrosinase活性抑制、DOPAquinoneをDOPAに還元、酸化型メラニンを還元することが示されている。

今回、ビタミンCの含有量を1日用量として300mgから500mgにまで増量した新製剤N1901Aが開発され、還元剤であるL-システインとともに、美白効果がどの程度であるのかを検討するため、老人性色素斑を中心に、肝斑、炎症後色素沈着症を加えてその有用性および安全性の評価を行った。本試験においては、従来行ってきた医師の視

表3 被験者背景

		症例数	%
合計		56	100.0
性別	男	0	0.0
	女	56	100.0
年齢	20歳未満	0	0.0
	20～30歳未満	5	8.9
	30～40歳未満	7	12.5
	40～50歳未満	9	16.1
	50～60歳未満	19	33.9
	60～70歳未満	11	19.6
	70歳以上	5	8.9
	平均値±標準偏差	51.5 ± 13.66	
診断 ＜顔面＞	老人性色素斑	36	64.3
	肝斑	19	33.9
	炎症後色素沈着症	1	1.8
重症度 ＜顔面＞	軽度	5	8.9
	中等度	51	91.1
罹病期間 ＜顔面＞	1年未満	1	1.8
	1～10年未満	18	32.1
	10～20年未満	18	32.1
	20～30年未満	13	23.2
	30～40年未満	4	7.1
	40年以上	2	3.6
月経との関係	なし	41	73.2
	あり	4	7.1
	不明	11	19.6
妊娠歴	なし	19	33.9
	あり	31	55.4
	不明	6	10.7
診断 ＜顔面以外＞	老人性色素斑	47	83.9
	炎症後色素沈着症	9	16.1
部位 ＜顔面以外＞	手	34	60.7
	腕	9	16.1
	手首	5	8.9
	首	4	7.1
	肩	2	3.6
	胸	1	1.8
	腋窩	1	1.8
重症度 ＜顔面以外＞	軽度	6	10.7
	中等度	50	89.3
前治療薬	なし	55	98.2
	あり	1	1.8
合併症	なし	36	64.3
	あり	20	35.7
併用薬	なし	36	64.3
	あり	20	35.7

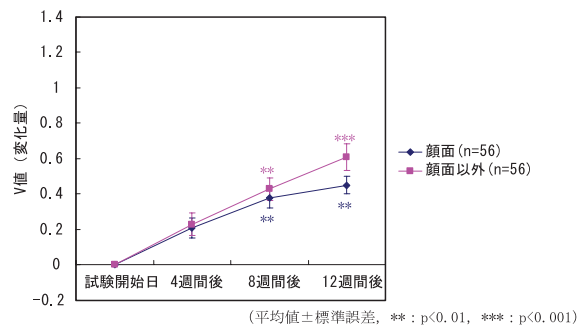


図1 V値(変化量)の推移

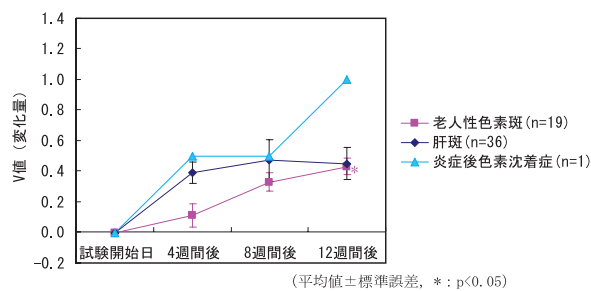


図2 V値(変化量)の推移 <顔面の診断別>

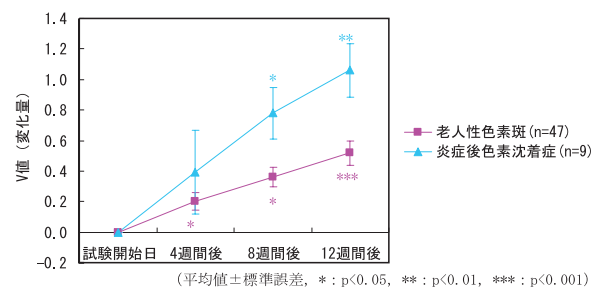


図3 V値(変化量)の推移 <顔面以外の診断別>

表4 全般改善度 <顔面の診断別>

		<老人性色素斑 n=36>						<肝斑 n=19>					
		著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計	著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計
4週間後	症例数	1	10	24	1	11	36	2	11	6	0	13	19
	%	2.8	27.8	66.7	2.8	30.6	100.0	10.5	57.9	31.6	0.0	68.4	100.0
8週間後	症例数	2	22	11	1	24	36	4	8	6	1	12	19
	%	5.6	61.1	30.6	2.8	66.7	100.0	21.1	42.1	31.6	5.3	63.2	100.0
12週間後	症例数	4	24	7	1	28	36	4	9	5	1	13	19
	%	11.1	66.7	19.4	2.8	77.8	100.0	21.1	47.4	26.3	5.3	68.4	100.0

		<炎症後色素沈着症 n=1>						<合計 n=56>					
		著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計	著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計
4週間後	症例数	0	1	0	0	1	1	3	22	30	1	25	56
	%	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	5.4	39.3	53.6	1.8	44.6	100.0
8週間後	症例数	0	1	0	0	1	1	6	31	17	2	37	56
	%	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	10.7	55.4	30.4	3.6	66.1	100.0
12週間後	症例数	1	0	0	0	1	1	9	33	12	2	42	56
	%	100.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	16.1	58.9	21.4	3.6	75.0	100.0

*改善率: 「著明改善」+「改善」の症例数および割合。

表5 全般改善度＜顔面以外の診断別＞

		＜老人性色素斑 n=47＞					
		著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計
4週間後	症例数	2	17	26	2	19	47
	%	4.3	36.2	55.3	4.3	40.4	100.0
8週間後	症例数	5	23	17	2	28	47
	%	10.6	48.9	36.2	4.3	59.6	100.0
12週間後	症例数	11	23	11	2	34	47
	%	23.4	48.9	23.4	4.3	72.3	100.0

		＜炎症後色素沈着症 n=9＞						＜合計 n=56＞					
		著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計	著明改善	改善	不変	悪化	改善率*	合計
4週間後	症例数	2	3	3	1	5	9	4	20	29	3	24	56
	%	22.2	33.3	33.3	11.1	55.6	100.0	7.1	35.7	51.8	5.4	42.9	100.0
8週間後	症例数	4	4	1	0	8	9	9	27	18	2	36	56
	%	44.4	44.4	11.1	0.0	88.9	100.0	16.1	48.2	32.1	3.6	64.3	100.0
12週間後	症例数	6	3	0	0	9	9	17	26	11	2	43	56
	%	66.7	33.3	0.0	0.0	100.0	100.0	30.4	46.4	19.6	3.6	76.8	100.0

*改善率：「著明改善」＋「改善」の症例数および割合。

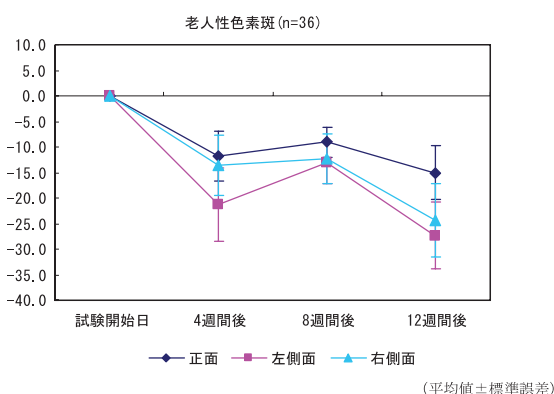


図4 シミ個数の変化量＜顔面の老人性色素斑＞

診による評価のみではなく、スキントーン・カラースケールを用いて「色素沈着の色の濃さ」を数値として定量し、更に色素沈着部位の画像撮影を行い色素沈着の個数をカウントし、それぞれの計量値データを用いて統計学的に解析した。また、顔面の色素沈着症のみならず、顔面以外の部位に発生した老人性色素斑および炎症後色素沈着症に対しても、N1901Aの有効性および安全性について検討を行った。

色素沈着の色の濃さをスキントーン・カラース

ケールで評価を行ったが、顔面以外の色素沈着部位では、服用期間が4週間後、8週間後、12週間後と長くなるほどV値変化量は直線的に増加し、N1901Aは服用期間に比例して色素沈着の治療効果がみられた（図1）。一方、顔面の色素沈着部位では、V値変化量の平均値の推移は8週間後まではほぼ直線的に増加し、12週間後で飽和傾向を示したものの、12週間後の変化量は 0.45 ± 0.378 （平均値±標準誤差）と有意に色素沈着改善を示す結果であった（図1）。顔面以外の色素沈着症としては、炎症後色素沈着症が9例と多かったために総合的には一見顔面以外の色素沈着症のほうが改善度が高い結果になったと考えられ、老人性色素斑に関しては顔面および顔面以外の部位の相違による明らかな差異は認められなかった（図2,3）。なお、炎症後色素沈着症については自然改善することが多いため、その有効性を評価するためには、今後プラセボとの比較試験が必要である。顔面および顔面以外の部位ともにその色素沈着の改善は8週間後から有意な改善がみられている（図1）。全般改善度に関しては、顔面および顔面以外の部位ともに75.0%、76.8%

<顔面>

試験開始日

12 週間後

カラー画像



UV 画像

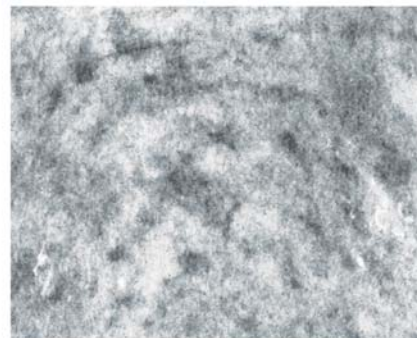
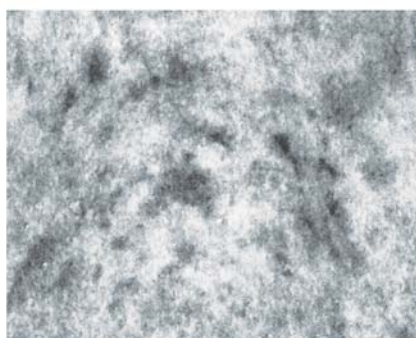


図5 老人性色素斑 改善例（診断部位：鼻）（被験者識別コード：44）

試験開始日

12 週間後

カラー画像



UV 画像

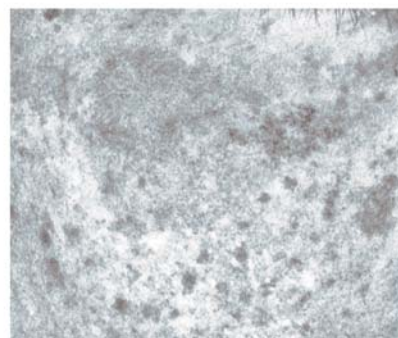
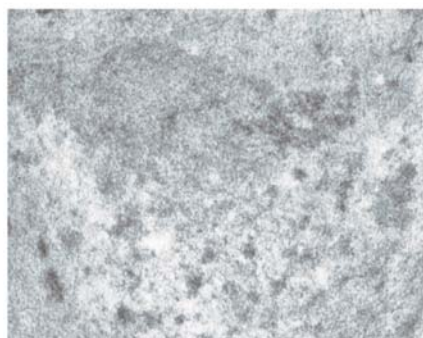


図6 肝斑 改善例（診断部位：右頬部）（被験者識別コード：3）

<顔面以外>



図7 老人性色素斑 著明改善例（診断部位：右手背）（被験者識別コード：14）

表6 被験者の印象の推移 <顔面の診断別>

		<老人性色素斑 n=36>						<肝斑 n=19>					
		非常に 良くな った	良くな った	変わら ない	悪くな った	「良くな った」 以上*	合計	非常に 良くな った	良くな った	変わら ない	悪くな った	「良くな った」 以上*	合計
4 週間後	症例数	0	4	32	0	4	36	1	8	10	0	9	19
	%	0.0	11.1	88.9	0.0	11.1	100.0	5.3	42.1	52.6	0.0	47.4	100.0
8 週間後	症例数	0	12	24	0	12	36	0	9	10	0	9	19
	%	0.0	33.3	66.7	0.0	33.3	100.0	0.0	47.4	52.6	0.0	47.4	100.0
12 週間後	症例数	1	22	12	1	23	36	0	15	4	0	15	19
	%	2.8	61.1	33.3	2.8	63.9	100.0	0.0	78.9	21.1	0.0	78.9	100.0

		<炎症後色素沈着症 n=1>						<合計 n=56>					
		非常に 良くな った	良くな った	変わら ない	悪くな った	「良くな った」 以上*	合計	非常に 良くな った	良くな った	変わら ない	悪くな った	「良くな った」 以上*	合計
4 週間後	症例数	0	1	0	0	1	1	1	13	42	0	14	56
	%	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	1.8	23.2	75.0	0.0	25.0	100.0
8 週間後	症例数	0	1	0	0	1	1	0	22	34	0	22	56
	%	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	39.3	60.7	0.0	39.3	100.0
12 週間後	症例数	0	1	0	0	1	1	1	38	16	1	39	56
	%	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	1.8	67.9	28.6	1.8	69.6	100.0

*「良くなった」以上：「非常に良くなった」＋「良くなった」の症例数および割合。

と高い改善率を示した。なお、肝斑で68.4%と老人性色素斑の77.8%を下回る改善率であった。

N1901Aのアスコルビン酸1日投与量は500mgであるが、色素沈着症に対するアスコルビン酸の効果に関する文献においては、併用薬、配合剤等の使用も含まれるが、アスコルビン酸1日量として300～2,000mgの範囲で投与されており、その有効性が示されている⁹⁻¹⁹⁾。このうち、1日投与量1,000mgや2,000mgといった大量投与の試験も

含まれるが、1日2,000mgの長期投与においても副作用がみられなかったとの報告もある¹⁹⁾。ビタミンCの配合量の違いによる効果差については、別途検討の余地がある。

アスコルビン酸1日量300mgを配合したハイチオール®Cにおいては、すでに色素沈着症を対象とした臨床試験¹⁻⁶⁾においてその効果が確認されていたが、今回アスコルビン酸を500mgに増量したN1901Aにおいて、軽度または中等度の顔

表7 有害事象例の詳細

被験者識別コード	16
性別	女
年齢	37
診断＜顔面＞	肝斑
有害事象の症状の内容	内服によりかゆみ出現
発現日	平成20年1月12日
程度	軽度
重篤度	重篤でない
転帰	回復
処置	試験中止
因果関係	なし

面および顔面以外の色素沈着症に対して、12週間の連続投与により有効性および安全性が確認された。加齢とともに増加する老人性色素斑に対して、顔面および顔面以外の両者において有効であったことより、本製剤はシミの治療の選択肢の一つとなりうるものと考えられる。

文 献

- 佐々木雅英：ハイチオールC錠の顔面色素増多症に対する使用成績, 皮膚, **20** : 442-444, 1978.
- 土屋喜久夫, 加藤直子, 野川美智留：肝斑, ざ瘡およびその他の皮膚疾患に対するハイチオールCの治療効果, 薬理と治療, **8** : 243-249, 1980.
- 伊集 操, 高島 巖, 久保田潔：ハイチオールCと皮膚疾患, 薬理と治療, **8** : 250-255, 1980.
- 大貫正博：膿疱性ざ瘡, 肝斑, 慢性蕁麻疹に対するハイチオールCの使用成績, 薬理と治療, **8** : 257-261, 1980.
- 最上 晋：2, 3 皮膚疾患に対するハイチオールCの使用経験, 薬物療法, **10** : 83-84, 1977.
- 高田任康, 斉藤忠夫, 大熊一朝, 他：種々皮膚疾患に対するハイチオールCの治療効果, 基礎と臨床, **15** : 463-469, 1981.
- CANFIELD社社内資料
- Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, et al. : Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture : regulation by UVB., Biochim Biophys Acta, **1313** : 130-138, 1996.
- 川島 眞, 川田 暁, 滝脇弘嗣, 他：肝斑に対するDH-4243（トラネキサム酸配合経口薬）の多施設共同無作為化比較試験, 臨皮, **61** : 735-743, 2007.
- 川島 眞, 川田 暁, 滝脇弘嗣, 他：色素沈着症に対するDH-4243（トラネキサム酸配合経口薬）の多施設共同オープン試験, 臨皮, **61** : 745-752, 2007.
- 田代正昭, 浜田 薫, 永田耕一, 他：色素沈着症のV.C大量療法, 治療, **44** : 76-80, 1962.
- 二條貞子, 須貝哲郎, 東 禹彦, 他：肝斑に対するKM-02の使用経験, 医学と薬学, **31** : 926-936, 1994.
- KM-02研究班：KM-02の肝斑に対する臨床効果, 医学と薬学, **31** : 654-676, 1994.
- 倉持正雄, 奥野博子：色素沈着を主訴とした皮膚疾患に対するユベラC顆粒の治療効果, 臨床と研究, **54** : 338-340, 1977.
- 西岡和恵, 倉田三保子, 藤田英輔：肝斑に対するビタミンCおよびビタミンEの効果, 臨床と研究, **56** : 144-148, 1979.
- 早川律子, 小林美恵, 酒井勝彦, 他：顔面色素沈着症におけるビタミンCとビタミンEの効果, 臨床と研究, **53** : 294-299, 1976.
- 市川 浩, 川瀬健二, 麻生和雄, 他：色素沈着症に対するビタミンC長期大量内服療法と安定型ビタミンC軟膏外用療法の治療効果の比較, 臨皮, **23** : 327-331, 1969.
- 竹内 勝, 斎藤総明, 川瀬健二：ビタミンCの皮膚に対する影響, 薬局, **15** : 163-165, 1964.
- 小堀辰治：V.C大量内服による色素沈着症の治療, 臨床皮泌, **13** : 47-51, 1959.

Clinical evaluation of L-cysteine and vitamin C-containing agents used to treat pigmentation

Yoko Funasaka, M.D., Ph.D.*, Masahiro Oka, M.D., Ph.D.*.,
Tatsuya Horikawa, M.D., Ph.D.*, and Chikako Nishigori, M.D., Ph.D.*

** Division of Dermatology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan 650-0017*

Abstract : To assess the safety and efficacy of L-cysteine and vitamin C-containing agents (L-cysteine 240mg, vitamin C 500mg, calcium panthothenate 24mg/day), 40 (patients) with lentigo senilis, 22 with melasma, and 1 with post-inflammatory hyperpigmentation were enrolled in an open trial study. Four of the lentigo senilis patients and 3 of the melasma patients dropped out of the study. The remaining 36 patients with lentigo senilis, 19 with melasma, and 1 with post-inflammatory hyperpigmentation were evaluated. Improvement of the pigmented lesion was evaluated by skin tone color scale and by interviewing the patients ; lentigo senilis were additionally evaluated by facial image analyzer, VISIA™ Evolution. Skin tone color scale is a collection of color samples representing Japanese skin tone color in a stepwise way. At 4, 8, and 12 weeks, improvements of pigmented lesions evaluated by skin tone color scale were recognized in 30.6%, 66.7%, and 77.8% of those with lentigo senilis, and 68.4%, 63.2%, and 68.4% of those with melasma, and 100% at each time point for the patient with post-inflammatory hyperpigmentation. Pigmented areas other than the facial lesions were also evaluated in 56 patients, comprising 47 lentigo senilis, and 9 post-inflammatory hyperpigmentation. At 4, 8, and 12 weeks, improvement was recognized in 40.4%, 59.6%, and 72.3% in lentigo senilis, and 55.6%, 88.9%, and 100.0% in post-inflammatory hyperpigmentation. There was no serious side effect. These findings indicate that L-cysteine and vitamin C-containing agents are safe and effective for facial and non-facial pigmentation.

Key Words : L-cysteine, vitamin C, lentigo senilis, melasma,
post-inflammatory hyperpigmentation