

ステロイド軟膏剤の混合による臨床効果と副作用への影響の評価†¹

大谷道輝

東京通信病院薬剤部†²

Effect of the Admixture of Commercially Available Corticosteroid Ointments and/or Creams on their Efficacy and Side Effects†¹

Michiteru Ohtani

Department of Hospital Pharmacy, Tokyo Postal Services Agency Hospital†²

{ Received October 31, 2002 }
 { Accepted December 6, 2002 }

The dilution or mixing of commercially available corticosteroid formulations is a common practice in our country. We therefore evaluated the pharmaceutical stability and clinical effects of such admixtures.

The quantities of the aqueous phase separated by centrifugation employed as an index of the destruction of an emulsion after mixing were measured, with a high value being obtained with the admixtures of corticosteroid ointments and o/w-type moisturizing creams. In contrast, the admixtures utilizing w/o-type creams were found to be physically stable for a month.

To evaluate the preservative efficacy, we attempted to investigate the microbial contamination of these admixtures with Antebete[®] ointment. For all aqueous phases separated by centrifugation stored at room temperature or in a refrigerator for one week, and each mixture was touched by a human finger twice a day. As a result, it was impossible to prevent microbial contamination in these admixtures.

The permeability of corticosteroids using hairless mice skin in the admixture of Lidomex[®] ointment, Antebete[®] ointment, and Myser[®] ointment and moisturizing creams through the skin was 5-, 2-, 3-fold greater, respectively, than that from each corticosteroid ointment alone. The extent of the stability of the emulsion after mixing was related to the permeability.

The vasoconstrictor activity of humans in the admixture of Lidomex[®] ointment and moisturizing creams, urea or heparinoid, was about 2 fold greater than that from the corticosteroid ointments alone, and this difference was significant.

When the concentration of corticosteroid was reduced by half using an admixture of corticosteroid ointment with vaseline or moisturizing creams, no difference was observed in the systemic side effects between the corticosteroid ointment alone and the admixtures.

Keywords — pharmaceutical stability, skin permeability, clinical effects, admixture, corticosteroids

緒 言

皮膚科領域での薬物療法において、軟膏剤の多剤併用が行われてきたが、軟膏剤を時間をあけて、あるいは重

ねて塗布する用法ではコンプライアンスが低下するなど
 の理由から、併用される軟膏剤を混合する処方が増加し
 ている。江藤¹⁾のアンケート調査によるとステロイド軟
 膏剤と他剤との混合は85%の皮膚科医が行っており、そ

†¹ 本論文は、平成14年度日本医療薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

†² 千代田区富士見2-14-23; 2-14-23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-8798 Japan

2

の理由としてコンプライアンスの向上が最も多く32.4%、次いで副作用の軽減26.1%、相乗・相加効果の期待18.5%、および医師や施設による約束処方などの独自の処方が16.1%を占めている。

これら軟膏剤の混合については、外観変化や主薬安定性は数多く報告されているが⁵²⁻⁶⁾、皮膚透過性や臨床効果への影響は同一基剤で希釈したステロイド軟膏剤⁶⁻⁹⁾に関して若干報告されているにすぎない。しかし、臨床ではステロイド軟膏剤はスキンケア¹⁰⁾を考慮して、基剤の性質の異なる保湿クリームと混合されることが多く、これらについてはほとんど検討されていない。軟膏剤は主薬の性状および疾患を考慮して、基剤の選択や主薬濃度を決定し、開発されている。そのため、混合により基剤の性質が変化すると、製剤学的安定性に影響を与えることなどにより、主薬の基剤に対する溶解度や放出性が変化し、臨床効果に影響を与える可能性が考えられる。これらのことから、軟膏剤の混合により20%の医師が分離、変質および感染等を経験しており、臨床上問題となっている¹⁾。

本総説では、臨床における混合した軟膏剤について適正に使用するために、混合に繁用されているステロイド軟膏剤を用いて、混合における主な問題点である製剤の安定性、薬物透過性、臨床効果および副作用への影響について報告する。

1. 軟膏剤混合後の基剤の物理化学的安定性¹¹⁾

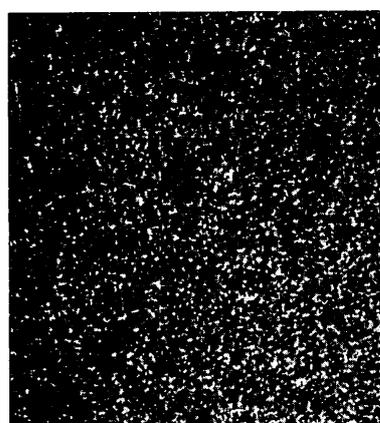
軟膏剤の混合に関する報告は主薬含量の低下および外観変化に関するものがほとんどである。ステロイド軟膏剤は乳剤性基剤の保湿剤との混合が多く、混合により基剤の性質が変化することが考えられることから、混合後

の乳化状態および空気の混入について調べた。混合に用いたステロイド外用剤としてリドメックス軟膏、混合する相手として繁用されているもののうち、基剤の性質が異なる乳剤性基剤である尿素軟膏およびヘパリン類似物質含有軟膏を選択した。混合比は処方頻度の高い1:1とし、攪拌播潰機を用いて実験直前に各50gを調製した。

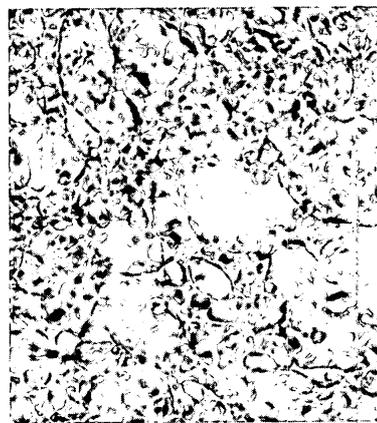
混合後の乳化状態は肉眼での観察では判別が困難であることから、混合直後に分離を認める報告はほとんどない。そこで、顕微鏡を用いて観察した結果、油脂性基剤のステロイド軟膏剤であるリドメックス軟膏とO/W型基剤の保湿剤のウレパールとの混合では、図1左に示す混合前のウレパールの微細な乳化は混合直後に図1右に示すように大きく破壊されていることがわかった。これに対し、基剤の性質が近いリドメックス軟膏とW/O型基剤の保湿剤であるパスタロンソフトとの混合では図2に示すように著しい乳化の破壊は認められなかった。

混合後の乳化状態について評価する方法として遠心分離を行い分離した水分量を測定することにより比較した。その結果、表1に示すように水が連続相であるO/W型基剤のウレパールやケラチナミン軟膏では混合により分離する水分量がそれぞれ10および2倍と増加することがわかった。これに対し油が連続相であるW/O型基剤のパスタロンソフトおよびヒルドイドソフトは変化せずに混合後も乳化が安定していることが示された。この結果は、顕微鏡での観察と一致しており、混合後の乳化状態は顕微鏡を用いることにより簡単に判別できることがわかった。

混合による空気の混入率は軟膏壺に軟膏あるいはクリームを単独で充填した時および混合後に充填した時の



ウレパール



混合直後

図1. ウレパール単独とリドメックス軟膏との混合直後の顕微鏡写真(×100)

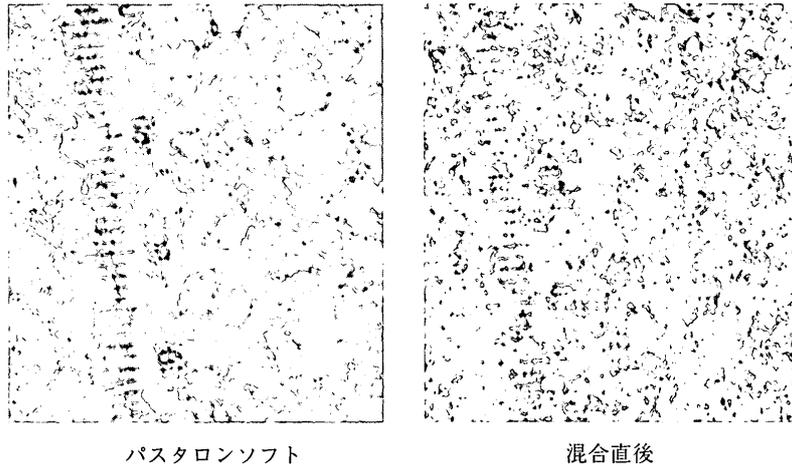


図2. パスタロンソフト単独とリドメックス軟膏との混合直後の顕微鏡写真(×25)

重量から推定した。その結果、表2に示すように油脂性基剤の軟膏剤とW/O型基剤の混合では、空気の混入率はいずれも4%前後であるのに対し、O/W型基剤との混合では10~30%と混入率が高く、長期保存する場合には基剤や主薬の酸化が問題となることが示された。また、患者へ投薬した後に混入した空気がしだいに表面に出ることにより、見た目が悪く、患者から問い合わせや苦情が出ることがある。今回の混合後の乳化の安定性や空気の混入の結果は回転数の遅い攪拌播潰機による混合であり、混合方法によっても、乳化の安定性や空気の混入率が異なることが考えられ、基剤ばかりでなく混合方法の特徴も考慮して選択することが重要である¹²⁾。

このように乳剤性基剤は、乳化直後が最も安定であ

り、経時的に乳化が壊れていくことから混合すべきでないが、臨床上避けられない場合には、混合後の顕微鏡観察、空気の混入および遠心分離後の水分量の測定などを行い、臨床での適用について検討すべきである。

2. 軟膏剤混合による防腐効果への影響¹³⁾

皮膚科医が経験した軟膏剤の混合上の問題点として、分離および変質が最も多く20%を占めており¹⁾、そのうち26%に保存中の結晶析出、悪臭や細菌の発生および変色などの変質が認められている。また、臨床において混合した軟膏剤を充填し、患者に渡した軟膏壺からMRSAが検出されたとの報告¹⁾もある。乳剤性基剤は水を含むことから汚染されやすく、防腐剤が配合されており、混合により抗菌効果に影響することが考えられる。そこで、変質の一因である細菌汚染について調べるために、混合後の軟膏剤の防腐剤濃度変化について測定するとともに、細菌培養を行い微生物の繁殖について検討した。各試料中のパラベン類濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。使用した軟膏剤はステロイド軟膏剤としてアンテベート軟膏、混合する軟膏剤としてウレパール、パスタロンソフト、ヒルドイドあるいはヒルドイドソフトを選択し、1:1で混合して使用した。表3にウレパール、パスタロンソフト、ヒルドイドあるいはヒルドイドソフトの4種類の軟膏剤に含有されるパラベン濃度の測定結果を示す。軟膏剤によってパラベンの種類および濃度に違いが認められた。アンテベート軟膏との混合後におけるパラベン濃度の経時変化を表4に示す。いずれの混合した組み合わせも1:1の混合によりパラベン濃度は1/2に希釈されたものの、混合後3カ月間低下せずに安定であり、混合直後と差が

表1. 軟膏剤の混合による遠心分離後の水分量への影響

商品名	剤型	分離した水分量(g/10g軟膏剤)	
		混合前	混合後
オクソラレン軟膏	W/O型	0.20±0.04	0.22±0.09
ウレパール	O/W型	0.40±0.07	4.40±0.68
ケラチナミン軟膏	O/W型	1.95±0.24	3.82±0.25
パスタロンソフト	W/O型	0.08±0.04	0.10±0.02
ヒルドイドソフト	W/O型	0.10±0.05	0.12±0.04

各測定値は4回の繰り返しによる平均値±標準偏差を示す。

表2. 混合直後の製剤中の空気混入率(%)

混合した市販製剤の組み合わせ	空気混入率(%)
リドメックス軟膏(O)+白色ワセリン(O)	3.0±0.2
リドメックス軟膏+パスタロンソフト(W/O)	4.0±0.2
リドメックス軟膏+ウレパール(O/W)	9.7±0.4
リドメックスクリーム(O/W)+パスタロンソフト	10.5±0.6
リドメックス軟膏+ケラチナミン軟膏(O/W)	28.2±1.8
デルモベート軟膏(O)+ケラチナミン軟膏	29.2±1.5

各測定値は4回の繰り返しによる平均値±標準偏差を示す。

表3. 使用した軟膏剤の防腐剤濃度

軟膏剤	防腐剤濃度(mg/g)		
	メチルパラベン	プロピルパラベン	ブチルパラベン
ウレパール	1.47±0.04	—	0.96±0.03
バスタロンソフト	0.95±0.01	—	0.98±0.02
ヒルドイド	1.49±0.03	0.39±0.01	—
ヒルドイドソフト	0.99±0.02	0.98±0.01	—

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

ないことがわかった。

次に混合により乳化が破壊した場合、どのように抗菌効果に影響を与えるかを想定して、混合した軟膏剤を10,000gで40分間遠心分離し、分離した油相、固相および水相中のパラベン濃度を測定した。分離した油相および水相中のパラベン濃度は表5に示すように遠心分離前と比べて偏って分布し、抗菌効果に影響を与えることが考えられた。

そこで、詳細に検討するためにこれらの軟膏剤および分離した水について微生物試験を行った。微生物試験は

混合あるいは分離直後の軟膏剤および水を室温あるいは4℃に保存し、患者の使用を想定して1日2回7日間指で触れたものについて培養して調べた。試料は分離した水はそのまま使用し、軟膏は日本薬局方第14改正の微生物限度試験法のカテゴリーII製剤に準じてポリソルベート80を含むSCDLPブイオンで乳化させ試料溶液とした。試料の培養はトリプチケースノイII5%ヒツジ血液寒天生培地に試料溶液をガラス球を用いて塗抹法により塗布し、35℃、72時間培養し、菌数の発育および検出菌の同定を行った。混合した4種類の軟膏剤、および2種類分取した水相について微生物試験を行った結果を表6に示す。4種類の混合した軟膏剤は混合直後および室温あるいは冷蔵庫保存し1日2回7日間指で触れても細菌汚染は認められなかった。一方、分離した水相では、分離直後では細菌汚染は認められなかったが、室温保存で1日2回7日間指で触れたものではすべての種類で3本中3本に認められた。冷蔵庫保存でも2種類すべてに

表4. アンテベート軟膏と保湿剤との混合後のパラベン濃度の経時変化

<保湿剤> 防腐剤	濃度(mg/g)			
	混合直後	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
<ウレパール>				
メチルパラベン	0.73±0.03	0.72±0.05	0.74±0.04	0.73±0.05
ブチルパラベン	0.48±0.04	0.49±0.03	0.47±0.05	0.47±0.06
<バスタロンソフト>				
メチルパラベン	0.47±0.01	0.50±0.02	0.49±0.03	0.49±0.04
ブチルパラベン	0.49±0.02	0.49±0.03	0.49±0.03	0.48±0.02
<ヒルドイド>				
メチルパラベン	0.74±0.03	0.73±0.02	0.75±0.01	0.75±0.02
プロピルパラベン	0.20±0.02	0.20±0.03	0.19±0.02	0.20±0.01
<ヒルドイドソフト>				
メチルパラベン	0.49±0.03	0.49±0.01	0.50±0.02	0.51±0.03
プロピルパラベン	0.49±0.02	0.49±0.03	0.48±0.01	0.50±0.02

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

表5. アンテベート軟膏と保湿剤を混合した軟膏剤の遠心分離後の各相中パラベン濃度

パラベン類	濃度(mg/g or mL)			
	ウレパール	バスタロンソフト	ヒルドイド	ヒルドイドソフト
油相				
メチルパラベン	油相分離せず	0.11±0.02	0.26±0.04	0.27±0.05
プロピルパラベン	—	—	0.20±0.03	0.47±0.06
ブチルパラベン	油相分離せず	0.15±0.01	—	—
固相				
メチルパラベン	0.68±0.06	0.51±0.03	0.77±0.04	0.52±0.04
プロピルパラベン	—	—	0.19±0.03	0.49±0.05
ブチルパラベン	0.50±0.05	0.49±0.02	—	—
水相				
メチルパラベン	1.46±0.06	水相分離せず	1.59±0.07	水相分離せず
プロピルパラベン	—	—	0.17±0.02	水相分離せず
ブチルパラベン	0.12±0.04	水相分離せず	—	—

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

表6. アンテベート軟膏と保湿剤を混合した軟膏剤および分離した水相の微生物試験

混合した保湿剤	室温保存		冷蔵庫保存	
	保存期間			
	0	1週間	0	2週間
<軟膏剤>				
ウレパール	0/3	0/3	0/3	0/3
バスタロンソフト	0/3	0/3	0/3	0/3
ヒルドイド	0/3	0/3	0/3	0/3
ヒルドイドソフト	0/3	0/3	0/3	0/3
<分離した水相>				
ウレパール	0/3	3/3	0/3	1/3
ヒルドイド	0/3	3/3	0/3	2/3

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

3本中1～2本に細菌汚染が認められた。繁殖が認められた菌について同定したところ、いずれもコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS: Coagulase negative staphylococcus)であり、皮膚に常在している菌種であった。しかし、患者ではMRSAをはじめとして多くの細菌に感染していることもあり、問題を生じる可能性が高い。

これらの結果から、細菌汚染の点では軟膏剤は混合しても乳化が破壊されないかぎり、あまり問題がないことがわかった。

しかし、分離した水にはすべての組み合わせに細菌汚染が認められたことから、水を分離しやすい乳剤性基剤では乳化の破壊に十分に注意して混合すべきであることが示唆された。また、細菌汚染を防ぐ目的で、患者に軟膏剤を使用する前に必ず手を洗うことや、容器に直接指を入れずに綿棒などを用いて取り出すことを指導することも大切である。

3. 軟膏剤混合後のステロイド皮膚透過性¹⁴⁾

軟膏剤からの薬物の皮膚透過性は薬物の基剤への溶解度に依存することから、混合により基剤の性質が大きく変わる場合、問題となる可能性が高い。しかし、軟膏剤の混合後の皮膚透過性についてはほとんど報告されていない。そこで、混合後の基剤の性質が変化すると考えられる油脂性基剤のステロイド軟膏剤と乳剤性基剤の保湿剤との混合による皮膚透過性について調べた。方法としてヘアレスマウス(HM, 雄性Hr-1系)の背部の皮膚を用いて、混合後の皮膚透過性について検討した。具体的には装着面積 π cm²の拡散セルを用いて、ドナー側には試料400mgを塗布し、レシーバー側には40%のポリエチレングリコールを入れ、48時間後まで37℃で実験を行った。ステロイド軟膏剤としてアンテベート軟膏、マイザー軟膏およびリドメックス軟膏、保湿剤として尿素軟膏のケラチナミン軟膏(O/W)とバスタロンソフト(W/O)およびヘパリン類似物質含有軟膏のヒルドイド

ソフト(W/O)を選択し、混合比1:1で調製し用いた。アンテベート軟膏の場合、混合によりステロイドの皮膚透過比は図3に示すようにアンテベート軟膏単独と比べて1.3～2倍程度増加した。マイザー軟膏では2.5倍の増加が認められた(図4)。リドメックス軟膏の場合では図5に示すようにステロイドの皮膚透過比はリドメックス軟膏単独と比べて4～5倍程度増加した。このようにステロイド軟膏剤は乳剤性基剤の保湿剤との混合によりステロイド濃度が希釈されても、皮膚透過性は高まることが認められた。また、この透過性の変化は混合する軟膏剤の組み合わせによって大きく異なることがわかった。乳剤性基剤同士の混合では皮膚透過量はあまり増加せず、リドメックスやリンデロンのクリームと尿素軟膏との混合においても皮膚透過量はクリーム単独と差がないことが報告されている¹⁵⁾。

次いで、混合における乳化の破壊が皮膚透過性にどのように影響を与えるか検討するために、混合した軟膏剤を防腐効果への影響を調べた時と同じ条件で遠心分離した。患者は投薬した軟膏剤が分離した場合、分離した水以外の部分を使用することが考えられ、分離した固相部分を拡散セルに装着して皮膚透過性を評価した。その結

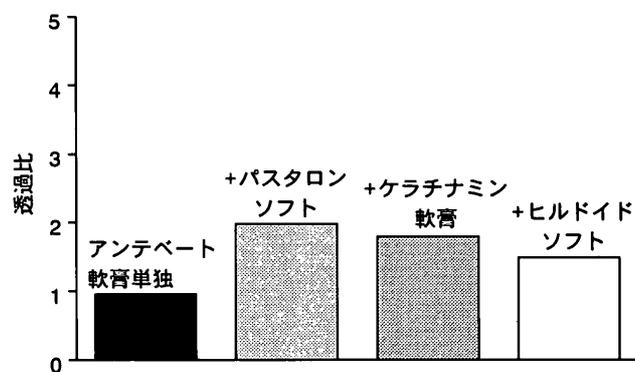


図3. アンテベート軟膏単独と尿素軟膏あるいはヒルドイドソフトと混合後のステロイド皮膚透過比

6

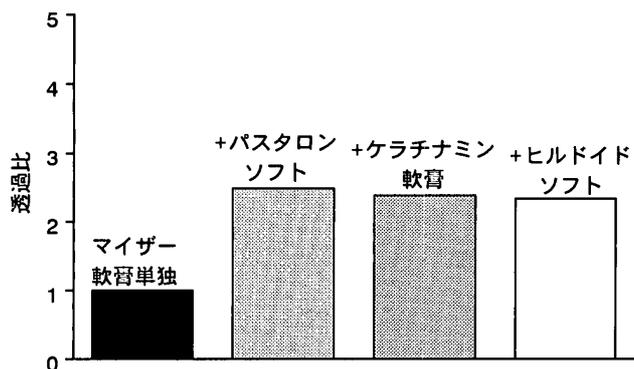


図4. マイザー軟膏単独と尿素軟膏あるいはヒルドイドソフトと混合後のステロイド皮膚透過比

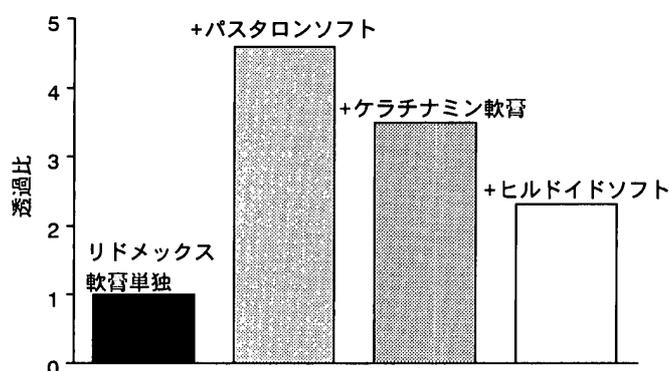


図5. リドメックス軟膏単独と尿素軟膏あるいはヒルドイドソフトと混合後のステロイド皮膚透過比

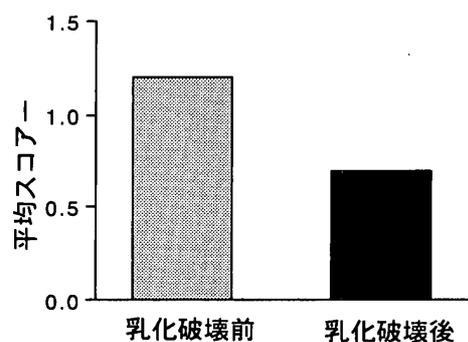


図6. リドメックス軟膏とケラチナミン軟膏とを混合した軟膏剤の乳化破壊による血管収縮効果への影響

果、図6に示すように透過比が40%低下し、乳化の破壊が皮膚透過性に大きく影響を与えることが示唆された。臨床においては極端に乳化が破壊された状態での使用は考えられないが、高速ミキサーで長時間攪拌した場合や患者がもらった軟膏を長期に渡って使用している場合など乳化の破壊をまったく無視することはできない。顕微

鏡観察および遠心分離後の水分量の結果から、O/W型基剤のように乳化が破壊されやすいものは、混合により臨床効果に影響を与えることが考えられ、特に注意が必要である。

4. 皮膚透過性と臨床効果^{16,17)}

皮膚透過実験には種々の動物の皮膚が使用されるが、先に実験結果を示したヘアレスマウスを始めとした小動物は皮膚が薄く、角層の構造や機能も異なることから、一般に薬物の透過がヒトよりも速く、吸収促進剤の効果も大きく現れることが報告されている^{18,19)}。そのため、これまでのデータからヒトでの臨床効果について予測することはできない。そこで、ヘアレスマウスにおける皮膚透過とヒトにおける臨床効果との関係を調べるために、混合した軟膏剤のヒトにおける血管収縮試験を行った。ステロイドは外用により経毛包あるいは経表皮経路により真皮に達し、血管を収縮し、その部位に皮膚蒼白化現象が起こり、この蒼白度とステロイド外用剤の皮膚吸収度が相関することが認められており、第1相試験としても行われている。血管収縮試験は被験者の背中にリドメックス軟膏単独および尿素軟膏およびヘパリン類似物質含有軟膏と混合した軟膏剤50mgずつを直径15mmのパッチテスト用絆創膏に塗布したものを任意に貼付した。貼付4時間後に絆創膏を除去し、除去後2、5、および20時間後に皮膚の蒼白化現象について基準に従い4段階評価で判定し、各混合製剤ごとに皮膚蒼白化現象(++)および(+)を血管収縮反応陽性とみなし、その陽性率を経時的に算出した。表7に示すように陽性率はリドメックス軟膏単独と比べてパスタロンソフトあるいはケラチナミン軟膏と1:1に混合した場合、ステロイド濃度は半分になったものの、前者ではすべての観察時間において、後者では、2および5時間後において混合した方が陽性率が有意に高かった。また、リドメックス軟膏をケラチナミン軟膏と混合した軟膏剤を遠心分離し乳化を破壊した場合の陽性率は、表8に示すように破壊前と比較して2および5時間後で有意差が認められ、いずれも35%低下した。

蒼白度の4段階評価を点数化したtotal scoreではすべての観察時間にリドメックス軟膏単独よりも尿素軟膏との混合が70%以上、ヒルドイドソフトとの混合では50%増加した。乳化の破壊によるtotal scoreへの影響では破壊前と比べて、50%減少した。

このようにヒトにおける効果の指標である蒼白化現象とヘアレスマウスにおける皮膚透過性実験の結果と同じ傾向が認められたことからtotal scoreと皮膚透過量の関係を調べた。図7に示すように、ヒトにおける血管収縮

表7. リドメックス軟膏, クリーム単独および混合した軟膏剤のヒトにおける血管収縮陽性率

薬品名および組み合わせ	2時間後						5時間後						20時間後					
	判定					陽性率(%)	判定					陽性率(%)	判定					陽性率(%)
	++	+	±	-	+≤	Wilcoxonの順位和検定	++	+	±	-	+≤	Wilcoxonの順位和検定	++	+	±	-	+≤	Wilcoxonの順位和検定
リドメックス(L)軟膏	0	10	3	7	50	-	0	11	2	7	55	-	0	0	2	18	0	-
L軟膏+バスタロンソフト(1:1)	4	13	2	1	85	p=0.004	3	13	3	1	80	p=0.020	0	4	7	9	20	p=0.002
L軟膏+ケラチナミン軟膏(1:1)	3	13	2	2	80	p=0.017	2	13	2	3	75	p=0.090	0	2	5	13	10	p=0.053
L軟膏+ヒルドイドソフト(1:1)	2	11	4	3	65	p=0.143	0	12	4	4	60	p=0.542	0	1	2	17	5	p=0.604
Lクリーム	5	13	2	0	90	p<0.001	4	15	1	0	95	p<0.001	0	7	5	8	35	p<0.001
累積χ ² 検定	χ ² _{cal} (10.86)=58.65, p<0.001						χ ² _{cal} (10.59)=61.99, p<0.001						χ ² _{cal} (12.36)=47.84, p<0.001					

表8. リドメックス軟膏とケラチナミン軟膏混合後の乳化状態が及ぼす血管収縮陽性率への影響

乳化状態	2時間後					5時間後					20 hours				
	判定				陽性率(%)	判定				陽性率(%)	判定				陽性率(%)
	++	+	±	-	+≤	++	+	±	-	+≤	++	+	±	-	+≤
破壊前	3	13	2	2	80	2	13	2	3	75	0	2	5	13	10
破壊後	0	9	3	8	45	0	8	1	11	40	0	0	2	18	0
χ ² test	χ ² _{cal} (2.11)=13.27, p=0.009					χ ² _{cal} (1.98)=14.15, p=0.002					χ ² _{cal} (2.68)=5.69, p=0.079				

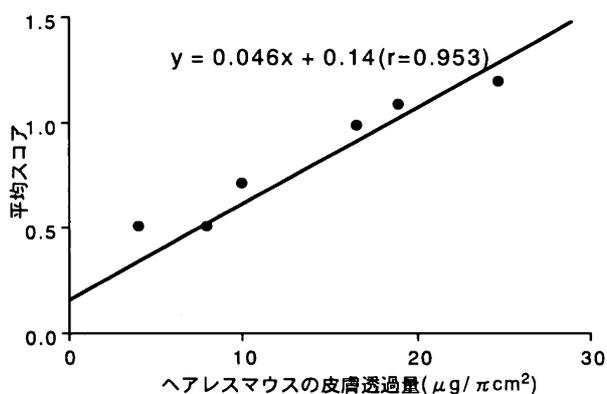


図7. ヒトにおける血管収縮効果の平均スコアとヘアレスマウスの皮膚透過量の関係

による蒼白現象の total score とヘアレスマウスのステロイド皮膚透過量との間にはそれぞれ良好な相関関係が認められた。

このことからステロイド軟膏剤の混合における臨床効果の評価は、ヘアレスマウスの皮膚と拡散セルを用いた皮膚透過実験により、予測可能であり、事前に予測しておくことが臨床上有益であると考えられた。

特に、臨床においては軟膏剤の混合について早急な評価が必要であり、そのため透過速度が速く、飼育やコスト上の問題も少ないヘアレスマウスはブタ²⁰⁾などと比べ有用であると考えられた。

5. 軟膏剤混合後による副作用への影響²¹⁾

皮膚科医による軟膏剤の混合目的として、コンプライアンスの向上について副作用の軽減が2番目に挙げられている。しかし、これらの軟膏剤の混合による副作用への影響は検討されていない。そこで、ステロイド軟膏剤で問題となる全身性副作用についてヘアレスラットを用いて調べた。ステロイド軟膏剤の毒性試験として連用後の体重変動および臓器重量の測定が用いられている。そこで、1日2回1週間ヘアレスラットの背部(2cm×6cm)のなめられない箇所各軟膏剤0.5gを塗布し、毎日体重を経時的に測定した。使用したステロイド軟膏剤として strongest に分類されるデルモベート軟膏, very strong に分類されるリドメックス軟膏, strong に分類されるアンテベート軟膏の3種類、混合する軟膏剤として白色ワセリン, バスタロンソフトおよびヒルドイドソフトを用い、混合比はいずれも皮膚透過実験と同じく1:1とした。対象として白色ワセリンを塗布した。その結果、各ステロイド軟膏剤単独群とコントロールでは有意に差が認められ、ステロイド軟膏剤による全身性の副作用がみられた。デルモベート軟膏では表9に示すように、デルモベート単独群と比べて脾臓のみが混合群と有意に差が認められたが、その他は差が認められなかった。リドメックス軟膏では胸腺のみ、アンテベート軟膏では副腎のみに有意に差が認められた(表10, 11)。

表9. デルモベート軟膏の希釈・混合による体重および臓器重量への影響

	体重変動(g)	臓器重量(mg)		
		胸腺	脾臓	副腎
コントロール	47.3±8.7	497.5±31.6	819.9±42.6	38.9±2.3
デルモベート軟膏(D)	-34.3±2.5	43.3±11.3	171.1± 7.1	15.8±1.9
D+白色ワセリン	-23.3±1.2*	64.0±15.8	248.9±14.2*	18.7±1.3
D+ヒルドイドソフト	-21.3±4.2*	88.0±28.6	257.8±17.2*	17.7±2.0
D+パスタロンソフト	-24.0±8.7	67.0±35.8	200.8± 8.3*	15.1±1.8

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

*: デルモベート軟膏群と比べて有意差あり(p<0.05)

表10. リドメックス軟膏の希釈・混合による体重および臓器重量への影響

	体重変動(g)	臓器重量(mg)		
		胸腺	脾臓	副腎
コントロール	47.3± 8.7	497.5±31.6	819.9±42.6	38.9±2.3
リドメックス軟膏(L)	10.7± 2.3	124.4± 9.0	528.5±90.3	26.9±2.2
L+白色ワセリン	32.7± 5.1*	230.3±13.3*	577.2±65.9	33.7±1.8
L+ヒルドイドソフト	15.3±12.9	216.9± 8.9*	530.6±70.4	29.6±6.1
L+パスタロンソフト	15.3± 3.1	199.2±19.9*	543.8±37.9	29.8±2.9

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

*: リドメックス軟膏群と比べて有意差あり(p<0.05)

表11. アンテベート軟膏の希釈・混合による体重および臓器重量への影響

	体重変動(g)	臓器重量(mg)		
		胸腺	脾臓	副腎
コントロール	47.3±8.7	497.5±31.6	819.9±42.6	38.9±2.3
アンテベート軟膏(A)	28.7±4.6	211.1±36.4	602.7±16.9	22.6±5.5
A+白色ワセリン	39.0±8.7	240.7± 7.1	617.7±19.6	36.9±2.8*
A+ヒルドイドソフト	25.3±5.0	216.2±15.4	603.4±57.2	34.6±0.7*
A+パスタロンソフト	34.0±6.9	234.9±26.2	596.1±31.1	32.0±1.4*

各測定値は平均値±標準偏差を示す(n=3).

*: アンテベート軟膏群と比べて有意差あり(p<0.05)

これらのことから医師が副作用の軽減を期待して、白色ワセリンや保湿剤と混合してステロイド濃度を希釈しても、基剤の性質や基剤中の溶解度が変化することにより意図に反して副作用が増加してしまう可能性も考えられ、効果ばかりでなく、副作用にも注意する必要があると考えられた。

6. 軟膏剤データベースの構築²²⁾

病院薬剤部における適正使用に関する研究では得られたデータを臨床にフィードバックすることが重要である。そこで、実験により得られたデータおよびこれまで報告されている文献や会社資料をもとに、医師の処方支援および薬剤師の疑義照会に簡便で迅速に検索できるデータベースを構築した。構築に際し、配合変化に関す

るデータベースだけでなく、各軟膏剤の基剤や剤型に関する情報を中心に混合の可否の判定に有用なデータを網羅した基本データベースも作成した。日本薬局方では製剤総則に軟膏剤の規定しかないために、商品名から基剤や剤型を誤解しやすいものや判別することが困難なものが多く、混合する際に医師の混乱を招いている。個別基本データベースは軟膏剤100種類、配合変化データベースには1600通りの組み合わせのデータを収載した。

皮膚科医が繁用している軟膏剤の組み合わせの上位3種類¹⁾について本データベースを用いて混合可否について判定すると図8に示すようにステロイド軟膏剤との混合では69%が配合変化データベース、29%が基本データベースの合計98%が可能であった。ステロイド軟膏剤以外の混合では24%および64%の合計88%であり、この

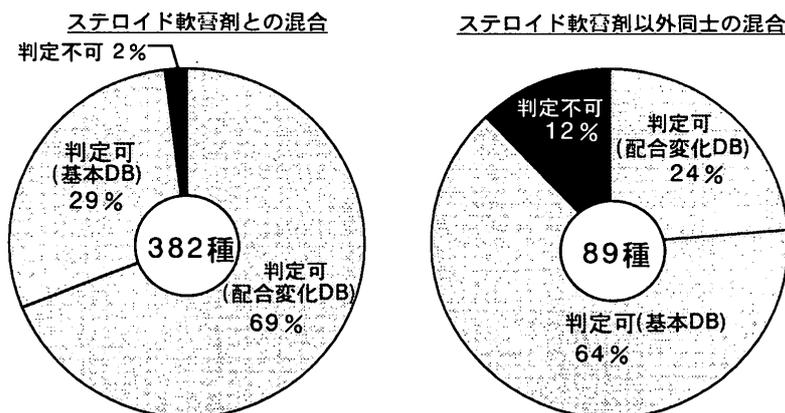


図8. データベースによる配合可否の判定結果

データベースの有用性が示された。

当院ではこのデータベースを用いて皮膚科や小児科などの診療科と話し合いを行うことにより、軟膏剤の混合は2種類に限られており、適正化が図られている。

考 察

軟膏剤は本来、混合・希釈することを目的として開発されていない。そのため、これまでに報告されている含量や外観変化ばかりでなく、細菌汚染や皮膚透過性の変化に伴う臨床効果や副作用へも、医師の予期せぬ影響を与えることが示された。軟膏剤は本来混合すべきではないが、臨床上避けられない場合も多く、混合にあたっては十分な設備と知識を持って行い、患者の有効で安全な治療に努めるべきである。今後、軟膏剤の混合・希釈に関して臨床を含めた多くの検討を重ね、科学的根拠に基づく適正使用が確立されることが望まれる。

謝辞 本研究に際し、御指導を賜りました東京大学医学部伊賀立二教授に謹んで感謝の意を表します。本研究中有益な御助言と御教示をいただきました九州大学薬学部澤田康文教授、東京大学医科学研究所附属病院薬剤部長小瀧一博士ならびに警察病院薬剤部長渋谷文則氏に深く感謝いたします。数々の御指導と御助言をいただきました東京通信病院薬剤部長内野克喜博士、東京大学医学部附属病院薬剤部ならびに東京通信病院薬剤部の諸先生方に厚く感謝いたします。臨床面で御指導、御助言いただきました東京通信病院皮膚科江藤隆史部長、山梨医科大学医学部皮膚科山田伸夫助教授ならびに東京通信病院臨床検査部中井達郎氏に深甚の意を表します。

引用文献

- 1) 江藤隆史, ステロイド外用剤の使い方—混合のは非, 臨床皮膚科, **55**, 96-101(2001).
- 2) 永谷薫, 大石輝雄, 品川龍太郎, 原田靖子, 軟膏剤の配合変化(第6報), *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **26**, 45-51(1990).

- 3) 大石輝雄, 品川龍太郎, 原田靖子, 軟膏剤の配合変化(第8報), *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **28**, 183-188(1992).
- 4) 大石輝雄, 品川龍太郎, 原田靖子, 市販副腎ステロイドクリームとビタミンE・A軟膏混合製剤の経日変化, *医薬ジャーナル*, **28**, 93-100(1992).
- 5) 大石輝雄, 品川龍太郎, 原田靖子, 竹林祐子, 那須一成, 市販デキサメタゾン軟膏剤の配合性比較, *医薬ジャーナル*, **29**, 305-311(1993).
- 6) 西城一翼, 深澤一也, 楠みゆき, 山崎紀恵子, 池田義仁, 信野伸之, 遠藤勝也, 入江大祐, 板谷幸一, 塩化リゾチーム軟膏の配合変化(第3報), *病院薬学*, **19**, 234-239(1993).
- 7) J.D. Guin, M.S. Wallis, R. Wallas, P.A. Lehman, and T.J. Franz, Quantitative vasoconstrictor assay for topical corticosteroids: The puzzling case of fluocinolone acetonide, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **29**, 197-202(1993).
- 8) J.R. Gibson, C. Darley, J.M. Kirsch, E.M. Saihan and V.S. Neild, The dilution of proprietary corticosteroid ointments—an attempt to evaluate relative clinical potencies, *Br. J. Dermatol.*, **106**, 445-448(1982).
- 9) J.R. Gibson, J.M. Kirsch, C.R. Darley, S.G. Harvey, C.A. Burke, and M.E. Hanson, An assessment of the relationship between vasoconstrictor assay findings, clinical efficacy and skin thinning effects of a variety of undiluted corticosteroid preparations, *Br. J. Dermatol.*, **111**, 204-212(1984).
- 10) アトピー性皮膚疾患治療ガイドライン, 平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9~12年度厚生科学研究分担研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」(2001).
- 11) 大谷道輝, 横山美香, 小瀧一, 澤田康文, 伊賀立二, 市販軟膏およびクリーム剤混合後の基剤の物理学的安定性, *病院薬学*, **19**, 493-502(1993).

- 12) 日本薬剤師会編, “第十一改訂調剤指針”, 薬事日報社, 東京, 2001, pp.123-137.
- 13) 大谷道輝, 中井達郎, 大沢幸嗣, 金素安, 松元美香, 江藤隆史, 假家悟, 加野象次郎, 内野克喜, 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン軟膏の混合が及ぼす防腐効果への影響, 薬学雑誌, **122**, 1153-1158 (2002).
- 14) 大谷道輝, 佐久間博文, 高山和郎, 小瀧一, 澤田康文, 伊賀立二, 市販軟膏およびクリーム剤の混合製剤の物理的安定性と配合薬物の *in vitro* での皮膚透過性の検討, 病院薬学, **23**, 11-18(1997).
- 15) 糸部浩之, 井上直子, 楠美里子, 小林大介, 木村昌行, 石島里穂, 夏目秀視, 杉林堅次, 森本雍憲, ステロイド軟膏剤からの主薬皮膚移行性に及ぼす尿素軟膏剤混合の影響, 薬剤学, **53**, 242-248 (1993).
- 16) 大谷道輝, 山田伸夫, 高山和郎, 小瀧一, 江藤隆史, 假家悟, 内野克喜, 伊賀立二, 市販ステロイド外用剤の混合が与えるヒト血管収縮効果への影響, 薬学雑誌, **122**, 107-112(2002).
- 17) 大谷道輝, 小瀧一, 假家悟, 内野克喜, 伊賀立二, 市販ステロイド軟膏剤の混合製剤からのステロイド皮膚透過実験におけるヘアレスマウスとミニブタ摘出皮膚の評価, 薬学雑誌, **129**, 107-112 (2002).
- 18) J.R. Bond and B.W. Barry Hairless mouse skin is limited as a model for assessing the effect of penetration enhancers in human, *J. Invest. Derm.*, **90**, 810-813(1988).
- 19) P. Catz and D.R. Friend, Transdermal delivery of levonogestrel. III. Effect of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin, *Int. J. Pharmaceut.*, **58**, 93-102(1990).
- 20) M. Fujii, S. Yamanouchi, N. Hori, N. Iwanaga, N. Kawa-guchi, and M. Matsumoto, Evaluation of Yucatan micropig skin for use as an *in vitro* model for skin permeation, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 249-254 (1997).
- 21) 松元美香, 金素安, 大谷道輝, 假家悟, 内野克喜, ラットを用いたステロイド軟膏剤の副作用における混合・希釈の影響, “第12回日本医療薬学会年会講演要旨”, p. 241.
- 22) 松元美香, 鈴木久子, 長谷川健一, 大谷道輝, 假家悟, 内野克喜, 江藤隆史, 皮膚外用剤のデータベースの有用性の評価, “日本薬学会第122年会講演要旨”, **4**, p. 144.