

マルホ皮膚科セミナー

2012年2月23日放送

「第27回日本臨床皮膚科医会④ シンポジウム8-1

外用療法の落とし穴：外用剤の基剤と剤形」

東京通信病院 薬剤部

副薬剤部長 大谷 道輝

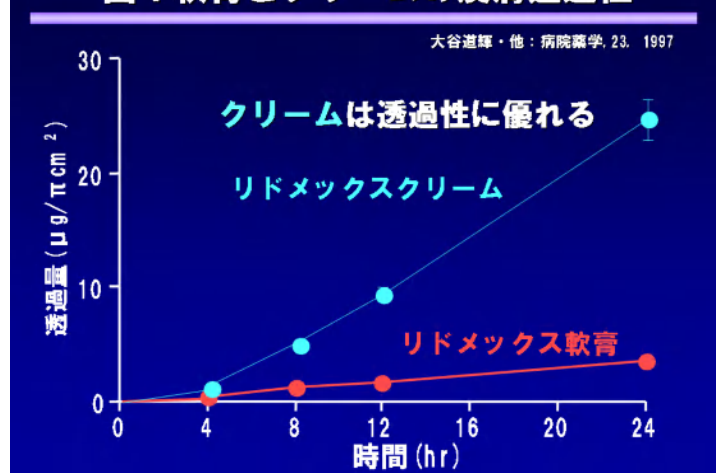
はじめに

皮膚科領域における外用療法では疾患を的確に診断し、最適な皮膚外用剤を選択することが大切です。この皮膚外用剤の選択では主薬だけでなく、皮膚透過性に影響を与える基剤と剤形についても検討する必要があります。これら基剤と剤形には多くの種類がありますが、厚生労働省では同じ製薬会社が同じ主薬で、同じ濃度の皮膚外用剤を市販する場合、軟膏、クリーム、ローションは同じ薬価に算定されるように定められています。そのため、製薬会社は同じ効果を示す必要があり、軟膏、クリーム、ローションの添付文書には同じ効果が記載されています。

しかし、ステロイド外用剤の吉草酸酢酸プレドニゾロン製剤であるリドメックスの皮膚透過性を、ヘアレスラットの皮膚を用いて調べてみると、透過量はクリームが軟膏の約8倍も多いことがわかります。クリームは『乳化』をしているため、皮膚透過性が優れています。これに対し、軟膏は乳化をしていないために、皮膚透過性は低いもの、クリームに比べて刺激が少なく、皮膚保護作用が強いのが特徴です。一方、ローションの皮膚透過量は軟膏と同程度で、クリームに比べ劣っています。

このように、基剤や剤形が違えば皮膚透過性が異なるので、これらの違いを理解した上で使いわけることが大切です。

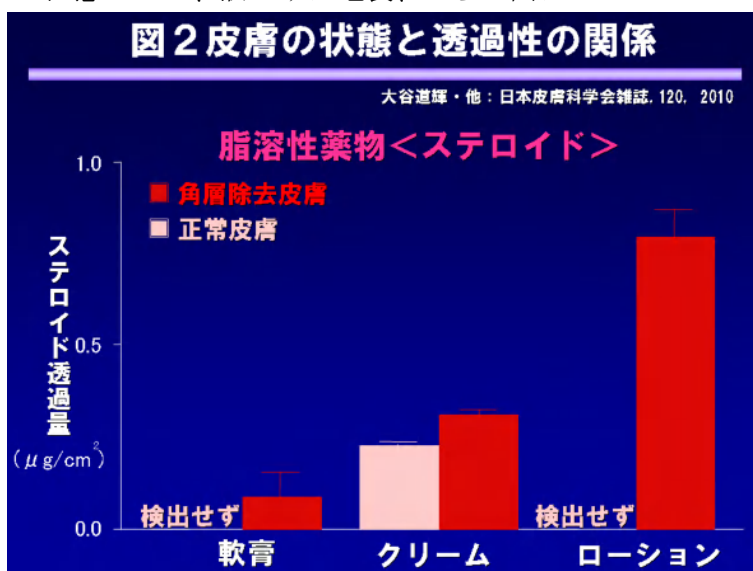
図1 軟膏とクリームの皮膚透過性



ステロイド外用剤は吸収を高める目的で密封療法を行なうことがあります。この密封療法では皮膚透過性の優れたクリームを用いて行ないます。特に水分を多く含んでいる水中油型のクリームは基剤中の水分によって皮脂膜を除去し、角層を浸軟することにより、ステロイドの皮膚透過性を亢進します。軟膏でも密封療法により皮膚透過性は亢進しますが、クリームが第一選択となります。ステロイド外用剤の密封療法では、ワセリンやプラスチックベースなどの軟膏基剤よりクリームの方が効果が優れ、特に水中油型が油中水型より有意に優れています。

皮膚の状態による透過性の違い

基剤や剤形により皮膚透過性に違いがあり、クリームは軟膏やローションに比べて優れていることをお話ししましたが、皮膚の状態によっても透過性は影響されます。角層がダメージを受けると皮膚外用剤の透過性は亢進しますが、基剤や剤形によっても異なります。酪酸プロピオン酸ベタメタゾン製剤であるアンテベートの軟膏、クリームおよびローションの皮膚透過性をヘアレスラットの正常な皮膚で調べた結果、クリームは軟膏やローションに比べ、有意に優れていました。これに対し、角層を除去したヘアレスラットの皮膚ではいずれも皮膚透過量は亢進したものの、ローションがクリームおよび軟膏のそれぞれ4倍および10倍も透過量が多いことがわかりました。この結果は尿素製剤やインドメタシン製剤でも同様の結果であり、角層除去皮膚ではローションの皮膚透過性が大きく亢進していることが示されました。抗真菌外用剤ルリコナゾールの健康人皮膚からの吸収量は、クリームが平均5.4%であるのに対し、液は半分の2.4%に過ぎません。一方、ルリコナゾール製剤の適用上の注意として、液のみに亀裂、びらん面には注意して使用することが記載されています。これはびらん面などからの皮膚透過性の亢進が、クリームより液の方が大きく、注意する必要があることから記載されています。保湿剤のヘパリン類似物質製剤のヒルドイドにおいても、皮脂欠乏症の改善率が、ローションは98.1%と、クリームの91.2%よりも高くなっています。このように皮膚にダメージがある場合では正常な皮膚と異なり、ローションや液の方がクリームより皮膚透過性が亢進している場合があります。



軟膏とクリームとの判断方法

軟膏とクリームではクリームの方が乳化していることにより、皮膚透過性が優れて

いることを説明しましたが、商品名から『軟膏』か『クリーム』かを判断できない場合があります。ニューキノロン系抗真菌外用剤のナジフロキサシン製剤であるアクアチムには、軟膏とクリームがありますが、いずれも乳化をしているクリームです。アクアチム軟膏とクリームの違いは乳化の型が異なっている点です。軟膏の乳化の型が油中水型であるのに対し、クリームは水中油型と逆の乳化をしています。パスタロンソフト軟膏やヒルドイドソフト軟膏も同様に乳化をしているクリームです。パスタロンソフト軟膏やヒルドイドソフト軟膏が油中水型の乳化であるのに対し、パスタロンクリームやヒルドイドクリームは水中油型です。油中水型のクリームは油の中に水が分散されている状態で乳化をしているために、外側が油であり、油脂性基剤の軟膏と似た性状を持っています。パスタロンソフト軟膏やヒルドイドソフト軟膏はステロイド外用剤の軟膏などと混合する目的で開発された製剤です。ザーネ軟膏、ユベラ軟膏、オクソラレン軟膏なども軟膏ではなく、乳化をしているクリームです。インテバン軟膏やトプシムクリームはゲルですので、商品名から剤形がわかりません。基剤や剤形は添付文書でも判別が困難な場合が多く、クリームでは油中水型や水中油型の乳化の型は記載されていません。使用している皮膚外用剤について、予め製薬会社あるいは薬剤師にその基剤や剤形について確認しておくことが大切です。

表1商品名から基剤・剤形が判断できない製剤

医薬品名	基剤
アクアチム軟膏	W/O 型乳剤性基剤
オルセノン軟膏	O/W 型乳剤性基剤
ケラチナミン軟膏	O/W 型乳剤性基剤
インテバン軟膏	ヒドロゲル
ソルコセリル軟膏	W/O 型乳剤性基剤
パスタロンソフト軟膏	W/O 型乳剤性基剤
ヒルドイドソフト軟膏	W/O 型乳剤性基剤
ザーネ軟膏	O/W 型乳剤性基剤
ユベラ軟膏	O/W 型乳剤性基剤
5-FU 軟膏	O/W 型乳剤性基剤

外用剤を併用する際の注意点

皮膚科の患者では、外用剤を併用するケースが多くみられます。これらの多剤併用患者ではコンプライアンスの低下が問題となるため、皮膚外用剤を混合する場合があります。皮膚外用剤の混合では原則として、基剤や剤形が同じか、性質の近い製剤同士を選択します。ただし、クリームは混合により乳化が壊れると、皮膚透過性が減少することがあるので注意が必要です。

クリームは皮膚透過性が優れていることから、軟膏と混合すると透過性が変化します。吉草酸酢酸プレドニゾロンのリドメックス軟膏に尿素製剤のパスタロンソフト軟膏を1:1で混合すると、ヘアレスラットのステロイド皮膚透過量はリドメックス軟膏単独に比べて4.5倍も亢進します。本来であれば保湿剤で2倍に希釈されていることから、ステロイド皮膚透過量は1/2になるはずですが、同様にリドメックス軟膏にヘパリン類似物質製剤のヒルドイドソフト軟膏を1:1で混合した場合も、ステロイド皮膚透過量は2.5倍に亢進します。これはリドメックス軟膏に保湿剤のクリームを混合した結果、リ

ドメックス軟膏の基剤がクリームに近くなることで皮膚透過性が亢進したことによると考えられます。先にお話したようにリドメックスクリームは軟膏に比べて、皮膚透過性が8倍も優れています。

このように皮膚外用剤の混合では、混合後の皮膚透過性の変化に注意する必要があります。ステロイド軟膏をワセリンで数倍に希釈した場合は、同じ基剤で希釈しているにもかかわらず、効果や副作用は期待通りには減弱しない場合があります。皮膚外用剤は主薬の大部分が基剤中に飽和しています。実際に基剤に溶けているステロイドの濃度を測定すると、アンテベート軟膏は表示されている濃度の1/16、デルモベート軟膏は1/50、リドメックス軟膏は1/130しか基剤に溶けていません。残りのステロイドは結晶として存在しており、基剤に溶けているステロイドだけが皮膚透過性に影響します。このことから、ステロイドの軟膏をワセリンで数倍に希釈しても、基剤に溶けているステロイドの濃度は影響されず、皮膚透過性も変化しないと考えられます。川島らはアンテベート軟膏などをそれぞれの基剤で1024倍まで希釈した場合の、ヒトにおける血管収縮効果を検討しています。アンテベート軟膏では16倍に希釈しても血管収縮効果はほとんど変化しませんでした。この結果はアンテベート軟膏の主薬が1/16しか基剤に溶けていない結果と一致しています。

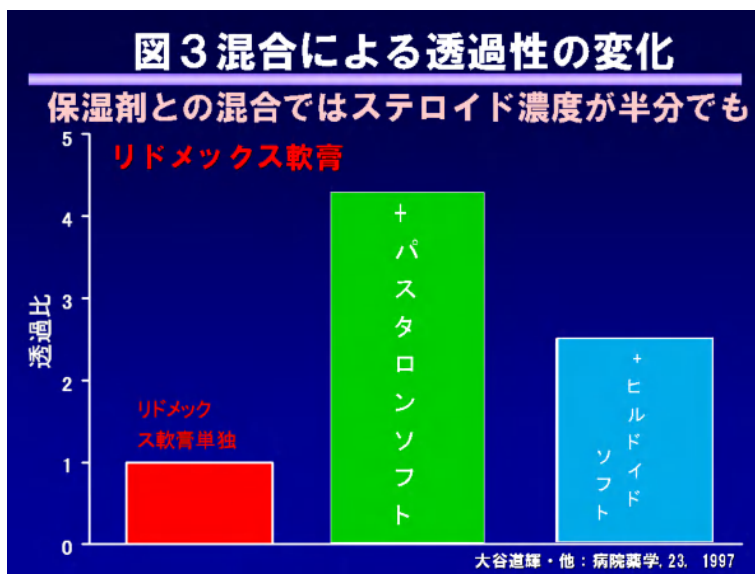


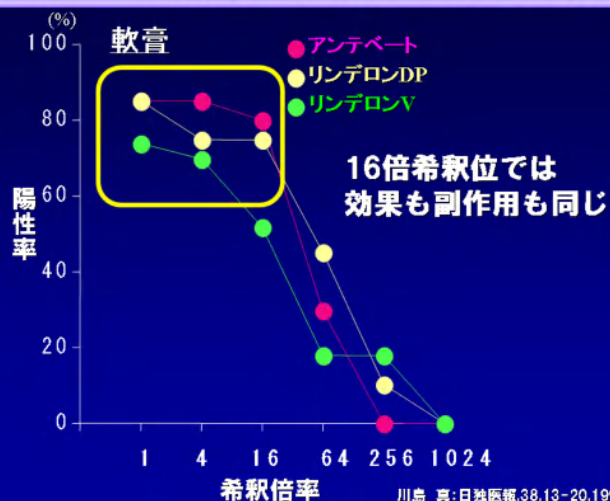
表2 ステロイド外用剤の基剤に溶けている割合

製品間で基剤に溶けている濃度には差がある

商品名	表示含量に対する基剤中に溶けている割合
アンテベート軟膏	1/16
デルモベート軟膏	1/50
パデル軟膏	2/3
リドメックス軟膏	1/130
ロコイド軟膏	1/130

大谷道輝・他：日本皮膚科学会雑誌, 121, 2011

図4 ステロイド外用剤の希釈後の血管収縮効果



まとめ

今日は基剤と剤形についてお話をさせていただきましたが、皮膚外用剤の選択では基剤や剤形も考慮することが重要です。普段から使用している製剤について、添付文書などを参考にして基剤や剤形についてもう一度確認しておくことをお勧めします。