

マルホ皮膚科セミナー

2019年12月23日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑥ 教育講演23-1

外用薬の基礎知識～基剤と剤形、添加物～」

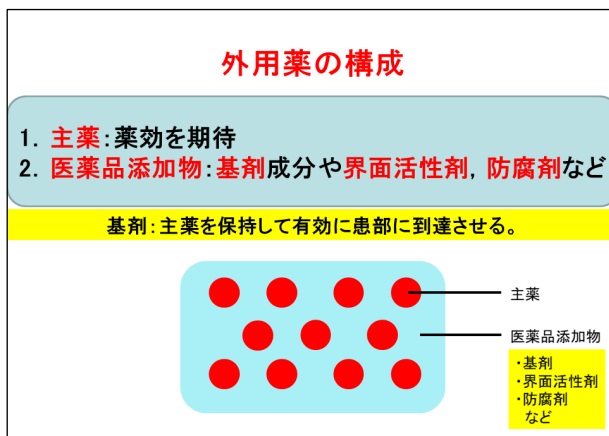
東邦大学医療センター大橋病院 皮膚科
准教授 福田 英嗣

はじめに

外用療法は、皮膚科治療の基本であり、外用を行うことで症状を悪化させないことが重要です。そのため、皮疹の状態により使用する外用薬の剤形を選択する必要があります。今回は、「外用療法の基礎知識-基剤と剤形、注意すべき医薬品添加物」について解説致します。

外用薬の構成

外用療法で使用する外用薬は、薬効を期待する主薬と、主薬を有効に患部に到達させるための基剤や界面活性剤、防腐剤などの医薬品添加剤から構成されています。主薬にはステロイドや抗ウイルス薬、抗真菌薬などがあります。一方、医薬品添加物は油脂やセタノール、パラベンなど多数あり、「医薬品添加物辞典 2016」では1,300種類以上が記載されています。



外用薬の種類: 主薬

ステロイド外用剤
非ステロイド抗炎症外用剤
外用抗ヒスタミン薬
角化軟化薬
褥瘡・皮膚潰瘍治療薬
保湿剤
細菌性疾患外用薬
抗ウイルス薬
抗真菌薬
抗腫瘍薬
免疫抑制薬
その他

医薬品添加物 (片山雅英:薬局53, 2721, 2002より引用一部改変)

種類	代表的な成分
油脂 (脂肪酸 トリグリセリド)	天然系 植物油:オリーブ油, ダイズ油, ナタネ油, ヒマシ油など 動物油:牛脂, 豚脂, 卵黄油など
	合成系 中鎖脂肪酸トリグリセリドなど
ロウ類	ミツロウ, サラシミツロウ, ラノリンなど
炭化水素類	パラフィン, 流動パラフィン, ワセリン, ポリエチレン, スクワレン, スクワラン, ゲル化炭素水素など
低級アルコール・ 高級アルコール	エタノール, ベンジルアルコール, セタノール, ステアリアルアルコール, コレステロールなど
多価アルコール・ 糖類	プロピレングリコール, グリセリン, マクロゴール(ポリエチレングリコール), 1,3-ブチレングリコール, ショ糖, マンニトール, ソルビトールなど ゼラチン, アルギン酸ナトリウム, ヒドロキシエチルセルロース, 水溶性高分子
粉体	カオリン, 無水ケイ酸, タルク, デンブンなど
色剤	タール色素, カラメル, ベンガラ, 酸価チタン, 酸化亜鉛など

その他, 防腐剤など

(第十七改正日本薬局方)

11. 皮膚などに適応する製剤

大分類	中分類
1. 外用固形剤	外用散剤
2. 外用液剤	リメント剤、ローション剤
3. スプレー剤	外用エアゾール剤
	ポンプスプレー剤
4. 軟膏剤	油脂性軟膏, 水溶性軟膏
5. クリーム剤	(水中油型, 油中水型)
6. ゲル剤	水性ゲル剤, 油性ゲル剤
7. 貼付剤	テープ剤
	パップ剤

(第十七改正日本薬局方、製剤総則より引用)

現在、皮膚外用薬は外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤に分類されています。

軟膏剤

これらの中で、最も頻用される軟膏剤は、皮膚に塗布する半固形の製剤で、油脂性軟膏と水溶性軟膏に分類されます。油脂性軟膏はオリーブ油などの油脂類や、ミツロウなどのろう類、パラフィンやワセリンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を使用して作られています。油脂性軟膏は、べたつくという欠点がありますが、強い皮膚保護作用や痂皮軟化・皮膚柔軟化に優れ、刺激が少ないのが特徴です。代表的な油脂性軟膏が白色ワセリンで、白色ワセリンを精製したものに、プロペトやサンホワイトがあります。

次にミツロウを使用した製剤に単軟膏があります。ミツロウは、ミツバチの巣から得たロウを精製したもので、それを漂白したものがサラシミツロウです。単軟膏はミツロウに植物油を加えたものです。

また、サラシミツロウと白色ワセリンを用いた製剤に、白色軟膏があります。白色軟膏には界面活性剤のソルビタンセスキオレイン酸エステルが含まれるため、吸水性があり、やや白色です。

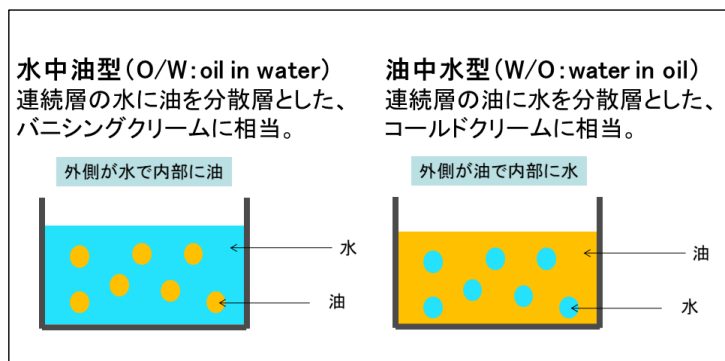
これらの製剤は、軟膏基剤や皮膚保護剤として使用します。

さらに、流動パラフィンにポリエチレンを加えたプラスチックベース(別名:ゲル化炭化水素)は、粘性が強く皮膚によく密着するため、口腔用軟膏や眼軟膏の基剤などとして使用されます。

次に、マクロゴールを基剤とする水溶性軟膏は、油のような外観・性状で、容易に水で洗い落せ、高い吸湿性があるため、皮膚を乾燥させます。軟膏基剤や皮膚保護剤として使用され、多くの皮膚潰瘍治療薬に含まれています。

クリーム剤

続いて、クリーム剤は皮膚に塗布する水中油型または油中水型に乳化した半固形製剤で、通常は混ざらない水と油に界面活性剤を添加し、均一に混和された状態にした製剤です。特徴は、皮膚への浸透性に優れ、べたつかず、水で洗い落せ、冷却作用がありますが、皮膚への浸透がいため、湿潤した病変には適しません。水中油型のクリーム剤は、連続層の水に油を分散層とした、つまり、外側が水で内部に油のある、バニシングクリームに相当し、流水で流れます。一方、油中水型は、連続層の油に水を分散層とした、つまり、外側が油で内部に水のある、コールドクリームに相当し、水をはじきます。



外用液剤

次に外用液剤です。外用液剤は、皮膚または爪に塗布する液状製剤で、リニメント剤とローション剤に分類されます。リニメント剤は、皮膚にすり込んで用いる液状又は泥状の外用液剤で、水に酸化亜鉛、フェノール、グリセリン、トラガントを混じた、いわゆる“カチリ”が代表的な薬剤です。リニメント剤は、素早く乾燥し、水分の蒸発とともに清涼感があります。ローション剤は有効成分を水性の液に溶解または乳化、もしくは微細に分散させた外用液剤で、溶液(別名：ソリューション)と懸濁液、乳濁液があります。溶液は、薬剤が水やアルコールなどの溶剤に溶けている状態で、一般的には蒸留水を基剤としていますが、アルコールを混ぜることで、清涼感を与えたり、乾燥を早めたりする場合があります。塩化カルプロニウム液、ナジフロキサシンローションなどがあり、消毒薬のほとんどがこの溶液に分類されます。懸濁液は、液体に粉末剤をいれた合剤で、混合物が溶解せずに沈殿または浮遊しているため、使用前に振って使用します。懸濁液は、水分の蒸発とともに、清涼感があり、混合成分が表皮に薄い膜を作り、その薬理作用、保護作用を示します。薬剤としては、カラムンローションやイオウカンフルローションなどがあります。乳剤液は、放置すれば分離する水と油に界面活性剤を加え、液剤としたものです。薬剤としては、ステロイドローションやヘパリン類似物質ローションなどがあります。

一般的に、油性成分の多い製剤は皮膚への刺激は少なく、水性成分や界面活性剤、防腐剤などを含有する製剤は皮膚への刺激が問題となります。したがって、油脂性軟膏は被覆性が高く、刺激性が低い剤形となり、外用液剤は被覆

剤形(剤型)別の被覆性・刺激性													
剤形	剤型						被覆性	刺激性					
軟膏剤	油脂性軟膏						高い	低い					
クリーム剤	油中水型						↑↓	↑↓					
	水中油型												
外用液剤	ローション剤						低い	高い					
剤形(型)	紅斑	丘疹	漿液性丘疹	水疱	膿疱	びらん	潰瘍	痂皮	落屑	結節性痒疹	苔癬化局面	角化	亀裂
油脂性軟膏	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
クリーム剤	○	○	○	×	×	×	×		○	○			×
外用液剤	○	○		×	×	×	×			○			×

性が低く、刺激性が高い剤形となります。クリーム剤はこれらの中間にあたります。そのため、水疱や膿疱、びらん、潰瘍病変には油脂性軟膏が適しています。

ゲル剤

ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル状の製剤で、水性ゲル剤と油性ゲル剤に分類されます。水性ゲル剤は、冷却効果を有し吸水性が高いため、乾燥しすぎる場合があります。一方、油性ゲル剤は、吸水による乾燥や刺激が少ない剤形で、リオゲル剤は水相を含まない水性ゲル剤に含まれます。代表的な薬剤として、水性ゲル剤はざ瘡治療薬やヘパリン類似物質ゲルなどがあり、リオゲル剤はフルオシノニドクリーム、油性ゲル剤はカルシポトリオール水和物、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの合剤のゲル剤のみです。

外用薬混合時の注意点

続いて、外用薬混合時の注意点です。同性質の基剤同士では、その性質を損なう可能性は低いとされています。しかし、ゲル剤は混合により pH の変化や、界面活性剤などの添加により相分離を起こすため、ゲル剤同士においても混合は出来ません。クリーム剤も混合することで乳化が破壊することがあるため、混合には向かない剤形となります。また、油脂性基剤同士では混合可能ですが、液滴分散法という特殊な製法で製剤化されているタクロリムス軟膏などでは、同じ油脂性基剤と混合する場合でも、液滴分散内の濃度が低下するため、混合しない方が良くとされています。さらに、商品名が軟膏であってもクリーム剤、クリーム剤であってもゲル剤のこともあるため、混合を行う際には添付文書やインタビューフォームにより、剤形を十分に理解した上で行う必要があります。

	油脂性	水溶性	O/W型	W/O型	ゲル
油脂性	○	×	×	△	×
水溶性	×	○	△	×	×
O/W型	×	△	△	×	×
W/O型	△	×	×	△	×
ゲル	×	×	×	×	×

○:可能、△:組み合わせによっては可能、×:不可

監修:江藤隆史, 内野克喜, 編集:大谷道輝
軟膏剤の処方・調剤ガイド - 皮膚外用剤配合変化一覽表 - じほう(2003)

注意すべき医薬品添加物

最後に、注意すべき医薬品添加物についてです。医薬品添加物は、「用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。」と規定されています。しかし、中には接触皮膚炎を生じやすい医薬品添加物があり、ラノリンやセタノール、亜硫酸ナトリウム、パラベンなどが接触皮膚炎診療ガイドラインに記載されています。ラノリンは、水の吸収がよく、乳化性に優れ、皮膚に対する親和性も良いため、化粧品や外用薬などに使用されてい

ナジフロキサシン (アクアチム [®])軟膏	W/O乳剤性
インドメタシン (インテバン [®])軟膏	ヒドロゲル
トレチノイントコフェリル (オルセノン [®])軟膏	O/W乳剤性
ビタミンA (ザーネ [®])軟膏	O/W乳剤性
幼牛血液抽出物 (ソルコセリル [®])軟膏	W/O乳剤性
尿素 (パスタロン [®])ソフト軟膏	W/O乳剤性
ヘパリン類似物質 (ヒルドイド [®])ソフト軟膏	W/O乳剤性
トコフェロール酢酸エステル (ユベラ [®])軟膏	O/W乳剤性
リゾチーム塩酸塩 (リフラップ [®])軟膏	W/O乳剤性
フルオシノニド (トプシム [®])クリーム	リオゲル
メキサレン (オクソラレン [®])軟膏	W/O乳剤性

ます。中でも、ラノリンアルコールが接触皮膚炎を生じやすいものとされています。パラベンは、低刺激性、低感作性、低毒性で安全性の高い防腐剤ですが、バリア機能が低下した皮膚潰瘍などでは接触皮膚炎や接触蕁麻疹を誘発します。一般的に、軟膏では添加されていないことが多いですが、多くのクリーム剤ではパラベンが含有されています。

これらの医薬品添加物が先発品と後発品や、軟膏とクリーム剤などで異なることがあるため、後発品への変更や剤形の変更後に皮膚症状の悪化を生じた際には、医薬品添加物の内容にも注意する必要があります。

以上、外用薬の基礎知識を解説致しました。