

皮膚外用剤の適正使用

東京逋信病院薬剤部

副薬剤部長 大谷 道輝

●軟膏剤とクリーム剤が明確に分類された●

今日は皮膚外用剤の適正使用というテーマについて、基剤や剤形から考えていきたいと思ひます。皮膚外用剤の適正使用では、基剤や剤形の理解が大切であるとよく言われますが、調剤や患者さんへの説明ではどのようにすればいいのでしょうか。

剤形に関しては、日本薬局方16改正で製剤総則が50年ぶりに変更になり、軟膏剤とクリーム剤が明確に分類されました。軟膏剤は「有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製剤、油脂性基剤と水溶性基剤がある」と定義されています。これに対し、クリーム剤は「水中油型または油中水型に乳化した半固形の製剤、油中水型を油性クリームと称することができる」と定義されています。このようにクリームは軟膏と異なり乳化をしていることが明記されています。これに伴い親水軟膏や吸水軟膏も親水クリームや吸水クリームに名称が変更になりました。

皮膚外用剤では、処方される基剤の多くは油脂性基剤の軟膏と乳剤性基剤のクリームであり、この2つの基剤の違いを理解することが最も大切です。油脂性基剤の軟膏は、皮膚刺激が少ないことが大きな特徴です。軟膏は皮膚に水疱やびらん、潰瘍などがあっても適応が可能となります。皮膚科医がよく軟膏を選択し、処方するのもこれが最も大きな理由です。皮膚刺激が少ないことで皮膚保護作用も期待できます。褥瘡治療においてワセリンが使用されているのは、この皮膚保護作用を期待しています。欠点としては、べたつくなど使用感が悪いことです。薬物の透過性が悪いという欠点もあります。

皮膚外用剤からの透過は基剤に溶けている主薬の濃度に依存します。フルオシノニドでは、基剤に溶けている主薬の濃度の増加に伴い、皮膚透過量やヒトでの血管収縮効果が増強することが報告されています。製薬会社はできるだけ高濃度で基剤に主薬を溶かしていますが、軟膏は主薬の多くが結晶で存在しています。基剤に対する溶解性の悪い主薬の場合、プロピレングリコールなどに溶かした後、基剤に均等に分散させた液滴分散型軟膏として調製します。活性型ビタミンD3軟膏やタクロリムス軟膏などが液滴分散型軟膏です。液滴分散型軟膏と他の皮膚外用剤との混合は、主薬の分散が不均一になることや、溶けて

いる主薬が結晶として析出するため、避けるべきです。

油脂性基剤は酸化を受けやすいことにも注意してください。500gなどの大きな軟膏壺から軟膏を取り出すときも、平らに削って表面積が増えないようにします。軟膏壺に軟膏を詰める時に空気が入らないようにするのも、酸化を考慮するためです。これに対し、水溶性基剤は酸化を受けないので、表面を平らに削ることや、空気が混入しても問題とはなりません。

この水溶性基剤は滲出液をよく吸収しますが、吸収すると基剤が流れてしまい効果が持続しません。水溶性基剤の軟膏を使用する場合は、ガーゼを併用し、吸収した滲出液をガーゼに吸わせることで効果の持続が期待できます。

乳剤性基剤であるクリームの特徴は薬物の透過性が優れることです。これが軟膏との大きな違いになります。プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルの場合、クリームの透過量は軟膏の8倍になります。この理由として、基剤が乳化をしていること、主薬の溶解性が優れることが考えられます。

ヒドロコルチゾン酢酸エステルを用いた実験では、クリームは軟膏に比べ、溶解性が4倍優れ、皮膚透過量は300倍も多くなっています。ゲルも軟膏に比べ溶解性が3倍優れているものの、透過量は5倍に留まっています。この理由として、ゲルの基剤が乳化していないことが考えられます。

このようにクリームは軟膏に比べ透過が優れますが、ステロイド外用剤においては、軟膏とクリームの効果に差がないことや、軟膏のほうが効果が強いという報告もあります。この理由の1つとして、軟膏は汗などで流れず皮膚への貯留性が高いためと考えられています。皮膚外用剤の基剤や剤形が変更になった場合、患者さんへは効果や副作用に注意するように説明してください。

副作用に関しては、クリームは軟膏に比べ、添加物が多いことから刺激があり、かぶれなどの接触皮膚炎の発現率が高くなっています。クリームの刺激の強さはインタビューフォームに記載されている刺激指数で確認することができます。軟膏は刺激が少ないことから、皮膚にびらんがあっても使用できることをお話しましたが、クリームは刺激があることから、水疱、びらん、潰瘍、亀裂などがある場合には適していません。患者さんへの説明では皮膚の状態に応じて、処方された皮膚外用剤の基剤や剤形の確認が大切です。

●軟膏剤とクリーム剤の違いを正しく理解するために●

日本薬局方の16改正で軟膏剤とクリーム剤が分類されても、依然として商品名から基剤や剤形が判別できない薬があります。ザーネ軟膏、ユベラ軟膏、5-FU軟膏、アクアチム軟膏、オルセノン軟膏はいずれもクリームです。インテバン軟膏、ナパゲルン軟膏、フェルデン軟膏はいずれもゲルです。トプシムクリームもクリームではなく、ゲルなので間違えないようにしてください。

クリームには局方の定義でお話したように油中水型と水中油型の2つの基剤があります。大部分は使用感のよい水中油型のクリームですが、尿素やヘパリン類物質含有製剤のよう

に水中油型と油中水型の両方がある場合もあります。水中油型は外相が水なので、汗や水仕事で流れてしまいますが、油中水型はべたつくものの水で流れないために、作用の持続が期待できます。患者さんのライフスタイルに合わせて選ぶことが可能です。ステロイド外用剤でもジフルコルトン吉草酸エステルやデキサメタゾンプロピオン酸エステルは油中水型のクリームがあり、軟膏に比べ透過に優れ、水中油型より刺激が少ない利点があります。

皮膚外用剤はアドヒアランスが悪いことから、併用する軟膏やクリームを混合する場合があります。特にステロイドの軟膏と保湿剤のクリームの混合が多くみられます。軟膏とクリームはこれまで説明したように、皮膚透過性が大きく異なるため、混合により皮膚透過性が変化します。プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステルと、尿素製剤やヘパリン類似物質含有製剤の油性クリームを1：1で混合した場合、ステロイドの軟膏がクリームと混合されることで、基剤の特性がクリームに近付き、ステロイドの皮膚透過量が2.5～4.5倍に増加します。一方、保湿剤のクリームは軟膏と混合されることで、基剤の特性が軟膏に近付き、保湿効果が半減します。ステロイドのクリームと保湿剤のクリームの混合では基剤の特性が同じため、ステロイドの透過の亢進は認められません。

軟膏とクリームは、これまで説明したように基剤の乳化と主薬の溶解性が大きく異なっています。溶解性に関しては、クリームの主薬は基剤によく溶けているのに対し、軟膏は大部分が結晶で存在し、飽和しています。ステロイドの軟膏をワセリンで数倍に希釈しても、結晶が残り飽和している状態のままでは、基剤に溶けているステロイドの濃度は変わらないことから、皮膚透過量や効果は影響されません。皮膚外用剤の混合や希釈は軟膏とクリームの違いを理解すると、透過性や効果に対する影響がわかりやすいと思います。

基剤や剤形の理解では、水と油に分けて考えるのもいい方法です。水に分類されるのは水溶性基剤、ゲル剤および外相が水の水中油型クリームです。これらは使用感がよく、水で洗い流すことができます。油に分類されるのは、油脂性基剤の軟膏と外相が油の油中水型クリームです。油に分類されるものはべたつきますが、汗等で流れにくく、刺激が少ないのが特徴です。皮膚外用剤の混合においても、水と油は混ざらないので分けて考えておくと混合の可否の判断が簡単になります。

今日は皮膚外用剤の適正使用に関して基剤や剤形から考えてみました。軟膏とクリームの違いなどを正しく理解することで、医師の処方支援や患者さんへの説明に役立つと思います。