

軟膏剤・クリーム剤の混合と問題点

皮膚外用剤は、単独で安定性や安全性を評価されており、使用時に十分な効果を発揮するよう工夫されています。しかし実際は、使用感の向上や副作用の軽減を目的と考えられる混合処方が多く見受けられます。今回は、ステロイド外用薬を中心に、混合・希釈を行った際に生じる問題点と使用法についてまとめます。

1 ステロイド外用剤の混合・希釈

ステロイド外用剤は皮膚に塗布すると、皮膚の血管が収縮しその部位が白く蒼白化します(皮膚蒼白化現象)。この皮膚蒼白化現象で血管収縮の程度を評価判定し、血管収縮反応陽性率*1を算出した場合、陽性率が高い方がステロイドの効果が強いと考えられます。ステロイド外用剤の希釈による血管収縮効果への影響を検討した試験で、軟膏剤では4~16倍程度の希釈では血管収縮率反応陽性率は低下せず(図1)、クリーム剤では希釈倍率に伴い陽性率の低下が認められました(図2)。

皮膚外用剤からの薬物放出は基剤中に溶解している薬物の濃度に依存し、希釈により薬物濃度が薄まると放出が低下します。軟膏剤では透過性を高めるために主薬が基剤中に飽和しており、大部分が結晶型(結晶型は粒子径が大きく皮膚から吸収出来ません)として存在しているため、希釈に用いられた基剤に結晶型の主薬が新たに溶解することによって、ある程度までの希釈では濃度が変わりません。一方、クリーム剤では主薬が基剤中に完全に溶解しているため、希釈により主薬の含量が低下するとともに、効果も同程度に減少すると考えられます。しかし、一般的にクリーム剤は油と水を混ぜるために界面活性剤を加えて乳化したものであり、混合することで乳化が破壊され、空気が混入しやすく、混合後は不安定な状態になると考えられます。

*1 血管収縮反応陽性率(%) : ステロイド外用剤を塗布した絆創膏を貼付し除去後、皮膚の蒼白化現象について皮膚科医が目視で判定。

反応なし(-)、微弱な蒼白化現象(±)、かなり明らかな蒼白化現象(+)、著明な蒼白化現象(+++)の4段階のうち、(+++)及び(+)を陽性とみなし算出した。

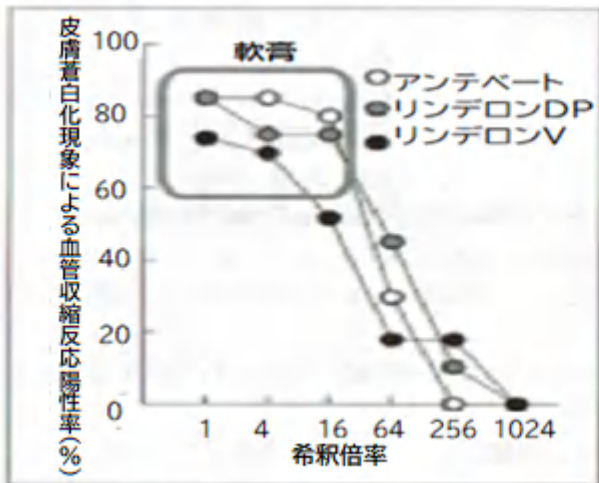


図1. ステロイド軟膏の希釈と血管収縮効果の関係

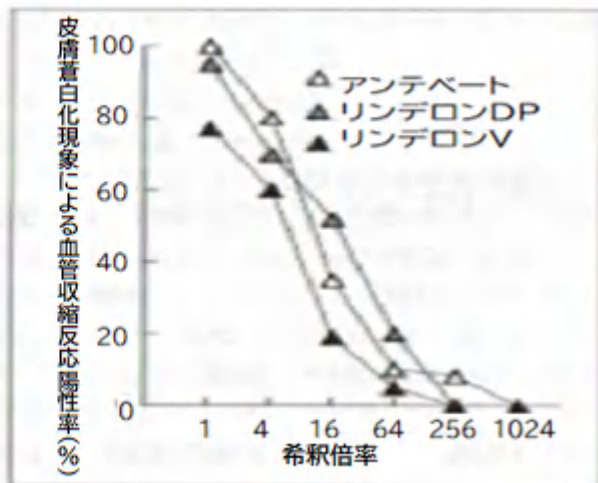


図2. ステロイドクリームの希釈と血管収縮効果の関係

また、ロコイド、ボアラ、リンデロンV・VGといった、特定の構造を持つステロイドでは混合・希釈によりpHがアルカリに傾くことで加水分解が起こり、他の軟膏剤との混合により、著しく含量が低下することが報告されています。さらに、油脂性基剤のステロイドと乳剤性基剤の保湿剤を混合した場合、ステロイドの経皮吸収性の亢進や、保湿剤の保湿効果が低下することも知られています。よって、外用剤の混合・希釈には製剤の安定性・効果の点から、注意が必要と思われます。

2 ステロイド外用剤と保湿剤を併用する場合の塗布順序

ステロイド外用剤と保湿剤を併用する場合、ステロイド外用剤を患部に塗布した後に保湿剤を広範囲に塗布すると、先に塗布したステロイド外用剤が塗布する必要のない部位に広がってしまい、正常部位にまで皮膚萎縮などのステロイド外用剤の局所性副作用が発現するおそれがあります。そのため、医師からの特別の指示がない限り、ステロイド外用剤と保湿剤の併用では、保湿剤を先に塗布してから患部にだけステロイド外用剤を塗布します。

また、経皮吸収性は外用剤を塗布する部位によって異なります。図3. にからだの部位による吸収性の違い、表 1. にステロイド外用剤のクラス分け(赤字は当院採用薬とその基剤)を示します。

経皮吸収性が高い部位及び作用の強い薬剤については、長期連用せず、医師の指示を守って使用しましょう。

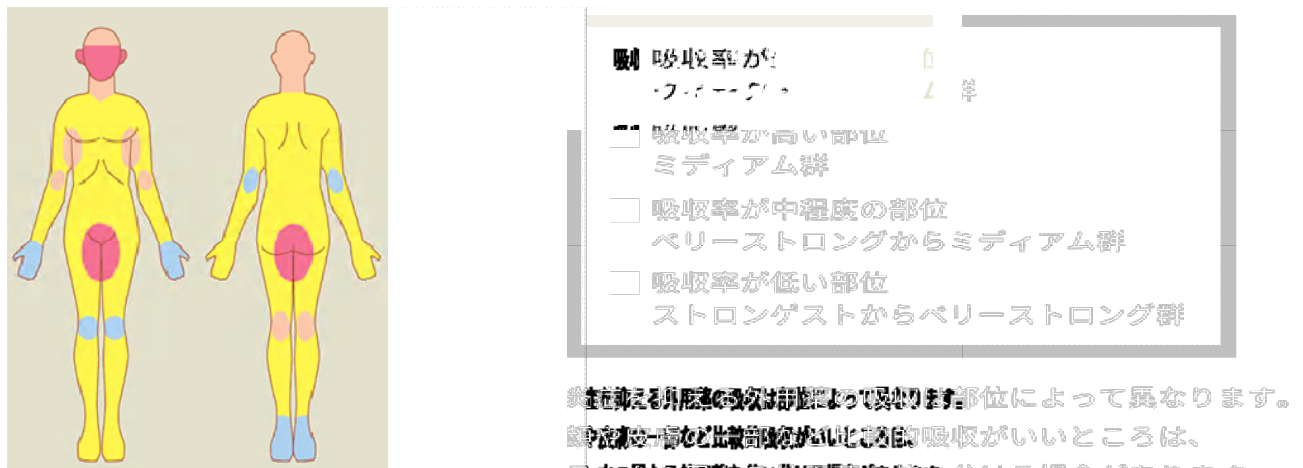


図3. からだの部位による炎症を抑える外用薬の吸収の差

参考文献 : 軟膏・クリーム配合変化ハンドブック 第2版
 maruho ホームページ 基礎からわかる外用剤
 市販ステロイド外用剤の混合が与える人の血管収縮効果への影響
 :YAKUGAKU ZASSI 122(1) 107-112(2012)
 アレルギー i アレルギーに関する情報サイト(SANOFI)
 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018
 ヘパリン類似物質製剤の希釈に関する保湿効果の検討
 :YAKUGAKU ZASSI 137(6) 763-766(2017)

表1. ステロイド外用剤のクラス

ストロングスト : 最も体に吸収されやすい成分を使用 含まれる成分量は少ないが、作用が強いため原則として子供には処方されない

一般名	代表的な商品名
クロベタゾールプロピオン酸エステル	デルモベート
ジフロラゾン酢酸エステル	ジフラルール

ベリーストロング : 大人では体幹部、子供では腕や足など四肢に処方されることが多い

一般名	代表的な商品名
モメタゾンフランカルボン酸エステル	フルメタ
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	アンテベート
フルオシノニド	トプシム
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	リンデロン DP
ジフルブレドナート	マイザークリーム(O/W)
アムシノニド	ビスダーム
吉草酸ジフルコルトロン	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)
酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	パNDERL

ストロング : 大人への処方では全身～体幹部、子供の場合は顔や陰部を除く体幹部

一般名	代表的な商品名
デプロドンプロピオン酸エステル	エクラー
プロピオン酸デキサメタゾン	メサデルム
デキサメタゾン吉草酸エステル	ボアラ
ベタメタゾン吉草酸エステル	リンデロン VG 軟膏(油性性)・クリーム(O/W)・ローション(乳剤性)
フルオシノロンアセトニド	フルコート

ミディアム : 大人・子供ともに、顔を含めた全身に処方される

一般名	代表的な商品名
吉草酸酢酸プレドニゾン	リドメックスコーワ
トリアムシノロンアセトニド	レダコート
アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	アルメタ
クロベタゾン酪酸エステル	キンダベート
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	ロコイドクリーム(O/W)

ウィーク : ステロイド成分は体に吸収されにくいものの、含まれる量は多い 薬を最も吸収しやすいお尻や陰部にも処方される

一般名	代表的な商品名
プレドニゾン	プレドニゾン

その他 : 以下当院採用ステロイド含有皮膚外用薬 (眼・耳・鼻用等除く)

一般名	代表的な商品名
ヒドロコルチゾン	テラコートリル軟膏(油性性)、オイラックスHクリーム(O/W)、エキザルベ(油性性)
フルドロキシコルチド	ドレニゾンテープ

参考 よく希釈・混合に用いられる外用剤 : ヒルドイドソフト軟膏(W/O型) 白色ワセリン(油性性)