消炎鎮痛パップ剤の適正保管に関する研究： 痔疾用軟膏剤への成分混入の危険性

小竹 武^{*1}, 松本優里香¹, 塚本あゆみ¹, 井上知美¹, 石渡俊二¹
草薙みか², 坂野千賀², 大里恭章², 伊藤吉將¹, 長井紀章¹
近畿大学薬学部¹, 八尾徳州会総合病院²

The Proper Storage of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Cataplast: Risk of Contamination by the Combination Storage of Cataplast and Hemorrhoid Ointment

Takeshi Kotake^{*1}, Yurika Matsumoto¹, Ayumi Tsukamoto¹, Tomomi Inoue¹, Syunji Ishiwata¹,
Mika Kusanagi², Tika Sakano², Yasuyuki Ozato², Yoshimasa Ito¹ and Noriaki Nagai¹
School of Pharmacy, Kinki University¹, Yao Tokushukai General Hospital²

〔 Received April 28, 2015
Accepted September 4, 2015 〕

We investigated whether the component in cataplast transmitted into hemorrhoid ointment in the combined storage of hemorrhoid ointment and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cataplast. The NSAIDs cataplast was used as a commercially available methyl salicylate (MS reishippu “TAIHO”, MS cataplast) and indomethacin (Catlep[®], IMC cataplast) cataplast. In addition, the hemorrhoid ointment was in a polyethylene container with (Neriproct[®] ointment, DFV-L ointment) or without aluminum laminate (Posterisan[®] forte, HC ointment). As for the methyl salicylate, 5.68 mg / pieces in HC ointment were detected at 40 weeks of combined storage with MS cataplast. The methyl salicylate concentration in DFV-L ointment was lower than that in HC ointment under the same conditions. On the other hand, no contamination of indomethacin in HC and DFV-L ointment was observed in the combined storage with IMC cataplast. These results show that the methyl salicylate in cataplast passed the polyethylene container, and provide significant information on the risk of contamination by the combined storage of cataplast and hemorrhoid ointment.

Key words — methyl salicylate, NSAIDs cataplast, hemorrhoid ointment, polyethylene container, storage, contamination

緒 言

外来患者宅での適切な医薬品管理は、医薬品適正使用において不可欠である。しかし、複数の薬剤を処方されている高齢者は、使用していない残薬も含め、用法用量等の記載のある薬袋で保管しておらず、処方日等の有効・使用期限情報が不明で、「使用してもよいか」等を問い合わせることは珍しくない。¹⁾ また、引き出しのなかや戸棚、菓子箱、缶など温度や湿度などの影響を受けやすい環境下で複数の医薬品を一緒に保管しているこ

ともあり、開封後の医薬品を同じ症状が出た時に使用する患者も存在する。¹⁾ この場合、医薬品の分解などによる薬効の減弱や、性質の変化等に加えて、現在使用薬剤との相互作用が問題になるケースも危惧される。このように、利便性の面等から自己流の管理をしている患者も多く見受けられ、医薬品が必ずしも適切な管理をなされていないのが現状である。一般に、内服薬では、光による分解や吸湿性等、含有成分の物理化学的性質の変化が心配され、一包化の可否等保存・保管方法が確立されているものが多い。しかし、内服薬と

*〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1

は異なり、パップ剤に関しては成分の物理化学的性質を考慮した保管方法に関する報告が少なく、²⁾ 軟膏剤と開封済みの湿布剤とともにビニール袋に入れ保管している患者も少なくない。これらの背景から、薬剤師が患者の医薬品管理や残薬の実態を把握し、適切な医薬品の管理・残薬の取扱いを支援することは超高齢社会を迎える我が国において極めて重要である。¹⁾

多くの外用皮膚剤に含有される dl-カンフルや l-メントールは、室温で徐々に昇華および揮散し、さらに遮光した気密容器保存の固形軟膏剤に含有するサリチル酸メチルは加速試験および長期保存試験で規格範囲内ではあるが、含量低下が医薬品インタビューフォーム（スチックゼノール A、三笠製薬株式会社、2006 年 10 月改訂第 2 版）で確認される。風間らはパップ剤で一般的に言われているエステル加水分解と包剤、不織布等への移行、揮発等によるものと報告している。^{3,4)} 従って、パップ剤の幾つかの成分も経時的に製剤外へと放出しているものと考えられる。

我々は総合病院受診患者から、痔疾用軟膏剤と開封済みのパップ剤をビニール袋に入れ保管していたところ、軟膏剤使用時に臀部に刺激感が生じたとの相談をうけており、軟膏内へのパップ剤成分の移行が疑われた。しかし、パップ剤成分の軟膏中への混入に関する検討はほとんどなされておらず、製剤間の成分移行性に関する検討は新規性が高く、臨床の現場においても非常に有用と思われる。そこで今回、消炎鎮痛パップ剤と痔疾用軟膏剤を同時保存した際の、成分移行性について検討を行った。

方 法

1. 使用薬剤および有効成分

パップ剤は臨床で多用されており損傷皮膚への使用に注意が必要な非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs 製剤）、MS 冷シップ「タイホウ」（20 g/枚：主薬 サリチル酸メチル 0.4 g/枚、MS パップ剤；大鵬薬品工業(株)、大阪）とカトレップ® パップ 70 mg（14 g/枚：主薬 インドメタシン 70 mg/枚、IMC パップ剤；帝國製薬(株)、大阪）を用いた。ま

た、痔疾用軟膏剤には臨床で汎用されており一般的な容器であるポリエチレン製チューブ（アルミラミネートなし）にて保存される、強力ポステリザン® 軟膏（2 g/個：主薬 大腸菌死菌浮遊液 0.163 mL/g、ヒドロコルチゾン 2.5 mg/g、HC 軟膏；マルホ(株)、大阪）とアルミラミネートが施されたポリエチレン製チューブが用いられる、ネリプロクト® 軟膏（2 g/個：主薬 ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.1 mg/g およびリドカイン 20 mg/g、DFV-L 軟膏；バイエル薬品(株)、大阪）を選択した。確認定量用のサリチル酸メチル（キシダ化学(株)、大阪）、インドメタシン（東京化成工業(株)、東京）、成分同定用のヒドロコルチゾン（東京化成工業(株)）、フェノール（和光純薬工業(株)、大阪）、分析用のリン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタノール（キシダ化学(株)）は特級および高速液体クロマトグラフ用試薬を使用した。

2. パップ剤から軟膏剤への成分移行性評価

MS パップ剤または IMC パップ剤 1 枚を含む蓋付きの褐色瓶内（800 mL）に、ラミネートフィルムで個装された未開封の状態の各痔疾用軟膏剤（3 個）を製剤同士が密着しないように設置し、室温で 20～40 週間密封保管した（HC 軟膏、40 週間；DFV-L 軟膏、20 週間）。本研究では 4 種の組み合わせについて検討を行った（組み合わせ：1. HC 軟膏と MS パップ剤、2. HC 軟膏と IMC パップ剤、3. DFV-L 軟膏と MS パップ剤、4. DFV-L 軟膏と IMC パップ剤）。

軟膏剤からの成分抽出（HC 軟膏抽出液および DFV-L 軟膏抽出液）および成分量の測定は以下のようにして行った。各時系列で保管した HC 軟膏および DFV-L 軟膏 2g/本を搾り出し、混合した後、0.2 g を共栓付試験管に取り、水：メタノール = 1：4 液 10 mL で抽出したものを攪拌し、超音波処理（38℃、15 min）を行った。その後、3,000 rpm で 20 min 遠心分離を行い、上清を 0.45 μm メンブランフィルターでろ過後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法にて定量した。流速 0.5 mL/min、カラム温度 40℃、フォトダイオードアレイ（PDA）検出器（SPD-M20A：(株)島津製作所、京都）で 190～800 nm の波長範囲の二次元クロマ

トグラムを検出し、紫外検出器（SPD-20A：（株）島津製作所）で検出波長 254 nm においてサリチル酸メチル、インドメタシンを定量した。移動相は HC 軟膏の測定には 10 mM リン酸緩衝液（pH 5.89）：メタノール = 30：70、DFV-L 軟膏には 10 mM リン酸緩衝液（pH 5.89）：メタノール = 40：60 をそれぞれ使用した。定量には、サリチル酸メチル（1, 10, 100, 250, 500 $\mu\text{g/mL}$ ）およびインドメタシン（1, 10, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$ ）濃度を用いた

絶対検量線法に従った（サリチル酸メチル、 $r^2 = 0.998$ ；インドメタシン、 $r^2 = 0.999$ ）。

結 果

1. HPLC-PDA によるパップ剤および軟膏剤中薬物解析

図 1A, B には HC 軟膏抽出液（A）および DFV-L 軟膏抽出液（B）の PDA 3 次元検出チャートを

図 1 各種パップ剤および軟膏剤における HPLC-PDA 3 次元薬物検出チャート

A：HC 軟膏抽出液の検出チャート，B：DFV-L 軟膏抽出液の検出チャート，C：HC 軟膏抽出液測定条件下におけるサリチル酸メチル標準品の検出チャート（100 $\mu\text{g/mL}$ ），D：HC 軟膏抽出液測定条件下におけるインドメタシン標準品の検出チャート（50 $\mu\text{g/mL}$ ），E：DFV-L 軟膏抽出液測定条件下におけるサリチル酸メチル標準品の検出チャート（100 $\mu\text{g/mL}$ ），F：DFV-L 軟膏抽出液測定条件下におけるインドメタシン標準品の検出チャート（50 $\mu\text{g/mL}$ ）。

示す。HC 軟膏抽出液では 7.1 min に添加物フェノール、8.1 min に主成分であるヒドロコルチゾンのピークが認められ (図 1A), DFV-L 軟膏抽出液では 32.0 min に主成分であるリドカインが検出できた (図 1B)。図 1C, D には HC 軟膏抽出液検出用の HPLC-PDA 条件下におけるサリチル酸メチル標準品 (C) とインドメタシン標準品 (D) の PDA 3 次元検出チャートを示す。MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルは 10.4 min に (図 1C), IMC パップ剤の主成分であるインドメタシンのピークは 8.5 min 付近で確認できた (図 1D)。また、図 1E, F には DFV-L 軟膏抽出液検出用の HPLC-PDA 条件下におけるサリチル酸メチル標準品 (E), インドメタシン標準品 (F) の PDA 3 次元検出チャートを示す。サリチル酸メチルとインドメタシンのピークはそれぞれ 25.8 min, 27.7 min にて検出できた。

2. MS パップ剤から軟膏剤への成分移行性解析

図 2A, B は MS パップ剤と HC 軟膏 (A) または DFV-L 軟膏 (B) 同時保管時における代表的 PDA 3 次元検出チャートを、図 2C, D は HC 軟膏 (C) または DFV-L 軟膏 (D) 中へのサリチル酸メチル混入量の経時的变化を示す。MS パップ剤と HC 軟膏同時保管 2 週目以降では軟膏剤中に MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチル (10.4 min のピーク, 図 2A) がみられた。また、同時保管 2 週～4 週間で急激な薬物移行が認められ、その量は 2, 3, 4 週間でそれぞれ 0.12, 2.02, 4.48 mg/個と直線的に増加した。その後、同時保管 5 週～6 週以降では緩徐な増加となり、40 週 (5.68 mg/個) までほぼ一定値を示した (図 2C)。MS パップ剤と DFV-L 軟膏同時保管時においては、同時保管 1 週目以降で MS パップ剤の主成分であるサリチル酸メチルのピーク (25.8 min) が

図 2 同時保管時における MS パップ剤から各種軟膏剤へのサリチル酸メチル混入の危険性評価

A: MS パップ剤および HC 軟膏同時保管 4 週間後における PDA 3 次元検出チャート, B: MS パップ剤および DFV-L 軟膏同時保管 4 週間後における PDA 3 次元検出チャート, C: MS パップ剤および HC 軟膏同時保管時によるサリチル酸メチルの経時的移行量, D: MS パップ剤および DFV-L 軟膏同時保管時によるサリチル酸メチルの経時的移行量。データは平均 ± 標準偏差として表した (n=3)。

図3 同時保管時におけるIMCパップ剤から各種軟膏剤へのインドメタシン混入の危険性評価

A: IMCパップ剤およびHC軟膏同時保管4週間後におけるPDA 3次元検出チャート, B: IMCパップ剤およびDFV-L軟膏同時保管4週間後におけるPDA 3次元検出チャート。

認められた(図2BおよびD)。また、同時保管1週～4週までの移行量と比較し、同時保管6週～20週ではその増加は緩徐であった。さらに同時保管におけるHC軟膏、DFV-L軟膏ともに軽い芳香性の臭気が認められた。

3. IMCパップ剤から軟膏剤への成分移行性解析

図3A, BはIMCパップ剤とHC軟膏(A)またはDFV-L軟膏(B)同時保管時における代表的PDA 3次元検出チャートを示す。HC軟膏およびDFV-L軟膏ともに40週間IMCパップ剤と同時保管した際にもインドメタシンの混入量はHPLCの検出限界値(0.36 $\mu\text{g/mL}$)未満であった。

考 察

調剤薬局等でもらうビニール袋や引き出しのなかなどに使用中の内服薬や外用薬をまとめて保管している患者は多く見受けられる。しかし、パップ剤中成分の物理化学的性質を考慮した保管方法に関する報告は著者らが知る限りほとんどないのが現状であり、これら保管方法に関する基礎データを蓄積することは、今後の安心・安全な医薬品使用において非常に重要と考えられる。そこで今回、臨床で多用されており損傷皮膚への使用に注意が必要なNSAIDs製剤MSパップ剤とIMCパップ剤を対象に、痔疾用軟膏剤(HC軟膏、DFV-L軟膏)への混入(成分移行性)の危険性について検討を行った。

まず、MSパップ剤と痔疾用軟膏剤の同時保管について検討したところ、HC軟膏およびDFV-L軟膏の両軟膏剤からMSパップ剤の主成分であるサリチル酸メチルが2週目までは未検出あるいは低値であったが、それ以降、明らかな移行が認められた(図2)。2週目までHC軟膏およびDFV-L軟膏の両軟膏剤へのサリチル酸メチルの移行は未検出あるいは低値であったことから、移行には保管容器(800 mL)にMSパップ剤から揮発したサリチル酸メチルがある一定の濃度に充満する必要性が示唆された。一方、サリチル酸メチル移行量は20週までの同じ保管期間で比較したところ、DFV-L軟膏よりHC軟膏で高値であった。今回用いた痔疾用軟膏剤の両製剤の容器を比較してみると、HC軟膏の容器はポリエチレン製チューブ(アルミラミネートなし)であったが、DFV-L軟膏ではポリエチレン・アルミラミネートチューブが用いられていた。これらアルミラミネートは透湿性が低く、バリア能が高い材質である。従って、容器の材質の違いがMSパップ剤からDFV-L軟膏への低い成分移行性あるいは緩徐に移行していることに関与しているものと示唆された。本研究において、サリチル酸メチルの移行について、HC軟膏およびDFV-L軟膏のデータ収集期間が異なるが、HC軟膏は約5週間で容器内において濃度平衡により移行割合はほぼ上限に達したと思われるが、DFV-L軟膏は20週間で移行が上昇傾向であり、さらに継続保管することによって、移行濃度は緩徐に増加する可能性が示唆された。

これら MS パップ剤と痔疾用軟膏剤との同時保管の結果とは異なり、IMC パップ剤の主成分インドメタシンは HC 軟膏または DFV-L 軟膏剤への移行が認められなかった (図 3)。パップ剤の成分が痔疾用軟膏剤のポリエチレン容器を通過する際に重要な要因として、揮発性が高いことが考えられる。通常、蒸気圧が高い物質は揮発性が高く、サリチル酸メチルは比較的大きな蒸気圧を (6 Pa : 20) 有しており、揮発性が高い物質である。一方、インドメタシンはイオン性物質であり、⁵⁾ 分子間相互作用が働くために揮発しにくい。またインドメタシンはサリチル酸メチルの 2 倍以上の分子量を有しており、一般的に、分子量が大きい物質はその結合力から沸点が高く揮発しにくいことが知られている。これらの知見から、揮発性の違いが MS パップ剤と IMC パップ剤の成分移行性の違いにかかわっているものと考えられる。

一方、本研究で対象とした MS パップ剤および IMC パップ剤の両方に添加されている l-メントール (分子量 156.27)、さらに MS パップ剤中に含まれる dl-カンフル (分子量 152.23) もまたサリチル酸メチルと同程度の分子量を有した揮発性物質であるが、軟膏内への移行は認められなかった。これら要因の 1 つとして製剤中における含有量が考えられた。MS パップ剤のサリチル酸メチル含有量は、2% (w/w) であるのに対し、l-メントールは 0.5% (w/w)、dl-カンフルは 0.3% (w/w) と少量であった。また、IMC パップ剤中の l-メントール含有量は非公開であったものの、l-メントールは常気圧が 1.06 Pa (20℃) とサリチル酸メチルの約 1/6 と低値であった。従って、本研究において l-メントールと dl-カンフルの成分が検出されなかった理由として、これら含有量または揮発性が関与するものと示唆された。

サリチル酸系製剤局所注射剤 (ネオビタカイン® 注) でサリチル酸ナトリウム 1.5~7.5 mg/回が通常用量 (添付文書) であることから、投与経路は異なるが今回の研究結果でサリチル酸メチルが約 5 mg/個 (2 g) 移行した痔疾用軟膏剤を使用することは、初回通過効果を受けない直腸からの吸収によって臨床的な効果が示される量であり、粘膜刺激および血管収縮作用による痔疾患の悪化およ

び喘息患者の発作誘発の可能性が示唆された。現在 MS パップ剤をはじめサリチル酸メチルを含有する湿布剤は幾つか市販されている。なかでも OTC 医薬品のパップ剤に含有されるサリチル酸メチルは、医療用医薬品の湿布剤と比較し、高量であるものが存在し、市販 OTC サリチル酸メチルパップ剤 (サロンパス Ae®) では主薬含有量が 6.29% (w/w) と今回用いた MS パップ剤のその 3 倍以上のサリチル酸メチルが含まれている。そのため、ポリエチレン容器が用いられる軟膏製剤とこれらの OTC 医薬品を同時保管した際には、高量のサリチル酸メチルが軟膏内へ移行することが類推できる。

また、保険薬局等でもらうビニール袋や引き出しのなかなどに使用中の内服薬や外用薬を様々な状況でまとめて保管している患者は多く見受けられる。今回の研究では室温下における密封性の高いガラス瓶で保存した際の移行性で検証したことから、日常生活における医薬品の保管状態は様々であり、さらに、冷所あるいは苛酷な条件等の温度変化における影響を一律に結論付けることはできないことは研究限界である。しかし、医薬品を密封性の低いビニール袋や引き出しと密封性の高い缶で保管した場合において、程度は異なると思われるが意図せぬコンタミネーションが示唆されたことは、開封後の医薬品を別に保管するなど適切な医薬品管理が重要であることが示された。

このような複数のパップ剤を一か所にまとめて保管する方法は、製剤間の成分移行を伴うものと推察され、今回の研究結果のように、痔疾用軟膏剤にサリチル酸メチルが移行した際には、使用時にサリチル酸メチルにより刺激を感じることや痔疾患の悪化の可能性も考えられる。痔疾用軟膏剤が処方されている患者に対して、使用している OTC 医薬品外用薬までも把握したうえで、服薬指導、薬剤管理指導を行うのは困難であるが、現在使用中あるいは家で保管している湿布剤等についてもしっかりと聞き取りを行い、保管に関して説明することが重要と思われる。

さらに、痔疾用軟膏剤容器の材質に使用されているポリエチレンは、数あるプラスチック材料のなかでも酸素・炭酸ガス透過度 (単位: cc/m²・24

表1 臨床現場で用いられるプラスチック材料の各種特性

種類	厚さ (μm)	(単位：cc/m ² ・24 h/atm)				用途例
		酸素透過度		炭酸ガス透過度		
		25℃	35℃	25℃	30℃	
ポリ塩化ビニル（無可塑）	25	125	－	760	－	輸液セット
ナイロン6	20	85	140	450	－	カテーテル
ポリウレタン	25	2,700	－	14,000	－	ペースメーカーリード
ポリプロピレン	20	8,100	－	37,000	－	デスポシリンジ，薬剤容器
ポリエチレン（密度 0.955）	25	2,900	－	7,600	－	輸液容器
ポリエチレン（密度 0.92）	50	3,900	7,200	16,500	45,000	

h/atm) が比較的大きいことが知られている (表1).⁶⁾

容器の材質がポリエチレン製である製剤としては、大塚生食注やエルネオパ[®]1号、2号等の注射剤をはじめ、注射用水PL「フソー」、ニトロール[®]点滴静注バック 50 mg / 100 mg やセフマゾン[®]点滴静注用バック 1 g 等の大部分の点滴静注用バック等が挙げられる。このため、患者個人の保管のみならず病院等の調剤室においても、これら注射剤とサリチル酸メチル等の揮発性の高い成分を含有する製剤とを保管する際、成分移行に十分留意する必要があると示唆される。また、ポリエチレンよりも酸素透過度、炭酸ガス透過度が高く、ヴィー[®]ンF等の輸液やPTPシート等材質として汎用されているポリプロピレンについても揮発性の高いサリチル酸メチル等の成分移行が起こる可能性があり、ポリプロピレンについても同様の検討していくことは重要な課題であると思われる。

以上、揮発性の高いサリチル酸メチルを含むMSパップ剤と痔疾用軟膏剤 (HC軟膏, DFV-L軟膏) を同時保管した際には、成分移行性の危険性が生じることを明らかとした。今後、サリチル酸メチルだけでなくほかの揮発性物質や各種材質等において、多方面から検討していく必要がある。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 辻野靖彦, 三木昌子, 堀 里子, 佐藤宏樹, 佐々木豊明, 澤田康文, 患者宅における残薬の保管状況調査のための手法の開発と予備的調査, 薬と臨牀, 2013, **62**, 520-529.
- 風間成孔, 成形パップ剤のGMPと安定性試験, *Therapeutic Research*, 1988, **8**, 259-262.
- 宮崎万理, 有森和彦, 岩奥玲子, 中野真汎, 各種成型パップ剤の薬剤学的評価, *Therapeutic Research*, 1988, **8**, 257-258.
- 風間成孔, 成形パップ剤のサリチル酸エステル[®]の安定性, *Therapeutic Research*, 1985, **3**, 974-986.
- Kanebako M, Inagi T, Takayama K, Transdermal delivery of indomethacin by iontophoresis, *Biol Pharm Bull*, 2002, **25**, 779-782.
- 安田武夫, プラスチック材料の各種特性の試験法と評価結果 (5): プラスチックス, 2006, **51**, 119-127.