[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
資 料
15(4) 299-304 (1989)

塩化リゾチーム軟膏（リフラップ®軟膏）の配合変化（第1報）*1

西城一翼*2, 深澤一也*3, 菊田 悟*2, 箱崎和子*2,

佐藤浩之*3, 向尾正昭*3, 板谷幸一*2

札幌医科大学附属病院薬剤部*3

日立化成工業株式会社山崎工場*3

Compatibility of Lysozyme Chloride Ointment (REFLAP® Ointment) I*1

KAZUYOKU SAIJO*2, KAZUYA FUKASAWA*3, SATORU KIKUTA*2,
KAZUKO HAKOZAKI*2, KOSHI SATO*3, MASAOKI MUKOH*3, KOICHI ITAYA*2

Department of Pharmacy, Sapporo Medical College Hospital*2

Yamazaki-works, Hitachi Chemical Co., Ltd.*3

(Received October 18, 1988)

Compatibility tests of lysozyme chloride ointment (Reflap® ointment) with nine anti-skin ulcer agents and seven steroidal agents were carried out. Reflap® ointment was mixed with other ointments and creams in equal weight. And 1g external powder was mixed with 30g Reflap® ointment. The mixtures in polyethylene airtight vessels were stored at room temperature for two months. Changes of appearance (e.g., color, odor and bleeding), pH level and lysozyme activity were studied.

It was found that the oil phase was slightly separated in the mixture with Elase® ointment. The surface color of the mixture with Geben® cream was changed from white to grayish-purple. But Lysozyme activities were not changed in the both cases. In the cases of the mixture with Zildasac® ointment and Trianopollon® cream, the significant reductions of Lysozyme activity immediately occurred. No other changes were observed in any of the other mixtures.

Keywords—compatibility; Reflap® ointment; anti-skin ulcer agents; steroidal agents; color; odor; bleeding; pH; Lysozyme activity

溶菌性酵素として Fleming により発見されたリゾチームは¹⁾, 広く生体内に分布し, 肉芽形成促進, 繊維芽細胞増殖促進による組織修復作用²⁾ および抗炎症作用³⁾ などの薬理作用を有することが知られている。青木ら⁴⁾ や吉田ら⁵⁾ は塩化リゾチーム (LY) を油脂性基剤, ポリ

エチレングリコール基剤, ホウ酸亜鉛華軟膏またはソルベースを主体とした基剤と練合して種々の皮膚潰瘍に適用し, 効果を認めたものの, LY の基剤からの放出性が悪いものや, 疼痛あるいは接触性皮膚炎などの副作用が発生した例を報告している。

ところで, 1987年に国内で初めて発売されたリフラップ® 軟膏 (REF) は, ワセリンおよび流動パラフィンを主体とした乳剤性基剤の LY 50mg(力価)/gを含有する軟膏剤で, 褥瘡・熱傷等の皮膚潰瘍に対して優れた効果を有する新薬であり^{6,7)}, かつ皮膚に対する安全性も高

*1 日本薬学会第108年会 (広島, 1988年4月) で発表。

*2 札幌市中央区南1条西16丁目: South 1 West 16, Chuo-ku, Sapporo-shi, 060 Japan

*3 日立市東町4丁目13番1号: 13-1, Higashi-cho 4-chome, Hitachi-shi, 317 Japan

い⁸⁾。皮膚潰瘍治療剤は临床上、同効薬、ステロイド剤または抗生物質などと併用もしくは混合使用される場合が多い。REF も診療科からあらかじめ混合して欲しいという要望が多々ある。すなわち、ベッドサイドでは潰瘍面が細菌汚染されているときなど、ガーゼ上に抗生物質と皮膚潰瘍治療剤を混合し塗布する。そこで、今回は併用が行われている皮膚潰瘍治療剤およびステロイド剤の中から16品目を選択し REF との配合変化を検討した。なお、本実験は性状（色、臭い、ブリーディング）、pH および LY 力価を調べたもので配合された薬剤の主薬の含量変化については測定を行わなかった。

実 験 方 法

1. 試薬および薬剤

- 1-1. REF: REF はロット番号 67692 を使用した。
- 1-2. リゾチーム標準品: 本品は国立衛生試験所標準品を使用した。
- 1-3. 基質: LY 力価測定用基質は *Micrococcus Lysoideikticus* (生化学工業) を使用した。
- 1-4. リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素ナトリウム: 本試薬はいずれも試薬特級 (和光純薬工業) を使用した。
- 1-5. 配合薬剤: REF と配合した薬剤の一覧は表1 および表2に示した。

2. 配合方法

軟膏剤およびクリーム剤は REF と等量を、外用散剤はその1g と REF 30g を各々磁性乳鉢にて混合した。

3. 保存方法

混合した薬剤はポリエチレン製気密容器に分取し、臨床での長期投与に対応できるように2ヵ月間室温で保存した。

4. pH 6.2 のリン酸塩緩衝液 (PB) の調製

リン酸二水素ナトリウム 10.40g に水を加えて溶かし 1,000ml とした液 815ml に、リン酸水素ナトリウム 23.88g に水を加えて溶かし 1,000ml とした液 185ml を加えた。必要ならばさらにいずれかの液を加えて pH 6.2 に調節した。

5. 試験項目および試験方法

- 5-1. 性状: 性状は色、臭いおよびブリーディング (相分離) の有無を観察した。
- 5-2. pH: pH は混合した薬剤約 5g にクロロホルム 5ml および水 20ml を加え、15分間激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で10分間遠心分離し、その上層を測定した。
- 5-3. LY 力価: LY 力価は溶菌法により測定した。

すなわち、混合した薬剤 1g を精密に量り、クロロホルム 4ml を加えて溶かした。これに PB 20ml を加え、20分間激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で10分間遠心分離し、その上澄液をあらかじめ PB で潤したろ紙を用いてろ過した。以上の操作をさらに2回繰り返す。器具およびろ紙を PB で洗い、ろ液および洗液を合せ、PB を加えて正確に 100ml とした。

この液について「日本薬局方外医薬品成分規格」に従って LY 力価を測定し、REF の表示量に対する (力価) パーセントで表した。

6. 試験時期

試験時期は開始時、1ヵ月目および2ヵ月目とした。

7. 判定基準

試験結果の判定基準は以下の通りとした。

配合可能: 試験期間中において、性状の変化がなくしかも LY 力価が 90% 以上のもの。

配合注意: 混合直後において、性状の変化がなくしかも LY 力価が 90% 以上のもの。

配合不適: 混合直後において、性状の変化が著しいかまたは LY 力価が 90% 未満のもの。

なお、pH は配合薬剤により変動するため参考値とした。

結果及び考察

1. 皮膚潰瘍治療剤との配合

薬剤9品目との配合変化を検討し、その観察および測定結果を表3に示した。

アズノール® 軟膏と配合した場合、青色を呈しているアズノール® 軟膏により配合剤は淡青色を呈したが、試験期間中に性状の変化はなかった。また、pH および LY 力価も有意な変化は認められなかった。

エレース® 軟膏と配合した場合、混合直後は全質均等であったが、1ヵ月目以後微かに油相の分離が認められた。しかし、pH および LY 力価に有意な変化は認められなかった。

外用散剤であるイサロバン® と配合した場合、性状の変化は認められなかったが、配合直後より pH が 7.3~7.4 と高く、試験期間中に変化が認められなかった。LY 力価は約 103~104% であり、試験期間中に有意な変化は認められなかった。

ゲーベン® クリームと配合した場合、臭いの変化やブリーディングは認められなかったが、経時的に表面が灰紫色を呈した。これは REF の主薬である LY とゲーベン® クリームの主薬であるスルファジアジン銀が反応し塩化銀が生成し、この塩化銀が光により変色したものと

表 1. 試験に用いた配合薬剤 (皮膚潰瘍治療剤)

配合薬剤	成分	含有量 ¹⁾ (1g中)	メーカー	ロット番号
アズノール®軟膏	グアイアズレン	0.33mg	日本新薬	3816AQ
イサロパン®	アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート	60mg	グレラン製薬	044
エレース®軟膏	プラスミン デオキシリボスクレアーゼ	3 Loomis単位 2,000単位	三 共	A24P
エレース®-C軟膏	プラスミン デオキシリボスクレアーゼ クロラムフェニコール	3 Loomis単位 2,000単位 30mg(力価)	"	E20M
ゲーベン®クリーム	スルファジアジン銀	10mg	東京田辺製薬	JP02
紫雲膏	油製エキス 日局サラシミツロウ 日局豚脂	0.712g 0.270g 0.018g	ツムラ	5036882
ジルダザック®軟膏	ペンダザック	30mg	中外製薬	C6L02
ソルコセリル軟膏	ソルコセリル	50mg	東菱薬品工業	ON548E
プロメライン軟膏	プロメライン	50,000 プロメライン単位	仁丹ドルフ	ALA11V

1) エレース®軟膏およびエレース®-C軟膏は3g中

表 2. 試験に用いた配合薬剤 (ステロイド剤)

配合薬剤	成分	含有量 (1g中)	メーカー	ロット番号
アドコルチン®軟膏	ハルシノニド	1 mg	三 共	A54X
エキザルベ®軟膏	混合死菌浮遊液 ヒドロコルチゾン	0.166ml 2.5mg	マルホ	70404
トリアノボロン®軟膏	トリアムシノロンアセトニド	1 mg	日本化薬	1618
トリアノボロン®クリーム	"	"	"	4706
リンデロン®V軟膏	吉草酸ベタメタゾン	1.2mg	塩野義製薬	QJ02
リンデロン®Vクリーム	"	"	"	QG01
ロコイド®軟膏	酪酸ヒドロコルチゾン	1 mg	鳥居薬品	LMB14V

考えられた。また、pHは経時的に上昇したが、試験期間中LY力価に有意な減少は認められなかった。

ジルダザック®軟膏と配合した場合、性状に変化はなかったが、pHは比較的低い値を示した。一方、LY力価は混合直後から著しく低下し、配合不適であった。

紫雲膏と配合した場合、紫雲膏由来の赤紫色と特異な

臭いがあったが性状の変化はなく、pHおよびLY力価も有意な変化は認められなかった。

その他エレース®-C軟膏、ソルコセリル軟膏およびプロメライン軟膏と配合した場合、いずれの試験も有意な変化は認められず、配合可能であった。

表 3. 皮膚潰瘍治療剤との配合における試験結果

配 合 薬 剤	試 験 項 目	混 合 直 後	1 ヲ 月 目	2 ヲ 月 目
アズノール®軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	淡 青 色 特異な臭いあり 認めない 5.13 101.6±1.3	— — — 5.16 97.9±4.9	— — — 5.06 99.8±1.3
イサロパン®	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 7.39 102.9±1.4	— — — 7.29 103.5±0.2	— — — 7.37 104.4±4.3
エレース®軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 5.17 91.9±0.5	— — + (微かに油相分離) 5.22 97.6±1.9	— — + (微かに油相分離) 5.24 101.2±2.4
エレース®-C軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 5.11 97.0±0.5	— — — 5.12 98.3±0.8	— — — 5.17 99.2±1.2
ゲーベン®クリーム	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 5.92 100.7±2.9	+ (表面が灰紫色) — — 6.38 102.8±1.6	+ (表面が灰紫色) — — 6.75 101.4±4.1
紫 雲 膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	赤 紫 色 特異な臭いあり 認めない 4.82 99.5±2.6	— — — 4.65 99.6±1.2	— — — 4.65 98.1±2.5
ジルダザック®軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 3.90 1.5±0.2	— — — 4.00 0.6±0.1	— — — 4.09 0.6±0.1
ソルコセリル軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	白 色 特異な臭いあり 認めない 5.39 98.7±2.3	— — — 5.45 95.2±3.0	— — — 5.45 97.7±1.4
プロメライン軟膏	性 状 { 色 臭 い 相分離 pH LY力価	淡 黄 色 特異な臭いあり 認めない 4.55 105.4±2.2	— — — 4.66 104.3±2.3	— — — 4.65 105.9±1.3

+ : 変化あり

- : 変化なし

LY力価: リフラップ®軟膏の表示量に対する% (平均±S.D.; n=3)

表 4. ステロイド剤との配合における試験結果

配 合 薬 剤	試 験 項 目	混 合 直 後	1 ヲ 月 目	2 ヲ 月 目
アドコルチン®軟膏	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.74	5.75	5.80
	LY力価	107.9±0.5	103.1±4.6	103.8±1.3
エキザルベ®軟膏	性 状 { 色	黄 色	—	—
	臭 い	芳香性の臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.24	5.22	5.20
	LY力価	102.3±4.0	104.8±1.4	99.5±3.6
トリアノボロン®軟膏	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.07	5.08	5.15
	LY力価	104.4±2.5	100.7±0.5	107.9±4.6
トリアノボロン®クリーム	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	7.21	7.19	7.19
	LY力価	1.1±0.2	0.3±0.1	0.2±0.1
リンデロン®V軟膏	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.21	5.26	5.20
	LY力価	100.2±1.2	93.7±3.9	98.1±0.9
リンデロン®Vクリーム	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.27	6.07	6.10
	LY力価	103.4±2.2	100.7±1.3	102.5±1.7
ロコイド®軟膏	性 状 { 色	白 色	—	—
	臭 い	特異な臭いあり	—	—
	相分離	認めない	—	—
	pH	5.06	5.07	5.07
	LY力価	99.3±2.5	101.0±4.9	101.3±0.8

+ : 変化あり

- : 変化なし

LY力価: リフラップ®軟膏の表示量に対する%(平均±S. D.; n=3)

2. ステロイド剤との配合

薬剤7品目との配合変化を検討し、その観察および測定結果を表4に示した。

エキザルベ®軟膏と配合した場合、エキザルベ®軟膏由来の黄色の着色と芳香性の臭いがあり、試験期間中変化はなかった。pHおよびLY力価も有意な変化は認められなかった。

トリアノボロン®軟膏およびクリームと配合した場合、いずれも白色で REF 由来の特異な臭いがあるもの

の、ブリーディングは認められなかった。軟膏と配合した場合、pHおよびLY力価に有意な変化は認められず配合可能であったが、しかしクリームと配合した場合、pHが約7.2と高くLY力価は混合直後から著しく低下し、配合不適であった。この差は基剤中の成分によるものと推察された。

リンデロン®V軟膏およびクリームと配合した場合、性状、pHおよびLY力価に有意な変化は認められず配合可能であり、トリアノボロン®と配合したときのよう

に基剤の相違による差は認められなかった。

その他アドコルチン®軟膏およびロコイド®軟膏と配合した場合、いずれの試験も有意な変化は認められず、配合可能であった。

結 論

REF と配合される可能性のある同効薬9品目およびステロイド剤7品目の合計16品目について REF との配合変化を検討し、以下の結論を得た。

1. アズノール®軟膏、イサロバン®, エレース®-C軟膏、紫雲膏、ソルコセリル軟膏、プロメライン軟膏、アドコルチン®軟膏、エキザルベ®軟膏、トリアノポロン®軟膏、リンデロン®V軟膏・クリームおよびロコイド®軟膏と配合した場合は、性状、pHおよびLY力価とも有意な変化は認められず、配合可能と判定された。

2. エレース®軟膏と配合した場合は経時的に微かに油相の分離が認められ、ゲーベン®クリームと配合した場合は表面が灰紫色を呈したが、両者共にLY力価に有意な変化は認められず用時調製では問題ないため、配合注意と判定された。

3. ジルダザック®軟膏およびトリアノポロン®クリームと配合した場合は、混合直後からLY力価の著しい低下が認められ、配合不適と判定された。

謝辞 本実験にあたりご協力いただいた札幌医科大学附属病院薬剤部の金しげ子氏に感謝します。

参 考 文 献

- 1) A. Fleming, *Proc. Roy. Soc. B.*, **93**, 306 (1922).
- 2) G. Laurentaci, V. Oliva, G. Gabrielli, *Proc. 2nd Inter. Symp. on Fleming's Lysozyme*, Milano, IX, 65 (1961).
- 3) L. Barbara, R. Pellegrini, "Fleming's Lysozyme", Minerva Medica, Torino, 1976, pp. 81-85.
- 4) 青木良枝, 池沢英子, 浜崎マス, 大河内紀子, 新薬と臨床, **19**, 159 (1975).
- 5) 吉田哲憲, 梅田 整, 真部正志, 杉原平樹, 大浦武彦, 西日皮膚, **42**, 322 (1980).
- 6) KH-101 研究班, 西日皮膚, **47**, 308 (1985).
- 7) KH-101 研究班, 西日皮膚, **47**, 321 (1985).
- 8) 深澤一也, 小野武夫, 向尾正昭, 入江大祐, 基礎と臨床, **18**, 6319 (1984).