

QOL に影響する非ステロイド系抗炎症外用剤の製剤特性の比較

柴田ゆうか,^{*,a} 池田博昭,^a 近藤喜博,^b 木平健治^a

Comparison of Pharmaceutical Properties of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Preparations on Quality of Life

Yuuka SHIBATA,^{*,a} Hiroaki IKEDA,^a Yoshihiro KONDOU,^b and Kenji KIHIRA^a

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital,^a 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-0001, Japan, and Department of Pharmaceutical Services, Aioiyama Hospital,^b 58-1 Fujitsuka, Narumi-cho, Midori-ku, Nagoya 458-0801, Japan

(Received April 16, 2004; Accepted February 25, 2005; Published online March 1, 2005)

To compare the effects of different pharmaceutical properties of commercially available topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the quality of life, we administered a questionnaire to 65 healthy volunteers. We investigated five creams, five gels, and four solutions of topical NSAID preparations in this study. The survey was conducted to clarify the relationship of their answers and pharmaceutical properties of the topical NSAID preparations. Questions addressed spreadability, smell, viscosity, and comfort level of the topical NSAID preparations. Among the five creams, Napageln had lower spreadability, less smell, and greater viscosity than the other preparations. Because of its easy spreadability, weak smell, and low viscosity, the volunteers favored Sector cream among the cream preparations. Among the five gel preparations, Inteban had less spreadability, stronger smell, and higher viscosity than the other preparations. The volunteers favored Epatec over the other gel preparations. All four solutions had the odor of menthol and other artificial ingredients, except for Napageln. These findings indicate that information on the pharmaceutical properties of commercially available topical NSAID preparations will be helpful to physicians and pharmacists in conducting medical treatment and prescribing.

Key words—nonsteroidal antiinflammatory drugs; pharmaceutical properties; cream; gel; solution

緒 言

高齢化社会の進展に伴い、患者にとって使い易い薬剤や治療中の快適さ（快適性）を求める必要性が提言されている。¹⁻⁴⁾ 外用剤においては、快適性に関連した因子の1つである粘稠性に、改善の余地のあることが指摘されている。⁵⁾ また、外用剤は、薬剤学や薬理学的に望ましい性質を有するばかりでなく、手ざわり、伸び、色調、においや他の生理学的、感覚的な特性が適切でなければならないとされる。⁶⁾ これらの報告は、患者が外用剤を塗布する際の便宜性や快適性などの Quality of Life (QOL) に配慮するべきであることを示唆している。

例えば、患者は軟膏剤や貼付剤について、その大きさや色ではなく、その塗布した時の使用感に多くの問題を指摘しているという厚生省シルバーサイエ

ンス研究の報告がある。¹⁾ 具体的には、粘稠性の高い塗布剤はサポーターや衣服、手足の毛深い部分へ過剰に付着したり、⁵⁾ またメントール等の特になにおいを発する製剤は、改善の余地があるとされる。⁷⁾ 患者は、軟膏剤やクリーム剤を手で患部に擦り込む。⁸⁾ そのため、展延性が低く、粘稠性の高い製剤は、塗布しにくい状況が予想されることから、患者の便宜性や快適性を考慮して基剤の改善を行う必要性を示唆した報告もある。⁹⁻¹¹⁾

外用剤の中で、非ステロイド系抗炎症薬 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) は、貼付剤、軟膏剤、坐剤、点眼剤、ゾル剤、クリーム剤、ゲル剤及びローション剤等の多数の剤型が患者に提供されている。¹²⁾ そのため、これら製剤の剤型若しくは銘柄の塗布後の快適性を理解した上で、適切な薬剤選択を行う必要がある。しかしながら、外用剤を塗布後の快適性に影響する製剤特性を銘柄別に比較した報告は、多くないのが現状である。

^a広島大学病院薬剤部, ^b相生山病院薬剤部
e-mail: utatti@nifty.com

今回、われわれは市販 NSAID 外用剤のうちクリーム剤、ゲル剤及び液剤を塗布後の QOL に関連する因子を評価する目的で、塗布後の快適性と製剤の特性を銘柄間で検討した。

方 法

1. 試験薬剤 検討した NSAID 外用剤は、入手可能であった 14 銘柄（4 成分）で、これらをクリーム剤、ゲル剤、液剤の 3 群に分類した（Table 1）。

2. 標準薬の設定 NSAID 外用剤を塗布後の、製剤特性に起因する快適性を順位法により評価するために、官能検査通則（JIS Z 9080）¹³⁾に従い、あらかじめ標準薬を設定した。各群の標準薬の設定基準は、試験に参加した愛知県私立病院薬剤師会に所属する 7 施設において、処方頻度の高い銘柄とした。その結果、クリーム剤群はインテバン®クリーム、ゲル剤群はボルタレン®ゲル、液剤群はナパゲルン®ローションを標準薬とした。

3. 試験の実施方法 クリーム剤及びゲル剤群は、被験者が銘柄名を知ることによるバイアスを避けるため、外観が同一の軟膏容器に移し替えて、銘柄の識別を不能にした。被験者は、最初にあらかじめ設定した標準薬を塗布し、その後、無作為に他

の試験薬剤の塗布を行い、標準薬と比較して各銘柄の製剤特性を評価した。

試験薬剤は特定の 1 名が被験者に配布し、その量はクリーム剤群及びゲル剤群ともにあずき粒大（約 0.2 g）とした。被験者は、あらかじめ設定した前腕内側部の 5 cm × 10 cm（50 cm²）に試験薬剤を塗布した。液剤は、同様に被験者の前腕内側部の 50 cm² を目標に、試験薬剤を塗布した。試験薬剤は、同一部位に塗布することを避け、別の試験薬剤の塗布前に、ティッシュで拭うか、あるいは流水で洗浄した。14 種類の試験薬剤は、塗布順序を無作為化して塗布を行い、同一日に評価をした。被験者は、塗布後 15 分以内に、¹⁴⁾ 銘柄の製剤特性の評価を行った。

4. 製剤特性の評価方法 物質の展延性や粘稠性は、非訓練者による感覚試験で、伸びなどの指標を用いて正確に評価できていることから、^{6,15)} 以下の方法で製剤の特性を評価した。

4-1. 評価項目 評価は、「化粧品用クリーム及び乳液の品質評価用語に関する研究」を参考に、¹⁶⁾ ①展延性、②特異なにおいの有無及びその強さ（におい）③粘稠性、④快適性の 4 項目を設定した。なお、液剤は、におい、粘稠性及び快適性を検討した。被験者に対して、展延性は「塗り広げやす

Table 1. List of NSAIDs Preparations Used in This Study

	製 品 名	成分名	販売会社名	略語
ク リ ー ム 剤	イドメシコーワクリーム	インドメタシン	興和	IDC
	インテバン®クリーム*	インドメタシン	住友	INC
	ナパゲルン®クリーム	フェルピナク	武田	NC
	エパテック®クリーム	ケトプロフェン	ゼリア	EC
	セクター®クリーム	ケトプロフェン	久光	SC
ゲ ル 剤	イドメシコーワゲル	インドメタシン	興和	IDG
	インテバン®軟膏	インドメタシン	住友	ING
	ナパゲルン®軟膏	フェルピナク	武田	NG
	エパテック®ゲル	ケトプロフェン	ゼリア	EG
	ボルタレン®ゲル*	ジクロフェナク	ノバルティス	VG
液 剤	イドメシコーワゾル	インドメタシン	興和	IDL
	インテバン®外用液	インドメタシン	住友	INL
	ナパゲルン®ローション*	フェルピナク	武田	NL
	セクター®ローション	ケトプロフェン	久光	SL

*: standard drug. NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

さ」、粘稠性は、「べたつき」の感覚、快適性は「心地よさ」として標準薬と比較して評価するように説明した。

4.2. 評価基準^{14,17,18)} 評価基準は、Semantic Differential (SD) 法に従い、標準薬の評価を中間スケール5に設定した。被験者は、中間スケールの5を中心とした1から9の横軸スケールをもとに、試験薬剤の製剤特性を評価した (Table 2)。

5. 被験者 試験内容をあらかじめ口頭で説明し、同意を得た7施設の医療従事者65名を被験者とした。被験者の性別は、男22人、女43人、年齢は平均37.5歳±12.4歳(19歳—59歳)であった。なお、NSAID外用剤で治療中の被験者は、銘柄を識別できる可能性があるため、あらかじめ除外した。被験者にNSAID外用剤の塗布に起因する副作用が発現した場合は、直ちに薬剤の塗布を中止とし

た。

6. 統計学的処理 得られた評価スケールは、評価の低い順に1から4又は5までの順位に変換を行った。その順位は、低い展延性、強いにおい、高い粘稠性、低い快適性を1とした。同じスケール値の場合は同位とした。順位変換した評価点数は、平均値±標準偏差として示した。その解析は、ノンパラメトリックの多重比較検定 (Steel-Dwass 法) を用いた。¹⁷⁾

塗布後の快適性に対する展延性、におい、粘稠性の相関関係は、Spearman の順位相関係数を用いて検定した。

結 果

被験者が塗布を行った室内の温度は、21—25°C、相対湿度は50—60%であった。試験薬剤の塗布に起因した副作用が発現し、脱落した被験者はいなかった。

1. クリーム剤群 (Fig. 1)

- ① 展延性は、ナパゲルン®クリーム (NC, 2.31 ± 1.34)、インテバン®クリーム (INC, 2.98 ± 1.03)、イドメシニコークリーム (IDC, 3.15 ± 1.22)、エパテック®クリーム (EC, 3.23 ± 1.48)、セクター®クリーム (SC, 3.32 ± 1.33) の順に高かった。銘柄間を多重比較した結果、INC, IDC, EC, SCはNCに比して有意に展延性が優れていた ($p < 0.01$)。
- ② においは、NC (3.88 ± 1.34)、SC (3.52 ± 1.25)、

Table 2. Evaluation Criteria Based on Standard Drug

評価項目	評価スケール								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
展延性	低い		←		標準薬		→		高い
におい	強い		←		標準薬		→		弱い
粘稠性	高い		←		標準薬		→		低い
快適性	低い		←		標準薬		→		高い

評価スケールの基準

5：標準薬と同等。5±1：同時に塗布して判別できるが、その差はわかりにくい。5±2：同時に塗布して明らかに判別できる違い。5±3：同時に塗布しなくても判別できる違い。5±4：同時に塗布しなくても明らかに判別できる違い。

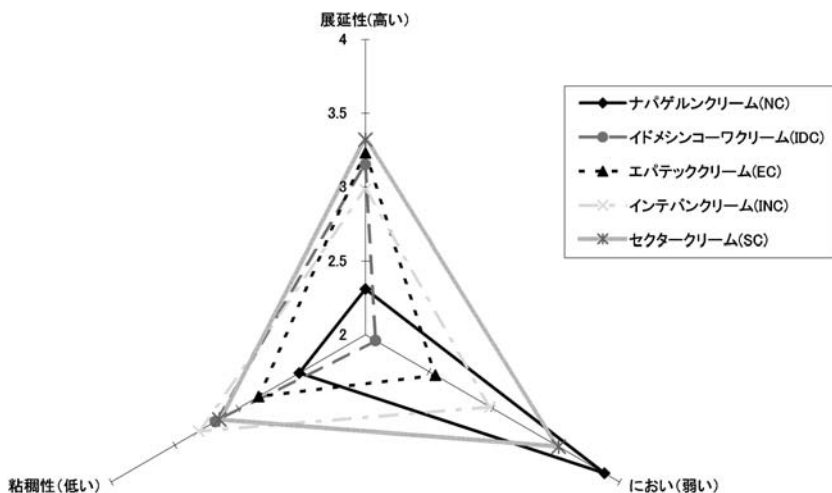


Fig. 1. Comparison of Spreadability, Smell and Viscosity among Five Creams

INC (2.98±1.03), EC (2.55±1.25), IDC (2.08±1.15) の順に強かった. 銘柄間を多重比較した結果, INC, EC, IDC は NC, SC に比して有意に, においが強かった ($p<0.001$). IDC は INC に比して有意に, においが強かった ($p<0.001$).

- ③ 粘稠性は, INC (3.31±0.93), IDC (3.18±1.28), SC (3.15±1.25), EC (2.84±1.51), NC (2.52±1.45) の順に高かった. 銘柄間を多重比較した結果, INC, IDC は NC に比して有意に粘稠度が低かった ($p<0.01$).
- ④ 快適性は, NC (2.69±1.34), IDC (2.83±1.38), EC (2.93±1.38), INC (3.10±1.08), SC (3.45±1.21) の順に高かった (Fig. 2). 銘柄間を多重比較した結果, SC は NC に比して有意に快適性が高かった ($p<0.05$).

2. ゲル剤群 (Fig. 3)

- ① 展延性は, インテバン®軟膏 (ING, 2.68±1.29), ボルタレン®ゲル (VG, 2.78±1.17), エパテック®ゲル (EG, 2.79±1.41), ナパゲルン®軟膏 (NG, 3.22±1.40), イドメシンコーワゲル (IDG, 3.52±1.20) の順に高かった. 銘柄間を多重比較した結果, IDG は ING に比して有意に展延性が優れていた ($p<0.05$).
- ② においては, NG (3.97±1.30), VG (3.26±0.98), EG (3.13±1.21), ING (2.57±1.25), IDG (2.06

±1.12) の順に強かった. 銘柄間を多重比較した結果, VG, EG, ING, IDG は NG に対してにおいが有意に強かった ($p<0.01$). また, ING, IDG は VG に対して有意に, においが強かった ($p<0.001$). IDG は EG に対して有意ににおいが強かった ($p<0.001$).

- ③ 粘稠性は, VG (3.48±0.99), IDG (3.30±1.36), EG (2.99±1.43), NG (2.71±1.37), ING (2.52±1.29) の順に高かった. 銘柄間を多重比較した結果, VG は NG, ING に比して有意に粘稠性が低かった ($p<0.01$). IDG は ING に比して有意に粘稠性が低かった ($p<0.01$).
- ④ 快適性は, ING (2.58±1.30), NG (2.98±1.48), IDG (3.07±1.37), VG (3.13±1.05), EG (3.28±1.39) の順に高かった (Fig. 4). 銘柄間を多重比較した結果, EG は ING に比して有意に快適性が高かった ($p<0.01$).

3. 液剤群 (Fig. 5)

- ① においては, ナパゲルン®ローション (NL, 3.17±0.77), セクター®ローション (SL, 2.42±1.05), イドメシンコーワゾル (IDL, 2.24±1.07), インテバン®外用液 (INL, 2.16±1.04) の順に強かった. 銘柄間を多重比較した結果, NL においては SL, IDL, INL に比して有意に小さかった ($p<0.001$).
- ② 粘稠性は, IDL (2.78±1.04), NL (2.49±0.79),

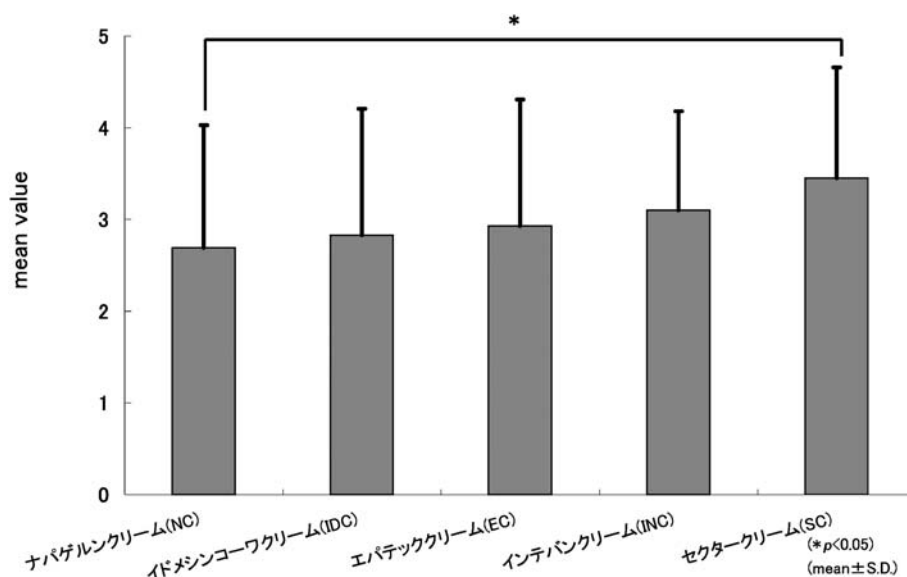


Fig. 2. Comparison of Comfort Level among Five Creams

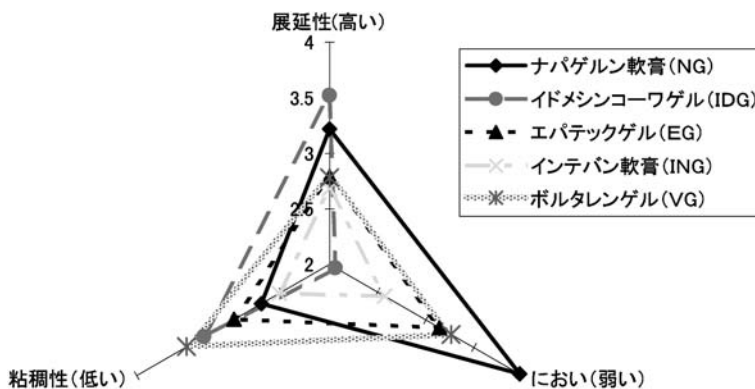


Fig. 3. Comparison of Spreadability, Smell and Viscosity among Five Gels

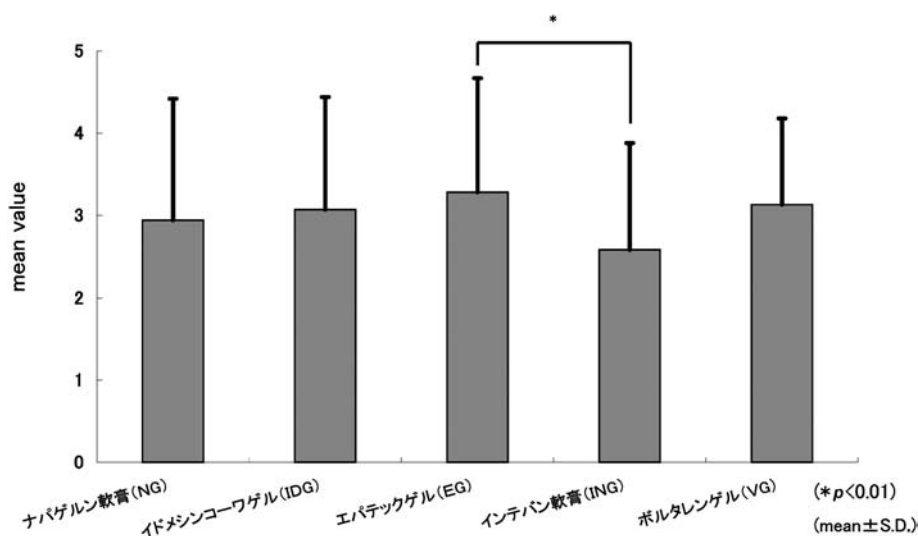


Fig. 4. Comparison of Comfort Level among Five Gels

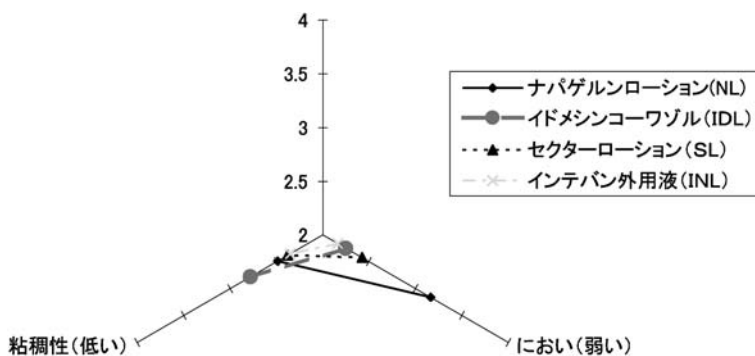


Fig. 5. Comparison of Smell and Viscosity among Four Solutions

SL (2.38 ± 1.11), INL (2.35 ± 1.17) の順に高い傾向が観察された。

③ 快適性は、SL (2.45 ± 1.11), NL (2.51 ± 0.89), IDL (2.52 ± 1.02), INL (2.52 ± 1.10) の

順に高い傾向が観察された (Fig. 6)。

4. 塗布後の快適性に対する展延性、におい、粘稠性の相関 (Table 3) 塗布後の快適性に対する展延性、におい、粘稠性との相関を検討した。そ

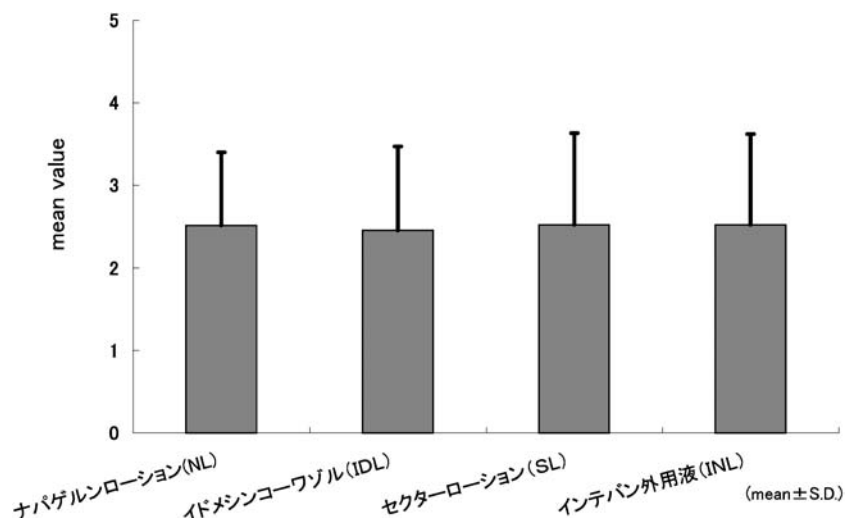


Fig. 6. Comparison of Comfort Level among Four Solutions

Table 3. Correlation of Comfort between Spreadability, Smell, Viscosity and Pharmaceutical Properties

		展延性と快適性	においと快適性	粘稠性と快適性
クリーム剤 (n=325)	Spearman の順位相関係数	+0.246	-0.081	-0.208
	有意確率 (両側)	0.0000030	0.0867200	0.0000673
ゲル剤 (n=325)	Spearman の順位相関係数	+0.276	-0.24	-0.231
	有意確率 (両側)	0.0000002	0.0000053	0.0000120
液剤 (n=260)	Spearman の順位相関係数	/	-0.171	-0.129
	有意確率 (両側)	/	0.002009	0.01541

n : 被験者数×試験薬剤数, におい : 特異なにおいの有無及びその強さ.

の結果, クリーム剤群は, 快適性と展延性及び粘稠性に有意な相関があった ($p < 0.001$). ゲル剤群は, 快適性と展延性, におい及び粘稠性に相関が認められた (それぞれ $p < 0.001$). 液剤群は, 粘稠性 ($p < 0.05$) とにおい ($p < 0.01$) に相関が認められた.

考 察

薬剤の選択は, 有効性などが優先され, 患者の快適性はその後になることが多い.¹⁾ しかし, 薬剤使用時の快適性はコンプライアンスに直接影響する因子である. したがって患者は, 処方された NSAID 外用剤に, QOL の面から満足しているとは限らない. また, 患者は外用剤を直接体に塗布することから, その製剤の効果はもちろん, その快適性にも敏感である.⁵⁾

そのため, 医療従事者は, NSAID 外用剤の銘柄毎に異なる塗布後の快適性の差異を把握して, 患者

QOL の向上に配慮する必要がある.¹⁾ 本検討は患者を対象とした評価ではないが, 外用剤の使用説明を行う医療従事者に対して, 塗布した薬剤に起因する患者の不快感や不満を適切にモニタリングするために必要な知識を提供できたと思われる.^{19,20)}

1. クリーム剤群 クリーム剤は, 展延性に優れ, 良好な塗布感を持つことが要求されている.⁶⁾

クリーム剤群は NC の展延性が他剤に比して低く, 粘稠性も高い結果であったことから, IDC, EC, INC, SC の快適性が NC に比して高くなったと思われる. クリーム剤群は, においと快適性の相関は認められなかったことから, 快適性は, においの有無ではなく, 展延性が優れ, 粘稠性の低い銘柄に対して高くなる傾向が示唆された.

一方 SC は, 展延性が高く, 快適性が他剤に比して高い傾向にあったことから, 使用されている基剤をインタビューフォームより調査したが, その含有

量は不明であったため、基剤と快適性の関係を検討することはできなかった。基剤を含む製剤の特性が有効性に影響を及ぼすとは考えにくい、コンプライアンスに影響する重要な因子である可能性が示された。²¹⁾

手指の巧緻性の低下した高齢の患者には、今回の結果より、INC, IDC, EC, SC が適した製剤と思われた。

2. ゲル剤群 ING は、低い展延性、強いにおい、高い粘稠性を示しており、快適性の評価を低下させる要因となっている (Table 3)。また、IDG 及び ING は、においのないインドメタシンに着香していたが、本検討の結果ではそうする必要のないことが示唆された。IDG と ING は、同一の成分を含む製剤でありながら、前者は、後者に比して高い展延性及び低い粘稠性を示した。これらの要因は基剤や添加剤の違いによると思われるが、その成分名が公表されてない。ING 及び NG は名前に軟膏と記載されているが、実際の性状はゲルで、被験者は軟膏という名前と実際の塗布感に違和感を訴える場合もあった。

3. 液剤群 快適性が低く評価された INL は、においが強く、粘稠性が高いという特徴を有していた (Figs. 5 及び 6)。試験に用いた液剤は、容器の先端部に薬液を安定して塗布するためのパッドを装着していることから、手指を汚さない利点を持っているが、そのため手指を通じた快適性の評価はできなかった。

今回の結果は、患者の QOL を考慮した、NSAID 外用剤の選択を行うための評価項目別情報作成ができたと思われる。さらに、患者に提供する医薬品情報提供書に、「この薬剤はにおいの強い薬剤です。」「べたつくことがあります。」「塗り広げにくいときは、お伝えください。」等と記載することで患者は塗布の時期や適切な衣服の選択が可能となった。また、本検討は、NSAID 外用剤を院内に採用する場合の資料として利用することにより、薬剤の効果のみならず患者の QOL に配慮した決定が行えると思われる。

謝辞 本研究の実施にあたり、ご協力を賜りました愛知県私立病院薬剤師会に所属する 7 施設の皆様に深く感謝いたします。また、本研究にご助言を

賜りました、名古屋第二赤十字病院薬剤部、伊藤由紀先生に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) “Therapeutic Research Symposium Series No. 145,” Life Science Publishing, Tokyo, 1989, pp. 290–294.
- 2) Nakagawa H., *Derma*, **53**, 19–24 (2001).
- 3) Moritomo E., Mutaguchi M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **39**, 1135–1137 (2003).
- 4) Kawahara T., *Med. Drug J.*, **39**, 628–634 (2003).
- 5) Sakura N., Matsumoto T., Ohsaki H., Nishimura S., Ikeda H., Kadoyama M., Kihira K., *Jpn. J. Pediatr.*, **52**, 1587–1591 (1999).
- 6) Martin A., “Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, 4th ed.,” Hirokawa Publishing, Tokyo, 1999, pp. 502–538.
- 7) Hashimoto N., Yamasaki H., *Clin. Rep.*, **22**, 3733–3738 (1988).
- 8) Yoshimura O., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **17**, 2893–2907 (1989).
- 9) Nishizawa S., Yamaoka K., Yamaoka H., Yoshimura K., Hirabayashi S., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 20–26 (2004).
- 10) Ikeda H., Tanaka N., Kadoyama M., Arai S., Miyake K., Kitaura T., Kihira K., Kawamoto H., Kurisu K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **23**, 283–288 (1997).
- 11) Shibuya H., *J. Pract. Pharm.*, **53**, 2674–2687 (2002).
- 12) You K., *J. Pain Clin. Med.*, **1**, 342–348 (2001).
- 13) Japanese Industrial Standard Committee, “General Rules for Sensory Tests (JIS-Z-9080),” Tokyo, 2000, pp. 1–11.
- 14) Masuyama E., Kobayashi S., “Sensory Evaluation Tokyo,” 1993, pp. 16–32.
- 15) DeMartine M. L., Cussler E. L., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 976–982 (1975).
- 16) Kato S., Saito T., Nishino Y., ed. by Union of Japanese Scientists and Engineers, Tokyo, 1971, pp. 275–298.
- 17) Research Committee of Sensory Evaluation, “Sensory Evaluation Handbook,” ed. by Union of Japanese Scientists and Engineers, Tokyo, 2000, pp. 26–30, pp. 699–700.

-
- 18) Kamishima T., Fujiki J., “Technical Report of IEICE, PRMU2003-83,” 2003, pp. 49-54.
- 19) Ohtani M., *J. Pract. Pharm.*, **52**, 1407-1418 (2001).
- 20) Ohtani M., Uchino K., *Gekkanyakuji*, **44**, 2338-2345 (2002).
- 21) Hayakawa R., *J. JOCD*, **56**, 13-16 (1998).