

## 論 文

紫雲膏とヒルドイドソフト軟膏の混合軟膏の  
外観変化による安定性の評価と配合変化に関する考察<sup>1</sup>成 橋 和 正      <sup>2</sup>藏 所 志 穂      <sup>1</sup>中 村 憲 夫<sup>1</sup>同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・准教授<sup>2</sup>同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・2020年度卒業Evaluation of stability by the change in appearance  
of the ointment mixture  
of Shiunkou and Hirudoid Soft Ointment,  
and consideration about the compound of ointment mixture<sup>1</sup>NARUHASHI Kazumasa      <sup>2</sup>KURASHO Shiho<sup>1</sup>NAKAMURA Norio<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Associate professor<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate of 2020**Abstract**

Drug therapy with steroids and moisturizers is highly effective for the treatment of atopic dermatitis, but the use of steroids is dependent on the stage of the patient's disease. Shiunkou is a Kampo topical ointment with a purple tinge called shicon. It has been reported to be used clinically in combination with a moisturizer; however its stability has not been described. In this study, we investigated the stability of Shiunkou and Hirudoid Soft Ointment when mixed. The simplest method for measuring stability is to observe changes in appearance. The mixed ointment did not change during refrigerated storage for up to 7 months. When stored at room temperature, oil separation occurred after the first month, and became more remarkable with time, such as at 3 months and 7 months. It has been shown that the ointment mixture should be stored refrigerated rather than stored at room temperature. When the stability of shicon, which is an active ingredient of Shiunkou, was examined in an aqueous solution, it decomposed very quickly regardless of the pH. Hirudoid Soft Ointment is a w/o preparation and contains water. When the ointment is mixed, and shicon, a component of Shiunkou, comes into contact with the water contained in the Hirudoid Soft Ointment, there is a concern that the content of shicon in the ointment mixture may decrease, even if by a small amount or for a short time.

## 【緒言】

アトピー性皮膚炎の治療方法は、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策、の3つが基本である。特に、ステロイド外用剤は正しく使用すればその効果は高く、ステロイド外用剤を第一選択薬とし保湿剤を併用する<sup>1)</sup>。患者の利便性を高めるため、ステロイド外用剤と保湿剤を混合調製したものが処方される場合もある。

漢方薬は古来、中国から伝わり、日本人の体質や風土に合わせて独自で発展・進化をした日本の伝統医学である。伝統的な使用に加えて、最近では、不定愁訴といった、いわゆる西洋薬での治療が難しい場合に、漢方での治療が試みられるなど、使用が広がっている。

多くの医師が何らかの形で漢方薬を処方することが増えてきており、「漢方外来」といった科が新設され、いわゆるチェーンの門前薬局でも漢方薬局や、漢方を多く扱う薬局が出てきており、漢方の利用が見直されてきている。

紫雲膏は、トウキ、シコン、ミツロウ、ゴマ油、豚脂を構成生薬とする外用剤で、効果効能は火傷、痔核による疼痛、肛門裂傷であり<sup>2)</sup>、他に、アトピー性皮膚炎、がん治療薬である分子標的薬による副作用の皮疹、手足症候群の褥瘡、高齢者の褥瘡にも使用されている。

アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用剤の効果は高いが、患者の病期やその他の理由で、ステロイド外用剤を使用できない場合もあり、临床上、紫雲膏を使用することがある。また、ステロイド剤と同様、保湿剤との混合の臨床使用の報告もある<sup>3) 4)</sup>が、混合軟膏の安定性については記述されていない。

そこで、本研究では紫雲膏と保湿剤の混合時の安定性について検討することとした。薬効の安定性として、紫雲膏(紫根)の薬効成分の1つであるシコニンについて、また、軟膏剤の物性の安定性として外観変化の目視での観察と色調の測定により評価することとした。

## 【方法】

### 【紫紺からのシコニンの抽出と安定性の検討】

紫根からシコニンを抽出し、水溶液中での安定性を検討した。

紫根(株式会社栃本天海堂) 500mg をジエチルエーテルで2回抽出し、抽出液の溶媒をエバポレーションして得られた残渣を1 mol/L KOH 溶液50mL に溶解し、シコニン基準液とした。

シコニンの水溶液中の安定性については、以下のように、酸性、中性、塩基性の3つの条件下で検討を行った。

### 【酸性サンプル】

HCl (1.0mol/L) に相当する液性

基準液 (1.0mol/L KOH) 5.0mL と

HCl (2.0mol/L) 5.0mL を混合

### 【中性サンプル】

中性

基準液 (1.0mol/L KOH) 5.0mL と

HCl (1.0mol/L) 5.0mL を混合

### 【塩基性サンプル】

KOH (1.0mol/L) に相当する液性

基準液 (1.0mol/L KOH) 5.0mL と

H<sub>2</sub>O 5.0mL を混合

この調製時を day 0 とし、室温 (10~30℃)、ならびに、冷所保存 (4℃) にて保存した。Day 0、1、3、10、14におけるシコニン量を測定した。

シコニンの定量は吸光度測定により行った。吸光度計にて620nm 付近の吸収極大を確認し、その吸光度から以下の式により濃度を測定した。

$$c = 18.7A$$

c :  $\mu\text{g shikonin/mL KOH 溶液}$ 、

A : absorbance around 620nm

### 【軟膏の安定性の検討】

軟膏の安定性について、紫雲膏（ツムラ紫雲膏、株式会社ツムラ、ロット番号：N38552）、ヒルドイドソフト軟膏0.3%、（ヒルドイドソフト軟膏0.3%、マルホ株式会社、ロット番号：6A0VS）単独の場合と、紫雲膏・ヒルドイドソフト軟膏（1：1）の混合軟膏の3種類について検討した。

紫雲膏・ヒルドイドソフト軟膏（1：1）の混合は、紫雲膏25gとヒルドイドソフト軟膏25gを自動軟膏混合機（練太郎：株式会社シンキー）により混合した。混合した軟膏は、10g軟膏つぼに小分けした。

保存条件は室温保存（10～30℃）、ならびに、冷蔵保存（4℃）とし、1、3、7か月後で評価した。安定性の評価として、外観変化については外観（写真撮影）と、色差計（簡易型白色度計、日本電色工業、NW-1、serial No：02140）により、測定条件：C/2°、D65/10°光源：ハロゲンランプで測定したx、y、z、L、a、bの値を用いた。

### 【結果】

#### シコニンの水溶液中での安定性（図1）

シコン500mgから抽出したシコニンの水溶液中の液性の違いによる安定性について示した。シコン500mgからのシコニンの抽出率が異なるため、2回同じ実験を行い、酸性、中性、塩基性の3つの液性の水溶液サンプルを各n=3とした。

各液性とも、目視でもシコニンの紫色が明らかに色が薄くなっていくのが確認できた。

定量値においても、シコニン量は経日的に低下し、14日間という短期間でシコニンが約50%までに低下した。よって、シコニンは液性にかかわらず、水溶液中で不安定であることが示された。

#### 軟膏の外観変化と色彩測定値の変化

##### ○紫雲膏（図2）

外観については、室温保存・冷蔵保存ともに、

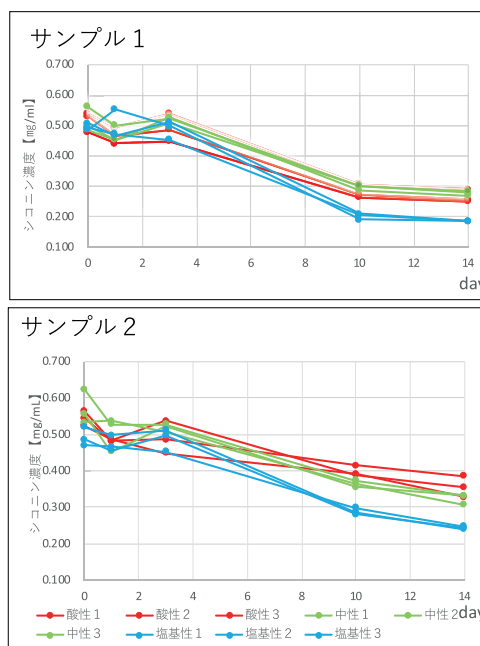


図1 シコニンの水溶液の安定性

また、保存期間に関わりなく、大きな変化は見られなかった。色差計測定値のx、y、z、L、a、b値も大きな変動は見られなかった。

##### ○ヒルドイドソフト軟膏（図3）

外観については、室温保存・冷蔵保存ともに、また、保存期間に関わりなく、大きな変化は見られず、色差計測定値のx、y、z、L、a、b値も大きな変動は見られなかった。

##### ○混合軟膏（図4、5）

外観で大きな変化が現れた。

室温保存では、油性成分の浸出が1か月で見られ、3、7か月と期間が長くなるほど大きく見られた。

冷蔵保存では、室温保存時のような油性成分の浸出やそのほかの外観変化は見られなかった。

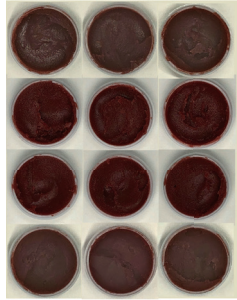
室温保存において、混合時には見られなかった油性成分の浸出が1か月で出現し、3か月、7か月と時間の経過とともにその程度は大きくなっていった。油性成分の浸出は、軟膏表面の

紫雲膏単品

外観変化

室温保存

調製日



1か月

3か月

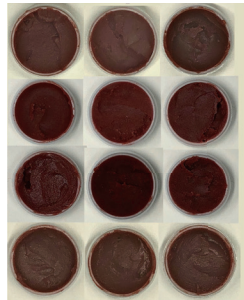
7か月

色差計測定値の変化

調製日	①	②	③	①	②	③	
X	6.9	7.2	7.9	L*	21.7	22.2	21.8
Y	3.4	3.6	3.5	a*	44.7	44.9	45.0
Z	2.3	2.3	2.3	b*	11.5	11.9	11.7
1か月	①	②	③	①	②	③	
X	7.9	7.8	8.0	L*	23.1	23.3	23.3
Y	4.0	3.9	3.9	a*	46.8	45.5	47.4
Z	2.6	2.5	2.5	b*	12.4	12.6	12.8
3か月	①	②	③	①	②	③	
X	7.9	7.8	7.9	L*	23.0	23.2	23.3
Y	3.8	3.9	3.9	a*	47.9	45.9	46.9
Z	2.4	2.5	2.9	b*	12.9	12.3	12.9
7か月	①	②	③	①	②	③	
X	6.9	6.8	7.1	L*	21.6	18.1	21.7
Y	3.4	3.3	3.4	a*	44.6	35.3	45.7
Z	2.2	2.1	2.2	b*	11.7	5.8	12.0

冷所保存

調製日



1か月

3か月

7か月

調製日	①	②	③	①	②	③	
X	6.8	6.8	7.0	L*	22.0	22.3	21.6
Y	3.3	3.2	3.6	a*	44.0	44.8	45.2
Z	2.3	2.2	2.3	b*	11.0	11.6	11.6
1か月	①	②	③	①	②	③	
X	7.4	7.1	7.2	L*	22.4	21.8	22.1
Y	3.6	3.5	3.5	a*	45.8	44.8	45.1
Z	2.4	2.3	2.3	b*	12.1	11.4	11.9
3か月	①	②	③	①	②	③	
X	7.0	7.3	7.2	L*	21.5	21.6	21.5
Y	3.4	3.4	3.4	a*	45.9	47.5	47.4
Z	2.2	2.2	2.3	b*	11.6	11.9	11.8
7か月	①	②	③	①	②	③	
X	7.0	7.2	7.4	L*	22.1	22.0	22.6
Y	3.5	3.5	3.7	a*	43.4	45.5	44.6
Z	2.4	2.3	2.4	b*	11.2	11.9	12.1

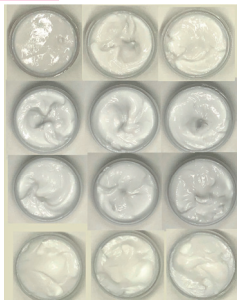
図2 紫雲膏の外観変化と色差計測定値の変化

ヒルドイド単品

外観変化

室温保存

調製日



1か月

3か月

7か月

色差計測定値の変化

調製日	①	②	③	①	②	③	
X	56.6	55.6	56.3	L*	79.8	79.2	79.6
Y	56.3	55.4	55.9	a*	3.5	3.3	3.3
Z	66.3	68.0	66.5	b*	-0.2	-0.5	-0.3
1か月	①	②	③	①	②	③	
X	64.7	64.0	64.2	L*	84.7	84.3	84.4
Y	65.5	64.7	64.8	a*	1.3	1.3	1.3
Z	79.4	78.6	78.7	b*	-1.4	-1.6	-1.6
3か月	①	②	③	①	②	③	
X	64.3	64.6	64.9	L*	84.6	84.7	84.9
Y	65.1	65.5	65.5	a*	0.8	0.9	0.9
Z	79.0	79.1	79.1	b*	-0.5	-1.2	-1.2
7か月	①	②	③	①	②	③	
X	56.3	56.4	56.6	L*	79.6	79.5	79.8
Y	55.9	56.0	56.3	a*	3.6	3.7	3.3
Z	66.7	66.6	66.7	b*	-0.4	-0.4	-0.1

冷所保存

調製日



1か月

3か月

7か月

調製日	①	②	③	①	②	③	
X	56.6	55.5	56.3	L*	78.9	79.2	79.5
Y	56.4	54.1	55.4	a*	3.6	3.4	3.3
Z	63.0	66.9	66.3	b*	-0.2	-0.4	-0.3
1か月	①	②	③	①	②	③	
X	56.6	55.5	56.5	L*	79.8	79.3	79.8
Y	56.4	55.4	56.4	a*	3.2	3.0	3.1
Z	66.3	67.2	68.2	b*	-1.3	-1.4	-1.2
3か月	①	②	③	①	②	③	
X	56.0	57.6	56.2	L*	79.5	79.7	79.3
Y	55.8	57.4	55.9	a*	3.3	3.2	3.3
Z	66.8	66.1	66.5	b*	-1.2	-1.2	-1.2
7か月	①	②	③	①	②	③	
X	56.5	57.6	56.2	L*	79.8	80.4	79.6
Y	56.2	57.4	55.9	a*	3.4	3.2	3.2
Z	66.8	68.1	66.5	b*	-0.3	-0.2	-0.3

図3 ヒルドイドソフトの外観変化と色差計測定値の変化

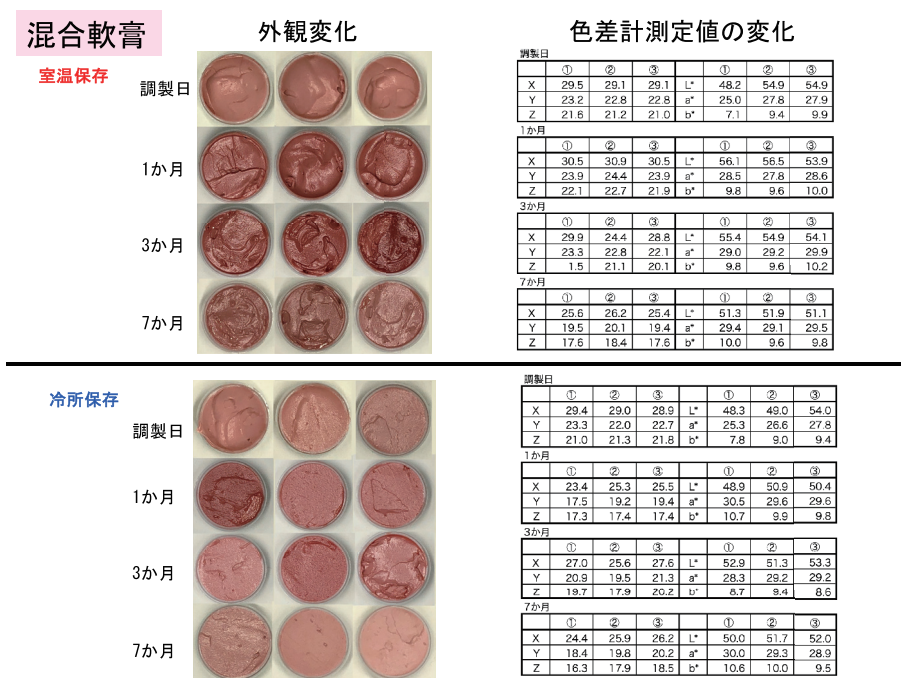
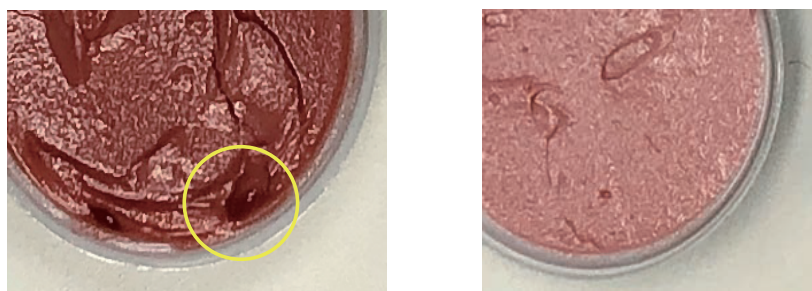


図4 紫雲膏とヒルドイドソフトの混合軟膏の外観変化と色差計測定値の変化

## 【混合軟膏の外観の拡大図】



室温保存3か月

冷蔵保存3か月

図5 紫雲膏とヒルドイドソフトの混合軟膏の外観（拡大図）

(左図) 室温保存では油性成分の分離による浸出がよく見られ、軟膏表面の色調が濃くなっているのが確認できた。

(右図) 冷所保存では室温保存のような油性成分の浸出はほとんど見られず、色調も薄かった。

色調としては、目視において赤みが強く見られた。これは軟膏表面に浸出した油性成分に紫雲膏の色素であるシコニンが溶解した物と推測できた。

一方、冷蔵保存では、室温保存の時に見られたような油性成分の浸出やそのほかの外観変化は、1か月、3か月、7か月でも見られなかった。

色差計測定値のx、y、z、L、a、b値には大きな差は見られなかった。これは、軟膏を測定する際に、容器から取り出して測定装置にセットするために再混合する形となり、外観変化が見られても、測定値に反映されなかったと考えられた。

### 【考察】

アトピー性皮膚炎の患者に対して、ステロイド外用剤が使用できない場合に、紫雲膏の単独での使用、保湿剤との混合調製での使用で、有効であると報告されている<sup>3)4)</sup>。

薬剤師は、安定した薬剤を患者に提供する責務を負っているが、これらの報告では、この混合軟膏剤に対する客観的な品質評価はなされておらず、文献報告や、医薬品メーカーの資料等も存在しない。そこで、本研究では紫雲膏とヒルドイドソフト軟膏の混合時の安定性について検討することとした。軟膏剤が安定であると保証する要件として、薬理学的見地から薬効成分が保持されていること、また、製剤学的見地から軟膏剤の物理化学的性質が保持されていることの2つがあげられる。

そこで、本研究においても、まず、薬理学的見地から、紫雲膏の薬効成分の一つであるシコニンに関する検討を行った。

混合や保存（時間経過）により軟膏剤中のシコニン含量が低下していないか、シコニンの定量を試みた。紫雲膏中のシコニン含量測定の報告<sup>5)</sup>があり、本研究においてもこの方法で、さらには一部を変更した方法で軟膏剤中のシコニン量の定量を試みたが、抽出効率がばらつき再現性が得られず、本研究で必要とする定量性を

満たすことができなかった。

本研究では、シコニンの水溶液中での安定性について各種液性下で検討した。いずれの液性下においてもシコニンの分解と考えられるシコニンの消失は非常に速く、シコニンは水溶液中では非常に不安定であることを示した。紫雲膏は油性基剤の軟膏剤で水分含量はほとんど0である。一方、本研究で混合する保湿剤としてヒルドイドソフト軟膏を選択したが、その理由は以下の通りである。①臨床使用の報告がある。②油性基剤の軟膏剤と混合が可能なw/o型乳剤性基剤である。③臨床上最も使用されている保湿剤であるためである。ヒルドイドソフトはw/o型乳剤性基剤であり、少量とはいえ、水分を含んでいることは注意すべき点である。この点については、後述する。

続いて、製剤学的見地から、軟膏剤の物性や性状について評価することとした。軟膏の物性評価にはスプレッドメーターを用いた定型の方法がいくつかある<sup>6)</sup>。最も簡便で、かつ、変化が見られる場合には物性が保証されていないことが明らかと言える方法として外観変化の観察がある。軟膏剤は一般的に高温で不安定である。

各軟膏剤の添付文書<sup>2)7)</sup>に記載の保存条件は、ヒルドイドソフト軟膏は「室温保存」、紫雲膏は「できるだけ湿気をさけ、直射日光の当たらない涼しい所で密栓して保管すること」となっており、その有効期限設定も比較的長い。本研究でも、室温保存、冷蔵保存において、7か月まで、大きな外観変化は見られず、高い安定性を示した。

一方、混合軟膏では、室温保存では1か月で油性成分の浸出や分離が見られ、3か月、7か月と時間経過とともに、その程度は顕著になっていった。また、その分離油分の色は目視でも濃い色となっていった。これは軟膏表面に浸出した油性成分に紫雲膏中のシコニンの色素が溶け込み、色が濃く見えた可能性が考えられた。再度混合した場合には軟膏全体の色は分離していない状態（混合初期、あるいは、冷蔵保存のもの）と差はなく、上述の推察が支持される。

一方で、冷蔵保存では、1か月、3か月、7か月の保存でも室温保存で見られた分離はほとんど見られなかった。

さらに、外観の指標として軟膏の色調を、色彩計でx、y、z、L、a、b値を測定したが、外観変化が目視で明らかだった場合でも、これらの値に変化が見られなかった。これは、軟膏を測定する際に、容器から取り出して測定装置にセットするために再混合する形となり、表面上に見られた外観変化は測定値に反映されなかったと考えられた。

本研究では、紫雲膏とヒルドイドソフト軟膏との混合時の安定性を評価することを目的としている。外観変化から、混合時には室温保存では1か月と比較的早くから油性成分の浸出があらわれ、これが表面上ではシコニンを多く含み色調が赤みを帯び、時間の経過により顕著となっていく。一方、冷蔵保存においてはこれらの変化は7か月までで見られなかった。このことより、紫雲膏とヒルドイドソフト軟膏混合時には、室温保存は避け、冷蔵保存とするべきであると考えられた。

ヒルドイドソフト軟膏はw/o型乳剤性基剤であり水を含んでいる。シコニンが水に対して不安定であることが古くに報告されており、混合時に、ヒルドイドソフト軟膏の水分とシコニンが接触し、分解することも考えられたため、シコニンの水に対する安定性を上述の報告で行われている方法とは違うアプローチで検討した。紫根からシコニン類を抽出し、様々な液性条件でのシコニンの水溶液中での安定性について、室温と冷蔵保存時で検討した。その結果、シコニンは水溶液中で不安定であり、どの液性においても、比較的短時間で水溶液の色は薄くなる、すなわちシコニンが分解されていることが明らかとなった。シコニンを薬効成分として考えたときに、水との接触は、少量であっても短時間で分解され薬効が示されなくなることが推察され、紫雲膏とヒルドイドソフト軟膏の混合で問

題が生じる懸念があることが推察された。

紫雲膏は臨床的に決して広く使用されている軟膏剤とは言えないが、これは、使用感や薬剤の服などへの色移り、においなど、使用上の難点が多いことにもよると考えられる。一方で、アトピー性皮膚炎の患者でステロイド剤が使用できない期間に使用され、効果が見られる薬剤であり、混合剤とすることで効果をより高め、使用感などの難点も改善するというものであった。临床上、医薬品の混合時の配合変化については、変化が起きていてもその科学的証明がされていないものや、本研究で着目したように、医薬品の安定性については明確な保証がされていないものも、まま、存在する。薬剤師としては医薬品の安定性・安全性を保証する医療者として、見過ごしがちなところにも目を向けていかなければならない。

## 参考文献

- 1) 日本皮膚科学会ガイドライン：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018年度版
- 2) ツムラ紫雲膏 添付文書・インタビューフォーム（株式会社ツムラ）
- 3) Higaki S, Kitagawa T, Morohashi M, Yamagishi T. Efficacy of Shiunko for the treatment of atopic dermatitis. *J Int Med Res*, **27**, 143-147 (1999)
- 4) 木許泉, 漢方の塗り方. *チャイルドヘルス*, **19**, 430 (2016)
- 5) 新井哲也, 趙長埜, 水上元, 小島啓介, 安井敏洋, 古橋司朗, 岡田節子, 佐竹元吉, 荻原幸夫, 紫雲膏中のシコニンの定量. *Natural Medicines*, **54**, 81-85 (2000)
- 6) 三嶋基弘, 内田享弘, 平井正巳, 川寄博文, 臨床製剤学 改訂第4版, I 製剤の基礎物理化学 南江堂 (2017)
- 7) ヒルドイドソフト軟膏0.3%添付文書・インタビューフォーム（マルホ株式会社）