

## 院内製剤の作り方

### 東京大学医学部形成外科 佐藤克二郎、吉村浩太郎

#### トレチノイン

トレチノインはビタミン A のカルボン酸誘導体で、外用すると他のピーリング治療と比べてターンオーバー亢進によるメラニン排出作用が強くシミ治療に有効であるとともに、にきびなど広範囲の治療に利用可能である。残念ながら本邦では未承認であるため、我々は院内製剤を作成し使用している(1,2, 3, 4)。

トレチノインは脂溶性であり、オイル、ワセリンなどの基剤にはよく溶けるが皮膚への浸透が極めて悪く、我々はトレチノインを水性ゲル基剤で使用している。親水軟膏やクリーム基剤と比較すると数倍、ワセリン基材とは 10 倍以上皮膚浸透性が違う。トレチノインは光、熱に対して化学的に非常に不安定であるため、調整後はチューブ容器に密閉し、冷暗所で保存することが望ましい。通常のプラスチック製の軟膏つぼに入れて開閉を繰り返して使用する場合は劣化が早いので注意が必要である。実際われわれの調整品は容器に密閉し冷蔵しても、1ヶ月で 10% くらいのトレチノインが分解する。このため 1ヶ月ごとに新しく調整する必要がある。

患部によってトレチノインに対する感受性が違い、また徐々に耐性を獲得することから、濃度を変えた製剤を作成して常備しておくことが望ましい。我々は 0.1%、0.2%、0.4% の 3 種類を作成している。

(写真 1) 当院で使われているトレチノイン製剤。ステンレス容器に密封してある。患者が混同しないように濃度により色を変えている。



表 1 にトレチノインの作成法の 1 例を示した。

表 1：トレチノイン 0.1% 1000g

原材料

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| トレチノイン (all-trans retinoic acid) | 1.0g       |
| カーボポール 940                       | 10g        |
| エマルゲン 408                        | 20g        |
| 10%NaOH                          | 6ml        |
| パラベン                             | 適量         |
| 精製水                              | ad. 1000 g |

水性ゲル基剤は、らい潰機を用いて、パラベン加精製水（0.026%パラ安息香酸メチル、0.014%パラ安息香酸プロピル）970ml に攪拌しながらカーボポール 940 を少しずつ加えて均一に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液を 6ml 加えてゲル化する。調整した水性ゲル基剤は冷蔵庫で一晩寝かせる。らい潰機に加温溶解したエマルゲン 408（20g）をとり、トレチノイン原末（シグマ社のものが良い）1.0g を加えて泥状にした後、予め調製した水性ゲル基剤を加え、良く練合する。

## ハイドロキノン

ハイドロキノンはメラニン産生を抑制する漂白剤（美白剤）として予防的な治療が可能になるとともに、その効果は可逆的で脱色素などの後遺症は通常見られないために、海外と同様に我が国においても自家調剤の形で古くから広く使用されている。

トレチノインと併用することにより積極的なシミ治療が可能となる。ハイドロキノンも皮膚炎を生じることがあり、事前にパッチテストができればトレチノインによる皮膚炎との区別が付き有用である。ただしハイドロキノンによる紅斑、irritation などの皮膚炎症状は、大半のケースにおいてアレルギー性ではなく刺激性で投与量が多いことにより増悪する。そのため患者に適切な使用量や使用方法、使用回数などを指導することによって解決できることが多い。

表 2 にハイドロキノン製剤の作成法の 1 例を示した。

|  |       |
|--|-------|
| 表 2：5 %ハイドロキノン（7%乳酸）プラスチベース 500g   |       |
| 原材料  |       |
| ハイドロキノン  | 25 g  |
| 乳酸（なくてもよい）   | 35 g  |
| 精製ラノリン   | 10 g  |
| プラスチベース  | 430 g |
| らい潰機にハイドロキノンを取り、エーテルを適量加えて研和、微細化する(100 メッシュ、100 μm 以下の粒子にする)。この微粉末に乳酸を加え混和し、さらに精製ラノリンに加えよく混和する。これにプラスチベースを等量混和して全量 500g に製する。酸化防止にアスコルビン酸などの抗酸化剤を適量加えてもよい。 |       |

## ビタミンCローション

ビタミンC(アスコルビン酸)は抗酸化作用を持ち、紫外線による皮脂の酸化の防止、メラニン生成抑制作用、抗シワ効果、抗炎症効果などが指摘されているが、実際の臨床効果は極めて微弱である。

ビタミンC製剤は安全性は高いが安定性が悪く、製剤の安定化を目的として水酸基をリン酸エステルに置き換えた製剤(アスコルビン酸リン酸ナトリウムもしくはカリウム)が作られている。イオン導入を行うことにより導入効率を上げることも可能である。他には脂溶性ビタミンC(VC-IP)やL-アスコルビン酸などが化粧品などに使用されている。

われわれはアスコルビン酸リン酸ナトリウムのローションを使用している。安定性が悪いので、調整後は冷暗所での保存が望ましい。

表3にビタミンCローションの作成法の1例を示した。

|  |
|--|
|  |
|--|

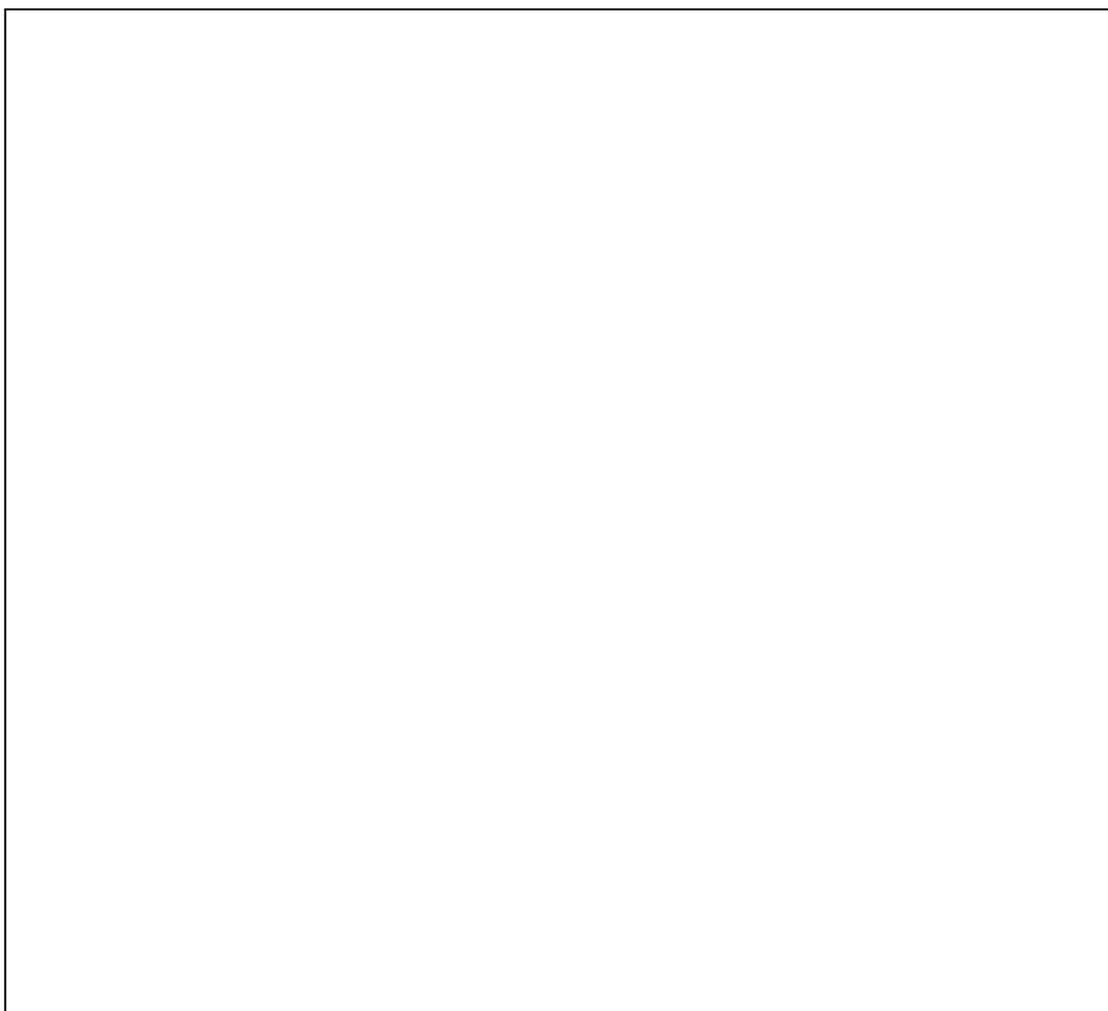
## グリコール酸

米国の化粧品成分調査委員会における自主規制値として、AHAに属する、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸の溶液を皮膚に塗布する場合、化粧品の場合は10%未満、pH3.5以上、訓練された技術者は30%未満、pH3.0以上、医師は30%以上、pH3.0以下でもかまわないとされている。ただし東洋人の場合は白人に比べ、瘢痕形成ならびに色素沈着のリスクが大きく、留意する必要がある。

市販品として手に入れる事も可能であるが、自家調剤する事も可能である。精製水にグリコール酸とグリコール酸ナトリウムを混和し緩衝溶液をつくる事でpHを調整する。これにグリセリンやキサンタンガムなどを混ぜれば粘性が増し皮膚に塗布しやすくなる。

我々はpH3.5のものは患者の外用処方用として、pH1.0前後のものは医師の処置用として利用している。

表4にAHAローション(20%、pH3.5)および処置用50%AHA(pH1.2)の作成法の1例を示す。



## トリクロール酢酸 (TCA)

トリクロール酢酸はグリコール酸に比べ腐食作用が強く、症例は限られるが美容皮膚科においては良く用いられている。該当する市販薬はなく全て院内で製剤する必要がある。トリクロール酢酸は W/V 百分率で表わした ( 100 グラムのトリクロール酢酸を水で溶き 100 ミリリットルにする ) ものが 100 % トリクロール酢酸として使われている。

作成する場合は硝子容器に入れ、熱を発生するので注意を要する。pH の調整は不要である。用途に合わせて希望の濃度のものを調整できる。

表 5 に 100%TCA の調整法の 1 例を示す。

|  |                     |           |
|--|---------------------|-----------|
| 表 5 :  | 100W/V%TCA 溶液 100ml |           |
| 原材料  |                     |           |
| TCA  |                     | 100g      |
| 精製水  |                     | ad. 100 g |
| ガラス容器に TCA100g を入れ、体積が 100ml になるまで精製水を加えていく。調整後は褐色ガラス瓶に入れ、必要に応じてその都度小分けして使用する。粘度を上げた場合はグリセリンなどを適量加えて調整する。常温で長期保存可能である。 |                     |           |

## サリチル酸

サリチル酸は ハイドロキシ酸の一種で、古くから鶏眼や胼胝の除去に使われてきた。3 - 5 %で使用するれば他の薬剤の浸透性を増すことができるが単剤での効果を得るにはより高い濃度での使用が必要である。現在までにワセリンやエタノールなど多くの基剤で使用されている。ワセリンでは50%、エタノールでは30%程度の濃度が適当である。近年吸湿性の高いマクロゴール（酸化エチレンと水の付加重合体、ポリエチレングリコール）を基剤とした製剤が使われるようになった(5)。マクロゴールは分子量が大きくなると吸湿量が下がり融点が高くなるので、分子量が小さいものを選択するか必要に応じて混合して使用する。

- 1) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T & Iga T. Experience with a strong bleaching treatment for skin hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg.* 105:1097-108 2000
- 2) Yoshimura K, Momosawa A, Aiba E, Sato K, Matsumoto D, Mitoma Y, Harii K, Aoyama T & Iga T. Clinical trial of bleaching treatment with 10% all-trans retinol gel. *Dermatol Surg.* 29:155-60 2003
- 3) Yoshimura K, Momosawa A, Watanabe A, Sato K, Matsumoto D, Aiba E, Harii K, Yamamoto T, Aoyama T & Iga T. Cosmetic color improvement of the nipple-areola complex by optimal use of tretinoin and hydroquinone. *Dermatol Surg.* 28: 1153-7 2002
- 4) Momosawa A, Yoshimura K, Uchida G, Sato K, Aiba E, Matsumoto D, Yamaoka H, Mihara S, Tsukamoto K, Harii K, Aoyama T & Iga T. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for acquired dermal melanocytosis. *Dermatol Surg.* 29:1001-7. 2003)
- 5) Isoda M, Ueda S, Imayama S, Tsukahara K. New formulation of chemical peeling agent: histological evaluation in sun-damaged skin model in hairless mice. *J Dermatol Sci.* 27: S60-S67. 2001