

外用抗真菌薬の アドヒアランスの向上をめざして ——レオロジーと使用感に関する調査・研究——

明治薬科大学微生物学教室

杉 田 隆

はじめに

日本医真菌学会疫学調査委員会が実施した皮膚真菌症の実態調査によると、調査参加16施設の2006年度の患者総数のうち12.0%が皮膚糸状菌症であった¹⁾。その内訳は、足白癬が63.0%と最も多く、これに爪白癬(34.0%)、体部白癬(7.4%)、股部白癬(4.1%)、手白癬(1.9%)が続く。この数値をもとに推定された我が国の足白癬の総患者数は、2,500万人とされている。

足白癬の治療には外用白癬治療薬が汎用され、その有効成分はイミダゾール系、アリルアミン系、チオカルバメート系、ベンジルアミン系、モルホミン系に大別される。いずれの有効成分も白癬の原因となる *Trichophyton* 属や *Microsporum* 属等の皮膚糸状菌に対して優れた感受性を示し、また治療上高い有効性と安全性を示している。

しかしながら、足白癬の治療後の再発率は決して低くない。その理由として、1) 足白癬では自覚症状がなくなった後も、白癬菌は存在していること、2) 患者は自覚症状の改善とともに外用治療を自己判断により中止してしまうこと、が挙げられる。このことから、足白癬の外用治療はアドヒアランスの向上が重要となる。そのためには患者にとって使い心地に優れた外用治療薬を選択することが好ましい。

クリーム剤の“硬さ”あるいは“粘性”は、使用

感に影響する因子のひとつと推定される。クリーム剤の官能性は動的粘弾性で評価することができる。例えば、“硬さ”は貯蔵弾性率で、また“粘性”は損失弾性率で表すことができる。そこで、今回は足白癬治療に汎用されている外用クリーム剤の動的粘弾性を測定し、その結果が実際の使用感に反映しているか調査・研究した。

動的粘弾性に基づく外用クリーム剤の評価

外用白癬治療薬のうち、予備的検討から“硬い”および“柔らかい”と予想された4剤〔アスタット[®]クリーム1% (ラノコナゾール)；以下「アスタットクリーム」、ルリコン[®]クリーム1% (ルリコナゾール)；以下「ルリコンクリーム」、ペキロン[®]クリーム0.5% (アモロルフィン塩酸塩)；以下「ペキロンクリーム」、ゼフナート[®]クリーム2% (リラナフタート)；以下「ゼフナートクリーム」〕を試験に供した。

1) 貯蔵弾性率

角振動数に対する貯蔵弾性率 (G') は、ペキロンクリームとルリコンクリームはほぼ同等であった。また、 G' の最大値はゼフナートクリームが最も大きく、次にアスタットクリームが続いた。特に、0～100 rad/s の低振動数域では、ゼフナートクリーム以外の3剤は角振動数の増加に伴い G' も増加しているのに対し、ゼフナートクリームのみが一度 G' が減少した後、再び増加した (図1)。

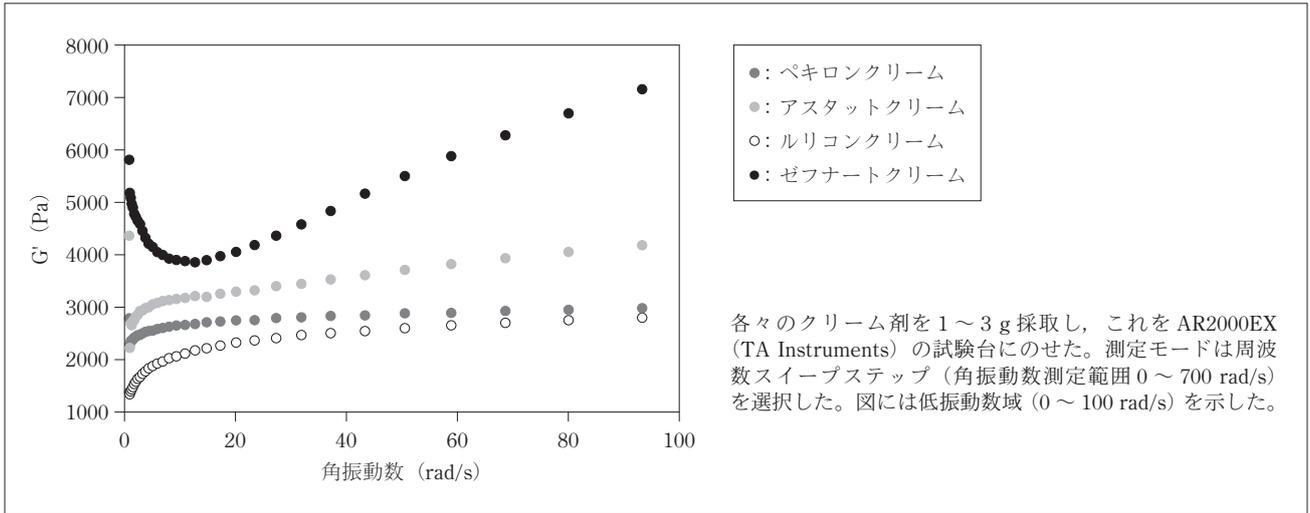


図1 クリーム剤の角振動数と貯蔵弾性率 (G')

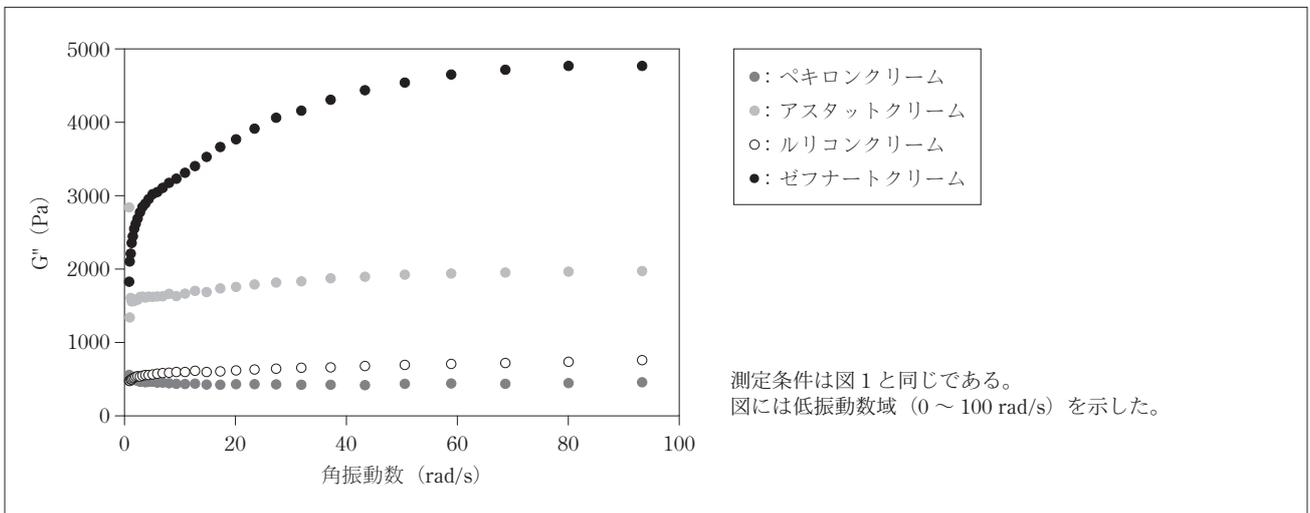


図2 クリーム剤の角振動数と損失弾性率 (G'')

貯蔵弾性率 (G') とは内部に蓄えられたせん断応力を保持する能力、弾性成分である。したがって、貯蔵弾性率 (G') が大きいことは、当該クリーム剤は“硬い”ことを意味する。本試験結果から、おおむねゼフナートクリーム、アスタットクリーム、ペキロンクリーム・ルリコンクリームの順に柔らかくなると推定された。

2) 損失弾性率

角振動数に対する損失弾性率 (G'') は、ゼフナートクリーム、アスタットクリーム、ルリコンクリーム、ペキロンクリームの順で高かった。0～100 rad/s の低振動数域をみると、ゼフナートクリームおよびアスタットクリームの G'' 値はペキロンクリームとルリコンクリームの約3～11倍を示して

いた (図2)。

損失弾性率 (G'') は、与えたエネルギーが熱となって逃げる粘性成分の指標となることから、損失弾性率 (G'') が大きいほど粘性が高いことを意味する。4種のクリーム剤の粘性は、ゼフナートクリーム、アスタットクリーム、ルリコンクリーム、ペキロンクリームの順に低くなると推定された。

3) 粘弾性 (粘性・ひずみ)

せん断応力に対する粘性およびひずみを測定した (図3A～D)。一般にゾルやゲルのような粘弾性体に力を加えたときに、一定以上の力が加わると粘性が低下する。粘性が低下することで粘弾性体にひずみが起こりやすくなるため、粘性とひずみはほぼ対称の挙動を示す。したがって、せん断応力に対する

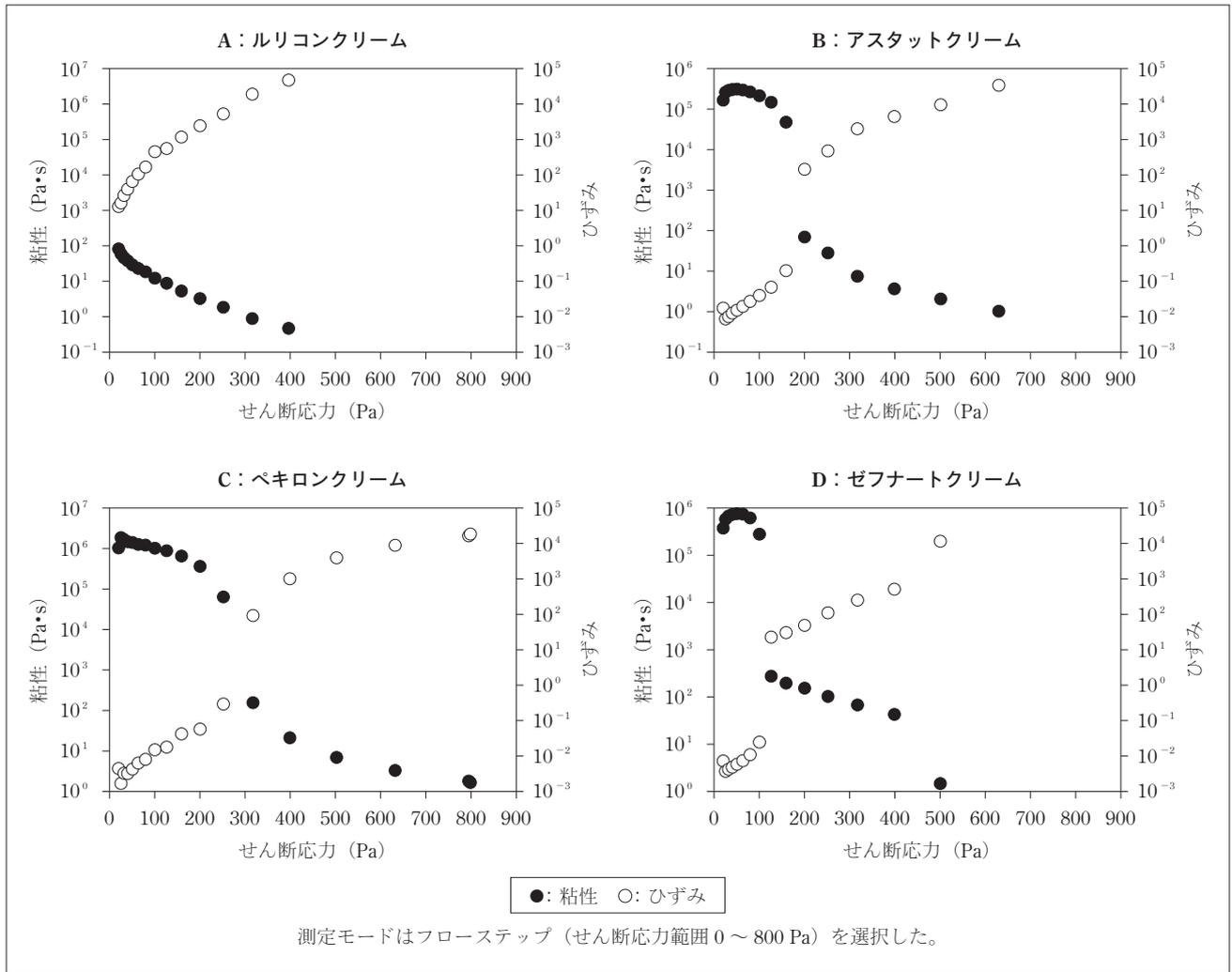


図3 クリーム剤の粘弾性評価

表1 動的粘弾性から推定されるクリーム剤の性状

| | |
|-----------|---|
| ルリコンクリーム | クリームは柔らかく、小さな負荷で粘弾性変化を示すが、その後は一定の粘弾性を保つ。 |
| ペキロンクリーム | クリームは柔らかく、粘弾性変化を起こすためには負荷をかける必要がある。 |
| アスタットクリーム | クリームは硬く、粘弾性変化を起こすためには負荷をかける必要がある。 |
| ゼフナートクリーム | クリームは硬く、粘弾性変化を起こすためには負荷をかける必要があり、その負荷による変化は大きい。 |

粘性のプロットとせん断応力に対するひずみのプロットの交点におけるせん断応力が掛かったときに、粘弾性体の変形が大きくなることを示す。

ルリコンクリーム、アスタットクリーム、ペキロンクリームの粘弾性変化を示すせん断力は、それぞれ 20, 200, 300 Pa であった。ゼフナートクリームは、100 Pa 以外に 400 Pa にも変曲点が認められ

ていた。

以上の動的粘弾性測定の結果から、4 クリーム剤の性状は表1のようにまとめられると考えられた。

クリーム剤に対する使用感の調査

動的粘弾性の測定から、4 クリーム剤はそれぞれ特徴的な性状を示すことが明らかになった。動的粘

表2 クリーム剤の使用感の調査方法

| | |
|---------|--|
| 対 象 | 四肢に炎症を有せず，また外用白癬治療薬の使用経験のない健常成人 |
| 調査人数 | 48名（男性22名，女性26名，年齢；22～49歳） |
| 調査クリーム剤 | 動的粘弾性の評価で用いた4クリーム剤 |
| 調査方法 | 四肢に少量のクリーム剤を塗し，以下の4項目について質問した。 ・伸びやすいと感じますか？〔感じる；あまり感じない〕 ・べたつきを感じますか？〔感じる；あまり感じない〕 ・臭いが気になりますか？〔気になる；あまり気にならない〕 ・好みのクリーム剤ですか？〔好みである；あまり好みでない〕 |

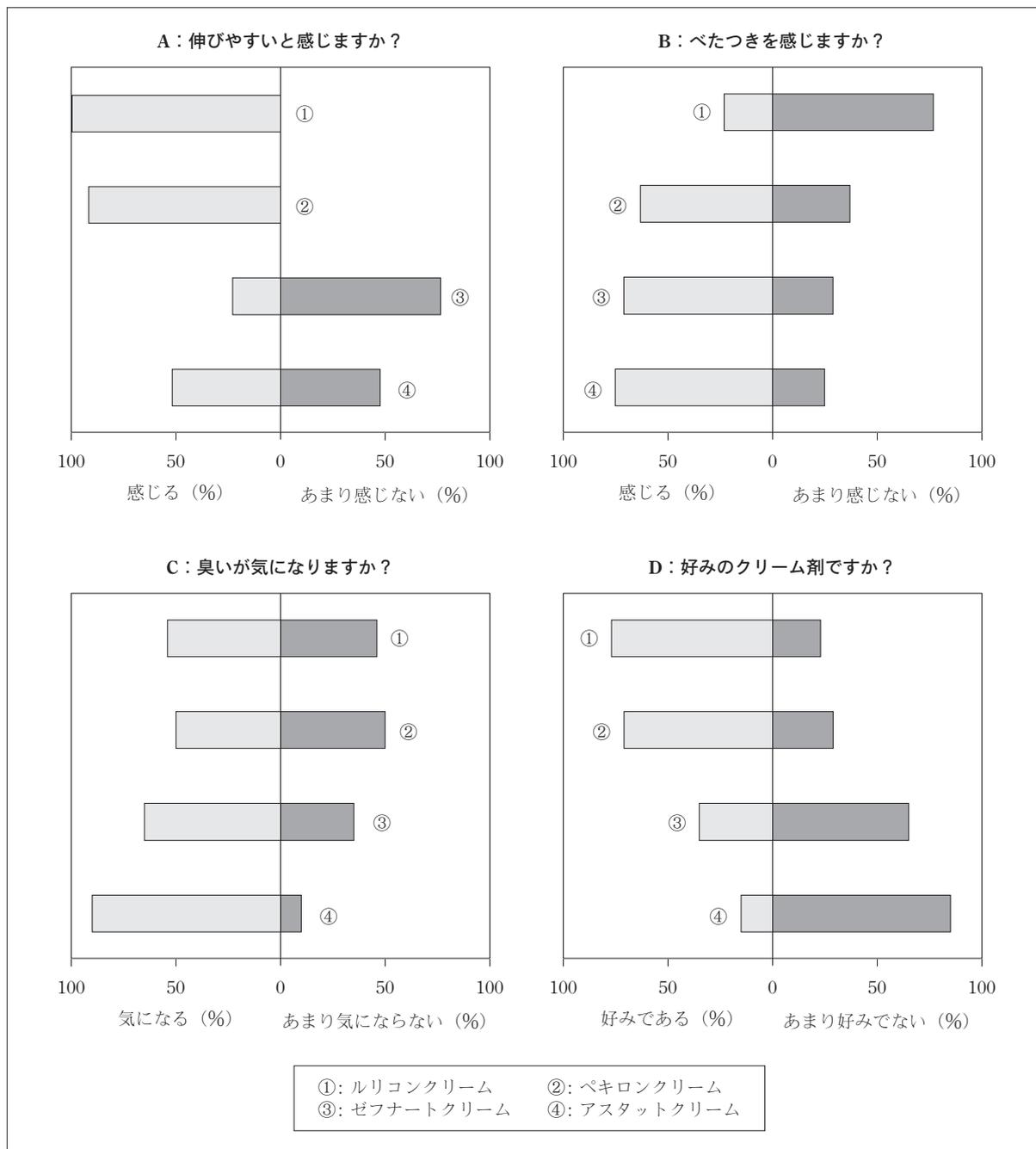


図4 クリーム剤の使用感に関するアンケート調査

弾性の測定値と官能評価の間には相関性を示すことは知られている。そこで、動的粘弾性の測定値が実際の使用感に反映しているか健常人を対象にアンケート調査を行った。

表2に調査対象者および調査方法を示した。動的粘弾性は“硬さ”や“粘性”を示す指標となるが、それに“臭い”の項目も追加した。最終的にはクリーム剤としての“好み”を質問した。なお、調査対象者には当該クリーム剤の製品名はわからないようにしている。

ルリコンクリームおよびペキロンクリームについて、それぞれ100% (48/48) および92% (44/48) の人が、伸びやすいクリーム剤と感じた(図4A)。一方、アスタットクリームとゼフナートクリームでは、伸びやすいクリーム剤と感じた人は、それぞれ52% (25/48) および23% (11/48) であった。動的粘弾性試験結果から前2剤は“柔らかいクリーム剤”、後2剤は“硬いクリーム剤”と推定されていることから、動的粘弾性は外用足白癬治療クリーム剤の官能評価を反映していると考えられた。

“べたつきを感じる”と回答した人は、ルリコンクリームが23% (11/48) であったのに対し、他の3剤は63~75% (30~36/48) であった(図4B)。

“臭いが気になる”と回答した人は、ルリコンクリームおよびペキロンクリームでそれぞれ54% (26/48) および50% (24/48) であり、アスタットクリームおよびゼフナートクリームではそれぞれ90% (43/48) および65% (31/48) であった(図4C)。

最後に、“クリーム剤としての好み”を質問したところ、“好みである”と回答した人は、ルリコンクリーム、ペキロンクリーム、ゼフナートクリームおよびアスタットクリームでそれぞれ77% (37/48), 71% (34/48), 35% (17/48), 15% (7/48) であった(図4D)。

多くの方がルリコンクリームおよびペキロンクリームを“好みである”であると回答していたが、その全員が伸びやすさを感じていた。一方で、アスタットクリームおよびゼフナートクリームを“あまり好みでない”と回答した人の93% (38/41), 74

% (23/31) は“臭いが気になる”と回答していた。このことから、クリーム剤の粘性や臭いは、使用感に影響を与える因子の一つであると考えられた。外用液白癬治療薬についても本試験と類似のアンケート調査が行われているが、「速く乾く」、「べとつかない」あるいは「さらさらしている」外用液が好まれていた²⁾。

ま と め

既存の外用白癬治療薬は、いずれも白癬菌に対して高い感受性を示すことから、優れた治療効果を期待することができる。したがって、患者のアドヒアランスを向上させることは、治療上極めて重要な事項となる。官能性が重要な化粧品では、その開発には動的粘弾性試験が行われている³⁾⁴⁾。これは官能評価と動的粘弾性試験値間に高い相関性があるため、客観的な官能評価が実施できるからである。

医薬品開発にあっては、官能性よりも有効性と安全性が優先されることは言うまでもないが、再発率が高く、アドヒアランスの向上が求められる足白癬にあっては外用剤の使用感も考慮されるべきであろう。

本調査において、クリーム剤の粘性は、動的粘弾性試験値と使用感で高い相関性を示した。とくに、好みの感じ方にあっては粘性が重要な因子の一つであることが示唆された。治療効果に著しい差異がない外用足白癬治療では、その外用治療薬の選択にあっては剤形が潜在的に有する“使用感”も考慮しても良いと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 清 佳浩: 2006年次皮膚真菌症疫学調査報告. *Med Mycol J* **53**: 185-192, 2012.
- 2) 常深祐一郎: リラナフタート(ゼフナート®)外用液と他の抗真菌薬液剤の使用感患者評価の比較. *新薬と臨牀* **58**: 119-124, 2009.
- 3) 中川泰治, 上田隆宣: 特徴化粧品(オールインワン)製剤開発におけるレオロジーの応用. *日本レオロジー学会誌* **38**: 175-180, 2010.
- 4) 中村綾野, 曾我部敦, 町田明子, 金田 勇: Nuttingパラメーターを応用した化粧品の使用感触定量化の新しい試み. *日本レオロジー学会誌* **37**: 247-251, 2009.