

## [原著論文]

## 処方改良 Mohs ペーストの保存安定性評価

田口 真穂<sup>\*1,\*2</sup> 重山 昌人<sup>\*1,\*2</sup> 田村 大喜<sup>\*3</sup> 森 和也<sup>\*4</sup>  
 村田実希郎<sup>\*5</sup> 埴岡 伸光<sup>\*6</sup> 山本 浩充<sup>\*7</sup> 寺町ひとみ<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 横浜薬科大学実務実習センター

<sup>\*2</sup> 岐阜薬科大学病院薬学研究室

<sup>\*3</sup> 横浜薬科大学臨床薬剤学研究室

<sup>\*4</sup> 横浜薬科大学学生化学研究室

<sup>\*5</sup> 横浜薬科大学薬剤学研究室

<sup>\*6</sup> 横浜薬科大学公衆衛生学研究室

<sup>\*7</sup> 愛知学院大学薬学部製剤学講座

(2017年12月28日受理)

**【要旨】** Mohs ペースト (MP) は、表在性腫瘍に対して緩和目的に使用される院内製剤の外用薬である。MP は、調製直後から硬度や粘弾性が著しく変化して均一な塗布が困難なこと、さらに、患部の水分吸収後に液状化して塗布部以外に流出することの2つの問題点を有している。処方改良により塗布性を改善したソルビトール添加 MP (S-MP) と、塗布性および液状化を改善した非デンプン含有 MP (C-MP) について、保存後の安定性を検討する目的で製剤学的評価を行った。4℃または40℃で30日保存後、MP は硬度の低下および伸長特性の増大が観察された。S-MP は4℃で硬度が上昇し、40℃で伸長特性が増大した。C-MP はいずれの条件においても、硬度および伸長特性の有意な変化はなかった。有効成分の放出試験では、各 MP ともに、保存による放出性の変化は認められなかった。以上の結果から、C-MP の製剤特性が最も安定していると推察された。

キーワード：Mohs ペースト、院内製剤、処方改良、安定性評価

## 緒言

Mohs ペースト (MP) は、塩化亜鉛を主成分とした外用薬である。表在性腫瘍に塗布し、組織を化学的に固定して除去する Mohs 療法として1930年代に考案された<sup>1)</sup>。当初考案された MP には、わが国で入手困難な試薬が含まれていたことから、塩化亜鉛と亜鉛華デンプンから成る処方が提案され<sup>2,3)</sup>、現在、緩和ケア領域において、quality of life (QOL) の向上のために多くの医療施設で使用されている<sup>4-7)</sup>。Mohs 療法は、考案当初の目的であった手術困難な患者に対する表在性腫瘍の切除に加えて、皮膚に浸潤した局所進行乳がんなどの自壊創に対する止血および滲出液の軽減、二次感染等による悪臭の抑制等の目的で施行されている<sup>8-11)</sup>。MP を腫瘍組織表面に厚さ1mmで塗布した場合、48時間で約5mm、72時間で約10mmの深度で固定されると報告されている<sup>3)</sup>。固定後デブリードマン処置して、腫瘍を徐々に縮小させることが可能となる<sup>12)</sup>。1回の施行時間は症例や目的によってさまざまであり、出血や滲出液、悪臭抑制のために表面のみ固定したい場合や疼痛が強い場合は、処置時間15分～2時間である

ことが多く<sup>8-12)</sup>、腫瘍量の減少を目的とする場合には24時間程度連続で処置することもある<sup>5,7,12)</sup>。処置後はMPをガーゼ等で拭き取ったのち、お湯等で洗浄除去する<sup>4-14)</sup>。現在、MP は医薬品として市販されていないため、各医療施設で院内製剤として調製されている<sup>15,16)</sup>。しかしながら、現在調製されているMP (O-MP) では次の問題点が指摘されている。1つ目の問題点は、調製直後から著しく物性が変化することである。経時的に硬度が変化して強い粘着性を示すようになるため、外用薬として取り扱いにくく、目的とする病巣部に効率良く均一に塗布することが困難となっている<sup>17,18)</sup>。臨床現場においては、用時調製とし、ガーゼに塗布して創部に貼付する方法や、ペーストや患部の状態に合わせてグリセリン添加量で硬度を調節するなどの対策が採られているが、強い粘着性という点では改善されていない<sup>16,17)</sup>。2つ目の問題点は、血液や滲出液などの吸水後にMPが液状化することである。止血や滲出液の軽減を目的に塗布した際に、MPの液状化により患部から流出して周囲の健常皮膚に付着すると、炎症等の皮膚障害を起こす。そこで処置時には、健常皮膚の保護のためにマニキュア等を塗布し、皮膚被膜剤を創周囲に散布して創部のみを露出させるように覆布を用いるなどの対策を実施している<sup>18-20)</sup>。

これまで著者らは、MPの調製直後の硬度上昇と、経時

的な軟化および粘着性の増大等の物性変動が、亜鉛華デンプンに含まれるパレイショデンプンに、水分子が浸透することに起因することを報告している。デンプン顆粒の膨張により粒子間水分が減少し、固体間摩擦が生じて調製直後に硬度が著しく上昇すること、さらなる浸透の進行によりデンプン顆粒が破裂して糊化することで、硬度低下および強い粘着性が生じると考えられている<sup>20)</sup>。われわれは、これらの問題点を改善し、臨床上の利便性を高めた2種類の処方改良MPについて報告した<sup>21, 22)</sup>。1つ目のMPは、水分保持作用を有する可溶性の糖であるD-ソルビトールを添加したMP (S-MP) である。調製直後および48時間後における硬度や伸長特性などの物性変化が有意に抑制されることを確認している<sup>21)</sup>。S-MPは充実腺管がんの臨床症例で、著しい硬度変化および粘着性等の出現による均一塗布の困難さが改善されたことにより病巣部への処置時間の短縮が可能になり、さらに腫瘍に対する固定効果および止血効果はO-MPと同等であったことが示されている<sup>23, 24)</sup>。しかしながら、S-MPは、吸水後の液状化については改善されていないため、さらなる処方改良を行った。

2つ目のMPは、物性変化の要因であるデンプンのかわりに微結晶セルロースと吸水性基剤を用いた、デンプン非含有MP (C-MP) である。C-MPは調製後72時間の硬度および伸長特性の変化は認められず、3時間吸水条件下においても硬度や形状は保持されて、液状化は生じないことが報告されている<sup>22)</sup>。

しかしながら、これまでの処方改良MPの物性変化は室温で検討しており、保存温度による影響や長期間保存による影響については明らかになっていない。そこで、本研究では、冷所および加速条件下で30日間保存した際の製剤物性の変化を評価した。

## 方 法

### 1. 原 料

試料の調製には、塩化亜鉛 (キシダ化学)、日本薬局方亜鉛華デンプン (酸化亜鉛:パレイショデンプン=1:1) (健栄製薬)、酸化亜鉛 (ナカライテスク)、D-ソルビトール (キシダ化学)、微結晶セルロース (CEOLUS<sup>®</sup> PH-101, 旭化成)、日本薬局方マクロゴール軟膏 (日興製薬)、グリセリン (ナカライテスク) を使用した。試薬はすべて試薬特級品を用いた。

### 2. O-MP の調製方法

塩化亜鉛 50 g を精製水 25 ml に溶解し、塩化亜鉛水溶液とした。室温で放冷した塩化亜鉛水溶液を乳鉢中に移したのち、乳棒で攪拌しながら徐々に亜鉛華デンプン 25 g を加え、混和・均一化してO-MPを得た。なお、今回は硬度調整のためのグリセリンは添加しなかった。調製した試料は、3 ml および 20 ml のプラスチック製軟膏容器に充填

した。

### 3. S-MP の調製方法

塩化亜鉛 50 g を精製水 25 ml に溶解し、塩化亜鉛水溶液とした。室温で放冷した塩化亜鉛水溶液を乳鉢中に移したのち、乳棒で攪拌しながらD-ソルビトール 4 g を添加し、溶解した。この水溶液中に、乳棒による攪拌下、徐々に亜鉛華デンプン 25 g を加え、混和・均一化してペーストを得た。調製した試料は、3 ml および 20 ml のプラスチック製軟膏容器に充填し、試験に供した。

### 4. C-MP の調製方法

塩化亜鉛 50 g を精製水 25 ml に溶解し、塩化亜鉛水溶液とした。酸化亜鉛 12.5 g (亜鉛華デンプン 25 g 中の酸化亜鉛量に相当)、微結晶セルロース 3.125 g を秤り取り、乳鉢でよく混合した。そこにマクロゴール軟膏 8.5 g とグリセリン 3 ml を加え、さらに乳棒でよく練合したものに、室温で放冷した塩化亜鉛水溶液を徐々に加え、混和・均一化してC-MPとした。調製した試料は3 ml および 20 ml のプラスチック製軟膏容器に充填し、試験に供した。

調製した各MPの処方をTable 1に示した。

### 5. MP の保存後の製剤物性評価

軟膏容器に充填し、密閉した各MPを、冷所条件および加速条件下で保存した。冷所保存は、4.0 ± 2.0°C に設定した冷蔵庫 (CT-3213<sup>®</sup>, 日本フリーザー) 内で行った。加速条件は 40 ± 2.0°C, RH 70 ± 5.0% に設定した定温恒温器 (EPR-113<sup>®</sup>, いすゞ製作所) 内で保温保存した。測定時の試料温度を一定にするため、測定前 30 分間は室温 (25 ± 2.0°C) に保管した。

#### 5-1. 硬度評価

硬度は、レオメーター (COMPAC-100 II<sup>®</sup>, サン科学社) のPRESS MODEを用いて測定した。測定試料は内径 28 mm, 深さ 12 mm の軟膏容器に、気泡を生じないように充填し、試験に供した。試料を充填した容器を載せたステージを 1 mm/min の速度で上昇させ、ペーストに接触後、感圧軸が 1 mm 侵入したときに感圧軸に加わる応力を計測し、硬度の指標とした。調製当日、冷所または保温条件下で 3, 30 日後の各試料について硬度を評価した。

#### 5-2. 伸長特性評価

伸長特性の評価は、レオメーター (COMPAC-100 II<sup>®</sup>,

Table 1 Formula of Mohs paste

	O-MP	S-MP	C-MP
Zinc chloride (g)	50	50	50
Purified water (ml)	25	25	25
D-sorbitol (g)		4	
Zinc oxide starch powder (g)	25	25	
Zinc oxide (g)			12.5
Microcrystalline cellulose (g)			3.125
Macrogol ointment (g)			8.5
Glycerin (ml)			2

サン科学社)の TRAC. MODE を用いて実施した。内径 28 mm, 深さ 12 mm の軟膏容器に充填した試料と感圧軸を接着させたのち, 試料を載せたステージを 30 mm/min の速度で下降させ, 感圧軸と試料が分離するまでの移動距離を計測し, 伸長特性の指標とした。冷所または保温条件下で, 保存 0, 3, 30 日後の試料について伸長特性を評価した。

### 5-3. 展延性評価

展延性は, 薬剤用スプレッドメーター (No. 506 平行板粘度計<sup>®</sup>, 安田精機製作所) を用いて評価した。ステージ中央部に試料を充填したのち, ステージ下部よりピストンで試料を押し出すと同時に 114.8 g のガラス平板をプレート上の試料に落として試料に荷重をかけた。今回は, 試験開始後 300 秒における平板上に広がった試料の直径を測定し, 展延性の指標とした。冷所または保温条件下で, 保存 0, 3, 30 日後の試料について展延性を評価した。

### 5-4. 放出特性評価

組織固定の有効成分である亜鉛について *in vitro* 放出試験を行い, 放出特性を評価した。今回, 放出試験に使用した縦型拡散セル装置を Fig. 1 に示す。拡散セルからの有効放出面積は 855 mm<sup>2</sup> で, 放出面にはメンブレンフィルター (セルロースアセテートタイプ<sup>®</sup>, pore size 0.2 μm, 直径 47 mm, ADVANTEC) を貼り付けた。フィルター上に, 試料 17 g を均一に充填した。試験液には精製水を用い, 液量 180 ml, 試験液温度 32 ± 1.0°C の条件で評価を行った。攪拌子の回転数は 150 rpm とした。試験開始後, 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 分に, 放出面から垂直に 2.5 cm 離れた場所から 1 ml の試験液を採取した。採取後は, 直ちに同じ温度の同量の精製水を補充した。亜鉛濃度は, メタロアッセイ亜鉛テスト<sup>®</sup> (メタロジェニクス) を用いて測定した。試料溶液の 560 nm における吸光度を, 分光光度計 (SpectraMax<sup>®</sup> 340PC384 ハイスループット吸光マイクロプレートリーダー, モレキュラーデバイス

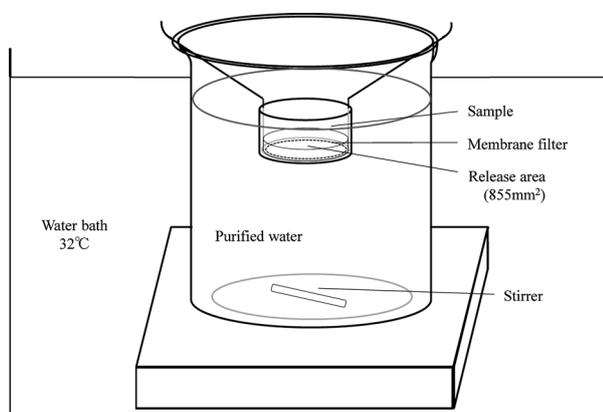


Fig. 1 An *in Vitro* Release Testing (Release Diffusion Cell System).

ジャパン) を用いて測定し, 各時間における試験液中に放出された亜鉛の絶対量を算出した。調製当日の試料および, 冷所または保温条件下で 30 日保存後の試料について亜鉛の放出特性を評価した。

## 6. 統計解析

各物性評価試験を  $n = 3$  で実施した。有意差検定については, Welch's *t* test を行い, 危険率 5 % 以下を有意水準として解析した。

## 結 果

### 1. 硬度変化

各 MP の硬度の経時的変化を Fig. 2 に示す。O-MP の硬度は, 調製直後 12.6 ± 3.4 N で高い値を示したが, 30 日後には保存条件にかかわらず時間の経過とともに著しく低下した。一方で, S-MP は, 調製後の硬度は 0.5 ± 0.7 N で, 冷所保存条件下において経時的な硬度上昇が観察された。しかしながら, 保温保存条件下では, 有意な変化は認められなかった。C-MP は, 調製後の硬度は 1.8 ± 0.5 N で, 保存条件にかかわらず有意な経時的硬度変化は認められなかった。

### 2. 伸長特性の経時的変化

各 MP の伸長特性の経時的変化を Fig. 3 に示す。調製後の O-MP の伸びは 2.2 ± 0.2 mm であった。時間の経過に伴って MP は軟化し, 30 日後には保存条件にかかわらず高い伸長特性を示すようになった。冷所保存と比較して, 保温保存条件下のほうが 3 日後における伸長特性の増大は顕著であった。一方で, S-MP では, 冷所保存下で経時的な伸長特性の増大は観察されなかった。しかしながら, 保温保存下では伸長特性が増大した。C-MP においては, 保存条件にかかわらず, 伸長特性の有意な変化は認められなかった。

### 3. 展延性の経時的変化

各 MP の展延性の経時的変化を Fig. 4 に示す。MP の展延の様子は, いずれも試験開始後の数秒で止まり, その

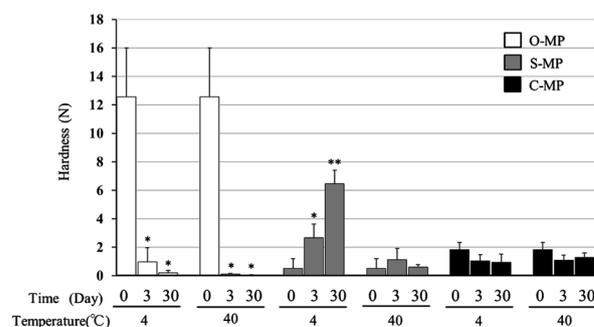


Fig. 2 Time Course of Mohs Paste Hardness. Each column represents the mean ± S.D. ( $n = 3$ ), obtained with Welch's *t*-test, compared with data at 0 day. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

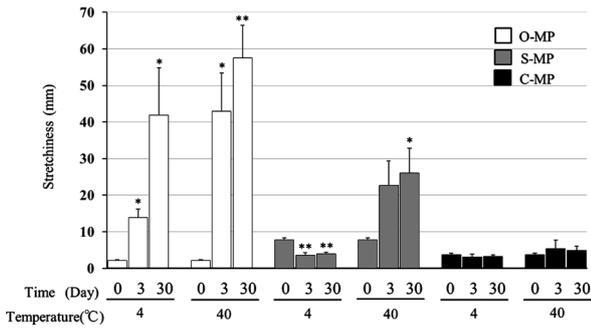


Fig. 3 Time Course of Mohs Paste Stretchiness. Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ ), obtained with Welch's  $t$ -test, compared with data at 0 day. \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.01$ .

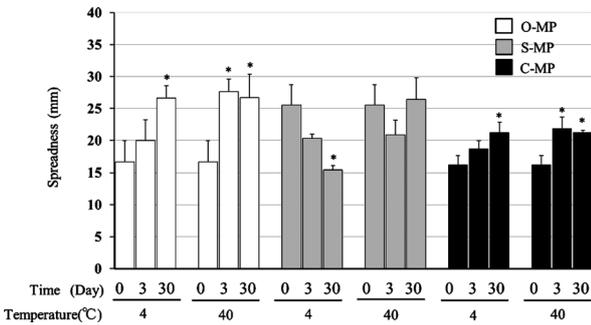


Fig. 4 Time Course of Mohs Paste Spreadness. Each column represents the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ ), obtained with Welch's  $t$ -test, compared with data at 0 day. \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.01$ .

後、測定時間の300秒までの間の広がりほとんどみられなかった。調製後のO-MPの展延性は $16.7 \pm 3.3$ mmを示し、保存条件にかかわらず上昇した。一方でS-MPは、調製後の展延性は $25.5 \pm 1.8$ mmであったが、冷所保存後の展延性は低下し、保温保存後は有意な変化は認められなかった。調製後のC-MPの展延性は $16.2 \pm 1.5$ mmであった。30日後の展延性は保存条件にかかわらず上昇した。

#### 4. 亜鉛成分のMPからの *in vitro* 放出挙動

有効成分である亜鉛の放出挙動について試験を行った (Fig. 5)。O-MPの結果を (A) に、S-MPの結果を (B) に、C-MPの結果を (C) に示した。調製当日と保存後の試料と比較すると、試験液中に放出された亜鉛成分の放出速度は各MPとも同程度であった。120分後における調製当日のO-MPの放出率は $7.6 \pm 0.3\%$ 、S-MPが $8.6 \pm 0.3\%$ 、C-MPは $9.8 \pm 0.1\%$ で、C-MPはO-MPと比較すると累積放出量は約1.3倍の値を示した。

### 考 察

本研究では、O-MPおよび2種類の処方改良MPについて、長期保存後の製剤物性を評価するために保温条件下で加速試験を実施した。また、保存温度の影響を評価するた

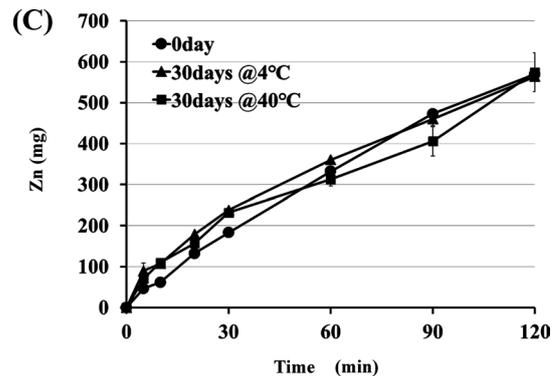
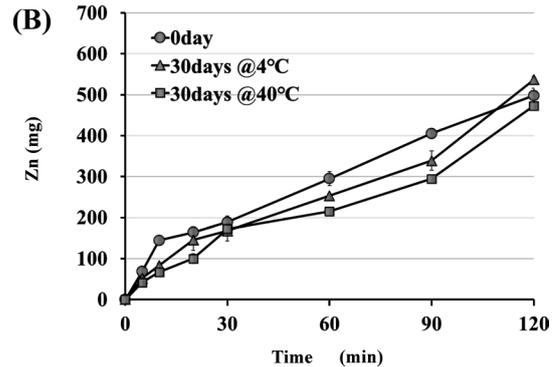
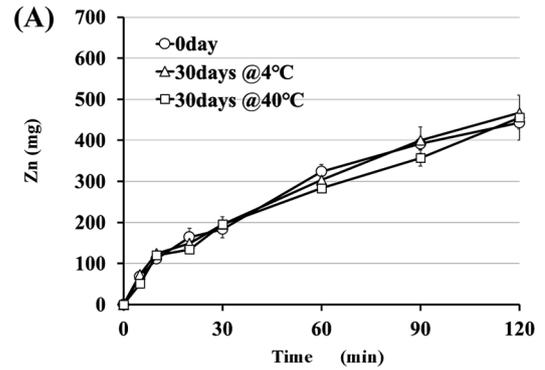


Fig. 5 *In Vitro* Release Profiles of Zinc from Each Formulations MP after Storage (A) O-MP; (B) S-MP; (C) C-MP. Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. ( $n = 3$ ).

めに、冷所保存条件での試験を行った。硬度、伸長特性、展延性の3つの物性の経時的変化について評価したところ、O-MPは、調製直後に急激な硬度の上昇が観察され、保存条件にかかわらず経時的な硬度低下がみられた。硬度の低下に伴い、伸長特性は高値になり、容器や軟膏ヘラにO-MPが粘着して取り扱いにくい性状となった。以前の検討において、O-MPは常温保存下で90分後には硬度が約40%低下し、伸長特性は23.5cmの伸びを示し、さらに72時間後には硬度は0.7Nまで著しく低下して、伸長特性は67.3cmに増大した<sup>22)</sup>。本研究において、O-MPはいずれの温度保存条件においても硬度および伸長特性の変化がみられたが、冷所に保管することで、変化が穏やかになる傾向があった。これらの物性変化は、デンプン顆粒への

水分子の浸透に起因するといわれており<sup>21)</sup>、温度上昇により浸透速度が高まったと考えられる。

S-MP は、D-ソルビトールを添加したことで、O-MP に観察されたような調製直後の急激な硬度の上昇および伸長特性の増加は抑制された。これは、水和能力を有する添加剤を加えることにより、系内の自由水を奪い、デンプン顆粒への水の浸透速度が遅延させられ、調製直後の硬化ならびに糊化による高粘弾性が有意に抑制されたためと考えられている<sup>21)</sup>。今回の実験において、S-MP は冷所保存条件下で経時的に硬度が上昇し、30 日後においても伸長特性の増加は抑制されていた。硬度上昇に伴い、30 日後の展延性は低下したものの、マクロゴール軟膏を基剤とした C-MP の調製直後と同等の値を示し、塗布時の利便性には影響しないと考えられた。しかしながら、保温保存下では、硬度は低値のままで、伸長特性は経時的に増大した。この伸長特性の変化は、O-MP と比較して穏やかであった。冷所保存では、D-ソルビトール添加によるデンプンへの水の浸透速度の低下が顕著であったが、温度上昇に伴って O-MP よりも穏やかではあるものの、デンプン顆粒内への水の浸透が進み、糊化等の物性変化が徐々に生じたものと推察される。これらのことから、S-MP を事前調製した際には、冷蔵庫等で保管し、1 カ月以内に使用することが望ましいと考えられた。

C-MP は、市販されているカデックス<sup>®</sup>軟膏 0.9% やザーネ<sup>®</sup>軟膏 0.5% の硬度を基準に微結晶セルロースの添加量が定められており、調製直後の伸長特性および展延性も市販されている軟膏に近い値を示すことが確認されている<sup>22)</sup>。物性変化の要因であるデンプンを含んでおらず、今回の長期保存においても、硬度および伸長特性の有意な変化は認められなかった。放出特性に関しては、調製直後の比較実験で、O-MP よりも C-MP は亜鉛の放出速度が高いことが認められており<sup>22)</sup>、本研究においても、各 MP ともに長期保存による大きな変化がなかったことから、同様の結果が示された。MP は悪性腫瘍病変の自壊創に塗布し、処置後に流水等で除去するが、C-MP は亜鉛の放出が速いことから、組織固定のための処置時間の短縮が可能になると推定される。本研究の結果から、C-MP は、冷所での保管は必要とせず、常温での保管が可能であり、少なくとも製剤物性的には 1 カ月以上は安定である可能性が示唆された。

以上のことから、O-MP は用時調製が必要であったが、S-MP および C-MP は事前調製による作り置きが可能であると考えられた。また、今回検討した MP のなかでは、保存後の製剤特性が最も安定しているのは C-MP であることが示唆された。

S-MP に添加している D-ソルビトールは、食品の甘味料や化粧品の保湿剤などとして用いられており、生体への

安全性が高い。添加率は、局所皮膚適用製剤における 5% 以下の添加剤の変更であり、処方変更の程度は小さいと考えられる。滲出液や血液などの水分を吸収すると、液状化する問題点は解決されていないが、すでに臨床症例での報告がなされている<sup>23, 24)</sup> ことから、他施設においても院内製剤として採用する際に、倫理委員会での承認が得られやすい利点がある。S-MP は、従来の MP よりも塗布性が良好であることから、広い患部への処置に対しても塗布時間の短縮が期待される<sup>23)</sup>。しかしながら、出血や滲出液が多い場合は流動性が高くなり、剥離した製剤が健常皮膚に流下する危険性があるため、周囲の健常皮膚の保護を厳重に行う必要があると考えられる<sup>24)</sup>。

一方で C-MP は、著しい硬度変化および粘着性等の出現および水分吸収による液状化の両方の問題点が改善された製剤である<sup>22)</sup>。塗布および固定時間の短縮により、患者の同一体位を維持する身体的、精神的負担の軽減が期待される。従来の MP と同程度の吸水力を維持しながらも、吸水後の液状化は抑制されていることから、周囲の健常組織の障害のリスク軽減につながるものが推察される<sup>22)</sup>。基剤がマクロゴール軟膏であることから被洗浄性が良好であり<sup>25)</sup>、洗浄時の利便性も向上され、製剤的に有用である可能性が考えられる。しかしながら、C-MP は、O-MP の処方中に 12.5 % 含有しているパレイショデンプンを微結晶セルロースとマクロゴール軟膏等に置き換えているため、処方変更水準が高く、すでに Mohs ペーストを使用している医療機関においても、新規院内製剤として倫理委員会に新たに申請を要する可能性がある。MP の主成分である塩化亜鉛は、細胞障害性を有する劇物であり、病院等の施設で用いる際には、試薬の管理や吸入や付着等の曝露防止のための注意が必要となる。また、MP の調製時には使用後の器具洗浄に多くの時間を要する<sup>26)</sup>。MP は、平成 26 年度に日本病院薬剤師会で行われた「社会が必要とする薬剤の市販化要望に関する調査」で、2 番目に多くの施設から要望があった院内製剤である<sup>27)</sup>。今後、製剤的に安定した C-MP が市販化されることで、臨床上の製剤的問題点の改善に加えて、調製時の曝露のリスクや業務負担が軽減され、頻回の処置や緊急処置への対応が可能になると考えられた。

利益相反 (COI) : なし。

## 文 献

- 1) Mohs FE. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision. Arch. Surg. 1941; 42: 279-295.
- 2) 大久保恒正, 重山昌人, 岡本清尚. ケモサージカル軟膏. 高山赤十字病院紀要 2000; 24: 8-11.
- 3) 重山昌人, 大萱豊秋, 大久保恒正, 他. 患者の QOL 向上と薬剤師の関わり 院内製剤各種疾患に対する特殊院内製

- 剤設計と臨床応用 手術不能例に対する chemosurgical treatment への参画. 医薬ジャーナル 2005; 9: 2289-2294.
- 4) 高岡佑三子, 小嵐綾子, 濱井公平, 他. 転移性皮膚腫瘍に対する Mohs ペーストにより QOL の改善を認めた 1 例. 皮膚の科 2013; 12: 203-206.
  - 5) 出光俊郎, 中村考伸, 木村正彦, 他. Mohs 変法が QOL の改善に極めて有用で, 原発巣の完全切除が可能であった進行期足底悪性黒色腫 1 例. SKIN SURGERY 2016; 25: 139-144.
  - 6) 藤原恵美子, 田村恵子, 杉田智子, 他. 皮膚浸潤をきたした乳癌患者の QOL 向上を目指した Mohs ペースト療法. STOMA 2014; 21: 33-39.
  - 7) 北村昌紀, 大塚正樹, 藤原規広, 他. Mohs chemosurgery で QOL の改善と完全寛解を得た有棘細胞癌の 1 例. Visual Dermatology 2007; 6: 736-739.
  - 8) 武内有城. Mohs ペーストが出血・浸出液コントロールに有効であった進行癌皮膚浸潤・転移の 2 例. 日臨外会誌 2010; 71: 1909-1915.
  - 9) 吉野公二, 山田大資, 堀口和美, 他. 出血および臭気を伴う乳がんに対するモーズ軟膏 (Mohs 軟膏) の有用性の検討. 日癌治療会誌 2008; 43: 725.
  - 10) 出雲信夫, 重山昌人, 田口真穂, 他. 自壊乳がん巨大腫瘍における Mohs' ペースト止血症例と薬理学的作用機序の解明. 医療薬 2016; 42: 246-254.
  - 11) 小暮俊明, 蛭田英理子, 三島八重子, 他. モーズ軟膏処置にて局所出血をコントロールし得た左乳癌の 1 例. 北関東医 2011; 61: 245-246.
  - 12) 山中敏彰, 森本千裕, 福田多介彦, 他. 緩和医療における Chemosurgery の施行例—転移性皮膚癌に対する Mohs' ペーストの使用経験—. 頭頸部癌 2009; 35: 322-327.
  - 13) 高塚 聡, 新川寛二, 貝崎亮二, 他. Mohs ペーストが著効した局所進行乳癌の 1 例. 日外科系連会誌 2012; 37: 1096-1101.
  - 14) 大橋洋之, 松岡摩耶, 大石佳奈, 他. 悪性黒色腫の皮膚転移からの出血に対し経カテーテル動脈塞栓術と Mohs ペーストが有効であった 1 例. Skin Cancer 2015; 30: 108-112.
  - 15) 日本病院薬剤師会監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 薬事日報社, 東京, p.151.
  - 16) 荒木裕子, 松原 肇, 矢後和夫. 患者ベネフィットを追求した院内製剤 Mohs ペースト. 月刊薬事 2009; 51: 1281-1285.
  - 17) 中西敏博, 武内有城, 伊奈研次, 他. Mohs ペーストの塗り方を改良した Mohs ガーゼ法が有用であった転移性皮膚腫瘍の 1 例. Palliat. Care Res. 2011; 6: 324-329.
  - 18) 菊池絵里. 自壊創における Mohs 変法と看護ケア. プロフェッショナルがんナーシング 2013; 3: 286-292.
  - 19) 南 和彦, 宮崎拓也, 西村一成, 他. 緩和治療における Mohs 法の応用. 頭頸部外 2012; 22: 247-253.
  - 20) 菊池絵里, 田口真穂, 橋口宏司, 他. Mohs ペーストでの治療中に複合性局所疼痛症候群を呈したと疑われた局所進行乳癌の一例. 日創傷オストミー失禁管理会誌 2016; 20: 358-362.
  - 21) 山本浩充, 小林万里, 芳賀吏那子, 他. がん切除手術に用いられる Mohs ペーストに関する製剤学的研究. 薬剤学 2015; 75: 264-270.
  - 22) 田口真穂, 重山昌人, 伊東奈保美, 他. デンブノン非含有 Mohs ペーストの調製と製剤評価. 薬誌 2017; 137(4): 477-484.
  - 23) 菊池絵里, 田口真穂, 橋口宏司, 他. 新規製剤設計を行ったソルビトール添加 Mohs ペーストを使用した 3 症例. 日創傷オストミー失禁管理会誌 2016; 20: 250.
  - 24) 橋口宏司, 田口真穂, 菊池絵里, 他. ソルビトールの添加で塗布性を改善した新処方 Mohs ペーストの臨床使用の 1 例. 日緩和医療薬誌 2017; 10: 111-114.
  - 25) 佐藤淳也, 藤沢 晨, 茂庭美希, 他. モーズペーストの利便性改善に向けた研究—基剤変更が組織深達度に及ぼす影響—. 日緩和医療薬誌 2016; 9: 11-16.
  - 26) 川俣洋生, 湊本康則, 林 稔展, 他. 腫瘍滲出液に対する Mohs 亜鉛華軟膏の有用性. 医療薬 2016; 42: 7-13.
  - 27) 渡辺淳平, 後藤伸之, 久保田康生, 他. 院内製剤の市販化に向けた日本病院薬剤師会の取り組み. 薬剤学 2012; 72: 35-38.

## Evaluation of Storage Stability of Modified Formulations of Mohs Paste

Maho TAGUCHI<sup>\*1, 2</sup>, Masato SHIGEYAMA<sup>\*1, 2</sup>, Daiki TAMURA<sup>\*3</sup>,  
Kazuya MORI<sup>\*4</sup>, Mikio MURATA<sup>\*1, 5</sup>, Nobumitsu HANIOKA<sup>\*6</sup>,  
Hiromitsu YAMAMOTO<sup>\*7</sup>, and Hitomi TERAMACHI<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Center for Clinical Pharmacy, Yokohama University of Pharmacy,  
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

<sup>\*2</sup> Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University,  
1-25-4, Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan

<sup>\*3</sup> Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Yokohama University of Pharmacy,  
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

<sup>\*4</sup> Laboratory of Biochemistry, Yokohama University of Pharmacy,  
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

<sup>\*5</sup> Laboratory of Pharmaceutics, Yokohama University of Pharmacy,  
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

<sup>\*6</sup> Laboratory of Biochemical Toxicology, Yokohama University of Pharmacy,  
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

<sup>\*7</sup> Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Aichi Gakuin University,  
1-100, Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan

**Abstract:** Mohs paste (MP) is a drug for external use prepared in hospital, and it has been reported to be beneficial for the removal of inoperable skin tumors and management of hemorrhage and exudate from disintegrated wounds. However, there are 2 problems with MP: the coating property is poor because its hardness and viscoelasticity markedly change immediately after preparation; liquefaction occurs after the absorption of water in the affected region, causing the drug to leak from the applied region. Moreover, the physicochemical properties of MP, such as hardness, adhesiveness, and malleability, markedly change within a few days after preparation, and so it is not suitable for use after storage for a prolonged period. Sorbitol-added MP (S-MP) with coating properties improved by modification of the formulation and MP containing no starch (C-MP), improving coating properties and reducing liquefaction, were pharmaceutically evaluated to investigate stability after storage. When the 2 formulations were stored at 4°C or 40°C for 30 days after preparation, the hardness decreased, and stretchiness markedly increased. In S-MP, the hardness increased after storage at 4°C and stretchiness increased after storage at 40°C. In C-MP, no significant change was noted in the hardness or stretchiness under either condition. When a zinc-releasing property test was performed, no change was noted in the properties of either MP. These findings suggested that the pharmaceutical properties of C-MP are the most stable, and that the pharmaceutical and physical properties of C-MP are stable after storage at room temperature for at least 1 month.

**Key words:** Mohs paste, hospital preparation, evaluation of storage stability