

氏名	小川 敦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙第 4456 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) ハイドロゲルシートの新規外用被覆材としての特性評価研究
論文審査委員	教授 檜垣 和孝 (主査) 准教授 大河原 賢一 准教授 須野 学

## 学位論文内容の要旨

創傷とは、物理的外力によって身体組織に起こる損傷で、構造の正常な連続性がさまざまな形で断たれた状態のことを指す。創傷の治療管理において、湿潤環境下における創傷治癒の促進が認識されるようになり、創面を保護し、湿潤環境を維持するための適切な外用被覆材（ドレッシング材）の開発が求められてきた。現在までに開発されているドレッシング材は、それぞれ水分保持特性や創面への粘着特性が異なり、臨床では、創面の滲出液量や治療段階に応じた使い分けがなされている。特に褥瘡や広範囲の火傷などの治療管理において、ドレッシング材の貼付・剥離に伴う新生組織あるいは創周辺部位の損傷リスクは、治療上最も配慮すべき点とされている。このような背景から、創面の湿潤環境を良好に維持でき、創面から容易に剥離することができる粘着力が低い製剤特性を有する新規外用被覆材の開発が望まれている。そこで、本研究では、錠剤の添加剤にも汎用される素材である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) からハイドロゲルシート (L-HPC HGS) を新たに調製し、その機械的強度特性、剥離特性、外用被覆材としての使いやすさ（易用性）、水分保持特性を指標とし、市販ドレッシング材 VIEWGEL®および SI-AID®と比較することで、新規外用被覆材としての有用性について評価し、以下の知見を得た。

L-HPC HGS の機械的強度は、L-HPC の濃度の変更およびグリセロールの含浸により大きく変化し、体圧のかかる部位あるいは屈曲部への貼付にも適応が可能となる十分な強度と伸張性を見出した。次いで、「つるつるして、粘着力は低い」と官能表現される L-HPC HGS の粘着力を測定するためには、既存の評価法であるボールタック法、プローブタック

法（フェノール樹脂板，アルミニウム，テフロン棒）では、「測定条件が臨床現場におけるドレッシング材の剥離方法を反映していない」、「測定精度に欠ける」といった問題点があったため、宙吊りしたテフロン板をプローブとする新規粘着力測定法を考案するに至った。宙吊りテフロン板法では、L-HPC HGS の粘着力を高い精度で測定することができ、L-HPC HGS は、VIEWGEL®の約 1/5 の粘着力と低く、L-HPC 濃度によって粘着力が異なることを見出した。また、L-HPC HGS および L-HPC HGS にグリセロールを含浸させたゲルシート（G-HGS）は易用性の面においても市販ドレッシング材より優れることを明らかにした。最後に、創傷治療において重要な治療促進因子として挙げられる湿潤環境の維持能について評価を試みた。湿潤環境維持の指標としては、37°Cの恒温条件下における残存重量率および L-HPC の重量を差し引くことで算出される残存重量に占める溶媒率の経時変化を検討し、これら 2 つの指標について VIEWGEL®と比較した。その結果、残存重量率の経時変化は、L-HPC 濃度にはほとんど影響を受けないことが明らかになり。また、溶媒率が 50%になるまでの時間は、VIEWGEL®では約 2 時間であったのに対して、7% L-HPC HGS では約 5 時間であり、L-HPC HGS の優れた水分保持性が明らかになった。また、L-HPC HGS にグリセロールを含浸させることで残存重量率および溶媒率の減少を抑えることができ、ゲルの硬化を抑制し、「しっとりとした」質感を維持できることも明らかになった。以上より、本研究において、L-HPC HGS および G-HGS は、市販ドレッシング材である SI-AID®および VIEWGEL®よりも、剥離時に新生組織を損傷するリスクが少なく、易用性、および水分保持特性にも優れた新規外用被覆材として応用が期待される製剤であり、臨床現場において汎用性に優れ、有用な製剤機能を有する外用被覆材と考えられる。

## 論文審査結果の要旨

従来、固形製剤を調製する際に、崩壊剤等として用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）を利用し、粘着性を抑え、かつ十分な水分保持能を持つハイドロゲルシートの調製を目指し、L-HPC濃度、またグリセロールの含浸の有無などの種々の条件にてハイドロゲルシートを調製し、引張強度、粘着性、水分保持能等の評価し、剥離時に創傷面を傷つける可能性の低い低粘着性で、且つ適度の湿潤環境を維持可能となる新規ハイドロゲルシート開発の可能性を示すことに成功した。また、同ハイドロゲルシートの粘着性を評価するにあたっては、従来法では、指向する低粘着性を正確に評価できないことを明らかとし、従って、低粘着性を評価可能とする評価法を開発、それを用いて調製したハイドロゲルシートの低粘着性を明確に示すことに成功している。

審査会においては、ハイドロゲルシートの調製法、また調製段階における詳細な説明の追加、グリセロール含浸の手順についての詳細などが問われ、的確な回答がなされると共に、本論文にそれが適切に反映された。また、統計解析について、主に7% L-HPCに対する有意差検定がなされていたが、重要な製剤であるグリセロール含浸シートに対する有意性も示すべきとの指摘がなされたほか、L-HPCの濃度変化について詳細を論ずるには各濃度間での統計解析も必要との指摘がされ、それらが適切に、本論文に、反映された。

以上より、本論文は、L-HPCおよびグリセロールを利用した低粘着性で湿潤環境を維持できる新規ハイドロゲルシートと調製し、その性質の評価にも成功しており、博士(薬科学)の学位に値するものと判断した。