

# 博士論文要旨

## Mohs ペーストの新規製剤設計と臨床応用に関する研究

田口 真穂

Mohs ペーストは、主に塩化亜鉛と亜鉛華デンプンからなる外用剤で、表在性腫瘍に対して使用する院内製剤である。手術不適応例における腫瘍除去、自壊創における止血や滲出液の軽減、二次感染に伴う悪臭抑制等を目的として、緩和領域における Quality of life の向上に使用されている。しかしながら「調製後の急激な硬度変化と経時的な粘着性の増加」、「滲出液や血液吸収後の液状化」の二つの製剤的問題点を有するため、臨床現場において取扱いに苦慮している例を散見する。そこで本研究では、これらの物性変動の要因を解明し、利便性の高い製剤設計および臨床応用を試みた。

### 1. Mohs ペーストの製剤学的研究と処方改良 Mohs ペーストの臨床応用

調製後の急激な物性変化の要因は製剤中のデンプンであり、初期の硬度上昇は塩化亜鉛存在下のデンプン顆粒内への水分子浸透による膨張、その後の硬度低下および粘着性の出現は、デンプンの糊化による現象であることが見出された。そこで、水和能力を有する可溶性成分を処方に添加し、物性を比較した。D-Sorbitol 添加 Mohs ペースト (D-Sorbitol-added Mohs paste: S-MP) は急激な硬度上昇と伸長特性の増加が抑制されることを明らかにした。さらに、乳がん患者の皮膚自壊創例に臨床使用し、S-MP は塗布性が改善されて、安全性や効果は同等である製剤であることを明らかにした。

### 2. デンプン非含有 Mohs ペーストの調製と製剤評価

S-MP は吸水後の液状化の問題点が改善されていなかったため、製剤中のデンプンを微結晶 Cellulose と軟膏基剤に置換した、デンプン非含有 Mohs ペースト (Cellulose Mohs paste without starch: C-MP) の処方設計を試み、製剤学的物性を検討したところ、

急激な物性変化は抑制され、吸水後の形状として液状化が生じないことが見出された。使用基剤としては、有効成分の *in vitro* 放出性試験と吸水特性を評価し、水溶性基剤である Macroglol 軟膏が最も適していることを明らかにした。

### 3. 処方改良 Mohs ペーストの保存安定性評価

調製後 30 日間の物理化学特性を評価したところ、**S-MP** は冷所保存により硬度が上昇し、加速条件下では伸長特性が増大するが、一方で **C-MP** はいずれの条件下でも硬度および伸長特性の有意な変化を示さないことが見出された。さらに各 Mohs ペーストの有効成分の放出性は、保存による有意な変化は認められないことが見出された。**S-MP** は冷蔵庫等で保管して使用前に常温に戻すことで 1 ヶ月以内であれば塗布性が維持され、**C-MP** は常温保存で少なくとも 1 ヶ月は製剤学的物性が安定であることから、処方改良により院内製剤の事前調製が可能となったことを明らかにした。

### 4. 処方改良 Mohs ペーストの吸水特性およびマウス腫瘍組織における固定効果評価

水分保持能力に有意な差は認められないが、吸水後の性状は **S-MP** は硬度が低下して液状化し、**C-MP** は有意な硬度変化は示さずに形状を保持する吸水特性が見出された。皮膚担がん腫瘍における、**S-MP** の組織固定効果は同等で、**C-MP** は有意に高い効果を有することが見出された。**C-MP** は短時間で時間依存的に腫瘍組織を固定させ、液状化による患部からの流動リスクが軽減された製剤であることを明らかにした。

以上、本研究において Mohs ペーストの物性変化の要因を解明し、処方改良した結果、事前調製が可能となり、流出による周囲健全組織障害リスク低下、塗布性向上などの処置時間短縮による患者負担の軽減が期待される有用な製剤となったことを明らかにした。臨床上利便性の高い Mohs ペースト製剤の設計に貢献することができた。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	田口 真穂 ( 神奈川県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 8 8 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 6 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	Mohs ペーストの新規製剤設計と臨床応用に関する研究
論文審査委員	( 主査 ) 竹内 洋文
	( 副査 ) 北市 清幸
	( 副査 ) 井口 和弘

本研究は、院内製剤として表在性腫瘍に対して使用されている Mohs ペーストの調製後の急激な硬度変化と経時的な粘着性の増加、および滲出液や血液吸収後の液状化の二つの問題点を解決し、より良い院内製剤の開発を目指したものである。前者に関しては、現行処方を解析し、塩化亜鉛存在下のデンプン顆粒内への水の浸透による膨張、デンプンの糊化が主要因であることを見出した。これらの知見に基づき、D-Sorbitol を添加した改良処方（S-MP）が有用であることを明らかにし、臨床使用によって、塗布性の改善、安全性や効果は同等であることも示した。さらに、デンプン非含有処方についても検討し、微結晶セルロース含有のマクロゴール軟膏基剤を用いる改良製剤（C-MP）を開発した。これらの改良製剤の安定性試験を行い、いずれの製剤も実用上の安定性に優れており、特に、C-MP は常温で 1 か月間は調製時の製剤特性が維持されることを明らかにした。臨床応用として皮膚担がん腫瘍における評価を行い、組織固定効果は、従来処方と比較し、S-MP は同等、C-MP は有意に高い効果を有することを明らかにした。以上のように、本研究は使用性、安定性、効果の観点で臨床応用においても大きな貢献が期待できる新しい Mohs ペーストの開発に関して有益な知見を与えており、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。