薬 剤 学, **67** (1), 32–36 (2007)

≪若手研究者紹介≫

褥瘡患部でゲル化する軟膏剤，ヨードコート® 軟膏 0.9%の開発

濱 本 英 利 Hidetoshi Hamamoto
株式会社メドレックス 研究部

1. は じ め に

ヨードコート® 軟膏 0.9%は，株式会社メドレックスの最初の上市品で，創傷患部の滲出液を吸収しゲル化して一塊として取り除くことができるというコンセプトを持つ，世界で初めての褥瘡・皮膚潰瘍治療外用剤である．メドレックスは，平成14年1月に設立したフォーミュレーションベンチャー企業で，「For the Patients」をモットーに，患者にとって利用しやすく，効果の優れた医薬品を，製剤工夫によって医療の現場に提供することを目標に，新規製剤開発を行っている．ヨードコート® 軟膏 0.9%の開発を始めたのは，創業当時に「For the Patients」のモットーに沿って開発テーマを考えていたときであった．

褥瘡は床ずれとも呼ばれ，病床の患者がベッドなどから受ける圧迫により，局所皮膚の血流が途絶えて壊死を起こし発症する．患者にとっては二重苦ともいえる疾患であり，病身のなかでのその肉体的負担は大きなものである．また，褥瘡患者を看護する側にとってもその治療のための多大な労力は計り知れないものがある．そこで，褥瘡治療用の外用剤で，効果が強く患者や看護の負担を軽減したものを開発したいと考えた．本稿では，ヨードコート® 軟膏 0.9% の研究・開発の経緯を紹介する．

筆者紹介：平成6年3月徳島大学工学部生物工学科生物機能工学専攻博士課程前期修了，同年4月，帝國製薬株式会社に入社．平成14年2月同社退社後，株式会社メドレックスに入社，現在に至る．研究のモットーは「やりとおす」，「為せば成る 為さねば成らぬ何事も 成らぬは人の為さぬなりけり」．趣味は読書，テニス，ゴルフ．

2. 褥瘡の病態およびその治療の現状について

褥瘡はその病態の深度が皮膚組織内にとどまる程度の軽度のものから真皮を超えて皮下脂肪層や筋肉組織，骨にまでおよぶ重度のものまである．病態の深度が真皮を超えた褥瘡は治癒しづらいものだが，一定の治癒過程を経ることが知られており，その治癒過程により褥瘡の病期分類を，その時期の象徴的な患部の色調に対応して黒色期，黄色期，赤色期，白色期の四期に分類され，その病期によって治療薬剤を分けることが提唱されている[1]．黒色期は表皮や真皮組織が壊死し黒く乾燥したものが患部を覆っており，より深部の組織も壊死している場合が多い．黄色期は黒色期の黒く乾燥した壊死組織を取り除いた後の，壊死した脂肪組織が露出した状態で滲出液が多く，感染を起こしやすい．赤色期には血管に富む組織（肉芽組織）が成長し欠損した部分を埋める．白色期は，治癒の最終段階で，肉芽組織が盛り上がり周囲の皮膚と段差がなくなり周辺部から表皮化が始まる．

創傷部位の管理が難しいとされるのが，滲出液が多く感染徴候のある黄色期の管理である．滲出液により周囲の皮膚が浸軟したり，免疫力の低下等により感染を起こしやすくする．黄色期の管理においては，感染部位の壊死組織や残留物を取り除き，患部の清浄度を保つことが治癒促進にとって極めて重要とされる[2]．そのため看護者は滲出液の多い時期には，外用剤投与の度に，患者を起こし患部を出来る限り丁寧に洗浄して壊死組織や患部に残る薬剤を除去した後に，薬剤を投与する必要がある．更に，漏れた滲出液でシーツ，衣服が汚れたりすると1日に

何度も洗濯が必要となり，看護者の肉体的，負担が大きいものとなっている．

開発検討当時，強い感染抑止効果を持つヨウ素を主薬とし，滲出液の吸収除去を目的として，ポビドンヨード・白糖軟膏やカデキソマー・ヨウ素製剤が臨床現場では使用されていたが，病態の管理及び看護の負担軽減の面で十分とはいえない状況であった．

3. 黄色期褥瘡滲出液を吸収しゲル化する治療剤の開発

3.1 薬剤コンセプト

黄色期の病態や治療方法を踏まえ，治癒効果を高め，更に看護の負担を少しでも軽減できないかと考えていたとき，滲出液を吸収してゲル化し，一塊となって覆っておいたガーゼなどと一緒に除去できる外用剤ができれば，治癒を促進するとともに，褥瘡患者の看護者の負担が低減されるのではないかと思いついた（図 1）．なぜなら，滲出液を薬剤が吸収することにより滲出液の漏れがなくなれば，シーツや衣服の汚れが減り看護者の負担が低減されるだけにとどまらず，患部を衛生に保つことで治療効果が高くなるからである．また，一塊となって薬剤が除去できることによって患部の洗浄も格段に容易になると考えられた．

3.2 患部でゲル化する製剤の設計

患部でゲル化する製剤を考えたとき，2 つの課題があった．第一は，どのような機構でこのゲル化を引き起こすかであり，第二は，ゲル化の最適性を評価する実験系がなく，独自に評価系を創製する必要があった．

3.2.1 ゲル化の評価系

ゲル化軟膏の評価に適した *in vitro* の褥瘡のモデルとして，カンテンを使ったモデルと牛肉の赤身を使ったモデルについて検討した．カンテンモデルでは熱湯に溶解したカンテンをシャーレに充填し冷却し固まらせた．そのカンテン上に軟膏を塗りガーゼで覆い 32°C で放置後にガーゼと一塊となってゲル化した軟膏が除去できるか検討した．ガーゼとともにきれいに除去できるものはカンテンの水を吸水しゲル化した軟膏とカンテンの接着部がへこんだ状態になり，ヨウ素の色がカンテンに移行していた．牛肉の赤身を使ったモデルでは厚さ 1 cm 程度の牛肉

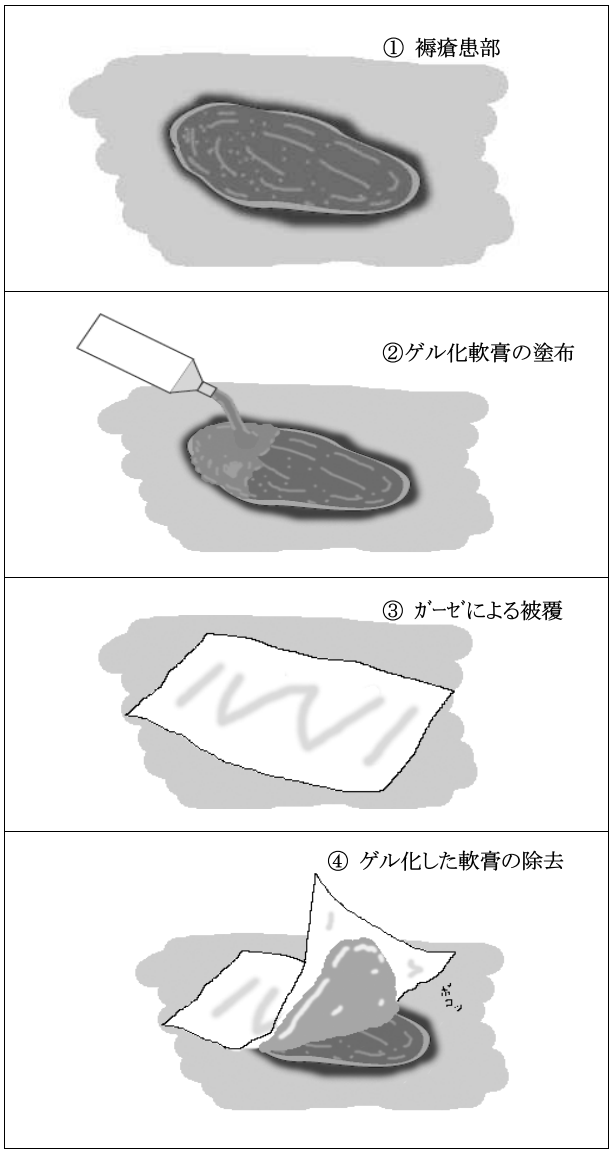

図 1　ゲル化軟膏を患者患部に投与したときのイメージ

の赤身のステーキ肉の上に軟膏を塗りガーゼで覆い 32°C で放置後にガーゼと一塊となってゲル化した軟膏が除去できるか検討した．

in vitro 褥瘡モデルにてサンプルを試験した結果，カンテンモデルよりも牛肉モデルの方ができたゲルが弱いことがわかった．これは，吸水した水の塩濃度の違いによるものではないかと考えられた．より褥瘡の病態に近いと推測される牛肉モデルを用いて，強いゲルを形成する製剤の調製·評価を進めた．

3.2.2 褥瘡滲出液をゲル化の必須成分とする製剤の設計・作製

製剤設計として，黄色期の治療目的として感染コントロールが必要であるので，殺菌作用が高く，広く黄色期に使用されるヨウ素を主薬として用いるこ

ととした．また，白糖は浸透圧により浸出液の分泌を促し，肉芽形成促進効果を示すことが報告されているので[3]，白糖添加も検討することとした．

ポイントとなるゲル化機構については，アイデアがいくつか考えられたが，その中で滲出液を利用する方法を思いついた．即ち，生体からの分泌物をゲル化の必須構成成分として利用することで，患者患部上で初めて必須成分が整うこととなり，ゲル化を引き起こすことができる製剤である．

まず，製剤の構成要件として水溶性高分子とその架橋剤および主薬のヨウ素を含有し，水を全く含有しない散剤を考えた．ヨウ素はシクロデキストリンに包摂させ粉末化したものを用いることによってすべての構成成分を粉末とし，それぞれの構成物を混和した散剤を作製してみた．その散剤に水をかけて放置すると確かにゲル化し一塊となることを確認出来た．しかしながら，散剤では使い勝手が悪く，投与時に飛散してシーツや衣服を汚すおそれがあるとの指摘もあり，別の剤形を模索することにした．その結果，剤形としてはやはり軟膏がよいと考えられ研究を進めた．この軟膏製剤をゲル化軟膏と呼ぶことにした．

ゲル化軟膏の研究・開発を進めていくうちに，解決すべき多くの課題に突き当たった．

ヨウ素や水溶性高分子，架橋剤を軟膏中に分散した軟膏製剤を作製し，ゲル化の *in vitro* 褥瘡モデルで評価してみると，基剤の種類や量によりゲル化の状態や軟膏の状態が変わってくる．例えば，①形成されるゲル化の強さには，水溶性高分子の濃度が主に関係し，濃度が高いほどゲル化後のゲルは堅くなるが，あまり濃度を高くしすぎると軟膏が堅くなる．②軟膏基剤については，疎水性の基剤では軟膏の吸水性が弱くなり，親水性基剤の方が軟膏の吸水性が良かった．③少量の水を添加した製剤では，ゲル化は良くなるが，入れすぎると軟膏が堅くなりすぎてしまい使用しづらくなること等が判ってきた．これら知見を基に，水溶性高分子や架橋剤，親水性軟膏基剤，水分含量等を調整して目的とする塗りやすく，ゲル化の良い軟膏に向けて試行錯誤を続けた．

次に，製剤の安定性の問題が浮上した．製剤のゲル化能の安定性を検討している中で，製剤が経時的にゲル化しづらくなる事例が多いことが見出され

図2　ヨードコート®軟膏 0.9% の *in vitro* 褥瘡モデルによるゲルの形成（牛肉モデル）

た．そこで，その条件を詳しく調べてみると，ゲル化の安定性に対して一番重要な要素は水分含量であり，水分含量が低ければ低いほど，製剤のゲル化能の経時変化への影響が出にくく安定であることがわかった．40°C 1ヵ月保存した製剤のゲル化を牛肉モデルにて試験し，製造直後と同じようにガーゼと一塊になって剥離できた時は非常に感動的であった（図2）．そのときがゲル化軟膏の物性的な機能面の完成である．その後，40°C × 6ヵ月においても牛肉モデルでガーゼと一塊となってゲルが剥離できることを確認できた．

3.3　ヨードコート®軟膏 0.9%の評価

作製したヨードコート®軟膏 0.9% について評価試験を進めた．次々に良い成績を得ることが出来た．

3.3.1　ヨウ素の安定性

主薬であるヨウ素の安定性試験を行ったところ，40°C 6ヵ月でも安定性が確保でき予想以上の良い結果となった（図3）．白糖はヨウ素と反応して分解することが知られているが[4]，ヨードコート®軟膏 0.9% では，水分がほとんど含まれないために白糖は溶解しないのでヨウ素と反応しづらく，ヨウ素の安定性が良好に保つことができたと考えられる．

3.3.2　吸　水　能

ヨードコート®軟膏 0.9% の吸水能を検討したところ，予想外に大量の水分を吸収し，生理的食塩水を軟膏重量1 g当たり7 mL弱まで吸水した[5]．軟膏が水を吸収し，吸水量にあわせて，その場で水溶性高分子の架橋が進みゲル化し，水を保持するからではないかと考えている．

3.3.3　ヨウ素の徐放性

主薬であるヨウ素の徐放性について検討を行っ

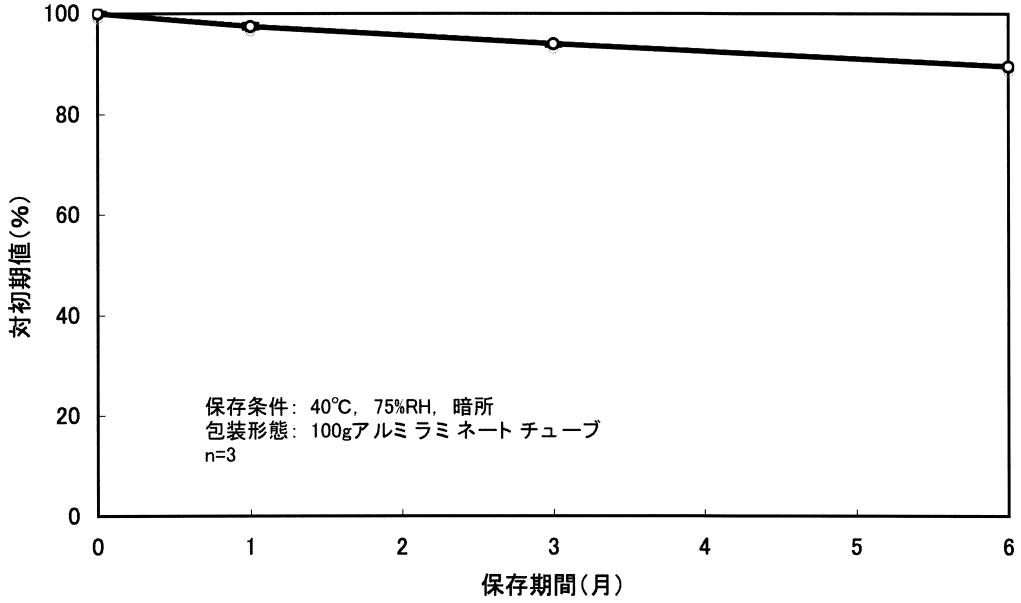

図3　ヨードコート®軟膏0.9%の40°C保存における主薬ヨウ素の安定性

図4　ラット褥瘡モデルへのヨードコート®軟膏0.9%投薬例でのゲルの形成

た．この製剤はヨウ素を徐放的に放出することがわかった[5]．これは水の吸収速度やゲル化による立体的網目構造が関与しているものと考えている．

3.3.4　殺菌作用

主薬であるヨウ素の製剤での殺菌効果について検討を行ったところ，良好な結果を得ることが出来た[5]．ヨウ素の本来持っている幅広い抗菌スペクトルを損なうことなく有効性を保持していることがわかった．

3.3.5　皮膚刺激性

ヨードコート®軟膏0.9%について，ウサギの皮膚一次刺激性試験，皮膚累積刺激性試験を行ったところ，刺激性はほとんど無いとの結果を得ることができた．

3.3.6　動物薬効試験

ヨードコート®軟膏0.9%の薬効評価試験を，ラット熱傷モデル及びラット褥瘡モデルを用いて行ったところ，良好な結果を得た．対照群に比べ創面積比は統計学的に有意な縮小を示し，治癒日数についても有意な短縮を示した[6]．また，良好な治癒効果を示すだけでなくガーゼとともにゲル化した軟膏が一塊となって剥離できることも確認できた（図4）．

4. おわりに

今回ご紹介したような経緯を経て，ヨードコート®軟膏0.9%は開発され完成をみ，日本新薬株式会社より発売された．ヨードコート®軟膏0.9%は運のいい製剤だとつくづく思う．いろいろな試験（しれん）において，当初の期待以上の力を発揮し完成へと導かれた．発売までに，多くの方々に開発に係わっていただいたが，その開発者の皆さんに等しく愛された製剤である．本製剤が，その力を発揮して「For the Patients」の薬剤となり，患者やその看護者にとって，少しでも役立つこと期待している．

現在，私は外用剤や機能性経口ゼリー製剤の研究開発を行っている．製剤はまだまだ人間の知恵が入り込める領域がかなり残された分野だと思う．今後も，知恵のある，運のいい，そして有用な製剤に係わっていきたい．

最後に，ヨードコート® 軟膏 0.9%の開発に携わった関係各位並びに製造会社及び販売会社の方々にこの製剤にかわって感謝いたします．

引 用 文 献

1) 日本褥瘡学会,「科学的根拠に基づく褥瘡治療ガイドライン」, 照林社 (2005).
2) R. Fernandez, *et al*., Water for wound cleansing. The Cochrane Database of Systematic Reviews, retrieved from The Cochrane Library 2004; 2: no page (Systematic Review Paper).
3) 武内英二, 他, Sugar の切創治癒過程の病理組織学的検討, 皮膚科紀要, **82** (3), 359–363 (1987).
4) 関塚雅之, 他, ポビドンヨード・シュガー軟膏の安定性, 薬理と治療, **16** (12), 4993–5000 (1988).
5) 樋掛早亜子, 他, 褥瘡及び皮膚潰瘍治療薬 MRX-201（ヨードコート® 軟膏 0.9%）の開発と製剤特性（投稿準備中）.
6) 濱本英利, 他, MRX-201 のラット熱傷および褥瘡モデルを用いた創傷治癒効果の検討, 薬理と臨床, **15** (3), 255–262 (2005).