

学位論文要旨

テープ剤の剥離力に対する伸縮性と貼付時間の影響及びヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因とその環境変化の解析

金丸 達哉

テープ剤の剥離力（粘着力）は、テープ剤の有効性と安全性に影響する重要な製剤特性であるが、個人間及び季節間で差がある。このため、剥離力を変動させる要因を明らかにすることは、常に高い安全性と有効性を有するテープ剤の開発と患者に適した製剤選択に役立つと考えられるが、このような要因の解析を試みた研究はほとんどない。その上、ヒト皮膚における剥離試験法は確立されておらず、JIS Z 0237 や ASTM D3300 等の既存の剥離試験法によって得られた剥離力は、ヒト皮膚での剥離力とほとんど相関しないことが報告されている。そこで本研究では第 1 章において、試験板とヒト皮膚でのテープ剤の剥離力が相関する剥離試験法の確立を試みた。第 2 章において、第 1 章で確立した剥離試験法を用いて、*in vivo* ヒト皮膚において剥離試験を行い、同時に皮膚特性を測定することでテープ剤の剥離力を変動させる要因を解析した。第 3 章において、各試験環境下でテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定を行うことにより、テープ剤の剥離力と第 2 章で明らかにしたテープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因の環境変化に対する応答を評価した。

第 1 章 試験板と *in vivo* ヒト皮膚における剥離力が相関するテープ剤の剥離試験法の確立

テープ剤の伸縮性と貼付時間は剥離力に影響することが報告されている。そこで、これらの要因を制御し、テープ剤の剥離試験法の確立を試みた。6 種類の市販テープ剤（Tapes I-VI）の backing にほとんど伸縮しない OPP テープを貼付することで、NST（non-stretch tape）を調製した。SSP（stainless steel plate）に、伸縮性を有する ST（stretch tape）と有しない NST を貼付し、90° 剥離試験を行った。その結果、テープ剤の剥離力は ST よりも NST の方が大きく、テープ剤の伸縮によって剥離力は緩和された。これは、テープ剤の伸縮性試験によって測定したヤング率に関係し、テープ剤間の剥離力の比較に影響する。さらに、ST を用いた剥離試験では、剥離の進行に伴い剥離角度が増大したが、NST を用いることで 90° に維持された。次に、剥離角度が 90° に維持される NST を用いて剥離試験を行い、テープ剤の剥離力に対する貼付時間の影響を評価した。いずれのテープ剤においても、SSP における剥離力は貼付してから 180 分後まで経時的に増大し、その後ほとんど一定となった。これは、PSA（pressure sensitive adhesive）の経時的な分子再配列によると推察された。一方、ヒト皮膚における剥離力は SSP とは異なる経時的推移を示した。剥離力の経時的变化が試験板とヒト皮膚で異なった要因を検討するために、ヒト皮膚から剥離したテープ剤の PSA を観察し、さらに、保持力試験により PSA の柔らかさを評価した。その結果、PSA が柔らかいテープ剤では、PSA に皮膚の表面形状を写し取るような変形がみられ、経時的な接触面積の増大が示唆された。また、剥離したテープ剤の PSA に角層が付着していた。このため、ヒト皮膚では PSA の変形と角層の離脱が、テープ剤の剥離力に影響し、試験板とは異なる経時的推移を示したと考えられた。以上の結果から、既存の剥離試験法で規定されている貼付 1 分後と、SSP において一定の剥離力が得られた貼付 180 分後の SSP とヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の相関性を評価した。その結果、貼付 1 分後では両剥離力の間に相関は認められなかったが ($p > 0.05$)、貼付 180 分後では有意な相関が認められた ($p < 0.05$)。

第2章 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因の解析

第1章で確立した剥離試験法を用いて、ヒト皮膚における剥離試験を行った。同時に、ヒト皮膚の SFE (surface free energy)、弾性及び角質細胞の凝集力がテープ剤の剥離力に影響を及ぼすと推測し、これらに関係する、皮膚表面での水の接触角、皮脂量、皮膚の変形、TEWL (transepidermal water loss)、capacitance 及び角層の離脱面積を測定した。また、異なる SFE をもつ複数の試験板において剥離試験を行うことで、各テープ剤の剥離力と試験板の SFE との関係を検討した。その結果、Tapes I - V の剥離力は試験板の SFE に依存して増大した。一方、ヒト皮膚では、剥離力が最も小さい Tape I のみが、剥離力と皮膚の SFE の指標である水の接触角と有意な負の相関が認められた ($p < 0.05$)。しかし、剥離力がより大きい他のテープ剤では、この相関は認められず、他の要因もテープ剤の剥離力に影響を及ぼしたと推察された。各テープ剤の剥離力と剥離したときの皮膚の変形には、有意な正の勾配を有する関係 ($p < 0.05$)、その回帰直線の傾きは、真皮を含む皮膚全体の弾性を反映していると推察された。皮膚の弾性は被検者によって異なり、性差も認められた ($p < 0.05$)。テープ剤剥離後では、貼付前と比較して TEWL 及び capacitance が増大し、角層の離脱と水和が示唆された。角層が離脱した面積は、剥離力が大きいテープ剤の方が大きくなる傾向を示したが、剥離力との相関は認められず ($p > 0.05$)、角層の離脱面積に影響する他の要因が存在すると推察された。そこで、垂直測定ボールタック試験により PSA のタックを測定した。その結果、ほぼ同等の剥離力を示したテープ剤で比較すると、よりタックが小さく、PSA の粘度が小さいテープ剤の方が剥離時の角層の離脱面積は小さかった。従って、皮膚の SFE、弾性及び角質細胞の凝集力はテープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因であり、これらが大きいほど剥離力は増大すると考えられた。また、これらの要因の剥離力に対する寄与は PSA の SFE、粘着力及び粘性によっても異なると考えられた。

第3章 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に及ぼす影響

被着体の表面温度が変化すると PSA の粘弾性が変化し、剥離力に影響を与える。そこで、テープ剤の剥離力に対する被着体の表面温度の影響を評価するために、SSP の表面温度を変化させて剥離試験を行った。その結果、Tapes I - IV では、SSP の表面温度の増大に伴い剥離力が増大したが Tapes V - VI の剥離力はほとんど変化しなかった。次に、冬季 (15℃) 及び夏季 (30℃) を模倣した試験環境でヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験を行い、第2章で示した皮膚特性を測定した。加えて、季節によって変化することが報告されている、表皮の弾性も測定した。ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力は、皮膚表面温度が上昇した夏季と下降した冬季環境を比較すると、Tape I ではわずかに増大したが、Tapes II - VI では有意に低下し ($p < 0.05$)、SSP とは異なる変化を示した。従って、試験環境に応答したテープ剤の剥離力の変化に対して、PSA の粘弾性よりもヒト皮膚の特性変化の寄与が大きいと推察された。ヒト皮膚の特性は、夏季では冬季環境と比較して皮脂量が増加し、水の接触角は低下したことから、皮膚の SFE の増大が示唆された。各テープ剤の剥離力と皮膚の変形から測定した皮膚の弾性は、夏季よりも冬季環境の方が大きく、これは真皮の立毛筋の収縮によると推察された。一方、表皮の弾性は冬季よりも夏季環境の方が有意に大きく ($p < 0.05$)、テープ剤の剥離力に対する影響は皮膚全層の弾性の変化の方が大きいと推察された。冬季環境と比較して夏季環境では TEWL、capacitance 及び角層の離脱面積が増大し、角質細胞の凝集力の低下が示唆された。以上を総括すると、夏季では角層の凝集力の低下によって剥離力が低下し、冬季では皮膚の弾性の増大によって剥離力が増大したと考えられた。一方、これらの影響を受けにくい剥離力の小さいテープ剤では、夏季において皮膚の SFE の増大によって剥離力が増大したと考えられた。

Thesis abstract

Influence of stretchiness and application times of tapes on peel forces and analyses of factors changed peel force in *in vivo* human skin and the variation in environment.

Tatsuya Kanemaru

Peel force (adhesiveness) of tapes influences the efficacy and safety of them. However, it is known as having individual and seasonal variations. It is considered that understanding the factors changed peel force is useful to develop the tapes with efficacy and safety, select and the suitable tapes to patients, but there was hardly study that analyzed the factors. Furthermore, the standard peeling test method has not been established using human skin. It has been reported that the peel force of tapes measured by the standard peeling test method using test plates (such as JIS Z 0237 and ASTM D3300) has no correlation with the peel forces on human skin. The correlations between peel forces on test plate (stainless steel palate: SSP) and *in vivo* human skin were evaluated in the first chapter to establish the peeling test method. In the second chapter, the peeling test on *in vivo* human skin and determination of the characterization were performed. The relationships between the peel forces and the characteristics of skin were analyzed to determine the factors changed peel force on *in vivo* human skin. In the final chapter, the same test as the second chapter was performed under the environments mimicked winter or summer environments to evaluate the change in the peel forces and the characteristics of skin.

Chapter 1. Establishment of the peeling test method for a correlation between peel forces on the test plate and *in vivo* human skin.

It has been reported that the stretchiness and application times of tapes influence the peel forces. Thus, the influences of the stretchiness and the application times of tapes on the peel forces were evaluated. The six commercial medical tapes (Tapes I - VI) were used as test tapes. In order to suppress the stretchiness of the tapes, non-stretch tapes (NST) were prepared by sticking OPP Packing Tape onto these backings. Stretch tape (ST) and NST were stuck onto SSP, and 90° peeling tests were performed. As a result, the peel forces of NST were greater than those of ST. It was considered that the stretchiness of tapes related young's modulus suppressed the peel forces in the peeling test. Moreover, the peeling angle was kept at 90° stably in the peeling test of NST. Therefore, NST was used in the peeling test study described below. The peel forces of NST increased in an application time-dependent manner until 180 min after sticking on SSP, whereas the peel forces hardly changed from 180 min after sticking. It is considered that the molecular realignment of PSA (pressure sensitive adhesive) was caused by the increase in peel force. The peel forces on *in vivo* human skin was changing in a different manner from them on SSP. The shear adhesion test and the observation of PSA were performed to research the those factors caused it. The deformation of soft PSA into the skin surface shape and the detached corneocytes from skin were observed. Thus, the deformation and detachment of corneocytes caused the change in peel forces on *in vivo* human skin. The several standard peeling test methods provide an application time of 1 min. The correlation between peel forces on SSP and *in vivo* human skin at 180 min after sticking was compared with that of 1 min after sticking them. The good correlation was obtained at 180 min ($p < 0.05$), although it was poor at 1 min ($p > 0.05$).

Chapter 2. Analysis of the factors changed peel force on *in vivo* human skin

The peeling test was performed on *in vivo* human skin by the established method in chapter 1. The characteristics of human skin were concurrently measured in the peeling test. SFE (surface free energy), elasticity and cohesion of

corneocytes in the skin were selected as the factors influenced on the peel force. A contact angle of water, amount of sebum, skin deformation in the peeling, TEWL (transepidermal water loss), capacitance and detachment area of corneocyte were measured to evaluate these factors. Moreover, the peeling tests on test plates with a variety of SFE were performed to evaluate the relationships between the peel forces of tapes and SFE of test plates. As a result, the peel forces of Tapes I - V increased with increasing SFE of the test plates. A good negative correlation between the peel force of Tape I, which has the smallest adhesiveness among these tapes, and the contact of water was obtained on *in vivo* human skin ($p < 0.05$). However, the correlation was not obtained in other tapes. It is considered that the peel force of other tapes was influenced by different factors. A good correlation between the peel force of tapes and the skin deformation in peeling was obtained ($p < 0.05$), and the slope of the regression line was regarded as the elasticity in the whole skin. The skin elasticity had an inter-sexual difference ($p < 0.05$). The TEWL and capacitance in the skin increased after peeling the tapes. These increases indicate the skin hydration and the detachment of corneocytes. The areas of detachment corneocytes had a poor correlation with the peel forces, though it tended to increase with increasing the peel force. The poor correlation suggested the contribution of other factors related to corneocyte detachment. A vertical tackiness test was performed to research the factor. The tapes of PSA, which had a low tackiness and a low viscosity, caused a small detachment of corneocyte compared with the tapes having almost the same peel force. Thus, the SFE, elasticity, and cohesion of corneocytes in the skin were the factors changed peel force. The SFE, adhesiveness and viscosity of PSA also are related to the intensity of contribution of these factors to the peel forces.

Chapter 3. Influence of environment temperature on peel force of tape on *in vivo* human skin

The changing surface temperature of adherend was related to the viscoelasticity property of PSA influenced the peel force. The peeling tests on SSP at a variety of surface temperature were performed to evaluate the relationships between the peel force and the surface temperature of SSP. The peel force of Tapes I - IV increased with increasing the temperature. On the other hand, the peel forces of Tapes V - VI were almost not changed in these temperatures. The peeling tests on *in vivo* human skin and the measurement of characteristics under the test room mimicked winter (15°C) and summer (30°C) environments were performed. The elasticity of the epidermis was also measured. The peel force of Tape I changed hardly, though the peel forces of Tapes II-VI decreased significantly ($p < 0.05$) under the summer environment. That is, the changed peel force on *in vivo* human skin differed with that on SSP. It is considered that the changed skin characteristics had a greater contribution to the peel forces than the changed viscoelasticity of PSA in these environments. The amount of sebum was large and the contact angle of water was small in the summer compared with those in the winter environment. These results indicate SFE of skin was higher in the summer than that in the winter environment. The whole skin elasticity was significantly increased by contracting arrector pili muscle in the winter ($p < 0.05$). In contrast, the elasticity of epidermis increased in the summer. Thus, the influence of whole skin elasticity on the peel force was larger than that of epidermis elasticity. The TEWL, capacitance and detached corneocyte area in the skin increased in the summer than those in the winter environment. It was suggested that the cohesion of corneocytes decreased in the summer environment. In conclusion, the peel force on *in vivo* human skin in the summer decreases due to the decrease in the cohesion of corneocytes and, that in the winter increases due to the increase in the elasticity of whole skin. In addition, the tape with low adhesiveness has hardly an seasonal variation.

論文審査の結果の要旨

テープ剤は、その主要部が主薬を含む感圧接着剤 (pressure sensitive adhesive, PSA) と支持体から構成され、その粘着特性は、製剤の有効性と安全性を考えた場合、大変重要な製剤特性である。製剤の粘着性の評価には、一般にその品質管理を目的に、ステンレス板 (stainless steel plate, SSP) を被着体として剥離試験が実施されているが、患者の実際の使用を考慮した場合には、個々の患者の皮膚の特性の違いやその環境による変化などもその粘着特性に大きく影響することが考えられる。しかし、その患者側の要因も考慮した剥離試験はまだ確立されておらず、系統だった研究もほとんどない。そこで金丸達哉氏は、6種の市販外用テープ剤 (Tape I~VI) をモデル製剤として選択し、剥離試験の適切な実施方法について検討するとともに、被着体であるヒト皮膚の特性及びその変化が、*in vivo* ヒト皮膚に対する剥離試験の測定結果にどのような影響を与えるかについて研究した。第1章から第3章にわたり記述されたその内容について、以下に要約する。

第1章では、剥離試験の適切な実施方法について検討するとともに、PSAの物理的性質が剥離力にどのように影響するかを評価している。まず、テープ剤の剥離力の測定値に対するテープ剤全体の伸縮性の影響を評価するため、各テープ剤の支持体の裏にさらに伸縮性がないフィルムを装着して比較を行っている。その結果、伸縮性を有するテープ剤ではテープ剤の伸びによって剥離応力が緩和して剥離力が低く見積もられること、安定した測定結果を得るために必要な剥離角度 (SSP に対して 90°) の維持がなされないことを確認した。一方、伸縮しないように処理したテープ剤では、剥離角度が安定しており、安定した測定を行う上で、伸縮性を無くす前処理は有効と判断している。また、SSPを用いた剥離試験に加えて *in vivo* ヒト皮膚剥離試験も実施し、テープ剤を貼付してから測定を実施するまでの時間の影響を評価している。測定までのテープ剤の貼付時間の影響は SSP とヒト皮膚では異なり、表面に凹凸が多いヒト皮膚では、PSAの流れによる密着に時間を要し、その時間は保持力試験によって評価される PSA の粘性と関連づけられた。また、剥離したテープ剤の PSA に角層の付着がみられ、ヒト皮膚では PSA の変形と角層の離脱が、テープ剤の剥離力の測定値に影響したと考えられた。SSPを用いた既存の剥離試験法で規定されている貼付1分後の測定結果と、貼付180分後の測定結果について、SSPとヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の相関を評価した結果、貼付180分後の測定で有意な相関 ($p < 0.01$) が認められた。これらの結果から、伸縮性を無くしたテープ剤について、貼付して180分後に剥離試験を行うことが、安定した測定値が得られる有効な剥離試験の方法であると結論づけている。

第2章では、第1章で確立した剥離試験法を用いて、被着体としての SSP とヒト皮膚の各種特性と剥離試験の測定値との関係について検討を行っている。その要因としては、表面自由エネルギー (surface free energy, SFE)、弾性率、及び角質細胞間凝集力に着目し、これらに關係する皮膚特性として、皮膚表面の水の接触角、皮脂量、テープ剤剥離時の皮膚の変形、経表皮水分蒸散量 (transepidermal water loss, TEWL)、capacitance、及び剥離時に皮膚から離脱した角層の面積を各被検者について測定している。

皮膚の SFE の指標として測定した皮膚表面の水の接触角は、皮脂量及び皮脂中の遊離脂肪酸の量との間に有意な負の相関があり ($p < 0.01$, $p < 0.001$)、6種のテープ剤の中で最も剥離力が弱い Tape I の

剥離力について、水の接触角との間の有意な負の相関を確認した ($p < 0.001$)。一方、剥離力が Tape I よりも強い他のテープ剤ではこのような関係は認められなかった。

各テープ剤を剥離したときの皮膚の変形と剥離力の測定値との間には、剥離力が大きいほど皮膚の変形が大きいという有意な関係が認められ ($R^2 = 0.936$)、その回帰直線の傾きの逆数として計算される皮膚全体の弾性率は、剥離応力の緩和に関係して剥離力の測定値に影響すると考えている。皮膚の弾性は被検者によって異なり、真皮中の コラーゲン繊維が多いことが報告されている女性の方が有意に大きく ($p < 0.01$)、剥離力の測定値における性差を指摘している。また、この影響は剥離力が大きいテープ剤でより大きいと推察している。

テープ剤は、PSA と被着体の界面の破壊により剥離することが理想であるが、被着体内部の破壊、すなわち角層の離脱により生じる場合もあり、この現象はテープ剤の剥離力の測定値を低下させると予想し、剥離に伴い離脱した角層の面積を測定している。その結果、角層が離脱した面積は、剥離力が大きいテープ剤の方がより大きい傾向を示したが、これらの間に有意な関係はなく、ボールタック試験により評価される PSA の粘性と角層離脱の面積の間に関係を見出している。

第3章では、テープ剤は種々の環境で使用される可能性があり、その環境変化はその粘着性能に影響すると考えられることから、冬季(温度 $15.6 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $66.0 \pm 2.6\%$)及び夏季(温度 $30.2 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $58.9 \pm 1.4\%$)の環境を模倣し、剥離試験を行って、その影響を考察している。

ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の測定値は、Tape I を除き、夏季環境で有意に低下した ($p < 0.01$)。この影響は、SSP では逆の関係になったことから、ヒト皮膚の特性変化の影響によると考えている。夏季環境では冬季環境と比較して、水の接触角は有意に低下し ($p < 0.01$)、皮脂量はわずかに増加し、表皮弾性率は高く、一方皮膚全体の弾性率は低く、さらに TEWL 及び capacitance が有意に増大していた ($p < 0.05$)。また、テープ剤の剥離によって角層が離脱した面積も夏季環境の方が大きかった。この夏季環境での発汗及び不感蒸泄の増大による角層の水和が、角質細胞間の凝集力を低下させ、それが剥離力の測定値が夏季において低くなった要因であると考察している。

これらの知見は、製剤の品質試験法としての剥離試験の結果の解釈を深めるのに役立つだけでなく、個々の患者に対して通年においてより有効かつ安全なテープ剤による薬物治療を実践する上で有用な情報となる。例えば、水和による角層の凝集力の低下によって角層の離脱が生じやすい夏季では、より透湿性が高く、PSA が柔らかいテープ剤を選択することでそれを予防することができ、一方、皮膚全体の弾性率が高まる冬季では、粘着力がより小さいテープ剤を選択することで、剥離時の痛みを少なくできる。本研究は、城西大学・城西短期大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認（人医倫・2017-05A）の上実施されており、新規性がある有用な結果を示し、データの処理や解析の方法も妥当であることから、城西大学大学院薬学研究科博士課程薬学専攻の博士論文として十分な内容を有していると判断する。