

<全038>高分子技術を用いた安全性と機能性に優れた医療用接着剤の開発

(委託先) 株式会社ビーエムジー、(再委託先) 国立大学法人京都大学
プロジェクトリーダー (株)ビーエムジー・取締役研究開発グループ長・近田英一、
サブ・プロジェクトリーダー (株)ビーエムジー・研究開発チーム長・藤村元輝
(連絡先: (株)ビーエムジー・研究開発グループ・須賀 井 一・電話 075-681-0787・
FAX 075-681-1312・E-mail research@bmg-inc.com)

1. 研究開発の背景と目的

現在、外科手術においては、通常の止血処置で対応できない場合の補助手段として様々な医療用接着剤が使用されている。特にフィブリン糊は、止血用途のみならず体液・体ガスなどの漏洩防止用途などでも汎用されており、90%以上の市場占有率を有している。しかしながら、原料にヒト血液が使われているため、万が一の感染症のリスクを避けることが出来ない。

さらに、近年では、微繊維性コラーゲンやゼラチン等を原材料とする接着剤も使用されているが、牛由来原料による BSE 感染リスクや接着部位での肉芽腫形成の恐れ、膨張する性質による周囲組織への圧迫など安全面での課題が指摘されている。また最近では感染リスクを解消するために植物性のデンプンを原料とする止血剤が開発されているが、本研究開発で目標とする医療用接着剤に比べてその用途は大幅に制限される。

医療用材料では有効性は勿論のこと、高い安全性が求められる。原材料として人血由来・動物由来の物質の使用を避けることにより感染症リスクを排除し、また使用原材料の毒性が低いなど、高い安全性が保証されることが必須条件である。

さらに、医療用接着剤の場合、それらの安全性が高くても、生体内での分解が遅いと癒着の惹起等の副作用を生じる可能性がある。そのため、使用部位や目的に応じて分解速度をコントロールできだけでなく、接着剤使用部位で発生し易いと言われる術後感染を防げる抗菌性があれば正に理想的である。そのため、接着剤としての機能性に優れ、安全性が高く、かつ生体内の分解速度を任意にコントロールできると共に抗菌性も有する接着剤を開発することが、医療現場のニーズに対して理想的な接着剤とな

ると着想したものである。

本研究によって製品化される医療用接着剤は、前述の通り、国内で最も汎用されているが感染症リスクなど様々な安全性の課題を抱えるフィブリン糊の代替品として、心臓血管外科、肝臓等の消化器外科を初めとする様々な外科手術における止血剤として使用することが期待できる。また、単に代替にとどまらず、その高い機能性と安全性から、適用部位や用途の拡大も見込まれ、さらにこれまで医療用接着剤の使用を躊躇していた医療現場でも広く用いられるものとする。

現在、国内で使用される医療用接着剤のほとんどは外国からの輸入品であるが、本接着剤は逆に広く海外の医療現場でも普及していくものと期待する。

本事業では、既存の接着剤における様々な課題を克服するため、当社で培った高度な高分子技術を応用して、接着剤としての優れた機能性と高い安全性を有する医療用接着剤の製品化を目指している。

2. 研究開発の体制

株式会社ビーエムジーが事業管理機関及び研究機関として開発推進を行い、また再委託先の国立大学法人京都大学が基礎研究を実施した。

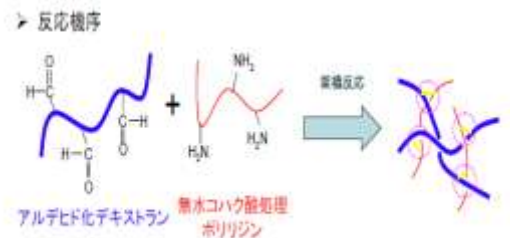
3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

本品は α -グルカンの一種である医薬原料のデキストランを酸化したアルデヒド化デキストランと食品添加物として用いられている ϵ -ポリ-L-リジンからなる2成分型接着剤である。それぞれの官能基であるアルデヒド基とアミノ基が反応して架橋(橋掛け)構造をとり、寒天状のハイドロゲルを形成し、血液や体内ガスの漏出部位に接着してそれらを防ぐ役目を果たす。体

内で形成した水ゲルは加水分解により、徐々に分解して体外へ排泄される生体内分解性を有しており、反応して水ゲルを形成する時間と分解時間を目的に応じて調整することも可能である。

本品の反応機序及び使用方法を下図に示す。



適用部位へ混合粉末を噴霧後、水分(生理食塩水など)を供与することでゲル化



研究開発の内容としては、主に再委託先の京都大学で基礎研究を、(株)ビーエージーにて、臨床活用に向けて開発を推進した。

基礎研究としては次の3項目を実施した。

- ① 処方最適化を行う。
- ② 本接着剤の基礎的物性評価を行う。
- ③ 本接着剤の新規用途として有望な分野を見出す。

開発推進に関しては、次の4項目を実施した。

- ① 非臨床試験データの整備
- ② 製造体制の構築
- ③ 専用スプレーデバイスの開発
- ④ 薬事的対応

3-2 基礎研究【用途に応じた処方の最適化研究】

処方の最適化研究を行い、さらなる改善のために検討を継続している。

3-3 基礎研究【物性評価、性能評価】

ゲル化メカニズムおよび分解消失メカニズムを始め種々の物性評価、性能評価を行い新たな知見を得た。

3-4 基礎研究【新規用途開発】

新たな用途開発の研究を行った。

3-5 開発後期研究【非臨床試験の補足データ取得】

非臨床試験のデータを取得し、安全性プロフィールを評価・整備した。

3-6 開発後期研究【スケールアップ製造体制構築】

製造体制を構築するため、QMS 書類を整備すると共に、全社 ISO 書類との整合性についても確認した。また、製造の施設、設備等についても品質向上の視点から改善を行った。

3-7 専用スプレーデバイスの開発

専用スプレーデバイスを開発することを目標に、動力タイプおよび非動力タイプ(送気球など)のスプレーデバイスを設計、試作を行った。

4. 得られた成果

基礎研究では次のような成果が得られた。

- ① 種々の用途に応じた処方の最適化研究を行い、さらなる改善のために検討を継続している。
- ② 基礎的物性評価等では、ゲル化メカニズムおよび分解消失メカニズムを始め種々の物性評価を行い新たな知見を得た。
- ③ 本接着剤の新規用途としての可能性を見出した。

開発推進での本事業期間中での成果は次のとおりである。

- ① 各種安全性試験を実施し、本剤の安全性プロフィールを評価・整備した。
- ② 製造のため、各種 QMS 書類を整備すると共に、全社 ISO 書類との整合性についても確認した。また、製造の施設、設備等についても品質向上の視点から改善を行った。
- ③ 専用スプレーデバイスを開発することを目標に、動力タイプおよび非動力タイプ(送気球を人力で操作し、エアを送るタイプ)のスプレーデバイスを設計、試作を行った。

5. 薬事対応の状況

本医療用接着剤は、高度管理医療機器(クラス IV)に該当するため、厚生労働省の製造販売承認を取得することが求められる。そのため、大手医療機器会

社と提携し、大手医療機器会社が製造販売業者、当社は、医療機器製造業者として、QMS に対応し製造設備環境等の構築を行うことにより、医療機器の安定供給が可能と考えている。販売は、製造販売業者(大手医薬品企業)から販売する計画である。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

国内で使用されている医療用接着材にはフィブリン糊が最も多く、次いで微繊維性コラーゲン、酸化セルロース吸収性ゼラチンスポンジなどが使用されている。その中で生物由来の原料を使用する製品については、感染症など安全性のリスクが払拭できないため、昨今では動物由来ではない植物由来や合成による止血材が開発されてきている。しかしながら、それらの製品は主に止血用途にしか使用することが出来ないのに対し、本品は柔軟性と組織への接着力が高いため、不織布などの併用材料と組み合わせる必要がなく、単独で様々な領域での応用が可能である。

7. 開発した製品の市場性

① 市場の成長性

本開発品は、止血材として、既存の市場に投入する新規製品となる。本開発品が市場に投入される事により、市場規模の増加を見込んでいる。

② 競合優位性

現在、汎用されているフィブリン糊は医療用接着剤として 90%以上の市場占有率を有しているが、血液由来成分であるため、肝炎等の感染症問題が懸念されているのに対し、本開発品は感染症リスクを排除し、また、手術部位に適した性能と分解吸収性をもつ止血材であることから、臨床現場でのニーズに応え、市場に参入することが可能である。

③ 市場に対する波及効果

本開発品は、前述の通り、国内で最も大きな市場を形成しているフィブリン糊の代替品として開発に取り組んでいる。現在、フィブリン糊は、心臓血管、肝臓、人工脳硬膜の手術において広く用いられている。しかし、安全性の点で適用部位や用途が制限されていることから、本開発品が開発されれば、医療現場での使用が増え、市場規模は拡大するものと予想される。

また、止血分野以外への用途拡大も期待できる。

8. 今後の事業展開計画

本医療用接着剤は、高度管理医療機器(クラス IV)に該当するため、厚生労働省の製造販売承認を取得することが求められる。そのため、大手医療機器会社と提携し、大手医療機器会社が製造販売業者、当社は、医療機器製造業者として、QMS に対応し製造設備環境等の構築を行うことにより、医療機器の安定供給が可能と考えている。販売は、製造販売業者(大手医療機器会社)から販売する計画である。

9. まとめ

現在、外科手術においては、通常止血処置で対応できない場合の補助手段として様々な医療用接着剤が使用されている。特に、フィブリン糊は、医療用接着剤として 90%以上の市場占有率を有しているが、フィブリノーゲンがトロンビンの働きによって不溶性のフィブリン塊を形成するという血液凝固メカニズムを利用した接着剤であるため、過去の使用に関して、血液製剤(人血由来)による C 型肝炎発生等の被害原因として非常に大きな社会的問題となっている。現在まで、これらの感染症リスク排除のため種々の研究の取り組みがされているが、未知の病原体も含めてそのリスクは未だ払拭されていない。また、使用法においては用時調製であり、調製に手間がかかるという欠点もある。

さらに、近年では、微繊維性コラーゲンやゼラチン等を原材料とする接着剤も使用されているが、牛由来原料による BSE 感染リスクや接着部位での肉芽腫形成の恐れ、膨張する性質による周囲組織への圧迫など安全面での課題が指摘されている。また最近では感染リスクを解消するために植物性のデンプンを原料とする止血剤が開発されているが、これは主として血液そのものに作用して止血効果を発揮するもので、コラーゲンやゼラチン製剤と同様に、本研究開発で目標とする医療用接着剤に比べてその用途は大幅に制限される。

このように、現在使われている医療用接着剤にはそれぞれ問題点・課題があり、理想的な接着剤は未だ開発されていないのが現状である。医療用接着剤に限らず医療用材料では有効性は勿論のこと、高い安全性が求められる。原材料として人血由来・動物

由来の物質の使用を避けることにより感染症リスクを排除し、また使用原材料の毒性が低いなど、高い安全性が保証されることが必須条件である。

そのため、接着剤としての機能性に優れ、安全性が高く、かつ生体内の分解速度を任意にコントロールできると共に抗菌性も有する接着剤を開発することが、医療現場のニーズに対して理想的な接着剤となると着想したものである。

本研究によって製品化される医療用接着剤は、前述の通り、国内で最も汎用されているが感染症リスクなど様々な安全性の課題を抱えるフィブリン糊の代替品として、また、単に代替にとどまらず、その高い機能性と安全性から、適用部位や用途の拡大も見込まれ、さらにこれまで医療用接着剤の使用を躊躇していた医療現場でも広く用いられるものと考えられる。

現在、国内で使用される医療用接着剤のほとんどは外国からの輸入品であるが、本接着剤は逆に広く海外の医療現場でも普及していくものと期待する。

本医療用接着剤は、高度管理医療機器（クラス IV）に該当するため、厚生労働省の製造販売承認を取得する必要がある。そのため、当事業では非臨床データの整備、製造体制の構築、本接着剤を噴霧するためのデバイスおよび薬事対応を実施し、当事業後の治験実施の体制を整えた。

[引用文献]

なし。

[研究発表]

- [1] “Evaluation of wound closure and antihemorrhagic efficiency of medical adhesive composed of Aldehyded Dextran and Poly(L-lysine).” Hyon, S-H at el. Biomaterials Research 15(3) 129-135 (2011)
- [2] 「医療材料【外科製品・生体材料】の臨床ニーズ集」第 29 節 止血材 泌尿器科医の立場から、中島直喜、玄丞他 231-235 (2011)

[特許申請]

- [1] 自己分解性を有する医療用 2 液反応型接着剤、及び医療樹脂 特許第 4092512 号（平成 18 年 1 月）（株）ビーエムジー
- [2] 自己分解性を有する粉体-液体及び粉体-粉体の 2 反応型の医療用接着剤 特許第 4571693 号（平成 19 年 11 月）（株）ビーエムジー