

<全062> 感染問題解決のための褥瘡用医療機器の開発・改良

(委託先) 特定非営利活動法人近畿バイオインダストリー振興会議

(再委託先) 森下仁丹株式会社、国立大学法人大阪大学、アンジェスMG株式会社

プロジェクトリーダー 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

寄附講座教授 森下 竜一

サブ・プロジェクトリーダー 森下仁丹株式会社 CS本部 本部長 大野 徹

(連絡先:特定非営利活動法人近畿バイオインダストリー振興会議 遠山 伸次

電話:06-6459-6795・FAX:06-6447-7011・E-mail:tohyama@kinkibio.com)

1. 研究開発の背景と目的

高齢化が進み、総人口の4分の1が60歳以上であり、寝たきりが170万人にもものぼると推定されている。そのうちの5~10人に1人で褥瘡が発症しており、感染が増え、医療現場では、院内感染が社会的な問題となっている。褥瘡を含む創傷については医薬品である血管新生、肉芽・表皮形成促進剤を用いた治療薬の選択が考えられるが、感染が制御されてからでないとこれらの薬剤は使用できないという課題がある。また、感染に対して有効である医薬品は感染の原因となる菌体のみならず、傷の修復に必須である細胞増殖までも妨害してしまうだけにとどまらず疼痛を伴うことが広く知られている。これらの問題を解決するために、大阪大学・アンジェスMGで開発・創製した新規の傷の修復を妨害しない抗菌作用がある機能性ペプチドを活用し、「感染制御を可能とする次世代褥瘡治療用被覆材の開発」という研究開発計画を策定した。医療機関では外科系医師・内科系医師・看護師・介護士・栄養士にて「褥瘡対策チーム」が編成されている。特に特別養護老人ホームなどでは、高齢者の褥瘡に対する対策のため、就寝時に長期間同じ体勢とならないようにする、ベットマットを変更するなどの種々の努力がされている。医療機関の努力により、褥瘡発生率が低下した例も報告されているが、褥瘡が発症した場合の対処方法は少ないのが現状である。褥瘡が軽度であるうちに、本提案の褥瘡用医療機器を用いることで、「褥瘡対策チーム」の負担が減ることが期待される。さらに、褥瘡のケアは、就寝時の体勢を家族や介護士が変えることが有効であるため、褥瘡用医療機器を用いることで、介護に関わる方の負担が軽減される。また、褥瘡発症時には、感染症が発症するリスクが高

まり、医療施設では対策方法を模索している。特に、院内感染が発生した場合、全ての入院患者を隔離するなどの対応策が必要となるため、種々の感染対策を行っている。本研究開発の褥瘡用医療機器は感染対策にも有益であるため、医療現場での負担が軽減されるものと考えている。

2. 研究開発の体制

事業管理機関として、NPO 法人近畿バイオインダストリー振興会議、機能性ペプチドを含有する抗菌性創傷被覆材の仕様の確定及び製造方法の確立を森下仁丹株式会社、機能性ペプチドを含有するフィルムの非臨床試験及び原材料（機能性ペプチド）の物性・安定性試験をアンジェスMG株式会社、医療施設で問題となる多剤耐性菌等への効果検証を大阪大学大学院医学系研究科がそれぞれ担当した。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

研究期間終了時までには、非臨床試験及び臨床試験に用いる抗菌性創傷被覆材の製造方法の確立、非臨床試験を実施した。機器の効能を裏付ける試験としては、動物モデルを用いた試験を実施した。さらに、医療現場での課題である院内感染の起因菌となる多剤耐性菌であるアシネトバクターなどに対する効果を検証し、抗菌性創傷被覆材が臨床での課題を解決するコンセプトを満たすことを検証した。

3-2 <機能性ペプチドを含有する抗菌性創傷被覆材の仕様の確定（森下仁丹株式会社）>

機能性ペプチドを固定化するための最適条件（フィルム原料の素材や配合量）を確定させるため、試作、試作品の評価{抗菌効果、風合い（肌触り、柔らかさ）を検討}、条件（フィルム原料の素材や配合量について検討）を変えての試作を行い、このサイクルを繰り返し検討した。

製品の仕様としては、創傷部に湿潤環境を提供し、機能性ペプチドの抗菌作用が認められるフィルムを開発（実験室の細菌レベルで確認）した。



図1 実機で製造したバルク品

3-3 <製造方法の確立（森下仁丹株式会社）>

機能性ペプチドを含有する抗菌性創傷被覆材の滅菌医療機器化を睨み、滅菌バリデーション（滅菌に関わる製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化する）を実施中である。滅菌後の試作品における品質の安定性（劣化具合）を確認中である。

実生産設備において製造できることを確認し、試作品の製造を行った。また、プレ量産化を検討した。



図2 滅菌後の機能性ペプチド含有フィルムの黄色ブドウ球菌に対する抗菌性

3-4 <機能性ペプチドを含有するフィルムの非臨床試験（アンジェス MG 株式会社）>

機能性ペプチドを含有するフィルムでの抗菌活性を示す最小濃度を調べるため、細菌を寒天培地に播き、その上に様々な濃度の機能性ペプチドを含むフィルムを置き、フィルムを置いた部分に細菌が生育するか否かを検証した。また、動物（ラット全層欠損モデル）を用い、試作品（抗菌性創傷被覆材）を評価した。原材料（機能性ペプチド）の薬物動態試験、毒性試験を実施した。



図3 試作品（抗菌性創傷被覆材）の固着性の評価

3-5 <原材料の物性・安定性試験（アンジェス MG 株式会社）>

機能性ペプチド含有フィルムの製造条件を設定するために必要な機能性ペプチドの物理化学的性質（滅菌工程での熱、光に対する安定性）を検討した。

3-6 <医療施設で問題となる多剤耐性菌等への効果検証（国立大学法人大阪大学）>

機能性ペプチドを含有するフィルムを用いて現在医療現場で院内感染の原因となっている多剤耐性菌である（多剤耐性アシネトバクター、NDM-1 遺伝子を持つ多剤耐性肺炎桿菌）に対する抗菌効果を確認した。細菌を寒天培地に播き、その上にフィルムを置き、フィルムを置いた部分に細菌が生育するか否かを日常臨床で用いられる抗生剤と比較検討して、抗菌性創傷被覆材の医療現場での有用性を確認した。



図4 機能性ペプチド含有フィルムの多剤耐性菌に対する抗菌作用

4. 得られた成果

機能性ペプチドを含有する抗菌性創傷被覆材の仕様の確定としては、ペプチドをフィルムに固定化するための最適条件を確定し、実機で製品を試作した。また、試作品の評価を実施した。フィルムに含有するペプチド量、パッド仕様を確定した。

製造方法の確立としては、ウレタンフォーム製造、機能性ペプチド含有フィルム製造、張り合わせ、原反スリット、創傷被覆材製造、梱包を実施し、実生産設備で試作品を製造した。また、滅菌方法を選択した。

機能性ペプチドを含有するフィルムの非臨床試験としては、試作品（抗菌性創傷被覆材）を評価した。ラット全層欠損モデルに試作品（抗菌性創傷被覆材）を貼付し、創への固着がないことを確認した。原材料（機能性ペプチド）の薬物動態試験を実施し、機能性ペプチドが生体内で速やかに代謝されることを確認した。また、原材料（機能性ペプチド）の毒性試験を実施した。

原材料の物性・安定性試験としては、機能性ペプチドの光および熱に対する安定性を評価した結果、温度に対しては比較的安定であったが、光に対して不安定であった。

医療施設で問題となる多剤耐性菌等への効果検証としては、多剤耐性アシネトバクター、NDM-1 遺伝子を持つ多剤耐性肺炎桿菌に対する機能性ペプチド含有シートの抗菌活性を確認した。

5. 薬事対応の状況

承認申請に向けて、医薬品医療機器総合機構との薬事相談を予定している。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

創傷被覆材に関する特許を出願予定である。

7. 開発した製品の市場性

開発した製品を上市した場合、輸入品である類似製品と置き換わることが予想される。

8. 今後の事業展開計画

2012 年度中に承認申請を行うことを目標としている。

9. まとめ

創傷は乾燥させて治癒させるという考えが一般的であったが、湿潤環境を提供する創傷被覆・保護材が開発されてきた。また、創傷は消毒すべきと考えられていたが、湿潤環境での創傷治癒の概念と共に、創傷処置において細胞毒性作用がある消毒剤・抗菌剤は極力使用すべきではないと考えられている。創傷が感染すると、治癒が遅れるとともに感染の治療にもコストがかかるため、創傷の感染対策は創傷治療において重要である。機能性ペプチドを含有する抗菌性創傷被覆材の研究開発を進め、湿潤環境下での創傷治癒での課題である感染問題を解決しうる革新的な医療機器を開発することが出来た。

[研究発表]

[1] 中澤 隆弘、Update on Clinical Development of CurePeptin、Asia TIDES 2012

[特許申請]

申請準備中