

【公開版】

平成29年度  
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業  
戦略的基盤技術高度化支援事業

「内視鏡手術に対応できる医療用癒着防止材の開発と創製」

研究開発成果等報告書

平成30年3月

担当局 近畿経済産業局  
補助事業者 公益財団法人京都高度技術研究所

【公開版】

目 次

第1章 研究開発の概要 .....	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標 .....	1
1-2 研究体制 .....	3
1-3 成果概要 .....	4
1-4 当該研究開発の連絡窓口 .....	7
第2章 本論一（1） .....	8
1. 最適な分解速度等を兼ね備えた高い癒着防止効果を有する薬剤 .....	8
2. 内視鏡手術においても容易に適用可能な剤形 .....	10
3. 患部への容易な固定化と安全性を兼ね備えた薬剤 .....	13
最終章 全体総括 .....	16

【公開版】

## 第 1 章 研究開発の概要

### 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

#### 研究背景

開腹手術後に発生する生体組織の癒着は、癒着性腸閉塞の原因となるだけでなく、再開腹手術時の視野不良や出血により手術を困難にし、また、慢性の腹痛や不妊症など多くの後遺症を引き起こす可能性があると考えられている。

開腹手術では 90%以上に術後癒着が発生することが報告されており、また機械的腸閉塞の 65.2%が癒着性腸閉塞とされている。さらに、癒着性腸閉塞で入院する患者数は2年間で 21,899 人、癒着性腸閉塞による手術は2年間で 2,450 件に上るとされており、手術後の生体組織の癒着は、患者自身だけでなく医療経済にも負担をかけている事象と言える。

外科手術後の生体組織の癒着は、医療技術の進歩と共に、近年注目されるようになってきた合併症であり、海外ではその病態や疫学的検討が進むとともに、その臨床的必要性が産業界にも理解され、特に欧米の製薬、バイオ企業によりその予防法や治療法の熾烈な開発競争が行われている。

生体組織の癒着は、創傷治癒の一部として必要不可欠な面を有するが、本来癒着するべきではない組織同士の癒着が問題を引き起こすため、これを防ぐ目的で組織同士の間物理的なバリアを設けることが癒着防止材の開発コンセプトとなる。

例えば、一般に広く使用されているポリテトラフルオロエチレンを主成分とする製品は、他の物質との親和性が低いため癒着防止材としても使用されているが、低親和性であるために組織との接着性がなく縫合固定が不可欠であり、また、生体内分解吸収性材料でないことから、感染等で抜去が必要になれば再度手術を行って摘出しなければならず、患者に過大な負担を強いる結果となりかねない。

このような負担や施術の煩雑さを解消するために生体内分解吸収性の成分を用いて作製され、実用化されたものに、ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースを主成分とする製品および酸化再生セルロース膜を主成分とする製品がある。しかしながら、これら2製品は、分解速度が速いため、消化管吻合のような約2週間の癒着防止期間を必要とする部位には適応しない（消化管吻合では、再生上皮形成が盛んになるのが術後7日目で粘膜修復までには 14 日間を要する）。また、前者は、非常に脆弱（乾燥した「味付け海苔」のようなシート形状で、水分に弱く濡れると丸く重なり、容易に破れる）であるため、腹腔内で

## 【公開版】

目的とする部位に平らに貼付けができないといった課題がある。後者においては、組織と接着しないことから縫合ないしクリッピング操作が必要となり、両製品ともに操作性に課題がある。すなわち、分解性と操作性の課題により、必ずしも目的とする部位の癒着防止が達成できているとは言えず、これらの問題点を克服することが急務である。

さらに昨今、患者の負担軽減を目的として増加傾向にある低侵襲内視鏡手術では、従来の開腹手術よりも有意に癒着を減少できるとされるが（胸部手術後の癒着発生率：開胸術100%、胸腔鏡下手術 54%）、上記に列挙したシートタイプの癒着防止材では、内視鏡下での患部への経路となるポートより投与することが極めて煩雑であるとされる。

また、内視鏡手術への移行に伴い、薬剤の剤形として液剤が注目され、32%デキストラン 70 やアルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、及びキトサン等が報告されているが、有効性は十分とは言い難く、いずれも高粘度で操作性が悪いため、腹腔内に注入できないといった問題点を有している。更に、これらの液剤は適用部へ固定化が不可能なため、腹腔内に大量に注入しなければならず、腹部膨満や腹部違和感を起こすことから、性能だけでなく剤形においてもこれまでの技術に代わる癒着防止材の開発が求められている。

本提案では、こえまでに株式会社ビーエムジーが開発した医療用接着剤 LYDEX を改良し、外科手術だけでなく、内視鏡手術にも対応できる医療用癒着防止材の開発を目指す。具体的には、癒着防止材としての新技術を実現するために解決すべき研究課題となる①最適な分解速度等を兼ね備えた高い癒着防止効果を有する薬剤、②内視鏡手術においても容易に適用可能な剤形、及び③患部への容易な固定化と安全性を兼ね備えた薬剤について、京都工芸繊維大学及び京都府立医科大学泌尿器科教室との共同により解決を図る。

### ○ 新技術を実現するために解決すべき研究課題

#### 1.最適な分解速度等を兼ね備えた高い癒着防止効果を有する薬剤

【1-1】 癒着防止材に最適な加水分解制御技術の確立

【1-2】 癒着防止材に最適な膜厚の設計

#### 2.内視鏡手術においても容易に適用可能な剤形

【2-1】 高い操作性を有する専用スプレーデバイスの開発

【2-2】 デバイスの最適な噴霧時間の設計

3.患部への容易な固定化と安全性を兼ね備えた薬剤

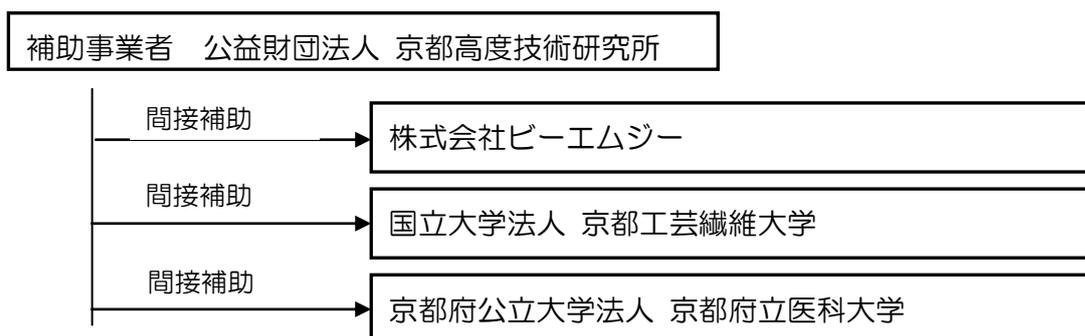
【3-1】 癒着防止材に最適な接着技術の確立

【3-2】 癒着防止材の安全性の確認

1-2 研究体制

(研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)

(1) 履行体制図



(2) 管理員、研究員及び補助員

【補助事業者】公益財団法人京都高度技術研究所

管理員

氏名	所属・役職
孝本 浩基	地域活性化本部 本部長
山口 敏	地域活性化本部 企業特化型支援部 次長
湯浅 直子	地域活性化本部 企業特化型支援部 次長
堀本 妙子	地域活性化本部 企業特化型支援部 主任

【間接補助事業者】

研究員

株式会社ビーエムジー

氏名	所属・役職
玄 丞侏	代表取締役社長
玄 優基	常務取締役
近田 英一	取締役 品質保証グループ グループ長
藤村 元輝	取締役 LYDEX グループ グループ長
長田 慎一	取締役 事業企画グループ グループ長

白石 賢吾	製造開発グループ アクリショットチーム チーム長
鈴木 理人	製造開発グループ 製造チーム
谷田 周平	LYDEX グループ LYDEX チーム
尾崎 悦夫	LYDEX グループ LYDEX チーム (H29.10.20 雇用開始)

国立大学法人 京都工芸繊維大学

氏名	所属・役職
玄 丞侏	繊維科学センター 特任教授
尾崎 悦夫	繊維科学センター 玄研究室 (H29.10.19 契約満了)

京都府公立大学法人 京都府立医科大学

氏名	所属・役職
内藤 泰行	泌尿器科 講師
井上 裕太	大学院医学研究科 大学院生

### 1-3 成果概要

#### 1. 最適な分解速度等を兼ね備えた高い癒着防止効果を有する薬剤

##### 【1-1】 癒着防止材に最適な加水分解制御技術の確立

###### <技術的目標値>

- 癒着防止期間：2週間、分解吸収期間：90日以内の癒着防止材の開発を目指す。  
最終的には、動物実験 (*in vivo*) により癒着防止効果（癒着スコア：0を目指す）を検証し、癒着防止材に最適な加水分解制御技術を確立する。

###### <成果>

- 癒着防止材に関する市場調査を基に、最適な加水分解時間を有する癒着防止材を設計し、その有効性を評価する為、動物臨床モデルを用いて処方 of 癒着防止性能を検証した。その結果、高い癒着防止性能（癒着度合いの平均値が 0.4）を確認した。また、ウサギを用いた腹腔鏡下腎切除術後の癒着防止効果においても、癒着スコアゼロ（0）を確認した。

【1-2】 癒着防止材に最適な膜厚の設計

＜技術的目標値＞

- ・ 癒着防止材の膜厚は、1.0-2.0mm を $\leq 0.5$ mm まで薄くすることを目指す。
- ・ 最終的には、動物実験 (*in vivo*) により癒着防止効果（癒着スコア：0を目指す）を検証し、最適な膜厚を設計する。

＜成果＞

- ・ 癒着防止材に関する市場調査を基に、既存の癒着防止材の膜厚の検証結果から技術的目標値の妥当性を確認し、最終的に動物臨床モデルを用いて、膜厚（容量）の異なる処方癒着防止性能の検証を実施した。その結果、高用量適用群において高い癒着防止性能を確認した（癒着度合いの平均値 0.4、低用量適用群：癒着度合いの平均値 1.3）。また、噴霧量の異なるウサギを用いた腹腔鏡下腎切除術後の癒着防止効果においても、癒着スコアゼロ（0）を確認した。

2. 内視鏡手術においても容易に適用可能な剤形

【2-1】 高い操作性を有する専用スプレーデバイスの開発

＜技術的目標値＞

- ・ 外科手術だけでなく、内視鏡的手術でもポート（直径：約 3mm）を通して、LYDEX（粉剤）を容易に局部にデリバリーができるデバイスを開発する。
- ・ また、内視鏡下で重力方向に逆らう部位に対しても効果的に塗布できるように、360度の範囲で噴霧できるデバイスを開発する。
- ・ 最終的には、動物実験 (*in vivo*) で、デバイス性能を評価する。

＜成果＞

- ・ 癒着防止材に関する市場調査等により、既存スプレーデバイスの応用可能性を検証し、その結果から、内視鏡手術に対応したスプレーデバイス及びノズルの改良設計及び試作・評価を行った。その結果、①噴霧速度：13.4/秒 (n = 70)、②ノズル： $\phi 5$ mm ポートを通過、③360度噴霧可能な専用スプレーデバイスを完成させた。また、ウサギを用いた腹腔鏡下腎切除術手術において、腹腔内圧を安全域に保ちながら処方をスプレーできることを確認した。

## 【2-2】 デバイスの最適な噴霧時間の設計

### ＜技術的目標値＞

- ・ 内視鏡下でも LYDEX（粉剤）を均一に塗布できるよう、噴霧速度が 50mg/秒以上を維持するデバイスを開発する。
- ・ なお、既存のスプレーデバイスでは、LYDEX（粉剤）を局部に均一に塗布するための噴霧速度は 50mg/秒以上が望ましいと確認している。

### ＜成果＞

- ・ 癒着防止材に関する市場調査等により、既存スプレーデバイスの応用可能性を検証し、その結果から、内視鏡手術に対応したスプレーデバイス及びノズルの改良設計及び試作・評価を行った。その結果、①噴霧速度：13.4/秒（n = 70）、②ノズル：φ5mm ポートを通過、③360 度噴霧可能な専用スプレーデバイスを完成させた。また、ウサギを用いた腹腔鏡下腎切除術手術において、腹腔内圧を安全域に保ちながら処方をスプレーできることを確認した。

## 3. 患部への容易な固定化と安全性を兼ね備えた薬剤

### 【3-1】 癒着防止材に最適な接着技術の確立

#### ＜技術的目標値＞

- ・ 既存品と比較し、同等以上の接着力を有する癒着防止材を開発する。

#### ＜成果＞

- ・ 既存の癒着防止材と開発品との接着力を比較するために試験条件を確立し、最終的に動物臨床モデルに処方と既製品を適用し癒着防止性能の検証を実施した。その結果、既製品（癒着度合いの平均値：2.1）と同程度以上の癒着防止効果（癒着度合いの平均値：0.4）を確認した。
- ・ 生体吸収性材料となる本開発品の分解消失機序を解明するため、高湿度下での分解挙動や高速液体クロマトグラフ、赤外吸収分光法、核磁気共鳴分光法、及び質量分析法を用いた主な生成物の機器測定及び解析により、ゲル分解消失機序の解明検討を推進した。

【3-2】 癒着防止材の安全性の確認

<技術目標>

- ・ 癒着防止材に求められる安全性・安定性試験を実施する。

<成果>

- ・ ラジオアイソトープを用いた薬物動態試験及び生物学的安全性試験を実施し、癒着防止材に求められる安全性を確認した。
- ・ 動物臨床モデルを用いた処方物の安全性の確認試験により、動物の一般状態、体重変化、血液一般検査データ、血液凝固検査データ、血液生化学的検査データから、全身毒性を示さないという結果を確認した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

株式会社ビーエムジー

常務取締役 玄 優基

電話番号：075-681-0787 FAX：075-681-1312

E-mail：ygen@bmg-inc.com

## 第2章 本論一（1）

## 1. 最適な分解速度等を兼ね備えた高い癒着防止効果を有する薬剤

## 【1-1】 癒着防止材に最適な加水分解制御技術の確立

## 【1-2】 癒着防止材に最適な膜厚の設計

二成分の分子量あるいは反応基数などを変化させた処方設計及び各処方の基礎性能（分解速度）を検証した。また、処方の癒着防止性能評価および最適な膜厚を設定するために、動物臨床モデルを用いた癒着防止性能試験（LYDEX（2.5/20）のウサギを用いた癒着防止効果の確認試験）により、既製品と同等以上の癒着防止効果を確認した。また、ウサギを用いた腹腔鏡腎切除術後の癒着防止効果においても、癒着スコアゼロを確認し、最終処方の決定が進捗した。

## 1. 各処方の癒着防止材の基本性能（分解速度）の検証

LYDEX の成分であるアルデヒド化デキストランおよび無水コハク酸処理ポリリジンの反応によるゲル形成後の分解挙動を確認するため、アルデヒド基量の異なる3つの処方（2.5/20、3.0/20、4.0/20）を用いて検証した。

各処方の LYDEX をゲル化した後、37℃の蒸留水中に投下し、時間経過（～30 日）による各種処方の分解度を確認した（図1）。

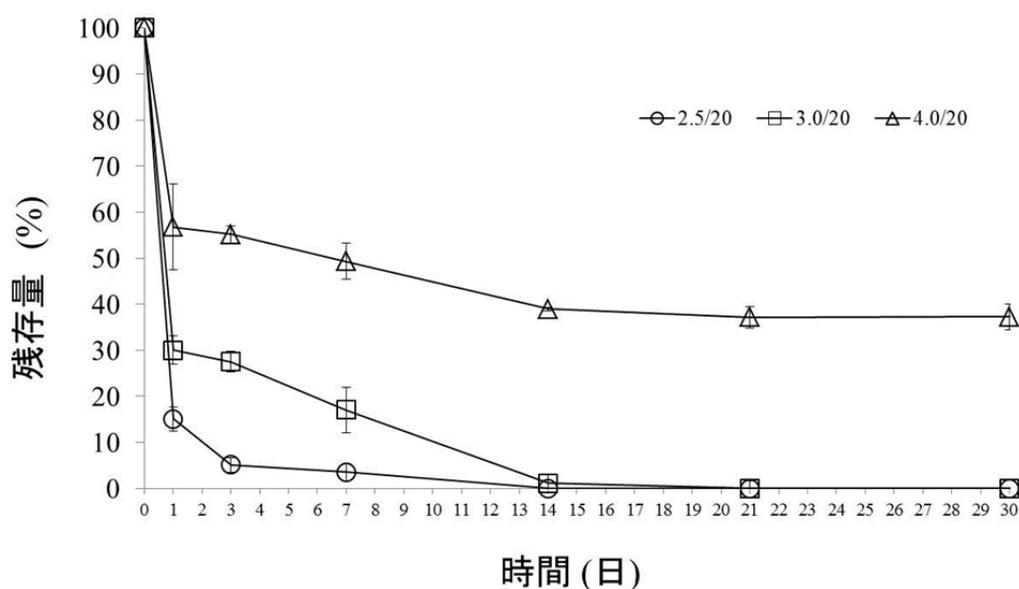


図1 アルデヒド基量の異なる処方の水分存在下による加水分解挙動

2.5/20と3.0/20は、ゲル形成から2週間後、ほぼ0%までなくなったが、4.0/20は一か月後でも、40%以上の残存量を確認した。

## 2. LYDEX(2.5/20)のウサギを用いた癒着防止効果確認試験

本試験では、臨床モデル動物（ウサギ）に LYDEX（2.5/20）又は既承認品を適用することにより、検体が有する癒着防止能を既承認品と比較した。

その結果、既承認品適用部位では8例中4例で癒着を認めなかった（癒着度合いの平均値：2.1）。検体低用量適用群でも同様に8例中4例で癒着を認めず（癒着度合いの平均値：1.3）、既承認品とほぼ同程度の癒着防止効果であったが、LYDEX（2.5/20）高用量適用群では、癒着は7例中1例のみに認められ（癒着度合いの平均値：0.4）、より高い癒着防止性能を示した（表1）。

群	採点値	
	処置対照部位	検体又は既承認品適用部位
検体高用量適用群	7/7 <sup>a)</sup> (7.1)	1/7 <sup>a)</sup> (0.4)
検体低用量適用群	8/8 (7.4)	4/8 (1.3)
既承認品適用群	8/8 (7.4)	4/8 (2.1)

結果は「癒着を認めた動物数/総動物数」で表記し、括弧内に各群の癒着度合いの平均値を記載した。

a) 1例において処置対照部位で癒着が認められなかったため、総動物数は7[詳細は13(3)項に記載]。

表1 癒着度合いの総括

## 3. ウサギを用いた腹腔鏡下腎切除術後の癒着防止材の効果

腹腔鏡下腎切除術後の癒着モデルを確立し、LYDEX（2.5/20）の腎摘除部と周囲臓器との癒着防止効果と組織学的評価を目的とし、ラビットを用いて実験を行った。

その結果、癒着スコアによる評価では、2週間後、D群はC群と比べて有意に低かった（表2）。また、4週間後においても、D群はC群と比べて有意に低く（表3）、有意にLYDEX（2.5/20）の効果が確認された。

A群 (n=3)	腹腔内に一切の癒着なし。平均癒着スコアは0。 組織学的に癒着は認められず、炎症細胞の浸潤もなし。
B群 (n=3)	腹腔内に一切の癒着は認められず。癒着スコアは0。 組織学的に癒着は認められず、炎症細胞の浸潤もなし。
C群 (n=4)	平均スコア3の癒着あり。癒着性イレウスの所見はなし。 組織学的には癒着部に炎症細胞の浸潤が確認された。
D群 (n=4)	スコアは0.5。 組織学的に、炎症細胞浸潤があるものの、極めて軽度であった。

表2 2週間後の癒着評価

A群 (n=3)	腹腔内に一切の癒着なし。平均癒着スコアは0。 組織学的に癒着は認められず、炎症細胞の浸潤もなし
B群 (n=3)	腹腔内に一切の癒着なし。平均癒着スコアは0。 組織学的に癒着は認められず、炎症細胞の浸潤もなし
C群 (n=4)	平均スコア3の癒着あり。癒着性イレウスの所見はなし。 組織学的には癒着部に炎症細胞の浸潤が確認されたが、2週間後のものより程度は軽度であった。
D群 (n=4)	腹腔内に癒着ほとんどなく、平均スコアは0.5。 組織学的にも癒着は確認されず、炎症細胞の浸潤も確認されなかった。

表3 4週間後の癒着評価

## 2. 内視鏡手術においても容易に適用可能な剤形

### 【2-1】 高い操作性を有する専用スプレーデバイスの開発

### 【2-2】 デバイスの最適な噴霧時間の設計

本テーマで開発した内視鏡手術に対応した専用スプレーデバイスは、腹腔鏡手術では湿潤環境下且つ陽圧環境下での癒着防止材の噴霧が必要なため、既に開発済みの外科用スプレーデバイスに複数の改良を加える必要があった。また、噴霧量の調整をより精細に行い、癒着防止材を噴霧する部位に均一に広範囲に噴霧が行えるようにすることも重要であった。

これらの点を踏まえ、以下に報告する本テーマ推進に必要な測定・評価、改良設計、試作を行い、技術的目標値を達成する専用スプレーデバイスを完成させた。

### 1. 専用スプレーデバイスの噴霧方式の改良

既存の外科用スプレーデバイスの初期検討の結果、腹腔内手術の高湿度環境下では、吸水性の高い LYDEX にとっては致命的であり、湿ったノズル内で LYDEX が反応し、目詰まりを起こすという不具合が発生した。この課題を解決するため、ノズル内が結露しない構造として、2ダクト方式（下側ダクトへの圧縮空気導入を断続させる方式、下側ダクトへ常時圧縮空気を導入し続ける方式）を検討した。

## 【公開版】

LYDEX を用いた2種類の2ダクト方式の噴霧比較試験の結果、下側ダクトへ常時圧縮空気を導入し続ける方式であっても、LYDEX 噴霧時に供される圧縮空気圧（空気量）は、下側ダクトへの圧縮空気を遮断した場合と比べ噴霧量は約 30%の低下に留まる事が求められた。すなわち、改良型スプレーデバイスに採用する2ダクト方式では、下側ダクトへ常時圧縮空気を導入し続ける方式が有効であると判断された。

### 2. 専用スプレーデバイス・ノズル部の改良

内視手術では術部を陽圧環境にして施術を行う。この為 LYDEX 専用スプレーデバイスで LYDEX 噴霧を行う際に導入される圧縮空気は、スプレーデバイス自体で排気路を設け排出し、腹腔鏡内の圧力が上がり過ぎないようにする必要がある。

また内視鏡手術では、術部の陽圧環境を保持する為、トロッカーに気密保持弁を設けている。この為、内視鏡手術用スプレーデバイスで設けていたノズル先端の曲りは、スプレーデバイス・ノズルをトロッカーへ挿入する際の妨げとなる。一方、ノズル先端が直線状である事は噴霧の方向を調整することを困難とし、実用的では無く、先端部曲げ形状が必須となる。

以上 2 点の必要性から新たにノズル部に 2 重管スライド構造を設け、余計に高まった腹腔内の圧力排出と、通常状態では直線状でありながら、術者がノズルをスライドさせることにより先端が角度を有するノズルを設計し、その試作を行った。また、術者が片手で噴霧方向を変えられるようにフランジを設けている。

完成した専用スプレーデバイス・ノズル（図2）が、陽圧環境下（*in vitro*）において LYDEX を均一に噴霧できるか、噴霧量および圧力変動について確認を行った結果、噴霧速度：13.4/秒（ $n = 70$ ）と技術目標値を達成した。



図2

### 3. 腹腔鏡下腎切除術後の癒着防止材の

内視鏡手術に対応させるために複数の個所を改良した専用スプレーデバイスの最終評価として、腹腔鏡下に腹腔内圧を安全域に保ちながら LYDEX の噴霧が可能であるかを、ラビットを用いて評価した。併せて、腹腔鏡下腎切除術後における、腎摘除部と周囲の腸管や腸間膜等の臓器との癒着防止効果も評価した。

その結果、LYDEX (2.5/20) 1グラム (1Gr) 噴霧および2グラム (2Gr) 噴霧においても、図3で示す通り、腹腔内圧は 9.5mmHg を上回ることはなく安全域を保った状態で360度噴霧が可能であった。

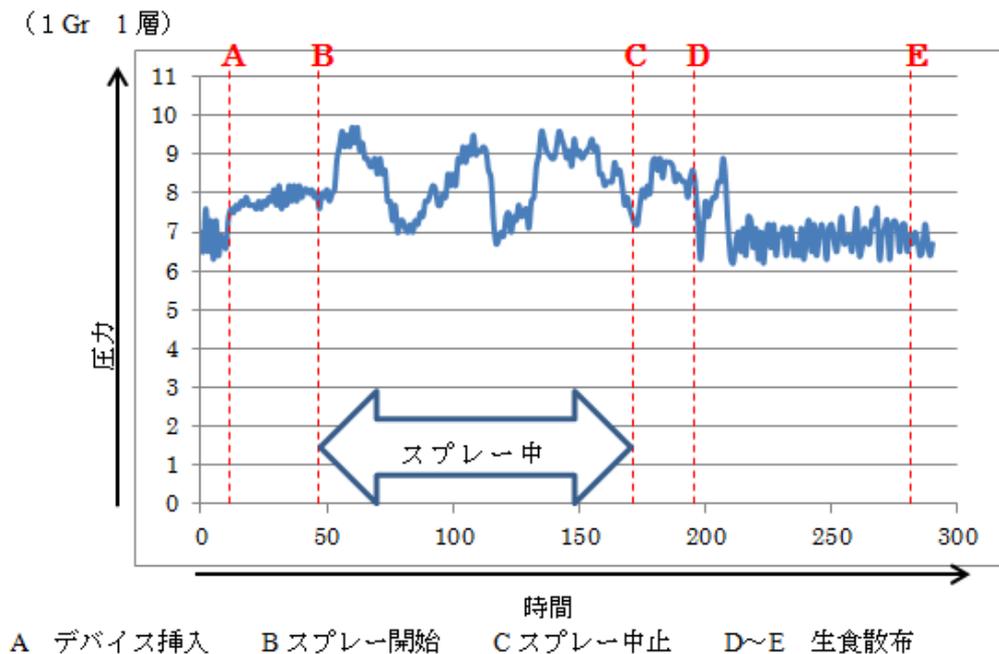


図3

また、噴霧状態の評価を行うため、散布実験直後にウサギを開腹し、LYDEX (2.5/20) の散布状況を肉眼的に評価した。

その結果、LYDEXは腎摘除部に均一に散布されていることが確認された。

さらに、癒着スコアによる評価では、2週間後、1Gr 散布、2Gr 散布両群のすべてウサギでグレードゼロ (0) であり、4週間後でも、1Gr 散布、2Gr 散布両群のすべてラビットでグレードゼロ (0) と、LYDEXの癒着防止効果が確認された。

### 3. 患部への容易な固定化と安全性を兼ね備えた薬剤

#### 【3-1】 癒着防止材に最適な接着技術の確立

#### 【3-2】 癒着防止材の安全性の確認

癒着防止材に最適な接着技術を確立するため、*in vitro* で既製品との接着力比較試験を行った。また、典型的な溶液条件下での分解生成物にかかる詳細な分解機序解明を目的として、高速液体クロマトグラフ、赤外吸収分光法、核磁気共鳴分光法、および質量分析法を用いた主な生成物の機器測定及び解析を重点的に実施した。

開発を進める癒着防止材は、体内で分解・吸収・排泄されることから、吸収物質の臓器蓄積性がないことを確認するために、ラジオアイソトープを用いた体内動態試験を実施した。

癒着防止材に求められる安全性を確認するため、GLP (Good Laboratory Practice) による生物学的安全性試験 (*in vivo* 抗血栓性試験、*in vivo* 凝固延長作用評価試験、LYDEX (2.5/20) の部分トロンボプラスチン時間及び活性化全血凝固時間の比較試験、LYDEX (2.5/20) のウサギを用いた癒着防止効果および安全性の確認試験) を実施した。

#### 1. 既製品との接着力比較試験

引っ張りせん断接着強さ (JIS K 6850) を LYDEX と既製品の比較試験に適した方法に改良し、試験条件の確立を試みた。

LYDEX と既製品の接着強度を比較するために改良した引っ張りせん断接着強さ試験の結果から、LYDEX は既製品よりも強い接着力を有すると判断された (図4)。

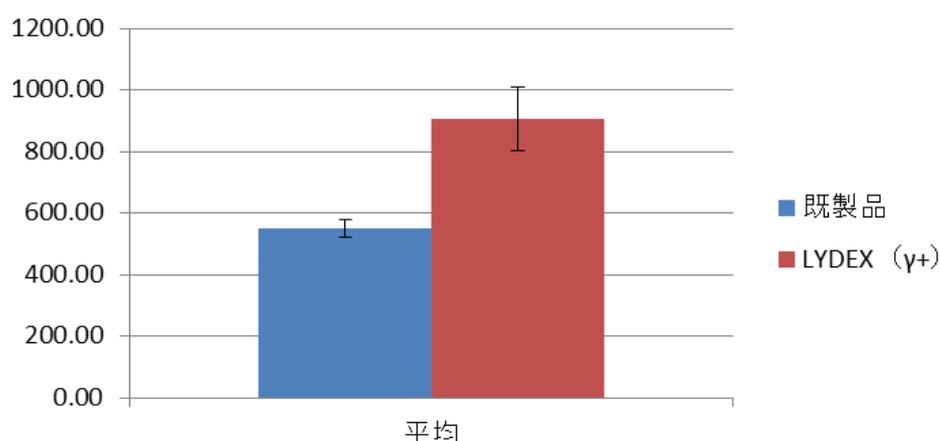


図4

## 2. ゲル分解消失機序の解明

LYDEX ゲルの溶液中での分解機構をより詳細に明らかにするため、主な生成物の機器測定による解析を試みた。その際機器測定を外部分析機関に委託するため、最初に分解処理生成物の安定性等の基本的部分を確認し、その後指示とともに試料提供、必要器材等の貸与を行い、機器測定データを取得した。

得られたデータの解析により、次のことが明らかになった。

- (1) IR, NMR の結果から、分解生成物は SAPL（無水コハク酸処理ポリリジン）骨格部分と AD（アルデヒド化デキストラン）骨格部分を混成した構造から成ると推定された。
- (2) IR, NMR の結果から、GPC の溶出順が遅い（=分子量が小さい）程、AD 骨格部分の比率が増大し、今回分取したピークでは、溶出が遅くなるにつれ SAPL/AD の比率が、約 4→2→1 と変化していた。
- (3) MS の結果から、2つの分取ピークについて各々約  $m/z$  6000 付近、 $m/z$  1500～2500 付近に有意のピーク（イオン）が見られ、いずれもポリリジン骨格（SAPL の部分構造）を有す連鎖構造を持ち、また無水コハク酸処理によるカルボキシル基導入数が 1 ヶ所ずつ異なるシリーズの集まりであると推定された。

尚、MS の結果と GPC から予測される分子量（分布）に大きな乖離が見られたが、原因として MS 測定では①実際より分子量（分布）が低く見積もられている、②共存する糖鎖メインの化合物（中性物質）がイオン化されていない、と考えられた。

## 3. LYDEX (2.5/20) の生物学的安全性試験

本材の *in vitro* 血液凝固試験において部分トロンボプラスチン時間（PTT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長された。また、ウサギ腹腔内に本材ゲルを埋植して、継時的に採取した血液の PTT を測定した場合も延長作用が見られたが、以下の理由により臨床使用上、格段の問題はないと判断された。

- ① ウサギ腹腔内に埋植した試験での PTT 延長は投与 1 日目までをピークとして、一過性の現象で、その後正常値に回復した。
- ② PTT の延長で懸念される全身の出血傾向については、投与 1 日目も含め全期間に渡って認められなかった。
- ③ 同様の試験条件において、臨床検査で汎用される APTT あるいは生理的な条件下で評価

## 【公開版】

する活性化全血凝固時間（ACT）は最大臨床使用量の倍量でも延長作用は認められず、臨床条件下では止血時間に影響を与えないことが示唆された。

本材については、これまでラットやウサギを用いて様々な塗布埋植試験を実施しているが、肉眼的、病理組織学的に出血傾向が疑われる所見は見られなかった。

さらに、全身の安全性検索では、動物の一般状態、体重変化、血液一般検査データ、血液凝固検査データ、血液生化学的検査データのいずれにおいても、群間で差は認められず、検体、既承認品ともに本試験条件下では全身毒性の兆候を示さなかった。

#### 4. 易消失性 $^{14}\text{C}$ -LYDEX をラットに単回腹腔内投与したときの吸収、分布及び排泄

$^{14}\text{C}$ -LYDEX（AD 及び  $^{14}\text{C}$ -SAPL の混合剤）の吸収、分布及び排泄を評価するため、 $^{14}\text{C}$ -LYDEX を 30 mg/body で絶食の雄性ラットに単回腹腔内投与したときの血漿及び排泄物中の放射能を測定した。また、全身 ARLG により放射能の組織内分布を評価した。

血漿中放射能濃度ではおよそ8時間～24 時間に最大  $45\ \mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、その後半減期 136 時間で消失していった。また、排泄は主に尿および呼気より排泄されることから、本材は吸収された後、体内にて低分子化され、さらに炭酸ガスにまで分解されることが分かった。分布される臓器は肝臓、脾臓、腎臓等の代謝、排泄器官に加え、筋肉内にも広く分布したことから、分解生成したリジンあるいはその代謝物が生体内利用されていることが示唆された。

### 最終章 全体総括

本事業は、医療用癒着防止材にかかわる新技術の実現に向けて解決すべき研究課題に対処するため、医療用癒着防止材としての最適な高分子素材とその性能を高く発揮する専用スプレーデバイスを開発し、外科手術及び内視鏡手術の高機能化に資する医療用癒着防止材を創製するものである。

本事業では、内視鏡手術における特異的な環境下において、吸水性の高い処方を患部に簡便にデリバリーするための専用スプレーデバイスにかかる課題を解決し、また、既製品と同等以上の癒着防止性能に加え、処方の安全性についても確認ができたことにより、最終処方の決定が進み、非臨床試験フェーズと位置付けた本技術開発は最終年度をもって結実した。

一方で、ゲル分解消失機序に関しては、これまでの取組でゲル溶液中での分解挙動の解明が進み、分解機序についても幾つかの推定が成されてきたが、目標としていた解明までには至らなかった。

今後は、継続してゲル分解消失機序解明の検討を進めるとともに、臨床試験（治験）において処方の癒着防止材としての有効性と安全性を確実に評価し、外科手術及び内視鏡手術の高機能化に資する医療用癒着防止材として上市を目指す。

なお、事業化展開に関しては、国内外の医療機器メーカーないし医薬品メーカーとアライアンスを組み、治験から製品の上市を目指す方針である。そのため、平成 30 年度に本事業で開発した癒着防止材をアライアンス候補先となる医療機器メーカーないし医薬品メーカーへ評価用サンプルとして LYDEX を提供し、できるだけ早い時期に製品開発から事業を創造するイノベティブなパートナーを選定する予定である。