

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 任意のタイミングで強化可能な封止能を有する止血ペーストの開発
(英語) Development of a hemostatic paste with a sealing ability reinforceable
at a desired timing

研究開発実施期間: 令和2年8月18日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 酒井 崇匡
(英語) Takamasa Sakai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻・教授
(英語) Professor, Department of Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo

II 研究開発の概要

外科手術では出血の制御が極めて重要である。軽度な出血であれば、血液凝固反応によって自然に止血されるものの、太い静脈や動脈からの出血に対しては止血材を併用した圧迫止血が必要である。しかし、既存の止血材には、止血に長い時間を要する、もしくは、ヒト血液成分由来の感染症伝播が否定できないといった課題が残されており、医師・患者双方に負担となっている。本研究開発では、完全合成材料からなり血液に応答して固化するポリエチレングリコール (PEG) ハイドロゲルを基盤技術とした、任意のタイミングで瞬時に止血可能な新規止血材の設計を行った。種々の設計パラメータが止血性能・安全性に与える影響を動物試験によって評価し、さらに、製品化を見据えた試作品製作段階への要求仕様を明確化した。

本研究開発は、①動物実験用処方確立、②動物における性能評価および使用法の確立、③総合評価の順に進めた。①動物実験用処方確立においては、送液ポンプと人工血管を用いたりん酸緩衝液の循環系を組み、人工血管部に針穴を設けることで液体の噴出を促す *in vitro* 評価系を構築した (図1)。続いて、PEGのみからなる多孔質スポンジに、中性の血液に接触すると瞬時に固化するPEG液 (TetraStat) を含ませた複合体 (TetraStatパッチ) を調製した (図2)。

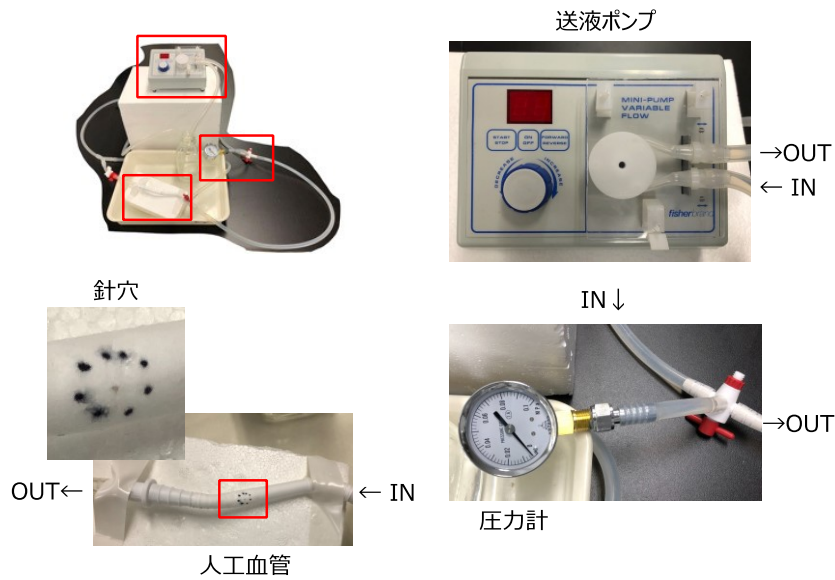


図 1. in vitro 評価系として構築した液体の循環回路。

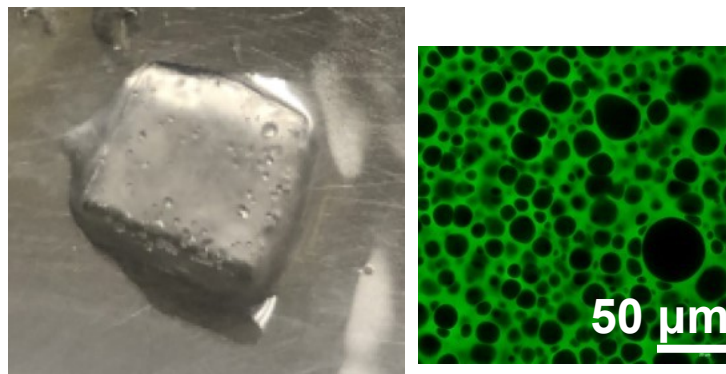


図 2. TetraStat パッチの外観（左）とその微細構造（右）。

先の in vitro 評価系を用いて、TetraStat の PEG 濃度を変化させながら封止能を検討したところ（図 3）、ある一定以上の濃度で安定した封止性能が発揮されることがわかった。この形態を動物実験用処方の基本構成とした。

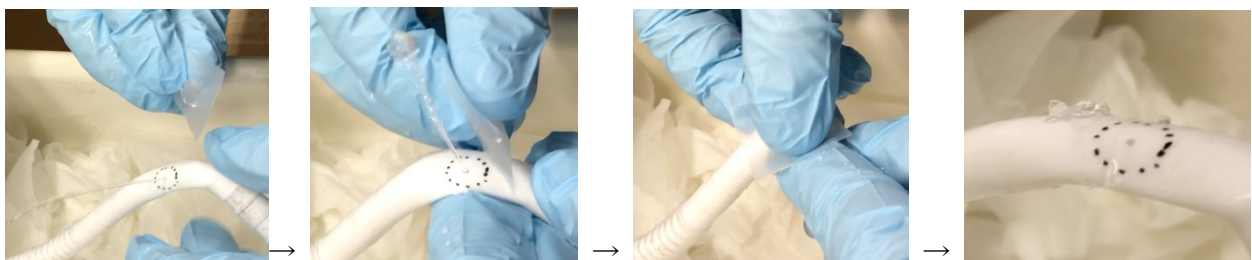


図 3. TetraStat パッチを in vitro 評価系の穿刺点に適用している様子。

②動物における性能評価および使用法の確立では、ラットの血管を注射針で穿刺することで出血を促すモデルを構築した。確立した出血モデルにおいて、TetraStat の PEG 濃度を関数にした止血性能評価試験を実施した。具体的には、右腎静脈分岐部直上の下大静脈を 18G もしくは 20G 注射針で穿刺した後、直ちに TetraStat を含浸させたパッチを出血点に適用し、1 分間圧迫した（図 4）。各 TetraStat 適用後、1 分後に慎重にパッチを摘除した。このときの出血の様子を目視にて評価した。同様のプロトコールで、既製品の酸化セルロース「SURGICEL

Original Absorbable Hemostat (Johnson & Johnson 社) およびトロンビン/フィブリノゲン「TACHOSIL Fibrin Sealant Patch (Baxter 社)」も試験した。今回試験した範囲において、既製品では穿刺針の外径依存的な効果のばらつきが認められた。これに対し、TetraStat においては、PEG 濃度がある一定以上のとき、出血点の径によらない安定な止血効果が確認された。

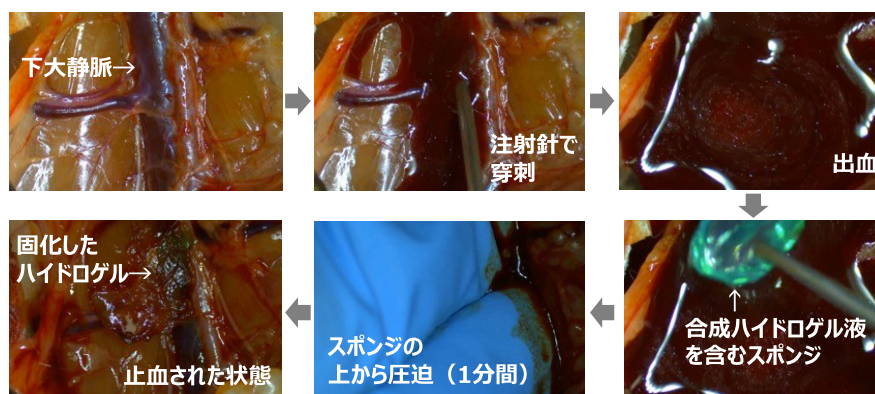


図 4. TetraStat パッチをラットの下大静脈へ適用した例。

先の性能評価に用いたものと同じ動物モデルにおいて、TetraStat および既製品の止血材 2 種 (SURGICEL[®]、TACHOSIL[®]) による止血を行った後、1 週間後に開腹し、組織切片を作製した。全ての群で炎症反応は観察されたものの、その程度は TetraStat で最も低かった。また、ある一定以下の PEG 濃度の TetraStat においては癒着も認められなかった。これらの結果から、ある一定の PEG 濃度範囲の TetraStat は、既製品に対して相対的に安全である可能性が高いと結論した。

③総合評価では、各種実験データを踏まえ、製品化を見据えた試作品製作段階への要求仕様を検討した。PEG 濃度としては、安定した止血性能を示し、かつ、顕著な有害事象が認められないある一定の範囲が有用であり、圧迫時間としては1分が必要であると結論した。上記の流れで本研究開発の所期の目標は達成されたと考えている。

Bleeding control is critical in surgery. Although minor bleeding can be stopped spontaneously by the blood coagulation reaction, bleeding from large veins or arteries requires compression hemostasis with a hemostatic agent. However, existing hemostatic agents require a long time for hemostasis, and/or there is an undeniable risk of transmission of infectious diseases derived from human blood components, which imposes a burden on both physicians and patients. In this study, we designed a new hemostatic agent based on a polyethylene glycol (PEG) hydrogel, which is a fully synthetic material that solidifies in response to blood, that can instantly stop bleeding. The effects of various design parameters on hemostatic performance and safety were evaluated through animal studies, and the required specifications for the prototype manufacturing stage were clarified with a view to commercialization.

This research and development was conducted in the following steps: (1) establishment of formulations for animal experiments, (2) performance evaluation and establishment of methods of use in animals, and (3) comprehensive evaluation.

(1) In establishing the formulation for animal experiments, we assembled a circulatory system for phosphate buffer solution using a liquid pump and artificial blood vessels, and then created a needle hole in the artificial blood vessel part of the system to allow the liquid to flow out from the hole. Next, a TetraStat patch was prepared by soaking a porous sponge composed only of PEG in a PEG solution (TetraStat), which instantly solidifies when it contacts neutral blood. Using the in vitro evaluation system, we investigated the sealing performance of TetraStat while changing the PEG concentration, and found that stable sealing performance was achieved at concentrations above a certain level. This formulation was used as the basic formulation for animal experiments.

(2) In the performance evaluation of TetraStat in animals and the establishment of its method of use, we established a bleeding model in which rats were induced to bleed by puncturing blood vessels with a needle. In the established bleeding model, we conducted hemostatic performance evaluation tests using TetraStat as a function of PEG concentration. Specifically, after puncturing the inferior vena cava just above the right renal vein bifurcation with an 18G or 20G needle, a patch soaked with TetraStat was immediately applied to the bleeding point and compressed for 1 minute. One minute after each TetraStat application, the patch was carefully removed. The bleeding was visually evaluated. The same protocol was used to test oxidized cellulose, SURGICEL Original Absorbable Hemostat (Johnson & Johnson), and thrombin/fibrinogen, TACHOSIL Fibrin Sealant Patch (Baxter). In the range tested in this study, the off-the-shelf product showed a variation in performance that depended on the outer diameter of the puncture needle. In contrast, TetraStat showed a stable hemostatic performance independent of the diameter of the bleeding point when the PEG concentration was above a certain level. In the same animal model used for the previous performance evaluation, the abdomen was opened and tissue sections were prepared one week after hemostasis with TetraStat and the two off-the-shelf hemostatic agents (SURGICEL® and TACHOSIL®). Inflammatory reactions were observed in all groups, but the degree of inflammation was lowest in the TetraStat group. No adhesions were observed in the TetraStat group with PEG concentrations below a certain level. From these results, we concluded that TetraStat with a certain range of PEG concentration is likely to be relatively safer than existing products.

(3) In the comprehensive evaluation, based on the various experimental data, we discussed the required specifications for the prototype manufacturing stage with a view to commercialization, and concluded that a certain range of PEG concentration that shows stable hemostatic performance and no significant adverse events is useful, and that a compression time of 1 minute is necessary. We believe that the above steps have achieved the intended goals of this study.

III 事後評価総合所見

本提案の実現に必要な要素技術は既に確立済みであったが、今回 in vitro 評価系や動物を用いた出血モデルを用いて種々の設計パラメータが止血性能・安全性に与える影響を評価し、製品化を見据えた試作品製作段階への要求仕様を明確化することができた。提案された止血ペーストは、任意のタイミングで噴霧を実施すればよいため、時間的に余裕を持って止血処置を進められることは画期的である。さらに抗血栓剤を服用中の患者であっても、原理的には止血効果に障害が起きないことは優れていると評価された。

一方で、競合製品と比較する場合に、優越性を客観的指標として数値化できるかという指摘もあった。実用化・事業化に関しては、セットアップ企業であるジェリクル社と早期製品化に期待する。