

日本医療研究開発機構 若手研究者によるスタートアップ課題解決支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 感染を有する足部創傷に対する新規治療法の探索
(プログラム名) (英語) Study of developing a new treatment device for infected foot wounds

実施期間: 令和 5 年 7 月 24 日 ~ 令和 6 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 三宅 啓介
(英語) Keisuke Miyake

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 大阪大学医学部附属病院・卒後教育開発センター・助教
(英語) Osaka University Hospital, Assistant professor

II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

<研究開発の背景>

糖尿病性足潰瘍(DFU)は世界的に増加しており、年次発症数は2000万件に及ぶ。DFUは足部変形を伴うことが多く、変形に伴い圧力が過度に集中することで、受傷し易く難治性であるという特徴を有する。また、DFUは感染合併率が40~50%と高い。感染悪化は下肢大切断の最大のリスクであるが、DFUは感染し易いことに加えて、難治のために感染へのバリアである皮膚を長期間欠損することで、感染悪化リスクが極めて高い。結果的に感染合併例の20%が下肢大切断に至り、感染DFUは大切断の最大の原因となっている。下肢切断は患者の社会生産性・生命予後の低下に繋がるため、切断回避を可能とする治療法の開発は急務である。理論的には、感染治療および創傷治癒の早期達成によりDFUの大切断の問題は解決可能であるが、現状有効な治療法は存在せず、世界では30秒に1本の下肢が失われている。本研究では現状有効な治療法の無い感染DFUに対して有効な治療デバイスの開発を目的として開発を行ってきた。

現行の難治性創傷の標準的治療法に陰圧閉鎖療法(NPWT)があり、NPWTは創部にスポンジを密閉し持続的陰圧を付加する機構で、陰圧が創傷治癒促進効果を有する。一方で、創部にスポンジを詰め込んだ密閉空間が細菌繁殖を促すため感染悪化リスクが20-30%と高く、感染創傷・感染リスクの高い創傷へは適応できない。感染リスクのある傷への適応拡大のために、スポンジ内に洗浄液を満たす機能を追加した灌流機能つきNPWT(NPWT-id)が開発されたが、感染リスクは低減出来なかった。最近になり感染リスクを低減できない原因は、バイオフィームと呼ばれる細菌の形成する治療抵抗性のバリアであることが明らかとなった。バイオフィームへは多くの抗生剤・殺菌剤が無効であり、バイオフィームに有効な殺菌剤は強力で生体傷害性が強いために創傷へは使用できず、感染創傷に対する有効な治療法はない。

本研究で開発するデバイスは新しい創傷治療機構および有効性および殺菌性の高い革新的殺菌機構から構成され、感染DFUの治療を可能とする。以下の機能により感染DFUの治療を可能とする。

- A. 創傷修復過程の促進
- B. 創傷治癒阻害因子の排除
- C. 感染・バイオフィーム治療

これらの機能を有することで、創傷治癒に最適な環境を提供するとともに、感染の悪化リスクの低減・治療を可能とすることにより、我々のデバイスは感染DFUのみならず、足部創傷全般において既存品に比べて競合優位性を有する。

<研究開発の目標>

本研究期間においては、研究開発に関しては、本デバイスの構成要素である新規創傷治療機構と、革新的殺菌機構のプロトタイプを検証・改良を行い、最終仕様に近づけることを目標とした。また、本デバイスを構成する治療機構のそれぞれのプロトタイプを用いた有効性試験を実施し、有効性を確認することを目標とした。事業開発としては、先行技術調査を行い、知的財産戦略を構築するとともに、事業計画書を作成することで起業の準備を整えることを目標とした。

<研究開発の内容>

本研究期間においては、我々はそれまでに作成してきたプロトタイプを用いた有効性の検証実験を *in vitro* ならびに *in vivo* で実施した。*In vitro* についてはバイオフィーム形成菌に対する本デバイスの有効性を検証した。*In vivo* に関しては、動物実験によって本デバイスの生体の非感染創傷に対する有効性ならびに感染創傷に対する有効性を確認した。非感染創傷に対しては、既存の陰圧閉鎖療法と本デバイスの治療の有効性の同等性を確認し、皮膚に対する安全性も合わせて検証し、本デバイスの新しい創傷治療機構が従来のNPWTに対して同等であることを検証した。加えて、ラットの感染創傷モデルを用いて、殺菌機構が生体の感染創傷モデルに対して、有効であり、かつ安全であることを検証した。具体的には、創傷あたり、1×

10⁹CFU の菌量を感染させた感染創傷に対して、本デバイスを適応し、1週間後の細菌量を計測する。細菌に対する有効性としては、1×10⁵CFU(創傷治癒を妨げることで知られる量)以下への低減効果を確認することを目標とする。最低限この有効性を確保するための殺菌性機構の設定を確認し、実際のデバイスでの濃度設定決定の目安とし、実験を行った。この過程を通じて、それぞれの機構の仕様の調整を行うことが可能となり、最終製品の仕様を固める上で重要な研究をすすめることができた。

本研究のもう一つの目的は、スタートアップを起業し、本プロジェクトを事業として成り立たせるための蓋然性を整えることであった。具体的には、チーム体制と役割、ターゲット市場と問題解決、売上計画、技術開発状況(医療機器コンセプト・技術開発課題・競争優位性等)資本政策、EXIT 戦略等について、具体的かつ実効的な計画を立てることを目的とした。これらの事業計画の作成に関しては、主として、ベンチャーキャピタル(VC)の専門家からのサポートを受けた。VCからは、各フェーズごとに必要となる資金を、人員採用計画および量産デバイスの作成、金型の作成にかかる費用、動物実験による非臨床安全性試験の実施に伴う費用、臨床試験実施に伴う費用、さらには、米国展開に際してどの程度の資金が必要となりうるかの試算を含めて考える必要性を教わった。それらの資金および上市後にどの程度の売上が見込まれるか、どのようにマーケティングをしていくか、さらにその過程でどの程度の運転資金が必要となるかも含めて検討を実施した。結果的に、プレシード期から、シリーズA、シリーズB、そして米国での上市の準備のために実施する、シリーズCでそれぞれいくらの調達が必要で、その資金獲得のためにどの程度の株式を放出するか、M&Aに伴うexit時にどの程度の金額が創業メンバーに配分されうるかまで詳細に検討した。これらの売上から想定されるexit価格の計算は非常に重要で、その将来期待できるリターンから逆算することで、研究開発資金にいくらまでかけることが出来るかを明らかにすることができた。

加えて、実際の医療機器にしていく過程で必要となるプロセスを明確化し、現時点では足りない要素を明らかとすることに成功した。本研究では、医療機器の実用化のための事業化に焦点を当てた研究であり、本研究を通じて、本デバイスがどの程度まで普及しうるか(市場規模)そして、競合優位性が何であるか、そして知的財産の確保による競合他社に対する参入障壁をいかにして確保しておくかについて学習を行った。開発から承認・上市に向けてどのようなプロセスが必要となるかを明らかとし、開発スケジュールを明確化するとともに、事業として成り立たせるために必要となる資金を具体的に計算し資本政策を策定した。これらの過程においては、保険、知的財産、規制、ベンチャーキャピタル(VC)の人員といった専門家と協議を重ねることで、より具体的な事業計画書の作成が可能となった。

また、本デバイスを事業化していく上では、知的財産戦略が不可欠である。そのため、本事業期間においては、既存の先行技術調査を実施し、起業に向けた知財戦略を構築することも目標の一つであった。知的財産戦略部分において、主な焦点となったのは、本デバイスの基礎特許の一つのPCT出願実施時に指摘された、既存品に比べる進歩性・特許性に関する部分であった。そのため、本事業機関においては、PCT出願後に指摘された先行品の特許の情報を確認し、そこから、本デバイスでの革新性・特許性について弁理士と協議を行った。その内容を踏まえて、我々のデバイスの有する革新性・特許性を洗い直し、日本における優先特許権の行使・申請を実施するに至った。今後は、その日本の優先特許権に対する反応を確認して、海外特許出願に対する戦略を立案する方針としている。また、デバイスの付属部品に相当する部分においては、今後も開発を進めていくことになるが、その部分の競合企業の特許状態を確認した。他企業の特許に関しては、主として自社の製品と全く同じものを作られないようにするための特許であり、我々がデバイスの付属パーツを作っていく上では障壁とならないことを確認するに至った。

本事業を通して、成果は着実に得ることができ、デバイスの開発は着実に進んだと言える。本研究の成果は、現状有効な治療法のない感染を有する糖尿病性足潰瘍の患者の下肢大切断率の低減に繋がりをうる他、現代の医療全体で問題となっている創傷部の感染の問題を解決しうるために意義深い研究であると考えている。

Background of Research and Development

Diabetic foot ulcers (DFUs) are on the rise globally, with an estimated 20 million cases annually. DFUs often lead to foot deformities, causing concentrated pressure and increased susceptibility to injury and chronic wounds. The infection rate in DFUs is high, between 40-50%, with infection being a major risk for lower limb amputations. About 20% of infected DFUs result in major amputations, highlighting the urgent need for effective treatments to prevent such outcomes. Although early treatment of infections and wounds theoretically could reduce amputations, no effective treatments currently exist, leading to the loss of a limb every 30 seconds worldwide. This research aims to develop a device for treating infected DFUs, a condition for which no effective treatments are available.

Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) is a standard treatment for refractory wounds, promoting healing through continuous negative pressure that improves blood perfusion, wound contraction, and reduces edema. However, NPWT has significant weaknesses, especially in treating DFUs. The sealed environment can promote bacterial growth, increasing infection risk by 20-30%, making NPWT unsuitable for infected wounds. An enhanced version, NPWT-id, which infuses cleaning fluid into the sponge, failed to reduce infection risk due to biofilm formation, a bacterial barrier resistant to most antibiotics and antiseptics.

The device developed in this research combines a new wound treatment mechanism and an innovative antiseptic mechanism to treat infected DFUs effectively. The device promotes wound healing, eliminates obstacles to healing, and treats infections and biofilms. These features create an optimal environment for wound healing, reduce infection risks, and offer a competitive advantage over existing products for treating foot wounds.

Research and development goals

The research aimed to refine the prototypes of the new wound treatment and antiseptic mechanisms, verifying their effectiveness and safety. The project also focused on preparing for startup business development, including intellectual property strategies and creating a business plan.

Research and development content

The efficacy of the prototypes was tested both in vitro and in vivo. In vitro tests confirmed the device's effectiveness against biofilm-forming bacteria, while in vivo tests in animal models demonstrated the device's safety and effectiveness on non-infected and infected wounds. The research also included developing a detailed business plan with support from venture capital experts, addressing team structure, market strategies, and funding requirements. Intellectual property strategies were developed to protect the device's innovations, ensuring competitive advantage and paving the way for commercialization.

This project significantly advanced the development of a device that could reduce the major amputation rate in patients with infected DFUs, addressing a critical healthcare issue by effectively managing wound infections.