

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 基本スキーム (ACT-M)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名：機能性タンパク質シルクエラスチンを用いた新規医療材料の開発および臨床研究  
(Clinical exploration of innovative functional proteins, "Silk Elastin")

研究開発実施期間：2016年10月1日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：前田 浩平  
(Kohei Maeda)

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
三洋化成工業株式会社 取締役兼常務執行役員  
(Director & Senior Managing Executive Officer Sanyo chemical Industries, LTD)

## II 研究開発の概要

三洋化成工業ならびに京都大学は、新規創傷治癒材として創傷面の滲出液を吸収・溶解後にゲル化する機能性タンパク質シルクエラスチンをベースとしたシルクエラスチンスポンジ (P47K-WAS) を開発した。シルクエラスチンは遺伝子組み換え技術により作製された大腸菌産生人工タンパク質であり、シルクフィブロイン由来配列 (GAGAGS) とエラスチン由来配列 (GVGVP) との繰り返しで構成される。シルクエラスチン水溶液は常温では水溶液のままであるが、加温することで、シルクエラスチンが自己会合しゲル化する。本特性を利用してシルクエラスチンを用いた新規創傷治癒材の研究開発を行ってきた。

本 ACT-M 事業において、シルクエラスチンの難治性潰瘍に対する安全性を臨床評価すべく、医師主導治験を施行し、副次項目として創傷治癒に対する有効性の評価や臨床でのユーザビリティの課題抽出を行った。そのため、医師主導治験実施に必要な非臨床データの取得や生産体制の構築、治験プロトコルの作成等を期間内に実施した。臨床現場で必要とされる褥瘡・難治性潰瘍を含む慢性創傷に対する新規の創傷治療促進材料として本基材の製品化を目指した。今回の医師主導治験データは、新規物質であるシルクエラスチンの安全性を確認すると共に、研究期間終了後に予定している企業治験に進めるための判断材料として位置付けた。

本研究の主目的であった医師主導治験実施について、当初計画より若干開始が遅延したが、概ね計画通りに遂行することが出来た。また、医師主導治験の結果について、安全性は重篤な有害事象はなく、不具合もなかったため、ヒトに対して安全に使用することができる。今回の使用方法では、症例によっては局所感染兆候が出現する場合があることが確認出来た。有効性について、創傷治癒の根幹である肉芽組織形成は、いずれの症例（難治性皮膚潰瘍）においても、肉芽組織形成が認められたことから、非臨床試験で得ていた肉芽組織形成促進作用について、臨床試験でも実証できたと考える。また、菌増殖抑制に関しては、6例中2例は軽度の局所感染があった。慎重な評価が必要ではあるが、通常、難治性潰瘍に対して2週間密閉すると感染が起こるので、菌増殖に

対して、ある程度の抑制効果があると判断した。一方、臨床使用における課題抽出に関しては、滲出液に対する対応等で課題が得られた。この課題に対しては、使用方法や材型の変更等を施して、次相治験である企業治験に備えていく。

医師主導治験実施に付随する非臨床データの取得や生産体制の構築等についても、計画通り遂行出来た。具体的には、シルクエラスチンの生物学的安全性試験や治験機器概要書の作成、滅菌方法の選定、作用機序解明等を実施した。生物学的安全性試験はガイドラインならびにシルクエラスチンの特長を加味して、試験項目を設定した。実施結果はどの試験においても陰性であったことから、臨床使用における生物学的安全性は担保できると判断した。滅菌方法の選定においては、シルクエラスチンがタンパク質であることを鑑みて、いくつかの滅菌方法を検討し、滅菌によるシルクエラスチン変性率を低減させた手法を開発した。治験機器作製のための生産体制構築について、バイオ医薬品等で生産体制を構築した経験のある有識者を活用し、スケジュール通り、体制構築と治験機器作製を完遂できた。作用機序解明については、物理的側面と生物的側面に切り分けた上で、シルクエラスチンが持つ特長から仮説を立案し、検証を進めてきた。その結果、シルクエラスチンが有する肉芽組織形成促進効果に対する作用をいくつか見出した。事業化構想の立案は、適応範囲の選定、対象マーケット調査、保険収載（国内）の考え方等について、外部コンサルタントの起用や事業化支援サービスの活用を通じて実施した。

どの研究開発項目においても達成できた要因としては、どの項目においても外部コンサルや有識者等を積極的に活用して、様々な専門家の意見を積極的に取り入れたことが主因と考える。例えば、生物学的安全性試験では委託機関の安全性コンサルを活用したり、治験用試験物の生産体制構築では、バイオ医薬品等で生産体制を構築した経験のある有識者を活用したり、外部知の活用を積極的に実施した。一方、産学で連携して作り上げていく研究開発項目については、地の利を生かして、積極的に **Face to Face** でのディスカッションを実施してタイムリーな情報共有とアクション設定が可能であった。資金面では、資金が研究開発の律速となった場合でも、AMED に対する相談や AMED の迅速な対応により、資金不足による遅延がなかった点も要因に挙げられる。総合すると、自社の技術や知識等に囚われずに積極的なオープンマインド、オープンイノベーションが、良好な結果に繋がったと考えている。

感染リスクの高い皮膚潰瘍に対して、従来の材料では、感染を助長する危険性があり、場合によっては治癒遅延をもたらす。一方、本品は医師主導治験等の結果から、感染リスクの高い皮膚潰瘍に対しても、感染を助長することなく、治癒機転をもたらす。上述の違いから、本来、感染リスクの少ない急性創傷だけではなく、比較的感染リスクが高く、かつ治癒が難しい慢性創傷に対しても、本品は有効に使用できる点を訴求できる。

本治験機器の臨床的意義は、従来の治療では治癒しない難治性潰瘍に対する新規の治療材料となり得ることと考えられる。またシルクエラスチンは、複雑な形状の創傷部に対しても高い密着性があり、創傷治療用ゲル製剤の効果を持ちながら毎日の処置を必要とせず、医療従事者の労力軽減および患者の処置時のストレス軽減に結びつくと考えている。

本事業で得たデータ（生物学的安全性試験データや医師主導治験データ等）ならびに事業化シナリオを基に、事業シナリオの検証や製品形態の確定等を実施する。その結果を踏まえて、2020 年中に企業治験を開始して、2021 年度中の承認申請を目論む。

(英文)

Sanyo Chemical and Kyoto University have developed silk-elastin sponge (P47K-WAS), a functional protein based on silk-elastin, which absorbs and dissolves exudate on the wound surface as a new wound healing material and gels it after dissolving. Silk-elastin is an E. coli-produced artificial protein produced by DNA recombination technology, and consists of repeats of silk fibroin-derived sequence (GAGAGS) and elastin-derived sequence (GVGVP). Silk-elastin aqueous solution remains in aqueous solution at ordinary temperature, but it self-assembling and gels by warming. Using this

property, research and development of new wound healing material using silk-elastin have been carried out.

In this ACT-M project, in order to clinically evaluate the safety of silk-elastin for intractable ulcers, a physician-initiated clinical trial was conducted to evaluate the efficacy of silk-elastin for wound healing and to extract problems of clinical usability as a secondary endpoint. Therefore, non-clinical data required for the implementation of the investigator-initiated clinical trial, the establishment of a production system, and the development of a clinical trial protocol were conducted within the period. It aimed at commercialization of this substrate as a new wound therapy promotion material for chronic wounds including decubitus ulcer and intractable ulcer required in the clinical field. This investigator -initiated clinical trial data was positioned as a judgment material to confirm the safety of silk-elastin, a new substance, and to proceed with company clinical trials scheduled after the completion of the study period.

The initiation of the investigator-initiated clinical trial, which was the primary objective of this study, was slightly delayed from the original plan, but was generally able to be carried out in accordance with the plan. The results of the investigator-initiated clinical trials can be used safely in humans, since there were no serious adverse events or deficiencies in safety. In this usage, it was confirmed that the local infection sign might appear in some cases. Regarding the efficacy, granulation tissue formation, which is the root of wound healing, was observed in all cases (intractable skin ulcer). Therefore, the granulation tissue formation promoting effect obtained in the non-clinical studies could be demonstrated in the clinical studies. Regarding the suppression of bacterial growth, 2 of 6 patients had mild local infection. Although careful evaluation is required, it was judged to have some inhibitory effect on bacterial growth, because infection usually occurs after 2 weeks of occlusion for intractable ulcers. In the meantime, on problem extraction in the clinical use, the problem was obtained in measures for exudate. In response to this issue, changes in usage and material type will be made to prepare for company clinical trials, which are clinical trials in succession.

Acquisition of non-clinical data and establishment of a production system that accompanied the implementation of the investigator -initiated clinical trial could also be performed as planned. Concretely, the following were carried out: Biological safety test of silk-elastin, preparation of investigator's outline, selection of sterilization method, elucidation of mechanism of action, etc. In the biological safety test, test items were set in consideration of the guidelines and the features of silk-elastin. Since the results were negative in all studies, it was judged that the biological safety in clinical use could be assured. In the selection of the sterilization method, considering that silk-elastin is a protein, several sterilization methods were examined, and a method to reduce the rate of silk-elastin denaturation by sterilization was developed. With regard to the establishment of the production system for the manufacture of the investigational device, the establishment of the system and the manufacture of the investigational device could be completed as scheduled, using experts with experience who have established the production system for biopharmaceuticals, etc. On the action mechanism elucidation, the hypothesis was formulated from the features of silk-elastin, after it was divided into physical side and biological side, and the verification has been advanced. As a result, several effects on the granulation tissue formation promoting effect of silk elastin were found. The plan of the commercialization plan was carried out on selection of the adaptation

range, object market investigation, approach of the insurance listing (domestic), etc. through the utilization of external consultant and utilization of the commercialization support service.

The main factor that could be achieved in all R&D items is considered to be the positive use of external consultants and experts in all items, and the positive adoption of opinions from various experts. For example, in biological safety tests, the safety consultation of the consigning organization was used, and in the construction of the production system for test products for clinical trials, experts with experience in developing the production system for biopharmaceuticals, etc. were used, and the utilization of external knowledge was actively implemented. In the meantime, on the R&D item which is made in cooperation between industry and academia, by utilizing the advantage of the place, the discussion in the Face to Face was positively carried out, and timely information sharing and action setting were possible. In terms of funding, even if funding is a rate-limiting factor in R&D, there was no delay due to lack of funding due to consultations with the AMED and prompt response of the AMED. Taken together, we believe that active open mind and innovation led to favorable outcomes, independent of our technologies and knowledge.

For skin ulcers at high risk of infection, conventional materials may increase the risk of infection and may delay healing. On the other hand, based on the results of investigator-initiated clinical trials and other studies, product also provides a healing mechanism for skin ulcers with higher risks of infection, without promoting infection. These differences highlight that product can be used effectively not only for acute wounds with a low risk of infection, but also for chronic wounds with a relatively high risk of infection and difficult to heal.

The clinical significance of this investigational device is considered to be a new therapeutic material for intractable ulcer which is not cured by conventional treatment. Silk-elastin is highly adherent to complex-shaped wounds, does not require daily treatment while having the effect of a gel preparation for wound treatment, and is considered to reduce the labor of medical personnel and stress during treatment of patients.

On the basis of the data obtained from this project (biological safety test data, physician-initiated clinical trial data, etc.) and the commercialization scenario, the project scenario will be verified and the product form will be determined, etc. Based on the results, a company clinical trial was started in 2020, and an application for approval in 2021 will be planned.

### III 事後評価総合所見

良好な産学連携のもとで、本材の難治性潰瘍に対する安全性評価の探索を主眼とする医師主導治験が実施されたこと、計画に基づいた非臨床データ取得や生産体制構築も推進されたこと、また、知財も確保されていることが高く評価されました。

一方で、治験結果において顕在化した肉芽形成や臨床使用上の課題の原因究明と対策を講じておく必要があります。また、難治例に対する効果も明確にする必要があると考えます。

今後は、市場規模の観点から、将来的に国外へグローバル展開することも考慮しつつ、企業主導治験に臨むことを期待します。