

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



## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 革新的設計による次世代癒着防止材の開発  
(英 語) Development of a next generation anti-adhesion material based on  
innovative design

研究開発実施期間: 2017 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 長谷川 潔  
(英 語) Kiyoshi Hasegawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授  
(英 語) Professor, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Artificial Organ and  
Transplantation Surgery, The University of Tokyo Hospital

## II 研究開発の概要

研究開発の目的:

「術後癒着」は、外科手術後に本来接着していない組織同士が、新たに膜状組織を形成して接着する現象である。しかし、既存の癒着防止材では、効果も操作性も十分な満足は得られていないと考えられていた。

そこで ACT-M で開発するシーズ技術としてアルギン酸を用いた独自の製造設計の癒着防止材を創出し、オリジナルな性能の評価方法で評価した。本研究期間においては、①癒着防止材の改良と効果検証、②製品の安定製造、③非臨床試験による性能評価、および④探索的臨床治験の準備を完了することを目標とした。ACT-M 終了後も開発を継続し、最終的には医療機器の製造販売承認の取得を行う。

研究開発の意義:

肝臓がん手術では、2 次手術適用可能症例が拡大しているが、再手術時には特に術中出血量の低減、手術時間の短縮、術後合併症リスクの低減が不可欠である。肝臓がん（肝細胞癌）では肝機能・腫瘍条件が許す限り、外科的切除が有効である。イメージング技術やシミュレーション技術の進歩もあって、再発例や高度

進行例に対しても積極的に再切除を行って長期生存を目指し、複数回手術することが可能で、初回、手術後の生存率も大幅に向上している。一方で、再発例も含めて再切除を行う場合、初回手術時の癒着の問題が依然として避けられない。癒着を剥離することは、術者にも負担が大きく、患者にもリスクとなっている。従って、肝切除時において癒着防止効果に優れた新しい癒着防止材は、肝臓外科医にとって安全・安心に複数回手術を進める上で大きな助けになる。このように、開発品は2次手術の安全化・適用拡大を妨げる腹膜癒着を解決することが意義と考えている。

研究開発の結果：

#### ①癒着防止材の改良と効果検証

シーズ技術の改良を行うため、小型・大型動物による癒着防止モデルの構築によって試作品の効果を評価と、実臨床時での使用方法を想定して腹腔鏡手術での操作性も検討した。また、これまで報告例の無かったウサギを用いた肝切除癒着モデルをオリジナルに構築し、開発品の効果や臨床使用時のフィブリン糊の同時使用の影響を検証した。

##### ブタ肝臓切除（LL 部分離断）ラパロモデルでの検討

ヒト臨床と同様の形でブタの腹腔鏡手術を行い、イントロデューサーを介して腹腔鏡下で貼付したところ、十分に操作可能であること、良好な視認性を有していることを確認した。

##### ウサギ肝切除モデルでの検証

癒着防止効果及び安全性の検証を行うため、ウサギによる肝切除癒着モデルを構築し、フィブリン糊の手術時における同時使用による影響、および開発品の性能評価と安全性を確認した。その結果、アルギン酸シート群は、フィブリン糊使用時でもコントロール（肝切除のみ）群、既存品群と比較して良好な癒着防止効果を示した。また、全例で観察期間生存しており、一般症状でも異常所見は認めなかった。

#### ②製品の安定製造

試作品は動物モデルで効果を確認しながら改良し、最適な設計を見出してプロトタイプを製造した。また、工業化に向けて製造工程を決定した。

#### ③非臨床試験による性能評価

非臨床試験開始前にはPMDA相談を行って試験設計の妥当性を確認し、非臨床試験での性能の評価試験（ラット肝切除モデル）を実施して、癒着防止効果を確認した。なお、ブタ二期的肝切除モデル（1期LL部分離断、2期ML部分離断の2回の肝切除を行う）による使用模擬試験は臨床での使用方法を模して行い、安全性上の問題が生じないかを確認した。また、合わせて手術時のハンドリングも評価し、今後、最終製品に応用する。

##### ラット肝切除癒着モデルでの評価

肝表面に貼付した群および離断面に貼付した群のいずれにおいてもコントロール群と比較して有意な癒着長さの減少が認められた。特に、離断面に貼付しない場合でも効果が認められたことから、離断面に貼付しない場合でも効果を示す、という開発目標を達成することができた。

##### ミニブタ二期的肝切除モデルでの検証

ミニブタ二期的肝切除モデルを構築し、対照（切除のみ）群とアルギン酸シート貼付群の全例において飼育期間中の生存を確認し、一般症状でも異常所見は認めなかった。使用模擬試験としては、貼付操作に大きな問題はなかった。

#### ④探索的臨床治験の準備

全体目標のうち、臨床試験の準備のみ未達成となった。その原因は、効果や安全性の評価などを繰り返して、シーズ技術の磨き上げに想定以上の時間を要したためである。本プログラム終了後には、引き続き臨床試験の準備を行っている。

#### Objective:

Post-operative adhesion is a phenomenon that fibrous tissue bonds organs that are typically separate. Although anti-adhesion materials have been used to prevent post-operative adhesion, their efficacy and handling were not sufficient. We developed a novel alginate anti-adhesion material based on our original design. Using this anti-adhesion material as seeds of technology for ACT-M, we have evaluated its function via our original method. During the project, we aimed to (1) improve the design of the anti-adhesion material and evaluate its efficacy, (2) establish the stable manufacturing process, (3) evaluate its efficacy via non-clinical trial, and (4) complete the preparation for exploratory clinical study. We will continue the development after the end of ACT-M to acquire marketing authorization as medical equipment.

#### Importance:

In the field of liver surgery, the number of second-stage surgery is increasing. For the repeated hepatectomy, it is important to reduce the amount of bleeding, the operation time, and the risk of post-operative complication. Although repeated hepatectomy is effective for hepatocellular carcinoma, post-operative adhesion has been an unavoidable issue. Adhesiolysis imposes burdens to surgeons, as well as risk for patients. Therefore, novel, effective anti-adhesion material can be a great help for liver surgeon to conduct repeated surgery safely. We consider that the developed product can contribute to solve the issue of post-operative adhesion that prevent the safety and expanded application of repeated hepatectomy.

#### Results:

##### (1) Improvement of the anti-adhesion material and evaluation of its efficacy

Small and large animal models for post-operative adhesion were developed and used for the evaluation of anti-adhesion property of the developed materials. In addition, the handling under laparoscopic surgery was evaluated using a porcine partial hepatectomy model. It was confirmed that the developed material can be applied through an introducer with good recognizability. Furthermore, novel rabbit partial hepatectomy model was developed, by which the efficacy of the developed material and its applicability with fibrin glue were evaluated. As a result, the developed materials showed higher anti-adhesion property compared with control and commercial products even when used with fibrin glue. All rabbits were alive during the experimental period and no abnormality was observed.

## (2) Establishment of stable manufacturing process

By improving the material design based on the results of animal experiments, the prototype material was developed. Manufacturing process was established for the stable production of the developed material.

## (3) Evaluation via non-clinical trial

Non-clinical trial was conducted to evaluate the anti-adhesion property of the developed material using a rat partial hepatectomy model. In prior to the trial, validity of the study design was confirmed by consulting to PMDA. Rats received the developed material on liver surface, as well as those on liver cut surface, showed shorter adhesion length than control group. These results confirmed the achievement of the development aim that showing anti-adhesion efficacy even when the material is applied on non-cut surface area. Furthermore, the material was applied to a novel porcine two-stage partial hepatectomy model to test the operability and safety under the similar environment with clinical practice. All pigs were alive during the experimental period, and no abnormality was observed. No problem was observed in the handling of the developed material during the surgery.

## (4) Preparation for exploratory clinical study

Among the all aims of the development, only this aim has not been accomplished during the period of ACT-M. This is because the establishment of the final product via repeating the evaluation of safety and efficacy took longer time than we had expected. After the end of ACT-M, we keep conducting the preparation for clinical trial.

# III 事後評価総合所見

当初の L4 処方の問題点を踏まえ、Ca 濃度を調整することで M6 処方を完成させ、実用化に向けての方向性を確立したことは評価できます。当初、予定された計画よりも遅れが生じ、一部未達項目が出ているものの、単なる先送りではなく対応策も明確で、プロジェクト管理もよくできていると評価されました。また、企業側も製品化に前向きであり、良好な産学連携体制のもと、今後の薬機法対応や実用化プロセス検討も企業を中心に進められることが期待できます。

一方で、競合品が多数ある状況下、より優れた性能発揮には、適切な使用法と癒着防止機構の更なる解明が必要と思われます。

今後予定されている臨床試験を含め、企業との連携により、着実に実用化に向けて前進することを期待するとともに、先行競合品との差別化、使い分けを明確にしていくことが期待されます。