

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 多能性体性幹細胞の体内集積具の開発と探索的医師主導治験
(英語) Study on development of in-vivo capture device of pluripotent somatic stem cells
for exploratory investigator-initiated clinical trial

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 中山泰秀
(英語) Yasuhide Nakayama

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) バイオチューブ株式会社・代表取締役 最高技術責任者
(英語) Biotube Co.,Ltd・President CTO

II 研究開発の概要

(1) 研究開発の背景

日本人の三大死因に共通する危険因子の一つである糖尿病の患者数は予備軍を含めて 2000 万人と膨大で、5 年で 1.4 倍に急増している。糖尿病性足潰瘍は、糖尿病患者に頻繁に見られる合併症であり、糖尿病患者の入院の 20%は足潰瘍が原因である。糖尿病性足潰瘍は世界規模であり、市場は 2020 年の 43 億ドルから 2028 年には 78 億ドルに達すると予測され、世界的に医療経済を逼迫している。一般に糖尿病性足潰瘍は難治性で治癒機転が働かず、国内で年間数万人が足切断されている。潰瘍が重症になるほど、創に対してより大きく足を切断して創を塞ぐ治療を選択する病院が多い。大きく切断すればそれだけ簡単に創を無くせるからである。しかし、創が無くなっても足を失ってしまえば、それは治癒とは言えない。足潰瘍を発症すると歩行が困難となり、生活の質を低下させるだけでなく、労働力が奪われるという社会的損失の問題も抱えている。さらに足切断となれば身体障害者となり、周囲の介護負担の増大、社会保障費の増大につながり、負の医療費が深刻化する。また、切断後の 5 年生存率は約 40～60%と低いため生命予後にも重大な悪影響を及ぼす。従って、確実に完治できる治療法が世界的に望まれている。

一方、再生医療等製品は約 20 種類が承認されているが、いずれの治療費も超高額に加えて、実施できる施設は特別な大学病院など極めて少数に限定される。残念ながら、保険医療でありながら広く国民が恩恵を受けることができない特殊医療となっている。再生医療をもっと身近に自然治癒の延長として考えられる程に、自分の細胞や組織を使った安全で有効な治療を負担なく市中病院でも気軽に受けられるようになれば理想と考える。しかし、細胞培養が必須である限りは自動化されても現行の再生医療技術では構造的に不可能に近い。

(2) 研究開発の目標・ねらい

本研究事業では、機器の開発から検証的治験へ繋げる橋渡しとしての位置付けで、1) PMDA 開発前相談の対面助言に基づいて、機器開発を完成させ、2) 機器製造体制を整備し、3) 非臨床試験を終え、4) PMDA 治験プロトコル相談を受け、探索的治験プロトコルを作成して治験届を提出し、5) 予定する探索的医師主導治験を成功させ、研究期間終了後に速やかに検証的治験に移行できるよう PMDA 治験プロトコル相談を終えて、6) 検証的医師主導治験のプロトコルを作成するまで、を包括する効率的で挑戦的な研究開発の目標を掲げた。さらに、研究期間終了時に速やかに検証的治験に進められるよう、体制を含めて準備を完了する。製造販売は申請者が代表を務めるバイオチューブ社が責任を持って担い、早期に臨床現場に届けることをめざす。

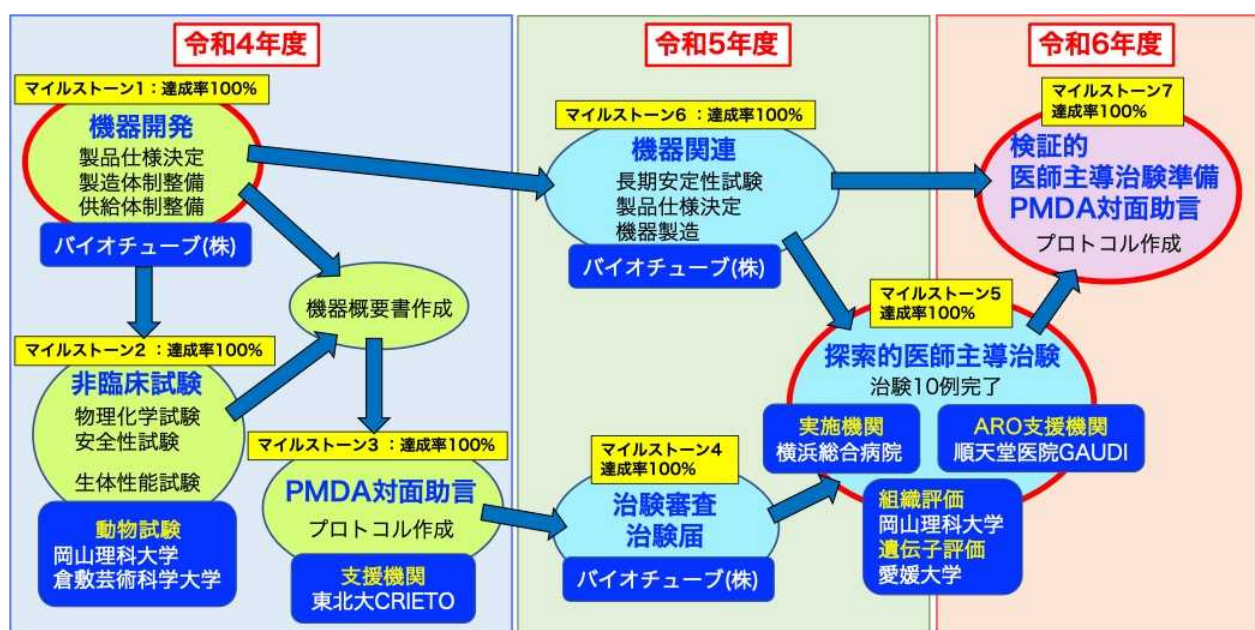
形成外科での重症創傷に対する既存治療では、如何に早く植皮や皮弁ができる状態に創面を整えるかが主課題となっている。しかし、植皮や皮弁は自己の正常組織を犠牲にするため侵襲性が高い。また、施設によっては深追いせずに早期に足切断が検討される。一方、血管外科や循環器内科でも重症創傷を扱うことは多い。血行再建後にはより簡便に確実に早期に創傷を閉鎖できる治療方法が望まれている。本機器の早期の実用化によって、臨床現場の要望に応える。

バイオシートでの治療は、最新医療でも難しい創傷治癒本来の姿である自己治癒能力を促進することを目的とする。重症創傷に対する新しい治療コンセプトの提案となる。本機器での治療は、個々の創傷治療機器ではなく、既存の一連の創傷治療システムの代替えを提供する。

多能性幹細胞や体内の生理活性物質を用いる治療であるが、患者自身の組織に一切加工を加えずに採取直後にそのまま治療に使えるため、再生医療等製品には該当せず、形成器具のみが医療機器の扱いとなる。拒絶や毒性、がん化の心配のない究極の個別化医療を、施設を選ばず術場内で完結できるため、一般外科治療として普及可能である。

(3) 研究開発の成果

研究開発成果を年度毎に研究開発項目毎にそれぞれマイルストーンと達成度を含めて下図にまとめた。全ての目標は採択時計画から変更無く、研究期間内に設定したマイルストーンに合わせて100%達成した。



具体的には、製品（バイオシート形成器：下図）を完成させ、構築した製造工程と製造体制の下で治験機器として製造して提供した。10例の糖尿病性足潰瘍患者を対象として探索的医師主導治験を完了させた。治験の目的は、既存治療が奏効しない（または最適でない）と考えられる、あるいは創閉鎖のために創外かつ中枢側に健常組織の追加切除が必要と見込まれる糖尿病性足潰瘍を対象とし、患者で作製したバイオシートを用いた潰瘍創傷治療を行い、それぞれの安全性と有効性を評価することであった。治験調整事務局 ARO を順天堂大学医学部附属順天堂医院の臨床研究・治験センターに依頼し円滑な治験運営をいただいた。治験機器を患者の胸か腹に埋植すると、3週間で全数においてバイオシートが形成された。機器の内部に形成されたバイオシートを取り出し、これまで足切断が検討されていた踵を含む大きな創に対してバイオシートを1回貼付するだけで、追加治療を必要とせず、3ヶ月で保存的にほぼ創閉鎖まで得られた。全例切断を免れて踵を残せたことで歩行機能を維持できた。

バイオシートメーカーによる創傷治療



また、次ステージとして予定する検証的医師主導治験に向けて PMDA の対面助言受け、保険対応を考慮して有用性に関する評価項目を含むプロトコルを作成した。令和 7 年度の AMED 研究費を獲得でき、シームレスな事業の継続の目処が立った。患者から得られたサンプルは岡山理科大学と愛媛大学で解析され、バイオシートの成分解析が行われた。次世代シーケンシング技術を用いて、細胞レベルでの空間分解能での位置特異的なバイオシート組織内の遺伝子発現解析も行った。また、DIA プロテオーム解析によってバイオシート内で発現するタンパク質の同定と相対定量も網羅的に調べた。また、ブタを用いて作成したバイオシートをサンプルとし、細胞実験によってバイオシートの治癒機構などをより詳細に解明した。また、次ステージの検証的治験に備えて、損傷をできるだけ少なく皮下から簡便に摘出できるように機器の改良を行なった。

(4) 研究開発の意義

研究開始時には存在していなかった全く新しい発想の機器が開発でき、非臨床試験を終えて、探索的治験を完了させ、さらに次ステップとなる検証的治験に向けたプロトコル作成までを 3 年間で完結できたことはほぼ奇跡に近いと振り返る。しかし、未だ途上段階であるため、臨床貢献までさらに円滑に加速して実用化に取り組む。

本開発品は体内で高活性な状態のコラーゲン産生能を有する線維芽細胞に加えて、間葉系体性幹細胞や多能性体性幹細胞を集積させ、さらに HGF や VEGF などの細胞増殖因子を含む治癒促進体を得ることが容易である。細胞移植に比べて治癒効果が高く、皮膚移植に比べて侵襲が低く、安全に提供することができる。細胞治療でありながら、培養操作は必要無く、経済性に優れており、再生医療の常識を覆す革新的治療となり得る。再生医療の抱える多くの課題を解決できる可能性を有する。特別な施設や設備が必要無いため、海外展開が容易であり、医療機器の輸入超過に歯止めをかける契機になり得る。特に途上国でも普及が可能であり、低価格で提供することで社会貢献もめざす。

将来的には生体内組織形成術の応用によって、成長性を有する小児外科材の提供など移植医療の選択肢の多岐化、幹細胞治療の一般外科レベルへの簡素化、再生と再発防止を兼ねるがん治療など、モノやカネに頼らない医療も実現をめざす。現在の幹細胞治療分野はいずれも超高額医療であるため、本治療の経済的な優位性は圧倒的である。当面对象とする糖尿病患者は約 1000 万人と多く、今後も世界的に大幅な増加傾向にあるため市場拡大によって事業の継続性が十分に維持されると予想される。また、対象を難治性創傷全般に適用を広げ、事業の拡大も併行できると考えられる。さらに、大学研究機関と進めている共同研究によって、他分野への展開によって新たな事業化の種を育て、次世代の事業の柱を増やして発展させる。

多能性を含む自家幹細胞の安定供給が可能になることで、特殊医療化して実力を発揮できていない現状の再生医療の一般化、普及化の加速に貢献できる。まずは下肢救済に絞って幹細胞治療の有効性と低価格化の両立を証明し、現在行われている細胞治療領域へ進出し、再生医療を構造改革する。

(1) Background

Diabetes, one of the common risk factors for the three leading causes of death in Japan, have a huge number of patients, including those at risk, at 20 million, and have increased 1.4-fold in five years. Diabetic foot ulcers are a frequent complication in diabetic patients, and 20% of diabetic hospitalizations are due to foot ulcers. In general, diabetic foot ulcers are difficult to treat and the healing mechanism does not work, and tens of thousands of people in Japan have their feet amputated each year. The five-year survival rate after amputation is low at about 40-60%, which has a serious negative impact on life prognosis. On the other hand, about 20 types of regenerative medicine products have been approved, but the treatment costs for each are extremely high, and the facilities that can perform them are extremely limited, such as special university hospitals. Unfortunately, although it is covered by insurance, it is a specialized medical treatment that is not widely available to the general public.

(2) Research objectives

This research project was positioned as a bridge connecting device development to the next stage, confirmatory clinical trial.

This research set the following challenging goals.

- 1) Complete device development based on face-to-face advice from the PMDA pre-development consultation.
- 2) Establish a device manufacturing system.
- 3) Complete non-clinical trials.
- 4) Receive consultation from the PMDA, create an exploratory clinical trial protocol and submit a clinical trial notification.
- 5) Make the planned exploratory investigator-initiated clinical trial a success.
- 6) Create a protocol for a confirmatory investigator-initiated clinical trial.

(3) Research results

All goals were achieved 100% according to the milestones set during the research period, without any changes from the original plan. Specifically, the product (biosheet maker) was completed, and it was manufactured and provided as an investigational device under the established manufacturing process and manufacturing system. An exploratory investigator-initiated clinical trial was completed for 10 diabetic foot ulcer patients. When the device was implanted in the patient's chest or abdomen, biosheets were formed in all devices within 3 weeks. The biosheets formed inside the devices were removed and applied once to large wounds, including the heel, where amputation had previously been considered, without the need for additional treatment, and almost all wounds were closed conservatively within 3 months. All patients were able to avoid amputation and maintain their walking function by saving their heels.

(3) Research significance

The device was developed based on an entirely new concept that did not exist at the start of this study. It is almost miraculous that non-clinical trials, exploratory clinical trials, and then the creation of a protocol for the next step, confirmatory clinical trials, were completed in only 3 years. It is almost miraculous that non-clinical trials, exploratory clinical trials, and then the creation of a protocol for the next step, confirmatory clinical trials, were completed in just three years. Although this treatment is a cell therapy, it does not require any culturing process, making it economical and potentially revolutionary regenerative medicine. This treatment does not require special facilities or equipment, so it can be easily deployed overseas. In particular, this treatment can be widely adopted in developing countries, and we aim to contribute to society by providing it at a low price.