

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) ダチョウ頸動脈由来脱細胞化小口径人工血管の臨床評価準備
(英語) Preparation for the clinical evaluation of decellularized small-diameter artificial blood vessels derived from ostrich carotid arteries.

研究開発実施期間: 令和 5 年 11 月 6 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 山中 浩気
(英語) Hiroki Yamanaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 京都大学大学院医学研究科形成外科学 助教
(英語) Assistant Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate school of Medicine, Kyoto University

II 研究開発の概要

・研究開発の成果:

内径 4mm 以下の動脈ロングバイパスに適応可能な off-the-shelf 型の組織再生型小口径人工血管を世界で初めて実用化・製品化するために、①目標のサイズに適したダチョウ頸動脈を材料とする、②超高静水圧を用いた脱細胞化法により生体血管に近い構造と強度を残したまま免疫原性を抑制する、③移植後の血管内皮形成促進と抗血栓性の向上のために血管内皮前駆細胞に親和性のある合成ペプチド(REDV)を脱細胞化血管内腔に固定化する、という組織工学的手法で新規人工血管を開発した。本研究開発の目的は、これまでヒトに用いられたことのないダチョウ組織由来である本開発機器について、安全性を確認するための First-in-human 医師主導治験を実施すべくその準備を完了させることである。そのために、本開発機器の安定した開存を得るための移植手技や補助療法を大動物モデルで確立すること、材料の採取から処理・滅菌を含む全製造工程の詳細を決定し治験機器としての最終仕様を確定すること、製造体制を確立すること、治験プロトコルを確定すること、を主な研究開発項目に設定した。

まず、治験において周術期に実施する可能性がある補助療法の有効性について、ミニブタを用いた移植実験で検討した。機器の移植時における補助療法を導入することで、実際に移植後 1 ヶ月までの吻合部狭窄を

著明に減少させることに成功したものの、狭窄以外のリスク上昇が示唆された。移植後の抗血小板療法については、著明な開存率の向上は認められなかった。次に、後述するような機器の製造工程の改良や変更の妥当性を、開存性の面から検証するために、移植実験を行った。滅菌線量に依存して物性値が大幅に変化することによる悪影響が判明していたが、滅菌条件ごとの開存率を確認することで、機器の性能面から許容可能な電子線照射条件を把握することに成功した。さらに、後述の如く機器の製造工程を見直した結果、移植手術中にヘパリンを投与する以外の補助療法を行うことなく、非常に安定した長期開存が得られた。これらのことから、今後予定する治験において、術後の抗血小板療法などの補助療法について検討する必要性は少ないと判断した。

製造については、まず材料の採取から製造場所となる国立循環器病研究センターへの輸送についての手順を定めた。材料となる生体血管は個体差があるため、一定の品質を担保するために、「ダチョウ頸動脈採取・加工作業記録書」ならびに「作業手順書」を作成した。提携業者から原材料となるダチョウ頸動脈を購入するにあたっては、その段階における検査項目を確定し、記録保管を実施した。また、本開発機器の最終滅菌前までの一連の製造工程のうち、血管採取から洗浄、脱細胞化、ペプチド固定化までの手作業を要する部分について、各段階での検査項目や実施事項を詳細に規定して、できるだけ材料への損傷を最小限にしつつ、品質を均一にする処理方法を検証し、確定した。また、QMS 省令に準じた製造工程記録の状況を構築するために、現段階で対応できる箇所について記録・保管書類の整理を進めた。

なお、最終製品仕様の策定において、さらに開存率を向上させられる条件が明らかになったため、機器内腔へのペプチド固定化手順を従来法とは異なる手順へと改良した。この方針に沿って、機器の製造に使用する原材料と製造手順を定め、改良したペプチド固定化手順に対応した包装容器と、容器内に機器を直線状に固定するための台座を開発した。国立循環器病研究センター内に専用室を準備して機器を製造し、開発した容器に包装した滅菌前製品のバイオバーデン値を決定し、JIS 規格に基づいて最終滅菌に必要な電子線量を決定した。

以上より、材料の採取から処理・滅菌を含む全製造工程の詳細を決定し、最終仕様を確定することができた。治験機器として必要な、一定の保存期間における安定性試験、有効期間の設定、無菌試験は今後の課題とした。

製造体制については、国立循環器病研究センター内に本開発機器の製造・管理を担うベンチャー企業を設立すべく、国立循環器病研究センター産学連携本部と連携してベンチャー設立後のセンター認定にむけて打ち合わせを進めた。また、センター共創の場プロジェクトのスタートアップ支援により令和4年から令和6年まで支援を受け、設立予定のベンチャーと株式会社ジェイ・エム・エスと共同で実用化にすすめるべく、実験施設等の準備を進めた。

また、京都大学医学部附属病院における探索的医師主導治験の実施に向けては、京都大学 ARO である先端医療研究開発機構（iACT）と定期的に研究進捗状況を共有した。最終仕様品がミニブタ大腿動脈置換モデルにおいて良好な開存性を示したことから、結果により移植時の補助療法は不要と考えられたため、補助療法として想定していたドラッグコーティングバルーンの薬事手当に関する協議や、本研究開発期間前に作成した治験プロトコル案の大幅な修正は不要となった。PMDA 対面助言（プロトコル相談）は今後の課題とした。

・研究開発の意義：

本開発機器と同等サイズの小口径人工血管はこれまで前例がなく、競合技術が存在しない全く新しい医療機器である。したがって、例えば下腿の多発病変で血管内治療の適応がなく、自家血管が使用できない重症下肢虚血患者に対しても、救肢のために外科的血行再建の選択肢を提示できるようになる。国内では年間数千件の下肢大切断が行われており、本開発機器によって救肢が可能となれば、これらの患者の障害年金や介護などに伴う多額の社会保障費の削減に加え、患者の社会復帰に伴う経済波及効果も期待できる。また、本開発機器は四肢末梢主動脈（内径 1-2mm）にも適応可能と考えられ、外傷性動脈欠損や手術に伴う主動脈

の切除後欠損なども対象にできる。さらに、脱細胞化血管は生体由来であり、移植後には移植先の細胞やそれらから産生される細胞外マトリックスに置換されることを意図した組織再生型人工血管であるため、既存の合成材料製人工血管と比較して、感染のリスクが低い可能性が高いこと、宿主の成長に追従できる可能性があること、なども利点となる。基礎研究においては、他の生体吸収性材料からなる組織再生型人工血管の研究は国内外で報告があるが、これらと比較した本人工血管の優位性は、小口径かつ長いサイズでも大型動物で開存に成功していること、正常な血管に近い機械的特性・耐久性を有すること、細胞培養・播種なしに作製可能なため産業化しやすいことである。脱細胞化生体組織及び臓器は、移植及び再生医療用の足場材料として注目されており、欧米で実用化が進んでいる。脱細胞化組織の世界市場は 2011 年に 1000 億円と報告されて以降、成長しているが、国産の脱細胞化製品は無く、世界には遅れをとっている。本開発機器はダチョウ頸動脈を脱細胞処理する国産のデバイスであり、他の脱細胞組織や臓器の製品開発や周辺産業への波及効果も期待される。

Achievements:

The goal of this research was to develop and commercialize the world's first off-the-shelf, tissue-engineered small-diameter artificial blood vessel suitable for arterial long bypasses with an inner diameter of less than 4mm. The development involved using ostrich carotid arteries, decellularizing them with ultra-high hydrostatic pressure to retain structure and strength while suppressing immunogenicity, and immobilizing a synthetic peptide (REDV) in the lumen to promote endothelial formation and improve anti-thrombogenicity post-transplantation. The aim was to prepare for a first-in-human clinical trial to confirm the safety of this device, which has never been used in humans. Key R&D items included establishing implantation techniques and adjuvant therapies in large animal models, detailing all manufacturing processes, finalizing device specifications, setting up a manufacturing system, and preparing a clinical trial protocol.

Initial experiments using mini-pigs showed that introducing adjuvant therapies during device transplantation significantly reduced anastomotic stenosis within one month post-transplantation, although other risks increased. Antiplatelet therapy showed no significant improvement in patency. Further experiments confirmed acceptable electron irradiation conditions for sterilization, achieving stable long-term patency without additional therapies.

Manufacturing procedures were established, including material collection, processing, and sterilization. An "Ostrich Carotid Artery Collection and Processing Operation Record" and an "Operation Procedure Manual" were created to ensure quality. In the development of the final product specifications, conditions were identified under which the patency rate could be further improved, and the procedure for peptide immobilization in the device lumen was modified to be different from the conventional method. In line with this policy, we defined the raw materials and manufacturing procedures to be used in the manufacture of the device, and developed a packaging container for the improved peptide immobilization procedure and a pedestal to hold the device in a straight line inside the container.

A dedicated room was prepared in the National Cardiovascular Center to manufacture the instruments, the bioburden value of the pre-sterilized product packaged in the developed container was determined, and the electron dose required for final sterilization was determined based on JIS standards. Stability testing and sterility testing remain future tasks.

Meetings with the National Cerebral and Cardiovascular Center's Industry-Academia Collaboration Division aimed to establish a venture company for device manufacturing and management. Preparations for an exploratory clinical trial at Kyoto University Hospital were made, with good patency results in

mini-pig models suggesting no need for adjuvant therapy.

Significance:

This device represents a completely new medical technology with no existing competitors. It offers surgical revascularization options for patients with severe leg ischemia who cannot use autologous vessels, potentially reducing social security costs and improving patient outcomes. It is also applicable to peripheral arteries and traumatic arterial defects. Decellularized vessels, intended to be replaced by recipient cells post-transplantation, may have lower infection risks and follow host growth, making them advantageous over synthetic materials. The global market for decellularized tissue is growing, and this domestically produced device is expected to impact product development and related industries.