

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) 膵液漏出抑制能力を有する自己集合性ペプチドゲル膵液瘻予防材の開発
(英語) Development of a new pancreatic fistula prevention material using a self-assembling peptide gel with sealing ability

研究開発実施期間: 令和6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) 江口 英利
(英語) Hidetoshi Eguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人大阪大学・医学系研究科外科学講座消化器外科学1・教授
(英語) The University of Osaka, Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterological Surgery, Professor

II 研究開発の概要

(和文)

年々増え続ける膵臓癌の患者数は、日本では4万人弱、世界では44万人強となっている。その膵臓癌に対して根治が期待出来るほぼ唯一の治療法として、膵切除術が普及している。しかし、その手術は、致命的な結果をもたらす術後合併症が3-5%発生し、手術に伴うリスクが高い。このような重篤な合併症や術後死亡の原因の多くは、膵液瘻にある。膵液瘻は、切除等による膵損傷部から漏出した蛋白質分解酵素を豊富に含む膵液が、腹腔内で活性化され、患者自身の臓器や血管を傷害し、致命的な結果を引き起こしうる合併症である。現在臨床では、膵液瘻予防のために、フィブリン糊や吸収性組織補強材が使用されている。フィブリン糊は、膵切除部をゲル状にシーリングするが、膵液により早期に分解されるため、効果の持続性は非常に短い。一方、吸収性組織補強材の貼付は、細胞足場を形成することで膵切除部を補強する。しかし、形状が不織布であるため、貼付直後のシーリング力は弱い。そのため、いまだ膵液瘻は10-30%と高頻度で発生し、患者を長期入院や術後死亡で、医療従事者を術後管理で苦しめている。我々は、このような問題を日々臨床現場で目の当たりにしており、その課題解決は急務である。そして、課題解決の暁には、安全な手術を受けた患者の早期退院へと繋がり、医療費の削減も期待できる。

我々は、膵液瘻発生の発端である膵液漏出に着目し、使用直後から長期に渡り膵液漏出に対するシーリング性に優れた材料を開発することで、膵切除術の安全性を向上させ、患者の術後負担が少ない革新的な膵切除術を実現させようとしている。同様な狙いで、予防材の開発は多数されている。例えば、ハイドロゲルシートや細胞シートを用いたシーリング材がある。しかし、これらはシート状であるため切除面に隙間なくシールすることが難しい。膵液瘻予防のためには、形状を始めとしたシーリング性の高い特徴を持つ材料が必要である。具体的には、①生体適合性がある②膵液に早期に分解されない③適応直後からのシーリング性に優れた形状である、という要件を満たす膵液瘻予防材が求められる。

そこで我々は、上記要件を全て満たした膵液瘻予防材として、自己集合性ペプチドゲルを開発してきた。そして、PMDA 開発前相談対面助言を通じ、本開発機器に必要な非臨床試験項目を確定させ、治験実施前までに必要な全ての試験を実施完了した。具体的な試験としては、物理化学的特性試験、生物学的安全性試験（GLP）、安定性及び耐久性試験、有効性を裏付ける試験、使用法を裏付ける試験、アプリケーション評価試験を実施した。生物学的安全性試験については、評価すべきすべての試験において、陰性が確認され、安全性が確認された。そして、物理化学的特性試験、安定性及び耐久性試験の結果、長期間安定であることが確認された。さらに、有効性を裏付ける試験、使用法を裏付ける試験、アプリケーション評価試験より、本開発機器を意図したとおりに使用することで、膵液の漏出を抑制する効果を有していることが確認された。以上より、本開発機器が医療機器としての有効性、安全性を十分に有していると考え、本開発機器の治験を計画した。

本開発機器は、新規医療機器であるため、安全性についてのリスク評価が必須と考え、安全性を主要評価とする探索的治験、有効性を主要評価とする検証的治験の2段階で治験を実施することとした。そこで、最初に探索的医師主導治験実施計画書を策定し、PMDA RS 戦略相談対面助言を実施した。その結果、以下のような内容で探索的医師主導治験の実施計画書が確立した。

今後は、探索的医師主導治験を実施し、得られた結果より、検証的治験の主要評価項目を設定し、症例数を設計する。そして、検証的治験を実施し、本開発機器の実用化を目指す。

<実施計画書概要>

治験課題名	本開発機器による膵液漏出抑制材としての探索的医師主導治験
治験の目的	膵切除術（膵頭十二指腸切除術（以下 PD）又は尾側膵切除術（以下 DP））が必要な被験者に対し、膵吻合部又は膵断端縫合部、膵被膜損傷部へ本開発機器を使用して手術を行った際の安全性に関するリスクを評価する。
開発のフェーズ	探索的治験
治験デザイン	単施設、非盲検単群試験
症例数	目標症例数：25 例 PD 症例 10 例以上、このうち主膵管径が 3mm 以下を 7 症例以上含むこと DP 症例 10 例以上 解析対象症例数：20 例（PD 症例 10 例、DP 症例 10 例）
対象	PD 又は DP の適応があると判断された者（切除対象疾患は問わない）
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院
治験責任医師	江口 英利 大阪大学医学部附属病院 消化器外科

(英文)

The number of patients with pancreatic cancer, which continues to increase every year, is less than 40,000 in Japan and more than 440,000 worldwide. Pancreatectomy is widely used as the only treatment that can be expected to cure pancreatic cancer. However, the procedure is high-risk, with postoperative complications resulting in fatal outcomes in 3-5% of patients. The most common cause of these serious complications and postoperative deaths is pancreatic fistula. A pancreatic fistula is a highly problematic complication in which pancreatic juice, rich in proteolytic enzymes, leaks from the resected pancreatic fragment and is activated intraperitoneally, injuring the patient's own organs and vessels. Currently in clinical practice, fibrin glue and absorbable tissue reinforcement materials are used to prevent pancreatic fistulas. Fibrin glue seals the injured pancreatic amputation as a gel. However, it is quickly degraded by pancreatic juice. Therefore, its effect is weak. On the other hand, absorbable tissue reinforcement material reinforces the pancreatectomy site by forming a cell scaffold. However, since it is in the form of non-woven fabric, its sealing power is weak immediately after application. As a result, pancreatic fistulas still occur at a high frequency of 10-30%. This results in long-term hospitalization and postoperative death of patients, and postoperative management of healthcare professionals. When the problem is solved, patients who have undergone safe surgery will be discharged from the hospital early, and this will lead to a reduction in medical costs.

Focusing on the leakage of pancreatic juice, which is the origin of pancreatic fistula, we are aiming to develop a material with excellent sealing properties against pancreatic juice leakage immediately after use and over the long term. Through the development of these materials, we are trying to improve the safety of pancreatectomy and realize innovative pancreatectomy with less postoperative burden to the patient. Many prophylactic materials have been developed with similar aims. For example, there are hydrogel sheets and cell sheet sealants. However, these are in sheet form, making it difficult to seal the resection surface without gaps. For the prevention of pancreatic fistula, materials with high sealing characteristics, including shape, are needed. Specifically, a pancreatic fistula prevention material is required that meets the following requirements: (1) biocompatibility, (2) does not degrade quickly in pancreatic juice, and (3) has a shape with excellent sealing properties immediately after application.

Therefore, we have developed a self-assembling peptide gel as a pancreatic fistula prevention material that meets all of the above criteria. Through the PMDA's pre-development consultation, we have determined the non-clinical studies required for this device and completed all the necessary studies before conducting the clinical trial. Specifically, physicochemical property studies, biological safety studies (GLP), stability and durability studies, efficacy supporting studies, usage supporting studies, and applicator evaluation studies were conducted. For the biological safety tests, all tests were negative and confirmed safety. And as a result of physicochemical property tests, stability and durability tests, it was confirmed that the product is stable over a long period of time. Furthermore, from the efficacy supporting test, usage supporting test, and applicator evaluation test, it was confirmed that the developed device can be used as intended and is effective in controlling leakage of pancreatic juice. Based on the above, we believe that the developed device has sufficient efficacy and safety as a medical device and planned to conduct a clinical trial of the device.

Since this device is a novel medical device, we considered that a risk assessment of safety was

essential, and decided to conduct the clinical trial in two stages: an exploratory trial with safety as the primary evaluation, and a validation trial with efficacy as the primary evaluation. Therefore, an exploratory investigator-initiated clinical trial protocol was first developed, and PMDA RS strategy consultation was conducted. As a result, the protocol for the exploratory investigator-initiated clinical trial was established.

From now on, the exploratory investigator-initiated clinical trial will be conducted. Based on the results, the primary endpoints of the validation study will be established, and the number of cases will be designed. Then, we will conduct the validation clinical trial and aim for the practical use of the developed device.