

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) 腎損傷に対する生体ハイドロゲル充填材の開発と探索的医師主導治験
(英語) Exploratory Investigator-Initiated Clinical Trial of a Biomimetic Hydrogel
for Renal Injury Repair

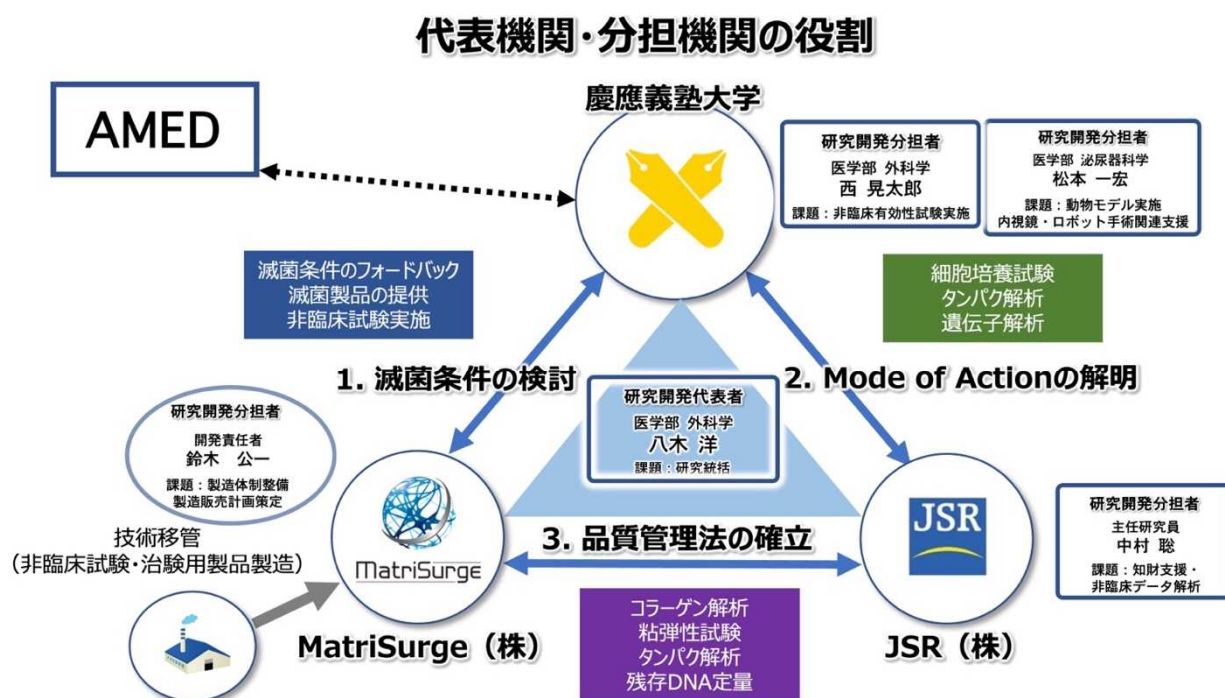
研究開発実施期間: 令和 5 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 八木 洋
(英語) Hiroshi Yagi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 慶應義塾大学医学部・専任講師
(英語) Keio University, School of Medicine, Assistant Professor

II 研究開発の概要

現在、外科的部分切除後の断端は縫合や止血材によって閉鎖され、その後、炎症性線維化と瘢痕形成による自然治癒が行われる。本研究では、生体由来の細胞外マトリックス (ECM) に着目し、細胞を除去した ECM が高い生体親和性を持ち、臓器特有の糖鎖や成長因子を含んでいることで、細胞の遊走・生着を促進し、組織修復および抗炎症作用を示すことを明らかにした。この特性を臓器部分切除後に応用することで、残臓器機能の低下を抑制し合併症を軽減する新たな医療素材として、低侵襲治療のメリットを最大化できると期待される。生体由来 ECM の臨床応用に向けて、厚労省の次世代医療機器・脱細胞化組織利用機器審査 WG に参画し、品質確保に向けた議論を行い、JSR (株) との産学連携を通じて本医療材料開発を進めてきた。また、東京都の支援を受け、生体由来 ECM を用いたハイドロゲル材製造のための専用工場を整備し、更にAMEDの支援によりPMDAとの開発前相談を経て、品質評価法や非臨床試験内容を確立した。本事業では、医師主導治験の開始に向けて、安全性・有効性データの集積を行っている。本製品の特徴は、年々患者数が増大している腎癌を主なターゲットとし、近年発展著しい内視鏡・ロボット手術時に使用可能で、本邦だけで年間1万人が受ける部分切除時に生じる腎臓欠損部を充填する世界初のハイドロゲル材である。本事業は以下の研究体制で実施してきた。



本事業の成果として、滅菌前製品を用いて非臨床安全性試験の80%が終了した。当該年度中に滅菌に関わる特許調査によって、これまで想定していた最終材形である粉体では、日本を含む複数の国で特許侵害が発生する可能性があり、また安定した滅菌後の品質の維持が困難であることがわかった。最終材形を液状に変えるノウハウを蓄積し、年度内に新たに液状製品で滅菌を実施した製品の非臨床試験を実施する必要性が生じたため、遅延しているが、非臨床試験を新たに開始し、主要な試験をほぼ完了するに至った。

非臨床有効性試験計画については、PMDA側から当初計画では想定していなかった追加での2回の全般相談、および準備面談を設定されたこと、また令和6年度になって滅菌に関わる特許調査によって、これまで想定していた最終材形である粉体では、日本を含む複数の国で特許侵害が発生する可能性があり、また安定した滅菌後の品質の維持が困難であることがわかった。最終材形を液状に変えるノウハウを蓄積し、年度内に新たに液状製品で滅菌を実施した製品の非臨床試験を実施する必要性が生じたため、遅延した。当初計画では令和6年4月末日にはすべての非臨床試験が終了する計画であったが、新たに滅菌のバリデーションとウィ

ルスクリアランス試験を実施する必要に迫られたものの、令和6年度の追加支援によって年度内に達成可能となった。そのため令和7月上四半期には非臨床試験が完了すると考えている。また、データの集積とPMDA資料作成およびIRB申請準備を同時に進めることで、PMDA相談とIRB申請自体の遅延を限定し、今後は探索的医師主導治験を開始し、遠くない時点で治験が完了することを見込んでいる。

特に、自社工場による製造を基盤として、将来のスケールアップと販売網開拓のために、上場企業を主体としてCVC獲得やM&Aを念頭において、令和6年度には以下の試みを実施した。

1. AMEDの支援を受けて、Arab Health（ドバイ）、Medical Fair Asia（シンガポール）に出展した。
2. Arab Healthをきっかけに、サウジアラビアの企業と製造・販売の交渉を開始。
3. テックブランターの表彰を受け、VCのUntroD社とNDAを締結。

今後は代表機関において、CROおよび臨床研究推進センターの支援を受け治験を開始し、10例を目標として泌尿器科の対象患者の登録を行い、手術時に治験医療機器の術後充填を行い、安全性・有効性を検証する。本製品が体内において2週間程度で消失・自己細胞への置き換えが完了する見込みであることから、3ヶ月～6ヶ月の観察期間を想定しているため、早々に治験を完遂し、原資料との照合、データレビュー、データ固定、統計解析を完了し、治験総括報告書を作成する。その後検証的治験プロトコルを確立する予定である。ただし、本研究開発では研究期間内に1) 治験用機器の製造体制を確立し、2) 治験用機器を用いた非臨床試験を終了した後、3) 代表機関における治験体制を整備し、4) 医師主導探索的治験実施までを3年間で完遂する計画を立案したが、既存特許回避が必要となり、非臨床試験終了が遅延したため、4)の完遂見通しが困難となったため、2年度終了時に開発支援を中断する判断となった。

Currently, following surgical partial nephrectomy, the resection margins are typically closed using sutures or hemostatic agents, after which natural healing occurs through inflammatory fibrosis and scar formation. In this study, we focused on extracellular matrix (ECM) derived from biological tissues. We demonstrated that decellularized ECM possesses high biocompatibility and contains organ-specific glycans and growth factors, which promote cell migration and engraftment, leading to tissue regeneration and anti-inflammatory effects. By applying these properties to sites of organ resection, we aim to suppress functional decline of the remaining organ and reduce postoperative complications, thereby maximizing the benefits of minimally invasive treatments.

Toward the clinical application of biologically derived ECM, we participated in the Ministry of Health, Labour and Welfare's Working Group on Next-Generation Medical Devices and Decellularized Tissue-Based Devices, contributing to discussions on quality assurance. In collaboration with JSR Corporation, we have advanced the development of this medical material through an academia-industry partnership. With support from the Tokyo Metropolitan Government, we established a dedicated facility for the manufacturing of ECM-based hydrogel materials, and with assistance from AMED, we conducted a pre-development consultation with the PMDA to establish quality evaluation methods and non-clinical testing protocols.

In this project, we are currently collecting safety and efficacy data in preparation for an investigator-initiated clinical trial. The key feature of this product is its application in renal cancer, a disease with an increasing number of patients each year. It is the world's first hydrogel material designed to fill renal defects resulting from partial nephrectomy, compatible with the rapidly advancing field of endoscopic and robotic-assisted surgery. In Japan alone, approximately 10,000 patients undergo such procedures annually.

In this research and development project, we initially planned to:
establish a manufacturing system for the investigational device,
complete non-clinical studies using the investigational device,
set up a clinical trial system at the lead institution, and
complete the implementation of an investigator-initiated exploratory clinical trial within three years.

However, the need to avoid existing patents caused delays in completing the non-clinical studies, making it difficult to achieve objective (4) within the planned timeframe. As a result, a decision was made to discontinue development support at the end of the second year.