

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）硝子体再建能力を有する自己集合性ペプチドゲル硝子体再建材の開発
（英 語）Development of a reconstruction material for vitreous body using a self-assembling peptide

研究開発実施期間：令和 4 年 6 月 8 日～令和 7 年 3 月 31 日

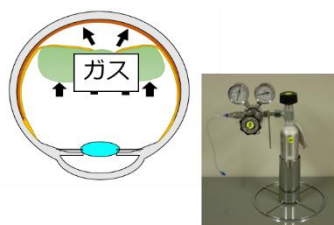
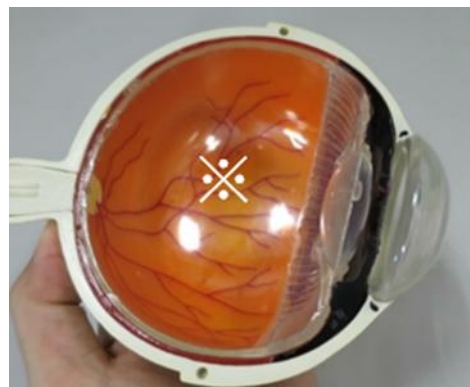
研究開発代表者 氏名：（日本語）坂口 裕和
（英 語）Hirokazu Sakaguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人東海国立大学機構・岐阜大学大学院 医学系研究科・教授
（英 語）Professor, Graduate School of Medicine, Gifu University, Tokai National Higher Education and Research System

II 研究開発の概要

研究開発の背景

瞳を通して眼内に入った光は目の奥に構える網膜に到達し、そこで電気に変換されます。電気は視神経を通じて脳に至ります。それが“見える”ということになります。網膜剥離とは、その網膜がその後方組織から剥がれた状態で、剥がれた部分は見えなくなり、放置すると失明に至ります。網膜の内側（※印）には硝子体と言われるゲル状の透明な物質があります。硝子体は人によっては網膜の内側に癒着していることがあり、加齢に伴い硝子体が液化・収縮するときに、癒着している部位で網膜を牽引し、網膜に裂孔が生じ、さらに牽引されることにより、網膜が剥がれる場合があります（網膜剥離）。失明を防ぐために手術を行います。手術では、その網膜を牽引している硝子体を可能な限り除去し、最後に網膜を後方組織に付着しなおすために（網膜復位のために）ガスあるいはシリコンオイルという網膜復位材を硝子体があった部位に（※印）注入します。ガスは数週間で自然吸収されますが、シリコンオイルは術後およそ3～6か月後に除去し、眼内を眼灌流液（生理食塩水）に置換します。これらのガスやシリコンオイルは、ヒト硝子体と物性が大きく異なることから、ガスにおいては術後1～2週間のうつ伏せ姿勢での安静が必要で、その間見にくく、かつ長期入院を余儀なくされます。多くの患者が夜もうつ伏せ姿勢を強いられ睡眠不足、筋肉痛に悩まされます。シリコンオイルを注入した場合は、術後の遠視化により視力が必ず悪くなります。



QOL (Quality of Life) 低下

術後1～2週間の
うつ伏せ姿勢



QOV (Quality of Vision) 低下

術後の
強い遠視化



このように、網膜剥離手術は、術後、患者の QOL を著しく低下させることが臨床上非常に大きな問題となっており、その課題解決は急務であります。

目的・狙い

硝子体の存在意義に着目し、硝子体再建を目的とし、硝子体の物性に近い材料を開発することで、網膜復位も可能とする患者に術後負担の少ない硝子体再建術を実現せることを目標としました。これまで、それを

実現するために、硝子体再建材として自己集合性ペプチドゲルを検討してきました。自己集合性ペプチドゲルは、100%化学合成ペプチドを主成分とする含水性ゲルです。0.1%自己集合性ペプチドからなるハイドロゲルは、25G ニードルから眼内に注入可能で、眼内で3か月間安定・安全であることが確認されています。

しかし、硝子体再建材として、自己集合性ペプチド以外の成分は未確定であり、製品化へ向けた試作・評価を繰り返しての最終プロトタイプの作製にまでは至っていませんでした。さらに、それを製品化していくための製法検討が不十分でした。そこで、本研究を通じて硝子体再建材としての最適組成を確定させ、最終プロトタイプを作製する中で、その製造方法についても検討することとしました。

研究成果とその意義

本研究では、当初の目的通り、網膜硝子体手術にパラダイムシフトをもたらす可能性を秘めた硝子体再建材の開発に成功しました。

- プロトタイプの完成と製造確立：

硝子体再建材に求められる「生体適合性」「眼内注入の容易さ」「確実な網膜復位」「術後視機能の維持」という4つの厳格な要求事項を完全に満たす最終組成を確定しました。さらに、高品質かつ量産可能な大スケール製法を確立し、将来的な治験および市場供給に対応可能な量産体制の基盤を築きました。

- 高い安全性の実証：

中動物（ウサギ）を用いた1年間の長期観察において、眼炎症や眼圧上昇は認められず、網膜の組織学的解析でも毒性は一切確認されませんでした。よりヒトに近い大動物（サル）を用いた試験（術後6ヶ月）においても、OCT（光干渉断層計）で角膜・水晶体・網膜に異常はなく、眼内の炎症指標（フレア値）も術後2～3週間で正常レベルに回復することが確認されました。さらに、放射性ラベルを用いた試験により、ゲルはゆっくりと分解・吸収され、安全に体外へ排泄されることが確認され、全身的な安全性が担保されました。

- 「正常に見える」有効性の証明（既存治療との決定的差別化）：

大動物（サル）の網膜剥離モデルにおいて、シリコンオイルと同等以上の100%の網膜復位率を達成しました。そして、最大の成果として、シリコンオイル注入眼では術直後から高度の遠視化が生じますが、本開発機器を使用した眼では術後も「正視（正常な屈折度数）」が維持できることが実証されました。さらに、網膜の部位ごとの機能の評価できる「多局所網膜電図」を用いた解析により、視力にとって最も重要な黄斑部を含む網膜全体が、術後も正常に機能していることが実証されました。これにより、本機器は「見える」状態で治療を完了できる革新的な治療法であることが証明されました。

本成果は、患者を「うつ伏せ姿勢の苦痛」と「術後の視力低下」から解放する画期的なものです。単に網膜を治す（構造的治癒）だけでなく、術直後から「正常に見える（機能的治癒）」ことを可能にする点で、既存治療とは一線を画す革新的な医療機器となります。

今後

今後は、基礎的 POC が確認された組成の本開発機器について、PMDA と相談の上、非臨床試験、治験を実施し、

国内のみならず、世界での実用化を目指す。

Background of Research and Development

Light entering the eye through the pupil reaches the retina located at the back of the eye, where it is converted into electrical signals. These signals are transmitted to the brain via the optic nerve, a process that constitutes "vision." Retinal detachment is a condition where the retina separates from the underlying tissue. Vision is lost in the detached area, and if left untreated, it can lead to blindness. Inside the retina (indicated by ※), there is a transparent, gel-like substance called the vitreous body. In some individuals, the vitreous is adhered to the inner surface of the retina. As the vitreous liquefies and contracts with age, it pulls on the retina at these adhesion sites, causing a retinal tear. Further traction can cause the retina to detach (retinal detachment).

Surgery is performed to prevent blindness. During the procedure, the vitreous pulling on the retina is removed as much as possible. Finally, to reattach the retina to the underlying tissue (for retinal reattachment), a tamponade material—either gas or silicone oil—is injected into the space where the vitreous previously resided (indicated by ※). While gas is naturally absorbed within a few weeks, silicone oil must be surgically removed approximately 3 to 6 months post-operatively, at which point the eye is filled with an intraocular irrigating solution (saline).

Because the physical properties of gas and silicone oil differ significantly from the human vitreous, gas tamponades require the patient to maintain a prone (face-down) position for 1 to 2 weeks after surgery. During this period, vision is poor, and prolonged hospitalization is often required. Many patients are forced to maintain this prone position even at night, suffering from sleep deprivation and muscle pain. In cases where silicone oil is injected, post-operative hyperopic shifts (farsightedness) inevitably lead to poor visual acuity.

Objective and Aim

Focusing on the physiological significance of the vitreous body, our objective was to develop a material with physical properties similar to the native vitreous to achieve vitreous reconstruction. The goal was to realize a vitreous reconstruction surgery that enables retinal reattachment while significantly reducing the post-operative burden on patients. To achieve this, we have been investigating a self-assembling peptide gel as a vitreous reconstruction material. This self-assembling peptide gel is a hydrogel composed primarily of a 100% chemically synthesized peptide. It has been confirmed that a hydrogel consisting of 0.1% self-assembling peptide can be injected intraocularly using a 25-gauge needle and remains stable and safe within the eye for three months. However, components other than the self-assembling peptide remained undetermined for use as a vitreous reconstruction material, and the project had not yet reached the stage of creating a final prototype through repeated prototyping and evaluation for commercialization. Furthermore, the investigation of manufacturing methods for commercialization was insufficient. Therefore, through this research, we aimed to determine the optimal composition for the vitreous reconstruction material, create a final prototype, and simultaneously investigate its manufacturing method.

Research Results and Significance

In this study, as originally intended, we successfully developed a vitreous reconstruction material with the potential to bring about a paradigm shift in vitreoretinal surgery.

- **Completion of Prototype and Establishment of Manufacturing Process:** We determined a final composition that completely satisfies the four strict requirements for a vitreous reconstruction material: "biocompatibility," "ease of intraocular injection," "reliable retinal reattachment," and "maintenance of post-operative visual function". Furthermore, we established a high-quality, scalable large-scale manufacturing method, laying the foundation for a mass production system capable of supporting future clinical trials and market supply.
- **Demonstration of High Safety:** In a long-term observation study using medium-sized animals (rabbits) over one year, no

ocular inflammation or elevation of intraocular pressure was observed, and no toxicity was confirmed in histological analysis of the retina. In studies using large animals (monkeys), which are closer to humans (at 6 months post-operation), no abnormalities were found in the cornea, lens, or retina via OCT (Optical Coherence Tomography). It was also confirmed that the intraocular inflammation index (flare value) returned to normal levels within 2 to 3 weeks after surgery. Furthermore, tests using radioactive labeling confirmed that the gel slowly degrades and is absorbed, then safely excreted from the body, thereby ensuring systemic safety.

- Proof of Efficacy to "See Normally" (Decisive Differentiation from Existing Treatments): In a retinal detachment model using large animals (monkeys), we achieved a 100% retinal reattachment rate, equivalent to or better than silicone oil. As the most significant achievement, while eyes injected with silicone oil develop severe hyperopia immediately after surgery, it was demonstrated that eyes treated with this device maintain "emmetropia (normal refractive error)" post-operatively. Additionally, analysis using "multifocal electroretinography," which evaluates the function of specific retinal areas, demonstrated that the entire retina, including the macula which is most critical for vision, functions normally after surgery. This proved that this device represents an innovative treatment method capable of completing therapy while maintaining the patient's ability to "see."

These results are groundbreaking in that they liberate patients from the "agony of prone positioning" and "post-operative vision loss". By enabling not only retinal repair (structural healing) but also the ability to "see normally" (functional healing) immediately after surgery, this represents an innovative medical device that stands apart from existing treatments.

Future Outlook

Moving forward, regarding this device with the composition for which basic Proof of Concept (POC) has been confirmed, we plan to consult with the PMDA, conduct non-clinical and clinical trials, and aim for commercialization not only in Japan but also globally.

[ここまでを総括報告としてAMEDのホームページに掲載](#)

公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

- × 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Z キナーゼ阻害活性
- 課題名：化合物XのY Z キナーゼ阻害活性
- 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

- × 課題名：化合物Xを有効成分とするY Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発
- 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発
- 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。