作成／更新日:令和 8 年 6 月 19 日
課題管理番号: 25hk0102087h0004

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）リン酸化プルランバイオアドヒーシブを用いた革新的唇顎口蓋裂治療法の開発
（英　語）Innovative alveolar cleft treatment using phosphopullulan bioadhesive

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 19 日～令和 7 年 3 月 31 日(予定)

研究開発代表者　氏名：(日本語) 吉田　靖弘
（英　語）Yasuhiro Yoshida

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人北海道大学・大学院歯学研究院・教授
（英　語）Hokkaido University・Faculty of Dental Medicine・Professor

II 研究開発の概要

＜和文＞

1．研究開発の背景と本事業の意義

唇顎口蓋裂は胎生期の組織欠損または癒合不全により、口唇裂、口蓋裂、顎裂が生じ、嚥下などの機能不全をきたす国際的にも重要な先天性疾患である。特に黄色人種に多く、日本人では 400～500 人に 1 人の割合で自然発生する。発症には遺伝因子と環境因子の双方が関与するため、将来的に完全になくすことは難しい。むしろ、母体の高齢化や環境要因の変化に伴い、今後発症率が増加する可能性も指摘されており、その発生動向は社会的にも重要な課題となっている。患児は口唇の審美障害のみならず、顎顔面の形態異常、言語や摂食における機能障害に苦しむ。さらに上顎骨の劣成長や歯の萌出障害が必発となり、治療は出生時から成人に至るまで長期に及ぶ。また特有の顔貌や度重なる入院治療は、患児本人のみならず、家族が抱える社会生活上の不利益や心理的・経済的負担は計り知れない。

口唇裂や口蓋裂の治療が軟組織の再建であるのに対して、顎裂の治療は硬組織である骨の再建である。その主たる目的は上顎に骨性の連続性を確保し、顎裂に隣在する歯を萌出させ、外鼻形態を修正することである。顎裂部には自家骨移植が主流である。近年、顎裂部の充填を目的とした人工材料も開発されたが、手術手技や材料が著しく発展を遂げた現在でも、やはり自家骨移植が第一選択であり、顎裂部の治療にあたっているほとんどの医療機関で今も自家骨移植が採用されている。しかし、自家骨の採取部位には基本的に腰（腸骨）が選択されるため、健全な腰に侵襲を加えることが、長年、問題となってきた。腸骨から海綿骨を採取するにしても、対象が小児であるが故に採取可能な自家骨量には限度があり、採取部位の骨折などの術後合併症のリスクを伴う。稀に重

篤な後遺障害を残す。これらを解決すべく、代替材料による再建が試みられてきたが、他家骨は死体や他人から採取した骨であるため、我が国では倫理的な観点から容易に受け入れられない場合が多い。また、骨再生という観点では、人工骨はどうしても自家骨には及ばない。歯の萌出が遅延することもある。実際、口腔インプラント植立を前提とした骨造成にも使用可能な顆粒状の人工骨は、骨再生に優れるものの、残存した人工骨が歯の萌出を妨げる。歯の萌出を妨げないスポンジ状の人工骨は、骨再生で顆粒状人工骨に及ばない。トレードオフであり、この点が人工材料の限界である。自家骨は、骨再生で顆粒状人工骨を超え、歯の萌出はスポンジ状人工骨より早い。自家骨移植が、今もゴールドスタンダードと言われる所以である。しかし、自家骨は最高の移植材であるものの、唇顎口蓋裂患者の顎裂部骨移植においては、骨吸収が速く進むことで歯の萌出が間に合わず、再手術になる症例もある。

そこで我々は、ゲル状の材料と自家骨を混和して、ハイブリッド化することにより、自家骨の長所を残しつつ、自家骨採取量を最小限に抑え口腔内からの骨採取のみで完了する治療戦略を考えた。この新しい唇顎口蓋裂治療法は、腰への侵襲がなく、口腔のみで手術が完了する。健全な腰からの骨採取を不要とする低侵襲的医療であることに加え、ゴールドスタンダードの自家骨を使用しながら、自家骨採取量を減らすことが可能である上、ゲル状のため歯の萌出を妨げず、接着・粘着性により軟組織の侵入を抑え、しかも骨の吸収を遅延させる。現在の自家骨移植を凌駕する治療効果が期待される。このことから、厚生労働省の先駆け審査指定制度に選定（クラスⅣ医療機器）され、開発を進めてきた。患者の QOL 向上、医療スタッフの負担軽減、さらには医療費削減につながる画期的な治療法開発につながることが期待されている。自家骨に我々が開発したリン酸化プルランバイオアドヒーシブ（多糖誘導体リン酸化プルランのゲル状医療機器。接着・粘着性を有し、生体内で吸収され、組織に置換される）を添加することにより、患者、術者、国家、病院の各ステークホルダーに以下の恩恵をもたらすことができると見込んでいる。

- 患者：健全な骨に侵襲を加える必要がなくなるため、身体的負担が激減する。また、口腔内のみで手術が完了すれば、入院期間が大幅に短縮され、患者や家族の負担も軽減される。骨吸収を抑制し、厚い歯槽骨が得られ、将来的に満足な矯正治療（歯の移動）や希望する補綴治療（インプラントなど）を受けられる。
- 術者：海綿骨移植は操作性がやや不十分である。リン酸化プルランバイオアドヒーシブを添加することで粘着性を有したパテ状になるため、骨移植時の操作性が向上し、治療効果も上がる。また、自家骨の大量採取の必要がなくなれば、術中に体位を変える必要がなくなるため、全身麻酔下における腹臥位から仰臥位への体位変換に伴う事故抜管のリスクがなくなり、術者やスタッフのストレスも大きく軽減される。
- 国家：自家骨採取部位が腸骨（16,830 点）から口腔内（1,780 点）に変われば、侵襲軽減により入院期間が 5.4 日間短縮（20,000 円/日）されるため、新規に PP620fcg の材料費を加算しても、一人あたり 25 万円もの大幅な医療費削減が期待できる。
- 病院：入院期間が短縮できれば、空きベッドが生じるため、入院患者の受け入れ人数を増やせる。

２．本事業における具体的な実施内容

新しい唇顎口蓋裂治療法の実用化に向けて、令和 5 年度に治験機器であるリン酸化プルランバイオアドヒーシブを開発した。本品は、リン酸化プルランの凍結乾燥品（開発コード：PP620fcg）と塩化カルシウム水溶液と混和してゲル化させて使用する。そのため、自家骨との混合時における操作性および賦形性を考慮し、臨床試験への参加を予定している医師との協議を通じて、塩化カルシウムの至適混合液量を決定した。また、規格試験方法および規格値を設定した。製品形態については、安定性や取扱性を考慮した結果、凍結乾燥製剤として供給することが妥当であると判断した。さらに、原料となるリン酸化プルラン溶液について、クリーンルーム内における 10 L スケールでの安定製造技術を確立し、最終製品に至る一連の量産化プロセスを構築した。製品の長期安定性試験については現在も実施中であり、令和 7 年度までに室温において 2 年間の安定性を確認している。治験機器については、GMP 基準で作製したリン酸化プルラン溶液にて製造を完了しており、30 日調査が完了次第、速やかに提供できる体制を整えた。

令和 5 年度に PP620fcg を開発した後、治験実施に必要となる非臨床試験（生物学的安全性試験および使用模擬試験）を実施した。生物学的安全性試験（GLP）については、PMDA との対面助言を踏まえ、要求された試験を ISO10993 規格に準拠して実施した。使用模擬試験では、顎裂部骨移植に求められる性能を確認するため、ウサギ顎裂モデルおよび歯牙萌出モデルを作製し、性能および有効性を評価した。これらの非臨床試験は令和 7 年度までにすべて完了し、治験の実施に際して安全性および性能上の問題となる所見は認められなかった。

治験準備については、令和 3 年度の本事業申請当初は、唇顎口蓋裂を有する小児患者を対象として First-in-Human（FIH）試験を計画していた。しかし、令和 5 年 3 月の PMDA 全般相談において、より安全に治験を遂行する観点から、まず成人患者を対象として安全性を確認した後に小児患者へ移行する開発方針について合意した。成人を対象とした治験については、使用方法、使用量、移植骨に加わる荷重、感染リスク、ならびに骨形成およびリン酸化プルランバイオアドヒーシブの吸収機序が、小児唇顎口蓋裂患者に対する顎裂部骨移植と同様であることから、顎変形症患者に対する上顎骨骨切り術を対象とすることとした。具体的には、上顎骨骨切り術に伴い生じる上顎骨欠損部に対し、下顎骨から採取した自家骨片を移植する際の骨固定材としてリン酸化プルランバイオアドヒーシブを使用する計画とした。これに基づき、令和 5 年度より治験プロトコルの作成および治験実施体制の構築を開始した。治験実施施設は慶應義塾大学病院とし、令和 7 年度までに実施した非臨床試験の結果を反映した治験プロトコルを完成させ、治験届提出の準備を完了した。

また、製造販売承認申請に向け、製造販売業者と緊密に進捗を共有するとともに、保険収載に向け関連学会理事へ要望書提出の手順確認を行った。令和 8 年度には厚生労働省医療機器政策室との相談を実施している。

以上の通り、令和 4 年度から令和 7 年度で実施した本事業において、治験開始に必要なすべての準備を完了した。今後、令和 8 年度より成人を対象とした治験を開始し、安全性が確認され次第小児の唇顎口蓋裂を対象とした治験を実施する計画である。

３．開発品の特徴

リン酸化プルランバイオアドヒーシブの小児の治験を完了して薬事承認を取得することができれば、非動物由来の新しい生体吸収性材料であるリン酸化プルランを主成分とした吸収性ゲル（医療機器）を臨床応用することが可能となる。現在、主に使用されている生体吸収性材料の内、ポリグリコール酸とポリ乳酸は炎症を惹起する。コラーゲンとヒアルロン酸は生体親和性に優れるものの、動物由来のため未知のウイルス・分子の混入リスクを排除できない。以上のように多くの問題を抱えているにも関わらず、広く使用されている生体吸収性材料が、未だこれら 4 種類しかないのは、体内埋植可能で安全に分解・排泄される材料の開発が極めて難しいからに他ならない。我々はコラーゲンやヒアルロン酸に代わる非動物由来の体内埋植素材を開発すべく、天然多糖類プルランにリン酸基を導入したリン酸化プルランを創製し、接着・粘着性やガンマ線滅菌への耐性など従来の体内埋植素材にはない機能を付与することに成功した。最終滅菌としてガンマ線滅菌が使えることで、体内埋植材料の設計自由度が増すことに加え、製造工程も簡便になる。また、体内埋植用のコラーゲンやヒアルロン酸は、低エンドトキシンの基準値を満たすためエンドトキシンを除去している。完全な除去は極めて難しい上、製造コストを押し上げることにもなる。リン酸化プルランは、合成の過程で内毒素エンドトキシン失活とリン酸基導入、架橋による分子量調節を同時に行うため大量製造向きである。加えて、本事業ではゲル状の材料を開発してきたが、吸収性のゲルは崩壊して血流に乗り他臓器に移動するリスクがある。本事業にて物性と崩壊性を最適化することで肺など他の臓器に移動しないゲルを開発することに成功した。本事業にてリン酸化プルランバイオアドヒーシブの探索的医師主導治験の準備が整ったことで、日本発世界初の接着・粘着性を有した体内埋植用吸収性ゲルの臨床応用に大きく近づいた。

４．将来展望

リン酸化プルランゲルは、海綿骨（自家骨）との混和だけでなく、骨髄、血液、多血小板血漿（PRP）などの生体成分と混和、さらに添加する成分を最適化することで、骨以外にも様々な組織・臓器が使用可能と考えている。

リン酸化プルラン骨髄複合ゲルは骨・軟骨・真皮再生、リン酸化プルラン血液／PRP ゲルは幹細胞やスフェロイド、オルガノイドとの混和により全臓器に対応した再生足場となり得る。またリン酸化プルラン血液ゲルは、簡便で電源も必要ないため大規模災害時や途上国の医療、救急医療にも役立つ。リン酸化プルランゲルは単なる足場材料ではなく、免疫極性を組織修復型に転換する動的な生命制御因子であることが本事業で明らかとなった。この機能に加え、各生体成分を合わせ、組成を最適化することで下記のような幅広い医療展開が可能となると考えている。

現在、想定している具体的な使用例

【歯科】歯槽骨再生、インプラント周囲の骨造成、顎骨切除時の補填など

【整形外科】四肢骨折や骨腫瘍切除後の再建、脊椎固定術での骨融合補助、人工関節周囲の骨補填、骨延長術における骨形成促進など

【脳神経外科・神経再生】脳外科手術時の欠損部充填、脊髄損傷部位の再生足場、末梢神経再生のための導電性ハイドロゲルとの併用など

【心臓血管外科】心筋梗塞後の心筋再生足場、血管再生足場、人工血管の生体適合性向上、【呼吸器・胸部外科】気管支の再建補助など

【形成外科】皮膚潰瘍や褥瘡の治療材、火傷・外傷の皮膚再生、脂肪幹細胞との併用による軟部組織再建、【DDS】抗がん剤や抗菌薬のキャリア、遺伝子治療ベクターの足場など

【泌尿器・婦人科・消化器外科】切除後の再生補助など

これら以外にも、様々な医療展開が期待できる。

＜英文＞

Cleft lip and palate is one of the most common congenital craniofacial anomalies, affecting approximately one in every 400-500 births in Japan and occurring frequently among Asian populations. In addition to esthetic concerns, patients often suffer from maxillofacial deformities, speech and feeding dysfunction, impaired tooth eruption, and maxillary growth deficiency. Treatment requires multidisciplinary care extending from infancy to adulthood, imposing substantial physical, psychological, and socioeconomic burdens on both patients and their families.

Reconstruction of the alveolar cleft remains a major challenge. Although various bone substitute materials have been developed, autologous bone grafting remains the gold standard because of its superior osteogenic potential and ability to support tooth eruption. However, autologous bone is typically harvested from the iliac crest, creating additional surgical trauma in otherwise healthy tissue. Donor-site morbidity, postoperative pain, prolonged hospitalization, and limited bone volume are particularly problematic in pediatric patients. Furthermore, rapid resorption of grafted bone occasionally necessitates secondary surgery.

To address these limitations, we developed a novel treatment strategy that combines autologous cancellous bone with a bioresorbable phosphopullulan bioadhesive (PP620fcg). This gel-forming material provides adhesion and cohesiveness, and is gradually replaced by host tissue after implantation. By hybridizing autologous bone with the bioadhesive, the amount of harvested bone can be substantially reduced, potentially allowing reconstruction using bone obtained solely from the oral cavity without iliac bone harvesting. The material also improves handling characteristics during surgery, suppresses soft-tissue invasion into the graft site, delays bone resorption, and does not interfere with tooth eruption. Consequently, this approach has the potential to surpass conventional autologous bone grafting.

The phosphopullulan bioadhesive has been selected for the Sakigake Designation Scheme in Japan,

where it has been classified as an innovative medical device of Class IV. Since 2023, when the PP620fcg was developed, we have established a GMP-compliant manufacturing process, product specifications, quality control methods, and large-scale production technology. Comprehensive non-clinical studies, including ISO 10993-compliant biological safety testing and rabbit alveolar cleft simulation studies, have been completed without identifying safety concerns. Following consultations with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), a first-in-human investigator-initiated clinical trial has been prepared using adult orthognathic surgery patients prior to pediatric application in alveolar cleft reconstruction.

Phosphopullulan represents a new class of non-animal-derived bioresorbable biomaterials. Unlike collagen and hyaluronic acid, it eliminates concerns regarding animal-derived contaminants, while avoiding the inflammatory responses often associated with polyglycolic acid and polylactic acid. The material exhibits unique bioadhesive properties, tolerance to gamma-ray sterilization, and a manufacturing process that simultaneously introduces phosphate groups, controls molecular weight, and inactivates endotoxins, making it highly suitable for large-scale production. Furthermore, optimization of its physical properties has enabled the development of a stable absorbable gel that minimizes the risk of migration to distant organs.

Beyond alveolar cleft reconstruction, phosphopullulan gel has significant potential as a versatile regenerative medicine platform. By combining it with bone marrow, blood, platelet-rich plasma, stem cells, spheroids, organoids, or therapeutic agents, the material could support regeneration of bone, cartilage, skin, nerve, cardiovascular, and other tissues. Recent findings further suggest that the gel actively promotes a tissue-repairing immune environment rather than functioning merely as a passive scaffold. Therefore, this technology may contribute not only to dentistry and craniofacial surgery but also to orthopedic surgery, neurosurgery, cardiovascular medicine, wound healing, drug delivery systems, and emergency medicine. The successful clinical translation of PP620fcg would establish the world's first implantable absorbable bioadhesive gel originating from Japan and open a new frontier in regenerative biomaterials.