

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer:
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program through Target-Driven
Research and Development

研究開発課題名：医療用シーラント剤
Medical Sealant

研究開発担当者 株式会社ビーエムジー 代表取締役社長 玄 丞侏
所属 役職 氏名：BMG INCORPORATED, Managing Director, Suong Hyu Hyon (Shokyu Gen)

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

新規医療用シーラント剤の製品化を目指し、昨年度までに非臨床試験による性能および安全性の評価を終了し、また、本剤の品質および保存安定性についても問題がないことを確認した。

今年度得られた成果は下記のとおりである。

(1) 専用アプリケーターの開発

本剤を肺の手術適用部位に均一塗布するための胸腔鏡下手術用アプリケーターの設計を行い、動物を用いた肺気漏手術モデルにおいて操作性を確認した。また、本設計に基づき治験用アプリケーターを作製し、EOG 滅菌バリデーションにより滅菌を保証した。

(2) 治験機器の製造および量産化体制の構築

昨年度までの知見を基に治験用シーラント剤を製造し、 γ 線滅菌バリデーションにより滅菌を保証した。上記のアプリケーターと共に外部の治験用倉庫に保管中である。

本剤の量産化のためには、本剤の原料となる 2 つの成分の製造委託が必要と考え、外部のメーカーと共同で検討を開始した。

(3) 治験実施

当社にとって初めての治験であることから、外部コンサルタントの指導の下に社内 GCP 体制を整えた。また、本剤は FIH (First in Human) に当たることから、検証的治験の前に比較的少数例による探索的治験を実施することとし、さらに治験の進捗段階に応じて効果安全性評価委員会の審議を慎重に繰り返すこととした。

PMDA との医療機器プロトコール相談により試験デザイン等を決定し、治験計画届を提出した。PMDA の 30 日調査および実施医療機関の IRB でも特に大きな指摘はなく、現在、探索的治験を実施中である。

(4) 反応メカニズムの解明

本剤は含有する2つの成分(各分子量が 7 万と数千)が水分の付加で架橋し、ネットワーク構造を有するハイドロゲルになると共に目的箇所では接着する。その後、ゲルは経時的に自己分解し消失する。

ハイドロゲルの自己分解について次の知見を得た。

- ① 生理食塩水中ではハイドロゲルは、最初の 24H で半量以上が溶解するが、その後の分解速度は遅くなる。
- ② 可溶化した分解物の内、分子量数百万～3 万程度までは両成分のネットワーク構造を保った形の高分子である。
- ③ 更に反応が進むと、分子量 7 万の成分は架橋構造を含まず分子量 2 千以下となるまで分解される。一方、分子量数千の成分は架橋構造を含んだ形で低分子化される。
- ④ 分解速度が遅くなる段階は、この架橋構造を含んだ分解物の低分子化であると示唆された。

We developed LYDEX as new medical sealant aiming at commercialization, finished nonclinical efficacy and safety evaluations, and confirmed there is no concern on its quality and preservative stability. The results obtained this year are as follows.

(1) Development of applicator for LYDEX

We designed the thoracoscopic surgery applicator for LYDEX to spread it uniformly on surgery site of lung, and confirmed its operability in the pulmonary air leak surgery model using animals. Also, we built the applicator based on this design for clinical trial, and certified the sterilization assurance by the EOG sterilizing validation.

(2) Producing clinical trial devices and construction of manufacturing system for mass production.

Based on findings up to last year, the sealant devices for clinical trial were produced, and certified the sterilization assurance by the γ -ray sterilizing validation. They are stored with the applicators noted above in the external clinical trial store. We started consideration jointly with external manufacturers under the necessity of product outsourcing of two material components for the mass production of LYDEX

(3) Proceeding clinical trial

As the first challenge to clinical trial for us, we had organized dominant GCP system under the guidance of external consultants. We planned to enforce the exploratory trial with relatively small size of trial subjects because it is the case of FIH(First in Human) before the confirmatory

trial, and plan to repeat careful reviews by efficacy and safety evaluating committee on step by step process during the clinical trial.

We decided the trial design etc. by consultation with trial protocol with PMDA, and handed in the clinical trial notification to them. Under the no objection from PMDA's thirty days survey and IRB of trial institution, currently the exploratory trial is under way.

(4) Clarification of the chemical reaction mechanism

LYDEX has high adhesion to the object area after its two components molecular weight of 70,000 and several thousand each have been crosslinked by adding moisture and become hydrogel network. After that, the gel is self-degraded and disappears steadily.

We obtained the following findings about self-degradation system of hydrogel.

- ① In the physiological saline, more than half of the hydrogel dissolves within the first 24 hours but the decomposition rate thereafter becomes slow.
- ② Among the solubilized decomposition products, the ones with molecular weight of several million to about 30,000 are polymers that maintain the network structure of both material components.
- ③ As the reaction proceeds further, the component having a molecular weight of 70,000 is decomposed to the level of molecular weight of 2,000 or less, and it does not contain a crosslinked structure. On the other hand, the molecular weight of components with molecular weight of several thousand is degraded containing a crosslinked structure.
- ④ It was suggested that the decrease of degradation time attributes to the molecular downsizing of this product containing crosslinked structure.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

なし。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし。

(4) 特許出願

なし。