

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業
「がん放射線・粒子線治療用体内吸収性スペースターの開発」

研究開発成果報告書（要約版）

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 公益財団法人新産業創造研究機構

この報告書には、委託業務の成果として、産業財産権等の対象となる技術情報（未出願又は未公開の産業財産権等又は未公開論文）、ノウハウ等の秘匿情報が含まれているので、通例の取扱いにおいて非公開とする。ただし、行政機関の保有する情報の公開に関する法律（平成 11 年法律第 42 号）に基づく情報開示請求の対象の文書となります。

目次

1. 研究開発の概要	1
1.1 研究開発の背景・目的及び目標	1
1.1.1 研究開発の背景・目的.....	1
1.1.2 目標.....	1
1.2 研究開発体制	1
1.2.1 研究組織及び管理体制.....	1
1.2.2 管理員及び研究員.....	2
1.3 成果概要	3
1.3.1 開発製品「放射線・粒子線治療用体内吸収性スプレー（仮）」	3
1.4 当該研究開発の連絡窓口	3
2. 本編	4
2.1 スプレーの品質の安定性の検討（金井重要工業株式会社）	4
2.2 臨床試験用スプレーの試作（金井重要工業株式会社）	4
2.3 臨床試験用スプレーの製造（金井重要工業株式会社）	4
2.4 滅菌バリデーション（アルフレッサ ファーマ株式会社）	4
2.5 ISO13485 の取得（金井重要工業株式会社）	4
2.6 GLP 前臨床試験（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）	5
2.6.1 ラット埋植試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.6.2 カニクイザル埋植試験（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）	5
2.6.3 皮膚感作性試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.6.4 皮内反応試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.6.5 染色体異常試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.6.6 復帰突然変異試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.6.7 急性毒性試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）	5
2.7 治験相談（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）	5
2.8 生物学的有効性及び安全性評価（神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）	5
2.8.1 粒子線の照射（兵庫県立粒子線医療センター）	5
2.8.2 粒子線照射したスプレーの体内吸収率の評価及び吸収の原因解明（神戸大学）	5
2.8.3 粒子線照射したスプレーの癒着の評価（神戸大学）	5
2.8.4 粒子線照射したスプレーの細胞浸潤度の評価及び浸潤細胞の特定（神戸大学）	6
2.8.5 血液学的検査（神戸大学）	6
2.9 開発会議（神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター、アルフレッサ ファーマ株式会社、金井重要工業株式会社、公益財団法人新産業創造研究機構）	6
2.10 プロジェクトの管理・運営（公益財団法人新産業創造研究機構）	6
3. 全体総括	7
3.1.1 委託事業の振り返り	7
3.1.2 委託事業終了時までに完成する最終製品の概要	8

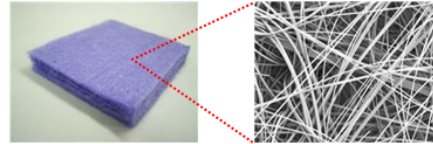
H24-086 がん放射線・粒子線治療のための体内吸収性スパーサー

Class IV

金井重要工業(株)、アルフレッサ ファーマ(株)、
神戸大学大学院医学研究科、兵庫県立粒子線医療センター、(公財)新産業創造研究機構

薬事承認されているスパーサーが存在しない

- 現状は既存の医療用材料を代替的に用いて対応。
- このような医療用材料は、「体内で吸収されず、感染・再手術のリスクが高い」、「粒子線遮蔽力が不足」、「加工が困難」、「高コスト」という課題がある。



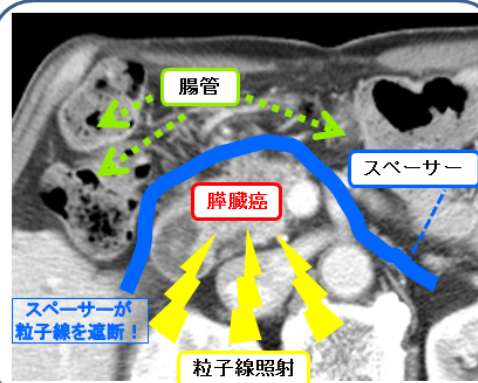
体内吸収性スパーサー
(見本)

ポリグリコール酸(PGA)
縫合糸を不織布状に加工

がん治療の現場から手術・粒子線治療が融合し進化する！

- 体内で吸収される縫合糸を原料とした不織布をスパーサーとして開発する。
- スパーサーは、「体内で吸収され、感染・再手術のリスクを大幅に低下させ」、「不織布で含水量が多いため粒子線遮蔽力が強く」、「原料特性により加工や体内留置が容易であり」、「低コスト」である。

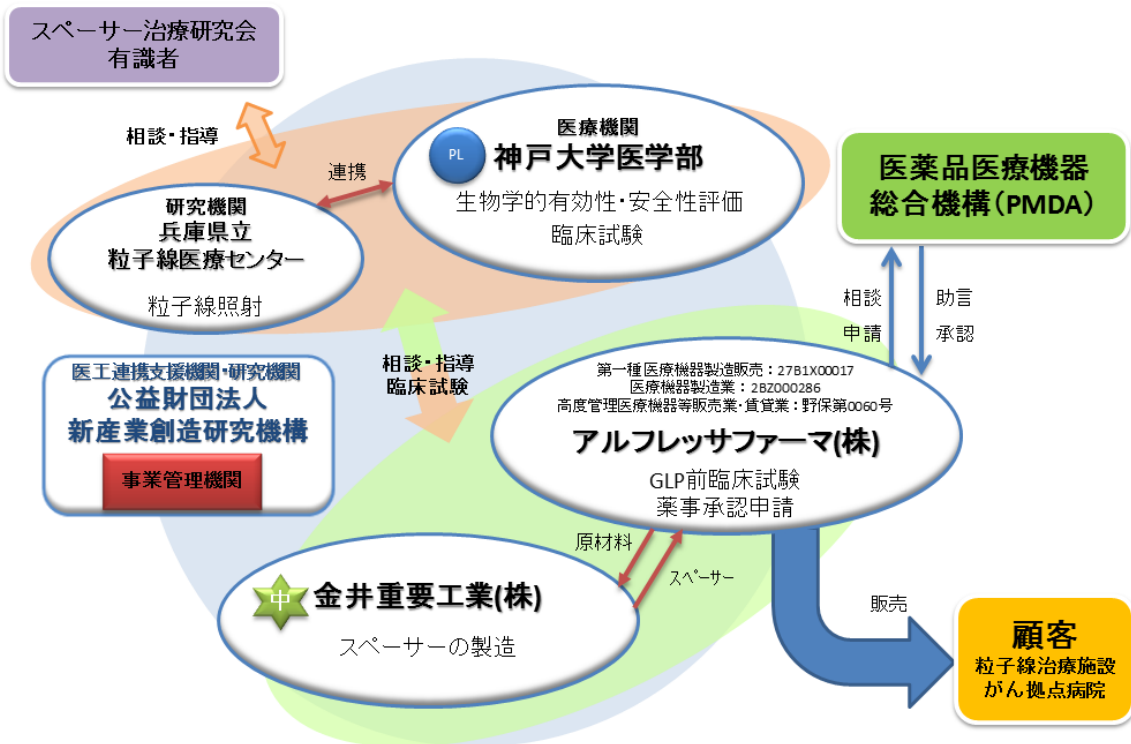
解説：スパーサーとは？
腫瘍と正常組織との間に挿入し、正常組織への照射線量を低減する部材である。



金井重要工業：医療機器事業への新規参入

本社は大阪市、不織布製造所は宝塚市にある。
120年の歴史を誇る不織布製造のノウハウを生かし、
医療機器事業へ新規参入する(資本金4億6,700万、
従業員数207人、売上高53億円)。

コンソーシアム



1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・目的及び目標

1.1.1 研究開発の背景・目的

放射線治療や粒子線治療は、強い物理エネルギーを正確にがん病巣に照射することにより高齢者でもがんを治癒に導く事が可能な低侵襲治療の代表である。特に粒子線治療では、その装置開発は、これまで日本が諸外国に対して優位性を保持していた。

しかしながら、膵臓がんの放射線・粒子線治療では、腫瘍と消化管が近接するため、消化管の放射線障害が大きな問題となり、根治的線量を処方することが困難である。そこで、新たな発想として腫瘍と消化管の間に外科的に挿入し、正常組織への照射線量を低減可能な体内吸収性スペーサー（以下「スペーサー」という）を開発する。当該スペーサーは体内で吸収されることで感染のリスクが減少し、除去手術が不要となるので患者の負担が大幅に低減する。

本研究開発の目的は、手術と粒子線治療の双方の利点を融合し、低侵襲な新規がん治療法の確立を目指すことである。

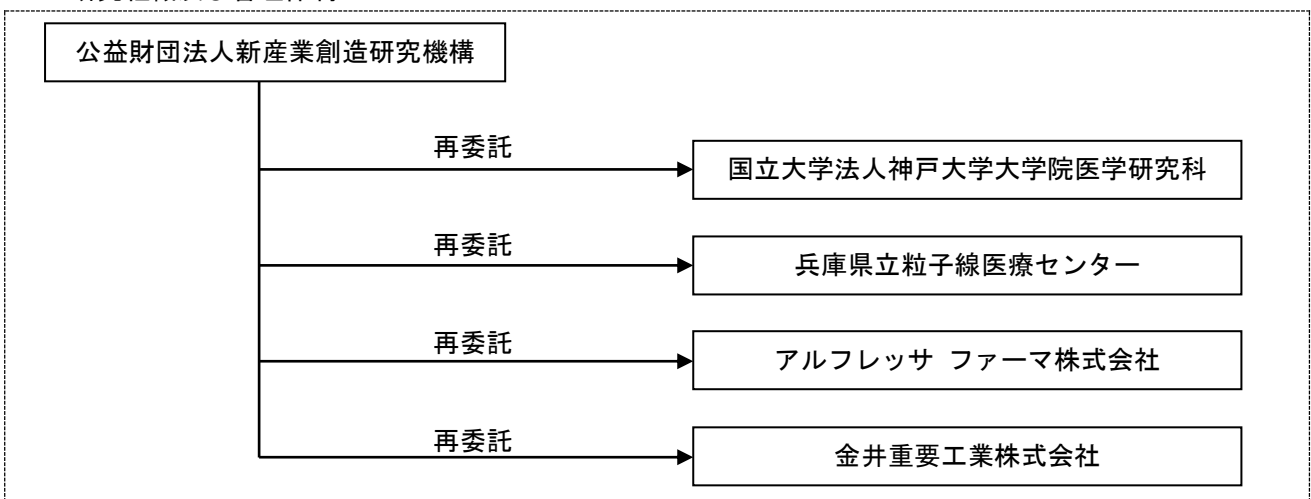
1.1.2 目標

平成 25 年度の達成目標を下記に示す。

- スペーサーの品質の安定性の検討
- 生物学的有効性及び安全性評価
- GLP 前臨床試験
- 臨床試験用スペーサーの試作
- 滅菌バリデーション
- 臨床試験用スペーサーの製造
- 治験相談
- ISO13485 の取得

1.2 研究開発体制

1.2.1 研究組織及び管理体制



1.2.2 管理員及び研究員

【事業管理機関】

公益財団法人新産業創造研究機構

(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5-2)

氏名	所属・役職
宮崎 悟	TLO ひょうご・産学連携コーディネーター
伊賀 友樹	TLO ひょうご・産学連携コーディネーター
大皿 賢治	TLO ひょうご・産学連携コーディネーター
大淵 静香	TLO ひょうご・事務員
田川 真美子	技術移転センター・事務員

【研究実施機関】

国立大学法人神戸大学大学院医学研究科

(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2)

氏名	所属・役職
福本 巧(総括研究代表者)	神戸大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野・准教授
佐々木 良平	神戸大学医学部附属病院 放射線腫瘍科・特命教授
村上 昌雄	神戸大学大学院医学研究科・客員教授
具 英成	神戸大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学分野・教授

兵庫県立粒子線医療センター

(〒679-5165 兵庫県たつの市新宮町光都1丁目2番1号)

氏名	所属・役職
不破 信和	兵庫県立粒子線医療センター・院長
出水 祐介	兵庫県立粒子線医療センター 医療部長
須賀 大作	兵庫県立粒子線医療センター 参与
井田 亮二	兵庫県立粒子線医療センター 放射線技術部・部長
清水 勝一	兵庫県立粒子線医療センター 放射線技術科・主査
山下 智弘	兵庫県立粒子線医療センター 放射線物理科・主査
前田 拓也	兵庫県立粒子線医療センター 研究員

アルフレッサ ファーマ株式会社

(〒270-0216 千葉県野田市西高野278番地の5)

氏名	所属・役職
森原 努(副総括研究代表者)	アルフレッサ ファーマ株式会社 MD 開発技術部・部長
笹井 恭男	アルフレッサ ファーマ株式会社 臨床開発室・室長
古田 佳久	アルフレッサ ファーマ株式会社 研究員

金井重要工業株式会社

(〒665-0824 兵庫県宝塚市金井町1番1号)

氏名	所属・役職
安達 隆久	金井重要工業株式会社 不織布事業部 取締役事業部長
小畑 勉	金井重要工業株式会社 不織布事業部 不織布製造所・グループリーダー
田上 佳孝	金井重要工業株式会社 不織布事業部 不織布製造所・グループ員
萩原 麻有	金井重要工業株式会社 不織布事業部 不織布製造所・グループ員

1.3 成果概要

1.3.1 開発製品「放射線・粒子線治療用体内吸収性スパーサー（仮）」

【訴求ポイント】

本スパーサーは体内吸収性の縫合糸を原料とした不織布であり、放射線・粒子線治療において外科的に留置することで腫瘍と正常組織とを隔離し、水を多く含んで放射線等を十分遮蔽し正常組織へのダメージをブロックでき、さらに体内で吸収されることから再手術の必要が無い。

本スパーサーはものづくり中小企業である金井重要工業（株）で長年培われた不織布製造のノウハウを活かして製造され、早期の国内上市を目指す。



ポリグリコール酸（PGA）製 体内吸収性スパーサー外観

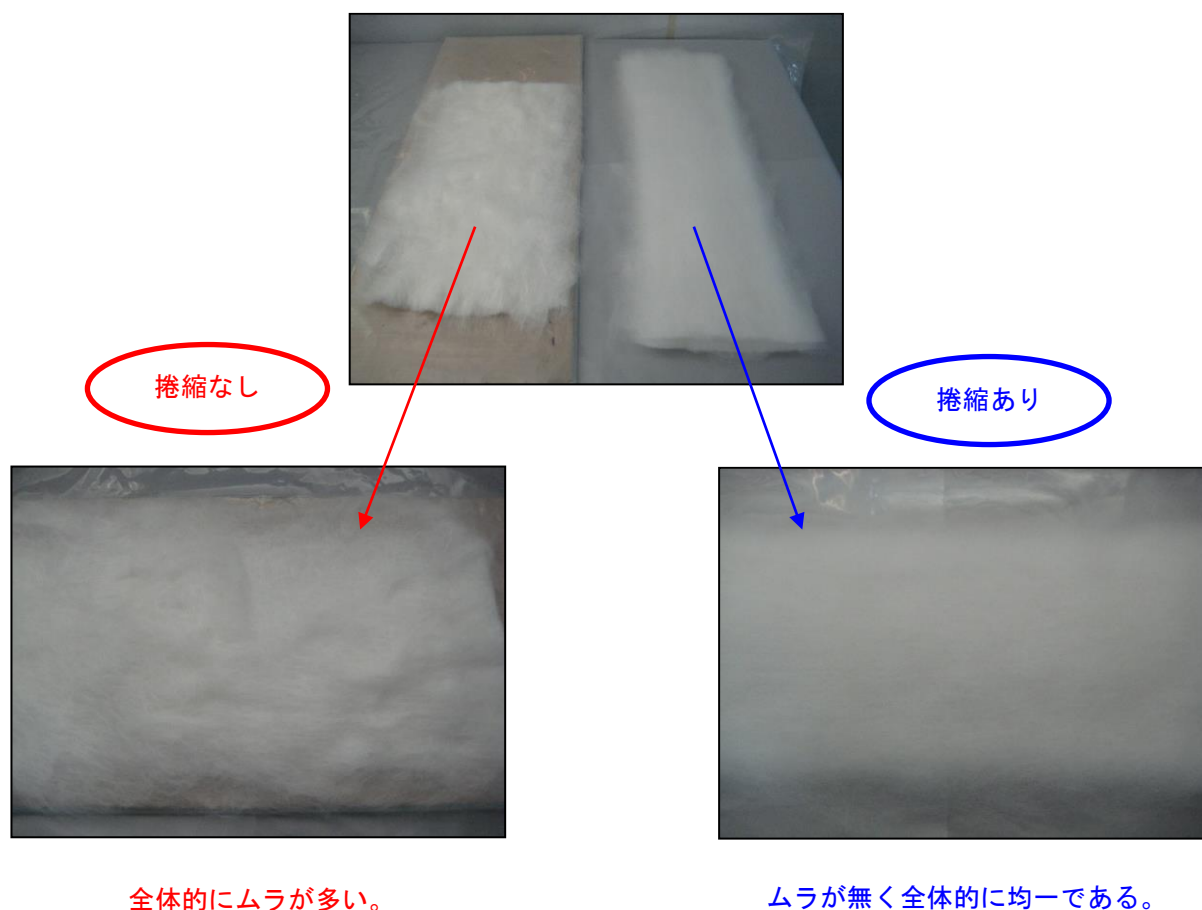
1.4 当該研究開発の連絡窓口

公益財団法人新産業創造研究機構 TLO ひょうご
産学連携コーディネーター 宮崎 悟
TEL:078-306-6805 FAX:078-306-6813 e-mail:miyazaki@niro.or.jp

2. 本編

2.1 スペーサーの品質の安定性の検討（金井重要工業株式会社）

捲縮加工を施した PGA 繊維について、加工性及び品質の安定性について検証した。その結果、捲縮加工がない PGA 繊維ではウェブにムラ（場所ごとの密度差）が生じた。一方、捲縮加工を施した PGA 繊維では加工したウェブの均一性が非常に向上した。即ち、捲縮加工による品質の安定性を確保することができた。



2.2 臨床試験用スペーサーの試作（金井重要工業株式会社）

加工した PGA 不織布をグローブボックス内に留置・乾燥し、グローブボックス内で梱包することができ、乾燥処理条件の最適化を行った。このようにして臨床試験用スペーサーの試作を達成した。

2.3 臨床試験用スペーサーの製造（金井重要工業株式会社）

PGA 不織布の加工を問題なく再現でき、試作と同等の品質で製造を達成した。

2.4 滅菌バリデーション（アルフレッサ ファーマ株式会社）

滅菌に係る構造設備並びに作業手順、作業工程その他の製造管理および品質管理の方法が無菌性を保証することを検証した。その結果、スペーサーに係る滅菌条件を決定した。

2.5 ISO13485 の取得（金井重要工業株式会社）

ISO13485 の認証取得については、専門のコンサルティング機関から指導を受けながら、必要な品質保証体制を構築し、認証を受ける計画である。

2.6 GLP 前臨床試験（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）

2.6.1 ラット埋植試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

スパーサー埋植に対する主な所見は埋植部位に対する限局的な異物反応のみであった。

2.6.2 カニクイザル埋植試験（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）

粒子線照射治療に必要とされる目安となる間隙を保持できることが確認された。また、本試験条件下において、スパーサー埋植に対する主な所見は埋植部位に対する限局的な異物反応のみであった。即ち、スパーサーの生体内における吸収性の確認及び安全性が確認された。

2.6.3 皮膚感作性試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

本試験条件下では、スパーサーの抽出液はモルモットに対し感作性を示さないと結論された。

2.6.4 皮内反応試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

本試験条件下において、スパーサーの抽出液は、ウサギの皮内において刺激性を示さないと結論された。

2.6.5 染色体異常試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

本試験条件下において、スパーサーは、代謝活性化系の有無及び処理時間の長短にかかわらず、CHL/IU 細胞に対して染色体異常誘発性を示さないと結論された。

2.6.6 復帰突然変異試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

本試験条件下において、スパーサーは、代謝活性化系の有無にかかわらず、細菌に対して遺伝子突然変異誘発性を示さないと結論された。

2.6.7 急性毒性試験（アルフレッサ ファーマ株式会社）

本試験条件下では、スパーサーの抽出液は、マウスに対し急性全身毒性を示さないと結論された。

2.7 治験相談（アルフレッサ ファーマ株式会社、神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）

平成 26 年度に実施する計画である。

2.8 生物学的有効性及び安全性評価（神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター）

2.8.1 粒子線の照射（兵庫県立粒子線医療センター）

ラット埋植用のスパーサーを滅菌操作後に兵庫県立粒子線医療センターへ搬送し、粒子線を照射後、神戸大学へ搬送した。

2.8.2 粒子線照射したスパーサーの体内吸収率の評価及び吸収の原因解明（神戸大学）

2.8.1 の炭素線を照射したスパーサーをラットの正中腹部に埋植し、神戸大学動物実験舎内に設置されている動物用 CT 撮影装置を用い、スパーサーの消褪速度（厚みの変化を）CT 画像を用いて計測し記録した。結果としてスパーサーは粒子線照射による性状の変化は殆どないことが予想され、少なくともスパーサーの厚みの変化には影響を及ぼさないことが確認された。

2.8.3 粒子線照射したスパーサーの癒着の評価（神戸大学）

2.8.1 の炭素線を照射したスパーサーをラット腹部に埋植した後剖検し、スパーサーと臓器との癒着等の評価を行った。また、取り出したスパーサーは HE 染色により、microscopic な細胞浸潤、癒着等の評価を行った。その結果、軽度な癒着が認められた。剖検時の所見から、スパーサーの癒着は周囲の大網との癒着が主であると考えられる。この程度の癒着は、日々の外科手術で頻回に認められる程度であるとの認識である。

2.8.4 粒子線照射したスパーサーの細胞浸潤度の評価及び浸潤細胞の特定（神戸大学）

2.8.3 で取り出したスパーサーを用いて切片を作成し、HE 染色により細胞浸潤、癒着等の評価を行った。その結果、スパーサー内部に認められた細胞は炎症細胞であると考えられ、非照射と照射のものを比較して、浸潤度合いに差は認められなかった。また、スパーサーと腸管との接着面における癒着度合いにも、HE 染色からは非照射、照射の両群において差は認められなかった。腸管内部の絨毛、クリプト細胞も形態を維持しており、炭素線を照射したスパーサーを体内に埋植しても、腸管内部に影響は与えない結果となった。

2.8.5 血液学的検査（神戸大学）

CRP 値は control 群と比較して、非照射群、照射群ともに標準偏差内に含まれており、有意な差は確認できなかった。また、他の生化学的検査においても、特筆すべき差は認められなかった。この結果により、炭素線を照射したスパーサーを埋植しても、ラット個体には生化学的な影響は与えないと考えられる。

2.9 開発会議（神戸大学、兵庫県立粒子線医療センター、アルフレッサ ファーマ株式会社、金井重要工業株式会社、公益財団法人新産業創造研究機構）

本課題における進捗状況の確認、計画達成度の検討、情報共有等、コンソーシアム全体として、定例会議を神戸大学医学部等で実施した。

2.10 プロジェクトの管理・運営（公益財団法人新産業創造研究機構）

本課題の管理・運営を総括的に実施し、経済産業省・事業管理支援機関と共に、合同伴走コンサルト、中間検査、確定検査、知財・薬事に係る相談等を実施した。

3. 全体総括

3.1.1 委託事業の振り返り

(a) 自己評価点

B：当初目標を達成した。

(b) 自己評価理由

① 臨床試験用スぺーサーの試作・品質安定性確保・製造・滅菌バリデーション

平成 25 年度は臨床試験用スぺーサーの試作、品質安定性確保、製造、滅菌バリデーションまで達成し、治験機器の製造の準備が滞りなく完了した。

② 臨床の観点からのスぺーサーの生物学的有効性及び安全性評価

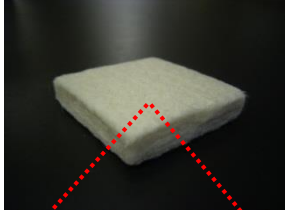
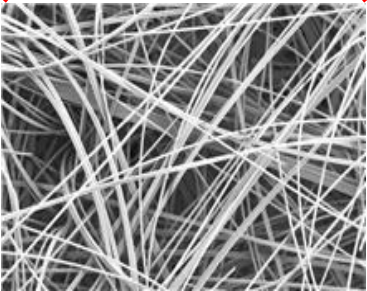
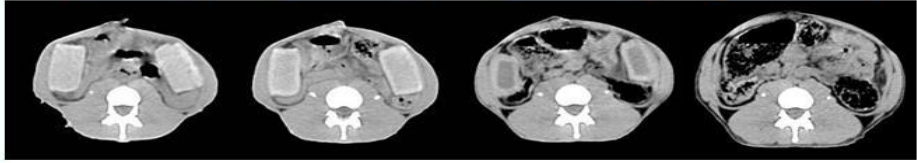
平成 25 年度は、粒子線を照射したスぺーサーを実験動物に埋植し、スぺーサー治療に必要な体内スペースを確保できるための有効性と、生体毒性や癒着等の安全性に問題がないことを確認し、スぺーサーの生物学的な有効性及び安全性の確保を臨床の観点から達成した。

スぺーサーの有効性及び安全性については、薬事法のみならず臨床面からの検証・評価が必要となる。粒子線未照射のスぺーサー、粒子線照射したスぺーサー、スぺーサーを埋植した動物への粒子線照射等、スぺーサーの有効性及び安全性を薬事法とは別に動物実験により地道に検証していくことは、スぺーサー治療の普及とがん撲滅の国民福祉に資するものである。平成 25 年度に達成した粒子線照射したスぺーサーの埋植試験は、これら段階的な検証への一歩を達成したものであり、次の検証試験（スぺーサーを埋植した動物への粒子線照射）へつながるものである。

③ ヒト臨床試験へ向けての準備

平成 25 年度に計画していた GLP 前臨床試験を全て完了した。ヒト臨床試験のプロトコルを作成中であり、治験相談につなげる計画である。

3.1.2 委託事業終了時まで完成する最終製品の概要

最終製品名	概要
<p data-bbox="203 443 539 512">放射線・粒子線治療用 体内吸収性スペーサー（仮）</p>  	<p data-bbox="636 320 860 347">【スペーサー治療】</p> <p data-bbox="629 360 1469 464">スペーサー治療とは、腫瘍と正常組織の間にスペーサーを挿入し、正常組織への照射線量を低減する治療法である。本スペーサーはポリグリコール酸を原材料とした体内吸収性スペーサーである。</p> <p data-bbox="636 512 882 539">【柔軟な不織布構造】</p> <p data-bbox="629 552 1469 655">ポリグリコール酸製スペーサーは、細い繊維からなる不織布構造のため、柔軟で、吸水性が高い構造となっている。事前に十分に吸水させて体内に留置することで、水と同等の放射線遮蔽効果を有する。</p> <p data-bbox="636 703 882 730">【吸収性スペーサー】</p> <p data-bbox="629 743 2074 807">ポリグリコール酸製スペーサーは、生体吸収性縫合糸と同じ原材料を用いている。サルの実験では、体内留置後、2カ月で約80%の形状を保持し、4カ月でほぼ完全に体内に吸収されることがわかっている。</p> <div data-bbox="831 823 1789 1070"> <p data-bbox="904 823 1084 847">サル埋植試験</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="904 855 1039 887">2週間後</div> <div data-bbox="1106 855 1240 887">4週間後</div> <div data-bbox="1330 855 1464 887">8週間後</div> <div data-bbox="1554 855 1688 887">16週間後</div> </div>  </div> <p data-bbox="629 1126 1715 1190">ポリグリコール酸は体内で加水分解により分解する。分解生成物のグリコール酸に毒性は無く、クエン酸回路によって代謝され、最終的には水と二酸化炭素になる。</p> <div data-bbox="1756 1118 2040 1270"> $\left[\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} + \text{CO}_2$ <p data-bbox="1756 1214 2040 1246">ポリグリコール酸 (PGA) → グリコール酸 → 二酸化炭素 + 水</p> </div>

