

<全290>長期留置時の合併症を低減するためのカテーテル材料の最適化

(委託先) ㈱パイオラックスメディカルデバイス

(再委託先) 国立大学法人群馬大学、群馬県立がんセンター

プロジェクトリーダー 株式会社パイオラックスメディカルデバイス 商品開発部・課長・酒井慎一

サブ・プロジェクトリーダー 群馬県立がんセンター 乳腺科・部長・藤澤知巳

(連絡先:株式会社パイオラックスメディカルデバイス 商品開発部・酒井慎一

TEL: 045-710-1925 / FAX: 045-710-1584 / e-mail: sakai@piolax.co.jp)

1. 研究開発の背景と目的

抗癌剤化学療法の進歩と共に症例が増えているカテーテルポートシステムにおいて、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全部 調査分析課がまとめた「埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究」(平成 21 年 3 月報告)によると、国内で登録された 112 例について 269.5±126.1 日間の平均留置期間中に、全体の 11.6%にも相当する 13 例に不具合が発生しており、さらにそのうち 5 例はポートシステムに由来する静脈炎、キンク、感染等の不具合であった。



Fig.1 カテーテルポートシステム

従来の報告からも留置中の不具合として①静脈血栓 ②感染 ③閉塞 等が挙げられ¹⁾、非感染性合併症では血栓の防止が最も重要である²⁾。

本研究事業では、長期留置時のこれら不具合リスクを低減するカテーテルの設計を行い、既に上市している当社製逆流防止バルブ付カテーテルの表面を抗血栓性に優れた MPC ポリマーでコーティングすることで、血栓性合併症のリスクを低減し、さらにキンク耐性を高めた構造にすることで、長期間、安全に留置できるカテーテルを設計し、製品化することを目的とする。

2. 研究開発の体制

群馬大学と群馬県立がんセンターからはカテーテルポートシステム留置術の指導医が参加しており、その豊富な臨床経験から製品の仕様や評価系の立案、動物実験の実施を担当する。また、抗血栓性材料 MPC ポリマーの製造元である日油㈱がアドバイザーとして参加し、コーティング全般に関する技術的助言を行う。

当社は製造販売元としてカテーテル製品の開発、薬事承認申請を行い、製品化を進める。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

長期留置用カテーテルの要求特性を抽出し、それらを満たす仕様の基本設計を行った。同時に血栓形成性(=抗血栓性)の評価系も検討し、カテーテルを生体に留置した際の血栓生成過程を調査したり、前記仕様に基づいて試作したカテーテルの抗血栓性評価を行った。

これらの検討の結果、最終的に長期留置時の不具合リスクを低減できる製品仕様を決定し、生物学的安全性試験を実施した。さらに滅菌バリデーションなども行い、製造販売承認申請の準備を進めている。

3-2<長期留置カテーテルのデザイン>

次の要求特性を満たすカテーテルをデザインした。

- ① カテーテル先端から内腔に血液が逆流して血栓化することにより、カテーテルが閉塞して注入できなくなることを防止するためのバルブを設ける。
- ② カテーテル先端に逆流防止バルブを備えながら、ガイドワイヤーが使用可能で安全に挿入・留置を行うことができる。

- ③ ピンチオフ*によるカテーテルの離断を防止するため、素材には強度の高いポリウレタンを用いる。
*ピンチオフ：鎖骨下静脈から留置した場合に、カテーテルが鎖骨と第一肋骨に挟まれて機械的損傷を受ける現象
- ④ 耐キック性を飛躍的に向上させるため、ポリウレタン材料内にモノフィラメントのメッシュを編み込んでカテーテルを成形する。
- ⑤ 血栓形成のリスクを低減するため、カテーテル表面は抗血栓性に優れた MPC ポリマーでコーティングする。

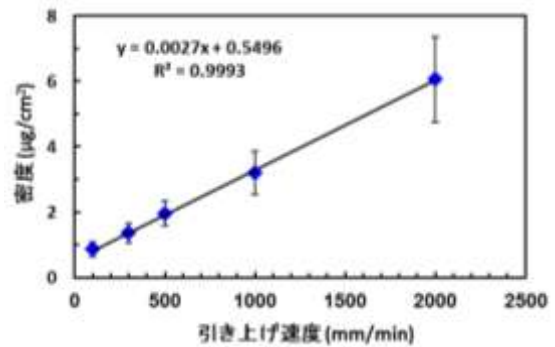


Fig. 4 引き上げ速度と MPC 固定化量

3-3 <動物実験用カテーテルの試作>

定めた設計仕様に基づいて、それぞれの評価系の検体として適した試作品や補助デバイスを作製し、評価実験に供することができた。

3-4 <MPC コーティングの評価>

カテーテル表面にコーティングした MPC ポリマーについて、ATR-IR による簡易定量法を確立した (Fig. 2)。コーティングの標準条件を設定し (Fig. 3~4)、*in vitro* における効果検証としてタンパク質の付着抑制効果について確認した (Fig. 5)。

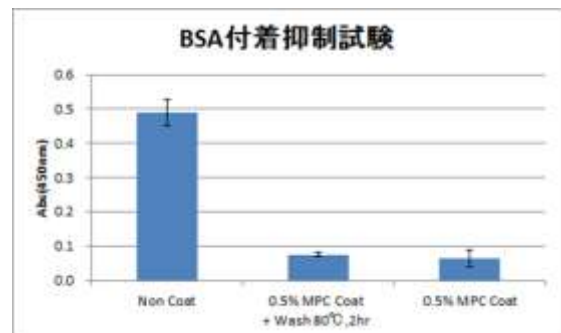


Fig. 5 タンパク質 (BSA) 付着抑制評価

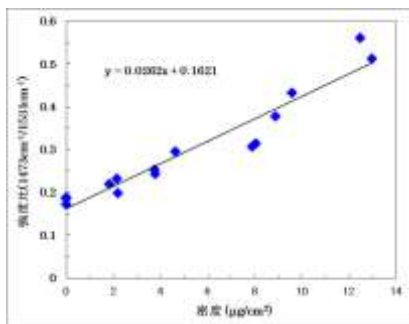


Fig. 2 ATR-IR による MPC 固定化量の検量線

3-5 <MPC コーティング方法の確立>

MPC コーティング条件の最適化を行い、化学的・物理的ストレスに対するコーティングの安定性を確認した (Fig. 6~7)。

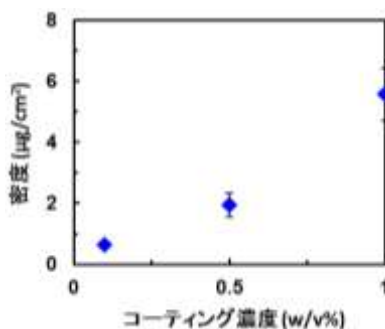


Fig. 3 コーティング液濃度と MPC 固定化量

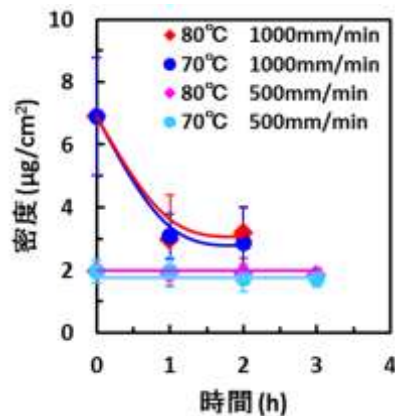


Fig. 6 熱水浸漬時間と固定化量

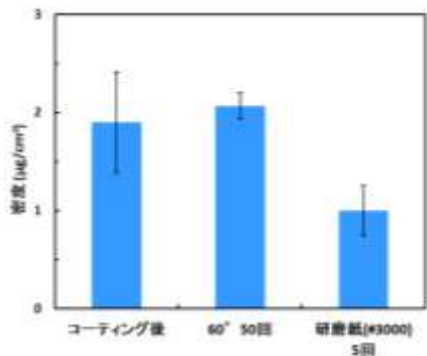


Fig. 7 摩擦虐待前後の固定化量

3-6 <動物実験の計画立案>

長期留置用カテーテルの血栓形成性の評価実験については、予備実験 (1st Stage) なども行いながら、カテーテルをブタの外頸静脈に留置して標本からフィブリンを染色し、付着フィブリン量を半定量化する方法を確立した (Fig. 8)。

画像解析結果

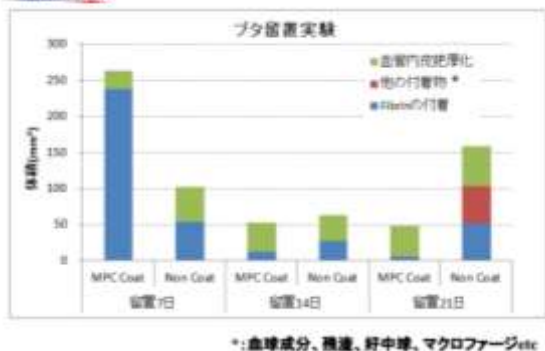


Fig. 8 カテーテル付着物の変化

さらに、経皮・経時的にフィブリンが集積する様子がモニタリングできないか、蛍光標識した抗フィブリン抗体を投与したマウス使って *in vivo* イメージャーによる実験を行い、不十分ではあったが超急性期の評価系として可能性は示すことができた (Fig. 9)。

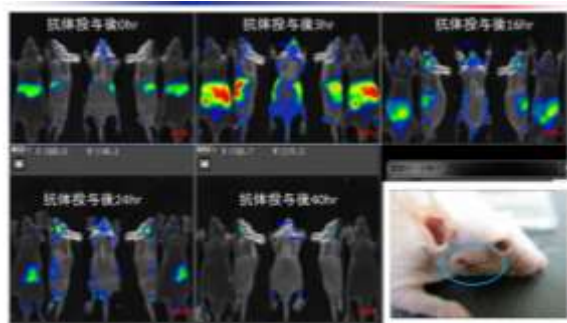


Fig. 9 カテーテル付着物の変化

3-7 <生物学的安全性データの取得>

構造・材料など製品仕様を確定後、医療機器審査 No. 36 に準拠した生物学的安全性試験を(財)食品薬品安全センター秦野研究所で、GLP 委託試験で実施してデータを得た。

3-8 <動物実験の実施>

確立した評価系で試作したカテーテルの長期留置実験 (2nd Stage) を実施したが、現在標準化後の解析中である。

4. 得られた成果

MPC コーティングを施した、逆流防止バルブ付キंकレスカテーテルを開発した (Fig.10)。コーティングした MPC ポリマーの効果は、*in vitro* の実験と動物実験により抗血栓性の効果が確認できた。

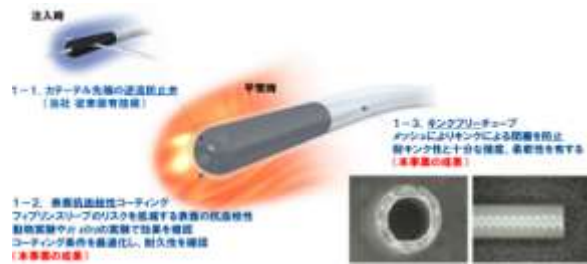


Fig. 10 本研究の成果

5. 薬事対応の状況

2012 年第 2 四半期に製造販売承認の申請予定であり、医療機器審査 No. 36 に準拠した生物学的安全性試験が完了。社内で滅菌バリデーションを実施中。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本研究成果は既存要素技術の組み合わせであるがこれまでに例のないユニークなカテーテルであり、特許出願など今後の課題とする。

7. 開発した製品の市場性

カテーテルポートシステムのデファクトスタンダードを目指す。また引き続き応用開発を進め、透析や TPN 用の他の中心静脈留置カテーテルへ展開したい。

8. 今後の事業展開計画

2012 年 承認申請（ポートカテーテルキット）

2014 年 承認取得・上市

9. まとめ

MPC を当社カテーテルに安定してコーティングできることを確認し、その抗血栓性について評価系の確立を行って効果を確認することができた。

耐キックチューブについても目標特性を達成し、仕様を決定して生物学的安全性試験も予定通り進んでいることから、本研究はほぼ設定した目標通りの成果を達成できたと考えている。

今後の課題としては、今回積み残しとなっている留置合併症を低減するための留置手技の評価・標準化と、*in vivo* イメージャーを使った超急性期の経皮的評価は、特に新しい血栓付着性の評価系として検討を続けたい。

MPC の有用性は様々な視点から明らかであり、種々中心静脈留置カテーテルへ適用する応用開発も今後の課題とする。

[引用文献]

- 1) 荒井保明, 他 (2008) 中心静脈ポートの使い方 安全挿入・留置・管理のために, 南江堂, 62-70
- 2) 谷口正哲 (2001) 静脈・経腸栄養Ⅲ 静脈栄養 カテーテル留置に伴う合併症, 日本臨床, 240-243

[研究発表]

検討中。

[特許申請]

検討中。

