

<24-134> 合併症を低減する留置カテーテルの製品化

(委託先) 株式会社パイオラックスメディカルデバイス

(再委託先) 国立大学法人東京大学、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-md.co.jp)

1. 研究開発の背景と目的

抗癌剤化学療法と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目的で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生体適合性に優れた MPC ポリマーを適用するための準備を行い、その有効性や最適化を行ううえで必要な評価系を検討する。また、バルブ機能を従来の 2way から 3way に強化し、カテーテル本体を耐キンク構造とした新製品 (Orphis CV Kit™) を設計し、臨床研究を行う。



Fig.2 3way バルブの概念図



Fig.3 耐キンクカテーテル

2. 研究開発の体制

研究は長期留置カテーテルの設計と量産化検討、評価系の確立が中心となるので、その方向性を共同研究体の東京大学、群馬県立がんセンターと協議し、技術的・臨床的助言を得て方向性を決定する。東京大学は主に MPC に関する基礎的検討と助言を担当する。

群馬県立がんセンターは臨床医、特にポートシステム留置術の指導的立場から臨床的観点で助言を行い、さらに新製品 (Orphis CV Kit™) の臨床研究を担当する。

3. 研究開発の実施内容

3-1 <カテーテルの製品化>

耐キンク構造と新規 3way バルブを備えた新規ポートカテーテルキット (Orphis CV Kit™) を設計し、動物実験、臨床研究へと進めた。



Fig.4 Orphis CV Kit™

3-2 <MPC コーティングの定量>

X 線光電子分光 (XPS : X-ray photoelectron spectroscopy) と 顕微赤外分光 (FT-IR : Fourier Transform Infrared Spectroscopy) 及びリンの定量によるコーティングの MPC ポリマーの定量的評価、走査型電子顕微鏡 (SEM : Scanning Electron Microscope)、原子間力顕微鏡 (AFM : Atomic Force Microscope) によるコーティング表面の形態的評価、さらにローダミン染色によるコーティングムラの評価を実施し、コーティングがかなり薄いことが判明した。

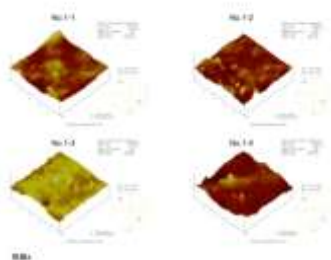


Fig.5 AFM による測定例

3-3 <MPC コーティングの評価系>

我々は超急性期の血管内デバイスに対するフィブリン析出の動態について、*in vivo* イメージングによる蛍光標識抗体での経皮的検出を検討している。今回、ヌードラットを用いた系ではラットに留置した状態での経皮的観察はできなかったが、血管内に留置して摘

出したナイロン糸からの蛍光は確認できたので、本法の実現可能性は示すことができたと考えている。

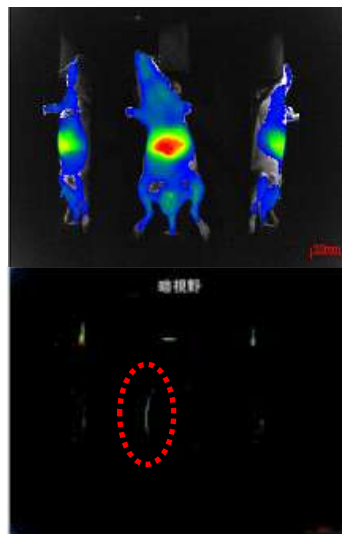


Fig.6 留置ナイロン糸が発する蛍光

3-4 <薬事申請>

2013 年度に新規ポートカテーテルキットの申請予定。現在生物学的安全性試験を実施中。

3-5 <留置位置の検討>

カテーテルを長期間留置する場合に、カテーテル表面の化学的性質だけではなく、血管への物理的ストレスなども複合的に作用するので、総合的に評価検討する必要がある。血管に与える物理的ストレスを定量的に評価するため、コイル状に成形したチューブを試作して血管内に留置するモデルを考案した。本評価系を用いて物理的ストレスが血管に与える影響を定量的に評価考察し、最適な挿入手技・留置位置の提案に繋げたい。



Fig.7 コイルチューブを留置した様子

4. 得られた成果

耐キンク構造と新規 3way バルブを備えた Orphis CV Kit™を設計し、動物実験、臨床評価へと進めた。



Fig.8 Orphis CV Kit™ カタログ

5. 薬事対応の状況

2013 年度に製造販売承認の申請予定であり、薬食機発 0301 号第 20 号に準拠した生物学的安全性試験を継続中。

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、3way バルブや耐キンク構造について出願検討中。

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、他の留置カテーテルへ展開したい。

8. 今後の事業展開計画

2013 年 Orphis 上市

承認申請（新規ポートカテーテルキット）

2014 年 承認取得・上市

9. まとめ

耐キンクチューブと 3way バルブを組み合わせた Orphis CV Kit™ 設計、動物実験を経て臨床研究を実施して順調に経過し、2013 年 4 月の上市に向けて量産の準備を進めており、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* イメージング装置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。

