

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業  
「合併症を低減する留置カテーテルの製品化」

研究開発成果報告書（概要版）

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 株式会社パイオラックスメディカルデバイス



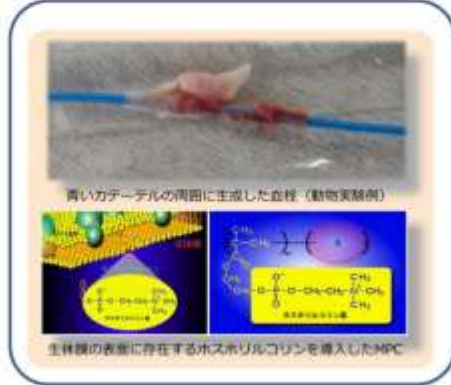
## 目次

<b>1. 研究開発の概要</b> .....	<b>1</b>
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	1
1.2 事業実施（研究開発）体制.....	4
1.3 成果概要.....	4
1.3.1 開発製品「合併症を低減する留置カテーテルの製品化（Orphis CV Kit <sup>®</sup> ）」.....	5
1.3.2 事業化計画.....	6
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	6
<b>2. 本編</b> .....	<b>7</b>
2.1 MPC コーティング製造技術確立.....	7
2.2 カテーテルの妥当性評価.....	7
2.3 製品の改良.....	8
2.4 薬事申請.....	8
2.5 カテーテル留置手技の最適化.....	9
2.6 事業管理.....	9
<b>3. 全体総括（委託事業の振り返り）</b> .....	<b>10</b>

とことん安全性の向上にこだわったカテーテルの開発  
 (株)パイオラックスメディカルデバイス、東京大学、群馬県立がんセンター

合併症が多い長期留置カテーテル

- カテーテルを長期間留置すると内外に血栓ができることによる合併症やキック(折れ)による閉塞で、治療の中断やカテーテルを抜かざるを得なくなる。
- 長期留置するためのポートカテーテルシステムの国内市場規模は、年間約8万症例。
- H21の調査研究では、全体の11.6%に不具合発生。



安全性を向上させたカテーテルの開発

- ① 抗血栓性が期待できる日本発MPCをコーティング
- ② メッシュ構造で、柔軟性を確保しつつキックレス
- ③ 内腔への血液逆流を防止するバルブを先端に設置

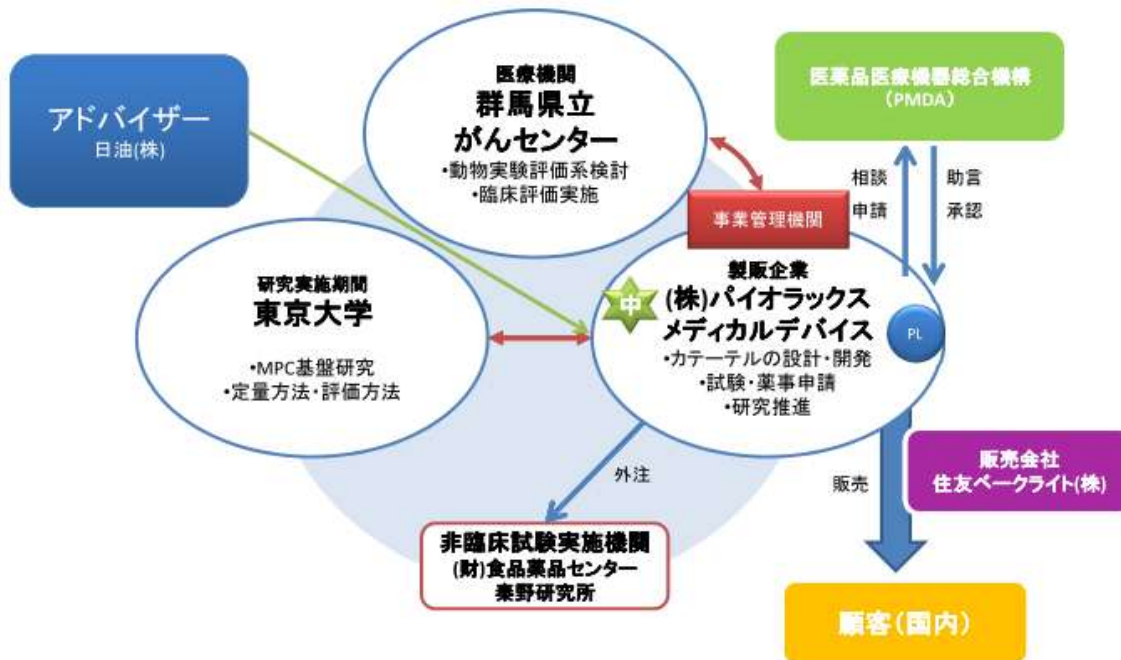
パイオラックス:弾性技術を活かした機器開発

親会社のパイオラックスの主たる事業は、スプリングを中心とした弁ばね、クラッチばね等の耐久性高精密ばねなどの自動車部品の製造。培った弾性技術を活かしたガイドワイヤで医療機器製造に参入し、現在はカテーテル、ステント、コイル等に拡大。(神奈川県横浜市、資本金3億円、従業員数160名)



コンソーシアム

機密性○



## 1. 研究開発の概要

### 1.1 研究開発の背景・目的及び目標

#### 1) 研究の目的

全身化学療法等で抗癌剤等の薬剤を投与する場合、経皮的に中心静脈へカテーテル先端を留置し、カテーテルを経由して薬液を投与するが、留置期間が長期に亘る場合は、カテーテル経由で微生物が侵入して発症する感染症や、患者の整容・管理の観点から、皮下埋め込み型薬液注入ポートとカテーテルを接続し、このシステム全体を皮下に埋入する方法が選択される。薬剤を注入する際には、経皮的にポートのセプタムを針で穿刺し、投薬が終了して針を抜去すればシステムは全く露出しないので管理が極めて容易であり、患者の QOL (Quality of Life) にも著しく寄与する。

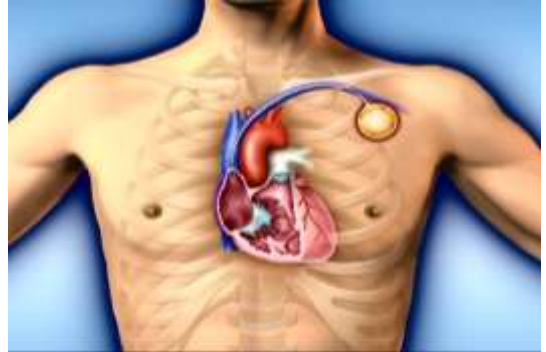


Fig.1 中心静脈カテーテルポートシステム

現在、この中心静脈カテーテルポートシステム

は、本邦で年間約 8 万症例に使用されているが、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、 $269.5 \pm 126.1$  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(折損)、感染等の不具合であった。この様な現況に鑑み、本事業では留置中の合併症を低減するカテーテルの製品化を目指す。

#### 2) 研究の概要

当社では、既に長期留置用カテーテルとしてカテーテル先端にバルブを配置して、カテーテル内への血液の逆流を抑制するカテーテルポートキット製品 (Orca CV Kit<sup>®</sup>) を既に製品化していた。平成 24 年度の本研究事業の成果により、先端のバルブ構造を吸引できない 2way から、カテーテル内の陽圧では注入でき、内外が等圧では閉鎖し、カテーテル内が陰圧になると吸引可能な 3way に機能を向上させ、さらにメッシュ構造により強度を大幅に向上させてキンクによる閉塞を低減するキンクフリーチューブと組み合わせることで、より安全性を向上させたカテーテルポートキット製品 Orphis CV Kit<sup>®</sup> を、2013 年 4 月に上市した。



Fig.2 3way バルブ



Fig.3 キンクフリーチューブ



Fig.4 Orphis CV Kit<sup>®</sup>

本年度の研究では、さらにこのカテーテルの表面に生体膜を模倣した MPC (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) ポリマーのコーティングを施すことで血液適合性を向上させ、長期留置カテーテルとしての有用性を長期的な動物実験等で総合的に確認する。

さらに本年度の研究事業では、MPC コーティングを血液適合性付与の基盤技術として、将来的に様々な留置カテーテルに応用することまでを視野に入れ、コーティング量の抑制などを包括的に検討し、MPC コーティングの量産条件を最適化する。最適化を検討する際に、表面にコーティングされた MPC ポリマーの定量方法と、コーティング量の適切性を判断するための簡便な機能の評価方法の確立は必須である。コーティング後の MPC 量の定量は、コーティングされた MPC ポリマーがナノレベルの薄膜であるため測定自体が極めて難しいが、様々な方法により定量分析を試み、最適な方法を確立する。

機能については、血液適合性（抗血栓性）という生体との相互作用を評価する必要があるため、基本的には動物を用いた生体内（*in vivo*）法を中心に評価方法の検討を進めるが、血漿や蛋白等を使った生体外（*in vitro*）法による評価や、表面電位や接触角などの別の化学的パラメータとの相関性なども考慮しながら総合的に検討を進め、可能な限り簡易迅速な評価方法を目指し、MPC コーティングの量産条件の最適化に役立つ。

一方、Orphis CV Kit®はカテーテルの挿入・留置に必要なインサクションツールと組み合わせたキット製品であり、さらなる他社製品との差別化や安全確実な留置手技の構築には、これらの改良による充実も不可欠であるため、組み合わせ品の機能の向上についても検討する。

また、長期間安全にカテーテルを留置するためには、カテーテルの構造・機能や表面の化学的性質以外に、血管内壁への物理的ストレスによる影響も大きい。昨年の本事業中に、一定の拡張力を持ったデバイスを動物の血管内に留置し、血管内膜への影響等を確認した。本年度の研究では、MPC コーティングの長期的な効果と共に、この血管への物理的ストレスによる影響についても動物実験で確認する。

以上の検討により Orphis CV Kit®を、安全性を究極的に高めた長期留置用カテーテルポートシステム製品のスタンダードとして完成させる。

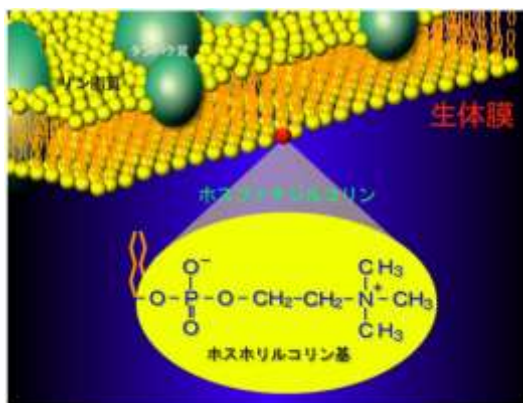


Fig.5 生体膜の模式図

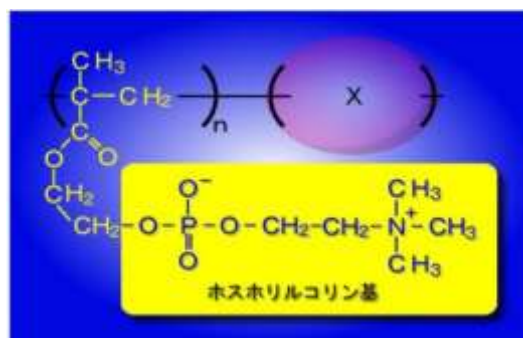


Fig.6 MPC (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)

### 3) 実施内容

#### I. MPC コーティング製造技術確立

MPC ポリマーのコーティング条件については、量産に向けてコーティング方法と条件の最適化を実施するが、その際ベースとなる MPC ポリマーの表面コーティング量の、特に微小領域の定量方法や、さらに機能発揮の閾値を設定するための評価手段を確立する。

- ① 定量方法の確立
- ② 機能確認方法の確立
- ③ 量産条件の最適化

#### II. カテーテルの妥当性評価

- ① 動物を用いた長期留置実験  
ブタの左右外頸静脈にカテーテルを長期間留置し、コントロールと比較する事で血栓形成性の評価を行う。
- ② 経皮・経時的超急性期の *in vivo* 血栓形成性簡易定量化方法の検討  
経皮的に血栓形成性をモニタする評価方法として確立できれば、一般的にも抗血栓性の評価方法として利用価値は高い。本研究では検出装置と動物種などの検討を行う。

#### III. 製品の改良

- ① 組合せ機器の改良  
本研究事業の対象製品はカテーテルポートキットであるため、カテーテル挿入に用いる組合せ機器の充実も製品の使い勝手、安全性を高める上で重要なポイントであり、この改良を検討する。

#### IV. 薬事申請

- ① カテーテルポートキットの製造販売承認申請

#### V. カテーテル留置手技の最適化

- ① 血管ストレス影響の動物実験による確認  
これまでの検討により、カテーテルの血栓化等の生体相互作用は、カテーテルの構造や材料表面の化学的性質の影響も大きいですが、特に長期に留置した場合はカテーテル自体の血管への物理的ストレスが与える影響も非常に大きいことが分ってきた。そこで、カテーテルによる物理的ストレスが血管に与える影響を動物実験により定量的に評価する。

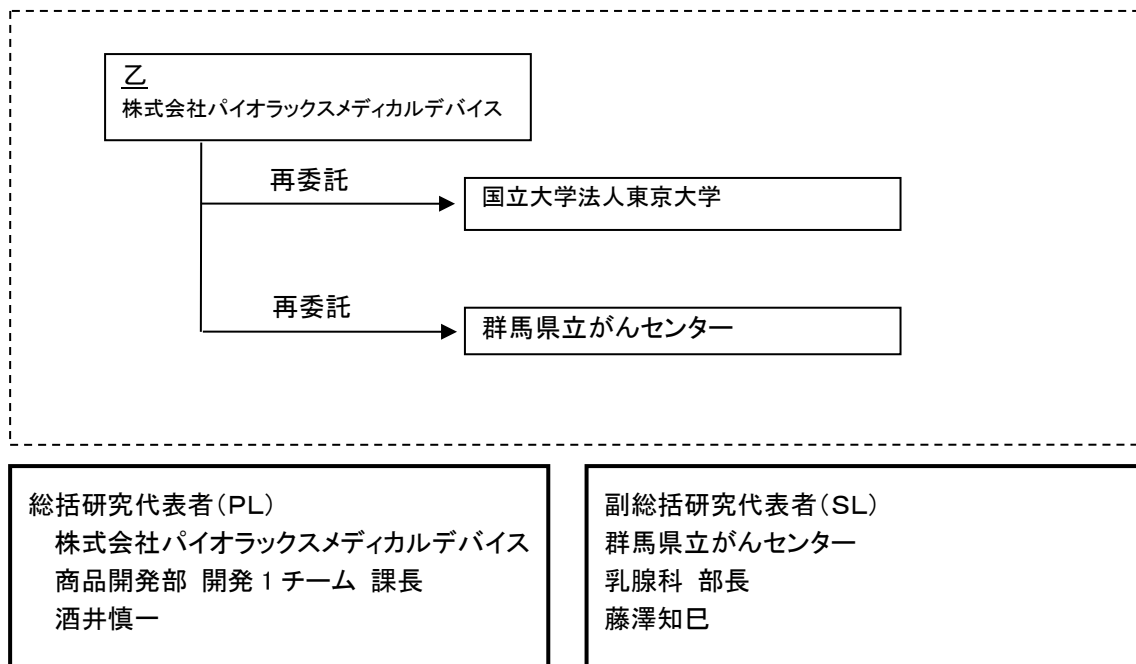
#### VI. 事業管理

- ① プロジェクトの管理・運営

## 1.2 事業実施（研究開発）体制

### (1) 研究組織及び管理体制

#### 1) 研究組織(全体)



## 1.3 成果概要

次頁以降に本年度開発した製品の概要および本年度検討・精査した同製品の事業化計画を記載する。



### 1.3.1 開発製品「合併症を低減する留置カテーテルの製品化 (Orphis CV Kit®)」

#### 【訴求ポイント】

近年、特に抗癌剤による全身化学療法の普及と共に、カテーテルの留置期間は長期化する傾向にあり、それに伴って留置中の合併症も増加している。本研究では、カテーテルを長期に、安全に留置できるよう最適化することを目的とし、表面に抗血栓性のコーティングを施し、キックフリーで、血液の逆流による凝固・閉塞を防止する先端バルブを備えたカテーテルの製品化を進め、同時に留置手技の最適化を含めた包括的な検討を行った。



Fig.7 Orphis (2013年4月上市)

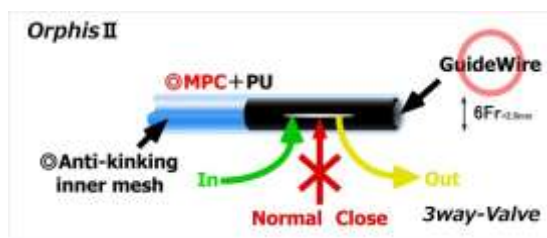


Fig.8 血液適合性 MPC ポリマーコーティングを施した OrphisII カテーテル

製品名	IV カテーテル (Orphis CV Kit®)	一般的名称	体内植込み用カテーテル
クラス分類	クラスIV	許認可区分	承認
製造販売業者	株式会社パイオラックスメディカルデバイス	申請区分	後発
販売業者	住友ベークライト株式会社	製造業者	株式会社パイオラックスメディカルデバイス
		その他 (部材供給)	— (非公開)

### 1.3.2 事業化計画

#### 【事業化計画の要旨】

#### (1) 事業化に向けた現状ステータス

##### (a) 機器の開発（実証）目標達成状況

当社では、既に長期留置用カテーテルとしてカテーテル先端にバルブを設けて血液の逆流を抑制する、カテーテルポートキット製品（Orca CV Kit®）を既に製品化していた。平成 24 年度の本研究事業の成果により、先端のバルブ構造を吸引できない 2way から、カテーテル内の陽圧では注入でき、内外が等圧では閉鎖し、カテーテル内が陰圧になると吸引可能な 3way に機能を向上させ、さらにメッシュ構造により強度を大幅に向上させてキंकによる閉塞を低減するキंकフリーチューブと組み合わせた、「Orphis CV Kit®」を 2013 年 4 月に上市することができた。今後、Orphis に MPC コーティングを施した OrphisII の上市に向けて進める。

##### (b) 薬事対応状況

キット品の改良、MPC ポリマーコーティングの導入について薬事対応中。

##### (c) 知財確保状況

Orphis の 3way バルブ構造とキंकフリー構造で特許出願済み。

##### (d) その他（事業化体制等）の整備状況

本製品の販売は住友ベークライト株式会社が担当する。同社は既製品 Orca CV Kit®の販売も担当しており、営業体制を大幅強化したこともあって、今後のシェア拡大に十分な営業力を有している。

#### (2) 市場性（想定購入顧客）の検討結果

##### (a) 国内市場・顧客

市場は、栄養輸液、抗癌剤による化学療法を中心として、カテーテル留置の長期化に伴い堅調に伸びてきた。特に 2005 年に抗癌剤エルプラット（ヤクルト）が承認され FOLFOX が大腸がん化学療法の標準的治療法となって飛躍的に市場が拡大し、市場規模は年間約 8 万症例（35 億円）。当社では 2007 年に Orca CV Kit®を上市し、寡占状態であったこの市場に参入した。

##### (b) 海外市場・顧客

Orca のバルブ付きカテーテルは欧米でパテントを取得したが、海外向けの販売は検討していなかった。

#### (3) 競合製品／競合企業とのベンチマーキング結果

留置の長期化に伴い、カテーテルポートシステムはシステムとしての堅牢性・安全性を高い水準で求められている。今後も市場ニーズを積極的に取り入れ、カテーテルやポート以外の構成品についても改良を重ね、安全性とユーザビリティを高めていく必要がある。

#### (4) 上市（投資回収）計画の検討結果

##### (a) 委託事業終了後の投資計画

###### ① 株式会社パイオラックスメディカルデバイス

当社の新工場移転時に OrphisII の上市に向けて MPC コーティングラインの新設と、品質検査の分析機器等必要な設備の増設投資が必要である。

##### (b) 上市後のビジネスモデル（回収計画）

市場規模は約 8 万症例（35 億円）でほぼ横這いに推移すると想定。Orphis→OrphisII と製品改良を重ねる事で、市場シェア 50%を目指す。

### 1.4 当該研究開発の連絡窓口

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 / E-mail: sakai@piolax-md.co.jp)

## 2. 本編

### 2.1 MPC コーティング製造技術確立

MPC コーティングの条件を振ってサンプルを作製し、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）及びピ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、コーティング溶液の限界濃度等の知見が得られた。

また、コーティング条件の閾値を判断するための機能確認試験として、牛血清アルブミン（BSA）を用いた簡易定量法を確立し、BSA 吸着量とコーティング溶液の濃度等との相関性が確認できた。これらの知見を活かして、今後量産設備・条件の最適化を進める。

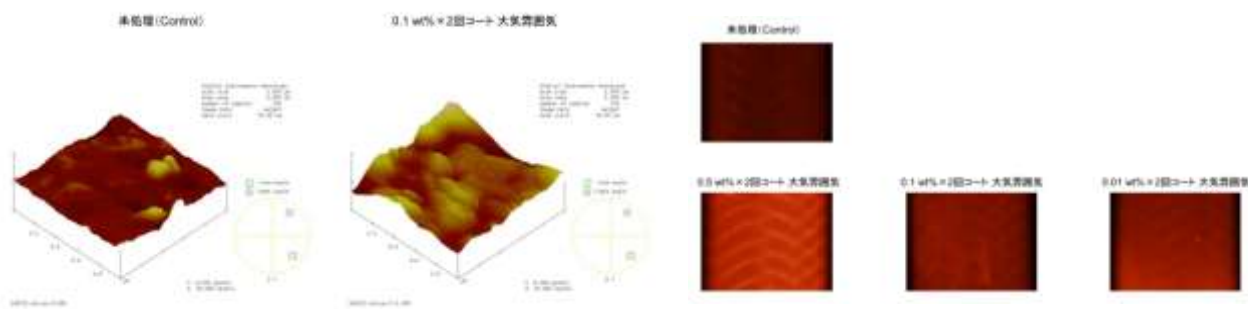


Fig.9 左：AFM、右：ローダミン染色による評価例

### 2.2 カテーテルの妥当性評価

#### ① 動物を用いた長期留置実験

長期留置時の抗血栓性評価については、ブタの左右外頸静脈にカテーテルを1、2、4ヶ月間留置後、血管ごと摘出し、パラフィン包埋後組織染色を行ってカテーテルの付着物を同定・半定量化する手法で評価を行い、MPC コーティングについて一定の効果が確認できた。留置手技は、コンソーシアムの臨床指導医が行い、操作を統一して行った。

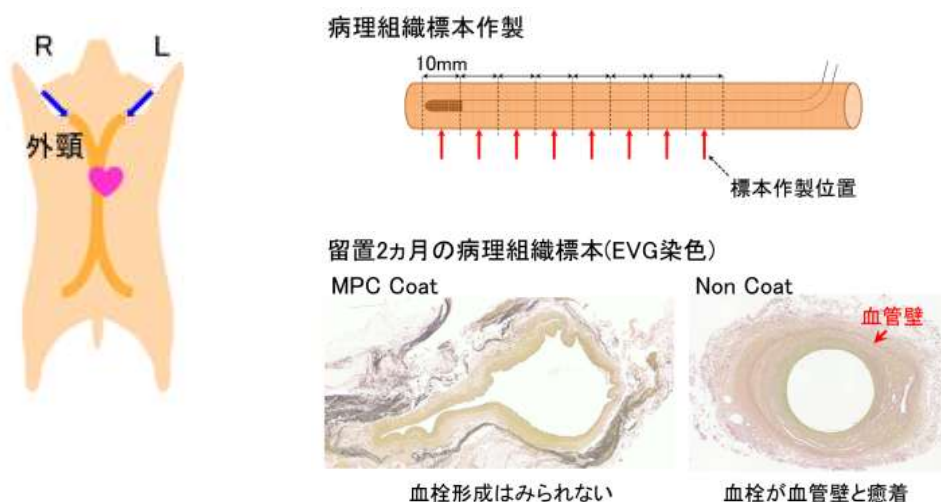


Fig.10 長期留置実験の評価プロトコル模式図と作製した標本例



Fig.11 動物実験の様子と実験者

② 経皮・経時的超急性期の *in vivo* 血栓形成性簡易定量化方法の検討

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きた。昨年度の検討で、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、本法の実現可能性は示した。そこで本年度は、被検体を大型化する目的で近赤外モニタを用い、被験動物をウサギまで大きくしてトライしたが、所望の解像は得られなかった。本法については有用性が高いので、今後も検討を続けたい。

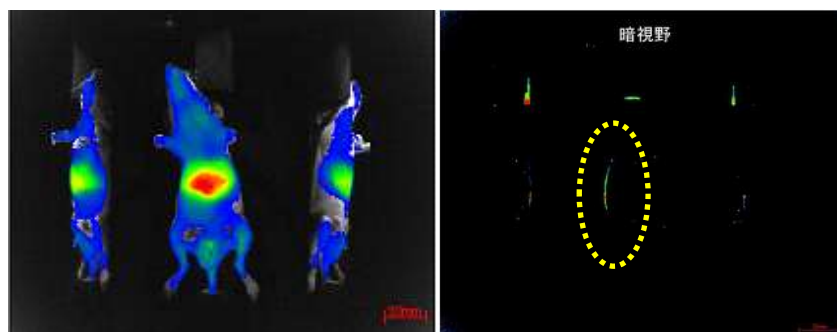


Fig.12 ラットに蛍光標識した抗フィブリン抗体を静注（昨年度の実験結果）  
左：大腿静脈に留置したナイロン糸への集積は確認できない  
右：摘出したナイロン糸からは蛍光が確認できる



Fig.13 ウサギを用いた実験の様子  
抗体静注後血管は描出されるが留置デバイスに生成した血栓への集積は確認できない

2.3 製品の改良

検討中。

2.4 薬事申請

検討中

## 2.5 カテーテル留置手技の最適化

- 1) 留置カテーテルの血栓形成性にはカテーテル表面の化学的性質以外に、血管壁への物理的相互作用が強く影響する。そこで、血管壁に定量的にストレスを与えるデバイスを考案し、面圧センサでストレス量を予め測定したストレスデバイスを2ヶ月間ブタに留置して①の実験と同様の方法で、血栓の形成性や血管内膜・壁の変化を評価した。強く血管に当たっていた部分では、血栓化だけではなく局所的な内膜の損傷、血管壁の肥厚化が認められ、血管内に留置されるカテーテルは、可能な限り血管にストレスを加えない挿入・留置位置が検討されるべきであることが示唆された。

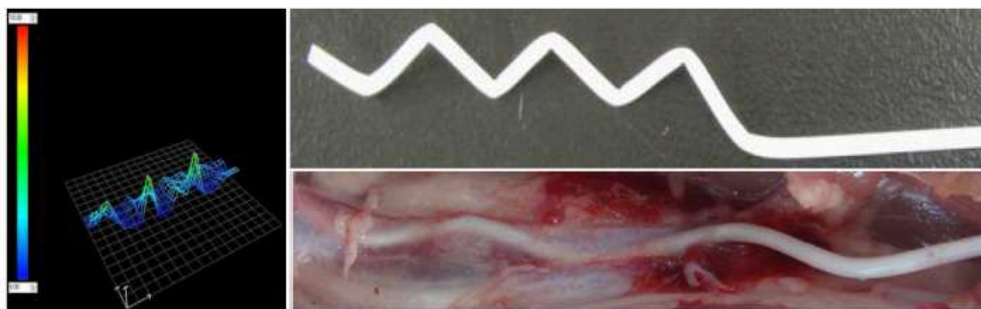


Fig.14 ストレスモデル留置実験の模式図

右上の試作したストレスデバイスの突起が与えるストレスは、左の面圧センサで定量化する。  
下段右は同デバイスを直視下に大腿静脈へ留置した状態で、突起部で血管が変形している。

## 2.6 事業管理

研究実施機関兼事業管理機関として、適切な事業管理を行った。

### 3. 全体総括（委託事業の振り返り）

#### (1) 当初目標達成度に関する自己評価

##### (a) 当初目標（委託事業初年度開始時）

近年、特に抗癌剤による全身化学療法の普及と共に、カテーテルの留置期間は長期化する傾向にあり、それに伴って留置中の合併症も増加している。本研究では、カテーテルを長期に、安全に留置できるよう最適化して製品化することを目的とした。

##### (b) 自己評価点

B：当初目標を達成した。

##### (c) 自己評価理由

本委託事業については、平成 22 年度補正予算で「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」、さらに平成 24 年度には「合併症を低減するカテーテルの製品化」で採択を受け、安全に長期留置可能なカテーテルの製品化を目指して平成 23、24、25 年度の 3 年間、研究に取り組んだ。その成果として、2013 年 4 月に「Orphis」を上市し、今後、Orphis に MPC コーティングを施した OrphisII の上市に向けて改良を進める。

#### (2) 当初計画からの変更（深堀）点とその理由

市場ニーズの若干の変化と、生物学的安全性試験を含めた薬事面で多少の変更点を生じたが、特段の遅滞なく事業を進めた。

#### (3) 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応

##### (a) 薬事面

指摘事項	薬事面でのスケジュールへの影響を懸念。
------	---------------------

対応：ほぼ初期スケジュール通りに進めた。

##### (b) 技術・評価面

指摘事項	血栓形成性については、半年、1年以上の長期間の効果を確認できるとよい。工学的なマイクロな解析と臨床での効果が必ずしもリンクするとは限らない。
------	--

対応：長期間留置するデバイスなので、*in vivo* で長期間評価した結果が欲しい。今年度は最長 4 ヶ月間の留置試験を実施した。

##### (c) 知財面

指摘事項	海外の意匠等、模倣されるリスクに対して早急な対策をすべきである。
------	----------------------------------

対応：先端のバルブ構造とカテーテルのキンクフリー構造は特許出願済み。

##### (d) 事業化面

指摘事項	実施することの整理を早期に実施して、予算の使用配分など早く相談すること。
------	--------------------------------------

対応：相談を密に行い、事業化に向けた予算の有効活用を行った。

##### (e) その他全般

指摘事項	特に無し。
------	-------

#### (4) 委託事業を振り返って改善すべきであった点

##### (a) 事業体制

当社は事業管理機関兼研究実施機関であったが、研究の助成について経験が無く、不慣れな分経費管理が非常に煩雑で時間を要した。また研究事業内容が営業機密に直結するので、実績報告時の開示／非開示のバランスが難しかった。

- 経費管理経験者の雇上げ。
- 専門知識を有する事業管理法人への委託。
- 予算上、経費管理に手間の掛かる人件費、出張旅費等は自社経費など別枠で手当とする。

##### (b) 事業の進め方

事業としては当社が製品実現する製販企業としてコアになることで十分な成果を達成したが、コンソーシアムとしては連携内の大学教授、医師を含め多忙を極めており、共同事業として一同に会してのミーティングなどが開催できなかった点は残念である。

##### (c) その他

謝辞：

本研究事業は本年で3年目を終了し、当初描いた成果は達成できたと考えております。これも本事業についてご理解・ご支援賜りました経済産業省並びに有識者の先生方々、管理支援法人の三菱UFJリサーチアンドコンサルティング株式会社、株式会社三菱総合研究所の諸氏方々のご指導・ご鞭撻の賜物と感じ、深く感謝申し上げます。