

日本医療研究開発機構
医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
「医療機器研究開発体制強靱化」
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 導入と管理に適したブラッドアクセスチューブの研究・開発
(英語) Development research for blood access tubes suitable for introduction and patient management

研究開発実施期間: 令和3年10月28日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 板持 洋介
(英語) Yosuke Itamochi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) テルモ株式会社 心臓血管カンパニー カーディオバスキュラー事業 R&D 部 上席主任研究員
(英語) Terumo Corporation, R&D, Cardiovascular Systems Division, Senior Research Manager

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

臨床現場では、あらゆる治療に対して血管へのアクセスチューブが必要となる。今日では急性循環不全に対する心肺蘇生や補助循環、重症呼吸器疾患、COVID-19 等の新興ウイルス感染症による肺炎治療として ECMO システムが世界的に広く普及している。その導入に欠かせないものとしてブラッドアクセスチューブ、すなわち経皮的挿入カニューレの存在がある。特に感染症時の ECMO に適したカニューレは、市場に多くが存在している訳でなく、パンデミックによって世界的な在庫不足が発生した。日本では約 5 割が輸入品に頼っており、感染症は今後も再増大・再発生することが否定できない状況であることから、日本国内で供給の安定を図ることが大切であり、生産体制を強化する必要がある。

我々は ECMO 患者へのブラッドアクセスとして迅速な導入を可能にしたカニューレキット（キャピオックス EBS カテーテルキット）を開発し、1995 年に日本上市している。特に重症心不全患者や心肺停止患者への早期 ECMO 導入を目的としたカニューレキットは、今日でも日本におけるシェアは 5 割ほどであり（自社資料）、広く臨床使用されている。本カニューレにおいては、強いコシ強度を有していることで、救命救急等の緊急時に優れた挿入性を発揮している。ECMO 血流の確保には可及的大口径カニューレの挿入が望ましいが、経皮的挿入部血管径等の解剖学的条件により、目標サイズのカニューレ挿入困難や血管損傷等の関連合併症が一定数発生している。また、呼吸補助を目的とした ECMO 活用が広がる中、心補助よりも長期間（2 週間以上）使用されることから、長期耐久性と生体適合性に優れたカニューレの開発が求められている。また、臨床現場では、あらゆる治療に対して血管へのアクセスチューブが必要となる。補助人工心臓などの補助循環の施行、血液透析等においても必要不可欠であり、高性能なブラッドアクセスチューブは ECMO にとどまらず、広範な応用性が期待される。

本研究では、臨床的な有用性として血流量確保の長期安定性及び血管に対するリスク軽減を実現するために、最適な構造や材質、製造法等を研究し、物性試験や非臨床試験等を通じて安全性、有用性を確認しながら、治療成績・救命率を高める新たな経皮的挿入カニューレを開発し、実用化を目指した。

長期安定性にはブラッドアクセスチューブの柔軟性と強度が重要となる。それらを満たすカニューレチューブの材質や製造方法を検討し、柔軟性、強度、耐久性を有するカニューレの試作品を開発した。

ブラッドアクセス確保に穿刺性、挿入性が重要となり、カニューレチューブと挿入時の補助部材としてダイレータを組み合わせて全体のコシ強度を高めることで迅速かつスムーズな挿入が可能となる基本設計が設定できた。また、カニューレの挿入をサポートする独自の技術開発も合わせて実施し、上記設計のブラッドアクセスチューブに搭載、実用化させる見通しである。本研究で作製した試作品を用いて、分担機関と協力のもと生体内評価を実施し、いくつかの課題はあるものの実施可能であった。詳細仕様については詰め切れていない部分はあるが、本研究年度内に対応完了の見込みである。

また、商品化を行う上で、薬事申請や保険適応申請について、厚生労働省医薬産業振興・医療情報企画課・研究開発政策課や PMDA との相談を実施し、事業化計画への確度を高める活動も実施できた。

強靱化の面では、原材料・部材の多重調達化、最終製造地の候補についても選定が完了した。製品実用化が完了すれば、日本国内での新興ウイルス感染症等による市場混乱時にも即座に対応できると考えている。

ECMO 用ブラッドアクセスは、現状が最適ではなく、さらなるアクセスルートの開発や、専用のブラッドアクセスチューブの研究も着手しており、本研究中に研究したブラッドアクセスルート及び試作品について、各種評価を実施した。試作品については、まだ課題を多く抱えており、本研究終了後も継続的に研究を続ける予定である。

In clinical practice, vascular access tubes are required for all types of treatment. Today, ECMO systems are widely used worldwide for cardiopulmonary resuscitation and assisted circulation for acute circulatory failure, severe respiratory diseases, and treatment of pneumonia caused by emerging viral infections such as COVID-19. The blood access tube, or percutaneous insertion cannula, is an essential part of its implementation. There are not many cannulas suitable for ECMO, especially for infectious diseases, in the market, and the pandemic caused a worldwide shortage. In Japan, approximately 50% of cannulas are imported, and since it is undeniable that infectious diseases will continue to increase and re-emerge in the future, it is important to ensure a stable supply in Japan, and the production system must be strengthened.

We developed a cannula kit (Capiox EBS catheter kit) that enables rapid introduction as blood access for ECMO patients, and launched it in Japan in 1995. The cannula kit for early introduction of ECMO, especially for patients with severe cardiac failure or cardiopulmonary arrest, is still widely used in clinical practice with a 50% share of the Japanese market (according to in-house data). The cannula has a strong elasticity that makes it easy to insert in emergencies such as emergency situations, etc. Although it is desirable to insert a cannula with as large a diameter as possible to ensure ECMO blood flow, anatomic conditions such as vessel diameter at the percutaneous insertion site can make it difficult to insert a cannula of the target size and cause vascular injuries and other related complications. A certain number of complications such as difficulty in inserting a cannula of the target size and vascular injury have occurred. In addition, as the use of ECMO for respiratory assistance expands, there is a need to develop cannulae with superior long-term durability and biocompatibility, as these cannulae are used for longer periods (more than 2 weeks) than those for cardiac assistance. In addition, access tubes to blood vessels are needed for all types of treatment in clinical practice. They are also indispensable in the implementation of assisted circulation, such as the ventricular assist device, and hemodialysis, etc. High-performance blood access tubes are expected to have a wide range of applications beyond ECMO.

In this study, we researched the optimal structure, material, manufacturing method, etc., to achieve long-term stability in securing blood flow and reducing risk to blood vessels as clinical usefulness, and while confirming safety and usefulness through physical properties tests and non-clinical studies, we developed a new percutaneous insertion cannula that improves treatment results and life-saving rates, and aimed for its practical application. The goal was to develop and commercialize a new percutaneous insertion cannula that would improve treatment outcomes and life-saving rates. The flexibility and strength of the blood access tube are important for long-term stability. We investigated cannula tube materials and manufacturing methods that satisfy these requirements, and developed a prototype cannula with flexibility, strength, and durability.

Since punctureability and insertability are important for securing blood access, we were able to establish a basic design that enables rapid and smooth insertion by combining the cannula tube with a dilator as an auxiliary component during insertion to increase the stiffness of the entire cannula. Although there are still some details to be worked out, they are expected to be finalized within this fiscal year.

In addition, we will also develop a unique technology to support cannula insertion, which will be incorporated into the above-designed blood access tube and put into practical use. In vivo

evaluation of the prototype fabricated in this study was conducted in cooperation with the collaborating institution, and although there were some issues, it was feasible.

In addition, in the process of commercializing the product, we were able to conduct consultations with the Ministry of Health, Labour and Welfare's Pharmaceutical Industry Promotion and Medical Information Planning Division, Research and Development Policy Division, and the PMDA regarding pharmaceutical applications and insurance coverage applications. This has allowed us to enhance the certainty of our business plan.

In terms of strengthening of product development structure, selection of multiple procurement of raw materials and components, and final manufacturing site candidates have been completed. In terms of strengthening of product development structure, selection of multiple procurement of raw materials and components, and final manufacturing site candidates have been completed. Once commercialization of the product is completed, we believe that we will be able to respond immediately in the event of market disruption due to emerging viral infections in Japan.

The current status of blood access for ECMO is not optimal, and we have begun research on the development of further access routes and dedicated blood access tubes, and have conducted various evaluations of the blood access routes and prototypes studied during this research. The prototypes still have many issues to be addressed, and we plan to continue research on them after this study is completed.

公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

- × 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Z キナーゼ阻害活性
- 課題名：化合物XのY Z キナーゼ阻害活性
- 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

- × 課題名：化合物Xを有効成分とするY Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発
- 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発
- 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。