

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 高い送達効率・汎用性・安全性を兼ね備えた薬剤搭載型バルーンカテーテルの研究開発

(プログラム名) (英語) Development of drug-loaded balloon catheters with high delivery efficiency, versatility, and safety

実施期間: 令和 4 年 6 月 13 日 ~ 令和 6 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 赤木 友紀
(英語) Yuki Akagi

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人東京農工大学大学院工学研究院・准教授
(英語) Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology・Associate Professor

II 補助事業の概要

本助成事業の目的は、既存の薬剤コーティングバルーン(DCB)の問題点を解決し、安全性・送達効率・汎用性の向上を目指す新しい形の DCB の構築である。

DCB は、血管内狭窄症の治療において広く用いられている医療機器である。血管内狭窄治療は、ステント留置法、バルーン形成術に大別される。バルーン拡張法は、患部まで挿入したバルーンを膨らませることによって狭窄部位を治療する方法であり、即効性はあるものの再狭窄率が高い。ステント留置法は、バルーンと一緒にステントと呼ばれる金属製のメッシュを患部まで運び、バルーンの拡張と同時にステントを広げて血管内に留置する治療法である。再狭窄率は低減するものの、血管内では異物となるため血栓形成のリスクを避けることができない。そのため、ステントを用いないバルーンのみでの治療が理想的だが、前述したようにバルーンのみでは再狭窄率が高い。そこで、狭窄部位の拡張時に再狭窄予防のための薬剤を投与する医療機器である DCB が用いられている。DCB により再狭窄率は減少したものの、臨床で使用するために解決すべき問題を抱えている。

また、血管内狭窄は狭窄部位によってその名称が異なる。DCB が最初に使用されたのが、冠動脈疾患であり、

近年、末梢動脈疾患、続いてシャント内狭窄のための DCB が開発され臨床で使われるようになった。本助成事業開始時の目標は、冠動脈疾患への応用を目指した新規バルーンの開発であったが、この期間に様々な方向から意見を頂き、ターゲット疾患が末梢動脈疾患に定まったことも成果の一つであると考えている。

DCB の解決すべき問題点として、末梢動脈疾患においては、次の3点が挙げられる。 **狭窄部位への薬剤送達効率の低さ、末梢塞栓症の発症、薬剤種の制限**である。既存の DCB は、バルーン表面に薬剤を塗布(物理吸着)することによって作成されている。乾燥状態では、ある程度保持することは可能だが、血流中に入れた段階から漏出が始まってしまう。実際に、狭窄部位に届く前に血流中で表面に塗布した薬剤のうち 70%程度が流出し、さらに狭窄部位でバルーン拡張後においても 10-20%がバルーンに残存し、疾患部位への到達量は初期搭載量のうちわずか 5.5%にすぎないことが製品情報にも記載されている。このような 薬剤の送達効率の低さが、末梢塞栓症を引き起こす。末梢塞栓症は、バルーン表面から流出した薬剤が末梢まで到達し、そこで粒子形成が起きることに起因する。末梢塞栓症により、下肢切断率がわずかにではあるが増大する報告がなされている。

上記の問題点を解決するために、我々は「**光照射時のみリリースが可能な新規薬剤コーティングバルーン**」の開発を進めてきた。本助成事業では、本提案製品の基盤となる(1)コーティング技術の基礎的評価、(2)一次試作機の作成と性能評価、(3) *in vivo* 実験による薬剤送達効率および安全性の評価を行なった。具体的には以下の通りである。

(1) **コーティング技術の基礎的評価**: 本提案製品は、光開裂リンカーを介してバルーン表面と薬剤を結合することで、光照射時の薬剤放出が可能となる。リンカー導入量と搭載できる薬剤、リンカーと光強度の関係など、相関関係があるため、本使用に最適な条件検討を進めた。また、基礎的評価を実施するためには、多量のバルーンが必要となる。一方で、既製品のバルーンは高価であるため基礎検討には向かない。そこで、バルーンの原料となる材料を入手し、バルーンを作成した。最も重要な項目としては、バルーンの厚みであるため、レーザーによる厚み測定を実施し、既存製品と同等であることを確認した。作成したバルーンを用いて、表面のコーティングを行うための最適な濃度条件、および光透過度等を調べるのが可能となった。

(2) **一次試作機の作成と性能評価**: バルーン内部から光照射を行う必要があるため、ファイバーの選定およびバルーン内部に組み込む機構について検討した。ファイバーについては、バルーン内部に導入可能な数百 μm のサイズであること、屈曲しても容易に破損しないことなどが条件として挙げられた。次に、バルーン全面に光照射する方法、および、ファイバーをバルーン内部に導入する方法の検討を進めた。様々な段階を経て作成したプロトタイプに対して、擬似環境における照射分布およびバルーン通過後の光量の変化などの機能性評価を行なった。上記の一連の実験を通して、目的の性能を有する一次プロトタイプを作成することに成功した。

(3) ***in vivo* 実験による薬剤送達効率および安全性の評価**: (1)で作成したプロトタイプの性能評価が終了後に、ブタを用いた実験による薬剤送達効率、および安全性評価を行った。本実験では、評価のために、擬似薬剤として蛍光色素を用いた。本提案システムと、既存 DCB の製造方法を模したモデルを下肢動脈と同様の太さの血管に対して適用し、分光光度計、顕微鏡観察により薬剤の送達効率を調べた。さらに、組織への損傷を調べるために、組織画像による評価をおこなった。本実験から、本提案システムの生体安全性について確認された。薬剤送達効率については、有効性が示された一方で、光の照射方法およびコーティング技術について検討すべき課題も見つかった。

加えて、本助成事業期間には、**薬剤種の制限**の問題を解決するシステムの構築にも取り組んだ。既存の DCB に搭載されている薬剤は1種類であり、搭載できる薬剤種は限定される。我々のシステムにおいて、薬剤そのも

のをバルーン表面に結合させる方法では、薬剤側に特定の反応基が必要となり、同様に薬剤種が限定される。搭載可能な薬剤の幅を拡張させるために、薬剤と光開裂基を結合させるのではなく、薬剤を高分子集合体に内包させバルーン表層に搭載する方法論についての検討を進めた。本助成事業では、高分子集合として高分子ミセルを選択した。

(4)ラパマイシンを内包した高分子ミセル(Rap@mic)の作成とその評価: 高分子集合体に内容する薬剤としては、ラパマイシン(Rap)を選択した。構成する3種類の高分子とラパマイシンを様々な条件で混合することでRap@micで作成し、最適な調製条件の検討を行った。作成したRap@micに対して、動的光散乱法を用いた評価を行い、作成した直後、および72時間後の粒径を測定し、狭い多分散度、また安定して形状を維持できるか否かの点から、最適な調製条件を決定した。その結果、比較的安定なRap@micを作成することができたが、単体での評価であるため、今後バルーンに搭載した後の評価を実施する必要がある。また、Rap@micの評価、およびバルーンに搭載する薬剤の最適濃度の検討のために、Rap@mic および様々な濃度のラパマイシンを用いた細胞毒性評価を実施した。細胞毒性評価には、HeLa細胞を用いRSBアッセイにより評価した。Rap@micとラパマイシン単体を播種した際の毒性の差については一定の結果を得ることができたが、最適な薬剤濃度については、今後さらなる検討が必要である。

The purpose of this grant project is to address the problems with existing drug-coated balloons (DCBs) and to develop a new form of DCB aimed at improving safety, delivery efficiency, and versatility.

DCBs are widely used medical devices in the treatment of intravascular stenosis. DCBs are coated with a drug that prevents restenosis on the surface of the balloon, which reduces the rate of restenosis compared to balloons alone. While useful in this way, there are problems that must be resolved for safe use. In addition, DCBs were first used for coronary artery disease, and in recent years, DCBs have been developed and clinically used for peripheral artery disease, followed by in-shunt stenosis. At the start of this grant project, our goal was to develop a new balloon for use in coronary artery disease, but we received feedback from various quarters during this period, and we believe that one of the results was that the target disease was peripheral artery disease.

The following three points can be cited as problems that need to be solved in peripheral arterial diseases. **low efficiency of drug delivery to the site of stenosis, development of peripheral embolism, and limitation of drug types.** To solve these problems, we have been developing "a novel drug-coated balloon that can be released only during light irradiation. In this grant project, we conducted **(1) basic evaluation of the coating technology, (2) creation and performance evaluation of the first prototype, and (3) evaluation of drug delivery efficiency and safety by in vivo experiments.** (1) In the proposed system, the drug is bound to the balloon surface via a photocleavable linker, which enables drug release during light irradiation. Since there is a correlation between the amount of linker introduced and the drug that can be loaded, as well as the relationship between the linker and light intensity, we proceeded to examine the optimal conditions for this use. (2) Since light irradiation must be performed from inside the balloon, the selection of the fiber and the mechanism for incorporating it inside the balloon were examined. The created prototype was also evaluated for drug delivery efficiency and safety through experiments using pigs. The experimental results confirmed the biological safety of the proposed system. Although the drug delivery efficiency was shown to be effective, there are issues to be addressed regarding the light irradiation method and coating technology. In addition, during the term of this grant, we also worked on the construction of a system to solve the problem of (3) limitation of drug types. In order to increase the variety of drugs that can be loaded,

instead of binding the drug to a photodegradable group, the drug was encapsulated in polymeric micelles and loaded onto the surface of the balloon. As a result, relatively stable rapamycin-encapsulated micelles (Rap@mic) could be produced, but since this was a stand-alone evaluation, evaluation after balloon loading is needed.