

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社カネカメディックス マーケティング室 ニューロバキュラーチーム 新規コイル開発担当リーダー 小川 篤志
研究責任者	国立大学法人京都大学 再生医科学研究所 助教 有馬 祐介
参加機関	株式会社カネカメディックス 国立大学法人京都大学
研究開発課題	脳動脈瘤の器質化を促進する塞栓コイルの開発

1. 研究開発の目的

現在、治療を必要とする脳動脈瘤患者は年間 3 万人、このうち 30%がコイル塞栓術で治療されている。現在の脳動脈瘤治療用コイルの国内市場は約 160 億円である。欧米では 70%がコイル塞栓術で治療されていること、さらに人口動態を考慮すると 2020 年にはその市場規模は最大 400 億円まで増加するポテンシャルがある。早急に海外メーカーのコイルより優れたコイルを国内企業が上市し、日本市場を確保しないと、膨大な医療費が海外メーカーに流れることになる。

現在、我が国の脳動脈瘤治療用コイルの市場占有率は、米国製が 8 割、国産が 2 割である。我が国の 2 割を占めているのが京都大学とカネカメディックスが開発してきた、唯一の国産脳動脈瘤塞栓コイルである ED コイルである。薬物コーティングステントの例に見られるように、治療効果が劇的に高いことを実証することで、国産コイルのシェアは高まり、我が国の現在の 160 億円市場の 100 億円を、さらに近い将来の 400 億円の市場の 200 億円を確保しうる。また、大規模なスタディーにより治療エビデンスを確立することにより国際標準として、世界市場に打って出ることが出来る。

また、本製品により治療されることで、侵襲の低い血管内治療による根治性が高まり、多くの患者は脳動脈瘤の再開通による再治療を受けずに済み、患者の負担軽減と医療費削減にも貢献する。欧米製のデバイスを優れた国産品で置き換え、医療費の海外への流失を防ぎ、医療費の削減ができ、さらに、デバイスの作製は未だ労働集約型であるので国内医療機器の産業育成になり、多くの雇用を創出する事も期待できる。

2. 研究開発の概要

脳動脈瘤の治療は、開頭クリッピング術とカテーテルを用いたコイル塞栓術で行われている。コイル塞栓術の低侵襲性から我が国においても年々コイル塞栓術の比率が増加し、市場規模も拡大している。一方、開頭クリッピング術に比べ瘤内コイル塞栓術は再開通率が高く、ISAT スタディーによると外科的治療と比較して血管内治療は 4 倍の再治療率である。特に大きい動脈瘤では、再開通率は 58%にもなると報告され、コイル塞栓術をより根治性の高い治療へと発展させていく事が求められる。再開通は再破裂に繋がり、救命した方が再び死の危険に晒されるため早急に対策を取る必要がある。

上記の問題を解決すべく積極的に脳動脈瘤内の器質化を促進する目的で、Boston Scientific 社より

Matrix、Micrus 社より Cerecyte が開発され発売された。Matrix はプラチナ表面に PGLA の糸が巻かれており、Cerecyte はコイルの内部に伸張防止線として PGA の糸が配置されている。いずれも PGLA または PGA が生体内で分解される際の組織反応を利用し、動脈瘤内の血栓の器質化を促進し、動脈瘤頸部の内皮細胞の再生を促すことを意図しているが、これまでの臨床トライアルによると両製品ともプラチナコイルに対して優位な治療成績を示してはいない。一方、細胞増殖因子を固定したコイルは、動物実験での結果から効果は高いことが確かめられているが、滅菌や長期間の保存に課題を残す。今回は、これらの課題を解決した器質化促進コイルの開発を行う。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

- 1) プラットフォーム素材の検討【株式会社カネカメディックス】【京都大学】
コイルの部材として、別プロジェクトで開発された金属の採用可否の判断を行った結果、現状では採用に適さないという判断に至り、従来の金属を継続使用とした。
- 2) 薬物特性の制御技術確立【株式会社カネカメディックス】
薬物担持方法の検討を進めた過程で、内部線にスタチンとポリマーの混合溶液をコートする技術を開発した。コート品の薬物放出速度は、従来法コートによる薬物担持ファイバーと同等から 5 倍程度まで調整可能で、release profile の制御範囲を上げた。
- 3) トータル製品設計【株式会社カネカメディックス】
薬剤及びその他原材料部材の入手ルートを確立した。
伸張防止線にスタチン/ポリマーの混合物をコーティングしたものをデバイスの基本仕様として設定した。
- 4) 製品保存安定性試験【株式会社カネカメディックス】
本試験は製品仕様が設定されないと始められない為、同仕様設定に注力した。
- 5) 薬効種差評価【京都大学】
ウサギエラスターゼ動脈瘤モデルを用いて瘤内塞栓術を行い、2 週間後に病理組織学的評価を行ったところ、スタチン担持コイル群において器質化の促進が認められた。また、ビーグル犬頸動脈結紮動脈瘤モデルにおいても、スタチン担持コイルの留置 2 週間後に器質化の促進を示唆する結果が得られた。
- 6) 作用機序解明【京都大学】
実施項目 (5) および (7) にかかる動物実験に注力したため、当初計画にあった in vivo 検討を延期し、文献調査を主として実施し、スタチン類の脳動脈瘤に対する作用機序に関する知見を得た。また、脳動脈瘤に対しコイル留置治療を施した患者にスタチン類を経口投与することで再開通率を低下さ

せたことを示す知見も得た。

7) 器質化促進最適条件設定【京都大学】

カネカメディックスと協力して、内部線スタチン担持による最終製品に近い仕様のコイルデバイスを試作し、スタチンの担持量及び徐放挙動の異なるコイルデバイスの作製に成功した。ウサギ外頸動脈結紮動脈瘤モデルを作製し、試作コイルデバイスの評価を行った。作製条件の異なる種々のデバイスを簡便に評価しうるよう評価モデルの選択およびその実験手法について検討を行ったため、当初計画より若干遅延した。

以上