

実施企業名:フルウチ化学株式会社

研究課題名:分解性マトリックスを有する薬剤徐放性ステントの開発

1. 研究の概要

現在、臨床応用されている薬剤徐放性ステント(DES)は、生体親和性の低い非分解性ポリマーを使用するマトリックスとニッケル(Ni)を含有する金属材料を用いており、新生内膜増生の抑制や炎症反応を引き起こすため、血管の再狭窄による心筋梗塞などの副作用を生じさせている。そのため、生体親和性の高い DES の開発が望まれている。本研究では、有機酸の誘導体と生分解性高分子を用いて合成されたポリマーマトリックス、力学的信頼性および耐食性に優れた Ni フリーステンレス鋼、再狭窄の抑制効果を持つビタミン A 誘導体(Am80)などの要素技術を集積し、①薬剤徐放用分解性マトリックス、②ステント用金属材料、③ステントの生体適合性評価の 3 つの観点から、生体親和性が高く再狭窄率の低い薬剤徐放性ステントを開発することを目的とする。

2. 研究目標の達成状況と実用化への展望

当初の研究目標に対して一定の成果が得られたが、実用化に向けて解決すべき点が多く見受けられる。

□ 研究目標の達成状況

研究目標	達成状況
①薬剤徐放用分解性マトリックス、②ステント用金属材料、③ステントの生体適合性評価の 3 つの観点から、分解性マトリックスを有する薬剤徐放性ステント(DES)を開発する。	①アルカリ可溶化コラーゲン-クエン酸誘導体(AICoI-CAD)が優れた分解性マトリックス材料であることを明らかにした。本マトリックスに薬剤を担持する方法を開発した。また、疑似生体液中への薬剤放出試験を行い、徐放性を確認した。 ②加圧式 ESR 装置を用いて、Ni フリーステンレスを開発し、従来のステンレス鋼に比べ、強度に優れた材料であることを確認した。 ③ブタ冠動脈へステントを留置する動物実験により、ベアメタルステント(BMS)としての比較評価を行い、Ni フリーステンレスの狭窄率が従来の生体合金(SUS316S)より低くなることを明らかにした。また、薬剤 Am80 の評価のために、SUS316S をプラットフォームとして比較評価を行い、開発した分解性マトリックス中に Am80 を担持した群の狭窄率が BMS 群より低くなることを明らかにした。

□ 採択企業における実用化への展望

今後は、初期バースト抑制や Ni フリーステンレスの加工性向上を図りつつ、ステントメーカー等への技術移転を行い、動物実験や臨床試験を進めて、実用化を目指すとしている。

3. 総合所見

《総合》

当初の研究目標に対して一定の成果が得られたが、実用化に向けて解決すべき点が多く見受けられる。

本研究では、市販の薬剤徐放性ステント(DES)の非分解性ポリマーやニッケル(Ni)含有ステンレスによる副作用の問題を解決するべく、生体親和性の高い DES を実現するための開発が行われた。その結果、抗血栓性や生体親和性の高い分解性マトリックス、金属材料表面の加工技術やアミノ酸の定量法、狭窄率の低減効果がある Ni フリーステンレスを開発しており、個別の研究目標に対しては一定の成果が得られたと認められるが、各技術要素を組み合わせた DES としての有効性を示すには至っていない。

実用化に向けては、循環器系の臨床医の協力を得ながら、DES の有効性や安全性を示す *in vitro* や *in vivo* (動物実験)における検証データの十分な蓄積に努め、また、検証結果をもとに各技術要素の課題解決の取り組みをさらに進展させることで、ユーザーである医療現場からみた他社製品との優位性の確保に尽力されることをお願いしたい。DES の有用性は益々増加し、競合も増加してくると考えられるので、開発を急ぐ必要がある。社会性・市場性の高い開発研究であるため、今後のさらなる進展を期待したい。

《詳細》

有機酸誘導体(架橋剤)の合成や長期保存条件を検討し、抗血栓性や生体親和性の高い分解性マトリックスを開発した点、金属材料表面の加工技術やアミノ酸の定量法を開発した点、従来の生体金属より強度が強く、狭窄率の低減効果がある Ni フリーステンレスを開発した点等、個別の研究目標に対しては一定の成果が得られたと認められる。しかしながら、Ni フリーステンレスと分解性マトリックスと薬剤(Am80)の 3 要素を組み合わせ、最終のステント形状としての開発は達成出来ていないと思われる。また、実用化までには、加工性の改善、表面の結晶粒子の粗さの改善、薬剤放出の初期バーストの担持方法の検討等の課題が残されており、動物実験での例数も不足している。

知的財産権について、Ni フリーステンレスや Am80 に関する特許は既に共同研究者から出願されており、本研究により、有機酸誘導体架橋剤の製造特許および金属表面修飾法についても 2 件の出願があり、基本的な点は押さえられていると認められる。しかしながら、分解性マトリックスを有する DES としての特許はまだ出願されていない点が懸念されるため、今後の課題として、早急に特許化を検討して頂きたい。

今後の実用化に向けた開発を進めるに当たっては、*in vitro* や *in vivo* (動物実験)における DES としての有効性や安全性を示すデータが十分に示されなければ、既存の他社製品に対する優位性が明確にされたことにはならないので、循環器系の臨床医の協力を得ながら、まずは必要十分なデータの蓄積に尽力されたい。そのうえで、商品化を実現していくために最低限解決しておくべき課題を再度整理し、各要素の課題解決に向けた取り組みを進めることで、開発研究が効率的に推進されることを期待したい。

現在、心臓の冠動脈閉塞に対するステント治療例は増加しており、DES に対する需要は高まっている。そのため、本研究成果をもとに生体親和性が高く再狭窄率の低い DES が開発され、競合する従来品に対する優位性が明確にできれば、市場に与えるインパクトは大きく、新事業創出が大いに期待できる。

社会性・市場性の高い開発研究であるため、今後のさらなる進展を期待したい。