

閉塞性動脈硬化症患者の難治性潰瘍治療用吸着型血液浄化器「レオカーナ®」(Rheocarna®)

株式会社カネカ

米澤 愛, 中谷 勝

Ai YONEZAWA, Masaru NAKATANI



1. 技術概要と独創性

第61回日本人工臓器学会大会において2023年度技術賞を受賞したレオカーナ®は、閉塞性動脈硬化症患者に生じた難治性の潰瘍を治療するために、株式会社カネカが新規に開発した吸着型血液浄化器(図1)である。

本製品には新規の吸着体(図2)が充填されており、「潰瘍を改善する」という治療目的を達成するために、2種類の高分子量蛋白質である低密度リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein cholesterol, LDL)とフィブリノーゲンをバランスよく選択的に吸着除去できるよう設計したことに技術的特徴がある。

もう1つの技術的特徴として、医療従事者や患者にとって簡便な治療とすべく直接血液灌流で使用できるよう設計したことが挙げられる。

これらの技術により、難治性潰瘍を有する閉塞性動脈硬化症患者に対して独創性のある新たな治療が実現できた。

2. 目的

閉塞性動脈硬化症の患者において包括的高度慢性下肢虚血(chronic limb-threatening ischemia, CLTI)が進行すると下肢に潰瘍が生じる。主な治療として創傷治療と併せて血管内治療や外科的バイパス術の血行再建術が施されるが、それらが実施できない場合や実施しても改善が見られない場合には、血行再建術不応答や不応答とされ、その後の救済に難渋することが課題である。

そこで我々は、当該治療において有効性を発揮し、かつ、

■ 著者連絡先

株式会社カネカ

(〒566-0072 大阪府摂津市鳥飼西5-1-1)

E-mail. Ai.Yonezawa@kaneka.co.jp

血液(血球)との適合性が高い新規吸着体を開発することを目的とした。

3. 方法

新規吸着体には前述した技術的特徴を持たせることとした。詳細を以下に述べる。

1) 吸着特性

当該治療において重要なのは末梢血液循環の改善である。そのためには血液レオロジーの改善が有効な手段と考



図1 レオカーナ®

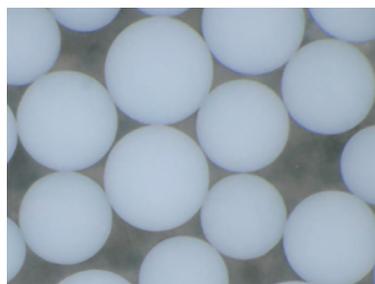


図2 レオカーナ®の吸着体

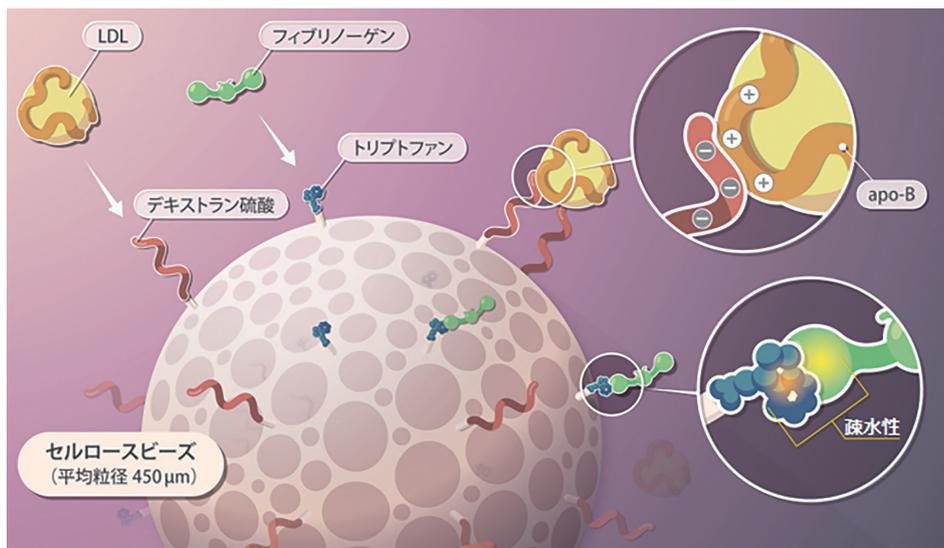


図3 レオカーナ®の吸着メカニズム

え、我々は血液中から2種類の高分子量蛋白質を吸着除去することを狙った。高分子量蛋白質を吸着できるよう最適化した細孔を有するセルロース担体に、リガンドとしてデキストラン硫酸とL-トリプトファンの2種類の化合物を化学的に固定化した。デキストラン硫酸との静電的相互作用によりLDL (low density lipoprotein) を、L-トリプトファンとの疎水性相互作用によりフィブリノーゲンを、バランス良く選択的に吸着除去することができるよう設計した(図3)。

2) 血液(血球)適合性

直接血液灌流で使用できる吸着体としては、吸着特性のみならず、赤血球を溶血させたり白血球や血小板などを活性化させたりしないなどの血液(血球)適合性や血球通過性の安全性も要求される。そこで、吸着体を大粒径の均一な球状(ビーズ)とすることによって、また、固定化する2種類のリガンドをそれぞれ至適な量に調整することによって、血液(血球)適合性を上げて血液を直接灌流させることができるよう設計した。

4. 結果

設計開発した本製品に対し、各種性能や生物学的安全性試験を含む安全性を評価・検証するための非臨床試験を実施し、さらに、国内複数施設にて臨床試験(探索的治験および検証的治験)を実施した。検証的治験の概要を以下に述べる。

検証的治験は2015年より日本国内14施設にて、血行再建術では治療が困難であった閉塞性動脈硬化症 Fontaine 分類Ⅳ度の患者61症例に対して実施した。最高24回(最長12週間)の治療で、主要評価項目を初回治療から24週間に

表1 潰瘍の治癒*が認められた症例数

初回治療後24週間以内	28症例(治癒率45.9%)
初回治療後48週間以内 (24週間以内までを含む)	32症例(治癒率52.5%)

*上皮化による完全閉鎖：滲出液がなく皮膚欠損がない状態

内の潰瘍治癒率としたほか、治療における性能や初回治療から48週間までの有効性と安全性を評価した。その結果、有効性について、対象病変とした潰瘍の治癒率は表1のとおりであった¹⁾。その他の有効性および安全性、吸着特性についても良好な結果を確認することができた^{2), 3)}。

5. まとめ

以上の非臨床試験および臨床試験の結果を踏まえて、本製品は2020年8月に製造販売承認を取得し、2021年3月に保険適用され、臨床現場で使用されるに至った。

上市后、複数診療科の医師らの連携のもと、関連する学会が作成した適正使用指針³⁾を遵守し、安全かつ適正に使用される中で、複数回の治療で血液レオロジー改善や末梢血液循環改善を導き⁴⁾、難治性潰瘍改善に繋げる医療機器として、かつ操作が簡便な直接血液灌流が可能な医療機器として、医療現場に受け入れられている。また、複数のガイドラインにも掲載される^{5), 6)}など、本製品の有用性が認知されつつある。

本製品を通じて、CLTI (chronic limb-threatening ischemia) の救肢や、患者のQOL (quality of life) や生命予後の向上を

目指して難治性潰瘍の治療に貢献していくとともに、今後も技術の創造的融合により有用な新規医療機器を開発することで価値あるソリューションを提供し続け、医療の進歩に貢献していきたい。

謝 辞

本製品の開発は端緒となる研究から上市に至るまで非常に長期にわたった。その間、社内外問わず多くの方々に多大なるご指導、ご尽力いただいたことについて、皆様に心より感謝の意を表す。

利益相反の開示

米澤 愛, 中谷 勝は株式会社カネカの社員である。

文 献

- 1) 株式会社カネカ：レオカーナ®(医療機器承認番号：30200BZX00250000) 添付文書
- 2) Kobayashi S, Furukawa M, Ichioka S, et al: A novel low-density lipoprotein/fibrinogen apheresis method for chronic limb-threatening ischemia in patients with poor options for revascularization: A multicenter, single-arm clinical trial. *Ther Apher Dial* **27**: 361-9, 2023
- 3) 日本フットケア・足病医学会：閉塞性動脈硬化症の潰瘍治療における吸着型血液浄化器に関する適正使用指針 第2版. 2022. https://jfcpm.org/docs/oshirase/kaiyouchiryuu_2.pdf Accessed 30 Apr 2024
- 4) Kojima S, Nakama T, Suzuki T, et al: Clinical impact of a novel lipoprotein apheresis treatment on no-option chronic limb-threatening ischemia: Result from the REDUCTION VISCOSITY study. *Ther Apher Dial* **27**: 960-7, 2023
- 5) 日本循環器学会, 日本血管外科学会, 日本インターベンショナルラジオロジー学会, 他：2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン. 2022. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf Accessed 30 Apr 2024
- 6) 日本フットケア・足病医学会編：重症化予防のための足病診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2022