

## <全223>「大動脈瘤治療に使用するステントグラフトの臨床的課題を解決する画期的な細径ステントグラフトの開発」

(委託先) 旭化成 株式会社

(再委託先) 株式会社 北村製作所、 公立学校法人 横浜市立大学、 株式会社 ノイラボ

プロジェクトリーダー： 公立学校法人横浜市立大学 医学部人工臓器科学 特任教授 野一色泰晴

サブ・プロジェクトリーダー： 旭化成 株式会社 医療新事業プロジェクト長付 部長 城風淳一

(連絡先 旭化成 株式会社 医療新事業プロジェクト長付 城風淳一

電話 :03-3296-3903 FAX :03-3259-3182

E-mail :[shirokaze.jb@om.asahi-kasei.co.jp](mailto:shirokaze.jb@om.asahi-kasei.co.jp))

### 1. 研究開発の背景と目的

大動脈瘤治療に用いられるステントグラフトの最大の課題は、折り畳まれた状態で可能な限り細径にすることである。本事業の目的は、臨床医の意見を反映させて試作改良を繰り返し、医療現場の課題を解決する細径ステントグラフトを創出することである。

- ① ステントおよびグラフトの各パーツで技術革新を図り、内径 12 フレンチ (=内径 4mm) のシースに収められる直径 45mm のステントグラフトの詳細なスペックを決定する。
- ② 規制当局が定める安全性試験および機械的特性試験を実施して完了させる。
- ③ 動物実験で血管の蛇行に沿って挿入可能か、各種不具合はないか等の観点から、取り扱い性の検証を行う。

### 2. 研究開発の体制

旭化成が事業管理機関となり、特徴ある技術と理念を持つ以下の企業と大学を研究実施共同体として取り纏め、緊密に連携した研究開発を実施する。

- ① 旭化成 株式会社：  
研究実施共同体の管理・運営及び事業化検討  
極細繊維の開発・市場調査・システム化検討
- ② 株式会社 北村製作所：  
MK ステントの改良・耐性試験・安全性試験
- ③ 横浜市立大学医学部人工臓器科学：  
基礎からの製品設計・動物試験の検討
- ④ 株式会社 ノイラボ：  
繊維特殊加工・織り構造の改良・安全性試験

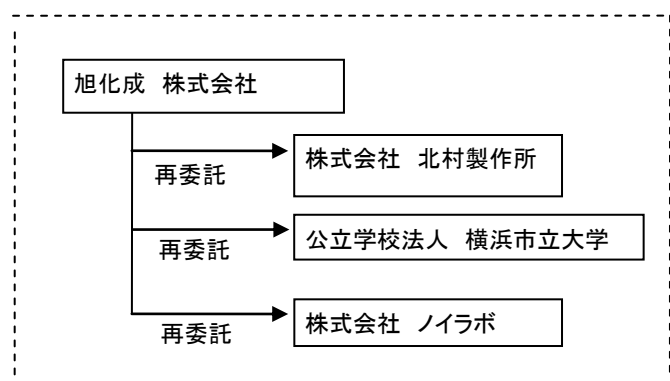


図 1. 研究開発組織

### 3. 研究開発の実施内容

#### 3-1 研究開発の全体像

細径ステントグラフト実現の為には、主要パーツごとに革新的な技術開発が必須である。つまり、細く折り畳めるステント、極薄で柔軟なグラフトを創り上げ、更にステントグラフトシステムとして全体を組み上げる必要がある。

#### (1) ステント

金沢大学放射線科の松井修教授が考案し、北村製作所と共に開発してきた Matsui-Kitamura ステントグラフト (MKSG) の骨格 (ステント) は、図 2 のように、籠編み構造というユニークな構造を有しており、本事業では MK ステントを細径シースにセット可能な形状に改良し、なお且つ十分な展開力を有する最適構造を研究する。

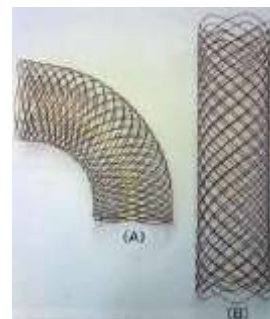


図 2. MK ステント  
(A)エルボ型 (B)ストレート

## (2) グラフト

グラフトを薄くすれば当然、強度が低下するとともに、血液が透過し易くなって血液リークの懸念が高まる。横浜市大の野一色教授は、長年に渡って人工血管の研究開発に取組み、極細ポリエステル繊維で構成した人工血管が、血管組織との親和性も高く、柔軟で血液透過性も極めて低い理想的な人工血管になることを見出した。その経験に基づいて、本事業では旭化成が極細繊維を開発し、ノイラボがステントグラフト用に極薄グラフトの織り構造と形状を最適化する。

## (3) ステントグラフトシステム

ステントグラフトは細くするだけでは不十分である。医療現場では、個人差が大きい患者の血管形状に適応させるために、しなやかさと良好な取り扱い性が要求される。本事業では動物実験で血管の蛇行に沿って挿入可能か、各種不具合はないか等の観点から、取り扱い性の検証を行う。並行して、植込み医療機器として不可欠な強度試験、耐性試験、安全性試験を規制当局が定める試験規格に基づき実施して完了させる。

### 3-2 <極細繊維の開発・市場調査・システム化検討>

(担当：旭化成 株式会社) 極細繊維の一般的な製造方法には海島繊維や割繊繊維を用いる方法もあるが、製造した極細繊維をステントグラフトという植込み医療機器に用いることを考慮して、原理的に異物の混入がなく、均質な繊維が得られる直接紡糸法を選択した。様々な非アンチモン系ポリエステル (PET) チップを用意して、試験紡糸を重ねた結果、ゲルマニウム触媒を用いた PET を原料に使用して、直接紡糸法により総繊度 20dtex/150 フィラメントの極細繊維の試作に成功した。



図 3. 紙管に巻き取った極細ポリエステル繊維

一方、今回開発したステントグラフトの特長から、対象市場を胸部大動脈瘤治療用ステントグラフトに絞り調査した結果、2015 年の世界市場規模は約 \$400 million (約 320 億円) になると予想された。現在、世界市場で使用されている主な胸部大動脈瘤治療用ス

テントグラフトを表 1 に示す。既存製品のデリバリーシステムの径は、ほぼ 20 フレンチ以上であり、内径 12 フレンチのシースに挿入できる細径ステントグラフトを開発すればインパクトが大きいことが判明した。

表 1. 胸部大動脈瘤治療用ステントグラフトの主な製造会社と製品の調査結果

会社名	製品名	ステント素材	布帛種類	ステント拡張方法	デリバリー装置のフレンチ径 (OD は外径, ID は内径)
Bolton Medical*	Relay	Nitinol	Woven Polyester	自己拡張	22-25 (OD)
Cook	TX2	Stainless Steel	Woven Polyester	自己拡張	23, 25(OD)
	Pro-Form				
Gore	TAG	Nitinol	ePTFE	自己拡張	20,22,24 (ID)
	eTAG				18,20,22,24 (ID)
Medtronic	Talent	Nitinol	Dacron Polyester	自己拡張	22,24,25 (OD)

### 3-3 <MKステントの改良・耐性試験・安全性試験>

(担当：株式会社 北村製作所) MK ステントの細径化に適したニチノール線材の線径は、拡張力との関係を精査の上、 $\phi 0.35$  と  $\phi 0.4$  に決定した。更に MK ステント先端部の曲げ形状を改良することでシースへの挿入が容易になり、約 11%の細径化を実現した。

安全性に関しては(財)日本食品分析センターに外注して、医療機器 GLP/ISO10993 のクラスIV試験項目に準拠したニチノール製ステント線材の生物学的安全性試験を実施した。試験項目は、細胞毒性試験、感作性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血毒性試験、抗血栓性(血小板凝集能)、抗血栓性(凝固時間)、埋植試験、亜慢性毒性試験であり、全ての項目で問題は認められず、埋植材料としての生物学的安全性規格に適合していることを証明した。耐食性をみるアノード分極試験においても、MK ステント試料は比較試料 (Co-Cr、SUS316L) より良好な結果であった。

籠編み構造により、MK ステントを血管内に長期間留置すると、拍動に伴ってニチノール線材の交点が擦れて削れる可能性がある。その削れ発生の有無を検証するために、37°Cの生理食塩液中で 2.9 億回の振動耐性試験を実施したところ、交点で若干の削れが観察された。2.9 億回の振動回数は、10 年弱 (約 8 年) の長期にわたる血管内留置に相当する。

### 3-4 <基礎からの製品設計・動物試験の検討>

(担当：横浜市立大学 医学部人工臓器科学) ステントグラフトは、細いシース内に挿入されたままオートクレーブやガス滅菌という負荷を与えられ、使用されるまでシース内で強い圧迫を受けたまま保存される。その結果として、シースから押し出されたときに布帛に縦方向に皺が入り、その縦皺はエンドリークの原因ともなりうる。そこで皺の寄りにくい布帛を開発するため、極細繊維にウーリー加工を施すことを提唱し、どの程度の加工を行うと良いかという指標を示した。

動物試験では、イヌの胸部下行大動脈内で、試作したステントグラフトの小型モデルを展開させた。図 4 に示すように、ステントグラフトは胸部下行大動脈内



図 4. 留置後の血管造影写真

にあり、弓部にすこしかかった屈曲部に挿入されている。屈曲部にあっても、ステントグラフトは屈曲に追従し、安定した留置であることが確認できた。ズレも生じなかった。

### 3-5 <繊維特殊加工・織り構造の改良・安全性試験>

(担当：株式会社 ノイラボ) ウーリー加工を目的として、極細繊維に損傷を与えることなく仮撚り加工を実施する至適条件を見出した。更に仮撚り加工した極細繊維とレギュラー繊維を製織することにより、厚さ  $50\mu\text{m}$  の極めて薄いステントグラフト用布帛の試作に成功した。

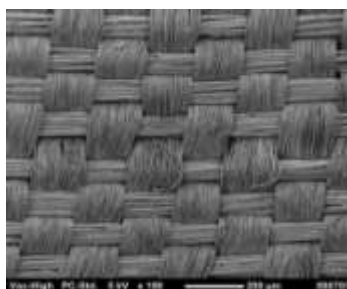


図 5. 厚さ  $50\mu\text{m}$  の布帛の走査電顕像

安全性に関しては(財)日本食品分析センターに外注して、医療機器 GLP/ISO10993 のクラスIV試験項目に準拠したポリエステル繊維製グラフトの生物学的安全性試験を実施した。全ての試験項目で問題は認めら

れず、埋植材料としての生物学的安全性規格に適合していることを証明した。

### 4. 得られた成果

研究実施共同体の当初の目標は、胸部ステントグラフトで使用されている最大径  $45\text{mm}$  のステントグラフトを、内径 12 フレンチのシースに挿入可能な状態に畳み込むことが可能な製品スペックを決定することであった。

本目標は、拡張部材であるニチノール線材を用いた MK ステントの構造的な改良と、使用する布帛の改良により達成することができた。図 5 に示すように、細いシースから押し出されても、縦皺が生じていない。

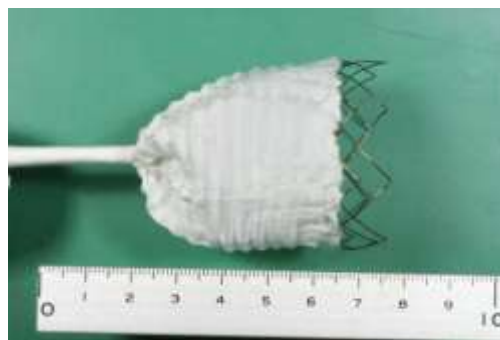


図 5. 内径 12F の細いシースから押し出されたステントグラフト

以下に各細目の成果をまとめる。

- ① 細径ステントグラフトのスペック決定
  - ・医療用の極細ポリエステル繊維の製造技術を開発。
  - ・極細繊維の皺が発生しにくいウーリー加工に成功。
  - ・世界最薄(厚さ  $50\mu\text{m}$ )の専用布帛の試作に成功。
  - ・MK ステントの先端部形状改良で折り畳み性を改善。
- ② 基本的な強度試験、耐性試験、安全性試験の完了
  - ・蛇腹加工後の布帛力学強度は国際基準の安全域内。
  - ・布帛とステントの生物学的安全性試験項目クリア。
  - ・イヌの植込み後の経過観察で安全上の問題点なし。
  - ・MK ステントの振動耐性試験において、2.9 億回の振動でニチノール線材交点表面の削れを観察。
- ③ 動物実験で検証
  - ・イヌの下行大動脈内に小型ステントグラフトモデルを展開させ、良好な追従性と安定な留置を確認。

- ・血管内で無理なく拡張し、二日間の留置でズレが生じないことを確認。

## 5. 薬事対応の状況

本邦では、ステントグラフトはクラスⅣの植え込み型治療器に分類されており、薬事申請には臨床試験成績の添付が必須である。本事業年度中は製品開発及び競合技術調査を含めた事業化計画策定に集中したため、薬事対応についての取り組みは実施していないが、本事業終了後における薬事対応と事業化までの大まかな計画は、表 2 に示す。

表 2. 薬事対応と事業化までの計画

年度	事業化までの計画内容
2012 年度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステントの振動耐性試験結果を基にした専門医のヒアリング</li> <li>・欧米既存メーカーとのコンタクトと新たな金属拡張部材（ステント）の検討</li> <li>・事業化計画の詳細検討</li> <li>・製品の完成度向上、前臨床試験の充実化</li> </ul>
2013 年度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市場ヒアリング結果と前臨床試験結果により、臨床試験にすすむかどうかの判断</li> <li>・臨床試験に進む場合は、PMDA 薬事相談</li> </ul>
2014～2016 年度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床試験準備</li> <li>・治験届け、治験施設との契約締結、治験開始</li> <li>・治験終了</li> </ul>
2017～2018 年度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬事申請</li> <li>・承認審査対応</li> <li>・CE マーク取得</li> <li>・日本の保険収載</li> </ul>
2019 年度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・欧州市場で上市</li> <li>・日本市場で上市</li> </ul>

## 6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

### (1) 知的財産

- ・事業期間中の特許出願はなし。現在検討中。

### (2) 新規に開発された部材、製品

- ・ステントグラフト用の改良 MK ステント。
- ・生体内植え込み用の極細ポリエステル繊維。
- ・ステントグラフト用の極薄で丈夫な布帛。

### (3) 生産加工に係る新規技術

- ・布帛とステントとの縫合における特殊縫着技術。
- ・布帛に縦皺を生じさせないウーリー加工技術。

## 7. 開発した製品の市場性

現在米国では年間約 3 万人が胸部大動脈瘤と診断され、約 1 万人が治療を受けている。United States Vascular and Endovascular Monitor Panel の統計で、2010 年度第 3 四半期の開胸手術による胸部大動脈の

人工血管置換術が 2,441 症例、ステントグラフト内挿術が 1,423 症例、2011 年度第 2 四半期にはそれぞれ 2,188 症例と 1,788 症例となっている。このようにステントグラフト内挿術の症例数が確実に増加している。

本邦では 2010 年度で胸部大動脈瘤症例は約 10,000 症例あるが、ステントグラフト内挿術は 10% 弱と少なく、市場規模も現在 8 億円と少ない。しかし、海外の企業製ステントグラフト製品の最先端品の輸入には未だ時間がかかるものの、Cook 社の Zenith TX2 の承認で製品の幅が広がり、患者の選択も以前と比べ容易になるという背景の中、5 年後には市場規模が 24 億円になると予想される。

世界全体では、2015 年の世界市場規模は約 \$400 million (約 320 億円) になると予想されている。

本事業で開発した細径ステントグラフトは屈曲に対する追従性が高く、展開力もソフトであることから、主に目指す適用は、胸部大動脈瘤の中でも「大動脈解離」が最も適当であるという結論に至った。その場合の売上げ規模は、上市 3 年目の国内市場で 10 億円と想定される。

## 8. 今後の事業展開計画

MK ステントの振動耐性試験において、振動回数 2.9 億回でニチノール線の交点の削れが確認された。血管内への長期的な留置を想定した振動耐性試験において、振動回数 2.9 億回は 10 年弱 (約 8 年) の血管内留置に相当する。この課題に対する確実な対応策はまだない。2012 年度で最も重要な計画は、臨床試験に進むことの可否について、専門医にヒアリングすることである。その結果次第では、表 2 の計画が大幅に変更になることが予想される。その場合には改めて事業化計画を練り直す必要がある。

## 9. まとめ

本事業ではステントグラフトシステムを如何に細くするかに着目し、目標の細径ステントグラフトの試作に成功した。いくつかの要素技術も確立することができた。

一方で、ステントの長期血管内留置に於ける安全性が懸念されるため、改めてその課題解決に向けて、検討を進めたい。

