

平成 23 年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた  
病院・企業間の連携支援事業

「生体吸収性ポリマー技術を用いた生体吸収性ステントの改良及び製品化」

研究成果報告書(要約版)

平成 24 年 2 月

委託者 経済産業省  
委託先 株式会社京都医療設計

## 目次

第1章 研究開発の概要	3
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	3
1-2 研究体制	4
1-3 成果概要	6
1-4 当該研究開発の連絡先	6
第2章 本論	7
2-1 高強度ポリ L-乳酸繊維の開発	7
2-2 生体吸収性末梢血管用ステントの改良及び性能評価	9
2-2-1 ステント強度の向上	9
2-2-2 ステント性能評価	12
2-3 生体吸収性末梢血管用ステントの治験準備	24
2-3-1 標準業務手順書	24
2-3-2 治験計画	24
第3章 全体総括	26

## 第1章 研究開発の概要

### 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

#### 1-1-1 研究開発の背景

経皮的血管形成術(PTA: Percutaneous transluminal angioplasty)においては、再狭窄やelastic recoil、内膜剥離による急性閉塞などの合併症を伴う。これら合併症の予防あるいは処置の目的で、ステントが用いられている。

ステントは、脈管内部から血管壁を支持し、その内腔を開存することを目的とする円筒構造体である。既に臨床におけるステントの有用性は認められており、現在、様々な血管領域でステントが使用されている。しかしながら、現在、使用可能なステントは全て金属製である。このような金属製のステントは、一旦血管内に留置されると、外科的手術を施さない限り、血管内から取り出すことができない。ステントは、経皮的血管形成術の合併症に対して良好な成果を得ているが、一方でステントを留置した部位でさらに狭窄を来すステント内再狭窄(In-stent restenosis)が、临床上、問題として残っている。再狭窄及びステント内再狭窄は、経皮的血管形成術後の6～9ヶ月以内に、生じると言われている。この期間に再狭窄が生じない場合は、発生率が顕著に低下する。そのため、ステントは血管内において、6～9ヶ月の間、ステント機能を有していれば良く、その後は、血管内で残存し続ける必要がない。

生体吸収性ステントは生分解性素材によって構成され、ポリ L-乳酸製の生体吸収性ステントは血管内に留置された後、6～9ヶ月間、ステントとしての機能を有し、血管組織中にて大よそ2～3年で消失するよう、設計されている。生体吸収性ステントは、患者の体内に永久に留置されることなく、血管内に異物として残らないため、ステント内再狭窄を生じた際にも、再治療を容易に施すことができる。

弊社においては1990年頃から冠動脈用の生体吸収性ステント開発を開始した。開発当初のステントデザインは、ニット形状で作製し、動物実験を施行した。以降、生体吸収性ステントの改良と動物実験を重ね、生体への安全性及び意図した目的に使用し得ることが示され、1998年に臨床治験を施行して、冠動脈においてその安全性が立証された。

人冠動脈へのステント留置の安全性が示された後、生体吸収性末梢血管用ステントの開発を行った。既に、冠動脈用ステントにおいて、安全性は示されていたものの、設計された製品が意図したステント性能を発揮し得るかについて、生体吸収性末梢血管用ステントについても動物実験を施行した。その後、末梢血管に使用する臨床試験をヨーロッパにて施行し、2007年に欧州で生体吸収性ステントとしては世界初のCEマークを取得し、商品名を”REMEDY”とし、欧州11カ国で生体吸収性末梢血管用ステントの販売を行っている。

#### 1-1-2 研究の目的

生体吸収性ステントを国内で実用化させるため、本事業全体の研究開発計画においては、生体吸収性末梢血管用ステントの改良、非臨床試験の実施、治験の実施及び薬事承認取得を目標としている。平成23年度は生体吸収性ステントの実用化に向けて、ステント強度を向上させ、治験を円滑に実施できるよう、PMDA(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)の対面助言を通じ、必須事項を準備することを目的とする。

#### 1-1-3 研究の目標

##### 【1】高強度ポリ L-乳酸繊維の開発

##### 【1-1】ポリ L-乳酸繊維の改良(研究実施機関: 京都工芸繊維大学)

ポリ L-乳酸繊維の熔融紡糸及び延伸加工を最適化し、生体吸収性末梢血管用ステントを構成

するポリ L-乳酸繊維の強度を向上させる。

【2】生体吸収性末梢血管用ステントの改良及び性能評価(非臨床試験の実施)

【2-1】ステント強度の向上(研究実施機関:株式会社京都医療設計)

欧州にて販売されている生体吸収性末梢血管用ステント「REMEDY」のステント構造を再設計し、ステントの強度を向上させる。

【2-2】ステント性能評価(研究実施機関:株式会社京都医療設計)

ステントの改良に伴う性能評価試験を実施し、保有する非臨床試験データを更新する。

【3】生体吸収性末梢血管用ステントの治験実施

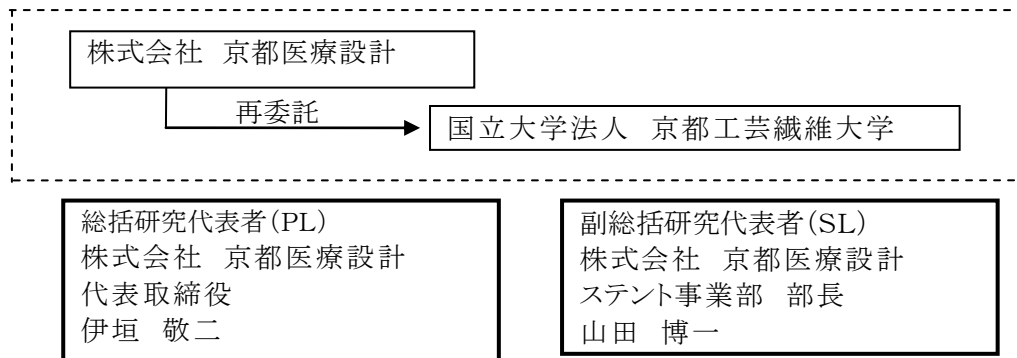
【3-1】生体吸収性ステントの治験準備(研究実施機関:京都医療設計)

PMDA の対面助言を通じ、治験計画を策定する。

## 1-2 研究体制

### 1-2-1 研究組織及び管理体制

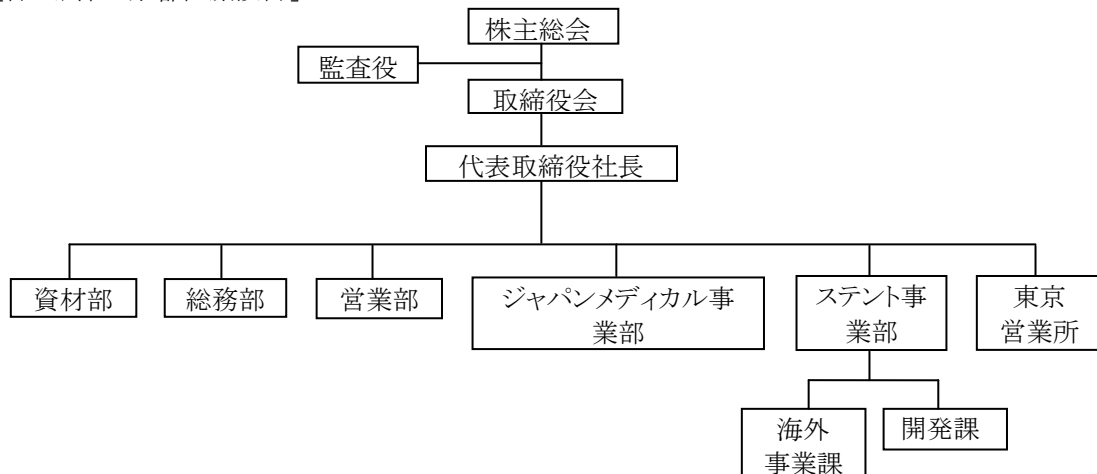
#### 1) 研究組織(全体)



#### 2) 管理体制

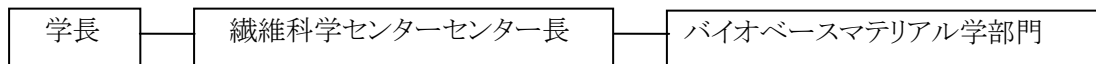
##### ① 事業管理機関

[株式会社 京都医療設計]



②再委託先

[国立大学法人 京都工芸繊維大学]



1-2-2 管理員及び研究員

【事業管理機関】株式会社京都医療設計

① 管理員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
伊垣 敬二	代表取締役	【2】
山田 博一	ステント事業部 部長	【2】 【3】

② 研究員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
伊垣 敬二(再)	代表取締役	【2】
山田 博一(再)	ステント事業部 部長	【2】 【3】
西田 喜昭	東京営業所 所長 次長	【2】
竹口 宏樹	総務部 課長	【2】
谷 大和	ステント事業部 課長代理	【2】 【3】
塚本 幸徳	総務部 係長	【2】 【3】
木下 光彦	ステント事業部 主任	【2】
松原 千紗	ステント事業部	【2】 【3】
山本 泰裕	ステント事業部	【2】
藤居 翔太	ステント事業部	【2】
高見 細香	ステント事業部	【3】

【再委託先】※研究員のみ

国立大学法人 京都工芸繊維大学

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
----	-------	----------

山根 秀樹	バイオベースマテリアル学部門 教授	【1】
-------	-------------------	-----

### 1-3 成果概要

ステントを構成するステント用線材は、ペレット状のポリ L-乳酸を紡糸・延伸することで、ステント用線材としての機械的特性を有すポリ L-乳酸繊維を作製している。このポリ L-乳酸繊維の強度を向上させることで、機械的特性を向上させたステント用線材を作製した。一方、ステントは、ポリ L-乳酸製ステント用線材によって、Zig-zag helical coil 形状の円筒構造体が形成されている。そのため、構造体改良の観点から、ステント構造を再設計して、ステントの強度を向上させる改良を行った。

また、生体吸収性末梢血管用ステントを実用化させるため、治験を計画し、PMDA の対面助言を通じ、治験計画を策定した。

#### 【1】高強度ポリ L-乳酸繊維の開発

##### 【1-1】ポリ L-乳酸繊維の改良(研究実施機関: 京都工芸繊維大学)

ポリ L-乳酸繊維の熔融紡糸及び延伸加工を最適化し、生体吸収性末梢血管用ステントを構成するポリ L-乳酸繊維の強度向上を試みた。

ポリ L-乳酸ペレットを真空下 80℃で 1 時間、120℃で約 8 時間乾燥することにより、水分の除去と結晶化がなされ、安定な熔融押出が達成された。安定な熔融紡糸にて得られたポリ乳酸繊維は 80℃～90℃で高い延伸倍率が達成され、最も高い力学的性質が達成された。

最大引張強度: 約 450Mpa  
(現在の引張強度: 約 220Mpa)

#### 【2】生体吸収性末梢血管用ステントの改良及び性能評価(非臨床試験の実施)

##### 【2-1】ステント強度の向上(研究実施機関: 株式会社京都医療設計)

欧州にて販売されている生体吸収性末梢血管用ステント「REMEDY」のステント構造を再設計し、ステント強度を向上を図った。その結果、自社ステントラディアルフォース試験において、ステント強度は 5 及び 6 mm 径用のステントは、従来品に比べ、27.63%向上した。7 及び 8 mm 径用のステントは、従来品に比べ、ステント強度が 21.59%向上した。

##### 【2-2】ステント性能評価(研究実施機関: 株式会社京都医療設計)

ステントの改良に伴う性能評価試験を実施し、保有する非臨床試験データを更新する。

GPC、引張試験、曲げ試験、ラディアルフォース試験、表面観察、接合部断面観察等の試験項目につき、冷蔵保管(5℃)及び加速分解(70℃)に伴う性能評価を実施した。その結果、ステント構造を再設計したステントにおいては、強度が向上し、保管、分解を通じて安定した性能を維持していた。再委託先にて実施して得られた高強度繊維を用いれば、さらなるステント強度の向上が見込まれるが、高強度ポリ乳酸繊維の結晶化度が既存のポリ乳酸繊維の結晶化度と比べ、変化することが予測され、これに伴い、生体吸収性ステントの分解性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、高強度ポリ乳酸繊維を採用する前に結晶化度の変化による分解性への影響を検証する必要がある。

#### 【3】生体吸収性末梢血管用ステントの治験実施

##### 【3-1】生体吸収性ステントの治験準備(研究実施機関: 京都医療設計)

「医薬品の臨床標準業務手順書(SOP: Standard Operating Procedures)を作成し、欧州で行った臨床試験『PERSEUS 2.1』を基に、治験責任医師と相談を重ね、CRO の協力を得て、治験計画書案を作成し、PMDA(医薬品医療機器総合機構)での対面助言を通じ、治験計画書を作成した。

### 1-4 当該研究開発の連絡先

株式会社京都医療設計  
ステント事業部 部長 山田 博一

〒607-8035 京都市山科区四ノ宮神田町4 古橋山科ビル  
Tel:075-594-5595 Fax:075-594-6444  
E-mail: stent@kyoto-mp.co.jp

## 第2章 本論

### 2-1 高強度ポリL-乳酸繊維の開発(研究実施機関:京都工芸繊維大学)

#### (1) 実施内容

ポリL-乳酸繊維の熔融紡糸及び延伸加工を最適化し、生体吸収性末梢血管用ステントを構成するポリL-乳酸繊維の強度を向上させる。

#### (2) 実験



写真 2.1-1 紡糸機



写真 2.1-2 延伸機

熔融紡糸は、直径 15 mm のスクリューを有する紡糸機(写真 2.1-1)に内径 1 mm のモノホールダイを取り付けて行った。シリンダー温度は 210°C、ノズル温度は 180°C とした。ポリL-乳酸融体の吐出速度を一定にし、引き取り速度を変化させることにより、種々の直径を有するストランドを得た。

ポリL-乳酸のガラス転移温度は約 55°C とされているため、ストランドの延伸は 60°C ~ 98°C の範囲で二組のゴデットロールと湯浴からなる延伸機(写真 2.1-2)により行った。なお、繊維の最終直径は 200  $\mu$ m を目標とした。

得られたポリL-乳酸繊維の力学的性質は、引張試験機により測定した。一定速度 50 mm/min で繊維を伸長した際の応力とひずみの関係を求め、引張強度、引張弾性率、破壊伸びを算出した。

#### (3) 結果

##### < 熔融紡糸 >

熔融紡糸により、直径約 600  $\mu$ m、500  $\mu$ m、および 400  $\mu$ m の 3 種類のストランドを得た。ポリL-乳酸の一般的な紡糸では、ノズルから押し出された融体は引き延ばされ、急激に室温まで冷却するため非晶性(ガラス状)繊維となる。直径 600  $\mu$ m のストランドは、中心部分がわずかに白化したことより、結晶化した可能性がある。また、直径 600  $\mu$ m のストランドは断面が完全な円形とならず、わずかに楕円状となった。

##### < 延伸 >

最終直径を約 200  $\mu$ m とするため、600  $\mu$ m のストランドは約 9 倍、500  $\mu$ m のストランドは約 6 倍、400  $\mu$ m のストランドは約 4 倍の延伸を試みた。延伸温度 60°C ではどのストランドも所定の延伸倍率を達成することができず、全て破断した。70°C では 400  $\mu$ m のストランドは 4 倍の延伸が可能であったが、わずかに白化し、繊維内にボイドなどの欠陥が生成したものと思われる。80°C 以上の温度では、500  $\mu$ m、400  $\mu$ m の両ストランドに対して所定の延伸倍率が達成された。なお、600  $\mu$ m のストランドは 90°C 以上の温度で 5 倍までの延伸が可能であったが、中心部分が結晶化しているため、それ以上の延伸倍率は困難であり繊維は白化した(図 2.1-1)。



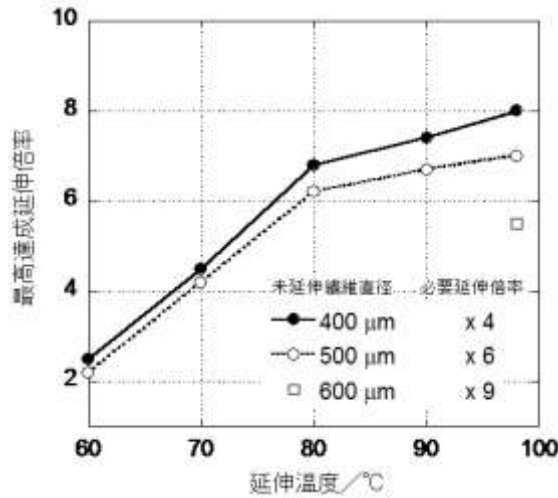


図 2.1-1 種々の温度における達成最高延伸倍率

(4) 力学的性質

直径 400 μm のストランドを 80°C で 4 倍に延伸したところ、引張強度約 300 MPa、引張弾性率約 3.2 GPa であり、破壊伸びは 35% であった。一方、直径 500 μm のストランドを 80°C で 6 倍に延伸したところ、引張強度約 450 MPa、引張弾性率約 7.5 GPa が達成され、破壊伸びは約 25% であった。両者とも 90°C での延伸ではほぼ同様かわずかに低い力学的性質を示したが、98°C での延伸により力学的性質は低下した(図 2.1-2、図 2.1-3)。

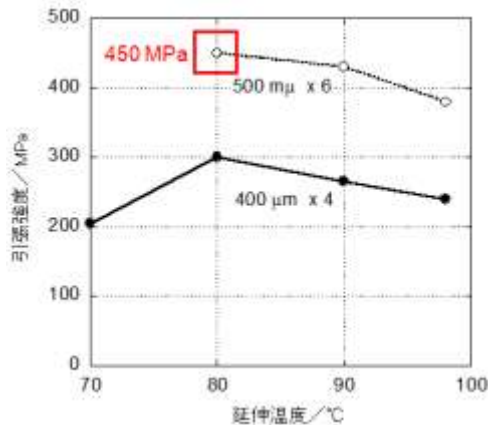


図 2.1-2 種々の温度での延伸による引張強度変化  
400 μm ⇒ 4 倍延伸、500 μm ⇒ 6 倍延伸

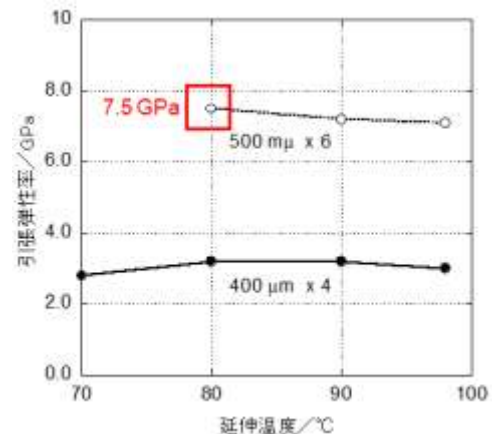


図 2.1-3 種々の温度での延伸による引張弾性率変化  
400 μm ⇒ 4 倍延伸、500 μm ⇒ 6 倍延伸

(5) まとめ

溶融紡糸によりストランドを作製した結果、直径を 500 μm 以下にした場合に良好なストランドが得られた。ストランドは 80°C～90°C で所定の延伸倍率が達成され、最も高い力学的性質が達成された。また、最終直径を 200 μm に設定した場合には、紡糸直径 500 μm のストランドを 80°C で延伸することにより最も力学的性質に優れた繊維が得られることが分かった。

本研究で使用したポリ-L-乳酸を溶融紡糸、延伸することにより十分な力学的性質を有する繊維が得られた。本研究にて得られた、力学的特性に優れた繊維をステントに適用すれば、さらなるステント強度の向上が見込まれるが、繊維の結晶化度が既存品と比べて、上昇することが予測され、生体吸収性ステントの分解性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、高強度ポリ乳酸繊維を採用する前に結晶化度の変化による分解性への影響を検証する必要がある。

## 2-2 生体吸収性末梢血管用ステントの改良及び性能評価

### 2-2-1 ステント強度の向上(研究実施機関:株式会社京都医療設計)

#### (1) 実施内容

欧州にて販売されている生体吸収性末梢血管用ステント「REMEDY」のステント構造を再設計し、ステントの強度を向上させる。

#### (2) 生体吸収性末梢血管用ステント「REMEDY」の概要

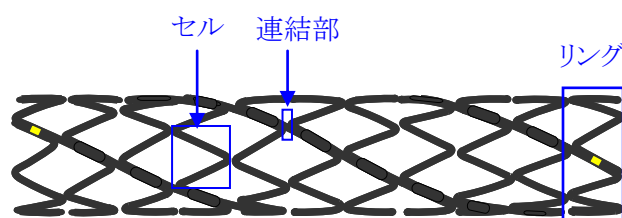
ステントは生分解性ポリマーであるポリL-乳酸を原材料とし、ペレット状のポリL-乳酸を紡糸・延伸することによって得られるポリL-乳酸繊維によって Zig-zag helical coil 状に成形して円筒構造体を形成している。透視下において、生体内におけるステントの位置確認ができるように、ステント両端にはX線不透過マーカーが配置されている。現在、REMEDYの規格は表2.2.1-1示すように8種類、ステント径は、5mm、6mm、7mm、8mmの4種類が存在する。

表2.2.1-1REMEDY規格

製品番号	ステント				ステントデリバリーシステム						
	径 (mm)	長さ (mm)	厚み (inch)	使用 可能径 (mm)	外径	有効長 (cm)	バルーン (mm)	バルーン (mm)	適合 GW (inch)		
REM-PE-5036	5	36	0.009	4.0 - 7.0	7F	100	5	40	0.035"		
REM-PE-6036	6			4.0 - 7.0	7F	100	6	40	0.035"		
REM-PE-7036	7			6.0 - 9.0	7F	100	7	40	0.018"		
REM-PE-8036	8			6.0 - 9.0	7F	100	8	40	0.018"		
REM-PE7.18-5036	5			78	0.009	4.0 - 7.0	7F	100	5	40	0.018"
REM-PE7.18-6036	6					4.0 - 7.0	7F	100	6	40	0.018"
REM-PE-5078	5					4.0 - 7.0	7F	100	5	80	0.018"
REM-PE-6078	6					4.0 - 7.0	7F	100	6	80	0.018"

#### (3) 再設計

ステントは、Zig-zag helical coil 状の円筒構造体であり、ポリL-乳酸繊維により山型に成形された部分を1つのセルとし、セル部によって円周にリング部を形成している。ステントは連結部によってリング部を多段に接合することでステント構造が形成されている。



ステントは、セルの開き(セル角)が大きければ大きい程、ラディアalfォースが向上する。所定の径において、セルの高さを短くすることによって、セル角を大きくすることができる。

このことに着目し、ステント強度を向上させるため、セル角を大きくする設計を行った。セル角が大きくなればなるほど、ステントラディアalfォースは向上するが、ステントは使用前には、径方向に収縮された状態でステントデリバリーシステム内に収納されるため、縮径が可能でなければならない。

拡張時にセル角が極度に大きいステントは高いラディアalfォースを有すが、縮径が困難となる。拡張・縮径がなされるステントにおいては、縮径が容易で、ステントが拡張した際に可能な限りセル角が大きいステントが最適であると言える。

以上のこと踏まえ、ステントのセル高さ及びセル角を変更して、ステント強度を向上させる、再設計を行った。

欧州にて販売を行っているREMEDYの製品規格は8種類であるが、ステント径は5,6,7,8mmの4種類のみである。このうち5mm及び6mmは同一デザインであり、7mm及び8mmも同一デザインによってステントを作製している。すなわち、既存品の4種類の径のステントは、5mm及び

6mm 径用のステントデザインと7mm 及び8mm 径用のステントデザインの2種類のステントデザインによって作製されている。

既存品の2種類のステントデザインにつき、セル高さを下げ、セル角を上げることで、ステント強度の向上を試みた。

(4) 自社ステントラディアルフォース試験

REMEDY の試験検査を実施している、自社ラディアルフォース試験にてステントの強度を測定し、強度向上について調べた。

① 試験方法

規定のバルーンを用い、ステントを60秒間拡張した後、拡張されたステントの外径を投影機にて測定する。その後、引張圧縮試験機(写真2.2.1-1)を用いて、ステント中央部に、ステントの外周上から内側へ20mm/minの速度で垂直に荷重をかけて圧縮し(写真2.2.1-2)、最大荷重0.2Nまで負荷を加え、その時点の垂直方向の変位を計測する。これにより、ステントの外径の変形率を求め、圧縮に対する抵抗力を測定する。



写真 2.2.1-1 引張圧縮試験機



写真 2.2.1-2

0.2Nまでの測定結果から、荷重0.02Nごとの変位を計測し、ステントの初期径に対する変形率を算出し、グラフを作成する。ステント強度は0.2N時のステントの変形率にて比較する。変形率が小さいほどラディアルフォース強度が高い。

② 結果

5, 6mm 用ステントの既存品と改良品の0.2N時の変形率は13.61%と9.85%であった(図2.2.1-1)。このことから、改良品は既存品に比べ、ラディアルフォースは27.63%の向上が見られた。

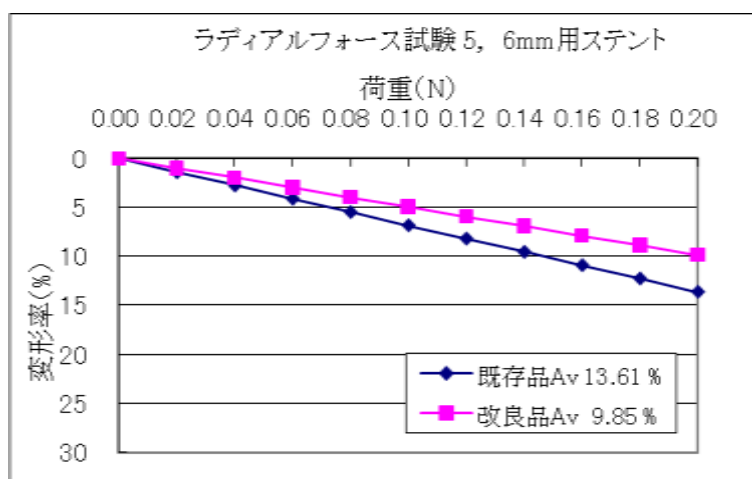


図 2.2.1-1 5, 6mm 用ステント 既存品と改良品の強度比較

7, 8mm 用ステントの既存品と改良品の0.2N時の変形率は16.49%と12.93%であった(図2.2.1-2)。このことから、改良品は既存品に比べ、ラディアルフォースは21.59%の向上が見られた。

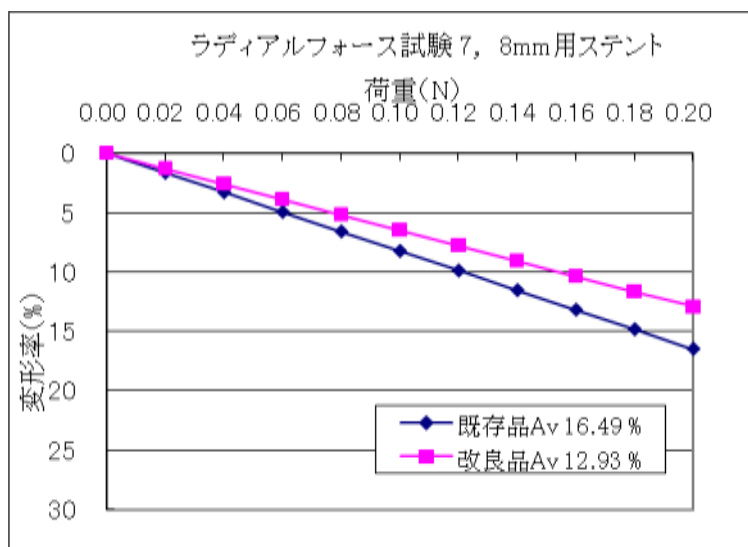


図 2.2.1-2 7, 8mm 用ステント 既存品と改良品の強度比較

(5) ステントデリバリーシステムとの適合性

改良品につき、ステントデリバリーシステムとの適合性を評価するため、血管カテーテルシミュレータ「イブ」(ファインバイオメディカル社製、写真 2.2.1-3)を用い、ステントが適切に目的部位まで移送され、留置することが可能であるか確認した。



写真 2.2.1-3 血管カテーテルシミュレータ

本研究にて改良したステント(ステント径 6, 7, 8, 9mm の4種類)の改良品を REMEDY のステントデリバリーシステムと組み合わせて、試験サンプルを用意した。改良したステントは血管カテーテルシミュレータ「イブ」の腸骨動脈、浅大腿動脈部に対して留置を試み、改良品のステントが適切に留置できるか、評価した。

下表の通り、各サイズ10本の改良ステントを用いて留置を試みた。全ての試験サンプルにおいて、ステント留置を適切に行うことが可能であった。

改良ステント (ステント径/ステント長)	ステントデリバリーシステム	サンプル数 (本)	ステント留置結果
6mm/36mm	REMDY 既存品	10	全サンプル留置成功
7mm/36mm	REMDY 既存品	10	全サンプル留置成功
8mm/36mm	REMDY 既存品	10	全サンプル留置成功

9mm/36mm	REMDY 既存品	10	全サンプル留置成功
----------	-----------	----	-----------

#### (6) まとめ

本研究において、ステント強度を向上させるため、セル角を大きくするステント構造の再設計を行った。その結果、5, 6mm 用ステントはラディアルフォースが 27.63%向上した。7, 8mm 用ステントはラディアルフォースが 21.59%向上した。

改良したステントとステントデリバリーシステムの適合性については、血管カテーテルシミュレータ「イブ」を用い、改良品のステントが適切に留置できるか確認した。なお、ステント構造の再設計については、構造を変更したことによる、ステント強度の向上を評価するため、既存のポリ L-乳酸繊維を用いたが、京都工芸繊維大学の研究によって得られた高強度繊維を本改良品に適用すれば、更なる強度向上が期待される。しかしながら、繊維の結晶化度が既存品と比べ、上昇することが予測され、生体吸収性ステントの分解性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、高強度ポリ乳酸繊維を用いた際の結晶化度の変化による分解性への影響を検証した上で、高強度繊維を本改良品に適用する必要がある。

### 2-2-2 ステント性能評価 (研究実施機関: 株式会社京都医療設計)

ステントの改良に伴い、既存品と改良品の性能を比較するため、5°C 環境下の冷蔵保管試験及び 70°C 環境下での加速試験を実施し、力学的特性及び物理化学的試験により、ステントの性能評価を行った。

#### 2-2-2-1 冷蔵保管試験 (5°C 環境下での保管)

##### (1) 目的

生体吸収性末梢血管用ステントは、温度湿度の影響を受けると、ステント性能が低下する。そのため、欧州にて販売中の REMEDY は、冷蔵にて保管・運送されており、冷蔵環境下におけるステント性能を評価するため、各試験を実施する。ステント用線材であるポリ L-乳酸繊維及びステントに対し、5°C 環境下で保管した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察 (SEM) 等の試験を実施して、既存品及び改良品についての評価を行う。

なお、引張試験に用いたポリ L-乳酸繊維は、高強度に改良したポリ L-乳酸繊維と既存品とを試験サンプルとして用いたが、ステントは、既存のポリ L-乳酸繊維を用い、構造のみを再設計したものを改良品とした。(改良ステントには改良ポリ L-乳酸繊維は用いていない)。

##### (2) 試験サンプル

ポリ L-乳酸繊維は密閉袋にシリカゲルを入れ、乾燥密封状態を保ち、冷蔵保管した。ステントは内径 2.5mm のフッ素樹脂チューブ内に入れて縮径し、真空状態で冷蔵保管した。保管期間を経た縮径された状態のステントは、インデフレーターを用い、各サイズに適合した径のバルーンカテーテルにて、8atm で 60 秒間拡張した後、各試験を行った。試験項目及び測定時の試験サンプルの形状を下表に示す。

試験項目	試験サンプル	測定時の形状
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	全長 約 30cm
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	全長 約 30cm
ラディアルフォース試験	縮径状態の 5,6mm 用ステント	内径 約 5mm
	縮径状態の 7,8mm 用ステント	内径 約 7mm
表面観察	縮径状態の 5,6mm または、7,8mm 用ステント	内径 約 5mm または、約 7mm

##### (3) 試験の概要

ステント用線材であるポリ L-乳酸繊維に対しては、引張試験にて力学的強度を測定し、GPC 試験を行って保管に伴う分子量の変化を評価した。成形品であるステントに対しては、ラディアルフォース試験を行って、既存品と改良品の力学的特性を評価した。また、保管によるステント表面の状態を確認するために、SEM を用いた表面観察を行った。

#### (4) 測定ポイントとサンプル数

5℃での保管を開始する直前に初期数値の測定を行い、保管開始から1時間後、10日後、20日後に各測定を実施する。各測定ポイントでの試験項目と、既存品及び改良品の試験サンプル数は下表の通りである。

##### <既存品>

試験項目	試験サンプル	初期	1時間後	10日後	20日後
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	5	5	5	5
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	1	1	1	1
ラディアルフォース試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3
	7,8mm 用ステント	3	3	3	3
表面観察	5,6mm 用ステント または 7,8mm 用ステント	1	1	1	1

##### <改良品>

試験項目	試験サンプル	初期	1時間後	10日後	20日後
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	5	5	5	5
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	1	1	1	1
ラディアルフォース試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3
	7,8mm 用ステント	3	3	3	3
表面観察	5,6mm 用ステント または 7,8mm 用ステント	1	1	1	1

#### (5) 試験サンプルの保管

試験サンプルは、5℃に設定したクールインキュベータにて指定された期間保管する。各試験サンプルは予め定められた測定のみを行うものとし、同一サンプルを他の測定に用いない。

#### (6) 試験方法

##### ① 引張試験

引張試験では、ポリ L-乳酸繊維の両端を 20mm の間隔で引張圧縮試験機オートグラフ(島津製作所製)(写真 2.2.2-1)に取り付け、20mm/min の速度で引っ張り、試験サンプルが破断に至るまでの最大荷重を測定する。試験サンプルは治具を用い、治具上部と下部にポリ L-乳酸繊維を巻きつけ(写真 2.2.2-2)、引張試験機に取り付け、引張試験を行った。



写真 2.2.2-1 オートグラフ AG-X(100kN)

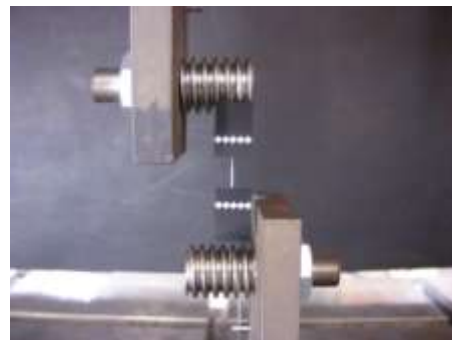


写真 2.2.2-2 試験サンプルの取り付け

## 島津製作所製

### ②GPC 試験

物理化学試験では、GPC 法を用いて数平均分子量(Mn)と重量平均分子量(Mw)の測定を行い、分解時間の経過に伴う分子量の変化を求めた。溶媒にはクロロホルムを用いた。保管前の初期サンプル、所定の保管期間を経た試験サンプルを室温・真空状態にて乾燥させた後、測定を行った。

### ③ラディアルフォースの測定方法

ラディアルフォースの測定では、適切な径に拡張させたステントの外周上から 20mm/min の速度で垂直に荷重をかけて圧縮し、0.2N の負荷を加えた時の垂直方向の変位を計測する(写真 2.2.2-3、写真 2.2.2-4)。圧縮負荷をかける前に、工具顕微鏡にて試験サンプルの初期径を測定する。これにより、本ステントの外径の変形率を求め、圧縮に対する抵抗力を評価する。試験には引張圧縮試験機オートグラフ(写真 2.2.2-1)を使用した。

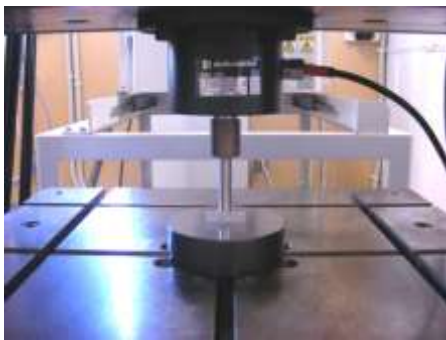


写真 2.2.2-3 ラディアルフォース試験

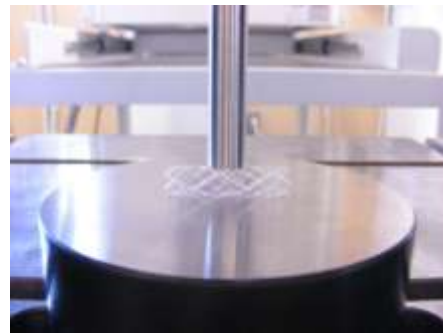


写真 2.2.2-4 ラディアルフォース試験(拡大)

### ④表面観察

初期試験サンプルと保管期間を経た試験サンプルは、適切な径に拡張させた後、速やかに観察を行った。試験サンプルには金蒸着を施し、電子顕微鏡(写真 2.2.2-5)を用いてステントの表面観察を行った。



写真 2.2.2-5 SEM 走査電子顕微鏡 JSM-5900LV/JED-2200 JEOL 製

### (7) 試験結果

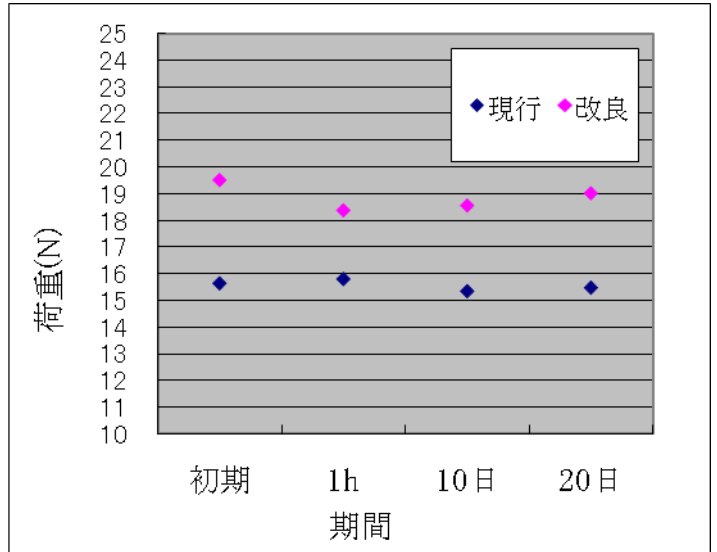
全試験期間を通して、温度及び、乾燥または真空状態に逸脱は見られず、全ての試験が適切に行われた。

### ①引張試験(現行:既存品、改良:改良品)

各期間において、ポリ L-乳酸繊維の引張強度は既存品に比べ、改良品の方が高く、改良品及び既

存品ともに、冷蔵保管による強度変化は見られなかった。

種別	保冷時間	平均試験力(N)
現行	初期	15.66
改良		19.49
現行	1h	15.81
改良		18.35
現行	10日	15.37
改良		18.54
現行	20日	15.49
改良		19.00



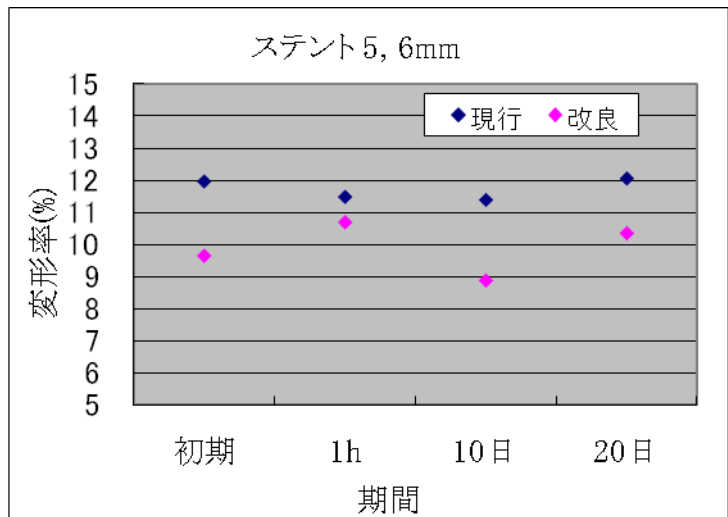
### ②GPC 試験

既存品及び改良品の PLLA (ポリ L-乳酸) 平均分子量は、19 万～23 万の値であった。弊社のステントに用いている PLLA 分子量は、22 万±3 万であるため、今回の結果は、各保管期間において、規定の範囲に収まっており、保管による分子量の変化は見られなかった。

### ③ラディアルフォース試験 (現行:既存品、改良:改良品)

5, 6mm用ステントにおいては、各期間において、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方が高く、改良品及び既存品ともに、冷蔵保管による強度変化は見られなかった。

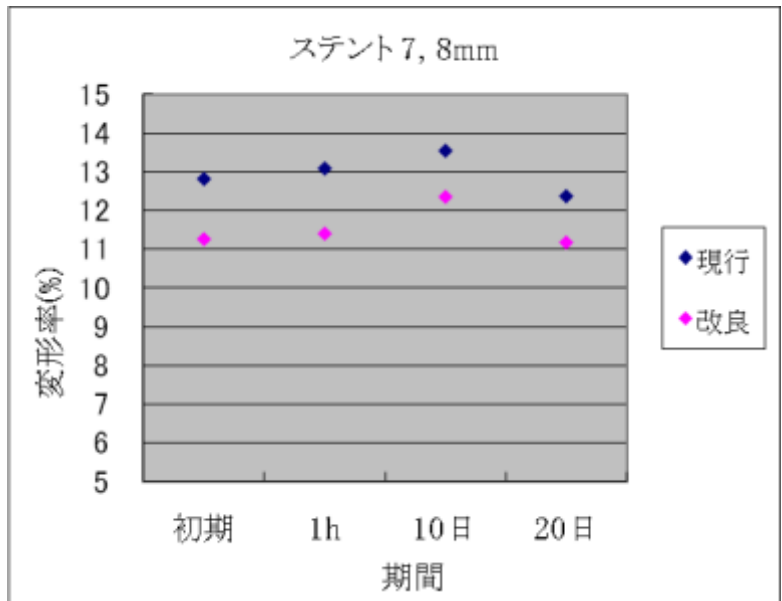
5, 6mm 用ステント		
種別	保冷時間	変形率(%)
現行	初期	11.98
改良		9.65
現行	1h	11.50
改良		10.68
現行	10日	11.40
改良		8.89
現行	20日	12.07
改良		10.34



7, 8mm用ステントにおいても、各期間において、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方が高く、改良品及び既存品ともに、冷蔵保管による強度変化は見られなかった。



7, 8mm 用ステント		
種別	保冷時間	変形率(%)
現行	初期	12.82
改良		11.27
現行	1h	13.09
改良		11.41
現行	10日	13.54
改良		12.36
現行	20日	12.38
改良		11.18



④表面観察(現行:既存品、改良:改良品)

保管期間中、改良品及び既存品ともにステント表面は変化は見られなかった(写真 2.2.2-6、写真 2.2.2-7)。

<現行:既存品>

<改良:改良品>

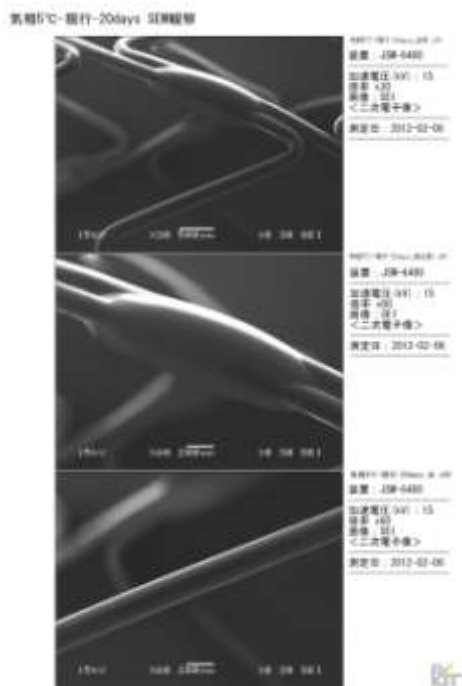


写真 2.2.2-6

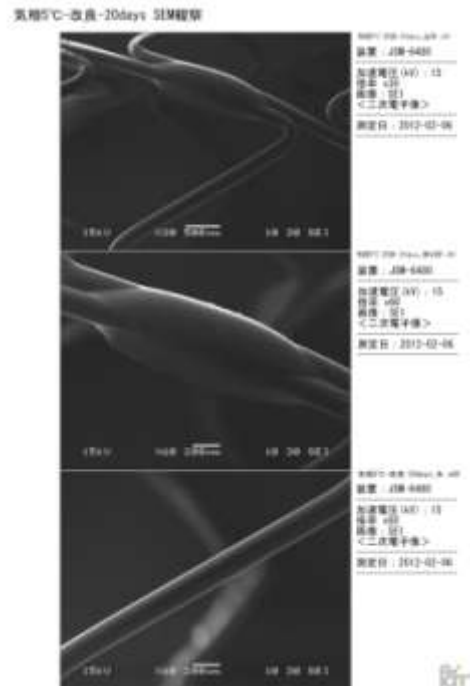


写真 2.2.2-7

#### (8)まとめ

既存品及び改良品を5℃環境下で冷蔵保管した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察(SEM)を行った結果、引張試験では、各保管期間において、ポリ L-乳酸繊維の引張強度は既存品に比べ、改良品の方が高く、改良品及び既存品ともに、冷蔵保管による強度変化は見られなかった。GPC 試験では、既存品及び改良品の PLLA 平均分子量は、19 万～23 万で、保管による分子量の変化は見られなかった。ラディアルフォース試験では 各期間において、ラディアルフォースは、既存品に比べ、改良品の方が高く、冷蔵保管による強度変化は見られなかった。表面観察においても、保管期間中、改良品及び既存品ともにステント表面に変化は見られなかった。以上のことから、既存品及び改良品ともに冷蔵保管によって、製品性能が損なわれないことが明らかになった。

#### 2-2-2-2 加速分解性試験(70℃環境下にてリン酸緩衝液に浸漬)

##### (1)目的

ステント用線材であるポリ L-乳酸繊維及びステントに対し、70℃のリン酸緩衝液中で加速分解を実施した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察(SEM)等の試験を行い、既存品及び改良品についての評価を行う。なお、引張試験に用いたポリ L-乳酸繊維は、高強度に改良したポリ L-乳酸繊維と既存品とを試験サンプルとして用いたが、ステントは、既存のポリ L-乳酸繊維を用い、構造のみを再設計したものを改良品とした。(改良ステントには改良ポリ L-乳酸繊維は用いていない)。

##### (2)試験サンプル

ポリ L-乳酸繊維は全長 30cm、ステントは full- expandable の状態で各試験を行った。試験項目及び試験サンプルの形状は以下の通りである。

試験項目	試験サンプル	形状
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	全長 約 30cm
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	全長 約 30cm
ラディアルフォース試験	5,6mm 用ステント full- expandable	外径 約 10mm
	7,8mm 用ステント full- expandable	外径 約 11mm
曲げ試験	5,6mm 用ステント full- expandable	外径 約 10mm
表面観察	5,6mm 用ステント full- expandable	外径 約 10mm
接合部断面観察	7,8mm 用ステント full- expandable	外径 約 11mm

##### (3)試験の概要

ステント用線材であるポリ L-乳酸繊維に対して引張試験を実施し、GPC 試験にて分解に伴う分子量変化を既存品と改良品につき評価した。成形品であるステントに対して、ラディアルフォース試験及び曲げ試験を行い、既存品と改良品の力学的特性を評価した。また、分解に伴う形態の変化を確認するために、SEM を用いた表面観察及び、接合部断面観察を行った。

##### (4)測定ポイントとサンプル数

保管試験を開始する直前に初期数値の測定を行い、リン酸緩衝液中での分解開始から 1 時間後、1 日後、3 日後、7 日後に各測定を実施した。試験項目と、既存品及び改良品の各試験サンプル数は下表の通りである。

<既存品>

試験項目	試験サンプル	初期	1時間後	1日後	3日後	7日後
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	5	5	5	5	5
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	1	1	1	1	1
ラディアルフォ ース 試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3	3
	7,8mm 用ステント	3	3	3	3	3
曲げ試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3	3
表面観察	5,6mm 用ステント	1	1	1	1	1
接合部 断面観察	7,8mm 用ステント	1	1	1	1	1

<改良品>

試験項目	試験サンプル	初期	1時間後	1日後	3日後	7日後
引張試験	ポリ L-乳酸繊維	5	5	5	5	5
GPC 試験	ポリ L-乳酸繊維	1	1	1	1	1
ラディアルフォ ース 試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3	3
	7,8mm 用ステント	3	3	3	3	3
曲げ試験	5,6mm 用ステント	3	3	3	3	3
表面観察	5,6mm 用ステント	1	1	1	1	1
接合部 断面観察	7,8mm 用ステント	1	1	1	1	1

(5) 試験サンプルの準備

試験サンプルのポリ L-乳酸繊維は、サンプルを極力伸ばした状態に近づけることが出来るよう、直方体の不活性プラスチック製の密閉可能な耐熱タッパー（縦×横×深さ(mm)=190×120×50）にて期間毎のサンプルをまとめて浸漬させた。各容器のリン酸緩衝液の量は 50ml。全ての容器で、試験サンプルを完全に浸漬させた。

試験サンプルのステントは、40ml リン酸緩衝液で完全に浸漬させた（写真 2.2.2-8）。

各試験サンプルは予め定められた測定のみを行うものとし、同一サンプルを他の測定に用いないこととした。



写真 2.2.2-8

(6) 試験サンプルの環境

全ての試験サンプルは送風定温恒温器（ヤマト科学製）にて、試験期間を通して  $70 \pm 1^\circ\text{C}$  に保持し、侵食溶液が激しく動くことがないよう安定させた。リン酸緩衝液の pH 値は  $7.4 \pm 0.2$  とした。この値は試験期間を通して維持できるよう、試験期間毎に少なくとも 2 つの異なる容器の pH を pH 試験紙を用いて確認した。また、侵食溶液に混濁等の異常について、適宜目視確認を行うこととした。

各試験期間を経た試験サンプルは、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$  の蒸留水中で 60 分保持した後、各測定を行うこととした。

## (7) 試験方法

### ①引張試験

2-2-2-1 冷蔵保管試験の引張試験(P.13)と同様の方法にて行った。

### ②GPC 試験

物理化学試験では、GPC 法を用いて数平均分子量(Mn)と重量平均分子量(Mw)の測定を行い、分解時間の経過に伴う分子量の変化を求めた。溶媒にはクロロホルムを用いた。保管前の初期サンプル、所定の保管期間を経た試験サンプルを室温・真空状態にて乾燥させた後、測定を行った。

### ③ラディアルフォースの測定方法

2-2-2-1 冷蔵保管試験のラディアルフォース測定方法(P.14)と同様の方法にて行った。

### ④曲げ試験

曲げ試験では、円筒構造体である本ステントの外周上から半径 3mm の圧子(写真 2.2.2-9)を用いて 20mm/min の速度で垂直に荷重をかけて圧縮し、曲げに対する強度を評価した(写真 2.2.2-10)。測定には引張圧縮試験機オートグラフ(写真 2.2.2-1)を使用した。

初期試験サンプルと加速分解期間を経た試験サンプルは、曲げ試験を行う直前まで、恒温槽にて  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  に保持した蒸留水に 1 時間浸した後、速やかに測定を行った。



写真 2.2.2-9 曲げ試験に用いる圧子



写真 2.2.2-10 曲げ試験の様子

### ⑤表面観察

初期試験サンプルと加速分解を経た試験サンプルは、試験を行う直前まで、恒温槽にて  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  に保持した蒸留水に 1 時間浸した後、速やかに観察を行った。試験サンプルには金蒸着を施し、電子顕微鏡(写真 2.2.2-11)を用いてステントの表面観察を行った。



写真 2.2.2-11 SEM 走査電子顕微鏡  
JSM-5900LV/JED-2200 JEOL 製

### ⑥接合部断面観察

初期試験サンプルと加速分解期間を経た試験サンプルは、試験を行う直前まで、恒温槽にて  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  に保持した蒸留水に 1 時間浸した後、速やかに観察を行った。観察には電子顕微鏡(写真

2.2.2-11)を用いる。試験サンプルはエポキシ樹脂にて固定し、試料作製装置(写真 2.2.2-12)にて断面をアルゴンビームで研磨(クロス加工)した。



写真 2.2.2-12 精密断面試料作製装置  
SM-09010 JEOL 製

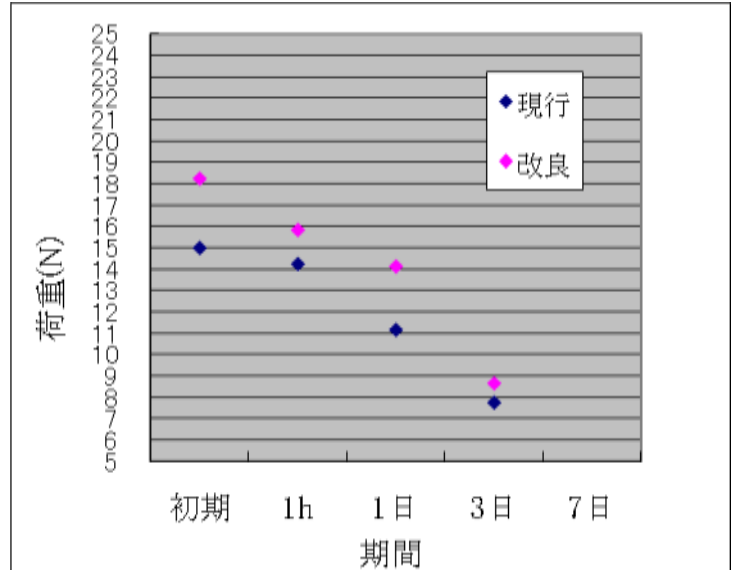
(8) 試験結果

全試験期間を通して、温度及び pH 値に逸脱は見られず、全ての試験が適切に行われた。

①引張試験(現行:既存品、改良:改良品)

各期間において、既存品に比べ、ポリ L-乳酸繊維の引張強度は改良品の方が高かった。改良品及び既存品とも 3 日目に強度が半減した。7 日目には、繊維が断裂したため、引張試験機に取り付けることができず、測定が不可能であった。

種別	浸漬時間	平均試験力 (N)
現行	初期	15.00
改良		18.20
現行	1h	14.25
改良		15.80
現行	1日	11.17
改良		14.10
現行	3日	7.77
改良		8.63
現行	7日	試験不可
改良		試験不可



②GPC 試験

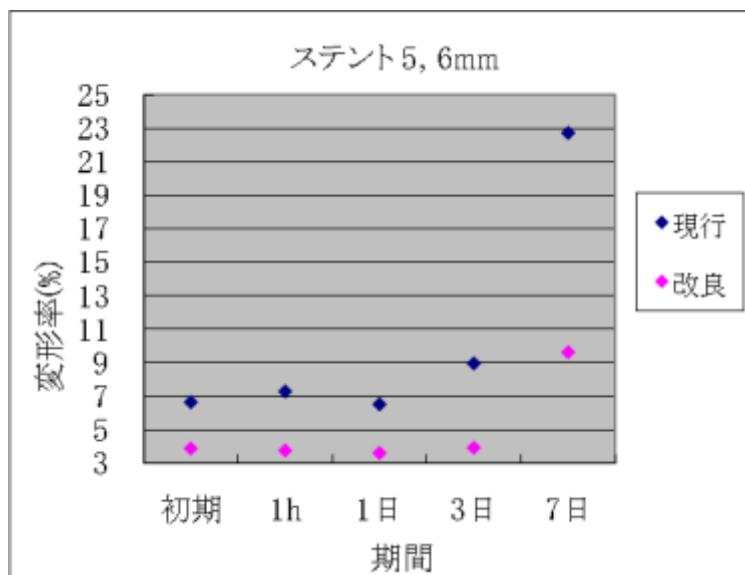
3 日目までの既存品及び改良品の PLLA(ポリ L-乳酸)平均分子量は、19 万～23 万の値で、変化はなかった。7 日の結果は測定に不備があり、データ入手ができなかったが、過去データでは 80%以上平均分子量が低下しており、本試験においても、7 日には大幅な低下があったものと推測される。

③ラディアルフォース試験(現行:既存品、改良:改良品)

5, 6mm用スtentにおいては、各期間において、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方

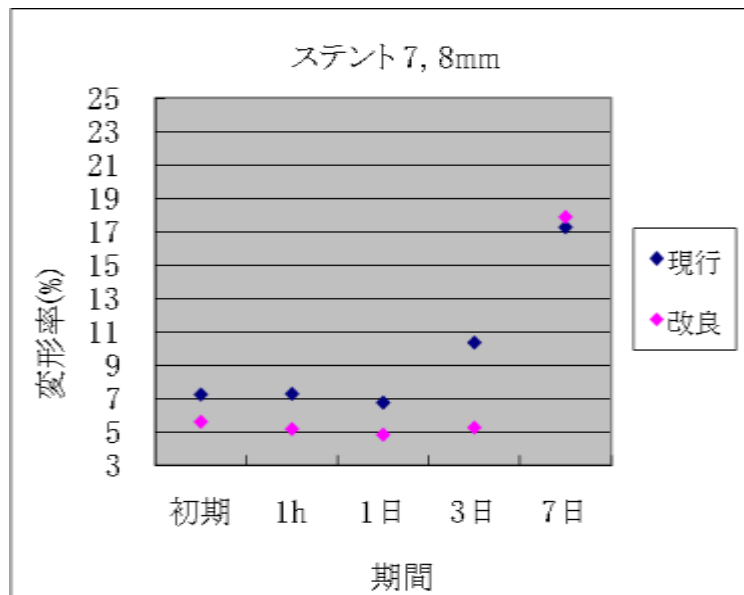
が高かった。改良品及び既存品ともに、7日目にはラディアルフォースは顕著に低下した。

5, 6mm 用ステント		
種別	保冷時間	変形率(%)
現行	初期	6.69
改良		3.87
現行	1h	7.33
改良		3.75
現行	1日	6.56
改良		3.60
現行	3日	9.00
改良		3.92
現行	7日	22.73
改良		9.63



7, 8mm用ステントにおいても、1時間、1日、3日までは、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方が高かった。改良品及び既存品ともに、7日目には改良品のラディアルフォースが低くなっが、これはステント形状が崩れたため、適切に試験が行えなかったためである。

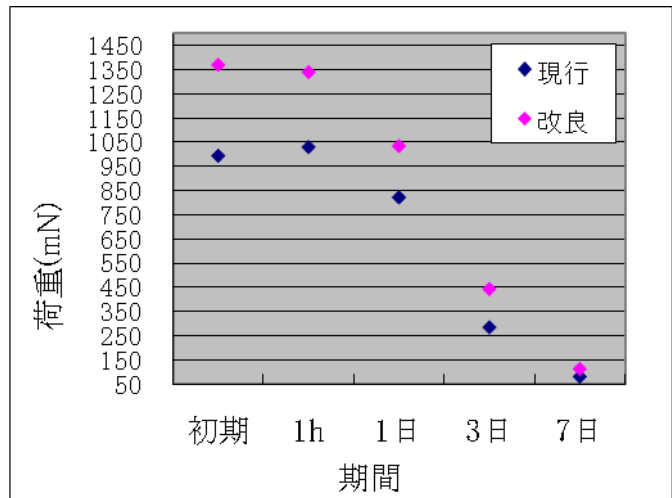
7, 8mm 用ステント		
種別	保冷時間	変形率(%)
現行	初期	7.25
改良		5.58
現行	1h	7.29
改良		5.14
現行	1日	6.76
改良		4.80
現行	3日	10.36
改良		5.23
現行	7日	17.29
改良		17.86



④曲げ試験(現行:既存品、改良:改良品)

各期間において、既存品のほうが少ない力で曲げることができたが、改良品との差は微量であるため、改良品においても、柔軟性は維持されていた。

種別	浸漬時間	平均試験力(N)
現行	初期	996.39
改良		1372.21
現行	1h	1032.35
改良		1342.12
現行	1日	823.61
改良		1035.54
現行	3日	283.98
改良		442.56
現行	7日	78.90
改良		110.75



⑤表面観察(現行:既存品、改良:改良品)

3日目までは、既存品及び改良品の表面状態は変化がなかったが、7日目に両スtentとも、表面に亀裂が見られた(写真 2.2.2-13、写真 2.2.2-14)。

<現行:既存品>

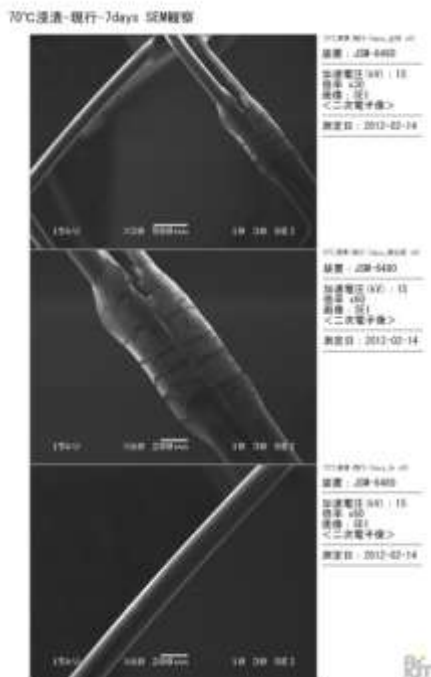


写真 2.2.2-13

<改良:改良品>

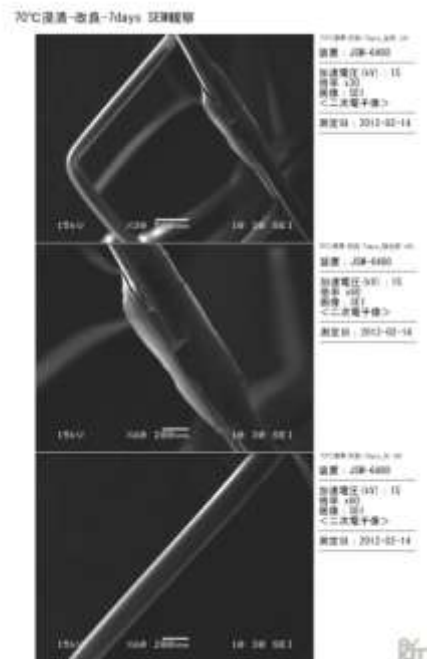


写真 2.2.2-14

⑥接合部断面観察(現行:既存品、改良:改良品)

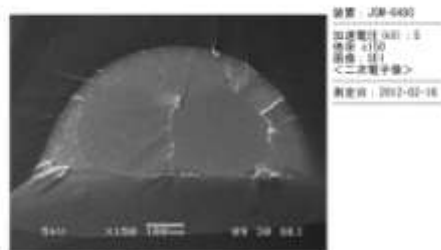
3日目までは、既存品及び改良品の断面において、繊維断面が確認されたが、7日目には両スtentとも、ポリ L-乳酸繊維部の分解が進行し、繊維の断面形状が変化した(写真 2.2.2-15、写真

2.2.2-16)。

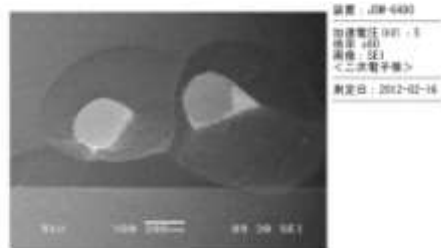
<現行:既存品>

<改良:改良品>

70℃浸漬-現行-3days+7days 接合部断面観察



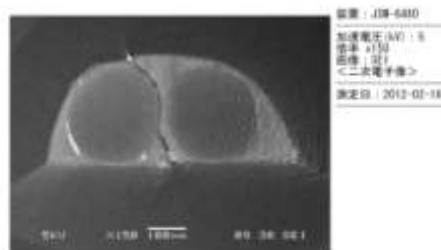
70℃浸漬-現行-3day\_断面-z x150



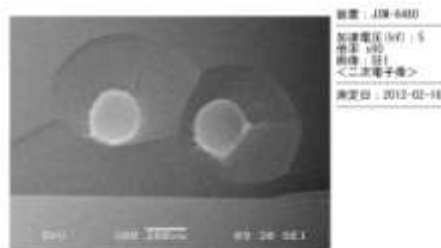
70℃浸漬-現行-1day\_断面 x150

写真 2.2.2-15

70℃浸漬-改良-3days+7days 接合部断面観察



70℃浸漬-改良-3day\_断面 x150



70℃浸漬-改良-1day\_断面 x150

写真 2.2.2-16

#### (9)まとめ

既存品及び改良品を 70℃のリン酸緩衝液中で加速分解を実施した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察 (SEM) 等の試験を行った結果、引張試験では、各保管期間において、ポリ L-乳酸繊維の引張強度は既存品に比べ、改良品の方が高く、改良品及び既存品ともに、3日目に引張強度が半減していた。

5, 6 mm用ステントにおいては、各期間において、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方が高かった。改良品及び既存品ともに、7 日目にはラディアルフォースは顕著に低下した。7, 8 mm用ステントにおいても、1 時間、1 日、3日までは、既存品に比べ、ラディアルフォースは改良品の方が高かった。7 日目には改良品の方が既存品よりラディアルフォースが低くなったが、これは、ステント接合部が破損し、ステント形状が崩れたため、適切に試験が行えなかったため、このような結果となった。曲げ試験では各期間において、既存品のほうが少ない力で曲げることができたが、改良品との差は微量であるため、改良品においても、柔軟性は維持されていた。表面観察では3日目までは、既存品及び改良品の表面状態は変化がなかったが、7日に両ステントとも、表面に亀裂が見られた。接合部断面観察では3日目までは、既存品及び改良品の断面には変化が見られなかったが、7日目に両ステントとも、ポリ L-乳酸繊維部の分解が進行し、繊維の断面形状が変化した。

70℃リン酸緩衝液中での加速分解において、改良品及び既存品のステントは、両ステント共に分解によって、初期強度の減衰が見られた。加速分解後 7 日目に著しい強度低下を伴ったが、改良品の強度が向上されているため、分解期間中の強度も既存品と比べると、高い値を示していた。表面観察、接合部断面においても、加速分解後7日目に変化が見られ、接合部での亀裂が観察された。改良したステントは既存品より大きな外力に耐えることができるようになった。しかしながら、ステント構造を形成する接合部は改良されておらず、分解過程により大きな外力が加わっても、接合部が破損しないよう接合部の高強度化が必要である。



## 2-3 生体吸収性末梢血管用ステントの治験準備(研究実施機関:株式会社京都医療設計)

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP: Good Clinical Practice)において、治験に携わる、企業(治験依頼者)及び医療機関(治験実施施設)は、標準業務手順書(SOP: Standard Operating Procedures)に基づき、治験業務を行うことが義務づけられている。本事業において、治験の SOP は CRO の協力を得て作成した。

欧州で行った臨床試験を基に、治験責任医師と相談を重ね、CRO の協力を得て、治験計画書案を作成し、PMDA(医薬品医療機器総合機構)での対面助言を通じ、治験計画書を作成した。

### 2-3-1 標準業務手順書(SOP: Standard Operating Procedures)

治験を適切に実施するためには、治験に関与する医師及び企業の全ての人が適切に関与していくことが重要である。そのため、それぞれの役割や業務の手順を明確に示した文書が必須とされており、CRO の協力を得て、SOP を作成した。

### 2-3-2 治験計画

治験責任医師と相談を重ね、CRO の協力を得て、治験計画書案を作成し、PMDA(医薬品医療機器総合機構)において医療機器治験相談及び医療機器性能試験相談の対面助言を受け、以下の通り、治験計画書を策定した。

#### (1)治験デザイン

当治験は、血管内治療を必要とする、腸骨動脈に狭窄もしくは閉塞の新規病変を持つ 100 名の患者に対して実施される、前向き、非ランダム化、多施設、オープンラベル、シングルアーム(非対照研究)の治験である。治験開始前に、治験審査委員会のレビューと承認、及び患者からの説明同意文書の提出を受けるものとする。

#### (2)症例数

腸骨動脈における既存の金属ステントの一次開存率は良いが、本ステントにおいても、欧州での使用実績から既存の金属ステントと同等の成績が見込めるものと想定し、目標症例数の算出において本ステントに期待される一次開存率を 90%と仮定した。TASC II によると、1年後の開存率は 86%(95%信頼区間[81~94%])であることから、本治験においても、一次開存率の 95%信頼区間の下限を 81%以上と設定する。本治験では、一次開存率が、被験者の応答を表す変数となり、その分布は、二項分布となる。そこで、二項分布の信頼区間に F 分布を利用した Clopper&Pearson の精密確率計算を利用して信頼区間の算出を行い、先述の条件を満たす例数を求めた結果、必要な症例数は 80 例となった。この時、95%信頼区間は 81.24~95.58%である。本治験では、治験途中にて解析除外となる場合が考慮されるため、目標症例数を 100 例と設定した。

#### (3)手術方法

腸骨動脈の血管構造の解剖学的特徴を見極め、病変を特定するために血管造影を実施する。血管造影及び血管内治療は、7Fr のシースを用いて行う。形態的な観点から選択基準を判断する。病変長は X 線不透過定規で測定し、70mm 以下(選択基準)であることを確認すること。血管造影規準に不適合があれば、患者を現行の従来標準規定にて治療することとする。従来の方法を用いて前拡張を行い、ステント留置を行う。バルーン拡張はラベルに記載の推奨圧を参照に 60 秒間行い、完全にステントを拡張させ、その後、バルーンを収縮させる。バルーン内に造影剤がないことにより、バルーンの収縮を確認し、透視下でステントが動かないことを確認しながら、慎重にデリバリーシステムを抜去する。(ダイレクトステントインジカ禁止)1 病変(総狭窄長が 70mm 以内のタンデム病変を有する患者を含む)に対し、2 本までステントを留置することができる。ただし、両側の腸骨動脈に各々一つずつ病変部が存在する場合、選択基準を満たしている場合に限り、各々の病変部にステントを留置することができる。ステント留置後、ステントの拡張不全を防ぎ、ステントを血管壁と完全に密着させるために、後拡張を行う。後拡張の PTA バルーンは適切なサイズ(長さ及び径)を選択する。完全な密着とするため、残存狭窄がゼロ%近く(10%以下を推奨する)になるように、ステント径が参照血管径と同じになるまで拡張させる。この時、極端に大きなサイズのバルーンの使用は避け、使用するバルーンの最大拡張圧を超えないよう、また、取

扱説明書に記載の最大ステント径を超えないように拡張を行う。留置されたステントサイズが対象血管径に対して不十分、又は血管壁との密着が十分でないと判断される場合、追加の拡張を行うためにより大きなバルーンを使用することも可能とする。ただし、この場合の追加拡張は、ロープロファイル、高圧及びノンコンプライアントの PTA バルーンを使用して行うこと。このような追加拡張が必要な場合、ステント留置部位においてはステントが標的位置からずれることを防ぐ為にガイドワイヤーを慎重に通過させる。PTA バルーンはステントの全長を完全に拡張できるように位置させる。意図した病変部の血管壁に対してステントを密着させ、血管造影にて残存狭窄が 30%を越えなければ急性期技術成功とみなし、手技を終了する。

#### (4) 評価項目

##### ① 主要評価項目

〈有効性〉 ステント留置後 9 ヶ月における一次開存率 (Primary Patency Rate)

ステントの使用目的は、狭窄した血管壁を内側から支えて開存を保つことであるため、有効性は「一次開存」の条件を満たす患者の割合で評価することとする。生体吸収性末梢血管用ステントは約 6 ヶ月間ステントとして必要な強度を保ち、約 2~3 年かけて体内に吸収されるようデザインされている。このことは in vitro における分解性試験の結果から証明できる。2 年間にわたる実時間の分解性試験で行われたラディアルフォースの測定結果より、生体吸収性末梢血管用ステントは血管内に留置後、およそ 6 ヶ月間「ステントとしての機能を維持」した後、9 ヶ月後には分解前の 70%まで強度が落ちることが証明された。生体吸収性末梢血管用ステントに使用されている PLLA (ポリ L-乳酸) の長期の安全性については、欧州で行われた臨床試験 PERSEUS2.1、及び、開発の経緯の中で行われた臨床研究において証明されているため、今回の治験では、ステントの機能に着目して検証を行う。従って、生体吸収性末梢血管用ステントの有効性については、「ステントとしての機能を維持」する期間である 6 ヶ月を越えて、強度が落ちる 9 ヶ月までを評価期間とする。

##### ② 副次的評価項目

〈有効性〉

1. デバイスの病変通過と、意図した治療部位へのステント留置、かつ、残存狭窄が 30%を越えないこと (急性期技術成功)
2. ステント留置後 9 ヶ月における補助一次開存率及び二次開存率
3. WIQ (歩行障害アンケート) スコア

##### ③ 安全性評価項目

1. 手技後 30 日以内の死亡
2. 9 ヶ月フォローアップ時の重篤有害事象発生率
3. 12 ヶ月フォローアップ時の重篤有害事象発生率

### 第3章 全体総括

高強度ポリL-乳酸繊維の開発は再委託先である、京都工芸繊維大学にて実施した。ポリL-乳酸繊維の熔融紡糸及び延伸加工を最適化し、生体吸収性末梢血管用ステントを構成するポリL-乳酸繊維の強度向上を試みた。

ポリL-乳酸ペレットを真空下80℃で1時間、120℃で約8時間乾燥することにより、水分の除去と結晶化がなされ、安定な熔融押出が達成された。安定な熔融紡糸にて得られたポリ乳酸繊維は80℃～90℃で高い延伸倍率が達成され、引張強度は約2倍向上した。本研究にて得られた、力学的特性に優れた繊維をステントに適用すれば、さらなるステント強度の向上が見込まれるが、繊維の結晶化度が既存品と比べて、上昇することが予測され、生体吸収性ステントの分解性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、高強度ポリ乳酸繊維を採用する前に結晶化度の変化による分解性への影響を検証する必要がある。

欧州にて販売されている生体吸収性末梢血管用ステント「REMEDY」のステントセル角を大きくする、ステント構造の再設計を行った。その結果、5, 6 mm用ステントはラディアルフォースが27.63%向上した。7, 8mm用ステントはラディアルフォースが21.59%向上した。

ステント構造を再設計して得られた改良品と既存品とを5℃環境下で保管した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察(SEM)を行った結果、改良品及び既存品ともに冷蔵保管によって、製品性能が損なわれないことが明らかになり、保管及び輸送を通じて、安定した製品を供給できると言える。

既存品及び改良品を70℃のリン酸緩衝液中で加速分解を実施した後、引張試験、GPC、ラディアルフォース試験、表面観察(SEM)等の試験を行った結果、改良品及び既存品のステントは、両ステント共に分解によって、初期強度の減衰が見られた。加速分解後7日目に著しい強度低下を伴ったが、改良品の強度が向上されているため、分解期間中の強度も既存品と比べると、高い値を示していた。表面観察、接合部接合部断面においても、加速分解後7日目に変化が見られ、接合部での亀裂が観察された。改良したステントは既存品より大きな外力に耐えることができるようになった。しかしながら、ステント構造を形成する接合部は改良されておらず、分解過程により大きな外力が加わっても、接合部が破損しないよう接合部の高強度化の検討が必要である。

治験を円滑に実施するため、CROの協力を得て、関係者の役割や業務の手順を明確に示したSOP(標準作業手順書)を作成した。治験計画は、治験責任医師と相談を重ね、CROの協力を得て、計画案を作成し、PMDA(医薬品医療機器総合機構)において医療機器治験相談及び医療機器性能試験相談の対面助言を受け、以下の通り、治験計画書を策定することができた。

本研究では、おおむね目標を達成できたが、製品の開発及び改良において、高強度ポリL-乳酸繊維の結晶化度が既存品と比べ、上昇することが予測され、生体吸収性ステントの分解性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、高強度ポリ乳酸繊維をステントに採用する前に結晶化度の変化による分解性への影響を検証する必要がある。また、ステント構造を再設計して得られたステントは既存品より大きな外力に耐えることができるようになったが、ステント構造を形成する接合部は改良されておらず、分解過程により大きな外力が加わっても、接合部が破損しないよう接合部の高強を向上させる必要がある。

