

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

「低侵襲心臓血管治療普及拡大を目的とした長時間留置可能な
抗血栓性血栓捕捉フィルターデバイスの開発及び製品化」

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 東レ株式会社

目次(例)

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	p. 3
1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）	p. 5
1-3 成果概要	p. 7
1-4 当該研究開発の連絡窓口	p. 8
第2章 本論	
2-1 サブテーマ1：プロトタイプの有効性・安全性・優位性の検証	
2-1-1 動物実験	p. 8
2-1-2 モデル実験系確立	p. 9
2-1-3 安全性プレ評価	p. 12
2-2 サブテーマ2：基本製造プロセスの確立	
2-2-1 組み立てプロセスの確立	p. 12
2-2-2 抗血栓性材料の合成プロセス確立	p. 14
2-2-3 抗血栓性処理プロセスの確立	p. 15
最終章 全体総括	p. 16

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

ステント留置術において、ステントを拡張した際、狭窄部の病変組織や血栓（以下、プラークと記す）が血管壁から剥がれ、微小片となって脳に飛散し脳梗塞を引き起こすことが報告されており、特に脳に近い頸動脈のステント留置術においては発生率が高い（5%）。プラークを捕捉するデバイスとして海外メーカーの血栓捕捉フィルターデバイス2製品が国内で承認され使用されている。

既存の血栓捕捉フィルターデバイスは血流の阻害が大きく、抗血栓性がないため使用可能時間が約15分と非常に短い。本研究では、①血流の阻害を低減するために開孔率を増加させ、②血管とのフィット性に優れ飛散血栓の捕捉性能が高いフィルターを開発し、さらに③抗血栓性処理することで、使用可能時間が手術時間（3時間）（本開発品の目標性能）を超えるという点で、従来品に対して優位性を持つ血栓捕捉フィルターデバイスを開発する。

PTMC 研究所と東レがそれぞれ独自に開発した血栓捕捉フィルターデバイスおよび抗血栓性技術を組み合わせる競争力のあるフィルターデバイスを市場に投入する。本事業では、部材製造から滅菌までの基本製造プロセスを確立し、治験品試作・生産設備構築と共に、薬事申請に必要な設計検証（治験は除く）を実施する。

本年度は、プロトタイプの有効性・安全性・優位性を検証する。フィルターデバイスを血管内に留置し、フィルターの詰まりが無く使用できる時間として3時間以上を目標性能として、イヌを用いた動物実験により抗血栓性能、既存海外製品に対する優位性を検証した。また、抗血栓性材料について、細胞毒性試験、急性毒性試験など、生物学的安全性をプレ評価し、安全性を確認した。また、2012年度末の目標である、フィルターデバイスの組み立て加工プロセスの確立、および抗血栓性材料の合成プロセスの確立に向けた条件検討を開始した。

サブテーマ1：プロトタイプの有効性・安全性・優位性の検証

① 動物実験（PTMC 研究所、京都大学、東レ株式会社）

中動物の頸動脈へフィルターを留置し、使用可能時間及び使用条件、安全性を検証し、従来品との優位性を明らかにする。本年度は、プロトタイプのフィルターを用いて動物実験及びフィルターの使用条件を確立し、フィルターの使用可能時間と安全性の検証を5例以上の動物実験で確認する。動物実験時、定期的に採血し、血液凝固時間や血液凝固能等を評価することで、フィルター留置前後の血液性状に変化があるか否かを確認する。また開発品の性能評価を定期的に行うため、一度試験に用いた動物は十分な回復期間を設けなければならない。実験用の動物購入や飼育、手術に必要なものを購入するために費用を充当する。動物実験における動物管理や手術中の手技は京都大学とPTMC 研究所が実施する。実験には東レ株式会社も立ち会い、採取した血液を用いた生物学的評価（血液・生化学測定：5回程度）及び留置後に回収したフィルターの機械的物性及び付着物の評価（病理標本作製：2回程度）等を東レ株式会社で実施する。

② モデル実験系確立（東レ株式会社）

フィルターの抗血栓性能を最高レベルまで引き上げるための処理プロセスや抗血栓性材料

【資料6】

の合成プロセスの変更に伴う、性能評価が可能なモデル実験系を構築し、評価結果に再現性があるか否かを見極める。

③ 安全性プレ評価（東レ株式会社）

抗血栓性材料の細胞毒性試験、急性毒性試験について評価し、材料そのものの安全性を確認する。

サブテーマ2：基本製造プロセスの確立

④ 部材の選定・組み立てプロセスの確立（PTMC 研究所）

安全性に優れ、抗血栓性処理可能な部材を選定する。また部材の役割毎に柔軟性や機械的強度など適切な物性を持つ部材を選定する。さらに大量生産に対応できるよう生産加工が容易な組立プロセスの指針を構築する。フィルター構造の最適化を行い、生産加工を容易にするため、組立に必要な治具を設計し、設計後の機械的強度の検査を定量的に行う。将来の量産化に移行する際に生じる課題を早い段階で把握するために、PTMC研究所の組み立て工程を量産実績のある東レに移管しながら、製造加工が容易な組み立てプロセスを確立に向けた条件検討を実施する。

⑤ 抗血栓性材料の合成プロセスの確立（神戸天然物化学株式会社、東レ株式会社）

東レ株式会社が開発した抗血栓性材料（ポリマー）の合成に関する反応条件や精製法を原料A、原料Bなどを用いて最適化する。最適な反応条件及び精製法にて優れた性能をもつ抗血栓ポリマーが得られるか、不純物等が含まれていないかを、定量的に精査し暫定規格を決定する。抗血栓性ポリマーの生物学的性能評価は東レ株式会社にて実施する。最適条件、製品規格、コストに関する情報交換の場として合成・精製技術関連打ち合わせを実施する。

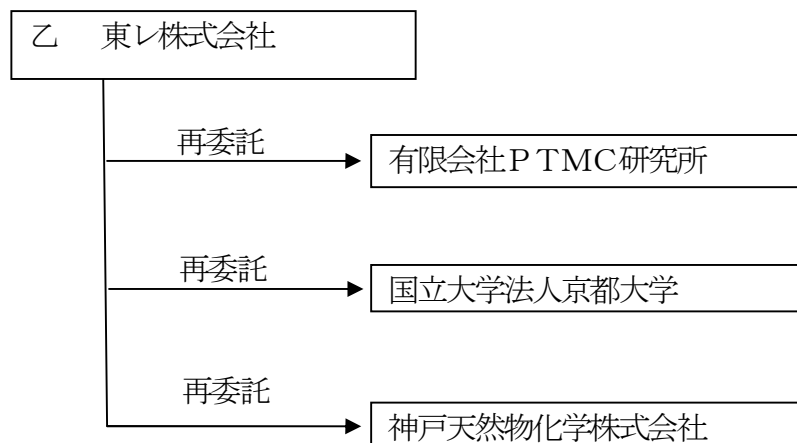
⑥ 抗血栓性処理プロセスの確立（東レ株式会社）

目的の性能を達成できる抗血栓性ポリマーの固定化量及び抗血栓性処理の均一性に関する規格試験法について、化学分析・表面分析による定量測定（3回程度）を活用して探索検討を行い、暫定規格を決定する。また、フィルターに対する抗血栓性ポリマーの固定化方法（処理濃度、温度、放射線照射条件など）を検討し、プロトタイプの処理プロセスを確立する。

1-2 研究体制

(1) 研究組織及び管理体制

1) 研究組織 (全体)



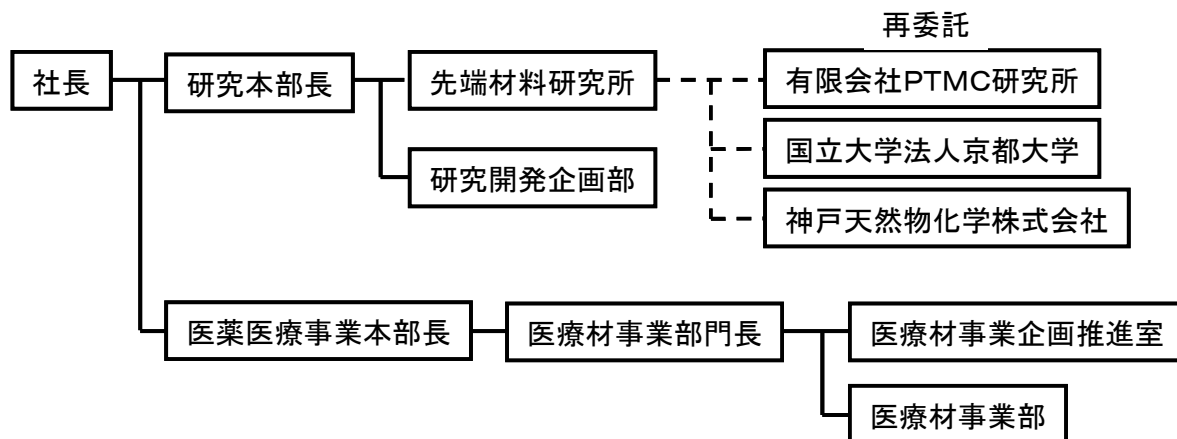
総括研究代表者 (PL)
 所属 京都大学大学院医学研究科
 器官外科学講座
 役職 教授
 氏名 坂田 隆造

副総括研究代表者 (SL)
 所属 有限会社PTMC研究所
 役職 所長
 氏名 井上 寛治

2) 管理体制

①事業管理機関

[東レ株式会社]



②再委託先

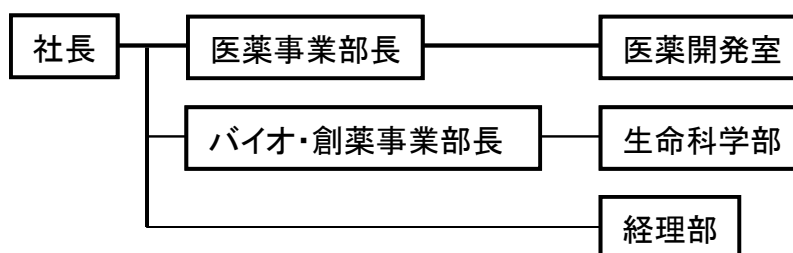
[有限会社P TMC研究所]

所長

[国立大学法人京都大学]

学長 — 医学研究科器官外科学講座

[神戸天然化学株式会社]



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】 東レ株式会社

①管理員

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
棚橋一裕	先端材料研究所 主任研究員	⑦

②研究員

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
棚橋一裕(再)	先端材料研究所 主任研究員	⑤、⑥
阪口有佳	先端材料研究所 研究員	①、②、③
坂口博一	先端材料研究所 研究員	①、②、⑤、⑥
藤田雅規	先端材料研究所	①、⑤、⑥
木戸場和志	先端材料研究所 補助員	⑤、⑥

【再委託先】

P TMC研究所

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
井上寛治	所長	①、④
佐藤 満		①、④
永田悦督		①、④
補助員		①、④

国立大学法人京都大学

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
坂田隆造	医学研究科器官外科学講座 教授	①
丸井 晃	付属病院 探索医療センター 准教授	①
上原京勲	医学研究科器官外科学講座 大学院生	①
高井文恵	医学研究科器官外科学講座 大学院生	①

神戸天然物化学株式会社

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
島見孝三	医薬開発室 室長	⑤
池尻 覚	医薬開発室 チームリーダー	⑤
小菅康孝	生命科学部 部長	⑤
山本泰司	生命科学部 チームリーダー	⑤
中谷 哲也	経理部 次長	⑤

1-3 成果概要

- ① 有効性・安全性に関する基本性能を検証できた。イヌ留置実験において、十分な n 数 (n=8) でフィルターの開存時間目標である 3hr 以上を達成し、3hr 以上開存した例についてはフィルターや抗血栓材料に関連するような副作用なども見られなかった。一部 1hr 未満 (n=5) の例があったが、抗血栓処理プロセスの適正化および留置実験条件の適正化で解決できる見通しを得た。また、血管モデルを用いた微粒子捕捉実験において、目標性能である 99%の捕捉率を達成した。
- ② 抗血栓性能を評価する in vitro 評価系として、抗血小板作用に対しては、付着血小板数を定量する評価系を確立した。また、抗凝固作用に対してはトロンビン生成を指標に定量評価できる可能性を見出した。
- ③ 抽出試験により、デバイスに使用する部材には懸念物質が含まれないことを確認した。抗血栓性材料の細胞毒性試験と急性毒性試験においては、想定使用濃度と50%阻害濃度、50%致死濃度との間に十分な安全域のあることを確認した。復帰突然変異試験はいずれも陰性であった。来年度whole deviceを用いたGLP基準下での生物学的安全性試験を実施する計画である。

【資料6】

④デバイスに使用する部材の候補を決定し、PTMC 研究所が保有する組立加工技術・プロセスを東レに技術移管し、薬事申請に必要な QMS 製造体制のベースとなる作業標準書を整備した。

⑤抗血栓性材料の最適な合成条件および精製条件を決定し、小スケールながら構造分析における変動係数値 \sim 7%で安定して製造できる基本プロセスを決定した。合成反応をモニタリングする手法を確立することが課題であることを明らかにした。

⑥抗血栓性材料を用いて表面を改質する表面処理条件を適正化し、処理表面に分布する材料の表面密度の変動係数値 \sim 4%で安定して製造できる基本プロセスを確立した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

所属 東レ株式会社 先端材料研究所
氏名 棚 橋 一 裕
電話 077-533-8357
FAX 077-533-8342
E-mail Kazuhiro_Tanahashi@nts.toray.co.jp

第2章 本論

2-1. サブテーマ1：プロトタイプの有効性・安全性・優位性の検証

2-1-1. 動物実験

PTMC 研究所の開発したフィルターデバイスと、東レが開発した抗血栓性材料とを組み合わせたプロトタイプデバイスについて、デバイスと材料の各々の観点から、有効性・安全性・優位性を検証した。

ヒトと比較して血液凝固能が高いことが知られているイヌを使用し、頸動脈ステント留置術を模して、麻酔された健常犬の頸動脈にフィルターを留置した。活性化凝固時間（以下、ACT と表記する）=300 秒程度となるように、術前にヘパリンを投与し、その後も間欠的にヘパリンを間欠投与し ACT=300 秒程度を維持した。経時的に血管造影を行い、フィルターの開存状態を確認すると共に、採血した血液について血球、血液凝固マーカーなどの血液検査を実施した。

抗血栓処理と未処理を合わせて 18 例の試験を実施したが、デバイスの搬送性、操作性、回収性は何れも問題なく使用でき、デバイスに由来する合併症は無く、使用上の問題がないことを明らかにできた。抗血栓性能についても、十分な n 数で目標とする開存時間 3 時間以上を達成した（図 1）。一部、開存期間の短い例もあったが、表面処理の適正化で解決できる見込みを得ている。

より臨床に近いモデルとして、ブタ大動脈にステントグラフトを留置した実験で、本デバイスのプロトタイプを頸動脈に留置した。その結果、135 分のステントグラフト留置術中、閉塞することなく留置できた、血栓捕捉フィルターとしての有用性を明らかにできた。

また、抗血小板付着機能を有するが、抗凝固機能のない表面処理を施したサンプルと、抗血栓性を有しない Johnson & Johnson 社製 Angioguard XP をイヌ頸動脈留置試験にて評価した結果、いずれも 1 時間以内で閉塞した。

このようにプロトタイプは有効性・安全性に関して問題がなく、既存品に対して優位のポジションにあることが実証でき、基本設計コンセプトを検証できた。

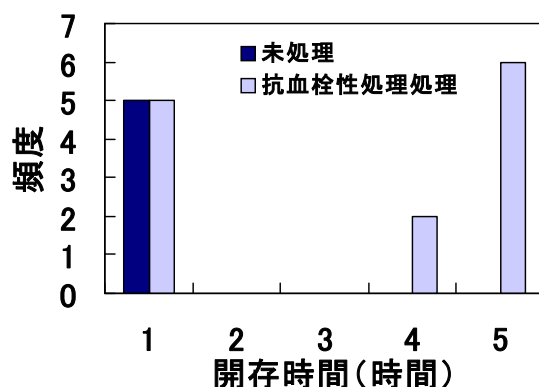


図1 イヌ頸動脈留置における開存時間

2-1-2. モデル実験系確立

プロトタイプが基本コンセプト通りにできているか否かの検証、異なる条件で試作したサンプルを比較評価する製造条件の最適化、さらに決定した最適製造条件で製造されたものが規格に適合するか否かの確認のためには、in vitro 評価系を確立し、評価することが必須である。

本デバイスには、血栓を99%捕捉する捕捉性能および3時間以上の開存を可能にする抗血栓性能が求められる。さらに抗血栓性材料は抗血小板付着機能と抗凝固機能がある。それぞれの性能について in vitro 評価系を確立し、評価することが必須である。これらの評価系が確立できれば、基本コンセプトの検証や動物実験に代わるスクリーニングだけでなく、製造条件の最適化や製品の規格試験等の品質管理においても有用である。

a) 捕捉性能

フィルターの捕捉性能は最も重要な機能であるが、捕捉性能のレベルおよび既存品と比較した性能の位置づけを明確にするためには再現良く結果が得られる評価系で比較評価する必要がある。そこで、ミクロスフェアを血栓に見立て、血管シミュレーターに留置したフィルターの上流から流す評価系を構築し、捕捉性能を検証した(表1)。

上記評価系では、頸動脈周囲の血管系をシリコンチューブで再現した。また人工心肺に用いる拍動ポンプを使用して、実際の頸動脈の血流・血圧・拍動条件に近い状態を再現した。生理食塩水をチューブに充填して、粒径が100 μ mと200 μ mのミクロスフェアをそれぞれ流し、捕捉されたミクロスフェアの数をカウントした。

その結果、何れの粒径においても、プロトタイプは既存品より優位な99%の高い捕捉率を示し、当初の目標を達成した。

表1 マイクロスフェア捕捉率の比較

	捕捉率
Φ 100 μ m microsphere	
New Filter (φ 8mm)	99.0 %
Angioguard (φ 8mm)	89.9 %
Φ 200 μ m microsphere	
New Filter (φ 8mm)	99.2 %
Angioguard (φ 8mm)	89.6 %

b) 抗血小板付着性能

抗血小板性能を評価する方法として最も簡便な方法は、試料を血液に暴露した後に、付着した血小板数を走査型電子顕微鏡で観察し付着血小板数を計測する方法である。しかしながら、この方法では、糸が重なる部分や生地裏側の血小板の付着状態が観察できないために、フィルターメッシュの付着血小板数を定量する方法としては適切でない。そこで新規評価法として、血小板に含まれる酵素を用いたより精度の高い方法を導入した。この方法は、フィルターメッシュをヒト血液に曝露させた後に、メッシュに付着した血小板を界面活性剤によって溶解させ、漏出してくる乳酸脱水素酵素 (LDH) を定量し、血小板数に換算する方法である。

新規評価法をフィルターメッシュに適した条件に最適化した結果、表面改質の程度に依存して付着血小板数は減少し、抗血小板付着性能を有することを検証できた (図2)。

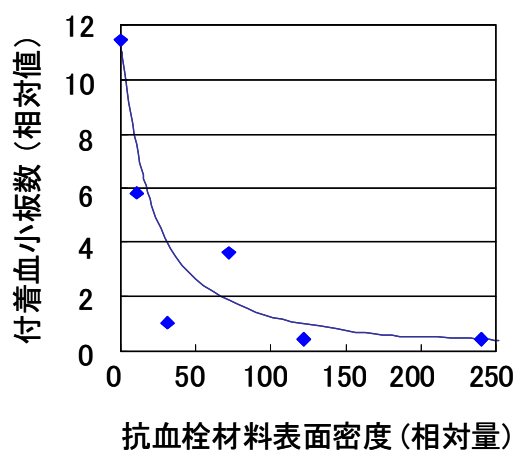


図2 血小板付着数の定量評価

c) 抗凝固性能

生体の中で起こる血液凝固カスケード反応の最終段階は、フィブリノーゲンがトロンビンによって分解されてフィブリンが生じる反応であり、このフィブリンがネットワーク構造を形成して血栓形成が起こる。従って、抗凝固性能については、トロンビンを指標として定量評価することとし、生成トロンビンを酵素結合免疫測定法 (ELISA) にて直接定量する方法

【資料6】

と、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）を定量する方法を検討し、いずれについても抗血栓性処理したフィルターメッシュにおいてトロンビン生成が抑制されることを示す知見が得られた。

フィルターメッシュを血漿循環回路中に組み込み、血液循環後、経時的に血漿をサンプリングし、トロンビンをELISAで定量した結果、抗血栓処理フィルターメッシュにおいては、未処理メッシュにはない、トロンビン生成が起こるまでのタイム・ラグが見出された。

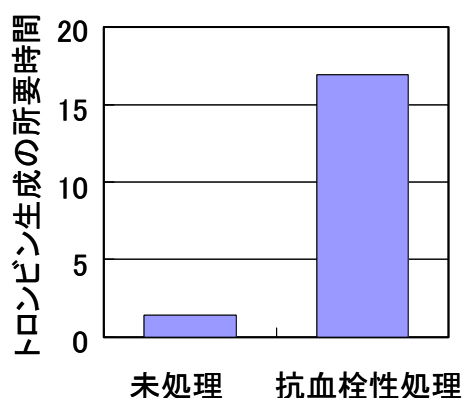


図3 抗血栓性処理メッシュにおけるトロンビン生成時間

また、フィルターメッシュをヒト血液中で振盪した後の血液中のTATを定量した結果、抗血栓処理フィルターメッシュのTAT濃度は、未処理メッシュの10分の1と低く、トロンビン生成が抑制されていることが示された

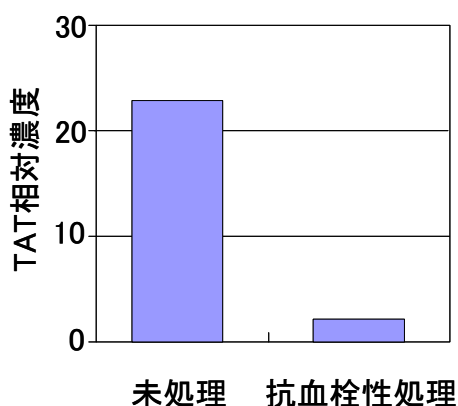


図4 抗血栓性処理メッシュに曝露した血液中のTAT濃度測定

これらの評価系が、今後、製造プロセスの最適化や製品の品質管理を行っていく上で活用できるという見通しが得られた。

2-1-3. 安全性プレ評価

抗血栓性材料について以下の3項目の毒性試験を実施した。

a) 細胞毒性試験

「生物学的安全性試験の基本的考えに関する参考資料について（平成15年3月19日事務連絡 医療機器審査 No.36）医療機器の生物学的安全性評価のための試験法について 第1部 細胞毒性試験 3.抽出法によるコロニー法」に準拠して、V79細胞株を使用して実施し、50%阻害濃度を決定した。50%阻害濃度と、体重50kgのヒトに留置されたフィルターデバイスの表面に存在する抗血栓性材料がすべて溶出したと仮定した場合の血中濃度とを比較すると、最小発育阻止濃度と血中濃度には1000倍以上の開きがあり安全性に問題はないと判断できる。

b) 急性毒性試験

ガイドラインを参考にして静脈内投与で実施した。50%致死量(LD50)から最低致死濃度を算出し、最低致死濃度の溶液を体重30gのマウスに20mL/kgの容量で投与した場合の血中濃度と、体重50kgのヒトに留置されたフィルターデバイスの表面に存在する抗血栓性材料がすべて溶出したと仮定した場合の血中濃度とを比較すると、最低致死濃度と血中濃度には2.5万倍の開きがあり安全性に問題はないと判断できる。

c) 復帰突然変異試験

ガイドラインに従って実施し、いずれの検定菌においても、S9 mixの有無にかかわらず、陰性対照値の2倍以上となる変異コロニー数の増加は認められず、陰性であった。

2-2. サブテーマ2：基本製造プロセスの確立

2-2-1. 部材の選定・組み立てプロセスの確立

a) 部材選定

フィルターデバイスを複雑な形状の血管を通して頸動脈まで搬送し、更に医師の手元の操作をデバイスの先端に伝えるためには機械特性が重要であり、その特性にあった部材を選定する必要がある。プロトタイプを試作にあたり、最適な部材候補を選定する目的でインストロンによる強伸度測定を行った。抗血栓性処理を施すことから、表面処理が部材に及ぼす影響も調べた。

採用を決定した部材候補の機械特性には、表面処理の短期的な影響はないことが確認された。

このように決定された部材候補を使ってプロトタイプを組み立てる組立加工プロセスをPTMC研から東レに移管し、薬事申請に必要なQMS製造体制のベースとなる作業標準書を整備した。

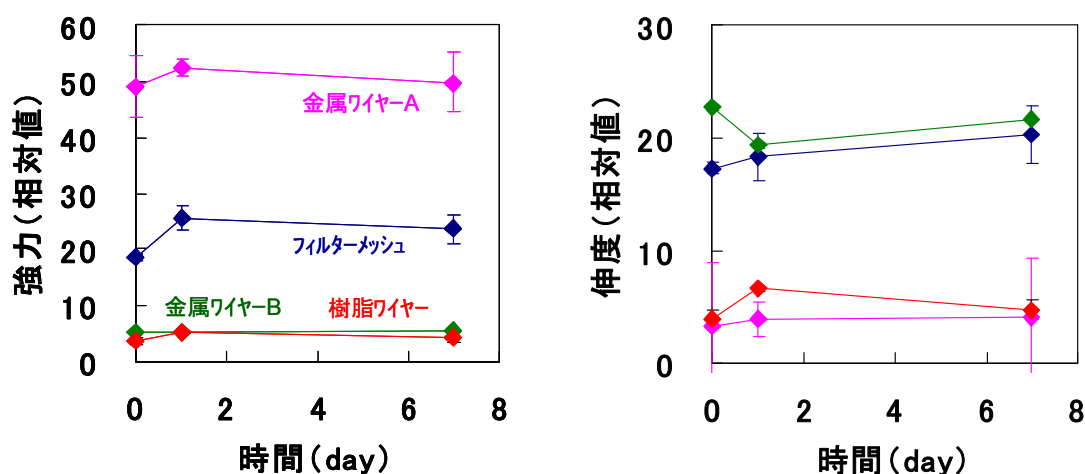


図5 フィルターデバイス部材強伸度に対する γ 線照射の影響

b) 基本製造プロセスの確立

PTMC 研究所が開発したプロトタイプのフィルターは機能を重点に開発されている。これを製品化の流れに乗せるために、即ち、大量生産を可能とするために、先ず原材料の安定供給を求めてその供給先から見直しをした。この作業は順調に進んでいる。

PTMC 研究所から東レ株式会社の開発担当の技術者に対し、フィルターの作成方法について技術移転を進めている。PTMC が開発したプロトタイプのフィルターの作成方法は手作り作業が中心である。この作成作業を製品化に適した方法に置き換えるために、双方の担当者が協力して業務を進めている。双方の持ち味がうまくかみ合い、順調に進行中である。組み立て加工に関する手順書を作成し、手順書に従って東レに教育を施し、最終的には手順書を東レに引き渡すことによって技術移管をほぼ完了した。

c) デバイスの試作と改良・設計検証

既存の動脈用のフィルターにはカテーテルからフィルター部分が切り離せる Detachable Filter (図 6) は存在せず、今回のプロジェクトの重要な開発項目の一つである。従来のフィルターはフィルターと繫留用のワイヤーが一体となり繋がっているが、そのワイヤーがステントグラフトの留置操作の邪魔をする。同時に分枝型ステントグラフト留置後にはその分枝の末梢側の頸動脈血管内に置かれたフィルターは繫留用ワイヤーがステントグラフトの分岐動脈の外側を通過するために回収できなくなる。デタチャブルフィルターを用いれば、上記の問題点は全て解決する。血管模型を使ったシミュレーションにより Detachable Filter の留置はステントグラフトの設置操作に支障を与え無いことが明らかとなった。同時に Detachable Filter の回収はステントグラフトの本管・分枝経由で支障無く施行される。即ち、回収中のフィルターがステントグラフトに絡み、ステントグラフトの移動や変形をきたすことは無いことも明らかになった。

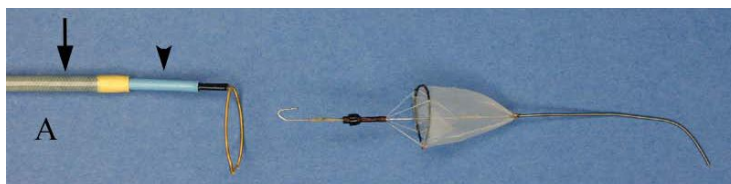


図6 Detachable Filter とその捕獲用器具

また、フィルターを回収する際に回収用カテーテルを必要とせず、ステント拡張に使用したバルーンカテーテルをそのまま使用できるガイドワイヤー型フィルターを試作した。拡張に用いたバルーンカテーテルを押し進めて、その先端で新型フィルターの開口部のリングと芯材を繋ぐ糸が収束し、リングが畳まれ、フィルターの開口部は閉鎖される。この状態でバルーンカテーテルと共に引き寄せると、親カテのガイディングカテーテル（5～6F）内に回収可能となる。従って、新たに回収用カテーテルを使用する必要は無い。従来の市販フィルターは回収用に新たに回収用カテーテルを体外より挿入する必要がある。煩雑な上に、この操作に伴うトラブルが報告されている。

更に、フィルター搬送装置と回収のための回収装置がフィルター自体に組み込まれているため、搬送用シース（カテーテル）および回収用カテーテルを必要としない一体型フィルターの開発も並行して進め、プロトタイプはほぼ完成し、動物実験において搬送性、回収性および異物捕捉性に問題がないことを検証できた。

何れの改良型デバイスも、煩雑さを解消し、手術の安全性向上につながるため、血管内治療や外科手術の適応が拡大する可能性が期待される。

2-2-2. 抗血栓性材料の合成プロセスの確立

抗血栓性材料の安定した合成・生成条件の確立を目的とした。

抗血栓性材料の合成反応をゲル濾過クロマトグラフィー（GPC）分析で追跡する検討を行ったが、屈折率（RI）および紫外吸収（UV）検出チャートから反応経過が明確にわかるようなデータは得られなかった。しかし、抗血栓性材料の精製においては合成吸着剤で処理することで反応液から低分子量物質を除去精製できる目処が付いた。また、反応前に原料を更に生成することで目的物の特性を向上できる可能性も示唆された。

抗血栓性材料を合成する際の目的物をモニターすることを目的として、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析およびGPC分析による検出を検討した結果、目的物と低分子化合物の確認はGPC-RI系で達成できた。一方、UV、示差屈折率検出器（RID）のいずれにおいても原料Aと目的物に該当する溶出時間にはピークが見られず、原料Bは移動相溶媒に溶解せずGPC分析では定量的に検出できないことがわかった。目的物の反応経過の追跡、製品の純度などを分析する指標となる明確な条件の決定が課題であることを明らかにした。

反応前に限外濾過で原料Aを精製すると原料Aと原料Bとの反応が効率よく進行すること、目的物の精製方法に関しては、反応後にイオン交換樹脂を用いると縮合剤が除去できることを見出し、イオン交換樹脂と限外濾過による精製を組み合わせることにより精製が可能となった。また将来の大量処理にも十分対応できる方法を確立できた。

このように、抗血栓性材料の最適合成条件を決定し、3ロットで核磁気共鳴分光法（NMR）による構造分析の変動係数は約7%と安定した合成が可能となった。

2-2-3. 抗血栓性処理プロセスの確立

表面処理の際の処理濃度、処理温度などの諸条件を最適化し、X線光電子分光法（XPS）にて表面分析した結果、同一メッシュ内における抗血栓性材料の表面密度のばらつきの指標となる変動係数は4%程度であり、また、最適化された条件近傍においては、たとえ処理濃度が振れることがあっても安定した表面密度が得られることが判明し、処理条件を確立することができた（図6A）。

一方で、XPS分析は装置が大型で熟練した測定技術が必要であることから品質管理には不向きである。そこでXPSに代わる手法として走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型X線分析（SEM-EDX）法についても検討した結果、SEM-EDX法によって検出された抗血栓性材料の表面密度と、XPS法で検出された表面密度は良く相関し、SEM-EDX法が今後の品質管理に大変有効であることを明らかにできた（図6B）。

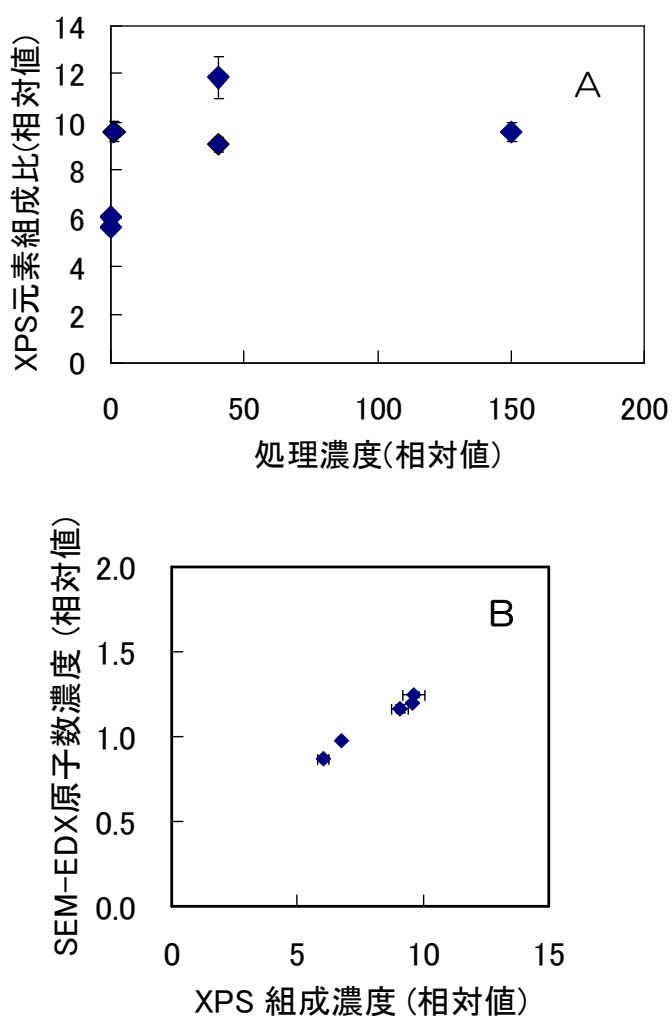


図6 フィルターメッシュ上の抗血栓性材料のX線分光分析
 A XPSによる抗血栓性材料由来元素の表面分析
 B 抗血栓性材料由来元素分析におけるXPS分析とSEM-EDX分析との相関

最終章 全体総括

①全体まとめ

全体として開発は順調に進み、動物実験にて3時間以上を達成する十分な例数（n=8）を得ることができ、血小板付着、TAT および β -TG が評価系として有用である可能性を見出した。

デバイスに使用する程度の量では抗血栓性材料には細胞毒性、急性毒性、遺伝子変異誘発性が無いことを確認できた。フィルター部材候補を絞り込み、組み立ての基本プロセスを構築した。

抗血栓性材料の合成については、原料および目的物の有効な精製方法を見出し、合成手順改良により、安定に合成できる見通しを得た。また、反応のモニタリングの課題を明らかにすることができた。

フィルター部材候補を絞り込み、組み立ての基本プロセスを構築した。PTMC 研究所から東レに技術移管し、薬事申請に必要なQMS 製造体制のベースとなる、組立加工に関する作業標準書を整備した。また、留置型デバイス、省力型デバイスへの改良が進み、競争力ある品揃えができた。

表面処理プロセスおよび化学的な表面分析・評価手法を確立し、安定して抗血栓性材料を表面処理が可能となった（CV 値：4%）。

②来年度に向けた課題

一方、本年度の検討を通して、今後検討すべき下記の課題4点が抽出できたので、来年度中に解決する。

- A. 抗血栓性処理プロセスの確立（処理条件・暫定規格の決定）
- B. 抗凝固評価系の確立
- C. 組立加工プロセスの確立（管理・製品規格の決定）
- D. 動物評価（決定プロセス・規格の妥当性確認、優位性の検証）

開発が順調に進んだため、量産プロセス確立など、来年度以降の研究テーマの一部を前倒しで実施する予定である。年度末に向けて、部材選定を進めると共に、合成・表面処理プロセスの微調整を行い、十分なn数による動物実験で検証し、基本プロセスとして構築作業を完了する予定である。抗血栓性材料に関するプレ毒性試験にて材料の安全性を確認する。以上のように、目標とするフィルターデバイスを安定試作できる見通しが立ったので、薬事承認申請データ取得を推進する。

③今後のスケジュール

研究開発後は、2014年に頸動脈ステント留置術（現在のフィルター市場規模：100億円）あるいは冠動脈ステント留置術（現在のフィルター市場規模：50億円）を適用とした治験を実施する予定である。2012年度には、治験および薬事申請の方針を作成し、機構面談も実施する予定である。2015年に薬事申請し、2016年に承認取得後、販売開始の計画である。開発は順調に進んでいるので前倒しで実行できるように努める。