

管理番号 23-039

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業

**「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」**

研究開発成果報告書（概要版）

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 東レ株式会社

目次

1. 研究開発の概要	4
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	4
1.2 事業実施（研究開発）体制.....	7
1.3 成果概要.....	9
1.3.1 開発製品「抗血栓性フィルターデバイス」.....	9
1.3.2 事業化計画.....	11
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	13
2. 本編	13
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.....	13
2.2 サブテーマ 2：薬事申請データの取得.....	13
3. 全体総括（委託事業の振り返り）	19

H23

より安心・安全な血管内治療を実現する血栓捕捉フィルターデバイス PTMC研究所、京都大学心臓血管外科、東レ(株)

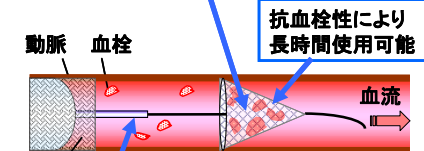
操作が煩雑で詰まりやすい現在のフィルターデバイス

- 手術中に飛散する血液の塊(血栓)を捕捉し、脳梗塞などを予防する。既存のデバイスは、操作が煩雑で扱いにくい上、血栓を漏らすおそれがあり、フィルター自身も詰まり易い。
- 塞栓症発生の危険性のために手術不可の患者は多いが本デバイスは新たに手術治療を可能とする。

世界に先駆けて開発されたメッシュ型高性能フィルター

- 極小の目開きかつ高い開孔率の柔軟メッシュを使用し血流を維持したまま、血栓を確実に捕捉。
- コンパクトな折り畳みが可能となり、鞘力テールなしでもフィルターデバイスの送達や回収が可能。
- 血液凝固を阻害する成分でフィルター表面を処理することによって抗血栓性を付与し、フィルター自身が血液で固って詰まることがなく、あらゆる心臓血管手術に対応可能なデバイスを目指す。

極小目開きの高開孔率メッシュは
血流維持したまま血栓を確実にトラップ



抗血栓性により
長時間使用可能

ステント

送達・回収が容易

血管壁にフィットし
血栓を漏らさない

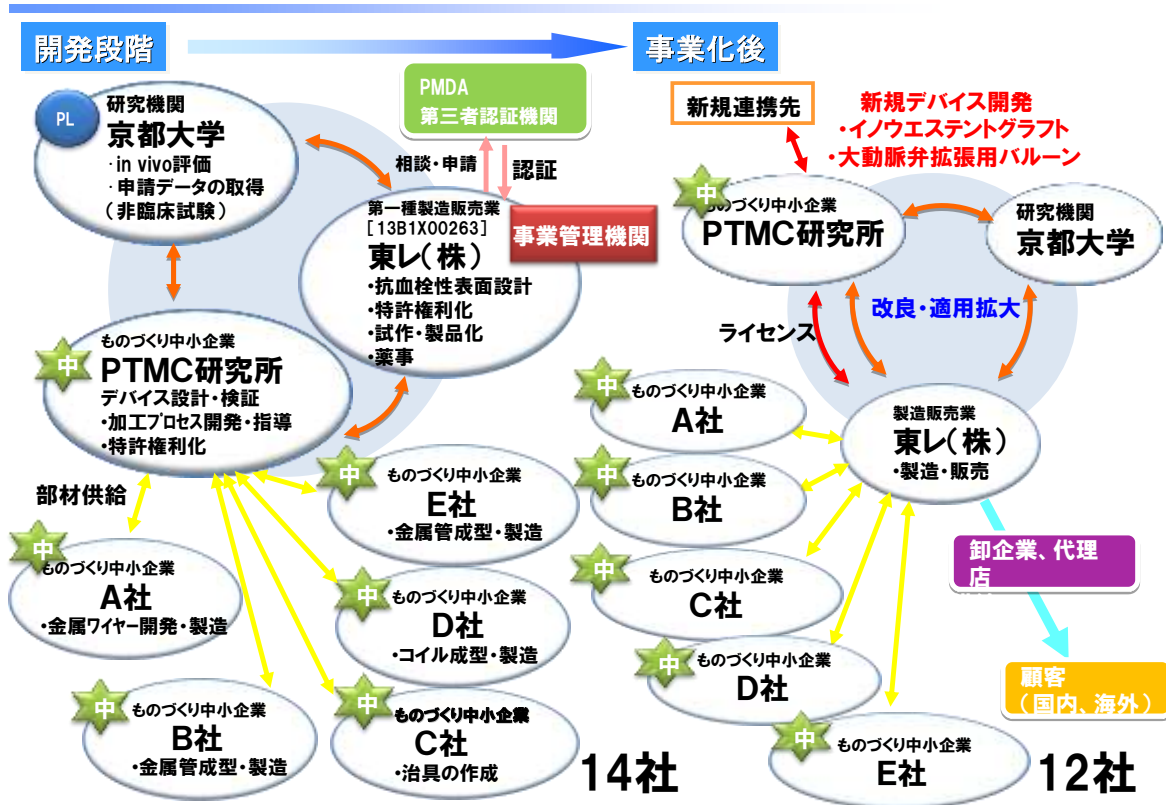


フィルターリングは内壁に密着。送達・回収が容易。

PTMC研究所の独自設計開発力+中小部材メーカーの要素技術で新製品を創出・事業化

PTMC研究所(資本金300万円、従業員数4名、イノバルーンカテーテル(世界90ヶ国以上で販売)のライセンス)が部材メーカーの要素技術を育成・統合して臨床ニーズを具現化。中小企業の設計力・要素技術が大企業の最先端製品事業を支える新たな連携の形を実現。

コンソーシアム例4



1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・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、頸動脈用途で海外メーカーの血栓捕捉フィルターデバイス 2 製品が、冠動脈用途で国内メーカーの 1 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。

PTMC 研究所は臨床ニーズを吸い上げて医療機器の開発の発注を提示し、プロトタイプの作成に取り組み、同時に日本の中小企業の優れた技術を加えて、新しい医療機器の開発を進める。大企業では創出できないデバイスの創出と事業存続を、PTMC 研究所の設計開発力と、中小部材メーカーの要素技術が下支えする。デバイスの事業が続く限り、この連携は存続し、PTMC 研究所も、フィルターデバイスに続いて、井上ステントグラフトや大動脈弁狭窄症をターゲットにした新規バルーンカテーテルなど、新たな製品設計に取り組む。このように、医療機器の設計から事業拡大までの過程において、全く新しい中小企業の在り方・枠組みの事例として完成させる。

平成 25 年度は、冠動脈用途に向けたデバイスの改良、および製造プロセス確立・量産品の性能検証し、薬事申請に必要なデータ採取に向けて準備を開始した。また、承認取得のための薬事戦

略を検討した。更に、カテーテル分野においてはマーケットニーズを製品に取り入れて改良を重ねていくことがトップシェアを維持するために必須であるため、他社に対する優位性を確保するための改良は引き続き継続した。

サブテーマ 1：治験品製造のための製造プロセス確立

①冠動脈用途へのフィルターデバイス設計改良（PTMC 研究所）

冠動脈用途で使用されている国内承認品の性能（特に送達性、操作性）は不十分であり、国内外での競争が激しい中において常に他社優位の性能を確保していくために、PTMC 研究所は、昨年度に引き続き、フィルターデバイスの改良および機械的強度などの最適化を進める。

改良に関しては、フィルターデバイスの具現化の肝になる要素技術を保有する、少なくとも以下の中小企業 5 社と連携し、PTMC 研究所が、これらの要素技術力の底上げを図りながら開発を推進する。また、東レでの将来のデバイス製造も見据えて要素技術向上と確立を行う。

i. 金属ワイヤー開発・製造業者（候補先：SKKテクノロジー）

ii. 金属線成型・製造業者（候補先：東邦金属工業）

iii. 金属管成型・製造業者（候補先：日本特殊管製作所）

iv. コイル成型・製造業者（候補先：小松パネ工業）

v. 治具の作成業者（候補先：衣川製作所）

改良は随時 PTMC 研究所が技術を東レに移管し、臨床試験等で使用する試作品に反映させる。一方、生産加工を容易にするための治具検討を実施すると共に、組み立てプロセスのバリデーションにも参画し、東レでの製造プロセス確立をサポートする。

これとは別に、データチャブルフィルターの製品化に向けて研究開発を継続する必要がある。これはフィルターデバイスの用途を外科手術（ステントグラフトを含む）領域に広げ、心臓血管外科手術に伴う塞栓症（脳梗塞等）を予防するものである。PTMC 研究所が世界で最初に報告し、未だ類似品は見られない新規フィルターである。

②QMS 管理下の試作プロセス確立（PTMC 研究所、東レ株式会社）

昨年度は、将来の大量生産に対応できるように生産加工が容易な組立プロセスを検討した。本年度は、PTMC 研究所の組立技術指導の下で治験品を試作できるレベルの製造プロセスを東レの QMS システムを活用して確立する。工程管理・品質管理項目を決定する。滅菌バリデーションを実施し、滅菌プロセスを確立する。

PTMC 研究所は、部材メーカーとの連携を通じて各部材仕様を確定し、東レへの導入をサポートする。各部材メーカーは、試作テストを通じて品質の安定性を確認する。東レは PTMC 研究所からの移管を受けて部材供給体制を整え試作に着手する。

また、昨年度は、抗血栓性表面の性能を *in vitro* および *in vivo* で評価する評価系を構築した。本年度は、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、温度など）を、本法を用いて検討し、試作のための表面処理プロセスを確立する。PTMC 研究所および京都大学も、これまでの動物実験の蓄積データに関する情報提供等を行い処理プロセス確立をサポートする。

サブテーマ 2：薬事申請データの取得

③試作品の有効性・安全性の検証（PTMC 研究所、東レ株式会社、国立大学法人京都大学）

QMS 管理下で製造された試作品について、タイプ試験、規格試験、保存安定性試験、GLP 基準に則した生物学的安全性試験、イヌあるいはブタを用いた動物モデルでの非臨床試験を実施し、製品規格に対する適合性を検証する。規格の妥当性に関して常にフォローし、必要があれば設定変更を行う。

特に動物モデルでの検証試験を重視し、臨床試験のデザインや製品仕様・規格設定の根拠となるデータ、他社製品に対する優位性を示すデータについては、十分な n 数を設定して本年度に採取する。PTMC 研究所が主導し、京都大学と共同で動物実験を実施する。PTMC 研究所で継続的に進める改良品の動物評価についても、PTMC 研究所が主導して実施する。

④臨床研究準備（東レ株式会社）

2014 年度の臨床研究開始に向けて、薬事エキスパートの協力を得て、スケジュール・プロトコル案を策定する。

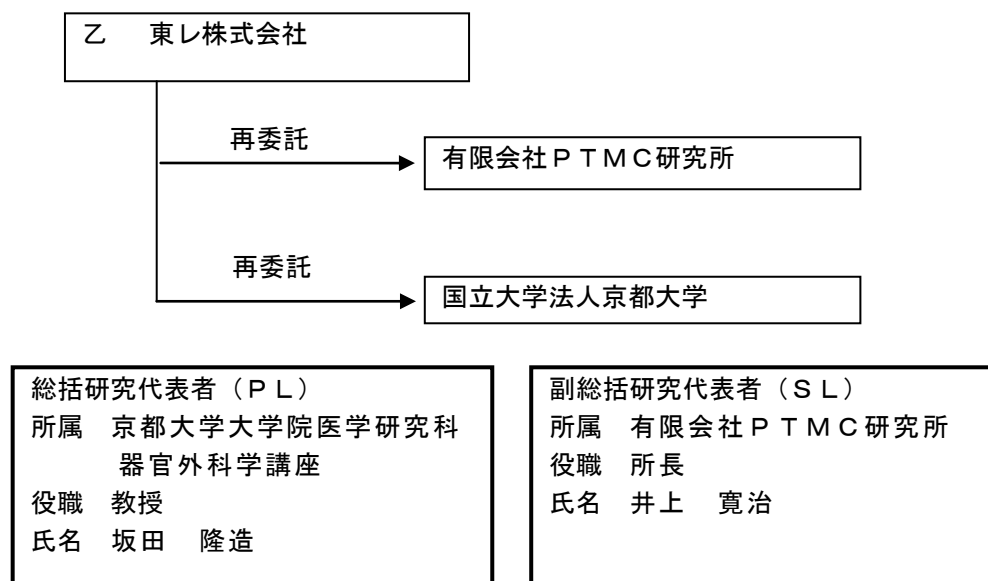
⑤ プロジェクトの管理・運営（東レ株式会社）

東レ株式会社と PTMC 研究所は開発会議を月に 1 回以上の頻度で開催し、進捗状況、課題と解決策を明確にする。京都大学は動物実験に関する課題が生じた際、また本研究を統括する上で助言、指摘事項等が必要となった場合、東レ株式会社と PTMC 研究所と別途会議を実施する

1.2 事業実施（研究開発）体制

1.2.1 研究組織及び管理体制

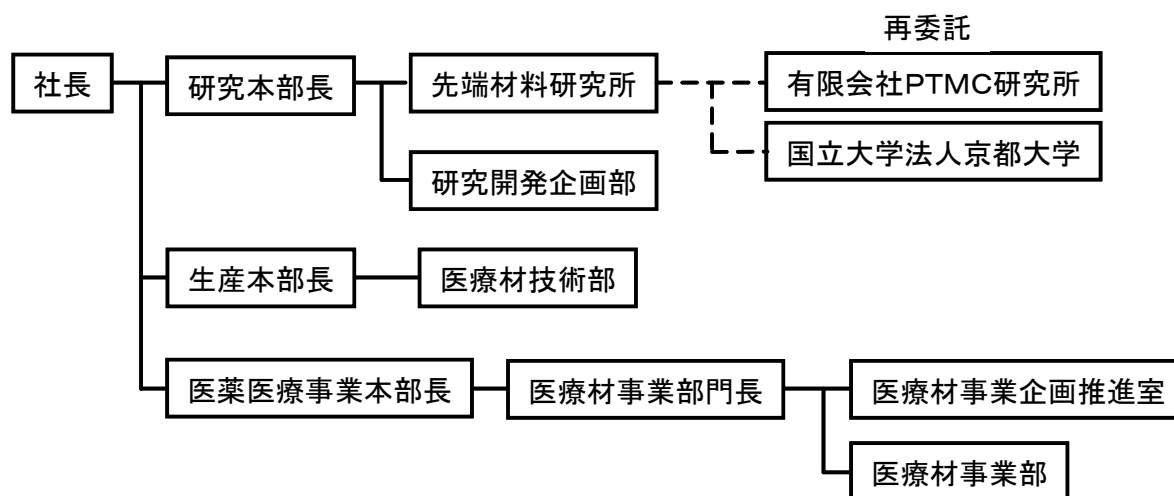
(1) 研究組織（全体）



(2) 管理体制

① 事業管理機関

[東レ株式会社]



② 再委託先

[有限会社PTMC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

1.2.2 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	⑤

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	③
阪口有佳	先端材料研究所 研究員	①、②
藤田雅規	先端材料研究	①、②
門脇功治	先端材料研究所	①、②

【再委託先】

P T M C 研究所

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
井上寛治	所長	①、②、③
佐藤 満		①、②、③
永田悦督		①、②、③
金橋 徹		①、②、③
小池哲平		①、②、③

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	医学研究科器官外科学講座 准教授	①
高井文恵	医学研究科器官外科学講座 大学院生	①
石上雅之助	医学研究科器官外科学講座 大学院生	①
青木隆之	医学研究科器官外科学講座 大学院生	①

1.3 成果概要

1.3.1 開発製品「抗血栓性フィルターデバイス」

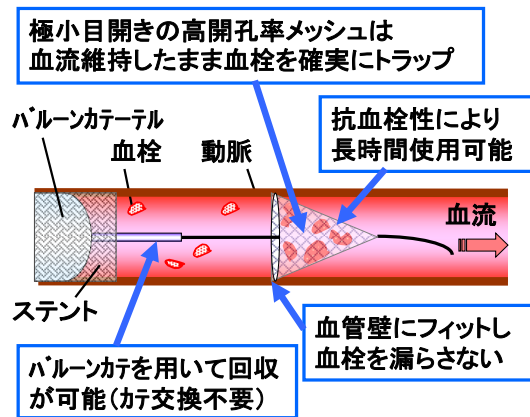
事業管理機関： 東レ株式会社

事業実施機関： 国立大学法人京都大学、有限会社PTMC研究所、東レ株式会社

問い合わせ先： 東レ株式会社 先端材料研究所 棚橋一裕 (TEL:077-533-8357 / E-mail:Kazuhiro_Tanahashi@nts.toray.co.jp)

【事業成果概要】各国で高齢化が進み、循環器疾患の患者は増加傾向にある。低侵襲手術に伴って生じた血栓や微小組織片を捕捉し、脳梗塞や心筋梗塞のリスクを低減するニーズが大きい。PTMC研究所が独自に設計し、東レの抗血栓性処理を施したフィルターデバイスは、①高い捕捉性、②操作性／送達性、③抗血栓性、④手技の簡便さ、の点で既存品に対して優位である。血管内治療用途での国内承認を取得し 2016 年度に上市する予定である。

【製品概要】



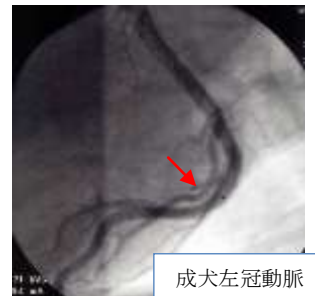
<改良型>

鞘カテーテルを用いずに搬送・送達も可能

抗血栓性フィルターデバイス



- ① 大企業には無いPTMC研究所のデバイス設計技術と中小部材メーカーの製造／加工技術を用いてデバイスの基本構造を完成し、東レの表面処理技術と組み合わせて最終形態を完成した。
- ② 京都大学が中心となって、動物実験にて有効性／安全性を総合的に検証した。
- ③ PTMC研究所は東レに技術を移管し、東レ事業化後は、複数の中小部材メーカーが部材供給を継続するという形態で東レの事業を支えていく。



フィルターリングは内壁に密着。送達・回収が容易。

製品名	抗血栓性フィルターデバイス		一般的名称	中心循環系塞栓除去用カテーテル	
クラス分類	クラスⅣ	許認可区分	製造販売承認	申請区分	改良医療機器
製造販売業者	東レ株式会社		製造業者	東レ株式会社	
販売業者	東レ株式会社		その他(部材供給)	部材メーカー12社	
上市計画	国内市場	2016年	海外市場(具体的に:	米国	2018年)
薬事申請時期	2015年	12月	2018年	12月	
上市時期	2017年	3月	2020年	3月	

(1) 本機器が対象とする医療現場の課題・ニーズ

(a) 臨床ニーズおよび市場

ステント拡張の際、狭窄部の病変組織や血栓が血管壁から剥がれて、微小片となって脳や抹消に飛散し梗塞を引き起こすとの報告がある。心臓血管周囲の手術においても血栓飛散による梗塞のリスクが危惧されていることから血栓捕捉デバイスのニーズが高い。頸動脈ステント術で海外企業の2製品が、冠動脈ステント術で国内企業の1製品が国内で承認されている。

日米欧の市場は頸動脈ステント留置術用途 100 億円、冠動脈ステント留置術用途 50 億円の計 150 億円。社会の高齢化に伴って心臓血管周囲の手術の患者数の伸びは堅調であり、従来の適用であった冠動脈手術以外に、末梢動脈（下肢動脈）拡張術、経カテーテル心臓弁置換術やステントグラフト留置術、更には不整脈治療のカテーテルアブレーションなどにも適用が拡大するものと推測され、欧米だけでなく新興国も含めて 100 億円程度の潜在市場が見込まれ、市場拡大が期待できる。

(b) 既存品の問題点

頸動脈で 11 製品（日本 2、米国 9）、冠動脈で 5 製品（日本 1、米国 4）が承認取得している。

既存品の問題点は、

① フィルター部の開口率が低く、血流量を十分に確保できない。血管壁との密着性が低く、血栓捕捉性に程度の差はあるが問題がある。

② フィルター自身が血栓を誘発して詰まるため 10 分程度しか安定使用できず、国内では認定医しか使用できない状況にある。近年、第 2 世代としてヘパリンコーティングしたデバイスが上市された。

③ フィルターを留置・回収する際にデリバリーシースや回収カテーテルを頻回に交換しなければならず、術者には煩わしい作業となり、且つ合併症の発生の原因になる。

④ 特に、血管が細く蛇行が著しい冠動脈では、血管蛇行に追従しにくくデリバリーに困難を来し、穿孔のリスクを負いながら手技が行われているのが現状である。また、経カテーテル心臓弁置換術やステントグラフト留置術用途では承認品は無い。

(2) 本機器の特徴・ポイント

(a) 既存品に対する優位性

本製品については、以下の①～④の特徴があることが示されており、従来品よりも優位である。

目開きが小さく開孔率が高い繊維メッシュフィルターを超弾性素材のフレームに取り付けることにより、血流を維持しながら確実に血栓を捕捉できる（模擬粒子捕捉率： $\geq 99\%$ ）。

② フィルター自身に抗血栓性を有する。

③ フィルターデバイス先端部をガイドワイヤー追従構造とすることにより、血管選択性と血管追従性に優れる。

④ コンパクトな折り畳みが可能となり、フィルターの搬送、展開・収納、回収・搬出に際し、従来品に附属されているような専用のデリバリーシースや回収カテーテルなどを使用しなくても操作が行える。尚、初回の上市には回収カテーテルが必要ないタイプを製品化し、続いてデリバリーシースと回収用カテーテルの両者が不要ない改良タイプを上市することを検討中である。

⑤ 他社品に比較し、搬送時の径が小さいので、狭窄部通過性能に優れる。

本事業で開発するデバイスに関連した特許出願 14 件（うち PCT 出願 5 件）を完了し、デバイス基本特許は 5 ヶ国で登録済みである。

(3) 本機器の中核となる中小企業のものづくり技術

中小企業の設計力・要素技術が大企業の最先端製品事業を支える新たな連携の形を実現する。

(a) PTMC 研究所

PTMC 研究所（資本金 300 万円、従業員数 4 名、イノウエバルーンカテーテル（世界 90 ヶ国以上で販売）のライセンス）がフィルターデバイス設計を担当し、部材メーカーの要素技術を育成・統合して臨床ニーズを具現化する。

(b) 部材メーカー

部材メーカー14社は、設計当初からPTMC研究所と東レに試作部材を提供し、部材仕様を確定する。製品が上市後には、このうち12社が部材を東レに供給し続けて日本発の医療機器ビジネスを支える。

(4) 現状ステータスと上市予定

最終仕様がほぼ決定した。2014年機構相談を実施する。既存品の改良医療機器のカテゴリーで承認取得を目指す。治験なしで承認取得できれば2016年に上市予定である。

1.3.2 事業化計画

事業管理機関： 東レ株式会社

事業実施機関： 国立大学法人京都大学医学研究科、有限会社PTMC研究所、東レ株式会社

問い合わせ先： 東レ株式会社 先端材料研究所 棚橋一裕 (TEL:077-533-8357 / E-mail:Kazuhiro_Tanahashi@nts.toray.co.jp)

【事業化計画の要旨】

製品名	抗血栓性フィルターデバイス		一般的名称	中心循環系血栓除去用カテーテル	
クラス分類	クラスIV	許認可区分	製造販売承認	申請区分	改良医療機器
製造販売業者	東レ株式会社		製造業者	東レ株式会社	
販売業者	東レ株式会社		その他(部材供給)	部材メーカー12社	
上市計画	国内市場 2016年			海外市場(具体的に： 米国 2018年)	
薬事申請時期	2015年12月			2018年12月	
上市時期	2017年3月			2020年3月	
想定売上	17億円/年	(上市後4年目)		35億円/年	(上市後3年目)
市場規模	35億円/年	(上市後4年目)		70億円/年	(上市後3年目)
想定シェア	50%	(上市後4年目)		50%	(上市後3年目)

(1) 事業化に向けた現状ステータス

デバイス開発については目標を達成。デバイスの最終仕様がほぼ決定し、動物実験による最終検証を進めている。東レ技術部署への移管を完了した後、2014年度からGLP試験などの非臨床試験を開始する。

(a) 薬事対応状況

(財)医療機器センターとの面談およびPMDAとの事前面談を終了した。既存品に対する改良機器の区分で治験を実施せずに申請することも視野に入れる。2014年2月に開発前相談を予定。治験なしで承認取得できれば、事業当初のスケジュールを1年前倒して上市することが可能となる。

(b) 知財確保状況

本事業で開発するデバイスに関連した特許出願14件(うちPCT出願5件)を完了し、デバイス基本特許は5ヶ国で登録済みである。今後の特許・意匠出願については、新興国も含めて対応する。

(c) その他(事業化体制等)の整備状況

東レの製品パイプラインとして準備を進めている。

(3) 市場性(想定購入顧客)の検討結果

(a) 国内市場・顧客

頸動脈ステント術11億円、冠動脈ステント26億円の計37億円。頸動脈分野は血管内を一時的に遮断して、より確実に血栓を捕捉する臨床ニーズが高く、そのニーズを満たすバルーンタイプの血栓捕捉デバイスがシェアを伸ばしているため、フィルタータイプの市場は拡大が期待できない。

このような市場動向を踏まえて、当初予定していた頸動脈ステント留置術への適用については、特に国内では市場規模の拡大が望めないこと、および薬事的にステントとセットにした製品開発が求められることから、当面の製品投入市場は冠動脈ステント術に焦点を当てることとした。冠動脈用途では国内唯一の既存品に対する改良医療機器として、まず国内承認取得を目指す戦略も視野に入れる。冠動脈用途で早期に臨床実

績を作り、他領域に適応拡大する。

(b) 海外市場・顧客

社会の高齢化に伴って心臓血管周囲の手術の患者数の伸びは堅調であり、従来の適用であった冠動脈手術以外に、心臓弁置換術やステントグラフト留置術、更には不整脈治療のカテーテルアブレーションなどにも適用が拡大するものと推測され、欧米だけでなく新興国も含めて大きな市場拡大が期待できる。現在、これらの手術を適応として承認されているデバイスは無く、手術に時間を要することから血流を遮断するバルーンタイプのデバイスも進出できていない。世界潜在市場は100億円と推定され、国内上市の後に参入を図る。

(3) 競合製品／競合企業とのベンチマーキング結果

(a) 競合製品／競合企業の動向

これまでに、頸動脈ステント留置用途では11製品（日本2、米国9）、冠動脈用途では5製品（日本1、米国4）が承認を取得している。第1世代の製品はメンブレンに複数の微細孔を開けただけのフィルターであり、血管壁との密着性が低く、ポアサイズが大きいため血栓捕捉性が低い。また、フィルターそのものが血栓を誘発して詰まるために安定して10分程度しか使用できず、国内では認定医しか使用できない状況である。ここ数年の間に第2世代のデバイスとしてヘパリンコーティングしたデバイスや、ファイバーメッシュタイプのフィルターデバイスが上市された。従来の製品はいずれも、フィルターを留置・回収する際に、デリバリーシースや回収カテーテルを頻回に交換しなければならず、カテーテル交換は術者にとって煩わしい作業となっている。また、特に細い血管の蛇行が著しい冠動脈用途においては、承認されている製品はあるものの、それらは血管蛇行に追従しにくくデリバリーに困難を来し、穿孔のリスクを負いながら手技が行われているのが現状である。また、経皮的人工弁置換術やステントグラフト留置術用途で承認を得ているデバイスは無い。

(b) 開発機器の競合とのベンチマーキング

本製品については、以下の①～④の特徴があることが示されており、従来品よりも優位である。①極小目開きの高開孔率繊維メッシュフィルターを超弾性素材のフレームに取り付けることにより、血流を維持しながら確実に血栓を捕捉できる（模擬粒子の捕捉率：本フィルター： $\geq 99\%$ 、他社フィルター： $< 90\%$ ）。②フィルター自身に抗血栓性を有する。③フィルターデバイス先端部をガイドワイヤー追従構造とすることにより、血管選択性と血管追従性に優れる。④コンパクトな折り畳みが可能となり、フィルターの搬送、展開・収納、回収・搬出に際し、従来品に附属されているような専用のデリバリーシースや回収カテーテルなどを使用しなくても操作が行える。レーザー照射でポアを開ける工程もなく付属品も少なく済み、量産時のコストも抑えられる。またフィルターメッシュ自体が柔軟であり、コンパクトに折り畳むことが可能であるため、細いカテーテルの中あるいは血管狭窄部を通過することができ、より低侵襲な治療に適している。ガイドワイヤーにフィルターを取り付けたタイプ以外に、ガイドワイヤーから切り離して血管に留置できるデタッチャブルタイプのデバイスも開発実績があり、末梢血管に適応拡大時にはデタッチャブルタイプの採用も検討する。

(4) 上市（投資回収）計画の検討結果

(a) 委託事業終了後の投資計画

① 東レ株式会社

本年度の検討を踏まえ、開発・治験・承認取得・製造・販売に関わる投資額を精査した。国内治験は実施せずに承認取得することも含めて、できる限り少ない投資で、かつ短時間で済ませる戦略を検討し、国内外治験・申請など薬事関連費用を抑えた。既に保有する製造ラインを活用できることから大型設備の投資は必要無い。薬事費用以外の投資額の大半は要員費用であるが、生産量・販売量が期待される製品であるため事業に大きく影響しないと推定される。

(b) 上市後のビジネスモデル（回収計画）

上市までの開発投資は上市後3年以内に投資回収し、7年後の営業利益として90億円強を見込んでいる。

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

2. 本編

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 ①冠動脈用途へのフィルターデバイス設計改良

冠動脈の模型を応用して、屈曲部を通過する性能、狭窄部を通過する性能、ステントを誘導・搬送する性能、フィルターの回収性能を比較検証した。また、成犬・ミニ豚の正常冠動脈に対しても同様に比較検証をしたが、いずれも既存品より勝るとも劣らなかった。

2.1.1.1 一体型及び一体型フィルターの開発

①開発の意義とその背景

従来のフィルターデバイス（他社製品）は以下の3者がセットで用いられる。フィルター本体①、それを目的場所まで運ぶ搬送用シース②、フィルターを回収するための回収用カテーテル③である。その使用方法について述べる。まず、フィルターを折り畳んで、搬送用シース先端部に収納し、目的場所まで搬送する。続いて、フィルターを残し、搬送用シースは体外に回収する。治療操作終了後は新たに回収用カテーテルを体外より挿入し、フィルターをその先端部に引き込んで、両者を体外に回収する。

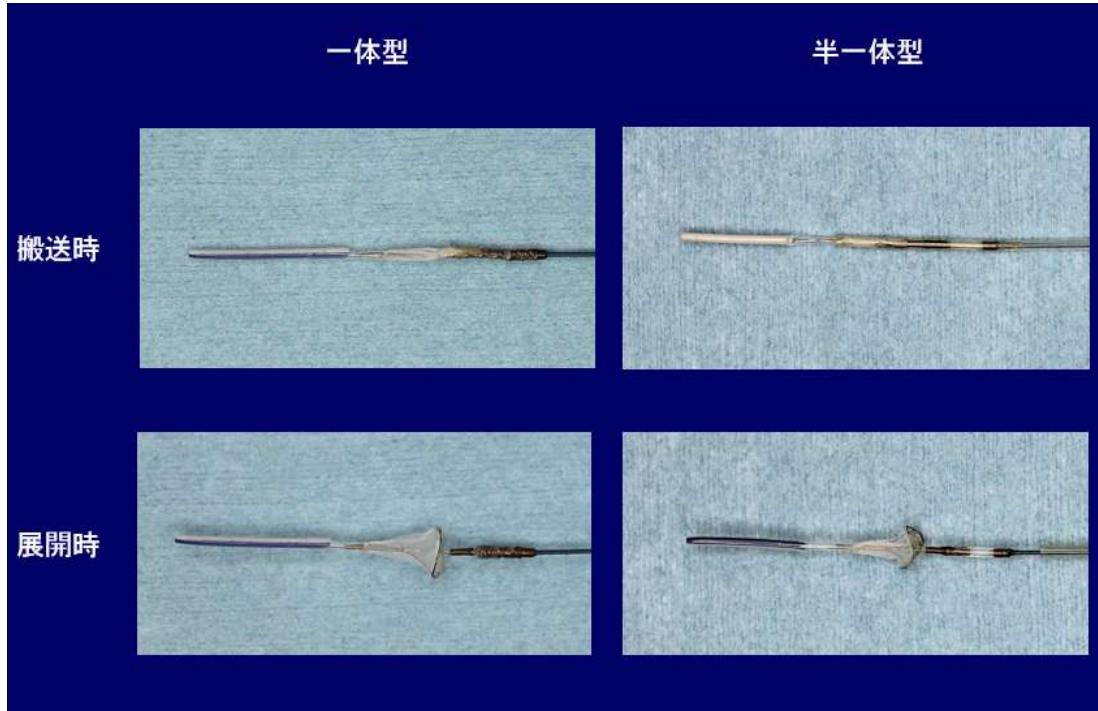
フィルターは治療操作を安全に行うための補助的手段である。従って、これ自体が3段階の複雑な操作を必要とするのは肝心の治療手段に集中力を損なう恐れが生じる。

一方、今回開発した一体型フィルターは（下図左段参照）搬送及び回収装置がフィルター自体に組み込まれている。従って、搬送用シースを体外へ引き抜く操作と回収用シースを新たに体外から挿入する操作が不必要となる。また、半一体型フィルター（下図右段参照）は回収装置がフィルター自体に組み込まれているが、搬送装置は組み込まれていない。従って、回収用カテーテルは必要としないが、搬送には別個搬送用シースを必要とする。

この一体型・半一体型フィルターデバイスフィルター部分とそれに繋がるシャフト部分で構成される。このシャフト部分は2重構造を持ち、内芯と外管で構成されている。この2者を手元操作で相対的にずらすことで、フィルターの開閉が可能となっている。また、このシャフト部分は通常の0.014インチのガイドワイヤーと同等の機能を有し、バルーンカテーテルやステントを搬送する。

以上新型フィルターの効果について述べたが、要はフィルターの操作が飛躍的に簡便となるために、繊細な操作が必要とされる冠動脈治療手技の安全性向上が期待できる。同時に今後より広い領域で汎用される可能性があり、それに伴い、塞栓症の発生が、減少し結果として、TAVI等の血管内治療や、外科手術の適応が拡大する可能性が期待される。

② 半一体型フィルター並びに一体型フィルターデバイス外観



2.1.1.2 ガイドチューブの開発

① 送達性向上の研究

目的：フィルターの送達性の向上を図ることで、より広い汎用を実現する

意義：屈曲など患者ごとに異なる様々な血管形態において、特に冠動脈ではフィルターを無理なく適切に目的部位まで送達できる性能が重要である。送達性の向上により、適応拡大だけでなく、フィルター操作の安全性向上が期待できる。

方法：新たに開発したガイドチューブと呼ばれる部材をフィルターの先端に取り付けた。これに改良一層の改良を加え、ガイドワイヤーとの摺動性を高め、送達性能向上を実現した。このガイドチューブは既製品の0.014 “ガイドワイヤーに沿ってフィルターを搬送出来るため、血管選択性に優れたガイドワイヤーの性能をそのまま活用することが出来る。

開発の現状：



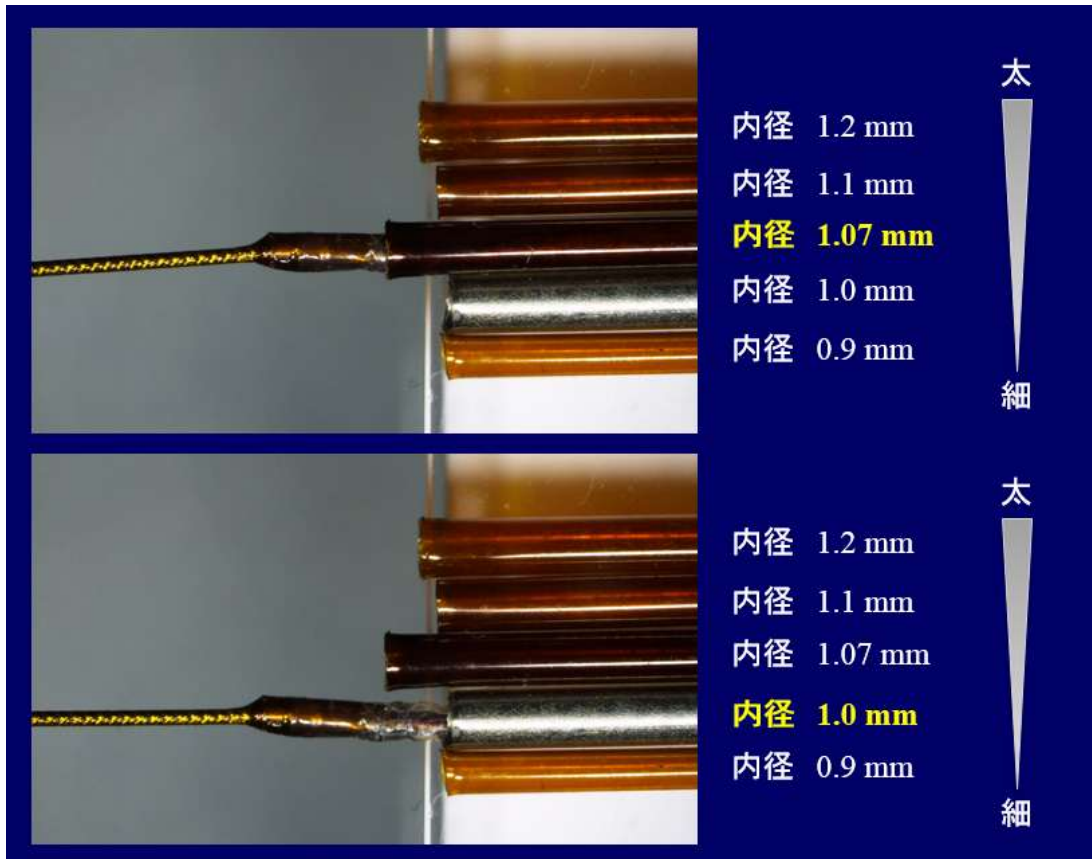
2.1.1.3 フィルターをシース内に収納し搬送する状態の外径を小さくする

目的：フィルタープロファイルの小径化することで、さらに適応拡大を求める。

意義：フィルタープロファイルの小径化することで、通過性や到達性が向上し、冠動脈病変での適応を拡大することができる。特に狭小な狭窄部を通過可能になり、その下流域の塞栓症を予防できる。また、煩雑な手技の必要が無い一体型・半一体型フィルターデバイスは、より繊細な手技技術を必要とする冠動脈治療で最も適したプロテクションデバイスと考える。

方法：内径 0.9~1.2mmのチューブを5種類用い、フィルターの通過性能を測定する。

開発の現状：外径で 1.0mm を達成。更なる細径化を目指す。



2.1.1.3 上記改良の機能検証

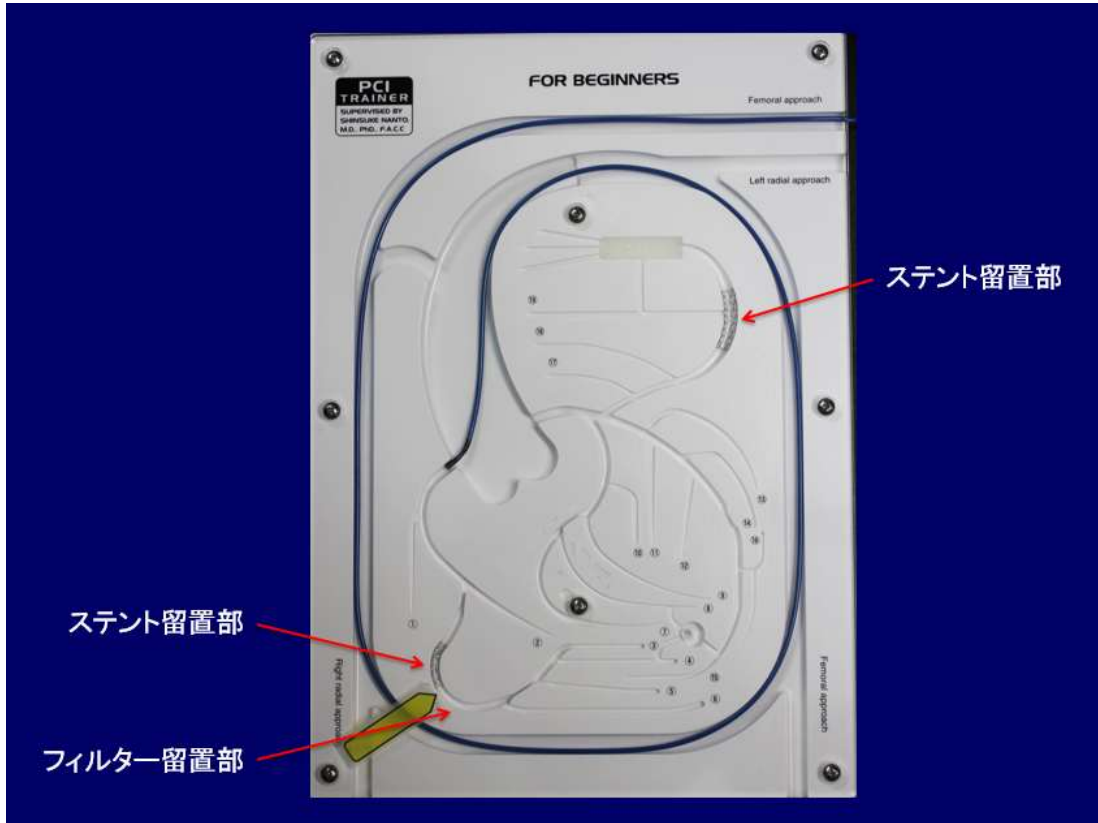
① In Vitro シミュレーション

人体の冠動脈模型（メディアルファ社製）を用いて、一体型並びに半一体型フィルターの搬送・留置・回収操作をシミュレーションする。

目的：フィルターの操作性、特に目的の分岐血管への送達性を検証する。

方法：冠動脈モデルにフィルターを挿入、ステント留置・バルーン拡張等の後のフィルター回収操作までの一連の手技を施行する。既存のフィルターを並行して使用し、操作性を比較検討する。

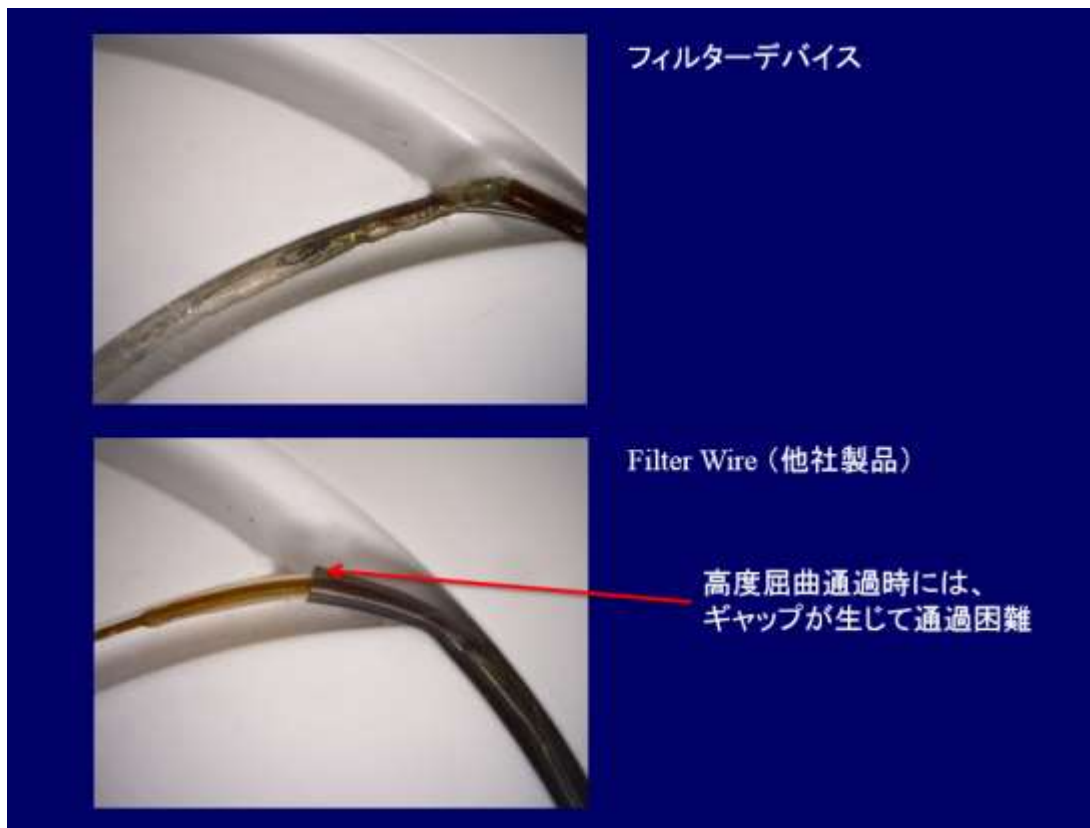
冠動脈模型外観



シミュレーション操作中



屈曲した冠動脈部分での比較検証



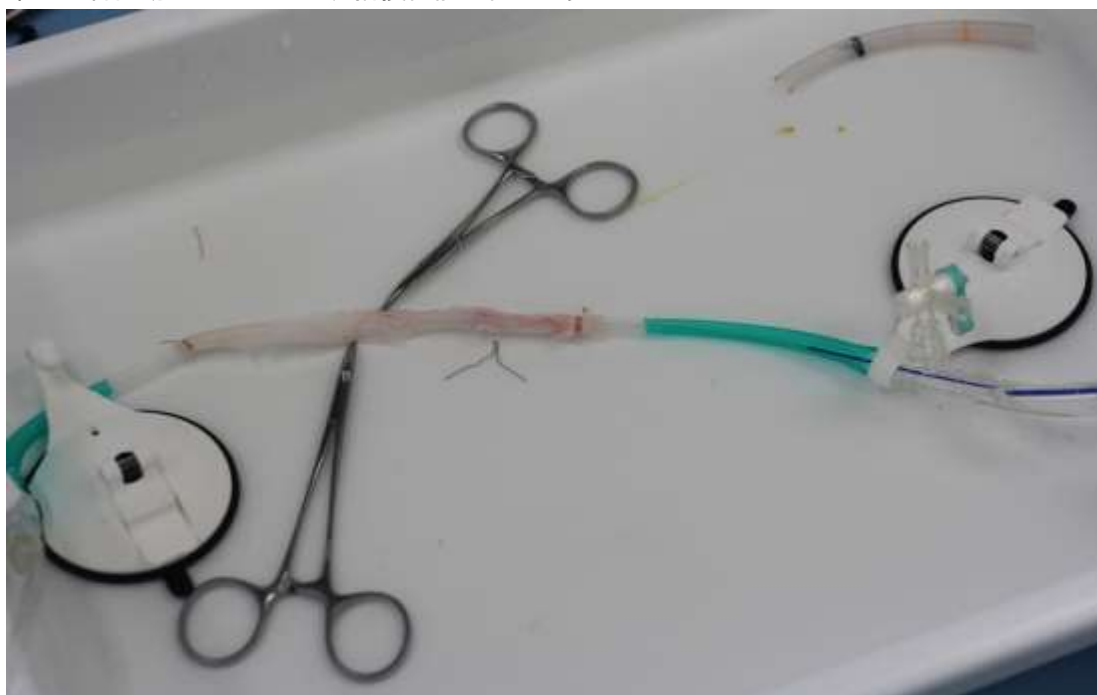
②動物実験

ブタの頸動脈を用いた、一体型並びに半一体型フィルターのシミュレーション。

目的：血管拍動下の状況に対するフィルターの捕獲性能を検証する。

方法：成人の冠動脈のサイズを模擬したブタの頸動脈にフィルターを挿入、ポンプでの拍動流状態で異物を遊走させ、その捕獲効果を検証する。

結果：血管拍動下においても、捕獲性能の低下は見られなかった



2.1.2 ②QMS 管理下の試作プロセス確立

抗血栓性処理プロセスに関して、スケールアップして製造する際の各プロセスの基本データはそろいつつあ

る。各プロセスにおいて採取データを基に中心条件を決定している。

フィルターの設計管理については東レの既存 QMS 体制の中に組み入れることで問題なく運用できることを確認した。

2.2 サブテーマ 2 : 薬事申請データの取得

2.2.1 ③試作品の有効性・安全性の検証

(1)抗血栓性及び操作性の評価

(a)実験目的

フィルターデバイスの抗血栓性能を *in vivo* にて確認するために、イヌ総頸動脈留置実験を実施した。実験は3段階で行い、第1段階では、術中に投与する抗凝固薬 (=ヘパリン) の効果を極力少なくし、フィルターに処理した抗血栓性材料の純粋な効果を確認するため、まずヘパリン非投与条件で、抗血栓性処理フィルターを、未処理フィルターと同じ個体に留置して開存時間を比較し効果を検証した。次に、第2段階では、ヒト臨床に近い条件で、抗血栓性処理品の開存時間の絶対値を知るため、ヘパリン投与条件で既承認品との比較を実施した。

(b)実験方法

i) 準備

動物に全身麻酔の前処置を行った。台上に側臥位に固定し、気道確保を行い、人工呼吸を実施し、維持麻酔は最小有効濃度で外科的麻酔状態を維持した。同時に心電図、酸素飽和度測定装置等を装着。異常な徴候が無く安全に麻酔導入されていることを確認後、下肢にシースを留置した。血管造影を行い、血管径を測定した。

ii) ヘパリン投与

ア. ヘパリン非投与条件では、実験開始～終了まで投与しなかった。

イ. ヘパリンを単回投与後、フィルターを留置した。定期的に ACT 測定を行い、下限値として設定した 250s を下回らないように適宜ヘパリンを追加投与した。

iii) フィルターの留置～回収

下肢に留置したシースより、フィルターを両側総頸動脈に向けて挿入し、直径が 3~5mm となる血管部位に留置した。エコー及び造影剤によりフィルターの留置を確認した。留置直後および定期的に造影を行い (可能な場合はエコーの使用)、フィルターを観察した。フィルターの留置前 (以下、PRE) とフィルター回収直後 (以下、POST) と、留置後に定期的に採血を行った。採血量は各 5mL 程度とする。フィルターの完全閉塞の定義として、造影上、フィルターより末梢の血流が完全に確認できなくなった時点とした。閉塞確認後、下肢に留置したシースよりフィルターを回収した。

(c)結果

術中に投与する抗凝固薬 (=ヘパリン) の効果を極力少なくし、フィルターに処理した抗血栓性材料の純粋な効果を確認するために実施した、ヘパリン非投与条件で、7匹中7匹全てにおいて平均2時間以上の開存した。次にヘパリン投与条件にてイヌ留置実験を実施した結果、既承認品と同等以上の開存時間の延長効果が見られた。本事業にて開発したフィルターデバイスはイヌ頸動脈留置において捜査上の問題はなかった。

各イヌにおいて定期的に採血を行い、実験施設にてリアルタイムで ACT 測定を実施した結果、ACT の数値範囲は測定した個体間では大きな差は見られなかった。

各イヌにおいて、ACT 測定時に得た血液を遠心分離して多血小板血漿 (以下、PRP) を得た。PRP を冷凍保管して東レ先端材料研究所に持ち帰り、後日、血中ヘパリン濃度を測定した。血中ヘパリン濃度の数値範囲は測定した個体間で大きな差は見られなかった。

2.2.2 ④臨床研究準備

年度当初は臨床研究実施の計画を立てていたが、冠動脈用途では既に既承認品があり、本事業の開発

品が既承認品の後発医療機器あるいは改良医療機器に相当する可能性があるため精査継続中である。
PMDA 相談を通して適切な薬事戦略を決定する。

3. 全体総括（委託事業の振り返り）

(1) 当初目標達成度に関する自己評価

(a) 当初目標（委託事業初年度開始時）

血管内治療には術後脳梗塞のリスクがある。周術期の血栓の飛散を防ぐ目的で血栓捕捉フィルターを留置するが、従来品は血栓捕捉性が十分でなく、それ自身が血栓形成を誘発するため、リスクを十分に低減できない。提案者がそれぞれ独自に開発した、優れた操作性・捕捉性を具えたフィルターと、革新的な抗血栓性表面改質技術とを融合し、従来比 10 倍以上の長時間手術にも耐え、脳梗塞発症を抑制する抗血栓性フィルターを開発する。

(b) 自己評価点

S：当初目標を大きく上回る成果を得た。

(c) 自己評価理由

薬事戦略を十分に検討したことにより上市が前倒しになり、投資削減できる見込みである。また、特許戦略を固めたことによって、上市後に他社に対する優位性を確保しての事業が実施可能である。

①薬事戦略

既存品に対する改良機器の申請区分で申請することも視野に入れて進めている。既存品との差分を非臨床試験にて検証可能と考えられるため、治験を実施せずに承認取得できる可能性もある。治験なしで承認取得できれば、上市スケジュールが大幅に前倒しされ、投資費用も削減できる。

②特許戦略

本事業で開発するデバイスに関連した特許出願 14 件（うち PCT 出願 5 件）を完了し、デバイス基本特許は 5 ヶ国で登録済みである。いずれの特許も他社牽制力が強い。今後も特許・意匠出願については、新興国も含めて補強出願する予定であり、さらなる特許網が強化される。これによって、上市後に他社に対する優位性を確保したまま事業が実施可能である。

(2) 当初計画からの変更（深堀）点とその理由

(a) 対象とする課題・ニーズ

①適応

ステント留置術をターゲットに検討を進めている

(b) 機器スペック・ビジネスモデル

変更なし

(c) 事業化体制

変更なし

(d) 事業化計画（開発・薬事・上市スケジュール）

先述の通り、既存品に対する改良機器の申請区分で申請し、既存品との差分を非臨床試験にて検証可能と考えられるため、治験を実施せずに承認取得できる可能性もある。治験なしで承認取得できれば、上市スケジュールが大幅に前倒しされ、投資費用も削減できる。

(3) 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応

(a) 薬事面

指摘事項	フィルター単独で申請する場合、同時に組み合わせて使用するステント（複数可）の特定が求
------	--

	められると思われることを念頭に置くこと。また、既存品の用途から拡大を検討する場合においては、拡大用途における臨床試験を求められることから、どのようなプロトコルでその臨床的有用性を示すことができるか想定して進めること。承認範囲は広がると、保険償還価格が下がる可能性があることから、どのような申請が良いか多角的に検討すること。
--	---

●単独で承認取得している既存品に対する改良機器として、差分のみを非臨床試験で検証して申請し、承認することも視野に入れて進めている。

●経皮的人工弁置換術（TAVR）やステントグラフト留置術への適応については、各デバイスメーカーとの共同臨床開発を実施する予定である。

(b) 技術・評価面

指摘事項	特になし。
------	-------

(c) 知財面

指摘事項	意匠も含め知的財産戦略をより堅牢なものとする。特許戦略は十分に検討されているが、模倣品対策が必要な海外市場への備えとして、意匠も含めて知財戦略をより強固なものにすること。
------	---

●まず基本特許のほかに周辺特許も含めて追加出願を実施中である。意匠については最終仕様が決定した後に出願する。

(d) 事業化面

指摘事項	特になし。
------	-------

(e) その他全般

指摘事項	特になし
------	------

(4) 委託事業を振り返って改善すべきであった点

(a) 事業体制

特になし

(b) 事業の進め方

特になし

(c) その他

特になし