

管理番号 25-072

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業  
「脳血管血栓除去マイクロステントシステム製造に向けた研究開発」

事業成果報告書（概要版）

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 株式会社World Medish



## 目次

1. 事業の概要 .....	4
1-1. 事業の背景・目的及び目標 .....	4
1-1-1 事業の背景と目的 .....	4
1-1-2 事業概要 .....	4
1-1-3 実施内容 .....	4
1-2. 事業実施体制 .....	6
1-3. 成果概要 .....	6
1-4. 当該事業の連絡窓口 .....	6
2. 本編 .....	7
2-1. ステントシステムの設計 .....	7
2-2. 微細加工技術を用いたステント設計・試作加工 .....	8
2-2-1 ステントの設計と解析 .....	8
2-2-2 ステント加工 .....	8
2-2-3 ステントの評価 .....	15
2-3. マイクロカテーテル開発 .....	16
2-4. ステントシステムの試作・評価 .....	17
2-4-1 ステントシステムの生物学的安全性評価 .....	17
2-4-2 人工血管モデルを用いた操作性評価 .....	17
2-4-3 動物実験 .....	17
3. 全体総括 .....	18
3-1. 委託事業の振り返り .....	18
3-2. 総括 .....	18

## 1. 事業の概要

### 1-1. 事業の背景・目的及び目標

#### 1-1-1 事業の背景と目的

脳卒中等の脳血管系疾患は、三大生活習慣病の一つであり、日本人の死因の3割を占める。特に脳卒中等の脳血管疾患については死亡率が非常に高く、また術後の予後の回復にも時間を要するため大変重篤な疾患として認識されている。脳血管疾患は大きく分けて脳梗塞、クモ膜下出血に分類される。この中で、脳梗塞は動脈硬化や血栓等による血管閉塞が原因であり、病変部位における血流阻害により頭蓋内循環に十分な血液が行き届かず発症する。

急性脳梗塞の治療では、血栓回収デバイスを用いて血管内の血栓除去を行う。これまで血栓吸引デバイスや機械的血行再建デバイスが開発されてきており、この内機械的血行再建デバイスにおける近年の主流はステント型血栓回収法の医療機器であるが、柔軟性に関する問題等が指摘されている。

これらの問題を克服するためには、以下の三つの課題を解決することが必要とされている。

- (ア) 血管追従性・・・既存のステントでは柔軟性に欠けるため、頭蓋内特有の屈曲血管に適応できず、血栓回収時にステントと血管壁の摩擦による無症候性の脳出血が報告されている。
- (イ) 曲げ柔軟性・・・ステントの曲げ剛性が高く、屈曲した血管構造の直線化を誘発するため、これによる血管壁の損傷や痙攣が発生する危険性がある。
- (ウ) 輸送性・・・従来使用されているステント型血栓回収法では、デリバリーカテーテルの外径が0.63mm程であり、血管径の細い頭蓋内の前方循環における血管領域にはステントの輸送が出来ない問題がある。

これらの課題を解決するため、血管追従性が高く、従来製品よりもさらに小径のカテーテルに実装可能なステント、それらを一体化したステントシステムを開発し、平成27年に治験を開始し、平成31年に上市を目指す。

#### 1-1-2 事業概要

平成25年度の開発目標として、脳血管血栓除去に適合した機能性を有するステントを開発、試作加工及び評価を実施し、また同時にこれに応じたカテーテル等ステント製品に関連する医療機器の製造開発も実施する。薬事に関しては、次年度以降の非臨床試験及び治験に向けた情報収集、臨床医との相談、PMDAとの相談を実施する。知財に関しては、先行技術調査や侵害調査、特許の出願を実施する。

#### 1-1-3 実施内容

##### ①ステントシステムの設計（株式会社 World Medish、川澄化学工業株式会社）

株式会社 World Medish がステントシステムの仕様の作成と知財戦略を実施し、株式会社 World Medish と川澄化学工業株式会社が薬事戦略を共同で進める。

##### ②微細加工技術を用いたステント設計・試作加工（株式会社 World Medish、高島産業株式会社）

株式会社 World Medish がステントの設計・解析を実施し、高島産業株式会社がステントの試作及び規格の評価検証を実施する。株式会社 World Medish と高島産業株式会社でステントの評価を実施。

##### ③マイクロカテーテル開発（株式会社 World Medish、金子コード株式会社）

金子コード株式会社がマイクロカテーテルの仕様作成と加工を実施する。株式会社 World Medish と金子コード株式会社でマイクロカテーテルの評価を実施。

##### ④ステントシステムの試作・評価（株式会社 World Medish、学校法人東海大学）

株式会社 World Medish 及び学校法人東海大学でステントシステムの機能性評価、人工血管モデルを用いた実験、動物実験を実施する。

H25-072

# 脳血管血栓除去マイクロステントシステム 製造に向けた研究開発

Class IV

(株)World Medish、高島産業(株)、金子コード(株)、東海大学医学部、川澄化学工業(株)

## 適応血管の制限と合併症

- 三大生活習慣病の1つである脳血管疾患のうち、急性期脳梗塞は死亡率が高く(脳血管疾患による死亡の60%以上を占める)、高確率で後遺症が残る
- 急性期脳梗塞の治療は、血流再開までの時間が生存率、術後の予後に大きく影響する
- 細い血管領域は治療できない
- 既存デバイスでは血管損傷等の様々な合併症を誘発する

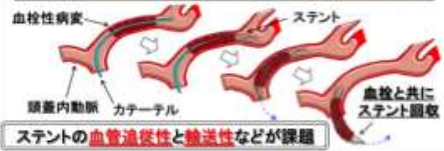
## 世界最小プロファイルのステント型血栓除去デバイス

- ステント型血栓除去デバイスを用いた、迅速な血流再開による、症状の回復と後遺症の軽減
- 細径化及び高柔軟性より、血管追従性と輸送性が高い
- 従来は治療困難であった細い血管領域の治療が可能に
- 血管損傷等、治療に伴う合併症の軽減

## 株式会社World Medish

米国での最先端血管内治療技術の臨床研究・開発・製造のノウハウを活かして、日本発の脳血管ステントの上市を目指す。ステントをはじめとする次世代低侵襲医療機器の研究開発、知財戦略及び薬事戦略の構築を実施。

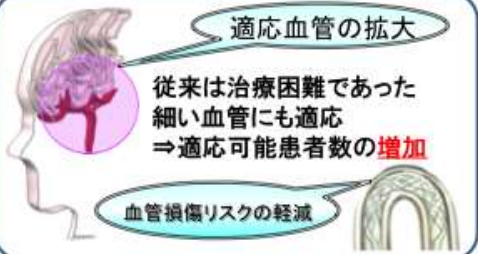
## ステント型血栓回収デバイスによる治療方法



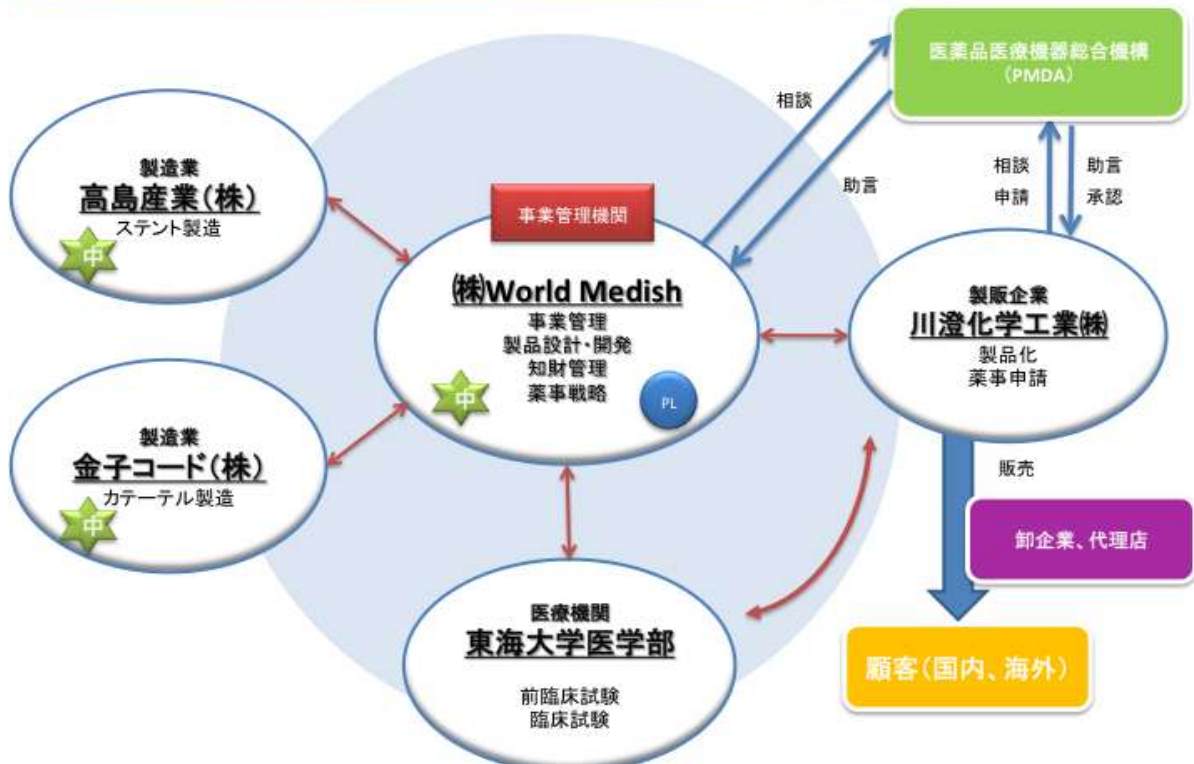
## 既存のデバイスの課題



## 適応血管の拡大

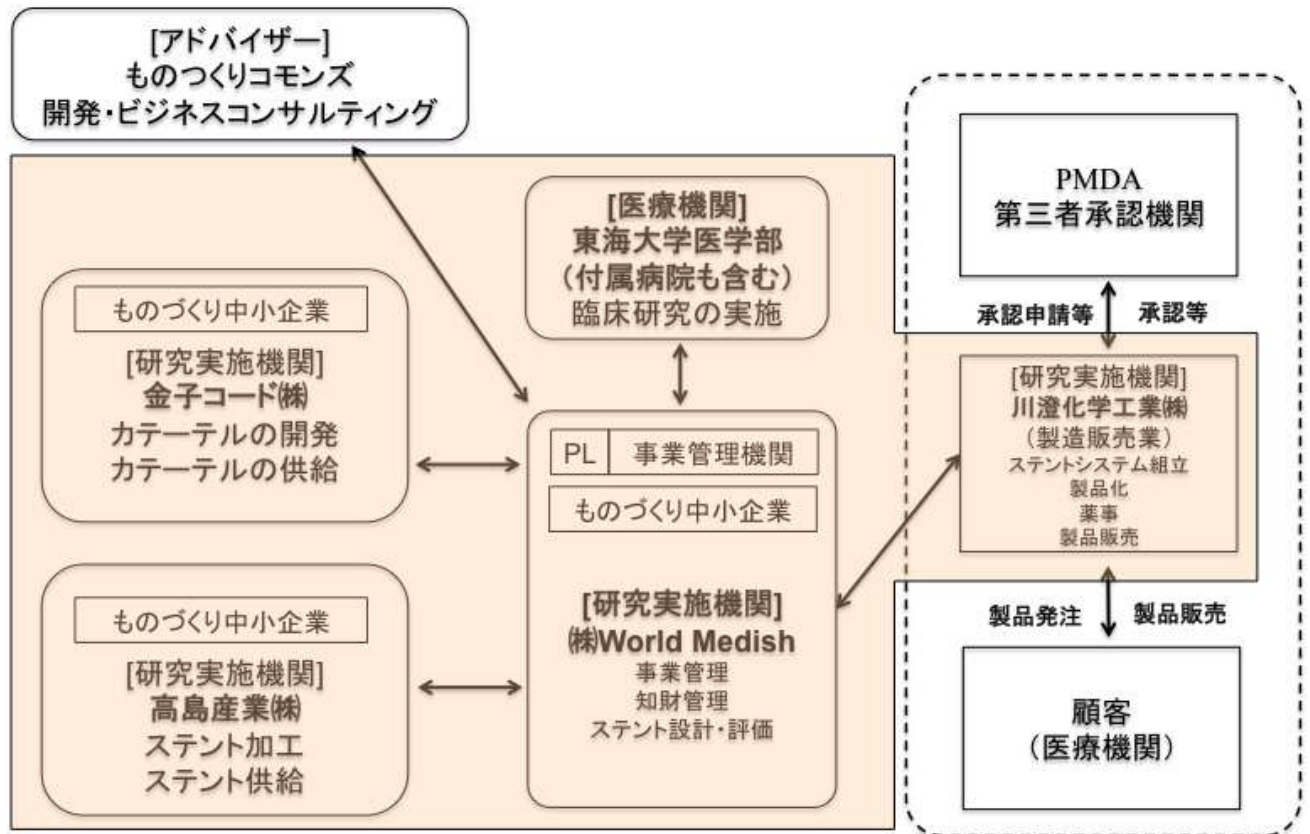


## コンソーシアム



## 1-2. 事業実施体制

事業実施体制図



## 1-3. 成果概要

### ①ステントシステムの設計

ステントシステム全体の設計を実施した。

薬事戦略に関しては PMDA と個別相談を実施し、非臨床試験、承認申請に向けたデータの確認、準備を行った。また知財に関しては国内及び海外出願を実施した。

### ②微細加工技術を用いたステント設計・試作加工

目標値を満たすステントの試作を実施した。

### ③マイクロカテーテル開発

目標値を満たすマイクロカテーテルの試作を実施した。

### ④ステントシステムの試作・評価

人工血管モデルを用いた実験及び動物実験により、ステントが血栓の回収性能を有することを確認した。

## 1-4. 当該事業の連絡窓口

株式会社 World Medish

代表取締役 正林 和也

電話：03-5148-3338

FAX：03-3544-5836

E-mail：info@worldmedish.co.jp

## 2. 本編

### 2-1. スtentシステムの設計

#### (1) 実施内容

本事業マイクロステント製造に向けてステントシステムの設計を行った。頭蓋内の血管組織は非常に柔らかく、また軟組織で周辺の脳組織と結合しているため、術中の血管損傷リスクは従来使用されている留置型ステントよりも慎重に考慮される必要がある。従って本事業ではこの課題を解決するために、下記のように柔軟なステントシステムを考案した。



製品名	LISA (Low-profile Intracranial Stents for Acute Stroke)		一般的名称	中心循環系塞栓除去カテーテル	
クラス分類	高度管理医療機器	許認可区分	承認申請	申請区分	新医療機器
製造販売業者	川澄化学工業株式会社		製造業者	高島産業株式会社	
販売業者	川澄化学工業株式会社		その他（部材供給）		

上市計画	国内市場			海外市場（具体的に：中国、米国、欧州）				
薬事申請時期	2014	年	10	月	2015	年	10	月
上市時期	2015	年	5	月	2016	年	5	月

## 微細加工技術を用いたステント設計・試作加工

### 2-1-1 ステントの設計と解析

#### (1) 実施内容

脳血管血栓回収治療に適合したステント設計を実施するため、有限要素解析による力学的特性評価を実施し、ステントの試作加工にむけた設計最適化を行った。これより細径化と柔軟性を兼ね備えた機能性を有するステント構造を開発した。

### 2-1-2 ステント加工

#### 2-2-2-1 レーザ加工

#### (1) 実施内容

脳血管血栓除去マイクロステントのレーザ加工技術の確立

#### (2) 目論見

本事業における脳血管マイクロステントの材料は Ni-Ti 製パイプであり、本材料を用いた際に予想される加工時の問題点や機能性について検証した。

#### (3) ステント加工

##### ①レーザ加工手順

ステントをレーザ加工する手順として以下のようになる。

1. ステントの展開図面を CAD で作成し 2DCAD ファイルとして保存する。
2. 1.で作成したステント展開図面を 3DCAM ソフトで読み込み円筒巻きつけ機能で円筒にする。
3. 3DCAM ソフトで工具経路や加工順、オフセット量などを設定 NC プログラムとして出力する。
4. レーザ NC 加工機に NC プログラムを読み込ませレーザ加工を行う (図 2-2)。

##### ②加工条件探索

ステントに限らずレーザ加工を行う上で重要になるのが加工条件である。条件の良し悪しによって、機能性のみならずレーザ加工後の表面処理やアセンブリにも影響を及ぼすため、加工の最適条件を探索する。最適な加工条件とはワークの焼けが少ないこと、ストラットが均一に切れていることが上げられる。

図 2-3 にレーザカット状態を示す。レーザカット状態の悪いステントは表面に焼けが発生しストラットの幅も不均一である。一方レーザカット状態が良好なステントは焼けの発生は無くストラットの幅も目標値の公差以内に収まった。



図 2-2. レーザ NC4 加工機の外観写真



図 2-3. 加工状態不良のステント(左)、加工状態良好のステント(右)



#### (4) 結論

マイクロステントのレーザ加工を行う上で重要な最適加工条件を出すことができ、精度よく公差内に収まった加工できたため、レーザ加工後の表面処理も良好である(表面処理に関しては後述)。

今後の課題としては複数加工時の歩留まり・安定加工にある。今後、量産化を行うにあたって、歩留まり・安定加工さらに生産性が重要な課題となる。

#### 2-2-2-2 ブラスト加工

##### (1) 実施内容

レーザカットによって発生したドロス等を除去できる最適な方法、条件の検討を行った。本検討によりステントが破断することなく、ステントの内側に発生したデブリを除去できた事を確認した。

##### (2) 目論見

本研究テーマで扱うステントは Ni-Ti 製のパイプ材をレーザカットすることによって作製されるが、レーザ加工では金属を溶かして加工する。今回の場合、材料のパイプ材表面にレーザを当てる際、アシストガスをレーザと同軸位置に吹きかけるが、そのときレーザによって溶けた表面の金属がアシストガスによってパイプの内径側に誘導される。パイプの内側には水が流されているため、多少は水の流れによってパイプの外へ排出されるが、そのままパイプの内側に溶けた金属が付着してしまう。これをドロスと呼ぶが、ドロスを取る方法として当初はブラスト加工を検討していた。

しかし、問題点として今回のステントは肉厚が大変薄く、かつストラット幅も非常に小さいため、ステント自体の耐久性が問題となっていた。また、ステントも細径であるためブラスト加工の場合、大量のメディアと呼ばれる研磨剤をエアによって噴出すると、ステントの内径が狭すぎてメディアがデブリに対して当たらないという問題が発生した。また、ステント自体がメディアの衝突による衝撃に耐え切れず、破断してしまうケースも見られた。

以上の理由からレーザカットによって発生したドロス除去方法として、ブラストは不適切であると判定し、負荷を与えずにステントの内側に発生したドロスを取る方法を検討した。これよりハンドリーマー或いは小径のドリルを人の手で回してデブリを除去する方法を選択した。

##### (3) デブリ除去

デブリ除去実施前と実施した結果を図2-4に示した。作業後にステントは破断することなく、デブリが除去された事を確認した。

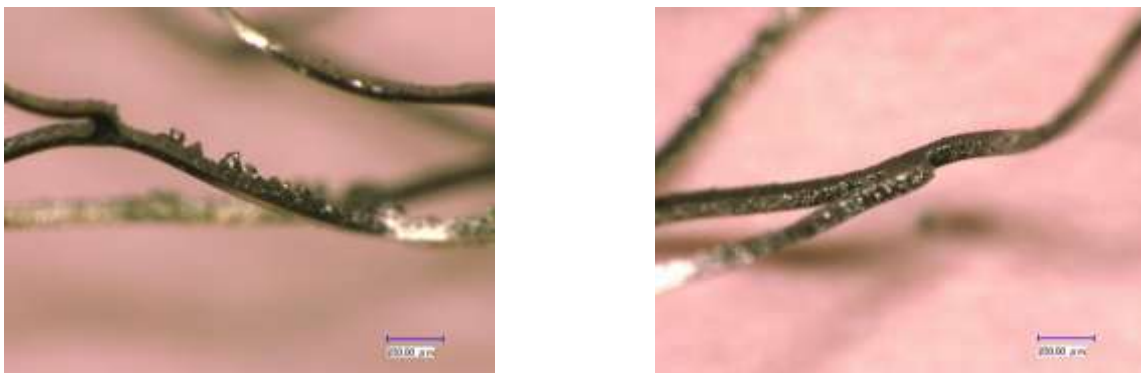


図2-4. デブリが付着した状態(左)とデブリ除去後のステント(右)

#### (4) 結論

上記のとおり、レーザカットされたステントの内側に発生したデブリについては、当初ブラストによる除去を検討していたが、ハンドリーマーやドリルといった工具による除去という手法に変更した。

この方法により、ステントが破断することなく、ステントの内側に発生したデブリが除去できたこと

を確認した。

### 2-2-2-3 形状記憶処理

#### (1) 実施内容

レーザカットされたステントを目的の大きさまで拡張する方法と、その状態を記憶させるため熱処理を行い、変形を加えても一定の温度環境下で記憶させた形状に回復する熱処理条件を検討・確立した。これよりレーザカットされたステントを熱処理によって拡張形状記憶できた事を確認した。また形状回復温度である Af 点も目標値に近い値が得られた。

#### (2) 目論見

本研究テーマで扱うステントは Ni-Ti 製であり、形状記憶合金である。形状記憶合金製のステントのメリットとして、一度目的の形状を記憶させれば、記憶された形状に対して収縮・拡張・湾曲といったような変形を加えても、一定の温度環境下に置くことで、記憶された形状に戻る挙動を示す。そのため、実際に医療現場においても細いカテーテル内にステントを収縮させた状態で挿入し、その後カテーテル内からステントを展開すると体温によってステントは収縮状態から目的形状へと回復する。

今年度の研究では、レーザカット後のステントにストレート形状のマンドレルをその内腔に挿入し、内径を広げることで形状記憶処理を実施した。

#### (3) ステント拡張

ステントを拡張するために、マンドレルを試作した。ステント拡張の作業内容としては、室温環境下でマンドレルとステントを手で持った状態で、マンドレルの軸方向に沿ってステントをゆっくり引き入れる形で作業を行った。図 2-5 にステント拡張作業状態を示す。上記方法でマンドレルをステントに装着し、拡張を行ったところ、ステントが破断することなく拡張することが出来た。

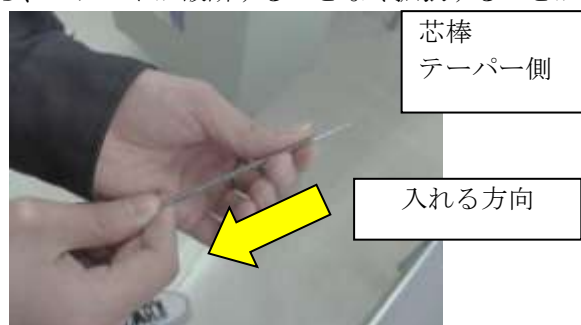


図 2-5. ステント拡張作業中の様子の写真

#### (4) 熱処理

前述の様に、レーザカットされたステントの拡張は成功したがマンドレルをステントに装着しただけでは、マンドレルを取り外すとステントは再び元の形状に戻ってしまう。マンドレルを装着した状態で熱処理をかけることでステントは拡張された形状を記憶し、マンドレルを取り外しても拡張された状態が維持される。

ステントが形状回復する変態温度は Af 点（オーステナイトフィニッシュ）という。熱処理を行った後、Af 点の温度を定量的に測定・解析するために、DSC 測定を行い、熱処理した試料の Af 点の測定を行った。その結果、目標値に近い Af 点であることがわかった。その後、実際にステントにマンドレルを装着し、前述の熱処理条件にて処理をかけたところ、問題なく形状記憶が出来た事を確認した。

#### (5) 結論

レーザカットされたステントをマンドレルによって拡張し、またそれを熱処理によって形状記憶できたことを確認した。形状回復の温度である Af 点も、目標値に近い温度が得られた。

次年度は、ステントの内径値の変更を予定しているため、新しい規格のマンドレルについても既に準備を進めている。

#### 2-2-2-4 電解研磨

##### (1) 実施内容

レーザカットされたステントの表面品質を向上させることが可能な電解研磨方法を検討した。化学研磨で酸化被膜を除去し、その後電解研磨によって良好な鏡面状態まで高めることが出来た。

##### (2) 目論見

レーザカットされたステントの表面状態はいわばパイプを引き抜いた状態と大きく変わらないため、表面状態が良いとはいえない。この状態のままステントを人体に入れた場合、血管などを傷つけるおそれがある。この様なリスクを防ぐためには、ステントの表面状態を鏡面状態にする必要がある。鏡面状態にすることでステントの表面が滑らかになり、ステントが人体の血管等に接触しても血管などを傷つける等のリスクを低減することが可能になる。

そのため、今回の研究では、ステントの表面状態が鏡面状態となるような電解研磨方法および条件の検討を行った。

##### (3) 前処理

電解研磨を行うステントは、形状記憶後の拡張されたステントを使用している。ステントを熱処理すると表面全体に焼け色（酸化被膜）がついてしまう。電解研磨においては、この酸化被膜が付いた状態だと通電に悪影響を及ぼす可能性があるため、電解研磨前に酸化被膜を除去する必要がある。

前処理として化学研磨を実施した。熱処理後のステントを化学研磨液内に浸漬、浸漬後は水で洗浄した。化学研磨前と化学研磨後の状態より、表面の焼け色が落ちた事を確認し、前処理工程を確立した。

##### (4) 電解研磨方法

電解研磨を行うためには、電解研磨液、通電用の電源、陰極および陽極が必要となる。実際の作業においては、陰極を電解研磨液中に浸漬させ、陽極とステントを電解研磨液中に浸漬させた。その後、通電し、洗浄、観察を行った。

通電初期に設定値どおりの電流値が流れたものの、その後急激に電流値が下がり、電解研磨を終了するまで一定の値のままとなった。この現象については、通電開始時に陽極およびステントの表面の金属がイオンとして液中に溶解し、陽極およびステントに対して粘液層の被膜が発生し、この粘液層の被膜の電気抵抗が非常に大きいため、電流値の低下として現れていると一般的に考えられており、粘液層の被膜が成長しきると電流が安定すると言われている。つまり、このような現象が起きているということは、電解研磨が正常に行われていると判断できる。だが、電解研磨後のステントの状態にバラつきが出ていた。陽極側のステントは、表面に光沢は出ているものの、ステントのストラット部がかなり細くなっているように見える。一方で陰極側について、陽極側同様表面に光沢は出ているものの、ストラット部に関しては陽極付の結果と比べて太く見える。これら両方の結果の寸法値をデジタルマイクロSCOPEにて測定したところ、陽極付のステントのストラット幅と陽極がなかった部分のストラット幅の差が、大きな値となった。このことから、通電を1箇所だけは無く、複数の場所に分けて変更する必要があることがわかった。そのため、電解研磨の1回の通電時間を短くして、電解研磨を行った。その実験結果を図2-6に示した。



図 2-6. 電解研磨後のステントストラットの画像

上記結果より研磨後のストラット幅の偏りはかなり低減され、条件変更する前の状態と比較したところ、図 2-6（左）と図 2-6（右）の測定値の差は小さくなった。表面状態も全体的に光沢が出ており、鏡面状態に近いと思われる状態であった。今回作製した電解研磨品のステントについては、レーザ顕微鏡にて表面粗さ測定を行い、鏡面状態として好ましい品質であった。

#### (5) 結論

上記のとおり、拡張されたステントの表面状態について、まず化学研磨で酸化被膜を除去し、その後電解研磨によって鏡面状態まで高めることができた。

### 2-2-2-5 ステントアセンブリ

造影用マーカーをステント端部に固定・装着する工程を検討しマーカーサイズ・形状・脱落しない固定方法を検討した。様々な接合技術を用いて組立試験を行い、接合技術の確立を目指し検討を行った。これよりマイクロステントシステムに要求される各部の接合部の仕様及び強度に関して、目標値を達成することが出来た。

#### A. 造影用マーカー装着

##### (1) 実施内容

造影用マーカーをステント端部に固定・装着する工程を検討しマーカーサイズ・形状・脱落しない固定方法を検討・確立する。

##### (2) 目論見

通常医療現場でカテーテル治療を行う場合、X線透視画像などを用いて脳血栓の位置とカテーテルの位置を視認し手技を行う必要がある。マイクロステントシステムにおいてはステントが非常に微細であるため、X線透視画像などで位置を視認することができない。そのためステントの先端にX線不透過素材で作成した造影用マーカーを装着する必要がある。さらにマイクロステントシステムにおいてはその微細さが大きな優位性を持つため、先端に装着する造影用マーカーも微細なものが求められる。

##### (3) 造影用マーカーの選択

造影用マーカーの形状は色々と考えられるが、本事業では、装着性、視認性が良く、血管壁との摩擦が小さくなる形状を選択した。

##### (4) 接合方法の検討

###### ①接合強度の検討

血管内治療においてマーカーの脱落は重大な事故を引き起こすため十分な接合強度が求められる。そこで、まずマーカーの接合にどのくらいの強度が求められるのかについて検討を行った。マーカーに掛かる負荷は母材の Ni-Ti 合金が引張を受ける際である。

###### ②接合方法の検討

ステントとマーカの接合方法について検討を実施した。

接合方法には多種多様な方法が考えられる。上記の検討を行った結果、その強度と利便性を考慮した接合を行った。また今回の検討では接合の強度を向上させるため、ステントのストラットに工夫を施した。

#### (5) 結果

##### ①外観

最大外径が目標値以下に収まっており、狙い通りの接合が出来たことを確認した。さらにステントのストラット部のスリット部にも十分に接着剤が浸透していることが確認できた。

②接合強度ステント～マーカ間に引張力を加え、接合強度を測定した結果、引張力を印加しても剥離などの異常は見られず、必要最低限の接合強度は確保されていることを確認した。

#### (6) 結論

ステントへマーカを一定の強度を持たせたまま装着することが出来た。次年度はさらなる品質改善及び部品コストの再考など、引き続き研究開発を進めていく予定である。

### B. ステントアセンブリ

#### (1) 実施内容

様々な接合技術を用いて組立試験を行い、様々な条件のもとで接合技術を確立する。

#### (2) 目論見

マイクロステントシステムは頭蓋内患部までステントを搬送させ脳血栓を補足、確実に回収することが要求される。

#### (3) 造影用マーカ

各部の接合性を考慮して、3種類の造影用マーカの試作を行った。

#### (4) 各部の接合検討

##### ①接合強度基準値の検討

JIS規格に記載されているマイクロカテーテルの破断強度を参考に目標値を設定し、前項と同様に機器の安全性を考慮して各接合部にどのくらいの強度が求められるのか検証した。

##### ②接合方法の検討

各部の接合方法について検討を行い、前項の内容を参考に選択した。ここで、上記の接着剤を使用した場合の接合強度を計算すると、接合に必要な強度上が確保できることが予測される。

#### (5) 結果

##### ①外観

3種類の造影陽マーカのいずれを用いて接合しても、最大径が目標値以下に収まっていることを確認した。

##### ②接合強度測定

各接合部に引張力を加え接合強度を測定した結果、引張力、捻じりを印加しても、剥離などの挙動は見られないことを確認した。いずれの造影用マーカの接合強度に有意差は見られず、どのパターンを使用しても機能性には特に影響しないことが分かった。

#### (6) 結論

マイクロステントシステムに要求される各部の接合に関して、本目論見で設定した基準値を達成

することが出来た。

### 2-1-3 ステントの評価

#### (1) 実施内容

ステント及びステントシステムに関して半径方向剛性や曲げ剛性の測定評価、屈曲したカテーテル内での耐久性に関して評価実験を行い、本事業開発のステントが目標値を満たす特性を有することを確認できた。またステントの操作性に関しても図の様に展開及び回収が可能なステントを作製することが出来た。

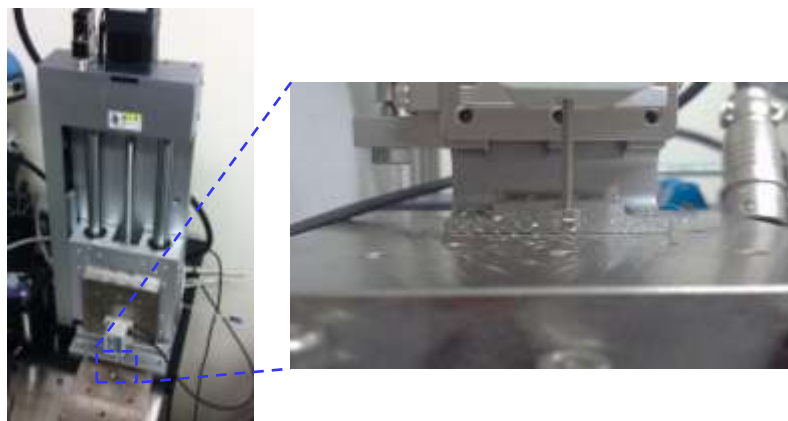


図2-7. ステントの半径方向剛性測定器（左）と測定中の様子を表した図（右）。



図2-8. ステントの曲げ剛性測定の様子（左）ステントをマイクロシースに実装した状態で屈曲させた場合の様子を表した画像（右）。

## 2-2. マイクロカテーテル開発

### (1) 目的

マイクロカテーテルは、ステントの実装や輸送を担う細径のプラスチック製チューブ状部品とこれにステントを挿入する際に必要なハブと呼ばれるプラスチック製の金型部品とから構成される。細径のプラスチック製チューブの部品については内部に編込みの金属が埋め込まれており、これは極細の編組線が編込まれることで成形されるものである。

「脳血管血栓除去に適合した機能性を有するステント」に合わせた仕様で、マイクロカテーテルを作製する。

### (2) 実施内容

「脳血管血栓除去に適合した機能性を有するステント」に応じたカテーテルを製造することが目的であり、独自仕様の設計、作製を行った。[図 2-9]



図 2-9 作製したマイクロカテーテル

作製したカテーテルについて、仕様に適合しているかの評価を行った。各項目を測定し、規格を達成していることを確認した。本試作において仕様に適合した結果が得られた。



## 2-3. ステントシステムの試作・評価

### 2-3-1 ステントシステムの生物学的安全性評価

生物学的安全性評価を行った結果、全ての試験において異常は認められなかった。

### 2-3-2 人工血管モデルを用いた操作性評価

ステントの実用性評価のため、人工血管モデルと動物実験モデルを用いて操作性や血栓捕捉性などを評価した。これよりステントの輸送性や展開が血管モデル内でもスムーズに行えることが確認できた。展開後のステント形状についても良好な密着性や追従性が得られた。

ステントを展開した際もどのカテーテルで操作を実施した場合にも大きな血管変形や座屈は見当たらず、またステントの輸送性（押しやすさ）は好評であり、これら人工血管モデルでの結果からは実用性においても細径且つ柔軟な性質が発揮出来ているように感じた。



図 2-10. 脳血管実形状モデル内でマイクロカテーテルによるステント輸送を実施した際の様子  
(左) 屈曲した血管モデル内に留置されたステント (右)

### 2-3-3 動物実験

#### (1) 実施内容

動物実験により本事業開発の操作性、機能性等について実験を実施した。これよりを下図の様に実施した全ての血管で血栓を回収することが出来た。また回収後の血管造影では目的血管で血流の再開が確認された。

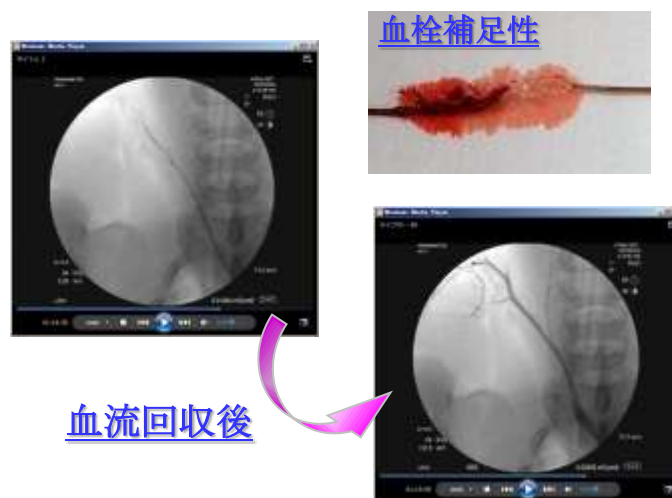


図 2-11. 動物実験で得られた血栓塞栓症モデル (左上) と血栓回収後のステントの画像 (右上) と血管造影図 (右下)。

### 3. 全体総括

#### 3-1. 委託事業の振り返り

平成 25 年度の事業期間内において、目標値を満たすステントの試作、人工血管モデルを用いた擬似血栓の回収、ブタ血栓モデルを用いた複数回の動物実験において血栓の回収に成功した。当初、今年度中に動物実験トライアルを実施するところまで到達できれば、血栓の回収可能性に関しては、次年度以降に実現できれば良いと考えていた。しかし、今年度中に成功できたことで、上記の評価を下した。これより、3月までには製品仕様を決定できる見込みが立ったため、次年度には、評価試験も実施していく予定である。

##### ①ステント試作

本事業実施計画書に記載した目標値を満たすステントの試作に成功した。この目標値は、本事業開発ステントの機能を実現する上で必要な最低限の要件であったが、無事に達成した。また、規格のみならず、実際に人工血管モデルや動物実験に使用可能なステントの試作ができた。実際の開発の現場では、マイクロカテーテル内に入ったステントを押せない、マイクロカテーテルからステントが出てこない等、規格を満たしていても、実用性がないステントを試作できないことも頻発する。そのような中で、今回のように実用性のあるステントの試作を今年度中に成功させたのは大きな成果であったといえる。

##### ②動物実験

論文や実際に血栓作成を行った経験のある医師の意見を基に、ブタ血栓モデルを用いた動物実験を行った。これは、ブタの血液を用いた血栓の作成とその血栓をブタの血管に塞栓させ、実際にステントで血栓の回収を行ったものである。本動物実験を行い、血栓を回収することに成功した。この結果は非常に大きな成果であり、継続審査等、各所で動物実験での血栓回収性の検証を指摘されており、血栓回収可能であることを証明したといえる。

#### 3-2. 総括

平成 25 年度は、目標値を設定し、それを満たすステントシステムの試作加工とそれらの評価、薬事戦略、知財戦略を実施した。

ステントに関しては、事業開始時に設定した目標値を満たすステントの試作開発に成功した。このステントを用いて、人工血管モデルを用いた実験、動物実験を実施し、本ステントが血栓回収能を有することを確認した。

薬事戦略に関しては、既存製品の試験項目に関して調査を実施し、さらに PMDA との相談も行った。

知財戦略に関しては、先行技術調査及び侵害調査を実施し、今年度中に国内及び海外出願を実施した