

平成 2 7 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

生体吸収性ステント
審査WG 報告書

平成 2 8 年 3 月

審査WG 座長 中村 正人
東邦大学医療センター 大橋病院
内科学講座 循環器内科

目次

I	委員構成.....	1
II	議事概要.....	3
III	評価指標（案）	7
IV	委員報告	
IV-1	薬剤溶出性ステントとの比較から考えられる生体吸収性ステント評価の問題点（中村座長）	15
IV-2	材料（ポリマー）（山岡委員）	25
IV-3	生体吸収性金属材料の現状と課題（山本委員）	33
IV-4	生体吸収性ステントの In vitro 評価（岩崎委員）	41
IV-5	In vivo 評価について（中澤委員）	51
IV-6	イメージングによる評価（新家委員）	61
IV-7	臨床的観点から考えられる構造的課題点（挽地委員）	69
IV-8	Biodegradable Vascular Scaffolding (BVS) Clinical Trials （宮内委員）	73
V	資料	
V-1	生体吸収性材料関連規格リスト	83
V-2	厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0904001 号 「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」	87

I 委員構成

委員（○：座長）

岩崎 清隆	早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授
新家 俊郎	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 准教授
中澤 学	東海大学医学部 内科学系 循環器内科学 講師
○ 中村 正人	東邦大学医療センター 大橋病院 内科学講座 循環器内科 教授
挽地 裕	佐賀大学医学部 循環器内科 准教授
宮内 克己	順天堂大学医学部大学院医学研究科 循環器内科学講座 前任准教授
山岡 哲二	国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 部長
山本 玲子	物質・材料研究機構 MANA-ナノライフ分野 生体機能材料ユニット バイオメタルグループ グループリーダー

厚生労働省

磯部 総一郎	大臣官房 参事官（医療機器・再生医療等製品担当）
近藤 英幸	医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 医療機器規制国際調整官
小西 明英	医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 先進医療機器審査調整官
富士原 海太	医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 係員

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

石井 健介	医療機器審査第三部 部長
方 眞美	医療機器審査第三部 スペシャリスト
白土 治己	医療機器審査第三部 審査役
相澤 浩一	医療機器審査第二部 審査役代理
福田 英克	医療機器審査第三部 主任専門員
大内 貴司	医療機器審査第三部 審査専門員
白井 裕子	医療機器審査第三部 審査専門員
橋本 裕介	医療機器審査第三部 審査専門員
高橋 彩来	医療機器審査第三部 審査専門員
宮崎 生子	規格基準部 部長
松岡 厚子	規格基準部 医療機器基準課 テクニカルエキスパート

事務局

新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部長
宮島 敦子	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
迫田 秀行	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官

Ⅱ 議事概要

平成27年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
生体吸収性ステント審査ワーキンググループ 第1回会議 議事概要

開催日時：平成27年10月19日（月）15：30－17：30

開催場所：TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム4F

（東京都港区高輪3-26-33 京急第10ビル）

出席者（敬称略）

委員：岩崎清隆（早稲田大学）、中澤学（東海大学）、中村正人（東邦大学）
挽地裕（佐賀大学）、山岡哲二（国立循環器病研究センター研究所）
山本玲子（物質・材料研究機構）

欠席委員：新家俊郎（神戸大学）、宮内克己（順天堂大学）

オブザーバ：なし

厚生労働省：小西明英、間々田圭祐（医療機器・再生医療等製品担当参事官室）

PMDA：相澤浩一（医療機器審査第二部）
方真美、大内貴司、福田英克、高橋彩来（医療機器審査第三部）
松岡厚子（規格基準部）

事務局：新見伸吾、宮島敦子、迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所）

配布資料

資料1 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業について

資料2 委員名簿

資料3 本年度のWGの方針について（案）

資料4 厚生労働省 平成15年9月4日付通知「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」

資料5 評価指標案たたき台

概要

事務局による第1回審査WG開催の挨拶に引き続き、厚生労働省挨拶、座長挨拶があった。続いて事務局より、配布資料の確認、名簿の確認等があった。

資料3に基づき、本年度の方針について検討を行った。評価指標案の作成は、資料4の冠動脈ステントに関する通知をベースに検討を行うが、通知の発出時期が古いため、柔軟に対応することになった。報告書の分担は、資料3の案の通りとすることになった。

資料5に基づき、評価指標案の各項目について検討を行った。主な検討内容は以下の通り。

- ・血管以外にもステントがあること、また、スキャフォールドという呼び方が広まっていることから、タイトルは「生体吸収性血管ステント（スキャフォールド）の評価指標（案）」とする。
- ・生体吸収性金属材料の溶出試験や分解試験で使用する溶液として、生理食塩水等一般的な溶液

を使用すると、分解や溶出が早く進みすぎるため、推奨条件として 5%CO₂ 下細胞培養液等による方法を具体的に記載する。

- ・最大拡張を拡張圧ではなく、拡張径で規定して評価する必要がある。
- ・不均等拡張や側枝の拡張について評価することを推奨項目として記載する。
- ・生体吸収性ステントどうし及び生体吸収性ステントと金属ステント（DES、BMS 等）とのオーバーラップについて評価することを推奨項目として記載する。特に、金属系生体吸収性ステントと金属ステントをオーバーラップさせると、分解が加速されるため、その評価は必須とする。
- ・In vitro における分解特性評価の試験環境について、応力負荷を加えることや、流れを加えることを推奨項目として記載する。加速試験は、応力負荷の加速と分解の加速を一致させることが不可能であるため基本的には認めないが、妥当性が示されれば可能という一文を入れる。
- ・分解特性の評価期間は、少なくとも製品の一体性が維持される期間とする。
- ・分解特性の評価項目は、少なくとも、重量、機械特性（ラジアルフォース）、分子量（ポリマーのみ）とする。
- ・分解機構や分解生成物の安全性評価、安定性の評価に関しては、生体吸収性縫合糸に関する文書も参考にする。
- ・動物試験の観察期間は、吸収過程が終了するまでとすることが望ましい。
- ・動物試験後、病理切片を作製する際は、試料が縮んでしまうことがあるため、注意事項として記載する。
- ・動物試験においてオーバーラップについて評価することを推奨項目として記載する。
- ・ステントの耐久性評価の期間は、構造一体性の維持が必要と考えられる期間とする。
- ・耐久性評価で、加速試験は原則として不可とする。
- ・耐久性評価では、脈動に加え、適用部位に応じて曲げやねじりなどを加えることを、推奨項目として記載する。
- ・臨床試験では、設置位置の確認を全例で行うことを推奨項目として記載する。
- ・臨床試験は、ランダム化比較試験（RCT）で行うこととする。
- ・病理切片作成時に、ステントの分解が進行する可能性があるため、注意事項として記載する。
- ・末梢動脈用ステントの場合は、血液造影の他、超音波検査、足関節上腕血圧比（ABI）、CT 等から適切な方法を選択し、評価を行うこととする。

次回会議は 12 月 14 日（月）に開催することを確認した。開催時間は、仮に 16 時 30 分から 18 時 30 分とし、調整の上、後日決定することとし、会議を終了した。

平成27年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
生体吸収性ステント審査ワーキンググループ 第2回会議 議事概要

開催日時：平成27年12月14日（月）16：30－18：30

開催場所：TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム4F

（東京都港区高輪3-26-33 京急第10ビル）

出席者（敬称略）

委員：岩崎清隆（早稲田大学）、新家俊郎（神戸大学）、中澤学（東海大学）、
中村正人（東邦大学）、挽地裕（佐賀大学）、宮内克己（順天堂大学）、
山岡哲二（国立循環器病研究センター研究所）、山本玲子（物質・材料研究機構）

オブザーバ：なし

厚生労働省：なし

PMDA：方眞美、白土治己、福田英克、大内貴司、白井裕子、橋本祐介
（医療機器審査第三部）、松岡厚子（規格基準部）

事務局：新見伸吾、宮島敦子、迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所）

配布資料

資料1 第1回会議議事概要（案）

資料2 Karanasos et al. Angiographic and Optical Coherence Tomography Insights Into Bioresorbable Scaffold Thrombosis. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002369.

資料3 Kraak et al. Coronary Artery Vessel Healing Pattern, Short and Long Term, After Implantation of the Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002551.

資料4 Räber et al. Very Late Scaffold Thrombosis. Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. J Am Coll Cardiol 2015;66:1901-14

資料5 評価指標（案）

資料6 報告書目次（案）

追加資料1 評価指標（案）山本委員コメント

概要

事務局による第2回審査WG開催の挨拶に引き続き、配布資料の確認を行った。

資料1に基づき、第1回会議議事概要の確認を行った。特にコメントはなく、確定した。

生体吸収性血管ステントの現状について、中村座長より資料2-4に基づき報告があった。資料2では、超遅発性ステント血栓症（VLST）の原因として、圧着不良や、ステント破損による血流の悪化、抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）の中止が疑われることが報告されている。資料3では、臨床における炎症反応が、動物試験よりも長期間継続していることが報告されている。資料4では、VLSTのメカニズムとして、圧着不良や破損による血流阻害や、強い炎症反応による

再狭窄が考えられると報告されている。

続いて、資料5に基づき、評価指標（案）の討議を行った。主な検討内容は以下の通り。

3 項「本評価指標の位置づけ」について

- ・平成 15 年の通知との関連性に関する文言について、「関連ガイドライン等を参考に」すべきとの文言があるため、削除しても問題はないが、通知との関連性が明確でなく、使用者にとってわかりにくいという意見があった。事務局において善後策を検討する。

4 項「評価に当たって留意すべき事項」について

- ・必須項目と推奨項目を識別する記載方法について検討した。評価指標自体が拘束力を持つものではないことから、多少強い表現でも良いのではないかとの意見があった。
- ・原材料の記載について、製品が小さく、製品を用いた分析は困難と考えられるため、原材料による分析でもよいことにする。評価項目としては、組成、不純物の限度等を含める。
- ・ステントの評価を行う際の吸水条件について、平衡膨潤に達する必要があるため、「十分に吸水させた条件下で」とする。
- ・耐食性試験は、金属の基本的な試験であるため、原材料の評価項目として記載する。
- ・溶出物の評価について、試験条件が情報提供であることが明確になるように修正する。
- ・「過拡張による破損」について、コーティング層の亀裂は容認されるため、「過拡張による破断及び骨格の亀裂」と修正する。
- ・分解特性試験の環境について、より重要と思われる項目から記載するよう修正する。
- ・分解特性試験における応力や溶液の流れの再現は必要性が高いと考えられるため、「望ましい」とする。
- ・新規原材料を含む場合は、ADME に関する評価を必要とする。ADME に関する評価は、*in vitro* において評価を行い、*in vitro* では評価が不十分な場合は *in vivo* で評価することとする。従って、*in vitro* 評価の項に分解生成物等の評価を行うよう記載する。
- ・安定性に関する資料については、平成 15 年の通知と同じ文言で記載する。
- ・生物学的安全性の項に、情報提供として、生体吸収性材料特有の留意事項があることを記載する。また、ADME について、ここにも記載する。
- ・冠動脈ステントの場合は、脈動に加え屈曲負荷を加えることが望ましい。末梢動脈ステントの場合は、適応部位に応じたねじり負荷や伸縮負荷を加えた評価が必須である。
- ・臨床上のメリットは、治験の観察期間内では評価が困難であると思われるため、記載しない。
- ・臨床試験の観察期間については、具体的に記載することは困難であるため、「適切に設定すること」とのみ記載する。
- ・遠隔期の評価について、PMDA で案文を作成する。
- ・リスクがより高い症例への適用拡大について、PMDA で案文を作成する。

資料6に基づき、報告書の構成について確認した。評価指標案について、残された討議はメールで行い、第3回会議は開催しないこととした。報告書原稿の提出締切を2月15日とし、会議を終了した。

Ⅲ 評価指標（案）

生体吸収性血管ステント（スキャフォールド）に関する評価指標（案）

1. はじめに

薬剤溶出性ステント（Drug eluting stent、DES）の登場によって、再狭窄のリスクが著しく低減し冠動脈インターベンション（Percutaneous coronary intervention、PCI）の世界は大きく変化した。この DES は血管を内側から保持する役割のステント、局所に薬剤をデリバリーする役割のポリマー、そして内膜増殖をコントロールする薬剤の三者で構成されている。しかし、このポリマーが炎症を惹起することが報告され、薬剤をデリバリーする役割を終えたのちには吸収され消失するポリマーが望ましいのではないかと考えられるようになり、DES は永続的なポリマーから生体吸収性ポリマーへと進化を遂げてきている。この考え方をさらに発展させると、血管を内側から保持するといったステント本来の役割も永久的に必要なわけではなく、当初の役割を終えたのちにはすべて消退するのが理想的ではないかといった考えに至る。このコンセプトを具現化したのが生体吸収性ステント（スキャフォールド）である。異物が残らないこと、血管反応性を保持することなどから長期的なイベントを回避する可能性を有し、理論的には多くのメリットを挙げることができる。このため、この将来性を有する医療機器の臨床応用には高いニーズがあり、多くの研究開発が進められている。このような医療機器により高い有効性が得られれば、患者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。一方、吸収される過程で従来のステントとは異なった事象が生じることも懸念され、従来のステントとは異なった審査が必要とされるであろう。このため、本邦における生体吸収性ステントの有効性、安全性評価に際して留意すべき事項を定めた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、冠動脈ならびに末梢動脈に対する血行再建治療のために使用する血管ステントのうち、構造物が完全に吸収され、消退するステント（スキャフォールド）を対象とする。従って、生体吸収性ポリマーをコーティングした DES は、金属製の骨格が残るため、本評価指標の対象としない。なお、薬剤を含む製品も本評価指標の対象とするが、薬剤部分の評価は本評価指標の対象としない。開発する医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい生体吸収性血管ステントを対象とするものであること

を勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる、製品の評価において着目すべき点（評価項目）について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

本評価指標が対象とする生体吸収性血管ステントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドライン等を参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に当たって留意すべき事項

原則として、滅菌済み最終製品で試験を行うこと。

原則として、ステントをデリバリーシステムにマウントした状態若しくはデリバリーシステムにて拡張されたステントに対して試験を行うこと。

（1）物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

1）原材料について

原材料の組成、性状に関し、以下の項目について明らかにすること。

- ① ポリマー系生体吸収性材料においては、組成、分子量及び分子量分布、残存触媒等の不純物の限度等
- ② 金属系生体吸収性材料においては、組成、不純物の限度、耐食性等

2）ステント自体について

- ① 溶出物について、材料の特性に応じた方法で評価すること。例えば、金属系生体吸収性材料では、生理食塩水等を使用すると pH が生理的範囲を超えて上昇し、生体内環境とは異なる分解挙動を示すため、JIS T 0304 記載方法のうち、5% CO₂ 下細胞培養液による試験を実施することが考えられる。試料表面積に対する使用溶液量は、実際のステント使用状況を鑑み、10-100 mL/cm²（或いはそれ以上）とし、攪拌等の実施を推奨する。
- ② ポリマー系生体吸収性材料等、吸水により影響を受ける場合は、十分に吸水させた条件下及び、臨床で想定される留置時の吸水状態を模擬した条件下で、ステントの評価を行うこと。
- ③ 過拡張による破断及び骨格の亀裂を生じない最大拡張径について評価すること。
- ④ 後拡張等、最適な拡張法について検討を行うことが望ましい。

- ⑤ テーパ血管や石灰化病変等のため、不均等に拡張された場合の破損リスクについて評価することが望ましい。
- ⑥ スtent留置後の側枝の拡張性について評価することが望ましい。
- ⑦ 重複留置をした場合の、Stentストラットの厚みによる影響や、吸収特性への影響等について評価を行うことが望ましい。なお、申請品どうしの重複留置のほか、他の生体吸収性血管Stentとの重複留置、非吸収性血管Stentとの重複留置の可能性についても考慮すること。例えば、金属系生体吸収性Stentと非吸収性金属製Stentを重複留置した場合、金属系生体吸収性Stentの分解が加速する可能性があることに留意すること。
- ⑧ エックス線による視認性について評価すること。

3) Stentの分解特性について

- ① ポリマー系生体吸収性材料の分解特性は、配向性や結晶化度等の影響を受けるため、製品と同等の試料を用いて試験を行うこと。
- ② 金属系生体吸収性材料の分解特性は、不純物や内部組織・表面処理等の影響を受けるため、製品と同等の試料を用いて試験を行うこと。
- ③ 材料の分解機構に応じて、使用環境を模擬した適切な試験環境を設定し、製品の分解特性について試験を行うこと。温度、pH、イオン構成・強度、酸素濃度、タンパク質の有無等の影響を受ける可能性があるため、試験中は適切な範囲に保つこと。金属系生体吸収性材料では、例えば JIS T0304 記載方法のうち、5% CO₂ 下細胞培養液による試験を実施することが考えられる。
- ④ 生体吸収性材料の分解特性は、応力状態の影響を受けるため、製品の使用環境を考慮した応力条件下で評価することが望ましい。
- ⑤ 生体吸収性材料の分解特性は、溶液の流れの影響を受けるため、製品の使用環境を考慮した流れの中で評価することが望ましい。
- ⑥ 生体吸収性材料の分解特性に対する加速試験は十分に確立されていないため、分解特性の評価は、原則として実時間で行うこと。加速試験を用いる場合は、その妥当性について示すこと。
- ⑦ 製品の特性や開発のコンセプトに応じて適切な間隔で評価を行うこと。
- ⑧ 分解特性の評価は、少なくとも製品の構造一体性が維持される期間行うこと。
- ⑨ 分解特性の評価には、金属系生体吸収性材料の場合は、少なくとも、重量、ラディアルフォース、ポリマー系生体吸収性材料の場合は上記に加え分子量の評価を含めること。

- ⑩ 分解の機構、副成分を含む分解生成物及び微粒子を含む分解残存物について評価すること。
- ⑪ 製品留置部位の再治療において、内膜化される時期を考慮の上、一定の分解後のステントに対し、再治療する場合のステント破断などのリスク評価を行うこと。

(2) 安定性に関する資料

実際に貯蔵される状態及び苛酷条件での保存における経時変化等安定性に関する評価を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。

(3) 生物学的安全性に関する資料

平成24年3月1日付薬食機発 0301 第 20 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に準じて生物学的安全性に問題が認められないこと。

生物学的安全性の評価にあたっては、ISO 10993 シリーズ、ISO/TS 17137、ISO/TR 37137 等も参考にすること。生体吸収性材料に特有の理由により、試験条件に変更を加えた場合は、その妥当性を示すこと。例えば、生体内における灌流や炭酸平衡が *in vitro* 試験では再現されないため、分解生成物、分解残存物、副成分等により生じる pH や浸透圧の変化を、中和や希釈により調整すること等が考えられる。

また、使用環境及び分解メカニズムを考慮した適切な抽出溶媒及び溶液量/表面積比を用いること。例えば、金属系生体吸収性材料では、5% CO₂ 下細胞培養液（動物に投与する場合に人工血漿）を用い、10-100 mL/cm²（或いはそれ以上）とする等が考えられる。

(4) 性能に関する資料

1) 動物を用いた試験

- ① 動物を用いた試験により、デリバリー及び留置の評価、分解挙動の評価、生体反応の評価等を行うこと。
- ② 動物種の選択にあたっては、人への外挿性の観点を考慮すること。ブタは適切な動物の一種として推奨される。また、評価の内容によっては、ウサギによる代用も一部可能である。
- ③ 有効性、安全性を検証する上で、術前、術後及び経過観察時の血管状態を詳細に確認し、内皮形成、内膜肥厚、血管径の変化や血管壁の損傷、埋め込み部位から遠位の塞栓の状況等についても明確に説明すること。
- ④ 臨床を想定した抗凝固療法を実施し、その詳細を記録すること。

- ⑤ 従来の透視法で観察できない場合は、適切な方法で設置位置、不完全拡張の有無等を確認すること。
- ⑥ 製品の分解特性や使用する動物種の特性に応じて、生体反応性や分解挙動を評価するため必要な観察期間及び観察間隔を適切に設定すること。完全な消失まで評価することが望ましい。
- ⑦ 動物実験では吸収過程と生体反応のタイミングがヒトの生体内を反映していない可能性があるため、注意すること。
- ⑧ 観察項目として、少なくとも以下を含めること。
 - ア) 血管の内径（留置前、留置後、フォローアップ時）
 - イ) ステンットの形状の実測値（長さ、拡張後直径、拡張圧等）
 - ウ) 留置後の血流、塞栓の有無、血圧や心電図の変化
 - エ) 組織病理学的所見
 - オ) 走査性電子顕微鏡や組織切片を用いた被覆化の評価
- ⑨ フォローアップ時の血管径は、非吸収性金属ステントと異なり、採取後に内腔面積が縮小する可能性があるため、動物の安楽死前に血管内イメージング等で生体内でのステント径および血管径を評価することが望ましい。
- ⑩ 金属系生体吸収性血管ステントについては、病理組織切片作製時の処理により分解が進むため、処理溶液の種類や処理時間を一定にする等、留意すること。
- ⑪ 重複留置をした場合の、ステントストラットの厚みによる影響や、吸収特性への影響について評価を行うことが望ましい。なお、申請品どうしの重複留置のほか、他の生体吸収性血管ステントとの重複留置や、非吸収性血管ステントとの重複留置の可能性についても考慮すること。例えば、金属系生体吸収性ステントと非吸収性金属製ステントを重複留置した場合、金属系生体吸収性ステントの分解が加速する可能性があることに留意すること。

2) 体内における分解物の挙動について

既に安全性が充分確認されているもの及び既知の情報により評価できるもの以外のものにあつては、動物への長期埋入等により体内における分解物の挙動について検討すること。

3) ステンント自体の耐久性

- ① 最悪の生理的負荷を受けたときの最大ストレスを同定する有限要素解析又はその他のストレス解析を行うこと。

- ② 材料の分解機構に応じて、使用環境を模擬した適切な試験環境を設定し、製品の耐久性について試験を行うこと。
- ③ 製品の特性を考慮し、少なくとも、構造一体性の維持が必要と考えられる期間の耐久性試験を行うこと。
- ④ 分解特性の加速と、応力負荷の加速を一致させることが困難であるため、耐久性試験は、原則として実時間で行うこと。加速試験を行う場合は、妥当性について示すこと。
- ⑤ スtent自体の耐久性は、留置部位の特性に応じた負荷に対して評価すること。冠動脈stentの場合は、脈動に加え屈曲負荷を加えることが望ましい。末梢動脈stentの場合は、脈動に加え適用部位に応じた負荷等を加えること。

(5) 臨床試験の試験成績に関する資料

- ① 新規性の高い生体吸収性材料の場合、探索的治験により、以下のような評価を行い、これらの情報をもとに検証的治験のデザインを検討することが望ましい。なお、血管内腔の観察を行う際には、一定分解後のstentは破断などが懸念されるため、観察時期、手技においては留意すること。
 - ア) 有効性：血管造影による遠隔期血管内腔損失径
 - イ) 安全性：光干渉断層法（OCT）、血管内超音波検査（IVUS）等によるstent圧着不良、stent新生内膜被覆、stent破損等の観察
 - ウ) その他：病変への送達、留置精度、周術期安全性を含む手技成功率、必要に応じ重複留置を行う場合の安全性、金属stentによるベイルアウト手技の安全性、本品特有の有害事象の有無、重大心臓有害事象（MACE）、標的病変不全（TLF）等その他の臨床的評価項目等
- ② 生体吸収性血管stentの治験を実施する際には、原則として既承認品との臨床的予後に関するエンドポイントを設定した無作為化比較試験を実施すること。
- ③ 製品特徴に応じた有害事象について確認できるプロトコルが望ましい。例えば、留置時に、透視法、或いは従来の透視法で観察できない場合は適切な方法で、設置位置や圧着不良の有無等を確認することが考えられる。
- ④ 摘出物があり、病理切片を作製する場合は、切片作製処理により生体吸収性血管stentの分解が進む可能性があることに留意すること。
- ⑤ 末梢動脈stentの場合は、血管造影等による有効性評価の他、超音波検査（エコー）、足関節上腕血圧比（ABI）、CT等から適切な方法を選択し、評価を行うこと。

- ⑥ 製品の分解特性に応じて、観察期間を適切に設定すること。
- ⑦ ステント留置後に再治療が必要となった際の安全性は、再治療の時期、ステントの分解挙動、ステントが内膜化される時期等によって異なると考えられるため、それぞれを踏まえ、必要な考察を行うこと。また、再治療時にはステント破断等のメカニズムを考察できるよう、画像評価等の併用を検討すること。なお、一定の分解後のステントに対し、画像評価等を行う場合はステント破断などが懸念されるため、手技においては留意すること。
- ⑧ 生体吸収性血管ステントは、血管を開存維持することにより臨床的予後の改善を目的とする医療機器であり、遠隔期の血管開存性を確認する必要がある。サブグループなどを設定し、血管開存率、血管の保持性、ステント圧着率等を、血管造影、或いは従来の透視法で観察できない場合は適切な方法で、確認することが望ましい。
- ⑨ すべての有害事象（特に血栓・塞栓症）を収集し、治験機器との関連、原因について考察すること。

なお、生体吸収性血管ステントについては、現時点で金属ステントほど確立されたエビデンスがなく、ステント血栓症の報告も多くなされていることから、市販後の適応対象、治験の選択・除外基準に関しては、リスク・ベネフィットのバランスを考え、慎重に判断すること。側枝拡張、重複留置など実臨床例における適用拡大は段階的に実証しながら進めてくことが望ましい。

IV 委員報告

IV-1 薬剤溶出性ステントとの比較から考えられる生体吸収性ステント評価の問題点

東邦大学医療センター 大橋病院
中村 正人

1. はじめに

冠動脈インターベンション（Percutaneous coronary intervention、PCI）は急速な進歩を遂げてきた。結果として PCI の適応は拡大し、治療手技として定着した。この大きな発展の中で最も大きな役割を担ったのはステントの登場である。ステントは急性冠閉塞の問題をほぼ完全に解決し緊急冠動脈バイパス術は激減した。PCI によって安定した初期治療成績が得られるようになった。また、ステントは再狭窄のリスク軽減にも有益であり、バルーンによる PCI に比し再狭窄のリスクは半減した。しかし、ステントを用いても 20-30% に再狭窄が見られた。さまざまな分岐部ステント留置術、spot stenting、debulking stent など手技上の工夫が試みられたが PCI にとってのアキレス腱、再狭窄をクリアすることは困難であった。

ステントのみでは再狭窄の問題を解決することは困難であったが、ステントの登場はその後の大きな進歩、薬剤溶出性ステント（DES）の開発につながった。薬剤の全身投与では再狭窄を防止することはできなかったが、ステントに coating を行うことで薬剤を冠動脈治療部位に局所投与することが可能となり、内膜増殖のコントロール＝再狭窄の軽減が可能となったのである。DES が広く使用されるようになり臨床成績が明らかになると、DES に施されている coating に起因する問題点や plat form 自体における問題点が明らかになり、DES は第 1 世代から第 2 世代さらに第 3 世代へと進化を遂げている。DES は PCI の成績改善に極めて有効であるが、再狭窄防止の役割を終えたのちステントとして特別な役割があるわけではない。このため、ステントとしての役割を終えたのち吸収消失するのが理想ではないかという考え方は以前からあり、このコンセプトのもと生体吸収性ステントは開発された。PCI の歴史に新たなページが今書き加えられたといえてよい。生体吸収性のステントは理論的に多くの利点を有しているが、吸収されるという過程で従来のステントとは異なった不具合が生じることも懸念される。このため、このデバイスでは従来のステントとは異なった視点にたった評価が必要と考えられる。本稿では、DES 進化の過程を振り返りながら生体吸収性ステントの利点、問題点を考察したい。

2. DES の進化と問題点

DES は 3 つの構成成分からなる。plat form としてのステント、薬剤を局所に release する役割を担う coating、そして内膜増殖を抑制する薬剤である。

DESの構成成分

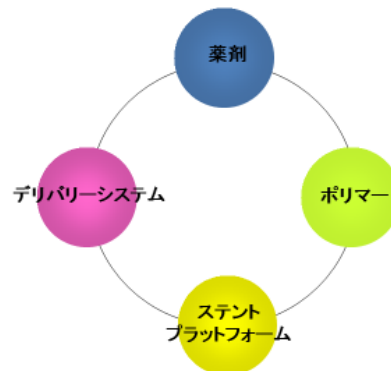


図1 DESは主としてステント、coating polymer、薬剤の3者によって構成される。

DESが開発された当初DESは内皮化を遅延させるため通常のBMSよりもステント血栓症のリスクが高くなり、そのリスクは1年以内で終わることなく永続的になるのではないかと懸念された。実際、大規模研究でもステント血栓症のリスクは永続的である可能性が報告とされた(図2)¹⁾。

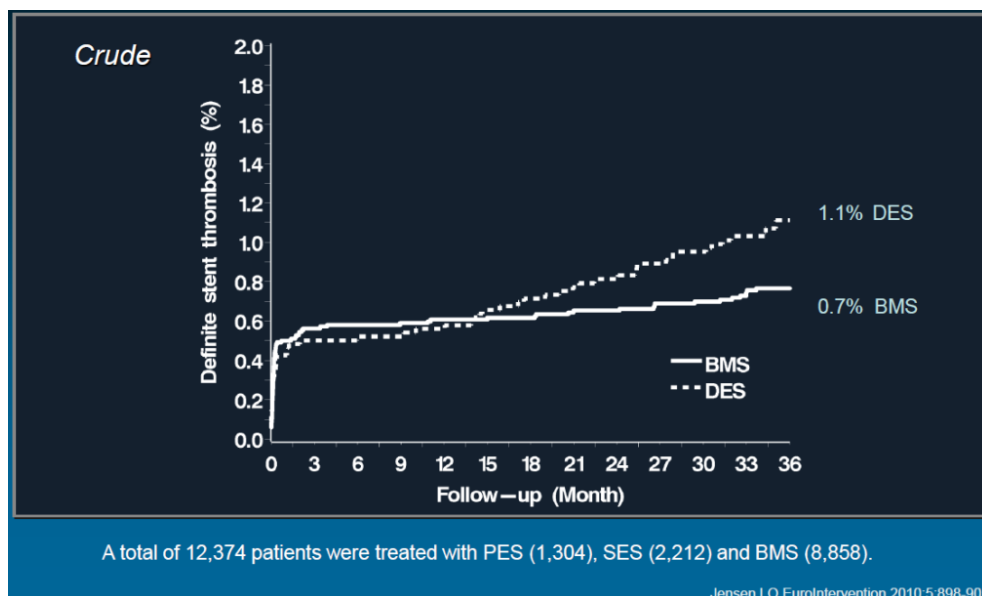


図2 DESはBMSよりもステント血栓症のリスクが高いのみでなく永続的である可能性が示唆された¹⁾。

また、ステント血栓症剖検例の検討から内皮化の遅延、不均一な内皮化、ポリマーに対する過敏反応、mal-apposition、neoatherosclerosis などがその原因ではないかと報告された。このため、polymer に対する改良が加えられ、いわゆる第 2 世代の DES が誕生した。ポリマーによる炎症惹起のリスクを著しく低減することに成功した。実際、通常の BMS よりも急性期ステント血栓症のリスクは低いと報告されている（図 3）²⁾。

Examination試験;STEMIに対するEES と BMSの比較試験

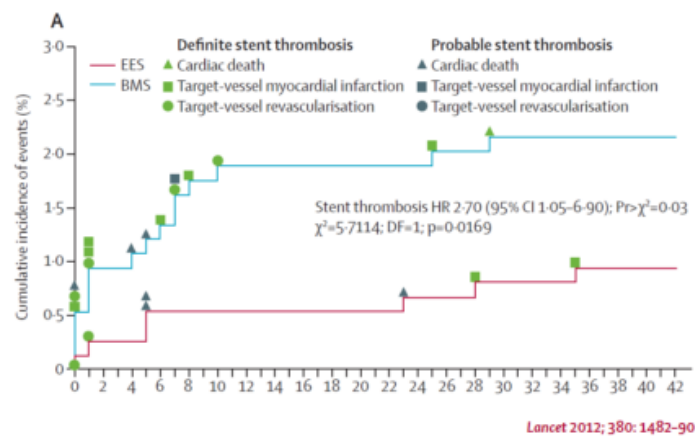


図 3 急性心筋梗塞を対象とした比較検討試験で第 2 世代の DES は BMS よりもステント血栓症のリスクが低いことが示された²⁾。

しかし、これら第 2 世代の DES によってもステントの内側に生じる新たな動脈硬化病変 neoatherosclerosis は第 1 世代の DES と同程度にみられると報告されており、薬剤を溶出する役割を終えたのちには溶けて消失するポリマーを施した DES が開発され、第 3 世代の DES として登場している（図 4）。

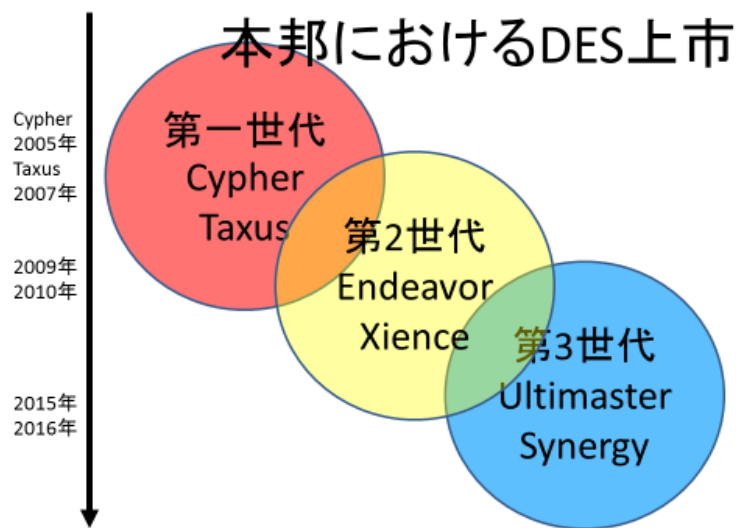


図4 DESの進化：この10年間でDESは第1世代から第3世代へと進化を遂げている。

3. 生体吸収性ステント開発と想定されるメリット

前記のごとくDESは著しく改善したが、金属が血管内に残存することには変わりはない。ステント本来の役割は永続的ではないため、異物であるステントはその役割を終えたのちに消失するというアイデアはいわば当然の帰結ともいえる。実際このコンセプト自体は決して最近のものではない。現実化が困難で、開発は中断されていただけであった。しかし、DESが登場し薬剤溶出の技術と融合することによって一気に現実化に向け加速された。異物が残らないことがこのデバイスの最大の特徴であり、想定されるメリットとしては下記の項目が挙げられる。DESとの差異は吸収され消失したのちに現れると考えられており、血管反応性保持による長期的なイベント回避が可能ではないかと想定されている。動脈硬化は血管の **shear stress** と関係し、**pulsatile** 周期的な血流が確保できる生体吸収性ステントは血管の安定に関係すると考えられるからである。

(1) Polymer や金属に対する慢性炎症が生じないことによる効果

- a) malapposition、neoatherosclerosis が軽減する
- b) 超遅発性ステント血栓症、遅発性ステント血栓症のリスク軽減
- c) Late catch up が現れなくなる

(2) 血管の **geometry** 維持、血管内皮機能の温存、**vasomotion** の温存による効果

- a) 新規病変の発現を減ずる
- b) 狭心症の軽減

(3) 吸収消失することのメリット

- a) 永続的な側枝閉塞のリスク軽減

- b) 造影 CT など検査の妨げにならない
 - c) 外科手術の妨げにならない
 - d) 次の PCI の妨げにならない
- (4) 内腔の拡大、血管の代償性リモデリングの可能性
- a) 長期予後の改善
 - b) プラークの安定化

4. 生体吸収性ステントの臨床評価

生体吸収性ステントの臨床評価における問題点は初期の問題と晩期の問題に集約されるが、従来のステントとは異なった未知のリスクに対する懸念を如何に評価するかが問われる。初期の評価は比較的容易である。ステントとしての本来の性能を評価することで可能であろう。急性期におけるステントとしての血管保持能力と短期的な再狭窄防止効果の評価、すなわち 1 年以内のステント血栓症リスク、内膜増殖、再狭窄発現率によって評価できる。従来の DES、BMS における評価と基本的に大きな差異はない。それは、生体吸収性ステントであっても狭窄病変を拡張する医療機器であることには変わりはなく、血管の弾性収縮に抗してある一定期間血管を保持する能力が要求されるからである。生体吸収性ステントであっても十分な **radial force** が必要であり、吸収の過程におけるステントの **integrity** 保持が問われ、吸収のスピードが適切でないと早期の合併症が増加しステント血栓症のリスク、再狭窄のリスクは高くなると推測できるからである。問題は検出能力をどのように考察するかである。大規模試験が検出能力の点からは理想であるが、最初から未知のデバイスによる大規模試験実施は困難である。段階的な検証が現実的である。実際、生体吸収性ステントのステント血栓症のリスクに関しても DES に比し高いということがメタ解析によって今年初めて報告された³⁾。

初期一定期間の役割を終え生体吸収性ステントが吸収される過程においては、長期的な安全性が問われる。内在するこの長期的なリスクに関する評価は非常に難しい。なぜなら、必要とされる評価期間は対象商品によって異なるであろうし、ステントの長期的な能力を **preclinical** の検討で評価できるか否か、また臨床試験の成績を十分に補てんできる否かが明らかでないからである。この点が DES とは大きく異なる。金属ステントでは **preclinical** の検討によって長期的な **radial force** 維持が担保されているが、生体吸収性ステントでは担保されないからである。吸収される点が生体吸収性ステントの最大の利点であるが、この利点は不確定要素にもなり得るため表裏の関係にあるといえる。長期的な懸念は、ステント **integrity** の破たんによる遅発性ステント血栓症のリスクと、ポリマー吸収の過程における過敏性反応が代表であろう。実際、最近になって生体吸収性ステント留置例での超遅発性ステント血栓症例^{4,7)}、冠動脈瘤形成例が報告されている⁸⁾。現状、少数例の報告に限られており全体像は明らかでないため、遅発性ステント血栓症のリスクに

について結論することは早計であるが、遅発性ステント血栓症のリスクを想定する必要があることが明白になったといえる。リスクの大きさは発生頻度により想定されるため長期的な観察と大規模試験の成績がないと結論を得ることは困難である。このことは、治験によるリスク言及には限界があることを示唆している。現在、生じ得るイベントに寄与すると想定される要因は多岐にわたっている。ポリマーの吸収過程における長期的炎症のみならず、病変性状、初期拡張手技に基づく要因、抗血小板薬の有効性、ステントの性能などなどである。したがって、個々の要因を識別、考案できるような臨床試験の方法が模索されるべきであろう。そのためには、適応病変、手技、薬剤を考慮することが肝要と考えられる。

1) 前述の観点から初期の評価は適応を限定して実施することが妥当であるが、その際に考慮すべきポイントは生体吸収性ステントの破断リスクと **radial force** であろう。DES においてもステントフラクチャーはイベントリスクになることが判明しているからであり(図5)⁹⁾、**radial force** が DES より弱く長期的な **integrity** の維持が困難と想定されるからである。破断は様々な局面で生じることが想定され、破断によるイベントはデバイスのコンセプトの証明を誤って解釈する可能性がある。ステントの拡張限界を超えての過拡張を要する病変、側枝拡張によるステント変形が余儀なくされる病変、石灰化病変などステントが不均等に拡張する場合、ベンドモーションの大きな高度屈曲病変などが代表的な不適病変と考えられる。臨床試験の初期には生体吸収性ステントの厚さも考慮すべきであろう。ステント厚が厚い場合には **overlap** も回避が望ましいと考えられる。血栓性病変は拡張が容易であり、石灰化も少なければ生体吸収性ステントに理想的な適応とも考えられるが、**stent malapposition** のリスクが高く、血管径の推測も容易でないことを考慮すると適応としてはふさわしくないと推測される¹⁰⁾。

Stent fracture: EES
The incidence was 2.9%. Associated with MACE

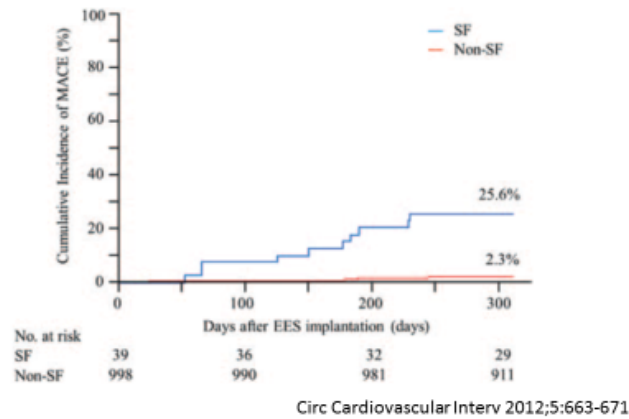


図 5 第 2 世代の DES においてステント破断はイベントリスクになることが示されている⁹⁾。

2) 拡張手技は均一化が望ましい¹¹⁻¹³⁾。十分な内腔面積獲得はすべての血管拡張治療器具に共通する必要事項であるため、検証されるデバイスに適した前拡張などの病変処理や後拡張などを決定しておくことが必須である。また、イメージングを用いて内腔が確保されており **malapposition** がないことを確認しておくことが重要であろう。これらの情報はその後のイベント評価、メカニズムの考察に有益と考えられる。

3) 抗血小板薬の適切な服薬期間を決定することは困難であるため、現状は 2 剤の抗血小板薬を長期服薬下で検証が考慮されるべきであろう。

次いで、この新しいコンセプトを有するデバイスの汎用性を如何に評価するかが問われる。前述のごとくの限定した適応、手技、薬剤で評価が実践される場合、承認後の適応拡大プロセスは慎重に進められなければならない。

5. 承認後のプロセス

デバイスが承認されたのち、どのように安全性を担保していくか従来とは異なったプロセスが必要となるであろう。適切な拡張手技、適応の拡大、長期的な効果の検証を含めた総合的なプロセスを承認と並行して進めるべきと考えられ、段階的な評価が必須と考えられる。

6. 終わりに

この新しいコンセプトのデバイスを如何に評価するかであるが、生体吸収性デバイスを血管に適応する場合には、短期的な安全性・有効性が、長期的な安全性・有効性に外挿可能かどうかの判断が問われるといっても過言ではない。想定される長期的なメリットを得るためにはその過程で従来にないデメリットを生じるかもしれないからである。Preclinical による評価が極めて重要になると考えられる。デバイスの基本的性能、リスクを臨床導入前に想定できることが可能であれば非常に有益である。このためには、従来の DES とは異なった視点に立った厳しい評価が必要であろうが、非常に魅力的なコンセプトを有するデバイスを発展させるといった視点も必要であると考えられる。

文献

- 1) Jensen L, Tilsted H, Thayssen P, et al. Paclitaxel and sirolimus eluting stents versus bare metal stents: long-term risk of stent thrombosis and other outcomes. *EuroIntervention* 2010;5:898-905
- 2) Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Oct 27;380(9852):1482-90
- 3) Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jan 11;9:12-24.
- 4) Kraak RP, et al. Coronary Artery Vessel Healing Pattern, Short and Long Term, After Implantation of the Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002551 doi: 10.1161/JAHA.115.002551
- 5) Karanaso A, et al. Angiographic and Optical Coherence Tomography Insights Into Bioresorbable Scaffold Thrombosis Single-Center Experience. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002369. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002369.
- 6) Räber et al. Very Late Scaffold Thrombosis. Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1901-14
- 7) Yahagi K, Virmani R, Kesavamoorthy B. Very late scaffold thrombosis of everolimus-eluting bioresorbable scaffold following implantation in STEMI after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Cardiovasc Interv Ther*. 2015 Oct 31. [Epub ahead of print]
- 8) Varghese S, Lauer B, Ohlow MA. Coronary Artery Aneurysm After Everolimus-Eluting

- Bioabsorbable Vascular Scaffold Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 25;9(2):e23-5. doi: 10.1016/j.jcin.2015.10.032
- 9) Kuramitsu S, Iwabuchi M, Haraguchi T, et al. Incidence and clinical impact of stent fracture after everolimus-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Oct;5(5):663-71
 - 1 0) Byrne RA, Kastrati A. Bioresorbable Drug-Eluting Stents. An Immature Technology in Need of Mature Application. *J A C C Cardiovasc Interv* 2015;8: 188-200
 - 1 1) Long G, et al. Anatomical Features and Management of Bioresorbable Vascular Scaffolds Failure: A Case Series From the GHOST Registry. *CCI* 2015; DOI: 10.1002/ccd.25819
 - 1 2) Danzi GB, et al. Does optimal lesion preparation reduce the amount of acute recoil of the absorbable BVS? Insights from a real-world population. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:984-91
 - 1 3) Brugaletta S, et al. Bioresorbable drug-eluting stent implantation technique: In search of a magic recipe *Cardiovascular Revascularization Medicine* 16 (2015) 455–460

IV－2 材料（ポリマー）

国立循環器病研究センター研究所・生体医工学部長

山岡 哲二

1. 生体吸収性医療機器

生体内で加水分解が期待される化学結合には、エステル結合、アミド結合、尿素結合、酸無水物結合など多くある。したがって、このような結合を主鎖に有する高分子化合物を、生体内で用いると、この結合が加水分解を受けて全体の分子量が低下して最終的には全体が消失する可能性がある。しかし、我々が医療用として期待する分解速度（数日～数年程度）

で制御可能なのは、主にエステル結合を有する高分子である。図1には、ポリ乳酸（PLA）やポリグリコール酸

（PGA）を合成するラクチド・グリコリドの開環重合の反応式と、物性制御などを目的に共重合される主な環状モノマーの化学構造を示した。生体内における分解特性は、何れも非酵素的加水分解であるが、化学構造などにより分解速度も大きく異なる。これらのモノ

マーの組み合わせにより、表1に示したような様々な縫合糸が上市されてきた。その国内市場は約200億円と大きく、現在では、非吸収性縫合糸の約2倍の市場を有しているにもかかわらず、その9割が輸入品であり、国内での規制整備も十分には進んでいない。

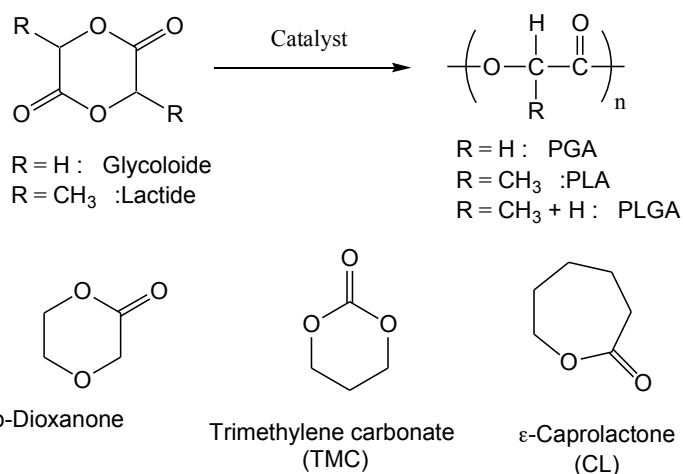


図1 ポリ α ヒドロキシ酸の重合と、共重合に用いられる主なモノマー

表1 ポリ $\cdot\alpha$ -ヒドロキシ酸系外科用縫合糸（文献(1)より改変）

Year	Name of suture	Trade name
1931	Polyvinyl alcohol	HS-PVA braids
1968/70	PGA	Dexon® Dexon Plus® Dexon II®
1974	PGA	Medifits®
	PGA	Safil® Quick
	PGA	Safil®
		Rastoro™ Sutures
	PLGA	Polyglactin 910 (Vicryl®)
1981	PLGA	Polysorb®
1981	PLGA	Radik™ Sutures
	PDS	PDS II®
	PDS	MonoPlus®
1984	PGA	Maxon®, monofilament
	PGA-TMC	Monosyn®, monofilament
1987	PLGA	Polyglactin 910, Vicryl®,

		Vicryl PLUS
1992	PGA-CL	Polyglecapron 25, (Monocryl®)
1998	PGA	Serafit®
1999	Poly(dioxinone)-TMC	Glycomer 631, Biosyn®, Lactomer 9-1, Polysorb®,
	PLGA	
2000	PGA-TMC	(Monosyn®)

1990 年はじめに報告された組織工学的手法を用いた軟骨再生においても、生体内安全性が担保されていたこれらの高分子の中で、PGA の不織布がスキャホールドとして使用された。同様の理由から、今回対象としている吸収性ステントの材料としてポリ α ヒドロキシ酸が注目されたのは妥当であり、その実績から参考になるデータも入手可能である。

しかしながら、生分解性に加えて、柔軟性、結紮性、破断強度、などの特性が要求される縫合糸と、血管拡張性維持のための持続的ラジアルフォースが要求されるステントでは、その要求特性は大きく異なる。現状では、ストラットの基本部材に関する規格でさえも、具体的参考資料となる規格やガイドラインは国内に存在せず、昨今、国内外で、吸収性ステントに対するガイドラインの重要性が認識されて整備作業が進みつつある。

2. 生体吸収性医療機器に関する規格

(1) JIS

吸収性医療機器に該当する JIS 規格は、腸線縫合糸 (surgical sutures catgut) に関する JIS T4102 のみである。目標吸収期間を約 1 週間とした無加工 A 型から、特殊処理により吸収期間を 2、3、4 週間と制御した、B 型、C 型、D 型と、その素材と吸収速度に関する規格である。吸収期間とは、腸線が体内で吸収され、縫合目的を失うまでの期間であり、したがって、体内に物質が残存している状況である。その他、繊維径、引っ張り強さ、結び目の引っ張り強さ、包装などが記載されている。

(2) ISO

ISO では生体吸収性ステントの規制に関連すると考えられるものが幾つか存在する。

ISO10993-6 (Framework for identification and quantification of potential degradation products) では、吸収性か非吸収性にかかわらず、塊状体、多孔質体、液体、ペースト、微粒子などを埋入した際の局所反応の評価法に関して記載されている。また、分解性であるがゆえに局所反応だけでは不十分であることから、分解産物の体内への拡散を考慮して、分解性材料埋入時の全身反応試験法、あるいは、分解試験デザインが ISO10993-9 に記述されている。また ISO10993-13 では、生体模倣環境下での分解産物生成量の定量法などに関して言及されている。ISO/TS17137 では一般的な分解性材料に関する規制が記載されている。しかしながら、いずれの場合にもステントを対象としたものではなく、ステントが留置される生理的環境を十分に反映し

たテスト法を新たに策定する必要があり、ISO TC150/SC2/WG7 (Cardiovascular absorbable implants) および、TC194 において同内容に関する検討が進んでいるので、継続的に情報を収集する必要がある。

(3) FDA-CFR²⁾

吸収性縫合糸に関しては、表 2 に示したようなレギュレーションが存在する。

表 2 吸収性縫合糸に関する FDA-Code of Federal Regulations

Absorbable Polydioxanone Surgical (PDS) Suture	21CFR§878.4840
Absorbable Poly(glycolide/L-lactide) Surgical Suture	21CFR§878.4493
Absorbable Gut Suture	21CFR§878.4830

(4) ASTM

ASTM F2902 (Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implant) においては、成形加工、デバイス物性、パッケージングや滅菌など基本的特性が、また、ASTM F1635 では、*in vitro* 分解性テストに関して、さらに ASTM F1983 では、*in vivo* 生物学的安全性試験に関する標準化が進んでいるが、現状では吸収性ステントに特化されたものとはなっていない。

3. 生体吸収性高分子の分解と国内での認可状況

(1) ポリ- α -ヒドロキシ酸の一般的分解特性

図 1 に示された生体吸収性高分子やその共重合体の分解挙動の研究は、古くから盛んに行われてきた。何れも、自然界では微生物分解や酵素的分解も報告されているが、生体内では非酵素的単純加水分解が中心である。分解に影響を与える様々な要因を表 3 に示した。

表 3 生分解性 α ヒドロキシ酸の加水分解に与える諸因子 (文献(3)より改変)

内部要因			外部要因
化学構造	物理特性	形態	
・モノマー構造・組成 ・分子量 ・立体規則性 ・分岐構造 ・架橋構造 ・添加物 (可塑剤等) ・末端基構造	・結晶化度 ・結晶サイズ ・分子配向性 ・コンポジット	・表面積 ・多孔質構造	・温度 ・pH ・応力負荷

その加水分解特性は、図 1 に示したようなモノマーの化学構造、あるいは、複数のモノマーを使用した共重合体の場合にはその組成にも大きく影響される。これは加水分解を受けるエステル結合に隣接する部位の化学特性がエステル結合事態の特性に直接影響を与えるからである。ポリ-L-乳酸 (PLLA) と PGA では、側鎖メチル基が水素基に変化したただけであるが、図 2 に示すようにその分解速度は大きく異なる。

さらに、2 種類のモノマーの共重合体の場合には、モノマーAとモノマーBの“並び方”、すなわち、AAAAA やBBBBB と連なった並び方が多い（ブロック共重合体）か、ABABAB と交互の並び方が多い（交互共重合体）か、また、完全にランダムな並び方（ランダム共重合体）かにも大きく影響される。

また、乳酸には D 体と L 体があるので、その組成によっても分解速度は大きく異なる。その他、分子量や、分岐構造、架橋構造、そして、物性をコントロールするための添加物も重要な因子である。さらには、高分子の末端基の化学構造も意外と分解特性に大きな影響を有している。

また、結晶化度や結晶性、フィラーなどとのコンポジット化なども分解特性・力学特性に大きな影響を有している。加水分解は水分子がアクセスしやすい非晶部分から進行するので、結晶化度の高いポリ-L-乳酸 (PLLA) は分解が遅く、D 体組成の向上とともに分解速度が増加して、1 : 1 になると、全体が非晶性となり分解が最も早くなる。他のモノマーとの共重合においても同様の傾向がある。図 2 には、共重合体の一つである、乳酸-カプロラクトン共重合体の分解挙動も示した。分解速度の遅いポリ-ε-カプロラクトンとの共重合により、ポリ乳酸の分解は早くなる。結晶化度は、熱処理や、引張り伸展過程でも変化するので、ステント基材としての材料基本的特性に加えて、ステント形状に成形加工した後の、これらの特性を明確にすることが必要である。

(2) 外部要因が分解に与える影響

表 1 に示したように、分解性高分子の分解挙動は、外部要因にも非常に大きく左右され、このことは、ステント基本材料の特性評価において強く意識する必要がある。エステルの加水分解反応であるから、温度にも大きな影響を受けるが、生体内の環境を考えると 37 度で評価するだけでほぼ問題は無い。

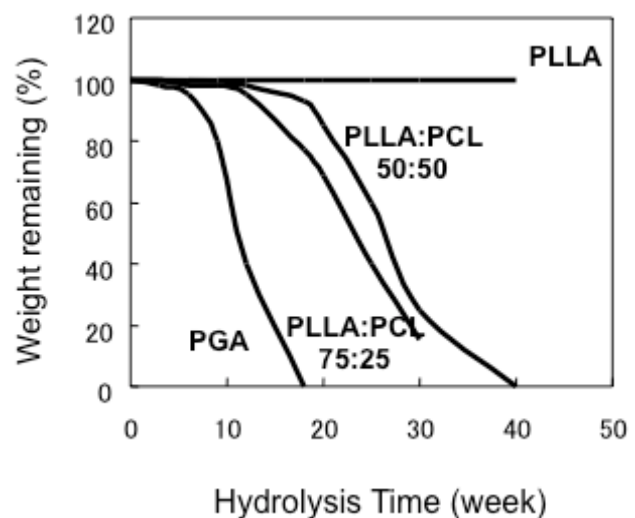


図 2 ポリ乳酸、ポリグリコール酸、および、ポリ乳酸/ポリ-ε-カプロラクトン共重合体の加水分解による重量低下

一方、pH の影響は慎重に取り扱う必要がある。図3に示したように PLLA の分子量変化に与える pH の影響は大きい⁴⁾。さらに、ステントが留置される血中あるいは、内皮化後の組織内環境の pH は、おおまかには中性付近であるが、ステント基材ごく近傍の pH を確定することは困難である。ポリエステルの場合、一つのエステル結合が加水分解されると一つのカルボン酸が生じるために、近傍の pH が低下する可能性があり、その拡散速度や周囲との体液成分による中和の度合いなどで複雑に変化する。同様に、*in vitro* で加水分解試験を行う場合には、系全体の pH が必要以上に低下する可能性もある。これらの条件を十分に検討して、生体内でステントが使用される条件に近い条件で加水分解試験、また、それに伴う強度変化試験などを実施することが重要である。

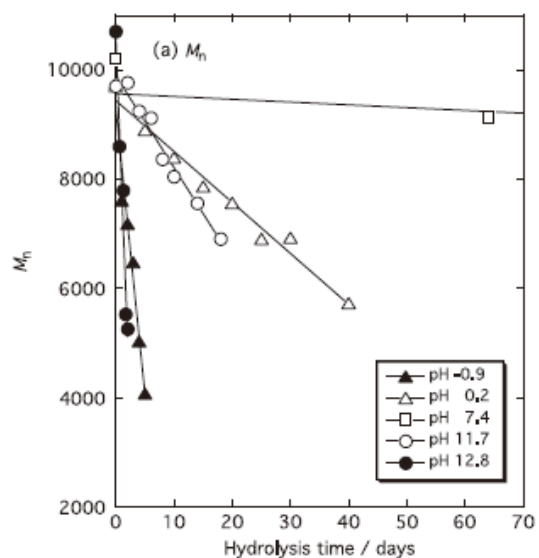


図3 異なる pH における PLLA の分解挙動⁴⁾

(3) 生体吸収性ステントの分解

図2は重量低下、図3には分子量低下が示されているが、分解性高分子の分解による分子量低下、強度低下、重量減少の挙動は大きく異なる。一般的に、「溶けて無くなる高分子」などと記載されることが多いが、これらポリ- α -ヒドロキシ酸の分解挙動は、「溶解」のようなイメージではない。先にも記載したとおり、非晶部分の分子鎖が加水分解を受け、結晶部分が残存することから、分解初期において材料にクラックが生じて力学強度が大きく低下する、続いて重量低下が起り、最終的に物質そのものが消失するにはさらに長い時間がかかる。すなわち、生体吸収性ステントにおいては、ラジアルフォースが大きく低下した（あるいは消失した）後にも、血管内腔あるいは血管壁内に微細物質が残存して分解が継続するために、分子量低下、重量現象、力学強度低下、など多角的な指標から検討しなければ、ステントの機能性と、残存炎症性に与える影響を検討することは困難である。また、構造とこれらの分解挙動の一般的相関性は得られていないので、素材ごとにデータを取る必要がある。

また、Soares らは、ステントの形状が分解に与える影響をシミュレートしている⁵⁾。特に応力集中部位や可動域での分解が加速され、ステント強度の支配要因となることから、上述の一般的分解試験とは異なる系の構築が有効であろう。例えば、図4のように、基本材料に加重を負荷した環境での分解試験や、ステント形状に成形した後に負荷をかけて *in vitro* テストするような生体環境を模した状況での分解試験も有用と考えられる。

Load Controlled Experiment

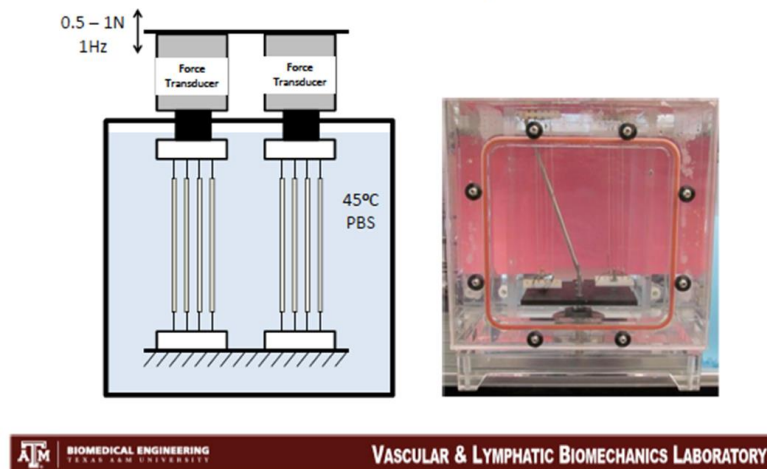


図4 加重下における分解試験の例⁵⁾

(4) 国内で認可状況が公開されている分解性医療機器の例⁶⁾

以下の3例はPMDA開発前相談HPに審査報告書が公開されている例である。上述のごとく、国内では生体吸収性材料そのものに対する、規制などが整備されていないことから、これらの専攻する医療機器の許認可状況を集約する必要があるだろう。

- A. ハイドロキシアパタイトとポリL乳酸との複合体からなる骨接合用スクリュー、ピン、ワイヤーがタキロン社から販売されているスーパーフィクソープ™である。分解速度だけでなく分解により生じる粒状産物が周囲組織に与える影響についてもPMDAからの指摘も記されたようで、上述の局所生体応答として、ステントにも重要な項目であろう。
- B. 最近、PGAを主体とする神経誘導管が東洋紡から販売された（ナーブリッジ™）。ISO10933-1に準拠した生物学的安全性試験を進めたようであるが、ポリαヒドロキシ酸重合時に用いられるスズ触媒の安全性も注目されている。
- C. グンゼ株式会社は、ポリグリコール酸、あるいは、ポリ乳酸とポリカプロラクトンとの共重合体からなる埋入型医療機器を幾つか販売しているが、平成12年に人工硬膜を申請し、平成19年に承認されている（シームデュラ™）。先に欧州CEマークを取得していたが、かなりの一般的項目に関するデータが要求されたようである。

(5) リスク

ステントが分解性であるが故の大きなリスクファクターとしては、初期の急速なラジアルフォ

一スの低下である。分解に伴う周囲組織の pH 低下の影響は大きくないと考えられるが定量的考察は必要である。さらに、分解産物が血管内腔皮に露出するか、血管壁内に埋没するかは、遠位での塞栓に繋がるリスクファクターとして考察する必要がある。

4. おわりに

分解性高分子の生体内利用においては、分解による医療機器としてのパフォーマンスの低下のみならず、分解中の分解産物（不溶性の微小塊など）に対する生体反応も重要な検討要因である。複雑な形状に基づく、応力集中や継続的な動きによる分解加速現象も知られており、生体内環境を模擬した状況での *in vitro* 試験をベースに、実験動物を用いた遠隔期試験も十分に考慮することが大切である。

文献

- 1) Pillai CKS and Sharma CP, Review Paper: Absorbable polymeric surgical sutures: chemistry production, properties, biodegradability, and performance, Journal of Biomaterials Applications 25, 291-366 (2010)
- 2) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm312601.htm>
- 3) ポリ乳酸、辻秀人著、産業図書、2008 年
- 4) Tsuji H and Ikarashi K, In vitro hydrolysis of poly(L-lactide) crystalline residues as extended-chain crystallites III. Effects of pH and enzyme, Polymer Degradation and Stability, 85 647-656 (2004)
- 5) Soares JS, Rajagopal KR, Moore JE Jr., Deformation-induced hydrolysis of a degradable polymeric cylindrical annulus, Biomech Model Mechanobiol, 9, 177-186 (2010)
- 6) 中岡竜介、生体吸収性材料を用いた医療機器の安全性評価：薬事医承認審査時における留意点、進化する医療用バイオベースマテリアル第 6 編 27 章、CMC 出版、2014 年

IV-3 生体吸収性金属材料の現状と課題

(国研) 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点
生体機能材料ユニット 山本 玲子

1. はじめに

生体吸収性金属材料として、マグネシウム・鉄・亜鉛およびそれらの合金が検討されている。対象インプラントは、冠動脈ステントや骨接合材である。いずれも埋入部位の問題が解消された後にはインプラントが不要になるため、生体内で腐食・消失する生体吸収性材料の適用が望まれている。既に生体吸収性高分子製品が上市されているが、既存の非吸収性製品と比べて著しく強度が不足しており、生体吸収性金属製インプラントの開発が期待されている。

生体吸収性金属材料の生体内分解機構ならびに医療応用研究の現状については、昨年度の報告書¹⁾にて概説した。本年度は、マグネシウム合金製ステントの臨床例の最新報告について触れた後、マグネシウム合金の分解特性・生物学的安全性価にあたっての留意点を概説する。

2. マグネシウム合金の冠動脈ステントとしての臨床応用

マグネシウム合金のステント応用は、ドイツのビオトロニック社による WE43 系合金の適用が最も進んでいる²⁾⁸⁾。これまでの研究開発の概要を表 1 に示す。下肢の虚血症例への適用によりベアメタルステントの安全性が確認された²⁾⁴⁾後、冠動脈領域への埋植が実施された。術後 12 ヶ月で Target Lesion Revascularization (TLR) が 45%に至る⁵⁾など、改善が必要であったため、生体吸収性高分子 (PLGA) 被覆を施し、パクリタキセルの徐放と組み合わせた第一世代薬剤溶出ステント (DREAMS 1G) が開発された⁶⁾。しかし、埋入 12 ヶ月の時点で Late Lumen Loss (LLL)が 0.52 ± 0.39 mm であり、先行する生体吸収性高分子ステント (Absorb1.1、 0.27 ± 0.32 mm) には及ばなかった⁷⁾。そのため、さらに改良を重ねた第二世代薬剤溶出ステントが開発された⁷⁾。改良点は、1)ストラット厚さの向上、2)生体吸収性高分子として PLLA を用い、コーティング厚さを増加、3)薬剤をシロリムスに変更し、担持量を増加、4)X 線透視下での視認性改善のための Ta 製マーカーの付与、である。最新報告として埋植後 6 ヶ月の結果が報告されており、TLR は 3%、LLL は 0.27 ± 0.37 mm であった⁸⁾。これにより、マグネシウム合金ステントについても生体吸収性ポリマーステントと同等の臨床成績が得られることが確認された。マグネシウム合金ステントは生体吸収性ポリマー製ステントよりも強度が高く、かつ分解・消失期間が短いため、この点を活かした臨床応用が進むことが期待される。

表 1 Mg 合金製ステントの臨床例（冠動脈領域、文献 9 より一部改変）

種類	ステント 基材	コーティング材	溶出薬剤	X 線 透過性	ストラット 厚さ	コーティング 厚さ	強度維持 期間	消失 期間	Late Lumen Loss	TLR* rate
AMS-I (PROGRESS)	WE43 系 合金	なし	なし	なし	80×165 μm	なし	数日～ 数週間	4 ヶ月 以内	1.08mm @4 か月	45% @12 ヶ月
AMS-III (DREAMS 1G)	WE43 系 合金	PLLA-PLGA (85:15)	バクリ タキセル	なし	130×120 μm	1 μm	数週間	4 か月 以上	0.68mm @6 ヶ月	9.1% @6 ヶ月
DREAMS 2G	WE43 系 合金	PLLA	シロリ ムス	Ta マーカー	150×140 μm	7 μm	6 ヶ月 以内	6 ヶ月 以上	0.27mm @6 ヶ月	3% @6 ヶ月

*Target Lesion Revascularization の略

3. マグネシウム合金製ステントの分解特性・生物学的安全性評価における留意点

上述したように、既に WE43 系合金ステントについて臨床例が報告されているが、本邦において上市されるためには、分解特性をはじめとした様々な試験・評価が求められる。しかし、これまでの医療機器・材料の耐食性や生物学的安全性評価指標（例えば ISO 10993 シリーズ）は、対象とする材料として非吸収性（＝高耐食性）金属材料を想定していても、マグネシウム合金を初めとする生体吸収性金属材料は想定していなかった。一方、生体吸収性材料としては、高分子および無機材料が実用化されているが、これらの材料の評価手法を生体吸収性金属材料に適用することも、問題がある。それは、生体吸収性金属材料と既存の生体吸収性高分子・無機材料では、生体内における分解メカニズムが異なるからである。

生体吸収性高分子材料であるポリ乳酸では、リン酸緩衝液中浸漬試験における試料の強度低下傾向がラット体内（軟組織中）埋植における強度低下傾向と一致するという報告がある¹⁰⁾。そのため、ISO では生体吸収性高分子材料の分解特性評価法として、*in vitro* リン酸緩衝液浸漬試験が推奨されている¹¹⁾。ポリ乳酸の生体内における分解機序は加水分解であり、体液に含まれる無機塩や有機分子の影響をほとんど受けないため、リン酸緩衝液浸漬試験の結果と *in vivo* の結果が一致したと推測される。

一方、マグネシウム、鉄、亜鉛の腐食速度には、体液の組成や埋植部位の血流環境等が大きな影響を及ぼす。これらの金属はいずれも標準電極電位が卑であり、水と反応して容易に腐食し、金属イオン溶出と共に水酸化物イオンを産生し、pH 上昇を生じる。それに伴い、体液中に含まれるリン酸塩や炭酸塩、あるいは水酸化物などの不溶性の塩が、試料表面に析出する。この不溶性塩が拡散障壁となるため、試料の腐食速度は次第に低下する。すなわち、これらの金属の体内における分解速度は、埋植環境の pH だけでなく、環境中での不溶性塩の生成状況（不溶性塩の種類や形成速度）の影響を受ける。したがって、埋植部位と同等の環境で分解・抽出試験を実施する必要がある。

従来の高耐食性金属材料（既に実用化されているチタン合金・ステンレス鋼・コバルトクロム合金等）では、耐食性が高ければ高いほど体内における金属イオン溶出が小さく、安全性が高いという観点から、体内よりも過酷な条件として生理食塩水中あるいは 1%乳酸溶液中でのアノード分極試験が実施されてきた。しかし、血漿中と同濃度（0.125M）の食塩水中のマグネシウムの腐食速度は、血漿と同等組成の疑似体液中の腐食速度の約 50 倍である¹²⁾。前述した、不溶性塩の形成の影響の大きさ、試験環境を生体内に一致させる重要性は明らかであろう。

生体吸収性金属材料の分解特性評価では、体液の組成や緩衝能だけでなく、血流その他についても考慮する必要がある。特に、試験実施時の雰囲気（ガス環境）は重要である。動脈血中の炭酸ガス濃度（約 5%）は大気中の 100 倍以上高く^{13),14)}、血液中の pH 恒常性維持に大きく貢献し

ている¹³⁾。分解特性試験においても、試験溶液の pH 変化を通じて、その結果に大きな影響を及ぼすことが確認されている¹⁵⁾。

生体内と同様の環境下での実施は、分解特性評価に限らず、生物学的安全性評価においても重要である。なぜならば、材料の安全性は溶出物の濃度に依存するからである。従来の生物学的安全性評価手法は、溶出物の Hazard Identification に主眼を置いているため、材料からの溶出物濃度が最大となるように抽出液を作製、それを用いて細胞・動物試験を行うという試験設計である。既存の高耐食金属材料は、耐食性・耐久性を高め、生体内における金属イオン溶出量をできるだけ抑える、という材料設計に基づいているため、このような安全性試験設計の適用が可能であった。しかし、生体吸収性金属材料の場合は、体内で材料全てが分解・溶出するよう設計されている。材料の安全性は生体内における分解速度に依存するゆえに、材料の設計分解期間に沿った溶出金属イオン量にて試験を実施することが望ましい。従来の安全性試験設計でしばしば用いられる過酷な条件を用いて実施した安全性試験の結果に問題が生じて、実際にインプラントを使用した場合に安全性の問題が生じるとは限らないのである。そうであるならば、より実際の使用状況に近い条件下で試験を実施した方が、有益であろう。

既存のガイドラインが推奨する抽出液作製条件は、実際の使用条件とはかけ離れているが、本 WG 策定の評価指標においては、生体内同等環境として血漿と同等の組成を有する疑似体液（血清添加細胞培養液）を例示し、体内同様の炭酸ガス濃度（5%CO₂）環境下での試験を推奨している。また、生体吸収性金属材料試料の腐食に伴う pH 上昇を避け、生体組織における体液循環（血流）を考慮し、十分な試料/溶液量比（10-100 mL/cm² 或いはそれ以上）とすることを奨めている。抽出液を動物へ投与する場合は、タンパク質等の有機物が含まれると滅菌操作が難しくなるため、前述した血清添加細胞培養液の使用が難しい。そのような場合は、血漿と同等の無機塩組成を有する人工血漿¹⁶⁾を用いるのも一案であろう。

4. 生体吸収性金属材料ステントに関するその他の留意点

現在ステント適用が進められているマグネシウム合金についても、今後研究開発が進む可能性のある他の生体吸収性金属材料についても、実用化されるのは純金属ではなく合金であろう。生体吸収性金属材料は最終的には体内で全て分解するため、主要元素だけでなく、合金化のために添加された元素も体内に排出されるため、合金組成選択においては安全性を考慮する必要がある。現在冠動脈ステント応用が進められている WE43 系マグネシウム合金は、希土類元素を 7 重量%（1g 当たり 0.07g）含んでいるが、希土類元素の生体安全性に関するデータは非常に限られている。ヒトに対する毒性報告も少ないが、これは決して毒性がない、という意味ではなく、安全性が未確認である、と捉えるべきである。

金属元素の体内動態については、既存インプラントに用いられている元素であっても、不明の

場合も多い。インプラントから溶出した金属元素が速やかに体外へ排泄されればよいが、体内の特定の臓器に蓄積すると、埋入期間の増加に伴い特定臓器中濃度が上昇することになる。このような元素は、体外に速やかに排泄される元素よりも生体安全性に関するリスクが高くなる。例えば、従来の金属製インプラント（人工股関節・膝関節）埋入例では、V や Al は速やかに体外に排泄されるが、Ti は埋入部位近傍（例えば人工股関節の場合は関節包内）に留まることが明らかにされている¹⁷⁾。ステント応用では、全体の埋入量は人工関節よりはるかに少ないが、最終的には全量分解して体内に溶出、しかも血管内留置であるため血流による拡散で体内のほぼ全ての臓器に分布する可能性がある。したがって、埋入部位近傍だけでなく、体内動態（体外への排泄機構や特定臓器への蓄積の有無）についての考慮が必要である。

表 2 に、WE43 系ステントについて、合金元素の溶出量・血漿中濃度についての推定例とヒト成人における血清中濃度や吸収・排泄量を示す。この試算から、Mg についてはたとえステントが 1 日で全量分解・溶出してもヒト成人の 1 日当たりの排泄量の範囲内であり、過剰症が発生する血清中濃度に至らないと推測される。しかし、Y および RE（ミッシュメタル）については、もともとヒト成人体内における存在量が非常に小さいため、ステントが 1 日で全量分解・溶出した

表 2 WE43 系モデルステント*1 についての溶出金属イオン量の推定

	Mg	Y	RE*2
ステント 1 個当たりの重さ	14.4mg	0.62mg	0.465mg
全量が 1 日で分解した場合の血漿中濃度*3	5.24mg/L(=0.215mM)	0.225mg/L(=2.54μM)	0.169mg/L
全量が 1 年で分解した場合の血漿中濃度*3,4	14.3μg/L(=0.59μM)	0.62μg/L(=7.0nM)	0.46μg/L
ヒト血清中の濃度 ¹⁸⁾	17.5mg/L(=0.72mM)	0.73μg/L(=8.2nM)	(Ce:0.21μg/L)
1 日当たりの吸収量 ¹⁹⁾	250-350mg	不明	不明
1 日当たりの排泄量 ¹⁹⁾	112-174mg	不明	不明
主たる排泄経路 ¹⁹⁾	尿	不明	不明
過剰症発生時の血清中濃度 ²⁰⁾	>60.8mg/L(>2.5mM)	不明	不明
腹腔投与によるマウスの半数致死量 ²¹⁾	MgCl ₂ ·6H ₂ O 775mg/kg 体重	Y(NO ₃) ₃ ·nH ₂ O 1710mg/kg 体重	不明

*1 3.0mmφ×18mm×0.1mm、金属/血管比 0.5 と仮定

*2 希土類元素の混合物であるミッシュメタル。Ce、La、Nd 等を多く含む場合が多い

*3 成人血漿量を 2.75L と仮定

*41 日当たりの溶出量は分解期間を通じて同一と仮定

場合には、通常の血清中濃度の数百倍に達してしまう。1年間かけて分解・溶出する場合においても、通常の血清中濃度と同レベルの濃度に至る、すなわち1年間にわたって毎日血清中濃度が倍になる可能性がある。すみやかに体外に排泄されればよいが、生体内における半減期が大きければ臓器中への沈着・蓄積が生じ、体内濃度が次第に増加する恐れがある。

現状、希土類元素について生体必須性は認められておらず、また代謝経路や各組織における存在量、毒性を引き起こす濃度範囲についても不明である。しかし、もともとの体内存在量も小さく、またステント単品のレベルでは総埋入量も1mg以下とごく微量であるため、生体為害性が生じるとは考えにくい。実際、これまでの臨床例においても急性の有害症状は確認されていない。しかし、WE43系合金についてはヒト外反母趾治療時の骨切部固定用中空スクリューとしての販売が開始されており、今後本ステントについても適用が拡大されることを考えると、全身毒性・慢性毒性リスクという観点から、各元素の化合物（塩）レベルの体内動態や代謝についての情報収集が望まれる。これまでの色々な化学物質の毒性発見の歴史をひもといても、ある物質がより大量に、より多くの人に長期間使用されることで初めて、それまでは知られていなかった新たな有害症例が確認される例には事欠かない。医療材料については、リスクとベネフィットの観点から適用を判断すべきであるが、リスクについては可能な限り情報を集めておくことが望ましい。最低限、動物を用いた長期埋入試験において、特定臓器への蓄積の有無は確認しておきたいところである。希土類元素の安全性や体内動態の確認はその存在量が非常に微量であるため、技術的困難を伴うことが予想される。リスク情報の収集は、徹底すればするほど試験費用が必要となり新規医療機器の開発・導入が遅れてしまうという側面もあり、悩ましい課題である。

5. おわりに

生体吸収性金属材料の本格的な医療応用は今世紀に始まったばかりであり、その評価法についても現時点ではまだ全世界的なコンセンサスは得られておらず、海外では *in vitro* の評価を不要とすべし、という意見もある。しかし、動物を用いた医療材料の評価も決して万能ではない。実機を用いた動物試験の結果が臨床試験の結果と一致するとは限らない。病態モデル動物には限界があり、循環器障害の病態の再現には至っていない。しかし、医療機器の機能性や生体の応答反応の確認のために *in vivo* 評価が不可欠であるということは、万人が同意するところであろう。一方で、候補材の絞り込みや素材・加工材の品質確認のために、開発コストの観点からも *in vitro* 評価は必須であり、分解特性をはじめとする材料の物理化学的特性への理解の深化に有益であることも、意見の一致をみるところである。*in vitro* 評価と *in vivo* 評価の上手な組み合わせなくして、効率的なデバイス開発は達成できず、本報告書および生体吸収性ステントの評価指標案がその一助となれば幸いである。

文献

- 1) 山本玲子 ; “生体吸収性金属材料の現状と課題” , 「平成 26 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査 WG 報告書」 , 平成 27 年 3 月 pp.23-31.
- 2) Mario, H Griffiths CD, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, Deloose K, Heublein B, Rohde R, Kasese V, Ilsley C, Erbel R; Journal of Interventional Cardiorogy 17:391-395 (2004).
- 3) Peeters P, Bosiers M, Verbis J, Deloose K, Heublein B; Journal of Endovascular Therapy 12:1-5 (2005).
- 4) Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P; Journal of Cardiovascular Surgery 47:393-397 (2006).
- 5) Erbel R, Mario CD, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, Erne P, Haude M, Heublein B, Horrigan M, Ilsley C, Böse D, Koolen J, Lüscher TF, Weissman N, Waksman R; Lancet 369:1869-1875 (2007).
- 6) Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, Vermeersch P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J; Lancet 381: 836-844 (2013).
- 7) Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Haude M, Lemos PA, Warnack B, Serruys PW; International Journal of Molecular Science 14:24492-24500 (2013).
- 8) Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Garcia-Garcia HM, Waksman R; The Lancet 387: 31-39 (2015).
- 9) Serruys PW, Garcia-Garcia HM, and Onuma Y; European Heart Journal 33:16-25 (2012).
- 1 0) Matsusue Y, Yamamuro T, Oka M, Shikinami Y, Hyon SH, Ikada Y ; J. Biomed. Mater. Res. 26: 1553-1567 (1992).
- 1 1) ISO 13781:1997 Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants-In vitro degradation testing.
- 1 2) Yamamoto A, Hiromoto S. ; Mater. Sci. Eng. C29: 1559-1568 (2009).
- 1 3) 金井泉原著, 金井正光編著 ; “第 7 章 体液・電解質・酸塩基平衡検査 IV. 酸塩基平衡 (原陽子改訂) ” 「臨床検査法提要 (第 31 版) 」 , 金原出版, 東京 (1998), pp.702-708.
- 1 4) 林紘三郎著 ; “1 章 生体軟組織代替材料” , 日本機械学会編, 「生体材料学」 , オーム社, 東京 (1993), pp.1-77.
- 1 5) Witecka A, Bogucka A, Yamamoto A, Máthis K, Krajňák T, Jaroszewicz J and

Świąszkowski W; Materials Science and Engineering C, *in printing*.

- 1 6) ISO 10993-15:2000 Biological evaluation of medical devices -- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys (Annex C: Examples of alternative electrolytes for the electrochemical tests).
- 1 7) Hallab NJ, Jacobs JJ, and Katz JL; "7.7 Orthopedic applications" in Ratner BD, et al. Biomaterials Science (2nd ed.), Elsevier, (2004) pp.526-555.
- 1 8) 原口紘き:「生命と金属の世界」日本放送出版協会(2005), p.371.
- 1 9) 石村栄治: マグネシウムの基礎と臨床 日常診療および周術期における役割 (外須美夫編), 真興交易 (株) 医書出版部, (2005), 25-35.
- 2 0) 糸川嘉則; "IV マグネシウム", 鈴木継美, 和田攻編 「ミネラル・微量元素の栄養学」, 第一出版, (1994), pp.313-327.
- 2 1) 山本玲子; まてりあ 43(2004)639-642.

IV-4 生体吸収性ステントの In vitro 評価

早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻

岩崎 清隆

1. はじめに

生体吸収性ステントは、永久留置型の金属製ステントと比較して体内で分解され血管内に最終的に異物が残らないというこれまでにない画期的な特徴を有する。永久留置型の薬剤溶出型金属ステントにおいて課題としてある、不完全な内膜被覆等による長期に渡る血栓症のリスク^{1),2)}、ステントの疲労破断に起因する再狭窄や血栓症のリスク³⁾⁻⁵⁾が長期的には低減される可能性が期待できる。その反面、ステントの材料、設計、厚さで決まる力学的特性が永久留置型金属製ステントと比較して小さく⁶⁾⁻⁸⁾、血管拡張不全やステント断裂による再狭窄や血栓症のリスクがある。狭窄病変を拡張し、生体血管内で晒される負荷がステントに作用する環境での経時的な血管拡張力に関する性能、また、in vivo を想定した負荷環境での経時的な分解や破断の関係の特徴を示す耐久性は生体吸収性ステントの評価項目として重要であり、in vitro 試験法の開発は重要かつ急務である。2014年に発行された ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems – cardiovascular implants では、in vitro で評価すべき項目として、① 力学的評価、② 繰り返し疲労耐久性、③ 分解/腐食の物理的特性、④ 材料の組成評価が挙げられている⁹⁾。しかし、具体的な試験法の提示には至っていないのが現状である。

本項では、永久留置型の金属製ステントで求められる評価に加え、生体吸収性ステントで新たに必要と考えられる in vitro 評価についてまとめる。

2. 生体吸収性ステント材料の力学的特性

生体吸収性ステントは、主にポリ乳酸やマグネシウム合金を利用して開発されている。化学組成や製造方法等の違いにより、力学的特性や分解期間は表1のように異なる⁶⁻⁸⁾。

(1) 引張破断強度

引張破断強度はステントの破断耐久性に影響を及ぼす力学的因子である。引張破断強度に関しては、バルーン拡張型の冠動脈ステントに現在最も使用されているコバルトクロム合金と比較して、ポリ乳酸では3～12%程度、マグネシウム合金では15～35%程度である。同様に、自己拡張型の大腿膝窩動脈ステントや頸動脈ステントに使用されているニッケルチタン合金と比較すると、破断強度は、ポリ乳酸では3～16%程度、マグネシウム合金では16～48%程度である。

(2) 引張破断ひずみ

引張破断ひずみは、例えば冠動脈ステントではステントを過拡張する際にステント破断が生じるまでの伸びの限界を示す力学的因子である。また、腸骨動脈や大腿膝窩動脈ステントの材料に

表1 生体吸収性ステントと永久留置型金属製ステントに用いられる材料の力学的特性の比較

組成	引張弾性率 GPa	引張破断強度 MPa	引張破断 ひずみ %	分解期間 月
Poly(L-lactide) ⁶⁾	3.1-3.7	60-70	2-6	>24
Poly(D、L-lactide) ⁶⁾	3.1-3.7	45-55	2-6	6-12
Poly(glycolide) ⁶⁾	6.5-7.0	90-110	1-2	6-12
50/50 D、L-lactide/glycolide ⁶⁾	3.4-3.8	40-50	1-4	1-2
82/18 L-lactide/glycolide ⁶⁾	3.3-3.5	60-70	2-6	12-18
Mg alloy ⁶⁾	40-45	220-330	2-20	1-3
Stainless steel 316L ⁶⁾	193	668	40+	生体内で安定
Stainless steel 316L ⁷⁾	193	595	60	生体内で安定
Cobalt chromium MP35N ⁷⁾	233	930	45	生体内で安定
Cobalt chromium L605 ⁷⁾	243	1000	50	生体内で安定
Cobalt chromium ⁶⁾	210-235	1449	≈40	生体内で安定
Platinum chromium ⁷⁾	203	834	45	生体内で安定
Nitinol ⁶⁾	45	700-1100	10-20	生体内で安定
Nitinol ⁸⁾	120(austenite) 50(martensite)	690-1380	13-40	生体内で安定

用いられているニッケルチタン合金は超弾性特性を示すため、ステント破断を評価する際にひずみで評価することが多い。コバルトクロム合金およびニッケルチタン合金と比較して、ポリ乳酸では2～15%程度および3～60%程度、マグネシウム合金では4～44%程度および5～200%程度である。したがって、ステント留置時の初期拡張成功を獲得するために、ステント材料の力学的特性を踏まえたステントの適正な拡張法と拡張限界に注意する必要がある。

3. 生体吸収性ステントの拡張に関する検討項目

ステントの基本性能として拡張径がある。引張破断ひずみが本邦で臨床使用されて広く普及している永久留置型の金属製ステントと比較して小さいため、生体吸収性ステントでは、過拡張に対する制限があることに注意する必要がある。

(1) ステントが破断しない最大拡張径

血管は、一般に遠位部に行くにしたがって径が小さくなる。近位部と遠位部で血管径の差がある場合にはステントを血管壁へ圧着させるために、図1に示すようにバルーンによる後拡張が必

要となる場合がある。また、病変の特徴に応じてバルーンを過拡張する場合もある。ポリ乳酸ステントの臨床報告で、後拡張した際にステントが破断して、血管内腔側に倒れてきたという報告がある¹⁰⁾。したがって、ステント破断が起きない安全な拡張径の範囲を明示することが望ましい。

(2) 分岐部血管にステント留置時にステントから側枝に向けてバルーンで後拡張した際のステント破断しない最大拡張径

冠動脈ステントを用いた血管治療の中で分岐部血管は 15～20%を占めるといわれている¹¹⁾。分岐部にステントを留置する際には、図2に示すように側枝に架かっているステントをそのままにして治療を終える場合と、側枝に架かっているステント部を拡張する場合がある¹²⁾。側枝を拡張する場合には、ステント破断を起こさない拡張径に関するデータを取得することが、安全な普及に向けて望まれる。

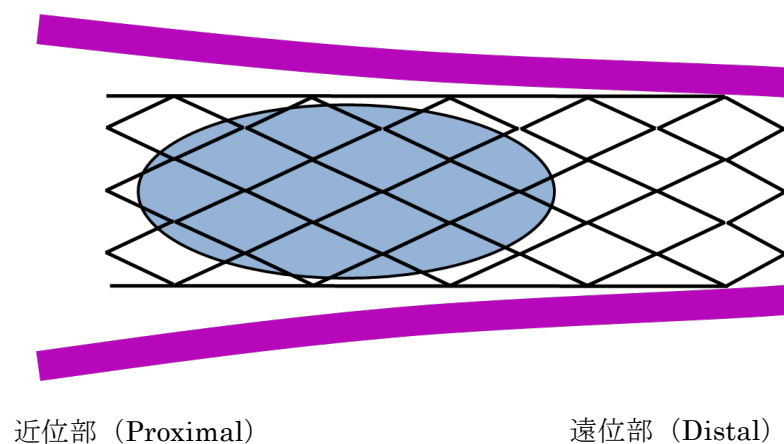


図1 テーパ血管でのステントの後拡張

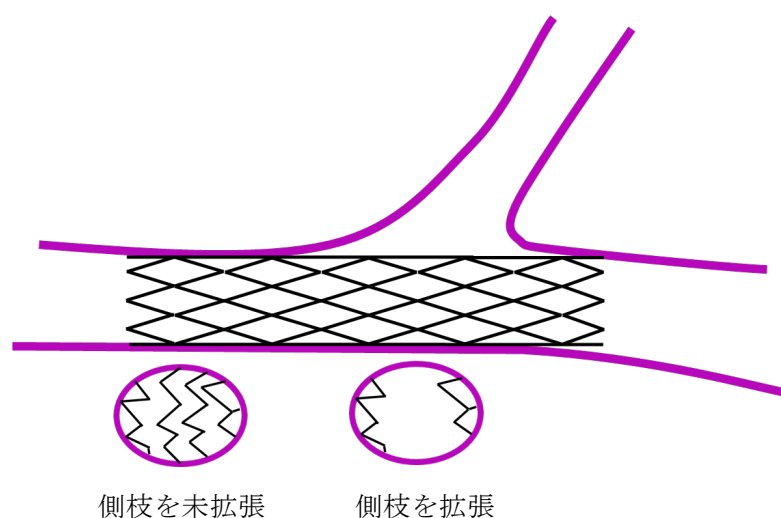


図2 血管分岐部にステント留置時の側枝流入部に架かっているステント部の拡張の有無

4. 生体吸収性ステントの経時的拡張保持力の評価

狭窄病変を拡張した生体吸収性ステントは、留置初期が最も血管拡張保持力があり、分解とともに最終的に血管拡張保持力はなくなる特徴がある。図3は経時的なステントの分子量、質量損失、ステントの拡張保持力の関係の概念図を示したものである⁶⁾。内膜で覆われる一定期間まで必要な血管拡張力の経時的な特性を示す非臨床試験データの提示は、重要な評価項目である。また、ポリ乳酸等の高分子製材料では、一定の負荷を作用させた条件において、ひずみが時間と共に増大するクリープ特性という力学的特徴を示すため、生体内で生体吸収性に作用する負荷を想定した環境での評価が重要である。以下に、本試験における考慮すべき因子を示す。

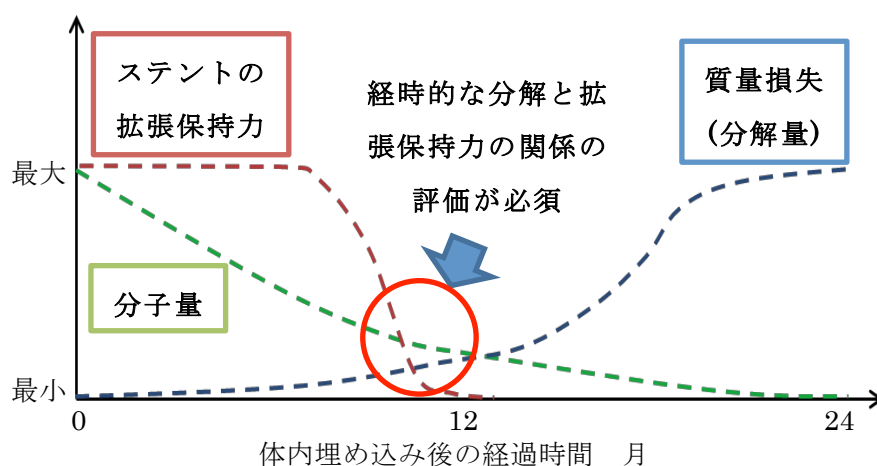


図3 生体吸収性ステントの分子量、質量損失とステントの拡張保持力の経時的変化の概略図（文献6を改変）

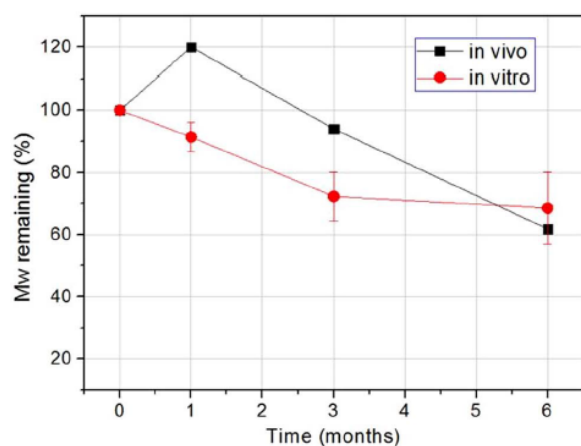
（1）溶液

分解性の評価では、ポリ乳酸等の高分子製材料を用いたステントでは、溶液の温度、pH、イオン構成・強度を *in vivo* での生理的環境に合わせることが重要である^{9), 13)}。溶液に関しては、ポリ乳酸を用いたステントに関して、図4に示すようにリン酸緩衝生理食塩水を用いた *in vitro* 試験とブタでの *in vivo* 試験で数平均分子量の低下の遷移傾向が類似する結果が示されている¹⁴⁾。

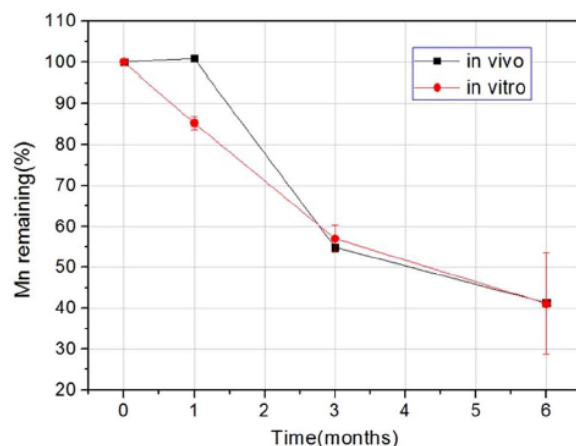
マグネシウム合金では、リン酸緩衝生理食塩水を溶液として用いた *in vitro* 試験では、ラットでの *in vivo* 試験と比較して分解速度が顕著に早いことが示されている¹⁵⁾。血清が分解を抑制する因子であることがわかっており¹⁶⁾、マグネシウム合金の試験では、上記の温度、pH、イオン構成・強度に加えて、タンパク質等の影響や酸素濃度を考慮すべきである。

（2）狭窄血管モデル

狭窄部を拡張したステントは、図5に示すように血管壁から負荷を受けた状態で力が釣り合う。生体吸収性ステントに用いる PLLA 材料の力学的特性は、図6に示すように、初期ひずみを作用

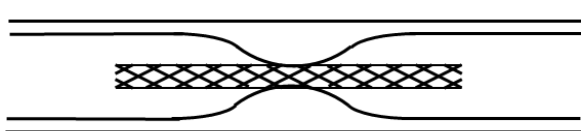


(a) 重量平均分子量

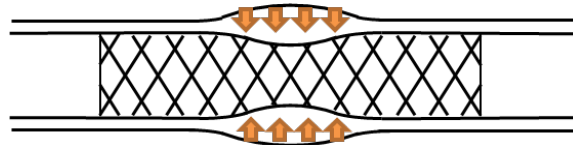


(b) 数平均分子量

図4 数平均分子量、重量平均分子量の6ヶ月での減少率は in vitro 試験と in vivo 試験で同等 (文献14より引用)



(a) スtent 拡張前



(b) スtent 拡張後

図5 狭窄血管でstent 拡張後の力の釣り合い

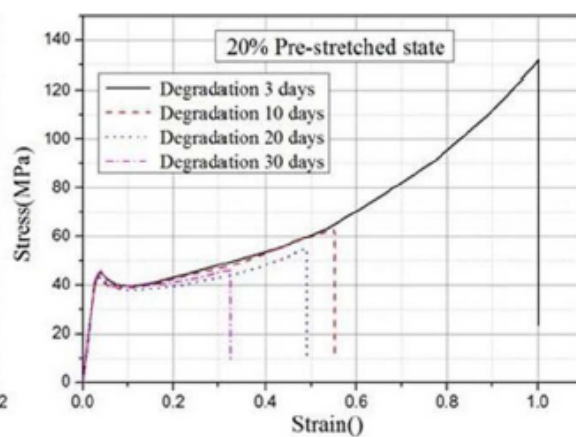
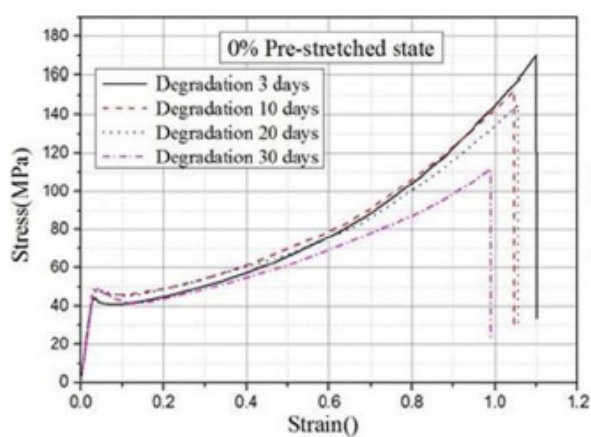


図6 生体吸収性stent に用いる PLLA 材料の力学的特性
: 初期ひずみ、分解期間の影響 (文献14より引用)

させた環境で一定期間溶液に浸透させた後に力学的試験を行うと、初期ひずみを作用させずに行った試験と比較して、破断ひずみ、破断応力が顕著に低下する。また、同じ初期ひずみを作用させた環境では、溶液に浸透させる期間が長いほど、破断ひずみ、破断応力は低下する¹⁴⁾。つまり、応力が高くひずみが生じている部分は分解速度が速くなるため^{14), 17)}、*in vivo* を想定したステントへの負荷を組み込んだ試験が望まれる。

(3) 流れ環境

In vivo では常に拍動血流・血圧に晒されている。*In vivo* を想定した生理的な拍動数かつ流れ環境での試験は、*in vivo* における分解過程を評価する上で重要な因子と考えられる。

5. 生体吸収性ステントの耐久性評価

生体吸収性ステントに関しては、血管を拡張することが期待される一定期間、構造を保持することを示す耐久性試験が必要である。*In vivo* で想定される負荷環境での試験が重要である。

拍動による血管の径方向の負荷は、冠動脈ステントの試験に関して『平成 15 年 9 月 4 日付薬食審査発第 0904001 号』¹⁸⁾に記載されている最低限の基本的項目である。臨床では、図 7 に示すように、心臓の収縮・拡張にともない冠動脈が繰り返し屈曲変形する部位でステントに疲労破断が起こることが認知されている^{4), 19), 20)}。*In vitro* の繰り返し屈曲負荷を作用する加速耐久試験において、各種ステントの臨床での破断傾向と合う結果が示されており^{21), 22)}、繰り返し屈曲負荷は構造保持を示す耐久試験で検討すべき重要な因子である。

末梢動脈では、部位によって血管に作用する負荷が異なる。日常生活における膝の屈曲・伸展にともない、図 8 に示すように、浅大腿動脈にはねじり変形と伸縮変形、膝窩動脈には屈曲変形が主に作用する^{23), 24)}。浅大腿動脈用に開発されたステントの *in vitro* 耐久試験から、これらの負荷がステント破断の要因であることが示されており²⁵⁻²⁸⁾、末梢動脈ステントの耐久試験において

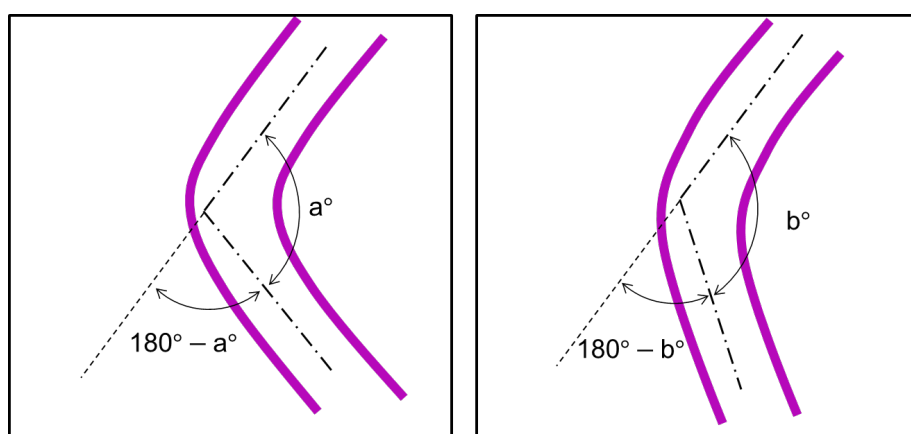


図 7 心臓の収縮・拡張にともなう冠動脈の繰り返し屈曲変形

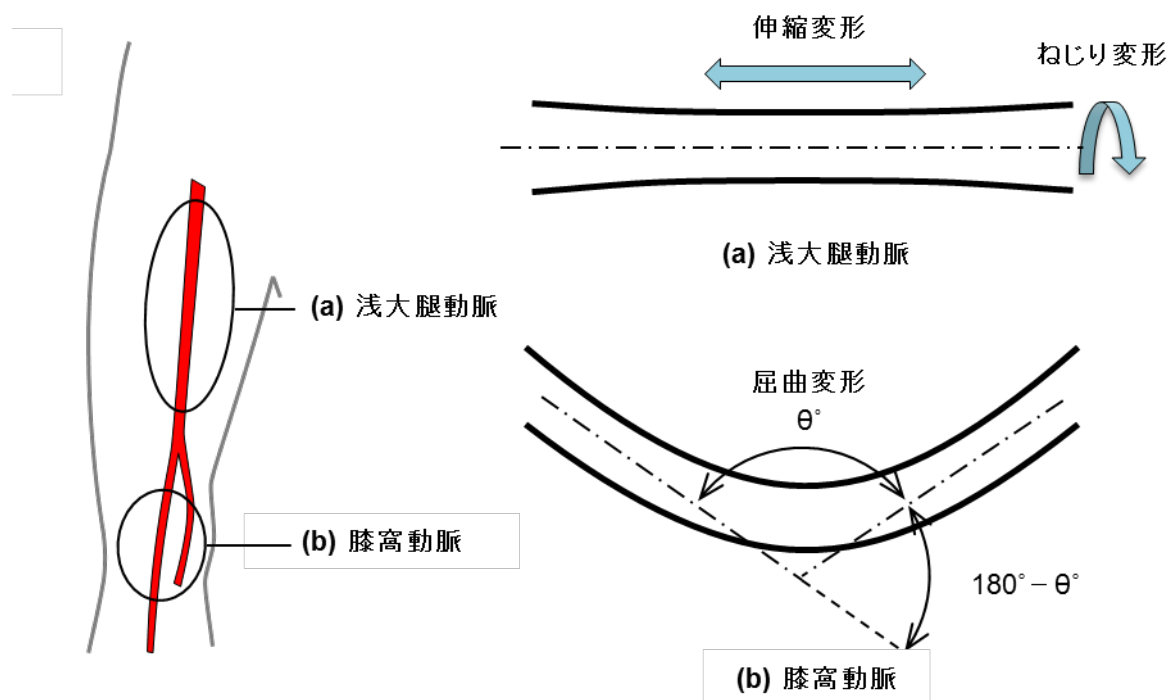


図8 膝の屈曲・伸展にともなう大腿膝窩動脈の繰り返し屈曲変形

は、適用部位に応じた負荷を作用させることが重要である。

合わせて、溶液の温度、pH を生理的環境に合わせる必要がある。ポリ乳酸では、溶液の温度を上げることで分解速度が上昇することがわかっている²⁹⁾。加速負荷試験を行う場合には、材料の化学的な分解速度を負荷の加速条件と合わせる必要がある。加速試験の妥当性を示す必要がある。

6. おわりに

生体吸収性ステントの材料特性を踏まえたステントの拡張に関する検討項目、そして、生体吸収性ステントの非臨床評価として新たに求められる経時的拡張保持力の評価試験、耐久性評価試験についてまとめた。これらの *in vitro* 試験が、生体吸収性ステントの迅速評価、より優れた生体吸収性ステントの開発の一助となれば幸いである。

文献

- 1) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA. 2005;293:2126-2130.

- 2) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitsudo K. Vary late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-cypher registry. *Circulation*. 2012;125:584-591.
- 3) Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, Hoye A, Yamamoto H, Nakayama T, Onuma Y, Higashikuni Y, Otsuki S, Yagishita A, Yachi S, Nakajima H, Hara K. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:380-386.
- 4) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Kutys R, Balazs I, Kolodgie FD, Virmani R. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery: a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1924-1931.
- 5) Hara H, Aoki J, Tanabe K, Tanimoto S, Nakajima Y, Yahagi K, Nakashima M, Hashimoto T, Asami M, Watanabe M, Yoshida E, Nakajima H, Hara K. Incidence and predictors for late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2013;77:988-994.
- 6) Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization. *Circulation*. 2011;123:779-797.
- 7) O'Brien BJ, Stinson JS, Larsen SR, Eppihimer MJ, Carroll WM. A platinum-chromium steel for cardiovascular stents. *Biomaterials*. 2010;31:3755-3761.
- 8) Thompson SA. An overview of nickel-titanium alloys used in dentistry. *Int Endod J*. 2000;33:297-310.
- 9) ISO/TS 17137:2014(en) Cardiovascular implants and extracorporeal systems – cardiovascular absorbable implants.
- 1 0) Ormiston JA, Vroey FD, Serruys PW, Webster MW. Bioresorbable polymeric vascular scaffolds: a cautionary tale. *Circ Cardio Interv*. 2011;4:535-538.
- 1 1) Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbute I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerderks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Åberge L, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006;114:1955-1961.
- 1 2) Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I,

Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanes H, Mäkikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Åberge L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kellerth T, RAvkilde J, Aarøe J, Jensen JS, Helqvist JF, Sjögren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-baltic bifurcation study III. *Circulation*. 2011;123:79-86.

- 1 3) ASTM F3036-13, Standard guide for testing absorbable stents.
- 1 4) Luo Q, Liu X, Li Z, Huang C, Zhang W, Meng J, Chang Z, Hua Z, Degradation Model of Bioabsorbable Cardiovascular Stents, *PLoS One*. 2014;9(11):e110278.
- 1 5) Bowen PK, Drelich J, Goldman J, A new in vitro-in vivo correlation for bioabsorbable magnesium stents from mechanical behavior, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013;33(8):5064-70.
- 1 6) Jamali SS, Moulton SE, Forsyth M, Wallace GG, In vitro studying corrosion behaviour of biocorrosible Mg alloys, Annual Conference of the Australasian Corrosion Association, 2012:759-769.
- 1 7) Hayman DM, Soares J, Moore JE, ASTM-FDA Workshop on Absorbable Medical Device: Defining a Material Model for a Biodegradable Stent Fiber, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2012.
- 1 8) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0904001 号、冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて、平成 15 年 9 月 4 日
- 1 9) Kuramitsu S, Iwabuchi M, Yokoi H, Domei T, Sonoda S, Hiromasa T, Morinaga T, Kobayashi Y, Ohe K, Goya K, Yamaji K, Hyodo M, Soga Y, Kondo K, Shirai S, Ando K, Sakai K, Nobuyoshi M. Incidence and clinical impact of stent fracture after the Nobori biolimus-eluting stent implantation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000703.
- 2 0) Kuramitsu S, Iwabuchi M, Haraguchi T, Domei T, Nagae A, Hyodo M, Yamaji K, Soga Y, Arita T, Shirai S, Kondo K, Ando K, Sakai K, Goya M, Takabatake Y, Sonoda S, Yokoi H, Toyota F, Nosaka H, Nobuyoshi M. Incidence and clinical impact of stent fracture after everolimus-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:663-671.
- 2 1) Iwasaki K, Hama Y, Yamamoto T, Yagishita Y, Noguchi Y, Tsubouchi S, Nakashita K, Kasanuki H, Umezu M, Fracture Potentials of Five Drug-Eluting-Stent Platforms In Proximal Right Coronary Artery Replica Under In-Vivo Simulated Cyclically-Bended Environment, *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10s1):A135

- 2 2) 岩崎清隆, 梅津光生, 冠動脈ステントの疲労破壊: 破損耐久性の可視化, 可視化情報学会誌, 33(131), 139-144, 2013 年.
- 2 3) Cheng CP, Wilson NM, Hallett RL, Herfkens RJ, Taylor CA. In vivo MR angiographic quantification of axial and twisting deformations of the superficial femoral artery resulting from maximum hip and knee flexion. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:979-987.
- 2 4) Nikanorov A, Smouse HB, Osman K, Bialas M, Shrivastava S, Schwartz LB. Fracture of self-expanding nitinol stents stressed in vitro under simulated intravascular conditions. *J Vasc Surg.* 2008;48:435-440.
- 2 5) Iwasaki K, Tsubouchi S, Hama Y, Umezu M, Successful reproduction of in-vivo fracture of an endovascular stent in superficial femoral artery utilizing a novel multi-loading durability test system, 13th International Conference on Biomedical Engineering, International Federation for Medical and Biological Engineering Proceeding, 23, 2, pp.1443-46, Singapore, Dec. 2009
- 2 6) Iwasaki K, Kishigami S, Arai J, Ohba T, Tokutake H, Xiaodong Z, Yagishita Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Hikichi Y, Umezu M, Fracture potentials and dynamic flexibility of peripheral stents: Insight into clinical practices from durability tests simulating multi-loading environments of superficial femoral and popliteal arteries, American Heart Association Scientific Session 2013, Circulation, 128, A17693, Dallas, 17 Nov. 2013
- 2 7) 新井淳, 岩崎清隆, 朱曉冬, 大場貴文, 徳武祐論, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生, 下肢血管ステントの破損耐久性評価のための屈曲負荷型耐久試験装置の開発, 日本機械学会第 24 回バイオフロンティア講演会講演論文集, pp.73-74, 京都, 2013 年 11 月 1 日
- 2 8) 岸上翔, 岩崎清隆, 新井淳, 大場貴文, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生, 膝の屈伸に伴う浅大腿動脈のねじり変形と長軸方向圧縮変形を模擬した複合負荷装置を用いた末梢ステントの追従性評価, 日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会論文集, pp.527-528, 筑波, 2013 年 1 月 9 日
- 2 9) Deng M, ASTM-FDA Workshop on Absorbable Medical Device: In Vitro and In Vivo Degradation of Two Absorbable Polymeric biomaterials Experience and Learning, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2012.

IV-5 In Vivo 評価について

東海大学 循環器内科
中澤 学

1. 従来の冠動脈内デバイスの動物実験における評価

薬剤溶出ステントをはじめとする冠動脈内デバイスの動物実験を用いた評価には、ブタの冠動脈モデルがゴールドスタンダードとして長らく使用されてきた。しかし、近年はウサギ腸骨動脈モデルも一定の信頼を得て、多く使用されている。

一般的に動物モデルではステント留置後1ヶ月後の新生内膜増殖抑制効果をもとに有効性を判定する。しかし、長期的安全性の指標となる生体適合性に関しては、より長期（3ヶ月～1年）の留置期間で評価する。特に薬物溶出、生体分解などの過程が関与する場合は、その過程が終了し反応が沈静化するまでの期間を最低限評価する必要がある。また、ステントストラットの被覆化（再内皮化）に関しては、増殖の緩徐なウサギ腸骨動脈モデルを選ぶか、もしくはブタ冠動脈モデルでより早いタイミングでの評価を行うことが好ましい（2週間後など）。

モデルの特性として

ブタ冠動脈：

- 心臓の動きによる影響が判定できる（ステントの血管への追従性、フラクチャーなどの評価に適する）
- ステントを留置した周囲の組織への影響や（心筋の評価により）末梢塞栓などを評価できる

ウサギ腸骨動脈：

- ブタ冠動脈モデルに比して個体差が比較的少ない
- 比較的反応が緩徐であるため再内皮化などの評価に適する
- 飼育や実験が簡便である

などが挙げられる。（図1）¹⁾

2. 実臨床での成績と動物実験での相関

適切なモデル、タイミング、評価方法を選択すれば、冠動脈内デバイスの実臨床における有効性、安全性に関して、かなり相関があると考えられる。

たとえば、第一世代薬剤溶出ステントについて例を上げると、動物実験において CYPHER ステント（シロリムス溶出ステント）は炎症反応が強く、また晩期に増加する傾向があるのに対して、TAXUS（パクリタキセル溶出ステント）はフィブリンの沈着が強く出る症例が多いことが報告されているが²⁾、剖検例を用いた実臨床での生体反応を見てみると、かなり類似した反応が得

られていることが分かる³⁾。また、有効性の評価としても、ウサギ動脈硬化腸骨動脈モデルを用いた実験では実臨床での新生内膜増殖抑制効果を非常によく反映した結果が得られることが報告されている⁴⁾。

一方で、古くはアクチノマイシン溶出ステントがブタ冠動脈モデルにおいて留置後 28 日時点で有意な内膜増殖抑制を認めたため、臨床治験がスタートしたが、その後動物モデルで 90 日後には著しい炎症反応により **Late catch-up** (遅発性再狭窄) が見られ、同様に実臨床においてもステント両端を中心とする再狭窄が認められたため承認が得られなかった。また、開発当初のシロリムス溶出ステントを評価し有効性を示したブタ冠動脈モデル実験において、留置後 28 日時点でのステントの内皮化を評価し、ベアメタルステントと違いはなかったと評価している⁵⁾。しかし、後に実臨床では治癒過程障害による遅発性血栓症が問題になっており^{6,7)}、この事象についてはこの動物実験では予知しきれなかったことになる。その後、ウサギ腸骨動脈を用いてこれらの薬剤溶出ステントの再内皮化が遅れることが示された⁸⁾。

以上のように、適切なモデル、評価のタイミング、評価の方法が臨床成績を予知する上で非常に重要であると考えられる。

3. 生体吸収性ステントの場合の特殊性

これまでに、臨床応用されているアボット社の **Absorb** (エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド、**bioresorbable scaffold**、**BRS**) に関する動物実験が既にいくつか報告されている^{9,10)}。これらの実験でも検討されているとおり、生体吸収性ステントの吸収過程を詳細に検討する必要がある、その生体反応の変化などが主な評価対象となる。前述のとおり、デバイスの新生内膜抑制効果や長期の生体適合性などについては評価可能であるが、下記が生体吸収性ステント評価の際の特有の問題点として挙げられる (図 2)。

- ① 一般的に生体反応は動物の方が早いことが知られているが、デバイスの吸収速度は動物内でも人間内でも概ね同じであると考えられる (ただし、下記 C も参照)。このため、反応と吸収過程にギャップが生じ、このため動物実験における吸収過程と生体反応のタイミングがどこまで人間の生体内の反応を反映するかが不明である。
- ② 一般的に用いられる動物モデルは病変モデルでないため、生体吸収性ステントで重要とされる **Radial force** の評価が困難である (線維性プラークや石灰化プラークに対する拡張能の評価が困難)。
- ③ 生体吸収性ステントの吸収速度に影響する炎症細胞、留置部の **pH**、病変部の脂質の含有などが人体内の冠動脈病変と違うため、吸収速度が動物実験では若干異なる可能性がある。

4. 今回の評価指標において特記すべき事項についての注釈

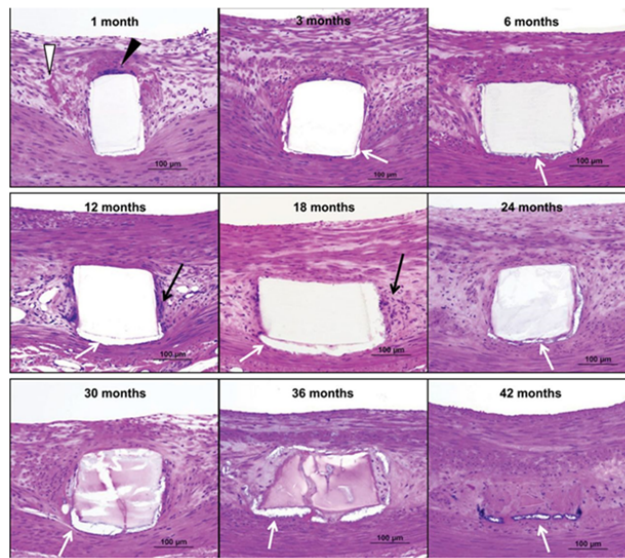
- ① 分解挙動については前述のとおり、人間の生体内での分解挙動と必ずしも一致しない可能性を加味しつつも、分解過程が完了するまでの観察が必要である。これは分解、吸収過程には炎症細胞による貪食などの反応が不可欠であるため（図3）¹¹⁾、この過程での過剰な反応が起こらないことを確認する必要があるためである。
- ② 遠位塞栓の状況等の確認についても非常に重要である。これは遠位臓器の検索が可能かどうかという観点から、ウサギ腸骨動脈モデルよりブタ冠動脈モデルが好ましい。近年、被覆されていない BRS が吸収過程で血栓症を発症したり遠位塞栓をきしたり可能性があることが報告されており^{12,13)}、すべての観察時期において遠位塞栓の検索は必要と考えられる。
- ③ 多くの生体吸収デバイスは透視装置での確認が困難であるため、血管内超音波もしくは光干渉断層画像等の適切な方法で設置位置、不完全拡張の有無等を確認する必要がある。
- ④ 多くの生体吸収デバイスはストラットが厚いこと、吸収過程でストラットが露出していると血栓症や遠位塞栓などが起こりうることから（図4）、走査性電子顕微鏡や組織切片を用いた被覆化の評価を行い、どの時期に被覆が完了しているかを評価する必要がある。前述のとおり、これには被覆のスピードが速すぎるブタ冠動脈モデルよりはウサギ腸骨動脈モデルのほうが適している。
- ⑤ 一般的に病理組織標本作製の際に行われる、脱水脱脂などの過程において組織サイズは 20-30%程度縮小することが知られている。金属ステントであればこの影響はほとんど受けないが、生体吸収性デバイスは遠隔期に Radial force をある程度失っているものと考えられるため、フォローアップ時の血管径を病理組織標本のみで評価すると過小評価する可能性がある。このため、動物の安楽死前に前述のような血管内イメージングデバイスで生体内でのスキャフォールド径および血管径を測定することが正確な遠隔期リコイルの評価には必要である。
- ⑥ 重複留置をした場合は、ストラット厚や搭載薬剤量の局所的増加するため、これに伴う吸収特性への影響について評価が必要である。また、金属系生体吸収性ステントと非吸収性金属製ステントを重複留置した場合、ガルパニック腐食などの反応が起こり、炎症反応の惹起や金属系生体吸収性ステントの分解の加速が起こる可能性があるため、このような組み合わせでの重複留置が必要と考えられる。

Most Common Stent Models for Pre-Clinical Studies

Rabbit	Swine
Pros • Relatively inexpensive • Easy to house • Endothelialization relatively slower than swine (closer to human) • Consistent vessel dimensions, little irregular tears upon stenting • Well characterized atherosclerosis model • Granulomas are rare • Common model of hypersensitivity Cons • Iliofemoral artery (not an end-organ) not well suited for safety studies • Small vessel diameters not appropriate for larger (>3.5 mm) diameter stents	Pros • Amenable to coronary catheterization more appropriate for safety studies • Well characterized atherosclerosis model, but expensive and need >9 mo • Multiple stent sites available • Suitable for larger stent diameters and lengths • Heart an endorgan therefore easy to assess emboli and myocardium at risk Cons • Relatively Expensive • Difficult to house • Excessive weight gain (vessel size) • Potential vessel tapering • Endothelialization rapid (unlike human) • Granulomatous reactions are common

図 1 ブタ冠動脈およびウサギ腸骨モデルの利点と問題点

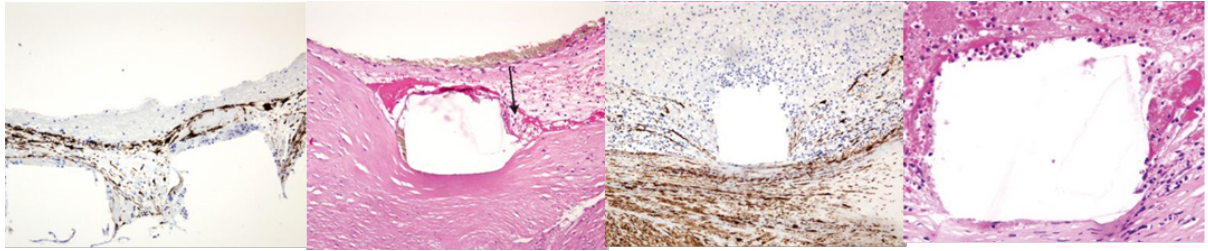
生体吸収性スキャフォールドの吸収過程と炎症反応、フィブリン沈着



Otsuka F et al. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:330-342

図2 生体吸収性スキャフォールドの吸収過程と炎症、フィブリン沈着¹⁰⁾

留置後 113 日目：軽度～中等度の炎症細胞の浸潤がスキヤフォールド周囲に認められる



留置後 501 日目：炎症反応はごくわずかである

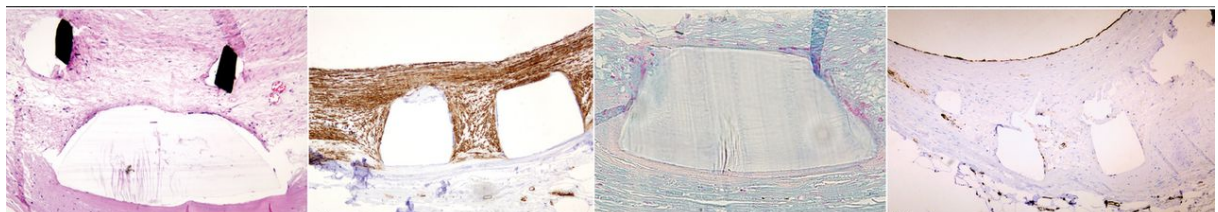


図 3 剖検例における BVS の所見 ¹⁾

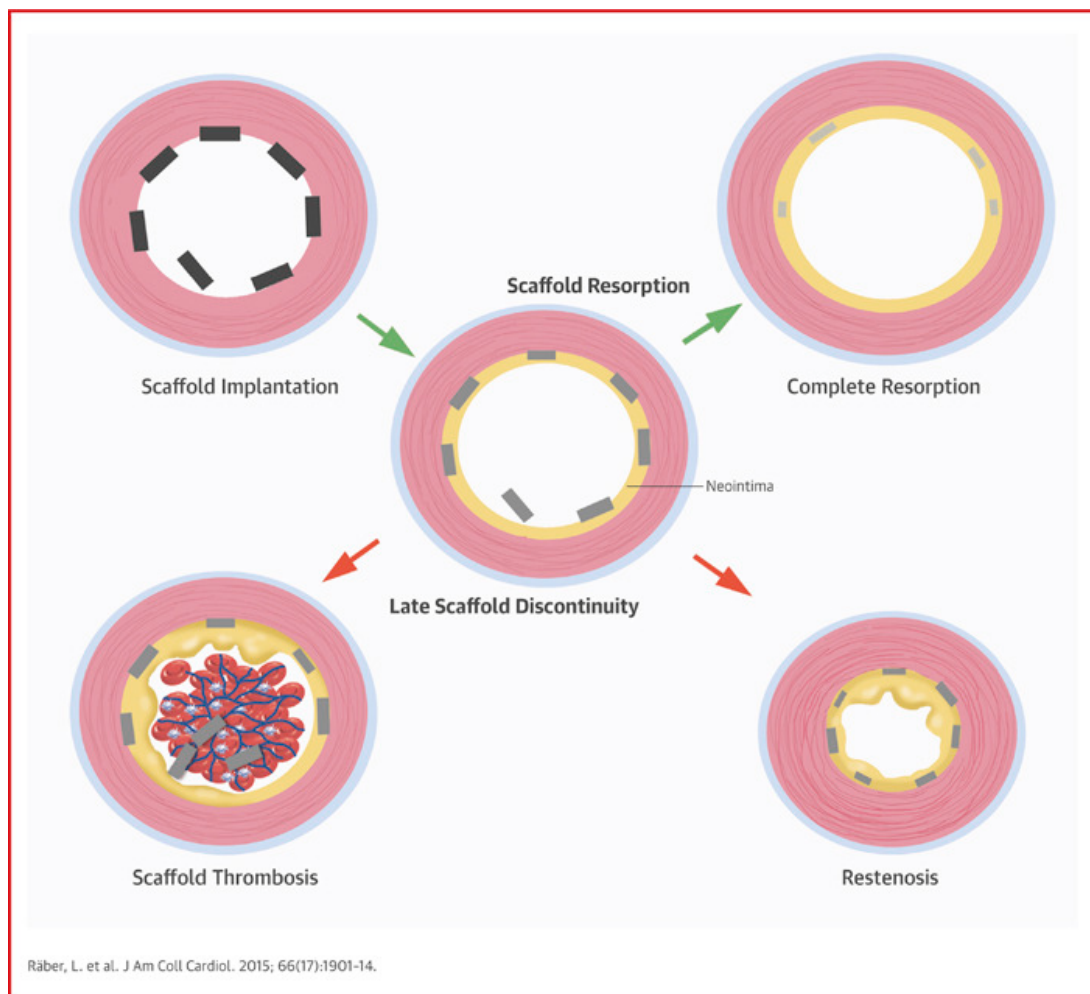


図4 スキャフォールド血栓症のメカニズム ¹³⁾

文献

- 1) Nakazawa G, Finn AV, Ladich E, Ribichini F, Coleman L, Kolodgie FD, Virmani R. Drug-eluting stent safety: Findings from preclinical studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:1379-1391
- 2) Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, Huibregtse B, Poff B, Herbst TJ, Baim DS, Virmani R. Comparison of inflammatory response following sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents implanted in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2009;120:141-149
- 3) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:390-398
- 4) Nakazawa G, Nakano M, Otsuka F, Wilcox JN, Melder R, Pruitt S, Kolodgie FD, Virmani R. Evaluation of polymer-based comparator drug-eluting stents using a rabbit model of iliac artery atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:38-46
- 5) Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation.* 2001;104:1188-1193
- 6) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: Data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667-678
- 7) Joner M, Farb A, Cheng Q, Finn AV, Acampado E, Burke AP, Skorija K, Creighton W, Kolodgie FD, Gold HK, Virmani R. Pioglitazone inhibits in-stent restenosis in atherosclerotic rabbits by targeting transforming growth factor-beta and mcp-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:182-189
- 8) Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, Skorija K, Weber DK, Gold HK, Virmani R. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2005;112:270-278
- 9) Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R.

Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: An attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the absorb trial. *Circulation*. 2010;122:2288-2300

- 1 0) Otsuka F, Pacheco E, Perkins LE, Lane JP, Wang Q, Kamberi M, Frie M, Wang J, Sakakura K, Yahagi K, Ladich E, Rapoza RJ, Kolodgie FD, Virmani R. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium xience v stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:330-342
- 1 1) Kraak RP, de Boer HH, Elias J et al. Coronary Artery Vessel Healing Pattern, Short and Long Term, After Implantation of the Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *Journal of the American Heart Association* 2015;4.
- 1 2) Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N et al. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8.
- 1 3) Raber L, Brugaletta S, Yamaji K et al. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1901-1914

IV-6 イメージングによる評価

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野

新家 俊郎

1. はじめに

生体吸収性ステント（スキヤホールド）は、新しい冠動脈疾患および末梢動脈疾患の治療デバイスである。狭窄や閉塞を解除し、一定期間冠動脈内腔を支持する役割を終えると、生体内に吸収されて血管は健全な機能を回復することが期待される。現在世界では、Abbott Vascular 社および Elixir 社製の 2 種類の冠動脈用の薬剤溶出性生体吸収性ステントが市販されており、その他の様々なデバイスの前臨床試験や臨床試験が行われており開発が進んでいる。

生体吸収性ステントを用いた冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention、PCI）の潜在的利点としては以下の点が挙げられる。

- ✓ 不安定プラークのシーリング
- ✓ 金属ステント慢性期で見られるフラクチャーがない
- ✓ 血管形態が自然な形に戻り、生理的拡張能が回復する
- ✓ 慢性期に内腔が大きくなる
- ✓ CT/MRI での血管評価が可能
- ✓ 超慢性期に PCI/冠動脈バイパス移植術（coronary artery bypass grafting、CABG）による再治療を妨げない
- ✓ 晩期再狭窄が少ない可能性
- ✓ 治療部位の新規動脈硬化の進展が少ない可能性

上記の長期的な利点に大きな期待が寄せられているが、実臨床での使用頻度が増加するにつれ、PCI 後急性期のステント血栓症や遅発性血栓症の報告も散見される。PCI 治療の急性期や慢性期の冠動脈イメージングにより、本治療における特殊病態や様々な血管反応が明らかになりつつある。

2. イメージングで評価することの意義と問題点

冠動脈イメージングとして、多数のデバイスの臨床的有用性が示されている。中でも、生体吸収性ステントの留置手技時と慢性期の血管反応性を評価するデバイスとしては、光干渉断層映像法（optical coherence tomography、OCT）の演じる役割は大きい。血管内超音波法（intravascular ultrasound、IVUS）に比し約 10 倍の解像度（20 μm ）を有し、特に生体分解性ポリマーを用いたデバイスの可視化においては IVUS では描出困難なストラット断面像を明瞭に描出できる。ステント留置直後の評価や慢性期のストラットの状態や新生内膜被覆を詳細に描出し、定量的・定

性的評価を行うことができる。

ポリマー系生体吸収性ステントを OCT で観察すると、断面像でのストラットは四角あるいは固有の形態のボックスとして描出できるが、これは金属製ステントのそれとは大きく異なる。古典的手法によれば、金属ステントでは、OCT のイメージソースである近赤外線はストラットを通過できないため、内腔側に強い反射を認める点を内腔との境界と設定し、そのステント固有の厚みを仮想し、圧着の程度を評価していた¹⁾。しかしながら、ポリマー系生体吸収性ステントを OCT で評価すると、一定の厚みを有するストラットの内腔境界、血管壁側境界ともに明瞭に描出できるため、金属ステントに対する従来の評価指標が当てはまるとは限らない (図 1)。今後、金属製薬剤溶出性ステントをコントロールアームとしたポリマー系生体吸収性ステントの試験を行う場合に、両者の差異を比較し得る計測方法を提案していく必要がある。Nakatani らは、OCT の断面像において、内腔境界、血管壁側境界をとともに外挿する領域の面積を計測する手法を両タイプのステントに同様に適応させることにより、金属ステントとの比較評価が可能になるとしている (図 2)²⁾。

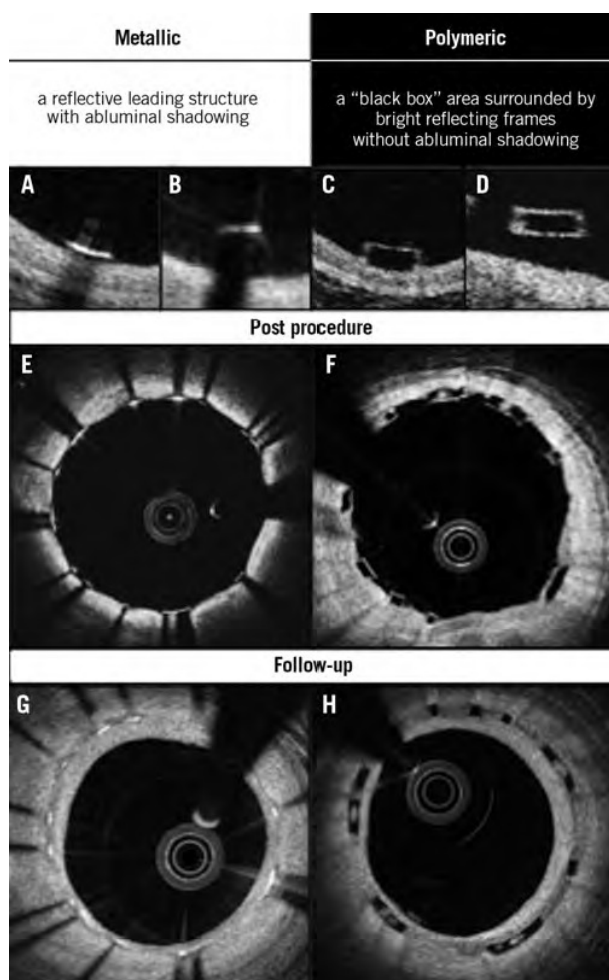


図1 金属製薬剤溶出性ステントとポリマー系生体吸収性ステントの OCT 画像。A. 金属ステント留置直後圧着良好、B. 金属ステント留置直後圧着不良、C. ポリマー系生体吸収性ステント留置直後圧着良好、D. ポリマー系生体吸収性ステント留置直後圧着不良。E, F. 両者の留置直後像。G, H. 両者の留置慢性期像。(文献2より引用改変)

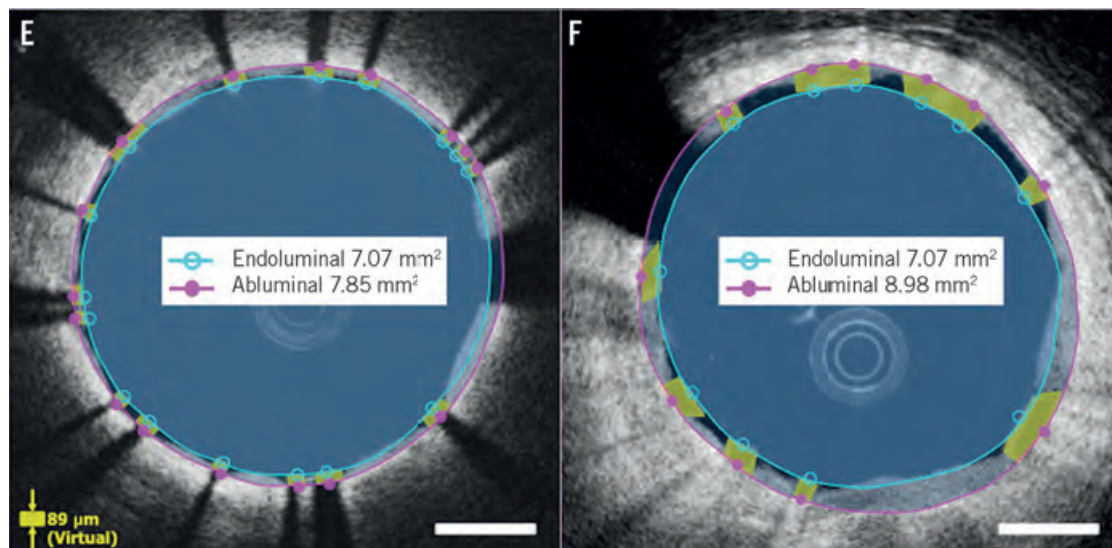


図2 内腔境界、血管壁側境界をともに外挿する領域の面積を計測する手法。計測位置を明確化することで、デバイスの比較評価における測定バイアスを低減する試み。(文献2より引用改変)

3. 報告されている成績

(1) 前臨床試験におけるイメージングからの知見

すべての冠動脈拡張用デバイスがそうであるように、前臨床試験によって、その効果と安全性が検証されてから臨床試験に移行する。生体吸収性ステントでは特に、慢性期の吸収過程を病理学的に評価して、冠動脈イメージングとの対応が検討される。OCTはストラットの吸収過程とステント内の新生内膜増殖を正確に評価することが可能であり、前臨床試験の中でも頻用されている。生体吸収性ステントはその分解吸収過程において、まず分子量の減少が起これ、ストラットの量的減少が続く。この際にストラット内に平滑筋細胞など新生組織が入り込んでいくが、前臨床試験で得た、病理所見と対応したOCT画像は臨床試験に移行した際の重要な参照イメージとなる。

また、長期の血管反応性を評価することもイメージングの役割として重要である。Lane LPらは、豚冠動脈モデルを用いて最長42ヶ月までの血管反応性を評価したが、生体吸収性ステントは金属性薬剤溶出性ステント (drug eluting stent、DES) に比し、長期的な内腔面積の拡大を報告している (図3)³⁾。

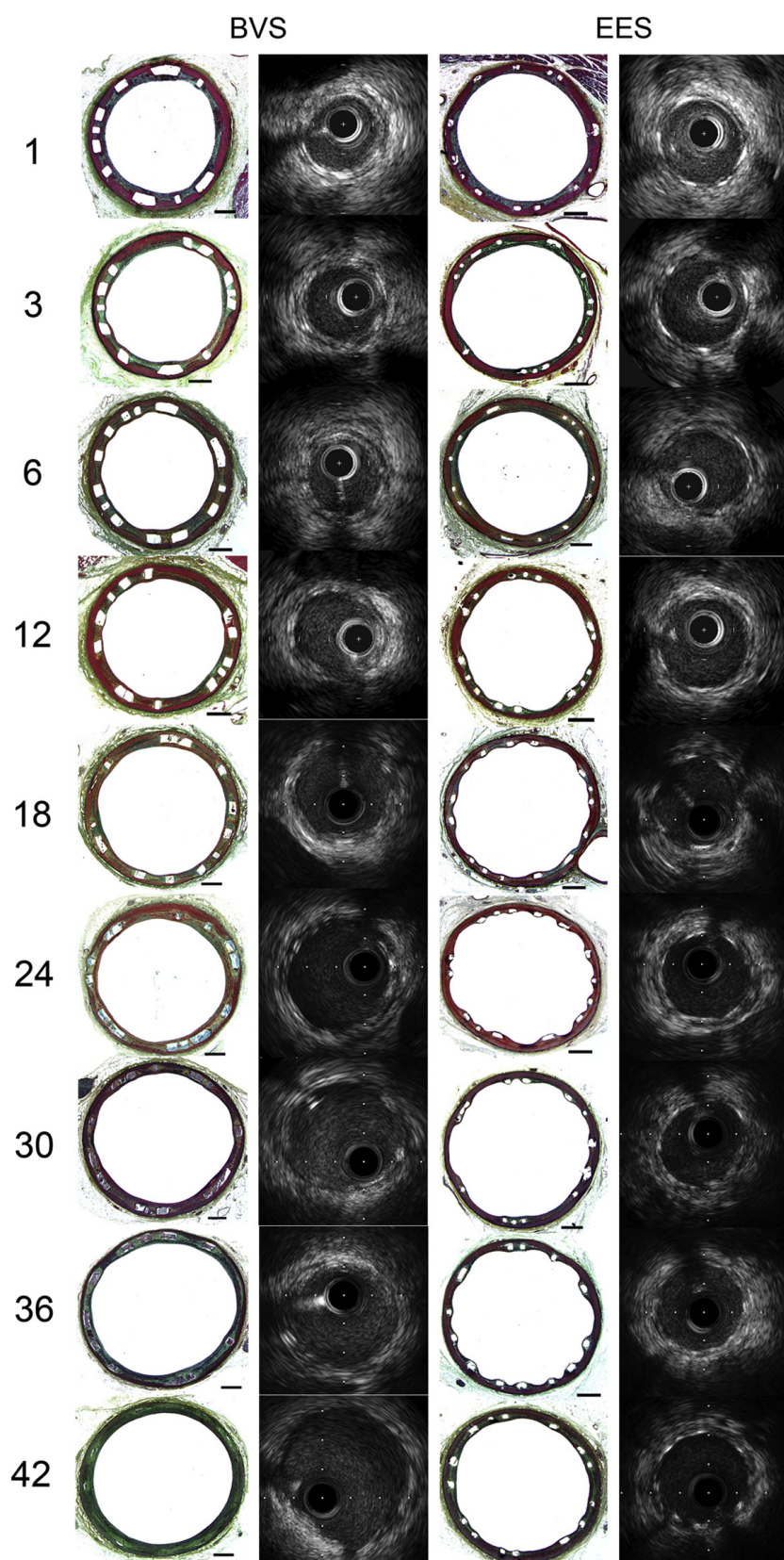


図3 薬剤溶出性生体吸収ステントおよび金属ステント留置後の経時的変化：豚冠動脈モデルにおいて、留置12ヶ月後から、生体吸収ステント留置部位は進行性の内腔拡大を認める。BVS: bioresorbable vascular scaffold; EES: everolimus-eluting stent; IVUS: intravascular ultrasound. (文献3より引用改変)

(2) 臨床試験におけるイメージングからの知見

1) 急性期

ステント留置時のいくつかの **pit fall** が報告されている。ストラットが金属製 DES に比して厚い半面、支持力がやや弱い可能性がある。以下に報告されている問題点を列記する。

- ✓ 狭窄部へのデリバリーが困難
- ✓ 圧着不良が起こりやすい
- ✓ 過拡張によるストラット破断の危険がある（拡張限界の存在）
- ✓ 分岐部留置後の側枝拡張による断裂
- ✓ 拡張力がやや弱いため、拡張不良が起こりやすい
- ✓ オーバーラップ留置部位のストラットの内腔突出
- ✓ 小さな側枝閉塞をきたしやすい

報告によって結果に差があるものの、金属製ステントに比して術後30日以内の早期ステント血栓症が多く発生する傾向にあり⁴⁾、様々な留置手技の改善が提案されている。

2) 慢性期

Abbott Vascular 社の BVS においては、5年程度の長期フォローアップした報告がある。OCT を用いると、新生内膜によるストラット被覆、ストラットの吸収過程を可視化できるが、留置3-5年後には、ストラット構造が新生内膜と識別不能となり、均一な内膜肥厚として描出される。IVUS を用いた検討では、留置6ヶ月後と2年後を比較して、スキヤホールド面積と内腔面積の拡大が認められた⁵⁾。金属ステントで見られるようなストラットによるアーチファクトが少ないため CT で内腔の評価が可能とされる。また、アセチルコリン負荷試験後の血管径の変化を測定して、内皮依存性血管拡張反応が回復したとする報告がある。側枝入口部を覆っていたストラットが留置慢性期には消失し、新しい側枝入口部が形成されとするものもある。これまでのところ、いずれも長期的には生理的な血管機能の回復が得られるとするものが多い。一方で、遅発性、超遅発性血栓症の報告も散見されるようになった⁶⁾。過剰な新生内膜増殖

が要因と報告されるが、閉塞部からの吸引組織にポリマーの残存が検出された例や局所炎症細胞浸潤が遷延している例も報告されている。OCT、IVUS を用いた少数例の検討では、オーバーラップ留置、拡張不良、圧着不良が遅発性血栓症症例に認められることが報告されている（図4）⁷⁾。急性期の手技的要因に基因するのか、経時的にスキヤードの破断が発生するのか検討が必要である。

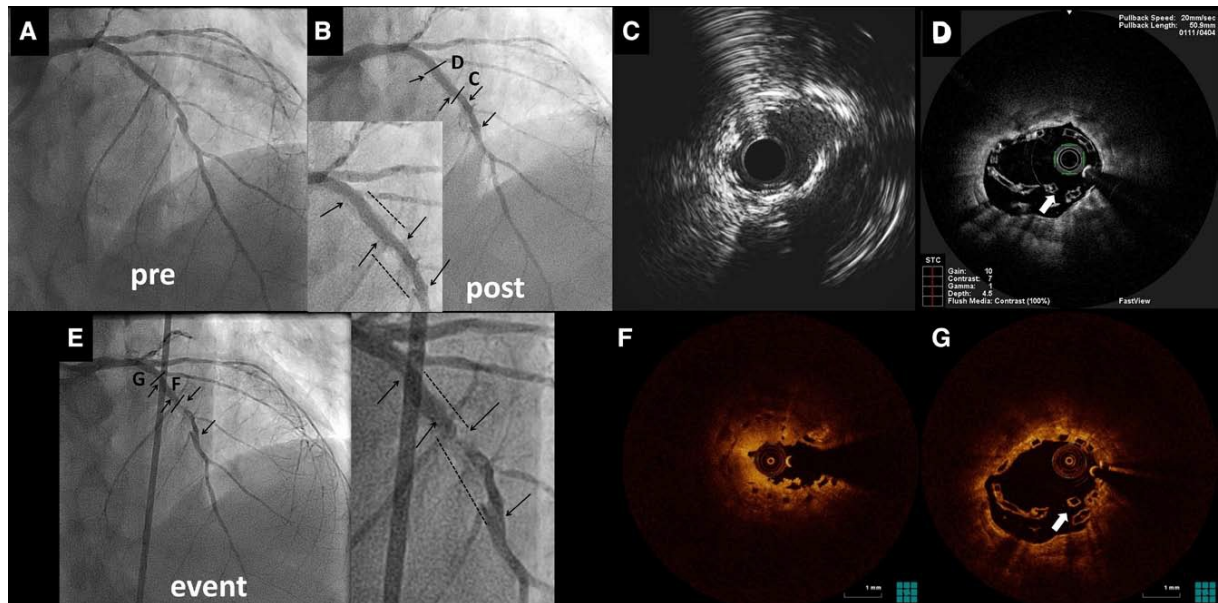


図4 遅発性血栓症の1例。A, B. 留置前後の血管造影像。C. 留置直後のIVUS像では拡張不良を認めた。D. 留置局後のOCTではスキヤホルドの破断を認めた。E. 血栓症発症時の血管造影像。F. オーバーラップ部に拡張不良と血栓を認めた。G. スキヤホルド破断部（文献7より引用改変）

4. イメージングの評価指標として、追加考慮されるもの（今後の検討課題）

（1）前臨床

1）急性期：留置直後、早期のイメージングの報告は少ない

- ① 屈曲部に留置した場合の追従性
- ② 残存する拡張不良/圧着不良、エッジ解離の頻度
- ③ 急性リコイル
- ④ 前臨床試験での早期イベント例の病理学的検討、イメージングの収集
- ⑤ 血小板凝集能と血栓形成性の関係

2）慢性期：実臨床を想定したモデルでの検討

- ① 障害血管モデル、動脈硬化モデルでの評価

- ② オーバーラップ留置例、分岐部への留置、先細り (tapered) 血管
- ③ Radial force の経時的变化の評価

(2) 臨床試験

1) 急性期：

- ① 留置手技と術者教育の標準化策の提示
- ② 留置直後イメージ：急性期リコイル、圧着度、組織逸脱/血栓形成
- ③ オーバーラップ留置例
- ④ 急性冠症候群での血栓動態
- ⑤ 分岐部留置例
- ⑥ スtent血栓症症例のイメージング

2) 慢性期：

- ① 病変背景別の評価 (びまん性、石灰化、分岐部、不安定プラークなど)

3) イベント例：

- ① イメージング評価
- ② 背景因子の検討

5. 総括

生体吸収性stentはその長期効果に期待が集まる一方で、急性期合併症が増加することが危惧されてきた。最近、遅発性血栓症の発生も報告されるようになり、スキャホールド留置に対する血管反応とデバイスの生体内での経時的变化を検討する必要があると思われる。評価指標の作成に際しては、急性期の効果と安全性、慢性期の治癒過程の評価、両面から検討する項目立てが必須と考えられる。OCTなどのイメージングによる、留置手技のモニタリングとその標準化、また慢性期評価方法の確立が必要である。

文献

- 1) Konishi A, Shinke T, Otake H et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism on intra-stent thrombi and lesion outcome after everolimus-eluting stent implantation compared to that after first-generation drug-eluting stent implantation. International journal of cardiology 2015;179:476-83.
- 2) Nakatani S, Sotomi Y, Ishibashi Y et al. Comparative analysis method of permanent metallic stents (XIENCE) and bioresorbable poly-L-lactic (PLLA) scaffolds (Absorb) on

optical coherence tomography at baseline and follow-up. *EuroIntervention* : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2015;11.

- 3) Lane JP, Perkins LE, Sheehy AJ, Pacheco EJ, Frie MP, Lambert BJ, Rapoza RJ, Virmani R. Lumen gain and restoration of pulsatility after implantation of a bioresorbable vascular scaffold in porcine coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jun;7(6):688-95.
- 4) Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2016;387:537-544.
- 5) Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circulation Cardiovascular interventions* 2012;5:620-32.
- 6) Raber L, Brugaletta S, Yamaji K et al. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1901-14.
- 7) Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N et al. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circulation Cardiovascular interventions* 2015;8.

IV－7 臨床的観点から考えられる構造的問題点

佐賀大学医学部循環器内科

挽地 裕

1. はじめに

既に EU 圏内では Biodegradable Vascular Scaffolding (BVS) が臨床使用されており、その有効性が証明されるとともに今後解決すべき課題も示されてきた。この章では、メタルステントと比較して BVS で臨床使用時/留置後中長期に懸念される問題点として、

- サイズのミスマッチと過拡張による破損
- 留置後急性期・慢性期の評価方法
- 分岐部病変における BVS の経時的変化

の項目につき検討する。

2. サイズのミスマッチと過拡張による破損

(1) 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞の際には、閉塞した冠動脈の血管径が正常時より小さくなっていることが多々ある。再灌流を維持するために冠動脈ステントを留置するが、メタルステントであれば後拡張を追加する事で血管壁にステントを圧着させる事が可能である。

しかし、BVS を用いた場合には推奨拡張径より 0.5 mm を超える過拡張を行うと構造が破断することが確認されている。複数箇所破断した際には、血管壁に対するラディアルフォースがなくなる。また血管壁に BVS の構造物が不完全圧着し、血管壁内で遺残することになるため、留置部位での血栓性が増す危険性が危惧される。

(2) 労作性狭心症

冠動脈狭窄部位前後で血管径が 0.5 mm 以上異なる場合がある。さらに狭窄部を解除したことにより末梢血管径が大きくなる場合がある。対照血管径を測定するために血管内エコー検査・OCT/OFDI 等での計測を行う際にも狭窄解除前の計測では末梢側は小径に計測される。小さなステントを留置した際には、先に述べているような不完全圧着のままの BVS の遺残、過拡張にともなう BVS の破断が起こりうると危惧される。

3. 留置後急性期・慢性期の評価方法

通常、冠動脈治療は連続透視撮影/記録を行える冠動脈造影装置による透視下で手技を行うのが基本である。しかし、BVS はその材料の特性上、デリバリーシステムマウント時、あるいは拡張後も透視下ではその本体を確認することは出来ない。確認できるのは両端の小さなゴールドマー

カーのみである。

ゴールドマーカが着いていることにより冠動脈長軸方向におけるジオグラフィックミスは起こりにくい。しかし、拡張したあと BVS の不完全拡張の有無、血管壁への圧着の程度を冠動脈造影装置で確認することは出来ない。血管造影装置を使った様々な方法で留置した BVS を確認するためのソフトウェア開発が続けられているが、未だ確立されている方法はない。

血管内エコー検査では BVS は評価できないというのが定説である。実際には条件が良ければ留置直後の BVS を観察することは可能である。しかし、慢性期を含めると BVS を留置した部位が慢性的に観察できる方法には成っていない。

光干渉断層法 (OCT/OFDI) は解像度が約 10-15 μm と IVUS の約 10 倍の高い分解能を有しており BVS を観察するために有用である。これを用いることで留置直後の BVS の不完全圧着や破損を確認することが可能である¹⁾。しかし、検査時には血液を遮断する/あるいは造影剤へに置換する必要があり、カテーテル検査と同じ侵襲を必要とする。従って慢性期の確認等で頻回に行うわけには行かない。

冠動脈造影 CT 検査 (MDCT) を用いることで、メタルステントであれば留置位置を明瞭に把握することが出来る。しかし、MDCT を用いても BVS 本体を確認することは出来ない。両端のゴールドマーカは確認できるため、再狭窄の有無を確認するためには造影剤を用いて撮影することによりその内腔を計測することが可能であるが、BVS の変形については確認することは困難である。また、両端マーカのみしか認識されないため、複数の BVS を留置した際には、留置位置を把握することが困難になるものと危惧される。

4. 分岐部病変における BVS の諸問題

冠動脈分岐部病変は冠動脈治療の対象病変のおよそ 20%を占めている。本管に BVS を留置した場合側枝入口部が Jail (本管にステントが留置された際に側枝入口部にストラットがかかっている状態) される場合も当然多くなる。この時点で側枝の血流低下を認めれば、側枝側に向けた拡張が必要になる。メタルステントであれば、この際に本管と側枝に向けて二本のバルーンで同時拡張を行う拡張方法 (Kissing balloon dilatation technique、KBT) を通常実施する。しかし、BVS を本管に留置した際に側枝をいかに処理するかについては定かでない。懸念されるのは以下の二点である。

- KBT を行わない場合

側枝入口部には血管壁に圧着しない BVS のストラットが遺残する。留置後数ヶ月以降に未圧着のストラットの表面には何らかの組織が付着し増生することが確認されている。さらに数年以内に BVS が完全に消失した際に neointimal bridge として残る場合がある²⁾。これが臨床的に問題になりうるのかこれまで検討されておらず、対処の必要性も今後検討す

る必要がある。

- KBT を行う場合

BVS のストラット越しにバルーンを拡張させるためストラットの破断を来す可能性が高い。ベンチ実験では本管に BVS の留置後に本管を径 3.5 mm のバルーン、側枝を径 3.0 mm のバルーンを用いて 5 気圧同時拡張することで、BVS のストラットが破断することなく側枝に向けて BVS を変形させることが出来ている¹⁾。しかし、これ以上の拡張を行った場合には一部のストラットが破断する事が確認されている。一部分のみのストラット破断が臨床的になるのかは不明である。

以上、今後 BVS を臨床使用するにあたり解決すべき問題を挙げた。

文献

- 1) Ormiston JA, De Vroey F, Serruys PW, Webster MW, Bioresorbable Polymeric Vascular Scaffolds: A Cautionary Tale. Circ Cardiovasc Interv. 2011 Oct 1;4(5):535-8.
- 2) Okamura T, Garg S, Gutiérrez-Chico JL, Shin ES, Onuma Y, García-García HM, Rapoza RJ, Sudhir K, Regar E, Serruys PW, In vivo evaluation of stent strut distribution patterns in the bioabsorbable everolimus-eluting device: an OCT ad hoc analysis of the revision 1.0 and revision 1.1 stent design in the ABSORB clinical trial. EuroIntervention. 2010 Apr;5(8):932-8.

IV－8 Biodegradable Vascular Scaffolding (BVS) Clinical Trials

順天堂大学医学部医学研究科 循環器内科

宮内 克己

1. 緒言

冠動脈インターベンションは現在薬剤溶出ステント (Drug-Eluting Stent、DES) として Everolimus-Eluting Stent (EES) が最も臨床的に汎用されているが、ステントが異物として残存することやポリマーによる炎症反応惹起が長期的には問題となる可能性がある。超遅発性ステント血栓症や neoatherosclerosis という新たなプラークの進展などである。ステントが一定期間に消失、すなわち異物がなくなるという観点から開発されたデバイスが Biodegradable Vascular Scaffolding (BVS) である。理論的には異物やポリマーが消えれば、抗血小板薬の 2 剤併用は不要となるか、抗血小板薬自体が不要となる可能性もあり、出血リスクは減少すると考えられる。また、現在、DES は平均 4 本留置され、総ステント長は 100 mm に及ぶといわれているなかで、長期の観察期間で再血行再建が必要になることもあり、その時にステントが消えていればバイパスを含む治療選択肢は多く、かつ容易となる。以上のように BVS への期待は高まるが、支えとして血管リモデリングを抑制するのがステントであり、それが消失することは血管が収縮するリスクもはらんでいることになる。このような BVS の理論的な利点や欠点は臨床の場で検証する必要があるが、実践で使用するなかで思いがけてない欠点や利点を見出すこともある。そこで、実際の治験から欧州での実臨床での BVS の安全性から有益性までの治療成績を概説する。

2. 臨床試験の目的とエンドポイント

現在、BVS の臨床試験は図 1、2 に示すような計画で進められている。検討事項は安全性と有効性であるが、前者はイベントとして心血管事故やステント血栓症、後者は画像診断で内膜肥厚や内腔面積であり、その結果を現在の標準治療である EES の成績と比較し、非劣勢を証明することが臨床試験の目的となっている。現在のステント臨床試験は 1 次評価項目として Target Lesion Failure (TLF)、Major Adverse Cardiac Events (MACE)、Target Vessel Failure (TVF) のいずれかを用いることが多い。最も多いエンドポイントである MACE は心血管死亡、心筋梗塞、臨床的虚血のある標的部位再血行再建 (clinically-driven target lesion revascularization、CD-TLR) の 3 イベント、TLF は心血管死亡と標的血管を責任病変とする心筋梗塞、CD-TLR と定義し、TVF は CD-TLR の代わりに標的血管再血行再建 (clinically-driven target vessel revascularization、CD-TVR) とする。心血管事故が重要であることはいうまでもないが、血管内の情報、すなわち留置部位の内腔や内膜肥厚の程度、血栓の有無、BVS の変化なども 2 次評価項目としている。これは最近の画像診断デバイスの発展におうところがで、血管内超音波

(intravascular ultrasound、IVUS)、VH (virtual histology)・IVUS、光干渉断層法 (optical coherence tomography、OCT)、冠動脈 CT など様々な画像診断を駆使して経時的に観察している。

3. 初期前向き臨床試験 ABSORB 試験

いわゆる FIM (First In Men) が ABSORB 試験であり、コホート A、B さらに B は画像診断時期により B1、B2 に分けられている。コホート A は BVS の安全性を担保する目的で 2006 年に 30 例の低リスク患者に施行され、単純病変の初回病変へステント長 12 mm あるいは 18 mm の BVS を単独で留置した¹⁾。追跡は 6 ヶ月、1 年、2 年時に冠動脈造影 (CAG)、IVUS、VH-IVUS などを施行した。MACE は 4 年の追跡で 3.4%、6 か月で 1 例のみ心筋梗塞を発症したが、6 か月から 5 年までのイベントやステント内血栓症は 1 例も認めなかった。少数例かつ単純病変に施行したとはいえ、BVS の安全性が担保できる妥当な臨床試験結果となった。また定量的冠動脈造影法 (quantitative coronary angiography、QCA) の 6 ヶ月後の評価では損失血管径は 0.44 mm であり、これまで報告されている通常の金属ステント (BMS) の 0.8 mm に比べれば少なかったが、Xience ステントでの 0.11 mm と比べれば大であった。その原因は内腔面積が留置直後に比較して 11.8%減少していることによると考えられるが、内膜肥厚は少なく、血管がリモデリングしたためであった。この原因は早期に BVS の吸収が始まったことで、ステントの支えが減少したことによるリコイルに起因し、“scaffold shrinkage”と呼ばれている。この研究では BVS の内腔狭窄の評価などに多くの画像を用いている。冠動脈 CT は内腔面積や狭窄度を DES では金属反射で正確に評価できなかったが、BVS では QCA と比較し正確度に差異がないことが確認された。IVUS 画像からはステントストラットに一致する高エコー輝度領域は留置直後から 6 ヶ月 (18.5% to 10.3%)、さらに 6 ヶ月から 2 年 (10.3% to 7.7%) で減少したことから、BVS は 6 ヶ月という短期から 2 年までで確実に吸収されていることが判明した。また、最少内腔面積や平均内腔面積は留置直後から 6 ヶ月で減少するが、6 ヶ月から 2 年で増加したことから、“scaffold shrinkage”は時間の経過とともに改善することが明らかになった²⁻⁴⁾。

また、コホート B は BVS の形状や材質を一部変更して BVS の性能を向上させ、第 2 世代の BVS1.1 で施行された試験である⁵⁾。101 人の患者を 5 年間、QCA、IVUS、OCT 画像を用いて追跡し、BVS の溶解過程を追跡する有効性かつ安全性を検証する試験である。CAG での 6 か月の損失血管径 (late lumen loss、LL) は 0.19 mm まで向上し、2 年、5 年での病変部位の狭窄度に変化はなく、これまで報告されている Xience ステントと同等であった。また IVUS や OCT での 6 か月後の BVS 内腔面積減少率はそれぞれ 2.9%、1.9%と第 1 世代で問題となった“scaffold shrinkage”も改善し、IVUS での 1 年時の新生内膜肥厚面積などの指標は図 3 に示すように、これまでの Xience ステント試験と比較して遜色のないものであった^{6,7)}。またコホート B の 101

例の心血管イベントは MACE 10 例、TVF 13 例、non-Q 心筋梗塞 3 例、再血行再建 3 例で、心血管死亡は 1 例も認めなかった⁸⁾。これは BVS だけの結果であり、DES と比較できないことに問題がある。そこで、これまで報告された Xience V 試験を歴史的コントロールとして、背景因子を調整して予後を比較すると 3 年間で両群間のイベントに差は認めず、BVS の安全性が許容範囲であることが示された。また、BVS の消失は 2 年と 5 年の間で起こっていることも確認された。以上の点から ABSORB A、B 試験をまとめると、1) BVS の安全性が短期から長期で確認されたこと、2) 単純病変に留置すれば心血管事故が少ないこと、3) BVS が冠動脈内から消えることなどが明らかになった。

患者数を増やし多施設で実施されているのが ABSORB EXTEND 試験⁹⁾である。BVS の安全性を検証する目的で 450 人の患者を 2 年間追跡した前向き臨床試験である。いわゆるステント血栓症は 1.1%、MACE は 6.7%に認めた。3 年まで追跡できた 250 人では心臓死 0.8%、心筋梗塞 4.0%、TLR 6.0%、MACE 9.3%、TVF 10.1%、TLF 8.9%、ステント血栓症は 1.2%であった。この比率が高いか低いかの客観性を検証する目的で、現在の DES の標準治療である Xience ステントをコントロールに Propensity Score Matching という統計学手法を用いて予後を比較した^{10, 11)}。この ABSORB EXTEND 250 例中の 174 例と Xience、Spirit I-III 試験の全患者 862 例中 290 例が Propensity Score Matching の対象となり、両群の予後を比較した。結果は表 1 に示す通りステント血栓症を含め MACE、MI、ID-TLR 再血行再建は観察期間 3 年で差は認めず、TVF は有意に BVS 群で低率であった。この結果は後ろ向き解析であるという大きな限界はあるが、Propensity Score Matching で背景因子を一致させたうえで BVS の DES に対する非劣勢を示しており、BVS が Xience ステントと同等の予後であることを示した臨床的意義は極めて高い。

4. 初期前向き臨床試験 ABSORB 試験

次に必要な前向き臨床試験は BVS vs DES の head to head 試験であり、その意図に沿って企画されたのが ABSORB II 試験である。この試験では BVS 335 人、Xience (EES) 166 人に 2:1 で無作為化し、6 か月から 1-5 年追跡される予定である。既に 1 年時の追跡結果が報告されている。表 2 に示すすべてのイベント（死亡、心筋梗塞、すべての再血行再建術率、ステント血栓症）は両群間で差を認めなかった。この解析で注目すべきは狭心症の出現頻度で EES 25.6% に対し BVS 16.4%と有意に低かったことである。ただ、その機序については不明である。

この試験結果をうけ、現在いくつかの大規模臨床試験が進行中である。一つは ABSORB III で 2000 人を対象に BVS:EES を 2:1 で割り付け、観察期間 5 年で TLF を 1 次評価項目とした BVS の非劣勢を証明する試験である。ABSORB IV は 5000 人を対象に BVS と EES に割り付け、1 年以内の狭心症と 5 年での TLF を評価する。既に欧州では BVS は認可されたデバイスであり、実臨床での登録研究も報告されている。1189 名が登録され、実臨床さながら、複雑病変患者も登

録され 6 ヶ月までの結果が報告されている。ただ気がかりな点は 30 日以内の血栓症が多く発生していることである（図 4）。BVS に適した病変選択を誤るあるいは手技上の注意を怠ると、ステント血栓症のリスクがあることに留意しなければならないが、血栓症のリスクは多くの症例数を積み上げていくことで明確になってくると考えられる。

5. 臨床研究の総括

これまでの臨床試験結果からは BVS の心血管イベントやステント血栓症は第 2 世代 DES と同等であることが明らかになっている。さらに表 3 に示すような BMS をコントロールとして第 1 世代 DES、第 2 世代 DES、さらに BVS を血管傷害の程度から neoatherosclerosis まで比較すると興味深い。ステントによる血管傷害度や急性の血栓症は 4 群で差異はなく、炎症惹起や内皮細胞機能障害は第 2 世代 DES で改善し、BVS でも悪化させないことがわかる。注目すべきは血管リモデリングと血管拡張反応で、ステントを留置すれば DES の有無に関わらず血管の拡張性リモデリングは起こらないし、血管拡張反応も生じない。一方 BVS では血管リモデリングは長期で明らかに改善し、血管拡張反応も維持される。Neoatherosclerosis は第 2 世代 DES で問題となることもあるが、BVS ではこの点について長期追跡のデータがないため不明と言わざるを得ない。

文献

- 1) Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371: 899-907
- 2) Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009; 373: 897-910.
- 3) Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2010; 6: 447-53.
- 4) Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2012; 7: 1060-1.
- 5) Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. ABSORB Cohort A and B investigators. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 78: 3-12

- 6) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371: 899-907.
- 7) Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the Second Generation of a Bioresorbable Everolimus Drug-Eluting Vascular Scaffold for Treatment of De Novo Coronary Artery Stenosis: Six-Month Clinical and Imaging Outcomes. *Circulation*. 2010; 122: 2301-12
- 8) Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1578-88.
- 9) Abizaid A, Costa JR Jr, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2014 Apr 29. pii: 20130827-06
- 1 0) Muramatsu T, Onuma Y, García-García HM, et al. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6: 247-57
- 1 1) Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ, et al. 1-year clinical outcomes of diabetic patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: a pooled analysis of the ABSORB and the SPIRIT trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 482-93.

図1 Overview of ABSORB studies

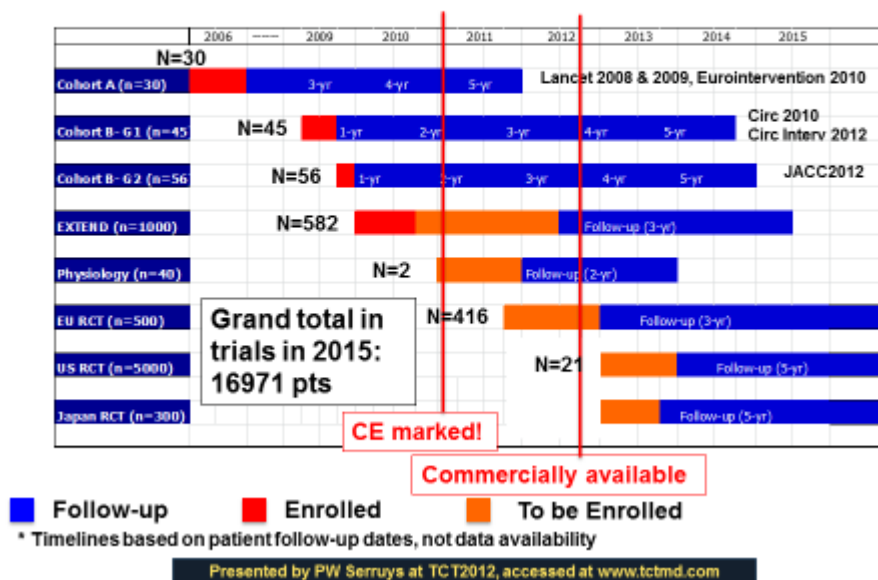
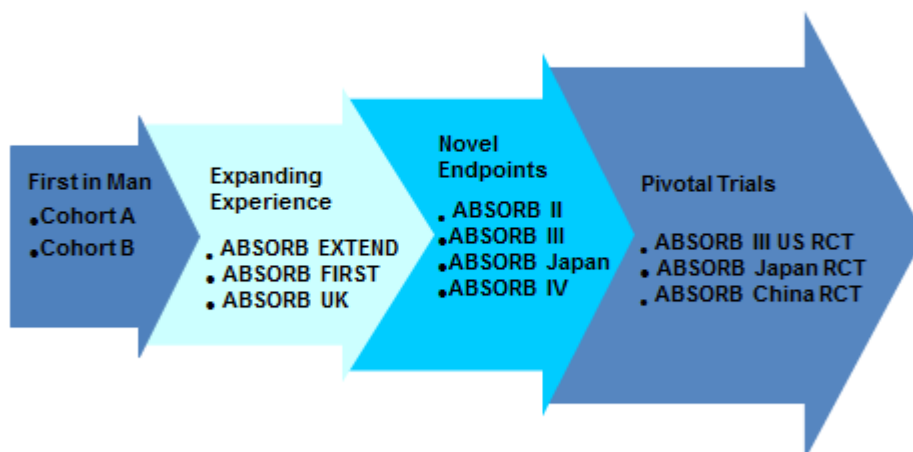


図2 Absorb: A Revolutionary Therapy Building Evidence



画像診断; Scaffolding, Neointima, Thrombus, Endothelialization,
Safety; MI, Stent thrombosis, CV death, Revascularization
Non-Inferiority versus Everolimus-Eluting Stent

図3 BVS 1.1 scaffold: persistence pays off

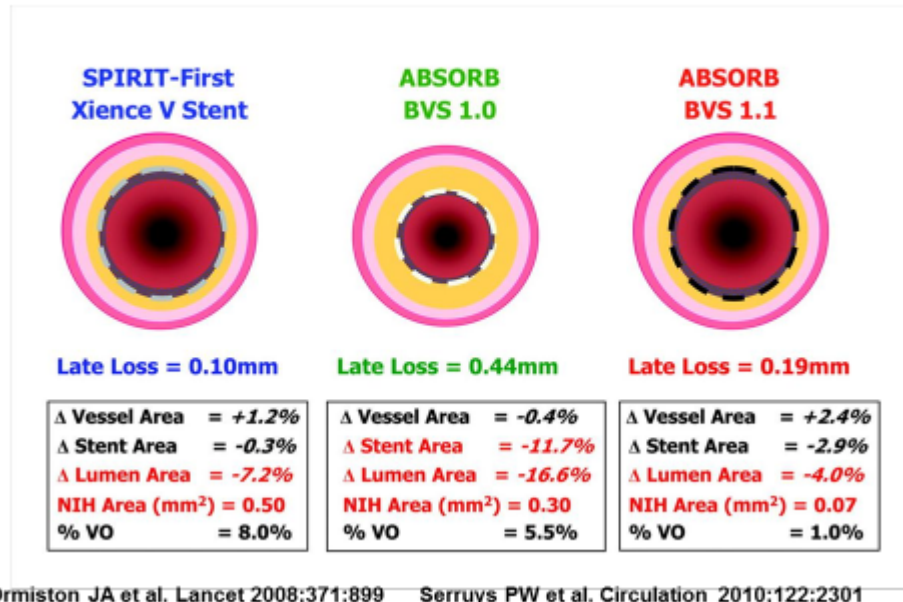
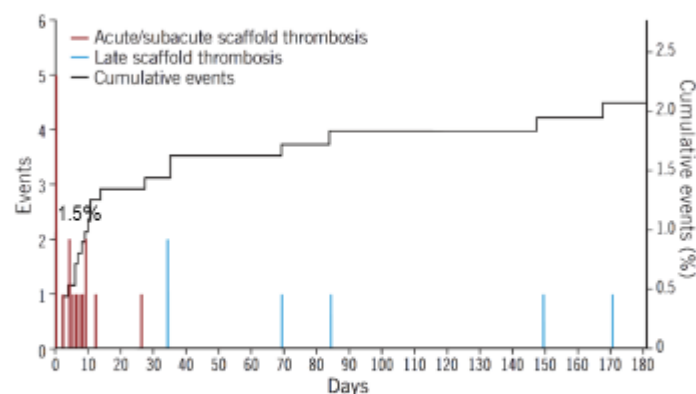


図4 Scaffold Thrombosisの頻度



- There were 20 cases of angiographically confirmed ST and three of probable ST.
- 70% occurred in the first month after PCI, at a median of 5 days, suggesting the need for scrupulous lesion selection and PCI techniques when using BVS
- Intravascular imaging was performed in only 9 of 23 patients who experienced ST
- 20 of 23 patients were on DAPT at the time of ST
- ST rates were numerically higher when more experience was accumulated and more complex patients were treated

表1

Propensity Score Matched Clinical Outcome 3-years

	Absorb EXTEND, 174 Pts	XIENCE V SP123, 290 Pts	P Value
NON-HIERARCHICAL COMPONENTS			
Cardiac Death %	0.6	1.4	0.65
Myocardial Infarction %	4.0	3.8	0.90
Ischemia Driven TLR %	4.6	5.9	0.56
MACE %	7.5	10.0	0.36
TVF %	8.0	14.1	0.05
TLF %	6.9	9.7	0.31
Scaffold Thrombosis (%)	0.6	0.7	1.00

MACE is the composite of cardiac death, MI and ID-TLR

TVF is the composite of cardiac death, MI and ID-TVR

TLF is the composite of cardiac death, TV-MI and ID-TLR

表2 Absorb 試験とXience 試験のイベント比較

Cumulative incidence in percentage	Absorb 335 pts	Xience 166 pts	p value
Composite of cardiac death, target vessel MI and clinically indicated target lesion revascularization (TLF, DoCE)	4.8 %	3.0 %	0.35
Cardiac death	0 %	0 %	1.00
Target vessel MI	4.2 %	1.2 %	0.07
Clinically indicated TLR	1.2 %	1.8 %	0.69
All TLR	1.2 %	1.8 %	0.69
Composite of all death, all MI and all revascularization (PoCE)	7.3 %	9.1 %	0.47
All death	0 %	0.6 %	0.33
All MI	4.5 %	1.2 %	0.06
All revascularization	3.6 %	7.3 %	0.08

表3 BMSと第1世代DES,第2世代DESとBVSの比較

Preclinical Parameters	BMS	First Generation DES	Second Generation DES	Bioresorbable Scaffold
Mechanical injury severity	standard	standard	standard	not worse
Acute thrombus	minimal	minimal	minimal	not worse
Inflammation	minimal	worse*	better**	not worse
Acute recoil	none	none	none	not worse
Neointimal hyperplasia	standard	better*	better**	not worse
Endothelialization	standard	worse*	better**	better**
Healing pattern	standard	worse*	better**	better**
Vessel remodeling	none	none	none	present
Vasoreactivity	impaired	impaired	impaired	better**
Calcification	none	present	present	not worse
Neoatherosclerosis	standard	worse*	present	unknown

*vs. BMS

**vs. permanent polymer DES

V 資料

生体吸収性材料関連規格リスト

ISO

1. ISO 10993-6:2007 Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation
2. ISO 10993-9:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
3. ISO 10993-13:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
4. ISO 13781:1997 Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants -- In vitro degradation testing
5. ISO 15814:1999 Implants for surgery -- Copolymers and blends based on polylactide -- In vitro degradation testing
6. ISO 22794:2007 Dentistry -- Implantable materials for bone filling and augmentation in oral and maxillofacial surgery -- Contents of a technical file
7. ISO 22803:2004 Dentistry -- Membrane materials for guided tissue regeneration in oral and maxillofacial surgery -- Contents of a technical file
8. ISO 25539-3:2011 Cardiovascular implants -- Endovascular devices -- Part 3: Vena cava filters
9. ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems -- Cardiovascular absorbable implants
10. ISO/TR 37137:2014 Cardiovascular biological evaluation of medical devices -- Guidance for absorbable implants

JIS

1. JIS T4101 医療用絹製縫合糸
2. JIS T4102 腸線縫合糸

ASTM (standard)

1. ASTM F603-12 Standard Specification for High-Purity Dense Aluminum Oxide for Medical Application
2. ASTM F619-14 Standard Practice for Extraction of Medical Plastics
3. ASTM F748-06(2010) Standard Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices
4. ASTM F1634-95(2008) Standard Practice for In-Vitro Environmental Conditioning of Polymer Matrix Composite Materials and Implant Devices
5. ASTM F1635-11 Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants
6. ASTM F1983-99(2008) Standard Practice for Assessment of Compatibility of Absorbable/Resorbable Biomaterials for Implant Applications
7. ASTM F2150-13 Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products
8. ASTM F2212-11 Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)
9. ASTM F2450-10 Standard Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue-Engineered Medical Products
10. ASTM F2451-05(2010) Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage
11. ASTM F2502-11 Standard Specification and Test Methods for Absorbable Plates and Screws for Internal Fixation Implants
12. ASTM F2721-09 Standard Guide for Pre-clinical in vivo Evaluation in Critical Size Segmental Bone Defects
13. ASTM F2739-08 Standard Guide for Quantitating Cell Viability Within Biomaterial Scaffolds
14. ASTM F2789-10 Standard Guide for Mechanical and Functional Characterization of Nucleus Devices
15. ASTM F2883-11 Standard Guide for Characterization of Ceramic and Mineral Based Scaffolds used for Tissue-Engineered Medical Products (TEMPs) and as Device for Surgical Implant Applications
16. ASTM F2884-12 Standard Guide for Pre-clinical in vivo Evaluation of Spinal Fusion
17. ASTM F2902-12 Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants
18. ASTM F2942-13 Standard Guide for in vitro Axial, Bending, and Torsional Durability Testing of Vascular Stents
19. ASTM F3036-13 Standard Guide for Testing Absorbable Stents

20. ASTM F3089-14 Standard Guide for Characterization and Standardization of Polymerizable Collagen-Based Products and Associated Collagen-Cell Interactions

ASTM (Work item)

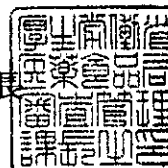
1. WK41613 Revision of F2902 - 12 Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants
2. WK43150 Revision of F1983 - 99(2008) Standard Practice for Assessment of Compatibility of Absorbable/Resorbable Biomaterials for Implant Applications

薬食審査発第0904001号

平成15年9月4日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて

医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料については、平成11年7月9日付け医薬発第827号厚生省医薬安全局長通知「医療用具の承認申請について」及び平成11年7月9日付け医薬審第1043号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」に規定されている。

今般、冠動脈ステントの承認申請にあたって、有効性、安全性を確保するために必要と考えられる添付すべき資料の範囲及び承認申請書の記載内容を下記のとおりとりまとめたので、申請にあたって留意するよう、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、下記に挙げた事項はあくまで基本を示したものであり、品目の特性に応じて、資料や記載事項の追加が必要である場合、不要な項目がある場合があることを念のため申し添える。

おって、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

記

1. 添付すべき資料について

有効性、安全性を確保するために必要と考えられる添付すべき資料の範囲は以下のとおりであること。原則として、滅菌済み最終製品で試験を行うこととし、ステントをデリバリーシステムにマウントした状態若しくはデリバリーシステムにて拡張されたステントに対して試験を行うこと。

(1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

1) 原材料について

原材料の組成、性状に関し、以下の項目について明らかにすること。

ア 化学的分析、不純物の限度、走査型電子顕微鏡検査（不正形状、表面汚染）等

イ 機械的特性（耐力、引張強さ、伸び等）

2) ステント自体について

ア 外観、表面性状並びに寸法

イ 溶出物（参考：JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法）

ウ 耐食性

イ、溶出物及びウ、耐食性については、原材料のみならず、加工法によっても特性が異なる場合があるため、原則としてステント自体を用いて試験を実施すること。ただし、表面処理及びその他の特性についてステント自体と同一の条件を有する場合には、原材料検体を使用してもよいこと。

エ 拡張後のフリー（オープン）エリア

推奨拡張圧（Nominal Pressure）で拡張時、ステントストラット（支柱）が形成する格子構造（セル）単位あたりの血管がステント原材料によって覆われない面積。

オ 拡張前後のステント長変化率

展開前のデリバリーシステムに装着された状態のステントと、展開後のステントの長さを測定し、寸法の変化率を求める。

カ 展開均一性

展開したステントの両端と中央部の外径を測定し、ステントが全長を通して、意図する径まで均一に展開していることを確認する。

キ ラディアルフォース

ステントの半径方向の強度を測定する。

ク リコイル試験

推奨拡張圧（Nominal Pressure）でステントを展開し、バルーンを収縮させる前と後でのステント径を測定し、ステント径の弾性リコイル（収縮）率を求める。

ケ 最大拡張による亀裂検査

コ MRI に対する影響

植え込まれたステントが及ぼす MRI 施行時の発熱、アーチファクト（磁場干渉）等の影響について評価すること。既承認類似品と同原材料（ステンレススチール等）を用いており、ステント植込み部位の内皮化

の特性など MRI に対する影響が既知の場合にあつては、文献等の考察により、申請品目を用いての試験実施に変えてもよい。

3) スtentとデリバリーシステムについて

Stentとデリバリーシステムに関し、以下の項目について明らかにすること。

ア 最大圧力

最大拡張圧 (RBP、Rated Burst Pressure) 以下でのバルーンの破裂、各部の漏れ・破断等が 99.9%ないことを信頼度 95%にて統計的に証明する。

イ Stent拡張後のStent内径 (それぞれのバルーンとStentの組合わせについて、推奨拡張圧で拡張したときのStentの内径)

推奨拡張圧(Nominal Pressure)にて拡張したときのStent内径を測定する。

ウ 接合強度

接着その他の結合が施されている各接合部の強度を測定する。

エ バルーン収縮性

推奨された手順にてバルーンが確実に収縮されることを確認する。また、拡張したStentから収縮したバルーンが抜去できることを確認する。

オ バルーンの拡張、収縮時間

推奨された手順にて規定された時間内にバルーンが拡張、収縮することを確認する。

カ 先端の引張強さ

カテーテル先端部の接合部あるいは材料自身の強度を確認する。

キ Stentクリンプ (Stentがデリバリーカテーテルにマウントされていない場合)

クリンプの過程でStentやカテーテルに損傷を与えないことを確認する。

ク クロッシングプロファイル

Stentマウント部のプロファイルを測定する。

ケ Stent保持強度

Stentがデリバリーカテーテル上に保持されることを確認する。

コ キンク試験

規定された曲率半径においてデリバリーカテーテルがシャフトのキンクを生じないことを確認する。

サ ダイレクトステンティング

シ エックス線不透過性

高分解能エックス線装置を用いてエックス線不透過度を確認する。既承認類似品と同原材料（ステンレススチール等）を用いており、エックス線不透過性が既知の場合にあっては、文献等の考察により、申請品目を用いての試験実施に変えてもよい。

ス 柔軟性の写真

規定された圧力にて拡張したステントを規定された曲率半径に曲げたときの写真を撮影する。

セ デリバリ－準備試験

パッケージ開封後、挿入前までの準備が問題なくできることを確認する。

ソ バルーンの疲労試験

規定された圧力にてバルーンを拡張させたときのバルーンの耐久性を確認する。

(2) 安定性に関する資料

1) 安定性

既にその安定性が十分確認されているもの以外のものにあっては、実際に貯蔵される状態及び苛酷条件での保存における経時変化等安定性に関する試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。

(3) 生物学的安全性に関する資料

平成7年6月27日付け薬機第99号厚生省薬務局医療機器開発課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」に準じて生物学的安全性に関し、明らかにすること。

(4) 性能に関する資料

1) 動物を用いた試験

動物を用いた埋め込み試験を行い、性能について明らかにすること。

① 一般的留意事項

ア 動物種の選択にあたっては、感受性等の評価が確立されており、人への外挿性の観点を考慮すること。（ブタは適切な動物の一種として推奨される。）

イ 臨床を想定した抗凝固療法を実施し、その詳細を記録すること。

ウ 有効性、安全性を検証する上で、術前、術後及び経過観察時の血管状態を詳細に確認し、内皮形成、内膜肥厚、血管径の変化や血管壁の損傷、埋め込み部位から遠位の塞栓の状況等についても明確に説明すること。

エ 少なくとも最大径と最小径でそれぞれの最長ステントについて、また、

最長のものがこれらと同一ではない場合は、最長のものの径について試験を実施すること。

② 観察項目

ア 血管の内径（留置前、留置後、フォローアップ時）

イ ステントの形状の実測値（長さ、拡張後直径、拡張圧等）

ウ ステントとデリバリーシステムの性能に関する評価

使用前の準備操作性の確認、併用する他の医療機器との適合性、プッシュアビリティ（デリバリーシステム近位部に加えた力が遠位部に均等且つ滑らかに伝わること）、トラッカビリティ（ステントをマウントしたデリバリーシステムが狭窄部を含む血管内に追従しガイドワイヤー上を前進すること）、柔軟性（ステントをマウントしたデリバリーシステムが挿入時に要求される屈曲や角度に応じて曲がり、またステントは血管走行に沿った状態で留置されること）、放射線不透過性、使用後のデリバリーシステムの損傷の有無について評価すること。

エ 留置後の血流、塞栓の有無、血圧や心電図の変化

オ 組織病理学的所見

2) ステント自体の耐久性

ア 最悪の生理的負荷を受けたときの最大ストレスを同定する有限要素解析又はその他のストレス解析。（残存ストレス量を求め、安全係数を算出する際に詳細を明らかにしなければならない。この解析は埋植寿命の間にステントの疲労破損が起こらないことを証明するものでなければならない。）

イ 10年分の拍動（約4億回）に相当する加速試験を示すこと。この際、統計学的に十分な数を用いて、直径を最大まで広げ、血管の状況を反映したものとする。

(5) 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 基本的な考え方

ア 冠動脈ステントの治験を実施する際には、原則として既承認品との無作為化比較試験を実施すること。

イ 新規材料を用いたもの、新規デザインのもの、薬剤や放射活性物質をコーティングしたものなどで新規性の高いものについては、その特徴に応じ有効性、安全性を担保するための評価項目を追加すること。また、その際には、より長期の試験が求められることがあること。

ウ 主要評価項目の設定とその有効性、安全性の判断基準や用いる症例数等については、治験計画届書及び承認申請資料で設定根拠を明らかにすること。また、評価項目の統計的な処理についても方法の妥当性を説明

すること。

エ ステントの材料、基本デザイン、留置方法、径、長さ、性能指標等から既承認のステントとの類似性が高いと判断されるものにあつては、それぞれの対象患者における historical control を利用した一群のみの試験の実施も可能であること。この場合の試験の患者背景、評価項目、観察期間、症例数等については historical control と比較が可能なものとする。なお、類似性が高いと判断した根拠、historical control 選定の妥当性については、治験計画届書の添付資料や申請資料の中で証明すること。

オ 治験にあつては、申請上最も径が細く長いステントについても、十分な症例数を実施し、主たる評価項目（1の（5）の3）の①のオ及びキ、1の（5）の3）の②のカ等）毎にステントの各々の径と長さの組み合わせについて実施された症例数及び試験成績の一覧表を添付すること。

カ 小血管、病変長の長い病変へのステントの使用については、一般に再狭窄率が高いことが知られているので、使用目的を十分に考慮し、適切な臨床試験を設定する必要があること。

2) 観察項目

各背景と治験のスケジュール時期において観察が必要と考えられる項目を参考として示す。

① 患者背景

イニシャル（または識別番号）、年齢、性別

治療を必要とする高血圧の有無、治療を必要とする糖尿病の有無、高コレステロール血症（高脂血症）の有無、喫煙歴、家族の虚血性心疾患歴の有無

カナダ心臓病学会による狭心症の状態：CCS 4・CCS 3・CCS 2・CCS

1・狭心症の症状なし(CCS 0)

心筋梗塞歴、PTCA 歴、CABG 歴

心電図所見

② 病変背景

病変の種類（ネイティブ冠動脈、グラフト血管）

病変の部位

狭窄の履歴（*de novo*・再狭窄・ステント内再狭窄）

ACC/AHA 病変タイプ（タイプA・タイプB・タイプC）

③ 手技記録

手技日

留置ステント数、ステント長・径

使用バルーンカテーテルのバルーン長・径・最大圧力

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬、心臓関連薬）

手技直前血管造影（最小血管径(mm)、対照血管径(mm)、径狭窄度(%)、
病変長(mm)）

術後血管造影（最小血管径(mm)、対照血管径(mm)、径狭窄度(%)）

有害事象

④ 退院時

狭心症の状態

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬）

術後退院までの有害事象

心電図所見

⑤ 術後1ヶ月

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬）

退院後術後1ヶ月までの有害事象

⑥ 術後6ヶ月

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬）

術後1ヶ月以降に発現した有害事象

新規または再狭窄冠動脈病変の場合は、血管造影（最小血管径(mm)、
対照血管径(mm)、径狭窄度(%)）

3) 評価項目

有効性及び安全性を評価するために、少なくとも以下の評価項目は必要であると考えられること。妥当である場合には各項目の定義の変更が可能であるが、試験実施前に治験実施計画書で定義しておくこと。

なお、再狭窄の測定については、施設間格差をなくすため、特定の施設において全ての症例の測定を行うことが望ましいこと。

① 有効性に関する評価項目

ア 技術的成功率：指定された機器のみを用いて、デリバリーに問題が発生することなく、指定されたステントを標的病変に留置でき、定量的冠動脈造影による残存狭窄度（病変の最小部径(mm)を対照血管径(mm)で除したもの(%)）が50%未満を達成できた症例の割合

イ 手技的成功率（定量的冠動脈造影による手技終了時の径狭窄度が50%未満で、入院中に主要心事故（死亡（明らかに冠動脈虚血以外のものを除く）・心筋梗塞・TLR（Target Lesion Revascularization：標的病変の再血行再建術で、緊急冠動脈バイパス術によるものを含む）をいう。）の発生がなかった症例の割合(%)）。

ウ 術直後の残存狭窄度

- a) 平均値±標準偏差
- b) 範囲（最小値、最大値）

エ 術後6ヶ月後のステント内狭窄度

- a) 平均値±標準偏差
- b) 範囲（最小値、最大値）

オ 術後6ヶ月間に発生した再狭窄症例（ステント内径狭窄度が50%以上）の発生率(%)

カ 術後6ヶ月間のTLRのあった症例の割合

キ 術後6ヶ月間のTVF（Target Vessel Failure：標的血管不全、（死亡（明らかに冠動脈虚血以外のものを除く）・心筋梗塞・標的血管の再血行再建術（緊急冠動脈バイパス術によるものを含む）をいう。）のあった症例の割合。

② 安全性に関する評価項目

ア 入院中の有害事象発生率：入院中に、死亡、心筋梗塞、緊急冠動脈バイパス術、TLR、ステント血栓あるいは脳卒中が見られた症例の割合

イ 退院後の有害事象発生率：退院後に、死亡、心筋梗塞、緊急冠動脈バイパス術、TLR、ステント血栓あるいは脳卒中が見られた症例の割合

ウ 出血性有害事象発生率

エ 血管性有害事象発生率

オ ステント血栓発生率：血管造影によって、ステント留置血管内に血栓あるいは亜急性閉塞が認められたもの、あるいは、血管造影によってステントの開存が確認されていない症例に認められた術後30日以内の死亡で冠動脈虚血が否定できない症例の割合。

カ 術後6ヶ月間に見られた主要心事故のあった症例の割合。

キ 術後の入院日数

- a) 平均値±標準偏差
- b) 範囲（最小値、最大値）

ク ステントデリバリーの不成功率（脱落を含む）

ケ 術後6ヶ月間に見られた非Q波心筋梗塞のあった症例の割合（初期（入院中）、退院後）

コ 術後6ヶ月間に見られたQ波心筋梗塞のあった症例の割合（初期（入院中）、退院後）

サ 術後6ヶ月間に見られた緊急冠動脈バイパス術のあった症例の割合（初期（入院中）、退院後）

シ 術後6ヶ月間に見られたステント血栓のあった症例の割合（初期（入

院中)、退院後)

- ス 術後6ヶ月間に見られた死亡症例の割合(初期(入院中)、退院後)
- セ 術後6ヶ月間に見られた出血性有害事象のあった症例の割合
- ソ 術後6ヶ月間に見られた血管性有害事象のあった症例の割合
- タ 術後6ヶ月間に見られた脳血管障害のあった症例の割合

2. 承認申請書の作成上の留意事項について

承認申請書の各欄については、原則として以下の事項を記載するほか、ステントのデリバリーシステムのうち、バルーンカテーテルについては、平成10年10月26日付け審査実務連絡No.98・2厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「カテーテル類の承認申請書の作成上の留意事項について」に沿ったものとする。また、これ以外にも製品の特性に応じ必要な事項を記載すること。

(1) 「形状、構造及び寸法」欄

ア 形状、構造(パターン図、ステント拡張前後の形状図、溶接部の図示等)

イ 寸法(長さ、径:ステント拡張前のステント外径及び拡張後のステント内径または外径、厚み、幅等)

(2) 「原材料」欄

形状、構造及び寸法欄において記載した内容との対応関係が明確となるように、原材料、成分及び分量等を正確に記載し、その規格を明らかにすること。

(3) 「性能、使用目的、効能又は効果」欄

1) 性能

ア デリバリーシステム引張強度

イ デリバリーシステム接合部強度

ウ デリバリーシステム推奨拡張圧(Nominal pressure)

エ デリバリーシステム最大拡張圧(Rated Burst Pressure)

オ 拡張前後のステント長変化率

カ ラディアルフォース

キ リコイル率

ク バルーンの拡張、収縮時間

ケ ステント保持強度

コ 拡張後のフリー(オープン)エリア

2) 使用目的、効能又は効果

原則として実施された臨床試験成績に応じ、次の例に準じ記載すること

ととする。

「対照血管径が〇〇mm から〇〇mm の範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変（病変長〇〇mm 以下）を有する症候性虚血性疾患患者の治療（インターベンション治療の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞の治療を含む）。ただし、対照血管径が〇〇mm 若しくは病変長が〇〇mm 以上〇〇mm 以下のものについては、インターベンション治療の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞の治療に限定する。」

(4) 「規格及び試験方法」欄

ア 外観、寸法

イ デリバリーシステム引張強度

ウ デリバリーシステム接合部強度

エ デリバリーシステム加圧強度及びもれ試験

オ 金属成分の溶出物試験（参考：JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法）

カ 無菌性に関する試験項目については、平成10年3月31日付け医薬審第347号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて」及び、平成12年7月18日付け医薬審第877号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造(輸入)承認申請における滅菌に関する取り扱いについて（その2）」に準じること。

キ エンドトキシン試験

ク 腐食試験（参考：JIS T 0305 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法）

ケ 耐食試験（参考：JIS T 0302 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法）

3. その他

申請資料の作成にあたっては、米国医薬品食品庁医療用具体外診断薬審査センターから出されている「guidance for the submission of research and marketing application for interventional cardiology devices」（1994年5月）も参考にすること。