

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業  
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名： 革新的 Mg 合金製の生体吸収性医療機器開発

Development of Bioabsorbable Medical Devices Using Advanced Magnesium Alloys

研究開発実施期間：2017年10月12日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：河村能人

Yoshihito Kawamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

熊本大学・先進マグネシウム国際研究センター・教授

Kumamoto University, Magnesium Research Center, Professor

## II 研究開発の概要

### 1. 目的

最近、一定期間すると生体に吸収されて消失するという生体吸収性の医療機器の要求が高まっている。生体親和性と生体吸収性を持つ素材として、ポリ乳酸とマグネシウム合金が注目されているが、素材の強度不足などが問題となっている。このような状況で、従来の常識を覆すような機械的強度を持つ *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金が日本で開発され注目されている。

そこで本研究開発では、日本で開発された *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金を用いた生体吸収性ステントの「前臨床試験」への展開を目指して、心臓血管用と脳動脈瘤用の *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金ステントを開発して、その実用可能性の実証を試みた。実施内容は、材料開発、材料加工技術開発、組織親和性・組織障害能評価、ステント試作、動物実験である。

### 2. 実験結果

#### 1) 材料開発

*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金は、以下の手順で作製される。まず、単ロール式液体急冷法により溶けた合金の溶湯を周速  $40 \text{ m s}^{-1}$  で回転する銅ロールに吹き付けて、毎秒  $10 \text{ 万}^\circ\text{C}$  の冷却速度で超急冷薄帯（幅約  $1 \text{ mm}$ 、厚さ約  $40 \text{ }\mu\text{m}$ ）を作製し、その超急冷薄帯を銅製の缶に充填する。そして、加熱真空脱ガスを行った後で真空封入して、押出用ビレットを作製する。その後、押出ビレットを加熱し、押出加工することによって固化成形を行う。このように作製した *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金の機械的特性や耐食性は、合金組成やプロセス条件に依存する。そこで、*KUMADAI* マグネシウム合金の強化の源である LPSO 相の体積分率を溶質濃度によって変化させた合金に対して、押出温度、押出ラム速度、熱処理が作製した材料の機械的特性や耐食性（擬似体液中）

に及ぼす影響を調査した。

合金成分と固化成形条件の最適化を図ることによって、耐力 450 MPa を持つ *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金を得ることができた。その耐力と耐食性（疑似体液中）は *Biotronik* 社の WE43 合金よりも優れていた。また、開発した *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金は高温において高速超塑性を発現することがわかった。特に、673K ではキャビティを発生させずに伸び 800%以上に高速変形できることがわかった。

## 2) 材料加工技術の開発

押出温度、押出ラム速度、押出比の最適化を図ることによって、偏肉率 2.6~4.0%、外径 3 mm、長さ 300 mm の *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金細管を作製することに成功した。また、加工率（断面減少率）、加工温度、加工速度、熱処理温度・時間の最適化を図ることによって、線径 30 $\mu$ m の *KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金細線を作製することに成功した。

## 3) 組織親和性・組織障害能の評価

*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金及び市販マグネシウム合金をマウス皮下に移植して組織親和性を評価した。その結果、*Biotronik* 社の WE43 合金等との比較により、*KUMADAI* マグネシウム合金移植組織では少ない反応性肉芽組織と炎症細胞浸潤を確認することができ、*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金試験片の高い組織親和性と低い細胞障害能を確認することができた。また、立体培養系を用いた細胞障害能を評価した結果、マグネシウム合金との共培養により、血管構築能が阻害されないことが確認できた。

## 4) 動物実験

*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金の試作ステントをブタの下肢血管に留置して血管反応性と生体反応性を評価した。ブタ血管の組織評価により、マイルストーンとして設定していた「植込み部位の血管周囲に肉眼的に発赤、腫脹、熱感がないこと、組織学的に（顕微鏡にて）炎症細胞浸潤が軽度であること」の全てを確認することができた。また、*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金の試作ステントをウサギ大動脈に留置する実験を行った。目的血管へのデリバリーシステム誘導、留置、展開は非常にスムーズに実施可能であった。ステント留置後の血管造影において超急性期の血栓形成は認められず、解離などの血管損傷も認められず、術後経過も良好であった。留置 3 ヶ月後評価で血管造影上の血管開存性は良好であり、ステント内狭窄も認められなかった。

## 3. 産学連携体制

素材製造、細管加工、レーザー網目加工・電解研磨、細線加工、細線紡織加工をそれぞれ担当する企業群からなる「モノづくりコンソーシアム」を形成し、*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金の生体吸収性医療機器を開発するための産学連携体制を構築することができた。

## 4. 今後の展開

今後も継続して研究開発を進め、臨床試験に展開していく予定である。特に、「心臓血管用ステント」と「脳動脈瘤用ステント」に「体内埋込インプラント」を加え、これら 3 つの医療機器を対象に、それぞれの出口企業と本研究開発で構築した「モノづくりコンソーシアム」が連携する体制の下で研究開発を進めて行く予定である。

## 5. まとめ

本研究開発によって、*KUMADAI* 超急冷マグネシウム合金のステント製造のための基本的造技術開発の目途が立った。また、動物実験において、血管再狭窄・血栓閉塞・炎症細胞浸潤・反応性肉芽組織・血管損傷や血管周囲の発赤・腫脹・熱感などが殆ど認められず術後経過も良好であるという肯定的な結果が得られ、*KUMADAI* 超

急冷マグネシウム合金ステントの実用可能性を実証することができた。さらに、産学連携によるモノづくりコンソーシアムを構築することができた。今後は、臨床試験を目指して、研究開発を継続していく予定である。

## 1. Purpose

Bio-degradable medical device which will be absorbed in the human body after a certain period is highly desirable these days. The polylactic and Mg alloy which have mutual biocompatibility and bio absorbability are receiving high attention as biomaterials. However, the poor strength of those materials is a critical problem for applications of these materials. In such condition, the phenomenal mechanical performance of the *KUMADAI* RS P/M Mg alloys, which were developed in Kumamoto University in Japan, are attracting a high level of interest in Japan as well as overseas. Therefore, as a result of our research over the years, we have developed *KUMADAI* RS P/M Mg alloy stent for cardiovascular and for cerebral aneurysms. We have also attempted to enable the practical use by aiming for successful “preclinical test” of the bio-degradable stent using *KUMADAI* RS P/M Mg alloys. The main contents of the research include: 1) materials development, 2) development of material working technologies, 3) histocompatibility, tissue disorder ability evaluation, stent prototype fabrication, and 4) experiments on animals.

## 2. Research Results

### 1) Materials development

The influence of alloy composition and process conditions (extrusion temperature, ram speed and heat treatment) on the mechanical properties and the corrosion resistance (in simulated body fluid) of the *KUMADAI* Mg alloys have been investigated. The alloy compositions and processing factors significantly changed the characteristics of alloys by altering the LPSO phase volume. *KUMADAI* RS P/M Mg alloys having yield strength of 450 MPa can be obtained by optimizing alloy composition and processing conditions. Their yield strength and the corrosion resistance (in simulated body fluid) were superior to those of WE43 alloy (Biotronik). Also, it has been clearly demonstrated that *KUMADAI* RS P/M Mg alloys exhibit high-strain-rate superplasticity at high temperature. It was discovered that the alloy can be deformed to 800 % in elongation and at higher strain rates without the generation of cavities at 673 K.

### 2) Development of material working technologies

*KUMADAI* RS P/M Mg alloys narrow tubes with 2.6 ~ 4 % thickness deviation ratio, 3 mm in outside diameter and 300 mm in length were successfully produced by optimizing manufacturing parameters such as extrusion temperature, extrusion speed and extrusion ratio. In addition, *KUMADAI* RS P/M Mg alloys narrow wires with 30  $\mu\text{m}$  in diameter were successfully fabricated by optimizing key processing parameters of working ratio (cross-section reduction ratio), temperature, speed, heat-treatment temperature and time.

### 3) Histocompatibility, tissue disorder ability evaluation

Tissue affinity has been evaluated by implanting *KUMADAI* RS P/M Mg alloys and other commercially available magnesium alloys subcutaneously in mice. Our results, comparing with Biotronik's WE43 alloy and other alloys, showed that *KUMADAI* Mg alloys transplanted tissue confirmed less reactive granulation tissue and inflammatory cell infiltration. The results clearly showed that the *KUMADAI* RS P/M Mg alloys specimens had a higher tissue affinity and a lower cytotoxicity. Moreover, during the investigation of the cytotoxicity using the three-dimensional culture system, it was confirmed that the blood vessel construction ability was not inhibited by co-culture with the *KUMADAI* RS P/M Mg alloys.

#### 4) Experiments on animals

We have evaluated the vascular responsiveness and bioreactivity after the implantation of prototype “stents” made by *KUMADAI RS P/M Mg* alloys in the lower limb artery of miniature swine. In the tissue evaluation, we confirmed two key points as a milestone of the current experiments on animals: 1) Macroscopically, there were no redness, swelling or heat sensation in the tissue sites around the stent implanted vessels; 2) Microscopically, there were very slight infiltration of inflammatory cells. Our results showed that the guidance, implantation, and development of the prototype stent system into the target sites of the vessels were successful. There were no intravascular thrombus formation and artery dissection on the angiography after stent implantation. Moreover, no ill effects were observed during the follow-up course after the stent deployment. In the angiographic evaluation at 3 months post stent implantation, the patency was good and no in-stent stenosis were found.

#### 3. Industry-academia-government collaboration

In our research and development, we have successfully established the “Consortium for Manufacturing”. It is consisted of various industries, including material production, laser reticulate processing, electro polishing, wire processing, narrow tube processing, and wire spinning as well as weaving process with industry-academia-government collaboration for development of the bio-degradable stent using *KUMADAI RS P/M Mg* alloys.

#### 4. Future development

We will continue to promote and enhance the research and development and plan to carry out clinical tests in the near future. Mainly, we plan to conduct study with stents for cardiovascular, cerebral aneurysms, and implant using the “Consortium for Manufacturing” for each industry to improve. Moreover, they most important task will be the scale-up development.

#### 5. Conclusion

With the research and development, we have some good prospects of the fundamental technological development for manufacturing the *KUMADAI RS P/M Mg* alloy stent. In addition to animal experiments, it has been reported that the post-surgery abnormal effects were absent in vascular restenosis, obstructive thrombus, inflammatory cell infiltrate, reactive granulation tissue, blood vessel injury, perivascular flare reaction, perivascular edema, and burning sensation in perivascular. The research demonstrated that it is highly likely for us to manufacture a *KUMADAI RS P/M Mg* alloy stent. Furthermore, we have established the “Consortium for Manufacturing” with integrated industry-academia-government collaboration. We aim to conduct “clinical tests” and promote these research and development endeavors continuously to accelerate the actual transition.

### III 事後評価総合所見

生体吸収性ステントの基盤データの取得が進み、基礎的なステントの製造法は確立できました。また、円滑な実用化を目指した有益な産学連携体制を構築することができ、大学発のイノベーションを複数の企業の協力で事業化できる方向性が見えている点で評価されました。

一方で、マグネシウム合金の機械的特性など基本性能の良さは確認できましたが、動物実験などによるステントの安全性・有効性の試験が不十分との意見がありました。

今後、さらなる安全性・有効性データの取得とともに、製造・販売企業を定め、社会実装・事業化に向けた戦略構築を進めていくことを期待します。