

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）ヒト病態模擬試験システム HuPaSS (Human Pathological Simulator and System) の開発による先進的クラス IV 治療機器の開発促進のための基盤創成

（英語）Creating a foundation to promote the development of advanced class IV medical devices by the development of human pathological simulator and system (HuPaSS)

研究開発実施期間：令和2年7月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）岩崎 清隆

（英語）Kiyotaka Iwasaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）早稲田大学・理工学術院・教授

（英語）Professor, Faculty of Science and Engineering, Waseda University

## II 研究開発の概要

### 研究開発の成果およびその意義等

新たな特徴を有する先進的治療機器の研究開発においては、既存の非臨床試験方法では有効性と安全性を評価ができず、また、病態のない動物では評価できないこともあり、本邦の企業やアカデミアが研究開発に取り組む際の隘路となっている。

本研究では、非臨床評価モデルがなく、動物試験による評価が困難な、(1) 石灰化モデルを用いたカッティングバルーンの拡張性能試験法、(2) 塞栓プラグの塞栓性能試験法、の2つの試験方法の研究開発に注力した。また、僧帽弁治療デバイス等の治療デバイスの性能評価のための病態モデルの研究開発を行った。

#### (1) 石灰化モデルを用いたカッティングバルーンの拡張性能試験法：

冠動脈の高度石灰化病変の治療は、経カテーテル的冠動脈形成術が進歩してきた今日においても課題となる治療が困難な病変であり、ステンによる治療の前に石灰化病変に亀裂を生じさせステントで拡張し易くすることが必要となる。このような治療機器を研究開発しようとする際に、既存の *in vitro* 試験と石灰化病変のない動物試験による非臨床試験では有効性、安全性の評価を評価する方法がなく、実用化研究を推進する上で隘路となる。

本研究では、実臨床での石灰化病変の破壊特性を模した病変モデルを研究開発し、治療デバイスの迅速な研究開発と有効性・安全性の評価試験法を開発することを目的とした。ヒト冠動脈の石灰化硬度を模した石灰化モデル、石灰化モデルを具備した50%狭窄を有する血管モデルを開発することに成功した。

まず、全周性石灰化狭窄血管モデルを作製して拡張試験を行い、通常バルーンでは400  $\mu\text{m}$ の厚みは破壊できるが450  $\mu\text{m}$ は破壊できないという臨床報告と合致した石灰化モデルを開発できた。さらに、カッティングバルーンでは6atmと低拡張圧で石灰化に亀裂を生じさせて拡張させることができることを明らかにした。さらに、臨床では亀裂を生じさせることが困難な血管周方向に180°にわたって存在する半周性の石灰化モデルを作製し、カッティングバルーン等による石灰化モデルの拡張性能試験を実施した。石灰化に亀裂を生じさせるためには、3つのブレードのうち2つのブレードが石灰化部に当たる必要があると仮説を立て、2つのブレードが石灰化部に当たる小径のカッティングバルーンの有効性を石灰化モデルを用いて検証した。開発した血管径3mmで50%狭窄の半周性石灰化モデルでは、血管径と同径の3mmのカッティングバルーンでは石灰化に亀裂を生じさせることはできないが、直径2mmのカッティングバルーンでは石灰化に亀裂が生じて拡張できるという新知見を得ることができた。これらの成果を臨床の学会で報告し、効果的使用法を臨床医に広く伝えることができた。

さらに、得られた研究成果を基盤として、早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所と国立医薬品食品衛生研究所医療機器部が事務局となり、臨床KOLの先生方の賛同を得て臨床アドバイザーボードを構成してWG委員会を開催し、PMDA、厚生労働省の協力を得て、厚生労働省から発出する試験法ガイドライン案「石灰化モデルを用いたカッティングバルーンの拡張性能試験法」としてまとめることができた。厚生労働省から通知として発出される予定であり、パブリックコメントの募集が開始される場所である。

#### (2) 塞栓プラグの塞栓性能試験法

胸部・腹部大動脈瘤に対するステントグラフトを用いた低侵襲治療は近年大きく進歩してきている。腹部大動脈瘤をステントグラフトで治療する際に、(1)ステントグラフトの末梢側となる総腸骨動脈の長さが短い場合、(2)総腸骨動脈に瘤を有する場合、(3)内腸骨動脈に瘤を有する場合は、ステントグラ

フトを留置する前に瘤に血液が逆流してくる Type II エンドリークを抑制するため内腸骨動脈を塞栓する必要がある。また、胸部大動脈瘤治療の際に、鎖骨下動脈を又いでステントグラフトを留置する場合には、鎖骨下動脈を同じく塞栓する必要がある。臨床ニーズに基づき、例えばこれまで困難であった血管形態の塞栓化を短時間で実現する治療機器を新たに研究開発しようとする際に、効果とリスクの検証が必要となる。塞栓性能は、動物試験で評価されるが、ヒトでの治療対象血管と同径のブタ血管ではヒトでの血流とは異なり、塞栓性能にも影響を及ぼす。また、様々なデザインの効果を検証し、最適デザインへと決定していくためには多くの動物試験が必要となり、多大な研究開発費と研究開発期間が必要となる。このような課題もあり、本邦企業が、研究開発や実用化を途中であきらめてしまうケースが存在する。

本研究では、ヒト新鮮血での試験を実現する小容量で、かつ、適用部位の血流・血圧を創出する血栓塞栓性能試験システムを研究開発した。血液性状を保持するため空気非接触の閉鎖型循環回路で内腸骨動脈の血流と血圧を創出する拍動循環シミュレータを開発した。さらに、力学的特性や摩擦係数も合わせた内腸骨動脈血管モデルを開発した。内腸骨動脈モデル内に塞栓プラグを留置し、リアルタイムで血栓化の進行に伴う流量減少を経時的に評価する試験システムを開発した。循環血液量を 85ml と少量にできるシステムを構築し、2 種類の塞栓プラグの塞栓性能の効果の違いを同一ヒト血液を使用して前向き比較試験ができる新たな塞栓性能試験法を開発できた。本試験システムは、既存の試験方法では有効性の評価が困難であった評価試験の限界を打破するものであり、臨床 KOL の先生方から画期的な試験方法であり、塞栓プラグの研究開発、有効性の評価に極めて有用であると高い評価を得た。

得られた研究成果を基盤として、早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所と国立医薬品食品衛生研究所医療機器部が事務局となり、臨床 KOL の先生方の賛同を得て臨床アドバイザーボードを構成して WG 委員会を開催し、PMDA、厚生労働省の協力を得て、厚生労働省から発出する試験法ガイドライン案「塞栓プラグの塞栓性能試験法」としてまとめることができた。厚生労働省から通知として発出される予定であり、パブリックコメントの募集が開始される場所である。

### (3) 僧帽弁逆流症モデル

僧帽弁閉鎖不全症の症例数は大動脈弁狭窄症を上回り、最も頻度の高い弁膜症である。僧帽弁は、弁尖・腱索・乳頭筋を通じて左心室と連続性を有する。そのため、僧帽弁疾患を僧帽弁複合体の視点から評価する必要があり、障害された箇所によってその病態や治療方法が異なる。具体的には、弁尖が原因で閉鎖不全を生じる器質性僧帽弁閉鎖不全症と、弁尖でなく左心房や左心室が拡大することで相対的に弁閉鎖不全が生じる機能的僧帽弁閉鎖不全症に大別される。このような僧帽弁疾患を治療する医療機器を新たなアイデアをもとに研究開発しようと考えた際に直面する課題は、僧帽弁疾患のある動物がいないということである。本研究では、僧帽弁疾患に対する治療機器開発および有効性と安全性の評価における限界を打破するため、摘出したブタ僧帽弁の弁輪に対して酵素処理を施してヒトの弁輪拡大形態に拡大した病態モデルを研究開発した。さらに、その病態僧帽弁モデルをヒトの血行動態を模した拍動循環シミュレータに組み込み、治療対象となる重度の機能的僧帽弁逆流モデルを非臨床 *in vitro* 試験で創出することに成功した。さらに、腱索を切断して腱索断裂モデルを作製することで、治療対象となる中等度の器質性僧帽弁逆流モデルを創出することにも成功した。

本研究で開発した「石灰化モデルを用いたカッティングバルーンの拡張性能試験法」および、「塞栓プラグの塞栓性能試験法」の通知発出によって、これまで評価法がなく研究開発が進まなかった冠動脈石灰化病変の治療に用いるデバイスの開発、塞栓プラグの研究開発に本邦の企業が科学的根拠を基に取り組む道が拓けることが期待される。また、僧帽弁を対象とし、僧帽弁逆流症に用いる新治療機器の研究開

発に活用が期待できる病態モデルを開発する1つの方法論を本研究を通じて提示することができた。

Industries and academia face challenges when initiating R&D for advanced medical devices, particularly when evaluating their safety and efficacy. This is due to the absence of preclinical testing methods and the limitations of animal-based evaluations without lesions. We aimed to develop two test methods to fill gaps in the preclinical evaluation models: (1) a test method to measure the expansion performance of a cutting balloon using a calcified lesion model, and (2) a test method to assess the thrombus-related occlusion performance of a vascular plug. Additionally, we sought to develop pathological lesion models for evaluating the performance of medical devices, such as mitral valve treatment devices.

(1) Test Method for Expansion Performance of a Cutting Balloon using a Calcified Lesion Model:

We focused on developing a lesion model that mimicked the fracture characteristics of human calcified lesions and a test method for assessing the efficacy and safety of calcification expansion devices. We successfully developed a model featuring 50% stenotic all-around calcification, aligning with clinical reports showing that normal balloons can fracture 400 $\mu$ m thickness but fail to break 450 $\mu$ m thickness. Using a cutting balloon, we could induce calcification cracks at a low expansion pressure of 6 atm and achieve expansion. Furthermore, we developed a semi-circumferential calcification model that extends 180 degrees circumferentially around the vessel, which is typically challenging to crack clinically. We hypothesized that two out of three blades must strike the calcified section to fracture the calcification. This was confirmed with the successful use of a small cutting balloon with two blades making contact with the calcified section in our calcification model. In the semi-circular calcified model with a 3-mm vessel diameter and 50% stenosis, we demonstrated that a 3-mm diameter cutting balloon failed to produce cracks in the calcification, while a 2-mm diameter cutting balloon succeeded in generating cracks and achieving expansion. These novel findings were presented at medical specialty conferences and effectively communicated to clinicians.

(2) Test Method for Thrombus-Related Occlusion Performance of a Vascular Plug:

We created an 80-ml small volume pulsatile circulation simulator that mimics the blood flow and pressure of the internal iliac artery. This simulator operates in a closed circuit, preventing contact with air to preserve the characteristics of blood. We developed an internal iliac artery vascular model that simulates mechanical characteristics and friction coefficient. This enabled us to conduct a prospective comparative test to investigate thrombus-related occlusion performance of two types of vascular plugs using identical human blood.

The development of the two novel test methods “Test Method for Expansion Performance of a Cutting Balloon using a Calcified Lesion Model” and “Test Method for Thrombus-Related Occlusion Performance of a Vascular Plug” are expected to enable Japanese companies to engage

in the development of medical devices for coronary calcified lesions and vascular plugs. Moreover, leveraging the findings from our research, we could draft two test method guidelines in collaboration with clinical key opinion leaders, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, and the Ministry of Health, Labour and Welfare.