

201400094

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

平成 23 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫

平成 24 (2012)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

平成 23 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫

平成 24 (2012)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する 医師主導型治験及び実用化研究 峰松一夫	----- 1
II. 分担研究報告	
1. BTD 左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価 武輪能明、戸田宏一、小林順二郎	-----10
2. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並び 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する 医師主導型治験および実用化研究 築谷朋典、巽英介、妙中義之	-----12
3. 医療機器 GLP 準拠前臨床試験組織の構築 赤川英毅、峰松一夫、山本晴子、北風政史、水野敏秀	-----15
4. 頭蓋内カバードステントの開発：孔設計と内膜肥厚の関係に関する 動物実験評価に関する研究 中山泰秀、西正吾、安田聡、植田初江	-----17
5. 頭蓋内カバードステントの開発：治療試験に基づくデバイスのプロファイル に関する研究 飯原弘二、佐藤徹	-----25
6. 頭蓋内カバードステントの開発：機械工学に基づく 2 次元動脈瘤モデル を用いた生体外評価に関する研究 大場謙吉、田地川勉	-----28
7. 頭蓋内カバードステントの開発：デバイス設計に関する研究 山下修蔵、三宅雅、和田晃、則安紘享	-----32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----36
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----38

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の
新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

研究代表者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター・副院長

1. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。申請者らは、これまで NEDO が実施する臨床応用への橋渡し研究において、遠心型血液ポンプの羽根車を非接触で支持・回転させることが可能な動圧軸受型ポンプの開発を行い、すでに製品化された抗血栓性に優れた膜型人工肺と組み合わせた長期 PCPS/ECMO システムの開発を行い、抗凝固療法無しで 30 日間連続駆動可能であることなど、すでに血液ポンプが臨床使用可能なレベルに到達していることを実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。さらに、簡便な操作で左室に挿入することが可能であり、かつ心室内部のポジションに対しても広い許容範囲を持つ Lantern Cannula についても新規に開発し、その性能を確認している。本研究では、平成 23 年度には我々が開発してきたこれら要素の組み合わせの検討に既に着手しており、平成 24 年度には要素の組み合わせによって抗血栓性に優れ可動性の高い小型補助循環システムを構築し、臨床治験に必要な各種安全性試験を実施する。

2. 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステント

本カバードステントは、難治性の巨大あるいはワイドネック脳動脈瘤や再狭窄心血管の両者を治療可能な独創的な新規血管内治療デバイスである。その完成度を高め、研究期間内に医師主導治験まで着手することを目的とし、研究終了後の早期の実用化を最終目標とする。平成 23 年度には、1) ステント基材設計、2) カバー孔設計、3) カバードステント試作と物性評価、4) 動物実験モデル作製を終え、予定していた研究計画に 100% 着手しており当初の計画通り順調に進んでいる。平成 24 年度には、継続する物性試験などに加え、non-GLP 試験などから最終スペックを決定することに重点的に取り組む。平成 25 年度後半には構築予定の GLP 体制の下、非臨床試験を開始し、各種安全性、動物実験を平成 27 年度中旬まで行う。併行して平成 27 年度には、医師主導治験の準備を開始し、後半に実施する。本治験はオープン試験であり、First-in-human 試験のため安全性の評価を主目的とする。治験対象は数例程度となる予定である。

医師主導治験は、薬事法、GCP 省令他関連法令及び指針を遵守する。動物実験は、国立循環器病研究センター動物実験指針に沿って行う。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関
における職名

山本晴子・独立行政法人国立循環器病研究センター、
先進医療・治験推進部 部長

北風政史・独立行政法人国立循環器病研究センター、
臨床研究部 部長

妙中義之・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー・副所長、研究開発基盤センター長

巽 英介・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部 部長

築谷朋典・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・室長

武輪能明・独立行政法人国立循環器病研究センター、
人工臓器部・室長

小林順二郎・独立行政法人国立循環器病研究センタ
ー、心臓血管外科部門 部門長

戸田宏一・独立行政法人国立循環器病研究センター、
心臓血管外科部門 医長

赤川英毅・独立行政法人国立循環器病研究センター、
知的資産部 室長

西 正吾・札幌東徳州会病院、脳神経外科・副院長

中山泰秀・独立行政法人国立循環器病研究センター、
生体医工学部・室長

飯原弘二・独立行政法人国立循環器病研究センター、
脳血管部門長 脳神経外科部長

佐藤 徹・独立行政法人国立循環器病研究センター、
脳血管部門 脳神経外科 医長

安田 聡・独立行政法人国立循環器病研究センター、
心臓血管内科部門・部門長

山下修蔵・株式会社日本ステントテクノロジー・社
長

三宅 雅・株式会社日本ステントテクノロジー・開
発部長

和田 晃・株式会社日本ステントテクノロジー・研
究員

則安紘享・株式会社日本ステントテクノロジー・研
究員

大場謙吉・関西大学・教授

田地川勉・関西大学・講師

A. 研究目的

1. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循 環システム

体内埋込型補助人工心臓の普及により重症心不全
治療体系は心臓移植へのつなぎ
(Bridge-to-Transplant) だけでなく、心機能の回
復 (Bridge-to-Recovery)、さらには移植不可能な患
者への恒久的使用 (Destination Therapy) へと拡充
してきた。しかし、急性心筋梗塞での救命において
臨床成績は乏しい状態である。急性心筋梗塞患者の
治療において、①中核病院搬送中の循環維持、②血
行動態の安定を図り治療方針を決定する
(Bridge-to-Decision) としての短期循環補助シ
ステムの重要性がより大きくなっている。

当センターでは、NEDO 支援の下で呼吸循環補助シ
ステム用遠心型血液ポンプの開発・安全性試験を実
施し、臨床使用可能なレベルに到達した。この血液
ポンプは抗凝固療法を用いることができない出血性
症状を併発している場合に適用できるものと期待さ
れている。さらに、簡便な操作で左室に挿入するこ
とが可能な Lantern Cannula を新規に開発し、そ
の性能を確認している。

本研究では、システムに必要な送血管の開発を行
い、これらの要素を組み合わせ、抗血栓性に優れ可
動性の高い小型補助循環システムを構築する。また、
臨床治験に必要な各種安全性試験を実施する。これ
らのデータを元に治験準備を進め、平成 25 年度以降
に医師主導治験計画を決定し、実施する。

2. 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバ ードステント

頭蓋内ならびに心血管の双方を治療可能な新たな低侵襲血管内治療デバイスに関して、その完成度を高め、上記ロードマップ内に示す各年度の目標の達成をめざし、研究期間内に医師主導治験まで着手することを目的とし、研究終了後の早期の実用化を最終目標とする。

脳動脈瘤治療用塞栓コイル市場の 80%以上は海外製品により占有され、冠状動脈用ステント市場においても、主流の DES は 100%海外製である。劣勢にあるこれら医療デバイス分野で市場を奪取して日本経済を活性化する必要がある。本カバードステントは、難治性の巨大あるいはワイドネック脳動脈瘤や再狭窄心血管の両者をカバー化することで治療する独創的な新規血管内治療デバイスである。類似の pipeline や silk ステントに比べ塞栓効果と内膜化の促進による治療効果の向上が期待される。

現在、文部科研費にて拍動流回路を用いた基礎研究を併行させており、その成果を当該研究計画のカバー孔の最適化に反映させる。平成 24 年度には、基礎物性試験やブタを用いた non-GLP 試験などから最終スペックを決定することに重点的に取り組み、平成 25 年中旬までに商品化モデルの確定をめざす。

B. 研究方法

1. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム

NEDO 橋渡し研究において当該デバイス（遠心ポンプシステム部分）は加速案件にも認定され、その重要性については専門家会議等によって認識されている。本研究事業においては、優れた補助循環システムとして完成させるために、現時点では最終仕様が未決定である送血管デザイン、脱血管とポンプ接続方法、脱血管挿入補助器具などの詳細な仕様決定のために、試作を行い使用感を確認しつつ慢性動物実験等によってその性能を評価する。また、可搬性に優れた駆動装置用スタンドなどの周辺機器について

も臨床医、看護師の意見を取り入れつつその仕様を決定し、システム全体の臨床モデルを確定する。また、決定したシステムの最終モデルに関して、慢性動物実験、毒性試験等治験申請に必要な安全性試験作業を開始する。血液ポンプ本体ならびにその駆動装置の機械的・電気的安全性試験に関してはすでにこれを終えており本研究事業においては省略することが可能である。慢性動物実験では、大型動物（成ヤギあるいは仔ウシ）に対しシステムを装着し、抗凝固療法なしの条件で 30 日間の連続運転を実施し、抗血栓性、炎症反応、生化学、血行動態の変化等について異常がないことを確認する。また、全システムの使用材料について、GLP に準じた施設における安全性試験について検討し、早急に実勢すべきものについては速やかにこれを行う。

平成 24 年度には、前年度に決定された周辺機器を含めた臨床モデルに対する安全性試験ならびに治験への諸準備を実施する。安全性試験のうち、動物実験は研究所人工臓器部（巽、武輪）が実施し、安全性試験はメーカーより資料を調達して実施する。また医師主導治験については臨床研究部（北風）、先進医療・治験推進部（山本）等と協力して計画を作成する。

平成 25 年度以降 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) にも相談を行いつつ、医師主導治験の計画を決定し、実施する。(FIH 試験及び POC 試験に相当)

2. 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステント

国立循環器病研究センターを主体として研究代表者と分担研究者との緊密な連携によって、医師主導治験開始段階までカバードステントの完成度を高め、研究終了後の早期の実用化を最終目標に先のロードマップに従って効率的に研究を進める。

カバードステントの製造は、移転済みの国立循環器病研究センター発の技術（特許取得済）に基づい

て、日本ステントテクノロジー社（山下社長、三宅部長、和田研究員、則安研究員）が担当する。平成24年度は、最終スペックの決定をめざして、骨格設計、拡張試験や柔軟性試験など物性試験を行う。孔設計に関しては、関西大学（田地川講師）において、生体外拍動流回路を用いた可視化実験を元に最適化を継続して行う。

平成24年度はさらに、動物実験評価として、非臨床研究を担当する札幌東徳州会病院の西副院長と共に、平成23年度作製法を確立したウサギ動脈瘤モデルへのステント留置実験による塞栓効果の評価を行う。さらに、心血管への応用の可能性を調べる目的で、ブタ冠動脈へのステント留置実験、組織評価を行う。

また、ステントの頭蓋内深部への誘導化と分解化をめざして、材料を含めた新規製膜方法の開発を、産業技術総合研究所（中山（敦）グループリーダー）とナノシート社（坪井社長、川崎顧問）の協力を得て平成24年度から開始する。

平成25年度後半には構築予定のGLP体制の下、非臨床試験を開始し、各種安全性、動物実験を平成27年度中旬まで行う。併行して平成27年度には、脳血管領域における治験の準備を、国立循環器病研究センター脳血管外科の飯原部門長、佐藤医長らと開始し、また、心血管領域における準備を、同センター心臓血管内科の安田部門長と開始する。後半には治験を実施する。本治験はオープン試験であり、First-in-human試験のため安全性の評価を主目的とする。治験対象は数例程度となる予定である。

C. 研究結果

1. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム

平成23年度には、システムの駆動装置デザイン等について当センター臨床工学部との連携の下で、駆動装置の最終モデルデザイン決定を行った。また、

血液ポンプ以外に、強度検討に基づいた改良を施した脱血管、小口径タイプを含む送血管の開発を行い、目標とする補助循環システムの最終モデルデザインをほぼ完了した。システムの安全性試験としては、大型動物を使用した血液ポンプを体外に設置して、左室脱血-下行大動脈送血の左心バイパスモデルを慢性動物実験を通じて、生体適合性についても評価を実施した。これは当初計画通りの成果であり達成度は100%である。

2. 頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステント

・ステント基材の設計：CoCr を素材として、カバーフィルムを歪ませない波型パターンとし、また柔軟性を高めるために部分リンク型とすることで、バルーン拡張型のカバードステントに適したストラットの新規デザインが設計できた。

・カバー孔の設計：動脈瘤モデルを有する生体外拍動流回路を用いた可視化実験によって多孔化設計を行い、直径数百 μm の孔を数十%の開口率で多孔化することで最も瘤内の流れを抑制できた。

・カバードステントの試作と基礎物性評価：上記の知見を元に拡張径3mm、長さ20mmのカバードステントを試作した。頭蓋内に転用されている市販品に比べて拡張力と柔軟性に優れていた。

・動物実験モデルの作製：ウサギ頸部にエラストマーゼ法を用いた動脈瘤の作製方法を確立した。

平成23年度に予定していた研究計画に100%着手しており、当初の計画通り順調に進んでいる。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

1) Minematsu K, et al. Early Ischemic Change on CT Versus Diffusion-Weighted Imaging for Patients With Stroke Receiving Intravenous

- Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy: Stroke Acute Management With Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Stroke* 2011, 42:2196-2200.
- 2) Minematsu K, et al. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Stroke Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Eur Neurol* 2011, 66:34/41.
- 3) Minematsu K, et al. Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *Br J Haematol* 2011, 154:378-386.
- 4) Minematsu K, et al. CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry. *J Neurol Sci* 2011, 15: 49-53.
- 5) Minematsu K, et al. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *J Neurol Sci* 2011, 304:102-106.
- 6) Minematsu K, et al. Hyoid bone compression-induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. *Arch Neurol* 2011, 68:258-259.
- 7) Minematsu K, et al. Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Res* 2011, 1376:60-65.
- 8) Minematsu K, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011, 31:170-176.
- 9) Minematsu K, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis* 2011, 31:123-129.
- 10) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Electrocardiogram-synchronized rotational speed change mode in rotary pumps could improve pulsatility. *Artif Organs* 2011; 35: (in press).
- 11) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion. *J Artif Organs* 2011; 12: (in press).
- 12) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Coronary vascular resistance increases under full bypass support of centrifugal pumps - Relation between myocardial perfusion and ventricular workload during pump support. *Artif Organs* 2011; 35: (in press)
- 13) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi. What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular assist device explanation? Intracircuit back-flow analysis in a mock circulation model. *J Artif Organs* 2011; 14: 70-73.
- 14) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. A novel counterpulse drive mode of

- continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. *J Artif Organs* 2011; 14: 74-79.
- 15) Shuji Hashimoto, Tomoko S Kato, Kazuo Komamura, Akihisa Hanatani, Kazuo Niwaya, Toshihiro Funatsu, Junjiro Kobayashi, Yoshiyuki Sumita, Norio Tanaka, Kazuhiko Hashimura, Masanori Asakura, Hideaki Kanzaki and Masafumi Kitakaze. The utility of echocardiographic evaluation of donor hearts upon the organ procurement for heart transplantation. *J Cardiol* (2011).
- 16) Junjiro Kobayashi, Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag* 7 (0) :345-351 (2011).
- 17) Tomonori Tsukiya, Koichi Toda, Hirohito Sumikura, Yoshiaki Takewa, Fumikazu Watanabe, Yoshiyuki Taenaka and Eisuke Tatsumi, Computational fluid dynamic analysis of the flow field in the newly developed inflow cannula for a bridge-to-decision mechanical circulatory support. *J Artif Organs* (0) (2011).
- 18) Koichi Toda, Tomoyuki Fujita, Keitaro Domaie, Yusuke Shimahara, Junjiro Kobayashi and Takeshi Nakatani. Late aortic insufficiency related to poor prognosis during left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 92 (3) :929-34 (2011).
- 19) Nakayama Y, Yamaoka S, Yamanami M, Fujiwara, M, Uechi M, Takamizawa K, Ishibashi-Ueda H, Nakamichi M, Uchida K, Watanabe T, Kanda K, Yaku H. Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2011;99 (2) :420-430.
- 20) Nakayama Y, Yahata Y, Yamanami M, Tajikawa T, Ohba K, Kanda K, Yaku H. A completely autologous valved conduit prepared in the open form of trileaflets (type VI biovalve) : mold design and valve function in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2011;99 (1) :135-141
- 21) Nakayama Y, Yamaoka S, Nemoto Y, Alexey B, Uchida K. Thermoresponsive heparin bioconjugate as novel aqueous antithrombogenic coating material. *Bioconjug Chem.* 2011;22 (2) :193-199.
- 22) Nakayama Y, Okuda K, Takamizawa K, Nakayama A. Preparation of well-defined poly(ether-ester) macromers: photogelation and biodegradability. *Acta Biomater.* 2011;7 (4) :1496-1503.
- 23) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Yoshida M. Development of microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms: designing micropores to control intimal hyperplasia. *J Artif Organs.* 2011;14 (4) :348-356.
- 24) Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Kanda K, Nakayama Y. Variations in local elastic modulus along the length of the aorta as observed by use of a scanning haptic microscope (SHM). *J Artif Organs.* 2011;14 (4) :276-283.
- 25) Watanabe T, Kanda K, Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yaku H, Nakayama Y. Long-term animal implantation study of biotube-autologous small-caliber vascular graft fabricated by in-body tissue architecture. *J Biomed Mater Res.* 2011;98B;120-126.
- 26) Nishikawa Y, Satow T, Takagi T, Muraio K, Miyamoto S, Iihara K. Efficacy and safety of

single versus dual antiplatelet therapy for coiling of unruptured aneurysms. J Stroke Cerebravascular Disease. 2012 in press.

F. 知的財産権の出願・登録状況

出願特許

1) 産業財産権の名称：弁付き管腔形状組織形成用基材、弁付き管腔形状組織の生産方法、及び弁付き人工血管

発明者：中山泰秀、大家智憲

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター

産業財産権の種類、番号：中国特許

出願年月日：平成 23 年 2 月 15 日

2) 産業財産権の名称：含窒素化合物重合体及びその製造方法、並びに遺伝子導入剤

発明者：中山泰秀、ボロフコフアレクセイ、根本 泰

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

産業財産権の種類、番号：PCT/JP2011/054855 出願

年月日：平成 23 年 3 月 3 日

3) 産業財産権の名称：遺伝子導入剤組成物

発明者：中山泰秀、周えつみん、武輪能明、巽 英介、根本 泰

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

産業財産権の種類、番号：特願 2011-086509

出願年月日：平成 23 年 4 月 8 日

4) 産業財産権の名称：遺伝子導入剤組成物及びその製造方法

発明者：中山泰秀、周えつみん、岩井良輔、巽 英介、武輪能明、根本 泰

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

産業財産権の種類、番号：特願 2011-118034

出願年月日：平成 23 年 5 月 26 日

5) 産業財産権の名称：遺伝子導入材料及び培養容器

発明者：中山泰秀、根本 泰

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

産業財産権の種類、番号：特願 2011-162269

出願年月日：平成 23 年 7 月 25 日

6) 産業財産権の名称：弁付き管腔形成形状組織形成用基材、管腔形状組織形成用基材、膜状組織形成用基材、生体組織形成観察装置、生体組織変化観察装置、弁付き管腔形状組織の生産方法、管腔形状組織の生産方法、膜状組織の生産方法、及び生体組織の形成方法

発明者：中山泰秀、大家智憲

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社

産業財産権の種類、番号：特願 2011-197657

出願年月日：平成 23 年 9 月 9 日

7) 産業財産権の名称：弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの製造方法

発明者：中山泰秀、大家智憲

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社

産業財産権の種類、番号：特願 2011-197663

出願年月日：平成 23 年 9 月 9 日

8) 産業財産権の名称：組織体の製造方法及び組織体形成用基材

発明者：中山泰秀、大家智憲

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社

産業財産権の種類、番号：特願 2011-233393

出願年月日：平成 23 年 10 月 26 日

9) 産業財産権の名称：温度感応性材料

発明者：中山泰秀、根本 泰

権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

産業財産権の種類、番号：特願 2011-287592

出願年月日：平成 23 年 12 月 28 日
10) 産業財産権の名称：弁付き管腔形状組織形成用基材、弁付き管腔形状組織の生産方法、及び弁付き人工血管
発明者：中山泰秀、大家智憲
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター
産業財産権の種類、番号：PCT/JP2011/76372
出願年月日：平成 23 年 11 月 15 日
11) 産業財産権の名称：温度感応性材料及び止血剤
発明者：中山泰秀、根本 泰
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
産業財産権の種類、番号：特願 2011-287593
出願年月日：平成 23 年 12 月 28 日
12) 産業財産権の名称：核酸導入された細胞の製造方法
発明者：中山泰秀、根本 泰
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
産業財産権の種類、番号：特願 2011-287594
出願年月日：平成 23 年 12 月 28 日
13) 産業財産権の名称：Base Material for Forming Valved Lumen Shape Tissue, Method for Producing Valved Lumen Shape Tissue, and Valved Artificial Blood Vessel
発明者：Y. Nakayama, T. Oie
権利者：National Cerebral and Cardiovascular Center
産業財産権の種類、番号：US Patent 13/390,480
出願年月日：平成 24 年 2 月 15 日
14) 産業財産権の名称：Base Material for Forming Valved Lumen Shape Tissue, Method for Producing Valved Lumen Shape Tissue, and Valved Artificial Blood Vessel
発明者：Y. Nakayama, T. Oie

権利者：National Cerebral and Cardiovascular Center
産業財産権の種類、番号：EPC Patent
出願年月日：平成 24 年 2 月 15 日
特許取得
1) 産業財産権の名称：虚血性疾患に対する血管新生促進治療薬
発明者：中山泰秀、佐藤隆幸
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、高知大学、株式会社ブリヂストン
産業財産権の種類、番号：特許第 4888856 号
取得年月日：平成 23 年 12 月 22 日
出願年月日：平成 17 年 10 月 25 日
2) 産業財産権の名称：人工弁を有する人工血管、その製造方法及び人工血管製造用材料
発明者：中山泰秀、神田圭一、根本 泰
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
産業財産権の種類、番号：特許第 4815936 号
取得年月日：平成 23 年 9 月 9 日
出願年月日：平成 17 年 8 月 3 日
3) 産業財産権の名称：人工弁を有するステント
発明者：中山泰秀、神田圭一、根本 泰
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター
産業財産権の種類、番号：特許第 4735111 号
取得年月日：平成 23 年 5 月 13 日
出願年月日：平成 17 年 8 月 3 日
4) 産業財産権の名称：神経伝達スイッチング材
発明者：中山泰秀、川田 徹、鎌田なぎさ、大高 敦、杉町 勝、根本 泰
権利者：独立行政法人国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
産業財産権の種類、番号：特許査定済
取得年月日：起案日平成 24 年 2 月 6 日
出願年月日：平成 16 年 4 月 26 日

G. 実用新案登録
特になし

H. その他
特になし

BTD 左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価

研究分担者 武輪 能明 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 室長

研究分担者 戸田 宏一 独立行政法人国立循環器病研究センター心臓外科 医長

研究分担者 小林 順二郎 独立行政法人国立循環器病研究センター心臓外科 部長

簡便かつ非侵襲的に左心補助を行う機会（bridge to decision; BTD）に使用可能な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムを開発し、本研究では、そのうちの送脱血管の開発とそれを用いた動物実験評価を行った。開発した送脱血管は、心拍動下、人工心肺無しで容易に挿入でき、急性実験で市販の脱血管より良好な脱血性能を示し、慢性実験で1ヶ月間安定した流量性能と抗血栓性を示した。

A. 研究目的

左心補助循環は重症心不全の有効な治療法であるが、植え込み型人工心臓装着の必要性を決定するまでの間、簡便かつ非侵襲的に左心補助を行う機会（bridge to decision; BTD）が増えつつある。しかし、その際に使用可能な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムはまだ開発されていない。本研究の目的は、インペラの動圧浮上により抗血栓性能の高いディスプレイ型遠心ポンプと血液接触面の段差が少ない送血管、および心拍動下に容易に挿入が可能な脱血管を組み合わせた新しい BTD 左心バイパスシステムを開発することである。本分担研究では、その中の送脱血管の開発とそれを用いた動物実験評価を行った。

B. 研究方法

開発した送血管は、生体に縫着が容易で血液漏出防止の前処置が不要なゼラチンコート人工血管とシリコン製のチューブを継ぎ目の段差を極力抑えて繋げることで抗血栓性能の向上を図った。脱血管はその先端部にスリットを持ち、挿入時はスタイレットにより外径を細くして、体外循環を必要とせず容易に挿入が可能となり、挿入後は提灯のように膨らんで、吸引面積の増大と心室壁の吸着を抑止する効果

で脱血性能の向上が図られ Lantern cannula と命名した。開発した送脱血管を用いて、装着の容易さ、流量などの基本性能を急性実験で評価し、抗血栓性能を主とした評価を慢性左心補助循環実験で行い、有用性を評価した。

急性実験では成ヤギ（3例）を用い、左開胸下、左心バイパス（左室心尖脱血、下行大動脈送血）を行い、装着の容易さ、流量性能を市販の脱血管と比較した。

慢性実験では成ヤギ（2例）を用い、体外式左心バイパスを行い、血行動態、バイパス流量等を経時的に記録し、最長1ヶ月まで至適条件で補助した。犠死後、回路を外し、補助循環回路（送脱血管、血液ポンプ）および生体の抗血栓性の状態を観察した。抗凝固療法は臨床に近い形として、ワーファリン、抗血小板薬でコントロールした。

C. D. 研究結果と考察

急性実験では、送血管は大動脈に容易に縫合でき、脱血管も心拍動下に体外循環無しで容易に挿入でき、出血も少量であった。脱血管の圧力損失は、従来用いられていたカニューレに比べ低く、良好な脱血性能を示した。

慢性実験では、送血管の人工血管とシリコン製の

チューブの継ぎ目は血栓の付着も少なく、耐久性においても問題はなかった。脱血管においても心室内の血栓もほとんど無く流量も安定して補助循環が施行できた。

E. 結論

開発した送脱血管は、心拍動下、体外循環無しで容易に挿入でき、急性実験で市販の脱血管より良好な脱血性能を示し、慢性実験で1ヶ月間安定した流量性能と抗血栓性を示した。臨床にてBTDのための1ヶ月程度、低侵襲で安定した左心補助循環を行う送脱血管として有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Development and hydrodynamic evaluation of a novel inflow cannula in a mechanical circulatory support system for bridge to decision. Sumikura H, Toda K, Takewa Y, Tsukiya T, Ohnuma K, Sasagawa M, Watanabe F, Ugawa J, Taenaka Y, Tatsumi E. *Artif Organs*. 2011 Aug;35(8):756-64.

2. 学会発表

Development of a novel inflow cannula, 'Lantern cannula' for simple and less invasive continuous flow LVAD support. Takewa Y, Toda K, Sumikura H, Tsukiya T, Watanabe F, Taenaka Y, and Tatsumi E. 第18回国際ロータリー血液ポンプ学会(ISRBP) 平成22年10月15日 ベルリン (Best Poster Award 受賞)

Bridge to Decision のための左心補助循環用 Lantern Cannula の開発。住倉博仁、戸田宏一、武輪能明、築谷朋典、大沼健太郎、笹川満夫、渡邊文和、宇川純一、巽 英介。第39回人工心臓と補助循環懇話会 平成23年2月18日 米子 (若手セッション最優秀賞受賞)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の
新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験および実用化研究

—超小型補助循環システム用血液ポンプの開発—

研究分担者 築谷 朋典 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 室長

研究分担者 巽 英介 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 部長

研究分担者 妙中 義之 独立行政法人国立循環器病研究センター副所長 研究開発基盤センター長

急性心筋梗塞患者の治療において①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。本研究では、呼吸循環補助システム用に開発された、動圧軸受を採用した超小型遠心血液ポンプを、循環補助用のポンプとして使用する際の血液適合性に関する検討を行った。開発した超小型遠心ポンプシステムについて、脱血管・送血管を併せ持つ一体システムとして完成させるために、開発中の脱血管・送血管とを組み合わせることによって具体的に運転条件がどの程度変化するかについて慢性動物実験によって検討を実施した。ポンプ回転数は約 3500rpm であり、ポンプ特性から推定したこの回転数における発生圧力は約 200mmHg であり 30 日間の連続運転が可能であった。運転中、ポンプ流量はほぼ安定しており流量の振幅は 2 L/min 程度であった。手術直後は溶血の指標である血漿遊離ヘモグロビン濃度の上昇を認めたが術後 2 週間以内に正常値に復帰した。動圧軸受面に接触痕などは観察されず、左心補助循環の運転条件にて動圧軸受が正常に作用する範囲での運転が可能であることが明らかとなった。

デバイスに移行するために必要なデバイスである。

これまで我々は NEDO が実施する「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発臨床応用への橋渡し研究」において、最長で 30 日間無交換・抗凝固療法不要な次世代型 ECMO/PCPS システム用の遠心型血液ポンプを開発してきた。このポンプは羽根車を非接触で支持・回転させることが可能な動圧軸受を採用しており、極めて抗血栓性に優れている。この血液ポンプと、我々が共同開発を行った抗血栓性コーティング技術製品化された抗血栓性に優れた膜型人工肺と組み合わせた長期 PCPS/ECMO システムの開発を行い、抗凝固療法無しで 30 日間連続駆動可能であることなど、すでに血液ポンプが臨床使用可能なレベルに到達していること

A. 研究目的

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。重症心不全の治療方法として急速に普及しつつある体内埋込型補助人工心臓は、恒久的な使用が可能な一方で、その導入にかかる費用は決して小さくなく、対象となる患者の状態によっては十分な治療効果を得ることが期待できない症例も多く存在するため、この Bridge-to-Decision 用血液ポンプにより状態改善を図り、可能であれば上記の様な長期用

を実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。しかしながら、本ポンプは動圧軸受を採用しており、動圧軸受が正しく非接触で動作するための最低回転数が存在する。呼吸循環補助に比べポンプの発生する圧力が低いと考えられる循環補助においても正常に動作するかどうかを確認する必要がある。また、その結果として生じる機械的溶血については、溶血試験で問題無いレベルであることを確認しているが、拍動流下においては確認されていない。本研究では、我々が開発してきたこれら要素のうち、動圧軸受を採用した遠心ポンプを対象として、本来は呼吸循環補助装置用ポンプとして開発されたポンプを、運転条件が著しく異なる循環補助用のポンプとして使用する際の血液適合性に関する検討を行う。

B. 研究方法



Fig. 1 Centrifugal Blood Pump

開発した超小型遠心ポンプシステムについて、脱血管・送血管を併せ持つ一体システムとして完成させるために、開発中の脱血管・送血管とを組み合わせることによって具体的に運転条件がどの程度変化するか、について慢性動物実験によって検討を実施した。成ヤギ一頭を対象に、全身麻酔下に左切開し左室心尖部に開発中の Lantern Cannula を挿入、下行大動脈に開発中のシリコンチューブ一体型人工血管（7mm 径）を縫合し、ポンプを動物実験専用鞍に

固定して左心バイパスを作成した。脱血管は Lantern Cannula+60cm の塩ビチューブ（内径 9.6mm）、送血管は人工血管部+90cm の塩ビチューブ（内径 9.6mm）とした。超音波流量計プローブによりポンプ流量を常時監視し手術直後は脱血管先端分の閉塞による流量低下を回避するよう手動で回転数を調整し安定後は平均流量が 3.0 - 4.0 L/min にて維持した。

C. 研究結果

ポンプ回転数は約 3500rpm であり、ポンプ特性から推定したこの回転数における発生圧力は約 200mmHg であり、体外設置型であり送血チューブの長さや送血管グラフト内径を考慮すると妥当な値であると考えられた。この状態で 30 日間の連続運転が可能であった。運転中、ポンプ流量はほぼ安定しており、流量の振幅は 2 L/min 程度であった。手術直後は溶血の指標である血漿遊離ヘモグロビン濃度の上昇を認めたが、術後 2 週間以内に正常値に復帰した。実験終了後、ポンプ内部を分解して内部を観察したところ、動圧軸受面に接触痕などは観察されず、左心補助循環の運転条件にて、動圧軸受が正常に作用する範囲での運転が可能であることが明らかとなった。



Fig. 2 Chronic Animal Experiment

D. 結論

長期呼吸循環補助システム用に開発された血液ポンプを Bridge-to-Decision 目的の補助循環システム用ポンプとして安全に使用するために、左心バイパス慢性動物実験を作成し、循環補助の運転条件においても安全に運転可能であることを実証した。

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの実用化研究における
医療機器 GLP 準拠前臨床試験組織の構築

研究分担者	赤川 英毅	独立行政法人国立循環器病研究センター知的資産部	室長
研究分担者	峰松 一夫	独立行政法人国立循環器病研究センター副院長	
研究分担者	山本 晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター脳血管内科	部長
研究分担者	北風 政史	独立行政法人国立循環器病研究センター臨床研究部	部長
研究協力者	水野 敏秀	独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部	室長

本研究で我々は本プロジェクトの開発対象である体外設置型補助人工心臓システムを迅速に実用化し、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするために本プロジェクト開発品の有効性試験を可能な限り医療機器 GLP 基準に適合した規格で実施することを目的とし新規に開発された Bridge to bridge ないし Bridge to decision に使用可能な次世代型体外設置型補助人工心臓の有効性を検証するための慢性動物実験を医療機器 GLP および FDA 21 CFR part58 に準拠可能な試験体制および試験組織の構築を行った。本年度の計画においては医療機器 GLP 省令および FDA 21 CFR part58 に準拠した有効性試験をおこなう準備として（1）独立した信頼性保証部の設立を含む試験組織の構築（2）標準操作手順書の整備（3）設備の管理を含む各種マニュアルの整備を行った。

研究目的

医療機器を開発する上で、その機器の安全性および有効性を検証するための前臨床試験の実施は、非常に重要な実用化過程と考えられている。しかし、前臨床試験のうち、機器の安全性を検証する安全性試験においては、各試験項目の規格および試験方法などが明確に決められており、試験結果の信頼性や精度の担保も充分に行われているが、新規に開発された医療機器の有効性を検証する試験（特に実験動物を用いた試験）の実施については、その対象機器の用途により試験方法が様々で、結果の精度や信頼性を担保することが困難とされている。

現に我が国で制定されている医療機器 GLP 省令においては、対象機器の安全性評価試験については試験結果の信頼性保証（GLP 基準）を必要としているのに対し、本（医療機器 GLP）基準の一部に適合しない試験成績の取り扱として、特に補助人工心臓など、その有効性を示すための試験については、GLP 試験の適用範囲ではない。いっぽうで、近年、医療界においても信頼性保証が重視される傾向にあり、信頼性保証のされていない実験データの有効性が問題視され、その承認過程においては審査を長期化させる一因にも挙げられている。かかる状況において、前述した補助人工心臓などの特殊な医療機器の有効性試験においても、できる限り信頼性が保証された試験の実施が望まれており（医薬審発第 0930001 号）、米国をはじめ諸外国においても同様の GLP 基準に準拠した試験結果を元にした報告が必要となるケースが報告されている。

我々は、本研究において、本プロジェクトの開発対象である体外設置型補助人工心臓システムを迅速に実用化し、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするためには、本プロジェクト開発品の有効性試験を可能な限り医療機器 GLP 基準に適合したスキームが必要であると考え、本研究では Bridge to bridge ないし Bridge to decision に使用可能な次世代型体外設置型補助人工心臓の有効性を検証するための慢性動物実験を医療機器 GLP および FDA 21 CFR part58 に準拠可能な試験体制および試験組織の構築に関する研究を計画した。本年度の計画においては、医療機器 GLP 省令および FDA 21 CFR part58 に準拠した有効性試験をおこなう準備として（1）独立した信頼性保証部の設立を含む試験組織の構築、（2）標準操作手順書の整備、（3）設備の管理を含む各種マニュアルの整備を行った。

B&C. 研究方法および考察

（1）独立信頼性保証部設立を含む試験組織の構築

本研究における動物実験を実施する組織として、運営管理者を筆頭に、試験を統括する試験責任者、被検対象となる医療機器のトレーサビリティを管理する被検機器管理責任者、試験に使用する測定機器の校正管理を行う測定機器管理責任者、試験に使用する実験動物の管理を行う動物飼養管理者および試験全体の信頼性を担保するための信頼性保証責任者を選定し、これらを運営管理者が任命し各責任者の管理下に試験実施部門

を設立させることで従来、信頼性保証が困難であった特殊な補助人工心臓システムの有効性試験について試験の精度および信頼性を担保できる試験組織体制が構築されると考えられた。

(2) 標準作業手順書の整備

本施設において、我が国の医療機器 GLP 基準ないし FDA 21 CFR part58 に準拠した動物実験を行うために、補助人工心臓の慢性動物実験を実施するための標準操作手順書(SOP)の準備を行った。本研究に係わる SOP は、大項目として施設設備および試験組織に関する標準操作手順書、試験の操作、測定、検査、分析に関する標準操作手順書、計測機器管理操作手順書、実験動物飼養管理標準操作手順書、被検機器管理標準操作手順書、信頼性保証部門標準操作手順書を作成し各 SOP には管理責任者の責務、試験結果の取り扱い方法、試験記録の保全方法など定め動物試験の信頼性を保証できる体制の準備を行った。

(3) 設備の管理を含む各種マニュアルの整備

本研究で行う信頼性保証された精度の高い動物実験を行うためには、試験実施者の試験内容に関する認識が充分であり、実験手技の習熟が必要となる。従って、動物の飼養方法、試験に関する手技、機器の取り扱いなど、各項目のマニュアルを作成し、実験手技の誤差による結果のばらつきを極力排除できるように準備を行った。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

G. 実用新案登録

特になし

H. その他

特になし

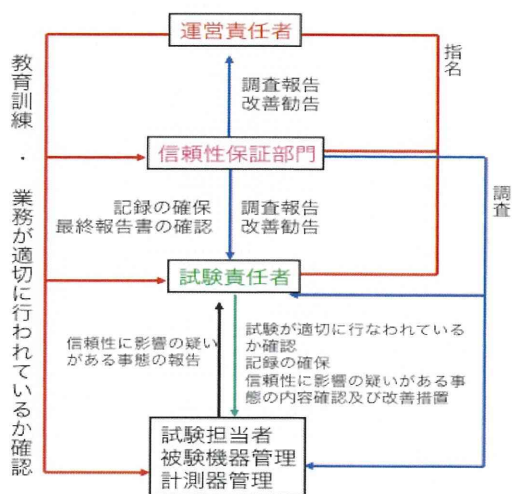


Fig. 1: 本研究計画における GLP 準拠試験組織

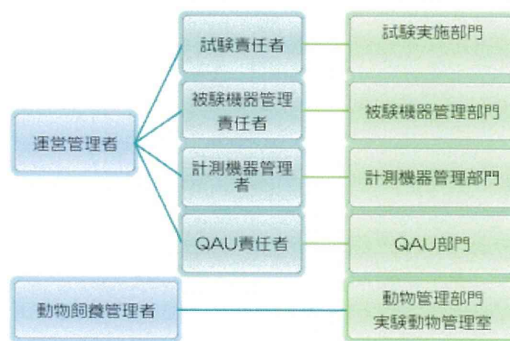


Fig. 2: GLP 準拠試験における各部門の関係

厚生科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

頭蓋内カバードステントの開発：

孔設計と内膜肥厚の関係に関する動物実験評価に関する研究

研究分担者 中山 泰秀 国立循環器病研究センター研究所生体医工学部医工学材料研究室長
研究分担者 西 正吾 札幌東徳州会病院脳神経外科部長
研究分担者 安田 聡 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門・部門長
研究協力者 植田 初江 国立循環器病研究センター臨床病理科・部長

頭蓋内における、直径 12mm～25mm の大口径脳動脈瘤や直径 25mm 以上で広い開口部を持つ巨大脳動脈の治療は困難であり、外科的なクリップ法、コイルを用いる塞栓術とも高いリスクを伴う。それら難治性脳動脈瘤の治療のために、高機能自己拡張型カバードステントの開発を行ってきた。それは、市販の NiTi 製ステント（拡張径 5mm、長さ 20mm）とポリウレタン薄膜をディッピング法によって一体化させた後、エキシマレーザーによって微細孔を一面に形成している。さらに内外周面には抗血栓性のアルガトロバンを塗布している。微細孔は 2つのパターンを設計した。一つは直径 100 μ m の円形で、開口面積比は 12.6%、もう一つは 100 x 268 μ m の長円形で、開口面積比は 23.6% である。外頸静脈を内頸動脈の側壁に袋状に縫合することで、側壁タイプの動脈瘤をピーグル犬の両頸動脈に実験的に作製した。両側の動脈瘤に対して、一方にカバードステントを他方にカバーの無いベアーステントを留置した。観察期間終了の 1ヶ月後でステントを留置した全ての頸動脈は開存しており、大きな狭窄を認めなかった。カバードステントを留置した全ての動脈瘤は塞栓されたが、ベアーステントでは残っていた。組織学的に観察すると、高い開口面積を有する長円孔を持つカバードステント (187 \pm 98 μ m) ではベアーステント (341 \pm 146 μ m) や低い開口面積を有する円孔のカバードステント (441 \pm 129 μ m) に比べて内膜肥厚がほとんど無かった。カバードステントにおいて、開口面積比が大きいほど内膜肥厚が抑制できることを明らかとした。

A. 研究目的

血管ステントには無いカバードステントの有利な点の一つは高分子カバー材料による遮蔽効果であり、細胞成分の内腔内への侵入を限定できることによって開存性を高めることが期待される。これまでのカバードステントは、PET、PTFE、ポリウレタンなどの合成高分子でカバーされている。過剰な内膜増殖や血栓によってステント内狭窄を防止するために、ステントの留置方法、ステントストラットのデザイン、カバー材の表面構造に工夫がされている。開存率の向上のために、コーティング材の開口率や漏水性を最適化する必要がある。

直径 12mm～25mm の大口径脳動脈瘤や直径 25mm 以上で広い開口部を持つ巨大脳動脈の塞栓のために、我々は高機能自己拡張型カバードステントの開発を行ってきた。そのカバードステントは、1) 薄く柔軟なポリウレタン膜、2) エキシマレーザー加工によるマイクロポア、そして 3) 膜への薬物徐放機構を有しているのが特徴である。

最近我々は、実験的に作製した犬の動脈瘤を用

いて、現在開発しているカバードステントの有効性を調べた。そのステントは実験的動脈瘤の開口部に容易に誘導され、留置によって動脈瘤を完全に閉塞できた。

本研究ではカバー材に 2つのマイクロポアパターンを設計しそれらの設計の違いによる動脈瘤の塞栓効果並びに内膜肥厚の程度を比較した。

B. 研究方法

カバードステントの作製：ステント基材として、バード社製自己拡張型ステント (Luminexx stents, 5 mm x 20 mm) を用い、日本ミラクトラン社製のポリウレタン溶液に浸漬・乾燥を繰り返すことで厚さ約 50 μ m の円筒状のカバーフィルムをステントと一体化させた。マイクロポアは浜松フォトニクス社製 KrF エキシマレーザーを使って形成した。微細孔は 2つのパターンを設計した (図 1)。一つは直径 100 μ m の円形で、開口面積比は 12.6%、もう一つは 100 x 268 μ m の長円形で、開口面積比は 23.6% である。コントロールとして、開口率 86% のベアーステントを用いた。カバーフィルムの外周はアルガトロバンを塗布した。