

## ＜全263＞ 次世代型小型・軽量補助人工心臓システムに関する研究開発

(委託先) 株式会社信州TLO

(再委託先) 株式会社サンメディカル技術研究所、学校法人東京女子医科大学、国立大学法人信州大学  
プロジェクトリーダー 設計開発部・部長・小林信治、サブ・プロジェクトリーダー 商品企画部・部長・金箱秀樹  
(連絡先:サンメディカル技術研究所 商品企画部・金箱秀樹・電話:0266-54-1900・FAX:0266-58-6443・  
E-mail: h-kanebako@evaheart.co.jp)

### 1. 研究開発の背景と目的

日本国内の心臓移植は、ドナー数に限りがあり、全ての患者に移植できる環境にはなく、また、移植の適応にならない慢性重症心不全患者をも救済することが、本邦の医療ニーズである。これらの課題を解決するためには、既存の補助人工心臓では達成できない、長期（10年以上）信頼性があり感染症などの合併症リスクが極めて小さい補助人工心臓を提供する必要がある。我々は既に植込み型補助人工心臓 EVAHEART の国内薬事承認を取得しており、この EVAHEART 技術を基盤とした次の3点を本開発のゴールとした。

- ①現行血液ポンプの2/3の体積実現、
- ②10年以上の耐久性を持つ血液シール機構の実現、
- ③ケーブルと皮膚・筋肉組織との結合力を強化することによる細菌感染リスクの大幅な低減。

### 2. 研究開発の体制

事業管理機関：(株) 信州TLO

研究実施機関：(株) サンメディカル技術研究所  
学校法人東京女子医科大学  
国立大学法人信州大学

以下、サブテーマ毎の担当。

- ＜1＞血液ポンプ小型化；サンメディカル技術研究所
- ＜2＞血液シール機構の改良；サンメディカル技術研究所
- ＜3＞ハイドロキシアパタイト複合化技術を利用した組織癒着促進；信州大学、サンメディカル技術研究所
- ＜4＞血液凝固機構の基礎的解明；東京女子医科大学、サンメディカル技術研究所
- ＜5＞プロジェクトの管理；信州TLO

### 3. 研究開発の実施内容

#### 3-1 研究開発の全体像

我々が目指す EVAHEART は日常生活を送る上で、全く支障とならない超小型の体内機器および体外機器を備え、加えて埋込み手術における患者侵襲性が低く（早期退院）、手術時間も短い（医師の労働生産性）、十分な補助流量が確保できる補助人工心臓であって、感染源となる皮膚貫通部が存在せず、脳梗塞を引き起こす血栓形成が極めて少なく、10年以上に渡って故障や交換をせずに動作し続ける補助人工心臓である。

最終形態は完全植込み型超小型補助人工心臓であり、本研究開発のサブテーマは、その足がかりとなる位置付けにある。

小型化；低侵襲、手術時間短縮、他臓器圧迫緩和  
血液シール機構；10年以上の耐久性  
ハイドロキシアパタイト複合化；抗感染性  
血液凝固機構の基礎的解明；抗血栓性

#### 3-2 <血液ポンプの小型化>

担当；サンメディカル技術研究所

EVAHEART の高い流量性能を維持しつつ、ポンプケーシングの薄肉化による小型化実現のために、生体安全性を維持し且つ強度が高い材料の探索と補助人工心臓に適用するための適切な加工・組立方法の確立及び小型・高効率な駆動モータを開発し、血液ポンプの更なる小型化・軽量化を実現する事をゴールとした。

##### (1) 構造材料検討

材料の比強度、加工性を調査した結果、小型血液ポンプに相応しいと考えられるチタン合金を見出すことが出来た。今後、現行材料で大きな課題が明らかになったところで、再検討を進めて行く。

## (2) 工法検討

ファイバーレーザ溶接機を使用することにより、高い接合強度と水密性を短時間で得ることができた。電解研磨は、鏡面を得ることが出来たが、電解研磨前の荒さの水準で Ra が決定されるため、電解研磨前の研磨技術の工夫が必要である事が分かった。

## (3) 詳細設計・試作

体積約 98cc(現仕様ポンプ比 74.4%)、重量約 253g(現仕様ポンプ比 60.4%)の小型ポンプの試作製作に成功した。(写真1)



写真1 試作機（上）、現行機との比較（下）

## (4) 評価

ポンプ特性評価実験(揚程実験、拍動環境下でのポンプ特性実験)において、現仕様ポンプと同一のポンプ性能を有することが確認でき、血液ポンプとして実用可能性が高いことが確認できた。(図1)

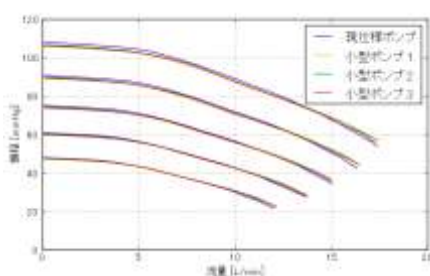


図1 揚程-流量曲線 (HQカーブ)

## 3-3 <血液シール機構の改良>

担当；サンメディカル技術研究所

小型・軽量且つ高耐久性軸受・血液シール機構の実現のため、解明が不十分である血液中での潤滑・シール機構に関して、理論解析及び基礎実験により詳細を明らかにした後、改良設計を行う事をゴールとした。

### (1) 理論解析

血液中での潤滑・シール機構のシールメカニズムを解明するために、メカニカルシールの In-vitro 評価実験装置を考案・実験を行い解析した。解析の結果、摺動部不安定挙動の原因がタンパク質付着である事が分かった。

### (2) 改良設計・試作

理論解析によって明らかになった血液シール機構の特質と設計指針を製品に反映するために、血液シール機構（メカニカルシール）の改良設計を行い、シール摺動抵抗の低減とシール摺動抵抗の安定化が施されたメカニカルシール試作品が完成した。

### (3) 評価

メカニカルシールの試作評価の結果、良好な摺動性およびシール性が得られた。

## 3-4 <ハイドロキシアパタイト複合化技術を利用した組織癒着促進>

担当；信州大学、サンメディカル技術研究所

ケーブル表面素材上に直接ハイドロキシアパタイト (HA p) 薄膜を形成する基礎的研究と、従来品において生体組織との癒着を促進する目的でケーブル表面素材に巻きつけて接着しているファブリックにHA pを複合化し、生体組織との癒着を促進させる事をゴールとした。

### (1) 素材基礎検討

組織適合性が良いとされるHA pとフッ素アパタイト (FA p) の2種を、ポンプケーブル上とファブリック上への均一に形成する試作検討した結果、被覆工程上の問題により、ケーブル機能を保ちつつアパタイト複合化が困難であることが判り、本研究開発テーマの主体をファブリックへの複合化にした。

### (2) 試作

HA pの複合化率を制御しつつ均一に複合化したファブリックを製作する工程を確立できた。また、作製したファブリックは現行ファブリックと同様にポンプケーブルに巻きつけ接着することができた。

### (3) 動物実験

小動物試験の剖検時の組織外観は現行ファブリック、HA p複合化ファブリック、FA p複合化ファブリック間に違いは観察されなかった。大動物試験でも現行ファブリック、HA p複合化ファブリック

共に皮膚貫通部に外観上の問題はなく感染は観察されなかった。

#### (4) 評価

小動物試験、大動物試験の標本に対し病理学的評価を行ったところ現行ファブリックと複合化ファブリックの間で特記すべき差異は認められなかった。

### 3-5 <血液凝固機構の基礎的解明>

担当；東京女子医科大学, サンメディカル技術研究所  
超長期（10年以上）にわたって血栓が発生しない血液ポンプを目指し、血液凝固に関する基礎的研究を行い、血液ポンプ内部の血液接触部表面性状を最適化する事をゴールとした。

#### (1) 表面形状と血液凝固の相関実験

表面粗さを変えた試験部品（脱血管）を試作し、予備的 In-vivo 試験を行い、表面粗さが血栓形成に与える影響が確認された。

#### (2) 動物実験・評価

小動物（ウサギ）を用いて心腔内と人工物表面の反応を評価する事ができた。サンプルとして、生態適合性のあるチタン材を使用し、1ヶ月で層状の組織が完成し、長期に渡って血管内皮細胞、新生血管、筋組織の湿潤、形成が見られた。

#### 動物実験結果

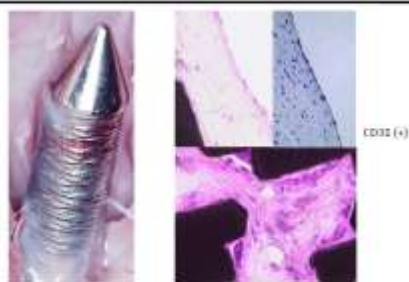


写真2 埋込み1ヵ月後

#### (3) まとめ

上記の動物実験により、新生組織生成の過程を確認した。サンプル表面の組織の形成は約1ヶ月で完成し、長期に渡って安定していた。この方法により、LVAD心尖部脱血管周囲の血栓形成を抑制できる可能性が見出せた。

### 4. 得られた成果

成果品であるポンプ体積は90cc 目標に対して98cc となった。若干不足気味ではあるが、体積比74.4%

となり概ね達成できたと考えている。ポンプ外形は目標のΦ50mm に対し、Φ51.6mm となりこちらも概ね達成できた。ここは、臨床上非常に重要な項目で適用患者の体格を決定する因子である。当初目標は主に体積をベンチマークとしたが、実使用に於いてはむしろポンプ外形の方が評価指標として重要であったと考えている。重量比60.4%に留まったが、重量に起因する臨床上の有害事象は認識されておらず、軽いに越したことは無いが外形や体積ほど重要度がない項目であると考えている。血液シール機構の改良では、血液中における、メカニカルシール摺動抵抗のタンパク影響が明らかになった。また、新材料およびトライボケミカル的な表面修飾による新メカニカルシールを実現し、血液中における摺動抵抗を劇的に低減し、極めて安定な動作を実現することができた。現行の軸受け長を短縮することなく小型ポンプが実現できた。HA p 複合化技術を利用した組織癒着促進では、HA p 被覆率を制御してファブリックに複合化することができ、感染や炎症などの目立った副作用無しに組織としっかり癒着することが確認できたが、複合化しないファブリックと比較して、組織癒着の観点での有意差を示すまでには至らなかった。血液凝固機構の基礎的解明では、血管内皮細胞が誘導される過程を動物実験により確認することができた。血管内皮細胞は能動的な抗血栓性を発現するので、血栓形成抑制に絶大な効果を発揮することが期待できる。

### 5. 薬事対応の状況

本事業年度にて要素技術を確認した後、さらに実用化のための研究開発を進め、2012年度にPMDA事前面談を行い、小型化ポンプにすることで、新たな治験が必要かどうかの確認を行う。2013年度にPMDA申請前相談を行い、薬事資料（STED、非臨床試験レポートなど添付書類等）の完成度を確認する。2014年度に一部変更申請を行い、審議過程で発生する追加資料の差し替えなどや照会事項の回答を行い、2015年度中の承認を得る。2016年度には、米国および欧州向けに薬事申請を行う予定である。

### 6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

なし

## 7. 開発した製品の市場性

競合製品は国内ではテルモ社の DuraHeart、海外では、HeartMate II と HVAD など挙げられる。これらの海外製品に対し、日本国内に製造箇所を持つ EVAHEART の優位性は、世界一の補助流量性能を持ち、圧倒的に高い機器の信頼性（長期耐久性）が挙げられる。従来のデバイスの補助能力では成し得なかった治療に活路を見出し、心臓移植に頼らない治療領域（DT: Destination Therapy など）において、長期耐久性が発揮できる。市場に与えるインパクトとしては、国内の場合には適応基準の緩和（患者適応除外基準の見直し、心臓移植適応年齢の引き上げ、心臓移植適応外の患者への使用など）があり、海外の場合は、DT 市場の規模拡大と新規市場（アジアなど）が開拓される、などがある。

[引用文献]

なし

[研究発表]

なし

[特許申請]

なし

## 8. 今後の事業展開計画

本研究開発の小型化ポンプは EVAHEART II として、2016 年 4 月上市を目標としている。上市 3 年目には 2,000 台、5 年目には 6,000 台を超える販売数を計画している。

## 9. まとめ

EVAHEART の特徴である大流量・拍動流及び高耐久性に加え、更なる小型・軽量かつ超長期使用に耐える長期安全性・耐久性を獲得するための、要素技術を獲得することが出来た。これによって国際的競争力のある次世代型補助人工心臓の開発が加速され、心臓移植に頼らない重症心不全治療のための医療機器を提供し、現在では回復の希望がない患者の QOL の大幅な改善に貢献できると考える。特に、心臓移植対象とならない患者にとっては、唯一の救命手段となる。また、補助人工心臓によって社会復帰ができれば、これは絶望的な状況にある家族も含めた救済であるばかりではなく、社会復帰した職場にとっても熟達した戦力を取り戻す事になり、社会経済的にも広範囲な効果が期待できる。本研究開発によって得られた成果は、試作段階や基礎研究段階であり、実用化のためには更なる研究開発を実施し、有効性、安全性及び生産性を検証する必要がある。