

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業
「心不全患者の心拡大（=心臓リモデリング）防止
心臓サポートネットの開発・改良」

研究開発成果報告書（概要版）

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 NPO バイオものづくり中部

目次

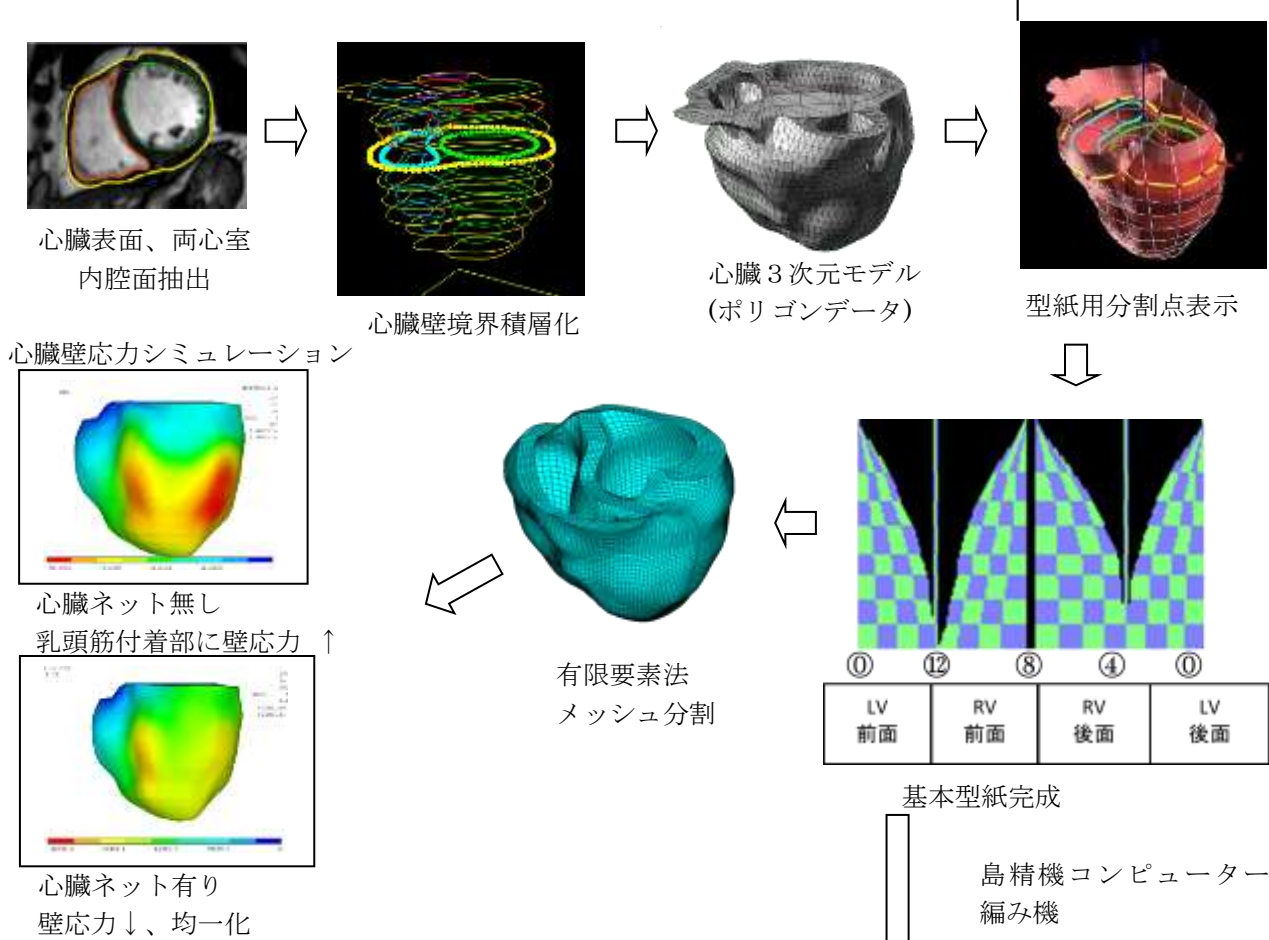
目次

1. 研究開発の概要	1
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	1
1.2 事業実施（研究開発）体制.....	2
1.3 成果概要.....	3
1.3.2 事業化計画.....	1
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	8
2. 本編	9
2.1 心臓サポートネット設計技術の開発.....	9
2.2 心臓サポートネットの試作.....	15
3. 全体総括（委託事業の振り返り）	16
(3) 事業化面.....	エラー! ブックマークが定義されていません。

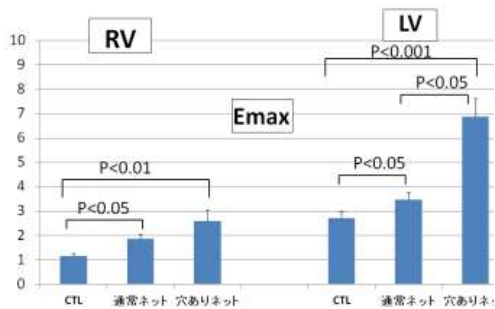
重症心不全患者に対するテイラーメイド方式右室拘束軽減心臓サポートネット

1. 心不全患者心臓画像からコンピュータ編み機を用いてテイラーメイド方式で製造
2. 有限要素法によるシミュレーション（心臓表面着圧、壁応力、壁運動）を行い、最適化設計を行うとともに治療後の心機能を予想
3. 右室部分を穴あき構造とすることで右室拡張障害を回避しつつ、左室の壁張力を下げて左室収縮能を改善するとともに心臓リモデリングを防止する。

----- 【心不全患者個別化心臓サポートネット製造工程】 -----



右室・左室収縮能 (Emax) の比較



高頻度刺激による慢性心不全犬モデルでの心臓ネット植え込み実験



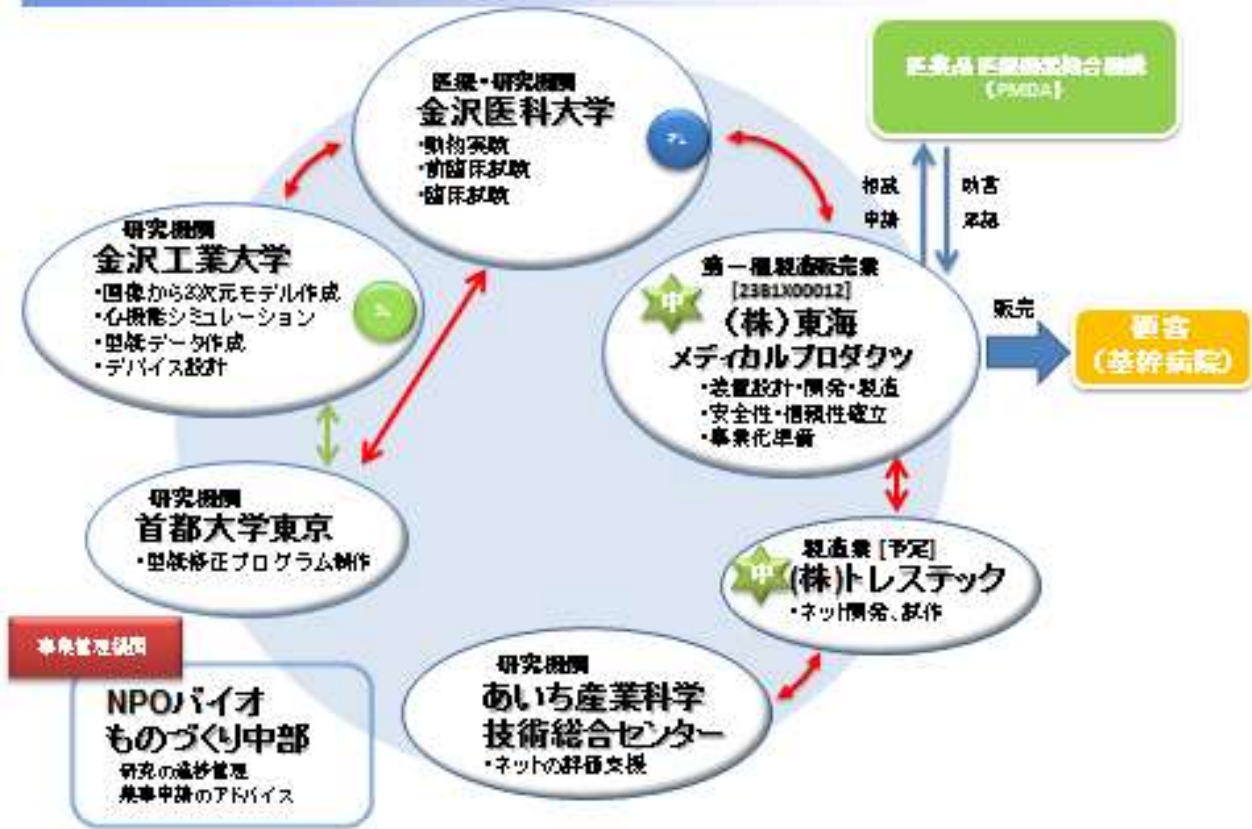
通常タイプ心臓サポートネット



右室拘束軽減型心臓サポートネット

心臓ネット・コンソーシアム

機密性〇



(コンソーシアム体制図を貼るエリア)

1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・目的及び目標

※実施計画書の「研究開発目的」「研究開発概要」「実施内容」等を記載

1) 研究開発の背景・目的

医療現場では重症心不全患者に対して、安価で広く適応できる治療法がないという課題がある。心不全悪化の最大の要因である進行性の心拡大(=心臓リモデリング)を防止する治療法として心臓サポートネット治療(Acorn社 CorCap)が考案され、欧米で臨床に用いられたが、術中調整が必要なため効果が安定しない、右室拡張障害のため十分な効果が発揮できないという欠点があった。本研究の目的は、これら2つの問題点を解決するテイラーメイド方式の右室拘束軽減型心臓サポートネットの開発・改良である。

2) 研究開発概要

患者毎に最適化された心臓サポートネットを作成するため、1)心不全患者の心臓画像から心臓3次元モデルの作成技術開発、2)有限要素法と Windkessel model を用いた両心室心機能・体肺循環シミュレーション技術開発、3)コンピューター編み機を用いた心臓サポートネット製造技術開発、4)心臓サポートネット装着時の編み地変形・着圧予想プログラム開発、5)動物実験、非臨床試験による心臓サポートネットの長期安全性試験、6)心臓サポートネット製品化のための GLP 基準での安全性試験を行う。平行して PMDA 品質相談、安全性相談を行い、平成 25 年中に臨床治験要件達成を目標とする。(平成 29 年までに医療機器承認を目標とする)

3) 実施内容

平成 25 年度では、心不全患者の心機能を最適化する心臓サポートネット設計技術改良(ユーザーフレンドリーな画像抽出プログラムの GUI 開発、体肺循環連結両心室 Windkessel モデルを用いたシミュレーション技術開発(右室拘束軽減ネット対応)、心臓3次元モデルと連結したネット編み地局所着圧シミュレーション、型紙作成プログラム改良、心臓エコーによる局所ひずみ壁応力算出プログラム開発)、心臓サポートネット試作(右室拘束軽減ネット最適化、低侵襲挿入デバイス開発)、心臓サポートネットの安全性試験(非臨床試験)と大型動物を用いた長期安全性試験を行い、PMDA 品質相談、安全性相談を活用し、臨床試験実施できる環境を構築する。

①心臓サポートネット設計技術の改良

(金沢工業大学、金沢医科大学、あいち産業科学技術総合センター、首都大学東京、トレストック)

<1>心臓画像抽出グラフィカルユーザインターフェイス(GUI)開発

24年度の取り組みにおいて、図に示すようにMRIまたはCTの心臓断層画像から、心臓壁情報を半自動で抽出する技術およびプログラムを開発した。また、心臓の各部の属性(右室、左室等)を作業員で定義することで、全自動で断層画像を積層して3次元形状(CADモデル)を構築することに成功した。この結果、心臓抽出作業において作業員の主観を排除し心臓の形状抽出が可能となった。しかしながら、今回開発したプログラムは、コマンド作業が多く、また複数のソフトウェアを使用して抽出作業を行うため、作業員にとって非常に煩雑な作業が必要であった。

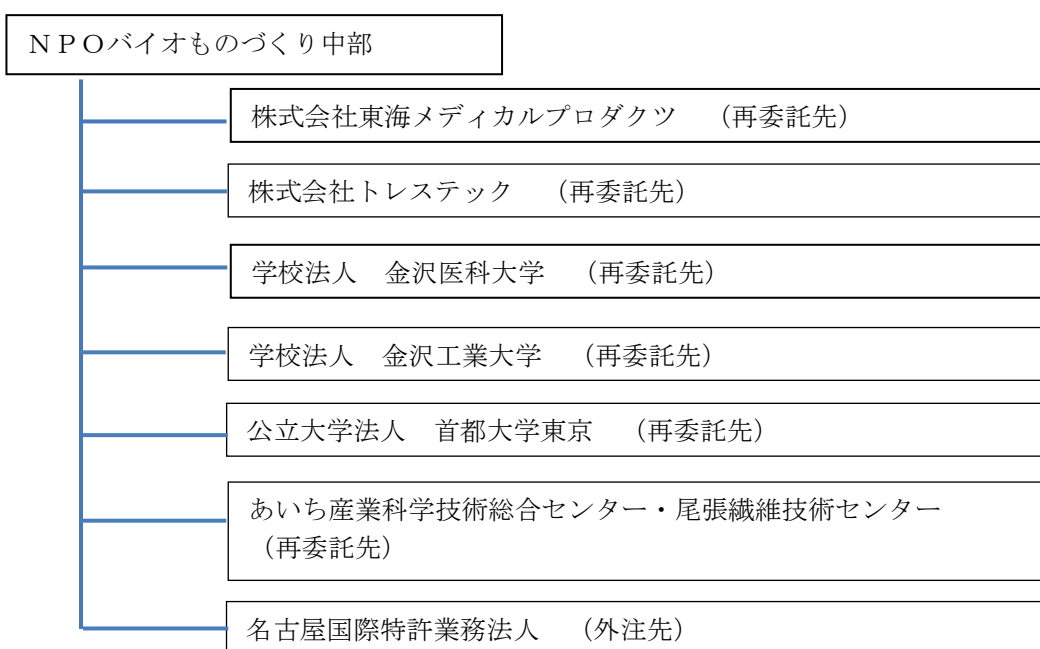
25年度において、上記抽出・積層プログラムを統合しユーザーフレンドリーな作業環境を実現するため、プログラムのGUIを開発し、どの作業員でも容易に使用できるようにプログラムの改良を行う。本開発は24年度に導入した Visual Studio を使用する。

1.2 事業実施（研究開発）体制

※実施計画書の「事業実施（研究開発）実施体制」を記載

【履行体制図】

事業者名	住所	契約金額 (税込み)	業務の範囲
株式会社 東海メディカルプロダクツ (再委託先)	愛知県春日井市田楽 字更屋敷1485番地	17,379,771 円	① 心臓サポートネットの量産品仕様 確定 ② 心臓サポートネットの安全性評価 ③ 心臓サポートネットの製品化
株式会社 トレステック (再委託先)	愛知県海部郡大治町 大字西條字南井口5 8番地	2,752,240 円	①心臓サポートネット設計技術の改良 ②心臓サポートネットの試作
学 校 法 人 金 沢 医 科 大 学 (再委託先)	石川県河北郡内灘町 字大学一丁目1番地	4,514,103 円	①心臓サポートネット設計技術の改良 ② 心 臓 サ ポ ー ト ネ ッ ト の 試 作 ③心臓サポートネットの安全性評価・ 臨床評価
学 校 法 人 金 沢 工 業 大 学 (再委託先)	石川県野々市市扇が 丘 7 番 1 号 石川県白山市八束穂 3-1	4,492,727 円	①心臓サポートネット設計技術の改良 ②心臓サポートネットの試作
公 立 大 学 法 人 首 都 大 学 東 京 (再委託先)	東京都日野市旭が丘 6-6	117,985 円	①心臓サポートネット設計技術の改良 ②心臓サポートネットの試作
あいち産業科学技術 総合センター・尾張 繊維技術センター (再委託先)	愛知県一宮市大和町 馬引字宮浦35	137,277 円	①心臓サポートネット設計技術の改良
外 注 先 名古屋国際特許業務 法人	愛知県名古屋市中区 錦一丁目20番19 号名神ビル	1,516,620 円	特許申請



1.3 成果概要

次頁以降に本年度開発した製品の概要および本年度検討・精査した同製品の事業化計画を記載する。
開発製品「重症心不全患者に対するテイラーメイド方式右室拘束軽減型心臓サポートネット
(RESHAPE-CORNET)」

【訴求ポイント】

① 機器が解決する医療現場の課題・ニーズ、

先進国で急増する重症心不全患者に対して、安価で広く適応できる治療法がないという課題がある。心不全悪化の最大の要因である進行性の心拡大(=心臓リモデリング)を防止する治療法として心臓サポートネット治療(Acorn社 CorCap)が考案され、欧米で臨床に用いられたが、術中調整が必要なため効果が安定しない、右室拡張障害のため十分な効果が発揮できないという欠点があった。

② 本機器の訴求要素：本機器は、患者の心臓画像から個別の3次元モデルを作成し、その形状にあった心臓サポートネットをコンピューター編み機で製造し、かつ右室部分を穴あき構造とすることで術中の調整が不要で右室拡張障害が回避できる画期的製品である。

③ 中核となる中小企業のものづくり技術：トレステック(株)の持つコンピューター編み機を用いた複雑な形状のニット製品を編む技術と東海メディカルプロダクツが持つ循環器系医療機器の開発、事業化実績により、製品の実現を図る。

④ 上市時期：平成30年

(開発した医療機器の写真 ※任意)

(その他、訴求できる写真・イメージ等 ※任意)

1.3.2 事業化計画

【事業化計画の要旨】

製品名	RESHAPE-CORNET		一般的名称	心臓リモデリング防止サポートネット	
クラス分類	許認可区分	申請	申請区分	許認可区分	新規
製造販売業者	株式会社東海メディカルプロダクツ		製造業者	株式会社東海メディカルプロダクツ	
販売業者	株式会社東海メディカルプロダクツ		その他(部材供給)	株式会社トレストック	
上市計画	国内市場			海外市場(具体的に: 米国、欧州、中国)	
薬事申請時期	2018年1月			2019年10月	
上市時期	2019年7月			2020年5月	
想定売上	60億円/年		(上市後3年目)		
市場規模	60億円/年		(上市後3年目)		
想定シェア	100%		(上市後3年目)		

(1) 事業化に向けた現状ステータス

(a) 機器の開発（実証）目標達成状況

平成22年度経済産業省補正予算課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業「重症心不全患者に対するテイラーメイド心臓形態矯正ネットの研究開発」提案書にかかげた以下の目標、

- 1, MRI画像やMD-CT画像から心臓の効率的右室壁・左室壁境界抽出法の確立
- 2, 心臓の3次元モデル化と有限要素法プログラム適応による心臓局所壁張力計算
- 3, 心臓矯正ネット装着シミュレーション(シェルモデル)；局所壁張力変化と右室・左室圧容積関係の変化のシミュレーションからエネルギー効率と心拍出量が最適となる心臓矯正ネット・心臓形状の設定
- 4, 最適化心臓矯正ネットを作成するためのコンピューター編み機への入力用型紙作成プログラムの作成
- 5, 心臓矯正ネットに用いるポリエステル糸の至適な太さの決定とコンピューター編み機によるテイラーメイド心臓矯正ネット作成
- 6, 心不全患者心臓画像の同一データから心臓矯正ネットと心臓モデルを作成し、着圧評価による型紙プログラムへのフィードバック
- 7, 心臓矯正ネットの2軸引張り試験による物性評価とネット変形シミュレーション
- 8, トレストック社内にバイオクリーンルームと島精機コンピューター編み機を設置し、心臓形態矯正ネットを製造
- 8, 心臓矯正ネットの耐久試験
に関しては、耐久試験以外はほぼ期限内に目標を達成した。耐久試験は現在も継続して行っている。

さらに事業化にむけて平成24年度と平成25年度の経済産業省課題解決型医療機器等開発事業で継続していただき、「心不全患者の心拡大(=心臓リモデリング)防止心臓サポートネットの開発・改良」として以下の内容を実施計画書に掲げ、実施した。

【1】 心臓サポートネット設計技術の開発

- 1) 心不全患者の心臓画像(MRI&造影CT)からの個別化3次元心臓モデル作成技術の確立

心臓の2次元断層画像から心臓表面および両心室内腔面を半自動で抽出し、3次元心臓モデルに

自動構築する画像処理技術およびプログラムを開発した。さらに本ソフトウェアの操作をGUI化し、ユーザーフレンドリーなソフトウェアに完成させた。

- 2) 島精機コンピューター編み機用3次元心臓モデル型紙プログラム開発

島精機無縫製コンピューター編み機を用いて心不全患者の心臓形状に合致する心臓サポートネットを作成するには、3次元心臓モデルをもとに島精機コンピューター編み機CADシステムに入力可能な2次元型紙を作成する必要がある。心臓サポートネット装着前後の局所壁運動変化を比較しやすくするために、American Heart Association(AHA)左心室17分割法をもとに、両心室を週方向16分割、長軸方向8分割し、2次元型紙に展開し、実寸から編み目数に型紙を変換し、さらに無縫製横編み機で心臓サポートネットを編成するためには、メッシュ編み組織、減らし目組織、穴あき組織等を入力した3種類の編成可能なデータ(圧縮柄)が必要である。心不全患者3次元心臓モデルを元に展開された2次元の型紙画像データと編地の条件(編み機の動作の制限等)から無縫製横編み機で編成可能な心臓サポートネットのデータを自動で作成するプログラムを開発した。

- 3) 心臓サポートネット編み地変形・着圧予測シミュレーション技術開発

心臓サポートネット装着時の各部位着圧分布の予想には、詳細な心臓モデルを元にしての出来上がり形状のシミュレーションが必要である。心臓3次元モデルを16分割し、心臓サポートネットの編み上がりをモデル化するプログラムを開発した。作成した心臓サポートネットの3Dモデルから各編目のコースの編目幅が算出でき、2軸引張りの数値から着圧の予測とその表示を行うようプログラム修正を行った。

- 4) 心不全患者3次元モデルに有限要素法とWindkesselモデルを適応した両心室心機能シミュレーション技術の開発

心臓の右室および左室の2心室を対象にした心内圧および心拍出量を算出するWindkesselモデルを開発した。さらに、心不全患者個人の心臓3次元モデルとWindkesselモデルを連成させた心機能シミュレーション技術を確立し、心臓矯正ネット

の有無における壁応力やひずみ分布、心機能評価、心臓矯正ネット装着時の着圧分布をシミュレートする数値解析技術を開発した。

5) 心臓エコー3次元局所ひずみ・壁応力算出プログラム開発

心臓エコー検査装置（GE社製）の2次元診断画像から得られた任意の位置での一心拍における変位量データから心臓壁ひずみ、壁応力を算出するプログラムをMATLABにより開発し、心機能シミュレーション結果と実際の心臓サポートネット装着後の比較・検証を可能にした

これらの(1)～(5)の技術を下に心不全患者の心臓3次元モデルから、島精機コンピューター編み機を用いて、必要な着圧をもって心臓にフィットする心臓サポートネットを設定できる製造システムを開発した。

【2】心臓サポートネットの試作

1) 各種糸を用いたテストピース作成と2軸引張り試験によるネット物性評価

5-0、6-0、7-0 ポリエステル縫合糸（ノンコーティング、シリコンコーティング、テフロンコーティング）、A社通常および極細ポリエステル糸、S社、PET/PBT複合糸を用いて、2軸引張り試験を行い、物性を評価し、また供給性も考慮して糸の選定を行った。さらに平成25年度においては熱処理後のテストピース物性を評価し、得られた物性を基にネットの設計に反映させた。

2) 右室拘束軽減型心臓サポートネットの試作

右室部分を穴あき構造として、穴の周囲に剛性の高い吊り構造を配置し、左室には十分な着圧を設定しつつ右室の拡張を障害しない心臓サポートネットを試作した。慢性心不全ブタモデルで試作した右室穴あき心臓サポートネットの両心室収縮能と拡張能に与える効果を評価し、穴の形状を調整した。

【3】心臓サポートネットの安全性評価・臨床

1) 高頻度刺激慢性心不全ブタモデルを用いた心臓サポートネットの至適形状・サイズの決定

両心室の収縮末期圧容積関係（Emax）、拡張末期圧容積関係（EDPVR）を用いて右室穴あき構造心臓サポートネットの至適サイズと形状を決定した。

2) 高頻度刺激慢性心不全イヌモデル用いた心臓サポートネット長期安全性・有効性評価実験

高頻度刺激（230bpm）で作成した拡張型心筋症イヌモデルに通常タイプと右室拘束軽減型の心臓サポートネットを装着し、長期安全性試験を行い、対照群・通常タイプの心臓サポートネットと比較して右室拘束軽減型心臓サポートネットの有効性を実証した。

【4】心臓サポートネットの製品化

1) GLP基準での心臓サポートネット安全性試験

右室拘束軽減型心臓サポートネット製品化を念頭に置き、右室穴あき部分を生体吸収性素材（5-0 PGA縫合糸）で編成したハイブリッド素材を用いて、ISO10993基準長期留置型医療機器の指針に沿って生物学的安全性試験実施完了した。

2) 耐久試験

心臓サポートネットは装着後、心臓の収縮弛緩に伴いネット自身も約60回/分で拡張・収縮される。ラテックスバルーン（1L）に同じサイズの心臓サポートネットをはめて、人工呼吸に接続し、117回/分50hPaで駆動し、擬似的装着環境下で耐久試験を実施。

(3) 品目使用設定・計測手法開発

心臓サポートネットは前述の通り心臓への着圧分布を高度に実現することを目標としてきているが、現実的に製作されたネットを模擬心臓に装着して各所の着圧測定を行うにしてもセンサーの技術的課題（形状、測定レンジ）、複雑な心臓形状モデルでのセンサー設置の複雑さがあり、普遍的に全ての形状で着圧を測定するのは不可能であると判断した。着圧は心臓サポートネットの形状及び2軸伸びより成ることから、心臓サポートネットとの一定加重引張り時の形状測定値を製品の妥当性確認項目とした。

品目仕様としては[引張り強度、引張り強度、耐久性試験、X線不透過性、生物学的安全性、無菌性保証、滅菌残留物、エンドトキシン]を案としている。

平成25年度より1.心臓サポートネットに必要な強度を得るために編み上後に熱処理工程を加えたこと、2.拡張末期形状のみからの設計ではなくて収縮末期から拡張末期形状への周長変化率を考慮した設計手法に変更したことから、実験動物を用いた長期安全性試験に遅れを生じた。

このため、PMDA開発前相談から安全性戦略相談への移行が遅れ、臨床試験開始実施時期にも遅れを生じている。

(b) 薬事対応状況

PMDA開発前相談、戦略相談（事前面談、対面助言）の実施。解決すべきリスク事項の共有化、検証内容の精査を実施。また治験計画などの作成サポートに薬事コンサル企業と契約した。品目仕様設定に於いては先行CorCap及び得られた設計検証結果より仕様案を作成した。また治験の短縮、優先審査を行える様、オーファンデバイス（希少疾病用医療機器）指定を得られる可能性について厚生労働省へのヒアリングを実施した。オーファンデバイス指定については可能性として

は十分あり、治験計画時に改めて協議、申請を行う予定である。

(c) 知財確保状況

H22 年度（補正）事業で得られた成果（国内出願 3 件）を H24 年度事業で PCT 出願し、それぞれの国際調査報告の対応を行った。なお、これらは JST 外国特許出願支援制度に申請し採択されている。H24 年度事業で得られた成果（国内特許）を PCT 出願し、心臓ネットの意匠について、国内および外国出願を行った。一部成果は当面ブラックボックス化の予定。

(d) その他（事業化体制等）の整備状況

東海メディカルプロダクツは製造販売業を有しているが、心臓サポートネット製造のトレストックは製造業を有していない。ネット製造体制を整備するために両社の合弁会社として、医療用ネット製造会社を設立する予定である。またネット設計におけるデータ処理、シミュレーション、Dr. サポートを実施する管理会社を東海メディカルプロダクツ出資にて設立し、事業を管理する。

- 2017 年心臓サポートネット製造会社設立
- 2018 年設計・事業管理会社設立

(2) 市場性（想定購入顧客）の検討結果

(a) 国内市場・顧客

重症心不全患者（NYHA-II～IV）

顧客 1（大学病院・基幹病院）

心臓サポートネットの治療対象となるのは心拡大を来した特発性拡張型心筋症および虚血性を含めた続発性心筋症である。平成 11 年厚生省特発性心筋症調査研究班全国調査では全国推計患者数約 17700 名であった。人口 10 万人あたりは 14.0 人で、全体の 5 年生存率 76% で男女とも 60 歳が最も多く、男女比は 2.6:1 と男に多い。この調査は病院受診者を対象としており、病初期の拡張型心筋症は無症状の場合が多いため、実際の有病率はより高いものと思われる。

特発性心筋症のなかでの NYHA クラス分類毎の患者数は公表されていないが、先行品である Acorn CorCap 社の資料によれば NYHA クラス III の割合は 25% なので、5000 人以上の NYHA クラス III の日本人の特発性心筋症患者がいることになる。

虚血性心筋症を含めた続発性心筋症の統計も詳細なものはないが、虚血性心筋症および虚血性僧帽弁閉鎖不全の手術件数は 2008 年の日本胸部外科学会の学術統計によれば約 900 名であった。虚血性心筋症と虚血性僧帽弁閉鎖不全の全例、左心室瘤の一部は心臓形態矯正ネットの適応なので最低でも 500 名の適応はある。拡張型心筋症と虚血性心疾患を合わせると毎年 3500 例規模の市場はありと推測される。

(b) 海外市場・顧客

顧客 3

国内市場同様心臓サポートネットの治療対象となるのは、心拡大を来した特発性拡張型心筋症および虚血性を含めた続発性心筋症である。拡張型心筋症症例数は 2013 年米国心臓病統計で 50 万人と報告されている。Brownwald の教科書によれば、米国では症候性心不全状態（Stage C）が 500 万人、末期心不全（Stage D）が 20 万人いる。

Stage D で NYHA-IV の治療では心臓移植、補助心臓装置が適応となる。心臓移植はドナー不足によって 10 年来年間 4000 例前後で推移している。非拍動型補助心臓装置（HeartMate II）は急速に症例を伸ばし、心臓移植を目的としない最終治療法（Destination therapy）としての適応も FDA 認可を取得し、昨年未までに 1 万 5000 例が植え込まれた。2000 万円弱で 5000 例強/年なので約 1000 億円/年の市場規模となっている。生存率に関しては心臓移植と遜色ないレベルまで改善してきた補助心臓装置ではあるが、感染や血栓塞栓症、抗凝固治療に伴う出血合併症の頻度は依然として高く、また装置が極めて高額であるのでその適

応は限定される。より安価で幅広く適応される治療法の開発が欧米でも急務となっている。

Stage D で適応される心臓移植+補助心臓装置の症例数から推測すると、心臓サポートネット治療の対象となる NYHA-III の患者は最低でも 10 万人以上の規模になると予想され、巨大な潜在的な市場がある。まずは欧州での CE-Mark を取得し、Acorn CorCap 治療経験のある大学病院を中心に臨床試験を行う。その後米国に展開する。

(3) 競合製品／競合企業とのベンチマーキング結果

(a) 競合製品／競合企業の動向

1) Acorn Cardiovascular CorCap

CE Mark を取得し、欧州で約 6000 ユーロで販売されていた。米国では 300 例の臨床治験が行われたが、生存率に対象群と有意差をだせず、まだデータ欠落が多く FDA 認可をとれないまま事業を停止した。CorCap は、1. 装着に際し外科医が調整を行わなければならない高侵襲でありかつ効果がばらついた、2. 左室に十分な着圧を設定すると右室拡張障害を来す、という問題点があった。

2) Paracor HeartNET,

形状記憶合金でできた網状のネットを心尖部から小開胸下に装着するデバイスで、CorCap に比べて低侵襲で装着可能という利点があったが、臨床治験で生命予後を改善できず、冠動脈予備能を低下させるという問題点がでて、臨床治験は中断している。

Paracor



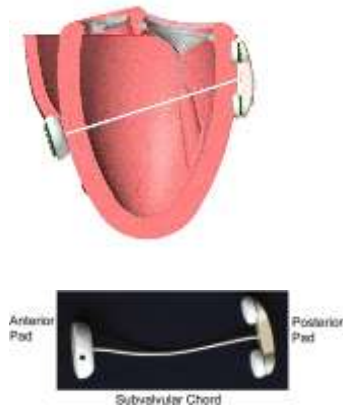
3) Myosplint, Coapsys

共に左室を前後から串刺しにした糸でパッドを介して挟んで前後径を縮めるというデバイスで、右室の拡張障害を来すことがなく動物実験では良好な結果が得られていたが Myosplint では臨床治験前に事業会社が倒産、Coapsys に関しては Edwards Life science は臨床治験前の段階で中断している。

Myosplint



Coapsys



(b) 開発機器の競合とのベンチマーキング

<Acorn CorCap>

CorCap は、1. 装着に際し外科医が調整を行わなければならない高侵襲でありかつ効果がばらついた、2. 左室に十分な着圧を設定すると右室拡張障害を来す、という問題点があった。

開発機器である「RESHAPE-CORNET」は 1. 心不全患者の心臓画像を基にテイラーメイド方式でコンピュータ編み機を用いて作成するために術中の調整が不要で、短時間に低侵襲（小切開、左傍胸骨肋間開胸）に装着可能である。また右室部分を穴あき構造として右室の拡張障害を回避しているため、より高いサポート圧を左心室に設定できる。慢性の心臓リモデリングを防止するだけでなく、収縮能（E_{max}）の改善が得られ急性効果も期待できる。

<Myosplint Coapsys>

共に左室単独に作用し、調節機構を有しているため、機能的僧帽弁閉鎖不全を伴った拡張型心筋症には僧帽弁手術を行うことなく治療できる可能性がある。しかし、左室後壁と前壁を結ぶ糸には弾力性はなく幅広い左室容積には対応できない。

<本開発製品の優位性>

1. 心不全患者毎の個別化設計

CorCap では単純な形状のため、全身麻酔下に胸骨正中切開をおこない外科医がネットを心臓形状に合わせて切除・縫縮する必要があった。この切除・縫縮量に関する厳密な基準はなくて効果がばらついた。当開発機器ではあらかじめ心不全患者の心臓画像から形状を抽出し、個別化された心臓 3 次元モデルから心臓サポートネットを製造するために術中の調整が不要となる。そのため左小開胸で装着可能となり手術時間も 30

分以内で完遂でき低侵襲である。

2. 右室拘束軽減型

Acorn CorCap、ParacorHeartNET とともに両心室を均等に拘束するために、左室に心臓リモデリングを防止する十分な着圧を設定すると、右心室の拡張障害を来して心拍出量を低下させるという欠点がある。我々の右室拘束軽減型心臓サポートネットでは右室部分を穴あき構造し、穴の周囲に剛性の高い吊り構造とすることで左室には十分な着圧を設定しつつ、右室の拡張障害を回避している。

慢性心不全豚モデルでの装着実験で、左室収縮能（E_{max}）を改善しつつ、右室拡張末期圧容積関係（EDPVR）悪化させない穴の形状の最適化設計を行った。さらに慢性心不全犬モデルにて慢性の植え込み評価実験を行い、対照群（ネットなし）、通常ネット群に較べて両心室収縮能が良好に保たれることを実証した。

(4) 上市（投資回収）計画の検討結果

(a) 委託事業終了後の投資計画

治験実施までの開発事業予算 4,000 万円（材料費、人件費、試験費）／次年度以降開発事業申請予定。治験、薬事費用 5 億円／前述オーファンデバイス指定による補助金申請を見込む。海外申請、輸出 3 億円／海外協力企業と折半。

① 株式会社東海メディカルプロダクツ

上記の予算全体を担当。また心臓サポートネット製造会社設立、及び設計・事業管理会社設立に出資。

② 株式会社トレストック

心臓サポートネット製造会社設立に伴う編み機、熱処理設備の設置。

(b) 上市後のビジネスモデル（回収計画）

- ・ 特発性拡張型心筋症に対するオーファンデバイス
まずは特発性拡張型心筋症でのオーファンデバイス取得を目指す。患者個別化治療であり、心臓サポートネット本体で 100 万円/個、低侵襲デバイス 100 万円/個で合わせて 200 万円を想定する。特発性拡張型心筋症の患者は 18000 人で本治療法対象患者は約 3 割の 6000 人程度存在するので、上市后 2000 例/年程度の需要を見込み、40 億円/年の売り上げを見込む。心臓サポートネット治療は、日本では新規デバイスで知名度が低いので、学会、ホームページ等で心臓外科専門医および患者への周知を図る。
- ・ 虚血性心筋症に対する心臓サポートネット治療
広範囲前壁中隔梗塞や 2 領域心筋梗塞後には高度

の心拡大（=心臓リモデリング）、心機能低下状態になる。高度の心拡大をきたす前に心臓サポートネット治療を行うことにより、QOL の改善が見込まれる。

また後壁梗塞には高率に虚血性僧帽弁閉鎖不全を伴う。これらに対しても心臓サポートネット治療は現在この行われている僧帽弁輪縫縮術や乳頭筋吊上げ術に比べ根本的な治療法であるので、適応が見込まれる。2008 年日本胸部外科学会学術統計からこれらの症例数は 500 例/年あるので、10 億円/年を見込む。

- ・ 続発性心筋症に対する心臓サポートネット治療
抗がん剤治療やサルコイドーシス等

アドリアマイシン系の抗がん剤治療後の心筋症やサルコイドーシスによる心筋症による心不全は、心臓移植や補助心臓装置の適応とはならないので、心臓サポートネット治療の良い適応となる。正確な患者数は統計がないので不明であるが、

(c) 委託期間後を含めた事業計画

1. 臨床試験・医師主導治験の実施

- 1) できるだけ早期に金沢医科大学での First in human 臨床試験を計画する。平成 26 年 3 月に PMDA の薬事戦略相談を予定する。

	H25	H26	H27	H28	H29	H30
大 日 程	赤 色 部 H25.12.21 更新			First in Human3		
	製品仕様を単純ポ リエステル形状及 び右室軽減穴あき (または生分解 糸)とする。	研究継続	臨床研究	治験		
		経皮挿入 デバイスの平行検 討。	金沢医科 大学他	※オーファ ンデバイス 申請		
					H31年 データ収集 H32年 薬事申請 H34年 承認、保険	

1.4 当該研究開発の連絡窓口

金沢医科大学心臓血管外科 秋田利明

takita@kanazawa-med.ac.jp

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

2. 本編

2.1 心臓サポートネット設計技術の開発

(1) 不全患者の心臓画像 (MRI&造影 CT) からの個別化 3 次元心臓モデル作成技術の確立

それぞれの心不全患者の心臓に対応した心臓サポートネットを設計するためには、患者個人の心臓 3 次元モデルが必要となる。平成 22 年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業において、患者の心臓の MRI 画像から各短軸断面の心臓境界 (内腔, 外壁) を抽出し、各断面の境界を積層して心臓 3 次元モデルを構築するプログラムを開発した。このプログラムは当研究グループ独自の開発プログラムでありコマンド操作が多くあったため、開発者以外にとっては使いにくいソフトウェアであった。また、心臓は拡張末期と収縮末期で形状が異なり 1 心拍において時間の経過とともに形状が変化する。そのため、形状抽出の自動化が難しく、心臓の内腔および外壁境界の抽出は、心臓の境界線を目視判断により手動で抽出するソフトウェアであり、作業者の主観によるところが大きかった。この問題を解決するため、平成 24 年度課題解決型医療機器等開発事業では、心臓境界抽出プログラムを GUI 化するとともに、心臓境界の抽出において作業者の主観を排除するため、抽出作業の自動化について検討した。また、各短軸断面の画像を積層して 3 次元心臓モデル化を自動的におこなうプログラムを開発した。本年度は、さらに昨年度開発したプログラムを実際に運用し、実用上の問題点について調べた。

図 2.1 に最新のプログラムの画面例を示す。この例では、全時相および全長軸方向の短軸断面を一覧表示している。このプログラムでは、簡単に任意の時相および断面の画像を見ることができ、さらに時間変化および断面変化をアニメーションで表示することもできる。この結果複雑であった MRI 画像の全体像が容易に把握できるようになった。また、図 2.2 は、単一の画像上で心臓境界を抽出している画面例である。ユーザーがマウスクリックで作成した点の間は、スプライン曲線で自動的に滑らかな境界線が作成される。図 2.3 は抽出された心臓境界線を 3 次元的に積層した画面例であり、この積層データを利用して、上下断面間の心臓境界線のリンクを自動的に判別して、図 2.4 に示すように完全に自動での心臓 3 次元モデルを作成することが可能となった。しかし、心臓境界線の抽出に関しては、MRI 画像の解像度およびコントラストの問題から心臓境界線を正確に判別できない個所が多いため、原則ユーザーに心臓境界上に点を配置してもらい、間を自動補間するシステムとした。このように一部手動での作業は必要であるが、完全に GUI 化されており、ユーザフレンドリーなソフトウェアを完成させることができた。昨年度と本年度で、このプログラムを用いて、実際に形状抽出を 10 例ほど実施した (図 2.5)。実用上の問題として、若干の不都合が指摘されており、今後の課題となっている (抽出用データを用意するのが困難、プログラムを終了時に未保存の境界線データがあっても確認せずに終了する、等)。

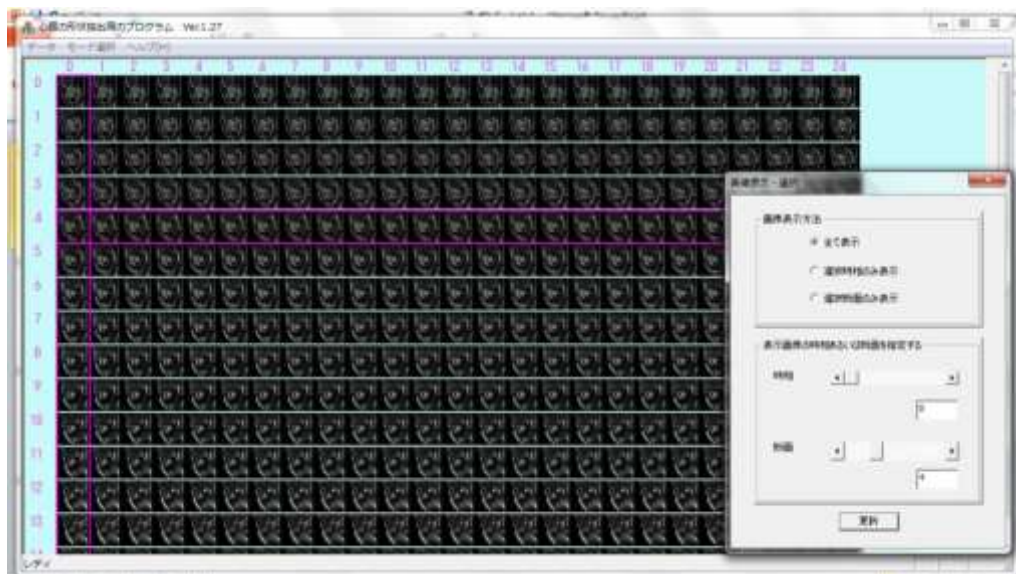


図 2.1 心臓 MRI 画像全体の一覧表示例

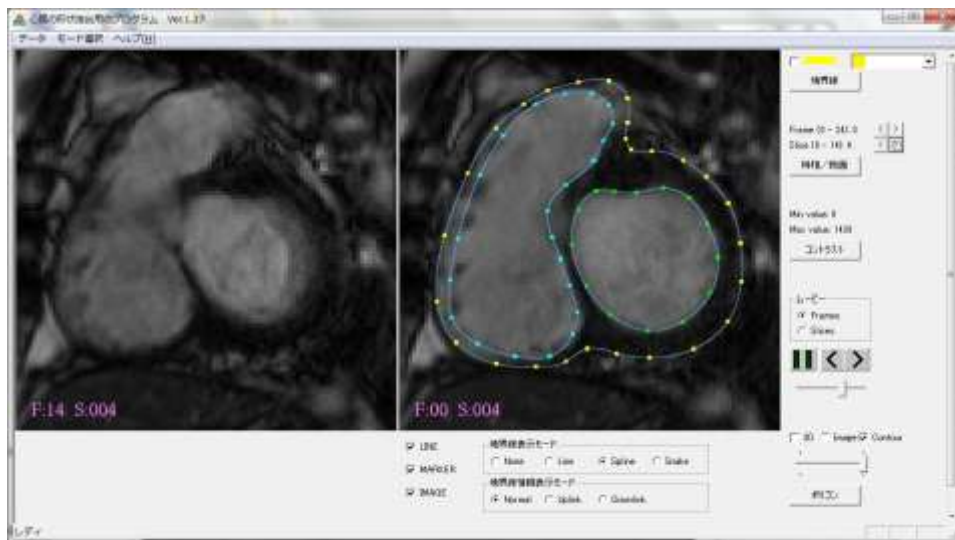


図 2.2 心臓境界線の作成画面例

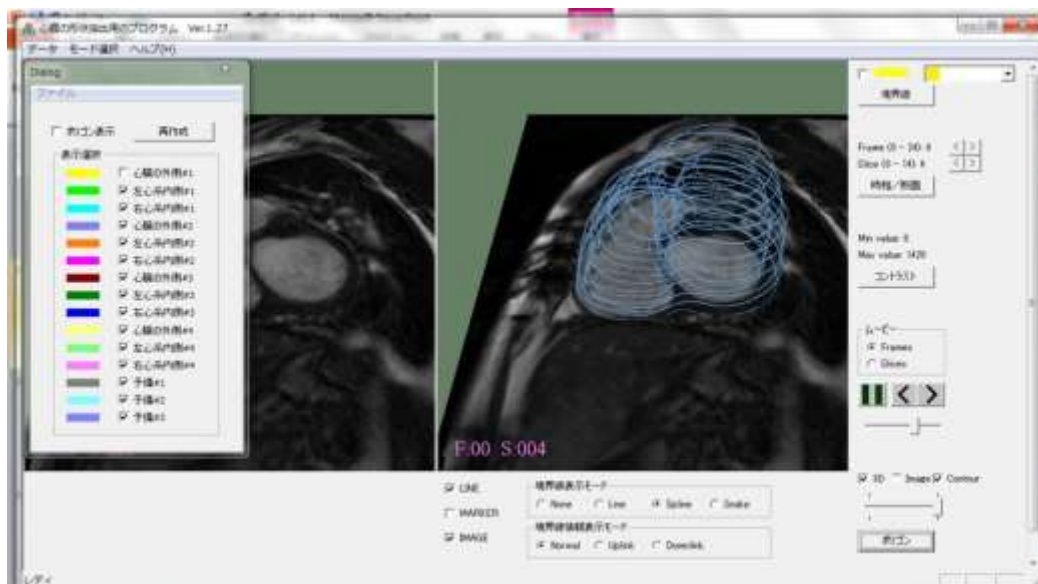


図 2.3 心臓境界線の 3次元積層表示

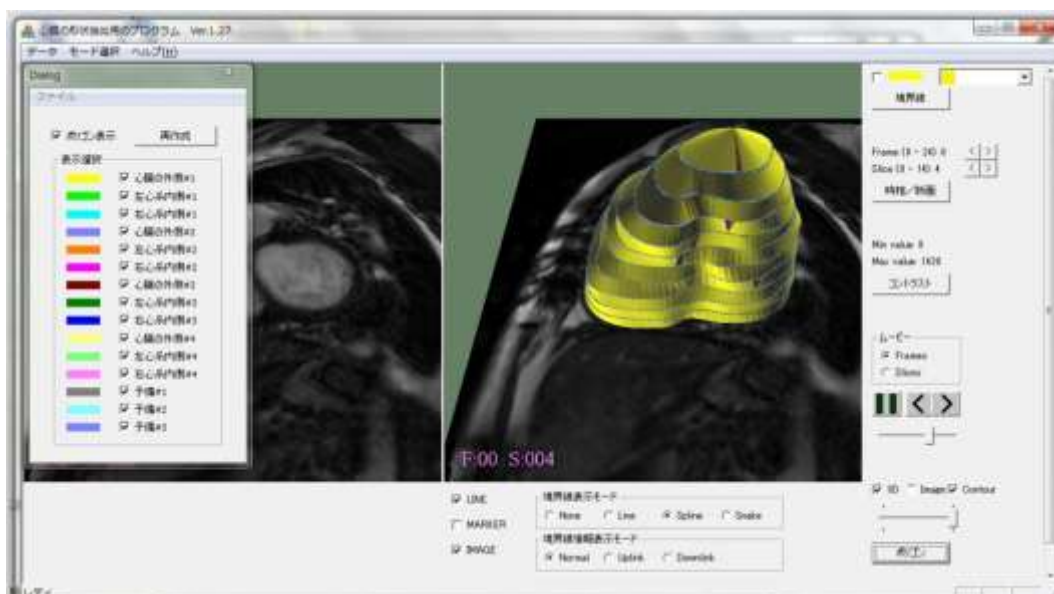


図 2.4 心臓境界線のポリゴン化（心臓外側境界の表示例）

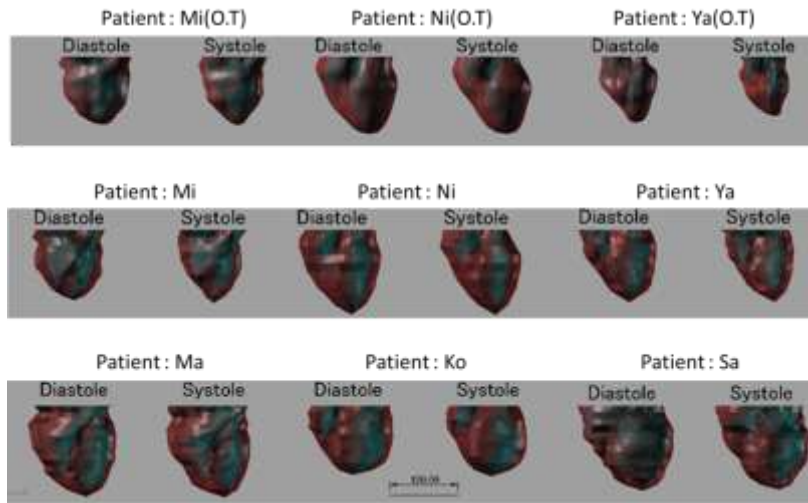


図 2.5 抽出した心臓形状データの例（上：旧ツールで抽出，中・下：新ツールで抽出）

(1) 両心室と肺循環・体循環を連結させた心臓ネット装着時心機能シミュレーション技術の開発

心不全患者個人を対象に設計された心臓サポートネットが、有効な治療効果が得られるかを手術前に確認することは、患者の肉体的および精神的な負担軽減に有効である。本事業では、患者個人の心臓モデルを用いた心機能シミュレーション技術の開発を進めている。一昨年は、患者の 3 次元心臓モデル作成方法を確立し、1 心室 Windkessel モデルを用いた簡易的な心機能シミュレーション技術を開発した。さらに、昨年度は心機能シミュレーションを実際の拍動現象に近づけるため、図 2.4 に示す 2 心室 Windkessel モデルを確立し、これを用いた心機能シミュレーション技術を確立した。

今年度は、本事業で開発を進めている右室拘束軽減ネットをモデル化し、心機能シミュレーション技術の開発を行った。右室拘束軽減ネットは、従来の心臓サポートネットで問題となっていた右室の拡張要害を抑制するために右室部分に穴が開いた心臓サポートネットである。

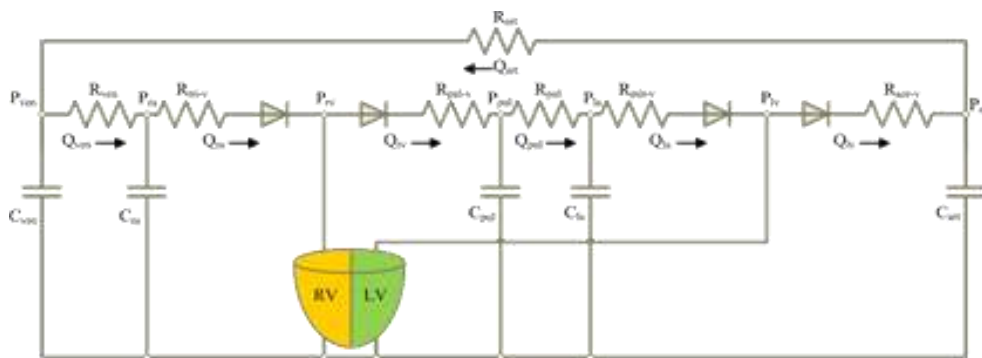


図 2.4 2 心室 Windkessel モデル

まず、心臓モデルの表面を抽出して右室部分に穴をあけたネットモデルを作成し、この穴あきネットモデルを心臓に被せた解析モデルを構築した。しかしながらこの解析モデルで心機能シミュレーションを実施した結果、ネット右室部分の開閉部周辺で接触状態が急激に変化し強い非線形性が生じたため計算を収束させることができなかった。そのため、心機能シミュレーションの接触パラメータを調整・最適化を行ってシミュレーションを行った。右室拘束軽減ネットを考慮した心機能シミュレーションの結果を図 2.5 に示す。

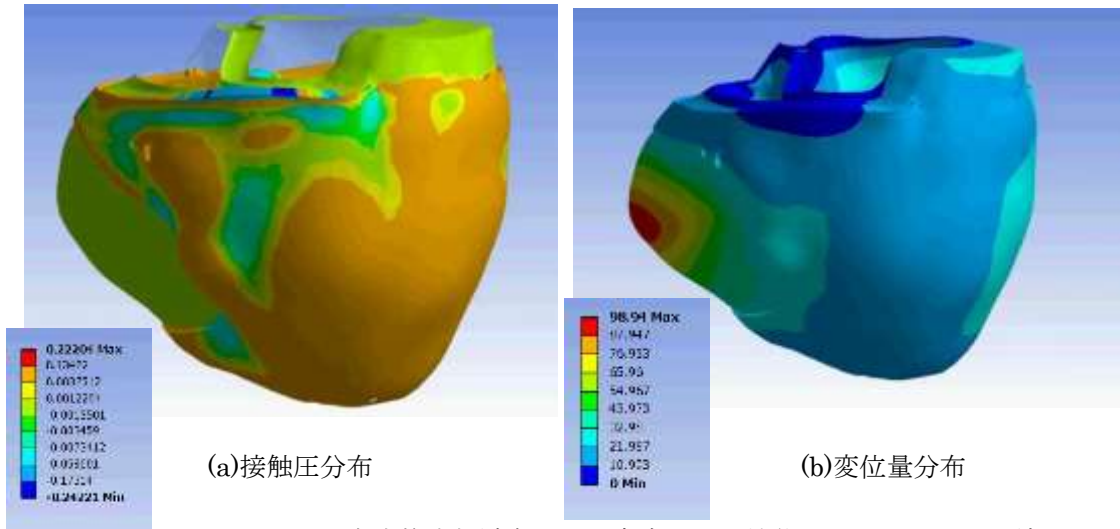


図 2.5 右室拘束軽減ネットを考慮した心機能シミュレーション結果

図 2.5(a)は、拡張期のネットと心臓表面の接触圧分布である。図中左側が右室、右側が左室である。ネットで拘束されている右室部分には、高い接触圧がみられるが、穴の開いている右室部分には心臓接触圧が見られない。図 2.5(b)には、心臓拡張期の心臓の変位量分布を示す。この図から穴の開いている右室部分の心臓の変位量が大きく、右室の拡張障害が抑制されていることが確認できる。これらの結果から、右室拘束軽減ネットを考慮した心機能シミュレーションを実施できることを確認した。

心機能シミュレーションの精度向上においては、解析モデルの構築のみならず、心筋物性や発生張力なども成果に反映させる必要がある。心筋物性の非線形性をひずみエネルギー関数で近似し解析を試みたが、心筋物性の非線形性が強く精度の高いパラメータフィッティングができなかった。また、発生張力と心筋初期長および時間変化の関係をモデル化することが難しく、今回の心機能シミュレーションに反映させることができなかった。これらのモデル化および心機能シミュレーションに関しては今後継続して開発を進める。

(2) 心臓ネット編み地変形・着圧予測シミュレーション技術開発

心臓サポートネット装着時の各部位着圧分布の予想には、詳細な心臓モデルを元にしての出来上がり形状のシミュレーションが必要である。心臓 3 次元モデルを 16 分割し、心臓サポートネットの編み上りをモデル化するプログラムを開発した。

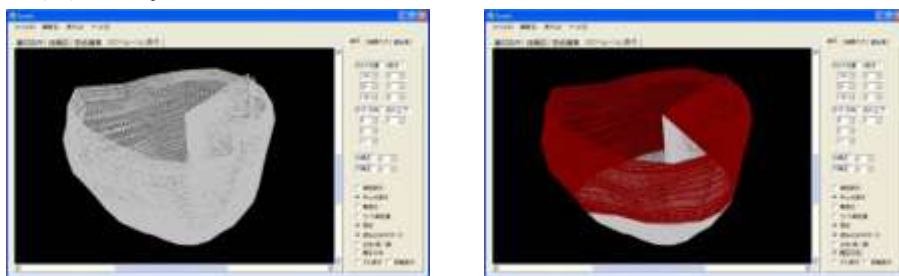


図. 拡張期サイズの心臓に装着した状態のネットのシミュレーション (左) と想定以上の着圧がかかる部分のシミュレーション (右)

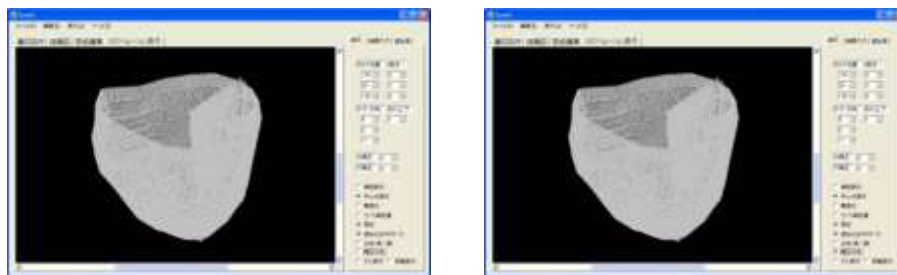


図. 拡張期サイズの心臓を 20%収縮した状態のネットのシミュレーション (左)

と想定以上の着圧がかかる部分のシミュレーション（右）

(3) 型紙修正プログラム

島精機無縫製コンピューター編み機を用いて心不全患者の心臓形状に合致する心臓サポートネットを作成するには、3次元心臓モデルをもとに島精機コンピューター編み機 CAD システムに入力可能な2次元型紙を作成する必要がある。心臓サポートネット装着前後の局所壁運動変化を比較しやすくするために、American Heart Association(AHA)左心室17分割法をもとに、両心室を週方向16分割、長軸方向8分割し、2次元型紙に展開し、実寸から編み目数に変換した2次元の型紙画像データを作成した。

(4) 心臓エコー3次元局所ひずみ・壁応力算出プログラム開発

心機能シミュレーションの精度検証および術後患者における心臓ネットの治療効果を確認することを目的に、本事業ではエコーによる心臓診断データから心臓一心拍における変位・ひずみおよび壁応力を求めるプログラムの開発に取り組んだ。心臓1心拍における変位や壁厚、ひずみ分布を求めるプログラムは、平成24年度の事業で完成しており、今年度は、心臓の壁応力を求めるプログラムを開発した。

図1に示す左心室の横断面を、真円に近似できるとすると、壁応力 σ は、心内圧 P 、心内腔直径 d 、壁厚 t から、次式により求められる。

$$\sigma = \frac{Pd}{2t}$$

壁厚 t は、MRI画像より収縮末期での値を計測して、心室壁の横断面積が変化しない仮定のもと、各時刻での値は次式で求めた。

$$t = t_{es} \times \frac{l_{es}}{l}$$

ここで、 t_{es} は収縮末期における壁厚、 l_{es} は収縮末期における周長、 l は現時刻の周長である。心内腔直径 d は、周長 l と壁厚 t が分かっていると、次式で求められる。

$$d = \frac{l}{\pi} - t$$

左心室の心内圧 P は、今年度、対象患者のデータを直接計測できなかったため、今回、暫定的に健常者の標準値（収縮末期100~130mmHg、拡張末期2~12mmHg）より、sin関数にて作成して使用した。壁応力の計算結果を図2に示す。この結果、心

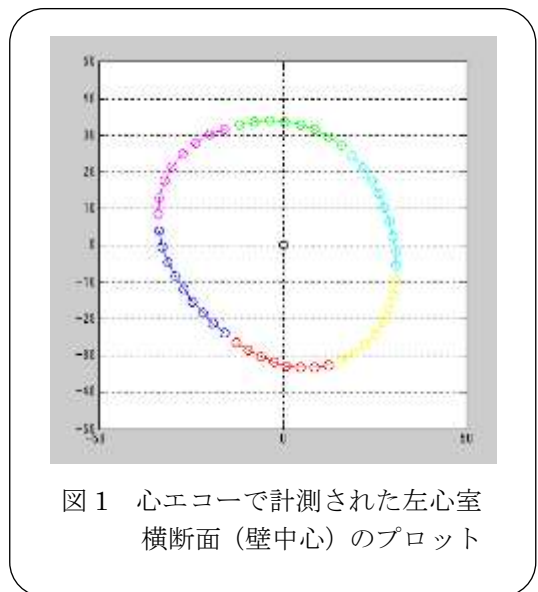


図1 心エコーで計測された左心室横断面（壁中心）のプロット

100~130mmHg、拡張末期 2~12mmHg) より、sin 関数にて作成して使用した。壁応力の計算結果を図 2 に示す。この結果、心

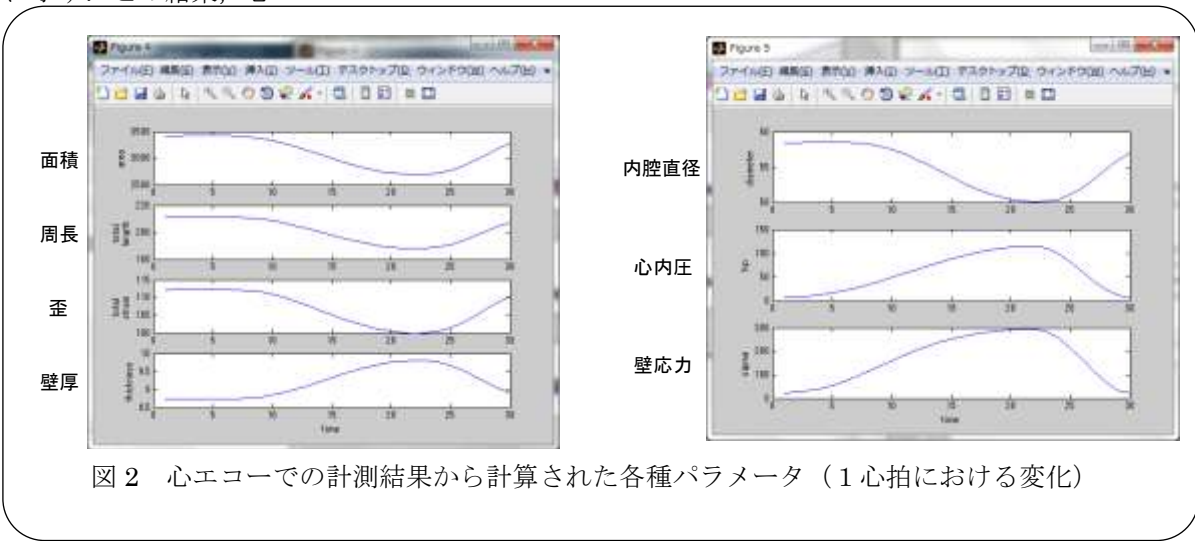


図2 心エコーでの計測結果から計算された各種パラメータ（1心拍における変化）

内圧の変化に応じて壁応力が変化しており、1心拍における壁応力の変化が計算できていることがわかる。今

回のプログラムは心内圧を任意に与えた計算結果であるが、カテーテルにより心内圧の変化を正確に計測し、このデータを本プログラムの入力条件とすることで、実際の壁応力が算出できる。

2.2 心臓サポートネットの試作

※実施内容毎に事業内容及び成果等を記載すること。

2.2.1 右室拘束軽減ネット最適化

従来の心臓サポートネットは、拡張末期の心臓サイズに対して数%程度縮小したネットを装着することで、拡張末期において着圧を得て心臓を拘束する思想で設計していた。しかし、この設計手法では、着圧が必要でない個所においても生じ、かえって心臓の拡張障害を来す恐れがあった。そのため、本事業の今年度において、心臓サポートネットの設計手法の大幅な見直しを行った。

2.2.2 型紙作成プログラム開発

心臓サポートネットを横編み機で製編するには2次元型紙が必要となる。患者心臓3次元モデルを基に、心臓サポートネット用2次元型紙作成プログラムを開発した。心臓サポートネット製編時の1目あたりの寸法(データから、型紙展開図を目数情報に変換して、型紙展開図を作成する。

2.2.3 サポート器具の開発

胸部開胸手術において心臓サポートネットを装着する際の装着サポート器具の開発を行った。心臓サポートネットを心臓に装着する際、心臓裏側にネットを通すことが困難である課題があった。今回試作した装着サポートデバイス図 19 に示すように、心臓サポートネット心基部を二重構造としその部分に柔軟性のあるワイヤーまたはステンレス版を通す構造となっている。実際に使用する際は、図 20 に示すようにワイヤーまたはステンレス板を心尖部側から挿入して、心臓を掬うように心臓サポートネットを装着し、その後ステンレス板をネットから外して体内から取り出す。

本装着デバイスについては、模型レベルでの操作性検証にとどまっており、動物等を用いた評価実験には至っていない。今後医師による操作性確認実験をおこなって設計に反映し、開発・改良を継続する。



図 19 ネット装着デバイス



図 20 ネット装着デバイス評価実験の様子

3. 全体総括（委託事業の振り返り）

(1) 当初目標達成度に関する自己評価

(a) 当初目標（委託事業初年度開始時）

平成 22 年度経済産業省補正予算課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業「重症心不全患者に対するテイラーメイド心臓形態矯正ネットの研究開発」提案書にかかげた目標は

- 1, MRI画像やMD-CT画像から心臓の効率的右室壁・左室壁境界抽出法の確立
- 2, 心臓の3次元モデル化と有限要素法プログラム適応による心臓局所壁張力計算
- 3, 心臓矯正ネット装着シミュレーション(シェルモデル)；局所壁張力変化と右室・左室圧容積関係の変化のシミュレーションからエネルギー効率と心拍出量が最適となる心臓矯正ネット・心臓形状の設定
- 4, 最適化心臓矯正ネットを作成するためのコンピューター編み機への入力用型紙作成プログラムの作成
- 5, 心臓矯正ネットに用いるポリエステル糸の至適な太さの決定とコンピューター編み機によるテイラーメイド心臓矯正ネット作成
- 6, 心不全患者心臓画像の同一データから心臓矯正ネットと心臓模型を作成し、着圧評価による型紙プログラムへのフィードバック
- 7, 心臓矯正ネットの2軸引張り試験による物性評価とネット変形シミュレーション
- 8, トレステック社内にバイオクリーンルームと島精機コンピューター編み機を設置し、心臓形態矯正ネットを製造
- 9, 心臓矯正ネットの耐久試験

で、耐久試験以外はほぼ期限内に目標を達成した。耐久試験は現在も継続しn数を増やしている。

さらに事業化にむけて平成24年度と平成25年度の経済産業省課題解決型医療機器等開発事業で継続していただき、「心不全患者の心拡大(=心臓リモデリング)防止心臓サポートネットの開発・改良」として実施計画書に掲げた実施計画内容は以下の通りで、

【2】 心臓サポートネット設計技術の開発

- (1) 不全患者の心臓画像(MRI&造影CT)からの個別化3次元心臓モデル作成技術の確立
- (2) 島精機コンピューター編み機用3次元心臓モデル型紙プログラム開発
- (3) 心臓サポートネット編み地変形・着圧予測シミュレーション技術開発
- (4) 心不全患者3次元モデルに有限要素法とWindkesselモデルを適応した両心室心機能シミュレーション技術の開発
- (5) 心臓エコー3次元局所ひずみ・壁応力算出プログラム開発

【3】 心臓サポートネットの試作

- (1) 各種糸を用いたテストピース作成と2軸引張り試験によるネット物性評価
- (2) 右室拘束軽減型心臓サポートネットの試作

【4】 心臓サポートネットの安全性評価・臨床評価

- (1) 高頻度刺激慢性心不全ブタモデルを用いた心臓サポートネットの至適形状・サイズの決定
- (2) 高頻度刺激慢性心不全イヌモデル用いた心臓サポートネット長期安全性・有効性評価実験

【5】 心臓サポートネットの製品化

- (1) GLP基準での心臓サポートネット安全性試験
- (2) 耐久試験
- (3) 品目仕様設定・検品手法開発

中間評価に際し、事業化を促進するよう指導を受け、当初掲げた低侵襲装着デバイス開発を技術的ハードル

が高いとして平成 25 年度実施内容から削除し、本体の心臓サポートネット本体の開発に注力した。

(b) 自己評価点

B：当初目標を達成した。

(c) 自己評価理由

【全体評価】 B と考える。

全般的に見ると、当初掲げた開発項目のほぼすべてを達成し、製品化できる技術レベルに達し、得られた成果の特許出願も済ませた。しかし、当初想定していなかった心臓サポートネットに熱処理工程を加えたこと、それに伴い心臓サポートネットの設計手法を拡張末期形状のみから設計から収縮末期から拡張末期の周長変化を考慮した手法に変更したため、臨床試験、臨床治験に入る時期に遅れを生じている。事業化という点で当初計画より遅れたため、自己評価は B とした。しかし、心臓サポートネットが確実に効果を発揮するための条件が満たされて、品目仕様・検品法が確立され製品としての完成度が上がったので、技術レベルでは当初を目標を上回る成果を得た。

【各項目別評価】

1. 心臓サポートネット設計技術の開発

1) 心不全患者の心臓 MRI 断層写真から個別化心臓 3 次元モデル作成技術開発（自己評価 S）

MRI 画像、CT 画像から心臓壁境界を抽出し、個別化心臓 3 次元モデルを作成する技術は、現在も学会・産業界上げて精力的に研究がなされている領域である。動きの早い心臓壁を完全に自動化し抽出する技術はまだ確立されていない。その中で、短期間に半自動で心臓壁を抽出し、複雑に交錯する心基部から流出路に至る過程をトラッキングする技術を開発し、国内特許も出願した。当初は、開発者のみが扱えるようなインターフェースだったが、事業化に向けて開発者以外も扱えるようなユーザーズフレンドリーなインターフェースに改良した。

2) 島精機コンピューター編み機を用いたテイラーメイド方式心臓サポートネット製造技術開発（自己評価 A）

作成した心不全患者の 3 次元心臓モデルを元に、島精機コンピューター編み機に個別化された心臓サポートネットを作成するための型紙作成プログラムを開発した。後の心機能解析に合わせて比較ができるように American Heart Association (AHA) の左心室 17 分割法に合わせて、周方向 16 分割、長軸 8 分割として 2 次元型紙を作成した。さらにできあがった型紙に対して、メッシュ編み地を組込む作業をトレスティックにて手作業で行っていたが、編み地配置を自動で行うプログラムを開発した。これにより、基幹病院から心臓画像を受領して、島精機コンピューター編み機の型紙を作成し、心臓サポートネットが編み上がるまで半日以内で完成するシステムができあがった。

3) 心臓サポートネット編み地変形・着圧予測シミュレーション技術開発（自己評価 B）

心臓サポートネット装着時の各部位着圧分布の予想には、詳細な心臓モデルを元にしての出来上がり形状のシミュレーションが必要である。心臓 3 次元モデルを 16 分割し、心臓サポートネットの編み上がりをモデル化するプログラムを開発した。

4) 心不全患者個別化心臓 3 次元心臓モデルを用いた有限要素法と Windkessel モデルを用いた両心室心機能・体肺循環シミュレーション技術開発（自己評価 B）

初年度には、心不全患者個別化 3 次元心臓モデル(左心室)に、体循環を連結した Windkessel モデルで解析を行った。さらに平成 24 年以降には両心室 3 次元モデルに肺循環・体循環連結 Windkessel モデルを用いた両心室心機能解析を行った。Windkessel モデルの各種パラメーターは文献値を用いて行った。心筋の初期長と発生張力の関係を考慮していないモデルで、今後パラメーターの最適化と初期長と発生張力の関係を組み込んだより精度の高いシミュレーション技術開発が今後の課題である。

5) 心臓エコー 3 次元局所ひずみ・壁応力算出プログラム開発（自己評価 B）

心臓エコー検査装置（GE 社製）の 2 次元診断画像から得られた任意の位置での一心拍における変位量データから心臓壁ひずみ、壁応力を算出するプログラムを MATLAB により開発し、心機能シミュレーション結果と

実際の心臓サポートネット装着後の比較・検証を可能にした

2. 心臓サポートネットの試作

1) 各種糸を用いたテストピース作成と2軸引張り試験によるネット物性評価(自己評価A)

平成23年度において各種糸を用いてテストピースを作成し、2軸引張り試験機で物性を評価した。平成24年では事業化を加速するため糸を6-0ポリエステル縫合糸(ノンコーティング)に絞り、ループ長を変えてさらに物性を評価した。さらに平成25年度においては熱処理後のテストピース物性を評価し、設計に反映させた。

2) 右室拘束軽減型心臓サポートネットの試作(自己評価S)

右室部分を穴あき構造として、穴の周囲に剛性の高い吊り構造を配置し、左室には十分な着圧を設定しつつ右室の拡張を障害しない心臓サポートネットを試作した。慢性心不全ブタモデルで試作した右室穴あき心臓サポートネットの両心室収縮能と拡張能に与える効果を評価し、穴の形状を調整した。

3. 心臓サポートネットの安全性評価・臨床評価(自己評価B)

1) 高頻度刺激慢性心不全ブタモデルを用いた心臓サポートネットの至適形状・サイズの決定(自己評価A)

両心室の収縮末期圧容積関係(E_{max}), 拡張末期圧容積関係(EDPVR)を用いて右室穴あき構造心臓サポートネットの至適サイズと形状を決定した。

2) 高頻度刺激慢性心不全イヌモデル用いた心臓サポートネット長期安全性・有効性評価実験(自己評価A)

高頻度刺激(230bpm)で作成した拡張型心筋症イヌモデルに通常タイプと右室拘束軽減型の心臓サポートネットを装着し、長期安全性試験を行い、対照群・通常タイプの心臓サポートネットと比較して右室拘束軽減型心臓サポートネットの有効性を実証した。

3) 臨床試験実施(自己評価C)

PMDA 開発前相談、戦略相談(事前面談、対面助言)の実施。解決すべきリスク事項の共有化、検証内容の精査を実施。また治験計画などの作成サポートに薬事コンサル企業と契約した。品目仕様設定に於いては先行 CorCap 及び得られた設計検証結果より仕様案を作成した。また治験の短縮、優先審査を行える様、オーファンデバイス(希少疾病用医療機器)指定を得られる可能性について厚生労働省へのヒアリングを実施した。オーファンデバイス指定については可能性としては十分あり、治験計画時に改めて協議、申請を行う予定である。

4. 心臓サポートネットの製品化(自己評価C)

(2) GLP 基準での安全性試験(自己評価A)

右室拘束軽減型心臓サポートネット製品化を念頭に置き、右室穴あき部分を生体吸収性素材(5-0 PGA 縫合糸)で編成したハイブリッド素材を用いて、ISO10993 基準長期留置型医療機器の指針に沿って生物学的安全性試験実施完了した。

(3) 耐久試験(自己評価B)

心臓サポートネットは装着後、心臓の収縮弛緩に伴いネット自身も約60回/分で拡張・収縮される。

ラテックスバルーン(1L)に同じサイズの心臓サポートネットをはめて、人工呼吸に接続し、117回/分50hPaで駆動し、擬似的装着環境下で耐久試験を実施中である。

(4) 品目仕様設定・検品手法開発(自己評価B)

心臓サポートネットは前述の通り心臓への着圧分布を高度に実現することを目標としてきているが、現実的に製作されたネットを模擬心臓に装着して各所の着圧測定を行うにしてもセンサーの技術的課題(形状、測定レンジ)、複雑な心臓形状モデルでのセンサー設置の複雑さがあり、普遍的に全ての形状で着圧を測定するのは不可能であると判断した。着圧は心臓サポートネットの形状及び2軸伸びより成ることから、心臓サポートネットとの一定加重引っ張り時の形状測定値を製品の妥当性確認項目とした。

(5) 当初計画からの変更（深堀）点とその理由

(a) 対象とする課題・ニーズ

① 心拡大を来した重症心不全患者

変更前	薬物治療にもかかわらず、心拡大（LVDDi>40mm）、収縮力低下（LVEF<35%）で NYHA-III もしくは僧帽弁閉鎖不全を合併する場合は NYHA-II, LVEF<45%の心不全患者
変更後	特発性拡張型心筋症を対象を絞り、少数例での治験を行いオーファンデバイスでの認可を目指す

当初、Acorn CorCap の米国での臨床治験を参考に虚血性心筋症を含めた心拡大を来した重症心不全患者を対象としたが、日本では米国に比べ相対的に虚血性心筋症が少なく、厳密な前向き臨床試験を組むための症例数が足りないことが予想されるので、特発性拡張型心筋症を対象としたオーファンデバイスでの申請に方針を変更した。オーファンデバイス申請後に適応拡大でその他の続発性心筋症（虚血性、弁膜性、薬剤性等）への適応をはかる。

(b) 機器スペック・ビジネスモデル

① 熱処理工程の追加

変更前	熱処理工程の設定なし
変更後	出来上がった心臓サポートネットを、収縮末期形状と周方向拡張末期増加率を考慮した型枠にはめ、熱処理を加える

Acorn CorCap の厚みを元に、当初 6-0 ポリエステル縫合糸を用いて心臓サポートネットを作成していたが、剛性が十分でなかった。熱処理を加えることにより編み地がしっかりし、必要な剛性を得ることが可能となった。

事業化体制

② 事業化体制

変更前	東海メディカルプロダクツ単独
変更後	心臓サポートネット製造会社設立：製造業 東海メディカルプロダクツ：製造販売業、輸出 設計・事業管理会社設立：医療現場導入支援

心臓サポートネット製造のトレストックは医療機器製造業を有していない。ネット製造体制を整備するために両社の合弁会社として、医療用ネット製造会社を設立する予定である。またネット設計におけるデータ処理、シミュレーション、Dr.サポートを実施する管理会社を東海メディカルプロダクツ出資にて設立し、事業を管理する。2社を設立することで新事業に対してより注力する体制が出来る。

(c) 事業化計画（開発・薬事・上市スケジュール）

① 事業化計画

変更前	平成 26 年度臨床試験開始
変更後	平成 27 年末～28 年臨床試験開始 以降順次

- 平成 25 年度において心臓サポートネット製造工程に熱処理を加え、設計思想と手法を大きく変更したため、PMDA への安全性戦略相談が遅れ、臨床試験開始が遅れている。臨床での有用性、製品に求める完成度を考慮すると必要なスケジュール変更と判断した。

(6) 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応

(a) 薬事面

指摘事項	テイラーメイド設計について薬事面での枠組みが難しいのでは？
------	-------------------------------

- 開発前相談において本製品のコンセプトが好意的に受け取られ、製品実現に向けて対応すべき事項について示唆された。各種対面助言を実施することで薬事面の課題は解決できると考える。
- 2013年2月にPMDA開発前相談を済ませ、その指摘事項に関して動物実験を追加して、2014年2月に薬事戦略相談を予定している。2014年中にPMDA開発前相談を行い、2015年1月に金沢医科大学での少数例での臨床試験による安全性試験を予定する。2015年4月より国内多施設共同の臨床治験を開始し、2018年にPMDA申請、2019年に上市を予定する。

(b) 技術・評価面

指摘事項	突然の糸の供給が途絶えても事業が継続できるよう糸の供給先を複数確保すること 現在の医療用縫合糸メーカーとは供給契約に合意を得た。
------	---

指摘事項	製品化を急ぐこと
------	----------

- i) 心臓サポートネット低侵襲挿入デバイス開発変更
心尖部からの心臓サポートネット低侵襲挿入デバイスは技術的開発要素が多く、期間内に目標達成が困難であり、心臓サポートネット本体開発に注力し、製品化を急ぐことにした。
- ii) 糸を6-0ノンコーティング縫合糸に限定し、長期安全性・有効性試験、GLP基準での安全性試験を行った
- 2013年2月にPMDA開発前相談を済ませ、その指摘事項に関して動物実験を追加して、2014年2月に薬事戦略相談を予定している。2014年中にPMDA開発前相談を行い、2015年1月に金沢医科大学での少数例での臨床試験による安全性試験を予定する。2015年4月より国内多施設共同の臨床治験を開始し、2018年にPMDA申請、2019年に上市を予定する。

(c) 知財面

指摘事項	模倣対策として、意匠出願を検討するようアドバイスされた。また、知財関連契約を早期に締結し、権利関係を整理するようアドバイスされた。
------	---

(対応)

- 意匠出願を国内および外国について行った。
- 権利関係を整理し、維持管理及び実施に関して概ね合意に達した。

(d) 事業化面

指摘事項	欧米医療機器メーカーと共同で開発の可能性は？
------	------------------------

- 1) 欧米医療機器メーカーとの事業提携に関して協議したが、2013年での段階では共同開発の合意には至らなかった。国内での臨床治験を先行する。
大阪大学心臓血管外科教室(澤芳樹教授)のNEDO次世代代替機能の開発事業に関して、心臓サポートネットの供給を行う。

(e) その他全般

指摘事項	技術面に関して指摘はなかった。
------	-----------------

- 技術面に関して指摘はなかった。

(7) 委託事業を振り返って改善すべきであった点

(a) 事業体制

(b) 事業体制

- 経皮挿入デバイス開発に於いて、単体でもかなりの開発リソースが必要であり、研究協同体の追加または研究員の追加など開発リソースをより多く見積もれたら良かったと考える。

(c) 事業の進め方

- 各方面の専門家がプロジェクトメンバーとなっているが、個々の専門性のため、双方のマッチング、意識、情報の共有化に時間と労力が割かれ、肝心の課題に対する議論がうまく進まないことがあった。事前の情報共有、PJの運営方法はより改善できたのではと考える。

(d) その他

契約期間の問題か実質的な活動が制限され、どうしても期末に経費面の作業が集中してしまう。帳票の整備作業など事業管理機関でよりフォローが出来る体制が出来れば良かったと考える