

心不全患者個別化心臓 3 次元モデルとコンピュータ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の製品化

製品名「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

事業管理機関： NPO バイオものづくり中部

事業実施機関： 株式会社東海メディカルプロダクツ、株式会社トレストック、私立大学法人金沢工業大学工学部ものづくり研究所、学校法人金沢医科大学心臓血管外科、公立大学法人首都大学東京システムデザイン学部、愛知県産業技術研究所尾張繊維センター

問い合わせ先： 株式会社東海メディカルプロダクツ

【事業成果概要】 重症心不全患者の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）を防止するテイラーメイド方式心臓サポートネットの、1) 基本製造技術の開発、2) 試作品作成による評価、3) 患者心臓装着時の個別化心機能シミュレーション技術の開発、4) 慢性心不全動物モデルでの長期安全性・有効性試験、5) GLP基準での製品安全性試験、6) PMDA開発前相談、戦略相談を行った。2年以内に少数例での臨床試験を金沢医科大学で行い、3年以内に国内治験協力病院（金沢医科大学、大阪大学、名古屋大学他）での臨床治験を行い、特発性拡張型心筋症でオーファンデバイス認可を目指す。

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の基本技術開発と慢性心不全実験動物モデルでの心臓サポートネット最適化と有効性の評価を行い、PMDA開発前相談と安全性相談を行った。製品化にむけて品目仕様を設定した。具体的な成果は、

- 1) 心不全患者の心臓画像から個別化心臓3次元モデル作成技術開発
- 2) 島精機コンピュータ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
- 3) 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
- 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 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
- 5) 右室拘束軽減型心臓サポートネット試作
- 6) 慢性心不全動物モデルを用いた心臓サポートネットの最適化設計有効性試験、
- 7) 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。
- 8) 製品工程の見直しと品目仕様設定
- 9) PMDA開発前相談、戦略相談の実施

平成26年中に臨床治験要件達成を目標とする。（平成30年までに医療機器承認を目標とする）

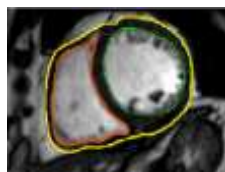
【製品概要】

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

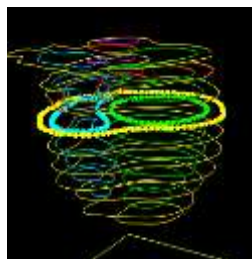
1. 心不全患者心臓画像からコンピュータ編み機を用いてテイラーメイド方式で製造
2. 有限要素法によるシミュレーション（心臓表面着圧、壁応力、壁運動）を行い、最適化設計を行うとともに治療後の心機能を予想
3. 右室部分を穴あき構造とすることで右室拡張障害を回避しつつ、左室の壁張力を下げて左室収縮能を改善するとともに心臓リモデリングを防止する。



----- 【心不全患者個別化心臓サポートネット製造工程】 -----



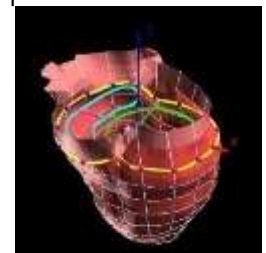
心臓表面、両心室内腔面抽出



心臓壁境界積層化

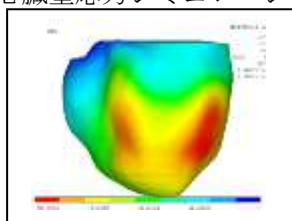


心臓 3次元モデル (ポリゴンデータ)

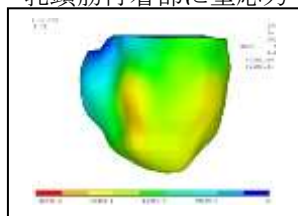


型紙用分割点表示

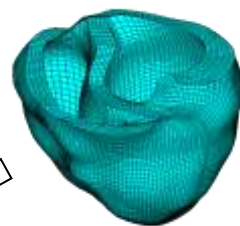
心臓壁応力シミュレーション



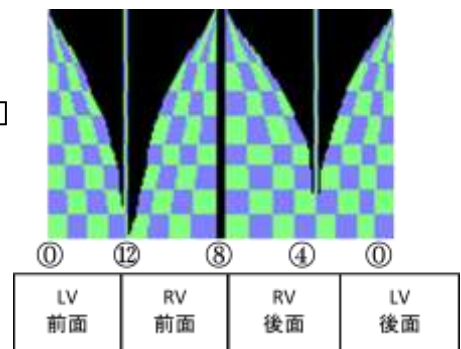
心臓ネット無し
乳頭筋付着部に壁応力 ↑



心臓ネット有り
壁応力 ↓、均一化



有限要素法
メッシュ分割



基本型紙完成

島精機コンピュータ
編み機

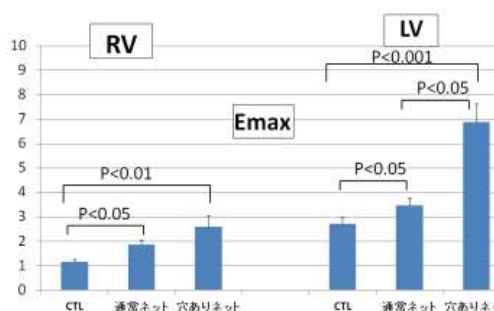


通常タイプ
心臓サポートネット



右室拘束軽減型
心臓サポートネット

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

1. 本機器が対象とする医療現場の課題・ニーズ

心不全とは、心臓(心室)に何らかの構造的あるいは機能的障害が生じ必要な量の血液を拍出できない状態をさす。現在米国で心不全患者が約 510 万人いて、毎年 65 万人が新規に発症し、5 万人が死亡する。その医療コストは 3 兆円とされる(American Heart Association (AHA) 2013 Statistics)。日本でも約 2 万人の患者が心不全で死亡する。

いったん心不全で入院治療が必要になった患者の 1 年および 5 年生存率は 78%、67.7%とされ、NYHA-III および NYHA-IV の 5 年生存率は 50% および 10% 程度とされ、多くの進行癌より予後が悪い(AHA 2013 年統計)。NYHA-IV になると心臓移植・補助心臓装置以外に有効な治療手段がないが、ともに極めて高額な医療(>2000 万円)で適応が著しく限られるのが現状で、安価で広く適応でき新たな治療法の開発が急務である。本機器が対象とするのは、薬物による治療にもかかわらず左室が拡大し(左室拡張末期径>30mm/m²)し、駆出率が低下(LVEF<35%)した、NYHA-II 以上の心不全症例である。虚血性および非虚血性拡張型心筋症を合わせると、米国では 50 万人程度、日本でも 5 万人程度いると考えられる。

(1) 心臓移植・補助心臓装置

重症心不全(NYHA-IV)に対する治療法として、心臓移植と補助心臓装置がある。心臓移植は全世界で年間約 4000 例、日本では約 1000 名の待機患者に対して圧倒的ドナー不足のため年間 20~30 例で推移している。

補助心臓装置に関しては、近年拍動型から遠心ポンプや軸流ポンプタイプの非拍動型が主流になり、遠隔成績が心臓移植並みに改善した。移植を予定しない最終治療としての補助心臓装置適応が FDA で認められ、米国では飛躍的に症例数が増えたが(5000 例/年)、装置は高額であり、以前と感染、血栓塞栓症、抗凝固治療に伴う出血等合併症は高率であり、幅広い適応には限界がある。

Acorn Cardiovascular 社 CorCap

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が考案され、Acorn Cardiovascular 社より CorCap として欧州で CE-Mark

を取得し、実際に 6000 ユーロ/個で販売されていた。しかし術中調整が必要なため効果が安定しない、両心室を均一に包むため右室拡張障害を来して十分な左心室心臓リモデリング防止効果が発揮できないという欠点があり、FDA の認可がとれないまま事業を停止した。

2. 本機器の特徴・ポイント

心不全患者の心臓画像から患者毎の心臓 3 次元モデルを作成し、心機能シミュレーションを元に最適化設計された心臓サポートネットをコンピュータ編み機を用いて製造する。そのため、1) 術中の調整を必要としないため左小開胸下に短時間・低侵襲で装着可能、2) 右室拡張障害を軽減する形状なので左室リモデリングを防止しつつ左室収縮能を改善する。3) テイラーメイド方式であるが、心臓画像撮像から 24 時間で出荷可能な製造な体制を構築しているので在庫を持つ必要やコストがない等の特徴がある。

【委託事業成果】

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 AHA 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、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 次元型紙に展開した。実寸から編み目数に型紙を変換し、さらに島精機コンピュータ編み機 CAD システムに入力できるようにファイルを変換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軸引っ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の比較・検証が可能なデータを作成した。

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

(6) 各種糸を用いたテストピース作成と2軸引っ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軸引っ張り試験を行い、物性を評価し、また供給性も考慮して糸の選定を行った。得られた物性を基にネットの設計に反映させた。

(7) 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・臨床評価

(8) 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。

(9) 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。

(10) GLP 基準での心臓サポートネット安全性試験

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。

(11) 耐久試験

恒温水層内拍動試験により長期安定性 (耐久試験) を実施中。

(12) 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。

3. 本機器の中核となる中小企業のものづくり技術

(1) 株式会社東海メディカルプロダクツ

主にカテーテルを中心とした血管向け医療機器を事業展開している。研究開発型医療機器メーカーとして30年以上の実績があり、循環器系医師、関連企業との関係も強固である。ネット製造は新分野となるが、編み機の取り扱いに長けたトレステックと協業、及び研究共同体のサポートにより、製造/製版業として役割を果たす。販売においては製品インパクトの高さより学会主導で製品展開が進むと見られ、販売サポートのためワールドワイドな販社との提携も考えている。すでに興味をいだく会社は存在する。ただし臨床評価の結果が重要と考える。

(2) トレステック

創業以来国産ニットにこだわり自社工場で一貫生産ラインを有する愛知県の国内メーカーである。無縫製編み機による立体形状編成技術を確立しており、ニット製品の新規試作依頼に対応している。

4. 現状ステータスと上市予定

個別化心臓サポートネット製造のための基本製造技術の確立と試作品作成により製造工程へのフィードバックを行い、患者の心臓表面に目的とする拡張末期着圧を幅広く設定できる技術を開発した。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。

それとは別に約 10%に心不全が発症する犬への応用を先行させる。2014 年から 2 年間かけて麻布大学、日本大学で犬への臨床試験を行い、2016 年に農林水産省に獣医領域の医療機器申請を行い、2017 年上市を予定する。