

先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究

研究代表者 橋本 信夫 (独)国立循環器病研究センター

プロジェクトの背景・意義

循環器疾患患者の治療体系の中で臨床的ニーズが極めて高い革新的医療機器について、本特区で形成するコンソーシアム内に既に保有する優れた技術シーズに基づいて、製品化企業を含む医工・産官学連携の下に研究開発・改良を推進する。非臨床試験、および治験を含む臨床試験の過程を経て医療機器として事業承認を取得し、多くの患者に適用することで我が国や世界の国民の健康に寄与するとともに、我が国の治療用医療機器産業の活性化と振興を図る。革新的治療機器の安全性・有効性実証プロセスを経て世界最先端医療を国産で実現し、優れた治療を国民に提供するとともに、我が国独自の技術により医療機器のグローバル展開を進めて医療機器産業を育成し、国の経済成長を支えるとともに技術立国の国策に応える。また、医工連携・産学官連携に基づいて、基礎・開発研究、治験を含む臨床研究、製品化、および普及・有効使用のためのトレーニングまでをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材の育成と活用を図る。これら一連の過程を動的に支援するシステムを構築するとともに、将来の我が国の医療機器の開発研究、製品化に大きく貢献できる社会的基盤形成に資するものとする。

1. 先端技術の融合とサブグループの枠を超えた技術連携
2. 研究開発の目標設定の明確化、安全性・有効性試験の科学性向上と迅速化への貢献
 - * 研究開発者と臨床医、学術、省庁の連携による開発・審査ガイドライン策定に貢献！！
3. 医療機器の臨床応用への支援、過程の明確化と透明化
 - * 特区内でも、米国IDE (Investigational Device Exemption) 制度に近い運用を！！
4. 基礎研究から製品化、治療への応用への一連の過程の切れ目のない連携
 - * 米国FDAの規制するCritical Path (国産規制 開発から審査までの最良・最速な経路)の我が国での構築！！
5. 医療機器開発と製品化のための基盤・人材育成の更なる発展
 - * 特区内での活動が次世代の施設基盤、人材基盤を育てる！！

特区によって可能となる各種の研究開発支援政策や規制緩和
 研究開発の加速と成果実現の可能性を一段と高める。
 次世代の国民の生命・健康への貢献と投資
 チャレンジングな研究開発をする企業が活躍できる社会の実現

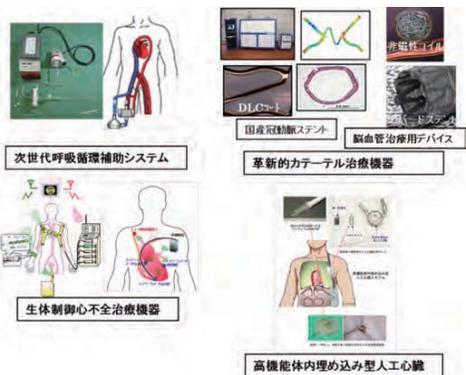
「欧米に負けない国を築ける医療機器開発方策」
 策定の基盤形成

プロジェクトの目標

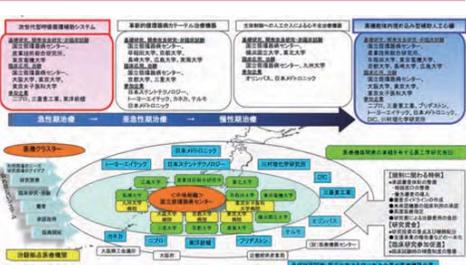
先端的循環器系医療機器として、以下の4つの機器の研究開発と製品化を実施した。

1. 次世代呼吸循環補助システム: 抗血栓性・耐久性に優れた次世代人工肺・送血ポンプシステムを構築し、優れた移動性を実現する小型集積化を進める。次世代送血ポンプについては、左心補助循環システムへの応用展開も進める。長期動物試験により評価・改良を進め、1ヶ月間の連続使用を可能とする。
2. 革新的循環器病力テール治療機器: 国産の冠動脈用 Diamond Like Carbon コーティングと薬剤溶出ステント、脳血管用コイル、脳血管用ステント、ナノカプセル工尿酸運搬体の研究開発と製品化を図る。
3. 生体制御への人工介入による心不全治療機器: 血行動態自動診断治療装置として急性増悪した循環器系の機械特性を定量診断し薬剤投与量の最適化制御法の確立、診断に必要な生体情報の非観血測定法の開発を行う。迷走神経刺激用短期・長期使用電極開発と有効性と安全性を両立する至適刺激条件の設定を行う。
4. 高機能体内埋め込み型人工補助心臓: 動圧軸受けを用いた長期耐久性・抗血栓性に優れた超小型の軸流式体内埋込型血液ポンプ、送血カニューラ、感染防止用基盤ボタン、装着型駆動装置、バッテリーにより

構成されるシステムの開発を進める。非臨床試験で安全性と有効性の評価・改良を行って臨床応用を可能とする。

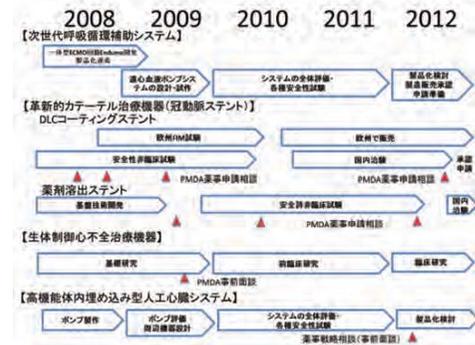


プロジェクトの実施体制



各機関の役割に関しては、これまでも治療用高性能医療機器の研究開発・臨床応用・製品化の実績を有し、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」に基づいて医療機器を中心とした「医療クラスター」の構築を推進し、また厚生労働省「治験中核病院」でもある国立循環器病センターが中核となる。基礎研究・開発改良研究・非臨床試験を担当する早稲田大学、産業総合研究所、東京電機大学、京都大学、横浜国立大学、東北大学、東海大学など大学・公的研究機関、さらに先端技術開発能力を持つ有力企業や医療機器企業12社も含めてコンソーシアムを構成する。臨床的ニーズの開発への反映、臨床応用・治験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」拠点、経済産業省 (NEDO) 「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発の拠点」による治験・臨床研究推進施設、および厚生労働省「治験拠点医療機関」である、国立循環器病センター、東京大学、京都大学、大阪大学、東京女子医科大学が担当し、研究開発機関とともに横断的かつ統合的に研究を推進する。また、研究開発進行の支援や評価・効果の実施、海外展開等に関しては、財団法人医療機器センターや日本メドトロニクス社、次世代医療システム産業化フォーラムで企業ネットワークを形成している近畿経済産業局、大阪府、大阪商工会議所などの協力も得る。

5年間の研究成果 (全体図)



5年間の研究成果 (主な研究の具体的な成果)

次世代呼吸循環補助システム: 重症呼吸循環不全患者の治療成績の向上を目指した高性能膜型人工肺を組み込んだ長期補助と急速充満ができる新規ECMO回路は、Endumoという商品名で製品化した。また、院内・院外での移動性に優れたECMOポーターシステムも開発した。開発は特区事業と連携したNEDOの「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橋渡し事業」に採択され、次世代システム用の動圧浮上型遠心血液ポンプの開発へ発展した。開発システムは、成ヤギを用いた動物実験で抗血栓性、血液適合性、長期耐久性に優れていることを実証し、血液ポンプの製品化と長期使用可能な次世代型ECMOシステムの製品化に向けて研究開発を継続し、厚生労働省の早期探索的臨床研究拠点整備事業の中で医師主導治験への展開も進んでいる。

革新的循環器病力テール治療機器: 冠動脈用ステントについて述べる。Diamond Like Carbon (DLC) コーティング Bare Metal Stent (BMS) は、プタの留置試験でフィブリン沈着と赤血球付着は non-DLC のステントと比べていずれも低く、ウサギを用いた試験で表面コーポーションにより金属イオンの溶出が抑制され、Co、Ni などの金属アレルギー反応を軽減する傾向にあった。国内外臨床試験で術後6か月のLate Lossは先行品に比較して良好な傾向にあった。また、薬剤溶出ステント (DES) は、表面に固定するアルゴロタンがトロンピン存在下で平滑筋細胞増殖抑制効果があり、マウス血管傷害狭窄モデルで再狭窄抑制効果があることを確認した。プタ実験でシロリム系薬剤を応用した市販ステントは、3か月後もステントの一部が内膜で覆われなかったが、今回開発したDESは内膜で完全に覆われており、安全性が高いことを確認できた。スーパ-特区の成果として、2013年2月にBMSは治験終了後、製造販売承認申請を完了し、DESは国内でFirst in Man 試験を開始することができた。ベンチャー企業がこのような成果を出すことができたのは、スーパ-特区のテーマの一つとして取り上げられたことと共にPMDAの迅速な対応があったためと判断している。

生体制御への人工介入による心不全治療機器: 血行動態自動診断治療装置は、観血的な高精度の情報 (心拍出量・両心房圧・血圧) を用い循環器系の機械特性を正確に普遍的に定量化することが可能となった。必要薬剤の種類・量を自動判定し、3種類薬剤の同時負帰還制御により短期間に急性心不全ショックから回復させるアルゴリズムを開発した。観血測定の有害事象の多さから非観血測定が実用化のために必須であり、低侵襲で正確な心拍出量・心房圧推定法を開発した。迷走神経刺激装置については、長期植込み用の神経刺激装置と電極の接続を行い、慢性刺激が可能な電極形状の改良を行った。一方で急性心筋梗塞の急性期に短期間迷走神経刺激を行うことで、梗塞領域縮小や慢性期心臓リモデリング抑制が可能となり、新規治療法として装置と電極の開発を開始した。

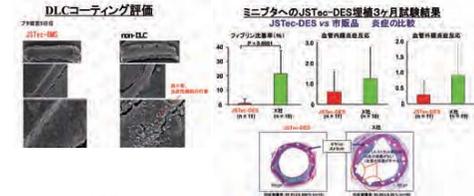
高機能体内埋め込み型人工補助心臓: センサレスで恒久的耐久性を有する流体動圧軸受を組合せた動圧軸受軸流ポンプ式補助人工心臓を開発した。軸流ポンプは重量150g、容積50mLというサイズであり、左心補助人工心臓としての平均的な運転条件である流量5L/min 揚程100mmHgを回転数9000rpm、モータ消費電力約5Wで達成可能であった。送血・脱血システムは、生体適合性を考慮した設計により独自に開発を実施した。電源装置、携帯型駆動装置、外部バッテリー等の周辺機器も開発した。血液ポンプの評価では90日以上の慢性動物実験を成功させ、システムが十分な生体適合性を有していることが明らかになった。また6ヶ月以上の耐久性試験を8台クリアすることにより機器が十分な信頼性を有することを示した。

次世代呼吸循環補助システム



製品化されたECMO回路 (左)
 新規開発した心ポンプシステム (中)
 改良中の可搬型ECMOポーターシステム (右)

冠動脈ステント



高機能人工心臓システム



成果の実用化・産業化への貢献

次世代呼吸循環補助システムはEndumoとして製品化されたが、新たに開発したさらに高性能の遠心型血液ポンプシステムは、ニプロ株式会社より製造販売承認の申請準備を行っている。また、本血液ポンプは従来から開発を行ってきた膜型人工肺と組み合わせることによる1ヶ月間の使用が可能なECMOシステムや軽量小型化された血液ポンプの特徴を生かした可搬型ECMOシステムへの展開と、Bridge to decision 適応症例に対する左心補助システムとして広く実用化が可能である。冠動脈ステントはスーパ-特区制度により、ベンチャー企業でありながらBMSの製造販売承認申請をし、DESについては大手医療機器メーカーでもなし得なかったFIM試験の実施を開始することができた。PMDAとの事業相談、治験実施及び承認申請を経験したことで、ベンチャー企業ながらも、次世代システムを加速開発して貢献できる基盤を構築できたと判断している。生体制御への人工介入による心不全治療機器は、自動診断治療装置では非観血測定の追加、迷走神経刺激装置では梗塞時の短期間刺激からの実用化といずれも大きく方針転換を行った。これらはいずれも各装置の市場を大きく拡大させるものであり実用化企業が開発を継続する上で重要な決定であった。追加部分のみでも医療貢献は大きいと判断された。高機能体内埋め込み型人工補助心臓は、システムとして実用化するために、経産省と厚生労働省による人工心臓開発ガイドラインに準じて各の有効性・安全性試験を実施した。また、本事業の制度を利用し、PMDAの事業戦略相談 (事前面談) を実施し、治験実施に向けた開発要素・試験項目等に関する検討を行った。