

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業  
(先端計測分析技術・機器開発プログラム)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)心筋梗塞後心不全を防ぐ迷走神経刺激カテーテル装置開発

(英語) Development of intravenous vagal nerve stimulation catheter for preventing heart failure after myocardial infarction

研究開発実施期間:2016年9月1日~2019年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名:

(日本語)朔 啓太

(英語)Keita Saku

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人 九州大学 循環器病未来医療研究センター 助教

(英語) Kyushu University,

Department of Advanced Risk Stratification for Cardiovascular Diseases,  
Center for Disruptive Cardiovascular Medicine

## II 研究開発の概要

### ▶ プロジェクト概要

心筋梗塞患者の約 30%がその後心不全に移行し(心筋梗塞後心不全)、不良な転帰を辿ることが知られている(5年生存率 50%以下)。心筋梗塞後心不全の発症および予後は梗塞サイズの大きさに依存する。心筋梗塞において、再灌流療法に併用して梗塞サイズをさらに縮小する治療法の開発は循環器医療において最も解決すべき Unmet needs である。

申請者ら(九州大学およびニューロシューティカルズ社)は、これまでに心筋梗塞急性期に迷走神経刺激を行うことで梗塞サイズの劇的な縮小を認めることを明らかにしてきた。迷走神経が解剖学的に上大静脈後面を走行していることに注目し、既存のペースングカテーテルでも上大静脈から迷走神経心臓枝刺激可能であることを実験的に証明した。また、同デバイスを用いることで犬心筋梗塞モデルにおける著明な梗塞サイズ抑制と遠隔期の心不全予防効果を発揮することを示した(Arimura et al. Int J Cardiol 2017)。これら基礎研究を背景に本プロジェクト(平成 28年度~30年度)において、心筋梗塞への迷走神経刺激治療を臨床応用する手段として、再灌流療法手技の障害にならない迷走神経刺激に特化したカテーテル型迷走神経刺激装置(Intravenous vagal nerve stimulation

catheter: iVNS)の開発を推進した。最終年度に要素技術開発から機器開発へのアップグレードとなり、プロトタイプ機作製、薬事・保険戦略の策定などの臨床応用への取り組みを行った。次フェーズにおいては、AMED 医工連携事業において、薬事承認を目指した臨床試験の実施を推進し、事業化を目指す。

### ➤ 本事業の社会的意義

再還流治療の早期化は限界に達しており、心筋梗塞治療の新たな戦略なくして、慢性期の心不全の予防はできない。厚生労働省の統計では、虚血性心疾患患者数は 80 万人 (急性心筋梗塞による死亡は 4 万人/年) におよび医療費は年間 7000 億である。一方で、慢性心不全の増加は全世界的な健康問題になっており、2030 年までに日本では患者数が 130 万人に上り、米国でも 800 万人の患者数増加と 300 億ドルの医療費増大が予想されている。その予後は極端に悪く、5 年生存率は 50%に満たず最大の医療問題になっている。また、循環器疾患は我が国の総医療費の 20%を占め、高齢化に伴う循環器疾患の増加は、医療費の増加に拍車をかけている。慢性心不全の発症を本治療により先制的に抑制することができれば、医療費の増加を抑制できる可能性がある。

本事業は循環器分野におけるニューロモデュレーション治療の開発である。疾患の神経刺激による治療を目的とする同分野の医学的なインパクトの大きさと市場性から欧米を中心に巨額の投資と研究開発が進められている。本デバイスの開発は、国産医療機器産業の活性化にも大きく寄与できる。

### ➤ 開発項目における成果概要

#### ● 迷走神経刺激カテーテルの開発

上大静脈留置型の迷走神経刺激カテーテルの要求仕様とそれに基づくデザインを決定した上で、ニューロシューティカルズ社とともに試作を行った。試作物の動作検証を動物で行ない、操作性、安定性および安全性の向上を図った。PDCA サイクルを繰り返し、第 5 次試作を経て、臨床応用を想定したプロトタイプ機作製に至った。

#### ● 制御アルゴリズムを用いた神経刺激装置開発

臨床において安全かつ確実に安定的な迷走神経刺激を行うための制御アルゴリズム搭載の電気刺激装置の作製を行った。ソフトは動物実験において動作検証を重ね、刺激装置に搭載した。第一号の臨床使用機を次フェーズにおいて開発完了させ、臨床試験にて安全性、効果検証を行う予定である。また、治療現場で同システムを使う際に必要な特許出願を行った。

#### ● カテーテル型迷走神経刺激装置の非臨床有効性検証

カテーテル型迷走神経刺激装置(迷走神経刺激カテーテルおよび制御アルゴリズムを用いた神経刺激装置)を犬心筋梗塞モデルに用いることで、その有効性を評価した。薬事戦略相談の際に必要な動物試験データを取得した。

#### ● 臨床応用への取り組み

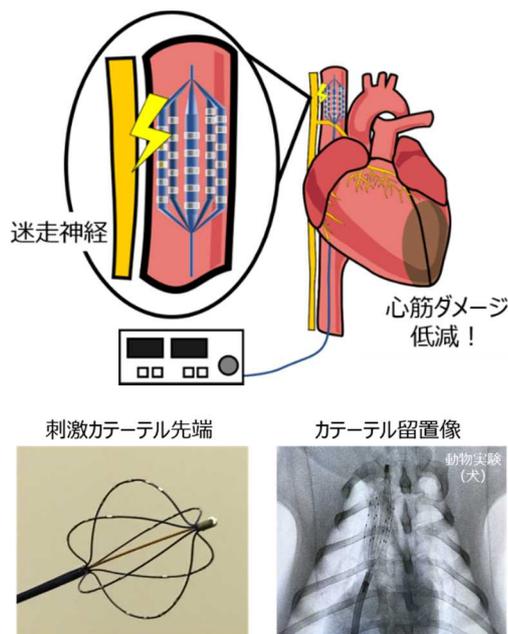
九州大学 ARO、伴走コンサル、AMED 薬事相談におけるコンサルテーションを繰り返し、PMDA においては準備面談、開発前相談、フォローアップ面談などを行った。

### ➤ 副次的成果

#### ● QMSに基づいた開発を進めるための試作機作製が加速化し、臨床使用を想定した第5次試作に行った。

#### ● 機器開発タイプへのアップグレードが可能となったことを受け、臨床を想定した機器の開発や薬事・保険戦略の

### 開発物の概要



策定が早期に可能となった。AMED医工連携事業に採択となり、臨床フェーズのプロジェクトを加速化することができた。

- 肺高血圧症への迷走神経刺激の有効性証明がJACC:Basic to Translational Science誌に採択された。

#### ➤ 次ステップを含む将来展望について

市場調査の結果、心筋梗塞後心不全の予防や再灌流療法に加えた新規治療開発には明らかなニーズがあり、臨床医およびデバイスメーカーの強い興味の対象であることが示唆された。本品を心筋梗塞治療カテーテルとして臨床応用することは非常に高いハードルがあるが、現在、PMDAと協議を進め、実現可能な臨床応用計画を策定中である。次フェーズのAMED医工連携事業においては、薬事承認を目指した臨床試験計画を遂行するとともに、販売や世界市場での展開を考慮した協業企業との交渉も検討している。迷走神経刺激は、古くよりてんかん(臨床応用済み)や炎症性疾患、様々な循環器疾患への有効性が報告されており、同カテーテルの臨床応用は、それらの治療コンセプトを実現する足掛かりにもなり得る。

## English version

### ➤ Backgrounds and clinical needs

Although advances in early coronary reperfusion therapy have markedly reduced the short-term mortality of acute myocardial infarction (MI) to less than 10%, 14.8–33.9% of MI patients still develop heart failure in the long term, and acute MI remains the leading cause of heart failure. Since the size of the infarct after MI is the major determinant of poor outcomes, therapies that reduce infarct size beyond early coronary reperfusion are needed to prevent the subsequent development of heart failure.

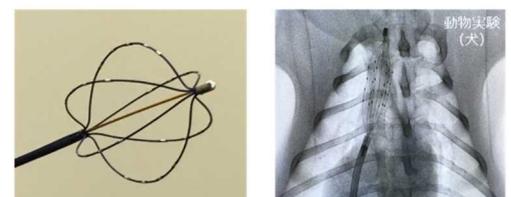
### ➤ Device concept

This study is aim to develop and industrialize the intravenous vagal nerve stimulation (iVNS) catheter system, which exerts rapid and stable bradycardia and multiple cardio-protective effects. The goal of iVNS system is to save the patient with acute MI. Vagal nerve is the 10th cranial nerve, and is mainly consisted of parasympathetic nerves. Despite preclinical evidences showing the benefits of electrical vagal nerve stimulation (VNS) for acute MI, this therapy has not been introduced into clinical settings. A major reason is the lack of a technique that makes VNS easier and less invasive under clinical conditions. We have developed an intravenous electrical catheter to stimulate the right vagal nerve as a clinical applicable minimally invasive technique. We also confirmed that iVNS during acute MI markedly reduces MI size and prevents subsequent heart failure.

### ➤ Results

In this project, we produced the prototype of iVNS. The basket-shape catheter with multiple electrode can be inserted from femoral vein. The bipolar electrical stimulation from superior vena cava reduces heart rate when it stimulates vagal nerve effectively. The stimulation console with control algorithm regulates the optimal pair of stimulation electrodes and amplitude. We also proceeded the regulatory and insurance strategies.

iVNS catheter



Head of basket-shape catheter and cine-view of iVNS in an animal experiment.

## **Perspectives**

Based on the results of this project, iVNS project will move to the next step. We plan to conduct preclinical and clinical trial by using the device and aim to obtain the approval as a medical device.