

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 急性心筋梗塞の予後を改善する経皮的迷走神経刺激システムの開発
(英語) Development of a percutaneous transluminal vagal stimulation system
to improve prognosis of acute myocardial infarction

研究開発実施期間：令和元年7月31日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 小林 正敏
(英語) Masatoshi Kobayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) アドリアカйм株式会社 代表取締役
(英語) Adriakaim Inc., Representative Director

II 研究開発の概要

1. 研究開発の目的

社会の高齢化に伴い、心不全の患者数およびコストは世界的に増加の一途をたどっており、社会的に喫緊の問題となっている。心不全患者増加の一因は、急性心筋梗塞の救命率が改善した一方で、救命された患者の約30%がその後に心不全を発症することにある。したがって、心筋梗塞後の心不全発症を防止する治療法の開発は急務である。経静脈的に迷走神経刺激を行うことによって、急性心筋梗塞の梗塞領域を縮小して、心不全発症を予防する新規治療法の開発を狙っている。本テーマは医療費削減の観点からも非常に重要なテーマであると考えている。

本ACT-Mのスキームを用いて、国立循環器病研究センター（以下、国循）とアドリアカйм株式会社が共同で「経皮的迷走神経刺激システム」の非臨床試験および治験準備を加速させ臨床治験の実施、および上市に速やかに繋げることを目的として取り組んだ。

2. 研究開発の背景・意義

心不全の患者の基礎疾患としては心筋梗塞を含む虚血性冠動脈疾患が53%^(*)を占めていることから、心筋梗塞から救命された後に心不全へと移行している患者が非常に多いことが示唆される。また、急性心筋梗塞の再灌流治療後の慢性心不全は、梗塞サイズが大きいほど発症しやすいことが、Suzanne de Wahaらにより報告

されている^(*)。慢性心不全はQOLが著しく悪く、ペースメーカーやICD等の海外製高額医療機器を使用する対処療法しかない。

心筋梗塞後の梗塞領域拡大を防止する為にβ遮断薬やACE阻害薬/ARBなど使用されているが、顕著な効果を示す薬剤は現状存在せず、補助人工装置などの外的治療なども侵襲度も大きく不完全な状況である。また、再生医療にも期待は高まっているが、まだ不透明な状態である。

本治療機器は急性心筋梗塞患者が搬送されてくる救急医療現場で使用可能な、梗塞領域拡大の防止を実現するものである。低コストで低侵襲な経皮経管的迷走神経刺激システムで、一人でも多くの患者が心不全の発症が抑制される治療機器開発に取り組んでいる。

*1) Nobuyuki Shiba, et al.

Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan- First Report From the CHART-2 Study.

Circulation Journal Vol.75, April 2011

*2) Suzanne de Waha, et al.

Prognosis after ST-elevation myocardial infarction:a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine.

Trials 2014; 15: 249-257.

3. 研究開発の実施内容と成果

研究開発項目(1) 迷走神経刺激による治療機序のさらなる解明と最適刺激条件の探索 (国循)

- ① 神経刺激条件(刺激強度・治療期間)が治療効果に及ぼす影響
- ② 軽症心筋梗塞モデルにおける迷走神経刺激による治療効果の検討
- ③ 迷走神経刺激による抗炎症作用の検討
- ④ 迷走神経刺激による抗アポトーシス作用の検討
- ⑤ 迷走神経刺激による心臓内幹/前駆細胞賦活化の検討

→治療機序の更なる解明の為のデータも揃い、有効性につながる根拠も整備する事ができた。

また、神経刺激条件が治療に及ぼす条件の理解も進み、治験プロトコルの検討に反映する事ができた。

研究開発項目(2) 治験実施体制の構築と治験プロトコルの策定 (国循)

- ① 治験実施体制の構築
- ② 治験デザイン・スキームの構築
- ③ 対象患者の選択基準と除外基準の検討
- ④ 主要評価項目と副次評価項目の検討
- ⑤ 調査・観察スケジュールの検討

→上記、医師主導治験の実施に関する検討を行ない、医師主導治験実施計画書の策定しPMDAへの提出を完了した。

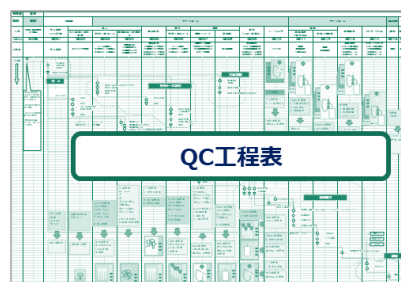
研究開発項目(3)治療デバイスの性能試験および安全性試験 (アドリアカйм株式会社・国循)

- ① 動物を用いた安全性試験の実施
- ② 動物試験以外の試験群(機器の性能を裏付ける試験、安全品質試験)
- ③ リスクマネジメントより抽出した独自試験

→日米の試験施設において 100 項目以上の試験項目を全て完了し、非臨床試験の目標をクリアした。結果として、治験機器概要書と機器の取扱説明書も作成し、医師主導治験を実施する国循への提出を完了した。

研究開発項目(4)試験品製造 (アドリアカйм株式会社)

- ① 製造委託先に作業手順に基づく製造ラインの構築し、試験品の製造実施
→500 台以上の試験品を製造し、良品率 90%以上確保した製造ラインを構築完了した。
また、作業手順書や QC 工程表など製造に関する書類の整備も完了した。



4. 総括

本研究開発期間中に、将来製品製造と同じ製造工程を確立し、そこで製造された試験品を用いて、治験申請に必要とされるエビデンスの取得をすべて完了した。

また、国立循環器病研究センター内に本治療機器の治験を推進するための体制を構築し、探索的治験試験プロトコルの策定を完了し、PMDA 対面助言に移行している。

当初計画した通りの成果が達成されたと考えており、2022 年度に探索的治験、すなわち、FIH に移行できる大きな前進があったと考えている。

(Background)

While the survival rate for patients with acute myocardial infarction has improved along with the progress of emergency medical care, the number of patients with post-infarction heart failure has increased. Despite the advances in medicinal treatments such as beta blockers and ACE inhibitors/ARB as well as surgical treatments such as ventricular assist devices, their effectiveness in treating heart failure is still insufficient. Expectations have been placed on regenerative medicine but these are still uncertain. Along with the increasing senior population of society, the number of heart failure patients and their costs continue to rise worldwide, making it a social problem.

(Goal)

There is an urgent need to develop new treatment methods to prevent heart failure after myocardial infarction. This issue is very important for reducing medical costs. The aim of this study was to develop a novel treatment for acute myocardial infarction that can reduce the infarct size and suppresses the development of heart failure.

(Novelty)

The National Cerebral and Cardiovascular Center (“NCVC”) and Adriakaim (formerly of the Olympus Group) developed a percutaneous intravascular nerve stimulation system to stimulate the cardiac branches of vagus nerve minimally invasively during the acute phase of myocardial infarction. We showed that short-term intravascular vagus nerve stimulation after coronary reperfusion reduced infarction size through anti-inflammatory effects.

(Characteristics)

Low-cost, minimally invasive percutaneous intravascular vagus nerve stimulation system for use in the clinical settings of acute myocardial infarction, to prevent expansion of the infarcted area.

(Development items)

- (1) Further elucidation of the mechanism of cardioprotection by vagus nerve stimulation and search for optimal stimulus conditions (NCVC)
- (2) Establishment of a clinical trial implementation system and formulation of a clinical trial protocol (NCVC)
- (3) Performance and safety studies of therapeutic devices (Adria, NCVC)
- (4) Manufacture of test products (Adria)

(Conclusion)

During the research and development period, we established a manufacturing process for market launch and completed the acquisition of all the evidence required for clinical trial applications using the test products manufactured there.

In addition, we established a system to promote clinical trials of this therapeutic device within the National Cerebral and Cardiovascular Center, completed the development of an exploratory clinical trial protocol, and received an official consultation at the PMDA.

We believe that we have achieved the results as originally planned, and that significant progress has been made that will allow us to move to an exploratory clinical trial, or FIH, in FY2022.

III 事後評価総合所見

新型コロナウイルス蔓延の影響により計画に対して遅れはあったものの、治験体制構築、治験プロトコルの策定、製品化に向けた製造ラインの構築、治験デバイスの性能試験・安全性試験を完了し、探索的治験開始に向けた準備を整えた点が評価された。全体として着実な進歩が見られる中、知財も出願されており、また非常に多くの論文が発表されていることは特筆すべきである。

一方、軽症心筋梗塞モデルでは迷走神経刺激治療による梗塞領域の縮小は明らかでなく、適応患者セグメントの明確化が十分にはできていない点が課題として指摘された。

臨床的有用性、類似する機器に対する優位性を確保した上で今後の実用化・事業化が図られることを期待する。