

日本医療研究開発機構 次世代型医療機器開発等促進事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）ALL JAPAN で挑む革新的植込型小児用補助人工心臓の開発
（英語）All-Japan R&D Challenge of an implantable pediatric ventricular assist device

研究開発実施期間：令和6年8月8日～令和7年9月30日

研究開発代表者 氏名：（日本語）増澤 徹
（英語）Toru Masuzawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人茨城大学・応用理工学野・教授
（英語）Faculty of Applied Science and Engineering, Ibaraki University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本プロジェクトの目的は、小児の重症心疾患患者の救命のために、本プロジェクト終了後に非臨床試験に移行可能な小児用体内植込み補助人工心臓の開発と経済的合理性確保のための成人疾患への適用拡大、事業化戦略の策定である。小児用補助人工心臓の開発には広範囲な高度技術応用が必須であるため、ALL JAPAN の医学・工学チームを構成し、デバイスの高度化、課題解決、医学的見地からの要求性能検討、適用範囲拡大検討を行った。

R6年度は小児用小型磁気浮上血液ポンプを用いた植込型左室補助人工心臓の動物実験による生体内評価を開始した。成人用右室補助人工心臓用の磁気浮上血液ポンプのプロトタイプ的设计、製作を行い、十分な磁気浮上・ポンプ性能を確認すると共に、植込型右室補助人工心臓の動物実験による生体内評価を開始した。磁気浮上モータの巻線構造の変更、浮上剛性・トルクの磁場解析によるセンサレス制御の設計、磁気浮上ポンプのダイナミクス変化に合わせて制御ゲインを調節する高効率化制御方式の設計を行った。経皮的情報伝送装置の基本設計、製作を行い、313kbps の光情報伝送が行えた。ドライブレインを約±180° 屈曲可能な連続屈曲耐久試験機を開発した。人工血管表面に MPC ポリマーコーティングを適用し、抗血栓性評価動物実験系を組み feasibility 評価を開始した。電気系短絡等によるデバイス停止防止策を盛り込んだ組み立て方式・工程の確立を行った。超小型拍動流型ポンプ、小児用血管コンプライアンス・抵抗模擬回路を用いて小児循環系血行力学的応答を模擬可能な機械式循環系シミュレータを構築した。成人自己心を模擬する2つの拍動流型ポンプ、血管コンプライアンス・抵

抗模擬回路を用いて右心／両心不全状態を模擬可能な循環系シミュレータを構築した。

小児用補助人工心臓に関して本邦の臨床使用状況の調査を行った。Berlin Heart EXCOR は 2015 年～23 年までに 130 例に使用され、平均年齢 2 歳 9 か月、平均補助 464 日であった。全例で入院加療が必須で、45%が心臓移植に到達した。小児用補助人工心臓の目標ポンプサイズを直径 40mm、高さ 30mm、ポンプ性能を揚程 60～100mmHg に対し補助流量 1～3L/分（暫定値）と想定した。成人用右心不全適用に関しては世界の適用右心不全症例数を検討した。LVAD 装着後右心不全、不整脈原性右室心筋症など、計 600～1100 例/年と推定された。デバイスの目標性能としては揚程 0～30mmHg に流量 2～5L/分、高さ 30mm、直径 40mm 以内を想定した。partial support・低侵襲植込み等の新規治療に関しては、対象症例を運動不耐容である J-MACS profile5 以上とし、1～3L/分の補助流量を設計目標として、次年度に行う設計妥当性調査の設定値とした。デバイス性能等は継続検討する。

R7 年度は R6 年度の研究成果をもとに既開発の磁気浮上血液ポンプの改造、改良を行い、生体内評価改良機 1 号機とし、動物実験にて植込み 31 日間の生体内連続駆動を実現し、中期目標である 1 ヶ月超の生体内評価を達成した。更に防水性能を向上した生体内評価改良機 1 号機（改）の設計・製作を行った。成人用右室補助人工心臓用の右室用磁気浮上血液ポンプ 2 号機の設計、製作を行い、十分な磁気浮上・ポンプ性能を確認した。並行して R6 年度開発の右室用磁気浮上血液ポンプ 1 号機 の動物実験、MPC ポリマーコーティング人工血管の抗血栓性評価動物実験も実施した。磁気浮上モータの消費電力低減を図り配線本数減少モータでも良好な消費電力特性となることを確認した。磁気浮上モータのセンサレス制御則を実機に実装し、センサレス高速回転制御に成功した。血液粘度や末梢血管抵抗により変わる磁気浮上ポンプのダイナミクス変化に合わせて制御ゲインを調節する高効率化制御方式の開発により磁気浮上消費電力を 25%程度低減できることを確認した。経皮的情報伝送装置の光情報伝送速度を向上させるための検証実験を行うと共に、小型駆動回路の概念設計を行い、多層基板を用いて磁気浮上モータ制御電子回路系の集積化が可能であることを確認した。市販電線を用いて連続屈曲耐久試験を行い、屈曲 3.6 万回を超えると電線内で破断が起きることを確認し専用ドライライン用配線の開発の必要性を確認した。小児用血管コンプライアンス・抵抗模擬回路を用いた小児用機械式循環系シミュレータに小児用磁気浮上ポンプを接続し、基礎評価実験に成功した。成人の左心不全、右心不全を再現する成人用機械式循環系シミュレータに右室用磁気浮上血液ポンプ 1 号機を接続、基礎評価実験に成功し、デバイスの定量的評価が可能となる環境を整えた。

小児用左室補助人工心臓、成人用右室補助人工心臓、partial support・低侵襲植込み血液ポンプの 3 使用方法に関して、R6 年度に設定した設計目標値の妥当性調査を開始した。

資金調達／M&A、医療機器・医薬品開発の各分野の実務に精通した外部専門家から構成される事業化検討 WG を組織化し、市場規模検討、スタートアップ設立検討、VC 探索による事業化資金確保等の事業化戦略を立案した。

以上、計画通り中間目標は全て達成した。

The objective of this project is to develop a pediatric implantable ventricular assist device (VAD). After this project, we aim to transition the VAD to non-clinical testing to save the lives of children with severe heart disease. We also plan to expand its application to adult diseases to ensure economic viability. In addition, we are formulating a commercialization strategy. Because the development of pediatric VADs requires many advanced technologies, we organized an “All-Japan” medical-engineering team. This team works to advance device sophistication, resolve technical issues, assess required medical performance, and explore expanding clinical indications.

In FY R6, we initiated in vivo evaluation of an implantable left ventricular assist device for children using a compact, magnetically levitated blood pump. We designed and manufactured a prototype magnetically levitated blood pump for an adult right ventricular assist device and confirmed

sufficient magnetic suspension and pump performance, while also initiating in vivo evaluation of an implantable right ventricular assist device in animal experiments. We modified the winding structure of the magnetic-levitation motor to reduce the number of drive lines, designed sensorless control based on magnetic-field analysis of levitation stiffness and torque, and developed a high-efficiency control method that adjusts control gains in response to changes in the dynamics of the magnetically levitated pump. We completed the basic design and fabrication of a transcutaneous information transmission device and achieved optical data transmission at 313 kbps. We developed a continuous bending durability tester that allows the driveline to be bent approximately $\pm 180^\circ$. We applied MPC polymer coating to the surface of artificial grafts, established an animal experimental system for antithrombogenic evaluation, and began feasibility assessment. We established assembly methods and processes that incorporate measures to prevent device shutdowns caused by electrical short circuits and similar failures. We built a mechanical circulatory system simulator capable of reproducing the hemodynamic response of the pediatric circulatory system using an ultra-compact pulsatile pump and a mock circuit that mimics pediatric vascular compliance and resistance. We also constructed a circulatory system simulator that can reproduce right-sided and biventricular failure using two pulsatile pumps mimicking the native adult heart, along with mock circuits for vascular compliance and resistance.

We investigated the current status of pediatric VADs in clinical use in Japan. Between 2015 and 2023, the Berlin Heart EXCOR was used in 130 cases (mean age: 2 years 9 months; mean support duration: 464 days). All patients required inpatient treatment, and 45% ultimately underwent heart transplantation. For pediatric VADs, we assumed a target pump size of 40 mm in diameter and 30 mm in height, with a provisional assist flow target of 1-3 L/min at a head pressure of 60-100 mmHg. For the adult right heart failure application, we estimated 600-1,100 eligible cases per year, including those with right heart failure post-LVAD implantation and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. For this application, the assumed target performance was a head pressure of 0-30 mmHg and a flow rate of 2-5 L/min, within a height of 30 mm and a diameter of 40 mm. For novel therapies, such as partial support and minimally invasive implantation, the target patient population was defined as those with exercise intolerance at J-MACS profile 5 or higher, and a design target assist flow of 1-3 L/min was set as the parameter for the design validity study planned for the following fiscal year. Device performance and related specifications will continue to be examined.

In FY R7, building on FY R6 results, we improved the magnetically levitated blood pump for in vivo evaluation. This device enabled 31 days of continuous in vivo operation in animal experiments, meeting the medium-term goal of evaluating for more than one month. We also produced a revised unit with enhanced waterproofing. In addition, we developed a second-generation adult right-ventricular blood pump and confirmed sufficient magnetic suspension and pump performance. Parallel studies included animal tests with the first-generation right-ventricular pump and MPC-polymer-coated grafts. We reduced the magnetic-levitation motor's power consumption and showed favorable characteristics even with fewer leads. We implemented a sensorless control algorithm on the device. A new control method adjusting gains in response to varying blood viscosity and resistance reduced power consumption by about 25%. We validated increased optical data transmission speed for the transcutaneous device and designed a compact multilayer control circuit. Bending tests of commercial wires showed breakage after 36,000 cycles, highlighting the need for dedicated driveline conductors. We evaluated the pediatric pump in a mechanical circulatory system simulator with a mock pediatric circuit, and the

first-generation right-ventricular pump in an adult simulator modeling heart failure, establishing a quantitative device evaluation environment.

For the three intended uses—pediatric left ventricular assist device, adult right ventricular assist device, and blood pump for partial support/minimally invasive implantation (procedures performed with smaller incisions and tools)—we initiated an assessment of the validity of the design target values set.

We organized a commercialization working group composed of external experts with practical experience in fundraising and M&A (mergers and acquisitions), as well as in medical device and pharmaceutical development, and formulated a commercialization strategy that includes market size analysis, consideration of startup establishment, and securing development funding through the identification of venture capital investors.

In summary, all interim objectives were achieved as planned. Moving forward, the project will focus on validating design target values, continuing device optimization and testing, advancing commercialization efforts, and preparing for transition to non-clinical testing in the next phase.