

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業

「革新的医療機器実用化のための Engineering Based
Medicine に基づく非臨床性能評価系と評価方法の確立」

ガイドライン案

腱索機能を有する人工僧帽弁の弁
接合性能、拍動流性能及び耐久性
評価に関する非臨床試験法

平成 29 年 2 月 27 日

早稲田大学先端生命医科学センター (TWIns)

腱索機能を有する人工僧帽弁の弁接合性能、拍動流性能及び耐久性評価に関する 非臨床試験法（案）

1. はじめに

今までの僧帽弁修復術においては、腱索機能を有する製品が存在しなかった。既存の人工僧帽弁では、弁輪が固定され、左心室の動きに追従するものはない。また、弁輪部の動きを拘束することや、人工弁には縫合するための弁輪部が必要なため、有効弁口面積が小さくなり、特に弁輪のサイズが小さい患者に対しては、流路面積が小さくなり圧力損失が大きくなるという課題がある。今後、これらの問題点を解決すべく、腱索機能を有する人工僧帽弁が開発されることが想定される。本ガイドラインでは、腱索機能を有する人工僧帽弁の有効性及び安全性の評価、特に前後乳頭筋間距離及び弁輪と乳頭筋の縫合部の距離が弁の接合に及ぼす影響、左心室との連続性を考慮した拍動流性能試験、腱索部を乳頭筋に縫合する特徴を考慮した有限要素解析並びに耐久性試験を実施する際の留意すべき事項について具体的に示すこととした。

2. 本ガイドラインの対象と範囲

本ガイドラインは、既存の人工弁と比較して、腱索機能を有することを特徴とする人工僧帽弁の有効性評価及び安全性評価に必要と考えられる *in vitro* 試験法を対象とする。その他の動物試験を含む非臨床試験については、ISO 5840「Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses」^{[1], [2]},や「人工肺および人工心肺用血液回路基準」（平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号厚生省医薬安全局長通知）における「人工心臓弁基準」^[3]等を参考として、それぞれの製品の特性や新規性に応じて評価方法を判断する必要がある。材質については、8. 「その他の留意事項」②「使用する素材について」の項も参照のこと。

3. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、今後開発が予想される腱索機能を有する人工僧帽弁の評価における人工弁の従来の評価方法では含まれていなかった事項を現時点の知見に基づいてまとめたものである。本ガイドラインが対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。

4. 弁閉鎖時の弁接合性能

本試験は、弁閉鎖時の弁膜の接合性能を評価することが目的である。腱索機能を有する人工僧帽弁では、「前後乳頭筋間距離」、「乳頭筋の縫合部と弁輪の距離」が弁の接合状態に

影響を及ぼすため、前後乳頭筋間距離として 18、24、30 及び 36 mm、乳頭筋の縫合部と弁輪の距離として 25 及び 35 mm について評価すること^{[4]、[5]}。試験条件としては、弁固定治具に弁を縫着し、弁を閉鎖させる差圧 120 mmHg を負荷した条件での弁接合距離を計測することが挙げられる。測定部位としては、例えば接合部の中央と最小接合部が挙げられる。弁輪サイズは最大、中位及び最小のサイズにて試験を実施すること。測定方法としては Micro-CT 等が挙げられる。

5. 拍動流性能試験

本試験は、拍動時の弁機能を評価することが目的である。対象製品の特徴である、腱索機能を有する点と弁輪部が通常の人工弁より柔らかい可能性がある点を考慮し、以下の項目に留意して人工弁の特性を評価すること。

① 人工弁を設置する左心室モデル

ヒトの左心室形態を模擬した弾性体モデルを用いること^[6]。

- ・乳頭筋モデルを有し、腱索部を固定し評価すること。
- ・使用した左心室モデルの形態の妥当性を説明すること。

② 試験条件

前後乳頭筋間距離として 18、24、30 及び 36 mm、乳頭筋の縫合部と弁輪の距離として 25 及び 35 mm について評価すること。

他の評価項目と試験条件については、ISO 5840 を参考として検討すること。

6. 有限要素解析

本評価は、耐久性試験における試験条件としての、前後乳頭筋間距離及び乳頭筋の縫合部と弁輪の距離のワーストケースを決定するために実施することが望ましい。解析においては、使用する解析条件の妥当性について説明すること。

- ① 前後乳頭筋間距離が弁閉鎖時の弁膜に生じる応力分布に及ぼす影響を評価することその距離としては、18、24、30 及び 36 mm について解析すること。
- ② 乳頭筋の縫合部と弁輪の距離が弁閉鎖時の弁膜に生じる応力分布に及ぼす影響を評価すること。その距離としては、25 及び 35 mm について解析すること。
- ③ 弁輪サイズは最大、中位及び最小のサイズについて解析すること。

7. 耐久性試験

本試験は、加速耐久性評価として、拍動負荷による弁膜の開閉に起因する強度低下、破壊等の変化を確認することが目的であり、以下の項目に留意して評価すること。

① 腱索固定部

評価において、設定した「乳頭筋の縫合部と弁輪の距離」及び「前後乳頭筋間距離」を示し、その妥当性について有限要素解析結果等を踏まえ説明すること。

② 試験期間

製品の特性に応じて設定するとともに、その妥当性を説明すること。

他の評価項目と試験条件については、ISO 5840 を参考として検討すること。

8. その他の留意事項

① 小児用製品への適応について

小児用の製品に対しては、要求性能等が成人用の製品と異なることを考慮し、個別の特性（適用範囲、使用目的、効能・効果等）に関する試験条件を設定する必要がある。

② 使用する素材について

それぞれの材質の特性により、評価方法、試験条件等は異なることが想定される。特に「脱細胞化組織」等、架橋固定処理されていない生体組織を用いた製品の場合、体内留置後に自己組織化して強度が向上する可能性があるが、耐久性試験においては細胞浸潤がなく、本来の性能が評価できないことも想定される。このような場合は、動物試験における経時的な組織観察及び臨床試験の結果に基づいて製品の耐久性能の妥当性を示すことが考えられる。

参考規格

- [1] ISO 5840-1:2015 Cardiovascular implants -- Cardiac valve prostheses -- Part 1: General requirements
- [2] ISO 5840-2:2015 Cardiovascular implants -- Cardiac valve prostheses-- Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
- [3] 「人工肺および人工心肺用血液回路基準」（平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号厚生省医薬安全局長通知）－人工心臓弁基準
- [4] 高田淳平、朱曉冬、臼井一晃、馬原啓太郎、加瀬川均、梅津光生、岩崎清隆、ステントレス僧帽弁の前・後乳頭筋間距離が弁閉鎖時の応力分布に及ぼす影響の有限要素解析、日本機械学会関東支部第 23 期総会・講演会、GS1101-02、東京、2017 年 3 月 16 日
- [5] Y Topilsky, O Vaturi, N Watanabe, V Bichara, VT Nkomo, H Michelena, TL Tourneau, SV Mankad, S Park, MA Capps, R Suri, SV Pislaru, J Maalouf, K Yoshida, M Enriquez-Sarano, Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral

regurgitation: A prospective quantitative and mechanistic study, J Am Heart Assoc.
2013;2:e000039.

- [6] 臼井一晃、高田淳平、加瀬川均、梅津光生、岩崎清隆、腱索機能を有するステントレス僧帽弁の評価のための拍動循環シミュレータの開発, 第 27 回バイオフィロンティア講演会論文集、pp.85-86、札幌、2016 年 10 月 23 日