

Terumo Heart, Inc.

**DuraHeart™左心補助人工心臓
開発ストーリー**

野尻知里
テルモ㈱ 上席執行役員、コーポレートデーモディカルオフィサー
テルモハート社 取締役会長

本日のアジェンダ

- ・テルモハート社概要
- ・どうして人工心臓なのか
 - ・心不全市場
 - ・人工心臓の歴史
 - ・DuraHeart左心補助人工心臓概要
- ・グローバル開発戦略
- ・結果と結論
- ・人生観・価値感

Terumo Heart, Inc. 2

国民の保健は衛生思想の普及にある

1921年9月17日創立

北島 勉三郎博士 3

テルモ88年の歴史

1921 創立

水銀体温計

1921 ~ 体温計

1963 ディスポ注射器

1963 ~ ディスポ製品

1982 人工肺

1982 ~ 心・血管関連商品

1985 ガイドワイヤー

1999 人工心肺装置

2002 人工血管

2007 DuraHeart

Terumo Heart, Inc. 4

最近20年は心臓・血管にフォーカス

21年から70年代

- ・体温計
- ・ディスポ・シリンジ
- ・血液バッグ
- ・輸液

80年代以降

- ・心電カテーテル
- ・心臓手術関連
- ・人工血管
- ・補助人工心臓

Terumo Heart, Inc. 5

テルモハート社はテルモ㈱の米国子会社

```

    graph TD
        TM[テルモ㈱、東京] --> TAH[Terumo America Holding, NJ, USA]
        TAH --- TMC[TMC]
        TAH --- TLAC[TLAC]
        TAH --- MV[MV]
        TAH --- TCVS[TCVS]
        TAH --- VAKUS[VAK-US]
        VAKUS --- VAKUS_A[7人]
        VAKUS --- VAKUS_J[3人]
        VAKUS --- VAKUS_D[ドバイ 機構運営]
        VAKUS --- VAKUS_R[日本 R&D]
        VAKUS --- VAKUS_N[140人]
    
```

Terumo Heart, Inc. 6

テルモハート社

3300 sq ft ISO Class 8 Clean Room

テルモハート社 HQ
米国ミシガン州、アナーバー

欧洲拠点
欧洲販売

Terumo Heart, Inc. 7

テルモハート社の歴史

1995	国プロの一環としてNTN社、京大と共同で基礎研究開発開始
2000	商品化決定。米国に移動
2003	米国法人「テルモハート社」設立(ミシガン州アナーバー)
2004	欧州臨床試験開始
2007	CEマーク承認、欧州販売開始
2008	日米臨床試験開始

Terumo Heart, Inc. 8

どうして人工心臓なのか

- 成長分野の大きなニッチ-
- ・心臓・血管分野(心不全)
- ・セグメントの潜在市場規模が1千億円超
- ・米国大企業が参入していない
- ・特許問題をクリアできる
- ・ユニークな技術

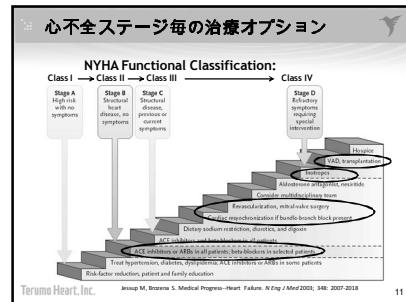
Terumo Heart, Inc. 9

増え続ける慢性心不全(米国の例)

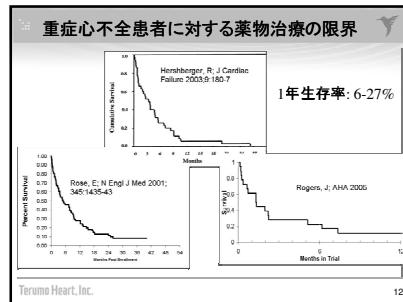
- 心不全はナンバーワンキラー
- 米国では約5.7百万人が心不全と診断され、毎年67万人が新規患者として加わる。
- 心不全は進行性的の病気で、65歳以上人口の約10%が心不全と診断され、その約8割に入院加療が必要。
- 毎年30万人が心不全で死亡
- 2030年までに心不全患者は1千万人を超える。
- 2009年の推定心不全治療コストは\$37.2 billions

Terumo Heart, Inc.

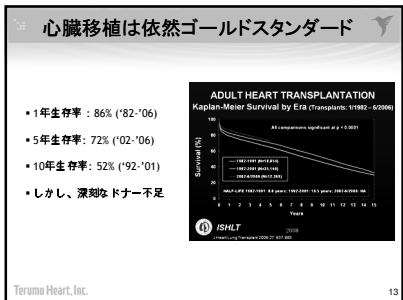
10



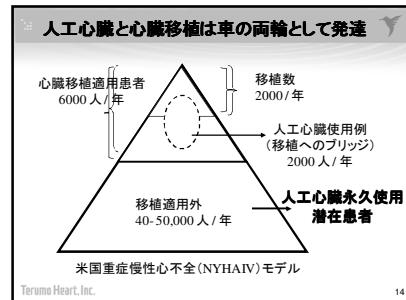
11



12



13



14

	心臓移植数	待機患者数
日本	10例／年	100名
米国	2200例／年	6,000名

移植に替わる治療法が必要

Terumo Heart, Inc.

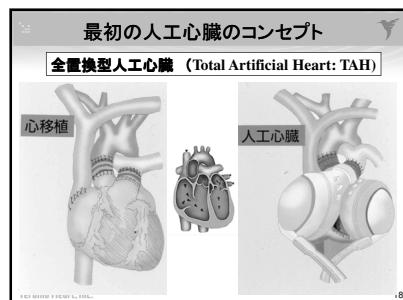
15



16



17



18

人工心臓の最初の提唱者

日米の医師がほぼ同時に人工心臓のアイデアを提唱(1921-1922)

小糸井不木 医師であり探偵小説家

Dr Peter Salisbury US Physician

Founded ASAIO with Dr. W.J. Kolff

Terumo Heart, Inc. 19

世界ではじめて人工心臓を作ったのは?

- 1930—リンダバーグが最初の人工心臓を製作
- “翼よあれがぱりの灯だ” Spirit of St. Louis May 21, 1927
- Charles Augustus Lindbergh II Ryan NYP-1

Terumo Heart, Inc. 20

最初に人工心臓を動物に埋め込んだのは?

1957 クリーブランドクリニック

- Willem J Kolff博士
- 阿久津哲造博士

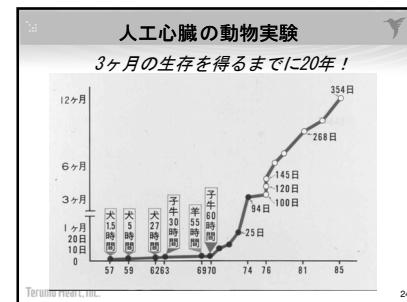
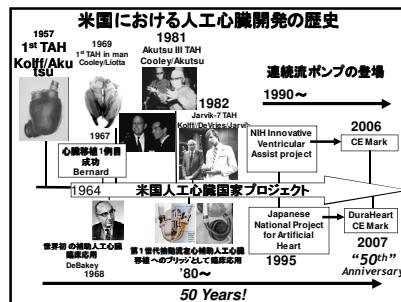
塩化ビニル製の人工心臓
犬で90分生存

Terumo Heart, Inc. 21

60年代の米国国家プロジェクト

- アポロ計画(JFK, 1961-1975)
- “Apollo 11” Moon Landing, July 20, 1969
- 人工心臓計画 (Lyndon Johnson, 1964-)
- 1957年、米国で人工心臓の動物実験スタート
- 人工心臓の開発は50年経った今も尚、継続

Terumo Heart, Inc. 22



全置換型人工心臓

最初の人への埋め込み

- 1969 Dr. Denton A Cooley Texas Heart Institute
- 移植への“つなぎ”、64時間で移植 移植後患者は5日間生存

Terumo Heart, Inc. 25

1981—世界で2番目の人工心臓“Akutsu III”

移植への“つなぎ”として埋め込み：54時間で移植

LIFE THE ARTIFICIAL HEART IS HERE
Predecessor of Jarvik 2000 Axial Flow Pump

阿久津哲造先生

Terumo Heart, Inc. 26

1982—世界で始めて“永久使用”人工心臓 (Jarvik-7)

患者さん(Barney Clark)は112日生存

- Willem Johan (Pim) Kolff
- Robert Koffler Jarvik
- William C. DeVries

Dr. Willem Kolff and Dr. William DeVries present an artificial heart at a press conference.

Terumo Heart, Inc. 27

全置換型(TAH)の限界

- 問題点
 - 機械的耐久性
 - 血栓
 - 感染(サイズと比例)

⇒6例以後FDAは人工心臓の永久使用を禁止

□FDAは移植へのブリッジ(BTT)としてのみの使用を許可

□Jarvik-7(現CardioWest™)は最初の埋め込みから22年後の2004年にBTTで販売承認。

Terumo Heart, Inc. 28

開発の主流はTAHからLVASへ

1980年代半ばより拍動型LVASの臨床応用が主流となる。

HeartMate I Novacor

1998-FDAは2種類の体内埋込みLVASを心臓移植への“つなぎ”(ブリッジ)として認可した。

Terumo Heart, Inc. 29

LVAS永久使用を目指したREMATCH治験開始

Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Trial

LONG TERM USE OF A LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE
Ed A. Rose, MD, Andrew C. Gottlieb, MD, James M. Stevenson, MD, John D. Heger, MD, Mark J. Luttmann, MD, Michael J. Kormos, MD, James E. Gilligan, MD, John P. Ricci, MD, Paul A. Teitelbaum, MD, Robert S. McKiernan, MD, John W. Miller, MD, and Peter J. Rose, MD, for the REMATCH Study Group

Rose EA, et al. NEJM 2001

LVASの永久使用をFDAが承認(2002年)

Terumo Heart, Inc. 30

米国人工心臓保険償還の歴史

- FDA approval for Destination Therapy: Oct 2002
- CMS approval for reimbursement (DRG 525): Oct 2003
- CMS approval for reimbursement (DRG 103): Oct 2004

Medicare Hospital DRG VAD Payment History

\$100,000 payment increase for implanted VADs since 2002

Medicare DRG payment ranges from \$124,932 to \$243,207

Terumo Heart, Inc. 31

拍動流LVAS: 長期使用で限界

- 機械的故障
- ポンプ故障・交換率(Post REMATCH)
1年: 18%, 2年: 73%
- サイズが大きい
- 感染
- 血栓

小型で耐久性・信頼性の優れたLVASへの期待

Terumo Heart, Inc. 32

新世代LVASの登場

1970年代 《第1世代》拍動流LVAS
Novacor, HeartMate I

↓

1990年代 《第2世代》連続流LVAS
接触軸受けを持つ連続流(軸流)ポンプ
Jarvik 2000, DeBakey VAD, HeartMate II

↓

2000年代 《第3世代》連続流LVAS
機械的軸受けを持たない連続流(遠心)ポンプ

磁気浮上型遠心ポンプ DuraHeart, Levacor
離圧軸受け型遠心ポンプ Heartware

Terumo Heart, Inc. 33

余談:連続流人工心臓の最初の提唱者は?

小酒井不木(1890-1929)
医師(生理学の世界的権威)であり探偵小説家

・小型化のため、ポンプは鋼鉄製(金属)で、電気モータで駆動する。
・血栓ができるないように、早いスピードで血流を送る。
・手術中に血栓ができるないようにヒルジン(ヘパン)類似物質を用いる。
・化膿(感染)が大問題であり、それを防ぐためには手術時間を短めることが肝要。

Terumo Heart, Inc. 34

第3世代連続流LVASが続々登場

第1世代 拍動流 → 第2世代 連続流 → 第3世代 連続流

DuraHeart 3 rd Generation	Ventracart 3 rd Generation	HeartWare 3 rd Generation	Levacor 3 rd Generation	HeartMate III 3 rd Generation
HeartMate II 2 nd Generation	DeBakey VAD 2 nd Generation	Jarvik 2000 2 nd Generation	HeartMate I 1 st Generation	Novacor 1 st Generation

Terumo Heart, Inc. 35

DuraHeart™ LVAS

世界で初めて商品化に成功した第3世代、磁気浮上型遠心ポンプ左心補助人工心臓

DuraHeart™ LVAS system components: pump, monitor, driver unit, and power source.

Terumo Heart, Inc. 36

磁気浮上とは？

リニアモーターカーと同じ技術

Terumo Heart, Inc.

37

The DuraHeart LVASの特徴

磁気浮上

- Stable Impeller Position
- Large Stable Gap All Time
- Improved Washout/Minimal Thrombosis

血心ポンプ

- Low Shear Stress / ↓Hemolysis
- Better Physiologic Response

Superior Clinical Results

- Back-up Hydrodynamic Bearing
- 3 Angled Inflows - Safer Positioning
- Flat Shape - Good Anatomic Fit

Terumo Heart, Inc.

38

DuraHeartは制御なしで生理的デマンドに対応

一定回転数運転でも運動時の脈拍数の変化や静脈圧の変化に対応してポンプ流量がかかる。

ポンプ流量の日内変動

Terumo Heart, Inc.

39

DuraHeart システム・コンポーネント

Terumo Heart, Inc.

40

DuraHeart 開発苦労話

Terumo Heart, Inc.

41

どうして米国に開発を移動したのか？

- 投資回収の観点から米国上市が大前提。それに必要な臨床治験を日本からリモートコントロールでやることは不可能。
- FDA申請は英文書類で10万ページ程度になることがわかつて、デザイン・コントロールに則って最初から全て英文で作らなければなりません。
- 日本では入手できない不可欠な部品、技術があった（埋込み特殊コネクター、チタン加工、レーザー溶接、ソフトウェア開発・バリデーション）。
- 確立した治療法ではなかったので、ドクターからの治療法、治療のアドバイスが不可欠。圧倒的に米国が有利。

Terumo Heart, Inc.

42

圧倒的に大きい米国医療器市場

2008年医療器の世界市場規模 22兆円

Data Source: Frost & Sullivan

Terumo Heart, Inc.

43

AIMDは全て米国製

- 日本で使用されている、ベースメーカーに代表される能動的埋め込み型治療デバイス(AIMD)のほとんどは米国製
- 日本メーカーは製造物責任を懸念し、開発に二の足を踏む
- その間、米国メーカーが遙かに先行
- 治療機器の安全基準作り、薬事承認審査体制、保険償還等インフラ整備が米国では進んでいる

Terumo Heart, Inc.

44

開発戦略：米がグローバルへの近道

- 米国の競合ベンチャー企業のやり方を取り入れる
 - 埋込みデバイスの専門家(R&D、事業、臨床開発、品質、生産、マーケ)を集める
 - 技術、マーケット情報へのリアルタイムのアクセス
 - FDA、欧州認証機関との距離が近い
 - 開発書類、薬事書類は最初から全て英文
 - デジジョン・マイキングが早い
- 競合ベンチャーにはない利点
 - テルモ㈱という親会社から安定した開発資金の供給があり、開発に集中できること。

Terumo Heart, Inc.

45

ビジネス面での開発戦略

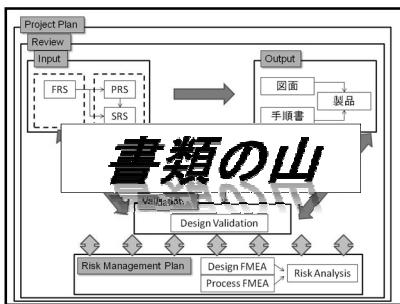
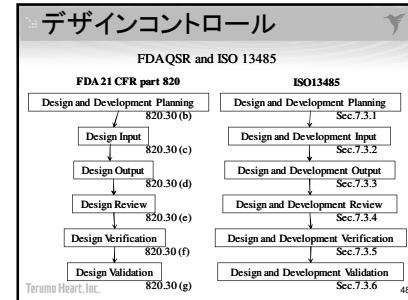
- 欧州で試して、米国で本番というステップ
- 欧データを使い、米フィージビリティーをスキップ米治験を1~2年短縮する。
 - FDAが認める治験設計で欧州治験
 - モニター、データ分析
 - 副作用を全て開示
 - ICH準拠

Terumo Heart, Inc. 46

苦労の連続

- 商品開発とR&Dは全く別物
「いち」からの品質システム作り
様々な業界規制(デザインコントロール、GLP、GCP、GMP)
- 初めてのAIMDシステム商品
20の商品を同時に開発のすさまじさ。
ポンプひとつとっても400バーツの部品
- 慣れない米国のベンダー管理

Terumo Heart, Inc. 47



CEマーク提出書類

- 臨床試験報告書 2,500ページ
- 文献分析 716報
- デザインドキュメント(テクニカルファイル)
スペック、設計図、ベンチテスト、耐久試験、生物学的適合性試験、リスク分析、etc.
- 合計 約20,000ページ

認証機関によるISO 13485とAIMD監査・認証

- 品質システム
- 生産工程バリデーション

Terumo Heart, Inc. 50



結果はどうだったか

- 世界のベンチャー企業以上のスピードで欧州で承認、販売開始

競合	治験開始	CE 承認	期間
Thoratec	2000年	06年3月	6年
VentriCor	03年1月	06年12月	4年
Terumo	04年1月	07年2月	3年
HeartWare	06年3月	09年1月	3年

■ 米国の臨床試験承認(IDE)

- 戰略通り欧州臨床データを使用して、他社より有利な条件を獲得

Terumo Heart, Inc. 52

米国臨床治験開始

- 米国IDE本試験をミシガン大学で開始 July 30, 2008.

Ann Arbor News: Aug. 25, 2008

■ 治験施設数: ~40
■ 患者数: 140人
■ フィージビリティーなし

Heart's content
U-M team implants unusual, new device in heart of man, the first person in U.S. to get it

Terumo Heart, Inc. 53

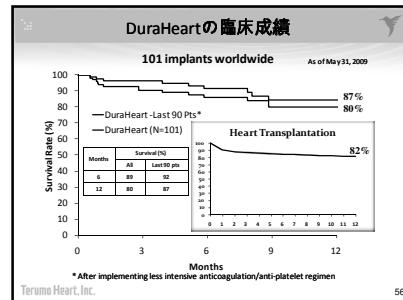
日本治験

- 欧州治験を本試験データとし、それを補完する日本での少数の臨床試験で販売承認(医療ニーズの高い医療機器の早期導入制度)
- 5施設、6例

6 Patients Enrollment at 4 sites Completed in 3 weeks!

- 全例エンドポイント達成、製造・販売承認申請中

Terumo Heart, Inc. 54



- ### 過去の日本での医療器研究開発
- 大学での研究は論文まで終わり。商品化まで至らない。
 - 国家プロジェクトでも商品化された例は非常に稀
 - メーカーとドクターの上下関係が、共同開発を阻害？
 - メーカーにも医学専門家が少ない
 - 審査審査体制、法整備(安全基準、保険償還、資格制度)等インフラが貧弱
- Terumo Heart, Inc.
- 57

- ### 産官学一医工連携の成功例か？
- 国プロで技術コンセプトを早期に提示できた（羊の生存世界記録樹立）
 - 患者の救命という共通のゴールに医工、产学が連携してチャレンジ：良きパートナーに恵まれた！
 - 京大工学部、医学部との共同研究
 - NTN社（異業種）との共同開発
- Terumo Heart, Inc.
- 58

- ### 結論：日本発でも世界で勝負できる
- 技術を早い段階で見極める
 - 日本から出る
 - タレントを世界に求める
 - 開発スコープ・戦略を最初から大きく持つ
 - しつこく、ねばり強く、あきらめない
- Terumo Heart, Inc.
- 59



- ### 一番苦労したのは何か？
- ゼロからの組織作り：4人→140人
 - 現地人の採用。最初は「はずれ」の連続。
 - 「はじめに文書ありき」の文化に戸惑い
 - まさに人種のモザイク（12ヶ国からの出身者）
 - チームビルディング
 - モチベーションの維持
- Terumo Heart, Inc.
- 61

- ### モチベーションの維持
- 明確なビジョン、ミッション、コアバリューの提示
 - フレイリーリーダーシップ
 - 患者が元気になる姿を見てもらう（感動の共有）
 - 月例タウンホールミーティング（成果とゴールの共有）
 - 四半期毎の目標設定、評価、ボーナス
 - マイルストーン毎にパーティー！
- Terumo Heart, Inc.
- 62



グローバル経営メンバー

新たに米国人CEOを採用(08年11月)
グローバル事業化を目指す

取締役会長

Terumo Heart, Inc. 64

リーダーシップ(小規模ベンチャー型会社)

Multiple hats : 社長、Medical Director, R&D, 学術・広報・採用活動、学会活動、Mktg・下請け、論文執筆、歌謡さん、小遣いさん、コックさん

- チアリーダーになり切る
- パッションとパワーを常に演じる
- 明確な目標とミッションを提示する
- 部下と対等に議論する(部下を決して子供扱いしない)
- Intimacyを保つ
- 最後の責任はとると言いつけること
- リーダーは絶対にあきらめないと態度で示す
- 良くやった、と常に褒めること。
- チームワークの力を常に強調
- 部下の大きすぎる荷物は自ら背負ってでも登りきる決意

Terumo Heart, Inc. 65

人生50年の歳を経た、今想う

■ 人生観・価値観とは、

Terumo Heart, Inc. 66

人生観・価値観

- 好きなことをする人生が一番楽しい
- 仕事もしかし、勉強もしかり
- 好きこそもの上手なれ、厳しくても道は開ける、悩んで

好きなこと、「ワクワク」することをする！

- 挫折をバネにして、もっと、もっと高く登ろう
- 家族や仲間はK2登頂時の、酸素のようなもの
- 人生の岐路にたったとき、良い相談相手をみつけよう—旅先で会ったひとのひとことが心に響くこともある

Terumo Heart, Inc. 67

脳のアンチエイジング

「脳の司令塔」と呼ばれる、脳の前の部分、額に近い「前頭前野」を載ることが、脳の老化を防ぐことにつながると考えられる。茂木が分析したところ、プロフェッショナルたちには共通点があった。

好きなことを、とことん楽しむ

「自分が好きなことをやっていると、前頭前野が本気モードになって、脳全体が力を発揮しようとするんですね」

新しいことに挑戦する

新しいこと”は、脳の大好物なんです。

Terumo Heart, Inc. 68

プロフェッショナル

夢を恐れず、走り続ろ
人生の挑戦・野原知里

第101回 2008年10月28日放送

チアリーダーになりきる
夢が、人を動かす
夢をかなえるのは、自分

■ プロフェッショナルとは …

「まず大事なのは、何にパッションを覚えるかを探すこと。
それを見つけたら、もうしつこく精り強くあきらめずやり続けること。
障害があつたら、それをスプリングボードにすることだと思います。」
野原知里

Terumo Heart, Inc. 69

プロフェッショナル達の言葉

「もう、恋愛感情みたいなこと、思って、思って、思い続けて、それが自分ででき上がりになっているような気になるまで、ずっと、思い続けてビジョンをつくれる人だと思います。」
渡辺訓一郎

「逃れられない困難な状況にあっても、それを宿命として受け入れる。なおかつ、時として、それをプラス思考にして楽しんでいく。そういうことが出来るのか、プロフェッショナルじゃないでしょうか。」
中村伸一

Terumo Heart, Inc. 70

「信念を持って突き進み、夢を実現できる人たち。
そしてどんなに厳しい困難な条件でも結果を出す。
そういう人だと思います。そうなりたいですね。」
藤本幸人

「誠実に一步一步未来をつくっていく。未来をただ予測するのではなくて
未来をつくっていける人がプロフェッショナルだと思います。」
小澤樹博

Terumo Heart, Inc. 71

**夢の続き
Next Step!**

Terumo Heart, Inc. 72

