

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：国立循環器病研究センター

研究事業名	「次世代型補助循環システムの評価方法」および「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
1. 研究の概要 本事業では、以下の2件の研究課題を実施した。 ① 「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドラインへの活用を踏まえた研究 現在、補助循環システムに関する評価ガイドラインとして、平成20年に厚生労働省医薬食品局審査管理課が出した「次世代医療機器評価指標」がある。その中で、補助循環システムの使用目的として、bridge to transplantation (BTT), bridge to recovery(BTR), destination therapy(DT)について言及されている。しかし、国内でこれまで実際に行われた治験はBTTのみであり、BTRやDTのための臨床開発およびその評価についてはまだ十分なコンセンサスが得られていない。また、次世代型補助循環システムの開発現場では、機器の性能の向上とともにbridge to decision (BTD) など新しい治療概念が創出されることから、開発サイトの近傍で治療コンセプトの妥当性、その礎となる技術の有用性・信頼性などの評価方法を検討する必要性は非常に高い。そこで、1) BTDデバイスなどmid-term補助目的の体外設置型左心補助システム向けの評価ガイドライン案の提案を行い、2) 臨床使用の現況に鑑みて、長期使用を目的としたECMO/PCPS向け評価ガイドライン案の提案を行い、3) 「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」について現状を踏まえての見直しを検討した。 ② 「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドラインへの活用を踏まえた研究 脳血管領域における血管内治療は、現在最も様々な医療機器開発が行われている分野の一つである。特に、脳動脈瘤や脳動静脈奇形等、従来開頭術が根治術であった疾患に対し、開頭術の補助治療としてのコイル等による塞栓術の技術が進むにつれ、開頭術を不要とする血管内治療デバイスが登場しつつあり、まさに非臨床、臨床ともに日進月歩の開発が進む領域である。半永久的に留置される医療機器の安全性や有効性に関する評価は不可欠だが、例えば上市前における臨床試験での長期安全性の確認は技術開発のスピードや患者の治療の機会などを考慮すると困難である。また、植え込み機器の開発には医薬品にない研究倫理的視点も不可欠である。本研究では、植え込み機器の安全性評価を非臨床試験、臨床試験だけでなく、市販後調査まで含んだ製品の全ライフサイクルの各段階における評価	

方法を総合的に検討し、その上で研究倫理の諸問題への適切な対応を模索した。

2. 研究の概要及び成果について

(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

(平成 24 年度)

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究

- WG メンバーを選定し、研究組織の整備を開始した。
- 2013 年 1 月 28 日に平成 24 年度第 1 回会議を開催した。

②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究

- WG メンバーを選定し、研究組織の整備を開始した。
- 2012 年 12 月 27 日に平成 24 年度第 1 回会議を開催した。

(平成 25 年度)

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究

- WG メンバーと主に以下の項目についての議論を進めた
 - 本WGでは、BTDデバイスなど1)mid-term補助目的の左心補助システムと、2)長期使用を目的としたECMO/PCPSについて新たに評価ガイドラインを提案するとともに、3)植え込み型補助人工心臓など現況を踏まえて2007年策定の次世代型高機能人工心臓ガイドラインの現状との差異を抽出することで見解の一致を得た。
 - 上記のうち、2) 長期使用を目的としたECMO/PCPSについて先行してガイドラインを推敲した。

②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究

- 2013年度に厚生労働省内に設置された「体内埋植型医療機器患者登録システムのあり方に関する検討会」の動向調査を実施。
 - 検討会の資料および議事録の調査
 - 関係者へのヒアリング (PMDA関係者その他)
- 「(財) ふくしま医療機器産業推進機構」についての情報収集を開始
 - 学会レジストリに関する委託調査の概要調査
 - 関係者へのヒアリング
- 2013年11月に薬事法改正がおこなわれたため、上記検討会等の推移と薬事法改正の内容を確認した上で、2014年2月に会議を開催し、以下について議論した。
 - 各種植え込み型デバイスの特徴と市販後安全性調査に係る課題を整理
 - 学会主導のレジストリシステムの長所と短所の整理
 - 不具合報告システムの提案

(平成 26 年度)

① 「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究

- 長期使用を目的とした ECMO/PCPS についてガイドライン案を取りまとめた。
- 「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価指標 (案)」について検討を進めた。

② 「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究

- 前年度の PO ビジットの際のアドバイスや、WG 内の議論より、市販後調査の経験のある医療機器企業の実態や意見を調査する必要性を認識。
- WG (メール審議) にて、医療機器企業への調査方法等を審議し、決定。
- WG 委員が手分けして、市販後安全性担当者や臨床開発担当者等に対するインタビュー調査を実施。
- インタビュー調査結果より、市販後調査全般に関する現状の問題点および現行のレジストリを使用して市販後調査を行う場合の問題点等を抽出。

(平成 27 年度)

① 「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究

- 「中長期間呼吸／循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案)」を公表し、今後の行政側との手続について検討を行った。
- WG メンバーにおいて体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価について、主として治験について議論を行い、「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価指標 (案)」の草案策定を進めた。

② 「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究

- 前年度の PO ビジットの際のアドバイスや WG 内の議論より、市販後調査の経験のある医療機器企業関係者を WG メンバーに追加。
- 前述の企業調査と WG での議論等を踏まえ、医薬品医療機器等法改正後の医療機器の市販後調査のあり方について報告書の第一案を作成。また、今年度から開始されたナショナルセンターの CIN の活用方法を検討した。

(平成 28 年度)

① 「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究

- 「中長期間呼吸／循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案)」および「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン (案)」を本事業の成果として提出・公表し、PMDA にて左記案への意見収集を行った。特に前者ガイドラインについては、当研究センターにて開発中のポータブル ECMO の製品化に向けた評価の際にも有用と考えられ、また後者ガイドラインについては、現在 “Bridge to Decision を目的とした補助循環システム” の医師主導治験の準備に実際に活用されている。加えて、これらのガイドライン案策定の論議過程を整理して論文として公表(中

田はる佳ら，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2015，890-897.) したことによって、今後の更なる議論にも資するプロセスとして明確化され、実際に PMDA との相談において活用された。

- 平成 20 年に公表された「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」について、現状に鑑みた状況の差異を抽出し整理した。

② 「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究

- 新規の脳血管内治療機器の使用成績調査への活用を前提とする症例レジストリの立ち上げから運用（短期及び長期）について、運営体制、人員、資金調達やシステム等の要件等に関するシミュレーションを行った。
- 企業調査と WG での議論等を踏まえ、医薬品医療機器等法改正後の医療機器の市販後調査のあり方についての報告書第一案に、CIN 関連の研究班（武田班、林班）における活動成果等を反映し改訂。
- 脳血管内治療機器の国内審査・承認状況と承認品目の使用成績調査の実施状況に関して整理分析した。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

- ・ 特になし

(平成 25 年度)

- ・ 特になし

(平成 26 年度)

- ・ 中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案) の提出 (成果物 1)

(平成 27 年度)

- ・ 体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン (案) の提出 (成果物 2)

(平成 28 年度)

- ・ 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (医薬機発第 0404002 号にて公表) に関する現状からみた留意点の整理 (成果物 3)

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

① 「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究 WG メンバー

巽 英介 (国立循環器病研究センター

研究所人工臓器部・研究開発基盤センター知的資産部)

押山 広明 (テルモ株式会社心臓血管カンパニーCV グループ)

戸田 宏一 (大阪大学心臓血管外科)
西村 隆 (東京都健康長寿医療センター心臓外科・東京大学附属病院心臓外科)
西中 知博 (東京女子医科大学心臓血管外科)
増澤 徹 (茨木大学工学部)
山根 隆志 (神戸大学大学院工学研究科)
中野 壮陸 (医療機器産業研究所)
市川 肇 (国立循環器病研究センター小児心臓外科)
藤田 知之 (国立循環器病研究センター心臓外科)
武輪 能明 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
築谷 朋典 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
水野 敏秀 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
稲垣 悦子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター)
赤川 英毅 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部)
中田 はる佳 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部)

～オブザーバー～

独立行政法人医薬品医療機器総合機構から 3 名

②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン 研究 WG メンバー

山本 晴子 (国立循環器病研究センター)
池田 浩治 (東北大学臨床試験推進センター)
坂井 信幸 (神戸中央市民病院脳外科)
坂井 千秋 (先端医療センター病院脳血管内治療学)
佐藤 智晶 (東京大学政策ビジョンセンター)
中野 壮陸 (医療機器センター医療機器産業研究所)
稲垣 悦子 (国立循環器病研究センター)

(平成 25 年度)

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究WGメンバー

巽 英介 (国立循環器病研究センター
研究所人工臓器部・研究開発基盤センター知的資産部)
押山 広明 (テルモハート株式会社)
石原 敏 (泉工医科工業株式会社生産開発本部薬事室)
迫田 亨 (株式会社ジェイ・エム・エス研究開発統括)
戸田 宏一 (大阪大学心臓血管外科)
西村 隆 (東京都健康長寿医療センター心臓外科・東京大学附属病院心臓外科)
西中 知博 (東京女子医科大学心臓血管外科)

増澤 徹 (茨木大学工学部)
山根 隆志 (神戸大学大学院工学研究科)
中野 壮陸 (医療機器産業研究所)
市川 肇 (国立循環器病研究センター病院小児心臓外科)
藤田 知之 (国立循環器病研究センター病院心臓外科)
武輪 能明 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
築谷 朋典 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
水野 敏秀 (国立循環器病研究センター研究所人工臓器部)
稲垣 悦子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター)
赤川 英毅 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部)
中田 はる佳 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部)
～オブザーバー～

独立行政法人医薬品医療機器総合機構から 3 名

②「革新的医療機器の有効性及び安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン
研究WGメンバー

山本 晴子 (国立循環器病研究センター)
池田 浩治 (東北大学臨床試験推進センター)
坂井 信幸 (神戸中央市民病院脳外科)
坂井 千秋 (先端医療センター病院脳血管内治療学)
佐藤 智晶 (東京大学政策ビジョンセンター)
中野 壮陸 (医療機器センター医療機器産業研究所)
稲垣 悦子 (国立循環器病研究センター)
高木 文 (国立循環器病研究センター)

(平成 26 年度)

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究 WG メンバー

外部委員	押山広明	テルモハート株式会社
	鈴木友人	東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター
	戸田宏一	大阪大学心臓血管外科
	中野壮陸	医療機器産業研究所
	西中知博	東京女子医科大学心臓血管外科
	西村 隆	東京都健康長寿医療センター心臓外科
	堀江政雄	ニプロ株式会社総合研究所開発薬事部
	増澤 徹	茨城大学工学部
	望月修一	国立国際医療研究センター臨床研究センター医療情報解析研究部

	山根隆志	神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座(応用流体工学)
内部委員	巽 英介	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部/研究開発基盤センター知的資産部
	赤川英毅	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
	稲垣悦子	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
	武輪能明	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	築谷朋典	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	水野敏秀	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	市川 肇	国立循環器病研究センター病院小児心臓外科
	藤田知之	国立循環器病研究センター病院心臓血管外科
	中谷武嗣	国立循環器病研究センター病院移植部
事務局	中田はる佳	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部

～オブザーバー～

独立行政法人医薬品医療機器総合機構から 1 名

②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究 WG メンバー

- 山本 晴子（国立循環器病研究センター）
- 池田 浩治（東北大学臨床試験推進センター）
- 坂井 信幸（神戸中央市民病院脳外科）
- 坂井 千秋（先端医療センター病院脳血管内治療学）
- 佐藤 智晶（東京大学政策ビジョンセンター）
- 中野 壮陸（医療機器センター医療機器産業研究所）
- 稲垣 悦子（国立循環器病研究センター）
- 高木 文（国立循環器病研究センター）

（平成 27 年度）

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究 WG メンバー

外部委員	押山広明	テルモ株式会社 心臓血管カンパニーCV グループ
	鈴木友人	東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター
	戸田宏一	大阪大学心臓血管外科
	中野壮陸	医療機器産業研究所
	西中知博	東京女子医科大学心臓血管外科
	西村 隆	東京都健康長寿医療センター心臓外科
	堀江政雄	ニプロ株式会社総合研究所開発薬事部
	増澤 徹	茨城大学工学部

	望月修一	山梨大学大学院総合研究部医学域融合研究臨床応用推進センター
	山根隆志	神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座
内部委員	巽 英介	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部/研究開発基盤センター知的資産部
	中谷武嗣	国立循環器病研究センター病院移植部門
	福嶋 教偉	国立循環器病研究センター病院移植医療部(招聘中)
	市川 肇	国立循環器病研究センター病院小児心臓外科
	藤田知之	国立循環器病研究センター病院心臓血管外科
	稲垣悦子	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
	赤川英毅	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
	武輪能明	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	築谷朋典	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	水野敏秀	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
事務局	中田はる佳	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
		～オブザーバー～
		独立行政法人医薬品医療機器総合機構から 1 名

②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン研究 WG メンバー

- 山本 晴子（国立循環器病研究センター）
- 池田 浩治（東北大学臨床試験推進センター）
- 坂井 信幸（神戸中央市民病院脳外科）
- 坂井 千秋（先端医療センター病院脳血管内治療学）→異動のため昨年度で終了
- 佐藤 智晶（東京大学政策ビジョンセンター）→異動のため昨年度で終了
- 中野 壮陸（医療機器センター医療機器産業研究所）
- 三田 哲也（テルモ株式会社安全情報管理部）←今年度より参加
- 稲垣 悦子（国立循環器病研究センター）
- ～オブザーバー～
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構から 2 名

（平成 28 年度）

①「次世代型補助循環システムの評価方法」ガイドライン研究 WG メンバー

外部委員	押山広明	テルモハート株式会社
	鈴木友人	東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター

	戸田宏一	大阪大学心臓血管外科
	中野壮陸	医療機器産業研究所
	西中知博	東京女子医科大学心臓血管外科
	西村 隆	東京都健康長寿医療センター心臓外科
	堀江政雄	ニプロ株式会社総合研究所開発薬事部
	増澤 徹	茨城大学工学部
	望月修一	山梨大学大学院総合研究部医学域融合研究臨床応用推進センター
	山根隆志	神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座
内部委員	巽 英介	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部/研究開発基盤センター知的資産部
	福寫 教偉	国立循環器病研究センター病院移植医療部
	市川 肇	国立循環器病研究センター病院小児心臓外科
	藤田知之	国立循環器病研究センター病院心臓血管外科
	稲垣悦子	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
	赤川英毅	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
	武輪能明	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	築谷朋典	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
	水野敏秀	国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
		～オブザーバー～
		独立行政法人医薬品医療機器総合機構から2名

**②「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」ガイドライン
研究WGメンバー**

- 山本 晴子（国立循環器病研究センター）
池田 浩治（東北大学臨床試験推進センター）
坂井 信幸（神戸中央市民病院脳外科）
中野 壮陸（医療機器センター医療機器産業研究所）
三田 哲也（テルモ株式会社安全情報管理部）
稲垣 悦子（国立循環器病研究センター）
～オブザーバー～
独立行政法人医薬品医療機器総合機構から2名

（2）人材交流の状況・効果
（平成24年度）

【人材交流の状況】

①国循から PMDA への派遣状況

- 杉山 宗弘（病院放射線部・カテーテル室 医師）

②PMDA から国循への派遣状況

- 望月 修一（医療機器審査第一部 主任専門員）
- 鈴木 友人（医療機器審査第一部 審査専門員）
- 横山 敬正（医療機器審査第一部 審査専門員）

（平成 25 年度）

①国立循環器病研究センターから医薬品医療機器総合機構への派遣状況

- 杉山 宗弘（病院放射線部・カテーテル室 医師）
- 高木 文（研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部 専門職）

②医薬品医療機器総合機構から国立循環器病研究センターへの派遣状況

- 望月 修一（医療機器審査第一部主任専門員）
- 鈴木 友人（医療機器審査第一部審査専門員）
- 横山 敬正（医療機器審査第一部審査専門員）

（平成 26 年度）

①国循から PMDA への派遣状況

- 杉山 宗弘（病院放射線部・カテーテル室 医師）：2014 年 12 月まで
- 高木 文（研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部 専門職）

②PMDA から国循への派遣状況

- 横山 敬正（医療機器審査第一部 審査専門員）
- 竹下 康平（医療機器審査第一部 審査専門員）：2014 年 10 月まで
 - MeDICI プロジェクトヒヤリングに同席、国循での医療機器開発の見識を深めるとともに、プロジェクトについて意見交換を行った（9 回/6 プロジェクト）。
 - 医療機器の承認審査の疑似体験を通して基本的な審査の考え方を習得することを目的にケーススタディーを実施（計 4 回）。

（平成 27 年度）

①国循から PMDA への派遣状況

- 高木 文（研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部 専門職）

②PMDA から国循への派遣状況

- 横山 敬正（医療機器審査第三部 審査専門員）
- 大内 貴司（医療機器審査第三部 審査専門員）
 - PMDA 派遣職員によるケーススタディーを 2015 年度までに 4 回（6 月 17 日、7 月 14 日、9 月 16 日、10 月 7 日）開催した。

➤ PMDA 派遣職員等を講師として、外部からも参加可能なオープンセミナーを2回開催した（10月7日、12月2日実施）。

➤ MeDICI プロジェクトにおける意見交換を3回実施した。

（平成28年度）

①国循からPMDAへの派遣状況

- 高木 文（研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部 専門職）

②PMDAから国循への派遣状況

- 横山 敬正（医療機器審査第三部 審査専門員）
- 大内 貴司（医療機器審査第三部 審査専門員）
 - 外部からも参加可能なオープンセミナー（昨年度から継続）を実施。
 - ケーススタディの実践編として題材として MeDICI プロジェクトの中からポータブルECMOを選定し展開した。
 - 当事業における人材交流と人材育成の一環として、PMDAの審査員2名が2016年9月5日・6日の2日間にわたり国立循環器病研究センター研究所人工臓器部において、植え込み型補助人工心臓とPCPS全2件について開発プロセスでの慢性動物実験後の剖検を体験した。

4. その他（論文等を含む）

- ・中田はる佳, 赤川英毅, 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽英介; 次世代型ECMO/PCPSシステム評価ガイドライン案の策定プロセス—産官学連携による現場主導型モデル, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015, 46, 890-897.

【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中2. 及び3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。