

【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：九州大学 循環器病未来医療研究センター、ARO 次世代医療センター

研究事業名	革新的医療機器の有効性又は安全性評価方法確立のための調査研究（循環器疾患、次世代型治療機器）
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	
【目的】	
①特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法、および ②普遍的な医療機器安全性評価法を確立し日本発の革新的循環器治療機器実用化を可能にする評価ガイドライン創出につなげる。又それに関わる人材交流を大学とPMDAとの間で行い、双方にレギュラトリーサイエンス人材を育成する。	
【方法と期待される成果】	
① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立 開発終盤にある九州大学の医療機器シーズ（下記1）-2）開発を通して各領域の有効性、安全性評価法を調査研究する。その過程でこれら特定領域医療機器の評価法を確立すると同時に応用可能な評価基準を抽出しガイドライン案を作成する。なお当初予定していた他2シーズ「脊髄損傷患者における難治性体位性低血圧に対するバイオニック血圧コントロール」及び「ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルのコンビネーション治療」に対応する評価基準については特に必要ないと判断された。	
1) 慢性心不全の予後を改善する無痛性 ICD の実用化→経静脈的迷走神経刺激装置 不整脈の検出に独自アルゴリズムを用い、心外膜電極を用いて低エネルギーとしたり、迷走神経刺激により不整脈発生を抑制するなど新規性が高い医療機器である。	
2) 迷走神経刺激による心不全治療→非接触式迷走神経磁気刺激装置 迷走神経を長期刺激し慢性心不全等の治療を行うものである。急性冠症候群に対する短期刺激へ応用範囲を拡張した。	
最終的に「非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標」としてガイドラインを取りまとめた。（別葉資料として添付）	
② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立 医療機器の評価に関して米国 FDA が” Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval (2015)” というガイダンスを発行していることから明らかなように、市販前後のデータバランスを取ることは世界的	

な潮流となっている。そこで本事業では市販前臨床試験による検証が不十分になりがちな医療機器の安全性評価を市販後データにより補完し、次世代品の開発に用いるものである。本事業全体の目的の一つである「今後の医療機器の実用化に資する包括的な評価方法の策定を目指すもの」として革新的医療機器の実用化を促進する応用範囲の広い安全性評価ツールとすべく研究、解析を開始した。

図1は薬剤溶出性冠動脈ステント (DES) を例に最初の承認から市販後の不具合出現、短期間での改良の歴史を示したものである。併用薬剤の影響等 real world での不具合が明らかになる度に改良が加えられ徐々に進

化している様子を概念的に表している。再内皮化遅延による晚期ステント血栓症という課題は未だ完全には克服されていないが、薬剤の毒性を弱める事、炎症の元となるポリマーを極力使わないことなどで徐々に少なくなっており次世代品の設計に活かされている。

一旦上市すれば基本的に10年は改良する事無く販売が続けられる新薬とは大きく異なり、医療機器の開発においては市販後の不具合に迅速に対応し次世代品に反映する事が重要である。現在行われているようにPMDA安全部やメーカーの熟練者が報告詳細を読み込み市販後安全性としてのみ利用するのではなく、開発部門と情報を共有する必要がある。そのためには客観的にAIによる自動解析などをもって不具合シグナルを早期に検出して共有するシステムが望まれる。そこでPMDAに集積した膨大な不具合情報、回収情報からテキストマイニングにより特徴語などの抽出、更にrisk matrix、data miningなどの手法を用いて定量評価、シグナル検出し、リスクを体系的に可視化した。安全部担当者の経験に頼っている作業を科学的に迅速に行うとともに、改良・改善の必要性を抽出し、審査部に情報を橋渡しして次世代品の設計、検証上の留意点を絞った proactive な対応を可能とする。特に新規性の高い治療機器に対しても real world で類縁機器に起こった事象(手術手技起因も含む)を予め評価しておくことによって、次世代品の安全性評価法に応用できる。このように医療機器の真の安全性は市販後に評価されるのは明らかであり、それを考慮した市販前後の検証バランスを今後見直し、切れ目ない安全性評価により革新的医療機器の創出を促進することが可能となる。

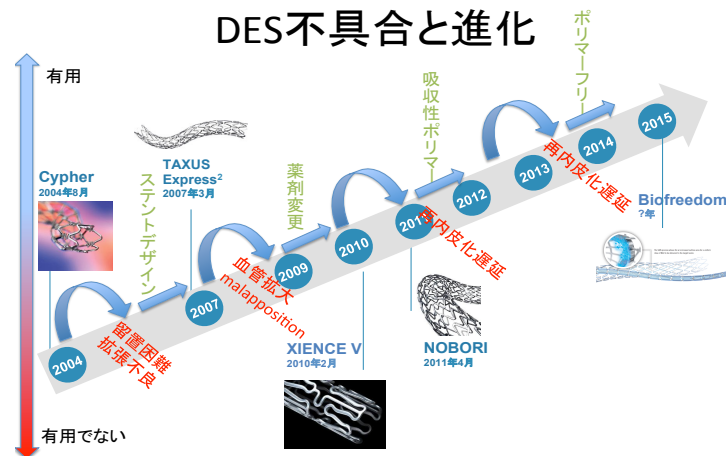


図1 医療機器改良の例

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

(詳細については H27-28 年度部分に図と共に記載、途中年度は簡単な経過記載に留めた)

(平成 24 年度)

- ① 特定領域（次世代型循環器治療機器）有効性・安全性評価法：
- 1) 脊髄損傷患者における難治性体位性低血圧に対するバイオニック血圧コントロールパイロット臨床研究が終り、開発企業と機器仕様策定、対象患者群の絞り込みなどを行った。PMDA 機器部審査専門員 2 名が月 1 回九大を訪問、開発・評価法について定期的会議を開催し議論を重ねた。
 - 2) 慢性心不全の予後を改善する無痛性 ICD の実用化
イヌを用いた実験で心外膜電極の影響検索、不整脈検知アルゴリズムの改良、シミュレーションを活用した電極の改良、本体の小型化・省電力化を行った。
 - 3) 迷走神経刺激による心不全治療
心不全モデルラットを用いた実験にて刺激法の改善、静脈内電極や経皮的電極による刺激法の開発を行った。
 - 4) ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルのコンビネーション治療
ブタを用いた実験により送達効率、再狭窄予防効果を研究した。

② 普遍的な医療機器安全性評価法

- 1) ラインリストを用いた Risk matrix
膨大なデータ量がありながら有効利用されていない医療機器不具合情報を可視化するために risk matrix 解析を行った。「薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会 資料」として公開されている医療機器不具合報告ラインリストおよび詳細な回収情報をメーカーおよび ICD、経静脈電極について解析した。
なお、解析の具体的進め方、安全性評価、審査への応用法について PMDA 医療機器審査部、医療機器安全課と毎月定例会議をもった。
- 2) 不具合報告全文の text mining
MedDRA に相当する用語集が整備されていない医療機器の不具合報告からデータ抽出をするためにテキストマイニングを導入した。

(平成 25 年度)

- ① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立
- 1) 脊髄損傷患者における難治性体位性低血圧に対するバイオニック血圧コントロール
従前よりも安定度の高い瞬時血圧測定、実用性の高い体表刺激部位が確認された。
 - 2) 慢性心不全の予後を改善する無痛性 ICD の実用化
迷走神経刺激電極などの難易度の低いデバイスから順次開発する方針になった。
 - 3) 迷走神経刺激による心不全治療

心筋梗塞後心不全ラットにおいて神経障害を起こしにくい、より安全な刺激条件を達成した。

又、経頭蓋磁気刺激装置を用いてイヌの頸部から非侵襲的に迷走神経刺激が可能である事を証明した。

4) ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルのコンビネーション治療

血管壁内に高効率で蛍光ナノ粒子が送達されることを証明した。

これらのシーズに共通する評価上の問題として neuromodulation による心疾患治療の評価法が定まっていな事があげられる。その中でも他への応用可能性、疾患の重篤性、重要性、市場性などに鑑み、優先して確立すべき医療機器評価指標として「非接触式迷走神経刺激による急性心筋梗塞治療機器の評価指標」を選択した。主に2) 3) に対応するものであるが他にも応用可能な指標である。ドラフト(案) ver. 1 を作成した。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

1) 公開ラインリスト(不具合事象名、健康被害名)を利用した解析

公開された不具合情報(2011年の医療機器安全対策部会、16000報告)を基にリスク程度(頻度/危害度)を特定し risk matrix を作成した。

2) PMDA に集積された不具合報告全文の解析

2004年PMDA設立以来9年間集積したデータから約3000件のペースメーカー・ICDの不具合報告情報を抜き出し、約500万文字(10MB)の自由文記載に対してテキストマイニングを行った。最初の試みとして不具合事象名同定の省力化および「不具合無し、不明」などの不完全な報告に対処する事を主目的として、症例経過など自由文記載をテキストマイニングすることにより、不具合事象名、健康被害名・程度を抽出した。件数の多い事象は90%を超える的中率を得た。

(平成26年度)

① 特定領域(次世代型循環器治療機器)の有効性・安全性評価法の確立

1) 脊髄損傷患者における難治性体位性低血圧に対するバイオニック血圧コントロール

疾患自然歴の調査により立位リハビリ・時間経過とともに症状は軽減、消失する傾向に有るが、血圧低下は殆どの症例で残存し、治療介入が必要である事が明らかとなった。

2) 慢性心不全の予後を改善する無痛性ICDの実用化

構成要素であった迷走神経刺激装置として開発中である。

3) 迷走神経刺激による心不全治療

開発中の磁気刺激装置を用いてヒトにおいて迷走神経を刺激、心拍数が低下する事を確認した。健常人に対するFIM試験を実施し系統的に証明する。

4) ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルのコンビネーション治療

ブタ冠動脈のバルーン障害に対してDDSカテを用いてピタバスタチン封入ナノ粒子を送達すると生食、FITCナノ粒子と比べてピタバナノ粒子は再狭窄を予防した。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

1) ラインリスト（不具合事象名、健康被害名）を利用した risk matrix 解析

10年分の冠動脈金属ステントの不具合報告289件から risk matrix を作成した。（第4回レギュラトリーサイエンス学会最優秀賞受賞）。

回収ステントの事象は多くが階段状の回収境界線より右上に位置し、容認製品と明確に区別可能であった。下図2参照。

2) PMDA に集積された不具合報告全文の解析

2004年PMDA設立以来10年間集積した不具合報告データから約2000件の冠動脈ステントの情報を抜き出し、約75万語の自由文記載に対してテキストマイニングを行った。特徴語を抽出し分類器により不具合事象名を予測した。目視判断と比較して再現率（recall、感度に相当）は初期に適用したベイズフィルターで57%であったがSVMを利用する事により86%となり十分な精度が得られた。他方、正答率（precision、陽性的中率に相当）も57%→86%と同時に上昇しており recall=precision の break even point に最適化されたまま改善を達成した。特異度に相当する値は99%となり、一般的な体外診断薬と比較しても十分に高く実用化に耐えうると判断された。下図4参照。

（平成27年度）

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

1) 慢性心不全の予後を改善する無痛性ICDの実用化

構成要素であった迷走神経刺激装置として引続き開発中である。

2) 迷走神経刺激による心不全治療

開発中の磁気刺激装置を用いてヒトにおいて迷走神経を刺激、心拍数が低下する事を確認した。H27年度は系統的に証明するため臨床研究支援システム「HOPE eACReSS」を用いて信頼性を担保した上で健常人に対するFIM試験を開始した。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

1) ラインリスト（不具合事象名、健康被害名）を利用した risk matrix 解析：

H26年度は冠動脈ステントについて解析した。H27年度は植込み型ペースメーカーについて過去10年分の不具合報告2068件から risk matrix を作成した。

冠動脈ステントについて（図2）、

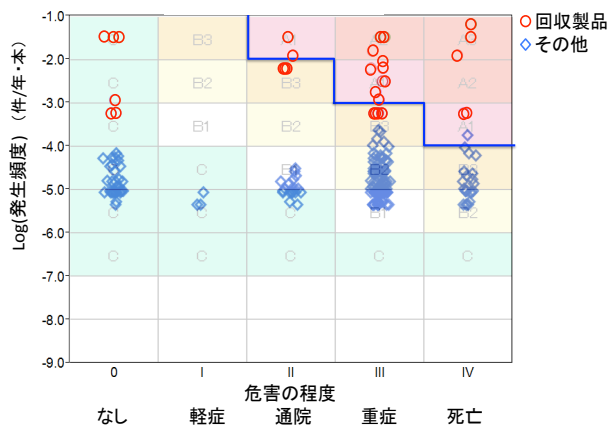


図2 ステント不具合事象の risk matrix

および植込み型ペースメーカーについて（図3）過去10年分の不具合報告からrisk matrixを作成した。右上ほどリスク程度・頻度が高く、左下が低い。回収に至った機種を○（回収製品）で、その他を◇（容認製品）でプロットすると図のようになり、回収製品の事象頻度および危害程度が高い傾向に合った。リスククラスや便益度に影響された認知バイアスによりリスク寛容程度が変化し回収境界線（青い階段状線）を含む全体の位置が上下移動していることも捉えている。心筋梗塞などの救命目的で用いられるステントと比較するとペースメーカーは適応疾患重症度が異なるが、いずれの場合もこの指標により回収に至るような不具合を客観的に捉えており早期対応が可能になる。

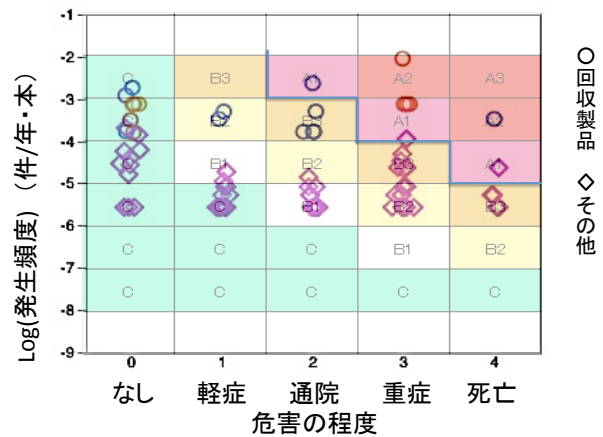


図3 ペースメーカー不具合事象の risk matrix

2) PMDA に集積された不具合報告全文の解析

H27 年度はステントについて 10 年間集積した約 2000 件の不具合報告データ中の自由文記載に対してテキストマイニングにより特徴表現を抽出した後に Deep Learning 深層学習を用いた。

1) で記述した解析法へデータを供給する事を目的に自動解析を行った。同じデータを 2 分割して片方で学習し、残りのデータの不具合事象名を予測する再現率 (recall、感度に相当) は目視判断と比較して 86% となった (図 4)。ペースメーカーに対しても深層学習予測を行い図 5 のように 89.6% という高い再現率を達成できた。

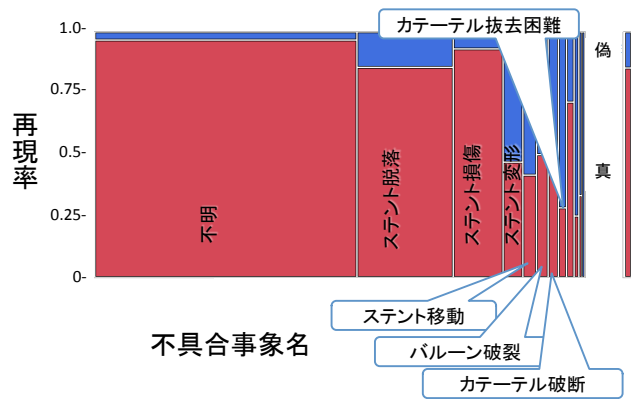


図4 ステント不具合事象名の自動予測

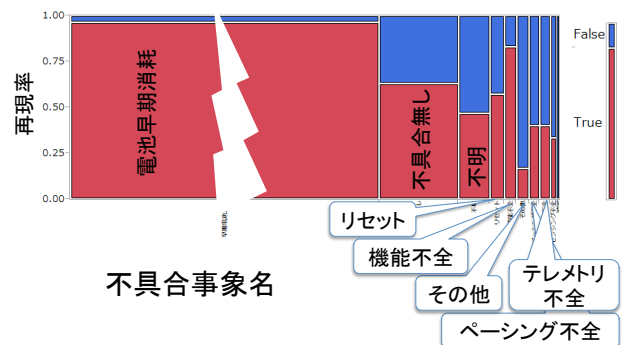


図5 ペースメーカー不具合事象名の自動予測

(平成 28 年度)

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

1) 慢性心不全の予後を改善する無痛性 ICD の実用化→経静脈的迷走神経刺激装置

構成要素であった経静脈的迷走神経刺激カテーテル装置として AMED 予算を獲得し開発中である。(図 6)

心筋梗塞後心不全を防ぐ 迷走神経刺激カテーテル装置開発

多電極配置迷走神経刺激カテーテル

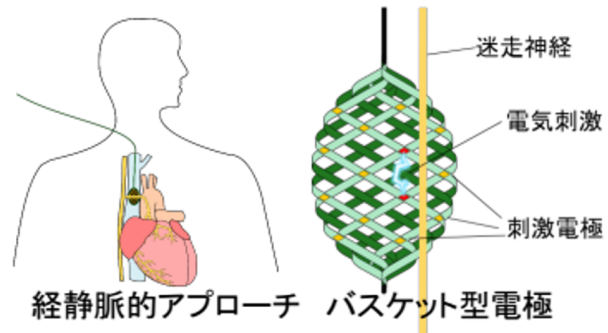


図 6 経静脈的迷走神経刺激カテーテル

2) 迷走神経刺激による心不全治療→非接触式迷走神経磁気刺激装置

開発中の磁気刺激装置を用いて迷走神経を刺激、心拍数が低下する事を指標に健常人に対する FIM 試験を実施した。図 7 は臨床研究支援システム「HOPE eACReSS」を用いて得られた刺激による心拍数への影響である。20 人の被験者は図 7 右下のように responder と non-responder に分かれた。副作用は重篤なものを認めず、頸部痛 1 例、咳嗽反射 1 例のみであった。現在首の太さなど non-responder となる要因への対策として磁気 Probe 改良により刺激深度等を変更予定である。

磁気刺激装置を用いた頸部迷走神経刺激の 健常人に対する徐拍効果と安全性の検討

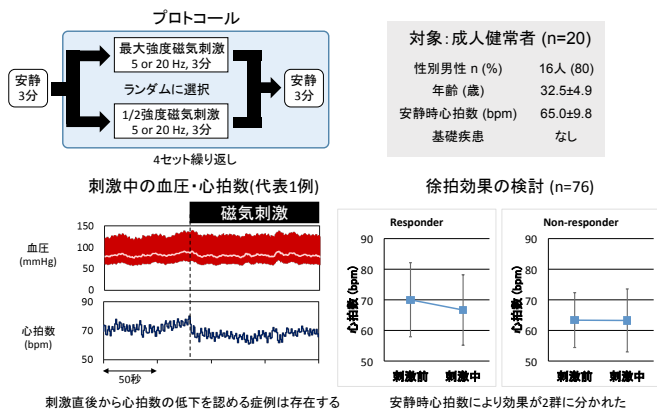


図 7 磁気刺激 FIM 試験

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

1) ラインリスト（不具合事象名、健康被害名）を利用した解析

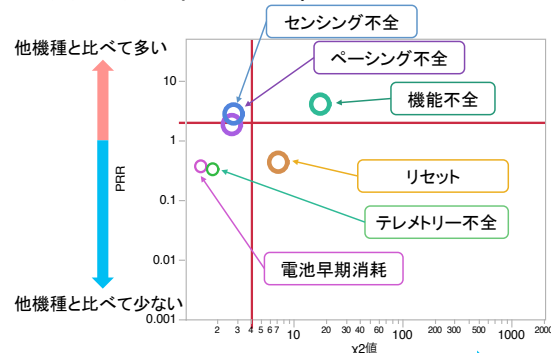
a. Risk matrix を用いた絶対頻度評価：解析には販売、或は使用全体の母数が必要となるため製造企業に導入が容易な指標となる。H27 年度結果参照。

b. PRR, ROR による相対頻度評価：規制当局の解析では母数が必要でない比例報告比 PRR（[注目した医療機器の注目した不具合の報告が全報告数に占める割合] ÷ [その他の医療機器の注目した不具合の報告が全報告数に占める割合]）による解析を試みた。回収されたペースメーカー A では図 8 上段のように回収理由の「機能不全」が早期より右上にあり PRR が早期より意味のあるシグナルとして検知され、3 年後の下段では更に上（増加）、右（有意）へ移動し、回収に至った。同様の成績は報告オッズ比 ROR を用いても得られた（結果割愛）。熟練者が言う「例年とパターンが異なる」との印象判断を客観的に捉える事に成功し回収の 3 年前に予測できていたことになる。

これらの方法を用いれば市販後早期に重要な不具合が客観的に検出され、早期対応が可能であると同時に、次世代品の注目すべき安全性評価点として抽出され、審査評価ガイドラインの重要な項目となる。

比例報告比 PRR 解析によるシグナル検出

ペースメーカー A (2004-2006)



ペースメーカー A (2004-2009)

2009年5月、ワイヤ脱落により機能不全が生じる恐れがあるとして回収。

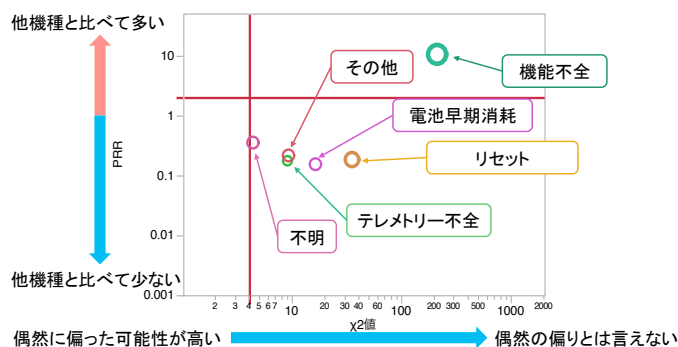


図 8 回収ペースメーカーの PRR 解析

2) PMDA に集積された不具合報告全文の解析

深層学習による不具合事象名自動予測を同じデータセットを用いるのではなく、異なるデータを用いて後向きコホート検証（H26 年度までのデータを用いて H27 年度の不具合名を予測）を行う。この検証により自動予測の実用性が証明できれば、安全部で前向きに運用可能であり最終的に上記解析へのデータ供給に用いる。熟練者目視、読み込みによる安全性判断と比較を目指して PMDA 安全部と検証を始めた。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）有効性・安全性評価法：

脊髄損傷患者における難治性体位性低血圧に対するバイオニック血圧コントロール：何を評価指標とするのか、入院中の使用から在宅使用に移る際に確認する事項などについて、開発者側と臨床現場の意見を直接 PMDA と交換しつつ、治験プロトコルを作成するとともにガイダンス策定のための情報収集を行った。

(平成 25 年度)

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）有効性・安全性評価法：

共通する評価上の問題として neuromodulation による心疾患治療の評価法が定まっていなかった事柄があげられる。その中でも他への応用可能性、疾患の重篤性、重要性、市場性などに鑑み、優先して確立すべき医療機器評価指標として「非接触式迷走神経刺激による急性心筋梗塞治療機器の評価指標」を選択した。主に 2) 3) に対応するものであるが他にも応用可能な指標である。ドラフト（案）ver. 1.0 を作成した。

(平成 26 年度)

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

予定される効能・効果を「急性冠症候群における梗塞サイズ縮小」として整備した。機器の特徴として大電流を用いて 2-3T もの強力な磁場を発生する事から電磁両立性、生体接触面での熱の問題、音・振動に対する安全性を重視した。非臨床、臨床試験における主要評価項目を「梗塞サイズ縮小」という現実的な代理エンドポイントとするためにどのような客観的測定法が必要であるかについてこれまでの関連臨床試験、学会コンセンサスを調査の上反映させて、アカデミア、開発者、規制当局のいずれもが受け入れられるものとした。WG にて詳細に検討後「非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標」ver. 2.0 として仮固定後に心不全学会デバイス委員会にて検討いただいた。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

不具合用語コード WG と協調してステント用の不具合用語を統一した。ステントに関してこれまでに報告された不具合報告表現を網羅し、目視により 17 種にグルーピングした。不具合報告中の自由文記載にテキストマイニングすることにより 85% 程度の再現率・正答率となりほぼ目標を達成している。

(平成 27 年度)

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

心不全学会デバイス委員会にて第一回検討をいただいた ver. 2.0 に対する指摘に H27

年度は対応し、かつ進行中のFIM試験からのフィードバック（痛みや心拍応答検出の問題点など）を反映後 ver. 2.1 を作成、同委員会にて第二回目の検討を頂き、指摘点（下記）に更に対応した ver. 3.0 を策定した（図9）。

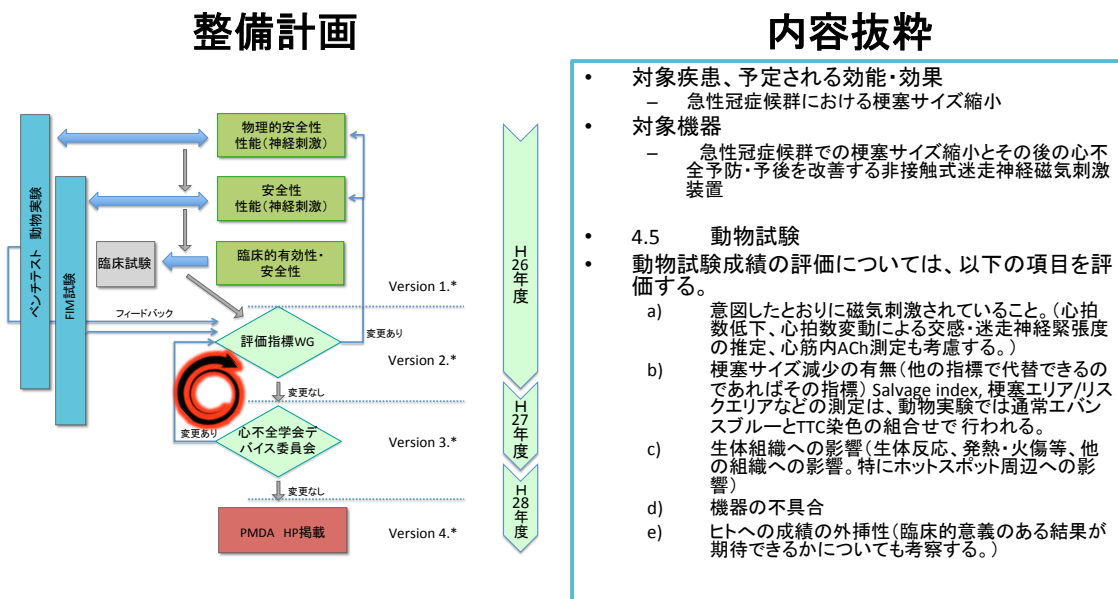


図9 ガイドラインの整備状況

心不全学会デバイス委員会からの2回目の主な指摘点：

1. 当該医療機器の効能効果は迷走神経刺激→①→有効な刺激→②→梗塞サイズ縮小→③→予後改善という機序で成立します。

したがって、急性心筋梗塞に対する該当医療機器の有有用性評価として最も重要な部分は安全性、および刺激強度・刺激曝露期間に関するプロトコル（できれば surrogate marker も）の確立になります。特に、後者については現在未確立であり、動物実験により十分に検討される必要があると思われます。

2. FIM 試験に当たっては、動物実験で確立されたプロトコル、即ち有効性が得られるための代替エンドポイント（目標心拍数など）、それを得るための刺激強度（パルス幅・出力・周波数）および刺激期間が人に対して忍容性（機器使用中の臥床安静なども含む）を有するかを十分確認する必要があります。

3. ②に関して、該当機器使用前の自律神経の状態が患者個人の病態および投薬（特にカテコラミンやβ遮断薬）により大きく異なるため、刺激有効性を単一の指標で判断することは困難であると考えます。例えば、10bpm以上の心拍数低下はもともと心拍数が120/minである人と60/minである人には与える影響が全く異なります。

4. 心筋梗塞急性期合併症としてポンプ失調や機械的合併症が知られるところですが、当該機器の使用によりこれらの合併症（総じて頻拍で発見されることが多い）がマスクされる危険性があります。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

最終的なアウトプットとしては論文化に加えて、市販前および市販後不具合情報の統計的処理などの有効利用にかかる提言書のような文書を整備予定である。

（平成 28 年度）

① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

ver. 3.0 として WG で最終化したものを 2016 年 10 月開催の心不全学会理事会にて承認を頂いた。PMDA の本事業成果報告ページにて公開すべく、PMDA 審査チームで最終回覧を行い、「当該医療機器の評価の考え方の一案を例示したものであり、製造販売承認申請に必要な評価法を意図して作成したものではない。」と言った前文を付加することで最終的な公表の許可が得られた。最終成果物「非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標」Ver. 3.1 として添付する（別葉資料）。

② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

他の品目についての汎用性を高めるため Deep Learning など人工知能に用いられる予測手法を応用した。安全部での検証を経て直接のアウトプットとしては論文化を行う。将来的には市販前および市販後不具合情報の解析法、有効利用などの検証を経て、医療機器の安全性評価の市販前後バランスを積極的に変更できる条件の抽出などに繋げる予定である。

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）

体制整備：大学など開発の現場には、臨床開発を支援する組織体制が脆弱であり、薬事レギュレーションを理解する人材が僅少であった。そのギャップを埋めるべく九大では ARO 次世代医療センターを整備し支援体制強化、薬事専門家を雇用して来ている。

副総括研究者戸高が医学部循環器内科から転籍して九州大学病院 ARO 次世代医療センター（橋渡し研究拠点、臨床中核病院実施主体）准教授、副センター長に就任し、ARO 内にレギュラトリーサイエンス室、安全性情報管理室（いずれも戸高が室長兼務）を新設した。知財、メディカルライター、薬事担当など人材拡充、整備中である ARO と密接に業務連携した。

人材雇用：工学博士（医療機器企業経験者）、芸術工学修士（環境心理学）、看護師資格 CRC ら数名を本研究により雇用した。

（平成 25 年度）

九大 ARO 次世代医療センターと連携し研究組織の体制整備

前年に引き続き ARO と密接に業務連携した。

他施設との共同研究体制の確立

香川大学医療情報部と共同研究体制を確立し、不具合用語を整備している「医療機器の不具合用語の標準化及びコード化に関する研究班」と密接に連携する体制とした。

これらの整備により九大と PMDA（医療機器審査部、安全部）との密接な連携など本研究をスムーズに進める体制が整っている。図 10 参照。

（平成 26 年度）

引き続き ARO と密接に業務連携、「医療機器の不具合用語の標準化及びコード化に関する研究班」と連携した。

（平成 27 年度）

引き続き ARO と密接に業務連携、「医療機器の不具合用語の標準化及びコード化に関する研究班」と連携した。

（平成 28 年度）

引き続き ARO と密接に業務連携、旧「医療機器の不具合用語の標準化及びコード化に関する研究班」→「医療機器の不具合用語集の実運用に関する研究班」と連携している。2015年3月に厚労省安全対策課より公開された医療機器不具合用語集のメンテナンスに協力した。

これらの整備により九大と PMDA（医療機器審査部、安全部）との密接な連携など本研究をスムーズに進める体制が整っている。

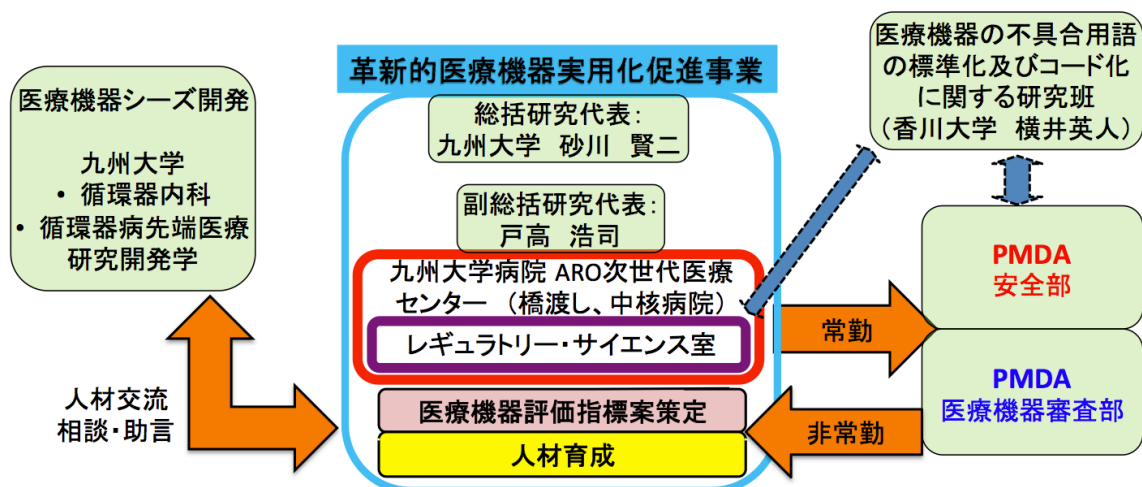


図 10 組織体制、人材交流

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

戸高浩司副総括研究代表が月 2 回 PMDA を訪問し講演、機器審査部・安全部と定例会議により意見交換、研究打合せ、具体的な議論をした。PMDA から機器部審査専門員 2 名が月 1 回九大を訪問、各シーズの開発・評価法・試験法について議論を重ねた。

これらの整備により九大と PMDA (医療機器審査部、安全部) との密接な連携が可能となった。大まかな開発方針や簡単な薬事上の問題については薬事戦略相談を利用せずとも内部である程度判断が可能となった。

(平成 25 年度)

戸高が PMDA を定期的に訪問し、機器審査部・安全部と定例会議により意見交換、研究打合せ、具体的な議論をした。PMDA から機器部審査専門員 2 名が月 1 回程度九大を訪問、各シーズの開発・評価法・試験法について議論を重ねた。

それに加えて九大から ICT、疫学統計に習熟した卒後 13 年目の循環器内科医を PMDA に常勤として派遣し承認審査を学ばせると同時にテキストマイニング、データマイニングを中心に「普遍的な医療機器安全性評価法の確立」研究に従事させた。

(平成 26 年度)

戸高が PMDA を定期的に訪問、かつテレビ会議を開催し、機器審査部・安全部担当者と意見交換、研究打合せ、具体的な議論をした。又、引き続き循環器内科医師を PMDA 医療機器審査部に特任職員として常勤派遣し、承認審査を学ばせると同時にテキストマイニング、データマイニングを中心に「普遍的な医療機器安全性評価法確立」研究に従事させた。

PMDA からは医療機器審査部審査専門員 2 名が定期的に九大を訪問、テレビ会議により各シーズ開発・評価法・試験法について議論を重ねた。また九大全体を対象に医療機器シーズに関する簡易相談を行っており、大学研究者側へ薬事教育効果を上げていると同時に審査専門員に対してアカデミアシーズ開発状況・実態を知る良い機会となった。又、冠動脈形成術、心筋焼灼術、気管支鏡、TBLB など臨床現場の施術を見学した。

(平成 27 年度)

九大→PMDA:

戸高が PMDA を定期的に訪問 (H27 年度 5 回)、かつテレビ会議を月 1 回程度開催し、機器審査部・安全部担当者と意見交換、研究打合せ、具体的な議論をした。

H25 年度秋より九大から ICT、疫学統計に習熟した卒後 13 年目の医師を PMDA に常勤として派遣し承認審査を学ばせると同時にテキストマイニング、データマイニングを中心

に「普遍的な医療機器安全性評価法の確立」研究に従事させた。H27 年度 10 月に後任の医師と交替した。

成果として複数のレギュラトリーサイエンス研究を学会発表し、一つは最優秀賞を受賞した。これらの活動に対して PMDA 理事長からも表彰された（図 11）。



図 11 理事長表彰

PMDA→九大:

PMDA から（医療機器審査部審査専門員 2 名 H27 年度より一名交代）が月 1 回程度九大を訪問、テレビ会議により各シーズの開発・評価法・試験法について議論を重ねた。九大全体を対象に医療機器シーズに関する簡易相談を行い、大学研究者側への薬事教育効果を上げていると同時に審査専門員に対してはアカデミアのシーズ開発状況・実態を知って頂く良い機会となった。又、冠動脈形成術、心筋焼灼術、内視鏡外科手術トレーニングなどの施術を見学・体験した。

九大内部で医療機器開発が身近になった事により AMED「先端計測分析技術・機器開発プログラム」や「医療機器開発推進研究事業」への応募が増加した。

（平成 28 年度）

九大→PMDA:

初年度から引き続き戸高が PMDA を定期的に訪問（9 回）、かつテレビ会議を月 1 回程度開催し、機器審査部・安全部担当者と意見交換、研究打合せ、具体的な議論をした。

H25 年度秋より九大から PMDA に常勤として派遣した ICT、疫学統計に習熟した卒後 13 年目の循環器内科医は審査経験を活かし現在九州大学病院臨研究推進部門の特任助教として ARO の中核的活躍をしている。H27 年度 10 月より後任の循環器内科医が常勤で PMDA 審査を学んだのち、任期満了を持って帰学した。

PMDA→九大:

PMDA から機器部審査専門員 2 名が月 1 回程度九大を訪問またはテレビ会議により各シーズの開発・評価法・試験法について議論を重ねた。九大全体を対象に医療機器シーズに関する簡易相談を行い、大学研究者側への薬事教育効果を上げていると同時に審査専門員に対してはアカデミアのシーズ開発状況・実態を知って頂く良い機会となった。又、植込み型補助人工心臓 (VAD) 患者の心臓リハビリ見学、病棟カンファに参加して議論も行った。

九大内部で医療機器開発が身近になり、また薬事戦略が立てられるようになった事から AMED「先端計測分析技術・機器開発プログラム」や「医療機器開発推進研究事業」への応募が増加した。また本学が AMED より受託している「革新的医療技術創出拠点プロジェクト

ト」のシーズ A への採択では H25 年度は 16 件中医療機器 0 件であったのが H26 年度は 17 件中 4 件、H27 年度は 18 件中 6 件、H28 年度は 25 件中 7 件が医療機器開発となっており件数、割合とも増加している。

4. その他（論文等を含む）

全体を通しての達成度について

1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容

■ ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 ② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立
「PRR, ROR による不具合報告相対頻度評価」

PRR, ROR などを用いて不具合報告から回収に至るようなシグナルを検出する事は当初予定していなかったが医療機器に関して初めて有用である事が証明できた。

2) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容

■ ガイドライン等の策定 ① 特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法の確立

「非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標」の策定：日本心不全学会デバイス委員会で案を推敲頂き、最終年度に同学会理事会で承認された。

■ ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 ② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

「Risk matrix を用いた絶対頻度評価」「PMDA に集積された不具合報告全文の解析による自動分類」

いずれも予定どおりの感度・特異度をもって実用に耐えうる事が証明できた。

■ 人材交流の状況

本学からは中堅の循環器内科医 2 名を常勤で PMDA 医療機器審査部に派遣し、薬事やレギュラトリーサイエンスについて学ぶ事が出来、本邦でも第一線で活躍する人財となっている。PMDA からは医療機器審査部から審査専門員計 3 名を非常勤で派遣頂き、臨床現場を経験して頂くと共に本学 ARO での開発の状況を理解して頂いた。また医療機器シーズ相談会を通じて学内外の研究者と直接対話をして頂きお互いの考え方の違いを理解して頂いた。今後の審査や治験相談等に役立つと確信する。

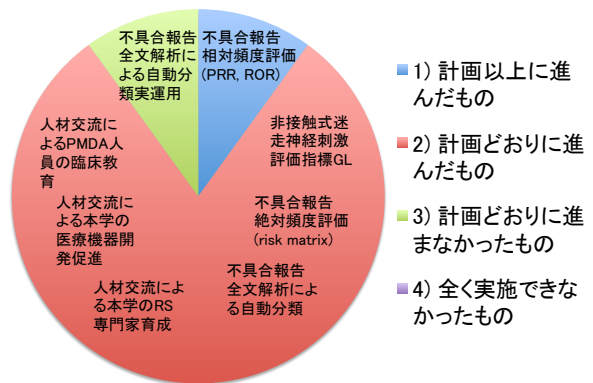


図 12 達成度

3) 予定の計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

■ ガイドライン等の策定 ② 普遍的な医療機器安全性評価法の確立

上記の具体的な研究成果をもって PMDA 安全部での実運用を図り、拾い上げられる

様々な指標（市販後時期による傾向の変化、会社による報告傾向の違い、ドクターレター発出の影響など）をもって本解析法利用の提言を事業年度内に行う予定であった。現在その第一段階である後向きコホート検証を行っている段階である。目視による教師データ作成にかなりの時間を要した事と、不具合報告評価現場への応用に中々理解が得られなかったことが遅れの原因として上げられる。

4) 全く実施できなかったものとその具体的な内容及び原因
無し

5) 各プロジェクトの今後の展開予定

①特定領域（次世代型循環器治療機器）の有効性・安全性評価法については、心不全学会承認を経て公開する「非接触式迷走神経刺激による急性冠症候群治療機器の評価指標」が関連領域の開発者に参照され革新的な治療機器開発が促進される事を確信する。

また本学で開発している経静脈の迷走神経刺激装置、非接触式迷走神経磁気刺激装置については引続き開発研究を続け、企業導出等を経て実用化する予定である。

②普遍的な医療機器安全性評価法の確立については、現場担当者による後向き検証の後、実運用について働きかけ、リアルタイムの不具合報告データを用いて前向き検証を行う実証型共同研究を今後も引き続き行う予定である。これにより自発報告の限界が強調され重要視されて来なかった不具合報告データについて、具体的利用法とその有用性を欧米に先んじて提言する事が出来る。

図 13 に医療機器の安全性・リスクを評価する際に市販前後の比重をリバランスする提案を示す。我々が構築している普遍的な医療機器安全性評価法を用いた「客観的リスク評価システム」により

医療機器市販後の real world でのリスクが特定される。これは市販前の限定した臨床試験結果等から得られる「想定・懸念されるリスク」が時に過大であったり仮定が正しくなかったりするものに対して「特定済みリスク」として直ちにスリム化する。この客観的システムを用いて市販後リスク評価

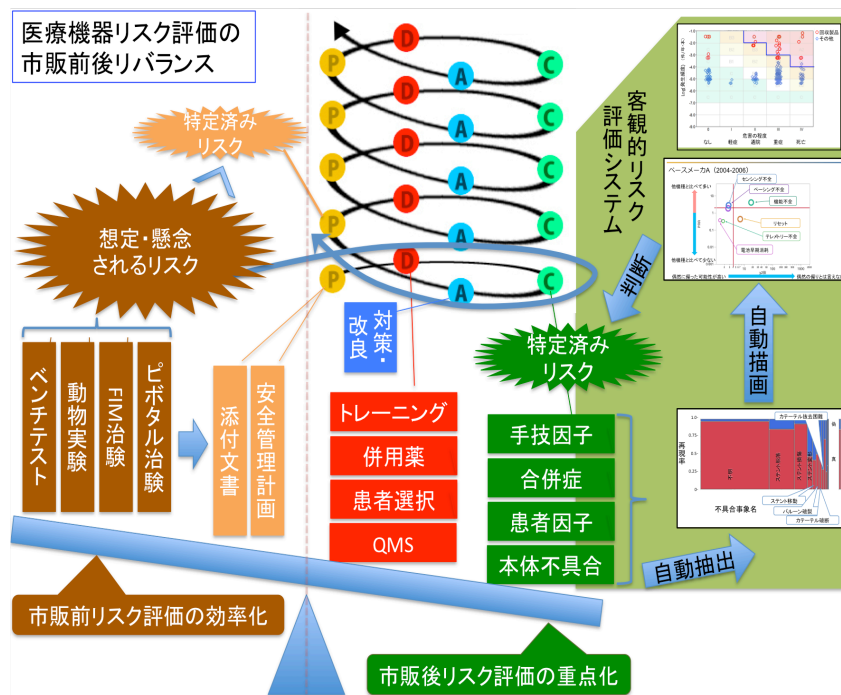


図 13 医療機器におけるリスク評価の市販前後リバランス

から次世代品や関連機器の承認審査におけるリスク評価点を絞り込むことによって、時に保守的すぎる安全性要求を回避し proactive で効率的かつ的を射た市販前リスク評価を可能にする。

人材交流：事業終了後も PMDA と交流を継続し、医療機器シーズ相談会などの開催を行いたい。また PMDA で医療機器審査を学んだ本学の医師は臨床、研究、行政を理解する数少ないレギュラトリーサイエンスの専門家として本学 ARO に、ひいては本邦の医療機器等の実用化に大きく寄与することを確信する。

論文

Takuya Nishikawa, Keita Saku, Koji Todaka, Yukimitsu Kuwabara, Shinobu Arai, Takuya Kishi, Tomomi Ide, Hiroyuki Tsutsui, Kenji Sunagawa
The Challenge of Magnetic Vagal Nerve Stimulation for Myocardial Infarction
-Preliminary Clinical Trial-. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2017 in press

第 35 回医療情報学連合大会（第 16 回日本医療情報学会学術大会）（H27 年 11 月 1～4 日、沖縄）

医療機器不具合自主報告の深層学習による自動分類

船越公太、戸高浩司、方眞美、石井健介、横井英人、砂川賢二

日本医療情報学会 プログラム・抄録集 194, 2015

第 5 回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会（H27 年 9 月 4～5 日、東京）

比例報告比による医療機器市販後シグナル検出

船越公太、戸高浩司、方眞美、石井健介、横井英人、砂川賢二

レギュラトリーサイエンス学会誌 vol. 5 supplement: 59, 2015

第 4 回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会（平成 26 年 9 月 5～6 日、東京）

医療機器安全性評価へのリスク・マトリックス応用

船越公太、戸高浩司、方眞美、石井健介、横井英人、砂川賢二

レギュラトリーサイエンス学会誌 vol. 4 supplement: 58, 2014

第 34 回医療情報学連合大会（平成 26 年 11 月 6～8 日、千葉）

医療機器不具合自主報告のベイジアンフィルタによる自動分類

船越公太、戸高浩司、方眞美、石井健介、横井英人、砂川賢二

日本医療情報学会 プログラム・抄録集 190, 2014

第6回ニューロリハビリテーション学会学術集会（平成27年2月21-22日、秋田）
頸髄損傷患者における急性期から慢性期にかけての起立性低血圧およびその随伴症状について

篠田 雅子、柿野 貴盛、大賀 泰寛、木村 真紀、村山 佳範、高尾 恒彰、橋木 晶子、戸高 浩司、芝 啓一郎、砂川 賢二
プログラム・抄録集 61, 2014

第3回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会（平成25年9月6-7日、東京）

リスク・マトリックスによる医療機器市販後安全性評価

溝尾嘉章、戸高浩司、船越公太、砂川賢二

レギュラトリーサイエンス学会誌 vol. 3 supplement: 59, 2013

【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。