

総合分担研究報告書

電気駆動方式補助人工心臓の慢性動物実験に関する研究

分担研究者 巽 英介（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨

長期ないしは永久使用を目的とした本邦成人にも適用し得る小型サイズの電気駆動方式補助人工心臓として、リニアモータ駆動方式補助人工心臓と電気油圧駆動方式体内埋め込み型補助人工心臓（EHVAD）システムの開発を行なうことを目的とする。運動変換機構を用いずに往復運動可能なリニア振動アクチュエータ（LOA）で駆動する電磁式補助人工心臓（LOA VAD）に関して、試作した補助人工心臓システムの慢性動物実験による評価を行った。成山羊1頭（メス、56kg）を用いて、左室-大動脈バイパス左心補助モデルを作成し、血液ポンプはFFFE制御で駆動した。慢性動物実験の結果、40日目にポンプ内に血栓を認めたため、42日間で実験中止とした。また、実験期間中LOA固定子を取り付けているアルミニウム製アクチュエータハウジング部分の温度上昇を認めた。実験期間中の平均動脈圧は 134 ± 11 mmHg、平均VAD流量は 3.2 ± 0.5 L/min、システムの平均入力電力は8.8W、平均エネルギー効率は10.8%であった。実験終了後のデバイスを調査したところ、ポンプハウジングやダイヤフラムに顕著な亀裂や変形は認められなかった。LOAガイドおよび固定子の磨耗に伴う磨耗粉などの異物も観察されず、ガイドと固定子の摺動面についても実験開始前と比較して顕著な磨耗や傷の増加は見られなかった。慢性動物実験の結果、血栓と発熱に関する問題点が認められたため、今後、アクチュエータハウジングの形状、および熱の伝達路の設計を見直すことによりLOAの発熱問題の改善を図り、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる血栓形成防止対策が必要と考えられた。機械面についてはLOA-VADの唯一の機械的摺動部位であるLOAの固定子とガイドにも偏磨耗、磨耗粉などは認められなかったことから、LOA-VADシステムの42日間の耐久性と信頼性が実証された。また、開発したEHVADシステムを3頭の仔牛（体重：61~67[kg]）に埋め込んだ。どの動物においても解剖学的に特に問題なく埋め込みが可能であり、術後の経過も順調で、実験期間中の循環状態も良好に維持された。補助流量は推定で4~5[L/min]を維持でき、消費電力は8~9[W]程度、皮下に埋め込まれたアクチュエータ部分の温度上昇も40[°C]前後と許容範囲内で維持することが可能であった。送血管と血液ポンプのアウトレットポート金属コネクタ間の外れによる出血死、ダイヤフラム破損で2例を失ったが、長期生存例として20日の生存記録を得ることができ、現在も実験を続行中である。以上から、開発したEHVADシステムは埋め込み型補助人工システムとして十分な性能を持っていると考えられる。

A. 研究目的

長期ないしは永久使用を目的とした本邦成人にも適用し得る小型サイズの電気駆動方式補助人工心臓として、リニアモータ駆動方式のもの（LOA-VAD）と電気油圧駆動方式体内埋め込み型補助人工心臓（EHVAD）システムの開発を行なう

ことを目的とする。本研究では開発したLOA-VADとEHVADシステムの慢性動物実験による性能評価を行った。

B. 研究方法

B-1 リニアモータ駆動補助人工心臓

B-1-1. システム構成

試作した電磁式補助人工心臓 (LOA VAD) は、運動変換機構を使用せずに直接往復運動を得る事ができるリニア振動アクチュエータを使用した補助人工心臓である。リニア振動アクチュエータの可動子に直接プッシャープレートを固定し、プッシャープレートの位置をホール素子で検出して拍動の制御を行っている。血液ポンプユニットは、アクチュエータハウジング、血液ポンプハウジング、リニア振動アクチュエータの可動子とプッシャープレートおよびダイヤフラムを一体化させた可動部、リニア振動アクチュエータの固定子の4つの部分から構成され、血液接触面である血液ポンプ内面はセグメント化ポリウレタンのディッピングにより処理されている。人工弁には直径 21 [mm] の機械弁 (Bjork-Shiley Monostrut Valve/Shiley Inc.) を用いた。

B-1-2. 慢性動物実験

試作した血液ポンプユニットを体外に設置し、ex vivo 慢性動物実験による評価を行った。成山羊 1 頭 (メス、56kg) を用いて、左室-大動脈バイパス左心補助モデルを作成した。血液ポンプユニットは山羊左体側面に設置した。脱血管および送血管には 1/2 inch チューブを使用し、心臓 (大動脈) からポンプユニットまでの長さはそれぞれ 43cm、22cm とした。術後、血液ポンプはマイクロコンピュータにより FFFE 制御で駆動した。

B-2 電気油圧式補助人工心臓

B-2-1. システム構成

EHVAD システムはダイヤフラム型血液ポンプと油圧アクチュエータ、コンプライアンスチャンバーが一つのパッケージに収められた体内ユニットと体外に設置される体外コントローラーから構成される。動物実験に使用したシステムの写真を図 2 に示す。

B-2-2. フィッティング

仔牛を用いた慢性動物実験にむけて EHVAD システムのフィッティング試験を行なった。体重

60 [kg]、体長 80 [cm]、胸深 43 [cm]、胸幅 24 [cm] の仔牛をフィッティングに使用した。EHVAD システムの模型を使用して体内ユニットの埋め込み位置、送脱血管の引き回しについて検討を行なった。図 2 にフィッティングの様子を示す。体内ユニットはその湾曲形状にあわせて左胸部皮下に埋め込み、経皮リードは皮下を通して背中側から取り出すこととした。図 3 に示すように左第 5 肋骨床開胸して、左ケン部腹膜上に体内ユニット埋め込み用ポケット作成するとともに、胸部下行大動脈に送血管を吻合し心尖部にカフを逢着。左第 7 肋骨部分切除して同部より送脱血管を胸腔外へ導出することとした。送脱血管の内径は 14 [mm] とし、脱血管の長さは 50 [cm]、送血管の長さは先端の人工血管部分を含めて 35 [mm] とし術中に調節するものとした。

B-2-3. 慢性動物実験

EHVAD システムを 3 頭の仔牛 (体重: 61~67 [kg]) に埋め込み、慢性動物実験による評価を行った。慢性動物実験の様子を図 4 に示す。体内ユニットを埋め込んだ左体側面を図 5 に示す。体内ユニットはポート部分で血管テープにより胸骨に固定した。

C. 研究結果

リニアモータ駆動式補助人工心臓は慢性動物実験により 42 日間の生存記録が得られた。実験開始から 40 日目にポンプ内部に血栓を認めたため実験中止とした。血栓は血液ポンプの流入および流出ポートの対角に位置するポンプ奥部、左室内の脱血管挿入部位、ステンレス製の流入ポートと脱血チューブとの接続部、流入側人工弁の取り付け部位に認められた。脱血管挿入部位の血栓により、脱血管の一部に狭窄が認められた。解剖所見として、腸管膜動脈梗塞が広範囲に認められた。

デバイスについてはポンプハウジングやダイヤフラムには顕著な亀裂や変形は認められなかった。またポンプハウジングとプッシャープレートに、LOA に塗布したグリースが少量付着してい

たが、ガイドおよび固定子の磨耗に伴う磨耗粉などの異物は観察されなかった。ガイドと固定子を分離して摺動面を観察しても、実験開始前と比較して顕著な磨耗や傷の増加は見られなかった

実験期間中の最大 VAD 流量 4.2L/min、最大効率 16.4%であった。また、42 日間の平均 AoP は 134 ± 11 mmHg、平均 VAD 流量は 3.2 ± 0.5 L/min であった。平均入力電力は 8.8W であり、平均エネルギー効率は 10.8%であった。

電気油圧方式補助人工心臓の慢性動物実験結果を表 1 に示す。どの動物においても解剖学的に特に問題なく埋め込みが可能であった。長期生存例として 20 日の生存記録を得ることができ、現在もお実験継続中である。他の実験中止理由は送血管と血液ポンプのアウトレットポート金属コネクタ間の外れによる出血死、ダイアフラム破損であった。いずれの動物においても術後の経過は順調であり、実験期間中の循環状態も良好に維持された。長期生存例における血行動態変化を図 6 に、温度変化と消費電力変化を図 7 に示す。

D. 考察

試作した LOA-VAD の ex vivo による慢性動物実験による評価を行ったところ、42 日間の生存記録が得られたが、40 日目にポンプ内に血栓を認めた。実験終了後の解剖所見において、心室に挿入した脱血管の先端部に大きな血栓が認められ、管の流入部面積を減少させていた。実験開始から 11 日目をピークに（日平均 4.2L/min）VAD 流量が減少傾向を示したのは、この部位の狭窄が原因の 1 つであると予想された。脱血管の挿入角度や、脱血管挿入部の製作方法の見直しが必要と考えられた。また、ポンプ内に発生した血栓の端部は、流入ポートの延長線上であり、ポンプ分解によって血栓の基部となるような部位がはっきりと特定できなかったことから、心室内血栓が転移して付着した可能性も考えられたが、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる十分な検討が今後必要と考えられた。

また、LOA 固定子を取り付けているアルミニウ

ム製アクチュエータハウジング部分の温度上昇を認め、実験開始から 2 日目には 44℃にまで達した。熱の発生源は LOA 固定子に組み込んだコイルであり、今後、熱の伝達路を考慮した放熱対策が必要と考えられた。それ以外に、ポンプの破損、駆動制御回路の停止や故障、ドライブラインの断線といったデバイスに関するトラブルの発生は認めなかった。また、LOA-VAD の唯一の機械的摺動部位である LOA の固定子とガイドにも偏磨耗などは見受けられず、周辺に磨耗粉なども観察されなかった。これらの結果から、LOA-VAD システムの 42 日間の耐久性と信頼性が実証された。

開発した EHVAD システムの慢性動物実験による評価を行ったところ長期生存例として 20 日の生存記録が得られ現在も実験を継続中である。

1 例目の実験において術後 2 日目に送血管と血液ポンプアウトレットポートの金属コネクタ部の間に外れが生じ出血死のため実験中止となった。金属コネクタの先端部は送血管にはめ込まれ外側から結束バンドにより固定されていたが、この部分の余裕が少なく抜けてしまったと考えられた。送脱血管は血液ポンプの金属コネクタ部分から数 cm の部分で曲げられ胸壁を貫通するようになっている。体内ユニットは金属コネクタ部分で固定されており、送脱血管はこの胸壁貫通部分で固定されている。牛の胸部は体動によってかなり曲げられるためこの部分に大きな荷重がかかったために外れてしまったと思われる。その後、金属コネクタが送脱血管に挿入される長さを十分に長くとり、返しをつけることにより脱落防止対策とした。対策後はこの部分の外れは確認されておらず有効に機能していると考えられた。

2 例目の実験では 13 日目にダイアフラムが破損し実験中止となった。これは 1 例目の慢性動物実験において使用した体内ユニットを再使用したために起こったと考えられる。1 例目の動物実験において送血管が脱落した後も後負荷の小さい状態にもかかわらず高い駆動圧で駆動していたためにダイアフラムに無理な荷重がかかったことが一因と考えられる。

3例目においては新規に製作した血液ポンプを使用しており、20日を経過した後も問題は生じていない。また血液ポンプは電気油圧駆動方式完全埋め込み型全人工心臓システムで開発した技術を使用して製作されており、慢性動物実験において3ヶ月の耐久性を確認している。

長期生存例において血行動態は良好に維持することが可能であった。大動脈圧は留置カテーテルのトラブルにより14日目以降においては計測ができなかった。補助流量については体内に留置した電磁流量計により計測した。体内に設置した電磁流量計はプローブを送血管の人工血管部分に取り付けているが、フィッティングも影響するため正確な流量を計測することは困難であるが、完全充満完全駆出時の血液ポンプの一回拍出量が70[mL]であり、術後安定期は拍動数75[bpm]で駆動していたことも考慮すると、補助流量は推定で4~5[L/min]は維持できていたと考えられる。

また消費電力は8~9[W]程度であり、皮下に埋め込まれたアクチュエータ部分の温度上昇も40[°C]前後と許容範囲内で維持することが可能であった。

E. 結論

試作したLOA-VADのex vivoによる慢性動物実験による評価を行い、42日間の生存記録が得られた。慢性動物実験の結果、血栓と発熱に関する問題点が認められた。今後、アクチュエータハウジングの形状、および熱の伝達路の設計を見直すことによりLOAの発熱問題の改善を図り、血液ポンプ内の流れの可視化実験などによる血栓形成防止対策が必要と考えられた。また、電気油圧駆動方式補助人工心臓(EHVAD)システムの開発を行い慢性動物実験による評価を行った。慢性動物実験において20日間の生存記録を実現することができ、現在も実験継続中である。以上から、開発したEHVADシステムは埋め込み型補助人工システムとして十分な性能を持っていると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 福長一義, 舟久保昭夫, 福井康裕, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之: 電磁式補助人工心臓の開発状況, 第32回人工心臓と補助循環懇話会., p66, 2004.
2. 妙中義之, 巽英介, 本間章彦, 武輪能明, 築谷朋典, 西中知博, 角田幸秀, 李恒成, 塩谷恭子, 水野敏秀, 片桐伸将, 上村匡敬, 太田圭, 神作麗, 塚原金二, 土本勝也, 和久井秀樹, 高野久輝, 北村惣一郎: 国立循環器病センターでの人工心臓開発, 第33回人工心臓と補助循環懇話会., p2, 2005.
3. Y. Taenaka, E. Tatsumi, T. Nishinaka, Y. Takewa, A. Homma, T. Tsukiya, H. Takano, S. Kitamura: Research and development at the National Cardiovascular, Osaka, Japan, 1st Asian Pacific Mechanical Circulatory Support Meeting., p28-29, March, 2004.
4. 妙中義之, 本間章彦, 巽英介, 武輪能明, 角田幸秀, 築谷朋典, 高野久輝, 北村惣一郎: 国立循環器病センターで開発中の人工心臓システム, 第32回人工心臓と補助循環懇話会., p31, 2004.
5. 本間章彦, 巽英介, 武輪能明, 築谷朋典, 西中知博, 妙中義之, 北村惣一郎, 柴建次, 越地耕二, 福井康裕, 土本勝也, 塚原金二: 国立循環器病センターにおける電気油圧駆動型全人工心臓の開発現状, 第16回バイオエンジニアリング講演会講演論文集., p247, 2004.
6. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Takewa, Y. Shirakawa, T. Kamimura, H. Naitoh, M. Oshikawa, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Shiba, K. Koshiji, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: In vivo testing of the national cardiovascular center electrohydraulic totally implantable

- artificial heart, ASAIO Journal., Vol.50, No.2, p124, 2004.
7. 妙中義之,本間章彦,巽英介,武輪能明,角田幸秀,築谷朋典,高野久輝,北村惣一郎:体内完全埋め込み型人工心臓システム開発の現況,生体医工学,第 42 卷特別号第 43 回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P244, 2004.
 8. 本間章彦,巽英介,武輪能明,築谷朋典,西中知博,妙中義之,北村惣一郎,柴建次,越地耕二,福井康裕,土本勝也,塚原金二:国立循環器病センターにおける電気油圧駆動型人工心臓の開発,生体医工学,第 42 卷特別号第 43 回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集., Vol.42, Suppl.1 P609, 2004.
 9. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y.Taenaka, T. Kamimura, H. Naitoh, M. Oshikawa, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Koshiji, K. Shiba, Y. Fukui, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: Current status of the National Cardiovascular Center totally implantable artificial heart system, SICE Annual Conference 2004 in Sapporo., pp436-441, 2004.
 10. A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, Y. Takewa, T. Kamimura, T. Mizuno, K. Shioya, H. S. Lee, T. Tsukiya, Y. Kakuta, N. Katagiri, H. Takano, S. Kitamura, K. Koshiji, H. Wakui, K. Tsuchimoto, H. Fukuda, K. Tsukahara: Development of the national cardiovascular center electrohydraulic totally implantable artificial heart, The international Journal of Artificial Organs., Vol.27. No.7, p622. 2004.
 11. 本間章彦,妙中義之,巽英介,武輪能明,上村匡敬,水野敏秀,塩谷恭子,李桓成,築谷朋典,角田幸秀,片桐伸将,高野久輝,北村惣一郎,越地耕二,柴建次,和久井秀樹,土本勝也,福田浩彰,山口秀明,塚原金二:国立循環器病センターにおける人工臓器開発,平成 16 年度電気学会産業応用部門大会抄録集., 3-S14-3, III-104-III-108, 2004.
 12. 本間章彦,妙中義之,巽英介,武輪能明,上村匡敬,水野敏秀,塩谷恭子,李桓成,築谷朋典,角田幸秀,片桐伸将,太田圭,神作麗,高野久輝,北村惣一郎,越地耕二,和久井秀樹,土本勝也,福田浩彰,山口秀明,塚原金二:電気油圧駆動式完全体内埋め込み型全人工心臓システムの開発,生体医工学シンポジウム 2004 講演予稿集., pp166-176, 2004.
 13. 本間章彦,妙中義之,巽英介,武輪能明,上村匡敬,水野敏秀,塩谷恭子,李桓成,築谷朋典,角田幸秀,片桐伸将,太田圭,神作麗,高野久輝,北村惣一郎,越地耕二,土本勝也,塚原金二:国立循環器病センターにおける完全体内埋め込み型全人工心臓システムの開発現状,第 42 回日本人工臓器学会大会予稿集., vol.33, No.2, S-198, 2004.
 14. 本間章彦,妙中義之,巽英介,武輪能明,上村匡敬,水野敏秀,塩谷恭子,李桓成,築谷朋典,角田幸秀,片桐伸将,太田圭,神作麗,高野久輝,北村惣一郎,越地耕二,福井康裕,和久井秀樹,土本勝也,塚原金二:電気油圧駆動式完全体内埋め込み型全人工心臓の慢性動物実験評価,生体医工学,第 42 卷特別号Ⅱ,第 18 回日本エム・イー学会秋季大会論文集., vol.42, Suppl.2, S-198, 2004.
- II. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

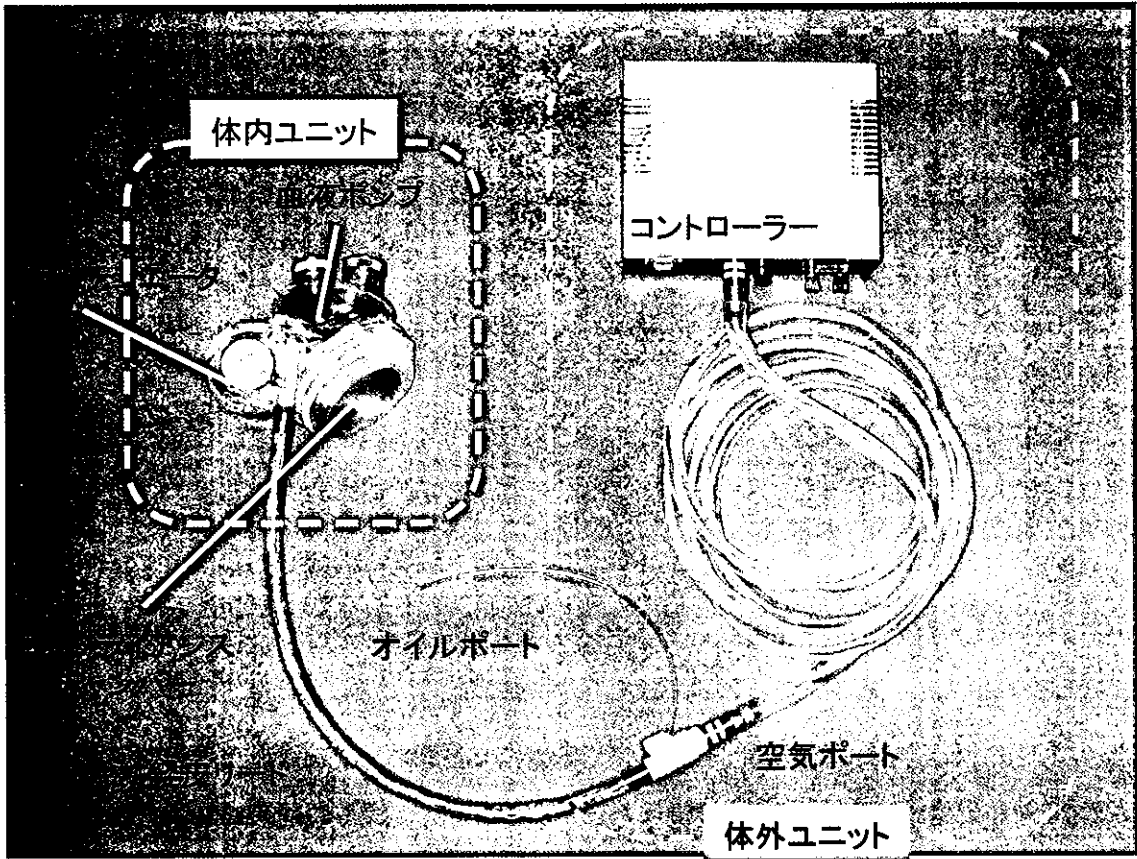


図1 EHVADシステム



図2 EHVADシステムフィッティング試験



図3 EHVADシステムフィッティング試験

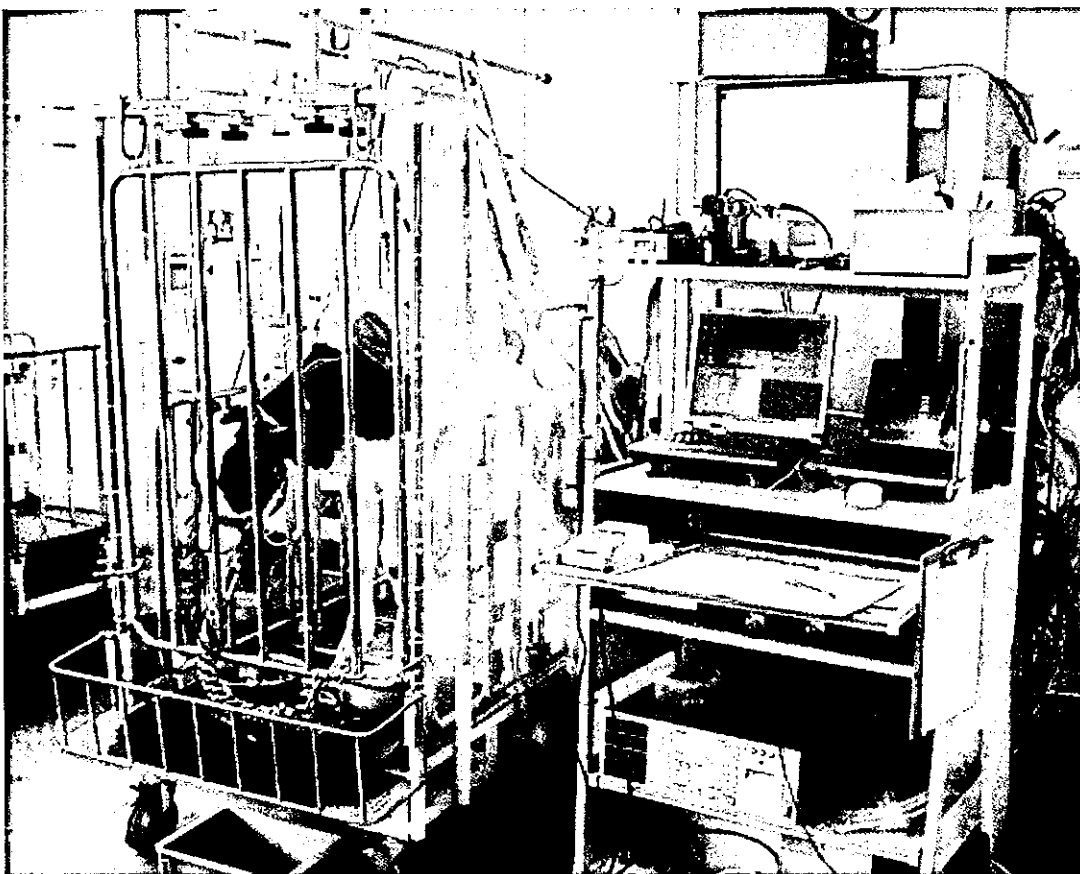


図4 慢性動物実験風景



図5 システム埋め込み面

表1 慢性動物実験結果

| 番号 | 実験年月 | 体重 (kg) | 生存期間 (days) | 補助流量 (L/min) | 実験中止理由 |
|----|---------|------------|----------------|-----------------|--------------------------|
| 1 | 2004/11 | 66 | 2 | 4 - 5 | 送血管と金属コネクタ部の外れによる出血死 |
| 2 | 2004/12 | 67 | 13 | 4 - 5 | ダイヤフラム破損(血液ポンプ駆動ユニット再使用) |
| 3 | 2005/03 | 61 | >20 | 4 - 5 | 実験継続中 |

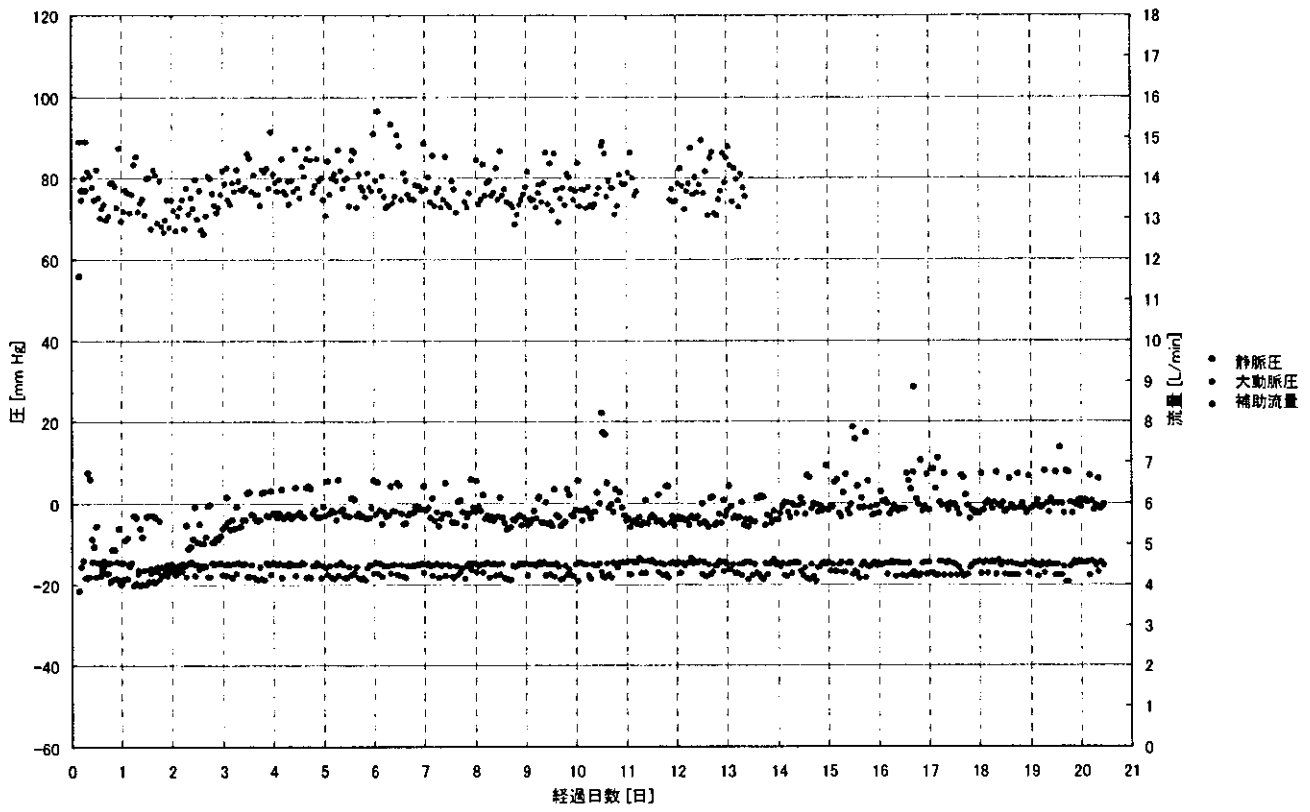


図6 血行動態変化

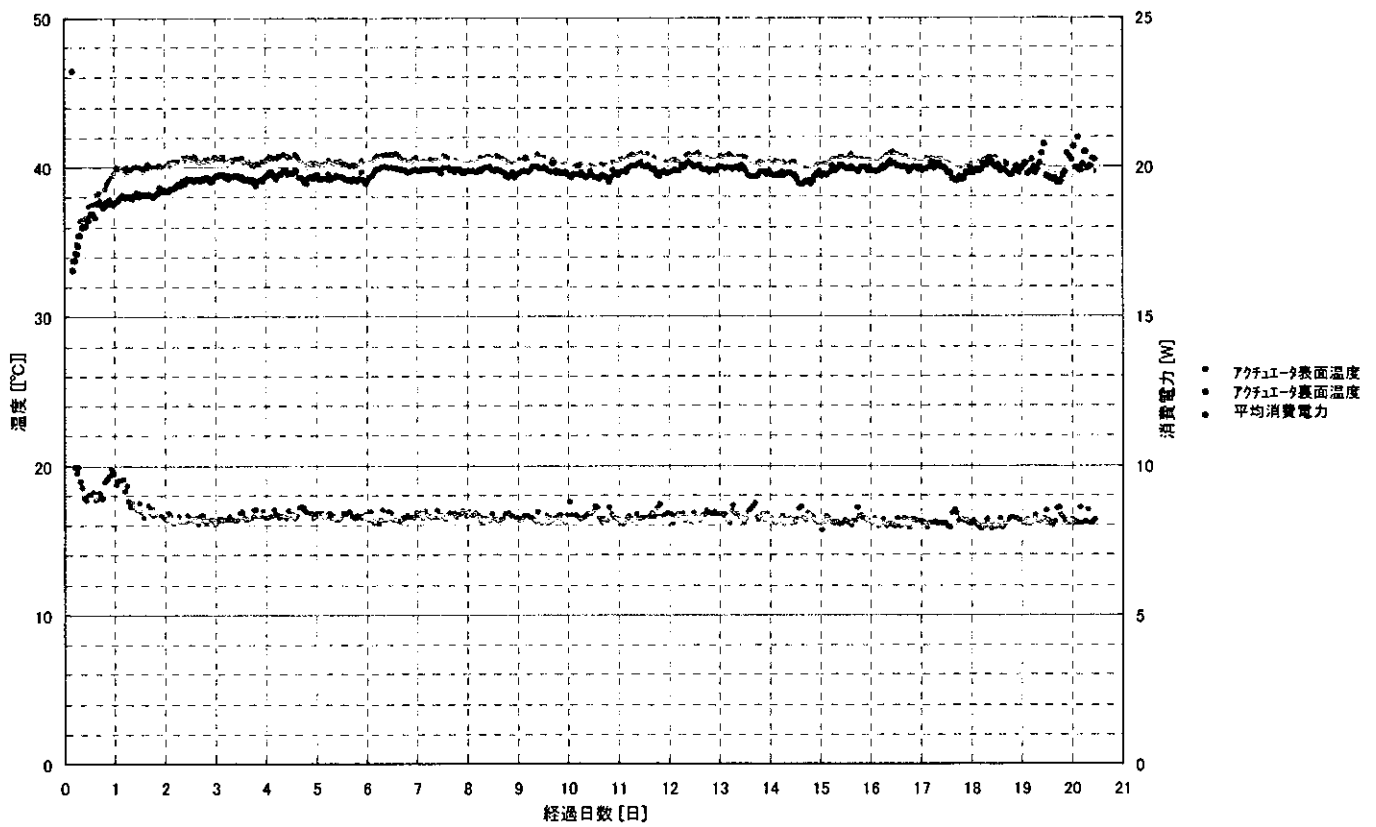


図7 温度変化と消費電力変化

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総合分担研究報告書

人工心臓システムの長期装着による生体への影響に関する病理学的検討

分担研究者 中谷武嗣（国立循環器病センター臓器移植部 部長）

研究要旨：我々は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンを素材とし、三次元網状構造と適度な強度と柔軟性を持つ埋め込み型人工心臓用被覆材の開発を行ってきた。本被覆材の特徴は、従来使用されてきた布材では困難であった生体との癒着の維持を網状構造がもたらす良好な組織浸潤性により強化できる点であり、加えて多孔性素材として、様々な生体基質や生理活性物質を充填担持することが可能となった点である。新規に開発された被覆材は、体内埋め込み機器および皮膚貫通機器の被覆材として使用するに当たり組織刺激性が少なく、良好な組織浸潤性および生体適合性を有する素材であり、人工機器と生体組織を密に接着する被覆材として有用な素材となりうる可能性が示された。

近年、血液ポンプおよび駆動部を体内に設置する形式の埋め込み型補助人工心臓の使用が増加している。しかしながら、このような形式の人工心臓においても、駆動ラインなど体内と体外を連続する部位が依然として存在し、同部は開発当初より外界から侵入する病原体の感染門戸として問題視され続けていた。現在、皮膚を貫通する部位ではダクロンベロアなどの布類を用い皮膚組織との親和性を維持するように努めているが、本手法を用いても同部の皮膚組織の長期維持がきわめて困難であることは周知の事実である。従って、本研究の目的は人工臓器使用のために安全で高い QOL を提供し得る被覆材として、被覆材内への組織浸潤に良好な条件を持つ素材の改良を進め、それらについて周囲組織との結合部に加わる余剰な負荷を防ぐために工学的および医学的な側面から

被覆材の形状を最適化し、また充填担持する活性物質の種類や量を最適化することで、高い抗感染性、組織親和性を賦与した高機能被覆材による感染予防に有用な皮膚貫通部被覆デバイスを開発することである。現段階では、人工心臓の皮膚貫通パーツにはダクロンベロアなどの布類で被覆して、皮膚組織との親和性を維持されるように努めていることが多い。しかし、実際には創部の皮膚組織は治療の長期化に伴い菲薄化して感染防御機能を失うため、その維持は極めて困難である。また同部は、術後一時的に周囲組織との癒着を保つことは可能であるが、長期的には体外からの外力の負荷により“死腔”を生じ、細菌増殖に適した場を提供している。また、このような皮膚貫通機器を使用する際の局所感染を防止するために、現在抗生剤の投与や徹底した創部の消毒が行われているが、

いずれも十分な結果を得るに至っていない。

我々がかかる問題点に対し、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンを素材とし、三次元網状構造と適度な強度と柔軟性を持ち、皮膚貫通パーツと周囲組織を連結する被覆材の開発を行ってきた。本被覆材の特徴は、従来使用されてきた布材では困難であった生体との癒着の維持を網状構造がもたらす良好な組織浸潤性により強化できる点であり、加えて多孔性素材として、様々な生体基質や生理活性物質を充填担持することが可能となった点である。本研究では、体内埋め込みパーツや皮膚貫通パーツを有する人工心臓システムへの応用を目的として我々が従来から開発を進めてきた新規被覆材を用い、これを最適化して各パーツの被覆を行って、感染門戸の完全抑制を計るという、過去に類をみないアプローチを試みる。

研究 1. 新規被覆素材の組織浸潤性についての研究

本研究の目的は、埋め込み型人工臓器使用時の Pocket infection や Driveline infection などの感染合併症を予防するために、安全で組織親和性に優れた新規被覆材を開発し、それらについて周囲組織との結合部に加わる余剰な負荷を防ぐために工学的および医学的な側面から被覆材の形状を最適化し、高い坑感染性を賦与した高機能被覆材による人工心臓被覆手法を確立することである。新規被覆材は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンで作成された多孔体で、約 0.2~1.0 mm 径の三次元網状構造を有したものである。また本素材は適切な強度と柔軟性を保持し、様々な形状に加工することが可能で、耐久性に

も優れている。本研究では、この被覆素材の組織親和性を検討するために、円柱状に成形した様々な孔径（500, 300, 150 および 50 μm ）の多孔体をシリコンチューブ内（内径 3 mm）に挿入した試験チューブを作製し、これを成ヤギ皮下組織に 1 ヶ月間留置し、チューブ両側から浸潤した肉芽組織の浸潤長および組織形態について観察を行った。結果、試験チューブ内の多孔体には生体組織が浸潤し、互いの分離は非常に困難であった。それぞれの肉芽組織浸潤長は約 7.2 ± 1.2 , 6.6 ± 0.6 , 5.4 ± 0.9 および 4.0 ± 0.7 mm ($n=5$) であり (Fig. 1)、特に孔径の大きいグループ（孔径 500 および 300 μm ）では、組織学的に被覆材内には膠原線維を主体とする成熟した結合組織浸潤が良好であり、同部には新生した血管組織も頻繁に観察された (Fig. 2)。また感染、壊死などの所見は認められなかった。

Fig. 1

The test materials after animal experiment

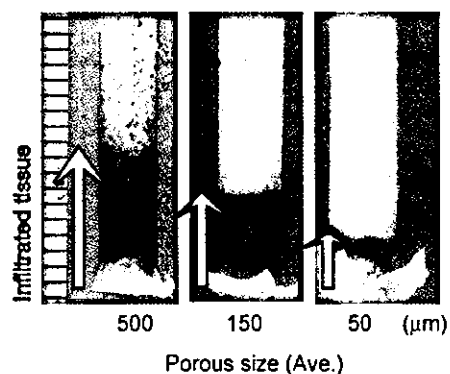
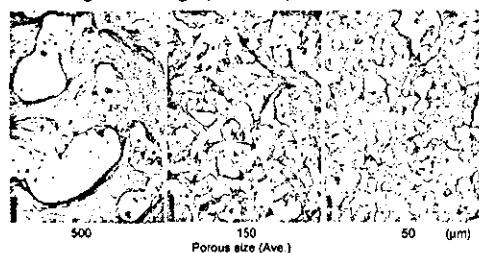


Fig. 2

Pathological findings (Azan stain)



以

上より、新規に開発された被覆材は、良好な組織浸潤性を有する素材であり、埋め込み型人工機器と生体組織を密に接着するのに十分な能力を有していると考えられた。また、本研究については、平成16年に第50回米国内臓器学会および第12回国際ロータリー血液ポンプ学会で報告を行った。

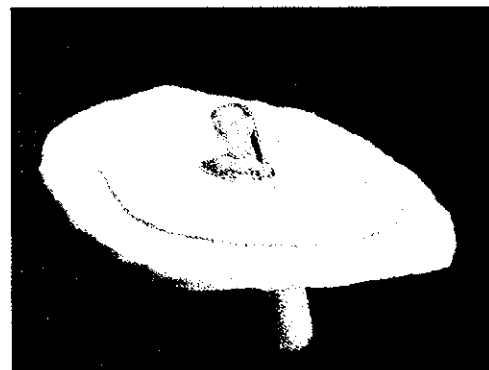
研究 2. 実験素材を用いて形成された被覆材による臨床的使用による研究

本研究の目的は、実験素材を実際の使用状態に合わせて形成し、人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイスを製作することである。

本研究における主要素技術となる新規被覆材は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンで作成され、特殊に加工された三次元網状構造と適切な強度を保持するものである。本品は従来使用されていた布類と比較し、約10倍の組織浸潤性を有し、また臨床現場での使用経験から蓄積された意見を十分に反映し、手術時の装着や術後管理を容易にするように形状を最適化させるものである。これらにより体内埋め込みパーツや皮膚貫通パーツと皮膚および周辺組織との強固な結合を促し、表皮がもつ感染防御機能の破綻を防ぎ、また感染体の直接の付着侵入を防ぐことによって細菌増殖巣の形成を抑制し、Driveline infection に由来する感染合併症の発生を大幅に低減せしめることが可能であると考えられる。また、本品の形状は皮膚との接着面積が多くまた創部が外界と直接接しないように検討され、皮膚貫通部が円盤状の孔径の異なる3種類の三次元網状構造体で構成されたものがある。本誌作品の特

徴は、最下層には、真皮組織との結合を主な目的とした組織浸潤性と組織親和性を重視した素材を使用し、また中間層には表皮との結合とダウングロスの抑制のために最適化された素材を、最表層には創部と皮膚を貫通するデバイスの隔離およびデバイスへの外力を分散させるために最適化された形状に設計されていることである (Fig. 3)。

Fig. 3



これら三層からなる皮膚貫通装置により、皮膚を貫通するデバイスと表皮との接着を長期に維持し、また感染を予防することが可能と考えられる。

本誌作品による動物実験は、成ヤギの背部皮膚に本品を装着し、約1年間の経過を観察した。実験中は、皮膚貫通装置装着2週間までは酸性水による消毒を毎日行い、以後1年までほぼ無処置のまま放置した。その結果、我々が開発した皮膚貫通装置は装着後1年を経ても、皮膚と密接に接着し、周囲組織に炎症および感染などの所見を認めることは無かった。また、皮膚貫通装置は、人力をもって皮膚より牽引しても剥離することは無く、十分な接着性を保っていることが示された (Fig. 4)。

Fig. 4



本研究は、重症心不全患者の治療において、一時的および恒久的使用目的で必要不可欠な治療装置である人工心臓の安全性向上に寄与するもので、これまでの開発改良の過程の中で取り残されてきた部分を補うものである。このようなアプローチによって当該問題点の解決を試みている研究は、本研究以外に国内外を通じて全くみられない。開発目標の皮膚貫通部被覆デバイスは、人工心臓への適用に加えて、連続携行式腹膜灌流時や、留置型カテーテルなど、他の治療分野における皮膚貫通ラインや装置、長期から半永久的な留置を必要とするすべての体内埋め込み型装置、機器などに応用が可能であり、その応用性および波及効果は極めて高いと考えられた。また、本研究の成果により得られた新規皮膚貫通装置については、PCT 国際特許 (JP2005-003775) として出願中である。

発表論文

1. 水野敏秀, 巽英介, 根本泰 他. 埋め込み型人工心臓システム使用時における感染防御に有用な新規被覆材の検討. 生体医工学 41:304, 2003

2. MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Tissue-compatible Material for Coating an Implantable Artificial Heart Outer Surface. ASAIO journal 50 (2), 2004, 126

学会発表

1. 水野敏秀, 巽英介, 根本泰 他. 埋め込み型人工心臓システム使用時における感染防御に有用な新規被覆材の検討. 日本エム・イー学会 (42) 札幌市 6.3-5, 2003
2. MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Tissue-compatible Material for Coating an Implantable Artificial Heart Outer Surface. ASAIO (50), 6.17-19, 2004
3. MIZUNO T, TATSUMI E, NEMOTO Y et al. A Novel Development of a Newly Covering Material for the Destination Therapy with Implantable VAD System. ISRBP (12), 10.7-10, 2004

知的財産権の出願・登録状況：出願中
特許取得：出願中

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

総合分担研究報告書

高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りに関する研究

分担研究者 友池仁暢（国立循環器病センター病院 院長）

研究要旨

組織した国立循環器病センター心臓外科、心臓内科、治験管理室、看護部などを中心とする病院の各部門、国立循環器病センター全体の運営事務を担当する運営部、高機能人工心臓システムの研究開発を担当する研究所人工臓器部などを統合し、人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議の方針に従って、高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りを推し進めた。具体的には、従来型の国立循環器病センター型東洋紡績社製人工心臓に TNCVC ヘパリンコーティングを施したものの医療機器としての承認取得を援助した。また、前年度までに実験機として試作してきた空気圧駆動式の携帯型駆動装置の人的使用を側面支援した。その一方、トランスレーショナルリサーチの本来の目的からして、積極的な臨床応用の必要性も主張されたこともあり、今後整備されて行くであろうと考えられる医療機器の医師主導の治験などへの移行の可能性も検討されつつある。

A. 研究目的

研究所と病院が一体となって開発する高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りをすることを研究目的とする。具体的には、現状の国立循環器病センター型補助人工心臓の抗血栓性や操作性を向上させた補助人工心臓システム、補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置、埋め込み型補助人工心臓システムなどを対象とする。必要に応じて、厚生労働省による先駆的治療法としての承認、国立循環器病センター内の高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会のなどの承認を得て、患者および患者家族とのインフォームドコンセントに基づいて臨床応用を行

なうことを目的とするものである。

B. 研究方法

今年度は、これまでに体制作りをした国立循環器病センター心臓外科、心臓内科、治験管理室、看護部などを中心とする病院の各部門、国立循環器病センター全体の運営事務を担当する運営部、高機能人工心臓システムの研究開発を担当する研究所人工臓器部などを統合し、人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議の方針に従って、開発された医療機器の広範な普及のために、製品化を図るための活動を行った。具体的には、従来型の国立循環器病センター型東洋紡績社製人工心臓に TNCVC ヘパリンコーティングを施したも

の医療機器としての承認取得を援助した。また、技術的に大きく進歩し、臨床応用が可能となった補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置を、他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を米国に空輸することを側面支援し、当該大学の倫理委員会の承認を得て、成功裏に輸送を完了し、その後患者は心臓移植を受けて帰国できた。

C. 研究結果

人工心臓のトランスレーショナルリサーチに関する合同会議によって、主任研究者である総長を中心として臨床応用を目指していくという方向性が確認されているが、主として話題に上がった表面にヘパリンを固定した補助人工心臓の医療機器としての製造承認を平成 17 年 1 月 6 日付けで取得し、また臨床応用が可能となった補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置についても平成 17 年 3 月 14 日付けで医療機器としての製造承認が得られた。

D. 考察

高機能人工心臓システムを臨床応用するためには、技術的な問題だけではなく、研究開発を担当する研究所、実際に患者に適応する病院、運営事務を担当する運営部が一体となって行動することが重要であることは明らかである。しかし現行の薬事法の規制では、共同研究であっても企業が機器を製作する場合、厚生労働省から製造承認を得るまでは、国立循環器病センター内の承認を得た試験的な使用であっても、探索的臨床応用には制限があることも考えられ、今後の課題となっている。その解決のひと

つの方法は、厚生労働省からの承認を得て、製品化する過程を急ぐことである。研究最終年度に本トランスレーショナルリサーチの基礎技術を生かして 2 つの医療機器が製造承認を得られたことは極めて有意義な成果であったと考える。この一方、トランスレーショナルリサーチの本来の目的からして、積極的な臨床応用の必要性も一部の職員から主張されたこともあり、今後整備されて行くであろうと考えられる医療機器の医師主導の治験などへの移行の可能性も検討されつつある。当センターでは空気圧式小型駆動装置を他大学で心臓移植へのつなぎとして補助人工心臓を装着した患者を空輸するという医療行為については、患者の重症度や科学的・倫理的な検討によって高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会の承認を得て実現できたが、さらに、今後の人工心臓システムの臨床応用への体制作りが必要であると考えられる。

E. 結論

昨年度に引き続き高機能人工心臓システムの臨床応用のための体制作りを行った。主任研究者である総長を中心に、病院、研究所、運営部門が一体となって今後もトランスレーショナルリサーチの発展を進めて行くことを確認している。臨床応用が可能となったシステムやその派生技術については、高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会などのしかるべき承認手続きを経て、臨床応用するという方向性が具体化しているが、トランスレーショナルリサーチのより広範な治療への普及法として、ヘパリン化補助人工心臓、補助心臓装着患者の QOL を向上させる空気圧式小型駆動装置

を製品化するための製造承認を取得することができた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし。

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)総合分担研究報告書
「高機能人工心臓システムの臨床応用推進に関する研究」

医療機器におけるトランスレーショナル・リサーチ
- 品質、被験者保護、そして国際統合化 -

分担研究者： 国立循環器病センター 心臓内科医長 臨床試験開発室長 佐瀬一洋

【研究要旨】 臨床試験は、基礎研究の成果を臨床にまでつなげる橋渡し研究(トランスレーショナル・リサーチ)において、最終段階として最も重要なステップである。分担研究者は、初年度にはいわゆる治験の空洞化対策として、臨床試験のスピード・質・コストについて、GMP、GLP、GCP を含めた品質保証活動の重要性や CRC など支援体制整備という観点から検討した。2 年目には、世界的な被験者保護の流れをうけて、臨床試験の科学性・倫理性・信頼性について、改正薬事法と臨床研究倫理指針への対応という観点から検討した。最終年度は、GHTF という医療機器規制の国際統合化委員会や、Harmonization by Doing という産学官共同の国際共同試験に参加した。世界的には、臨床試験の登録制など、医学研究に対する不信感が増大しつつある。今後、本研究の成果を活かし、我が国発のエビデンスを世界に向けて発信したい。

【A. 背景】

我が国では、ライフサイエンス分野の基礎研究水準が高く、実用化が期待される技術的シーズが多いが、臨床的ニーズへの応用を目的とした橋渡し体制は十分とは言いがたく、臨床研究の支援体制整備や人材育成が急務とされている。

一方、医療機器の治験についても、日・米・欧・豪・加を中心に規制要件の国際統合化が着々と進みつつあり、臨床研究の更なる空洞化が懸念されている。

平成 17 年 4 月から、医療機器についても改正薬事法が施行され、製造(GMP)、非臨床試験(GLP)、臨床試験(GCP)、そして市販後(GVP と GPSP)についての法令が整備された。

今後、臨床試験のスピード・質・コストを改善しつつ、科学性・倫理性・信頼性を高めることが重要である。

【B. 目的】

医療機器の臨床試験に関する国際統合化の動きを把握するとともに、日米合同で産学官が連携して医療機器の国際共同治験の計画・実施・評価することにより、治験の質・スピード・コストを改善し、科学性・倫理性・信頼性を向上させる。

【C. 方法】

初年度は、医薬品・医療機器の開発のスピード・質・コストについて、国際共同試験の実施という観点から検討した。

2 年目は、薬事法改正および臨床研究倫理指針告示を契機に、医療機器の臨床試験の科学性・倫理性・信頼性について検討した。

最終年度は、国際統合化タスクフォース(GHTF)に参加し、Harmonization by Doing (HBD)により産学官が共同で国際共同治験を計画、実施、評価するための体制作りを実施した。

【D. 結果】

・医療機器臨床試験のスピード・質・コスト： 技術のシーズと医療のニーズを結びつけるトランスレーショナル・リサーチの最終段階である臨床試験では、基礎・臨床それぞれの研究者の責務を明確にし、迅速かつ円滑に連携することが重要である。危機管理の観点からは、「人は必ず間違える」ことを前提に、ミスを起さない(Fool Proof)仕組みと、ミスに対応できる(Fail Safe)仕組みが必要である。製造工程ではGMP(Good Manufacturing Practice)、ラボデータにはGLP(Good Laboratory Practice)、臨床試験にはGCP(Good Clinical Practice)といった簡素で標準的な品質管理・品質保証活動を理解し、手順(Plan)を基に記録(Do)、監査(Check)、改善(Act)のPDCAサイクルを確立すべきである。

質の高い臨床試験を計画・実施・評価するための支援体制としては、医師・生物統計家、データマネージャー、リサーチ・ナース、臨床薬理専門家、生命倫理専門家、規制担当、法律顧問を含め、試験をデザイン・管理できる ARO (Academic Research Organization)が有用である。

・試験の科学性・倫理性・信頼性： 平成 15 年、薬事法が改正され、いわゆる医師主導型の治験の実施が可能となった。また、臨床研究倫理指針も大臣告示され、ヘルシンキ宣言や近年の世界的な被験者保護の流れに基づき、試験実施計画書の作成、研究者から独立した倫理審査委員会による審議やインフォームド・コンセントの必要性が明記された。倫理審査委員会では、試験医療機器概要書、試験実施計画書、同意説明文書および試験中の有害事象報告や国内外の安全性情報への対応などを迅速に審議する。

・薬事法改正と医療機器 GCP： 改正薬事法では、医療機器規制の見直しが主要な柱の一つとなってい

る。平成 17 年 4 月から、リスクに応じたクラス分類の見直し(世界標準との整合性確保)、低リスク医療機器に係る第三者認証制度の導入、製造(GMP)、非臨床試験(GLP)、臨床試験(GCP)、そして市販後(GVPとGPSP)についての法令が施行された。

2004 年度に医薬品医療機器総合機構(PMDA)が設立された。審査官の増員や、事前面談、治験相談、申請前相談などの相談業務充実により、諸外国で承認されてから日本で治験届けが提出されるという現状を打破する起爆剤となることが期待される。

・**GHTF と国際統合化:** 「治験」とは、薬事法により定義されている言葉で、新しい医薬品・医療機器の承認のために厚生労働大臣に治験届を提出したうえでヒトを対象に実施される臨床試験のことである。薬事法では「販売承認後臨床試験」および「販売承認後調査」という言葉を定義しているが、いわゆる混合診療問題に関連して「追加的治験」や「安全性確認試験」という新たな概念が提案され、今後の動向が注目されている。

厚生科学研究等や、財団法人・NPO から資金提供を受けて実施される臨床試験については、「臨床研究」、「臨床試験」、「公費臨床試験」、「臨床治験」等、用語が混乱している。

一方、英語でも「Clinical Research」「Clinical Trial」「Clinical Investigation」「IND Trial (Clinical Trial for Investigational New Device)」等、用語の定義はまちまちであり、統合化が期待されている。

分担研究者は、2005 年 1 月にオーストラリアで開催された国際統合化タスクフォース(Global Harmonization Task Force, GHTF)の第 5 分科会(SG5)に参加した。現在、厚生労働省、国循先進工学センター、および日本医療機器関係団体協議会と連携して統合化を推進している。

・**Harmonization by Doing:** 医療機器は、メス、ピンセットから人工心臓まで幅広い領域をカバーする用語であり、クラス分類はあるものの、埋め込まれたり、特殊な技術を要したりするなど品目毎に対応が必要な要件も多いため、一律な規制や性急な国際統合化が難しい領域も存在する。一方、代謝・排泄など医薬品では個人差や民族差の影響を受けやすいと考えられている部分が、医療機器では大きな懸念が生じにくいのではないかと考える向きもある。従って、全体を考える傍ら、医療環境や病態の違いにも配慮しつつ、具体的な品目を選んで、国際共同治験を実施することに対する期待は産学官ともに大きい。

分担研究者らは、国立循環器病センターで経験した医薬品の国際共同同時治験(治験責任医師・心臓内科野々木宏部長)を契機に米国 Duke 大学医学部のスタッフと共同研究を開始し、2003 年度には東京で臨床試験の倫理指針に関するシンポジウムや、第

68 回日本循環器学会で厚生労働省や米国 FDA を交えたファイアサイドセミナーを開催した。

その反響は大きく、2004 年度には日本動脈硬化学会、日本心血管カテーテル治療学会、日本人工臓器学会、中国地区心血管インターベンション研究会等の学術集会において産学官が集まる国内シンポジウムが企画されるとともに、FDA や Duke 大学と共同で CCT2004 Town Hall (神戸)、MHLW Think Tank(東京)、FDA Think Tank (Washington DC)など、国際会議が開催された。

Harmonization by Doing では、実行可能な数品目を例にして、国際共同治験を計画・実施・申請するために、早い段階から日米規制当局と各企業、医療従事者が公開の場で意見交換を開始している。

【E. 考察】 橋渡し研究実施にあたり、説明責任と透明性を確保するためのシステム整備が重要である。

海外で標準的な治療を速やかに導入するためには国際化が有用であるが、臨床試験の空洞化も懸念される。残念ながら、医療機器では、欧米やアジア諸国で治験を実施し、各国で販売承認を取得後に日本での臨床開発を開始する事例が大半である。スピード・質・コストに対する意識の向上が必要である。

一方、マスコミでは倫理審査委員会の形骸化が問題視されている。有害事象報告やインフォームド・コンセントの強化、最近ではネガティブ・データの公表と臨床試験登録制度など、被験者保護が注目されており、科学性・倫理性・信頼性担保が重要である。

【F. 結語】 GHTF で医療機器規制の国際統合化が進んでいる。我が国も改正薬事法や総合機構で医療機器審査体制が整備されつつある。HBD は、日米で医療機器国際共同治験を計画・実施・評価する産学官の活動として注目されている。

【G. 健康危険情報】

特記事項なし

【H. 研究発表】

【論文】

- 1) 佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子. 臨床試験の登録. 臨床評価. 2005: (in press)
- 2) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症(総説). 呼吸と循環 (in press)
- 3) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). Cardiac Practice. 2005;16: (in press)
- 4) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network Computer-Assisted Transfusion Management System for Accurate Blood Component-Recipient Identification at the Bedside. Transfusion. 44;364-372:2004
- 5) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏. 循環器救急とモバイル

テレメディシン. 月刊新医療. 2004年11月号. p82-84.

- 6) 佐瀬一洋 Common Disease の遺伝子診断. JIM.14; 118-123: 2004
- 7) 佐瀬一洋 医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制. 月刊薬事. 46;877-887: 2004.
- 8) 佐瀬一洋. 循環器系の薬の not to do. レジデントノート. 6;1249-1255: 2004.
- 9) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. Circulation. 108; IV-1035: 2003.
- 10) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact. Telemedicine Journal and e-Health. 9; s-63: 2003.
- 11) 角地祐幸, 佐瀬一洋, 笠原洋一郎, 中野敦, 野々木宏. 汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 -モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性- 日救急医学会誌 14;548:2003.
- 12) 佐瀬一洋, 角地祐幸, 野々木宏, 北村惣一郎. モバイルテレメディシンと循環器救急医療. -北摂ハートアンドブレインウォッチ構想の実現に向けて-. 循環器病研究の進歩 14;67-75, 2003.
- 13) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント. Jpn J Clin Pharmacol Ther 34; 533S-534S: 2003.
- 14) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針. 臨床医薬 19;1054-1065:2003.
- 15) 佐瀬一洋 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. Cancer Frontier. 5;126-130:2003.
- 16) 佐瀬一洋 医師主導の治験及び臨床試験. Pharm Stage 3;42-51:2003.

【教科書】

- 1) 佐瀬一洋, 中野泰子. 医療機器・体外診断薬. 臨床試験の進め方, 大橋靖雄, 荒川義弘 編集, 南江堂. (in press)
- 2) Kempner KM, Govern FS, Martino RL. (佐瀬一洋, 中川晋一訳) 遠隔医療. in Principles and Practice of Clinical Research. Gallin JI Ed. Academic Press. 丸善, 東京. (2004)

【学会・シンポジウム】

- 1) Sase K. Post-marketing Evaluation - From a viewpoint of international academics - Global Perspectives of Harmonization of Pre- and Post-Market Device Evaluation. Workshop With the FDA: Regulatory Think-Tank Sessions. Cardiovascular Revascularization Therapies 2005. (Hilton Washington, DC & Towers, USA). March 28, 2005
- 2) Sase K. Harmonization by Doing. - A Systems Approach to Conducting Responsible Research - ラウンドテーブル・ディスカッション. 「本邦における抗血栓薬の開発を巡って」第69回日本循環器学会学術集会. (パシフィコ横浜, 神奈川) 平成17年3月19日. (Circulation Journal. 2005;69 suppl I; 79)
- 3) Hara H, Sase K, Kozuma K, Nakamura M, Miyazaki S. First Japanese Human Experience of Sirolimus Eluting Stent. 8-month Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow up. 69th Annual Meeting, Japanese Circulation Society

(Yokohama). March 20, 2005.

- 4) 佐瀬一洋. 「医療機器治験の国際ハーモナイゼーション」タウンホール・ミーティング. 第14回倉敷PCIライブデモンストレーションコース. 中国地区心血管インターベンション研究会. (ホテルグランヴィア岡山.) 平成17年2月24日.
- 5) Sase K. Research Infrastructure in Japan.- View from Japan - Japan-U.S. Harmonization by Doing (HBD) Think Tank 2005. (Tokyo). January 28, 2005.
- 6) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile telemedicine for cardiovascular emergency. -Impact of Standard Technologies - American Telemedicine Association 9th Annual Meeting (Tampa, FL), May 3, 2004.
- 7) 佐瀬一洋. メード・イン・ジャパン: 医療機器を世界へ. 「国立循環器病センターにおける治験の実務経験からみた提言」. 第42回人工臓器学会シンポジウム人工臓器の臨床試験(治験)をどうするか. (京王プラザ・東京) 平成16年10月7日
- 8) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント新時代を迎えて. 医師の立場からみた医療機器治験の国際化. 第4回日本心血管カテーテル治療学会学術総会タウンホールミーティング. より良い医療を提供するためには. (国立京都国際会館) 平成16年9月23日.
- 9) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験. 臨床薬理学会. (静岡コンベンションセンター) 平成16年9月18日
- 10) 河野雄平, 万波俊文, 小嶋俊一, 恵谷秀紀, 斎藤大治, 土橋卓也, 品川達夫, 桑島巖, 今井潤, 瀧下修一, 佐瀬一洋, 佐藤俊哉, 終山幸志郎, 友池仁暢. HOSP 研究グループ. 家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験(HOSP 研究): Pilot studyの中間結果とMain studyの概要. 第27回日本高血圧学会総会(栃木県宇都宮市). 2004年10月7日
- 11) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験. 第16回心血管代謝研究会. 主催: 山之内製薬株式会社(ホテルグランヴィア大阪 20F 鳳凰の間, 大阪) 平成16年8月27日
- 12) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント時代における冠動脈インターベンションの将来. 日本における医療機器開発に必要なインフラストラクチャー. 第36回日本動脈硬化学会学術総会シンポジウム8. (博多) 平成16年7月24日
- 13) 佐瀬一洋. ミニレクチャー: トランスレーショナルリサーチを考える. 医師主導型の治験を考える. 第4回 心血管再生・アポトーシスフォーラム. 主催: ファイザー株式会社(東京ビッグサイト会議棟6F607+608, 東京) 平成16年7月3日
- 14) 角地祐幸, 佐瀬一洋, 笠原洋一郎, 野々木宏. 循環器救急における Mobile Telemedicine の構築について. 臨床救急医学会(神奈川県横浜市). 2004年5月15日.
- 15) Kazuhiro Sase. Research Infrastructure in Japan. Fireside Seminar on Global Regulatory Harmonization and Medical Devices Clinical Trials: Impact to Cardiology in Japan and Worldwide. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 16) Otsuka Y, Kawamura A, Yasuda S, Morii I, Sase K, Miyazaki S. Identical Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 17) Kasahara Y, Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Prehospital Triage and Dispatch 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 18) Kazuhiro Sase. Central IRB and IRB Systems.-How to

Protect Human Research Subject as an Investigator -DIA (Drug Information Association) 4th Annual Workshop in Japan for Progress in Clinical Trials. February 13, 2004. (Tokyo, Japan)

19) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. American Heart Association Resuscitation Science Symposium. November 8, 2003. (Orlando, FL)

20) Sase K. Clinical Assessment of QT Prolongation. -From Bedside to Bench, Bench to Bedside- Kitasato-Harvard Symposium on Advanced Global Drug Development Techniques. October 28, 2003. (Tokyo, Japan).

21) Sase K Investigator-initiated Clinical Trials in Cardiovascular Disease - From Bridging Trials to International Multicenter Strategies - The 6th International Symposium on Clinical Trials Satellite Symposium 2: Investigator Initiated Clinical Trials September 13, 2003 (Tokyo, Japan)

22) Sase K, Kakuchi H, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. -Improve Clinical Outcome by Streamlining Facility Dispatch and/or Pre-hospital Care- Symposium on Wireless Transmission of Medical Images Center for Collaborative Research, University of Tokyo. July 31, 2003. (Tokyo, Japan)

23) Sase K. Institutional Review Board. -Systems Approach to Protect Human Research Subjects- Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials. May 30, 2003. (Tokyo, Japan)

24) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact- American Telemedicine Association, Annual Meeting. April 29, 2003. (Orlando, FL)

25) 佐瀬一洋、角地祐幸、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急医療とモバイルテレメディシン -適切な搬送と病院前救護- 「医療画像無線伝送」特別研究会シンポジウム 東京大学国際・産学共同研究センターRC46 平成15年11月27日。(東京)

26) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏 汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性 第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)

27) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール。-モバイルテレメディシンによる積極的支援システム-。第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)

28) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏。 MFERと標準インターネットブラウザによる心電図伝送。第20回日本心電学会、平成15年9月8日(東京)

29) 老田 章、坂東 興、上田裕一、村岡 勲、木ノ下智康、森田茂樹、金谷朗子、末安正典、大北 裕、大石美恵、藤岡梨絵、奥村勝彦、高田充隆、柴川雅彦、佐瀬一洋 薬事法改正・臨床研究指針策定と医師主導型の治験・臨床研究 -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)

30) 坂東 興、嘉田晃子、塚原由賀里、橋本 晶、平瀬佳苗、西 千晶、越智浩子、宮田 茂樹、長束一行、佐瀬一洋。 医師主導型臨床試験における中央事務局の役割と薬剤管理

-JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)

31) 藤岡梨恵、大石美恵、西庄京子、柴田敏之、大北裕、横野浩一、奥村勝彦、佐瀬一洋、坂東興。 神戸大学病院治験管理センターにおける医師主導型臨床研究への取り組み -JaSWAT -1 試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)

32) 角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急におけるモバイルテレメディシン-心電図 伝送における標準規格の有用性について- 第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)

33) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏。 循環器救急医療の搬送とモバイルテレメディシンシステム。第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)。

34) 中野敦、角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、野々木宏。 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール体制の確立とモバイルテレメディシン。第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)

【教育講演】

1) Sase K. Role of the Clinical Research Coordinator (CRC) in Human Clinical Investigation. CRC Symposium, Duke Clinical Research Institute (Tokyo, Japan). January 29, 2005.

2) 佐瀬一洋。治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日

3) 佐瀬一洋。治験実施経験談-医師にとってのインセンティブ-。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日

4) 佐瀬一洋。治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構三重中央医療センター)平成17年2月26日

5) 佐瀬一洋。治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構道北病院、旭川)平成17年2月19日

6) 佐瀬一洋。治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方。平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-。主催:(独)国立病院機構。(国立病院機構千葉医療センター、千葉)平成17年2月5日

7) 佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子、米本直裕。長く生きたい、良く生きたい-臨床試験って何だ?-。平成16年度看護学会特別講演。国立循環器病センター。(国立循環器病センター、大阪)。平成17年2月4日。

8) 佐瀬一洋。実施医療機関で期待されるCRCの役割。(シンポジウム:医師主導の治験におけるCRCの役割~医師主導の治験を始めてわかってきたこと~)。第9回臨床試験コーディネーター実務者研修会。主催:(財)先端医療振興財団。(TRI臨床研究情報センター)平成17年1月23日

9) 佐瀬一洋。メイド・イン・ジャパン:世界に通用する臨床試験-国際共同試験から学ぶ科学性・倫理性・信頼性-。第2回東京医科歯科大学治験セミナー(東京医科歯科大学)平成16年12月8日

10) 佐瀬一洋。シンポジウム「治験実施医療機関への要望