

レングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースなどが挙げられるが、熱可塑性樹脂と均質に分散してポリマードープを形成するものであればこの限りではない。また、熱可塑性樹脂の種類によっては、水溶性高分子化合物でなく、フタル酸エステル、パラフィンなどの親油性化合物や塩化リチウム、炭酸カルシウムなどの無機塩類を使用することも可能である。また、高分子用の結晶核剤などを利用して凝固時の二次粒子の生成、即ち、多孔体の骨格形成を助長することも可能である。

【0084】

熱可塑性ポリウレタン樹脂、有機溶媒及び水溶性高分子化合物などより製造されたポリマードープは、次いで熱可塑性ポリウレタン樹脂の貧溶媒を含有する凝固浴中に浸漬し、凝固浴中に有機溶媒及び水溶性高分子化合物を抽出除去する。このように有機溶媒及び水溶性高分子化合物の一部又は全部を除去することにより、ポリウレタン樹脂からなる多孔性三次元網状構造材料を得ることができる。ここで用いる貧溶媒としては、水、低級アルコール、低炭素数のケトン類などが例示できる。凝固したポリウレタン樹脂は、最終的には、水などで洗浄して残留する有機溶媒や孔形成剤を除去すれば良い。

【0085】

さらに多孔質体は、好ましくは、その多孔構造を構築している骨格基材自体にも微細な孔を設けていることが好ましい。特に、平均孔径が $100 \sim 650 \mu\text{m}$ 、乾燥状態における見かけ密度が 0.10 g/cm^3 以下の連通性の三次元網状構造を形成しており、かつ、該多孔性三次元網状構造層を構築するポリウレタン樹脂からなる骨格自体が空隙率70%以上の多孔質体であり、かつ、該骨格自体の表層は微細孔が点在する緻密な層であることが好ましい。このような微細孔は、骨格表面を平滑な表面でなく複雑な凹凸のある表面とし、コラーゲンや細胞増殖因子などの保持にも有効であり、結果として細胞の生着性を上げることが可能である。ただし、この場合の微細孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造部の平均孔径の計算の概念に導入されるものではない。

【0086】

上記実施の形態は、本発明の一例であり、本発明は上記実施の形態に限定されるものではない。本発明では、フランジ部3に筒状部4とは反対側に延出する第2の筒状部をさらに設けてもよい。この第2の筒状部の内孔は開口3aと同軸かつ同径であり、ドライプライン6が挿通される。

【図面の簡単な説明】

【0087】

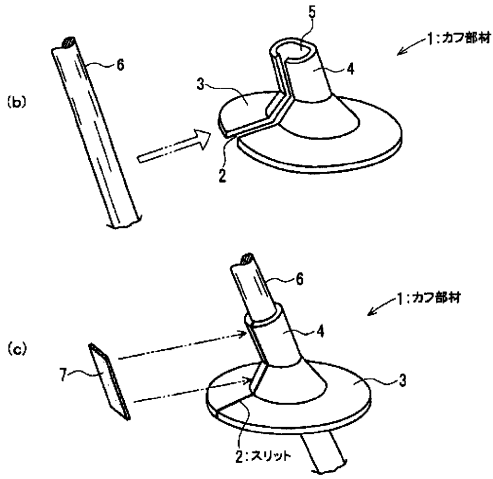
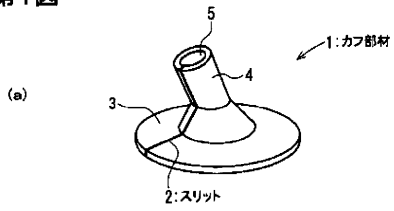
- 【図1】実施の形態に係るカフ部材の斜視図である。
- 【図2】実施の形態に係るカフ部材の斜視図である。
- 【図3】図1のカフ部材の使用例を示す断面図である。
- 【図4】カフ部材の別例を示す断面図である。
- 【図5】カフ部材の別例を示す断面図である。

【符号の説明】

【0088】

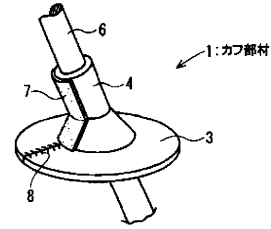
- 1, 1' カフ部材
- 2 スリット
- 3 フランジ部
- 4 筒状部
- 5 挿通孔
- 6 ドライブライン
- 7, 9 閉止部材
- 8 縫糸

【図1】
第1図



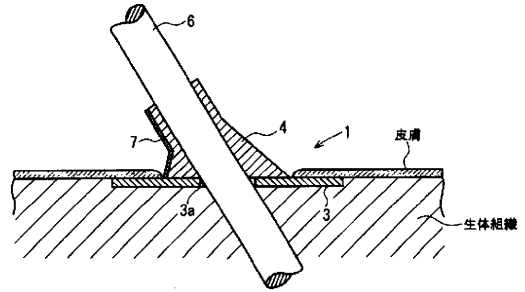
【図2】

第2図



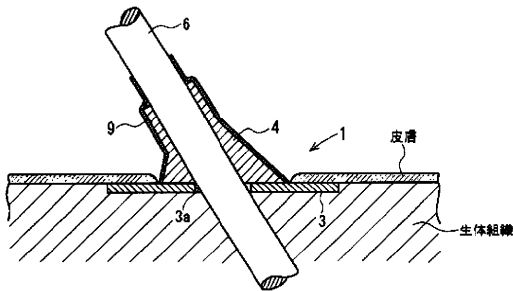
【図3】

第3図



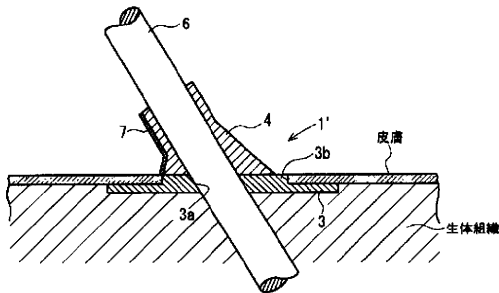
【図4】

第4図



【図5】

第5図



フロントページの続き

(72) 発明者 根本 泰

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン横浜工場内

(72) 発明者 岡本 吉弘

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン横浜工場内

Fターム(参考) 4C077 AA04 CC03 DD19 DD21 DD30 EE01 JJ03

4C167 AA05 AA09 AA10 AA33 BB02 BB10 BB11 BB12 BB18 BB25

CC08 CC19

先端医療開発特区（スーパー特区）への本研究課題の参画について（参考資料）

経済財政改革の基本方針2008に則り、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議など試行的に行う「革新的技術特区」、いわゆる「スーパー特区」が創設された。平成20年度は、その第一弾として「先端医療開発特区」が創設され、最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を促進することとなった。平成20年7月下旬から9月上旬までの公募期間を経て、11月に入り、全体で143件の応募課題の中から24課題が採択された。それら24課題のうちの一つである、国立循環器病センター橋本信夫総長を主任研究者とする「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」においては、4つのサブグループの中のサブグループ4「高機能体内埋め込み型人工補助心臓：主として装着したままの患者の社会復帰(Destination Therapy)を目指した体内埋め込み型軸流ポンプ技術の開発と臨床応用、製品化」の研究開発の一環として、本研究課題が参画することとなった。参考資料として、次頁以降に本スーパー特区の概要を付す。

先端医療開発特区（スーパー特区）

先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究

5. 研究の概要

国内 1000 万人、世界で 8000 万人をはるかに超える高血圧を除く循環器疾患患者の治療体系の中で臨床的ニーズが極めて高い革新的医療機器を、今回設定する複合体内に既に保有する優れた技術シーズに基づいて、製品化企業を含む医工・産官学連携の下に研究開発、改良し、非臨床試験、国立研究機関や大学病院での治験を含む臨床試験の過程を経て医療機器としての承認を取得して多くの患者に適用することで、我が国や世界の国民の健康に寄与するとともに、我が国の治療用医療機器産業の活性化と振興を図ることを目的とする。

具体的には、2008 年 5 月 19 日の総合科学技術会議で「健康な社会構築のための医療工学技術として我が国が重点的に推進する革新的技術」とした「心機能人工補助装置技術」を構成する①「次世代呼吸循環補助システム」、②「超 ICD」に関連する「生体制御への人工介入による心不全治療機器」、③「高機能体内埋め込み型人工補助心臓」の 3 つの技術に加えて、循環器病治療の中で今後とも重要な革新的技術として期待される低侵襲治療を担う「革新的循環器病カテーテル治療機器」の 4 つの革新的医療機器に関して研究開発を実施する。これらの研究対象は複合体を構成する機関が、総て既に、厚生労働省、文部科学省、経済産業省による支援を受けて治療への応用、製品化に向けて研究事業を実施しており、これらの資金の統合的、弾力的運用と、この特区によって可能となる各種の研究開発支援政策や規制緩和によって、研究開発の加速と成果実現の可能性を一段と高めることができると考える。

これらの研究開発を実施するに当たり、これまでも人工心臓や人工肺などの治療用高性能医療機器の基礎研究から臨床応用、製品化を実現し、「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 カ年戦略」に基づいて平成 20 年度から医療機器を中心とした「医療クラスター」の構築に取り掛かり、かつ、厚生労働省「治験中核病院」でもある国立循環器病センターを中核とする。医療機器開発の実績を持ち、基礎研究、開発改良研究、非臨床試験を担当する早稲田大学、産業総合研究所、東京電機大学、京都大学、横浜国立大学、東北大学などの工学研究機関や動物実験担当の東海大学、さらには製品化のために不可欠な先端技術開発能力を持つ有力企業や医療機器企業 12 社も参加する。臨床的ニーズの開発への反映、臨床応用、治験を担当するのは、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム拠点」、経済産業省（NEDO）「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発の拠点」による治験・臨床研究推進施設であり、国立循環器病センターとともに人工心臓を含む人工循環補助装置の臨床応用と治験数の上位 4 位までを占める施設を含む、東京大学、京都大学、大阪大学、厚生労働省「治験拠点医療機関」である東京女子医科大学病院で、研究開発機関とともに横断的かつ統合的に研究を推進する。また、研究開発進行の支援や評価や効率的実施、海外への展開のために、医療機器の世界のニーズ、シーズ、リスクなどの情報調査を実施している財団法人医療機器センターや日本メドトロニック社、次世代医療システム産業化フォーラムとして我が国の中小を含めた企業のネットワークを形成している、近畿経済産業局、大阪府、大阪商工会議所、などの協力も得る。

6. 研究の実施体制

<p>(1) 実施体制（経理事務部門との協力状況を含む。また、事業の実施体制図を示すこと。）</p> <p>急性期の重症患者に対する、「次世代呼吸循環補助システム」による救命と、「革新的循環器病カテーテル治療機器」による低侵襲治療によって薬剤治療を含む次の治療への橋渡しを可能とし、亜急性期、慢性期の突然死の予防と心不全治療のための「生体制御への人工介入による心不全治療機器」、他に方法のない慢性重症心不全患者の救命と社会復帰のための「高機能体内埋め込み型人工補助心臓」の4つを中核となるプロジェクトとし、急性期から慢性期までの革新的医療機器による系統的な循環器病治療の進歩に貢献するために、複合体として表に示した体制を構築する。これ以外の複合体内に所有する革新的技術については次年度以降、その技術の発展に伴って厳正な技術評価の後、研究対象に組み入れて行く。研究代表者、橋本と研究分担者、妙中が、国立循環器病センターの事務部門の支援と、採択された場合に設置予定の有識者を含む外部委員会による研究、運営の評価、助言、指導を得て研究の統括と複合体の運営を担当する。4つのサブグループそれぞれにサブグループ長を配置し、それぞれのグループ内の定期会合とグループ主要メンバーによる全体会合の実施により研究の統合を図りつつ横断的に研究を推進する（図2参照）。複合体に参加する総ての機関は、総務部、会計課、産学連携担当部門などに事務委任し、企業では経理事務部門がその管理に当たる。</p>
<p>(2) 関係者とのネットワーク</p> <p>複合体参加機関のネットワークは、従来、医工連携、産学官連携に成功して成果を挙げた、文部科学研究費補助金、科学技術振興機構（JST）、NEDOプロジェクト、厚生労働科学研究費、医薬基盤研究所からの支援などによって実施した高性能人工肺（平成16年度産学官連携功労者表彰、平成18年度文部科学大臣表彰）や人工心臓用小型駆動装置の製品化の際と同様に構築する。それぞれのサブグループ内のネットワークは図3～6に図示したとおりとする（図3～6参照）。</p>
<p>(3) 役割分担</p> <p>ネットワーク同様、複合体内の役割分担を表1、図3～6に示す（表1、図3～6参照）。</p>
<p>(4) 複合体における資金管理体制（詳細が分かる資料を添付するとともに、概要を記入すること。）</p> <p>平成20年度よりスーパー特区として採択された場合は、それぞれの研究者が獲得するそれぞれの研究費を研究代表者の所属機関の一括管理として集約し、研究資金を一元管理する。その体制として、国立循環器病センターにおいては、会計課に事務委任を行い、機関経理として国の会計法により適切に研究費を執行する。その際、年度繰越し等の措置を執るなどの研究費の執行に柔軟性を持たせるべく運用できる体制を整備する。この特区に、新たに研究資金が入る場合には、内閣府などの資金を出した省庁などの資金管理の方針に従って管理する。主な複合体参加機関の資金管理体制は別紙1に示す。</p>
<p>(5) 知的財産管理の状況</p> <p>各参加機関の知的財産管理規程に従って管理する。主な複合体参加機関の資金管理体制は別紙1に示す。</p> <p>優れた技術シーズを製品化するためには知的財産戦略が必要で、今回設定する複合体内に既に重要な特許は保有している。それらをサブグループごとにまとめたものを添付する（表2）。</p>
<p>(6) 利益相反の管理に係る体制</p> <p>既に利益相反委員会のある機関はその規程に従う。まだの機関は利益相反委員会や規程を作成する。主な複合体参加機関の利益相反の管理の体制は別紙1に示す。</p>

7. 成果

(1) 成果目標

○明確な成果目標・達成度の評価基準を記入すること、また成果が得られるまでの道筋を記入すること。

○得られる成果の実用化・産業化に向けた道筋を記入すること。

【次世代呼吸循環補助システム】(図3)

優れた移動性・携帯性を有し、長期耐久性に優れ、ヘパリン投与等の抗凝固療法が不要で、皮膚を穿刺することによって装着できる経皮的心肺補助システムを製品化する。

システムの概要：特殊ガス交換膜使用小型人工肺、高耐久性遠心ポンプ、送脱血カニューラを含む血液回路で構成し、製品化された人工肺に用いられている世界的にこの分野で最も注目されている、革新的なヘパリン化表面処理を装置の全血液接触面に条件を最適化して応用する。

成果目標と評価基準：①抗血栓性と耐久性：無ヘパリンで7日間、人工弁埋込患者と同程度の抗凝固療法で1ヶ月の連続使用を、慢性動物実験8頭で評価、②低充填量 (<250 ml)、可搬システムサイズ：300×500×1000 mm、重量：30 kg、ポータブル駆動 (バッテリー・酸素)：5 L/min で3 hr 以上、③3年以内に臨床応用開始

実用化・産業化への道筋：①人工肺、回路部は、ニプロ社、東洋紡社、国立循環器病センターの協力により臨床応用可能なレベルまでほぼ開発が進んできている。更なる最適化のために東京電機大学と共同研究。②血液ポンプは、産業総合研究所、三菱重工社、東京電機大学、国立循環器病センターの共同研究により、軸流ポンプまたは動圧軸受け遠心ポンプの開発改良を引き続き実施。③承認取得、製品化、販売はニプロ社が担当し、臨床応用、治験は特区内「拠点病院」が担当。

【革新的循環器病カテーテル治療機器】(図4)

革新的な循環器病の低侵襲治療を実現するカテーテルを使用する治療機器の開発・改良と製品化を行う。国産の冠動脈用 DLC (Diamond Like Carbon) コーティングと薬剤溶出ステント (DES)、脳動脈瘤治療用コイル、脳血管用ステント、これらの治療と併用も可能で、経カテーテルで注入する直径 200 nm でヒト赤血球の 1/50 の大きさで脳および心臓虚血部に到達して虚血部に酸素を有効に届けて治療するためのナノカプセル人工酸素運搬体で構成する。

成果目標と評価基準：①DLC ステントは MULTI-LINK VISION と同等以上の有効性と安全性を、薬剤溶出ステントは Cypher と同等以上の有効性と安全性を臨床試験で確認する。臨床試験は、DLC ステントの FIM (First in man) 試験を 2008 年 12 月に、薬剤溶出ステントの FIM 試験を 2009 年 12 月に欧州で開始予定。国内は DLC ステント 2011 年下期、薬剤溶出ステントを 2013 年上期に製造販売承認を取得。②非磁性コイルとプロテクトカテーテルは 2 年度で開発を終了し、4 年度をめどに市販する。金属細線ステント、カバードステントと器質化促進コイルは新規材料を含む体内留置デバイスで、安全性評価に 3 年費やし、市販までには 5 年程度を要する。③ナノカプセル型人工酸素運搬体は、治験薬製造プラント：バリデーション、培地充填試験の完了、PI/PII 用治験薬製造、非臨床試験 (有効性)：疾患病態モデルでの有効性評価 (Stroke 評価ガイドラインに従った試験) の実施、他治療法との併用効果確認、非臨床試験 (安全性)：GLP 下での毒性、体内動態、安全性薬理試験実施並びに疾患モデル動物での安全性評価を実施、薬物相互作用検討、生体情報評価指標への影響評価並びに対策：PI/PII 試験実施時の評価に対応可能な方法の確立、を行う。

実用化・産業化への道筋：①ステントは日本ステントテクノロジー社、トーヨーエイトック社、広島大学、長崎大学、国立循環器病センターによる技術開発、早稲田大学による耐久性評価、国立循環器病センターでの動物実験評価、などに基づいて改良し、「拠点病院」での治験の後、製品化。京都大学などによる症例登録システムも利用。②脳血管治療デバイスは、三重学によるスペックの決定に基づいた京都大学でデバイスの試作、両者の協力による動物実験、カネカ社による製品化、「拠点病院」と三重大学による治験と臨床への普及を図る。③ナノカプセル型人工酸素運搬体は量産化用設備用の技術開発、設備の設計・施工、有効性発現機序の詳細な確認実施、長期安全性の確認のための非臨床試験実施。また、臨床試験における安全性と有効性並びにその機序の確認を、東海大学、北海道大学並びに国立循環器病センターによる動物実験評価と、「拠点病院」における治験により行い、将来的な新規治療手段としての臨床応用、普及へつなげる。

【生体制御への人工介入による心不全治療機器 (①血行動態自動診断治療システム②分散植込機器による統合心不全治療システム)】(図5)

慢性重症心不全患者の慢性期に①起こりうる心不全の急性増悪に対し、その病態を循環器系マクロモデルにしたがって系統的に診断し、適切な治療薬・治療方法の種類と量を自動的に選択して治療を自動または半自動で行うシステムの開発、研究者主導での FIM (First in man) 試験を行う。

②多くの患者で対象となる植え込み除細動器 (ICD) に付加機能を後から追加できるように分散型微小植え込み機器を開発し、すでに植え込んだ ICD と協調させて統合治療を行う。この統合治療システムの開発、研究者主導での FIM 試験を行う。

成果目標と評価基準：①1) 急性増悪期に挿入した Swan-Ganz カテーテル (連続心拍出量計測対応)、動脈圧カテーテルからの情報 (心拍出量、左心房圧、血圧) を連続的に取り込み、系統的に循環器系の状態 (左心ポンプ機能、血管抵抗、有効血液量) を診断表示するシステム、および代表的薬剤により各状態の異常をフィードバック制御して治療するシステム、2) 動物実験 (10 頭以上) で安全性、有効性を確認したのち、H23 年度より FIM 試験 (各相 5~10 例) を 3 期に分けて実施する。1 期 (H23 年度) では診断機能を実現、2 期 (H23 年度) では治療提案を手動確認して実行、3 期 (H24 年度) では監視下で自動治療を実現する。

②1) ICD と協調動作できる CRT 用ペースメーカー微小素子、不整脈検知微小素子、迷走神経刺激素子を開発する、各素子は 5 mm 径程度、6-12 ヶ月動作目標、2) 開発をすすめ H23 年度より慢性動物実験を行う。動物実験 (10 頭 6 ヶ月以上) の結果を受け、所望の機能が実現できた場合には H24 年度より FIM 試験を行う。一方、協調して動作することができるように ICD を再設計する。分散機器による機能追加に対応して外部よりのソフトウェア書換により ICD の協調機能が実現できる設計とする。

実用化・産業化への道筋：①実用化や FIM 試験に必要な外部制御可能なシリンジポンプは日本メドトロニックの協力を得て開発する。FIM 試験は研究者主導 (医師主導治験または高度医療制度使用) のもと外科系集中治療部の協力を得て国立循環器病センターで行う。FIM 試験の結果を受け、日本メドトロニックを中心としてベンチャー企業により全体システム

を試作し実用化を図る。製品化段階ではメドトロニック本社や他の医療機器メーカーの参画を予定している。
②研究者主導で試作を行ったものを、あらためてオリンパスにおいて世界基準 (British Standards Institution) 準拠として再設計試作する (～H22 年度)。動物実験は国立循環器病センターの医療クラスターを活用して行い、FIM 試験は研究者主導 (医師主導治験または高度医療制度使用) のもと心臓内科不整脈部門の協力を得て国立循環器病センターで行う。ICD の協調動作実現や外部よりのソフトウェア書換対応、実用化、製品化はオリンパスが担当する。

【高機能体内埋め込み型人工補助心臓】(図6)

不可逆的な慢性重症心不全患者の救命・退院・社会復帰を実現できる革新的システムを開発し、治験の後、製品化する。超小型で、長期耐久性・抗血栓性・抗感染性に優れた体内埋込式血液ポンプシステム、長時間の駆動が可能な携帯式小型駆動装置、感染を予防する皮膚貫通装置、などからなる。

成果目標と評価基準：①超長期間の耐久性を実現する血液内で浮上して約 9,000 rpm で回転する動圧軸受けを使用した軸流ポンプ、小型軽量 (φ3 cm×10 cm, 50 ml, 150 g) 3) 揚程 100 mmHg にて流量 5 L/min、低消費電力：<6 W、体外ユニットサイズ：100×300×400 mm、重量：<3 kg、②耐久性試験の試験条件と期間：80% reliability、80% confidence level で 6 ヶ月以上、③動物実験の数量及び期間：8 頭 90 日以上、④H23 年度より臨床治験を実施し臨床の有効性を確認。feasibility：3-5 例、End point は埋め込み後 3 か月、pivotal study：15 例、End point はブリッジとして埋め込み後 6 か月、その後長期社会復帰用として埋め込み後 12 か月、⑤製造メーカーは製造業許可、販売会社は製造販売業許可を H24 年度取得。H24～25 年度に販売承認申請を行い、H25 年度末に承認を得て市販化。

実用化・産業化への道筋：①駆動装置を含む軸流ポンプシステムは、三菱重工、産業総合研究所、早稲田大学、東京電機大学、京都大学、トーヨーエイトック社、広島大学、長崎大学、国立循環器病センターが協力し、設計、試作、in vitro、コンピュータシミュレーション評価、抗血栓性向上、慢性動物実験を担当する。②皮膚貫通装置は、ブリヂストン社、ニプロ社、国立循環器病センターが開発と動物実験を担当する。③製品化に向けてニプロ社が医療機器メーカーとして参画し、三菱重工社と協力して製品化のプロセスを加速する。④「拠点病院」での治験を実施する。⑤全過程を通して、平成 17 年度・18 年度に厚生労働省並びに経済産業省合同検討会により策定された体内埋め込み型能動型機器 (高機能人工心臓システム) 開発ガイドラインと体内埋め込み型能動型機器 (高機能人工心臓システム) 審査ガイドラインに従って研究開発、治験を実施する。

(2) 医療上の重要性や将来的な経済上の十分な波及効果、人材育成等の社会的意義や有用性

医療上の重要性や将来的な経済上の十分な波及効果

①呼吸循環補助システムとカテーテル治療機器により、年間 18 万人に上る循環器疾患による死亡の 30～40% を占める急性期死亡の救命率が格段に向上する。抗凝固薬なしの呼吸循環補助装置使用により出血を伴う心不全の増悪患者が救命できる。人工肺の技術は今後増加する高齢者の慢性閉塞性肺疾患など呼吸器患者の救命と社会復帰を可能とする。

②ステント技術：国内市場における海外製品市場占有率は 95% 以上である。医療経済性・QOL に優れる純国産高性能ステントの開発による社会的意義及び海外製品からの市場奪取による経済上の波及効果は大きい。

③低侵襲脳血管治療デバイスにより脳血管内治療関連デバイスの現在の国内市場は 100 億円程度で急成長期にある。現状ではこれらの製品のほとんどが外国製であり、本邦は輸入国となっている。現在開発中のデバイスが商品化されたあかつきには、その優位性と急成長をしていることを考えると国内のみでも 100 億円を超える市場を確保できる。

④ナノカプセル型人工酵素運搬体；脳梗塞、心筋梗塞に代表される虚血性疾患は、治療開始時間との戦いの中で、治療成績が大きく左右される。そのため、たとえ救命できたとしても、麻痺や心不全移行などの合併症が患者様の QOL を大きく左右し、ひいては医療費の増大を招いている。本人工酵素運搬体により救命率向上や合併症軽減に向けた直接治療が可能となる時間 (セラピューティックウインドウ) を延長させることができる。

⑤生体制御への人工介入による心不全治療機器は人類最大の死因である循環器疾患に対し最終像である慢性心不全の新たな治療法を提供し、その予後と QOL の劇的な改善に全世界的に寄与する。

⑥慢性重症心不全患者はドナー心臓の提供数が非常に不足している心臓移植を待たずに帰宅し、社会復帰が可能となる。患者や家族の QOL 改善とともに、入院期間の短縮、社会復帰による就労により医療費負担を大幅に軽減する。人工心臓システムの重要な要素技術の一つである感染防止技術は人工肛門や胃ろうなどの皮膚を貫通する部分を有する患者の QOL を大きく改善する。

人材育成などの社会的意義や有用性

⑦革新的治療機器の安全性・有効性を定量的に明確化するプロセスを経て世界最先端医療を国産で実現し、安価で優れた治療を国民に提供でき、安心安全を国民に提供する。既存の装置を遙かに凌駕する我が国独自の技術により、全世界の医療機器市場に進出することができる。医療機器産業の育成によってわが国の成長を支えることが可能となり、技術立国の国策と合致する。

⑧本複合体では、医工連携・産学官連携に基づいて基礎研究から開発研究、治験を含む臨床研究、製品化と汎用のための臨床チームのトレーニングまでをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材育成と活用を図ることを目的とする。これにより、研究対象特定から医療機器製作、治験などの各過程の中で、臨床的ニーズに基づく複数の先端的基礎技術の医工連携による研究開発から始まり、的確に策定された指標に基づく評価と改良、基盤技術を有する企業や医療機器企業との連携による機器の製作、治験を含む臨床試験、製品化や治験のためのガイドライン策定と機器の普及のための学会や複数の医療機関との連携など、一連の流れを機動的に支援でき、ここで育成できた人材は、将来の我が国の医療機器の開発研究、製品化に大きく貢献できる社会的基盤となる。

8. 研究計画

(1) 具体的な研究計画

7. に記入した具体的成果目標を達成するために、以下の計画で研究する。サブグループの構成員による合同会議ばかりではなく、サブグループの主要研究者の参加による全体会議も定期的に開催し、複合体全体として横断的かつ統合的に研究を推進する。

【研究課題と研究開発の優先計画】

①次世代呼吸循環補助システム、②革新的循環器病カテーテル治療機器、③高機能体内埋め込み型人工心臓、④生体制御心不全治療機器、の4つの課題について研究する。第①、②重点課題は極めて早期の臨床での使用を目指す。全て厚労省、文科省、経産省による支援を受けて既に保有する優れた技術シーズに基づいて、治療への応用、製品化に向けて研究事業を実施中。本研究計画書の中の、13. 研究代表者、研究分担者及び研究協力者の研究費補助を受けた過去の実績、14. 特区の対象となる研究事業の採択状況、のリストのうち、全体に共通する基盤整備などは

【共通項目】

1. これまで研究開発事業を実施してきた対象に絞り、目標設定を明快にしてこれまでの経験と企業との密接な協力体制の下に早期に製品化を目指した研究計画とする。研究に関する設備や施設は複合体内に整備されており原則的にそれらを用いる。参加するサブグループ間で産学官連携して技術交流することにより、国際競争力のある医療機器に必須である高度な差別化を達成する。臨床応用を担当する臨床医や、ニーズ・シーズ調査研究による、臨床的ニーズや臨床使用の際に要求される性能などの提案と、技術動向の調査に基づいて、機器の仕様を up-date しつつ研究開発を進める。

2. 従来の医療機器の問題点を克服する革新的手法の臨床応用を視野に入れた性能、臨床承認品と開発中のデバイスの性能比較などを含む耐久性、血液適合性などを動物実験とともにドライラボにおいて総合的に評価して最適設計法を体系化する。また、治療の現場環境に近い条件での最適な使用条件の決定や使用訓練も行う。

3. 厚生労働省、経済産業省が合同で日本人工臓器学会と日本胸部外科学会の協力により策定し公表されている「人工心臓の開発・審査ガイドライン」と同様に、今回の対象となる機器に関して、技術の研究開発の進行と平行して、規制当局との事前相談も含めて、米国FDAが提案している critical path (臨界経路：開始から終了までの最適・最短経路) を明確にし、産学官一体となって渡って行く方針とする。

4. 臨床応用、治験を行い、次世代型医療機器の早期製品化を目指す。臨床応用開始にあたり、開発者、企業、臨床医の参加の下、プロトコルの策定、適応基準・適応除外基準の策定、使用マニュアルの策定、トラブルシューティングの策定、システムに関する操作ならびに安全管理教育を実施するなど、安全性と科学性、倫理性を高め、倫理委員会の審査の下、「治験拠点病院」での臨床試験を実施する。

【次世代呼吸循環補助システム】 (図3)

1. システムの構築：特殊ガス交換膜使用小型人工肺、高耐久性遠心ポンプ、送脱血カニューーラを含む血液回路を組み合わせ、小型集積化し、優れた移動性を有するシステムの構築を行う。工学研究者によってシステムの安全性、省エネルギーを目標に制御回路、プログラム、システムデザインの最適化を図る。

2. 抗血栓性処理方法の最適化：新規ヘパリン化表面処理を開発装置の全血液接触面に施すための最適条件を決定する。人工肺単体ではすでに製品化を完了しており、その条件を参照する。

3. システムの有用性の評価：ヤギを用いた動物実験で装置の緊急対応性・耐久性・抗血栓性に関して評価を行い、改良を進める。慢性動物実験で抗凝血薬投与なしで1ヶ月間の安全な連続使用を達成し、高信頼性獲得のための品質管理を進める。実験が終了したデバイスを回収し、外観検査、表面ヘパリン活性の定量化、走査型電子顕微鏡及び透過型電子顕微鏡による観察・評価、物理学的特性の変化などを評価する。

5. 複合体内にある萌芽的な技術としての体外式動脈カOUNTERパルセーションシステム(コンパクトCP)も、技術の発展があれば、研究計画に組み込む可能性もある。

【革新的循環器病カテーテル治療機器】 (図4)

【冠動脈ステント】 (図4)

1. DLC コーティングステントについては、拡張用バルーンの開発、選定や慢性動物実験評価の最終段階を終了させた後、早期に欧州での臨床試験を実施し、引き続き我が国でも治験を開始する。

2. 薬剤溶出ステントでは、抗炎症性薬剤や内皮細胞特異的ペプチドを含み、かつ、内膜肥厚抑制性薬物を担持できる独自の高分子材料や新規DLCなども含めて、使用する薬剤の薬理作用及び薬物動態の検討を並行して進める。non-GLP 動物試験を実施後、GLP 動物試験へ移行する。その後、DLCステントと同様に治験に移行するべく準備し、条件が整い次第、治験を開始する。

3. 新規冠動脈ステントの臨床治験が終了した時点で、施設を限定して無作為化試験の登録を開始する。実地臨床での安全性を評価するために症例登録除外基準を設けない。対照ステントはその時点でスタンダードケアとなっているステントとする。ステント血栓症、死亡、心筋梗塞、標的病変再血行再建などをエンドポイントとして5年まで追跡する。

4. 複合体内にある有望な技術として、破裂の危険のある不安定プラークに対する自己拡張型ステントも、技術の発展があれば研究計画に組み込む可能性もある。

【脳血管用治療デバイス】 (図4)

1. 脳血管デバイスに関しては、まず、デバイスの発案から試作を行なう。MRIハレーションフリーコイルとDDS器質化伝導コイルはカネカが、ナノファイバープロテクトカテーテルは岩田が、ナノファイバーカバードステントと細線頭蓋内血管用ステントは日本ステントテクノロジーが商品化価値のあるデバイスとして成熟させる。

【ナノカプセル酸素運搬体】 (図4)

1. 虚血性疾患治療への適応も踏まえた、人工酸素運搬体の処方設計、治験薬GMPへの対応を考慮した製造設備のプロセ

スバリレーション、バリレーション製造、培地充填試験など治験薬製造を立ち上げることと並行して、非臨床試験（動物実験）にて有効性・安全性を見極める。

2. 量産化用設備に関する要素技術開発、設備の基本設計、有効性発現機序の詳細な確認実施、長期安全性の確認のための非臨床試験を実施し、さらに安全性臨床試験、有効性臨床試験へと発展させる。

【生体制御への人工介入による心不全治療機器】（図5）

【血行動態自動診断治療システム】（図5）

1. 自動治療機能の実現に必要な外部制御可能なシリンジポンプは既存のものがなく、日本メドトロニックの協力下に研究者自身の主導で開発を推進する。さらにこれを他の既存要素を組み合わせ、全体システムを試作する。

2. この全体システムを用いた非臨床試験を行って安全性有効性を確認したのち、研究者主導で1～3期の順序をふみ安全性を確認しながらFIM臨床試験を行う。

【分散植込機器による統合心不全治療システム】（図5）

1. 分散微小素子（ペースメーカ、不整脈検知、神経刺激）を研究者とオリンパスの共同研究として開発する。特にオリンパスが分担して、これらの素子が植えこみ機器としての世界基準であるBritish Standards Institution基準に適合することを確認する。

2. 微小素子が長期に安定して動作することを非臨床試験（慢性覚醒動物での確認）を十分に確認したのち、研究者の主導でのFIM臨床試験を行う。FIM試験には医師主導治験または高度医療制度を利用する。

【高機能体内埋め込み型人工補助心臓】（図6）

1. システムの構築：動圧軸受けを用いた超小型で、長期耐久性・抗血栓性・抗感染性に優れた軸流式体内埋込式血液ポンプ、送脱血カニューラ、長時間の駆動が可能な携帯型小型駆動装置、の研究開発を継続し、高機能体内埋め込み型人工補助心臓システムとして構築する。工学研究者によってシステムの安全性、省エネルギーを目標に制御回路、プログラム、システムデザインの最適化、小型集積化を図る。

2. 抗血栓性に優れた流入出カニューレ、感染予防のための皮膚貫通部分に使用する医用材料や形状の決定を含めた開発・改良を医工学研究者と企業が協力して実施する。

3. 非臨床試験でシステムの安全性と有効性の評価を実施し、それらの結果に基づいて必要であればシステムの改良を行う。慢性動物実験で装置の抗血栓性や作動状況などに関して評価を行う。実験動物には60kg～80kgの子牛を使用して経過観察し、実験終了後は実験動物の術後所見と人工心臓システムの変化などを観察する。耐久性試験による改良と実証を行う。耐久試験は信頼性試験のひとつとして国際的に注目度が増しており、ISOを中心として標準化が進められつつあるため、これに合致するよう動向を注視して試験を進める。耐久試験は2年間の実証試験で終了させず、市販後まで安全維持試験を継続する。

（2）特区と現在進めている研究事業との関係

1. 複合体内の基盤整備事業

【医療クラスター】

平成19年度「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年計画」に述べられている、「国立高度医療センターを中心に産学官が密接に連携して臨床研究を進める医療クラスターの整備」により20年度に設置が決まっている国立循環器病センターの医療機器を中心とした「医療クラスター」の実質的な研究開発、製品化事業を具現化する。

【革新的技術】

平成20年度の総合科学技術会議による「健康な社会構築のための医療工学技術として我が国が重点的に推進する革新的技術」に選定された「心機能人工補助装置技術」を中心として具体的な研究プロジェクトを立て、複合体で研究を推進する。

【医療機器開発のための研究基盤整備事業】

平成20年度～22年度の厚生労働科学研究費補助金「医療機器開発推進研究事業」による支援を受けている、国立循環器病センター、早稲田大学理工学部が中核となって、医療機器の製品化に対する基盤整備、人材育成プログラムをさらに発展させる。早稲田大学は文科省スーパーCOE（先端科学と健康医療の融合）、文科省私立大学高度化事業、ハイテクリサーチ（医－理－工の融合）等によって推進される研究事業の方向はすべて同じベクトルを有し、スーパー特区のひとつの重要機能の位置を占めることとなる。

【治験活性化のための事業】

平成18年度からの「新たな治験活性化5か年計画」のうち厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」による「治験中核病院」国立循環器病センター、「拠点病院」東京女子医大、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム拠点」、経済産業省（NEDO）「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発の拠点」による治験・臨床研究推進施設である、東京大学、京都大学、大阪大学で、整備された基盤を有する医療機関で臨床試験、治験を実施する。

サブグループのこれまでの事業との関連

4つのサブグループ総てがこれまで、経済産業省とNEDO、厚生労働省と医薬基盤研究所、文部科学省と科学技術振興機構の支援と、企業による自己資金により複合体内で研究を継続してきている。詳細は「1.4. 特区の対象となる研究事業の進捗状況」と「別紙2：特区と現在進めている研究事業との関係」を参照されたい。

（3）研究全体の計画と年次計画との関係

【次世代循環補助システム】

1. システムの構築：平成20年～23年

2. 抗血栓性処理方法の最適化：平成20年～23年

3. システムの有用性の評価：平成20年～23年

4. 臨床応用および製品化、海外展開：平成 21 年～24 年

【革新的循環器病カテーテル治療機器】

【冠動脈ステント】

1. DLC ステントの慢性動物実験評価の最終段階：平成 20 年～21 年
2. DLC ステントの欧州での臨床試験、我が国での治験開始：20 年～23 年
3. ステントの開発と非臨床試験：20 年～21 年
4. 薬剤溶出ステントの欧州での臨床試験、我が国での治験開始：21 年～24 年

【脳血管用治療デバイス】

1. 非磁性コイルとプロテクトカテーテルの開発と非臨床試験：20 年～21 年、治験と製品化：22 年～23 年
2. 金属細線ステント、カバードステントと器質化促進コイルの開発と非臨床試験：20 年～22 年、治験と製品化：23 年～24 年

【ナノカプセル人工酸素運搬体】

1. 製造設備プロセスバリデーション、バリデーション製造、培地充填試験 平成 20 年下期～平成 22 年下期
2. 第 I 相臨床試験用治験薬製造 平成 22 年下期
3. 非臨床試験予備試験/本試験・製剤安定性試験 平成 21 年上期～平成 22 年下期
4. 第 I 相臨床試験 平成 23 年上期～下期
5. 第 II 相臨床試験用製剤製造 平成 24 年上期
6. 前期第 II 相臨床試験 平成 24 年下期～

【生体制御への人工介入による心不全治療機器】

【血行動態自動診断治療システム】

1. 外部制御シリンジポンプの開発：20 年～21 年
2. 全体システム試作：21 年～22 年
3. 非臨床試験：21 年～22 年
4. FIM 臨床試験 1 期および 2 期：23 年、3 期：24 年

【分散植込機器による統合心不全治療システム】

1. 分散微小素子（ペースメーカー、不整脈検知、神経刺激）開発：20 年～22 年
2. 分散微小素子の世界基準準拠：22 年～23 年
3. 非臨床試験：23 年～24 年
4. FIM 臨床試験：24 年

【高機能体内埋め込み型人工補助心臓】

1. システムの構築、改良：平成 20 年～23 年
2. システムの安全性と有効性の評価、非臨床試験：20 年～23 年
3. 治験と製品化：平成 24 年～

9. 研究計画の独創性・特区の活用による相乗的な新規性

相乗的な新規性：「10. 特区の活用方策」の項に詳細に記載するように、今回の特区を活用することで、医療機器に関してこれまでややもすれば各省庁によって切り分けて支援されてきた、基礎研究や技術シーズに基づいた開発研究、大学や研究機関の開発研究基盤整備、国民医療への応用研究、臨床試験のための病院の基盤整備、臨床試験支援のための研究費支援などを統合し、米国FDAが提案している critical path（臨界経路：開始から終了までの最適・最短な経路）として一連の過程として捉えて、日本全国の重要な医工学研究施設、企業、病院が横断的な拠点として参加することで、これまで困難であった革新的な治療機器開発を実現できる。全体をまとめることでサブグループ間の相互技術交流に基づいた技術の進歩が加速できるとともに、企業、研究開発者、臨床医と研究支援省庁、規制省庁との特区内での協議により、米国にも負けない「国を挙げての医療機器開発方策」の策定の基盤となりうると考える。

個別のサブグループ技術の新規性は以下の通りである。

【次世代呼吸循環補助システム】（図3）

- ①装置全体の血液接触面全体に適用が可能な抗血栓性表面修飾技術は、従来のヘパリン共有結合化、ヘパリンイオン結合化に比べて早期から極めて長期間にわたり効力が発揮され、その優位性は明らかである。
- ②特殊中空糸製膜技術は国際的に見て特許の優先性は明らかである。
- ③これらの技術を融合した人工肺は既に製品化されて年間約5,000個が出荷され、出血を伴う重症例にヘパリン非使用下で治療に応用され、これまで救命困難であった患者の治療成績を向上させている。国際学会などで「世界で最も高性能な人工肺」との評価を受けている。
- ④開発を進行させている動圧軸受け技術を用いた心肺補助用遠心ポンプは既存製品には無い長期抗血栓性・耐久性を有するもので、世界初のものとなる。
- ⑤今回の開発による人工肺、血液ポンプ、回路の一体化システム、緊急使用用システムの開発は世界的にも大いに期待されている。

【革新的循環器病カテーテル治療機器】（図4）

【DLCコーティングステント】（図4）

- ①統計的手法と遺伝的アルゴリズムを組み合わせた世界初のステント最適化設計ソフトを創生し、効率よく意図した物理的性質を有するステント形状を探索可能。
- ②小さい誤差範囲でステント加工が可能であるため、ステント物性のバラツキを減少させることが可能。卓越した研磨技術により、市販品と比較して非常に滑らかなステント表面を有しているため、血管への刺激を押さえることが可能。
- ③生体適合性に優れた DLC を数十ナノレベル（35 nm）でステント表面に傾斜組成コーティングすることにより、ステント拡張時に DLC のクラックまたは剥離が発生しない。さらに、DLC は複雑 3 次元形状へのコート技術によりステントの内外面に均一にコーティングされるため、JASTY は抗血栓性、生体適合性、耐腐食性、金属イオン溶出抑制の効果が期待できる。
- ④現在予定しているこの冠動脈ステントの治験では、治験登録直後からの安全性評価試験を開始する予定にしており、このようなスキームは世界に類を見ず、国際的に遅れが指摘される日本の臨床研究の促進に大きく貢献する。

【薬剤溶出ステント】（図4）

- ① 他社の薬剤は細胞増殖抑制剤を使用しており、細胞を直接攻撃することで短期的には著しい薬効があるものの、細胞増殖を抑制しすぎるために長期的に見れば血管内膜が十分に修復されない為、遅発性血栓症の問題点が指摘されている。一方弊社の薬剤は、細胞に間接的に作用してヘパリン及びヒルジンには認められない抗炎症作用がある安全性の高い抗トロンピン剤を使用することで、細胞を傷つけずに効果を発揮することが可能。
- ②生分解性ポリマーを使用することにより最終的にステント表面のポリマーを完全に消失することが可能であり、生体適合性に優れている。
- ③DLC ナノコートを用いることでステント基材とポリマーとの接着性を改善し、ステント拡張後でもコーティングされたポリマーが割れないため、正確なコントロールリリースが可能。

【脳血管治療デバイス】（図4）

- ①これまで脳動脈瘤の治療に用いられてきたコイルは金属製のもので、脳疾患の診断と治療に汎用される MRI が使用できなかった。今回のコイルは非磁性材料を用いることで、MRI の使用が可能となる。
- ②新しく開発するカバードステントにより、これまで使用が困難であった脳内の細動脈に適用できるようになり、開頭術の必要性が低減され、医療上の大きな効果が期待される。

【カプセル人工酵素運搬体】（図4）

- ①人工酵素運搬体については、本年発表された NIH 研究者の論文や、FDA ワークショップでの議論から、非カプセル型のカプセル型人工酵素運搬体については、重大な懸念が示され、これに代わる手段としてカプセル型が期待されるとあるが、カプセル型についても、製造コストや製剤に対する複雑な生体反応等、課題も多くあり、実用化が阻まれる。本研究については、これまでの検討から、これらの課題を克服し、世界で初めてのカプセル型人工酵素運搬体の実用化につながる。
- ②新規薬剤、新規医薬品としての側面と、生物学的製剤としての側面を持ち、さらには無菌操作製剤という regulation の観点から見ても前例のないものといえ、また、血液を原料とすることもあり、特区の活用による早期段階からの規制当局との対話が、開発の進捗に重要な要素となる。

【生体制御への人工介入による心不全治療機器】（図5）

【血行動態自動診断治療システム】（図5）

- ①本開発のように、すぐれた精度で3つの血行動態指標（血圧、心拍出量、左心房圧）を同時に正常化できるシステムは世界中に存在しない。本システムは高齢化や心不全の重症化により世界的に急増する心不全患者の、慢性期における最大の医療負荷である急性増悪への対処を解決する。

②科学的合理的な方法で各患者の病態を解析し、数値化することは診断の精度を上げEBMデータの蓄積に必須である。また治療を(半)自動化することで過酷な医療スタッフの負荷を低減することができる。さらに本システムと徐脈薬を併用することで血行動態を維持しながら心保護が可能であり、従来の概念を超えた治療が可能となる。

③適切な対処により使用薬剤量の減少、入院期間の短縮により医療費節約の可能性がある。

④医学教育での使用、災害時や特殊な環境での使用へも発展できる。

【分散植込機器による統合心不全治療システム】(図5)

①現在の植え込み除細動器(ICD)には種々の付加機能(心臓再同期ペーシング、迷走神経刺激、連続モニタなど)が加えられようとしているが、機器と心臓や生体の各部位を結ぶリードの数、信頼性が問題となっている。本開発はこの問題点を解決する。

②高齢化や心不全の重症化により世界的に急増する心不全患者を対象としており、開発の経済的インパクトは莫大である。

③世界最先端でありながら消費電力の少ないUWB無線を用いて素子間やICDが協調し、電力も可能な限り体内で発電供給する最先端素子を用いることで上記問題を解決する。

【高機能体内埋め込み型人工補助心臓】(図6)

①血液ポンプの軸受け技術に関しては磁気による制御技術などと競合しているが、体内埋め込みポンプは軸流型としては世界で初めて非接触・制御不要の動圧軸受を採用しており、消費電力が少なく、世界最小最軽量クラスのサイズと磨耗部の無い半永久使用を可能とする。安定した動圧軸受け技術は世界最先端であり、世界最小最軽量、最長の機械的耐久性を実現できる。また、この開発内容は、平成20年4月に厚生労働省より公表された次世代型人工心臓の臨床評価のための評価指標に準拠しており、非臨床段階から取り組みとしては本開発が初の試みとなる。評価指標によって開発の方向性が示されており、特区の事前相談、優先審査の導入により、実用化までの時間を大幅に短縮させることが可能となる。

②世界的に長期使用人工心臓システムで問題となっている感染予防に関して、開発中の皮膚貫通デバイス技術は極めて有望な技術で、既に、消毒や創傷ケアなどを全く行わずに2年間の慢性動物実験に成功しており、他に同じような技術はない。

③システム全体の抗血栓性の向上のために、材料表面の高分子化学技術を用いた抗血栓性修飾技術とともにDLCコーティング技術も使用する。DLCコーティングについては、そのコーティング条件は無限にあり、条件によって種々の表面を得ることができ、また固定面や可動面、母材の種類によって最適な条件設定を行う。バイオミメティックDLC薄膜として、これまでプラズマ技術の応用によりDLC表面に官能基を付与させるナノ表面修飾方法を開発してきた。この新規な技術を用いれば表面電位等の物性値を自由に制御する事ができ、医療基材表面の血液・組織細胞適合性の向上が可能となる。さらにナノ表面官能基修飾による足場形成技術を応用する事で、生体に有効な高分子や生体分子の固定化も可能となる。

10. 特区の活用方策の有効性・具体性及び必要性・妥当性

(1) 特区の活用方策の有効性・具体性。

1. 先端技術の融合とサブグループの枠を越えた技術連携

医療機器開発の実績を持ち、基礎研究、開発改良研究、非臨床試験を担当する早稲田大学、産業総合研究所、東京電機大学、京都大学、横浜国立大学、東北大学などの工学研究機関や動物実験担当の東海大学、さらには製品化のために不可欠な先端技術開発能力を持つ有力企業や医療機器企業12社などが参加することにより、共通する基盤技術としての、機械工学、流体力学、医用生体材料、電気電子工学、制御工学の面から、これまで取り組んできたサブグループの担当機器技術を発展させるだけでなく、サブグループの枠を越えて連携し、複数施設の特徴あるテクノロジーを総合的に早期に集積することで、臨床の final prototype の決定が早く実現させ、特区全体の研究開発の進行をさらに加速させることができる。

2. 医療機器開発と製品化のための基盤・人材育成の更なる発展

平成20年度からの厚生労働科学研究補助金「医療機器開発推進研究事業」による「循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を実現するための基盤整備に関する研究」も活用できる。この研究事業には主として動物実験を手段とした開発研究を担当する国立循環器病センターと、早稲田大学などとの連携による循環器系医療デバイスや手術手段の効果の定量評価、あるいは開発する機器の使用訓練などを総合的に行うドライラボ設立構想、これらの過程で活動する人材の育成も含まれており、これを単体で動かすだけでなくこの特区の提案により複合体構成要素の一部として位置づければその機能が更に大きく進展することが期待できる。

3. 医療機器の臨床応用への支援、過程の明確化と治験活性化

臨床的ニーズの開発への反映、臨床応用、治験を担当する、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム拠点」、経済産業省(NEDO)「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発の拠点」による治験・臨床研究推進施設である、東京大学、京都大学、大阪大学、厚生労働省「治験拠点医療機関」である東京女子医科大学病院などを複合体に組み込むことで、製品化や治験のためのガイドライン策定と機器の普及のための学会や複数の医療機関との連携、臨床試験、治験など、一連の流れを機動的に支援できる。更に、開発段階からの規制官庁との継続的な協議を行うことにより複合体における専門性や臨床現場での研究開発によって有効性・安全性を科学的根拠を持って担保することが実現できる。

4. 医療機器の製品化、治療への応用への一連の過程の切れ目のない連携

従来から人工心臓や人工肺などの治療用高性能医療機器の基礎研究から臨床応用、製品化を実現し、医療機器を中心とした「医療クラスター」の構築に取り掛かり、かつ、厚生労働省「治験中核病院」でもある国立循環器病センターが中心になり、既に築いてきた4つのサブグループの研究を横断的、体系的に統合できる。的確に策定された指標に基づく評価と改良、基盤技術を有する企業やベンチャー企業との連携による機器の製作、製品化を図ることができる。これらの有効性を十分に活用し、わが国の優秀な機器開発側と臨床試験・治験を経てこれを産業化に推し進める戦略的取り組みの間に存在したギャップを埋めるための戦略的研究を有効に活用できる。

(2) 特区として実施する必要性・妥当性

○特区として実施する必要性や妥当性を具体的に記入すること。

1. 医療機器の臨床試験の活性化と製品化の促進

米国での医療機器の早期導入に有効であるといわれる IDE (Investigational Device Exemption) 制度に近い運用を、特区内で臨床での使用が可能なレベルまで向上できた革新技術に関して、前述したように、厚生労働省、文部科学省、経済産業省によって指定を受け、倫理委員会の整備、データ収集システム構築、CRCや臨床研究専門医の雇用育成を含む基盤が良く整備されている特区内の「治験中核病院」、「橋渡し研究支援プログラム拠点」、「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発の拠点」でこそ実施すべきである。これらの「拠点病院」でこそ臨床試験に参加する患者に対する安全性、臨床試験の倫理性を十分に確保でき、可能であれば、未承認機器の臨床応用を「高度医療評価制度」や試験研究費などの支援による「有償治験」に準じた臨床試験を行うこともできる。

2. 企業の研究開発、製品化への過程の積極的な支援

主として特区に参加する企業の製品化の振興の面から、特区内で開発された技術に関して、希少疾病医療機器や優先審査品目の要件を満たしていなくても、同様の優先的な治験相談や優先的な審査を受けることで、製造販売承認の審査が加速される。また、各省庁からの資金支援期間の不連続性から、研究開発のステージアップの目処がついた場合でも、重複受給の規制の関係から空白期間が発生して研究資金の統合的かつ効率的な運用が困難で、開発の遅延につながる。特区に参画することにより、研究計画の軽微な変更手続きでステージアップまでの空白期間の発生を回避して、研究開発の促進を図ることが可能になれば、製品化のプロセスは大きく加速する。

3. 研究開発の目標設定の明確化、安全性・有効性試験の科学性向上と迅速化への貢献

具体的な研究開発対象が絞られることにより、目標設定が明快となり製品化を目指した研究計画が立てやすくこれまでの経験と企業との密接な協力体制の下に早期の製品化が期待できる。実験研究に関する設備や施設は複合体内に整っており基礎から応用研究まで対応できる体制が整っている。新規技術の安全性・有効性を複数の施設から多角的し、早期に包括的に定量データを取得することで、新規技術と他技術との差異が明確にできる。これらの経験を蓄積により審査ガイドラインの策定根拠、審査期間の短縮化につなげることも可能となる。

4. 医療機器の安全性の更なる向上

新規冠動脈ステントなどの安全性評価を市販後の評価に委ねる現在のスキームでは、安全性懸念が生じた場合に、全国に既に膨大な数の患者が当該機器による治療を受けてしまっていることになる。上記と同様に特区内「拠点病院」に限定し、臨床試験登録終了直後より、安全性評価試験に登録可能とすることにより、早期に長期の安全性情報を取得できる。

1 1. 倫理面への配慮

前臨床・非臨床研究では、各種法令・告示・通知に基づき実施する。臨床試験では、研究計画書に関して各機関の倫理委員会での承認、本人書面による informed consent を取得した患者のみを対象とする。被験者の安全性を確保するために、1) 研究協力における説明を分かりやすく行う、2) 研究協力は被験者が主体的に行うもので、研究同意をいつでも撤回できること、撤回しても負担がかからないことを明示する、3) 治験実施中の安全確保を確実にを行うために第三者の参加を得た安全性委員会を設ける。これらの過程は倫理委員会で審査を受けて透明性、公開性、人権擁護を担保する。動物試験では、「動物の愛護及び管理に関する法律」および文部科学省や厚生労働省などの「所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」などに基づくとともに、動物実験等の理念であり、国際的にも普及・定着している「3Rの原則」(Refinement (苦痛の軽減)、Replacement (代替法の利用) 及び Reduction (動物利用数の削減)) に則り適切な動物試験のプロトコールを作成し実施する。

遵守すべき研究に関する指針等

研究の内容に照らし、遵守しなければならない研究に関する指針等については、該当する指針等の「□」の枠内に「○」を記入すること(複数の指針等が該当する場合は、それぞれの枠内に「○」を記入すること。)

- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
- ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律
- 特定胚の取扱いに関する指針
- ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針
- ヒトES細胞等からの生殖細胞の作成等に係る当面の対応について
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律
- 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について
- 疫学研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 臨床研究に関する倫理指針
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- 動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、動物の殺処分方法に関する指針
- 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針又は農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針
- 鳥獣の保護及び狩猟の適正化に関する法律
- その他の指針等 (指針等の名称: 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)について」、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」)

疫学・生物統計学の専門家の関与の有無	<input checked="" type="checkbox"/> ・無・その他 ()
臨床研究登録予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> ・無・その他 ()

特区と現在進めている研究事業との関係

サブグループのこれまでの事業との関連

主なものとして以下の事業が複合体内で継続中。詳細は14. 特区の対象となる研究事業の採択状況を参照されたい。

【次世代呼吸循環補助システム】と【高機能体内埋め込み型人工補助心臓】

1. NEDOによる「産業技術実用化開発費助成金」(2001～3年:東洋紡績社、DIC社、国立循環器病センター)により開発製品化した人工肺技術をニプロ社が事業化し、海外展開も含めて独自資金で継続中。
2. 医薬基盤研究所による「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」(2005～9年:国立循環器病センター、ニプロ、ブリヂストン)で両者のシステム化、製品化研究。
3. 科学技術振興機構(JST)による「高耐久性を有する次世代超小型補助循環システムの実用化開発」(2006～8年:三菱重工、国立循環器病センター、産業総合研究所)で動圧軸受けを用いた両者のための血液ポンプ技術を中心に研究開発中。
4. 文部科学研究費補助金による「緊急使用および長期使用が可能な抗凝固療法不要の次世代型PCPS装置の実用化開発」:(2007～9年:国立循環器病センター、ニプロ社)で前者の特に緊急用、長期使用としての研究開発。
5. 厚生科学研究費補助金「皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的としたスキンボタンシステムの開発・実用化研究」(2008～10年:国立循環器病センター、ブリヂストン)で後者の感染予防技術の開発と製品化。
6. 文部科学研究費補助金による「Quality of Lifeの向上を実現する超小型定常流型補助人工心臓の開発」(2006～8年:東京電機大学)で両者の血液ポンプの研究開発
7. 文部科学研究費補助金による「生体肺構造を組織工学的に模擬したハイブリッド人工肺の実用化に向けた研究開発」(2006～8年:東京電機大学)で人工肺の高機能化の研究開発

【革新的循環器病カテーテル治療機器】

1. NEDOによる「国際競争力がある新規冠状動脈用薬剤コートステントの実用開発」(2006～7年)、経済産業省による「海外向け高機能薬剤コートステントの製造・販売」(2006～7年)、医薬基盤研究所からの「アルガトロバンを溶出制御した新規冠状動脈用ステントの臨床研究」(2007～9年)、科学技術振興機構からの「海外製品に独占されている国内ステント市場の奪取を企図する医療経済性・QOLに優れたベアメタルステントの臨床開発と国産化」(2008年～)(日本ステントテクノロジー、トーヨーエイテック、広島大学、長崎大学)による基礎開発から海外も含めた冠状動脈用ステントの製品化、臨床応用を目指して取り組み中。京都大学と国立循環器病センターでの産学官連携による開発研究、臨床応用の協力体制の構築中。
2. 文部科学研究費補助金「脳動脈瘤に対する血管内治療用デバイスの開発研究」(2003～5年)、「脳動脈瘤血管内治療に用いる新規デバイスの開発研究」(2006～8年)、日本学術振興会による「低侵襲脳血管内治療用デバイスの開発研究」(2008年～)、厚生労働省科学研究費補助金「未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究」(2004～6年)、循環器病委託研究事業「脳動脈瘤に対する血管内手術に関する研究」(2004～6年)(京都大学、三重大学、国立循環器病センター)の脳血管治療デバイスに関する研究事業の進行、連携と臨床応用への参画体制の構築中。
3. NEDOによる「臨床応用可能なナノカプセル型人工酸素運搬体製剤の製造技術開発」(2003～5年)(テルモ、東海大学、国立循環器病センター、北海道大学)によるナノカプセル酸素運搬体の基礎開発と応用研究の実施、その後、現在までテルモ社が自社事業として製品化のための安全性、有効性の確認、量産体制の構築を実施、国立循環器病センター、東海大学、北海道大学とは共同研究契約に基づいて臨床患者への応用法の基礎研究を継続中。

【生体制御への人工介入による心不全治療機器】

1. 医薬基盤研究所からの「医用工学研究による循環器疾患対策・創設等推進事業」(2000～5年)により本研究の基本的枠組みが確立した。また同時期に企業によって行われたNEDO健康寿命延伸のための医療福祉機器高度プログラム「心疾患治療システム機器の開発」(2001～5年)により開発のための1次試作が行われた。以後も本開発は、多くの科学研究費補助金(日本学術振興会)の支援を受け「心拍出量を増加させる閉ループ心周期人工呼吸の開発」(2006～7年)、「コンピュータ制御による、急性心筋梗塞後の循環管理を支援するシステムの開発」(2006～7年)、「適応制御を用いた薬剤投与による心不全血行動態の自動制御システム

の開発」(2008～10年)、「循環管理を支援する自動治療システムを臨床実用化するための研究」(2008～10年)、開発が継続し実用化に向けての開発が十分可能な段階になっている。

2. 厚生科学研究費補助金による「ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発」(2002～6年)および「分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発」(2007～9年)により分散微小植え込み型治療用素子の開発を進行中。致死的不整脈の解析検出については科学技術振興機構による「バーチャル・ハート：突然死予防のための心臓電気現象の包括的シミュレータの開発」(2000～2年)および「医療・創薬のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発」(2003～8年)、循環器病研究委託事業による「ITを活用した高精度の不整脈診断システムの開発」(2003～5年)で推進した。また厚生科学研究費補助金による「植え込み型突然死防止装置の開発」(2003～7年)により、国産初の植え込み型除細動装置(ICD)試作に成功し、両者を協調させて動作させる統合心不全治療の開発準備は整っている。

表1-1: サブグループ1: 次世代呼吸循環補助システム: 国立循環器病センター、DIC、東洋紡、ニプロなどで製品化してきた人工肺システムの改良、新たな発展と臨床応用と製品化

基礎研究、開発改良研究、非臨床試験	臨床ニーズの開発への反映、臨床応用、治験	参加企業
<p>異部長 (国循): サブグループ長、基礎開発、非臨床試験、評価に基づいた改良、審査開発ガイドラインの作成</p> <p>妙中副所長 (国循): システムのスペックの決定</p> <p>丸山 (産総研): 呼吸循環補助用血液ポンプの基礎開発、工学的設計と改良</p> <p>福井教授 (東京電機大学): システム設計</p> <p>舟久保教授 (東京電機大学): 人工肺の高機能化</p> <p>梅津教授 (早稲田大学): 材料特性の術前術後の比較検討</p>	<p>(これ以外の役割は以下に追記)</p> <p>友池病院長 (国循): 病院医師の統括</p> <p>八木原副院長 (国循): 臨床試験の実施管理</p> <p>小林部長 (国循): 心臓外科部門の統括</p> <p>中谷部長 (国循): 審査開発ガイドラインの作成</p> <p>北風部長 (国循): 臨床研究副センター長の役割</p> <p>山本室長 (国循): 臨床試験・治験管理</p> <p>澤教授 (大阪大学): 審査開発ガイドラインの作成</p> <p>許教授 (東京大学): 審査開発ガイドラインの作成</p> <p>山崎教授 (東京女子医科大学): 審査開発ガイドラインの作成</p> <p>渡辺理事長 (財団法人医療機器センター): 循環器系医療機器のニーズ・シーズ調査、データベースの活用</p>	<p>ニプロ株式会社 (高野センター長): 人工肺、血液回路の試作、製品化、事業化</p> <p>三菱重工株式会社 (長田次長): 呼吸循環補助用血液ポンプの開発、試作、製品化</p> <p>東洋紡績株式会社 (佐藤部長): 抗血栓性表面修飾、動物実験後のシステムおよび材料特性の解析</p>

表1-2: サブグループ2: 革新的循環器病カテーテル治療機器: DESを含む国産冠動脈ステント、脳血管疾患治療用デバイス、ナノカプセル人工酸素運搬体の虚血領域治療法などの開発と臨床応用
 基礎研究、開発改良研究、非臨床試験 臨床ニーズの開発への反映、臨床応用、治験 参加企業

(これ以外の役割は以下に追記)

妙中副所長(国循): サブグループ長、研究開発の方針決定
 山岡部長(国循): ステントの抗血栓性改善、組織治癒促進のための材料面での検討
 巽部長、(国循): ステントの基礎開発、非臨床試験、評価に基づいた改良およびナノカプセル型人工酸素運搬体の効果の検討
 飯田部長(国循): ナノカプセル酸素運搬体の虚血部への効果の評価
 梅津教授(早稲田大学): ステントの機械的耐久性評価と構造の改良
 岩田教授(京都大学): 脳血管デバイスの基礎開発、ステントの表面処理技術の材料面からの検討
 藤山教授(長崎大学): DLC成膜過程の解析と成膜条件の最適化
 高萩教授(広島大学): 抗血栓DLC最表面と内部構造の性状解析評価、表面処理条件の最適化
 川口准教授(東海大学): 動物実験によるナノカプセル型人工酸素運搬体の効果の検討
 吉岡教授(北海道大学): 動物実験でのナノカプセル型人工酸素運搬体の効果並びに有効性機序検討

友池病院長(国循): 病院医師の統括
 八木原副院長(国循): 臨床試験の実施管理
 野々木部長(国循): 虚血性心疾患急性期の治療部門統括
 大塚医長(国循): 冠動脈ステント、心筋虚血部へのナノカプセル酸素運搬体の心筋虚血への応用の方針の策定、審査開発ガイドラインの作成
 木村准教授(京都大学): 冠動脈ステントの臨床試験、プロトコールの作成、全国の臨床試験のデータ収集、管理
 橋本総長(国循): 脳血管デバイスの治療への応用方針の決定
 宮本部長(国循): 脳血管デバイス担当
 滝教授(三重大学): 脳血管治療デバイスのデバイス発案、動物実験、治療への応用
 峰松部長(国循): ナノカプセル酸素運搬体の脳虚血への応用の方針の策定
 北風部長(国循): 臨床研究副センター長の役割
 山本室長(国循): 臨床試験・治験管理
 渡辺理事長(財団法人医療機器センター): 循環器系医療機器ニーズ・シーズ調査、データベース活用

日本ステントテクノロジー(山下社長): DLCコーティングステント、薬剤溶出ステントの設計、製作、改良、製品化
 トーヨーエイテック(中谷主幹): DLCコーティング技術開発、ステントへの応用と製品加工
 株式会社カネカ(三木リーダー): 脳血管内治療用デバイスの試作と製品化
 テルモ株式会社(金田次席研究員): ナノカプセル酸素運搬体の製造・供給・非臨床試験、製品化
 日本メドトロニック株式会社(島田社長): 研究の方向性の評価、国外市場への展開の支援

表 1-3 : サブグループ 3 : 生体制御への人工介入による心不全治療機器 : 植え込み型の微小分散電子治療機器と除細動器を協調統合させた慢性期における心不全治療システム、心不全増悪に対する薬物による血行動態自動正常化システム開発と臨床応用、製品化

基礎研究、開発改良研究、非臨床試験	臨床ニーズの開発への反映、臨床応用、治験	参加企業
杉町部長 (国循) : サブグループ長、研究開発の方針決定	(これ以外の役割は以下に追記)	オリンパス株式会社 (清水部長) : 分散微小植え込み素子の設計、試作、製作、植え込み除細動器との協調動作の開発、試作、製作
鎌倉部長 (国循) : 分散微小植え込み素子試作の非臨床試験における評価	友池病院長 (国循) : 病院医師の統括	日本メドトロニック株式会社 (島田社長) : 研究の方向性の評価、国外市場への展開の支援、血行動態自動正常化システムの試作支援
河野教授 (横浜国立大学) : 体内無線通信法の開発	八木原副院長 (国循) : 臨床試験の実施管理	
西澤教授 (東北大学) : 体内発電法の開発、体外からの電力伝送の開発	杉町部長 (国循) : 臨床試験プロトコルの作成	
砂川教授 (九州大学) : 血行動態自動正常化システムの非臨床試験における評価	鎌倉部長 (国循) : 不整脈治療部門の統括、分散微小植え込み素子の臨床試験プロトコル作成の支援	
	北風部長 (国循) : 臨床研究副センター長の役割	
	山本室長 (国循) : 臨床試験・治験管理	
	砂川教授 (九州大学) : 血行動態自動正常化システムの臨床試験プロトコル作成の支援、臨床試験・治験管理	
	渡辺理事長 (財団法人医療機器センター) : 循環器系医療機器のニーズ・シーズ調査、データベースの活用	