

医療機器レギュラトリーサイエンス研究会
第19回研究会

(講演3)

救急分野における 臨床研究の具体例

2018年10月5日 (金)

国立研究開発法人産業技術研究所
臨海副都心センター

大研医器株式会社
小林 武治



本日のお話

- 当社のご紹介
- 低体温療法について
- 開発の経緯と臨床研究
- 治験と薬事承認
- 保険適用
- 臨床研究法について



※本発表の内容は申請もしくは承認当時の情報に基づいていますが、一部未公表の内容や審査時に使用されなかった情報も含まれます。

大研医器株式会社のご紹介

商号	大研医器株式会社 (DAIKEN MEDICAL CO.,LTD.)
設立	1968年11月5日
資本金	495,875,000円
上場取引所	東京証券取引所 市場第一部
売上高	85億8527万円 (2018年3月期)
従業員数	313名 (2018年3月末現在)
本社	〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目6番1号
事業所	札幌、仙台、さいたま、東京、横浜、名古屋、金沢、大阪、広島、福岡
商品開発研究所	和泉市 (大阪府)
和泉アSEMBリーセンター	和泉市 (大阪府)
開発第二部	横浜市 (神奈川県)
事業内容	医療用機械器具製造販売、医療用機械器具輸出入
主要取引銀行	三菱東京UFJ銀行、三井住友銀行、りそな銀行、みずほ銀行



当社の主な参入治療分野と商品

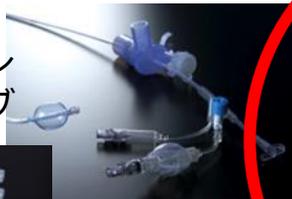
加圧式
医薬品注入器



ダブルルーメン
気管支チューブ



気管支ブロッカーチューブ



咽頭冷却装置



サクション

手術用吸引器



救急

手術室・救急医療・急性期医療

麻酔

感染

吸引接続
チューブ



輸液ポンプ



ポンプ

シリンジポンプ



保温オイフ



壁掛け式吸引器



手洗い水装置

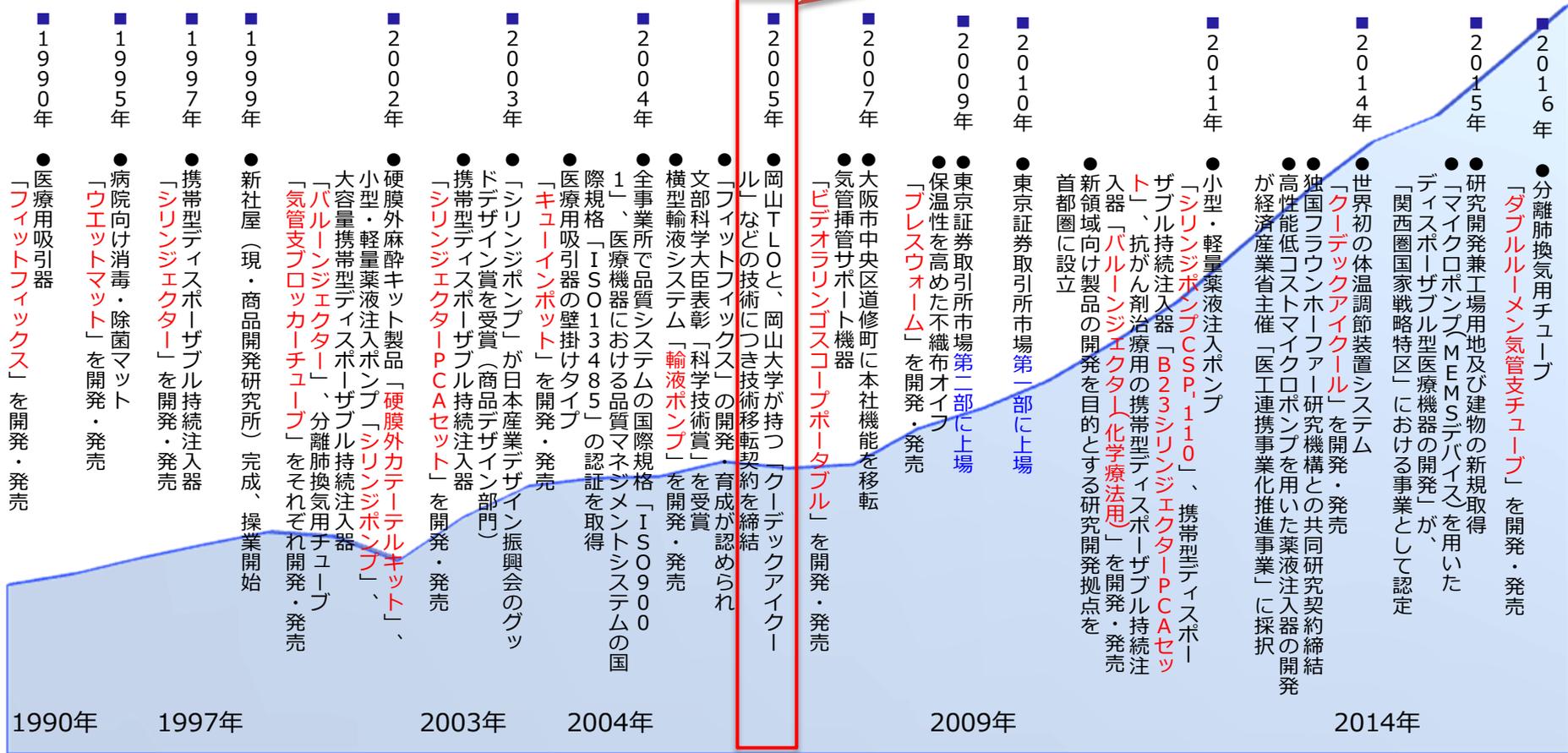


当社の沿革

咽喉冷却装置の開発を開始した当時、売上約38億円、社員197名でした。

1968年 医療機器企業として創業

1990年 本格的に自社開発を始動



本日の対象製品



心停止後低体温療法が
必要な患者に対し、
脳温を低下させることを目的として
使用する新しいデバイスです。

本品の承認された使用目的

心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、脳温を低下させることを目的として使用する。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

本製品は全身冷却を目的とした装置とは異なる。全身冷却に先立ち使用すること。

類別：機械器具12 理学診療用器具

一般的名称：体温調節装置システム（新設） クラスⅡ 特定保守管理医療機器

販売名：クーデックアイクール

本品の構成



機器本体

病院外心停止患者

	心停止患者	心原性心停止	目撃のある心原性心停止	目撃者が治療した心原性心停止
患者数	127,866	73,023 (57%)	23,797 (19%)	12,248 (10%)
社会復帰				1,193 (10%)

- 年間127,866名の患者が心停止で救急搬送されています。
- その内、目撃者が蘇生を施した、最も条件の良い心原性心停止症例は12,248名（10%）です。
- しかし、この12,248名のうち社会復帰できる患者はわずか10%にすぎません。
- 社会復帰率の向上が急務であると言えます。

心停止後の低体温療法

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

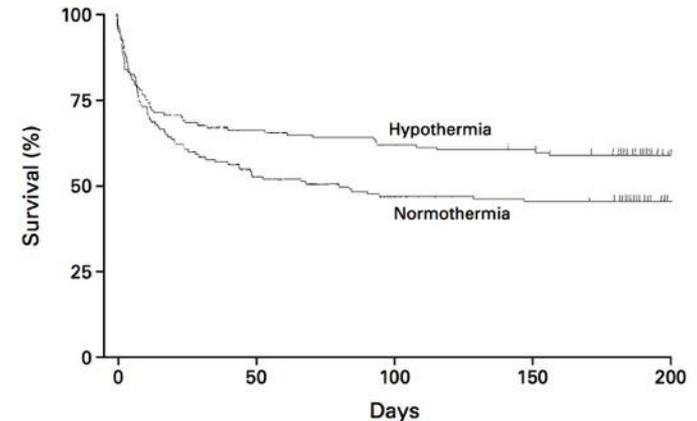
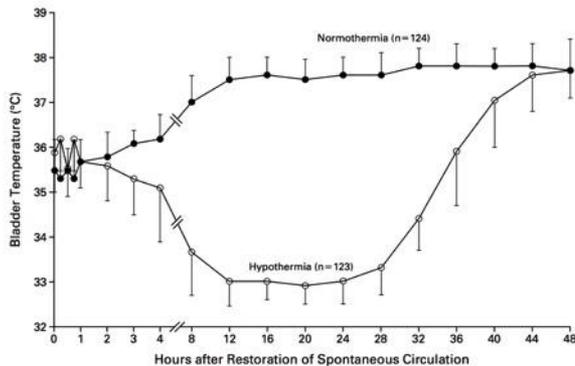
FEBRUARY 21, 2002

NUMBER 8



MILD THERAPEUTIC HYPOTHERMIA TO IMPROVE THE NEUROLOGIC OUTCOME AFTER CARDIAC ARREST

THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP*



No. AT RISK

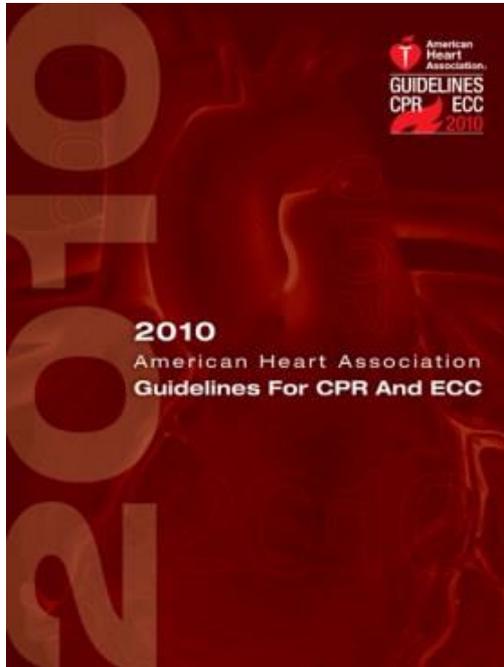
Hypothermia	137	92	86	83	11
Normothermia	138	74	66	64	9

2002年に発表された2つの無作為化比較臨床試験により心停止後の低体温療法は有効であると報告されました。

Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group., N Engl J Med. (2002); 346, 549-556.
3 Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. Bernard SA, et al., N Engl J Med. (2002); 346, 557-563

心停止後の低体温療法

米国における「心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン2010」（米国心臓協会）及び本邦における「蘇生ガイドライン2010」（日本蘇生協議会）において、院外での心室細動による心停止後、自己心拍再開後に昏睡状態にある成人患者に対して、12～24時間、体温を32～34℃に保つ低体温療法を実施することをクラスIのエビデンスレベルで推奨されました。（最新のガイドラインでは32～36℃）



心停止後の低体温療法



心停止から心拍再開まで60分以内、特に25分以内だと治療の効果が期待できるとされています。

発症後6時間以内に目標体温に到達を目指します。



- 現在の低体温療法は冷却ブランケットなどを用いて全身冷却が行われています。
- 脳は蘇生中も障害されていますが、現在の低体温療法は自己心拍再開まで施行できません。一般に循環の安定を確認した数時間後に施行されています。

咽頭冷却による早期の脳温の低下

岡山大学麻酔蘇生科の森田潔先生、武田吉正先生らのグループは、2004年に咽頭及び食道部の冷却により早期に脳温の低下が可能になることを発見し、論文として動物試験及び臨床研究の成績を報告しました。



心停止後、自己心拍再開後に生じる脳機能障害は、主として脳内組織のグルタミン酸濃度の上昇によるものといわれており、全身冷却に先立ち脳温の低下を行うことができれば、組織内の代謝活性が抑制され、グルタミン酸の生成が抑えられることから、脳機能障害が発生しにくくなると想定されます。

Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats.

Takata K, et al., Crit Care Med. (2005); 33: 1340-1345

Effects of pharyngeal cooling on brain temperature in primates and humans: a study for proof of principle.

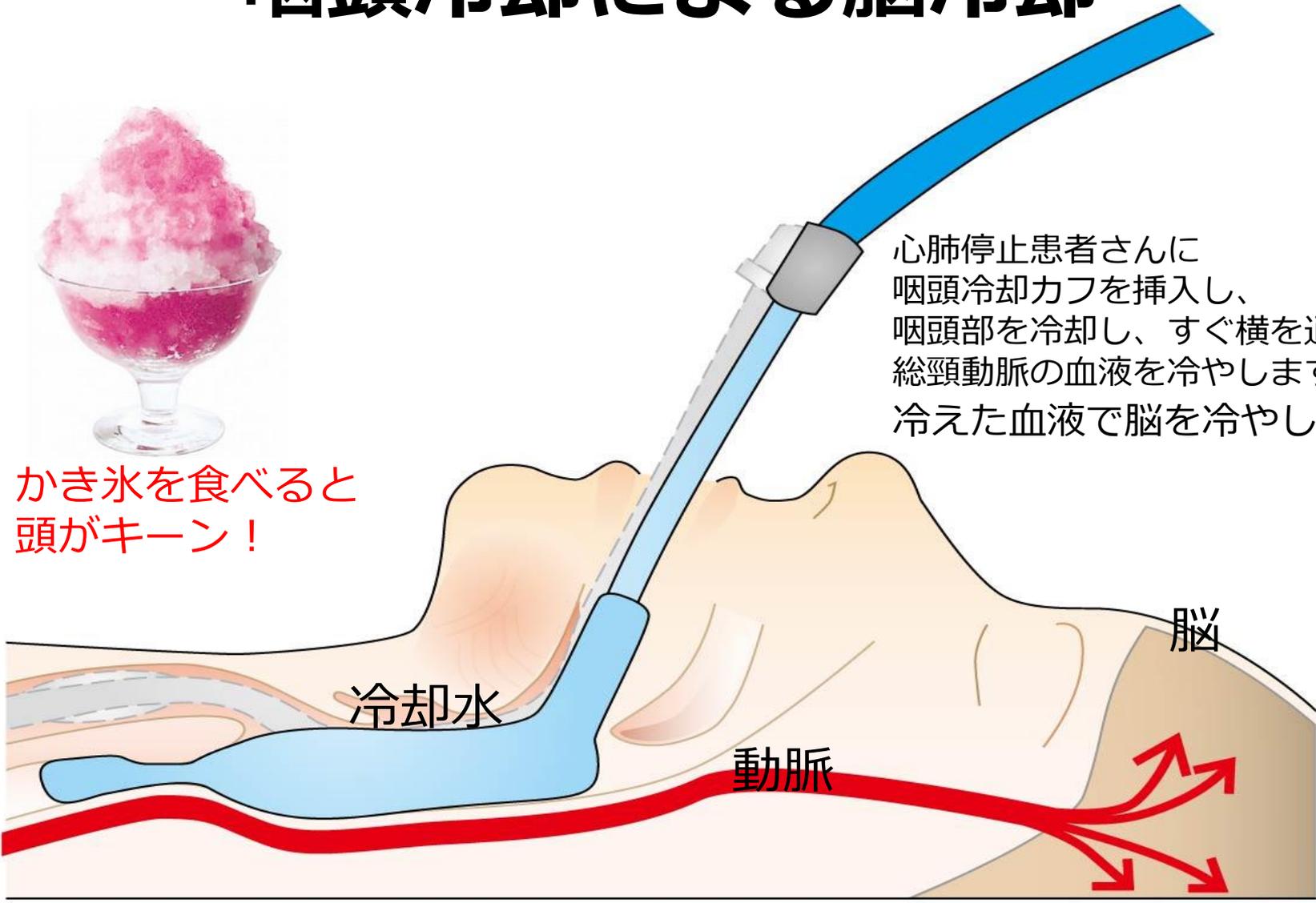
Takeda Y, et al., Anesthesiology. (2012); 117: 117-125

咽頭冷却による脳冷却



かき氷を食べると
頭がキーン！

心肺停止患者さんに
咽頭冷却カフを挿入し、
咽頭部を冷却し、すぐ横を通る
総頸動脈の血液を冷やします。
冷えた血液で脳を冷やします。



虚血性神経細胞障害の発生機序

248

Review

TRENDS in Neurosciences Vol.26 No.5 May 2003



Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection

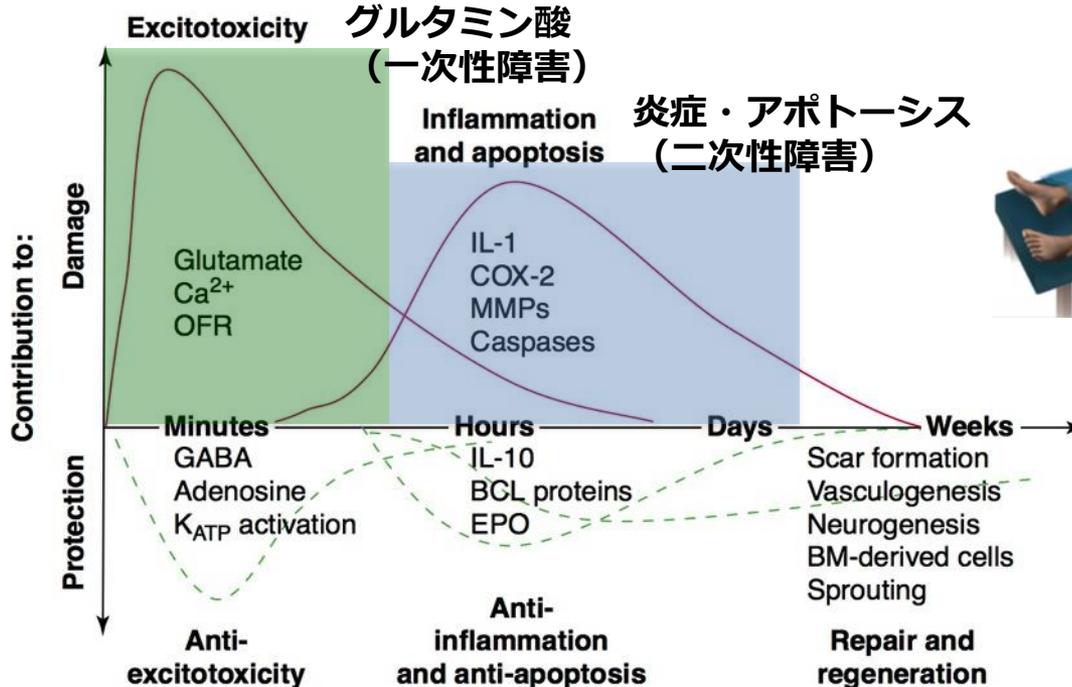
Ulrich Dirnagl¹, Roger P. Simon² and John M. Hallenbeck³

¹Experimental Neurology, Charite Hospital, Humboldt University, 10098 Berlin, Germany

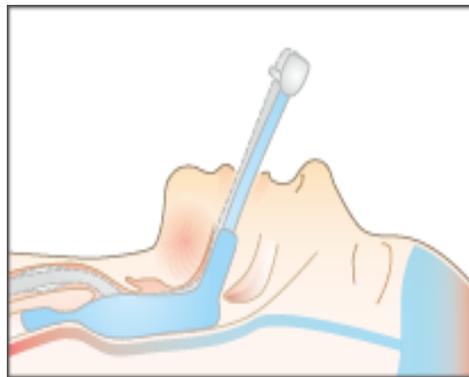
²R.S. Dow Neurobiology Laboratories, 1225 NE 2nd Ave, Portland, OR 97232, USA

³Stroke Branch, NINDS, NIH, Building 36/Room 4A03, 36 Convent Drive MSC 4128, Bethesda, MD 20892-4128, USA

現在の低体温療法は、自己心拍再開後、循環の安定を待って施行されているため**2次性障害**に対し治療効果を発揮しています。咽頭冷却は、自己心拍再開前から施行可能で**1次性障害**を抑制します。



現在の低体温療法に対する位置づけ



咽頭冷却



全身冷却

- 全身冷却に先立って咽頭冷却を行います。
- 気管挿管後どのタイミングでも使用可能です。
- 冷却時間は2時間。
- カフを装着したまま延長チューブを外して移動が可能

岡山TLOからの技術移転契約締結

平成17年(2005年)2月28日 月曜日 岡山日日新聞

脳の冷却装置の活用 救命などに



契約書に調印する青井県産業振興財団副理事長と岡山TLOの代表者

岡山TLO
大阪の医療機器メーカー岡山TLOと大阪府本松市にある医療機器メーカー大研研(大阪中央区)との技術移転契約調印が、岡山TLOのサポートで岡山で行われた。岡山TLOとしては初の技術移転契約。

今回の契約は半体の本部長が契約書(調印)本契約を交わす。技術移転対象となるのは、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

初の技術移転契約 大阪の医療機器メーカー岡山TLO

岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

今回の契約は、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

経済新聞 2005年(平成17年)2月23日

医療機器技術 2件を移転 岡山TLO

岡山TLOは、大阪府本松市にある医療機器メーカー大研研(大阪中央区)との技術移転契約調印が、岡山TLOのサポートで岡山で行われた。岡山TLOとしては初の技術移転契約。

今回の契約は、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

脳の死を防ぐため、のどに通したチューブに冷却剤を注入し、頭部(いんと)部を冷やす。効果的に脳を冷やすため、脳への酸素供給を円滑にする効果がある。

脳冷却装置は、脳への酸素供給量が適切かどうかを測定する機能。

2005年

初の技術移転調印 大阪の医療機器会社と岡山TLO

大阪府本松市にある医療機器メーカー大研研(大阪中央区)との技術移転契約調印が、岡山TLOのサポートで岡山で行われた。岡山TLOとしては初の技術移転契約。

今回の契約は、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。



契約書に調印する青井副理事長と岡山TLOの代表者

岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

今回の契約は、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

脳冷却装置は、脳への酸素供給量が適切かどうかを測定する機能。

今回の契約は、岡山TLOが保有する「脳冷却装置」の権利。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。岡山TLOは、脳冷却装置の開発に力を入れている。

岡山TLOの技術移転契約第1号
2005年2月25日

咽頭冷却装置の開発

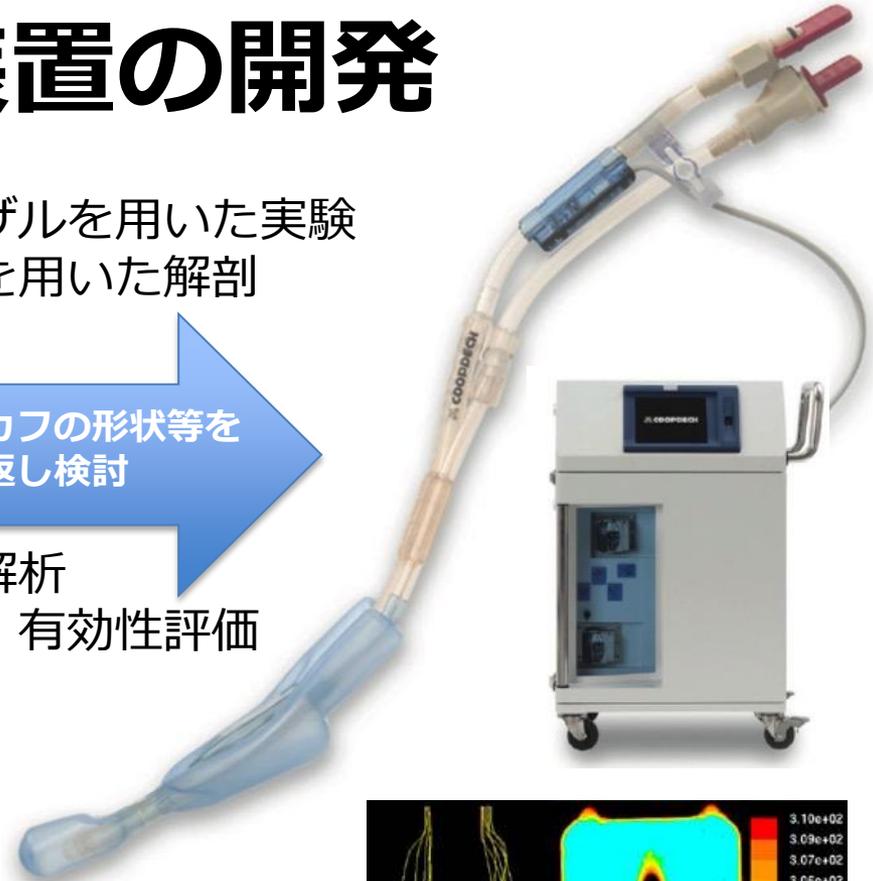


開発前のイメージ図

二ホンザルを用いた実験
ご献体を用いた解剖

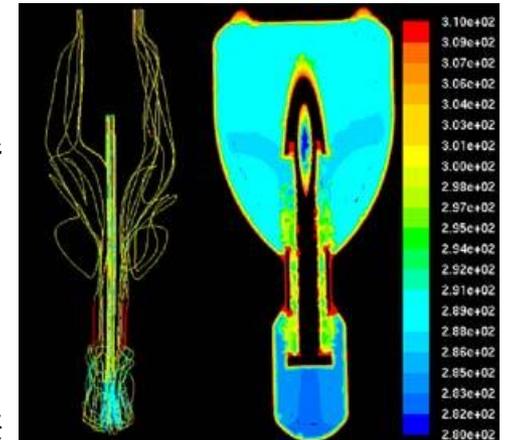


熱流体解析
安全性・有効性評価



生理食塩水を急速に冷却し、500mL/分の速度で咽頭冷却カフ内を灌流させます。咽頭冷却カフに内蔵のセンサにより内圧・温度情報を収集しリアルタイムにコントロールします。

冷却水の熱流体解析
釧路工業高等専門学校 麓准教授ご提供



臨床研究

Health and Labour Sciences Research Grant (Translational Research)

Investigation of Clinical Utility of Pharyngeal Cooling During Resuscitation

Multicenter Clinical Study <i-Cool>



English

ISRCTN98089900
UMIN000002224

Japanese

厚生労働科学研究補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）

蘇生時咽頭冷却の有用性の検討

多施設臨床研究 <i-Cool>

Copyright (c) [Yoshimasa Takeda](#)(Contents), [Takeharu Kobayashi](#)(Design). All rights reserved.

臨床研究

対象

目撃のある心原性、非心原性心停止患者

治療

救急外来到着時より2時間、咽頭冷却を施行

目的

救急外来到着後2時間の鼓膜温の変化
自己心拍再開成功率、再心停止率
安全性試験

咽頭冷却の臨床研究は厚生労働省の研究費により全国19の救急医療施設で救急外来到着後2時間施行されました。

※治験時に対照群とされたデータは、前期臨床研究に参加した13施設分

臨床研究参加施設

神戸大学
さいたま赤十字病院
千葉大学
津山中央病院
大阪三島救命救急センター
姫路医療センター
東邦大学
大阪総合医療センター
北九州総合病院
熊本赤十字病院
帝京大学
呉共済病院
岡崎市民病院
大阪医療センター
済生会福岡総合病院
日本大学板橋病院
東京医科大学八王子医療センター
熊本医療センター
岡山大学

(前期) 咽頭冷却による選択的脳冷却法の臨床応用を目的とした研究
厚生労働省科学研究補助金 (基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)
2009年 6月～2010年3月
(後期) 2011年12月～2014年 4月

臨床研究

プロトコル策定

岡山大学病院 麻酔科蘇生科
山口大学医学部医学部附属病院
高度救命救急センター
津山中央病院 救命救急センター
広島大学病院 高度救命救急センター
岡山大学病院 救急部
川崎医科大学附属病院 高度救命救急センター
香川大学医学部附属病院 救命救急センター
愛媛大学医学部附属病院 救急部
徳島大学医学部附属病院 救急集中治療部

外部効果安全性評価

岐阜大学大学院医学系研究科
麻酔・疼痛制御学分野
鳥取大学医学部 麻酔・集中治療医学分野

統計解析

山口大学医学部医学部保健学科
病態検査学講座

プロトコル監査

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
疫学・衛生学分野

事務局

岡山大学病院 麻酔科蘇生科

健康被害補償

咽頭冷却システムの欠陥に起因する被害
については、大研医器株式会社が加入する
賠償保険（PL保険）を適応する

CONSORT 声明：ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告

The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials

David Moher, MSc; Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Douglas Altman, DSc; for the CONSORT Group

JAMA 日本語版 2002年6月号

無作為割り付け及びエントリー方法

無作為割付は中央への電話により行う。
治療開始前に電話し、open-labelでの検討とする。
電話によりエントリーとみなす。

臨床研究デザイン

多施設、無作為化比較試験 (RCT)
コントロール群：咽頭冷却群 = 1 : 1

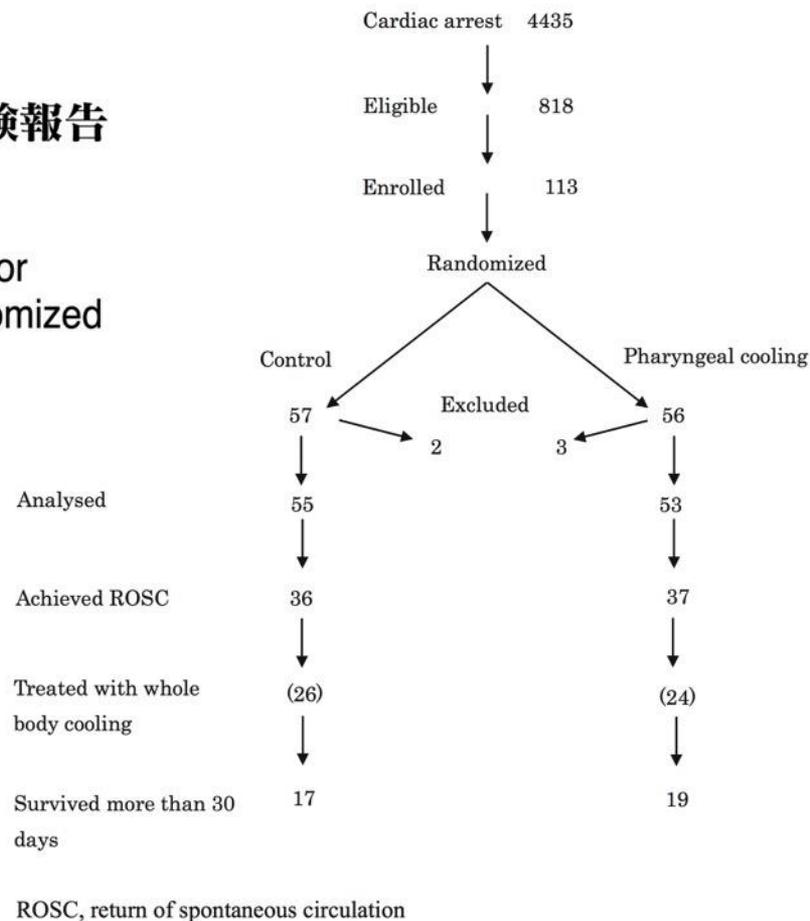


Fig. 2. Flow of participants from recruitment to analysis.

Feasibility study of immediate pharyngeal cooling initiation in cardiac arrest patients after arrival at the emergency room. Resuscitation. 2014 Dec;85(12):1647-53

臨床成績（臨床研究）

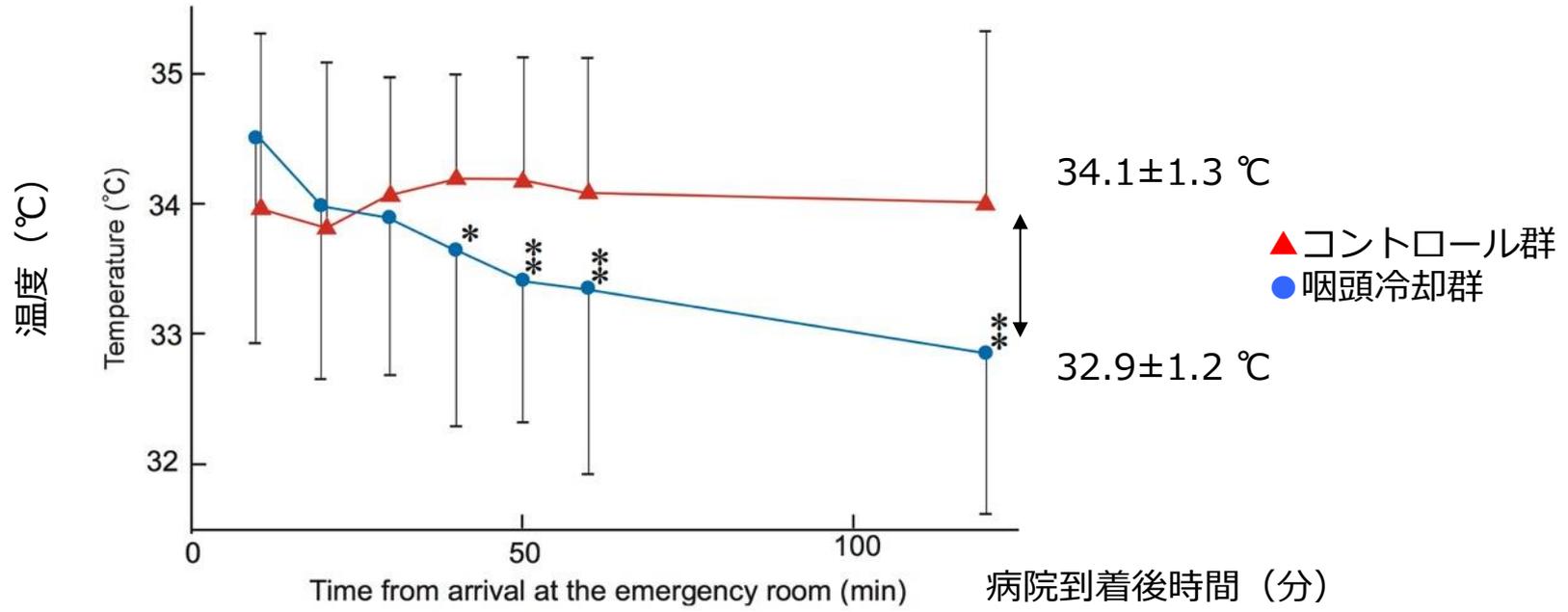
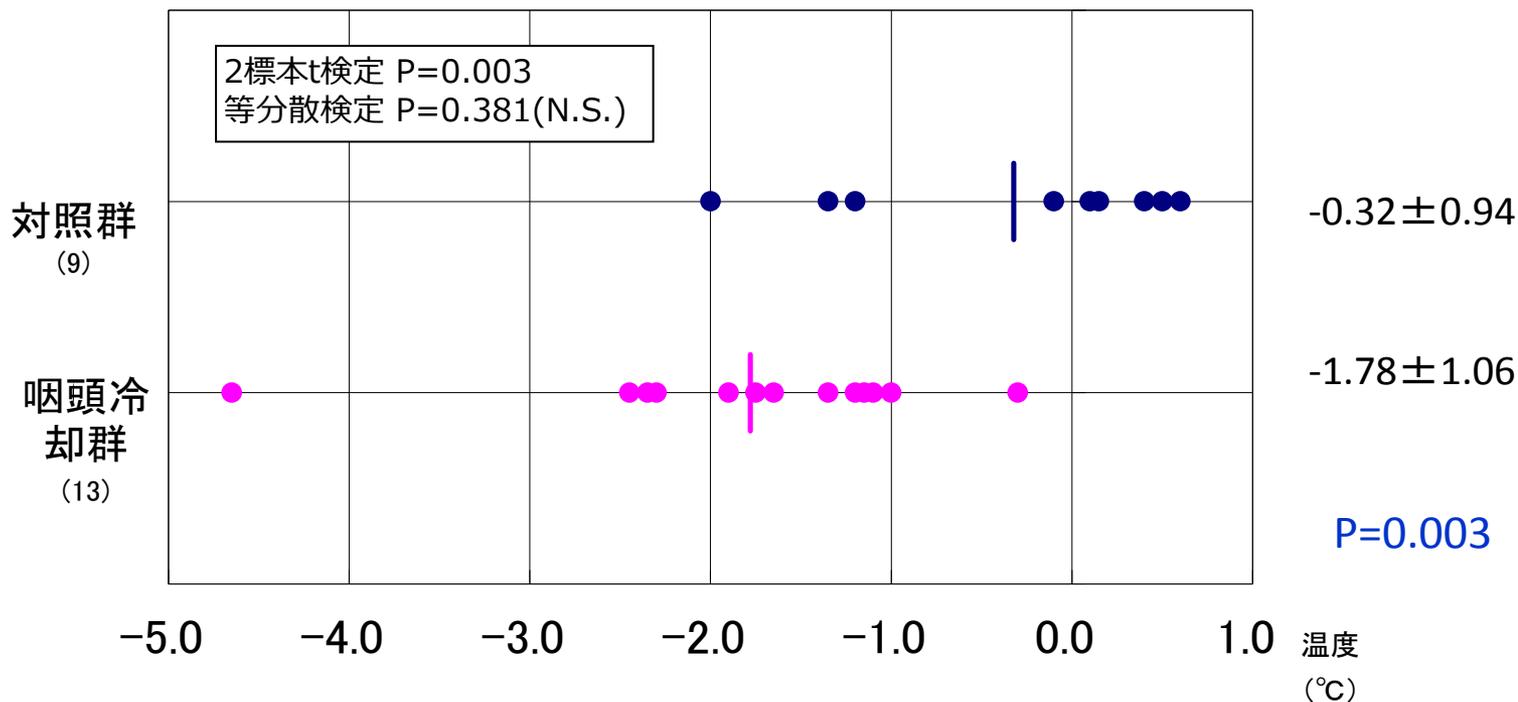


Fig. 3. (A) Changes in body temperature. (B) Changes in tympanic temperature. Blue circles indicate the temperature in the pharyngeal cooling group. Red triangles indicate the temperature in the control group. * $P < 0.05$ compared to the control group; ** $P < 0.01$ compared to the control group.

鼓膜温変化

救急外来到着40分後に鼓膜温は有意な低下を示し、時間経過とともに差が拡大しました。

臨床成績（臨床研究）



先行臨床研究Δ120分鼓膜温平均変化量

臨床成績（臨床研究）

自己心拍再開率と再心停止率

	コントロール N=55	咽頭冷却 N=53	P value
自己心拍再開	36 (65%)	37 (70%)	0.63
再心停止	17 (47%)	13 (38%)	0.45

咽頭冷却は、蘇生中及び蘇生直後の循環が不安定な時期に施行されましたが、自己心拍再開率や自己心拍再開後の再心停止率に悪影響を与えませんでした。

臨床成績（臨床研究）

蘇生後3日間の合併症発生率

	コントロール N=23	咽頭冷却 N=26	P value
全身性炎症（SIRS）	13名（57%）	8名（31%）	0.07
急性肺傷害（ALI）	4名（17%）	4名（15%）	0.85
敗血症	5名（22%）	3名（12%）	0.34
血小板減少	4名（17%）	0名（0%）	0.03
凝固障害	9名（39%）	4名（15%）	0.06

咽頭冷却群では蘇生後血小板減少症の発生率が有意に抑制されました。

国内治験の概要

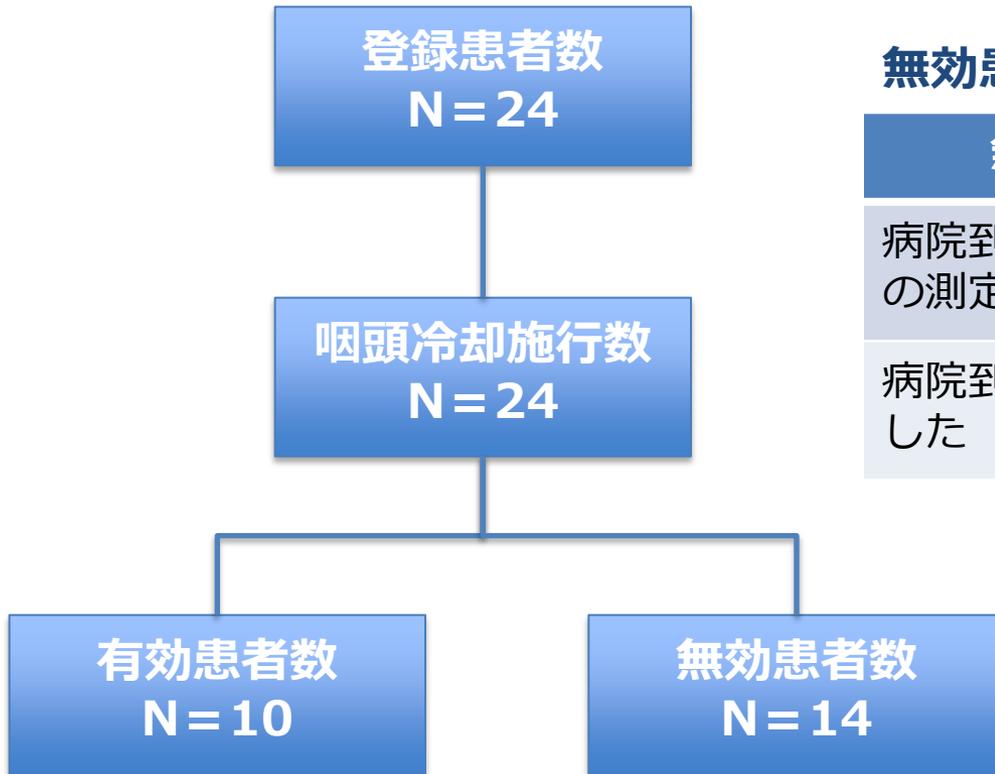
- PMDAの**開発前相談**、**治験相談**で、治験の実施とプロトコルを決定。
- 国内治験は、本品を用いた咽頭冷却により脳温が早期に低下すること、患者の転帰が大きく悪化しないこと及びリスクが許容できるものであることを確認する目的で、国内3施設で実施された多施設共同前向き**単群**試験です。
- 主要評価項目の鼓膜温の変化を先行臨床研究の対照群と比較しました。
- 脳温の変化は、鼓膜温の変化を用いて評価しました。
- 目標症例数は24例で、先行臨床研究を参考にしました。必要症例数が10名と算出し、**登録患者数の約50%が脱落する**可能性を考慮しました。

治験実施施設

千葉大学、神戸大学、岡山大学

(試験期間：2011年2月～2011年9月)

治験の症例構成

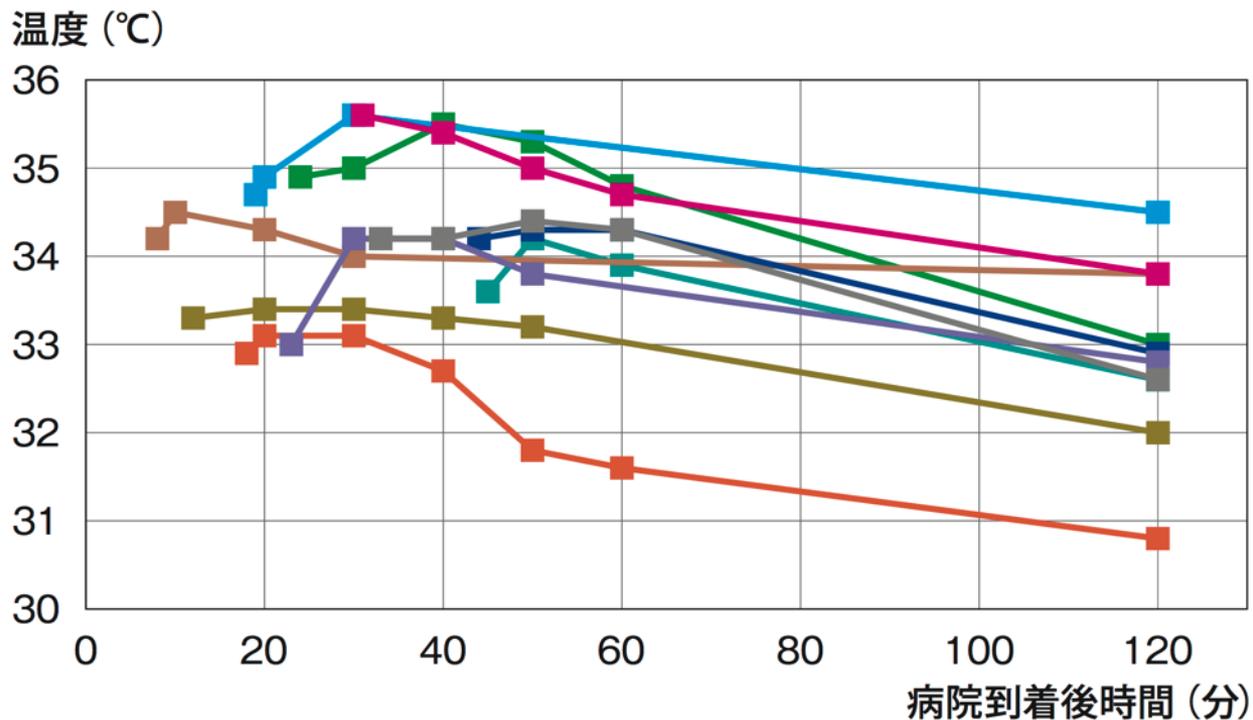


無効患者数内訳

無効となった理由	患者数
病院到着後2時間目の鼓膜温の測定ができなかった	8例
病院到着後2時間以内に死亡した	6例

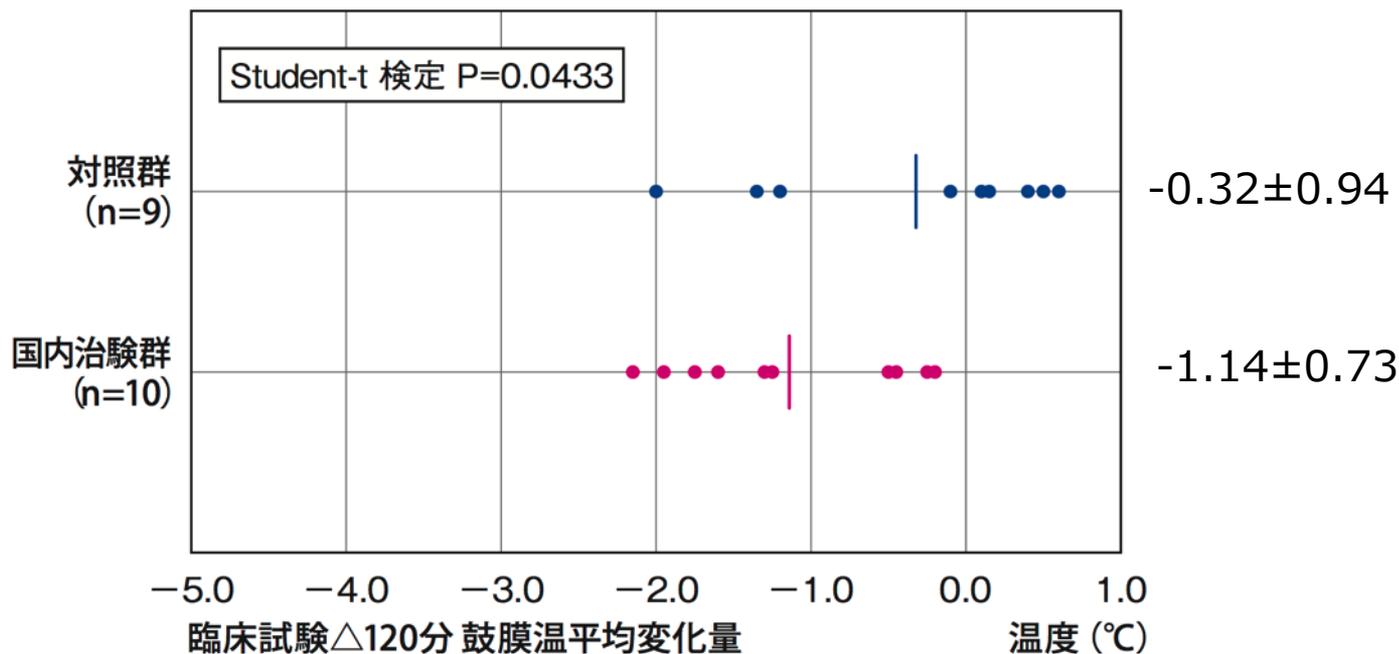
臨床成績（治験）

心肺停止状態、もしくは心肺停止から医療従事者による蘇生直後に搬送された患者24症例を対象に実施された臨床試験の結果は、以下のとおりでした。



解析有効症例における鼓膜温変化

臨床成績（治験）



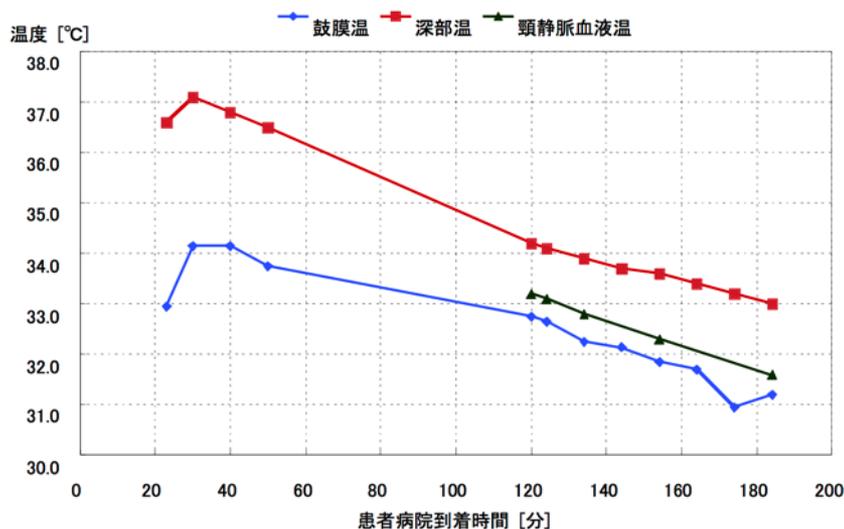
病院到着後2時間後の鼓膜温変化量

解析有効症例10例の鼓膜温変化のグラフを示します。主要評価項目である病院到着後2時間以内の冷却効果については、鼓膜温の変化量は平均で -1.14 ± 0.73 （平均±標準偏差）°Cでした。この結果を先行臨床研究*の対照群のものと比較した結果、統計学的に有意な差を認めたことから、本品により脳温が低下したと判定されました。

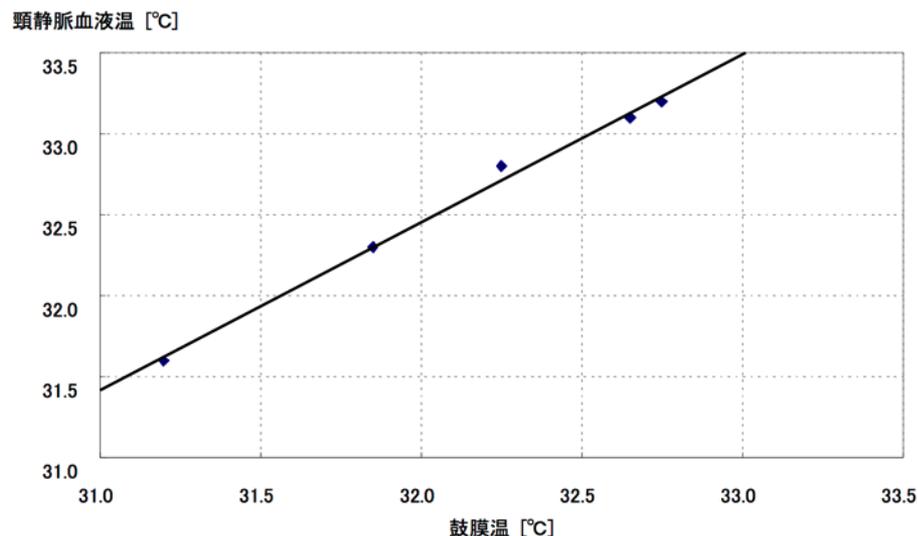
* 先行臨床研究は、厚生労働省科学研究補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）により「蘇生時咽頭冷却の有用性の検討」として国内で実施された多施設共同無作為比較試験です。

臨床成績（治験）

有効症例1例においては、咽頭冷却の過程の一部で頸静脈血液温が測定できました。当該症例における深部温、鼓膜温及び頸静脈血液温の温度変化と鼓膜温及び頸静脈血液温の関係を示します。鼓膜温及び頸静脈血液温は統計学的に有意な相関関係がありました。（相関係数 $r=0.997$ 、 $p<0.001$ ）



鼓膜温、深部温及び頸静脈温度変化



頸静脈血液温及び鼓膜温の関係

臨床成績（治験）

安全性については登録患者24例について評価し、本品特有の有害事象は報告されませんでした。

なお、本品の有効性は鼓膜温の低下が検証されたのみであり、臨床的予後は検証されていません。

24例中14例において死亡が確認されましたが、いずれも本品との因果関係は認められておりません。

有害事象一覧と転帰等

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
有害事象名	SIRS、ALI	SIRS、ALI	SIRS、ALI	SIRS	ALI	ALI
転帰	未回復	未回復	未回復	軽快	死亡	未回復
本品との因果関係	なし	なし	なし	なし	なし	なし

低体温療法で見られる有害事象及び合併症

死亡、凝固障害、感染、全身性炎症反応症候群（SIRS）、急性肺障害（ALI）、肺炎、不整脈、敗血症

臨床研究結果論文

Resuscitation 85 (2014) 1647–1653

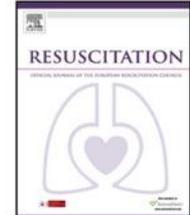


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



Clinical Paper

Feasibility study of immediate pharyngeal cooling initiation in cardiac arrest patients after arrival at the emergency room[☆]



Yoshimasa Takeda^{a,*}, Takahisa Kawashima^b, Kazuya Kiyota^c, Shigeto Oda^d, Naoki Morimoto^e, Hitoshi Kobata^f, Hisashi Isobe^g, Mitsuru Honda^h, Satoshi Fujimiⁱ, Jun Onda^j, Seishi I^k, Tetsuya Sakamoto^l, Masami Ishikawa^m, Hiroshi Nakanoⁿ, Daikai Sadamitsu^o, Masanobu Kishikawa^p, Kosaku Kinoshita^q, Tomoharu Yokoyama^r, Masahiro Harada^s, Michio Kitaura^t, Kiyoshi Ichihara^u, Hiroshi Hashimoto^v, Hidekazu Tsuji^v, Takashi Yorifuji^w, Osamu Nagano^x, Hiroshi Katayama^y, Yoshihito Ujike^z, Kiyoshi Morita^{aa}

Feasibility study of immediate pharyngeal cooling initiation in cardiac arrest patients after arrival at the emergency room. *Resuscitation*. 2014 Dec;85(12):1647-53

JRC 蘇生ガイドライン 2015

「心停止蘇生中から開始する鼻腔冷却や咽頭冷却を併用した低体温の導入では、併用しない場合よりも迅速な冷却効果が示された。」



日本蘇生協議会発行の「心拍再開後ケアと低体温療法 **トレーニングマニュアル**」にも使用方法が掲載されました。

保険適用

麻酔料

L008-2 低体温療法（1日につき） 12,200点

注2

心肺停止中に**咽頭冷却装置**を使用して低体温療法を開始した場合は、低体温迅速導入加算として、**5,000点**を所定点数に加算する。

（通知）

4 低体温迅速導入加算は、目撃された心停止発症後15分以内に医療従事者による蘇生術が開始された心停止患者に対して、心拍再開の15分後までに咽頭冷却装置を用いて低体温を導入した場合に算定できる。低体温迅速導入加算の算定に当たっては、診療報酬明細書に症状詳記を添付する。

2016年4月1日の診療報酬改定より

臨床研究法の概要

臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じて、その実施を推進し、保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

- 臨床研究の実施の手続
- 認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置
- 臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度

施行日： 2018年4月1日

特定臨床研究

医療機器企業等の講ずべき措置

1. 医療機器企業等に対して、当該医療機器企業等の医療機器等の臨床研究に対して**資金を提供する際の契約**の締結を義務付け。
2. 医療機器企業等に対して、当該医療機器企業等の医療機器等の臨床研究に関する**資金提供の情報等の公表**を義務付け。（※詳細は厚生労働省令で規定）

現時点での当社の研究費の公表について

日本医療機器産業連合会の透明性ガイドラインに基づいた公表

企業活動と医療機関等の関係の透明性に対する取り組み

医療機関等との透明性に関する指針 

企業活動と医療機関等への資金提供に関する情報

大研医器株式会社ホームページ

企業活動と医療機関等への資金提供に関する情報

閲覧

2016 年度

ファイル一覧

企業活動と医療機関等への資金提供に関する情報 

特定臨床研究

- 薬機法における**未承認**・**適応外**の医療機器等の臨床研究
- 医療機器企業から**資金提供**を受けて実施される当該医療機器企業の医療機器等の臨床研究



咽頭冷却装置の臨床研究は、施行された臨床研究法によると「特定臨床研究」に該当します。



薬機法未承認



認定倫理委員会
(当時は通常のIRB)



企業からの資金提供
(後期臨床研究)

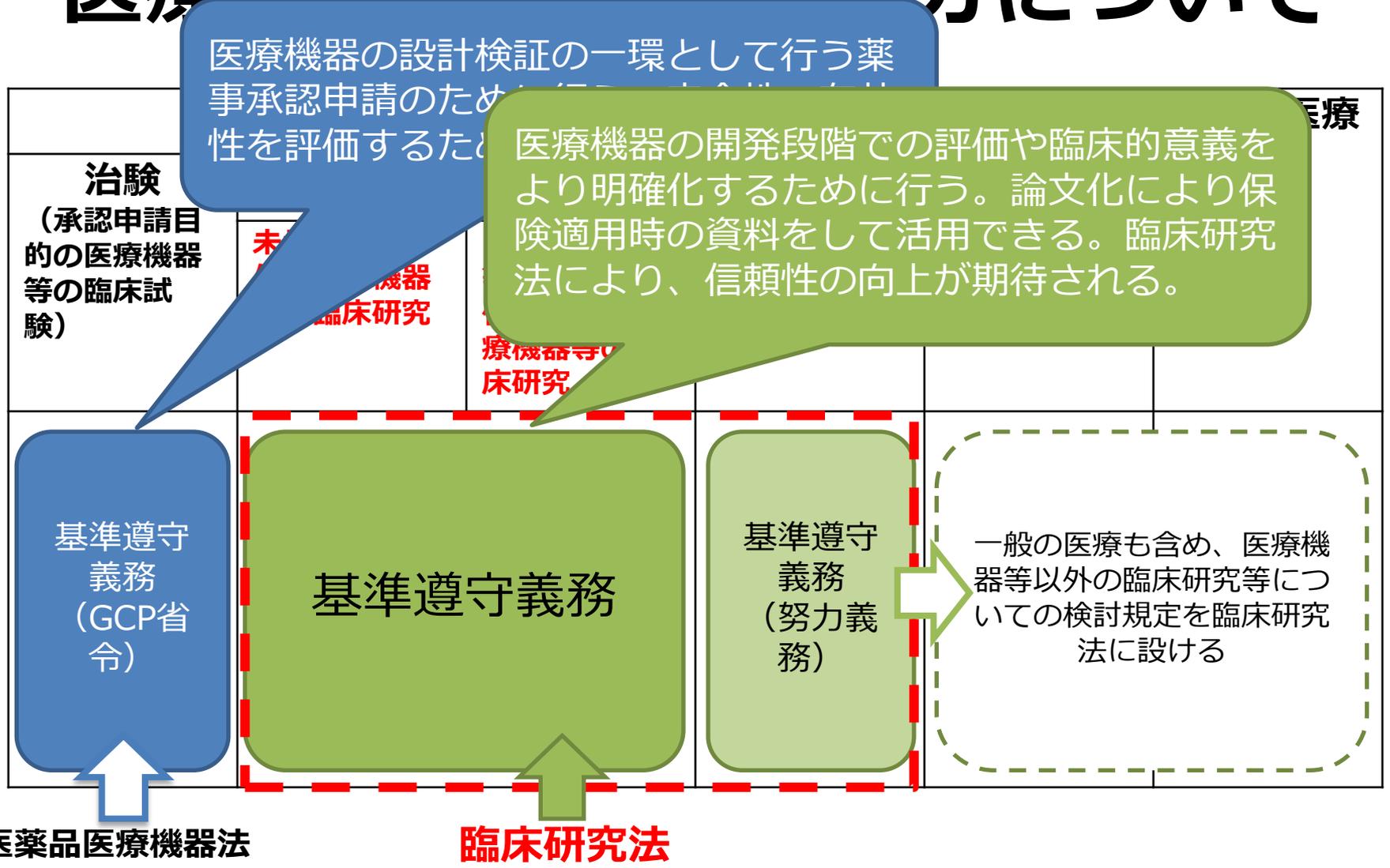


臨床研究の登録
(当時はUMIN)



資金の公表
(現時点で医機連ガイドライン)

医療における相制の区分について



体外診断用医薬品は対象外

まとめ

- 救急分野における臨床研究の経験をご紹介いたしました。
- ご紹介した臨床研究は、現在の臨床研究法に照らし合わせると「特定臨床研究」に該当します。
- 当社における臨床研究と治験の目的の違いをご説明いたしました。
- 臨床研究法により、医療機器を用いた医学研究の信頼性の向上が期待されます。