作成／更新日：令和８年６月 18 日
課題管理番号：24hk0102085h0003

日本医療研究開発機構　　医療機器開発推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：　（日本語）迷走神経刺激心筋保護カテーテル（JOHAKU）の世界初医師主導治験と実用化
（英　語）Investigator-initiated clinical trial of vagal nerve stimulation catheter: JOHAKU for bradycardiac cardio-protection

研究開発実施期間：令和４年４月１日～令和８年３月 31 日

研究開発代表者　氏名：（日本語）朔　啓太
（英　語）Saku Keita

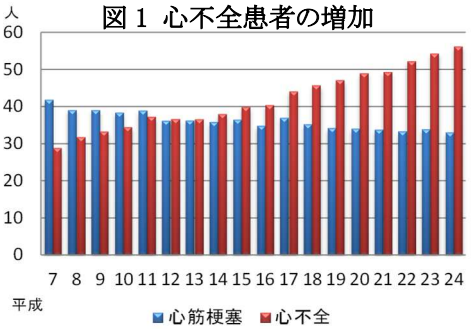
研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所 循環動態制御部・室長
（英　語）National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Dynamics, Laboratory Chief

II 研究開発の概要

➢　研究の背景・目的

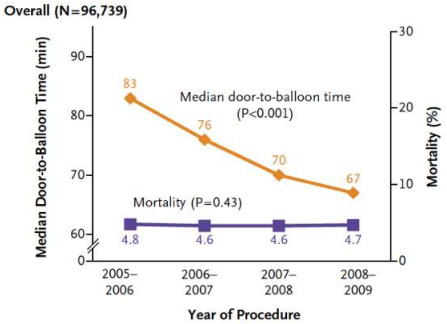
再灌流療法の発展により心筋梗塞急性期死亡率は 1960 年代に比して 1/4 までに低下したが、患者の約 30%がその後心不全に移行し（心筋梗塞後心不全）、不良な転帰を辿ることが知られている（5 年生存率 50%以下）（図 1）。心筋梗塞後心不全の発症および予後は、梗塞サイズの大きさに依存する。急性期に冠動脈の閉塞を血栓溶解剤やバルーン、ステントにより解除する早期再灌流療法が梗塞サイズを抑制する唯一の治療方法であるが、その早期化は限界を迎えており、同アプローチでは現状以上の梗塞サイズ縮小や予後改善は難しいことが近年になり臨床エビデンスとして指摘されている（図 2）。これまでにプレコンディショニング効果を有する薬剤もしくは心負荷を軽減させる薬剤により梗塞範囲縮小効果が得られるとする基礎研究結果は複数存在するが、大規模臨床研究で有効性を示すことができたものはほぼない。臨床現場において有効性と安全性を両立しうる新規心筋梗塞サイズ縮小治療の開発は、今後起こりうる心不全患者数の爆発的な増加（130 万人）を鑑みても

図 1 心不全患者の増加



心筋梗塞死の減少とともに心不全死が増加している。平成 13 年を境に完全に逆転している。現在、心不全は循環器疾患の最大死因である。

図 2 再灌流療法の限界

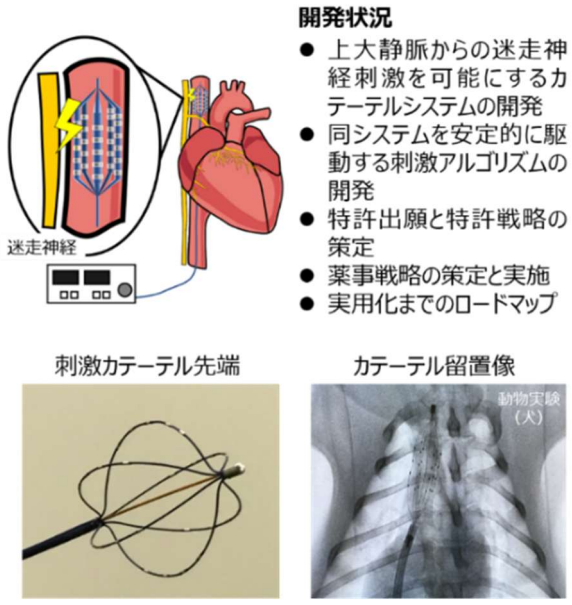


再灌流療法は早期化しているものの（オレンジ線）、生存率や予後の改善は頭打ち（紫線）。

急務であり、我が国にとって喫緊の課題である。つまり、心筋梗塞において、再灌流療法に併用して梗塞サイズをさらに縮小する治療法の開発は、循環器医療において最も解決すべき Unmet needs である。

研究開発代表者らは、自律神経による循環調節の研究をこれまでに推進しており、その過程で、心筋梗塞急性期に迷走神経刺激を行うことで梗塞サイズの劇的な縮小を認めることを明らかにしてきた。しかし、直接的に頚部迷走神経に電極を巻いて刺激する方法は、高侵襲かつ時間を要する手技であり、急性期医療に馴染まない。本治療を臨床応用するために、研究開発代表者らは、迷走神経が解剖学的に上大静脈後面を走行していることに注目し、ペーシングカテーテルを上大静脈に留置することで、迷走神経心臓枝への刺激が可能であることを実験的に証明した（図 3）。また、同デバイスを用いて、犬心筋梗塞モデルにおける著明な梗塞サイズ抑制と遠隔期の心不全予防効果を発揮することを示した。同知見を応用し、AMED 先端計測プロジェクト（平成 28 年度～平成 30 年度）および AMED 医工連携イノベーション推進事業（平成 31 年度～令和 3 年度）において、心筋梗塞への迷走神経刺激治療を臨床応用する手段として、再灌流療法手技の障害にならない迷走神経刺激に特化したカテーテル型迷走神経刺激装置の開発を推進した。

図 3 デバイス概要



心筋梗塞急性期の治療介入で梗塞サイズを縮小し、遠隔期の心不全を抑制することが臨床ニーズであり、本開発品の命題である。しかし、心筋梗塞治療カテーテルの実用化には、かなり高いハードルがある。PMDA 対面助言においても、直接心筋梗塞治療カテーテルの承認申請に向かう戦略は推奨されなかった。これらの状況を鑑み、より早期の実用化を目指す戦略として、本事業では、徐拍化という機器の特性を生かし、薬事的なハードルが低い徐拍化カテーテルとしての上市をすることを目的としている。

➢ 研究開発の成果およびその意義等

本研究の最終目標は、世界初で日本発の迷走神経刺激カテーテル（JOHAKU）を実用化し、心不全患者の激増を抑制する手段とすることである。第一段階のターゲットである「心不全患者の頻脈是正」において、同疾患を対象とした探索的治験および検証的治験を研究期間内に完了させることを委託期間内の目標とした。令和 4 年度においては、PMDA より指摘された非臨床試験の追加および非 GLP 大動物試験を終了させた。また、一試験で探索的治験（レベル 1）から検証的治験（レベル 2）までを段階的に行うレベルアップ方式で治験計画を行い、PMDA より合意を得た。

令和 5 年 7 月に九州大学 IRB 承認後、治験届けを提出し、9 月より治験開始となった。令和 5 年度末に、First in human 試験にあたるレベル 1-1 治験の 1 例目を九州大学病院において実施した。令和 6 年度に 2 例目を実施し、効果安全性委員会を経てレベル 1-2 に進むことが可能となった。令和 6 年度において治験が完了していないことから、令和 7 年度も本課題を繰り越しして実施することとなった。令和 7 年 11 月にレベル 1-2 の 1 例目に治験を実施した。令和 8 年度も治験は継続している。基準を満たす患者の登録に難渋したが、令和 8 年度中にレベル 1-2 を終了見込みである。

- **研究開発の市場**

本開発品を徐拍化カテーテルとしての上市をした上で、4 年後より心筋梗塞カテーテルとしての上市を目指す計画である。徐拍化カテーテルとしても投資回収ができる市場があると考えていることから、最終目標である心筋梗塞カテーテルとともに徐拍化カテーテルとしての市場も付記する。

対象となる国内の患者数：徐拍化カテーテル：5 千人／年・心筋梗塞カテーテル：1 万 5 千人／年

その根拠：

＜徐拍＞

本邦の急性心不全患者は 10 万人/年であり、その多くが頻脈を示す。既存の薬物治療が体質的に禁忌である患者と血行動態的に使いにくい患者を合わせて 5%とした場合、潜在的な患者数を 5 千人と推定した。また、頻脈を示す患者であれば、血行動態評価時に徐拍化カテーテルにより徐脈になる血行動態応答を見ておくことで、その後の薬物治療が最適化される可能性もあり、侵襲的検査として有用である可能性もある。

＜心筋梗塞＞

本邦の心筋梗塞患者は 3 万人／年であり、その半数が左冠動脈の比較的ダメージの大きい梗塞であることから 1 万 5 千人を潜在的な対象と想定した。

- **その他の波及効果：**

本事業は循環器病におけるニューロモデュレーション分野の開発研究である。同分野の医学的なインパクトの大きさと市場性から、欧米を中心に巨額の投資と研究開発が進められている。いわゆるメジャーといわれる医療機器メーカーがグローバルに多数の治験を展開し、主要英文誌では明確に迷走神経刺激、動脈圧反射受容器刺激、腎動脈アブレーションなどのニューロモデュレーション治療が循環器次世代医療に位置付けられている。心筋梗塞の心筋ダメージ（梗塞巣）抑制の観点からは、再灌流前に行った迷走神経刺激が最も有効であることが知られている。そのため、我々のデバイスは、再灌流前の導入を可能にした。一方、心筋梗塞後から遠隔期において、植え込み型迷走神経刺激が心不全の進行や予後に有効であることは動物実験で繰り返し証明されており、非常に魅力的な治療オプションである。現時点の臨床試験は明らかな有効性は示されていないものの、今後最適化が進むことで有効性が向上する可能性はある。急性期では超早期に刺激確立が可能な本デバイスを用い、急性期治療以降に心筋ダメージがある範囲を超えて残存した患者においては、植え込み型迷走神経刺激によって不適切な心臓リモデリングを抑制し、心不全のトータルマネージメントをする医療が本治療体系の完成形となる。技術革新が世界的に起きている分野であることから、継続して新規治療デバイスの状況を調査し、差異や組み合わせの臨床的意義を検討する。

Overview of Research and Development

Advances in reperfusion therapy have substantially reduced acute mortality from acute myocardial infarction (AMI). However approximately 30% of patients still develop post-AMI heart failure (HF), which is associated with poor long-term outcomes. Infarct size is a key determinant of both the development and prognosis of post-AMI HF. Early reperfusion with thrombolysis, balloon angioplasty, or stenting is currently the only established strategy to limit infarct size. At the same time, further shortening of reperfusion time has reached a practical limit, and additional improvement through this approach alone is unlikely. A safe and effective adjunctive therapy that can further reduce infarct size remains one of the most important unmet needs in cardiovascular medicine.

The investigators have long studied autonomic cardiovascular regulation and demonstrated that vagal nerve stimulation (VNS) during AMI can markedly reduce infarct size. Direct cervical VNS, however, requires an invasive and time-consuming procedure and is not well suited to acute cardiovascular care. To address this limitation, the investigators focused on the anatomical course of the vagal nerve along the posterior aspect of the superior vena cava and developed a catheter-based method to stimulate the cardiac branches of the vagal nerve from within the superior vena cava. In canine AMI models, this approach reduced infarct size and prevented late-phase HF. Through previous projects supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), the investigators developed JOHAKU, a dedicated intravenous VNS (iVNS) device that allows stimulation to be initiated without interfering with reperfusion procedures.

The final goal is to commercialize JOHAKU as the world's first catheter-based VNS device originating from Japan and to establish it as a therapy for reducing infarct size and preventing HF after AMI. Because direct approval as an AMI treatment catheter would involve a high regulatory hurdle, and this strategy was not recommended in consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the current project aims to first bring the device to market as a bradycardia-inducing catheter, taking advantage of its ability to reduce heart rate.

During the project period, additional nonclinical studies suggested by the PMDA and non-GLP large-animal studies were completed. A stepwise clinical trial design, in which the study progresses from pilot to pivotal phases within a single protocol, was agreed upon with the PMDA. After approval by the Institutional Review Board (IRB) at Kyushu University in July 2023, the clinical trial began in September 2023. The first Level 1-1 first-in-human case was performed in fiscal year 2023, followed by a second case in fiscal year 2024. After safety review, progression to Level 1-2 was approved. The trial is ongoing, and completion of Level 1-2 is expected within fiscal year 2026.

This project is positioned within the field of cardiovascular neuromodulation, where active development is underway worldwide because of its medical impact and market potential. Large medical device companies, particularly in Europe and the United States, are conducting clinical trials of therapies such as VNS, baroreceptor stimulation, and renal denervation, and these approaches are increasingly viewed as next-generation cardiovascular treatments. In AMI, VNS before reperfusion is considered especially effective for limiting myocardial injury. Our catheter-based device was designed to make early stimulation before reperfusion feasible in clinical practice. In the chronic phase after AMI, implantable VNS has shown beneficial effects on cardiac remodeling and HF progression in animal studies, although clear clinical efficacy has not yet been established. The future therapeutic concept is to use this catheter-based device for early intervention in the acute phase and, in selected patients with residual myocardial damage, to combine it with implantable neuromodulation to suppress adverse remodeling and support comprehensive management of post-AMI HF.