

## 先進医療機器の開発・臨床応用・製品化における現在の課題

### Current issues concerning development, clinical application and commercialization of advanced medical devices

○ 巽 英介（国立循環器病研究センター）

Eisuke TATSUMI, National Cerebral and Cardiovascular Center

**Key Words:** Advanced Medical Devices, Artificial Organs, Research and Development, Clinical Application

#### 1. はじめに

先進医療機器は医療の診断・治療において重要な役割を果たしているが、とくに高リスク治療機器などでは実用化に至ることは稀であり、その背景には円滑に研究開発から臨床応用・製品化に繋ぐための環境整備が十分ではないという状況がある。国民意識（減点主義・医療バッシング）、企業姿勢と材料供給（PL・風評）、人材と費用投下（研究費・医療費削減）、評価体制（審査・VC投資）、薬事行政（TR・治験・承認）など多岐に渡るそれらの課題と対策について、我々の循環器系先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における経験を交えて述べる。

#### 2. 医療機器の特徴と市場規模

##### 2-1 医療機器の特徴と医薬品との違い

医療機器は、多様な技術の集積・融合によって作り出される。技術要素としても、情報・エレクトロニクス・精密機械・材料・バイオテクノロジーなど多岐に渡り、多くの場合それらが複数用いられる。また、医薬品がすべて化学物質であるのに対して、医療機器は多種の要素材料から構成され、電磁的・力学的・機械的等の物理的構造、および材質の化学的構造の両者が問題となる。効力・効能に関しても、医薬品と比較して、物理的・化学的・生物学的に多種多様な広い範囲に作用・機能を有する。一方、ライフサイクルは、医薬品の多くが数年以上なのに対して、医療機器の場合には平均で18ヶ月と短い。これらの結果、現行の種類に関しても医薬品が約1万7千品目であるのに対して、医療機器は約30万品目と圧倒的に他品目となっている。

一方、医薬品の多くが1回投与のみであり、投与の際にも用法・用量に注意すれば特別な技術を要しないのに対して、医療機器の場合には多数回もしくは継続的使用も多く、使用に際して専門技術を要し、操作方法の習得が必要となる。埋込みや取り出しのための手術が必要なものも多い。また、保守についても、医薬品が保存・保管のみでよいのに対して、医療機器の場合には保存・保管に加えて点検・修理も必要となる。医療機関内の専門部署としては、医薬品は薬剤部で管理され、専門職として多くの薬剤師を抱えているのに対して、医療機器の場合には医療機器管理室等の専門部署を設置している病院は少なく、専門職も臨床工学技士や放射線技師等に分散され人員数も少ない。このような使用・管理上の相違に加えて経験上の差も影響し、臨床治験の年間プロトコル数は医薬品の2,000~3,000件に対して、医療機器では20~40件と圧倒的に少なくなっている。

##### 2-2 医療機器の市場規模と国際競争力

我が国の医療機器貿易収支は、輸出が5,000億円に対して輸入は1兆1,000億円に達しており、年間6,000億円以

上の輸入超過状態にある。診断系機器には輸出しているものも多いが、治療系機器はその殆どを輸入に頼っており、輸入超過分はほぼ治療系機器によって占められていると言ってもよい。特許取得件数を機器別でみると、CTやエコー、MRIなど主要な診断系機器では我が国が優位に立っているが、カテーテル治療や人工臓器、手術ロボットなどの治療系機器では欧米に圧倒されている。医療機器の主要輸入国をみると、55%の米国を筆頭として、以下アイルランド10%、ドイツ7%と続く。一方、医療機器の売上高に対する研究開発費の比率をみると、米国が12.9%で突出し、欧州の平均も6.9%であるのに対して、我が国は5.8%と欧米を下回っており、我が国が医療機器を輸入している主要相手国では我が国以上の研究開発費が投下されているという状況が分かる。

#### 3. 治療系先進医療機器・人工臓器の開発・製品化における問題点

##### 3-1 「医療」に対する国家戦略と国民意識・報道姿勢

世界保健機構（WHO）の健康達成度総合評価で、我が国は世界第1位と極めて高い評価を得ている。平均寿命も、女が世界第1位、男が世界第4位で、男女計でも世界第1位である。また、産婦人科・小児科を中心とした医療現場の営々たる努力の結果、出生10万当たりの妊産婦死亡率は1950年の176.1人から2004年には4.3人へと、そして出生1000当たりの周産期死亡率は1950年の46.6人から2004年には3.3人へと激減し、我が国は世界で最も安全に妊娠出産ができる国となった。その一方で、我が国の国民医療費の対GDP比率（2008年）は8.1%で、OECDの31ヶ国中22位であり、先進7ヶ国（G7）中では最下位に甘んじている（逆に公共事業費は、我が国1国でG7の他の6ヶ国の合計額よりも多い）。人口千人当たりの医師数は2.1人（2007年）とOECD諸国中27位と最低レベルで、国民1人当たり欧米の2倍以上の頻度で病院を受診し、65歳以上の人口比率は39.6%と未曾有の高齢化社会を迎えている我が国では、医師の数は圧倒的に不足している。

すなわち、我が国では最低のコストで最高の質の医療が当たり前のように提供され、その齟齬せが全て医療分野に押しつけられてきた。「医療と水はタダ、病気は治って当たり前」という世界的常識から懸け離れた通念がマスコミ・国民に浸透し、マスコミは法律家とともに医療叩きに血道を上げ、国民は平気で救急外来をコンビニ受診し、救急車をタクシー代わりに使う。さらに、厚労官僚が書いた「医療費亡国論」に基づいて2002年以降診療報酬が毎年引き下げられ、とうとう公立病院の閉鎖や救急医療のパンクといった医療崩壊が現実の形となって現れてきた。もはや医療現場の頑張りだけでは如何ともし難い状況に陥ってしまっ

たのである。それにも拘わらず医療バッシングの風潮は未だに続いており、また国民は与えられる医療サービスに対するコスト意識が欠如したままである。本来は国の指導者が、医療は国家の基本的インフラであり産業基盤でもあるという確たる位置付けを行い、その整備や発展のための世論を形成し、さらに国際比較に基づいて適正な負担を国民に求める、このような国家戦略を進めるべきなのだが、このような医療に関する明確な長期的展望は、残念ながら我が国には存在しないように思われる。

### 3-2 企業姿勢

上述のような医療に対するバッシングの風潮は、医療機器開発に関わる企業の姿勢にも深く暗い影を落としている。我が国の製造業関係の企業には、中小企業から大企業に至るまで高い技術を有するものが多い。このような独自の優れた技術を、医療や福祉関連の分野で役立てたいと考える企業は少なくない。我々の経験から言うと、少なくとも企業の研究者については、多くの人がそのような考えを持っているように思われる。しかしながら、医療バッシングの影響を考慮して、結局この分野への参入を諦める企業も多い。我が国の国民意識は、基本的には得点主義よりも減点主義に偏重しており、事故や失敗への批判は極めて強いが、挑戦と成功への評価は高くない。企業の経営陣はこのような社会（国民・マスコミ）からの批判を怖れるとともに、自らも国民の一人として同様の考え方を持つ場合も多い。医療現場で自社の製品や部品・材料に問題が生じた場合の PL 責任、さらにマスコミ報道された場合の風評被害、株主からの批判、また良質な製品を開発しても成功に対する評価は不明で、さらに革新性が高いほど市場性や利潤に不透明感があり、治験・承認申請や保険収載の見通しも分かり難い等、参入を取りやめる理由は枚挙に遑がない。

### 3-3 部材供給

同じことは、部品や材料を供給している部材メーカーにも言える。例え高い技術を有していても、同様の考え方でリスクや不透明感だらけの医療分野にわざわざ供給する必要はないということになる。日本医療機材工業界・医療機器産業戦略委員会の調査によると、医療機器に用いる材料の供給を拒否される割合は 50% 余りにのぼり、身体に直接接触しない低リスクの機器であってもその比率は変わらない。供給が拒否された場合の約 1/3 が、従来から供給を受けて製品化実績を有していたケースであり、このことは医療機器の安定供給にも容易に問題が生じ得ることを示唆している。また、部材供給拒否の理由を尋ねたところ、その 1~3 位が「医療機器だから」「経営陣の指示」「事故時のリスクが怖い」という極めて漠然としたもので、これらの合計で全体の 65% を占めていた。

### 3-4 米国 BAA 法と我が国の医療機器 PL 裁判例

一方、米国では 1998 年に「バイオマテリアル・アクセス・アシュアランス法 (BAA 法)」が立法化されたことにより、部材供給メーカーは PL 訴訟から免責されることとなり、高品質・高性能の材料が躊躇なく供給される状況にある。これは、テフロン性の顎関節インプラントについて 1992 年にバイテック社とともに訴えられたデュボン社が 1994 年に埋込型医療デバイスへの材料供給を中止したこと、また豊胸用シリコンを供給していたダウコーニング社が、1992 年の FDA による使用禁止を契機として集団訴訟を起こされ、1995 年に連邦破産法を申請し会社更生に至ったこと、などが契機となって、国家戦略的に医療機器産業保護のための重要な法案として早期に成立したと言われている。

医療機器に関する実際の PL 訴訟についてみてみると、

医療機器センターによると我が国での PL 訴訟はこの 10 年間で僅か 6 件に留まっており、そのうち 2 件は輸入販売業者が被告であり、また残り 4 件の製造販売業者被告例のうち 2 件では最終的に請求が棄却されている。このように、医療機器の PL 訴訟、そしてそれに敗訴するということは、実際には極めて希なことである。むしろ、医療事故が起こった場合に、正確な状況を把握することもなく医療機関や医療機器を悪者扱いで実名入り報道するマスコミの影響による風評被害が、実際には最も大きな問題である。

### 3-5 承認申請とデバイスラグ

新医療機器の審査期間を日米比較してみると、平成 2004 年には米国 14.5 ヶ月に対して日本 35.8 ヶ月 (21.3 ヶ月差) であったが、日本の審査期間は短縮されつつあり、2006 年には 19.7 ヶ月となった。厚生省・PMDA では、さらに「医療機器審査迅速化アクションプログラム」を策定・実行することにより、新医療機器の承認までの期間を 2009 年からの 5 年間で 19 ヶ月間短縮 (審査期間は 7 ヶ月間短縮) することを目指している。一方、在日米商工会議所医療機器・IVD 小委員会の調査によると、日本市場で利用可能な主要な欧米製医療機器の数は欧米の約半数に留まるという「デバイスラグ」が存在する。しかし、日本で承認申請を行わない理由を尋ねたところ、約半数が規制関連の高コストや承認に時間がかかることをあげたが、残りの半数は市場環境や事業コストなど、薬事承認以外の要因をあげていた。すなわち、日本国民が欧米に遅れることなく最新の医療機器の恩恵に浴することができるようにするためには、薬事承認の環境整備は勿論重要であるが、加えて企業にとって魅力的に映る市場環境を整えていく必要がある。

## 4. 先進医療機器の開発・製品化促進のための様々な取組み

### 4-1 革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略

内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省により、2007 年 4 月「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」が策定された。これは、「世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供」し、「医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に」するために、日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群を定めたもので、1) 研究資金の集中投下、2) ベンチャー企業育成等、3) 臨床研究・治験環境の整備、4) アジアとの連携、5) 審査の迅速化・質の向上、6) イノベーションの適切な評価、7) 官民対話、等の大きな柱となる施策によって構成されている。これまでのところ、この施策によって劇的と言えるような変化はあまりみられていないが、幅広い領域で徐々に効果が現れつつあるように思われる。

### 4-2 スーパー特区

経済財政諮問会議は、経済財政改革の基本方針 2008 の一つとして、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」の創設を決定した。これは、従来の行政区域単位の特区でなく、テーマ重視の特区 (複数拠点の研究者をネットワークで結んだ複合体) であることなどを特徴としている。その第一弾として創設された「先端医療開発特区」は、最先端の再生医療、医薬品・医療機器等について、重点分野を設定した上で、先端医療研究拠点を中核とした研究機関や企業に属する研究者又は研究グループから成る複合体のプロジェクトを選定し、研究資金の弾力的運用、規制を担当する厚生労働省等との並行協議等を試行的に運用し、これにより先端的な医療の実用化、産業化や国民へのより迅速な提供に向け、研究開発の促進を図ることを目的

としている。予算措置が講じられ、また競争的研究資金採択の優先条件とするなどの措置も行われている一方で、当初期待された規制緩和の推進などについては、関係省庁間の連携等の問題により当初期待された程には進んでいないように思われる。

#### 4-3 次世代医療機器評価指標策定事業（ガイドライン策定事業）

現在開発が進められている様々な革新的医療機器が非臨床/臨床試験、承認審査の段階に入った際には、その評価基準の設定に混乱が生じることなく効率的かつ迅速な試験・審査を推進し得る環境構築を進めておくことが重要である。かかる観点から、2005年より厚労省・経産省が共同で、次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業を開始した。この事業の中で、我々の研究開発対象である循環器系先進医療機器については、体内埋込型能動機器として次世代型人工心臓が検討対象として採り上げられ、開発・審査の両ワーキンググループによる検討が進められた。「対象が次世代医療機器であるため、患者ベースかつ総合的な内容にすると共に、時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめる。また、国際整合性に加え、日本特有の諸問題を考慮する」という基本方針で作業が進められ、2年間の審議を経て2007年に開発・審査の両ガイドラインが纏められた。現在行われている次世代型人工心臓の臨床治験は、実際にこのガイドラインに沿って行われており、従来は60例2施設で行われていた治験症例数は18例となり、IDE制度のない我が国の治験制度において、人工心臓のような高額機器の治験を行う企業の負担は大幅に軽減されることとなった。

#### 5. 医療機器開発における今後の展望と課題

##### 5-1 米国の医療産業戦略と我が国での今後の展望

2008年の米国の医療費は、介護費を含め215兆円（2兆3786億ドル）で、GDPに占める割合が1/6（16.6%、日本の約2倍）に達しており、今や最大の産業はヘルスケア分野となっている。2008年末の米国雇用者数は1億3518万人と、1999年末の1億3053万人に比べ465万人増加している。その間、米国医療産業は1076万人から1348万人へと272万人増加しており、新規に創出された雇用の58%を占めていることになる。すなわち、米国の医療産業は、日本とは異なり、重要な成長産業として確固たる地位を確立していると言える。実際、2008年の1年間で米国の雇用者数が350万人減少したにもかかわらず、医療産業における雇用者は36万人増加している。米国の医療産業は、不況の時でも景気に左右されない産業として、雇用・景気対策にも大きく貢献しているのである。また米国では、医療サービス産業の輸山が始まっており、医療関連の知財戦略等も含めて、最大の自国産業である医療産業の強い国際競争力を活かす国家戦略を推進しつつある。

我が国では、前述のように、医療が国家の基本的インフラであるという国民意識がそもそも希薄であり、ましてや、医療を将来性が見込める有望な産業基盤として発展させていくという戦略も、施策の一部として謳われてはいるものの、未だ広く一般に浸透した国民意識とはなっていない。我が国の公共事業費は他の先進国と比較しても突出しているが、それに関連する産業に携わる人口も極めて高い比率を占めているため、「水と同様にタダ」と思われている医療に対して費用を注ぎ込んで、医療関連産業に新たな雇用を創出して産業人口をシフトさせていくのは容易ではない。しかしながら、現行の公共事業による景気浮揚は明らかに限界に達しており、経済状況の影響が少ない医療関連産業

を基盤産業の一つと位置付けて成長を促し、新たな雇用を創出するとともに、欧米に遅れることなく国際競争力を育てていくことは、今後我が国が目指すべき適切な方向なのではないかと思われる。

##### 5-2 医療機器開発促進のための今後の課題

以上に述べた医療機器を取り巻く現状と問題点を踏まえた上で、我が国においてその開発を促進していくための今後の課題について、医療現場や研究開発の立場から、以下のような点が重要ではないかと思われる。

- 1) 第一に、医療機器・技術における研究開発の促進を図る必要がある。そのためには勿論、先ずは国や企業によるR&Dの促進が重要であるが、その一方で開発～製品化のプロセスの促進を図ることも重要であり、そのためには新しく登場することが予想される次世代機器の薬事承認を迅速に遂行するためのガイドライン策定や、審査システム全体の効率化と迅速化に取り組んでいく必要がある。また、薬事承認とは別に行われる保険収載に関しても、できるだけ早期に収載の見込みが得られるような仕組みを作っていくことが、研究開発から製品販売に至る過程のビジネスモデルをより具体的に検討するという点で、企業にとっては大きな意味を持つ。
- 2) 次に、医療機器の開発は、確たる臨床的ニーズが原点となり、また臨床評価がその有用性を最終的に決定する。従って、臨床研究環境の整備は極めて重要である。そのためには、企業による臨床研究枠組みの整備や、被験者保護のためのシステムの充実などが望まれる。また、医師や医療機関の協力体制を整備するとともに、人材・設備等リソースの確保とチームの構築が必須となる。治験活性化5か年計画などに基づいた治験ネットワークの構築も、多施設による質の揃った治験を行っていくためには重要であろう。また、医療機器に即したGCPを考え、医療機器に適した運用を行っていくことも必要である。
- 3) 最後に、医療を発展させていく上では何と言っても社会の理解が最も大切であり、従って社会に対する啓蒙活動は極めて重要である。医療従事者や患者と患者家族などの医療行為に直接的に関係する当事者だけではなく、医療機器メーカーは勿論のこと、部品や材料を提供する企業、高い技術力を有する大企業などの企業群、正しい理解を広める報道を行うマスコミ、国家のインフラ形成と産業基盤形成を担う政治と官庁、そして医療の充実と安心・安全を求める生活者全体を含めて、先端医療機器を取り巻く全てのステークホルダーに対して、医療と医療機器を正しく理解してその発展を支援して貰えるような啓蒙活動を行い、意識変革を進めていく必要がある。そのような努力を通じて、優れた技術シーズを持つ日本企業による先端医療機器開発が産業として活性化され、また医療技術・医療水準を向上し、そして「いのち」のために日本の技術を育てようという環境が創出される。そのためには、医療や医療機器開発に関係する全ての人達が、当事者意識をもってその重要性を継続的に発信していくことが重要である。