

する体内埋込み型に分けることができる。TAHは駆動方式に関わらず全て体内埋込み型に属し、また電気駆動方式のVADも全て体内埋込み型に分類される。体内埋込み型の電気駆動方式VADシステムは、ほとんどが駆動部分のみを体内に埋め込み体外から皮膚を貫通するケーブルを通して直接電力を供給するタイプのものである。その一方で、駆動部分のみならず制御部やエネルギー伝送部も体内に埋め込んだ電気駆動方式のVAD及びTAHシステムも開発され、臨床応用も行われている。これらは完全体内埋込み型システムと呼ばれ、基本的には血液ポンプとアクチュエータからなる駆動ユニット、駆動制御部、体内電池、経皮エネルギー伝送部、経皮情報伝送部などで構成され、体内外を貫く駆動ラインなどが一切ない究極のシステムである。皮膚貫通部分を完全になくすことで感染症の危険性を低減させ、また体外電池の装着によって患者の行動制限を大きく緩和することを目的としており、入浴時や急な停電時には体内電池による短時間の駆動も可能である。しかしながら、これらの完全体内埋込み型システムはいずれも拍動流型であり、血液ポンプを含む体内埋込みパーツの数も多く容量も大きくなる。そのため、適用可能な患者の体格は大幅に制限され、埋込み手術も複雑で、また埋込みパーツに起因する周辺組織の圧迫などの合併症が逆に増加することになり、近年ではほとんど臨床使用されることはなくなっている。

4. 拍動流システムの開発と臨床応用

図2に代表的な拍動流人工心臓システムを示す。拍動流VADは、空気圧駆動方式体外設置型のもので1963年アメリカで初めて臨床応用され⁹⁾、その後自己心が回復するまでの短期補助や心臓移植までのブリッジとして多くの症例に用いられてきた。我が国では国立循環器病センター(現国立循環器病研究センター)型と東京大学型の2種類の空気圧駆動方式VADが、薬事法の規定に基づいた臨床治験を経て、1990年に世界に先駆けて製造販売の承認を受けた。図3は現在国内で最も多く使われている国立循環器病センター型東洋紡製VADである。我が国のVAD臨床例は1000例以上に及び、適用例の半数弱で離脱に成功し、離脱例の半数以上の症例で長期生存が得られている。また、心臓移植症例数が極めて少ない我が国においては、移植待機患者の85%以上がVADを装着しており、平均補助期間も欧米の50~60日に対して800日を超える状況(最長4年以上)となっている。このような長期補助施行症例の増加に対処すべく、大型の駆動装置による患者の行動制限を緩和するための小型軽量の駆動装置なども開発されて患者のQOL改善に貢献しているが、安定した長期補助のためにはやはり体内埋込み型システムであることが必須である。

アメリカでは、空気駆動方式体外設置型であるThoratec社製のVADや、電気駆動方式体内埋込み型システムであるNovacor社製VAD、TCI社製VADなどが1980年代半ばから臨床応用が開始され、それぞれ現在までに数

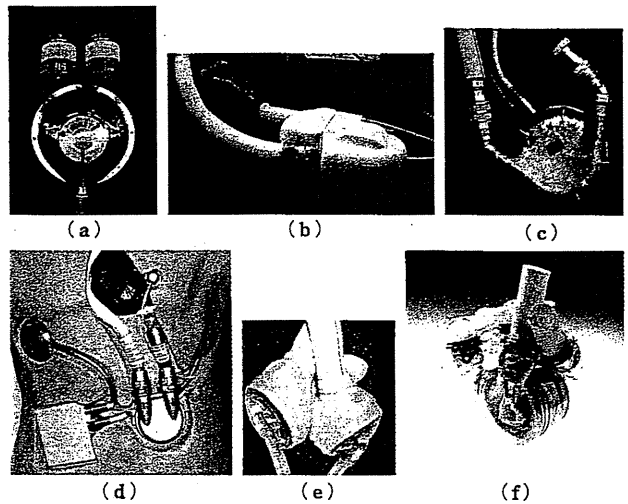


図2 さまざまな拍動流型人工心臓。(a)空気駆動方式VADのThoratec, (b)電気駆動体内埋込み型VADのNovacor, (c)TCI HeartMate I, (d)完全体内埋込み型VADのArrow LionHeart, (e)空気駆動方式のSynCardia TAH, (f)電気油圧駆動方式完全体内埋込み型TAHシステムのAbioCore.

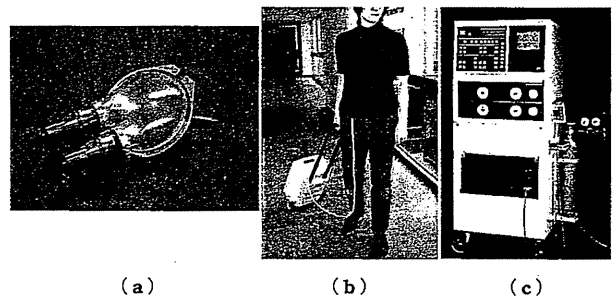


図3 国立循環器病研究センター型空気圧駆動方式補助人工心臓。血液ポンプ(a)及び現行の13 kgの小型駆動装置(b)。(c)は従来型の駆動装置(210 kg)。

千例に対して適用されている。NovacorやTCIのHeartMate Iシステムは腹腔内に埋め込まれるが、電気エネルギーは皮膚を貫通するケーブルで直接体外から送られる方式である。一方、Pennsylvania州立大学で開発された電気機械式システムは、経皮エネルギー伝送システムによって電気エネルギーが伝送され、皮膚を貫通するチューブやケーブルが一切存在しない完全な“tether free”システムとしてArrow International社により開発・臨床応用が進められてきたが、先に述べたような完全体内埋込み型システムに付随する問題点が理由となり、現在では使用されていない。

拍動流TAHに関しては、Utah大学の空気圧駆動方式TAHであるJarvik型を中心に開発・臨床応用が進められてきた。1982年からは5例に対して世界で初めてDTを目的とした埋込みも行われたが、当時感染症や血栓症が大きな問題となり、以後は全例BTTとして用いられている。Jarvik型TAHの技術はCardioWest社からSynCardia社へと引き継がれ、現在ブリッジ用のデバイスとして

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) による臨床治験が行われている。一方、電気駆動方式の体内埋込み型 TAH システムの開発は、重症心不全患者の 10~20% に必要であると考えられる両心補助が可能な体内埋込み型システムのニーズ⁴⁾ に応えるものであり、米国では 1988 年から国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の大型の開発プロジェクトとして開発が進められた⁵⁾。その結果、Abiomed 社の電気油圧駆動方式の AbioCore システムが “tether free” の TAH システムとして 2001 年 7 月 2 日に初めて臨床応用が行われ、以後 14 例の患者に対して臨床試験が行われ、最

長 1 年以上の生存が得られた。しかしながら、サイズは胸腔内ユニットだけでも大きめのグレープフルーツほどもあり、小柄な患者には適用が困難であり、現在は臨床使用が実質的に中断された状態にある。拍動流型 TAH に関しては、我が国でも国立循環器病研究センターや東京大学において空気圧駆動方式及び電気駆動方式の TAH が開発されているが、動物実験での長期生存は得られているものの、これまでに臨床応用された例はない。

5. 連続流システムの開発と臨床応用

図 4 に代表的な連続流人工心臓システムを示す。連続流型の血液ポンプは、元来はディスプレイの遠心ポンプが、心臓手術時の体外循環や一時的循環補助用として開発・使用されてきた。血液ポンプ内部の回転子が毎分数千回転で回転して、ポンプ中心部に流入した血液を遠心力によって最外周部に位置する流出口から吐出する。回転子のタイプによって、回転子に羽根をもつインペラ型、起伏のないコーン形状の回転子で血液の粘性によって発生するずり応力により遠心力を得るコーン型、回転子に血液が外周方向に向かう直線流路を設けた直線流路型、などに分類されている。いずれも、血液ポンプをセットする外部モータユニットとの磁気カップリングにより、磁石を内蔵した回転子が回転する。従来は回転子の軸がボールベアリングで支えられる構造で、軸周囲のシール破綻による血液侵入が問題であったが、最近では 1 点または上下 2 点のピボット軸受で支えられるシールレス機構のものが増えてきている。

構造が比較的単純で小型化が可能な連続流ポンプは、1990 年代に入って体内埋込み型人工心臓とすることを目指して開発が進められた。しかしながら、心臓手術のような抗凝血剤の全身投与下での数時間の使用から、社会復帰

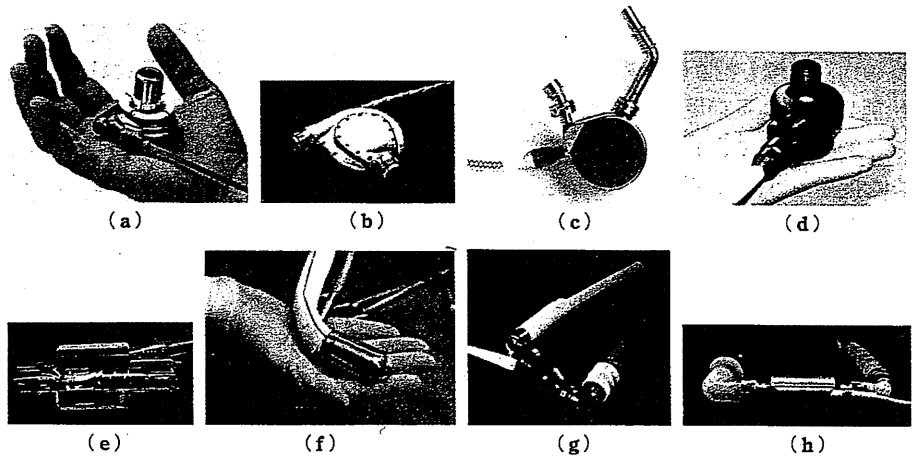


図 4 さまざまな連続流型人工心臓 ((a)~(d): 遠心型 VAD, (e)~(h): 軸流式 VAD). (a) 動圧・磁気ハイブリッド軸受方式の HeartWare, (b) 磁気浮上型の WorldHeart Levacor, (c) Terumo DuraHeart, (d) 純水軸シール構造をもつ Sun Medical EvaHeart, (e) ピボット軸受機構を有する MicroMed HeartAssist 5, (f) Jarvik 2000, (g) Thoratec HeartMate II, (h) 磁気浮上型の Berlin Heart INCOR.

を含む年単位の安全な使用へとステップアップするためには、さまざまなハードルを克服する必要がある。毎分数千~1 万数千回転でインペラが回転する遠心ポンプや軸流ポンプでは、赤血球溶血などの血液損傷・破壊を防がなくてはならず、また長期間の抗血栓性と機械的耐久性を獲得する必要もある。体内埋込み型連続流ポンプにおいては、最初は軸シールをなくすためにピボット軸受機構を採用して同部分の耐久性向上と血栓防止を進めてきたが、近年ではさらなる耐久性や抗血栓性獲得を目指して、支持機構を完全になくした非接触型インペラを有するシステムの開発が進められている。先述のように、このような完全非接触型ポンプには磁気浮上方式と動圧軸受方式があるが、前者では回転するインペラの位置・姿勢を電磁的に能動制御する高度のメカトロニクス技術が必要であり、サイズの制御部分が増えることでやや大きめとなる。一方、後者ではミクロン精度に加工された動圧溝によって発生する動圧により受動的制御を行うが、極めて高い加工精度が求められるものの、制御部分の追加は必要でないためより小型化が可能である。

また、電気駆動方式の体内埋込み型システムではエネルギー効率も重要である。エネルギー効率が高ければ携帯バッテリーによる駆動時間が長くなり、体内埋込み時の熱発生も抑制することができる。ヒトの心臓の外的仕事量は大体 1 W 程度であるが、例えば人工心臓のエネルギー効率が 10% であれば 10 W の入力が必要となり、9 W が体内で熱となって放散される。ヒトの組織が耐えられる体内の熱発生は 0.08 W/cm² 程度といわれているので、血液の中への熱放散を考えなければ人工心臓に許される表面積は 112.5 cm² ということになる。エネルギー効率や表面積がそれ以下なら、体内に埋め込んだときに火傷による組織障害や壊死を引き起こす可能性が生じるのである。一方、生理学的

観点からは、連続流ポンプからは拍動性のない連続流で血液が駆出されるため、特に自己心の拍動が弱い場合には全身の血液循環も拍動性が減弱した状態となり、このような状態に生体が長期間耐えられるかということが問題となる。2000年代に入り、このような医学的・工学的なさまざまな問題を徐々に克服しながら開発が進められ、現在では複数の体内埋込み型連続流 VAD システムが臨床応用されつつある。

体内埋込み型の遠心型 VAD で臨床応用されているものとしては、動圧・磁気ハイブリッド軸受方式の HeartWare International 社の HeartWare、磁気浮上型では World-Heart 社の Levacor や Terumo Heart 社の DuraHeart、純水による軸シール構造をもつ Sun Medical 社の Eva-Heart などがある。また体内埋込み型の軸流型 VAD としては、ピボット軸受機構を有する MicroMed Cardiovascular 社の HeartAssist 5 や Jarvik Heart 社の Jarvik 2000、Thoratec 社の HeartMate II などが、磁気浮上型では Berlin Heart GmbH 社の INCOR がある。これらのうち DuraHeart と EvaHeart は我が国で開発されたシステムであり、現在これらに加えて Jarvik 2000 が我が国での治験を終了して承認申請中である。また HeartMate II についても現在治験が行われている。

6. 人工心臓の臨床成績

人工心臓の恒久的使用の有効性に関する大規模臨床試験としては、米国で REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) 試験が行われ、2001年にその結果が報告された⁷⁾。これは、心臓移植に不適格であった末期心不全患者 129 例(全例心不全 NYHA 分類最重症の IV 度)を埋込み型 VAD (68 例) または最適な内科的治療 (61 例) に無作為に割り付け、埋込み型 VAD の恒久使用 (destination therapy) の有効性を検討したものである。その結果は、心不全患者に対する VAD 適用の有効性を明白に示すものであった。1 年生存率は VAD 群で 52%、内科治療群で 25% であり、VAD 群で総死亡リスクが相対的に 48% 有意に減少し、当初の予想を超える成績をおさめた。2 年生存率はそれぞれ 23% および 8% であり、生存日数の中間値も内科治療群の 150 日に対して VAD 群は 408 日であった。QOL も 1 年の時点で VAD 群に有意な改善が見られ、解析し得た患者の 72% が NYHA 分類 IV 度から I 度または II 度になった (内科的治療群では 18%)。その一方で、REMATCH 試験の結果によって人工心臓の問題点も同時に明らかとなった。すなわち、死亡例は全例で人工心臓に特徴的な合併症である感染症、血栓症、機器故障のいずれかが死因となっており、この事実は DT を目的として人工心臓を使用するためにはこれらの点についてさらなる改善が必要であるという問題提起となった。

VAD の長期使用に際しての合併症については、国際心肺移植学会のレジストリ⁸⁾においても、同様の傾向が報告

されている。これは 30 日以上長期使用を目的として開発された VAD についての国際的レジストリであるが、やはり機器故障以外の装着後の合併症として感染症、出血、血栓塞栓症がほとんどを占めており、特にドライラインなどに起因する感染症が、経時的に増加を続ける最大の問題点であることが明瞭に示されている。

2006 年からは米国を中心とした人工心臓のレジストリ INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が開始された。これは、NIH の下部組織である NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)、連邦保健福祉省の CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services)、FDA などの政府系機関や、臨床医、研究者、そして人工心臓関係の企業、さらに全米臓器配分機関 (United Network for Organ Sharing: UNOS) などが協力して行う世界規模の市販後調査で、FDA の認可を受けた長期使用目的の VAD 及び TAH のデータベースである。中間報告⁹⁾によると、使用目的は BTT が 80%、DT が 15% で、装着後 6 カ月の時点で継続装着中が 42%、心臓移植を受けたものが 33%、人工心臓から離脱できたものが 3%、死亡したものが 22% であった。死因の上位には、血栓塞栓症や感染、装置の作動不全などに起因するものが多くみられており、これらの研究結果から、現在は少なくとも 2 年間以上人工心臓に特徴的な合併症を引き起こすことなく「イベントフリー」で安全に使用することが可能で、かつ高い QOL を提供し得る、次世代型人工心臓の開発が求められている。

7. む す び

次世代型人工心臓を中心に、開発と臨床応用の現状について述べた。米国では心不全が心疾患との闘いにおける最後の戦場であるとされており、心不全を患う患者の多くが生命の危機にさらされている。世界中で増加し続ける心不全の現在の状況は人類史上最悪の状態であるといわれているが、それと同時に種々の「武器」が発展してきた今は心不全と闘う準備が整いつつあるともいわれる。現在我が国は、先進諸国の中では心不全による死亡頻度は少ないが、生活様式の欧米化に伴って他の先進諸国と同様の推移をたどることが予想される。我が国で心臓の置換または恒久的補助を必要とする患者は 55 歳以下に限っても年間 2000~4000 人程度、全年齢では年間 1~2 万人程度発生するものと推定される。これらのうち心臓移植が受けられない多くの患者にとっては、半永久使用を目的とした次世代型人工心臓が現状では唯一の治療手段である。我が国は次世代型人工心臓開発のための人的、技術的資源を豊富に有しており、専門分野や所属組織の垣根を越えた緊密な共同研究により英知を集結させることで、世界をリードするシステムを完成させることが可能である。このようなシステムの開発は心臓移植を受けることができない多くの患者に福音をもたらすものであり、重症心不全患者の救命・社会復帰が一般的な日常医療の一部となる日が 1 日も早く訪れ

ることが望まれる。

文 献

- 1) T. Akutsu, W. J. Kolff: Permanent substitutes for valve and hearts. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 4, 230 (1958).
- 2) M. E. DeBakey: Left Ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am. J. Cardiol* 127, 3(1971).
- 3) D. A. Cooley, D. Liotta, G. K. Hallman *et al.*: First human implantation of cardiac prosthesis for staged total replacement of the heart. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern Organs* 15, 252 (1969).
- 4) Committee to Evaluate the Artificial Heart Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Health Care Service, Institute of Medicine, *The Artificial Heart: Prototypes, Policies, and Patients*, J. R. Hogness, M. VanAntwerp, eds, Washington DC, National Academy Press (1991).
- 5) E. Tatsumi, T. Nakatani, K. Imachi, M. Umezu, S. Kyo, K. Sase, S. Takatani, and H. Matsuda: Domestic and foreign trends in prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart System, *J. Artif. Organs* 10, 187 (2007).
- 6) Request for Proposal No. NHLBI-HV-92-28, Bethesda, National Heart, lung, and Blood Institute, 1992.
- 7) E. A. Rose, A. C. Gelijns, A. J. Moskowitz, D. F. Heitjan, L. W.

- Stevenson, W. Dembitsky, J. W. Long, D. D. Ascheim, A. R. Tierney, R. G. Levitan, J. T. Watson, P. Meier, N. S. Ronan, P. A. Shapiro, R. M. Lazar, L. W. Miller, L. Gupta, O. H. Frazier, P. Desvigne-Nickens, M. C. Oz, and V. L. Poirier: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 15, 345, 1435 (2001).
- 8) M. C. Deng, L. B. Edwards, M. I. Hertz, A. W. Rowe, B. M. Keck, R. Kormos, D. C. Naftel, J. K. Kirklin, and D. O. Taylor: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report-2005. *J. Heart Lung Transplant* 24, 1182 (2005).
 - 9) W. L. Holman, W. E. Pae, J. J. Teutenberg, M. A. Acker, D. C. Naftel, B. C. Sun, C. A. Milano, and J. K. Kirklin: INTERMACS: interval analysis of registry data. *J. Am. Coll. Surg.* 208, 755 (2009).

(2010年9月1日 受理)



なつみ えいすけ
異 英介

1982年大阪大学医学部卒，第一外科入局。83年紀南総合病院医員。86年大阪大学第一外科医員。87年国立循環器病研究センター人工臓器部。07年より同部長。91～93年米国ユタ大学留学。日本人工臓器学会副理事長及び編集委員長，米国人工臓器学会編集委員，国際回転血液ポンプ学会理事などを務める。

【解説】

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 (非会員)

Eisuke Tatsumi

Abstract

Advanced medical devices are playing an important role in diagnosis and treatment in clinical settings. However, it is extremely difficult for these devices, especially for high-risk therapeutic medical devices such as artificial organs, to be put into practical use from their developmental stage. This difficulty is mainly derived from immature systems and environments for smooth and seamless processing from research and development to clinical application and commercialization. There are various hazards and obstacles in this process including national character and public trends such as points-off system and medical bashing, negative company posture and refusal of materials supply against possible damages caused by PL and harmful rumors, insufficiency in human resources and investments for research and development, excessive reduction of national medical expenditure, immaturity of venture capitals for appropriate evaluation of investments, and regulatory affairs such as translational research, clinical trial and government approval. This paper describes the details of these problems, as well as countermeasures, based on the author's experiences in research and development, clinical application, and commercialization of advanced circulatory medical devices and artificial organs.

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

2010年9月19日 第26回ライフサポート学会大会にて講演

2010年3月9日 原稿受理

国立循環器病研究センター, 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1
Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

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 万品目と圧倒的に多品目となっている¹⁾。

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、使用に際して専門的技術を要し、操作方法の習得も必要となる。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、臨床治験の年間届出件数は医薬品の 110~130 件に対して、医療機器では 15~20 件と圧倒的に少なくなっている²⁾。

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²⁾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³⁾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 39 ヶ国中 25 位であり、また先進 7 ヶ国(G7)中では最下位に甘んじて

いる⁴⁾。人口千人当たりの医師数は 2.15 人(2007 年)と OECD 諸国 31 ヶ国中 23 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(高齢化率)が 20%を越える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、その皺寄せは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、「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、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、残念ながらあまり深く論じられることはない。

3.2 企業姿勢

上述のような医療全体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開発部門については、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、すなわち国民や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⁵⁾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。もし材料供給規模、すなわち部材メーカーにとっての市場規模が十分に大きく魅力的であれば違った状況となる可能性もあるが、実際には、医療機器の市場が不透明なPL訴訟の可能性や風評被害リスクに見合うだけの規模ではないと判断されているものと推察される。

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⁶⁾。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、在日米国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⁷⁾。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。

また、そもそも「デバイスラグ」には、海外で申請されたものが日本で申請されるまでの時間差である「申請ラグ」、審査そのものに要する時間、ならびに日本の場合は保険収載に至るまでの期間の差などの複雑な要因がからんでいる⁷⁾。そのうち審査そのものの期間については、優先審査品目に関しては日米での審査機関に差は認められず、日米の審査能力そのものに差があるというわけではない。従って、全体として審査期間がやや長いのは審査の量的不足に起因するものと推察され、審査員数増加に対する必要性を客観的に示唆する具体的データとなっている。また、審査が終わってからでも保険収載までの期間が長く、この点もビジネスの観点からは大きな障壁になっている。

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⁸⁾。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⁹⁾。これは、従来の行政区画単位の特区でなく、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^{10,11)}。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出が始まっており、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おり、「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、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。

参考文献

- 1) 大西昭郎, 新医療機器を生み出すために. 第 68 回薬事エキスパート研究会要旨集. 東京: 財団法人日本協定書協会, 2009: 11-24.
- 2) 平成21年薬事工業生産動態統計年報の概要. 厚生労働省, 2011年2月8日供覧.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2009/nenpo/index.html>
- 3) The World Health Report 2000. World Health Organization, cited 2011/2/28.
http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- 4) OECD Health Data 2010. Organization for Economic Co-operation and Development, cited 2011/2/28.
<http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH>
- 5) 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果. 日本医療器材工業会医療機器産業戦略委員会, 平成20年9月26日, 2011年2月28日供覧.
<http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g81201c05j.pdf>
- 6) 新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料. 厚生労働省, 2011年2月8日供覧.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/09/dl/h0919-2c.pdf>
- 7) 中野壮陸, 児玉文雄, 加納信吾, デバイスラグの定義と測定. 医機学, 79: 273-285, 2009.
- 8) 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, 平成19年4月26日, 2011年2月28日アクセス.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>
- 9) スーパー特区について. 内閣府, 2011年2月28日供覧.
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/tokku/index.html>
- 10) 平成18年度 戦略的技術開発委託費 医療機器開発ガイドライン策定事業 (医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業) 体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム) 開発WG報告書. 独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門医療機器開発ガイドライン検討実務委員会, 2007.
- 11) 次世代型医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省) 合同検討会平成18年度体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム) 審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書. 日本胸部外科学会, 2007.

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）について

妙中 義之*¹, 山本 晴子*², 小林 江梨子*³, 成川 衛*⁴, 上崎 勇一*⁵

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

Vol. 42, No. 8 別刷 (2011年)

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

医療機器の臨床試験の実施の基準 (医療機器 GCP) について

妙中 義之^{*1}, 山本 晴子^{*2}, 小林 江梨子^{*3}, 成川 衛^{*4}, 上崎 勇一^{*5}

Practical Applications of the Good Clinical Practice of Clinical Trial of Medical Devices

Yoshiyuki TAENAKA^{*1}, Haruko YAMAMOTO^{*2}, Eriko KOBAYASHI^{*3},
Mamoru NARUKAWA^{*4} and Yuuichi KOUZAKI^{*5}

1. はじめに

平成 20 年度から 3 年間にわたって、厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業として「医療機器の臨床試験の実施の基準 (医療機器 GCP) のあり方に関する研究」を実施してきた。本研究の研究報告書の全体は、国会図書館・東京本館、国会図書館・関西館、埼玉の国立保健医療科学院、厚生労働省図書館などで報告書の冊子の閲覧が可能となっているが、そのうちの一部をここでご紹介することとする。

研究の概要とともに、千葉大学大学院薬学研究院の小林江梨子分担研究者による「治験機器の変更の取扱いに関する研究」、北里大学薬学部医薬開発学の成川衛分担研究者による「医療機器 GCP 調査等に関する研究」の一部分を掲載するが、報告書全体の閲覧を希望される方は、各閲覧場所を利用していただきたい。

2. 研究目的

平成 17 年度の医療機器 GCP 法制化後、医療機器は開

発中にも改良を要する点、有害事象の概念、サイズ、メカニズム、使用法等多くの点が多岐にわたっており、統一した具体的な基準を示しにくい等、医薬品と医療機器との差異による GCP の運用面での問題点が明らかになりつつあり、医療機器の治験離れの要因の一つとなっている。

「新たな治験活性化 5 年計画」(平成 19 年 3 月)でも、「医療機器の治験について、国際的な基準の策定に向けた動きも注視しつつ、医療機器の適切な開発のため医療機器の特性を踏まえた規制等について検討し、改善していく必要がある。」と提言されている。また、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の薬品・機器を国民に迅速に提供することを目標とした「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 年戦略」(2007 年 4 月)でも、医療機器の承認審査の合理化・簡素化の課題として、治験を必要とする範囲の合理化と、医療機器 GCP 省令に関する運用改善及び医師主導治験を含めた治験の円滑化が掲げられている。

現在、米国でも、医薬品と医療機器を共通の法体系で規制しているが、数々の新規医療機器が開発され、その開発力は注目に値する。一方、EU は医薬品とは別個

- *1 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
*2 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 (〒565-8565)
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan
*3 千葉大学大学院薬学研究院 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (〒260-8675)
Chiba University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan
*4 北里大学薬学部医薬開発学 東京都港区白金 5-9-1 (〒108-8641)
Kitasato University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan
*5 社団法人日本医療機器産業連合会 GCP 委員会 東京都新宿区下宮比町 3-2 飯田橋スクエアビル (〒162-0822)
The Japan Federation of Medical Devices Association, 3-2 Shimomiyabicho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0822, Japan

法体系で医療機器規制を行っているが、やはり一定の開発力を有している。これらの諸外国での医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する規制状況を調査し、わが国の制度との共通点と違いを精査することで、わが国において適正な規制とはどのようなものかを検討し、特に医療機器の臨床評価のあり方及び GCP の適用について、適正かつ円滑な運用を検討することが必要である。医療機器の臨床試験の規制については、地域による違いの詳細な比較検討はない。高リスクの治療機器はグローバル治験も実施され始めており、海外の規制状況の把握と国内状況との整合を図る試みが必要になる。諸外国での規制動向を調査分析し、今後、国内での医療機器の臨床開発を促進するだけにとどまらず、グローバルな開発活動に国内企業や研究機関が参加する場合でも、一層活発に活動できるような体制整備が得られる。

本研究の目的は、医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での「医療機器 GCP」の適正かつ円滑な運用を検討することである。

3. 研究方法とその結果の概要

3年間にわたって、①医療機器の臨床評価のあり方及び臨床試験の実施に関する規制、②医療機器治験における GCP の適用状況、③医療機器治験に対する規制当局の関わり方などについて、米国及び EU の状況を現地調査、文献調査、インターネット等を介した調査を行い、医師主導の臨床試験のあり方、治験を必要とする範囲、医療機器の開発初期の試験のあり方、諸外国の医療機器の臨床試験の制度との比較、倫理的観点などについて、検討を行うとともに、わが国における医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用について、必要な改善点を具体的に取りまとめる方向で研究を継続した。

また研究の実施にあたっては、国内外の研究者にも意見を聴取するとともに、日本医療機器産業連合会 GCP 委員会の協力を得て実施した。具体的には、以下の項目について調査、研究、検討した。併せて、結果の概要を示す。

①わが国で承認された医療機器の承認審査で利用された国内外の臨床試験データに関する調査：
2003～2008 年度前半までに承認された 41 の新医療機器を調査した。

②医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究：
米国では機器の臨床試験の規制や手続きが臨床試験の

リスクによってレベル分けされている。IRB の機能強化や臨床試験の運営管理を行う ARO (Academic Research Organization) の育成・機能の充実等も重要である。

③米国ミネソタ州における医療機器開発環境に関する研究：

ベンチャー、投資家、さまざまな技術を持った企業、臨床開発受託機関、更に規制当局との交渉の代理人など、多種多様な職種が集積しており、効率良くマッチングする非営利組織が更に製品化の効率を上げていた。

④国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点の整理：

承認機器を用いた臨床試験を、保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり問題が解決されると考える。

⑤米国における医療機器産業の薬事対応の状況の調査に基づいた国内との比較検討と解決に向けた方向性の検討：

日米の機器企業の薬事対応の比較検討と問題解決方法としては、ベンチャー企業や医療産業以外の企業の開発参入のためには、コンサルタントなど周辺産業育成も不可欠。

⑥日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することによるわが国の治験中の治験機器の変更の取扱いの在り方の検討：

治験中の機器の変更が可能であることの明示、相談制度の創設、変更可能事例の目安の提示が重要。

⑦わが国の GCP 調査等の現状と日米の比較による GCP 調査等の充実と改善点の検討：

規制の国際調和に加え、運用面での調和が重要である。モニタリングに対する関係者の理解と運用について整理が必要。また欧米規制当局との間の情報交換が有益。

⑧医療機器の臨床評価報告書のあり方：

PMDA の提示している「臨床評価相談用資料の作成指針（案）」、「臨床評価相談用資料事例（案）」などの指針に従って作成した資料を用いた臨床評価相談が適時適切に実施され、PMDA が合理的で明確な判断を行うことが期待される。

⑨希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入：
使用施設の限定、市販後調査や導入前トレーニング、

年次報告の義務付けなどが必要。適応外医療機器の公知申請適用範囲の拡大、米国 HDE 制度を参考に Safety and Probable Benefit に基づく審査実施、代替治療の有無に焦点を当てた審査、希少性、ニーズを考慮した診療報酬設定などが重要。

⑩医療機器 GCP の日米欧比較と整合化：

全面改訂された ISO 14155：2011 との整合化による改善が必要。

⑪医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方：

⑫医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化：

総合報告書に記載したように変更すべきである。

4. 結論

医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での「医療機器 GCP」の適正かつ円滑な運用を検討した。その結果、結果の項に述べたように、12 個の項目に関して、具体的かつ有益な提言としてまとめることができた。この結果は、わが国における医療機器開発における規制制度、特に医療機器の臨床評価のあり方及び GCP の適用について、適正かつ円滑な運用を提言することで、医療機器開発を適正に促進し、医療技術の進歩に資することが期待される。

◇治験機器の変更の取扱いに関する研究：

小林江梨子分担研究者

研究要旨

本研究の目的は、日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することにより、我が国の治験中の治験機器の変更の取扱いの在り方を検討することである。日米両政府の通知・ガイダンス等に基づき、日米における治験機器の変更の取扱いの現状を整理するとともに、日本医療機器産業連合会の協力を得て、企業の治験機器の変更についての意識及び治験機器の変更事例の調査、及び我が国の承認事例の中から治験中又は終了後に機器の変更が行われた事例の調査を行った。

日米ともに、治験中の治験機器の変更は、適切な手続きを経ることにより可能であった。実際の承認事例では、治験終了後に改良により機器が変更されたケースで、改

良前の機器による臨床試験成績と、改良前後の機器の非臨床成績を利用し、新たに臨床試験を実施することなく、改良後の機器の承認申請が行われている事例が認められた。しかし、我が国の通知では、治験機器の変更が可能であることは、明示的には記されていない。また、企業の意識としても、約 7 割の回答企業が「治験中の治験機器の変更は可能な場合がある」と認識しているにも関わらず、治験中の治験機器の変更事例は我が国では 1 例の報告もなく、また治験機器の変更が不可能と考えている企業もあった。変更が可能と認識している企業でも、どの程度までの変更が可能であるのかについて、意見は様々であった。

現在の政府による様々な医療機器開発政策を背景として、今後我が国でも医療機器の治験の増加や、初期段階の治験の可能性を踏まえると、治験中の医療機器の変更が、どのような場合にどのような手続きにより可能であるのかについてある程度の目安を示すことは、有意義であると考えられる。具体的には、1) 治験中の治験機器の変更が可能であることの明示、2) 相談制度の創設、3) 変更可能事例の目安の提示である。また、これらの手続きを通じて可能となった治験中の治験機器の変更事例は、新たに治験を計画する者にとって貴重な情報となるため、治験依頼者等の不利益にならない範囲で、その概要を公開していくことが有意義であると考えられた。

◇医療機器 GCP 調査等に関する研究：

成川衛分担研究者

研究要旨

我が国の GCP 調査等の現状に対して、医療機器の承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。一方で、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展する状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていくことが重要である。特にモニタリングという行為に対する関係者の理解及び運用について整理が必要であると考えられる。また、GCP の運用の合理化・効率化に際しては、治験依頼者側のノウハウの蓄積が重要であり、医療機器業界内あるいは規制当局も交えた形での情報共有を適時かつ積極的に行っていくべきであろう。欧米あるいはそれ以外の海外施設における試験データの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設への GCP 調査等の充実に限らず、GCP 調査結果等に関して欧米規制当局との間の情報交換を進めていくことも有益である。

[妙中ら：医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）について]

謝 辞

この論文は平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事
業) を受け、実施した研究の成果の一つです。

文 献

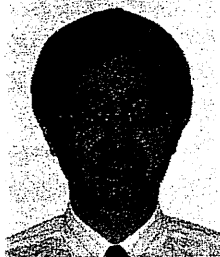
厚生労働科学研究補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬
品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究：医療
機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GMP）のあり方
に関する研究（主任研究者：妙中義之（国立循環器病研究
センター研究所））。文献番号 201034061B.

解説

わが国における先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化に関する諸問題と対策

Problems and Measures in the Research and Development, Clinical Application and Commercialization of Advanced Medical Devices in Japan

執筆者プロフィール



異 英介
Eisuke TATSUMI

◎1982年大阪大学医学部卒業，医学博士，日本人工臓器学会副理事長，同編集委員長など
◎研究・専門テーマは，人工臓器の研究開発・臨床応用・病態生理研究
◎国立循環器病研究センター研究所人工臓器部部长／研究開発基盤センター知的資産部部长（併任）
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1/
E-mail: tatsumi@ri.hcvc.go.jp

1 はじめに

医療機器は，薬事法上，疾病の診断，治療もしくは予防への使用目的とする器具機械と定義される。今日の医療において医療機器は極めて重要な役割を果たしており，またその領域はいつその広がりを見せている。たとえば，心筋シートなどの再生医療型医療機器，薬剤溶出ステントなどの医薬品融合型医療機器，遠隔医療などのIT技術応用型医療機器などはこの10年で大きく進歩し，次世代を担う医療機器として大きな期待が寄せられている。

しかしながら，たとえ確たる臨床的ニーズと研究開発シーズが存在したとしても，医療機器が製品化され患者のベッドサイドに届けられるまでにはさまざまなハードルを乗り越えなければならない。とくに高リスクの治療系機器などでは，わが国で研究開発されたものであっても国内で実用化に至ることはまれであり，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。具体的には，減点主義・医療バッシング等に見られる医療に対するネガティブな国民意識，PL (Product Liability) や風評被害を怖れて医療への材料・部品供給や技術提供を控える企業姿勢，費用投下の削減による研究開発の停滞と人材不足，迅速性に欠ける薬事審査や消極的な投資など目利き不足に起因する評価体制の問題，臨床治験・薬事承認・保険収載等を含めた医療行政に関する問題等，課題の所在は多岐にわたる。その一方で，最先端分野の医療機器の研究開発を促進し，それらを臨床現場へ迅速に導入するためのさまざまな対策も講じられている。

本稿では，それらの課題と対策の代表的なものについて，われわれ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に基づいて述べる。

2. 先進医療機器の研究開発・製品化における問題点

2.1 医療機器の特徴

医療機器，とくに先端医療機器開発においては，多様な技術を集積・融合させる必要がある。技術要素としても，化学・材料・機械・物理・電気／電子・IT・通信・バイオテクノロジーなど多岐にわたり，多くの場合それらが複数用いられる。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，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であるのに対して，医療機器は平均で18カ月と短く，その結果，品目数も医薬品が約1万7000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多品目となっている⁽¹⁾。

使用法に関しても，医薬品の多くが投与の際に用法・用量に注意する以外特別の技術を要しないのに対して，医療機器の場合は使用に際して専門的技術を要し，操作方法の習得も必要となる。治療系機器では，埋込みや取り出しのための手技・手術を要するものも多い。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。医療施設内の担当部署としては，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し人員数も少ない。このような使用・管理上の相違も影響して，臨床治験の年間届出件数は医薬品の110～130件に対して，医療機器では15～20件と圧倒的に少なくなっている⁽¹⁾。

2.2 医療機器の国際競争力

わが国の医療機器の貿易収支⁽²⁾は，輸出が4751億円に対して輸入は1兆750億円に達しており，年間約6000億円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，治療系機器はそのほとん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。

業においても模倣製品の参入を許さない適切な周辺特許戦略が必要である。欧米では、研究開発そのものだけでなく、知財に対する費用投入や環境整備もわが国に先んじて進められてきた。その結果、医療機器関連の特許出願件数は、アメリカ 64%、ヨーロッパ 27% に対して、わが国は 9% にとどまっている。また、特許取得件数を機器別で見ると、CT やエコー、MRI など主要な診断系機器ではわが国が優位に立っているのに対して、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おり、知財の面でも輸出入バランスと同じ傾向が見られる。

医療機器の主要輸入相手国を見ると、53.5% のアメリカを筆頭として、以下アイルランド 9.9%、ドイツ 7.5% 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見ると、アメリカが 12.9% で突出し、ヨーロッパの平均も 6.9% であるのに対して、わが国は 5.8% と欧米を下回っており、わが国の医療機器輸入相手国ではわが国以上の研究開発費が投下されていることがわかる⁽³⁾。医療機器産業では頻繁に技術革新が起こっており、継続的な改良や開発が重要である。国際的な研究開発競争に勝ち抜くためには、国や企業が医療機器分野に今後どれくらい研究開発費を投入できるかが鍵となる。

2.3 「医療」に関する国民の意識

「医療」というものに対する国民の意識が、実は医療機器の開発・実用化にも大きな影響を及ぼしている。わが国の医療水準はどうかというと、世界保健機関 (WHO) の健康達成度総合評価⁽⁴⁾で世界第 1 位と極めて高い評価を得ており、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 位を誇る。また、出生 10 万人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 人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、わ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、このような世界最高レベルの医療水準を提供しているわが国において、その医療費も非常に高いという認識が、マスコミ報道に影響され国民の意識に広く浸透している。事実上、そのような通念とは大きく異なる。国民医療費の対 GDP 比率 (2008 年) は 8.1% で、OECD の 39 カ国中 25 位であり、また先進 7 カ国 (G7) 中では最下位に甘んじている⁽⁵⁾。人口 1000 人当たりの医師数は 2.15 人 (2007 年) と OECD 諸国 31 カ国中 23 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 (高齢化率) が 20% を越える未曾有の高齢化社会を迎えているわが国では、医師の数は圧倒的に不足している。

このように、わが国では最低のコストで最高の質の医療が提供されてきたのであるが、その一方でコストカットのしわ寄せはすべて医療分野に押しつけられてきた。「医療は安くて当たり前」という通念がマスコミ・国民に浸透し、救急外来のコンビニ受診や救急車のタクシー代わり使用、医療において一定の割合で起こる合併症や死亡に対する訴訟の頻発、さらに 2002 年以降の診療報酬の大幅な引き下げなどにより現場の疲弊は極限に達し、とうとう公立病院の閉鎖や救急医療のバンクといった医療崩壊となって現れ

てきた。もはや医療現場の頑張りだけではいかんともし難い状況に陥ってしまったのである。それにもかかわらず医療バッシングの報道風潮はいまだに続いており、また国民は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。

そもそも医療は国家の基本的なインフラであり、またアメリカが国家戦略としているように重要な産業基盤でもまるという位置づけを明確にし、その整備や発展を後押しする世論を形成し、さらに国際比較に基づいて適正な負担を国民に求める、わが国にもこのような国家戦略が必要なのだが、残念ながら医療に関する現状と将来像に関する問題意識が国民に浸透しているとはいまだ言い難い。

2.4 医療機器開発に関わる企業の姿勢

医療全体に対する国民意識や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暗い影を落としている。わが国の製造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く、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も少なくない。また、実際に先進医療機器の開発において数多くの共同研究や研究協力が行われているが、その一方で、とくに高リスクな治療系機器などでは、開発が進んで製品化の段階に至ると、医療バッシングと風評被害の影響を考慮して結局撤退してしまう企業も多い。この傾向は医療以外に本業をもつ大企業においてとくに顕著であり、撤退の理由として PL 問題やアメリカバイオマテリアル・アクセス・アシュアランス法 (BAA 法) 該当法の未整備などがあげられるが、本誌を聞くと、問題が生じたときに真相とは関係なくマスコミを中心とする医療バッシングの対象となり、風評被害により甚大な打撃を蒙るというリスクが最大の理由として語られる。

医療機器に関する実際の PL 訴訟について見てみると、医療機器センターによる検討ではわが国での PL 訴訟は、この 10 年間でわずか 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ことは、実際には極めてまれなことである。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なく医療機関や医療機器を患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、実際には最も大きくやっかいな問題なのである。

わが国では、事故や思わしくない結果への批判は極めて強いが、救命への挑戦や成功への評価は決して高くない。企業の経営陣はこのようなマスコミ・社会からの批判をされるとともに、自らも同様の考え方を持つ場合も多く、そして株主からの批判も大きな危惧となる。さらに、革新が高い最先端機器ほど市場性や利潤に不透明感が強い傾向にあり、また治験・承認申請や保険収載の見通しがわかにくいことも企業にとって新規参入の大きな障害となっている。

2.5 部材供給の問題

部品や材料を供給している部材メーカーも、当然のことながら同様の立場である。たとえ高品質の部品や独自の材料を有していても、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

材工業界・医療機器産業戦略委員会の調査⁽⁶⁾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。もし材料供給規模、すなわち部材メーカーにとっての市場規模が十分に大きく魅力的であれば違った状況となる可能性もあるが、実際には、医療機器の市場が不透明なPL訴訟の可能性や風評被害リスクに見合うだけの魅力を有するものではないと判断されているのである。

2.6 デバイスラグ

アメリカ医療機器・IVD工業会(AMDD)は、2010年12月、日本人2000人を対象に日本の医療と先進医療技術に関するインターネット調査を実施した⁽⁷⁾。その結果、81%の日本人が先進医療技術を使ったことがあり、87%が先進医療技術を重要と考えていること、また80%の日本人が世界最新の先進医療技術を使いたいと思っており、そのうちの66%が医療費が多少高くなっても世界最新の先進医療技術を使いたいと考えているということが判明した。

一方、わが国では新しい医療機器が欧米諸国よりも大幅に遅れて導入される傾向にあり、これを「デバイスラグ」と呼んでいる。「デバイスラグ」には、海外で申請されたものが日本で申請されるまでの時間差である「申請ラグ」、審査そのものに要する時間、ならびに日本の場合は保険収載に至るまでの期間の差などの複雑な要因がからんでいる⁽⁸⁾。審査期間を日米比較してみると、2004年にはアメリカ14.5カ月に対して日本35.8カ月(21.3カ月差)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カ月となった⁽⁹⁾。また、優先審査品目に関しては日米での審査機関に差は認められず、日米の審査能力そのものに差があるというわけではないと推察されている。全体として審査期間がやや長いのは審査員の量的不足に起因するものと考えられ、審査員数増加の必要性を客観的に示唆している。厚生省・医薬品医療機器総合機構(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カ月間短縮(審査期間は7カ月間短縮)することを目指している。

一方、在日アメリカ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ふ、承認数の「デバイスラグ」も存在する⁽¹⁰⁾。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するためには、薬事承認の環境整備はもちろん重要であるが、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。ま

た、審査が終わってから保険収載までの期間も長く、この点もビジネスの観点からは大きな障壁になっている。

3. 先進医療機器の開発・製品化を促進するための取り組み

3.1 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⁽⁶⁾。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見られていないが、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。

3.2 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⁽¹⁰⁾。これは、従来の行政区単位の特区でなく、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うえで、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また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期待されたほどには進んでいない。

3.3 メディカルイノベーション

政府が2010年6月に打ち出した「新成長戦略」に基づき、その柱の一つとして、実用化に向けた医療研究開発の推進をはじめ医療分野における新成長戦略関連事項の実現に向けて、官民挙げて強力に取り組むための医療イノベーション(メディカルイノベーション)が策定された。その概要は、「国民の健康と安全・安心を確保するため、医療・介護分野の技術革新を図り、疾患・障害の克服による健康長寿社会を実現するとともに、国際競争力の強化による経済成長を実現する」とともに、「それらの課題解決に向け、国としての研究開発戦略を定め、それに則り、関係する文部科学省・厚生労働省・経済産業省が協働し、一体となって事業を実施する」こととされる。また、協働の基本方針としては、「出口を見据えた研究開発戦略を産学官の連携

により策定し、その戦略に則り以下の取組を実施する。1) 大学等と連携しつつ基礎研究を行い、産業応用及び臨床研究へと繋げるための取組。2) 臨床研究を推進し、技術革新の臨床現場での実用化のための取組。3) 基礎研究成果の早期産業化および国際展開を推進し、経済成長の基盤形成。」と記されている。そして、この施策の推進に向けて、厚生労働省、文部科学省、経済産業省の三省が共同して「メディカル・イノベーション・センター」を内閣官房内に設置することとなった。医薬品や医療機器の国際競争力を高めるためには、さまざまな課題の克服に向けた戦略的対応が求められるが、メディカル・イノベーション・センターは「国全体として一つの医薬品・医療機器企業」として機能させることを目的としており、入口（基礎研究）から出口（実用化）につながる国家戦略の策定、法的整備・オールジャパンで取り組むための体制整備、優先課題の設定のほか、NIH（アメリカ国立衛生研究所）、NCI（アメリカ国立がん研究所）のように現場からの直接的な予算策定に関する権限の移譲などにも取り組むという。医療機器の研究開発・実用化に関しても、このような大きな方向性を定める国家戦略の策定に基づいて、これまで解決の糸口すらなかったさまざまな課題が今後は徐々に克服されていくことが期待される。

3.4 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さまざま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、われわれ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まとめられた⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。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制度のないわ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。

4. おわりに

国立循環器病研究センターで行った国民の医療機器に対する意識調査（対象人数5155人）では、全体の90%以上が医療機器の必要性の高まりを認識し、約80%が医療機器の自給率向上を望んでいた⁽¹³⁾。医療と医療機器を進展させていく上で社会の理解は最も大切であり、啓蒙活動は極めて重要である。医療従事者や患者・患者家族などの医

療行為に直接関係する当事者だけではなく、医療機器メーカーはもちろんのこと、部品・材料メーカーや高い技術力を有する大企業、正しい理解を広める報道、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すべてのステークホルダに対して、医療と医療機器を正しく理解してその発展を支援してもら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。それにより、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、「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。実際にそのような活動を目的としたNPO法人も設立され活発に活動している⁽¹⁴⁾が、今後はさらに、医療や医療機器開発に関係するすべての人たちが、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。

そして最後に、当然のことながら、医療機器の研究開発・実用化においてはそれらが医療行為を通じて患者生命に直結しているため、開発思想から設計・製造、臨床試験、認可、販売に至るステージ全体において高い倫理観が求められる。医療機器の研究開発・臨床応用に関わる人たちは、そのような専門家としての職業倫理に基づいて、国民や社会に対して丁寧に説明し、信用を勝ち取っていくための努力を続けていくことが必要であろう。

（原稿受付 2011年8月3日）

●文 献

- (1) 大西昭郎, 新医療機器を生み出すために, 第68回薬事工キスパート研究会要旨集, 東京: (財)日本協定書協会, (2009), 11-24.
- (2) 平成21年薬事工業生産動態統計年報の概要, 厚生労働省, 2011年7月7日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2009/nenpo/index.html>
- (3) 新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料, 厚生労働省, 2011年7月7日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/09/dl/h0919-2c.pdf>
- (4) The World Health Report 2000, World Health Organization, accessed on 2011/2/28, http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- (5) OECD Health Status 2011, Organization for Economic Co-operation and Development, accessed on 2011/2/28, <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH>
- (6) 医療機器に使用する材料供給の実態調査結果, 日本医療器材工業会医療機器産業戦略委員会, 平成20年9月26日, 2011年2月28日アクセス, <http://www.meti.go.jp/committee/materials2/downloadfiles/g81201c05j.pdf>
- (7) 日本の医療と先進医療技術に関する意識調査, 米国医療機器・IVD工業会, 平成23年7月15日アクセス, <http://www.amdd.jp/pdf/activities/press/press101217.pdf>
- (8) 中野壯雄・児玉文雄・加納信吾, デバイスラグの定義と測定, 医機学, 79 (2009), 273-285.
- (9) 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, 平成19年4月26日, 2011年2月28日アクセス, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>
- (10) スーパー特区について, 内閣府, 2011年2月28日アクセス, <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/toKku/Index.html>
- (11) 平成18年度戦略的技術開発委託費医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業）体内埋込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発WG報告書, (独)産業技術総合研究所人間福祉工芸学部門医療機器開発ガイドライン検討実務委員会, (2007).
- (12) 次世代型医療機器評価指標検討会（厚生労働省）/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会平成18年度体内埋込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書, 日本胸部外科学会, (2007).
- (13) 医療機器に対する意識調査, News Release, 2011/5/31, 国立循環器病研究センター, 2011年8月3日アクセス, <http://www.ncvc.go.jp/ryoukiki-tyousa.pdf>
- (14) 日本の技術をいのちのために, 日本の技術をいのちのために委員会, 2011年8月3日アクセス, <http://www.inochinotameni.jp/>

ターボ型血液ポンプの研究開発の進歩

築谷朋典

I. ターボ型血液ポンプとは

心臓は血管網の抵抗に打ち勝って血液を必要量だけ環流させるポンプの役割を果たしており、心室を収縮させることによって液体に圧力を与える原理で機能している。一方、広い範囲に応用される産業用ポンプは、その多くがターボ型と呼ばれ羽根車を高速回転させることによって液体に圧力を与える方式である。1957年阿久津哲造博士らにより創始された人工心臓開発の黎明期では、生体心を切除して全機能を代替する全人工心臓 (total artificial heart : TAH) の開発が主流であり、生体心を模倣した拍動型血液ポンプの開発が行われていた。ターボ型ポンプを血液輸送に応用するという発想はその後10年以上経過してからようやく現れることとなり、Blackshearらによって体外に設置し一時的な補助循環を行うために開発された遠心ポン

プがその草分けであった。この概念が発表された当初は、高速回転する羽根車を通過する際の機械的な刺激 (乱流やせん断) に対し血球が耐えられるはずがなく、機械的な溶血によって臨床では使用できないという否定的な意見が多かったようである。例えば、直径が40mmの羽根車を使って100mmHgの圧力を発生させるのに毎分2,000rpm以上もの回転数を必要とするのであるから、当然の反応であったといえよう。しかしながら、その後临床上問題にならない程度にまで溶血量を低減させたポンプが次々に出現し、開心術用の体外循環用ポンプとしてそれまで主流であったローラーポンプに替わり徐々に普及していった。余談ではあるが、最初のBlackshear-Medtronicポンプは、その後改良され、コーン状で羽根を持たない独特の回転子を有したBioPumpという名前で体外循環用ポンプとして最も広く普及することとなった。

一方、心臓移植までのブリッジとして長期間使用される補助人工心臓も当初は拍動型ポンプが主流であった。ところが一回拍出量に相当する容積以下に小型化することが原理的に不可能で、体格の小柄な患者への埋め込みが困難であることから、液体を連続的に (流入量と流出量は常に同じ) 流すために装置の小型可が容易であるターボ型ポンプに対して体内埋込型補助人工心臓としての応用が期待された。一方で、拍動流を発生することができないターボポンプによって、拍出機能が著しく低下した生体心をバイパスすると脈圧のない連続流循環が実現することになり、この

Key word

continuous flow blood pump
left ventricular assist device
extracorporeal membrane oxygenator
bearing
hemolysis
thrombus

Recent progresses of continuous flow blood pumps
Tomonori Tsukiya :
Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute
国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部

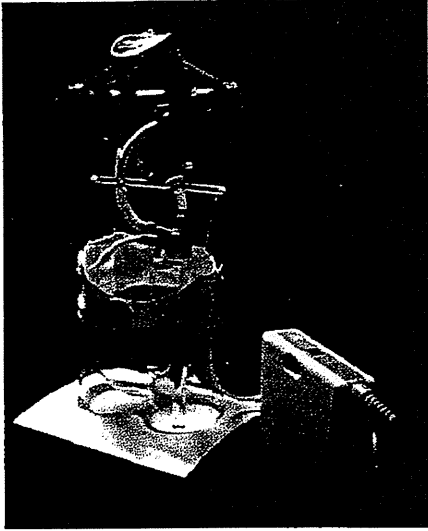


図1. 体内植込み型補助人工心臓 EVAHEART
(株式会社サンメディカル技術研究所 提供)

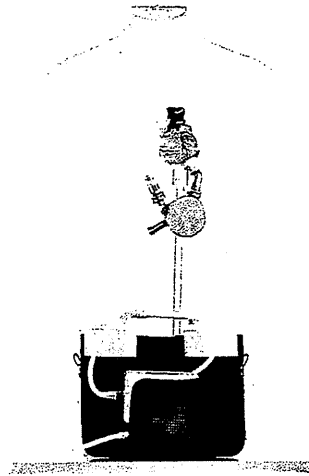


図2. 体内埋込み型補助人工心臓 DuraHeart
(テルモ株式会社 提供)

ような非生理的循環が生理的に受け入れられるのかどうかについては大きな議論を呼び、定常流循環に関する生理学的研究も1980年代を中心に盛んに研究された(例えば^{2,3)})。連続流循環の生理学的影響に関しては、国内でも国立循環器病研究センター研究所における動物実験によりその影響が急性期・慢性期共に詳細に研究され、定常流循環が生体に与える影響に関し多くの知見が得られた⁴⁻¹⁷⁾。同時に同グループでは独自に回転軸の無い遠心血液ポンプを開発し、これを用いた左心バイパスの慢性動物実験を世界で初めて単一のポンプによる1年以上の連続運転を実現し、ターボ型血液ポンプは長期使用左心補助人工心臓として有用であることを示した¹⁸⁾。この成果によって、世界中でターボ型ポンプを用いた左心補助人工心臓の開発が急加速されることとなり、2000年には世界で初めて軸流ポンプ型補助人工心臓であるDeBakey VAD(米MicroMed Technology社、当時)の臨床応用が発表され¹⁹⁾、以降多くのデバイスが実用化され現在に至っている。臨床応用という面では、患者数が圧倒的に多い欧米が先行して

おり、米国Thoratec社製のHeartMate2という軸流ポンプ型補助人工心臓は世界で累積7,000例を超える使用が報告されている²⁰⁾。一方日本では、昨年(2010年)12月に体内埋込型左心補助人工心臓として国産2機種(EVAHEART, DuraHeart)が製造販売承認を取得し、さらに本年(2011年)4月には保険収載されることとなり、日本における埋込型補助人工心臓治療は、まさにこれから本格的に普及する段階にあると考えられる。図1, 2にそれぞれEVAHEART, DuraHeartのシステムを示す。両システム共に超小型遠心ポンプを有しており、体内に埋め込まれる血液ポンプ、送脱血管の他に、携帯可能な駆動装置ならびにバッテリーシステムを備えている。

ターボ型血液ポンプを補助人工心臓として使用するために最も重要な工学的課題は、ポンプ室内において血液凝固を引き起こさない抗血栓性の確保である。ターボ型ポンプはモータによってポンプ内部の羽根車を回転駆動させるのであるが、ポンプ外部から回転軸を貫通させると、回転軸と周囲の隙間から血液の漏洩、外部からの侵入を防止するための