特別解説**医療機器開発とレギュラトリーサイエンス — 経済性を加味した社会との
調和する判断・決断の科学による医療機器の評価系の明確化 —**

伊関 洋, 村垣 善浩, 丸山 隆志, 田村 学,
生田 聡子, 鈴木 孝司, 吉光 喜太郎, 岡本 淳

東京女子医科大学先端生命医科学研究所

(平成 24 年 2 月 13 日受理, 平成 24 年 2 月 13 日掲載決定)

**Development of Medical Equipment & Regulatory Science- The Definition of the
Evaluation System of the Medical by a Science of a Harmonizing Judgement and a
Decision with a Society to have Taken Account of a Cost Performance-**

Hiroshi Iseki, Yoshihiro Muragaki, Takashi Maruyama, Manabu Tamura,
Soko Ikuta, Takashi Suzuki, Kitaro Yoshimitsu, Jun Okamoto

Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University

(Received February 13, 2012, Accepted February 13, 2012)

要 旨

新規医療技術には未知の危険が存在する。未知の危険を、厚生労働省も専門家も判断できない。レギュラトリーサイエンスは社会との折り合いをどのようにつけるかという社会科学的側面を持っている。実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価し、リスクベネフィットバランスから行う総合判断である。

キーワード：医療機器開発, レギュラトリーサイエンス, リスクベネフィットバランス, 判断の科学, 決断の科学

Abstract

A strange danger exists in a new medical technology. The Ministry of Health, Labour and Welfare and an expert can not judge the strange danger. Regulatory science has a side having to do with a social science how to put compromise with a society. It evaluates an effectivity, a safety and a quality which becomes necessary to a coming to practical use and a popularization and it is a synthetic judgement to do from a risk benefit balance.

Key words : development of medical equipment, regulatory science, risk benefit balance, science of judgement, science of decision

1. はじめに

デバイスラグは、欧米では当たり前に使われている先端医療機器が日本では承認が遅れるなどして、使えないという輸入医療機器の問題である。しかし、日本発治療機器は驚くほど少ない(真のデバイスラグ)。これを解消するためには、リスク回避体質、開発と実用化の乖離、薬事承認の複雑さ、煩雑さ等の複合要因からなる隘路を突破する体系的で事例に基づく取り組みが必要である。日本は、国内の臨床症例数を米国ほどに求めることが困難な環境にある。結果として、一部国内発の医療機器(人工心臓:EvaHeart, DuraHeart)を除けば、他国での認可済み機器の輸入が多い。他国での使用で、十分に有効性・安全性が担保されているため、安心して使用できる。結果として、機器流通のデバイス・ラグは大となる。日本発治療機器を効率的市場へ投入するためには、経済性を加味した社会との調和による医療機器の評価系の明確化が必須である。

2. 新規医療機器の開発とその評価法の同時開発が臨床現場への早期導入に必須

新規医療機器の開発及び普及(医療現場への導入)には、臨床研究・治験を経た薬事承認が必須である。研究者は、新規医療機器の開発と同時に、その評価法の開発をすすめる必要がある。有効性・安全性の評価は、電気的・機械的安全性など IEC 規格で確立しているものについては、その規格を適用することで、評価できる。しかし、開発した新規医療機器の性能・安全性などについては、開発者自身が評価方法を創造していかなければならない宿命を背負っている¹⁾。

3. 医療機器は薬と違う！

医療機器(医薬品と比較して)は、短い Life cycle で、少量多品種であり、改良に次ぐ改良によって製品化をすすめなければならない。その特徴を考えると、治験の途中で改良することを認めるような制度とすべきである。そのような制度設計が実現すれば、医療機器開発は大きく加速する事になる。治験プロセスが医薬品ほど確立していない(薬はⅠ相・Ⅱ相・Ⅲ相と明確)現実がある。特に、術者の使用経験の違いが、薬と異なり治験結果に影響する。Learning curve があり、トレーニングコースが必要な点も、薬と大きく異なる。特に、術者が介在するため、ブラインド研究は不可能である。

4. 臨床試験

まず、対象疾患の定義、特徴、疫学、予後について明確にする。その標準的(一般的)治療法と治療成績を把握する必要がある。その上で、既存治療法の不十分な点、即ち対処されていない医療ニーズの把握が重要である。その上で、新規医療機器等の開発を行う理由・必要性和合理的根拠を整理する必要がある。開発した医療機器の有効性・安全性を示すために計画する臨床研究の選択するエンドポイントと試験デザイン(プロトコル)を作成すると同時に、検討中の試験終了後(成功、失敗、それぞれのケースについて)、更にどんな臨床試験や調査

を実施する必要があるか?について迄、考えておく必要がある。

試験デザインに影響する項目として、対象と治療(既存治療と新規治療)およびエンドポイントが重要である。既存治療で不十分な医療ニーズは何か?試験終了段階で次の意思決定に繋がる情報は何か?対象となる集団が変わると既存治療が変わるため、3点セットでの議論が必須である。臨床試験(治験)では医療機器が想定通りに働いているかについて、想定通りの作用・有用性の有無を検証する。医療機器が想定外の作用をしないかについては、想定外の不具合が出ていないかを確認することになる。事前に計画された適切なデザイン(プロトコルデザイン)の臨床試験を適切な手順に従って実施・検証することになる。臨床試験結果の評価視点としては、想定通りに医療機器が作用しているかの検証については、仮説検証プロセスで検討可能である。しかし、想定外の作用をしていないかの確認をすることは、仮説検証プロセスで検討不可能である。即ち、どこまでやっても終わりは無い。1000回に1回の有害事象を検出するためには、3000例の検証が必要で、少数例の治験では確認できない。治験のNを少なくして、市販後調査を実施することで確認することが合理的である。

5. レギュラトリーサイエンス

レギュラトリーサイエンスは社会との折り合いをどのようにつけるかという社会科学側面を持っている。また、実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法であり、リスクベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断の基盤となるものである。新規医療技術には未知の危険が存在する。未知の危険については、厚生労働省も専門家も判断できない。医療行為や新規医療技術には、このような根本的問題があることを社会は認めるべきである。そして、その社会的合意には、技術的にも医学的にも想定できるリスクに対する合理的な対策を立てる必要がある。合理的な対策とは何か?答えは、リスクとベネフィットのバランス(レギュラトリーサイエンス)だと世界的には考えている。現在の法体系ならびに社会の対応(報道も含めて)を考えると、未知のリスクをどのような形で受容するかのコセンサスができていない。ここで、未知のリスクとは導入段階で、専門家の誰も予想できなかったような未知のリスクのことを示している。技術的に、導入時点で想定されるリスクに対して、適切なコスト・ベネフィット分析の結果で許容された対策を行っていたとしても、いったん事故が起ると、社会的制裁があり、場合によっては刑事責任まで負う形になる。これでは新しい未知の技術に対する制約が大きくなるばかりである。現在、新規医療機器開発にブレーキがかかっている状況は当然の帰結である。したがって制度的な問題だけではなく、リスクをどのように受け止めるか、またハザードが起きた場合に社会がどのように対応するかを真剣に考える必要がある。犯人探しではなく、対策をどのようにとって技術開発を継続するかについての検討が必須と考える。

日本発医療機器イノベーションにはサクセスストーリーが必要である。それを実現するためには、軽量・迅速に Pilot study を実施する CTC (Clinical Trial Center) である臨床研究組織が必須である。現存の組織・人材をネットワーク上で活用し、治験の Phase 毎で異なるタスクをクラウドコンピューティングでアウトソーシングすることが重要である。治験の初期はプロトコルデザインで生物統計家が必須であり、後期では治験モニタリングが重要である。諸制度に絡む問題を解決するためには、Pilot study を走らせることで、明確になる問題点を迅速に解決することが重要である。即ち、「グレーゾーンも速く走れば白くなる」の例えである。また、問題に関わる担当省庁へ取り次ぐ窓口（強力なネゴシエーター）が重要で、通知発令で、障壁を突破（特区では無く、場所によらない特プロ）することが必須である。本組織では、ノウハウの塊を生かした迅速実行（医師主導治験の経験^{1,2)}）と中小企業のシーズを医療のニーズと擦り合わせも可能であり、結果としてサクセスストーリー（審査報告書）がガイドライン (GL) となり、次の成功のための道標となる。

市場という出口に行くためには、薬事手続きが必須（安全性、有効性の確認は必須のため）である。そのためには薬事手続きを意識した開発の推進が重要で、研究者・開発者は常に出口を意識して臨床研究を推進する必要がある。また、早い段階から（特に新規性の高い技術についてはより早く）、規制当局（厚労省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構：PMDA）との意見交換を取っていくことが必須である。結果として、上市をみすえた開発を行い、審査に耐える非臨床データの構築し、前臨床で適切なリスクマネジメントを行い、評価系 RS（レギュラトリーサイエンス）の確立することが可能となる。

6. 産学の知財戦略での齟齬と対策

産学での特許戦略をみると、学は知財がものになる＝収入になると思っている節（大学側は特許で収入を得ることを考えている）がある。しかし、企業からみると他人に邪魔されず事業をしたいのであって、特許で収入を得ることよりも事業の自由度を確保することを重視している。経営戦略、事業戦略があって知財戦略があるため、上位の戦略が異なれば当然知財戦略も異なる。研究開発現場と分離した知財活動は存在し得ない。発明とは、研究者と知財部門の担当者が議論を交わし、新しい技術や知財を共同で生み出す行為であり、研究開発・知財部門が協働してグループ検討を重ねる PGA (patent grade-up activity) 段階が必須である。新規医療機器の研究開発は、技術開発（評価系の開発も含む）と同時並行で特許開発をする必要がある。製品の仕様が決まっていな段階から技術の先読みをし、先行して特許開発を行う。目的に合った特許の取得と標準化への努力が重要で、IEC 規格として提案する必要がある。特許から、新規医療機器開発を考えると、まず有効期間（出願から 20 年間）を考慮する必要がある。診療のアイデア（基本特許）による開発・*vitro-vivo* 試験の期間 5-7 年、臨床研究 2 年、治験・薬事承認プロセス 5 年、保険適用迄 2 年を合わせると 15 年前後になり、残される有効期間 5 年前後である。基本特許が切れる前までに薬事承認されるよう、戦略的に進めることが必須である。特に、新医療機器に関しては、研究初期段階から規制当局（PMDA）と対話を実施すると同時に、企業ニーズを取り入れ、事業化を目標（標準化提案が重要）とした特許出願や共同研究の体制を確立し、企業や公的機関を巻き込んだ産学官の強力な連携体制作りが重要である。

Fig.1 医療機器創出の鍵

7. おわりに

イノベーション創出には、予測と度胸(リスクテキング)が必要である。新規医療技術(評価系を含む)開発と特許開発を同時並行で進める必要がある。開発する医療機器の技術・評価・特許のゴールのイメージが重要である。新規医療機器開発のゴールは、医療現場で使われている状況をイメージし、提示する。評価系のゴールは、安全性・有効性を示す評価法提示する。特許開発は、技術を先読みし、知財スタッフ・研究者間で常時意思疎通し、目的を達成できる特許に仕上げる必要がある。そのためには、製品の仕様が決まっていない段階から技術の先読みをして、先行して特許開発を実施する必要がある。更に、現場で知財担当者と研究者が常に意思疎通することで、早期の特許出願を実現する。また、目的に合った特許の取得が重要である。市場のことを考えると、標準化への努力が重要で、IEC 規格(JIS 規格)提案を常に心がける必要がある。結果としてゴールとなる市場支配に必要な特許と標準化に繋がることになる。また、開発の各段階で、技術動向、市場調査、特許調査を考慮して、開発続行か中止の意思決定(決断)をすることになる(Fig.1)。現在、医療技術に対するコストパフォーマンスが研究されている。これらの考慮すると次の段階として、医療経済の視点も加わっていくことになるであろう。

参考文献

- 1) 伊関洋, 村垣善浩, 丸山隆志, 鈴木孝司, 生田聡子, 秋元治朗: 医療機器開発と医療機器の医師主導治験, 日本レーザー学会誌, 30(1): 64-67, 2009.
- 2) 伊関洋, 村垣善浩, 丸山隆志, 中村亮一, 鈴木孝司, 秋元治朗: 「悪性脳腫瘍に対する光線力学療法」の医師主導治験の経験, 日本コンピュータ外科学会誌, 10(1):8-10, 2008.

著者紹介

伊関 洋 (Hiroshi Iseki)

1974年9月, 東京大学医学部医学科 卒業. 1974年10月, 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科医局入局. 1976年4月, 同 助手. 1996年12月, 同 講師. 2001年4月, 東京女子医科大学先端生命医科学研究所(大学院医学研究科先端生命医科学系専攻先端工学外科学分野) 助教授(脳神経外科兼任). 2006年11月, 同 教授(脳神経外科兼任). 2010年4月, 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻 教授(先端工学外科学分野兼任)(脳神経外科兼任).