

慈恵発の医療機器開発の現状と課題

村 山 雄 一

東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

DEVICE DEVELOPMENT FROM JIKEI

Yuichi MURAYAMA

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

Most of the medical devices used in Japan are imported. They are costly and Japan-made world standard medical devices would be desired. Innovative Japan-made medical devices can be developed by interdisciplinary collaboration of industries and academic institutions. Continuous medico-social education and national medical infrastructure for physicians/engineers would facilitate market development for innovative medical devices.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2014;129:97-100)

I. はじめに

先進的な医療機器研究開発はこれまで欧米先進諸国を中心に発展してきた。

医療機器開発のためには医工連携、産学連携が不可欠であるが、異なる価値観を持つ異分野の専門家が協調し、いかに同じベクトルをむけるようにするかは決して容易ではない。

本稿では医療機器開発を行う上で具体的に必要とされるプロセスと考え方について日米での医療機器研究開発の経験を中心に検討する。

II. 開発から臨床応用までの流れ

医療機器開発のプロセスはおおまかには以下のような流れになる(表1)。

1) idea generation, 2) idea management, 3) product development, 4) intellectual property の確保, regulatory approval.

1. Idea generation

目指す医療機器製品のアイデアが現行の治療法に対して新規性、差別化が必要である。さらにそのアイデアをもとにした製品が実際に有効である

表1 研究開発プロジェクト一覧

1996-2000	: AVM塞栓用液体塞栓物質 ONYX の開発 ¹⁾ (実用化)
1995-2005	: Bioactive coil の開発 ²⁻⁷⁾ (実用化)
1998-2008	: 感温性ポリマー TGP の開発 ^{8,9)} (臨床治験中)
2003-現在	: 手術室用血管撮影装置の開発 ¹⁰⁾ (実用化)
2005-現在	: 貼り付け型脳梗塞治療用超音波装置の開発
2007-現在	: 脳動脈瘤体積自動測定ソフトの開発 ¹¹⁾ (実用化)
2007-現在	: 流体学的手法を用いた脳動脈瘤用ステントの開発
2008-現在	: 新型ナビゲーション装置の開発
2008-現在	: コンピュータによる脳血流解析システムの開発 ^{12,13)}
2009-現在	: 脳卒中補助診断システム i-Stroke の開発 ¹⁴⁾ (実用化)
2012-現在	: 新しい手術用顕微鏡の開発

か、開発過程で有効性が証明できるのか、製品化後商品としてビジネスとなりうるのか、競合他社に対しマーケットで優位に立てるのか、といった要素を開発の前の段階で十分に検討することが必要である。

2. Idea management

異分野との共同研究開発を進めるために必要なチームを立ち上げる必要がある。現代の医療機器開発には高分子化学、再生医療などの基礎医学、機械工学をはじめとする工学系技術の専門家とのコラボレーションが必要であるが、通常臨床医学と工学などの異なる分野の専門家同士が協力してプロジェクトを進めるためには優れたコミュニケーション能力が要求される。専門が違えばいかに我々が専門の医療分野の重要性を強調したところで価値観の異なる他の専門分野の専門家の興味を引くことは容易ではない。自らフットワークよく情報の収集、行動すべきである。

3. Product development

基礎実験を通じてコンセプトが正しいか検証するフェーズである（図1）。単に動物実験を行うだけでなく、その製品の製造工程や品質管理、滅菌過程にいたるまで製品として世に出るためのあらゆる過程で予想される問題点まで頭にある程度

入れて研究開発を行うべきである。さらにコストとマーケットサイズの評価などもある程度検討すべきであろう。優れた基礎技術であってもマーケットが極めて小さかったり、莫大なコストがかかる技術であればより簡便で応用のきく基礎技術をうまく利用するなどほかの選択肢も視野に入れる必要がある。

4. 特許出願とライセンス契約

（Intellectual propertyの確保）

近年規模の大きい大学ではTLOあるいはTTO（technology licensing office, technology transfer office）と呼ばれる知的財産を管轄する部署が設置されるようになった。TLOでは専門のスタッフによるサポートにより研究者が特許のドラフトを書き、そのドラフトを元に弁理士が特許申請の作業を代行する。特許申請、つまり知的財産を押さえたら、実際に製品化を目指すため技術移転が可能な企業のサーチに入る。通常TLOが全権をもって数十社と交渉し、好条件の企業と技術移転契約を結ぶ。あるいはベンチャーキャピタルに打診し開発資金の協力をすることもある。

本学ではこういったサポート体制は残念ながら整備されていないため、個人の努力で個々の案件を企業などと協力して申請せざるを得ないのが現



図1 東京慈恵会医科大学 実験動物センターにおける最新血管撮影装置を駆使した医療機器開発の現場

状である

5. Approval process

医療機器開発ではGLP (Good laboratory practice) studyと呼ばれる統一規格の実験手法に則りPMDA (医薬品医療機器総合機構) やFDA (米国食品医薬品局) に提出するデータを取得する必要がある。GLP studyではstandard operative procedure (SOP) に則り、実験動物の飲料水の品質管理から麻酔、実験手技の一つ一つが所定の方式で規定されている。QA (quality assurance) と呼ばれる第三者の報告義務のあるagentがすべての実験プロセスが厳格に規定されている。

6. 治験, 臨床評価 (post market study: PMS)

製品開発の後各国の承認条件を踏まえて臨床治験が行われる。安全性の評価と有効性の証明が求められるが治験の段階まで進めば製品としての承認はかなりの確立で現実性が帯びてくる。必要とされる治験症例数などは所轄官庁の専門官との協議で決定されるがその時々々の社会的な要素によっても左右される。各国の認可承認後、通常post market studyと呼ばれる市販後調査が行われる。

III. 国内における開発の現状と将来展望

従来日本の医療機器開発の審査は極めて厳しかったが安倍政権となってからは医療機器を日本の成長戦略産業にしようとの方針転換により、経済産業省と厚生労働省が協力体制を形成しつつある。

IV. 企業との産学連携のポイント

企業の視点では優れた基礎研究であってもマーケットサイズが極端に小さければ製品化は困難ということになる。ある程度企業の論理も理解した上で現状の治療とほぼ同等かあるいは少しでも使い勝手のよい製品の開発をまず手がけるのが現実的である。あるいは既存の技術を一部改良したような医療機器も海外に向け上市できるようになれば実績も向上するはずである。

V. おわりに

我々医師は産官関係各部門と大きな視点にたって協調すべきと考えている。東京慈恵会医科大学は本邦の医療機器開発拠点として、また人材を育成する拠点としてその果たすべき役割は今後益々大きくなると考えている。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示:

報酬 (朝日インテック, カネカ, Stryker), 特許使用料 (Stryker, UCLA) 研究費・助成金 (Siemens Japan), 旅費・贈答品 (朝日インテック)

文 献

- 1) Murayama Y, Viñuela F, Ulhoa A, Akiba Y, Vinters HV, Duckwiler GR, et al. Non-adhesive liquid embolic agent for neurovascular applications: Preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery*. 1998; 43: 1164-75.
- 2) Murayama Y, Suzuki Y, Viñuela F, Kaibara M, Korotobi K, Iwaki M, et al. Development of Bioactive GDC for the treatment of the cerebral aneurysms. Part I: In vitro Study. *AJNR Am J Neurodiol*. 1999; 20: 1986-91.
- 3) Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobim YP, et al. Development of Bioactive GDC for the treatment of the cerebral aneurysms. Part II: Experimental study in a swine model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 1992-9.
- 4) Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Song JK, Gonzalez N, Wallace MP. Bio-absorbable polymeric material (BPM) coils for embolization of intracranial aneurysms: Preliminary experimental study. *J Neurosurg*. 2001; 94: 454-63.
- 5) Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Gonzalez NR, Song JK, Alispe L. Cellular responses of Bioabsorbable Polymeric Material (BPM) and Guglielmi Detachable Coil (GDC) in Experimental Aneurysms. *Stroke*. 2002; 33: 1120-8.
- 6) Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms. Long-term experimental study. *Stroke*. 2003; 34: 2031-7.
- 7) Murayama Y, Vinuela, Yuki I, Nien YL, Duckwiler GR, Jahan R. Initial Clinical Experience of Matrix Detachable Coils for the Treatment of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg*. 2006; 105: 1-8.

- 8) Takao H, Murayama Y, Ebara M, Ishibashi T, Saguchi T, Irie K, et al. New thermoreversible liquid embolic agent for embolotherapy. Technical report. *Neuroradiology*. 2009; 51: 95-8.
- 9) Takao H, Murayama Y, Yuki I, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, et al. Endovascular treatment of experimental aneurysms using a combination of thermoreversible gelation polymer and protection devices; feasibility study. *Neurosurgery*. 2009; 65: 601-9.
- 10) Murayama, Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Takao H, Irie K, et al. Endovascular operative suite: Future directions for treating neurovascular disease. *J Neurosurg*. 2006; 104: 925-30.
- 11) Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Arakawa H, Ebara M, Murayama Y. Validation and Initial Application of a Semiautomatic Aneurysm Measurement Software: A Tool for Assessing Volumetric Packing Attenuation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 ; Nov 14. [Epub ahead of print]
- 12) Qian Y, Takao H, Umezu M, Murayama Y. Risk analysis of unruptured aneurysms using computational fluid dynamics technology: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 1948-55.
- 13) Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*. 2012; 43: 1436-9.
- 14) Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Karagiozov KL, Abe T. A new support system using a mobile device (smartphone) for diagnostic image display and treatment of stroke. *Stroke*. 2012; 43: 236-9.