

平成28年度 第1回研究会

赤木 与志郎

講演(1)

「産学官・医工連携による医療機器開発戦略」
(独立行政法人)国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター センター長
(独立行政法人)大阪大学医学部 教授
妙中 義之 先生

医療機器開発と製品化には、臨床現場や患者が求める明確なニーズ、将来の医療に貢献する重要なアイデア、医工・産学連携、複数技術の融合、製品化への連続的プロセス、規制対応、技術をもつ企業が医療機器分野に入るための世論作り、などが重要である。これらの活動を支援する国の取り組みについての現況と近未来を紹介する。問題点としては、これまで試作品止まりで、収益を上げられる製品に至らない産学官連携や、医工連携の事例が多かったのも事実である。どのようにすれば製品に至るまでのプロセスを辿っていけるのかについての、各種の検討や支援の受け方などについても言及する。

薬事法から医薬品医療機器等法へ

同氏が医局に入局した時代には、重度心臓病患者に対して使える人工心肺は1~2日しかもたず機器の進歩が望まれ、東洋紡等との共同により新しい人工心臓などの研究を開始した。医療機器開発を促進するためには、しかし、国による振興政策、規制や基準作りが不可欠であった。同氏は内閣官房医療イノベーション推進室の活動に尽力され、「医療イノベーション5カ年戦略の主な施策(医療機器)」として2013年(H24)に結実した。「イノベーションとは・・・新たな価値を生み出

し、社会的に大きな変化を起こす・・・」(内閣府)とし、最終的には技術の進歩はモノとして使ってもらって初めて評価されることを強調した。これを受けて2014年11月、従来の「薬事法」は「医薬品医療機器等法」に変更され運用されることとなった。

医療機器を戦略産業として日本経済再生の柱に

これらの動きをさらに確実なものとし、日本の医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し日本経済再生の柱とするために2014年(H25.2)に「健康・医療戦略室」が設置された。さらに同年8月、「健康・医療戦略推進本部」が閣議決定され同推進法の成立に伴い2015年(H26.6)、法定本部として司令塔機能を担うに至った。この推進本部の中に「次世代医療機器開発推進協議会」が設置された。この協議会は医療機器促進法(略称)に法的な裏付けをもち、医療機器開発推進を目的として医療機器開製造、販売事業者、研究開発者が国および医師と並んで責務を負うものとした。2015年(H27.4)には推進本部が作成する推進計画に基づき医療分野の研究開発・助成を行う国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)が設立された。AMEDは各省庁における医療分野研究開発予算を一元化し基礎から実用化まで一貫通貫支援を行うとして、文科省、厚労省、経産省からの1248億円規模予算で開始した。ここで、オールジャパンの医療機器開発において2020年までの達成目標が示された。また、医療ニーズからスタートする医療機器開発~中小企業ベンチャーの活性化に向けたH28年度の医工連携

事業のポイントを示した。

収益が得られる持続可能な事業モデルの確立

これまでに得られた成果として、①開発段階に応じたネットワークによる支援、②医工連携による医療機器の事業化ポータルサイト設置、③事業化モデル、④大阪商工会議所による次世代医療システム産業化フォーラム、等がある。しかし、医工連携事業推進の結果、山ほど試作品がありながら事業化できないケースが山積しているのも事実であるとした。これらを突破するためには医療と工業(商業)との連携は言うに及ばず、①収益を得られる持続可能な事業モデル、②自律的に回る仕組み作りが不可欠とした。このためには医療機器開発は現場ニーズに則していれば大丈夫、画期的な機能をもつ医療機器が重要、魅力があれば現場は購入する、等の誤解を正していかなといけないとした。そのためには、各段階でのリスク管理を踏まえた医療機器開発プロセス、ステークホルダーによるエコシステムの活用、ネットワーク支援が不可欠とした。妙中氏自身、Medical Device Design Course、MEDIC(Medical Device Incubation Platform)の開講に協力して医療機器開発スペシャリスト養成をめざす試みなども開始した。

国立循環器病研究センターでの成果と医療機器事業の今後の課題

一方、妙中氏が在籍している国立循環器病研究センターでは 2006 年スーパー特区による先端的循環器系治療機器開発特区が設置され人工心臓(VAD:Ventricular Assist Device)、膜型人工肺(ECMO: extracorporeal membrane oxygenation)、経皮的心肺補助法(PCPS: percutaneous cardiopulmonary support)を開発し、NEDO 橋渡し事業として製品化を進めてきた例も紹介した。

妙中氏が医師として活動を始めた当初描いていた医療技術・製品の将来像は簡略化した

体外循環装置、重症患者の輸送、緊急救命、重症呼吸不全患者の治療、呼吸不全高齢者の社会復帰の解決であった。これらに加えて、ワンストップの医療機器の製品化を進めるためのコンサルティングと人材育成が一体となった医療機器開発支援センター・ネットワークの仕組み作りが重要とした。

最後に質問に答えて、医療機器開発では「規制があるから事業化できない」とよく言われるが、最初から規制に対応して開発することが重要である。また、試作してからの薬事対応ではなく、機器開発戦略に沿った開発が重要であると繰り返し強調された。

講演(2)

「臨床ニーズから商品化した感染予防アイガード「Parashield」

ー医療現場に必要な不可欠なデザイン開発とはー」

(独立行政法人) 国立循環器病研究センター
臨床工学技士 西垣 孝行 先生

医療現場では、眼からの血液・体液曝露による職業感染が重大な課題であった。この既存ニーズに対してデザイン思考により医療現場を深く洞察すると、潜在的なニーズ(曇る、装着感が悪い、めんどろなど)が多数抽出される。「Parashield」は、これらのニーズにマッチする最先端技術と素材を組み合わせ、知財化とビジネスプラン、およびブランディングに至る事業化全体までデザインしていることが特徴である。本講演では、「Parashield」を例に医療現場に必要な不可欠なデザインを解説した。

医療機器におけるデザインの重要性と臨床工学技士の役割

西垣孝行氏は臨床検査技師、臨床工学技士、人工心臓管理技術認定士、体外循環技術認定士、不整脈治療専門臨床工学技士、博士号(応

用情報科学)を取得しつつ現場では医工連携による共同研究開発第1号として感染予防アイガード「Parashield」を上市した経歴をもつ。これらの中で西垣氏は医療機器のデザインがインシデント(ミス)、アクシデント(事故)を生む可能性があるため、機器開発はコンセプト段階でユーザエクスペリエンス(UX)デザインが重要とした。

国立循環器病研究センターは病院だけでなく、研究所と研究開発基盤センターをもち、臨床工学技士は、人工心肺や人工透析を初め生命維持装置の操作に従事しており20名のスタッフを擁している。特に人工心肺装置などの複雑で大型な機器は医療の質向上のために操作者観点からの改善が不可欠とした。研究開発基盤センターの活動の結果、知的財産活用例として減塩レシピ本「かるしおレシピ」は40万部売り上げた実績もある。西垣氏は、臨床業務の傍ら、各種展示会においてシーズを把握し、医工連携勉強会などでビジネスやデザインについて学習しており、それらの活動が感染予防アイガード「Parashield」上市という成果に繋がったとしている。臨床工学技士が医工連携を推進するメリットとして、技士は安全意識が高く事故防止のノウハウを積んだ医療機器のスペシャリストである点を挙げた。院外では、さらに医療と工業の橋渡し、医療機器の利点欠点を熟知し、インシデント情報や医療機器活用ノウハウを有する点で臨床工学技士は医工連携に最適な職種とした。

職業感染を予防するための医工デザイン融合例

これらの内外での活躍を進める中で職業感染制御研究会から発行されている血液・体液曝露報告書提出によれば、皮膚粘膜暴露は78施設に上りとりわけ眼を暴露する例が最多であるにも拘らず眼鏡では防ぎきれない、あるいはアイガード装着率が低いことを見出した。これらの中で、眼に体液が暴露したというア

クシデントは632件に上り、ハインリッヒの法則によれば眼の周辺では×29倍、リスクは×300という極めて高いレベルであった。西垣氏はこれらのニーズから潜在的なニーズ(曝露リスクが高いにもかかわらず「装着感が悪い」「息で曇る」「めんどろ」などを理由として使用者の間に感染予防の意識が低いこと)を抽出し、インダストリアルデザイナーと具体的な対策の検討を行った。具体的なデザイン活動としては、装着率を上げるためのデザインとして、息で曇るという課題を解決する素材の選択による「可視化」、装着感が悪いという課題を解決する技術を選択することによる「可視化」、めんどろをなくすという課題を解決するアイデアを具現化して「知財化する」、「言語化する」ことにより「眼をまもる」から「命をまもる」ことの重要性の明示、また「商品化する」のための一般的なデザイン活動に加え、ビジネスモデルのプランを起案し「産業化する」、メディアやWEBへの露出により「プロモーションする」、いいものを着けているという「ブランド化」を進め、2015年度グッドデザイン賞受賞、Medtecイノベーション大賞最優秀賞受賞へとつながった。これらの活動の結果、「Parashield」は手術室でも採用され個人管理から集団への文化になろうとしている。

医療機器の医工デザイン融合の今後の課題

最後に上市後の対応として、医療現場における使用感などを吸い上げ、改良を重ねることにより仮説検証を通じて商品の完成度を上げることが重要であると述べ、手術用眼鏡のみならずここからさらに新たな医療機器の医工デザイン融合を進めるとしている。そのためには、臨床工学技士にも新たなマインドセットとしてイノベータシップ、アントレプレナーシップ、イントレプレナーシップが必要とした。

講演（3）

「ハイドロキシアパタイト医用材料の開発」
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授
山下 仁大 先生

ハイドロキシアパタイトを中心としたバイオセラミックスの歯科および整形外科への応用と最新の開発技術を紹介する。

2012年、経済産業省は新産業・新市場創出策を示した。ここではクリエイティブ産業群、先端産業群、そして問題解決型産業群を明示した。問題解決型産業群はさらにヘルスケア産業、新たなエネルギー資源からなるとした。とりわけ問題解決型産業群では子育て支援策、医療周辺機器、再生医療を見込んでいる。医療機器としては血管、骨、皮膚、人工骨などがあり冠動脈ステントでは世界市場として71億ドル（2011年）、106億ドル（2016年）（BCCリサーチ）が大きい。2010年の市場規模の内、治療系では生体機能補助・代行機器が5000億円と大きく年平均成長率も+2.5%、歯科材料は眼科用品と並んで高く1259億円。眼科用品の年平均成長率はマイナスであるが歯科用は+2.5%と高い成長率である。

輸入に依存する医療機器

治療系は診断系に比べて輸入依存度が高い。中でも市場規模が100億円台の人工心臓、ペースメーカーは依存率が100%、市場規模が1600億円の人工関節、人工骨、コンタクトレンズの輸入比率は81%と圧倒的に海外製品優位である。665億円のステントでも80%が海外製品となっている（2012みずほコーポレート銀行産業調査部）

人工骨の市場

2005～2007年にわたり60億円の市場規模。人工骨用途は全体にわたり頭プレート、人工関節、骨補強材、人工歯根・歯冠等が多い。

先進創傷ケア技術市場

2016年度には30億ドルを占めるものの日本での市場規模は欧米の1/20の77億ドル@2008であるが理由は定かではない。

セラミックスバイオマテリアル開発戦略

新規バイオマテリアル開発は理想的であるが現状では非現実的。セラミックスとコラーゲンのような生体物質との複合化が有望である。細胞工学の活用、再生医工学の進展と共に精力的に開発が進められているが、大型の実用的な臓器レベルにはまだ遠い。

現実にはバイオマテリアルとして最もよく用いられているのはリン酸カルシウム、ジルコニア、チタニア、バイオガラスなどがある。これらのセラミックスは金属生体材料と比べてアレルギーを避けることができるという利点がある。Pd、Snといった金属アレルギー患者は増大している（2010、88th IADR）。

歯科用コンポジットレジン

コンポジットレジンには昔から紫外線硬化型メタクリル酸（UDMA、TEGDMA、等）、シリカなどのフィラーから構成されており伝統的な職人芸で歯根や歯冠が作製されてきた。金属ではなくセラミックスをコーピングとしたオールセラミックスによる歯冠補綴物ではコーピングには分散型、ガラス含浸型、高密度結晶型があり、順に曲げ強度、破壊靱性が高くなる。これらの材料を用いた歯冠補綴物の作成には今やCAD/CAM（コンピュータ支援デザイン/コンピュータ支援製造）を用いたミリング製造技術が世界標準となってきた。歯科用CAD/CAM装置は従来の手仕事と比べて圧倒的な短時間で歯根や歯冠が作製可能となりほとんどが海外製となってしまった。

セラミックスの誘電分極による発育促進に関する研究と今後の課題

電圧を印加してアパタイト表面に電荷を蓄

積しエネルギーを蓄えうることが知られている。この現象を活用して分極させたアパタイトによる骨形成の増進が知られている。これらの現象は骨に限定するものではなく皮膚再生、神経・血管新生への効果も期待できることが多くの研究者の研究から明らかとなってきた。今後これらの活用を期待したい。

講演（４）

「マイクロニードル技術の医薬品、化粧品分野への応用」

コスメディ製薬(株) 代表取締役
神山 文男 先生

マイクロニードルは長さ 0.2~0.8mmの微細針を用いる有価物の経皮的投与方法である。本講演においては、マイクロニードルの概要、特徴、製法、およびマイクロニードルの医薬品分野・化粧品分野への応用に関して弊社開発状況を中心に述べる。

コスメディ製薬(株)の沿革

コスメディ製薬(株) (CosMED Pharmaceutical Co. Ltd)は TTS(Transdermal Therapeutic System)を基礎技術として皮膚関連技術開発会社として医療・健康・美容分野のイノベーションを志向している。同社は京都薬科大学発ベンチャー企業として 2001年にスタートし、2006年クリエーションコア京都御車にて業務拡大、2011年京都南区に本社・工場を移転し現在に至っている。鋳型成形マイクロニードル技術を用いたパッチ型医薬品、粘着剤を扱っている。マイクロニードル技術とは長さ数 100 ミクロンの細針を皮膚内に挿入し、針表面に塗布、又は針中に含有した薬物が皮膚中で溶解することにより薬物を体内導入する DDS (Drug Delivery System : 薬物移送システム) でありターゲットは化粧品、医薬品としている。

コスメディ製薬(株)のマイクロニードル技術

皮膚は表皮、真皮、皮下組織、筋肉層から構成されている。とりわけ表皮、真皮、皮下組織には免疫系が機能しておりこの層への DDS が重要となっている。マイクロニードルの材質および成形技術としては従来からエッチング法を用いた Si 針、金属加工技術を用いた金属針があったが非生分解性である。これらに対してプラスチック射出成型を用いた生分解性プラスチック針もある。コスメディ製薬(株)では金属鋳型成型を用いてヒアルロン酸、ポリ乳酸などの生体溶解型マイクロニードル成型技術を進めてきた。ヒアルロン酸水溶性基材を用いると 800 ミクロン厚の角質層をも貫通しないことを示した。また、塗布型マイクロニードルでは薬物をポリグリコール針先端部に塗布することにより皮膚適用後は薬物が皮膚内で溶解することを示した。

これら生体溶解型マイクロニードルを用いて大阪大学薬学部薬剤学科との共同研究により破傷風、ジフテリア、マラリア、インフルエンザなどのワクチンへの応用を進めている。また、京都薬科大学との共同研究ではタンパク質医薬への応用としてインスリン、骨粗症剤アレンドロネート、インタフェロン、血糖値降下剤エクセンジンの DDS を始めている。これらは皮下注射に比べて早期の免疫誘導が可能となると期待されている。

海外他社の競合技術

海外競合メーカーとしては 3M (プラスチック針、PTH/インフルエンザ、塗布、450 ミクロン)、Zasano 社 (チタン針、塗布、190 ミクロン)、Corium 社 (デキストラン、塗布、200 ミクロン)、コスメ社 (ポリグリコール針、塗布、400 ミクロン) などがある。針の製造方法や材質が異なるがターゲットは同様である。

コスメ社製マイクロニードル医薬品はニプロと連携しライセンス契約を締結した。また、

ヒアルロン酸コラーゲンの針を用い美容成分を角質層の奥に送達する化粧品への応用も資生堂などと連携して進めているとした。

マイクロニードル市場と今後の課題

マイクロニードル技術は興味深いが基本的には注射薬であり医師法との関係で誰もが使えるものではないと思われるが誰に売って誰が買うのか、という質問があった。東南アジアなど開発途上国でのワクチン需要に市場があるのではないかという話であった。

講演（５）

日本発の高機能手術器具を世界へ

(株)シャルマン 取締役専務執行役員

岩堀 一夫 先生

弊社は眼鏡フレーム製造で培われた、特にチタン系難加工材への精密加工技術を生かし、2012年より手術用医療器具の製造販売を開始した。それまで主に同一素材で職人が作っていた手術器具を、最新のデジタル加工技術やレーザ微細接合技術を駆使し、低侵襲手術が可能な複数素材からなる高機能手術器具を開発している。一方販売では、医療業界独特の商習慣に苦勞をしながらも、手術医が使い易い高機能手術器具の販売拡大に向け積極的にチャレンジを続けている。

シャルマン社の医療機器事業開始のきっかけ

シャルマンは1956年堀川製作所としてメガネ部品メーカーとして開業。現在では自社ブランドの製品を世界80か国に販売している。メガネフレーム市場で福井県は国内90%シェアをもちながら市場が6200億円から4000億円に縮小していく中で新事業開発室を設置しiPhone ケースやチタンカップを手掛ける。2009年に北里大学教授清水公也氏（現山王病院アイセンター長）の来社を機に医療機器への参入を開始した。清水公也氏のニーズは眼科用手術器具をステンレスからチ

タンに変更できないかというものであった。チタンはステンレスと違い耐食性に優れ錆びず、軽量かつ高強度、非磁性、高い生体適合性、をもつ。とりわけ耐久性に優れた特殊鋼を刃先として用いレーザ接合で異種金属と接合することにより多様なニーズとのマッチングが可能となる。大阪大学と開発したこの異種金属接合技術により現在では神の手、Last Hope とも言われる世界的脳神経外科医である米国 Duke 大学教授の福島孝徳氏も世界一の手術器具として絶賛するようになった。

眼科用途、脳外科用途に加えてさらに血管外科分野への進出では東京慈恵会医科大学教授大木隆生氏と連携し低侵襲で手術効率を高める新規医療機器分野を開拓した。最近ではまた、福井赤十字病院とも連携し腹腔鏡手術クリップ、X線透過型開創器開発など心臓外科、消化器外科へも拡大しつつあり全体では350種程度の製品開発が完了している。

シャルマン社の医療機器事業の拡大

2009年の新事業開発室設置からわずか2年の2011年でメディカル事業部新設、医療機器製造認可、製造販売業許可取得、2012年4月第116回日本眼科学会総会出展、同10月日本臨床眼科学会出展、同11月米国眼科学会出展、2013年2月脳神経外科分野への手術用剪刀上市、2014年4月ISO13485-2003取得2014年6月血管外科分野大木インベンツ販売開始、2014年9月Dr.福島シリーズ販売開始、2014年12月腹腔鏡手術クリップ販売開始、2015年3月神戸医療産業都市開発拠点開設、2015年11月ドイツMEDICA出展、と破竹の勢いである。シャルマン社の製品開発の経緯をみると常に顧客であるDr.のネットワーク、要望を基に製品開発を進めてきたことに特徴がある。

医療機器参入の難しさとして失敗例を挙げた。販売初期のころにディスプレイブル機器をネット通販で販売したが、特に国内ではこ

のようなやり方は医療業界にはなじまず各種の専門販社を通して始めて販売が可能となった例を挙げた。また、市場の成長度合い・顧客の特性により対応が異なるというキャズム理論まで紹介した。

シャルマン社の医療機器事業の成功の秘訣とは？

最後に岩堀氏はシャルマン社の参入成功の要因として以下を挙げた。

1. コア技術での差別化
2. 使い心地の開発
3. 自社ブランド製品・海外販売の経験
(海外販社・展示会・人材・販促の活用)
4. 本業とトップの理解
5. 産学官連携

6. 地場産地の力

岩堀氏は同社の成功は運が良かったとしたが運だけで語れるものではないであろう。また、これらに加えて、同社がこれまで開発してきた医療機器は「薬事法」(現在は「医薬品医療機器法」に変更)で一般医療機器(クラスI)に分類され、厚生労働省に対する届出が必要となるものの承認は必要ではないという点も事業参入障壁を考えるうえで重要とした。シャルマンは大阪商工会議所の推薦で今回の講演をお願いした経緯がある。同社は当初より大阪商工会議所の次世代医工連携フォーラムで事業活動を進めてきたという意味では医工連携の成功例の一つである。医療機器事業で少なからぬ企業が事業推進に難航している例を見るととき貴重な成功例と言える。