

システムダイナミクスを用いた
医療機器開発プロセスの可視化と
評価に関する研究

Study on Visualization and Evaluation of
Medical Device Development Process
using System Dynamics

2013年2月

加藤 二子

Tsugiko KATO

システムダイナミクスを用いた
医療機器開発プロセスの可視化と
評価に関する研究

Study on Visualization and Evaluation of
Medical Device Development Process
using System Dynamics

2013 年 2 月

早稲田大学大学院先進理工学研究科
および
東京女子医科大学大学院医学研究科
共同先端生命医科学専攻
先端治療機器設計・開発評価研究

加藤 二子

Tsugiko KATO

目次

目次	1
第1章 序論	7
1.1 本研究の目的	8
1.2 研究背景	8
1.3 行政による医療機器産業の分析と対応	10
1.3.1 医療機器産業技術戦略	10
1.3.2 新医療機器・医療技術産業ビジョン	11
1.3.3 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略	12
1.3.4 医療機器開発ガイドライン・医療機器評価指標	13
1.4 行政による医療機器支援施策の問題点	15
1.5 システムダイナミクスの概略と意義	16
1.6 本論文の構成	17
第2章 システムダイナミクス	19
2.1 本章の目的	20
2.2 システムダイナミクスの概要	20
2.3 システムダイナミクスとコンピュータの利用	21
2.4 システムダイナミクスの考え方	22
2.4.1 ストック (レベル; Levels)	22
2.4.2 フロー (レイト; Flow Rates)	22
2.4.3 補助変数	22
2.4.4 矢印	23
2.5 成長の限界	23
2.6 我が国におけるシステムダイナミクスでの行政評価・予測	24
2.7 本章の小括	25
第3章 補助人工心臓システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の作成	27
3.1 本章の目的	28
3.2 EVAHEART の概要	28
3.3 EVAHEART 開発モデルの構築	29
3.3.1 モデルの範囲	30

3.3.2 問題の発見と解決	32
3.3.3 臨床試験	33
3.3.4 学会の納得	34
3.3.5 審査	35
3.3.6 部材	36
3.3.7 手術件数（患者）の増加	37
3.4 EVAHEART 開発モデル	38
3.5 本章の小括	40
第4章 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション	42
4.1 本章の目的	43
4.2 EVAHEART モデル進捗度のシミュレーション	43
4.3 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション条件	44
4.3.1 行政の学会に対する信頼度シミュレーション条	44
4.3.2 Novacor の概要	45
4.3.3 Novacor モデルの作成	46
4.4 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション結果	47
4.5 審査のシミュレーション	48
4.6 部材のシミュレーション	51
4.7 本章の小括	52
第5章 医療機器開発システムダイナミクスモデルの検証	54
5.1 本章の目的	55
5.2 他の医療関連システムダイナミクスモデルとの比較	55
5.2.1 米国 FDA 規制モデル	55
5.2.2 台湾の製薬産業におけるパフォーマンスモデル	55
5.3 補助人工心臓システムダイナミクスモデル（EVAHEART）の検証	56
5.4 行政の学会に対する信頼度シミュレーションの検証	56
5.5 医療機器開発システムダイナミクスモデルの限界	57
5.6 本章の小括	58
第6章 総括	60
6.1 本研究の成果	61
6.2 今後の展望	61
6.2.1 新規参入者へのツール	61
6.2.2 行政が挑むシステム思考	62

6.2.3 レギュラトリーサイエンスにおける展開	63
参考文献	65
業績一覧	69

図表目次

第 1 章

Fig.1.1 Japan's mainstream industries global competition position	9
Fig.1.2 Sales of global medical device companies (2007)	9
Fig.1.3 World market of medical device	10
Fig.1.4 Overview of the Five-Year Strategy for Creation of Innovative Drugs/Medical Devices	13
Fig.1.5 Scheme of development guideline and criteria for review	14
Fig.1.6 Configuration of this thesis	17

第 2 章

Fig.2.1 Stock	22
Fig.2.2 Flow	22
Fig.2.3 Auxiliary variables	23
Fig.2.4 World model 3	24

第 3 章

Fig.3.1 EVAHEART	29
Fig.3.2 Inside of EVAHEART including Cool-Seal	29
Fig.3.3 Collaboration between medical doctors and engineers	33
Fig.3.4 Clinical evaluation	33
Fig.3.5 Academic society and government	35
Fig.3.6 Review for approval	36
Fig.3.7 Material supply	37
Fig.3.8 Increase of clinical use	38
Fig.3.9 EVAHEART development model	39

第 4 章

Fig.4.1 Comparison of milestones with EVAHEART development model and actual	44
Fig.4.2 Novacor	45
Fig.4.3 Simulation of government credibility in relation to academia	47
Fig.4.4 Progress of clinical review	49

Fig.4.5 Ratio of extra data submission 50
Fig.4.6 Ratio of new data submission 51
Fig.4.7 Ratio of companies that decide to supply 52

第 5 章

Fig.5.1 Accept as a new medical device criteria for clinical review and start of clinical review 57

第 6 章

Fig.6.1 EVAHEART development model and each stage's possible authorities . . . 62

表目次

第 1 章

Table 1-1 Debatable points on medical device industries shown by Medical Device Industries Technology Strategy (2000)	11
Table 1-2 New medical device/medical technology industry vision	12
Table 1-3 Development guideline and criteria for review	15

第 2 章

Table 2-1 Example of individually available SD software	22
---	----

第 3 章

Table 3-1 Interview schedule	31
Table 3-2 Events of EVAHEART development	31
Table 3-3 Number of relevant societies and members concerned with EVERHEART	34

第 4 章

Table 4-1 Milestones on EVAHEART development given from interview	43
Table 4-2 Novacor development schedule	46
Table 4-3 Setting value in Novacor model	46
Table 4-4 Factors and setting values for clinical review	48

第 1 章

序章

- 1.1 本研究の目的
- 1.2 研究背景
- 1.3 行政による医療機器産業の分析と対応
 - 1.3.1 医療機器産業技術戦略
 - 1.3.2 新医療機器・医療技術産業ビジョン
 - 1.3.3 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略
 - 1.3.4 医療機器開発ガイドライン・医療機器評価指標
- 1.4 行政による医療機器支援施策の問題点
- 1.5 システムダイナミクスの概略と意義
- 1.6 本論文の構成

1.1 本研究の目的

本研究では、植え込み型補助人工心臓を例とした医療機器開発のシステムダイナミクスモデルを開発し、特に行政における医療機器創出のための支援がどのような要素でどのタイミングで求められるのかをシミュレーションする評価方法を確立することを目的とする。

これまで行政が長年続けてきた医療機器開発のための支援の中には、資金、人材育成、流通、管理と様々な局面での改善を意図して行われてきたものがある。しかし、それらはごく狭い範囲での改善をもたらしているが、医療機器開発全体としてどのように作用したかについては評価する方法が存在しなかった。

本研究では、医療機器のシステムダイナミクスモデルの作成を通じ、開発の隘路となる局面がどのような形で現れてくるかを可視化する。そして医療機器の開発に関する施策を実施する官庁、特に文部科学省、厚生労働省、経済産業省の担当者が開発モデルを共有することにより、支援を重複なくかつ遅滞なく行うことを目的とし評価方法を確立する。

1.2 研究背景

Fig.1.1 は我が国の主要産業の国際競争ポジションを示したものである [1]。縦の系列は世界の市場規模、横は世界における日本企業の締める割合を示しており、図中の円が大きければ大きいほど世界における日本企業の出荷額が大きいことを示す。

Fig.1.1 によると、自動車が突出して高いことがわかる。次いで電子機器やデバイスなどのエレクトロニクス製品、また優先度合いは自動車、エレクトロニクス製品に劣るものの医薬品もかなり大きな出荷額を締めていることがわかる。しかし医療機器については全出荷額のうちでも上位を占める CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), 超音波ともに他主要産業と比較してもかなり小規模でありかつ占優度合いも低いことが示されている。

我が国主要産業の国際競争ポジション

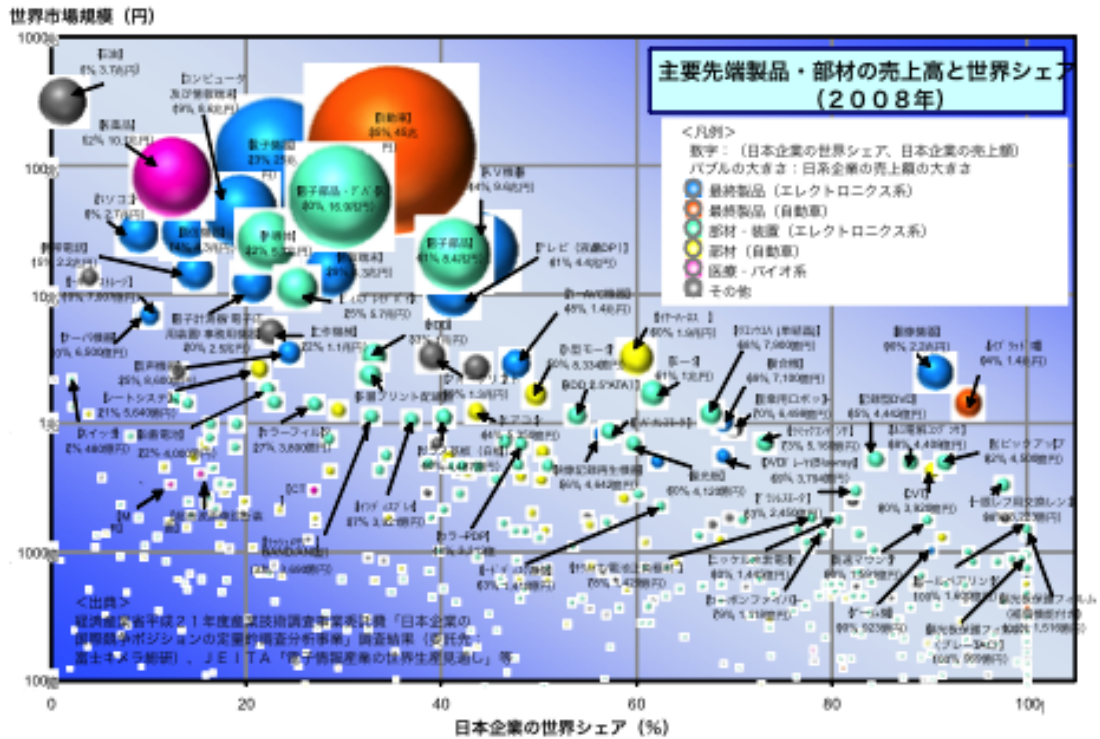


Fig.1.1 Japan's mainstream industries global competition position

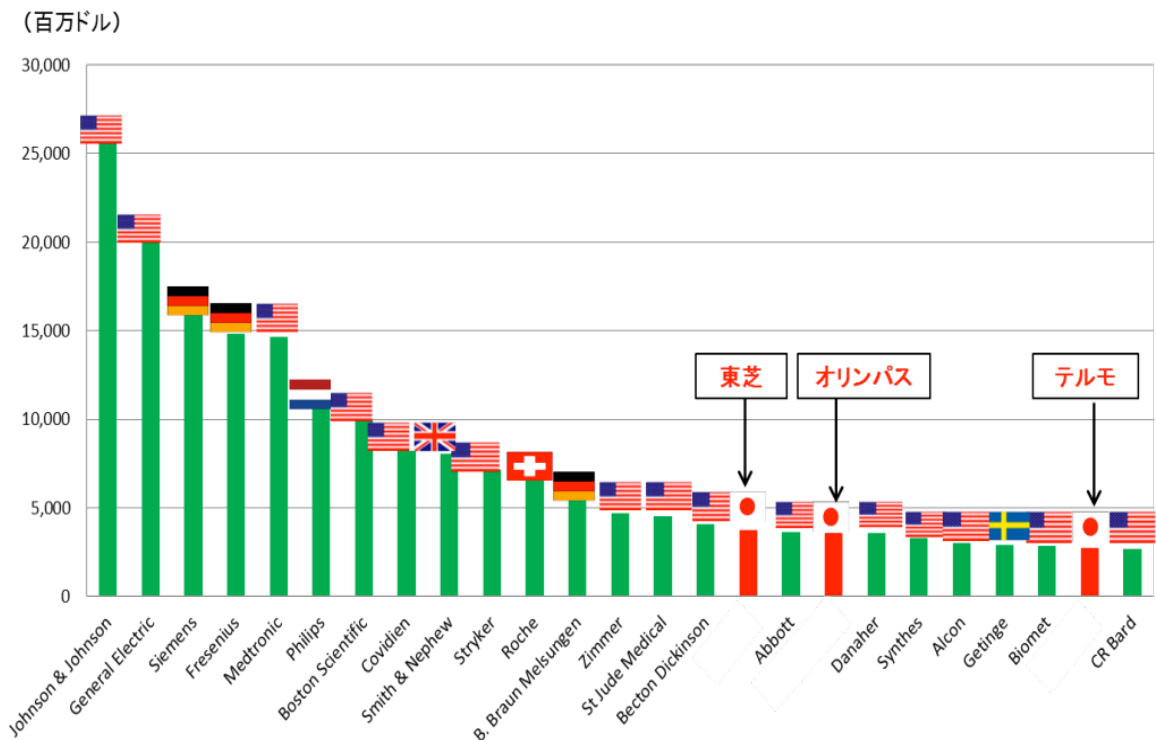
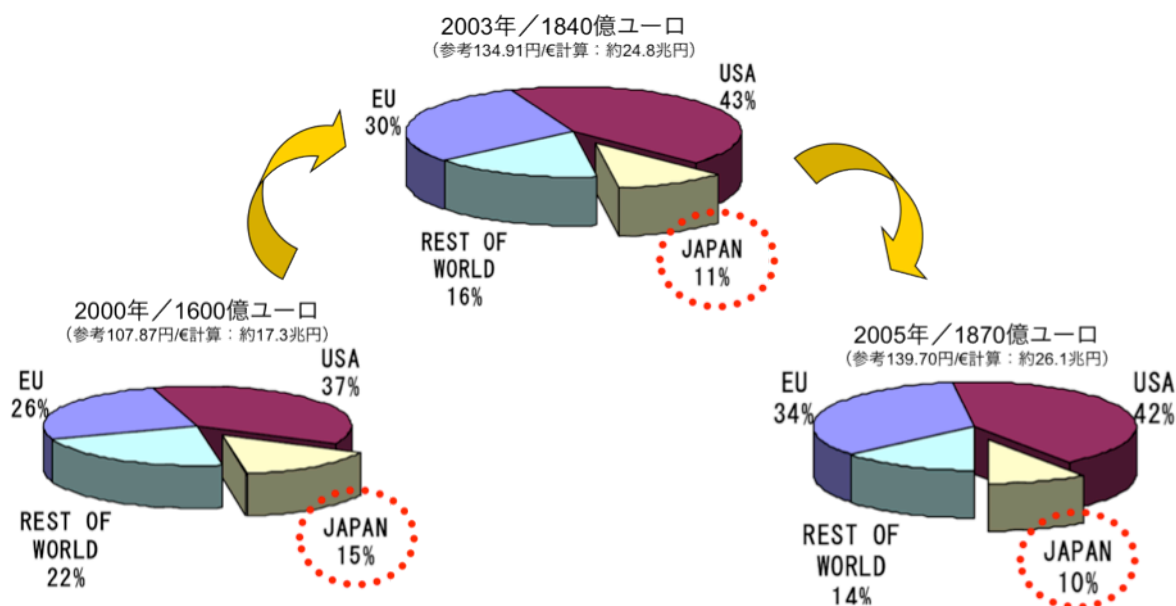


Fig.1.2 Sales of global medical device companies (2007)

また個別医療機器企業の売上高を示したグラフ (Fig.1.2) においても、上位を米国欧州の企業が占めており、日本の企業では16位に東芝、18位にオリンパス、24位にテルモといったように個別企業においても差をつけられている状況である [2].



出所：厚生労働省：新医療機器・医療技術産業ビジョン参考資料（2008）

Fig.1.3 World market of medical device

医療機器市場の推移を見ると、2000年においては世界の医療機器市場は1600億ユーロであり日本がその中で15%を占めていた。2005年では世界市場は1870億ユーロと拡大しているにもかかわらず日本の占める割合は10%と、近年になってパイが小さくなっていることがうかがえる。(Fig.1.3)

1.3 行政による医療機器産業の分析と対応

1.3.1 医療機器産業技術戦略

国家産業技術戦略検討会は2000年4月に「医療機器産業技術戦略」報告書をまとめ、医療機器産業が抱える問題として様々な指摘を行った。(Table 1-1) なお、国家産業技術戦略検討会は内閣総理大臣が主宰する産業競争力会議の下に位置づけられており、2000年当時の国家産業技術戦略における重点分野を検討する場として設置された。メンバーは産学官からなる。

Table 1-1 Debatable points on medical device industries shown by Medical Device Industries Technology Strategy (2000)

国による一元的・一貫した強力な研究開発支援体制の欠如
組織的な医工連携システムの欠如
国立研究所・国立大学医学部・国立病院における研究者のインセンティブがないこと
臨床・教育における医用光学の重要性の認識が低いこと
人材の流動性が低い
ベンチャー企業が育ちにくい環境
大学医学部と企業との共同研究が円滑でないこと
迅速で質の高い臨床試験実施体制の未整備
有効性、安全性、品質評価技術の未開発
薬事法による規制、保険制度
テクノロジー・アセスメントが行われない
リスクの高い製品に対する素材・部材等の国内供給が困難なこと
規制の国際未整合
戦略的な知的財産権対策
アジア地域への取り組みが不足

1.3.2 新医療機器・医療技術産業ビジョン

医療機器産業技術戦略が取りまとめられた 8 年後の 2008 年 9 月には厚生労働省が新医療機器・医療技術産業ビジョンを取りまとめた。この中で日本の医療機器産業の現状とそれを取りまく課題として、技術・研究開発の状況と流通・保守管理の中で以下のように指摘している [3]。 (Table 1-2)

Table 1-2 New medical device/medical technology industry vision

研究開発投資	米国の大手医療機器企業の研究開発費の額と我が国の差は大きく、日米企業の開発力の差は広がる一方である
技術状況・研究開発水準	治療系機器に関する特許水準においては欧米に大きく水をあけられている
技術移転・産学官連携	新規性の高い医療機器の開発を進めるには、産学官連携と医工連携の両方が必要となるが、我が国ではこのいずれもが十分に行われているとは言い難い
臨床研究・治験環境	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者が集まりにくく環境整備も不十分なことや企業の治験コストが高いことなどから、国内での治験は増加していない ・ 治験データが迅速に集まりにくい理由としては、米国に比べて被験者（患者）や実施研究者へのインセンティブが低いことや、欧米との医療の環境や習慣の差異の存在等が挙げられる ・ 新規性やリスクの高い医療機器において、日本で経験がない場合が多いため、治験実施者（メーカー）側、審査側双方で治験実施以前の段階の治験デザインの評価に時間を要する
流通	医療機関では製品購入にあたり、医師の養成が大きな影響力を持っているため、医師とのつながりをもつ卸売業者が取引先に決定されることもあり、流通経路の複雑化の要因となっている
保守管理	保守管理を適正に行わない医療機関や、医療機器販売業者に附帯的サービスを行わせている医療機関もある

1.3.3 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略

行政による日本の医療機器産業の現状と課題の分析が進む中、産業界による強い要望のもと「革新的創薬等のための官民対話」立ち上がった。ここで医療機器を含めた研究から上市に至る過程を支援する一貫した政策パッケージを策定することを目的として「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」が2007年4月策定された。（2008年5月と2009年2月に一部改訂）本戦略は、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の4省のもとで作成されたもので、施策を担当する省庁とその実施時期や目標数などが盛り込まれているのが特徴である [4]。（Fig.1.4）

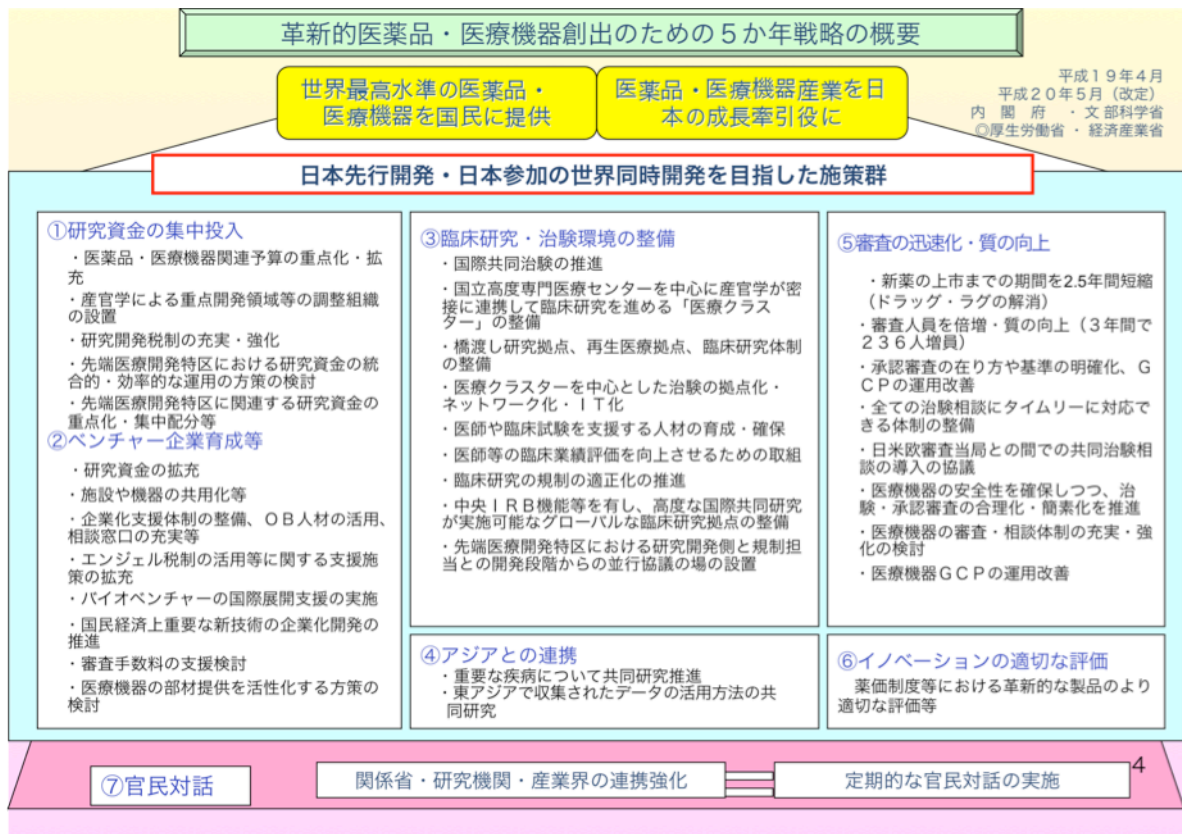


Fig.1.4 Overview of the Five-Year Strategy for Creation of Innovative Drugs/Medical Devices

1.3.4 医療機器開発ガイドライン・医療機器評価指標

医療機器開発ガイドライン策定事業は医療機器産業の育成・新規参入，国際競争力の強化を目的として経済産業省が2006年から実施している取組みである。厚生労働省においては同年より医療機器評価指標の取組みを開始し，相互に連携を行っている。施策の仕組みは新規性や医療ニーズが高く実用化に近い医療機器などから事務局（医療機器開発ガイドラインにあっては毎年公募の上，これまで独立行政法人産業技術総合研究所が，医療機器評価指標では国立医薬品食品衛生研究所が）がテーマを採択，個別のワーキンググループで検討を行い開発ガイドライン，医療機器評価指標案として発行するスキームとなっている。（Fig.1.5）

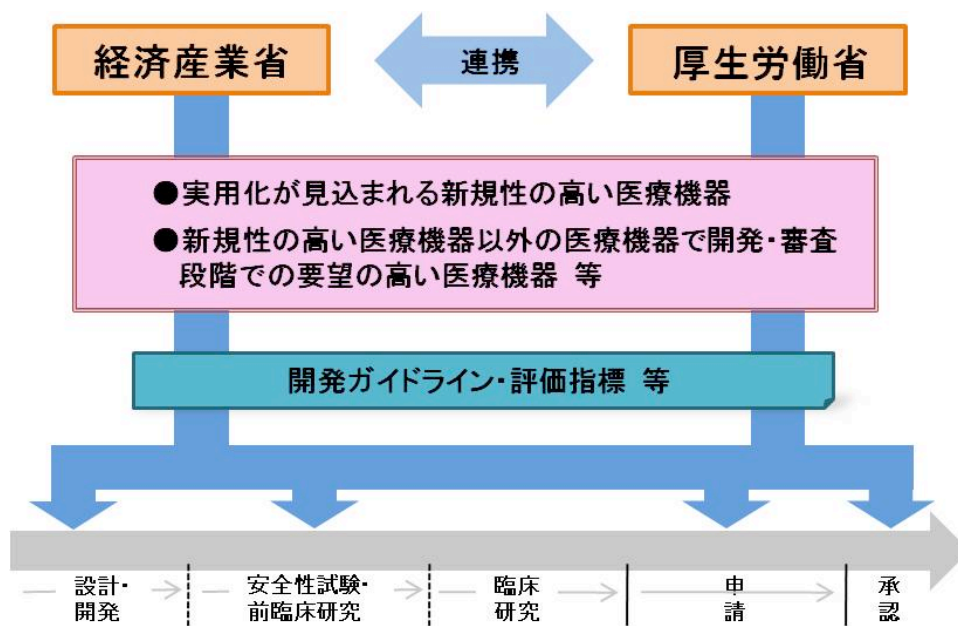


Fig.1.5 Scheme of development guideline and criteria for review

2006年の開始からこれまで1年に数件ずつ医療機器開発ガイドラインは公表され、そのうちいくつかについては実際の医療機器審査の場において承認に寄与するなど、新規医療機器の創出に有効活用されている。(Table 1-3)

Table 1-3 Development guideline and criteria for review

医療機器開発ガイドライン（経済産業省）	医療機器評価指標（厚生労働省）
高機能人工心臓システム	次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標
DNA チップ	DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標
骨折整復支援システム	骨折整復支援装置に関する評価指標 関節手術支援装置に関する評価指標
脳腫瘍焼灼レーザースキャンシステム	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標
カスタムメイド骨接合材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標
カスタムメイド人工股関節に関する開発ガイドライン	カスタムメイド人工股関節に関する評価指標
コンピュータ検出支援装置の性能評価項目	コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

上記の他に、経済産業省、厚生労働省が個別に策定している開発ガイドライン、医療機器評価指標がそれぞれ存在する。

1.4 行政による医療機器支援施策の問題点

しかしこのような行政の取組みが医療機器産業の発展にどのように寄与しているかについては評価を実施する場が存在しなかった。行政の施策は、行政が選んだ有識者等から構成される場で必要であると位置づけられればそれを根拠に誘導されることはあるが、それは全ての関係者の意見を反映したものでなく、行政がその施策を必要と判断したことについての評価はなされることがなかった。

例えば「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」においては、策定以降内部による定期的なフォローアップはなされていたものの、それが行政の施策の内容にまで踏み込んで用いられることはなく、また一旦策定した施策内容が変更されたにしてもそれを説明する責務までは求められてこなかった。

行政組織の中で施策に対する評価がスキームとして確立しているもののうち、一番大きなものとして予算に対する査定がある。査定というと一般的には財務省が各省の要求に基づいて行うものが知られているが、財務省との協議に入る前の数ヶ月間、それぞれの省での評価が行われている。しかし、例年財務省の査定作業は各省からの多くの要求を抱えその実効性について疑問を寄せられることは少なく、これまでに類似の施策で計上を行ってきたにしてもその目的を変える等、従来の行政の予算の使い方に評価を行う動きはあま

りなかった。また、毎年行われる予算の査定も施策のほんの入り口の評価であるため、その後の施策（アクション）に対して実効性や必要性を検証されることはほとんどなく、やりっぱなしの施策として税金という貴重なリソースばかりでなく、限られた行政のリソースや実施者としてのアカデミアや企業の時間を無駄に裂いてしまう事態となっている。

1.5 システムダイナミクスの概略と意義

本研究では、医療機器の開発についてシステムダイナミクスを用いたモデリングを行う。システムとは、それを構成する多くの要素が、共通の目的によって結ばれた1つのグループを意味する。システムダイナミクスでは企業や自然といった従来のシステムの概念として捉えられやすいものだけでなく、人間自身も一つの要素となりながら、時間とともに推移するダイナミックな形を定量的に表現することが可能である [5]。

システムダイナミクスは1950年代、米国マサチューセッツ工科大学スローンスクールのJay W. Forrester 教授により産業プロセスの構造と挙動の関係を調べる手法として創始されたものである。我が国においては、1972年のドネラ・H・メドウズによる「成長の限界ーローマクラブ人類の危機レポート」でシステムダイナミクスに対する関心が高まり、政府機関や政府系シンクタンクの報告書にその手法が取り入れられるなどしていた [6]。

システムダイナミクスでは、複雑なシステムの挙動はそのシステムの中に含まれる要素の相互作用によって生じると考えている。システムダイナミクスの要素は、レベル、情報、レイト、フローの4つで表現され、正と負の二つのフィードバックループに組み込まれて機能することが特徴である。

システムダイナミクスに限らずシミュレーションモデル開発を行う最大の利点は、現実空間で再現することが不可能な構造上や複数の要因をつなぐ意思決定のシステムにおいて、時間軸を自由に操り問題の抽出が可能なことである。「あらゆるレベルでの政策決定者は、われわれの未来の世界を形づくる政策を選択するために、無意識の中に概念的なモデルを使っている。」[6]とあるように、政策立案者は自らの施策の先に実現するであろう未来を概念的に空想しながら仕事を行っている。それはある時点において持ち得る情報を活用した最善の施策かもしれないが、ひとたびシステムの中に潜む要因によって遅滞が生じシステム自体の変更が生じてしまった時、更なるメンタルモデルを迫り来る実施のリミットの中で再構築するのは至難の業である。

本研究により、医療機器開発のシステムダイナミクスモデルが構築出来れば、これまで政策立案者が追跡することが出来なかった当初のメンタルモデルとの乖離を指摘することが可能になる。さらに言えば、このモデルを全ての意思決定者が共有することにより、変わりゆく要素と課題をいかにして解決していくか、先を見据えた施策と絶え間ない評価が今後起こりえる展開を予測できることが期待出来る。

システムダイナミクスについてのより詳しい解説については第2章で述べる。

1.6 本論文の構成

本論文では、2010年12月に薬事法の製造販売承認を得た株式会社サンメディカル技術研究所の植込み型補助人工心臓 EVAHEART について研究を行い、システムダイナミクスを用いて同機器の開発モデルの作成を行う。開発において主要と考えられた要素を中心とした検証を行う。さらに、同じ補助人工心臓として2001年8月に輸入販売承認されたノバコア左心補助人工心臓システム (Novacor LVAS) についても同様のシステムダイナミクスモデルを作成、特に学会と行政の施策タイミングについて両者の比較検証を行う。

本論文は第1章から第6章で構成される。本論文の流れを以下に示す。(Fig.1.6)

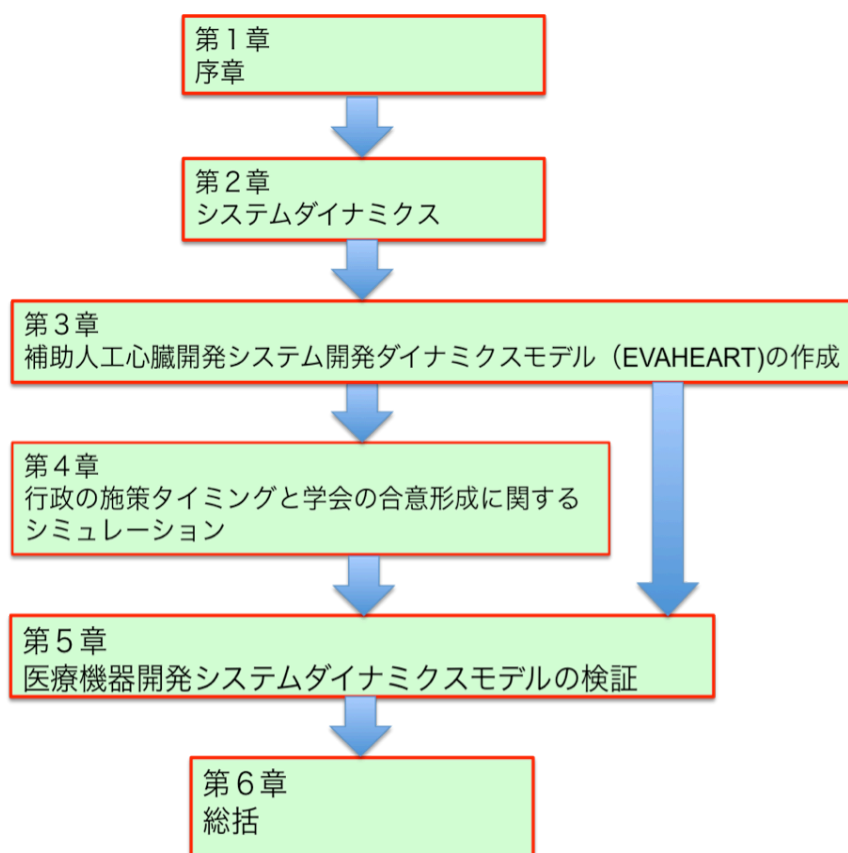


Fig.1.6 Configuration of this thesis

第1章では本研究分野の概況と日本における行政評価の実情、医療機器を取り巻く情勢について述べる。

第2章では研究理論として、本研究の主な手法であるシステムダイナミクスの説明と、これまでの発展の経緯、システムダイナミクスが日本において行政の施策をどのように関与してきたかを示す。

第3章では補助人工心臓 EVAHEART のシステムダイナミクスモデルの作成を行い、モデルを構成する要素とその考え方について説明を行う。

第4章では EVAHEART モデルの一般化のため、実際の開発過程で起こったマイルストーンとの比較を行う。また、同じ補助人工心臓として EVAHEART を遡ること 20 年前から開発が進められていた Novaocor の開発モデルのシミュレーションによって得られた結果とで比較検証する。審査の過程では審査の遅延を招くと考えられる要素について、モンテカルロシミュレーションを用いその起こりえる範囲について示す。部材について、一ヶ月ごとの供給増加で最終的に供給を決定した企業がどの割合で変動するかを調べた。

第5章では、これまでの結果から EVAHEART モデルが日本の医療機器開発モデルとして貢献するために更に発展させるべき部分と条件等について考察する。医療機器と行政あるいは政策との関連を述べた米国と台湾のシステムダイナミクスに関する論文と比較して検証を行う。また、医療機器システムダイナミクスモデルに発展させる上で考慮される限界について述べた。

第6章では総括として、本研究の成果について述べる。今後の展望として、本研究成果が医療機器に新規参入を検討している者にどのような形で用いられることが可能か、行政が自らの制約を超え問題解決のためにどのように本研究を活かすことが出来るかについて述べた。また、本研究がレギュラトリーサイエンスの発展のために貢献出来る点について述べた。

第2章

システムダイナミクス

2.1 本章の目的

2.2 システムダイナミクスの概要

2.3 システムダイナミクスとコンピュータの利用

2.4 システムダイナミクスの考え方

2.4.1 ストック（レベル; Levels）

2.4.2 フロー（レイト; Flow Rates）

2.4.3 補助変数

2.4.4 矢印

2.5 成長の限界

2.6 我が国におけるシステムダイナミクスでの行政評価・予測

2.7 本章の小括

第2章 システムダイナミクス

2.1 本章の目的

本章では本研究の手法であるシステムダイナミクスについて述べている。システムダイナミクスは数学や工学の手法を用いながら、試行が出来ない対象や実際には再現することが予算的・時間的に不可能に近い組織の変動をシミュレーションすることが可能である。コンピュータの普及や専用のシミュレーションソフトの開発により、より広く普及する可能性のある手法である。

なお日本ではシステムダイナミクスの考えが導入された 1960 年代頃から System Dynamics の英語表記をカタカナにして「システムダイナミックス」と翻訳しており、日本のシステムダイナミクス研究を担う学会も「システムダイナミックス学会日本支部」という名称で存在するが、本研究では英語表記の音読みに近いと思われる「システムダイナミクス」という語を用いる [7]。

2.2 システムダイナミクスの概要

システムダイナミクスとは、変動するシステムの特徴をシミュレーションモデルによって解析する方法である。その研究手法は 1956 年に米国マサチューセッツ工科大学 (MIT) スローン校の Jay W. Forrester 教授により創案された。当初 Forrester は、企業のマネジメントに数学的、科学的手法を応用するオペレーションズ・リサーチに関し研究を行っていた。その過程でマネジメントの意思決定は自分をとりまく各種の環境に影響を与えることを目的としており、この環境変化は当然次の時点の意思決定に反映される」という結論を得たことから、クローズドループシステムが重要な意味を持っていると考えた [8]。この考え方に基づき企業においては米国ゼネラル・モーターの工場企業経営の解析に自動制御のような工学的な視点を導入することを目的とし導入され、そこで初めてフィードバックの考え方を企業経営のシミュレーションに導入することの有効性を示し、ここでの彼の考えや実例は 1961 年 Industrial Dynamics (M.I.T. Press) として出版された [9]。その後、インダストリアルダイナミクスの理論を都市開発に応用したものとして、1969 年には Urban Dynamics と発展させていった。

システムダイナミクスの定義について、Forrester は最初の著書の Industrial Dynamics (ID) で「ID は経営のためのシステム分析の一つの方法である。それは時間とともに変わる経営システム部分間の相互作用を取り扱う」、また「ID とは、企業システムのインフォメーションフィードバック特性の研究および企業形態の改良と、政策設計のためのモデル利用法である」と述べている。ここでいう時間とともに移り変わる (time-varying) は、ダイナミクスと同義と捉えられる。その後、Forrester がインダストリアルダイナミクスと同じ手法で都市や地域の問題を Urban Dynamics で、世界モデルを World Dynamics として取

組むうちに、本手法は広く汎用性をもつと考えられるようになった、これらからこの手法を総称したシステムダイナミクスは「変動するシステムのシミュレーションモデルによって、そのシステムの動特性を明らかにしようとする方法」という定義に結びつけられるようになった [10].

2.3 システムダイナミクスとコンピュータの利用

システムダイナミクスの発展に貢献したのが高度な電算処理を可能としたコンピュータの存在である。システムダイナミクスの導入当初は紙と手作業によるモデル化が必要であり、計算部分のみコンピュータが使われていた。この手法は必要となる人材とコンピュータ資源の制約が大きかった。MIT のグループはインダストリアルダイナミクスが研究されていた当時、IBM のコンピュータによるシミュレーションを可能とさせるため、DYNAMO と呼ばれるシミュレーション言語を開発した。DYNAMO は DYNAMIC Model の略である [11].

しかし、日本においては大型コンピュータの導入で DYNAMO の処理を行える機関が限られていたこと、また一般の研究者が個人でコンピュータを所有出来る環境になるまでにはまだ時間を要したことから、DYNAMO の利用は一部の研究者に限られていた [12].

次にシステムダイナミクスがコンピュータシミュレーションで使われ始めたのは 1980 年以降のこととなる。MIT で Forrester の教えを受けた Barry Richmond がグラフィカルなユーザインターフェイスを備えた STELLA というソフトウェアを開発、マッキントッシュのコンピュータの発展とともに一般の研究者にも利用が広まった。その後、Powersim や Vensim といったソフトウェアが開発、STELLA と共に日本語機能が付加されたことにより現在のシステムダイナミクスのソフトウェアとして我が国において主流となっている。(Table 1-2)

本研究では、一般に公開されているシステムダイナミクスシミュレーションソフトのうち Ventana Systems 社（米国マサチューセッツ州ハーバード）製の VensimPLE(Ver. 5.0)を使用した。2013 年 2 月現在、VensimPLE の最新版は version6.0 である。

Table 2-1 Example of individually available SD software

名称	開発者	特徴
Vensim	Ventana Systems	Vesim PLE はアカデミアによる無償使用が可能
STELLA	isee systems	プレゼンテーション機能が充実
Powersim	Powersim Software AS	ERP の SAP と連携可能

2.4 システムダイナミクスの考え方

システムダイナミクスでは以下に述べる4つの要素が一つのフィードバックループ上に組み込まれて機能することが特徴である。それぞれの要素につき Vensim で使用されるアイコン（記号）と共に説明する。

2.4.1 ストック（レベル; Levels)

蓄積される量のこと。資源・情報などがある。（Fig.2.1）



Fig.2.1 Stock

2.4.2 フロー（レート; Flow Rates)

単位期間内あたりのストックの変化量がフローである。（Fig.2.2）

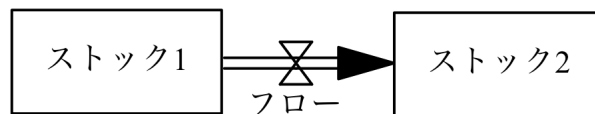


Fig.2.2 Flow

2.4.3 補助変数（コンバータ）

システムに必要な数値（定数）および情報の変換（関数）などを定義する。（Fig.2.3）

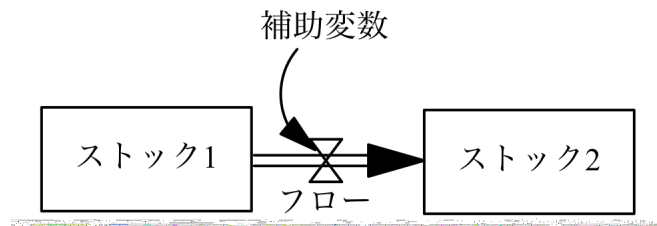


Fig.2.3 Auxiliary variables

2.4.4 矢印

通常、システムダイナミクスでは物、発注、金（資金）、人（労働量）、資本設備、情報のネットワークが存在すると考えられる。

その他、システムダイナミクスではその源としてのソースと最後の行き先としてのシンクが存在する場合もある。

2.5 成長の限界

世界各国の科学者、経済学者、プランナー、教育者、経営者などから構成された民間のシンクタンクであるローマクラブは、世界システムの限界とそれが人口や人間活動に対する制約について見通しを得るため、MITのDennis L. Meadows博士を中心としたMITプロジェクトチームに研究を依頼した。この時Meadows博士が用いたのがシステムダイナミクスの手法である。

その結果は1972年、The Limits to Growth [13]という報告書に取りまとめられ、世界は、人口、食料生産、工業化、汚染および再生不可能な天然資源の消費が増大しつつあり、今後これまでの幾何級数的増加から地球の能力の限界に近づきつつあることを示した。日本でも「成長の限界」として同年出版された邦訳は第一次石油ショックという歴史的背景もありブームとなった。

成長の限界では、その当時から現在に至るまでも幾何級数的成長を続けている人口、食糧生産、工業化、汚染、再生不可能な天然資源の消費について、世界モデルといわれるストック・フロー図を作成、1900年から2100年間の変動として現在のシステムに大きな変革がない限りは、人口と工業の成長は次の世紀内（21世紀）には確実に停止すると結論付けている。また、同書では人口の増加と工業資本の幾何級数的成長を抑制した場合の世界モデルも作成し、すなわち出生数と工業生産一単位当たりの資本消費量を1970年ベースの四分の一とすることにより、安定化した世界モデルが得られるとした。

この報告書は研究を依頼したローマクラブ内においても完全な賛成を持って受け入れられた訳ではなかった。しかし当時まだ発展途上であった日本を含め世界中の様々な国に議論の端緒を与え、一つの国にとどまらない世界システムとしての共通の概念をもたらしたことの意義は大きいと言える。2012年には「成長の限界」40周年を祝うイベントがロー

マクラブ主催で開催されるなど、その活動は継続されており、世界モデルは現在も関係者の中でバージョンアップが続いている [14]. (Fig.2.4) バージョンアップを続ける大きな理由に「人々は打ち出された予測を元に行動を変えること」が挙げられている.

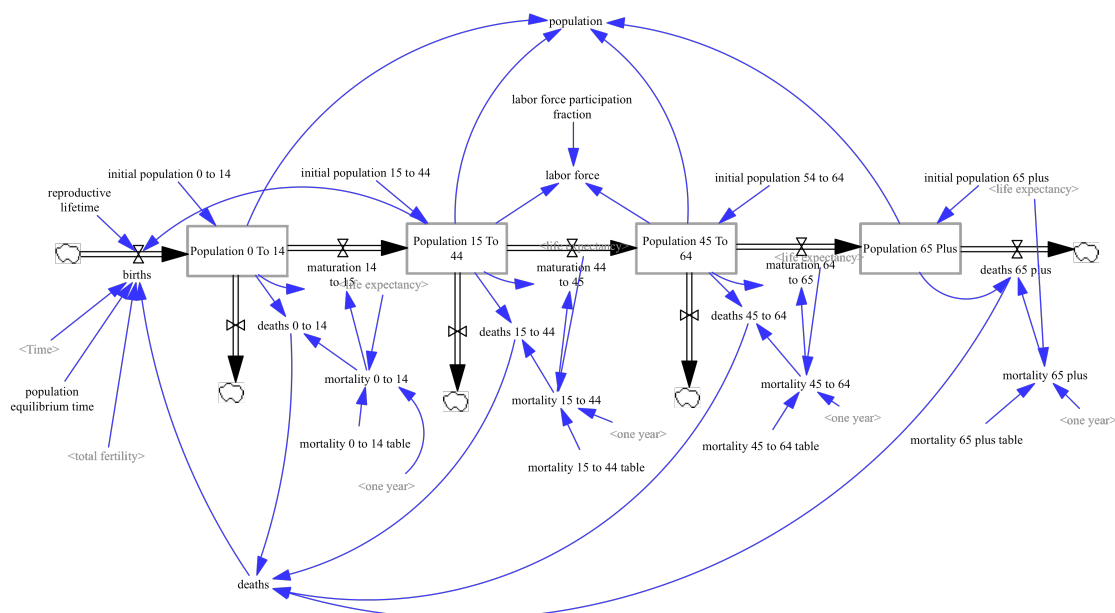


Fig.2.4 World model 3

2.6 我が国におけるシステムダイナミクスでの行政評価・予測

我が国においてシステムダイナミクスは MIT での開発から十数年経過した 1970 代後半から 1980 年代頃に利用例がある. この頃に発行された省庁や政府系機関の報告書にはシステムダイナミクスの考え方や言葉が時折現れており, 当時の政府内部でもシステムダイナミクスがシミュレーションツールとして使われていたことがわかる. 特に政策が大規模な社会モデルのシミュレーションと親和性のある運輸省 (現在の国土交通省) および通商産業省 (現在の経済産業省) においては, 政策検討のためのツールとして用いられた. 1972 年の「中小商業の効率化に関するシステム分析」(通商産業省) [15]や, 1973 年の「自転車の都心乗り入れに関するシステム分析」(運輸省) [16]などでシステムダイナミクスモデルが構築されたほか, 当時のエネルギー政策への関心の高さを受けて 1973 年に「中東産油国の原油生産に関するビヘイビアのシステム・ダイナミクス・モデル化」が当時の通商産業省委託先のシンクタンクより発行された [17].

しかし, 日本でのシステムダイナミクスブームが下火になった 1980 年代後半以降はこのような数値モデルでの政策シミュレーションはあまり行われなくなり, 政策の必要評価性や透明性については各省が設置する審議会の中にある検討会で議論されることが主流となっていった.

2.7 本章の小括

本章では本研究の手法であるシステムダイナミクスについて述べた。システムダイナミクスとは、ダイナミックに変化するシステムのふるまいをフィードバックループ構造で明らかにするダイアグラムと、時間遅れを容易に表現可能なシミュレーションよって解析する方法のことを指す。近年個人の所有するコンピュータの性能が向上したことにより、かつては大型コンピュータによらなければ演算不可能であったシミュレーションも容易に行えるようになり、その可能性は拡大している。

システムダイナミクスの基本的な考え方は、変動するシステムのシミュレーションモデルによって、そのシステムの動特性を明らかにしようとする点にある。そのため、システムを構成する要素を特定し、要素間の関わりや時間の変化を調べる必要がある。要素のうち計算可能な状態となったものを、ストック（レベル）、フロー（レート）、補助変数（コンバータ）などで構成する。

我が国においては、1972年の「成長の限界」の出版前後頃にシステムダイナミクスの認識は広まったが、行政の施策の評価や予測を行うツールとして用いられたのは一時期にとどまり、以降は有識者を中心とした意見を審議会の場で討論する形が多くなってきた。

第3章

補助人工心臓システム開発ダイナミクスモデル (EVAHEART) の作成

- 3.1 本章の目的
- 3.2 EVAHEART の概要
- 3.3 EVAHEART 開発モデルの構築
 - 3.3.1 モデルの範囲
 - 3.3.2 問題の発見と解決
 - 3.3.3 臨床試験
 - 3.3.4 学会の納得
 - 3.3.5 審査
 - 3.3.6 部材
 - 3.3.7 手術件数（患者）の増加
- 3.4 EVAHEART 開発モデル
- 3.5 本章の小括

第3章 医療機器システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の作成

3.1 本章の目的

本章では補助人工心臓 EVAHERT の開発の過程についてシステムダイナミクスでのモデル作成について述べる。シミュレーションは現実空間で実現することが不可能な仮説の検証に利用できる。中でもシステムダイナミクスは複数の要因が連なるヒト、モノ、カネ等の資源に関する意思決定のシステムにおいて、時間軸の影響やフィードバックの影響を顕在化し問題の抽出が可能であることが最大の特徴である。開発に 20 数年の期間を要した EVAHEART のケースにおいて機器のアイデアから治療に至るまでを再現する手法として最適と判断した。

医療機器開発において他製品と異なる点として、薬事法審査の存在が指摘される。薬事法は医療機器の品質、有効性及び安全性を確保するための措置を講じているものであるが、開発の過程では新規の要素が増えれば増えるほどその内容が不明確になりやすい。特にその傾向は、生命の危機に直結する恐れがあるとされるクラスIVの医療機器で顕著である。EVAHEART はこの薬事法のうち、医療機器において一番リスクが高いとされ、これまでほとんど国産の医療機器が存在しなかったクラスIVの高度管理機器に該当し、審査や行政上の手続きの過程においても慎重を期された。この過程は、高リスク医療機器開発に大きな影響を与えたとされている。そこで、審査や行政上の手続きとその前後に特に焦点を絞り、医療機器開発のモデルを作成した。

EVAHEART 開発モデルでは、開発の過程で必要不可欠とされる資金や経費の流れについては述べていない。それは、日本においては医療機器の市場価格が自由経済の原理で決定されるものではなく、あくまで全体医療費の中で保険償還価格として設定されることから、この医療費にかかる構造を解明しなければ全体への影響を論じることが出来ないからである。ここでは日本が現状抱えている医療費や財源の複雑な構造を再現するのではなく、あくまで開発と学会、行政、医療という要素のみの関係を抽出することを目的とした。したがって今回は資金と経費部分についてはシステムの対象外とした。

3.2 EVAHEART の概要

EVAHEART は 2010 年 12 月に薬事法の製造販売承認を取得した植込み型補助人工心臓の名称である。長野県諏訪市に本社を置く株式会社サンメディカル技術研究所 (サンメディカル) が会社設立から約 20 年を経て上市した日本発の医療機器で、我が国では bridge to transplant (BTT ; 心臓移植待機のための補助人工心臓使用) として保険償還の対象となっている。(保険償還価格 18,100,000 円) その構造の特徴はポンプ回転軸の血液凝固とモータ発熱を抑えるクールシールと呼ばれるシステムを組み込んでいることである。(Fig.3.1)(Fig.3.2) 血液ポンプ本体の容積は 132ml、重さは 420g である [18-23].

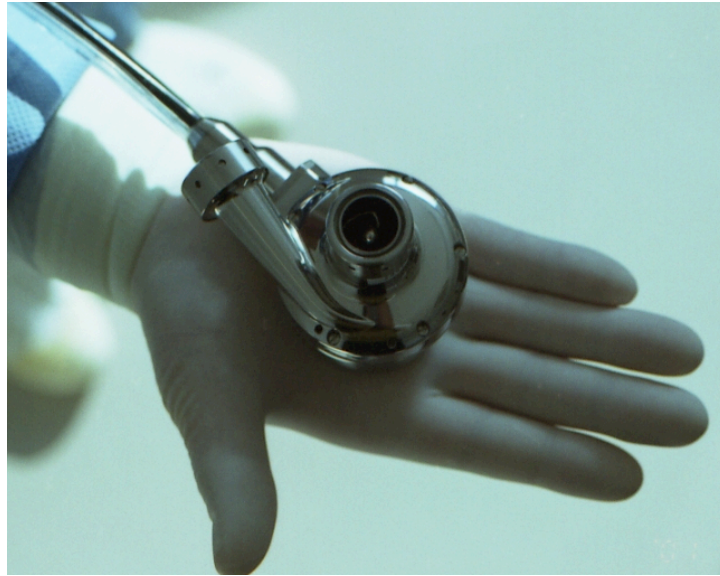


Fig.3.1 EVAHEART

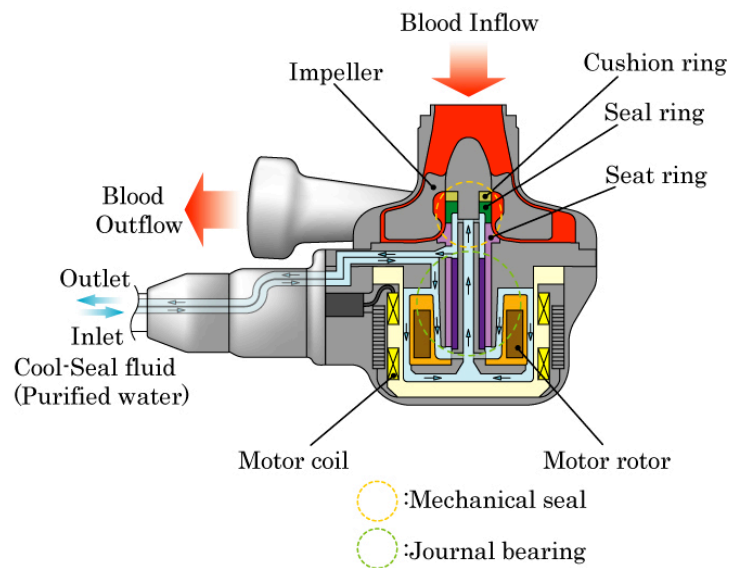


Fig.3.2 Inside of EVAHEART including Cool-Seal

EVAHEART の治験はパイロットスタディを 2005 年 5 月に第 1 例を実施している。その後パイロットスタディ 3 例、ピボタルスタディ 15 例の全 18 症例に装着され、平均補助期間は 1,034 日 (2012 年 3 月現在)。1 例で最長 6 年以上、10 例において 3 年以上の補助を達成している [24]。

3.3 EVAHEART 開発モデルの構築

3.3.1 モデルの範囲

本研究では 1980 年代当時の重症心不全患者をとりまく状況に始まり、補助人工心臓 EVAHEART を治療用途として使う経過をシステムダイナミクスでモデル化している。EVAHEART を採用した理由は、当該機器の開発がほぼ日本を基点として行われたことにある。革新的な医療機器であれば薬事法審査も長期化することが常態化し、開発の一部あるいは全部を海外で行うことが多い日本の医療機器において、これは注目すべきケースと考えたことにある。また、EVAHEART が東京女子医科大学と早稲田大学の連携によって開発が進んだことが大きく、企業内のみで開発が進められた医療機器より情報の開示できる部分も大きかったことも上げられる。逆に言えば医療機器産業において情報の秘匿は企業の開発戦略の一環であり、今回の研究のような開発の全過程を明らかにしていくことは困難である場合が多い。今回は 1980 年代当時の日本において最終治療法としての心臓移植がほとんど受けられないという環境において、医療提供者が問題解決のためにアイデアを出した 1989 年の時点からのモデル作成開始とする。

その他、以下の点を本モデルの構築の際に仮定した。

- ・初期の医工コミュニケーションにおいて、医側と工側の人材に流動がない。（卒業などによる知識や技術の分断を無視した）
- ・前臨床における条件はできるだけ簡素化した
- ・競合他社が存在しない
- ・審査は PMDA における実審査のみとし、手続き部分でのやりとり（薬事・食品衛生審議会への諮問）による遅れは考慮しない

モデルの検討にあたり、開発を進める際に不可欠と思慮された関係者、つまり開発に携わった企業の担当者、行政の担当官、臨床の医師にそれぞれインタビューを実施した。時期及び対象者を示したのが Table 3-1 である。

Table 3-1 Interview schedule

時期	インタビュー対象
2011.3	東京女子医科大学臨床工学部心臓病センター人工心肺室 五十嵐利博医師
2011.4	産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門 赤松研究部門長， 山根隆志主幹研究員（当時），治療支援技術グループ鎮西清行グループ長（当時）
2011.10	株式会社サンメディカル技術研究所 牛山博之専務取締役
2012.6	内閣官房医療イノベーション推進室 廣瀬大也課長補佐
2012.6	産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門 本間一弘副研究部門長
2012.9	東京女子医科大学臨床工学部心臓病センター人工心肺室 五十嵐利博医師
2012.11	株式会社サンメディカル技術研究所 山崎俊一代表取締役会長

その他，電話とメールにて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の担当者 3 名と延べ 5 回に渡り意見交換を行った。

前述のインタビューと文献から得られた情報を整理し，開発における主なイベントを一覧にした。（Table 3-2）開発のスタートは東京女子医科大学循環器外科の山崎健二医師が心臓に植え込むタイプの小型軸流ポンプという自らのアイデアを当時の同大学心臓血管外科の小柳仁教授に相談した 1989 年とし，これを 0 ヶ月目とした。終期は本論文を執筆した 2012 年現在までとし，その間の 23 年間（276 ヶ月）までとした。

なお，3.3.2 以降で述べるモデルに組み入れる値は，EVAHEART の事例に即して設定した。

Table 3-2 Events of EVAHEART development

年月	イベント
1989	東京女子医科大学山崎医師，人工心臓のアイデアを考案
1990	特許出願，第 28 回日本人工臓器学会で発表
1991	サンメディカル技術研究所設立（従業員 2 名） 東京女子医科大学，早稲田大学との共同研究開発スタート
1993	ピッツバーグ大学との連携開始
1995	子牛への装着（6 ヶ月）
1996	クールシール液循環システムを応用した遠心ポンプを開発
1996	部材調達開始
1997	科学技術振興事業団の開発委託決定（6 年間 10 億）
1998	植え込み型補助人工心臓製造のための新工場を建設
1999	医薬品機構融資案件採択（5 年間 3.5 億）

2001.11	動物実験終了
2002	部材の調達に目処
2002	前臨床試験開始
2002.2	牛による全 14 例の実験開始（血液ポンプ性能，生体安全性評価）
2004.1	牛による実験終了
2004.2	GLP 準拠による牛動物実験開始（10 例）
2004.12	PMDA が治験届け受理
2005.5	日本治験開始
2005.8.30	GLP 準拠牛動物実験終了
2005.6	東北大学においてヤギの植え込み手術
2006.6	国内ピポタルスタディ開始（東京女子医科大学，国立循環器病センター，埼玉医科大学，大阪大学，東京大学）全 15 例の植え込み
2007.5	経済産業省 高機能人工心臓開発ガイドライン制定
2007.10	ヤギの植え込み実験終了（動物実験最長補助期間である 823 日の世界記録）
2008.4	厚生労働省 高機能人工心臓臨床評価指標通知書発出
2008.2	ピポタルスタディ終了
2008.4	治験 18 例目
2009.1	製造販売承認申請
2010.6	日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support:J-MACS) 開始
2010.9	人工心臓の早期承認及び保険収載の 7 万人署名
2010.12	製造販売承認，実施基準制定
2011.3	保険償還（1810 万円）
2011.4	販売開始

3.3.2 問題の発見と解決

通常，医工連携においての最初の課題は，異分野に所属する人材が会う機会が著しく少ないことが指摘されている [25]。EVAHEART においては早稲田大学工学部機械工学科の土屋喜一主任教授の紹介により工学のスタッフ（早稲田大学理工学部）と医側のスタッフ（東京女子医科大学心臓血管外科）のコミュニケーションチャンネルが開発の当初から確立された。これは，早稲田大学と東京女子医科大学の長年の連携によるところが大きいと考えられる。こうして医工連携による医療機器のアイデアを形にする能力が形成された。

医と工のスタッフの割合は，当時のメンバーの数から 1 対 4 とした。その能力は認識された問題のうち，機器の開発を進めるために克服すべきと認識された課題に対して作用す

る。問題の発見確立は6ヶ月中に2つの発見があったと仮定，そのうち約半数を解決が必要な課題とし，解決のためにかかる標準時間は15ヶ月とした。

問題の発見に必要な非臨床データは，動物実験が開始された6年目以降に発生，3ヶ月おきに1頭ずつ非臨床試験がスタートし，4ヶ月おきに死亡例が発生するとした。(Fig.3.3)

医工連携により解決した課題や 3.3.6 で後述する部材の供給を決定した企業の割合により，進捗度(製品の完成度)は決定される。進捗度は，次の臨床試験ステージの治験に応じる人に作用する。Fig.3.3中，進捗度は重要なパラメータとして赤色で示す。

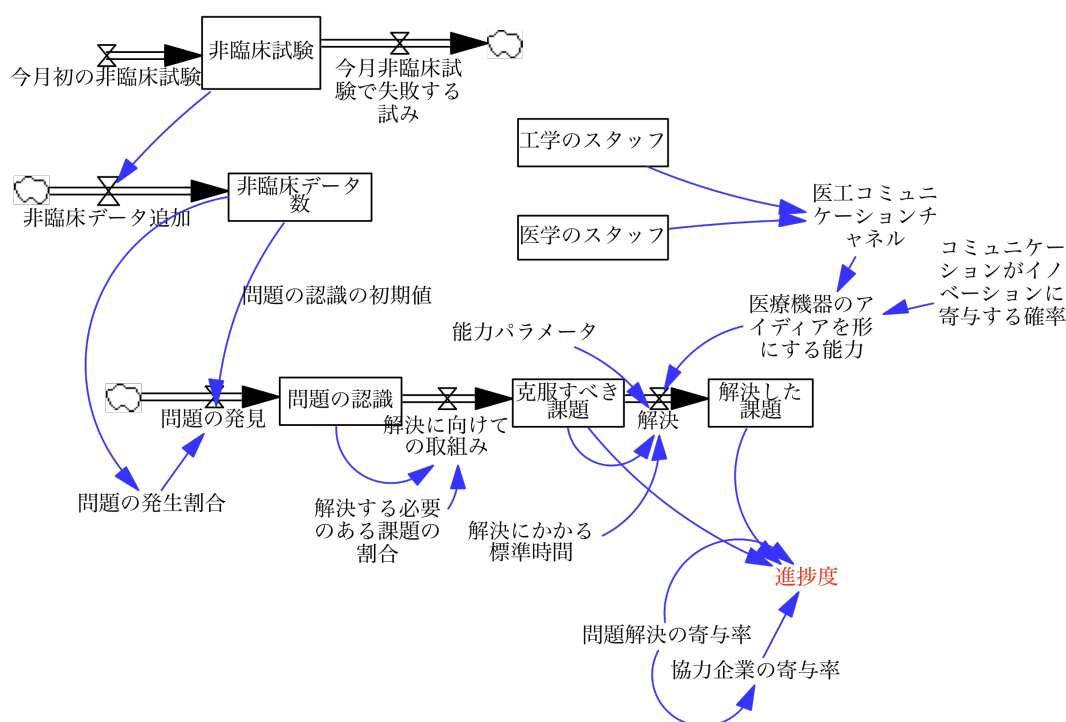


Fig.3.3 Collaboration between medical doctors and engineers

3.3.3 臨床試験

治験に入る患者と臨床データとの関係について示す。本モデルでは臨床試験を受けた患者18名，期間2年としている。各時点で治験に応じている人の人数は，治験に応じた人数から死亡した人数を除いたものとする。臨床データ数は学会員に対する臨床データの蓄積量の影響力として学会の納得に影響を与える。(Fig.3.4)

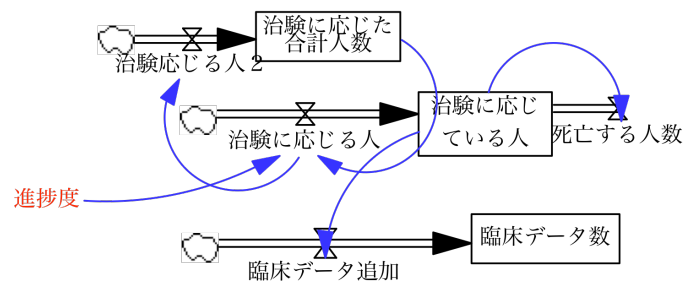


Fig.3.4 Clinical evaluation

3.3.4 学会の納得

EVAHEART という新規医療機器に対し、臨床データが入手可能な状態になってから徐々に機器に対して信頼を寄せていく関係学会の構成者と、その構成者に対し特に影響力のある存在が与える影響について、モデル化したのが Fig.3.5 である。ここでの定義として、学会員の範囲は、2011 年 1 月に補助人工心臓治療関連学会協議会より発出された「植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準案について（実施基準）」において関連学会として記名のある 8 学会（Table 3-3）の構成員とした [26]。

Table 3-3 Number of relevant societies and members concerned with EVERHEART

日本胸部外科学会	7,800
日本心臓血管外科学会	4,037
日本人工臓器学会	2,543
日本循環器学会	12,472
日本心臓病学会	9,000
日本心不全学会	1,000
日本心臓移植研究会	711
日本臨床補助人工心臓研究会	300

学会員の数はモデルを構築した 2012 年 6 月時点の数とし、重複については考慮していない

医療機器導入についての判断を下す行政が新規医療機器審査基準を策定する可能性については、学会の合意形成の度合いに応じて決まるものとした。学会の納得度は、全学会員中 EVAHEART に納得している学会員の割合で示され、納得には学会員に対する臨床データの蓄積量の影響力の他、学会の影響力ある者の話により納得した学会員の人数が含まれる。

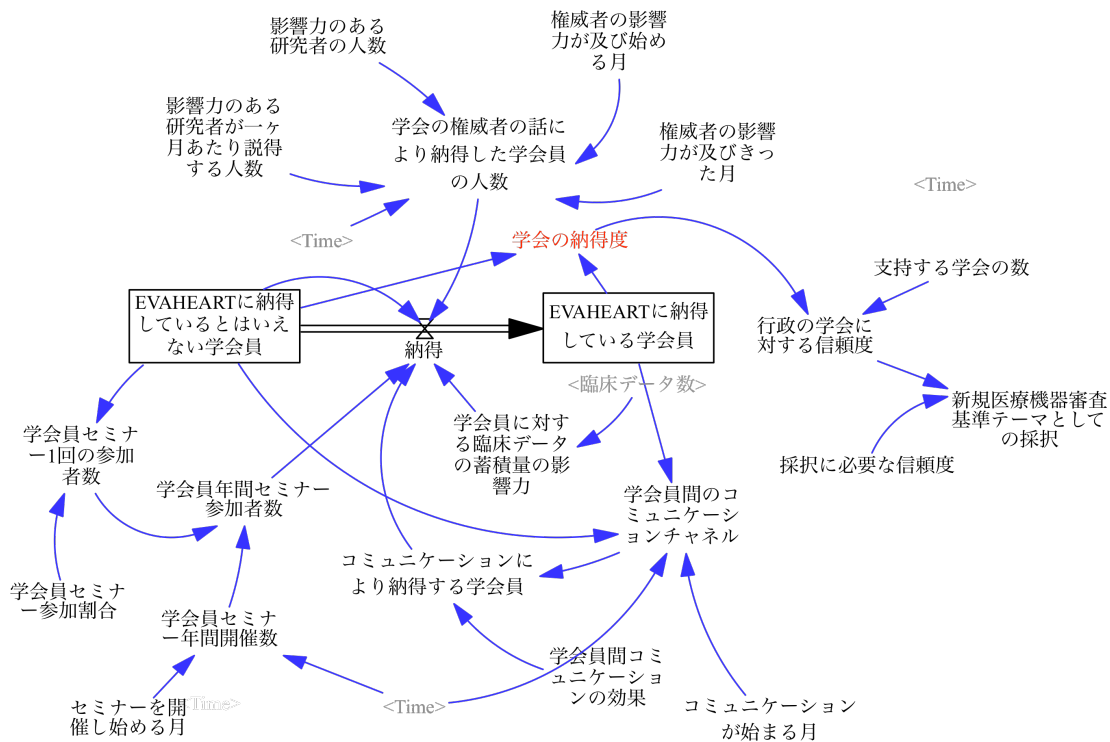


Fig.3.5 Academic society and government

影響力のある研究者の人数は5, その一ヶ月あたり説得する人数を4とした. ここでいう説得とは直接交渉等で納得を促すものというよりは, 影響力のある研究者と同じ研究室や組織に属していることにより自ずから組織全体の意図として決定されるものとする. また学会員自らが判断するためのセミナーの開催回数は, 開発の17年目から年に2回とした. これは学会などの機会に併せて開催されることを想定している.

行政の信頼は, 学会の行政の学会に対する信頼度が0.7を超えかつ学会の数が2以上の時に信頼度が向上するとした. Fig.3.5中, 学会の納得度は重要なパラメータとして赤字で示す.

3.3.5 審査

モデルでは新規医療機器審査基準テーマとしての採択を受けて初めて審査が開始される形になっている. 実ケースにおいて, 2008年4月に厚生労働省が高機能人工心臓臨床評価指標通知書を発出, 2009年1月にサンメディカルが薬事法の製造販売承認申請を提出しているのと同じ採択, 審査開始の順番とした.

審査は, 審査待ちの項目数が審査中の項目数を経て, 最終的に審査終了項目数に至るまでの流れとなっており, その途中に再審査という概念が入る [27]. それぞれの項目は審査進捗度という形で審査がどの程度完了したかにより表わされる. 一般的に, 医療機器の審

査にどの程度の項目数が存在するかを見積もることは困難であるが、本研究の EVAHEART のモデルの場合 EVAHEART で審査対象となると予想される項目数を 100, PMDA の一月あたり審査開始項目数を 10, 追加資料の作成に要する平均期間を 2 と仮定した。(Fig.3.6) Fig.14 中、審査の進捗度は重要なパラメータとして赤字で示す。

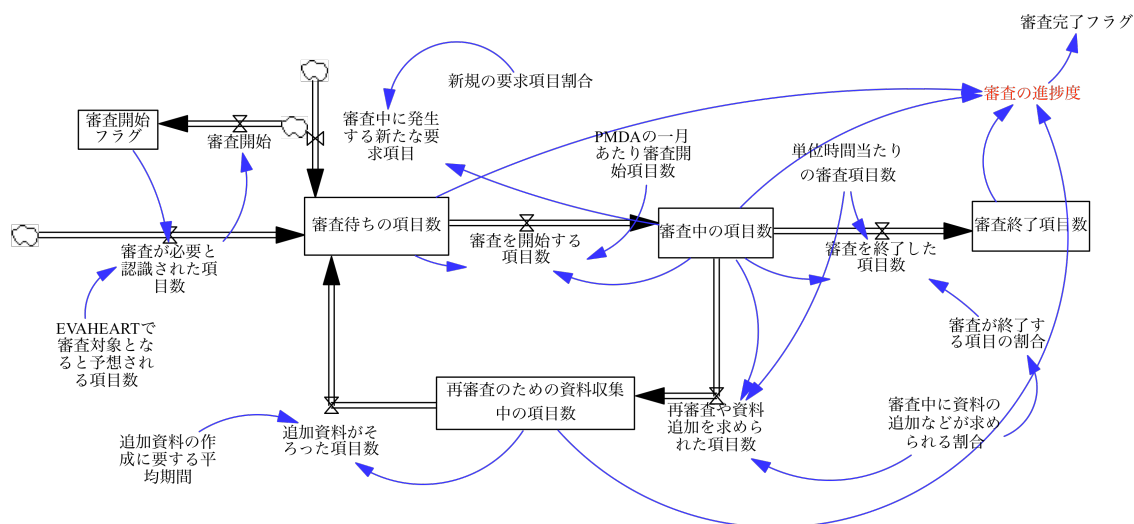


Fig.3.6 Review for approval

3.3.6 部材

EVAHERT の作成に必要な部材のうち、前臨床（患者に適用される前）に協力する企業は一ヶ月に 2 社ごとの単純増加と仮定した。前臨床までは各社とも部材の提供に協力的であったというインタビューの結果を踏まえたものである。臨床後に部材を供給決定した企業の割合は、部材供給を決定した会社の割合が他社に与える影響力が関係するとした。これは、医療機器、特に治療機器において日本の部材提供者が風評被害を恐れて取引を躊躇しているという実情がある。そのためモデルでは、前臨床までの単純増加ではなく、他社の動きを見つつ供給の決定を決めるという流れとした。供給を決定した企業の割合は 3.3.2 問題の発見と解決に述べた試作機の進捗度に影響を与える。(Fig.3.7) Fig.3.7 中、供給を決定した企業の割合は重要なパラメータとして赤字で示す。

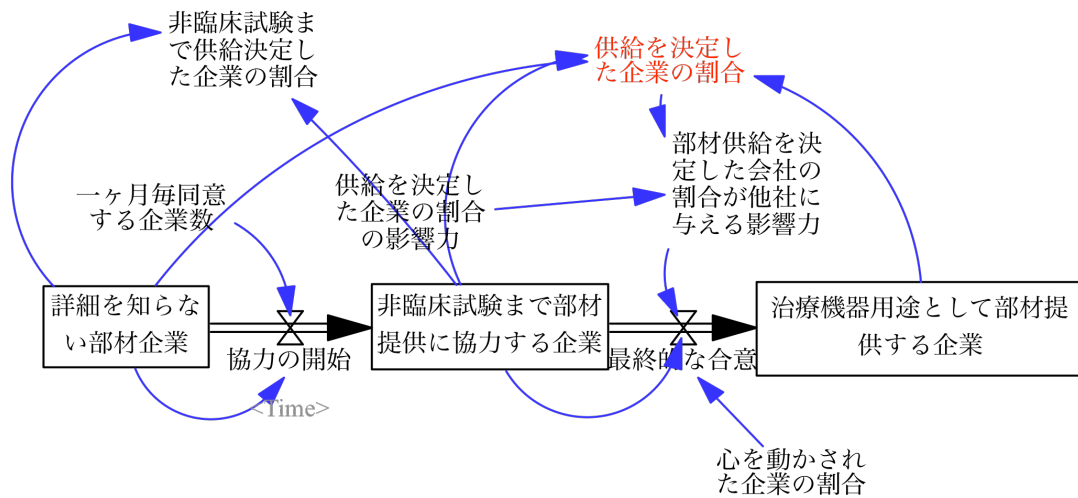


Fig.3.7 Material supply

3.3.7 手術件数(患者)の増加

重症心不全患者として心臓移植を待つ患者が、植込型補助人工心臓実施施設（実施施設）と実施医の増加により初めて EVAHEART 適用が可能な状態になる。心臓血管外科を標榜している心臓血管外科専門医認定修練基幹施設で、開心術の症例が年間 100 例以上ある等の実施施設認定基準に合致した日本国内の施設のうち認定施設は年間 12 ずつ増加している。また、実施者たる認定医は年間 30 名ずつの増加となっており、モデルにはこの値を採用した。患者については人工心臓半永久使用の対象患者として、55 歳以下に限られた場合国内に 2000 人～4000 人程度存在するという報告から中間をとり 3000 人を初期値とした [28]. (Fig.3.8)

なお、認定施設と実施医においては今後の実施基準の見直し等により今後はその増加割合も変化することが予想される。

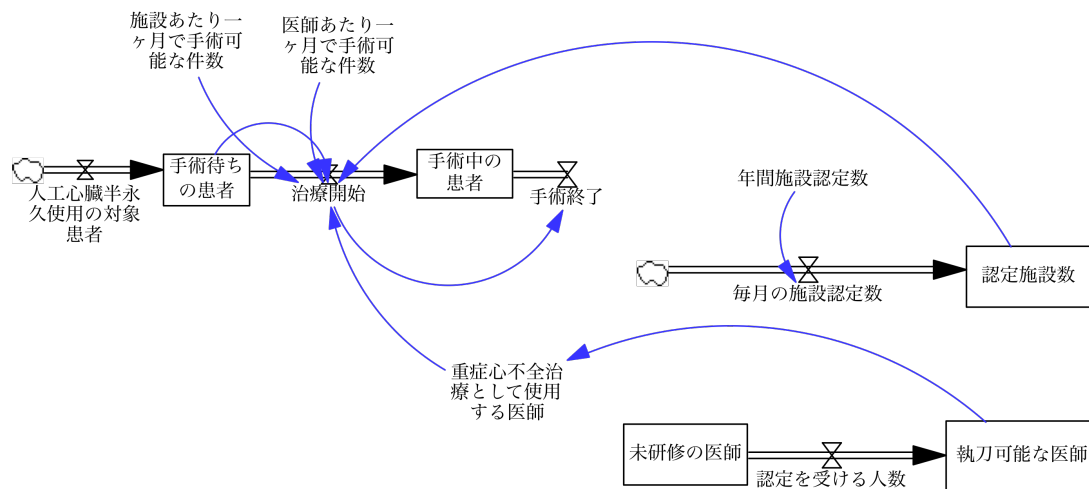


Fig.3.8 Increase of clinical use

3.4 EVAHEART 開発モデル

3.3.2 から 3.3.6 をひとつに表したのが Fig.3.8 である.

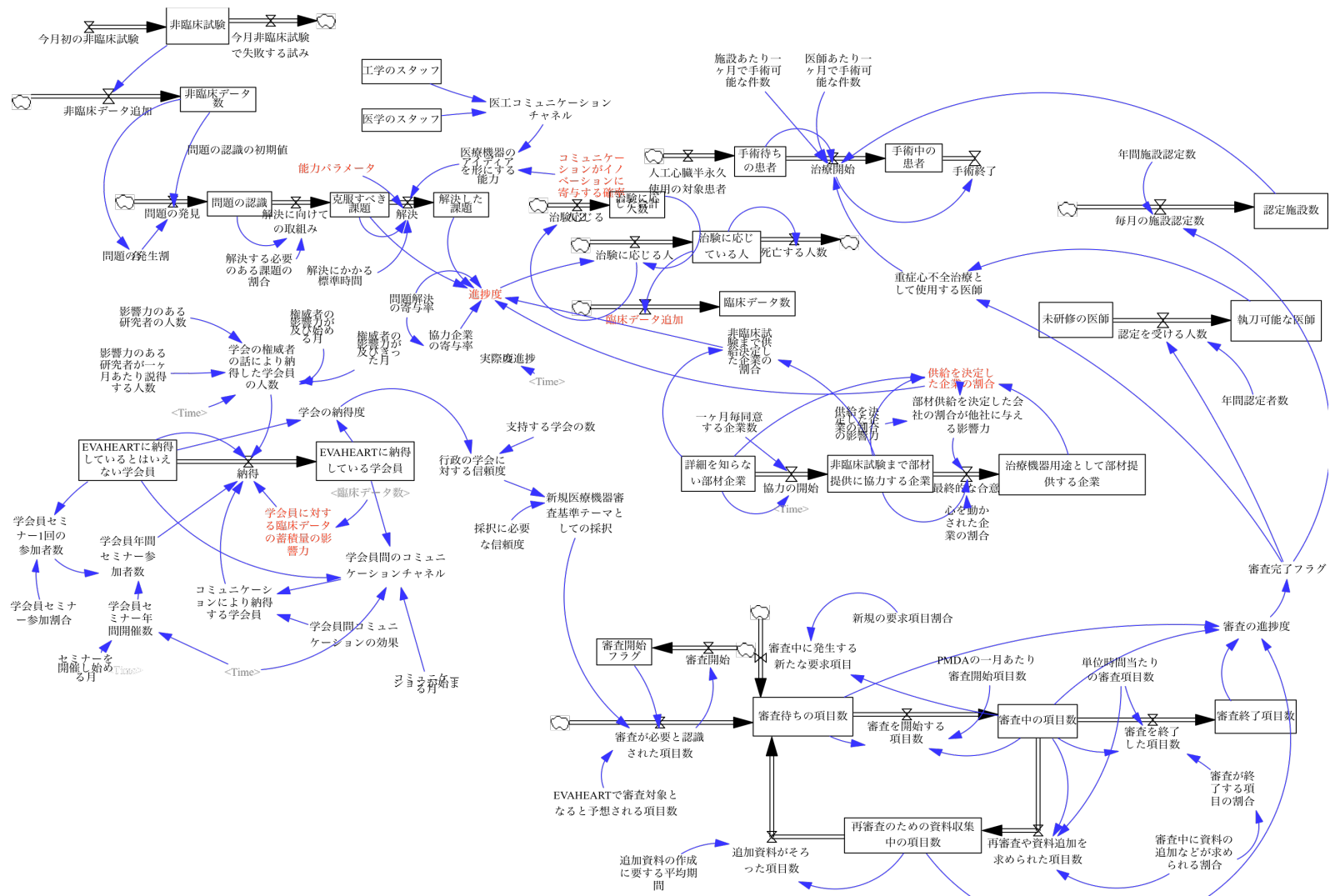


Fig.3.8 EVAHEART development model

3.5 本章の小括

本章では，システムダイナミクスモデル作成における対象機器の範囲と仮定を示した．機器は植込み型補助人工心臓 EVAHEART を用いることとし，その概要について説明した．モデルの数値は EVAHEART の事例に即して設定した部分と，仮定において設定した部分とがある．

EVAHEART モデルは次に示す 6 つのステージ（局面）から構成される．

- (1) 問題の発見と解決
- (2) 臨床試験
- (3) 学会の納得
- (4) 審査
- (5) 部材
- (6) 手術件数（患者の増加）

各ステージの並びは時系列ごとではなく，例えば（1）問題の発見と解決と（5）部材のように，同時に進行する部分もある．

モデルのパラメータとして一貫した期間を採用した．単位は月とした．1989 年の EVAHEART 開発開始を 1 年目，本論文執筆時の 2012 年を 23 年目として 0 から 276（ヶ月）をシミュレーション期間とした．

第4章

行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション

4.1 本章の目的

4.2 EVAHEART モデル進捗度のシミュレーション

4.3 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション条件

4.3.1 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション条件

4.3.2 Novacor の概要

4.3.3 Novacor モデル

4.4 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション結果

4.5 審査のシミュレーション

4.6 部材のシミュレーション

4.7 本章の小括

第4章 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション

4.1 本章の目的

本章では第3章において構築したモデルのシミュレーションとその結果を中心に述べる。モデルには医側が中心になって活動を行うステージ以外に、学会及び行政が中心となる部分や開発者が中心となる部分もあるが、今回は全てを網羅することはせず医療機器の開発の中で特に不明な点が多いとされる審査の前後に焦点を当てる。シミュレーションではモデルが実際の進捗として著者が設定した値と同様の動きを示すことを確認した後、行政と学会、それと審査の動きを中心にしてみる。

4.2 EVAHEART モデル進捗度のシミュレーション

構築した EVAHEART モデルと実際の EVAHEART 開発モデルとの適切なパラメータを見だし、両者の挙動に齟齬がないことを確認するために、開発の進捗度についてシミュレーションを行った。進捗度とは、第3章において設定した医と工の連携による問題の発見と解決ステージに表された項目であり、進捗度が高まれば EVAHEART の臨床前の完成度が高まり次の臨床試験へと近づく。進捗度において比較を行う理由は、学会、行政や医師などの第三者が関与する他ステージの項目より開発者自らによる進捗度の方が単純な比較となるためである。

基準となる指標は、2012年11月9日に実施した株式会社サンメディカル技術研究所取締役会長 山崎俊一氏へのインタビューより臨床応用を決断するまでのマイルストーンという形で設定した。(Table 4-1) 医と工の連携が開始された1989年時点の進捗度を0、臨床応用できると関係者が確信した時点の進捗度を1とした場合、その途中にある開発の中で特に大きいと思われるマイルストーンの時期と進捗度が作成した EVAHEART モデルの進捗度とどの程度整合が保たれているか比較した。

Table 4-1 Milestones on EVAHEART development given from interview

時期	内容	開発の進捗度 (著者の定義)
24ヶ月目	小型ポンプの開発に目処がついた	全体の3分の1まで上昇
72ヶ月目	クールシールユニットの発想	全体の3分の2まで上昇

これを EVAHEART モデルと比較したのが Fig.4.1 である。

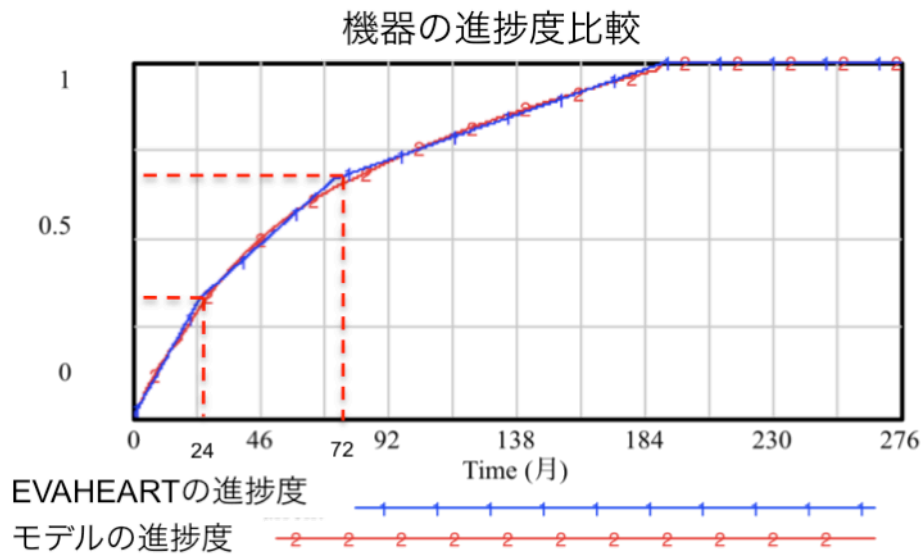


Fig.4.1 Comparison of milestones with EVAHEART development model and actual

Fig.4.1 の図中，縦軸は進捗度，横軸が開発開始からの期間を示している．進捗度は，非臨床で開発してきた機器が人体に適用できるまでの完成度のことをいい，完成度が高まれば臨床応用への開発者の自身が高まる状態を示す．EVAHEART 開発の実際の進捗度（青線 1）とモデルの進捗度（赤線 2）はほぼ近似させた．EVAHEART の実際において治験が開始されたのが 2005 年 5 月からで，これは 1989 年の開発開始から 192 ヶ月目であり，Fig.4.1 中の 1 の数値に達している時点であることを比較しても，作成した EVAHEART モデルが実際の開発のスケジュールと類似した経過になっていることが説明できる．これは，EVAHEART 開発モデルで使用した過程の値が現実をトレース出来ていることを示し，現実の挙動から大きく乖離していないと考えられる．

4.3 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション条件

4.3.1 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション条件

次に，学会の納得度と行政の学会に対する信頼度を中心とした挙動について見てみる．学会の納得度は，EVAHEART に納得している学会員と EVAHEART に納得していない学会員の比で決定する．行政の学会に対する信頼度には学会の納得度が関わっているので，学会の納得度を高めることがすなわち行政の学会に対する信頼度を高める要因となる．

EVAHEART モデルの一般性を確保するため，ここでは同じ補助人工心臓で 2001 年に薬事法の承認を得て 2004 年 4 月に保険償還となったバクスター社（後にエドワーズライフサイエンス社）製のノバコア左心補助人工システム（Novacor LVAS）と対比を行った．

4.3.2 Novacor の概要



Fig.4.2 Novacor

Novacor は EVAHEART を遡ること 20 年、英国オックスフォード (Oxford) 大学の M. Portner が人工心臓開発のために医療機器ベンチャーのノバコア社に参加した 1969 年から開発が始まった。(Fig.4.2)

開発国である米国においては 1500 例を越える臨床応用がなされ、日本でも東京女子医科大学付属日本心臓血管研究所循環器外科の小柳教授 (当時) を中心としたメンバーにより 1995 年より導入、翌年以降 6 例の治験が行われた。2001 年 8 月に EVAHEART と同じく BTT 適用として輸入販売承認が行われ、2004 年に保険償還対象となった [29-31]。(保険償還価格 13,9000,000 円) (Table7 Novacor development schedule)

しかし、①承認されたモデルが古く、バッテリーをはじめ消耗品の供給が不可能となったこと ②極端な実施施設制限のために市場が全く形成されなかったこと ③6 ヶ月という BTT 期間を想定し、91 日目以降在宅管理費として 1 ヶ月 6 万円しか支払われず、バッテリーなど消耗品の購入にも赤字が出るのみならず、在宅安全管理のための人件費の手当の必要性が全く認識されていなかったことなどから、保険償還が決定した 2 年後の 2006 年には日本の市場から撤退となった [32]。

Novacor の開発スケジュールを Table 4-2 に示す。

Table 4-2 Novacor development schedule

年月	イベント
1969	M. Portner が Oxford が開発に参加
1970	LVAS 開発開始
1972	動物実験開始
1985	臨床試験開始 (米国)
1989	Baxter により買収
1996.2	治験開始 (日本)
1998.9	FDA 承認
1999.11	承認申請 (輸入)
2001.8	薬事法輸入承認
2004.4	保険償還
2006.8	日本撤退

EVAHEART と Novacor にはそれぞれ開発環境の差, すなわち EVAHEART が日本を中心とした開発であったことに対し, Novacor は米国が中心であり製品の製造国も米国であったことなど, 開発における設定の差が存在する. また, 両製品が病院に導入された時点での心臓移植環境の差など, 一概には比較できない部分も存在するが, 同じ日本の薬事承認を受けた補助人工心臓ということで本章での比較対象とした.

4.3.3 Novacor モデルの作成

EVAHEART モデルと比較して, Novacor モデルにおいて異なった設定を行った部分は以下の表の通りである. (Table 4-3) 納得している学会員の初期値は, EVAHEART においては当初から医と工の連携があったため多く設定している. また, 学会などの機会を活用したセミナーの回数も EVAHEART モデルでは年間 2 回と仮定したが, Novacor においては開催がなかったことからカウントしていない.

Table 4-3 Setting value in Novacor model

	EVAHEART での設定	Novacor での設定
納得している学会員の初期値	10	2
影響力のある研究者の人数	5	2
権威者の影響力が及び始める月	17*12	17*12
権威者の影響力が及びきった月	20*12	20*12
セミナーの年間開催回数	2	0
コミュニケーションが始まる月	17*12	15*12

4.4 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション結果

前述の条件などから，EVAHEART および Novacor で得られる行政の学会に対する信頼度をシミュレートしてみたのが Fig.4.3 である．

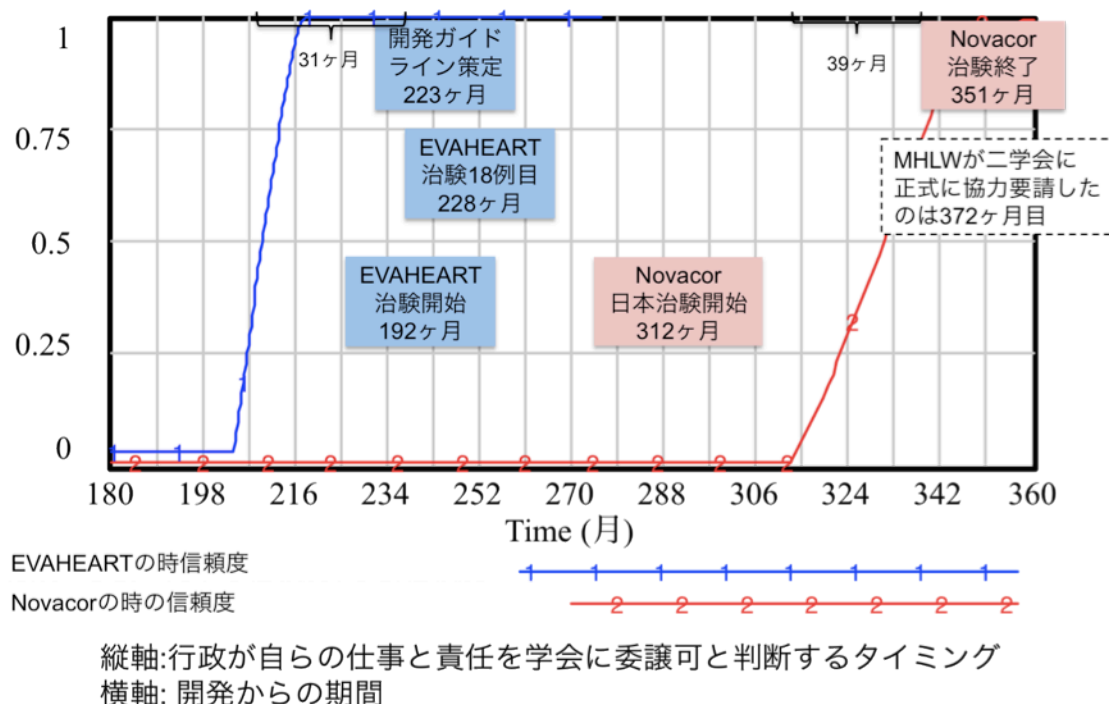


Fig.4.3 Simulation of government credibility in relation to academia

Fig.4.3 中，縦軸は学会の納得度を，横軸はそれぞれの機器の開発当初からの期間（単位：月）を表す．実際には Novacor の開発は 1969 年より，EVAHEART の開発は 1989 年より開始されている．縦軸は学会からの納得度を表し，0 に近ければ近いほど学会からの納得度が得られていない状態を，1 に近ければ学会からの納得が十分に得られている状態を表す．モデルではこの学会の納得度が 1 に近く，かつ複数の学会においてそれが認められた時に行政が自らの仕事と責任を学会に委譲可と判断するタイミングとなり，新規医療機器審査基準テーマとして採択する流れになっている．

Fig.4.3 の EVAHEART の信頼度（青線）と Novacor（赤線）とで比較すると，いずれも図内の立ち上がりは治験が開始された期間，あるいはその半年前後あたりからの上昇となっている．（治験開始は EVAHEART：192 ヶ月目，Novacor：312 ヶ月目）行政の学会に対する信頼度が 1 に近くなる期間も両機器において治験が終了した期間の前後である．（治験終了は EVAHEART：228 ヶ月目，Novacor：351 ヶ月目）

両者においての差を，実際に行政がどのようなアクションを学会に対して起こしていたかで確認する．EVAHEART では行政の学会に対する信頼度が 1 になった 223 ヶ月目頃，経済産業省による次世代医療機器に対するガイドライン（高機能人工心臓システム）が発

出された。一方、Novacor においては開発より 360 ヶ月目頃には既に行政の学会に対する信頼度は 1 になっているものの、実際の行政のアクションはもう少し待たなければならなかった。厚生労働省は 372 ヶ月目に、日本胸部外科学会と日本人工臓器学会に対し Novacor 適正使用のためのガイドラインの作成の協力を依頼した。[31]

EVAHEART と Novacor において、学会の納得度を得られるタイミングが異なった理由として両機器の開発環境の差が考えられる。EVAHEART は治験を含め、機器の開発の多くを日本国内で行っていたため、比較的開発行程や治験についての情報を学会員が得ることが容易であった。対して Novacor は開発と治験の多くが米国の情報を元にしたもので、国内でも 6 例の治験を行い薬事申請がなされていたものの、学会員がその情報をつぶさに理解するまでには至ってなかった。情報量の差はそのまま学会員の納得度に影響し、そのまま学会全体の納得度に反映されたものと考えられる。

なお、本モデルからは直接類推することは困難であるが、医療機器の開発過程における情報量の差はそのまま審査の難易にも影響があるという見方もある。つまり、新規性の高い医療機器の場合、そのリスクを判断するに至る周辺情報が多ければ審査当局にとってもある程度の相場感を確保することが出来るが、企業が過度に情報の秘匿に偏った場合、このような審査側の受け入れ態勢に寄与することが難しいという点である。

4.5 審査のシミュレーション

審査の流れについても見てみる。ここでは、審査のために資料の追加を求められる確率と新規の要求項目が発生する確率が、審査の進捗度にどのように影響を及ぼしてくるかを検証する。これらの数値は EVAHEART モデルでは、いずれも仮の数値として以下の表のように設定している。(Table 4-4)

Table 4-4 Factors and setting values for clinical review

変数	数値
再審査のために資料の追加を求められる確率	0.4
新規の要求項目が発生する確率	0.2

これらの項目における影響度を検証するためモンテカルロシミュレーションを用い感度分析を行った。設定値は最小値が 0、最大値が EVAHEART モデルでの数値の 2 倍となる値を用いた。一様乱数を発生させ、100 回のシミュレーションを行った結果のうち、審査進捗度の推定を許容区間で行った。縦軸は審査の進捗度、横軸は開発からの期間を表す。(Fig.4.4) 期間については審査のステージに入る直前の 210 ヶ月目から 275 ヶ月目頃までを以降の共通の軸とした。

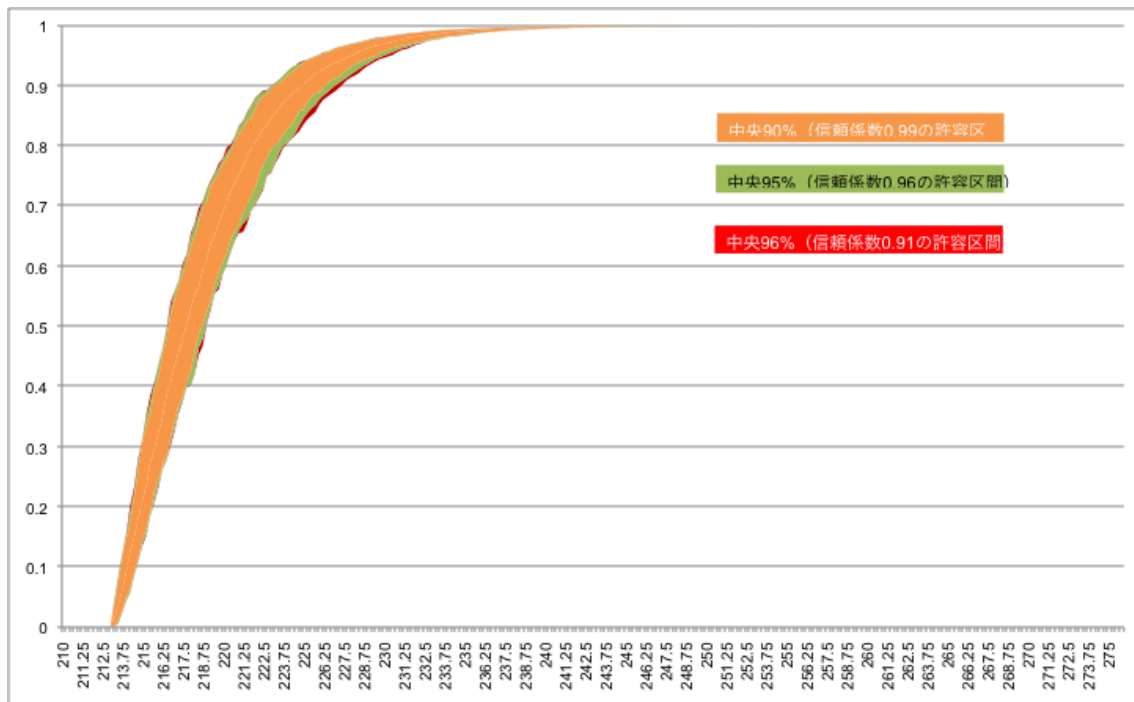


Fig.4.4 Progress of clinical review

MIT 教授の John Sterman は「考えられる範囲の倍の広さでシステムの振舞を確認すること」を勧めているので、「再度資料提出を要求される確率」「新規に資料提出を要求される確率」の上限をさらに倍にしたものについてもシミュレーションを行った [33].

Fig.4.5 は再審査のために資料の追加を求められる確率を 0~0.8 (0~元の値の 2 倍), 新規の要求項目が発生する確率が 0~0.2 (0~元の値) とした場合である. 縦軸は審査の進捗度, 横軸は開発からの期間を表す. 審査進捗度 0.8 の期間は 225 ヶ月頃から 237 ヶ月頃に存在し, 審査進捗度 1 に至る期間はやや長期に渡っている.

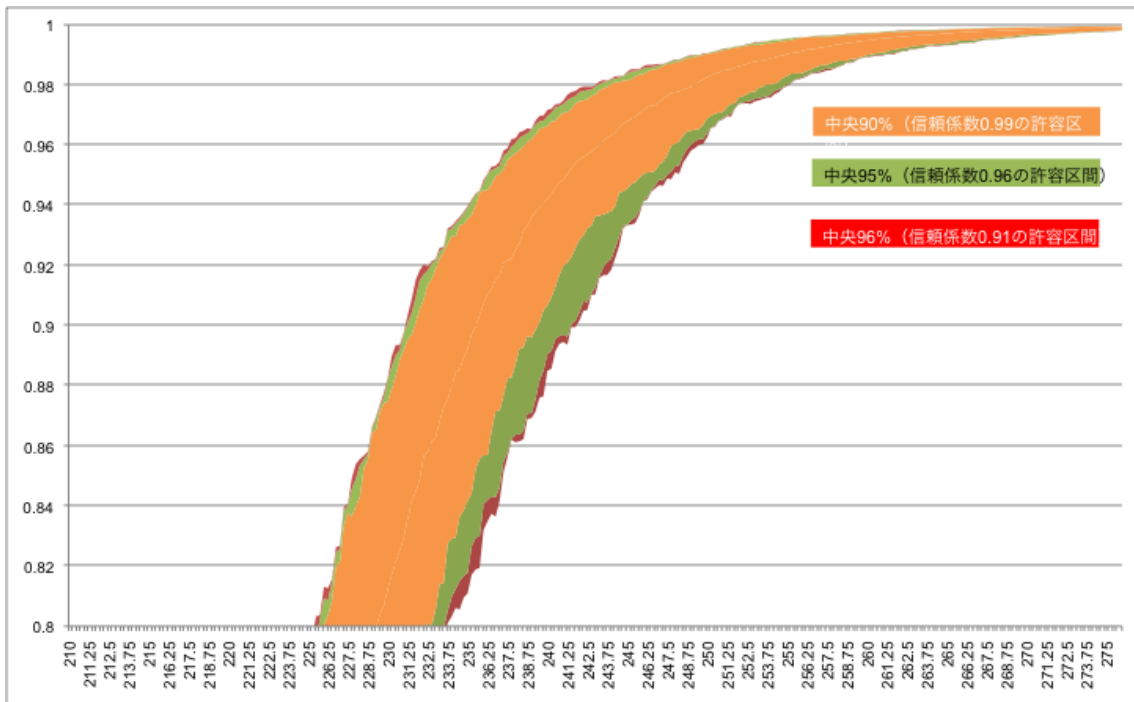


Fig.4.5 Ratio of extra data submission

同様に、再審査のために資料の追加を求められる確率を 0~0.4 (0~元の値)、新規の要求項目が発生する確率が 0~0.4 (0~元の値の 2 倍) とした場合は図 (Fig.4.6) の結果となった。縦軸は審査の進捗度、横軸は開発からの期間を表す。審査進捗度が 0.8 となる期間は 218 ヶ月頃から 220 ヶ月と Fig.4.5 に比較し短期間で収まっており、審査進捗度 1 に至る期間についても同様に短期で収束している。

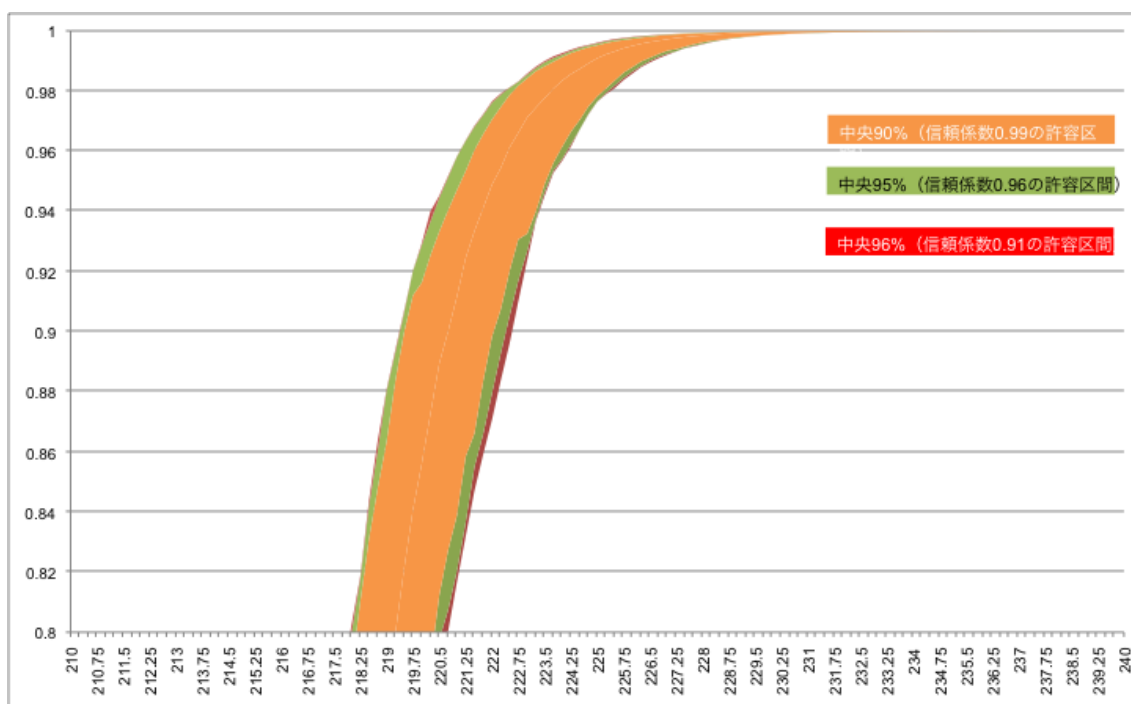


Fig.4.6 Ratio of new data submission

Fig.4.5 と Fig.4.6 より「再審査のために資料の追加を求められる確率」「新規の要求事項が発生する確率」片方ずつの影響を見ると、再審査(追加資料要請)の確率が上がると、審査への影響、すなわち開発プロジェクトの実施に遅れが無視できない規模で生じ、また、そのばらつきも大きくなることがわかる。一方で、新規項目要求の確率は、プロジェクトに遅れを生じさせるものの、進捗度への影響は小さいことが判明した。

審査のシミュレーション結果は医療機器開発における最大の隘路ともされる薬事法審査において、どれだけの期間を想定していれば審査が終了するかを知る上で目安となるデータを示すことが出来ると考えられる。また今回は再審査と新規要求事項に絞って比較したが、単位時間当たりの審査項目数や一月あたりの審査開始項目数など、事業者の努力が及ばないところで現れる変更についても推定することが可能となる。

4.6 部材のシミュレーション

次に部材の供給について見てみる。EVAHEART モデルでは臨床試験に入る前の部材供給に協力する企業を一ヶ月に 2 社ごと増加と仮定した。これを仮に 2 社から 4 社、6 社、8 社ごとの増加とした場合、最終的な部材供給を決定する会社の割合（用途が補助人工心臓と知った上で供給を承諾した会社の割合）はどのように変動するかをシミュレーションしてみた。(Fig.4.7)

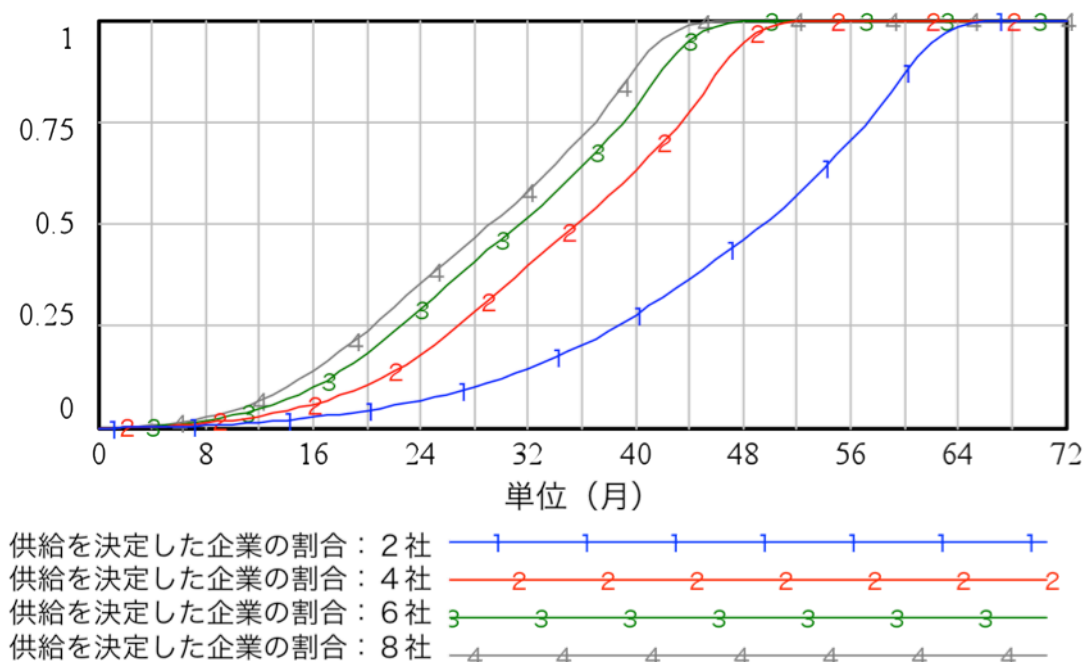


Fig.4.7 Ratio of companies that decide to supply

一ヶ月ごとの供給増加が2社の場合（青線）、4社の場合（赤線）、6社の場合（緑線）、8社の場合（灰色線）で比較したのが Fig.4.7 である。縦軸は最終的に供給を決定した企業の割合、横軸は開発からの期間を表す。EVAHEART モデルの設定である毎月2社ごとの増加であった場合、最終的に供給を決定した企業の割合が1となるために66ヶ月を要しているが、一ヶ月ごとの供給割合が増えれば増えるほどその期間は短くなる。しかし、その短縮の程度は一ヶ月ごとの増加が6社と8社の場合はそれほど顕著ではない。これは、企業における部材獲得のための努力がある一定の割合までは寄与するにしても、それ以上については当初ほどの貢献度は期待出来ないことが伺える。

なお日本において医療機器メーカーが部材供給を受けられない背景の原因として、2011年3月に経済産業省商務情報政策局 医療・福祉機器産業室が発行した「医療機器の部材供給に関するガイドブック」は、1990年代に米国で起こったシリコン製豊胸材に関する集団訴訟や1995年の製造物責任法施行をあげている [34]。部材獲得の困難さについては今回の研究ではモデルに詳細を盛り込んではいないが、実際においては事業に直結するやり取りが多数行われているのが通常であり、今後はシステムの範囲についても検討する余地があると考えられる。

4.7 本章の小括

本章では補助人工心臓システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の作成において構築したモデルのシミュレーションを行った。

一つ目には、実際の非臨床までの機器の開発の進捗度と比較を行い、基準として設定した指標にモデルを近似させることが可能なことがわかった。

二つ目は、EVAHEART と同じ補助人工心臓である Novacor についての比較である。ここでは、高リスク医療機器に属する医療機器として薬事法の販売承認を得ていた Novacor を比較対象とし、特に過程がわかりづらいとされる行政の施策タイミング前後を検証してみた。EVAHEART と Novacor ではモデルの構造にほとんど差異はないものの、前者では学会からの納得度が比較的早く得られたのに対し、後者ではより時間を要するという二つのパターンが得られた。

三つ目は審査における資料の追加を求められる確率と新規の要求項目が発生する確率の許容区間推定である。いずれも審査の長期化の原因として問題視されがちであるが、シミュレーションの結果は新規の要求項目が発生する場合よりも、審査の途中で資料の追加を求められる割合の方が審査の進捗度に大きく影響していることが判明した。

最後が部材供給における毎月ごとの起業増加数の比較である。最終的に供給を決定した企業の割合は、毎月ごとの企業増加数が多ければ多いほど早く増えるがその増加分は 6 社と 8 社ではそれほど差は存在しなかった。

今回の研究では医療機器開発の見えづら点として、審査の前後を中心にシミュレーションを行ったが、ステージをまたぐパラメータの設定と検証についても可能である。

第 5 章 医療機器開発システムダイナミクスモデルの検証

5.1 本章の目的

5.2 他の医療関連システムダイナミクスモデルとの比較

5.2.1 米国 FDA 規制モデル

5.2.2 台湾の製薬産業におけるパフォーマンスモデル

5.3 補助人工心臓システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の検証

5.4 行政の学会に対する信頼度シミュレーションの検証

5.5 医療機器開発システムダイナミクスモデルの限界

5.6 本章の小括

5.1 本章の目的

これまでの章において、医療機器のなかでも特にリスクが高いとされ開発における要素が把握しづらかった補助人工心臓 EVAHEART を中心にシステムダイナミクスを用いた分析を行ってきた。本章では、これらを踏まえより普遍性のある医療機器モデルとして本研究が果たす役割とその限界について検討を行う。

5.2 他の医療関連システムダイナミクスモデルとの比較

これまでシステムダイナミクスを用いた研究として、第2章では日本において1970年代を中心に発行された報告書の例を示した。第2章で示したものの以外にも、システムダイナミクス利用例としては日本歯科医師会調査室の「歯科器材の流通の特色」(1983)や経済企画庁経済研究所「経済分析第63号高齢化社会の諸問題」(1976)などが存在する。しかし、許認可の判断や支援という類の行政内部の動きについて説明したものはほとんど例がなく、今回の研究対象である医療機器と関連しては日本ではシステムダイナミクスの利用例はほぼ存在しなかった。

5.2.1 米国 FDA 規制モデル

1981年、Jack B.Homerは米国FDA(Food and Drug Administration)の規制に関するシステムダイナミクスモデルを作成した。その中でFDAの起こすアクションはその技術に害がある、ないを問わず、技術開発を遅らせるなどの予期しない効果をもたらすことを示唆している [35]。National Heart, Lung, and Blood Institution (米国国立心肺血液研究所)の援助によりHomerはシステムダイナミクスモデルを完成、当時の新しい治療技術として確立しつつあった経皮的冠動脈形成術(PTCA)と冠動脈バイパス手術(CABG)を中心とした研究を行った。有効性が確立された技術における10年間のモデルにおいては3年程度の観察期間においてS字型の技術採用のパターンを取るか、一旦上昇した後下降するパターンのいずれかになるとした。また、FDAのレギュレーションについては新しい技術の有効性が報告されるまでの間、その後の規制に至るまでも時間的な遅れがあることから、有効性が確立された技術であれば規制の着手までの期間は短い方が良く、有効性が確立されていない技術については規制へは遅い方が良いとした。

結論としてHomerは全ての新しい技術についてFDAが有効性を担保することを求めることはすべきでないとして、理想論に基づく強固なポリシーよりも柔軟性に飛んだものによりその恩恵を受けることができると結論付けた。

5.2.2 台湾の製薬産業におけるパフォーマンスモデル

LeeとYangは企業の業績評価のパフォーマンスを計る時に用いられるバランス・スコアカード(BSC)とシステムダイナミクスを組み合わせ、台湾の製薬企業全体の改善を図るための研究を行った。それによると、(1)薬剤価格の下落は台湾国内における明らかな市場

減衰を招いていること、(2)研究開発の重要な資金源は企業内部あるいはベンチャーキャピタルに由来していること、(3)長期的には市場開拓に費やしている 10%を研究開発に回すほうが新薬開発と価格においてよりよいパフォーマンスが得られること、(4)研究開発能力と創薬には研究開発投資が最も良いドライビングフォースになるのに対し、売り上げを改善するためには研修が最も重要であること、を述べている [36]。

いずれの論文もシステムダイナミクスが得意とする大規模な社会モデルについて行政と産業のシミュレーションを含んでいるが、本研究で意図している開発の当初からの医療機器の展開とそれに関わるアカデミア、行政と医療という要素とは別の観点を含んでいる。

5.3 補助人工心臓システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の検証

今回の研究では医療機器の一つの例として補助人工心臓 EVAHEART を題材とした。EVAHEART を選定した理由は、EVAHEART が他の医療機器に類を見ない日本での開発にほぼ始終した機器であることにある。もちろん開発の過程では米国の大学との連携などもあったが、現状の医療機器の開発において海外での治験や審査が当たり前のように海外で行われているケースと異なることが理由にある。それは、現在日本の医療の現場で使われている医療機器の中で EVAHEARTこそ成功した機器と社会が確信することにより、次の EVAHEART たる医療機器を実現するインセンティブにつながると考えられる。

もう一点 EVAHEART とした理由は、革新的でありこれまでの審査においても前例がほとんどなかった機器に対し、行政が見せてきた対応が変わりつつある現場に EVAHEART があったことにある。山崎医師が新しい補助人工心臓のアイデアの実現を掲げ当時の厚生省に赴いた際、当時の担当課長の反応は新しい医療機器を日本で開発することについて消極的であった [37]。ところが、それから 10 数年近く経過した後、経済産業省の開発ガイドラインと厚生労働省の審査基準という新たな審査へのパスは確実に医療機器を患者の元へ届けることに機能し始めている。ここにある行政の心の変化とも言える一連の流れを明らかにし、何がそのドライビングフォースになったのかを明らかにすることがレギュラトリーサイエンスとしての研究に資すると考えた。

5.4 行政の学会に対する信頼度シミュレーションの検証

第 4 章で行った EVAHEART のシミュレーション結果のうち、行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するものと審査に関するものが示した内容は、それぞれのステージには物事が進捗を始める外のステージからの連携があり、そこが内部の動き以上に重要な意味を持つという点である。

例を挙げると、審査のステージの開始の直前には新規医療機器審査基準としてのテーマ採択があるが、ここがアクティブにならない限り審査は開始されない。実際には行政機関として薬事法上の届出を受理すれば、いかなる医療機器であれ審査を開始しなければ不作為となるが、実際は書面を受理しない、よって法律上は行政が医療機器の存在を関知して

いないとすることは可能である。EVAHEART の場合は、厚生労働省の新規医療機器審査基準が発効することにより審査側が審査を遅らせる理由がなくなった。それはまさに審査がアクティブになったと同義であったと考えられる。(Fig.5.1)

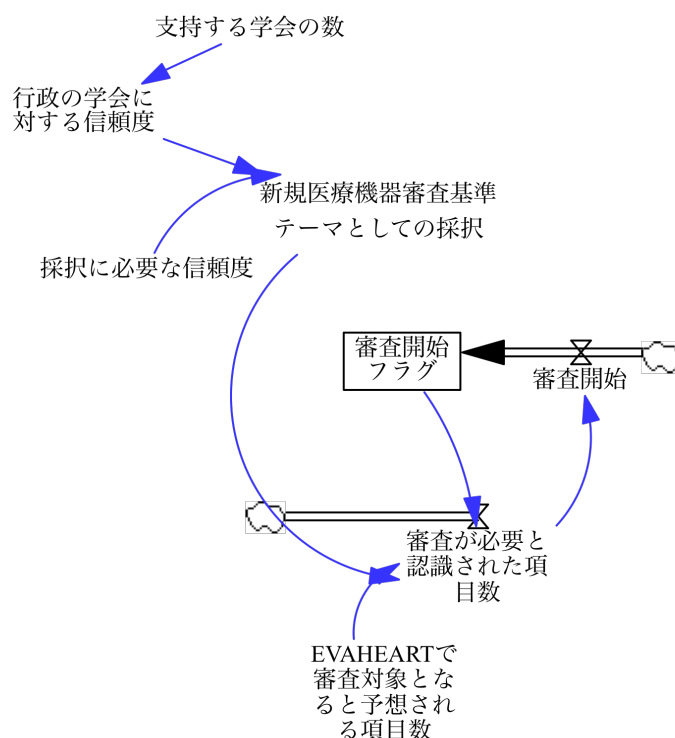


Fig.5.1 Accept as a new medical device criteria for clinical review and start of clinical review

この結果はこれまで行政判断という言葉で処理されていた事項を改めて問い直す契機にもなると考えられる。様々な理由で行政が対応を遅くする事項が存在する。しかしその理由と原因を取り除く端緒は必ず存在し、その関係を知る努力をすれば「行政判断」＝「思考停止」＝「行政への不満」という悪循環を解消することが出来る。

5.5 医療機器開発システムダイナミクスモデルの限界

本論文では EVAHEART を例とした医療機器開発のモデルの意義について述べてきた。しかしここで一度検討しなければならないのが、モデルに対してどの程度完璧さを求められるかである。

EVAHEART の場合は医工連携のステージで練り上げた製品への技術が、完成した技術としてその後も変わらない前提でモデルを構築している。しかし、多くの医療機器の場合それを使うのは多種多様の健康状態にある人間であり、常に同じ効果が得られるとは限らない。医療機器において留意すべきは完璧な製品はないという点であり、その考

えにおいては固定した医療機器システムダイナミクスモデルで評価を行うということは、関連する行政や審査の取組みまでも固定化してしまう危険性も含む。

実際の利用においては、モデルから得られた結果を知った人が行動を変えることがあることを知った上で、医療機器開発モデルにおいては常にその情報が変動していくことを念頭においておかなければならない。

5.6 本章の小括

本章では医療機器開発システムダイナミクスが果たす役割について検討するため他の医療関連システムダイナミクスの論文との比較を行った。また今回植込み型補助人工心臓 EVAHEART を題材として取り扱ったことの原因を提起することにより、レギュラトリーサイエンスの研究として貢献出来る点を述べた。行政の施策については、今回の研究が端緒となりこれまで行政判断として片付けられていた点についても検証の余地があることを述べた。

第6章 総括

6.1 本研究の成果

6.2 今後の展望

6.2.1 新規参入者へのツール

6.2.2 行政が挑むシステム思考

6.2.3 レギュラトリーサイエンスにおける展開

6.1 本研究の成果

本研究では、医療機器のシステムダイナミクスモデルの作成を通じ医療機器の開発が進んでいろう様々なステージ（局面）を示した。ステージの中やステージをつなぐポイントには開発を押し進める要素や逆に開発の隘路となる部分が存在し、本研究の中でその本質を明らかにした。

第1章では、日本の医療機器産業の現状、特に近年拡大する医療機器市場の中で日本の占める割合が低下している現状を示した。また、医療機器の開発について行政が調査した問題点とそれに対する行動（5か年戦略、開発ガイドラインと評価指標）などを示し、なぜ行政の施策が有望な医療機器の創出に繋がらないか検討することにより、本研究の重要性を示した。

第2章では、本研究のツールであるシステムダイナミクスについてその経緯や概要、日本におけるシステムダイナミクス研究の実情を示した。

第3章では、生命の危機に直結する恐れがあるとして薬事法の中で最も規制が厳しいとされるクラスIV高度管理医療機器である補助人工心臓のうち、2010年12月に製造販売承認を受けたEVAHEARTについてシステムダイナミクスを用いてモデルを作成する過程を示した。

第4章では、第3章で作成したEVAHEARTモデルを用い、(1)モデルと実際の機器の進捗度、(2)行政の施策タイミングと学会の合意形成、(3)審査、(4)部材の4つについてシミュレーションを行った。その結果、(1)では著者が設定した機器の進捗度と同様の形でモデル条件を設定することが可能となること。(2)では、対比として用いた補助人工心臓のNovacorとEVAHEARTでは設定した値がほぼ変わらないのにも関わらず、学会の納得度に関して差異が見られること。(3)では、モンテカルロシミュレーションによる許容区間分析で、審査においては新規に資料提出を要求されることより、資料の追加などが求められる方が審査の進捗度に遅れが見られること。(4)では部材供給のための一ヶ月ごとの同意企業数が多いければ最終的に供給を決定した企業の割合は高くなるが、その割合は一定ではないことから前臨床段階における部材獲得の企業努力はそれに見合うだけのリターンが得られないかもしれないこと。をそれぞれ結論づけた。

第5章では、医療システムダイナミクスという括りで関連のある米国と台湾の論文を検証、本研究は開発と行政と医療現場という個別の関係者からなるステージをまたぐものとして、医療機器開発システムダイナミクスモデルの意義を示した。また、本研究がレギュラトリーサイエンスとしてどのように位置づけられるか考察した。

6.2 今後の展望

6.2.1 新規参入者へのツール

開発における要素、特に薬事法法の規制という観点で業務上の見通しが立てづらい医療機器において、本研究は審査期間の考えられる範囲を含め新規参入者への手がかりとなる

要素を示すことができた。しかし、第3章に述べたように開発の中で大きな要素となる資金や経費については今回システム外として考慮していない。真に新規参入者の不安を払拭するためには開発の要素だけでなく、ビジネスとして継続出来るかも視野における新しいシステム範囲の設定が必要と考えられる。

その中で重要な要素となるのは現状の保険償還の仕組みである。日本の医療機器が抱える現状として様々な場でこの保険償還が障壁となっていることが指摘されているが、税収と社会保障を含めた新しいシステムと本医療機器開発モデルを組み合わせることにより、新たな事実が発見出来ることが期待出来る。

6.2.2 行政が挑むシステム思考

第3章で得られた Fig.3.9 にそれぞれのステージの支援を実施する際に所管となると思われる省庁名をあてはめてみた。(Fig.5.1)

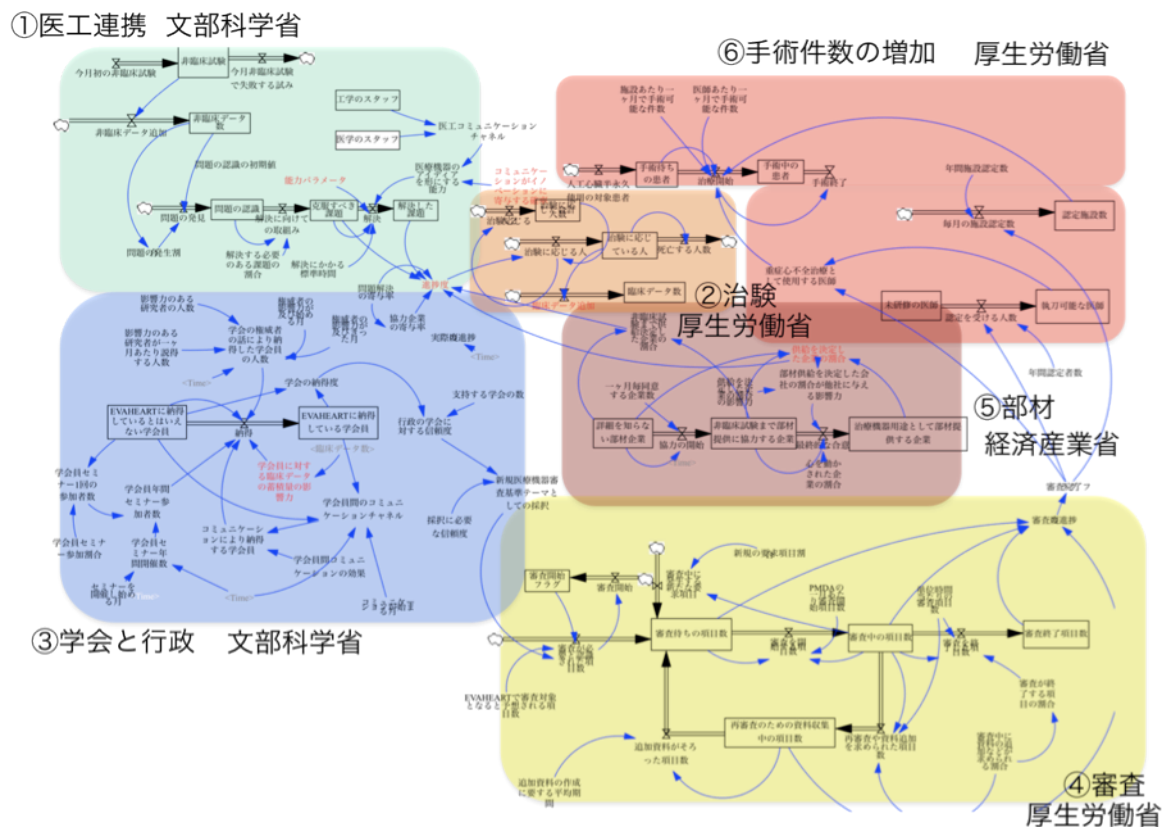


Fig. 5.1 EVAHEART development model and each stage's possible authorities

①の医工連携や③の学会と行政など、複数の官庁が関与することが考えられるステージもあれば、②の治験、④の審査、⑤の部材、⑥の手術件数の増加など、一つの省の施策にゆだねられている箇所も大きい。

日本の中央官庁にはすべて設置法が存在し、その中で官庁が果たすべき役割（所掌事務）

が明確に定められているほか、法律の運用に関してもこの設置法の定めるところが専管として業務を行うことになっている。これは、起こり得るあらゆる事項に対して専門的にかつ迅速に対処出来るためのシステムとして長年組み上げられた日本の役所の特徴でもあるが、その弊害として横断的な対処が求められる事項に対し機能しづらくなるという点がある。また、省庁の内部で業務を行う者にとっては、この垂直的業務分担は自分の所属する組織についての深い知識が得られる利点があるものの、自分の組織外のことに関しては関心を持たなくてもいいという事実がある。

過去から現在に至るまで省庁の壁と一括りにされてきたが、ひとつの問題を解決するという視点で一度その呪縛から離れる経験が日本の官庁に必要である。それを可能にするのがシステムダイナミクスに代表されるシステム思考と思われる。

医療機器の例でいうと、審査に関する部分はこれまで厚生労働省の専管として他省庁は関連する施策については追従の状態であったが、新規医療機器の開発という名目で打ち出した開発ガイドラインと評価指標の動きは確実に審査のスピードを変える役割を果たしている。同様に審査でもそこに至るまでの機器の完成度合いが部材により変わってくるのであれば経済産業省の果たす役割も検討できるし、学会による協力が審査に寄与する場合文部科学省の役割も大きいと考えられる。

自らの所掌を離れ問題解決のため全体を考えると、時にはよかれと思って実施した施策が意外なところで他の施策の足かせとなっていたり、資金などのリソースをいくら積んでも有効に作用しない部分が見えてくるかもしれない。問題解決のための全体像を行政関係者が理解し、共有することで初めて真に有効な医療機器産業発展のための施策が打ち出せると筆者は考える。

2013年1月28日に開会した第183通常国会において、医療機器審査の短縮を盛り込んだ改正薬事法案が提出されると報道が伝えた [38]。クラスⅢに分類されている医療機器の民間認証化などにより、現状より早期に審査を終了させることを意図しているとしている。詳細については国会に提出された改正案とその後で公にされる施行令(政令)、施行規則(省令)を見なければわからない。しかし、こういった一見規制緩和と評されるような動きにもその中に様々な意図しなかった作用も含んでいくであろうことも忘れてはならない。

6.2.3 レギュラトリーサイエンスにおける展開

2007年4月策定された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」では、審査の迅速化・質の向上、臨床研究・治験環境の整備、イノベーションの適切な評価を挙げている。さらに、2011年に発表された第4期「科学技術基本計画書」では、レギュラトリーサイエンス、さらにはテクノロジーアセスメントの重要性が指摘されている。レギュラトリーサイエンスはイノベーションに伴い必要となる規格や安全のための規制の基盤となる科学である。レギュラトリーサイエンスに基づく規制はイノベーションの阻害因子のみならず促進因子になる。本研究による医療機器の開発過程の可視化によって、問題抽出を可

能にし、その課題解決の過程において、自然科学と社会科学を融合する評価・決断科学としての新たなレギュラトリーサイエンスが展開されると考えられる。

参考文献

第1章 序論

1. 経済産業省：産業構造審議会第24回研究開発小委員会「我が国の主要産業の国際競争ポジション」2008年9月
2. 内閣官房：第17回パッケージ型インフラ海外展開関係大臣会合「世界の医療機器企業の売上高(2007年)」2012年9月
3. 厚生労働省：新医療機器・医療技術産業ビジョン 2008年9月
4. 内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略 2007年4月(2008年5月改訂, 2009年2月改訂)
5. 堀比呂志 資源と環境と経済成長 1974年 至誠堂
6. 大来佐武郎監訳 成長の限界 1972年 ダイヤモンド社

第2章 システムダイナミクス

7. システムダイナミクス学会日本支部 JSD <http://j-s-d.jp/>
8. 坂倉省吾 インダストリアル・ダイナミクス入門 1970年 日本経済新社
9. Forrester, J. W., Industrial Dynamics, 1961 M.I.T. Press
10. 島田俊郎 システムダイナミクス入門 1994年 日科技連出版社
11. BASICによるシステム・ダイナミクス 1980年 共立出版
12. 森田道也 経営システムのモデリング学習 1997年 牧野書店
13. Donella Meadows, Dennis L. Meadows, The Limits to Growth 1972 New York: Universe Books Books, A Potomac Associates Book
14. World3-2003 Model, Limits to Growth - the 30-Year Update Chelsea Green Publishing Co., White River Junction VT 05001, 2004
15. 通商産業省：中小商業の効率化に関するシステム分析 1972年
16. 運輸省：自転車の都心乗り入れに関するシステム分析 1973年
17. 財団法人機会振興協会・新機械システムセンター：中東産油国の原油生産に関するビヘイビアのシステム・ダイナミクス・モデル化 1972年

第3章 補助人工心臓システムダイナミクスモデル (EVAHEART) の作成

18. 厚生労働省：植込み型補助人工システム審議結果報告書 2010年11月
19. 株式会社サンメディカル技術研究所会社案内
20. Kenji Yamazaki : EVAHEART LVAS: an implantable centrifugal blood pump
Journal of Clinical and Experimental Medicine Vol.239 No.3 213-215
21. 西中知博, 山崎健二, 南茂, 川崎敬子 日本における EVAHEART を用いた在宅治

- 療 Clinical Engineering Vol.21 2010 P562
22. Shunichi Yamazaki : Circulation Up-to-Date Vol.6 No.3 88-89
 23. 医療を支えるものづくりニッポン 次世代型補助人工心臓 Medical ASAHI 2012 April
 24. Minoru Ono : recent Progress on Implantable Ventricular Assist Device and Destination Therapy The Medical Frontline 2012.7 P77-85
 25. 関東経済産業局：平成 16 年度地域活性化推進委託調査 医工連携の推進による医療産業の振興に関する調査報告書 2005 年 3 月
 26. 補助人工心臓治療関連学会協議会 植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準案について 2011 年 1 月
 27. James M. Lyneis, Kenneth G. Cooper, Sharon A. Els. Strategic management of complex projects: a case study using system dynamics. System Dynamics Review 2001;17: 237-260
 28. 財団法人医療機器センター委託研究 人工心臓の臨床使用における現状と将来に関する調査研究報告書 2007 年 3 月

第 4 章 行政の施策タイミングと学会の合意形成に関するシミュレーション

29. 澤芳樹：心臓移植の現状と展望 診断と治療 vol.100-no.9 2012 P1531-P1536
30. 厚生労働省：ノバコア左心補助人工心臓システム審査報告書 2001 年 5 月
31. 許俊鋭, 西村隆, 小野稔：植込型補助人工心臓治療の社会基盤 人工心臓 41 巻 1 号 2012 P64-P66
32. 許俊鋭：埋め込み型 LVAS の臨床導入：ノバコア保険償還の経緯と今後の課題 Cardiovascular Med-Surg Vol.7 No.2 2005.5 P87-P91
33. Serman, John Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World, Irwin/ McGraw-Hill P884 2000
34. 経済産業省商務情報政策局 医療・福祉機器産業室：平成 22 年度医療機器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会報告書 2012 年 3 月

第 5 章 医療機器開発システムダイナミクスモデルの検証

35. Jack B. Homer. The Effect of government regulation on the emergence of a new medical technology. International Conference of the System Dynamics Society (ICSDS) proceedings; 1981
36. Ting-Lin Lee, Shu-Shuan Yang. Using balanced scorecard and system dynamics in exploring the performance of Taiwan's pharmaceutical industry. Hsinchu: International Association for Management of Technology(IAMOT) international conference; 2012

37. 伴在賢時郎 持続する血流—エバハートの挑戦 長野日報社 2012
38. 読売新聞 2013年2月9日夕刊1面 医療機器の審査を短縮、迅速供給・競争力を強化

業績一覧

(2013年2月現在)

論文 ○論文	Developing System Dynamics Model for Medical Devices: case of EVAHERT Journal of Artificial Organs (Accepted 27 January 2013) <u>Tsugiko Kato</u> , Mitsuo Umezu, Yutaka Takahashi, Kiyotaka Iwasaki, Hiroshi Kasanuki
学会発表 学会発表	医療機器開発フローの可視化 —システムダイナミクスを用いた考察— (第2報) — 日本生体医工学会 専門別研究会 第4回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 2012年9月29日 <u>加藤 二子</u> , 梅津 光生, 高橋 裕, 岩崎 清隆, 笠貫 宏
学会発表	システムダイナミクスによる補助人工心臓開発フローの可視化 日本生体医工学会 専門別研究会 第2回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 2011年11月19日
討論 パネル討論	システムダイナミクスにもとづく EVAHEART の承認プロセスのモデリング ～行政と学会の関与～ 第50回日本人工臓器学会 2012年11月24日
パネル討論	医工融合教育の取り組みと期待される人材像 第4回医療 ICT シンポジウム(SMICT2011) 2011年3月4日
雑誌投稿 (依頼)	
記事	技術戦略マップ 3) マップの活用法 情報管理 54(9), 591-594, doi: 10.1241/johokanri.54.591 2011年12月1日
記事	技術戦略マップ 2) マップの作り方 情報管理 54(5), 279-284, doi: 10.1241/johokanri.54.279 2011年8月11日
記事	技術戦略マップ 1) 国の事業としてのロードマップ作り 情報管理 54(1), 042-045, doi: 10.1241/johokanri.54.42 2011年4月1日
記事	日本発で世界に売り込む, 標準化や互換性もカギに 日経エレクトロニクス 2010年11月1日号
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2011/05/31 Vol.11 No.1 P57

記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2010/11/30 Vol.10 No.2 P61
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2010/05/31 Vol.10 No.1 P49
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2009/11/30 Vol.9 No.2 P35
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2009/05/31 Vol.9 No.1 P39
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2008/11/30 Vol.8 No.2 P51
記事	政府の取組み 日本生活工学会誌 2008/05/31 Vol.8 No.1 P43
講演	技術戦略マップから医療の将来をみる 金沢医科大学と金沢工業大学による 教育研究協力を通じた有機的な医工連携フォーラム基調講演 2011年3月2日
講演	2030年の医療機器産業を考える～技術戦略マップ2010を通して～ 第1回医療機器産業研究会「医療機器産業の過去と将来」 2010年10月7日
講演	2030年の暮らしと医療・ヘルスケア 日経エレクトロニクス デジタルヘルスの未来 基調講演 2010年9月29日
講演	2010技術戦略マップ(創薬・診断, 医療機器, 再生医療)の改訂について 神戸健康開発センター講演会 2010年8月10日
講演	2010技術戦略マップ(創薬・診断, 医療機器, 再生医療)の改訂について 一般社団法人電子情報技術産業協会講演会 2010年7月28日
その他	
刊行物	技術戦略マップ2010「創薬・診断分野」「医療機器分野」「再生医療分野」 2010年6月14日
刊行物	技術戦略マップ2009「創薬・診断分野」「医療機器分野」「再生医療分野」 2009年4月30日
刊行物	技術戦略マップ2008「創薬・診断分野」「診断・治療機器分野」「再生医療分野」 「がん対策等に資する技術」 2009年4月18日
指針	健康安心イノベーションプログラム基本計画(平成23年度) 2011年4月

	1日
指針	健康安心イノベーションプログラム基本計画（平成22年度） 2010年4月1日
指針	健康安心イノベーションプログラム基本計画（平成21年度） 2009年4月1日
翻訳	化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS; Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）仮訳改訂2版 GHS 関係省庁連絡会議 2007年7月
規格	日本工業規格 JIS Z7250:2005 化学物質等安全データシート(MSDS) 2005年12月
規格	日本工業規格 JIS Z7251:2006 GHS に基づく化学物質等の表示 2006年3月

謝辞

本研究を進めるにあたり多大なご指導と助言を賜りました早稲田大学理工学術院生命理工学専攻の梅津光生教授に心から感謝申し上げます。梅津教授との出会いは、東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の開講が決定した2009年秋でしたが、それから3年以上に渡り公私にわたり支援頂きましたことに感謝します。2011年は当方の一身上の都合で鹿児島からの遠隔の通学となりましたが、それにも関わらずご指導続けて頂きましたこと、東京に戻ってからなかなか結果が出せないで苦しんでいる時も常にご配慮頂きましたこと、筆舌に尽くしがたい思いでその恩義を感じております。

同じく早稲田大学理工学術院の岩崎清隆准教授には、研究に対するご助言のみならずアカデミアの慣例など研究を行う際に必要なスキルを惜しみなく教示頂きましたこと心から感謝申し上げます。「困ったことがあったら何でも言って下さい。」のお声がけに、先の見えない研究生活中何度も救われました。

システムダイナミクスという世界に導きを与え、右も左もわからないところから論文執筆に至るまでご指導頂きました専修大学商学部の高橋裕教授に厚く御礼申し上げます。高橋先生はシステムダイナミクス以外にも様々なシミュレーションの世界とその概念をご教示頂き、今後の職務においても役立つスキルになると思われま。

論文の構想の初期の段階から議論におつきあい頂きました財団法人医療機器センター医療機器産業研究所の中野壮陸主任研究員には論文のヒントとなるアイデアをご紹介頂いた他、有用な資料についても多数ご提供頂きましたこと感謝しております。

当方をアカデミアの世界に誘いレギュラトリーサイエンスの未知なる世界を拓いて頂きました、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の伊関洋教授、大和雅之教授、池田康夫教授、有賀淳教授、武岡真司教授にはパイオニアとして、また教育者としての尊敬とともに労をいとわずご指導頂きましたこと、大変感謝しております。

独立行政法人産業技術総合研究所（産総研）ヒューマンライフテクノロジー研究部門の赤松研究部門長、同本間一弘副研究部門長、同治療支援技術グループの鎮西清行グループ長におかれましては、研究に際してのご助言や指導を賜りましたこと感謝申し上げます。特に本間副部門長には経済産業省開発ガイドラインに関して、長らく職務に携わられたご知見を惜しみなく提供頂きましたこと、感謝致します。

神戸大学機械工学科の山根隆志教授には、産総研、PMDA でのご経験に基づくレギュラトリーサイエンスの先駆者としてのご活躍と、人工心臓開発の専門家としての知識を多く伝えて頂きましたこと、感謝します。

内閣官房医療イノベーション推進室の廣瀬大也課長補佐には経済産業省医療・福祉機器産業室時代よりお世話になりました。今回の論文執筆に至っても政権の動きなどつぶさにご教示頂きましたことお礼申し上げます。

株式会社サンメディカル技術研究所の山崎俊一代表取締役会長、牛山博之専務取締役には多忙な業務の合間にも関わらず、当方の瑣末な質問にも丁寧にご教示頂きましたことに感謝の意を申し上げます。特に牛山専務から伺いました開発の後の苦労のお話や、新規参入者が受ける現場での困難など、本研究において最初の方向性を位置づける内容であったことを謝意とともに申し添えます。

エドワーズライフサイエンス株式会社の多田悦剛部長におかれましては、急な依頼にも関わらず当時の経緯を含め多くの資料提供頂きましたこと、御礼申し上げます。

東京女子医科大学臨床工学部心臓病センター人工心肺室の五十嵐利博医師には、EVAHEARTの臨床サイドの貴重なお話を伺うことが出来ました。手術の合間を縫って時間を作って頂きましたこと感謝の念につきます。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の一期生として苦楽を共にした仲間達、多くは会社勤めにも関わらず土曜日の朝から講義に参加し、夜になるまでレギュラトリーサイエンスの議論を交わせたことは一生の思い出です。心から感謝いたします。

早稲田大学梅津研究室の豊田秘書、下坂秘書のお二方には業務のやり取りを始めとして円滑な研究の支援をいただきありがとうございます。

早稲田大学梅津研究室の八木高伸助手、朴 栄光助手には研究生活において様々な点でご支援いただきましたこと御礼申し上げます。お二人の研究に対する真摯な姿勢と後進達を導くその姿、学ぶ点は大変多かったです。特に朴助手には共同大学院のメンターとして人生観にまで及ぶコーチングの機会を幾度も頂いたこと、今後の人生にとっての糧となると考えております。

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の教授として、また時には医師として、また行政の審議会の委員を多く歴任された経験から医療とレギュレーション、イノベーションの関わりについて多くをご教示頂きました笠貫宏教授にはひとかたならぬ御礼を申し上げます。

最後になりましたが、共同大学院への入学を始め学会や論文作成を通じ常に支援し娘知世の面倒を引き受けてくれた夫樋口政純に心から感謝します。娘の知世もいつもお母さんのいない間いい子でいてくれてありがとう。それから、母親のストレスにもめげずこの世に生まれきてくれる名もなき君にも感謝します。