

○中野壮陸, 藤本哲男 (芝浦工大)

1. 目的

我が国の死因第2位の虚血性心疾患に対する根治技術が望まれる中、細胞シート工学を用いた心筋シート（図1）が注目されている。旧来より検討されてきた移植外科はドナー不足、社会的合意の欠落等により普及するに至っていない。一方、医療を取り巻く環境は、人口構造変化、疾病構造変化、医療費抑制政策、許認可体制の不備、さらには医療安全に対する社会的要求などから複雑化してきている。他方、これまでも多数の新医療技術が開発されてきたが、実社会の医療機関或いは患者まで届くことは少なかった事実も存在する。この背景には、研究開発者側が技術開発にのみ焦点をあて、将来の医療環境を適切に予測し、不確実性の高い医療環境の中において、技術の本来持つ価値を最大限にする方策の検討を怠ってきたことも関与している。本研究では、心筋シートの2030年の市場規模及び製造コスト、収益性について推計することを試み、臨床使用及び市場形成に結実しうる今後の心筋シートの開発戦略の在り方を検討した。

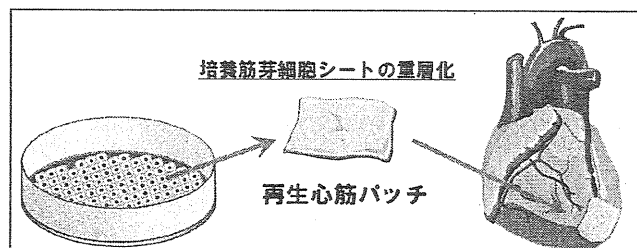


図1 心筋シート

2. 方法

2009年時における心筋シートプロジェクトのシナリオ及び2030年までの市場推計の仮想モデルを

作成し、シミュレーションを行う。臨床に到達していない未成熟な技術の将来の市場予測としては、各要素は必ず上下値が移動するなど不確実性を保持するため、ある要素に対する固定的な予測値を算出してもほとんど意味をなさない。言い換えれば決定論的方法には限界がある。将来の生命予後、関連する費用（医療費や介護費用など）を推計する2分岐モデル（急性期疾患対応モデルのディシジョンツリーや慢性期疾患対応モデルのマルコフモデル等）であっても、市場を構成する要素が複雑であればあるだけ、その導き出される結果は多くなる。そこで、複数のシミュレーションを実現できるモンテカルロシミュレーション法を用い、仮定した状況下で起こり得る2030年の市場規模や利益などのシミュレーションを行う。従って、各要素は任意の確率分布をもち、その結果は統計量で示される。市場での利益性については、先ず初めに市場推計を行い、そこから産業コストを差し引き、利益計算を行なった。仮定したシナリオ及びそれぞれの設定値・確率分布は次のとおり。

【心筋シートプロジェクトのシナリオ】

2009年までに国家プロジェクト「BMC37」は、虚血性心疾患の根治的治療技術「心筋シート」の開発を完了。心筋シートは、重度の虚血性心疾患患者を対象（NYHA分類4程度）。安全性と有効性を厚生労働省が認可し、採算性がよければ翌年から販売する計画。一方、発売の認可が得られても、そもそも採算が合わないのであれば、一刻も早くプロジェクトを中止せざるを得ない。今、BMC37のプロジェクトリーダーは、プロジェクトを進めるか、中止するかという意思決定を迫られている。

※ 心筋シートの基本技術は完成したものとし、任意の会社ではなく心筋シート国内産業全体を想定。

2.1. 市場推計

市場推計は、価格（販売価格×医療費抑制因子）×販売数（人口×罹患率×技術間シェア）という簡易モデルにより検討した。

- **販売価格**：現在の価格設定は、製造原価や研究開発費というコスト積み上げよりも、代替技術との比較の中における価値測定により行われる¹⁾。国内では補助人工心臓 300～1800 万円という事実²⁾、筋芽細胞移植法が 200～300 万円で想定³⁾されていることから、ここでは平均値 250 万円〔正規分布、標準偏差 5%〕とした。
- **医療費抑制因子**：既に 2030 年までの医療費推計が 3 パターン作成されている⁴⁾。将来的に医療費が上がれば、医療費の抑制を強いられ心筋シートの価格が下がると仮定し、それぞれ 2000 年の医療費に対する伸び率の逆数を算出し、それを医療費抑制因子とした。2030 年時は最尤値 0.79 ポイント〔三角分布〕とした。
- **人口**：国立社会保障・人口問題研究所『日本の将来推計人口』により、2050 年までの人口推計が行われている⁵⁾。人口推計は 3 パターン存在し、2030 年時は最尤値 1.17 億人〔三角分布〕。
- **罹患率**：日本は欧米地域に比べ、心筋梗塞の死亡率・罹患率ともに最も低い値を示している。現在のところ、年齢調整した率では増加傾向は見られない⁶⁾。平成 5 年度厚生省磯村研究班調査から 0.04～0.06%〔一様分布〕とした。
- **技術間シェア**：経済産業省の再生医療ロードマップ⁷⁾によれば実用化・普及が 2012～2020 年前後、文部科学省の調査では、臓器移植や人工臓器による治療において組織工学により再生された組織や臓器が、半数以上を占めるのは 2025 年と予測⁸⁾されている。これより競合・代替技術間シェアを図 2 のように仮定した。一方、2021 年以降に心筋内幹細胞移植法のような競合・代替技術が現れた場合、心筋シートの潜在市場が 20% 縮小し、そのような競合製品が現れる確率を

30%〔異なる確率による分布〕とした。

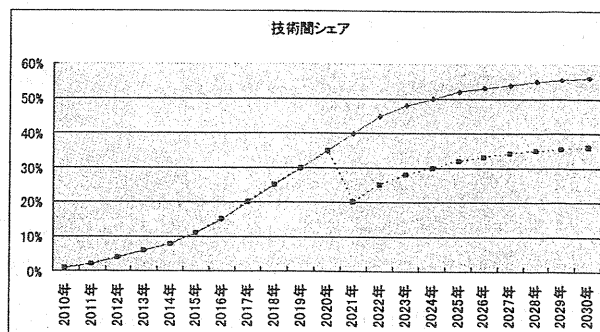


図2 技術間シェア

2.2. コスト算定

コストとなる製造原価の多くは人件費であり、さらに品質管理規則への対応を考慮し、数年ごとに設備投資が必要となる。また、販売及び一般管理費が必要となる。さらに心筋シート工学技術の適用拡大など持続的発展・改良開発のための研究開発投資が必要である。

- **人件費**：2010年～2017年は2名、2018年～2021年は3名、2022年～2030年は4名で製造・培養にあたる。
- **設備投資費**：2010年に5000万円、2018年に2000～3000万円〔一様分布〕、2022年3000～4000万円〔一様分布〕行うものとする。なお、ピーク時でも33,000シート／年であるため、自動システム化などの考慮は行っていない。
- **販売及び一般管理費**：市場推計値の30～35%〔一様分布〕
- **研究開発費**：通常、医療機器企業の場合は売上高の5～10%、医薬品企業は15～20%を研究開発費に充当している⁹⁾。この投資水準は市場形成要件でもある。ハイテクスタートアップスの場合さらにその割合は高くなる。技術間シェア及び技術優位性を確立するため、継続的研究開発投資は必須となるため、研究開発費を市場推計値の15～25%〔一様分布〕とした。

2.3. 利益

利益は、市場推計値からコストを差し引いた額で計算される。なお、厚生労働省からの認可の時期は利益にも影響を与える因子であり、この点も考慮に入れた。

- ・ 認可因子：臨床試験において、総症例数 60 例中 75% に有効性と安全性が認められれば認可されると仮定した。この基準は、レーザ心筋内血管新生術（TMLR: Transmyocardial Laser Revascularization）に関する装置の審査報告書¹⁰⁾を参考にした。この基準を上回ると厚生労働省が認可し、販売可能となる。逆に下回る場合は、厚生労働省からの認可は得られず、コストのみが累積する。2010 年は 65% [二項分布] の患者に有効性ありと判断され、その後は知識ストックにより毎年 1% ずつ上昇し、2030 年には 85% [二項分布] の患者に有効性ありと判断されたと仮定した。

3. 結果

心筋シート産業の市場性（利益）について、モンテカルロシミュレーション法により計算した。

各年の傾向としては、2010 年の利益は、平均値 6.7 億円、全体範囲は 11.4 億円～9.5 億円（標準偏差 3.5、赤字確率 90% 以上）、市場推計は、平均値 13.4 億円、全体範囲は 9.0 億円～19.1 億円（標準偏差 1.8）であった。2020 年の利益は、平均値 190.7 億円、全体範囲は 377.1 億円～363.7 億円（標準偏差 72.5、赤字確率 5% 未満）、市場推計は、平均値 421.3 億円、全体範囲は 226.2 億円～682.7 億円（標準偏差 74.3）であった。2030 年の利益は、平均値 281.0 億円、全体範囲は 88.0 億円～616.4 億円（標準偏差 84.3、赤字確率 0%）、市場推計は、平均値 591.7 億円、全体範囲は 186.3 億円～1173.4 億円（標準偏差 172.4）であった。

4. 考察

4.1. シミュレーション結果に対する考察

このシミュレーションでは、考えられる状況下において、一定期間中に得られた断片的な公開情報を用い、変動率をやや高めに設定した。本手法はシミュレーションの仕方が個人の判断によって異なるという点からも、完全に客観的な手法といえるものではなく、相対的な客観性が期待するという意味において有益と考えられる。また、精度にやや不確かな点があることを否めないが、長期かつ総合的なシミュレーションを行い、将来の不確実性を可視化した点において一定の意義はあるものと考ええる。

2030 年の利益は 100% の確率で黒字となり平均値約 280 億円の利益となるが、2010 年の利益はほぼ赤字になると考えられる。赤字額は比較的少ないものの、この傾向は 2014 年まで続く。その後は徐々に利益が増加し 2018 年には平均値で 100 億円を突破し、2022 年には平均値で 200 億円を突破する。短期的視点では初期の赤字が課題となるが、長期的視点では高い確率で大市場となる機会が存在しうると考えられた。

感度分析を行い、予測値への各因子の影響度を測ると、2011～2016 年に認可因子、2020～2030 年に医療費抑制因子、全般的に技術間シェアが大きく関与している。感度分析の結果から示唆される課題は、①厚生労働省の認可ベースライン及び治験レベルが課題となる。明確な認可ベースラインの提示とそれに応じ得る治験能力が当面の課題となろう。②医療費抑制因子に影響されず、技術間シェアを高めることが課題となる。言い換えれば、医療費抑制による医療機関からのコスト引き下げ圧力に屈しない高付加価値技術の開発が必要である。

また、技術間シェアを支える前提条件とした高い研究開発投資比率から、2030 年の利益となる平均値 281 億円を創出するには 88～147 億円／年程度の研究開発投資が必要であると推計され、産業界としては資金面の確保も課題となる。

本研究では、心筋シートの価格を平均値 250 万円としたが、海外での心臓移植には 1 億円以上必要となるケースも少なくなく、技術の魅力度を過小評価しないためにも、比較対象の選定にあたっては慎重な議論が必要であるとも考えられた。

4.2. 開発戦略の検討

各設定要素及び 4.1 を考慮し開発戦略を検討した。

急性心筋梗塞の年齢調整罹患率は各国間で異なり¹¹⁾、日本は先進諸外国に比べ著しく低い。人口推計値及び罹患率からも明らかとなっており、わが国の需要数そのものはあまり期待できない。ピーク時でも 33000 シート／年程度と需要は少ない。WHO が 2005 年に発表した資料¹²⁾によれば、世界レベルでは虚血性心疾患 (IHD) は 2030 年においても死因 2 位で増加傾向を示している。需要面からは海外展開を当初から考えるのも一つの選択肢ではないかと考えられた。また、初期の国内の認可見通しの不透明さを考慮すれば、比較的認可スピードの早い、欧州や米国での治験や許認可手続きを検討することも必要である。また、未成熟な技術であるため、急性心筋梗塞のように大規模トライアルを必要とするものよりも類似の疾患で患者数の少ない希少疾病 (オーファン) にて特化した治験を行い、後に適用拡大にて対象患者数を増加させることが初期リスクを低減させる効果があるのではと考えられた。オーファン指定を受けることで、研究開発費援助、優先審査、減税措置等も図られるため、初期リスクの低減効果は更に高まる。さらに、希少疾病にて臨床適用を図ることで、使いながら改良点を探る Learning by Using 効果もあるのではと考えられた。

5. まとめ

重度の虚血性心疾患の根治的治療技術として期待される心筋シートは、2030 年という長期的視点にたてば大きな利益を得る可能性を秘めていることが明らかとなった。いくつか解決すべき点もあるが、実

際に技術が完成するまでの間に本法で仮定したシナリオ及び数的根拠を再検討し、市場見通しを可視化させ、揺るぎない戦略が構築できれば、産業的魅力度が更に高まるものと考えられた。

参考文献

1. R. ラズガイティス：アーリーステージ知財の価値評価と価格設定、中央経済社 (2004)
2. 西田博、遠藤真弘、黒澤博身：補助循環 難治性心不全治療の最前線、Mebio Vol. 20, No. 4(2003)
3. 難治疾患から美容まで再生医療の事業性は？、日経バイオビジネス (2005)
4. 藤正巖：人口減少社会日本の国民医療費の将来分析・安定した成熟社会への医療制度改革の指針 (2002)
5. 総務省統計局『国勢調査報告』、国立社会保障・人口問題研究所『日本の将来推計人口(平成 14 年 1 月推計)』
6. 上島弘嗣：わが国における虚血性心疾患の疫学：死亡率・罹患率の動向と国際比較、虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略 (2003)
7. 経済産業省、技術戦略マップ (2005)
8. 未来工学研究所・文部科学省、2030 年の科学技術 (2001)
9. 厚生労働省：医薬品産業ビジョン (2002)、医療機器産業ビジョン (2003)
10. 医薬品医療機器総合機構：炭酸ガスレーザ手術装置及びレーザコアグレータに関する審査報告書 (2005)
11. Murray C, Lopez A. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet ;349:1269-1276 (1997)
12. Colin D. Mathers, Dejan Loncar : Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030:data sources, methods and results. Evidence and Information for Policy World Health Organization (2005)