

著者プロフィール

高橋 洋

たかはし ひろし

East-West Diagnostics / Theranostics, LLC (合同会社)

代表者

- | | |
|---------|---|
| 1976年4月 | カイザーパーマネンテ・サンフランシスコ病院に入職
認定検査技師（細菌検査室） |
| 1979年6月 | カイザーパーマネンテ・Regional Laboratory
「社内検査センター（集中処理ラボ）」に移転 |
| ～1979年 | 抗酸菌、真菌および寄生虫検査室を立ち上げ |
| ～1983年 | ウイルスおよび細菌検査室を立ち上げ |
| 2001年7月 | 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社に入社
学術および福島工場ラボを担当 |
| 2006年6月 | スタンフォード大学病院に入職
検査室のビジネス・デベロップメントを担当 |
| 2008年8月 | East-West Diagnostics LLC（コンサルティング合同会社）を
立ち上げ |
| 2014年4月 | 東邦大学客員教授に就任 |

この12年間はIVD企業関連以外の活動にも取り組む。

また、米国を拠点に、日本の大学や病院とも共同で活動するなど、日本の検査学やIVD市場にも精通。本書は、それら日米での実体験がもとになっている。

CONTRIBUTOR

●九内 健志（くない けんじ）

九内技術調査事務所 代表

農学博士（東京大学）

徳山曹達（株）・主席研究員、（株）エイアンドティー・理事、（株）日立ハイテク
ノロジーズ・事業戦略部長を経て、2010年に九内技術調査事務所を設立

はじめに

2016年の一般公開データによると、米国の医療費支出総額は3.3兆ドル（1ドル=100円で約300兆円）であった。この額は2016年のGDPの17.9%に相当する（図1、図2）。そして、Purchasing Power Parity（PPP）＝「購買力平価」評価では、1人あたりの健康消費支出の10,244ドルは先進国の中ではもっとも高額である。米国の国民医療費を他国と比較するとともに高い（図3、図4）。また、この差は広がると想定されている^{1)、2)}。

一方で、体外診断薬・体外診断用医療機器（IVD）市場で日本のメーカーの存在は目立たない。本書は米国におけるIVD市場を理解するために執筆したものである。なお、本書の大きな特徴は、著者の以下の実体験にもとづいて作成している点である。

- ① 1日15,000本以上の検体を扱ったカリフォルニア州で第3位に入る臨床微生物・感染症免疫・遺伝子診断検査室長に従事した経験
- ② 費用対効果を重視した米国市場での経験
- ③ IVDを導入の際に企業との面談、評価対象となる技術の選択、評価およびデータ解析業務を指導、購入の正当化（費用対効果分析を含め）などの経験
- ④ 年間設備予算が30万ドルの臨床微生物・感染症免疫・遺伝子検査部門を担当した経験
- ⑤ 所属していた医療機関（カイザーパーメンテ）がメンバーとして加盟していたGroup Purchasing Organization（共同購買組織）を通して技術の標準化を推進した経験
- ⑥ 日本でIVDメーカーの学術部門および社内ラボの担当経験
- ⑦ 日本で承認申請に関連する業務の経験
- ⑧ 米国FDAに510（k）申請に関連する業務の経験
- ⑨ スタンフォード大学病院ラボでビジネスデベロップメントの担当経験
- ⑩ 12年間にわたった日本と米国を中心にしたコンサルティング業務の経験

本書では、IVDを現場に導入する際、検査現場が考慮する要因や医療業界の特徴、規制、市場の特徴、FDA承認申請・審査対応、市場調査手法とマーケティングなどを記述している。これらの記述は、著者の実体験によるものなので、読者にとって有益なものになるだろう。例えば、米国の展示会では、定性、定量などの性能評価データに、その根拠となる適切な文献が引用されていないようなパンフレットは一切価値がない。また、米国ではMBAを持っている検査室の担当者が多いため、財務分析（検査装置を導入した際の財務的な貢献度の記述）が必須である。

本書のテーマは日本企業が米国市場に参入するための情報提供である。米国の多くの医療機関では10万ドル（約1千万円）という高額製品の購入であっても、無駄ではないことを証明できれば（人件費を削減や入院期間の減少、医療工程の効率化など）、機器購入を正当化することは可能である。また、「買い取り購入」をする場合は減価償却ができるため、税金面で「リース購入」より有利である。著者が所属していた健康保険システムでは、非営利企業制度を利用しており2018年の収益は800億ドル（約8兆円）であった。つまりその健康保険システムは、非営利というステータスを維持するために毎年再投資を行ない、常に最新技術を購入してい

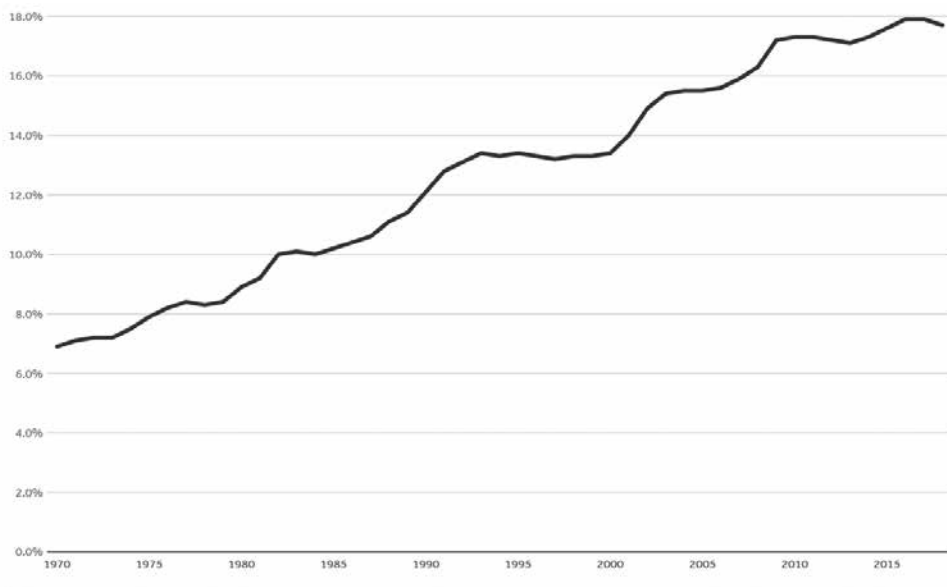


図1 米国の医療費支出総額（この額は2016年のGDPの17.9%に相当する）
Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics¹⁾
(Kaiser Family Foundation – Health Policy Research²⁾)

Average annual growth rate of GDP per capita and total national health spending per capita, 1970 - 2018

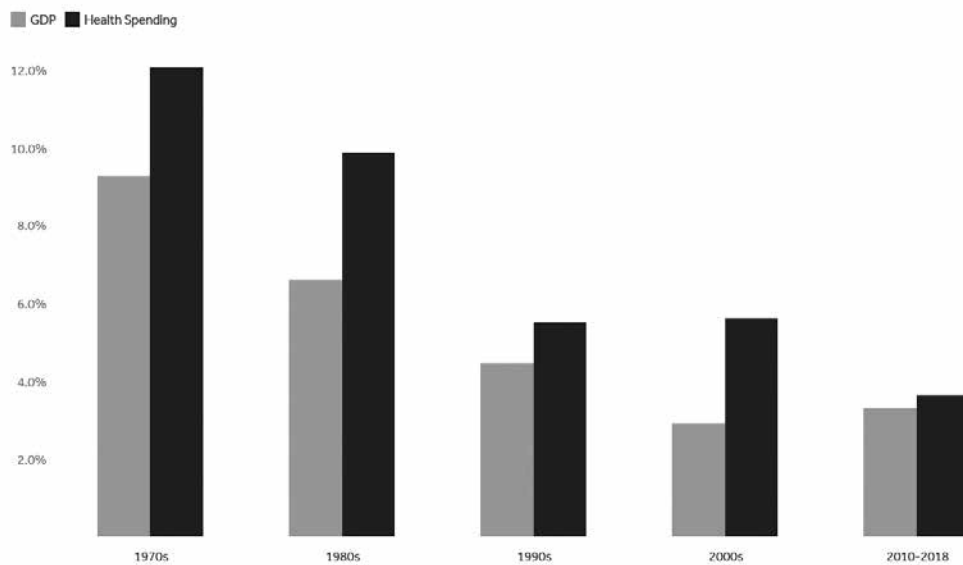


図2 医療費支出総額とGDPの伸び率
(Kaiser Family Foundation - Health Policy Research²⁾)

On average, other wealthy countries spend about half as much per person on health than the U.S. spends

Health consumption expenditures per capita, U.S. dollars, PPP adjusted, 2017

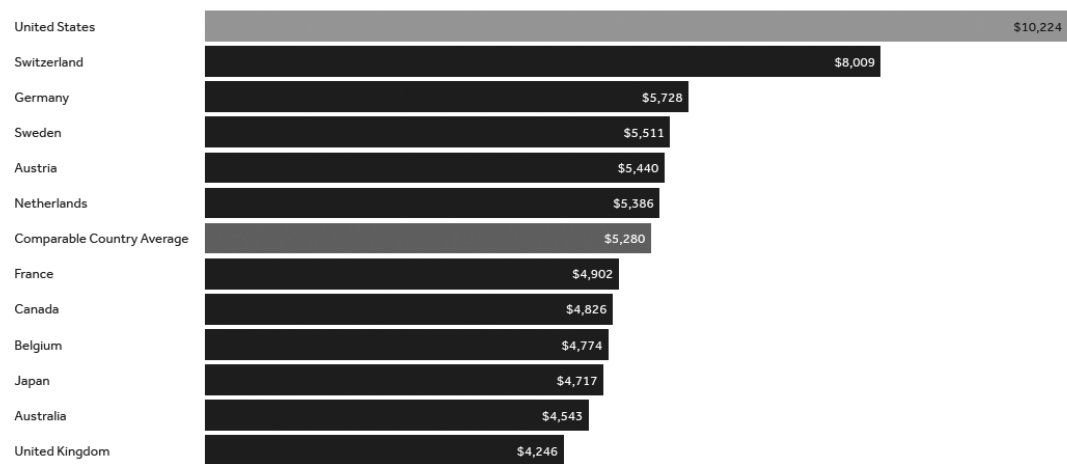


図3 米国の国民医療費を他国と比較
(Kaiser Family Foundation - Health Policy Research²⁾)

Health consumption expenditures as percent of GDP, 1970 to 2017

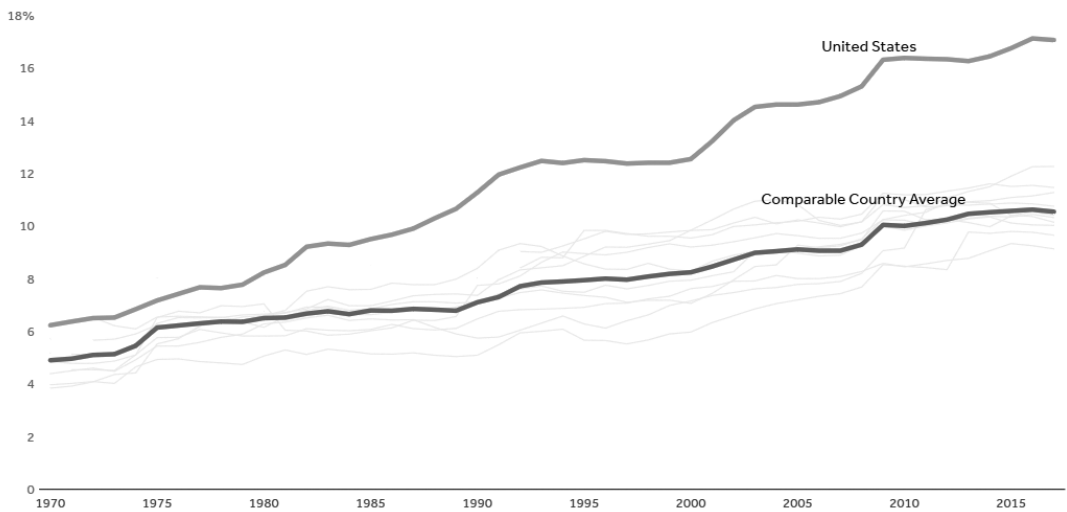


図4 数年にわたって米国の国民医療費を他国と比較
(Kaiser Family Foundation - Health Policy Research²⁾)

た。このように、米国の状況をしっかりと理解できれば、日本企業が米国市場でプレゼンスを高めることが可能になる。日本企業が米国市場で復活するためには、米国市場の状況をしっかりと理解し、タイムリーな採用決定に至るように市場参入の戦略をたてる必要がある。

数年前に日本のメーカーと、米国のある医療機関システムのセントラル検査ラボ^{A)}を訪ねたことがある。その訪問先では、日本のメーカーの装置を6台設置していた。訪問した際に、現場の検査技師から「装置からの出力は、感熱紙ではなく普通紙に印刷することが必須である」というフィードバックがあった。感熱紙の文字は数年で消えるため、その現場では感熱紙をわざわざコピーして保管していた（訴訟の際、ハードコピーがないと医療機関は弱い立場に陥るため）。しかしその後、本件に関して日本のメーカーからのフォローはなかった。

米国のラボを訪ねたい場合、ラボの担当者となんらかのつながりがないと、そのラボを訪ねることは基本的に難しい。著者は日本企業からの依頼で、情報収集のために米国ラボを訪ねる手配を何回も行ってきたが、訪問後の日本企業からのフォローはほとんどない。

米国の市場や規制の詳細は、ラボ現場を1回や2回訪問するくらいではなかなか理解できない。よく「米国ラボ訪問」などの記事や総説を見かけるが、このような記事の多くは、現場の視点を伝えられていない。この書が米国の臨床検査室市場や規制の実際、また検査現場がどのような問題を抱えているのかなどについて、少しでも読者の理解にお役にたてば幸いである。

A) 日本では「中心ラボ」は馴染みのない言葉だと思われる。米国の多くの医療機関は複数病院システム（hospital system）または地域の病院ネットワーク（hospital network）で、単独型病院は減少している。複数病院システムの場合、各病院では中央検査室がある。近年、特殊の検査「例えば、臨床微生物、毒物検査、特殊化学検査などは、システムあるいはネットワーク内のCentral/Core Laboratory（検査センター）」の設立の傾向がある。

目次

はじめに	2
目次	6

第1章 米国における医療業界について11

1 米国における医療制度の概要	11
1.1 公的および民間医療保険	11
1.2 民間医療保険の種類	12
1.2.1 マネージド・ケア医療保険	12
1.3 米国市場の拡大	14
1.4 病院のネットワークとシステム	15
1.5 体外診断薬・体外診断用医療機器（IVD）を導入の際	16
1.6 米国の市場の特徴	16
1.6.1 米国における検査現場の多様性	16
1.6.2 日本企業が米国の医療制度を理解しておく必要性	18
1.6.3 イノベーションを強化する米国の環境	19
1.6.4 費用対効果の概念が根付いている米国	20
1.6.5 米国の医療制度は予防医療を強調している	22
1.6.6 費用対効果を証明することの困難さ	22
1.6.7 米国メーカーの開発の速さ（NGSも検査工程が簡便化）	23
1.7 検査の流れ	29
1.7.1 プロセス管理と制御（Process Management and Control）による 検査工程の管理	29
1.7.2 検査工程における Quality Indicators(QI) の重要性	30
1.7.3 ラベル貼り付け工程のエラー問題	31
1.8 臨床検査の自動化とデジタルプラットフォームの傾向	33
1.8.1 臨床検査におけるデジタルプラットフォームの活用	33
1.8.2 臨床検査領域で使用されているデジタルプラットフォーム	34
1.9 CLIA（臨床検査室改善修正法）	38
1.10 検査技師の不足	39
1.11 日本と米国のITシステムの違い	40
1.12 製品を導入する前の徹底的な検討	42
1.12.1 検査室の管理者の役割	42
1.12.2 メーカーが訪問の際、適切なデータの必要性	44
1.13 前処理工程の重要性（米国市場が求める文献・資料）	45
1.13.1 日本語文献の翻訳はインパクトなし	45

1.14 米国のPOCT市場.....	46
1.14.1米国の開業医ラボ（POL）の実状.....	46
1.14.2 米国におけるPOCT検査動向の背景、位置付け.....	49
1.14.3 POCT検査の登場についての理由.....	50
1.14.4 POCT検査の責任部署.....	50
1.14.5 POCT検査の種類.....	51
1.14.6 米国における Convenient Care Clinic、Retail Clinic 市場の伸び.....	51
1.15 米国における検査室の種類.....	54
1.16 開業医が検査の必要性を判断する際の根拠.....	55
メディケアへのアクセス保護法	
1.17 「PAMA法（Protecting Access to Medicare Act of 2014）」.....	55
1.17.1 PAMA改訂による臨床検査市場の影響.....	55
1.17.2 Hospital Outreach（受託臨床検査事業）.....	57
1.17.3 PAMA法による価格改訂で打撃を受ける市場セグメント.....	57
1.17.4 開業医ラボ（POL）のPAMA法対策.....	58
1.17.5 PAMA法による価格改訂で償還額が増加した項目.....	59
1.17.6 PAMA改訂により、償還額が減少した項目.....	60
1.17.7 PAMA法の影響が限定的な健康診断検査.....	60
1.17.8 PAMA法による価格改訂に対する対応.....	62
1.18 米国検査市場の動向.....	63
1.18.1 診療機関・病院ラボの位置づけ.....	63
1.18.2 病院ラボと提携する外部ラボ（提携の構造）.....	64
1.18.3 外注のメリットとデメリット.....	64
1.18.4 検査の外注する評価.....	64
1.18.5 検査外注化の反省.....	66
1.18.6 病院ラボの経営への貢献.....	66
1.18.7 医療機関システム内での検査室統合化の動き.....	66
1.18.8 臨床微生物検査の統合.....	67
1.18.9 医療機関内の一部統合と時間帯の統合モデル.....	68
1.18.10 医療機関システム・ネットワークの臨床微生物検査.....	69
1.18.11 新しい統合概念の動向.....	69
1.18.12 感染症の症候群多項目遺伝子パネル検査の償還額.....	70
1.19 コンパニオン診断（CoDx）の開発.....	71
1.19.1 後発品のコンパニオン診断薬（CoDx）.....	71
1.19.2 米国におけるCoDx市場の推移.....	71
1.19.3 CoDxと治療薬の同時開発・同時申請の課題.....	72
1.19.4 CoDxの申請に必要なデータ.....	73

1.19.5 Real World Data (RWD) と Real World Evidence (RWE)	75
1.19.6 FDA 申請における RWD の利用	75
1.19.7 Bridging study (ブリッジング・スタディ) および Enrichment study	76
1.19.8 Follow-on CoDx(後発品の CoDx)	76
1.19.9 最初に承認された Follow-on CoDx.....	77
第2章 米国のIVD市場における規制.....	79
2 米国における IVD (医療機器・体外診断薬を含む) 規制	79
2.1 政府機関の法規	79
2.1.1 州による規制	79
2.1.2 FDA の位置付け.....	80
2.1.3 LDT	81
2.1.4 医療機器のクラスおよび複雑度の分類.....	82
2.2 インフルエンザ迅速検査 (RIDT) のクラス再分類.....	84
2.3 510 (k) 申請.....	85
2.3.1 510 (k) で認可された新技術、新製品.....	86
2.4 市販前承認「Premarket Approval (PMA)」.....	86
2.5 LDT 検査 (FDA 未承認検査) の扱い.....	87
2.6 FDA の役割	87
2.6.1 デノボ (De Novo) 申請法.....	88
2.6.2 Breakthrough technology	88
2.6.3 IDE (Investigational Device Exemption) 制度.....	89
2.6.4 RUO (Research Use Only) 検査と IUO (Investigational Use Only) 検査.....	89
第3章 国の体外診断薬の市場調査手法とマーケティングのポイント	93
3 米国における IVD 市場の環境	93
3.1 共同購買組織 (GPO)	93
3.2 検査技師の不足および高報酬に対する対応.....	94
3.2.1 CLIA moderate complexity 検査.....	94
3.3 CLIA waived の POCT 検査.....	95
3.4 検査の自動化 (LAS)	95
3.4.1 LAS の進化と検査技師不足の悪循環	96
3.4.2 人事の負担を軽減する	97
3.4.3 検査室全体の自動化 (TLA)	97
3.4.4 TLA 拡大の要素	98
3.5 検査ラボの予算申請	99
3.5.1 設備投資申請書	99

3.5.2	ディスカウントキャッシュ・フロー（Discount Cash Flow、DCF）と費用対効果	100
3.5.3	NGS法がん検査	102
3.5.4	投資資本利益率（ROI）	103
3.5.5	内部収益率（IRR）	103
3.5.6	回収期間法(Payback)	104
3.6	米国IVD企業のマーケティング戦略	104
3.6.1	検査ラボが新技術を購入する場合の手続き	105
3.6.2	顧客志向のマーケティング	106
3.6.3	KOLの選定	107
3.6.4	コンプライアンス（法令遵守）と統制	107
第4章	米国の臨床性能試験のポイント	111
4	臨床性能試験開始前の検討事項	111
4.1	CRO会社の選択	111
4.2	ベンチャー企業と独立業務負人（CRA）	112
4.3	臨床性能試験と、機器クラス分類およびCLIA 複雑度分類	112
4.3.1	510（k）とCLIA waivedの同時申請制度（Dual Submission Pathway）	114
4.3.2	CLIA waived 検査の要求事項	114
4.3.3	CLIA waived 製品に求められる臨床性能試験	114
4.3.4	CLIA waived 製品の臨床性能試験の実施	116
4.3.5	CLIA-waived 性能確認試験の一例	117
4.4	510(k)臨床性能試験に関して	117
4.4.1	臨床性能試験データと米国の人種の多様性	118
4.4.2	呼吸器感染症検査の臨床性能試験と年齢層別データ	119
4.4.3	高感度トロポニン検査の臨床性能試験	120
4.5	統計的手法による臨床性能試験の評価	121
4.5.1	定性検査	121
4.5.2	定量検査	123
4.5.3	医療機関における臨床性能試験の意味	124
4.6	医療機関における新規技術の新成品の購入	126
第5章	510(k)申請の作成とFDA審査への対応	129
5	臨床性能試験に必要な要件	129
5.1	510（k）の臨床性能試験に使用するサンプル	129
5.2	<i>in silico</i> 法を利用した510（k）の臨床性能試験	130
5.3	分析性能（analytical performance）評価	131

5.4 510 (k) の臨床性能試験の特例	131
5.5 検査の有効性.....	132
5.6 申請前のプログラム (pre-submission program)	132
5.7 臨床性能試験の標準的試験方法とFDA ガイダンス	134
5.8 FDA 申請と審査の対応における留意点	135
5.8.1 FDAによるクラス分類とブレイクスルー技術のプログラム.....	135
5.8.2 書類の記述内容の不一致あるいは矛盾.....	135
5.8.3 FDAによる Refuse to Accept Policy (RTA)	136
5.8.4 保存安定性試験 (リアルタイム試験データと加速試験データ).....	136
5.8.5 医療機器のリスクマネジメント	137
第6章 海外企業との共同開発	139
6.1 契約書の考え方の違い	139
6.2 イン・ライセンスとアウト・ライセンス戦略	141
6.3 アウト・ライセンス戦略の利点	142
6.4 アウト・ライセンス戦略のリスク	142
6.5 イン・ライセンス側のメリット	143
6.6 イン・ライセンス戦略のリスク	144
6.7 米国の企業や大学との共同開発	144
6.7.1 米国の特許制度	145
6.7.2 米国特許と EAR の関係.....	146
おわりに	149
引用一覧	150

第1章 | 米国における医療業界について

1 米国における医療制度の概要

1.1 公的および民間医療保険

米国の医療保険制度は、公的医療保険と民間医療保険（雇用主提供保険）に分かれており、さらに公的医療には高齢者向けのメディケア（Medicare）と低所得者向けのメディケイド（Medicaid）がある（図5）³⁾。またそれ以外に、軍人とその家族のための医療保険（トライケア）や退役軍人省が運営する病院（Veterans Administration 病院）があり、また健康保険を持たない患者でも分け隔てなく受け入れ低所得者層の駆け込み寺となっている公立病院の郡病院（county hospital）がある。San Francisco General Hospital（サンフランシスコ郡の病院）のミッション・ステートメントはこの概念が反映されている。

「We are a welcoming and healing environment, offering the latest medical technology and compassionate care for everyone who needs it, no matter your situation（どんな事情であれ、思いやりのある最新の医療を提供する）」

景気が悪化すると無保険者が増加し、失業した無保険者は高額な医療費が全額自己負担になる。そのため、患者保護および医療費負担の適正化を目的として、2010年にオバマケアと呼ばれる二つの法律により医療保険制度の改革が行なわれた（Patient Protection and Affordable Care Act）。ただし、トランプ政権に代わり、医療保険への加入は個人の自由であるとの考えで、オバマケアの廃止あるいは改善（トランプケアと通称されている）に取り組んでいるが、オバマケアが無保険者の数を減らしたことは明らかであり、その概念は根付いたように思われる。

2017年に民間医療保険、メディケイド、自己負担、メディケア、その他の医療保険による医療費支出の変化が図6に示されている⁴⁾。



図5 米国における公的および民間医療保険制度
(United States Census Bureau. Health Insurance Coverage in the United States⁵⁾)

第2章 | 米国のIVD市場における規制

2 米国におけるIVD（医療機器・体外診断薬を含む）規制

2.1 政府機関の法規

IVDメーカーは、臨床検査用製品を米国市場用に開発、製造、販売する場合、FDAや疾患管理センター（CDC）、労働安全衛生局（OSHA）などの政府機関が定める各種の規制にしたがう必要がある。

また臨床検査を行なう検査ラボの側も、米国保健福祉省の下部組織であるCMS（Centers for Medicare and Medicaid Services）が管轄する臨床検査室改善法「以下CLIA法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）」によって管理される。CLIA法による認定取得機関はCMSの査察者による査察を受けるか、CMSの認定した非営利団体より認定を取得する必要がある。これらの非営利団体としては

① College of American Pathologists（CAP）

「病理医、検査技師で構成される学会としては世界最大の学会である。CAPの認定プログラムは国際的に評価されており、検査室の現役従事者のチームを審査員に活用するプログラムとして最大規模となっている。1987年にSRLが日本で初めてCAPが発行する臨床検査施設の認定証を取得した」

② Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization（JCAHO）

「認定非営利団体で、全米の約3,500病院のうち約90%はJCAHOより認定を受けている」

③ Commission on Office Laboratory Accreditation（COLA）

「独立した非営利認定機関である」

④ American Association of Blood Banks（AABB）「米国血液銀行協会」

などがある。

米国病理学会（CAP、College of American Pathologists）の認定検査室である場合はCAPが定めるLaboratory Accreditation（認定）プログラムにしたがう必要があり、また州が定めた臨床検査室用の行政規制がある場合（カリフォルニア州やニューヨーク州など）は、それぞれの州規制にしたがわなければいけない。CAP以外にCOLA（Commission on Office Laboratory Accreditation）の認定機関もある。COLAは中度複雑度（moderate）検査を実施している開業医ラボを認定する。

2.1.1 州による規制

州による行政規則がある場合、それはCLIA法を上回る規則になる場合がある（例えばカリフォルニア州）。しかし州の行政規則がなく、臨床検査室がCLIA法のみで管理されるような州では、例えば中度複雑度（CLIA Moderate Complexity）の検査ラボでは、検査技師の最低資格条件が「高卒および妥当な研修の受講修了者であること」という程度の緩やかな規制になっている。実際に、そのような州では、ほとんどの医療機関ラボで、最低レベルの資格を有する認定技師（Medical Technician）を職員として採用している。

米国での体外診断用医薬品の 開発／審査対応 実務集

2020年6月30日 第1刷発行

編集人 岸田崇利
発行人 石塚智也

発行所 株式会社R&D支援センター
〒135-0016
東京都江東区東陽3-23-24
VORT 東陽町ビル7F
<https://www.rdsc.co.jp/>

©Hiroshi Takahashi
Printed in Japan

乱丁・落丁はお取替えいたします。
本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写（コピー）することは、
著作権法での例外を除き、禁じられています。本書から複製を希望
される場合は、弊社にご連絡ください。

ISBN 978-4-905507-45-1 C3047