



## 慶應義塾大学ビジネス・スクール

# ひとつの医療機器が起こした、心臓弁膜症の治療革命 (B)

## — 経カテーテル大動脈弁治療 (TAVI) —

2002年4月、アメリカ、ニュージャージー州、PVT社オフィス

### — 不確かな状況下で迫られる決断 —

スタン・ロウ (Stan Rowe) は顔がこわばるのを感じた。

「今すぐには返事ができない。少しだけ時間をくれないか。」

しばらく沈黙したのちにそう告げると、電話の向こうから、いら立ちを隠そうともしないうめき声が聞こえてきた。

「時間をかけている暇はないんだよ。この患者は今すぐに死んだって何の不思議もない。大体いま生きていくことのほうがおかしなぐらいの瀬戸際なんだ。このままだと今日明日にも、彼は確実に死ぬ。だけど私たちのあの弁を使えば、助けられるかもしれないんだ！いま使わないでどうする、私に患者を見殺しにしろというのか？我々には助けられるかもしれない手段があるというのに？」

電話を握りしめ、いらいらと歩き回るアラン・クリビエ (Alain Cribier) の姿が見えるような気がした。

「アラン、言っていることはわかる。けれど私たちの弁はついこの間やっと、ヒトの死体での試験を開始したばかりじゃないか。急に実際の患者に使いたいと言っても、そうすぐには判断ができない。」

「そんなことはわかっている。だけどこの新しい人工弁があれば、助けられそうな患者がここにいるんだ。彼は死にかけているんだよ！我々は何のためにこの弁を開発してきたんだ？こういう患者を助けるためじゃないのか？」

.....  
このケースは、慶應義塾大学大学院経営管理研究科 後藤 励と米国医療機器・IVD工業会 (AMDD) 医療技術政策研究所 リサーチフェロー 児玉順子・緒方令奈により作成された。ケース内の企業名等のうち一部仮名の場合がある。なお、このケースはクラス討議のための資料としてまとめられたものであり、経営管理に関する適切あるいは不適切な処理を示すことを意図したものではない。

本ケースは慶應義塾大学ビジネス・スクールが出版するものであり、複製等についての問い合わせ先は慶應義塾大学ビジネス・スクール (〒223-8526 神奈川県横浜市港北区日吉4丁目1番1号、電話 045-564-2444、e-mail: case@kbs.keio.ac.jp)。また、注文は <http://www.kbs.keio.ac.jp/> へ。慶應義塾大学ビジネス・スクールの許可を得ずに、いかなる部分の複製、検索システムへの取り込み、スプレッドシートでの利用、またいかなる方法 (電子的、機械的、写真複写、録音・録画、その他種類を問わない) による伝送も、これを禁ずる。

Copyright © 後藤 励、児玉順子、緒方令奈 (2018年10月作成)

「その通りだ。しかし少しだけ時間をくれ。ほんの少しだ。またすぐに電話する。」

ロウはそう言って半ば強引に電話を切ると、大きく息を吐きだした。状況の整理をしなくてはいけない。

先ほど突然かかってきた、PVT 社創立メンバーの一人、フランス・ルーアンの循環器内科医クリビエ  
5 医師からの電話によると、その患者は 57 歳の男性で、駆出率<sup>[1]</sup> はたったの 10%しかなく、生きてい  
ることが不思議なくらいだった。彼は動脈硬化による下肢の血流不全を治療するために大動脈両側大  
腿動脈グラフト手術を受けたが失敗、さらに心原性ショック<sup>[2]</sup> に陥り、2 つの心臓外科チームに受け入  
れを拒否されたのちに、クリビエ医師のいる病院に搬送されてきた。クリビエ医師は最低限、すぐにでき  
る処置として彼に「バルーン大動脈弁形成術 (BAV)」<sup>[3]</sup> を試みたものの、翌日には心原性ショックを  
10 再発し、今や文字通り死の淵をさまよっていた。

一方、クリビエ医師が「患者を救えるかもしれない」と言った、ロウたちが共に開発している人工弁は、  
長い動物試験の期間を経て、文字通りつい先日、ようやくヒトの死体を使用した試験へと駒を進めたば  
かりだった。もちろん、これまで生きていた人間に使用されたことはない。つまり突然かかってきたクリビ  
エ医師の電話は、予期せぬ「ファースト・イン・マン<sup>[4]</sup>」を実施すべきだ、との決断を迫るものだった。

ロウは迷った。たったこれだけの情報で、どうやって判断しろというのだ——！しかも時間がない。  
クリビエ医師のいら立ちの理由も、ロウは理解できていた。クリビエ医師はかつて、大動脈弁狭窄症を患っ  
た自分の母親を治療できないまま亡くしていた。我々はできるだけ早く、この新しい人工弁を使えるよ  
うにしなければならない。そして今まさに、彼の目の前には、かつての彼の母親と同様に、この弁を必要  
20 としている患者がいるのだ。

論理的にならなくては、とロウは考えた。想定できるリスクは 3 つだ。まず患者へのリスク。ただしこ  
の患者にとっての 1 番のリスクは、この新しい人工弁を使うことよりも、このまま何もしないことのほうだろう。  
2 つ目のリスクは会社にとってのリスクだ。もし失敗したら、自分たちが心血を注いできた会社は駄目にな  
25 ってしまうかもしれない、そうすれば自分たちはもちろん、従業員や家族を路頭に迷わせることになる。  
投資家たちも落胆するだろう。そして 3 つ目のリスクは、この革新的な技術の未来に対するリスクだ。自  
分たちが成功を確信しているこの素晴らしい革新的な技術の可能性が、この 1 度の失敗のために今後

[1] 慢駆出率とは、一回心拍出量の心室拡張末期容積に対する割合で、正常値は 50 ~ 80%。日本心臓財団ホームページ、<http://www.jhf.or.jp/publish/pro/hint/c4/hint005.html> アクセス日 2018 年 6 月 6 日

[2] 心臓の機能が障害されることによって、血液を全身へ十分に送り出せなくなった危機的な状態のこと。MEDLEY ホームページ、<https://medley.life/diseases/54ee9985d05b850f0190f7a4/> アクセス日 2018 年 6 月 6 日

[3] カテーテルでバルーンを狭窄した大動脈弁の位置まで運び、バルーンを膨らませて弁を開きやすくすること。クリビエ医師が考案した治療法。

[4] First-in-man (FIM)。新しい医療機器等について、初めてヒト、すなわち患者に対して試験的に使用すること。

の発展の芽を摘まれてしまうかもしれない。そうなったら将来この技術で救えたかもしれない患者たちに対する損害は甚大だ。

ロウは自分たちの新しい開発技術が、本当に使用できるものであるという確証を、まだ持てずにいた。動物試験の結果だけをもって、それが人体でも同様に機能する、と言い切ることは難しい。一方で、目の前には死にかけている患者がおり、この新しい技術を求めている。そしてその患者は自分たちの人工弁を使わなければ、間違いなく亡くなってしまうとクリビエ医師は言う。ロウは逡巡した。数年にわたり情熱を傾けてきたこの新しい技術の最初の患者が、本当にこの突然現れた患者で良いのか？この患者のために、4人で立ち上げた会社を危険にさらして良いのか？具体的な決め手が何もない中で、一体何を根拠に、決断をしたら良いのだろうか？

迷ったロウは、長年の同志で、ともにPVT社を立ち上げた、スタン・ラビノビッチ (Stan Rabinovich) に電話をかけた。ラビノビッチはジャック・システム社時代からロウが苦楽を共にしてきたベテランの電気技師だった。彼もロウ同様、驚いて「無茶だ、急すぎる！何の準備もできていないじゃないか。」と言った。しかしこうしている間にも着実に死の淵に近づいている患者のことを思うと、二人はNOと言い切ることができなと感じた。そこで二人はクリビエ医師以外の医師の助言を聞くために、もう一人のPVT社創立メンバー、循環器内科医のマーティン・レオン (Martin Leon) 医師に連絡を取った。レオン医師は「やってみよう」と言った。「この人工弁の可能性はまだ実証されていない。そんなものを実際の患者に使うとは、という否定的な声は必ずあるだろう。だが一方で我々はこの弁の試験を着実に重ねてきている。もしこの弁を使うことで、死にかけている患者の命を救える可能性がわずかでもあるのならば、我々はこの弁を提供すべきなのではないか？」ロウは、これまで苦勞を共にしてきた二人の医師の言葉を信じようと決意した。そしてこの患者に急遽、初めてのヒトに対する経カテーテル人工弁を使用する、という決断を下した。これが彼らの出した答えだった。それはビジネスを考慮した決定というよりは、倫理的な観点から行った意思決定だった。一人の患者の命を救えるかもしれないという、わずかな可能性に賭けたのだ。

一度決断をしてしまうと、あとの行動は早かった。人道的見地に基づいた特別措置のもと、早速、試験中の人工弁はイスラエルの開発チームに伴われてフランスに移送され、クリビエ医師の指揮のもと、あわただしく世界初症例となる経カテーテル大動脈弁治療の準備が進められた。

しかし、思わぬ形で経カテーテル人工弁を使用する最初の人間となったこの患者は、決して新しい人工弁を留置するのに好条件の患者ではなかった。ロウたちは経カテーテル人工弁を、大腿動脈から挿入して心臓まで運び、留置する前提で開発を進めていたが、この患者はすでに大動脈両側大腿動

脈グラフト手術を受け、しかも失敗していたため、大腿動脈からのアプローチが不可能だった。そこで急遽、まだロウたちが一度も実施したことのない、経中隔アプローチ<sup>[5]</sup>で人工弁を運ぶこととなった。

5      ロウはその日、眠れなかった。片時も電話を離さず、クリビエ医師からの連絡を待ち続けた。ようやく電話が鳴った。

「とても難しい症例だったよ。」

クリビエ医師の言葉に、ロウは息をのんだ。

10      「だがね、私たちは諦めなかったんだ。胸骨圧迫をして心肺蘇生を行いながら、手術を続けた。やったよ！スタン。弁を留置できた。患者は息を吹き返した。私たちは成功したんだ、世界初の、開胸無し  
の弁置換に成功したんだ！」

奇跡だ、とロウは思った。

15      治療中、患者は一時心停止に陥るなどの困難があったにも拘らず、クリビエ医師は何とか人工弁を留置することに成功した。すると驚くべきことに、1時間もたたないうちに死にかけていた57歳の患者の青白く、灰色がかっていた顔色がピンク色に変化してきた。そしてその日の夜にはベッドに起き上がり、クリビエ医師とともにシャンパンのグラスを傾けて治療の成功を祝い、語り合っていたのである。その翌日、彼はクリビエ医師とともに記者会見にすら出席した。それはまさしく奇跡的な出来事だった。

20      こうして2002年4月、突然訪れた経カテーテル大動脈弁治療のファースト・イン・マンは成功裏に終わり、開胸なしの弁膜症治療は一躍世界中に知れ渡ることになったのだった（図5）。

## 1980年～1999年、PVT社創業前夜

25      この劇的なファースト・イン・マンの成功をもたらし、その後革新的な医療機器である、経カテーテル人工弁の誕生に大きく貢献したのは、2人の技術者と2人の医師、たった4名で創業した、PVT (Percutaneous Valve Technologies) 社という小さなベンチャー企業だった。

30      PVT社創立メンバー4名のうちの一人、ロウは医薬品メーカーで役員を務めたのち、1980年代半ばにコード社に入社した。コード社は当時、診断系の血管造影製品のリーダー的存在だったが、治療系の血管形成術製品へと事業シフトを進めている時期で、ロウの配属先部門は、のちにバルーンやガイディングカテーテルの製品開発を担当することとなった。その後ロウは90年代前半にコード社から

<sup>[5]</sup> 心臓内部を隔てる壁を通過するアプローチ。



ジャック・システム社に移り、同社グループが当時立ち上げたばかりの心血管インターベンション事業に参画、業界の先駆けとなった冠動脈ステント「パルムステント」の市場導入をサポートした。この製品は同社がその数年前にエジソン社からのライセンス供与で導入したものだ。

あとから振り返ると、ジャック・システム社は偶然にも、のちの PVT 社設立において非常に重要な役割を果たしていたことがわかる。ひとつには、PVT 社設立メンバー 4 人の出会いの場となったことだ。ロウはジャック・システム社における同僚として電気技術者のラビノビッチに出会う。ラビノビッチは、ジャック・システム社に来る前は親会社であるジャック社の超音波療法部門に所属し、レーザーを活用したステント製造法の開発を担当していた。そしてロウとラビノビッチはジャック・システム社に所属している間に、フランス人医師のクリビエ医師、及び同じく医師でジャック・システム社のメディカル部門取締役を務めていたレオン医師に出会う。このようにして巡り合った 4 人は、数年ののちに PVT 社を設立することになるのである。

ジャック・システム社が図らずも果たしたもうひとつの役割は、ロウとラビノビッチに、世界初の冠動脈ステント「パルムステント」の市場導入に携わる機会を与えたことだ。二人はここでステントについてのあらゆる知識を深めたのみならず、このときに味わった数々の挫折とそれを乗り越えた経験が、経カテーテル人工弁のアイデアを実現する過程において貴重な糧となった。特に、直径 2 ~ 3mm ほどの細い冠動脈に金属のステントを留置するという「馬鹿げた」発想に対する医療従事者からの反発や、取り組み初期において、世界的な権威のある医学誌「New England Journal of Medicine」にステント留置をほぼ否定するような論文<sup>[6]</sup>の掲載がなされ、「(このステントについて) 初期の効果が有益であっても、しばしば後に閉塞または再狭窄がある。冠状動脈疾患に対するこの治療法の“立ち位置”は未だ確定されていない。」と断じられたこと、それに伴うジャック社のステント部門の一時的なほぼ全面休止の意思決定、そしてその苦難を克服した経験は、経カテーテル人工弁の実現に向けた苦しい道のりにおいて、二人を支えることとなった。

ロウとラビノビッチがジャック・システム社で同僚として働いていた 1995 年頃、クリビエ医師は心臓弁膜症のうち、大動脈弁狭窄症を治療するための斬新なアイデアをもって世界中を飛び回り、開発に協力してくれる企業を探していたが、そのすべてに断られていた。

当時、クリビエ医師は循環器領域において、すでに著名な医師であった。というのも彼は「バルーン大動脈弁形成術 (BAV)」の開発者だったためである。BAV は大動脈弁狭窄症の治療法として 1980

<sup>[6]</sup> Patrick W. Serruys, M.D., et al, N Engl J Med 1991; 324:13-17, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199101033240103> アクセス日 2018 年 8 月 22 日

年代後半に一世を風靡した治療法で、石灰化して固くなった大動脈弁のところまで、しぼめたバルーンを血管からカテーテルで運び、弁を押し開くように内側からバルーンを広げて、弁が再度開くようにする。クリビエ医師はこの治療法の生みの親であった。BAVは重症の大動脈弁狭窄症で、特に高齢などを理由に開胸手術が難しい患者に対する画期的な治療法として、一時期急速に広まった。

5

しかしその後、一度広げた弁は、数か月もしないうちに再狭窄する確率が非常に高いことが判明し、結果として患者の予後を改善しないという事実が明らかになった。そのため一時的な症状緩和にはなるものの、根治的ではないBAVは、治療法としてだんだんと廃れていった。それはクリビエ医師にとって挫折であった。そこで彼はBAVに変わる、大動脈弁狭窄症の根治的な治療法の開発に取り組んでいた。その答えが、経カテーテル人工弁のアイデアだったのである。

10

クリビエ医師の経カテーテル人工弁のアイデアとはすなわち、開胸して外科的に人工弁に置換する手術をすることなく、しかも胸骨はおろか心臓すら切開すらすることなく、カテーテルを使って血管を通じ、人工弁を大動脈弁の位置まで運んでから、最後に弁をバルーンごと膨らませて留置するという、今の経カテーテル大動脈弁治療の原型となるもの（図6）であった。

15

1995年頃、この斬新な経カテーテル人工弁のアイデアを持ってクリビエ医師は精力的に有名企業を訪問し、共同開発を持ち掛け続けていた。それにも拘らず、そのすべての企業が協力を拒絶した。実はクリビエ医師のアイデアが「馬鹿げている」と名だたる企業から一蹴されるのには伏線があったのだ。

20

クリビエ医師に先立つこと数年、デンマークの医師、ヘニング・アンダーセン（Henning Andersen）医師は、学会で冠動脈ステントを目にし、人工心臓弁も同様に経カテーテル的に留置することができるのではないかと思いついた。そして学会から地元へと帰る飛行機の中で紙ナプキンにアイデアを素描する。その後は仕事を終えた時間を使い、自宅で一人、こつこつとプロトタイプ制作を始めた。そして1989年、世界で初めてブタの大血管内に、経カテーテル的に人工心臓弁を留置することに成功する（図7、図8）。アンダーセン医師はほぼ一人でこの実験をやり遂げた。実験に使用する人工弁は、自ら近所の肉屋でブタの心臓をもらい受けて制作していたほどだった。

25

この実験の成果を、アンダーセン医師はJournal of the American College of Cardiology（JACC）やCirculationといった、主要な循環器関連の学会誌へと投稿した。しかしいずれからも掲載を断られてしまう。その理由は「（学会誌に掲載するには）優先度が低すぎるため」というものであった（図9）。またアンダーセン医師は精力的に経カテーテル人工弁に関する学会発表を試みたが、彼のポスターセッ

30

シオンを見に来る観客は皆無であった。さらにアンダーセン医師は主要な企業を訪問して回り、経カテール心臓弁の共同開発を持ち掛けたが、そのすべてから断られてしまった。結果、彼がこの初期実験の成果から得たものは、1995年にアメリカとヨーロッパで取得した、経カテール人工弁に関する特許のみであった。なおこの特許はのちに「アンダーセン・パテント」(図10)と呼ばれ、経カテール人工弁の開発において重要な役割を担うことになる。

5

そのようなアンダーセン医師の試みからあまり時を隔てることなく、クリビエ医師は精力的に有名企業を訪ね歩き、経カテール人工弁の共同開発を持ち掛けていたが、そのすべての企業に断られてしまっていた。というのも企業にとってクリビエ医師は、アンダーセン医師に続いて「馬鹿げていて」「使い物にならない」アイデアを盛んに持ち込んでくる人物に他ならなかったからだ。しかし、諦めることなく企業への打診を続けていたクリビエ医師は1995年頃、ついにジャック・システム社へとたどり着いた。

10

## ロウ、ラビノビッチとクリビエ医師との出会い

ジャック・システム社で勤務していたロウとラビノビッチは、その時パリを訪れていた。その機会をとらえて二人を訪ねたクリビエ医師は、自らのアイデアをプレゼンテーションし、こう告げた。

15

「聞いてもらいたいのは、経カテール人工弁というクレイジーなアイデアだ。これはきつとうまくいく。解剖用死体の心臓にステントを入れてみると良い。ぜひやってみようじゃないか。」

クリビエ医師は当時、動物実験用に大型のステントを必要としており、それをジャック社が作ってくれることを期待していた。

20

クリビエ医師の熱のこもったプレゼンテーションをラビノビッチとともに聞いたロウは、このアイデアは素晴らしいと確信した。また既にベテランの医師でありながらも BAV という新しい治療法の開発に挑み、挫折を経験しながら決して諦めずに大動脈弁狭窄症を開胸せずに治療する方法を探し求め、自ら奔走するクリビエ医師の情熱的な人柄も、このアイデアが実現するのではないかという可能性を感じさせた。そこでロウはジャック社の経営トップに対して、「ジャック社は経カテール人工心臓弁を開発する契約を、クリビエ医師と結ぶべきだ」と提案した。

25

ロウの強い働きかけにより、ジャック社はクリビエ医師から経カテール人工弁のライセンスを取得し、代わりに3か月ごとに3万ドルを2年間、クリビエ医師に支払う契約を結んだ。そしてジャック社はクリビエ医師の経カテール人工弁関連の最初となる特許を出願したのである。

30

しかしジャック社とクリビエ医師との契約は2年間という期限付きの、具体的な義務がほとんどない契約であり、初期段階のフィービリティスタディ<sup>[7]</sup>を若干行うだけ、という簡単なものであった。加えて実はジャック社内においてすら、経カテーテル人工弁の可能性を信じていたのはロウとラビノビッチのみで、他の誰一人として、このライセンスの技術が使い物になるとは考えていなかった。

5

その後、契約締結からほどなくしてロウとラビノビッチがジャック・システム社を去ると、クリビエ医師の開発計画は、もはやジャック社内で忘れられた存在となってしまった。業を煮やしたクリビエ医師は、すでにジャック・システム社を去って1年半ほどが経過していたロウとラビノビッチに連絡を取り、「ジャック社はこの案件について何も動かない。君たちはこの案件に興味があるか？」と尋ねた。技術者として、クリビエ医師のアイデアに可能性を感じていた二人は、かつての同僚だった、医師のレオン医師に相談した。ロウにとっては、レオン医師は一時期上司でもあり、ロウが会社を離れたのちは良い友人として、互いに連絡を取り合っていた。

10

訪問したほぼすべての企業に、そしてほとんどの医師からその可能性を否定され続けてきた、クリビエ医師の経カテーテル心臓弁のアイデアを聞くと、レオン医師は「面白いアイデアだ、これは使えるかもしれない」と答えた。ロウもレオン医師の反応に、ますます「このアイデアはきっと成功する」と確信を持った。そしてこのことは、当時挫折状態にあったクリビエ医師を大いに勇気づけた。

15

そして1999年、技術者であるロウとラビノビッチ、そして循環器内科医であるクリビエ医師とレオン医師の4人は集まって会社を立ち上げ、ともに経カテーテル人工弁の開発を進めていくことを決意した。社名は経カテーテル人工弁そのものである、「Percutaneous Valve Technology」(PVT)社と名付けた(図11)。

20

## 1999年6月、PVT社の誕生、特許問題の勃発

25

1999年の6月初旬、ロウとラビノビッチ、そしてクリビエ医師とレオン医師の4人は集まって会社を立ち上げることを決意した。しかしその時にはまだ会社は存在しておらず、PVT社という社名を決めただけの状態だった。すでにいくつか機器開発の支援をしてくれそうな会社は見つけていたものの、ある程度の資金集めが必要なことは自明であった。クリビエ医師は特許を維持する資金にも事欠くほどであった。

30

<sup>[7]</sup> 事業可能性を探るため、技術や材料を探索し開発する機器の方向性やコンセプトの確認を行う試験。



そこで同じ月の下旬、ロウとラビノビッチはエルサレムで開催された心血管インターベンションシンポジウムに参加した。そこで数人の知り合いに会った二人は、彼らから数社のベンチャーキャピトル（VC）を紹介してもらった。そしてロウはラビノビッチとともに、VCの担当者に対してPVTの開発案、すなわち経カテーテル人工弁のアイデアが、いかに将来性があり、革新的な技術であるかを熱心にプレゼンテーションした。しかしどの担当者も、「頭がおかしいのではないか？」とでも言いたげな呆れ顔でまったく取り合おうとしなかった。

しかしその中で、1社のVCが耳寄りの情報を教えてくれた。

「AQZM R&Dというエンジニアリングの会社があり、技術者を85名抱えている。その会社は最近メディカルテック社からアンディ・コウ氏という技術者を雇い入れたばかりで、医療機器に投資したいと言っている。」

これをまたとない機会ととらえたロウとラビノビッチはすぐにその会社、AQZM R&D社にコンタクトをとって訪問し、社長のアブドゥル・ゼイン氏に対し、改めてPVT社の開発アイデアをプレゼンテーションした。その後二人がホテルに戻るとAQZM R&D社からはすでに返事が届いていた。その内容は「非常に興味がある。しかし我々は資金だけを投資するつもりはない。人工弁の開発を請け負わせてもらいたい。」というものであった。これを機にロウたち設立メンバー4人は120ドル支払って会社設立登記申請を済ませ、1999年7月21日、PVT社は正式に会社として設立された。ニュージャージーにある、ロウの自宅の空き部屋が最初のオフィスであり、創立メンバーの仕事場だった。

AQZM R&D社は当初から熱心に活動し、ロウとラビノビッチとの会合から数か月の間にクリビエ医師とも面会して経カテーテル人工弁の仕組みの理解に努めた。そして1999年12月、AQZM R&D社とPVT社は開発プロジェクトを開始するための3ページの契約を締結した。

当時PVT社はまったく資金がなかったが、お金は何とかするのでもまずは開発に着手してほしいとロウはAQZM R&D社に伝えた。そして2000年1月、開発はスタートした。

なお、ロウは基本的に開発を委託することについてはあまり良い考えだと思っていなかった。というのも、ひとつには委託開発を任された先というのは、通常プロジェクトをできるだけ長引かせたい、という意識が働くものだと考えていたためである。そこでロウは、現金で支払うのは開発費用分だけの契約とした。そしてAQZM R&D社の利益になる分についてはワラントで支払うことにした。さらに支払時期は中間目標となるマイルストーンの達成時という条件にした。すなわちPVT社はかかった費用についてのみ現金で支払い、それ以上の金額、つまりAQZM R&D社側にとっての利益となる部分の金額はワラントで支払

うことにしたのだ。

5      ロウが委託開発を良しとしないもうひとつの理由が、製品の開発方法などを手取り足取り教えた挙句、相手方に途中で逃げられてしまう可能性がある点だった。この懸念を担保するため、ロウは相手方のエンジニアと直接コンタクトできる、という条件もつけた。

10      そして開発開始から 18 か月が過ぎた時点で、ロウたちはイスラエルに Percutaneous Valve Technologies Ltd. という名前の子会社を設立し、AQZM R&D 社の医療機器エンジニア全員を引き取って社員として迎えた。そしてこの子会社で、開発を続けた。

15      PVT 社は設立以来、資金繰りに苦しんでいたが、2000 年の夏にようやく 50 万ドルを調達した。資金を提供したのはクリビエ医師を除く創業者 3 名と、PVT 社の開発案に関心を示してくれた循環器内科のインターベンション治療専門医たちであった。彼らはロウとラビノビッチをジャック社時代から知る人たちで、かつて築いた信頼関係がこの時になって役立つことになった。というのもこの時期に及んでもなお、PVT 社の開発アイデアは、引き続き「馬鹿げた、使えないもの」だと一般的には思われていたからである。クリビエ医師は当時、お金はなかったが自らが保有する経カテーテル人工弁に関する特許を提供して貢献した。

20      しかし開発が進むにつれて、クリビエ医師の保有する特許だけでは、どうしても経カテーテル人工弁を成功させられないことがわかってきた。PVT 社は何とかして、クリビエ医師の保有する特許の範囲で経カテーテル人工弁を開発できないか試みたものの、最終的には、アンダーセン医師の取得した特許、すなわちアンダーセン・パテントを避けては通れないという結論に達した。

25      アンダーセン・パテントについて、ロウはジャック社に在籍していたころから認識しており、ジャック・システム社においてクリビエ医師と初めて面会した時にもこの特許に関する問題を指摘していたほどだった。

30      ロウが当時、アンダーセン・パテントについて可能な限りの情報収集をしてわかったことは、その時点ではアンダーセン・パテントはまだ出願中であり、交付されていなかったということだった。そこでロウはアンダーセン医師のデンマークの自宅電話番号を突き止め、自ら電話をかけるとアンダーセン医師本人が応答した。

30      「ジャック社のスタン・ロウと申します。あなたが取得した特許について、いまどうなっているかを、教えていただけますか？」

    ロウの問いに、アンダーセン医師は「ライセンスは供与した」と答えた。誰に供与したのかを尋ねると、

覚えていないという。そこでロウはアンダーセン医師に、相手が誰かを調べて教えてほしいと頼み、のちに供与先は SDS 社という会社、のちのハート社であることがわかった。しかしアンダーセン医師に対し、特許について何らかの権利を留保しているのか尋ねたところ、彼は再びわからないと回答した。状況をクリアにすべきだと判断したロウは、

「よろしければこちらで調査をさせていただきませんか？もしお許しいただけるなら、契約書を送っていただきたいのです」

と率直に依頼した。するとアンダーセン医師はハート社から支払われたわずかばかりのお金をやりくりし、ロウに契約書を送付してくれた。それをロウが確認すると、思った通りアンダーセン医師はすべての権利を手放してしまっていた。これらのことを、ロウはジャック社時代にすでに認識していた。

ロウが特許について調べていた当時のハート社は時価総額 10 億ドルほどの会社だったが、PVT 社を創業したころには時価総額が大きく低下しており、保有する特許のいくつかを外部にライセンス供与しているような状態だった。

そこで PVT 社として、ロウはハート社の当時の CEO、キース・ランゼイ氏に連絡を取り、アンダーセン・パテントについての協議を開始した。しかし当時の PVT 社は資金もなく、創業間もない無一文の会社で、ハート社に出向いて交渉を継続するのは本当に大変だった。

しかしアンダーセン・パテントは経カテーテル人工弁の開発において根幹となる仕組み、つまり折り畳み可能かつ拡張可能な人工弁の最重要原理に関する部分の特許をカバーしていた。そのため PVT 社が経カテーテル人工弁を成功させるには、どうしてもアンダーセン・パテントを手に入れる、すなわち文字通り購入する必要がある。しかし PVT 社は開発資金すらままならないような資金繰りの状態であり、ロウたちは何度もくじけそうになった。

ハート社が当初提示した条件は「5・5・5」、すなわち特許の代金が 500 万ドル、PVT 社の株式の 5%、そしてロイヤリティ 5% というシンプルなものであった。ラビノビッチはこの強気の条件提示に怒り心頭だった。しかし一方でロウは光も感じていた。ランゼイ氏が「この特許に関心を示す人はたくさんいるが、我々にとって重要なことは、この技術を本当に開発してくれる人に、特許を引き渡すことなのだ」と述べたからである。

一方でお金はやはり重要であり、この入札において PVT 社は他のどの企業よりも高い金額で入札する必要があった。なおこのとき入札していた企業の中には、のちに PVT 社を買収することになるエドワーズライフサイエンス社（以下、エドワーズ社）も含まれていた。

最終的に PVT 社とハート社は、特許の代金 300 万ドルと PVT 社の株式の 3.5% という条件で交渉、300 万ドルのうち 100 万ドルは前払いで、残りの 200 万ドルは 2 年間で支払うことで同意し、2000 年 12 月に契約は正式に締結された。そして支払いには PVT 社がシリーズ A<sup>[8]</sup> で調達した資金があてがわれた。

5 なお契約締結直後、驚くべきことが起こる。PVT 社がハート社からアンダーセン・パテントを購入する契約を締結した翌月の 2001 年 1 月、ジャック社がハート社を買収すると突然発表したのだ。驚いたラビノビッチがランゼイ氏に電話して何事かと尋ねると、彼は「ジャック社は 2000 年の夏に会社を買収したいと言ってきたものの、その後なしのつぶてだった。それが 1 月になって急に連絡があり、改めて会社を買収したいと言ってきたのだ」と述べた。ジャック社は約 8100 万ドルで、保有特許ごとハート社  
10 を買収した。PVT 社はまさしく寸分の差で、貴重な特許の入手に成功したのである。

## 2000 年～、シリーズ A の資金調達を支えた人脈

アンダーセン・パテントの取得をもって、シリーズ A の資金調達は終了したが、資金を集めるのは大変な困難が伴うものだった。  
15

ロウとラビノビッチは技術者としての経歴や実績、そして知り合いも多かったことから、少なくともサンド・ヒル・ロード (Sand Hill Road)<sup>[9]</sup> にあるトップ VC の面会を取り付け、プレゼンテーションの機会を得ることだけはできた。ロウの話聞き終わると、VC 担当者たちは皆一様に「これは面白い！経カテーテル人工弁なんて初めて聞いた。」と述べた。しかしロウたちが立ち去ると、彼らがまず行うことは「専門家」  
20 たちにこの新しい技術について問い合わせることだった。VC が思いつく心臓の治療の専門科とはこの病気の治療の中心を担ってきた心臓外科医だ。そして心臓外科医たちは一様にこう述べる。

「我々はすべての患者たちを治療しているし、その予後も完璧だ。この新技術が絶対に、決してうまくいかない理由を今すぐ 8 つ挙げてみせよう。これは本当に、信じられないほど馬鹿馬鹿しいアイデアだ。」  
25

あまりに斬新なアイデアを導入しようとするとき、障壁となるのは、変化についていけないその道の専門家であることはしばしば起こることだ。ロウは当時の心臓外科医たちが経カテーテル人工弁のアイデアに強固に反対した理由を、次のように考えている。

30 <sup>[8]</sup> スタートアップ企業などの初期段階で行われる、大規模投資サイクルの呼び方のひとつ。調達額は通常 200~1000 万ドルの間であり、投資家は企業の 10~30% 分の株式を購入する。シリーズ A で調達した資本は製品開発、初期のマーケティングとブランド戦略の実施、社員の雇用及び早期段階での事業運営に着手するための 6 ヶ月から 2 年間の資金に使用される。

<sup>[9]</sup> サンフランシスコにある通りの名称で、一時はシリコンバレーを支配するとも言われた、主要なベンチャーキャピタルが居を構えるエリア。



1. 経カテーテル人工弁のアイデアは、心臓外科医たちのあらゆる経験に反していること。
2. 心臓外科医はステントやバルーン形成術といった循環器内科が担当するインターベンション治療の知識を持っておらず、彼らにとって経カテーテル人工弁は未知の世界であること。
3. 彼らは自分たちの領域が侵食されることを死ぬほど恐れていること。

これら3つの理由から、心臓外科医たちは断固として経カテーテル人工弁のアイデアに反対したのだった。

このように専門家からの「助言」を受けたVC担当者たちは、そろってPVT社への出資を拒んだ。専門家たちが口をそろえて「使い物にならない」と断言する開発アイデアについて、資金を提供してくれる先を探すことは、当然困難を極めた。しかしここで創業メンバーの一人、レオン医師が活躍した。彼が持つ数多くの知り合いを通じ、PVT社は最終的にイスラエルで約1億5千ドルの小規模なファンドを運営していた投資家ヨセフ・バイリン氏、及び約10億ドルのファンドであったケンブリッジ・バイオメッド社からシリーズAの資金を調達することに成功する。そして無事にアンダーセン・パテントを購入することができたのだ。この両者ともに非常に良い投資家であり、ロウたちは彼らとの関係を築けたことを心から感謝した。シリーズAの資金調達が完了したのは、2000年頃のことだった。

PVT社の経カテーテル人工弁開発を進めながら、ロウたちは他社の動向も探った。するとのちにクリビエ医師のアイデアとは異なるしくみの経カテーテル人工弁メーカーとなるオートバルブ社を設立する、フランス人の外科医ジョセフ・サイン氏が関心を持っていることを突き止めた。そこでロウは直接サイン氏に電話すると、単刀直入に「経カテーテル人工弁に関心をお持ちだと聞きましたが、意見交換をさせていただけませんか？」と伝えた。しかし話をするうちに、サイン氏はクリビエ医師のアイデアに基づく経カテーテル人工弁の基本原理に対し、否定的であることが分かった。すなわち、石灰化した患者の弁をステントで押しやるようにして留置するという方法には賛成していなかったのである。当時はサイン氏に限らず、ほとんどの人が、やはりクリビエ医師のアイデアは馬鹿げていると考えていたのだ。

サイン氏が開発しようとしていたのは、狭窄を取り除くカテーテルだった。それはロウたちのアイデアとは全く相容れないものであり、結果的にサイン氏がPVT社とともに開発を行うことはなかった。彼はその後も狭窄を取り除くというコンセプトで開発を続け、PVT社がファースト・イン・マンを達成したというニュースを聞いて初めて、開発のアプローチを変更したのであった。

## 医療機器開発における困難

2000年の8月、PVT社は初めて動物を使った試験を実施し、それは成功裏に終わった。そこで1か月後の9月、クリビエ医師はTCT<sup>[10]</sup>でこの動物試験についての発表を行った。しかし聴衆はわずか15名ほどで、その多くはPVT社の関係者であり、関心を示すものは引き続きほとんどいなかった。

その後の動物試験では何度も失敗が続いた。そのためロウやラビノビッチすら、この製品開発はうまくいかないかもしれない、という思いがしばしば頭をよぎった。しかし「患者さんのために価値を生み出すのだ」という信念で、彼らは再び成功するまで何度も動物試験を続けた。

10 開発当初、彼らは弁尖<sup>[11]</sup>の素材にポリマーを使用していた。そして1年ほどの間、あらゆるポリマー素材で動物試験を行った。その頃はまだ、弁尖に生体組織を使うことを考えてはいなかった。というのも生体組織はポリマー素材よりも入手が困難なうえ、生体組織の厚みと弁の直径とがネックになると考えていたからだ。しかしあらゆるポリマー素材が機能しないとわかると、彼らは生体組織の使用に舵を切った。

さらに初期の動物試験が失敗続きだった大きな理由は、試験に使用する動物が若く、健康な個体であることだった。それらの動物は決して、実際の患者のように大動脈弁狭窄症を患っていない。加えて、そもそも体の構造も大きく異なる。しかしこの動物試験の過程で、クリビエ医師やロウたちは経カテーテル人工弁の重要なポイントに気が付くことになる。すなわち、本来であれば切り取ってしまうべき、患者の石灰化した弁尖をあえて残すことで、逆に人工弁を固定するアンカーとしてうまく使用できるという点だ。開胸して行う外科的な人工弁置換術においては、心臓外科医は患者の弁をきれいに切り取ったあとで人工弁を縫い付けるため、一般的に30針ほど縫合する。しかし経カテーテル大動脈弁治療においては、患者の石灰化した弁尖をうまく活用して人工弁のステントを食い込ませる形で固定すれば、縫合は必要ないのだ。このことをロウたちは当初明確に理解していなかったため、開発の方向性が正しいのか、確信が持てていなかったのである。この点が明確になったことは、大きな前進であった。

動物試験において、ロウたちは試行錯誤を続けた。彼らは人工弁を心臓内に運ぶためには、優れたデリバリーシステムが必要であることを理解した。そのため、大動脈弁の代わりに肺動脈弁でもテストをしたほか、できうる限りの様々なトライアルを続け、最終的には下行大動脈内に人工弁を留置して試験をすることとなった。そうすることで、1体の動物でより数多くのデリバリーシステムをテストすることがで

<sup>[10]</sup> Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)、心臓血管カテーテル学会の学術大会。循環器の主要な学会のひとつ。

<sup>[11]</sup> 弁を形成する膜のような組織。大動脈弁は通常3枚の弁尖から成り立つ。

きる。しかし単に下行大動脈に人工弁を留置したところで、弁は機能しない<sup>[12]</sup>。弁が動くためには圧較差が必要だ。そこで彼らは生検鉗子<sup>[13]</sup>で大動脈弁の弁尖を1枚切り取り、それによって圧較差を生じさせ、人工弁が機能するようにした。健康な動物にこのような処置をすれば数分と生きてはいられないが、ロウたちは5か月間に渡って動物を生存させることに成功し、その後ようやく、初めてヒトの死体を使用した試験へと駒を進めた。

5

そして2002年4月、ロウたちが初めてのヒトの死体を使用した試験を開始して間もなく、あのクリビエ医師からの緊急の電話がかかり、突然のファースト・イン・マンが実施されたのであった。

このファースト・イン・マンの成功で判明した、経カテーテル大動脈弁治療の優れたポイントのひとつは、患者に治療の効果が即時に、かつ大きく現れるということだった。

10

しかし、その後に続く数十人の患者を対象とした臨床試験においては、残念ながら同様の成功率を保つことはできなかった。というのも対象となる患者は全員、最初の患者と同様ほとんど死にかけているような、非常に重篤な状態であり、それらの患者をかつて誰も経験したことのない新しい医療技術で治療することになるからである。このことは多くの人々から理解されず、ロウたちは世間から厳しい非難を浴びた。

15

新しい医療技術の開発におけるジレンマのひとつは、患者にとってのリスクとベネフィットを、十分な根拠のない中でどう判断すべきか、というものだ。しかもその判断には、新しい技術は間違いなく機能するべきだ、というともない期待と重圧がかかる。ときにはその新しい技術による治療が最適と思われる患者に出くわすこともあるが、そんなことは極めて稀である。患者を新しい技術で治療すべきか否かという問いに対する明確な解は、残念ながら存在しない。にもかかわらず、医療機器製品開発の過程では、その判断を必ず迫られることになるのだ。

20

## 2002年、大手による青田買いと、シリーズBの資金調達

2002年4月のファースト・イン・マンを経て、その後さらに実際の患者に対する臨床試験を進めていたPVT社は、シリーズB<sup>[14]</sup>の資金調達を始めなくてはならない時期に差し掛かっていた。同年12

30

<sup>[12]</sup> 弁が機能するためには、弁が開くためのフローアウトだけではなく、弁が閉じるためのフローインの血流が必要になる。そのため弁尖を1枚切り取ることで人工的に動脈内に逆流を生じさせ、人工弁の開閉ができる環境を生み出した。

<sup>[13]</sup> 生検（組織を取り出して検査すること）のためなどに、体内の組織を切り取り、回収するための鉗子。

<sup>[14]</sup> スタートアップ企業における、シリーズAの資金調達に続く大規模資金調達サイクルの呼び方のひとつ。

月にはハート社を買収したジャック社に対して、アンダーセン・パテントの残金 200 万ドルを支払う必要があったからである。

5 そこでロウたちは世界最大の医療機器メーカーのひとつ、メディカルテック社にアプローチした。そしてウィル・ケイン氏やサム・オレイリー氏を含む経営幹部たちの前で、経カテーテル人工弁に関するプレゼンテーションを行ったものの、彼らが PVT 社のアイデアに難色を示しているのは明らかだった。しかしケイン氏とオレイリー氏が経カテーテル人工弁の可能性を信じて他の経営幹部たちを説得し、最終的にメディカルテック社は 500 万ドルの出資だけでなく、リードインベスターになることを決めた。

10 当時ロウたちはシリーズ B で 1100 万ドルの調達を目標としており、PVT 社の既存の VC からすでに申し出のあった 400 万ドルを合わせると、目標額までは残り 200 万ドルであった。そこでロウはラビノビッチとともに、その年の秋にシカゴで行われた AHA<sup>[15]</sup> で、医療機器大手企業であるスタンフォード・サイエンス社上級副社長のパット・ラバリッテ氏にアプローチし、

「あと 200 ～ 300 万ドルの投資をしてくれる先を探しているが、関心はありますか？」  
15 と尋ねた。ラバリッテ氏は会社に戻ると CFO のランディ・フォード氏に相談したうえで、ロウたちに対し、自分たちとの面会を設定してほしいと回答した。

そこでロウとラビノビッチはスタンフォード・サイエンス社を訪れ、プレゼンテーションを行った。するとラバリッテ氏は一旦席を外したのち、戻ってきて、

20 「資金を提供しましょう。ただし、メディカルテック社と全く同じ株式数を所有することが条件です。」  
と言った。ロウたちはこの提案を受け入れた。このようにして 2003 年 1 月、PVT 社はシリーズ B で 1400 万ドルの資金を調達することに成功した。

なおロウたちはシリーズ B の資金調達をする際に、PVT 社の取締役会に 2 名の事業提携を前提とした事業会社系投資家を入れよう決めていた。そして 2003 年 1 月には、PVT 社の取締役会メンバーは次のようになっていた。メディカルテック社上級副社長のオレイリー氏、スタンフォード・サイエンス社上級副社長のラバリッテ氏、ジャック社（ただし同社は取締役会参加権を保有していたものの、あまり出てくることはなかった）、独立取締役であるマット・フォレスト氏（ジャック・システム社の元社長）、ゼイン氏（AQZM R&D 元社長）、そしてロウとラビノビッチの 7 名である。

30  
[15] American Heart Association、アメリカ心臓学会。世界の心臓関連の主要学会のひとつ。



## 2003年、新しいステージへ・買収劇

2003年はPVT社にとって濃密で重要な年となった。経カテーテル人工弁は臨床試験を開始しており、アメリカ食品医薬品局（FDA）への申請準備も整えていた。

その年の夏、ロウとラビノビッチはVCであるケンブリッジ・バイオメッド社の社長に呼ばれてボストンのオフィスを訪れた。そこで言われたのは、

「あなたたちは、自分が1999年もののビンテージだということをわかっていますよね」という言葉だった。ロウたちはとっさにはその言葉の意味を理解することができなかった。しかしそれはつまり、VCはそろそろ投資家への利益還元を始めなければならない、ということを知っていたのだ。事業の売却を検討してはどうかと告げられたロウたちは「まだ価値を生み出し続けているので売却はしない。だが来年末までに1株当たり10ドルの資産価値にすることを目指す」と答えた。その少し前に1株あたり3.5ドルでシリーズBの資金調達を行ったばかりだったロウたちの頭には、常に1株当たり10ドル、という目標があった。

同じ年の9月、TCTに出席したロウは、エドワーズ社のCEO、マイケル・ムサレム（Michael Mussallem）氏に電話して、彼を朝食に誘った。待ち合わせの当日、テーブルにつくと、ロウは率直に切り出した。

「マイク、PVT社はエドワーズの会社になるべきですよ。」  
ムサレム氏はひと言、なぜかと尋ねた。ロウは力を込めて答えた。

「それは簡単なことです。エドワーズは人工心臓弁において世界でトップの企業であり、PVT社はエドワーズにとって最大の脅威だからです。でも同時にPVT社はエドワーズにとって最大のチャンスでもあるんですよ。」

かつてPVT社はエドワーズ社と生体組織の供給で契約直前までこぎつけたものの、締結に至らなかった過去があった。（そのためPVT社は生体組織を、エドワーズ社の近所にオフィスを構えていた別の会社から供給していた。）エドワーズ社は、PVT社が経カテーテル大動脈弁治療を数例実施した時点で、この技術は実用可能性が高いだけでなく、途方もない可能性を秘めているかもしれない、と考えるようになっていた。一方でエドワーズ社自身も独自に経カテーテル人工弁の開発を進めており、ロウもそのことは認識していた。

ロウはムサレム氏と話を進めるうちに、ムサレム氏にとってPVT社買収にあたっての大きな懸念点は、他の企業投資家への当て馬にされるのではないかとということだと気づいた。というのもエドワーズ社の規

模に比べると、メディカルテック社とスタンフォード・サイエンス社の規模は桁違いに大きく、ムサレム氏にとって彼らとの入札合戦に巻き込まれることは何としても避けたいはずであるからだ。2003年当時のジャック社を含む4社の売り上げ規模は次の通りである。

企業名	ジャック社	メディカルテック社	スタンフォード・サイエンス社	エドワーズ社
2003年売上 (百万)	\$41,900	\$7,665	\$3,476	\$860

ロウは、

「もし私とその懸念点を解決できたら、買収に興味がありますか？」

と尋ねた。ムサレム氏の答えは Yes だった。

そこでロウは策を練り、信頼のできる少数の人物に相談のうえで、ある計画を実行することにした。それは次のような動議を PVT 社の取締役会に提出することだった。『事業提携を前提とした事業会社系投資家から PVT 社買収の申し出があった場合、取締役の利益相反取引の恐れを避けるために、取締役会から独立した立場の分科会を組織し、その分科会において買収案を審査する。』このアイデアは VC の一人であったジョージ・バレル氏によるもので、問題解決のための素晴らしいアイデアだった。

この動議に対しては、当然メディカルテック社のオレイリー氏、スタンフォード・サイエンス社のラバリッテ氏の双方から待ったがかかった。しかしロウは何とか二人の説得に成功し、最初の難関を突破した。

次の課題となったのが、もし PVT 社がエドワーズ社から実際に買収条件書を受け取ってしまうと、取締役会への提出が必要になるため、条件書を受け取ることができないというものだった。

そこで 2003 年 11 月 14 日、ロウたちは取締役会の分科会初会合を開き、エドワーズ社と面会すると、こう告げた。

「もし PVT 社を買収したい場合、これが提示金額です。そして買収条件書は使用しません。そして今日から 3 週間以内に、私たちは合意に至る必要があります。」

タイミングが極めて重要だった。この初会合はシカゴのオヘア空港で開催され、出席者は PVT 社側からは経営陣を代表してロウ、取締役会の独立取締役であるフォレスト氏、そして投資家を代表してバレル氏が出席した。エドワーズ社側からは CEO のムサレム氏とステュー・フォスター (Stu Foster) 氏、そしてジョン・キール (John Kehl) 氏が出席した。

そこからの3週間で、彼らはすべての買収交渉を条件書無しで行った。そしてPVT社の取締役会が開催される3日前の12月9日、ロウは取締役会に対して膨大な量の書類を送付し、「分科会はこの買収案に同意することを推奨します。ただしこの提案は72時間で期限切れとなります。」と告げた。これはつまり、スタンフォード・サイエンス社、メディカルテック社、ジャック社それぞれが、72時間のうちにエドワーズ社よりも良い条件でPVT社を買収するべきか否かの判断を迫られたことを意味した。

結果として、メディカルテック社とジャック社は買収の検討すらしなかった。というのも買収案をまとめるには最低でも1週間は必要だったからだ。一方、スタンフォード・サイエンス社は迅速に動いたが結局は断念し、ラバリッテ氏は12月12日の取締役会に出席し、書類に署名をしてお祝いの言葉を述べると帰っていった。あとから聞いた話では、当時スタンフォード・サイエンス社のCEOだったジャック・トーマス氏、そしてCFOだったフォード氏と協議したものの、エドワーズを上回る条件を提示することはできないという判断に至ったということだった。というのも、エドワーズは買収金額を全額キャッシュで支払う条件だったからである。スタンフォード・サイエンス社はより高い金額を提示することはできたものの、その多くは後払いとする必要があった。

このようにしてPVT社は2003年12月12日、ニュージャージー州フォートリーにあったPVT社のオフィスにおいて、1億2500万ドル及びアーンアウト<sup>[16]</sup>で3000万ドルという条件で、エドワーズ社による買収成立を決議した。

ロウは当時を振り返り、「売却は必ずしも必要ではなかったかもしれないが、余裕があるときに売り時なのだ」と語る。結果としてPVT社はエドワーズ社による買収時に、かねてより目標としていた1株あたり10ドルの企業価値を達成したのである。なおその数年後、メディカルテック社はオートバルブ社を7億ドルで買収した。

## 2003年～現在、PVT事業部の苦しみと飛躍

2018年8月現在、ロウ及びラビノビッチはエドワーズ社の社員として、CEOのムサレム氏のもとで勤務を続けており、またクリビエ医師、レオン医師も引き続き、彼らと共に新たな技術開発に向けて取り組みを続けている。また買収時、PVT社の社員が一人として会社を去ることなく、エドワーズ社の社員として合流したことは特筆すべき点だ。

<sup>[16]</sup> Earn Out, 買収後の一定期間後に、買収対象の事業の目標が達せられた場合、買収前にあらかじめ合意された算定方式に基づいて、買収対価の一部を買手企業から売手企業に支払う契約。

それを実現できた理由のひとつは、エドワーズ社内に PVT 事業部を新規に立ち上げ、PVT 社が持ってきた技術はすべてこの部門内で取り扱ったことだった。ロウはその事業部の責任者となると、ムサレム氏からは「なんでも自由にやって欲しい。しかしこの事業を必ず成功させてくれ」と言われた。

5 加えてエドワーズ社は買収された PVT 社の社員たちを、仲間として迎えることに心を尽くした。PVT 社の買収成立から間もなく、カリフォルニア州アーバインにあるエドワーズ本社の社員用カフェテリアの真ん中には「ようこそ！エドワーズファミリーへ！」と書かれた横断幕が掲げられた。さらにその横断幕には、当時エドワーズ社に在籍していた 2000 人ほどの社員一人一人の署名が入っていた。ロウたちはその横断幕をイスラエルの PVT 事業所に送り、事業所の社員たちはそれをオフィスの壁に飾った。  
10 PVT 事業所の全員にとって、それは心温まる、特別なものとなった。

ただし PVT 事業部としてエドワーズ社の一員となってから、経カテーテル人工弁が臨床の現場に製品として導入されるまでの道のりは更なる苦難の連続であった。

15 買収の翌年、2004 年 9 月に開かれた TCT においては、経カテーテル大動脈弁治療は大きな注目を集めたものの、サテライトからの中継で、ある医師によって行われたライブデモンストレーションでは手技の最中に合併症が発生し、ライブを打ち切ったのちに患者が死亡するという悲劇的な結果に終わった。この結果について、医師の立場からレオン医師はこうコメントした。

「インターベンションによる弁置換術はひとつのチャレンジです。しかし、限られた選択肢しかない患者さんを救えるかもしれないという可能性が、我々の開発への強い原動力なのです。」  
20

その後 2005 年 1 月には IDE 試験<sup>[17]</sup>の一環として、米国における、経カテーテル人工弁の非無作為化<sup>[18]</sup>フィージビリティスタディを開始するための条件付きの承認を FDA から受けた。しかしその結果、10 人の患者のうち 1 名以上が死亡、また複数の重篤な合併症患者が出たとして、承認から半年もた  
25 ない 6 月にはフィージビリティスタディへの患者登録の休止発表を余儀なくされた。そして当時米国で採用していたデリバリーシステムを血流と同じ方向で挿入するアプローチではなく、同時期にカナダにおける治験で採用されていた、血流に逆行する形でデリバリーシステムを挿入するアプローチへの変更を FDA に報告した。その後 2006 年 1 月から、変更された逆行アプローチでのフィージビリティスタディを再開、約 1 年後の 2006 年 5 月末に、当初予定していた 20 名の患者登録を完了し、35 名の患者登  
30

<sup>[17]</sup> Investigational Device Exemption、米国において、未承認の治験医療機器に対し、一部の規則の適用を免除する仕組み。

<sup>[18]</sup> 非ランダム化、とも言われる。すなわち、治療群と対象群に分けて比較研究をする無作為（＝ランダム）に分けるのではなく、主治医や病棟、病院などによって治療群と対象群を分けること。



録追加の承認をFDAから得た。そして2007年3月にはPARTNER試験と題し、米国における経カテーテル大動脈弁治療群と、従来の外科治療群との比較を行う、大規模な無作為化臨床試験を始める承認を得た。

これらの苦難を乗り越えて、経カテーテル人工弁は米国より早く、ヨーロッパで2007年9月にCEマーク<sup>[19]</sup>を取得、世界で最初に経カテーテル大動脈弁治療が患者に届けられるようになり、それに遅れること数年、2011年11月に米国においてFDAからの承認を取得することになった。

ある日ロウは、病院の一角で老婦人に呼び止められた。

「私の命を救ってくれてありがとう。」

彼女はこう告げると、傍らにいた少女を呼び寄せてにっこりと笑った。

「今、孫たちと休暇中なのよ。」

ロウは言葉が見つからなかった。そこで彼女の手を取り、そっと口づけすると、やっとのことで、お加減はいかがですか？と尋ねた。

「あなた方が発明した弁で治療を受けてから、すっかり元気になったんですよ。こうして孫や家族と一緒に過ごし、休暇にも出かけられる。こんな日がまた迎えられるなんて夢みたいです。」

ロウ、ラビノビッチ、クリビエ医師、そしてレオン医師の4人の夢は叶った。彼らが長らく目指し、何度も躓きながらも取り組んできた、開胸手術なしでの弁置換で、これまで治療を諦めていた患者たちを救う新しい治療が、ようやく世界に届けられる時が到来したのであった。

<sup>[19]</sup> EU（欧州連合）加盟国の基準を満たした製品に認められる認証。ヨーロッパにおいては、CEマークの取得により、医療機器もEU各国において使用が認められる。（なお保険償還については各国に委ねられており扱いは異なる。）



図5 クリビエ医師と First In Man の患者 (2002 年)

Concept of stented-valve for AS

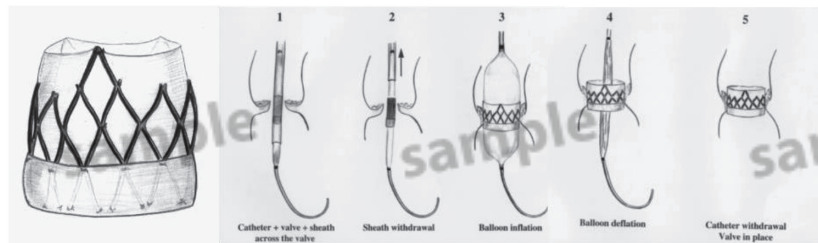


図6 クリビエ医師のプロトタイプ (1995 年頃)




図7 ブタに人工心臓弁を留置するアンダーセン医師。  
1989 年頃



図8 アンダーセン医師が作ったプロトタイプ

**JACC**  
Journal of the American College of Cardiology

Simon Duck, MD, Editor-in-Chief  
655 Avenue of the Americas, New York, NY 10010 (212) 633-3990 Telex: 633-3912



July 26, 1990


Dr. Henning Andersen  
Cardiology  
Skejby University Hospital  
DK-8200 Aarhus N DENMARK

Dear Dr. Andersen:

re: NS # JACC00333  
AUTHORS: Andersen  
TITLE: Implantation of Artificial Heart Valves  
Pages 22 Figs 7 Parts 7 Tables 2

Thank you for letting me see this manuscript. I am sorry to have to reject it, but my overall rating is that it has too low a priority for publication in JACC. The comments of our reviewers are enclosed for your information.

With best wishes.

Sincerely,  
  
Simon Duck, MD  
Editor-in-Chief

**Circulation**

An Official Journal of the American Heart Association

University of California San Diego School of Medicine and UCSD Medical Center

Editorial Office  
3223 Avenida de la Playa  
Suite 203  
La Jolla, CA 92037  
619/454-9718  
FAX 619/454-4972

February 5, 1991

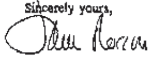
Henning Rud Andersen, M.D.  
Department of Cardiology  
Skejby University Hospital  
Brendstrupgaardsvej  
DK - 8200 Aarhus N

RE: CR901049, "Implantation of Artificial Heart Valves"

Dear Dr. Andersen:

Your revised manuscript has been reviewed by the original reviewers and by an additional referee. While it has been improved, I'm afraid that the consensus of the editors and the referees is that its priority remains too low for publication in *Circulation*. Comments are enclosed for your information, which we hope will be useful in preparing for resubmission elsewhere.

A number of considerations in addition to the referees' comments were taken into account by the editors in reaching this decision. Because of the large number of manuscripts submitted to *Circulation*, some worthwhile papers cannot be published. Thank you for submitting your manuscript to the journal, and I hope you will consider submitting other manuscripts to us again in the future.

Sincerely yours,  
  
John Ross, Jr., M.D.  
Editor

Editor-in-Chief  
John Ross, Jr.

Associate Editors  
Kenneth R. Chien  
James W. Covell  
Michael H. C. Quin  
Robert L. Engler  
Gregory K. Field  
Pascal Wood  
David J. Sahn

Managing Editor  
Kevin Brennan

☒ 9 「too low for publication」などと書かれたレター（1990年、1991年）



US005411552A

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,411,552

Andersen et al.

[45] Date of Patent: May 2, 1995

[54] VALVE PROTHESIS FOR IMPLANTATION IN THE BODY AND A CATHETER FOR IMPLANTING SUCH VALVE PROTHESIS

[76] Inventors: Henning R. Andersen, Dalvangen 37A, DK-8270 Hoejbjerg; John M. Hasenkam, Aprilvej 8, DK-8210 Aarhus V; Lars L. Knudsen, RudolfWulffsgade 6,4.mf., DK-8000 Aarhus C, all of Denmark

[21] Appl. No.: 261,235

[22] Filed: Jun. 14, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 961,891, Jan. 11, 1993, abandoned.

Foreign Application Priority Data

May 18, 1990 [DK] Denmark 1246/90

[51] Int. Cl.<sup>6</sup> A61F 2/24

[52] U.S. Cl. 623/2; 623/900; 137/343; 137/844; 251/358

[58] Field of Search 623/2, 900; 137/343, 137/844, 316; 251/358; 606/108

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,671,979	6/1972	Mouloupoulos	623/2
4,038,703	8/1977	Bokros	623/2
4,056,854	11/1977	Boretos et al.	623/2
4,106,129	8/1978	Carpentier et al.	623/2
4,297,749	11/1981	Davis et al.	623/2
4,343,048	8/1982	Ross	623/2
4,733,665	3/1988	Palmaz	606/108
4,856,516	8/1989	Hillstead	604/194
5,037,434	8/1991	Lane	623/2
5,163,953	11/1992	Vince	623/2

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0357003	3/1990	European Pat. Off.	623/900
1271508	11/1986	U.S.S.R.	623/2
1371701	2/1988	U.S.S.R.	623/2

OTHER PUBLICATIONS

Derwent Abstract No. 87-190867/27 (1987), SU 1271508 (Gorkii Kirov Medical Ins.).

Primary Examiner—David H. Willse  
Attorney, Agent, or Firm—Watson, Cole, Grindle & Watson

[57] ABSTRACT

A valve prosthesis (9) for implantation in the body by use of catheter (11) comprises a stent made from an expandable cylinder-shaped thread structure (2,3) comprising several spaced apices (4). The elastically collapsible valve (4) is mounted on the stent as the commissural points (5) of the valve (6) are secured to the projecting apices (4).

The valve prosthesis (9) can be compressed around the balloon means (13) of the balloon catheter (11) and be inserted in a channel, for instance in the aorta (10). When the valve prosthesis is placed correctly the balloon means (13) is inflated thereby expanding the stent and wedging it against the wall of aorta. The balloon means is provided with beads (14) to ensure a steady fastening of the valve prosthesis on the balloon means during insertion and expansion.

The valve prosthesis (9) and the balloon catheter (11) make it possible to insert a cardiac valve prosthesis without a surgical operation comprising opening the thoracic cavity.

8 Claims, 4 Drawing Sheets

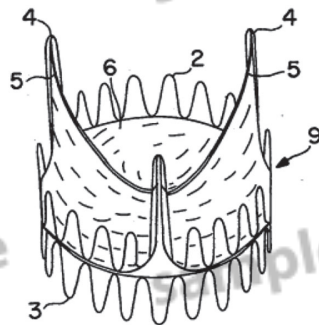


図 10 アンダーセン・パテント (1995 年)





図 11 PVT 社創立メンバー。(左から) レオン医師、クリビエ医師、ロウ、ラビノビッチ

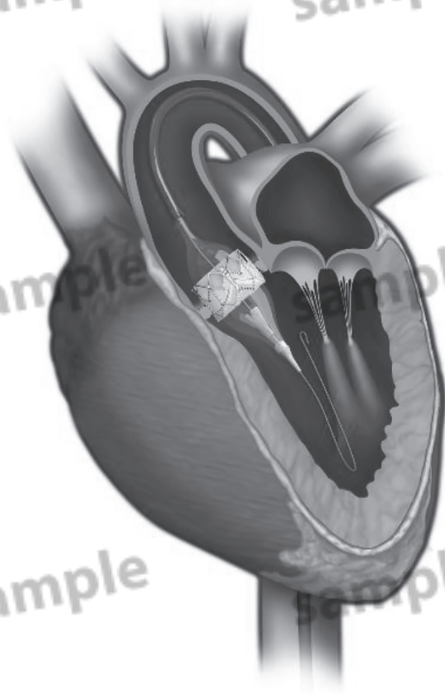


図 12 経カテーテル大動脈弁治療（経大腿アプローチ）のイメージ

## 補遺 (Appendix)

医療機器審査システムの日米欧比較<sup>[20]</sup>

5 医療機器が市場に導入されるまでの流れは、日本、米国、欧州それぞれ異なるが、いずれも医療機器はリスクに応じて分類し、その取扱いに軽重をつけている。それぞれの医療機器審査の流れを図示すると、次のようになる。

### ■日本における医療機器審査の流れ

10

日本において医療機器は最もリスクの低いクラス I から最もリスクの高いIVまでに分類されている。

15 図の通り、クラス I は「届出」、認証基準が告示されたクラス II と III は第三者認証機関による「認証」、認証基準のないクラス II と III、及びクラス IV は PMDA（医薬品医療機器総合機構）による審査を経たのち、厚生労働大臣の「承認」が必要となる。なおクラス IV に分類される医療機器は、患者の体内に植え込んで使用するような、使用における安全上のリスクが高い医療機器が対象となり、TAVI 用生体弁などの人工心臓弁、ペースメーカー、冠動脈ステント、中心静脈カテーテルや人工血管などが含まれる。逆にクラス I に分類されるのは、使用における安全上のリスクが最も低い医療機器であり、X 線フィルムや手術用不織布などが含まれる。

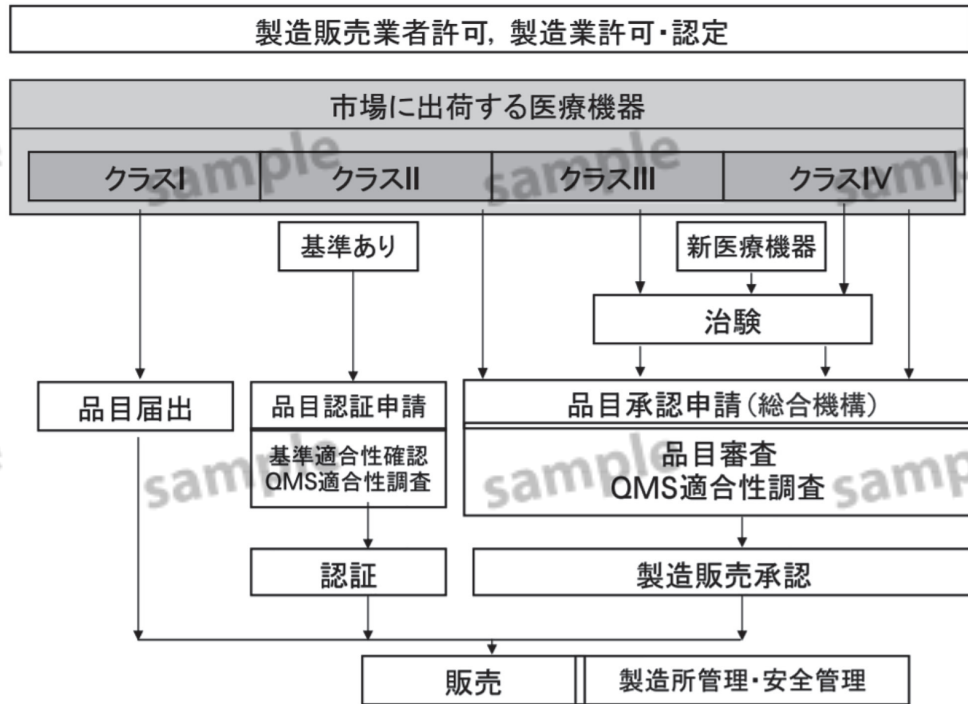
20

日本のクラス分類は固定的で、さらに「承認」が必要な医療機器は、新規性の差に応じて新医療機器・改良医療機器・後発医療機器に分けられるなど独自性のある規制となっている。

25

30

<sup>[20]</sup> 補遺の内容はすべて次の資料を基に、近年の動きについて加筆した。児玉順子「医療機器の開発及び審査を巡る諸問題」医療と社会 19 (1) , 51-71, 2009



※ QMS : 品質マネジメントシステム

## ■米国における医療機器審査の流れ

米国においては、医療機器は最もリスクの低いクラス I から最もリスクの高い III までに分類されている。

クラス I と一部のクラス II は一般規制 (General Control<sup>[21]</sup>, 届出)、クラス II は特別規制 (Special Control)、つまり 510(k)<sup>[22]</sup> と呼ばれる申請 (市販前届出) を行い、FDA によりラベリングの確認と実質的同等性を審査されて認可 (clearance) される。クラス III は PMA<sup>[23]</sup> 申請による品目審査が行われ承認 (approval) される。米国の PMA 申請とその後の FDA による審査に基づく認可は、日本のクラス III 及び IV (認証基準のないクラス II を含む) の審査・承認プロセスに似ている。

なお米国では、新規性の高い医療機器は常にクラス III から始まり、実績により有効性と安全性が確立していくと、クラスを再分類 (Reclassification<sup>[24]</sup>) するシステムがあり、クラスが固定的な日本との大きな違いがある。

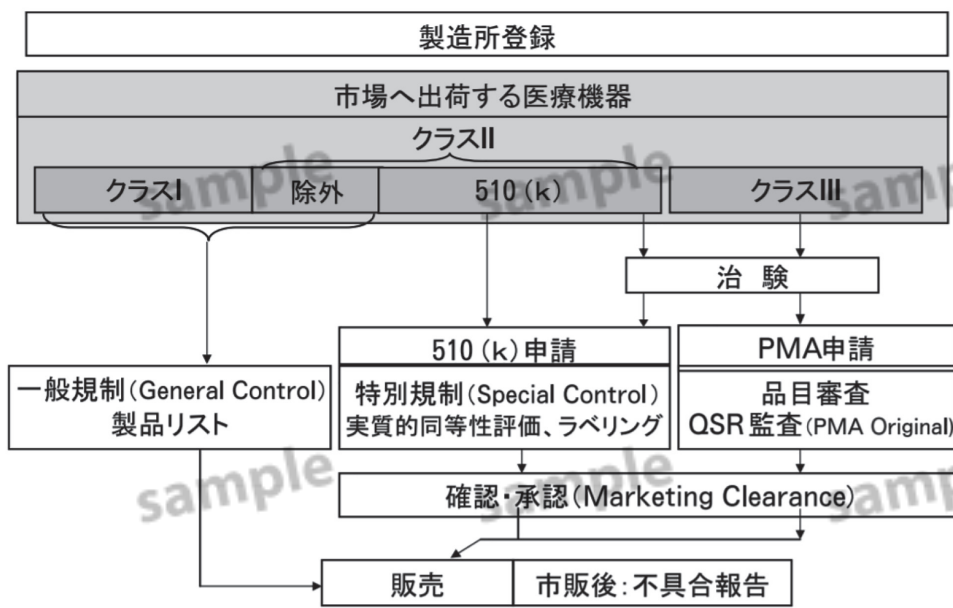
<sup>[21]</sup> 安全性及び有効性を保証するための一般規制要件であり、表示、医療機器施設の登録、GMP (製造所における製造・品質管理)、MDR (医療機器規則) 報告、添付文書などを確認する。すべての医療機器に適用する。

<sup>[22]</sup> 正式名称は Premarket Notification, 市販前届出。クラス II 機器の多く及びクラス I 機器の一部において要求される。

<sup>[23]</sup> Premarket Approval の略。市販前承認。クラス III 機器に要求される。

<sup>[24]</sup> 安全性及び有効性を保証するために下位のクラスでの分類で十分と判断される場合や、逆に上位のクラスに分類すべきだと判断されるときに行われる。FDA が自発的に発案することも、企業や学会から請願することもある。

5



10

品目審査は、クラスIIの一部(510(k))とクラスIII。承認前QSRの監査は、初回のPMA Originalのみ。

15

### ■欧州における医療機器審査の流れ

20

欧州では、医療機器はクラスによって審査や確認が行われるものの、最終的には製造業者の自己適合宣言による CE マーク<sup>[25]</sup> のシステムを取っている。そのため一般的な世界のトレンドとして、欧州、米国、日本の順番で新製品の市場投入がなされることが多いとされるが、近年、日米間の導入時期のラグ、いわゆる「デバイスラグ」は解消傾向にある。

25

なお欧州の一部の国においてもかつては日本と同様の承認審査が行われていたが、欧州域内の統一市場の創設に伴い 1993 年から一定の移行期間を経た後、1995 年施行の能動植込み式型医療機器に関する指令 (Active Implantable Medical Devices Directive, 90/385/EEC, AIMDD)、1998 年施行の医療機器指令 (Medical Devices Directive, MDD, 93/42/EEC) によって、現在のシステムが確立した。

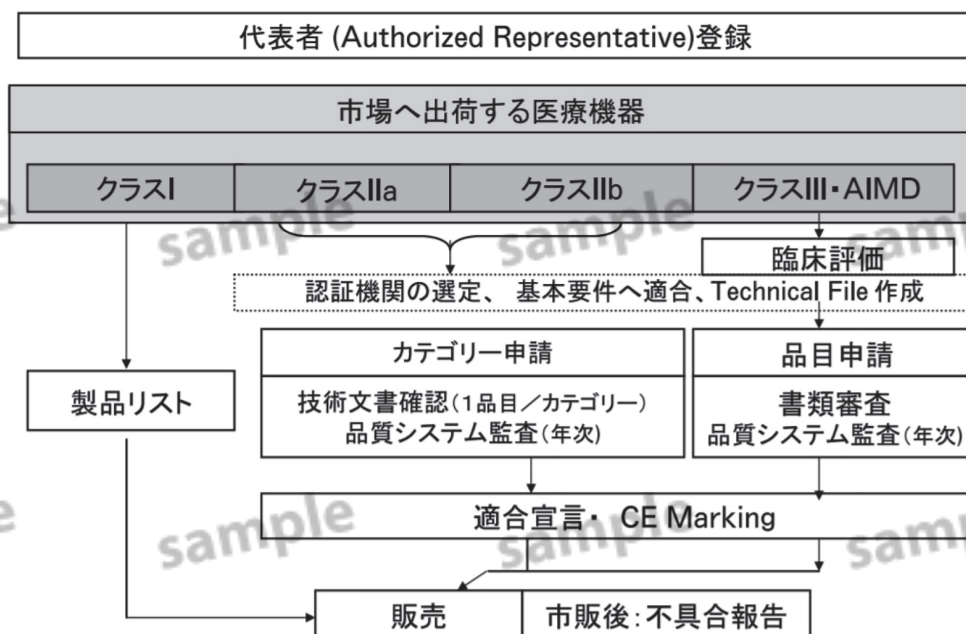
30

欧州の規制は、日本の認証基準に存在するクラスII及びクラスIIIの医療機器認証システムとよく似ている。

<sup>[25]</sup> EU 地域で販売される指定の製品に貼付が義務付けられているもので、定められた安全規格に適合していることを示すマーク。医療機器は医療機器指令 (93/42/EEC) に基づく。認証機関 (Notified Body) がその適合性を確認する。EU 加盟国と EFTA (European Free Trade Association: 欧州自由貿易連合) 加盟国にも流通可能。またオーストラリア・ニュージーランドは、GHTF (Global Harmonization Task Force) の成果を取り入れ、EU 制度と同様の制度を導入している。



なお、2017年5月に医療機器規則（Medical Devices Regulation：MDR）が正式発行され、従来の AIMDD 及び MDD は MDR に移行された。従来の MDR における変更点として、医療機器の適用範囲の拡大、臨床評価の要求事項の厳格化、医療機器・包装への UDI（Unique Device Identifier、機器固有識別子）表示の義務化、第三者認証機関による市販後監視の強化等がある。



品目審査はクラスIII/AIMDのみ（日本のクラスIV）。クラスIIはカテゴリー毎の認証。

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

---

不 許 複 製

---

慶應義塾大学ビジネス・スクール