

海外医療機器の最新動向勉強会

MINC の会 X Medical Globe

第 19 回勉強会（2021 年 9 月 1 日開催）メモ

1. 第 19 回勉強会プログラム

開催日時：2021 年 9 月 1 日 18:00 から 20:00

会場：オンライン（Zoom ウェビナー）

プログラム：進行 コモンズ副理事長 柏野聡彦

1. 開会挨拶

杉山 温人 国立国際医療研究センター病院院長

2. 来賓紹介・挨拶

3. 勉強会の進め方及び教材/海外情報誌「Medical Globe」について

前島 洋平 オルバヘルスクエアホールディングス株式会社
代表取締役社長、日本医工ものづくりコモンズ監事、兵庫
県立大学 特任教授
佐藤 崇 Medical Globe 編集長

4. 過去の勉強会でのご紹介機器のフォローアップ

5. 海外医療機器の動向紹介とディスカッション・記事紹介

座長：丸岡 豊 国立国際医療研究センター病院 副
病院長 医工連携推進室長
福田 尚司 東京医科大学 心臓血管外科 教授
コメンテーター：高田 元樹氏 特許庁 審査第二部医
療機器 治療機器技術担当室長

(1) amg 社の生分解性のマグネシウム製胆管ステント
UNITY-B

竹村 信行 国立国際医療研究センター病院 肝胆膵外

科

國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長【特別
コメンテーター】

(2) J&J の眼のアレルギー症状を緩和するコン
タクトレンズ

山本 裕香 国立国際医療研究センター病院 眼科

(3) Endologix 社が PAD の血管内バイパスシス
テムを開発する PQ 社を買収

原 久男 国立国際医療研究センター病院 循環器内科

(4) 注目記事紹介

① Promaxo 社、完全オープン型ポータブル MRI
装置の市販前届完了

② 装着するだけで自動で連続測定する Aktia 社の
カフレスの血圧モニター

6. 講評・閉会挨拶

谷下 一夫 日本医工ものづくりコモンズ 理事長

2. 勉強会の内容

2. 1 過去の勉強会でのご紹介機器のフォローアップ（佐藤氏からの説明）

2018 年 10 月の記事：独の amg International 社
が、胆・膵管用の生体吸収性ポリマーチューブステント
「ARCHIMEDES」の CE マークを取得。外側にらせん状の
スプラインがあり、胆・膵管の開存性を確保し、12 日から

11 週間で吸収される。同社は、Mg 製の生体吸収性胆管ステントの CE マークを、2021 年 5 月に取得。

2020 年 12 月の記事：台湾の Brain Navi Biotechnology 社が鼻咽頭ぬぐい液を自動的に採取するロボットを開発し、2021 年 4 月に CE マークを取得。このロボットを搭載したコンテナハウスが普及。

2. 2 海外医療機器の動向紹介と討論

丸岡豊先生と福田尚司先生の司会によって、3 件の海外医療機器の動向が紹介された。これらの 3 件の記事は、Medical Globe2021 年 4・5・6 月号に掲載された内容である。

① amg 社の生分解性のマグネシウム製胆管ステント「UNITY-B」

(肝胆膵外科：Medical Globe 2021 年 6 月号掲載)

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のような説明があった。Q3 Medical Devices 社（アイルランド）傘下の amg International 社（独）は、生分解性の胆管ステント「UNITY-B」の CE マークを取得した。UNITY-B は、ポリマーコーティングを施したマグネシウム製のバルーン拡張型ステントで、閉塞した胆管に内視鏡下で留置する。従来の生分解性がない自己拡張型ステントとは異なり、抜去処置が不要なため、コストの削減と合併症発症率の低下が期待できる。臨床試験では、臨床的成功率が 94.4% で、デバイスに関連する有害事象は発生しなかった。

amg 社は、胆管および膵管用の生分解性チューブステント「ARCHIMEDES」の CE マークも取得しており、こちらはメトロロニックが世界的な販売権を獲得している。amg 社は、食道や結腸、仮性嚢胞のドレナージなどにも技術を活用できるとみている。

このデバイスに関して、肝胆膵外科の竹村 信行先生から、以下のようなコメントを頂いた。胆管ステントの用途として、悪性胆道狭窄（胆道癌、膵癌や胆管周囲に転移した癌からの胆管の圧排）や良性胆道狭窄が挙げられる。胆管ステント挿入の目的は、狭窄部を解除し、胆汁を通

過させる事や、狭窄部拡張後の内腔確保である。良性狭窄部は、拡張術後に、再狭窄する事が多く、再狭窄予防のため、しばらくステント留置が必要である。胆管ステントには、プラスチックと金属とがある。プラスチック製は、初回ドレナージや良性狭窄に使用するが、内腔が細いため、閉塞しやすく、長期留置に際しては頻回の交換が必要である。金属ステントは主に悪性狭窄に使用し、太いために閉塞は比較的少ないが、長期留置ではステント内腔に胆泥が詰まり、閉塞する。今回紹介されたマグネシウム製ステントは、特に胆管良性狭窄への留置において非常に有望なデバイスである。位置の調整、吸収のタイミング、高マグネシウム血症のリスク、さらに価格が問題であろう。

さらに國土理事長より、特別コメントを頂いた。生体吸収性ポリマーチューブステントに関しては、2 年前は、ARCHIMEDES という名前もついていなかったが、良いデバイスが出来た。さらに、マグネシウムステントに関しては、数カ月から 1 年かけて、ゆっくりと吸収されるという材料は優れたいる。懸念としては、強度が金属ステントと同等な力を出せるのかという点である。続いて、望月先生からもコメントを頂いている。望月先生は、現在 PMDA に所属されているため、あくまでも個人的見解としてのコメントを以下のように頂いた。胆管ステントについては対象が悪性腫瘍の姑息的な対応であり、内腔が保たればよいことから、基本は非臨床評価のみで評価されていることが多い。しかしながら生分解性の本機器のような場合には、少なくとも動物試験で残存期間や生分解によるリスク（崩壊したステントの断端による組織の傷害など）の評価が必要であり、もし動物で評価できない場合には臨床試験が必要になる可能性もある。ちなみに同様なステントでも冠動脈ステントはリスクが高いことや有効性をヒトで見る必要があることから、生分解性でなくとも基本個別の臨床試験が必要である。ちなみに「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標」として「生体吸収性血管ステントに関する評価指標」が公表されている。

特許庁の高田氏より、本デバイスの知財に関して、以下のように解説して頂いた。出願(関連特許 US 8834902 B2)から 1 年半で公開されており、米国で公開された後に、日本でも出願されている。出願から、1 年半を超えると公開されてしまうので、1 年半という期間を考慮して、他国に出願すべき。

今回は、多くの質問があり、熱い討論が行われた。

【Mg が解ける際に、Ca が沈着するという報告があるが、石灰化が懸念されないか】

この質問に対して、循環器内科の原先生から、コメントを頂いた。冠動脈の Mg スtent に関しては、合併症が多く、溶ける過程で、ストラットのホールドの部分が血管内に脱落して、血栓形成などの有害事象のリスクがあり、血管では使えるデバイスは無い。竹村先生からは、胆管では、破片が流れて、その破片を核にして、胆泥が貯まる懸念があるとコメントを頂いた。

【ステント交換について】

竹村先生から、ステント交換は、専門医がやらなくてはならないが、交換回数が少なくなるという点は、メリットであるとの意見を頂いた。国土理事長からも、追加コメントを頂いた。胆管は、血管のようにさらさら流れるわけではないので、断片が動かなければ問題ないのでは。交換に関しては、内視鏡で可能だが、交換の度に膵炎を起こす例があったので注意が必要である。さらに、悪性疾患の場合には、再狭窄を起こす可能性があるので、溶けない方がよいのでは。

【抗菌性が必要か】

とくに重要ではない。

【金属ステントは交換可能か】

外側をカバーしたステントならば交換可能、さらにプラスチックならば交換が容易である。

【医機連の谷岡氏から、ステントは、交換が前提か】

悪性疾患の場合には、永久留置だが、永久留置では、詰まってしまうので、長期間の場合には、交換が必要。良性の場合には、詰まるので交換が必要である。

【承認を取るためには、吸収性に関して、色々なデータを取る必要がある。そのためには、期間やコストもかかるので、企業は保険収載を取る事になるが、現存のステントと吸収性のステントのアウトカムをどう考えるのか。】

竹村先生は、吸収するので、抜去のための再入院は不要というメリットがあるとコメントされた。

【前島先生からの質問。今回の Mg では、分解速度が低い、ARCHIMEDES では、分解速度が高い。分解速度で使い分けができるのではないか】

狭窄の程度や硬さが重要で、バルーン拡張させる時に硬さが要因となる。

② J&J の眼のアレルギー症状を緩和するコンタクトレンズ (眼科 : Medical Globe2021 年 4 月号より)

本装置に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のような説明がなされた。ジョンソン・エンド・ジョンソンビジョンは、眼のアレルギー症状を緩和する1日使い捨てのコンタクトレンズ「ACUVUE Theravision with Ketotifen」について、日本の薬事承認を取得した。同製品が承認されるのは世界初だ。ACUVUE Theravision with Ketotifen は、抗ヒスタミン剤「ケトチフェン」を徐放するコンタクトレンズで、アレルギー性結膜炎患者の視力を矯正すると同時に、レンズ装着中のアレルギー症状による眼のかゆみを緩和できる。J&J ビジョンによると、40%以上の人が眼のアレルギー症状を有しており、そのうち80%はアレルギー症状のためにコンタクトレンズの装着が難しく不満を感じているという。J&J ビジョンは、日本以外の市場への拡大販売もめざしている。

このデバイスに関して、眼科の山本 裕香先生より、解説とコメントを頂いた。眼球面に直接接触するコンタクトレンズには、ソフトとハードがある。ソフトは、美容的でもあり、レンズが角膜より大きい。ハードは、角膜よりも小さいが、最近では少なくなっている。一方、アレルギー性結膜炎とは、I型アレルギー反応とされ、アレルゲンが目に入って症状が出る。コンタクトレンズが異物となり、レンズについた抗原で、症状が悪化する例などがある。ケトチフェンの薬理作用は、ケミカルメディエーター有利抑制作用であり、炎症を誘起する化学伝達物質の放出を抑制する。レンズからの徐放のプロセスでは、涙液との濃度勾配によって眼表面に拡散する。コンタクトレンズ装着により、花粉症の症状を感じる事があり、かゆみ93.7%、充血46.6%、涙28.2%などの症状がある。今後需要の増大が予測されるが、取り扱いがおろそかになりやすく、コンタクトレンズ障害が増加する恐れがある。眼科領域の薬剤伝達手段として、点眼などがあるが、新しいドラッグデリバリーシステムの研究開発が進んで中で、徐放性ソフトコンタクトレンズは、1960年代より研究開発が続行中である。

望月先生より、以下のコメントを頂いた。この機器の主目的は視力補正であり、その使用中の不快感を低減させる目的で薬剤を含有させていることから、「医療機器たるコンビ

ネーション製品」として申請・承認されている。医薬品を含有していることから、本品の販売に当たっては、使用対象者であるアレルギー性結膜炎患者に適切に情報提供がなされた上で販売されるよう、医師の指示があることを確認できた患者に限定して、適正使用のための情報提供とともに販売される。

薬剤の効能を意図せず、添加物のような形で使うものに関しては、明確に医療機器として取り扱う。今回のケチフエンについては薬剤の効能を意図して含有させているが、主目的は視力補正であり視力補正を行う際に付随する症状を緩和すること、コンタクトを使用しなければ薬剤を必要としない点で、機器の使用が主目的であるために医療機器として審査している。今後、含有する薬剤の目的などによって、医薬品側が主目的になる可能性というのも十分にあると思われるが、それは個別の品目ごとに、どちら側で主目的として審査するのかを検討することになる。

特許庁の高田氏から、知財に関するコメントを頂いた。本デバイスに関しては、日本、米国、ヨーロッパにて特許権が出願されている。特許第5758074 パテントファミリー：US 9962375 B2, EP 2079439 B1 薬剤放出の時間経過として、60分後に80%の放出が期待される。

薬剤放出に関しては、血中に放出されるのではないが、涙が喉にも流れ、僅か内服的に吸収されるが、量が少ないので、問題にならない。放出の持続時間は、1時間程度でかゆみの症状が出ない。治療薬ではない。

さらに、以下の質問がなされた。

【承認する上で、非臨床試験では、どのような試験が必要なのか、動物を使った効果効能を調べるのは難しいと思われるが】動物では、自覚症状を調べるのが、点眼薬で調べる時は、充血の程度を見る。重症の場合には、このレンズの適用にならない。その他眼障害が出ないか、角膜の障害が出ないかなどであろう。

レンズに降圧剤があると、薬としての評価が必要になる。

【コンタクトレンズで使用される動物は、何が一般的か】点眼なら、ウサギの報告がある。レンズに関しては、マウスが手軽で、人間に近いという点では、カニクイザルやウサギが多いのでは。

【前島先生から質問：ウサギの実験では、涙液中のサイトカインを測れば、アレルギーを見れるのではないか。他に対象疾患があるのか。】コンタクトレンズによる需要が広がるのは、難しい。基本的に、眼表面に関する疾患にしか効かない。点眼をやめるために、レンズを使うのは、日常的にコンタクトレンズを付けている方なら、可能だが、年配に多い病気なので、付けていない方には、難しい。緑内障の場合には、毎日の点眼を避ける意味では、可能性がある。一般的な疾患に広げて行く可能性は低い。

【谷岡氏からのコメント】コンタクトレンズの場合には、承認基準が出ているので参考になる。望月先生のコメントのように、この製品は、コンタクトレンズが主で、薬剤はサブ。よくなったという高揚感を得られればよいので、最低限の薬剤が放出する事を証明出来ればよい。新医療機器なら、審査報告書が出ているので、参考になる。

③ Endologix 社が PAD の血管内バイパスシステムを開発する PQ 社を買収（循環器科：Medical Globe 2021 年 5 月号より）

本装置に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のような説明がなされた。腹部大動脈瘤（AAA）用ステントグラフトメーカーのEndologix 社は、浅大腿動脈（SFA）の閉塞に対し膝窩静脈内にバイパスを形成する低侵襲なステントグラフトシステム「DETOUR System」を開発するPQ Bypass 社を買収した。

DETOUR System は、ステントグラフト「TORUS Stent Graft System」、ガイドワイヤーを導くメッシュアンカー「PQ Snare」、動脈・静脈の貫通用カテーテル「PQ Crossing Device」からなる。膝窩静脈からPQ Snare を、大腿動脈からPQ Crossing Device を挿入し、SFA の閉塞部位を迂回するように動脈から静脈、静脈から動脈へとガイドワイヤーを通し、TORUS を留置することで、長く複雑なSFA の末梢動脈疾患（PAD）を治療できる。CEマークは取得済みで、FDA からはブレイクスルーデバイスに指定されている。臨床試験のフォローアップデータによると、術後24 月の一次開存率は79%、主要有害事象（MAE）の発生率は18%だった。

Endologix社は昨年、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行により待機手術が延期された影響

で財政上の問題を抱えたことから、米連邦破産法11章（日本の民事再生法に相当）の適用を申請していたが、投資会社DeerfieldManagement社に買収され、企業再建を行っていた。血管内バイパスシステムの仕組みに関して、公開されている動画を基に福田先生が解説された。さらに、関連デバイスとして、血管内の石灰化層を、衝撃波で粉砕する装置（Shockwave Medical社、米国、Shockwave IVL）や、アテローム切除用の回転刃で除去する装置（Avinger社、米国、Pantheris）がそれぞれ欧米で販売中である。

このデバイスに関して、循環器内科の原先生から、以下のような解説とコメントを頂いた。閉塞性動脈硬化症という足の血管が詰まる病気では、“人は血管とともに老いる”といわれ、足にその変化が生じたものを閉塞性動脈硬化症という。閉塞性動脈硬化症では足の血管が細くなり、血流が悪くなる。足がしびれる、ふくらはぎが痛くなるといった症状が出現する。安静時に痛みが出る・潰瘍形成などが出現すると重症下肢虚血と表現される。この場合には、5年生存率が50%となる。そこで、末梢血管治療が必要となるが、古くは人工血管または自分の静脈を使ってバイパスする方法が行われてきた。最近では血管内治療の進歩に伴い、病変部をバルーン拡張したり、ステントを留置する方法が一般的となっている。バルーンに薬剤を塗っておき、再狭窄を防ぐ方法もある。ステントを留置する治療もある。理想的な血管再建は、低侵襲で長期成績が良好な方法である。バイパス術の侵襲は大きいので、高齢者のハイリスク患者が増えている状況では、低侵襲の血管内治療を選択する事が多い。日本では、カテーテル治療が多く行われているので、今回のデバイスを使って治療するドクターが増えるかもしれない。例えば、透析の患者で、透析中に足が痛くなり、安静を保てないという事で、来院された方の例がある。血管造影では、浅大腿動脈では、石灰化が進んでいる。そこで、自己拡張型のステントで、開存性を高め、元気に帰宅された。

そもそも血管は、内膜、中膜、外膜から構成される。中膜には、平滑筋があり、血管を拡張収縮させている。内皮細胞から、NOが出されて、平滑筋が拡張される。動脈硬化は、中膜部分にプラーク層が出来、その後血小板が凝集して閉塞する。動脈硬化の状態では、線維化やカルシウム沈着が起り、普通の針金では通す事が出来ず、治療に難渋する。一方、OUTBACKシステムという方法がある。偽

腔という乖離腔に針金を通し、プラークを貫く。今回のデバイスは、静脈側を通すという方法だが、偽腔を通す方法が既にあるので、アイデアとしては理解できる。足の静脈は、動脈と並走しているので、このような方法は画期的でよい。治療効果が期待できるが、extentionを起こさないか懸念される。術後24か月の一次開存率が、79%は、極めて高いが、主要有害事象（MAE）が、18%で、死亡や下肢切断の可能性があるので、怖い治療であると思う。静脈血栓症から、重篤な結果になるかもしれない。治療効果が期待できるが、手技に伴う合併症など懸念事項もある。

まとめると、カテーテルに慣れているドクターには、そんなに難しい手技ではないと考える。下肢の重症虚血の患者には福音であり、局所麻酔の基で低侵襲で行えるメリットがある。ただ、適応となる症例がどれくらいいるだろうか。下肢虚血の患者は、別にも悪い所がある可能性があり、静脈の構造を変えてしまう事になるのではと考える。他に治療法がない患者が対応となるが、それならバイパス手術をすればよいという考えもあるだろう。色々なデバイスが出来ているので、その一つのデバイスとして興味深い。

本デバイスは、米国にて、ブレイクスルーデバイスに指定されているが、望月先生からブレイクスルーデバイス指定に関連する事として、国内の「先駆け審査制度」が設けられている事が説明された。この制度に関しては、PMDAのWEB等でも検索可能であるので、ここでは省略する。

本デバイスの特許に関して、高田氏より説明がなされた。本デバイスでは、米国とヨーロッパでの特許となっている。US 10265206 B2 パテントファミリー：EP 2841027 B1である。発明者は、アリゾナ州の医師の方である。

さらに以下のような質疑応答がなされた。

【偽腔を貫くのは、高度な技術が要求される。動脈に穴を開けて、ワイヤーを識別するのは難しいか】偽腔にワイヤーがあることは、造影剤でもわかるし、慣れた医師には、それほど難しくはない。

【福田先生のコメント】最近経験した事だが、カテーテルで、大動脈弁を残したまま人工弁を設置する TAVI という方法がある。開心術の場合、80歳代では余り勧められていないが、90歳代で、TAVI手術を受ける人がいる。高齢のため

に、動脈硬化性の病気が強くなった方が、TAVIを受けて、よくなった方を最近よく見ている。今回のデバイスは、No-option で、重症の場合の患者に使うと、抗血栓療法が必要となる。高齢の方に、抗血栓療法をして大丈夫かというジレンマに陥る。

【OUTBACK システムよりも本デバイスの有利な点があるか】本デバイスの方が勝っている点はない。末梢に血流を送るという結果的に同じ事をやっている。どちらが良いというより、手技として、このような方法が開発されている状況と考える。偽腔には、簡単に入る。

2. 3 紹介記事

① Promaxo 社、完全オープン型ポータブル MRI 装置の市販前届完了

(泌尿器科 : Medical Globe2021 年 4 月号)

Promaxo 社は、診察室にシールドなしで設置できるコンパクトなポータブルMRI 装置「PromaxoMRI System」の市販前届510(k)を完了した。

Promaxo MRI System は、泌尿器科用の完全オープン型の低磁場 MRI 装置で、前立腺病変の位置の特定に使用できる。磁石やコイルを搭載した本体装置（約 120×75×50cm）とモニター付きの制御ユニットからなり、独自の磁場形成アルゴリズムにより、本体装置の中に入ることなく撮影可能だ。動作音も静かなため、患者は快適に検査を受けられる。詳細な価格は明らかにされていないが、従来の MRI 装置よりもはるかに手頃な価格になるという。Promaxo 社は昨年、消費者向けスマートヘルスケア製品メーカーHuami 社（中）と提携しており、Huami 社は Promaxo 社製品の中国および世界市場における製品化をサポートする予定だ。また、Promaxo 社は昨年 11 月に、頭部検査用のポータブル MRI 装置の開発に焦点を当てた子会社 Neuro42 社を設立している。

② 装着するだけで自動で連続測定する Aktiia 社のカフレス血圧モニター

(循環器科 : Medical Globe2021 年 6 月号)

Aktiia 社（スイス）は、昨年 12 月に CE マークを取得し

たカフレスの血圧モニタリングシステム「Aktiia 24/7 Blood Pressure Monitoring」を、オーストリア、フランス、ドイツ、アイルランド、英国、スイスで発売した。

Aktiia は、光電式容積脈波記録法（PPG）センサーを内蔵したブレスレット、管理用アプリケーション、充電器、初期設定用カフからなり、ブレスレットを装着するだけで昼夜を問わず 1 時間毎に自動的に血圧測定が行われる。ブレスレットは 1 回の充電で最大 9 日間稼働する。91 人の高血圧患者を対象とした臨床試験では、測定精度は収縮期血圧が 0.45 ± 7.75 mmHg、拡張期血圧は 0.38 ± 6.86 mmHg だった。

市場調査会社 Market Data Forecast によると、血圧モニタリングデバイス市場は昨年の 39 億ドルから 2025 年までに 55 億ドルに達するという。サムスン電子もカフレスの血圧測定機能を一部のスマートウォッチに搭載しているが、Aktiia とは異なり測定には手動操作が必要だ。

(文責 : 谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長)