

# 海外医療機器の最新動向勉強会

MINCの会 X Medical Globe

第22回勉強会（2022年6月1日開催）メモ

## 1. 第22回勉強会プログラム

開催日時：2022年6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 オルバヘルスケ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：五閑 統一郎氏 特許庁 審査第二部 医療機器 補綴・福祉機器技術担当室長

佐々木 訓氏 特許庁 審査第二部 医療機器 治療機器技術担当室長

望月 修一氏 医薬品医療機器総合機構（PMDA）スペシャリスト(コメントのみ)

(1)Microkpro 社の非生物学的材料からなる人工角膜「MIOK」が中国で承認

山本 裕香先生 国立国際医療研究センター病院 眼科

(2)Theradaptive 社の TLIF 用の骨成長を促進する骨補填材「Osteo Adapt SP」

坂本 龍司先生 国立国際医療研究センター病院 整形外科

(3)メーランド大学が遺伝子操作したブタの心臓の末期心不全患者への移植に成功

原 久男先生 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

①BioVentric 社がハイドロゲルによる HF 治療法を開発する MateraCor 社を買収

②Precisis 社の てんかん治療用の脳刺激装置「EASEE」がブレイクスルー指定に

### 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 過去の勉強会での紹介機器のフォローアップ

(佐藤氏からの説明)

【第8回勉強会2019年1月開催】

Avita Medical社の熱傷治療用の皮膚再生スプレー「ReCell」が米国の承認を取得

【特徴】

患者から2cm四方（厚さ0.15～0.20mm）の皮膚を採取して作製するスプレー式の細胞懸濁液。欧州、オーストラリア、米国、中国などで承認されている。2022年2月日本の承認を取得。日本での取り扱いはエムスリー株式会社。

【第13回勉強会2020年3月開催】

Shockwave Medical社の衝撃波で血管内の石灰化を破碎するシステム「Shockwave IVL」、冠動脈疾患用としてFDAのブレイクスルーデバイスに指定

【特徴】

衝撃波発生装置と血管形成術用のバルーンカテーテルからなり、バルーン内部の素子が発する超音波の衝撃波により軟部組織を損傷せず石灰化層のみを細かく破碎できる。冠動脈用と末梢血管用があり、両方とも欧州・米国で承認されている。2022年3月に、冠動脈用が日本で承認。

## 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 Globe2022年1、2月号に掲載された内容である。

3件の海外医療機器動向の紹介の前に、特許庁の佐々木様から、手術支援ロボットに関する特許庁の報告書に関して、ご紹介を頂いた。特許技術出願動向調査「手術支援ロボット」の紹介という内容であった。2021年度1年かけて、手術支援ロボットに関する調査を行った。特許庁では、技術開発、知財・事業戦略のために、技術動向調査を行っている。調査結果は概要版を含めてHPで公表している。特許情報でわかる事は、なぜ、どのように、どのような、どの国で、誰が、いつ技術や発明を出願しているのかという事で、出願書類に記載されている事から、分析してわかることは、出願動向、事業戦略、知財戦略である。

わかる事の例として、ランキング分析がある。ランキング分析とは、出願人・発明者・国・技術分野などの主要項目について件数をもとにランキングで表示し、特定の業界における主要な企業（リーディングカンパニー）を把握したいときなどに利用できる。さらに、ランキング分析から、出願件数の多い企業を把握する事で、この分野においては、A社とB社が主要企業である事が把握できる。

さらに、時系列分析から、技術動向がわかる。時系列分析とは、時系列出願件数の推移の基づいて、特定業界の流行や変遷を表示。特定の業界における将来の主導を予測することや、技術のコモディティ化の度合い（参入の難易度）等を把握したい時などで利用できる。時系列分析から分かることは、当該分野においては、2010年頃が研究開発のピークだったことが把握でき、技術のコモディティ化が進んでいる事が把握できる。

課題・解決手段分析が可能である。縦軸・横軸にそれぞれ課題・解決手段の各項目を表示し、交差する点にその件数を表示する。交差する点の件数から、未開発技術の発見や研究開発テーマの選定などの参考情報として利用できる。この結果からわかる事は、例えば競合他社の他社ではどんなアプローチが採られているのかを把握することで、研究開発のヒントを得る事が可能。（「環境負荷低減」という課題に対して行き詰ま

っている際に、他社の形状改良・配置改良の特許情報から改良のヒントを得るなど）

引用・被引用分析がある。これは、他社の出願について、その引用、被引用件数を表示する。引用回数や出願年の情報から、特許の重要性（基本特許）の保有状況等を把握する時などに利用する。分かることは、各企業の出願について、被引用回数が多く、出願年が古い特許は、基本特許等の重要な特許の可能性が高いなどの把握が可能になる。

このような方法で、手術支援ロボットの動向を調査し、報告書にまとめた。まずロボットの定義を明確にしている。対象の国は日本や主要国、期間は2000年から2020年までの20年間、文献数として特許文献で、27000件、非特許文献（論文）は、9400件であった。全体構造、患者側構成要素、術者側構成要素、補助者側構成要素、データ部を対象とした。総合分析（提言まとめ）としては、以下のようである。提言1（市場、事業化の観点）：事業化視点を持って手術支援ロボットの研究開発を進めるべきである。提言2（技術開発の観点）：医師のニーズを適切にとらえ、スピード感を持った研究開発を行える環境（医療機器エコシステム）を構築すべきである。提言3（技術開発の観点、技術領域）：業界内のポジションも踏まえて競争優位性を確保する技術戦略・特許戦略を検討すべきである。提言4（人材育成の観点）：我が国には、手術支援ロボットの研究開発、事業化に係る人材が不足しており、それら人材を育成する仕組みを整備し、人材育成を推進するべきである。具体的には、色々な分析を加えながら、結論となる提言に繋げている。本報告書のアドバイザーボードとして、佐久間一郎先生、宇山一朗先生、川嶋健嗣先生、後野和弘氏、田中博文氏、橋爪誠先生が務めておられた。

佐々木様のご説明の後に、今回の海外医療機器動向の紹介を開始した。

- ① 単独で使用可能な100%非生物由来の材料でできた人工角膜— Microkpro社の非生物学的材料からなる人工角膜「MIOK」が中国で承認  
（眼科 Medical Globe2022年2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。

【特徴】

優れた光学特性や耐久性、生体適合性を有するポリメタクリ

ル酸メチル（PMMA）製の人工角膜で、ドナー角膜不足の課題を解消できるうえ、拒絶反応による重篤な術後合併症の発症リスクを低減できる。また、高額な免疫抑制剤を術後長期間にわたって使用する必要がないため、患者の負担軽減にもつながる。ドナー角膜との同時移植が不要な100%非生物由来の材料からなる人工角膜が承認されたのは世界初だ。【関連記事】ドナー不要の人工角膜としては、以下のような製品が開発されている。

#### (1) 眼組織と結合する人工角膜

CorNeat Vision社（イスラエル）から、CorNeat KProという製品名で、臨床試験中である。角膜と同等の光学的性質を有したレンズと非分解性のナノアブリック製スカートを組み合わせたインプラントで、レンズの縁には固定用のスーチャーホールが3カ所と、将来的な白内障手術や網膜手術に備えた開口部が4カ所ある。強膜から結膜を剥離してポケットを作製し、角膜を除去して留置する。手術は1時間程で終わり、血管が豊富な結膜下に留置するスカート部分に生体組織がイングロースし、数週間で結合する。

このデバイスに関して、眼科の山本裕香先生から、以下のよう説明された。まず、ドナー不要の人工角膜：デバイスの概要と開発背景に関してご説明を頂いた。イスラエルのCorNeat KProが最新と思われるが、順を追って説明して頂いた。最初に、簡単に眼光学の構造について説明された。眼に入った光は、角膜→水晶体→硝子体を通して、網膜に結像する。光軸のどこかが障害されると視力低下の原因となる。角膜は、眼表面を構成する透明な組織で、従来からアイバンクなどで移植医療がある。水晶体が加齢とともに曇ってくると、白内障となる。

角膜疾患による失明に関しては、以下のようなものである。角膜疾患（外傷、感染症、遺伝性および免疫疾患等）による失明は、世界中特に途上国において失明の主な原因となっている。WHOによると、毎年約200万人の角膜失明の新規症例が報告されており、現在3000万人以上の人々が角膜損傷や病変片目または両目が法的に失明（失明の定義が、日本と世界とは異なっている）しているとされている。現在行われている治療としての角膜移植は、3種類である。全層角膜移植（従来行われている）、深層層状角膜移植、角膜内皮移植である。従来の角膜移植手術（全層移植）では、角膜の混濁している部分を取り除き、ドナー角膜を逢着させる。我が国で行われている角膜移植は、アイバンクを通し

て、提供されたドナー角膜などを用いて、角膜の全層または部分的な移植が行われる。その際、拒絶反応（他の臓器と比べると少ない）、感染症等による移植片の脱落や再混濁の可能性があり、長期には生着が難しい。近年では、角膜再生医療の進展により、iPS細胞を使った内皮細胞移植も一部施設で行われている。

参考として、これまで開発されている角膜移植デバイスを紹介する。Boston Keratoprosthesis (Boston Kpro) type I というのがある。これは、Massachusetts Eye and Ear Infirmary (MEEI: マサチューセッツ眼・耳病院で、有名な病院)で、1990年に開発された。素材は、PMMAで、ヒト移植角膜片に装着して患者眼に移植される。多発性角膜移植の失敗による両側の重症角膜失明症に対しては、1992年にFDAから承認された。移植後の周辺組織の融解が危険因子として報告されている。(Manachai et al. Clin. Ophthalmol. 2020; 14: 1189-1200) 保険医療では行われていない。中国では、ドナーの移植片がなくてもよいと承認にされているが、安全性に関しては、疑問がある。

今回のCorNeat Kproは、合成角膜を用いて、混濁した角膜部分を補綴するため、ドナーを必要としない、角膜移植のためのデバイスである。角膜を代用する透明組織部分は、PMMAで、眼内レンズで使われている素材と同様である。既存デバイスとしての相違点として、光学部周囲は生体を模倣した非分解性(EverMatrix™)が用いられており、生体の線維芽細胞等が内部まで入り込み、拒絶反応を防ぎデバイスの脱落を起こしにくい。

今回のデバイスの利点として、ドナーが不要であること、角膜周辺部との組織親和性が高いことで、デバイスの脱落リスクが抑えられること、光学部を広くとることで術後も眼底視認性が保たれることなどがあげられる。角膜移植以外にも、移植後の拒絶反応や周辺組織の癒着融解のため、適応が制限されていた緑内障のシャント手術に応用が期待できる。(メーカーHPに歯科使用の記載あり) 長期的な経過観察例がないため、今後の動向が期待される。

次に知財特許に関して、特許庁の五開様から、コメントを頂いた。本デバイスに関する直接関連する特許(MicroKpro社めいでの特許出願)が発見されなかった。会社の創業者の干好勇氏の名前では、複数の出願があったが、本デバイスと関係のある出願ではなかった。本当に出願していないのか、直近

に出願されているので公開されていないだけなのかは不明である。

本記事に関しての望月先生からのコメントは以下の通りである。本機器の中国での臨床試験についてネット上では情報がなく、どのような試験で承認されたのかわかりませんでした。もし海外での試験の結果を用いて国内で承認申請を考える場合についてお話しします。海外試験の受け入れについては「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」の通知により、外国で実施された臨床試験の実施の基準が我が国の医療機器 GCP と同等以上のものである場合には、当該基準に従って外国で実施された臨床試験成績に関する資料を受け入れています。ただし医療機器への患者の早期アクセスを実現するためにも、これから臨床開発が進められるような新規性の高い品目については、日本人を含めた国際共同治験の実施を検討することが極めて重要と考えます。また平成 29 年 3 月に出版された「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス」に「国内医療環境への適合性を評価するための治験の取扱い」が記され、海外ピボタル試験がある場合の国内での少数例の治験の意義について記載がされ、必ずしも国内治験が必須ではないとされています。海外試験を国内申請に使用する場合には、これらの通知を参考にしううえで PMDA にご相談いただければ幸いです。

【Q&A からの質問】PMMA は、コンタクトレンズにも使用されているが、今回のデバイスでは、PMMA の表面に特別な処理を施しているのでしょうか。

【山本先生の回答】PMMA の素材について、特別な処理をしていないと思われる。今回の中国のデバイスを調べてみたが、詳細な情報を得られなかった。公表されていないのか不明。PMMA は、眼内レンズに使われている素材で、安全性に関しては、第二次大戦の頃に、飛行士が事故にあって、ガラス片が眼内に入ってしまう、長期間そのままだったが、特に悪い影響はなかった。その事がきっかけで、人体に無害であるとわかり、眼内レンズの素材として使われている。PMMA は、安定した素材で、長期間の埋植には問題がない。

【福田先生の質問】今回のデバイスは、支持するためと考えてよいのか。

【山本先生の回答】デバイスを眼にうめこむため、直径は大きくない。BostonKpro は、海外の学会で発表されているが、そ

れを改良した形のもの。角膜径は、10-11mm だが、デバイスの直径は、3-4mm と思われ、周りの部分も含めてセット支持する形式。周りの組織が融解してしまうリスクがある。眼内に埋め込むデバイスは、緑内障で埋めるチューブがあるが、そこに埋めると、周りの組織が拒絶反応というより融解して、脱落する事が多いという事が、最近分かってきている。従って、このデバイスだけで、長期に持たせるのは難しい。長期に持たせる技術があるのかもしれないが、説明の記載がなかった。イスラエルのデバイスでは、周りの組織と融合し、血管が豊富な強膜では、線維芽細胞も豊富なので、脱落しないで長期に安定して支持される。従ってイスラエルの製品の方が、有効と思った。臨床で使われていると記載されていたが、日本の眼科領域では使われていない。歯科領域では使われているのだろうか。

【丸岡先生のコメント】この材質は、入歯または人工の義歯に使われているが、歯科領域で埋め込みに使われているかは分からない。

【山本先生のコメント】網目状に加工しており、内部に繊維芽細胞が入れるようになっている部分が、特有であるが、まだ日本では使えない。眼科的治療として、表面の組織が脱落してしまうのは不可。眼球の破裂の際に、パッチを充てる際でも融解が大きな問題になる。安定して生着する素材があると、色々な疾患に有用である。

【厚労省村上様のコメント】有効性と安全性の観点で、PMMA は医療機器への応用として安定した素材で、様々な所に使われている。一方、安全性に関して、周りの組織を融解させてしまい安定性を保てない。角膜の代替なので、曇ってこないとか、視力を維持するという有効性がどの程度保たれるのかななどの評価が重要。

【福田先生の質問】PMMA の素材が埋め込まれている時、瞬きは必要なのか。

【山本先生の回答】実際コンタクトレンズでも涙液が必要。生体の角膜が乾燥すると曇ってしまう。PMMA の表面では、曇らないので、瞬きは不要かもしれない。角膜以外の部分もあるので、瞬きが必要と想定されている。

② 遺伝子改変したブタの心臓をヒトに移植—メリーランド大学が遺伝子操作したブタの心臓の末期心不全患者への移植に成功

【循環器内科】Medical Globe 2022 年 2 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。

米メリーランド大学医学部は、FDA からコンパッシュネート  
コース（※編集部注：代替治療がないなど限定的状況におい  
て未承認の製品の使用を認める制度）の許可を得て、  
Revivacor社の異種移植用のブタの心臓「UHeart」を末期  
心不全患者へ移植した。

#### 【特徴】

ブタからヒトへの心臓の異種移植には、拒絶反応や、移植片  
が過度に成長し続けて心不全に至るリスクなどがある。

UHeartは、このような合併症を防ぐために、合併症発症に関  
連する遺伝子を対象に計10カ所の改変が行われている。

移植された患者は、2022年1月に移植手術を受けたが、残  
念ながら約2か月後に死亡している。その後の報道では、ブタの  
ウイルスの感染が心臓から確認され、死亡原因の可能性があ  
る。

#### 【関連情報】

昨年10月には、ニューヨーク大学が、脳死と判定された患者  
にRevivacor社の異種移植用のブタの腎臓「UKidney」を移  
植し、機能することを確認した。

【関連記事】日本では、左室補助人工心臓LVADが使われて  
いる。心臓内に留置したカテーテルポンプにて、低下した心臓の  
ポンプ機能を補助する。それに対して全置換型の人工心臓で  
は、患者の心臓を全て摘出して、心臓のポンプ機能を代替す  
るポンプに換える。

心臓移植に替わるデバイスとして、全置換型の人工心臓を  
紹介する。フランスのCARMAT社製のAesonである。植込み  
型人工心臓、ポータブルの体外式電源装置兼コントローラー、  
病院用コンソールからなる。人工心臓は4つの生体弁、2つの  
心室、2つの油圧ポンプ、センサーやマイクロプロセッサ、作動油  
の入ったアウターバッグ、外部装置と接続するためのケーブルで  
構成される。心室は膜で内と外に分かれており、血液に触れる  
膜の内側は生体適合素材でできている。外側にはアウターバ  
ッグとポンプがあり、油圧で膜を動かして収縮期と拡張期を作り  
出す。医師は病院用コンソールを使って人工心臓の操作やモ  
ニタリングが行えるほか、患者にあわせて心拍出量の自動調整  
も可能。リチウムイオンバッテリー搭載で、患者は約4時間自由  
に行動できる。現在では、心臓移植までのブリッジ用としてCE  
マークを取得している。（このデバイスの内部構造を動画で紹介。  
）

この遺伝子改変のブタの心臓に関して、循環器内科の原先  
生より以下のご説明を頂いた。

移植や再生医療の専門ではないが、循環器内科の立場か  
らコメントする。同じグループが、脳死の患者にブタの腎臓を移  
植した。ヒトが拒絶反応を起こさないように、遺伝子操作された  
ブタから取り出した腎臓を移植した。ニューヨーク大学とアラバマ  
大学バーミングハム校において、移植手術が行われた。一定時  
間の観察の後、体外に取り出されて、組織の詳細な観察がな  
された。この腎臓の植え込みと心臓の植え込みは、今年の1  
月で時期が同じ。脳死の患者への植え込みと実際の患者への  
植え込みを同時期にやってよいのか、倫理的な問題がある。

移植の際には、拒絶反応が問題となる。我々の身体には、  
自分自身以外のものが体内に侵入してくると、これを異物とし  
て認識して、排除しようとする働き（免疫）がある。この免疫  
により、移植された臓器は異物と認識されるので、排除しようと  
攻撃を受けてしまう。これが拒絶反応である。さらに詳しく拒絶  
反応に関して説明する。

拒絶反応とは、臓器や骨髄移植の際に起こる生体反応の  
こと。移植した細胞に対し、患者（宿主）の免疫細胞が反  
応する「HVG 反応（宿主対移植片反応）」と、移植した臓  
器・骨髄内の細胞が患者（宿主）の細胞に対して反応する  
「GVH 反応（移植片対宿主反応）」の2種類がある。HVG  
反応は臓器移植の際に起こるケースが多く、GVH 反応は骨  
髄移植の際に起こることが多い。HVG 反応・GVH 反応はそ  
れぞれ、拒絶反応が起こる時期により「超急性」「急性」「慢性」  
と呼び分けられる。

#### ■ HVG 反応

・超急性拒絶 移植後 24 時間以内に発症する。免疫抑  
制剤の投与が効かないため、発症した場合は移植した臓器を  
迅速に摘出する治療法が選択される。具体的な症状は血栓  
形成、臓器虚血。心臓を植え込んで、拒絶反応が起きたら、  
替わりがないので、極めて危険。今回は、恐らく超急性拒絶を  
避けるために、遺伝子操作がされているブタを使用している。

・急性拒絶 移植後 1 週間～3 ヶ月の間に発症する。免  
疫抑制剤の投与による予防が有効だが、免疫抑制効果が低  
い場合、この拒絶反応が起こる。急性拒絶が起きた時は免疫  
抑制剤の投与増加が治療法である。具体的な症状は、腎移  
植の場合の腎腫大である。

・慢性拒絶 移植後 3 ヶ月以降に発症する。免疫抑制剤  
の投与は、基本的に無効である（現在、慢性拒絶に効果が



あるとされる免疫抑制剤が開発されつつある)。発症した場合の治療法としては再移植が挙げられる。具体的な症状は、腎移植の場合の腎萎縮である。

米国企業では、再生医療として、様々な取り組みを行っている。今回、Revivicor という企業が行ったのは、10 か所の遺伝子操作である。異種移植はヒト間の移植と異なり、異種間の分子に対する拒絶反応が非常に強く、不可能とされていた。実験的な試みとして、CRISPR という遺伝子編集技術を用いてブタに特異的な抗原とブタ特有のレトロウイルス遺伝子を除去した臓器の作成が可能となった。遺伝子操作で人の遺伝子を入れたりするなど、拒絶反応が起きないように管理し作成を行っています。

何故ブタの心臓が使われたのか。①一番は食用だから。つまり、動物愛護で問題になりにくいという点。②もう一つ、サルはヒトに遺伝的に近いので倫理的な問題がある他、ヒトより大きくならないのが難点。ヒトより大きくなるサルに近い動物となると、オランウータンやゴリラだが、染色体の数もヒトとほぼ同じなので、実は彼らはほぼ「人間」です。類人猿はヒトへの異種移植に用いることは倫理的に許されていない。③ブタでの研究が進んできた他の理由としては、すぐ成長するのでいろいろな年齢のヒトに移植できる。さらに、ブタの心臓の解剖がヒトの心臓に比較的似ている。④ブタは食用にするために SPF (Specific Pathogen Free) 化といって、ヒトへの感染性を有する病原体のほとんどいない種類が開発されている。また、ヒトに感染し得る PERVs (porcine endogenous retrovirus) という HIV のようなウイルスなどをはじめ、よく研究されているので、人体に用いても問題は少ないという事です。

2022年1月7日、アメリカ・メリーランド大学の医療チームにより、世界で初めて重い心臓病の患者(57歳、男性)への異種移植が実施。超急性の拒絶反応は乗り越えたが、術後2か月で死亡した。詳細な状況に関しては公表されていない。ベネット氏は末期の心臓病を患っており、2021年10月にメリーランド大学医学部を訪れた時には、寝たきりで体外式膜型人工肺(ECMO)を装着した状態だった。

移植待機の適応はなく、不整脈のために人工心臓の適応はなかったと報告があるが、この点について疑問がある。米国では完全置換型人工心臓(TAH)が使えるので、それが植えられたのではないか?男性には過去に暴行(assault)の犯罪歴があった。過去に受けた僧帽弁形成術後の心不全の治

療不遵守でかかりつけ医に「これまでで最悪の患者」と評価を受けるほどだった。同種移植を希望していたものの、複数の施設で登録を断られたことなどが報道されている。このような経緯から通常の治療を受けられない状況があった模様。

いずれにしろ、人の体内においてブタの臓器にどのような反応が出てくるのかというのを、長期的かつ慎重に評価しなければいけない。その1例になったことは事実である。

移植に関しては、色々な考え方がある。英国国民保健サービス NHS 腎臓治療・集中治療担当医であるマリアム・コソラヴィ医師は、技術的に動物の臓器移植が可能だからといって、すぐに実施すべきでない。倫理的な面などを含めて、人類全体で議論して、答えを出す必要があると提唱している。それに対して、ブタの腎臓手術を行ったロバート・モンゴメリー医師は、私達は、ブタを食べ物として活用していると同時に、これまでの医療で既に「心臓の弁移植」や「薬の作成」にも活用している。今回の臓器移植も、それと大きな違いはないように思う。倫理的な懸念は、勿論理解している。ただ、「移植を待っている患者の約40%が移植を受ける前に死んでいる」という事を考えると、この技術は非常に重要だ。

移植で問題となっているのはドナー不足である。米国では、待機しているレシピエントは、約11万人。毎年6000人以上のレシピエントが移植を受ける前に亡くなっている。最近のCOVID-19の問題として、コロナ感染者の体内にウイルスが残るため移植臓器として使用できない。日本では、人口1億2000万人で、年間ドナーは約100人前後(人口100万人あたり0.77%)、米国の1/43で、韓国の1/11である。

移植制度は、国によって異なる。主要国では、OPTING IN といって、本人が生前、臓器提供の意思表示をしていた場合、または家族が臓器提供に同意した場合に実行される。一方人口の少ない国などでは、OPTING OUT といって、本人が生前、臓器提供に反対の意思を残さない限り臓器提供と見なす制度もある。日本は、OPTING IN であり、提供件数が少ない。

このように考えると、ブタの心臓で天寿を全うするのは困難で、同種移植までの橋渡しとしての選択が妥当である。そう考えると、完全置換型人工心臓(TAH)でもよいのではと思われる。

ブタ心臓を人に移植する初めての手術が行われた。今後、似たような移植手術がどんどん発表されると思われる。ただ、課題も多く未知な部分が多いと思われる。さらに iPS 細胞から作

られた自己の臓器を移植できる日が来る事が理想。非常に問題の多い難しい事例に関して、このように原先生は締めくくられた。

知財特許に関して、五閑様から、以下のようなコメントを頂いた。ブタの心臓の異種移植に関する特許は、世界各国に出願されている。WO2017/044864 A1 という特許で、2021.9.9 に出願されている。発明の名称は、異種移植のための多トランスジェニックブタである。内容としては、少なくとも4つの導入遺伝子を含む。遺伝子操作されたブタ自体が、特許の対象となっている。

PMDA の望月先生からは、以下のようなコメントを頂いている。異種移植については国内では「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」が出されています。医療として行う場合でも「臓器の移植に関する法律」「再生医療等安全性確保法」を遵守して行うことになります。また製品として流通させる場合には「薬機法」に基づいた規制を受けることになります。

人工心臓については国内では補助人工心臓のみが承認されています。完全人工心臓については CARMAT 社以外に米国のシンカルディア社が空気駆動型のジャービック・セブンを米国内で販売しています。電源までを埋め込んだ完全埋め込み型完全人工心臓アピオコアは 2000 年初めに米国で臨床試験が行われましたが販売には至っていません。現状国内では完全人工心臓の研究は行われていません。米国ではクリーブランドクリニックの深町先生が開発を継続しています。

- ③ 骨の欠損部医に植え込む材料に骨形成を促進するタンパク質を結合—Theradaptive 社の TLIF 用の骨成長を促進する骨補填剤 Osteo-Adapt

【整形外科】Medical Globe2022 年 1 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。

Theradaptive 社（米）は、退行性椎間板変性症（DDD）、脊椎すべり症などを対象とした腰椎経椎間孔椎体間固定術（TLIF）用の骨成長を促進する骨補填材「Osteo-Adapt SP」について、FDAからブレイクスルーデバイス指定を受けた。

【特徴】

β-リン酸三カルシウム（β-TCP）からなる生分解性の綿状の

骨補填材に、骨形成タンパク質2（BMP-2）を結合させた製品。

【臨床試験情報】

●ヒツジやヤギを用いた試験→ 4～5cm 欠損した脛骨に移植して約26 週間のフォローアップを行ったところ、著しい骨の成長がみられた。

●FIH試験（初めてヒトを対象として行う試験）→ Theradaptive社は、2023年半ばに実施できるとみている。

この技術のベースとなっている骨補填剤は、日本のエルトリカルデバイス株式会社が開発したもので、日本や米国で承認されている素材が使われている。3 年ほど前から、同社西川社長と素材について意見交換させて頂いている。本日西川社長にもご参加頂いているので、コメントや情報提供を頂く予定である。

【関連記事】脊椎固定術に使用できる骨補填剤として、コーゲンスポンジがある。アイルランドのメトロニック社から、Infuse という製品名で、米国にて販売されている。この製品は、滅菌水に溶解したヒト由来の遺伝子組み換え BMP-2 を生分解性コーゲンスポンジに添加して使用する骨補填剤である。幹細胞が集積し、骨芽細胞への分化を促進する。骨芽細胞が、コーゲンスポンジと置き換わりながら、組織を形成して、同時に新生血管が新生して、骨が形成される。

この製品に関して、整形外科の坂本龍司先生より、ご説明を頂いた。

DDD とは Degenerative Disc Disease 退行性椎間板変性症の事である。椎間板とは、椎体を椎体との間に挟まっている板状の軟骨組織である。大変弾力のある構造をしていて体を動かした時の衝撃を吸収するクッションのような働きを持っている。この働きによって、体を前後左右に曲げたり、ねじったりする事が出来る。椎間板には、常に負担がかかっているため、年をとるにつれて衝撃を吸収しにくくなり、椎間板の痛みとして腰痛が生じやすくなる。

これに対して、整形外科では腰椎の椎体間固定術を行う。もともとは、自分の骨の腸骨を取って、骨と骨の間に入れ、上下の椎体にスクリューで固定するという固定術をやっていた。骨をとる事で、自分の移植骨がつぶれてしまったり、手術時間が伸びてしまったり、その結果感染症が起きる。そこで、金属のボックスである CAGE を採用して、骨と骨の間に詰める。

椎体間固定術は、椎体と椎体を固定する方法だが、CAGE の入れ方によって、後方から入れる方法、(前)側方、前方から入れる方法がある。今回ののは、後方から入れる方法である。

PLIF (後方経路腰椎椎体間固定術) では、椎間関節を温存して、神経をよけて左右から、CAGE というボックスを入れてゆく方法である。一方、今回の記事に掲載されている TLIF は、椎間関節を片側だけ完全に落として、椎間板を操作して、CAGE というボックスを入れて行く方法である。どちらも、CAGE と共に自家骨、骨補填剤を移植する。

骨補填剤としては、人工骨と同種骨がある。今回紹介されているのは、人工骨の Infuse と Osteo-Adapt SP である。どちらも BMP-2 が含まれている。これは、骨形成タンパクで、TNF-βスーパーファミリーに属している。骨組織や軟骨分化の誘導、促進するタンパクである。骨芽細胞の表面に BMP-2 のリガンドがあり、これに働きかける事で、骨芽細胞の分化、造骨の亢進を促すタンパクとなる。

関連記事の Infuse だが、これは BMP-2 含有の骨補填材である。これは、ヒト遺伝子組み換えが入っている事で、通常の BMP-2 よりも強力な骨誘導性がある。海外では、骨が過剰にできたケースのあり、日本では未承認。

Osteo-Adapt SP は、BMP-2 含有の骨補填材であるが、Infuse との違いは、β-TCP がベース。β-TCP は吸収後に、骨置換される。吸収が早いと CAGE のボックスが沈みこみ、椎間板高の減高の可能性がある。HA/Col 製剤の方が骨癒合率が高いという報告もある。

【特許庁五閑様からのコメント】特許に関しては、五閑様から以下のようなコメントを頂いた。この課題は、WO2020/139901A1 として、2019 年に各国で審査継続中である。出願人は、Orthorebirth 社、Theradaptive 社である。β-TCP に関しては、請求項 2 で出ている。

【PMDA 望月先生からのコメント】BMP-2 の生理活性を主作用とする製品であり、国内では医薬品に該当する可能性が高いと思われます。実際に国内ではバイオベンチャー企業 (株式会社オステオファーマなど) が同様な製品を医薬品として開発しているようです。

【開発に携われたオルソリバース株式会社西川様のコメント】2 点だけ、製品に関して説明したい。セルアダプティブの BMP の

特徴は、BMP にβ-TCP と結合しやすいためペプチドがあり、留置性を高めている。従って、BMP が他に流れ出る事がないので、付加反応的なものが減り、用量を減らす事が出来る。FDA との話し合いで、術式毎に認証が必要ではとされている。米国では、TLIF が主要な術式となっているので、TLIF から始めているのではと思う。

【坂本先生のコメント】術式毎にやらなくてはならない可能性はあると思う。移植した骨が、前側方から入る場合には、神経の方に漏れる心配はない。後方から入れる場合には、神経を分けて入れてゆくの、副反応的な事が神経の周りで起きる可能性がある。移植骨は、骨がつくまで動くので、色々な懸念があり、術式毎にやれと言っているのではと思う。

【西川様のコメント】スケジュール的には、臨床試験の開始は、来年の 12 月を予定している。米国で販売しているのと日本で販売しているのでは、精度が異なる。そこで、日本で販売しているデバイスに途中から換えた。望月先生が言われていたように、国際共同治験ではないが、出来るだけ治験を共有したいという事で、治験をやり直している、若干進捗が遅れている。出来るだけ、国際共同治験を実現したい。

【西川様への匿名の質問】この製品の特長は、過剰量の BMP を使用しない事だが、埋植場所によって、必要な BMP 量が変わるという事はないのか。(既に、西川様のコメントに回答が含まれている。)

【坂本先生のコメント】過剰量の BMP によって、Infuse のように、骨が出来過ぎてしまい、神経の方に行ってしまうが、それを抑える事が出来ない。過剰量の投与は避けるべき。

【丸岡先生の質問】坂本先生のご説明の中で、遺伝子組み換え BMP と普通の BMP を区別されていたが、普通の BMP とは何を示すのか。

【坂本先生のコメント】基本的には同じだが、遺伝子組み換えの方が、余計に骨を作ってしまうという事を聞いている。

【西川様のコメント】メドトロニック社では、Chinese hamster から骨を取っている。我々オステオファーマでは、大腸菌で、遺伝子導入をしている。

【丸岡先生のコメント】自分の学位論文が、BMP-2 だったので、関心がある。昔は牛の骨をたたいて、抽出して、ゲル濾過で、取っていたので、遺伝子組み換えではない。当時は、遺伝



子組み換えは、大腸菌では作れないと言われていた。学位論文では、ザクウイルス（？丸岡先生に確認をお願いします。）を昆虫細胞で作っていた事を学位論文にした。

【西川様のコメント】大腸菌に関しては、メドトロニック社で Chinese Hamster で動いていた。

【丸岡先生のコメント】ホストが違う。

【AMED 金子様の質問】今回の治験で、比較対象は何か米国で治験する際に、比較するデバイスは何か。β-TCP は、古くからある生体材料だが、固形だったり、顆粒状だったりする。さらに、気孔率、中の空間がどの位の割合かで、骨の成長を制御するかなどの研究がされていると思われるが、今回の面状の優位性は如何か。

【坂本先生のコメント】比較対象を何しているかは、情報が無い。気孔率の影響に関しては、把握していない。

【西川様のコメント】日本の物は、β-TCPとPLGポリ乳酸が含まれており、気孔率は、90%くらいである。血液と混ぜると体積が半分になり、気孔率は60-70%に低下する。その結果、血液を保持して、埋植する。さらに、形が可変なので、どんな所にも入れられる事が特徴。β-TCPの骨形成能力は整形外科分野でよく知られているので、あとは、どう使うかが大事。Infuseでは、粉末のBMPに純水を混ぜて、シリンジで取り、コラーゲンスポンジに浸す。今回の製品は、タンチ（？）させているので、術中の作業は、7工程程解消する。手術は短時間となる。

【谷岡様のコメント】治療用のデバイスは、日本が先行するのは余りないので、日本と米国で同時に出るのは素晴らしい。術式毎に治験をやるという点で、今後複数の治験が進む。医療機器の場合には、HBB（Harmonized --）という仕組みがあって、FDAとPMDAとが一緒になって進めるといった仕組みもある。そのような仕組みを活用する事もよいのでは。医薬品の場合には、異なるかと思うが。

（Medical Globe 2022年3月号掲載）  
BioVentric社（米）は、ハイドロゲルの注入による心不全（HF）治療システム「Trans-Catheter Myocardial Restoration（TCMR）」を開発するMateraCor社（米）を買収した。

【特徴】アルギン酸カルシウムとアルギン酸ナトリウムを含有したハイドロゲルと、ニードルを搭載したカテーテルベースのデリバリーシステムからなる。鼠径部から左心室内に挿入したデリバリーデバイスを用いて、ハイドロゲルを左室壁内に12～20カ所、円周方向に沿って注入することで左心室を再建できる。ハイドロゲルは、心筋と同様の剛性をもつように設計されており、永久的なインプラントとして心筋を機械的にサポートし、さらなる心室の拡大を防ぐ。

## ②頭蓋外からの電気刺激によって、てんかんを治療できるデバイス— Precisis社のてんかん治療用の脳刺激装置「EASEE」がブレイクスルー指定に

（Medical Globe2022年3月号掲載）  
Precisis社（独）は、てんかん治療用の脳刺激装置「Epicranial Application of Stimulation Electrodes for Epilepsy（EASEE）」についてFDAからブレイクスルーデバイス指定を受けた。

【特徴】頭皮下（頭蓋骨の上）に植込む電極パッドと胸部に植込むパルスジェネレーターからなり、頭蓋外から脳の病変部に患者にあわせた刺激を与えることでてんかん発作を緩和もしくは予防できる。既存の治療方法である外科的な脳組織の切除や、脳の深部に電極を留置する脳深部刺激（DBS）、頸部の迷走神経に電極を留置する迷走神経刺激（VNS）と比べて、EASEEは侵襲性が低い。

【臨床試験情報】来年、米国で臨床試験を開始予定。

（文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長）

## 2.3 注目記事紹介

①左心室壁内にハイドロゲルを注入して心不全を治療するシステム— BioVentric社がハイドロゲルによるHF治療法を開発するMateraCor社を買収