

海外医療機器の最新動向勉強会

MINCの会 X Medical Globe

第13回勉強会（2020年3月4日開催）メモ

1. 第13回勉強会プログラム

開催日時：2020年3月4日 18:00～20:00

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

国土典宏 国立国際医療研究センター 理事長

杉山悠人 国立国際医療研究センター病院 院長

本日のMINCの会を楽しみにしておりました。本来ならば、お集まりいただいて開催する会でしたが、コロナ騒動で、我々の病院も大変なことになっており、世間中が自粛となっております。これも、災い転じて福となすで、新しい試みとして、今後やって行ければと思います。本日は、宜しくお願ひ致します。

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：小野 孝朗 特許庁 審査第二部医療機器（治療機器） 室長

（1）Shockwave 社の石灰化破砕システムが CAD 用でブレードスルーデバイスに

原 久男 国立国際医療研究センター病院 循環器内科

（2）Chunlizhengda 社が Syntellix 社の生体吸収性スクリューを中国で発売

桂川 陽三 国立国際医療研究センター病院 整形外科

（3）CivaTech 社の皮膚用の低線量率小線源治療デバイス「CivaDerm」

玉木 毅 国立国際医療研究センター病院 皮膚科

（4）クーパービジョンの近視進行を抑える小児用コンタクトレンズ「MiSight」

八代 成子 国立国際医療研究センター病院 眼科

（5）注目記事紹介

① SoniVie 社の PAH 治療用の超音波による肺動脈除神経システム「TIVUS」

② Tusker 社の局所麻酔による鼓膜チューブ挿入システム「TULA System」

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記事のフォローアップ

①【第3回勉強会 2018年3月開催】

TransEnterix 社（米）が腹腔鏡手術支援ロボット「Senhance」の市販前届 510(k)を完了した。

【特徴】

Senhance は、術者の視線でカメラを動かす機能や、触覚フィードバックを得られるコントローラーを備えたコンソールから

、最大 4 台までの独立したアーム機を操作できる。2018 年では、米国の市販前届をしたという事だったが、その後は

、
2019 年 5 月：日本の薬事承認を取得

2019 年 8 月：一般外科,直腸結腸,婦人科,肥満,泌尿器科など 98 の手技について保険適用

2020 年 1 月：北九州総合病院が導入、2 月に最初の症例を実施した。

※国内では埼玉医科大学国際医療センターに続いて 2 施設目

2020 年 2 月：欧州で小児症例用としても CE マークを取得

2020 年 3 月：神奈川県川崎市の聖マリアンナ医科大学東横病院が導入

②第 6 回勉強会 2018 年 9 月開催

アボット（米）は、僧帽弁閉鎖不全を治療する経カテーテル僧帽弁留置術（TMVI）用デバイス。

「Tendyne」の臨床試験の中間結果を欧州で開催される心血管インターベンションの学会 EuroPCR で発表した。

【特徴】

Tendyne は、ブタ心のう膜でできた 3 枚の弁葉を、漏斗型のナイチノール製フレームに取り付けた自己拡張型の人工弁で、フレーム下部にはポリエチレン製の紐と円盤状のアンカーが備わっている。

2020 年 1 月に、CE マークを取得した。TMVI デバイスが承認されるのは、世界初。このような僧帽弁を開発しているメーカーは、いくつかあるが、現在のところ、承認されているのは、Tendyne のみである。

③【第 9 回勉強会 2019 年 3 月開催】

SoundBite Medical Solutions 社（カナダ）は、冠動脈や末梢動脈の慢性完全閉塞（CTO）を貫通するための衝撃波式ガイドワイヤーシステム「SoundBite Crossing System」の臨床試験を行っている。

【特徴】SoundBite Crossing System は、衝撃波発生装置「SoundBite Console」と金属チップをもつ柔軟なガイドワイヤー「SoundBite Active Wire」からなる。柔軟なガイドワイヤーは病変部へ到達しやすく、先端チップから出さ

れる衝撃波により石灰化した CTO を砕きながら貫通できる。

このデバイスは石灰化して完全に閉塞してしまった冠動脈や末梢動脈に細いガイドワイヤーを挿入して、衝撃波で石灰化病変を貫通する。前回の記事では、臨床試験中だったが、いまだ未承認ながら、2019 年 12 月に朝日インテック株式会社が日本での独占販売権を獲得した。

2019 年 12 月：朝日インテック株式会社が日本における独占販売契約を締結

2020 年 1 月：米国の市販前届 510(k)を完了

2.2 海外医療機器の動向紹介と討論

司会の丸岡豊先生と福田尚司先生からご挨拶を頂いた。

【丸岡先生】

ご時世で、この会も一時開催を諦めたが、開催に漕ぎつける事ができた。杉山病院長も言われていたが、これが新たなトライアルになるか、いつもの臨場感がないというのは残念だが、どのような感じになるのか、逆に楽しみである。

【福田先生】

皆さんの努力下、コロナに負けずこの MINC の会が開催出来て、コロナに負けていけないという気持ちである。

【特許庁小野 孝朗様】

有用な情報や提供できればと思っている。

その後、丸岡先生と福田先生の司会によって、4 件の海外医療機器の動向が紹介された。これらの 4 件の記事は、Medical Globe 2019 年 10,11,12 月号に掲載された内容である。

① 冠動脈を含む血管内の石灰化層を衝撃波で破碎するシステム：循環器内科

—Shockwave 社の石灰化破碎システムが CAD 用でブレークスルーデバイスに（Medical Globe 2019 年 10 月号掲載）

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のよう説明がなされた。

循環器内科領域で、アメリカの Shockwave メディカル社の衝撃波で血管の石灰化病変を破碎するシステム ShockwaveIVL が冠動脈疾患用として、アメリカの FDA からブレークスルーデバイスに指定されたという記事である。ブ

レークスルー指定というのは薬事承認が申請されたデバイスの有用性が大きい場合、FDA がその製品を優先的かつ迅速に審査するための制度である。この制度の対象となる製品は、大きな有用性が期待されている。本製品は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構成されている。尿管結石の除去などで用いられる電気水圧衝撃波結石破碎術 DHL の技術を応用して、バルーン内部の素子が発する超音波の衝撃波によって軟部組織に影響することなく、ダメージを与えずに石灰化層のみを細かく破碎できる。2021 年の市販前届け完了と同年の日本での薬事承認取得を予定されている。アメリカでは膝上膝下の末梢動脈疾患用として既に承認されていて、ヨーロッパ欧州では末梢動脈疾患用と冠動脈疾患用として承認されている。冠動脈疾患は冠動脈の内壁にコレステロールなどが徐々に蓄積してプラークを形成し内腔が狭まり、血流が部分的または完全に遮断されることで、心機能が損なわれる病気である。一般的に行われるカテーテル治療では、バルーンカテーテルを病変部に挿入してバルーンを拡張させて、狭くなった部分を内側から押し広げたり、その後にはステントすなわち金属でできた筒状の機器を留置する。したりします。しかし、石灰化が進んでいる場合にはバルーンやステントだけでは十分に拡張させることができないため、事前にドリルやレーザーなどで硬くなった病変部を除去する必要がある。

（動画供覧）

動画のように石灰化病変を砕いてから、ステントを留置することで効果的な治療が可能となる。

次に、競合となる 2 製品が佐藤氏から紹介された。どちらも既に日本で使用されている。一番目は、ポストンサイエンティフィックのローターブレードであるが、ダイヤモンドコーティングしたローターが高速回転して進むことで、石灰化部分を削り取る。二番目のフィリップス社のレーザー装置は、エキシマレーザーを照射して石灰化を蒸散させる。これらの特性の違いなどを解説して頂きたい。

【福田先生】

今日は期せずして先ほど過去に紹介した製品の中に、ガイドワイヤーから Shockwave が出て慢性閉塞性疾患に対して貫通するという製品があった。この製品はバルーンを膨らませて、そのバルーンを介して Shockwave で狭窄を解除するというので、まさにローターブレードなど、NCGM で第

一線でやっておられる循環器内科原先生にお出で頂いているので、原先生にお願いする。

【循環器内科原先生】

まず、尿路結石の説明をする。腎結石が、尿管に流れると激痛が生じてつらい思いをするが、流れ方向に結石が流れ込んで取れてしまう。痛みは、強くて、七転八倒と言われている。治療として、衝撃波を用いた結石破碎治療があり、衝撃波を発生させて、石を粉々にして、砂状にして、お小水から出す。これを血管の中でやろうというのが、今回のデバイスの内容である。超音波結石破碎のメカニズムは、高周波で超音波を当てると、結石の近傍では、キャビテーション気泡ができ、そこに低周波の超音波を当てる事によって、気泡の部分に、強力に力を与えて、結石が破碎される。冠動脈狭窄というのは、動脈硬化により細くなる。血管に沿って白い塊が付着しているが、これが石灰化である。石灰化があると CT では評価が難しくなるが、このような CT 画像を見たときに、治療をどうするかと、外科の福田先生にお願いするかという話になる。動脈硬化の進行具合によって、状況が変わってきてしまう。そして治療抵抗性ということになる。血管内超音波といって血管を内側から見る画像装置だが、初期病変の場合では、血管壁が、厚くなっている。さらに、分厚くなる。IVUS イメージ画像で見ると、色々な形態が見れる。同じ細さでも、偏心性と言われる偏ったプラークとか、全体にプラークが出来ているもの、プラークプチャーと言われる状況では、プラークが破綻して、内容物が飛び出している例、冠動脈解離で内膜中膜が剥がれてしまう、ステント留置の画像形態もある。今回の治療では、石灰化を対象にしているが、石灰化には色々ある。断面の内腔で、90 度（極座標的に）以下、180 度、270 度そして、全周性に分けられる。全周性では、風船をかけても、亀裂が生じなければ、広がらない。ステントを無理にいれると十分に広がらないので、逆に状態を悪くする再狭窄を起こしてしまう。そこで、石灰化を破碎して、柔らかくして、血管自体を十分に広げる事ができればよい。関連記事で、紹介されたローターブレードは、かなり前から出ているデバイスだが、先ほどの説明のように、米粒のようなものの先端に、30 μ m のダイヤモンドチップを散りばめて、代替 1 分間に、15 万から 20 万回転で、回転させて、石灰を破碎する。削り粉は、1 μ m 以下になり、赤血球より小さいので、問題ないというが、血流が低下して、患者が胸痛を訴えたり、ST が上昇する心筋梗塞

を起こしたりする。先ほどのビデオで紹介されたように、病変部で、超音波を当てることによって、その周辺部の石灰化組織を破碎して、その後治療を容易にするというデバイスである。YouTube の動画に、実験画像があった。セラミックを載せて、超音波を発生させると、セラミックにクラックが入って、最終的には全部破碎してしまうので、かなり強力なデバイスである。まとめると、石灰化に亀裂・破壊を加えることで、血管の動脈硬化巣を柔らかくし、ステント治療をやりやすくするデバイスである。石灰化病変は、ある一定の頻度であり、そのような病変に対して福音となる可能性がある。そのために、ブレイクスルーデバイスという事で、FDA が認めたと言える。さらに、石灰化病変は、治療に難渋する事が多い。その中で、デバイスが目的とする病変に到達しない可能性もある。即ち、バルーンを最初に目的の部位に導入する必要があるが、石灰化部位を通過する事が難しいのではと懸念される。血管に対する衝撃により合併症（血管損傷に伴う血管破綻）はどうなのだろうか。石灰化に対する衝撃波は、柔らかいものを壊さないという事は理解できるが、全体が固い石灰化の場合には、衝撃波を与えた場合、そこから血管外に血液が漏れてしまう事が起こるかどうかなど、試験が海外でやられているようなので、そのような内容をしっかりと勘案した上で、使えればと思う。結構期待されるデバイスである。先ほどレーザーの話が出たが、日本では、レーザーを持っている施設が非常に限られている。レーザー自体が、高額であるため理由である。1 台で、数千万円となる。しかも、それほど劇的によい効果が得られているという報告がないのが実情で、マニアックにやっている先生が、何人かいるというのが、日本国内の実情である。

【特許庁小野様】

このデバイスに関連する知財としては、日本、アメリカ、ヨーロッパそれぞれで特許になっている。おります。国際特許出願として 2009 年に出願されたものが関連した出願となっている。こちらの国際特許出願が権利化されるのは日本、アメリカ、ヨーロッパなどそれぞれの国で、その後は権利化審査されるが、日本には 2010 年 12 月に、国内の方に書面が出されて、2012 年に審査請求されている。この装置の名称は、衝撃波カテーテル装置で、この日本出願が DJT というところが出願、DJTLC というのが出願になって、これと関連したアメリカの出願などでは Shockwave メディカルリンクが

出願になっておりますので、こちらの出願に間違いないかと思う。特許化された権利範囲は、治療装置として、細かく限定しているが、キャリアを持っているか、電極を有するアーク発生装置を備える血管形成カテーテルを含んでいて、機械的衝撃波を発生させる。特に複数の高電圧パルスを提供するとか、機械的衝撃波を R 波と同期させる R 波検出器なども権利化の中に入れているのが日本での状況である。また米国、ヨーロッパにおいても、日本のこの権利化範囲よりも、やや広い範囲で、権利化されており、限定された複数の高電圧パルスの提供、R 波の検出器という限定がない状態で、米国、ヨーロッパでは権利化されているようである。

【参加者からの質問】

衝撃波は相当な圧力の不連続な変化を付加するので、安全性が気になるが、医療のご経験から問題ないのか。

【原先生】

この機械を使ったことがないので、話だが、十分に衝撃をコントロールして使ってるというデバイスになるので、しかも昔から脚の領域では既に使われていて実績があることを考えると、それほど心配はないと思う。

【参加者】バルーンを収縮させた時に、抹消に流れる破片の大きさがきになるが、遠位部で塞栓をするリスクは如何か。破碎された石灰はどうなるのか。内膜内に留まるのか。

【原先生】

破碎された石灰化が抹消に流れて、血流を途絶させてしまう事が起きるかどうかは興味がある。きれいにクラックが入って、そこに留まるかどうか不明なので、そのような事の治療はこれから出てくるのではと思う。ある程度石灰化にひびを入れて、それが流れないような状況で、ステントで抑え込んでしまうと、合併症は少なくなる。

【福田先生】

さっきの動画を見て、思ったが、エキシマレーザーの時は、蒸散という言葉を使って、跡形も無くなっているという、気泡がエネルギーを集中して、基本的には削る事になり、やはり蒸散なのかと思った。ただ、Shockwave とレーザーでは、波長も違うし、一概に言えないのではと思う。

【原先生】

Shockwave とレーザーとは、波長も違うので、気泡は周りで発生したものだけで、マイクロバブルで小さい。

【参加者】

国内の患者は、石灰化が激しいと聞か、本装置についての懸念があるか。

【原先生】

言い忘れたので、今の質問はありがたい。日本は海外に比べて透析を行って患者さんが非常に多い。透析の患者さんの病変は、石灰化がメインのことが多いので、ロータブレーターのデバイスで対応することが多い。この機械が出てくれば、日本の透析患者さんには、ファーストラインでのデバイスとなる可能性がある。透析患者さんでは、しっかりとこの機械を使って石灰化を柔らかくし、破碎してから、治療する事が、より長期的な成績により影響を与える事が示されるとよい。実は、世界中で透析で PCI 治療するところは日本しかなくて、透析患者さんの治療の結果はあまり良くないのは、仕方ないという事になっているが、このようなデバイスを使った上での治療であれば、生命予後の成績を良くする可能性があるかもしれない。使ってみたいなという気持ちである。

(現在の参加者は 49 名)

② 数年で体内に吸収されるマグネシウム合金製のスクルー：整形外科

—ドイツの Syntellix 社が生体吸収性スクルー MAGNEZIX を中国で販売 (Medical Globe2019 年 10 月号)

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なされた。

MAGNEZIX シリーズはマグネシウム合金製のスクルーやピンで、骨の接合やハンマートウという病気の矯正に使用する。金属の強度がありながら、1 年から 2 年で生体に吸収されて、骨組織に置換されるため、抜去のための再手術が不要である。CE マークを取得済で、欧州では既に販売されている。中国では未承認だが、現地の整形外科メーカーと提携しており、優先審査のデバイスに指定されている。生体吸収性スクルーというカテゴリー製品は国内にも既に存在しているが、ポリエル乳酸などのポリマー製のため金属製よりも強度が劣り、荷重がかかる部位には使用できないという課題がある。MAGNEZIX は、金属の強度と吸収性を兼ね備えており、生体吸収性スクルーが使用できなかった医師適応が期待される。

次に関連製品について、佐藤氏から説明された。金属製ではないが、生体吸収性スクルーの関連製品を紹介する。まず、一番目で、ジョンソンエンドジョンソン社のスーパーフィクソ

ープは日本でも販売されているハイドロキシアパタイトとポリ-L-乳酸 (PLLA) との複合体からなる素材を使用している。二番目は、アメリカの OSSIO 社の OSSIOfiber Bone Pin で、生体活性ガラスという繊維を複合した素材が使われている。生体活性ガラスという素材は、ポリ L 乳酸よりも強度が高く、アメリカの他のメーカーで、扁平足用の腰椎用の椎体間スペーサーなど、荷重がかかる部位への製品も開発されている。

【桂川 陽三先生 整形外科】

元々この製品を作っているのは、ドイツの会社で、マグネシウム製のスクルーを作っている。これを骨折部に使うと、骨折が治った頃に、溶けて無くなってしまいが、通常の骨折の手術では、2 枚目のスライドにあるように、色々な骨折の手術法がある。一番目は、上腕骨に、髓内釘とスクルーを使っている。二番目は、肩にプレートをネジで止めている。三番目は、スクルーで足首の内踝の所を、止めている。骨折部をネジ 2 本で止めている。使用する材料は、通常はステンレスで、最近はチタン合金である事が多い。これは、体に吸収されないので、骨折が治った後に、再度開いて抜去する事になる。体に溶けるような材料で作れば、1 回の手術で済むことになるが、溶ける物質として、これまでは生体吸収性のポリマーとリン酸カルシウムがあった。生体吸収性ポリマーは、縫合糸として使うものである。リン酸カルシウムは、骨が欠損した部分に補充するタイプの材料である。そのものは、暫くして無くなってしまふ。骨折を止めるのに使うため、先ほど出てきた生体吸収性スクルーだが、ポリ乳酸で出来たものと金属製のスクルーを比較すると、生体吸収性スクルーは、強度的に弱い。金属製のものとは比べられない程弱い。例えば関節の中の骨折で、もう 1 回の手術でどうしても済ませたいと、しかもあまり固定性強度が無くても良いという所に、主に使われていた。

強度と柔軟性との関係のグラフ (重要) だが、人間の骨は、左隅に位置している (強度が低いし、柔軟性も低い)。金属になると、チタン、コバルト・クロムは、強度は良好だが、マグネシウムは、骨に近い特性で、余り強度が大きいのも良くない。マグネシウムの特性として、安定性の時間に対する変化を示すグラフを見してみる。時間経過と共に、マグネシウムの強度は低下する。それと共に、骨の強度が増してゆく。骨の強度が、十分に、マグネシウムの強度より上回る。

(動画供覧、MAGNEZIX Compression Screw
3.2)

足の外反母趾という障害では、骨を削って矯正し、普通ならば金属のネジを入れて固定する。骨を切って、よい形にしてから、ネジを入れて固定するが、これをマグネシウムのネジを使うと、徐々に時間と共に消えて、そこに新しい骨が出来てくる。金属のネジの場合のように、再手術して、ネジを抜く必要はない。私は使った事がないのですが、問題点を考えてみた。まず、マグネシウムにどれだけ強度があるか（使い勝手はどうか）。次に、どれだけの期間で吸収されるか。先ほどの動画では、1, 2年と出ていたが。吸収性のポリ乳酸の場合には、綺麗に無くならないで、一部残ってしまい、それが何らかの免疫反応を起こす可能性はないか。最終的には、毒性はないかという懸念点がある。結論的には、大変教務深い製品なので、あれば使ってみたいという感想である。

【特許庁小野様から知財のコメント】

この技術に関して、ドイツの記事があるが、出願者名義で、日本、米国、ヨーロッパにそれぞれ関連技術の特許を取得している。その内容は、生体吸収性スクリューそのものではなく、製法の特許として取得されている。国際出願も2012年に提出されており、日本には、2014年に国内署名、2015年に審査請求されている。審査段階で、拒絶査定されたが、審判に上がって、特許査定という形で、権利化されている。内容は、医療用インプラントの製造方法という形で、内容は、医療用インプラントマグネシウム合金である。マグネシウム含有量が80%以上で、アトリウム、ジルコニウムなどの成分を数値限定したものを製造する方法という形で請求されている。製造方法もかなり細かく、合金粉の工程、圧力をかけて合金の荒地素地を作る工程、最終的に特定のもので、押出成形する工程などを限定して、権利化している。この出願書類の中の背景技術で、マグネシウム合金ベースの生体吸収インプラントは、近年実用化されているが、機械的強度、耐腐食性がさらに必要という事で、今回の製造方法で作成する事で、所望の性能が得られるというストーリーで、権利取得している。米国とヨーロッパでも権利化されているが、日本の請求の範囲と比べると、若干上位の概念で権利化されており、日本の権利化されたものでは、粒子径や、押出成形の温度なども限定された形で、権利化されている。米国とヨーロッパでは、そのような限定は無く、権利化されている。

特許の権利を取得した後の権利行使の観点からのコメントだが、通常は物の権利として取得した方が権利行使がしやすく、作り方で権利を持っても、本当にその作り方をしているのか確かめるのが難しい。従って、物で権利取得するのが良いと一般的に言われている。さらに信頼してるかのわかりやすさの観点から言うと、吸収される合金スクリューの形状で権利化できると、見てすぐ権利侵害がわかるとか、より権利行使しやすい権利になる。他方で成分を限定することで、やはり物の特許を取得も可能であるが、成分で数値限定をすると、入手した合金を成分解析など必要があり、多少手間がかかる。

【福田先生】

マグネシウムが吸収されたらマグネシウムの血中濃度が上がらないのが気になる。マグネシウムの血中濃度が上がると、透析の患者さんでは大丈夫だろうか。

【前島先生】

実は今日、私と佐藤もそのディスカッションしており、この製品は骨に刺さるものなの、血中に入って、マグネシウム血症になって腎障害を起こす事はないだろう。影響は無い事は無いが、小さいデバイスなので、そこまでの影響は出ないと思う。

【参加者】

生体吸収の速度と骨折後のグラフがあったが、年齢と体質などの個人差の影響はないでしょうか。

【桂川先生】

個人差があるし、あるいはその骨の太さ、年齢で全く違ってくると思うが、骨折の場合、二、三ヶ月である程度安定してくることが多いので、その期間くらいで、骨の強度を補ってければよいのではと思う。

【参加者】

生分解の際に水素ガスの発生が考えられ、その影響は大丈夫か。

【桂川先生】

即答えられないが、気体として出るのではなく、イオンとして溶けて行くと思われるのではないかな。

【丸岡先生】

少々不思議に思うのは、マグネシウムのスクリューの製品について誰も知らない。開発を秘密にしているかもしれない。我々は、先進的なものを見ているのか、そうではないのか気になる。

【国土先生】

大変驚いたが、我々が使う止血用のクリップに使えないかと思った。チタンのクリップを使うと、残ってしまうので、例えばCTで見えてしまう。これが消えてくれれば、気軽に残しておくので、小さなクリップに使うのは適切ではないか。可塑性に関してはどうなのか。

【桂川先生】

強度と柔軟性との特性のグラフで示されていたように、マグネシウムより、チタンや他の金属の方が強度が大きい。

【国土先生】

強度と言っても、血を止めるだけなので、とりあえず24時間程度ついてくれればよい。体重をかけるわけではないので。止血クリップの方が、使い道があるのではと思った。

【桂川先生】

柔軟性も関わってくると思う。バネの効果が必要とすると、余り撓らない。

(現在参加者 53 名)

③ 放射線の照射で皮膚がんを治療するパッチ型デバイス ：皮膚科

—CivaTech 社の皮膚用の低線量率小線源治療デバイス「CivaDerm」(Medcal Globe 2019 年 11 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なされた。

米国の CivaTech 社が、皮膚がんやケロイドなどの皮膚疾患用の低線量率小線源治療デバイス「CivaDerm」の市販前届を完了したという記事である。CivaDerm は、粒上の放射性パラジウムを線源として、ポリマー製の粘着シートに内包したデバイスで、皮膚表面に貼り付けることで約 5 日間、皮膚側のみ低線量の放射線が照射される。医療機関は高価な放射線治療装置を購入することなく、放射線治療を実施でき、患者さんも通院回数を減らすことができるといったメリットがある。同社は他に体内に留置するタイプの小線源治療デバイスも開発しており、シート状の Civa シートと棒状の Civa スtring がある。多くの皮膚がん治療の第 1 選択は外科的切除となるが、発症部位や年齢によって手術が困難な場合には、放射線治療が選択されることがある。放射線治療ではリニアック装置を用いて腫瘍に対して、体外から放射線を照射する。小線源治療は米粒大のシード線源を局所的に植え込んで放射線治療を行うという

方法で、口腔内、婦人科領域、前立腺などがんの治療として行われている。体外照射に比べて、正常組織への影響が少なく、範囲を限定した照射が可能である。CivaDerm は片面だけ放射線を発する線源によりパッチ型を実現しており、この治療法の適用範囲を拡大する製品として期待される。

次に、関連製品に関して、佐藤氏から説明された。これまでパッチタイプの小線源治療デバイスというのは見たことがない。そこで、過去にメディカルグローブで紹介した関連製品として、コンパクトな放射線治療装置を紹介したい。まず米国の Sensus Healthcare 社の放射線治療装置 SRT100 である。この装置はアームの先端の照射部に取り付けるアプリケーターが豊富に揃っており、様々な位置の皮膚がんとかケロイド治療に使用可能である。

【福田先生】

この記事を選定する会議のときに、デバイスの議論で、特に新しい技術がない中で、何で今までこのようなデバイスが無かったのかという話も出た。この記事についての説明を、皮膚科の玉木 毅に願う。

【玉木毅先生】

まず、皮膚がんを治療するという部分に水を差すようで申し訳ないが、皮膚がんの治療としての適用は、かなり限られるかと考える。この記事の紹介写真を見ると、パッチはそれほど大きいものではない。外来での使用を前提としているようで、高線量ではない。逆に言うと、これで本当に治る程度の皮膚がんであれば、まず色々な手段があり、まず手術が可能である。もちろん特殊な事情で、手術できない場合もあるが、かなり限られると思う。さらに、手術以外で、皮膚科領域では、クライオセラピーで、液体窒素で凍結させて治療したり、炭酸ガスレーザーで、焼灼する方法もあるので、あえてパラジウム線源で、低線量率のパラジウム線源を使う事が、明らかに他の方法より優れているエビデンスがあるのが疑問である。ただ、ケロイド、肥厚性瘢痕に関しては、逆に下手に手術をすると、術後にひどい傷跡を残してしまうという事で、治療に難渋する事がある。炭酸ガスレーザー手術と同じように、後でもっとひどいケロイドになる事もあり、あえて言えば、液体窒素による凍結療法はいいかもしれないが、それほどよい結果が得られない。治療手段がないという点で、ケロイド、肥厚性瘢痕に対する治療として、エビデンスが出れば、これはかなり有望と考えている。

このデバイスを使うに当たって、個人的に気になった事を述べたい。患者さんが、これをつけたまま外来から普通の町に出してしまう状況が気になる。前立腺がんで、埋め込み型の線源が今まででもあるかと思うが、これは、皮膚に貼るだけなので、患者さんが自分で剥がせてしまうし、気づかないうちに剥がれてしまう。貼っている間は、反対側には放射線が照射されない工夫がなされていると思うが、剥がれてしまったら、裏面から放射線が出る。剥がれたものを、落とし物になって、小さな子供が触ったらどうなるのか、そのような事故を回避するのをどう担保するのか。そもそも我が国の放射線取扱の関係法規では、患者さんに貼って、1週間後に外来に再度来てくれという事が許されるのかが気になる。

【特許庁小野様】

皮膚用がんに適したこのパッチ型デバイスで、片側のみに線量が照射される。この部分まで含めて権利化された特許は見つからなかった。ただそれ以外の部分に関して、アメリカで出願されたものがヨーロッパでも出願されている。日本には入ってきていない。ただこの内容は、アメリカ、ヨーロッパともに、権利化できずに終わっている。参考までにアメリカにて権利化を試みたものについてご紹介する。名称は、マイクロカプセル化した小線源治療物質を有する小線源中デバイスで、出願人が、CivaTech社である。おそらく記事の中で一番最後にあるようなCivaTech社で、他の製品ということで、体内に留置するタイプのデバイスシート状とか棒状のものが紹介されていたが、これに関連する出願であり、このデバイスに関しては生体吸収性の支持体を持っていて、ポリマー製である。その支持体に放射性物質を含むマイクロ粒子を含むような構成で、前立腺がん、乳がん、肺がんなどに適用ができると紹介されていた。出願自体は2012年にアメリカで国際出願されている。こちらについては5年前に、今回の記事で取り上げている皮膚がんについては、書類の中では特に明記されていないで、片側のみに照射するとかの工夫も特に見当たらないような内容であった。結局、記事と直接関連する特許は、見つからなかった。従来タイプのものに関して、出願があったが、権利化されていなかった。

【玉木先生】

管理区域でないと使えない。日本では、5日間入院で、退院するときに剥がすという以外は、危なくて使えない。逆に剥がし忘れて半年ぐらい貼りっぱなしにすると、放射線皮膚炎

の可能性もある。棒状のものがあると言うが、おそらくどこかに埋め込むのではないか。

【前島先生】

何か使えそうで面白いと思うが。

【玉木先生】

今までなかったタイプである。皮膚がん用となると違和感があるが、ケロイドとか、他の例えば放射線感受性の強い病原体に対するような感染症に対する治療によいかもしれない。むしろ皮膚がん以外で、色々な適用が考えられるのではないか。

④ 小児の近視の進行を抑える1日使い捨てのコンタクトレンズ：眼科

—クーパービジョンの近視進行を抑える小児用コンタクトレンズ「MiSight」(Medcal Globe 2019年12月号掲載)

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下のよう説明がなされた。

次の領域は眼科で、クーパービジョン社が小児の近視の進行を抑える1日使い捨てのコンタクトレンズ「MiSight」ワンデーの市販前承認を取得したという記事である。MiSightワンデーは光を調整する同心円のリングにより、網膜中心部で焦点を合わせる部分と、網膜より手前で結像させた近視性のボケを網膜周辺部に与える部分の二重焦点構造で、視力を補正しつつ近視の進行を抑制することができる。近視の進行を抑えるコンタクトレンズがアメリカで承認されるのは、初めてで、今年3月に発売される予定である。アメリカの他、ヨーロッパ、カナダ、イスラエル、オーストラリアでも承認を取得している。通常的眼鏡やコンタクトレンズによる近視の矯正では、網膜中心部では網膜上に焦点を結ぶが、網膜周辺部では網膜よりも後方に焦点を結ぶ状態となる。人の目は成長に伴い、眼軸長が伸び、軽度の遠視状態から焦点が合うようになるが、網膜周辺部に遠視性のボケが生じると、それを補完するように、眼軸が必要以上に伸長し、近視が進行すると考えられている。MiSightは故意に近視性のボケを網膜周辺部に与えることによって近視の進行を抑制する仕組みである。

次に、佐藤氏から、2つの関連記事が紹介された。一番目は、中国で販売されているHOYA社のメガネレンズMiyoSmartである。こちらもMiSightと同じく同心円状の

リングがあり、焦点が合うところと故意にぼかす部分のある二重焦点構造となっている。MiSightの眼鏡版といえる商品である。2番目は、メガネ屋さんとして知られているジンスが、開発している眼鏡型のデバイスである。近視の進行を抑制する効果があると言われているバイオレットライトを眼鏡のフレームから眼球に向けて照射するという他の二つとは異なるアプローチのデバイスである。慶應義塾大学医学部発ベンチャー坪田ラボと共同開発を行っている。

【丸岡先生】

それではこの記事について、眼科医長の八代 成子先生にお願いする。

【八代先生】

まず基本的な近視の話から始めたい。近視は、目玉の眼軸長という長さが伸びることによって、ピントが手前になってしまう。これが一般的に言う近視という状態になる。なります。近視は強さにより分類される。近視の強さは、屈折度数により分類され、屈折度の単位は、ジオプリー（通常Dと書く）が用いられる。これは、レンズの焦点距離をメートルで表したものの逆数で、近視はマイナスで表す。強さによる分類は、庄司の分類が用いられている。弱度近視は、マイナス0.5Dからマイナス3.0D、中等度近視は、マイナス3.0Dからマイナス6.0D、マイナス6.0D以上を強度近視という。さらに、単純近視と病的近視という分け方もある。視機能障害を伴わない場合には、単純近視、視機能障害を伴う場合には、病的近視という。現在世界人口の約3割が近視で、2050年には半数に上ると確実に近視人口が増えると言われている。特にこの東アジアでの近視の人口がかなり顕著に伸びているという現状である。それではなぜ禁止が悪いのか。一般的な程度の近視は問題にはならない、眼鏡で矯正ができるようなものは問題とはならないが、病的近視と言われる状態になると、いろいろな合併症を引き起こし、最終的には失明となる。現在、視覚障害者1級原因の5位となっており、合併症を含めるともっと多いのではないかとされている。これが徐々に増えている現状である。

なぜ病的近視が悪いのだろうか。高度視力低下に繋がる合併症を生じるため、代表的なところで近視性脈絡膜新生血管がある。正常な目では、見えるためには、中心窩の部分に正常である事求められる。黄斑部という部分で、悪い弱い血管が出てきて、真ん中で出血してくる事で、視力が落ちる。近視が強い場合、近視性網膜分離症といって、網

膜剥離のようになり、黄斑円孔といって、中心窩の部分に孔があいてしまい、ものが見えなくなる。このような合併症を生じることがある。近視の原因は、一つ目は、遺伝により眼軸が伸びるため、両親が近視の場合には、子供が近視になると言われている。東京医科歯科大学の大野先生のグループでは、近視により近視眼の胸膜の厚さが薄くなるだけでなく、強膜の主成分であるコラーゲンとコラーゲンを生成する線維芽細胞が共に減少する事に着目し、コラーゲンを定着させて、強膜を補強した結果、世界で初めて近視の指標である屈折異常や眼軸長延長の抑制効果が認められた。これが、最近のトピックスになっている。そして一度伸びてしまった眼軸は戻らないので、大人の近視に対しては対症療法しか方法がない。そこで、小児期が一番大事で、小児期にいかにか近視を少なく抑えるかということが重要となる。次に環境要因であるが、屋外活動は非常に有用と言われている。中国人のデータであるが、同じ中国人で、シドニーとシンガポールでの6〜7歳の近視の割合を見ると、シドニーで3.3%、シンガポールで29.1%となっており、これは屋外活動の時間に顕著な差によるものであった。シドニーでは、1日に2時間以上の屋外活動があるのに比べて、シンガポールでは、1日に25分であった。そこで、何らかの波長の光が影響しているのでは考えられた。そこで、坪田先生のグループで、バイオレットライトが抑制するのではないかとという事で、先ほど紹介された眼鏡が出てきた。バイオレットライトというと紫外線と感じてしまうが、これは紫外線ではなく、可視光線の中の紫色という光である。これに関しては、色々な評価があり、実際に抑制したと言っても、人ではある程度のデータが出ているようだが、データの不十分なので、エビデンスという点で若干疑問が残る。そこで、環境要因の2番目として、近見作業がある。毛様体が過度な緊張を及すと、眼軸が伸びる。通常では、毛様体筋の調節力によって、水晶体が厚くなり、網膜の焦点があって、その結果近くがよく見える。ところが、スマホなどを長時間見ている子供の場合には、水晶体が厚くならず、所謂老眼のような状態になってしまう。その結果、焦点が網膜上に合わず、後ろになってしまう。

近視予防の方法に関しては、以下の通りである。今、日本でよく使用されている方法は、アトロピン点眼である。これは、毛様体筋弛緩作用による調節の遮断、眼軸長延長の抑制、眼球の成長を阻害する下垂体由来成長ホルモンの分泌抑制などの作用により、近視の進行を抑制する。通常

言われているのは、1%の点眼で、これを入れてしまうと、非常に眩しくて、歩いたり、仕事をする事ができないので、低濃度（0.01%）でも十分効果があるという事で、積極的に使われるようになってきている。当センターでは、自家製剤を作っており、患者さんに処方している。並行輸入自費購入になるが、Myopineがあり、さらに、DE-127が、参天製薬が現在第2相試験が終わったという段階なので、近々承認されれば、日本でもこのような薬を使えるようになる。もう一つオルソケラトロジーという保険適用外の治療になるが、寝る前に、コンタクトレンズを装着し、寝ている間に目玉の角膜を平坦化させ、起きるとピントが合うという治療があり、それなりのエビデンスがある。角膜が平坦になって、近視が一見治ったように見えるものと理解していたが、メガネとオルソケラトロジーによる近視抑制の機序の違いがある。眼鏡の場合には、焦点面が、ある一定な場所に限られるが、オルソケラトロジーの場合には、周辺からの光の焦点は、角膜のステープ部分で屈折し、黄斑部の光と比較し手前に焦点があい、遠視性のボケが生じにくく、眼軸を進展させる刺激がすくないため、近視が抑制される。問題点としては、高額で、20~30万円かかる。視力も不安定で、朝は良く見えるが、夜になると見えない。そして、徐々に戻って行く事もある。長期予後としては、角膜に負荷をかけるので、将来的に角膜内皮細胞を損傷するという懸念もある。

そこで今回二重焦点コンタクトレンズが出てきたと思われる。先ほど説明があったように、オルソケラトロジーと同じような形で、周辺部で遠視性のボケ像が生じにくく、眼軸を進展させる刺激が少ないため近視が抑制される。既に、20か国以上で販売されているようで、日本でも発売になっている。オルソケラトロジーとの違いは、中断は何時でも可能という点で、安全性が確保されている。安定な視力が得られる。コンタクトレンズなので、高額にはならない。などの点で、メリットがある。難点としては、米国では、8歳から12歳適用だと、強い病的近視に効くものではないので、子供の近視が、若干減るかというレベルに留まる可能性がある。実際、日本ではおそらく12歳以上の子供がコンタクトレンズを使っている事が多いと思われるので、8歳の子供にコンタクトレンズを入れるのは、非常に難しいのではと思う。

まとめとして、現在近視抑制に関する明確な指針がなく、これらを組み合わせた方法を検討すべきと思われる。近視に関するレビュー論文は、当センターの上田高志医師が、

GHM (Global Health & Medicine) に投稿中である。

(参考 [日本近視学会のホームページ](#) [近視とは？ | 日本近視学会 Japan Myopia Society](#))

【特許庁小野様】

こちらのコンタクトレンズに関して、クーパージョン社から出願しているが、コンタクトレンズ1枚単体での出願ではなく、コンタクトレンズのセットを使って近視の進行を阻止または遅くする方法で国際出願されているので、これを紹介したい。2010年に国際特許出願されており、日本には2011年11月に国内に入って、2012年に審査請求されている案件があった。名称は近視または遠視進行阻止または遅くするコンタクトレンズセットと使用方法という形になっている。日本では、出願内容自体は、紹介記事にあるように、同心円状の構造をもつコンタクトレンズを、違う内容のものを二組使って、患者さんの近視や遠視の進行を遅くさせる使用方法について、権利申請した内容であった。日本の特許法では、医療行為に当たる方法自体には権利を与えないと作業上の利用可能性がある発明では、特許権を与えないという制度になっているので、この出願は拒絶理由が通知された。そこで、出願人側が、方法の発明は削除して、2組のコンタクトレンズセットという形で、物の発明に変更して、権利化を求めている。結局、同心円状の構造のコンタクトレンズは、1枚のコンタクトレンズの構成は、先行技術文献が、2007年に公開されており、これと組み合わせる事は容易だろうという事で、日本では特許権利化されなかった。一方、ヨーロッパと米国でも、同様な出願申請が出されているが、ヨーロッパでは、治療方法で権利取得できないとか、1枚のレンズについての先行技術文献がある事から、特許にはなっていない。米国では、コンタクトレンズの使用法で、権利化されている。とは言え、この記事自体は、組み合わせる事で使って治療するところまで書かれていないので、コンタクトレンズ1枚についての記事と思った。特許出願状況として、クーパージョンの出願では、1枚だけではなく、2組のコンタクトレンズのセットを使うと良いという内容の権利化を目指し、米国では特許になっているが、日本とヨーロッパではなっていない。

【参加者からの質問】

スマホを見る習慣が近視の増加に関係はないのか。

【八代先生】

関係あるという結論が出ている。

【福田先生】

自分の10歳の子供が、病的近視ではなくて普通のゲームやりすぎ近視ならば、お使いになるか。

【八代先生】

女の子の場合は10歳だとコンタクトレンズを使う可能性はあるが、男の子の10歳は難しいことがあり、自分で出し入れができるかが問題になる。女の子の方がやる気は満々で、きちんとケアもでき、ワンデータイプなので安全性は高い。レンズを入れられるかどうかの問題がある。男の子の場合はアトロピン点眼を使うかもしれない。

(動画供覧)

Tusker社の買収が発表されたので、販売力のある大手メーカーによる今後の拡販というのが予想される。

(文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長)

2.3 注目記事の紹介

佐藤氏から、2件の画期的な製品の注目記事が紹介された。

① 肺動脈の神経を焼灼することで肺動脈性高血圧症を治療するシステム

—イスラエル SoniVie 社の PAH 治療用の超音波による肺動脈除神経システム「TIVUS」(Medical Globe 2019年10月号11ページ)

肺動脈除神経システムの技術は、難治性の高血圧を治療する腎除神経デバイスの技術を応用したものである。腎除神経デバイスの開発が着手されている。TIVUSは、先端部にバスケットを備えたアブレーションカテーテルと超音波発生装置から構成され、カテーテルを肺動脈に挿入して症状に関連する神経を超音波で焼くことによって症状を緩和できる製品である。本製品はまだ承認は取得していないが、FDAからブレイクスルーの指定を受けているので、期待の製品と言える。

② 中耳炎治療用の鼓膜チューブを局所麻酔下で留置出来るシステム

—米国 Tusker 社の局所麻酔による鼓膜チューブ挿入システム「TULA System」の市販前承認を取得した (Medical Globe 2019年12月号14ページ)

鼓膜チューブの挿入は全身麻酔で行うところもあるが、TULAシステムは麻酔薬を放出する耳栓型のデバイスを耳に装着するだけで、局所麻酔が行え、その後診察室で鼓膜チューブを挿入できる。