

# 海外医療機器の最新動向勉強会

MINCの会 X Medical Globe

第29回勉強会（2024年3月5日開催）メモ

## 1. 第29回勉強会プログラム

開催日時：2024年3月5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

國土典宏 国立国際医療研究センター理事長

今回で29回となるMINCの会にご参加いただきましてありがとうございます。いつも柏野さん、それから丸岡先生福田先生には本当にお世話になっております。今日も非常に興味深いというか、ひょっとしたら臨床を変えるかもしれないような機器があるのかと興奮していますが、それぞれ当院の専門医の先生にディスカッションいただいて、皆さんと議論を深めたいと思います。感染研と、ほぼ1年後に合併するということ、ほぼ決まっており、今準備が進んでおります。感染症はメインでやるんですけども、MINCの会のような医工連携のような幅広い研究開発にこれからも携わっていきたく思いますのでこれからもよろしくお願いいたします。

杉山温人 国立国際医療研究センター病院 院長

今日3月5日の海外医療機器の最新動向勉強会となりました。世界に目を向けますと、色々なニーズが、シーズがありますので、目を開かせる良い機会になっております。今回は今まであまり出てこなかった産婦人科領域も出てきておりまして、非常に興味深く思っております。

### 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：望月 修一氏 山梨大学 大学院 総合研究部 医学域 臨床研究支援講座 教授

近藤 裕之氏 特許庁 審査第二部 治療機器技術担当室長

(1) Femasys社の人工授精用バルーンカテーテル FemaSeedが米国で承認

大石 元 国立国際医療研究センター病院 産婦人科

(2) Laborie社がBPH治療用DCB Optilumeを開発する Urotronic社を買収

宮寄 英世 国立国際医療研究センター病院 泌尿器科

(3) BiVACOR社が全置換型人工心臓BTAHのFIH試験を開始

原 久男 国立国際医療研究センター病院 循環器内科

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)

#### ① 2018年1月開催第2回勉強会

メドトロニック（アイルランド）の高血圧治療用の腎デナベーション（RDN）システム「Symplcity Spyral」

【特徴】高周波（RF）により経カテーテル的に腎動脈周囲の神経を焼灼する。

腎デナベーションは薬物治療でも目標値まで血圧が下がらない高血圧患者さん向けの治療で、カテーテルで腎動脈にアプローチして、腎動脈外膜にある交感神経を焼灼することで、交感神経の活動を抑制し、降圧効果をもたらします。このSymplcity Spyralですが、先端のらせん形状の部分に複数の電極を持つカテーテルで、周波数によって焼灼を

行います。2018年当時は、欧州では承認されていたものの、アメリカでは臨床試験中でした。その後ですが、2023年11月に生活習慣の改善や、薬物療法によって十分な血圧、血圧のコントロールが行う場合の併用療法として、アメリカで承認されました。

## ② 2018年1月開催第3回勉強会

ReCorMedical社（米）の高血圧治療用の腎デナビーション（RDN）システム「Paradise」

【特徴】超音波により経カテーテル的に腎動脈周囲の神経を焼灼する。

パラダイスは、先ほどの Symplicity Spyral とエネルギーソースが異なり、カテーテルの先端にあるバルーンから超音波を発生して省略します。こちらも当時は欧州でのみ承認されていましたが、2023年11月に Symplicity Spyral と同様の適用で、アメリカで承認されました。今紹介した両製品とも、現在日本でも臨床試験が行われており、薬が効かない患者さんに対する戦治療選択肢として、早期の承認取得が期待されています。

## ③ 2023年3月開催 第25回勉強会

Inari Medical社（米）の肺動脈塞栓症用のステント型血栓除去デバイス「FlowTrievers」

【特徴】ナイチノール製のディスクで血栓を絡め取る。

FlowTrievers は、3連のナイチノール製ディスクを待つカテーテルデバイスで、肺動脈塞栓症と房内血栓用としてアメリカで承認されています。

続報ですが、FlowTrievers そのものではないんですが、ステント型血栓除去デバイスに特化した、イナリの静脈血栓用の ClotTrievers というものが昨年12月に日本で承認されました。ClotTrievers はディスクではなく、フクロウ状になった円筒形の網で血栓を採取するように除去します。

## 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のご挨拶を頂いた。

【丸岡先生】今回は医療的にコロナ禍、最後の会ということになります。今当院では、面会や集会とかの規制の緩和がされております。皆様が一堂に会して会を開催できる事に一步一步近づきつつあるという状況ですので、来年度はまた楽しさが増えると思います。今日はまた興味深いディスカッション記事が集まっておりますのでぜひ皆さんも楽しみください。どうぞよろしくお願いいたします。

【福田先生】毎回同じことを思って言葉にしておりますが、何を見てもいやこれ無理でしょうってついつい心の中では思ってしまう、いやいや既成概念がいけないだと自分を戒めているところがございます。本日もどうぞよろしくお願いいたします。

コメンテーターの方からの御挨拶

【望月先生】2023年12月までPMDAにおりましたが、医療機器の新商品に関してコメント参加させていただきました。今は、PMDAではありませんが、今まで得た知識に関してコメントをさせていただきます。

【近藤先生】特許庁の医療機器におります近藤と申します。この会への参加は、昨年の9月からで3回目になります。少しプレゼンをさせていただきます。

医薬品と医療機器との大きな違いですが、医薬品の場合は、一つの特許で一つの製品ができるという特徴がありますが、機械では複数の特許が絡んでくるというような特徴があります。

従って、医薬品を開発する場合と、医療機器を開発する場合とでは、構成部品、それから特許から見るところが全く違ってくるという特徴があります。私は現在行政機関におりますので、その違いを乗り越えて、日本のイノベーションを伸ばすためにどうすればいいかところに考えが行きがちです。そこで問題は、たくさんの特許が絡んでくるということは、逆に言うと、この一つ一つの星特許を、他社が持っている、ライセンスを受けないと、最終製品ができないという構図になりますので、医薬品のように一つのを発明すれば、すぐに販売ができるというような状況ではなく、全てのサプライチェーンを全部包括してライセンスを受けたり、あるいは自分で開発をし、それから部品供給、生産ラインまで全部整えないと最終的な製品ができないというところの医療機器の開発の難しさ、さらに市場まで持っていく、その難しさがあります。

医療機器自体が、複雑かどうかに関わってくるんですけど皆さんの構成部品があればあるほど、関わる特許を取っておく必要があります。

逆に言えば、それを全部押さえられていけば、参入ができないということになりますし、もっと言えば、新しくもう海外の医療機器が既に出来上がって販売されていて、市場が出来上がっている場合には、そこに参入する場合には、その製品にとって絶対に必要なものを開発していくということが必要

になります。例えば医療機器の例ではありませんが、スマートフォンの場合、スマートフォンというマーケットがあったとしても、スマートフォンの世代交代をして、4G から 5G という形で通信機器自体が変わるので、次の世代の通信機器の必須特許を持っておけば、次の世代のところに参入出来ます。即ち、使わざるを得ないものを一つ開発しておくことによって、そのマーケットの中に参入できることが特許の世界です。

特許の世界で、製品の全てのサプライチェーンを構築する事は、ベンチャー企業スタートアップにとっては大変な大きなハードルになってきます。PL 法でこの条文の中には身体生命に損害を侵害したときにはその賠償はメーカーの責任だと書いてあります。このために、逆に部品供給を躊躇するメーカーが多数出てくるので、そのような状況は、スタートアップにとっては大変苦しい。そもそも資金調達だけでも苦しいという状況で、そういったところと交渉するともうたちまちいいその資金が枯渇してしまいます。

従って制度的な面で、将来的には業界としても必要になってくる対応策を行政に対しては要望する事を検討、議論する事が必要です。

川上対応：治療機器については、PL 法の規制対象外とする。

米国の BAA 法で、治療医療機器を PL 法の対象、規制対象外とするのですが、日本の場合は PL 法の 4 条に免責が書かれてありますが、こういった場合に免責だというふうに書いてあります。要するに白いところだけは免責されて、白いところだけ書いてある。米国の BAA 法は逆で、その要件に合致しなければ、全部対象外ということで、BAA 法の方がどちらかというとその要件としては見やすいのが、刑事罰の場合、刑法のように、何か問題があることが規定されているだから、規定されてることをやってはいけないということで、明示的に規定する場合には、どちらかという目立たないことが書いてある方がわかりやすい。米国の場合はその BAA 法ができた後に医療機器の開発が大きく飛躍したということも歴史的に注目すべき点であります。

川下対応：訴訟など問題が生じた場合に、企業の金銭面での補償。例えば、臨床試験、研究段階で利用される保険を、上市後も利用するなど。

その後、丸岡先生と福田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 Globe2023 年 10 月、12 月号に掲載された内容である。

#### ① 卵管内に精子を注入する人工授精用デバイス — Femasys社の人工授精用バルーンカテーテル 「FemaSeed」が米国で承認（Medical Globe2023 年10月号）

まず、この製品に関して、前島先生と佐藤氏から、以下の様な説明がなされた。

Femasys社（米）は、卵管内人工授精用のバルーンカテーテル「FemaSeed」の市販前届510(k)を完了した。  
【特徴】経腔的に子宮内に挿入したあと、卵管口へアプローチしてバルーンを拡張することで、卵管内に精子を注入できる。受精が起こる卵管内へ精子を直接注入するため、子宮内に精子を注入する通常の人工授精よりも受精率を高められる。また体外受精（IVF）や卵細胞質内精子注入法（ICSI）と比べて安価かつ侵襲性が低いというメリットがある。不妊症の約半数は男性にも原因があるとされているが、FemaSeedは女性と男性、どちらの不妊症にも対応できる。

【承認状況】

米国、カナダで承認済み。

（動画供覧）

次に、関連記事を佐藤氏から紹介された米国の Moisie Baby 社の人工授精デバイスで、Mosie Babky Kit である。こちらは何らかの理由により、性交が行えない人向けのデバイスで、自宅で精液を採取して、シリンジで腔内に注入する。処方箋無しで、購入可能。米国で市販前届 510(k)完了。もう一つの例は、米国の INVO Bioscience 社受精卵の室内培養システム、INVOCell である。採取した卵子と精子を専用のチャンバーに入れて、室内で培養し、発育した胚を子宮内に移植することにより、体外受精と同等の治療を低コストに行える。米国で、市販前届 510(k)完了、欧州で CE マーク取得。不妊治療は経済的にも身体的にも患者さんの負担となるため、より簡便かつ低コストで行えれば、歓迎されるであろう。

この記事に関して、産婦人科の大石元先生より、説明された。

今回の Fema Seed のコンセプト自体は昔からあった。IBF 体外受精が行われる前に、培養の環境が整う前に、卵管の中に同時に精子と卵子を入れてしまう方法。リフトという、体外受精の前に、コンセプトとしてあった。それに似てるなと思ったが、排卵日に精子を勝手な想像だが、精子を排卵側の卵管に、人間の卵子は、大体 1 個の単一卵子が、右か左かどちらかしか出てこない。受精は卵管の中で起きるので、そこに基本的には大量の精子を送り込むという考え方で人工授精と体外受精の間である。

ただ受精自体は体内で行われるし、その後の過程は全て同じなので、より自然に近い妊娠と言える。体外受精だと、排卵誘発の卵巣刺激って卵巣内にたくさん卵を作らせて、卵を取ってくるというある意味半分外科的侵襲的な部分があるので、そのような部分が全部省けるという点ではよいと思う。実際のところ妊娠率が不明。受精の仕組みとしては、基本的には卵が、排卵して卵管采のところにピックアップされる。その頃にはもう精子が、到達していると、2, 4, 8 と分れていって、大体胚盤胞になるのが 5 日目。これらの過程を全部外でやるのは体外受精である。基本的には受精は、卵管の中で起きて、卵管の中で卵が分割していって卵細胞の役割をしてくれるのが卵管である。精子を子宮の中に引き込んで、今度は卵を逆に子宮に送り返す役割をしている。妊娠率は、普通の状態では、どれくらい妊娠するかという指標だが、大体 2 割 5 部から 3 割くらいである。最初、3 周期から半年ぐらいはそのぐらいの確率であるが、半年経って急に打率が下がる。35 歳以上では、半年妊娠しなければ不妊と見なす。

今回のデバイスは人工授精と体外受精の間である。不妊治療の内容は余り知られていないのでは。普通はまず妊娠しない原因を探って不妊スクリーニング。男性側に原因があるのか、女性側に原因があるのか。男性側では、精子だが、女性側で卵が出ているとか、卵管が働いているのか。大きく分けて、卵が精子かどちらの原因がわかった時点で、不妊治療はこの 3 段階で行う。タイミング法、人工授精、体外受精である。従って、先の見えないトンネルの中を行くような感じになるので、最初から体外受精にすればよいという考えもあるが、体外受精は妊娠した後で、産科的なリスクが上がるので、できるだけ自然に近い形で、妊娠して頂くというのが基本的な考えである。

人工授精は、子宮の中に精子を入れる、排卵日に精子を入れるので、自分の体の中で受精して、あとは自然な形なので、この 2 段階目のステップとホップステップのとこまでは自分の体の中で妊娠する事になる。ジャンプの体外受精では、全部お膳立てして、いい卵で戻すっていう形である。大体 3 割ぐらい妊娠する。今回はその中間。排卵日に、精子を取ってきて、遠心機にかけて、洗浄して、子宮の中に注入する。基本的には卵管が通ってるっていう前提でやる。ただ右に行っているか、左に行ってるのかは全然わからないので、普通のシリンジで入れてると大体妊娠率は 8 から 10%程度で、そんなに高くない。月 1 回しかチャンスはない。自然に出てくる卵の出る周期だとか、あと卵巣の周期がうまくいかない人は早めにぶつけたりする。

先ほどのデバイスでは右か左かをセレクトして選択的に行くというので、少々診断が不思議だった。右を選択すると、右の卵管に本当に行っているのか「はてなマーク」がつくと思った。実際にどうしているか見ていないので不明だ。標準的な体外受精では、卵巣を刺激して卵をいっぱい作らせて、ケース的に採卵をして、体の外で、培養する。先ほど出てきた INVOcell は、シャーレの役割を体の中でやるという考え方である。よい考えと思うが、培養器の中で、CO2 濃度が一定にしたりとか、色々な厳しい管理をするが、あんな方法で出来るのか、余りバイオ関係を学んでいないのかと疑問を持った。

日本の体外受精の出生児は凄く増えている。基本的には子供の数が著しく減っている。去年 70、78 万だったのが、今年 75 万になって、大体一番減ったのが 2020 年。だからイロ・マスクが 30 年後日本人は 0 になる。七、八十万人生まれてる中の 7 万人が実は体外受精である。2021 年に 7 万人割れてる。実は 2022 年に不妊治療が保険になった。患者が増えて、若い人が来てくれるようになったので、おそらくこの数字がおそらく上がるだろう。多分 76 万人のうち 8 万人という数字になる。皆さんの周りの 30 代後半から 40 代前半ぐらいで、体外受精が普通だが、図中の緑色のラインに注目して欲しい、7 万人中 6 万人が、1 回凍結して、それを溶かし妊娠してる人が殆どである。新鮮胚といって、凍結をしないで、卵を取りだして、そのまま入れる人は、殆どいない。その理由は、凍結融解胚移植の妊娠率が高いからである。4 割ぐらい。従って、卵セレクトして 1 個だけ入れるのが、日本ではトレンドになっている。Freeze

All といって、全部 1 回凍結させる。すぐ戻さない。胚の培養から新鮮胚の移植に行かないで、全胚凍結から凍結胚融解に行き戻す。1 回手じまいする。その理由は、卵が沢山できていると、ホルモンが普段の何倍も出ている状態。その状態で戻すと、着床率が下がる。そこで、1 回凍結させるのが、日本が多い。日本では、この凍結技術の培養士の技術が高い。殆どの卵を凍結させて、そこから戻す。これは日本から生まれた技術で、トレンドになっている。治療周期数でみると、一人目を凍結して産み、二人目が欲しい時、残っている卵があれば、それを 2, 3 年後に融かして妊娠すればよい。問題点としては、不妊治療が自費だったので、お金が無いと出来ない。生児獲得のピークは、34 から 37 歳だが、実際やっている人は、結構歳をとっている人が多く、治療のピークは、39 から 43 歳である。このギャップが問題だった。保険になったので、Freeze All で、全行程やっても、15 万円くらいで出来る。保険が効くようになると、拘束される時間が増える事もあるが、10 万円を超えれば、高額療養制度も使えるので、患者には優しくなっている。海外だと、100 万以上必要だが、日本では、10 万から 15 万で、高額療法費も使えるので、経済的である。年齢が高くなると妊娠率が急降下し、流産率が急上昇する。前述のデバイスも大変良いし、自然妊娠という意味で、自然に近い形で妊娠して頂くのが本当によいと思っている。今回のデバイスの利点としては①侵襲が小さい ②患者の負担がすくない、安価、③より自然に近い妊娠ができるので、体外受精特有のリスク（周産期リスク）を回避です。欠点としては、①妊娠率が体外に比べて恐らく低い ②高年齢患者が多い日本では、早期の体外がもとめられる ③技術的な問題

#### 【望月先生】

基本的には、一般的に名称が存在していて、人工授精用カテーテル、クラス II で、認証機器として認証されている。使用目的は、経子宮頸管的に、子宮内または卵管内に、精子及び卵子または受精卵を注入する目的で使用することと書かれている。アメリカの方も、実際には FDA の方で 510K で通っており、全く同じ使用目的で、基本的には胚を卵管を通して中に入ると書かれている。添付されている試験結果では、非臨床試験がついてのみであり、先ほど大井先生が言われたように、実際に比率を上げるという評価はなく、非臨床試験で承認を取っている。妊娠率の向上などを主張する場合には、多分臨床試験が必要である。

#### 【特許庁小林様から知財のコメント】

Femasy 社の特許については、日本に出願されているものは 1 件のみ。W02023039229A1  
記事に最も近い出願としては、2022 年に PCT 出願されたもので、現在 PCT 出願の国際段階で、今後日本に出願されるか不明。他社の関連特許については、人工授精用のバルーンカテーテルという観点で調査をした結果、子宮腔内に精子を注入するというものは何件も見受けられた一方で、卵管に直接精子を注入するものは、1 件のみ。卵管にバルーンを配置するような構成にはなっていないので、Femasy 社の製品とは差別化される。Femasy 社の特許調査する中で、バルーンカテーテルは最初は人工授精に用いるものではなくて、造影剤等を卵管に直接注入するような製品だったものが、人工授精に用いられるように改良。この記事の元となりえる卵管にバルーンを設置して、卵管に何かを注入するという観点で調査をした結果、2 件ほどの出願が発見できた。どちらも個人出願となっており、ライバル企業等対応が困難。

以上のことから、日本に対抗する製品開発を行う場合には、Femasy 社の製品を調査することが、効率的である。【谷下】80 万人の出生で、7 万人が ART の妊娠だというのは驚いた。これに関しては社会的な別の側面の問題があるかもしれないが、欠点として挙げられた中で、技術的問題であると指摘された。どのような技術的問題があるのか。

【大石先生】卵は 1 個しか出てこない。例えば右から排卵する場合は右側の卵管に入れたい。

バルーンを膨らませて確実に右側の卵管の近くに、注入できるかどうか。子宮の中を見ながら、本当は子宮鏡、ファイバースコープや内視鏡などで見ながら確認して入れればよいと思うが、図には書いていなかった。適当に入れて、バルーンを膨らまして入れる。結局どこへ行くかわからない。その精度を高めるという意味では、あの形式では無理ではないかという印象だが。

【谷下】私も素人的にも、簡単すぎると感じた。

【福田先生】エコーではガイドできないか。

【大石先生】ある程度ガイドは可能。ただ右または左に行っているのかを正確に知るのには難しい。

【参加者】ギフトカテーテルは先端をリブ形状でアングルを使って、左右卵管を選べるように思いが、デバイスとしては大きく変化してないということか。

【大石先生】実はギフトをやった事がない。今ギフトをやっている施設は、少ない。カテーテルをやっているところは、1箇所2ヶ所あるが、日本でも年やっているのはなんか数十件で、ほとんど伝統芸能化している。

だから、アメリカでは、効率が良くないから、もう廃れている。子宮の中から入って右左の卵管が詰まるところで尺取虫のように入って行く、内視鏡のような手術があるが、それでも正確に入るのは難しいと言われている。技術的にもそんなに大きく変わらなくて、最後が適当になっている気がする。

【谷岡様】左右のどちらから排卵されるをわかる方法があるのか。

【大石先生】事前に、人工授精をする排卵日の近辺で、超音波で下から見ると、右か左の卵胞が育っているかがわかる。右と左が同時に育つこともある。その日に例えば LH サージを人工的に起こさせて、翌日来てもらおう。ある程度は予想がつく。

【谷岡様】特許の図を見ると、両方、同時にあったように見えたので、どのぐらいの確率でいけるのか疑問に思った。

【丸岡先生】卵管内の奥に入れればよいのでは。

【大石先生】実は卵管でやっことはよくわかってないと思う。結局体外受精全部バイパスして、卵を取ってきて子宮に戻すだけで、あとはもう全部外で見える化すればよいと、人工的になっている。それには、医療費がかかる。保険で安価にできるようになったので、わざわざ遠回りして行く人がどれだけいるのか。

【丸岡先生】大石先生どうもありがとうございました。それでは二つ目の記事は、前立腺肥大症治療用バルーンデバイスの記事について、前島先生、佐藤様から説明をお願いしたい。

【前島先生】泌尿器科の領域で、アメリカの Laborie メディカルテクノロジーズ社が、前立腺肥大症 BPH 治療用の薬剤コーティッドバルーン DCB、オプティルムシリーズを開発するアメリカの Urotronic 社を買収するという記事である。オプティルムは、細胞増殖を抑制する薬剤であるパクリタキセルをコーティングしたバルーンで、狭窄した尿道を拡張して再狭窄を予防できる。バルーン形状が円筒形で、尿道狭窄用のオプティルムと砂時計状に拡張する前立腺肥大症用のオプティルム PTH がある。いずれもアメリカで承認されており、さらにオプティルムは、オーストラリアとヨーロッパでも承認されている。ます。Optilume BPH の臨床試験では、

術後 1 年時点での最大尿流量率が 125% 増加。国際前立腺症状スコアが  $11.5 \pm 8$  ポイント減少が確認されている。また別の試験では、術後 4 年間の効果持続も確認されている。

(オプティルム BPH の動画供覧)

このデバイスで用いられているパクリタキセルは、悪性腫瘍などの治療薬としても用いられる。前立腺肥大でも薬剤コーティングバルーンを介する投与が有効という点に興味を持たれた。

【佐藤氏から関連記事の紹介】

過去にメディカルグローブで取り上げた BPH 治療の関連製品を示す。タイプの異なる 3 種類を挙げているが、現在では全て日本でも販売されている。一つ目は、経尿道的前立腺つり上げ術と呼ばれるアメリカのテレフレックスのウロリストである。経尿道的にアプローチし、前立腺に紐状のインプラントを数本かけて、肥大した前立腺を圧縮する。後述する二つの方法に比べて、切除や加熱をしないため、最も低侵襲的である。

一方留置するインプラントは、体内に一生残るので、インプラントに起因する合併症が発生する可能性がある。二番目は、アメリカのボストンサイエンティフィックのレジウムである。こちらも経尿道的にアプローチし、前立腺内部に水蒸気を放出することで、前立腺の細胞死を誘発し、前立腺が収縮する。三番目は、アメリカのプロスペクト バイオロボティクスのアクアビームである。こちらも経尿道的にアプローチし、ウォータージェットで直接的に前立腺を切除する。ジェットの到達範囲は、経直腸プローブで取得した超音波画像を基に決定されるため、切除、吸引は自動的に行われる。

(3 種類のデバイスの動画供覧)

【丸岡先生】この記事のご説明を泌尿器科の宮寄英世先生にお願いする。

【宮寄先生】

細胞増殖を抑制するような抗がん剤パクリタキセルをコーティングしたバルーンを使って、拡張して再狭窄を予防することで、前立腺肥大症だけではなく、尿道狭窄にも違う形のバルーンがある。MIST (Minimally Invasive Surgical Treatments) の範疇に入る。

男性の下部尿路で、膀胱に溜まったお小水が尿道を通過して出てくるが、膀胱の出口に尿道を取り巻くように前立腺がある。正常は 20CC ぐらいだが、多くの方が加齢と共に増大す

る。50歳以上の男性50から70%、70歳以上になると、80%ぐらいの方に何らかの排尿症状がある。例えば超音波で見ますと、図中左側の方は大体縦横高さを測ると、90ぐらいになっており、重症というか、重度の前立腺肥大があって、この方の場合、黒い部分は、膀胱内の尿だが、膀胱の中に向かって、前立腺が出っ張っており、かなり尿が出にくくなる。内視鏡で尿道の方から覗いていくと、右と左から尿道が圧迫されて向こうが見えない。膀胱内から振り返ってみると、この方の場合は片方がものすごく出っ張っているのが見て取れる。この出っ張ったところを、何らかの方法でなくす事で、尿の勢いが増え、残尿が減る。治療としては、いきなり手術ではなく、まず薬物治療が用いられる。αブロッカーという薬で、出っ張っていた前立腺を緩める。重症でなければ、勢いよく出る。PDE5阻害薬は、沢山飲むとインポテンツの治療薬になる。ザルティアという薬は、違うメカニズムで尿道を緩める。前立腺自体を小さくするという薬も一応あり、強いテストステロンに変えるところの酵素を阻害することによって、前立腺を小さくする。二、三割ぐらいは小さくなる。それで症状が収まれば、がんでもないの、高齢の方も多いので手術などの侵襲的なことは避けたいとなる。薬の効果が不十分である場合とか、排尿後に、まだ膀胱に尿が二、三百残り、そのような状態が続くと、その上流である腎臓が、機能が損なわれる場合があるので、放置はよくない。

尿閉は完全に出なくなる、残尿が多くなり、そこに細菌が付きやすくなる（尿路感染症）、膀胱結石などの合併症が起きる場合には、外科的治療となる。主な術式として、昔からやられているのは内視鏡下で、電気メスで削る（経尿道的前立腺切除術）方法である。2番目は、くり抜き方法（核出）で、大きな前立腺をレーザーでくり抜き、膀胱に落として取る。3番目は、蒸散で、レーザーで前立腺を焼き飛ばしてしまう方法がある。より非侵襲的な方法として、PUL(prostatic urethral lift)が今始まっている。それなりにやられている。無麻酔でおこなう尿道ステントもある。経尿道的水蒸気治療は、前立腺内に、間質圧を上回る圧をかけて高温の水蒸気を噴射することにより熱エネルギーにより細胞死を起こさせる治療。よくやられている。手術時間は10分くらいである。細胞死は、1か月くらいかかる。

Optilumeの使用手順としては、まず経直腸エコーで前立腺部尿道の長さを測り、適切なバルーンカテーテルを選択する。硬性膀胱鏡を使用してカテーテルを所定の位置におき、

前立腺部尿道の predilation をバルーンで行う（1分）。抗がん剤コーティングのカテーテルを正しい位置におき、バルーンを膨らませて10分おき、その後通常のバルーンカテーテルを留置して終了。最低2日間留置する。臨床試験（ダブルブラインド、ランダムイズド試験では、尿勢が改善されて1年維持された。性機能にも影響なかった。IPSS（症状アンケート）では、重症の人が、軽傷に下がり、残尿も低下している。合併症として、血尿がでる、尿路感染症があった。まとめとして、本邦でも新しい前立腺肥大症に対する低侵襲治療が保険で出来るようになってきている。今回のOptilumeもその一つとなりえる。水蒸気治療や前立腺つり上げ術も低侵襲であり、どれも麻酔が必要で、入院期間も同じなので、一人勝ちはなさそうか。考え方として面白い。数年の成績は良好で、高齢の患者にはよさそう。ただ、20~80mlの前立腺肥大が対象で、大きいものには難しいだろう。

【望月先生からのコメント】

FDAの審査報告書、SSEDFDAで見ることが出来る。このデバイスは、PMA承認となっている。治験デザインとしては、148名の患者で、シャム群を置いている。医薬品が搭載されたコンビネーション医療機器であり、医薬品の審査もこの中でやっている。シャムとしては、膨らまないような処置がしてある群である。やっている本人にも分からないという厳格なシャム群となっている。その理由は、国際前立腺症状スコア（I-PSS）のQOLのスコアで評価するが、シャム群を入れる。148名を半分に分けて、1年間にわたり、I-PSSを見ている。論文化されている結果を見ると、シャム群よりも優位に改善されている。重大な有害事象はなかった。パクリタキセルに関しては、ドラッグコーティングステント、足の動脈に使われている結果の論文が2018年に出ている。使った後、2倍の死亡率が出ている。これは大きな問題として取り上げられており、関連学会からもステイメントが出されている。日本では、中村正人先生が中心に、「パクリタキセルを用いた抹消血管治療デバイスの長期安全性に関する研究」の報告書が令和元年に出されているが、パクリタキセルを使っても余り影響がないとの事である。薬を使った機器の場合には、長期間にわたって、色々な現象が出るので、紹介させて頂いた。日本で本機器を使おうとする場合には、臨床評価が必要となるだろう。

【特許庁滝沢様】Urotronic 社「Optilume」代表的な関連特許が 3 件ある。UC10668188B2 他で、欧州、米国、日本で出願されている。継続的に出願されている。発明の名称として、非血管狭窄のための薬物被覆バルーンカテーテルとなっている。出願人の中に、ワン・リーシャオという人が出て来て、他の 2 件についても同じように、発明者として出ている。ライバル社の関連特許という点で、日本の出願について調べてみた。テルモ株式会社から 2 件出ている。薬剤コートバルーンカテーテルとして、出願され、特許になっている。メドトロニック社以外の出願を調べたら、発明者に、ワン・リーシャオという名前が出てきた。同姓同名かとも思ったが、この人について調べてみたら、メドトロニックの CTO という事が分かった。この人の経歴を見ると、ボストンサイエンティフィック、ルートニクス、ウロトロニックを歴任していた。物理化学の Ph.D.を持っているおり、Polymer Science and Engineering を専攻している。さらに、この人の論文を見てみたが、ステントコーティングで、引用数の多い論文を発表している。医療機器分野での被引用数が、グーグルスカラーで、19 位となっている。ウロトロニックを買収したラボリエ社は、尿、便失禁治療を行う会社で、過去にもいくつか買収していた。ラボリエ社も、圧力カテーテルデバイスなどがあり、センサー関連が多い。ラボリエ社とウロトロニック社からの出願件数（日本に対する）の推移を調べてみると、件数は多くはない。両社ともバルーンカテーテルの範疇での出願が多い。ウロトロニック社では、コーティング用の材料、その医薬品製剤の出願が多く、ラボリエ社では、泌尿器の検査、測定記録に関して、重点的に出願している。

【参加者からの質問】前立腺動脈の選択的援護に BPH を縮小させる報告があるようだが、組み合わせる治療法としての可能性はあるだろうか。

【宮寄先生】確かに前立腺動脈を詰めて小さくするという報告が中国からあるが、効果的な結果ではあった。相乗効果としては、カテーテル治療の必要があり、難しいのではないか。放射線科ではないので、十分な回答になっていないかもしれないが。

【国土先生】なぜパクリタキセルのままなのか。他の薬剤もあり得るのか。

【宮寄先生】難しい質問だが、増殖を抑えればよいのだが。精神に影響がないかを確かめたという事が書かれていた。

【丸岡先生】脂溶性だからでは。

【宮寄先生】10 分を抑えるだけでいいというのは、驚きだ。脂溶性だから、デリバリーしやすい性質、特徴があるのかもしれない。

【原先生】循環器領域のドラッグエリユーティング、コーティングステントは、シロリムスとエバルリンクスとがある。今は、シロリムスが主流。使える薬に関しては、フォクス技術（？）とか、特許の問題で、会社毎に異なると聞いている。細胞増殖で、G1 期を抑える内容ですと、似たような薬は色々ある。汎用されている薬を言えるのかと思って聞いていた。

【参加者からの質問】α ブロッカーのような薬剤を飲み続けたいといけないのでしょうか？

【宮寄先生】基本的には治す薬ではなく、服用すれば尿道が緩む薬なので、やめてしまうと、ひと月もすれば、基本的には元に戻る。最初飲んだら良くなったが、その後変化がないのでやめてもよいかという患者が結構いる。薬効的には、飲み続ける必要がある。

【前島先生】今回関連記事の方で水蒸気とかウォータージェットがあったが、これらの治療をした後で、再発して再治療が必要になるのか。今回のデバイスでは、4 年間見たというのがあったが、長期的な成績はどうか。

【宮寄先生】治療成績に関して、最近のデバイスなので、そこまで長い成績はない。くり抜いてしまうと、再発はしないと思う。削るといってゴールドスタンダードでは、余り再発しないと言われている。個人差や、削り技術にもよるが、10 から 15 年して再発を診た経験はある。

【丸岡先生】それでは、次の記事に移る。全置換型人工心臓の記事の紹介を、前島先生と佐藤様から願います。

【前島先生】循環器領域で、米国のビバコア社が開発中の全置換型人工心臓 BTAH (Bivacor Total Artificial Heart) について、FIH (初めて人を対象として行う試験) を開始という記事である。この BTAH は、長期留置が可能な植え込



み型の遠心ポンプ、体外式のコントローラーとバッテリーから構成され、小児から成人患者まで、性別を問わず使用できる。磁力によって浮上回転するローターがポンプの中央部分にあり、ローターの両面に配置された羽根車によって、体循環と肺循環の両方の血流を一つのローターで制御する。また歯車の回転速度の変化により、拍動流を生み出すことができる。

#### 【構造がわかる動画供覧】

First In Human 試験は、2024 年前半に開始されるという予定で、両心室不全患者を対象として、心臓移植までのブリッジ用として、BTAH の安全性と実現可能性の評価が実施予定。

#### 【佐藤様からの関連記事紹介】

フランスの CARMAT 社の Aeson という全置換型の人工心臓では、ダイアフラムポンプで拍動流を再現している。ポンプ、バッテリー、コントローラーを合わせた重量は合計で 4 キロ。バッテリー稼働時間は最大 4 時間で、心臓移植までのブリッジ用として欧州で承認されている。

#### 【動画供覧】

#### 【原先生】

循環器内科医としての説明になるが、心臓血管外科の福田先生（司会）と人工心臓の開発に取り組んで来られた望月先生から補足をお願いしたい。人工心臓に関する概念的な部分を皆さんと共有出来ればと思い、説明させていただきます。

人工心臓の目的は、心不全への治療である。心不全への最初は、薬物治療となるが、利尿薬、カテコラミンといわれる心臓作動薬を使って、低左心機能の患者に対峙する。しかし、薬では対応できない重度の心不全患者には次のステップが必要となる。次のステップは、心臓移植である。心臓移植とは、死亡（脳死）した直後の人から健康な心臓を摘出し、薬や移植以外の手術では有効な治療効果がもはや得られない重度の心疾患のある人に移植する事である。日本では、ドナー不足が問題になっている。例えば、子供の話であるが、TV で紹介された心臓移植での臓器提供者数（百万人当たり）では、日本が 0.6、アメリカが 41.8 という事で、70 倍近い差がある。これだけ日本のドナーが少ないことがわかる。日本のお子さんが、心臓移植でアメリカに行くと、今までは 2 億円だったものが 5 億必要となり、とんでもない状況になっている（為替の影響など）。日本でのドナ

ーが増えないわけとして、この番組では、臓器提供の選択肢が示されない事、死に対する抵抗感があり、病院に救急で運ばれてきた時、救命が困難な状況の場合、臓器移植を切り出しにくい状況が根深く存在している。従って、国民感情や医療従事者の感覚を変える必要がある。過去の MINC の会で紹介した移植の制度であるが、米国、ドイツ、イギリスでは、opting in という事で、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、臓器提供が出来るというシステムである。もう一つが、opting out である。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するものとみなす。日本は、opting in の制度をとっているため、現状は提供件数が非常に少ない状況である。心臓移植の世界の状況としては、年間 6,000 件の心臓移植手術が行われている。世界全体では 100 万件の心臓移植希望あり、アメリカ一国でも 60 万件の移植希望がある。さらに、以前の MINC の会でも取り上げられたが、最近では異種心臓移植の動向もある。2022 年 1 月 7 日に、メリーランド大学の医療チームにより、世界で初めての人への異種移植が実施された。重い心臓病の 57 歳の男性で、暴力的な人で人工心臓や心臓移植のルールから外れてしまい、異種心臓移植をやることになった。残念ながら患者は、術後 2 か月で死亡した。さらに、2023 年 9 月 20 日に、別の患者に豚の心臓移植が行われた。医療チームにより厳重な予防措置が施されたにも拘わらず、6 週間しか生存できなかった。最終的には免疫反応で亡くなった。豚は成長が早いので、人の心臓と入れ替えるのがやりやすいと考えられているが、今後の動向を注視すべきであろう。続いて、人工心臓であるが、人工心臓とは、心臓の機能の代替もしくは補助を行うために用いられる人工臓器である。国際的に見て、日本の医療機器の承認には制度上諸外国で承認された機器との時間的なラグが生じるが（デバイスラグ）、特に人工心臓では、承認の遅れにより本来助かるはずの患者の生命が失われる事もありえる。学会等では、日本の承認の遅れの問題は大きな問題として取り上げられている。未だ自然の心臓に匹敵するような完全なものは存在しておらず、目下研究中の分野である。

人工心臓の歴史としては、1950 年代初頭、人工心臓の研究が始まり、当時人工心臓は体外式の装置として使用され、心臓手術の際に、一時的に心臓の機能を代替する

のに役に立った。1967年に、南アフリカの心臓外科医クリスチャン・バーナードが、世界初の心臓移植を行い、成功させた。医学史上画期的な出来事であった。1975年、米国の医師、ロバート・ジャービスは、人工心臓の手術を行い、本格的な治療法としての地位を確立させた。1980年代以降、人工心臓の技術が進歩し、小型化が進み、多くの患者が人工心臓による治療を受ける事が可能になった。1990年代では、人工心臓のバッテリー技術や材料の改良が進み、患者のQOLの向上につながった。2000年代以降、制御システムや生体適合性材料の開発が進み、人工心臓の需要が増加している。第ゼロ世代（体外設置、拍動流）、第1世代（体内埋め込み、拍動流）、第2世代（体内埋め込み、定常流）、第3世代（体内埋め込み、定常流、磁気浮上）という開発の流れとなっている。現在使われている人工心臓では、パイプの穴が二つしかない。そこが、全置換型との違いである（左心系のみの補助）。日本でもHeartMate3がよく使われていて、良好な成績が出ている。橋渡しではなく、高齢者が最後の時間を過ごすためにも適用可能になった。

ここで、全置換型と補助人工心臓の違いを説明する。全置換型人工心臓（TAH）は、心臓を切除して埋め込まれる人工心臓と、自己心を温存して、心臓の機能の一部を補助人工心臓（VAD）の2種類がある。現在日本では、VADのみが保険で認められている。人工心臓には以下のような3大合併症がある。血栓塞栓症、出血、感染症である。例えば、弁の所に血栓ができる。TAHの方が、合併症が起こりやすくなる。Bivacor社の理念は、科学者が何十年も間、心臓病が世界的な死因となっている心不全に対処するために、永久人工心臓を開発する事に取り組んできた。心臓移植は、心不全の現在のゴールドスタンダードだが、ドナー心臓の不足が問題である。

今回紹介する企業以外にもSynCardia, Carmatなどの人工心臓デバイスが開発されているが、主に生体移植までの橋渡しとして、一時的な解決策として、使われている。オーストラリア・テキサスのBivacorは、急速に回転するポンプ技術と磁気浮上を利用した回転式完全人工心臓を開発し、長期的な耐久性が可能になっている。磁気浮上なので、接するところが無いので、摩耗する事もない事から、長期的な耐久性が可能になる。究極の目標は、健康な人間の心臓と機能性や寿命が一致する人工心臓を作り出し

て、心不全をなくすことである。機械の心臓が何十年も、問題なく使える事が理想である。さらに、このデバイスの開発には、日本人も関与している。2014年の論文で、研究代表者が、群馬大学理工学部の栗田伸幸氏で、人工心臓の開発で有名な増澤徹先生（茨木大学）の名前も入っており、Bivacor社と共同開発している。日本の技術が取り入れられている。電力は、ブリーフケース程度のものを使っている。今後色々な検討が始まってくるだろうが、動物実験では、それなりの成績が示されている。今後の人工心臓の進化は、小型化と高性能化である。さらに重要な進化は、生体適合性の向上である。人工心臓が生体適合性を持つように設計される事で、免疫反応や血液凝固などのリスクを最小限に抑える事が出来る。次に、バイオニック（生体電子）技術の進歩がある。バイオニック技術は、人工心臓が自動的に患者の身体状態や活動レベルに応じて調整される事を可能にしている。再生医療医と組み合わせたアプローチも重要である。幹細胞や生体組織の培養など、再生医療の進歩が人工心臓の設計や実装に活用される可能性がある。遠隔モニタリングとAIとの統合によって、患者の心臓状態をリアルタイムで監視し、必要に応じて治療を最適化する事が可能になる。

ペースメーカーを遠隔モニタリングで、作動状況で異常があった時、すぐに患者さんと確認する事もやっているのだから、人工心臓の場合でもこのような事が実現するのはそう遠い将来ではないかもしれません。

#### 【望月先生からのコメント】

（Bivacor社が全置換型人工心臓のFIH試験を開始という記事を参照）技術に関して、一点補足したい。完全人工心臓での重要な機能は、左右バランスである。即ち、肺循環に流す血液と体循環に直す血液のバランスをどのようにとるかという永遠の課題である。バランスが崩れると、肺の方の血流が増えてしまって、肺水腫を起こして死んでしまう。この機械は、右側と左側のポンプを自動的に調整できる優れた機能がついている。一つのモーターで回っているが、左側と右側のポンプを、それぞれの圧力に応じて自動的に調整する機能がついている。それぞれの圧力によって、流量を変化させる事で、左右バランスをとるという画期的な機械である。このような発想は、他にも日本人でクリーブランドクリニックの深町先生も同様なポンプを開発している。現状で、国内も含めて承認されている完全人工心臓は、SynCardiaの空気

駆動型の人工心臓で、米国で 2004 年に、FDA 承認を取っている。これは、1980 年代に出てきたジャービック7という古い人工心臓も承認をとっている。SynCardia は、移植までの繋ぎとしての使用が主で、30 日間生存する事が条件となっている。Transplant Performance goal は、65%何も起きずに生存が保たれる事で治験が組まれていて、実際には、移植から 30 日間の生存が、71.6%と条件をクリアしている。今回のデバイスのゴールをどのようにするか議論があるが、移植までの繋ぎというならば、今までの LVAD の場合でも 180 日間の生存が認められれば、承認されているので、今回の機械が 6 ヶ月間生存できる事を証明できれば承認されると思われる。フランスの機械に関しては、余り情報がない。多分、余りよい情報がないのではと思っている。米国でこれから治験が始まると聞いているので、これから少しずつ進んで行かろう。この機械を拝見したが、かなり大きいので、日本人には入らないと思う。その点で、Bivacor の方が有望と思われる。先ほどモータがあったが、永久使用目的で植込み型補助人工心臓システム HeartMate3 が令和 2 年にニプロが承認を取っている。もう一つ、人工心臓には、レジストリが存在していて、J-MACS レジストリがある。日本の補助人工心臓に関しては、前例レジストリに登録する事が、保険償還の条件になっている。市販後の安全管理、さらにこれを利用した国内での試験もできている。このような新しい機器を開発する場合には、レジストリなどのデータを集める事業も必要となる事もポイントである。

#### 【特許庁林様からの知財コメント】

Bivacor 社の BTAH の特許出願は、3 件で、以下の通りである。一つ目は、日本の出願で、茨木大学工学部機械工学科の増澤教授が共同研究しているもので、オーストラリア、日本、米国、中国で権利化されている。残り二つは、米国出願で、クイーンズランド工科大学との共同研究で、米国、中国、オーストラリアで権利化されている。続いて、Bivacor 社 BTAH のライバル社の関連特許は、4 件ある。日本における人工心臓を開発している企業を紹介して、人工心臓を開発する際に、どのような企業と連携すればよいかを把握できるという意味と、人工心臓を日本で開発する場合に、権利の障害となる出願を把握するという意味で、日本国内でのライバル出願を挙げてみた。ただ、全置換型の人工心臓は、日本では認可されていないので、出願

は少ない。1 件目は、泉工医科工業のモータによる液体駆動型人工心臓で初期のものである。2 件目は、日本ゼオンによる血液ポンプ装置、3 件目は、軸受の会社であるエヌティエヌ株とテルモ株により血液ポンプの制御方法、4 件目は、セイコーエプソンとサンメディカルによる人工心臓である。日本での開発は早かったが、市場投入されていない。全置換型は、発明よりも市場投入に大きなハードルがある。人工心臓の市場は小さく、アポットによる寡占状態で新規参入が難しい。血栓による動作不良により、死亡するので、全置換型では、医療過誤や PL 法の訴訟に発展しやすく、メーカーが手を出したがるという事情があると推測される。最後に大学出願として、東北大学が出願している。

#### 【谷下】

大変興味深く聞かせて頂いた。特許出願に含まれている日本人には、機械工学の研究者が多い。例えば、赤松先生（京大）は私の大先輩の方であるが、古くから磁気浮上のメカニズムを考えておられた。原先生がご説明されたように、接点がないので、流れの淀みが無くなるために、フィブリン血液凝固を回避する事ができる。人工心臓の研究の歴史は、大変長く、30 から 40 年以上の基礎研究の積み重ねがある分野である。その結果として、ご紹介されたような特許出願につながり、Bivacor 社のデバイスが FIIH の段階にあるなど、臨床応用の段階になっているという事を感じ深く聞かせて頂いた。それで、今回の課題である完全人工心臓は、本当に臨床現場で必要とされるデバイスなのかという点を、臨床の先生方のご意見を伺いたい。既に臨床で認められている補助人工心臓ならば、その有効性を理解できるのだが、完全に機械で置き換えることには、相当な乖離があるような気がするが。

#### 【原先生】

実はいわゆる両心不全といわれるものと、左心不全、右不全とで病態が分かれる。左心不全で、全身に血液を駆出する機能がダメージを受けていると補助人工心臓という一つのポンプで十分に対応が可能である。両心不全で、駆出も十分でないという場合、補助人工心臓を二つ使って肺側にも流す、全身にも流すという手術を受けたという症例報告があるのも事実で、全置換型が補助人工心臓に代わるかは、病態にもよる。患者の病態を考えて対応するのが、現在では正しいと思うし、技術的にもそれでよいのではと思う。ただ、今後技術が進化して、本来自分の心臓ではない機械

を入れて賄えるのであれば、右心系、左心系共にコントロールできるのであれば、それでよいのではと思う。

【参加者からの質問】

定常流よりも拍動流が求められているのか。

【原先生】

拍動流の方がより生理的だということは以前から言われている。体外循環の ECMO という機械を使っているが、それは定常流である。実は心臓の血管、冠動脈は、心臓が収縮しているときに流れない。心臓が拡張しているときに流れ込むという状況があるので、拍動を作る血流がより生理的になるとよく言われている。今回のこの機械では、1 秒間の中に回転数を急激に上げて、拍動する流れを作るメカニズムになっている。生理的な状況にするということは、生体にとって正しいことであると思う。

【福田先生】

心臓手術中の体外循環で、定常流と、拍動流が昔から行われていて、今は拍動流でよいとなっているが、腎臓や脳では、検討してみると、拍動流がよいという事であれば、2 から 3 時間ぐらいの体外循環で、拍動を使いたいと思う。

【丸岡先生】

議論は尽きないが、残念ながらこれで、ディスカッションを終了させて頂く。どうも有難う御座いました。

---

(文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長)