

海外医療機器の最新動向勉強会

MINC の会 X Medical Globe

第 32 回勉強会（2024 年 12 月 4 日開催）メモ

1. 第 32 回勉強会プログラム

開催日時：2024 年 12 月 4 日（水）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نز副理事長 柏野聡彦

1. 開会挨拶（ビデオでのご挨拶）

國土典宏 国立国際医療研究センター理事長

師走のお忙しい中、32 回目を迎えます MINC の会海外医療機器の最新動向勉強会にご参加いただき、ありがとうございます。今回私は厚生労働省の会議と重なってしまい、出席が叶わずビデオでのご挨拶となりましたことを心苦しく思います。今回のプログラムを拝見しますと、3 つの話題は大変ユニークだと思います。血管外から腎動脈を焼灼して血圧を下げるデバイス、十二指腸粘膜にパルス電界を送達することで、細胞の再生を促して、2 型糖尿病を治療するデバイス。これらはどちらもアブレーション技術を用いたものですが、かなり特異なアイデアのようにも思います。専門家のコメントをぜひ伺いたいと思います。それから、3 つ目の痔ろう治療用の吸収性インプラントも、アイデアに溢れています。肛門は外科的に見て非常に特殊な場所だと思います。常に細菌で汚染された便が通過する道です。そして便が漏れず、しかも狭窄もない適切な括約筋機能が必要です。そして人工肛門でもつけない限り、手術直後から食事をして便が出ますから、肛門機能を一日も休まず使い続ける必要があります。つまり、肛門の外科治療は、この 3 つの条件を満たす必要があるわけです。私も若い頃、痔核の手術を習ったことがあります。切った後の傷を全部は抜いて閉じないのを見て

驚いた記憶があります。まあ、それで今言ったすべての条件を満たすわけです。今回の吸収性インプラントもその条件を満たす必要がありますが、汚染した痔ろうの瘻孔がこれで下がるのか、本当に証明できているのか、少し疑問を持ちました。今回は特にユニークな製品の紹介でしたが、ここで紹介された製品がどの程度日本で発売されているのか、実用化されているのか興味があるところです。今回入れて、32 回の MINC の会で 178 件の製品が紹介されたそうですが、当院への導入実績は残念ながらほとんどないと聞いています。それでも医師の 1 人としては、多くの新製品とそのアイデアを学ぶことで、臨床へのヒントが得られる楽しい会であると思っています。私どもは来年 4 月に国立感染症研究所と合併して、新組織国立健康危機管理研究機構となりますが、新組織でも引き続き、この勉強会を続けさせていただきたいと思っています。最後になりましたが、いつも素晴らしいプログラムを立案していただいている丸岡先生、司会の柏野様、メディカルグローブの記事を紹介してくださる前島様、佐藤様、コメンテーターの望月様、近藤様、そしていつも講評をくださっている谷下様に感謝いたします。本日もよろしくお願いいたします。

宮寄英世 国立国際医療研究センター病院 院長

いつも参加させていただいておりまして。特に今日は理事長からお話ありましたが、なかなかすごいというアイデアを連発していただき、楽しみと思っています。特に一番目は腹腔鏡に関する話題で、興味深い深く感じております。今後は新しい組織になりましても、続けていく方向で進んでいると思いま

すので、今後ともよろしくお願いします。楽しみにお聞きしたいと思っています。よろしくお願い致します。

廣井透雄 国立国際医療研究センター病院 副院長
本日の機器、非常に興味深く、特に循環器の専門なので、腎動脈を焼くシステムですが、血管の中から焼くシステムがあって、日本でも治験が行われて、自分の患者さんを紹介したんですけれども、やる前に突然、中止になったということを鮮明に覚えております。それはやっぱり中から焼くとなかなか効果が一定しないのと、副作用、合併症なその問題があって、治験が中止になったという海外での報告があって中止になったのかなと思いましたが、今度は外側から焼くという腹腔鏡を使う方法ですが、全く別の視点で面白いと思っております。また、糖尿病の方も、最近、GLP-1 製剤が脚光を浴びてますけれども、まだそういう分子を出す十二指腸の粘膜を再生させるという普通はあんまり考えつかないです。しかも電気ショックでこう活性化させるという。その強さとか期間などいろいろ条件があると思う。試験の結果を見ると、有望かなと思った。痔ろうはなかなか苦労されている方が多い中で、こういうデバイスが出てくるのは、非常にありがたいことだと思う。国土理事長のご意見のように、本当にこれがうまくいくのかを伺ってみたいと思います。過去に紹介された製品のその後に関して、②でリブレが取り上げられているが、CT とか MRI を撮るとき、検知されることがあり、病院の中でも大きな問題にいます。アボット社のホームページ見ると、つい最近まで、取ってはいけませんとか、故障しませんと。ただ、現場の使用状況を見ると、病院によってはリブレつけたまま CT 撮ってることもあり、実際に害はないんだろうなと思ってはいましたが、アメリカでは 10 月から、CT も MRI も撮っていいと言うので、今まであんなに厳格に言っていたのは、一体何だったんだろうかと思います。非常に感慨深く思いますし、まあ、医療安全上も不要なことをしないというのは大事ですので、その辺も早々に院内で生かしていかなければとは思っております。本日非常に楽しみにしておりますので、よろしくお願い致します。

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 (代理 編集部 小郷由貴)

4. 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 医工連携室長

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)腹腔鏡手術用 RDN システム HyperQure を開発する DeepQure 社

原 久男 国立国際医療研究センター病院 循環器内科

(2)Endogenex 社が 2 型糖尿病治療用アブレーションシステムを開発中

馬本 恒太郎 国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科

(3)注目記事紹介

Signum 社の痔ろう治療用インプラント BioHealx が米国で承認

5. 過去の勉強会でのご紹介機器のフォローアップ

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 海外医療機器の記事紹介と討論

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】冒頭でもあのいろいろ触れられてましたけれども、今回の Medical Globe には、カテーテルとアブレーションの記事がかなり多かった。その中から 2 つを選んだという背景がある。細くて長いものを入れて、薬ではなく医療機器で

治すという事で、AMED の金子さんも触れておられていたが、そういう方向に近づいてきていると私も思う。本日は 2 題に絞っている。皆様有意義なディスカッションをよろしくお願いしたい。

【福田先生】

全体のコメントーターとして、お 2 人を紹介させていただく。お一人は医療機器認証の専門家で、もうお一人は知財の専門家が参加して頂いている。お 1 人目の医療機器認証の専門家で、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、望月修一先生である。

【望月先生】

去年の 12 月まで PMDA におりました関係で、医療機器の承認に関してお話しさせていただく。よろしくお願いしたい。

【丸岡先生】

特許庁からは、審査第 2 部治験機器技術担当室長近藤博之様、またディスカッション記事の担当として、梅澤春樹様、平井祐太郎様にご参加いただいている。

【特許庁近藤裕之様】

それぞれの記事に関しては、今回梅沢と平井が今回参加させて頂いている。

【丸岡先生】

また今日もこの熱いレクチャーが聞けるかと思うと、胸が躍る思いである。本勉強会でのディスカッション記事 2 件について国立国際医療研究センターの専門の医師からコメントをいただく。登壇順でお名前のみご紹介をさせていただく。センター病院循環器内科医長原久男先生、センター病院糖尿病、内分泌代謝科馬本恒太郎先生の 2 名である。

その後、丸岡先生と福田先生の司会によって、2 件の海外医療機器の動向が紹介された。これらの 2 件の記事は、Medical Globe 2024 年 7,8,9 月号に掲載された内容である。

- ① 血管外から腎動脈を焼灼することで血圧を下げるデバイス（循環器内科）
—腹腔鏡手術用 RDN システム「HyperQure」を開発する DeepQure 社（Medical Globe2024 年 7 月号）

この製品に関して、前島先生と小郷様から、以下のような説明がなされた。

韓国の DeepQure 社が、腹腔鏡手術用の腎デナベーション（RDN）システム「HyperQure」の臨床試験を開始するという記事である。腎デナベーションは、除神経とも言われるが、降圧薬による治療でもコントロールできないような難治性高血圧の患者さんに対する治療として開発されており、これまでにさまざまなデバイスの開発、そして臨床研究が行われてきている。今回の記事の HyperQure は、腹腔鏡を併用して腹腔内から腎動脈にアプローチして腎動脈に電極を巻きつけて、高周波で全周的に腎動脈周囲の交感神経を焼灼することで、難治性高血圧を治療する。すでにアメリカで承認されている RDN システムは、血管内から焼灼するためターゲットとなる神経は同じだが、アプローチが異なる。血管内から焼灼する場合は、血管内皮細胞を損傷してしまう可能性があるが、HyperQure の場合は血管の外からのアプローチのため、血管内皮細胞を損傷せずに治療可能と考えられる。韓国で行われている First in Human 試験では、5 から 8 種類の降圧剤を服用しても、十分な治療効果が得られない難治性高血圧患者さんに対して、降圧効果が得られている。

【動画での手技の確認】

今の動画でも、脂肪や結合組織をとり、よけて、それから腎動脈にアプローチすると説明していた。このアプローチでは腹腔鏡を用いるということで、血管内アプローチに比べて、侵襲性が少し高いと考えられる。今後従来の血管内からのアプローチとの降圧効果の比較や合併症の発現の比較などの検討が進むことを、私は期待している。

【小郷様から関連記事の紹介】

関連製品は、昨年 11 月に米国で承認された 2 種類の RDN デバイスである。どちらも血管内から腎動脈にアプローチするタイプで、米国では生活習慣の改善や、薬物療法によって十分な血圧のコントロールが行えない患者に対する併用療法として承認されている。1 つ目は、アイルランドのメドトロニック社の Symplicity Spyral である。先端が螺旋状になったカテーテルに、4 つの高周波電極を備えており、螺旋状に装着する。もう 1 つは、大塚メディカルデバイスの米国子会社、Recor Medical 社の Paradise である。こちらはバルーンカテーテルタイプで、バルーン内の超音波トランスデューサーで、全周的に焼灼することができる。

この記事に関して、循環器内科の原久男先生より説明された。

腹腔鏡手術用 RDN システムという内容で説明する。血圧コントロールに関しては非常に興味があがるが、この治療はまだ日本では認可されていないので、興味深く勉強をさせてもらった。

先ほど前島先生も説明されていたように、これが手技的に安全か、従来のものと比べて優位性があるかどうかということが問題になってくると思う。

近年、治療抵抗性高血圧患者や心不全・不整脈患者を対象として、局所の自律神経にアプローチすることで、治療効果を狙う新しい非薬物療法が臨床応用され始めた。その中で、腎デナベーションという方法がある。カテーテルを用いて、腎交感神経を焼灼する治療である。

薬物治療に抵抗性を示す難治性高血圧に対する新しい治療法である。本態性高血圧の中で、利尿薬を含む三種以上の降圧薬を使用してもなお、目標血圧値まで降圧しない高血圧を治療抵抗性高血圧と定義している。このような患者さんが対象となる。高血圧と腎臓を理解するには、脳と腎臓の神経の関係が重要となる。まず求心性腎交感神経では、腎臓から頭にシグナルを送る。腎臓自体が中枢交感神経活動の発生元である。脳の方にシグナルが伝わると、脳が全身の血管を締める働きや、脈拍を調節する。もう1つは、遠心性腎交感神経で、脳からの交感神経シグナルが腎臓の生理機能を調整する。神経が、腎臓の動脈を取り巻いている。脳と腎臓の神経との関係は以下の通りである。脳から、腎臓への遠心性交感神経の活動が亢進すると、腎臓でレニンの分泌が促進され、アンジオテンシンⅡが増加し、血圧上昇に働く。また尿細管でのナトリウム再吸収が促進されたり、腎動脈の収縮による腎虚血が起こるなどして血圧上昇につながる。もう1つ、腎臓から脳への求心性腎交感神経の活動亢進は、中枢を介して心拍数の増加、血管の収縮などを引き起こして、やはり血圧を上昇させる。遠心性、求心性の交感神経を部分的に遮断することで、血圧上昇を防ごうというのがこの治療法である。

腎デナベーションの方法だが、足の付け根の大腿動脈からカテーテルを挿入して、腎動脈の血管壁近傍を通る腎交感神経を部分的に焼灼・遮断するインターベンション治療である。降圧のためのデナベーションでは、降圧効果が数年

(3年から5年)は持続することが示されている。市場で

は、3件の製品が上市されているが、一番典型的な古いデバイスでは、電極は1個しかなく、それを回転させながら何箇所も焼灼を行う。これでは、時間もかかるし、うまい具合に焼けてないこともある。その次世代になると、4つの電極をつけたデバイスであったり、バルーンで超音波衝撃波で焼くというようなものが登場している。

合併症について調べてみると、焼いている時に、腹痛を認めることが多く、鎮静薬・鎮痛薬が使用される。術後も疼痛が持続する事はない。ごくまれに腎動脈解離やシース挿入部における仮性動脈瘤や血腫を認めたとの報告があるが、その発生率は普通のカテーテル検査(腎動脈造影検査など)と同等である。通電により、腎動脈の高度狭窄や閉塞をきたしたという報告例はなく、RDNは安全に施行できる治療法と考えられる。血管を通じてやる治療の手技時間は、全体を通して1時間から2時間弱である。

歴史的な背景として、このカテーテルを使った腎デナベーションは、2000年代以降に始められて、2009年に初めて臨床効果が論文報告されている。最初は探索的試験だった。その後検討が行われて、2014年にSymplcity HTN-3試験では、主要評価項目で対照群との有意差が認められず、この試験が中止になった。その後有意差が認められなかった原因を検討して、改めて偽手術群を対象とするSpyral HTN-OFF MED試験を開始し、中間解析で、偽手術群に対して有意な降圧効果を確認した。初期に実際された2件の臨床試験、HTN-1とHTN-2では、腎デナベーションは薬物治療抵抗性高血圧患者の収縮期血圧を、診察室血圧で約30mmHg、24時間自由行動下血圧(ABPM)で約10mmHg低下させ、この降圧効果が長期に持続する事が示された。2014年3月に、米国で実施されたシャム手技群を置いた初めての比較試験・Symplcity HTN-3で、「安全性には問題ないが、有意な有効性が示せなかった」との衝撃的な結果が発表された。それで、一挙に下火になって、日本での試験なども中止になってしまうという事態が起こった。HTN-3は、降圧効果を初めてシャム手技群と比較した介入研究で、その結果が大いに期待されたが、主要エンドポイントである6か月後の診察室・収縮期血圧の低下について、群間に有意差が示せなかった。新しいカテーテルデバイスを使ったのだが、駄目であった。その原因の一つが、手技的な問題である。その結果、全例で効果的に焼灼できなかった可能性が挙げられてい

る。HTN-3 のサブスタディーで見ると、若い人や腎機能が悪くない人では、効果が上がったが、黒人では駄目だったけれども、非黒人であると効果が認められている。

腎動脈の解剖学的問題や手技の問題などで、治療がうまくいかなかった症例を除いた per protocol 解析では、腎デナベーション群で 24 時間平均収縮期血圧は明らかに低下していた。これらの結果から、腎デナベーションは、治療抵抗性高血圧の患者の誰でも、どの施設でも行ってよい治療手段ではなく、基準を設ける必要があるとされた。その後、HTN-3 試験を見直して実施されたのが、Spyral HTN-OFF MED 試験である。2017 年 8 月に発表された中間解析では、主要評価項目である「3 か月後の 24 時間血圧の変化」について有意に降圧幅が大きい事が示された。Lancet (2017) に掲載されたデータでは、24 時間収縮期血圧は、-5.5 ポイント、24 時間の拡張期血圧が-4.8 ポイント、診察室の血圧は、-10.0 ポイント、診察室拡張期血圧は、-5.3 ポイントで、有意な違いが出たという結果になっている。

これまで行われた治療では、1 箇所だけ焼くものや、多方向から焼くとか色々なデバイスが検討されているようだが、デバイスの機能が良くなって、より確実な効果が得られることを目指して頑張っているのが実情である。

今後の展望としては、市場調査レポートでは、2021 年の腎デナベーションカテーテルの市場規模は、2 億 1949 万米ドル (350 億円)、2022 年では 3 億 882 万米ドル (500 億円)、2030 年には 10 億米ドル (1500 億円) に成長するという予想されており、すごい市場になっている。世界の腎デナベーションの市場は、著しい成長が遂げており、今後も上昇基調を維持する見通し。この市場の成長の原動力となっているのは、世界規模での高血圧の有病率の増加と、腎デナベーションのメリットに対する認知度の拡大である。

今回の記事の治療では、中からではなく、外から巻きつけて焼くという事で、韓国で人を対象とした試験が現在進行中で、非常にいい効果が出ているとしている。しかしながら、腹腔鏡での治療であり、果たして簡単に出来るものか疑問が残る。

【宮崎先生】泌尿器科なので、腎臓の手術の場合には、部分的に腎臓を取るか、腎臓全部取る場合にも、動脈を分ける。従って、動脈を分けることは出来るだろう。先ほど前島先生からお話もあったように、侵襲は大きいと思われ、動画では、簡単にいきなり穴があいて、簡単に動脈が出てきたが、実際にはそうはもちろん行かない。動脈にアプローチする場合、お腹ではなく、背中側から行くと近いので、腹膜アプローチといって背中側に穴を開ける。12 ミリ 1 本 5 ミリ 2 本ぐらいまで最低必要である。穴を開けて、横隔膜が脂肪に覆われているので、風船で膨らませてスペースを作り、1 枚膜を切って脂肪を分けていって動脈を分離する。1 本だったらよいが、数本 2 本とか、まあ最悪 3 本ぐらいある方もいて、腎動脈出して巻きつける状態に行くまでに、もちろん全身麻酔が必要であり、全身麻酔で 30 分かかったとして、その後この手技で非常に単純であれば 1 時間以内ぐらいで出来そうだが、1 時間前後くらいかかるだろう。ただ神経が見えるわけではないので、巻きつけてボタンを押すことができるが、本当に焼けたのかの判定をどうするのか、密着具合も関係あるとかの疑問が出ているが、結果は凄い。

【原先生】それがすごく気になっている。このデバイスは大きさが何種類かあって、それを選択して使うとのことなのだが、このデバイスを作った理由は、血管内からアプローチする限界を崩すために開発された。不完全な腎除神経をなくすため、つまり完全に焼き切るという事。あとは、血管内アクセスにより、内膜損傷のリスクとか血管の構造サイズにアクセス制限が生じる場合があり、それをなくす事が理由である。血管内からアプローチしたときに、血管が大きすぎる場合には、デバイスが圧着しなくて、うまく焼けないと思う。内膜損傷も問題としているが、それほど心配することはないし、血管の構造をよく調べて、適切なサイズを選んで、最初から治療に臨めばいいだけの話かと考えている。

このシステムのメリットとして、完全な腎除神経が可能で、内膜損傷がない、アクセス構造上の問題を解決することができできるとしている。しかし、これらは実際あまり重要なことではないのではないかと私は感じている。

腹腔鏡を使うという点であるが、やはり全身麻酔で行う手技であるということと、実際には静脈も近くにあるので、そこを剥離して、巻けるような状態に持って行く事。それから血管 1 本であればよいが、実際には血管は何本もあり、それを最低でも 2 か所焼くことになるので、腎血管の本数が多ければ

その分の治療時間もかかるし、大変な手技になる。しかもまた血圧が上がってきたときに、再度この腹腔鏡での治療を行うかという、それは多分難しい話になる。血管からやる方が楽だし、かつ時間も短くて繰り返しできると思われる。血管でのデバイスがもっと改良されれば、また違ってくるのかもしれない。

自分の考えだが、新しい技術・機器が登場することは、非常に治療にとって望ましいことであるので、進歩して欲しいが、今回の腹腔鏡のデバイスが、今までのカテーテルデバイスを凌駕するものなのかは不明で、今回の試験結果が重要になるとと思われる。侵襲度合いを考えると、現状の治療機器で十分なのではないかと考えるが。これはインターベーションをやっている立場からの感想である。

【望月先生】

今回の意見は、PMDAとは関係なく、個人的な見解である。今、原先生からのご説明に関して、より深く突っ込んだ話をさせて頂く。MedtronicのSymplicityというデナベーションシステムは、写真にあるような形で、これは一番古く、今は作っていない。単電極なので、1個1個焼いて行く事になる。手技的にも結構難しい。この開発の経緯を見ると2006年から、動物試験をしていて、ファーストインヒューマンが2007年に始まっていて、先ほど原先生から示して頂いたHTN-3の試験が2011年に始まっている。その前のHTN-1とHTN-2という試験が、2012年くらいに終わっているという経緯になっている。Medtronicが最初に作った会社なので、この経緯でデナベーションは、始まってきた。

原先生からご紹介いただいた、ヨーロッパで行われた今回の機器のピボタル試験として行われたHTN-2試験は、ランセットに掲載されている。この試験はヨーロッパで行われて、106名の患者さんに対して、1:1のRTCという形で行われた。デナベーション vs コントロールという比較試験で、コントロールではシャム群ではなかったという点が大きなポイントである。ヨーロッパとオーストラリア、ニュージーランドで行う試験である。まず190名の患者から84名を除外し、106名の患者を二群に分けて52と54に分けて、片方にデナベーション、片方がコントロールで治療するデザインであった。原先生からもご説明頂いたが、ランセットの論文の図3に、HTN-2試験結果が示されている。収縮期血圧の変化が無かった場合、10mmHg以上下がった場合、160から140に下がった場合である。10mmHg以上下がった人

が、デナベーショングループでは84%で、コントロールは35%である。140以下に下がった人が、デナベーションでは39%で、コントロール6%となっている。この試験結果によって、基本的にはMedtronicの販売促進の資料では、p値が示されていて、デナベーショングループがコントロールに対して勝ったと、Primary endpointをクリアしたとされている。これがヨーロッパでは2010年に承認されている。

2013年のヨーロッパでのデータでは、オレンジで塗られた国では、当時承認されている、すなわち医療機器としての承認を得た国になる。韓国、オーストラリア、ヨーロッパ全て、アフリカ、南米、カナダで承認されているが、アメリカと日本は承認されていない。結果的にHTN-2トライアルでは、ピボタル試験において、他の国は承認しているが、米国と日本は承認していない。その裏には、アメリカでは高血圧の薬のガイドラインが2011年に発表されており、そこには、基本的にはプラセボ対象、もしくはアクティブコントロール、すなわち実薬対象のトライアルを行えと書いてある。そのような比較で、エビデンスが必要と書かれてある。血圧が下がるという大きな目的は、その心血管イベントを抑制するということも大きな目的なので、もし可能であればそれを示せ。ただし血圧が下がったならば、基本的にはそこは承認するという流れになっている。これは薬の話である。

日本の方でも降圧薬の臨床評価に関する原則があり、平成14年に出されている。この中に、血圧の場合には色々な効果があり得るので、プラセボを対照とした二重盲検比較試験が必須と書かれている。

アメリカも日本でも、降圧薬に対する根拠をもとにして、基本的に血圧はプラセボ効果が必ず存在するので、そこに関してシャムコントロールを置かない限りは承認しないというスタンスを取っている。日本に関しては承認もなかった。アメリカにおいては、シャム対象の試験を新たに組むようにとFDAから言われて事を聞いている。

その結果、先ほどご紹介にあつたHTN-3という試験を2011年から2013年に、米国を主体にして、行われた。先ほど原先生からご紹介の通り、この試験が当時Symplicity shockと特に臨床試験において大きな話題となった。これは実際に発表されたスライドで、血圧が160以上の患者さんを2週間追って、それをデナベーショングループとシャムグループ、すなわち偽の手技をするグループと、実際に使用するグループに分ける。偽の手技というのは、実際に

血管を穿刺して腎動脈にカテーテルを上げて、ただし焼灼だけはしない。ダブルブラインドなので、医者も焼灼したかどうか分からないという形で、ペダルを踏んで高周波が出たという音はするが、実は出ていないというダブルブラインドの試験をやって、6 カ月目で、プライマリーで血圧の降下を見えるというデザインである。Sham Procedure は、結構倫理的に大きな問題があって、何も治療しない人に対して検証する。さらに偽治療をするということに関しては、当時議論になったが、これをやらないと承認しないと FDA が言ったと聞いている。その結果は原先生からご紹介した通り、かなりエポックメイキングな結果で、治療群では、ベースラインから 180 だったベースラインが 166 に下がった。シャム群も 180 から 168 に下がった。6 カ月後、ベースラインから 6 カ月での比較は、両方とも P 値がついて圧が下がった。しかしながら、比較したいのはデナベーション群とシャム群なので、この 2 つを比較した場合は、この間に P 値が付かなかった。つまり、有意の差が見られなかった。この試験は失敗したということになる。シャム群を置いたら失敗したので、当時かなり話題になった試験だった。シャム群を置かないでコントロールを置いた場合には、勝った試験だが、シャム群を置いたために、有意な差が出なかった。FDA、PMDA も承認できないとした。

さらに日本でも同時期に自治医大循環器内科の荻尾先生が主体となって、国内で同じ試験をやっていた。先ほど、廣井先生おっしゃった通り、廣井先生の患者さんが入った試験が多分これで、HTN-3 試験の結果を受けて、日本の試験は途中で中止になった。その結果、荻尾先生の論文に書いてあるように、途中で失敗した結果をもって、日本の患者さんのエンロールを止めたので、その結果としてパワーが足りずに、この試験も結果的に有意差を示すことができなかったという結果が出ている。この結果として廣井先生の患者さんは、治療を受けることができなかった事になる。

普通だったら諦めるところだが、Medtronic は、これを諦めずに結果を解析した。その結果が、European Heart Journal に掲載されている。この解析によって、原先生からご紹介あったように、アメリカの非黒人で少し問題があったという話と、その裏としては、その薬が途中で変更されていて、その結果、薬のアドヒアランスを含めて問題があったという点が大きなポイントとなった。

この結果を踏まえて、Medtronic は再度試験を組み込んだ。非常に大変だったと思うが、結果をしっかり解析して、そ

の結果が投薬されている薬の内容に少し問題があったということ踏まえて、ON MED すなわち薬を投与した群でのランダム化のシャムコントロールトライアルを 1 つ行った。先ほど原先生から説明の通り、機器も改良して、このスパイラル即ち螺旋状にして焼きやすくした。手技に関する一貫性、均質性を作った上で、薬を投与した群に対するシャムコントロールのランダム化 RCT を 1 本と、その結果として、24 時間後の結果は、下がったという結果である。さらに、もう 1 つは OFF MED、すなわち薬を使わないかった場合にどうなるかというピボタル試験もやっている。そこに関しても RCT のシャムコントロールトライアルをしている。この 2 つの試験によって、しっかり結果を出した。原先生から示して頂いた結果と同じ図であるが、実際に Renal denervation グループで、血圧が下がった。これらオンメッドとオフメッドという、新たに試験を 2 つやり直して、その結果をもって初めて去年承認された。

実際にカテーテルを変えて、その結果として Medtronic が去年の 11 月に、ちょうど 1 年くらい前に、FDA で承認を取ったという経緯である。FDA の審査報告書に、書いてある通り、原先生からの説明のように、基本的にはコントロールが難しい患者さんに対して、補助療法として承認したと書かれている。従って、この治療法では、示した通り、血圧を下げる効果は認められたが、その結果、**神経活動**を下げる事は、見られていない。こういう 160mmHg 以上の重症の高血圧に対して、どのくらいメリットがあるかは、明確でないという点で、補助療法という形で、多分、FDA で承認したようである。

こういう治療をする場合に、シャムコントロールが必要というところが、この試験から分かってきた事を踏まえると、今回の腹腔鏡でやる場合に、おそらく臨床試験ではシャムを置かないと必ず言われるということになった場合に、先ほどから議論になっている通り、侵襲性が大きいので、腹腔鏡でシャム群を置いて、それなりの数で有意差が出るだけの症例数を集めるというのは、大変という印象である。

規制当局はこれまでの経緯を含めると、おそらくピボタル試験第三相の試験では、シャム群を置くようにと予想されるので、その状態で本当にそれができるのかどうかは、これからの大きなポイントである。

原先生のご指摘の通り、侵襲に見合う効果が本当にあるのかという点が、見られると思うので、それに関して、本当にこれの方が効果があるという事、焼灼率が高いという事を

見ようとする、かなり長期の予後を見る可能性が高く、本当に試験が可能かどうかが大きなハードルである。

【特許庁梅沢様】

特許庁の梅沢が本件に関わる特許出願について調査を行ったので、説明する。

DepQure 社の HyperQure に関連した特許に関して、2020 年から 2021 年にかけて、こちらの製品に関連した特許出願が合計 11 件ほどあった。代表的な特許出願は jp2023525351a である。発明の名称が電極装置で、神経を遮断又は調節する電極ユニット 120 を有する治療装置となっている。カテーテル先端の図を拡大すると、電極装置先端が体内の血管に外側から接触して、赤い線の部分である電極をうまく神経の周りに巻きつけることで、神経の遮断や調節を行う装置となっている。出願が権利化された国は、日本、欧州、大韓民国、ブラジル、アメリカ、中国、オーストラリアである。次に、DeepQure 社のライバル社の製品であるメドトロニック社の SymplicitySpiral に関連した特許出願と、ReCorMedical 社のパラダイスに関連した特許出願に関して調べてみた。メドトロニック社の製品については、2011 年から 2019 年の間に合計 17 件の出願があり、時期的にも DeepQure 社よりも早い段階で、多くの特許出願が見られた。一方、ReCorMedical 社の製品については、DeepQure 社の製品から遅れた 2022 年に、特許出願が合計 4 件あった。このライバルの二社の製品の代表的な特許出願は、以下の通りである。メドトロニック社の SymplicitySpyral に関連した、代表的な特許出願については、腎臓神経調節のための多電極アレイを有するカテーテル装置、ならびに関連するシステムおよび方法ということで、腎臓神経調節を行う、多重電極アレー21を有する治療装置となっている。カテーテル先端では、腎臓につながる血管に対して、多重電極アレー21が、直線状態と螺旋状態の間で変形可能であることによって、血管に接触した電極24によって神経の加熱を行う。出願された国や権利化された国としては、DeepQure 社とほぼ同じような国において、権利化されている。次に2つ目のライバルであるメドトロニック社の製品に関連した特許出願は、以下の通りである。こちらの出願は、メドトロニック社の子会社である大塚メディカルデバイス株式会社が出願人となっている。こちらの発明の名称が、コンプライアントバルーンを有するカテーテルで、腎神経調節を行う超音波トランデューサー214を有する治療

用カテーテルとなっている。先端部分を拡大すると、六角形に広がっているようなコンプライアントバルーン108が、上の面と下の面で血管に接触し、冷却を行いながら真ん中にある超音波トランデューサー214によって神経の加熱が行われる。こちらの製品に関わる特許出願は2022年と最近のものであることから、どの国でも審査中となっている。また、出願した国を見ますと、ディープケア社の製品や、先ほどライバル社として挙げた、メドトロニック社の出願と比べて、少ない国への出願となっているので、ディープケア社の製品の HyperQure の方が、本気度が高いと推測される。最後に、DeepQure 社の製品や、先ほどのライバル社として挙げた製品と目的が一致した、国内の大学の特許出願について調査を行った。関連性が高いものについては見つけることができなかったが、高血圧の治療のために、血管の外部から神経にアプローチする発明が東北大学の出願にあった。こちらの発明の名称は、自律神経制御装置および腎交感神経制御装置ということで、腎神経調節を行う神経の神経束1を、赤丸の部分である冷却手段11によって冷却を行う。

それによって腎交感神経活動を低下させる装置になっていて、ディープケア社の製品とは、アプローチが異なる方法になっている。あくまで常時冷却することで交感神経活動を低下させている。この出願は、国内のみに出願されていて、拒絶査定をされていることから、厳しい状態であると考えられる。

【特許庁近藤様からの補足】

望月先生先生からもお話があったが、Medtronic が最初に関発をして改良したということで、合計17件の特許となった。色々な改良を加えることで、新しい出願をどんどん増やしている。市場の本気度から考えると、熱を入れているということが分かる。DeepQure 社は、11件を出しているの、かなり似たような熱を入れている。本気で権利を取りに来ている。市場では、Medtronic に対抗しようという気合が見て取れる。その後、日本の出願も出ているが、これはどこまで行けるかは、未知数である。

【参加者からの質問】

血圧に関する信号の遮断を狙っているかと思うが、その他必要な信号が遮断されることはないのか。

【原先生】

完全に遮断されておかしくなることあり得ません。というのは、神経を切断した部分も再生する。分かりやすいのが心移植である。神経を完全に切断した状態で移植するが、その後体の中の液性因子などいろいろな物質で補われて、正常に駆動することがわかっていて、そう考えるとこの部分の血圧を完全に遮断したからといって、それ以外の機能が全く失われて弊害が生じる事はない治療と言える。

【谷下からの質問】

非常に興味深いデバイスで、外からデナベーションする事で、非常に効果的な血圧降下があると勝手に思っていたが、実はそうではないという議論もあるという事で、生体のメカニズムは難しいと感じた。交感神経を焼く際、原先生の話にもあったかと思うが、交感神経そのものは、必ずしも明確に見えるわけでもなくて、その解剖学的に血管が沢山あると、どれを焼くのが一番効果的なのかも、判断が難しいというお話があった。実際にはめくらめっぽうに、やってみて、その結果で判断するのか、あるいは腹腔鏡である程度の狙いを定めて焼くのか。

【原先生】

おそらくは、めくらめっぽうに近い状態だと思割れる。血管自体の場所を2カ所焼いているという形で、実際には腎臓の実質に近い方に脳から来る交感神経の繊維が多くて、動脈に近い方の近位部と言われる場所には、脳に上げる方の求心性の交感神経が多いというふうに言われている。特に遠位で、実質に近い方をしっかり焼くことの方が、メリットが高いというような話を私は聞いたことがあるし、実際にそういう報告をしている方もいる。ただ、遠位の部分の腎実質のところは血管が複雑で細かったりするので、治療が適切かつ確実にできるかは、難しい話である。

【谷下】

解剖学的にもある程度は目安をつけることは難しいのか。

【原先生】

だいたいそうだろうということやってるのが実情だと思う。ここだと絶対いいんだと効果が出るんだ、というような形ではやれないと思う。

【谷下】

交感神経の走行分布がある程度わかったら、それを狙い撃ちして非常に効果的な血圧降下を得られると考えられるのか。

【原先生】

この交感神経は、求心性であるとか、遠位性であるとか同定することはできない、だいたいそうであろうという認識のもとでやっている。

【参加者からの質問】

不整脈のアブレーションでメリットがあるかどうかかわからないが、今回のデバイスのように、血管外からのアプローチで効果が出る可能性はあるだろうか。

【原先生】

不整脈に関しては、血管外からアプローチすることは難しいと思う。場所が場所だけに、肺動脈の部分を外側から見るということは、まず開胸する事になる。かなりの侵襲になるので、現実的ではない。

【参加者からの質問】

腹腔鏡下アプローチをするなら、ペースメーカーのようにデバイスを留置して、必要に応じて逆電流を流して、不可逆的に不活化する方法は如何か。

【原先生】

心臓の交感神経を抑制して不整脈を抑える治療などで、継続的に電気刺激を送るというペースメーカーみたいなものを植え込むというやり方は、実際にはあるので、それはやりようとしてはありかと思うが、器具を植え込むのは、大ごとになるので、カテーテルのデナベーションの方がやりやすいし、簡単だと思う。

【参加者からの質問】

血管周囲の焼灼後、術中に薬剤負荷時の血圧測定などで、治療効果を評価する方法などはないか。

【原先生】

ある程度時間が経ってからでないと安定してこないと思うので、薬物負荷で、血圧を無理に上げて、反応性を見ることが、果たしてどれくらいできるのか。交感神経をより不活化させるのであればよいと思うが、実際、体外的に薬を投与してということになると、作用が違ふ薬を使うことになると思うので、判断はその場では難しいと言わざるを得ない。

② 十二指腸粘膜の再生による2型糖尿病を治療するデバイス（糖尿病内分泌代謝科）

—Endogenex社が2型糖尿病アブレーションシステムを開発中（Medical Globe 2024年7月号）

この製品に関して、前島先生と小郷氏から、いかのような説明がなされた。

アメリカの Endogenex 社が 2 型糖尿病治療のパルスフィールドアブレーション（PFA）システム「ReCET」を開発中という記事である。ReCET は、2 型糖尿病の発症や進展に関与している可能性のある十二指腸の機能不全に対処できるデバイスである。上部消化管内視鏡下で、先端部にコイルを搭載した専用のカテーテルを十二指腸に挿入し、そこでコイルを展開して十二指腸の内壁に接触させて、十二指腸の粘膜と粘膜下組織にパルス電解を送達することで、健康な細胞の再生を誘導する。健康な細胞が再生すると、十二指腸におけるシグナル伝達が正常化して、代謝の改善につながることが期待される。現在では未承認だが、アメリカでは 2023 年 5 月にインスリン以外の血糖降下薬で十分コントロールできない成人の 2 型糖尿病患者用として、FDA によりブレイクするデバイスに指定された。

【動画で手技の確認】

ファーストインヒューマン試験では、この ReCET 処置後に、GLP-1 受容体作動薬の使用を開始した患者の 86% が、術後 6 カ月時点でインスリン注射からの離脱に成功し、少なくとも 1 年間はインスリンを投与せずに済んだ。このアブレーションは、心房細動など不整脈の領域でも使用され始めているパルスフィールドアブレーションで、糖尿病の血糖管理を十二指腸へのアプローチにより改善するという新たなメカニズムの治療で、今後の臨床での検討結果が期待されるものと考えた。

次に、小郷氏より関連記事が紹介された。関連記事は、米国 Fractyl Health 社の 2 型糖尿病治療用の十二指腸焼灼デバイス Revita である。本製品は、先ほど紹介した製品と同様に、正常な十二指腸組織の再生を誘導するデバイスだが、パルス電解ではなく、熱水を使用して焼灼する点が異なっている。すでに欧州では承認されており、米国では先ほどの製品と同様に、ブレイクスルーデバイスに指定されている。

この記事に関して、当センターの糖尿病内分泌代謝科、馬本恒太朗先生から説明された。まずこのデバイスに関する論文が紹介された。まず糖尿病治療ガイド 2022-2023 を基に説明された。糖尿病診療の最終的な目的は糖尿病のない方と変わりが無い寿命と QOL を実現することである。この治療の中心は、糖尿病の合併症の発症、進展を阻止することである。この根本として血糖管理をしっかりする事も

ある。けれども、血圧、脂質の管理、また禁煙の遵守、そして適正体重の維持がある。日本糖尿病学会が 2021 年に初版を作成した本邦における 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムがある。病態に応じた薬物選択では、ステップ 1 で、肥満と非肥満によって、薬物の選択肢、選択する順番が変わってくる。体重管理に重きを置いた後に、診療の戦略の立案が大事である。現在、糖尿病の治療薬としては、9 つが使用できる。この中で体重への影響というものを、一覧にまとめてみた図を示す。GLP-1 受容体作動薬、あるいはチルゼパチドは GLP-1 と GIP のデュアルアゴニストであるが、こちらが体重を下げる効果がある。インスリン抵抗性が主体である肥満における 2 型糖尿病症例においては、非常に有力な治療の選択肢である。GLP-1 あるいは GIP に関して、最近さまざまな薬剤が開発されている。図中で、時系列として、左側から順に開発が進んできた。一日に一回打たなければいけなかった薬剤が、週一回になり、あるいはその製剤として、針をつけなくていいようなアテオス製剤が開発されている。あるいはこれまで GLP-1 だけだったものが、GIP とのデュアルアゴニストが現在上市されている。また今後数年内にはグルカゴンも含めたトリプルアゴニスト、Retatrutide も今後使用可能であると見込みが立っている。それほどまでに肥満糖尿病症例における体重管理が、非常に重要である。

ここまでご紹介してきた GLP-1、GIP は、インクレチンというものである。消化管ホルモンであるインクレチンが、今回の機器のターゲットである。十二指腸から上部小腸までにある K 細胞、あるいは、L 細胞から分泌されている。こうして分泌されたインクレチンが、どのように作用するかは以下の通りである。実際にそのインスリンを出す細胞である膵β細胞に働きかけをする。β細胞では糖が流入されてきたときに、それを ATP に変換して、それをシグナルとして、インスリンが分泌される。この GLP-1、GIP インクレチンは、そのインスリン分泌を血糖依存的に推進する。インスリン SU 薬といった常時シグナルを発するものと加えて比較すると、低血糖の懸念もない。体重増加の懸念も解消される。先ほど動画で紹介されていた ReCET だが、十二指腸から上部小腸にかけて、内視鏡挿入をして、またその電磁波のパルスで焼灼して、腸壁の細胞の再生を誘導していくという記事である。今回の研究のデザインは、オランダの単施設で 2021 年 1 月から 2022 年 2 月までに、リクルートされた患者さんと、28 歳か

ら 75 歳の方で、BMI として 24 から 40 の方になる。WHO 基準でいうと、25 から過体重で、40 以上は高度肥満になるが、そのような方が対象であった。薬剤選択としてはインスリンが 10 年以内に使用されていた方が含まれていたが、一方で GLP-1 については、組み込まれていないという方であった。また C ペプチドといって、自分のすい臓からある程度出ている方が対象にしていた。治療のスケジュールとしては、適格基準を確認した上で、ReCET のプロシーダを行う。特徴的な点は、それを行った後にセマグルチド（オゼンピック）を漸増していくという一連の流れとなっている。この後に 1 年間かけて有効性を確認していく。単群での効果を見たというのが今回の研究だった。Patient-flow diagram として、最終的には 14 人が、ReCET のプロシーダを行ない、6 カ月時点で、2 人はインスリンが必要であったが、12 名 86%の方は、インスリンを離脱することができた。患者さんの背景としては、組入れ基準を確認しても、過体重から肥満が多かったというところで、性別としては男女ともに含まれているが、腹囲は 107 センチで、日本で言うメタリックシンドロームにかかってくるような方であった。ベースラインと 6 カ月、12 カ月の治療効果を確認した結果では、青枠で囲っている部分は、日本と違って、モル表示になっているが、有意に HbA1c が下がっており、インスリン分泌も下がってきている。空腹時のインスリンが下がってきているのは、高インスリン血症の改善、つまり、内臓脂肪の減少とかと関連するので、肥満の改善で、インスリンの低下が可能になった。BMI についても、最初平均としては 28 あったものが 25 以下になっており、12 カ月後では、22.6 まで下がっているのは、特徴的な結果である。安全性については、主には腸管で穿孔とか腹部症状を見ているが、中等度以上の有害事象はなく、安全に行えるデバイスであった。

この研究に対する考察、コメントとして、組み入れ時に、過体重から肥満の患者さんが、ほとんどを占めていたが、こうした患者さんにおいて、インスリンを含んでいたり、あるいは SU 薬もある程度あった。あるいは GLP-1 受容体作動薬が入っていなかったのが、体重管理を意図した適正な治療が行われていなかった患者さんが、ほとんどではなかったかという点が第一点。あるいはデザインとしては、ReCET を行った後に、セマグルチド、減量されていたので、ReCET のみの結果を純粋にどの程度抽出できていたかは、疑問である。あるいは、GLP-1 の濃度、GIP の濃度測定は、比較的難しい

が、食事負荷試験といった形で、食後のインスリン分泌がどのくらい、回復できているかを比較できているかの検証できていることが望ましい。

あるいは、ReCET 自体に関しては、腸管を焼灼して、細胞の再生を狙うという事であるが、腸管の細胞のターンオーバーが非常に速いので、一回焼灼して再生したとしても、それがある程度の所では、また剥がれてくると思われるので、この効果がどのくらい続くのか。今は 1 年で検証できるわけだが、どの程度長期に維持できるかは、今後の検証課題である。あと興味深い点は、腸内細菌や腸内の代謝産物である。東京医科歯科大学で行われた研究では、膵臓の腫瘍に対して、膵臓の遠位(膵体尾部)の切除を行った方と、膵臓の近位(膵頭部)と十二指腸切除を行った方の術後の耐糖能や、腸内環境について検証した論文である。PD と比べると、DP は非常にその後の糖尿病発症率が高い。これはもちろん、膵臓を切除する面積が違っているという事もあるが、この研究で示した点では、この PD を行った方だと、プロテオバクテリアという腸内細菌が多かったという点、あるいは酪酸が増えていたという点で、腸内環境と、十二指腸周囲の操作、それから耐糖能は、非常に密接に関連しているので、今回は検証されていないが、今後の課題として、非常に興味深い。

【望月先生】

先ほどの血圧と同じで、基本的に血糖降下薬という血糖を下げる薬と同じような話が多分必要になる。これは FDA が出している血糖降下薬のガイダンスで、これに書いてある通り、A1c でよいという事が書いてある。先ほど先生から御説明があった通り、本来はその対象効果と全部含めて、合併症、QOL を同じにすることがポイントだが、基本的にそのサロゲートとして、エンドポイントとして、ヘモグロビン A1C が有意に変化すれば、よいと書かれている。その変化量に関しては、議論があって、少しだけ変わって、優位に変化したとしても、少しだけ変わっただけだったら、意味がないかもしれないとまで書かれている。ただ、どのくらい変化していいかという点は、ガイダンスに書かれていない。こういう機器に関しても、基本的に薬と同じという位置づけになる。

日本の方でも、ガイドラインが、平成 22 年に厚労省から出ている。これに関しても、第 3 相試験のやり方に関しても、細かく書かれていて、特にその観察期間は、12 週は少なく

とも必要で、24 週が望ましいと書かれている。主要評価に関しても、A1c と書かれているので、この辺を踏まえて主要評価に A1c を置いてきて、24 週で効果を見る事が必要。

先ほどから話題になっている GLP アゴニストのある薬の審査報告書であるが、プラセボ対象の RCT をやっていて、プラセボを対照に対して、容量を 2 つに分けた状態で、両方とも p 値がついている（有意差あり）と示されている。さらに、この主要評価ではなくて副次評価項目では、A1c の 7% を達成した人、6.5% を達成したと割合というのが書いてあって、プラセボ群だとまあ 10% から 4.5% である。それに対して、実際に薬を使った群だと、78% から 61% を達成している。要は A1c がどのくらい下がったかということに関しては、実際に正常値に近いということを踏まえて、割合を示す事が 1 つの方法となる。もちろん、実際に有意差がつけばいいということであれば、症例数はかなり削られる感じもするが、実際に臨床的な意義を見るためには、達成割合も見れる。その辺が将来的に議論になるだろう。今回、先ほど説明あつ、先生からの説明あつた通り、結構交絡因子が沢山ありそうで、今回 GLP-1 アゴニストの併用もあるので、プロトコルには工夫が必要で、先ほど先生からご紹介があつた通り、本機器のみでの評価が必須になるだろう。今回の行われた試験の結果が、どのくらい次に生かせるかということにしては、少し疑問である。

ここから先、この件とは関係ない事を説明したい。よくある質問として、最近、糖尿病に関してプログラム医療機は流行っていて、例えば運動したりすることによって、血糖値を下げようという機器が出ています。その機器の位置づけは、医薬品とどう位置づけなのかが重要と思う。今回の機器は医薬品にとって代わる、すなわち、インスリンが必要なくなるということなので、飲まなくていいことだと思うが、投与量を減らすだけという場合もあり、それを減らすことにして、副作用を減らす効果もある。さらに、医薬品に追加で上乗せ効果を狙うという方法もあって、併用することによって、より下がるというふうな効果も考えられる。なので、実際に、機器を作る場合、どのような位置づけで、その機器を将来的に上市するのかを踏まえた上で考える。実際には試験の評価項目や保険償還にも、それは関わってくるので、どう位置づけでその機器を開発して、そのためにはどう評価が必要で、その評価によって、どう保険償還が出てくるのかということまで考えて、試験の主要評価を決めていく事が、極めて大事

である。もう一点だけ、先ほど少し説明したが、代替エンドポイントについて最後にご説明させて頂く。治験で行われる主要評価というのは、基本的に 1 つと定められているが、そのエンドポイントには、真のエンドポイントと代替（サロゲート）エンドポイントの 2 つがある。例えばがんの場合、治療すること、もしくは全生存期間が真のエンドポイントだが、全生存期間が 10 年程度で見ようとする、大変なので、抗腫瘍効果や無増悪の期間で、治療後の期間を見てくる場合もある。

先ほど、高血圧に関しては、本来は生存期間や MACE 発現率、心血管イベントの発現率が、本来のエンドポイントであるが、血圧が下がれば、これが下がるということが、いくつかの疫学研究、特にフラグマン研究で分かってきているので、血圧が 5mmHg ぐらい下がれば、そこはいいという話がある。血圧が下がることによって、実際にこういう効果がありそうだから、そこは許容する事になる。

今回の糖尿病に関しても、先ほど先生からご説明があつたとおり、QOL が維持されること、すなわち透析導入や網膜症にならなかつたら、足の切断はないことは、本来のエンドポイントであるが、そこまで見るのは大変なので、まずは A1c で見る事になる。実際に治験のデザインをする場合に、先ほど申し上げた通り、保険との絡みも当然あって、どういう位置づけで、どう患者さんに対して、どう効能効果をうたうのか、その場合に今見るエンドポイントは真なのか、代替なのかというところを踏まえて、エンドポイントを決める事が大事。

先ほどの、Medtronic デナビーションに関しても、いわゆる補助療法という方は、多分生存期間を見ていないから、補助療法と血圧が下がることだけになる。実際にエンドポイントに関しては、真のエンドポイント、代替エンドポイントを意識して、エンドポイントを設定すると事が大事。

【特許庁平井様】

Endogenex 社が有する特許は、ReCET 関連特許のみで、技術的には記載の 1 件のみであつた。Endogenex 社は、米国で、PCT 出願を行って、アメリカやヨーロッパ、日本をはじめ多くの国で権利化されている。技術としては、図 5 A で示される部分で、パルス電場を発生させる前の内視鏡で、十二指腸に到達させたときの状態になっており、図 5 B に示されているように、十二指腸に到達して、パルス電場を発生させる状態の図になっている。十二指腸に到達するま

では、畳まれていたコイル状の拡張可能な部材 530（部品番号）が広がって、十二指腸の内面と接して、数百キロヘルツの周波数と、500 ボルトの駆動電圧を含んで、1 平方センチメートルあたり約 40 アンペアの電流を発生させて、組織を治療することができるとされている。

ライバル社となる Fractyl Health 社の関連特許を紹介する。こちらの会社の方が Endogenex 社よりも早く、2 型糖尿病治療用に十二指腸の組織を標的としたアブレーションシステムの特許を取得している。

Endogenex 社はパルス電場を使用しているのに対して、Fractyl Health 社は熱水を使用している点が異なっており、画面に記載されている 2 つの特許を組み合わせた技術を使用している。

Fractyl Health 社の発明の 1 つ目は注入物送達デバイスの発明になっている。基本的な情報は記載の通りになっており、出願権利化された国は、Endogenex 社とほぼ同じであることから、同じ市場を狙うライバル社となっている。今回につきましては、組織に注入物、生理食塩水を十二指腸の粘膜組織に注入して、粘膜層を持ち上げるというような技術になっている。図中、ドットが打たれている部分、T が組織であり、部品 110 の中が減圧されることで、組織の一部が、シャフト内に引き込まれるようになっている。そして引き込まれた組織に流体送達要素 132（針）で生理食塩水を粘膜層下に注入して、粘膜層が持ち上がるというような技術になっている。

次の特許では、組織を熱水で治療するシステムになっている。バルーン 120 内の熱水によって、十二指腸の粘膜層をアブレーションすることで、正常な組織の再生を誘導する技術になっている。デバイスが標的となる十二指腸に到達すると、バルーン 120 を円状に膨らませて、生理食塩水によって持ち上げられた十二指腸の粘膜層と、バルーン 120 に含まれた熱水が接することで、アブレーションされる技術となっている。

【Fractyl 社のデバイスの動画供覧】

ご説明した 2 つの技術を組み合わせて、十二指腸のアブレーションを行う様子が、動画に分かりやすくまとめられている。内視鏡デバイスが十二指腸に到達すると、バルーンが広がってシャフトが十二指腸の粘膜に近づく。粘膜層がシャフトの減圧によって引き込まれて、針から生理食塩水が注入されることで、粘膜層が持ち上がる。こちらを、対象となる十二指

腸の連続する隣の領域にも行って、針を刺して生理的食塩水を注入して広がり、熱水でアブレーションし、対象となる領域に連続して行って、正常な組織の再生を誘導する技術になっている。

最後に国内の関連特許であるが、糖尿病治療のためにアブレーションする特許としては、記載の特許が確認できたが、今までの紹介とは異なって、十二指腸ではなく、回腸をアブレーションする技術になっている。こちらの特許はオリンパス株式会社から出願されている。今までの特許とは異なり、大腸側から処置具 6 を挿入して、回腸を標的にアブレーションする技術となっている。特許を確認すると、先ほど紹介した 2 つの異なったアブレーションの方法、つまりパルス電場によるものなのか、熱水によるものなのか等はまあ指定はされていないかった。

【特許庁近藤様】

追加でコメントである。

今回記事の中で、特許とは関係ないが、8800 万ドルの資金調達をされていて、イノベーションの時には、日本とかなり様子が違う。イノベーション実現のための開発には、資金が集まりやすいという米国の特徴が出ていたと感じた。全体的な話だが、資金調達が容易な市場環境、その環境があると、医療機器の発展を促すのだろう。従って、これからも特許もたくさん出てくると予想される。

【参加者からの質問】

アブレーションで十二指腸の栄養吸収機能が一過性に阻害されて、一定期間の低栄養状態が肥満を軽減した結果、型糖尿病が改善されて、インスリンフリーになるという事は考えられないか。

【馬本先生】

可能性としてはゼロではないかもしれないが、例えばこの ReCET のみで回復してきた場合は、そのような事が言えると思う。今回は、ReCET を行った後には、かなり低栄養な食事から始めて、だいたい 2 週間くらいで元の食事に戻っているので、その間、あの食欲不振はほとんどなかったもので、今回の投与のやり方では、そのような事はないだろう。ただ、例えば減量代謝改善薬、肥満外科手術では、インスリンフリーではない有望なものになるので、今後そういう事がおきるかもしれない。

2.2 注目記事の紹介

注目記事に関して、小郷氏から説明された。

瘻管を閉塞させて痔ろうを治療するデバイス

—Signum 社の痔ろう治療インプラント「BioHealx」が米国で承認（Medical Globe 2024 年 8 月号）
アイルランドの Signum Surgical 社の痔ろう治療用インプラント「BioHealx」は、de novo 承認を取得した。本製品は螺旋状の生体吸収性インプラントで、直腸側から瘻管の周囲に挿入すると、瘻管の内腔が圧迫され、閉塞し治癒が促進される。

【動画供覧】

デリバリーデバイスを、瘻管の中に通す。肛門からデリバリーデバイスを挿入する。生体吸収性デバイスをねじ込み、それによって、開いていたファンが閉じる。その後、他の部分も閉じていく。さらにこの挿入したデバイスも、生体内に吸収され、6 ヶ月で吸収されるという仕組みになっている。

【丸岡先生】

こちらの記事につきまして、冒頭に国土理事長もコメントされていたが、改めてコメントを代読させて頂く。

このデバイスもアイデアに溢れている。肛門は外科的にも特殊な場所である。常に細菌に汚染された便が通過する道であり、便が漏れず、しかも狭窄がなく適切な活躍機能が必要。人工肛門でもつけない限り、手術をしてすぐに食事をして便が出るので、肛門機能を一日でも休まず使う必要がある。つまり、肛門の外科治療は、その 3 つの機能を満たす必要がある。私も若い時、痔核の治療を習ったことがあるが、切った後の傷を全部縫わないのに驚いた記憶がある。ります。それで全部の条件を満たす。今回の吸収性インプラントもその条件を満たす必要があるが、汚染した痔ろうの瘻孔が本当に閉じるのか、証明ができていいのか、少し疑問を持った。以上が国土理事長のコメントとなる。

2.3 過去に紹介した製品のその後

①Femasys 社（米）の人工授精用バルーンカテーテル「FemaSeed」（2024 年 3 月開催 第 29 回勉強会）

本製品は卵管内に精子を直接注入するデバイスで、卵管内に到達する精子の量を増やすことで受精率を高める。以前の勉強会では、カナダで承認された後、米国でも承認さ

れたと紹介したが、それに続いて、今年 6 月には欧州でも承認された。

② アボット（米）の持続グルコースモニター（CGM）「FreeStyle Libre 3」（2022 年 9 月開催第 23 回勉強会）2 つ目は、2022 年 9 月の勉強会で取り上げた、アメリカのアボット社の持続グルコースモニターフリースタイルリブレスリーである。本製品は Libre シリーズの最新版で、以前の勉強会では欧州に続いて米国でも承認されたと紹介したが、今年 1 月には日本でも承認された。さらに今年 10 月には米国において、これまで禁忌だったエックス線や、CT、MRI によるイメージング検査を、Libre 3 センサーを装着したまま受けられるようになった。この適用拡大はハードウェアの変更がないため、今後他の国でも同様の適用拡大が行われるかもしれない。

（文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長）