

# 海外医療機器の最新動向勉強会

MINC の会 X Medical Globe

## 第35回勉強会（2025年9月3日開催）メモ

第35回海外医療機器の最新動向勉強会記録

開催日時：2025年9月3日（水）18:00～20:00

会場：JIHS 研修センター棟4階 セミナー室3・4

オンライン ZOOM WEBINAR

プログラム進行：コモンズ副理事長 柏野聡彦

### I. 開会挨拶

宮寄英世 JIHS 国立国際医療センター 病院長

本勉強会は、海外における医療機器開発及び技術革新の最新情報を、共有して、医療現場における課題解決、あるいは質の向上などに役立てることを目的として、継続して、開催して来ました。今回は、5年ぶりのオンサイトとオンラインを組み合わせたハイブリット形式で実施でき、大変嬉しく思っております。医療の進歩は日進月歩であり、このような海外における最新の技術革新や、医療機器の動向を勉強できる事は、医療現場における選択肢を広げ、より質の高い医療につなげていく点で、非常に重要と考えており、今回を通じて、医療現場だけではなく、企業の皆様、あるいは、他の医療機関との連携が一層深まる事も、期待しております。最後に今回の開催に当たり、日本医工ものづくりコモンズの皆様をはじめ、会の運営にご協力いただいている皆様、本日まで参加の皆様に深く感謝を申し上げます。

廣井透雄 JIHS 国立国際医療センター 副病院長

本日は勉強会に先立ち、ネットの参加の方には申し訳ないですが、医工連携成果物の展示イベントを開催し、JHIS職員が現場で考えたニーズ、それを試行錯誤しながら企業の方々により完成品ができ、5品目について展示しております。

す。肌に優しい車いすフットレストカバー、手術縫合針計数装置、丸岡先生による骨に描けるペン、細菌感染症菌種数底支援 AI ソフトウェア、生体適合性臨床用スポンジを紹介しました。画面で見ると実物で見ると、かなり印象が違い、本当にものになったことを深く実感しております。こうした成果は、日頃から、MINC の会で最新の医療機器や技術開発について学んで、情報を共有の結果、達成できたのではと感じております。本日のプログラムでは、アメリカで承認された末梢神経の再生を促すシートデバイス、カテーテルで大動脈弁を入れる治療の際に脳梗塞の保護デバイスで脳卒中のリスク低減効果を期待したデバイス、さらに T A V R 用の人工弁が販売中止になったトピックスを取り上げています。いずれも臨床現場や今後の医療機器の導入を検討する上で、示唆に富む内容となっています。今回で、海外の最新の医療機器や技術に関する知見をアップデートして、参加者の皆様と議論を深めることで、より良い医療の提供や医工連携の発展につなげていくことを期待しております。

### II. 来賓紹介、挨拶

#### 1. 経済産業省商務・サービスグループヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室、櫻井様

本日はこの会の開催のご案内頂きましてありがとうございます。医工連携の事業や海外展開に関して、経産省としても大事な点であり、本日も勉強させていただきます。

#### 2. 日本医療研究開発機構 AMED、創薬エコシステム 推進事業部創薬エコシステム推進事業課調査役、 金子守様

MINC の会で、医療機器の新しい技術を紹介頂けるので、毎回楽しみにしております。是非この会の成果として、日本

の中での研究開発の推進に役立てればと思っております。  
AMED はそういう研究開発を支援する立場ですが、第 3 期になり、AMED としても、より社会実装を意識した支援をさせていただいております。例えば事業と事業をつなぐような部分の支援、最近ではスタートアップ企業、社会実装を加速させる事業も増えてきております。是非先生方の成果を社会実装するために、AMED の研究開発の事業に、是非ご応募頂きたいと思っております。

### 3. 東京都産業労働局商工部創業支援課技術調整担当課長永島雄介様 代理深海雄一様代読

永島より預かっております挨拶文を代読させていただきます。  
本日は海外医療機器の最新動向勉強会にお招きいただき、誠にありがとうございます。本勉強会も NCGM の時代から引き続き、本日で 35 回を数えると聞き及んでおります。この間の国土理事長はじめ、ご尽力されてこられた関係者の皆様に深く敬意を表します。さて、東京都では 2015 年から都内中小企業の医療機器産業への参入支援、とりわけ医工連携の促進に取り組んでおります。日本橋に都が設置しました医工連携 HUB 機構、そして都の外郭団体であります経営支援の東京都中小企業振興公社、技術支援の都立産業技術研究センターが一体となって、企業の皆様の医療機器開発に関わる支援を展開しております。マッチングや人材育成、資金支援など幅広いメニューを用意しておりますので、お困り事があった際には、積極的にこれらの機関をご活用いただければ幸いです。都は医工連携の促進を目的として、2017 年に前身の NCGM と連携協定を締結し、現在に至ります。今年度も JIHS 様のご理解ご協力のもと、6 月に臨床ニーズマッチング会を開催させていただきました。また医療機器開発海外展開人材育成プログラムや現地ニーズを踏まえた海外向け医療機器開発支援といった事業も連携して実施しております。都としても、引き続き JIHS 様、そして様々な事業でお世話になっております日本医工ものづくりコモンズ様との連携のもと、更なる事業の発展を図っていきたくと考えております。

### 4. 医療機器産業連合会臨床評価委員会、谷岡寛子様

### Ⅲ. 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 理事

兵庫県立大学 特任教授

佐藤 崇 Medical Globe 編集長

### Ⅳ. 過去の勉強会でのご紹介機器のフォローアップ

フォローアップの 一本目は 2020 年 9 月の第 15 回勉強会で取り上げた、アボットの三尖弁閉鎖不全症用の弁尖クリップ TriClip である。TriClip は経カテーテル的なアプローチにより、三尖弁の弁葉の一部をクリップで留めることによって、低侵襲的に血液の逆流を軽減できる。2020 年当時は欧州でのみ承認されていたが、2024 年にアメリカで、そして今年 7 月には日本で承認された。続いて二本目であるが、2024 年 9 月の第 31 回勉強会で取り上げた、アボットの包括的高度慢性下肢虚血 CLTI 用の生体吸収性スキャフォールド、Esprit BTK である。Esprit BTK は、膝下の動脈で使用する生体吸収性スキャフォールドで、再狭窄抑制効果を有するエベロリムスを溶出し、数年で生体に吸収される。昨年、とアメリカで承認されたばかりの新しい製品であるが、こちらも今年 7 月に日本でも承認された。さらに先月、欧州でも承認されている。3 本目のフォローアップは、今年 3 月の第 33 回勉強会で取り上げた、心房細動を治療するパルスフィールドアブレーション PFA 用のカテーテルである。3 月の勉強会では、海外にある四社の PFA システムとカテーテルを取り上げた。一つは、ボストンの FARAWAVE NAV で、マッピング機能が付いていて、二つ目のメトロニックの Sphere-9 は、高周波とパルスフィールドを切り替えられる仕様で、どちらも PFA としては付加価値の加えられた第二世代品と言われる製品である。FARAWAVE NAV は今年 4 月、Sphere-9 は今年 6 月に日本で承認された。過去の勉強会で取り上げた製品が比較的早期に日本で承認されるというのは珍しいため、今回はそうした製品をまとめて紹介した。

### Ⅴ. 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

滝沢和雄氏、梅澤陽希氏、 特許庁 審査第二部

## ●海外医療機器の記事紹介と討論

司会：丸岡豊先生、福田尚司先生

【丸岡先生】

いつも画面越しに見ている先生たちが目の前、そしてマスクなしで久々に、鼻から下の顔見られるという感動的な会です。今回も、二つのディスカッション、特に二つ目は、我々としては、面白いテーマを選んだと思っているので、どうぞ楽しみにして頂きたい。

【福田先生】

丸岡先生が二つ目と言われたが、私は一つ目のテーマが楽しみである。神経は再生しないと、医者になった時から三十数年、信じてきて、それが覆されるのを今楽しみにしている。

【望月先生】

今日出先からネットが不安定で、顔を出せないが、宜しく願いたい。

【特許庁二階堂様】

本日、MINC の会に初めて参加させて頂いた。医療機器全般の特許審査を担当しており、本日参加している滝沢、平井も特許審査官である。この機会を通じて、医療従事者、医療業界の皆様の思いや考え方などを学べたらと期待している。

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 2025 年 5 月号に掲載された内容である。

### (1) 末梢神経の損傷部を保護し、再生を促進するデバイス (脳神経内科)

—Orthocell 社の末梢神経の再生を促すシートデバイス Remplir が米国で承認 (Medical Globe2025 年 5 月号)

【前島先生】

脳神経内科で Orthocell 社が末梢神経の再生を促進するシートデバイス Remplir の市販前届をアメリカで完了したという記事である。

Remplir は、柔軟なコラーゲン性シートで神経の損傷部を切除した後、断裂した部分に巻きつけるように留置し、細胞が成長する環境を保護することによって神経の再生を促進する。神経を縫合する必要がほとんどなく、神経にテンションがかからないというメリットがある。外傷により神経を損傷した患者さんを対象とした臨床試験では、術後 12 ヶ月時点で再建した神経の 76%、そして術後 24 ヶ月時点では 85%で、神経が制御している筋肉の機能回復が観察された。四肢麻痺患者を対象とした評価では、術後 12 ヶ月時点で再建した神経の 76%、術後 24 ヶ月時点では 92%で筋肉の機能回復が観察された。Remplir は、アメリカ以外ではオーストラリア、ニュージーランド、シンガポールでも承認されている。Remplir の治験では、神経の縫合が少なくても再生し、機能回復するという点が優れていると感じた。私は昔、4 型コラーゲンについて、実験を行った事があるが、この Remplir は神経上膜を模した柔軟なコラーゲン性シートであるということであるが、何型のコラーゲンなのか、そしてこれは生物由来なのかどうか気がになった。

【佐藤編集長】

コラーゲンが由来であるが、調べてみたら、豚の腹膜由来であったが、何型かは不明。

関連製品、関連記事を紹介する。日本にもセンチュリーメディカル社が取り扱っているナブリッジという似たような製品があるが、今回は今年 6 月にアメリカで承認されたフランス企業の TISSIUM 社の COAPTIVUM CONNECT を関連製品として紹介する。この製品は、ポリマー製のチューブで断裂した神経をブリッジして、液体ポリマーを接着剤のように使用してチューブの両端と神経を固定する。この液体ポリマーは光を照射することで硬化して固定することができる。

【動画供覧】

【脳神経内科診療科長新井憲俊先生による補足説明】

初歩的な話から始めるが、人間の神経、動物の神経の仕組みを説明する。神経系は、一般的には、中枢神経と末梢神経とに分かれている。中枢神経は人の体の中枢を担うもので、脳と脊髄に分かれている。

末梢神経というのは、脳と脊髄以外の神経で、体性神経と自律神経に分かれている。体性神経は、運動神経と感覚神経に分かれていて、意思によって動かせるのが運動神経で、運動神経は筋肉を動かす働きをしている。感覚神経は、皮膚に細かく、分布して、触っていると痛いとか冷たいなどを感じる働きをしている。自律神経は交感神経と不交感神経に分かれていて、意思によって動かせないような呼吸とか、心臓とか、肺の動き、体温調節、消化の働きをしている。

中枢神経は、脳と脊髄、背骨の中を通っている脊髄で、脊髄から細かく枝分かれをした末梢神経が全身に張り巡らされている。末梢神経をさらに拡大すると、軸索 axon, 髄鞘 Myelin sheath=Schwann 細胞があって、あたかも軸索が鉛筆の芯、髄鞘は芯を取り巻く木の部分のような働きをしていて、この2つが存在することによって、初めて神経の伝導の速度は、正常に保たれる。

末梢神経のミクロの構造は、神経外膜があり、その中に神経束、このようにレンコンみたいな形をしているが、神経束が沢山あり、その中に、神経周膜（神経束を構成している）、神経内膜、有髄神経線維、無髄の神経線維など色々な神経の構造物があり、それを養っている血管が近くに走行している。これらの一部を顕微鏡で見ると、このように水玉みたいな有髄神経が多数存在していて、さらに拡大すると、鉛筆の芯を輪切りにしたような軸索と髄鞘が見えてくる。もっとさらに細かく見ると、電子顕微鏡では、軸索が中に存在していて、それを取り巻く髄鞘、Schwann 細胞が髄鞘を構成している細胞になる。

末梢神経の損傷は、外傷患者の2-3%が経験される損傷で、2つの有名な分類がある。Seddon 分類と、Sunderland 分類がある。一般的に言われているが、髄鞘という鉛筆の芯の部分、それが損傷されてしまうと結構回復が難しく、場合によっては後遺症が残る可能性があり、髄鞘の損傷のみだと比較的回復する可能性は高いと言われている。

中枢神経は、損傷すると回復するのかという問題であるが、これは回復はしないと言われている、調べてみると Oligodendrocyte という神経細胞が中枢神経にあるが、これがミエリンを構成している。脳が損傷されるとミエリンの除去が遅くて回復に適さないような環境になる。損傷されると、成長神経の成長を阻害する因子があり、そのような因子

が、軸索の伸長を妨害してしまうために、中枢神経は損傷すると回復しないと言われている。

末梢神経が損傷すると回復するのかという問題であるが、これは回復すると言われている。周りの木の部分を担当していた Schwann 細胞が機能していて、色々神経の成長する因子を供給したり、再生する方向に向かう。いそうである。再生速度が非常に遅くて、成人でだいたい1日1mmから3mmぐらいと言われているが、再生の限界もあり、標的の器官、例えば筋肉が痩せてしまうと、なかなか元に戻らない。誤支配という神経が再生する過程で違う筋肉に向かってしまう。損傷する神経が長いと、なかなか完全に回復することは難しいと言われている。ワニの涙症候群というのがあり、顔の筋肉を動かす顔面神経が炎症を起こす病態でビル麻痺という病気があるが、損傷すると、神経が涙腺の方神経が再支配してしまうので、顔を動かそうとすると涙腺に刺激が伝わって、顔動かすと涙が出てしまう。ワニではそのような構造になっているようだ。

末梢神経損傷の分類に関して、Seddon 分類と Sunderland 分類があるが、この Seddon 分類では三段階に分かれていて、Neuropraxia では比較的損傷が軽くて、局所的に神経の伝導が妨げられるような状態である。次に重要なのが軸索の断裂 Axonotmesis というが、軸索で障害を起こしている。一番ひどいのが神経幹断裂 Neurotmesis といって、軸索が断裂している。一方、Sunderland 分類では、五段階に分かれていて、グレード1が一番軽い。グレード5の Neurotmesis 神経幹断裂に近いと提唱されている。末梢神経が障害された時の再生過程は以下の通りである。末梢神経がある部分で損傷されると、そこから先に神経の伝導が伝わらなくなるので、そこから先が変性して、壊死する。これを Waller 変性と言われる。それが起こると、周りを取り囲んでいる Schwann 細胞が脱分化して、細かく再生する機能を持つようで、再生が始まる。この再生した脱分化した Schwann 細胞が Bungner band が生じて、神経を筋肉の方に伝わるように誘導するガイドができています。Schwann 細胞がさらに働いて、軸索がゆっくり伸びて、最終的には Schwann 細胞が再分化し、再髄鞘化して元に戻る。1日1mmから3mm程度で、ゆっくり再生していくと言われている。再生過程でマクロファージ、色々な物質が、再生過程に働いていく。

(Thakkar et al. Front Neurosci 16, 2025)

末梢神経損傷の分類と予後であるが、Seddon 分類と Sunderland 分類で、示されている。Neuropraxia の段階では、損傷が軽いので、3 か月以内に完全に回復する。Axonotmesis では、損傷の度合いが中程度であるが、場合によっては不完全な回復になって手術が必要になっている可能性がある。Neurotmesis では、神経が断裂してしまうので、手術が必要になると言われている。

手術の内容は、神経の剥離術、神経の縫合術、これが今回のテーマであるが、神経の連続が断たれた場合の手術とか、他にも自家神経移植、人工神経の移植、神経の移行術などが行われている。神経の剥離術では、圧迫されている部分を除去する比較的簡単な手術であるが、神経の損傷とか断裂が起こった場合には、縫合したり、移植をする。

#### 0.42.23

縫合時に糸を強く締めすぎると、効率的な軸索再生を妨げてしまうので、強く指摘されているのは、縫合した時のテンションが大事という点である。神経が断裂した場合には、代わりに通っている神経を移行してあげる手術も実際にやられている。

人工神経の開発の歴史は、1970 年代からされており、初めは神経の自家移植であったが、90 年代からコラーゲン、ポリグリコール酸などの生分解性材料が登場してきて、動物モデルでの臨床研究で使われていた。日本では東レゲンゼが開発参入。2000 年代から、日本で開発されたナーブリッジ（PGA, グンゼ）が薬事承認。2010 年代で、機能強化や新素材が出てきて、最近では再生医療との融合が見られている。

本邦の状況としては、2013 年に人工神経が発売され、ナーブリッジ（東洋紡）、リナーブ（ニプロ）が発売されている。人工神経での軸索再生とかの足場を提供するのみで、欠損の長さが長いとうまく行かないという問題がある。ナーブリッジは、PGA チューブとコラーゲンスポンジから出来ている日本製人工神経で、内径 1.0-4.0mm、長さ 55mm である。末梢神経の再生を促進させる。中枢側から再生伸長する自己神経を末梢側に誘導する機能を有する。生体内で分解性に優れた材料で構成されている。3 ヶ月ぐらいで吸収される。末梢神経の再生・伸長に必要とされる神経外部の血管をチューブ内に誘導しやすい。一方、リナーブは同じような形をしているが、全てがコラーゲンで、生体親和性に

優れており、たわんだり、折れ曲がりにくく、しなやかである。神経がこの中に侵入した場合、透けて見るので、縫合の時に取り扱いやすい。

今回のテーマである Remplir であるが、縫合が不要というのが特徴で、断裂した部分を包んで再生を促進するで、神経の外膜に類似した構造をしている。太さと長さが異なる 4 種類がある。断裂した末梢神経を包む形をしているので、テンションがかからない。損傷した神経を断裂してあげて、神経外膜のところで包んであげると、神経が回復して、再生して良くなって行く。実際に使われた論文（O'Beirne et al. J Reconstr Microsurg Open, 2024）の写真では、神経を包んで回復を促す様子が見れる。去年発表された Remplir を使ったような報告では、36 神経の再建術に使われていて、12 か月から 24 か月後に MRC という筋力の指標、機能の回復具合、神経感覚の障害を評価した結果が記載されている。対象年齢平均 36 歳で、受傷から約 18 ヶ月ぐらい経っている方を対象としていて、交通事故が多い。あとスポーツとか転落などの患者を対象にしている。ここで、驚いたのだが、この MRC という筋力の指標で、ゼロというのは全く力が入らないという意味で、この数が増えていくと、筋力が良くなっている意味だが、はじめは全然筋力の全く動かない方が 90%以上だったが、6 ヶ月、12 ヶ月、24 か月を過ぎていくと、筋力が良くなってきていて、発症から 2 年経つと、半分以上の方が筋力が重力に抗って動くまで回復すると報告がされている。手術の前のベースラインの筋力、全く動かない no function がほとんどだったが、発症 12 ヶ月、24 ヶ月経つと、useful function になるのが 8 割以上で回復する結果になっている。ただ、感覚の異常はあり良くならないようで、安静時、一番ひどい時の痛み、重たいものを持った時に、反復するタスクをした時も感じる痛みは、回復しないようで、痛みには無効と報告されている。Remplir の YOUTUBE で面白いものを見つけたのだが、はじめの神経の損傷の時は、神経と神経を縫合する方法だったらしいが、緊張がかかりやすい、瘢痕が形成されて神経に瘤ができた、血流の障害、感染などの問題が起こって、成功率が大体 5 から 7 割位である。それが 2000 年代になって、神経の再生を促すものができ、55%から 85%に成功率が増加した。これは色々な国で、発売されているそうだが、アメリカ、カナダ、タイ、ヨーロッパ、ブラジルで販売されている。

まとめとして、Remplir は新たな選択肢になる。臨床試験では良い運動機能の回復が期待される。高い生体適合性と、操作性を有する再生医療デバイス、今後の整形外科とか形成外科領域でも、治療の進展が期待される。

#### 【引用文献】

1. Thakkar et al. Front. Neurosci 16, 2025
2. 田中啓之, 臨床整形外科, 56: 119-23, 2021
3. O'Beirne et al. J Reconstr Microsurg Open, 2024;9:e78-e88

#### 【望月先生による承認のコメント】

この機器は、薬事的には面白い所が無い。510(k)で実績同等という形で、2000 年代からこのような機器が沢山出ていて、それとの実績同等ということになる。先発品があると、実績同等という形で承認されている。少したどっていくと、先発品が NeuraWrap であるが、さらにたどると、2000 年代初め頃に遡ることができる。その時期からすでにこのようなデバイスがあり、それと同じ効能効果という形で承認されている。さらにこれに関しては治験がついているが、臨床試験をやっていない。要は承認上は臨床試験は必要ないという判断で、非臨床試験のみで承認されていることになる。一応ラットをやっているようだが、それ以外の試験はしていないという状態で承認されている。ご紹介いただいたような臨床の論文に関しては、承認とは関係なしに、実際の臨床のアウトカムとして見ているという状況のようで、承認には臨床試験がついていない。前の NeuraWrap と同じものということで、実質的同等で承認されている。510(k)で承認されていて、それに関しては先発品と同じ効能効果という形で承認するという形で、今回は臨床試験無しで、承認されている。

日本に関しては、ナブリッジが一番最初に承認されていて、東洋紡が作っていて、それからセンチュリーに入ったと考えるが、東洋紡が承認申請して、センチュリーが承認取った。実際にこれは、新医療機器として承認されているので、審査報告書が公開されているので、興味があったらぜひ見て頂きたい。試験結果に関しては、いろいろと問題がある。実際には本品群、対照群をやっているが、実質的に対照群の症例数が少なかったことから統計的解析できなかったと結果が書かれている。83%ぐらいが修復して、感覚機能の検査によって、感覚が戻ったことを評価している。試験としては良く

ない結果だと思ったが、こんな試験で承認されている。先ほどの内容に関しても、本当は無作為化でやるべきだったと考えるが、それができなかったことに関しては致し方ないので、対象群が 6 例で、統計的に示すには限界がある。基本的に本品を使用した治療成績が良好であるということは文献から明らかなので、そこに関しては承認された。RCT があって、結果を持って承認されているという厳密な承認ではなくて、他にないし困っているから使うということで承認された。ニプロのリナーブも同じように承認されていて、改良臨床ありという形で承認されていて、臨床試験の結果がついている。国内で行われた臨床試験で、これも症例数は多くなくて、全部で 49 例である。阪大と日本臓器製薬で、神経の保護と再生促進の作用を併せもつ薬剤含有シートを開発している。探索的な治験が終わっている。特殊な状況だが、手根管開放術という特殊な状況でも、日本臓器と阪大が、新しい材料を使って作っている。薬剤含有ナノファイバーである。臨床試験が令和 2 年から始まって、最終が令和 5 年である。第一例の登録は 2021 年から始まって、2022 年で終了している。探索的な治験で行われていて、これから検証的な治験をやって承認申請に持っていくと思われ、日本でもこのような開発が進んでいる。

#### 【特許庁平井様による知財コメント】

Orthocell 社の本製品に関連した特許出願について調査を行った。Remplir に関して、国内において 2022 年に出願され、未だ審査中。アメリカや欧州などの各国でも審査中。国際出願がなされており、国際出願の審査では、新規性や進歩性を否定するような文献が提示されていないため、各国の特許審査においても、比較的広い範囲で特許が認められる可能性がある。次に、本製品と関連する技術内容と特許の範囲についてである。本願は、コラーゲン膜を神経断端に巻くだけで、自己嵌合型連結を形成するように配置構成されることが特徴とされている。具体的には、コラーゲン膜は、コラーゲンの束が突き出たような粗い面である第 1 の表面と、平滑な面である第 2 の表面が形成されており、このコラーゲン膜が神経の断端に巻かれる。高級なマジックテープに似ている。マジックテープのように、荒い面が平滑な面に引っかかるようにして、コラーゲン膜だけで連結することができるように着目して、特許が出願されている。

Orthocell 社の従来技術に関する 2015 年の出願である。こちらは各国で拒絶査定となっており、特許権は認められていないが、Orthocell 社には少なくとも 10 年ほど前には、コラーゲンによって軟組織の無縫合修復を行うという技術思想があったことがわかる。先ほどの特許出願では、実施例としては特に前十字靱帯の無縫合修復について記載されているが、請求項 4 で、この軟組織には神経の組織も含むと記載されており、そのような技術思想について記載がされていた。記事に掲載されていた Orthocell 社の別製品になるが、骨と軟組織の再生を促進する歯科治療用のコラーゲン製シートデバイスについての出願を調査した。こちらに関する特許出願は、本製品より前の 2019 年に出願がされていた。こちらの特許出願は、コラーゲンを含むシートの製造方法の発明となっており、日本では特許権が認められ権利化されているが、他国では未だ審査中で権利化されていない。続いて、関連製品として挙げられている TISSIUM 社の COAPTUMCONNECT の末梢神経修復デバイスに関する出願を紹介する。関連出願の一つ目は、生体組織に接着剤を塗布するための装置キットに関するもので、二つ目は接着剤を塗布するための注射器である。一つ目の生体組織に接着剤を塗布するための装置について、装置とキットについてご紹介する。こちらは 2021 年に出版され、日本では審査が行われて権利化されているが、他国では未だ審査中。簡単に技術の紹介をすると、処置が終わった部分の断面図で左右に伸びている神経を包むような形で神経ガイド管が設けられている。そして、神経とガイド管を接着するように接着剤が塗布されて、露光によって接着剤が固る。他の関連特許出願についての紹介である。国内の企業や大学の特許出願をご紹介しようと思ったが、ナーブブリッジやリナーブなどに関する国内の特許出願はあったが、国内企業などにある縫合しない神経修復デバイスの特許出願は確認できなかった。外国の出願として、二つの特許出願を簡単にご紹介する。アメリカのジョンズホプキンス大学によるもので、日本では特許権が認められている。こちららも接着剤によって神経の両末端に、管状の装置を連結して、さらにグラフトを用いて、中に神経を修復させて連結させる。二つ目は、アメリカの企業の 2004 年の出願であるが、こちらら出願は無縫合の神経の修復方法という技術思想が記載されている。こちらの、特許出願では、末梢神経の再生の分野において、少なくとも 20 年ほど前から、神経を無縫合

で、修復する技術思想があったことが、特許出願から読み取れる。

調べた結果をまとめる。縫合しない末梢神経の修復デバイスは、外国でいくつか出願されているが、いずれも各国で審査中の時期と思われる。Orthocell 社のようにシートを巻き付けるのみで、神経修復が可能という技術は、他社の特許出願などには見られない、特徴のある技術と思われる。

【AMED 金子様】

技術的には特徴的なものはないが、もし先生がこれを使って手術をすると、例えば時間であるとか、手技などで、改善できるとか他の従来品よりもメリットがあるのかと感じた。例えば今まで接着剤を固めて、それを保護するチューブを作るのも時間がかかりそう。それに対して、このマジックテープのようなものならば、神経の太さ、損傷した部分の長さなどを気にしないで、使っていけるのか。手術時間が短くできるであるとか、手技が簡単になるなどが、この製品の売りかと思うが、如何か。

【新井先生】

自分は、神経内科医なので、手術はしないが、縫合は必要ないので、巻きつけるだけならば、手術時間の短縮になる。

【福田先生】

緊張の力が大事だとすると、縫ったら手で締めるので、加減が難しい。それが、成功の可否を決めるとすると、縫わないですむならば、縫わない方が成績は安定する。

【金子様】

多分そこが、目の付け所で、手技をできるだけ簡単にできる点が、他社製品よりもメリットで、医療現場で使われるための必須なものになるのかが知りたかった。

【柏野様】

今回のデバイスは、これは損傷の程度として、損傷してるけど断裂はしてない場合を対象にしているのか。

【新井先生】

断裂にも使える。

【新井先生】

不規則な損傷では、断端もシャープに切って、完全に断裂してる状態で、時間が経った状態でも、これが使えという理解である。

【柏野様】



17ヶ月損傷していたが、断裂していないから、ということではなく、断裂していたという事である。

【谷下】

興味深く、聞かせて頂いた。今の議論だが、確かに断裂している部分をシートでくるむと、繋がっていない空間が出来る。その部分で、何故繋がるのかが不思議である。断裂した両側から何らかの成長因子などが、出てくるのか、あるいはコラーゲンがそれを助長する働きをしているのか。それは残された断面からの影響が大きいという考えでよいのか。

【新井先生】

隧道を作っている Schwan 細胞が大事な働きをしている。それが脱分化することによって再生機能ができるらしい。コラーゲンに関しては不明。Schwan 細胞が主要な働きをしている。

【丸岡先生】

あのようなチューブを使って、周囲の細胞からの干渉を妨げることが大事なのか。歯科の話があったが、歯科でも同じ発想があって、GTR ダイリティッシュリジェネレーションという方法があるが、歯周組織をデブリした後に、そこを膜で覆っておく。そうすると、他の細胞が入ってこないところに骨の細胞を増やす事があり、それと多分一緒と思われる。

【木村様】

望月先生への質問になるが、今回のデバイスが臨床の試験で、承認されているという点であるが、今でのお話では、断裂の状態、距離などの対象とするレベルが変わってくる。臨床の試験の中でこういったレベルの試験の結果が出ていて、対象となる状態がわかるような試験というのはされているのか。

【望月先生】

今回、FDA の 510(k) のサマリーを読んだ中では、ラットの試験のみが載っていて、そこに関して神経の長さとか書いてあるが、詳しい情報は不明。逆に FDA はそれで承認しているという事実のみがわかるという状況である。おそらく逆に日本では、そこに関しては何かしらの臨床的な評価が本来必要になる気がする。それは逆に言うと、アメリカの 510(k) と日本との承認において、逆にデバイスラグになる可能性もある。

(2) 術中に発生する塞栓の原因となる物質を補足するデバイス

—TAVR 中に使用する脳塞栓保護デバイス、脳卒中リスク低減効果を示さず

【前島先生】

イギリスの多施設共同研究である BHF プロジェクト旅試験において、経カテーテル大動脈弁置換術、TAVR 中にボストンサイエンティフィックの脳塞栓防デバイス Sentinel CPS を使用しても、術後 72 時間以内の脳卒中発生率は対照群に比して低下しなかったという内容の記事である。この Sentinel CPS は、2 連のフィルターデバイスで、大動脈弓から分岐する腕頭動脈と左総頸動脈に流通することで TVR 中に発生する塞栓物質を捕捉除去する。

【動画供覧】

フィルターデバイスが運ばれて、腕頭動脈の方に一つ、続いて左総頸動脈の方に一つフィルターを配置している。この配置している間に白いカテーテルが大動脈に入ってきたが、これが TAVI である。この間にデブリが飛んできて、TAVR が完了したら、フィルターとデブリを同時に回収するデバイスである。

【前島先生】

BHF PROTECT—TAVI 試験であるが、TAVR 中に Sentinel CPS を使用した群と、使用しなかった群とを比較したところ、両群間の脳卒中発生率、後遺障害を伴う脳卒中発生率、術後の死亡率に有意差が認められなかった。この結果についての論文は、ニューイングランドジャーナル ニュース 2024 年 3 月 30 日号に掲載された。ボストンサイエンティフィックが 2012 年に発表した同様の二群を比較した PROTECTED TAVR 試験では、脳卒中発生率では有意差が認められなかったものの、後遺障害を伴う脳卒中発生率では Sentinel CPS 使用群でリスクが 60%削減される結果となっていた。この試験結果を受けて、今後日本の臨床現場では TAVR 実施中における脳塞栓保護デバイスの使用に関して、どのような方針をとられるようになるのか。このデバイスについて何か改善したら良い点があるのだろうか。それらの点についてお聞きしたい。

【原先生からの補足説明】

末梢塞栓をトラップするデバイスであるが、Sentinel CPS の有効性評価について説明したい。まず大動脈弁狭窄症について説明する。心臓の内部は右心房、右心室、左心房、左心室の四つの部屋に分かれていて、各部屋に三尖弁、肺動脈弁、僧帽弁、大動脈弁と呼ばれる心臓の弁が



ある。この弁に障害が起きて、本来の役割を果たせない状態を心臓弁膜症と言う。中でも大動脈弁狭窄症は代表的なものである。大動脈弁左心室と全身に血液を送る大動脈との間の弁が硬くなって、弁の開きが悪くなって、心臓から十分な血液を送り出すことができない。その結果、心臓にも負担がかかり、加えて全身へ血液を送れないので、臓器障害を来す事が大動脈弁狭窄症の本体である。大動脈弁狭窄症に関しては、TAVR が出てきて 20 年程度になる。それ以前は、治療として、胸を開けて弁を取り替える開胸手術しかなかった。外科的大動脈弁置換術（SAVR）は、日本のデータでは手術死亡率（全国集計）が約 3-4%と言われている。主な合併症としては、脳梗塞、腎不全、肺炎、対麻痺がある。合併症発生率は年齢により異なる。高齢者では、脳梗塞の発生が非常に高い。特に、80 歳以上の高齢者では、死亡率、合併症ともに有意に上昇する傾向にあることがわかっている。（JCVSD データベースより）

そこで、TAVR という手法が出てきた。カテーテルで治療する方法である。TAVI とか TAVR という言い方をするが、どちらも同じものである。体の一部にカテーテルを挿入して、そのカテーテルを通して人工弁を心臓に運んで、機能が低下した大動脈弁の内側に人工弁を取り付ける治療である。海外ではすでに 2002 年から現在までに、30 万人以上の人が治療を受けており、日本でも普及している状況である。胸を開かずに、心臓を止めずに治療を行うということで、患者さんの負担が軽減することがわかっている。カテーテル治療（TAVR）の日本での臨床的基準であるが、有症状の重症の大動脈弁狭窄症を対象にしている。有症状とは、失神、狭心症、心不全などがあるが、これらの症状が出てきた大動脈弁狭窄症の人は、長くても予後 3 年と言われている。従って、しっかりとした治療が必要になる。症状がなくても、明らかに進行して、弁の開きが悪くなってくるような状態、心機能が低下する場合は、治療適用になる。心エコーで大動脈弁の狭窄の流速  $V_{max}$  を測って、5.0m/s 以上は超シビアという言い方をして、治療適用と判断される。年齢・手術リスクに関して、侵襲が少ない治療が前提になっているので、高齢の人、80 歳以上で TAVR が第一選択となる傾向である。若い人であっても、原則は外科的な手術であるが、臨床的な理由、解剖学的な理由で、カテーテル治療を選択する場合がある。海外では、若年の人にも

TAVR で治療する方向に流れていると思う。実際に外科的な手術と、カテーテル治療での合併症と発生率の比較を見ても、カテーテルで行う方が、圧倒的に手術でやるよりも術後死亡率、脳卒中の発生、急性の腎障害、肺炎、創部感染、出血、再開胸、さらに、大動脈の弁の適合が良くないことが起こる割合も少ない。唯一、大動脈弁置換術後に、不整脈が出てペースメーカーを入れる事象が起こるが、カテーテル治療の方が若干多いという結果であった。

#### 【大動脈弁の硬化した状態の写真】

インパクトの強い写真であるが、CT での画像では、大動脈が蛇行している。血管の中に突出するような形で、動脈硬化（石灰化）・血栓などが付着している。下行大動脈では、シャギーアオルタと言われる動脈硬化で、表面がザラザラになっている。このような状態の所に、色々な器具を通して、治療介入することで、詰まった物質が剥がれて飛んでしまう。そうすると臓器損傷につながる可能性がある。実際の治療では、弁自体が石灰化によって脆弱になっている。ここにワイヤーを通して風船を広げたり、先ほどの人工弁を、持っていくわけだが、これを植込む時に、硬くなった弁を破砕して、壊しながら植込むので、石灰化の塊や動脈硬化の内容物が同時に流れてしまう。それが頭に行けば脳梗塞になり、腎臓に流れ出れば、腎臓の機能を低下させる。

そこで、飛散するデブリ debris（不要物、壊れた組織片）や血栓をトラップさせるという目的で、出てきたデバイスである。右の腕頭動脈と総頸動脈をプロテクトするという形になる。最初の試験では、ほぼ全ての症例で、デブリがトラップされたことがわかっている。左の椎骨動脈は十分にプロテクトされていないが、全体として 90%はしっかりプロテクトできている。最初の試験では、全脳卒中で有意差はつかなかったが、相対リスクとして 21%減少させていた。障害の残る脳卒中  $p=0.02$  で有意差がついて、60%のリスクリダクションである。これは良いデバイスということになった。日本でも多くやってる施設等々が要望書を提出して、日本でも使えるように早く働きかけたという経緯がある。右の椎骨、そして左の総頸動脈をプロテクトすることで、90%プロテクトとなっている。ただ、左の椎骨動脈の方はプロテクトしないので、この 10%分が残っているので、会社としては、メリットがあると販売していた。さらに、より良いデータを示す事で始まったスタディだったが、蓋を開けてみると、身体障害をきたす脳卒中発生した人はプロテクトした群で 1.2%、コントロール群で

1.4%で、全く差がなかった結果になった。この2つの試験を取りまとめて、メタ解析を行ったところ、プロテクトしても脳卒中の発症率は変わらないし、プロテクトしないでも同じという結果であった。この結果を受けて、論文を書いた先生たちは、現在のこのカテーテル治療におけるすべての症例に対して、ルーチンでプロテクトシステムをしようすることには、根拠は乏しいという結論になった。

そのため使わなくてもよいなら、使わないでやって良いだろうということになっている。差が出なかった理由であるが、評価する項目が、軽度の脳卒中のために差が出にくかった。両群ともイベントの発生率が2%という絞られてる状況の合併症なので、有意差が出にくかった。全ての100%の血流をプロテクトして保護してるわけではない事もある。あとは、このデバイスの入れ方であるが、動脈硬化が強い血管の人にこれを入れると、さらにはそれを抜く作業が逆に脳梗塞を起こすリスクになる可能性もある。当然手技が増えればそういった危険性は増すという可能性もある。ハイリスクの患者さんへの選択的使用ではなくて、全ての症例で使ったので、使い方として正しかったのかどうかの議論がされた。

今後の課題と展望としては、ハイリスク患者さんの層別化モデルの開発が必要である。これは、3つ目の適用評価に基づく選択的使用の検討ということで、タスクスコアパラメーターという過去の脳梗塞、腎臓の機能が悪い人、体重が軽い人、動脈硬化で足とか末梢血管の治療をしてるような人たちを点数化して、そうした人たちが、脳梗塞を起こす率を、Relative Risk（危険寄与率）で見ると、点数が4点以上に高くなると、低い人の大体9倍10倍近くなるので、それらを勘案した上で、リスクの高い人には使うように心がける必要がある。今後、より簡単に留置できて、かつ効果的な結果が得られるデバイスの可能性も模索されるだろう。

冠動脈治療の話になるが、RCA # 3 閉塞となった心筋梗塞の患者さんがいた。この人に血栓吸引カテーテルを使用した。心臓の世界で使われる治療デバイスで、血栓を吸引して、その後治療がしやすくなって、最終的には血液が流れるようになった。その時に血栓がとれたが、非常に効果があったと考えている。実際にこの治療は、未だに急性心筋梗塞の場合に行われている。しかし、この血栓吸引療法には、悲しい顛末があり、色々な国でこの効果を調べたが、メタアナリシスの結果では、やってもやらなくても予後に変わらないという結果になった。やってもやらなくても同じなら、やらなく

て良いという意見がすごく多くなり、世界的メーカーがこの血栓吸引デバイスを新たに開発したり、作るのを中止した経緯がある。日本でも新しいデバイスが作られてない。ここで、総合的な判断として、全例にルーチンで施行することは推奨されないというのが現在の世界的なコンセンサスであるが、自分は血栓がある状態であれば、この血栓を除去することで治療が非常に楽になるし、血栓を吸うだけで、治療が終わってしまうようなケースも稀だが経験している。従って、積極的に使うことを心がけている。ただ世の中の趨勢を見ると、積極使用から離れていっている。何故そのような結果になったのか不思議である。

今回このデバイスが、有意差がなくて、やってもやらなくても同じという結果になってしまったが、有意差なし＝無効なのかを考直す必要がある。有意差なしでも効果がある可能性を考えた時に、統計的な検定でP値が有意水準0.05を下回らなかった場合でも、臨床的、実質的な意味で効果がある可能性があるという考えがある。効果量が小さいけれど臨床的には重要な場合には、間違った方向に向かってしまう。JAMAの研究で、有意差なしでも効果がある可能性の検討が出された。腫瘍医学誌に掲載された169件のランダム化比較試験（RCT）を分析したところ、有意差がなかった試験のうち約9%は、実際には効果がある可能性が高いとされた。今回の結果を鵜呑みにせずに、しっかりと臨床の中で考えながら使っていくという姿勢が必要である。もし脳梗塞になる可能性がある場合、それをしっかりと予防するデバイスを使用して患者さんに臨む事は、絶対いい姿勢と思う。

#### 【引用文献】

1. De Sciscio P, et al. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc*
2. Samir R. Kapadia, et al. *N Engl J Med* (2022) Oct 6;387:1253-1263.
3. M. Zhao, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* (2007), Sep; 28:1470-73.
4. Kharbanda RK, et al. *N Engl J Med*. 2025; 392: 2403-2412

【望月先生から承認のコメント】

審査経緯に関して報告する。PMDA で公開している審査報告書では、承認条件即ち基本的に然るべき施設で合併症に関する知識を持った医師が使う事で、遠位塞栓防止デバイスとして承認されている。欧米においては 2017 年に、denovo510(k)で承認されている。ヨーロッパでは 2013 年に承認されている。Protected TAVR 試験成績が臨床試験成績として提出されている。米国、欧州、オーストラリアの 51 施設で実施された前向き多施設共同試験という形で、3000 例で、普通の医療機関の臨床試験としては、あり得ない大きな数である。1500 対 1500 の RCT をやっていて、主要評価として、TAVR 施行後に、本品を使った群と使わなかった群で、実際に全脳卒中がどれだけあったかを比較する臨床試験である。このように二群に分けて、1500 対 1500 というのは、医療機関では見ない試験であるが、お金をかけている試験である。かなり大規模な RCT である。その結果として、全脳卒中に関しては、 $p=0.29$  で、結果的に差がなかった。本品群が 2.3%、対照群が 2.9%であり、 $p$  値はつかなかった。障害を伴う脳卒中に関しては、0.0225 で、0.05 以内で、一応有意差がついた。この結果で、PMDA が承認するかの判断であるが、安全性に配慮された。PMDA の承認の本来の根拠は、有効性と安全性のバランスが取れている事である。有効性では、全脳卒中は減らなかった。しかし、障害を伴う重篤な脳卒中は減ったという結果を基に、基本的に安全性に対して大きな問題がないと判断された。主要血管合併症が、0.1%（1500 例中 1 例）という非常に少ないので、リスクが低いという事で承認された。Sentinel 試験が、米国、ドイツで行われたが、少ない症例数でやっている試験で、全脳卒中に関して、達成基準を満たすかを目的にして行ったが、達成率基準に対して非劣性であった。主要評価として、中央値での脳卒中の病変体積としたが、有意な差がなかった。本品を使用した患者の 99%で、フィルターに塞栓物質が認められた。結果的に脳卒中を起こすかどうかを不明だが、塞栓物質が取れた事ポイントである。国内の承認に関しては、海外の試験のみだったので、海外試験が本品に該当できるかを PMDA が評価している。結果として問題ないので、海外の試験のみで承認するという方針をとっている。PMDA の判断が書かれている。基本的には P—TAVR 試験の結果、メタ解析の結果を踏まえて、関連のある特定すべき安全性事象がない、すなわち安全性に関して大きな問

題がない。1500 例中 1 例合併症があったが、それは許容可能である。統計的に主要評価に関しては未達であったと、障害と脳卒中に関しては報告書に書かれているように、これを目的として主要評価を定めて統計設計をしていないので、それに関しては解釈ができないと言っている。すなわち、主要評価が出来ていないので、この治験に関しては有効性は証明されていないという表現になる。それに関してもさらにコメントが続いていて、医療ニーズが高い医療機器として医療現場からの要請が上がっているということと、リスクが低いということで、実際にメタ解析において、統計的に有意差がつかない事を踏まえて、さらに Sentinel 試験から実際に物が取れている事も踏まえて、ニーズに鑑み、患者背景、解剖学的特徴等十分に考慮して、脳卒中発生率の高い患者が多職種から構成されるハートチームにより適切に選択される場合においては、リスクベネフィットバランスが担保されると書かれている。有効性に関しては証明されてないけれども、現場のニーズと使用方法を適切にすることで有効性がある患者もいるだろうと承認した結論に至っている。従って、今回の結果に関しては特に驚くことではなく、そこは想定範囲内と思う。患者選択が重要であると言っており、大動脈弁の著しい石灰化、上行弓部大動脈のアテローム病変等を踏まえ、ハートチームが脳卒中発生リスクを検討した上で総合的に判断する事が最善である。さらに、これに関しては学会が作成する適正指針に反映する事が妥当である。さらに製造販売後においても製造販売調査をする。有効性が示せていないことを基にして、かなり厳しいことが書かれている。

まとめであるが、これを踏まえて、THT 協議会で、適正使用に関わる指針を制定している。脳塞栓保護システムの適用評価に考慮すべき項目として、画像検査所見（大動脈弁の著しい石灰化、または上行弓部大動脈のアテローム病変により、TAVR 時の脳塞栓症のリスクが高いと思われる患者）、患者の既往歴などが定められている。

承認審査の役割に関して説明する。承認審査では、製品を変えろとは言わない。承認審査をいくらやっても製品自体の有効性、安全性は向上しない。有効性と安全性を見積もって、どういう患者群に使ったらリスクが上がるか、どういう患者群に使ったら有効性が上がるかを考ながらリスクコントロールをする事が承認審査の役割である。今回の承認審査では、本品のリスクコントロールを行い、有効性が高い患者

さんに使う事を指示した上で、学会とも協力してやっている。実際に保険提供になっており、52 万円なので、多分議論があると思い、そこは PMDA が関与するところではないが、52 万円をかけて有効性がわからないものを使うということに関して、やはり問題がある。有効性がある人を選ぶ事が重要である。

医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討のため、学会からニーズ検討会に提出して、検討会を通れば、承認申請をした際には優先審査等が受けられて、早めに審査が受けられ、承認される。この機器に関しては 2021 年に THT 協議会の方から承認、発要請があつて、いわゆるニーズが高い医療機器としての検討会上げられた。医療上の有用性が高い、疾患の重篤性に関して、要望の妥当性が確認され、医療ニーズの高い医療機器として認定された。当時の話では、P-TAVR 試験があつて、メタ解析からハイリスクにおいては有用性が示され、ニーズの高い医療機器として認定された結果で、優先審査という形で承認申請されて、承認審査を受けて承認された。

米国での審査の結果では、何故か不明だが、510(k) Denovo で承認申請されている。Denovo 510(k) を簡単に説明する。既承認医療機器と実績同等性を示すものが 510(k) であるが、それに該当しないものはこれで FDA は全て PMA といって、日本の新医療機器に相当する。リスクが低いという点で、クラス I、クラス II、リスクが比較的低い場合には DeNovo という形で PMA ではなく承認している。ただし、臨床試験が求められる。この機器は、それによって承認されている機器になる。DeNovo 510(k) に関しては 2019 年から始まっていて、現状結構数が増えている。年間 40 例くらい承認申請がされている。審査期間は結構短くなっていて、中央値が大体 200 日から 300 日くらいで承認される。PMA より早く承認されるというスキームである。米国では、Sentinel 試験のみがつけられ、それで承認審査を受けている。有用性に関しては懐疑的と多分 FDA は感じていると思う。

Animal study が付いていて、経産省の方が言及されていたが、これからグローバル展開する点で、Animal study について補足したい。米国に出されたこの治験の Animal study は GLP 準拠でやっているの、もしこれから FDA を狙うと考えている企業の場合、国内でやる場合は

GLP 準拠していなくても動物実験が認められるが、FDA に出す場合には GLP 準拠が要求される。

臨床試験では、Sentinel 試験に関して、ドイツとアメリカでは 300 例くらいの試験がついている。P-TAVR 試験はついていないで、承認審査をしている。理由は不明。Performance goal を決めて、18.3% を下回ったので、それで OK となった。脳卒中、MACCE Major Advance Cardiac and Cardiovascular Events は、18.3% というゴールを下回った。MRI で見た病変のサイズに関しては、優位性がつかなかった。Performance goal に関して、p 値が立ったので、承認された。

#### 【特許庁滝沢様からの知財に関する説明】

ボストンサイエンティフィック社の関連特許と、あと買収された方のクラレットメディカルの特許について調べてみた。ボストンサイエンティフィック社の方については、3 件を含めて 10 数件程度出願されていた。本製品に関連する出願としては出願日 2018 年のものから、新しいもので 2023 年に出願されたものを継続して出願されている。一番新しいものは、脳血管系を保護するためのシステムとして、2023 年に出願されている。発明者は、4 名で、ファイアーという方が、クラレットメディカルの方でも出ていたので、この方がキーパーソンという印象である。出願した国としては、米国、欧州、中国、日本、PCT で、権利化された国としては米国、欧州、中国である。技術的な内容を見ると、血液をろ過するための医療デバイスで、脳血管系に入るのを阻止または防止する材料で、塞栓物質を捕獲すると記載されている。2 件目も同様に脳血管系を保護するためのシステム及び方法という形で出願されている。先ほどのファイアーという方も発明者に入っており、あと一人フィールズという方が入っていて、こちらもクラレットメディカルの社員と思われ、クラレットメディカルの出願の方にも関与しているようであった。出願された国としては、米国、欧州、日本、あと国際出願がされていて、権利化された国としては日本のみである。同様に、塞栓物質を捕捉して、脳血管系に侵入するのを阻止または防止する。こちらの出願では四つの脳動脈の全てを保護する記載がされている。3 件目でも、脳血管系を保護するための保護システムという形に、2018 年に出願されている。調べた中では一番古いものである。こちらもフィールズ、ファイアーという方が発明者として入っている。出願された国としては、中国、日本、

欧州、PCT、米国で、権利化された国としては中国、日本、欧州、米国である。内容としても同様であるが、塞栓物質を捕捉して物質が脳血管系に入ることを抑制、または防止する事が書かれている。

次に、クラレットメディカル社の方の関連特許について調べてみた。上記含め 30 件程度の出願があった。ただ、出願された国を調べてみると、米国を中心に出版されている。内容は、一番新しいものは 2024 年出版で、心臓手術の間の脳循環を隔離する方法で、米国、PCT 出版がされている。発明者の中にファイアー氏、フィールズ氏が入っており、同じ人が出版している。内容としては同じように心臓弁修復または置換手術中に脳血管系を保護するフィルターという形である。二つ目は国際出版であるが、2013 年 4 月 17 日出版で、TAVI 手順で塞栓生成粒子の自由流れを防止するものである。PCT 出版されているが、特に権利化されていない。三つ目が脳血管構造を保護するための塞栓防止装置。こちらも同様に出版人、発明者に、ファイアー氏、フィールズ氏が入っている。権利譲受人としてクラレットメディカルが記載され、後にボストンサイエンティフィックの方に権利が譲受されている。出版された国は米国と PCT で権利化された国が米国となっている。こちらの方もフィルタシステムで心臓弁修復術または置換手術中における脳血管系を保護するという形で記載されている。

今回の議論で、有効性が疑わしいと言う点で、特許的には、どのような扱うになるのか。直ちにボストンサイエンティフィックが持っている特許権が無効になることはない。ただ、ボストンサイエンティフィック社が今後、差し止め請求とかって他の権利を侵害している人、実施してる人に対して何か権利行使をした際に、反論として効果がないとか、従来のものと比べて違いがないのに使っているという反論を受ける可能性は十分ある。

【谷下】

今回のデバイスでは、いろいろな観点の課題があるだろう。原先生の見解では、医療機器の有効性に関するコンセプトを根本的に見直すというのは、重要な課題を示して頂いたと思う。それで単純な疑問だが、使ってるフィルターのポアサイズはどのくらいか。

【原先生】

具体的なフィルターのサイズは不明だが、当然血液が通るので、頭に血液をある程度維持しなければいけない状況で、細かすぎると逆に血流を阻害するので、ある一定のポアサイズで、かつ塞栓物質をトラップできればよい。心臓の場合だと、プラーク、動脈硬化を潰した時に、固体だけでなく、液性の物質であったり、あとは気体が飛ぶことに関しては通り抜けてしまうので、100%の保護にはならない。

【金子様】

今日の試験を見て、昔の腎デナビーションを思い出した。やはり手技であったり、実際の使われ方とか層別化、全てすごく試験において有効性だすには大切な要因だということ、改めて思い出された。先ほどこれが承認された時に、層別化してやらないと有効性が出ないと言いながら、なぜこういう大規模な試験をやったのか。逆にこの試験の意図は何だったのか。振り返って、なぜこのタイミングでこれだけの大規模で層別化せずにやったのが不思議である。

【原先生】

しっかりと症例を選んで突き進めば、それなりの結果が得られたと思う。おそらく TAVI という機器を、広めていくために、ボストンという会社は、差が出るだろうと突き進んで、蓋を開けてみたら、それほどではなかったということだと思う。ただ、症状の残る脳卒中は防げているということで、次の試験の時には、きっと実臨床に即した形で症例数を増やせば差が出ると思ったのだろう。先ほど指摘された腎デナビーションの話もそうだが、やはり選ぶ症例や方策が曖昧だったのが理由と思われる。今また結果を出して、日本でも来年からは使えるようになるはずであるから、やはりその辺を強化して、結果を出して、必要なデバイスであることを、今後に向けて構築してもらいたいと思う。

【佐藤編集長】

フィルターの直径は近位が 15 ミリ、遠位が 10 ミリで、コアサイズは 140 マイクロメートルである。

【佐藤編集長より注目記事の説明】

今回の注目記事は、ボストン・サイエンティフィックが、経カテーテル大動脈弁置換術、TAVR 用人工弁 ACCURATE Neo2 と後継品 ACCURATE PRIME の全世界での販売を正式に中止するという記事である。ACCURATE シリーズは、自己拡張型的人工弁で、過去 5 年間にわたって 50 か国以上で販売され、8 万人以上の患者さんに使用され

ているが、今回ボストンによると、規制に関する要件や製造コストの問題により販売を中止するということである。TAVRではエドワーズ・ライフサイエンスやメドトロニックが市場をリードしているが、ACCURATE シリーズは両社の TAVR 用人工弁に比べて有害事象の発生率が少しだけ高く、技術的な課題もあったのかと推察する。

【福田先生からのコメント】

このような異物を体に入れると、脳梗塞が一番心配されるが、構造上 TAVI の場合は、自分の弁は全く手をつけないで、自分の弁の内側にこの TAVI 弁を入れるので、TAVI 弁を入れることによって、自分の弁は大動脈と TAVI 弁の間に圧着される形になるので、自分の弁についている脂のカス、石灰化、アテローム、先ほど原先生が示された写真にあったような、ゴツゴツしたものが弁についているので、容易に飛んでしまう。他の例では、エボリュートでは、上の金属の部分が提灯のようになっているので、多少飛びにくいと思う。これは上の金属の部分が少ないですし、細めなので、弁についていたゴミが飛びやすい。

【谷下による講評】

今回の 35 回目は、久々の対面とオンラインのハイブリッド開催で、今まで以上に迫力に溢れた会になった。末梢神経再生という「従来の医学的常識が更新されつつある分野」、TAVR を中心とした循環器領域における「低侵襲治療と合併症リスクの実像」、デバイス設計と脳梗塞リスク、石灰化・シャギーアオルタといった医療現場で起きている実現象を、臨床の先生方の実体験と画像提示を通じて具体的に共有され、熱心な討論が出来た点が高く評価される。以前の会でも同様であるが、今回も医工連携の質的深化を感じた。即ち、なぜ臨床的に意味があるのか、どの患者層に本当に適応すべきか、どのリスクをどう低減できるのか、既存技術と何が本質的に異なるのかといった、実装直前レベルの議論に踏み込めたことが、MINC の会がさらなる成熟に進展している事が、討論を通して示された。

(文責：谷下一夫 日本医工ものづくりコモンズ理事長)

---