

平成 27 年 12 月 16 日

## 医療機器の小児への適応評価のあり方に関する議論のまとめ

医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会 部会長 楠岡 英雄  
医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会 副部会長 山根 隆志

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)科学委員会「医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会」は、成人用を念頭に審査・承認された医療機器の小児への使用実態を踏まえ、医療機器審査等においてどのように適応評価すべきか、について検討し、開発段階および審査・承認の各段階で留意すべき事項について議論を行った。

### 1. はじめに

平成 26 年 8 月 7 日に開かれた第 9 回科学委員会において、「成人用を念頭に審査・承認された医療機器の現場での使用実態を把握し、小児への使用において問題が生じているかを検討したうえで、これらの実態を踏まえて医療機器審査等において留意すべき点を議論する必要がある」との問題提起がなされ、医療機器の小児への適応に絞った議論が必要であると認識された。そのような背景を踏まえ、日本小児科学会との連携のうえで専門委員が召致され、専門部会にて本検討課題について議論を行った。

小児に使用されている医療機器については、承認申請の段階において、「成人データのみで承認申請されたもの」、「成人データと小児データを併せて承認申請されたもの」、「小児データのみで承認申請されたもの」と分類される。多くの医療機器は、個人の体格差等に対してサイズバリエーションがあり、このサイズバリエーションについては基本性能の確認をもって承認しているが、特に小児を対象とした使用の有無を審査では確認していないものが多い。しかし、医療現場では小児に使用されている実態があり、小児使用に関する限られたエビデンスを用いて医療現場で使われていることに対する懸念がある。

なお、近年、米国食品医薬品局(FDA)では、希少疾患や小児患者などの、「Unmet Medical Needs」への対応に注力しており、医療機器の治験においても小児患者集団を保護する方針が制定・強化されている。その動きを受け、市販前の審査を含む各手続きにおいて、平成 26 年に 2 点のガイダンス(Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices、Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices)を公表し、小児使用についての評価および情報を審査の段階で求めることとしている。

## 2. 小児疾患の各領域・分野における医療機器使用の現状と問題点

主に以下の3つの領域・分野についての現状と問題点を通じ、小児に対する医療機器の適応評価における要点について議論を行った。

### 2.1. 循環器領域

小児の循環器疾患はその疾患の性質上、多様な医療機器を用いる必要があるが、海外と国内の承認に関する現状には大きな開きがある。「海外で承認された、もしくは先行して治験が行われたが、日本ではその段階に至っていない医療機器」が多くある。実例として、小児用の補助人工心臓は、欧米ではすでに以前から臨床使用されているが、本邦では治験の段階にとどまっている。また、埋込型の補助人工心臓がヨーロッパで治験が開始されており、使用可能となれば医療機器使用中の患者の活動性が大きく向上するものとして期待がもたれているが、国際共同治験に日本は参加できておらず、国内での治験が立ち遅れているのが現状である。ただし、小児用の補助人工心臓は平成27年6月に承認され、同年8月から保険適用された。

また、日本では承認された医療機器であるが、その使用にあたっての施設基準が小児専門施設の実情にあっておらず、現実的には使用が困難となっている事例もある。日本では、多くの難治性疾患の患者は小児専門病院で診療を受けている実態に鑑み、これらの専門病院において適切に医療機器が使用できるよう、施設基準を作成する際に留意する必要がある。

### 2.2. 外科領域

小児外科疾患は、体格が小さい小児を対象とする点で、繊細な手術手技が要求されるが、単に身体・臓器のサイズが小さいということ以外に、臓器の機能が未完成であること、発育に伴い変化すること、さらには患児のその後の数十年におよぶ将来を見越す必要があること、などを前提として診療が行われるという特性がある。また、組織・臓器のサイズが小さいため、しばしば狭い術野での手技が必要となること、さらに臓器が脆弱であること、があげられる。

小児外科疾患に使用されている医療機器に関する問題点の具体的な例として、Vessel sealing device(血管やリンパ管を閉鎖しつつ切るための器具)は、成人で使用しているものをそのまま使用しているが、さらに周囲への熱拡散のより少ないものが望まれている。また、自動吻合器や小腸留置型チューブなども成人用のものを用いているために、より小さいサイズ・径のものが必要であるが、現状ではその対応が不十分である。

また、循環器疾患と同様に、海外と日本とで治験・承認の時期に隔たりがある医療機器もある。例として、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療に用いる胎児鏡は、海外ではすでに使用さ

れているが、本邦ではまだ臨床研究が実施されている段階である。小児外科疾患においても、使用する患者が少ないために、企業としての採算がとりにくく、結果として企業にとっても開発の着手が困難である上に、患者を集めにくいことが治験を行うにあたって問題である。

### 2.3 新生児領域

新生児、特に低出生体重児は臓器機能が未熟であり、予備能にも乏しいことから、新生児疾患は医療機器が多く使用されている領域である。

本邦では、出生数そのものは緩やかな減少傾向となっているが、医療技術の進歩に伴い、低出生体重児の割合が増え、厚生労働省の人口動態統計に基づけば、現在では出生時体重2500g以下の低出生体重児が全出生の約10%を占め、年間約10万人の低出生体重児が生まれている。さらに、1500g以下の極低出生体重児や1000g以下の超低出生体重児の割合も増加している。このような低出生体重児は上記のとおり臓器機能が未熟であることが多く、新生児死亡の70%以上を低出生体重児が占めてはいるが、その一方で、500g以下で出生したような児でも自宅への退院が可能となることは稀ではなくなっている。

新生児疾患に使用する医療機器は、人工呼吸器・光線療法機器・人工心肺装置・血液浄化装置・低体温療法機器・一酸化窒素(NO)吸入療法機器などさまざまである。近年の医学の進歩により病態の理解が深まったことにより、それぞれの医療機器も進歩し、新生児医療の向上に貢献していることは確実である。

しかし、このような多様な医療機器を使用する状況での問題点・課題が残されている。例として、複数の医療機器を組み合わせる際にも正常に作動するかの確認がなされていないものがあり、それぞれの医療機器のみの使用では予想されない事象につながる懸念される。また、極低出生体重児や超低出生体重児へも用いることができるカテーテル類や人工心肺回路・血液浄化回路などはまだ整備が不十分である。

さらに、新生児疾患を乗り越えて退院した児の中には、在宅での医療が引き続き必要な児があり、その場合は入院中と同様に多様な医療機器を用いることがある。このような在宅医療に必要な医療機器の標準化も解決すべき課題である。

### 2.4 その他の課題

日本での治験や承認が遅れている医療機器には、海外の企業が日本での承認取得に消極的となっている医療機器もあれば、中には、日本で開発された医療機器にも関わらず国内企業が承認申請に積極的に取り組んでおらずに、日本での小児適応の承認に至っていないものもある。企業が積極的な興味を示さない理由として、小児疾患の症例数が少なく市場が小さいこと、成人用よりも多品種少量生産を余儀なくされること、および承認取得等のための労力・コストがか

かるという先入観があること、などがある。また、そのような理由で、国内企業が医療機器の開発を行う場合でも、初期段階から小児疾患への利用を想定していない場合があることも問題と考えられる。

### 3. 医療機器の小児への適応評価において留意すべき事項

小児疾患の各領域・分野での問題点を俯瞰して議論した中で、医療機器の適応に関する共通の問題として、疾患が希少であるために採算性などの観点から企業が取り組むためのハードルが高い、という疾患病態の科学的な側面よりも社会的な側面が妨げとなっている現状が認識された。そこで、小児疾患に対する医療機器の適応評価に際しての論点や留意点を明示することで、医療機器の開発・審査・承認の各段階へと進むための道筋を提示し、本専門部会で行われた議論の内容が、企業による小児適応の医療機器開発の促進につながることを期待する。

以下、FDA ガイダンスを踏まえ、本専門部会で議論した「国内における医療機器の小児適応を評価する際の論点・留意点」を項目ごとに記載する。

#### 3.1. 小児への適応判断について

FDA では、22 歳の誕生日前日までを「小児」と定義し、新生児 (Neonates: 1 ヶ月未満)、幼児 (Infants: 2 歳未満)、小児 (Children: 12 歳未満)、青年 (Adolescents: 22 歳未満) と区別しているが、実年齢よりも体重や体格、生理学的な発達、神経精神的な発達などが適切な指標となる場合もある。そのため、適応の判断においては、それぞれの区別を画一的に判断するのではなく、それぞれの医療機器や疾患の特性に応じた個別に適切な指標を用いて、適応を判断することが必要である。また、小児に限定した疾患だけではなく、成人疾患のうち、適応範囲に小児が含まれると予測される場合も含まれるべきである。

#### 3.2. 医療機器の小児使用に関する情報提供について

FDA では、新規医療機器の申請にあたり対象疾患の年間発生率や有病率などの情報を提供する必要があるが、本邦では、そのような疫学情報の正確な集計はほとんどの小児疾患領域で不完全である。しかし、小児慢性特定疾患事業や学会登録などは、本邦での疾患の発症数や罹患率としては完全な正確性をもった集計ではないものの、医療機器の小児適応を評価するための情報提供という目的においては充分と考えられ、代替の情報として有用と考えられる。医療機器開発を促進するために、これらの情報が有効に利活用できるような体制を構築することが望まれる。

#### 3.3. 小児における有効性と安全性の評価方法について

小児集団に使用する医療機器の安全性・有効性の評価については通常の医療機器と同様に  
 行うことを原則とするが、小児はとりわけ脆弱な集団であることから、特に留意すべき点や保護  
 対策が必要となることに注意する必要がある。

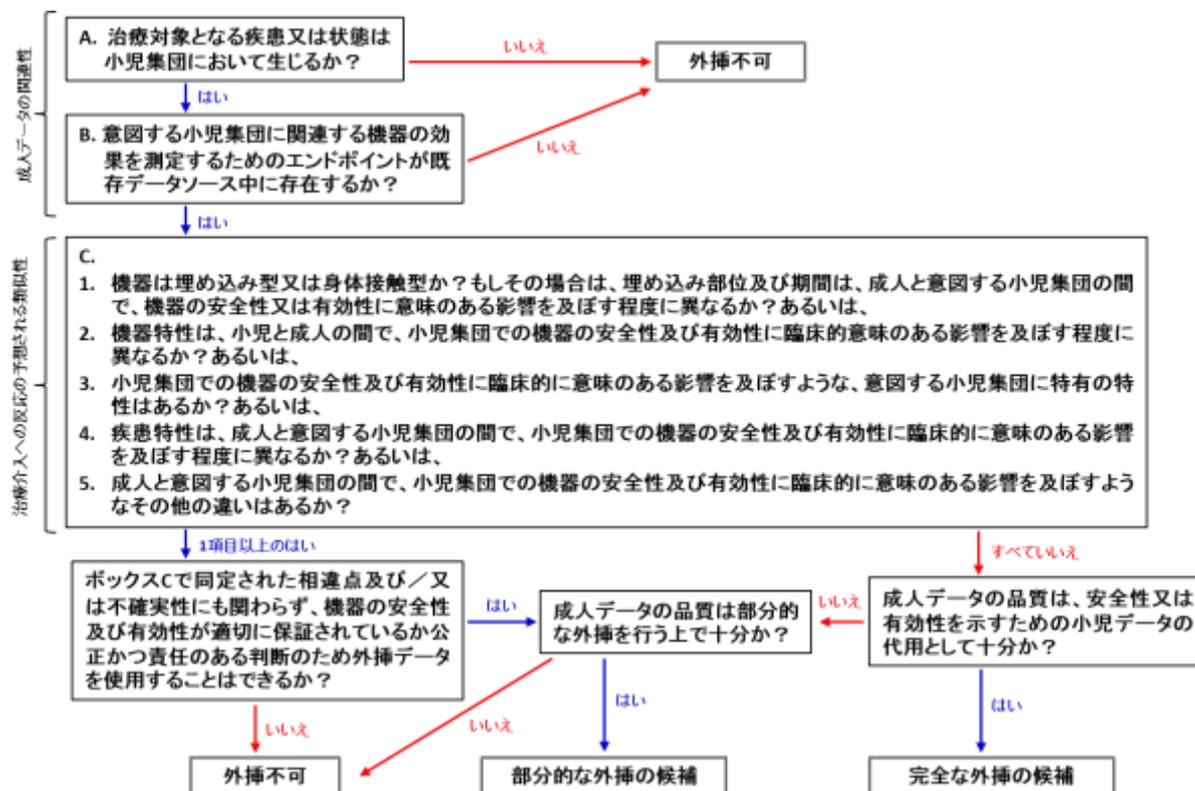
非臨床試験においては、医療機器の特性に応じた生体適合性(毒性やがん原性)や無菌性な  
 どのデータに注意すべきである。臨床試験においては、対象疾患の詳細や既存データの外挿  
 性、小児使用を意図した新規開発もしくは既存医療機器の改良による固有のリスクの存在等を  
 考慮して、治験の必要性を判断するべきである。

また、適応評価にあたり、施設基準を付記するケースが想定されるが、本邦では大学附属病  
 院だけではなく、小児専門病院でも小児の重症疾患・難治性疾患・希少疾患が多く治療されて  
 いるという実情を踏まえた施設基準とすることが望まれる。

### 3.4. 成人データを小児へ外挿、評価する際の留意点について

既存の成人データを小児への適応評価に際し外挿が可能かどうかについては、以下のフロー  
 シートを参考にすることで、外挿の候補となりうるか判断の参考になると考えられる。ただし、医  
 療機器の多様性、蓄積されているエビデンスに鑑み、外挿可能性についての個別判断は、PMDA と  
 相談することが望ましい。

(出典:Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices –  
 Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (Document issued on: May 6, 2015))



3.5. 海外臨床データを用いて、国内での有効性と安全性を評価する際の留意点について  
医薬品などに比べ、人種差が比較的少ないと想定される医療機器については、海外臨床データを用い、国内での有効性と安全性を評価する際の参考情報とすることは可能と考えられる。

実際に、外国で実施された臨床試験に関するデータを用いる際には、以下の表(平成9年3月31日付、薬発第479号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取り扱いについて」より抜粋)が参考となる。

なお、特に小児領域においては、海外臨床試験における小児集団の定義、実際に登録された小児の体格、医療環境の違い(併用薬の違いや治療方針、ガイドラインの違いなど)等の差異を明らかにする必要がある。

表:外国臨床データの受け入れを満たすための要件

	要件
1	臨床試験の方法、臨床評価の方法等が、わが国の基準またはガイドラインを満たすものであるか、わが国の医療実態に適用し得るものであること。
2	試験を適切に実施し得る経験と能力を有する研究者により、公的機関または大学附属医療機関等信頼性ある医療機関において実施されたものであること。
3	適切な手順と方法(世界医師会が定めたヘルシンキ宣言の遵守、わが国の医療機器の臨床試験の実施に関する基準またはこれと同等以上の外国の基準への適合)で実施されたものであること。
4	臨床試験データの基礎となった個別の症例記録・統計解析記録等の生データ等について、必要に応じ調査し得るものであること。

#### 4. おわりに

本専門部会では、医療機器の小児使用の実態における問題点についての議論を通じ、医療機器の小児への適応評価における論点や留意点を提示した。小児疾患は希少であるために、医療機器の適応評価のための十分な国内での小児データを速やかに収集することが困難な場合も多い。難治性で、かつ現状の医療機器では代替ができない状況においては、上記のような論点・留意点を参考としながら既存データの外挿可能性を考慮して医療機器の適応を積極的に判断することが望ましいと考える。

また、米国と同様、新規性の高い医療機器や希少疾病用医療機器について、申請にあたっては可能な限り小児での患者数、申請品の小児適応の可否、ニーズ等の調査結果(3.2で一部記載)を添付することにより、小児適応への開発促進につなげることが望ましい。