

第2回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

日時 平成26年12月19日(金)
10:00～
場所 PMDA会議室21～23

<開会>

○楠岡部会長 定刻となりましたので、第2回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を開催します。

本日はお忙しい中、多数ご出席いただきましてありがとうございます。
まずは事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 それでは、まず委員の出席状況を申し上げます。当科学委員会の親委員会からのご参加の委員も含め、当専門部会については9名の委員構成になります。現在6名の先生にご出席いただいております。中畑先生は若干遅れて到着されると伺っています。

続いて、配布資料の確認をします。お手元にある座席図、取扱区分表、議事次第、裏側に資料目録となっています。順番に資料1-1です。賀藤委員からの提出資料です。資料1-2は、その公表予定版です。資料2は、アメリカFDAにおける医療機器の小児への使用に関する考え方に関する資料です。3枚紙からなる資料です。その原文が参考資料1、参考資料2が本日まで紹介するガイダンスです。資料については以上です。資料1-1については企業情報に関する部分もありますので、厳重管理という扱いにさせていただきます。したがって1-1の右上の氏名を書く欄にご記入いただき、この会議終了時に回収させていただきますのでご協力をお願いします。資料1-2はお持ち帰りいただいて結構です。資料の確認と説明は以上です。資料について過不足がありましたら事務局までお願いします。以上です。

<議題1：医療機器の小児への使用に係る実態等について>

○楠岡部会長 ありがとうございます。それでは議事に入ります。議題1は、「医療機器の小児への使用に係る実態等について」です。

今回は、循環器領域の事例を中心に、医療現場における医療機器の小児への使用の実態について、賀藤委員からご紹介いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○賀藤委員 では、スライドをご覧ください。小児への医療機器の国内の導入に関する議論のきっかけとなればと思います。子供の循環器関係の実態をご紹介します。

どのような状況で困っているかを分けさせていただきました。1つは、海外で先行して承認されているが、日本での承認が遅れている機器。海外でも先行して治験開始されているが、日本での治験が行われていない

機器。海外で開発され臨床使用されているが、海外の企業が日本での保険適応に躊躇しているか非常に消極的になっている機器。日本でせつかく開発されているのに、国内の企業が全く非協力的で、日本での承認がそのような手続が踏まれていない機器。もう 1 つは、日本で企業に機器開発を依頼しましたが治験が実現せずに、結局はアメリカの企業に先を越されて現在、日本で保険適応となっている機器。別途両括弧で書かせていただきましたが、日本でとっくに承認はされていますが、実態として小児専門施設では使用できていない機器。

まず、海外で先行して承認されたにもかかわらず、日本でも承認が遅れている機械があります。

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

元に戻ります。海外で開発されて臨床応用されていますが、海外企業が日本での保険適応に躊躇している機器(医療材料)についてです。

[REDACTED]

次に、日本で開発されたが、国内の企業は非協力的で日本での承認が

得られていない機器 (医療材料) についてです。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

日本で機器開発を企業に依頼したが、治験が実際に実現せずにアメリカの企業に先を越されて、現在、保険適応になっている機器があります。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

まとめます。機械に関して何でうまくいかないかというと、1つは、やはり企業側から言えば彼らが悪いのではなく、市場が小さいのだろうと考えられます。

[Redacted text block]

次に、日本の比較的大手の企業は全く子供のことにしてもは腰が引けてしまう。

[Redacted text block]

[REDACTED]
[REDACTED] 薬は小児の保険承認や適応外に関してもいろいろご努力いただいて結果が出ていますので、その方向に機械も持っていただければ、議論のきっかけにいただければと思います。以上です。ありがとうございました。

○楠岡部会長 どうもありがとうございました。それでは、ただいまのプレゼンについて、何かご質問、コメントなどがありますか。どちらかという、開発段階の問題で、審査のところでは今ある問題についてはあまりご指摘がなかったのですが、例えば植込型、軸流タイプのポンプなどは極端なことを言うと、成人である程度、認められているものの、言うならば、サイズ違い的な考え方で少し何か工夫ができるのではないかと感じました。

○賀藤委員 [REDACTED]
○山根副部会長 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

○賀藤委員 [REDACTED]
○山根副部会長 [REDACTED]
○賀藤委員 [REDACTED]
○山根副部会長 [REDACTED]
○賀藤委員 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

○山根副部会長 [REDACTED]
○賀藤委員 [REDACTED]
○山根副部会長 [REDACTED]

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○楠岡部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○楠岡部長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○楠岡部長

[Redacted]

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○楠岡部長

このようなものは、もし審査に上がってきたら、どういうことになりますか。今まで、実際に使用成績がこれだけあって、論文があった場合は、改めて治験のようなものを求めるのか。過去のそういうデータを集めたら、それで承認するのか。これに例を限ってという話ではなくて、医師が自分の工夫で先に作って、それがものになって、やっと企業がそ

の気になって製品化した場合には、どんな扱いにするか。その辺は何か、考え方というのはあるのでしょうか。これはケース・バイ・ケースでもあるとは思いますが、いかがでしょうか。今までそのような事例もあれば、お願いします。

○方医療機器審査第一部審査役 基本的にはやはり、治験という信頼性の担保されたデータを求めています。ただ、やはりすごく疾患が重篤ですとか、あとは今まで臨床研究のデータで、少なくとも明らかに大きなリスクがないとか、そういったところは今までの治療実績を踏まえて、なるべくせっかく手を挙げてくれた企業に負担にならないように、実施可能性も考えて、必要最低限の治験を求めるといったケースがありました。もちろん、ケース・バイ・ケースで、審査も柔軟に対応していきたいところです。

○楠岡部会長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○楠岡部会長

[Redacted]

○方医療機器審査第一部審査役

[Redacted]

○楠岡部会長

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○方医療機器審査第一部審査役

[Redacted]

○賀藤委員 　ただ、先ほど申し上げたように、金型を作って、結構売れてしまえば、そう売れません。そんなに数が売れるわけではない。たぶん、マーケットが小さいのだらうと思います。

○山根副部長 　今一つ理解していないのは、これは希少疾病に当たるのでしょうか。当たらないのでしょうか。

○賀藤委員 　希少疾病の定義をどこに持っていくか。日本における総人口の 4% 以下なのか、それとも日本の患者数か。

○山根副部長 　定義はあるのですが、何かすごい大きな数なので。

○賀藤委員

○楠岡部長 　その基準、PMDA はどうですか。

○佐藤上席審議役 　希少疾病用医療機器に関しては、医薬品医療機器等法の施行規則の中で、一定の人数と疾患の重篤性、それから開発の可能性の 3 点が要件となっています。人数に関して言うと 5 万人以下、重篤性はさらに致死性のものとか、そういうところです。開発の可能性であれば、一定の臨床研究や開発の過程で製品化が進んでいるかどうか、その 3 点を加味します

先ほどの話でいくと、おそらく患者数は非常に少ないので、希少疾病の医療機器には該当すると思います。さらに、希少疾病の医療機器に該当した場合には、開発の経費の一部を補助したり、あとは審査の過程で優先的な審査をしたり、さらに治験相談も優先的にしたり、申請手数料が若干安くなるというインセンティブが実は与えられるという状況です。

ただ、機器の場合には、ご承知かもしれませんが、対象患者数がオーファンの範囲に入ってしまう。それらのインセンティブを企業機関があまり求めているのか、残念ながら全体的に希少疾病用の機器の指定は少ないというのが現状です。

一方、つい最近、難病新法が施行されて、昨日の薬事分科会でも報告がありました。一部指定難病に関しては、約 12 万人の部分までオーファンの要件を拡大する方向で議論がなされています。今後パブコメ等で募集してそれが通れば、おそらくその指定難病に対してもっと幅が広がる

のですが、先ほど申し上げたとおり機器自体、全体的に申請数が少ない。指定をしたい、してほしいという企業がなかなか出てこない。これはあくまでも開発企業に物と対象疾患を併せて指定をするということになりますので、機器に関してのオーファン制度は、十分活用されているとは言い難いという状況にあります。

○中畑委員

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○中畑委員

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○中畑委員

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○中畑委員

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○中畑委員

[Redacted]

○賀藤委員

[Redacted]

○中畑委員

[Redacted]

○楠岡部会長

薬の場合はグローバルな治験というのが当たり前ですが、機器の場合はヨーロッパとアメリカで承認というか認証のシステムが違うので、グローバルというのが持ち込みにくい。日本とアメリカはほぼ同様なや

り方になると思うのですが、ヨーロッパは全く違います。アメリカの会社でもヨーロッパで CE マークを取っておいて、その後、治験的なことを臨床試験として行って、結果としてあまり良くなければ発売しないみたいなやり方をすることがあります。もし治験ということであれば、アメリカでやる場合と同基準でやることになるのかもしれませんが。

もし、CE マークを取ったものの治験を日本でやる場合は、どういう扱いでやるのか。日本では未承認なので臨床研究、臨床試験として、自主的にやる場合もあるでしょうし、治験届を出してやるような場合もあると思うのです。治験届を出した場合はいいのですが、そうではなく、自主的な臨床試験で、ただ、ものとしては一応 CE マークを取っているから、ある一定の保証はあるということで、先ほどの医師の判断みたいのところになります。そこで、データを積み上げた場合に関して、どのような扱いにするのかも、これからの問題として考えていいところかと思えます。そういう解釈でよろしいのでしょうか。

○方医療機器審査第一部審査役 ヨーロッパで行われた試験でも、機器の場合には人種差や体格差の問題が解決すれば、必ずしも国内で試験をしなくてはいけな
いわけではない場合もあります。一定の要件を満たしたものは、その試験結果をもって審査を行うことは可能です。また、循環器のデバイスですと、むしろ現在は米国と日本の共同治験というのがありますが、欧州と日本の国際共同治験もいくつか相談案件があります。なので、やはり企業が日本の小児循環器を視野に入れていないのが大きいのではないかと考えています。

○楠岡部会長 企業がなかなか乗ってこないのは、単にそういう市場規模の問題なのか、それとも市場規模はそこそこあるが、審査が大変だから、ちょっと後回しというか、そのどちらなのかというのはどうでしょうか。

○賀藤委員

○加藤委員

市場規模ももちろんあると思うのですが、先ほど賀藤先生がおっしゃっていたように、日本の小児のいわゆる難病とか希少疾患の多くは、大学病院でなくて子供病院で診療するところが多いと思います。ただ、大学病院に比べて小児病院は治験の制度がないところの方が多いので、逆に協力しにくいこともあると思います。日本の小児病院で、そういうような治験に耐え得るようなものを持っているのは、成育医療研究センターくらいなのではないかと思えます。それ以外のほとんどの子供病院は県立病院で、純粋に診療病院で、そこで治験に入ってくださいと言っても、例えば事務的な手続はやはり医者が担当しなければいけない現状があって、なかなか難しいと思います。ただ、症例はそちらの方が多いので、

いろいろなところで難しいことが出てくると思います。そこに対するいろいろな補助とか、ただ単にでは治験をやりたいと言っても、誰がどこの病院で治験をやるのだというときに、そこまで一歩手伝えと、小児に対する適応がより正しいものになってくるのではないかと思います。

○佐藤 上席審議役 今の件に関しては、実は厚労省の医政局で、治験・臨床研究の推進という観点で、まさに小児の治験をどう日本で環境整備、インフラ整備をしていくのかという議論は楠岡先生を中心にやっていただいたと思います。その中で、現在、薬中心にはなっていますが、成育を中心として小児治験ネットワークを作って、昨年か一昨年くらいから活動を開始して、まさに小児に特化した治験の受皿、かつそれが今、先生がおっしゃったような、例えば子供病院のようなものを併せて、あたかも一体化したような症例集積性を高めた、そういう治験環境整備が実は進んでいるところですので、機器に関してもそういうところをご活用いただければ、日本で治験をやる環境は、徐々にですが整いつつあるのかと思います。ただ、実際に企業に依頼をしていただかないと、なかなかいかない。その後の押しをどうするかは、また別の問題があるかと思います。しかし、その環境整備は徐々に整いつつあると思います。

○加藤 委員 それは薬に限定しているわけでは、もちろんないですね。

○佐藤 上席審議役 はい、小児の治験ということです。

○加藤 委員 ただ、まだ薬を中心にというところが確か。

○賀藤 委員 うちの研究所には、医療機器がないのです。 [REDACTED]

○佐藤 上席審議役 しかし先生、環境は一応整えようとしています。

○賀藤 委員 ですので、医療機器も今、視野に入れて動き始めています。あとは、小児病院とか、100床以上持っている大学病院もありますので。ただ、大学病院は全く参加する気がない。いわゆる倫理委員会の関係で、独自の倫理委員会をやるので、全く参加してくだらないのが現状です。小児科系統は全部合わせると病床5,500床になります。ただ、先ほど加藤先生がおっしゃったように、CRCが全くいない病院が7割なので、今その育成から始めているところです。実態としては今おっしゃったとおり動き始めています。医療機器を何とかしたい。

○楠岡 部会長 そうですね。ほかにありますか。

○長谷川 委員 薬と同じように治験をなしにして実態調査だけで認めるということ、厚労省等が後押ししてくれる可能性はないのでしょうか。

最近の例だと、私が知っているのは、小児で骨形成不全症という病気に

アレディアという薬が世界で初めて承認されました。世界で初めてということは、当然どこにも治験はないです。実態調査だけで、厚労省がこの薬は重要で、治験がなくとも論文でエビデンスがあるので、企業に対して実態調査があれば認めますと言ってくれたので、企業も動いて実際に保険採用されました。そういうことは、機器では可能性はないのでしょうか。

○佐藤上席審議役 薬も機器も同じだと思います。まさにそのエビデンスがどれだけ信頼性に基づいて、どれだけのエビデンス度があるのか。まさにそれによってだと思います。一方で、では今から治験をやるのが物理的に無理な分野なのか、どうなのかというところをやはり総合的に判断をして、おそらくその中で、実際の有効性、安全性をどれだけのどういう資料で判断しようかという、そこの柔軟性は審査の中でもいろいろあります。その一類型として、おそらく今先生がご指摘のところはなったのかと思います。ですから、医薬品も機器も同じような考え方は理論的には可能だと思います。実際、お出しいただけるものがどれだけのものかに、たぶんそこは依存するのではないかと思います。

○賀藤委員 ということ、今、先生がおっしゃったのは、たぶんきちんとしたデータ・マネジメントとか、いろいろなところのパイプラインがきちんとして、信頼性の高い論文だったのだと思います。臨床研究中核病院事業の1つとして私どもで小児をやっていますが、信頼性の高いデータを出して、データ・マネジメント、データ管理、統計も含めて私のようなところが最初から補助して行って、一緒にやって行って、誰が見ても信頼性の高いデータであると、結果として医療機器もなっていくところで相談していただければ、たぶん審議役がおっしゃったようなところで行けるのだと思います。勝手に医者がやっても駄目なので、好き勝手にやっても駄目ですから、ちゃんとしたシステムを取って、最初からそういう臨床研究として、誰もが認めるシステムでやっていく。これは現場の医者もそういう意識でやっていただきたい。そういうことで、私のところのホームページにご相談くださいと載っております。

<議題2：医療機器の小児への適応評価等に関するFDAのガイダンスについて>

○楠岡部会長 ほかにありますか。この問題はかなり幅広いというか、考えなければいけないファクターがたくさんありますので、今どうしていくかという具体的な方向性を出すのは難しいと思います。今のお話のようなところで、少しでもこの科学委員会の方で解決できるか、提案できるようなところがどこにあるかについて、また引き続き、いろいろご議論いただきたい

と思います。

そうしましたら、時間の関係もあります。次の議題に移らせていただきたいと思います。次は医療機器の小児への適応評価等に関する FDA のガイダンスについてです。今年に入りまして、FDA から小児用医療機器の市販前評価に関するもの、また医療機器の小児使用の情報提供に関するものという 2 つのガイダンスが出ております。これは参考資料として提供いただいたものです。このガイダンスの内容は、ここの専門部会での議論に大いに参考になると思われまます。そのガイダンスについて PMDA からご紹介いただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○鈴木医療機器審査第二部長 PMDA の医療機器審査第二部の鈴木です。よろしくお願ひします。ここまでの議論で開発の段階から小児について考えていないという議論もありましたので、米国の状況がどうなっているかは、少しこちらのガイダンスで参考になるのかなと思ってお持ちしました。よろしくお願ひします。

ガイダンスを理解するのに、背景をお話しておいた方がよいかと思ひまして少し背景をまとめました。FDA は、そもそも希少疾病や小児等、いわゆる“Unmet Medical Needs”への対応に注力しているところです。そのうち医療機器については、2002 年ですからもう 10 年以上前になりますけれども、医療機器のユーザーフィー及び近代化法というのが成立し、ここで FDA がユーザーフィーを取るようになったわけです。これに伴って法律を改正し、小児医療機器の開発の促進と、その治験においてどのように患者を保護するかに関する条項が、ここで盛り込まれています。さらに、この法律については 5 年ごとに改正を経ていて、市販前の審査を含む手続、小児への医療機器の使用の評価について、ここにお示ししている 3 つの資料を、現在、公表しているところです。以降のスライドで、この資料の概略を順に説明したいと考えています。次のスライドをお願ひします。

1 番目の資料ですが、これは法改正に伴って実施された Public Workshop についての資料です。この Workshop では、希少疾病に罹患した小児に対する医療機器開発における問題点について、ここに掲げた関係者が議論をしています。特に小児医療の現状、小児機器の規制のあり方、医療機器開発及び治験の設計の問題について、どういう問題があるかについて関係者が意見を交換したということです。その中で今後、FDA が力を入れる取組としてここに 4 つポツがありますが、これが挙げられています。1 つは、小児医療機器開発や治験に関して、関係者が情報交換をしっかりとしないといけないという内容、2 つ目は、小児医療機器の承認状

況や使用状況については、きっちりトラッキングしていきましょうということ。このトラッキングについては、これに関連してガイダンスが作成されていて、今回、お示しする 2 つ目のガイダンス (参考資料 2) になっています。3 つ目に、成人臨床データをどう外挿していくかで議論されています。これは現在、FDA の中でガイダンスを作成中ですが、小児データというのは小児だけで出てくるのは難しい部分もあるので、今ある成人のデータをどこまで外挿できるのかというのはここでも議論がありましたけれども、同じようにされているようです。4 つ目としては、個別の医療機器や、特有な環境ごとに小児への影響を研究していこうということで、こちらも個別の医療機器ごとのガイダンスを考えているということで検討中と伺っています。次のスライドをお願いします。

2) が、現在、FDA が出している最新版のガイダンスになっています。これは何かというと、小児用医療機器の市販前評価として、その有効性と安全性をどう評価するかに関するガイダンスになっています。このガイダンスは、全ての小児用医療機器の市販前手続が対象ということで対象は広く網羅しています。

①のガイダンスの目的は、ここにある 3 つです。A) は、小児集団とは何か、医療機器の小児使用はどういう範囲を言うかという定義の問題です。B) は、小児使用に対する医療機器の有効性と安全性をどう保証していくかの問題です。C) は、治験において被験者をどう保護するかの問題です。この 3 つを中心に述べています。次のスライドをお願いします。

①-A) は定義です。このガイダンスの中で FDA は、22 歳の誕生日前日までを小児と定義しています。その部分集団としてですが、このスライドにお示しするように新生児、幼児、小児、青年として年齢別に範囲を決めています。また年齢以外についても部分集団として、例えば低出生体重児、体格、生理学的/精神的発達等、その他の要因についても考慮すべきと書かれています。また、小児使用の定義ですが、小児使用は小児集団全てへの使用としていて、適応に小児が含まれる場合又は予測される場合も小児使用として定義していて、小児専用の医療機器だけをここに含めるものではないことが明確にされています。次のスライドをお願いします。

①-B) は、小児集団への使用を意図した医療機器の安全性・有効性の評価についてです。安全性・有効性の評価については、基本的には通常の医療機器、大人用の医療機器と同様に実施すると書かれています。小児は“とりわけ脆弱な集団”であるので、特に留意すべき事項や保護対策が必要であるとしています。例えば非臨床試験では生体適合性・無菌

性、環境要因(電磁場、放射線等)については、小児使用において特に留意すべきとしています。また臨床試験については、対象疾患の詳細、既存データ(成人データや小児部分集団の既にあるデータ)についての外挿性、製品のリスク等を考えて、治験の必要性について判断をしてくださいと書かれていて、小児使用を意図した途端に必ず小児での臨床試験が必要ということではなく、その必要性を既存のデータから考えてくださいと書かれています。また臨床試験要否において「必要」と判断された場合には、小児被験者の体格・発達程度等を考慮する必要があること。部分集団毎に、行動的要因・社会的要因等が異なるので、そこを留意する。植え込み型機器の場合には手術部位や術式の検討も必要としています。治験の結果については、先ほど賀藤先生からもお話があったように、適切な小児用機器の設計、リスクの評価、添付文書等への反映が必要とされています。次のスライドをお願いします。

①-C)は、治験を行う場合における被験者の保護についてです。小児というのは、「治験において同意が可能とされる年齢に達していない人間」と定義されているので、治験参加においては被験者本人のアセント(肯定的同意)及び、親権者の許可が必要とされています。また治験の実施に関しては、法規制やガイダンスに従うこと。被験者の保護対策を講じること。IRBの役割が非常に重要だということ。試験中については小児の保護ができるような専門家の確保など、そういう治験の環境を整えることが必要だということで推奨しています。次のスライドをお願いします。

最後に、3)の参考資料2、もう1つのガイダンスについて概略を簡単に説明します。このガイダンスは、医療機器の小児使用に関する情報を求めるガイダンスです。対象は、特に新規性の高い医療機器の申請において、2014年4月10日以降に申請されるものについては、必ず以下に示す情報を入れてくださいということです。その内容ですが、「小児への医療機器の使用に関する情報」の項目を、ここにお示ししていますが、適応、小児の年間疾患発生率、小児の有病率、小児部分集団/年齢範囲、特定の機器/機器部品、情報ソース、こういうものについて新しい医療機器が申請される際には、必ずこのような情報をまとめて提出してくださいというガイダンスになっています。

FDAは、この情報をどうするかですが、1つは、この情報をもとに医療機器の小児使用に関する内容を議会で年次報告するように義務付けられているので、その報告に使います。2つ目は、トラッキング情報を補完する情報として使用して、また添付文書等の記載への対応も行います。3つ

目に、Unmet Needs がどこにあるのかをこの情報をもとに特定し、新規開発を促進するためにこのような情報を求めているということです。次のスライドをお願いします。

議会への報告についても、ホームページにありましたのでご紹介します。「Fiscal Year2012」報告の1例です。一番上が薬物溶出型のステントです。TAXUS Express2 についての報告で、真ん中の赤い下線を引いてあるところがその該当する部分です。小児使用については18歳から上の対象患者になっていることが明確にされています。一番下が賀藤先生にご紹介いただいた Berlin Heart についてです。これはサイズの制限があるものの、全ての年齢で使用できるということで、FDA は承認しているという内容を議会に報告しているようです。

以上、米国での小児使用に関する動向について、主要な2つのガイダンスを簡単にご説明しました。

○楠岡部会長 ありがとうございます。ただいまのお話に関してご質問、コメントはございますか。

○鈴木医療機器審査第二部長 これまでの議論で賀藤先生からも、小児を使用した開発がされていないのではないかという課題、問題点が提起されたと思います。一方、海外の企業は初めから小児の開発を意図しているということで、日本の企業と海外の企業の差が提示されたところですけども、もしかしたら、このようなガイダンスを作成し、審査において小児使用についての情報提供を求める取組がされてきたことが、海外の企業が開発の段階から小児への使用を考えていかなければいけない呼び水になったのかなと、今、プレゼンテーションをしていて思ったところです。

○賀藤委員 薬もそうですが、たぶん、小児用の薬を開発するとインセンティブがありますね。薬だと少し特許期間が延びるとか、日本もちょっとあるので。でも子供専門に作ってしまうと儲からないのはどこの分野も同じなので、大人用を作るときに小児用も作ると、ちょっとメリットがありますよというインセンティブがないと、企業は絶対動かないはずなのです。だから小児を作るときにインセンティブ、企業としてのメリットがないと社会的責任では絶対作りませんから、儲かりますというのがないと、その制度をどこかで作らないと企業は動かないというのが1つです。

あと、小さな企業でも PMDA の方に持って行きやすくする。いわゆる審査機関に来るまでが一番問題がありそうで、みんな情報をあまり持っていない。こんなに PMDA の方々が一生懸命考えてくれていることは知らないのです。日本は小さな企業が結構優秀ですし、逆に大企業よりも気軽に相談に乗ってくれて、

ですから小さな会社が何とか審査まで持って行けるようなシステムが、1つ前の段階として本当は欲しい。大企業の場合は儲かる、儲からないが大きいですから、小児用と一緒に開発した場合のインセンティブとして、やはり金銭的なものですね。あと、審査を受けてからは審査のとおりやっていくしかない。

ただし、ちょっと気になったのが4ページの下で、いろいろな資料を出さなければいけないですね。どのくらい患者がいて、どのくらい本当に使われるか。例えば小児の年間疾患発生率の数字を出していくのですが、日本でこれを持っているのは、小児の血液使用がきっちりしていることと、先天代謝疾患のあるグループしか残念ながらも、あと人工透析していればその患者の数はみんな把握していますが、そのほかの多くの疾患は、各学会がデータベースを作ろうと努力しましたが、お金が続かなくてみんな破綻しました。ですから、なかなかその数字が出てこない。小児慢性疾患の事業を母子保健課でやっていますが、小児慢性疾患は全部申請しているかといったら、各公共団体が無料化している狭間で、なかなかデータとして信用できない。でもそれでは駄目なので、そのデータベースの一翼を担うように、厚労省が小児慢性疾患でその役目を何か考えてくれていますけれども、これは医師が悪いと言えば医師が悪いし、データベースがなかなかないというのが現状ですから、基本的なことを考えていく。まだまだインフラが作られていないのが私たちの反省するところだろうと思います。

○鈴木医療機器審査第二部長 ありがとうございます。PMDAとしてのひとつの悩みというのは、賀藤先生がおっしゃったのと同じように、なかなか企業がこちらに来ていただけないことで、現在、かなり早い段階から薬事戦略相談とか、いろいろな取組みはしているのですが、それにもなかなか引っかかってこないところが我々の悩みです。宣伝はできるだけしているつもりではあるのですが、なかなかまだ行き渡っていないというのが、今、お伺いしたところで感じたことではあります。今後、また努力をしていければなと思いますが、薬事戦略相談では本当に初期の段階から我々は受けていますので、できるだけ先生方も、そういう悩んでいる企業がいましたら、PMDAの方に導いていただければと思います。ありがとうございます。

○楠岡部会長 ほかにございますか。

○佐藤上席審議役 金銭的なインセンティブをPMDAの独自事業でやるというのは、なかなか難しいところがあります。国の法律の枠組みでは、例えば希少疾病

用医療機器制度で開発の補助をすとか、それ以外に研究費というのが、残念ながら今の日本の現状です。医薬品に関して言うと、ヨーロッパもアメリカも成人の申請の際に小児の開発も半分義務化し、そういう意味では、飴と鞭をうまく使い分けて小児の開発を後押ししている状況がありますが、機器の場合はそこまでいいません。

先ほど賀藤先生がおっしゃったとおり、中小企業が開発しようと思っても、どう相談していいのか。プロジェクトとして大体どのぐらいの金がかかるのか、おそらく見込みもつかない中、いろいろホームページを見ると、こんなにたくさんの資料を提出しないと最終ゴールまで続かないのかとなり、たぶん、そこだけ見て「こんなだったら何十億、何百億かかる、やめた」となるのかなと思います。我々としても戦略相談あるいはほかの相談の中で、極力、そのプロジェクトが大体どのぐらいの規模感なのか、想起できるような助言をしていかなければいけない。直接いくらかかりますよという話はできないにしても、大体、データのパッケージとして、この規模だったら大丈夫だということを提示するところは、まず必要なのかなと思っています。そこで、大体このぐらいの費用だったら行けそうだというところを、あらかじめつかんでいただきながら、そういうところでやるのかなと思います。

ただ、そのときに今回の科学委員会の中でも、本当に小児のデータが必要なのか、あるいは既存のデータで外挿できるのか、その辺が例えば領域ごと、品目ごとに何となく仕分けができるのであれば、そういうところの知恵も頂けると、我々としても今後のアドバイスには非常に重要になりますから、そういう議論もお願いできればと思っています。

○楠岡部会長

いかがでしょうか。最後、3)の Providing Information のガイダンスのところに、申請資料に小児への適応関係に関して付けなさいということで、これは今年の4月から始まったのですね。申請するとき小児への関与というか、関係性に関して意識付けるところは確かにあるのですが、下手すると、データがないから、それはみんな適応の範囲外みたいな話でメーカーが逃げてしまうと、結局、解決にならないというか、いつまで経っても適応外のまま残ってしまうところがあります。このところはこれからどう動くか。アメリカでもどう動くか見てみないといけないかもしれない。ただ、もし日本でやるならば、必須ではなくても参考として何か考えがあればつけてくださいというのは、ひとつ方法で、そうすると今までより企業側も小児適応に関して少し意識を持つというか、今まで全く検討していなかったのも、それよりは一歩進むかもしれないという気がします。今のところ、そういう求めは日本では何も無い

という状況ですか。

○鈴木医療機器審査第二部長 はい。日本では今のところない状況ですが、このガイダンスの中で、この情報をどう利用するかという中においては、小児の情報を出してもらって、本当に承認の中でそこも含めて評価できるのかどうかも考え、含められるものであれば含めていくという考えを FDA は持っているようです。必ずしもそれを全部除外するわけではなく、含める方向で、本当に Unmet Needs があるのであればどうか評価できないかという方向だと思います。ただ、FDA は、成人のデータをどういうふうに入れ挿できるかというところについてかなり悩んでいるようで、今、ドラフトガイダンスも難航しているようですが、そのガイダンスができてくると、より一層、こういう情報が審査の中で生きてくるのかなと考えます。

○楠岡部会長 ほかございますか。

○中畑委員 小児の適応評価で、小児の定義をどうするか。日本は一般的に 15 歳で切っていますが、日本小児科学会では 18 歳、場合によっては 20 歳までを小児として含めている。FDA のこれを見ると 22 歳の誕生日前日まで、すなわち 21 歳までは小児に含めている形です。どこまでを小児にするかは、本部会の議論ではっきりさせておいた方がいいような気もしますが、その点についてはどう考えたらよろしいでしょうか。

○楠岡部会長 いかがですか。

○賀藤委員 ちょっと外れますけれども、厚労省の小児がん拠点病院の事業があります。小児がん拠点病院で 1 つのテーマとして挙がっているのが、いわゆるアドレッセンスとヤングアダルト、AYA 世代の小児の疾患をどこで診るかということ、小児がん拠点病院で診なさいという話になっています。20 歳までの悪性腫瘍は大人の先生方はなかなか難しいので、そうすると全体を見れば、ここに書かれたアメリカの概念の方がまだよくて、いわゆる AYA 世代までは小児医療がカバーする方向が、今、あるのかなと思います。

○加藤委員 そうですね。腫瘍に関して、比較的高い年代は成人内科が治療するより小児科で治療する方が、実際の治療成績自体がいいという数字で、それは世界のどこの国でも再現されて出ていますから、小児血液腫瘍疾患に関しては小児科医が治療する形になっています。ですから 15 歳で切るより、少し上まで対象が広がる可能性は考える必要があると思います。

○長谷川委員 大事な点だと思います。全くの私見ですが、FDA の言うように年齢だけで区切るのは、私は個人的にあまり賛成ではなくて、体格なりハンディキャップの有無なり、年齢以外の要因を必ず考慮するというところを、ぜひ入れていただくと良いのではないかと私は思っています。

- 加藤委員 確かにそうです。機器という面ですと大きさがすぐ大きな問題になってくると思いますが、小児難病の場合、年がいても体格が小さい子たちがいますので、逆に難しい部分になると思います。そういうところに配慮していろいろな適応を決めていく必要があると思います。
- 楠岡部会長 いかがでしょうか。先ほどの最後の議会の報告でステントのところは18歳からとなっていました、日本などは川崎病の関係もあって、もっと小児でもどんどん使っていく実態もあると思います。そういうところも国によって差が出てくる場所ですし、いろいろなファクターが関係してくるので、そこはどういうふうにか考えるかというのはあると思います。ほかにございますか。
- 矢守副本部長 賀藤先生に伺いたいのですが、先ほど小児の疾患別に、大体どれくらいの症例数があるのかははっきりしていなくて、小児の血液についての数字ははっきりしていると。
- 賀藤委員 血液と先天代謝疾患はある。
- 矢守副本部長 今、お話を伺って私は専門外でよく分かりませんが、大事なポイントとしては、現状、どういう状況にあるか、例えば、小児の疾患領域別に患者数を、体系的に調べたらそれは重要な基礎データになると思います。この部会は科学委員会ですので、アカデミアの先生とディスカッションから出てきたことで、何か解決できることがあればと思います。ここにおられる先生方はいろいろな意味で Hub になるような先生方だと思いますので、例えば学会と十分議論して協力しながら、その疾患数をはっきりさせていく大きなプロジェクトを立ち上げる、あるいはそういうオピニオンをリードしていただくような可能性はないのでしょうか。
- 賀藤委員 お金を誰が出すかです。小児循環器学会がパイロットとして、北海道の先天性心疾患の患者数を出そうということをやりました。北海道だと旭川医大、札幌医大と北海道大学が頑張れば、何とか北海道だからうまくいくなと思ったのですが潰れました。研究費が取れなくてお金が続かなかった。疫学研究でどこもお金を出してくれませんでした。書き方が悪かったのかもしれませんが。
- 矢守副本部長 AMED が動くという状況でしょうか。
- 賀藤委員 全く無理でしたね。結果の出ないものは無視なので、疫学というのは本当に基礎データですし、一番の大きな問題は先天性心疾患も診断能力が左右しますから、どこで誰が診断したかということが結構難しく、そのデータは、誰が、どこで診療したかというところになってくると、なかなか収拾がつかない。データの正確性が担保できなかったということになります。そのデータの正確性を担保するとなると、それなりの

研究班を作ってやるということになる。

- 矢守副本部長 網羅的にではなくても、まず隗より始めよということで、そういった診断の標準的手法が確立しているものとか、特定の疾患を選んで、できるところからやっていくということとはできないですか。
- 賀藤委員 それは、一部やっています。小児慢性疾患事業で何とか数字が出ないかなと思って調べたことがあるのですが、残念ながら、小児慢性疾患事業で登録してくる疾患と実態とは全くかけ離れているということがあったので、今、別なところでやっていますけれども、ある疾患、特殊な疾患は診断基準がしっかりしていて、それでもって特定の病院しか来ないようなものだったら、それでも 9 割以上は把握できるかなということで、ちょっと今、動いているところもある。ただ、研究班を作ってやるとなると、どこでマネージして、どこでデータの担保を取り、誰が診断して、それを第三者が見て確実というように、ある程度信頼性のあるデータとして数字を出すとなると、なかなか年度にわたって何年もということが今はできていない状況です。
- 服部委員 今、ご指摘のあった点は非常に大事なところだと思います。小児の腎臓病に関して言うと、末期腎不全に関しては日本小児腎臓病学会で約 10 年のプロジェクトで、やっと最近、しっかりとしたデータが出てきました。毎年、20 歳未満で新規の末期腎不全は 80 人から 100 人ほどいて、そのくらい透析療法あるいは腎移植が必要な患者さんが出てくるというデータが、今、やっと出てきたところですから、おっしゃるように医療機器を必要とする疾患に限ってということであれば、各学会が協力して実態把握に努めていくべきではないかと思います。
- 山根副部長 網羅的な情報がとても大事だというお話、印象深く伺いました。私どもが関係している心臓血管外科の方で人工心臓の適応の観点から、どういう基準でいくのかということで、Body Surface Area (BSA) 1.44 メートルという基準で話を聞いていたら、体重 40 kg というのは、20 歳を過ぎても女性は 40 kg です。ところが、小学校 6 年生の男子が体重 40 kg です。では同じでいいのかと言ったら、ある心臓外科の先生が、血管径が大事なのだと。小学校 6 年生で体が大きいと言っても、血管径が 10 mm ではどうしようもないだろうということで、体重を基準にしてはいけないというご意見を出す方がいて、今、長谷川先生が年齢のほかに体格と言われましたが、血管径というのも疾病によっては入ってくる可能性があると思います。
- 長谷川委員 これも私の私見が入りますが、疾患の罹患率 (incidence) と有病率 (prevalence) のことですけれども、日本はデータがないのだと思います。

小児はほとんどの疾患がない。科学委員会なり PMDA なり厚労省が、そういうデータがあるのだということをぜひ言っていただきたい。厚労省から学会に、今、何人の患者がいますかとは聞かれますけれども、それは有病率でもないし罹患率でもない。そんなデータを出しても疫学的には意味がないと思いますので、ぜひ、PMDA や委員会の方から、有病率と罹患率のデータは出さないといけないのだということを、ぜひ我々に言っていただくことも大事ではないかと思います。もしかすると我々も、そこに関してはあまり重要視していなかったのではないかという気がしています。

○鹿野審議役 私は、医薬品の審査経験の方が長いのですが、海外の企業からいろいろ相談を受けるケースであるのは、特殊な疾患になると特にそうですけれども、日本での基本的なデータがないために日本で開発戦略を立てにくいと聞くことがあります。どれぐらい患者さんがいて、日本の医療現場ではおそらくこの製品が導入されたら、このように使われるだろうと想定して開発計画を立てるための情報が非常に少ないという話を聞くことがあります。

我々も、例えば試験のプロトコルを作るときに、基本的な疾患の情報がないので、どの程度の有効性が期待されるか。安全性上、懸念される部分は何かという予測が難しい部分があることを経験しています。なぜそういう情報が必要かも含めて、我々も情報発信していく方向で全般的に考えていきたいと思っています。

○加藤委員 問題は、医師もみんなが基礎データを欲しがっているのですが、データを取るのにお金が必要になってしまいます。しかも継続したお金が必要になってしまふところがすごく問題で、小児の血液腫瘍領域が比較的その数ができているのは、病院が集約されているからというのと、もともと臨床研究をやるのに全国研究がどうしても必須になってしまっているの、それを集積しているというのがありますが、それがずっと続けられるお金が担保されているかという、自転車操業みたいな形になっている。基礎情報は取り続けないと意味がありませんので、数が何人いるかということが継続してできるようにするには、ただ、数を集めると皆に言って、現場の医師の負担が増えるだけのシステムは絶対に長続きしませんから、それに対していろいろな投資をする必要があると思います。そういう制度ができて、継続して初めてできることになっていくと思いますので、数をただ集めようというだけでなく、どういうふうな事業で集めていくかまで考えていくことが必要だと思います。

○鹿野審議役 おっしゃるとおりだと思います。先ほど加藤先生がおっしゃいましたよ

うに調査の方法、どれほどの精度が必要か、何を見るかも含めて検討が必要なのと、そのためのコスト面も、なぜそれが必要かという意識を我々も含めてステークホルダーで共有して進めていくことが、結果として患者さんのメリットになるということを、もう少し前向きに考えていただけたらと思います。

○賀藤委員

ということで、また小児治験のことを申し上げますと、一応、今のところは、また薬の話で申し訳ありませんが、この病気は何人いますかというときに、小児治験だったら事務局に来てもらえば 1 週間後には、この病院に、この病気の人は何人いますということを、今、返事できるシステムを作りました。日本全国を網羅しているわけではないですが、全国の大きな小児病院なので 7 割か 8 割までカバーしている中で、この病院に何人います、この病院に何人いますということを出せるシステムを少しずつ作っています。ただ、今言ったように本当に正確に日本で何人いるか出そうとすると、お金が必要ですから、ある程度アバウトな数字で 7~8 割カバーすることは、だんだんできるようなシステムを作っています。企業としても、1ヶ所の窓口に行けば全部データが来るような形にしています。

○楠岡部会長

ほか、ございますか。

○中畑委員

国によっては、例えばデンマークなんかだと全部の疾患の有病率が出るような形で、国を挙げてそういう体制ができていますが、保険制度とかいろいろな違いがあるので、日本が同じようなシステムを作れるかどうかはなかなか難しいと思います。血液関係については学会がかなり主導して、できるだけ把握するよとということ、加藤元博先生が先ほどご説明したような方向で、そこにプラスして、疾患登録しないと専門医を育成する施設の基準に抵触しますから、みんな、こぞってできるだけ登録しようという形で、ほぼ日本で発生する小児の血液腫瘍疾患については登録できるようになったと思います。それは 10 年ぐらいかかってようやく定着してきたと思いますが、そこにも先ほどお話があったように、今まで苦労しながらお金を確保してやってきたのです。国を挙げて、そういうのを継続的に支援するようなシステムをぜひ作るように、この部会からも提案した方がいいのではないかと思います。

<議題 3 : その他>

○楠岡部会長

ほか、ございますか。よろしいですか。そうしましたら、この件に関しては議論が進んだ中で、またこちらに戻って来ることもあるかと思ます。今日は、ここで一段落ということにさせていただきたいと思ます。

あと、今日の最初の賀藤先生のお話、それから今の FDA のガイダンスも含めて、今後の議論の進め方について何かご意見等、ございますか。よろしいでしょうか。そうしましたら、本日はここまでということにさせていただきますたいと思います。今回、田中先生に外科領域の実態報告をお願いしていたのですが、今日、ご都合が付かないということなので次回にご報告いただくことにしています。

それから、この部会に関して、新生児領域を専門にされる方が今はおられないということで、そういう領域の方を加えた方がいいのではないかとのご意見を頂きました。今、お引受けいただける方をお願いし、その手続をしているところです。したがって、次回からは新生児領域を専門にされる先生にお一人、加わっていただけるようになるかと思っておりますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。ほかに何かご質問等、ございますか。なければ事務局からご連絡をお願ひします。

○吉田事務局長　それでは、2点ほどございます。最初は確認ですが、いわゆる本日の議論の内容については、情報を議事録の形で公表する形になりますけれども、特に最初の議題、賀藤先生の方から何度もオフレコというか、そういうご発言がございました。この場としましてはそういう情報を提供いただいて非常に有り難かったわけですが、そのあたりについては、きちりマスキングをさせていただく形でやらせていただきたいと思ひます。それについては、また楠岡先生と一緒に確認させていただきながら、その処理をさせていただきたいと思ひます。それが1点です。

もう1点は、冒頭に申し上げました資料1-1です。これについて、ただいまから回収させていただきたいと思ひますので、今一度、記名されているかどうかご確認いただければと思ひます。

最後、次回ですが、次回の日程については、また追ってご連絡させていただきたいと思ひます。事務局から以上です。

<閉会>

○楠岡部会長　それでは、本日の部会はこれで終了させていただきたいと思ひます。本日はありがとうございました。