

第4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27年7月8日(水)
16:30～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○楠岡部会長 定刻となりましたので、第4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いたします。本日はお忙しい中、またお足元の悪い中、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いたします。

<委員の出席状況の報告と資料の確認>

○蛭田事務局長 最初に、私は4月1日付けで科学委員会事務本部事務局長を拝命いたしました蛭田でございます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。委員の出席状況を申し上げます。本日、親委員会の科学委員会からご参加の委員も含めて、10名の委員のうち8名の先生方にご出席いただいております。今回から新たに東京大学医学部の高橋先生に、委員としてご参加いただくこととなりました。よろしくお願いいたします。高橋先生から一言いただけますか。

○高橋委員 初めまして。東京大学周産期センターの高橋尚人と申します。主に新生児の担当になると思います。よろしくお願いいたします。私は大学病院の周産期センター勤務が長く、女子医大の周産期母子センターに14年おりました。そのときに服部先生と一緒に働かせていただき、初めて新生児の体外循環を回しての血液浄化をやらせてもらったという経験があります。その後、自治医大で10年過ごして、東大が4年目ということになります。お役に立てるかどうかわかりませんが、ぜひ、新生児の担当ということで、よろしくお願いいたします。

○蛭田事務局長 次に、配布資料の確認をいたします。本日は席次表、資料目録、議事次第、資料1として「新生児領域における医療機器・材料とその課題」、資料2として「小児関連FDAガイダンス概説」、資料3としてその大元となっている英文の資料があります。本日はすべての資料をお持ち帰りいただけます。

<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 それでは早速、議事に入りたいと思います。議題は前回同様、医療機器の小児への使用に関わる実態等についてです。前回までに賀藤委員から循環器分野の事例を中心に、田中委員から外科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等についてご紹介いただきました。今回は新生児の領域の事例を中心に、高橋委員にご紹介いただきたいと思います。それでは高橋委員、よろしくお願いいたします。

○高橋委員

これが新生児の出生の状況です。少し古くなっているのですが、こちらが昭和 35 年、ここが平成 21 年です。棒グラフが年間の出生数で、平成 21 年が 107 万人で、昨年はずん 100 万ギリギリぐらいで、まだ切っていないかと思うのですが、もうそこまで減ってきています。この折れ線グラフは、上のほうが 2,500 g 未満のいわゆる低出生体重児の出生割合で、これが 9%、約 10%です。これは今もずっと変わっていません。ですから 100 万人生まれて、10 万人は 2,500 g 未満で生まれていることになります。下のほうに 1,500 g 未満の極低出生体重児の割合があります。大雑把に言いますと 10 分の 1 の 10 分の 1、低出生体重児の中の 10%が 1,500 g 未満ということになりますので、日本では約 1 万人が 1,500 g 未満で生まれているという状況です。

次のスライドも同じ意味合いで、生まれている体重別になっています。90%が 2,500 g 以上で、2,500 g 未満が約 10%です。実数で言いますと、少し古くなりましたが、2006 年の極低体重出生児が 8,200 人、1,000 g 未満を「超低出生体重児」と呼びますが、年間 3,300 人生まれています。基本的にこの数はたぶん、今もあまり変わっていないという状況かと思えます。

これが体重別の死亡数です。新生児死亡のうちの 3 割が 1,000 g 未満を占めていることになりますので、早産児の数が多く、しかも当然、小さいほど亡くなる子が多いハイリスクということになります。これが出生体重別の死亡退院率です。これを逆に見て 100 から引いていただくと、これが生存退院率ということになります。100 g 刻みで生存率はどんどん変わっております。特に見ていただきたいのが、300 g 台の赤ちゃんも既に 2008 年の段階で、3 割はおうちに帰っているという状況があります。さらに、200 g 台でも約 10%が、おうちに帰るという状況です。実際に東大でも 300 g ちょうどで生まれたお子さんが、もう退院という状況になっていますので、そういう極端に小さいお子さんたちも社会に出ていくことになります。

早産児、あるいは早産児だけではなくて先天異常、新生児仮死といったお子さんが NICU に入る対象になります。NICU というのは非常に機械がたくさんある場所で、日常の生活とは異質な空間になっています。これが赤ちゃんを見る 1 つのユニットになっています。体温を保つために保育器があります。また人工呼吸器や加湿器が必要な場合もあります。生体モニターも必要で、シリンジポンプもこの子は 2 台だけですが、10 台以上付く場合もあります。もちろんモニター類も必要で、酸素分圧モニター、CO₂ 分圧モニター、そのほかに情報システムとして電子カルテの端末

なども必要です。NICUが15床という状況ですと、大体こういうユニットが15台全部そろって並んでいるという状況です。

新生児というのは体温が保ちにくく、特に早産児は保てないもので、保育器というのは基本的に体温維持のためのものです。こういうクローズド(閉鎖)したタイプのものと、オープン(開いた)した形で輻射熱で温めるという2つのタイプがあります。

人工呼吸器は随分種類が増えて、いろいろな新しいモードも増えていきます。それをNICUのドクターは、1つ1つ覚えていかないといけないという状況です。いろいろあるのですけれども、1つは新生児以外ではあまり使われていないHigh Frequency Oscillation(HFO)という呼吸器モードがあります。これは肺を開いた状態で、流れている空気に振動を伝えることでCO₂をエリミネーションするもので、基本的に日本で開発されたものです。これも今はいろいろ特殊なモードができて、赤ちゃんの肺が傷まないように進んできています。また、非常に小さいお子さんでも自発呼吸の妨げにならないようにということで、いろいろなシステムが考えられており、横隔神経の電気的な信号に合わせて呼吸をするという機械もできています。それから、単に肺を広げておくCPAPという機械もあります。そのほうが数は多いです。新生児の肺というのは結構傷みやすいので、肺が傷まないような形で換気しようといういろいろなモードが出てきています。

次が光線療法という黄疸の治療の機械です。黄疸の原因であるビリルビンというのは、もともとは脂溶性ということで脂に溶けやすい性質なので、中枢神経にたまって核黄疸になるのです。これに青い波長の光を当てると、水溶性に変わって排泄されるということで、保育器のところに青い光を照らします。以前は普通の白色光や緑色の光、通常の蛍光灯でやっていたのが、今は青色発光ダイオードということで、LEDを使ってやるようになってきています。

この辺はあまり日常的ではないのですが、新生児でECMO、体外循環を回しての人工心肺を装着されることがあります。東大でも行うことができます。横隔膜ヘルニアのお子さんなどは、時に適応になります。東大でも一昨年ぐらいに1例使って生存退院になっています。そのほかに、これは新生児ではないけれども、今ではPCPS、IABPというものも小児で使われるようになっていきます。

これはECMOの風景です。3kgぐらいのお子さんで、非常に太く見える回路が内頸動脈に入っています。静脈でもVVでやることもできますのですが、体外で酸素化して戻すという形です。この場合は非常にたくさんの

シリンジポンプが必要になりますので、置けないぐらい山のように置かれているという風景になってしまいます。

それから、先ほどもお話したように、今では新生児の血液浄化も広く行われるようになっていきます。腎不全だけでなく、高アンモニア血症を伴うような代謝異常でも、随分使われるようになっております。血液濾過だったり透析だったりいろいろですが、小さな赤ちゃんでも同じように、カテーテルを入れて体外循環にしてフィルターを通し、きれいにして戻してあげるようになっていきます。女子医大で新生児の HF、体外循環を回して血液濾過を行ったときはまだデバイスもなく、ある意味、実験用みたいなフィルターを当時、腎センターの服部先生などが用意されて行いました。

これは最近行われるようになってきた機械で、低体温療法というものです。基本的には新生児仮死で生まれた赤ちゃんの脳を保護するためのものです。いろいろな理由で、赤ちゃんが生まれた後に呼吸ができない、循環が確立しないということがあるのです。その状態で放っておきますと、すごく熱が上がる。特に脳温が上がって、脳が二次的なダメージを受けて脳症になってしまうことがあります。その間、34℃ぐらいに体温、脳温を維持することで脳障害を抑えることができ、世界中で行われるようになっていきます。こういう機械で、画面はこのような形でプロトコルを入力しますとそのとおりに温度を保ってくれる機械です。体を冷やす場合もありますし、脳だけ、頭部だけを冷やすこともできるのですが、通常は両方を使う形になっています。

これは一酸化窒素というガスを吸入するものです。基本的に肺高血圧、肺の血管収縮を解除して肺の血流を良くし、適応を良くするためのものです。これは人工呼吸器で、通常の回路ですけれども、この途中に NO のデリバリーの機械を組み入れてモニターしながら、ポンベに入っている適量を送り込むことで、5ppm とか 20ppm といった濃度で投与することになっています。通常は一時的なものなので、数日で終わる機械です。

そのようなことで、NICU というのは非常に機械が多く、さらにどんどん新しい機械も取り入れないといけないわけですが、中には新生児にわりと特化されたような機械もあるのですが、小児用又は成人用の機械も同じように使わないといけないので、新生児のドクターというのは病態だけでなく、いろいろな機械の扱いも慣れないといけないという難しさがあります。

少し話が変わります。これはオーダリングシステム、部門としての情報システムの一例です。通常の病院の電子カルテやオーダリングシステム

ですと、とても細かい変更は頻繁にできないのです。通常、NICU や PICU というのは、もっと簡単に点滴のオーダーができる部門システムを持つのが普通というか、持ちたいところです。これはもう本当に普通の基本的な輸液です。急性期はこれだけの種類の薬剤を混ぜて、細かく 1 cc とか 0. 何cc という単位で作って、それを 1 時間当たり何. 何cc という微妙な調節を 1 日に何回も繰り返すといった管理をしないとイケないので、そのための管理の部門システム、オーダーリングシステムがどうしても必要です。

このときに薬剤の投与のための計算のアプリケーションソフトも入れておきますと、体重当たりどれくらいの投与量になるかが検算できるような形になっています。これは「イノバン」といって、ドーパミンと糖液を混ぜた薬剤が全体で 10. 25 cc になるのを、1 時間当たり 0. 1 cc ずつ投与すると、この子の体重が 780 g ですから、1 分当たり、体重当たり 1γ 1μ g 投与になります。こういったことをすると非常に誤投与が少なくなると、間違いがなくなるということで、こういったところもとても大事ですが、実はこういうシステムを作っているメーカーがあまりないので、海外のメーカーが独占しているのに近い状況になっていて、それを使っているのですけれども、予算もかかるので、導入したくてもできない施設も結構あるという状況です。

1 つ、問題があった例をご紹介します。これは東大の NICU で発生した 2 種類の機器の接続の問題例です。先ほどお話した HF0 のハミング V という日本製の呼吸器と、N0 という一酸化窒素のデリバリーの機械である、アメリカ製のアイノベントを接続したところ、N0 の測定濃度が非常に激しく変動してしまっていて、安定して測れない状態になりました。そこでおかしいということで、販売メーカーに来ていただいて確認してもらったことがあります。アイノベントはアメリカ製なので、自分たちが関わる呼吸器との組合せは全部動作確認をされているのですが、日本のメーカーについてはまではやっていないということで、結局、この組合せで HF0 の振動がアイノベントの測定のほうに影響してしまったことが原因というのが判明しました。

これが HF0 の呼吸器回路です。呼吸器から吸入器が加湿器のほうに行くと、それが赤ちゃんのほうに行きます。これが呼気で、呼気側から機械が振動を伝えて CO₂ を吐かせる機械です。この振動が非常に強い状況で、ここが N0 のデリバリーの部分になるので、加湿器を通して呼気側にまで伝わったことが原因で影響したわけです。これをここの吸入器の呼吸器側のほうに移すことで解決したのですが、いろいろな機械が増えてくる

と、組合せで予想もしない影響が、問題が起きるということも経験しました。

また次も話が変わります。現在、新生児医療で何か困っている、不足している機器・材料がないかを提示してほしいということでしたので、実際に関わっている新生児のドクターにも確認したのですが、すごく困っていることはあまりないという状況でした。いくつか挙げたのが、膀胱留置の尿道バルーンカテーテルは 6Fr までが一番小さいもので、それ以下のバルーンカテーテルがないという状況でした。そのため、口から胃に入れる栄養カテーテルを代用しているという状況です。新生児の場合、特に早産児の場合はもっと小さいわけです。

それから、新生児気胸も多く、その場合は胸腔ドレナージをしなければいけないのです。そのときのカテーテルが、通称「トロッカー」と言われているカテーテルで、8Fr が一番小さいサイズですので、1 kgのお子さんだと非常に入れにくいことになります。基本的に、小さいカテーテル類がないということです。先ほどもお話したように、早産児は日常的にもすごく多いのですが、そのためのデバイスが必ずしもないという状況が続いています。

ECMO の回路は、実際のカテーテルのサイズというところくらいになります。あとは血管の問題だけではないのですが、回路の問題だと実際に回すときに回せるかどうかということもあります。通常は 2 kg ぐらいまでになるので、もうちょっと小さいお子さんでも必要な場合もあります。その場合、使えれば救命できる場合もあるので、体外循環を回すことにおいての小さい回路、デバイスがないというのも、ある意味 1 つの問題ではないかと思います。血液浄化の場合も同じで、大体 2 kg が通常の適応体重になっていて、それ以下になりますとカテーテルサイズがないので、いろいろな工夫をして小さい子をやることになります。

それから、オーダリングシステムを含めた部門システムにおいて、あまりいろいろな会社のものはありません。本当はもう少し安く、いろいろな NICU で導入したいと思うのですが、そういうものがなくて困っているという実情はあると思います。

それから、今回お話をさせていただくのいろいろな考えて、あまりきちんとしたデータというわけではないのですが、新生児は今、どんどん在宅医療のほうに進んでいます。ハイリスクなお子さんがおうちに帰るのが非常に増えています。その場合、人工呼吸器を付けて帰る赤ちゃんも増えています。そうしますと吸引器も必要で、モニターも必要で、動くようになるとバギーも必要です。そのほかに吸引類、気管切開の処

置、ストマケア、導尿などの物品も必要になるのですが、こういったものが全然標準化されていないのです。

こういったものは行政との関わりも多いので、東京であればそれぞれの区によって補助が違うということで、本当にケース・バイ・ケースで、症例ごとにやらないといけないという問題もあります。バギーのような移動手段も、その子その子で体付きがかなり違ったりするので、全部 1 例 1 例作るわけです。今後増えるとなると、在宅に対しての機械の整備も必要なのかなと考えたので、スライドを 1 枚付け加えさせていただきました。

これが最後のスライドだと思います。まとめますと、NICU というのは非常にいろいろな機械、特に生命維持にも関わるような重要な機械が必要な部署ですが、だんだん複雑になってきますと、機械同士の関係などで予想されないトラブルも出てきます。1 つの機械でも、いろいろな部品の組合せということもあるかと思うのですが、そういうなかなか予想されないトラブルに対しても、安全に対応しないといけないということがあるかと思えます。対象の数ということで言うと、やはり早産児に対しての医療材料や機器も、今後整備というか、開発が必要なのかなと思えます。

病院部門の情報システムについては、日本のメーカーは少ないですし、人工呼吸器も HF0 を除くと、ほとんどが海外のメーカーになってしまいます。全部輸入で、いちいち説明を聞いてやるということで、やはりノウハウとかいろいろなことで、その点で日本は遅れているところがあるのかなと思えます。最後の在宅医療についても、標準化されていないという問題があるかと思いました。長くなりましたが、以上です。

○楠岡部会長 ありがとうございました。ただいまのプレゼンについて、何かご質問等あるいはコメント等がありますか。

○長野本部長 大変丁寧にご説明いただきまして、ありがとうございました。おそらくここにいらっしゃる先生方は皆さんご専門なので、もう常識的なことなのかもしれませんが、私はまったくの素人なので教えていただきたいと思えます。1,500 g 以下の子供が大体 10% ということで 10 万人ぐらい、さらに小さい子とそのまた 10% という数ですね。私は、それほど少ない数ではないという印象を受けたのです。先生が最後のほうで、重要な機器でも専用のもがないと言われましたが、ここで今まで主によく議論されてきたのが、実際に小児の医療機器の場合に、どうしてもそれほど患者数が多くないがために必要でありながら、医療機器メーカーが採算とか、そういうことでなかなか開発をしないといった現状があるという

ことが、問題点の1つとしてかなり挙げられてきました。

そういう観点からいった場合、こういった新生児の医療機器というのは、確かに専用のもがないのかもしれませんが、お聞きしたところ、先ほども「困っているものはありますか」と聞かれたときに、すぐには出てこない状態ということで、あまり多くはないのかなという印象も受けたのです。その辺がどのような状況なのかというのを、もう一度お願いしたいのです。

- 高橋委員 先生のおっしゃるとおりで、実際に小さい子用のものがあつたほうがいいのはいいのですが、必要となる頻度というのは必ずしも多くないのです。ECMOにしても、東大でも新生児に付けるのは年間1例あるかないかぐらいになってしまいます。さらに早産の子というのは、今までないのでやっていないということもあるのですけれども、実際に作ったとしても、そんなに必要な数は多くないというのが事実かなと思います。
- 長野本部長 人工心肺やNOといった、今日出てきたいろいろな機器は、いわゆる成人用のもので代用できるのですか。
- 高橋委員 NOは、むしろ新生児用に作られています。
- 長野本部長 経済的なことばかり申し上げて申し訳ないのですが、それは医療機器メーカーとしても、十分に採算が合うというぐらいの算出は出てくるのでしょうか。
- 高橋委員 採算は合っていると思うのです。一応保険できちんと支払われていて、実際にデリバリーの機械自体はリースという形で、それぞれの病院に置かれていて、ガスだけは購入して、その使用料について保険で支払われるという形になっています。メーカーはたぶん、それで十分にペイしているのだと思います。NOや低体温療法に関しては、むしろ新生児は頻度が高く、そういう意味では専用の機械がもう既にあるので、その開発は今となってはいらぬということになってしまうのですが、何年か前までは自分たちでいろいろ工夫しながら、工業用のNOのポンベを使って。
- 長野本部長 自分たちで作られたわけですね。
- 高橋委員 ええ、そうです。工業用のNOのポンベを購入して、それぞれで回路を組んで使っているという状況だったのが、今は変わって、きちんと専用のものでできて保険適用にもなっています。そういう意味で、新生児も進歩はしていると思います。
- 山根副部長 先生、貴重な話をありがとうございます。実は在宅医療が進んでいると聞いて、びっくりしたのです。在宅医療という場合に、機器がきちんと使用ができているというほかに、必ず介護者という者が必要になると思います。そうすると、親が介護者だというのが当然の前提なのでしょう

か。

- 高橋委員 残念ながら今の日本では、家族がほぼ 100% 近く介護をしている。特に母親が常についているというのが実情になっています。在宅で診てくれる診療医というの、今は少しずつ増えてはいるのですけれども、家に訪問してくれるといった医療者自体も少ない。特に小児を相手にしている病院が少ないので、非常に問題になっていて、家族の負担の上に成り立っているというところですよ。
- 山根副部長 そうすると、お母さんも病院を退院する前に機器の使い方のトレーニングを受けて、家に戻るということですね。
- 高橋委員 ということですよ。
- 山根副部長 では、親がいない場合は退院できないということですか。
- 高橋委員 ええ、そうですね。施設に行くことになる場合も多くなります。家に帰るとするのは、家族の希望で帰るとというのが前提になりますので、見てくれる人がいなければ、もちろん無理には帰せないという状況ですよ。
- 楠岡部長 今日のお話でも、新生児といっても体重が 2,000 g 前後ぐらいから、超極小というか、300~500 g の子もいる。先ほどのスライドの中で、出生体重と死亡率との関係ですけれども、結局、機器などがだんだん進んできたので、だんだんに低体重でも救えるようになってきたという傾向があるのか。このグラフを見ておきますと、800 g 以上になってくると大体フラットになってくるということは、いろいろな機器も 800 g 以上のお子さんの場合は、ほとんど対応が効くところまでできていて、それよりも、より小さいところでいろいろ難しい問題があると解釈していいのか、それとも、もともと生まれたときの合併症などによっても変わると思うので、そのあたりはどうなのでしょう。
- 高橋委員 小さい子が助かるようになったことに関しては、機械の進歩と言うよりは病態がよく分かるようになって、ノウハウが蓄積してということですよ。以前、それこそ私が医者になった 30 年前頃は、小さい子はみんな亡くなっていたのです。そういう亡くなった子たちがいろいろな情報を残してくれて、それがどんどん蓄積して、小さい子の体で何が起きているかがだんだん分かるようになってきたのです。そういう意味で今の子は、何百グラムでも助かるようになってきました。もちろん機械とか薬の進歩も大きいのですが、やはり知識の蓄積のほうが大きいのかなと思います。小さい子で 100 g 台というのが、今何人いるかは分からないのですが、300 g、400 g ぐらいの子を管理できるぐらいのデバイスや機械は、ほとんどの施設がそれなりに用意できるぐらいにはなっているのです。いろいろな改良は必要かもしれませんが、一応機器というか、材料と

してはそろってきていると思います。

○楠岡部会長　　今までお話を伺っていると、「小児」と言っても非常に年齢幅が広い中で、結構足りないものとか、日本にはまだなかなか入ってきていないものが多かったのです。しかし逆に新生児というところになると、ある意味特化しているというか、範疇がはっきりしているのと、基本的にはバイタルの維持というところがあって、それ以上のことはもっと後の問題みたいなところもあるので、いろいろな機械が安定的に発達してきたというか、供給もある一定のところまではきているように見受けたのです。そういう解釈でよろしいでしょうか。

○高橋委員　　そうですね。小さい子で本当に広く必要なものに関しては、世界中でだいぶ出回ってきているので、確かに今から新たにというのは、そんなに多くはないかと思えます。こういう状況は海外も大体似たような状況なので、世界中で見れば数はかなりいますから、新生児に特化した、早産児に特化した機械は売れるということで、今はメーカーも一生懸命取り組んでいるところです。新生児用の機械というのも以前に比べると、飛躍的に種類がそろってきているということにはなると思うのです。

○楠岡部会長　　あと、実際に機械を作っているメーカーというのは、ほとんど海外からという形なのでしょうか。それとも、かなり国内も出ているのでしょうか。

○高橋委員　　やはりメーカーの数としては、種類において日本はあまり多くはないと思えます。いくつか代表的なメーカーがあるという状況です。その中でも特に呼吸器は少なく、1社を除いてはたぶん、ほとんど輸入になっていると思えます。部門システムも、海外の1社がほとんどです。日本にも1社あるのですけれども、まだ機能的に追い付いていないというところがあります。その辺がぜひ育ってくると、もうちょっと安くなるのかなとは思っています。

○楠岡部会長　　ほかにご質問はありますか。

○山根副部会長　　もう1つ伺いたいのは、実際に海外の機器を導入して審査・承認しようと思うと、この機器を使える人がいるのかという観点も、実はあるのです。海外で使った先生が日本に導入してくださるのは結構ですけれども、「海外の機器を買ってきました。使えるでしょうか」ということで、メーカーの指導を受けてという使い方をなさるのかどうか。要するに、機器が使える人からどのように使い方のノウハウを取得していくのか、誰を介してなさっているのか教えていただけますか。

○高橋委員　　基本的にはメーカーに来てもらって、仕様説明というのを各施設で1回聞くとお思います。ですからある意味、スタッフが全員、一度聞くという

形になるかと思えます。それで病院側が一旦借りて使っていいということであれば使用してみて、良ければ購入に向かうことになると思うのです。それを導入したいかどうかというのは、日本のドクターがいろいろな海外の情報を聞いて、海外ではもう使われているという状況で、これは良さそうだというのを学会発表などで聞いて、ぜひ取り入れたいというときにメーカーに来てもらって説明を聞きます。そういうことが好きなドクターが、新生児には結構多いものですから、新しい機械をどんどん使うという形かなと思えます。そういうことで大丈夫でしょうか。

○山根副部長 治験が行われて、きちんと何人かお使いになることのできる医師が日本にいらっしゃることを確認した上で、きっと PMDA は審査結果を出していると思うのです。

○高橋委員 販売になっているものは、もちろんそうだと思うのです。

○山根副部長 ある企業などに行くと、メディカルエンジニアという人がいて、オールマイティーな臨床工学技士みたいな人になっていて、機器の 1 つ 1 つに技士がついているのです。しかし今日のお話を聞いていますと、機器が多岐にわたるだけでなく、診療科まで多岐にわたっているの、これを全部臨床工学技士が「使い方をお教えします」というのは、まず無理だなという印象を持ちました。そうでしょうか。

○高橋委員 そうですね。管理は ME がやっていますが、導入時に機器 1 つ 1 つの説明を ME からは聞いていないです。ただ、ME も借りるときに説明は聞いていると思うのです。その ME から説明を受けるのではなく、やはり最初は企業の実際のスタッフから直接説明してもらう形になっています。最初の頃は多くの人とその機械に精通しているということはないので、危ないところもあるかと思えますが、そういう面では安全に使える機械として販売されているということだと信じております。

○楠岡部長 PMDA の方にお伺いしたいのですが、保育器や光線療法というのは、クラスで言うとどこに入るのですか。

○鈴木医療機器審査第二部長 調べないと分からないのですが、おそらくクラス 2 ではないかと思えます。

○楠岡部長 臨床評価試験ぐらいで提供できる。

○鈴木医療機器審査第二部長 PMDA のほうに通常来ている機器ではない。

○楠岡部長 低体温療法ぐらいになってくると、これもクラス 2 くらいですか。

○鈴木医療機器審査第二部長 クラス 3 ではないかと。

○楠岡部長 では、NO の吸入療法の機器となると、もうクラス 3 ですか。

○鈴木医療機器審査第二部長 そうではないかと。すみません。また調べて後ほど。

○楠岡部長 クラスによって、結構開発の難しさとかコストの問題などがあると思う

のです。そういう意味では新生児に必要な機器というのが、比較的治験とかを必要とするような機器でないものが多ければ、やはりそのほうが進みやすいというところがあるかと思えます。ほかにありますか。よろしいでしょうか。あと、先生のほうから追加はありますか。

○高橋委員 説明がどうだったかは分からないのですが、ぜひよろしく願いいたします。

<議題2：医療機器の小児への適応評価に関するFDAのガイダンスについて>

○楠岡部会長 ありがとうございます。そうしましたら、次の議題は「医療機器の小児への適応評価に関するFDAのガイダンスについて」です。これまでこの専門部会では、小児用医療機器の使用の実態や、その問題点についていろいろご意見を頂いてきたと思えます。本日は専門部会の設置のそもそもの目的である小児用医療機器の開発段階及び審査・相談において、留意すべき事項について議論するというところに一度立ち戻ってみたいと考えております。

昨年12月に開催した第2回の専門部会におきましては、今後の議論の参考として、FDAから出されている2つのガイダンス、「小児用医療機器の市販前評価に関するガイダンス」「医療機器の小児使用の情報提供に関するガイダンス」の2つのガイダンスについて、PMDAの審査部からご説明をいただきました。

今年の5月にFDAから新たなガイダンスが出てきており、それが「医療機器の小児使用への外挿について」ということです。これはまだガイダンスの案という状況ですが、このガイダンス(案)に示されている内容は、まさにこの本専門部会の目的に合致するものではないかと考えられます。今日はこの5月にFDAから出されたガイダンス(案)について、PMDAから解説をいただきたいと思えます。どうぞよろしく願いいたします。

○白土医療機器審査第一部審査役 PMDAの医療機器審査部から前回の第2回に引き続きまして、小児関連のFDAガイダンス、3本目のガイダンスについてご説明いたします。

次のページをお願いします。まず、このガイダンスがFDAから発出されている背景についてご説明いたします。まず、問題意識として、小児適応での医療機器開発が、やはり小児は患者数が少ないとか、あとは年齢が非常に幅広いために、そのバリエーションが高いことを踏まえると、なかなか進んでいないという状況がありました。医療現場では、実際には成人用の医療機器が小児に適応外で使用される等のニーズ、実際にそ

のような使用がされている実態があることを踏まえ、この成人での医療機器が使用されているデータなどをもとに、医療機器の小児の適応をきちんと取っていくという開発を促進する目的として FDA のこれらの 3 つのガイダンスが提示されている状況にあります。

ガイダンスの①②については、第 2 回の専門部会で既にご説明しているとおり、1 番目は、市販前の評価について。2 番目は、小児使用に関する情報提供に関するガイドライン。3 番目については、これらの医療機器を小児用に開発するに当たって、既存の成人でのデータをどのように外挿していくのか。その外挿の際にどのような要件があれば外挿することができるのかなどのポイントについて説明したガイドラインになっております。

そのガイダンスの中身についてご説明いたします。資料にミスがありまして、ガイダンス①と②として説明されているものについては、実際については上が②、下が①となっております。大変申し訳ありません。ガイダンス①に関しては、小児の適応の評価について、どのようなことが留意すべきなのか。もう 1 つについては、承認を取る上で、その人道的な使用の背景も踏まえたときに、申請に当たって小児はどのくらいの患者数があるのか。そして、そのニーズがどのくらいあるのかを調査することによって、実際の医療実態に即した、実現可能性に即した医療開発につなげることを目的として出されたガイダンスになっております。

今回、ご紹介するのが 3 番目のガイダンスになります。これが医療機器を開発するに当たって、実際にはどのような小児においての、論点、起因すべき点があるのかということを示したガイダンスになっております。これについての背景についてご説明します。まず、FDA の問題意識としては、医療機器の承認がなかなか促進されていない状況はあるにしても、妥当な科学的なエビデンスに基づくものであることを確保した上で、小児患者さんに対する医療機器の安全かつ有効な使用を促進することが目標となっております。しかしながら、実際に小児患者の診断又は治療に使用される医療機器は、医療機器に対して申請、科学的エビデンスになる裏付けについては非常に不足しているため、それを補う目的として、その目的が 4 つ挙げられておりますが、順次中身については後ほど紹介しますが、そのアプローチ法について説明したようなガイダンスになっております。

まず、小児の開発に当たっては、成人の医療機器などで得られた情報をもとに、それが外挿的、即ち既存の情報を有効活用した上で、小児への適応を拡大、もしくは適切な情報提供をしていくことの評価が必要とな

ることから、その決定プロセスというもので 3 つの点が挙げられております。

まず、成人のデータを外挿する際の適切性を判断する要因としては、その 3 つとして、まず 1 つ目は、既存の成人でのデータ又は成人の集団特性が小児の集団と類似していること。2 番目は、そのエビデンスとなる試験デザイン、まずはデータ収集、測定に関するデータの品質がきちんと確保されていること。3 番目が、成人のデータにおける医療機器の有効性と安全性がきちんと示されていること。それが大枠として求められているプロセス事項になっております。

それを実際にフローチャートとしてお示ししたのが、このフローチャートになります。上の 2 つ、A と B に関しては、これが基本的な要求事項の大前提となる治療 A ですが、治療対象となる疾患又は状態が、小児集団と成人集団が同じなのか。B は、意図とする小児集団に関連する機器の有効性や、それを測定するためにエンドポイントが同じなのか、ということが大前提として挙げられております。これが一致しない場合には、当然小児で求められるエンドポイントなどが異なってくることとなりますので、基本的には成人のデータは外挿できない。これがクリアされる場合には、今度は実際の治療を介入したときに、本当に成人の方で得られたデータが小児に外挿できるのかということ、具体的にボックス C と呼ばれる 5 つの項目に準じてまず確認する必要があるというフローチャートになっています。

このボックス C の内容については、次のスライドで具体的にご説明します。このボックス C が 1 項目でも「はい」と、該当する側については、小児に成人データを外挿する際に、ある程度懸念すべき事項があるということで、その下のほうで、そのデータの品質や部分的使用が可能なのかというフローチャートに基づいて判断した上で、それがデータとして品質が確保できるのであれば、真ん中の部分的な外挿候補として、成人のデータを使用することができるというフローチャートになっています。

逆に、ボックス C での項目をすべて「いいえ」、即ち成人と小児ではほとんど意味のあるような差がないと判断された場合には、右側のすべて「いいえ」というところになります。そこで判断されるとおり、データの品質が担保されるのであれば、基本的には成人のデータがすべて外挿できるというフローチャートになっています。

それではボックス C の例示についてご説明します。C の例示をご説明する前に、ここにも誤字がありますので訂正させていただきます。1.2 行目「安全性又は有効性」のあとに「新見」という字が入っておりますが、

これはスライド作成上の誤記です。これはスライドを示す斜線のとおり消去ということをお願いします。

それではボックスCの例示についてご説明します。まず、1番目、このボックスCの1~5のフローチャートの項目については、基本的には小児と成人で、その有効性と安全性、治療若しくは機器の有効性と安全性に影響を与え得る5つの項目について説明をしているものになります。

1番目は、埋め込み部位や期間。もちろん成人と小児で埋め込み部位や期間が異なる場合においては、その求められる有効性と安全性、もしくはリスクの大きさが変わってくるのが考えられますので、これが成人と小児の間で、ここに書いてあるとおり、意味のある影響を及ぼすほどの大きさがあるか。大きな違いがあるかということを考える必要があると。2番目は、機器の特性に小児と成人の間に意味のあるような、非常に重大な差分があるかということになっています。例としては、小児集団に使用するために、必要となる機器について、成人と小児ではデザインの変更が必要になるとか、材質を変えなければいけない。若しくは使用機序が異ならなければいけないという場合には、医療機器の使い方、若しくは小さくなる、デザインや材質が変わることによって重大な有効性や安全性に影響を及ぼす場合がありますので、その場合は、そこについてはきちんとその大きさを考慮する必要があるということになると思います。

3番については、今度は機器の特性ではなく、小児特有の特性がありますかというところで、例として、これが今までの専門部会でいろいろ問題点として挙げられたとおり、小児特有の発育という問題。例えば、検体試料のサイズ、若しくは量、参照値や正常値が小児と成人ではそもそも違う場合など。最後の例になりますが、若年被験者における時間ばく露の影響。例えば、体格が小さい、もしくは全身血液量が小さいために、ある一定の毒性を有する医療機器を埋め込まれたときの毒性の割合が変わる場合が想定されますので、そのような小児特有の特性がある場合には、必ずしも成人のデータを小児で適応する際には一定の制限を受けざるを得ないことになると思います。

4番目については、機器、小児、疾患そのものの特性が重大な違いがある場合については、これについてもよく考慮する必要があるということです。例としては、成人と小児で、疾患特性の有病率、もしくは重篤度、そして自然歴が異なる場合には、そもそも求められる有効性と安全性が異なる可能性がありますので、そこについても考慮する必要があるということで、4番目に挙げられております。

5 番目については、そのほかの違いということで、疾患であったり、年齢層、もしくは使う部位によったり、特有の違いがある場合には、それについても考慮する必要があるということで、ボックス C では 5 項目が挙げられております。

そのほかにも外挿を制限する因子、全般的な因子として、このような因子が挙げられております。極端な例ではありますが、1 番上の小児の疾患又は病態の知見がほとんどない。要するによく分からない未知の場合であるとか、FDA の場合ですと、2. にあるような FDA の承認が成人用でもされていない機器であるとか、あとは下から 2 番目、使用するデータがあまりにも古いために、現在の医療習慣と異なる場合には、そのデータを用いることは難しいということで、このような因子も挙げられております。

そのほか、今回のガイダンスでは、データ外挿に不確実性が残るところで、それに関する留意事項、外挿する際に実際では統計学的にはどのような手法でそれを外挿していくのかという点について、記載が述べられております。これが今回の FDA ガイダンスの概要になっております。

ここからは最後のシリーズのスライドになります。これら今までご紹介した 3 つのガイダンスを踏まえたときに、国内における医療機器の小児の適応を評価する際に、この FDA ガイダンスにどのような論点、もしくは留意点があるかということについて、ご参考までに審査部で気付いた点についてまとめたスライドをご紹介します。

1 つ目は、小児集団の定義について。2 番目は、小児使用に関する情報提供について。3 番目は小児における有効性と安全性の評価方法について。4 番目は、今回紹介した先ほどのフローチャートを外挿する妥当性について。5 番目は、日本の医療機器開発の場合、海外で実施された臨床データを用いることが非常に多くなりますので、その海外データを日本に外挿する際の留意点についてということで、5 点についてご報告させていただきます。

1 つ目は、第 2 回の専門部会で使った資料になりますが、FDA ガイダンスの中では小児集団の定義を 4 つの定義に分けております。そのようにお示ししたような新生児、幼児、小児、青年という形で分けられておりますが、このカテゴリー分類が、日本での小児の適応の評価をする際に本当に適応することができるのかという点については、一度整理する必要があるのではないかと思います。

2 番目としては、これは今 FDA のほうでは、真ん中の青い括弧の中で示

しているとおり、新規の医療機器の PMA、もしくは HDE などの申請の際には、成人で申請された医療機器に際しては、小児の使用が考え得るのかということをお必ず報告するように求めております。例えばその下の表で示したように、小児の適応疾患の発生率、有病率、そして、どのような対象の年齢に使われるのかということをお必ず情報提供した上で、この患者に使われた際に、特有のリスク、もしくは使用することができるのか、それともできないのかということをお、ある程度評価して、きちんとした小児適応に対する情報提供をしていくという方向で、FDA のほうではそれを推奨して進めているという状況があります。しかし、日本では審査の中ではこういうことを行うことはありますが、必ずしもそれをすべての機器にこれを求めているわけではありませんので、このような制度の設立も含めて、日本にこのような情報提供、もしくはこのようなきちんとした小児に対する適応に対して考えるような制度の設立の是非なども含めて、日本と FDA の中では今のところ差分がある状況になっているかと思っております。

3 番については、これも FDA ガイダンスの中で小児における有効性と安全性を評価する際には、小児集団はやはり脆弱な集団であるということから、留意すべき点であったり、保護対策が必要となったりするという観点から、非臨床試験、もしくは臨床試験でこのような評価をする必要があるということで提示されておりますが、例えば日本の小児を評価する際に、このほかにも評価する点があるかについては、一度整理が必要だと思っております。

4 番については、先ほどのフローチャートの話になります。このフローチャートは基本的には、我々が審査する中でよく考えることをそのまままとめてあるので、それほど大きな違和感はないのですが、これを考えたときに、日本での外挿を考えたときに過不足がないのか、もしくはもっと留意すべき点があるのかについては、一度整理する必要があると思っております。

最後になりますが、日本の医療機器は海外臨床試験を用いた申請が非常に多くなっておりますので、既に通知において平成 9 年 3 月 31 日付けで、「外国で実施された医療用具の臨床データの取扱期間について」という通知が出ております。これから抜粋すると、海外臨床試験のデータを受け入れる際の要件が 4 つ示されております。そのうちで 1 番目の赤で示した事項、即ち臨床試験の方法、臨床評価の方法が我が国の国内基準又はガイドラインを満たすものであるか。そして、我が国の医療実態に適用し得るものであること、ということが受け入れる条件の 1 つとなって

います。

例えば、日本と海外では標準療法が違う、もしくは標準の治療薬が異なる場合。もしくは体格が異なる場合。その際に、本当に海外で実施されたデータをそのまま日本の標準治療と比べたときの評価資料として採用することができるかというところについては、一定の説明が必要だということが通知で出しております。このような論点があるのではないかと考えております。医療機器審査部からの説明は以上です。

- 楠岡部会長 どうもありがとうございました。ただいまのお話に関してご質問等がありますか。
- 加藤委員 今、頂いた資料は分かりやすくありがとうございました。やはり、すごく問題になると思ったのは、以前の部会でも問題になったと思うのですが、小児の患者の疾患の有病率とか有病数の情報が少ない病気が多く、これは 6 ページの 2. に、申請資料に小児の発生率とか有病率を付けるというのは、日本では結構難しい病気が大部分を占めてしまうと思うのです。このフローチャートにおいても、C の 4. のところで、疾患特性は成人と意図する小児集団の間で、罹患率が異なるとこれに当てはまるということであれば、ほとんど全部当てはまってしまうのではないかと思う一方で、それがそう判断できるかどうかの情報すらないというのが、国内では現状だと思います。その辺に関しては、国内の状況がある程度踏まえた上で、実際に国内用の判断をする基準を作っていく必要があるのではないかと思います。
- 楠岡部会長 確かに日本の場合、ほとんどレジストリーはできていないということもあって、そのところが難しいかもしれないと思っています。希少疾患や特定疾患になれば、ある程度は把握できているのですか。
- 加藤委員 ある程度は把握できている。そのある程度はという情報だけで、これを代用するのをオーケーとするかどうかというところが疑問です。
- 楠岡部会長 ほかにありますか。その「ある程度」が、どういう情報が今はあるのかということを確認した上で、そこから得られるものはいいわけですが、得られない場合はどうするかということです。
- 鈴木医療機器審査第二部長 今のに関連して教えていただきたい。私が不勉強で申し訳ないのですが、日本においてはなかなか実際の疾患の発生率や有病率が分からないということでしたが、それというのは、かなり日本特有の話なのですか。もしかしたら、米国でも似たような状況なのかと思っています。そうなった場合、FDA がこの表に求めているという精度が、どのくらいの精度の情報を求めているのかというのは、ある程度参考になるかと思ってお聞きしているのですが。

の下部組織で、サイエンティフィックなエビデンスがあって、それに基づいて審査の方向性に関していろいろご意見をお出しするというのが役割ですが、あまりサイエンティフィックなデータがないというのが今の状況なので、そうすると、どういう形で意見を返すかという点では難しいところが出てくるかもしれません。これはまた次回以降どういうふうに進めるかを検討させていただいた中で少し集約化させていただきたいと思っておりますので、そのような方針でよろしいですか。ほかにご意見はありますか。

<議題3：その他>

○楠岡部会長　今のプレゼンに限らず、全体に関して何か今後の議論の進め方等に関してご意見はありますか。よろしいですか。そうしましたら、本日の議論はここまでとしたいと思えます。今日頂いたガイダンスについてはお持ち帰りいただいて結構ですので、これはもう一度、本日の資料 2-1 も含めてご覧いただいて、ご意見がありましたらまた事務局までメール等でご連絡をお願いしたいと思います。事務局から何か連絡事項はありますか。

○蛭田事務局長　事務局から1点だけお願いといたしますか、連絡事項をお話させていただきます。本日先生方の机に、日本語のガイダンス(案)を配布させていただいております。こちらにつきましても、急速参考として作成するというので、中身については十分な精査が済んでおりませんので、そういうものであることをご留意いただいた上で、参考資料ということでお使いただければと思います。

　　したがって、こちらについては、先生方にご使用いただくためにお持ち帰りいただけますが、外部に対してこちらのものを提示するようなことはないように取扱注意をお願いできればと思います。事務局からは以上です。

<閉会>

○楠岡部会長　それでは、今日の専門部会はここまでとさせていただきます。どうもありがとうございました。

