

第 1 2 回科学委員会

日時 平成 2 7 年 1 1 月 1 3 日(金)
1 7 : 0 0 ~

場所 P M D A 会議室 2 ~ 5 (6 階)

< 開会 >

入村委員長 定刻となりましたので、第 12 回科学委員会を開催いたします。本日はお忙しい中、ご出席を賜りまして誠に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いたします。

< 委員出席状況確認及び配布資料確認 >

蛭田部長 最初に、PMDA に人事異動がありましたので、ご紹介をいたします。10月 2 日付で、総括調整役に就任した鎌田でございます。

鎌田総括調整役 鎌田でございます。よろしくお願いいたします。

蛭田部長 委員の出席状況ですが、加藤先生と佐治先生が若干遅れているようでして、現状定足数に達しておりませんので、まずは議決を要さない案件について最初にご議論いただければと思います。

次に、配布資料の確認をさせていただければと思います。席次表、資料目録、議事次第、その次に資料 1 ですけども、「各専門部会の活動状況について」という資料。資料 2 として、「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(案)」です。本日の配布資料については、全てお持ち帰りいただいて結構です。ただし資料 2 については、資料取扱区分上の、取扱注意に該当いたします。適切な取扱いをお願いできればと思います。不足等ありましたら事務局までお願いしたいと思います。以上です。

< 議題 2 : その他 >

入村委員長 よろしいでしょうか。ということですので、議題を当初予定されていたところと少し変えて、まず議決を要しない議題について討論に入ります。これはどういう議題かと申しますと、「その他」ということになります。その他の議題で何を議論しようとしているかと申しますと、この科学委員会は 2 期目の 2 年目の 11 月ですので、あと 4 か月ほどで今期が終了します。来年 4 月からの次期に新たな委員会を発足させることとなりますが、この次期に関して少し意見交換をお願いしたいと思います。したがって、まず科学委員会の活動を振り返りながら、次期の活動について総論的に意見交換を自由にできたらと思います。まず PMDA から総括と今後について、少しご発言をお願いしたいと思います。長野理事、よろしくお願いいたします。

長野理事 それでは今、委員長の入村先生から説明がありましたように、ちょうど今は第 2 期ですが、来年の 4 月から第 3 期ということになります。1 期 2 年間、この科学委員会がスタートしますので、これに関して現在各 5 つの

専門部会が動いておりますが、5つの専門部会長、それからPMDAの中の審査を担当している人たちと、ブレインストーミングを行ってまいりました。テーマはどのようなテーマがいいかということ、特に注目して議論したわけです。現在までに確かブレインストーミングでも2回ぐらいしたかと思えます。また、こちらの審査専門に担当している人たちだけ、またその専門部会長と一緒に、全部で4回ぐらい議論してきました。

その中で現在5つのテーマ案が出てきています。来期の第3期で5つ全部やるかどうかは、もちろんまだ分かりません。今回は5つやって、かなり忙しかったというところで、慎重に議論するのであれば3つか4つが一番妥当ではないかと思えますが、一応5つのテーマ案が出てまいりましたので、これについて初めに説明をさせていただきます。まだ案の段階ですので、お手元には実は資料がありません。口頭で申し訳ないのですが、説明をさせていただきます。

1つ目のテーマ案として、数値解析技術の医療への応用というのが挙がってきました。これは今期も数値解析というのがあります。どういうのかと言うと、松本先生を中心にやっていただきました、数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会というもので、それが立ち上がって、報告書をもうすぐにまとめるという段階になります。これと何が違うのかという点が1つのポイントかと思えます。

数値解析の応用としては、この2期ではいわゆる整形外科のインプラントの静的な強度解析に対して、数値解析技術の適用の妥当性を議論してきました。さらに高度と言っているのか分かりませんが、数値解析の応用形態として、整形インプラントを今度は個々の患者に埋め込んだ、そういう状態での患者側からの骨のホッシキと力学的な適合性といいますか、その解析を行う。それから適切なインプラントの選択や設置計画の最適化を支援する、そういう数値解析の手法を議論する。それともう1つは、今期も整形外科という観点だったのですが、数値解析の数値流体解析、血管だとかそういう流れ場の解析を行う。この2つの点について使用方法の選択、治療手技の最適化を支援するという議論をするということにしたいと考えています。

このような支援を行うソフトウェアとしては医療機器ソフトウェアが考えられるわけですがけれども、関連技術の研究開発の現状とかその限界について議論するということは、おそらくこれから申請が増加することは予想されますので、このような種類の医療機器のソフトウェアの科学的な評価を考える上からも、PMDAの審査にとっても有用ではないかということで、候補の1つとしてこういうテーマ、数値解析の流体、それから患

者側からの力学的な適合性、その2点について議論をしたいというところ
であります。これが1つ目のテーマ案です。

2つ目は、これは皆さんよく耳にしていると思いますが、iPS細胞を
使用した疾患のモデリングの手法というテーマが挙がってきました。これ
は私が説明するよりも、むしろご専門である中畑先生にご説明いただ
いたほうがよりいいかと思いますが、お願いできますか。

中畑委員

ご存知のように、iPS細胞はほぼ無限の増殖能と全ての細胞に分化する
多分化能を持っている。もう1つの非常に大きな特徴は、患者さん自身か
ら、どんな方からもiPS細胞を樹立できるという特徴がありますので、患
者さん由来の、特に疾患を持った、疾患特異的iPS細胞を作って、それを
患者さんの侵されている臓器の細胞に分化させて、その細胞を用いたさ
まざまな研究が行われるようになってきました。また、実際その患者さ
んの細胞を用いることによって、いろいろな新しい薬、創薬の開発等にも
使われていますし、また再生医療にも使われるということで、非常に
幅広く使われるわけです。

特に創薬、薬の開発のときの手法としては、この疾患由来のiPS細胞の
コントロールにおいて何を取るかということで、必ずコントロールと比
較をして、薬のターゲットを絞っていくわけですけれども、その場合は
一応セックスを合わせて、また年齢を合わせた複数のコントロールとい
うのも1つの手法になります。

もう1つは遺伝子異常が分かっている場合は、ゲノム編集をして全く正
常化した細胞、本人のそれ以外の遺伝子は全て正常の、アイソタイプコ
ントロールと言いますが、そういったものを用いて薬を検定するという
ことが、非常に幅広く行われるようになりました。ただ、その場合どう
いったコントロールをどうしたらいいとか、あるいはアイソタイプコ
ントロールを作るのに、どういったゲノム編集の方法が一番いいのか、
その辺についてはぜひこういったところで議論していただければ、非常
に有用なものになると思います。

今、動物愛護で、なかなか動物を使った前臨床試験がこれから難しくな
っていくだろうと予想されていますが、それに代わるものとしてiPS細胞
を使って検定をするということも行われ始めていますので、その辺の幅
広い議論が必要ではないかと思います。

長野理事

ありがとうございます。医薬品の開発と同時に、再生医療等にも非常に
有用ということ、また創薬に役立てる場合でも、コントロール実験をど
うするか、いろいろな問題があると思います。おそらくは現状とこれか
らの課題について議論されることになるだろうと思います。

私は一遍に5つを説明しようと思ったのですが、前の方を忘れてしまうといけないので。今、2つまで説明しましたが、今日はこのテーマ案についてコメントをいただいて、こういう観点もあるのではないかと、こういう観点からはちょっと今一つどうだろうとか、何かコメントがありましたらそれも加味して、テーマ案を確定したいのです。まずはじめの数値解析のほうはどうでしょう。

入村委員長　　いかがでしょうか。数値解析のほうはもちろん今回もあったので、これとどう関係するかということも、もう少し追加説明を頂ければいいかと思えますけれども。何かコメントはありますでしょうか。

長野理事　　本当は佐久間先生がいらっしゃったら専門だったのですがけれども、佐久間先生は別件があって、ちょっと残念ながらいらっしゃらないですね。

山根委員　　ちょっと大きな違いを説明させていただきます。整形外科のデバイスの場合は、審査すると言いますか、製品となるべきデバイスそのものを解析する。製品そのものの強度を解析したりということが中心になるわけですが、循環器の場合はデバイスが置かれたり血液環境を解析するというので、デバイスそのものよりも周囲を流れている血液を一生懸命解析するという、大きな違いがあります。そこで解析して出てきた答えが、直ちに製品の何かの仕様を決定するかというと、幾何学形状は応用しますけれども、強度だとか応力だとかといったものが、直接製品に反映できるかということ、そこはワンクッション、生体側の血液の反応というものを介して、評価に持っていかなければいけないという難しさがあります。そういうことで、結構FTAも手強い領域とされています。

長野理事　　そうですね、手強いただけに将来に向けてアカデミアにどこまで議論してもらえるかという、PMDAにどんどん有用かということも問われると思うのですね。

松本委員　　例えば人工心臓みたいなものを考えると、重要なのはその機能があるかどうかですね。その形状でどれだけのパワーを入れた時に、血流がどれだけ実現するのかというようなことを、普通は実験でやるのだと思うのですが、数値計算でやってその性能は担保できますと言えるかどうか。

それから血液との反応とおっしゃったけれど、血栓ができるのかできないのかとか、材料との反応の話とかというのは、やっぱり実機でやらないと、そういう状況になるかどうかは、数値計算では分からないというところで、それだけでは難しいということがあるということでしょうか。

長野理事　　ありがとうございます。なにかコメントはありますでしょうか。

荒川委員　　私、医療機器部会の委員でもありまして、いろいろなものを拝見させていただいて、補助人工心臓については確かにクロット、血栓という問題

と、もう1つは溶血という問題。今小型化しているのですが、どうしても小型化の中で、1万回転ぐらいで溶血ということとか、音の問題もなくもない気がします。

それからもう1つの整形外科のインプラントですけれども、適用する患者さんが高齢になっていて、骨粗鬆症を起こしているという実態を十分に理解して進めていかなくてはいけないということがあるような気がします。

松本委員 それはレポートの中にも出てくると思うのですけれども、やったのは、インプラントに入れる機能というか強度みたいなものは計算できるのだけれど、実はそれを支持している条件側はわからないのですね。まったくわからないということではないのだけれど、そちらも含めた計算が重要かなという議論は必要。

荒川委員 そうですね、弾性体のほうが適している場合もあるかと思しますので、その辺もご検討いただきたいと思います。

長野理事 iPS細胞のほうはよろしいでしょうか。それでは3つ目のテーマ案について説明します。3つ目はNGSですね。次世代シーケンサー、これの今後の見通しといたしますか、それについて考えていただく専門部会はいかがかということです。この次世代シーケンサーは今後の医薬品開発の方向性をどのように変えるのか、ということだと思のですが、効能のターゲットの探索法や設定法、臨床試験の在り方、疾患横断的な解析など、いろいろなところから議論が出てくるのではないかと思います。

アウトプットとしてはPMDAが将来に備え、相談とか審査の在り方を考えるための根拠となるような、影響予測と言えいいでしょうか、それが得られることを期待しているというところです。これに関して、もしコメントがありましたら。

山本副委員長 もしNGSを議論するのであるならば個人情報が入りますので、そうするといろいろな臨床情報とかサンプル、すなわち薬を開発するクリニカルスタディの最中の患者さんのサンプルも含めて、ゲノムと発現の情報を含めて、それをなるべく中央でレジストリできるシステムをいかにつくるか。これは、難しいけれどやっぱりどこかで提言しないとできないのです。

ある製薬会社が独占してしまっていますので、1つの製薬会社が独占するのではなくて、少なくとも日本でやった治験についての財産は、国民のものだということを、いかに将来的に担保できるか。そのためにはこれが必要だということぐらいは議論したほうが、もしNGSを議論するならそういうところです。

長野理事

そうですね、おっしゃるとおりです。私もあえて個人情報等についてはコメントをしなかったのですが、まさに山本先生がおっしゃる点が、かなり議論になってくるのではないかと思います。そういう観点から、もしサイエンスにもとづいてこの PMDA 科学委員会が議論するとなったときに、ちょっと外れるかもしれないし、でも非常に重要な問題であるから、ぜひ議論したほうが良いという意見が続けば、やはり専門部会を立ち上げたい。議論が分かれるところかもしれません。ほかによろしいでしょうか。

4 つ目のテーマ案としましては、非臨床の電子データの申請です。これの活用について。申請電子データを活用した承認審査とか相談の質の向上が求められているわけですがけれども、臨床試験データが現在電子的に集積されていて、先進的手法によって解析が行われて、その情報が活用されるようになってくると思います。

臨床試験データだけではなくて、非臨床試験データについても今後の非臨床申請電子データ活用への期待と、それに向けたデータ収集の留意点、そういったものがあるかと思いますので、それをまとめて将来の審査、相談に役立てるとというのが、この提案の趣旨です。非臨床申請電子データの活用についてということですので。いかがでしょうか。これについてももしコメントがありましたら。

最後に5 つ目としまして、希少疾患における臨床評価の在り方についてです。希少疾患と書いていますが、特にこれはおそらく希少がんが焦点が絞られると思います。患者数5万人未満、患者が少なく比較試験による薬効の評価が困難な分野における臨床評価の現状と、取り得る評価手法について整理して、今後の希少疾患、特に希少がん分野の臨床開発に役立てるという提案も出ています。

いかがでしょうか、よろしいでしょうか。これはまだ案の段階で、もうちょっとブレインストーミング等を行いながら、5人の専門部会の先生方を中心に議論していただいて、次回までにまた出してきました。そこで議論していただいて、最終的に確定という格好になるかと思います。それにもとづいて、またこれは最後のほうで、入村委員長から議論していただくことになると思うのですが、第3期に向けて新しい委員を決めなければいけませんけれど、その委員の選定等にも絡んでくると思います。

今回はこの5つの専門部会のテーマ案について紹介させていただきました。

入村委員長

いかがでしょうか。テーマ案ということですが、専門部会のテーマを決

めていくにあたって、この科学委員会の第1期第2期を振り返って、専門部会がどうやって決められ、テーマがどうやって決められているかということ、ちょっと思い起こしていただくと、特に第1期から委員をされている先生方は、第1期と第2期はちょっと違うやり方で専門部会を立ち上げてきたわけです。その際にはまずテーマを決めるところから始まっていったと思われるので、今回もテーマを少し考えたほうがいいのではないかと、今のような可能性というたたき台が出てきていると理解していただければと思います。

私の個人的な意見としては、第1期に比べて第2期のほうが、議論の取りまとめが出てくるために、少し効率的な仕組みであったというふうに思うと、テーマを考えるというのは非常に大事なように思います。今、提案のあったことも含めて、親委員会の先生方にはぜひさらに考えていただいて、メール等でご連絡を頂き、また次回に向けて提案があったら、またご提案いただきたいと考えています。

ということで、何かご意見はございませんか。

永田委員

今ここにあるテーマに、いずれもひょっとすると関係するかもしれないけれども、未来のことを少し考えて、未病という状態をこれからどういう位置付けにしていくか、あるいは未病というのをどう判定するか。また保険適用うんぬんを考えたときに、割と近い将来にやってくると思うのですけれども、病気でないものをどうするか。

あるいはどういうものをそのように見て、薬なりで対応するとして、それを保険適用かって言われると、えっという変なことになるので、科学的にこういうものはこうなのだ、だからこれは対処していいのだ、治療していいのだと、ちょっと先なのですけれども、そんなに先でもないと思うことが、気になっているのです。

入村委員長

ありがとうございました。薬の承認審査をする立場からすると、今のご提案は予防薬というのをどう考えるかということなのかもしれませんが、どうでしょうか。私は間違っているかもしれませんが。

永田委員

ある程度完全にサイレントな状態なのに、誰かが乳房を切除したというのが、どうのというのがあってもいいかもしれませんが、極端な例ではそういうものもある。まだ科学的にその状態なのだという定義もない。がん遺伝子が見つかったのはいいのですけれども、もっとほかにもいろいろあって、これは将来、割と中でそういうのはあると思います。

予防薬という意味ではないと思いますね。予防するのは予防すればいいと思うのですけれども、それ以上に、これをもって何年後に病気になるということすら、はっきり分からないものがたくさんあるけれども、と

ても可能性があるみたいなことに対して、当然人間としては、それが一番欲しいのです。病気になる前に治したい、病気になる前に対処しておくほうが幸せなので、これから結構それが出てくるのではないかと思います。

さっきのネクスト・ジェネレーション・シークエンサーでもそうなのですけれども、その中に入っているのかもしれない。とにかくそういうのもあっていいかなと思います。せっかくだから定義されていないことを定義するのもこの役目だったら、そういう方がいいかなと思います。

長野理事 新たなテーマとして考えさせていただきます。

松本委員 ある意味で FDA はそういうタイプの提言も、科学委員会がやっていますね。そういう意味では先生がおっしゃったのは非常に重要かと思います。最近、未病だとか健康科学的な話がたくさん出ていて、重篤化してしまったら後は社会保障費が大幅に増えるので、先に保険じゃないところで抑えておいて、何とか後のところを抑えたいという議論は随分あちこちで始まっていますね。

それに対してどう考えていくのか。本当に有効な手段なのかというところもよく分からないまま走ってしまうおそれもあるわけで、もうちょっと議論をしておいていただけると、混乱しないかなという気が確かにしますね。

入村委員長 ありがとうございます。もう1つ、従来の科学委員会ではまだ扱おうとしなかった領域として、医療経済というのをサイエンスとして捉えて、そのサイエンスを議論するというのは、次期なり次々期なり分かりませんが、将来的に必要な領域になる。これは少し違うタイプのサイエンスではありますが、非常に重要なことになるのではないかと思います。

松本委員 政策の科学的なものも含めて。

入村委員長 そうですね。いかがでしょうか。ほかに何かご意見、コメントがございますか。よろしいですか。ありがとうございました。

それでは定足数に関して事務局からお願いします。

蛭田部長 申し訳ございません、佐治先生が6時ぐらいをめぐりと聞いています。定足数ですが、全委員が26名になりますので、過半数が14名ということになります。申し訳ございません、事務局の不手際です。

入村委員長 今は13名。

蛭田部長 今は13名です。

入村委員長 どういたしましょうか。あと30分ぐらい待ちましょうか。

蛭田部長 申し訳ございません。まずご議論いただきまして、親委員会については

持ち回りということでも可能です。本日こちらの取りまとめ報告書案がありますので、しっかり先生方にご議論いただきまして、佐治先生が間に合えば採択をお願いしたいと思いますが、もし間に合わないようでしたら持ち回りということで採決をいただければと思います。

入村委員長 ありがとうございます。それでは「専門部会の活動状況等」ということで、前回の委員会が6月にありましたので、それ以降に開催された各専門部会の活動を、各部長からご報告いただきたいと思います。この間にありました、プラセボ対照試験に関する専門部会、数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会、医療機器の小児への適応評価の在り方に関する専門部会がありましたので、この順番で部長からご報告をお願いしたいと思います。

医療機器小児専門部会については、活動報告に加えまして、議論取りまとめが出来上がりましたので、その報告案が資料2に付いています。これはつまり、まず活動状況の報告をいただいて、その後取りまとめの報告についてご説明いただくという二段構えで議論したいと思います。

< 議題1：専門部会の活動状況について >

入村委員長 では最初に、プラセボ専門部会の活動について、山本部長からご説明をお願いしたいと思います。

山本副委員長 たっぷり時間がありそうで、あっという間に終わりますが。荒川先生と一緒にさせていただいています、プラセボ対照試験に関する専門部会です。既にご報告したとおり、プラセボ対照試験は教科書的には当たり前なのですが、実際にはそれほど多く行われていないし、できないという状況も結構あるということで、そのところをどう考えるかを去年から議論してきました。

特に極言すれば先ほどの希少疾患とか、実際に目の前に感染症の方がいる、例えばエボラがついこの間まで、流行っていましたが、そういうときにプラセボ対照試験が可能なかどうかも含めたことがあります。もう少し広げてみると、うつ病等の精神疾患でプラセボ効果が非常に高いもので、プラセボ効果をずっとやっていくことにおいて意味があるのかということもあります。それから Common disease が一番重要なところであろうと思います。

そのところを踏まえて、第1回第2回と議論をした後に、外からの先生方をお呼びし、また中の委員からもプレゼンを頂きながら、5月まで4回の会合で皆さんの勉強会を開きました。その後その中から数名が集まってワーキンググループを構成して、これには書いてありませんけれども、

7月にどう報告書をまとめるかという議論をして、ひな型を1人が作って、それをみんなでブラッシュアップする作業をした後、別紙1の4ページに書いてありますように、専門部会全員でそれについての議論を行いました。

現在それを用いて次回の作業部会までに修正をして、それでまた議論をするという過程の最中です。ちょっと取りまとめが遅くなりますけれども、今年度中にぜひとも終えたいと思います。以上です。

入村委員長 ありがとうございました。今の活動報告について何か質問、コメントがありますでしょうか。もしないようでしたら、これを活動報告として原案のままPMDAのホームページに掲載させていただきますので、よろしいですか。よろしくお願いいたします。

続いて、数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会の活動に関して、松本先生からご説明をお願いいたします。

松本委員 数値解析のほうですが、資料1に1回2回3回とあります。3回目までは、前回ご報告したとおりかと思います。その後、取りまとめの報告書を作成する作業部会を2回ほど行いました。8月19日と10月9日に集まっていたいただいて、具体的に原稿を書いていただいて、それをみんなで議論しました。その後10月16日に第4回の専門部会を開かせていただき、大体出来上がりましたので、その取りまとめ報告書を皆さんに、たたいていただいているという状況です。追っ付けそれが出てくるかと思いません。その中で取り上げたものですが、先ほどもご議論というかある種の報告がありましたけれども、整形外科領域におけるインプラントの強度評価を、普通は試験や実験をやるわけです。その部分を数値解析で置き換えられないかと、数値解析手法の現状とそういうものを、どうすり合わせていくかということで、今、報告書をまとめさせていただいています。以上です。

入村委員長 ありがとうございました。この活動報告について何かコメント、追加はありますか。ないようでしたら活動報告は現状のままになります。

長野理事 事務局側としてのコメントではなくて、全くこの分野を知らない素人からの、1科学者としてのコメントです。非常に議論は難しかったのですが勉強になりました。これはワーキンググループ、作業部会を設置して、松本先生、山根先生がほとんど原稿を書かれていて、それに対して議論していますが、おそらくこういう報告書は数値解析の非臨床評価への応用ということに関しては、日本で初めてなのではないかという印象を受けたのですが、そうですか。

松本委員 そうですね。そこまでターゲットを考えてやっているのはそうだと思います。数値解析をやっている研究者はそこまでは考えないで、こうやって計算したらこんなの出たよということで終わっているのですが。

長野理事 非臨床評価への応用というところに絞ってやったということで、非常に価値が高いのではないかなと感じました。

入村委員長 ありがとうございました。もしよろしければ現状の活動報告を PMDA のホームページに掲載させていただくことにしたいと思います。松本先生失礼しました。

では続いて医療機器の小児への適応評価の在り方に関する専門部会についてです。まず、活動報告に関して、楠岡部会長からお願いいたします。

楠岡委員 資料 1 の別紙 3、最後のページに、活動状況のまとめがございます。第 1 回、第 2 回、第 3 回と開催いたしまして、第 4 回を今年の 7 月 8 日に開催しております。ここでは、前の 2 回と同様、ある 1 つの分野について、この場合は新生児への使用状況ということですが、高橋委員から状況をご説明いただいた後、医療機器の小児への適応評価に関して、FDA から今ガイダンスが出されていますので、それについて PMDA からの紹介がございました。

ここで議論はだいたいまとまりつつあるということで、報告書にまとめようという話になりまして、次回、そのまとめを予定したわけですが、その場でいきなりまとめを作るといのはなかなか難しいということで、10 月 19 日の第 5 回の少し前、10 月 6 日に、部会長の私と副部会長の山根先生、そして委員会の委員である加藤元博先生と、PMDA の関係者が集まりまして、取りまとめ報告書の作業部会を一度開催しております。それまでに出来上がりました、たたき台に関しまして、この作業部会で検討し、最終案を作った次第でございます。そして、10 月 19 日の第 5 回で、この取りまとめの報告書に関する議論がなされまして、内容が承認されたということで、本日、後ほどそれを報告させていただくことになると思います。以上のような状況です。

入村委員長 ありがとうございました。それでは、この活動報告に関して何かコメント、ご質問ございませんでしょうか。もしないようでしたら、これは報告として PMDA ホームページに掲載していただこうと思います。それでは、次に、まさしく今お話があった取りまとめ報告書の案について、楠岡先生、よろしくをお願いします。

楠岡委員 それでは、資料 2 をご覧いただきたいと思います。「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(案)」でございます。全体として 7 ページ余りですが、お時間をとるのも恐縮ですので、部分部分、簡

単に説明させていただきたいと思っています。

まず1番目、「はじめに」のところですが、第9回の科学委員会で、この部会の役割が設定されました。15行目後半にありますように、「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て、この部会が出来上がりました。委員のメンバーを選定するにあたりましては、その後にありますように、日本小児科学会にご協力いただきまして、専門部会委員をご推薦いただき、検討に入った次第でございます。

承認の段階において今どういうことになっているか、ということについては、次にありますように、「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、3つのパターンに分けられるということです。ただ、多くの医療機器は、個人の体格差、いわゆるサイズバリエーションへの対応があって、その中にある程度小児も含まれることもありますので、そういうサイズバリエーションで承認しているものもあるということです。ただ、小児の使用の有無までは審査では確認していないものもあるということです。医療現場では小児に使用されている実態がありますので、小児使用での限られたエビデンスに基づいて医療現場で使われていることについての懸念はあるということで、これに関する議論がございました。

一方、FDAにおきましては、最近、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強化されており、平成26年に2点のガイダンスが公表されておりますので、これも参考にすることにいたしました。

次の第2章ですが、「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」ということで、3つの領域について委員の方からお話を頂いた、そのまとめでございます。2.1.が循環器領域です。小児の循環器疾患は、多様な医療機器を用いる必要がありますが、海外と国内の承認状況に非常に大きな開きがある。「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、多数あるということであります。

具体的な例としては、小児用の補助人工心臓、あるいは埋込型の補助人工心臓が、日本では遅れているという状況がございます。例えば補助人工心臓では、国際共同治験が始まって日本が参加できていないために、日本での遅れが出ているということになります。ただ、これは、い

ろいろな経緯がございまして、平成 27 年 6 月に承認されて、今年の 8 月から直ちに保険適用がされている現状もございまして。

それから、日本では、承認された医療機器ではあるが、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合っておらず、現実的には使用が困難になっている、という事例がございまして。これは、後ほどもう一度指摘しているところでございまして。

2.2. 外科領域に関してですが、小児外科の領域においては、小児の場合は体格が小さく、したがって非常に繊細な手術手技が要求されるということですが、単に体あるいは臓器のサイズが小さいという以外に、臓器の機能が未完成である、あるいは発育に伴って変化する、それから、その後のことを考えますと、数十年に及ぶ将来を見越す必要があるなどの特性がございまして。また、組織・臓器のサイズが小さいために、非常に狭い術野での手技が必要となるということ、それから、臓器が脆弱であるということも、問題点として挙げられております。

小児外科疾患に用いられる医療機器に関する問題点の具体的な例としては、Vessel sealing device、血管などを閉鎖しつつ切るための器具は、今、成人で使われているものをそのまま使っているわけですが、熱で血液を凝固しますので、その熱拡散が少ないものが小児用として望まれるということ。あるいは、自動吻合器、小腸留置型チューブなども成人のものをそのまま用いていますが、より小さいサイズ・径のものが必要であるが、現状では不十分であるということ。です。

それから、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ということで、具体例として、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ですが、海外では既に使用されていますが、日本ではまだ承認されていないという状況がございまして。

このように差が出る理由としまして、使用する患者が小児であるということ。で症例数が少ないために、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という点、これはまた後ほど示していますが、こういうことが問題としてあるということを示しております。

2.3. は、新生児領域です。新生児、特に低出生体重児は、臓器機能が未熟で予備能に乏しいということから、医療機器が非常に多く使われている領域でございまして。日本では、少子化ということで、出生数そのものは減少傾向にあります。が、医療技術の進歩に伴って、低出生体重児の割合が増えています。現在、出生体重が 2,500 g 以下の低出生体重児が全出生の約 10% を占め、年間 10 万人の低出生体重児が生まれております。さ

らに、1,500 g 以下の極低出生体重児や、1,000 g 以下の超低出生体重児の割合も増加しています。ただ、このような低出生体重児は、臓器機能が未熟であるために、新生児死亡の 70% 以上を占めているという現状があります。一方、500 g 以下で出生したような子でも自宅への退院が可能になるということも、まれではないという状況になっております。

新生児に使用する医療機器としては、人工呼吸器のほかに、様々なものがあります。近年の医学の進歩により病態の理解が深まったことで、それぞれ機器も進歩している状況でございます。ただ、残されている問題点としては、1 つは、複数の医療機器を組み合わせて使用する、特に新生児領域ではそういうことが多いわけですが、その組み合わせでの使用の場合に正常に作動するかどうかの確認がなされていないものが多数あって、単独では問題ないとしても、組合せによって予想されない事象が発生することが懸念されるということがございます。また、極低出生体重児や超低出生体重児へは、体格が非常に小さいわけですから、カテーテルや人工心肺回路なども非常にサイズの小さいものが要求されており、それがまだ不十分であるということがあります。

また、新生児に関する別の問題としまして、退院したお子さんに在宅での医療が引き続き必要となることがあります。その場合には、入院中に使っていたものと同じような医療器具を在宅でも使うということになりますが、このような在宅医療における医療機器の標準化もまだなされていないので、これも問題であるということをご指摘しております。

2.4. その他の課題としましては、日本の企業、あるいは海外の企業にしても、日本での小児に関する医療機器の開発あるいは申請が非常に少ないという問題がございます。海外の企業が日本での承認取得に消極的になっているもの、あるいは、日本で開発された医療機器であるにもかかわらず、国内企業が承認申請に積極的に取り組んでおらず、日本での小児適応の承認に至っていないものがあります。この原因として考えられることとして、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、それから、承認取得のために労力やコストが掛かるというある種の先入観があること、これらのことが開発承認のバリアになっていると考えられております。また、国内で開発を行う際においても、初期段階から小児疾患への利用を想定していないということもありますので、これも問題と考えられています。

3 番目に、上記のような状況を踏まえまして、「医療機器の小児への適応評価において留意すべき事項」として、何点が挙げております。まずは、先ほどからも出ていますように、採算性等の観点から、企業が取り

組むためのハードルが非常に高いという点。科学的な問題というよりも、むしろ社会的な側面がこういうことの問題になっているという現状が、認識されております。

そこで、このような小児疾患に対する医療機器の適応評価に関する論点、留意点を示すことで、各段階に進むための道筋を示し、小児疾患の医療機器開発につながることを期待するという点で、以下のことを書いております。また、FDAのガイダンスを踏まえまして、本部会で議論した留意点等も項目ごとに記載することにしております。

まず、3.1.の小児への適応判断ですが、例えばFDAでは22歳までを「小児」と定義していますので、小児の定義も国によってかなり違うということがございます。しかし、実際は、実年齢よりも、体重、体格、生理学的な発達、神経精神的な発達など、ほかの指標のほうが年齢よりも適切ということもございます。そのために、適応の判断においては、画一的に判断をするのではなく、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判断することが必要である、ということを目指しております。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想される場合もありますので、それも含むということを考えております。

3.2.は、医療機器の小児使用に関する情報提供を求めるという点です。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、有病率などの情報の提供を求めています。日本では、このような疫学情報の正確な集計というのは、小児疾患領域ではほとんどございません。しかしながら、小児慢性特定疾患事業、あるいは学会登録などで、疾患の発生数、罹患数に関して、完全な正確性を持った集計ではないものの、ある程度推定することは可能であるということで、このような情報提供を求める必要があり、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、ということを目指しております。

3.3.では、小児における有効性と安全性の評価方法について述べております。評価方法については、通常の医療機器とほぼ同じことを原則としているわけですが、小児は取り分け脆弱な集団であるために、特に留意すべき点、あるいは保護対策が必要になるということがございます。また、非臨床試験におきましては、通常のもの以外に、医療機器の特性に応じた生体適合性、毒性やがん原性、あるいは無菌性などのデータに特に注意する必要がある、ということを目指しております。次に、臨床試験におきましては、対象疾患の詳細、あるいは既存データの外挿性、小

児使用を意図した新規開発、あるい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べき、ということで、全てに治験を求めるべきではない、ということを示しております。

それから、これは最初にも申しましたが、高度な新規機器の実用において施設基準を設けることが多いわけですが、日本では、大学病院だけではなくて、小児専門の病院で、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ますので、こういう実情を踏まえた施設基準とすることが重要と指摘しております。これは、現実問題として、非常に大きな病院を想定した施設基準が設けられているために、小児病院ではその施設基準を満たすことができなくて、実際に小児に使用できないという実例がありましたので、こういうことをあえて指摘しているという状況でございます。

3.4.は、成人データを小児へ外挿、評価するための留意点ということで。これに関しては、既存の成人データを小児へ適応評価するに際し、外挿が可能かどうかについては、その下にあるようなフローチャートが示されていますので、これを参考にして、外挿の候補となるかどうかを判断できるということでございます。

下の表にありますように、A、B、C、Dの順番にチェックしていく中で、いくつかの条件を満たしたら、最終的にある程度外挿ができるであろうということであります。ただ、医療機器は多様性がありますし、蓄積されているエビデンスも種々でございますので、実際の外挿可能性についての個別判断は、PMDAと相談するというのを指摘しております。

次は、3.5.です。海外臨床データを用いて国内での有効性、安全性を評価する際の留意点でございます。医薬品に比べて医療機器は、人種差が比較的少ないと考えられていますので、海外臨床データを用いて国内の有効性、安全性を評価する、参考情報とすることは、十分考えられるところであります。実際に、平成9年に、「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」という文書が出ております。それを抜き出したものが下にあります表で、「外国臨床データの受け入れを満たすための要件」として、4つの要件が書かれております。したがって、これを参考に海外臨床データを評価することも可能であろうと考えております。

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がどのように定義されたか、実際に登録された小児の体格、医療環境の違い、例えば併用薬の違い、あるいは治療方針、ガイドラインの違いがありますので、その差異は明らかにする必要があるということの特記しております。

最後に「おわりに」ですが、この部会では、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ました。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が多い。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・留意点を参考にしながら、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、となっています。また、FDA が求めるのと同様に、新規性の高い医療機器や希少疾病用の医療機器について、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、ニース等の調査結果を添付することを求めて、これによって小児適応の開発促進につなげることが可能になるのではないかと考えております。以上のような形で、医療機器の小児への適応評価の在り方に関してまとめた次第でございます。

入村委員長 ご説明、誠にありがとうございました。それでは、ただいまの取りまとめについて、何かご質問、コメント、あるいは、委員の先生方から何か追加などございませんでしょうか。

山根委員 学会協力を得て小児治療のレジストリを、というお話があったので、方向性をご説明していただくとよろしいのではないのでしょうか。

楠岡委員 その点に関しましては、3.2.の医療機器の小児使用に関する情報提供の所だと思いますが、小児慢性特定疾患事業、これは厚生労働省の慢性特定疾患に対する事業ですが、その調査表のようなもの、これは、ある程度レジストリを想定しているということです。ただ、分野によってですが、例えば成育医療センターで、小児疾患に関するレジストリ事業も始まっていますし、それ以外のところ、例えば小児がんや精神神経疾患でも、それぞれのナショナルセンターがレジストリ事業をこれから始めようとしていますので、そこは、あまり積極的に触れずに置いているような形になっております。

入村委員長 よろしいですか。

荒川委員 企業が消極的だということは、私どもも実感しているところで、これを、この報告書の中で書くことは非常に重要だとは思いますが、PMDA だけで解決できることではないので、訴えていくというスタンスかなとは思っています。東大病院にいるときに、小児体外補助人工心臓の医師主導の治験を担当させていただきましたが、協力していただける企業がないということで、最終的に承認申請の資料作りのお手伝いまでしたというような実態がありまして、そこまでやらないと、という実態がありま

す。さらに、心配なのは、市販後の安全対策はきちんとできるのかなどということで、社会全体の問題でもあるような気がしますので、枠組みとして、本当は国にそれを積極的に推進する枠組みを何か考えていただかない限り、解決しないような気がします。

楠岡委員

実は、この部会では終始その議論が中心になったのですが、科学委員会の目的と少し違うところもある中で、どうやってそれを吸収するかという点が、この報告書の肝になっているところだと思います。

1つは、国内での医療機器を扱う企業そのものが、薬に比べてどうしても小さいということ。それから、治験もそんなに数があるわけではないので、非常に経験が乏しいということで、そういう意味では、医療機器のメーカーそのものが、最初からかなりハンディを負っているということ。さらに、ここでも指摘していますように、対象とする数が少ないので、仮にベストセラーになったとしても、営業的にかなり苦しいような状況であるだろうということです。

それに加えて問題としているのは、申請するには常に治験をしなければならないというような、ある種の誤解があります。治験以外に、例えば成人データがあればそれを外挿することで可能である、あるいは、もう既に海外で実用化されているのであれば、そのデータを使うことができるといういくつかのトラックを示せば、そのバリアは少し下がるのではないかとということで、そのようなところを少し強調しています。逆に、最初は成人用しか考えていないにしても、申請時に小児にも使えるかどうか、ちょっと考えていただきたいと思います。もしそれが可能であれば、申請時にそれを含めていただくと、新たに申請する必要もなくなってくるということで、そのようにいくつかバリアを下げる必要があると考えています。

本来、科学委員会での議論というのは、審査をどう助けるかの話なのですが、ここでは、審査を助けるよりも前に、審査に持ってきてもらうのにどうするか、というところを中心に書いているような次第でございます。

入村委員長

よろしいですか。

長野理事

最初の頃は、採算性がうんぬんという話が、ほとんどでしたね。採算が合わないので開発できないというような、科学的というよりは社会的な側面からの問題点で、それだけを報告書にするのではちょっと、というので、かなりまとめてきたわけですね。

山本副委員長

薬に関しては、未承認薬とか適応外使用薬の検討委員会のこともあるし、かなりドラッグ・ラグが埋まって、それでいながら、民族差が結構ある

ものもあって、PMDA に今まで頑張っていたいて、非常に良いシステムを日本が持っていることは誇れることだと思うのです。しかし、赤ちゃんがどんどん減っているこの時代に、このデバイスに関しては、もうちょっと国を広げないと赤ちゃんのためにならないというか、そのために亡くなっていく患者さんもどんどん増えるのではないかと思います。もう、国として頑張るところと、頑張れないところは、早めに区別しないといけない時代になってしまっているのではないかと思います。それを PMDA の中で議論するのは難しいですが、そうでなければ、ほかが議論できないと思うのです。どうなのでしょう。

入村委員長
楠岡委員

これは難しい問題かと思うのですが、何かコメントはございますか。

どうやればいいのかという具体的なところは難しいのですが、今回の検討で PMDA から示された事例の中に、外国データのみで即承認という例がありました。非常な希少疾患であって、極端に言うと、治験で数例やればそれで全部カバーしてしまうようなものも実際はあるので、そのような場合に関しては、治験などを求めるのではなくて、申請さえあればある一定のプロセスの上で承認するというをしていることがあります。ですので、その辺のバリア的な問題は、かなり解決はしていくと思います。極端に言うと、少子化をどう防ぐかというようなことにつながってくるので、機器の審査という立場からでは、なかなかこれ以上は踏み込めないという、ぎりぎりのところかと思っております。

そういう意味では、低出生体重児に関しては、当初は我々も低出生体重児にすごく大きな問題があるのではないかと感じていたのですが、逆に、むしろ新生児領域はどんどん進んでいて、言うならば、赤ちゃんが常に100%健康といいですか、機器のアシスト無しでいける状態というのは、むしろ少なくなってきた、多少ともアシストがあったほうが、後が良いということもあるので、そういう範囲はどんどん広がってはいるという感じになっています。もう一つ、正常分娩が健康保険の対象外ですが、今、分娩に関しては保険組合などからある程度手当が出ているので、ある意味、そこは、各医療機関側も、手厚くといいますか、そういうものが逆にサービスとなって、少子化の中でいかにお産を呼び込むか、というようなこともあるので、そういうところは、むしろ手厚くなっているような現状も、あるかと思います。

ですから、新生児領域は、むしろ機器はある程度進んではいて、ただ、特別な機器に関しては承認申請のプロセスがあるので、少しバリアを下げないと難しいというような状況か感じております。

入村委員長

ありがとうございます。山本先生のご指摘に関してですが、この取りま

とめの中に何回か強調されているポイントとして、医療機器としての申請が非常に難しい、あるいは資料をそろえることが困難であるということが、場合によっては、ある種の先入観や誤解に基づいているということもありそうなので、もう少し誤解を解くと、それによって新たな申請が増え、新たな医療機器が使えるようになる可能性もあると、そういう指摘も、この中にさせていただいています。今までの議論の取りまとめとは少し違う、いろいろな視点があるということが、今回のものの大変画期的なところだろうと思っております。何かほかに、これに関して。特に文言に関して、これは議論のまとめとして出していくものですので、細かい点で。

楠岡委員 先ほど中畑先生からもご指摘いただいたのですが、1 ページの 19 行目に「小児科学会」となっているのですが、「日本小児科学会」が正式名称ですので、頭のところに「日本」を入れるということで修正をお願いしたいと思います。

入村委員長 それでは、これは修正した上での科学委員会としての承認ということになるかと思いますが、そのほかに何かご指摘があればどうぞ。

石塚委員 少し細かい質問なのですが、日本小児科学会でも小児の定義というのは 22 歳未満ということになっているのでしょうか。

長野理事 小児の定義ですね。

中畑委員 日本小児科学会としては、成長している間は小児と位置付けるべきだということで、一応、学会としては 20 歳までという形になっているのですが、どこまでを小児にするかということは、医療保険や診療科としてのものだと、中学を卒業するまでをと非常に限定したような定義もあります。また、アメリカと日本では、ここにありますように、小児の捉え方が全然違うということもあって、そこは、どう定義するかという問題で一定の基準というものはありません。

石塚委員 FDA のほうで 22 歳未満ということだったのですが、PMDA としては、特にそのあたりは出さずというのか、定義はしないということですか。

中畑委員 この問題は、この部会でうんぬんするようなものにはならないと思います。もっと非常に大きな、日本の保険制度も関係する問題ですので、非常に難しい問題になると思います。

入村委員長 はい。ご指摘と、それに対する明快なお答え、ありがとうございました。

楠岡委員 医療現場では、ある特定の疾患はお子さんのときから発症して、年齢が上がってもずっと診なければいけないということがある。ところが、一般内科ではその病気はあまり診ないものですから、結果的に、年齢が 30 歳、40 歳になっても、実際は小児科の先生がその疾患は診ているという

ような、そういう現状もありますので、なかなか線引きというのは簡単ではないような状況にあるかと思えます。

入村委員長 よろしいですか。それでは、結局のところ、定足数がないということではないのですか。

蛭田部長 大変申し訳ございません。佐治先生から、急用により今日は間に合わないというご連絡を頂いていますので、大変申し訳ございませんが、先生方には、もう一度、書面持ち回りという形で、この取りまとめ報告書の採択についてお伺いしたいと思えます。よろしくお願ひいたします。

入村委員長 ということですので、先ほど来の承認事項という形での活動報告の部分も、持ち回りとしてということですね。

蛭田部長 はい。合わせて確認をとらせていただければと思えます。

入村委員長 活動報告と今の議論の取りまとめに関して、議論のまとめに関しては、1箇所、19行目の「小児科学会」を「日本小児科学会」と訂正するということをした上で、書面持ち回りの科学委員会をもう一度、開いていただくということで、よろしくお願ひします。

それでは、本日の科学委員会の議題は以上となりますが、次回等に関しまして、事務局から連絡事項をお願ひします。

蛭田部長 次回は、来年1月28日(木)の午後を予定しております。どうぞ先生方、予定の確保をよろしくお願ひいたします。以上でございます。

入村委員長 時間は、もうきちんと決まっているのですか。

蛭田部長 時間は、今調整をしておりますので、詳細はまた、追ってご連絡いたします。

< 閉会 >

入村委員長 それでは、本日の科学委員会はここまでとさせていただきます。皆様、お忙しい中、本当にありがとうございました。