令和元年～三年度
国立研究開発法人日本医療研究開発機構　医薬品等規制調和・評価研究事業

小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究

最終報告書

研究開発代表者
静岡県立病院機構　静岡県立こども病院
坂本　喜三郎

研究開発分担者
静岡県立病院機構　静岡県立こども病院
金　成海
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
方　眞美
国立研究開発法人国立成育医療研究センター
小林　徹

はじめに

本邦における医療機器のデバイスラグ解消の試みは、2006 年の「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において成人領域から始まり、2019 年には 0.6 年にまで短縮したと試算、報告された。が、小児用医療機器におけるデバイスラグが改善されたという実感は未だに薄い。この研究は、本邦の小児用医療機器のデバイスラグ解消に大きな貢献が期待される「小児用医療機器の日米同時開発」を推進するための課題を抽出し、改善、解決に向けた提案をするために 3 年の計画で実施した。研究開始半年後から SARS-CoV-2 感染パンデミック災害に直面し、当初計画していた米国食品医薬品局（FDA）グループとの face to face での情報共有、討議の場を持つことができなかったことはもちろん、班員との情報共有、討議でさえ WEB 会議が中心となったことで目標達成に赤信号を感じた時期もあったが、ここに“先進医療機器の恩恵を待っているこどもたちのために、小児用医療機器開発・利活用と継続的提供を推進するための提案と提言”をまとめることができたことを、班長として誇りに思う。

この報告書は、時系列であるとともに、読んでいただいた時に理解しやすい流れを考慮した体裁を意識し、第 1 章の“本邦における医療機器開発の概説で今までの取り組みと現状の整理”に始まり、第 2 章で“小児用医療機器の日米同時開発の課題抽出についての研究報告”、第 3 章で“小児用医療機器開発推進におけるアンケートを含む調査と課題整理”、第 4 章で“日米 GCP 調査手順を比較検討し、小児用医療機器の国際共同治験を推進するうえでの課題を整理”と進み、第 5 章では“小児用医療機器開発におけるリアルワールドデータの利活用を進めるうえでのレジストリ構築と維持管理における課題の整理”をまとめている。そして、第 5 章までの情報整理を踏まえ、“小児用医療機器開発を本邦のみならず全世界的に推進していくための課題と方向性を産官学の主要ステークホルダーが一堂に会し、包括的な立場から議論する場が必要である”と判断し実現させたのが 2021 年 10 月 10 日に開催した「Medical Device Day for Children」である。その詳細は第 6 章に記載したが、製造開発の当事者としての医療機器メーカーの方々が忌憚のない意見を、班員はもちろん、産官学ステークホルダー全員が聞くことができ、この課題推進のために必要な対応策の重要性と緊急性を共有できたことは大きな収穫であった。

まとめの第 7 章は、第 6 章までに得られた情報、課題はもちろん、「Medical Device Day for Children」で得ることができた“先進医療機器の恩恵を待っているこどもたちのために、小児用医療機器開発・利活用と継続的提供を実現しなければならない”という強い共感を踏まえてまとめた。今回まとめた提言が、産官学の主要ステークホルダーのこころに響き、今回の研究課題解決につながることを祈念する。

最後に、今回の研究に加わってくれた班員の献身的な努力と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）のご指導、そして産官学関係各位の多大なる貢献にこころからの敬意を表し、感謝の言葉を記す。本当にありがとう。

2022 年 2 月 16 日

「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」

研究開発代表者　坂本喜三郎

Abbreviations：略語集

A	ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
	ADO	Amplatzer™ Ductal Occluder	アンプラッツァー動脈管閉鎖栓
	AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
	ARC	Academic Research Consortium	学術リサーチコンソーシアム
	ARO	Academic Research Organization	アカデミック臨床研究機関
	ASD	Atrial Septum Defect	心房中隔欠損症
	ASO	Amplatzer™ Septal Occluder	アンプラッツァー心房中隔閉鎖栓
	AVP	Amplatzer™ Vascular Plug	アンプラッツァー血管閉鎖栓
B	BAS	Balloon Atrial Septostomy	バルーン心房中隔裂開術
	BIMO	Bioresearch Monitoring	バイオリサーチ　モニタリング
C	CCISC	Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium	先天性心血管インターベンション研究コンソーシアム
	CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
	CMS	Center for Medicare & Medicaid Services	メディケア・メディケイドサービスセンター
	CP stent	Cheatham Platinum Stent	チーサム プラチナステント
	CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
	CRF	Case Report Form	症例報告書
	CRO	Clinical Research Organization	医薬品開発業務受託機関
	CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
D	DASH	Digital Transformation Action Strategies in Healthcare	医療におけるデジタルトランスフォーメーション行動戦略
E	EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集システム
F	FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
	FSO	Figulla® Septal Occluder	フィグラ心房中隔閉鎖栓
G	GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
H	HBD	Harmonization By Doing	実践による日米医療機器規制調和
	HDE	Humanitarian Device Exemption	人道機器適用免除
	HUD	Humanitarian Use Device	人道機器
I	ICD	Implantable Cardiac Defibrillator	植込み型除細動器
	ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
	IMACS	International Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	国際補助人工心臓レジストリ
	IMDRF	International Medical Device Regulators Forum	国際医療機器規制当局フォーラム

J	**JCIC**	Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology	日本先天性心疾患インターベンション学会
	JETRO	Japan External Trade Organization	日本貿易振興機構
	J-MACS	Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	日本植込型補助人工心臓レジストリ（日本胸部外科学会）
	JSNET	Japanese Society for Neuroendovascular Therapy	日本脳神経血管内治療学会
K	**KOL**	Key Opinion Leader	キーオピニオンリーダー
M	**MDD**	Medical Devices Directive	欧州医療機器指令
	MDR	Medical Device Regulation	欧州医療機器規則
N	**NCD**	National Clinical Database	ナショナル　クリニカル　データベース
	NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
O	**ORA**	Office of Regulatory Affairs	法規制担当室
P	**PDA**	Patent Ductus Arteriosus	動脈管開存症
	PDC	Pediatric Device Consortia	小児用デバイスコンソーシアム
	PFO	Patent Foramen Ovale	卵円孔開存症
	PM	Pacemaker	ペースメーカー
	PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
	PMDSIA	Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act	小児用医療機器安全及び改善に関する法律
	PMS	Post Marketing Surveillance	製造販売後調査
Q	**QMS**	Quality Management System	品質管理システム
R	**RWD**	Real World Data	リアルワールドデータ
S	**SaMD**	Software as a Medical Device	医療機器としてのソフトウェア
	SBAS	Static Balloon Atrial Septostomy	静的バルーン心房中隔裂開術
	STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
T	**TAVI**	Transcatheter Aortic Valve Implantation	経カテーテル的大動脈弁置換術
	TVT	Transcatheter Valve Therapies	経カテーテル的心臓弁治療

目次

第１章　本邦における小児用医療機器開発の概説
1.1　医療機器のデバイスラグ解消に向けた動き 7
1.2　小児用医療機器の定義と承認数の推移 7
1.3　医療現場の視点から小児用医療機器開発に対する認識 9
1.4　日本での小児用医療機器推進に向けた昨今の取り組み 10
1.5　米国での小児用医療機器推進に向けた昨今の取り組み 11
1.6　**HBD for Children** での活動実績 13
1.7　結語 14
第２章　「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」の目的と概要
2.1　研究目的 17
2.2　プロジェクト概要 17
第３章　小児用医療機器開発における課題の調査
3.1　調査の目的 19
3.2　小児用医療機器開発推進における課題と推進策の調査 19
3.3　アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査 24
3.4　医療機器開発企業における小児用医療機器開発の現状調査 30
3.5　結語 39
第４章　日米 **GCP** 調査手順比較による小児用医療機器の国際共同治験における課題調査
4.1　調査の背景と目的 65
4.2　調査方法 65
4.3　調査結果 66
4.4　考察 68
4.5　結語 70
第５章　小児用医療機器開発における **RWD** の利活用における課題の調査
5.1　調査の背景 73
5.2　調査の目的 74
5.3　調査方法 74
5.4　ヒアリング調査結果 75
5.5　調査結果からの考察 84
5.6　結語 87
第６章　産官学における小児用医療機器開発の意見交換会（**Medical Device Day for Children**）
6.1　**Medical Device Day for Children** 開催の目的 93
6.2　企業側から見た小児用医療機器開発の課題 93
6.3　小児用医療機器開発と継続的提供をビジネスとして成立させるために何が必要か？ 93
6.4　結語 102
第７章　調査結果の総括と提言
7.1　小児用医療機器に関する課題の整理 113

7.2 潜在的な課題に向けた提言 115
7.3 ビジネスの観点からの課題に向けた提言 116
7.4 薬事上の課題に向けた提言 117
7.5 小児医療等の体制に向けた提言 122
7.6 提言のまとめ 124

第１章

本邦における
小児用医療機器開発の概説

1.1 医療機器のデバイスラグ解消に向けた動き

本邦におけるデバイスラグとは、欧米では使用が認められている医療機器が、国内では承認されていないため使用できない状況を指す。ドラッグラグと同様に、これら欧米との時間差を解決することは日本の医療向上のために大変重要であると認識され、原因分析とともに、様々な対策がとられてきた。デバイスラグは、開発ラグと審査ラグから構成されており、企業が開発コストを早期に回収するため、大規模な市場を有する国（米国、欧州）で開発を急ぐ傾向を背景とした開発ラグに課題があると分析された。2006 年には「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」［1］により、厚生労働省が医療上の必要性の高い品目の開発要請を行い、デバイスラグを積極的に解消する試みがスタートした。また、2007 年に策定された「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」［2］に基づき、2008 年には「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」［3］が制定されるなど、デバイスラグ解消のための対策がとられ、2009 年には 3.0 年であったデバイスラグ［4］は、2019 年には 0.6 年にまで短縮した［5］と試算されている。一方、小児用医療機器におけるデバイスラグは未だ解消されていない。

本章では、本研究の背景である小児用医療機器の定義に基づいた実際の小児用医療機器承認数の推移に基づき、小児用医療機器の承認を取り巻く現状や、医療現場からの認識、日米における小児用医療機器開発促進の取り組み、国際的な開発推進活動について概説する。

1.2 小児用医療機器の定義と承認数の推移

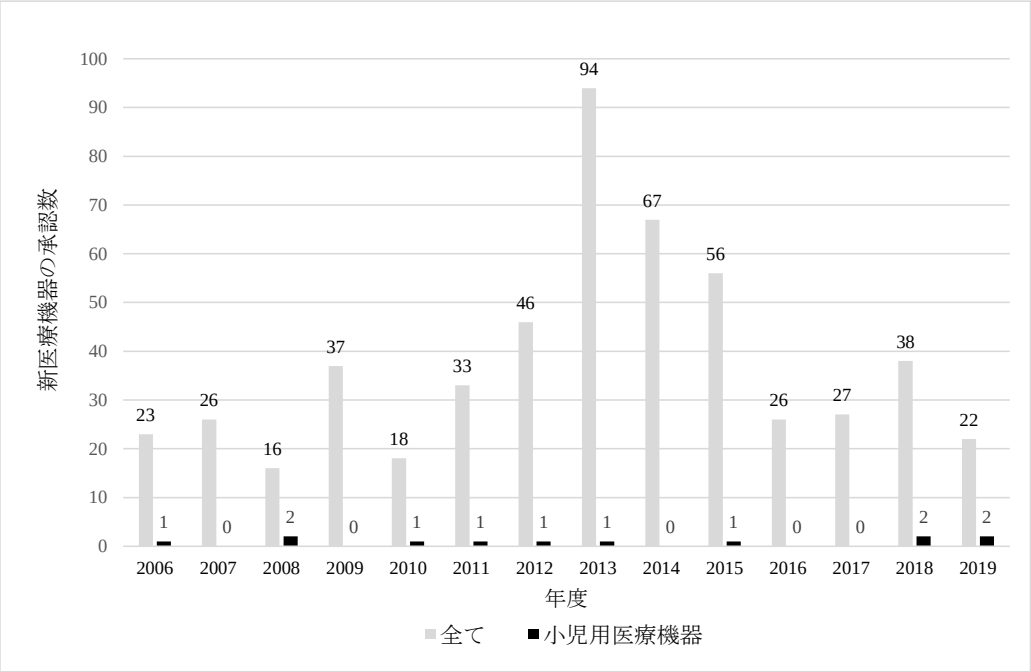
米国食品医薬品局（FDA）から発出された小児用医療機器開発に関するガイドライン［6-8］では、小児集団を 21 歳以下と定義し、年齢域に応じた区分分けを行っている（表 1.1）。医薬品に関するガイドライン等では主に 18 歳以下を「小児」と定義しているのに対して、医療機器については、米国の法律において 22 歳の誕生日前日までを「小児患者」と定義していることから、これに応じた年齢分類が設定されていることが特徴である［6］。

表 1.1　医療機器開発における小児集団の FDA 定義

小児部分集団	およその年齢範囲
新生児	生後 1 か月まで 低出生体重児：2.5kg 未満の新生児 極低出生体重児：1.5kg 未満の新生児
幼児	生後 1 か月超 2 歳まで
小児	生後 2 歳超 12 歳まで
青年	生後 12 歳超 21 歳まで ● 前青年期： 11 歳から 13 歳まで

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に設置された科学委員会［9］では、2015 年 12 月に「医療機器の小児への適応評価のあり方」について専門部会による議論を経て報告書［10］をとりまとめた。科学委員会報告書においても、定義が引用されているが、「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。」と記されている。

PMDA によって審査される医療機器は、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」に分類される。新医療機器とは、リスクレベルに関係なく、日本で承認されている医療機器と比較して、構造、使用方法、効能又は性能が明らかに異なる医療機器と定義される［11］。Takahashi らは 2006 年 4 月から 2019 年 12 月までの間に 529 件の新医療機器が承認され、そのうち小児用医療機器の承認数は 12 件（12/529、2.3%）であったと報告している［12］。図 1.1 に 2006 年度から 2019 年 12 月までに承認された新医療機器の承認数を示す。承認された小児用医療機器はわずか年間 0～2 件であり、成人用医療機器に比べ非常に少ないことがわかる。



＊ 2018 年に承認された小児用医療機器 2 件は胎児治療に関する医療機器

図 1.1　2006 年 4 月から 2019 年 12 月に承認された新医療機器の承認数

（参考文献 12 より改変して引用）

このような小児用医療機器の開発の遅れに関する状況は本邦のみで生じている問題ではない。米国においても小児患者は「Unmet Medical Needs」と認識され、小児用医療機器開発を促進するためのガイドラインが発出されている［6-8］。先述の PMDA 科学委員会が発表した小児用医療機器開発のあり方に関する報告書においては、開発の遅れに関連する小児用医療機器開発の特徴として、小児疾患の症例数が少なく市場が小さいこと、成人よりも多品種少量生産を余儀なくされること、身体・臓器のサイズが小さいだけではなく臓器の機能が未成熟でもあること、実際の治療においては複数の医療機器や治療法を組み合わせて行われるなどの背景があり、開発費用の少なさ（機器の改善等も難しい）、大規模治験が困難（症例数の少なさ、予算不足）、対象患者や併用治療などの多様性、臨床的位置づけに応じて求められる高い有効性と安全性等が課題として挙げられている［10］。このように複数の課題が複合的に存在することによって、成人用医療機器に比べてより製造販売承認取得の難易度が高く、製造販売後調査等に係る費用、承認取得後の保険償還価格といった、販売企業にとって重要な「予見性」が乏しく、製造販売承認に係るコストや販売後の利益を見込むことが難しいことから、企業が開発に取り組みづらい現状が存在する。また、こうした「予見性」の乏しさは、海外で承認された医療機器を日本に導入する際に

も障壁となり、デバイスラグの一因となりうる。

1.3 医療現場の視点から小児用医療機器開発に対する認識

本邦においてデバイスラグ問題が叫ばれて久しいが、特に小児用医療機器におけるデバイスラグは成人領域と比較して深刻である。小児循環器領域においては欧米ではすでに頻用されているカテーテル治療器具が日本では導入されず、長く旧来の治療に頼らざるを得ない状況が続いている。先述のとおり、ドラッグラグ・デバイスラグを解消することは日本の医療向上のため大変重要とされ、様々な施策がうたれてきた。一方、小児ではそもそもデバイスが日本においては開発されないというデバイスギャップが深刻で、図 1.2 に示すように、欧米では頻用されている医療機器が日本で使用できるようになるまで 10～15 年かかることがしばしばある。

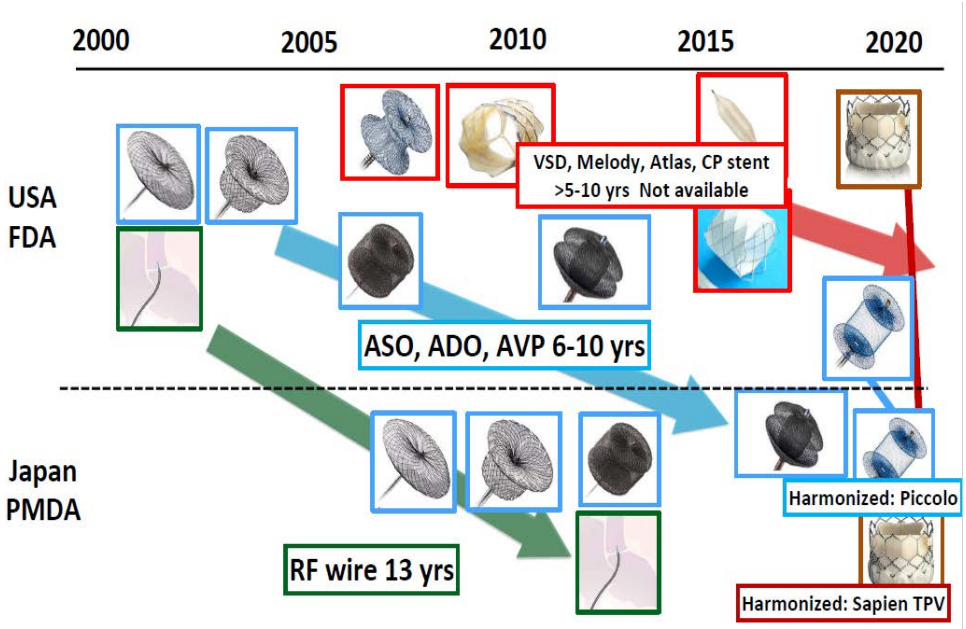


図 1.2　小児用血管内治療デバイス　デバイスラグの現状

他にも、血管拡張用のステントは大血管、小血管を含め 20 年以上その必要性が訴えられてきた歴史があるものの、未だ先天性心疾患用ステントで承認されている製品は本邦には存在しない。経カテーテル的肺動脈弁留置術に使用されるメドトロニック社の Melody™経カテーテル的肺動脈弁システムは世界第 1 例目より 20 年以上が経ち、その有効性が全世界で認められているが、日本では 2021 年になり、革新的医療機器早期承認制度を利用し、エドワーズライフサイエンス社のサピエン 3 経カテーテル的ウシ心のう膜弁の肺動脈弁位への適応拡大、ならびに、メドトロニック社の Harmony™経カテーテル肺動脈弁システム（以下「Harmony」という）が承認されるに至った。こういった小児用医療機械開発の遅れにより、本邦小児循環器領域におけるカテーテル治療は世界的には圧倒的な後進国として知られ［13］、その解決に向けての取り組みが実現され始めている。

このデバイスラグを取り巻く状況として、1）成人に比べた症例数の少なさ、2）先天性心疾患病変の複雑さ、3）歴史的に、また世界的にも適応外使用（オフラベルユース）が常態化しており、その実態が把握されづらいこと、4）国内施設による集合データが欠如していたこと、などが挙げられる。具体的には、成人の冠動脈病変に対する冠動脈ステントとは違い、先天性心疾患領域では体肺動脈あるいは静脈の狭窄、欠損孔の部位など様々な病変があり、体格の違いや成長も考慮する必要があり、かつそれらを

包含する病名や術式も極めて多様である中で、個々の症例数が少なくなるため、承認に向けた治験の実施が非常に困難となる。また、その採算性から小児用医療機器の製造販売企業が開発に後ろ向きであることなどが問題になっている。このように小児用医療機器におけるデバイスラグの要因は複合的であり、その解決に向けて今回の研究事業による課題抽出が提案されることになった。

日本先天性心疾患インターベンション学会（JCIC）では、小児・先天性心疾患に対するカテーテル治療手技を効率的かつ安全に普及するためには、本邦におけるカテーテル治療の実施状況・有効性・安全性に関するデータ収集が必須と考え、1998 年から全国アンケート調査を開始した［14］。更に、このアンケート調査の信頼性・悉皆性向上を目指し、わが国における先天性心疾患に対するカテーテル治療の包括的レジストリとして JCIC レジストリによる前方視的登録研究を 2013 年より開始した。2016 年 1 月には全ての日本小児循環器学会修練施設で JCIC レジストリへの登録移行を完了し、現在では年間 4,000 から 4,500 件のカテーテル治療が登録されている［15］。このようなリアルワールドデータ（RWD）の利活用によって、適応外使用や集合データの欠如に対する問題解決につなげようとする働きが始まっているが、現状十分とはいえない。そのため、現状評価や課題抽出も今回の研究事業の重要事項となっている。

1.4 日本での小児用医療機器推進に向けた昨今の取り組み

本邦において実施されている小児用医療機器の開発促進に向けた公的制度を表 1.2 に示す。小児領域にかかわらず、希少疾病用医療機器、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会、革新的医療機器条件付早期承認制度といった、医療ニーズが高いにもかかわらず、対象患者が少ない、十分なデータが集まっていない、利益が見込めない等の理由から、なかなか承認申請に至らない製品開発を後押しする制度が制定されている。また、先駆け審査制度のように、本邦発の新しい医療機器の早期導入を後押しする制度もスタートしている。小児用医療機器開発に特化した制度は、2019 年に「小児用医療機器の承認申請支援事業」が開始され、2020 年には「特定用途医薬品等の指定制度」が法制化され、小児領域の医療ニーズを満たすための支援制度が制定された［16］。これらの制度を利用した小児用医療機器開発が進められ、実際に承認までつながった事例も確認された。

表 1.2　国内における小児用医療機器の開発促進に向けた取り組み

（参考文献 12 より引用して改変）

	名称	目的	開発者への支援	開始年	結果
1	医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会	医療現場のニーズが高い医療機器の早期導入	・優先審査制度 ・保険償還優遇制度	2006	2020 年 5 月までに 140 の医療機器が選定され、小児用医療機器は 16 品目（16/140、11.4%）。うち 7 品目（7/16、43.8%）は選定後承認を取得。
2	希少疾病用医療機器制度	希少疾病用医療機器の早期導入	・開発のための補助金 ・行政機関との相談制度 ・税制優遇制度 ・優先審査制度 ・再審査期間の延長	2013	2020 年 12 月までに 31 の医療機器が選定され、小児用医療機器は 4 品目（4/31、12.9%）。うち 3 品目（3/4、75.0%）は選定後承認を取得。

表 1.2　国内における小児用医療機器の開発促進に向けた取り組み　続き

3	科学委員会	小児用医療機器の審査の考え方を示す	・小児用医療機器評価に対する考え方の提示	2014（2015まで）	報告書が公開された。
4	先駆け審査制度／先駆的医療機器	日本発の革新的な医療機器の早期導入	・コンシェルジュ制度 ・優先相談制度 ・優先審査制度 ・保険償還優遇制度	2015	2019 年度までに 9 品目が選定され、小児用医療機器は 1 品目（1/9、1.1%）含まれた。当該小児用医療機器については国内治験が実施中である。
5	革新的医療機器条件付早期承認制度／条件付き承認	重症度が高く他に代替治療法がない疾患のための革新的な医療機器の早期導入	・優先審査制度 ・承認申請時に臨床評価が必要な場合、GCP（略語集参照）下臨床試験の提出を必須としない	2017	2020 年 9 月までに 1 品目が指定され、選定後承認を取得した。当該医療機器は小児用医療機器であった。
6	小児用医療機器の承認申請支援事業	小児用医療機器の早期導入	・承認申請手数料免除	2019	まだ選定された医療機器の公表は行われていない。
7	特定用途医薬品、医療機器等の指定制度	小児など、特定の区分における医療上のニーズが著しく充足されていない医療機器等の研究開発の促進に寄与する	・助成金交付 ・優先相談、優先審査	2020	まだ選定された医療機器の公表は行われていない。

1.5　米国での小児用医療機器推進に向けた昨今の取り組み

Takahashi ら［12］は、米国において実施されてきた小児用医療機器の早期承認に向けた取り組みの一覧を報告した（表 1.3）。米国においては、小児用医療機器を促進するための法律が 10 年以上前に制定されており、重要なトピックに対して明確な指針と目標が既に示されていた。また、各指針と目標に対して、開発支援のためのシステムが構築されており、国からの資金援助システムも多く存在することが確認された。安全性を確認し probable benefit で承認する Humanitarian Device Exemption（HDE）制度は米国独自の制度であり、小児用医療機器に関しては、利益がでても HDE 制度の中で開発することが特別に認められている。また、小児用医療機器開発をサポートするコンソーシアムに対して積極的に支援する制度も、本邦には未導入である。

表 1.3　米国における小児用医療機器の開発促進に向けた取り組み

（参考文献 12 より引用して改変）

	名称	目的	優遇制度	開始年度	成果
1	Orphan Products Clinical Trials Grants Program	希少疾患/状態のための新しい安全で効果的な医療製品の開発に関する臨床試験研究の支援	・補助金	1983	約 60 から 85 の助成金によるプロジェクトが進行中。割り当てられた資金の大部分（通常は約 1,550 万ドル）は、事前に承認された助成金の継続的な資金提供に充てられる。
2	Pediatric advisory committee	小児医療研究、臨床試験、ラベリング、有害事象の報告等に関する FDA への助言		1999	毎年会議が開催されており、2018 年には 3 回の会議が開催された。
3	FDA ガイダンス	各トピックに関する FDA の考え方の提示	・小児用医療機器の評価に関する考えを提示	2003	・Pediatric Expertise for Advisory Panels (2003) ・Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices (2014) (This document supersedes "Guidance for Industry and FDA Staff: Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices" dated May 14, 2004.) ・Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices (2014) ・Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices (2016) ・Pediatric Information for X-ray Imaging Device Premarket Notifications (2017)
4	Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act (PMDSIA)	安全性と有効性が担保された小児用医療機器の可用性を広げることを目的とした支援、FDA の権限、資金の整備等	・小児用医療機器開発促進環境の提供	2007	当該法律をもとに多くのプログラムが開始。
5	Humanitarian Use Device (HUD) /Humanitarian Device Exemption (HDE)	対象患者が年間 8,000 人以下の疾患に対する治療や診断に対する医療機器の承認推進	・補助金 ・Probable benefit で承認	2008 (Revised HUD/HDE)	FDA が 2009～2017 年度までに承認した 418 の医療機器のうち 100 が小児用医療機器だった。100 の小児用医療機器のうち 9（9/100、9.0%）は HDE にて承認された。

表 1.3　米国における小児用医療機器の開発促進に向けた取り組み　続き

	名称	目的	優遇制度	開始年度	成果
6	Reports to Congress	承認された小児用医療機器情報の公開	・既承認の小児用医療機器情報を公開	2008	毎年承認された小児用医療機器の情報を報告書としてまとめて公開。
7	Pediatric Device Consortia (PDC) Grant Program	小児用医療機器開発を促進するプロジェクト推進のための非営利コンソーシアム支援	・補助金	2009	2009 年以来、年間約$3.5～$6 million が提供された。
8	Breakthrough Device Program (Expedited Access Pathway)	生命を脅かすまたは不可逆的に進行する疾患に対する効果的な治療または診断を提供する医療機器開発の促進	・優先審査 ・Expedited Access Pathway	2017 (2015)	FDA は 2018 年 9 月 30 日までに 97 の医療機器を Breakthrough Devices Program 又は Expedited Access Pathway Program として選択した。24（24/97、24.7%）の医療機器が IDE 承認又は臨床試験として完了し、9（9/97、9.3%）の Breakthrough Devices が販売を認められた。
9	FDA Public Meeting; Pediatric Medical Device Development	複雑なニーズに対応する小児用医療機器開発やイノベーションに向けた戦略を検討	・産官学での意見交換	2018	2018 年に小児用医療機器開発に関する FDA Public Meeting が開催された。

1.6　HBD for Children での活動実績

Harmonization By Doing（HBD）活動は 2003 年より日米の官・学・民の協力により進められてきた活動であり、厚生労働省、PMDA、FDA、日米の企業、アカデミアが参加している［17、18］。HBD 活動の目的は日米国際共同治験の実施により医療機器開発を促進することであり、日米間の医療機器規制の整合を図る上で生じる問題点及びその解決策に関する実践に基づいた議論を行っている。これまでの HBD 活動を通じて、困難とされてきた国際共同治験（心血管疾患）を実際に行い、日米の医療機器規制には類似性があること、そして日米の承認取得に必要とされる臨床データを効率的に取得することが可能であることが明らかになった。また、日米の臨床試験の規制や質も同等であることが示され、心臓血管系疾患を対象とする医療機器のグローバル開発促進やデバイスラグ解消に多大な貢献を果たした［19-21］。2016 年からは、HBD 活動の一環として、小児用医療機器に注目した Harmonization By Doing for Children（HBD for Children）が開始された。HBD for Children 活動において、最初に小児用医療機器の開発における課題の抽出と、医療現場より開発希望の高い小児用医療機器の現状調査が実施された。日米の医療機器開発企業へのアンケート結果から、日米ともに小児用医療機器の市場の小ささや、開発費用に対する採算性の低さが、開発の妨げとなっていることが明らかとなった。また、日米の医療現場でニーズの高い小児用医療機器について、各国での承認・使用状況を調査し、その結果を踏まえて状況に応じた製品の分類を行い、日米の小児用医療機器が抱える課題について、理解を深め、開発促進につなげるための提言が誌上公表された［22］。さらに、日米ともに医療ニーズが高いにもかかわらず開発が遅延している品目に関して、日米での製造販売承認申請に必要なデータに関する基本的な考え方の意見

交換を行い、HBD for Children による支援が有益と考える品目に対しては、その開発企業に働きかけて、HBD for Children を活用した開発が提案された。その中で、メドトロニック社が HBD for Children を活用した Harmony の国際共同治験の実施を希望したため、HBD for Children では国際共同治験の円滑な推進に向けて登録患者要件や評価方法等の策定に協力し、小児用医療機器としては初めての日米国際共同治験が実施されるに至った。Harmony は 2021 年 3 月に米国で［23］、2021 年 8 月に日本での承認を取得した［24］。以上の経験は、HBD for Children 活動が小児用医療器のデバイスラグを解消するための一つのモデルケースとなり得ることが示されている。

現在 HBD for Children では、治験のサポートの他、臨床現場より集められた RWD を活用した小児用医療機器の製造販売承認申請の可能性について、また国際共同開発を進めるため、疾患領域における定義の標準化などについて、議論を進めている。

1.7 結語

産官学の努力による HBD 活動を通じ、医療機器規制の考え方や制度において日米間で多くの共通点があることが認識されるに至り、国際開発や審査協力を行うことによってデバイスラグの解消や医療機器開発促進への貢献が続けられている。また、小児用医療機器開発がなかなか進まない中で、日米規制当局も様々な支援策を講じてきた。HBD for Children 活動を通じて、日米同時開発に至った医療機器が一つでも開発できたことは大きな一歩ではあったが、次に開発される品目について、企業側から開発の申し出がなかなか得られない現状に、多くの小児科医は失望を隠せないでいる。

本研究は、このような背景を踏まえ、今までの小児用医療機器開発の支援策としてどのような取り組みがなされてきたか、医療現場や企業側の具体的な課題は何か、効率的な開発を行うための課題などを抽出し、小児用医療機器開発に資する提言を行うことを目的として、具体的には A. 小児用医療機器の日米国際共同治験実施の推進のために解決すべき課題の抽出及び解決策の提示、B. 小児 RWD の利活用のための要件の抽出、を行った。なお、本研究においては、表 1.1 に示した定義を参考とした「21 歳以下の患者を主な治療・診断対象患者とする医療機器」に加え、前述した科学委員会からの提言も踏まえ、「21 歳以下だけでなく成人後も使用されることが想定される先天性疾患患者を主な治療・診断対象患者とする医療機器」にも着目し、これを「小児用医療機器」と定義して研究対象とすることとした。

【参考文献】

1. 厚生労働省，医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会, https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128705.html (Accessed January 30, 2022)
2. 厚生労働省，革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略, https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html (Accessed January 30, 2022.)
3. 厚生労働省，医療機器の審査迅速化アクションプログラム, https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/01/tp0105-2.html (Accessed January 30, 2022.)
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構，デバイスラグの試算について（平成 21 年度～平成 25 年度）, https://www.pmda.go.jp/files/000206037.pdf (Accessed January 30, 2022)
5. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構，デバイスラグの試算について（平成 28 年度～令和 2 年度）, https://www.pmda.go.jp/files/000244225.pdf (Accessed January 30, 2022.)
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and

Radiological Health, Office of Device Evaluation and Center for Biologics Evaluation Research. Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, 2014.

7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health and Center for Biological Evaluation and Research. Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, 2014.
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health and Center for Biologics Evaluation and Research. Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, 2016.
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．科学委員会運営業務の概要. https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0002.html (Accessed January 30, 2022.)
10. 科学委員会（医療機器の小児へ適応評価のあり方に関する専門部会）．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，平成 27 年 12 月 26 日，https://www.pmda.go.jp/files/000208869.pdf (Accessed January 30, 2022.)
11. 厚生労働省医薬食品局長， 医療機器の製造販売承認申請について， 平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号.
12. Takahashi S, et al. Comparison of supportive regulatory measures for pediatric medical device development in Japan and the United States. J Artif Organs. 2021;24:90-101.
13. 小林俊樹．デバイスラグ．Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2017;33:83-4.
14. 一般社団法人日本先天性心疾患インターベンション学会，JCIC レジストリーについて，http://www.jpic-meeting.org/aboutdb/ (Accessed January 30, 2022.)
15. 金 成海ら． 2018 年における先天性心疾患，川崎病および頻拍性不整脈に対するカテーテルインターベンション・アブレーション全国集計～日本先天性心疾患インターベンション学会レジストリー（JCIC-Registry）（旧日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データベース（JPIC-DB））からの年次報告～．Journal of JCIC. 2019;4:24-38.
16. 厚生労働省．特定用途医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の指定制度について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/newpage_13382.html (Accessed January 30, 2022.)
17. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．HBD（Harmonization By Doing）. https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/hbd/0015.html (Accessed January 30, 2022.)
18. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, US/Japan Regulatory Collaboration. https://www.fda.gov/medical-devices/international-programs/usjapan-regulatory-collaboration (Accessed January 30, 2022.)
19. Uchida T, et al. Global cardiovascular device innovation: Japan-USA synergies: Harmonization by Doing (HBD) program, a consortium of regulatory agencies, medical device industry, and academic institutions. Circ J. 2013;77:1714-8.
20. Iwamoto S, et al. Collaborative Review Scheme with US FDA and Harmonization by Doing (HBD) activities towards speedier review of medical devices. Regulatory Science of Medical Products. 2015;5:227-

34. (in Japanese)
21. Murakami M, et al. Rapid Globalization of Medical Device Clinical Development Programs in Japan - The Case of Drug-Eluting Stents. Circ J. 2018;82:636-43.
22. Takahashi S, et al. Partnership Between Japan and the United States for Early Development of Pediatric Medical Devices - Harmonization By Doing for Children. Circ J. 2020;84:786-91.
23. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, FDA NEWS RELEASE: FDA Approves First in the World Device to Treat Patients with Congenital Heart Disease. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-world-device-treat-patients-congenital-heart-disease (Accessed January 30, 2022.)
24. 日本メドトロニック株式会社. 日本初の経カテーテル肺動脈弁専用デバイス「Harmony™ 経カテーテル肺動脈弁システム」の薬事承認を取得. https://www.medtronic.com/jp-ja/about/news/pressrelease/2021-08-27.html (Accessed January 30, 2022.)

第２章

「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」の目的と概要

第 1 章に提示した背景に基づき、AMED は 2019 年 3 月 13 日に 2019 年度「医薬品等規制調和・評価研究事業」として、「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」を公募した。令 2019 年 6 月 7 日付で静岡県立病院機構静岡県立こども病院坂本喜三郎院長を研究開発代表者とする「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」が採択され、3 年間の調査研究が実施される事となった。本章では AMED 坂本班における研究の目的及びプロジェクト概要について概説する。

2.1 研究目的

本研究は以下の 2 課題を軸として、小児用医療機器の開発を促進するための提言を行うことを目的とした。

A. 小児用医療機器の日米国際共同治験実施の推進のために解決すべき課題の抽出及び解決策の提示

B. 小児 RWD の利活用のための要件の抽出

2.2 プロジェクト概要

「小児用医療機器の日米国際共同治験実施の推進のために解決すべき課題の抽出及び解決策の提示」においては、今まで HBD 活動を通して実施されてきた国際共同治験の事例・知見を活用し、小児用医療機器領域において国際共同治験実施を阻害する要因を調査・分析した。調査結果を産官学で議論することにより、より効率的な国際共同開発が行えるよう、具体的な提言を行うことを目指した。

「小児 RWD の利活用のための要件の抽出」においては、日米のレジストリを精査することで、市販前後を通じて医療機器の有効性及び安全性評価を可能にするレジストリの要件等に係る調査・検討を行った。さらに学会等と連携し、小児領域における RWD の薬事申請活用事例の創出につなげることを目指した。

前述した 2 課題については、表 2.1 に示す HBD 活動に携わっている産官学のメンバーが中心となって、日米の産官学それぞれの現状等を幅広く調査した。その後、産官学の医療機器開発関係者間で議論を集中的に行うことによって、小児用医療機器開発促進のための具体的な課題に対する対応策の提言を目指した。具体的な調査結果及び提言内容は第 3 章以降に記載する。

表 2.1　AMED 坂本班における主要な研究班メンバー一覧

役割	氏名	所属
研究代表者	坂本　喜三郎	静岡県立こども病院　心臓血管外科
研究分担者	方　眞美	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	小林　徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター　データサイエンス部門
	金　成海	静岡県立こども病院　循環器科
研究協力者	山本　晴子	医薬品医療機器総合機構　医務管理監・理事長特任補佐
	石井　健介	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	相澤　浩一	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	三好　剛一	医薬品医療機器総合機構　新薬審査第二部
	松村　亮佑	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	坂本　和歌子	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	山田　環	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第一部
	望月　修一	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部
	白土　治己	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部

表 2.1　AMED 坂本班における主要な研究班メンバー一覧　続き

	大石　淳一	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部
	森川　華子	医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部
	牧村　知美	医薬品医療機器総合機構　医療機器調査・基準部
	安部　隆佑	医薬品医療機器総合機構　医療機器調査・基準部
	林　学	医薬品医療機器総合機構　医療機器品質管理・安全対策部
	高橋　彩来	医薬品医療機器総合機構　医療機器品質管理・安全対策部
	安河内　聰	慈泉会相澤病院　臨床検査センター　エコーセンター
	松井　彦郎	東京大学　医学部附属病院小児科
	犬塚　亮	東京大学　医学部附属病院小児科
	芳本　潤	静岡県立こども病院　不整脈内科
	藤井　隆成	昭和大学病院　小児循環器・成人先天性心疾患センター
	加藤　温子	国立循環器病研究センター　小児循環器内科
	斉藤　和幸	国立成育医療研究センター　臨床研究センター
	中村　治雅	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター　臨床研究支援部
	清水　愛美	国立成育医療研究センター　臨床研究センター　事務室
	古谷　勇太	静岡県立こども病院　事務部会計課経理係
	安間　亜美	静岡県立こども病院　事務部会計課経理係
	加賀　駿介	静岡県立こども病院　事務部会計課経理係
	今井　明日香	静岡県立こども病院　事務部会計課経理係

※2021 年 12 月時点

第３章

小児用医療機器開発における
課題の調査

3.1 調査の目的

第一章で示した医療機器開発における概要を踏まえ、今回本邦における小児用医療機器のデバイスラグの背景や原因を探索すべく、以下に示す調査を行った。

1. 小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビュー
2. アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査
3. 医療機器メーカーに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査

本章では、これら 3 調査の結果を概説し、小児用医療機器開発の現状を踏まえた今後取るべき対策についてまとめた。

3.2 小児用医療機器開発推進における課題と推進策の調査

3.2.1 小児用医療機器開発推進における課題と推進策の歴史

Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line（Medline）、EMBASE、医学中央雑誌及び科学研究費データベースを利用し、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses（PRISMA）guidelines［1］に則り Scoping Review を実施した。今回の系統的レビューの方法を示す(表 3. 1)。

表 3.1 Scoping review における検索方法

項目	検索方法
検索期間	From inception to Aug 31, 2019
主要検索語	pediatric AND medical device AND promotion
検索式（括弧内は該当論文数）	(1) infant*.tw. (387988) (2) child*.tw. (1321409) (3) adolescen*.tw. (260782) (4) p?ediatric*.tw. (327962) (5) or/1-4 (1864081) (6) "medical device*".tw. (13512) (7) "medical equipment*".tw. (2705) (8) "medical suppl*".tw. (1073) (9) or/6-8 (17072) (10) 5 and 9 (789) (11) development*.tw. (2255878) (12) regulation*.tw. (831687) (13) regulator*.tw. (548382) (14) legislation*.tw. (31912) (15) or/11-14 (3270021) (16) 10 and 15 (216) (17) Medical Device Legislation/ (219) (18) Device Approval/ (2778) (19) 17 or 18 (2950) (20) 5 and 19 (68) (21) 16 or 20 (265) (22) exp animals/ not humans.sh. (4619218) (23) 21 not 22 (259)
対象とする論文の研究デザイン	症例集積報告、原著論文、総説、系統的レビュー、Letter 等（症例報告のみ除く）

表 3.1　Scoping review における検索方法　続き

適格論文	小児を対象とした医療機器開発の現状・課題・推進策について論じた論文
不適格論文	● 医薬品・体外診断薬等の医療機器以外を対象とした論文 ● 動物実験に関する論文 ● 臨床性能評価（臨床試験）結果のみに焦点をあてた論文 ● 成人用医療機器に関する論文 ● 医療機器開発の現状・課題・推進策について論じていない論文 ● 重複論文

3.2.2　小児用医療機器開発推進策の調査結果

文献検索の結果、医学中央雑誌において 153 文献、Medline にて 259 文献、Embase にて 176 文献、科研費データベースにおいて 0 文献、合計 588 文献を抽出した。当該 588 文献のスクリーニングフローを図 3.1 に示す。588 文献について、1 次スクリーニングでは、2 名の独立した評価者が論文タイトルとアブストラクトから明らかに対象とならない論文を除外した。評価者については、本研究グループに属するメンバーが産学から構成されており、産学それぞれの観点から確認ができるよう、規制当局側として著者が、アカデミア側として小児科医 1 名が参加した。1 次スクリーニングの結果、2 名の判断結果の一致率は 89%（495/558 文献）であったため、第三者の評価者（系統的レビューの経験に長けた小児循環器医 1 名）も参加し、不一致論文の精査を行い、2 次スクリーニングに進む論文として 97 文献を抽出した。これらの 97 文献について Full text review を実施し、最終的に本調査の適格論文として 39 文献を抽出した。 調査対象とした 39 文献の概略を Appendix 3.1 に示す［2-40］。

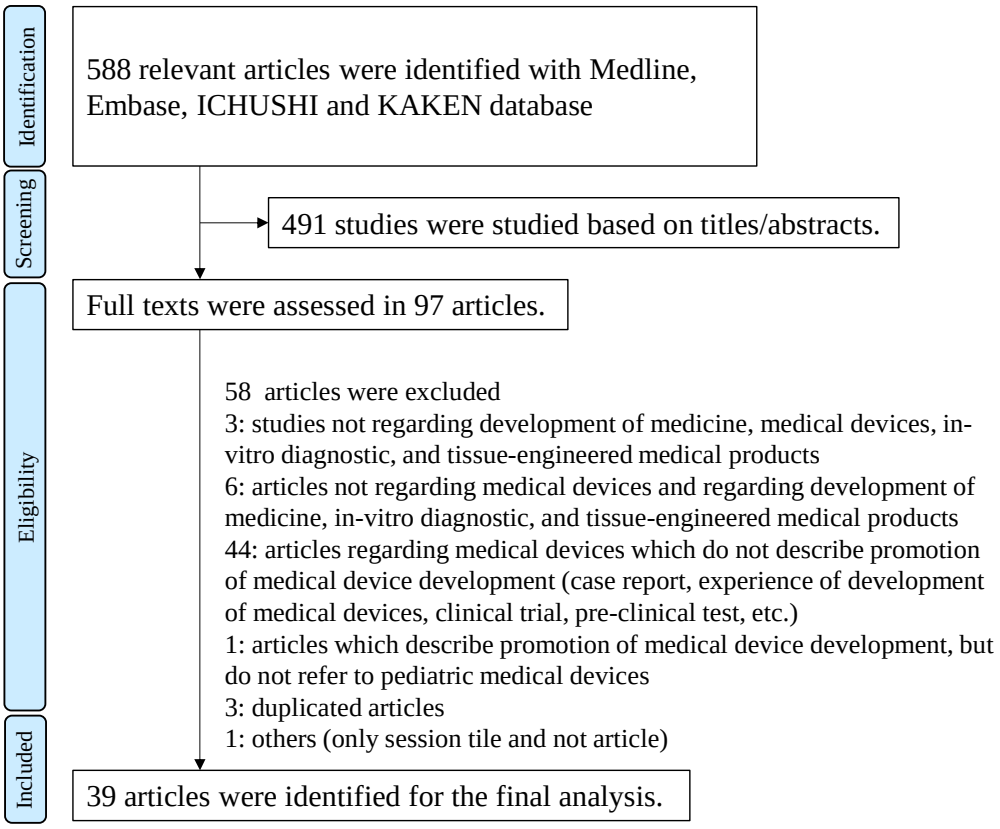


図 3.1　Scoping review のスクリーニングフロー

39 文献から提示された課題を 6 種類（①小児特有の普遍的問題②規制の問題③試験困難④金銭的課題⑤関係者間の理解不足、経験不足⑥その他）、推進策を 6 種類（①産官学領域を超えた協力と理解②金銭的支援③規制の改善④リアルワールドエビデンスの活用⑤評価方法の明確化と工夫⑥その他）に分類し、それぞれを表 3.2 及び表 3.3 に示した。

表 3.2　課題の分類

カテゴリ	確認された課題
小児特有の普遍的問題	対象症例数の少なさ・市場が小さい・稀な疾患・バリエーション
	成長に応じた変化（解剖学的、生理学的等）
	ホルモンによる成長や発達への影響
	日頃の活動状況を考慮する必要性
	長期的な評価が必要
	疫学データが少ない
規制の問題	HDE の対象人数要件
	（ハイリスクな機器ほど）規制が厳しい（要求レベルが高い）
試験困難	臨床試験困難（症例数が少ない、オフラベルユースが標準療法になっていて無作為化試験ができない、外科とカテでは均衡がとれない、治験実施体制が脆弱、患者や家族からの同意を得られない、国際試験の場合長期フォローが難しい、治験ができる施設が少ない、評価基準がないなど）
	非臨床試験が難しい（小さい動物は成長が早いなど）
金銭的課題	企業への補償（保険償還を含む）や外部支援が少ない
	開発コスト・時間
関係者間の理解不足、経験不足	産学の考え方のギャップ（知財を求めるか、開発スピードを求めるかなど）
	開発企業がニーズを理解していない/コミュニケーション不足
	小児領域での経験（臨床試験、産学連携、開発、薬事等）が少ない（企業、アカデミア）
その他	レジストリやデータベースの整備が遅れている
	倫理性や患者保護、何かあった場合等に関する責任や reputational risk
	医療機器開発企業の構造（医薬品企業に比べて小規模かつ若い企業が多い等）
	知財保護が進んでいない

表 3.3　推進策の分類

カテゴリ	確認された推進策
産官学領域を超えた協力と理解	産学から行政への働きかけによる法改正
	（早期開発段階からの）行政機関との相談
	産官学患者コラボレーション
	産学が双方に学ぶ、協力する／経験を積む
	産学をつなぐコーディネータ
	小児科医の企業開発への協力や規制への理解
	専門家・他国行政との協力（臨床試験デザインの検討など）
	アカデミア間での協力
	開発者に対する行政のサポート
	開発を支援するプログラム

表 3.3　推進策の分類　続き

金銭的支援	小児科領域研究開発への公的資金支援、企業への補償
	小児機器に対する保険償還の推進
	承認申請手数料の減額化
	オフラベルユースに対する現場への補償
規制の改善	規制の緩和（要求事項の緩和）
	HDE の利用
	審査期間や保険償還決定期間の短縮
リアルワールドエビデンスの活用	レジストリやデータベースの活用（市販前後のデータ収集、対象データとして利用等）
評価方法の明確化と工夫	小児機器の臨床・非臨床試験に関するスタンダード作成（ガイドライン、定義を合わせる等）
	非臨床技術の活用（長期成績の推測、シミュレーションなど）
	無作為化臨床試験に代わる臨床評価方法（既存データの活用等）の利用
	国際共同治験（海外データの活用を含む）
	治験実施体制の整備（多施設でのコラボレーションなどを含む）、臨床試験立案のサポート等
	成人や他の集団でのデータを外挿する
その他	成人との違いを理解する（人間工学）
	オフラベルユースを認める
	機器開発の際に小児での評価を必須とさせる

文献の発出国は米国が 33 編と最も多く、続いて日本の 5 報、ドイツからの 1 報であった。欧州からの文献は 1 報のみだったため、日米より提案された課題や推進策の割合を表 3.4 に示す。主な課題として「小児特有の問題」と「試験困難」については日米共通で問題意識が高かった。一方、米国においては 6 割を超える論文で「金銭的課題」が問題点として挙がっていたものの、日本では 4 割に留まっていた。推進策においては、米国においては「産官学による協力」が挙がっていた一方、本邦では「金銭的支援」や「リアルワールドエビデンスの活用」の割合が高い傾向を認めた。

表 3.4　発出国別に提案された課題及び推進策の割合

	米国		日本	
	N	割合	N	割合
課題	33		5	
小児特有の普遍的問題	26	**78.8%**	3	**60.0%**
規制の問題	15	45.5%	1	20.0%
試験困難	23	**69.7%**	4	**80.0%**
金銭的課題	21	**63.6%**	2	40.0%
関係者間の理解不足、経験不足	7	21.2%	2	40.0%
その他	4	12.1%	1	20.0%
推進策	33		5	
産官学領域を超えた協力と理解	30	**90.9%**	2	40.0%
金銭的支援	6	18.2%	3	**60.0%**
規制の改善	11	33.3%	1	20.0%
リアルワールドエビデンスの活用	11	33.3%	3	60.0%
評価方法の明確化と工夫	13	39.4%	1	20.0%
その他	5	15.2%	0	0.0%

次に、主著者の所属団体分類（企業・行政・アカデミア）による相違を表 3.5 に示す。今回の調査では企業が主著者の報告は 1 報のみであったため、FDA や PMDA をはじめとする行政と、医療従事者をはじめとするアカデミアでの違いを示した。行政、アカデミアともに問題点として「小児特有の普遍的問題」と「試験困難」が挙げられた一方、アカデミアからは「金銭的課題」についても挙げられていた。推進策としては、行政、アカデミアともに「産官学領域を超えた協力と理解」が挙げられている傾向がみられた。

表 3.5　主著者所属団体別に提案された課題及び推進策の割合

	行政		アカデミア	
	N	割合	N	割合
課題	13		25	
小児特有の普遍的問題	12	**92.3%**	19	**76.0%**
規制の問題	4	30.8%	11	44.0%
試験困難	8	**61.5%**	19	**76.0%**
金銭的課題	6	46.2%	18	**72.0%**
関係者間の理解不足、経験不足	2	15.4%	7	28.0%
その他	2	15.4%	2	8.0%
推進策	13		25	
産官学領域を超えた協力と理解	11	**84.6%**	21	**84.0%**
金銭的支援	2	15.4%	7	28.0%
規制の改善	4	30.8%	7	28.0%
リアルワールドエビデンスの活用	5	38.5%	9	36.0%
評価方法の明確化と工夫	5	38.5%	9	36.0%
その他	3	23.1%	2	8.0%

最後に、年代別による課題や解決策の推移を確認するため、2010 年以前と 2011 年以降での変化について表 3.6 に示す。「小児特有の普遍的問題」や「試験困難」については、年代によらず主要な問題として挙げられている傾向がみられた一方、2010 年以前は割合が低かった「金銭的課題」が 2011 年以降、課題として新たに提案されている傾向を認めた。

推進策としては、「産官学領域を超えた協力と理解」が年代によらず重要な推進策として挙がっていた。一方、「規制の改善」、「リアルワールドエビデンスの活用」は減少傾向を認めた。

表 3.6　年代別による課題及び推進策の変化

	～2010 年		2011-2020 年	
課題	N	割合	N	割合
小児特有の普遍的問題	11	**84.6%**	20	**76.9%**
規制の問題	6	38.5%	10	38.5%
試験困難	10	**76.9%**	17	**65.4%**
金銭的課題	6	46.2%	18	**69.2%**
関係者間の理解不足、経験不足	2	15.4%	7	26.9%
その他	1	7.7%	3	11.5%
推進策	N	割合	N	割合
産官学領域を超えた協力と理解	11	**84.6%**	22	**84.6%**
金銭的支援	2	15.4%	7	26.9%

表 3.6　年代別による課題及び推進策の変化　続き

規制の改善	6	46.2%	6	23.1%
リアルワールドエビデンスの活用	6	46.2%	8	30.8%
評価方法の明確化と工夫	5	38.5%	9	34.6%
その他	1	7.7%	4	15.4%

3.2.3　小児用医療機器開発推進策調査の考察

今回の系統的レビューにより、論文の発出国、著者、年代に関わらず、「小児特有の普遍的問題」や「試験困難」が主な課題の一つとして提案されており、成人領域には存在しない小児領域固有の制約が小児用医療機器開発を阻害している可能性が示唆された。また、推進策として「産官学領域を超えた協力」が提案され続けていることから、未だ、産官学領域を超えた協力体制の構築が十分ではない実態を反映している可能性が推測された。

一方、「規制の改善」、「リアルワールドエビデンスの活用」といった小児用医療機器の規制に関連した課題と推進策の提言は近年減少傾向であった。2000 年代以降の米国、2010 年代以降の日本における小児用医療機器の開発促進に向けた法改正や新たな制度設計といった規制要件の改善が功を奏した可能性が考えられる。これらの施策により、市販前後におけるバランスのとれた評価方法が新たに導入され、学会主導のレジストリ構築等による「リアルワールドエビデンスの活用」や治験の代わりとしてリアルワールドエビデンスを活用する考え方が浸透してきたことが推察された。

一方、年代別で比較すると「金銭的課題」や「金銭的支援」に関する推進策に関する割合が増加傾向にあった。この背景としては、2010 年以降に全ての日本からの論文が含まれており、これらの多くの論文において金銭的支援に対する期待が述べられていたからと推察された。「金銭的課題」については、米国の論文でも指摘されている率が高かったものの、推進策としての提言率は低く、米国では開発者に対する金銭的支援制度や開発費用を工面するためのシステム作りが進んでいる現状がある［41、42］ことが示唆された。

3.3　アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査

3.3.1　アンケート調査方法

図 3.2 に示すように、2019 年 10 月 4 日～11 月 18 日の約 1 か月間に、小児用医療機器開発に関与する機会が多い日本小児循環器学会評議員 327 名を対象として、無記名での Web アンケート調査を実施した［43］。アンケート調査票は、先天性心疾患の診療経験や小児用医療機器の開発経験などの回答者の背景情報のほか、①小児用医療機器への満足度及び新規医療機器開発の必要性、②小児用医療機器の開発を障害する要因、③小児用医療機器の開発に関する小児循環器科医の要望など、計 34 項目の選択式質問より構成されている（Appendix 3.2）。クエスタントシステム（マクロミル社）を用いてアンケート調査票フォームを作成し、日本小児循環器学会事務局より評議員へ URL を配信、Web 上で回答を回収後、集計、解析を行った。

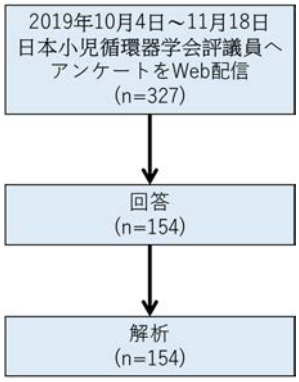


図 3.2　アンケート調査の流れ

3.3.2　アンケート調査結果

対象となった 327 名のうち、154 名より回答が得られた（回答率 47.1%）。表 3.7 に回答者の背景情報を示す。小児循環器内科医が 115 名（74.6%）、小児心臓血管外科医 39 名（25.3%）であった。また、106 名（68.8%）が診療経験年数 20 年以上で、十分なカテーテル治療・手術の実施件数を有しており、先天性心疾患に対する臨床経験が豊富な医師が今回の調査の多くを占めていた。

表 3.7　回答者の背景情報（参考文献 43 より引用して改変）

	小児循環器内科医 (n=115)	小児心臓血管外科医 (n=39)
先天性心疾患における診療経験年数		
1～5年未満	0	1（2.6%）
5～10年未満	4（3.5%）	1（2.6%）
10～20年未満	33（28.7%）	9（23.1%）
20年以上	78（67.8%）	28（71.8%）
第一術者として実施した先天性心疾患に対するカテーテル治療または手術の平均件数/年		
0件	2（1.7%）	3（7.7%）
1～20件	42（36.5%）	1（2.6%）
21～50件	27（23.5%）	3（7.7%）
51～99件	24（20.9%）	8（20.5%）
100～199件	11（9.6%）	10（25.6%）
200件以上	9（7.8%）	14（35.9%）
主な診療場所		
大学病院	46（40.0%）	19（48.7%）
大学病院・小児病院以外の総合病院	41（35.7%）	4（10.3%）
小児病院	16（13.9%）	13（33.3%）
大学病院・小児病院以外の専門病院	9（7.8%）	3（7.7%）
医療機器を用いて治療を行っている患者の年齢層		
胎児	6（5.2%）	0
新生児～1歳未満	83（72.2%）	37（94.9%）
1～6歳	98（85.2%）	37（94.9%）
7～12歳	77（67.0%）	17（18.1%）
13～18歳	26（22.6%）	2（5.1%）
19歳以上	28（24.4%）	13（33.3%）

続いて、有効かつ安全な医療機器としてどのような評価が必要と考えるかという問いに対する回答結果を図 3.3 に示す。先天性心疾患の診療において、医療機器の有効性及び安全性に関しては「標準治療と比べて劣らないこと」が最も多く選択されており、科学的な根拠に基づく評価が重視されていた。一方で、表 3.8 に示すように、小児に対する治療用医療機器の開発や治験に関しては、実際に経験があるのは 38 名（24.7%）に留まり、78 名（50.7%）が関心を持つ一方で、135 名（87.7%）が困難さを感じていた。なお、小児用医療機器の開発や治験の経験の有無で比較すると、経験を有する方が、開発への関心が高く（79.0% vs. 56.9%）、新たに医療機器を開発したいという意欲が強い傾向にあった（71.1% vs. 44.0%）。

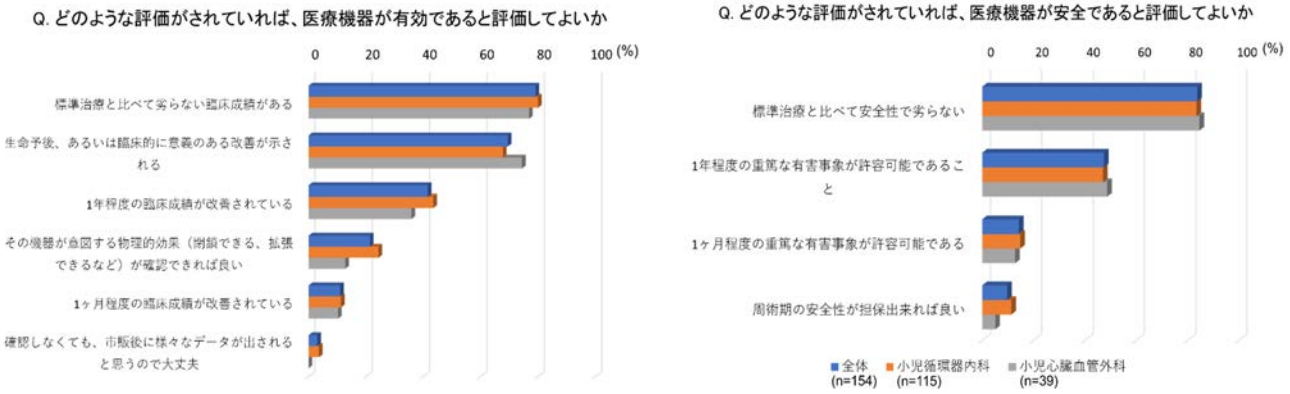


図 3.3　医療機器の有効性・安全性評価として求められること

（参考文献 43 より引用して改変）

表 3.8　治験の経験及び医療機器への満足度（参考文献 43 より引用して改変）

	小児循環器内科医 (n=115)	小児心臓血管外科医 (n=39)
小児に対する治療用医療機器の開発もしくは治験に関わった経験がある	28（24.4%）	10（25.6%）
小児に対する治療用医療機器の開発や治験に困難を感じる	101（87.8%）	34（87.2%）
今後、小児に対する治療用医療機器の開発や治験の機会があれば関わりたい	55（47.8%）	23（59.0%）
小児に対する治療用医療機器として新たに開発してほしい医療機器がある	69（60.0%）	27（69.2%）
現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器（血管内治療デバイス、弁、補助人工心臓等）に不満がある	85（73.9%）	25（64.1%）
小児に対する治療用医療機器の開発もしくは治験に関わった経験がある	28（24.4%）	10（25.6%）

また、図 3.4 に示すように、現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器（血管内治療デバイス、弁、補助人工心臓など）に 110 名（71.4%）が不満を持っており、「海外で使用できる医療機器が日本で使用できない」、「種類、サイズが少ない」、「適用外使用（off-label）」が主な理由であった。なかでも「適用外使用（off-label）」に関しては、小児循環器内科医の方が小児心臓血管外科医よりも問題意識

が強い傾向を認めた。また、図 3.5 に示すように、実臨床において医療機器の開発の遅れにより「限られた選択肢」、「適応の限界」などの影響が危惧されるが、開発が推進されることによって「選択肢の幅の拡大」、「低侵襲治療の普及」、「QOL の改善」が期待されると半数以上で回答があった。

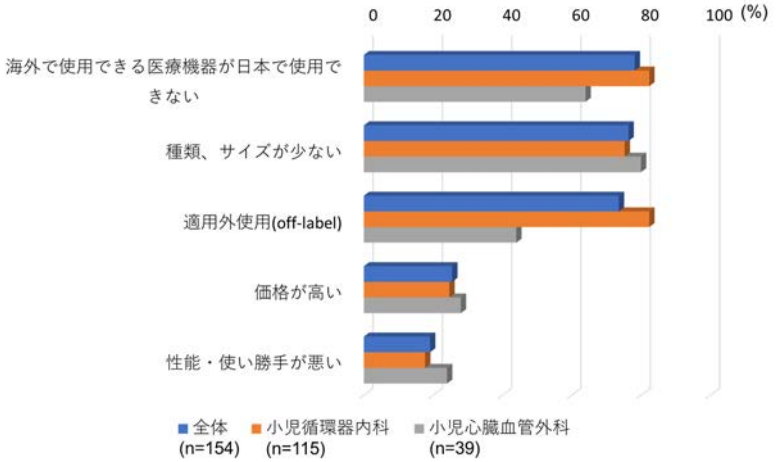


図 3.4　現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器に不満がある理由

（参考文献 43 より引用して改変）

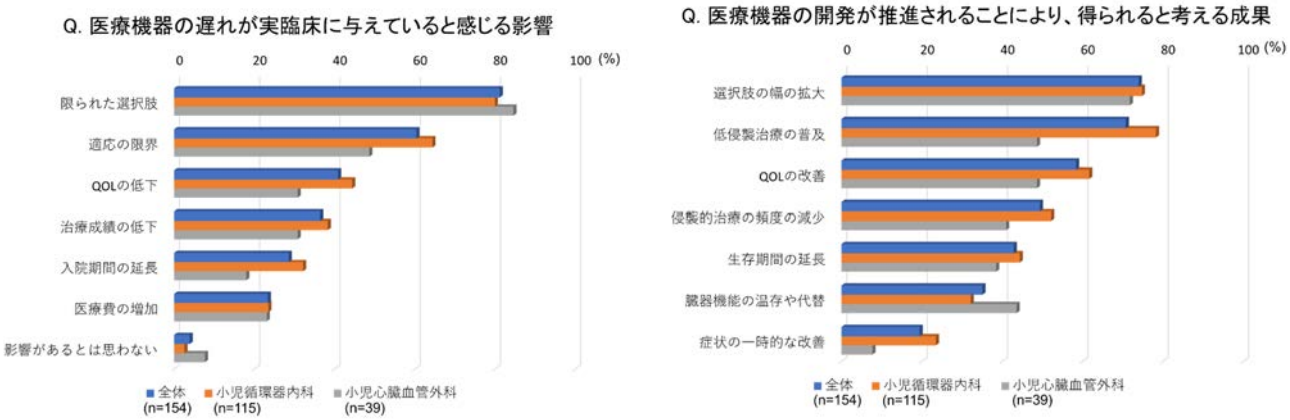


図 3.5　医療機器開発の実臨床への影響

（参考文献 43 より引用して改変）

小児に対する治療用医療機器開発における障害に関するアンケート結果を表 3.9 に示す。小児に対する治療用医療機器開発において障害度が大きいものとして、第一に「疾患の希少性・複雑性」、「様々なサイズ・体の成長」など先天性心疾患を有する小児に特有の問題点が挙げられ、次いで「企業の収益性の欠如」、「開発に要するコスト」、「開発・審査に要する時間」、「国の規制」、「治験の実施」など開発の体制に関する問題点が挙げられた。また、障害の有無・強度を評価（0～3 でスコア化）し、割合で表示した。

表 3.9　小児に対する治療用医療機器開発における障害

（参考文献 43 より引用して改変）

	平均値 ±標準偏差	障害度			
		無 （0点）	小 （1点）	中 （2点）	大 （3点）
疾患の希少性・複雑性	2.6 ± 0.6	0	4	30	66
企業の収益性の欠如	2.6 ± 0.6	1	5	31	63
様々なサイズ・体の成長	2.4 ± 0.6	1	6	49	44
開発に要するコスト	2.4 ± 0.7	0	10	37	53
開発・審査に要する時間	2.4 ± 0.6	1	7	45	47
国の規制	2.2 ± 0.7	1	13	53	33
治験の実施	2.2 ± 0.7	0	15	47	38
技術的な問題	1.8 ± 0.7	3	31	49	17
集約化される中心的な病院がない	1.7 ± 0.8	4	35	46	15
治療効果・優位性の判定の難しさ	1.7 ± 0.7	3	37	50	10
頻繁なバージョンアップ	1.6 ± 0.6	2	42	49	7
治験時の医療機器性能の信頼性	1.6 ± 0.6	1	40	55	4
既存の治療法に対する信頼・依存	1.5 ± 0.6	2	50	46	2

さらに、図 3.6 に示すように、医療現場からの要望としては、学会に対して「企業や国との橋渡し」、「情報提供」、企業に対して「小児用医療機器開発への意欲」、「費用負担」、国に対して「小児用医療機器の保険点数加算」、「規制緩和」がそれぞれ多数を占めていた。

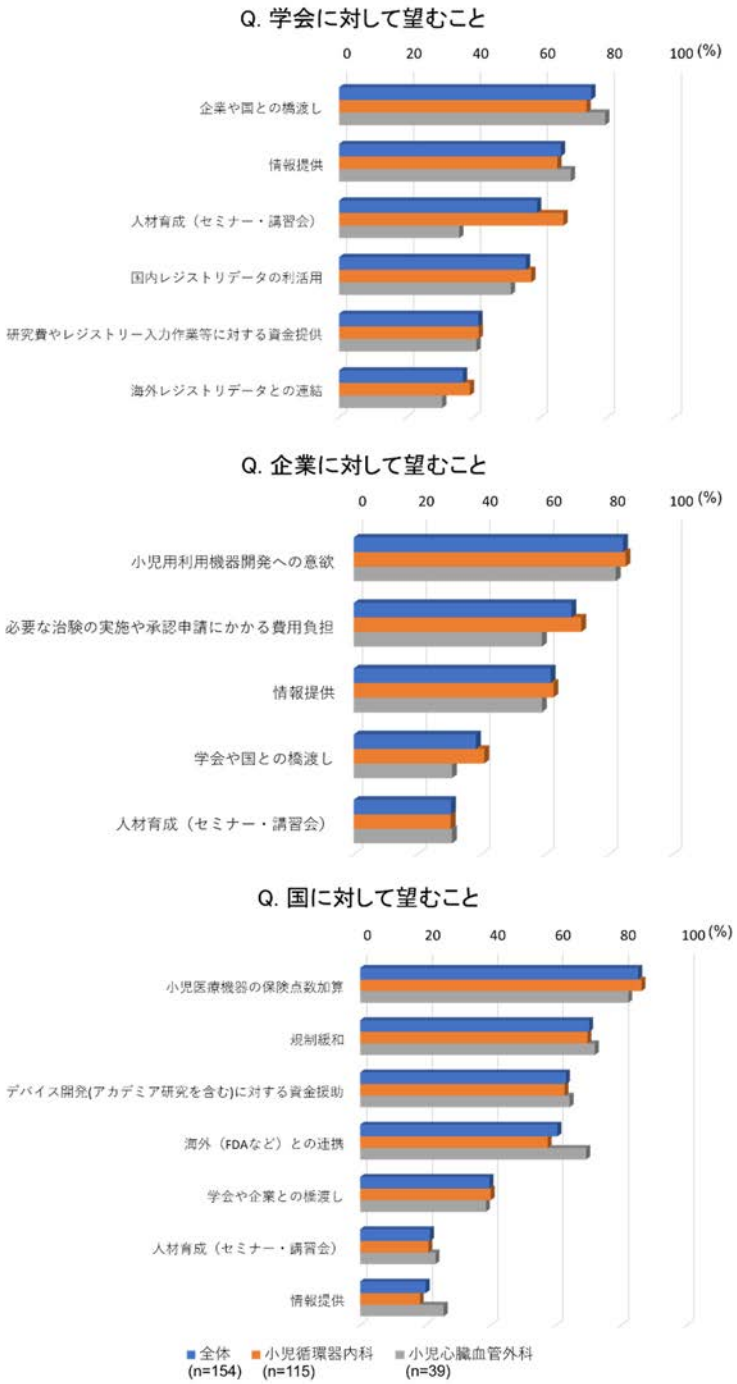


図 3.6　医療現場から学会、企業、国への要望

（参考文献 43 より引用して改変）

3.3.3　アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査の考察

現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器について医療者側が認識している問題点を抽出することを目的に、日本小児循環器学会評議員を対象として Web アンケート調査を実施した。回答者は先天性心疾患に対する臨床経験が豊富な集団と考えられたが、その一方で、小児に対する治療用医療機器の開発や治験に関しては、実際に経験があるのは 4 分の 1 程度に留まり、約 90%が困難さを感じていた。小児用医療機器の開発や治験の経験を有する方が、開発への関心や意欲が高い傾向にあったことから、小児用医療機器の開発を促進するには、小児循環器科医へのさらなる啓発が重要である可能性が示

唆された。

現在日本で使用可能な小児用医療機器に対して、回答者の約 70%が不満を感じており、開発が遅れることで特に治療選択が制限されることが危惧されていた。米国で希少疾患の診療に携わっている医師を対象とした調査［42］でも、医師の 60%以上が医療機器に不満を持っており、90%が革新的な医療機器が必要と考えており、日米共有の課題であることがわかる。また、本アンケート調査結果から、適用外使用（off-label）に関しては、小児循環器内科医の方が小児心臓血管外科医よりも問題意識が強い傾向を認めた。

本アンケート調査結果では、小児用医療機器の開発を妨げる要因として、先天性心疾患児に特有の解剖学的問題のほか、企業の収益性の欠如、開発に要するコストや時間、国の規制など体制の問題点が挙げられ、小児用医療機器の保険点数加算や規制緩和などの対応が求められた。希少疾患領域に関する米国の調査でも、「開発コスト」と「企業の収益性の欠如」が、医療機器開発の主要な障害であることが同様に示されている。日米で実施された以前の調査結果でも、市場が小さすぎることが小児用医療機器の開発の遅れの最も重要な原因であった［20、44］。小児の市場は成人の市場よりも小さいことから、開発経費と収益のバランスを保つことは困難であり、開発を促進するには、希少疾患の情報を有効利用するための国際共同試験と RWD の利用のさらなる推進が必要と思われる。

以上より、本アンケート調査によって、日本でのデバイスラグと適用外使用（off-label）は、先天性心疾患児により良い医療を提供する上での重要な障害として、小児循環器科医の間でひろく認識されていることが再確認された。小児用医療機器開発に関して、新規承認、適応拡大の両面で迅速化が求められており、企業からの協力を得るためにも、承認プロセスの簡素、低コスト化が必要と考えられた。それらを実現するために、HBD for Children 活動といった既存のフレームワークをさらに有効利用し、産官学での議論を推進し実践することが重要であろう。

3.4 医療機器開発企業における小児用医療機器開発の現状調査

3.4.1 アンケート調査方法

医療機器開発企業における小児用医療機器開発の現状や意識を調査するため、小児用の治療用医療機器（診断用を除く）を開発する可能性がある企業を対象としたアンケート調査を実施した。本アンケート調査においては企業の統廃合や企業間転職が一般的である医療機器開発企業の現状を踏まえ、企業を対象ではなく個人を対象とし、現在所属している企業の現状だけではなく、過去の経験も踏まえた個人的見解を求める形式を採用した。調査は Web アンケート形式とし、小児用医療機器開発に携わる様々な医療機器開発企業からの見解を収集するために一般社団法人日本医療機器産業連合会（医機連）に協力を依頼し、所属する団体へ Web アンケート（小児用医療機器アンケート）を配布し、2020 年 8 月～2020 年 9 月に結果を回収した。2020 年 8 月現在で医機連に所属する正会員 21 団体（傘下企業約 4,280 社）及び特別会員 2 団体（傘下企業約 140 社）のうち、小児用医療機器と関連がある 11 団体（表 3.10）を調査対象とした。小児用医療機器アンケート依頼は、医機連事務局、各団体の窓口、傘下企業の窓口、企業、開発関連部署の流れで配信し、配信された協力依頼を確認して調査に協力した個人よりアンケート結果を回収した。小児用医療機器アンケート項目は、以前 HBD for Children にて行ったアンケート結果［42］、事前に数社からヒアリングを行った内容を踏まえ、開発や販売を断念するに至った詳細や課題を抽出するために、①開発及び販売の中止理由、②開発及び販売におけるコスト、③開発及び販売のメリット及び障害等、について計 46 項目の選択式質問又は記述式質問にて構成した（Appendix3.3）。

さらに、小児領域特有の課題について比較考察するために、小児用医療機器アンケートと同一の内容及び方法で、同じ団体に向けて成人用の治療用医療機器（診断用を除く。）を対象とした Web アンケート調査（成人用医療機器アンケート）を 2021 年 4 月～2021 年 5 月に実施した（図 3.7)。アンケート調査は、医機連の Web アンケート調査票フォームを作成し、Web 上での回答を回収後、集計、解析した。

表 3.10　一般社団法人日本医療機器産業連合会所属団体一覧及びアンケート対象

正会員	アンケート対象
日本医用光学機器工業会（日医光）	○
（一社）電子情報技術産業協会　（JEITA）	○
商工組合 日本医療機器協会（日医機協）	○
（一社）日本医療機器工業会（日医工）	○
（一社）日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）	○
（一社）日本医療機器ネットワーク協会（@MD-Net）	
（一社）日本医療機器販売業協会（医器販協）	
日本医療用縫合糸協会（日縫協）	
（一社）日本衛生材料工業連合会（日衛連）	
（一社）日本画像医療システム工業会（JIRA）	○
（一社）日本眼科医療機器協会（眼医器協）	○
（一社）日本コンタクトレンズ協会（CL 協会）	○
日本コンドーム工業会（コンドーム工）	
（一社）日本歯科商工協会（歯科商工）	○
（一社）日本分析機器工業会（分析工）	○
（一社）日本ホームヘルス機器協会（ホームヘルス）	○
日本在宅医療福祉協会	○
（一社）日本補聴器工業会（日補工）	○
（一社）日本補聴器販売店協会（ＪＨＩＤＡ）	○
日本理学療法機器工業会（日理機工）	○
（一社）日本臨床検査薬協会（臨薬協）	
特別会員一覧	
（一社）米国医療機器･IVD 工業会（AMDD）	○
欧州ビジネス協会 医療機器･IVD 委員会（EBC）	○

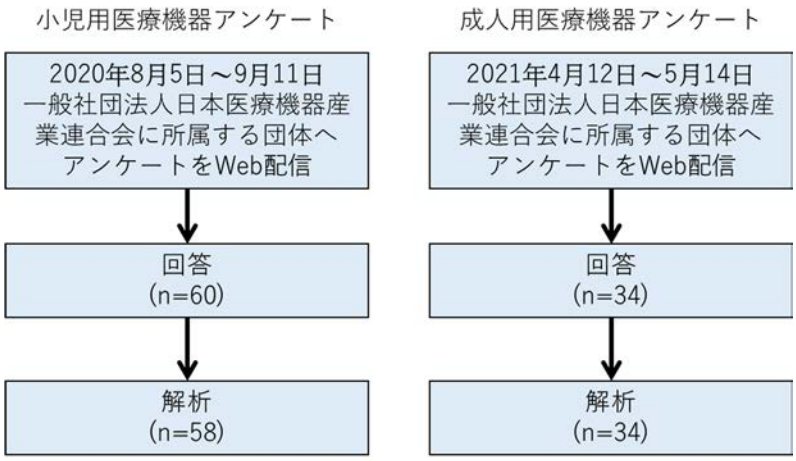


図 3.7　アンケートの流れ

3.4.2　アンケート調査結果

小児用医療機器アンケートでは 60 名、成人用医療機器アンケートでは 34 名よりそれぞれ回答が得られた。小児用医療機器アンケートで 2 名が全ての項目に回答できなかったため除外し、58 名を最終解析対象者とした。アンケートでは、回答者が現在所属している企業の形態や所属部署等の背景情報も質問し、企業によっては複数の領域の医療機器を開発しているため、複数回答を許容している。これまでに国内での開発や導入の検討、販売に関わった経験がある人は、小児用医療機器アンケートで 22/58 名（38.6%）、成人用医療機器アンケートで 29/34 名（85. 3%）であった。また、表 3.11 に示すように、回答者の所属部署は小児用医療機器アンケートで研究開発 24/58 名（41.4%）、成人用医療機器アンケートでは薬事 21/34 名（61.8%）が最多であった。

表 3.11　アンケート回答者背景

回答者背景	小児用医療機器アンケート	成人用医療機器アンケート
所属企業の形態	n=58	n=33
グローバル開発企業	32（55.2%）	17（51.5%）
主に日本向け開発企業	20（34.5%）	11（33.3%）
輸入業	3（5.2%）	5（15.2%）
その他	3（5.2%）	0（0%）
所属部署	n=58	n=34
研究開発	24（41.4%）	10（29.4%）
薬事	22（37.9%）	21（61.8%）
営業（マーケティング含む）	7（12.1%）	2（5.9%）
事業企画（経営企画含む）	5（8.6%）	1（2.9%）
医療機器の領域	n=57	n=34
外科・処置系領域	19（33.3%）	8（23.5%）
消化器・泌尿器領域	19（33.3%）	10（29.4%）
心肺循環器領域	18（31.6%）	13（38.2%）
心肺循環系以外の血管系領域	18（31.6%）	12（35.3%）
整形・形成領域	16（28.1%）	9（26.5%）

表 3.11　アンケート回答者背景　続き

眼科領域	14（24.6%）	6（17.6%）
呼吸器領域	13（22.8%）	5（14.7%）
歯科領域	11（19.3%）	6（17.6%）
精神・神経領域	7（12.3%）	3（8.8%）
皮膚領域	2（3.5%）	2（5.9%）
生殖器系領域	2（3.5%）	1（2.9%）
耳鼻咽喉領域	0（0%）	1（2.9%）
その他	5（8.8%）	3（8.8%）

特定の医療機器開発への参入の理由のアンケート結果を表 3.12 に示す。小児用医療機器アンケートでは、「医療現場や学会からの要望」が 81.8%（18/22）、「社会貢献」が 81.8%（18/22）、「経営層の意向」、「類似製品の開発経験」ならびに「競合他社が少ない」がそれぞれ 27.3%（6/22）であった。成人用医療機器アンケートでも小児用医療機器アンケートと同様に「医療現場や学会からの要望」（75.0%、21/28）及び「経営層の意向」（60.7%、17/28）の回答が多い一方で、「市場が大きく、利益が見込めるから」が 71.4%（20/28）で理由として挙がった。

表 3.12　調査結果 医療機器開発への参入に関する調査項目

調査項目	小児用医療機器 アンケート	成人用医療機器 アンケート
企画開発への参入を決めた理由	n=22	n=28
医療現場や学会からの要望	18（81.8%）	21（75.0%）
社会貢献	18（81.8%）	6（21.4%）
経営層の意向	6（27.3%）	17（60.7%）
類似製品の開発経験	6（27.3%）	5（17.9%）
競合他社が少ない	6（27.3%）	6（21.4%）
行政からの働きかけ	3（13.6%）	0（0%）
海外との同時期開発 （国際共同治験への参画等）	2（9.1%）	1（3.6%）
海外での販売経験	1（4.5%）	0（0%）
市場が大きく、利益が見込めるため	0（0%）	20（71.4%）
医師主導治験成績の利用	0（0%）	0（0%）
施策（開発促進制度等）の活用や 研究開発費（AMED 等）の獲得	0（0%）	2（7.1%）
企画開発を予定しない理由	n=22	n=5
現場のニーズがわからない	8（36.4%）	0（0%）
経営層の方針	7（31.8%）	3（60.0%）
その他	7（31.8%）	1（20.0%）
企画開発から上市するまでに何らかの障壁 があることが想定されるから	1（4.5%）	2（40.0%）
小児医療機器開発経験から	1（4.5%）	0（0%）
企画開発の予定があるか	12/35（34.3%）	28/33（84.8%）

企画開発や販売に関するの調査結果の概要を表 3.13 に示す。医療機器の企画開発が中止、中断、延期になった経験がある回答者は、小児用医療機器アンケートで 39.1%、成人用医療機器アンケートで 78.6%であった。企画開発や販売が中止、中断、延期になった理由としては、小児、成人ともに「採算が取れないことがわかった」が多かったが、小児用医療機器アンケートで、よりその傾向が強かった（企画開発中止：小児用医療機器アンケート：77.8%、成人用医療機器アンケート：66.7%、販売中止：小児用医療機器アンケート：100.0%、成人用医療機器アンケート：66.7%）。

表 3.13　調査結果　企画開発や販売に関する調査項目

調査結果	小児用医療機器アンケート	成人用医療機器アンケート
企画開発及び販売が中止、中断、延期になった経験がある	9/23（39.1%）	22/28（78.6%）
企画開発が中止、中断、延期になった理由	n=9	n=21
採算が取れないことがわかった（マーケットが小さい、保険償還が安い）	7（77.8%）	14（66.7%）
不具合が生じたときのリスクが高いから（訴訟問題等）	2（22.2%）	1（4.8%）
その他	2（22.2%）	1（4.8%）
経営層の方針転換	1（11.1%）	7（33.3%）
新たな設計開発が必要となった	1（11.1%）	7（33.3%）
データの信頼性を担保できなかった	1（11.1%）	2（9.5%）
治験の実施が困難	0（0%）	12（57.1%）
申請に必要な非臨床試験を実施できなかった	0（0%）	5（23.8%）
販売が中止、中断、延期になった理由	n=4	n=9
採算が取れなくなった（マーケットの縮小、製造コストの上昇）	4（100.0%）	6（66.7%）
重篤な不具合や有害事象の発生	1（25.0%）	0（0%）
その他	0（0%）	3（33.3%）
競合他社の参入	0（0%）	0（0%）
企画開発のメリット	n=21	n=28
社会貢献による企業イメージの向上	14（66.7%）	27（96.4%）
医療現場での宣伝効果	5（23.8%）	25（89.3%）
収益を得られる	2（9.5%）	26（92.9%）
企画開発、上市、販売、販売後の障害	n=22	n=34
収益の予測がつきにくい	17（77.3%）	14（41.2%）
開発リスクが高い（訴訟問題等）	9（40.9%）	4（11.8%）
治験の実施	8（36.4%）	17（50.0%）
保険償還で優遇されない	6（27.3%）	15（44.1%）
海外データの受け入れ可否	4（18.2%）	6（17.6%）
評価に必要な非臨床試験データの不足	6（27.3%）	7（20.6%）
海外への展開可能性の不透明さ	4（18.2%）	4（11.8%）
薬事申請手続きにかかるコスト	4（18.2%）	7（20.6%）
販売に係る費用（トレーニングの実施、販路の確保、販促活動、販売維持コスト）とノウハウ	4（18.2%）	4（11.8%）
製造販売後調査	4（18.2%）	2（5.9%）
規制の違い（日米で評価項目が異なる等）	3（13.6%）	7（20.6%）
データの信頼性担保	2（9.1%）	7（20.6%）
国際共同治験の実施が困難	0（0%）	1（2.9%）
継続的な販売に困難を感じているか	35/55（63.6%）	15/32（46.9%）

企画開発時のコストとして最も負担が重いと考える項目は、小児用医療機器アンケートでは「非臨床試験」（47.6%）、「製造ラインの整備」（42.9%）、「リスクアセスメント」（38.1%）、「信頼性調査対応」（38.1%）など多岐にわたる一方、成人用医療機器アンケートでは「治験実施」（59.3%）とする回答が5割を占めていた（図 3.8）。企画開発時のコスト削減に有効と考える項目は、小児用医療機器アンケートでは「審査手数料の減額」（50.0%）の回答が多く、成人用医療機器アンケートでは「リアルワールドエビデンスの活用」(62.1%) の回答が多かった。その他のコストに関する調査結果の概要を表 3.14 に示す。

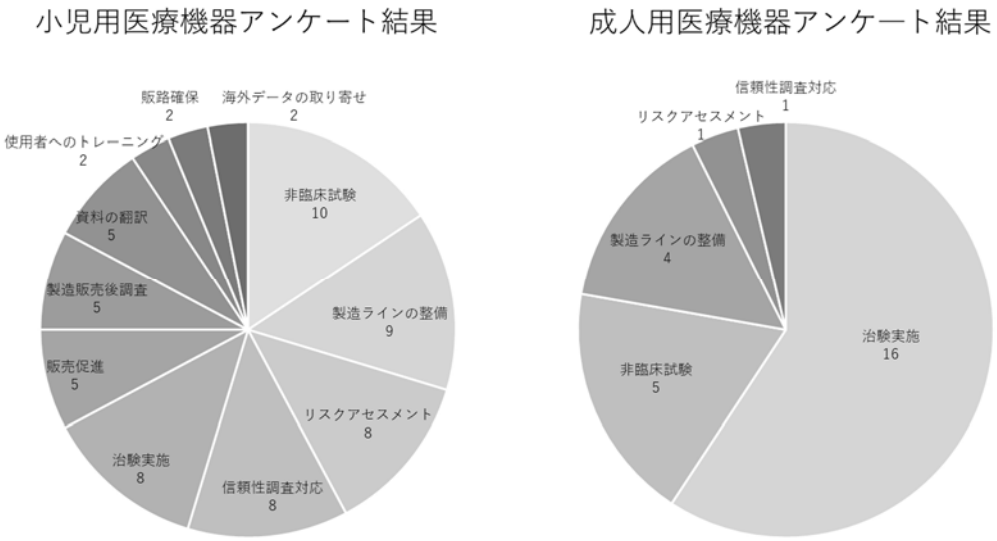


図 3.8　調査結果：開発時にコストがかかる項目

表 3.14　調査結果　コストに関する調査結果

調査項目	小児用医療機器アンケート	成人用医療機器アンケート
コスト削減に有効な項目	n=20	n=29
審査手数料の減額	10（50.0%）	7（24.1%）
海外臨床データの受け入れ	9（45.0%）	17（58.6%）
承認に向けた機器評価に関するガイドラインの公表	9（45.0%）	9（31.0%）
信頼性調査方法の効率化（海外調査結果の受け入れ等を含む）	8（40.0%）	7（24.1%）
治験施設数や症例数の削減	7（35.0%）	15（51.7%）
リアルワールドエビデンスの活用	6（30.0%）	18（62.1%）
海外の QMS 調査の受け入れ（海外調査結果の受け入れ等を含む）	5（25.0%）	0（0%）
国際共同治験	1（5.0%）	4（13.8%）
治験実施のコスト	n=21	n=29
治験実施経験なし	15（71.4%）	12（41.4%）
外部機関への業務委託（モニタリング、監査、データマネジメント等）	5（23.8%）	21（72.4%）
治験期間の長期化（症例数確保困難等）	4（19.0%）	15（51.7%）
施設との契約関連費用	4（19.0%）	17（58.6%）
治験参加医師へのトレーニング	1（4.8%）	2（6.9%）

表 3.14　調査結果　コストに関する調査結果　続き

信頼性調査への対応	1（4.8%）	4（13.8%）
治験実施のコスト削減に有効な項目	n=22	n=29
治験実施経験なし	13（59.1%）	8（27.6%）
少数例での治験	9（40.9%）	17（58.6%）
行政制度（開発費用補助等）の活用	6（27.3%）	7（24.1%）
症例数を効率的に確保するための学会との協力体制	4（18.2%）	12（41.4%）
医師主導治験データの活用	4（18.2%）	7（24.1%）
国内外での同時開発、同時承認申請	4（18.2%）	8（27.6%）
自社機関の活用（外部業務委託を減らす）	1（4.5%）	4（13.8%）
参加施設を限った実施	0（0%）	6（20.7%）

製造販売企業からの要望として、学会に対して、小児用医療機器アンケートで「海外レジストリデータと国内レジストリデータの連結」（43.8%）が多く、「成人用医療機器アンケートで「全国の治験の対象患者の分布等に関する情報提供」（57.6%）が多かった。また、国への要望としては、「医療機器の保険点数加算」が小児用医療機器アンケート（53.1%）及び成人用医療機器アンケート（58.8%）ともに多かった(表 3.15)。

表 3.15　学会や国への要望

調査項目	小児用医療機器アンケート	成人用医療機器アンケート
学会への要望	n=32	n=33
海外レジストリデータと国内レジストリデータの連結	14（43.8%）	9（27.3%）
国内レジストリデータの構築	14（43.8%）	8（24.2%）
行政機関との橋渡し	12（37.5%）	15（45.5%）
全国の治験の対象患者の分布等に関する情報提供	11（34.4%）	19（57.6%）
海外関係機関・関係者との橋渡し	9（28.1%）	7（21.2%）
治験への協力	8（25.0%）	9（27.3%）
その他	3（9.4%）	5（15.2%）
国への要望	n=32	n=34
対象となる医療機器の保険点数加算	17（53.1%）	20（58.8%）
研究資金や開発資金の援助	13（40.6%）	16（47.1%）
海外規制当局（FDA など）との連携	12（37.5%）	16（47.1%）
承認に向けた機器評価に関するガイドラインの公表	11（34.4%）	18（52.9%）
国内レジストリ構築への援助	11（34.4%）	11（32.4%）
効率的な治験実施体制構築のための支援	11（34.4%）	7（20.6%）
国内レジストリデータ利活用の促進	10（31.3%）	14（41.2%）
学会やアカデミアとの橋渡し	8（25.0%）	11（32.4%）
対象となる医療機器開発促進のための専門組織	8（25.0%）	6（17.6%）
企業に対するセミナー・講習会などの実施（承認申請、信頼性調査、QMS、PMS 等）	5（15.6%）	9（26.5%）
その他	3（9.4%）	4（11.8%）

アンケート調査では、回答者が質問に対して自由記載で回答できる項目を用意した。回答の中でも代表的意見を表 3.16 に示す。

表 3.16　アンケート自由記載欄で得られた意見

	小児用医療機器アンケート	成人用医療機器アンケート
参入の決め手	● 疾患の重篤性（致死的疾患）と治療法の有無（代替を含む）。	ー
学官への要望	● 市場規模や社会貢献度に応じた審査手数料の減額制度。 ● 小規模市場に供給する企業に対するサポート制度や、Only One 製品の供給に関する安定供給要求だけでない何らかのメリット。 ● 学会からの治験対象患者数の確認協力。	● 学会からの要望品は、保険償還価格に優遇措置等のメリット。 ● 純粋な開発時間＋治験期間＋審査期間の短縮のため、RWD の採用。 ● 治験実施における学会への具体的な要望：海外データの活用。試験計画立案協力。治験協力施設の斡旋。治験周知。市販後安全情報収集（PMS、レジストリ含む）への協力。（略語集参照）
問題点	● 医療機器の治験において最もコストがかかるのは CRO 等への委託費用 ● 規模が大きくても、自前で臨床部隊を維持していくためには、継続的な臨床案件の開発が必要。 ● 審査資料、信頼性調査、市販後調査において優遇制度がなく、社会貢献のみが企業モチベーション。 ● 審査の過程において海外にも存在しないデータ等、新たに追加試験が必要になること。 ● 小児治療用医療機器の開発経験がなく、体の成長等への対応や体が小さい患者に適用する医療機器の要件が不明。	● 上市後の障害：治験などの開発にかかる費用が高額であっても保険償還では十分に考慮されない。また、承認審査では新規性を評価されるが保険申請においては類似医療機器ありとなり、審査から価格がつくまでの一連の流れに関連が見られないことが開発を困難にしている一つの要因であると感じる。 ● 販売に困難を感じる理由：治療用医療機器は投資対効果（事業としての便益とリスク）に困難な面があるが、診断用医療機器においては十分な投資対効果の得られる国内市場環境がある。 ● 利益が見込める製品は新規性がありハイクラス製品であるが、それらは治験費用、非臨床試験費用等々コスト高。見合った保険償還を得られるケースが稀で予測不可能である点。

3.4.3　小児用医療機器開発企業における現状調査の考察

本アンケート調査では医療機器開発企業における小児領域と成人領域それぞれの医療機器開発に関する現状認識を調査した。小児用医療機器を製造販売している企業が小児用医療機器を開発するきっかけは医療現場や学会からの要望が最多であったが、患者数、需要、治験実施の必要性等を考慮し、コストと採算のバランスを検討した結果、開発を中止した例が多くみられた。小児用医療機器の開発は、成人医療機器に比べて市場が小さいために上市後の販売数が見込めず、治験を実施する前の段階で開発断念せざるを得ない等の様々な障壁が存在することがその理由であった。特に開発時のコストに着目すると、成人用医療機器アンケートの結果は治験実施が主な障壁と考えられていることに対して、小児用医療機器アンケートでは、非臨床試験、製造ラインの整備、リスクアセスメント等様々な点が開発における障壁と考えられていた。すなわち、小児用医療機器は多様なサイズバリエーションのため、製造コストがかかる上に市場が小さく利益が見込めず、薬事申請に必要となる費用の捻出すら困難である現実が明確に浮かび上がった。また、成人用医療機器のみを販売している企業にとっては小児用医療機器の販

売実績がないため、小児用に身体的な構造や体の成長に対応したデバイスの開発等を障壁に感じているようであった。

また、採算が取れなくとも社会貢献のために小児用医療機器開発を続行する企業も存在はするものの、そのような企業は利益が乏しい又は製造すればするほど赤字となるような小児用医療機器開発を行っているのが実態である。そのため、審査・調査手数料の減額、保険償還価格等の優遇策を求めることは、企業にとって理にかなっている。医療機器開発や安定供給を求めるのみではなく、開発企業が開発を継続するためにも、企業の収益性を上げる根本的な制度設計が必要であろう。

3.5　結語

本章では、本邦における小児用医療機器のデバイスラグの背景や原因を探索すべく、以下 1.～3.に示す調査を行った。

1. 小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビュー
2. アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査
3. 医療機器メーカーに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査

「小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビュー」においては、小児用医療機器開発推進における阻害要素として、小児特有の普遍的な問題（対象症例数の少なさ・市場が小さい・稀な疾患・バリエーション・成長に応じた解剖学的生理学的変化）や、臨床試験の実施困難性が普遍的な問題としてあげられていた。一方で、医療機器承認に関する規制の課題は年々提言が減少していることから、小児用医療機器の開発環境に関する改善が進んでいることが示唆されている。

「アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査」ではクラス III 以上の小児用医療機器開発の多くを担う小児循環器内科医及び外科医を中心に小児用医療機器開発の現状について調査した。幸い 9 割程度の医師が治験の実施に前向きであったものの、実際に治験に携わった経験は 4 分の 1 程度に留まり、医師の意欲に対して治験数が足りていない現状が明らかになった。また、現在日本で使用可能な小児用医療機器には 7 割程度が不満を感じており、成人領域では解消されつつあるデバイスラグが小児領域では未解決であることが改めて明らかとなった。開発阻害要因として、系統的レビュー同様に小児特有の普遍的な問題が主要な障害との意識であったが、小児用医療機器の保険点数加算や規制緩和といった障害も指摘されている。

以上、2 つのアカデミアを中心とした調査結果を踏まえると、小児用医療機器開発に関する主要な障害として以下 2 点が挙げられる。

1.　小児期特有の普遍的な問題
- 市場規模の小ささ
- 疾患の希少性
- サイズバリエーションの豊富さ
- 成長発達を考慮した長期予後調査の必要性

2.　小児用医療機器開発企業の収益性の問題
- 小児用医療機器の保険点数加算が十分ではない

実際に小児期特有の普遍的な問題は、制度改革や体制整備によって改善する問題ではないため、小児用医療機器開発の推進のためにはこの小児期特有の普遍的な問題を踏まえた上でどのような施策をとるべきかを考慮すべきである。そのため、2.で示した収益性の問題に対して何らかの施策を講じることが重要であると考えられる。実際に企業向けのアンケート調査において、アカデミアからの依頼により小児用医療機器の開発を検討した際にも、多くの企業で患者数、需要、治験実施の必要性等を考慮し、コストと採算のバランスを検討した結果、開発を中止した例が多くみられた。採算がとれなくても社会貢献のため小児用医療機器の開発を手がける企業も少数ながら存在するが、使用されればされるほど収支がマイナス（赤字）になる小児用医療機器開発を推進することは理論上不可能である。市販前後のリバランスや治験の代わりとなるリアルワールドエビデンスの積極的利用といった薬事上の手続きにおける低コスト化や、HBD for Children といった小児用医療機器開発促進のネットワークの活用といった周辺環境の整備も開発コストの低減に寄与することが想定される。ただし、開発コスト低減のみでは収益性を向上させることは困難であるため、保険償還価格を上げる施策を講じる等の抜本的な制度改革が必要ではないかと考えられた。

【参考文献】

1. Tricco AC, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169:467-73.
2. Institute of Medicine (US) Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices. Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary. Yaffe S, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
3. Rinaldi JE, et al. Pediatric Circulatory Support: An FDA Perspective. ASAIO J. 2005;51:533-5.
4. Vanderpluym CJ, et al. Ventricular assist devices in children: progress with an orphan device application. Circulation. 2014;129:1530-7.
5. Connor JA. Making sense of the food and drug administration. Semin Pediatr Surg. 2006;15:293-301.
6. Reitz BA. Mechanical devices and US Food and Drug Administration (FDA) approval. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2006:123-7.
7. Almond CS, et al. High-risk medical devices, children and the FDA: regulatory challenges facing pediatric mechanical circulatory support devices. ASAIO J. 2007;53:4-7.
8. Leahey M. United States laws under review. Med Device Technol. 2007;18:44-5.
9. Bleicher EW. Encouraging research and development of pediatric medical devices through legislative and regulatory action: the Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007 in context. Food Drug Law J. 2009;64:531-64.
10. Chen EA, et al. Food and Drug Administration's perspectives on pediatric cardiac assist devices. ASAIO J. 2008;54:147-9.
11. Dolcimascolo F. Pediatric cardiac devices--an FDA pediatrician's perspective of the challenges and potential solutions. J Cardiovasc Transl Res. 2009;2:147-9.
12. Beekman RH 3rd, et al. Pathways to approval of pediatric cardiac devices in the United States: challenges and solutions. Pediatrics. 2009;124:e155-62.

13. Sutherell JS. Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent on the off-label use of medical devices. Congenit Heart Dis. 2010;5:2-7.
14. Joseph F. Pediatric cardiovascular device registries--the need for such data and the potential impact. J Cardiovasc Transl Res. 2010;3:597-9.
15. Almond CS. The FDA Review Process for Cardiac Medical Devices in Children: A Review for the Clinician. Prog Pediatr Cardiol. 2012;33:105-109.
16. Bates KE, et al. Pediatric cardiovascular safety: challenges in drug and device development and clinical application. Am Heart J. 2012;164:481-92.
17. Ulrich LC, et al. FDA's pediatric device consortia: national program fosters pediatric medical device development. Pediatrics. 2013;131:981-5.
18. 中村秀文．小児医療における医療機器・医薬品開発の現状と推進のための課題．小児科臨床．2014;67:2103-9.
19. Fischer G. Creation of a Pediatric Medical Device Consortium. Respiratory Care, 2014;145:541A.
20. Samuels-Reid JH, et al. Pediatric medical devices: a look at significant US legislation to address unmet needs. Expert Rev Med Devices. 2014;11:169-74.
21. Sheha ED, et al. Off-label use of pediatric orthopaedic devices: important issues for the future. J Bone Joint Surg Am. 2014;96:e21.
22. Thrush PT, et al. Looking to the future of ventricular assist devices in pediatric cardiomyopathy. Progress in Pediatric Cardiology. 2015;39:21-3.
23. Grant M, et al. Pediatric Medical Device Consortia: A Novel Pathway for Pediatric Device Development for Pediatric Urologists and Other Pediatric Specialists. Urology Prac. 2015;2:206-10.
24. 中村秀文．肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性・有全性の評価．臨床評価. 2015;43:195-8.
25. 富田英．わが国における小児期心血管インターベンション治療のデバイスラグ．日本医事新報．2015;4756:62-3.
26. Eskandanian K, et al. Lessons From Drugs to Devices: A Pediatric Perspective. JAMA Pediatr. 2015;169:989-90.
27. Wall J, et al. Biodesign process and culture to enable pediatric medical technology innovation. Semin Pediatr Surg. 2015;24:102-6.
28. Bogue C, et al. Special article: 2014 Pediatric Clinical Trials Forum. Pediatr Res. 2016;79:662-9.
29. Samuels-Reid JH, et al. Medical Devices and Adolescents: Points to Consider. JAMA Pediatr. 2016;170:1035-6.
30. SECTION ON CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY; SECTION ON ORTHOPAEDICS. Off-Label Use of Medical Devices in Children. Pediatrics. 2017;139:e20163439.
31. Tushaus L, et al. A nationwide initiative for needs assessment, innovation and development of pediatric medical devices and surgical instruments. Eur Surg Res. 2017;58:275-328.
32. 内海潤ら．医療研究開発における知的財産と産官学連携 医薬品と医療機器について．日本小児血液・がん学会雑誌. 2018;55:254-60.
33. Adachi I. Current status and future perspectives of the PumpKIN trial. Transl Pediatr. 2018;7:162-8.

34. Peiris V, et al. Children and Adults With Rare Diseases Need Innovative Medical Devices. J Med Device. 2018;12:0347011-8.
35. Robboy MW, et al. Assessment of Clinical Trials for Devices Intended to Control Myopia Progression in Children. Eye Contact Lens. 2018;44:212-9.
36. Sack BS, et al. Pediatric medical device development by surgeons via capstone engineering design programs. J Pediatr Surg. 2018;53:493-8.
37. Samuels-Reid JH, et al. Medical devices and the pediatric population - a head-to-toe approach. Expert Rev Med Devices. 2019;16:647-52.
38. 安河内聡ら. 新生児のカテーテル治療の最前線. Fetal & Neonatal Medicine. 2019;11:8-15.
39. Fischer GA, et al. A model for overcoming challenges in academic pediatric medical device innovation. J Clin Transl Sci. 2019;3:5-11.
40. Fukamachi K, et al. Challenges in pediatric mechanical circulatory support devices. Artif Organs. 2019;43:441-3.
41. 日本貿易振興機構. 米国医療機器産業の活性化に向けた政府支援策と企業の事例. https://www.jetro.go.jp/ext_images/jfile/report/07000902/us_medical_enhancement.pdf (Accessed February 5, 2022)
42. Pediatric Device Consortia Grants Program. https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/pediatric-device-consortia-grants-program (Accessed February 5, 2022)
43. Miyoshi T, et al. Pediatric Medical Devices -Survey of Pediatric Cardiologists and Cardiovascular Surgeons in Japan. Circ Rep 2021;3:153-60.
44. Peiris V, et al. Children and adults with rare diseases need innovative medical devices. J Med Device 2018;12:347011-8.

Appendix 3.1　Scoping review にて抽出した 39 文献の概要

	First author	Type of article	Title of article	Publish year	Nation	Type of affiliation	Summary description	Classification of description	
								Issues	Suggestions
1	Yaffe S	Workshop Summary	Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary	2000	USA	Regulatory	Workshop Summary for facilitating the development and proper use of drugs, biologics, and medical devices for infants and children	○	○
2	Rinaldi JE	Special Article	Pediatric Circulatory Support: An FDA Perspective	2005	USA	Regulatory	FDA's view about evaluation of pediatric mechanical circulatory support devices	○	○
3	Vanderpluym CJ	Original Article	Ventricular Assist Devices in Children Progress With an Orphan Device Application	2006	USA	Academia	Introduction of advancements of VAD support for children, highlighting the US FDA orphan device program, current device options, the expansion of the application of VADs to challenging populations, and new device options for pediatric support on the horizon.	○	○
4	Connor JA	Original Artricle	Making sense of the Food and Drug Administration	2006	USA	Academia	Summary of regulation of medical devices and expectations for physicians in the US	○	○
5	Reitz BA	Special Article	Mechanical Devices and US Food and Drug Administration (FDA) Approval	2006	USA	Academia	Introduction of regulation, issues and solutions about development of pediatric circulation support device	○	○
6	Almond CS	Special Article	High-Risk Medical Devices, Children and the FDA: Regulatory Challenges Facing Pediatric Mechanical Circulatory Support Devices	2007	USA	Academia	Workshop report about Regulatory Challenges Facing Pediatric Mechanical Circulatory Support Devices	○	○
7	Leahey M	Special Article	United States Laws Under Review	2007	USA	Industry	Regulation of pediatric medical devices and contribution by industry for low amended in 2007	○	○
8	Bleicher EW	Special Article	Encouraging Research and Development of Pediatric Medical Devices Through Legislative and Regulatory Action: The Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007 in Context	2009	USA	Regulatory	Introduction of regulation process and efforts for accelerating development of drugs and medical devices for pediatric use in the US	○	○

Appendix 3.1　Scoping review にて抽出した 39 文献の概要　続き

	First author	Type of article	Title of article	Publish year	Nation	Type of affiliation	Summary description	Classification of description	
								Issues	Suggestions
9	Chen EA	Special Article	Food and Drug Administration's Perspectives on Pediatric Cardiac Assist Devices	2008	USA	Regulatory	FDA's view about regulatory pathway and development of Pediatric Cardiac Assist Devices	○	○
10	Dolcimascolo F	Original Article	Pediatric Cardiac Devices-An FDA Pediatrician's Perspective of the Challenges and Potential Solutions	2009	USA	Regulatory	FDA's view about solutions for accelerating development of pediatric cardiac medical devices	○	○
11	Beekman RH 3rd	Special Article	Pathways to Approval of Pediatric Cardiac Devices in the United States: Challenges and Solutions	2009	USA	Academia	Current situation of off-label use and Academia's view about Issues and proposals for accelerating development of pediatric cardiac medical devices	○	○
12	Sutherell JS	Original Article	Pediatric Interventional Cardiology in the United States is Dependent on the Off-label Use of Medical Devices	2010	USA	Academia	Current situation of off-label use of pediatric interventional cardiac devices in the US	○	×
13	Joseph F	Original Artricle	Pediatric Cardiovascular Device Registries-The Need for Such Data And The Potential Impact	2010	USA	Regulatory	Introduction of efforts of Pediatric Cardiovascular Device Registries	○	○
14	Almond CS	Original Article	The FDA review process for cardiac medical devices in children: A review for the clinician	2012	USA	Academia	Summary of the FDA review process and efforts for pediatric cardiovascular medical devices	○	○
15	Bates KE	Original Article	Pediatric cardiovascular safety: Challenges in drug and device development and clinical application	2012	USA	Academia	Summary of meeting for discussing issues and solutions for accelerating development of pediatric drugs and medical devices	○	○
16	Ulrich LC	Special Article	FDA's Pediatric Device Consortia: National Program Fosters Pediatric Medical Device Development	2013	USA	Regulatory	Introduction of Pediatric Device Consortia Grant Program	○	○

Appendix 3.1　Scoping review にて抽出した 39 文献の概要　続き

	First author	Type of article	Title of article	Publish year	Nation	Type of affiliation	Summary description	Classification of description	
								Issues	Suggestions
17	中村秀文	Special Article	小児医療における医療機器・医薬品開発の現状と推進のための課題	2014	Japan	Academia	Issues of development of pediatric drugs and medical devices in Japan	○	○
18	Fischer G	Abstract	Creation of a Pediatric Medical Device Consortium	2014	USA	Academia	Benefits by Pediatric Device Innovation Consortium	×	○
19	Samuels-Reid JH	Special Article	Pediatric medical devices: a look at significant US legislation to address unmet needs.	2014	USA	Regulatory	Review of the regulations that influence pediatric device development and establishes the continued need for approval of devices for use in the pediatric population	○	○
20	Sheha ED	Original Article	Off-Label Use of Pediatric Orthopaedic Devices: Important Issues for the Future	2014	USA	Academia	Introduction of FDA approval pathways and solutions for off-label use	○	○
21	Thrush PT	Review Article	Looking to the future of ventricular assist devices in pediatric cardiomyopathy	2015	USA	Academia	Issues and solutions for development of pediatric VADs	○	○
22	Grant M	Special Article	Pediatric Medical Consotia: A Novel Pathway for Pediatric Device Development for Pediatric Urologists and Other Pediatric Specialists	2015	USA	Academia	Achievements of PDC grant program	○	○
23	中村秀文	Special Article	肺動脈狭窄に対する CP ステント留置の有効性・有全性の評価	2015	Japan	Academia	History of development of CP stent	○	○
24	富田英	Special Article	わが国における小児期心血管インターベンション治療のデバイスラグ	2015	Japan	Academia	Current situation of off-label use of pediatric interventional cardiac medical devices	○	×
25	Eskandanian K	Special Article	Lessons From Drugs to Devices A Pediatric Perspective	2015	USA	Academia	Comparing of regulatory support for developers of pediatric medical devices between drugs and medical devices in the U.S.	○	○
26	Wall J	Original Article	Biodesign process and culture to enable pediatric medical technology innovation	2015	USA	Academia	Experience of development of pediatric medical devices using Biodesign in Stanford university	○	○

Appendix 3.1　Scoping review にて抽出した 39 文献の概要　続き

	First author	Type of article	Title of article	Publish year	Nation	Type of affiliation	Summary description	Classification of description	
								Issues	Suggestions
27	Bogue C	Special Article	Special article: 2014 Pediatric Clinical Trials Forum	2016	USA	Academia	Meeting summary about Issues and solutions of clinical trial for pediatric drugs and medical devices	○	○
28	Samuels-Reid JH	Special Article	Medical Devices and Adolescents Points to Consider	2016	USA	Regulatory	Issues and evaluation of medical devices for adolescent	○	○
29	Jenkins KJ	Special Article	Off-Label Use of Medical Devices in Children	2017	USA	Academia	Efforts by academic society for development of pediatric medical devices and proposals	○	○
30	Tushaus L	Abstract	Pedmeddec@Germany: A Nationwide Initiative for Needs Assessment, Innovation and Development of Pediatric Medical Devices and Surgical Instruments	2017	Germany	Academia	Efforts of PedMedDev in Germany	○	○
31	内海潤	Special Article	医療研究開発における知的財産と産官学連携　医薬品と医療機器について	2018	Japan	Regulatory	Current efforts and recommendations for promoting the development of pediatric drugs and medical devices	○	○
32	Adachi I	Review Article	Current status and future perspectives of the PumpKIN trial	2018	USA	Academia	Introduction and achievements of PumpKIN program to develop mechanical circulatory support devices specifically designed for small children	○	○
33	Peiris V	Special Article	Children and Adults With Rare Diseases Need Innovative Medical Devices	2018	USA	Regulatory	Evaluation of pediatric medical device needs and problems via a survey of physicians in the U.S.	○	○
34	Robboy MW	Review Article	Assessment of Clinical Trials for Devices Intended to Control Myopia Progression in Children	2018	USA	Regulatory	Overview of the published scientific literature with respect to the clinical studies conducted with contact lenses and FDA's efforts to facilitate the development of appropriate study designs	○	○

Appendix 3.1　Scoping review にて抽出した 39 文献の概要　続き

	First author	Type of article	Title of article	Publish year	Nation	Type of affiliation	Summary description	Classification of description	
								Issues	Suggestions
35	Sack BS	Original Artricle	Pediatric medical device development by surgeons via capstone engineering design programs	2018	USA	Academia	Experience with pediatric device design utilizing collaborations between a children's hospital and two engineering schools	○	○
36	Samuels-Reid JH	Special Article	Medical devices and the pediatric population - a head-to-toe approach	2019	USA	Regulatory	Summary of pediatric characteristics in physical functions such as each treatment area and body temperature and points to keep in mind in pediatric development	○	○
37	安河内聡	Special Article	新生児のカテーテル治療の最前線	2019	Japan	Academia	Current situation about interventional treatment for neonate and proposal for device-lag	○	○
38	Fischer G	Original Article	A model for overcoming challenges in academic pediatric medical device innovation	2019	USA	Academia	Experience of pediatric device development at the Pediatric Device Innovation Consortium at the University of Minnesota	○	○
39	Fukamachi K	Special Article	Challenges in pediatric mechanical circulatory support devices	2019	USA	Academia	Introduction of pediatric assistive cardiovascular devices, points of patient selection, evaluation issues, solutions	○	○

Appendix 3.2　アカデミアに対する小児用医療機器開発に関するアンケート調査票

質問 1：専門領域として最もあてはまる領域を 1 つ選択してください。
回答①　小児循環器内科
回答②　成人循環器内科
回答③　小児心臓血管外科
回答④　成人心臓血管外科
回答⑤　その他（自由記載）

質問 2：所属している学会名を選択してください（複数選択可）。
回答①　日本 JPIC 学会
回答②　日本成人先天性心疾患学会
回答③　日本心血管インターベンション学会
回答④　日本外科学会
回答⑤　日本心臓血管外科学会

質問 3：保有する専門医の資格を全て選択してください（複数選択可）。
回答①　小児循環器専門医
回答②　ASO/FSO 施術者
回答③　PFO 施術者
回答④　ADO 施術者
回答⑤　CVIT 専門医認定医
回答⑥　心臓血管外科専門医
回答⑦　該当なし

質問 4：ここ数年での第一術者として実施した先天性心疾患に対するカテーテル治療、外科手術の 1 年あたりの平均件数をそれぞれ選択してください。
回答①　カテーテル治療
回答②　外科手術
回答③　行なっていない
回答①②のかた
回答①　1～20 件
回答②　21～50 件
回答③　51～99 件
回答④　100～199 件
回答⑤　200 件以上

質問 5：先天性心疾患における診療経験年数を選択してください。
回答①　1～5 年未満
回答②　5～10 年未満
回答③　10-20 年未満
回答④　20 年以上

質問 6：主に医療機器を用いて治療を行っている患者の年齢層を選択してください。（複数の年齢層にまたがる場合は主な年齢層を 3 つ以内で選択）
回答①　胎児
回答②　新生児～1 歳未満
回答③　1～6 歳
回答④　7～12 歳
回答⑤　13～18 歳
回答⑥　19 歳以上

質問 7：主な診療場所を選択してください。
回答①　大学病院
回答②　小児病院
回答③　大学病院・小児病院以外の総合病院
回答④　大学病院・小児病院以外の専門病院
回答⑤　クリニック・診療所
回答⑥　その他

質問 8：小児に対する治療用医療機器（診断用医療機器は含まない）の開発もしくは治験に関わった経験はありますか？
回答①　関わったことはない
回答②　開発に関わったことがある
回答③　治験に関わったことがある
回答④　開発・治験ともに関わったことがある

質問 9：小児に対する治療用医療機器（診断用医療機器は含まない）の開発や治験に困難を感じますか？
回答①　はい
回答②　いいえ

質問 10：現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器（血管内治療デバイス、弁、補助人工心臓等）に満足していますか？
回答①　とても不満
回答②　やや不満
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや満足
回答⑤　とても満足

質問 11：今後、小児に対する治療用医療機器（診断用医療機器は含まない）の開発や治験の機会があれば関わりたいと思いますか？
回答①　まったく思わない
回答②　あまり思わない
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや思う
回答⑤　とても思う
その理由をご記入ください：

質問 12：小児に対する治療用医療機器（診断デバイスは含まない）として新たに開発してほしい医療機器はありますか？
回答①　ある
回答②　ない
回答③　わからない

10 で回答①、②を選択した人は 13 へ
それ以外は 15 へ

質問 13：不満である理由を選択してください。（複数選択可）
回答①　機器の種類、サイズが少ないこと
回答②　機器の性能・使い勝手が悪いこと
回答③　海外で使用できる医療機器が日本で使用できないこと
回答④　適用外使用（off-label）であること
回答⑤　機器の価格が高いこと
回答⑥　その他（自由記載）：

質問 14：その回答に関係する具体的な製品がありましたら、記載してください。

質問 15：あなたが現在主に扱っている小児用医療機器を選択してください。（複数選択可）
回答①　欠損孔閉鎖栓（ASD、PFO、PDA など）
回答②　バルーン（血管形成、弁形成、カッティングバルーンなど）
回答③　血管閉塞デバイス（コイル、AVP など）
回答④　血管内ステント
回答⑤　不整脈関連（PM、ICD、CRT など）
回答⑥　手術材料（弁、人工血管など）
回答⑦　補助人工心臓
回答⑧　その他（自由記載）
回答⑨　なし

質問 16：小児用医療機器開発について期待する順番に 1～4 の番号を入力してください。
回答①　新規医療機器の開発（海外デバイスの早期導入、同時開発を含む）
回答②　既存の医療機器の適応拡大
回答③　既存医療機器の改良
回答④　既存医療機器のサイズや種類の追加

質問 17：日本において開発が遅れていると感じている小児用の医療機器の種類を選択してください（複数選択可）
回答①　欠損孔閉鎖栓（ASD、PFO、PDA など）
回答②　バルーン（血管形成、弁形成、カッティングバルーンなど）
回答③　血管閉塞デバイス（コイル、AVP など）
回答④　血管内ステント
回答⑤　不整脈関連（PM、ICD、CRT など）
回答⑥　手術材料（弁、人工血管など）
回答⑦　補助人工心臓
回答⑧　その他（自由記載）
回答⑨　なし

質問 18：医療機器の遅れが実臨床に与えていると感じる影響を選択してください（複数選択可）
回答①　治療成績の低下
回答②　入院期間の延長
回答③　QOL の低下
回答④　医療費の増加
回答⑤　限られた選択肢
回答⑥　適応の限界
回答⑦　影響があるとは思わない
回答⑧　その他（自由記載）

質問 19：医療機器の開発が推進されることにより、得られると考える成果を選択してください（複数選択可）
回答①　生存期間の延長
回答②　臓器機能の温存または代替
回答③　症状の一時的な改善
回答④　QOL の改善
回答⑤　低侵襲治療の普及
回答⑥　選択肢の幅の拡大
回答⑦　侵襲的治療の頻度の減少
回答⑧　その他（自由記載）

質問 20：先生が先天性心疾患の日常臨床において、医療機器を用いた治療の参考としているものは何ですか？

		回答数	まったく参考にしない	あまり参考にしない	どちらとも言えない	参考にする	とても参考にする
A	教科書	単	○	○	○	○	○
B	ガイドライン	単	○	○	○	○	○
C	系統的レビュー・メタ解析論文	単	○	○	○	○	○
D	介入研究論文（単群試験・ランダム化比較試験など）	単	○	○	○	○	○
E	探索的観察研究論文（レジストリ研究・コホート研究など）	単	○	○	○	○	○

F	記述的観察研究論文（症例集積報告・症例報告）	単	○	○	○	○	○
G	学会発表	単	○	○	○	○	○
H	専門家への相談	単	○	○	○	○	○
I	添付文書	単	○	○	○	○	○
J	その他	自由記載					

質問 21：カテーテル治療と外科手術のどちらかを採用する際に、どのような項目を重視していますか？

		回答数	まったく重視しない	あまり重視しない	どちらとも言えない	重視する	とても重視する
A	施設の経験	単	○	○	○	○	○
B	侵襲度	単	○	○	○	○	○
C	安全性	単	○	○	○	○	○
D	根治性	単	○	○	○	○	○
E	長期予後	単	○	○	○	○	○

質問 22：カテーテル治療と外科手術のどちらかを選ぶのは難しいですか？

回答①　易しい
回答②　やや易しい
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや難しい
回答⑤　難しい

質問 23：小児に対する治療用医療機器（診断用医療機器は含まない）の開発における以下項目の障害度を選択してください。

		回答数	障害：なし	障害：小	障害：中	障害：大
A	疾患の希少性・複雑性	単	○	○	○	○
B	様々なサイズ・体の成長	単	○	○	○	○
C	頻繁なバージョンアップ	単	○	○	○	○
D	技術的な問題	単	○	○	○	○
E	開発に要するコスト	単	○	○	○	○
F	開発・審査に要する時間	単	○	○	○	○
G	企業の収益性の欠如	単	○	○	○	○
H	国の規制	単	○	○	○	○
I	治験の実施	単	○	○	○	○
J	治験時の治療用医療機器性能の信頼性	単	○	○	○	○
K	既存の治療法に対する信頼・依存	単	○	○	○	○
L	患者が集約化されるような中心的な病院が存在しない	単	○	○	○	○
M	治療効果・優位性の判定の難しさ	単	○	○	○	○
N	その他	自由記載				

質問 24：医療機器の有効性について、どのような評価がされていれば、有効であると評価してよいと思いますか？（複数選択可）
回答①　その機器が意図する物理的効果（閉鎖できる、拡張できるなど）が確認できれば良い
回答②　1ヶ月程度の臨床成績が改善されていること
回答③　1年程度の臨床成績が改善されていること
回答④　標準治療と比べて劣らない臨床成績があること
回答⑤　生命予後、あるいは臨床的に意義のある改善が示されること
回答⑥　その他（自由記載）

24 で物理的効果のみを確認できれば良いと回答された先生へ、臨床予後の改善や臨床成績はどのように確認すべきとお考えでしょうか？（複数選択可）
回答①　確認しなくても、市販後に様々なデータが出されると思うので大丈夫
回答②　企業が市販後に一定の臨床試験成績を収集して提示すれば良い
回答③　医師主導の臨床研究にて示す必要がある
回答④　学会主導の臨床研究にて示す必要がある
回答⑤　学会主導のレジストリーを集積して示すのが良い
回答⑥　その他（自由記載）

質問 25：医療機器の安全性について、どのような評価がされていれば、安全であると判断してよいと思いますか？（複数選択可）
回答①　周術期の安全性が担保出来れば良い
回答②　1ヶ月程度の重篤な有害事象が許容可能であること
回答③　1年程度の重篤な有害事象が許容可能であること
回答④　標準治療と比べて安全性で劣らないこと
回答⑤　その他（自由記載）

質問 26：学会に対して望むことは何ですか？当てはまるものを選んでください。（複数選択可）
回答①　人材育成（セミナー・講習会など）
回答②　研究費やレジストリー入力作業等に対する資金提供
回答③　情報提供
回答④　企業や国との橋渡し
回答⑤　国内レジストリデータの利活用
回答⑥　海外レジストリデータとの連結
回答⑦　その他（自由記載）

質問 27：企業に対して望むことは何ですか？当てはまるものを選んでください。（複数選択可）
回答①　人材育成（セミナー・講習会など）
回答②　必要な治験の実施や承認申請にかかる費用負担
回答③　情報提供
回答④　学会や国との橋渡し
回答⑤　小児用利用機器開発への意欲
回答⑥　その他（自由記載）

質問 28：国に対して望むことは何ですか？当てはまるものを選んでください。（複数選択可）
回答①　人材育成（セミナー・講習会など）
回答②　デバイス開発（アカデミア研究を含む）に対する資金援助
回答③　情報提供
回答④　学会や企業との橋渡し
回答⑤　規制緩和用
回答⑥　海外（FDA など）との連携
回答⑦　小児用医療機器の保険点数加算
回答⑧　その他(自由記載)

質問 29：Harmonization By Doing（HBD）活動を知っていますか？
回答①　はい
回答②　いいえ

質問 30：Device lag（海外で承認された医療機器が日本で承認されるまでの遅れ）は問題だと思いますか？
回答①　まったく思わない
回答②　あまり思わない
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや思う
回答⑤　とても思う

質問 31：小児に対する医療機器は薬事承認なしに使用（Off-label use）しても問題ないと思いますか？
回答①　まったく思わない
回答②　あまり思わない
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや思う
回答⑤　とても思う

質問 32：海外との共同治験、同時薬事申請、同時薬事承認が可能な体制が整備されるとよいと思いますか？
回答①　まったく思わない
回答②　あまり思わない
回答③　どちらとも言えない
回答④　やや思う
回答⑤　とても思う

質問 33：JPIC や NCD 等のレジストリデータを医療機器開発に活用できる体制があるとよいと思いますか？
回答①　まったく思わない
回答②　あまり思わない
回答③　どちらとも言えない

回答④　やや思う
回答⑤　とても思う

質問 34：最後に、小児に対する医療機器開発に関してご意見があればご記入ください。

Appendix 3.3　企業に対する小児用医療機器開発に関するアンケート調査票

質問１：あなたが現在所属されている企業の形態について最もあてはまるものを１つ選択してください。
回答①　主に日本向け開発企業
回答②　グローバル開発企業
回答③　輸入業
回答④　その他(自由記載)

質問２：あなたが現在所属されている企業の主な販売領域を選択してください（複数選択可）。
回答①　心肺循環器領域
回答②　耳鼻咽喉領域
回答③　歯科領域
回答④　眼科領域
回答⑤　整形・形成領域
回答⑥　皮膚領域
回答⑦　消化器・泌尿器領域
回答⑧　精神・神経領域
回答⑨　呼吸器領域
回答⑩　心肺循環系以外の血管系領域
回答⑪　外科・処置系領域
回答⑫　生殖器系領域
回答⑬　その他

質問３：あなたの現在の所属部署について最もあてはまるものを１つ選択してください。
回答①　薬事
回答②　研究開発
回答③　事業企画（経営企画含む）
回答④　営業（マーケティング含む）

質問４：あなたはこれまでに、小児に対する治療用医療機器の国内での開発や導入の検討、販売に関わった経験はありますか。
回答①　関わったことがある（質問５へ）
回答②　関わったことはない（質問 19 へ）

質問５：小児医療機器の企画開発・販売に関わっていた際に所属されていた部署に最もあてはまるものを１つ選択してください。
回答①　薬事
回答②　研究開発
回答③　事業企画（経営企画含む）
回答④　営業（マーケティング含む）
回答⑤　その他（自由記載）

質問 6：企画開発・販売に関わった小児治療用医療機器が開発や導入の中止、中断、延期になった経験はありますか。
回答①　企画開発が中止、中断、延期になった経験がある（質問 7 のあと質問 9 へ）
回答②　販売が中止、中断、延期になった経験がある（質問 8 のあと質問 9 へ）
回答③　両方ある（質問 7、8、9 とお進みください）
回答④　中止、中断、延期になった経験はない（質問 9 へ）

質問 7：企画開発が中止、中断、延期になった理由を選択してください（複数選択可）。
回答①　採算が取れないことがわかった（マーケットが小さい、保険償還が安い）
回答②　治験の実施が困難
回答③　データの信頼性を担保できなかった
回答④　経営層の方針転換
回答⑤　申請に必要な非臨床試験を実施できなかった
回答⑥　不具合が生じたときのリスクが高いから（訴訟問題等）
回答⑦　小児用として新たな設計開発が必要となった
回答⑧　その他（自由記載）

質問 8：販売が中止、中断、延期になった理由を選択してください（複数選択可）。
回答①　採算が取れなくなった（マーケットの縮小、製造コストの上昇）
回答②　競合他社の参入
回答③　重篤な不具合や有害事象の発生
回答④　その他（自由記載）

質問 9：企画開発・販売に関わった小児治療用医療機器の領域を選択してください。
回答①　心肺循環器領域
回答②　耳鼻咽喉領域
回答③　歯科領域
回答④　眼科領域
回答⑤　整形・形成領域
回答⑥　皮膚領域
回答⑦　消化器・泌尿器領域
回答⑧　精神・神経領域
回答⑨　呼吸器領域
回答⑩　心肺循環系以外の血管系領域
回答⑪　外科・処置系領域
回答⑫　生殖器系領域
回答⑬　その他

質問 10：企画開発・販売に関わった小児治療用医療機器で治療を行っている患者の年齢層を選択してください。
回答①　生後 4 週未満
回答②　1 歳未満
回答③　6 歳未満
回答④　15 歳未満
回答⑤　15 歳以上 21 歳以下
回答⑥　全年齢で使用可能

質問 11：企画開発・販売に関わった小児治療用医療機器の承認申請区分を選択してください。
回答①　届出品
回答②　認証品
回答③　臨床なし基準あり
回答④　臨床なし基準なし
回答⑤　臨床あり（海外治験成績のみを添付）
回答⑥　臨床あり（国内を含む治験成績を添付）
回答⑦　臨床あり（臨床評価報告書）
回答⑧　その他（自由記載）

質問 12：小児治療用医療機器企画開発への参入を決めた主なきっかけを３つ選択してください。
回答①　医療現場や学会からの要望
回答②　行政からの働きかけ
回答③　施策（開発促進制度等）の活用
回答④　研究開発費（AMED 等）の獲得
回答⑤　成人分野での類似製品の開発経験
回答⑥　海外での販売経験
回答⑦　海外との同時期開発（国際共同治験への参画等）
回答⑧　医師主導治験成績の利用
回答⑨　経営層の意向
回答⑩　社会貢献
回答⑪　競合他社が少ない

質問 13：小児治療用医療機器企画開発への参入を決めた主なきっかけを３つ選択してください。
回答①　治験実施
回答②　リスクアセスメント
回答③　販売促進
回答④　使用者へのトレーニング
回答⑤　販路確保
回答⑥　製造販売後調査
回答⑦　製造ラインの整備
回答⑧　信頼性調査対応

回答⑨　海外データの取り寄せ
回答⑩　資料の翻訳
回答⑪　非臨床試験

質問 14：小児治療用医療機器を企画開発するのにかかったコストを削減するのに有効と考える項目を 3 つ選択してください。
回答①　国際共同治験
回答②　海外臨床データの受け入れ
回答③　治験施設数や症例数の削減
回答④　審査手数料の減額
回答⑤　信頼性調査方法の効率化（海外調査結果の受け入れ等を含む）
回答⑥　海外の QMS 調査の受け入れ（海外調査結果の受け入れ等を含む）
回答⑦　承認に向けた機器評価に関するガイドラインの公表
回答⑧　リアルワールドエビデンスの活用

質問 15：治験実施にあたって主にコストがかかった事項を 3 つ選択してください。
回答①　治験実施経験なし
回答②　治験期間の長期化（症例数確保困難等）
回答③　外部機関への業務委託（モニタリング、監査、データマネジメント等）
回答④　施設との契約関連費用
回答⑤　治験参加医師へのトレーニング
回答⑥　信頼性調査への対応

質問 16：治験実施のコスト削減のために有効と考える事項を 3 つ選択してください。
回答①　治験実施経験なし
回答②　症例数を効率的に確保するための学会との協力体制
回答③　自社機関の活用（外部業務委託を減らす）
回答④　参加施設を限った実施
回答⑤　少数例での治験
回答⑥　医師主導治験データの活用
回答⑦　行政制度（開発費用補助等）の活用
回答⑧　国内外での同時開発、同時承認申請

質問 17：小児治療用医療機器を企画開発したメリットとして最も大きいと考える事項を選択してください。
回答①　社会貢献による企業イメージ
回答②　医療現場での宣伝効果
回答③　収益を得られる

質問 18：小児治療用医療機器を企画開発、上市、販売、販売後にあたって、障害となった事項を 3 つ選択してください。
回答①　収益の予測がつきにくい
回答②　国際共同治験の実施が困難

回答③　海外への展開可能性の不透明さ
回答④　開発リスクが高い（訴訟問題等）
回答⑤　評価に必要な非臨床試験データの不足
回答⑥　治験の実施
回答⑦　データの信頼性担保
回答⑧　薬事申請手続きにかかるコスト
回答⑨　販売に係る費用（トレーニングの実施、販路の確保、販促活動、販売維持コスト）とノウハウ
回答⑩　製造販売後調査
回答⑪　保険償還で優遇されない
回答⑫　海外データの受け入れ可否
回答⑬　規制の違い（日米で評価項目が異なる等）

質問 19：成人医療機器と比較して小児治療用医療機器の継続的な販売に困難を感じますか。
回答①　困難を感じる
回答②　困難を感じない

質問 20：質問 19 の理由をご記入ください。

質問 21：あなたの現在所属する企業において、今後小児医療機器を企画開発する予定がありますか。
回答①　ない(質問 22 へ)
回答②　ある（質問 24 へ）

質問 22：小児医療機器開発を予定されない理由をご記入ください。
回答①　企画開発から上市するまでに何らかの障壁画あることが想定されるから
回答②　小児医療機器開発経験から
回答③　経営層の方針
回答④　現場のニーズがわからない
回答⑤　その他

質問 23：質問 22 回答の具体的な内容（回答①なら、どのような障壁を想定されているのか等）お答えください（自由記載）。

質問 24：小児治療用医療機器開発を予定されている理由をご記入ください（自由記載）。

質問 25：小児治療用医療機器の企画開発、上市において、成人医療機器と比較して障害となる事項を 3 つ選択してください。
回答①　収益の予測がつきにくい
回答②　国際共同治験の実施が困難
回答③　海外への展開可能性の不透明さ
回答④　開発リスクが高い（訴訟問題等）
回答⑤　評価に必要な非臨床試験データの不足
回答⑥　治験の実施

回答⑦　データの信頼性担保
回答⑧　薬事申請手続きにかかるコスト
回答⑨　販売に係る費用（トレーニングの実施、販路の確保、販促活動、販売維持コスト）とノウハウ
回答⑩　製造販売後調査
回答⑪　保険償還で優遇されない
回答⑫　海外データの受け入れ可否
回答⑬　規制の違い（日米で評価項目が異なる等）

質問 26：学会に対して望むことは何ですか（複数回答可）。
回答①　全国の治験の対象患者の分布等に関する情報提供
回答②　国内レジストリデータの構築
回答③　海外レジストリデータと国内レジストリデータの連結

質問 27：治験への協力について、具体的な協力希望内容を御記入ください（専門家派遣、治験の周知、試験計画立案への協力等）。

質問 28：国に対して望むことは何ですか（複数回答可）。
回答①　企業に対するセミナー・講習会などの実施８承認申請、信頼性調査、QMS、PMS 等）
回答②　学会やアカデミアとの橋渡し
回答③　海外規制当局（FDA など）との連携
回答④　小児医療機器の保険点数加算
回答⑤　研究資金や開発資金の援助
回答⑥　国内レジストリ構築への援助
回答⑦　効率的な治験実施体制構築のための支援
回答⑧　国内レジストリデータ利活用の促進
回答⑨　小児医療機器開発促進のための専門組織
回答⑩　承認に向けた機器評価に関するガイドラインの公表
回答⑪　その他

質問 29：小児医療機器開発に関する精度について知っているものを選択してください。
回答①　希少疾病用医療機器の指定制度
回答②　革新的医療機器条件付早期承認制度
回答③　医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会
回答④　先駆け審査指定制度
回答⑤　小児用医療機器の承認申請支援事業
回答⑥　いずれも知らない→質問 32 へ

質問 30：質問 29 の制度のうち最も小児医療機器開発に活用しやすいと感じた制度を選択してください。
回答①　希少疾病用医療機器の指定制度
回答②　革新的医療機器条件付早期承認制度
回答③　医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会

回答④　先駆け審査指定制度
回答⑤　小児用医療機器の承認申請支援事業

質問 31：質問 29 で選択した制度について、要望があれば記載してください。

質問 32：米国における小児医療機器開発に関する制度等について知っているものを選択してください（複数選択可）。
回答①　いずれも知らない
回答②　Pediatric Device Consortia Grant Program
回答③　Orphan Products Clinical Trials Grants Program
回答④　Humanitarian Device Exemption （HDE）
回答⑤　FDA Public Meeting; Pediatric Medical Device Development
回答⑥　その他

質問 33：米国における制度等について、どの制度が本邦にもあれば活用しやすいと感じますか。その理由もご記載ください。

質問 34：Harmonization By Doing（HBD）活動を知っていますか？
回答①　はい
回答②　いいえ

質問 35：あなたが現在所属する企業は、国内開発品を海外展開する意向はありますか(成人医療機器も含む)。
回答①　実際に海外展開した経験あり→質問 36 へ
回答②　意向はあるが経験なし→質問 37 へ
回答③　予定も意向もなし→質問 38 へ

質問 36：あなたのこれまでの経験で、海外展開した際に重視または苦労した点を選択してください（複数選択可）。
回答①　薬事関連（認証・承認の申請・取得関連）
回答②　資金関連
回答③　販売網の構築
回答④　普及・販促関連
回答⑤　その他

質問 37：あなたのこれまでの経験で、海外展開しない/しなかった理由はなんですか（複数選択可）。
回答①　海外展開に関する知識・ノウハウがない
回答②　資金関連の問題
回答③　販売網を構築できない
回答④　そもそも海外展開は考えてない
回答⑤　その他

質問 38：海外との共同治験、同時薬事申請、同時薬事承認が可能な体制が整備されるとよいと思いますか
回答①　思う→質問 39 へ
回答②　思わない→質問 40 へ

質問 39：具体的にどのような整備が必要と考えるかご意見をお聞かせください（自由記載）。

質問 40：あなたのこれまでの経験で、販売している治療用医療機器が小児に適応外使用された経験がありますか
回答①　ない→質問 45 へ
回答②　ある→質問 41 へ
回答③　わからない→質問 45 へ
回答④　その他

質問 41：小児へ適応外使用されている医療機器について、販売企業としてどのようなアクションをとられたでしょうか
回答①　特になにもしていない→質問 42 のあと 44 へ
回答②　適応拡大をした→質問 43 のあと 45 へ
回答③　適応拡大を検討したが実行に至らなかった→質問 42 のあと 44 へ
回答④　その他

質問 42：オフラベルで使用されている医療機器を適応拡大しなかった理由について選択してください。
回答①　当時はオフラベルユースがされていると知らなかったから
回答②　オフラベルユースは医師の責任で行われており、企業としては困らないから
回答③　海外の製造元から反対されたから
回答④　コストがかかり採算がとれないので
回答⑤　その他

質問 43：オフラベルで使用されている医療機器を適応拡大した一番の理由について選択してください。
回答①　医療ニーズが高く、現場の意思からの要望が強かったため
回答②　行政から指導されたため
回答③　社会貢献
回答④　その他

質問 44：医療機器においても、適応外公知申請がより合理的にできるようになれば、企業は適応拡大をすると思いますか。
回答①　思う
回答②　思わない
回答③　わからない

質問 45：質問 44 で選択された回答の理由をご教示ください（自由記載）。

質問 46：その他ご意見ございましたら、自由に記載してください。

第４章

日米 GCP 調査手順比較による
小児用医療機器の国際共同治験に
おける課題調査

4.1 調査の背景と目的

4.1.1 調査背景

第三章で述べたように、日米の医療機器規制の仕組みは類似点が多く、本邦においてリスクの高い医療機器の審査を担う PMDA と、米国にて医療機器の審査を担う FDA はどちらも、各医療機器のリスクとベネフィットを考慮した審査を行っている。また、PMDA と FDA 間では HBD［1−4］を通じ医療機器の早期開発・承認に向けて協力する関係性が既に構築されている。昨今、日米を含めた国際共同治験の実施や、日米で同時期に同じ医療機器が承認を得る機会が増え、海外に先駆けて日本で新しい医療機器が承認される事例も散見されるようになった。小児用医療機器に関しても、小児疾患に使用される医療機器の開発推進を目指す HBD for Children が発足［5］し、小児用医療機器の開発・承認促進のために、小児用医療機器の製造販売承認申請手数料を補助する「小児用医療機器の承認申請支援事業」（令和元年 9 月 9 日付薬機発第 0909027 号）といった支援事業が実現した。また、「革新的医療機器条件付早期承認制度」といった治験実施が困難なニーズの高い医療機器に対する法制化も進んでいる［6］。さらに、2019 年度からは、当研究班や「小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業」（厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課研究事業）といった研究事業が開始された。

承認申請前の支援や審査プロセスの迅速化により、企業が国際開発を通じて日米の承認申請に進む環境は整備されつつある。一方、医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）調査／査察については、PMDA 及び FDA がそれぞれ実施するなかで、国際共同治験における査察を効率的かつ円滑に実施するための環境整備は行われてこなかった。日米欧の GCP 規制（医療機器 GCP 省令、ICH-GCP、ISO-14155）にて求められている要求事項には本質的な相違点はないことが HBD より示されているが［7］、具体的な各規制当局の GCP 調査／査察プロセスについて具体的に整理された報告はない。小児用医療機器においても、成人領域に倣って日米を含む複数国間での国際共同治験が開発方法の 1 つとして選択されるようになったため、小児用医療機器の開発促進に向けて審査プロセスの迅速化や 2 国間における人的協力と同様に、日米の GCP 調査／査察に関する調和が期待されている。

4.1.2 調査目的

本研究では、医療機器の承認申請における治験に対する GCP 調査／査察に着目し、日米での医療機器の GCP 調査／査察手順を具体的に比較することで類似点及び差分を明確化することを目的とした。当調査から確認された類似点や差分から、小児用医療機器の開発促進に向け、今後の医療機器の GCP 調査／査察の日米調和の実施可能性について比較・検討し、各国において期待されるさらなる医療機器 GCP 調査／査察の効率化について議論する。

4.2 調査方法

PMDA が発出した医療機器の GCP 調査／査察手順に関する通知［8］をもとに、日本における医療機器の GCP 調査／査察手順を集計表にまとめた。さらに、米国の医療機器 GCP 調査／査察手順について FDA の医療機器審査官へヒアリングを行った。日本における調査項目と対比する形で米国での医療機器の GCP 調査/査察の手順及び調査項目を集計し、日米での医療機器の GCP 調査手順の相違点を整理した。

4.3 調査結果

日米における主な類似点及び相違点の概要を表 4.1 にまとめた。

表 4.1　日米の医療機器の GCP 調査／査察における主な類似点及び相違点

類似点	1. 規制要件や GCP 調査／査察に対する考え方 (1) 医療機器の有効性及び安全性を担保するために承認申請者に求められる規制要件の考え方 (2) 調査目的（臨床試験に関する申請資料の GCP 遵守） 2. GCP 調査／査察の調査体制 (1) 審査チームはなく調査チームが調査を担当する。 (2) 基本は書面調査が実施され、実地調査は必要な場合のみ行う。実地調査の必要性は審査チームではなく調査チームが判断する。米国においては、書面調査を Bioresearch Monitoring(以下「BIMO」という。)が、実地調査を Office of Regulatory Affairs（ORA）が担う。 3. GCP 調査／査察方法 (1) GCP 調査／査察は、QMS 調査と別で行われている。 (2) 実地調査の場合は、承認申請者ではなく治験責任医師等に対して照会し、回答を得る。 4. GCP 調査／査察の実施時期 日米ともに承認申請後に GCP 調査／査察が実施されることが一般的である。
相違点	1. GCP 調査／査察に関する規制要件 米国では FDA の GCP 規制の観点からの調査が実施される一方、日本では GCP 省令と信頼性基準の両方の観点から調査が実施される。 2. GCP 調査／査察費用 日本では、製造販売業者が支払う承認申請手数料に各製品の申請に添付された臨床試験に関する資料に対する GCP 調査／査察費用が含まれており、当該費用によって承認申請後に GCP 調査／査察が行われる。米国では、製造販売業者が支払う承認申請手数料とは異なる予算にて GCP 調査／査察が行われているため、承認申請前・承認後に GCP 調査／査察を実施することも可能であるが、基本的に承認申請後に GCP 調査／査察が実施される。 3. GCP 調査／査察方法 (1) 日本では書面調査にて疑義があった場合等に実施調査が実施されることが多い。一方、米国では対象施設に対する過去の実地調査から期間が空いている場合や施設からの年次報告書に対して疑義がある場合等に実地調査が選択されるケースが一般的のようであった。なお、当該実地調査は ORA によって定期的に実施される実地調査とは異なる。 (2) 日本は円滑に調査を実施するため、調査前に承認申請者等に対して「申請資料の作成の根拠となった資料（以下「根拠資料等」という。)」の追加提出を求めることが一般的であるが、米国ではそのような運用はない。 (3) 米国では調査官 1 名が 1 か月程度で書面調査を行う一方、日本では、企業や治験実施者から提出された根拠資料等を事前に確認した上で、申請者同席のもとで複数の調査員により 1 日で書面調査を行う。調査スケジュールは異なるが総調査期間はあまり変わらないものと考えられる。 (4) 日本では、CSR 治験計画書、CRF、同意書等に加え、電子症例報告書に入力された被験者に関する個別のデータを各カテゴリで見やすくまとめた「症例一覧表」の提出が求められる。PMDA において独自に解析を行うことはなく、追加解析等が必要となった場合は企業に再解析結果の提出を求める。統括報告書（以下「CSR」という。）と症例一覧表に齟齬があった場合は、必要に応じて CSR の改訂を求める場合がある。 一方、米国の書面調査では CSR、治験計画書、CRF、同意書等に加え、電子症例報告書に入力された被験者に関する個別のデータと統計情報を含む解析データ一式（以下「解析データセット」という。）と申請資料のデータとの整合性を検討する。検討した結果や過去の調査履歴を確認した上で、最終的な申請資料としての適切性を判断する。FDA において解析データセットを独自に解析することも可能である。CSR と解析データセットに齟齬があったとしても、それが審査における有効性・安全性に大きな影響を与えない場合は CSR の改訂までは求めずに検証を継続し、当該事項を調査報告書に記載するに留める。

4.3.1　日米の類似点

日米ともに医療機器の有効性及び安全性を担保するための各国法律や GCP 基準に基づき、治験実施医療機関と治験依頼者が申請資料に添付する臨床試験を実施する際に遵守すべき規則や、医療機器の申請者が臨床試験に関する申請資料を作成する際に守るべき規則が定められており、日米両国で医療機器の承認申請者に対して求める規制要件の内容は類似していることが確認された。

また、GCP 調査／査察が実施されるタイミングは、日米ともに承認申請後に GCP 調査／査察 GCP 調査が実施されることが一般的である。GCP 調査／査察体制に関しては、日米ともに、医療機器の審査員とは別の調査員／監察官が調査を実施しており、調査員／監察官が調査方法（書面又は実地）を選択している。基本的には書面調査が選択され、実地調査は必要な場合のみに実施されることも同様であった。日本では、医療機器の GCP 調査に関しては書面・現地調査ともに同じ調査チームが対応する。一方、米国では、書面調査は BIMO が、実地調査は ORA が担当する。ORA が行う調査には GCP 調査（実地調査）だけでなく品質管理システム（QMS）調査も含まれる。ORA は各地域にオフィスを持ち、担当地域での実地調査を担当する。一方、BIMO は本部 1 か所にて書面調査を担当する。調査チームについては、米国は担当官 1 名で時間をかけて調査を行う一方、日本では複数人のチームによって約 1 日で調査を行う。ただし、日本でも事前に申請者とのやりとりを実施しており、総調査期間は同等と考えられる。

4.3.2　日米の相違点

米国では FDA の GCP 規制の観点からの調査が実施される一方、日本では GCP 省令と信頼性基準の両方の観点から調査が実施される。また、日本では、製造販売業者が支払う承認申請手数料に各製品の申請に添付された臨床試験に関する資料に対する GCP 調査／査察費用が含まれており、当該費用によって承認申請後に GCP 調査／査察が行われる。米国では、製造販売業者が支払う承認申請手数料とは異なる予算にて GCP 調査／査察が行われているため、承認申請前・承認後に GCP 調査／査察を実施することも可能であるが、基本的に承認申請後に GCP 調査／査察が実施される。

日本では書面調査にてデータの信頼性に疑義を認めた場合等に実施調査を行う一方、米国では対象施設に対する過去の実地調査から期間が空いている場合や、施設からの年次報告書に対して疑義がある場合等に実地調査が選択されるケースが一般的のようである。また、日本では承認申請に提出された臨床データの疑義に対して補足調査の位置づけで実地調査が行われている一方、米国では対象施設における過去の実施調査から疑義があった場合等において実地調査が選択されているように見受けられる。施設の信頼性に焦点をあてた調査が行われている背景として、医療機器の治験を実施する施設の拠点がある程度決まっており経験が豊富である可能性が想定される。なお、当該実地調査は、ORA によって定期的に実施される実地調査とは異なる。

また、日本においては CSR 治験計画書、症例報告書（CRF）、同意書等に加え、電子症例報告書に入力された被験者に関する個別のデータを各カテゴリで見やすくまとめた「症例一覧表」の提出が求められる。PMDA において独自に解析を行うことはなく、追加解析等が必要となった場合は企業に再解析結果の提出を求めており、CSR と症例一覧表に齟齬があった場合は必要に応じて CSR の改訂を求める場合もある。一方、米国の書面調査では BIMO が治験計画書、CRF、同意書等に加え、電子症例報告書に入力された被験者に関する個別のデータと統計情報を含む解析データ一式（解析データセット）と申請資料のデータとの整合性を検討する。検討した結果や過去の調査履歴を確認した上で、最終的な申請資料としての適切性を判断する。FDA において解析データセットを独自に解析しており、たとえ CSR と解析データセットに齟齬があったとしても審査における有効性・安全性に大きな影響を与えないと判断

された場合はCSRの改訂を求めずに検証を継続し、当該事項を調査報告書に記載するに留めている。

米国においては、承認申請時に提出された資料のみを用いて受け入れ可否を判断するが、日本では承認申請時に提出された資料に加え、調査員が円滑な調査を行うために根拠資料等の提出を求めるとともに、必要に応じて調査中に企業や治験実施者へ照会しながら受け入れ可否を判断していた。

調査時期は日米ともに主に承認申請後から承認までに実施される。日本では、承認申請手数料に各製品の申請に添付された臨床試験に関する資料に対する調査費用が含まれるため、当該費用によって承認申請後にGCP調査／査察が行われる。一方米国では、承認申請手数料とは異なる予算にてORAによる調査が行われているため、承認申請前・承認後にGCP調査を実施することも可能であった。

4.4 考察

4.4.1 日米GCP調査における相違点に対する工夫

本調査により、日米での GCP 調査／査察における手順の相違点が明らかとなった。実務上の細かな手順の違いは存在するものの、日米での GCP 調査手順は調査時期を含めて類似している点が多い。そのため、審査では取り入れられている日米規制当局間での協力体制構築によって双方の調査状況や結果等を共有する事ができれば、日米同時承認申請の障壁がさがり、開発企業や治験実施者の負担を減らせる可能性が期待される。

また、主な相違点として①実施調査が選択される頻度、②申請者が規制当局に提出する資料の種類、③調査期間が挙げられる。日米双方の GCP 調査結果の相互受け入れについては、効率的な観点から実施が期待されると思われるものの、医療機器の規制はそれぞれの国の法律に従って行われているため、現時点において具体的な議論は進んでいない。従って、本章では、現時点での両国での違いを踏まえ、小児用医療機器の承認申請にあたってさらに効率的かつ申請者の負担を減らすことができる方法や、将来的なGCP調査結果の相互受け入れに向けてどのような課題があるかについて考察する。

①実施調査が選択される頻度

明確な定量的指標は提示できないものの、日本では書面調査にて確認された疑義を補う目的で実地調査が選択されている傾向が見受けられた。実地調査は書面調査での不明点を原資料を確認することによって最終検証可能なため、より高い信頼性を担保可能となるが、実地調査を受け入れる申請者及び医療機関においては、調査に対応する負担が増加することとなる。ただし、医療機器の治験は医薬品とは異なり、製品そのものの情報だけでなく、その製品を使用して治療を行う際の手技の標準化や手技情報の収集等も有効性や安全性の評価に重要である。そのため、実地調査の必要性は医薬品と比較してより高いと考えられる。治験効率化の観点から考えると、小児用医療機器の治験を実施する施設を集約し、産官学の関係者間での協力により集約した施設における経験値を上げることで、書面調査のみで信頼性の担保を確実に確認できる割合を増やし、米国と同様に試験毎に実施調査をせずとも信頼性が担保される状況を準備することが有効であると考える。

②調査プロセスや調査に対する各規制当局の考え方

日本では GCP 調査／査察を円滑に進めるために根拠資料等の提出を求める一方、米国では承認申請時に提出された資料をベースに調査しており、日本では提出を求められていないラインデータと申請資料のデータとの整合性や過去の調査履歴等を確認している。

FDAにおける書面調査及び実地調査の内容を更に精査する必要はあるが、FDAと日本では書面調査・

実地調査を通して GCP 調査／査察で確認する内容に大きな違いはないが、承認申請時又は GCP 調査／査察実施時に提出を求める資料が異なることで、調査に関わる対応の違いが存在することが推察された。

各国の規制の下で実施されている調査である以上、現時点において両国で提出する資料の統一化は困難であるが、将来的な調査結果の相互受け入れの可能性も考慮して、同一品目や類似品目に対する調査結果の比較を行うことによって双方の視点の違いを理解することが必要であると考える。さらに、実際に小児用医療機器が日米同時に承認申請された場合には、同時期に GCP 調査／査察を行い、双方の調査結果を共有して連携を図ることで、より効率的な調査へつながり、申請者への負担も減らす効果が期待できると考える。

③調査期間

米国では調査員 1 名が約 1 か月～1 か月半程度で調査する一方、日本では複数の調査員による調査を約 1 日で実施するが、日本においても事前調査に時間を取っており、総調査期間はあまり変わらないものと考えられる。調査期間は異なるものの、決められた調査期間の中で申請者や治験実施者との照会・回答を経て疑義を解決しながら調査を行うスタイルは日米で類似している。申請者が規制当局に提出する資料の種類と同様に、日米双方の調査結果を共有して連携を図ることで、申請者や治験実施者と早々に問題点を共有・改善でき、調査の迅速化につながることが期待される。

以上のように、日米間で GCP 調査に違いはあるものの、日米の行政機関と申請者・治験実施者間での情報共有や調査時期の統一化により、行政機関への提出物や行政機関からの質問に対する申請者・治験実施者側の準備に関する負担を減らす効果が期待できるだろう。

4.4.2　小児用医療機器の治験実施環境の向上

通常診療とは異なる「治験」を円滑に進めるためには、治験実施に関わる専門的な知識を有する人材が必須である。本邦では 2003 年より全国治験活性化計画に基づき様々な施策が実行され人材育成がすすめられてきた。しかし医療機器は医薬品に比べて治験実施数が少なく、4.4.1 でも前述したように、医療機器の治験は医薬品とは異なり、製品そのものの情報だけでなくその製品を使用して治療を行う際の手技の標準化や手技情報の収集等も有効性や安全性の評価に重要である。残念ながら医療機器の治験においては医薬品と異なる視点も必要であることを理解する人材は限られている。さらに、小児においては成人に比べてさらに治験実施数が少なく、成人用医療機器での治験経験があったとしても小児用医療機器に関する治験経験となるとさらに少ないことが実情である。このように治験実施施設での経験がなかなか蓄積されないことも治験への障壁を高くする要因の一つである。そのため、アカデミック臨床研究機関（ARO）の役割を担う医療機関や治験に参加する施設において、より円滑な運営が可能になるよう、小児用医療機器の治験に協力する医療機関の環境整備を行うことが重要と考えられる。

例えば、関連学会（先天性心疾患の場合は、日本小児科学会、日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本先天性心疾患インターベンション学会等や、これらの学会で作る協議会など）等のサポートにより、小児の各疾患領域に特化した ARO の役割を担う医療機関や治験実施施設を選定し、選定された施設に小児用医療機器開発を集約化することで経験値を高め、低コスト・高経験の環境にて治験を実施できる基盤の構築が小児用医療機器の治験実施環境の向上に重要な役割を果たすのではないか。

治験の実現可能性を高めるため、関連学会や ARO の役割を担う中央の医療機関にて疾患レジストリや候補患者調査に基づき迅速に全国の施設における候補患者数を把握し、治験実施を希望する企業や医

師に対して迅速に治験登録を進めるためのサポートができるような体制を整えることや、規制当局が選定された施設に対して治験実施にあたって必要な体制作り・管理体制構築のための定期的な教育、治験実施環境の立ち上げにあたっての資料フォーム（同意文書、治験計画書等）の提供を行うこと等が推進案として挙げられる。実際に小児用医薬品の開発においては、2012 年国立成育医療研究センターに小児治験ネットワークが開設され、複数の医療機関の窓口として治験の効率的な実施に寄与している。

また、臨床中核病院の例に則り、小児用医療機器の治験が実施可能な施設に対して高い信頼性を保つための要件を設定し、事業費や診療報酬加算等もふくめたインセンティブを導入することも一案である。現時点において臨床中核病院に認定された小児専門病院は現在日本には存在しないが、医療法において小児疾患、神経疾患その他の臨床研究の実施に際し疾患に応じた体制の整備を要する疾患（特定領域）に係る臨床研究の実施の中核的な役割を担う臨床研究中核病院が定義されており、今後小児領域においても主要小児専門施設を臨床中核病院として認定し、臨床研究・治験を推進できる体制整備が望まれている。

さらに、小児領域においては、多くの患者が小児専門病院で高度医療を受けているにもかかわらず、小児専門病院に治験への参加にあたって実務を担うことができる人材が不足しているため治験参加施設としての機能を発揮できる小児専門病院が少ないという現状がある。この背景には、小児専門病院の規模が基本的に小さく、しかも病院経営が補助金等に依存している現状から研究体制整備を進める余裕がないという意見がある。治験参加を期待される小児専門病院において“治験実務を担える人材の確保と選定された施設での医療従事者への教育”が可能となる支援をすることで小児用医療機器の治験実施環境が向上することが期待される。

例えば、各都道府県に治験参加可能施設を 1 施設ずつ設定することで患者が多い施設を治験施設として登録し、治験登録効率を向上させることや、開発企業が治験を検討するにあたって相談可能な窓口を関連学会や ARO の役割を担う施設に設けることで、開発企業が治験という選択肢を取りやすくすることも一案として挙げられる。なお、小児用医療機器の国内実施数は非常に少ないのが現状であり、各治験実施施設において治験実施のための人材を雇用することは現実的ではなく、治験実施期間の間のみ、治験、薬事、医療の経験に長けた人材を ARO の役割を担う医療機関から派遣できる体制作り等も考える必要があると考える。

これらの治験実施時の質が担保されていることが評価された特定の施設にて治験を実施することで、小児用医療機器に限り承認申請後の GCP 調査の簡素化を実施する等、開発企業が医療機器の承認申請を行うにあたっての障壁を下げる取り組みが期待される。また、医療機器の承認においては市販前後のリバランスが着目されており、市販前のデータを多く集めることが難しい小児用医療機器においては、製造販売後調査が課されるケースが想定されることから、これらの認定施設にて製造販売後調査を行うことで、人材の効率的な活用も期待される。

さらに、医療従事者以外の治験運営に関わるスタッフに対するインセンティブや、官学にて効率的な治験実施を行った場合には保険点数の優遇を行う、小児専門病院の研究体制整備に特化した補助金を含めた支援体制の構築等、薬事以外の観点からインセンティブを示すことも重要である。

4.5　結語

本調査では、本邦から発出されている GCP 調査/査察に関する通知や FDA 関係者へのヒアリング結果をもとに、日本における GCP 調査手順及び調査項目を表にまとめた。実務上の細かな手順の違いはあるものの日米での GCP 調査手順は類似している点が多いが、調査方法の違いも確認された。

日米での GCP 調査／査察手順の類似点が多いことを踏まえ、調査に必要な資料で類似しているものは可能な限り統一化し、行政間での調査結果の共有等を通じて開発側の負担を減らす視点を取り入れていく必要がある。また、小児用医療機器治験の経験値を上げることで治験施設での質の担保が効率的に行われることも重要である。このように国際共同治験をはじめとする臨床試験を通じて当医療機器の有効性及び安全性を評価し、日米両国での承認を目指す小児用医療機器について早期承認につなげるためには、日米規制当局間、申請企業・治験実施者と規制当局間の密な連携が必須であるとともに、規制当局や関連学会からの支援下での新たな治験実施環境の構築や、医療機関や治験関係者の教育等が必要不可欠であり、引き続き産官学による協働が必要不可欠である。今回の研究により明確化された日米の GCP 調査／査察手順の違いを基に、本邦における GCP 調査手順の効率化検討及び将来的な日米の GCP 調査／査察の調和検討を産官学の議論を継続的に実施することで、小児用医療機器の日米における承認申請促進につながることが期待される。

【参考文献】

1. https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/hbd/0015.html　Accessed January 30, 2022.
2. Uchida T, et al. Global Cardiovascular Device Innovation: Japan-USA Synergies -Harmonization by Doing (HBD) Program, a Consortium of Regulatory Agencies, Medical Device Industry, and Academic Institutions. Circ J. 2013;77:1714-8.
3. Iwamoto S, et al. Collaborative Review Scheme with US FDA and Harmonization by Doing (HBD) Activities Towards Speedier Review of Medical Devices. Regulatory Science of Medical Products. 2015;5:227-34.(In Japanese)
4. Murakami M, et al. Rapid Globalization of Medical Device Clinical Development Programs in Japan - The Case of Drug-Eluting Stents -. Circ J. 2018;82:636-43.
5. Takahashi S, et al. Partnership between Japan and the United States for early development of pediatric medical devices- Harmonization by doing for Children. Circ J. 2020;84:786-91
6. Takahashi S, et al. Comparison of supportive regulatory measures for pediatric medical device development in Japan and the United States. J Artif Organs. 2021;24:90-101.
7. Fearnot NE. Comparing GCP Requirements for Medical Device Clinical Trials in the US and Japan By Harmonization-by-Doing Working Group 4. RAPS Journal. April 2010.
8. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長，医療機器の臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施手続きについて，令和元年 5 月 7 日付薬機発第 0507012 号.

第５章

小児用医療機器開発における
RWD の利活用における課題の調査

5.1 調査の背景

第 3 章における、系統的レビュー、ならびに小児科領域の医師及び医療機器製造販売企業に対するアンケートの実施を通じ、医療現場からの小児用医療機器開発に対する期待は高いことが明らかとなった。一方、開発企業にとっては、開発コストと利益のバランスが製造販売の有無を決めるための重要な判断材料の一つであり、市場規模が小さく、薬事承認にあたって求められる評価データ（治験の有無等）や保険償還価格等の「予見性の低さ」が、小児用医療機器開発に対する積極的な取り組みの主な障壁となっていることが改めて浮き彫りとなった。昨今、医療機器の薬事承認申請においては、市販前後で必要とされる臨床データのリバランスや RWD の承認申請等への積極的利活用が進められており、小児用医療機器開発においてもより効率的な臨床データの利活用による開発コスト低減への試みが「予見性の低さ」を解決するための一つの解決策となりうる。

RWD の積極的利用によるリアルワールドエビデンスの医療機器規制にかかる薬事利活用については、国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）から 3 つのレジストリデータ利活用に関する文書が発出され［1−3］、FDA からも医療機器に関する規制判断へのリアルワールドエビデンスの利活用に関するガイダンスが発出された［4］。こうした世界的な RWD 利活用に関する気運の高まりの中で、本邦においても、国内での医薬品や医療機器の開発促進のための疾患登録システム（レジストリ）の構築等による臨床開発インフラの整備を目的とするクリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）が立ち上がった［5］。CIN の枠組みの中で、「承認申請資料に RWD を活用する場合のデータの信頼性担保に関する研究」（AMED CIN 林班）、「レジストリの活用にかかる費用負担のあり方に関する研究」及び「レジストリデータの企業利用に関する倫理性担保に関する研究」（AMED CIN 武田班）等、様々な検討が行われてきた［6］。PMDA では医療機器の承認申請等でレジストリデータを利活用する場合のアカデミア及び開発企業に対する相談窓口として、2019 年 4 月より「医療機器レジストリ活用相談」及び「医療機器レジストリ信頼性調査相談」が開始されており、相談実績を重ねている［7］。さらに、過去の研究成果や PMDA 相談における懸念事項も踏まえる形で、医薬品や医療機器の承認申請等の薬事手続きにおけるレジストリデータ等を含む RWD を利活用する際の基本的考え方として、「「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について」（薬生薬審発 0323 第 1 号、薬生機審発 0323 第 1 号）及び「「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について」（薬生薬審発 0323 第 2 号、薬生機審発 0323 第 2 号）が 2021 年 3 月に発出された［8、9］。

本邦での医療機器の承認申請等における RWD 利活用事例として、単群臨床試験における性能目標の設定、海外臨床試験成績の外挿性説明、ヒストリカル対照や外部対照における説明等での利用が挙げられる［10］。また、新医療機器等の承認取得に際し製造販売業者に対して必要に応じて課される製造販売後調査において、植込型補助人工心臓レジストリ（J-MACS）及び経カテーテル的大動脈弁置換術（Transcatheter Aortic Valve Implantation：TAVI）レジストリ（J-TAVR）が企業主導の製造販売後調査のデータ収集プラットフォームとして活用されている［11、12］。さらに、日本脳神経血管内治療学会（JSNET）データベース及び日本先天性心疾患インターベンション学会（JCIC）レジストリにおいては、2019 年に改正された「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）に規定された「製造販売後データベース調査」を用いた製造販売後 DB 調査が実施されている［13、14］。

このように具体的な利活用が進んでいる一方で、特に市販前後のリバランスとしての具体的な RWD 利活用事例や承認申請での主たる臨床評価成績として RWD を利活用する試みにおいて、RWD を用いた臨床評価の基本的考え方や利活用目的に応じたデータの信頼性担保について、産官学での議論が続け

られている。しかし、レジストリ運営者が直面する持続的なレジストリ運営（レジストリ構築・維持、データ利活用等）に関する具体的な課題については未だ明文化されていない。

5.2 調査の目的

RWD の薬事利活用における先述の背景を踏まえ、承認申請での主たる臨床評価成績又は製造販売後調査におけるデータ収集プラットフォームとして RWD を用いる場合のレジストリ運営者にとっての課題を具体的に抽出することを目的として、日米のレジストリ運営者に対してヒアリング調査を実施した。本調査結果で明らかになった具体的な課題及び行政側から発出されたガイダンス等も踏まえた上で、RWD を小児用医療機器開発促進に役立てるために今後検討すべき対策について考察する。

5.3 調査方法

5.3.1 調査方法

本調査においては、本研究班が日米での小児用医療機器開発に着目していること、さらに両国の医療機器規制が類似しておりレジストリデータの薬事利活用事例が既に存在していることを踏まえ、日米のレジストリデータを薬事利活用した経験を有する団体を対象とした聞き取り調査を実施した。なお、調査実施にあたっては、レジストリデータの薬事への利活用における課題が明確となるよう、ヒアリング先のレジストリ保有者へ事前に書面アンケート（Appendix5.1 および 5.2）を送付し、ヒアリング前に回答を得た。回答結果を踏まえ、60～90 分のヒアリング調査を Web 会議形式で実施した。

5.3.2 調査対象

米国では既に適応拡大のための承認申請においてレジストリデータを利活用した事例がある［15］ため、国内のみでなく米国のレジストリも本調査の対象とした。ヒアリング対象のレジストリ運営団体を表 5.1 に示す。日本のレジストリは、製造販売後調査でレジストリデータの利活用事例のある JCIC レジストリ、JSNET データベース及び J-MACS レジストリを選定した。また、米国のレジストリは、承認申請でレジストリデータの利活用事例がある経カテーテル的心臓弁治療（TVT）レジストリ［16］に加え、日米比較をする目的で JCIC レジストリと対象患者（先天性心疾患）が共通する The Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium （CCISC）レジストリ［17］を選定した。

表 5.1 ヒアリング対象

	レジストリ運営団体	データ収集の種類 （手技関連又は機器関連）	データ 利活用事例
日本	JCIC（日本先天性心疾患インターベンション学会）	手技（先天性心疾患）	製造販売後 DB 調査［14］
	JSNET（日本脳神経血管内治療学会）	機器（脳神経血管内治療デバイス）	製造販売後 DB 調査［13］
	J-MACS（植込型補助人工心臓レジストリ）	機器（植込型補助人工心臓）	製造販売後調査［11］
米国	CCISC レジストリ	手技（先天性心疾患）	製造販売後調査
	STS/ACC*（TVT レジストリ）	機器（TAVI）	承認申請［15、18］

*STS：米国胸部外科学会、ACC：米国心臓病学会、TVT：経カテーテル心臓弁治療（Transcatheter Valve Therapies）

5.3.3　具体的な手順とヒアリング内容

予備的なヒアリングにおいて、レジストリ運営者側である学会等における議論においては、レジストリの持続的な運営を課題と考えている一方で、規制当局は薬事利活用のために必要な評価が可能なデータが収集されるようになっていること及びデータの信頼性の担保を課題と考えていることが明らかになっていた。そのため、表 5.2 に示すレジストリ運営側及び規制当局での課題となっている点を中心に情報を収集し、課題への対応内容を抽出しやすいよう配慮した。なお、レジストリ運営団体からは可能な限りデータマネジメントを担当する実務メンバーにもヒアリングに出席いただくように依頼した。

表 5.2　レジストリ運営者へのヒアリング項目概要

項目	内容
レジストリの概要	基本収集データ、データ収集の目的、運営体制
運営資金と人材確保 レジストリの運営について	運営資金、運営コスト、人的コスト データ活用方法、運営上の課題、永続的な運営の工夫
入力項目について	決定方法、決定にあたっての課題
データの信頼性について	データマネジメント、悉皆性の確保

5.4　ヒアリング調査結果

5.4.1　レジストリの概要

レジストリの概要についてヒアリングした結果を表 5.3 に示す。

表 5.3　レジストリの概要

項目	内容	日本			米国	
		JSNET	JCIC	J-MACS	CCISC	TVT
レジストリの概要	収集情報					
	患者背景情報	○	○	○	○	○
	手技関連情報	○	○	○	○	○
	死亡	○	○	○	○	○
	有害事象	○	○	○	○	○
	手技成功*1	○	○	－	○	○
	追跡期間	市販後調査期間	1 年	装置取り外しまで	最長 5 年	30 日 1 年
レジストリの目的	機器情報収集*2	○	○	○	－	○
	手技情報収集*3	－	○	－	○	－
	その他	－	○*4	○*5	－	－

*1：血管内治療機器ごとに特有の周術期合併症等が生じることなく留置手技が成功したかなど、定義に基づく「手技成功」を意図する。*2：特定の医療機器に関する情報を収集する目的で構築されたシステムである場合を意図する。*3：特定の疾患に対する手技に関する情報を収集する目的で構築されたシステムである場合を意図する。*4：ベンチマーキング、学術利用。*5：臨床試験のコントロールデータ、新規医療機器開発のための情報提供。

(1) 日本のレジストリに対するヒアリング結果

JSNET データベースは脳神経血管内治療機器の製造販売後 DB 調査を実施する目的で始まった事業であり、機器ごとにデータベースが作成された。JCIC レジストリは日本先天性心疾患インターベンション学会が 1998 年よりカテーテル治療手技、件数、合併症等についてのアンケート形式にて情報集計を行っていた体制を National Clinical Database を基盤としたオンライン登録に移行し、小児期から成人期にかけての先天性心疾患、及び川崎病心血管後遺症や小児期頻拍性不整脈に対する全国的レジストリに至っ

ている。J-MACS は植込型補助人工心臓の市販後情報を収集することを目的に 2010 年から産官学の協力の下で事業が始まり、2017 年 4 月よりアカデミア主導で運営を実施している。各社の補助人工心臓関連情報が単一の情報システムに入力される機器情報を収集するためのレジストリであることが特徴である。

レジストリの収集項目としては、いずれも患者背景、手技情報、死亡、有害事象等の基本的な情報を収集しており、JSNET データベース及び JCIC レジストリは手技成功についても情報収集していた。

レジストリの情報収集期間（追跡期間）としては、JSNET データベースは市販後調査で決められた期間、JCIC は 1 年、J-MACS は各患者について追跡する必要がある期間まで（心移植、死亡等）、との回答であり、情報収集の目的によって追跡期間が定められていた。

（2）米国のレジストリに対するヒアリング結果

CCISC は、2004 年に、複数の米国小児病院（Boston Children’s、Children’s Hospital of Michigan、Cleveland Clinic、Arnold Palmer Children’s Hospital、Children's Hospital of Philadelphia）が集まったコンソーシアム活動としてその活動が始まった。当該コンソーシアムの元々の目的は、先天性心疾患に対する血管内治療やカテーテル手技に関する医師同士の情報共有の場であった。レジストリは先天性心疾患治療（大動脈縮窄治療、肺動脈ステント、肺動脈弁等）に関する手技情報を集める目的で始まった。最初のレジストリは、新規又は再発の大動脈縮窄症の治療法として、外科治療、バルーン治療及びステント治療の成績を評価する観察研究の目的で立ち上がり、手技直後に加えて、手技後 18 か月及び 5 年のフォローアップが実施された［19］。現在、CCISC レジストリは、先天性心疾患に対して世界的に最も多く実施されている 6 つのカテーテル手技（心房中隔欠損症の閉鎖、肺動脈弁ステント術、大動脈縮窄に対するステント術、肺動脈ステント術、動脈管開存症に対する手技、膜周囲の VSD 閉鎖デバイス関連手技）についてそれぞれモジュールを有し、FDA との協働の下、製造販売後調査等でデータを薬事活用しているとの回答であった。

TVT レジストリ（STS/ACC TVT Registry）は FDA と Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS、米国における公的医療保障制度の運営母体）との協力の下で設立された米国のナショナルレジストリである［20］。データ解析センターとして、Duke Clinical Research Institute（DCRI）と契約を結んでいる。2009～2010 年、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）の米国への導入前に、患者の受ける治療アウトカムの向上のために TVT 領域研究に役立つ治療データの集積、及び関連ステークホルダーのコミュニケーション促進の目的で、心臓外科医及びインターベンション医に加えて、FDA も当初から参加し、将来的に承認予定の TAVI デバイスの市販後調査データを収集していくことを視野に入れ、評価すべきポイント等について議論を重ねた。FDA による TAVI デバイスへの初めての PMA 承認は 2011 年 11 月であり［21］、その 1 か月後の 2011 年 12 月から TVT は始動している［22］。2021 年 10 月時点で、大動脈弁置換術に加えて、僧帽弁クリップ術、僧帽弁置換術、三尖弁置換術に関するデータ収集フォームが公開されている［23］。

レジストリの収集項目としては、CCISC 及び TVT 共に、患者背景、手技情報、死亡、有害事象、手技成功について情報収集しているとの回答であった。加えて、TVT では使用デバイス及び術前後の患者 QOL に関する情報も収集している。

レジストリの情報収集期間（追跡期間）について、CCISC はモジュールごとに異なり、上述したとおり、長いものでは 5 年までのデータを収集しているとの回答であった。一方、TVT は、初期の立ち上げの時期は術後 30 日後のみとする方針もあったが、人工弁の耐久性に関する評価のため、術後 30 日後だ

けでなく術後 1 年後のデータ収集が必要ではないかとの FDA との協議があり、追跡期間は 1 年となっている。1 年以上のデータについては、CMS や他の政府機関が 65 歳以上の患者に対し 2～5 年フォローアップを行っているデータにリンクして、長期フォローアップデータの補完を行っている。

(3) 日米のレジストリへのレジストリ概要に関するヒアリング調査結果の比較

ヒアリング調査を実施した日米 5 つのレジストリについて、手技関連レジストリは医師が研究等の目的で立ち上げたものが多い一方で、機器関連レジストリは薬事申請等への利用のため、行政側も立ち上げ時から関与している場合もあった。基本的な収集情報はいずれのレジストリも差分がなく、患者背景や手技情報に加え、有害事象や死亡といったハードエンドポイントを収集していた。手技関連レジストリでは機器関連レジストリと比べ、機器の情報が特定困難な場合が想定されるが、JCIC レジストリでは、基礎となる手技関連レジストリの上に機器レジストリがさらに構築されるという二面性をもち、薬事申請等への利用も見据えて、機器の情報を収集できるような工夫がデータベース設計段階でなされている。将来的に薬事申請等への利活用を視野に入れる場合には、手技レジストリであっても機器情報の収集が必要となる可能性が高いこと、及び薬事申請等への利用を行うモジュールを通常のレジストリとは分けて 2 段階の構成とすることも有用であることが示唆された。

また、対象症例がある程度限定されるレジストリ（小児、補助人工心臓等の植込み型機器等）は長期フォローアップデータを収集できる可能性があることが CCISC や J-MACS から明らかになった。従来の治験と比較して、レジストリは、長期データを収集可能な潜在的可能性を有しており、より利用価値の高い臨床エビデンスの構築に寄与する可能性が十分にある。しかし、長期フォローアップデータの収集には、持続可能な情報収集体制の構築が不可欠であるため、課題を明確にしたうえで産官学の協働により実行していく必要がある。

5.4.2 運営資金と人材確保、レジストリ運営について

運営資金と人材確保、レジストリ運営についてヒアリングした内容を表 5.4 に示す。レジストリ運営者によっては一部の項目に対して回答を得ることができなかったため、当該欄には事前回答なしと記載した。

表 5.4 運営資金と人材確保、レジストリ運営について

項目	内容	日本			米国	
		JSNET	JCIC	J-MACS	CCISC	TVT
運営資金調達	学会会費	○	○	－	－	－
	企業資金	○	○	○	○	－
	公的研究費	－	○	－	－	－
	寄付	－	－	－	○	－
	その他	－	－	PMDA	開発者、研究者	参加施設
費用のかかる運営費	システム費用	○	－	事前回答なし	－	○
	事務局運営	○	○		－	－
	データマネジメント	○	－		○	○
	業務委託	○	○		－	－
	その他	－	－		出力帳票作成	－

表 5.4　運営資金と人材確保、レジストリ運営について　続き

人的リソースがかかる項目	事務局運営	－	○	事前回答なし	○	事前回答なし
	参加施設への教育訓練	－	○		○	
	データマネジメント	○	○		○	
	その他	－	産官学協議、倫理審査、学会内協議		－	
データ提供者	企業	○	○	○	○	○
	機器開発者	○	○	○	○	－
	学術的利用で研究者	○	○	○	○	○
	その他	－	ベンチマーキング	国際レジストリに提供 *1	－	－
レジストリ運営上の課題	運営資金の不足	○	○	○	○	－
	人的リソースの不足	○	－	○	○	－
	医療機関での負担の多さ	○	○	○	－	－
	医療機関との協力	－	○	○	－	○
	評価項目、期間の増加　*2	－	○	－	－	－
	企業（又はアカデミア）との調整	－	○	○	－	－
	その他	－	信頼性担保要件の障壁	－	－	－

*1：国際補助人工心臓レジストリ（IMACS）：米国 INTERMACS、欧州 EUROMACS、本邦 J-MACS のデータを集約。*2：評価項目（入力項目）や追跡期間がシステム構築途中で増加した等の理由により、運営上の困難を感じた場合を意図する。

(1) 日本のレジストリに対するヒアリング結果

レジストリの運営資金は、それぞれのレジストリの作成経緯に従って、JSNET データベース及び JCIC レジストリは主に企業からの資金、学会員の会費及び公的な研究費であり、J-MACS については初期システム開発及び運営費の一部を 2017 年 3 月まで PMDA 予算から調達していた。現在は、製造販売後調査の実施委託にかかる対価で運営している。

いずれのレジストリ運営者からも、適切な運営を行うためには運営資金が不足しているとの回答が得られた。特に、運営において最も費用がかかるものは事務局運営及び業務委託であり、中でもシステム作成・改変に関連した経費が大きいとの回答が目立った。具体的には、運営において人的リソースが最も不足している部門はデータマネジメントとの回答が多かった。これは、レジストリ運営に関する資金が限られていることから、システム構築費用及びシステムを長期的に稼働させていくための費用を医薬品開発業務委託機関（CRO）に支払うことで運営資金が無くなり、日常的なデータクリーニングのために専任者を継続的雇用する経費を確保することができないためである。そのため、いずれのレジストリにおいても、医師が日常診療の傍らでデータクリーニング等のデータマネジメントを実施していることが確認された。

その他事務局運営関連では、各医療機関の倫理委員会との間で、企業に患者情報を提出することに関する承認手続きが都度必要であることも大きな負担となっているとの回答もあった。

事務局運営以外では、データ入力する医療機関の負担が大きいとの回答も複数あった。医療機関の負担軽減の方策として、一部のレジストリは症例数に応じて医療機関に入力手数料を支払っていたが、そ

の資金の確保すら困難なレジストリもあるとの回答もあった。さらに、入力手数料が支払われたとしても、医療機関に対する支払いになるので、実際にデータを入力している医師へのインセンティブにはつながっていない、又は、医療機関としても現状の入力手数料では医師の働き方改革に対応できる入力支援体制を整備できるわけではなく、対応が難しいとの意見もあった。

学会レジストリの目的として、治療内容や治療成績を把握することで医療の質を向上させ、研究を推進するためにデータを収集することが一般的である。今回の調査対象のレジストリは、いずれもレジストリデータの二次利用として、市販後調査データとして企業へ提供、市販後調査以外の目的（安全性情報、パフォーマンスゴールの設定等）での企業への提供、医療機器開発等を目的とした研究者への提供を挙げた。その他、医療機関ごとのベンチマーキングとしての活用、又は国際レジストリへのデータ提供を実施しているレジストリもあった。

（2）米国のレジストリに対するヒアリング結果

レジストリの運営資金は、CCISC については半分が企業からの資金、残りの半分は臨床試験の資金及び開発者ならびに研究者からの資金や病院の基金等が挙げられ、運営資金の不足が問題点として回答された。TVT については病院からの資金との回答を得た。TVT は立ち上げの初期には、運営する The Society of Thoracic Surgeons（STS）及び American College of Cardiology（ACC）等からの資金があったものの、継続的な運営のため、病院からの資金（約 780 施設、2021 年 10 月時点）を得て、現在は病院からの資金のみで安定的に運営しているとの回答であった。病院からの資金のみで運営可能な背景として、TVT には登録されたデータを踏まえて病院の治療成績を解析して順位付けし、その成績及び順位について STS/ACC のホームページにて公開する仕組みを導入予定である。この仕組みは病院にとって保険会社、患者、患者擁護団体等に対する病院の評価指針を示すことができる点でメリットとなる。患者の獲得競争が激しい地域の病院は継続的な運営のためにレジストリへの登録が重要と考え、高額な入会費又は年会費を払って TVT レジストリへ参加しているとの情報を得た。

運営において最も費用がかかるものは主にデータマネジメントであり、CCISC からは具体的にデータ入力に関する医療機関のトレーニング、データの品質保証、出力帳票作成が挙げられた。TVT からはシステム作成・改変にかかる費用も大きいとの回答を得た。運営における人的リソースについて、CCISC のコア体制としては、解析や出力データの確認、データマネジメント、医療機関による入力データの品質管理が 1 名ずつ、合計 3 名で運営していることが確認された。それに加えて、IT 担当がいるとの回答であった。コア体制を担う 3 名はいずれも病院勤務の医師やデータマネジャーとの併任とのことで、少人数で運営するため、優れた人材を採用しているとの回答を得た。

いずれのレジストリでも、レジストリデータの活用目的としては、主に企業へ市販後調査データとして提供される、又は研究者へ学術的利用のために提供されているとの回答を得た。CCISC は機器開発者への提供もしているとの回答があった。

（3）日米のレジストリへの運営に関するヒアリング調査結果の比較

レジストリ運営資金の確保は日米共通の課題であった。大半のレジストリが企業からの資金を中心としており、その資金は十分ではないとの意見が目立った。製造販売後調査や臨床試験のためデータが利活用される場合には、企業から資金を確保することが可能になるが、それでも十分ではなく、学会費等から補填することで運営していることが確認された。また、製造販売後調査や臨床試験が終了した後の継続的なレジストリ運営のための資金入手が課題となっているレジストリも見られた。とくに日本では、

システム構築・改変や CRO に対する費用を確保することが精一杯であり、レジストリ事務局運営のための人件費が支払われていない実情がある。

企業側も、臨床試験立ち上げの際の市場調査や、あるいは市販後調査等でのデータ利活用の際、一時的な利用料の支払いは可能であるが、コンソーシアムへの寄与等、直接的に企業へのリターンのない年会費のような経費の捻出は難しいと考えていることが AMED 研究「疾患登録システムの活用に係る費用負担のあり方に関する検討」（武田班）の結果から明らかとなっている［6］。一方、TVT レジストリは、レジストリへのデータ登録が保険償還の条件とされ、データ入力率、成績等を踏まえて病院のランキング付けをするというユニークな取り組みが実施されている等、レジストリ利用のメリットが明確であるため、医療機関からの資金提供で継続運営をする特殊な事例である。

医療機関側の負担も大きな課題であり、日本では、製造販売後調査等に対する企業からの対価は、医療機関側のデータ入力に対するインセンティブにつながっていないことが明らかとなった。一方、米国においても、後述するとおり、入力項目を必要最小限にする等により、医療機関側への負担軽減を配慮している。持続可能なレジストリ運営において、医療機関側の負担軽減は日米共通の課題であることが示唆された。

人材の確保については、日米ともに困難である状況は共通していた。日本ではいずれのレジストリも運営資金が不足しているためにデータマネジメントのプロフェッショナルを雇用できず、医師が日常診療の傍らでデータ入力、ロジカルチェック、クエリ出し等を行っていることが確認された。一方、米国において医療機関でのデータ入力は入力専属スタッフ（DM 等）が、ロジカルチェック、クエリ出し等はレジストリ運営団体の担当者（主に DM、医学的判断が必要な場合には医師）が実施していることが確認された。米国では運営資金が不足している中でも専門的な人材を雇用して効率的に運営しており、レジストリの運営体制に日米で大きな違いがあることが明らかになった。

5.4.3　入力項目について

入力項目についてヒアリングした内容を表 5.5 に示す。

表 5.5　入力項目について

項目	内容	日本			米国	
		JSNET	JCIC	J-MACS	CCISC	TVT
入力項目決定に関わるステークホルダー	運営者	○	○	○	－	○
	企業	○	○	－	－	○
	行政	○	○	○	－	○
	その他	－	関連学会、会員、参加施設	－	－	－
入力項目に関する問題点	項目が多すぎる	○	○	○	○	○
	重複している	－	○	－	－	－
	実臨床で評価しない項目が含まれる	○	○	○	－	－
	入力方法が不明確	○	○	－	－	○
	評価方法や入力方法の統一化が不十分	○	－	－	－	－

（1）日本のレジストリに対するヒアリング結果

いずれのレジストリも、入力項目はレジストリ運営側で検討の上、企業及び規制当局と調整後に確定されていた。また、他の学会との調整も必要であるとの回答もあった。JCIC は先天性心疾患にかかる手技レジストリであり、日常診療における通常手技の入力項目に製造販売後 DB 調査用の入力項目を追加する二段階形式に既存のシステムが改修され、運用されていた。一方、JSNET データベースは医療機器の個別製品ごとに製造販売後 DB 調査用にシステムが構築されている。J-MACS は補助人工心臓の製造販売後調査用の項目を収集する目的でシステムが構築されており、同じシステム内に複数製品のデータが入力される。入力項目は国際ハーモナイゼーションの観点から米国の補助人工心臓レジストリである INTERMACS の入力項目に揃えて構築されているという特長を有する。

入力項目に関する課題として、製造販売後調査に関する入力項目が多く、その中に実臨床で評価しない項目が含まれること、及び入力方法が不明確であることが主要な項目として挙げられた。レジストリによっては、企業と規制当局の要求との違いの調整に苦労したとの回答や、そのためにシステム改変の必要性が複数回発生し、製造販売後調査が始まるまでの限られた時間の中での対応に苦慮した、又は費用が多くかかったとの回答も得られた。

一方、過去に構築したシステムと同様の疾患を対象とした機器の製造販売後調査のためのシステムを構築するような場合には、必要な入力項目がある程度定まっていることから、入力項目についての議論にあまり時間をかける必要がない場合もあるとの回答も得られた。

（2）米国のレジストリに対するヒアリング結果

CCISC では、各手技に関するエキスパートとして Key opinion leader（KOL）を選定し、KOL が手技前後及びフォローアップにおいて評価すべき項目を検討し、それに従ってデータ入力フォームを作成すると回答された。また、作成したデータ入力フォームは FDA に提出され、FDA の確認を経て最終化するとの回答であった。一方、TVT では、年 2 回、レジストリ運営者、学会担当者、企業担当者や FDA、CMS 等の各ステークホルダーが集まる諮問会議や、月 1 回のペースで、レジストリ運営者、FDA 及び企業担当者が Steering Committee として話し合いの場を持ち、データ入力項目の決定や変更も全ての関係者の同意が得られた上で実施されると回答された。

また、レジストリ入力項目に関する問題点としては、いずれのレジストリからも入力項目が多すぎることが挙げられた。TVT からは用語の定義が不明確という点も回答があった。

入力項目が多い点については、TVT レジストリでは、企業や行政と密に連携しながら「Lean Data Set プロジェクト」を実施することで改善を試みていることが明らかになった。当該プロジェクトは COVID-19 の影響による医療現場での人的リソースの不足を発端として、医療機関におけるデータ入力の負担を減らすことを目的に、レジストリ運営者、企業、及び行政が検討を重ねて最低限収集すべき項目を選定し、選定された必須入力項目をシステム上ハイライトで表示して、視覚的にも入力項目をわかりやすく改善した取り組みである。全体の約半数にあたる必須項目のみを入力するのか（製造販売後調査としてのデータ活用にはこれでも対応が可能である）それ以外の全ての箇所を入力するのかは、各医療機関が人的リソースの状況等を踏まえて選択可能であることが明らかになった。入力項目に関しては、レジストリの持続可能性を確保するために、各項目について、必須項目か、それとも今後の研究にとってあった方がよいという位置づけの項目なのかを選別していくことに加えて、時代の推移における手技のトレンドを反映する形で、その時の科学水準に見合った項目となるよう、各ステークホルダーとの協働のもとで迅速にかつ柔軟に見直していくことが重要である、という意見が得られた。

(3) 日米のレジストリへの入力項目に関するヒアリング調査結果の比較

特に製造販売後調査や承認申請等の薬事利活用をする場合に入力項目が多くなること、及び入力方法が不明確なことにより生じる問題は日米共通の課題であった。一方、入力項目の内容について、国内レジストリでは、実臨床で評価していない項目が含まれることが課題としてあがったのに対し、米国レジストリでは、CCISC 及び TVT のいずれからも、当該項目は課題としてあがらなかった。米国レジストリでは、レジストリにおける評価項目を実臨床で評価する項目のみに限定することで、医療機関に対するデータ入力の負担を抑えていることが確認された。

その他、TVT では、COVID-19 の影響による医療機関の切迫した状況を踏まえ、医療機関の入力の負担を改善するため、入力項目のうち必須項目の選定を行い、簡便化したシステムを迅速に構築した（「Lean Data Set プロジェクト」）。一方、J-MACS は国際レジストリと共通する評価項目を設定することで、国際的なレジストリデータの構築に寄与している。

5.4.4 データの信頼性について

データの信頼性についてヒアリングした内容を表 5.6 に示す。

表 5.6 データの信頼性について

項目	内容	日本			米国	
		JSNET	JCIC	J-MACS	CCISC	TVT
データマネジメント	個人情報保護	○	○	○	○	○
	日常的なデータチェック	○	○	○	○	○
	カルテ等データとの照合（自己点検、監査）	今後実施予定 *1	監査の導入を計画 *1	監査を実施	○	○
	データのトレーサビリティ	○	○	○	○	○
	その他	－	－	－	ガバナンス、透明性の確保	ガバナンス、透明性の確保
悉皆性確認のための方策	他の記録との整合性	○	○	○	○	○
	日常的なデータチェック	－	○	○	○	○

*1：アンケート実施時点（2020 年）は実施予定、との回答であったが、2022 年時点で既に両レジストリとも監査を開始。

(1) 日本のレジストリに対するヒアリング結果

具体的に実施しているデータの信頼性担保のための取り組みとして、個人情報の保護に関する配慮に加えて、データ品質担保として、日常的な入力データの確認、入力データのトレーサビリティ管理、及び悉皆性の担保との回答を得た。

JSNET データベースは、クエリ対応を含むデータクリーニング作業等の入力データの定期的な点検は、レジストリ事務局業務を担当している医師数名が日常診療の傍らで実施しているとの回答であった。データクリーニングを通して気づいた問題点として、特定の項目に関する入力の方法が事前に規定されておらず、各項目に関する入力方式が施設ごとに異なるという事例が挙げられた。例えば、併用薬の用量

増加に関する施設ごとの違い、あるいは、有害事象に関する記録について、いずれもシステム立ち上げ時には気づきにくい些細な点ではあるが、評価結果に影響を及ぼす可能性がある事項として、事前に規定し、医療機関に周知しておくべきであったという回答であった。入力データのトレーサビリティ管理としては、各参加医療機関の入力担当者（医師）をあらかじめ 1 名決めて ID を付与することで、データ入力や修正を行った者を把握できるシステムを構築しているとの説明であった。また、企業からの対象医療機器の使用本数に関する連絡に従って、医療機関でのデータ入力状況を把握し、入力がされていない場合はメールで連絡することになっているとのことであった。入力方法に関するトレーニングも Web 形式にて実施しているとの回答であった。また、現在、サンプリングにて、医療機関におけるカルテ等データと入力データの照合作業（自己点検・監査）を行い、さらなるデータの品質保証を行っているとの回答が得られた。

JCIC レジストリでは、入力データのトレーサビリティ管理は、各参加医療機関の入力担当者（医師）をあらかじめ決めて ID を付与することで、データ入力や修正を行った者を把握できるシステムを構築しているとの説明であった。また、レジストリ運営事務局から医療機関へ入力を促すメールや電話での連絡をすること、及び入力方法等に関するトレーニングを実施することで入力率の向上をはかっているとの回答を得た。JCIC レジストリでは、契約した CRO がサンプリングで医療機関におけるカルテ等データと入力データの照合作業を 2020 年からリモートで実施しており、さらなるデータの品質保証を行っているとの説明であった。またクエリ対応については、CRO が確認し、各医療機関への問合わせを実施することも可能であるとの説明もあった。さらに、新規医療機器の製造販売後調査に特化した各施設の登録データの監査（PMS audit）とは別に、レジストリ本体への入力データの定期的な監査（academic audit）業務を、レジストリ事務局業務の中で特に監査業務を担当している医師数名がボランティアで実施しているとの回答であった。

J-MACS では、医療機関における入力率を向上させるため、システム上で入力を促す仕組みはあるが、一方で、企業の担当者が医療機関に出向き、医師に入力を促す場合があるとの説明であった。入力方法等に関するトレーニングは動画教材等で実施しているとの回答であった。また、J-MACS では、一定の頻度で医療機関におけるカルテ等データと入力データの照合作業（監査）を既に実施しており、データの品質保証を実施しているとの回答であった。

いずれのレジストリも、運営に関わる医師が通常診療業務の傍ら日常的な入力データの点検等の膨大な作業を実施しているという実態が、改めて明らかとなった。参加医療機関におけるデータを入力する医師と同様、レジストリ運営における医師への負担の大きさについても、レジストリ運営者における今後解決すべき重要な課題として挙げられた。

（2）米国のレジストリに対するヒアリング結果

具体的に実施している入力データの信頼性担保のための取り組みとして、いずれのレジストリも、個人情報の保護に関する配慮に加えて、入力データの定期的な点検の実施やロジカルチェックの導入、入力データのトレーサビリティ管理、医療機関のカルテに遡った品質保証、及びガバナンスを挙げた。

CCISC は、レジストリ事務局の DM が日常的に入力データのチェックを行うとの回答であった。入力データ内容だけでなく、適時にデータが入力されているかについても、医療機関との連携を密にとることで確認している。また、データ入力フォームには異常値を検出するロジカルチェックが組み込まれているだけでなく、手入力項目を極力減らし、クリックするだけの項目を増やすことで、誤入力を無くす工夫をすると共に、必須項目については、入力しないとフォームのクローズができない仕様になってい

る。これらの工夫により、完全かつ適時のデータ取得が可能になるとの回答であった。また、医療機関で入力した後は、データの変更は事務局のみ可能になるような仕組みを作っている。さらに、事務局のDM は約 10%の頻度で抽出した医療機関のカルテと入力データの確認作業をデータ品質保証として実施している。各医療機関では、入力者及び入力内容についてトラッキングでき、セキュリティの確保されたシステムを活用しているとの回答であった。ガバナンスとしては、財務関係の責任者に加えて、国内及び国外（南米及び欧州）で、データの利活用等について管理する組織があるとの回答であった。

一方、TVT は、各項目について、入力データがあらかじめ決められたデータの適切性の閾値 90%を超えていないとデータが品質保証プロセスに移行しない、外れ値除外のプログラムがある。例えば一度も有害事象を入力していない病院があった場合には外れ値としてカウントされ、3 か月以内にレジストリ側から医療機関側に対してレターが出され、再チェックするように指示が出される。また、10%の施設をランダムに監査している。第 3 者機関（ACC/STS 以外）の監査会社が来て、カルテとデータの合致率を見る。監査で各医療機関のパフォーマンスを評価する。FDA や CMS に送るものではなく、各医療機関におけるデータ品質を高めるために行っており、公にはしていない、との説明であった。

（3）日米のレジストリへのデータの信頼性に関するヒアリング調査結果の比較

全レジストリで、①収集されたデータのトラッキングを行い、②入力データをサンプリングでカルテ等の他データと照らし合わせて整合性を確認し、③日常的なデータチェックを行っていることが明らかとなり、信頼性に関する基本的な考え方は日米で共通していた。米国レジストリでは、それに加えてガバナンスの構築がデータ品質の保証に重要である旨が回答された。

5.5 調査結果からの考察

レジストリデータ等の RWD を小児用医療機器開発促進に積極的に利活用していくためには、医療機関による継続的なデータ入力、レジストリ保有者によるデータ管理、企業によるデータを利活用した承認申請等の薬事手続き、及び規制当局による審査、というサイクルを効率的に回していきながら、目的にあわせた適切化を行っていく必要がある。また、企業が負担する開発コストの低減化の一つの方法として RWD の薬事利活用を考慮している点を踏まえると、コストを抑えて上記を実現する方策を検討していく必要がある。前述した JCIC レジストリの事例では、従来的な企業主体の製造販売後調査と、レジストリを利用した製造販売後 DB 調査を比較した場合、後者の体制が整ってくれば、概ね 30～40%コスト削減できるという試算もある。本研究の結果を踏まえ、レジストリ保有者、医療機関、企業及び行政側それぞれにおける課題解決のための方策に関する提案を以下にまとめる。

5.5.1 レジストリ保有者における課題解決のための方策の提案

レジストリ保有者が小児用医療機器推進のために必要と考えられる方策を大きく 3 点にまとめた。

①持続可能なレジストリの構築

本邦では現場医師の自己犠牲によってレジストリが維持されているが、持続可能性の点で大きな問題がある。レジストリを維持するためには、小児用医療機器開発に精通した専門的人材（データマネジャー、システムエンジニア等）の効率的な配置が重要である。米国レジストリの例をモデルとし、データマネジメント業務を実施する選任スタッフが日常的なデータチェックを行い、医学的判断が必要な場合のみ医師が確認する等、効率的な人材活用が持続可能性を高めるために必要である。また、限られた人材での運営には、IT 技術の積極利用が重要である。医療機関における電子カルテ情報に含まれる患者基

本情報が自動的にレジストリに抽出されるプログラム開発が進むと、データの二重入力や入力ミス等、医療機関での入力の負担だけでなく、レジストリ保有者自身の負担を軽減することにつながると考えられる。

また、資金確保の観点では、承認申請、市販後調査等に利活用するためのデータ収集のプラットフォームとしてレジストリを使用することで開発費用の削減につながった場合には、その分の収益の一部をレジストリ運営費用に充てる等、レジストリ保有者側のみの費用負担とならないよう、産官学全体での費用分担（コストシェアリング）等の工夫が必要である。

すなわち、持続的なレジストリ運営のためには、組織の骨格（ガバナンス）を整えて業務分担を行い、研究者代表者個人によらない、組織的な運営体制の構築が重要である。

②必要最小限の入力項目の決定

レジストリデータを効率的に承認申請等で利活用するためには、レジストリ運営者、企業、及び行政がレジストリの目的を踏まえた必要な入力項目について、早期から綿密に議論し合意形成することが重要である。こうした議論の中で、改善策を提示し克服することで実現した TVT の「Lean Data Set プロジェクト」は一つのロールモデルといえる。

医療機関におけるデータ入力に対する負担軽減のために、レジストリにおける入力項目は日常診療で収集可能な必要最小限の評価項目に限定することが望ましい。一方、長期的なフォローアップで収集されたデータは適応拡大又は長期的な治療効果（真のエンドポイント）等、医療機器の新たな効能・効果を見出すことが期待されるため、入力項目は十分に精査する必要がある。持続可能なレジストリ構築のため、あらかじめ規制当局が評価項目等に関する議論に加わることは、効率化の大きな一助となり得る。また、評価項目のモダリティのアップデート等、医療環境の変遷への迅速かつ柔軟な対応も重要である。

現在、日米の産官学が連携する HBD-for-Children 活動を通じて、小児領域でも治験データを国際的に受け入れやすくするために用語定義の統一化を図る新たなプロジェクトが始動した。J-MACS の事例に見られるとおり、国内レジストリの構築においても、国際的な用語を用いた入力項目を設定することで、海外レジストリとの整合性が取れたより利用価値の高い RWD の構築につながることが想定される。

③データの信頼性担保

レジストリ保有者にとっては、薬事への利活用にあたり担保すべきデータの信頼性レベルを明確にすることは重要な課題である。一方、発出済みのレジストリに関する通知を踏まえると、レジストリデータに求められる信頼性の度合いはデータの利活用目的によって異なる。さらに、医療機器の多様性やリスクを踏まえると、一概に基準を設定することは困難で個別判断が必要になると考えられる。そのため、相談制度等を利用しながら、規制当局と早い段階から協議していくことが非常に重要であると考えられる。なお、持続可能性が高く、かつ信頼性の高いデータを収集可能であるシステム作りは、どのような利活用目的に対しても重要であり、データの品質管理、レジストリの品質保証等、システムとしての堅牢性の向上が有効であると考えられる。具体的な方法については、AMED 柴田班「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」[24] に述べられていることから、詳細についてはこちらを参照されたい。

5.5.2　医療機関における課題解決のための方策の提案

医療機関によるレジストリへのデータ入力は、保険診療と連動しているレジストリ以外は、医師個人の努力義務で実施されているのが現状である。今後、承認申請等での RWD の積極的利活用を推進するためには、医療機関側でのデータ入力にかかる負担を IT 技術、資金等から支えていくことが重要であ

る。

IT 技術としては、医療機関における電子カルテ情報に含まれる患者基本情報が自動的にレジストリに流れるソフトウェア等の開発が有効な手段として考えられる。一方、医師がレジストリへのデータ入力を積極的に行う医療機関に対するインセンティブとして、診療報酬への加算、医療機関の機能評価に評価項目として追加する等、レジストリへの参加が医療機関全体の評価につながる仕組み作りが必要である。資金援助により、データ入力スタッフの雇用が進むことで 2024 年から開始される働き方改革の対応が容易でない医師の負担軽減につながることが期待される。

その他の方策としては、以下が考えられる。

① レジストリ運営に協力する中核的な役割を果たす医療機関を選定し、それ以外の医療機関との人材及び IT 技術を活用した連携を図ることで、効率的なデータ収集を実現する。

② 医療機関の役割や人材確保状況等に応じて、必要最小限のデータを入力する施設や詳細なデータを入力する施設を設定する。

③ 特定の希少疾病小児用医療機器の場合には、各都道府県にある主要な小児専門施設や大学病院等に実施機関を集約化することで、IT 技術やデータ入力を含むレジストリ運営に必要となるリソースを効率的に活用する。

こうした様々な取り組みを行うことは、参加医療機関を含むレジストリ内の組織横断的なガバナンス強化にもつながり、持続可能なシステム作りとして有効であると考えられる。

5.5.3 企業及び行政側における課題解決のための方策の提案

企業は、RWD の利活用者として、薬事申請等におけるレジストリデータの利活用の可能性について積極的に規制当局やレジストリ保有者と議論していくことが重要である。特定の医療機器の評価を目的として、日常診療で収集する項目を超えたデータ項目をレジストリで収集する場合には、日常診療データの範囲内でデータを収集する通常のデータベースとは別に、特有の情報を収集するための 2 段階式のシステムを構築し、2 段階目は企業資金によって運営する等の方策が有効であると考えられる。また、承認申請等で用いるレジストリデータは一定程度の信頼性が求められることから、システムの堅牢性を高める場合には、初期のシステム構築の段階だけでなく、長期的な運営において継続的に資金が必要になることが想定される。一方で、承認申請や製造販売後調査等にレジストリデータを活用した場合に、開発企業にとっては開発費用が削減する可能性がある、との学会発表等もされ始めている。具体的には、従来的な企業主体の製造販売後調査からレジストリを利用した製造販売後 DB 調査にシフトすると、企業としては初期体制整備費用、事務局運営費用が増える一方、症例登録費用、外部委託治験コーディネーター（CRC）費用、モニター人件費及び交通費が削減されることになる。企業は、レジストリデータの利活用により得た収益の一部を将来的なデータ利活用のための一定程度の先行投資とすることで、コストシェアリングを進めていくことも重要であろう。

一方、行政側は、これまでに述べた方策を推進するための基盤構築を支援することが求められるだろう。医療機関に対しては、診療報酬への加算、医療機関の機能評価に評価項目として追加する等、レジストリへ積極参加する医療機関へのインセンティブの創出が望まれる。また、持続可能なレジストリ構築を支える IT 技術開発を推進する研究者や企業への支援、小児用医療機器等、開発の進まない領域での RWD を活用した開発を推進する企業に対する保険償還価格への加算等（開発する小児用医療機器だけでなく、その他の成人医療機器に対して加算をつける考え方も含む）の方策を検討する可能性があると考えられる。レジストリへの入力項目及びレジストリデータを用いた評価項目については、早期から

PMDA が議論に加わることで、必要最小限の項目に絞られ、効率的なシステム構築につながることが想定される。また、レジストリデータの承認申請等での利活用事例、及びデータの信頼性に関する相談については、伴走体制で実施していくことが求められるであろう。特に治験の実施が困難な小児用医療機器領域においては、PMDA レジストリ関連相談等の利用により、行政側が学会とも協力し、データの信頼性を一定程度確認した特定のレジストリを支援していくことも一案である。産官学が協力して信頼性の担保されたレジストリを構築し、このレジストリデータを利活用した小児用医療機器開発のための薬事データ収集を推進していくことも重要であると考える。

5.6 結語

本調査では、これまでに承認申請や製造販売後調査に RWD を利用した経験のある日米 5 つのレジストリ運営団体を対象に、本邦で発出されている RWD を承認申請等に利活用する場合の基本的な考え方に関する通知や学会の議論で挙がっていた課題を踏まえてヒアリング調査を行い、レジストリの概要や運営における課題、工夫している点等の実態をまとめた。日米共通の課題として運営資金の不足が挙げられたが、米国では、少ない人数でもデータマネジメント等の専門分野に長けた人材を雇用する少数精鋭の組織体制や、企業及び医療機関がレジストリ利用によってメリットのある仕組みを構築することで、対等で効率的且つ持続的な運営につなげていることが明らかとなった。一方日本では、運営資金の不足により、データ入力に関しては医師の自助努力に頼らざるを得ない現状が明らかとなった。

日米の小児用医療機器開発の促進に向けた RWD の利活用において、まずはデータベースとなるレジストリがいかに効率的に、高い信頼性をもって持続的な運営をするかが重要となる。特に本邦のレジストリでは、運営資金の不足だけでなく、運営団体や医療機関双方のデータマネジメント関連人材の不足、医師のボランティア精神に期待したデータ入力の現状、入力項目の多さ等の課題が目立ったことから、それらの課題解決のため、米国の効率的で持続的な運営の仕組みに学びつつ、レジストリ運営において IT 化を推進することが非常に有用な方策と示唆された。こうした質の高いデータベースの構築は、承認申請等の薬事申請に利用可能な RWD を生み出すと共に、企業や医療機関の積極的な参入を導き、持続的なレジストリ運営を促進すると期待される。続いて、小児用医療機器開発を担う企業が、現状障壁の高い小児用医療機器開発に積極的に参入しやすい仕組みを構築することも重要である。一般的に小児用医療機器分野は市場規模が小さく、グローバルに展開可能な仕組みの構築は予見性を高め、企業の積極的な参入を支援すると考えられる。そのため、日米間でのレジストリ信頼性のあり方の目線合わせや RWD の薬事利活用に関する基本的な考え方についての積極的な意見交換により、可能な範囲で統一化を図ることで、日米における RWD を利用した薬事申請等により、小児用医療機器開発企業の負担軽減につながると期待される。

今後、日米のレジストリ保有者をはじめ、開発企業、医療機関、行政側等の関係者が緊密に連携し、これらの方策を推進することで、日米の小児用医療機器開発の促進につながると期待される。

【参考文献】

1. International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), Patient Registries Working Group. Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools. Sepember 30, 2016. (IMDRF/REGISTRY WG/N33 FINAL:2016)
2. International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), Patient Registries Working Group.

Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data. March 16, 2017. (IMDRF/REGISTRY WG/N42 FINAL:2017)

3. International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), Patient Registries Working Group. Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making. March 27, 2018. (IMDRF/REGISTRY WG/N46 FINAL:2018)
4. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. August 31, 2017.
5. Clinical Innovation Network, https://cinc.ncgm.go.jp　Accessed January 30, 2022.
6. Clinical Innovation Network, CIN 関連研究班成果物, AMED CIN 林班及び武田班, https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=196　Accessed January 30, 2022.
7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 対面助言のうち信頼性保証関連, https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0013.html　Accessed January 30, 2022.
8. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長,「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について, 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号, 令和 3 年 3 月 23 日.
9. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長,「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について, 薬生薬審発 0323 第 2 号、薬生機審発 0323 第 2 号, 令和 3 年 3 月 23 日.
10. 石井健介, 医薬品等の市販後における RWD 活用の現状と課題-医薬品・医療機器・再生医療-医療機器分野における RWD の活用, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2021;52:318-324.
11. 日本胸部外科学会, JMACS レジストリ, https://www.jpats.org/society/jmacs/　Accessed January 30, 2022.
12. 経カテーテル心臓弁治療関連学会協議会, http://j-tavr.com/information.html　Accessed January 30, 2022.
13. 日本脳神経血管内治療学会, データベース事業, http://jsnet.website/documents.php?id=780　Accessed January 30, 2022.
14. 一般社団法人日本先天性心疾患インターベンション学会, JCIC レジストリーについて, http://www.jpic-meeting.org/aboutdb/　Accessed January 30, 2022.
15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Examples of Real World Evidence (RWE) used in Medical Device Regulatory Decisions. March 16, 2021, https://www.fda.gov/media/146258/download　Accessed January 30, 2022.
16. STS/ACC TVT Registry, https://www.ncdr.com/WebNCDR/tvt/publicpage　Accessed January 30, 2022.
17. CCISC, https://ccisc.med.wayne.edu/welcomepage2.jsp　Accessed January 30, 2022.
18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Premarket Approval (PMA), P140031/S112 SSED, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140031S112B.pdf Accessed January 30, 2022.
19. Forbes TJ, et al. Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). J Am Coll Cardiol. 2011;58:2664-74.
20. Carroll JD, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2492-516.

21. Edwards Lifesciences, Edwards Lifesciences Receives FDA Approval for First Catheter-Based Aortic Heart Valve in the U.S., https://www.edwards.com/ns20111102　Accessed January 30, 2022.
22. Carroll JD, et al. The STS-ACC transcatheter valve therapy national registry: a new partnership and infrastructure for the introduction and surveillance of medical devices and therapies. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1026-34.
23. STS/ACC TVT Registry, Data Collection, https://www.ncdr.com/WebNCDR/tvt/publicpage/data-collection Accessed January 30, 2022.
24. 柴田大朗ら．　AMED 医薬品等規制調査・評価研究事業「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」，令和 4 年.

Appendix 5.1　日本レジストリ保有者に向けた書面アンケートフォーム

1.　レジストリの概要	（1）収集情報 手技関連情報：①はい　②いいえ 死亡　　：①はい　②いいえ 有害事象　　：①はい　②いいえ 手技成功　　：①はい　②いいえ （2）フォローアップ期間：（　　年）
2.　レジストリの目的	（1）特定の医療機器の使用実態調査又は使用成績評価のため （2）手技情報収集のため （3）その他（　　）
3.　運営資金（あてはまるもの全て）	（1）学会員の会費 （2）企業からの資金 （3）研究費（公的） （4）研究費（公的以外） （5）寄付 （6）投資援助 （7）その他（　　）
4.　運営において最も費用がかかるもの（PMS 用に改変するために新たに必要な費用）	（1）システム改変 （2）事務局運営 （3）データマネジメント （4）業務委託 （5）その他（　　）
5.　運営において最も人的リソースがかかるもの（PMS 用に改変するための新たに必要なリソース）	（1）運営体制のマネジメント （2）参加施設への教育訓練 （3）データマネジメント （4）その他（　　）
6.　入力項目（PMS 用）の決定方法（あてはまるもの全て）	（1）運営者内での決定 （2）企業との調整 （3）行政との調整 （4）その他（　　）
7.　データマネジメント(PMS 用)	（1）同意取得　①はい（　　）　②いいえ （2）個人情報保護　①はい（　　）　②いいえ （3）恒常的なデータチェック　①はい（　　）　②いいえ （4）信頼性担保　①はい（　　）②いいえ （5）EDC システムのトレーサビリティ　①はい　②いいえ （6）その他（　　）
8.　データ活用	①はい　　②いいえ
9.　データ活用方法（あてはまるもの全て）	（1）PMS データとしての企業への提供 （2）PMS 以外での機器開発者への提供 （3）学術的利用での研究者への提供 （4）その他（　　）
10. レジストリ運営上の問題点（上位 3 つ）	（1）運営資金の不足 （2）人的リソースの不足 （3）医療機関での負担の多さ （4）医療機関との協力 （5）評価項目、期間の増加 （6）企業（又はアカデミア）との調整 （7）その他（　　）
11. レジストリ永続運営のための工夫	何かございましたらご教示いただけますと幸いです。

Appendix 5.2　米国レジストリ保有者に向けた書面アンケートフォーム

Items	Questions
1. Overview	(1) What type is the registry? Please place a check mark. ☐ Disease and/or Patients related ☐ Procedure related ☐ Device related ☐ others (　　) (2) What data does the registry collect basically? Please place a check mark. ☐ Patient demographics ☐ Procedure ☐ Mortality ☐ Adverse Event ☐ Procedural Success (3) How long is a follow-up term of the registry? (　　)
2. Objective	(1) What for does the registry collect data? Please place a check mark. ☐ for surveillance about a specific disease ☐ for surveillance about a specific device ☐ for surveillance about a specific surgical procedure ☐ others (　　) (2) Did the registry organize in order to use for regulatory decision making from the beginning? Please place a check mark. ☐ Yes ☐ No
3. Funds	(1) How do you get the working capital? Please place a check mark. ☐ memberships of academic societies ☐ industries ☐ research grant (public) ☐ research grant (not public) ☐ donation ☐ investment ☐ others (　　) (2) What is the biggest expense in organizing the registry? Please place a check mark. ☐ data-collecting system construction/modification ☐ operating funds for registry organizers ☐ data management ☐ outsourcing ☐ others (　　)
4. Human resource	(1) How many members belong to the registry? Please answer approximate number. ☐ registry organizers (　　) ☐ project managers (　　) ☐ data managers (　　) ☐ others (　　)
5. Communication with FDA or industries	(1) Please tell us about communication with FDA or industries ? Please place a check mark. ☐ regularly ☐ as needed timing (　　)

Appendix 5.2　米国レジストリ保有者に向けた書面アンケートフォーム　続き

6. Data management	(1) What is the practical procedures of data management of the registry? Please place a check mark. ☐ informed consent ☐ personal information protection ☐ data quality check ☐ data reliability (site monitoring/ auditing) ☐ traceability of EDC system ☐ appropriate governance structure (transparency) ☐ others (　　)
7. Data utilization	(1) For what will the registry data be utilized? Please place a check mark. ☐ for providing Pre-Marketing data to industries (for regulatory use) ☐ for providing Post-Marketing data to industries (for regulatory use) ☐ for providing to developers ☐ for providing to researchers ☐ others (　　)
8. Problems for organizing registry	(1) Please tell us about the problems for organizing the registry. Please place a check mark. ☐ shortage of funds ☐ human resources ☐ burdens for institutions ☐ others (　　)
9. Key points for sustaining organization	(1) What do you think are key points for sustaining organization? (　　)
10. Problems and solutions for dataset (endpoints)	(1) Please tell us about the problems for dataset (endpoints) of the registry. Please place a check mark. ☐ Data-collecting items are too much. ☐ Some endpoints do not be evaluated in clinical practice. ☐ Definition of terms is unclear. ☐ The evaluation method is not standardized. ☐ others (　　) (2) Please tell us if there are any improvements you have already taken. (　　)
11. Data reliability, eclecticity	(1) What procedures do you normally undergo for data reliability of the registry? (　　) (2) Please tell us what to improve your registry’s eclecticity. Please place a check mark. ☐ informed consent ☐ consistency with other data ☐ constant data check ☐ others (　　)
12. site selection	(1) How do you select the institutions? (　　)
13. Achievements	(1) Please tell us about achievements from your registry. (　　)

第６章

産官学における
小児用医療機器開発の意見交換会
(Medical Device Day for Children)

6.1 Medical Device Day for Children 開催の目的

近年の医療技術開発の進歩によって様々な医療機器が上市され、実際に臨床現場で使用されるようになってきた。小児領域における医療機器開発はその特殊性と開発の困難さ、市場規模の小ささといった課題が山積しており、全世界的に開発が遅れている。さらに、海外では使用可能な小児用医療機器が日本では使用できない「デバイスラグ」の問題が本邦においては長年指摘されているものの、その解決には未だ至っていない。

このような状況を改善することを目的に、令和元年度より、日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」が坂本喜三郎（静岡県立こども病院 院長、日本小児循環器学会 理事長）を研究開発代表者として採択され、2 年間に産官学における小児用医療機器開発における課題と解決策について調査研究を進めてきた。調査研究の結果、第 5 章までに記載したように産官学それぞれにおける様々な課題が浮き彫りとなった。これまで行政側は、医療ニーズを満たすための工夫を行い、医療側は自ら治験を行うなど、小児用医療機器開発促進のために尽力している。一方、企業はアカデミアに対しても、規制当局に対しても、対等の立場での議論が行いにくい傾向や、特に医療ニーズを満たすという方向性にあからさまに営利を訴えることが難しい側面もあり、課題は浮き彫りになったが、その課題を解決するための実現可能性のある対策についての議論は必ずしも十分に行われてこなかった。そこで小児用医療機器開発を本邦のみならず全世界的に推進していくための課題と方向性を、産官学の主要ステークホルダーが一堂に会し、包括的な立場から議論する場が必要と考えられた。

以上の背景から、2021 年 10 月 10 日に「Medical Device Day for Children」と題して小児用医療機器開発に携わる産官学のステークホルダーが参集したシンポジウムを開催した。本シンポジウムでは産官学それぞれの立場からみた本邦における小児用医療機器開発の課題を提示し、新たな解決策の提案を目指した。特に企業側が抱える課題についてより深く議論できるよう、はじめに小児用医療機器を開発した企業や、開発に至らなかった企業など、それぞれの立場からご講演いただき、さらに講演以外にパネリストとして参加いただいた企業も含めて、これまでの調査で明らかになった企業側の課題について事前アンケート（Appendix 6.1）に回答いただき、これらの回答をもとに議論が行われた。

6.2 企業側から見た小児用医療機器開発の課題

6.2.1 Cheatham Platinum（CP）ステント（stent）の医療機器製造販売承認申請の課題（株式会社トライテック 事業推進本部　田中隆之氏）

（1）はじめに

Cheatham Platinum（CP）ステント（stent）は、小児の大動脈縮窄、肺動脈狭窄治療に用いられる血管用ステントである。トライテック社は医師からの要望を受け、市場ニーズが高いことは理解したが市場規模が小さいため上市に踏み切れなかった。今般「第 22 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」の指定品目に指定され、厚生労働省から開発要請を受けたことで、アカデミアと行政の協力を得ながら承認を目指すこととなった。しかしながら承認申請までの課題が多く、多くの時間と費用を費やしている。

（2）本品の概要

本品には、ベアステントである「CP ステント」、人工血管を被覆した「カバード CP ステント」の 2 種類がある。欧州では 2004 年より、米国では 2016 年より製造販売（適応：大動脈縮窄）を開始し、本邦

では大動脈縮窄、肺動脈狭窄の適用を目指している。対象となる症例数は JCIC 学会の集計に基づき年間 5～10 例と予想され、そのうち本邦大動脈縮窄症例における当該ステントが対象になる症例は年間 2～5 例と推測している。なお、本邦には本適応を有する既承認ステントは存在しない。

（3）本品の開発経緯

本品の開発当初より本邦への導入を検討したが、適応症例数が少なく、薬事コストが多大であるため導入を見送った。2014 年 5 月に第 22 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において本品が検討され、日本小児循環器学会の指定品目として選定された。2016 年 4 月～2017 年 3 月に医師主導治験（ベアステントを用いた肺動脈狭窄治療）を実施後、本品の承認申請を目指し準備を開始した。ベアステントを用いた肺動脈狭窄治療の国内医師主導治験が実施されたことにより、承認申請対象品目はベアステントである「CP ステント」のみとし、人工血管を被覆した「カバード CP ステント」は申請対象から除外した。また承認取得予定の適応は「肺動脈狭窄」のみとし、「大動脈縮窄」の適応取得は目指さなかった。非臨床試験は国内治験の際に、治験実施計画書に添付された「NuMED 社のテクニカルファイル」を、臨床試験は国内臨床試験（医師主導治験）報告書を用いて申請する方針とした。そしてこの申請方針は関連学会の同意を得た。

申請内容及びデータパッケージを確定するため医師主導治験終了後に PMDA 相談を活用した。相談の結果、当初準備していた内容から大幅な変更を余儀なくされた。ニーズ指定品目は「CP ステント」と「カバード CP ステント」の 2 品目であったこと、また臨床上カバード CP ステントが必須と考えられたため、承認申請対象品目はこの 2 種類とすること、そして海外と適応の差異をなくすために、「大動脈縮窄」と「肺動脈狭窄」を適応とするよう指示された。非臨床試験として NuMED 社テクニカルファイル（要約）は受け入れられず、信頼性調査に耐えうる資料を要求された。臨床評価として、大動脈縮窄も適応とするため、CP ステントとカバード CP ステントを用いた大動脈縮窄治療の有効性及び安全性について、臨床評価報告書の提出を求められた。

PMDA 相談の結果から、申請内容及びデータパッケージを再検討した。承認申請は「CP ステント」と「カバード CP ステント」の 2 つの申請に変更した。非臨床試験報告書として唯一存在する NuMED 社テクニカルファイルは 2004 年に作成されており、生データ等の信頼性調査に耐えうる資料は保存されていなかった。ただし、米国では NuMED 社テクニカルファイル（要約）が受け入れられ承認されている。国内の医師主導治験の治験計画届が PMDA に提出されており、そこには同一の NuMED 社テクニカルファイルが非臨床試験に関する資料として添付されている。トライテック社としては、治験計画届は行政手続きとして「審査」はなく「受理」であるが稀に審査を要する届出があると認識しており、「治験計画届」であるために既に PMDA は非臨床試験について確認し審査していると認識していた。臨床試験については、国内で実施された医師主導治験に加え、米国で実施された CP ステントとカバード CP ステントを用いた臨床評価報告書を追加した。

承認申請パッケージの再検討結果を踏まえ、非臨床試験の課題について PMDA に相談した。非臨床試験に関しては、「NuMED 社テクニカルファイル」が治験計画届で受け入れられているが、これを承認申請書に用いるのは妥当である当社の認識は受け入れられなかった。PMDA は治験計画届の非臨床試験に関しては評価しておらず、追加の非臨床試験（強度試験、組み合わせ医療機器との適合性試験、加速耐久性試験）が要求された。現在、追加の非臨床試験を実施中であり、非臨床試験終了後に再度承認申請する予定である。

（4）考察

申請準備（申請書ドラフトの完成）が進んだ段階で申請対象や適応が変更になったことにより、想定した予算及び期間を大幅に超えることになった。本申請は医師主導治験の臨床試験を用い、治験終了後に承認申請準備を行ったため、申請者が治験計画届を把握することができず、非臨床試験は審査済であると勘違いしたため、追加試験の実施時期が大幅に遅れることになった。医師主導治験開始前から、アカデミア、行政、申請者の 3 者で情報を共有し意思疎通を図ることができれば、本課題を事前に解決できたのではないかと考えられた。

（5）結語

当社では CP ステントの承認申請の準備を行っており、様々な齟齬は生じたもののアカデミア、行政側との協力によって承認申請に必要となる課題が解決する目途は立った。製品開発時からアカデミア、行政、申請者の 3 者で情報を共有し意思疎通を図ることで、開発コスト及び期間を削減できると考える。

6.2.2　様々な支援を得て、開発が可能になった事例（株式会社東海メディカルプロダクツ　薬事課　大津嘉範氏）

（1）小児用製品の概要

製品番号	バルーン直径 [mm]	バルーン有効長 [mm]	カテーテル有効長 [cm]	最大ガイドワイヤー径 [mm/inch]	カテーテルシャフト外径 [mm / Fr.]	推奨拡張圧 [kPa/atm]	最大拡張圧 [kPa/atm]	最小シース [Fr.]	JANコード
PV040L20※	4.0	20	65	0.36/0.014	1.10/3.3	355/3.5	405/4.0	3	4562382430173
PV060L20	6.0								4562382430180
PV080L20	8.0								4562382430197
PV100L20	10.0					304/3.0	355/3.5		4562382430203
PV120L20	12.0		90	0.46/0.018	1.40/4.2			4	4562382433105

図 6.1　TMP PED バルーンカテーテル

・販売名：TMP PED バルーンカテーテル（承認番号：22600BZX00334000）

・使用目的又は効果：乳幼児、小児の狭窄した心臓弁（肺動脈弁、大動脈弁）を拡張するための弁形成術に使用する。<u>また、心房間交通が必要な先天性心疾患（大血管転位、左心低形成症候群、右室低形成など）および後天性心疾患（肺高血圧など）を対象とし、閉鎖または狭小化した心房間交通を Static balloon atrial septostomy（Static BAS）を用いて経皮的に拡大することで、心房中隔欠損を作成する</u>（※下線部分を一変で追加）ことを目的に使用する。

・販売数：日本では、年間 150 本程度である。また 2020 年の、日本を除く全世界での販売数は 466 本であった。COVID-19 の影響がない年の年間販売数は約 700 本である。

・特定保険医療材料　機能区分（2021/3/1 付保険適用）

– 特材機能区分：心臓手術用カテーテル　弁拡張用カテーテル 151, 000 円（2021/10 時点）

次のいずれにも該当すること。

① 薬事承認又は認証上、類別が「機械器具（51）医療用嘴管及び体液誘導管」であって、一般的名称が「バルーン拡張式弁形成術用カテーテル」又は「中隔開口用カテーテル」であること。

② 以下のどちらかに該当すること。

ア 狭窄した肺動脈弁、大動脈弁又は僧帽弁を拡張するため、又は経皮的大動脈弁置換術における後拡張に使用するためのバルーンカテーテルであること。

イ 心房間交通が必要な心疾患に対し、閉鎖または狭小化した心房間交通をバルーンにて経皮的に拡張することを目的とするバルーンカテーテルであること。※下線部分を B2 申請（定義の変更）で保険適用

- 技術料：既存技術料（ラシュキンド法）を準用して算定（2021 年 3 月現在）

※Static BAS 法（SBAS）について

- SBAS の適応疾患
  – 心房間交通が必要な先天性心疾患（大血管転位、左心低形成症候群、右室低形成など）及び後天性心疾患（肺高血圧など）で、バルーン拡張により心房間交通を形成する。

（2）本品による静的バルーン心房中隔裂開術（SBAS）の臨床的意義

SBAS は、狭小化した心房間交通しかない例、生後 1 か月以上経過した例、心房中隔に肥厚がある例など、ラシュキンド法では効果が不十分な症例でも有効であり、シースサイズに関連した合併症のリスクも軽減され、臨床的意義が高い。細径なシースサイズに対応可能な本品による SBAS により、既存治療法（ラシュキンド法、ステント留置、外科的心房中隔欠損作成術）では不十分な治療効果の改善と、より低侵襲な治療が可能となり、有効性及び安全性が期待できる。

（3）開発の経緯

2010 年（承認より 11 年前）に小児循環器医より、小児の心臓弁拡張及び SBAS の両方に使用可能な製品の開発要望を受けたが、諸般の事情により弁拡張用のみで開発が開始された。2011 年に TMP PED バルーンカテーテルを承認申請し、2014 年に承認、販売を開始した。

2015 年に SBAS 適応拡大に係る PMDA 医療機器審査部との開発前相談を実施し､以下の見解を得た。

- 改良申請となる（SBAS 用製品の承認前例がない）
- SBAS に使用する際の性能、有効性、安全性をワーストケースの心臓血管モデル等を含めた非臨床試験で証明できれば、治験は必須ではない

2015 年、厚生労働省医政局経済課医療機器政策室と相談し、以下の見解を得た。製造原価やノウハウの不足を考えると企業としては開発を進めることが難しいと判断せざるを得ず、気になりつつも時は流れることとなった。

- 心房中隔欠損作成術用カテーテル・バルーン型の機能区分がすでにある。（2015 年時点の材料価格：27,800 円）
- 機能区分の追加には、ラシュキンド法で現在使用されている他社製品との違いをどこまで打ち出せるか、が課題。

- いわゆる B 落ち（既存材料価格 27,800 円前後の価格）になる可能性も考えられる。
- 技術料も新設又は定義が変更されるので、C2 申請になる可能性がある。

4 年後の 2019 年秋、日本小児循環器学会及び JCIC 学会から厚生労働省に PED の SBAS 適応拡大にかかる要望書が提出された。翌 2020 年 2 月に厚生労働省医政局経済課医療機器政策室に相談し以下の見解を得た。

- 気管・気管支ステントを大静脈ステントとしても使える適応拡大が承認され、単一機能区分で複数に適応できる定義が設定された。
- この前例にならえば、弁拡張用に SBAS 用の定義を追加し、単一機能区分・償還価格とすることの可能性が出てきたとのコメントをいただいた。

引き続き PMDA 医療機器審査部に再相談し、2015 年当時の見解と変わらず治験なしで一変申請可能であるとの見解を得た。関係各位との議論や、準備期間を経て以下のようなスケジュールにより一変申請から保険適用開始まで 3 か月程度の短期間で完了することができた。

PMDA

- ✓ 一変申請（使用目的に SBAS 追加）　2020/12/15
- ✓ 同　承認　2020/12/24

厚生労働省

- ✓ B2（機能区分定義の変更）保険申請　2021/1/18
- ✓ 保険医療材料等専門組織（保材専）　2021/2/18
- ✓ SBAS に係る保険適用開始　2021/3/1

スピード承認及び保険適用が可能になった理由として、2020 年 10 月頃から厚生労働省及び PMDA と申請準備を開始できたこと、ならびにアカデミアから臨床に関する資料提供や二次利用を快諾いただいた 2 点が挙げられる。

（4）考察

TMP PED バルーンカテーテルの一変申請・承認が成功した過程には、3 つの要素が重要であったと考えられる。まず第一に「人の和」、企業のみならず官学関係者（学会・専門医の先生方、PMDA・厚生労働省の担当者、社内の関係者）のご支援、ご指導があってこそと考えられる。常日頃から相談しコミュニケーションをとり続けることが何より大切である。続いて「地の利」、常に道を作っていただいた経験の蓄積である。アカデミアの先生方が PMDA 及び厚生労働省に、継続して働きかけをしていただいたこと、PMDA が本開発案件について継続的に気にかけていただいていたこと、2018 年に C2 保険申請を経験したノウハウを活用できたことが挙げられる。関係各位が道を作っていただいていたことであり経験は最良のノウハウを提供すると考えられた。最後に「天の時」、タイミングの重要性である。今回のように先例（承認、保険）の有無、既存品の供給状況など、想定していなかった状況が現出することがある。常日頃からアンテナを広く張り、その時その時にできることをやっておき、ここぞというタイミングでためらわず行動することが大切と考えられた。

6.2.3　周産期市場における医療機器開発に関する課題（アトムメディカル株式会社レスピオール事業部 森田浩之氏）

（1）アトムメディカル株式会社が取り組むビジネスについて

アトムメディカル株式会社は創業以来、周産期市場と呼ばれる産婦人科や新生児医療分野をメインとした医療機器の、研究開発から製造販売を展開している。当社の経営理念の中に「新しい生命（いのち）の誕生をささえ、医療の進歩に貢献する」という言葉があり、「小さな生命(いのち)を救うために」が会社のスローガンとなっている。我々はそれらの使命と想いを原動力とし、周産期市場において医療機器を提供してきた。特に保育器は国内市場において圧倒的なシェアを持ち、当社の保育器開発への取り組みが、国内新生児医療の進歩に貢献してきたとの自負がある。日本の新生児死亡率の低さは世界でもトップクラスであり、日本の新生児医療のブランドが後押しとなり、保育器を中心に現在、世界約 90 か国の海外市場にも販売を展開している。

また、売上や儲けを第 1 にするのではなく、患者ファースト、医療従事者セカンドという経営トップからの言葉と、経営理念である「新しい生命（いのち）の誕生をささえ、医療の進歩に貢献する」を実現するために、臨床現場において課題となっているテーマにそって医療機器の開発に取り組んでいる。例えば最近の事例としては、より安心安全な胎児モニタリングを実現するために、世界初の母体腹壁誘導による胎児心拍を測定するモニタの開発を行った。また、産科出血による妊産婦の死亡を低減するべく、血液凝固因子の一つであるフィブリノゲンをベッドサイドで検査する装置や、子宮内の出血を止めるためのバルーンの発売なども、テーマに沿った最近の事例の一つである。

図 6.2　最近の取り組み例

（2）周産期分野における医療機器開発の課題

当社は周産期市場のお客様に寄り添って、お客様と共に医療機器を開発してきた経緯がある。周産期市場には、産婦人科分野と新生児医療分野の 2 つの分野があるが、母体、胎児、新生児にまたがる分野において横断的に医療機器を提供している国産メーカーはほとんど存在していないため、自ずとお客様から当社にお声がけしてくださることが多い。

このように医療ニーズを出発点として医療機器を開発する場合、新製品開発と既存製品改良の 2 種類の進め方を検討する。お客様の声の中には大きなヒントや気づきが多くあるものの、その声の中には正直にいうとビジネスにつながらないものも多く存在する。お客様からの声と医療現場で抱える課題テーマと経営理念とを照らし合わせて開発を進めているため、一般的な企業であれば商売にならずに手を付けないであろう案件も、使命感から過去に手がけてきた背景がある。

とはいえ、やはり利益を出していかないと会社が永続的に存続できない。このため時には要望に応えられないことをお客様にご理解いただき、開発を断念する案件も多い。周産期市場において相談できる国産メーカーが我々しかいない現状においては、開発を断念する際は当社としても非常に心苦しく、お客様との関係も考慮し、難儀する場合もある。また、一つの製品開発を行う上で、実際には社内においては数多くのプロセスを踏んで進める必要があり、多くの工数をかけているため、開発が容易ではないことの理解が得にくい場合もある。さらに各部署の理解と承認を取らないと開発を進められないため、企画を進める側は様々な部署を巻き込み進めるにあたり、非常に大きなエネルギーを要し、社内手続きにも非常に苦労している。特に市場規模が成人分野と比較すると非常に小さいために、投資に見合う販売数量が得られないことが多く、お客様からお声がけいただけるのはありがたい反面、なかなかお客様の希望に沿って進められないことがあり、経営と要望の板挟みに苦しむことが多い。

昨今は法令や規制が強化されつつあり、特に海外市場で製品を販売するにあたっては、法規制対応だけでも毎年多くのお金と時間を要している現状がある。

特にヨーロッパ市場においては、Medical Devices Directive（MDD）に代わり Medical Devices Regulation（MDR）と呼ばれる新しい規制が始まったことで、改めてその規制に準拠する必要に迫られている。MDR は一段と厳しい規制強化が図られているため、必要に応じて既存製品を含めて製品仕様の見直しが必要となる。その際、多くの試験データを改めて取得しなおし、多くの書類を準備し、組織体制も変更をかけねばならぬ等、MDR の規制対応だけでもかなりの費用が掛かっている。ヨーロッパ市場だけでも非常に多くの工数がかかるうえ、薬機法対応と法規制対応に関しては日本市場にはまた別のルールがあり、米国には同様に別のルールがあり、中国にも別のルールが存在するために、世界市場に対応するには、それぞれの市場の倍数分の工数が発生し、規制対応だけでも数千万単位の投資が必要になる。

少子高齢化に伴い、言うまでもなく国内の周産期市場は今後厳しい現状があるため、仮に数量をかせぐ必要があるのならば世界市場へ目を向け対応していく必要がある。とはいえ、前述のように各市場に対し、薬機法対応や法規制対応の壁があるため、そう簡単ではない。成人市場に比べると周産期市場は規模が非常に小さく、例えば国内の新生児集中治療室（NICU）の施設数も 300 に満たず、ベッド数も全国で 3,000 余りといわれている。仮に施設において 1 台しか使われないような機器を開発するとなると年間数十台の需要しか存在しないことになる。世界に目を向けて開発するとしても、現地語対応や規制等の対応で投資採算が合わない可能性があり、せっかくいただいたお客様からの声に対応したくても、投資回収ができないために断念せざるを得ない場合が多い。まさに、企業としてもどのような戦略で進むべきかの岐路にたっていると考える。

（3）課題解決に向けて

新生児や小児に関する製品開発に対しては、市場規模の小ささから慎重に投資に対する採算性を検討する必要がある。そのためには、アカデミアの先生方には一緒になって市場ニーズのリサーチや市場性の評価にご協力いただき、その製品が本当に市場に受け入れられるものなのか、といった判断の材料をいただきたいと考える。また実際に製品化され市場に普及する際においても、臨床上でのエビデンス作りや、保険診療への働きかけ、ガイドライン化への後押しなど、製品普及に向けても伴走いただけるとありがたい。また、行政側には、国内に留まらず海外における薬機法対応や法規制対応に対して、支援いただきたい。開発費用に関しては、AMED をはじめ支援をいただくことも多くあるが、新生児領域の製品などは大きな投資を伴わないことも多く、AMED からの支援に対してむしろ社内手続きや管理コストが上回ってしまうことも多い。その必要性は理解するが、助成費用に応じた手続きが簡略化されれば、

企業にとってはありがたい。

日本の新生児医療は世界でもトップクラスであり、この新生児医療を世界にひろめていく上でも当社として、少しでもお役に立てればと考えており、関係者の皆様からも引き続きのご支援をいただければ幸いである。

6.2.4　医療機器メーカー側からみた小規模市場参入への課題と提案（センチュリーメディカル株式会社 山下修氏）

企業視点からこの領域の今後を検討した場合に、市場規模が小さく減少傾向が進む市場に対して投資を伴う取り組みを行う為には、現行保険制度の変更・撤廃を含めた新たな医療機器開発の仕組み作りが必要であることは、多くの者が感じているところであろう。

さらなる行政財源に頼らない医療機器開発・製造販売の検討モデルとして、地域産業や大学病院の知財・研究施設を活用した地域活性型の小規模ビジネスを提案したい。例えば、全世界を市場とした数百億円規模の医療機器 1 製品の開発を目的とするのであれば特命チームを作り、更に行政からの支援も仰げれば市場参入は果たせるが、継続性に疑問が残る。1・2 社で市場が形成されてしまうため企業依存型の開発に陥るためである。医療現場に即した製品開発を行っていくためには市場規模もリスクも小さくし成功事例（＝黒字化事業）を生むことで企業は取り組みやすい体制ができる。そのため、以下のような施策が重要であると考えられる。

1. 保険承認を柔軟にする

地域で認められた大学病院等との共同開発に関して早期に医療現場で使える承認制度を確立する（研究開発費・医療承認負担などの企業側の負担を軽減する）。

2. 地域産業を巻き込んだ体制作り

医療機器の小規模市場は、製品開発の困難度や保険償還価格、医療ニーズとの合致性等のリスクが通常の医療機器開発より大きいために、参入判断を躊躇する領域である。そこで大手医療機器メーカーや医療コンサルが製造販売管理者となり、地域産業と大学とのパイプ役になり拡販に努める体制を作る。これは現行でも行われていることではあるが、単企業で行われているケースが多く、いかに開発集合体を作れるかが鍵となる。

3. 利益の還元

学の知財を利用する場合に、企業側が対価を個人ではなく施設・病院に対して支払うことで新たな財源確保につながるのではないか。この連携構造が熟成すると共に増えていくことで競争が自然発生し医療機器開発に陽のスパイラルが発生するものと考える。また、小規模連携構造は実臨床ニーズに基づいて開発するので市場規模にあわせた開発投資ができるメリットもある（失敗リスクが小さい。大規模市場に対する製品開発の成功報酬は大きく、多額の開発費を投入することも可能であるが、開発費と成功確率は比例関係もなく開発失敗の金銭リスクは高くなる）。販売当初の市場規模は小さくとも実臨床での有用性や必要性が認められることで必然的に市場は拡大するものと思われ、まず医療機器の開発を活性化する小規模連携構造の構築を提案する。

6.3 小児用医療機器開発と継続的提供をビジネスとして成立させるために何が必要か？

Medical device day for Children の中で、産官学からなる代表者で下記テーマについて活発な議論がなされた。議論の内容の概略を本項に記す。

6.3.1 事業の予見性向上

まず企業に対して行われた事前アンケートの結果として、小児用医療機器開発を「開発してみたい」という回答が 70%、「検討してみたい」が 30%と前向きな回答結果が披露された。ただし、自由発言で「わずかでも利益が出るなら」、「赤字にならなければ」、「海外展開がしやすければ」などのコメントが追加され、ビジネスとしての成功予見性、つまり開発費用と販売による利益とのバランスの目処がたつことが重要であることが再確認された。

次に、開発に対する行政サポートについて討議された。事前アンケートの結果として、行政支援の満足度が「あと少し」が 70%、「足りない」が 30%とほぼ全ての企業が十分でないと回答していたことが披露され、その後企業から事例が報告された。先駆け審査指定制度と希少疾病用医療機器指定制度に指定・承認されたものの国内市場が小さいことから事業性が低くなった事例や、成人も対象となるサイズの小さい商品の相談をしたところ「小児用」と判断され小児のデータや治験を要求された事例、AMED や先駆け指定の補助を受けても高額な治験費用のため採算が合わない事例などが披露された。そして解決につながる案として市販後調査にもつながる臨床データをとりやすくする事や、特に点数や価格などにおける高いインセンティブが提起された。これに対し行政側からの意見が出された。厚生労働省経済課からは、現時点での小児用医療機器に適応されうる加算の例として新機能区分設定における改良加算や、小児加算、希少疾病用医療機器指定制度に指定された場合に評価される市場性加算と価格維持制度が挙げられた。しかし現状では経済課の方でも頭を悩ませており、ガイドブックや伴走支援を行っている事が紹介された。しかし企業からは、加算が 10～20%前後では魅力には感じられないこと、30%であっても純営業利益や営業利益率はかなり低いという意見が出された。これに対し厚生労働省経済課の方から原価計算方式による希望書提出の可能性や、戦略についての議論への前向きな回答がされた。

引き続き市販前後の調査について討議された。事前アンケートでは、「市販後調査をもう少し重点的に」が 40%、「ほぼ市販後調査に」が 20%と市販後調査の重点化を要望する意見が多かった。市販前調査については小児では難しいと諦める企業があるとの意見が出た。アカデミアの立場からは、海外のレジストリデータがシンプルかつ有効に構築されていた経験を踏まえ、産官学の間で市販前後調査に必要なデータの量や質に関しての同意がなされるのが望ましいという意見が出た。厚生労働省医療機器審査管理課からは令和 2 年 9 月に施行された薬機法改正に入っている「条件付き承認制度：企業と学会が連携し市販後のリスク管理を行う事を前提として市販前調査を軽減しうる制度」の紹介があったが、現状として“この制度はアカデミア側の負担が大きい”という意見が出された。また病院を経営する立場から、臨床業務以外の業務を実施するための予算確保が難しく、現状では医師の負担が大きくなるという問題点が指摘された。これに対応し、行政側からは条件付き早期承認やチャレンジ申請といった既存の制度が紹介された。開発者、研究者に対する資金助成を業務とする AMED からは、小児用医療機器に関する実際の申請が少ないことや基礎研究から実用化に進む段階で採算性を理由に他企業へ譲渡されたり、研究継続が困難になったりする現状が報告された。AMED は支援の意思はあるが補助金という形での支援ができないため、最終的な保険償還価格の設定などの戦略を相談できるネットワークを作っていると紹介された。それに対し参加者から、AMED 採択課題に流行があることを踏まえ、小児に関する課題に対する重点的配分の有無を問う質問があった。これについては他の領域と一律になっており、採択

率が低いわけではない（が、重点配分も行っていない）と回答があった。AMED が小児に関する課題を採択を判断する時に出口戦略としての製品化・収益化が重要視されるのかという質問に対し、AMED からは助成資金源により評価の仕方が変わること、専門家の意見を踏まえて判断していると回答された。

6.3.2　海外市場への展開

まず企業側から、小児用医療機器の開発にあたり国内の助成制度を利用したとしても国内のマーケットが小さく、事業性の予見に海外展開を視野に入れた事例が紹介された。その際の問題として諸外国の審査基準とのギャップが挙げられ、医薬品における多国間コンソーシアムなどがあれば有益という意見が提示された。

JETRO からは企業の海外進出をサポートする立場から、医療機器や医薬品メーカーに対し出展サポートや各種規制、マーケティング、取引慣行についての情報提供といった事業が紹介された。現時点では小児用医療機器に重点化した取り組みはなく、少子化に伴う国内市場の縮小という大きな問題を抱えながら海外市場への展開に障壁があるのは問題であると認識しているとの見解が述べられた。

日米共同開発・共同治験の実現可能性や政策誘導の可能性についても質問があった。企業からは、HBD の活用を検討したが米国における訴訟対策にかかるコスト面での難しさが指摘された。アカデミアからはマーケット拡大には製品展開が必要で、ステップとしては HBD への参加から基幹製品の早期承認を目指し展開をするという事業目標の紹介がされた。

6.3.3　その他の意見

企業において小児用医療機器開発が採算性や事業性とは別の「社会貢献」という枠組みに入れられることが多く、それが企業側の研究開発モチベーションの低さにつながり、結果として AMED 応募が少ない事につながるのではないか、償還価格が 3 倍 4 倍といったこれまでの枠を大きく越えた施策がない限り企業やアカデミアからの応募は増えないのではないかという意見があった。

アカデミア側では諦観のようなものがひろがっており、努力してアカデミアが開発、提案しても企業が（意識は高いものの）採算性の観点から継続を拒否することがあるという現状の報告があり、経済産業省からは企業の代弁者という立場から、イノベーションを起こすにあたりアカデミア・臨床医・企業との間で対等な関係が重要であるが、日本においては力関係による問題が存在する可能性が指摘された。

6.4　結語

小児用医療機器の開発の困難さについては、日本のみならず、世界的な問題として認識されている。各国の規制当局や担当省庁が施策を講じてきたところでもあるが、医療現場には改善の実感はなく、解決には程遠い現状である。このような状況を少しでも変える端緒を開くため、産官学のステークホルダーが胸襟を開いて語り合う場として、今回の Medical Device Day for Children が開催された。この中で、製造開発の当事者としての医療機器メーカーの方々が忌憚のない意見を語ってくれたことは大きな収穫であった。アンケート結果からは、医療機器メーカーも小児用医療機器を開発したい意向は持っているが、採算性が最大の問題であることが改めて浮き彫りとなった。海外市場の開拓がこの点の解決の糸口であると思われたが、各国の医療機器規制ルールが様々であるなど、海外への輸出にも相当なコストがかかるという指摘もあった。医療機器メーカーが健全なビジネスの一環として小児用医療機器を製造開発し販売できるために、事業予見性を高め、必要があれば海外市場へ展開するなど利益を出せる仕組みが必要であろう。小児用医療機器開発に関する相談窓口を一元化するなど、大きな財政資源がなくて

も取り組める課題について、行政は早急に手を付けるべきであろう。アカデミアも、機器開発に資する医療情報の提供、臨床研究への積極的な関与、国際共同研究などを通じた国内外の開発環境の協調推進など、これまでよりさらに踏み込んだ産学連携を検討する余地があるのではないか。小児用医療機器のデバイスラグの解消への道のりは未だ険しいが、今回のようなステークホルダー間の意思疎通と議論の場を継続的に持つことは、ゴール到達への有用なツールとなりうる。

Appendix 6.1　意見交換会に先立ち、パネリストとして参加した企業への事前アンケートの内容及び結果

【事前アンケート内容】

小児用医療機器開発について	海外展開（市場拡大）について	行政支援について	市販前後のバランスについて
選択肢から１つ選んでください： ○　開発したい △　検討してみたい ×　そのつもりはない	選択肢から１つ選んでください： ○　行いたい △　検討してみたい ×　そのつもりはない	選択肢から１つ選んでください： ○　十分 △　あと少し ×　足りない	選択肢から１つ選んでください： ○　このままで良い △　もう少し市販後に ×　ほぼ市販後に
企業が小児用医療機器を前向きに検討する要素として該当するものを全て選んでください： 1.わずかでも利益が出るなら 2.赤字がでないなら 3.成人医療機器などでの優遇があれば 4.その他（　　）	海外展開を前向きに検討する要素として該当するものを全て選んでください： 1.本当に市場拡大になるなら 2.海外の承認取得の障壁が低ければ 3.海外での販売が容易であるなら 4.その他（　　）	行政支援として足りないところで該当するものを全て選んでください： 1.審査におけるサポートが必要 2.適合性調査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要 4.その他（　　）	市販後に行う内容を具体的に記載ください： 例） ・米国 HDE 制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する ・市販後の負担が大きいのでアカデミアのサポートが必要 ・市販前のデータが限定的でも条件付き早期承認のように市販後は施設限定で安全にひろげていくような仕組みが必要　など
×や△の理由：	×や△の理由：	×や△の理由（あるいは必要な支援策**など）：	

＊回答者へは、複数選択可能であり、特に重要と考える項目がわかるような記載を依頼した。

＊＊必要と考える具体的な支援策については、自由記載とした。

（できるだけ具体的にご記載ください）

	行政からのサポート	アカデミアからのサポート
開発から申請まで	例） PMDA：各種相談制度 MHLW：希少疾病・早期承認・申請費用補助などの様々な支援の仕組み、保険に関する相談 経産省：各種開発支援制度　など （以下、回答記載欄）	例） ・学会からのニーズ要望 ・治験実施支援（計画作成、施設選定） ・治験レポートなど申請資料作成サポート　など （以下、回答記載欄）
申請から承認まで	例） ・審査におけるサポート ・適合性調査におけるサポート　など （以下、回答記載欄）	例） ・医学的な見解などのサポート　など （以下、回答記載欄）

（具体的記載　続き）

	行政からのサポート	アカデミアからのサポート
市 販 後	例） MHLW：適正な保険償還価格 経産省：海外導出支援　など （以下、回答記載欄）	例） ・適正使用指針の作成、使用体制の整備 ・使用成績調査への協力 ・学会等による長期的フォローへの協力 ・ガイドラインの策定　など （以下、回答記載欄）

参考資料②：事前アンケート回答まとめ：順不同、企業により、アンケート内容に該当しない等、回答の記載がない箇所もある。

【事前アンケート結果】

＜小児用医療機器開発について＞

選択肢から１つ選んでください：	企業が小児用医療機器を前向きに検討する要素として該当するものを全て選んでください：	×や△の理由：
○　開発したい	1.わずかでも利益が出るなら	―
○　開発したい	1.わずかでも利益が出るなら 4.その他（社会的な意義が高いから）	―
○　開発したい	1.わずかでも利益が出るなら 2.赤字がでないなら 3.成人医療機器などでの優遇があれば	―
○　開発したい	―	―
○　開発したい	2.赤字がでないなら 4.その他（子供は日本の将来だから。とは言え企業なので不採算となっては導入困難。国産中小では厳しい。）	―
△　検討してみたい	1.わずかでも利益が出るなら 2.赤字がでないなら 3.成人医療機器などでの優遇があれば 4.その他（海外展開がしやすい支援があれば；右記に関連）	―
○　開発したい	2.赤字がでないなら	―

（小児用医療機器開発について　続き）

○　開発したい（開発中）	1.わずかでも利益が出るなら	当社としては、小児用医療機器は未充足なニーズも多く社会貢献の観点からも重要な領域であると考えているが、少しでも利益が出る償還価格が得られるのであれば、さらに開発促進への大きなモチベーションとなる。 ただし、現状は小児用となると治験が必須となることが多く、多大な開発費がかかる割に特に国内事業だけではわずかな利益さえ見込めないため、別項目欄に記載しているような支援があるとありがたい。 臨床開発においては、症例設定や評価に使用可能なレジストリ構築、海外レジストリ使用に関するサポート制度等の仕組みがあると負担が減るため積極的に利用したい。
△　検討してみたい	1.わずかでも利益が出るなら 2.赤字がでないなら	社会的にニーズがある事業への参画は検討するべきと考えているが、事業リスクが大きくなる場合は推進が難しい。
△　検討してみたい	1.わずかでも利益が出るなら	外資なので本邦で開発する余地がない。海外からの導入にあたっては、投資が数年で回収できる利益が見込めることが条件となる。

＜海外展開（市場拡大）について＞

選択肢から１つ選んでください：	海外展開を前向きに検討する要素として該当するものを全て選んでください：	×や△の理由：
×　そのつもりはない	―	当社は輸入商社であるため海外輸出は想定していない。
○　行いたい	1.本当に市場拡大になるなら 3.海外での販売が容易であるなら	―
○　行いたい	1.本当に市場拡大になるなら 2.海外の承認取得の障壁が低ければ 3.海外での販売が容易であるなら	―
○　行いたい	―	海外に販売拡大するためには販売ルートの確立などコストがかかるので市場規模は不可欠になる。
×　そのつもりはない	―	すでに販路があるなら別だが一からの海外展開は内資企業には簡単なものではない。展開するとしても小児機器からではない。ライセンスアウトして製造させる考えもあるかもしれないが、デバイスのアイディアは真似されやすく良いものであればすぐに類似が出てくる。
△　検討してみたい	1.本当に市場拡大になるなら 2.海外の承認取得の障壁が低ければ（日本で承認を取得していれば治験は免除される国がはっきりすれば事業性を検討しやすいし、開発意欲が高まる） 3.海外での販売が容易であるなら 4.その他	―

（海外展開（市場拡大）について　続き）

○　行いたい	4.その他（訴訟対策）	ー
△　検討してみたい	1.本当に市場拡大になるなら 2.海外の承認取得の障壁が低ければ 3.海外での販売が容易であるなら	まず、各地域で個別に治験が必要にならないような医療機器の相互承認・認証の制度があればよい。各国での承認申請手続きの一本化が可能になると、企業は海外展開しやすく、また同じ疾患を持つ患者は、各国で同じレベルの治療を受けられるようになると理想的である。 各国間で、自国で治験を実施した医療機器を相互に紹介し、基準をクリアした製品は、各国での薬事申請は軽減されるような制度などもあるとよい。
×　そのつもりはない	4.その他（自社製造品がない）	対象となる製品がないため、未検討。

＜行政支援について＞

選択肢から１つ選んでください：	行政支援として足りないところで該当するものを全て選んでください：	×や△の理由（あるいは必要な支援策＊＊など）：
△　あと少し	4.その他（審査手数料及び試験費用等の助成）	審査費用や試験に掛かる費用が高額であるが、市場が小規模であるため、開発費用を回収する時間が成人用に比べ要する。
×　足りない	1.審査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要 4.その他（ガイダンスのような指針が欲しい）	小児用医療機器に係る市販前、市販後のガイダンス等、明確な指針が欲しい。
△　あと少し	1.審査におけるサポートが必要 2.適合性調査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要 4.行政支援時の事務作業の軽減	市場規模が小さいために AMED 等の要求金額も中途半端になり、事務作業の手間への懸念の方が先行してしまう。
△　あと少し	ー	海外製品が導入される際は安全性やデータが既にある状態が多いので国産製品に関して優位性を出した仕組みが必要。
△　あと少し	3.保険償還におけるサポートが必要	高齢者、スーパーオーファンに偏りすぎ。薬との格差。見通せない償還価格。わかりにくい医療課の判断。
△　あと少し	1.審査におけるサポートが必要 4.その他（諸外国での審査に関する共通化、標準化、支援）	ー
×　足りない	1.審査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要	・「小児用」としてわざわざ市販するのであれば、当然保険の加算が必要だと考える。単なる小型であれば、高齢者他小柄の方も使用できるが「小児用」とされると用途が限定される。少数しか販売されないにもかかわらず供給義務が課されるので、埋め合わせのために加算は必要。

（行政支援について　続き）

△　あと少し	3.保険償還におけるサポートが必要	特定保険医療材料制度の算定ルールにおいて、医薬品のように補正加算の種類に、小児加算や先駆け審査指定制度加算があると企業としては、小児用医療機器やイノベーション医療機器開発を推進しやすい。また現状、薬事承認と保険償還が別々の申請となり、薬事承認は早期取得を目指し、一方、保険償還では臨床の長期エビデンスが求められることも多く矛盾もある。 薬事申請上の新医療機器は、保険ではC1又はC2に自動的に区分され、かつ、治験開始前にある程度の保険償還価格の目安がわかれば企業のリスクは低減すると思われる。
△　あと少し	1.審査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要	開発、審査に関する費用及び時間のコスト、また販売価格における予見性が必要。
×　足りない	2.適合性調査におけるサポートが必要 3.保険償還におけるサポートが必要	現所属企業の立場からは、どのような相談をして進めればよいかのノウハウはあるので、審査サポートは特に必要と感じない。一方、適合性調査においては、仮に海外のRWEの活用が認められるなら、相応のレベルで調査いただきたい。 保険償還については、相談を進めてからでないと見当がつかない状況では、小児用医療機器の市場規模からすると前向きに相談を進めることを躊躇うケースも考えられる。それゆえ、現行よりも大幅にアップした営業利益率が適用される、もしくは、臨床開発コストは公的資金が投入される（製品上市前の開発資金がない企業はこちらの方が助かるはず）などの大胆なインセンティブの事前提示があれば積極的に取り組むかもしれない。

＜市販前後のバランスについて＞

選択肢から１つ選んでください：	市販後に行う内容を具体的に記載ください：
△　もう少し市販後に	市販後の負担が大きいので、アカデミアのサポートが必要。特にアカデミアの使用成績データベースを活用させていただくことが必要。
×　ほぼ市販後に	・市販前は医師や学会の確認や見解に加え、可能な限り非臨床試験や動物実験で担保することとし、市販後の症例をレジストリのような形で追跡できると、上市スピードや負荷が適切になるのではないか。
○　このままで良い	市販後調査を必要とするような製品を今まで扱ってこなかったため不明。
△　もう少し市販後に	・米国HDE制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する。 ・市販後の負担が大きいのでアカデミアのサポートが必要。 ・市販前のデータが限定的でも条件付き早期承認のように市販後は施設限定で安全にひろげていくような仕組みが必要　など 国産製品に関して承認前に少数での安全性確認をしたあと、データ構築のための条件付きでも臨床で使用できるように特例配置が必要。
○　このままで良い	・米国HDE制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する。 ・市販後の負担が大きいのでアカデミアのサポートが必要。 ・市販前のデータが限定的でも条件付き早期承認のように市販後は施設限定で安全にひろげていくような仕組みが必要　など 全例調査で良い。小児なので。安全性確保は最重要。

（市販前後のバランスについて　続き）

△　もう少し市販後に	・米国 HDE 制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する。 ・市販後の負担が大きいのでアカデミアのサポートが必要。 ・市販前のデータが限定的でも条件付き早期承認のように市販後は施設限定で安全にひろげていくような仕組みが必要。
×　ほぼ市販後に	・小児や新生児の治験において、症例の少なさ、同意を取得することの難しさ、を考慮した時、治験を行った場合の期間が長大になる。また、結果についても判定が困難な場合がある。有害事象も情報収集しづらい。以上のことから治験を行うことは非常に困難であり、市販後にひろく情報を収集する方が効率的である。というか、現実的である。
△　もう少し市販後に	・米国 HDE 制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する。
○　このままで良い	個々の機器によりバランスは変わりうるため、個別に議論するべきだと思う。
ー	・ 海外データもなく、本邦でのみ臨床データを収集する場合、米国 HDE 制度のように少数例で安全性のみ市販前に確認する方法は有効と考える。この場合の市販後については、市販前臨床を実施している分、負荷（症例数）を減らして欲しいと考える。 一方、海外データがある場合、本邦での治験は「海外データの外挿性確認」と位置づけられるケースが多く、ある程度の症例数で収まるため、この制度は有効とは考えられない。仮に小児の診療データベース（患者・病変背景など）が充実していて、国内外のベースライン比較で海外データの外挿性が検証できるのであれば国内治験は免除し、市販後の全例調査を行うことが望ましいと考える。 ・市販後の負担が大きいのでアカデミアのサポートが必要と考えるが、先生方の負担に鑑みると、ある程度の公的資金の投入が必要かもしれない。 ・市販前のデータが限定的でも条件付き早期承認のように市販後は施設限定で安全にひろげていくような仕組みが必要（賛成です）。

＜行政に求める具体的な支援策について＞

・開発から申請まで

PMDA：各種相談の無料制度。申請書の事前レビュー制度。 厚生労働省：開発前の保険償還価格の概算の確定制度。 経産省：各種試験等の助成金制度 上記の窓口の一元化（ワンストップサービス）
小児用医療機器に係る市販前、市販後のガイダンス等、前例や事例を踏まえた明確な指針と、それを踏まえた具体的な相談、助言制度。
MHLW：保険に関する相談
PMDA の海外データ活用・臨床評価での申請に対する柔軟な対応・考え。企業と共に小児機器を国内導入する、というパートナーシップ。共に考えること。否定から入らない。制度は整っていると思う。

（行政に求める具体的な支援策について　開発から申請まで　続き）

PMDA／MHLW／経産省 ⑴ 各種相談制度 ・国内（海外）で試験を実施すれば海外（国内）で免除になる仕組み ・Regulatory Science の観点での注意点のご教示など ⑵ 希少疾病・早期承認・申請費用補助などの様々な支援の仕組み ・患者さん・団体の要望や学会のニーズを、企業とマッチングしコーディネートするような人材の創出策、支援策 ⑶ 保険収載に関する相談（価格予見性を高めるアドバイスなど） ⑷ 各種開発支援制度 ・海外展開支援（諸外国との審査基準の標準化：日本で承認を取った医療機器を海外で申請する際の壁：デバイスラグの一因の解消）※ ※　例えば、日本で承認を取得したら、当該国では承認されるというリストが欲しい。 ※　また、審査報告書英文版で承認が取得できる国（コンソーシアム）がひろがると事業性も試算しやすくなり、開発意欲が高まる。 ・Expert Patient を養成し、早期開発時より患者さんの目線で意見やニーズを取り入れる仕組み ・設計開発の時点でのリスクマネジメントの実施が完了した段階で AI が審査する体制の導入　など
・「小児用」となるものの定義、ガイドライン。過去に膜面積 0.1 平米のダイアライザを開発し申請しようとしたら「これは『小児用』なので、小児の臨床データが必要」と決めつけられた経験がある。実際には高齢者や小柄の方に使えるようにというのが開発の意図で、0.3 平米までは承認され市販している。小児にフォーカスした製品ではなかった。「小児用」と標ぼうすれば「小児用」なのか、「小児に使えそうだ」と行政が判断したら「小児用」なのか、このあたりがはっきりしない。 ・例えば、単なる小型機器で「小児用」を意図していなければ「小児に対する使用実績はなく、安全性及び効果は確認されていない」と書けばよいのか？ ・「大人用」に対して「小児用」が備えるべき要件が何か、明確ではない。もちろん、デバイスごとに論じられるべきであるが、開発を促進するのであれば、「少なくともこの範囲（サイズ？）は『小児』に使用される可能性があるので、①小児を禁忌とする、②小児で起こる可能性のあるリスク分析を行う、③小児でも使用実績を提示する（主に性能や効果）こと」などを明らかにするべきではないか？ ・小児用とする（小児への適応を標ぼうする）場合、行うべき（最低限の）リスク分析の項目が何か、明らかにできないか？　審査の過程で「概念的要求事項」が評価されるため、多くのデバイスで共有できる事項については、あらかじめ示せないか？
・そもそも「小児用」は「大人用」よりも求められる品質、性能、安全性が高いものなのか？　訴訟に負けた場合に小児だと賠償額が多くなるので、慎重なのか？　企業が慎重になるのはわかるが、行政は慎重なのか？ ・新生児で血管から採血ができない場合に、足底をわずかに切開して採血するように、「小児ならではの治療」があって、それに対応するデバイスだけが「小児用」とするべきではないか？　それ以外はサイズの問題であり「小児用」とする必要はそもそもない。小さいサイズは高齢者、小柄な方にも使用できるし、極論を言えば動物にも用いることができる（現行では農林水産省の管轄だが、これも適切な行政割なのか疑問）。行政が勝手に「小児用医療機器」とカテゴライズして、壁を作って、ややこしくしているだけではないか？ ・機能と安全性が成人用と同じで、「ゾウさん」のマークが入っているだけのものを「小児用」としたらどうなるのか？　デバイスは同じでも「小児には容易に外せないようなカバー」などが付属しただけの「小児用」はどうなるのか？
・小児用医療機器の開発支援全般（開発費補助、早期承認、保険点数の上乗せなど）
PMDA との相談に関しては、小児／先天性疾患領域の相談制度を設けるか、既存相談の中でも、当該領域に特化した内容を討議できるようにすべき。当初はなかなか議論が進まない中、審査側にて本領域に熟知した体制を敷いていただいたことで、飛躍的に審査が進んだことがある。

・申請から承認まで

PMDA：オンライン会議形式の照会及び回答による審査及び回答時間の短縮
申請が始まるまでの調整が重要だと考える。審査開始後、適正な審査期間が遵守されれば、問題ない。
・審査におけるサポート（伴走支援）
優先審査枠で進めてもらえるため、特にこれ以外の支援が必要とは考えていない。 臨床に反映されない意図不明な照会がなされなければ、より良い。
・AI による審査、適合性調査でのサポートなど
・企業は意図していないのに「小児用」「小児に使用される可能性がある」など行政の独断はやめてほしい。
・臨床評価に使用可能なレジストリ構築 ・海外レジストリ使用のサポート

・市販後

MHLW：早期の保険収載。及び製品価値に対するインセンティブとして保険償還価格の上乗せ制度。使用成績調査の費用助成制度。
企業及び医療機関の上市努力が報われて、患者さんにも適正な価格となる 償還価格及び技術料設定の道筋を、申請前に検討し、固めておきたい。 海外進出については、小児用医療機器を主とした展示会や商談会があるとよいのでは。
MHLW：適正な保険償還価格
・市販後の有効性・安全性のデータを疾患レジストリから収集するスキームの奨励・支援（レジストリの民間運営は難しい。冠は国にしないと続かないし、協力を得にくい）
・訴訟時の免責 ・小児用となった場合には償還価格が 2 倍になる、などの特典。特典ではあるが訴訟への備えとなる。ハイリスクなのでハイリターンが必要。大人用に比べて数量も少ない（大人の人口よりも小児の人口の方が少ない）ので、小児用は大人用よりも大量生産ができずコストが高いのも事実であり、小児用医療機器への参入、開発を促進するなら必須の検討事項。
・薬事申請～保険償還までの一貫プロセス ・総合的な医療レジストリの確立（レジストリの一本化） ・医療機器の相互承認/認証の促進 ・国内承認/認証取得医療機器の海外展開サポート
小児領域における手技料の加算等を参考に、小児／先天性疾患領域に特化した機器の保険償還価格に関しては、十分な加算率を踏まえた加算区分を創設することで、保険償還価格の予見性と相応の価格が期待できると思う。また承認時以降、使用成績調査や RWD の収集を義務付けられた際には、それら費用に関しても償還価格に相応に反映されるような議論が望ましいと考える。

＜アカデミアに求める具体的な支援策について＞

開発から申請まで	申請から承認まで	市販後
学会：行政への製品導入要望。行政への早期開発要望。機器の操作が要求される非臨床試験におけるサポート	PMDA からの照会に対する回答書作成に関する相談サポート	アカデミアの使用成績データベースの共有協力
ガイドライン、適正使用指針等に、当該機器を使用する症例等の記載を早期に含めていただくような活動→迅速な保険申請へつなげる	臨床的な照会については、PMDA の専門委員の先生等を通じて、学会に働きかけをしていただけると、より迅速かつ確実な対応が可能になるのではないか。	症例のレジストリへの登録、企業のデータ使用権（差し支えない範囲で）、関連学会への啓蒙（学会誌、セミナー等）
治験実施支援（計画作成、施設選定）	―	・ガイドラインの策定
小児の学会の先生方からは厚い支援を得ている。 企業は一度決めたら、営利判断で途中放棄しないこと。過去の経験から。	国への導入要望 適正な保険収載の要望	適正使用指針の作成 レジストリ/データベースの運営。再審査終了後も継続して安全性を中心に監視する体制。
学会や大学・研究機関様 ⑴ 希少疾患の治療のためのワンストップ DB の構築 ・学会からのニーズ要望 ・各ニーズに対する会員施設での研究状況 ・こういった機器があったらありがたいとのアイディアベースの情報 ・出口企業のマッチングが可能になるプラットフォーム ⑵ 企業との交流会など、上記を加速するような仕組み ⑶ 各種サポート ・治験実施支援（計画作成、施設選定） ・社内 IRB への医学専門家のご紹介・派遣 ・治験レポートなど申請資料作成サポート　など	・「アドバイザリーボード」を企業が構築しやすくする支援	・疾患レジストリの拡充・市販後安全対策への情報提供・支援
・学会から行政に対して「小児用」の必要性、償還価格の上乗せ、などの要求。	―	―
・企業からのアンケートやインタビューへの積極的な参加 ・企業への手術見学、手術解説等による実臨床現場の紹介	―	・各施設での積極的な導入（新しい医療機器採用のインセンティブ） ・適応拡大の発案・紹介（適応拡大の支援） ・海外へ留学されている医師による留学先での紹介・使用拡大サポート

第７章

調査結果の総括と提言

7.1 小児用医療機器に関する課題の整理

7.1.1 小児用開発推進における文献調査、アンケート（アカデミア、開発企業）調査から抽出された課題整理

本邦における小児用医療機器のデバイスラグの背景や原因を探索すべく、以下に示す調査を行った。

1. 小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビュー
2. アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査
3. 医療機器メーカーに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査

「小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビュー」においては、小児用医療機器開発推進における阻害要素として、小児特有の普遍的な問題（対象症例数の少なさ・市場が小さい・稀な疾患・バリエーション・成長に応じた解剖学的生理学的変化）や、臨床試験の実施困難性が普遍的な問題としてあげられていた。一方で、医療機器承認に関する規制の課題は年々提言が減少していることから、小児用医療機器の開発環境に関する改善が進んでいることが示唆されている。

「アカデミアに対する医療機器開発推進のためのアンケート調査」ではクラス III 以上の小児用医療機器開発の多くを担う小児循環器内科医及び外科医を中心に小児用医療機器開発の現状について調査した。幸い 9 割程度の医師が治験の実施に前向きであったものの、実際に治験に携わった経験は 4 分の 1 程度に留まり、医師の意欲に対して治験数が足りていない現状が明らかになった。また、現在日本で使用可能な小児用医療機器には 7 割程度が不満を感じており、成人領域では解消されつつあるデバイスラグが小児領域では未解決であることが改めて明らかとなった。開発阻害要因として、系統的レビュー同様に小児特有の普遍的な問題が主要な障害との意識であったが、小児用医療機器の保険点数加算や規制緩和といった点も指摘されている。

以上、二つのアカデミアを中心とした調査結果を踏まえると、小児用医療機器開発に関する主要な障害として以下 2 点が挙げられる。

1. 小児期特有の普遍的な問題

・市場規模の小ささ

・疾患の希少性

・サイズバリエーションの豊富さ

・成長発達を考慮した長期予後調査の必要性

2. 小児用医療機器開発企業の収益性の問題

・小児用医療機器の保険点数加算が十分ではない

実際に小児期特有の普遍的な問題は、制度改革や体制整備によって改善する問題ではないため、小児用医療機器開発の推進のためにはこの小児期特有の普遍的な問題を踏まえた上でどのような施策をと

るべきかを考慮すべきである。そのため、2.で示した収益性の問題に対して何らかの施策を講じることが重要であると考えられる。実際に企業向けのアンケート調査において、アカデミアからの依頼により小児用医療機器の開発を検討した際にも多くの企業で患者数、需要、治験実施の必要性等を考慮し、コストと採算のバランスを検討した結果、開発を中止した例が多くみられた。採算がとれなくても社会貢献のため小児用医療機器の開発を手がける企業も少数ながら存在するが、使用されればされるほど収支がマイナス（赤字）になる小児用医療機器開発を推進することは理論上不可能である。市販前後のリバランスや治験の代わりとなるリアルワールドエビデンスの積極的利用といった薬事上の手続きにおける低コスト化や、HBD for Children といった小児用医療機器開発促進のネットワークの活用といった周辺環境の整備も開発コストの低減に寄与することが想定される。ただし、開発コスト低減のみでは収益性を向上させることは困難であるため、小児用医療機器開発に携わった企業に対する開発支援、費用助成、保険償還価格を上げる施策を講じる等の、開発企業の収益性を損なわない、抜本的な制度改革が必要ではないかと考えられた。

7.1.2　小児用医療機器国際共同治験における課題整理

本調査では、本邦から発出されている GCP 調査/査察に関する通知や FDA 関係者へのヒアリング結果をもとに、日本における GCP 調査手順及び調査項目を表にまとめた。実務上の細かな手順の違いはあるものの日米での GCP 調査手順は類似している点が多いが、調査方法の違いも確認された。

日米での GCP 調査／査察手順の類似点が多いことを踏まえ、調査に必要な資料で類似しているものは可能な限り統一化し、行政間での調査結果の共有等を通じて開発側の負担を減らす視点を取り入れていく必要がある。また、小児用医療機器治験の経験値を上げることで治験施設での質の担保が効率的に行われることも重要である。このように国際共同治験をはじめとする臨床試験を通じて当医療機器の有効性及び安全性を評価し、日米両国での承認を目指す小児用医療機器について早期承認につなげるためには、日米規制当局間、申請企業・治験実施者と規制当局間の密な連携が必須であるとともに、規制当局や関連学会からの支援下での新たな治験実施環境の構築や、医療機関や治験関係者の教育等が必要不可欠であり、引き続き産官学による協働が必要不可欠である。今回の研究により明確化された日米の GCP 調査／査察手順の違いを基に、本邦における GCP 調査手順の効率化検討及び将来的な日米の GCP 調査／査察の調和検討を産官学の議論を継続的に実施することで、小児用医療機器の日米における承認申請促進につながることが期待される。

7.1.3　RWD 利活用における課題整理

本調査では、これまでに承認申請や製造販売後調査に RWD を利用した経験のある日米 5 つのレジストリ運営団体を対象に、本邦で発出されている RWD を承認申請等に利活用する場合の基本的な考え方に関する通知や学会の議論で挙がっていた課題を踏まえてヒアリング調査を行い、レジストリの概要や運営における課題、工夫している点等の実態をまとめた。日米共通の課題として運営資金の不足が挙げられたが、米国では、少ない人数でもデータマネジメント等の専門分野に長けた人材を雇用する少数精鋭の組織体制や、企業及び医療機関がレジストリ利用によってメリットのある仕組みを構築することで、対等で効率的且つ持続的な運営につなげていることが明らかとなった。一方日本では、運営資金の不足により、データ入力に関しては医師の自助努力に頼らざるを得ない現状が明らかとなった。

日米の小児用医療機器開発の促進に向けた RWD の利活用において、まずはデータベースとなるレジストリがいかに効率的に、高い信頼性をもって持続的な運営をするかが重要となる。特に本邦のレジストリでは、運営資金の不足だけでなく、運営団体や医療機関双方のデータマネジメント関連人材の不足、医師のボランティア精神に期待したデータ入力の現状、入力項目の多さ等の課題が目立ったことから、それらの課題解決のため、米国の効率的で持続的な運営の仕組みに学びつつ、レジストリ運営において IT 化を推進することが非常に有用な方策と示唆された。こうした質の高いデータベースの構築は、承認申請等の薬事申請に利用可能な RWD を生み出すと共に、企業や医療機関の積極的な参入を導き、持続的なレジストリ運営を促進すると期待される。続いて、小児用医療機器開発を担う企業が、現状障壁の高い小児用医療機器開発に積極的に参入しやすい仕組みを構築することも重要である。一般的に小児用医療機器分野は市場規模が小さく、グローバルに展開可能な仕組みの構築は予見性を高め、企業の積極的な参入を支援すると考えられる。そのため、日米間でのレジストリ信頼性のあり方の目線合わせや RWD の薬事利活用に関する基本的な考え方についての積極的な意見交換により、可能な範囲で統一化を図ることで、日米における RWD を利用した薬事申請等により、小児用医療機器開発企業の負担軽減につながると期待される。

今後、日米のレジストリ保有者をはじめ、開発企業、医療機関、行政側等の関係者が緊密に連携し、これらの方策を推進することで、日米の小児用医療機器開発の促進につながると期待される。

7.2 潜在的な課題に向けた提言

がんサバイバーにおける就労復帰問題や、脳卒中サバイバーにおける介護問題など、様々な疾患には、目に見える直接的な医療上の課題だけでなく、間接的・周辺的な潜在的課題が存在する。小児疾患においては、患者が小児であるという特徴から、成人疾患にも増して医療上の課題以外の潜在的課題が多い。例えば、小児用医療機器におけるデバイスラグの大きい先天性心疾患領域では、患児は幼少期から年余にわたり複数回の修復術を必要とし、その度に長期間入院する。その状況下で生じる可能性のある潜在的課題の具体例を以下に挙げる。

① 入院期間中、主たる養育者は付き添いのため、その他の家族と事実上別居となることが多く、患児以外の子供を含む家族との二重生活となる。また、患児以外の子供の養育を他者に依存することとなるなど、患児家族の経済的負担が成人疾患に比して大きい。逆に、養育者の付き添いができない医療施設に長期入院をした場合、患児が両親・養育者から隔絶されることにより，主たる疾患が軽快しても、精神発達や愛着形成の面で重大な影響が生じる。

② 高度医療を提供する小児医療機関の集約化が進むにつれ、通院・入院が遠距離となり、患児家族の旅費負担が大きくなる。

③ 自宅療養中も心機能は不十分な状況であることが多く、病状に詳しい養育者が常に注意を払い続ける必要があり、保育所などの療育サービス使用が困難で、養育を担当する保護者の就労に制限が生じ、経済的困窮度が増す。

④ 患児自身が、長期入院などにより学習の機会が減り、それを補うための教育費支出が増す。

先天性心疾患で修復術を頻回に受ける時期の患児の養育者の多くが 20～40 歳代である。収入レベルがまだ高くない状況でのこれらの経済的負担や就労の制限は、現状での収入減に直結するだけでなく、

その後のキャリアアップの阻害因子となり、大きな課題である。また、彼らの就労に制限が生じることは、就労人口が減少していく日本社会における社会的損失でもある。これらは、がん対策基本法においても小児がん、AYA（Adolescent and Young Adult）世代がんで対応を推進しており、小児用医療機器領域においても同様に重要な課題と考えられる。

先進的な医療機器の導入により、従来の医療の侵襲性を低減すると、直接医療費のみならず、上記に挙げたような医療費以外のコスト軽減につながる可能性がある。例えば、Fang GH, et al は、心室中隔欠損症（VSD）に対して開心術と VSD 閉鎖デバイスを使用した場合を比較し、VSD 閉鎖デバイスの方が開心術に比べて手術時間、集中治療室（ICU）在室時間、入院期間が短縮し、医療費の軽減がみられたと報告している［1］。開心術の回避を可能とする医療機器の早期導入により、ICU 在室期間や入院期間が短縮すれば、直接的医療費の低減に資するだけでなく、患児の養育者の経済的負担の低減にもつながる。また、開心術による修復手術の遠隔期に不整脈や心不全の発生が多いことが知られており、ペースメーカー植込み等の高額医療を必要とするが、医療機器の導入により開心術を可能な限り回避することで、このような遠隔期の続発症の低減に資する可能性も考えられる。さらに、侵襲や術創を最小限にすることによる身体的・精神的な負担軽減、患児の精神発達的な影響が軽減する可能性もあると考えられる。

小児用医療機器のデバイスラグ是正は、治療を受ける本人だけが利益を享受するのではなく、入院期間の短縮などによる医療費低減、患児を取り巻く大人たちの負担軽減や就労制限の緩和等、現在可視化されていないが確かに存在する社会的コストの低減に資する事を念頭に置くことが重要ではないか。

7.3 ビジネスの観点からの課題に向けた提言

小児用医療機器の開発の困難さについては、日本のみならず、世界的な問題として認識されている。各国の規制当局や担当省庁が施策を講じてきたところでもあるが、医療現場には改善の実感はなく、解決には程遠い現状である。このような状況を少しでも変える端緒を開くため、産官学のステークホルダーが胸襟を開いて語り合う場として、今回の Medical Device Day for Children が開催された。この中で、製造開発の当事者としての医療機器メーカーの方々が忌憚のない意見を語ってくれたことは大きな収穫であった。アンケート結果からは、医療機器メーカーも小児用医療機器を開発したい意向は持っているが、採算性が最大の問題であることが改めて浮き彫りとなった。海外市場の開拓がこの点の解決の糸口であろうと考えられた、各国の医療機器規制ルールが様々であるなど、海外への輸出にも相当なコストがかかるという指摘もあった。医療機器メーカーが健全なビジネスの一環として小児用医療機器を製造開発し販売できるために、事業予見性を高め、必要があれば海外市場へ展開するなど利益を出せる仕組みが必要である。例えば小児用医療機器開発に関する相談窓口を一元化するなど、大きな財政資源がなくてもできることに行政は早急に着手するべきであろう。アカデミアも、機器開発に資する医療情報の提供、臨床研究への積極的な関与、国際共同研究などを通じた国内外の開発環境の協調推進など、これまでよりさらに踏み込んだ産学連携を検討する余地があるのではないか。小児用医療機器のデバイスラグの解消への道のりは未だ険しいが、今回のようなステークホルダー間の意思疎通と議論の場を継続的に持つことは、ゴール到達への有用なツールとなりうる。

7.4 薬事上の課題に向けた提言

小児用医療機器開発推進における課題と推進策の系統的レビューからは、「規制の改善」、「リアルワールドエビデンスの活用」といった小児用医療機器の規制に関連した課題と推進策の提言は減少傾向にある一方、「金銭的課題」や「金銭的支援」に関する推進策に関する割合が増加傾向である事が明らかにされた。また、推進策として「産官学領域を超えた協力」が提案され続けていることから、未だ、産官学領域を超えた協力体制の構築が十分ではない実態を反映している可能性が推測される結果が得られた。

医療現場のアンケート調査からは、日本で使用可能な小児用医療機器に対して、回答者の約 70%が不満を感じており、開発が遅れることで特に治療選択が制限されることが危惧されていた。また医療現場からも小児用医療機器の開発を妨げる要因として、先天性心疾患児に特有の解剖学的問題のほか、開発に要するコストや時間、国の規制など体制の課題が挙げられ、小児用医療機器の保険償還価格（加算を含め）の算定のあり方や規制緩和などの対応が求められていた。一方で、ほとんどの医師は医療機器の有効性及び安全性評価について、標準治療と比べて劣らない臨床成績を求めていた。

開発企業側のアンケート調査からは、採算が取れなくとも社会貢献、あるいは企業の使命として、小児用医療機器開発を行いたいとする企業が多く存在するものの、大部分の企業は利益が乏しい、又は作れば作るほど赤字となる医療機器開発を行うことに対して、審査・調査手数料の減額、保険償還価格等による優遇策を求めていることが明らかとなった。企業を対象とした医療機器開発に関するアンケート調査においては、小児用医療機器はそのサイズが多様であるため、製造コストがかかる上に市場が小さいため利益が見込めず、薬事申請に備える費用の捻出が困難である現実が浮かび上がった。産官学における小児用医療機器開発に関する意見交換会の参加企業からは、小児用医療機器を開発してみたい 70%、検討してみたい 30%と、多くの企業が意欲を示す一方で、行政支援について、足りない 30%、あと少し 70%で、強く行政支援が期待されていた。行政に求める具体的な支援策としては、以下のような項目が挙げられていた。

- 患者のニーズ抽出
- PMDA 相談制度の充実化：小児領域に特化した相談枠など
- 事業の予見性を高めるために：審査ガイダンス、保険償還価格の見通し
- 市販前後のデータリバランス、市販前に必要とされるデータの見直し等も含む小児用医療機器に特化した規制緩和
- 開発費用助成、審査効率化
- 小児領域に特化した人材育成、伴走支援
- 保険加算
- 市販後調査の支援や国のレジストリ構築
- 市場拡大、海外展開サポート：海外規制との調和・協働、商談会など

これら調査から浮き彫りになった薬事上の課題、すなわち現時点で対応が十分ではないと考えられている点をまとめると、「適切な開発支援と規制緩和」、「海外展開に向けての支援」となる。すなわち、現時点で医療側の 70%が不満であると感じている医療ニーズを満たし、開発効率を高め、支援し、事業が行える程度の収益性をもたらすために、企業が継続して開発に取り組める環境整備が必要である。以下

具体的に、薬事上取り組むべき内容を提言としてまとめる。なお、保険償還価格のあり方に関する課題についても、薬事行政と関連する重要な点であるため、本項においても手短に取り上げる。

＜適切な開発支援と規制緩和＞

● 相談窓口の一元化、伴走支援

行政は現時点で様々な支援策を講じているものの、「そのような制度があることを知らなかった」、「使用できそうな制度がわからない」、「違いがよくわからない」、「事務手続きが複雑」などの意見をよくきく。また PMDA は様々な相談制度を用意しており、無料で相談できる枠もあるが、「行政は障壁が高い」、「こんなことを聞いてもいいのかわからない」、「相談したが、部署が違うと言われたので、どうして良いかわからない」、「厳しいことを言われたくない」などとして、相談制度を利用できずにいる開発者も多い。

小児用医療機器開発の一歩を踏み出してもらうためにも、まずは相談窓口を一元化して、開発の早期から支援等を丁寧に行うことが求められる。このためには、様々な支援策や、規制において求められるポイントなどの薬事に詳しく、小児用医療機器開発、周辺事情にも詳しい人材育成に取り組むことも求められる。

● 小児用医療機器開発に資するガイドライン作成

小児用医療機器開発の課題として、様々なサイズバリエーションが必要な一方で、それぞれの症例数は非常に少ないことが今回の調査からも複数指摘されている。それぞれの企業が、全てのサイズバリエーションにおける臨床的な有効性及び安全性を担保するため、非臨床試験設計から考え、治験等において臨床使用例が登録されなくても有効性及び安全性が担保できるとする妥当性を十分に説明することには、非常に困難であるため、開発をためらう要因の一つとなっている。小児用医療機器のサイズバリエーションの考えや、成人領域においても障壁が高いと考えられている臨床評価に関する基本的な考えが公表されれば、開発に取り組みやすくなると考える企業が増えるだろう。

サイズバリエーションにおけるガイドライン作成には、具体的な疾患領域毎に、小児用医療機器のサイズバリエーションに求められる安全性などが異なり、サイズバリエーションが単なる体格の差なのか病態の変化も伴うのかも異なる。そのため、幅広い小児疾患領域における基本的な考えをとりまとめるためには、産官学の協力が必須であろう。厚生労働省と経済産業省が合同で行っている次世代医療機器評価指標検討会［2］の枠組みを利用して取り組むのも一案であり、また IMDRF で公表している Personalized Medical Devices-Regulatory Pathways［3］や、Mecidal Device Clinical Evaluation の考え方［4］を参照できる可能性がある。

● 市販前後の一貫した臨床評価を可能とする仕組み作り

小児人口は成人人口に比較して少なく、治療を要する疾病に罹患している小児人口はさらに少ない。医療機器を用いた治療の有効性及び安全性評価を行うには、臨床試験による仮説検証を行う必要があるが、効率的な評価のために選択除外基準が設定されるため、臨床試験の登録はさらに困難を極めることは容易に予想される。さらに、小児においては、疾病治療が成長・発達に悪影響を及ぼす可能性も想定されるため、成人領域とは異なり長期的な成績を追跡する必要性も高い。これらの条件を踏まえ、FDA

では HDE 制度を設けることにより、臨床的に許容可能な安全性を確認することで承認を与え、求められる医療機器を早く臨床現場に提供する工夫がなされている。

日本においても、革新的医療機器条件付き早期承認制度（現在の条件付き承認制度（類型 1））［13］により、重症度が高く他に代替治療がない疾患のための革新的医療機器においては、治験が困難な場合、市販前の一定の臨床データをもって市販後の手厚い安全対策やデータ収集を基本として早期に承認する仕組み作りがなされた。ちなみに、医療機器で初めてこの制度を用いた承認は、先天性心疾患用の治療デバイスであった。一方で本制度を利用した小児用医療機器開発数は依然少なく、制度の周知を含めた小児用医療機器推進策を産官学でさらに検討していく必要があろう。

医療現場では、適切な臨床的有効性及び安全性評価が求められていることはアンケート結果から明確にされた。ただし小児領域の特徴として、成長発達を考慮した有効性や安全性の評価が求められることが挙げられる。すなわち、臨床試験で追跡可能な短期予後評価のみならず市販後の RWD を長期的に追跡することによる長期予後評価を実施する必要性が成人領域と比べ高い。開発時に市販前後のバランスがとれた臨床評価を行う計画を事前合意することができれば市販前に必要となる企業の負担が減り、小児用医療機器を安全性を担保しつつより早期に医療現場へ導入する事が可能となるだろう。ただし、このような制度を導入する際には以下の事項について検討する必要がある。

・臨床評価に必要な臨床情報を継続的かつ迅速に取得可能であること
・臨床評価が迅速に医療従事者を含む関係者間で共有可能であること
・上記基盤を安定的かつ低コストで構築・運用可能であること

製造販売企業が製品毎に臨床情報を収集する基盤を構築する現在の方法は高額な初期導入費用が必要となり、人的資金的な困難さがある。この障壁を解決するためには、企業が比較的低コストで臨床試験や市販後調査に利用可能なレジストリを行政やアカデミアが中心となって構築し運用していくことが現実的であろう。実際、JCIC レジストリを用いた市販後調査が現在運用中であり、基盤構築のためのパイロット的な枠組みは既に存在している。このパイロット的な取り組みを基盤的レジストリとして構築・運用していくために産官学のさらなる協力が望まれる。

また、多くの医療施設が新規小児用医療機器を早期に利用できる事が理想ではあるが、利用施設数が多くなればなるほど適正使用等にかかる企業の負担は増す。そのため、一定の基準を満たした施設を小児用医療機器開発のコア施設として認定し、臨床試験をはじめ市販後調査の人的資金的リソースを集約化することも一考である。同時に、施設を集約した場合の対象患者の医療へのアクセス担保や、遠方からのアクセスに関する支援についても議論する必要があるだろう。

● 産官学の協力体制の強化

多種多様な阻害要素が存在する小児用医療機器の開発推進において、産官学の協力が必要であることは、文献検索の結果からも指摘されている。また成人領域でも数多くの国内、国際学会で行政とのタウンホールミーティングが開催されていることから、小児以外の医療現場においても、産官学が課題と考える問題についてともに考え、議論する場が必要と実感されていると推察される。産官学における小児用医療機器開発に関する意見交換会においても、成人循環器領域からの講演で、産官学の協調が有効で

あった案件が紹介され、経験から学んだ重要な点として以下の 3 点が提案された。

・産官学の医療機器開発に関する方針を揃えること ・成功体験によって本邦で開発するメリットを企業も実感できる ・成功体験に基づく信頼関係が産官学で確立すると、工夫や歩み寄りが生まれる

成人領域での経験を踏まえ、小児領域においても上記ガイドライン作成や、市販後臨床情報収集には産官学の方向性を揃え、それぞれできることを行い協力していくことが不可欠と考える。このためには、HBD for children 活動など既存のフレームワークをさらに有効活用していくことも一案である。また、循環器以外の領域へも拡大して、産官学が継続して小児用医療機器開発について議論し、実践していくための工夫も必要であろう。

＜海外展開に向けての支援＞

産官学における小児用医療機器開発に関する意見交換会においては、市場拡大のための海外展開について、行いたい 40%、検討してみたい 20%に留まった。その理由として、海外市場から得られる利益が予想できず、また海外展開にかかる費用（人件費も含めて）も予想できないとする意見が多かった。情報が十分ではなく、経験も少ないことから、市場拡大につながることは良いと考えつつも、実践に至れない背景があると考えられる。このような企業の開発意欲推進においては、経済産業省からの支援をわかりやすい形で提供し、啓蒙活動を実施する必要があると考える。前述したような小児用医療機器開発相談窓口の一元化によって産官学の関連情報を集約し、企業が相談しやすい環境を形成することも、企業の開発意欲増進に寄与する可能性があるだろう。

● 海外規制当局との小児用医療機器開発における協力体制

小児用医療機器の開発が難しい要因の一つとして市場の小ささが長年指摘されている。成人領域でも希少疾患においては国際同時開発がより効率的だと実感されており、小児用医療機器開発において、国際同時開発を実践し、成功体験を積んでいくことは重要な推進策であると考えられる。

医療機器開発において、Terminology を統一化し、用語の定義を明確化することは開発促進につながる。学術リサーチコンソーシアム（ARC）［5］では 2006 年に DES の遅発性ステント血栓症の懸念が発表［6］されると、ステント血栓症の定義を明確にすることで、その後のステント血栓症の発症率、ひいては原因分析に大きく寄与した。現在小児用医療機器領域においても、開発が期待される領域における用語の定義や評価項目についての議論が、HBD for children 活動で提案され、ARC との協働作業が目指されている。

日本で国際同時開発を目指すためには、日本を参照国としている国との同時開発、あるいは規制が類似しており、市場も大きい米国との同時開発を考えることが効率的であろう。既に HBD for children 活動においては、日米の産官学が協働して小児用医療機器初の日米国際共同治験が実施され、日米ともに承認取得に至った。日米だけではなく、より多くの国と協働して小児用医療機器開発を推進していくため、産官学が協働する枠組みを拡大していく必要があると考える。小児特有の課題を議論し、協調するため、国際医療機器規制当局フォーラムである IMDRF 等において基本的な考えを示していくことも一

案であろう。

小児用医療機器においては、企業側の課題がかなり大きいことが改めて認識されたため、開発企業の収益性を損なわない制度設計についても、調査結果を踏まえ、本項における提言としてまとめた。

＜開発企業の収益性を損なわない制度設計＞

- 保険償還価格

前述したように、社会貢献として、小児用医療機器開発を行いたいとする企業は多数存在するものの、ビジネスとして赤字でも開発する企業は存在せず、少なくとも赤字を出さない程度の利益が得られなければ、継続して小児用医療機器を医療現場へ提供することは困難であることが、今回の調査でより明確になった。開発を効率化し、開発費用を減らすことも必要だが、サイズバリエーションが多数必要な小児用医療機器は、製造ラインを確保して販売するだけでも、それなりの費用が発生する。このためには、製造販売が継続できるために必要な費用と開発にかかった経費をまかなえるだけの加算評価［7］を含めた保険償還価格のあり方が必要と思われる。現在厚生労働省では、特定用途医療機器［8］にかかる保険医療材料制度の見直しを行い、特定用途医療機器に指定されると特定用途加算として 10%の加算を適用し、機能区分の特例（2 回の改定を経るまで、同様の機能を持つ他の製品と区別して基準材料価格改定及び再算定を行う特別枠）を適用するなどの制度の見直しが予定されている。希少疾病に指定された場合の市場性加算（I）の 10%や従来の加算枠の利用も可能であり、先駆加算も利用し、加算を合算することで、保険償還価格を高く設定していく工夫も必要になる。現在厚生労働省では、希少疾病用医療機器、特定用途医療機器にかかる保険医療材料制度評価の見直しを行い、希少疾病に指定されると市場性加算（I）として 10%、特定用途医療機器に指定されると特定用途加算として 10%の加算をつけ、機能区分の特例（2 回の改定を経るまで、同様の機能を持つ他の製品と区別して基準材料価格改定及び再算定を行う特別枠）を適用するなどの制度改革が行われている。従来の加算枠の利用も可能であり、先駆的医療機器加算なども利用し、これらの加算制度を合算することで、保険償還価格を高く設定していく工夫も必要になる。企業にとっては、どの程度の保険償還価格が設定可能なのかという予見性が重要であり、医政局経済課では、随時相談にのっている。医政局経済課の人的リソース、手続きの効率化という課題も含め、相談制度の周知や、加算が利用しやすいようにしていく必要がある。あるいは、カテーテル治療の手技料や手術費用は、小児では 2 倍、新生児では 4 倍の加算と設定されており、このようなわかりやすい加算方法を取り入れる必要があるのかもしれない。さらに事例を積み重ね、情報と経験を共有していくことで、次の具体的な改善点の提案につながると考える。

- 開発支援、費用助成

市販前に必要な非臨床試験、臨床試験については、企業の努力のみならず官学の開発支援推進が必要であろう。そのためには、小児用医療機器の開発において医師主導治験を開発ロードマップに組み込み、開発費用をできる限り抑える工夫が必要である。2019 年から PMDA において小児用医療機器の承認申請支援事業が開始され、毎年応募があり、小児用医療機器開発促進の一助になっている事が推察される。同様に AMED には医療機器・ヘルスケア事業部が設置されており、医療機器開発推進研究事業として、「小児用医療機器の実用化を目指す医師主導治験・臨床研究」が公募［9］されている。これらの公的支

援を有効活用し、前述した一元化相談窓口などを通じて戦略的な公募支援を行うことも一案であるが、それだけでは不十分と考えられる。前述した産官学の協力体制のなかで、市販後の長期データ収集のあり方を含め、開発者が具体的に開発を試みた際に、現在の支援で不足している部分を具体的に洗い出し、より効率的な支援につなげていくことも今後の課題である。

- 市販後臨床評価についてのてこ入れ

より良い医療機器をより早く医療現場へ提供する目的は、患者にとって良い医療の提供にほかならない。従って前述したとおり、市販前に仮説検証による臨床的有効性及び安全性評価や長期成績を得ることが困難な小児用医療機器においては、市販後臨床データを収集・蓄積することで、継続的に臨床的有効性及び安全性を評価していくことが必須である。しかし、企業のみにその負担を求めると、やはり収益性の観点から、困難であることは明白である。従って、小児系学会と連携のもと、公的資金を投入した市販後臨床データ収集の仕組み作りも必要と想定される。その際、重要なポイントとして以下の 4 点が考えられる。

・収集するデータを必要最小限とする ・デジタル技術によってデータ入力にかかる手間を簡素化する ・データ入力の信頼性担保のレベルを、用いる目的に応じて簡素化する ・診療報酬上の加算などによるデータ入力を継続して行うための仕組み作り

小児用医療機器は、企業の開発費用負担が大きく、かつ収益性が見込めず、結果として現在の必要な小児用医療機器の医療ニーズが満たされない状態が継続している。

2020 年 11 月、厚生労働省は、プログラム等の最先端医療機器の審査抜本改革として、DASH for SaMD（DX（Digital Transformation）Action Strategies in Healthcare for SaMD（Software as a Medical Device））［10］：プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略を策定し、相談窓口の一元化［11］や、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度・体制の確立を目指した体制整備を行った。

小児用医療機器においても、今後の国を担っていく小児、あるいは患児家族の負担も踏まえ、今あるフレームワークを生かしつつ、また小児用医療機器の有効性及び安全性を担保するため、必要な臨床評価を市販前後で一貫して行うなど、行政として必要な支援とともに柔軟な薬事対応をとっていく必要がある。

7.5 小児医療等の体制に向けた提言

革新的な医療機器を開発し、本邦の医療現場へ早期導入を目指すにあたり、アカデミアの果たす役割は大きい。医療機器の有効性及び安全性には医療機器自体の性能以外にも、術者の技術やトレーニング、医療環境整備が大きく影響するためである。小児用医療機器開発に関連するアカデミアが協力体制を構築し、学会等の総意のもとに適正使用指針の遵守をすすめ、手技の安全性管理体制に関する責任をもつことで、医療機器開発企業との役割分担が明確となり、市販後に問題となる医療機器の安全性及び有効性をより正しく評価することが可能となる。成人領域の医療機器開発には、これまで数多くの学会が適正使用指針やステートメントを発出し、開発促進や市販後安全対策に寄与してきた。例えば、本邦に初

めて植込み型補助人工心臓が導入される際には、関連する 10 学会、研究会により「補助人工心臓治療関連学会協議会」［12］が設立された。協議会は本調査においてレジストリヒアリング対象となった J-MACS の運営などを担い、認定基準や適正使用指針の作成、施設認定による安全性の担保や適応拡大に資するガイドライン作成など多くの役割を果たした。

また医療機器では、初めて、革新的医療機器早期承認制度（現在の条件付き承認制度（類型 1））［13］を利用した事例は、経カテーテル生体弁の経皮的肺動脈弁留置術への適応拡大であった。この事例では条件付き承認制度（類型 1）に指定される要件の一つである、「オ．関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、また、市販後のデータ収集及びその評価の計画を具体的に提示できること。」に対応して、「経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会」［14］が中心となり、開発企業と連携して適正使用基準の作成や市販後のデータ収集及びその評価の計画作成を行った。このような先行事例の経験に基づき、小児用医療機器開発促進にあたってのアカデミア、小児関連医療施設に求められる役割を以下のように整理した。

＜市販前＞
医療ニーズの高い医療機器について、市場調査や、行政へ開発要望をだすなどの企業支援。
医療機器開発における、医療、科学的な側面からの技術サポート
効率的な医療機器開発支援のため、人材育成や治験体制の整備
＜市販後＞
市販後の安全性担保＝施設の集約化、適正使用指針やガイドライン作成
市販後使用成績調査協力やレジストリの整備

小児用医療機器開発においては、小規模市場のため開発企業の収益性に課題があることが本調査においても改めて明確となった。同様に、小児関連医療機関においては少子化に伴う患者数の減少が懸念されるなかでも、地域小児医療や高度先進医療実施に伴う医療体制の維持等が社会から求められている。しかし、病院経営の観点から収益性に乏しい疾患へ人的・資金的リソースを投入することには、小児医療の中核を担う行政からの資金援助で運営している公立、公的医療機関において及び腰にならざるを得ない事情も存在する。一方、昨今マスコミにてしばしば報道されているとおり、小児医療に関わる人的リソースは常に不足しているため、臨床現場で働く医師は常に過剰な業務負荷にさらされているのが実情である。このような劣悪な医療環境の中で、アカデミアに求められる役割をさらに果たすためには、何を目的に、どのような戦略をもって対応していくべきなのか、学会や医療機関側においても、課題抽出をしつつ、問題解決に向けての対応策を産官学で検討していく必要があろう。例えば効率的な臨床試験実施を促進するための治験実施施設集約、医療機器早期導入のために市販後データ収集必要性にこたえるための小児用医療機器関連レジストリと利活用体制の構築等、小児医療関連学会が連携して対応することは一案である。小児用医療機器開発に関連する学会や団体等が連携することでアカデミア側の窓口が明確化され、医療機器開発に積極的な企業が小児用医療機器開発に関する開発相談をしやすい体制となることも想定される。開発企業も少なく医療機器開発の数自体が少なかった過去の背景からは、小児関連学会が一体となって医療機器開発に取り組んだ経験値は低いが、本調査で得られた課題を解決するためにも、今後学会や医療機関側が医療機器開発の入り口から出口まで有機的に機能できるような基

盤体制作りを早急に検討する必要があると考える。

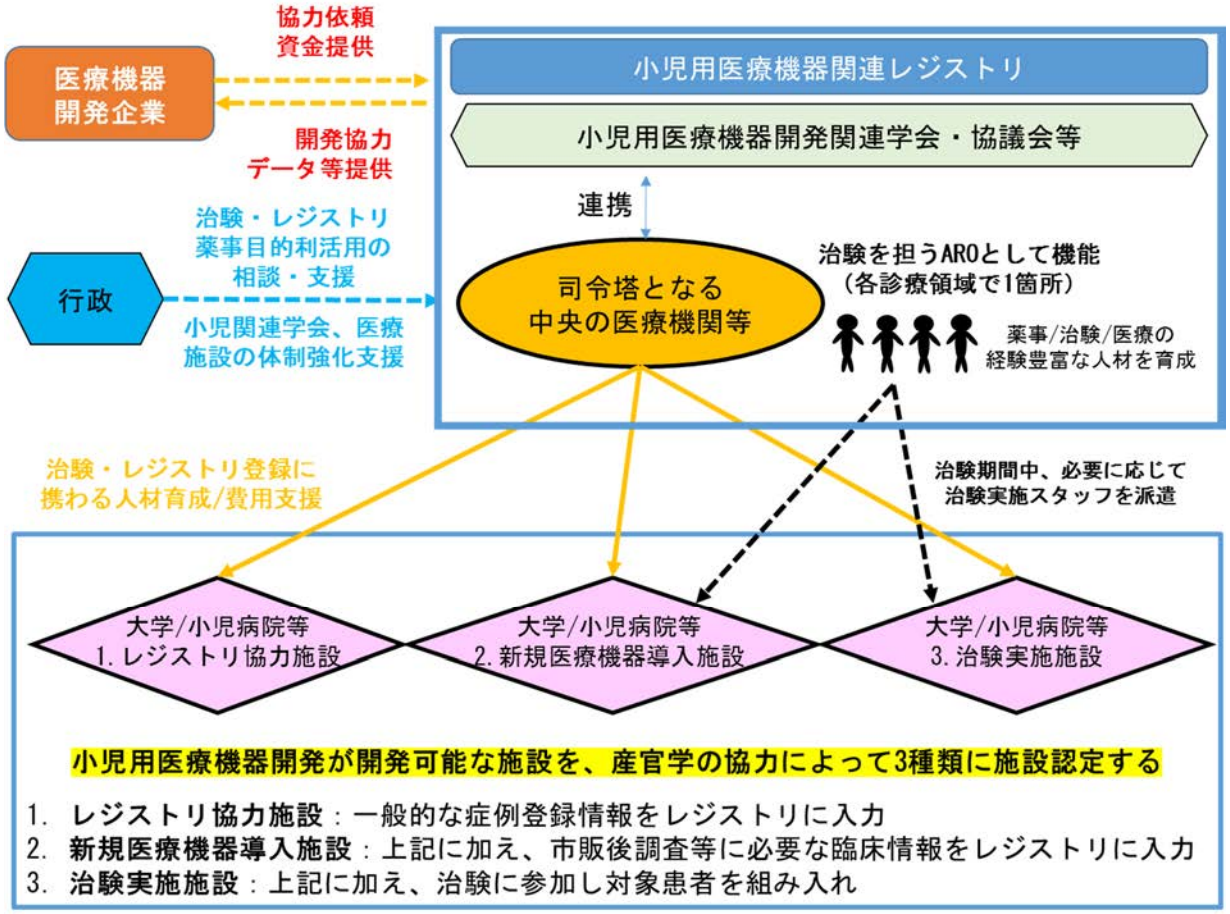


図 7.1　小児用医療機器開発促進のための医療環境（治験実施、レジストリ収集）整備案

7.6 提言のまとめ

わが国では急速に少子高齢化が進んでいるが、人口比率の高い団塊の世代の高齢化への対応策を優先してきた結果、子どもの健全な育成を保障するための社会的施策が立ち遅れてきた。このため、安心して子どもを生み育てることができる母子保健医療体制の充実や子育て支援のための社会環境の整備を目的として、「成育過程にある者及びその保護者ならびに妊産婦に対し必要な成育医療等を切れ目なく提供するための施策の総合的な推進に関する法律　（平成 30 年法律第 104 号。以下「成育基本法」という。）」が 2018 年 12 月に公布され、2019 年 12 月に施行された。成育基本法の基本的な事項として以下の 7 項目が掲げられている。

（1）成育過程にある者及び妊産婦に対する医療
（2）成育過程にある者等に対する保健
（3）教育及び普及啓発
（4）記録の収集等に関する体制の整備等
（5）調査研究
（6）災害時等における支援体制の整備
（7）成育医療等の提供に関する推進体制等

上記に基づき、「成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針」が令和 3 年 2 月 9 日に閣議決定された。(1) 成育過程にある者及び妊産婦に対する医療に関する基本的事項には、(1) 周産期医療等の体制、(2) 小児医療等の体制に並び、(3) その他成育過程にある者に対する専門的医療等として、小児用薬剤の開発推進や、移行医療の支援、循環器病対策についても、触れられている。また、循環器病対策推進基本計画案の中では、「保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実」の中で、「小児期・若年期から配慮が必要な循環器病への対策」も掲げられている。

小児用医療機器開発においては、薬剤開発以上に対象症例数が少ない上、サイズバリエーションが多く、開発企業の人的資金的規模や開発実績は製薬企業と比較して小さい。実際に、日米の産官学における規制調和活動である HBD for Children 活動を通して、米国においても小児用医療機器開発はなかなか進まない現状が明らかになっており、対象症例の少なさやバリエーションの多さから、海外における中規模以上の臨床試験報告は限定的である。従って、現在運用している産官学の枠組みの中で小児用医療機器に関する医療ニーズを満たしていくことには相当の困難があることが、今回の調査で改めて明確になった。一方で企業は社会貢献としての小児用医療機器の開発意欲を有することから、最低限の収益性を担保しつつ、開発を促す体制を整備すれば、小児用医療機器開発が促進する芽はあると考えられる。

調査結果を踏まえた提言を以下に示す。

＜効率的な開発＞
1. 安全性を担保した早期アクセスの担保
2. 市販前後の一貫した医療機器の有効性及び安全性評価体制
3. 現状のしくみを最大限活用した開発支援

＜企業の収益性の担保＞
4. 市場拡大を目指した海外展開支援
5. 小児用医療機器に特化した償還価格や加算などの保険上の見込み相談

＜産官学連携＞
6. 小児用医療機器開発に特化した産官学連携体制の強化
7. 産官学連携を遅滞なく行えるような小児関連学会、小児関連医療施設側の体制強化

＜効率的な開発＞

1. 安全性を担保した早期アクセスの担保

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」では、法律の目的として「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保ならびにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。」と記載されている。医療現場においても、適切な臨床的有効性及び安全性評価が求められている。一方、小児用医療機器の開発において市販前に科学的な臨床的有効性及び安全性の検証を行うことは、かなり困難を伴うことが本調査からも明確になっている。また成人領域か

らの経験から、医療機器の有効性及び安全性には手技が大きく関わってくる、あるいは術者の知識や経験にも左右されることがわかってきている。このような背景を踏まえ、医療機器を用いた治療への小児患者の早期アクセスを担保するためには、条件付き承認制度の考え方を取り入れ、関連学会との連携の上で、市販前に必要な安全性評価を行い、施設を限定して有効性の評価を行いながら、施設拡大を行って一般化していく方針を定めることが一案である。通常、規制側が製販企業に求める、「医療機器を用いた治療の有効性と安全性の担保」や、「患者にとってのリスクベネフィットバランスを保つこと」について、関連学会が主体的に適正使用を遵守して、臨床エビデンスを構築することで、企業の負担が軽減されうる。また規制側も、学会を支援することにより、医療上特にその必要性が高い医療機器の開発促進につなげることができる。さらに一定数の施設に小児用医療機器の使用が限定されれば、施設の経験値が上がり、効率的な開発やデータ収集が行える可能性が増え、企業のトレーニング、販売網確保、市販後調査や安全対策などの負担も軽減される。

一方、施設限定によって患者のアクセスが限定されることも想定される。成育基本法基本的方針には、「居住する地域にかかわらず科学的知見に基づく適切な成育医療等を提供すること」とも記載されており、必要な医療を、患児や親権者に過度な負担にならないように提供できるような体制の実装も同時に実施することが望まれる。例えば、小児用医療機器が本当にその患者にとって必要不可欠であるかを判断する客観的な第三者認定、患者さんと家族の旅費や宿泊費の補助、熟練チームの出張医療等について産官学で議論し、政策として社会実装することが望まれる。

2. 市販前後の一貫した医療機器の有効性及び安全性評価体制

早期アクセスを担保した体制においては、該当する小児用医療機器の臨床的な有効性及び安全性をリアルタイムで科学的に評価し、医療現場へ速やかに提供することによって良質な医療提供、適正使用につなげる体制を構築することが必須である。このような体制を実現するためには、市販後のデータ収集、データ分析・評価等の基盤となる医療機器レジストリが必要となる。現状のように企業独自で市販後調査を実施する体制では、企業の人的資金的負担が大きく開発意欲は増加しない。そのため、新たな体制の構築のため、市販後臨床評価を実施する基盤的医療機器レジストリを行政やアカデミアが主体で運用する仕組みが必要と考える。しかし、アカデミアでは小児科医、小児関連外科医やレジストリ運用実績を有する専門家の人的リソースは限られており、臨床やその他の業務量の負担も大きい。医師の働き方改革も叫ばれるなかで、医療機関そのものも医師の人的リソースの課題を抱えていることに加え、小児医療は診療報酬だけでは収支が合わないため補助金等で経営を成り立たせている現状も踏まえ、行政やアカデミアが市販後臨床評価をより効率的に行えるような体制を国策として構築する小児用医療機器開発促進体制の事業化や National Registry の構築が必要不可欠と考える。

3. 現状のしくみを最大限活用した開発支援

小児用医療機器開発相談窓口の一元化や伴走支援、ガイドライン作成などは行政側がすぐにでも取り組むべき課題と考えられ、様々な制度を利用する際の事務手続きの簡略化も工夫すべき点である。小児に対する用法又は用量が設定されていないなど、医療上のニーズが著しく充足されていない医療機器等の研究開発の促進に寄与することを目的として、「特定用途医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の指定制度について」が制定されたが、指定要件 3 として、以下の二つの条件を満たすことが求めら

れている。

ア　適応疾患の重篤性が高い、又は重篤性の高い疾患に対して支持的に用いるもの
イ　国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

重篤性の高い疾患に限定された条件下では、一般的な標準治療をより簡便に行えるような小児用医療機器の開発を現状の枠組みで進めることは困難である。さらに、小児用医療機器領域では、対象疾患の症例数の少なさと盲検評価の困難さから、ランダム化比較試験といったエビデンスレベルが高い臨床試験の実施は事実上不可能である。そのため、ガイドライン等で標準的な治療法として確立させるためには、悉皆性の高いレジストリを用いた観察研究デザインにおける有効性安全性調査が今後重要な役割を担うと想定される。これらについては、最後に触れる産官学連携強化で、小児科領域での国内外の現状やエビデンスなどを十分に理解した上で、規制当局の柔軟な対応も求められるところである。DASH for SaMD のような、保険上の見込み相談も含めた小児用医療機器実用化促進パッケージ戦略の策定も一案である。

＜企業の収益性の担保＞

4. 市場拡大を目指した海外展開支援

収益があがらない小児用医療機器開発においては、国際開発を行うことで、開発効率を高めることが必須である。このためには、海外展開の実績が豊富な経済産業省の支援により産官学の連携強化が必要であろう。まず、アカデミア側において、国際開発の機運を学会などを通じて高め、国際共同試験実施の障壁を下げるために用語や評価項目・評価方法を各国統一することによって、規制当局が利用する臨床データの国際統一を図ることが望まれる。医療機器の規制は、当然のことながら、それぞれの国の規制に従って行われるため、国際開発を行う際には、海外データの外挿可能性［4］についての説明が必要になる。これらについて、開発企業が行うより、医師同士で、国内外のデータの差異があるか、治療方針に差異があるか、などあらかじめ、調査、あるいは研究を行い、公表することで引用できる形にしておくだけでも企業の負担軽減が可能となる。行政側においてはアカデミア側と連携を強化し、医療機器規制の国際フォーラムなどを通じて、小児用医療機器開発に課題があるという共通認識を持ち、これを解決するための方策を国際的に進める取り組みも必要と考える。

5. 小児用医療機器に特化した償還価格（加算を含め）の保険上の見込み相談

製造販売が継続できるために必要な費用と開発にかかった経費をまかなえるだけの保険償還価格の設定が必要であるものの、企業アンケートの結果からも現状の保険償還価格の算定制度では不十分である事は明白である。現状より踏み込んだ小児用医療機器に特化した算定制度などの枠組みを設定する必要があろう。また保険償還価格の見込みがたたないと開発が行いにくいという企業側からの要望もあるため、保険上の評価が予見可能となるような、わかりやすい加算方法や、きめ細かい見込み相談などの制度も望まれる。

＜産官学連携＞

6. 小児用医療機器開発に特化した産官学連携体制の強化

7. 産官学連携を遅滞なく行えるような小児関連学会、小児関連医療施設側の体制強化

医療機器開発は医薬品開発とは異なった開発戦略の策定や規制要件が存在する。そのため、臨床研究中核病院においても医療機器開発に習熟した専門的人材は乏しく、そのような人材の育成が求められている。小児領域においては小児特有の医療的な観点、小児医療全体、特に小児専門医療施設の補助金等に依存した運営をせざるを得ない経営的背景、倫理的社会的な事情も勘案して開発戦略を策定する必要があり、障壁はさらに高い。また産官学はそれぞれが対立軸ではなく、お互い社会によりよい医療技術を導出する対等なパートナーとして尊重し行動することも重要である。例えば規制当局には法律に基づき審査する義務があり、一定の基準に則り審査を実施している。その基準をアカデミアや企業が十分理解し、よいコミュニケーションを取ることができれば無用な労力をかけることなくよりスムーズに製品の導出が可能になると考えられる。

特に、成長発達を踏まえた長期予後が真のエンドポイントとなる小児用医療機器開発においては、市販前に臨床的な有効性及び安全性を検証することは困難である。そのため、必要な医療機器をより早く医療現場へ提供する前提として、リスクベネフィットバランスを踏まえた適正使用、市販後の臨床評価を継続的かつ科学的に実施可能な基盤を構築・運用していくことは、アカデミア側に課された大きな使命である。従って、アカデミア側においては、常にデータを蓄積することによる臨床エビデンスの構築に尽力するとともに、関連学会等が一体となって、新規性の高い医療機器を導入するために、市販後安全対策をどのように担保するかを検討し、実施していく必要がある。さらに、企業に開発を促すためにも、海外の医療者とも連携してグローバルに医療機器開発促進の機運を作り、必要な整備、すなわち定義の標準化や、各地域で行われている「標準療法」の文書化、診療ガイドラインの作成など科学的議論を展開していくことも肝要である。このように小児科医や小児領域の外科系医師に課せられた使命は重要であるが、一臨床医として自分が何をすればいいのかわからずにとまどい、臨床業務の多さに忙殺され、不満だけが募るというような状況が続いているのが実情でもある。まずは学会が主体となり、小児系医師の代表として、企業の相談に乗るための窓口や、効率的な開発を可能とする治験実施施設整備、早期導入を可能とする市販後臨床データ収集のためのレジストリ構築、これら必要な対策を行政と議論したり実施するための体制作りが必要である。

また企業においても、小児用医療機器開発が困難を伴うことを踏まえても、効率的な開発を行うために、アカデミアと協力して、必要なデータを検討し揃える、行政と相談し現在利用可能な制度を利用する、社内の優先順位をなるべく高くするなど、一定の努力は必要である。

これらの課題については、産官学がお互いに抱えている課題を共有することで、違う立場からの協力が可能となり、解決の糸口が見つかる場合があることも、成人領域のデバイスラグ解消のための活動において経験されてきたことである。Scoping review でも指摘されているように、産官学の連携体制強化は引き続き必要である。小児用医療機器の規制を柔軟に運用するためには、公平かつ透明性が保たれることが重要であり、小児科系学会、関連企業、規制当局等で、定期的な議論を続けていくことが重要である。

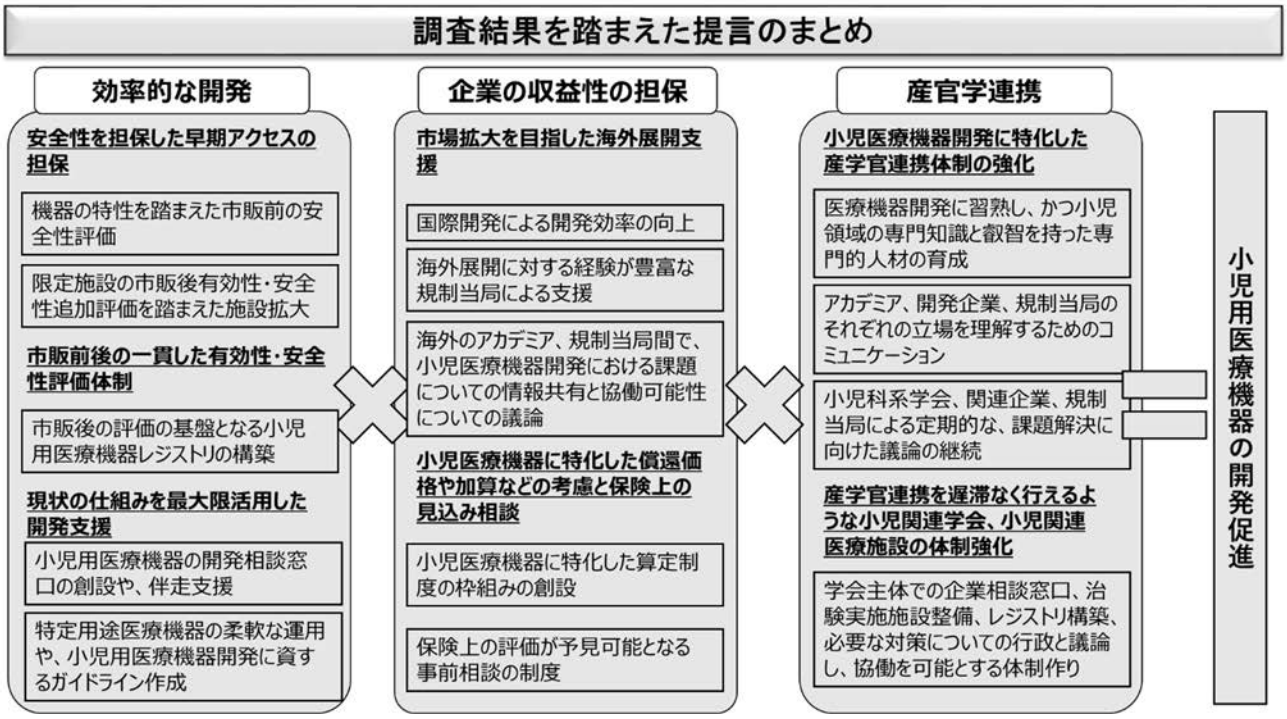


図 7.2　提言の概要

【参考文献】

1. Fang GH, et al. The Comparison of Perventricular Device Closure with Transcatheter Device Closure and the Surgical Repair via Median Sternotomy for Perimembranous Ventricular Septal Defect. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2018;24:308-14.
2. 国立医薬品食品衛生研究所，次世代医療機器評価指標検討会，https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/ Accessed January 30, 2022.
3. International Medical Device Regulators Forum（IMDRF），Personalized Medical Devices Working Group, Personalized Medical Devices- Regulatory Pathways, 18 March, 2020.（IMDRF/PMD WG/N58 FINAL:2020）
4. International Medical Device Regulators Forum（IMDRF），Medical Device Clinical Evaluation Working Group, Clinical Evaluation, 10 October, 2019.（IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019）
5. Cutlip DE, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115:2344-51.
6. Daemen J, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. 2007;369:667-78.
7. 厚生労働省，令和 4 年度保険医療材料制度改革の骨子（参考資料），https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000883148.pdf　Accessed January 30, 2022.
8. 厚生労働省，令和 4 年度保険医療材料制度の見直しについて（案），https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000883147.pdf　Accessed January 30, 2022.
9. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構，令和 4 年度 「医療機器開発推進研究事業」に係る公募

について，https://www.amed.go.jp/koubo/12/01/1201B_00018.html　Accessed January 30, 2022.
10. 厚生労働省医薬・生活衛生局，プログラム等の最先端医療機器の審査抜本改革，
https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000737470.pdf　Accessed January 30, 2022.
11. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構，SaMD 一元的相談窓口（医療機器プログラム総合相談）
https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0011.html　Accessed January 30, 2022.
12. 補助人工心臓治療関連学会協議会，
https://j-vad.jp　Accessed January 30, 2022.
13. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長，医療機器及び体外診断用医薬品の条件付き承認の取扱いについて，令和 2 年 8 月 31 日付薬生機審発 0831 第 2 号.
14. 経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会、
http://j-tavr.com/index.html　Accessed January 30, 2022.

【付記】
本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。