

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

日本語: 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

英語: Identifying and resolving issues pertaining to the parallel development of the pediatric medical devices between Japan and United States

研究開発実施期間: 令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 坂本 喜三郎
(英語) Kisaburo Sakamoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立こども病院 心臓血管外科 院長

(英語) Local Incorporated Administrative Agency Shizuoka Prefectural Hospital Organization,
Shizuoka Children's Hospital
Cardiovascular Surgery
Director

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

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。本邦の成人に対する心血管内治療領域においては、日米の産官学による、医療機器の製造販売承認審査に関する日米の調和を図るための実効的な活動HBD活動を通し、概ね国際共同治験などによる国際同時開発が標準化され、また審査体制強化等にもよりデバイスラグは解消されつつある。

一方で、小児用医療機器領域においては、未だデバイスラグが存在し、そもそも医療機器の開発自体も困難とされている。小児用医療機器開発を国際的に推進するため、2016年から小児領域に特化した活動であるHBD for Children活動により、産官学における情報交換のネットワークが構築された。

治験が困難とされる小児領域では、現存する臨床データ等の効率的な利活用が期待される。実際に近年、医療機器のライフサイクル全体を見据えた市販前後を通じた評価手法の一つとしてレジストリ等のリアルワールドデータ (Real World Data:以下「RWD」という。) が活用されるようになってきている。日本におけるRWDの薬事利用事例は、これまでのところレジストリデータの既存治療成績としての活用に限定されているが、製造販売後調査等をレジストリに基づき行う等の方策をとることができれば、医療機器企業の負担を減らし、

小児領域におけるデバイスラグ解消に寄与する可能性がある。

本研究では、これらの背景を踏まえ、以下の2課題を軸として調査を行い、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て、課題を抽出して考察した。

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

A. 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がデバイスラグ解消の一要素となっていることに着目し、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、これらを解決して開発を促進するための手法を提案することを目的とし、以下の4項目の調査を行った。

A-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

A-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

A-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

A-4：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

B. 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かかる調査を行った。

またこれらの調査を行うなかで、企業が抱える問題が小児医療機器開発を阻害する大きな要因であることが明らかになったため、企業の課題を積極的に抽出し、対応策を議論するために、産官学のステークホルダーを集めた意見交換会を開催した。

調査の結果と、結果から得られた考察の概要は以下の通りである。

「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・体格に伴うバリエーション・成長に応じた解剖学的生理学的変化への対応）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についての提言が年々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徐々に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およ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四分の一程度にとどまり、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事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。

「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」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。

「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」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。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繋がることが期待される。

「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繋がっ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少数の人材さえ雇用することもできないため、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。

特に本邦のレジストリでは、運営団体の運営資金不足に諸問題（データマネジメント関連人材の不足を含む）だけで止まらず、医師を抱える医療機関の研究支援資金と人材の不足が重なり、レジストリに関わる医師のボランティア精神に期待したデータ入力の現状、そしてその入力項目の多さ等の課題もが明らかになった。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。日米間でのレジストリ信頼性のあり方の目線合せや 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はかることで、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繋がると期待される。

「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)」

この意見交換会の場で、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、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促進のための、対策が複数おこなわれているが、それぞれの対策を担当する部署が異なるため、利用しづらいなどの意見もあった。小児用医療機器のデバイスラグの解消への道りは未だ険しいが、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ことを確認することができた。

調査結果を踏まえた小児医療機器開発を促進するための提言概要は以下の通りである。

<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および安全性評価体制

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>

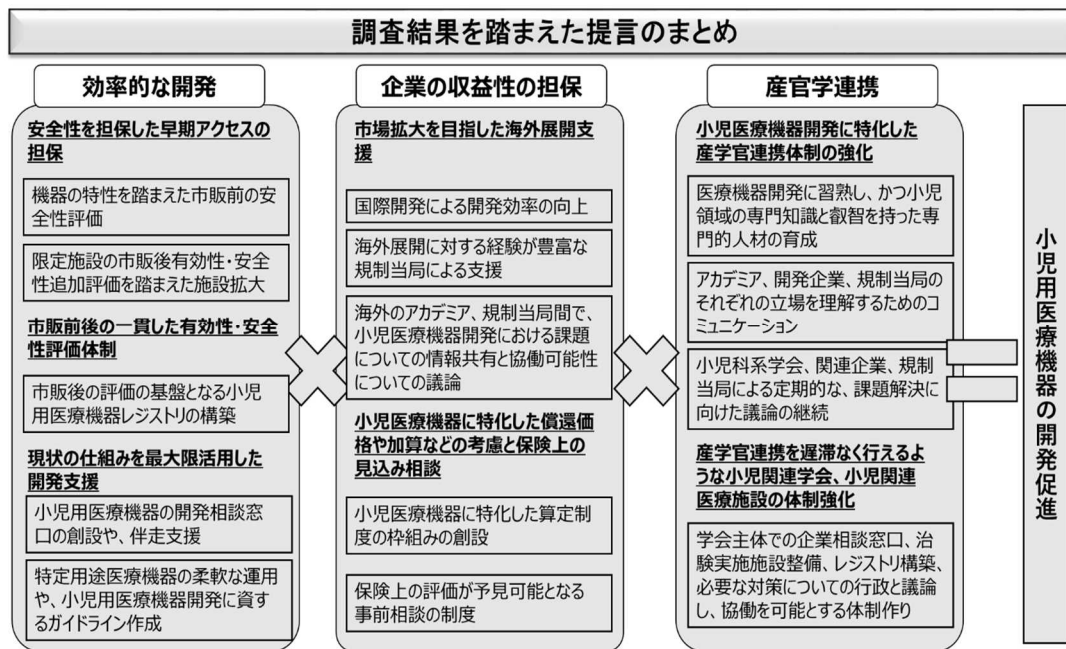
4. 市場拡大を目指した海外展開支援

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



英文：

Project Title:

Identifying and Resolving Issues Pertaining to the Parallel Development of Pediatric Medical Devices in Japan and the United States

Principal Investigator:

Kisaburo Sakamoto, M.D. Ph.D., Director, Shizuoka Children's Hospital

Abstract:

Background: Device lag refers to medical devices approved for use in Europe and the United States that cannot be used in Japan because they have not yet been approved. In the area of endovascular therapy for adults in Japan, the device lag is being eliminated through effective Harmonization by Doing (HBD) activities by industry, government, and academia. Marketing approval is being achieved by standardizing parallel development through international clinical trials. In contrast, regarding pediatric medical devices, there is still a significant device lag. In order to promote international collaboration in the development of pediatric medical devices, HBD for Children, an information sharing network among industry, government, and academia was established in 2016. Real World Data (RWD) registries have come to be utilized as one of the evaluation methods for medical devices before and after marketing which can review the entire life cycle of a device.

Objectives: This study conducted surveys focusing on the following two objectives, aiming to make recommendations that will promote the development of pediatric medical devices and/or eliminate device lag.

A. Identification of challenges and presentation of solutions to promote the implementation of international clinical trials between Japan and the United States for pediatric medical devices

B. Identification of requirements for utilization of pediatric RWD registries

Procedure:

A-1: Perform a systematic review of the promotion of pediatric medical device development

A-2: Conduct a survey to academia concerning challenges regarding medical device development

A-3: Conduct a survey to device manufacturers concerning challenges with medical device development

A-4: Conduct a survey regarding international clinical trials of pediatric medical devices by comparing GCP (good clinical practice) investigation procedures between Japan and the United States

B: Survey registry organizations; identify registry requirements to evaluate medical devices in Japan and the United States

C: Hold symposium, “Medical Device Day for Children,” an opportunity for industry, government, and academia to exchange opinions concerning issues raised in A and B regarding development of pediatric medical devices

Results:

“Systematic Review of Issues and Strategies for the Promotion of Pediatric Medical Device Development”

Herein, universal problems specific to children were cited as impediments to promoting pediatric medical device development. These included: small number of target cases, small market, rare diseases, variations, and anatomical and physiological changes according to growth. On the other hand, government regulation and oversight related to medical device approval has decreased in recent years, suggesting improvements regarding the development environment for pediatric medical devices.

“Questionnaire Survey of Academia to Promote Medical Device Development”

Herein, about 90% of physicians surveyed reported a willingness to conduct clinical trials, but only about 25% of them had actually been involved in clinical trials. About 70% of the respondents were dissatisfied with pediatric medical devices currently available in Japan, indicating that device lag as a significant barrier. Universal problems specific to pediatric patients were identified as the main obstacle to development.

“Questionnaire Survey on Device Manufacturing Industries to Promote Medical Device Development”

Herein, companies surveyed had abandoned development after accounting for the number of patients, low demand, limited clinical trials, and other factors leading to high cost and low profitability. The cost/profitability margin could be improved by implementing institutional reforms, such as: lowering the cost of regulatory procedures, providing subsidies, increasing insurance reimbursement, using RWD as a substitute for clinical trials, and utilizing pediatric medical device development promotion networks, like HBD for Children.

“Investigation of Issues in International Clinical Trials of Pediatric Medical Devices by Comparison of GCP Investigation Procedures in Japan and the United States”

Herein, finite differences in survey methods and practices, and similarities in GCP survey/inspection procedures were identified between Japan and the United States. One suggested improvement to reduce the burden on developmental partners and improve quality assurance at clinical trial sites, was to align similar survey materials, thereby encouraging government agencies to share survey results and further harmonize GCP between Japan and the United States, through industry-government-academia cooperation.

“Issues in the Utilization of RWD”

Herein, stakeholders cited a lack of funding as an issue in both countries. In the United States, industries and medical institutions benefit from registries with established data management systems and personnel. In contrast, Japanese registries lack human resources for data management, and rely on the efforts of individual physicians and antiquated data management systems. This suggests that investment in information technology and human resources will improve Japanese registries by increasing access to RWD.

“Medical Device Day for Children- Exchange of Opinions on Pediatric Medical Device Development in Industry, Government, and Academia”

Herein, manufacturers shared a willingness to develop pediatric medical devices, with profitability being the biggest hurdle. Expansion of overseas markets entails considerable costs due to varied regulations in different countries. In order to develop, produce and sell pediatric medical devices, it is necessary to improve predictability and establish a system that can generate profits by expanding into overseas markets when necessary. This has proven difficult because of the bureaucratic sectionalism of the governments involved.

Conclusions:

The road to eliminating device lag in the pediatric field is still a long and challenging process, but sustainable opportunities for communication and discussion among stakeholders, as HBD for Children and Medical Device Day for Children, can contribute to the cooperation necessary to reach this goal. The following are recommendations based on survey results to promote the development of pediatric medical devices in Japan:

Efficient Development

1. Ensure rapid access with safety assurance
2. Consistent evaluation system for efficacy and safety of medical devices before and after marketing
3. Development support that maximizes the use of current organizations

Guarantee of Industrial Profitability

4. Support for expanded marketing for overseas
5. Consultation on reimbursement prices, additional fees, and other insurance-related issues specific to pediatric medical devices

Industry-Government-Academia Alliance

6. Reinforcement of industry-government-academia collaboration specialized in pediatric medical device development
7. Reinforcement of pediatric-related academic societies and pediatric-related medical institutions to enable industry-government-academia collaboration without delay