

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）小児用医療機器開発を推進する環境整備に関する研究
（英 語）Research on the Improvement of the Environment to Promote Pediatric Medical
Device Development

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）藤井隆成
（英 語）Takanari Fujii

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）昭和医科大学病院・小児循環器・成人先天性心疾患センター・教授
（英 語）SHOWA Medical University Hospital・Pediatric Heart Disease and Adult Congenital Heart
Disease Center・Professor

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：

1. 研究開発の背景と目的

小児用医療機器の開発は、市場規模の小ささや小児特有の解剖学的・生理学的条件に起因して成人用と比較して著しく遅延しており、国内外においていわゆる「デバイスラグ」が依然として存在する。先天性心疾患（CHD）に対するカテーテル治療デバイスはその典型例であり、本邦では適応外使用に依存せざるを得ない状況が広範かつ構造的に継続してきた。特に深刻な事例として、2023 年の Palmaz ステンツ販売中止により、国内承認を受けた大血管用ステントが存在しない状態が生じた。これは、市場規模の小ささと長期にわたる承認プロセスによる不採算性から、企業が製品の維持・開発を断念せざるを得ない構造的問題を象徴するものである。

この問題の根本には 2 つの構造的課題がある。第一に、薬事承認に係る直接費用は減免されるものの、間接費用を含めると企業の負担と回収金額の差が大きすぎるため承認申請が行われにくい「承認システムの問題」である。第二に、臨床研究法による規制強化と MDR への移行に伴い、従来のように柔軟に適応外使用できる環境が失われた「保険行政の問題」である。

日本小児循環器学会（JPCCS）および日本先天性心疾患インターベンション学会（JCIC）は、日米産官学関係者と共に Harmonization by Doing（HBD）for Children 活動を通じて、小児用医療機器の国際共同開発を推進してきた。しかしながらこの活動を持続・発展させるためには、①薬事目的に利用可能な高悉皆性・低コストのレジストリ基盤の整備、②国際共同開発に向けた評価用語・定義の統一、③適正使用を担保するための施設・術者基準の策定、④リアルワールドデータに基づく開発ニーズの発掘、という4つの構造的課題を解決することが不可欠であった。

本研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、令和5年度～令和7年度、課題管理番号：25mk0121269h003）は、上記の背景のもと、既存の悉皆性の高い小児用医療機器治療レジストリである JCIC-Registry（National Clinical Database / NCD 内の学会レジストリ）を基盤として、複数の小児用医療機器を安価かつ薬事目的に利活用できる体制を整備・運用することを目的として実施された。研究代表者の藤井隆成が所属する昭和医科大、および、東京大学、国立循環器病研究センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センターの計5機関が連携し、以下の4つの分担研究課題を遂行した。

2. 各研究開発課題の主な成果

(1) 分担研究課題1：薬事目的に利活用可能な基盤的レジストリ運用体制構築

本課題では、JCIC-Registry を製造販売後データベース（DB）調査に活用するための包括的な運用体制を3年間にわたって構築した。

第1年度（令和5年度）は、JCIC-Registry と PMS との連携に係る規制上の課題を整理し、PMDA との初期協議を通じて製造販売後 DB 調査の実施可能性を確認するとともに、産学官の連携体制を整備した。

第2年度（令和6年度）は、Minimum dataset の構築手法の確立において顕著な成果を上げた。CP ステントを事例として、収集項目の「最小化」と収集頻度の「最小化」の2軸設計のもと、治験時の856項目から有効性・安全性評価に不可欠な103項目（うち JCIC-R 既存項目外88項目）に絞り込み、約90%の項目削減を実現した。これにより、希少疾病である先天性心疾患領域において、安全管理を担保しつつ評価項目を最小化する体制を確立した。また、Piccolo occluder の過去 PMS 実績における126件のクエリを分析した結果、真に必要なものは約22%のみと判明し、データマネジメント業務の大幅な効率化の余地を定量的に示した。PMDA との協議を通じ、未測定と未入力を区別できる入力システムの重要性が確認され、データ品質向上と業務効率化の両立策が明確化された。さらに、EDC 構築において JCIC-R の延長線上に PMS システムを構築し追加項目のみにバリデーションを適用する方式を提案し、PMDA の了解を得ることで EDC 開発コストを約半減できる可能性を示した。

第3年度（令和7年度）は、GPSP 省令に対応した標準業務手順書（SOP）ひな形、自己点検手順書ひな形、自己点検チェックリストひな形等の手順書群を完成させ、DB 調査ガイダンスおよび JCIC-R を用いた市販後調査支援業務導入ガイドとともに体系化した。これらの成果物は、学会レジストリを用いた医療機器 PMS の実施を希望する企業・研究者が即座に参照・活用できる実践的ツールとして整備された。

(2) 分担研究課題2：小児循環器関連共通評価項目の策定

本課題では、小児医療機器の国際共同開発に不可欠な評価基準・定義の統一化を目指し、小児循環器領域の共通評価項目および定義案（Academic Research Consortium: ARC）の作成に取り組んだ。

肺動脈狭窄（PAS）に対するステント治療を対象として、研究班および HBD for children が米国アカデミアと協力し、肺動脈ステント Academic Research Consortium（PAS-ARC）の策定を推進した。血管内ステント留置が PAS 治療のゴールドスタンダードとなっているものの、標準化された事象定義の欠如が臨床試験実施や治療法開発の障壁となっており、本研究はこの課題の解決に正面から取り組んだ。

日米のアカデミアによる文献レビューと合意形成プロセスを通じて、PAS の病因および発生機序の分類、解剖学的位置による分類、病変形態による分類、評価指標の定義について体系的な検討を行った。片側性狭窄では圧力勾配が血流再分配により過小評価される可能性があり、解剖学的測定や肺血流分布評価がより重要である点など、臨床的に重要な知見を整理した。また、システム圧の 50%を超える右室圧が早期術後死亡率と関連するという近年の報告を踏まえ、治療目標の設定において具体的な指標を提示した。令和 5 年度は病変の分類草案を策定し、令和 6 年度は米国アカデミアとの協議をもとに 2 心室血行動態の病変定義に焦点を絞った改訂を行い、令和 7 年度には狭窄の局在・機序・形態を明示する Figure を完成させ、臨床評価項目・各種定義を包括した PAS-ARC として論文投稿を行った（JACC Cardiovascular Interventions、査読中）。本成果は、国際共同治験における共通言語として機能するとともに、新規デバイス導入時の規制承認プロセスの促進にも貢献することが期待される。

(3) 分担研究課題 3：JCIC-Registry における品質管理体制の強化

本課題では、新規導入医療機器に対する施設基準・術者基準の策定および JCIC-Registry の品質保証体制の強化に取り組んだ。これまで小児循環器領域には施設基準・術者基準の共通的な考え方が存在せず、これが医療機器開発の障壁となっていた。

本邦における小児用カテーテル治療デバイス（ASD 閉鎖栓・PDA 閉鎖栓・経カテーテル肺動脈弁等）の適正使用指針の体系的な文献調査を踏まえ、「安全性」と「新規性」の 2 軸で新規医療機器を Group A～D に分類する枠組みを策定した。安全性の参照基準としては balloon dilatation の有害事象発生率 5%を採用し、既存デバイスの実績データ（ASO: 7.2%、Harmony TPV: 54.9%等）に基づくグループ分類の考え方を、PMDA の助言のもとで確立した。さらに、プロクタリング制度が必要な医療機器（Group A～C のうち類似品がない・新規治療対象疾患の機器）および Heart Team Conference が必要な医療機器の適用基準を明確化した。この枠組みにより、QMS 省令で定められた施設基準に加えて、手技実施者への教育・認定の体系的な体制が確立された。

品質管理の観点からは、JCIC-Registry におけるリモート型モニタリングの悉皆性（症例補足率）と正確性（判定不能率・不一致率）を検証した。カテーテル台帳との照合による症例補足率の定量化、ランダム抽出した 20 症例・960 項目の診療録との照合による入力精度の評価を完了し、学会レジストリを基盤とした品質管理の有用性と改善点を定量的に明らかにした。

(4) 分担研究課題 4：リアルワールドデータに基づく小児用医療機器の開発推進

本課題では、JCIC-Registry を基盤とするリアルワールドデータを活用し、先天性心疾患カテーテル治療領域における機器の適応外使用および保険適用外手技の実態を体系的に解明した。

2016 年から 2023 年に登録された約 2.8 万セッション・約 3.3 万手技を対象として、術式および機器の双方を「保険適用あり」「適応外機器使用」「保険適用外治療手技実施」「適応外機器を使用した保険適用外治療手技実施」の 4 カテゴリーに分類する網羅的解析を実施した。その結果、機器の適応外使用は全体の過半数に及び、特に末梢血管用バルーンの中心動脈への適応拡大など、臨床現場において適応外使用が広範かつ構造的に行われている実態が初めて定量的に明らかとなった。また術式としても一定割合で保険上の非適用・みなし適用に依存しており、現行の診療報酬体系と機器承認の枠組みが実臨床のニーズと乖離していることが示された。

これらの知見は、2026 年 1 月の班会議において産官学の参加者に大きなインパクトをもたらし、小児用医療機器開発における規制科学上の重要課題として広く認識された。リアルワールドデータに基づいて開発ニーズを客観的・定量的に可視化した本研究の手法は、今後の機器適応拡大戦略および診療報酬体系

整備に向けた科学的根拠として機能する。

3. 研究開発の成果の意義

本研究 3 年間の成果が有する意義は、以下の 4 つの観点から総括できる。

第一に、学会レジストリと医療機器 PMS とをシームレスに接続する実用的な運用モデルを世界に先駆けて具体化した点である。高悉皆性・高品質な JCIC-Registry を基盤に、Minimum dataset の設計・EDC バリデーション簡素化・GPSP 対応手順書群の整備まで一貫した体系を確立したことにより、小児用医療機器の製造販売後安全対策において、コスト・負担を大幅に削減しながら高質なデータ収集を可能とする持続可能な基盤が構築された。この仕組みは先天性心疾患カテーテル治療デバイスにとどまらず、他の小児医療機器分野にも応用可能な汎用的モデルとなりうる。

第二に、小児循環器領域における国際的な評価基準の統一に貢献した点である。PAS-ARC の策定は日米を中心とする国際アカデミアとの協働によって実現したものであり、将来の国際共同治験において定義・評価基準の齟齬を回避し、データの相互利用性を高める上で極めて重要な基盤を提供する。FDA やその他の規制当局との対話においても共通言語として機能することが期待される。

第三に、小児用医療機器の適応外使用の実態をリアルワールドデータによって初めて体系的に可視化した点である。適応外使用が過半数に及ぶという事実は、規制当局・企業・学会が一体となって医療機器の適応拡大や新規開発を加速する必要性を科学的に裏付けるものであり、今後の政策立案に直結する基礎データとなる。

第四に、施設・術者基準の体系的な枠組みを確立した点である。「安全性」と「新規性」の 2 軸によるグループ分類と、それに応じたプロクタリング制度・Heart Team Conference の適用基準の明確化は、新規医療機器の安全かつ迅速な普及に向けた実践的指針として、PMDA との協議過程で具体化されたものであり、学会・企業・規制当局の三者にとって共通の参照基準となる。

4. 今後の展望

本研究で明らかになった課題と構築された基盤を踏まえ、今後は以下の方向で取り組みを発展させる必要がある。

短期的な対策として、2 つの方向性が想定される。第一に、薬事承認に係る間接費用を含めたコスト削減策の導入である。具体的には、FDA 承認や CE マークの相互承認制度の導入、小児用医療機器に特化した迅速審査制度の創設、リアルワールドデータを活用した適応拡大に関する規制緩和などが考えられる。第二に、臨床での使用実態を踏まえ、薬事承認未取得であっても健康保険で査定されない仕組みの医療機器への拡大であり、昭和 55 年通知の医療機器への適用拡大、保険外併用療養の活用、小児医療機器の保険償還価格の見直し、小児医療機器加算制度の創設などが検討課題として浮上している。

より根本的な解決策として、諸外国の法制度整備を参考とした国内の法律整備が急務である。米国の Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act (2007 年)、台湾の Medical Device Act Article35 による特別優遇措置 (2021 年)、豪州の Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations (2024 年) 等、各国が小児用医療機器開発促進のための包括的法律整備を進めており、日本においても成育基本法に基づく法律の制定と体制整備が求められる。

令和 8 年度以降に採択済みの次期 AMED 研究「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) を基盤とした小児用医療機器開発推進のための薬事利用可能なレジストリ運用体制の確立とリモート型監査システムの実装研究」(AMED 藤本班) においては、本研究の成果を引き継ぎ、① Minimum dataset の実証・確定、② レジストリ利用標準パッケージの整備 (企業・学会・医療機関間の標

準手順書・契約書雛形)、③リモート型監査システムの標準化・有効性検証の3課題を推進する予定である。また、本邦における小児カテーテル治療における認可外治療の実態調査、使用可能な小児用医療機器と規制制度の国際比較、販売中止になった医療機器の実態調査とその要因・患者への影響の解析を行い、厚生労働省・PMDA・関連学会との継続的な協議を通じて、小児医療機器開発コンソーシアムや開発から償還価格設定までの一貫した支援システムの創設に向けた情報整理を進める。

本研究班の活動を通じて、産官学が一体となって小児用医療機器開発を推進する機運が高まっており、HBD for Children 活動のもとで国際協調を維持しながら、先天性心疾患をはじめとする小児疾患に苦しむ患者・家族のQOL向上に資する革新的医療機器の実用化を目指していく。

英文：

Background and Objectives

Pediatric medical devices continue to lag behind adult devices due to small market size, disease rarity, and Japan-specific regulatory barriers—a structural "device lag" exemplified by the 2023 discontinuation of the Palmaz stent, which left Japan without any domestically approved large-vessel stent for congenital heart disease (CHD). Building on the Harmonization by Doing (HBD) for Children framework developed with US academic and regulatory partners, this three-year AMED study aimed to establish an environment that enables the JCIC-Registry (a near-complete national CHD catheter intervention registry within the National Clinical Database) to serve as a cost-effective, regulatory-grade platform for pediatric medical device development.

Key Achievements

Sub-theme 1 — Registry infrastructure: A minimum dataset methodology was established using CP stent data, reducing items from 856 to 103 (~90% reduction). Analysis of prior Piccolo occluder post-marketing surveillance showed only ~22% of queries were essential. A streamlined EDC approach—validated items only for newly added fields—was accepted by PMDA, potentially halving EDC costs. A full suite of GPSP-compliant SOP templates, self-inspection protocols, and operational guidance documents was completed, providing industry-ready tools for registry-based post-marketing database surveys.

Sub-theme 2 — Common endpoints: An international Pulmonary Artery Stenosis Academic Research Consortium (PAS-ARC) was established collaboratively with US partners, providing the first consensus definitions for lesion classification, anatomical location, morphology, and clinical endpoints for biventricular CHD. A manuscript has been submitted to JACC Cardiovascular Interventions (under review).

Sub-theme 3 — Quality management: A two-axis framework (safety × novelty) categorizing new devices into Groups A–D was developed with PMDA guidance, with clear criteria for mandatory proctoring and Heart Team Conferences. Registry

data quality was validated across 20 cases and 960 data fields via source document comparison.

Sub-theme 4 — Real-world data: Analysis of ~28,000 sessions and ~33,000 procedures (2016–2023) revealed that off-label device use accounted for more than half of all CHD catheter procedures—the first systematic quantification of this structural gap between regulatory approval and clinical practice.

Significance and Future Directions

This study produced four interlocking foundations for sustainable pediatric device development: a proven registry-based PMS model, internationally harmonized evaluation standards, an objective facility/operator qualification framework, and a quantitative evidence base for policy reform. A successor AMED study (FY2026–, Dr. Fujimoto) will apply these foundations to real-world PMS deployment and regulatory strategy. The ultimate goal is to close Japan's device lag and improve outcomes for children with CHD through accelerated, evidence-based device development.