

Sun. Nov 22, 2020

Track1

PMDA「タウンホールミーティング」

PMDA「タウンホールミーティング」(I-PMDA)

Off-label useの現状と機器開発促進に向けた期待

座長:山岸 正明(京都府立医科大学小児医療センター 小児心臓血管外科)

座長:白土 治己(医薬品医療機器総合機構)

4:00 PM - 5:30 PM Track1

[I-PMDA-1] Off-labelとは

○高橋 彩来(医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部)

[I-PMDA-2] デバイスラグから学んだ産官学連携の重要性

○横井 宏佳(福岡山王病院 循環器センター)

[I-PMDA-3] Off-label useの現状と機器開発促進に向けた期待 --医療現場での実情と問題提起(外科医の視点から)--

○坂本 喜三郎(静岡県立こども病院)

[I-PMDA-4] 医療現場での実情と問題提起-先天性心疾患に対するカテーテル治療における off-label use-

○富田 英(昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

[I-PMDA-5] 小児医療機器に関する医療機関へのアンケート調査

○三好 剛<sup>1</sup>, 加藤 温子<sup>2</sup>, 藤井 隆成<sup>3</sup>, 金 成海<sup>4</sup>, 坂本 喜三郎<sup>5</sup>, 小林 徹<sup>1</sup>(1.国立成育医療研究センター, 2.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 3.昭和大学病院 小児・先天性心疾患センター, 4.静岡県立こども病院 循環器科, 5.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

[I-PMDA-6] 革新的医療機器条件付早期承認制度を活用した医療機器開発

○北山 喜久美(エドワーズライフサイエンス株式会社 製品開発本部 臨床開発部)

PMDA「タウンホールミーティング」

## PMDA「タウンホールミーティング」 ( I-PMDA)

### Off-label useの現状と機器開発促進に向けた期待

座長:山岸 正明 (京都府立医科大学小児医療センター 小児心臓血管外科)

座長:白土 治己 (医薬品医療機器総合機構)

Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1

#### [I-PMDA-1] Off-labelとは

○高橋 彩来 (医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部)

#### [I-PMDA-2] デバイスラグから学んだ産官学連携の重要性

○横井 宏佳 (福岡山王病院 循環器センター)

#### [I-PMDA-3] Off-label useの現状と機器開発促進に向けた期待 --医療現場での実情と問題提起(外科医の視点から)--

○坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

#### [I-PMDA-4] 医療現場での実情と問題提起-先天性心疾患に対するカテーテル治療における off-label use-

○富田 英 (昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

#### [I-PMDA-5] 小児医療機器に関する医療機関へのアンケート調査

○三好 剛<sup>1</sup>, 加藤 温子<sup>2</sup>, 藤井 隆成<sup>3</sup>, 金 成海<sup>4</sup>, 坂本 喜三郎<sup>5</sup>, 小林 徹<sup>1</sup> (1.国立成育医療研究センター, 2.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 3.昭和大学病院 小児・先天性心疾患センター, 4.静岡県立こども病院 循環器科, 5.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

#### [I-PMDA-6] 革新的医療機器条件付早期承認制度を活用した医療機器開発

○北山 喜久美 (エドワーズライフサイエンス株式会社 製品開発本部 臨床開発部)

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-1] Off-labelとは

○高橋 彩来 (医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部)

Keywords: 小児用医療機器, 適応外使用, 薬機法

日本では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) がリスクが高い医療機器の審査を行い、有効性及び安全性が担保されていると判断された医療機器のみが厚生労働省から承認が与えられる。承認審査にあたっては、申請者が提示した使用目的 (その医療機器がどのような対象患者や疾患の治療又は診断に対して使用するかを示したもの) に対して、その医療機器が確かに有効かつ安全に患者への治療や診断に寄与するかを、非臨床試験や臨床試験等から評価する。審査の結果、確かにその医療機器による治療又は診断が有効かつ安全だと認められた対象患者や疾患は、その医療機器の「使用目的又は効果」として規定される。一方、添付文書においては、「使用目的又は効果」とは別に、その医療機器の使用が適切ではない病態や対象患者、使用にあたって注意すべき状況などについて情報提供が行われる。成人疾患領域に比べて治療や診断に必要な医療機器開発が遅れている小児・先天性疾患治療においては、医療機器を適応外使用せざるを得ない状況があるといわれている一方、どこまでが適応内なのかについて当事者によって認識が異なる現状がある。本発表では、薬事規制上における適応外使用の考え方や、オフラベルに対する立場による認識の違いについて紹介する。

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-2] デバイスラグから学んだ産官学連携の重要性

○横井 宏佳 (福岡山王病院 循環器センター)

Keywords: デバイスラグ, 産官学連携, off-label use

2002年9月米国において冠動脈薬剤溶出性ステント(DES)の再狭窄抑制効果が報告され、冠動脈インターベンション(PCI)は冠動脈疾患治療の中心的な役割を担うことになった。その後、欧米のみならずアジア諸国にもDESの臨床使用が開始されたが本邦は認められず、いわゆるデバイスラグの状態であった。我々はデバイスラグの問題は当初、企業、行政の問題と認識していたが、その頃米国の学会で行われていた産官学が一同に介して革新的デバイスの承認や適応拡大について議論するタウンホールミーティング(THM)を参考に、インターベンション学会で THMを企画した。ここでの様々な議論を通じて、デバイスラグの原因は我々医師にかなりの問題があり、高い科学的妥当性と高い倫理性、客観性を求めた良質な臨床試験を行うことが重要であることを認識した。デバイスラグ解決のためには早期からの国際共同治験を行うことが必要であり、日米の規制当局で始められていた Harmonization By Doing (HBD)のプロジェクトに参加し、下肢動脈に対して開発された DESである Zilver-PTXの国際共同治験を行った。本品は日米同時審査が行われ、日本が米国よりも10ヶ月早く承認される逆デバイスラグの結果をもたらした。しかし、世界で初めて下肢動脈に DESの承認を取得した我が国では Off-Label使用における安全性の担保を行うことが困難であることが予測され、施設限定で連続900例全例登録を義務付けた厳格な市販後調査(PMS)を行った。これ以降、本邦で承認された下肢動脈の新規デバイスは承認後限定した施設で PMSを施行し、その成績を踏まえて、使用施設を拡大していく方法が確立した。市販後は Off-Label使用にも適応が拡大するため、Real-World Dataを収集し分析する仕組みは重要であり、日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)ではレジストリー研究に力を入れ、その信頼性担保のために産官学で協議を行なっている。

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-3] Off-label useの現状と機器開発促進に向けた期待 --医療現場での実情と問題提起（外科医の視点から）--

○坂本 喜三郎（静岡県立こども病院）

Keywords: 適応外使用, Device lag, Off label

『ある日の Norwood手術：いつもの送血管と使い勝手を考慮してのフェモラル静脈脱血管を用いて人工心肺開始。肺血流は右室-肺動脈間弁付き conduit（リング付き EPTFE人工血管と Contegraを2弁化したもので作製）で確保し、両側 PAB部の狭窄に対しては、一方は操作性を考慮して Contegraの余剰壁を、反対側は3次元形態を考慮し EPTFE人工血管の余剰部のリングを外して切り開いたものを、各々パッチとして利用して形成。三尖弁前尖に開いたいた穴は、閉胸時に使用する予定の EPTFE心膜用シートの一部を利用して閉鎖。人工心肺からの離脱ができず、使用していた送脱血カニューレ、人工肺、人工心配回路を流用して補助循環を開始し、術後7日目も継続中。』この症例では未承認機器は使われていないが、承認されていない使い方を用いたため少なくとも7つの適応外使用が指摘される。日本では、一部を除いて基本的には適応外使用は保険適応として認められないため、査定対象となる。医薬品、医療機器の薬事承認は、“用いることで、患者に利益が勝る”という客観的根拠（膨大な労力と時間を掛けてデータを積み上げて仕上げる）に基づいていることは真摯に受け止めるべきである。しかし、国や地域で承認基準が異なっているという事実が存在し、同時に、対象数が小さく客観的根拠を示しにくい領域（小児など）では承認を出し難いという共通課題もある。こうした背景から『ある国で承認、利用され始めた効果的と思われる医療を、別の国では提供できない』、『成人で実施可能になった医療を、小児では提供できない』という Device lagが発生する。高い承認基準で安全な医療を目指し、達成してきた日本は、期せずして Device lagが大きい国のひとつとなった。今こそ、小児にとって利益が勝る医療を適正に提供するという視点で“医療機器の開発促進、承認の迅速化、保険適応判断の適正化”に立ち向かうべきである。

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-4] 医療現場での実情と問題提起-先天性心疾患に対するカテーテル治療における off-label use-

○富田 英（昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター）

Keywords: Off-label use, 先天性心疾患, カテーテル治療

2018年1月-2020年3月に昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センターではのべ180例に対する185セッションの先天性心疾患に対するカテーテル治療を行った。このうち30%は off-label useまたは off-label useに関連した手技だった。経皮的血管形成術のうち40%はステントの再拡大術で、20例では新規にステント留置を行った。バルーン心房中隔欠損作成術(BAS)のうち40%は Static BASで、off-label デバイスによる動脈管開存閉鎖4例、心房中隔欠損閉鎖栓の off-label useが1例だった。日本先天性心疾患インターベンション学会によるアンケート調査では、off-label useの頻度が高いデバイスは、ステント、vascular plug, Amplatzer閉鎖栓の順であり、早期導入が望まれるデバイスとしてはステント、経皮的肺動脈弁などが挙げられていた。わが国でも経皮的肺動脈弁の導入が検討されているが、欧米からの報告で本手技の前処置や Bail-outに使われているデバイス、手技の有効性・安全性に寄与すると思われるデバイスなど、周辺機器の導入に課題を残している。無理筋は承知のうえで、以下に取り組み、患者さん、医師、行政、企業がそれぞれストレスを感じない医療供給体制を構築できないかと考えている。# Off-label useが常態化した機器については、早期に承認した上でレジストリを利用して実臨床のデータを収集するような簡便な制度の導入が必須→類似の枠組み、革新的医療機器の早期承認制度ではハードルが高すぎる。# 治験実施が困難な希少疾患に対する off-label useもあり、このような病態へは既存の制度では対応が困難→適応症や特定保険医療材料の新しい枠組みを検討できないか？ # わが国と欧米では、Keyとなる機器以外のベーシックな周辺機器（シース、ガイドワイヤ、バルーンな

ど)にも相違があり、Keyとなる機器だけの導入では安全性や有効性を担保できない可能性があり、周辺機器を含めた包括的な検討が必要。

---

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-5] 小児医療機器に関する医療機関へのアンケート調査

○三好 剛一<sup>1</sup>, 加藤 温子<sup>2</sup>, 藤井 隆成<sup>3</sup>, 金 成海<sup>4</sup>, 坂本 喜三郎<sup>5</sup>, 小林 徹<sup>1</sup> (1.国立成育医療研究センター, 2.国立循環器病研究センター 小児循環器内科, 3.昭和大学病院 小児・先天性心疾患センター, 4.静岡県立こども病院 循環器科, 5.静岡県立こども病院 心臓血管外科)

Keywords: 小児医療機器, デバイスラグ, 医療機器開発

【背景】本研究班は、小児医療機器の日米共同開発における課題の抽出と解決策の提言を目指して活動を行っている。【目的】現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器（診断用医療機器は含めない）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。【方法】日本小児循環器学会評議員 327名を対象として、2019年10～11月に Webアンケート調査（39項目の選択式、無記名）を実施した。【結果】154名（47.1%）より回答があった。3/4が小児循環器内科医、1/4が小児心臓血管外科医で、大多数が診療経験年数20年以上であった。現在日本で使用可能な小児に対する治療用医療機器に約70%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」がその主な理由であった。医療機器開発において障害度が高いものとして、「疾患の希少性・複雑性」、「様々なサイズ・体の成長」、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」が挙げられた。診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「小児医療機器開発への意欲」、「費用負担」、国に対して「小児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。【考察】現在日本で使用可能な小児医療機器に対して、回答者の多く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。小児医療機器に関して、新規承認、適応拡大の両面で迅速化が求められた。企業からの協力を得るためにも、承認プロセスの簡素化、低コスト化が必要と考えられた。【結論】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が改めて確認された。今後、企業側の課題抽出のための調査も進め、提言につなげたい。

---

(Sun. Nov 22, 2020 4:00 PM - 5:30 PM Track1)

## [I-PMDA-6] 革新的医療機器条件付早期承認制度を活用した医療機器開発

○北山 喜久美 (エドワーズライフサイエンス株式会社 製品開発本部 臨床開発部)

Keywords: SAPIEN, TPVI, 革新的医療機器条件付早期承認制度

Edwards SAPIENシリーズの経カテーテル生体弁は、症候性の重度大動脈弁狭窄症患者に対する低侵襲な治療デバイスとして開発され、第一世代の SAPIENが2007年に欧州で CEマークを取得し、2011年に米国で FDA承認を取得した。本邦では、2013年に第二世代のサピエン XTの製造販売承認を取得し、現在では第三世代のサピエン 3を用いた経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI）が広く実施されている。一方、世界的に開胸手術を繰り返す先天性心疾患患者に対する治療については低侵襲な治療の普及が不十分であり、経カテーテル肺動脈弁留置術（Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: TPVI）の必要性が提唱されるようになった。その結果、欧米では、2010年5月に第一世代の SAPIENの肺動脈弁位への適応拡大について CEマークを取得し、第二世代のサピエン XTについても2016年に CEマーク及び FDA承認を取得した。これを受け、本邦においても SAPIEN弁を用いた TPVI導入が所望され、関連学会より医療ニーズの高い医療機器として要望書が提出されるに至った。当社では、このアンメットメディカルニーズに応えるため、革新的医療機器条件付

早期承認制度を活用した開発計画を検討し、関連学会と連携の下、欧米に先駆けて第三世代のサピエン3のTPVI国内導入を図るべく取り組んできた。ここでは、革新的医療機器条件付早期承認制度を活用したTPVI導入の経験を中心に、アンメットメディカルニーズに対する医療機器開発について企業の立場から発表する。