

科学委員会
医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会
(第2回、平成26年12月19日)

米国FDAにおける医療機器の小児への使用に関する考え方
の紹介
— ガイダンスの概要 —

(独)医薬品医療機器総合機構
医療機器審査第一部、二部、三部

背景

- 近年、FDAは希少疾患や小児患者等、いわゆる“Unmet Medical Needs”への対応に注力している
- そのうち医療機器においては、2002年医療機器ユーザーフィー及び近代化法(MDUFMA)成立とそれに伴う連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C法)修正により、『安全で有効な小児用医療機器の開発を促進するとともに、こうした機器の治験において、脆弱な小児患者集団を保護する』条項が追加された
- さらに2007年及び2012年の法改正により、上記方針が強化された
- 市販前の審査を含む各手続きにおいて、小児への機器使用をどのように評価するかについては、以下のような資料を公表している
 - 1) Public Workshop – Complex Issues in Developing Medical Devices for Pediatric Patients Affected by Rare Diseases * H26('14)/1/8開催
 - 2) Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff * H16('04)/5/14第一版、H26('14)/3/24最新版
 - 3) Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff * H26('14)/5/1公表、2007年FDA改正法による申請データ追加の詳細

1) “Public Workshop – Complex Issues in Developing Medical Devices for Pediatric Patients Affected by Rare Diseases” の概要

2012年7月に成立したFDASIAに基づく、FDA CDRH、OOPD、OPTの各関係部署、NIH等の研究機関、外部専門家、業界団体等によるプレゼンと議論



小児医療の現状、小児機器の規制、機器開発・治験設計等の問題について意見交換

特にFDAが注力する今後の取り組みとして、以下のような項目を説明

- ・小児機器開発や治験等に関して、stakeholderによる包括的な情報交換
(→Pediatric Device Consortiaとして、Grantや人員派遣による支援)
- ・小児機器のトラッキング(→ガイダンス作成、本スライドP8で紹介)
- ・成人臨床データの外挿性に関する検討
(→2011/12/5 Workshop開催、現在ガイダンスドラフト中とのこと)
- ・個別の機器や、特有情環境ごとに小児への影響を研究
(→ドラフトガイダンス: X-ray Imaging Device Premarket Notifications、その他にDosing Devices、Thermometersについて検討中とのこと)

2) “Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff”ガイドンス**最新版**の概要

小児用医療機器の市販前評価

→小児集団への使用を意図した医療機器の安全性と有効性を適切に評価するためのガイドンス

* 510(k)、PMA、HDE、生物製剤を含む全ての市販前手続が対象



① ガイドンスの目的

- A) 小児集団及び医療機器の小児使用の定義
- B) 小児集団への使用を意図した医療機器の安全性と有効性を適切に保証する情報の特定
- C) 機器の治験において、小児被験者に対して考慮すべき指針・保護の定義

① - A) 小児集団及び医療機器の小児使用の定義

・FDAでは、22歳の誕生日前日までを小児とする

小児部分集団の定義	年齢範囲
新生児 (Neonates)	誕生から1月/28日以内
幼児 (Infants)	生後1月/29日から2歳未満
小児 (Children)	2歳～12歳未満
青年 (Adolescents)	12歳～21歳以内

* その他、極低/低出生体重児、前青年期(11～13歳)等の部分集団も

・体重、体格、生理学的/精神的発達、神経-筋協調性といった要因が、実年齢よりも適切な指標となる場合もある。



小児使用の定義: 上記小児集団全てへの医療機器の使用

* 適応範囲に小児が含まれると予測される場合も含む (=小児専用の機器のみが該当するわけではない)

① - B) 小児集団への使用を意図した医療機器の安全性と有効性を適切に保証する情報の特定

・小児集団に使用する機器の安全性・有効性評価は、通常の機器と同様に行う



“**とりわけ脆弱な集団**”であり、特に留意すべき点や保護対策が必要となることに注意する

➤ **非臨床試験**: 機器の特性に応じたデータ。特に生体適合性(毒性、がん原性等)・無菌性/感染防止・環境要因(電磁場、放射線等)・design control等は小児使用と密接に関係

➤ **臨床試験**: 対象疾患の詳細、既存データ(成人患者や他の小児部分集団の治験データ)の外挿性、小児使用を意図した新規開発/既存機器の改良による固有リスクの存在等を考慮して、治験の必要性を判断。

→実施する場合: 小児被験者の体格・発達程度・成人患者との相違・ホルモン/免疫状態等を考慮。また部分集団毎に、行動的要因・社会心理学的要因・人的要因等のニーズが異なる。植え込み機器の場合は手術部位や術式も検討が必要。

→治験による成果: 適切な機器設計、正確なリスク評価、添付文書記載の明確化

① - c) 機器の治験において、小児被験者に対して考慮すべき指針・保護の定義

・小児とは、「臨床試験で実施される治療または手術の同意が可能とされる年齢に達していない人間」と定義されている



治験参加に対しては被験者本人の Consent でなく、小児のアセント(肯定的同意)及び、親または法的保護者による許可が必要

治験の実施に関しては

- ✓ 法規制やガイダンスに従い、小児被験者に固有の保護対策を講じる
- ✓ IRBの役割が非常に重要: 試験デザインにおいてリスクが最小化されているか、もしくは期待されるベネフィットが得られるか検討。また適切なアセント・許可が得られているか判断
- ✓ 試験中は小児医療の専門家・必要機器等を確保し、小児被験者に対応可能な環境を整えることを推奨

3) “Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff”ガイダンスの概要

医療機器の小児使用に関する情報提供について

→2007年FD&C法セクション515Aの策定に基づき、新規機器におけるPMA、HDE、製品開発手順(PDP)各申請の際に、「小児への使用」に関する情報提出を求めるガイダンス
* 2014年4月10日以降提出された申請が対象



申請資料に「515A小児への機器使用に関する情報」の項目を立て、表形式でまとめる

適応	小児の年間疾患発生率	小児の有病率	小児部分集団/年齢範囲	特定の機器/機器部品	情報ソース
デュシェンヌ型筋ジストロフィに関連する鬱血性心不全の成人及び小児患者において、医療処置を補助	3,000	1,200	青年 16-21歳	XXX Model M-111	http://www.cdc.gov/xxxx

→FDAの目的: 収集された情報を用いて

- ・医療機器の小児使用に関する議会への年次報告書を作成、提出する
- ・トラッキング情報を補完し、添付文書記載/適応外使用等への対応の根拠とする
- ・Unmet Needsを特定し、新規機器の開発を促進する

・米国議会への年次報告書の例 (FY2012)

PMA Device Information	
TAXUS Express2 Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (Monorail and Over-the-Wire)	
Manufacturer	Boston Scientific Corporation
Number	P030025/S086
Filing Date	3/8/2010
Approval Date	2/22/2012
Approved, Labeled Pediatric Subpopulation:	<u>18 and older</u>
Exempt from User Fees because intended solely for pediatric use?	No
FDA Review Days	409
Total Review Days	716
BreathTek UBT FOR H. pylori Kit and Pediatric Urea Hydrolysis Rate Calculation Application (pUHR-CA), Version 1.0	
Manufacturer	Otsuka America Pharmaceutical, Inc.
Number	P100025
Filing Date	6/22/2010
Approval Date	2/22/2012
Approved, Labeled Pediatric Subpopulation:	<u>3-17</u>
Exempt from User Fees because intended solely for pediatric use?	Yes
FDA Review Days	170
Total Review Days	610
HDE Device Information	
Berlin Heart EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (VAD)	
Manufacturer	Berlin Heart, Inc.
Number	H100004
Filing Date	6/22/2010
Approval Date	12/16/2011
Approved, Labeled Pediatric Subpopulation:	<u>All Ages with size limitations</u>
Exempt from User Fees because intended solely for pediatric use?	No
FDA Review Days	405
Total Review Days	546