

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3回、平成27年7月8日)

小児関連FDAガイダンス概説

(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

- 問題意識

- 小児適応で医療機器開発が進んでいない
- 医療現場では成人用の医療機器を小児に適応外使用する等のニーズがある
- 小児適応の医療機器の開発促進を目的とする

- ガイダンス提示

- ① 小児用医療機器の市販前評価 [第2回専門部会]

Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

- ② 医療機器の小児使用に関する情報提供に関するガイドライン [第2回専門部会]

Providing Information about Pediatric Uses of Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

- ③ 医療機器の小児使用への外挿のための既存臨床データの活用に関するガイドライン

Leveraging Existing Clinical Data for Extrapolation to Pediatric Uses of Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

- ガイダンス①

- PMA, HDE等、新規性の高い医療機器や重篤な疾患用の人道的使用の医療機器について、申請にあたっては小児での患者数、申請品の小児適応の可否、ニーズ等の調査結果を添付することにより、小児適応への開発促進につなげる

- ガイダンス②

- 小児適応に対する評価について、特に留意事項(小児特有の注意が必要など)を明示

③ 医療機器の小児使用への外挿のための 既存の臨床データの活用に関するガイダンス

● 問題意識

- 医療機器の承認が妥当な科学的エビデンスの基づくものであることを確保しつつ、小児患者での安全かつ有効な使用を促進することが目標
- しかし、小児患者の診断又は治療に使用される機器の申請を裏付けるために科学的エビデンスは不足

● 目的

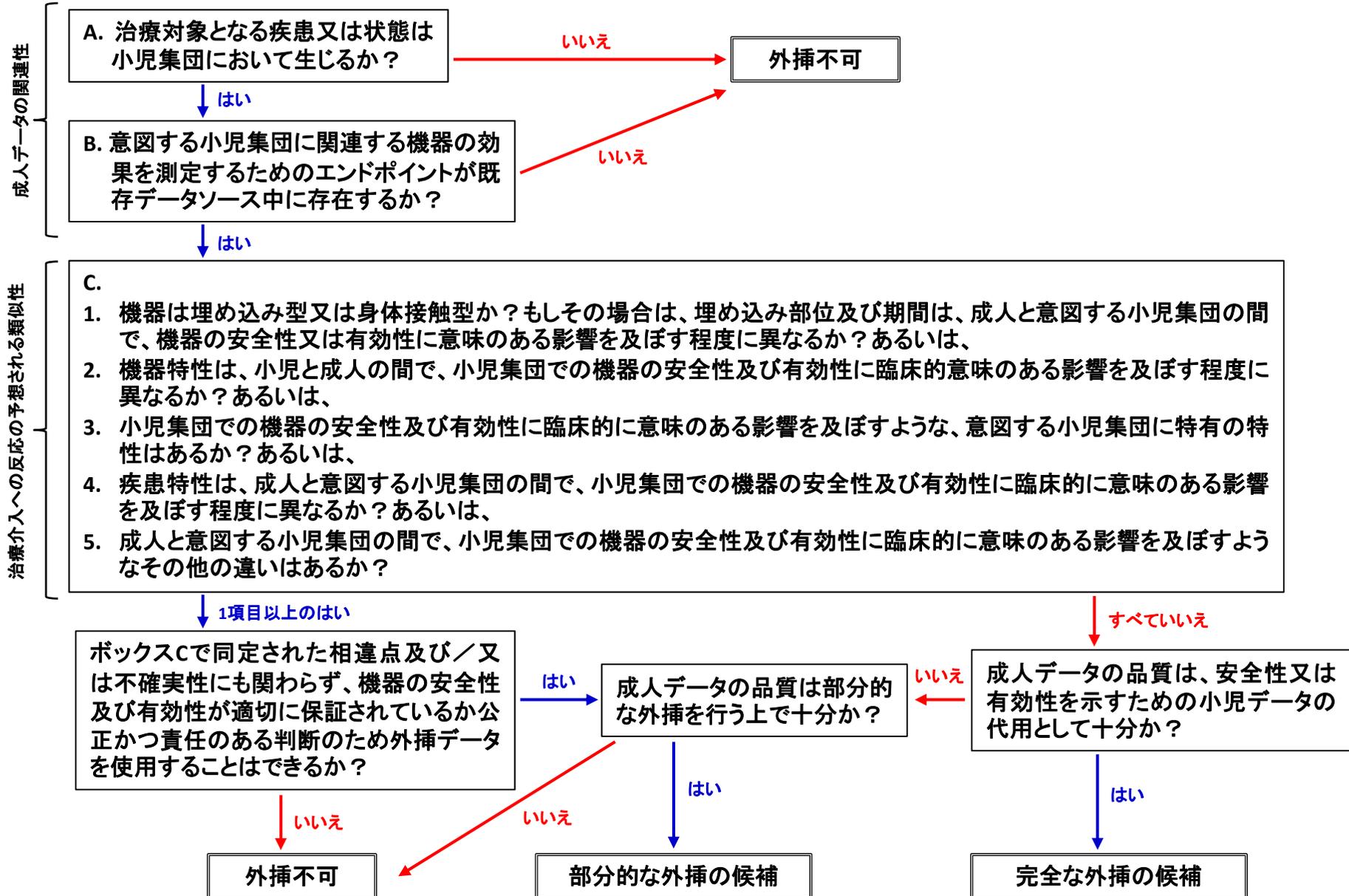
- PMA又はHDEで用いた既存の関連臨床データを活用することにより、安全かつ有効な小児用医療機器の利用可能性を高める
- 小児用医療機器の適応および製品表示を裏付けるために既存の臨床データ活用が適切であるとFDAが考える状況について説明する
- 外挿が適切であるか、適切な場合はどの程度までデータ活用が可能かを判断する際のFDAが用いるアプローチの概要を示す
- 小児での推測精度を高めるようデータを活用するために用いることができる統計学的方法論について記述すること

小児の外挿入決定プロセス

- 外挿の適切性の判断要因

- 既存の成人でのデータ又は集団特性が意図する小児集団と類似していること
- 試験デザイン、データ収集及び測定に関する成人データの品質が担保されていること
- 成人データにおける医療機器の安全性、有効性が適切に保証されていること

小児外挿のためのフローチャート



ボックスCの例示

C.

1. 機器は埋め込み型又は身体接触型か？もしその場合は、**埋め込み部位及び期間**は、成人と意図する小児集団の間で、機器の安全性又は有効性**新見に意味**のある影響を及ぼす程度に異なるか？あるいは、
2. **機器特性**は、小児と成人の間で、小児集団での機器の安全性及び有効性に臨床的意味のある影響を及ぼす程度に異なるか？あるいは、
例)小児集団に使用するために、必要となる機器の変更(デザイン、材質、使用機序など)が、機器の安全性又は有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼす場合
3. 小児集団での機器の安全性及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすような、意図する**小児集団に特有の特性**はあるか？あるいは、
【例】
 - 機器の動作期間中の発育
 - 検体試料のサイズ及び量、参照値又は正常値
 - 血清学的 in vitro 診断機器の場合、異なる免疫状態による一部の部分集団に特有の問題
 - In vitro 診断機器の場合、妨害物質に関する分析上の問題
 - 治療薬モニタリング機器の場合、用量又は代謝の違い
 - 小児の人的要因
 - 若年被験者に対する時間暴露の影響の増大(例えば、集団間での長期毒性の違い)
4. **疾患特性**は、成人と意図する小児集団の間で、小児集団での機器の安全性及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼす程度に異なるか？あるいは、
例)成人と小児で、疾患特性の有病率又は重症度、若しくは疾患の自然歴が異なる場合
5. 成人と意図する小児集団の間で、小児集団での機器の安全性及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすような**その他の違い**はあるか？

外挿を制限する可能性がある(全般的)因子

- 小児の疾患又は病態の知見がほとんどない
- 当該医療機器は成人用でFDA承認済ではない
- エンドポイントを直接使用できない
- 統計モデルで差異を説明できない
- 人的要因及び成長が小児患者の安全性に影響しうる
- 小児使用のために適切な製品表示がない
- 使用するデータは現在の医療習慣と異なる
- 適切なリスク低減を保証できない

その他

- データ外挿の不確実性
- 外挿のための統計学的方法論
などの観点からの記載がある

FDAガイダンスを踏まえ、国内における医療機器の 小児適用を評価する際の論点、留意点

1. 小児集団の定義について [第2回専門部会]
2. 医療機器の小児使用に関する情報提供について [第2回専門部会]
3. 小児における有効性と安全性の評価方法について [第2回専門部会]
4. 成人データを小児へ外挿、評価する際の留意点について
5. 海外臨床データを用いて、国内での有効性と安全性を評価する際の留意点について

1. 小児集団の定義について

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)**

2. 医療機器の小児使用に関する情報提供について

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

8

12

[第二回専門部会資料から抜粋]

3. 小児における有効性と安全性の評価方法について

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)・GMP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

5. 海外臨床データを用いて、 国内での有効性と安全性を評価する際の留意点について

- 平成9年3月31日付 薬発第479号 「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取り扱いについて」より抜粋

1. 外国臨床試験データの受入れ

外国で実施された臨床試験に関するデータ(以下「外国臨床試験データ」という。)については、別表の各項のすべての要件に適合する場合は、医療用具の製造(輸入)承認申請の審査資料として受け入れるものであること。

	受入れの要件
1	臨床試験の方法、臨床評価の方法等が、我が国の基準又はガイドラインを満たすものであるか、我が国の医療実態に適用し得るものであること。
2	試験を適切に実施し得る経験と能力を有する研究者により、公的機関又は大学附属医療機関等信頼性ある医療機関において実施されたものであること。
3	適切な手順と方法(世界医師会が定めたヘルシンキ宣言の遵守、我が国の医療用具の臨床試験の実施に関する基準又はこれと同等以上の外国の基準への適合)で実施されたものであること。
4	臨床試験データの基礎となった個別の症例記録・統計解析記録等の生データ等について、必要に応じ調査し得るものであること。