

前書き

追加のコピー

本ガイダンス案の追加のコピーは、下記インターネット・サイトより入手可能である：

<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1668.pdf>。

電子コピーを入手したい場合は dsmica@fda.hhs.gov まで E メールで依頼する。ハードコピーを入手したい場合は 240-276-3151 までファックスで依頼する。依頼の際は、本ガイダンス案の協議事項番号（1668）を記入すること。本ガイダンス案のコピーは生物製剤評価研究センター内の下記オフィスからも入手可能である。

Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance, HFM-40

Center for Biologics Evaluation and Research

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448

電話番号：800-835-4709 または 301-827-1800

目次

序文.....	1
最小負担化アプローチ (The Least Burdensome Approach)	2
定義.....	2
HUD の指定および HDE 申請.....	3
連絡先情報.....	5
FDA による HDE 申請の審査.....	6
HDE および小児患者.....	7
FDA による HDE 承認後.....	10
施設内倫理委員会 (IRB) の役割.....	12
緊急事態での HUD の使用.....	21

HDE 承認取得者、施設内倫理委員会 (IRB)、 治験責任医師、および FDA スタッフのための ガイダンス案

人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (HDE) に関する規則：質疑応答編

本ガイダンス案は、完成した際には、食品医薬品局 (FDA) の本件に関する現在の考え方を示すものである。これにより何らかの権利を創出したり、何者かに対して何らかの権利を与えたりするものではなく、また FDA または一般市民を拘束するものでもない。適用可能な法令および規則の要件を満たすものであれば、本ガイダンスに代わる他のアプローチを用いても差し支えない。代替的アプローチについて協議したい場合は、本ガイダンスの施行責任者である FDA スタッフにご連絡いただきたい。連絡すべき FDA スタッフが分からない場合は、本ガイダンス表紙に記載された電話番号にご一報いただきたい。

序文

本ガイダンス案は、人道主義的使用のための医療機器 (Humanitarian Use Devices (HUD))、および連邦食品医薬品化粧品法 (本法) の 510 項 (m)(2) により承認される人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (HDE) の申請についてよく問われる質問に回答する。2006 年に発行された版の改訂版である本草案は、2007 年の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令 (Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act) に説明されている追加要件を反映している。

本ガイダンスを含め FDA のガイダンス文書は、法的拘束力を有するものではない。特定の規則要件または法的要件が引用されている部分を除き、ガイダンスはある問題に関する FDA の現在の考え方を示すものであり、単に勧告として受け止められるべきである。FDA のガイダンスで、「すべきである (*should*)」という単語は、何らかの提案あるいは勧告を意味し、そこに示された事項を義務付けるものではない。「しなければならない (*must*)」という単語は、そこに示された事項が義務付けられることを意味する。本ガイダンスの目的に照らせば、「you」は、質問の内容に応じて HDE 承認取得者、施設内倫理委員会 (IRB)、または治験責任医師を意味し、また「我々 (*we*)」は FDA を意味する。

最小負担化アプローチ (The Least Burdensome Approach)

我々は、医療機器規則のすべての領域において最小負担化アプローチを検討すべきであると考えている。本ガイダンス案は、関連する科学的要件および法的要件について我々が行った慎重なレビュー結果を反映しており、上記要件を順守するための最も負担の少ない方法であると我々は確信している。ただし、より負担の少ない代替アプローチがあると確信される場合には、我々がそのアプローチについて検討できるよう、ご一報いただきたい。コメントは、本ガイダンスの冒頭に記載している連絡担当者、あるいは CDRH または CBER オンブズマン宛に送付することができる。CDRH オンブズマンへの連絡方法および総合的な情報は <http://www.fda.gov/cdrh/ombudsman/>にて、CBER オンブズマンの連絡窓口については、<http://www.fda.gov/cber/inside/ombudsman.htm>にて入手可能である。

定義

1. 人道主義的使用のための医療機器 (Humanitarian Use Devices (HUD)) とは何か？

21 CFR 814.3 (n) に規定する通り、HUD とは「米国で年間 4,000 人未満の患者で発症または発現している疾患または病態の治療または診断において、患者にベネフィットをもたらすように意図された医療機器」である。

2. 人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (Humanitarian Device Exemption (HDE)) とは何か？

人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (HDE) とは、市販前承認申請 (PMA) と同様の申請であるが、食品医薬品化粧品法 (本法) の 514 項および 515 項の有効性に関する要求事項が免除される。HDE の FDA 承認により、人道主義的使用のための医療機器 (HUD) を市販し、一定の利益を享受し、また本法 520 項 (m) に説明する制限を利用する認可が与えられる。具体的には、下記に記述するように、HUD は限られた状況を除いては営利目的で販売することができず、緊急事態を除き、IRB によって施設内での HUD 使用が承認された場合にのみ同施設内で HUD を使用することができる。

3. HDE 承認取得者とは何か？

HDE 承認取得者とは、人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (HDE) を FDA から承認された者である。

4. HUD の「使用」とは、何を意味するのか？

本文書で用語「使用」とは、特に修正がなければ、承認されたラベルおよび適応に従い HUD を使用することを意味する。試験または研究で HUD を使用する場合には、用語「試験使用」が用いられる。

HUD の指定および HDE 申請

5. HUD 指定の要請に必要なものは何か？

21 CFR 814.102 (a) に従い、要請には下記のものが必要である。

- まれな疾患または病態、あるいは疾患または病態の妥当なサブセットに対する HUD 指定を要請していることを示す記述。
- 申請者の氏名および住所。
- 機器の使用対象となるまれな疾患または病態、機器の使用に対応する適応案または適応、およびそのような療法を必要とする理由。
- 機器に関する説明、およびまれな疾患または病態に対して機器を使用する科学的根拠についての考察
- 機器が 21 CFR 814.3 (n) の定義を満たすことを実証する文書。これには信頼できる文献を添付する。

上記項目について更に詳しい情報を得たい場合には、21 CFR 814.102 (a) を参照すること。

6. FDA が HUD 指定の適格性を判断するのはいつか？

申請者が HUD 指定を要請した時点で、FDA は判断を下す。同時に、当該機器が、米国 (US) で年間 4,000 人未満の患者で発症または発現しているまれな疾患または病態を対象としているかどうかを判断する。

申請者は、HDE 申請する前に HUD 指定を要請すべきである。

7. 発症患者数は年間 4,000 人未満であるが、一人の患者が機器と複数回接触する場合、機器は HUD 指定の資格を付与されるか？

はい。FDA は、場合によっては、患者一人当たりの機器との接触回数が 1 回を上回ってもよいと認識している。患者と複数回接触のある機器であっても、総患者数が米国で年間 4,000 人未満である限り HUD 指定を受ける資格を有する。

8. HDE 申請に必要なものは何か？

申請者は、HDE 申請書 (21 CFR 814.104 (b)(1)) に、FDA の HUD 指定書簡のコピーを添付するか、あるいはこれを引用しなければならない。HDE を申請する際に必要とされるその他の内容物については、21 CFR 814.104 に詳細に記載されている。この情報は、当該機器が

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

本法 520 項(m)(2) に記載の HUD に関する法令基準に適合するかどうか、FDA が判断するためのものである。

2007 年の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令（一般法 110-85）は、情報がすぐに入手可能な場合には、すべての HDE 原申請において追加情報を要求している。具体的には、同法令は、機器が治療、診断または処置することを意図した疾患または病態に罹患した小児サブ集団すべてに関する記述、および発症した小児患者数を要求している。本法 515A 項 (a)(2)¹ を参照。

9. 当該疾患または病態を治療または診断するために、類似の機器が利用可能である場合に、HDE 申請することができるか？

FDA は、下記のいずれかの場合において HDE 申請を検討する：

- ・ 当該疾患または病態を治療または診断するために利用できる類似の機器がない；あるいは
- ・ 類似の機器が、別のすでに承認された HDE 申請の下で利用可能である；あるいは
- ・ 類似の機器が、すでに承認された治験医療機器の適用免除（Investigational Device Exemption (IDE)）の下で試験途上にある（21 CFR 814.104 (b)(2)）。

ただし、市販前承認（PMA）プロセス、あるいは市販前通知（510 (k)）プロセスを通じて、一旦、同じ使用目的で適応される類似機器が市販されることとなった場合には、FDA は HUD 機器に HDE を付与することはできない。本法 520 項 (m)(2)(B) を参照。

10. FDA は何を「類似機器」とみなすのか？

類似機器は HDE 申請に基づいて提出される機器と同一である必要はない。類似機器が存在するかどうか判断する際には、FDA は下記事項を考慮する：

- ・ 機器使用の適応および技術的な特徴
- ・ 当該機器を用いた治療または診断の対象となる患者集団
- ・ 当該機器が特定患者集団のニーズに適合するかどうか。

¹ 本法 515A 項 (a)(2) および 520 項 (m)(6) を含め、本ガイドライン全体を通じて引用される法令規定の多くは、2007 年の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令により追加された。

連絡先情報

11. HUD 指定に関する要請書をどこに提出すればよいか？

21 CFR 814.102 に従い、HUD 指定の要請書のコピー2部を下記のオーファン薬開発局に提出すること：

Office of Orphan Products Development (OOPD), HF-35
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

HUD 指定についての質問は、FDA のオーファン薬開発局 (Orphan Products Development) まで (電話番号：(301) 827-3666)。

12. HDE 申請書をどこに提出すればよいか？

21 CFR 814.20 および 814.104 に従い、HDE 申請書のコピー²を6部、下記に提出すること：

CDRH の規制対象製品

Document Mail Center (HFZ-401)
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration
9200 Corporate Blvd.
Rockville, MD 20850

CBER の規制対象製品

Document Control Center (HFM-99)
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Suite 200N
Rockville, MD 20852-1448

² FDA は、電子コピーの提出を推奨する。CDRH への電子コピーの提出に関するより詳細な情報を得たい場合には、「市販前提出のための電子コピー」、<http://www.fda.gov/cdrh/elecsub.html> を参照すること。CBER に提出される電子コピーについては、301-827-0373 に連絡すること。

FDA による HDE 申請の審査

13. FDA による HDE 原申請の審査にはどのくらいの期間を要するか？

FDA は、HDE 申請を許可あるいは却下するのに、受領日から 75 日を要する。この期間には 30 日間の受付期間が含まれており、この期間中に FDA は、当該 HDE 申請が実質的審査に必要な情報を完備しているかどうか判断する。FDA が申請者に申請書が不完全であることを通知し、追加情報を要求する場合には、FDA が追加情報を受領した時点で、75 日間の審査期間がリセットされる。本法 520 項 (m)(2); 21 CFR 814.114 を参照。

14. HDE の変更申請、補足申請、および報告申請に関する審査の時間枠はどのようなものか？

HDE の変更申請、補足申請、および報告申請に関する審査の時間枠は 75 日間で、HDE の原申請の場合と同様である。ただし、30 日以内の補足申請として提出された場合を除く (21 CFR 814.39 (f))。

15. HDE の変更申請、補足申請、および報告申請は、PMA に適用される規則と同じ規則の対象となるか？

はい。HDE の変更申請、補足申請、および報告申請は、一般的に PMA に適用される規則と同じ規則の対象となる。具体的な HDE 要求事項については、21 CFR 814.106、814.108、814.110、および 814.126 を参照すること。

16. HDE は利用者手数料の対象となるか？

いいえ。HDE の利用者手数料は 2007 年の医療機器利用者手数料改正法 (Medical Device User Fee Amendments) による再承認および改正に従い、2002 年の医療機器利用者手数料および近代化法 (Medical Device User Fee and Modernization Act) に基づき免除される。

17. 品質システム規則 (QSR) (21 CFR Part 820) は、HUD に適用されるか？

はい。ただし、FDA は、主として当局が機器の安全性にとって最も重要とみなす製造管理および品質管理に重点を置く。

18. QSR の免除を要求することができるか？

はい。QSR 要求事項を順守することができない、あるいはこれに囚われる必要がないと信ずる場合には、免除を申し出ることができる。21 CFR 820.1 (e) に記載の通り、免除を申し立てるための手順は 21 CFR 10.30 に説明されている。免除申請の評価に際して FDA は機器によってもたらされるリスク、製造上の欠陥が引き起こす可能性のある潜在的リスク、および機器に関する公衆衛生上のニーズに関して最も重点的に検討を行う。

HDE および小児患者

19. 2007 年の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令が施行される前に、小児患者で使用するために HDE の承認を得ている場合でも、当該 HDE 承認取得者は、当該機器の販売から利益を得ることが禁止されるか？

はい。小児患者または小児のサブ集団において使用するために適応される機器に関する HDE 原申請は、2007 年 9 月 27 日以降に承認された原申請に限り、年間流通数 (annual distribution number (ADN)) が割り付けられ、また営利目的で販売することができる (下記制限対象となる)。小児患者または小児のサブ集団において使用するために、それ以前に HDE の承認を受けた場合、HDE 補足申請だけでは、営利販売の適格性を保証するのに十分ではない。

20. 小児用および成人用として適応される機器について、個別の HDE 申請を必要とするか？

いいえ。小児集団および成人集団の両方を治療することが意図された機器を、一つの HDE 申請に含めても良いが、使用の対象となる適応では、小児患者または小児サブ集団での使用ならびに成人での使用を規定すべきである。場合によっては、小児集団または小児サブ集団での使用が意図された機器に関する安全性プロフィールおよび予想されるベネフィットのプロフィールは、成人集団で同機器を使用する場合とは異なる可能性がある。従って、小児集団および成人集団での使用が意図された機器に関する HDE 申請には、小児集団および成人集団の両方での使用を裏付けるデータを含めることを推奨する。

2007 年の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令 (一般法 110-85) による改正で、本法は FDA に、「患者等 (individuals)」における製品の意図された使用を評価することによって、年間流通数 (ADN) を規定するよう要求している。この用語「患者等 (individuals)」には、小児患者および成人患者の両方が含まれている。本法 520 項 (m)(6)(A)(ii) を参照すること。この規定は、HDE 承認取得者が、小児用に限り適用される、あるいは小児患者および成人患者の両方の用途で適用される HUD の販売から、ADN の上限範囲内で利益を享受することを許可する。このように、機器が小児集団および成人集団の両方に適用可能であると考えられる場合には、当該機器が小児患者を理不尽または重大な疾患リスクまたは傷害リスクに暴露させないこと、および現在利用可能な機器または代替治療法の予想されるリスクおよびベネフィットを考慮しつつ、当該機器の使用から得られると予想される健康に対するベネフィットが、当該機器の使用による傷害または疾患のリスクを上回ることを立証する情報を、申請者の HDE 申請書類に含めるよう同法令は奨励している。申請書類がこの承認基準を満たす場合に限り、FDA は小児患者用として当該機器を承認し、またこうした場合に限り、HDE 承認取得者は当該機器の販売から利益を享受する資格を有する。

21. 年間流通数 (ADN) とは何か、またそれはどのように決められるのか？

2007 年施行の小児用医療機器の安全性および改善に関する法令 (一般法 110-85) は、小児患者または小児サブ集団で使用することが意図され、2007 年 9 月 27 日以降に承認された HUD を営利目的で販売することを許可する。ただし、いずれの暦年においても流通する機器の数が年間流通数 (ADN) を上回らない場合に限る。ADN は、当局が HDE を許可するときに決定する。ADN を決定するため、疾患または病態を発症した患者 (小児患者および成人患者) のうち 1 年間に当該機器を使用すると考えられる患者数に、各患者を治療するために合理的に必要とされる機器台数を掛け合わせる。算出した数が 4000 以下の場合、その数が ADN となる。どのような場合でも ADN は 4000 を超えないことになっているため、算出された数が 4000 を超える場合には、ADN は 4000 となる。本法 520 項 (m)(6)(A)(ii) を参照。

HDE を申請する際には、申請者は、1 年間に機器を使用すると考えられる患者数および各患者を治療するために合理的に必要とされる機器台数の両方についての補足データを提供すべきである。HUD 指定に関する要請と同様に、信頼のおける文献が添付された書類を ADN 指定に関する要請にも提出すべきである。こうした書類に関する詳細情報については、質問 5 を参照すること。

本法 520 項 (m)(8) で述べているように、当局の小児諮問委員会 (Pediatric Advisory Committee) は、2007 年 9 月 27 日以降に承認された、小児患者で使用することが意図されたすべての HUD を毎年審査し、対象小児集団に対する HDE 承認の妥当性が持続していることを確認する。

22. HDE が承認され、ADN が割り付けられた後に、HDE 承認取得者は ADN の修正を依頼することができるか？

はい。HDE 承認取得者は、疾患または病態を発症した患者数に関する新たな情報に基づき ADN の修正を要請する HDE 補足申請 (21 CFR 814.108) を行うことができる。ただし、いかなる場合も、ADN は 4,000 を上回ることはできない。

23. 当局により ADN を割り付けられた HDE 承認取得者には、特別な報告要求事項があるか？

1 年間に流通する機器の数が ADN を上回る場合には、ADN を割り付けられた HDE 承認取得者は、速やかに当局に通知しなければならない。本法 520 項 (m)(6)(A)(iii) を参照。この法令要件の FDA の解釈は次の通りである。HDE 承認取得者は、1 年間に出荷または販売される機器の数 (用途を問わない) が ADN を上回る場合は必ず HDE 報告申請の提出により

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

速やかに当局に通知しなければならない³。このように、新しい法令の通知要求事項は、一般的には、下記「FDA による HDE 承認後」のセクション（質問 32）で考察される 21 CFR 814.126 (b)(1)(iii) の報告要求事項に一致する：両者は、機器が最終的にどのように使われたかを問わず（当該機器の承認された適応範囲外で使用されたとしても）、出荷あるいは販売された機器の数を問題とする。唯一の違いは、新しい法令規定は、1 年間に出荷または販売された機器の数が ADN を上回る場合には、速やかな通知を要求するが、一方、現行の規則は、HDE 承認指令（approval order）で規定する時間枠に基づく定期的な報告を要求している。

24. 1 年間に出荷または販売された機器の数が ADN を上回るとどうなるのか？

FDA は、小児患者または小児サブ集団を対象とする旨をラベルに記載した 2007 年 9 月 27 日以降承認された HUD のうち年間に一定数（ADN として知られている）の機器について営利禁止措置を免除する（この禁止措置についての詳細は質問 29 および 30 を参照すること）。1 年間に出荷または販売される機器台数（用途を問わない）が ADN を上回る場合に、HDE 報告申請の書式（21 CFR 814.126）で当局に速やかに通知することは、HDE 承認取得者の責任である。このような通知が出された場合、あるいは FDA が査察を通じて機器台数が ADN を上回っていることを発見した場合は、一般的な営利禁止措置が当該年の残りの部分に適用される。本法 520 項 (m)(6)(D) を参照。

25. 機器が患者の体格に応じて様々なサイズで製造される場合、機器の年間流通台数が、年間使用台数よりも多くなる場合がある。機器の流通台数と使用台数のうち、どちらの数が ADN となるか？

上記で説明したように、ADN とは、当局が営利禁止措置を免除する 1 年間に出荷または販売される機器の台数である。ADN を上回ったことを HDE 承認取得者が当局に通知した時点で、あるいは FDA が査察を通じて発見した時点で、一般的な営利禁止措置が当該年の残りの部分に適用される。HDE 承認取得者が複数サイズを出荷する場合には、追加されたサイズが使用されるか、あるいは HDE 承認取得者に返却されるかによって、出荷が年間 ADN 集計票にカウントされる場合とされない場合とがある（脚注 3 を参照）。

26. 小児患者はどのように定義されるか？

本法 520 項 (m)(6)(E) に定義するように、小児患者とは、診断時または治療時において 21 歳以下の患者である。小児サブ集団とは、新生児、乳児、小児、または未成年のうちいずれかを指す

³ FDA は、HDE 承認取得者が、使用に際して各機器が患者にちょうど合うように異なるサイズを施設に出荷することは差し支えないと認めている。それらの追加されたサイズが使用されるか、あるいは HDE 承認取得者に返却されるかによって、そのような追加出荷が年間 ADN 集計票にカウントされるか否かが決定する。

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

FDA は、その市販前手続きのすべてを通じて小児用機器を審査する。この市販前手続きには、市販前通知 (510 (k))、市販前承認 (PMA)、生物製剤承認申請 (BLA)、および人道主義的使用のための医療機器に対する除外 (HDE) が含まれる。小児患者および小児用の定義に関する追加情報は、2004 年 5 月 14 日発行の「業界および FDA スタッフ向けガイダンス：小児用医療機器の市販前評価 (Guidance for Industry and FDA Staff: Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices)」(<http://www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/1220.html>) より入手可能である。

FDA による HDE 承認後

27. HDE 承認取得者は、当該 HUD が IRB を有する施設においてのみ管理されることを保証する責任を有するか？

はい。21 CFR 814.124 (a) に述べるように、HDE 承認取得者は、適切に組織され且つ機能している IRB を有する施設においてのみ、HUD が管理されることを保証する責任を有する。地域 IRB が HDE 審査を別の同様に組織された IRB に委任する場合には、地域 IRB はその委任を書簡で HDE 承認取得者宛に提出しなければならない。この書簡提出により、HDE 承認取得者は審査を実施する全 IRB について常に把握しておくものとする。

28. HDE 承認取得者は、HUD の使用を承認した IRB の名称と住所を FDA に提出する必要があるか？

いいえ。申請者は、審査を実施する IRB の名称および住所を FDA に提出する必要はない。ただし、21 CFR 814.126 (b)(2) の要求に従い、申請者は下記の記録を維持しなければならない：

- HUD を出荷した施設の名称および住所
- 審査を行う IRB との通信記録
- 審査を行う IRB または FDA が要求するその他の情報

29. 承認された適応の範囲外で使用する場合でも、一般的営利禁止措置は適用されるか？

承認された適応の範囲外で使用する場合でも、HUD は一般的営利禁止措置の対象となる。本法 520 項 (m)(3); 21 CFR 814.104 (b)(5)⁴ を参照すること。ただし、上記「HDE および小児患者」のセクションで説明したように、HUD が小児患者または小児サブ集団での使用、あ

⁴ HDE 規則の序文で考察されているように、「[申請者] がコスト見積りを上回る臨時の利益を享受したとしても、当該申請者は[本法 520 項 (m) (3)] を違反したとはみなされない。」61 Fed. Reg. 33232, 33242 (1996 年 6 月 26 日) (立法経緯を引用)。

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

るいは小児患者および成人患者の両方での使用を目的として適応される場合には、ADN を上限として限られた範囲でこの禁止措置が免除される HUD もある。

30. HDE 承認取得者は、機器に支払われる金額が、研究・開発、製造、および流通コストを上回らないことをどのように検証すべきか？

HDE 承認取得者が機器の代金として 250 ドルを超えて請求する場合には、FDA は、当該金額が研究、開発、製造、および流通コストを上回らないことを検証する、独立した公認会計士 (certified public accountant (CPA)) による報告、あるいは HDE 承認取得者の組織に所属する責任者による証明を要求する (21 CFR 814.104 (b)(5))。請求金額が 250 ドル以下の場合には、この要求事項は免除される。また、上記「HDE および小児患者」のセクションで説明したように、小児用の特定の HDE では、機器の販売から利益を得ることに対する禁止措置が限られた範囲で免除される。

31. どの有害事象報告要求事項が、HUD に適用されるか？

HUD が死亡または重篤な傷害を引き起こし、あるいはその原因となり得たと考えられる場合あるいは不具合を起こした場合、また不具合が再発した場合には死亡または重篤な傷害を引き起こし、あるいはその原因となり得ると考えられる場合には必ず、機器のユーザー施設、および/または製造業者は、FDA および IRB of record に報告書を提出する必要がある (21 CFR 814.126 (a))。重篤な傷害とは傷害または疾患であって、(1) 生命を脅かす、(2) 身体機能の永久的機能障害あるいは身体構造に対する永久的傷害をもたらす、あるいは (3) 身体機能の永久的機能障害あるいは身体構造に対する永久的傷害を排除するために内科的あるいは外科的介入を必要とするものを意味する (21 CFR 803.3)。この報告に関する具体的要求事項は、21 CFR Part 803 の医療機器に関する不具合報告 (MDR) 規則に説明されている。

注記：小児の有害事象は、当局の小児諮問委員会 (Pediatric Advisory Committee) により、定期的に審査される (<http://www.fda.gov/oc/advisory/default.htm>)。

32. HUD 指定に関して、HDE 承認取得者は定期報告書で FDA に何を提供する必要があるか？

HDE 承認取得者は FDA に対して、最新で信頼の置ける入手可能な情報に基づき、HUD 指定が現時点でも有効であることを立証する最新情報を定期的に提供しなければならない (21 CFR 814.126 (b))。この報告要求事項の一環として、HDE 承認取得者は、最初の HDE 市販承認以降に出荷または販売した機器の台数を報告しなければならない (21 CFR 814.126 (b)(1)(iii))。この規則については、どのように使用されたかを問わず (承認された適応、緊急用途等を目的としているかどうかを問わず) 出荷または販売された機器の総数を報告することを HDE 承認取得者に要求するものであると、FDA は解釈している。63 Fed. Reg. 59217, 59218 (1998 年 11 月 3 日) に説明する通り、この定期報告に求められる頻度は各 HDE 承認指令に規定されている。

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

この報告書に含まれる情報に基づき、HUD 指定をもはや適用できないと FDA が確信する場合に、FDA は追加情報を得るため HDE 承認取得者に連絡することがある。この報告書に関する更に詳しい情報については 21 CFR 814.126 (b)(1) を参照すること。

33. 承認済み HUD の使用対象となる新規適応を求めめるために、HDE 承認取得者は HDE 補足申請を提出することができるか？

いいえ。HDE 承認取得者が、承認済み HUD の使用対象となる新規適応を求めめる場合には、HDE 承認取得者は、まず使用対象となる新規適応について HUD 指定を取得し、次いで新規の HDE 原申請書を提出しなければならない。新規申請では、当初の適応に関する HDE において提出した情報またはデータがあれば、これを参考資料として組み入れることができる。21 CFR 814.110 を参照。

34. HDE 承認後に、米国で当該疾患または病態が年間 4,000 人を超える患者において発症または発現していると FDA が判断した場合、承認済みの HDE はどうなるか？

FDA が、米国で年間 4,000 人を超える患者が当該疾患または病態を発症または発現していると判断した場合、FDA は HDE を取り消すかどうか検討することができる。検討に際して、当該疾患または病態を有する患者の数、ピポータル試験実施の可能性（安全性および有効性が合理的に保証されることを実証するため）、および当該機器に対する公衆衛生上のニーズなどの諸要素を考慮することになる。

35. HUD について FDA が HDE を承認した後、当該機器あるいは同一の適応を有する類似機器が PMA 承認を受けた場合、あるいは 510 (k) の審査を通過した場合、HDE 承認のステータスはどうなるか？

当該 HUD あるいは同一の適応を有する別の類似機器が PMA 承認を取得、あるいは 510 (k) の審査を通過した場合、FDA は HDE を取り消すことができる。類似機器が、対象とする疾患または病態の治療または診断を行うために PMA 承認を取得または 510 (k) 審査を通過したことにより合法的に市販されることとなった場合、HUD の必要性はもはや存在せず、従って HUD はもはや本法 520 項 (m)(2)(B) の要求事項を満たさない。

施設内倫理委員会（IRB）の役割

36. HDE と IDE の違いは何か？これらは、いずれもその表題に「機器の免除（device exemption）」という言葉が使われており、IRB にとって混同する可能性がある。

まったく単純で、HDE で使用されている用語「免除（exemption）」は、特定のステータスを指し、HUD を合法的に市販するために規則に従う必要はないことを意味する。HDE 承認は安全性および予想されるベネフィットに基づく；HDE では、それ以外の場合において本法

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

514 項および 515 項で要求されるような、有効性の合理的保証を提供する要求事項が免除されている。

IDE で使用されている用語「免除 (exemption)」は、特定のステータスを指し、ヒトを含めた研究試験において未許可または未審査の機器（あるいは未許可または未審査の適応に用いる承認済みあるいは審査に合格した機器）を試験するために規則に従う必要はないことを意味する。この免除があれば、未承認または未審査の機器を出荷し、ヒトを含めた研究に用いることができる。

37. HDE 承認取得者が、PMA を申請するために、試験において安全性および有効性データを収集しようとしたらどうなるか？IDE を必要とするか？IRB 承認およびインフォームド・コンセントを必要とするか？

HDE 承認取得者は、HDE 承認済みの適応について、治験医療機器の適用免除 (IDE) が無くても PMA を申請するために安全性および有効性データを収集してもよい。これは臨床試験であるが、HUD がその承認された適応に従って使用される限り、当該試験は承認済みの IDE に関する要求事項が免除されると FDA はみなす。ただし、FDA によって規制される臨床試験について必要とされるように、IRB 承認 (21 CFR Part 56) およびインフォームド・コンセント (21 CFR Part 50) はなお必要とされる。

HUD について、その承認された適応外で臨床試験する（例、拡大した適応の範囲で、あるいは異なる適応で）場合には、承認済みの IDE を必要とする。21 CFR 812.20 (a)(1) を参照。FDA により承認される IDE の取得に関する要求事項に加え、この試験の治験依頼者は、IRB を規定する規則 (21 CFR Part 56)、およびインフォームド・コンセントを規定する規則 (21 CFR Part 50) を順守しなければならない。

38. PMA、510 (k)、および HDE の違いはなにか？

機器を市場導入するまでの 3 つの規制経路は、市販前承認 (PMA)、市販前通知 (510 (k))、および HDE を経由する。

PMA 承認を取得した機器は、有効な科学的証拠、および機器の意図した用途について機器が安全で有効であることの合理的保証に基づき、市場導入することを許可される。一旦承認されたならば、その機器の承認されたラベルの範囲内で当該機器を市場導入し、販売することができる。価格に制限はなく、当該機器を使用するための資格を有する者であれば誰でもこれを使用することができる。

機器が、少なくとも PMA 認可が不要な機器で、合法的に市販されている機器と同等に安全で有効、すなわち、実質的に同等であると当局が認めた場合に、当該機器は市場導入のための 510 (k) 審査を通過する。提出者は有効な科学的証拠を用いながら、類似の合法的に市場

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

導入された機器と自身の機器を比較する。その際、使用の対象となる適応および技術的特徴を比較する。

HDE 承認を取得した機器は、市場導入することを許可されるが、承認は安全性および予想されるベネフィットに基づく。本法および施行規則により、HUD は有効性の合理的保証を立証することを免除される。HUD は、米国で年間 4,000 人未満の患者で発症または発現している疾患または病態の治療または診断において使用されることが意図されている。機器が、小児集団またはサブ集団で使用、もしくは小児患者および成人患者の両方で使用され、且つ 2007 年 9 月 27 日以降に承認を受け、その他の特定の制限の対象となる場合に限り、HUD の製造業者は ADN の範囲内で利益を得ることができる。(この限られた範囲内での利益の許容に関する更に詳しい考察については、上記「HDE および小児患者」のセクションを参照すること) もう 1 つの重要な相違点は、HUD は施設で使用される前に IRB の承認を必要とすることにある。本法 520 項 (m)(3), (4), (6); 21 CFR 814.124 を参照。

39. 1 つの適応に関して承認を受けた HUD があり、その同一機器が HDE の適格性を有さない別の適応に関して試験途中にある、あるいは市場導入されている場合に、IRB は関与すべきか？

いいえ。異なる適応に関して IDE 下で HUD を試験する一方で、同一の機器を、承認を受けた使用の対象となる適応に従い使用することができる。更に、取得済み HDE に影響を与えることなく、別の適応で同一機器の承認取得、審査通過が可能である。

40. 異なる適応に関して IDE 試験において HUD を試験している場合に、これは HDE の下で許容される患者／ユーザーの数の影響を及ぼすか？

いいえ。異なる適応に関して IDE 試験において HUD を試験使用しても、これは HDE 承認に影響を及ぼさない。HUD は、米国で年間 4,000 人未満の患者で発症または発現している疾患または病態の治療または診断において使用されることが意図されている。その後に予想される PMA 承認または 510 (k) 認可のために IDE 試験で試験される機器は、HUD と同じ使用目的の適応を対象にしていない。

41. IRB は、HUD の使用と臨床試験（すなわち研究）における HUD の試験をどのように区別するか？

製造業者は、機器に関する HDE 申請書を提出する前に、IDE の下で試験を実施しなければならない (21 CFR Part 812)。IRB の審査と承認は、臨床試験で用いられる IDE 機器に関するため、この時点では、多くの IRB は機器が HUD かどうかは知らない。

HDE の認可が与えられた後、治験責任医師または HDE 承認取得者が、HUD を用いて臨床試験（すなわち研究試験）を実施したいと望む場合には、下記の情報が適用される。

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

HDE 承認取得者は、IDE の適用を受けずに、HDE で承認された適応に関する安全性および有効性のデータを収集することができる。これは臨床試験ではあるが、FDA は、HUD がラベルに記載された承認済みの適応に従い使用される限り、このような HUD は合法的に市場導入され IDE の適用がなくても合法的に出荷できるため、この試験は 21 CFR Part 812 の要求事項を免除されるとみなす。21 CFR 812.1 を参照。ただし、このような試験についても、これらは FDA によって規制される臨床試験であるため、なお IRB 承認 (21 CFR Part 56) およびインフォームド・コンセント (21 CFR Part 50) を必要とする。

承認された適応の範囲を超えて (例、拡大した適応の範囲で、あるいは異なる適応で) HUD の臨床試験を実施する場合には、21 CFR Part 812 を順守してこれを実施しなければならない。機器が高リスク (Significant Risk (SR)) (次の質問を参照) 機器に該当する場合には、FDA により承認された IDE を必要とする。21 CFR 812.1, 812.20 を参照。今日までのところ、すべての HUD は高リスク機器であった。更に、IRB 承認 (21 CFR Part 56) およびインフォームド・コンセント (21 CFR Part 50) を必要とする。

42. HUD と IRB の高リスク (Significant Risk (SR)) 機器または低リスク (Non-significant Risk (NSR)) 機器の決定との間にはどのような関係があるか？

SR/NSR の決定は機器の研究試験に限り適用されるので、HUD が患者の治療または診断に用いられる (すなわち、研究目的ではない) 場合、両者に関係はない。質問 41 で規定する場合を除き、HUD の使用は研究ではない；HUD は合法的に市場導入された機器であり、従って IRB は、SR または NSR の決定を下す必要はない。HUD の使用と臨床試験における HUD の試験使用との差異についての詳しい考察は質問 41 を参照すること。機器の研究試験のために SR/NSR の決定を下す際の IRB の責任に関する更に詳しい情報については、FDA 情報シート (FDA Information Sheet) を参照することができ、これは <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/default.htm> より入手可能である。

43. 施設で HUD を使用する前に IRB の承認を必要とするか？

はい。本法 520 項 (m)(4) で述べているように、施設で HUD を使用する前に IRB の承認を必要とする。ただし、緊急使用の場合を除く (質問 65 を参照)。IRB は、そのメンバー (または顧問) の中に、当該施設における HUD の使用を完全且つ適切に審査するための適切な経験と専門知識を有する者を含まなければならない (21 CFR 56.107 (a))。更に、地域 IRB は文書により、HUD の使用を審査する責任を肩代わりすることに合意した、別の同様に組織された IRB に (HUD 使用の審査を) 委任することができる。この委任状は HDE 承認取得者に送付されなければならない。これは、HDE 承認取得者が審査を行う IRB が Part 56 (21 CFR 814.124 (a)) に従い組織され、活動する施設においてのみ、HUD が管理されることを保証する責任を有するためである。IRB 承認の範囲に関する更に詳しい考察については質問 46 を参照すること。

44. 施設において HUD を使用する前に、IRB に資料を提出し、IRB から承認を得る責任を有するのは誰か？

上記で説明した通り、HDE 承認取得者が、適切に組織され、機能している IRB を有する施設においてのみ、HUD が管理されることを保証する責任を有する（質問 27 を参照）。そのような施設の医療提供者は、HUD を使用する前に IRB 承認を得る責任を有すべきである。ただし、IRB の事前承認を必要としない特定の緊急事態を除く（質問 65 を参照）。IRB は、HUD の初回承認および継続的レビューに必要な資料を受領し、評価するための方針および手順を整備すべきである。

45. HUD の使用に関する承認要請を IRB はどのように評価すべきか？

21 CFR 814.124 (a) に述べるように、HUD 使用を審査、承認する IRB は、IRB を規定する当局の規則に従い、組織され、活動しなければならない（21 CFR Part 56）。これには、機器の使用に関する継続的審査が含まれる。FDA は、IRB は 21 CFR 56.111 および Part 56 にあるその他の審査基準をできる限り順守するよう勧告する。例えば、IRB は、製品のラベルに記載されている患者のリスクを審査し、そのリスクが最小限に抑えられていることを確認すべきである。また、機器の使用案に関連して、リスクが妥当であることを確認すべきである。

具体的には、FDA は、HUD を初めて審査する際に下記の資料を審査することを勧告する：HDE 承認指令；機器についての説明；製品ラベル；HUD に添付されている場合の患者情報パッケージ；IRB が要求する場合には、HUD を使用するためのサンプル同意書（sample consent form）；機器の使用法に関する医師からの提案の要約。これには、スクリーニング手順の説明、HUD 手順、および患者のフォローアップ訪問、検査または手順のすべてが含まれる。すでに承認された HDE のリストは、<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfHDE/HDEInformation.cfm#2> より閲覧することができる。承認指令、ラベル、および患者情報は、該当する HDE 番号を選択することにより閲覧することができる。IRB は、このレビューおよび承認を行うための方針と手順を整備すべきである。これには、HUD の使用に関する同意文書を IRB が必要とするかどうかも含まれる。

46. HUD を使用する際に、臨床医の責任をどの程度監督すべきか？

IRB は HUD の使用を審査するにあたり、FDA が機器の承認された適応の範囲内においてのみ、HUD の使用に関する安全性および予想されるベネフィットについて判断を下していることを認識すべきである。IRB は、HUD の個別の使用について審査、承認する必要はない。むしろ、IRB は、HUD 使用の承認方法を決定するためにその裁量権を利用することができる。例えば、IRB がそのように欲するならば、当該臨床領域に適切な専門知識を有するメンバーからのインプットを得て（21 CFR Part 56）、IRB は、疾患の増悪に関する1つまたは複数の指標、事前使用および代替治療法の不奏功に基づく機器の使用上の制限、IRB ま

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

たは IRB 委員長に対する報告要求事項、ふさわしいフォローアップ上の注意事項および評価内容、または IRB が適切と判断するその他の基準を設けることができる。

47. HUD に関して IRB はどのような種類の審査に責任を有するか？

IRB は、HUD の初回ならびに継続して行われる審査に責任を有する。HUD の初回審査については、IRB は召集会議で審査を行う必要がある (21 CFR 56.108)。継続的な審査については、IRB は、迅速審査制度 (expedited review procedures) を採用することができる (21 CFR 56.110)。適用可能な場合には、HUD 使用の審査および臨床試験における HUD 試験使用の審査を同時に実施してもよい。

48. FDA はなぜ、IRB が迅速審査制度を利用して HUD の継続的審査を行うように勧告するのか？

HUD は合法的に市場導入された機器であり、研究プロトコールに求められるように、安全性および有効性の情報が系統的に収集されることはないので、FDA は迅速審査制度の利用を勧告する。迅速審査とは、実質的な審査よりも劣ることを意味しない。迅速審査においては、議長または議長から指名されたメンバーは、入手可能なリスクおよびベネフィット情報および医療機器に関する不具合報告 (Medical Device Reporting (MDR)) 文書を慎重に検討するべきである (質問 50 を参照)。IRB は、HUD を継続的に審査するための独自の方針および手順を策定することができ、召集会議においてこの審査を行うことができる。

49. 施設のその他の委員会は、HUD の審査に関与すべきか？

HUD の使用を承認するための IRB 以外の委員会に関する規制要求事項は存在しない。ただし、施設は追加審査を要求することができる。例えば、利害の対立、患者のリスク、あるいはソフトウェアの適合性の評価を行うための別の委員会を起用することにより、IRB 審査を補完してもよい。

50. IRB は、医療機器に関する不具合報告 (MDR) について何を知っていなければならないか？

HDE 規則である 21 CFR 814.126 (a) は、21 CFR Part 803 に従って MDR 報告書を FDA に提出することを要求する (質問 31 を参照)。FDA に提出された報告書は IRB of record にも提出されなければならない。

51. IRB は、HUD を使用する医療提供者について何を考慮すべきか？

IRB は、訓練、および機器を使用するための専門知識の観点から、医療提供者が適任であるかどうかを確認しても差し支えない。多くの HDE について、HDE 承認取得者は、医療提供者が機器を使用する前に、当該機器の使用に関する訓練を提供する必要がある。このような

拘束力のない勧告を含む
草案—導入目的に非ず

要求事項は、HDE 承認指令中に規定され、これは <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfHDE/HDEInformation.cfm#2> より入手可能である (HDE 番号を選択すること)。

52. HUD の使用に関する審査を行うために、IRB はプロトコルを依頼しなければならないか？

患者の治療または診断、すなわち研究目的以外で HUD を用いる場合には、FDA は審査用として IRB にプロトコルを提出するようには要求しない。ただし、自身が所属する IRB または施設は、独自の方針または手順に基づきこれを要求してもよい。

53. FDA は、HUD の年間使用回数の監視を IRB に要求するか？

いいえ。各年に流通する機器の台数を監視し、流通台数が 4,000 台を上回った場合に、患者の機器の使い方に関する説明および評価結果を提供するのは、HDE 承認取得者の責任である (21 CFR 814.126 (b)(1)(iii) を参照)。

54. IRB は、HUD による治療を受けた患者の医療記録を審査または監査しなければならないか？

いいえ。FDA は、HUD による治療を受けた患者の医療記録を監査することを、IRB に要求しない。

55. IRB は、HUD に関する請求金額を正当とする根拠を提供すべきか？

いいえ。IRB が HUD に関する請求金額を正当とする根拠を求める要求事項は存在しない。FDA は、HDE 承認取得者の初回申請において、またその後定期的に財務情報を審査する。

56. HDE 承認取得者が HUD について代金を請求する場合には、IRB は関与すべきか？

一般的に、HDE 承認取得者は患者の治療または診断に用いられる HUD について代金を請求する。ただし、小児集団または小児サブ集団で使用するため、あるいは小児患者および成人患者の両方で使用するために適応され、2007 年 9 月 27 日以降に承認され、且つ年間販売数が ADN を上回らなかった場合以外は、機器の研究・開発、製造、および流通にかかるコストを上回って HUD を販売することはできない (上記「HDE および小児患者」セクションで考察した通り)。本法 520 項 (m)(4), (6) を参照。

新規用途の臨床試験で HUD を使用する場合には、臨床試験の治験依頼者は、被験者または治験責任医師に、製造、研究、開発および取扱いのコストを回収するのに必要な金額よりも多くの金額を請求してはならない (21 CFR 812.7 (b))。臨床試験に参加する被験者が支払う