

治療機器と美容機器の場合は、標本数の計算の根拠となる主要評価項目の統計解析の詳細を、治験実施計画書に含めることも望ましい。データを解析する正確な戦略を明確に説明した、完全な統計解析プランを含める。完全な統計解析プランは、治験実施計画書に含めてもいいし、別文書として添付してもよいが、その場合は治験実施計画書の番号を記載する。いずれの場合も、試験の科学的整合性を守るために、何らかの転帰データが出る前に、完全な統計解析プランの作成を終える必要がある。

治験実施計画書に関してなされた決定、特に選択した治験デザインや臨床評価項目に関する決定の根拠を文書化しておくこと、提案する試験デザインと評価項目の裏付けの説明となり、FDAの審査がしやすい。他の評価項目やバイアスの可能性が少ない別の試験デザインが選択されなかった理由も、試験の審査に有用である。

ピボタル試験デザインの作成中、FDAはいつでも、pre-submissionプロセスを介して、非公式の助言やフィードバックを提供するつもりである。試験デザインの段階で治験責任医師の意見を求めることも有用である。過去の同様の臨床試験の経験に基づいた試験デザインと症例報告書のデザインへの情報提供において、臨床データマネージャは、重要な役割を果たすであろう。

11. 用語集

この用語集の用語は、本指針で使用される特定の解釈に従って定義されている。

実対照試験（実治療対照試験）

有効性が既に立証されているインターベンションを使用する試験。機器の治験の場合、実対照は、その適応症や外科的処置に対して承認又は許可されている機器（薬剤又は生物製剤）である。

美容機器

身体構造を物理的に修正して被験者の外観を望むように変えるために使用される機器。

一致試験

診断機器の結果を、臨床参照基準のものでない結果と比較する診断臨床性能試験。

ベネフィット-リスク評価

機器の使用による健康への予想されるベネフィットと、その使用による傷害や疾患の予想されるリスクの比較考量。

バイアス

真実から系統的に混入する誤差。臨床試験では、バイアスによって、試験が証明するものについて誤った結論になるおそれがある。

盲検化（マスキング）

被験者や被験者検体のインターベンション（又は検査）への割付を、個人や個人のグループに知らせないようにしておく状態。眼用機器の試験の場合、この状況を説明するのに「盲検化」という用語は不適切である。

臨床研究

臨床試験を参照。

臨床転帰試験

被験者があるインターベンションに割り当て、臨床転帰パラメータやそのバリデートされた代理パラメータを評価するバリデートされた評価ツールを使って既定の時期に検証し、そのインターベンションの安全性と有効性を判断する試験。

臨床参照基準（CRS）

被験者の標的疾患の真の状態を立証するために使用できる最善の方法；1つの方法である場合もあれば、臨床的フォローアップのように方法や手法が組み合わされている場合もあるが、治験機器の出力を考慮してはならない。

臨床試験

ヒトの被験者や検体を使って治療機器、美容機器、診断機器の安全性と有効性を評価するために、行う系統的試験（臨床研究も参照）。

比較対照

治験機器の性能水準を評価するために使用される手順や別の医療製品。比較対照は別の医療機器であることが多い。

複合評価項目

いくつかの評価項目をあらかじめ組み合わせたもの。

対象疾患

標的疾患を参照。

同時的対照

治験機器と同じ時期に収集したデータに基づく対照。

対照

治験機器との比較に用いられる機器、医薬品、生物製剤、医療処置、又は「インターベンションなし」。

対照群

臨床転帰試験で、対照治療をうける被験者や検体の群。

対照を設けた臨床試験

治験機器の性能を、対照群、比較機器、臨床参照基準の結果と比べて評価する臨床試験。

クロスオーバーデザイン（クロスオーバー試験）

被験者が異なるインターベンション（又は診断検査）を順番に受ける試験。クロスオーバーデザイン試験の最も単純な例は、各被験者が最初に治験機器又は対照機器を使用し、その後にその反対のものを使用することである。必要な場合は、最初のインターベンションの影響を軽減するために、2つの期間の間に適当な長さの「ウォッシュアウト」期間を設ける。各被験者に治験機器や対照機器を使用する順番は、通常無作為化される。

データモニタリング委員会（DMC）

進行中の臨床試験の蓄積データを定期的に審査する、専門知識を持った人のグループ。DMCは、安全性の問題がある場合や、試験の目的に達成した場合に、試験の中止を勧告できる。Data Safety and Monitoring Board（データの安全性及びモニタリング委員会：DSMB）と呼ばれることもある。

診断臨床性能試験

その機器による被験者の結果が、臨床参照基準で測定されたその被験者の臨床症状とどれくらい関連性があるかを定量化する方法で、診断機器の性能を特徴化する試験。

診断機器

単独でまたは他の情報の文脈の中で使用され、被験者の標的疾患の評価を助ける結果を示す機器。

探索段階

最初の開発、評価、first-in-human、その他のフィージビリティ試験を含む、医療機器の臨床開発段階。

フィージビリティ試験

例えばピボタル試験が実際的であるかどうかを見る、またはピボタル試験の実施計画書を改良するための予備臨床試験フィージビリティ試験はパイロット試験と呼ばれることもある。

Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準：GCP）

臨床試験のデザイン、実施、性能、モニタリング、査察、記録、解析、報告のための基準で、データと報告された結果が信頼でき、正確であること、被験者の権利、安全、福祉、整合性、秘密が守られることを保証するもの。

Good Clinical Data Management Practices（医薬品の臨床試験のデータ管理に関する基準：GCDMP）

最善の運営方法と容認できる規制基準から成る、臨床データ管理のための現行の業界基準。

歴史的対照群

ピボタル試験以前に観察された被験者の対照群。この対照群から収集されたデータを、治験機器の性能の比較に使用する。

インターベンション割付のメカニズム

被験者を治験群や対照群に割り付ける方法。

治験機器

1) 臨床試験や研究で検証される、未承認の新しい機器や、未承認の使用に対して試験が行われる現在販売されている機器で、複数の被験者でその安全性や有効性を決定する。2) 治験の目的である、移行機器を含む機器。ここで言う移行機器とはFD&C法のSection 520(l) に該当する機器を意味し、FDAが1976年5月28日以前に新しい医薬品又は抗生物質と見なした機器である (See 21 CFR 812.3(g) 及び(h)参照)。

In vitro診断 (IVD) 機器

ヒトの身体から取った検体の採取、準備、検証に使用される診断機器。

学習曲線

医療機器の使用や、外科インプラントの場合、機器の埋め込み処置の学習の速度の変化を表したグラフ。望ましい転帰に達するのにかかった時間、転帰の成功が確実になるまでの手順の数で測定できる。

エビデンスの水準

あるインターベンションや診断検査に対するベネフィットと被害の推定値の妥当性に関する集合的な信頼の水準。

医療機器

(1) 正式な国民医薬品集や米国薬局方、それらの補足文書で認められている、(2) 人や動物の疾患その他の症状の診断、疾患の治癒、緩和、治療、予防に使用される、又は(3) 人や動物の身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的とし、人や動物の体内や身体への化学作用によってその主たる目的を達成せず、その主たる目的のために代謝されることに依存しない、器具、装置、道具、機械、仕掛け、インプラント、*in vitro*試薬、その他類似もしくは関連の物品、及びその構成部品、部品、付属品。(FD&C法のSection 201(h)を参照。)

メタアナリシス

別ではあるが類似している(すなわち比較可能な)試験のデータを統計的に合成し、プールされた結果の量的サマリーに導く。

非劣性試験

ある治験機器の安全性や有効性が比較対照より既定の差以上に劣っていないことを実証するようデザインされた試験。

非盲検化試験

盲検化がされていない試験。オープンラベル試験とも言う(オープンラベル試験の項を参照)。

「インターベンションを行わない」対照

被験者に(プラセボを含む)いずれのインターベンションも使用しない対照。治療試験では、これを「治療を行わない」対照という。

客観的性能基準（OPC）

臨床試験及び／又はレジストリの歴史的データから導き出し、FDAが安全性や有効性の評価項目の審査や比較で用いることがある標的数値。

観察試験

被験者に対するインターベンションの影響について推論を引き出す試験。ただし、治験責任医師は被験者をインターベンション群に割り付けていない。

オープンラベル試験

参加者、医療専門家、その他の者が、その試験でどのようなインターベンションや診断検査がなされるかを知っている臨床試験（非盲検化試験も参照）。

一対比較デザイン

同じ被験者や被験者の検体に、同時点で複数のインターベンションや診断検査法を使用する。インターベンションや検査法が互いに干渉する場合は適さない。

並行群間比較デザイン

各被験者や被験者の検体に、試験対象の複数のインターベンションや診断検査のうちの1つだけを割り当てる（対をなしていない）試験。

性能目標

安全性評価項目、有効性評価項目、診断臨床性能試験、診断性能測定に関し、FDAがピボタル試験結果の比較に十分使用できると見なした数値。

パイロット試験

フィージビリティ試験を参照。

ピボタル段階

医療機器の臨床開発段階。この間に医療機器の安全性と有効性の評価を裏付けるためのエビデンスを集める。1つ又は複数のピボタル試験が行われる。

ピボタル試験

医療機器の使用目的に対する安全性と有効性の評価を裏付けるためのエビデンスを集める、決定的な試験。

プラセボ（見せかけ）

無効であると考えられている機器。臨床試験で、インターベンションの有効性を評価するために実験的インターベンションがプラセボと比較されることが多々ある（プラセボ対照試験を参照）。

プラセボ対照試験

特定の治験機器の使用結果を、無効の機器を同様の条件下で使用した結果と比較する比較試験。

プラセボ効果

無効の機器を使用した後に起こる身体的又は心理的变化。これは機器の特別な特性の結果ではない。この変化は参加者の期待、時には機器を使用する人の期待を反映しており、有益な場合もある。

治験実施計画書

臨床試験の根拠となる試験計画。治験実施計画書で、例えば、試験に参加できる人の種類、試験のスケジュール、手順、薬剤、投与量、試験の期間を説明する。

無作為化

各被験者を既知の試験群に通常は平等に割り付けるプロセス。

無作為化試験

臨床試験の複数のインターベンションのいずれかに、参加者を無作為に（偶然に）割り付ける試験。

選択バイアス

試験集団、使用目的集団に選択された者の中の系統的な差によるバイアス。例えば、臨床転帰の並行群間試験で、治験群と対照群が互いに異なり、試験転帰に影響を及ぼすような方法で選択すると、試験結果に選択バイアスが混入する可能性がある。

検体

量や特性の検査、試験、解析のために採取した体液や組織の個別の分量。

検体マトリックス

対象分析物が含まれる媒体や環境（例えば脳脊髄液、血清、血液、他の組織、又は運搬用媒体バイアル）。量や特性の検査、試験、解析のために採取した体液や組織の個別の分量。

層別化

ある集団を、検証する特性に関し、全体の集団より等質であると思われる互いに重複しない網羅的なサブ集団（層という）に分けること。

層別化（サブグループ）デザイン

標的集団を被験者のサブセット（層）に分け、各サブセット（層）から別々に被験者を選択するデザイン。

試験評価項目

試験の有効性を判断するための主要又は副次的転帰。

優位性試験

ある治験機器の安全性や有効性が比較対照より優れていることを実証するようデザインされた試験。

標的疾患

その機器が使用される疾患。診断機器との関連で、被験者の過去、現在、今後の健康状態、疾患、疾患のステージ、その他の特定できる状態、または治療の開始、修正、中止のような臨床措置が必要な健康状態。

被験機器

治験機器を参照。

治療機器

特定の症状や疾患の治療に使用される機器。

業界及び FDA スタッフ向け ガイダンス

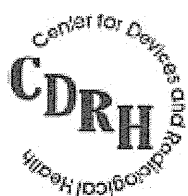
医療機器の市販前承認及び *De Novo* Classifications (新規分類) においてベネフィット-リスクを 決定する際に検討すべき要因

文書発行日：2012年3月28日

本書の草案は2011年8月15日に発行された。

2012年10月1日、本書は編集され、脚注18のタイプミスが修正された。

本書のCDRHの規制下にある機器についての質問は、Ruth Fischer、電話301-796-5735又はメールで Ruth.Fischer@fda.hhs.gov までお問い合わせ下さい。本書のCBERの規制下にある機器についての質問は、Office of Communication, Outreach and Development (OCOD)、電話1-800-835-4709又は301-827-1800までお問い合わせ下さい。



米国保健社会福祉省
(U.S. Department of Health and Human Services)
米国食品医薬品局
(Food and Drug Administration)

医療機器・放射線保健センター
(Center for Devices and Radiological Health)

生物製剤評価研究センター
(Center for Biologics Evaluation and Research)

序文

パブリックコメント

当局に関するコメント及び提案については、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）、Division of Dockets Management（5630 Fishers Lane, rm 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852）まで、常時提出可能です。電子メールによるコメントは <http://www.regulations.gov> まで提出して下さい。コメントには、連邦公報（Federal Register）で公表される使用通知（notice of availability）に記載の参照番号（docket number）を明記して下さい。本文書が次回改訂又は更新されるまで、コメントに関して FDA による対処が行われない可能性があります。

追加コピー

CDRH

追加コピーは下記のインターネットサイトで入手可能です：
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationsGuidance/GuidanceDocuments/default.htm> dsmica@fda.hhs.gov宛てにメールで依頼し、本ガイダンスの電子コピーを受け取る、又はファックス番号 301-827-8149 にハードコピーの送付を依頼することもできます。本ガイダンスを請求する場合は文書番号 1772 をご使用ください。

CBER

追加コピーは Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40)、14 01 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448、電話 1-800-835-4709 又は 301-827-1800 から入手して下さい。インターネットサイト <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>からも入手可能です。

目次

1. 緒言	4
2. 適用範囲	4
3. 背景	5
3.1 安全性と有効性のための法的基準	5
3.2 科学的エビデンスの種類	6
3.3 ベネフィット-リスクの決定	7
4. FDA がベネフィット-リスク決定の際に検討する要因	7
4.1 機器のベネフィットの評価	7
4.2 機器のリスクの評価	8
4.3 機器の予想されるベネフィットとリスクを評価する際のその他の要因	10
5. ベネフィット-リスク決定の例	12
5.1 例題	13
5.2 実際の FDA のベネフィット-リスク決定に基づいた例	19
添付資料 A	20
本ガイダンスと ISO14971 の共通点	20
添付資料 B.....	21
ベネフィット-リスク決定のためのワークシート	21
添付資料 C.....	28
仮定例のワークシート	28
仮定例 1 のためのワークシート	29
仮定例 2 のためのワークシート	35
仮定例 3 のためのワークシート	41
仮定例 4 のためのワークシート	47

業界及び FDA スタッフ向けガイダンス

医療機器の市販前承認及び新規分類においてベネフィット-リスクを決定する際に検討すべき要因

本ガイダンスは、本件に関する食品医薬品局 (FDA) の最新の見解である。本書によって何人にもいかなる権利も生じず、権利を付与せず、本書は FDA または国民を拘束するために機能するものではない。法的要件および規則要件を満たすものであれば、代替的アプローチを用いて構わない。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を担当する FDA スタッフに連絡のこと。しかるべき FDA スタッフがわからない場合は、本ガイダンスの表紙に記載した電話番号まで問い合わせのこと。

1. 緒言

FDA は、ある種の医療機器の市販前審査においてベネフィット-リスクを決定する際に、FDA が検討する主な要因に関し、FDA の審査者と業界向けによりわかりやすいガイダンスを提供するために本ガイダンスを作成した。FDA は、本ガイダンスに記載する要因を一様に適用することにより、市販前審査プロセスの予測性、一貫性、透明性が向上すると考える。

本書を含め FDA ガイダンスに法的執行力はない。ガイダンスはある案件に関する当局の現見解を説明するものであり、具体的な規制要件や法的要件が挙げられない限り、これは勧告として受け止められるべきである。当局のガイダンスにおける “should” 「～すべき」という用語の意味は、何かを提案 (suggest) もしくは推奨 (recommend) しており、義務付けて (required) いるのではない。

2. 適用範囲

本ガイダンスは、ある種の医療機器の市販前審査においてベネフィット-リスクを決定する際に、FDA が検討する主な要因を説明する。本ガイダンスで論じられるプロセスは、市販前承認 (PMA) 申請又は新規分類申請の対象となる機器に適用される。本ガイダンスは診断機器と治療機器の両方に適用される。本ガイダンスで考察されるコンセプトは、医療機器の設計から販売までの開発プロセスに適用される。よって、設計、非臨床試験、治験医療機器の適用免除 (IDE) の前、IDE フェーズ、PMA 申請や de novo petitions (新規申請) の組み立てや評価の際に、本ガイダンスに記載するベネフィット-リスク要因を考慮すべきである。ガイダンスに拘束力はないが、本書に説明するコンセプトと要因は、市販前審査

法的拘束力のない勧告を含む

プロセスの間に FDA がベネフィット-リスクをどのように決定するかについて広く説明している。本ガイダンスと ISO 14971 の共通点が 添付資料 A で論じられている。

3. 背景

3.1 安全性と有効性のための法的基準

連邦食品医薬品化粧品法（「FD&C 法」）の 513(a)項に基づいて、FDA は、数ある関連要因の中でも特に、「機器の使用による健康への予想されるベネフィットと、その使用による傷害や疾患の予想されるリスクを比較検討すること」により、PMA 申請が「安全性と有効性を合理的に保証」しているか否かを判断する。¹ このプロセスを助けるために、PMA 申請者は、場合によっては 1 つ又は複数の臨床試験を含む有効な科学的エビデンスを提出し、FDA はそれを審査して、「その機器に目指す効果がある、すなわち機器のラベルに規定、推奨、提案された使用条件下で効果があるといえる」か否かを判断する。² FDA スタッフは PMA 申請の一部として提出されたデータを審査し、機器から得られる臨床意義のある結果に関して申請者の主張、すなわち適応や使用目的がそのデータによって裏付けられているかどうか、さらに機器の予想される³ ベネフィットがその予想されるリスクを上回ることがデータ解析で実証されているかどうかを、いくつかの要因に基づいて判断する。予想されるベネフィットと予想されるリスクを天秤にかけることが、安全性と有効性の合理的な保証があるという FDA の決定の重要な部分である。⁴ その他の考慮点として、その機器が FDA の品質システム要求事項に従って製造されていることなどがある。⁵

¹ 513(a)項に加え、21 CFR 860.7 に、機器の安全性と有効性を立証するための基準が定められている。その(b)(1)項に、「ある機器の安全性と有効性を判断する際に…長官と分類審査団は、関連要因の中でも特に次の点を検討する…機器の使用による健康への予想されるベネフィットが、その使用による傷害や疾患の予想されるリスクを上回っている。」とある (21 CFR 860.7(b))。

この判断を行うには、「当局は有効な科学的エビデンスのみに依拠する。」(21 CFR 860.7(c)(1))。有効な科学的エビデンスとは、「適切な対照を設けた臨床試験、部分的な対照を設けた試験、マッチする対照がない試験及び観察治験、資格を有する専門家が行った十分な裏付けのあるケースヒストリー、機器の使用条件下でその安全性と有効性が合理的に保証できることが、資格を有する専門家によって公正かつ確実に結論できる市販機器による重要なヒトの経験の報告書のエビデンス」と定義される (21 CFR 860.7(c)(2))。

安全性の合理的な保証は、「有効な科学的エビデンスに基づいて、その予想されるベネフィットが予想されるリスクを上回ると判断できる」ときになされ、「その機器の使用目的と使用条件における使用に関して疾患や傷害の不合理なリスクがないこと」を証明することによって立証できる。(21 CFR 860.7(d)(1))。

同様に、有効性の合理的な保証は、「有効な科学的エビデンスに基づいて、その使用目的における機器の使用が、臨床的に有意な結果を与える」ときになされる (21 CFR 860.7(e)(1))。そのエビデンスは主として、21 CFR 860.7(f) に定義されているように、「適切な対照を設けた臨床試験」によって実証される (21 CFR 860.7(e)(2)参照)。

² FD&C 法の 513(a)(3)(A)項。

³ 一般的に、本ガイダンスにおける「予想される」や「確率」という用語は、21 CFR 860.7(b)(3)のそれと同じ意味を持つ。すなわち、患者がベネフィットやリスクを被る見込みを指している。仮定検証、確率と予測的確率、見込みなどの形式概念は一般的に、「予想される」ベネフィットとリスクを評価する上で重要な要素である。FDA が本ガイダンスで「予想されるベネフィット」という用語を使用するのは、FD&C 法の 520(m)項に基づく人道機器に関する適用免除 (HDE) の規制の意味合いや FDA による HDE 規則の執行を意図してのものではない。

⁴ 同じく重要なのは、FDA による有効性の決定である。脚注 1 を参照。

⁵ 21 CFR Part 820 を参照。

法的拘束力のない勧告を含む

同様に、FD&C 法の 513(f)(2)項に従い、510(k)プログラムで本質的に同等でない (NSE) と判断された機器の申請者は、新規申請を提出し、FD&C 法の 513(a)(1)項に従ってその機器のリスクに基づく分類を決定するよう FDA に要求することができる。⁶ この経路で分類される機器 (新規機器) は、リスクが低度から中程度の機器であるため、有利なベネフィット-リスクプロファイルを持つために、患者に対するベネフィットが大きいとされる必要はない。⁷ 新規申請に基づいて販売許可が認められた機器は、一般管理及び/又は特別管理の適用によって全てのリスクが適切に軽減でき、安全性と有効性を合理的に保証できるというように、その機器のリスクとベネフィットが全て説明できるくらい十分に理解しているべきである。さらに、新規申請で分類される機器は、今後 510(k)プログラムで適切に規制できる機器の既承認機器となり得るので、FDA は、安全性と有効性の合理的な保証があるかどうかを決定する際に、このような機器のベネフィット-リスクプロファイルを慎重に検討するのである。

3.2 科学的エビデンスの種類

医療機器は、臨床試験と非臨床試験で評価できる。医療機器の臨床試験には、場合によって、適切な標的集団の無作為化臨床試験、適切な対照を設けた臨床試験、部分的な対照を設けた試験、マッチする対照がない試験及び観察治験、資格を有する専門家が行った十分な裏付けのあるケースヒストリー、重要なヒトの経験の報告、臨床的に得たヒト検体の試験 (DNA、組織、臓器、死体の試験) がある。⁸ 非臨床試験には、製品の安全性/信頼性/特徴分析のための性能試験、使用条件のシミュレーションによるヒューマンファクターとユーザビリティのエンジニアリング試験、動物と細胞に基づく試験、コンピューターシミュレーションが含まれる。これらの試験は、機器の疲労、引っ張り強度、圧縮、流量、破裂圧、生体適合性、毒性、電磁両立性 (EMC)、無菌性、安定性/有効期間データ、ソフトウエアバリデーション、細胞株など合成サンプルの試験など、機器の機械的、電氣的、化学的特性を分析する。臨床試験及び/又は非臨床試験から得た情報は、市販前審査プロセスと FDA のベネフィット-リスク決定で考慮される。

医療機器の安全性と有効性を実証する際の臨床データの重要性が大きく強調されているが、機器の安全性と有効性を知る上で、非臨床データも重要である。医療機器には、臨床試験だけで検証できない、安全性や有効性に大きな役割を果たす属性が多々ある。

あるリスクの確率や重大度、及び/又はリスク軽減の成功を評価するには、臨床試験と非臨床試験の両方を使用できる。例えば、いくつかの埋め込み機器の場合、最も堅牢な長期エビデンスは、機器をワーストケース条件下において、機器に不具合が起こるまで検証し、何年もの使用期間をシミュレーションできるエンジニアリング試験から得られる。反対に、臨床試験は通常フォローアップの期間が限定され、その結果、機器の長期性能に関する情報は少ないかもしれない。この場合、エンジニアリング試験の結果は、臨床所見に関わりなく、FDA のベネフィット-リスク決定に大きな影響を及ぼす可能性がある。

臨床データと非臨床データのどちらも、FDA のベネフィット-リスク決定に一定の役割を果たし、本ガイダンスで論ずる要因は両方のデータによって得られる。

⁶ 業界及び FDA スタッフ向けガイダンス草案-新規分類プロセス (自動的クラス III 指定の評価) を参照。

⁷ 一般的に、本ガイダンスにおいて、「患者」とは、被験者ではなくケアや治療を受けている者を指し、「被験者」という用語は臨床試験に参加している者を指す。

⁸ 21 CFR 860.7 を参照。

法的拘束力のない勧告を含む

FDA は、まず「予想されるリスク」と「予想されるベネフィット」を見つけるという重要な事柄を含め、有効な科学的エビデンスを頼りにリスクとベネフィットを決定する。一般的に、「予想されるリスク」と「予想されるベネフィット」には理論上のリスクやベネフィットは含まれず、その存在や特徴が有効な科学的エビデンスによって裏付けられるものである。一般に、個別の症例報告、偶然の経験、科学的評価をするのに十分な内容に欠ける報告、根拠のない意見は、安全性と有効性を立証する有効な科学的エビデンスと見なされない。しかし、安全性や有効性に疑問がある機器を特定する際に、そのような情報を検討する場合がある。⁹

3.3 ベネフィット-リスクの決定

FDA がベネフィット-リスク決定の一部として検討する要因を、以下に詳しく説明する。またそれらの要因がどのように相互に関連するか、FDA の決定にどのように影響を及ぼすかについても例を示す。FDA の意志決定プロセスをよりわかりやすく説明することにより、機器の審査プロセスの予測性、一貫性、透明性が向上すると考える。

審査者が市販前審査プロセスの一環としてベネフィット-リスク決定に使用されると思われるワークシートも掲載した。このワークシートを 添付資料 B に添付し、審査者がワークシートをどのように使用するかの例を 添付資料 C に記載した。管理記録の一部として審査者の思考プロセスを記載し、また当局の決定の概要を一部公にすることにより¹⁰、申請者はどうすれば FDA から有利な決定を得られるかについての根拠を知ることができ、承認や新規プロセスによる下位クラスへの分類の決定の一部として、どのような要因が検討されたかを詳しく知ることができるであろう。しかし、新しい治療法が承認されたためある機器がもはや最新のものではなくなる、あるいは唯一の治療法ではなくなるというように、ある種の機器に対する要因の重み付けは時間と共に変化し、ある時点で決定された特定の機器のベネフィット-リスクが、将来同じ機器や同種の機器に対して要因の正しい重み付けをもちや示さない可能性もある。

4. FDA がベネフィット-リスク決定の際に検討する要因

下記の要因が標的集団を含めた機器の使用目的内で検討される。下記の項目は、要因の評価のための特定のデータ要件や、そのデータから推論を導き出す方法を示すためのものではない。

4.1 機器のベネフィットの評価

予想されるベネフィットの程度：FDA は、予想されるベネフィットの程度に関し、以下の要因を個別に、さらに総合的に考慮して、PMA 申請書や新規申請書に示された情報を評価する。

⁹ 21 CFR 860.7(c)(2).

¹⁰ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma/cfm> を参照。

法的拘束力のない勧告を含む

- － **ベネフィットの種類**—例えば、患者の治療や生活の質を大きく改善する、死亡の確率を減らす、患者の機能改善を助ける、機能喪失の確率を減らす、症状を軽減するなど、標的集団の臨床管理、患者の健康、患者の満足度に対する機器の影響である。臨床ベネフィットを表すこれらの評価項目は、通常は直接測定されるが、バリデートされた代替評価項目を用いて実証できる場合もある。診断法の場合、特定の疾患を確認でき、従ってその拡散を予防できる、今後の疾患の発現を予測できる、疾患を早期に診断できる、ある治療法が効く可能性が高い患者を特定できることによって、特定の機器が公衆衛生に与える影響に基づき、ベネフィットを評価することができる。
- － **ベネフィットの大きさ**—我々はしばしば、ある尺度に沿って、あるいは特定の評価項目や基準（ベネフィットの種類）に従って、又は既定の健康閾値が達成されたかどうかを評価することによって、ベネフィットを評価する。その尺度で測定された、あるいは評価項目の改善や悪化で決定された被験者の症状や臨床管理の変化から、我々は被験者のベネフィットの大きさを判断することができる。ある集団の中におけるベネフィットの大きさの変動も考慮される場合がある。
- － **患者が1つもしくは複数のベネフィットを経験する確率**—提出されたデータに基づいて、どの患者がベネフィットを経験できるか予測できることもあるが、十分予測できない場合もある。標的集団の患者の少数部分しかベネフィットを得られないことがデータで証明される場合もあれば、標的集団全体の患者にベネフィットが頻繁に生じることが証明される場合もある。色々な患者のサブグループが、異なるベネフィットや同じベネフィットの様々なレベルを経験する可能性があることがデータで証明される可能性もある。サブグループが特定できれば、その機器をそのサブグループに使用できる。しかし、そのサブグループが特定できない場合もある。さらに、我々は、ベネフィットとリスクを天秤にかける時、大きさと確率を一緒に検討する。つまり、小人数の被験者が経験した大きなベネフィットは、被験者の多数が経験した小さなベネフィットとは異なる問題を提起する。例えば、経験した集団が小さくても大きなベネフィットは、リスクを上回るほど重要かもしれないし、小さなベネフィットは、被験者の大半が経験しなければリスクを上回るほど重要でないかもしれない。
- － **影響の持続性**（すなわち患者に対してそのベネフィットがどれくらい持続すると予測できるか）—効果のある治療法もあれば、患者の生涯にわたって何度も繰り返す必要がある治療法もある。それがわかっている場合、治療効果の期間はそのベネフィットを定義する方法に直接影響する。長期間繰り返す必要がある治療法はリスクが大きくなる可能性があり、そうすると治療を繰り返すごとに得られるベネフィットはだんだん小さくなる。

4.2 機器のリスクの評価

予想されるリスク／被害の程度：FDAは、以下の要因を個別に、さらに総合的に考慮して、予想されるリスク／被害の程度を評価する。

法的拘束力のない勧告を含む

- 一 機器の使用に関連した有害な事象¹¹の重症度、種類、数、割合¹²：
 - 機器と関連性がある重篤な有害事象—その機器の使用が原因であった可能性があり、さらに、生命に関わる、身体の永久的な障害や損傷が生じる、又は身体の永久的な障害を防ぐために内科的もしくは外科的な介入を要する傷害や疾患を引き起こす事象¹³
 - 機器と関連性がある非重篤な有害事象—その機器の使用が原因であった可能性があり、さらに、機器と関連性がある重篤な有害事象の分類基準を満たさない事象
 - 手技と関連性がある合併症—重篤な有害事象や非重篤な有害事象に含まれず、機器の使用が直接の原因でない患者への被害。例えば、機器の埋め込みに関連した麻酔関連の合併症。同様に、FDA は、ヒトの生物学的原料の収集に関するリスクをベネフィット-リスク決定の要因として考慮する。¹⁴
- 一 有害事象の確率—有害事象を被ると予測される標的集団の割合。FDA は、ある事象が1回起こるか繰り返し起こるかを、確率の測定の要因として考慮する。
- 一 有害事象の期間（すなわち有害な結果の持続時間）—一部の機器は一時的なマイナーな被害を引き起こす可能性がある。可逆性の被害を繰り返し引き起こす機器もある。また永久的な消耗性の傷害を引き起こす機器もある。FDA は、被害の重症度をその期間にのっとして検討する。
- 一 診断の偽陽性結果や偽陰性結果によるリスク—例えば診断機器が偽陽性の結果を出した場合、患者は不必要な治療を受け、その治療に伴う全てのリスクを被るかもしれない。あるいは重篤な疾患であると誤って診断されるかもしれない。診断機器が偽陰性の結果を出した場合、患者は有効な治療を受けられない（したがって治療によって得られたかもしれないベネフィットを逃す）、あるいは正しい疾患や症状が診断されない可能性がある。偽陽性や偽陰性に関するリスクは複雑であるが、予想されるリスクという観点から FDA によって検討される。

我々はまた、機器の使用が原因かもしれない様々な種類の有害事象の数と、それらの総合的な影響の重症度を検討する。一度に複数の有害事象が起こった場合、その総合的な影響はさらに大きくなる。例えば、ある有害事象が単独で起こった時はマイナーと見なされても、他の有害事象と同時に起こると、患者への総合的な影響が大きくなる可能性がある。

¹¹ FDA がベネフィット-リスク評価の際に検討する、より一般的に認識されている被害はどれかをわかりやすくするために、被害の各種類を個別に記載した。FDA は被害の種類を個別に検討せず、その機器に関する有害事象を総合的に見る。

¹² 本ガイダンスの場合、「割合」とは、患者1人当たりの有害事象の数、又は時間単位当たりの有害事象の数を意味する。

¹³ 21 CFR 803.3 参照。

¹⁴ これらの要因は、診断検査の目的で侵襲的な方法で生物学的材料が収集される場合に、in vitro 診断機器のリスクプロファイルに影響を及ぼす。

4.3 機器の予想されるベネフィットとリスクを評価する際のその他の要因

不確実性—機器の安全性と有効性を合理的に保証する際に、100%の確実性はない。しかし、ある機器のベネフィットとリスクの確実性の程度は、我々がベネフィット-リスク決定を行う際に検討する一つの要因である。設計や臨床試験実施の不備、不十分なデータ解析のような要因によって、試験の転帰が信頼できなくなる可能性がある。さらに、ある種の機器の場合、治験責任医師や被験者を盲検化できる試験デザインがないと、真の効果とプラセボ効果を区別できないことがある。さらに、試験結果の反復性、解析アプローチのバリデーション、他の類似試験の結果、その試験が最新のものかどうか、単独の研究であるかどうかは、全て確実性のレベルに影響を及ぼす可能性がある。加えて、治験の結果を対象の治療とユーザー集団に対して一般化できることが重要である。例えば、その機器に徹底的なユーザートレーニングや専門化が必要な場合、臨床試験の結果をより広範囲の医師集団に一般化することはできない。同様に、その機器がサブ集団の疾患の診断に使用されるものである場合、一般的な集団には有用でないかもしれない。つまり、臨床試験の集団がマーケティングの対象や標的集団にどの程度当てはまるかを検討することが重要である。

疾患の特徴分析—治療や診断を行う症状、その臨床発現、患者への影響、診断された症状の治療方法やその可能性、その症状の自然な生長や進行（すなわち患者に対して良い方向に進行するか悪い方向に進行するか、その予想される速度）は全て、疾患の特徴を分析し、ベネフィットとリスクを決定する際に検討すべき重要な要因である。

リスクに対する患者の忍容性とベネフィットについての見通し—リスクが確認、定義できるものである場合、リスクに対する忍容性は患者ごとに異なり、予想されるベネフィットと引き替えにリスクを容認できるかどうか¹⁵について、個々の患者の決定に影響を及ぼすであろう。承認や新規分類の際にベネフィット-リスクを決定する場合、FDAはリスクに対する患者の忍容性と患者中心のリスク評価によって、予想されるベネフィットを得るためには（特にそのベネフィットによってQOLが改善される場合）非常に高いリスクにも進んで耐えると思うのが妥当な患者を明らかにすることができると考える。患者のリスクの忍容性に関するデータや患者中心の測定データをいかに作成するかは、疾患や症状の性質、既存の治療法の有無、その治療法のリスクとベネフィット、といったいくつかの要因によって左右される。FDAは、そのようなデータの作成を検討している申請者はしかるべきFDAの審査部門と早期に連携することを勧める。

FDAの認識によれば、PMA申請や新規申請でそのようなデータを評価する際に、小さなベネフィットを得るために非常に高いリスクを受け入れようとする患者もいるが、リスクを嫌う患者もいる。従って、何よりもベネフィットに価値を見いだす患者もいるので、機器が有効かどうかを決定する際に、FDAは、意義のあるベネフィットとは何かという患者の認識に関するエビデンスを考慮する。ある機器において、全ての妥当な患者に対して予想されるリスクが予想されるベネフィットを上回る場合、FDAはその機器の使用を本質的に不合理であると見なす可能性があることにも注意すべきである。¹⁶

¹⁵ 21 CFR 860.7(d)(1)に次のように記載されている。「機器の安全性を判断するための有効な科学的エビデンスは、その機器の使用目的や使用条件に対する使用に関して、疾患や傷害の不合理なリスクがないことを適切に実証しなければならない。」

¹⁶ 本ガイダンスにおいて、「不合理なリスク」という概念は、予想されるベネフィットを得るためにリスクを受け入れようとするのが妥当な患者が誰もいないリスク、と解釈すべきである。

法的拘束力のない勧告を含む

患者のリスク忍容性に影響を及ぼす様々な要因がある。例えば、

- － **疾患や症状の重症度**－非常に重度の疾患（すなわち生命に関わる疾患）にかかっている患者は、治療に使用される機器に対してより大きなリスクに耐えることができる。診断機器の場合、重症疾患に関しては、偽陰性結果のリスクの方を嫌う可能性がある。
- － **疾患の慢性度**－慢性疾患があり、その疾患に順応して日常生活への影響が最小限になっている患者は、忍容できるリスクが小さく、危険な機器に大きな治療ベネフィットを求める。一方、長い間消耗性の慢性疾患に苦しんでいる患者は、小さなベネフィットでも高いリスクに耐えられる。
- － **他の治療法／診断法の有無**（下記も参照）－他の治療法／診断法がない場合、患者はベネフィットの量が少なくても大きなリスクに耐えられる。

バリデートされている QOL 測定のような患者中心の測定法は、医療実践者が患者と治療法を話し合う際に有用であり、製品の承認の目的でベネフィットを実証する際に使用できる。この種の測定法によって、医師は、患者の健康に対する機器の影響を量化することができ、患者にその決定を伝えやすい。さらに、十分な情報が提供された上での意志決定を行うために必要な情報が患者と医療実践者にあり、医師と患者が理解できる方法でそれを示すことができれば、対象患者集団の少数のみがベネフィットを上回るリスクを受け入れようとする場合、その機器を承認することが適切かもしれない。患者中心の評価は、機器の使用やリスクの容認について、患者の意志（望む気持ちと望まない気持ちの両方）を考慮すべきである。どちらの意志も、患者のリスクとベネフィットに対する忍容性、機器のベネフィット-リスクプロファイルを決定する際に有用である。

他の治療法や診断法の有無－ベネフィット-リスクを決定する際に、FDA は、その症状や患者集団に対して、機器以外の治療法を含め、他の治療法や診断法が承認又は許可されているかどうかを検討する。他の治療法を検討する際に、FDA はそれらがどれくらい有効か、既知のリスクは何か、現在の医療現場でどのように使用されているか、それらのベネフィット-リスクプロファイルは何か、その代替法は患者と医療提供者のニーズにどれくらい答えることができるか、を考慮する。ベネフィットが既知で高リスクの確率がある機器の場合、その疾患に対して代替治療法がなければ、FDA は、その機器が承認されなかったら治療法がないというリスクが患者に生じると考える。例えば、ある新しい機器に非常に小さいが重要なベネフィットがあり、そのベネフィットについて大きな不確実性がある場合、これに代わる治療方法がなく、予想されるベネフィットが予想されるリスクを上回れば、それでもこの製品を承認するかもしれない。

リスクの軽減－該当する場合は、軽減策を使用することによって、有害事象の確率を最小限に抑え、ベネフィット-リスクプロファイルを改善することができる。リスク軽減策の最も一般的な形は、ラベル表示に適切な情報（例えば警告、使用上の注意など）を入れること、又は適応をより限定した使用に制限することである。トレーニングや患者用ラベルなど、他の形のリスクの通達によって軽減できる被害もある。in vitro 診断機器の場合、補足的な診断検査を使用することによってリスクを軽減できるかもしれない。

法的拘束力のない勧告を含む

市販後データー現実世界で機器を使用すると、そのリスクとベネフィットがさらによくわかる。FDA は、ベネフィット-リスク決定を行う際に、軽減の大きさと効果を明確にする方法として、又ある種の機器や特定の患者集団におけるベネフィットやリスクに関して追加情報を開拓する方法として、市販後データの収集を検討する。FDA は PMA 機器に対して承認後試験、PMA 機器と新規機器に対して市販後調査を要求する権限を有する。¹⁷さらに、ある機器がその有効性の不確実性によって承認が却下される可能性があるような場合、FD&C 法の 513(a)(3)(C)項に従って、FDA は、そのような条件下で承認を許可するために、市販後データの収集やその他の条件を構築できるかどうかを検討する。特に新しいリスクが確認された場合や、何らかのリスクが軽減されたことを確認するため、どの患者に最も有害事象が多いかを確認するため、あるいは患者のどのようなグループに効果があるかをさらに限定して確認するためにこの情報を使用できる場合、機器が実際の現場で使用されてから明るみに出るこの種の試験やデータによって、ベネフィット-リスクプロファイルが変わるかもしれない。

満たされていない患者の医療ニーズに対応した新奇テクノロジーベネフィットとリスクを評価する際に、FDA は、その機器に画期的なテクノロジーが使用されているかどうか、満たされていない医療ニーズに対応しているかどうかを検討する。既存の治療法より優れた臨床意義を提供することによって、既存の治療法よりも大きな臨床意義のあるベネフィットを提供することによって、既存の治療法よりもリスクを少なくすることによって、あるいは代替法がない治療法や診断法を提供することによって、その機器は満たされていない医療ニーズに対応し得る。

予想されるベネフィットは比較的小さいが、満たされていない医療ニーズに対応している新奇機器は珍しくなく、申請者の実証する予想されるベネフィットが比較的小さくても、FDA はその新奇機器が合理的に安全かつ有効であると判断するかもしれない。また革新的なテクノロジーの開発が、今後患者に別のベネフィットをもたらすかもしれない。今後機器が繰り返し開発されるにつれて、そのベネフィット-リスクプロファイルが変わり（例えばベネフィットが増加する、あるいはリスクが減少する）、安全性と有効性の予測レベルが変わり、後続バージョンが最初の機器より大きなメリットをもたらすかもしれない。このような状況で、患者が公衆衛生にとって重要な新しい機器を使用できるようにし、革新を促進するために、特に医療提供者や患者にとってそれに代わる方法が限られている場合、我々は、ベネフィットやリスクの評価において、ほとんど確立されているテクノロジーよりも、大きな不確実性を容認するかもしれない。

5. ベネフィット-リスク決定の例

以下の例は、あくまでもわかりやすいように示した仮定であり、単純化してある。この例で説明する決定は、今後の FDA の決定を予見するものではなく、むしろ仮定上の結果であり、ベネフィット-リスク決定の際に、本ガイダンスで説明する要因を FDA がどのように検証するかを示すためのものにすぎない。同じようなシナリオや機器が、個々の性能特性や対象集団によって、承認では別の結果になる可能性もある。

¹⁷ 21 CFR 814.82 に、「FDA は、PMA 承認指令や PMA 承認時の規則、あるいは承認後の規則によって、承認後の要件を課すことができる。」と記載されている。さらに FD&C 法の第 522 項、FDA による 21 CFR Part 822 の執行規則に基づき、FDA は、クラス II やクラス III のある種の機器に対して市販後調査を命じることができる。

法的拘束力のない勧告を含む

これらの例が、FDA の審査者ワークシートでどのように検討されるかを 添付資料 C に説明する。

5.1 例題

例 1

他の治療方法が全て失敗した患者に対して重度の慢性疾患を治療するために、ある埋め込み機器が開発されている。

被験者全員に機器を埋め込むが、半数だけ機器のスイッチを入れるというデザインのピボタル臨床試験で、この機器を検証する。試験が終わったら、動いていない機器のスイッチを入れることができる。この試験の主要評価項目はベネフィットの大きさであり、現在の標準治療と比較してこの機器がどれくらい被験者の症状を抑えることができるかを測定する。

ピボタル臨床試験の結果から、以下が示された：

ベネフィット：この臨床試験に基づいて、患者に機器を埋め込んだ時に患者に実質的なベネフィットがある確率は 75% と推定される。この試験は、その主要評価項目を満たしたと見なされた。一般的な事柄として、この疾患の患者は、十分な可動性を維持できれば余命が長くなる傾向がある。しかし、被験者は 1 年しかフォローされなかったのでベネフィットの持続を確定できない。

リスク：機器を埋め込んだ後、有害事象が起こる確率は非常に低い（3%未満）ことが試験で証明された。しかし、埋め込み機器は全て外科処置を要し、それ自体リスクを伴う。この場合、この機器の埋め込みがルーチンなものではなく、手術で死亡する可能性が 1% あることが文献からわかっている。さらに、永久的な埋め込みには別のリスクがある。つまり、通常は患者の生涯にわたって埋め込まれ、取り外しが難しい。機器が起動しなくなった場合でも、そのまま残り、機器が破損するリスク、機械的不具合、機器に対する有害生体反応は依然として残る（確率は 3%未満）。

他の要因

不確実性：どの作用機序によって被験者の症状が改善されたのか、そして手術がその改善に貢献したのかどうかを見分けることは難しい。試験は 1 年後に終了したので、1 年を超えるベネフィットの持続を判断できない。この機器を埋め込んだ場合、患者が総合的に成功を経験する可能性は 75% のみである。

リスクに対する患者の忍容性とベネフィットについての見通し：申請者は、ベネフィットの確率が 75% でも、患者が機器を埋め込むリスクを進んで受け入れるというデータを提供した。他の治療法が彼らにとって機能せず、その症状が重度のものだからである。

リスクの軽減：機器の埋め込みと（必要な場合の）取り外しの手術は危険であるが、特殊なトレーニングを受けた医師が機器の埋め込みを行うことを定めることによって、リスクを軽減できる。