

## 法的拘束力のない勧告を含む

**承認／非承認の検討**：患者にベネフィットをもたらす確率は比較的高い（臨床試験の結果を使用対象集団に適用すれば約 75%である）。この特殊な場合、FDA は、ベネフィットを得られる可能性が最も高い患者のみにこの機器の使用を制限するという事は選択できない。明らかにベネフィットがあるだろう患者のサブグループを決定する共変量が不明だからである。さらに、この種の永久埋め込み型機器には大きなリスクがあり、治験結果に関して不確実性が残る。しかし、ベネフィットが得られる標的集団の患者にとって、症状の軽減と QOL の改善は大きな喜びであり、そのベネフィットが得られるならリスクは許容するという意志を表明している患者もいる。さらに、リスクは大きくても、特別なトレーニングを受けた臨床医に機器の使用を制限することによって、ある程度軽減できる。そして、その機器は、代替治療法がほとんど無い重度の慢性疾患を治療できるのである。従って、FDA がこの機器を承認する可能性は高い。

### 例 2

アルツハイマー病、認知症、その他の記憶障害の治療のために、患者に代わって記憶する革命的な機器が開発されている。この機器は永久埋め込み型であり、この機器が正しく機能するために、患者は開頭手術受けなくてはならない。患者の記憶を全てコンピューターチップにダウンロードすることによって機器が機能する。いったん機器を埋め込むと、患者は自分の中に残っていた記憶を思い出すことはできない。

**ベネフィット**：臨床試験で、認知症の初期ステージの被験者に大きな改善が見られること、より進行した被験者の改善は最小であることが証明された。記憶の大半が損なわれていなかった場合、機器を埋め込んだ被験者のベネフィットは最大であり、その全体的 QOL は向上した。治験デザインには、疾患の初期ステージの被験者と進行ステージの被験者という 2 つのサブグループがあったため、この機器が販売される場合、疾患の初期ステージの患者集団は大きな改善が得られ、進行ステージの患者集団は最小の改善しか得られないと推断できる。

**リスク**：機器を埋め込む手術は非常に危険であり、通常は特別に訓練を受けた神経外科医が行う。このような手技の制限があっても、手術だけで 8% の死亡リスクがあることがこれまでの試験や文献からわかっている。さらに、有害事象として、部分麻痺、失明、運動スキルの喪失、めまい、不眠症などがあることが臨床試験で証明された（予測確率 1%）。非重篤有害事象として、一時的な人格変化、気分変動、不明瞭言語などがある（試験で立証されている予測確率は 5%であった）。

#### 他の要因

**不確実性**：この治験に登録でき、望んで登録した被験者の数は少なかったが、データは堅牢であり、治験は十分デザインされたものであった。治験の結果は標準化できるものである。最善の結果が得られる可能性がある被験者は、記憶喪失の初期段階にいる者であることが試験で証明された。

**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**：アルツハイマー病やその他の認知症、重度の記憶喪失に関連する症状が患者の QOL に与える影響は重大であるため、このような疾患にかかっている患者は、症状が改善する可能性、後期ステージに家族に与える負担が軽減される可能性と引き換えに、リスクに対して非常に高い忍容性があることが多い。さらに疾患が進行し、より重度の症状がある患者は、この機器からベネフィット

## 法的拘束力のない勧告を含む

を得られる可能性が低い。しかし、疾患が進行しているためリスクに対する患者の忍容性を評価することは困難である。

他の治療法や診断法の有無：現在のところ他の治療法はない。

リスクの軽減：この機器に関連するリスクは大きい。埋め込みと（必要な場合の）取り外しに関連するリスクは、特別なトレーニングを受けた外科医に使用を制限することによって多少軽減できるが、人格の変化に関するリスクは軽減も予測もできない。ベネフィットがある可能性が高い疾患の初期ステージの患者にこの機器を適用し、臨床試験のデータを用いて症状が重度の人ほどベネフィットの可能性が低いことをラベルに説明することによっても、リスクを軽減できる。

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：同じようなテクノロジーは他にない。今後機器が改善されて、認知機能に影響を及ぼす多くの他の症状を治療できるようになる可能性がある。さらに、この機器が標的集団に与える程度のベネフィットを与えられる治療法は他にない。

承認／非承認の検討：この機器は、明確な予測できるサブグループに対して大きなベネフィットがあり、別の明確な予測できるサブグループに対するベネフィットは最小である。臨床試験の規模は小さいが、データの質は優れており、結果の信頼区間は狭い。結果についての不確実性は、市場の集団に対する試験のサンプルから推定される通常の不確実性である。機器に関連するリスクは大きい。機器の埋め込み／（必要な場合の）取り外しを行う医師のトレーニングによって一部軽減できる。さらに、早期に機器を埋め込むと患者のベネフィットが最大であるので、その最大のベネフィットを獲得するために、患者は自らを長い期間リスクに曝さなければならない。従って、最もベネフィットに固執する患者は、最大のリスクも引き受けなければならない。申請者は、記憶障害に苦しむ多くの患者が、自分の記憶と QOL を守るために、リスクの大きな新奇のアプローチを望んで試すことを示すデータを提供した。この症状に対して他の治療法がないという事実も、もう一つの重要なポイントである。機器に関連するリスクが高くても、得られるベネフィット故に患者はそれらに耐えられるのである。さらに、リスクは既知であり、量化できる。従ってこの機器は、危険ではあるが、これらの点全てに基づいて承認可能であるかもしれない。この機器を埋め込むかどうかの決定は、（おそらく法定代理人も交えて）患者の意志と医学的意見の問題である。この疾患の見込み、期間、進行、そして治療法がない今後の障害の予見性を全て十分考慮した上で、FDA は、8%の死亡率がラベルにはっきり書かれている限り、この機器を承認する可能性は高い。そして、承認の条件として、高度なトレーニングを受けた非常に少数の医師のみがこの機器を埋め込むことができるよう定めるであろう。

### 例 3

申請者は、血清検査の新しい *in vitro* 診断機器 (IVD) で、マンモグラフィーの結果が BI-RADS 4 である患者を 2 つのグループに識別できると主張している。すなわち、乳癌である確率が低く、医師が他の検査まで数ヶ月待つように勧めることができ、生検による合併症を回避できる患者と、標準治療下で現在行われているように生検を勧める患者である。提案している適応は以下の通りである：

## 法的拘束力のない勧告を含む

in vitro 診断検査は 10 のペプチド分析物を測定し、1 つの質的結果を出す。検査は、乳房病変のマンモグラフィーを受けた結果 BI-RADS が 4 である 40 歳以上の女性に行い、医師の乳房生検の決定を補助する。

検査結果が陰性（低リスク）：すぐに生検を勧めない、さらなる検査は数ヶ月たってからおこなう。

検査結果が陽性（高リスク）：すぐに生検を勧める。

適応集団における臨床試験の結果（及び全被験者の生検結果）：

		生検		
		悪性	良性	
検査	陽性	97	75	172
	陰性	3	225	228
		100	300	400

感受性=97% (97/100) 95%両側 CI : 91.5%~99.0%

特異性=75% (225/300) 95%両側 CI : 69.8%~79.6%

有病率=25% (100/400)

NPV=98.7% (225/228)

PPV=56.4% (97/172)

ベネフィット：この機器の使用から得られる主なベネフィットは、検査結果で乳癌である確率が低いとされた被験者の 57% (228/400) が、即時の生検に関連した合併症を避けられることである。

リスク：検査結果が陰性の被験者の中で、(即時の生検によって) 観察された癌の有病率は 1.3% (3/228=1-NPV) である。この機器の使用の主なリスクは、生検で検出できる乳癌を有する BI-RADS 4 の患者の一部に生検がおこなわれず、従って診断と治療が遅れることである。このリスクに関して、申請者は次のように主張している。生検を受けなかった BI-RADS 4 被験者の臨床的に容認できる癌の有病率は 2%以下である、その理由は、a) BI-RADS 3 の患者には通常即時生検を勧めない（代わりに数ヶ月待ってからさらに検査するよう勧める）、b) BI-RADS 3 の患者に予測される乳癌の有病率は 2%である。この臨床試験から測定できるベネフィット-リスクのオッズ比は 75 (225/3) であり、生検を受けなかった BI-RADS 4 の被験者に見られたリスクは、BI-RADS 3 患者の予想されるリスクよりも低い。

他の要因：

不確実性：観察された試験結果の統計的信頼区間と結びつく通常の不確実性がある。

ベネフィット-リスクのオッズ比は、生検で検出できる乳癌の見落としの臨床的影響と、生検による合併症の回避の臨床的影響を比較したものではない。つまり、ベネフィットの種類がリスクの種類と必ずしも対応しているとは限らない。

## 法的拘束力のない勧告を含む

マンモグラフィーの結果が BI-RADS 4 である患者の乳癌が見過ごされることの臨床的影響が、BI-RADS 3 である患者が乳癌であることの臨床的影響と同等であるという保証はない。よって、予想されるリスク／被害の程度について不確実性がある。

検査結果が陰性の BI-RADS 4 患者は、生検を受けず、今ある良性疾患の組織病理学的評価を受けないことになる。

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：乳癌の診断と治療が遅れることに対する患者の忍容性は一般的に低い。この忍容性を、生検に関連する合併症を回避することに対して患者がおく価値と比較する必要がある。

他の治療法や診断法の有無：新しい検査方法の適応に対して許可や承認がなされている他の *in vitro* 診断機器はない。

リスクの軽減：検査結果が陰性の女性は全員、その後の評価と検査のためにフォローアップの来院をする。

承認／非承認の検討：ベネフィットとリスクの種類と確率が合理的に定義されている。容認できるリスクの臨床基準が示されており、検査の性能特性がそれに合っている。様々なベネフィットとリスクが直接比較考量されておらず、妥協点が容認できるかどうかを立証するにはさらに情報が必要である。ベネフィットが不確実で（非常に少数の患者に対する）リスクがかなり大きい可能性があることから、FDA はこの機器を容認できないと判断するかもしれない。ただし、決定する前に、諮問委員会に持ち込む可能性がある。

### 例 4—De Novo（新規）

ある新しい独立型の治療機器が開発されており、それはさらに侵襲性のある高リスクの埋め込み機器の安定性を高めるためのものであるが、それがなくても機器自体は取り付けられる。埋め込み時に一次機器を支持するためにこの機器を使用でき、あるいはすでに埋め込まれている機器に不具合がある場合に追加できる。

この機器は、200 人を超える被験者の前向き、多施設共同、単一群臨床試験で検証された。試験の主要評価項目はベネフィットの大きさである。すなわち、試験のデザインは、安定性を高めるというベネフィットなしに一次機器を埋め込んだ場合と比較して、その機器が一次機器の動きと不具合をどの程度防ぐことができるかを測定するものである。

ピボタル臨床試験の結果、以下のことが明らかになった：

ベネフィット：1 年間のフォローアップの間、何れの被験者にも機器の移動はなく、2 人だけ機器の不具合に関連する合併症があった。これは単独で埋め込んだ場合の一次機器の性能を上回る大きな改善であり、この機器を埋め込んだ患者は機器が動かないという非常に高い確率が予測される。

リスク：1 年のフォローアップの間、一次機器の破損はなく、支持システムのわずかな不具合があり、これはいずれも重篤な有害事象には至らなかった。支持システムに考えられる不具合は一次機器全体の不具合につながりにくいため、支持システムのリスクは高くない。

## 法的拘束力のない勧告を含む

手術が必要な埋め込み機器は全てそれ自体のリスク（例えば手術で死亡する1%の確率）があるが、この機器は一次機器と一緒に埋め込まれるので、埋め込みのための手術が別途必要ではない。又は、不具合がある一次機器の性能を高めるために埋め込まれる場合は、その不具合のある一次機器を修理するために行われる手術の間に留置される。従って、データは、手術の間に支持機器を追加することによって、患者のリスクが増すとは思えないことを示唆している。

FDA は、支持機器のリスクが低度から中程度であり、その使用に関連するリスクは十分定義、理解され、一般管理と特別管理によってリスクを軽減でき、この機器の安全性と有効性が合理的に保証できると判断した。その結果、この支持機器は新規申請に適している。

### 他の要因

不確実性：ピボタル臨床試験の結果は、1年のフォローアップに限定されている。永久的埋め込み機器の場合、より長いフォローアップ期間を設けると、この機器の長期安全性と有効性に関する不確実性を減らすことができる。

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：支持機器を埋め込まれる患者は、すでに手術を受けて一次機器が埋め込まれているか、既存の機器による合併症があり、それを非外科的に修正するために支持機器を使用できるか、のいずれかである。ピボタル臨床試験の結果は、この支持機器を使用した結果、一次機器がより安定するというベネフィットが今後患者にもたらされることを示唆している。従って、ほとんどの患者が、機器のベネフィットがリスクを大きく上回ると感じる。

リスクの軽減：この新規申請に対して、FDA は、この機器に関連するリスクを軽減するために特別管理を定め、クラスIIへの分類を適切とする。この機器の場合、FDA は、生体適合性、無菌性、（臨床性能データ、耐久性、適合性、移動性、抵抗、耐腐食性、送達と展開を含む）安全性及び有効性のデータの実証、機器のMR適合性の評価、機器の電磁両立性のバリデーション、処方による使用に制限すること、機器の安全で有効な使用方法をラベルにはっきり記載すること、を要求した。この機器は埋め込むために別途手術が必要ないので、手術のリスクは問題ではない。

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：この機器は、不具合や問題がある一次機器にアクセスし、修理できる最初のシステムであり、正しい位置にない機器や移動した機器、そのような合併症のリスクがある機器を外科医が最小限の侵襲的な方法で修正できる。

承認／非承認の検討：臨床試験の結果は、この機器の臨床有効性を少なくとも1年は保証している。さらに、この機器は別の機器の有効性をサポートし、補足するだけであり、その不具合は一次機器の性能に大きく影響しないことも考える必要がある。この機器には、クラスIIIに分類しなければならないようなリスクはない。機器の不具合に関する安全性の問題は、適切な試験とラベル表示に関する特別管理で容易に解決できる。この機器のベネフィットと、特別管理によってリスクを軽減できること、この機器が生命維持機器でないということから、FDA は、この機器をクラスIIに分類する新規申請を認める可能性が高い。

## 5.2 実際のFDAのベネフィット-リスク決定に基づいた例

- 非常に稀少な癌を治療する機器が臨床試験で検証され、その機器の性能が標準治療と同じであるが、それ以上ではないという不確実性が実証された。しかし、この機器の使用には、標準的な抗癌治療に関連するものと同程度の重度の副作用はなく、どちらの治療法も治癒できなかった。癌は急速に進行し、末期であったので、被験者は診断されてからの生存期間が非常に短かった。FDAはこの機器を承認した。なぜなら患者は（幾ばくかの不確実性は残るが）標準治療と同等と思われる治療法を使用でき、重症度が同じ副作用をその機器が引き起こさなかったからである。
- 永久的埋め込み型の心血管モニター機器は、心不全の診断に使用される。この機器を試験し、それを使用することによって被験者が心不全で入院する日数を約3日間減らせることが証明された。しかし、この機器の埋め込み処置には2日間の入院が必要である。この機器と同等のベネフィットがあり、埋め込み処置がいない同様の機器が販売されている。入院期間が1日減るというベネフィットは、機器の埋め込みに必要な手術の合併症のリスクを上回らないとFDAは判断し、機器は承認されなかった。
- 特殊なデリバリーカテーテルを使って永久的避妊器具を膈から女性の生殖器系に留置できる。この機器は永久埋め込み機器であり、取り外さない。取り外しには手術が必要である。臨床データは、この機器が2年間女性の避妊に有効であることを示し、安全性データは、臨床的有害事象の発生率が低いことを示している。しかし、試験結果は、医師が正確にこの機器を留置することが難しかった数件の症例があったことも示している。さらに、数人の被験者のX線フォローアップで機器の破断が見つかった。この機器の長期的影響の不確実性、機器の破断の可能性（これはどのベンチ試験でも動物試験でも予測されなかった）、他の治療法の安全性と有効性を鑑み、FDAはこの機器が対象患者集団に対して容認できないと見なした。
- ある埋め込み機器は、同じ疾患の治療に使用される標準治療に比べ、独自のデザイン機能が特徴であった。現在の標準治療は非常に優れているが、患者の病的状態を遅らせることに関して限界がある。これに対し、新奇埋め込み機器は患者の病的状態に影響を及ぼさない。臨床試験の有効性データに基づいて、この機器が現在の標準治療と比較して機能転帰を有意に改善したことが実証されている。しかし、安全性の観点からいうと、現在の標準治療とは異なる様々な有害事象があった。リスクは外科技術のトレーニングと正しいラベル表示で適切に軽減できる。時間がたって埋め込み機器に不具合が起こった場合、臨床医が現在の標準治療に戻すこともできた。この場合、いろいろな有害事象があっても、予想されるベネフィットはリスクを上回り、FDAはこの機器を承認した。

## 添付資料 A

### 本ガイダンスと ISO14971 の共通点

ISO 14971 は、医療機器製造業者に、医療機器の人へのリスク、特性、使用に関する環境を系統的に管理するための枠組みを示している。特に規格では、医療機器製造業者が医療機器に関連するハザードを確認し、そのハザードに関連するリスクを推定、評価し、そのリスクを抑制し、その抑制方法の効果を製品のライフサイクルに渡ってモニターするためのプロセスを説明している。<sup>18</sup>この規格を適用する際に、ユーザーは医療機器のライフサイクルに渡る個々のリスクと全体の残留リスクの容認性を決定しなければならない。

ISO 14971 は FDA が認める規格であり、製造業者がこの規格を確実に遵守すると、品質システムについて定めた FDA 規則の Part 820 の設計管理の項に定める設計バリデーションの要件を満たすことが容易になる。<sup>19</sup>市販前審査プロセスの一つは、医療機器製造業者のリスクマネジメント決定の（直接及び／又は間接的な）評価であり、これは、米国で機器を販売するための要件と関連している。<sup>20</sup>直接及び／又は間接的に評価される医療機器製造業者のリスクマネジメント決定には、リスクの推定、評価、容認性、抑制方法、全体の残留リスクに関するものが含まれる。製造業者がリスクマネジメント決定を正しく文書化しておくこと、FDA にとっても製造業者にとっても市販前審査プロセスの流れがスムーズになる。ある時点で、製造業者の製品開発の設計段階に関するリスクマネジメント業務が終わった後、FDA による市販前申請プロセスが開始され、ベネフィット-リスク評価が別の形を取る。それが本ガイダンスの主要ポイントである。本ガイダンスは、最も少ないリスクに対して最も多いベネフィットをもたらす、安全性と有効性を合理的に保証するよう設計された機器のベネフィット-リスクプロファイルを評価する際に、FDA が検討する問題点を論じる。

---

<sup>18</sup> ANSI/AAMI/ISO 14971:2007 医療機器—医療機器に対するリスクマネジメントの適用。p xi

<sup>19</sup> 設計管理については 21 CFR 820.30 に説明されている。

<sup>20</sup> さらに、製造業者は、申請前の段階で、臨床試験のデザイン、生体適合性試験、前臨床動物実験、ベンチ試験などに関して提案するリスクマネジメント決定について FDA と連携し、その機器が米国内で販売されるための要件を満たしているかどうか立証するデータの作成に対し、決定確率の妥当性について予備的なフィードバックが受けられる

法的拘束力のない勧告を含む

## 添付資料 B

ベネフィット-リスク決定のためのワークシート



## 法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>機器のベネフィットの評価</b>		
ベネフィットの種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>- どのような主要評価項目や代替評価項目が評価されたか？</li> <li>- どのような副次評価項目や代替評価項目が主に評価されたか？</li> <li>- 患者がベネフィットにどれくらいの価値を置くか？</li> </ul>	
ベネフィットの大きさ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 評価された主要評価項目や副次評価項目、代替評価項目のそれぞれに対し：               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ それぞれの治療効果の大きさはどれくらいだったか？</li> </ul> </li> <li>- ベネフィットの測定にどのような尺度が使用されたか？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その尺度でベネフィットがどのようにランク付けされたか？</li> </ul> </li> </ul>	
患者が1つもしくは複数のベネフィットを得られる確率	<ul style="list-style-type: none"> <li>- どの患者がベネフィットを得るかを試験で予測できたか？</li> <li>- 機器を使用した患者がベネフィットを得る確率はどれくらいか？</li> <li>- 評価されたベネフィットがサブ集団でどのように変化したか？（その試験がサブ集団に対して十分な検出力を持っていた場合は、具体的なサブ集団、差異の性質、差異の既知の理由を記載する。）</li> <li>- 異なる集団に対し、公衆衛生へのベネフィットに違いがあったか？</li> <li>- ベネフィットがその集団の少数に対してある場合でも、ベネフィットを得られる患者はそれに価値を置くか？</li> </ul>	
効果の持続性	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 主要評価項目と副次評価項目を含め、各治療効果の持続性を測定できたか？できた場合、どれほどのくらいであったか？</li> <li>- 得られるベネフィットの持続性は患者にとって価値があるか？</li> </ul>	

法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>機器のリスクの評価</b>		
有害事象（事象と結果）の重症度、種類、数、割合		
<ul style="list-style-type: none"> <li>機器と関連性がある重篤な有害事象</li> </ul>	- この製品の機器と関連性がある重篤な有害事象は何か？	
<ul style="list-style-type: none"> <li>機器と関連性がある非重篤な有害事象</li> </ul>	- この製品の機器と関連性がある非重篤な有害事象は何か？	
<ul style="list-style-type: none"> <li>手技と関連性がある合併症</li> </ul>	- 患者が他のどのような手技と関連性がある合併症にかかる可能性があるか？	
有害事象の確率	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象患者集団に有害事象が発生すると予測されるパーセンテージは？</li> <li>試験集団における各有害事象の発生率は？</li> <li>その推定値の不確実性はどの程度か？</li> <li>サブ集団によって有害事象の発生率がどのように異なるか（該当する場合）？</li> <li>機器に予想されるベネフィットがあれば、患者は有害事象の予想されるリスクを進んで受け入れるか？</li> </ul>	
有害事象の期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象はどれくらい持続するか？</li> <li>有害事象は可逆性か？</li> <li>有害事象に対してどのような介入が必要か？</li> </ul>	
診断の場合偽陽性結果や偽陰性結果によるリスク	<ul style="list-style-type: none"> <li>偽陽性の結果はどのようなものか？</li> <li>偽陰性の結果はどのようなものか？</li> <li>これが疾患を診断する唯一の方法か？又は全体的な診断プランの一部であるか？</li> </ul>	

## 法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>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他の要因</b>		
<b>不確実性</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験デザインの質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- データがどれくらい堅牢であったか？</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験実施の質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 試験がどのようにデザインされ、実施され、解析されたか？</li> <li>- 欠損データがあるか？</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験結果の解析の堅牢性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 試験結果に反復性があるか？</li> <li>- この試験は最初のものであるか？</li> <li>- 同様の結果に達した他の試験があるか？</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 結果の一般化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 試験の結果を一般的な集団に当てはめることができるか？あるいはもっと個別の特定のグループに使用すべきか？</li> </ul>	
<b>疾患の特徴分析</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 疾患がその患者にどのような影響を及ぼすか？</li> <li>- 症状が治療可能か？</li> <li>- 症状がどのように進行するか？</li> </ul>	
<b>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</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 機器によるリスクに患者がどのように耐えられるかについて、申請者がデータを提出したか？</li> <li>- リスクを確認、定義できるか？</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患の重症度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 患者が小さなベネフィットよりも高いリスクに耐えるほど疾患が重度であるか？</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患の慢性度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 疾患が慢性か？</li> <li>- この疾患の患者はどれくらい生きられるか？</li> <li>- 慢性の場合、侵襲性の少ない治療法で疾患を容易に管理できるか又は治療が難しいか？</li> </ul>	

法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>機器のベネフィットの評価</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者中心の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 患者がこの治療法にどれくらいの価値を置いているか？</li> <li>- 患者がベネフィットを得るためにこの治療法のリスクを進んで引き受けるか？</li> <li>- 治療が全体的な QOL を改善するか？</li> <li>- 患者がこの治療法のベネフィットとリスクをどれくらい理解できるか？</li> </ul>	
<p>他の治療法や診断法の有無</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- この疾患に使用できる他の治療法は何か？</li> <li>- 代替治療がどれくらい有効か？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その有効性がサブ集団によってどのように異なるか？</li> </ul> </li> <li>- 代替治療法にどれくらい忍容性があるか？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その忍容性がサブ集団によってどのように異なるか？</li> </ul> </li> <li>- 使用できる代替治療法のリスクは何か？</li> </ul>	
<p>リスクの軽減</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 製品ラベルの使用、教育プログラムの設置、追加治療の提供など、リスクを軽減する方法が確認できたか？</li> <li>- 提案される介入の種類は何か？</li> </ul>	

法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
市販後データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 同じ適応の他の機器が販売されているか？それらの機器の有効性の確率と有害事象の発生率は、審査中の機器に予測されるものと同等か？</li> <li>- 過去の機器が評価された時のリスク／ベネフィットを変えるような市販後データがあるか？</li> <li>- 上記のリスク／ベネフィット評価によって、さらに市販後に以下の項目の評価を検討すべき理由があるか？ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 機器のさらに長期の性能</li> <li>○ トレーニングプログラムや機器を使用すべき医療提供者の限定の有効性</li> <li>○ サブグループ（例えば、小児、女性）</li> <li>○ 稀な有害事象</li> </ul> </li> <li>- 機器の「現実世界」での性能と市販前の経験から確認された性能に大きな差があると予測される理由があるか？</li> <li>- その他、市販後に出てくるかもしれない承認を裏付けられるデータがあるか？</li> </ul>	
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- この機器が目指す医療ニーズは、現在可能な治療法によってどれくらい満たされているか？</li> <li>- この機器が患者にどれくらい望まれているか？</li> </ul>	
ベネフィットのサマリー	リスクのサマリー	他の要因のサマリー

## 法的拘束力のない勧告を含む

結論

予想されるベネフィットは予想されるリスクを上回っているか？

法的拘束力のない勧告を含む

## 添付資料 C

### 仮定例のワークシート

## 法的拘束力のない勧告を含む

### 仮定例1のためのワークシート

要因	検討すべき問題点	注記
<b>機器のベネフィットの評価</b>		
ベネフィットの種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>- どのような主要評価項目や代替評価項目が評価されたか？</li> <li>- どのような副次評価項目や代替評価項目が主に評価されたか？</li> <li>- 患者がベネフィットにどれくらいの価値を置くか？</li> </ul>	症状の軽減 可動性の改善 余命が長くなる
ベネフィットの大きさ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 評価された主要評価項目や副次評価項目、代替評価項目のそれぞれに対し：               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ それぞれの治療効果の大きさはどれくらいだったか？</li> </ul> </li> <li>- ベネフィットの測定にどのような尺度が使用されたか？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その尺度でベネフィットがどのようにランク付けされたか？</li> </ul> </li> </ul>	患者の症状が大きく軽減
患者が1つもしくは複数のベネフィットを得られる確率	<ul style="list-style-type: none"> <li>- どの患者がベネフィットを得るかを試験で予測できたか？</li> <li>- 機器を使用した患者がベネフィットを得る確率はどれくらいか？</li> <li>- 評価されたベネフィットがサブ集団でどのように変化したか？（その試験がサブ集団に対して十分な検出力を持っていた場合は、具体的なサブ集団、差異の性質、差異の既知の理由を記載する。）</li> <li>- 異なる集団に対し、公衆衛生へのベネフィットに違いがあったか？</li> <li>- ベネフィットがその集団の少数に対してある場合でも、ベネフィットを得られる患者はそれに価値を置くか？</li> </ul>	その機器が販売されたら患者がベネフィットを得られる確率（予測確率）は75%  ベネフィットを得られる患者はそれに大きな価値を置く。ベネフィットを得られる可能性にも価値を置く。
効果の持続性	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 主要評価項目と副次評価項目を含め、各治療効果の持続性を測定できたか？できた場合、どれほどのくらいであったか？</li> <li>- 得られるベネフィットの持続性は患者にとって価値があるか？</li> </ul>	フォローアップは1年のみ。 可動性が改善された患者は余命が長くなる傾向がある。 1年のみであったとしても、患者はベネフィットに価値を置く。



法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>機器のリスクの評価</b>		
<b>有害事象（事象と結果）の重症度、種類、数、割合</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>機器と関連性がある重篤な有害事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>この製品の機器と関連性がある重篤な有害事象は何か？</li> </ul>	永久埋め込み型機器と関連があることが既知であるリスクがある。機器の破損、機械的不具合又は有害な生体反応。必要な場合に機器を取り外すことが難しい。
<ul style="list-style-type: none"> <li>機器と関連性がある非重篤な有害事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>この製品の機器と関連性がある非重篤な有害事象は何か？</li> </ul>	該当なし
<ul style="list-style-type: none"> <li>手技と関連性がある合併症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者が他のどのような手技と関連性がある合併症にかかる可能性があるか？</li> </ul>	手術がルーチンなものではなく、高いリスクを伴う。
<b>有害事象の確率</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象患者集団に有害事象が発生すると予測されるパーセンテージは？</li> <li>試験集団における各有害事象の発生率は？</li> <li>その推定の不確実性はどの程度か？</li> <li>サブ集団によって有害事象の発生率がどのように異なるか（該当する場合）？</li> <li>機器に予想されるベネフィットがあれば、患者は有害事象の予想されるリスクを進んで受け入れるか？</li> </ul>	低い。 手術による死亡率は1% 埋め込み後に有害事象が起こる確率は3%未満 機器の破損、機械的不具合、有害な生体反応が起こる確率は3%未満
<b>有害事象の期間</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象はどれくらい持続するか？</li> <li>有害事象は可逆性か？</li> <li>有害事象に対してどのような介入が必要か？</li> </ul>	機器と関連性がある有害事象はその機器が埋め込まれている限り持続するが、取り外すと回復する可能性がある。
<b>診断の場合偽陽性結果や偽陰性結果によるリスク</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>偽陽性の結果はどのようなものか</li> <li>偽陰性の結果はどのようなものか</li> <li>これが疾患を診断する唯一の方法か？又は全体的な診断プランの一部であるか？</li> </ul>	該当なし

法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<b>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他の要因</b>		
不確実性		
• 試験デザインの質	- データがどれくらい堅牢であったか？	臨床試験のデザインと実施は優れていたが、フォローアップが1年のみであった。
• 試験実施の質	- 試験がどのようにデザインされ、実施され、解析されたか？ - 欠損データがあるか？	疑問ありー欠損データがあった。
• 試験結果の解析の堅牢性	- 試験結果に反復性があるか？ - この試験は最初のものであるか？ - 同様の結果に達した他の試験があるか？	欠損データがあったが、感受性解析が行われ、結果は比較的堅牢である。
• 結果の一般化	- 試験の結果を一般的な集団に当てはめることができるか？あるいはもっと個別の特定のグループに使用すべきか？	機器は、特別なトレーニングを受けた外科医による使用により適している。
疾患の特徴分析	- 疾患がその患者にどのような影響を及ぼすか？ - 症状が治療可能か？ - 症状がどのように進行するか？	疾患は非常に重度である。
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	- 機器によるリスクに患者がどのように耐えられるかについて、申請者がデータを提出したか？ - リスクを確認、定義できるか？	他の治療選択肢がなく、症状が重度であるため、患者はベネフィットの可能性のために機器を埋め込むリスクを進んで引き受ける。
• 疾患の重症度	- 患者が小さなベネフィットよりも高いリスクに耐えるほど疾患が重度であるか？	疾患は非常に重度であり、患者のQOLと可動性に影響を及ぼす。
• 疾患の慢性度	- 疾患が慢性か？ - この疾患の患者はどれくらい生きられるか？ - 慢性の場合、侵襲性の少ない治療法で疾患を容易に管理できるか又は治療が難しいか？	疾患は慢性で治癒不能である。

## 法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 患者中心の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 患者がこの治療法にどれくらいの価値を置いているか？</li> <li>- 患者がベネフィットを得るためにこの治療法のリスクを進んで引き受けるか？</li> <li>- 治療が全体的な QOL を改善するか？</li> <li>- 患者がこの治療法のベネフィットとリスクをどれくらい理解できるか？</li> </ul>	<p>患者は他の治療が全て失敗し、この治療が全体的な QOL を改善する可能性があるため、この治療に非常に価値を置いている。</p>
<p>他の治療法や診断法の有無</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- この疾患に使用できる他の治療法は何か？</li> <li>- 代替治療がどれくらい有効か？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その有効性がサブ集団によってどのように異なるか？</li> </ul> </li> <li>- 代替治療法にどれくらい忍容性があるか？               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ その忍容性がサブ集団によってどのように異なるか？</li> </ul> </li> <li>- 使用できる代替治療法のリスクは何か？</li> </ul>	<p>他の治療法はあるが、この機器を埋め込んでいる患者はすでに代替治療法に失敗している。</p>
<p>リスクの軽減</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 製品ラベルの使用、教育プログラムの設置、追加治療の提供など、リスクを軽減する方法が確認できたか？</li> <li>- 提案される介入の種類は何か？</li> </ul>	<p>特別なトレーニングを終えた外科医に使用を限定する。</p>

法的拘束力のない勧告を含む

要因	検討すべき問題点	注記
市販後データ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 同じ適応の他の機器が販売されているか？それらの機器の有効性の確率と有害事象の発生率は、審査中の機器に予測されるものと同等か？</li> <li>- 過去の機器が評価された時のリスク／ベネフィットを変えるような市販後データがあるか？</li> <li>- 上記のリスク／ベネフィット評価によって、さらに市販後に以下の項目の評価を検討すべき理由があるか？ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 機器のさらに長期の性能</li> <li>○ トレーニングプログラムや機器を使用すべき医療提供者の限定の有効性</li> <li>○ サブグループ（例えば、小児、女性）</li> <li>○ 稀な有害事象</li> </ul> </li> <li>- 機器の「現実世界」での性能と市販前の経験から確認された性能に大きな差があると予測される理由があるか？</li> <li>- その他、市販後に出てくるかもしれない承認を裏付けられるデータがあるか？</li> </ul>	<p>異なる適応に対して同様の機器が販売されており、それによって機器の破損のような長期的な有害事象の発生率が推論できる。</p> <p>ベネフィットの持続といったより長期的な機器の性能と、（1年以上の）長期的な有害事象発生率を市販後に評価できるかもしれない。</p> <p>ラベル表示に従って特別なトレーニングを受けた医師が機器を埋め込む限り、「現実世界」の性能は市販前の性能と同じはずである。</p> <p>市販後情報があればトレーニングの効果の評価（さらに改善）できるかもしれない。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- この機器が目指す医療ニーズは、現在可能な治療法によってどれくらい満たされているか？</li> <li>- この機器が患者にどれくらい望まれているか？</li> </ul>	該当なし
ベネフィットのサマリー	リスクのサマリー	他の要因のサマリー
患者の可動性と QOL が改善する可能性が 75%	手術が必要な永久埋め込み型機器。患者がベネフィットを得られない可能性が 25%。重篤な有害事象には、死亡、機器の破損、機械的不具合、有害な生体反応などがある。	大きなベネフィットを得る高い確率があるので、患者はリスクに耐えようとする。特別なトレーニングを受けた外科医に限定することによってリスクを軽減できる。