

強制力のない勧告を含む

序文

意見公募手続

次のサイトから、政府機関に対する意見および提案を電子的に提出することができます：<http://www.regulations.gov>。書面によるコメントは、Division of Dockets Management, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852 へお送りください。コメントには整理番号「FDA-2014-D-0090」を付けてください。本書の次回の改訂または更新が行われるまでは、コメントに対する裁定を下さないことがあります。

追加コピー

CDRH

追加のコピー

は <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm> から入手することができます。または、電子メールで、CDRH-Guidance@fda.hhs.gov にご請求ください。文書番号 1833 を使用して本書をご請求ください。

CBER

追加のコピー

は <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> から入手可能です。また書面によるご請求は下記の住所にお送りください。

Center for Biologics Evaluation and Research
Office of Communication, Outreach and Development (OCOD)
10903 New Hampshire Ave.
Bldg. 71, Rm.3128
Silver Spring, MD 20993-0002

または、電話でのご請求は、1-800-835-4709 または 240-402-7800 へお願い致します。または、電子メールの場合は ocod@fda.hhs.gov へご請求ください。

目次

I. 序章	4
II. 背景	5
A. 最も負担の少ない方法	7
B. リスクベネフィット分析	7
III. 市販後のデータ収集	9
IV. PMA 承認時に承認後試験が適切と考えられる場合	11
V. 承認の条件	17
A. 承認後試験	18
B. 承認後試験の報告要件	19
C. ラベル表示	19
D. レジストリ（登録機構）	19
VI. 市販後の作業	19

市販前承認の対象とされる医療機器の 市販前および市販後のデータ収集の バランス調整

医療機器業界および米国食品医薬品局 スタッフ向けガイダンス

本書は、このトピックに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考え方を表しています。本書は、特定の人物に与えられる権限または特定の人物に影響を及ぼす権限を定めたり、FDA または一般人に義務を課したりすることを定めた文書ではありません。別の何らかの方法が該当するステータスや規則の要件を満たす場合は、他の方法を利用することもできます。別の方法について考察したい場合は、このガイダンスの実施に関する責任を有する FDA スタッフにご連絡ください。適切な FDA スタッフが特定できない場合は、本書の表紙に記載されている電話番号へご連絡ください。

I. 序章

このガイダンスは、FDA による市販前承認申請の審査時の市販前および市販後のデータ収集に関する食品医薬品局（以下、FDA または当局と称する）の現在の方針を明らかにするものです。具体的には、本書は、安全性および有効性の保証を要求する法的基準¹を満たしながら、市販前承認の裏付けとするために市販前に収集すべきデータの範囲を明らかにする際に市販後情報の役割を FDA がどのように考えているかを示すものです。

市販前および市販後のデータ収集バランスが適正であれば、患者の安全性をおろそかにすることなく、患者が新規の重要な技術に適宜アクセスできるようになります。FDA は、本書が市販前審査の予測性、一貫性、透明性、および有効性を向上させることにより人々の健康に重要な影響を及ぼす安全かつ効果的な医療機器への患者のアクセスを改善すると信じています。本ガイダンス文書は、市販前承認の対象とされる医療機器の迅速な提供を進めるための FDA の活動を支援することを意図しています。

本ガイダンス文書は、連邦食品・医薬品・化粧品法（FDCA）下で FDA が要求する既存の

法的義務、FDA が実施する規則、およびこの方針の裏付けとなる最新の方針を解説しています。さらに、FDA が市販後データをどのようにして2012年3月28日に公布された“Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications (“Benefit-Risk Guidance”) ²”に解説されているベネフィットリスクフレームワークの一環と見なすかを明らかにしています。本ガイダンス文書および2015年4月13日に公布されたFDAガイダンス“Expedited Access for Premarket Approval Medical Devices Intended for Unmet Medical Need,” (“EAP Guidance”) は、FDA が市販前承認申請の審査時に市販前および市販後のデータ収集のバランス調整をどのように見なしているかを解説しています。

¹ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)の Section 515(d)を参照。

強制力のない勧告を含む

FDAガイダンス文書は、本書を含め、法的強制力のある責任を定めるものではありません。ガイダンス文書は、何らかのトピックに関するFDAの現在の考え方を表したものであり、具体的な規則上または法律上の要件/義務について言及している場合を除き、記述内容は推奨事項と見なすべきです。FDAガイダンス文書に「should (なければならない/すべきである)」という単語が使用されている場合、提案または推奨事項を表し、義務/必須要件を表すものではありません。

II. 背景

FDAの使命は、国民の健康を守り、かつ、推進することです⁴。FDAの使命は、患者および医療提供者が安全で効果的で高品質の医療機器および安全な医薬品に適宜かつ継続的にアクセスできることを保証し、かつ、医療機器のイノベーションを促進させることです⁶。(強調的表現を追加)。

FDAは市販されているあらゆる医療機器にはリスクが伴うと認識しています。医療機器の承認時に、非常に稀な有害事象または長期的な安全性の問題に対処するための必要な時間やコスト、あるいは、管理された臨床試験では実際の臨床環境で使用した際の医療機器のリスク-ベネフィットプロファイルを完全に明らかにすることができないなどの障壁のために特定の安全性と有効性に関する問題点が完全に解決されていない場合があります。

可能であれば、実際のデータ収集を含めて市販後におけるデータ収集に多く依存するように市販前と市販後のデータ収集のバランスを調整すると、市販前のデータ収集の程度を緩和させることができ、さらに、患者が高品質で安全かつ有効性が優れた医療機器にアクセ

スできるようになる時期に直接影響を及ぼします。しかし、市販後のデータ収集に多く依存し、必要なデータが適宜収集されないと、患者の安全性が軽視される可能性があります。

FDCA の Section 513(a)(3)(C)は、市販前承認の前にすべての有効性データを収集/精査する代わりに市販後の管理を考慮するよう FDA に要求しています。具体的には 513(a)(3)(C)は次のように述べています。

² 以下のサイトで参照可

能：<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm267829.htm>.

³ 優先アクセスプログラムの詳細については、FDA ガイダンス“Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions”を参照。

(<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393978.pdf>).

⁴ <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>を参照。

⁵<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/ucm300639.htm>に記載されている“CDRH Mission, Vision and Shared Values”を参照。<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122878.htm>に記載されている CBER の使命を参照。

市販前承認が申請されている医療機器の有効性が十分に保証されていることを確認する際には、申請書の承認に必要とされる有効性に関するデータの範囲を狭めるべきかどうかを市販後審査を信頼して判断することが必要になります。

以下に解説している通り、FDA は、長年にわたり、安全性および有効性が十分に保証されていることを承認する法的基準を確保しながら市販前データ収集を削減する方法として市販後管理を適用しています。本ガイダンス書は、どのようなときに PMA の申請者 (sponsor) が市販前よりも市販後の環境においてデータ（臨床または非臨床データ）を収集すべきであると FDA が判断するのを業界および FDA スタッフ向けに告知するものです。

FDA は、適当と考えられる場合は、市販前データ収集を削減する方法として市販後管理を適用することにより、人々の健康に重要な影響を及ぼす安全かつ効果的な医療機器への患者のアクセスが促進されると信じています。本ガイダンス書で解説している通り、市販前ではなく市販後に特定のデータを収集することが許容できると FDA が考える特定の状況があります。FDA は、その後の医療機器の安全性と有効性を裏付けるために慎重な市販後モ

ニタリングを行います。

A. 最も負担の少ない方法

「最も負担の少ない方法に関する条項」である FDCA の Section 513(a)(3)(D)(ii)は有効性が十分に保証されていることを証明する臨床データを FDA が要求するよう定めており、FDA のみが市販前承認の医療機器の有効性を明らかにするために必要な臨床データを要求します。2002年10月4日に公布された“The Least Burdensome Provisions of the FDA Modernization Act of 1997: Concept and Principles (“Least Burdensome Guidance (最も負担の少ない方法に関するガイダンス) ”)⁷と称される FDA のガイダンスは、最も負担の少ない方法を「市販前の問題に対処するために、医療機器業者および FDA が投入すべき時間、労力、およびリソースを最も適切に利用できる何らかの好ましい方法」と説明しており、最も負担の少ない方法に関する条項は法律に定められた市販前審査基準に影響を及ぼさないとしています⁸。

「最も負担の少ない方法に関するガイダンス」で考察されている通り、市販前承認の裏付けとするために市販後に収集すべきデータの適切なタイプと量を判断する際に市販後の情報の役割を考慮することが必要です。医療機器の長期的な安全性と有効性を保証するには、市販後の情報についても考慮する必要があります。市販前承認に関する法的基準を満たしながら市販前承認に関する市販前データの範囲を縮小するための方法として、市販後の管理（品質システム規則、承認後試験、市販後調査、および医療機器有害事例報告要件など）を活用することを考慮することが必要です。

⁶ 本書においては、“sponsor”とは、文の前後関係により、臨床研究用機器の特認（IDE）申請、PMA申請、またはPMAを獲得した医療機器の“sponsor”を指します。

⁷ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm>.

⁸ Section 513(a)(3)(D)(iv)は、この最も負担が少ない方法に関する条項の如何なる箇所も、医療機器の市販前承認に関する申請書を審査する際の合否基準を変更することはないとしています。

B. リスクーベネフィット分析

FDCA の Section 513(a)に従って、FDA は、関連する要素を考察することに加え、「医療機器の使用により健康にもたらされる推定利益と負傷または疾病に関する推定リスクを比較すること」により、PMA が「安全性および有効性を十分に保証する」かどうか判定します。推定利益が推定リスクを上回ることを示す適切な科学的証拠に基づい

て安全性が確認でき、所期の用途と使用条件での医療機器の使用に起因する疾患または負傷の重大なリスクがないことが明らかになったときに、安全性の十分な保証が得られたとします⁹。

この過程を支援するため、PMAの申請者は必要により実施する1件以上の臨床試験を含む適切な科学的証拠を提出し、それをもとに、医療機器のラベルに指定、推奨、または指示された使用条件で医療機器が目的通りの効果を示すかどうかをFDAが審査します¹⁰。FDAの職員はPMAの一環として提出されたデータを審査し、複数の要素に基づいて、データが所期の用途および適応症の裏付けとなり、データ分析の結果が推定¹¹ リスクを上回る推定利益があることを証明するか検証します。

FDAのリスクベネフィット分析ガイダンス書¹²は、FDAが特定の医療機器の市販前の審査過程でリスクベネフィットを判断する際に考慮する基本的な要素について説明しています。本ガイダンス書の一部として、リスクベネフィット分析ガイダンス書に説明されているリスクベネフィット分析の中で市販後のデータをFDAがどのように見なすかを明らかにしています。

FDAは、市販前承認を審査する際に、市販前承認の対象とされる医療機器の承認の条件として承認後試験や市販後調査を実施することなど、市販後の必須要件を課す権限を持っています¹³。本ガイダンス書のVI章で解説しているように、必要とされる承認条件として、申請者またはFDAが市販後に取りることができる対応策は複数あります。例えば、医療機器の承認命令に記された承認後試験を開始または完了できなかったなど、申請者が必要とされる承認の条件を満たすことができない場合は、FDAは強制的な行動を取ることができます。

⁹ 21 CFR 860.7(d)(1)

¹⁰ FD&C Act, Section 513(a)(3)

¹¹ 一般に、本ガイダンス書における“probable (推定)”および“probability (可能性/確率)”の用語には、21 CFR 860.7(b)(3)における同用語と同じ暗示的意味（すなわち患者が利益またはリスクを経験する可能性）があります。仮説検定、確率と予測確率の形式概念、および可能性は、推定利益と推定リスクを検討する際に特に重要な要素です。本ガイダンス書では、FDAが、FDCAのSection 520(m)下における人道的措置による医療機器の免除（HDE）の規定を指すときに“probable benefit (推定利益)”という用語を使用することはありません。

¹² 脚注2を参照。

¹³ 21 CFR 814.82では、「FDAはPMA承認命令に承認後の必須要件を組み込むことができる、または、PMA承認時または承認後の規則により必須要件を課すことができる」と定められています。さ

らに、FDCA の Section 522 および 21 CFR Part 822 の FDA の施行規則では、FDA は特定のクラスⅢ医療機器について市販後調査を命じることができると定められています。

さらに、2012年に“Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance”と題される全国医療機器市販後調査システムに関する戦略を導入したことにより、現行の医療機器市販後調査プログラムの限界に対処することができ、医療機器によっては、市販前のデータ収集から市販後のデータ収集に重きを置くことができるようになると FDA は信じています¹⁴。

Ⅲ. 市販後のデータ収集

リスクベネフィット分析ガイダンス書¹⁵に示されているように、FDA は市販後のデータ収集をリスクベネフィットの判定の一環と見なしています。リスクベネフィット分析ガイダンス書では次のように述べています。

FDA は、市販後のデータ収集を、リスクベネフィットを判定する際に緩和対策の程度と効果を明らかにするための方法または特定のデバイスタイプまたは特定の患者集団に関するリスクベネフィットに関する追加情報を得るための方法と見なす場合がある...さらに、FDCA の Section 513(a)(3)(C)に従い、効果が確認されていないために医療機器の承認が却下される可能性が高い場合などの特定のケースでは、FDA は市販後のデータ収集などの条件を課した上で容認すべきかどうかを検討します¹⁶。

FDA のリスクベネフィット判定の一環として、FDA が考慮する要素の 1 つは、FDA が PMA を審査する際の推定利益と推定リスクの確度です。リスクベネフィット分析ガイダンス書に記載された不確実性に関する記述では、FDA は次のように述べています：

医療機器の安全性と有効性が十分に保証されているかどうかを検討する際に、100%確実に保証されているということは決してありません。しかし、リスクベネフィットを判定する際に我々が考慮するのは、医療機器の利益とリスクの確度です¹⁷。

非常に稀な有害事象または長期的な安全性の問題に対処するための必要な時間やコスト、あるいは、臨床試験は実際の臨床環境で使用される医療機器を完全に再現することはできないなどの障壁が存在するため、FDA は、絶対的な確証をもって医療機器の承認が行われるわけではないと認識しています。

¹⁴ 2012年9月、FDA は、“Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance”

と題した最初のレポートを公表し、**providing an overview of FDA** の医療機器市販後の権限および現行の米国の医療機器市販後調査システムの概要について報告し、現行の権限下で既存のリソースを利用して米国の医療機器市販後調査システムをてこ入れするための 4 つの対策を提案しました。このレポートは以下のサイトで参照することができます：

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf>. 2013 年 4 月に発表されたこのレポートの改訂版は、FDA が問題点の迅速な発見に役立てるため最新データを効率的に収集することを目的に導入を予定している具体的なステップについて詳述しています。この改訂版は以下のサイトで参照することができます

す：<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/CDRHPostmarketSurveillance/UCM348845.pdf>.

¹⁵ 脚注 2 を参照。

¹⁶ 脚注 2 を参照。

¹⁷ 脚注 2 を参照。

市販前よりも市販後に特定のデータを収集するのが適当であると判断するときは、FDA は、他の要因の中から、医療機器が人々の健康に及ぼす潜在的影響を考慮します。FDA は、医療機器のリスクーベネフィットがかなり不確かであっても、医療機器の推定利益や市販後の管理などを含む他の要素によって適切なバランスが図られていれば、その機器を承認することがあります。例えば、FDA ガイダンス“**Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions**”¹⁸に解説されている通り、優先アクセスプログラムの一環として、満たされていない医学的ニーズに対処できる可能性がある医療機器については、市販前のデータが安全性および有効性を十分に保証する限り、FDA は承認前の不確かな利益とリスクを受け入れる場合があります。例えば、FDA は小規模な臨床試験または非無作為化試験を前向きに受け入れる場合があります。さらに、市販前でなく市販後に特定のデータを収集することをどの程度 FDA が受け入れるかは、ラベルに記載された使用条件での機器の安全性または有効性が十分に確保されていないことがその後の段階で明らかになった場合に、既に市販されている医療機器の承認後試験の完了を要求したり、PMA 承認を撤回したりすることができる FDA の現行の権限の影響を受けます。

以下に詳述する通り、FDA は、特定の状況下では市販後に特定のデータを収集することが適当であると見なす場合があります。そのような状況下で、**Section 513(a)(3)(C)**およびその施行規則を含む FDCA に定められた既存の法的要件、および、現行のガイダンスに従い、FDA は市販前および市販後データの提出のバランスを図ります。例えば、PMA 承認の前に発生した一般的でない稀なあるいは小さなリスクは、適切と考えられる場合は市販後に対処することが許され、医療機器の長期的なリスクーベネフィットプロファイルの評価も市

販後に延期されます。さらに、医療機器が成熟した技術で、FDA が該当するタイプの医療機器について十分な経験を有する場合、推定利益と推定リスクの不確かさは少ないため、一部のデータの収集を市販後に実施しても良いでしょう。FDA は、医療機器を実際の環境で使用する経験により、医療提供者が医療機器をどのように改善すべきか、さらに、どのような患者が医療機器に最も適しているかを学ぶことができると考えています。

IV. PMA 承認時に承認後試験が適切と考えられる場合

医療機器の特定のリスクーベネフィットが不確かであるが、市販前承認の際に全体的なリスクーベネフィットを考えたときに、その不確かさが許容できる特定の状況では、FDA は市販前よりも市販後に特定のデータを収集することが許容できると見なす場合があります¹⁹。

¹⁸ 脚注 3 を参照。

¹⁹ 本ガイダンス書は PMA および新しい医療機器に焦点を置いています。過去に承認されていた医療機器に加えられた変更が、生命を脅かす疾患を有する患者のための医学的ニーズに対処するための変更である場合、その変更の裏付けとなる PMA 補足文書にも本書で解説しているコンセプトおよび原則を適用することができます。

例：

●成熟した技術。成熟した技術とは、試験と臨床使用の十分な経験があるため、良く理解され、リスクーベネフィットが十分に評価されているタイプの医療機器です。従って、例えば、一部のタイプの医療機器に関する市販後試験が過去に実施された試験と同様の結果となる可能性が高い場合には、通常は市販前に行われるデータ収集のいくつかを市販後に実施することが可能です。

◦例：ペーシング/除細動リードの安全性および有効性を確保するには、インプラントの耐用年数の全体にわたる電気的および機械的な完全性が要求される。短期的な臨床試験は長期的な電気的性能を十分に予測することができるが、機械的な不具合の多くは時間の経過に伴って発生し、インプラント後何年も経過してから発生する。短期的な利益が短期的なリスクを上回ると証明するには、リードの有効性を、電気的な性能の測定（例えば、ペーシングが域値を検出することができるなど）および機械的信頼性に関する限定的なより長期間データ（インプラントの寿命 10 年に対して 1 または 2 年間のデータ）により証明できなければならない。寿命の長いインプラントの長期的な機械的完全性を精査するためのより完全なデータセットの収集は、市販後に延期することができる。

◦例：皮下植込型電気除細動器（S-ICD）は、基本的な構造は長年にわたり使用されている ICD と同じである。新たな側面に関するデータを収集して機器の機能を評価するために、皮下植込型 ICD の臨床試験および前臨床試験が市販前に作成されたが、詳細な安全性データは市販後試験で収集された。

●緊急の公的保健ニーズ。人々の健康への影響がある診断法は、個々の患者の満たされていない医学的ニーズに対して、早期診断や疾患に関する詳細かつ迅速な情報を提供したりして対処することができる。この種の診断検査は、感染のタイミングに関する情報（感染が過去 6 ヶ月間に生じたか、それよりも以前に生じたかなど）を提供することができる。疾患の初期段階にある個人は彼らのパートナーへ病原体を伝染させるリスクが最も高く、リスクを低下させるには治療および接触者追跡を行うことが効果的である。但し、過去においては、これらの診断検査の性能を適切に検討するための著しい障壁が存在していた。市販後のデータ収集によりこれらの検査の医学的利益を確認できるようにすることにより、感染のタイミングの不確実さを実証することができると同時に公的な保健デザインの機能を有する医療機器の審査プロセスを著しく効率化することができる。

●マイグレーション（移行）。マイグレーションとは、過去に承認され、免許を受け、または検査に合格したクラス III *in vitro* 診断装置を FDA が検査能力を評価したことの無い別のシステムに移行したときに、その診断装置の審査に使用する方法。この方法は、既に市販されているシステムの設計管理、リスク分析、および過去の性能試験に関し文書化できる程度の十分な知識が得られる場合に適している。この方法は、機器の設計および性能の事前の知識がある場合に、小規模でより集中的な分析的臨床データセットを使用する。詳しくは、"Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry and FDA Staff"を参照。

文書公開

URL : <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm092752.pdf>.

◦例：マイグレーションの手法は、肝炎用のクラス III 医療機器に頻繁に使用され、過去に承認された試験装置を新しいプラットフォームに移す場合に、機器の性能を裏付けるためです。

●承認後試験での既知のリスクの緩和効果の確認。医療機器の使用に伴う既知の安全性リスクの軽減が必要な場合があります。機器の推定利益が推定リスクを上回ることが承認された時、リスクの軽減が FDA の確認の基本でない場合は、軽減の妥当性を承認後に検討する

ことができます。

◦例：死に至る可能性のある故障のために永久的に留置するインプラントがリコールされたあと、製造会社は故障を予測するための新しいソフトウェアを開発した。製造会社はこの機能を、他の企業が販売していたリコールされたインプラントと同じ用途に使用する永久的インプラントの申請書類に記載する予定である。故障を予測する機能は、生命を脅かす事象が発生する前に医師の診察を受ける（問題に対処する）ようにリスクのある患者に警告を発する。FDAはこの機能を裏付けする臨床データがPMAで提出されることを期待している場合がある。ただし、人々の健康上のニーズがある場合は、FDAは製造会社と協力し、新しいソフトウェアの機能に関するモデリングを利用し、既報のデータの評価と組み合わせ、PMAの市販前承認をサポートする。ソフトウェア機能を有する医療機器に関する臨床データは市販後の承認後試験で収集し、承認後試験はPMAの承認後に迅速に完了させる。

◦例：ペーシングリードおよび除細動リードの場合、製品自体の変更の程度および変更による患者の安全性への潜在的影響は、市販前および市販後のデータ収集に影響を及ぼすことがある。大規模な変更（例えば、新しい原材料、原材料の新しい配置方法、新しい接続方法などを含む完全に新しい設計）の場合、患者の安全性への影響に関する問題が多くなる可能性が高いため、わずかな変更が加えられたリードのみの場合と比べると、承認前に市販前データの厳しい精査が必要になるだろう。例えば、新しいリードまたは著しく修正されリードの場合であっても、安全性リスクがあることは分かっているため、一般にFDAは6カ月～2年間にわたるデータと長期にわたる承認後試験により長期のパフォーマンスを証明することを要求する。

●承認済みのラベルの警告、禁忌、注意事項の修正。承認後試験は特定の有害事象または販売前の審査時には限られた知識しかなかった事象（例・下位の母集団で発生した少数の有害事象、または、軽微な有害事象の確率に関する不確実さ）に関する追加データを収集するよう設計することができ、市販後データの審査により、ラベルの警告、禁忌、および注意事項の改訂となる場合があります。

◦例：一般に、FDAは特定のタイプの医療機器のラベルに磁気共鳴断層撮影（MRI）の環境中で試験する際に医師が機器を安全かつ効果的に使用するための警告および注意事項を含めることを求める。但し、FDAは限られた臨床試験、モデリング、およびベンチテストから得られた結果が特定のMRIスキャン条件下での新しい医療機器の安全性を保証するものであるか（「MR Conditional（条件付でMR使用可能）」）を確認する。MRIに関する禁忌または注意事項がなくても、ラベルにMRIが安全に使用できる条件

が記載してあれば、医療機器が承認される場合がある。このようなシナリオでは、市販後の環境で、複数回のスキャンの安全性を確認し、機器の長期的耐久性を証明するための追加の臨床データの収集を行う。

●極めて重要で、確認のための承認後試験が必要な臨床試験において、検討した内容を超えた所期の母集団に関する承認。承認後に個々の患者集団で確認試験を実施するという条件付きで承認され、他のデータが承認時に予定されていた母集団での安全性および有効性を裏付けている場合、いくつかのケースでは、市販前の臨床試験では完全な検討が行われていない患者集団に使用することが承認される場合があります。医療機器が承認の条件に従って市販後に試験される場合は、その医療機器が所期の用途が記載されている承認済レベルに従って試験されている限り、**21 CFR Part 812** の臨床研究用機器の特認 (IDE) における承認後の確認試験に関する要件は適用されません。

●例：ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 試験装置には、子宮頸癌または前がん状態のリスクレベルが本質的に異なり、特徴的な所期の 2 種類の母集団がある。両方の患者集団に関する承認は、完全な分析データによるものであり、有効な対照群と照合した臨床サンプルと一致しており、高リスク集団の安全性および有効性に関する臨床上の証拠に基づく。承認後試験では、低リスク集団における子宮頸癌の長期的リスクを評価する。

●承認後試験での長期的性能の評価。医療機器の特定の側面に関する長期的性能は、機器の性能を十分に明らかにするデータ収集に数年間を要する場合があります。市販前試験では評価することが難しい場合があります。医療機器の特定の側面に関する長期的性能のデータ収集および検討を承認後試験で実施するように取り決め、長期的性能は市販後に検討するようになれば、FDA は市販前試験で証明された十分な安全性と有効性の保証に基づいて医療機器を承認することができます。

●例：新しいペースメーカーリードの長期的な性能と機械的完全性は、5 年間にわたり 1000 名の患者で実施する承認後試験デザインにより検討される。この市販後試験は、市販前承認の前に長期的データを収集する代わりに実施するもので、FDA は市販前承認の前の短い期間に収集するのは困難であると認識している。この医療機器の現行の市販前臨床試験の場合、データ収集に 1~2 年を要する。

●承認後試験における稀な有害事象の評価。市販前承認時に良好なリスクベネフィットバランスがあるかどうかの不確かさが低いと FDA が判断する場合、発現が稀であると予測される有害事象は市販後に検討したほうが適切と考えられます

◦例：1980年代、一部のコンタクトレンズは最長30日間にわたる連続着用が認められていた。市販後に、疫学的研究が発表され、長期にわたり着用すると着用時間に比例して細菌性角膜炎（重度の角膜感染）のリスクが著しく大きくなることが報告された。FDAと業界が討議し、長期着用の承認を受けていた製造業者は自主的に最大で連続7日間の着用とするよう適応を変更しました。1990年代になると、ソフトコンタクトレンズの新たな材料（シリコンヒドロゲル）が開発された。この材料では角膜への酸素流量が多く、細菌性角膜炎のリスクは低いと期待された。申請者は、これらの新しいコンタクトレンズについてFDAから30日間にわたる連続着用の承認を受けようと考えていた。しかし、細菌性角膜炎が非常に低い発現率ながらも発生し、従来のコンタクトレンズの市販前研究では安全性が向上したことを十分に特性評価することができなかった。FDAは市販前研究を提案したが、重症度が低い角膜の有害事象のみが評価されたため、合計で約5,000患者・年の曝露が実施される大規模な承認後コホート試験により追跡調査されることになった。これにより、細菌性角膜炎の発現率を適切に評価するための現実的な方法が提供され、30日間の連続着用が可能な新しい技術を迅速に市場に投入することが可能になった。

◦例：メタ分析によると、初代の薬剤溶出ステントで治療した患者はベアメタルステントで治療した患者よりもステント血栓症の発現率が高いことが明らかになった。ステント血栓症の全体的な発現率は非常に低かったものの、それに起因して心臓発作、卒中、または死亡例が生じた。二剤併用抗凝固療法はステント血栓症をある程度防止するが、出血のリスクがあるため、患者はごく小規模な手術や歯科治療も受けることができない。医学界では二剤併用抗凝固療法の最適な期間が大きな議論となり、ステント血栓を防止し、不必要に治療を延長することなく、実質的な治療関連のリスクが生じない最適な期間が考察された。その後、FDAは市販前条件を変更することなく第二世代の薬剤溶出ステントを承認したが、追加の承認後試験を実施してステント血栓の発現率と二剤併用抗凝固療法の至適治療期間を明らかにすることを求めた。

●承認後試験で収集した臨床試験データとの照合することによるベンチテストデータの確認。ベンチテストデータと市販後の確認試験の臨床データに基づいて新しい医療機器または既存の医療機器の変更を承認することができます。

²⁰ 脚注3を参照。

◦例：In vitro 診断装置が一般的なターゲットと稀なターゲット（例・突然変異、病原体）の両方を検出できる場合、稀なターゲットを迅速に臨床的に評価することは困難

な場合がある。そのようなテスト装置は、一般的なターゲットに関する前臨床および臨床データをもとに承認される。このとき、稀なターゲットはデータに明確に現れないことがあるため、稀なターゲットはマスキングさる。マスキングではユーザーが特定のターゲットの結果を見ることができないようにソフトウェアのプログラミングが行われ、稀なターゲットに関するデータが公開される前にテスト装置は市場に投入される。申請者は、マスキングを解除できるように稀なターゲットの評価を継続する。この過程により、すべてのターゲットに関するテスト装置の最終的な承認を獲得するための追加臨床データの修正が可能になる。

◦例：四極式リードコネクタが開発されたときに、FDA は申請者と協力し、市販前の動物試験データとベンチテストのデータと共に市販前と市販後に臨床データを収集した。

●特定のタイプの医療機器の性能が十分に研究され、文書化され、理解されている場合。医療機器または機器のタイプについて既に分かっている安全性情報と有効性情報に基づいて新しい医療機器または既存の医療機器の新しい適応症を承認することが可能です。

◦このようなケースにおける十分な臨床データには、無作為/並行群間比較臨床試験の代わりに、客観的パフォーマンス基準（OPC）、パフォーマンス目標（PG）、患者が報告した治療結果（PRO）、または他のデータが含まれます。

◦例：申請者は7日間長期着用レンズの承認を求めている。同じレンズが1日着用レンズとして承認されており、申請者はアメリカにおける1日着用レンズとしての十分な市販歴がある。もし7日間着用レンズは1日着用レンズと同じ材料で製造されているなら、FDA は医療機器の安全性に関するほとんどの側面を評価するための臨床試験を市販後に延期することを考える可能性がある。

●米国以外（OUS）の臨床パフォーマンスデータは収集されているが十分でない場合。安全性と有効性の十分な保証を確保するには、市販後のデータを全面的に利用すること、または、米国以外の国からデータが得られる場合は、米国の患者から得る臨床データの収集を制限し、承認後試験により継続調査することができます。

FDA の“Expedited Access Guidance（優先アクセスガイダンス）²⁰”も、安全性と有効性を十分に保証するという市販前承認に関する法的基準を満たしながら FDA が特定のデータの市販後の収集が許容できると見なす可能性のある状況について解説しています。“Expedited Access for Devices Guidance（医療機器の優先アクセスガイダンス）”に解説されている通り、優先アクセスプログラムの一環として、満たされていない医学的ニーズに対処できる

可能性のある医療機器への患者のアクセスを促進させるため、FDA は、市販前でなく市販後に特定のデータを収集するという条件付きで承認時のリスクベネフィットプロファイルの高いレベルの不確定性を許容する可能性があります。どのように FDA が高いレベルの不確定性を許容するかについては、“Expedited Access for Devices Guidance (医療機器の優先アクセスガイダンス)”を参照してください。

FDA は、FDA があるタイプの医療機器の市販前の申請書提出時に受け取ったデータが市販後に収集されたかどうか、または、そのタイプの医療機器の安全性および有効性が十分に保証されているため FDA の検証用データが不要となったかどうかなど、定期的に再評価することが重要であると信じています。FDA があるタイプの医療機器の市販前の PMA 申請書提出で過去に要求していた範囲のデータが市販後に収集されるべき、または、もはや不要であると信じている申請者は、FDA のガイダンス書“Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff²²(医療機器の提出書類に関するフィードバックの要請：書類提出前相談プログラムと FDA スタッフとの会見) (“Pre-Sub Guidance”²³) ”に解説されている書類提出前指導 (“Pre-Sub”²¹) 申請書を提出することが必要です。

V. 承認の条件

上述の通り、市販前でなく市販後に特定のデータを収集することをどの程度 FDA が受け入れるかは、ラベルに記載された使用条件での機器の安全性または有効性が十分に確保されていないことがその後の段階で明らかになった場合に、既に市販されている医療機器の承認後試験の完了を要求したり、PMA 承認を撤回したりすることができる FDA の現行の権限の影響を受けます。従って、FDA は医療機器の承認時に市販後の必須要件を課すことがあります。これには、21 CFR 814.82(a)(2)に従って、医療機器の所期の用途に関する安全性、有効性、および信頼性の継続的評価および定期的報告が含まれます。これらの市販後データにより、FDA は医療機器のリスクおよびベネフィットを高い信頼性で評価し、この情報が医療機器の安全性および有効性の問題を提起した場合に行動を起すことができます。

FDA は、医療機器の安全性および効果的使用にとって重要である場合は（すなわち、患者および医療提供者が医療機器の安全性完全かつ正確な情報を得ることができるようにするため）、21 CFR 814.82(a)(3)に従って、医療機器のラベル表記に承認の条件を課すことがあります。さらに、医療機器の安全性および有効性を担保するために必要な場合は、FDA は、21 CFR 814.82(a)(1)に従って、承認の条件として医療機器の使用を制限することがあります。

²¹ FDASIA の Section 1136 により追加された FDCA の Section 745A(b)は、この条項を実行する最終ガイ

ダンスの発行後に、PMA 申請書および書類提出前相談の申請書など、特定のタイプの申請書の電子のコピーを含めることを申請者に要求しています。FDA は、2012 年 12 月 31 日に eCopy Program for Medical Devices Submissions（医療機器の申請に関する電子コピープログラム）と称されるガイダンスを発行しました

（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM313794.pdf> で入手可能）。申請者はすべてのタイプの PMA 申請書および書類提出前相談の申請書を含めることが必要です。

²² 書類提出前相談プログラムの詳細については、FDA のガイダンス“Requests for Feedback on Medical Device Submissions:The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff”を参照してください

（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>）。この FDA のガイダンス草稿は、このトピックに関して FDA が提案するアプローチを解説しています。

²³ もう一つの選択枝として、FDCA の Section 513(f)(1)により自動的にクラスⅢに分類される医療機器については、そのタイプの医療機器に関する承認済 PMA が存在する場合は、申請者は FDCA の Section 513(f)(3)に従って再分類するよう求めることができます。そのタイプの医療機器に関する承認済 PMA が存在しない場合は、その医療機器の De Novo 分類を要請することができます。

FDA は、市販後の活動がデータ収集の要件を満たすようにするため、承認後試験のタイプと規模、必要とする追跡調査のタイプ、および他の詳細な事項など、申請者に課す承認の条件に関して申請者と協力する用意があります。さらに、FDA は、市販後試験を実施するからといって、様々な市販前試験の繰り返しまたは実施が制限されるべきではないと認識しています。FDA は、市販後に安全性と有効性を証明するために必要な情報の収集の最善の方法を検討するにあたって申請者と協力する用意があります。

A. 承認後試験

承認後のデータ収集が適切であると判断される状況では、FDA は承認の条件として承認後試験の実施を要求することがあります。承認後試験には、臨床試験と非臨床試験の両方が含まれることがあります。承認後試験の設計では、中間分析を実施する際のサンプルサイズが FDA が要求する規模になるように考慮することが必要です。FDA は、承認後試験の設計で、医療機器のリスクレベルを考えたときの市場の状況および被験者募集の困難さを考えることを推奨しています。承認命令書には、申請者が承認後試験を完了し、分析を実施し、分析データを FDA に提出するまでの合意したスケジュールが記されます。

適切な場合は、FDA は承認後試験の代わりに FDCA の Section 522 に解説されている市販

後調査を実施するよう申請者に命じることがあります。製造業者が FDCA の Section 522 に従わない、または、従うことを拒否することは、FDCA, 21 U.S.C. 331(q)(1)(C)の Section 301(q)(1)(C)で禁じられています。また、Section 522 の何らかの要件に従わない、または、従うことを拒否すると、FDCA, 21 U.S.C. 352(t)(3)の Section 502(t)(3)で、医療機器の商標表示が禁じられます。Section 301(q)(1)(C)または 502(t)(3)の違反の場合は、証拠物件の押収、差し止め、または罰金が課されることがあります。

B. 承認後試験の報告要件

FDA は、21 CFR 814.82(a)(2)に従って医療機器の所期の用途の安全性および信頼性に関する定期報告を継続的に行うことを要求することがあります（例・要求された市販後のデータ収集の進捗状況および中間データまたは中間分析定期的報告）。提出が要求されているこの報告は、承認後命令書に記載されます。

C. ラベル表示

FDA は、21 CFR 814.82(a)(3)下における PMA 承認の条件として、医療機器の安全性および効果的使用に重要な特定のラベル表示内容に関する要件を課することがあります（例・医療機器の使用に伴うリスクおよび利益に関する情報）。ラベル表示内容に関する要件は、承認後命令書に記載されます。

承認された医療機器のラベルには、予測される利益およびリスクが分かっていないこと、承認の根拠となったデータの範囲、必要とされる承認後試験についての簡潔な解説が含まれていなければなりません。

D. レジストリ（登録機構）

ケースによっては、レジストリからのデータを使用して承認試験の条件を満たすのが適切な場合があります。レジストリデータを維持管理することにより、医療機器の安全性および有効性に関する詳しい情報を提供したり、FDA に提出した記録、報告書、または情報の検証に利用したりすることができます（21 CFR 814.82(a)）。

VI. 市販後の作業

承認の条件として、必要な場合には、申請者または FDA が市販後に実施する作業が複数ありますが、これは、申請者が必須の承認後試験を実施または完了し、承認命令書に定められたスケジュールに従って試験のデータおよび試験結果を FDA に提出したかどうかによります。医療機器の承認命令に記された承認後試験を開始または完了できなかったなど、申請者が必要とされる承認の条件を満たすことができなかった場合は、FDA は強制的な行動

を取ることができます。

さらに、2009年6月15日に公布された“Procedures for Handling Post-Approval Studies Imposed by PMA Order (「承認後試験ガイダンス」)”と題されたFDAガイダンス書に記載されている通り、FDAは医療機器の承認後試験に関する特定の情報をFDAのウェブサイト (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/PMA_pas.cfm) に公示します。

申請者またはFDAが市販後に実施する作業には、以下が含まれます（但しこれらのみに限定されない）：

(1) PMA 補足文書の提出

申請者が医療機器の安全性または有効性に影響を及ぼす変更を加えた場合、承認後試験の結果によっては、申請者は21 CFR 814.39(a)に従ってPMA補足文書をFDAに提出することが必要になることがあります。例えば、医療機器の使用適応を増減した場合、ラベルの記載内容を変更した場合、および性能または設計の仕様変更を実施した場合などですがこれらに限りません。

ラベルの記載内容の変更

市販後の使用から学んだ医療機器に関する情報により、医療機器の承認済ラベルの記載内容の変更が必要になる場合があります。承認後試験の結果によっては、申請者は承認後試験で臨床上の利益が明らかにかつた患者集団および条件を反映させるためにFDAの承認を得て医療機器のラベルの記載内容を変更することがあります。この変更には、医療機器の使用適応の増減、承認された使用適応に関する不確実さの程度に関するラベルの記載内容の削除または表現法の変更などが含まれます。

²⁴ 以下のサイトで参照可

能：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070974.htm>.

申請者は、新しいデータに基づいて、FDAの承認を得た上で、ラベルの記載内容が医療機器の安全性および有効性について適切に説明するように、ラベルの記載内容の他の部分を変更することがあります。例えば、有害事象に関する新しい情報が得られたために、医療機器がFDCAのSection 502(f)および21 CFR Part 801に適合するよう、医療機器の取扱説明書の記載内容、警告、または注意事項を変更することが必要となる場合があります。承認後試験の報告書を審査する際に、FDAは承認後試験の所見に基づいて、ラベルに適切な

取扱説明が記述されるようにラベルの記載内容の変更について考察することがあります。

(2) 安全性に関する通知

内容によっては、FDA が安全性に関する通知を行うことが人々の健康上の利益となると考えられる場合があります。例えば、承認後試験で新たな安全上の問題が発生したが、FDA は安全性および有効性が十分に担保されていると考える場合です。

(3) 専門家委員会

承認後ガイダンスで解説したように、FDA は承認後試験の進捗状況またはデータを考慮する際に、例えば承認後試験の結果を解釈することが難しい場合、専門家委員会の助言を求めることがあります²⁵。

(4) 管理活動および強制力を有する活動

承認後試験または他のソースからのデータに基づいて、FDA が使用条件下での医療機器の安全性または有効性の十分な担保ができていないと結論する場合、または、承認命令書に記載された承認後試験を開始または完了することを怠ったなど、申請者が 21 CFR 814.82 下での承認条件を満たしていない場合、FDA は様々な管理活動および強制力を有する活動を行うことがあります。例えば、市販後調査を実施する際に、21 CFR 814.82(a)(2) 下での承認後の要件を満たすことができず、FDCA の Section 502(t)(2) 下で医療機器の商標表示が禁じられ、FDCA の Section 301(q)(1)(B) 下で禁止された行為が構成される場合、証拠物件の押収、差し止め、または罰金が課されることがあります。また、21 CFR 814.82(a)(3) 下での承認後のラベル表示および広告に関する要件を満たすことができない場合、FDCA の Section 502 下で医療機器の商標表示が禁じられます。

²⁵ 脚注 23 を参照。

申請者が承認後試験を予定通りに完了することを妨げる申請者が管理できない状況が発生し得ることを FDA は認識しています。従って、FDA は申請者が試験を予定通りに完了するよう努力することを期待していますが、FDA は承認後試験を完了してデータを FDA に提出するスケジュールについては柔軟に対応します。

以下の状況においては、FDCA の Section 515(e) および 21 CFR 814.46 に従って、FDA は医療機器の PMA 承認を撤回することがあります：

- ・ 医療機器に関する承認後試験のデータまたは他の新しい情報に基づき、PMA が承認され