

たときに FDA が入手可能であった証拠と共に評価し、FDA が使用条件下でラベルの記載内容に記述、推奨、または示唆された医療機器の安全性または有効性の十分な保証がないと判断する場合、

- ・承認後の条件を申請命令書に定められた予定通りに完了することができなかったなど、申請者が PMA 承認命令書によって課された承認後の何らかの条件を満たすことができない場合、

- ・新しい情報に基づき、PMA が承認されたときに FDA が入手可能であった証拠と共に評価し、FDA がすべての重要事実の公正な評価に基づいてラベルの記載内容が虚偽または誤解を招くと判断し、FDA からの書面による通知を受け取ってから適切な時間が経過してもラベルの記載内容が訂正されない場合。

FDA が撤回に値する理由があると判断した場合は、21 CFR 814.37(d)に従って FDA は申請者に承認の撤回を自主的に申し出ることを要請することがあります。申請者が承認の撤回を自主的に FDA に申し出ない場合、FDA は申請者に 21 CFR Part 16²⁶に定められた非公式の聴聞会の通知に FDA の承認撤回案を記して申請者に通知します。申請者が聴聞会を要請しない場合または Part 16 の聴聞会のあとで FDA が撤回すると決定した場合、FDA は申請者に対して申請の承認を撤回する命令書を発行します²⁷。この命令書は 21 CFR 814.17 に従って発行され、承認を撤回する理由が記載されており、FDCA の Section 515(e)(2)に従った不服審査の申し立てに関する通知が含まれます。FDA は、21 CFR 814.46(e)に従って、PMA の承認を撤回する命令に関する公示を行います。

²⁶ 21 CFR 814.46(c)

²⁷ 21 CFR 814.46(d).

致命的または不可逆的消耗性疾患・病態 に対するアンメット・メディカル・ ニーズに対応する市販前承認および De Novo医療機器のアクセス迅速化 業界および食品医薬品局職員向け

ガイダンス

文書公表日：2015年4月13日

草稿公表日：2014年4月23日

CDRH 規制医療機器に関する本書についての問い合わせ先：センター長室 (Office of Center Director; 301-796-5900)。CBER 規制医療機器に関する本書についての問い合わせ先：CBER (生物学的製剤評価研究センター)、Office of Communication, Outreach and Development (コミュニケーション、支援、開発；OCOD)；1-800-835-4709 または 240-402-7800。



U.S. Department of Health and Human Services

(米国保健福祉省)

Food and Drug Administration

(食品医薬品局)

Center for Devices and Radiological Health

(医療機器・放射線保健センター)

Center for Biologics Evaluation and Research

(生物学的製剤評価研究センター)

拘束力のない勧告を含む

序文

パブリックコメント

メールによるご意見は、常時、<http://www.regulations.gov>より受け付けます。書面によるご意見は、Division of Dockets Management, Food and Drug Administration (5630 Fishers Lane, Rm 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852)までご送付ください。ご意見にはすべて管理番号 (FDA-2014-D-0363) を記載してください。ご意見は、ガイドランスの次回改訂・更新時まで反映されない場合もあります。

複本

CDRH

本ガイドランスの複本は、インターネット

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>.) から入手可能です。電子メール (CDRH-Guidance@fda.hhs.gov.) でも受け付けます。その際、ガイドランスの文書番号 (1833) を指定しご希望のガイドランスを明確にしてください。

CBER

本ガイドランスの複本は、インターネット

ト<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>から入手可能です。書面にてお申し込みいただく場合は、下記にお申し込みください。

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

お電話または電子メールでお申し込みいただくこともできます (下記参照)。

電話 : 1-800-835-4709 または 240-402-7800 ; 電子メール : ocod@fda.hhs.gov.

目次

I.序章	4
II.背景	6
イノベーション・パスウェイ (Innovation Pathway)	6
PMA 対象 EAP 機器の市販後データの役割	7
III.アクセス迅速化手順	11
A.アクセス迅速化手順指定の基準	15
B.アクセス迅速化手順の特徴	23
C. PMA 対象 EAP 機器のアクセス迅速化手順のリスク・ベネフィット評価	24
D. PMA 対象 EAP 機器の承認に必要な臨床的証拠の種類	26
E. PMA 対象 EAP 機器の製造上の留意事項	37
F. PMA 対象 EAP 機器の承認条件	39
G. PMA 対象 EAP 機器の市販後活動	42
H.プログラムの評価	45

致死的または不可逆的消耗性疾患・ 病態に対するアンメット・メディカル・ ニーズに対応する市販前承認および De Novo医療機器のアクセス迅速化 業界および食品医薬品局職員向け ガイダンス

本ガイダンスは、この問題についての食品医薬品局 (FDA) の現時点の考え方を述べたものです。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。適用される法律および規則を満たす別の方法がある場合は、その方法を利用して構いません。別の方法について相談したい場合は、本ガイダンスのFDA担当官に連絡してください。FDA担当官が不明の場合は、本ガイダンスの表紙に記載された該当する電話番号に電話してください。

I.序章

食品医薬品局 (FDA、当局) は、致死的または不可逆的消耗性疾患・病態に対するアンメット・メディカル・ニーズに対応できることが証明された、市販前承認申請 (PMA) またはde novo申請の対象となる、特定の医療機器の自発的プログラムを新たに導入します。FDAは、「致死的または不可逆的消耗性疾患・病態に対するアンメット・メディカル・ニーズのアクセス迅速化手順」(「アクセス迅速化手順」または「EAP」)プログラムにおいて、その医療機器の市販前承認に必要な安全性および有効性の合理的保証についての法定基準¹と、国民の健康を守り増進するという当局の法定任務に従うde novo申請²の認可のための法定基準を遵守しながら、その開発、評価および審査を迅速化することによって、この種の医療機器を患者が適切なタイミングで利用できるようになると考えます。

¹連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C Act） section 515(d) を参照。

² FD&C Act section 513を参照。

医療機器をより早く利用できるのであれば、患者が大きなリスクを負うことを厭わない場合もあります。これは、治療が存在しない病態や、重篤・致命的病態を呈する患者で特に見られる傾向があります。FDAが医療機器の利用を迅速化する場合には、その医療機器の安全性および有効性が合理的に保証されることを確保しなければなりません。

FDAは、必要に応じてPMA対象医療機器の市販後要件を強化すると同時に、市販前データの要件を軽減することによって、従来の市販前審査手順に従う場合よりも早いタイミングで患者が医療機器を利用できるように図ることができます。この手順に適した医療機器には、新医療機器と、新しい適応を申請する、あるいは医療機器の安全性および有効性に著しく影響しうる変更または修正が生じた既存医療機器があります[21 CFR 807.81(a)(3)(1)]。

本EAPプログラムにおいて、FDAは、医療機器の開発段階で資源の許す限り多くの対話により情報を提供し、臨床研究用機器の特認（Investigational Device Exemptions；IDE）、PMA申請書類およびde novo申請書類について、対話に基づく審査を行う意向があります。さらに、FDAは治験依頼者と協議して、医療機器に特有のデータ開発計画書（「Data Development Plan」）を作成する意向があります。データ開発計画書には、医療機器の承認申請に際して治験依頼者が収集を予定するすべてのデータの概要を示す必要があり、これには市販前および市販後にどのようなデータを収集するのかについても記載する必要があります。

FDAのEAPプログラムには、画期的技術の開発を促進し、審査を迅速化するために2011年に通過させたCDRHのイノベーション・パスウェイの特徴が取り入れられています⁴。さらに、EAPプログラムは、重篤または致命的病態の治療分野のアンメット・メディカル・ニーズに対応する新薬の開発および審査を促進し迅速化することを意図する、医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research；CDER）および生物学的製剤評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research；CBER）のプログラム（「FDA医薬品迅速化プログラム」）⁵でのFDAの経験に一部基づいています。このように医薬品迅速化プログラムのいくつかの特徴を取り入れていますが、EAPプログラムは、公衆衛生上のアンメット・ニーズに対応する安全かつ有効な特定の医療機器をより早く利用できるように図ることを意図した、医療機器に合わせた異なる個別のプログラムです。組み合わせ製品では、固有の科学および規制上の問題が提起されることがあります。EAP指定が見込める構成成分を有する組み合わせ製品の承認手順を進める予定の治験依頼者は、できる限り初期の段階で、EAP手順を利用することの実行可能性について、FDAと協議する必要があります。

本書を含むFDAのガイダンス文書は、法的強制力のある責務を定めるものではありません。むしろ、あるトピックについての当局の現時点の考え方を解説するものであり、特定の規制要件又は法的要件が引用されていない限り、あくまで勧告として位置づけてください。当局のガイダンスにある「**should** [する必要があります]」という言葉は「ある事項を提言、推奨するものであり、義務付けるものではないこと」を意味します。

³ 本ガイダンス文書の目的上、「承認」という用語は、PMA承認またはde novo申請認可を意味するものです。

⁴ イノベーション・パスウェイの解説については、FDAイノベーション・パスウェイのホームページ

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/InnovationPathway/default.htm>

を参照してください。

5FDAガイダンス“Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics”（「重篤疾患に対する迅速化プログラム—医薬品および生物学的製剤」）（公表日：2014年5月）を参照してください。本ガイダンスでは、多くの事項の中でも特に、以下のCDERおよびCBERプログラムについて説明しています（ファスト・トラック指定、画期的治療指定、迅速承認および優先審査指定）。Food and Drug Administration Safety and Innovation Act（食品医薬品安全及び革新法）（Pub. L. 112-144）のsections 901および902、21 CFR Part 314 Subpart Hも参照してください。

II.背景

イノベーション・パスウェイ（Innovation Pathway）

EAPプログラムは、イノベーション・パスウェイのいくつかの特徴を取り入れています。例えば、FDAと治験依頼者間の早期の対話がありますが、必要に応じて、上級管理者が関与する場合や、ケース・マネジャーを利用する場合があります⁶。FDAは、画期的技術の開発を促進し審査を迅速化するイノベーション・パスウェイを2011年に開始しました。医療機器の開発段階で革新的製品の開発者といち早く、より多くの対話を持つことによって、安全かつ有効な技術を患者にもたらすプロセス全体の時間を短縮し、その費用を削減することができると考えます。

イノベーション・パスウェイでは、FDAと治験依頼者との以後の対話を一層円滑に首尾良く進めるという考えから、データ収集の必要性、並びに審査プロセスの段階で浮上すると考えられる科学のおよび規制上の問題の概要を示した、医療機器の包括的な初期計画書を作成します。

データ開発計画書の作成は、FDAイノベーション・パスウェイの影響下にあるEAPプロ

グラムの重要な特徴の1つです。この計画書には、治験依頼者が収集を予定する臨床および非臨床データの解説と、医療機器の開発と市販のスケジュールについても記載します。FDAは、データ開発計画書を作成することによって、医療機器の予測可能で効率的な、透明性のある評価と審査が適切な時期に行われるようになると考えます。FDAと治験依頼者は、審査プロセスの初期の段階で対話を始め、期間中何度も対話を重ねることによって、医療機器の評価および市販前審査を迅速化に備えて新たな科学的問題を特定し、素早く対応することができます。

PMA対象EAP機器の市販後データの役割

FDAは、EAPプログラムにおいて、FDAガイダンス“Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approvals and De Novo Classifications”（「医療機器の市販前承認およびDe Novo分類においてリスク・ベネフィット判定を行うときに考慮すべき要素」；公表日：2012年3月28日）
[“Benefit-Risk Guidance”（「リスク・ベネフィット・ガイダンス」）]⁷に示したリスク・ベネフィットの枠組みの範囲内で、法定および規制要件に従って、特定のデータを市販前よりも市販後に収集するかどうか決定するため、治験依頼者と協議する意向があります。

⁶ *Medical Device Innovation Initiative White Paper* (医療機器イノベーション戦略ホワイトペーパー) (2011年2月) 入手先：

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/ucm242067.htm#1>を参照。

⁷ リスク・ベネフィット・ガイダンスの入手先

<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379.pdf>.

FDAガイダンス“Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval”⁸（「市販前承認対象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配分について」；公表日：2015年4月13日）では、FDAのPMA審査における市販前および市販後のデータ収集のバランス配分についてのFDAの現時点での方針を説明しています。具体的には、安全性および有効性の合理的保証の法定基準を満たしながら、市販前調査で収集するべきデータの範囲を決定する際にFDAが市販後データの役割についてどのように考えているのかについて、概略を示しています。

市販前および市販後のデータ収集のバランス配分を適正にとることによって、一具体的には、市販後データの収集への依存度を必要に応じて高めることによって一提出する市販前データの範囲を減らすことが可能になります。これは、安全かつ有効な質の良い医療機器を患者が利用できるタイミングに直接影響します。

FD&C Act Section 513(a)(3)(C)は、PMAを承認する前に、すべての有効性データを収集し審査する代わりに市販後管理の利用を検討することをFDAに対して義務付けています⁹。また、FD&C Act section 513(a)(3)(D)(ii)（「負担最小化条項」）でも具体的な以下の記述があります。

長官が文書で明記する、医療機器の有効性が合理的に保証されることを証明するための、1つ以上の十分な比較対照を置いた試験等のあらゆる臨床データは、医療機器の有効性を立証するために必要であると長官が判断した場合には、明記しなければならない。長官は、最小限の負担で医療機器の有効性を適切に評価可能な、承認につながる合理的な可能性があると考えられる方法を、申請者と相談して検討しなければならない。

FDAがPMA対象医療機器の市販前審査段階でリスク・ベネフィット評価を行う際に検討する主要素の1つとして、FDAのリスク・ベネフィット・ガイダンスに示されている市販前審査時の市販後データについての留意事項¹⁰は、FDAガイダンス“Least Burdensome Provisions of FDA Modernization Act of 1997 : Concept and Principles”（「1997年FDA近代化法－負担最小化条項：概念及び原則」）[“Least Burdensome Guidance（負担最小化ガイダンス）”；公表日：2002年10月4日]¹¹と調和しています。

⁸ FDAガイダンス、“Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval”（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994.pdf>）を参照。

⁹ 具体的には、section 513(a)(3)(C) に、「長官は、[市販前承認申請書類]が提出された医療機器の有効性が合理的に保証されるかを評価する際には、市販後管理に依存することによって、申請の承認に必要なと考えられる有効性データの範囲を制限できるかどうかを検討しなければならない」と記述しています。

¹⁰ FDAは、FD&C Act section 513(a) に従って、他の関連する多くの要素のうち、「医療機器の使用により得られると考えられる健康上の利益とその使用により被る傷害や疾病のリスクとを比較検討することによって、安全性および有効性が合理的に保証されること」がPMA資料に示されているかどうかを評価します。

¹¹ 入手先：

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

市販前承認に必要な市販前調査で収集するべき適切なデータの種類と量を決定する際には、「負担最小化ガイダンス」に示すように、市販後データの役割について検討する必要があります。長期的な医療機器の安全性および有効性を保証する目的から、市販後データそのものも必要に応じて検討する必要があります。市販前承認の法定基準が満たされることを保証すると同時に、PMAの市販前データの範囲を制限する手段として、市販後管理に依存すること（品質システム規則の遵守、承認後試験、市販後調査および医療機器報告に関する要件等）を検討する必要があります。

リスク・ベネフィット・ガイダンスの記述：

FDAは、緩和策の程度と影響を説明する手段として、また、リスク・ベネフィット評価を行う際の特定の医療機器の種類または特定の患者集団のリスク・ベネフィットに関する追加情報を集積する手段として、市販後データの収集を検討することがあります（中略）。さらに、FD&C Act section 513(a)(3)(C)に従って、FDAは、有効性について不確実さがあることから医療機器の承認が拒否される可能性があるような場合には、その条件下での承認を可能にするため、市販後データの収集または他の条件を構築できるかどうか検討します¹²。

FDAはベネフィット・リスク評価の枠組みとして、そのPMA審査段階で医療機器の推定利益と推定リスクに残る不確実性の程度についても検討します。リスク・ベネフィット・ガイダンスに示した不確実性の要素として、FDAは次のように述べています。

医療機器の安全性および有効性が合理的に保証されているかを評価する際に100%確実であるとはできないが、医療機器のベネフィットおよびリスクの確実性の程度は、リスク・ベネフィット評価を行う際に検討する要素の1つである¹³。

有害事象の予測される発現率または長期的な安全性上の問題の対応に費やす時間と費用等の大きな障害があること、そして対照臨床試験では、実際の診療で使用する場合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示すことはできないことから、FDAは、絶対的な確実性をもって医療機器が承認されることはないことを認識しています。EAPプログラムの資格を有する医療機器（「EAP機器」）は、致命的または不可逆的消耗性疾患・病態に対するアンメット・メディカル・ニーズに対応することが証明できることから、FDAは、患者がこの医療機器を適切なタイミングで利用できるようにするため、PMAの対象となるEAP医療機器のリスク・ベネフィット・プロファイルに関しては、市販前承認時の確実性が少なかったとしても容認し、安全性および有効性が合

理的に保証されることがデータで証明されている限りはEAP機器を承認することがあります。すなわち、FDAは、不確実性と市販前承認に必要な他の要素（医療機器の推定利益、患者が医療機器を早く利用できることで推定される利益、および市販後管理等）のバランスが十分であれば、PMAの対象となるEAP機器を承認する意向があります。

¹²脚注7を参照。

¹³脚注7を参照。

¹⁴ 21 CFR 814.82の記述：「FDAは、PMA承認通告において、または PMA承認時の規則若しくは承認後の規則によって承認後要件を課すことがあります。」さらに、FDAは、FD&C Act section 522およびFDAの施行規則（21 CFR Part 822）に従って、特定のクラスIII医療機器に対して市販後調査を通告することがあります。

FDAは、EAPプログラムにおいて市販後要件を規定通り課します¹⁴。例えば、PMA対象医療機器の承認条件として、承認後試験を義務付けます。市販前よりも市販後環境で収集するEAP機器の特定のデータに対してFDAが容認する範囲は、承認後試験の終了を通告する当局の現時点の権限による影響を受け、市販されている医療機器については、規定する使用条件下で、FDAの医療機器監視体制の現時点の能力によって医療機器の安全性または有効性が合理的に保証されることが示されていないとあとでFDAが判断したためにそのPMAの承認を撤回する当局の権限による影響も受けます。*de novo*申請が認可されると、その製品は、510(k) クリアランスに求められる実質的同等性を証明するだけで済む医療機器の類似機器とすることができるため、*de novo*申請（PMA対象機器も同様）では通常市販前に収集する市販後のリスク・ベネフィットのデータを収集する能力をFDAが拡大付与することはありません。このことは、*de novo*を認可した医療機器で、市販後に義務付けられ収集されたデータに基づいて安全性および有効性が示されなかった場合には、問題があると考えられます。

本ガイダンスのsection III.G項に示したとおり、PMAに義務付けられた承認条件の結果、治験依頼者またはFDAが市販後状況で講じることになるいくつかの措置があります。例えば、治験依頼者が、医療機器の承認通告で規定された承認後試験を開始または終了しなかった等、承認に必要な条件を満たさなかった場合には、FDAは強制措置を講じることがあります。さらに、FDAは、“Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance（医療機器の市販後監視体制の強化）”という2012年の医療機器の市販後監視体制（National Medical Device Postmarket Surveillance System）戦略によって、現在の医療機器監視プログラムの特定の限界に対応できるようになり、適切な医療機器に対しては市販前のデータ収集から市販後調査へと大きく舵を切ることが可能であると考えます¹⁵。

III. アクセス迅速化手順

EAPは、PMAまたはde novo申請対象機器のうち、致命的または不可逆的消耗性疾患・病態に対するアンメット・メディカル・ニーズに対応できることを証明した特定の医療機器に対する新しい自発的プログラムです。FDAは、EAPプログラムにおいて、PMA承認に必要なFDAの法定基準（安全性および有効性の合理的保証）と、de novo申請のための法定基準を遵守しながら、その開発、評価および審査を迅速化することによって、この種の医療機器を患者が適切なタイミングで利用できるようになると思います¹⁶。

¹⁵ 2012年9月、FDAは、“Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance”という初回報告書を公表し、医療機器の市販後のFDAの権限と現時点の米国の医療機器市販後監視体制についての概略を示し、現時点の権限下で既存の資源を使用して、米国内の医療機器の市販後監視体制を強化する4つの具体的措置も提示しました。本報告書の入手先：<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf>。報告書の最新

版（公表日：2013年4月）では、問題を特定する速度を迅速化するために良質かつ適時なデータの効率的な収集を履行するための具体的な手順を詳述しています。本最新版の入手先：

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

¹⁶ FD&C Act section 513(a)(1)(A) または (B)の基準を満たすこと。513(f)(2)(A)(v) の記述：「分類請求書類を提出する者は、(中略) 医療機器の分類を長官に勧めても差し支えないが、クラスIIの分類が推奨される場合は、subsection (a)(1)(B)に解説するとおり、安全性および有効性の合理的保証に必要な適用される特別管理の最初の試案を一般的管理と併せて請求書類に記載するとともに、特別管理で同様の保証をどのようにして実現するのかについての解説も記載しなければならない。この請求書類には、医療機器に関する情報を記載し、推奨する分類の詳細な情報とその理由を示さなければならない」も参照。de novoプロセスについての詳細の入手先：

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080195.htm>。

EAPプログラムは、治験依頼者が要請し、FDAの合意を得て初めて参加できるようになります。EAPプログラムに認められた医療機器は、アンメット・メディカル・ニーズに対応できることが証明できることから、FDAは、この種類の医療機器を患者が早く利用できるという公衆衛生の目的にかなっていると考えます。例えば、EAP機器は、既存の方法（予防、診断または治療）に比べて臨床的に意義のある利益を得られる可能性が高く¹⁷、また、致命的または不可逆的消耗性疾患・病態を呈する患者に対して、現在合法的に市販されている医療機器よりも画期的な技術を提供すると考えられます。画期的技術とは、新しい技術および既存の技術の新たな応用を意味します。例えば、著しい低頻

度の残聴を呈する患者への蝸牛移植の適応拡大、血管疾患の治療に使用する第1世代薬剤コーティングバルーンカテーテル、戦場で出血を一時的にコントロールするために体内に使用する止血用デバイス、有効性の高い治療と組み合わせて使用することで臨床的に意義のある利点が得られる場合には、既存の一般的に使用される技術に基づく定量法（免疫組織化学的検査等）、次世代型配列分析（NGS）技術を使用して新しく開発された体外診断用製品（IVD）があります。

市販の決定に必要な収集するデータを軽減することは、本ガイダンスに示した原則と調和しています。（III.D項「PMA対象EAP機器の承認に必要な臨床的証拠の種類」を参照。）

FDAは、EAPプログラムを通じて、医療機器の開発、評価および審査の初期の段階で多くの場を設けてEAP機器の治験依頼者と対話する意向があります。例えば、FDAは、EAP機器の治験依頼者と綿密に連携して、医療機器のデータ開発計画書を作成します。このデータ開発計画書には他の要素も記載されますが特に、PMA対象機器に課せられる安全性および有効性の合理的保証についての法定基準と、*de novo*申請認可の法定基準（クラスI、またはクラスIIの各分類に必要な一般的管理、または一般的管理と特別管理）を満たしながら、医療機器開発からFDAの市販決定までの時間と費用を大幅に削減することを目的とした、市販前および市販後のデータ収集の解説、市販前および市販後のデータ収集に提案するバランス配分についての説明とその妥当性の明示（該当する場合）が記載されます。FDAは、事前相談、IDE、PMA、*de novo*申請の審査の期間中、そしてEAP機器の開発および評価段階において他の問題が浮上した場合には治験依頼者と協議する意向があります。

治験依頼者は、EAPプログラムにおいて、本ガイダンスのIII.D項で説明する臨床的証拠の種類（代替エンドポイント等）を承認申請に使用することがありますが、EAPプログラムに参加するために必ずしも必要となるわけではありません。さらに、EAPプログラムでは、治験依頼者に対して、PMA資料に記載する製造情報を削減することをFDAが必要に応じて個別に許可することがあります。FDAはPMA対象機器で適切な場合には、その判断により特定の製造施設の査察を免除し、製品承認後にその査察を実施することがあります（詳細な説明については、本ガイダンスIII.E項を参照）。

¹⁷臨床的に意義のある利益には、量的および定性的利益があります。

最後に、FDAはEAPプログラムにおいて、本ガイダンスIII.F項に示したとおり、特定の市販後要件を課すことがあります。例えば、FDAがEAPプログラムにおいて、市販前に収集すると考えられるデータを市販後調査に移行したPMA対象機器に対しては、21

CFR 814.82(a)(2) に従って、EAP機器を所期の用途で使用した場合の機器の安全性、有効性および信頼性について継続的に評価および定期的報告を行うとする承認条件が付与されます。

この市販後データによって、当局は、この種類の医療機器のリスクおよびベネフィットをより高度の確実性をもって評価することが可能になり、患者の安全を守るために適切であれば、以降のIII.G項に解説するとおり、適切な市販後措置を講じることも可能になります。

医療機器がEAPプログラムの資格を有するかどうかを決定する際にFDAが検討する基準を以下に示します。本プログラムには、次の4段階の手順があります。

- (1) EAP機器指定の請求 [“EAP指定 (EAP Designation) ”]
- (2) データ開発計画書に関する合意
- (3) EAP機器のPMAまたはde novo 申請書類の審査
- (4) 承認後、適切であれば、市販後データの収集と評価

別紙1には、EAP指定プロセスについての詳細な説明を示し、別紙2には、FDAが推奨するデータ開発計画書の草稿への一般的な記載事項の要素を示しています。FDAによりEAP指定が認可されると、治験依頼者はFDAと連携して、データ開発計画書の作成を進めます。FDAは、市販前の開発および審査段階でデータ開発計画書を展開させ、PMA申請またはde novo 申請書類を提出する前にFDAと治験依頼者との間でデータ開発計画書について合意することを意図しています。

明確に言うと、de novo 申請は、EAPプログラムのすべての適用範囲に適用できるわけではありません。下表には、各種申請書を提出する治験依頼者が利用可能な、または義務付けられるEAPプログラムの要素をまとめています。

¹⁸ FDAはFD&C Actに従って、de novo対象機器の申請後120日以内にその分類評価を実施しなければなりません [section 513(f)(2)(A)(iii) 参照]。EAPプログラムで提出されたde novo 申請書類に対しては、119日以内に評価を実施します。

EAPの構成	PMA	De Novo
FDA職員との初期の、多くの対話に基づく審査、利用可能な資源は未確定 [III.B(1) 項参照]	あり	あり
データ開発計画書 [III.A(3) 項および別紙2参照]	あり	あり
優先審査 [III.B(4) 項参照]	あり	あり ¹⁸

臨床的証拠 (III.D 項参照)	あり	なし
製造 (III.E 項参照)	あり	なし
承認条件 (III. F 項参照)	あり	なし
市販後の措置 (III.G 項参照)	あり	なし

A. アクセス迅速化手順指定の基準

EAPプログラムの目的上、以下に示した基準は、FD&C Actのsection 515(d)(5) の優先審査基準に基づくものであり、優先審査ガイダンス“Priority Review of Premarket Submissions for Devices（医療機器の市販前提出書類の優先審査）”（公表日：2013年5月17日）に説明しています¹⁹。本ガイダンスでは、この基準を「EAP基準」と称しています。医療機器の優先審査は、国民の健康にとって重要な特定の医療機器の患者への利用の迅速化を図るために設置されましたが、FDAの経験では、このような医療機器では新たな科学的問題が浮上する可能性があることから、その審査期間は、PMAまたは *de novo* 申請の審査対象となる他の医療機器に比べて長くなることがあります。医療機器の開発段階の初期にFDAに働きかけるEAPプログラムを通じて、患者はこの種類の医療機器を適切なタイミングで利用できるようになると思います。

以下に、EAPの指定基準と各基準の例を示します。当局は、示した例はEAP基準を満たすものであると考えます。ただし、医療機器がEAP基準を満たす場合であっても、リスク・ベネフィットの要素または他の何らかの理由に基づく、医療機器のEAP指定認可の可否についての単独の決定権はFDAが保有します。FDAは、その認可の可否を決定する際、請求時に提出されたデータ開発計画書の草稿の妥当性、および以下に説明したものを含む関連するリスク・ベネフィットの要素等のEAPの基準に基づいて申請書類を審査します。

EAP指定の資格を得るためには、以下の3基準を満たす必要があります。

1. 致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療または診断を目的とした医療機器

考慮事例：

- *医療機器の「所期の用途」が致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療または診断であるか*：致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療または診断およびその治療のモニタリングという所期の用途を有する医療機器を特定する際、FDAは、疾患・病態の重篤な徴候や症状への所期の治療効果、疾患・病態の診断の改善、生活の質の改善を始めとする有益な効果のような、致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の重篤な側面に好ましい影響をもたらすことを目的とする医療機器を検討します。また、アンメット・メディカル・ニーズの条件を満たす集団または部分集団における致命的または不可逆的消耗性疾患・病態を治癒、診断、緩和または予防する特定の所期の用途を有する医療機器も検討します。

- 疾患・病態が「致命的」なものであるか：FDAは、EAPプログラムの目的上、アンメット・メディカル・ニーズの条件を満たす集団または部分集団で疾患の経過が中断されない限り死亡する可能性が高い疾患・病態であれば、致命的な疾患・病態であるとして検討します。致命的疾患・病態の例には、慢性または活動性肝炎、心筋梗塞、癌および外傷等があります。

¹⁹入手

先：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089643.htm>.

- 疾患・病態が「不可逆的消耗性」であるか：FDAは、EAPプログラムの目的上、アンメット・メディカル・ニーズの条件を満たす集団または部分集団において日々の生活に著しい影響をもたらし、不可逆的に消耗する悪化を伴う疾患・病態を検討します。通常、短期間の自然治癒性の病態悪化では十分ではありません。不可逆的疾患・病態には、持続または再発性の疾患・病態が含まれることもあります。疾患・病態が「不可逆的消耗性」であるかどうかは、生存、日々の生活等の要素への影響と、疾患・病態を治療しなかった場合に重篤度の高い疾患・病態に進行する可能性があるかで決まります。例として、癌、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脳卒中、および広いST部分上昇心筋梗塞（STEMI；STEMIおよび脳卒中を呈する患者は投薬とリハビリテーションで改善することがありますが、効果は可逆的ではなく、十分に重度であれば消耗性であると考えられます）等があります。

2.以下の基準の少なくとも1つを満たした、アンメット・ニーズに対

応する医療機器：

- a.適切な代替治療または診断法が存在しない。

FDAは一般的に、EAP基準の目的上、適切な代替となる対症治療、診断、治癒、緩和、または予防（モニタリングを含む）治療が次のことを満たすかを検討します。

- 米国でFDAにより、医療機器で検討するものと同じ適応で承認、認可され、または資格が与えられているか（新医療機器または新しい適応を申請する既存の医療機器のいずれか）。EAP基準の目的上、場合によっては、使用適応で承認、認可されていない、または資格を得ていない治療や、FDAが規制していない治療が「適切な代

替治療」として検討されることもあります。例えば、FDAは、発表済みの文献のエビデンス等の有力な証拠によって、使用時の安全性および有効性が証明され、米国で標準治療（SOC）であるとみなされる場合には、FDAにより承認、認可されていない、または資格を得ていない治療を「適切な代替治療」の1つとして検討することがあります。FDAは、この基準の目的上、承認後の検証的試験が終了していないEAP承認機器を「適切な代替治療」とみなすことができるかどうか個別に検討し、次のことも検討します。

- 米国の現在の標準治療の適応に関連するものであるか。

米国では、今はもう使用されなくなった医療機器や使用されることがほとんどないものも含め、致命的または不可逆的消耗性疾患の現在の診断および治療において関連性の異なる相当数の既承認医療用製品が存在します。承認されている代替治療があるかどうかについてのFDAの評価では通常、開発される製品に特有の適応（疾患の病期を含む）に対する現在の標準治療を反映する治療法のみを焦点を当てます。

現在の標準治療を評価する際、FDAは、治験依頼者が提出した現在の診療を反映する情報を含め、臨床的証拠等の信頼できる情報に基づく権威ある学術団体の推奨する内容を検討します。FDAが承認された治療が現在の標準治療に関連するものかどうかを評価する際に、実証され確立した標準治療がない場合は、特別な政府職員や専門家に助言を求め、相談します。新医療機器で提案する適応が幅広い疾患部分集団を対象とする場合は、より幅広い集団の標準治療が1つあれば、通常はその治療をその部分集団に利用可能な治療とみなします。

新医療機器の長い開発期間においては、所定の条件の標準治療が発展することが予見されます（新医療機器が承認されたり、代替治療についての新しい情報が得られる等）。FDAは、EAP指定の申請時、また、試験が米国で実施される場合には主たる臨床試験のIDE承認時に、どのような代替治療が存在するのかについて評価します。

例：

- 心房細動を治療する潜在能力を有するアブレーションカテーテル。カテーテルは心房粗動に対して承認されており、心房細動の治療を適応とする合法的に市販されているアブレーションカテーテルはないため、このアブレーションカテーテルは審査時に、「承認されている代替治療がない」という基準を満たしました。
- 持続血糖測定器（CGM）は、グルコース値を数日間かけて連続または短い間隔（5

分間隔)で測定します。この器具には、その結果が事前に設定された閾値の下限または上限を超えると使用者に警告するようにプログラムされたアラームが内蔵されています。治療の決定を促すという非付属的な使用を初めて目的とした(血糖測定に代わる)持続血糖測定器は、「承認されている代替治療がない」という基準に適合すると考えられます。

- 治療可能性の低い他の疾患の症状と識別できる初めてのパーキンソン病検査機器。

承認された代替治療や診断法が存在しないことが分かっている場合でも、医療機器の安全性および有効性が合理的に保証されることを立証するという要件は満たさなければなりません。

b. 合法的に市販されている既存の技術よりも臨床的に意義のある利点をもたらす画期的技術に相当する医療機器。

画期的技術とは、致命的または不可逆的消耗性病態の診断、対症治療、治癒、緩和、または予防およびその治療のモニタリングに臨床的改善をもたらす可能性を有するものです。

例：

- 経皮的に留置し、開心術を必要としないため、処置によるリスクが軽減する経カテーテル心臓弁。この画期的技術には、選択肢の少ない患者集団に臨床的に意義のある利点をもたらす可能性があります。
- 接合部の傷、圧迫できない傷、戦場で止血帯を使用できないこと等による出血を一時的にコントロールするために体内に使用する止血用デバイス。この医療機器は、外科的処置ですぐに対応できない戦場での重度の出血を伴う傷を即時に処置することができるため、重度の出血を止める他の方法が利用できない患者に、生命を救う可能性を秘める治療を提供する。
- 患者から採取した血液を使用して変異DNAを特定できる遺伝子検査は、外科的に切除した腫瘍または骨髄の標準的な検査に比べて感度が低いことがありますが、簡便で非侵襲的な採取法を患者に提供する可能性があります。
- 結腸癌の可能性があるかどうかについての情報を提供する便DNA検査。結果が陰性であれば内視鏡検査は必要ないことを意味すると考えられます。

c. 合法的に市販されている既存の代替治療よりも著しい、臨床的に意義のある利点をもたらす医療機器。

治癒を実現し、臨床的に意義のある、より早く正確性の高い診断・治療モニタリングを実現し、あるいは安全性や有効性の意味から、既存の代替治療に比べて、治療または予防上意義のある利点をもたらす可能性を秘めた医療機器を指します。FDAは、致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の緩和という意味で重要な利点をもたらす医療機器も検討します。この場合の利点とは、重篤な転帰（合併症等）への効果についての現在の治療に対する優越性、既存の治療よりもリスクが著しく少ないことに加え、現在の治療に伴う重篤な副作用を引き起こすことなく臨床ベネフィットをもたらすこと、既存の技術で知られている重要な欠点に対応できること、現在の治療に耐えられない患者に臨床ベネフィットをもたらすことができることがあります。

例：

- 致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の診断または検出を改善し、転帰の改善につなげることを目的とした診断用製品（子癇前症を初期の段階で診断するIVD等）。
- 致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療に利用される製品に伴う重篤な副作用の改善または予防を目的とした製品。
-
- ある致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療に利用される製品に伴う重篤な副作用を引き起こさない、同一の所期の用途を有する製品。

d. その医療機器を利用できることが患者にとって最大の利益となる場合（アンメット・メディカル・ニーズに対応できる等）。

すなわち、公衆衛生上の特定の利益がもたらされたり、明確な患者集団のアンメット・メディカル・ニーズに対応できる医療機器、あるいは新しい適応や適応の拡大を指します。本ガイダンスの目的上、アンメット・メディカル・ニーズとは、利用できる治療または診断法による治療または診断で十分に対応できない状態を意味します。ある致命的または不可逆的消耗性疾患・病態に治療または診断が存在しない場合は、明らかにアンメット・メディカル・ニーズがあると言えます。利用可能な治療または診断が存在する場合は、新しい治療または診断が、疾患・病態の利用可能な治療による影響が確認されていない重篤な転帰に影響するものであるか、あるいは利用可能な治療または診断法に比べて、状態または疾患の重篤な転帰を著しく改善するものであるか、また、その転帰の診断を著しく改善するものである場合は、アンメット・メディカル・ニーズに対応できるとみなします。

アンメット・メディカル・ニーズに対応することから、その利用が患者にとって最大の利益となる医療機器の1例として、多数の病原性物質（一般的、稀な、新興性物質）を