

同時に特定する分子診断検査製品の分類が挙げられます。より詳しい診断情報をいち早く入手できることによって、患者に最適な治療を提示できるため、転帰の改善につながると考えられます。ただし、この種類の製品は、標準法との照合比較という意味だけでなく、パネルに含まれる希少性の高い病原性物質を確実に検出できる適切な試料の入手という意味でも大きな問題を抱えています。その結果、PMAの安全性および有効性の要件を満たすという目的から、この検査製品で使用できるパネルが少なくなる可能性があります。本ガイダンスは、医療機器の開発者が、一般のおよび稀な病原性物質に対する幅広い範囲の新たな体外診断用製品を試験できるように自由度を大幅に拡大しているため、結果的に、診断範囲の広い製品が市場に投入されることとなります。また、新しい新興性病原性物質が発見された場合には、パネルに追加できるように、検査製品の修正に対する承認スピードも迅速化されます。

さらに、患者にとって最大の利益となることという基準は、その医療機器が、利用可能な治療に対する忍容性がない患者や、疾患に対して利用可能な治療が奏効しなかった患者に利益をもたらす場合、あるいは利用可能な治療と組み合わせて使用できない他の重要な何かと組み合わせることで治療を効果的に提供できる場合に当てはまります。これは、医療機器の有効性が利用可能な治療と同等であり、かつ以下の条件のいずれかを満たす場合にも当てはまります。

- (1) 利用可能な治療で起こりうる重大な障害を回避する。
- (2) 致命的または不可逆的消耗性疾患・病態の治療の中止につながる重大な障害を回避する。
- (3) 他の治療との重大な相互作用の可能性を軽減する。

さらに、これは、代替治療がない承認された医療機器または患者の病態に著しいリスクを伴う代替治療に対して承認された医療機器の重要な構成部品に起こる予期しない重大な欠陥に対応するように設計または改良された医療機器にも当てはまります。このような医療機器は、安全性および有効性が利用可能な治療または診断検査製品と同等でありながら、患者のコンプライアンスが改善される結果、重篤な有害な転帰が減少することが予想される等の所期の利益もあります。さらに、これは、医療機器が、医療機器の不足または公衆衛生上の緊急事態等の緊急時や予想される公衆衛生上のニーズに対応する場合にも当てはまります。

例：

- 特定の医薬品による治療が適応される特定の癌患者を特定する目的で変異ゲノムを検出する体外診断検査製品。例えば、重度の毒性を有する治療薬が、変異を保有しない患者にとって利益なく有害となる場合があります。このため、医薬品を安全

かつ有効に使用するためには、このような検査の使用が必要になります。したがって、患者にとって最大の利益となります。コンパニオン体外診断用医療機器についての詳細は、FDAガイダンス“*In Vitro Companion Diagnostic Devices*（コンパニオン体外診断用医療機器）”（公表日：2014年8月6日）を参照してください<sup>20</sup>。

- 低血糖を検出し、インスリン投与を自動的に停止する新機構を特徴とするインスリンポンプ。

### 3. 治験依頼者が許容されるデータ開発計画書の草稿を提出します。

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については、別紙2を参照してください。データ開発計画書の草稿には、市販前および市販後に収集する臨床および非臨床データ、各種解析計画書、そして該当する場合は、2つのデータをまとめた分析法の情報を記載します。PMAの承認では、市販前データを、安全性および有効性が合理的に保証されることを十分に証明できるものとしてください。*de novo*申請の認可を請求する際は、提出するデータによって、クラスI、またはクラスII分類にそれぞれ必要な一般的管理、または一般的管理と特別管理を証明しなければなりません<sup>21</sup>。PMAの治験依頼者が、市販前よりも市販後調査で特定のデータの収集を提案する場合は、データ開発計画書の草稿にその根拠を示するとともに、提案する代替エンドポイントが臨床ベネフィットを合理的に予測できると考えられることを証明するなどして、市販後のデータ収集を裏付ける妥当な（臨床または非臨床の）科学的証拠を記載する必要があります。データ開発計画書の草稿には、医療機器の開発および市販スケジュールと、市販後のデータ収集のスケジュールも記載する必要があります。

#### この他の留意事項

同じ所期の用途を有する1つ以上の医療機器がEAP指定を受ける可能性もあります。EAP指定が認可されると、他のEAP指定申請も、承認を進めると同時に、EAP指定が認可された医療機器のいずれかによって安全性および有効性が高い確実性をもって証明されるまで、EAP指定を受けることとなります。FDAは、同じ条件を有する1つ以上のEAP機器を承認することがありますが、これは、ある医療機器の承認後試験のデータによって、その条件下での安全性または有効性の側面を確認できない可能性があることが理由です。

<sup>20</sup> FDAガイダンス“*In Vitro Companion Diagnostic Devices*”の入手先：

http：<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>.

<sup>21</sup> *de novo*プロセスの詳細の入手先：

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

ただし、EAP機器の安全性および有効性が市販前および承認後データに基づいて示された場合は、市販されるEAP機器に照らしてIII.A項に示す基準を満たさない限り、同じ所期の用途を有する他の医療機器がEAPの指定を受けることはありません。例えば、Device Xは、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した画期的技術であったため、EAPで承認されました。Device Yは、Device Xと同じ所期の用途を有するものであり、Device Xよりも臨床的に意義のある利点をもたらす画期的技術でした。この場合は、Device Xと同じ所期の用途を有するDevice YがEAPの指定を受けることになります。

治験依頼者がEAP指定を受け、同じ所期の用途を有する別のEAP機器が承認またはde novo分類の認可を受ける場合に、FDAが治験依頼者に対して、データ開発計画書の修正を義務付けることはありません。FDAが別の類似製品を承認またはde novo分類を認可したとしても、製品のEAP指定の標準が変わることはありません。FDAは、あるEAP機器の利用が承認後試験の条件で承認されたとしても、その医療機器を、承認された既存の治療よりも「著しい、臨床的に意義のある」利点をもたらすものとみなすことがあります。

医療機器の改訂の影響は、承認後試験の知見によって決まります。FDAは、安全性および有効性の合理的保証の継続に必要な方法で、製品の改訂に対応するように努めます。FDAは一般的に、FD&C Act section 515(e)(1)および21 CFR 814.46(a)に従って、適切な緩和策がある場合は考慮した上でリスクがベネフィットを上回ることがデータによって示されない限り、また、医療機器に効果がないことが示されない限り、妥当性を有するEAP機器のPMAを撤回することはありません。

### **EAP指定の撤回**

同等の製品が承認またはde novo申請を認可されたという理由だけで、EAP指定が撤回されることはありません。FDAは、承認前に以下のいずれかであると判断した場合には、治験依頼者に通知書を送付して、EAP指定をいつでも撤回することができます。

- Pre-Subパッケージまたは関連の市販前提出資料等、EAP指定申請書類として提出された情報に、重要事実の虚偽の陳述や省略された材料情報等のデータ収集に関連する虚偽の陳述が含まれている。

- 入手している情報を考慮した結果、本ガイダンスの本項に示したEAP基準に従うEAPの指定資格が医療機器にない。

一般的に、FDAが他の理由でEAP指定を撤回することはありません。

## B. アクセス迅速化手順の特徴

当局は、アクセス迅速化手順において、治験依頼者と積極的に連携して、安全性および有効性の合理的保証というFDAのPMA承認基準、*de novo*申請認可基準<sup>22</sup>、または妥当性を有する科学的証拠の基準を変更することなく、開発から市販決定までの時間と費用を削減するように努めます<sup>23</sup>。以下に示すプログラムの特徴である、対話に基づく審査、上級管理者の関与およびケース・マネジャーをFDAが提供できる範囲は、利用できる資源に応じて変わります。

### (1) 対話に基づく審査

FDAは、治験依頼者と連携して、PMAまたは*de novo*申請書類の提出前にデータ開発計画書を完成させます。FDAは、治験依頼者と連携して、必要に応じて柔軟性と調整をある程度考慮しながら、負担を最小限に抑え予測可能なやり方で計画書を作成します。さらに、FDAは、資源の許す範囲で必要に応じて、効率的な医療機器の開発についての幅広い助言を提供し、医療機器の開発段階で双方向の対話を行い、IDE、PMAおよび*de novo*に対して対話に基づく数多くの審査を設けます。

### (2) 上級管理者の関与

FDAは、必要に応じて資源の許す範囲で、各部およびセンターの上級管理者と経験豊富な審査担当職員を関与させ、共同で様々な学術的視点で積極的な審査を実施します。

### (3) ケース・マネジャー

FDAは、必要に応じて資源の許す範囲で、複数の領域を担当するケース・マネジャーを任命して、データ開発計画書の効率的な審査を促進します。ケース・マネジャーは、審査チームと治験依頼者との間で活動を調整し、適切な職員および管理者と相談して、適切な内部および外部専門家の利用を検討します。

### (4) 優先審査

FDAは、EAP機器のPMAは、FD&C Act 515(d)(5)に従って優先審査を受けることになると考えます。FDAは、FD&C Actに従って、*de novo*の対象となる医療機器を申請後120日以内に分類評価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*申請書類については、119日以内に評価を実施します。

FDAは、EAPプログラムの目的が、アンメット・メディカル・ニーズに対応する医療機器を早期に利用できるようにすることにあることを踏まえて、本プログラムを進める医療機器の治験依頼者に対して、必要に応じて市販前および市販後データを収集し、FDAの要請に応え、承認後適切なタイミングで医療機器を市販することを期待します。FDAは、EAPプログラムを通して治験依頼者と協議し、この種類の医療機器が開発され、米国内で適切なタイミングで市販されるように図ります。医療機器の治験依頼者は、科学的小および規制上のすべての問題を審査段階で解決することを優先しなければなりません。

<sup>22</sup>脚注2および16を参照。

<sup>23</sup>21 CFR 860.7(c)(2) を参照

## 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

FDAのリスク・ベネフィット・ガイダンスは、PMA対象医療機器を含む特定の医療機器の市販前審査でリスク・ベネフィット評価を行う際にFDAが検討する主要素を説明するものです。そのガイダンスに記載されるリスク・ベネフィット評価でFDAが検討する要素の2つとは、市販後のデータ収集と不確実性です<sup>24</sup>。

その結果、FDAのPMA対象EAP機器のリスク・ベネフィット評価において、FDAはリスク・ベネフィット・ガイダンスに従って、市販前よりも市販後で収集してもよいデータの量と、承認時のリスク・ベネフィット・プロファイルに許容される不確実性のレベルを検討します。FDAが市販前承認を決定する際には必ず、医療機器のベネフィットとリスクについて、ある程度の不確実性が存在します。承認時の医療機器のベネフィットおよびリスクに関連するすべての質問に確実な答えを導くことは不可能です。データ収集にかかる時間と費用の影響で、患者の健康状態を改善する医療機器の利用が著しく遅れることによって、公衆衛生に悪影響を来すからです（例えば、特定の医療機器でそれを実現するには、臨床試験で何千人もの被験者を組み入れて、稀な有害事象等のすべてのリスクを完全に評価する必要があります）。FDAが承認時に許容する不確実性の程度は、いくつかある要素の中でも特に、医療機器の推定利益によって決まります。

FDAは、PMA対象EAP機器のリスク・ベネフィット評価において、不確実性と、患者がEAP機器を早期に利用できることの推定利益（例 代替治療を利用できない致死的疾

患者を治療する医療機器) や、市販前承認時に提示した市販後の適切な管理等の他の要素とのバランスが十分であれば、医療機器のリスク・ベネフィット・プロファイルに大幅な不確実性を容認することがあります。一般的に、大幅な不確実性を容認するためにEAP機器のベネフィットとリスクとを比較検討するということは、リスク・ベネフィットの計算に別の側面を加えます。すなわち、FDAは、後に収集されるデータによって、医療機器に効果がない、または安全でないことが万が一証明される場合に備えて、リスク・ベネフィット評価において、医療機器を早く利用できることの推定利益等の医療機器が患者の健康にもたらす影響と、医療機器により患者が被る悪影響の推定リスクを比較検討します。

FDAは、リスク・ベネフィット・ガイダンスに示すリスク・ベネフィット要素を評価する際に、患者が被る悪影響の推定リスクを軽減するため、以下の情報を検討することがあります。医療機器の推定利益がその推定リスクを上回ることを証明する以下の項目のすべてを治験依頼者が証明できないとしても、その1つ以上を証明できれば（定量化して明示できればなお）、リスク・ベネフィットが好ましいと評価される可能性は高まります。この情報は、リスク・ベネフィット・ガイダンスに示すように、PMA資料をまとめ評価する際だけでなく、デザイン、非臨床試験、事前IDEおよびIDEの段階にも検討するべきですが、EAP指定請求時にも検討する必要があります。

<sup>24</sup>脚注7を参照。

1. 市販前（臨床または非臨床）データにより、重大な障害の可能性が低いことを証明できる。
2. 要求される市販後データをFDAに提出する前の時点での、市販後の医療機器の患者への使用量が少ないと予想される。
3. 治験依頼者側に、頑健な品質システムの証明された記録がある。
4. 市販後試験に、データモニタリング委員会（別称：データ・安全性モニタリング委員会）を設置して、有害事象を評価する。
5. 医療機器の推定リスクの緩和に役立つユーザー教育が、医療機器の提案するラベル表示に示されている。
6. 治験依頼者が患者にラベリングを提供する。
7. 医療機器の推定利益および／または推定リスクについての不確実性のレベルに照らして、対象患者集団が医療機器に推定される悪影響に耐える用意があることを十分証明できる科学的証拠がある。

8. 市販後調査によって、悪影響を来した重篤症例を迅速に特定できる可能性が高い。
9. 必要とされる市販後のデータ収集を適切なタイミングで終了する可能性が高い。
10. 医療機器の承認後に患者が試験に参加する可能性を考慮した上で、提案される市販後データ試験がデザインに優れ、実現可能である。

## D. PMA対象EAP機器の承認に必要な臨床的証拠の種類

PMAの承認は、EAP指定の基準を満たす医療機器によりもたらされる公衆衛生の利益を踏まえ、以下に示す臨床的証拠の種類に基づいて行われます。治験依頼者は、EAP機器のPMA申請資料にこれらの臨床的証拠の種類を使用しても差し支えありませんが、EAP機器の承認を裏付けるために用いられるのは、EAPプログラムの基準および臨床的証拠の種類の一覧のどちらでもありません。

試験のエンドポイントは、臨床的に意義のある最小効果を事前に指定するものとしてください。代理結果については、モデル化を用いることで臨床的に意義のある最小効果を定義することが可能です。複合結果については、複合および臨床的に意義のある効果量の根拠を明示する必要があります。各主成分の結果の効果は、その臨床的意義も評価する必要があります。

### (1) 中間および代替エンドポイント

EAP機器は、上記に示したとおり、安全性および有効性の合理的保証というPMA承認の法定基準を満たさなければなりません。FDAは、PMA承認の根拠として、臨床ベネフィットを十分予測すると考えられる中間または代替エンドポイントに対して医療機器がもたらす効果の評価に依存しても差し支えありません（承認後の検証的試験を通じて、代替エンドポイントと臨床ベネフィットの予測連関について残る不確実性が極力抑えられる条件、あるいは承認後の検証的試験で臨床ベネフィットが検証される条件で）。

EAP機器のPMAが代替エンドポイントに依存する場合は、医療機器の臨床ベネフィットを十分予測すると考えられる証拠を引用するなどして含める必要があります。ただし、CDRHが認可する医療機器開発ツール（Medical Device Development Tool ; MDDT）<sup>25</sup>をその使用内容に従って治験依頼者が用いる場合は、一般的に、代替エンドポイントの使用を裏付ける証拠をPMAに別途記載する必要はありませんが、市販後の検証的試験は同様に必要です。一般的には、以下に示したように、中間または代替エンドポイントでEAP機器の所期の臨床ベネフィットが予測される可能性について、FDAが容認する不確実性の水準は、他のPMA医療機器に比べて高いため（すなわち、EAP機器のベネフ

ットについて容認する不確実性の水準が高い)、承認条件として、市販後の検証的試験データが通常要求されます。

薬事承認の根拠とする臨床ベネフィット<sup>27</sup>の評価のために選定される臨床試験のエンドポイント<sup>26</sup>は、ある範囲で概念化することができます。その一端は、最も明白な疾患そのものの臨床エンドポイント(不可逆的悪化または死亡等)です。密接に関連するエンドポイントは、患者の健康状態、日常の生活機能または生活の質(中間エンドポイント)に影響するイベントです。中間エンドポイントは、臨床徴候・症状およびバイオマーカー(「複合エンドポイント」)で一部定義されるものであり、反対側のエンドポイントは、患者の経験との直接的な関係の少ない、バイオマーカーを始めとする尺度で完全に定義されるものです<sup>28</sup>。

以降の各項には、EAP機器の承認根拠とする中間および代替エンドポイントの使用に関連する一般的な留意事項の概略を示します。

### 中間または代替エンドポイントの最適な使用

中間または代替エンドポイントを使用することによって、小規模な試験や短期間の追跡調査が可能になります。また、この種類のエンドポイントは、従来の疾患・病態の臨床予後に比べて評価しやすいと考えられます。中間または代替エンドポイントの使用に最適な条件は、従来のエンドポイントが滅多に発現しない事象や、その発症が遅いもの(特定の慢性疾患等)である場合、エンドポイントの評価が侵襲的、不快、高価または交絡しやすい場合、あるいは治療効果が少ないため、統計学的有意性を検出するためには非現実的な症例数の試験が必要となる場合等があります。例えば、ステント留置等の経皮的冠動脈形成術の試験は一般的に、心筋梗塞(MI)を臨床試験のエンドポイントとします。

<sup>25</sup> MDDTsについての詳細は、FDAのホームページ

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDevice開発ToolsMDDT/>を参照。

<sup>26</sup> 本ガイダンスの目的上、臨床試験のエンドポイントとは、検出される症状または機能の尺度、あるいは特定の時点で観測される患者の感覚(症状の緩和等)、機能(病態の改善等)または生存等を反映する臨床的特徴または変数を意味します。

<sup>27</sup> 本ガイダンスの目的上、臨床ベネフィットとは、所定の疾患・病態において臨床的に意義のある、治療または診断による良い効果を意味します。臨床ベネフィットは、治療または診断のリスクと比較検討して、患者にとっての総合的利益があるかどうか(好ましいベネフィット・リスクプロファイル)を判断する必

要があります。

<sup>28</sup>一般的には、IOM (Institute of Medicine). 2010. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease (慢性疾患におけるバイオマーカーおよび代替エンドポイントの評価)。Washington, DC: The National Academies Pressを参照してください。

心筋梗塞の薬剤と治療が進歩したことによって、患者の予後が著しく改善したため、心筋梗塞の改善やその頻度の証明に必要な症例数も同様に増えているのが現状です。複合エンドポイントに、要再処置の決定 (clinically driven need) 等の証拠を組み込むことによって臨床イベントの数が増えるため、FDAは従来のエンドポイントを必要とする少数の効率的な試験を容認できるようになりました。このエンドポイントを用いて、承認されたステントの心筋梗塞発生率という観点から安全性を正確に評価するために、市販後の検証的データが必要になりました。

### 中間エンドポイント

本ガイダンスの目的上、臨床試験では、症状に関する臨床ベネフィット・リスクの尺度、または疾患の最終的な転帰 (心不全の治療機器の試験の運動耐容能等) ではない機能の尺度を中間エンドポイントとして利用します。中間エンドポイントは、これまでに容認されてきたよりも早い段階で測定される臨床試験のエンドポイントと言うこともできます (「時間的な中間エンドポイント」)<sup>29</sup>。中間エンドポイントは、医療機器の市販前試験ではあまり使用されません。

中間エンドポイントの例：

- 運動耐容能および症状 (生存への悪影響がないという証拠と併せて)。
- 心不全による入院発生率 (生存への悪影響がないという証拠と併せて)。
- 高血糖の症状。
- 狭心症の頻度。
- ドップラー法、超音波またはデジタル・マンモグラフィー等、体外診断用医療機器以外による所見。

中間エンドポイントの利用可能性および妥当性は、医療機器とその所期の用途によって決まります。

一般的に中間エンドポイントによる改善は、それが悪化または死亡の軽減につながらないとしても、患者にとっては価値あるものであるため、FDAは市販承認の根拠とみなし

ます。中間エンドポイントを市販前臨床試験に組み込むことは、慢性疾患等で医療機器が長期間使用されるような、疾患経過が長く、医療機器の臨床ベネフィットの評価に長期間を要する状況で最も有用です。

## 代替エンドポイント

本ガイダンスの目的上、代替エンドポイント自体は臨床ベネフィットの尺度ではありませんが、疫学、治療、病態生理学的等の科学的証拠に基づいて臨床ベネフィットを十分に予測できる代替として試験で使用されます。代替エンドポイントとして使用される尺度の種類は、体外臨床検査または医療用画像測定、または身体的徴候があります（降圧薬の試験では血圧測定値が、脳卒中、心筋梗塞または死亡等の臨床エンドポイントの代用とされます）。

<sup>29</sup> 適応型デザインのいくつかの試験では、時間的な中間エンドポイント（24ヶ月ではなく、12ヶ月目の初期に症状および患者の機能に基づいて評価する変形性関節症の無進行等）を使用することは特に有用です。

代替エンドポイントとみなされる尺度は、以下の評価に焦点を合わせます<sup>30</sup>。

- 疾患の根本原因（尿酸値上昇および痛風、サイロキシン低値および甲状腺機能低下症等）。
- ある臨床転帰につながる病態生理学的状態（左室肥大およびうっ血性心不全等）。

## 代替エンドポイントが臨床ベネフィットを十分に予測すると考えられるかどうか

PMAが代替エンドポイントに依存する場合は、エンドポイントが医療機器の臨床ベネフィットを十分に予測すると考えられる証拠を引用するなどして含める必要があります<sup>31</sup>。本項には、代替エンドポイントの予測可能性を特定し、評価する際に考慮すべき重要な要素のいくつかについて概略を示します。ただし、臨床的証拠の要件については、容易に一般化できるものではないため説明しません。

## 代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの予測関連

代替エンドポイントが臨床ベネフィットを十分に予測すると考えられるかどうかは、疾患、エンドポイントと、期待される機器の効果との関連と、その関連を支える経験的証拠の科学的合理性の関数です。経験的証拠には、疫学、病態生理学的、治療等の科学的

証拠があります。エンドポイントと臨床ベネフィットとの予測連関の証拠を検討する際、疾患特性の背景と医療機器の作用機構を検討することが重要です。

代替エンドポイントの使用は、その尺度を支えるデータの量と証拠の強さ、および適用される状況（「使用状況」）によって決まります<sup>32</sup>。ある尺度と臨床ベネフィットとの予測連関を証明する強力な証拠がある場合は、臨床試験で「確立した」代替エンドポイントとして使用することが受け入れられるため、承認の根拠として機能します。臨床ベネフィットを十分に予測すると考えられる尺度は、代替治療のない致死のまたは不可逆的消耗性疾患・病態に対応したEAP機器等のある状況において、薬事承認の根拠として使用できると考えられ、MDDTプロセスで一旦認可されると、1つ以上の医療機器開発プログラムで広く使用できるかどうか検討されます。尺度と臨床ベネフィットとの予測連関を支える証拠が弱い、あるいは一貫性がない場合は、その尺度はEAP機器のPMA市販申請の承認に使用するには適していません。承認の根拠として代替エンドポイントを容認することには、ベネフィット・リスクプロファイルが好ましくないことが最終的に示される可能性のある医療機器を患者が使用することになるというリスクが第一に伴います。

<sup>30</sup>注：本項の例は説明のために示したものに過ぎず、FDAは、代替エンドポイントを容認できるかどうかを個別に判断します。代替エンドポイントに依存するEAPプログラムで提出される書類には、代替エンドポイントの使用を裏付ける証拠を含める必要があります。

<sup>31</sup>代替エンドポイントで得られたデータは、病態の重症度、稀少性または有病率と、代替治療の利用可否を考慮して、最終的に解釈されます。追加情報については、MDDTの草稿ガイダンスを参照。

<sup>32</sup>脚注25を参照。

ある代替エンドポイントが、適切にデザインされた試験または同じ疾患や関連疾患で臨床ベネフィットを予測できなかった場合は、エンドポイントへの依存度を承認の根拠として比較検討します。以下の1つ以上が証明されると、EAP機器のPMA承認資料に代替エンドポイントの使用が受け入れられる可能性が高まります。

- 疾患特性の背景と医療機器の作用機構を考慮した上で、以下の理由により、臨床ベネフィットとの間に生物学的に矛盾しない明らかな予測連関がある。
  - 因果関係が明らかにされている。
  - 疾患過程が複雑ではない。
  - 代替エンドポイントが、疾患・病態の生物学的過程にもたらす臨床効果から

かけ離れたものではない。

- 測定値の妥当性自体が確立されたものである。
- 代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの予測関連を支える疫学、治療、病態生理学的等の科学的証拠が広範囲に及び、信頼できる一貫性のあるものである（例代替エンドポイントへの効果によって、類似疾患の類似医療機器において臨床ベネフィットが予測されることが示されている）。
- 代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの関係が定義されている（関係の精度が増すほど、代替エンドポイントへの影響が臨床ベネフィットに十分影響すると結論付ける根拠が強化される）。
- 意図しない有害作用が起きた場合には治療が中止される等、製品が短期間の使用を目的としている。

#### 代替エンドポイントの例：

- 血圧測定方法で測定される血圧低下は、臨床ベネフィットの直接的な尺度ではありませんが、血圧上昇は、降圧薬の多くの長期的なアウトカム試験において、脳卒中および死亡を十分に予測すると考えられることが示されており、脳卒中、心不全、腎不全および加速する冠動脈疾患の基礎原因として広く認められています。血圧は、降圧薬の承認試験で代替エンドポイントとして受け入れられているため、医療機器の作用機構を考慮して、臨床ベネフィットとの予測連関が既知または十分に考えられることを証明する十分な証拠があれば、降圧治療機器の試験で代替エンドポイントとして検討されます。
- 血漿中のCMV DNAの検査値で示される、サイトメガロウイルス（CMV）のウイルス負荷量は、臨床ベネフィットの直接的な尺度ではありませんが、移植患者では、CMV疾患による病態悪化および死亡を十分に予測すると考えられることが示されています。ウイルス負荷量が長期間抑制されるによって、生存への影響が確実に予測されることが知られています。CMVウイルス負荷量は、生存等の臨床ベネフィットとの予測連関が既知または十分に考えられることを証明する十分な証拠があれば、医療機器試験の代替エンドポイントとすることができます。
- 生検で採取した乳房病変の早期の病態生理学的検査は、臨床ベネフィットの直接的な尺度ではありませんが、乳癌による病態悪化および死亡を十分に予測すると考えられることが示されています。生検で採取した乳房病変の病態生理学的検査は、生存等の臨床ベネフィットとの予測連関が既知または十分に考えられることを証明する十分な証拠があれば、医療機器試験の代替エンドポイントとすることができます。

す。

- 既に市販されている確立したHbA1cのような診断尺度は、多くの糖尿病治療機器で代替エンドポイントとして使用することができます。

### 中間または代替エンドポイントに基づいて承認されるEAP機器の承認条件

薬事承認の根拠とする臨床ベネフィットの評価のために選定される臨床試験のエンドポイントは、前述したとおり、ある範囲で概念化することができます。その一端は、不可逆的悪化または死亡等の疾患の明白な臨床エンドポイントであり、その反対側が代替エンドポイントです。一般的にFDAは、EAP機器の承認の根拠として代替または中間エンドポイントが使用される場合には、市販後の検証的データを承認条件として要求します。

EAP機器の承認根拠として、中間または代替エンドポイントに依存する際の市販後の留意事項：

- 承認の根拠として中間エンドポイントを使用する場合は、市販前試験を継続して市販後の相に移行することによって、より長期的なデータを収集し、また、重要なエンドポイントに関わる正確な追加的情報を得ること（以下の「2相試験」の項参照）。
- 代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの予測連関について不確実性が残る場合は、本来は市販後試験で特定の疾患の予後を検討して、医療機器に予想される臨床ベネフィットと全体的なベネフィット・リスクプロファイルを確認する必要があります。代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの予測連関について追加的な証拠を導く試験をデザインすることも可能です。これを利用すれば、他の目的での代替エンドポイントの使用をさらに立証することも可能です。

## (2) 2相試験

FDAは、事前に定義した成功の予測確率等の事前指定した基準、または事前指定した有意水準を満たす市販前試験の結果（市販前相）に基づいて承認を検討しますが、この他の確証的な情報は、この後の市販後データ（市販後相）から得られます。市販前と市販後の2相を事前に綿密に計画し、試験実施計画書に記述する必要があります。市販前試験のデザインは必ず、市販前相での第1種の過誤の確率を、FDAと治験依頼者が設計の段階で合意した水準に調整できするものに必要があります。合意した不確実性の程度によって、市販前相の成功基準が決まりますが、これは以下の要素により左右されます。

- EAP機器により得られることが予測されるベネフィットの大きさ。ベネフィットが非常に大きい場合、最初の段階で許容される不確実性が増えるため、市販

までの時間を加速することができる。

- 承認が遅れることによって未治療の患者が被るリスクの大きさ。
- 専門家、科学、工学、非臨床試験、および計画段階にある類似機器から借用できる既存の情報量。
- 医療機器の耐久性または寿命の検証に必要な時間枠。患者の治療が遅れる危険性に照らすと、医療機器の耐久性または寿命試験が長期化することはあってはならない、正しくないことである。

市販前相の結果は、少数の症例（被験者が少ない）、医療機器の少ない使用時間、またはその両方の要素に基づいていることがあります。例えば、FDAが200例の被験者を2年間追跡調査する試験を要求する場合は、6ヶ月間のデータで2年後の転帰を予測できることが合理的に保証されることを条件として、医療機器を6ヶ月間使用した100例の被験者の有望な結果を受領してから医療機器を承認します。その場合、医療機器の承認には、治験依頼者が試験終了時に残りのデータ—医療機器を2年使用した200例の被験者のデータを提供することが条件とされます。この被験者の中には、承認前の最初の試験相の期間に登録されていても承認時に追跡調査を終了していない者も含まれます。また、市販前相終了後に登録される被験者もいます。

公衆衛生に影響する診断検査製品は、早期診断することにより患者個人のアンメット・メディカル・ニーズに対応するのみならず、疾患の発生についてのより詳細な適時の情報を提供することにより公衆衛生への質問に回答するというニーズにも対応できます。この種類の診断検査は、感染の時期についての情報（例 感染が最近6ヶ月以内またはそれよりも最近に起きたかどうか）を提供することができます。疾患が伝搬するリスクがしばしば非常に高い感染初期にある個人は、治療と接触者追跡調査を行うことで有効にリスクを低減できます。以前は、臨床コホートで検査の性能を適正に評価する際には大きな障壁が存在していましたが、検査の医学的利益を十分に確認するために市販後のデータ収集を認めることによって、感染時期についての不確実性を検証できるようになると同時に、この領域の公衆衛生または監視体制の範疇にある医療機器の審査プロセスが大幅に簡素化できます。

・例：移行（Migration）は、クラスIIIの体外診断用医療機器の承認として、以前に承認、資格が与えられ、認可されたアッセイを、FDAによって検査の性能が評価されていない別のシステムに移行する際に使用される方法です。既に市販されているシステムの設計管理、リスク解析および過去の性能試験の資料から十分な知見が得られる場合には、この考え方は適しています。この考え方では、医療機器の設計および性能の過去の知見と併せて、小規模な、より集中的な分析および臨床データセットを利用します。詳細については、Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry

and FDA Staff, (体外診断用医療機器のアッセイ移行試験：業界およびFDA職員向けガイダンス) 入手

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

を参照してください。

### (3) 体外診断用医療機器

体外診断用医療機器 (IVD) については、臨床的妥当性を、その診断医療機器で得られる結果が被験者の実際の状態と一致する程度を定量する臨床性能指標で評価することが一般的です<sup>33</sup>。すなわち、イベントまたは検出対象とする状態を特定、定量、検出または予測する程度を臨床標準物質で判定します。適切な臨床性能指標の選択は、医療機器の所期の用途、診断医療機器で得られる結果の性質および臨床標準物質によって決まります。

FDAは、市販前承認に際して、新しい前向き臨床試験がない場合は、体外診断用医療機器の分析および臨床的妥当性を証明する証拠を導く診断検査製品固有の別の試験デザインを容認する場合があります。以下に示す例の一部は、EAP機器の承認を裏付けるものとして許容されます。この診断検査製品に固有の試験デザインのエビデンスレベルをよく理解するために、体外診断用医療機器の別の事例をPMAのデータベースからも入手することができます

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm>)。

- 研究用IVDで臨床的妥当性を証明する際には、試料がIVDの対象患者集団を代表し、検出対象分析物のサンプルが安定であることが示され (保存した状態で新鮮なサンプルと同一の性能)、病態または疾患状態に対する現在の標準治療がサンプル採取および試験期間に適用できるものであり、IVDで予定する所期の用途に関連するサンプルの臨床結果 (必要に応じて縦断的追跡調査も含む) が入手できる場合には、以前実施された前向き試験で保存されたサンプルを解析することができます。この手順を選択する場合には、解析を開始する前に前向きな統計解析計画を作成する必要があります。
- バイオマーカー検査の臨床的妥当性が文献で十分に立証されている場合には、遺伝子検査が正確に変異を検出することを証明する解析データのみが必要になります。

- 臨床的妥当性が（発表済みの文献によって）立証されている稀な疾患・病態の検査や、分析法バリデーションに用いる臨床サンプルを入手することが困難を極めるまたは非倫理的な検査については、人工的に作成したサンプルを使用することも可能です。その場合、臨床サンプルとの同等性／同質性が証明できることを条件として、ウイルス、病原菌または分析物を臨床試料（全血または糞便等）と混合して作成します。稀少性の高い変異については、市販後の臨床研究は実現不可能と考えられます。治験依頼者は、承認申請に際して可能であれば、文献に基づく手順を提案する必要があります。治験依頼者は、**Pre-Sub**プロセスの段階でその方法について話し合う準備をする必要があります。

<sup>33</sup> FDAは、臨床的有用性についてのデータの提出を要求しません。

治験依頼者は、**EAP**機器の市販前の構成品についても、上記の戦略を利用することを検討して差し支えありません。例えば、**IVD**が**EAP**基準を満たす一方、承認に必要な一連の分析および／または臨床評価を完全に実施することが難しい場合は、リスク・ベネフィットの合理的な結論に基づいて安全性および有効性の合理的保証が得られ、適切な分析試験が示され、臨床性能を確認できる実現可能な、優れたデザインの科学的に妥当な承認後試験が提案されるのであれば、最初のエビデンスの根拠（先行試験で保存されたサンプル、文献にある関連試験、臨床サンプル（代表的な分析物等）の試験を補足するための人工的に作成した試料の使用等）を、医療機器の承認資料として提出しても差し支えありません。以下にその例をいくつか示しています。

- 臨床試験で保存されたサンプルの初期試験によって、マーカーで陽性を示した患者と陰性の患者において臨床的に意義のある性能を、アンメット・メディカル・ニーズに対応した医療機器の市販前承認申請資料に適切な信頼水準で立証することができます。また、性能を明確に定義するための承認後試験では、適切な進行中の試験から追加的にサンプルを収集し試験する、あるいは新しい前向き試験をデザインし実施することが必要になります。
- アクセス迅速化**PMA**では、一般的な、および珍しい変異の遺伝子検査が候補になりえます。例えば、一般的な変異は、頑健な前向き臨床評価で立証できますし、珍しい変異は、予測される性能範囲（陽性予測値の信頼区間等）の臨床妥当性が明示された初期の臨床データで立証可能です。承認後試験では、分析および臨床性能に関してより明確にするため、珍しい変異についての追加データを収集する必要があります。
- ウイルス性中枢神経系感染等の稀な状態を確実に特定できる新しい**IVD**は、著しいアンメット・メディカル・ニーズを満たします。現段階では、このような感染

を診断することは難しく、複雑であるとされています。感染を治療しない場合その予後は極めて不良であることから、通常、感染が疑われた患者は経験的治療を受けることを余儀なくされます。現段階では主に、医療機器の臨床的妥当性を適正に検証できる数の被験者集団を獲得することが難しいことから、このような検査製品を市販することは難しい状況です。アクセスの迅速化の基準は、医療機器を開発する企業がその臨床妥当性を最適に評価できるようにするためのものです。その結果、安全かつ有効な医療機器を臨床で利用できる可能性が高まります。

FDAは、各種変更（試料の処理または保存、医療機器またはソフトウェアの修正等）が分析および臨床性能にもたらしうる影響を評価するブリッジング試験を要求する場合もあることに留意する必要があります。市販後に収集する情報の種類は、IVD、所期の用途等の要素によって決まります。したがって、ブリッジング試験を実施する時期や手順等の細かな詳細は医療機器によって変わります。治験依頼者は、Pre-Subプロセスの段階でその方法について話し合う準備をする必要があります。

EAPプログラムを受ける他の診断検査製品のPMAの承認に必要な証拠の種類は、医療機器によって決まります。以下に例示します。

- より正確な動脈疾患の診断を補助するため、ナノ光源を血流に注入し、内面やプラーク等の画像を送信するナノカメラ。
- 悪性乳癌を高い正確度で検出し、乳癌による死亡と不必要な新しい検査や治療を減らす撮像機器。

### コンパニオン診断薬の留意事項

コンパニオン診断薬とは、対応する治療製品の安全かつ有効な使用に不可欠な情報を提供する体外診断薬です。ある種のコンパニオン診断薬は、CDERまたはCBERの助言を得た上で、必要に応じてアクセス迅速化PMA手順を検討しても差し支えありません。CDRHが、治療の構成成分が迅速開発および審査段階（オーファン指定、ファスト・トラック、迅速承認、優先審査および／または画期的治療）にあるコンパニオン診断薬のEAP指定を自動的に認可することはありません。EAPの資格は個別に評価します。

CDRH、CDERおよびCBERは、プロセスを簡素化し、治験依頼者の負担を軽減するため、製品の審査を共同で行いますが、治験依頼者には、コンパニオン診断薬の審査スケジュールに対応する治療製品に合わせるようにして、FDAへの書類提出を調整する責任があります。コンパニオン診断薬は、治験依頼者がPre-Subプロセスを介して（プロセスについての詳細は別紙1参照）EAP指定を請求する際に、EAP指定が検討されま

す。治験依頼者はPre-Subプロセスの段階で、コンパニオン診断薬の各種構成品の同時審査の必要性について話し合う必要があります。

アクセス迅速化PMAプログラムを受けるコンパニオン診断薬のPMA承認に必要な証拠の種類には、臨床エンドポイントと中間および代替エンドポイントがあります。その詳細は、製品および治験依頼者が示す試験の提案内容によって決まります。例えば、ある医薬品が代替エンドポイントに基づいて、医薬品の迅速承認手順で審査を受ける場合には、そのコンパニオン診断薬もEAP手順で検討されます。コンパニオン診断薬の安全性および有効性は治療製品のそれと関連しているため、治療製品に許容されると判断されるものがIVDの代替エンドポイントになります。この代替エンドポイントは、CDERまたはCBERによって既に確立されているプロセスで決定されますが、CDRHは、Pre-Subプロセスの早い段階で、EAP指定申請と関連して代替エンドポイントについて説明することを奨励します。コンパニオン診断薬の安全性および有効性は治療製品によって決まるため、検証的試験で治療構成成分に不具合が認められると、製品が本ガイダンスの基準を満たさない限り、コンパニオン診断薬のEAPの資格は撤回されることとなります。

1つ以上の分析物をまとめて評価する検査のように、分析結果を直接比較する標準法が存在しないケースもあります。このような場合は、分析性能を評価する別の方法を利用しても差し支えありません。この説明については、Pre-Sub請求時のEAP指定で説明します（EAP指定プロセスの詳細な説明は別紙1参照）。

#### **(4) 臨床的証拠の情報源**

臨床的証拠の情報源には、前向き臨床試験、または製品の使用に関連する登録システムに収集されたデータもしくは米国内の集団に適用できる米国外のデータ等の後ろ向きデータがあります。いかなる状況下でも、情報は、21 CFR 860.7(c)(2)に定義するとおり、妥当性を有する科学的証拠である必要があります。

### **E. PMA対象EAP機器の製造上の留意事項**

治験依頼者が品質システムへの適合性を示す優れた記録を有し、製品の品質や性能に悪影響を及ぼしうる新たな製造上の固有の問題がない場合には、FDAはその判断により、治験依頼者に対してEAP機器のPMA申請資料に含める製造情報を削減することを個別に許可することがあります。ただし、製品は、品質システム（QS）規則（QSReg）に適合する必要があるため、治験依頼者は、FD&C Act section 515(c)(1)(C)および21 CFR 814.20(b)(4)(v)の要件を満たす適切な情報をPMAに含めて提出しなければなりません。

EAP機器の治験依頼者は、他のPMAと同様に、FDAガイダンス、“Quality System Information for Certain Premarket Application Reviews (特定の市販前申請審査の品質システム情報)” (公表日：2003年2月3日) 34に示す情報をそのPMAに含めて提出する必要があります。

FDAが適切と判断した場合には、EAP機器の市販前審査で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。一般的に、FDAは治験依頼者の品質システムと製造情報を審査し、最終製品の製造施設の査察について、以下のように決定します。

1. 査察履歴がない、あるいは申請受理日から数えて5年以上前の査察履歴がある最終製品の製造施設は、EAP機器の承認前に査察を実施します。
2. PMA受理日から2年が経過する以前に査察を実施し、その結果が「No Action Indicated (措置必要なし)」または「Voluntary Action Indicated (要自発的措置)」であり、その査察範囲が当該PMAに関連する最終製品の製造施設は、EAP機器の承認後に査察を実施します。
3. 申請受理日から2～5年以内に査察を実施し、その結果が「No Action Indicated」または「Voluntary Action Indicated」であり、その査察範囲が当該PMAに関連する最終製品の製造施設は、治験依頼者がFD&C Act section 515(c)および21 CFR 814.20においてPMAに義務付けているすべての情報を提出する他、以下のものを提出する場合には、EAP機器が承認された後に査察を実施します。

34入手

先：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070897.htm>.

- 施設でのすべての活動が品質システム規則 (21 CFR part 820) を遵守しているという申告。
- 設計の妥当性確認 [21 CFR 820.30(g)] において、治験依頼者のリスク分析活動に医療機器の設計、製造および使用に関連するリスクの評価が含まれていること、そして、リスクが、ISO 14971:2007, “Medical devices—Application of risk management to medical devices (医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用)”等の基準を用いるなどして、適切な水準まで軽減されていることを証明する情報。

FDAは、EAP機器のPMA承認前に査察を実施しない場合は、承認後12ヶ月以内に査察

を実施します。FDAが適切と判断した場合には、FD&C Act section 515(e)(1)(E) に従って、通知書受領後適切な期間内に品質システム規則に適合しなかったというPMA撤回の根拠として、Official Action Indicated（規制措置対象）35に分類され、査察を検討することがあります。

PMAを申請する治験依頼者の製造施設で査察に対する説明の準備が整っていない場合、あるいは査察後に「Official Action Indicated」に分類された場合は、治験依頼者は、品質システム規則決定を保留するPMA承認通知書をFDAから受領します。これは、自社の医療機器を製造するPMA申請治験依頼者、または米国で市販流通する医療機器の製造を別の施設に委託する治験依頼者に適用されることに留意する必要があります。一般的に、製造業者に適用される品質システムの適合性が十分に保証されると、製品は承認されます。

## F. PMA対象EAP機器の承認条件

PMA対象EAP機器を承認する際は、安全性および有効性の合理的保証という市販前承認の法定基準を確実に満たしながら、特定のデータを市販前よりも市販後に収集することによって、承認時の医療機器のリスク・ベネフィット・プロファイルについての不確実性の容認レベルを引き上げることによって、アンメット・メディカル・ニーズに対応できることを証明できる医療機器を患者が早く利用できるように促します。したがって、FDAは、EAPプログラムにおいて、PMA対象EAP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その安全性、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を付与する等の市販後要件を課すことがあります。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section III.G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。

FDAは、医療機器の安全かつ有効な使用に重要である場合は（例 患者および医療提供者が、医療機器のベネフィットおよびリスクについて明らかになっていることに関して正確な詳細情報を得られるようにするため）、21 CFR 814.82(a)(3)に従ったEAP機器のラベル表示の承認条件を課すことがあります。さらに、FDAは、医療機器の安全性および有効性を合理的に保証するために必要であれば、21 CFR 814.82(a)(1)の承認条件として、医療機器の販売、流通または使用を制限することもあります。

<sup>35</sup> 「Official Action Indicated」に分類される査察についての説明は、FDA Compliance Program Guidance