

拘束力のない勧告を含む

医療機器に関する規制の意思決定を支持する リアルワールド・エビデンスの活用^{*1} 産業界及び米国食品医薬品局職員のためのガイダンス

2017年8月31日公布

Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on August 31, 2017.

米国保健福祉省 食品医薬品局
医療機器・放射線健康センター
生物学的製剤評価研究センター

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration
Center for Devices and Radiological Health
Center for Biologics Evaluation and Research

訳 栗原千絵子¹⁾ 齊尾 武郎²⁾

本文書の草案は2016年7月27日に発表された。

医療機器・放射線健康センター (CDRH) 管轄の医療機器に関する本文書に対する質問は、調査・生体認証局 (Office of Surveillance and Biometrics : OSB) に連絡のこと。連絡先：電話301-796-5997、又は電子メールCDRHclinicalEvidence@fda.hhs.gov
CBER (生物学的製剤評価研究センター) 管轄の医療機器に関しては、コミュニケーション・アウトリーチ開発局 (Office of Communication, Outreach, and Development : OCOD) に連絡のこと。連絡先：電話 1-800-835-4709 又は 240-402-8010

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2019 ; 47 : 163-83.

- 1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 (National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology)
- 2) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科 (Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital)

^{*1} 訳注：本翻訳の原文はFDA (米国食品医薬品局) のウェブサイトで見ることができる (<https://www.fda.gov/media/99447/download>)。本文書はその利用についてFDAの許諾を必要としないことを確認の上、翻訳掲載する。なお、訳語については、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、「ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン (案)」に関する御意見の募集について、令和元年5月21日、を一部参照しているが、意見募集の段階であるため完全に一致させていない。

序文

パブリックコメント

FDAに対する意見は随時、<http://www.regulations.gov> にて投稿すること。文書によるコメントは、住所 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852 の米国食品医薬品局ドケツト管理担当官まで郵送すること。どのような場合にも、コメント投稿時には整理番号 FDA-2016-D-2153 を付記すること。本文書の次回改訂もしくは更新までは、コメントは反映されない可能性がある。

複写請求

医療機器・放射線健康センター (CDRH)

本文書はインターネットで閲覧できる。電子メールで CDRH-Guidance@fda.hhs.gov 宛にガイダンスの複写を請求してもよい。どのガイダンスを請求しているのか分かるように文書番号1500012を記載すること。

生物学的製剤評価研究センター (CBER)

本文書の複写は、生物学製剤評価・研究センター (CBER) コミュニケーション・アウトリーチ開発局 (OCOD)で得ることができる。住所：10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, 電話：1-800-835-4709 又は 240-402-8010, 電子メール：ocod@fda.hhs.gov インターネット：<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

目 次

I. 緒言及び適用範囲	166
II. 背景	167
III. リアルワールド・エビデンス	169
IV. RWEが利用される可能性のある規制上の文脈	170
A. RWEの利用に関する概論	170
B. リアルワールド・データ（RWD）収集に対する21CFR812研究用医療機器免除 （Investigational Device Exemption：IDE）要件の適用	172
V. RWDの特徴	173
A. 関連性（Relevance）	173
B. 信頼性（Reliability）	175
(1) データ発生（Data accrual）	175
(2) データ保証・品質管理（Data assurance - Quality Control）	176
VI. RWE利用の例	177
A. 適応拡大	177
B. 市販後調査研究（食品医薬品化粧品法第522条）	178
C. 承認条件としての医療機器承認後調査	178
D. 対照群	179
E. 補足データ	179
F. 客観的性能基準と性能目標	180
VII. 用語集	180

医療機器に関する規制の意思決定を支持する リアルワールド・エビデンスの活用 産業界及び米国食品医薬品局職員のためのガイダンス

本ガイダンスは、米国食品医薬品局（FDA）の本課題に関する現在の考え方を示すものである。いかなる人に対しても何らかの権利を生じたりもたらしたりするものではなく、また、FDAや国民を制約するために用いられるものでもない。適切な法令や規則の要件を満たす方法であれば、代替の方法を用いてもよい。異なる方法について相談したい場合には、FDAにおいて本ガイダンスを運用する職員に連絡すること。適切なFDA職員について判断できない場合には、本ガイダンスの表紙にある適切な連絡先に連絡すること。

I. 緒言及び適用範囲

あるデータが米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）における医療機器に関する規制の意思決定に利用可能な種類のリアルワールド・エビデンスの生成に十分なリアルワールド・データであるか否かを、FDAがどのように評価するのかを明らかにするため、FDAはこのガイダンスを発出する。このガイダンスは、食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act：the FD&C Act）第201条第1項(h)による定義に該当するあらゆる医療機器に適用される（医療機器の定義に該当するソフトウェアも含む）。

リアルワールド・データ（Real-World Data：RWD）とは、様々な情報源から日常的に収集される、患者の健康状態及び／又はケアの提供に関連するデータをいう。

RWDの例には以下のものがある。電子的健康記録（electronic health records：EHRs）^{*2}、診療

報酬請求データ、製品・疾患レジストリのデータ、家庭内使用状況下などで患者の生成するデータ、あるいはモバイル機器などから収集される健康関連情報。RWD発生源（レジストリ、EHRの集積、医療管理・診療報酬請求のデータベースなど）は、大規模単純ランダム化比較試験を含むランダム化比較試験、実際の臨床試験（pragmatic clinical trial）、観察研究（前向き及び／又は後ろ向き（prospective/retrospective））^{*3}などはもちろん、それに限らず、様々な種類の研究デザインを支持するデータの収集・分析の基盤として活用できる。

リアルワールド・エビデンス（Real-World Evidence：RWE）とは、RWDを分析することによって得られる、医療製品の使用、潜在的ベネフィット・リスクに関連する臨床的エビデンスをいう。

適切な条件下であれば、リアルワールドの情報源から得られたデータは、規制の意思決定の根拠として活用することができる。リアルワールド・データ（RWD）及びそれに伴うリアルワールド・

^{*2} 訳注：「VII. 用語集」の181頁を参照。複数の医療機関にまたがるものを「電子的健康記録」（EHR）、単一の医療機関におけるものを「電子的医療記録」と定義し分けている。本訳文では、英単語のまま「健康」「医療」と訳し分けた。

^{*3} 訳注：「VII. 用語集」の182頁を参照。「prospective」は「前方視的」、「retrospective」は「後方視的」「遡及的」などの訳語もある。

エビデンス (RWE) は、データの特性次第では、妥当性のある科学的エビデンスを構築しうる。このガイダンスは、FDAの規制上の意思決定に適用されるエビデンスの既存の水準を変更するものと解釈すべきではない。このガイダンスは、エビデンスの既存の水準に基づくFDAの多様な判断の根拠として、RWDが使われる可能性のある状況について説明する。FDAは、関連性のある (relevant) ^{*4}、信頼できる (reliable) RWEの使用を推奨するが、このガイダンスは、その使用を義務付けたり、規制の意思決定を支持するエビデンスを提供する他の手段に対して制限を加えたりするものではない。このガイダンスはRWEを利用可能ないくつかの状況を明示するとともに、特定のRWEが規制上の決定に情報を与え、根拠とするのに十分な質を持っているかどうかを評価する際にFDAが考慮する要因について説明する。さらに、医療機器の安全性と有効性について判断するためにRWDを前向きに収集し利用する際に、どのような場合に研究用医療機器免除 (Investigational Device Exemption : IDE) の適用が求められるかについても、説明する。

この文書では、非臨床データの使用、有害事象報告、臨床試験データの二次利用 (例えば事後解析)、系統的文献レビューは扱わない。また、研究デザイン／実施や分析の方法論も扱わない。FDAがRWDやRWEを評価する際に考慮する要因については記載しているが、特定の規制上の決定のためのRWDやRWEの適合性について判断をするための具体的な合格／不合格基準、その他のスコアリングツールは提供しない。

このガイダンスは、RWDの使用又は収集、研究対象者の保護 (インフォームド・コンセントの要件を含む) や患者のプライバシーに適用される可能性のある連邦・州・地域の法律・規制、外国の法律・規制に対し、いかなる影響も与えるもの

ではない。このガイダンスは、医療機器特異的なガイダンスや good clinical practice (GCP) 関連のガイダンス等の文書を補足するものであり、それらに代わるものではない。

本文書を含むFDAのガイダンス文書は、法的拘束力のある責任を確立するものではない。そうではなく、FDAのガイダンス文書は、ある課題に関するFDAの現在の考え方を示しており、特定の規制・法令に規定がない限り、推奨であるとのみ考えるべきである。FDAのガイダンスで「望ましい (should)」という言葉を使用している部分は、何かを示唆又は推奨されているという意味であって、それは要件ではない。

II. 背景

公衆衛生の保護・増進のため、FDAは規制対象となる製品に関する入手可能なエビデンスを理解し評価する必要がある¹。医療機器の場合、入手可能なエビデンスは伝統的に非臨床的なものからなり、場合によっては、機器製造業者やスポンサーが臨床研究を実施しその結果がFDAに提出されることもある。しかしFDAは、医療機器の使用経験をカバーする豊富なリアルワールド・データ (RWD) が存在し、それが患者の治療や管理の経過中に日常的に収集されていることを認識している。臨床的なケアの中で、又は家庭環境で収集されるデータは、臨床試験環境で収集されるデータと同様の品質管理が行われていないことがある。それでもある状況では、RWDは医療機器のライフサイクルの様々な時点でのベネフィット・リスク・プロファイルに関するFDAの理解を促し、それに情報を与えたり補強したりするのに十分な品質である場合もある。電子的健康記録 (EHR)、レジストリ、医療管理・診療報酬請求のデータから、通常は非規制的目的で収集される

^{*4} 訳注：Relevanceについては173頁以降を参照。「妥当性」「目的適合性」等と訳されることもある。目的に照らして妥当な、あるいは適合した、関連性があることを意味する。

¹ FDA's What We Do (<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>).

RWDは、医療機器の使用に関する性能及び臨床的アウトカムについての新たな知見を提供する可能性がある。この情報は、規制要件の遵守を証明したり、FDAの規制的な意思決定を支援したりするために、スポンサーによって使用される潜在的な可能性がある。

FDAはこれまで、医療機器の安全性と有効性の合理的な保証に対し評価しつつも、新技術を市場に結びつける過程を効率化するため、市販前及び市販後のデータ収集²、ベネフィット・リスク判断³、患者選好情報⁴、アンメット・メディカルニーズに対応する医療機器への迅速なアクセス、などに関するガイダンス文書を発出してきた。FDAはまた、臨床的ケアに用いられる医療機器の安全性の問題をより迅速に特定し、そのベネフィット・リスク・プロファイルをよりよく理解するため、RWDを活用するための医療技術国家評価システム (National Evaluation System for health Technology : NEST)^{5~8} 計画を公表し、その実施を開始した。NESTが正しく活用されれば、FDAの規制する製品の市販承認の根拠としたり、市販後調査・報告要件を満たしたりするた

めに利用する種類のエビデンスを生成する時間とコストを削減するのにも役立つと、FDAは考えている。

日常診療において、医療機器は認可 (clear) 又は承認 (approve) された適応の範囲外の用法で、しばしば使用される。しかしながら、診療で機器を用いて得られたあらゆる知識は、収集されたデータが規制上の意思決定に役立つような方法で系統的に特徴付け・集積・分析されていないため、認識されていない場合が多い。RWEの価値を、医療機器を理解し規制するための重要な寄与因子であると認識することにより、医学界が日常診療から現状よりもさらに一層学ぶ方向へと促されることを希望する。

FDAは、このガイダンスに記載する基準を用いて、妥当な科学的エビデンス⁹を生成する潜在の可能性も含め、RWDが規制上の意思決定を支持するのに十分な品質であるかどうかを評価する。FDAは、医療機器が安全で効果的であるという合理的な保証があるかどうかの判断を、妥当な科学的エビデンスのみに拠って行っている。しかし、根拠となるRWDが医療機器のライフサイ

² Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval (<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393994.pdf>).

³ Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and *De Novo* Classifications (<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf>).

⁴ Patient Preference Information – Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and *De Novo* Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling (<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf>).

⁵ Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf>).

⁶ Strengthening Our National System for Medical Device Postmarket Surveillance: Update and Next Steps – April 2013 (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/CDRHPostmarketSurveillance/UCM348845.pdf>).

⁷ Strengthening Patient Care: Building a National Postmarket Medical Device Surveillance System (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM435112.pdf>).

⁸ Recommendations for a National Medical Device Evaluation System: Strategically Coordinated Registry Networks to Bridge the Clinical Care and Research – August 2015 (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM459368.pdf>).

⁹ 「妥当な科学的エビデンスとは、以下によって得られるエビデンスをいう。すなわち、十分にコントロールされた試験、部分的にコントロールされた研究、マッチングする対照群のない研究及び客観的試験、適格な専門家が実施し十分に記録されたケースヒストリー、承認機器を人間が使用した意味ある経験について当該機器の使用条件下における安全性と有効性に合理的な保証があると適格な専門家が公正かつ責任を持って結論付けることのできる報告、要求されるエビデンスは、機器の特徴、使用条件、警告その他の制限の存在と適切性、使用経験の程度により様々である。」 [21CFR860.7(c)(2)]

クルを通じて、臨床的に意味のある時間間隔で、正確かつ信頼性高く収集されたという条件に当てれば、RWEはこの閾値を満たすことができる。正しい条件下では、RWEは新規医療機器の認可・承認や承認機器の適応拡大の根拠とするのに適している場合がある。あるいはまた、そうした認可・承認に必要な全エビデンスに対してRWDが補足を与える可能性もある。これら以外にも、特にRWDシステムや解析の方法論の進歩により、RWEを市販前の判断に活用することが可能になると考えられる。

さらに、RWDの集積（医療機器レジストリで行うものなど）は、進行中の医療機器安全性調査や有効性に関する追加的エビデンスを提供するのに適した市販後管理に有用であることが示される可能性がある。FDAは長期にわたって、安全性と有効性に関する合理的な保証に関する規制上の基準に適合することを確実にしつつ、市販前に収集するデータ量を減らすための方法として、市販後管理を適用してきた¹⁰。適切である場合に、市販前データ収集を減らすために市販後管理を適用することは、安全で効果的な医療機器への患者アクセスを改善するのに役立つと、FDAは信じている¹¹。

時には、「従来型の」臨床試験は非現実的だったり、実施が極めて困難だったりする。治療の割り付けに関する倫理的問題その他の同種の問題は、質の高い臨床試験の実施企画・立案に伴って生じることがある。適切な方法を用いたRWDの分析は、場合によっては、従来の臨床試験によって収集・分析される情報と同等あるいはそれ以上の特性を持つ情報を生成できる可能性がある。例

えば、レジストリ内でランダム化曝露割り付けを用いて集めたRWDは、検出力のあるサブグループ解析を行うのに十分な症例数を提供することができ、これによって医療機器の適応拡大が可能になるかもしれない。しかし、すべてのRWDが十分に信頼性のある方法で収集・保存されているわけではない。すなわち、特定の規制目的でのRWEの利用は、全体としての関連性と信頼性を評価する基準に照らして判断される。スポンサーは、RWEをFDAの特定の規制要件を満たすものとして用いることを検討する際には、申請前の過程でFDAに相談することが望ましい¹²。

Ⅲ. リアルワールド・エビデンス

リアルワールド・エビデンス (RWE) は、既存のデータセット内の観察研究から、ケアの時点におけるランダム化の有無を問わず、計画された介入を伴う研究まで、広範囲に存在する可能性がある¹³。RWDの生成・解釈の方法論は急速に進歩しているため、このガイダンスは、利用できる方法論的アプローチについては詳述しない。しかしながら、規制上の決定を支持するために使用されたRWEに対し審査する場合には、申請されたRWEが特定の規制上の決定を支持するのに十分な質であるかどうかを、FDAは科学的に頑健な方法と手順に基づいて判断する。

臨床試験は、詳細な適格基準と専門の研究スタッフによって実施される慎重に計画された臨床プロトコルによって、変動性を制御するように設計されている。医療機器の使用によって期待される結果が得られることを証明するため、臨床試験

¹⁰ The Least Burdensome Provisions of the FDA modernization Act of 1997: Concept and Principles (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085999.pdf>).

¹¹ Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval (<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393994.pdf>).

¹² Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>).

¹³ Sherman RE, Steven A, Dal Pan GJ, et.al.; Real-World Evidence - What Is It and What Can it Tell Us?; *NEJM*, Dec 2016; 375; 23.

には、集中的なモニタリングとデータ監査が求められる。ところが、臨床試験は、医療機器の性能のベースラインを確立するためには有用であるが、実際の課題に対応しうるだけの領域をカバーしない場合がある。それとは対照的に、RWDを利用する研究は、より広範囲な患者集団に関する情報を提供し、このため従来の臨床試験だけでは得ることのできない情報が得られる可能性がある。しかしながら、既存のRWD発生源に内在するバイアスによって、医療機器への曝露と結果との間の因果推論を引き出すに足る価値が限定的となる可能性もある。したがって、潜在的なバイアスを低減するためには、慎重な研究デザインが必要であり、RWDが既に収集されているか(後ろ向きデザイン)、前向きに収集するものであるか(前向きデザイン)に関わらず、RWDの入手・抽出・分析に先立って、研究プロトコルと解析計画を作成することが望ましい。RWDを用いるプロトコルと解析計画は、従来の臨床試験プロトコルや統計解析計画がカバーするのと同じ要素を扱うことが望ましい。規制当局に対する申請にRWDを用いるために試験計画を立案することを検討する際には、申請前プロセスを活用するよう、推奨する。

前向き研究デザインを検討する際には、研究を実施するためのメカニズムとしてRWD収集のための設備や分析基盤が十分かどうか、そうでない場合は、目的のためにそれらを修正することができるかどうか、検討することが望ましい。つまり、バイアスの原因を低減することができるならば、前向き研究デザインを用いて収集したRWDを利用して、医療機器の性能を評価するのに必要なエビデンスの総体を生成又はそれに貢献することができる。

その特徴に起因し、RWEの質はデータの種類や発生源によって大きく異なる。同様に、製品ライフサイクル全体 (Total Product Life Cycle : TPLC) を通して、FDAの規制上の意思決定には多くの種類のものがあり、それぞれにおいて様々なレベルのエビデンスを必要とする。このガイダンスは

規制上の意思決定に関するFDAのエビデンス基準を変更するものではない。FDAは、利用可能なRWEが、検討対象となる特定の規制上の決定を扱うのに十分な品質であるかどうかを、それぞれの状況において評価する。FDAは、医療現場での電子データシステムの使用の増加が、大量のRWDを生み出す可能性があると考えている。これらのシステムの品質はそれぞれに大きく異なったものであり、すべてのRWDそれ自体がFDAの規制上の決定を支持するのに十分なエビデンスを生成できるというわけではない。それにもかかわらず、こうしたRWDは、規制上の意思決定の際に検討するエビデンスの総体に対し、価値ある貢献をする可能性がある。さらに、RWDを使用するには、規制上の課題に対処するのに必要な詳細レベルで機器を十分に識別する必要がある。例えば、特定の医療機器を評価するには、同様の医療機器に関する多くのデータが含まれるRWD発生源内における当該医療機器の情報を識別するために、固有機器識別子 (Unique Device Identifier : UDI) 又はシリアル/モデル番号が必要になることがある。

規制上の課題を評価する目的でRWEを利用しようとする場合、RWDが第V節に記した基準に従っているだけでなく、該当する場合には、承認されたデータ標準 (すなわち、標準化された変数や定義を用いた標準的なファイル形式・データ構造など) でFDAに提出することが重要である。これには、RWDを分析し、臨床的に関連性のある差異や統計学的有意性を評価するために用いられた方法論に関する議論を含む。

IV. RWEが利用される可能性のある規制上の文脈

A. RWEの利用に関する概論

リアルワールド・エビデンス (RWE) の生成に利用されたリアルワールド・データ (RWD) が、特定の規制上の意思決定に有用又は根拠として十分な品質であると判断した場合には、FDAは医

療機器の規制上の意思決定の根拠とするためにRWEを利用することを検討する。十分な品質であるとする閾値は、特定の規制上の判断に利用するエビデンスによって異なる。例えば、ある特定のレジストリは市販後調査に利用することは可能だとしても、安全性や有効性又は十分な同等性に関する合理的な保証についての市販前の判断の根拠とするには不適切な場合がある。

医療記録以外のRWD発生源の収集又は集積は、通常は特定の事前に定めた非規制的な目的のために実施される。例えば、診療報酬請求データは、通常は医療費の請求／支払いの目的で保持されている。患者アドボカシー組織がスポンサーとなっている疾患特異的なRWD発生源は、特定の稀少疾患や理解の進んでいない疾患の進行や転帰を追跡するのに役立つ可能性がある。1つ又は複数の専門団体が調整する治療に特化したRWD発生源は、総体的なアウトカムの評価と追跡、品質評価(QA)のためのデータの提供、性能向上(PI)計画への情報提供、あるいは特定の治療法のリスク予測とベンチマーク・データの提供など、いくつかの目的を持っていることがある。したがって、特定の規制的な決定のためにRWDを使用するには、RWDの長所と限界を知り、これらの性質が後述する関連性と信頼性の要因にどのように影響するかを理解する必要がある。

RWDは、製品ライフサイクル全体(TPLC)の様々な時点で、医療機器の性能を理解するのに必要なエビデンスの一部又は全部として利用される可能性がある。RWDが利用される可能性のある目的には、以下がある。

- 前向き臨床試験によって検証する仮説を立てるため。

- ベイズ試験における事前確率としてのヒストリカル・コントロール¹⁴。あるいは階層モデルや混合データ合成におけるデータの1つの情報源として。
- 同時対照群として、あるいはレジストリやその他の系統的なデータ収集の仕組みが存在する状況下で医療機器承認又は認可の根拠とする臨床研究に関連するデータを収集するための仕組みとして。
- バイオマーカーの臨床的妥当性を同定、証明、又はその根拠となるエビデンスとして。
- 人道機器適用免除(Humanitarian Device Exemption)、市販承認申請(Premarket Approval Application:PMA)、又はDe Novo要求の承認又は認可の根拠となるエビデンスとして。
- 食品医薬品化粧品法第513条(e)又は(f)(3)に基づく医療機器の再分類の申立てに対する根拠として。
- 適応追加を含む、医療機器のラベリング拡大のためのエビデンスとして。あるいは、安全性と有効性に関する新たな情報を含むラベリングに更新するための利用^{15,16}。
- 公衆衛生目的の調査活動のため。こうした調査を継続的に行うことによって、時折、医療機器の安全性上の問題を示唆するシグナルが検出されることがある。適切な是正措置や連絡を行う目的で、これらのシグナルを精密化するためにRWEを用いることがある^{17,18}。
- 医療機器承認の条件として課された承認後の研究を実施するため。あるいは食品医薬品化粧品法第522条に基づいて命じらる市販後調査の必要性を除外しうる可能性を示すため。

¹⁴ Guidance for Industry and FDA Staff: Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials (<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071121.pdf>).

¹⁵ What We Mean When We Talk About EvGen Part II: Building Out a National System for Evidence Generation (<http://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2016/04/what-we-mean-when-we-talk-about-evgen-part-i-laying-the-foundation-for-a-national-system-for-evidence-generation/>).

¹⁶ Guidance for Industry: General/Specific Intended Use (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073945.pdf>).

- 特定の状況において、医療機器報告 (Medical Device Report : MDR) の要約を作成する際に使用するため。
- 一部の市販前データの代替として市販後データを提出するため。

B. リアルワールド・データ (RWD) 収集に対する21CFR812の研究用医療機器免除 (Investigational Device Exemption : IDE) 要件の適用

研究用医療機器免除 (IDE) とは、商品として流通する機器に適用する食品医薬品化粧品法のいくつかの要件を免除し、当該機器の試験を行う目的で機器を合法的に出荷することを容認する制度である。この制度の目的は、連邦行政規則21CFR 812.1に従って、「公衆衛生の保護及び安全と倫理基準に合致する範囲内で、人間への使用を目的とした有用な機器の発見と開発を奨励し、そのため、科学研究者がこの目的の追求のための最大の自由を保持すること」である。Part 812で説明しているように、一定の限られた例外を除き、IDE規制は医療機器の安全性と有効性を決定するためのあらゆる臨床試験に適用される。多くの場合、臨床試験を開始する前にIDEの承認が必要である。この場合の臨床試験とは、「医療機器の安全性又は有効性を確認するために、1人以上の被験者を対象として行う臨床試験又は研究」と定義される¹⁹。

合法的に販売されている医療機器に関するRWDの収集がIDEを必要とするかどうかは、状況の特定の事実による。特に機器が通常の診療行為として使用されている場合には、IDEはおそ

く必要ないであろう。FDAは診療行為を規制していないため、合法的な専門職-患者関係の範囲内で医療専門職の権限の下で当該機器が使用されている限り、合法的に市販されている機器が未認可又は未承認の用法で使用されることに対してFDAは規制しない²⁰。しかし、医療機器の安全性と有効性を確認するためにデータが収集されており、データを収集する過程が治療の決定に影響を与える場合、そうした使用は通常の診療行為の範囲内ではないと考えられるので、IDEが必要となるであろう。例えば、既承認の医療機器の新たな用法に関する安全性と有効性を確認するために計画されたレジストリは、医師が特定の患者を治療するように規定されている、あるいはデータ生成のために規定された方法で機器を使用する場合、又は研究目的で一定の追跡調査が行われる場合には、IDEを必要とするであろう。RWDの収集は従来の調査とは異なるため、IDEが必要かどうかについて疑問がある場合は、FDAに問合せすることを勧める。

上述したように、FDAは診療行為を規制しないが、患者に対する日常診療の際に承認又は認可された医療機器の実際の使用に関連する情報がRWDとして収集される可能性があることを認識している。そのような情報の中には、承認又は認可された範囲を超える使用によるRWDが含まれている可能性がある。そうしたRWD収集が医療機器の使用法に影響することがなく、通常の診療の範囲内で行われているのであれば、IDEはおそらく求められない。例えば、認可又は承認された範囲の適応ではない機器使用を含む既存のRWDの後ろ向き解析は、一般にIDE規制の対象

¹⁷ Public Notification of Emerging Postmarket Medical Device Signals (“Emerging Signals”) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm479248.pdf>).

¹⁸ Strengthening Patient Care: Building an Effective National Medical Device Surveillance System (<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM435112.pdf>).

¹⁹ 21CFR812.3 (h) 参照。

²⁰ 合法的に市販されているいかなる医療機器についても、合法的な医療専門職-患者関係の範囲内での医療専門職によるいかなる病気・疾患に対する指示又は使用であっても、FDAはこれを制限若しくは干渉することはない。食品医薬品化粧品法第1006条、合衆国法典第21USC 396。

とはならない。そのような場合には、その時々
の臨床医の医学的判断に従って、患者の最善の利益
のために治療の決定が行われたはずである。一方、
そうした解析を実施する計画が患者のケアに影響
を与える場合には、その研究はIDE規制に従っ
て実施しなければならない可能性がある。

特定のRWDの収集活動又はRWDの利用に対
するIDE規制の適用可能性について、スポンサー
又は研究審査委員会（IRB）で不明な時は、当該
スポンサー又はIRBはFDAに問合せることが望
ましい。IDEが必要と判断された場合、FDAは
IDEスポンサーと協力して、高品質のRWEを効
率的に生成するための最も負担の少ない方法を開
発する所存である。21 CFR 812の適用可能性に
かわらず、21 CFR 56（IRB審査）、21 CFR 50
（インフォームド・コンセント）及び21 CFR 54
（経済的情報の開示）のFDA規制が、RWEを生
成する活動に適用される可能性があり、それは他
の連邦政府機関、州、地域の研究対象者保護に関
する法令においても同様である可能性がある。

V. RWDの特徴

FDAは、ある種類のRWDを他の種類のRWD
よりも推奨してはいない。スポンサーは、特定の
規制上の課題に対応するための適切性に基づい
て、それにみあったRWD発生源を選択すること
が望ましい。RWD発生源が、紙又は電磁的な医
療記録にあるのか、医療管理データベースから取
集されるのか、疾患又は治療に固有のデータベ
ース（すなわちレジストリ）において抽出・集積・
保管されたものか、その他の方法によって収集・
集積されたものか、いずれにしても、検証可能な
原資料（source documentation）と照合した際の正
確性が決定的に重要である。RWD構成要素と照
合することにより検証可能な資料には、以下が含
まれるがこれらに限定されない。例えば、紙又は
電磁的な入院・外来の医療記録及び病歴、臨床検

査値及び画像データ、患者の選好情報、患者報告
アウトカム評価、UDIその他の機器識別子、ある
いは自己診断・エラーコード・及び患者の診断/
治療など機器内に記録されたパフォーマンスデー
タなど。個々の原データ（source data）の検証に
おける要件及び必要性は、特定の規制上の設問に
よって異なり、原データの品質の全体的な理解に
役立てられる。

FDAは、規制上の意思決定に資するRWDの適
切性を判断するため、情報源及び情報源の特定の
要素の関連性及び信頼性を評価する。この評価
は、RWD発生源及び提案されている解析方法が、
所与の規制上の目的に利用するのに十分なほど頑
健なエビデンスを生成しうるか否かを判断するた
めに行う。エビデンスを利用するのに足るほど十
分に関連性及び信頼性があるか否かは、一部に
は、特定の規制上の決定を行うために必要な品質
のレベルによっても決まる。FDAが規制上の決
定を行う際に評価の対象とする要素は、あらゆる
データソース及び決定に際して同様である。RWE
が複数のRWD発生源から得られている場
合には、各RWD発生源を個別に評価し、かつ全
体をまとめて評価し、これによってRWDの関連
性及び信頼性を判断する。新たなRWD発生源を
開発する際には、最初の計画立案時において確実
に関連性及び信頼性が検討されるように、FDA
及び他のステークホルダーと協議することを推奨
する。

A. 関連性（Relevance）^{*5}

RWD、RWD発生源、及びそれらに由来して選
択される解析方法の関連性は、以下に概説するい
くつかの要因を評価することによって判断され
る。これらの要因は、データがそれに適用される
規制上の課題又は要件の一部又は全体に適切に対
応しているか否かを判断するために役立つ。特定
のケースに対するRWDの適用可能性に関する問
題については、申請前の段階で個別にFDAと相

^{*5} 訳注：167頁の脚注*4を参照。

談することが望ましい²¹。規制上の意思決定におけるRWDの関連性は、申請前の手続きなど申請前の段階、又は規制当局による審査の過程で評価される。関連性の総合的な評価によって、既存のRWD発生源が（唯一の情報源又はエビデンスの部分的な情報源として）特定された規制の文脈における機器の性能評価に適切であるか否かが判断されることが望ましい。

RWD発生源は、通常は非規制的な目的（例えば、EHRの場合にはケアの内容を記録する、医療管理・診療報酬請求データ中の保険償還請求データを提出する、など）のために生成されるため、FDAは既存のRWD発生源に存在する個々のデータ要素が規制上の目的に使用するのに十分か否かを評価する。データは可能な限り正確かつ完全であり、また当面の課題に対処するにあたり適切な範囲（すなわち、データの適切性）を有していることが望ましい。対象となる特定のアウトカム（例えば、脳卒中又は大出血など）を患者レベルで審査し判断する必要性についても、評価する場合がある。RWDの解析及び解釈のためには、共通のデータ要素のセットを事前に規定し、共通の定義枠組み（例えば、データ辞書など）があり、データ収集と結果解析の間の時間間隔を事前に規定しておくことが、重要である。FDAがRWDの関連性を評価する際には、妥当性がある限りにおいて、例えばHER及び／又は診療報酬請求データなどを含めて追加的若しくは確認のためのデータソースとの連結によって、利用可能なRWDを補足するか否かについても検討する。

FDAが、RWDに対する規制上の利用の適否を判断する際に評価する、関連性についての重要な要因には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

- RWDには、医療機器の使用法、暴露、及び適切な母集団における対象アウトカムを把握するのに十分な詳細情報が含まれてい

るか（すなわち、そのデータは当面の課題に適用できるか）。

- 妥当かつ適切な解析方法が適用される場合に、その解析に利用可能なデータ要素は、特定の設問に対応しうる（すなわち、データは妥当性のある臨床的及び統計学的な解析に適するように変換される）ものか。
- 提供されるRWD及びRWEは、情報を得た上での臨床的／科学的判断として解釈可能なものか。この要素の評価に関する重要な検討事項は以下を含む。
 - リアルワールドの母集団における当該医療機器の使用がデータソース内で把握されるものとして代表的であり、評価対象となる母集団において一般化可能かどうか。
 - RWD発生源は地域的、全国的、及び／又は国際的に、使用されているかどうか。
 - RWD発生源で把握される医療機器への患者曝露の全体的割合。
 - RWD発生源が患者集団の経験をどの程度反映しているかを評価するために使用される検証プロトコル及び結果として得られるデータ。
 - RWD研究デザイン、研究プロトコル、及び／又は解析計画が規制上の設問に対処するのに適切であり、十分に適切な時間枠で達成できるかどうか。
 - RWDが、特定の医療機器識別情報（例えば、固有の識別子）との連結のための要素を含むかどうか。
 - RWDが患者の病歴及び既往歴、さらに必要な追跡情報を適切に把握しているかどうか（例えば、診療報酬請求データは十分な継続性をもって保険適用されるかどうか）。
 - 対象となる曝露又はアウトカムに影響する可能性のある交絡因子を調整するのに十分

²¹ 医療機器提出に関するフィードバック要求は、提出前プログラム及び「食品医薬品局スタッフとの会議：産業界及び食品医薬品局職員のためのガイダンス」を参照のこと (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>)。

なデータ要素が収集されているかどうか。

- 実行された連結は科学的に適切であり、情報源間でのコーディング及び報告の差異について十分な説明を与えているか。
- データベースのクローズとリリースの間の時間間隔、及び報告期間の長さを含むRWD発生源の報告スケジュール。
- アウトカムに基づく品質評価、検証済みの予測リスクモデリング、シグナル検出、性能改善、ベンチマーク、及びその他の臨床的に意味のある利用を決定するために、そのRWD発生源がこれまでに（例えば査読論文又は診療ガイドラインなどで）利用された状況。
- 収集されたデータ要素がアウトカム評価（必要ならば判断を含む）にとって十分かどうか。
- 補足データソースが利用可能であり、情報に基づく意思決定に必要となる欠損情報の補足又はエビデンスの提供に十分かどうか。

B. 信頼性 (Reliability)

以下に概説するように、RWD、RWD発生源、及び結果として得られる解析の信頼性は、いくつかの要因を評価することにより判断される。FDAがRWDの信頼性について判断する際に考慮する主な要因には、以下が含まれる。データの収集方法（データの発生）、及びデータの収集と解析を行う人とそのプロセスがエラーを最小限に抑え、データ品質と完全性が十分であるという適切な保証を提供するかどうか（データ保証）。さらに、RWD解析プロトコルは、上記の第Ⅲ項で説明されているように、事前に定義されることが望ましい。すなわちFDAは、所与のRWD発生源及びそのデータの適合性を判断する際に、既存のデータ発生、データ保証、及び解析方法について、検討する。

(1) データ発生 (Data accrual)

RWDの信頼性を確保するために、RWD発生源

は、収集されるデータ要素、データ要素の定義（すなわち、共通定義フレームワークを提供するためのデータ辞書）、データ集積と文書化のための方法（例：一般的な症例報告書形式、検証可能な情報源からの抽出）、及びデータ要素の収集に関連する時間枠（例：共通の時間枠組み）を事前に特定する運用マニュアル等の文書を備えていることが望ましい。EHRや請求データなどのRWD発生源の中には、これらの特性のすべてを満たしてはいないとしてもなお、規制上の意思決定を支持するのに十分な信頼性を示しているものがあるかもしれない。FDAがこの決定を下す際に考慮する要因には、以下が含まれる（ただし、これらに限定されない）。

- 個々の施設におけるRWDの完全かつ正確な収集のための準備状況（例えば、定義されたプロセス、施設におけるトレーニングと支援体制、スタッフの能力など）。
- 共通のデータ収集様式が使用されたかどうか。
- 共通の定義フレームワーク（すなわちデータ辞書）が使用されたかどうか。
- 重要なデータ・ポイントを収集するための共通の時間枠組みの遵守。
- 研究計画、プロトコル、及び／又は解析計画を、RWDの収集若しくは検索と関連して確立するタイミング。
- データ要素の取得に使用された情報源及び技術的方法（例えば、チャートの抽象化、臨床現場即時登録（point of care entry）、EHR統合、UDI取得、機器からのデータ記録、及び請求データへのリンク）。
- 患者選択及び登録基準がバイアスを最小限に抑え、実際の母集団を確実に代表しうるかどうか（例えば、all-comer'sデザイン、連続的患者登録）。
- データ登録、送信、及び可用性の適時性。
- 必要かつ適切な患者保護が実施されているかどうか（例えば、IRB審査により決定したFDA規制に従う患者プライバシー保護

の方法, インフォームド・コンセントの必要性など)。

(2) データ保証・品質管理 (Data assurance - Quality Control)

データの品質管理は, RWD及びRWE発生源の信頼性を確実なものとするために必要不可欠である。RWDの質は概して, 以下に挙げるような組織によって公表されたレジストリについての勧告に従うことによって改善できる。医療の質管理局 (Agency for Health Care Quality), 患者中心のアウトカムリサーチ研究所 (Patient-Centered Outcomes Research Institute)²², 米国医療機器レジストリタスクフォース (National Medical Device Registry Task Force)²³, 国際医療機器規制当局フォーラム・レジストリ作業部会 (International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) Registry Working Group)²⁴。しかしながら, 一部の医療管理・診療報酬請求データベースやEHRなどでは, RWD発生源におけるデータの品質管理プロセスが確立されておらず, 上記の勧告を完全に行うあるいは従うことができない場合がある。規制的目的からRWD発生源について検討する場合には, データの品質を十分に確保するために使用されるあらゆる方法やシステムについて検討することが重要である。潜在的なRWD発生源は, データソース自体のために開発されたデータ品質保証計画と手順に従って評価されることが望ましい。RWD発生源の評価では, 特定の項目のデータソースの検証 (verification) が常に行えるとは限らないため, 以下の要素を考慮することが重要である。

- データ要素の母集団の質 (例えば, 転写エラーの評価について検証可能な情報源から抽出されたものか, あるいはデータ抽出アルゴリズムを通じて自動的に取り込まれたものか)。
- 完全性と一貫性を保つための, 情報源の検証手順及びデータ収集・記録手順の遵守状況。
- 交絡因子の調整を含む, 特定の解析に必要なデータの完全性 (すなわち, 欠損値又は外れ値の最小化)。
- 施設間及び長期間にわたるデータの一貫性²⁵。
- 参加施設におけるデータ収集及びデータ辞書使用のために実施中のトレーニング・プログラムの評価。
- 施設に対する評価及びデータ・モニタリング手順の評価。
- データ品質監査プログラムの利用。

日常診療のデータを追加的分析に利用する際には, データ・クリーニングと相互参照に依存する機会が多い。これらの方法によりデータの内的整合性を確認し欠損値を同定することはできるが, データの正確性と信頼性を完全に判断することはできない。従来の臨床研究において原資料と入力されたデータを比較する監査は, データの正確性と完全性を検証するために不可欠な手順である。リモート・モニタリングなど様々な方法による研究のモニタリングは, 重要な役割を果たす²⁶。こうした種類のデータ検証活動は, RWDを規制目的に利用しようと意図する場合においても同様に

²² AHRQ Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide 3rd Edition, Volume 1 Chapter 11, Data Collection and Quality Assurance and Volume 2 Chapter 25, Assessing Quality (-<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&mp=1&productID=1897>).

²³ A Report from the Medical Device Registry Task Force & the Medical Devices Epidemiology Network. Recommendations for a National Medical Device Evaluation System. Strategically Coordinated Registry Networks to Bridge Clinical Care and Research, August 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cdrh/cdrhreports/ucm459368.pdf>. Accessed August 6, 2016.

²⁴ IMDRF Registry Essential Principles. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/consultations/imdrf-cons-essential-principles-151124.pdf>. Accessed August 3, 2016

²⁵ PCORI Conduct of Registry Studies <http://www.pcori.org/sites/default/files/Standards-in-the-Conduct-of-Registry-Studies-for-Patient-Centered-Outcomes-Research1.pdf>

重要である。

RWDを収集する本来の目的が何であるかに関わらず、データの信頼性、品質及び有用性を最適化するためには、データソースの設計及び開発段階（該当する場合）において、データ収集及び品質保証を手順に沿って実施することが望ましい。レジストリなどのデータ・プラットフォームに使用されるデータ収集手順は、明確に定義され、詳細なデータマネジメント標準業務手順書（SOP）マニュアルに記述されることが望ましい。RWDを利用して後ろ向き研究を実施する場合、データ収集及びクリーニングのための統一された体系的な方法の利用を確実にするための手順を標準化することは、データ品質を確保するために必要不可欠である。例えば、リスクに基づく品質保証及びモニタリング計画を伴う「品質システムアプローチ」は、監査の実施が難しい場合があるレジストリなどのデータ・プラットフォームにおいては実用的な戦略である。RWD発生源を持つ組織又は事業体が規制目的のRWD利用を検討する場合には、RWD発生源において確立されたデータ品質保証及び品質管理方針及び手順の遵守に対する評価に関する記録を保存しておくことが望ましい。

VI. RWE利用の例

以下の例は、RWEを規制上の意思決定の根拠として実際に利用した事例を一般化した例として挙げるものである。これらの例は、RWDを情報源として利用するすべての潜在的なケースの包括的なリストではないが、規制上の意思決定を支持するものとしてRWEが利用される可能性のある状況について説明するものである。

A. 適応拡大

全米循環器データ・レジストリ（National Cardiovascular Data Registry：NCDR）は、1997年に

米国心臓学学会（American College of Cardiology：ACC）によって「臨床データの利用及び応用を通じた心血管治療を改善するための戦略の探求」として設置された。このレジストリは、心血管治療に対する患者の評価、ベンチマークを行い、治療法を改善するように設計された。特に、心臓カテーテル検査の診断と経皮的冠動脈インターベンションのためのレジストリ（Cath-PCIによる臨床試験監視：リスクベースド・モニタリング手法）（PCORIレジストリ研究実施のレジストリ（<http://www.pcori.org/sites/default/files/Standards-in-the-Conduct-of-Registry-Studies-for-Patient-Centered-Outcomes-Research1.pdf>）は、「診断カテーテル検査及び／又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受ける心疾患患者の特徴、治療法及び転帰を評価し、ACC/AHA診療ガイドライン勧告、手技の実施基準及び冠動脈血行再建術の適切な使用基準への遵守を評価する」ものである。承認又は認可された医療機器を用いて日常診療で治療された患者のRWDを収集するレジストリであるならば、機器の承認又は認可された適応以外の使用に対して相当量のRWDが生成されるとしても、IDE（研究用医療機器免除）が要求されることはない。このレジストリから得られるRWDは、レジストリから得られるデータを医療機器の適応拡大に活用しうる可能性を識別する際に参照できる。この種のRWDは、製造業者が適応拡大を検討する際に、個々の医療機器、適応、解析に応じて十分に根拠として利用できる情報となる可能性がある。

もう1つの事例は、設計の技術的進歩のために、医療機器承認された使用法の範囲外で臨床的に許容される使用法の拡大が可能となっているクラスⅢ医療機器である。新たな使用法についての安全性と有効性の合理的な保証の根拠となるデータはほとんど公表されていない。新たな適応に用いることの根拠となるデータの欠如に対処するため

²⁶ Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring (PCORI Conduct of Registry Studies (<http://www.pcori.org/sites/default/files/Standards-in-the-Conduct-of-Registry-Studies-for-Patient-Centered-Outcomes-Research1.pdf>))

に、関連学術団体が、参加施設においてこの特定の医療機器の移植を受けたすべての患者の安全性と有効性の情報を集める全国的なレジストリを構築した。このレジストリは、長期的なアウトカムを把握するための補足的データセットとして、レジストリの記録と医療管理・診療報酬請求の情報を連結させた検証済みのマッチング・アルゴリズムを使用する。この研究は承認された適応の範囲内ではないこの機器の使用を評価対象として、通常診療の中で行う観察方法から変更された特定の追跡調査データの収集方法を採用しているため、このようなレジストリデータ収集及び分析基盤を用いる研究は、IDE申請をして承認を得ることによって開始された。FDAは、重要な安全上の問題に対処し、この医療機器に関するラベルの変更その他の規制上の決定を支持しうる十分な品質のRWDが得られることを期待している。

B. 市販後調査研究

(食品医薬品化粧品法第522条)

FDAは、食品医薬品化粧品法第522条に基づき、クラスⅡに分類される医療機器の患者安全性上の問題の調査と関連して、一連の市販後調査に関する指示を行った。法第522条に基づくこれらの要求は、異なる製造業者の多数の医療機器で、意図された使用法、デザイン、その他の特性が似ているため調査における質問項目が一致しているものに対して向けられたものである。この指示に従うために、多くの製造業者は、関連する領域の臨床の専門学術団体及びFDAと協力して、公衆衛生上の問題に対処するために必要なデータを収集する患者レジストリを開発することを決定した。法第522条に基づくこの指示は、承認された適応の範囲内での使用に対するものであるため、IDEは不要であった。このレジストリは、一定の条件に適用すべての患者について、検討対象の機器で治療された患者、他の機器で治療された患者の、医療管理記録に関するRWDを収集する形で設計された。製造業者は対象となる機器を使用しない処置を行った比較対照群の情報を共有するこ

とができる。さらに、レジストリは最初から研究及び品質改善の目的を達成することのみならず規制目的に向けた品質のRWDを生成するものとして設計されていたため、適切なデータ品質チェック及び電子的コントロールが初期設計の一部として含まれ、実装されていた。このレジストリ開発プロセスには相当な時間がかかったため、FDAは開発が進められている限りにおいて、法第522条の指示の適用を延長して製造業者が対応することを認めた。このレジストリは、(追加的なプロトコルや従来の研究実施のための要素を伴いつつ) 将来の承認申請の根拠となる研究を市販前に進めながら利用することもできるように設計されていた。

C. 承認条件としての医療機器承認後調査

永久植込み型の医療機器は通常、承認前の臨床試験で合理的に設定された期間よりもはるかに長い期間にわたって患者が使用することが前提となっている。例えば、植込み後2年間患者を追跡する試験では、その植込み機器の使用期間として想定される7～10年間のデータを得ることはできない。従来FDAは、市販前患者コホートの追加的な追跡調査と、植込み型機器の全使用期間をカバーする長期追跡調査を数百人から数千人の患者を新規登録して行うことを求めてきた。臨床専門学術団体がこうした医療機器を使用する患者のRWDを収集するレジストリを開発する場合もあった。FDAは製造業者や専門家団体と協力してレジストリを評価し、標的となる特定の健康上のアウトカムに対して信頼できる情報を得られるものであることを見出した。承認後調査(Post-Approval Study : PAS) 要件が指示される可能性のある課題に対応しうる十分なRWDが存在する場合、FDAはその代わりに、その医療機器についてのRWDを収集・報告することを条件として承認を与える場合がある。

例えば、ある新規の画期的なクラスⅢ医療機器は、前向きランダム化比較対照臨床試験データに基づいて承認された。販売承認申請(PMA) に対

する審査プロセスの早い段階で、製造業者は市販後に対応が必要な事項の検討を開始し、FDA及び他の利害関係者との協議に着手した。そして、FDAのデータ要件その他の要件を満たすことができるRWDを生成するレジストリが設置された。新しいレジストリは承認時よりこの医療機器を受け取ったすべての患者に関する情報を収集するのに十分早い時期に構築されたので、FDAはさらに頑健なRWD収集及び市販後環境での報告を条件として、より早期に条件付きの承認を与えることができた。このレジストリは、a) デザインや適応が類似した後続の機器の調査データを収集し、b) 新たな適応拡大の根拠となる機器のすべての使用方法におけるRWDを収集し後ろ向き解析を行い、c) 新たな医療機器及び既承認医療機器の新世代医療機器についてIDE下で行う前向き臨床試験の根拠情報を生成するために、活用されている。IDEは、すべての場合に承認された医療機器を承認された範囲内で使用して、患者の治療や追跡期間中のケアについての決定に何ら影響を与えることなくRWDを収集するレジストリにおける一般的なデータ収集活動に対しては要求されない。承認適応外の使用方法についてのRWDの後ろ向き解析は、将来行われる解析の予定によって治療の決定に影響されることはないため、IDEを必要としないが、研究対象者保護のため、IRB審査は必要とされる。一方、相当程度にリスクのある新たな未承認医療機器について研究するためにレジストリ環境を利用して前向きに臨床試験への登録を行う場合には、IDEが必要となる。同様に、承認機器に対する新規適応の前向き非観察的臨床試験の場合は、リスクに対する判断によって、IDEが必要となる場合がある。

D. 対照群

ある製造業者は、特定の医療機器及び他の製造業者による他の類似の医療機器の従来の反復的な使用状況からは相当程度の技術的変更のある次世代医療機器の開発中にFDAとの協議を開始した。FDAは、この医療機器の変更に対する承認の根

拠とするためには臨床的なエビデンスが必要であると判断した。この意図された使用方法と類似の使用法を含む医療機器のすべての使用に関するRWDを収集するレジストリが存在している。製造業者は、新しい医療機器を使用する群を、レジストリから抽出した非ランダム化同時対照群と比較する臨床研究を計画した。既存のレジストリは、本ガイダンスで説明されるような要因に従ってFDA及び製造業者により評価され、製造業者がこれらの患者から追加のデータを収集する必要もなく、その診療プロセスに影響を及ぼしたりする必要がないようにして、対照群について十分に適切で信頼できるRWDが得られることを見出した。試験機器を受けた患者は承認されたIDEのもとに登録された。しかし、対照群に参加した患者は、FDA承認の機器でRWDを収集する全国的なレジストリに登録されており、その治療は試験の存在によって影響を受けることはなかったため、IDEの一部ではないものとして扱われた。

E. 補足データ

FDAは定期的に、市販前の試験で検出されなかった医療機器の安全性に関する問題を、市販後に検出している。RWDが系統的に収集されている場合、FDAはこれらのRWDを、症例報告、出版物、有害事象報告、工学的及び非臨床試験データ、及びFDAが入手可能なその他の情報源と組み合わせる。それによって、問題の重要性、発生要因、影響を受ける集団、及び代替的な治療法についての理解を深める。これらの事例において公衆衛生の保護を最大限に高める一連の運用手順を開発する手段として、RWDを追加的に活用することは、極めて有益であることが証明されている。

例えば、あるクラスⅢ医療機器についての新たな適応が検討されている。製造業者は、前向き臨床試験のデータを提出したが、追跡情報が限られており、対照群から得られたデータは適切なものではなく、結果の解釈を難しくしていた。しかしながら、既存のレジストリが対照群の治療につい

でのRWDを既に収集し報告していた。このデータが、臨床試験のデータを解釈するために補足的に使われ、FDAは追加的な臨床試験データを求めることなしに、規制の意思決定を行うことができた。RWEがなかったとしたら、追加的な研究対象者がリスクとベネフィットのバランスが疑わしい医療機器による治療を受けなければならない可能性があった。このケースでは、より迅速に最終的な判断に至ることができたため、研究対象者の健康を守りつつ、医療機器の新たなデザインの開発を促進することができた。

F. 客観的性能基準と性能目標

客観的性能基準 (Objective Performance Criterion : OPC) とは、臨床試験及び／又はレジストリの既存データから得られる数値目標値を指し、安全性又は有効性の評価項目のレビュー及び比較のための二分法 (合否) において使用される²⁷。OPCは通常、医療機器に関する技術が十分に成熟し、公に入手可能な情報、又は特定の種類の医療機器に関するすべての入手可能な研究から蓄積された情報に基づくことができる状況で開発される。OPCと同様に、性能目標 (performance goal : PG) は、安全性及び／又は有効性の評価項目に関する試験機器の評価に十分に使用できると考えられる数値を指す。しかし一般的に、OPCとPGの詳細については、医療機器の技術はPGやOPCを使うほどに十分には開発されておらず、PGを生成するのに使われるデータはOPCを開発するのに使えるほど頑健なものではないと考えられている。PGは、研究の実施が困難な患者集団、又は対照群を置くのに適した臨床的均衡がない場合に使うことが考慮されうる。十分に関連性があり信頼性のあるRWD発生源から、個別被験者レベ

ルのメタアナリシスなど適切な統計手法を使用することによって、PGを構築することができる。技術が時間とともに進化するのに伴い、OPC又はPGがRWDを活用してアップデートされる可能性もある。

VII. 用語集

以下の用語集は、本ガイダンスで使用される特定の用語について読者の理解を促進するためのものである。これらの定義は、食品医薬品化粧品法、関連する法令規則、その他の連邦、州、又は地域の法律、あるいはその他のガイダンス文書における同様の用語や文書に対する新たな解釈や説明を加えるものとして理解されるものではない。

- **バイアス (Bias)** — 「バイアスとは、治療が疾患に与える影響を誤って推定することにつながるような、研究及びそのデータの、デザイン、実施、分析、解釈、公表、又はレビューにおける系統的な誤りをいう。この系統的な誤りは、研究参加者を選択する方法、データを収集する手順、そして結果を公表する方法及び公表するかどうかの決定における欠陥から生じる。これらの欠陥により、観察された研究結果が「真の」結果とは異なる傾向を持つことになる可能性がある。研究デザインを、研究仮説を扱うのに適切なものとし、妥当かつ信頼できるデータを収集する手順を確立し注意深く監視することによって、バイアスを最小限に抑えることができる。」²⁸
- **交絡 (Confounding)** — 「交絡と呼ばれる第三の変数の影響の結果として、所与の曝露又は治療と転帰との間の非因果的相関が観察される状況。交絡変数は研究対象の治療と転帰の

²⁷ Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices - Guidance for Industry, Clinical Investigators, Institutional Review Boards and Food and Drug Administration Staff for more information on OPCs and PGs.

<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf>.

²⁸ JM Last. A dictionary of Epidemiology (3rd edition). New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto. Epidemiology: Beyond the basics. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000).

両方と関連している必要がある。交絡は、因果関係を示すものではないが、実際に存在する変数によるものであるため、バイアスとは異なる。」²⁹

- **電子的健康記録 (Electronic Health Record : EHR)**^{*6} — 「国内で認められ/利用されている相互運用性の基準に従って、複数のヘルスケア組織において権限を持つ臨床家及びスタッフにより作成、管理、及び参照可能な、個人に関する健康関連情報の電磁的な記録」³⁰
- **電子的医療記録 (Electronic Medical Record : EMR)**^{*6} — 「1つのヘルスケア組織内の権限を持つ臨床家及びスタッフにより作成、収集、管理、及び参照可能な、個人に関する健康関連情報の電磁的な記録。」³¹
- **介入研究 (Interventional Study)** — 「研究者が生物医学的又は健康関連の転帰に対する介入の効果を評価することができるように、参加者が1つ以上の介入 (又は介入なし) を受けるように割り付けられている臨床研究。割り付けは研究計画書によって決定される。参加者は、診断的、治療的、又はその他の種類の介入を受ける。」³²
- **大規模単純試験 (Large Simple Trial)** — 「大規模単純試験 (large simple trial : LST) は、理想的には多くの重要な臨床設問に回答するのに向いており、典型的にはより広範囲な患

者集団における1つか2つの設問に回答するため他のより大規模なRCTよりも概して効率的かつ安価である、ランダム化臨床試験 (RCT) の一類型。LSTには、臨床的に関連のある治療効果を検出するだけのサンプルサイズの大きさと統計的検出力があり、明確な結果を提供し、ランダムエラーの影響を最小限に抑えることができる。」³³

- **医療管理・請求データ (Medical Administrative Claims data)** — 「請求データは、ある人がヘルスケアシステムを使用したこと (及びそのケアに対する医療機関等への償還) から生じるもの。」³⁴
- **医療機器登録 (Medical Device Registry)** — 「日常診療と連結して関連データを継続的かつ一貫して収集し、意義のあるアウトカムを評価し、合理的に一般化可能な規模 (例えば、国際的、国内的、地域的な医療システムなど) で特定の機器への曝露により定義される集団を包括的に網羅する、組織化されたシステム。患者ケアの質を向上させることを主な目的とする。」³⁵
- **医学的に認められた標準的ケア (Medically Recognized Standards of Care)** — 「医学的に認められた標準的ケアとは、特定の種類の疾患又は状態に適した治療法又は手技として医療専門家により認められている治療法又は手技であり、通常は医療専門家により使用さ

*6 訳注：166頁の脚注*2を参照。

²⁹ L. Gordis. Epidemiology. Philadelphia: WB Saunders, Co., 1996.

³⁰ The National Alliance for Health Information Technology Report to the Office of the National Coordinator for Health Information Technology on Defining Key Health Information Technology Terms April 28, 2008 (<http://www.himss.org/national-alliance-health-information-technology-report-office-national-coordinator-health>).

³¹ The National Alliance for Health Information Technology Report to the Office of the National Coordinator for Health Information Technology on Defining Key Health Information Technology Terms April 28, 2008 (<http://www.himss.org/national-alliance-health-information-technology-report-office-national-coordinator-health>).

³² <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>

³³ Project: Large Simple Trials; Clinical Trials Transformation Initiative (<https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/large-simple-trials>).

³⁴ Strom, Brian. Pharmacoepidemiology. Chichester, England: John Wiley and Sons, 2005.

³⁵ IMDRF Registry Essential Principles. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/consultations/imdrf-cons-essential-principles-151124.pdf>. Accessed August 3, 2016.

れる。標準的ケアの医学的認識は、通常、査読付き学術誌への掲載、又は医学専門学術団体により何らかの形で承認されることによって明確となる。これらの標準的ケアがエビデンスに基づいている程度は様々である。」³⁶

- **観察研究 (Observational Study)** — 「研究者による介入 (実験的又はその他の方法) を含まない研究。例えば、健康状態の変化について他の特徴の変化との関連を研究するような集団研究。分析疫学的デザイン (特にケースコントロール研究とコホート研究) は、結果を記録、分類、集計、分析する以外に介入することなく観察を行うため、多くの場合に観察研究と位置付けることが適切である。」³⁷
- **市販後調査 (Postmarket surveillance)** — 「市販後調査は、市販される医療機器に関するデータ又はその他の情報の積極的、系統的かつ科学的に妥当な収集、分析、及び解釈。」³⁸
- **実際の臨床試験 (Pragmatic clinical trial : PCT)** — 「個人レベル又は集団レベルでの、生物医学的又は行動学的健康介入の、利益、負担、及びリスクを比較しそのバランスについて、意思決定者に知らせることを主な目的とする臨床試験。」³⁹
- **前向き研究 (Prospective Study)** ^{*7} — 「前向き研究デザイン (同時コホートスタディとも呼ばれる) は、研究開始時に関心のある元の母集団を定義し、その時点以降の曝露/治療及び転帰データを収集する。研究の開始は、特定の研究設問に対する研究プロトコルが開

始された時点として定義される。」⁴⁰

- **リアルワールド・データ (Real-World Data : RWD)** とは、様々な情報源から日常的に収集される患者の健康状態及び/又はケアの提供に関連するデータをいう。
- **リアルワールド・エビデンス (Real-World Evidence : RWE)** とは、RWDを分析することによって得られる、医療製品の使用、潜在的ベネフィット・リスクに関連する臨床的エビデンスをいう。
- **レジストリ (Registry)** — 「観察研究の方法を使用して統一的に (臨床的・その他の) データを収集し、特定の疾患、状態、又は暴露によって定義される集団の特定のアウトカムを評価し、1つ以上の事前に規定された科学的、臨床的又は政策的目的に資するように組織されたシステム。」⁴¹
- **後ろ向き研究 (Retrospective Study)** ^{*7} — 「後ろ向き研究デザイン (後ろ向きコホート研究、歴史的コホート、又は非同時的前向き研究とも呼ばれる) は、母集団を定義し、過去のデータ (すなわち、当該研究開始前に生成されたデータ) から曝露/治療を決定する。対象となる変数とアウトカムは、研究開始時に決定される。曝露/治療が既存の客観的記録 (例: 医療記録、請求データ) から確認され、追跡調査及び結果の測定が将来にわたって継続される同時及び後ろ向きコホートデザインの組み合わせであるような研究もある。」⁴²
- **調査 (Surveillance)** — 「調査とは、健康上の

^{*7} 訳注: 166頁の脚注*3を参照。

³⁶ Ethical Review and Oversight Issues in Research Involving Standard of Care Interventions: Workshop in Brief 2015, Institute of Medicine (<https://www.nap.edu/read/21668/chapter/1>).

³⁷ A Dictionary of Epidemiology (6 ed.) Oxford Reference <http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf>

³⁸ 21 CFR 822.3.

³⁹ Adapted from Califf R and Sugarman J; Exploring the Ethical and Regulatory Issues in Pragmatic Clinical Trials; *Clin Trials*, 2015 Oct;12(5):436-41. doi: 10.1177/1740774515598334. Epub 2015 Sep 15.

⁴⁰ JM Last. A dictionary of Epidemiology (3rd edition). New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto. Epidemiology: Beyond the basics. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000.

⁴¹ Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide (<https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/420/1897/registries-guide-3rd-edition-vol-1-140430.pdf>).

問題を監視するための記述的な情報の収集、分析、解釈、及び伝達の継続的かつ系統的なプロセスである。」⁴³

- **従来の臨床試験 (Traditional clinical trial)** — 「従来の臨床試験は通常、特定の集団を対象とした特別な研究環境で行われる。また、詳細な適格基準、通常の医療記録とは別に存在する詳細な症例報告書、及び研究手順を正確

に遵守しデータ収集の厳密な精度を保証するために計画された集中的なモニタリング及び監査など、多様性をコントロールし、データの質を確実にするために計画された方法を採用する。通常、治療手順の遵守を確実にし、ランダム化された治療効果に影響を及ぼす可能性のある併用療法を回避するための相当程度の努力を伴う。」

* * *

⁴² JM Last. A dictionary of Epidemiology (3rd edition). New York: Oxford University Press, 1995) (M Szklo & FJ Nieto. Epidemiology: Beyond the basics. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc., 2000.

⁴³ JW Buehler. Surveillance (Ch. 22) pages 435-458 in KJ Rothman & S Greenland (editors) Modern Epidemiology 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.