

製品ライフサイクル全体にわたる患者の自発的選好情報の組み込み
産業界、食品医薬品局スタッフ、その他関係者向けのガイダンス案

Incorporating Voluntary Patient Preference Information over the Total Product Life Cycle
Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Interested Parties

ドラフト・ガイドライン

このガイダンス草案は、コメントのみを目的として配布されている。

2024年9月6日に発行された文書。

このガイダンス草案に関する意見および提案は、ガイダンス草案が入手可能になったことを知らせる通知が連邦官報に掲載されてから60日以内に提出する必要がある。電子コメントを <https://www.regulations.gov> に提出する。書面による意見は、食品医薬品局 (Dockets Management Staff, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852-1740) に提出すること。連邦官報 (Federal Register) に掲載される入手可能通知に記載されているドケット番号ですべての意見を特定する。

CDRHが規制する機器に関する本書についての質問は、cdrh-ppi@fda.hhs.gov まで電子メールで問い合わせること。CBERが規制する機器に関する本文書に関する質問については、Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) (1-800-835-4709 または 240-402-8010) または電子メール ocod@fda.hhs.gov に問い合わせること。

本ガイダンスが最終版となった場合、2016年8月に発行された「患者選好情報-任意提出、市販前承認申請、人道的医療機器適用除外申請、およびデノボ申請における審査、ならびに判定サマリーおよび機器添付文書への記載」に取って代わる。

序文

追加コピー

CDRH

追加のコピーはインターネットから入手できる。また、CDRH-Guidance@fda.hhs.gov 宛に電子メールでガイダンスのコピーを請求することもできる。ガイダンスを特定するため、文書番号GUI01500006を明記すること。

CBER

追加コピーは、生物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・開発部 (OCOD) (10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002)、または電話 (1-800-835-4709 または 240-402-8010)、電子メール、ocod@fda.hhs.gov、またはインターネットから入手できる。

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-> 生物製剤/生物製剤ガイダンス。

目次

- I. はじめに
- II. 背景
- III. スコープ
- IV. FDAの意思決定に患者の意見を取り入れる
 - A. 患者の意見は意思決定にどのように影響するのか？
 - B. 患者の選好情報とは何か？
 - C. なぜ患者の選好情報を意思決定に含めるのか？
 - F. 患者の選好情報は患者報告アウトカムとどう違うのか？患者の選好情報を含めることが有用なのはどんな場合か？
 - G. 患者の選好情報を用いた研究で、機器の審査決定に役立った例にはどのようなものがあるか？
 - H. FDAはいつ、どのように患者の選好情報を考慮するのか？
 - I. FDAの意思決定に関する質問に対応するために患者選好調査を計画する際、スポンサーはどのような重要な要素を考慮すべきか？
- V. 患者選好調査の推奨事項と実際の考察
 - A. 患者中心主義
 - B. 患者との関連性
 - C. 患者の選好を引き出す適切な方法
 - D. 一般化可能な結果を裏付ける代表的研究集団
 - E. 患者の選好の多様性を反映している
 - F. 属性と属性レベルの適切な選択
 - G. ベネフィット、リスク、不確実性の効果的なコミュニケーション
 - H. 認知バイアスを最小限に抑えた学習理解
 - I. 論理的健全性
 - J. 結果分析の頑健性
 - K. 研究実施
 - L. 健康選好研究の専門機関によって確立された適正研究慣行に従う。
- VI. 試験計画に対するFDAのフィードバックを求め、検討のための結果を提供する
- VII. その他の考慮事項
 - A. 患者の選好情報の完全性を維持する
 - B. 承認条件
- VIII. デシジョンサマリーとデバイスのラベリングに患者の選好情報を含める
- IX. 仮定の例
 - A. 一部の患者については、有益性が危険性を上回ると考えられる
 - B. 患者の選好情報は、FDAの審査担当者の検討に役立つ
 - C. 有効性は期待できるがリスクが大きい。
 - D. 代替品と比較してリスクは高く、有効性は同等であるが、特定の機器属性に対する患者の選好は明らかである。
 - E. 小児への適用と患者・保護者の希望

I.はじめに

米国食品医薬品局(FDA)は、患者の経験と視点を重視している。FDA は、疾患や病態を抱え、その治療に機器を使用する人々（以下、「患者」）が、FDA が規制する機器のベネフィットとリスクについて独自の洞察と見解を発展させている可能性があることを理解している。FDA は、患者が自らの経験を、特定の機器のベネフィット・リスク・プロファイル benefit-risk profile の評価に役立てることができ、また役立てるべきだと考えている。このようなインプットは、FDA がこれらの機器の意思決定を行う際に考慮すべき重要なものとなりうる。

患者は様々な形で FDA に貴重な意見を提供している。連邦食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act : FD&C 法）第 569C 条(c)(2)、改正(21 世紀治療法 21st Century Cures Act (Pub. L. No. 114-255)第 3001 条(3)を含む)では、セクション 569C の目的上、「"患者経験データ "という用語には、疾患または病態に関する患者の経験に関する情報を提供することを意図した "データが含まれる"」とされている。FDA は、医療機器の開発および評価において患者の経験データを考慮するよう業界に奨励している。これには転帰や治療に対する患者の選好も含まれる。本ガイダンスでは、患者経験データの特定の種類の一つとして、「**患者選好情報**」(patient preference information: PPI) に焦点を当てている。

特定の機器のベネフィット・リスク・プロファイルに関する FDA の評価において、ベネフィットとリスクに対する寛容度に関する患者の視点が考慮されることがある。この文書に記載されている方針は、FDA のベネフィット-リスクガイダンス文書と一致している 1。

このガイダンス文書は、FDA のスタッフが意思決定において、どのように自主的な PPI を考慮するかについて勧告するものである。本ガイダンスの目的は以下の通りである：

- 1) スポンサーまたはその他の関係者がFDAにPPIを提出することを奨励し、FDAの意思決定に役立てる、
- 2) 有効な科学的証拠を得るために推奨される患者選好調査の質を概説する2。
- 3) PPIを収集しFDAに提出するための実践的な推奨事項を提供する。
- 4) FDAの決定サマリーにPPIを含めることについて議論し、機器添付文書にそのような情報を含めるよう勧告する。

このガイダンスには、PPI が FDA の意思決定にどのように役立つかを示す仮定の例も含まれている。

患者選好情報の使用から得られる知識は、治験機器免除申請（investigational device exemption : IDE）、市販前承認申請（premarket approval applications : PMA）、人道的機器免除申請（humanitarian device exemption : HDE）、De Novo 分類申請、または 510(k)の審査など、製品のライフサイクル全体にわたって使用することができる。

一般的に、FDA のガイダンス文書は法的強制力のある責任を定めるものではない。その代わり、ガイダンスはトピックに関する FDA の現在の考え方を記述したものであり、具体的な規制や法的要件が引用されていない限り、あくまでも推奨とみなされるべきである。FDA のガイダンスにおける should の使用は、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味する。

II. 背景

2016 年、FDA はガイダンス文書 "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 "を発行し、PMA、HDE 申請、および De Novo 申請の審査において、FDA のベネフィット・リスク評価の一環として、有効な科学的エビデンスとして検討するために提出される可能性のある PPI の自発的収集に関する推奨事項を提示した。このガイダンスは、食品医薬品局安全・革新法 Food and Drug Administration Safety and Innovation Act : (FDASIA)第 1137 条(Pub. L. No. 112-144)に対する FDA の対応の一部であり、同法は FDA に対し、「医療製品開発プロセスにおいて患者の意見を求める戦略を策定し実施すること、および規制に関する議論において患者の視点に配慮すること」(連邦食品・医薬品・化粧品法第 569C 条)を指示している。

それ以来、ベネフィット-リスクアセスメントの一環として FDA に提供される業界主催の PPI 試験の量が増加し、FDA の科学者と様々な利害関係者との間で、広範な疾患、病態、機器分野における臨床試験デザインと FDA の意思決定に情報を提供するための PPI 試験を実施するための数多くの共同研究が行われるなど、PPI の使用において多くの進展があった。さらに FDA は、PPI の科学的手法と実用的応用を促進するために、数多

くの会議や国際的な共同研究を共催または参加してきた。一方、FDA は、IDE 申請、510(k)申請、PMA 申請、De Novo 申請、HDEs 申請の提出と審査、行政、施行、その他の措置に関わる FDA の決定を含む、製品のライフサイクル全体に適用するために、ベネフィット・リスク・ガイダンスの枠組みを拡大してきた。

FDA は、2016 年ガイダンスの改訂を提案するため、このガイダンス草案を発行する。このガイダンスは、FDA のベネフィット・リスクパラダイム（適切な状況下では PPI も含まれる）の現在の範囲を反映し、機器に関する患者の選好を評価した追加的な経験に基づく追加的な考慮事項と実際的な推奨事項を提供するものである。このガイダンス案は、医療機器ユーザーフィードバックのパフォーマンスゴールと手順、2023 年度から 2027 年度（MDUFAV）のセクション V.E.3 におけるコミットメントも果たすものである。このガイダンスには、FDA の検討対象として PPI を任意に含めることに関心のある人々にとって、一般的な疑問に対処することを意図した実践的な推奨事項が含まれている。

III. 範囲

本ガイダンスは、機器に関する意思決定において FDA スタッフが考慮する自主的な PPI に適用される。自主的な PPI は、適用される法的基準を満たせば、製品ライフサイクルの全段階において FDA によって考慮される可能性がある 4。

PPI は、患者の意思決定が選好に敏感な場合に、機器のベネフィット・リスク・プロファイルを評価する上で特に有用である。診断や治療の選択肢に関する患者の決定は、以下のような場合に選好に左右される：

- 1) 複数の選択肢が存在し、すべての患者にとって明らかに優れている選択肢はない。
- 2) すなわち、明らかに優れた治療法が存在しても、すべての患者集団に適用されとは限らない。
- 3) ある技術の最も重要なベネフィットと受容可能なリスクに関する患者の見解は、集団内または集団間でかなり異なるか、医療専門家の見解と異なる。

PPI は、FDA による特定の機器のベネフィット・リスク評価において、以下のようないくつかの主要な点で有用である：

- 1) 患者の視点から、その技術の最も重要なベネフィットとリスクを特定するのに役立つ（一次エンドポ

イントまたは二次エンドポイントの選択に情報を提供することも含む)、

- 2) ベネフィットとリスクに関する様々な属性の患者にとっての相対的重要性を評価し、ある技術について患者がこれらのベネフィットとリスクのトレードオフについてどのように考えるかを明らかにする（意味のあるベネフィットを知らせることも含む）。
- 3) 様々な治療法や診断法のベネフィットとリスクに関する患者の選好の異質性や分布を理解するのに役立つ（ベネフィット-リスク評価の一部として患者のサブグループ検討を知らせることを含む）。

このガイダンスは、製造販売承認や市販前審査の基準を変更するものではなく、機器のスポンサーに負担を強いるものでもない。むしろ、このガイダンスは、検討のために提出される可能性のある PPI の自発的な収集に関連する勧告を提供するものである。FDA は、提出された特定の PPI を、臨床試験や非臨床試験、実際の性能から得られた総合的なエビデンスとともに、製品のライフサイクル全体を通して検討することができる。本ガイダンスで議論されている特定の概念は、設計から上市までの機器開発プロセスに適用可能である。そのため、本ガイダンスに記載された患者選好に関する考慮事項は、スポンサーが機器開発を行う際の設計、非臨床試験、治験及び申請前の段階において参考となる可能性がある。

さらに、本ガイダンスは、患者選好調査の実施を検討したいと考える患者団体や学術関係者など、他の関係者にとっても有益であろう。FDA は、患者選好試験の実施や FDA への PPI 提出を検討しているスポンサーやその他の関係者に対し、そのような試験のデザイン段階で早期に FDA と交流を持ち、関連する FDA の審査部門からフィードバックを得ることを奨励している。

以下の項では、FDA への申請に自主的な PPI を含め、FDA が製品ライフサイクル全体にわたるベネフィット・リスクの決定において PPI を評価するための考慮事項について述べる。

IV. FDA の意思決定に患者の意見を取り入れる

A. 患者の意見はどのように意思決定に影響を与えるのか？

患者は、個々の患者の疾患に対する全体的な見解、疾患の自然史、疾患が患者の生活に与える影響、患者自身の治療経験や満たされていないニーズに関する視点、患者にとって重要な転帰やエンドポイント、原発性疾患か併発性疾患かに関係なく疾患管理の優先順位、特定の治療選択肢に対するその他の患者の選好や視点な

ど、様々なトピックに関する有益な情報を提供することができる（ただし、これらに限定されない）。患者の経験データは様々な方法で得ることができ、しばしば他の情報源（例えば、文献調査、ケアパートナーや医療専門家の意見）で補足することができる。

疾患や状態及びその管理に関する患者の経験や見解に関する患者のインプットは、疾患や状態に対する理解を深めること、患者のエンドユーザーのニーズを満たすための設計インプットを定義すること、患者にとって意味のある、及び／又は最も重要な結果を評価すること等により、特定の機器の全製品ライフサイクルを通じて有用である。詳細は付録 A を参照のこと。

B. 患者選好情報とは何か？

本ガイダンスの目的上、患者の選好情報は、代替医療介入間で異なる転帰やその他の属性のうち、特定の代替案や選択肢の患者にとっての相対的な望ましさや受け入れやすさの定性的または定量的評価と定義される 5。

PPI は、患者が機器の特徴に置く価値を捉えるものである。PPI には、機器の使用や病状の治療におけるベネフィットとリスクに関する患者の様々な視点が含まれる。PPI は、患者報告アウトカムとは異なり、患者の健康状態について患者（すなわち、被験者）から直接得られた報告に基づく測定値であり、臨床医やその他の者による患者の回答の修正や解釈は含まれない 6。

PPI 研究では、患者にとってどの属性が重要であるか、どの程度重要であるか、患者はそれらの間でどのようなトレードオフを行うことを望むかを引き出すべきである。PPI は、科学文献では、健康選好評価、選好健康調査、健康選好研究、患者中心研究とも呼ばれている 7,8。

FDA はまた、特定の機器のベネフィット・リスク評価に関連する範囲で、ケアパートナー（例えば両親）や医療専門家の選好を考慮することができる。

ベネフィット・リスク評価の文脈では、定性的 PPI は、どのアウトカム、エンドポイント、その他の属性

が患者に最も評価されているか、また、ベネフィットとリスクに関する患者の見解にどのような要因が影響しているかを明らかにする上で有用であろう。定量的 PPI は、様々なアウトカム、エンドポイント、その他の属性が患者にどの程度評価されているか、また、患者がそれらの間でどのようなトレードオフを行う意思があるかを述べたり、示したりする推定値を提供することができる。このようなアウトカムや機器の他の属性には、有効性、安全性、及びベネフィット・リスクに影響を及ぼす可能性のある他の機器の特性について実証された、あるいは仮定された尺度が含まれる。

植え込み方法、効果の持続時間、使用期間と頻度、機器の有用性などを含むが、これらに限定されない。患者には、事前に（特定の機器の使用経験がなくても前向きに）、または治療後に、特定の治療におけるリスク許容度とベネフィット・リスクの選好について質問することができる。

患者の選好性評価では、機器使用に関連する同定されたリスクを受け入れる患者の意欲と意欲の両方を考慮すべきである。意欲と意欲の両方は、患者のリスクに対する寛容度と利益に対する考え方を決定する上で有用であり、FDA が機器の利益-リスクプロファイルを評価する際に参考となるであろう。

C. なぜ患者の選好情報を意思決定に含めるのか？

患者の選好は個々に異なる可能性があり、患者が医療従事者、家族、規制当局、他の個人と同じ価値観を様々なリスクやベネフィットに割り当てるとは限らないことを認識することが重要である。さらに、患者の選好は、便益とリスクに関する観点と、治療/診断手技の好ましい様式（例えば、多くの場合、医療処置や薬物療法などの他の介入を含む治療ケアパスにおいて、機器は考慮されるべき選択肢の一つである。）患者によっては、ある利益を得るためにより高いリスクを許容する場合もある。一方、よりリスクを嫌い、あるリスクを許容するためにはより高い利益を必要とする場合もある。

個人の価値観、病期、家族環境、年齢、その他の人口統計学的特性も、ベネフィット・リスクの選好に影響を与える可能性がある。リスクに対する寛容度やベネフィットに対する考え方における患者中心のばらつきを評価することで、全体として、その機器に対する患者のベネフィット-リスク選好の集団レベルの評価が明らか

かになるかもしれず、それは FDA の審査の対象となる機器に対する FDA のベネフィット-リスク評価に情報を与えるかもしれない。例えば、この評価により、相当数の合理的で十分な情報を得た患者が、起こりうるリスクにもかかわらず、起こりうるベネフィットを受け入れることが明らかになれば、これは有利なベネフィット・リスク・プロファイルを支持する助けとなるかもしれない。

さらに、ある集団のサブセットでの使用について、そのサブセットでの機器の使用に必要な法的基準が満たされていることが有効な科学的証拠によって示された場合、その機器の販売承認を検討することが適切な場合もある。このような決定を行う際、FDA は入手可能な証拠の総体とともに PPI を考慮することができる。FDA が、定義可能なサブ集団について関連する法定基準を満たさないと判断した場合、FDA はそのような機器の承認または販売許可を与えない。

D. 患者の選好情報は、患者報告アウトカムとどう違うのか？

患者報告アウトカム(patient-reported outcome : PRO)とは、患者の健康状態について、臨床医や他の誰かが修正したり解釈したりすることなく、患者(すなわち、研究対象者)から直接得られた報告に基づく測定値である。PRO 指標は、治療前、治療中、治療後の患者の健康状態に関する認識を測定するように設計されており、一方、患者選好調査は、患者がどのような治療や診断方法を好むかを測定するように設計されている。PRO 測定は、ある時点における様々な結果に対する患者自身の評価のスナップショットを提供するかもしれないが、他の潜在的な結果や治療法と比較した場合に、患者がある特定の結果や治療法をどの程度評価しているかを伝えるものではない。このような比較やトレードオフを評価するのが、患者選好研究の目的である。このような研究は、例えば、患者が特定の疼痛緩和の改善(すなわち利得)と引き換えに、特定レベルの身体機能の低下(すなわち損失)を引き起こす治療を選択することを望むかどうかを扱うことができる。定量的手法は、代替選択肢間で異なる属性に対する患者の選好を引き出すことにより、この種の問いに答えるために開発されてきた 10,11,12。

E. 患者の選好情報の提出はスポンサーに義務付けられているか？

FDA への PPI の提出は任意である。PPI はすべての種類の機器に関連するものでも、適切なものでもないかもしれない。しかし、スポンサーが特定の機器、特に患者や医療従事者による使用の決定が選好に敏感な製品タイプや疾患・病態について、そのような情報を収集し提出することは有用であろう。

F. 患者の選好情報を含めることは、どのような場合に有用か？

PPI は、以下のようなデバイスの特性に有効である。

- 患者との直接インターフェースを持つ機器、
- 健康上または外見上大きな利益をもたらすことを目的とした機器、
- 健康関連のQOLに直接影響を与えることを目的とした機器、
- 特定の救命機器だが、リスクの高い機器、
- アンメット・メディカル・ニーズを満たすため、または希少な疾患や状態を治療するために開発された機器、
- すでに販売されているものに代わる利点を提供する機器、
- 斬新な技術を搭載した機器。

また、FDA のスタッフが選好情報を有用と考える場合もある 14：

- FDAのスタッフは、病気や状態、治療法が患者や介護者に与える影響を十分に理解することを求めている。
- 患者は、医療従事者や介護者とは異なる価値観で機器のベネフィットやリスクを評価することがある。
- 患者観の集団レベルの違いは、患者によって異なるため、よく理解されていない：
 - 人口統計学的特徴
 - 病気の段階
 - 疾患の表現型
- 公衆衛生に重大な影響がある（死亡率や罹患率が高い、疾患の有病率が高い、希少疾患のように治療選択肢が少ないなど）。

G. 機器の審査決定を支援した患者選好情報研究の例をいくつか教えてください。

ベネフィットとリスクの決定をサポートする PPI 研究の例

CDRH は、肥満症に対する減量器具治療に関連したベネフィット対リスク許容度を知ることを目的とした患者選好調査を後援した¹⁵。サンプルは、米国人口の断面を代表するように設計されたオンラインパネルから抽出された 500 人以上の患者であった。サンプルは、米国人口の肥満患者と同様の人口統計学的特徴を有していた。このサンプルサイズは、患者の選好を幅広く捉えるために計画されたものであり、逸話的な発言や小規模のフォーカスグループ研究よりも、米国の肥満人口をよりよく代表するものであった。この研究は、定量的な患者の選好の異質性を測定し、選好のセグメンテーションを行うために計画された。

この研究では、BMI (Body Mass Index) 別に層別化されたサンプリングが行われたため、対象 BMI 範囲全体にわたって正確な推定値が得られた。さらに、この研究では、患者のリスク許容度によって患者を識別し、異なるセグメントに分けることを可能にするだけでなく、現状維持よりも機器を受けることを好む患者の推定割合も提供する選好性抽出法が用いられた。

本試験のデザイン、実施、解析は、医療経済学・アウトカム研究学会 (ISPOR) のような公認の専門機関が推奨する優れた研究慣行に従った。研究デザイン段階および患者との対面面接で行われた調査は、調査票が患者中心であること、ベネフィット、リスク、不確実性の伝達が明確であること、質問の形式が潜在的な認知バイアスを最小限に抑えるものであることを確認するためにデザインされた。データの質が十分に高いことを確認するために、厳密な内部検証テストが行われた。ベネフィット (体重減少の量と期間、合併症の改善)、リスク (死亡率、有害事象、入院)、機器の主要な属性 (手術の種類、食事制限) は、ベネフィットとリスクのトレードオフが患者、医療従事者、医療機関に理解できるように慎重に定義された。

この研究では、肥満患者のかなりの部分が、十分な体重減少があれば、外科的植え込み機器に伴うリスクを受け入れることが示された。この研究から得られたデータは、肥満患者が一定の減量と引き換えに受け入れるリスクのトレードオフ、あるいは減量機器のリスクを許容するために最低何ポンド減量しなければならない

かを推定するために、臨床試験のデザインに役立てることもできる。

このような研究により、患者にとって特定の医療機器の特性が相対的に重要であることや、ベネフィットとリスクがどのように重み付けされているのかについての情報が得られ、より患者中心の意思決定が可能になり、臨床試験のデザインや分析に役立つ可能性がある。

適応拡大と添付文書の更新をサポートする PPI 試験の例

PPI 試験は、510(k)で販売された血液透析機器の適応拡大をサポートするために実施された。製造業者は、業界スポンサーが実施した PPI 研究 17,18 の結果に基づいて、表示された適応症をケアパートナーなしの在宅使用（単独在宅血液透析または単独 HHD）に変更することを希望した。142 人の患者からの調査回答に基づいて、その結果は、患者は単独 HHD の使用による治療アクセスの向上という利益を得るために、死亡や針が外れるというリスクの増加を受け入れる意思があることを示した。このことが、FDA が単独 HHD を承認した一因となった。

パフォーマンス閾値を設定するための PPI 調査の例

新規の小児用イヤークューブシステムの PMA を支持するための臨床試験の主要有効性評価項目は、PPI 試験の結果に基づくものであった。400 人の被験者が登録され、耳管挿入のための院内および手術室（OR）ベースの手技の選択肢と、関連する治療の特徴について説明したウェブベースの調査票が配布された。選択肢の質問は、100 の数字がパーセンテージを表すアイコングラフィックを用いて提示され、回答者は二者択一を迫られた。回答者は、成功率が 99%以上と決まっている手術室での手技を選ぶか、成功率が低い手術室での手技を選ぶかを選択した。手術成功の閾値は 68%であり、これは回答者が手術室で手術を受けるか手術室で手術を受けるかに無関心であるレベルであった。これらの結果から、手術の成功率が 68%を超える場合、両親は代替手段（全身麻酔下での手術室でのチューブ留置）よりも、診察室での処置を好むことが示された。

詳細については、スポンサーは FDA のウェブサイト「医療機器の意思決定における患者選好情報(PPI)」で、公表された研究や進行中のプロジェクト、過去に実施された PPI 関連の FDA ワークショップのリストを参

照することもできる 20。

H. FDA はいつ、どのように患者の選好情報を考慮するか？

前述したように、自主的な PPI は、デバイスの全製品ライフサイクルのすべての段階において FDA により検討されうる。デバイスの全製品ライフサイクルにわたる様々な決定に関する FDA のベネフィット・リスクガイドラインと一致して、FDA は、ベネフィットに関する患者の視点とリスクに対する許容度は患者によって異なる可能性があることを認識している。Patient preference study は、患者の視点から見た結果が重要であるかどうかを含むベネフィットや、患者がリスクを許容できるか許容できないと考えるかを含むリスクに関する患者の視点を提供することで、有益な情報となり得る。

加えて、FDA のベネフィット・リスク評価には、被験者のリスクと予想されるベネフィット、そして研究から得られる知識という社会的ベネフィットの考慮が含まれる。臨床研究の文脈では、患者の選好は、特定の患者にとってどの転帰が最も重要であるか、一定の利益と引き換えにどの程度のリスクを許容するか、どのような治療/診断手技（多くの場合、デバイスは、薬物療法や外科的手技を含む可能性のあるクリニカルケアパスにおいて考慮される一つの選択肢である）、さらには、将来の患者のための潜在的な医学的選択肢を前進させるという、研究自体の潜在的な社会的利益に対する価値観など、様々であろう 21。

510(k)の場合、FDA が新しい機器のリスクプロファイル（先行品との比較）を検討する際、ベネフィットとリスクに関する患者の希望は、有益で参考になる要素であろう 22。

FDA の要求事項に適合していないにもかかわらず、一部の患者や介護者がその機器へのアクセスを希望する状況もあり得る。FDA は、行政措置、強制措置、その他の措置を含む決定を行う際、特に患者への影響、患者や介護者が関連するベネフィットとリスクを十分に理解しているかどうか、不適合または非準拠の機器の入手可能性に関する患者の希望に関して入手可能な情報を考慮する意向である 23。

I. FDA の意思決定に関する問題に対処するために患者選好調査を計画する際、スポンサーはどのような重要な要素を考慮すべきか？

FDA の機器関連の意思決定のために PPI を収集することを目的とした目的適合試験を計画する際、スポンサーが考慮すべきいくつかの重要な点がある：

- 科学的な疑問である、
- 研究目的である、
- 研究パラメーターである、
- 研究デザインの種類、質的または量的、方法（複数可）、
- 登録基準および募集方法を含む研究集団、および
- 調査法を用いる場合は、具体的な調査デザイン。

製品ライフサイクルのどの段階にあるかによって、科学的な問いは異なる可能性がある。例えば、製品ライフサイクルの初期には、患者が臨床エンドポイントにどのような優先順位をつけるかが重要な問題となり、一方、製品ライフサイクルの後期には、患者が特定の機器のベネフィットとリスクをどのように比較検討するかが重要な問題となる。

研究課題によって、研究目的は異なり、関心のある患者選好度パラメータも異なる。臨床段階に入る前の目的が、特定のエンドポイントが患者にとってどの程度重要であるかを決定することである場合、対象となる患者選好パラメータは、エンドポイントの相対的重要度選好重みとなる。機器の性能目標を決定することが目的の場合、MAB (Minimal Acceptable Benefit) 推定値が有用なパラメータとなりうる。さらに製品ライフサイクル全体において、特定の機器のベネフィット・リスク評価をサポートすることが目的である場合、選好重み、最大許容リスク (MAR)、MAB などの複数のパラメータの組み合わせが必要となる場合がある。

選択された患者の選好パラメータの種類は、研究デザインの種類（質的または量的）、方法の選択、および研究の他の重要な側面に影響を与える可能性がある。

V. 患者選好調査に関する推奨事項と実際の考察

医薬品安全性評価局は、PPIの有無にかかわらず、ある医療機器が安全で有効であるという合理的な保証があるかどうかを判断するために、有効な科学的証拠のみに依拠する。特に定量的な患者選好調査については、PPIの所定の定量的データセットを検討する際に、特に本項24で概説した研究の質を考慮する25,26。

A. 患者中心主義

患者選好研究は、医療従事者ではなく、患者が研究の中心であることを確認すべきである。この研究は、十分な情報を得た患者のベネフィットとリスクに関する選好や考え方を測定することを目的とすべきである。このアプローチには、適切な状況においてケアパートナーや医療従事者の選好を評価することも含まれる。

B. 患者との関連性

ベネフィット、リスク、不確実性の重要な側面は、選好の抽出に含めるべきであり、どれかの省略は十分に正当化されるべきである。多くの場合、選好調査で評価されるベネフィット、リスク、その他の属性と、臨床試験で収集されるエンドポイントやその他の結果データとの間に、ある程度の一貫性を確保することが最も有用である。選好性は、利用可能なエビデンスの評価に有用であるよう、関連する臨床領域で測定されるべきである。患者の選好を適切に引き出すために、臨床転帰に対する主要な臨床パラメータの重要性を患者に明確に伝えるべきである。例えば、臨床エンドポイントが代替バイオマーカー(例:糖尿病患者のヘモグロビンA1c)の形をとる場合、試験は、バイオマーカーの変化がより重篤な転帰の可能性とどのように対応するかを患者に理解させるべきである。

C. 患者の選好を引き出す適切な方法

PPIを収集するために利用できる方法はいくつかあり、それらは質的方法と量的方法に大別される。PPIが使用される製品ライフサイクル全体のどの時点、研究課題、目的、必要とされる患者の選好パラメータの種類

を考慮すると、研究課題を解決するためのアプローチは、定性的又は定量的手法の使用をより指向している可能性がある。

治験依頼者の治験計画には、「使用される方法論を記載した書面化された治験実施計画書と、治験が科学的に健全であることを証明する治験実施計画書の分析」が含まれていなければならない。21 CFR 812.25(b); 21 CFR 812.20(b)(2)を参照のこと。定量的選好調査が計画されている場合、調査デザインに関する関連する詳細をプロトコルに含めるべきである。例えば、離散的選択実験やベスト・ワースト・スケーリングが計画されている場合、スポンサーは実験デザインに関する情報を含めることが推奨される。定量的手法の詳細については、付録 B を参照のこと。PPI 研究計画は、必ずしも一つの研究又は方法に限定されるものではなく、定量的アプローチと定性的アプローチの両方を含むことができる。

一般に、質的手法は、患者の主観的な経験を理解するのに有用な記述的データを生み出す²⁷。製品ライフサイクル全体の初期段階において、患者が機器設計に情報を提供するために重要な属性や機器の特徴を特定することを意図する場合、質的研究で十分である。選好に関する質的な患者からの情報は、患者の視点から重要かつ関連性のあるエンドポイントを特定することにより、臨床試験のデザインに情報を提供するためにも有用である。PPI を得るための質的調査には、1対1の面接、フォーカスグループ、デルファイパネルなど様々な方法があるが、これらに限定されるものではない。スポンサーは、各手法の詳細、及び各手法に関連する潜在的な長所と限界について、利用可能なリソース²⁸を参照することが奨励される。質的選好調査は、関連する健康選好調査の専門機関が推奨する優れた研究慣行に従って実施することで、有効な科学的エビデンスが得られる可能性が高くなる²⁹。

D.一般化可能な結果を裏付ける代表的研究集団

一般的に、本試験は、その機器の使用適応について意図された集団の全範囲を反映する集団を標本とすべきである。このことは、患者選好調査の登録基準、患者の募集及び登録方法に反映されるべきである。

研究結果は、対象集団に合理的に一般化できるよう、適切な大きさの代表サンプルの選好を測定すべきで

ある。

考慮すべき重要な要素は、対象サンプルが対象集団にどれだけ類似しているかである。標本の代表性は、その大きさ、被験者間のばらつき、対象集団からどのように被験者をサンプリングしたかによって影響を受ける可能性がある。例えば、対象集団における被験者のばらつきが大きい、研究のサンプルサイズが小さい場合、研究結果は患者の選好の全領域ではない可能性があるため、対象集団を代表しない可能性がある。さらに、サンプルが非常に小さい場合、患者の選好パラメータの推定値が十分に正確でない可能性があり、研究の結論が信頼できない可能性がある。

特定の試験において選好に最も影響しそうな特性について、慎重な配慮がなされるべきである。スポンサーは、扱われる科学的問題や機器の使用目的に対して十分な数の関連するサブグループの登録を促すべきである。加えて、選好がサブグループ間でかなり異なると予想される場合は、そのことを考慮し、試験で検討すべきである。治験依頼者が PPI 試験において、臨床的に関連性のあるサブグループを特定し、特定のパフォーマンス・アウトカムを裏付けることを意図している場合、そのサブグループは明確で識別可能であるべきである。例えば、ステージIIIのがん患者はステージIのがん患者とは異なる選好を持つ可能性がある。さらに、全体的なサンプルは、意図された使用集団を十分に代表する多様な患者集団が含まれることを確実にするために十分な規模であるべきである。

事前に特定したサブグループ間の選好の違いを検出することが重要な場合、標本には各サブグループに十分な人数を含めるべきであり、サブグループは臨床的に明確に定義されるべきである。サブグループのサイズが適切でない場合、仮説検定の統計的結果が取るに足らないものであっても、必ずしもサブグループ間の選好の類似性を反映しているとは限らない。

E. 患者の選好の不均一性を反映する

患者のベネフィットとリスクのトレードオフの選好は、同じ疾患や病態の患者であっても異質な場合がある。患者の個々の状況は様々である。性別、年齢、人種、民族性、社会経済的地位、文化的背景、その他の生

活環境に加え、患者自身の疾患体験が、患者のリスクに対する個人的な許容度に影響を与える可能性がある。

FDA ガイダンス「Factors to Consideration when Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket

Approval and De Novo Classifications（医療機器の市販前承認及びデノボ分類におけるベネフィット・リスク判定

の際に考慮すべき要素）」30 で述べられているように、患者の見解は、疾患や状態の重篤度、疾患の慢性度、代

替選択肢の利用可能性又は欠如によって影響を受ける可能性がある。PPI を検討する際には、このようなら

つきを考慮することが重要である。このようならつきは、母集団、病態、治療、研究ごとに異なる可能性が

ある。従って、患者選好調査は、一般的に、その機器が使用されることを意図しているあらゆる疾患の患者の

選好を反映したものでなければならない。

十分なサンプルサイズがあれば、preference heterogeneity を考慮できる試験分析法もあるが、全ての分析法が preference heterogeneity を効果的に同定し、定量化できるわけではない。PPI は、医療介入のベネフィット・リスク・プロファイルを好ましいと考える患者のサブグループ（例えば、より高い疼痛と機能制限を有する患者）を特定するのに役立つ。FDA はベネフィット-リスク判定においてこの情報を考慮することができる。これらの定量的な方法は、FDA がこのサブグループを特定し、調査された患者集団全体に対するその相対的な大きさを推定するのに役立つであろう。

F. 属性と属性レベルの適切な選択

一般的に、含まれる属性は FDA の決定に関連し、患者にとって重要なものでなければならない。意思決定に重要なすべての属性が含まれるようにするため、スポンサーはプロトコール開発段階において、提案された属性に関するフィードバックを得るために FDA に関与することが強く推奨される。PPI 試験において重要なベネフィットやリスクを省略すると、その試験の意思決定における価値が限定的になる可能性がある。PPI 試験が機器のベネフィット・リスク評価を支援するために実施される場合、重要な特性は臨床試験のエンドポイントを反映することが重要であることが多い。スポンサーは、FDA との属性選択に関する議論は、選択プロセスにおいて患者の意見を求めることを排除するものではないことにも留意すべきである。属性の選定について

FDA と協議する際、FDA からのフィードバックが患者の意見を考慮できるよう、患者を対象とした事前の質的研究の結果があれば提出することが有用であろう。PPI 試験が FDA の意思決定を支援するために計画されている場合、FDA の意思決定に関連しない属性を含めると、他の属性（例えば、コスト）の相対的な重要性に歪みが生じる可能性がある。

患者や FDA の意思決定との関連性に加え、属性選択における他の考慮事項には、最終的な属性セットが測定された結果において重複しないような相互排他性が含まれる。ベネフィット属性とリスク属性のフレーミングと提示は、それらの属性に対する回答者の認識が、肯定的にも否定的にも不当に偏らないようにすべきである。リスク属性が含まれる場合、その属性の説明がリスクの重篤度や患者への影響を適切に伝えるよう努めるべきである。属性の記述を作成する際に、公表されている文献を参照することは有用であろう。しかし、その記述が目的に適合していることを確認するために、対象とする患者集団で事前にテストを行うべきである。

ほとんどの量的選好調査では、属性は異なるレベル（すなわち値）を持つことができる。これらのレベルは、確率尺度（例：5%リスク）、順序尺度（例：軽度、中等度、重度リスク）、又はカテゴリー値（例：錠剤、注射、点滴）として提示することができる。PPI 試験に含めることのできる属性や治療の特徴の数は、患者が同時に考慮することが認知的に可能なものによって制限され、これは確率尺度（例えば、ある事象の 5%リスク）で測定される属性に特に当てはまる。選好調査において、確率尺度上の属性が多すぎることは、患者にとって認知的に困難である。しかし、ある属性レベルは、関連する MAR 値や MAB 値の推定を可能にするために、数値を採用する必要がある。したがって、属性レベルの提示は、研究から推定される必要があるパラメータに依存することができる。

一般に、PPI 試験に含まれる属性レベルは、臨床的及び FDA の意思決定に関連する範囲や値を包含するものでなければならない。PPI 試験が機器のベネフィット・リスク評価を支援するために計画されたものである場合、含まれる属性レベルは臨床試験で観察された、あるいは予想される値の範囲に合わせるべきである。実臨床の観察研究のデータは、既存の代替治療の特徴づけに関連するかもしれない。PPI 試験に含まれる属性レベルの範囲に、臨床試験で観察されたすべての関連する値が含まれない場合、試験結果にゆがみが生じ、試

験の解釈が難しくなり、FDA の意思決定に情報を提供するための試験の全体的な有用性が低下する可能性がある。一般に、患者の選好データを試験に含まれるレベルを超えて外挿することは有効な方法とは考えられていない。なぜなら、患者が選好に割り当てる具体的かつ相対的な重みを引き出す必要があり、それを推測することはできないからである。

選択された属性レベルは、明確に定義されたレベルであるべきである（例えば、5%~10% のイベントリスク）。スポンサーは、患者が属性レベルを区別できるような十分な間隔を確保すべきである。数値の属性レベルを定義する場合、スポンサーは、患者がそのレベルを例えば「低-中-高」に再コード化する可能性があるかどうか、また、潜在的な再コード化にどのように対処するかについても考慮すべきである。31,32。FDA と交渉する際には、参照用の属性表を添付することが有用であろう。

以下に、離散選択実験（DCE）法を用いた PPI 調査の属性表の例を示す：

表 1.DCE 法を用いた PPI 研究のための属性表の例

属性	患者向けラベル	患者と向き合う属性レベル	参考
体重減少	今後 1 年間の平均減重量	<ul style="list-style-type: none"> 30ポンド 20ポンド 15ポンド 	を参照されたい、リファレンス B
心筋梗塞のリスク	今後 1 年間における心臓発作の追加リスク	<ul style="list-style-type: none"> 100人中X人 (X) 100人中Y (Y%) 100人中Zの割合 (Z) 	を参照する。
モード 行政	薬の服用方法	<ul style="list-style-type: none"> ポンプ 4週間ごとに点滴する（月に1回程度） 	リファレンス C

上の表には 4 つの列がある。左から右へのヘッダーは以下の通りである：

- 属性
- 患者向けラベル
- 患者向け属性レベル
- 参考

最初の列には、体重減少、心筋梗塞のリスク、投与方法などの属性例が含まれている。あるケースでは、体重減少は "今後 1 年間の平均体重減少量" と定義される。心筋梗塞のリスクについては、"今後 1 年間の心筋梗塞の追加リスク" と表示され、投与方法については、"薬の服用方法" と表示される。患者向けの属性レベルは、患者が今後 1 年間にどの程度の減量を期待できるかを示すもので、この例では 30 ポンド、20 ポンド、15 ポンドである。参考文献は、その属性レベルの出典を示す。例として、"参考文献 a、参考文献 b" を記載した。これらの原則は、心筋梗塞のリスクと残りの細胞の投与方法にも適用される。

G. 利益、リスク、不確実性の効果的なコミュニケーション

健康数値能力とは、健康に関連した意思決定を行う際に数値を理解し使用する能力を意味する。一般集団における数値能力のレベルが様々であることを考慮すると、患者の選好調査では、利益とリスクのトレードオフの文脈を定義し、有効性のレベルを説明し、不確実性の適切な数値的、言語的、図形的表現を用いて患者が確率を概念化できるようにすることが重要である。

典型的な患者選好調査では、患者に様々な健康結果の組み合わせを検討させ、どの組み合わせがどの程度好ましいかを示させることがある。患者は、これらの健康アウトカム、およびそれらに関連する利益、リスク、不確実性を理解し、認知的に処理する必要がある。健康情報の定量的側面の伝達は、課題として広く認識されている：

- 固有振動数（例えば1000分の20）、パーセント（例えば2%）、
- 言葉だけである（例：高い、低い）、
- 言葉の頻度（例：1000人中20人）、
- 絵文字／グラフィカルなアイコンの配列（例えば、100個の小さな人型のアイコンを10個ずつ並べたもので、すべて白、2個は黒）、
- 相対的・絶対的リスク低減（毎年1000人がこの検査を受ければ、5年ごとに20人がこの病気による死亡から救われる）。
- 治療に必要な数（例えば、5年間で1人の死亡を回避するためには、15人の患者がこの治療を受ける必要がある）。

単一の形式が他の形式よりも普遍的に優れているわけではないが、健康数値のばらつきによって引き起こされる不確実性を減らすために、いくつかの一般的な慣行は、科学的証拠によってサポートされている 35：

- 不確実性を言葉だけで説明することは避ける。患者は "低い" リスクと "高い" リスクについて異なる解釈をするかもしれない、
- 複数の治療のリスクを提示する場合は、分数、小数、異なる分母を避ける。これらは認知処理にとって比較的困難である、
- 可能であれば、便益とリスクを相対的な尺度ではなく、絶対的な尺度で記述する。絶対尺度の方が、実際の便益とリスクをよりの確に伝えることができる、
- 可能であれば、複数の形式を同時に使用する（例：言語による頻度、パーセンテージ、アイコンの配列/絵文字）。これらのフォーマットの相対的な理解度は、患者によって異なる。さらに、ある形式

が他の形式を理解しやすくすることもある、

- 可能であれば、認知バイアスを避けるため、不確実性を正と負の両方の枠で記述する（例えば、有害事象が発生する可能性が20%、または有害事象が発生しない可能性が80%）。

コミュニケーション形式を事前にテストすることを推奨する。患者集団は様々であるため、選択したフォーマットを事前にテストすることで、対象となる研究集団によるフォーマットの理解度を向上させることができる。

H. 認知バイアスを最小限に抑えた理解学習

研究参加者が、ベネフィット、リスク、不確実性、その他伝えられている医学的情報を十分に理解できるように努力すべきである。例えば、調査票の対象患者集団の推定読解レベルが適切でない場合、一部の回答者は質問を理解できない可能性がある。回答者が提示されたベネフィットやリスク情報を意図したとおりに解釈しているかどうかを評価するために、理解度評価を追加することもできる。回答者が情報を単純化しすぎたり、そのような単純化しすぎに基づいた回答をしたりすることで、無効な測定が行われる可能性がある。

研究デザインは、フレーミング（例：変化を利益または損失として記述する）、アンカリング（例：基準値を示す）、単純化ヒューリスティック（例：数値またはパーセンテージを低、中、高として再コード化する）、順序効果（例：質問順序における相対的位置によって質問に対する回答が変わる）などの潜在的認知バイアスを最小限に抑えるべきである。例えば、被験者に自分が肺がん患者であると想像してもらい、累積確率と余命データに基づいて、手術と放射線などの異なる治療法のどちらかを選んでもらった。その結果、生存率が90%であることを告げられた場合には、死亡率が10%であることを告げられた場合よりも、手術を選択する人が多かった36。

I. 論理的健全性

データは、論理性と一貫性の内部妥当性テストを含むべきであり、論理性と一貫性との適合性を検証されるべきである。

治験依頼者は、調査回答のデータ品質チェックを含めることが推奨され、プロトコルには、データ品質チェックが試験結果の分析および解釈にどのように使用されるかを記述する必要がある。データの質を評価する方法はいくつかあるが、これらに限定されるものではない：

- 理解度評価である、
- 優位性の内部妥当性評価、
- 一貫性、効果評価の再コード化、そして
- アンカリング効果の評価

スポンサーは、プリファレンス・エリシテーション研究で用いられる一般的な内的妥当性テストのタイプについて、公表されている文献を参照することができる 37,38。

J. 分析結果の頑健性

科学的研究において測定が行われた後、これらの結果の分析によって、収集された証拠の適切な解釈が保証されなければならない。定量的分析には、多くの場合、統計モデルの開発が含まれ、そのモデルによって、対象となるパラメータの推定値が得られる。これらの推定値に基づいて意思決定が行われる可能性があるため、不確実性の原因が十分に理解されていることが重要である。推定値の不確実性は、信頼区間と標準誤差で報告することができる。感度分析は、最終的な決定を変更するパラメータの値を決定する効果的な方法である 39。例えば、パラメータがその値に関係なく最終的な決定に影響を与えない場合、その不確実性は全体的な分析にとって重要ではないかもしれない。

K. 学習の実施

研究結果の妥当性と信頼性は、研究スタッフと研究参加者が研究プロトコルを遵守しているかどうか大きく依存する。患者の選好調査は、訓練を受けた研究スタッフによって実施されるべきである。患者が選好調査を自己実施する場合、十分な理解と試験プロトコルの遵守を確実にするために、質問に答える前にチュートリアルと小テストを受けるべきである。小テストの結果は、患者が試験の質問で示された有益性、リスク、

不確実性を適切に知らされていること、および試験参加者が理解していることを裏付ける証拠として文書化されるべきである。

L.公認の健康選好研究専門団体により 確立された適正研究慣行に従う。

研究の質は、公認の専門機関が定めた優れた研究実施に関するガイドラインに従っているかどうかで判断することができる。例えば、ISPOR は、選好に基づく方法に関する優良研究実施基準を公表している 40,41,42。

VI. 試験計画に対する FDA のフィードバックを求め、検討のための結果を提供する

PPI は様々な経路で FDA に提出することができる。スポンサー及び患者選好調査の計画や FDA への患者選好調査の提出に関心のあるその他の関係者は、Q-Submission Program を通じて FDA のフィードバックや FDA との面談を要請することができる 43。他の利害関係者（例えば、学会や患者団体）は、情報提供の目的で FDA と PPI を共有することを検討することができる。また、FDA は、特定の機器の使用を検討している疾患や状態の患者に影響を与えるベネフィット-リスク因子をさらに理解するために、独自の PPI を入手することを検討することができる。

A. スポンサーが試験計画に対する FDA のフィードバックを求めることは、どのような場合に有用か？

FDA は、PPI の収集と FDA への提出を検討する場合、スポンサーやその他の関係者が関連する審査部門と早期に交流することを奨励している。FDA との関わりは、選好調査の計画及び実施中の重要なマイルストーンにおいて有用であろう。スポンサーは、プロトコルや調査票の作成中に FDA と関わり、フィードバックを受けることが推奨される。このような FDA との関わりは、スポンサーだけでなく FDA にも明確な情報を提供し、プロセスをより効率的にすることができる。

スポンサーは、関心のある科学的な研究課題、意思決定に関する質問の関心パラメータ、および研究目的

について FDA と早期に協議することが強く推奨される。

プロトコール作成段階において、スポンサーは、試験の目的、主要な関心事項、試験集団、該当する場合には試験に含まれる属性とレベル案について FDA との調整を求めることができる。FDA からのフィードバックを求める際には、プロトコールのドラフトを提出することが有用であろう。

定量的 PPI 試験を計画する際には、試験目的に合致し、適切な選好パラメータに基づく一次エンドポイント、二次エンドポイント及び探索的エンドポイント（ターゲットを含む）を、統計解析計画とともにプロトコールに明記すべきである。

関連性があれば、プロトコールに属性表を含めることは、属性レベルについて FDA のフィードバックを求めるのに有用である。属性レベルの選択を正当化するために、該当し、利用可能であれば、参考文献を含めるべきである。属性とレベルの選択に情報を提供するために計画されている、あるいは実施された質的作業もプロトコールに記載すべきである。属性表の作成は反復プロセスとなり得るので、スポンサーはデータ収集の前に FDA に属性とレベルに関するレビューとフィードバックを求めることが推奨される。この反復的なフィードバックプロセスは、最終的な調査票を試験で実施する前に、臨床的及び規制当局に関連する属性とレベルが調査票に反映されていることを確認するのに役立つ。

スポンサーは、調査票を含め、患者から意見を引き出すための質問を実施する前に、FDA からのフィードバックを求めることが推奨される。実地試験前の調査票を提出してレビューを受けることは、FDA が患者中心の調査であることに同意していることを確認するため、あるいは FDA が患者/回答者の理解度を十分に評価するよう推奨する調査票の部分を特定するために有用であろう。

最終的な調査票を作成する前に、スポンサーは実施前に FDA と協力して最終的な調査票の調整を図ることが推奨される。このエンゲージメントの間に、患者のインプットに基づいてどのように調査票を修正・改良したかの詳細を含む、プレテストから得られた結果の報告書を提出することが有用であろう。試験のデザインに属性とレベルが含まれている場合、このエンゲージメントはスポンサーが最終的な属性と属性レベルの範囲

について FDA との調整を求める機会となる。

治験依頼者は、募集およびサンプリング戦略、診断の確認を得るためのアプローチ、臨床的に関連するサブグループの特定について、試験実施前に FDA と協議することが推奨される。適格な患者を同定するためにスクリーニングの質問を用いる場合、スポンサーは FDA から早期にフィードバックが得られるよう、その内容を説明すべきである。

B. PPI の結果を検討する際、FDA にどのような情報を提供することが有用か？

FDA は PPI を提出する際、以下の重要な情報を含めることを推奨している：(1)科学的疑問、(2)試験の目的、(3)エンドポイントやターゲット、統計解析計画 (SAP) を含む試験デザインと方法 (該当する場合)、(4)適格性基準、(5)募集方法、(6)調査手段のデザイン、(7)調査集団の人口統計を含む結果。

研究の目的、選好の聞き取り方法の選択 (方法の選択を裏付ける根拠を含む)、エンドポイントやターゲット (該当する場合) は、関心のある研究課題に取り組むという文脈で記述する。調査票の詳細、調査票の開発 (例：属性と属性レベルの選択に至るまで)、調査票の管理、調査票自体 (例：スクリーンショット) を提出書類に含めること。該当する場合は、関連するサブグループ解析を含め、事前に規定された SAP に従って試験結果を提示すること。データの質を評価するために実施した特定の試験／評価の結果を提出すること。

機器の使用目的集団、適格性基準や募集方法を含む試験の対象集団、試験サンプルのサイズと人口統計学的特徴を明確に特定することが重要であり、試験サンプルが当該機器の使用目的である米国人人口または亜集団を適切に代表している理由を論じること。スポンサーは、以下のような点について詳細な情報を提供すべきである：

- 診断や状態の確認 (例：臨床医による確認、自己申告)、
- 該当する場合、臨床医が確認した診断 (例：臨床医のメモ、処方箋の写真) を得るためのアプローチ、
- 採用情報源 (診療所、医師からの紹介、患者グループ、患者パネルなど)、
- スクリーニング・アプローチ
- もしあれば、サンプリング方法。

SAP には、全ての主要評価項目、副次的評価項目、探索的分析、関心のある選好性パラメータの推定に使用する分析モデル、及び分析の実行に使用するソフトウェアパッケージを明記する。複数の分析モデルが計画されている場合、スポンサーは、最終モデルの選択の指針となるステップや診断法の概要を検討することができる。

SAP において、関心のあるサブグループ解析を事前に指定することが重要である。スポンサーは、セクション V.D で議論されるように、事前に指定されたサブグループごとに適切なサンプルサイズがあるかどうかを検討すべきである。

VII. その他の考慮事項

以下では、PPI に関する追加的な検討事項を取り上げる。

A. 患者の選好情報の完全性を維持する

市販前審査に提出される他のデータと同様、データの完全性と妥当性が維持されるよう努めなければならない。患者選好研究は社会科学の実験であり、IRB の審査と承認、必要な場合にはインフォームドコンセントの取得を含め、21 CFR 50 部、56 部、812 部を適用可能な範囲で遵守しなければならない。スポンサーはまた、PPI 研究コミュニティで標準的な倫理的慣行と原則に従うことが推奨される。

また、データが信頼でき、米国内で意図された患者集団に適用でき、その他十分なものであれば、米国外からの PPI も考慮する⁴⁴。IDE または医療機器の製造販売承認申請または提出を支援するために、米国外で実施された臨床試験のデータを提出するスポンサーまたは申請者は、「その調査が医療機器の安全性と有効性を支援することを意図している」場合、特に 21 CFR 860.7 の意味において「データ及び情報が有効な科学的証拠であることを示す考察」を提出しなければならない⁴⁵。データが FDA の意思決定に関連することを確認するための考察には、文化的な考察や医療システムの違い、それが医療の意思決定にどのように影響するかなどが含まれる。

B. 承認条件

FDA は、特定の [PMA](#)⁴⁶ または HDE 承認 [47](#) において、PPI を考慮する場合を含め、承認条件を課すことがある。これらの承認条件は、リスクを軽減し、ベネフィットがリスクを上回ると予想される患者への使用を促進するのに役立つ可能性がある。

患者選好調査は、ベネフィットがリスクを上回ると思われる患者のサブセットをスポンサーと FDA が特定するのに役立つかもしれない。共有意思決定ツール [48,49](#) や特殊な患者用ラベル [50](#) などの特定の承認条件は、リスクを軽減し、FDA が機器の安全性と有効性が合理的に保証されると判断した患者への使用を促進するために適切であろう。

VIII. デジジョンサマリーとデバイスのラベリングに患者の選好情報を含める

FDA は通常、PMA を承認した場合、[51](#) HDE 申請を承認した場合、またはデノボ分類要求を許可した場合に、公開決定サマリーを提供する。これらの要約には通常、臨床試験の要約や FDA の評価で考慮されたその他の証拠が含まれる。FDA が市販前申請の検討において患者の選好調査を考慮する場合、そのような調査は一般的に決定サマリーに含まれる。このアプローチは、スポンサーの [510\(k\)](#) サマリーにも用いることができる。PPI を FDA や業界が公表する意思決定サマリーに含めることは、医療従事者や患者にとって、ベネフィットとリスクのトレードオフが難しい医療や新規治療に関する意思決定を行う際に役立つであろう。

さらに、FDA の審査を受け、FDA の承認又は販売許可を支持する PPI についても、機器のラベリングに記載する必要がある。機器製品のラベリングには、検討中の機器オプションのベネフィットとリスクに関する十分な情報が含まれることが重要である。

すべての製品表示と同様、特にベネフィットとリスクのトレードオフが複雑な場合は、患者、ケアパートナー、医療専門家が治療方針を決定する際に、ベネフィットとリスクの情報を伝えることが重要である。[52](#)

一般に、患者向け添付文書は、患者が提示された情報を理解し、治療とその潜在的リスクについて現実的

な期待を抱くことができるように、平易な言葉で書かれるべきである 53。適切な場合には、絵、図、表などの視覚的な表現を、文字による説明の補助として含めるべきである。さらに、ラベリングには、その機器がどのような人々を対象としているかについての明確な記述を含めるべきである。

患者用添付文書には一般的に、患者の理解を助けるような情報が含まれていなければならない：

- その機器の使用による潜在的利益と、そのような利益の可能性、
- 機器の使用による潜在的なリスクまたは合併症、およびそのようなリスクの可能性、
- 関連する禁忌、警告、注意事項、
- 患者についてわかっていること、わかっていないことに関する追加情報
- 転帰（長期転帰、まれな合併症など）。

可能であれば、ベネフィットとリスクの可能性は、混乱を招きかねない相対的な用語ではなく、絶対的な用語で表現すべきである。例えば、リスクが 10%から 20%に増加するのと、0.001%から 0.002%に増加するのでは、リスクが 2 倍になる意味が全く異なる 54,55。

IX. 仮定の例

以下の例は、説明のためのものである。これらの例に記載された決定は、FDA がベネフィット-リスク評価を行う際に PPI をどのように考慮するかを示すことのみを意図している。同じようなシナリオや機器であっても、特定の機器の個々の性能特性や適応となる集団によって、異なる結果となる可能性がある。

A. 一部の患者では、有益性が危険性を上回ると考えられる

膝の痛みを治療し、膝の機能を改善するために、永久的に埋め込む機器が意図されている。この機器は、膝痛と機能制限を有する患者集団で研究されており、その患者集団は、疾患の重篤度と期間において幅広いスペクトルを示している。

このデータは、試験集団全体における改善が予想よりも小さいことを示している。しかし、事前に規定さ

れた統計解析によれば、疼痛と機能制限が最も高い患者は、有害事象を増加させることなく、試験集団全体よりも疼痛軽減と機能改善を経験する可能性がある。FDA に提出された PPI によれば、疼痛と機能制限が最も大きい患者において期待されるベネフィットは、予想されるリスクを考慮すると、患者選好調査において患者が許容できると考えるベネフィットの最低レベルを超えている。

FDA は、最も高い疼痛と機能制限を有する患者に対しては、推定されるベネフィットが推定されるリスクを上回ると結論づけることができる。従って、FDA は、より高い疼痛と機能制限を有する患者に限定した適応で、この機器を承認することができる。高度の疼痛と機能制限を有する患者集団における機器の長期的な安全性と有効性を確認するための承認後の研究もまた、d.を必要とするかもしれない。

B. 患者の選好情報は、FDA の審査担当者の検討に役立つ

移植された再吸収可能な新しい機器は、顔のしわの深さを浅くし、加齢に伴う顔の見た目を改善することを目的としている。この機器は経時的な見た目の改善を評価するために研究されている。

1 回の治療で、約 75% の患者に改善が認められる。加齢に伴う顔貌の満足度は、初回治療から 2 年後には約 50% に低下し、時間の経過とともに顔のしわが再び出現する。FDA の査読者は、この治療法は永久的な改善には至らず、このデータは、患者が審美的効果を維持するために、時間をかけて追加的な治療を受ける可能性があることを示唆している、と指摘している。FDA の審査官は当初、一時的な効果であるため、リスクを上回るには不十分であると考えた。しかし、PPI は、患者のかなりの部分が、1 回の処置で挿入され、時間の経過とともに患者の加齢に伴い審美的に望ましくないものとなる可能性のある永久的な耐久性のあるインプラントではなく、一時的な効果を持つ機器を好む可能性があることを示している。

FDA は、本機器のリスクをベネフィットが上回ると判断する際、患者の選好を考慮することがある。FDA は、限られた効果時間に関する適切な表示情報とともに、本機器を承認することができる。

C. 有効性は期待できるがリスクが大きい。

永久的に埋め込む美容器具は、身体の外観を改善することを目的としている。この機器は健康な患者集団で研究されている。

臨床試験のデータから、市販されている代替品と同様の身体改善効果が得られるが、機器を埋め込む外科手術からの回復がより早いことが示唆された。しかしながら、器具の抜去や交換のための再手術の必要性を含む、意味のある有害事象の発生率が高く、その後の処置による身体外観の改善は一般的に少ないことが観察された。この再手術の必要性は、器具の耐久性が低いことに起因している可能性がある。PPI は、患者によっては、機器がもたらす外観の改善に高い価値を置いており、その利点と引き換えに、この試験で観察された高いレベルのリスクを受け入れる患者もいることを示している。

しかし、FDA は、その機器が疾病や傷害の不合理的なリスクをもたらす、それは設計の修正と品質製造工程の強化努力で対処できると結論づけるかもしれない。したがって、FDA は PPI にもかかわらず、その機器を承認しないことを決定することがある。FDA は、スポンサーに対し、機器の耐久性を改善するために設計や製造工程の変更を検討し、それによって追加的なリスクの一部を軽減し、ベネフィット・リスク・プロファイルを改善するよう勧告することができる。

D. 代替品と比較してリスクが高く、有効性は同等であるが、特定の機器属性に対する患者の選好が明確である。

永続的で完全に埋め込み可能な機器は、聴力を改善することを目的としている。この機器は、高度難聴の患者集団で研究されている。

臨床試験のデータから、稀ではあるが、外科的植え込み時の顔面神経損傷など、植え込みに伴うリスクの増加が観察された。このようなリスクは、同様の効果を持つ代替機器よりも大きい。しかし、PPI は、(代替品の有効性が同等であるにもかかわらず) より目立たないなどの付加的な利点のために、新しい埋め込み機器の

より大きなリスクを受け入れようとする患者グループが相当数存在することを明確に示している。

FDA は、PPI を他のエビデンスとともに検討した結果、この植込み型デバイスについて、推定されるベネフィットが推定されるリスクを上回ると判断する可能性がある。したがって、FDA は、安全性と有効性が合理的に保証されていると判断し、この機器を承認する可能性がある。

E. 小児科への申請と患者/保護者の希望

先天性心疾患に起因する心臓弁機能不全の小児患者を治療するために、永久的に植え込まれる機器である。先天性に変形した弁の臨床的影響は重大であり、多くの場合、一生続く。小児の弁置換術は、同じ手術を受ける成人患者と比較して、高い手術死亡率、高い再手術率、晩期罹患率を伴うリスクの高い手術である。このような小児患者に使用可能な、承認・認可された同等の人工弁は、現時点では存在しない。ほとんどの場合、入手可能な人工関節は小児の解剖学的構造に対して大きすぎるため、手術の紹介が遅れることになる。

この新しい小児用人工関節は、より小さなサイズの人工関節を含み、外科的手技によって挿入されるため、初期には手術死亡率が高くなる危険性があるが、これらの患者に対する現在の治療選択肢と比較して、耐久性が向上し、再手術率が低くなるという、長期的には機器に関連した利点がある。前述したように、これらの小児患者には同等の人工関節機器が入手できないため、治療戦略は通常、小児が解剖学的に十分に成長し、より大型で入手可能な人工関節を装着できるようになるまで待つことになる。この情報は、機器の非臨床試験から得られたエビデンスとともに、FDA の諮問委員会と共有される。

さらに、ある患者グループは、患者の両親を対象とした研究から PPI を提出する。このような小児患者の親は、通常、主たる世話人であり、医療の意思決定者である。この調査では、手術の安全性に懸念があるにもかかわらず、調査対象となった両親の大多数が、現在の治療法と比較して、この新しい機器のベネフィットとリスクのトレードオフを好んでいることが示された。

新しい機器に関するエビデンスを総合的に検討し、現在利用可能な代替治療法のベネフィットとリスクを

考慮する際、諮問委員会と FDA は PPI のエビデンスの質を考慮し、この新しい機器のベネフィットがリスクを上回ると考えられるかどうかを評価する際、PPI を有利に評価する可能性がある。

付録 A：患者の選好情報とその他の患者の意見を製品ライフサイクルに組み込む

ガイダンス本文に記載された具体例に加え、FDA とスポンサーは、図 1 に示すように、製品ライフサイクル全体を通して PPI や他のタイプの患者インプットを利用することができる。例えば

- 非臨床試験（発見＋着想、発明＋プロトタイピング）：
 - 発見と着想の段階において、患者が最も重視するであろう治療上の利点や機器の特性に関する患者の質的インプットが、機器の設計や機能に反映される可能性がある。さらに、患者からのインプットは、アンメットニーズの領域を定義することなどにより、どの機器を開発するかに影響を与える可能性がある。
 - 発明やプロトタイピングの際、患者を意識した設計インプットは、開発者がユーザー中心設計などを通じて、患者のエンドユーザーのニーズをよりよく満たすように機器設計を改良するのに役立つかもしれない。

- 臨床的：
 - 患者に情報提供された臨床試験デザインは、来院スケジュールやフォローアップ手順を合理化するなど、参加への障壁を減らし、臨床試験への登録や完了に対する参加者の意欲に影響を与える可能性がある。
 - 患者からの質的な情報は、患者にとって最も重要なエンドポイントを特定することで、臨床試験のデザインに役立つこともある。また、患者からの情報は、PRO尺度の開発や選択にも役立つ。
 - 定量的 PPI は、患者が機器治療に伴う一定レベルのリスクを受け入れるために必要な有益性のレベルに関する事前のエビデンスを提供することで、臨床試験のデザインに情報を提供することができる。CDRHのPatient Preferences of Weight Loss Devices Study（セクションIV参照）で例示されているように、定量的PPIは「臨床的に意味のある最小限のベネフィット」の定義に

役立てることができ、サンプルサイズや臨床試験デザインの他の側面に影響を与える可能性がある。

- ポストマーケット：
 - 医療機器が市販された後は、ベネフィット・リスク情報やPPIが患者や医療従事者に適切に伝達されるよう、医療機器の添付文書や臨床上の意思決定を共有するツールが使用される。
 - 機器がより広く使用されるようになれば、継続的なベネフィット・リスクの判定と患者主導のコミュニケーションが、市販後モニタリングの重要な一部となるかもしれない。
 - 市販後の患者中心のデータが蓄積されれば、新たな技術革新につながるかもしれないし、既存の機器の再設計や改良、適応拡大などに役立つかもしれない。

患者中心の製品開発プログラムにおいて、PPI は製品のライフサイクル全体を通して様々な意思決定ポイントで考慮される。多くの場合、このような情報は個別的でバラバラのものとしてではなく、将来の開発段階に有益な情報を提供するデータセットとして構築することが最も適切である。例えば、定性的な PPI は機器デザインや臨床試験デザインに反映され、将来の患者の選好に関する定量的な研究を形成し、IDE 申請、PMA、510(k)申請、HDE 申請、De Novo 分類申請などの市販前審査における FDA のベネフィット・リスク評価に反映される可能性がある。

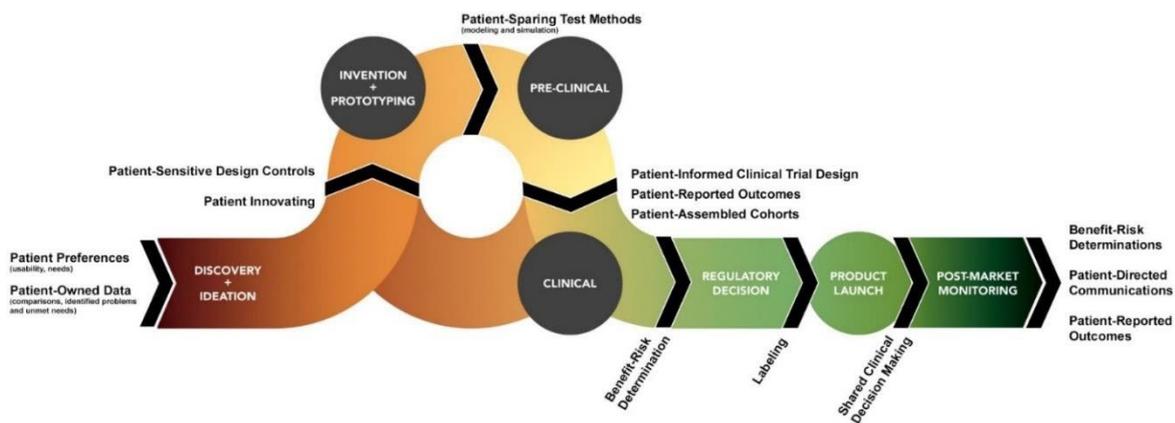


図 1. トータル・プロダクト・ライフサイクルにおける患者インプット

付録 B：方法

患者の選好を引き出す定量的アプローチには様々なものがある。このようなアプローチは、個々の患者から患者の選好のスペクトルを定量化しようとするものであり、慎重な研究計画、実施、分析を必要とする。リスク許容度や患者の選好に関する単純な決定には、定性的な情報で十分であろう。しかし、このような問題に関する複雑な問題では、異なる結果を同じ尺度で適切に評価し、比較できるようにするために、定量的な証拠が必要となる。56,57。

これらの研究の多くは、陳述選好法（stated preference）と呼ばれる、研究参加者に選択肢を提示したり偶発的評価の質問を投げかけたりして選好を引き出す方法を用いている。これらの陳述選好法では、個々の患者が直面しそうなことと比較して、意思決定問題を管理可能な意思決定変数の部分集合に単純化したり、単純な評価質問に単純化したりする。陳述選好研究における1つの注意点は、仮説バイアスの問題である。このバイアスは、対象とするサンプル集団との関連性が十分でない場合に生じる。この懸念は、様々なデザイン技法を用いることで軽減することができる 58。

他の研究では、患者の選好を、実際に観察された患者の選択から求める顕示選好法を用いている。このような研究では、陳述型選好研究に伴う仮定のバイアス 59 を避けることができる。しかし、明らかにされた選好法は、対象機器がまだ開発中であつたり、FDA の審査中であつたりするため、患者が選択できる対象機器のプロファイルがまだ得られていない場合には、適用できないことが多い。したがって、明らかにされた選好法の使用は、一般的に、ある医療機器のベネフィット・リスク・プロファイルが市販されている他の医療機器と比較できない場合に限られる。さらに、これらの方法は、個々の患者の金銭的配慮などの潜在的なバイアスにも左右される。患者の選好を理解するためには、陳述型選好法と顕示型選好法の両方が有益であろう。適切な方法の選択は、PPI の主な用途によって異なる。

定性的研究は、定量的 PPI 研究のデザインを支援する上で重要である。定量的 PPI 研究に含める属性を選択する際、スポンサーはその選択過程に患者を参加させることが推奨されるが、これには定性的手法を用いることができる。例えば、半構造化 1 対 1 インタビューやフォーカスグループを患者のサンプルに対して実施

し、属性のリストとそれぞれの説明を参加者に提示し、フィードバックを求めることができる。通常、プローブが使用され、提案された属性が患者にとって適切かどうか、また、属性の説明が患者にとって理解しやすいかどうか評価される。量的 PPI 研究で使用する調査票も、質的方法を用いて事前テストを行うべきである。プレテストは、一般的に一对一の「think-aloud」インタビューによって行われる。このインタビューでは、回答者が調査票を記入する際の思考プロセスを言語化し、インタビュアーはプローブを用いて、患者が調査票を意図したとおりに理解したかどうか、また、患者が選好を引き出す質問においてトレードオフを行うことができるかどうかを評価する。さらに、PPI 研究の目的に MAR や MAB の測定が含まれている場合、試験前のインタビューでは、属性レベルが患者がトレードオフを行うことができる範囲を網羅しているかどうか、患者が属性レベルを区別できるかどうかを評価すべきである。プレテスト後に測定器に大幅な変更が加えられた場合、最終的な実施前に、改訂された測定器で追加のプレテストを実施することが適切である可能性があることに留意すべきである。

一般的に、定量的手法は、患者が特定の属性に置く価値を定量化することを意図する場合に有用である。どの方法を選択するかは、研究課題、必要な選好パラメータの種類、評価する属性の数など、いくつかの要因によって決まるが、これらに限定されるものではない⁶⁰。一般的に、単一の属性に対して MAR または MAB が必要な場合、閾値法 (TT) が満足できる、しきい値法は、回答者がどの時点で一般的に標準治療とされている選択肢から、新たに提示された治療選択肢に切り替えるかを推定するために、対象となる属性率を増減させるものである。複数の治療属性間の相対的トレードオフが必要な場合、DCE 法が最適である。例えば、肥満治療器具の有効性、安全性、および投与に関連する複数の属性の相対的重要性を定量化することを目的とした研究では、DCE 手法が使用された⁶³。これは、DCE により複数の属性を独立して変化させることができ、その結果、含まれる他の属性に対する各属性の選好を推定することが可能なデータセットを作成できるためである。BWS のケース 1 は、回答者に「最も重要なもの」「最も重要でないもの」「最も良いもの」「最も重要でないもの」を尋ね、序列化したものである。一般的に、TT と SW は DCE に比べ、サンプルサイズが小さい (100 未満) 場合にも対応できる⁶⁴。

スポンサーは、利用可能な方法、方法選択のために考慮すべき点、様々な方法のそれぞれの長所と短所に関する詳細な情報については、公表された文献を参照することが推奨される^{65,66,67,68,69}。関心のあるパラメータを推定するために複数の方法が利用可能な場合、スポンサーは、提案された方法選択についてFDAに意見を求めることが推奨される。

開発の初期段階-発見・着想段階と呼ばれることもある-では、フォーカスグループ、ソーシャル・メディア、公開会議、ワークショップ、FDAの訴訟記録への意見募集などの方法を含む、自由形式の質問と定性的な双方向討論を用いて、患者の意見を得ることが最も有用であろう。この初期段階では、例えば、患者やそのケアパートナー、医療専門家にとってどのような疾患影響が最も重要であるかに関連した質問が考えられる。検討される影響には、疾病の負担、現在利用可能な治療の負担、その他の疾病経験の側面（例えば、疾病の症状や機能的影響）が含まれる。このインプットはまた、疾患の自然史、満たされていないニーズ、疾患管理の優先順位、臨床試験への参加意欲、その他幅広い関心事に関する有益な情報を提供することができる。

開発プロセスの初期に収集された自由形式の患者からの質的インプットは、その後の研究で追求される質問の枠組みを作るのに役立つ、より焦点を絞った、より構造化された方法やより具体的な定量的または半定量的尺度の開発を含むかもしれない。例えば、PRO測定器のような臨床転帰評価（COA）ツールを含むデータ収集ツールの開発につながる。これらのツールを臨床試験に組み入れることで、患者にとって最も重要であると特定された疾患や治療の側面に対する、試験された治療法の影響をより直接的に測定することが可能となる。このような臨床試験から得られたデータは、スポンサーがPMA、HDE申請、デノボ申請においてFDAに提出する試験データセットの一部となり、決定段階における製品のベネフィットとリスクに関するFDAの評価に反映させることができる⁷⁰。

自由形式の患者からの質的情報は、患者の症状、機能、生存の変化を表すと思われる特定の臨床結果を特定するのに役立つ。この情報は、その後、構造化された方法を用いて、以下のような情報を引き出す際に、追究すべき質問を組み立てるために用いることができる。

PPIである。特定の疾患や、時には特定の技術について、特定の種類とレベルのベネフィットと引き換え

に、特定の種類とレベルの予想されるリスクを受け入れるという患者の意思を引き出す調査もまた、患者の視点を洞察するのに役立ち、その結果、意思決定における製品のベネフィット対リスクのFDA 評価に情報を提供することができる。

- 1 詳細については、「[異なる技術的特性を有する市販前届出 \(510\(k\)\) における実質的同等性を決定する際に考慮すべきベネフィット-リスク要因](#)」 ("Substantial Equivalence in Premarket Notifications (510(k))")、[「医療機器の治験機器適用除外のベネフィット-リスク決定を行う際に考慮すべき要因](#)」 ("Benefit-Risk Determinations for [Investigational Device Exemptions](#)") と題する FDA のガイダンスを参照されたい；[「医療機器製品の入手可能性、コンプライアンス、および施行決定におけるベネフィット・リスクに関する考慮要素](#)」 (以下「医療機器製品の入手可能性、コンプライアンス、[および施行決定](#)」 という；および [「医療機器の市販前承認およびデノボ分類におけるベネフィット-リスク判定を行う際に考慮すべき要因](#)」 (以下「医療機器の市販前承認およびデノボ分類におけるベネフィット- リスク判定」という。)
- 2 「製造者は、機器の安全性と有効性を立証するために、あらゆる形態の証拠を食品医薬品局に提出することができるが、食品医薬品局は、機器が安全かつ有効であるという合理的な保証があるかどうかを判断するために、有効な科学的証拠のみに依拠する。21 CFR 860.7(c)(1); FD&C 法第 513 条(a)(3)(B), (D), (e)を参照のこと。本ガイダンスは、必要な場合には有効な科学的根拠を含め、高品質で信頼性の高いエビデンスを作成する方法に関する推奨事項を示している。
- 3 詳細については、[「MDUFA パフォーマンス目標と手順、2023-2027 年度」](#)を参照のこと。
- 4 詳細については、例えば FDA のガイダンス "[異なる技術的特性を有する市販前届出 \(510\(k\)\) における実質的同等性を判断する際に考慮すべきベネフィット-リスク要因](#)"、"[医療機器の治験機器適用除外のベネフィット-リスク判断を行う際に考慮すべき要因](#)" を参照のこと。
- 5 詳細については、[医療機器イノベーションコンソーシアム \(MDIC\) 患者中心のベネフィット・リスクプロジェクト報告書](#)を参照のこと：[患者中心のベネフィット・リスクプロジェクト報告書：ベネフィットとリスクに関する患者の選好に関する情報を新医療技術の規制評価に組み込むための枠組み](#)」を参照のこと。以下、MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report という。
- 6 詳細については、[FDA-NIH バイオマーカーワーキンググループ](#)を参照のこと。[BEST \(バイオマーカー、エンドポイント、その他 ツール\)](#)。
- 7 詳細は [PREFER コンソーシアム](#)を参照のこと。[PREFER 勧告 - 医療製品の意思決定において、なぜ、いつ、どのように患者の選好を評価し、利用するのか。](#)これを PREFER 勧告と呼ぶ。
- 8 MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- 9 詳細については、FDA のガイダンス「[Patient-Reported Outcome Measures \(患者報告アウトカム指標\)](#)」を参照のこと：[医療 PR 製品開発における、表示上の主張を裏付けるための使用](#) "と題された [FDA ガイダンス](#)を参照のこと。
- 10 MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- 11 M Agapova, *et al.*, "Applying Quantitative Benefit-Risk Analysis to Aid Regulatory Decision-making in Diagnostic Imaging : Methods, Challenges, and Opportunities" *Academic Radiology*, 1138-1143 (2014).
- 12 A.B. Hauber, *et al.*, "Quantifying Benefit-Risk Preferences for Medical Interventions : 成長する実証的文献の概要" *App.Health Econ.Health Policy*, 319-329 (2013).
- 13 MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- 16 「FD&C 法第 513 条(i)(合衆国法典第 21 編第 360c 条(i))に基づき、FDA は、特に意図された用途が同じであれば、新しいデバイスが先行デバイスと[実質的に]同等であると判断することができる。使用適応の相違は、.....必ずしも新たな意図された使用をもたらすとは限らない。言い換えれば、FDA は、.....先発品とは異なる使用適応症を有する新しいデバイスを、先発品と[実質的に]同等であると認めることができる。この判断は、新たな適応症に対する新デバイスの安全性と有効性が、先行デバイスの安全性と有効性に比べて相対的に高いかどうか依存する。[510\(k\)プログラム：Evaluating Substantial Equivalence](#)

[in 市販前届出 \[510\(k\)\].](#)

- 17 詳細については、[NxStage System One Summary Letter](#) を参照のこと。
- 18 Tarver ME, Neuland C. 患者の視点を医療機器規制の意思決定に取り入れ、腎臓病におけるイノベーションを推進する。 *Clin J Am Soc Nephrol*.doi:10.2215/cjn.11510720.
- 19 詳細については、[安全性および有効性データの要約](#)を参照のこと。
- 20 詳細については、[医療機器の意思決定における患者選好情報（PPI）](#) を参照のこと。
- 21 治験機器適用除外のベネフィット・リスク判定を参照のこと。
- 22 市販前届出(510(k))における実質的同等性(Substantial Equivalence in Premarket Notifications (510(k)); FDA のガイダンス "The 510(k) Program " を参照のこと：510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)] と題された FDA のガイダンスを参照のこと。
- 23 医療機器製品の入手可能性、コンプライアンス、執行に関する決定を参照のこと。
- 24 MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- 25 MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- 26 また、D. Hughes, *et al.*, *IMI-PROTECT Benefit-Risk Group*；また、F.R. Johnson, *et al.*, *Quantifying Patient Preferences to Inform Benefit-Risk Evaluations in Benefit-Risk Assessment in Pharmaceutical Research and Development*, CRC Press (2013); F. Mussen, *et al.*, *Benefit-Risk Appraisal of Medicines*, John Wiley & Sons Ltd (2009)も参照のこと。
- 27 PREFER の推薦を参照のこと。
- 28 <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical> も参照のこと。
- 29 PREFER の推薦を参照のこと。
- 30 詳細については、FDA のガイダンス "[Factors to Considerations When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications](#) "を参照されたい。
- 31 PREFER の推薦を参照のこと。
- 32 健康におけるコンジョイント分析の応用--チェックリスト：コンジョイント分析のための ISPOR Good Research Practices タスクフォースの報告書。 *Value Health*.doi:10.1016/j.jval.2010.11.013.
- 33 B. Fischhoff, *et al.*, "Communicating Risks and Benefits : An Evidence Based User's Guide," U.S. Food and Drug Administration (2011).
- 34 L.M. Schwartz and S. Woloshin, "The Drug Facts Box : The Drug Facts Box: Improving the communication of prescription drug information," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 14069-14074 (2013).
- 35 B. Fischhoff, *et al.*, "Communicating Risks and Benefits : An Evidence Based User's Guide" 米国食品医薬品局 (2011年)。
- 36 McNeil BJ, Pauker SG, Sox HC, Jr., Tversky A. "On elicitation of preferences for alternative therapies," *New England Journal of Medicine*.1259-1262 (1982).
- 37 Janssen EM, Marshall DA, Hauber AB, Bridges JFP.健康における離散選択実験の質を向上させる：妥当性と信頼性をどのように評価できるか？ *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*.Dec 2017;17(6):531-542. doi:10.1080/14737167.2017.1389648.
- 38 ジョンソン FR、ヤン JC、リード SD. 離散選択実験データの内部妥当性：A Testing Tool for Quantitative Assessments. *Value Health*.Feb 2019;22(2):157-160. doi:10.1016/j.jval.2018.07.876.
- 39 A.H. Briggs, *et al.*, "Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6," *Medical Decision Making*, 722-732 (2012).⁴⁰ 健康におけるコンジョイント分析の応用--チェックリスト：コンジョイント分析に関する ISPOR Good

Research Practices タスクフォースの報告書。 *Value Health*. doi:10.1016/j.jval.2010.11.013.

- 41 F.R. Johnson, *et al.*, "Constructing experimental designs for discrete-choice experiments : IS POR conjoint analysis experimental design good research practices task force の報告書」 *Value in Health*, 3-13 (2013). 42 A.B. Huber, J. González, C.G.M. Groothuis-Oudshoorn, T. Prior, D.A. Marshall, C. Cunningham, M.J. IJzerman, J.F.P. Bridges, "Statistical Methods for the Analysis of Discrete Choice Experiments : A Report of the ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices Task Force," *Value in Health*, available online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.04.004>, (2016).
- 43 FDA のガイダンス "[Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions](#)"を参照のこと : [Q-Submission Program](#) "を参照のこと。
- 44 21 CFR 812.28、814.15 を参照のこと。
- 45 21 CFR 812.28(b)(6)である。
- 46 21 CFR 814.44(e)を参照のこと。
- 47 21 CFR 814.116(c)を参照のこと。
- 48 患者意思決定補助機器の認証のための最低基準に向けて：修正デルファイ法による合意プロセス Joseph-Williams N, Newcombe R, Politi M, Durand MA, Sivell S, Stacey D, O'Connor A, Volk RJ, Edwards A, Bennett C, Pignone M, Thomson R, Elwyn G. *Med Decis Making*.2013 Aug 20;34(6):699-710 (2013).
- 49 国際患者意思決定支援基準 (IPDASi) を用いて意思決定支援技術の質を評価する。Elwyn G, O'Connor AM, Bennett C, Newcombe RG, Politi M, Durand MA, Drake E, Joseph-Williams N, Khangura S, Saarimaki A, Sivell S, Stiel M, Bernstein SJ, Col N, Coulter A, Eden K, Härter M, Rovner MH, Moumjid N, Stacey D, Thomson R, Whelan T, van der Weijden T, Edwards A. *PLoS One*.2009;4(3):e4705.
- 50 例えば、以前の PMA 承認では、特殊な患者用ラベルが要求された。この機器の詳細については、FDA PMA データベース <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P050034>。
- 51 例えば、21 CFR 814.44 および 814.116 を参照のこと。FDA は現在、PMA、HDE 申請、デノボ申請に関する決定サマリーをウェブサイトに掲載している。
- 52 すべてのラベル表示は、FD&C 法および適用される FDA 規制に準拠しなければならない。21 CFR Part 801 および 809 を参照のこと。本ガイダンスにおけるラベリングの推奨は、パート 801 および 809 の要件と一致している。
- 53 詳細については、FDA のガイダンス "Medical Device Patient Labeling "を参照のこと。
- 54 E.Akl、他、「リスクとリスク低減の提示に代替統計形式を用いる」、*Cochrane Database Syst.Rev.* (2011)。
- 55 A.Fagerlin, B.J. Zikmund-Fisher, and P.A. Udel, "Helping patients decision: ten steps to better risk communication," *Journal of National Cancer Institute*, 103(19):1436-1443, (2011).
- 56 A.Fagerlin, B.J. Zikmund-Fisher, and P.A. Udel, "Helping patients decision: ten steps to better risk c ommunication," *Journal of National Cancer Institute*, 103(19):1436-1443, (2011).
- 57 D.Hughes, *et al.*, *IMI-PROTECT Benefit-Risk Group : 医薬品のベネフィットとリスクの評価に用いる方法論と vi sualization 技術に関する提言* (2013 年)。
- 58 オズデミル S、ジョンソン FR、ハウバー AB。仮定のバイアス、安っぽい話、医療に対する支払い意思の表明。2009 年 7 月;28(4):894-901. doi: 10.1016/j.jhealeco.2009.04.004.Epub 2009 Apr 18.pmid: 19464743.これを、仮説バイアス、安っぽい話、医療費支払い意思表明と呼ぶことにする。 59 仮定の偏見、安っぽい話、医療費支払い意思表明を参照のこと。
- 60 Tervonen T, Veldwijk J, Payne K, et al.医療製品の意思決定における定量的ベネフィット・リスク評価：ISPOR タスクフォースのグッドプラクティス報告書。 *Value Health*.doi:10.1016/j.jval.2022.12.006.
- 61 PREFER の推薦を参照のこと。
- 62 詳細については、「[安全性と有効性データの要約](#)」を参照のこと。

- ⁶³ Ho MP, Gonzalez JM, Lerner HP, et al. 患者選好のエビデンスを規制の意思決定に組み込む。 *Surg Endosc.* 2015 年 10 月;29(10):2984-93. doi:10.1007/s00464-014-4044-2.
- ⁶⁴ PREFER の推薦を参照のこと。
- ⁶⁵ PREFER の推奨を参照のこと。
- ⁶⁶ Whichello C, Levitan B, Juhaeri J, et al. Appraising patient preference methods for decision-making in medical product life cycle: an empirical comparison. *BMC Med Inform Decis Mak.* doi:10.1186/s12911-020-01142-w.
- ⁶⁷ MDIC Patient Centered Benefit-Risk Project Report を参照のこと。
- ⁶⁸ Hauber B, Coulter J. 患者の選好を引き出すための閾値法の使用：患者の選好を引き出すための閾値手法の使用：手法の紹介と既存の経験的応用の概要。 *Appl Health Econ Health Policy.* doi:10.1007/s40258-019-00521-3.
- ⁶⁹ MCDA による重み付けと離散選択実験による患者のベネフィット・リスク選好の導出：批判的評価。 *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Dec 2017;26(12):1483-1491. doi:10.1002/pds.4255.
- ⁷⁰ 詳細については、FDA のガイダンス「Patient-Reported Outcome Measures（患者報告アウトカム指標）」を参照のこと：患者から報告された結果の測定法：表示上の主張を裏付けるための医療製品開発における使用」と題された FDA のガイダンスを参照のこと。