**MDCG 2024-10**

**希少医療機器の臨床評価**

**2024年6月**

本文書は、規則（EU）2017/745 の第 103 条により設立された医療機器調整グループ（MDCG）により承認された。MDCGは全加盟国の代表で構成され、欧州委員会の代表が議長を務める。

この文書は欧州委員会の文書ではなく、欧州委員会の公式見解を反映したものとはみなされない。また、欧州連合法について拘束力のある解釈を与えることができるのは欧州連合司法裁判所のみである。

# 目次

1. [略語と用語 3](#_bookmark0)
2. [はじめに 4](#_bookmark1)
3. [範囲 5](#_bookmark2)
4. [オーファン・デバイスのステータスとオーファン表示 6](#_bookmark3)

[PART A - 臨床評価の考察 9](#_bookmark4)

1. [市販前臨床データにおける制限の許容性 9](#_bookmark5)
2. [非臨床データの役割 10](#_bookmark6)
3. [臨床評価の概要 11](#_bookmark7)
4. [希少機器の市販前臨床データの作成 13](#_bookmark8)
5. [希少機器の市販後調査とPMCF 14](#_bookmark9)

[パートB - 手続き上の考慮事項 17](#_bookmark10)

1. [届出機関の活動と責任 17](#_bookmark11)
2. [専門家委員会の関与：希少機器の地位と臨床エビデンスに関する助言 18](#_bookmark12)

[付録 22](#_bookmark13)

* 1. [臨床評価レポート 22](#_bookmark14)
  2. [希少機器の臨床試験に関する考察 24](#_bookmark15)
  3. [希少適応症への臨床データの外挿 29](#_bookmark16)

# 略語と用語

本ガイダンス文書では、以下の用語を以下のように定義する：

* AIMDDActive Implantable Medical Devices Directive、指令90/385/EECを指す。
* ベネフィット・リスク判定 MDR第2条24項
* CEP 臨床評価計画
* CER 臨床評価報告書
* 臨床上の有益性 MDR第2条(53)-直接的または間接的である（MDCG2020-6参照）。
* 臨床データ MDR第2条(48)
* 臨床評価 MDR第2条(44)
* 臨床エビデンス MDR第2条(51)
* 臨床調査 MDR第2条(45)
* 臨床成績 MDR第2条(52)
* カスタムメイドデバイス MDR第2条3項
* GSPR安全性および性能に関する一般要求事項、MDR付属書Iによる
* インハウス 機器医療機関内でのみ製造・使用される機器。

EU内に設立され、MDRまたはIVDRの第5条(5)に定めるすべての条件を満たす機関（MDCG 2023-1による）

* 目的 MDR第2条12項
* IVD体外診断用医療機器規則（EU規則2017/746を指す
* レガシー・デバイス指令93/42/EEC (MDD)またはMDD指令に基づきCEマークが付与されているデバイス。

90/385/EEC（AIMDD）で、MDR第120条に基づきMDRの適用日以降に上市または使用開始されたもの

(MDCG2021-25による）

* MDCGM医療機器調整グループ
* MDRM医療機器規制、規則（EU）2017/745に言及
* MDD医療機器指令、指令93/42/EECに言及
* 非臨床試験 データMDR の定義に合致しない関連データ。

臨床データ

* 非同形(Non- orphan)とは、以下のようなものではない装置、適応症、（サブ）集団を指す。

それぞれ「希少疾病用機器」、「希少疾病用適応症」、「希少疾病（亜）集団」の定義に合致する。

* 本書の4.1項に記載されているオーファン・デバイス（OD） デバイス
* 希少疾病用医薬品（Orphan indication）本文書の4.3項に記載されている。
* 孤児 集団本書の4.2.1節に記載されている通りである。
* Orphan subpopulation本書の4.2.1節に記載されている通りである。
* パフォーマンスMDR 第2条(22)
* PMCFP 市販後臨床フォローアップ - MDR Annex XIV, Part B, Section 5
* PMSPost市場サーベイランス - MDR第2条(60)
* RiskMDR 第2条(23)
* 類似デバイス同じ汎用デバイスグループに属する デバイス（MDRによる。

第2条7項）。MDRはこれを、以下の条件を満たす一連の機器と定義している。

同一または類似の目的または技術の共通性

特定の特徴を反映しない一般的な方法で分類できるようにする（MDCG 2020-6による）

* 対象 集団医療機器の対象となる個人のグループ

# はじめに

MDRにより、医療機器の上市に必要な臨床エビデンスのレベルが引き上げられ、安全性と臨床性能を確認するための特定の高リスク機器に対する市販前臨床調査の必要性が高まった。このような臨床エビデンスの要件の増加は、特に希少な疾患・病態での使用を意図した医療機器や、そうでなければ希少でない疾患・病態を持つ患者の希少なコホートに対する特定の適応症での使用を意図した医療機器にとって課題となる。

その性質上、これらの「希少疾病用医療機器」は、毎年少数の患者にしか使用されない。希少疾患の多くは、診断や治療の選択肢がほとんどなく、オーファン機器は、アンメット・メディカル・ニーズを満たすために特に重要である。希少疾病用医療機器に関する具体的なガイダンスがないため、MDR認証のために必要な臨床エビデンスについて、製造業者、ノーティファイドボディ、規制当局の間で異なる理解が生じる可能性がある。

多くの場合、希少疾病用医療機器は、未成年者や小児集団、及び／又は緊急事態においてのみ、又は主に使用されることを意図している。小さな患者集団において適切な時間内に臨床データを積極的に作成することは、これらの集団を適切に保護するための倫理上及び規制上の要件に照らして、脆弱な集団の場合と同様に、特に困難である1 、また、乳幼児や小児などの特定のコホートにおいて臨床試験を実施することのより大きな実際的な課題でもある。

MDR認証を含め、MDR要求事項の遵守に関連する財務コストの増大、時には予測不能な事態により、製造業者は、販売台数が少ないと財務コストを相殺できない可能性があるため、オーファン機器をEU市場に投入することが不可能になる可能性がある。

メーカーはまた、「希少疾病用」と「非希少疾病用」の両方の適応症を持ち、別々の集団で使用される医療機器も開発している。このような医療機器についても、オーファン医療機器の場合と同様に、オーファン医療機器の適応症に対する十分な市販前臨床エビデンスの証明に課題が生じる可能性があります。このような状況において、正当な根拠があり、非希少効能に対する臨床エビデンスの要件を損なうことなく、本ガイダンスに概説されている原則は、希少効能を裏付ける目的でのみ、これらの機器に適用されます。

オーファン機器に特有の課題を考慮し、MDRに具体的な規定がない場合、オーファン機器へのMDR要件の適用は、基本権憲章第35条（医療）2 に照らして、バランスがとれており、比例的であるべきであり、その結果、これらの機器への患者のアクセスを不当に妨げたり遅らせたりすることなく、市販前の臨床エビデンス要件が十分に満たされるようにすべきである。

1MDR第65条（未成年者に対する臨床検査）およびMDR第68条（緊急事態における臨床検査）に準じる。

2 基本権憲章第35条にはこうある：*「すべての人は、予防医療を受ける権利と、国内法および慣行によって定められた条件の下で医療から利益を得る権利を有する。連邦のすべての政策と活動の定義と実施において、高水準の人の健康保護が確保されなければならない*。"

重要な機器。本書の第5章に記載されているように、市販前の臨床データに制限があるにもかかわらず、希少疾病用医療機器を上市することが容認される状況があります。このような状況においては、医療従事者、患者、一般市民が、当該医療機器の希少疾病用機器としての地位、臨床データにおける関連する制限、及び適用された認証の関連する条件や規定を認識できるように、適切なレベルの透明性を確保することが重要です。

2022年8月のポジションペーパー（3 ）において、MDCGはオーファンデバイスが直面するユニークな課題と、これらのデバイスのための特別なガイダンスを開発する必要性を認めた。そのため、MDCGはオーファンデバイス専門のタスクフォースを招集し、ノーティファイドボディ、産業界、学会、医療専門家などのステークホルダーの代表と協力して、このガイダンス文書の作成を主導しました。

本ガイダンスを構成し、本ガイダンスの対象となる医療機器を明確にするために、医療機器が希少疾病用医療機器としての適格性を満たすために必要な基準が作成されました。これらの基準は、希少疾病用医療機器の量的及び質的特徴を反映したもので、それぞれ関連する疫学、代替品の不足及び期待される臨床的有用性に言及しています。

本書は2つのパートに分かれており、以下のガイダンスが含まれている：PART A - 臨床評価に関する考察

* 希少機器の市販前臨床データにおける制限の許容性、
* 新規およびレガシーオーファンデバイスの臨床評価に関する主な考察、
* PMSおよびPMCFを含む、希少機器の市販後臨床データの作成。

PART B - 手続き上の考慮事項

* 希少機器の評価に関するノーティファイドボディのためのガイダンス、
* 希少医療機器における専門家パネルの役割。

この文書には3つの付録があり、ガイダンスが含まれている：

* 臨床評価報告書に記載すべきOD特有の要因、
* 希少機器の臨床試験に関する考察、
* 臨床データの希少適応症への外挿。

# スコープ

本文書は、「希少疾病用医療機器」（OD）に該当する医療機器及びその付属品、並びに本ガイダ ンスの意味における希少疾病用適応症を有する医療機器及びその付属品の MDR に従った臨床評 価について、製造業者及びノーティファイドボディにガイダンスを提供するものである。本ガイダンスは、MDR（4 ）で定義された分類規則に従い、すべてのリスククラス の機器に関連する。

本ガイダンスは、MDR 第 VI 章及び附属書 XIV に記載されているこれらの機器の臨床評 価及び調査要件に特に注意を払うものである。関連する場合、本ガイダンスは以下の中で読まれるべきである。

3 MDCG 2022-14、ポイント18。

4 MDR第2条および付属書VIII；MDCG 2021-24参照。

MDCG 2020-5、MDCG 2020-6、MDCG 2023-7を含む、医療機器の臨床試験と評価に関する他のMDCGガイダンスと併用すること。

カスタムメイド機器、社内機器、MDR Annex XVIに記載されている医療目的のない製品、*体外*診断用医療機器は、本ガイダンスの適用範囲外である。

本書は、GSPR への適合を証明するために臨床データを必要とするオーファンデバイスの臨床評 価に関するガイダンスを提供するものである。MDR 第 61 条(10)がオーファンデバイスに適用される特定の状況についてのガイダンスは本書では提供され ていない。

# 希少機器のステータスおよび希少効能

## 希少機器の基準

本ガイダンスの目的上、医療機器または医療機器の付属品は、以下の基準を満たす場合、「オーファンデバイス」（以下、「OD」ともいう）とみなされる：

* 欧州連合内で年間12,000人以下に発症する疾患または病態の治療、診断、予防において、患者に有益となることを特に意図した機器であること5 ;かつ、以下の基準のうち少なくとも1つを満たすこと：
  + この疾患／状態の治療、診断、予防のために利用可能な代替手段が不十分である場合。
  + 本疾患／状態の治療、診断、または予防のために、利用可能な代替品または技術の現状と比較して、期待される臨床的利益をもたらす選択肢を提供するものであること。

希少疾病用機器としての地位は、その機器の市場独占性を付与するものではないことに留意することが重要である。希少疾病用医療機器の持続的な発展（及びレガシー希少疾病用医療機器の維持）のために、この基準は、ある治療分野において複数の医療機器がODに指定されることを妨げるように解釈されるべきではありません。同様に、特定の治療領域においてODが存在するだけで、製造業者が、同じ疾患や病態に使用することを意図した別の類似の機器について、ODであることを正当化することを妨げる理由にはなりません。

## オーファン・デバイスのステータスの正当化

OD であると主張する製造業者は、OD 状態を裏付ける情報を提供しなければならない。この情報は、OD 状態を決定する目的で届出機関または専門家パネルに提出される文書、ひいては 臨床評価報告書（CER）に記載されなければならない。

ODステータスを正当化する情報は、少なくとも疫学的考察及び機器関連考察に対応する科学的 根拠に基づくべきである（下記の非網羅的指針を参照）。これは、適合性評価の目的で要求される臨床エビデンスとは区別される。

5米国食品医薬品局（FDA）が定めた人道的使用機器（HUD）指定のための人口推計基準から外挿し、EUの人口4億4,700万人を基準に算出。[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian- use-device-hud-designations を](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-use-device-hud-designations)参照のこと。

製造業者および届出団体は、OD状態について専門家パネルに助言を求めることができる（11項参照）。

## 病気や症状の疫学

製造者は、それぞれのオーファンデバイスが使用されることを意図している、EUにおいて年間12,000人以下に発症する特定の疾患／状態（以下、「**オーファン集団」と**呼ぶ）の説明を提供しなければならない。

また、製造者は、EUにおける年間発症率が12,000人を超える疾患または状態（以下、「**希少疾病サブ集団」と**呼ぶ）のうち、臨床的に有効な患者サブ集団（EUにおける年間発症率が12,000人を超えない）において発現する疾患または状態の治療、診断、予防において、患者のために使用することを意図していることを正当化することができる。

製造業者は、集団発生率の推定値により、疫学に基づく基準を満たすことを裏付ける文書を提出すべきである。罹患率基準を裏付ける文書は、場合によっては限定的であることを認める。EUの人口に関連する権威ある文献（例えば、査読のある医学文献及び／又は公衆衛生 統計）が入手可能な場合には、それを提供すべきである。

例えば、国レベルのデータ、医療サービスレベルのデータ、独立した臨床専門家や医学会のコンセンサス・ステートメントによるものなどである。

製造販売業者が入手できるデータが限定されている場合（例えば、国または地域レベルのみ）、外挿法に基 づいてEU集団の発生率を提示し、EU全域での発生率の不均一性を含む関連因子を考慮することにより、OD 状態を正当化することができる。

EUで定義されている**希少疾病の**治療、診断、予防を目的とした機器であり、EUの1万人に5人以下の割合で罹患している場合（6 ）、そのような人に年間12,000人以下の割合で使用されると予想される場合、基準の疫学的な部分を十分に正当化するものとして認められる。

希少疾病サブポピュレーションについて、製造業者は、年間12,000人以上に発症する疾病／状 態に使用されるデバイスのODステータスを正当化するために、有効な希少疾病サブポピュレーション の存在を正当化する情報を提供しなければならない。これには、なぜそのデバイスがそのサブポピュレーションでの使用のみを意図しており、意図された使用が希少でない疾患／状態を有するより広範な集団には適切でないのかについての科学的根拠を提供することが含まれる。

恣意的に、発生基準を満たす患者の一部集団のみに使用を制限することは、同じ装置を使用することが臨床的に適切であり、その結果、非希少疾患または状態を有する残りのより多くの集団においてより多くの臨床データを生み出すことができるため、十分とはみなされない。

有効かつ医学的に妥当な希少小集団が存在するかどうかを判断する際に考慮すべき要素には、作用機序のような機器固有の要素や、その機器が特定の患者小集団にのみ使用されることを医学的に妥当とする患者固有の要素が含まれる。例えば

6 [2009年6月8日の希少疾病分野での行動に関する理事会勧告](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AC%3A2009%3A151%3A0007%3A0010%3AEN%3APDF)（OJ C 151, 3.7.2009, p.7）に従い、EUレベルの政策作業においては、1万人あたり5人以下に罹患する疾病という「希少疾病」の共通定義を用いるべきである。

例えば、ODは、例えば解剖学的構造の多様性に基づいて、その有効な部分集団での使用にのみ適切であるような装置および患者の要因に基づいて、小児の部分集団での使用または疾患／状態内の部分集団での使用を意図することができる7 。

例えば、代替治療に抵抗性であるか、医学的に適さない患者の部分集団においてのみ、装置使用のベネフィット／リスクが肯定的であるかもしれない。正当性を立証するために、文献や臨床専門家の意見書がある場合は、それを提出すること。

* + 1. 機器の説明、代替品の不十分さ、期待される臨床的有用性 製造業者は、機器の説明、意図される目的、提案される意図される使用が、当該希少疾病者集団（または希少疾病者小集団）の管理の文脈において、なぜ必要または重要であると考えられるかについての科学的根拠を、機器固有の要因を参照しながら説明しなければならない。関連性がある場合、製造業者は、この正当な理由の説明を助けるために、意図された用法に加え て、又は意図された用法の代わりに、特定の適応症を記載することを選択することができる。機器の説明には、意図された使用又は適応の妥当性を正当化するために、現在の技術状況及び代替療法（もしあれば、代替療法の相対的な利用可能性を含む）の説明を含めるべきである。

疾患／病態の治療、診断又は予防のために、利用可能な代替品又は技術の現状と比較して、なぜ その医療機器が期待される臨床上の有益性を提供するのかについて説明を行うこと。期待される臨床上の有益性の正当性を裏付けるために、医学文献からの情報（例えば、臨床治療 ガイドライン）又は臨床専門家や患者代表団体を含む医学会からのコンセンサス・ステートメント を用いることができる。OD が期待される臨床上の有益性を提供するという記述の裏付けとして、当該装置に関する関連 する非臨床データ及び予備的臨床データ、並びに／又は類似装置のデータを用いることができる。

## 希少疾病用医薬品

4.1項に記載された基準に基づいてODとみなされる機器に加え、ある機器が、より大きな患者集団におい ても別の意図された目的・効能を有している場合、オーファン集団又はオーファン亜集団に対して、特 定の意図された目的・効能を有する場合があることが認識されている。このような場合、正当な理由があれば、十分な臨床エビデンスを証明するための本ガイダンスに概説された原則は、MDRに従った認証の観点から、他の意図された目的／効能に対する臨床評価要件を損なうことなく、**オーファン**適応のみを裏付ける目的で、これらの機器に適用することができる。このような場合、製造者は、オーファン集団又はオーファンサブ集団における意図された目的が、他の意図された目的・適応症と十分に異なり、オーファンでない意図された目的・適応症のための臨床証拠が適用できず、オーファン適応症のための臨床データを作成することが真に困難であることを正当化しなければなりません。

7 例えば、心臓弁インプラントは、極端な心室流出路拡張のような特定の解剖学的特徴を有する弁膜症患者のまれな亜集団を治療することを意図している場合がある。他の例としては、新生児集団に決定的な介入を必要とする、そうでなければまれでない病態のまれな亜集団（例えば、急性外科的閉鎖を必要とする血行力学的に重要な動脈管開存症のまれな亜集団）を治療することを意図した装置がある。

希少疾病用の適応症の場合、非希少疾病用（例えば成人）集団での使用を意図した機器について入手可能な（臨床）データの外挿は、特に関連性が高いかもしれない。外挿が適切かどうかは、主に以下によって決まる。

* 既存の非孤児者と孤児（サブ）集団の特徴の類似性；
* 研究デザイン、データ収集、測定の面で利用可能なデータの質；
* また、外挿された証拠が有効な科学的証拠となるかどうかも問われる。

データの外挿に関するさらなる考慮事項は付録A.3に記載されている。

# PART A - 臨床評価の考察

# 市販前の臨床データにおける制限の許容性

市販前段階における臨床データ作成の課題を考慮し、希少疾病用医療機器は、本文書に記載されているように、適切な措置が実施されることを条件として、市販前臨床データの量と質に許容可能な制限があっても、市場参入が認められる可能性があります。期待される臨床上の有益性を実証する十分な臨床エビデンスがあり、機器が許容可能なレベルの安全性をもって意図されたとおりに機能することが必要です。市販前臨床エビデンスの限界に早急に対処し解決するために、市販後臨床データの適切な収集と生成を確実にするための適切なPMCF計画を策定しなければならない。

すべての機器と同様に、希少疾病用機器は、それに適用される GSPR8 を満たさなければならない。関連する GSPR9 については、適合性を証明するのに十分な臨床エビデンスが必要である。製造業者は、機器の特性及びその意図される目的10 を考慮し、関連する GSPR への適合を実証するために必要な臨床エビデンスのレベ ルを特定し、正当化しなければならない。希少疾病用医療機器に必要な臨床エビデンスのレベルを特定する際、考慮すべき重要な特性には、治療対象となる臨床上の疾病／状態、予測されるリスク、代替品の不十分さ及びアンメット・メディカル・ニーズ、並びに予測されるリスクとのバランスを考慮した上で、当該医療機器が提供することが期待される臨床上の利益が含まれる。

全体的な評価を完了し、現在の臨床エビデンスレベルがオーファンデバイスを上市する目的にとって十分であるかどうかを判断し、正当化する必要があります。一般的に、オーファン機器のMDR第52条に基づく適合性評価の目的において、当該オーファン機器について以下のことが正当化できる場合、限定的なレベルの市販前臨床データは許容される：

* 希少疾病用機器に関連する入手可能なすべての非臨床及び臨床データが評価され11 、臨床データにおけるあらゆる限界が特定されていること；
* 既存の非臨床データ及び限定的な臨床データが、附属書ⅠMDRの関連するGSPRが満たされていること、ベネフィット・リスク比が許容可能であること、及び臨床条件、技術水準、患者の安全性を考慮した上で、当該医療機器が臨床上のベネフィットをもたらすことが期待されることを示すのに十分であること；
* 市販前の状況において、許容可能な期間内にさらなる臨床データを作成することは実行不可能であり、比例しない；

8MDR第5条2 項による

9 すなわち、適合性を証明するために臨床データが必要なGSPRの場合である。

10MDR第61条1項による

11MDR付属書XIVに よる。

* 製造業者が適切なPMCF計画を有しており、それが実行されれば、適切な期間内に臨床データを作成し、臨床データに残された限界に完全に対処することができること。
* 当該医療機器の使用者は、当該医療機器の希少疾病としての位置付け、市販前臨床デー タの限界、及び使用者が製造者に事故、苦情、その他の臨床経験を報告する方法について、 （例えば、IFU、SSCP（植込み型及びクラスⅢの医療機器の場合）、及び／又はその他の添付文書にお ける情報の提供により）適切に知らされている。

例えば、希少疾病用医療機器は、その長期的な安全性や性能を確認する臨床データに関して既知の限界があるかもしれないが、適切な方法で長期的なデータを収集するPMCF計画の策定を含め、上記の点が十分に正当化されていれば、市場アクセスの目的には十分な臨床エビデンスがあるかもしれない。

臨床評価プロセスの一般的な原則と方法論はODにも適用されるが、以下のセクションでは、希少機器の臨床評価とノーティファイド・ボディによる評価に関する具体的な検討事項について詳細に説明する。

# 非臨床データの役割

非臨床データ」とは、MDRの臨床データ（12 ）の定義に合致しない関連データ と理解される。これにはMDR13 に記載されている前臨床データも含まれる。非臨床データは、機器の許容される安全性、性能及びベネフィット・リスクプロファイルがどのようなも のであるかを確定する上で補助的な役割を果たすことができる。非臨床データの中には、前臨床評価における役割に加え、特定の機器の臨床評価においてより大きな 役割を果たすものもある。

先に述べた市販前臨床データ作成能力の限界は、強固で質の高い非臨床データの重要性と関連性を高めている。希少疾病用医療機器については、非臨床データのすべての潜在的な情報源を考慮すべきである。もし非臨床データが、オーファン機器の安全性と性能、そして期待される臨床上の有益性を裏付ける実質的で質の高いエビデンスを提供するものであれば、要求される市販前臨床データの負担を軽減することができ、PMCF活動を通じて満たすことができる臨床データの制限のあるCEマーキングを正当化するのに役立ちます。

非臨床データの有用な情報源としては、以下のようなものがある：

* 実験室および動物実験の結果；
* ソフトウェアベースのモデル、3Dプリントされたモデル、その他の物理的モデルを含む、コンピューターモデリングと模擬使用試験から得られたデータ；
* 生体外研究および死体研究からのデータ；
* 同等性が実証されていない類似機器（MDCG 2020-5、第 5 項による）のデータ（MDR に基づく臨床データとしては不適格）；
* 技術の現状に関する情報；
* 患者の健康に関する過去に収集された情報を含むデータセット。これらは、患者を公開することなく機器をテストするために使用することができ、最も一般的なのはソフトウェアの検証である。
* ヒトを対象としたその他の関連データで、MDR 臨床データに該当しないもの。

12MDR第2条(48) による。

13 MDR付属書IIの6.1項、MDR付属書XVのII章2.3項。

これらのデータの使用は、希少疾病用機器との関連性を明確に説明することにより、正当に正当化されなければならない。

# 臨床評価の概要

MDRの第61条と附属書XIVに規定されている医療機器の臨床評価の要件は、オーファン機器にも適用されます。これには以下のステップが含まれます：

* 臨床評価計画を立て、更新する；
* 関連する臨床データと臨床データの限界を特定する；
* 関連するすべての臨床データを評価する；
* 関連するすべての臨床データを分析する；
* 未解決の問題に対処するために必要な新規または追加の臨床データを生成する；
* この評価を臨床評価報告書に記録する。
* PMCF活動を通じて臨床評価を更新する。

## 臨床評価計画

オーファン機器の臨床評価計画を策定する際には、以下に列挙するような点を考慮する必要がある。

### 疾患特異的要因

* 関連する疾患／症状に関する情報
  + OD状態を裏付ける発症率を含む疫学；
  + ODの使用が意図されている疾患または状態に罹患している患者集団（未成年のような脆弱な集団を含む）；
  + 罹患率および死亡率の詳細を含む、疾患／状態の重症度；
  + 該当する場合）関連する脆弱な集団における臨床試験の実施に関する法的または倫理的な課題を含む、この集団における市販前臨床データ作成の課題や困難の要因となる疾患または状態。
* 当該疾患／状態の管理における最新技術
  + 関連するすべての代替診断法および／または代替治療法（もしあれば）を特定し、説明する。
  + その疾患の臨床管理における、現在の技術状況における関連する限界（もしあれば）を説明すること。

### 機器固有の要因

* 第 4 項に記載されているように、その機器が希少機器のステータスの基準を満たしていることを正当化するための裏付けとなる情報の要約；
* 関連する非臨床データを含む前臨床評価の概要；
* 5.に記載されているように、市販前臨床データにおける制限の許容性を正当化する。

## 臨床データの特定、評価、分析

すべての医療機器と同様に、希少疾病用医療機器の臨床評価には、関連する臨床データの適切な特定、各データソースの質と科学的妥当性の評価、およびこれらのデータソースの結果と結論の分析が必要です。評価する際には、これらのステップに従うべきである。

例えば、過去の臨床試験や研究、免除措置／同情的使用における過去の使用、市販後の設定における使用（例えば、レガシーデバイスのEU域内における使用データ、EU域外で既に使用されているデバイスのデータ）。

既存のすべての非臨床データおよび臨床データが評価されれば、製造業者はその機器に関して以下のことを判断できるはずである：

* 既存の非臨床データおよび臨床データにより、GSPRおよび臨床エビデンス要件が全体的または部分的に満たされている、
* これらの要件を完全に満たすために、どの要件（もしあれば）に対して、市販前または市販後の臨床エビデンスを追加する必要があるのか。
* 臨床データにおける現在の限界は何か。

臨床データにおける現在の限界を知ることにより、製造販売業者は、その限界に対処するため に、具体的な目的とエンドポイントを設定し、集中的に臨床データを追加作成することができる。臨床データにおけるいくつかの限界は、特定のPMCF活動を通じて対処することが容認されうる。

## レガシー機器であるオーファン機器の臨床評価

オーファン機器のかなりのグループは、レガシー機器としても適格であり、ここでは「レガシー オーファン機器」と呼ぶ。従って、本文書のガイダンスに加え、MDCG2020-6及びMDCG2023-7に概説されているものを含む、レガシーデバイスの臨床エビデンス要件に関する詳細なガイダンスは、このグループのオーファンデバイスに直接関連している。

レガシーデバイスであるオーファンデバイスについては、以下の点に注意する必要がある：

## 十分な臨床証拠

レガシーデバイスである希少疾病用医療機器については、MDRに基づくCEマーク取得後の市販後段階において、本書に概説されているガイダンス及び規定に適切に従うことを条件に、一部又は全部の新たな臨床データを作成することが正当化される場合がある。

## 臨床試験とレガシー・オーファンデバイスからのデータ

MDCG 2023-7に概説されているように、MDR第61条(4)に規定されている市販前臨床調査 の要件は、十分な臨床データ（MDR第61条(6)aによる）を証明することができれば、レガシーデバイス には適用されない。この臨床データには、PMCFデータ、PMS安全性データ、レジストリデータのレトロスペクティブスタディ、以前の独立研究からのデータなど、AIMDDまたはMDDの下での以前の使用からのデータを含めることができる。さらなるガイダンスは MDCG 2020-6 に概説されている。

## 同等機器の臨床データ

希少機器は、すべての機器と同様に、MDR第61条及び附属書XIVに規定された要件に沿って、同等性に関するMDRの規定を利用することができる。状況によっては、レガシーデバイスであるオーファンドラッグデバイスの製造者は、EU市場に存在しないデバイスとの同等性を証明することができる。製造業者は、レガシー・オーファンデバイスの臨床データ源として同等性の使用を検討する場合、MDCG 2020-5及びMDCG 2023-7を参照すべきである。

## 適応外使用による臨床データ

ある種のレガシーデバイスについては、そのデバイスが、EU/世界の臨床コミュニティにおいて、長年にわたり、オーファン適応症のために組織的に使用されてきた状況があり得る。

臨床の専門家により、その疾患または病態の管理のための最良の臨床実践の一部とみなされ ている程度。そのため、臨床評価の一部として、この適応症を支持する臨床データ（例えば、実臨床データ）が存在する可能性がある。

状況によっては、これらの機器の意図された用途を拡大する前に臨床調査を実施することが実行可能でない、または適切でない場合がある。例えば、臨床コミュニティにおける意見が一致しておらず、適応外使用が標準的な臨床慣行であり、利用可能な代替治療選択肢を上回る臨床的利益をもたらすことを臨床的証拠が実証している場合などである。

このような状況では、MDR の臨床エビデンス要件に関して、（本文書に記載されたガイダンスに加え て）以下のことを条件として、この用途／効能を含むように機器の意図された目的の改訂または拡大を 検討する際に、適応外使用による臨床データを考慮することが許容される可能性がある：

* 臨床試験を実施しないという決定が正当化され、関連する MDR 要件に準拠していること14 ；
* 適応外臨床データが、臨床評価および届出機関の評価を可能にする十分な量と質を有していること。
* PMCF 計画は、臨床データの限界が PMCF 活動を通じてどのように対処されるかを十分に正当化している。

このシナリオは、レガシーオーファンデバイスまたはレガシーデバイスに関するオーファン適応症の例外的なケースにのみ想定されており、新しいオーファンデバイスには適用されないことに注意してください。

# 希少機器の市販前臨床データの作成

体内植込み型医療機器及び／又はクラスIIIの医療機器であるODについては、MDR第61条(4)に規定された免除のいずれかに該当しない限り、MDR第61条(4)は臨床試験の実施を義務付けている、

(5)または(6)が適用される15 。オーファンデバイスの臨床試験は、罹患被験者の数が限られており、利用可能なデータが乏しいため、実施することが困難な場合がある。希少疾病用医療機器の臨床試験を計画する際には、適切な臨床専門家の関与を求め、対象集団の臨床ニーズを反映した適切な試験計画とする必要がある。加えて、対象集団の患者、患者団体、両親及び／又は介護者の関与も、その試験が患者に関連する臨床結果を含むかどうかを確認する上で有用であろう。

希少機器の臨床試験をデザインする際には、潜在的なリクルート上の課題とサンプルサイズの影響を考慮すべきである。地理的な分布や物流上の潜在的な課題を考慮し、患者を募集し、維持する最善の方法について戦略を検討すべきである。十分な参加者を確保し、結果の一般化可能性を高めるため、適切かつ相応な場合には、複数の施設と協力するよう努力すべきである。

付録A.2には、希少医療機器に関する臨床試験を計画する際に、特に留意すべきさらなる考慮事項が記載されている：

14MDR第61条(4)-(6) を含む、MDCG 2023-7参照。

15MDCG 2023-7を 参照。

* 研究集団の定義
* 適切な目的とエンドポイントの選択
* 研究デザインの選択
* コンパレータの選択
* スタディ・モニタリング

希少効能の臨床評価には、他の非希少効能の集団における機器の使用から外挿された臨床デー タを利用することが適切な場合がある。これらのデータの適切な外挿に関する考察は付録 A.3 に概説されている。

# 希少機器の市販後調査とPMCF

オーファン機器特有の特性と市販前の臨床データには限界があるため、オーファン機器のライフサイクル評価には市販後のサーベイランスと臨床フォローアップのプロセスがより重要になります。

臨床データにおける市販前の限界が特定され、（前述したように）許容可能とみなされた場合、これらの限界は、十分に定義され、構造化されたPMCF活動を通じて埋められることが重要である。従って、希少疾病用医療機器については、製造業者は、MDR第52条に基づく適合性評価に沿った届出機関の審査を受ける、適切に構造化された詳細なPMCF計画を有していなければならない。そうでなければ、必要かつ適時なデータ収集が行われない場合、市販後の臨床データ収集への依存度が高まり、患者の安全性が損なわれる可能性がある。

PMCF計画には、以下の情報を含めるべきである：

* 市販前に確認された臨床データにおける、対処が必要なすべての限界、
* PMCFの活動がこれらの具体的な制限にどのように対処するかについての正当化、
* 機器の臨床性能と安全性をさらに評価するために、市販後の段階で作成されるデータの種類、
* これらのデータは、適切な時間枠の中でどのように作成されるのか。これには、適切な場合には、1年間にその装置で管理される患者数の予測、およびこれらのデータの定期的な分析に関する事前に定義されたマイルストーンが含まれる。

これには、PMCF調査から収集されたデータ、レジストリ、その他の臨床データ、及び後述するリアルワールドデータを含む市販後の臨床関連情報が含まれる。PMCF調査と登録は必ずしも両方が必要ではないことに留意されたい。

市販前臨床データにおける限界及びこれらの限界に対処するための PMCF への依存に応じ、これらの機器の認証につ いて、ノーティファイドボディが特定の条件又は規定を定めることが適切である場合がある16 。例えば、特定の PMCF 活動やマイルストーンを、機器の認証の特定の規定として通知機関に要求す ることが適切な場合がある。

PMCF計画を策定する際には、PMCF計画の実行中に直面する可能性のある課題に関して、十分な配慮が必要である。

16MDR第56条3項および付属書VIIの4.8項を 参照のこと。

市販後臨床データ収集のための予想される期間及びマイルストーン。このため、PMCF計画の達成に関して直面するいかなる課題についても、製造業者と届出機関 との間で構造化された対話を継続することが適切であろう。

## PMCFとベネフィット・リスク判定

PMCFから得られるデータは、より高い確実性でオーファンデバイスのベネフィット・リスクプロファイルを継続的に評価することを可能にするために重要である。従って、希少疾病用機器のユニークな特性、その使用目的、市販前の臨床エビデンスの限界に適応した詳細なリスク管理計画を策定することが重要になります。この計画では、PMCF期間中、どのようにリスクを監視、評価、軽減していくかを概説し、このデータによってこれらの機器の安全性や性能に関する新たな懸念が生じた場合に、製造業者がどのように適切な措置をとるかを概説しなければならない。

## PMCFの調査

添付文書A.2「希少疾病用医療機器を用いた臨床試験」で概説した留意事項は、PMCF試験に も適用され、考慮されなければならない。さらに、PMCF 治験の一般的な要件及び期待される事項に加え、希少疾病用医療機器を用いた PMCF 治験においては、以下の事項に特に留意する必要がある：

* ノーティファイドボディが認証の中で提供する可能性のある条件／特定の条項と、それらが PMCF 調査に与える影響を検討する。
* 提案された試験が、市販前の段階で明らかになった臨床エビデンスの限界にどのように対処するかを検討する。
* 希少疾病用医療機器は、その有用性の持続性を評価し、長期的な安全性に関する潜在的な懸念を特定するために、長期的な追跡調査を必要とする場合がある。市販前試験には限られた追跡調査期間が含まれるかもしれませんが、PMCFの調査では、希少疾病用医療機器の長期にわたる継続的なモニタリングと評価を可能にする必要があります。長期追跡調査は、進行が緩やかな疾患や病態、あるいは長期にわたって機器の効果が現れる可能性のある疾患や病態において特に重要である。
* 可能であれば、PMCF 調査の募集期間中、製造販売業者は、各臨床試験実施施設において、当該 機器に曝露された患者の代表的な大多数（例えば、実施可能であれば 90％以上）を登録するよう計画す べきである（17 ）。これは、重大なリスク（すなわち、高残留リスク又は重篤な有害事象を引き起こすリスク）を 伴う装置について特に重要である。
* 安全性と性能を反映する客観的な臨床データを収集することに加えて、PMCF試験は、二次エンドポイン トとして、使用者／医療従事者の視点に立った現実の使用感データを把握し、及び／又は、実際の使用状 況を再現できないために市販前データが不完全である場合に、追加的な使用感試験の必要性を検討するこ とができる（9.4節も参照）。

## 登録

希少医療機器に関連して、登録は、これらのしばしば異質な疾患に対する広範かつ包括的な知識ベースを構築するための貴重なツールと考えられている。そのため、適切で実行可能であれば、PMCF計画の一環としてオーファン機器を登録することが推奨される。

17IMDRF Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools（2016）を参照のこと。

PMCF の一環として、製造業者は、欧州全体で OD を投与された患者と投与されなかった患 者の転帰を比較することを目的として、当該疾患・病態を有する患者及び特定の希少疾病用医療機 器を投与された患者に関する十分に代表的な（例えば、可能であれば 90％以上の）データを収集するため の適切な登録の特定及び／又は開発を支援しなければならない。利用可能で適切な場合、製造業者は、国の機関または専門医協会によって設立され、管理されているレジストリーを利用することが強く推奨される。

製造業者は、選択したレジストリがなぜこのデータを提供するのに適しているのか、また、 市販前臨床データにおける特定された限界にどのように対処するのかを立証し、正当化す べきである。製造業者は、利用可能なガイダンス及び適切な方法論を用いて、機器のライフサイクルを 通じて機器の安全性及び性能を確認する目的で、登録データへの十分なアクセス及び 登録データの質を証明すること。

## その他の市販後臨床データおよび市販後調査

市販後の設定において、臨床データはPMCFの臨床試験以外の情報源から収集することができる。これらの情報源はしばしば「リアルワールドデータ」と呼ばれ、「リアルワールドエビデンス」の作成に利用できる。この臨床データは、市販後の設定（例えば、PMSやレジストリーのような特定のPMCF活動中）、臨床現場における機器の日常的な使用中に収集される。全ての機器と同様に、希少疾病用機器の製造業者は適切なPMSシステムを導入しなければならない18 。上述したPMCF活動に加えて、PMSから収集された臨床データは、これらの機器のライフサイク ル評価の一部として、適切に評価されるべきである。

希少機器の対象集団は、地理的、民族的、生理学的に多様である可能性がある。実臨床データを評価することで、稀な合併症を発見したり、機器の臨床性能に影響を及ぼす可能性のある民族性などの要因を理解することができる。このようなデータはレガシー・オーファンデバイスに特に関連性があり、臨床データが臨床評価・査定の目的に十分な質であることを条件として、入手可能な場合には考慮すべきである。

18MDR第83 条による

# パートB - 手続き上の考慮事項

# 届出機関の活動と責任

## 認証に先立つ届出機関の活動

19機器の OD 状態は、例えば、構造化された対話の一環として、適合性評価活動の前又は初回 の適合性評価活動中に、可能な限り早期に届出機関によってチェックされなければならない。これは、製造事業者から提供された正当な理由及び情報（4.2 節参照）、及び該当する 場合には、専門家パネルから届出機関又は製造事業者に提供された助言（11 節参照）に基づ くものとする。

希少疾病用医療機器のステータスが確立された場合、技術文書は非希少疾病用医療機器と同じ原則に 従って評価されるべきである。ただし、製造業者の臨床評価計画及び臨床評価報告書（CER）を評価する場合、製品レビュアー ／臨床専門家は、限られた市販前臨床データの許容性及び追加臨床データを作成するための適切な PMCF 活動など、本ガイダンスで取り上げられている側面を考慮する必要がある。

CERに対する届出機関の評価は、希少疾病用医療機器のステータスを裏付ける情報、該当する場合には、市販前臨床データにおける制限を受け入れる根拠、及び必要な追加臨床データを入手するために製造業者がPMS計画及びPMCF計画で提案した活動について述べるべきである。

## 認証の具体的な条件／規定

MDCGは、そのポジションペーパーMDCG 2022-14のpoint 17において、条件付き認証書の使用は、安全性の実証された実績のある機器に 強化された臨床エビデンス要件を適用するために必要な柔軟性を高めることに寄与することを認めている。市販前臨床エビデンスは十分であると考えられるが、PMCFを通じて完了または確認する必要がある希少機器は、ノーティファイドボディが特定の条件または条項付きの証明書を発行する可能性を利用できる良い例である。

具体的な条件や規定（20 ）は、例えば、製造業者に要求することで構成される：

* 指定された期間内に定められたPMSまたはPMCF活動（21 ）を実施し、追加の臨床データを作成すること（第9項参照）、
* 例えば、IFU、SSCP（植込み型及びクラスⅢの機器の場合）及び／又はその他の添付文書（第 5 章参照）において情報を提供することにより、当該機器の使用者に対し、当該機器の希少疾病（オーファン）ステータス、市販前臨床データにおける制限、及び使用者が製造者に事故、苦情及びその他の臨床経験を報告する方法に関する指示を適切に通知すること。

19MDCG 2022-14、ポイント15に記載されている通り。

20MDR付属書VIIの4.8項に従い、届出機関は、最新の臨床評価に関する届出機関による更なるレビューのための特定のマイルストーンを決定し（3rd インデント）、認証のために特定の条件または規定を定める必要があるかどうかを決定することができる手順を備えていなければならない（4th インデント）。

21MDR第56条(3)に従い、ノーティファイドボディ（Notified Body）は製造業者に対し、MDR附属書XIVのパートBに従い、特定のPMCF試験を実施するよう求めることができる。

## ノーティファイド・ボディによるサーベイランス

届出機関は、PMS データ、特に MDR 第 86 条に基づく合意されたサーベイランス活動及び PSUR 評価の一環としての PMCF から得られた主な所見を考慮し、当該機器のベネフィット・リスクプロファイルが当該機器の上市 を引き続き支持するものであるかどうかを検証しなければならない。サーベイランス活動及び認証取得後のモニタリングの一環として、ノーティファイドボディ は、定められた間隔での臨床データの更新など、製造業者を拘束し認証決定に関連する条件／条 項の遵守を監視する必要がある22 。該当する場合、特に認証の条件の一部として記載されている場合、ノーティファイドボディ は、製造業者が PMS、PMCF23 に基づき更新した臨床評価もレビューする必要がある。

製造者が認証書に記載された条件／規定を満たさない場合、届出機関は、その手続きに規定され ているとおり、認証書の有効性への影響を検討しなければならない。条件／規定を満たさない場合、最終的に認証書の一時停止または撤回につながる可能性がある。

# 専門家委員会の関与：希少機器の地位と臨床エビデンスに関する助言

その機器がオーファンデバイスの基準を満たすことを証明するのは製造業者ですが、MDR第106条（24 ）に基づき設置された専門家委員会は、オーファンデバイスの状態や臨床評価に必要な臨床データに関する助言を求めることができます。

## 専門家パネルによる協議

本項に記載された希少疾病用機器に関する専門家委員会の協議は、任意/任意であり、MDR第54条(1)に規定された臨床評価協議手続き（CECP）とは独立したものである。

以下の段落では、デバイスの開発または適合性評価の進捗状況に応じて、専門家パネルに相談するためのさまざまなシナリオを取り上げます。臨床エビデンスの要件に関する予測可能性を向上させるため、製造業者又は届出機関は、可能な限り早期に、その機器が希少疾病用機器の基準を満たしているかどうかについて、専門家パネルから独立した助言を求めることができる。

## MDR第61条2項に基づく早期科学的助言

MDR第61条(2)は、製造業者が臨床評価及び/又は調査を行う前に、製造業者が意図する臨床開発戦略及び臨床調査の提案を検討する目的で、専門家パネルに相談する可能性を規定している。MDR第61条(2)の適用範囲は、医薬品の投与及び／又は除去を目的とするクラスIIIの機器及びクラスIIbの能動的機器に限定されている。

希少疾病用医療機器のステータスは、市販前臨床エビデンスに期待されるレベル、特に市販前臨床エビデンスにおける制限の正当化、市販前臨床エビデンスの許容レベルに影響を与える。

22附属書VIIのMDRセクション4.10（1st 、1st インデント）を 参照。

23附属書VIIのMDRセクション4.10（4th 、1st インデント）を 参照。

24専門家パネルに関する詳細は、欧州委員会の[ウェブサイト](https://health.ec.europa.eu/medical-devices-expert-panels_en)および専門家パネルの事務局を務める欧州医薬品庁（EMA）の[ウェブサイトを](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices#ema-inpage-item-13045) 参照のこと。

臨床的不確実性（本ガイダンスのセクション3～7を参照）。従って、MDR第61条(2)の適用範囲内にあり、ODに該当する可能性のある機器の製造者は、MDR第 61条(2)に従って、意図する臨床開発戦略について専門家パネルに相談することが推奨される。この助言手続きは、特に**新規のオーファンデバイスに**有用であろう。

このような早期科学的助言の要請が希少疾病用機器に関するものである場合、専門家委員会は、必要な第一段階として、希少疾病用機器であることに関する製造業者の正当性を評価する。第二段階として、専門家委員会は、製造業者が意図する臨床開発戦略及び臨床調査の提案（オーファン機器については、特にPMCFの提案を含む）を審査する。MDR第61条(2)に従い、製造業者は、希少疾病用医療機器であること及びその臨床開発戦略に関する専門家パネルの見解を十分に考慮し、その考慮を臨床評価報告書に記載しなければならない。

## 臨床評価が進行中または完了した場合のアドバイス

MDR第61条(2)に基づく早期の科学的助言は、既に臨床評価報告書を作成しているか、臨床評価が進ん でいる製造業者にとっては遅すぎる。MDR第120条(3c)のポイント€25 に従い、2024年5月26日までに適合性評価申請書を提出する期限を考慮すると、これは多くの**レガシー機器に**当てはまるが、それらに限定されるものではない。

このような場合、MDR第106条(11)に従い、継続中の適合性評価手続の枠組みの中で、希少疾病用機器の状態及び機器の臨床評価に必要な臨床データに関する専門家パネルの助言を、届出機関が求めることができる（下記(a)参照）。

例外的なケースとして、製造業者は、臨床評価が進行中または既に終了している場合であっても、希少疾病用医療機器のステータスおよびその臨床評価に必要な臨床データについて、専門家パネルからの助言を求めることができる（下記(b)参照）。

専門家委員会の助言の範囲は、届出機関または製造業者による要請によって異なる。OD状態のみに関する場合もあれば、製造業者の臨床評価に必要な臨床データ（限られた臨床データに関する正当化理由、臨床的不確実性の許容性、市販後の臨床フォローアップ活動案を含む）に関する場合もある。

### ノーティファイド・ボディから要請された助言

製造者がオーファンデバイスの地位を主張する機器の適合性評価に関与する届出機関は、MDR 106 条(11)に従い、専門家パネルに助言を求めることができる。このような要請を提出する前に、届出機関は製造者に相談し、例えば、専門家パネルに助言を求める計画を通知し、適切な場合には、製造者に要請に意見を提供する機会を与えるべきである。専門家パネルのキャパシティが限られていることを考慮し、届出機関は、専門家パネルの計画に想定される助言要請を含めるために、できるだけ早い段階でEMA専門家パネル事務局に連絡を取ることが推奨される。

25 適合性評価の正式な申請書を提出することは、MDR第120条に規定されている経過措置期間の延長の恩恵を受けるための条件のひとつである。

ノーティファイド・ボディからの助言の要請は、希少疾病用医療機器のステータスに関するものであり、場合によっては、限定的な臨床データ、臨床的不確実性の許容可能性、市販後の臨床フォローアップ活動に関する提案など、製造業者の臨床評価に必要な臨床データに関するものである。そのために、届出機関は、専門家パネルに助言を求める具体的な質問を提示すべきである。これらの質問は、製造業者から提供された臨床評価の予備的分析に基づくものでなければならない。

オーファン機器の適合性評価における一貫したアプローチを確保するため、MDCGは、特に、専門家パネルが既に製造者にオーファン機器のステータスに関する助言を提供していない限り、製造者のオーファン機器としての資格の主張に同意しない場合、またはこの点で不確かな場合、ノーティファイドボディがこのコンサルテーションを利用することを奨励します。

このような場合、届出機関は、適合性評価手続の早い段階、例えば申請審査段階で専門家パネルに相談すべきである。

要請された助言が臨床評価に関するものである場合、届出機関は、適合性評価手順全体 の中でそれがどのように最も適合するかによって、製造業者と合意して協議の時期を決定す べきである。

届出機関は、専門家パネルの考察を臨床評価評価報告書に含める必要がある。届出機関が専門家パネルと異なる見解を持っている場合、臨床評価評価報告書にそのような見解の相違の理由を記載する必要がある。

### メーカーからのアドバイス

MDR経過措置期間中の特別措置として、2027年12月31日または2028年12月31日（機器のリスククラスにより異なる）に終了するMDR経過措置期間中、すでに臨床評価を完了した、または臨床評価が進んでいる製造業者は、専門家パネルにオーファンデバイスのステータス、場合によっては臨床評価に必要な臨床データに関する助言を求めることができます。

届出機関による技術文書評価との重複を避けるため、製造業者は、届出機関が製造業者の臨床評価26 を評価する前に、専門家パネルの意見を考慮して臨床評価報告書を更新できる場合にのみ、 専門家パネルに助言を求めるべきである。製造業者の臨床評価計画書又は臨床評価報告書の草案は、依頼書とともに提出する文書として適 切である。製造業者は，適合性評価申請書などで，その要請及び専門家パネルから提供された助言について， 通知機関に報告しなければならない。製造業者は、専門家委員会の助言を、例えば臨床評価報告書の附属書として、通知された 機関が入手できるようにしなければならない。

26この可能性は、製造者がまだ臨床評価報告書を届出機関に提出していないオーファンデバイスに特に有効である。規則2023/607の施行に関連する実務的な側面に関する[Q&Aの](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/mdr_proposal_extension-q-n-a.pdf)セクション8で説明されているように、MDRの経過措置期間の延長の条件を満たすために、製造業者の申請書には、書面による合意の締結のために届出機関が必要としない文書であって、実際の適合性評価の前に製造業者によって更新される可能性が高い文書は必ずしも含まれない。

製造業者が既に届出機関に申請を行った後に専門家パネルに助言を求めようとする場合、製造業者と届出機関 は、専門家パネルの諮問が届出機関の評価を妨げないことに合意すべきである。これが確保できない場合、MDR第106条(11)に従い、専門家パネルの諮問は届出機関に委ねられるべきである。

## 専門家パネルの助言のスケジュール

MDRは、専門家パネルが助言を提供する期限を定めていない。しかし、医療機器分野の専門家パネルの指定に関する欧州委員会実施決定（EU）2019/1396の表227 、専門家が科学的助言などの特定の業務に対して報酬を得ることができる最大日数を、単純な事項、複雑な事項、非常に複雑な事項を区別して定めている。

## MDR第61条2項に基づく早期科学的助言

MDR第61条2項に基づく早期科学的助言について、EMAの専門家パネル事務局は、申請メーカーが適切に準備された要請書を提出し、専門家パネルが適時に助言を提供できるようにすることを目的とした、さまざまなステップからなるプロセスを設定している。

## 臨床評価が進行中または完了した場合のアドバイス

専門家委員会の助言が希少疾病用医療機器の基準を満たすかどうかの問題に限定される場合、専門家委員会は60日以内に助言を提供するよう努める。

専門家委員会の助言が、希少疾病用具であることと、製造業者が臨床評価に使用した臨床デー タの両方に関する場合、専門家委員会は、簡単な助言であれば、90 日以内に助言を提供するよう努め る。専門家委員会の助言は、希少疾病用具としての位置づけに関する専門家委員会の見解と、臨床データに関する専門家委員会の見解を明確に区別する必要があります。

専門家委員会が適切であると判断した場合、専門家委員会は2段階で助言を行うことができます。1つ目は希少疾病用医療機器のステータスに関する助言（60日以内に提供）、2つ目は製造業者が臨床評価に使用した臨床データに関する助言（前述の簡易な助言の場合、希少疾病用医療機器のステータスに関する助言の発行日から60日以内に提供）です。

## CECPとの関係

MDR 第 54 条(1)に規定される CECP は、製造業者又は届出機関が本ガイダンスに従って 専門家パネルの助言を求めた機器に適用することができる。このような場合、専門家パネルの助言と、製造業者または届出機関がそれをどのように考慮したかを、届出機関の臨床評価評価報告書に反映させる必要がある。

を CECP に提出しなければならない。ノーティファイドボディ（Notified Body）は、CECP 提出書類において、当該機器が自主的な助言手 続き（voluntary advice procedure）28 を受けたことがあるかどうかを示すべきである。

272019年9月10日付の欧州委員会実施決定（EU）2019/1396は、医療機器分野における専門家パネルの指定に関する欧州議会及び理事会規則（EU）2017/745の適用規則を定めたものである（OJ L 234, 11.9.2019, p. 23）。

28 MDCG 2020-13のセクションKも参照のこと。

# 付録

# 臨床評価報告書

## CERに含めるべきOD固有の情報

全機器の CER に関する一般的な要求事項の一部として、製造者は、CER に、本ガイダンスに記載されている、以下のような希少機器特有の検討事項の要約が含まれていることを確認すべきである：

* 第 4 項に従い、その機器が希少機器のステータスの基準をどのように満たすかの要約；
* 臨床データおよび残存リスクにおける特定された限界の要約（これらの特定方法の説明を含む）；
* 第5章に従い、臨床データおよび残存リスクにおけるこれらの制限の受容可能性を、特に以下のように正当化する：
  + 希少疾病用機器に関連する入手可能なすべての非臨床及び臨床データが評価され、29 、臨床データにおけるあらゆる限界が特定されていること；
  + 既存の非臨床データ及び限定的な臨床データが、附属書ⅠMDRの関連するGSPRが満たされていること、ベネフィット・リスク比が許容可能であること、及び臨床条件、技術水準、患者の安全性を考慮した上で、当該医療機器が臨床上のベネフィットをもたらすことが期待されることを示すのに十分であること；
  + 市販前の状況において、許容可能な期間内にさらなる臨床データを作成することは実行不可能であり、比例しない；
  + 製造業者が適切なPMCF計画を有しており、それが実行されれば、適切な期間内に臨床データを作成し、臨床データに残された限界に完全に対処することができること。
  + 当該医療機器の使用者は、当該医療機器の希少疾病としての位置付け、市販前臨床デー タの限界、及び使用者が製造者に事故、苦情、その他の臨床経験を報告する方法について、 （例えば、IFU、SSCP（植込み型及びクラスⅢの医療機器の場合）、及び／又はその他の添付文書にお ける情報の提供により）適切に知らされている。
* 第 6 節に概説されているように、臨床評価計画の一環として評価された該当する非臨床デー タの要約；
* 第 7 節及び第 8 節並びに付属文書 A.2 を考慮した上で、臨床試験を含め、特定され評価された市販前臨床デー タの概要；
* 明確で厳格かつ詳細なPMCF計画30 第9項を十分に考慮し、以下を含む：
  + 9.1項に記載されているリスク管理計画の概要。
  + 機器の臨床性能と臨床安全性をさらに評価し、臨床データにおける特定された限界に対処するために、市販後の段階で作成する必要があるデータの種類と質に関する記述；

29MDR付属書XIVに よる。

30 これは、CERの中で文書化されるか、CERの中で参照される別の「PMCF計画」文書として文書化される。

* + 製造業者がこれらのデータを適切かつ適時に作成する方法についての記述；
  + EU域内における本装置の年間使用患者数の予測；
  + 該当する場合、当該機器に関する EU およびグローバルでの PMCF 調査および登録を含む、計画中の PMCF 活動の概要；
  + 重大なリスク（すなわち、重大な残存リスク及び／又は重篤な有害事象を引き起こす高リスク）を伴う希少疾病用医療機器については、製造業者が、PMCF調査及び／又は登録を含むPMCF活動に、代表的な大多数の患者（例えば、実行可能であれば90％以上）を前向きに登録することを確認すること；
* セクション11に記載されている専門家パネルとのやりとりの要約；
* PMCF 計画に基づき、また、機器のベネフィット・リスク・プロファイルを変更するような新 たな情報が入手可能となった場合にはいつでも、事前に定められた間隔で、臨床評価報 告書を適宜更新する計画。

## CERの市販後更新

市販後設定におけるCERの更新の一環として、以下のOD特有の情報を強調し、最新の入手可能な情報に基づき、必要に応じて最新の情報に更新する必要がある：

* 第4項に従い、オーファン・デバイスのステータスに関する最新情報、
* EUおよび全世界における全製品売上高、
* 利用可能な代替品に変更がある場合は、それを強調する、
* 臨床データにおける制限の変更を含む、臨床エビデンスの更新、
* ベネフィット・リスク比に関する最新の判断のまとめ、
* 現在進行中のPMCF活動と、市販前臨床データの限界への対処に向けた進捗状況の概要報告。

# 希少機器の臨床試験に関する考慮事項

## はじめに

本セクションの目的は、希少医療機器の臨床試験を計画する際に、機器開発者が考慮しうる様々なアプ ローチ及び考慮事項の例示を提供することである。試験の特徴に関する要件を網羅的又は規定的に列挙することを意図したものではない。すべての臨床試験と同様に、希少疾病用医療機器の臨床試験は、関連する MDR 要件を遵守し、臨床医、ユーザー、患者代表などの利害関係者グループとの適切なレベルの関わりを含む、関連する優れた臨床実践の原則に沿って設計され、実施されることが期待されます。臨床試験に関する詳しいガイダンスについては、MDCG 2021-6 rev.1、MDCG 2024-3、MDCG 2024-5 も参照されたい。

## 研究集団の定義

研究対象集団の慎重な定義が鍵となる。希少疾病用医療機器の場合、対象集団は小規模であり（すなわち、年間12,000人以下）、例えば乳幼児や小児など脆弱である可能性がある。また、希少疾病・疾患は通常、出生時から患者に影響を及ぼすため、状況はさらに複雑になる。

この点から、包含基準及び除外基準は、ばらつき（すなわち、異質性又は「ノイズ」）が大きすぎ て臨床試験結果が不明瞭になるという意味で一般的すぎることなく、対象集団の最大数 を登録するのに十分な幅を持つべきである。多くの希少疾病用医療機器は脆弱な集団で使用されるため、適切な場合には、臨床試験に脆 弱な集団が含まれることが予想され、期待されている。このような場合、MDR 第 64 条～第 68 条に規定されている脆弱な集団の組み入れに関する要求事項 を満たさなければならない。

## 目的

多くの希少疾病用医療機器の場合、市販前臨床調査の主要な目的は、短期から中期的な臨床上の有益性、患者の安全性、有益性と危険性の比率の評価に焦点を当てることが適当であろう。追加の目的は、手技と装置の短期から中期的な性能と技術的成功に焦点を当てるべきである。PMCF試験については、長期的なエンドポイントに適切な焦点を当てながら、ライフサイクルを通した機器の総合的な安全性、性能、臨床的有用性を評価することを目的とすべきである。

## エンドポイントの選択

臨床成績エンドポイントは、臨床転帰、安全性及び臨床的有用性を評価するために、 関連する指標に基づいてあらかじめ設定されるべきである。選択されたエンドポイントの適切性及び妥当性は、規制当局、届出機関及び専門家委員会（該当する場合）がこれらのエンドポイントを理解し、受け入れることができるよう、臨床試験計画書（CIP）の中で明確に正当化されるべきである。重篤な有害事象の定期的な報告による安全性の継続的モニタリングは、評価プログラム全体を通じて重要なエンドポイントである。副次的評価項目は、機器の全体的な臨床上の有益性をさらに立証するために含めることもできる。

疾患特異的な臨床エンドポイントが標準であることに変わりはないが、希少疾病用医療機器が関与する特定の疾患については、そのようなエンドポイントが臨床の場で十分に確立、理解、検証されていない可能性がある。この点に関して、正当な理由があれば、適切に検証された代替エンドポイントを考慮することができる。このような場合、関連する疾患特異的な臨床エンドポイントは、可能であれば、市販後の設定、例えばPMCF調査において、その後調査されるべきである。

臨床上の有益性を調査するためのエンドポイントを選択する際には、患者の視点から優先事項や満たされていない医療ニーズを特定し、検討することが重要である。そのために、患者報告アウトカム（PRO）やその他の患者中心の指標を、二次的／探索的アウトカムやエンドポイントに含めることを検討することができる。これらは、患者のQOLや日常機能に対する装置の影響を評価するのに役立つ。しかし、PROはその性質上、バイアスや交絡因子の影響を受けやすいため、臨床的有用性を評価するための一次エンドポイントとして信頼できるのは、対象集団において他の客観的な臨床成績やエンドポイントが収集できないことが正当化でき、かつ、試験において適切で客観的な安全性エンドポイントも含まれるような例外的な状況においてのみである。PRO及びその他の臨床的に関連性のある評価項目を含めるかどうかを検討する際には、もし入手可能で適切であれば、独立した患者代表からの意見を求めるべきである。

## 研究デザイン

ランダム化比較試験（RCT）は、医療機器の臨床試験において望ましい試験デザインであると考えられがちであるが、この試験デザインはオーファンデバイスにとって課題をもたらす可能性がある。これには、倫理的な課題-例えば、代替品がない場合、または利用可能な代替品が同様の患者利益を提供しないと考えられる場合（等質性の欠如）-や、実際的な課題-例えば、機器が非常に少数の患者集団を対象としている場合、その一部を対照群に無作為化することは、十分な検出力を有するデータを適時に収集する能力を著しく阻害する可能性がある-が含まれる。このような場合、正当な理由があれば、あまり一般的でない方法論的アプローチも許容される。

多くの試験計画が希少機器の臨床調査に適している可能性がある。デザインの選択は、その長所と限界（例えば、バイアスや交絡因子に対する脆弱性）、 倫理的及び実際的な課題に対処する能力という観点から慎重に検討されるべきであり、 ケースバイケースで正当化されるべきである。適切と思われる代替研究計画の例としては、クロスオーバー計画、 適応計画、逐次計画などがある。

## クロスオーバー・デザイン

クロスオーバー調査では、各参加者は無作為の順序で2つの治療（すなわち、介入と比較対象）を受け、その間に「ウォッシュアウト（wash out）」期間を挟み、自身の対照として行動する。クロスオーバーデザインは、交絡のリスクを減らすと同時に、必要な参加者数を減らすことができるため、場合によっては適切な場合もある。

## 適応設計と逐次設計

適応的・逐次的デザインは、臨床研究の過程で実施される予定の中間解析に基づいている。

適応調査は、試験の進行に伴い、いくつかのパラメータ（例：必要標本数、無作為化比、解析数）を変更できる可能性がある。しかし、過度または不必要な適応の結果、調査の完全性が損なわれないよう に注意する必要がある。可能であれば、計画された中間解析の予想結果に基づき、予想される又は可能 性のある全ての試験の適応を臨床試験計画に記載すべきである。

ある種の高リスク機器については、適応試験デザインにおける段階的アプローチが適切であり、患者のリクルート、使用された方法と研究された変数、追跡調査、治験責任医師と施設の資格など、重要だが不確実な側面の評価に役立つ可能性がある。

逐次計画は、主に試験の主要評価項目の中間解析に基づいており、適応的臨床試験とは異なり、パラメーターの適応は認められていない。その代わり、段階的方法論では、あらかじめ定義された各群／コホート／患者層が転帰に達した後も、継続的な定期的解析が可能であるため、臨床的有益性の十分なエビデンスがあるかないかを判断する中間的な機会が与えられる。

適応的で逐次的な方法論は、より柔軟性を提供することができるが、この方法はタイプI（偽陽性）エラーに対して脆弱である可能性があることに注意することが重要である。これらの試験デザインから得られた臨床データを評価する際には、このエラーの可能性を考慮すべきである。

適切な場合、中間解析は適合性評価のための初期臨床評価を支持するのに十分かもしれない。このような場合、臨床データの継続的収集と試験参加者の適切な長期フォローアップを確実にするため、可能であり、なおかつ等質性がある場合には、CIPで計画されたとおりに試験を完了まで継続すべきである。

## その他の研究デザイン

その他、市販前臨床調査として適切と思われるデザインには、以下のようなものがある：

* 機器に曝露された全患者を対象とした前向き観察研究（例えば、連続した全患者について転帰が報告された単一群）、
* 同時にマッチさせた対照被験者との比較研究、
* 過去の対照薬との比較試験（適切かつ正当な場合、例えば、ODが生命を脅かす疾患を対象としており、代替薬がない場合など）。

PMCF計画の中で、製造業者は適切な場合には以下の臨床試験デザインを考慮すべきである：

* 適切な盲検化（例えば、二重盲検化または一重盲検化、および／または臨床エンドポイントの盲検化）を行った、ODと最新技術を比較したRCT、
* 非盲検非盲検RCT、
* プロスペクティブな観察コホート研究を追加し、マッチさせた対照を同時に行った、
* 適切なレジストリを用いたレジストリベースのRCT（ネステッド試験や単純RCT）。

研究デザインの選択については、倫理的及び実際的な課題を認識した上で、正当化し、 適切に文書化する必要がある（例えば、CEP、CER、及び／又は PMCF 計画において）。バイアスの最小化、研究の代表性、研究結果の透明性に関して考慮する必要がある。

## 統計的考察とベイズ的アプローチ

希少機器の臨床試験の多くでは、統計解析への頻出主義的アプローチは特に困難である。希少（亜）集団からの患者リクルートが推測統計解析を達成できないか、不適切にすることがあるからである。このような場合、記述統計的手法、または状況によってはベイズ的手法のような頻出主義的手法に代わる手法がより適切である。

ベイズ的アプローチは、非常に幅広い可能性をカバーしている。ベイズ分析やハイブリッドベイズ分析では、確率の記述（例えば、「実験的治療が有効である確率」）は、蓄積されたデータと事前（既存）データの組み合わせに基づいて行われる。この意味で、ベイズ的アプローチは適応的ともいえる。

臨床試験データの解釈可能性を高めるのに役立つのであれば、先行臨床試験や進行中の登録などの情報源から得られた過去の対照データを含む外部対照の使用も、実行可能な方法であろう。対照として使用されるのは、同じ病態や疾患を有し、同等の臨床的・人口統計学的特徴を有する患者のみであるように注意すべきである。

事前データの使用はベイズの応用では一般的ではないが、事前データに関する信念の表現はこの枠組みでは異なる。事前データ（文献、専門家、登録など）についての信念は、もっともらしい分布の形で表現される。その後、研究からの観察データが収集され、事前データ／証拠に関する信念と組み合わせると、事後信念（分布）として知られる更新された事前データが決定される。このようにして、蓄積された観測データと歴史的知識および専門家の意見とが組み合わされ、継続的な評価の基礎が形成される。

ベイズ・アプローチを使用する潜在的な利点は、より大きなサンプルサイズに伴うI型エラーの制約を回避できることである。しかし、I型エラーがないからといって、ベイズ・アプローチに他の決定エラーがないわけではなく、これらを考慮する必要がある。事前信念に関する不確実性を多かれ少なかれ表現する事前分布を形成する柔軟性は、サンプルサイズの要件に影響を与える可能性がある。

別の方法として、「ハイブリッドベイズ」アプローチを考慮することもでき、こ れは、頻度論的アプローチを使用できる一方で、過去のデータにおける不確実性の 表現を可能にする。これは試験結果の結論に重要な影響を及ぼす可能性があるため、既存データに関する事前確信の表現の正当性は、臨床的及び統計的証拠により厳密に裏付けられるべきである。機器Aの方が機器Bより奏効率が高い確率が高い」というような記述が使用される場合、その差が臨床的に意味のあるものであることを確認することが重要であろう。

例えば、意思決定理論的、情報価値的、メタ分析的（ベイズ法によるエビデンス統合を含む）アプローチなどである。しかし、誤った結論を導く可能性のあるデータ主導のアプローチを避けるため、方法論が事前に特定され、臨床的解釈が明確であることを確認するよう細心の注意を払うべきである。

## コンパレーター／コントロールの選択

一般的に、同時併用可能な活性比較薬が望ましいが、現在代替薬がない希少疾患や病態が多いため、実現は難しいかもしれない。

場合によっては、対照のない、あるいは過去の対照を用いた非盲検試験の臨床データも許容されるかもしれないが、試験デザインの選択という点で、十分に正当化されなければならない。

対照群に割り付けられた被験者には直接的な利益がない可能性があるため、偽薬や比較対象なしも考えられるが、問題があるかもしれない。そのような場合、対照群に割り付けられた被験者は、その病態の管理において最新の技術を受けなければならない、すなわち、少なくとも通常の臨床で受けるケアと同じレベルのケアを受けなければならない。

## モニタリング

一般に、 治験依頼者による適切なモニタリングは、治験実施計画書及び規制要件の遵守を確保 することを目的とすべきである。加えて、独立したモニタリング（例えば、データ安全性モニタリング委員会（DSMB） 及び／又は臨床イベント委員会（CEC）によるモニタリング）は、試験の実施期間中、 試験参加者にとって許容されるレベルの安全性が維持されていることを確認するために、 適切に含めるべきである。

31 、医療機器に関連する重篤な有害事象のリアルタイムモニタリングに役立つ統計的手法もある。これらは小規模の調査に適しており、進行中のプロセスにおいて（各組込または組込群の後に）特定の出現リスクの頻度を再推定することができ、リスクが許容可能な発生率または頻度の閾値を超えるような状況を予測することにより、臨床調査における停止規則を設定することができる。

31 例えば、オブライエン・フレミング、ポコック、ヘイビトル・ペトのようなストッピング・バウンダリー。

# 臨床データの希少適応症への外挿

## 主要な側面

製造業者により、希少集団又は適応症、及び非希少集団での使用が意図されている機器 は、「他の集団／適応症」での使用から得られた臨床データを有している可能性がある。状況によっては、オーファン集団／適応症における意図された使用の臨床評価のために、 他の集団／適応症からこれらの臨床データを外挿することが適切な場合がある。

この臨床データの外挿の妥当性は、ケースバイケースで検討されるべきであり、機器の特性、非希少疾病者集団／適応症における機器に関する既存の知識、意図された希少疾病者集団／適応症に対する機器について知られていること、または外挿できること、治療される基礎疾患または状態を含むいくつかの要因によって異なります。

外挿された臨床データがどの程度信頼できるかは、機器によって異なる。一般的には、外挿された臨床データを他の臨床データと組み合わせることで、希少疾病用医薬品の効能・効果を承認するために十分な臨床エビデンスが得られることが期待されます（いわゆる「**部分的外挿**」）。あまり一般的ではありませんが、外挿された臨床データが、追加の臨床データを必要とすることなく、オーファン適応症のための十分な臨床エビデンスを提供することが適切な場合もあります（いわゆる「**完全な外挿**」）。いずれの場合も、この外挿の適切性は、製造業者により評価され、正当化され、届出機関により評価される必要がある。届出機関は、外挿データを他の既存の臨床データ及び非臨床データ並びに PMCF 計画とともに検討することができる。PMCF 計画は、既存データに基づいて、希少疾病用医薬品としての適応症／意図された用途に対す る、機器のライフサイクル全体を通しての安全性と性能を評価するものでなければならない。

**部分的外挿**：外挿された臨床データは、他の臨床データ及び非臨床データの情報源と適切な統計モデル又は方法論によって組み合わされ、希少疾病の効能・効果を裏付ける十分な臨床エビデンスとなる。このような統計モデルの構築には、利用可能なアウトカムをオーファン（サブ）集団／適応症のアウトカムに結びつけるのに役立つ測定変数が利用可能であることが必要であると予想される。必要な変数がデータソースにない場合、部分的な外挿は適切でないかもしれない。モデルが適切であると判断された場合、そこから得られた推論は、希少疾病用具の適応を支持するために使用することができます。

**完全な外挿**：完全外挿：外挿された臨床データが、希少疾病用医薬品の効能・目的を裏付ける十分な臨床エビデンスを提供するために、臨床データの主な情報源または唯一の情報源（完全な代替）として使用される。希少疾病用医薬品の効能・目的の初回認定のためには、最小限の臨床データしか必要としない。

他の（サブ）集団／適応症での使用から臨床データを外挿することの妥当性は、主に3つの要因に左右される：

* 提案された孤児亜集団／適応症と、データが収集された他の集団との間の特徴の類似性を含む、データの妥当性；
* 科学的妥当性（32 ）および適合性（suitability）の観点からのデータの質。

32MDR付属書XIVの1項(c)で要求される鑑定を 行う場合。

* オーファン適応症の安全性、性能、期待される臨床的有用性を評価するのに十分な臨床的エビデンスをデータがどの程度提供できるか。

## 外挿を検討する際の決定プロセス

臨床データの外挿適合性を判断するために、以下のステップに従い、臨床評価報告書に記 載する。

### 臨床データの外挿適合性

臨床データは希少（サブ）集団／適応症に関連するか？

臨床データは、以下のことが正当化される場合、データ外挿の目的に関連しているとみなすことができる：

* 1. その装置の適応症は同じであるが、異なる集団におけるものである；
  2. 非希少疾病集団で測定されたエンドポイントまたはアウトカムが、意図された希少疾病（亜）集団で使用された場合にエンドポイントとして測定されるものと同一または類似していること、**および／または**
  3. 非オーファン集団からの臨床データは、オーファン集団に関連すると予想される有効な代替エンドポイントを提供する。
     + この場合、他の集団の臨床データ、例えば、利用可能なデータセットの中で、目的とする別の長期エンドポイントを予測することが示されている有効な代替エンドポイントを用いて、信頼性が高く有効なモデルを用いて、希少集団のエンドポイントを予測することができる。
* I(a)～I(c)のいずれかが真の場合 🡪 外挿に適している可能性がある**。**
* そうでない場合 🡪 不適当。

### 外挿の範囲の決定

医療機器の安全性及び／又は性能に臨床的に意味のある影響を与えうる程度に、医療機器、患者、又は疾患／病態の特性が、オーファン集団と他の（サブ）集団／適応症との間で異なっているか？

特に、臨床的に意味のある違いがあるかどうか：

* 1. 使用目的地および/または使用期間
  2. 装置の特性（サイズ、形態、適応症など）？
  3. 患者の特徴は？
     + 例えば、希少（サブ）集団／適応症に特有であり、機器の期待される安全性／性能に影響を与えうる特性。機器によっては、特定のサブグループの患者のみに関連する特別な配慮を必要とする場合がある。

例えば、「negative」の違いについては、特別な配慮が必要かもしれない：

* + - * 薬物動態学／薬力学
      * 暴露期間に関するリスク（長期毒性の違いなど）
      * 年齢、性別、民族性、体格
      * 小児集団の場合、成長期の子供の生理学的変化に対する装置の潜在的影響、およびその逆。
  1. 2つの集団/適応症間の疾患の特徴は？
  2. 他に関連する違いや要因はあるか？

外挿を制限する可能性のあるその他の要因には、以下のようなものがある：

* + - 対象（サブ）集団における疾患や状態に関する十分な知識、
    - 部分的な外挿や他の臨床データとの組み合わせ（例えば、2つの（サブ）集団／適応症間で予想される差異）を目的とした適切な統計的手法は特定されていない、
    - 臨床データが、適応外使用または非オーファン集団内での誤用から得られたものである（すなわち、非オーファン集団での使用が意図された目的から外れている）、
    - データの作成時から技術的な状況が変化しているため、過去のデータは将来的に収集される新しいデータとは異なる可能性が高い、
    - 特定の機器に対する強制的な臨床試験の必要性（MDR第61条4項による、MDCG2023-7参照）など、特定の適用される規制要件。
* II(a)～II(e)がすべて "NO "の場合 🇶完全収集に適する可能性がある。33 、 臨床データを評価・分析し、**IIIに進む**。
* II(a)～II(e)のいずれかが「はい」と答えた場合 🡪 部分的収集に適する可能性がある。2 、臨床デー タを評価・分析し、**IVに進む。**

### 完全外挿の適性

外挿された臨床データは、希少疾病の適応症に対する機器の安全性、性能及び臨床的有用性を評価するための十分な臨床的証拠を提供するのに十分な量及び質であるか。

* YES」の場合 🇶 **完全摘出に適して**いる可能性が高い。34 それに応じて臨床評価を行う。
* NO」の場合 🡪 部分的抽出に適している可能性がある；

**IVに進む。**

### 部分外挿の適性

2特定された差異や限界にもかかわらず、外挿された臨床データは、希少疾病適応症の臨床エビデ ンスの一部として使用するのに適しているか？

* YES」の場合 🡪 **部分的抽出に適して**いる可能性が高い**；**

それに応じて臨床評価を行う3 。

* NO」の場合 🡪外挿は行わない。

33MDR Annex XIVセクション1(c)および1(e)に準拠。

34MDR付属書XIVパート Aによる。



