

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成17（2005）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

妙中 義之

### II. 分担研究報告

1. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

妙中 義之

2. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）

葛谷 信明

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 参考資料

厚生労働科学研究費補助金（(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

## 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

平成 16 年度総括研究報告書

主任研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

### 研究要旨

医療機器の GCP の取り扱い上、新しい医療機器に関してはその運用法を検討する必要がある。また、体外診断薬に関しては臨床データ取り扱いに関して倫理上、適切な措置を講じるためのガイダンスを科学的根拠に基づいて設定することが必要である。それぞれの目的に即して初年度の研究を行った。本年度の研究成果を基に、次年度以降、新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める準備が整った。また、体外診断用医薬品にあつては、今後出現する遺伝子診断薬に関する評価基準の検討へと発展させるための初期の検討を行った。内容の異なる 2 つの分野の研究であり、詳細はそれぞれの分担研究者の研究報告を参照されたい。

### 研究目的

新しい医療機器 GCP では、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、それらの GCP 上の取り扱いを明確にする必要がある。また、体外診断用医薬品の中で人の検体を用いる診断情報リスクが高いものでは、その臨床データ取り扱いに関して倫理上、適切な措置を講じるためのガイダンスを科学的根拠に基づいて設定することが必要である。本研究では、医療機器 GCP がそのまま適用できない新しい医療機器に関し、必要とされる GCP 上の取り扱いと体外診断用医薬品に関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

### 研究方法

医療機器 GCP に関する研究では、1)

新規医療機器のうち医療機器 GCP で対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関する GCP 上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器 GCP で対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査する。体外診断用医薬品臨床評価研究については、1) 体外診断用医薬品のうち、診断情報リスクが高いものについての分類を実施し、臨床上の取り扱いに関する事項を整理、2) 国際的状況の調査、3) 遺伝子診断薬の倫理に関する情報収集・問題点整理、4) 臨床評価に関するガイダンス案の提案、などのうち特に初年度は、診断情報リスクが高いものの分類・臨床上の取り扱いに関する事項の整理とともに、国際的状況を調査する。

研究結果

医療機器をGCP上どのように取り扱うかの検討を進めるための準備を行うとともに、国際状況の調査として各種のガイドラインや国際ハーモナイゼーションの動きと連動して調査を行った。また、体外診断用医薬品でも臨床評価の取り扱いに関する検討を、諸外国における基準を参考として進めることにより、諸外国と整合したガイダンス案を提案する準備を行った。

#### 結論

本年度の研究成果を基に、次年度以降、新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める準備が整った。また、体外診断用医薬品にあつては、今後出現する遺伝子診断薬に関する評価基準の検討へと発展させるための初期の検討を行った。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

平成 16 年度分担研究報告書

分担研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

## 研究要旨

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、それらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPがそのまま適用できない新しい医療機器に関し、必要とされるGCP上の取り扱いに関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。本年度、医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションの流れへのキャッチアップなどを行うべく、各種資料の整理と解釈、関連する諸方面との討論や情報収集に基づいた論点の整理、人工心臓などを中心に、国内の現状と海外、特にこの分野で臨床試験が先行している米国での非臨床および臨床試験のガイダンスの比較、などを行った。医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションに関しては2005年1月にオーストラリアのキャンベラで行われたGlobal Harmonization Task Force for Medical DeviceのStudy Group 5の活動が医療機器の臨床試験に関するガイダンスを作成する上で、重要であると考え、その資料およびその会議への出席者との討論を行った。また、人工心臓に関する米国のConsensus Conference Report “Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design”は循環補助装置を中心とした米国の考え方を纏めたものであるが、この内容は多くの医療機器、特にハイリスク医療機器に共通する臨床試験上の問題点を指摘しているもので、示唆に富んでおり、その主な論点を整理した。その結果、医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性が再確認された。本年度の研究成果を基に、次年度以降、新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める準備が整ったと考える。

## 研究目的

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関し

てはそのまま適用できるものではなく、それらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPがそのまま適用できない新しい医療機器に関し、必要とされるGCP上の取り扱いに関

して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

#### 研究方法

医療機器GCPに関して、1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査した。より具体的には、医療機器GCPをどのように運用するのが良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けすべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて3年間に渡って研究する。本年度は、医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションの流れへのキャッチアップなどを行うべく、各種資料の整理と解釈、関連する諸方面との討論や情報収集に基づいた論点の整理、人工心臓などを中心に、国内の現状と海外、特にこの分野で臨床試験が先行している米国での非臨床および臨床試験のガイダンスの比較、などを行った。

#### 研究結果および考察

医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションに関しては2005年1月にオーストラリアのキャンベラで行われた

Global Harmonization Task Force for Medical DeviceのStudy Group 5の活動が医療機器の臨床試験に関するガイダンスを作成する上で、重要であると考え、その資料およびその会議への出席者との討論により以下のような点が重要であることが判った。

1. 医療機器の安全性と性能に関する基本原理の遵守を証明するためには、臨床エビデンスの入手、編集、発表に関する指針が必須である。
2. 医療機器は多種多様で、基本となる技術も多い。そのため、基本原理の遵守を証明するエビデンスから構成されるものを特定しようとする場合は医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局には、同様に多大な努力目標が課される。技術の中には、すでに何年も利用されており、臨床上の安全性と性能の点で十分に確立しているものもあるが、人体への応用がこれまでほとんど行われていない最新技術を駆使した新技術を採用している医療機器も多数ある。さらに、新しい医療機器の意図される目的と臨床応用はかなり幅広く、患者の種類も多岐にわたるかもしれない。
3. 医療機器の周辺環境が複雑であることを考えると、基本原理の遵守を証明するためには、受け入れられる臨床エビデンスとは何かについて、事例ごとに評価しなければならない。このためには医療機器の開発プロセス、リスク管理、臨床(および他の)データの入手と評価が開発プロセスの中で果たす役割を理解することが重要である。

4. 臨床試験には、医療機器の意図される使用に関する達成目標、調査の計画、方法論、統計学的考察および調査を明記したプロトコルがある。さらにプロトコルに対する実際に行われた試験の遵守程度、調査から得られたデータ、データの統計解析、科学的仮説に関する考察を示した報告もある。臨床試験には、販売承認を得るために医療機器開発中に実施される試験、販売承認後に実施される試験が含まれる。後者は、医療機器の安全性、性能、特徴を明確にするために医療機器メーカーが行うか、あるいは当該医療機器の相対的メリットを確立するために対照の医療機器との比較検討データを得るために臨床医が行うかのいずれかである。
5. 臨床評価は医療機器メーカーが実施するプロセスであるが、各国の規制要件により、安全性および性能に関する基本原理への遵守を確立するために、適合化評価機関および規制当局が実施する場合もある。医療機器メーカーが実施する場合、臨床評価は継続したプロセスでなければならない。すなわち、臨床上の安全性および性能に関する情報は、市販経験の期間中(後)に定期的にモニターし(有害イベントの報告、臨床調査の結果、文献の発表など)、新たな情報を考慮してリスク・ベネフィットは見直されなければならない。臨床評価の報告は、主に臨床調査報告、文献報告/レビューおよび臨床経験の臨床データである。基本原理を遵守したエビデンスの確立に必要なデータは、医療機器の特徴、医療機器の使用状態、

注意事項などの制約条件の有無妥当性、および使用経験値によって異なることがある。臨床評価の主な目的は、医療機器に好ましいリスク・ベネフィット比率が存在の立証である。このため、臨床評価にはリスク管理参照文書を横断的に調べる必要がある。

さらに、人工心臓に関する米国の Consensus Conference Report “Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design” は循環補助装置を中心とした米国の考え方を纏めたものであるが、この内容は多くの医療機器、特にハイリスク医療機器に共通する臨床試験上の問題点を指摘しているもので、示唆に富んでいる。主な論点は以下の通りである。

1. 薬物による心不全治療が、施術やデバイスの利用へと進歩するに伴い、有効性評価には根本的な相違点が生じている。薬物の開発とは異なり、デバイスの進歩は追加的であり、経験に基づいて改良される。デバイスの影響は目に見えて分かりやすい。デバイスの場合、最も明白なリスクが、新薬のそれに先行して明らかになるということが、理由の一部である。心不全が発生した際の自然な経過によって、デバイスの効果が覆い隠されたり、デバイスの働きに似た作用が発生したりすることないと考えられる。実際的に考慮すべきは、患者1例あたりの1つの試験におけるコストに関連している。既製品による大きな利益を得ていない企業に、金銭的な抑制がかかる。しかし、臨床的に有意な利益はデバイスが新薬の開発を

上回るため、推定サンプルサイズは予想より少なく済む。また我が国の現状を鑑みると、脳死者からの提供心臓の圧倒的不足などから考えて、治験期間の長期化を避ける意味からも適切な症例数の決定が、我が国全体の利益を考えた場合極めて重要であると考え。

2. 薬物治療の指針となるエビデンスの骨子は、主として薬物承認前に完了している大規模試験からのエビデンスによるものである。一度承認されると、処方、用法遵守および他剤との併用が多様となるため、特定の薬物の使用を確認したり、また、効果が特定の薬物に起因すると証明したりすることが困難となる。このような理由から、市販後調査では心不全に対する薬物に関して限られた情報しか得られない。それに対して、デバイスは正にその複雑さとその影響の明白さゆえ、適切なレジストリが維持されている限り、その使用や転帰を追跡することが比較的容易である。したがって、デバイスの最終的な使用の指針となる一連の累積エビデンスは、最初の承認以後に得られた情報から、より多く得られることになる。その意味で市販後臨床調査の重要性は高い。
3. 全ての新しいデバイスは「十分に照査された科学的試験」または「妥当な科学的エビデンス」を通じて「安全かつ有効」であることが、医療器具修正法に準拠するよう要求されている。機械的循環補助デバイスは3つのリスクカテゴリーの最高ランクに含まれる。したがって、FDAから市販前承認(PMA)

の決定を受ける前に申請者は臨床試験を実施しなければならない。機械的補助デバイスの試験を実施するためには、いくつかの特徴的な難問がある。左室補助装置(LVAD)がその好例と言えるデバイスの技術革新は拡大し、発展し続けているため、デバイスの臨床試験をいつ実施するのか、また研究段階や市販後の段階を通じて継続的に改良を続けていく中で、どの開発部分を「凍結」させるべきかを決定するのは困難である。疾患重篤度が高度であるために観察期間が制限され、人道的観点からプロトコルにない代替治療を考慮せざるを得ない場合の試験デザインについてはほとんど前例がない。癌やAIDS等、生命を脅かす他の疾患により、厳密な市販後試験をより強調する方向に移行する一方、倫理的葛藤を最小限に抑え、PMA手続きを短縮した研究デザインが考慮されるようになってきた。ランダム化対照試験(RCT)は依然として、治療的インターベンションを比較するための最も強力かつ高感度のツールであり、新しいテクノロジーを容認させるためには最も説得力があると考えられている。前述で詳細を説明したとおり、薬物とデバイス間では相違点が多く存在する。そのため、医薬品の試験からのRCTを機械的補助デバイスの試験にそのまま当てはめるのは困難である。

4. ランダム化が行われると、患者と主治医は選択された治療法を知ることになる。ここが、二重盲検の薬物試験におけるプラセボ群の参加者とは異なる。



生命を脅かす疾患と非盲検化治療を組み合わせることで、試験開始時の医師の均衡を越えた倫理的問題が持ち上がる。試験経過中に、そのデバイスによる明らかな影響が、患者を追跡する試験担当医師にとっての均衡の維持を脅かす場合がある。遮蔽されていない情報に個人として反応するため、患者はランダム化の前でさえ均衡の立場を取ることが難しいと思われる。新しい試験に同意している患者は、すでにその処置を肯定的に受け止める方向に偏っている可能性があるため、対照群へのランダム化をすなわち希望喪失と捉え、個人的転帰に悪影響を与える恐れがある。

5. ランダム化と対照群の問題は、事前に定めた時間または中間エンドポイントの達成後に「人道的使用」として有効デバイス治療を施す、という選択肢とともに非盲検試験に残すことができる（当初のコホートのみが比較されるため、これは真のクロスオーバーデザインとは言えない）。これにより、被験者の募集と保持という点において希望が生まれる可能性がある。しかし、対照群にランダム化された後も、全力を投じ続けるよう患者と医師をあらためて動機づける必要がある。患者の嗜好がある程度許容するランダム化試験のモデルであれば、被験者の募集と患者の満足度は向上すると思われるが、デバイス治療を望まない患者に対しては転帰に関するより多くの情報を提供しなければならない。患者の嗜好が治療の選択に影響する程度は、この疾患や他

の生命を脅かす病態の大きな倫理的問題となっている。より実際的な見地からは、必要とされているサンプルサイズの増加よりデザイン修正の利点の方がどの程度価値があるのかは明らかではない。

6. 広範な支持基盤を持つデータの欠如と、死亡率、罹患率および資源活用の影響が大きいことから、重度心不全のレジストリを創出することが強く求められている。このような多施設共同レジストリが実現すれば、転帰予測のためのリスクの層別化と、コホート間の相違の調整に役立つ多変量回帰モデルの考案がともに進歩すると考えられる。高リスク集団を特定する能力の信頼性が高まることで試験デザインが洗練され、突破口範疇のデバイスの認識が促される。標的集団の選択と事象発生率の予測が向上することにより、RCTのデザインも能率的になる。今日、機械的循環補助の分野における信頼できる進歩には、承認前後の全ての植込み型デバイスを含む強制的レジストリの確立と維持が必要であるという幅広い合意がある。その規約を最初の承認時に正式に結び付けておくことで、デバイス承認後に機械的補助デバイスを使用している患者に関する特異的なベースラインデータの収集を求めることも可能となる。承認前の試験が容易で承認後の追跡が困難な薬物治療とは異なり、適切なレジストリ文書を伴う機械的循環補助デバイスは、治療が承認前のものであるか、承認後のものであるかによって、証拠の重さが違ってくる。その

事実により、機械的循環補助デバイスは支持を勝ち得る可能性がある。

7. デバイスと薬物に重要な相違があるからこそ、革新性と柔軟性を特徴とした新奇な試験デザインが必要になる、という結論に達した。複数のインターベンションを明瞭に比較するための最も強力なツールはやはりランダム化臨床試験であるが、そのバリエーションには、対照から試験治療への時限移行、患者のリスクや好みに応じた割り付け、および道義的にデバイスを使用するための任意クロスオーバー基準などが考えられる。
8. 新しい治療から最も大きな利益が得られると考えられる高リスク集団のための重度心不全の全国的転帰データベースがあれば、おそらく大きな影響がもたらされ、それによってデバイスの設計と試験を促すことができる。また、産業界と協力してデバイス装着後の転帰に関するレジストリを設定することは、「突破口となる」デバイス療法の特

定と、この新しいテクノロジーの改良と容認の促進に役立つであろう。本会議で示されたとおり、科学者、技術者、産業界、臨床検査担当医師ならびに規制および支払い当局が今後の提携において継続的に協調していくことが、機械的循環補助の進歩を加速させることになる。

#### 結論

医療機器 GCP の実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性が再確認された。本年度の研究成果を基に、次年度以降、新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める準備が整ったと考える。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）

平成 16 年度分担研究報告書

分担研究者名：葛谷信明 所属：国立国際医療センター臨床検査部、内分泌代謝科

### 研究要旨

本年度は体外診断用医薬品のうち診断情報リスクが高いものを抽出するために、昨年度厚生労働科研費により施行した体外診の使用現況の調査と製品の特性等にもとづく分類により体外診の整理を試みた。体外診は血清、血漿、尿などの検体と細胞を用いる検体がある。細胞や遺伝子の検査は診断情報リスクが特に高いと考えられるが、現状では 20-30%ほどの比較的専門施設で行われているにすぎない。これらの検査の臨床評価に際しては専門施設における検体提供者の個人情報と検体の連結非可能性が重要と考えられる。

### 研究目的

体外診断用医薬品は今まで GCP 非適用であったが、ヒトの検体を用いて測定を行うので個人のプライバシーや場合によっては遺伝子情報などが関与してくる。そこで新しい体外診断用医薬品の臨床評価を行うためには、GCP と類似した倫理上のガイドランスを科学的根拠に基づいて設定しておくことが必要で、臨床評価はガイドランスに従って施行する必要がある。このような観点からガイドランス案を提案するための基礎的検討として、本年度は体外診断用医薬品のうち診断情報リスクが高いものを抽出するために、昨年度厚生労働科研費により施行した体外診断用医薬品の使用現況の調査とその製品の特性等にもとづく分類により体外診断用医薬品の整理を試みた。

### 研究方法

一昨年度厚生労働科研費により全国の体外診断用医薬品使用者（臨床検査専門医、医師、臨床検査技師、看護師、薬剤師および一般消費者）あてに調査した体外診断用

医薬品の添付文書のあり方及び適正な安全性情報の提供方法に関する研究（H15-リスク-052）のアンケート結果をまとめ、体外診断用医薬品の 1）使用状況の現状を検討するとともに、2）製品の特性等に基づく分類を行い、3）その特性に応じた臨床上の取扱いに関する事項の概要を考察した。

### 研究結果および考察

このような体外診断用医薬品の使用状況調査は始めて行われた。体外診断用医薬品は、検体中の測定対象から、(1)アミノ酸、ペプチド等、(2)薬物等、(3)抗原等、(4)ウイルス等、(5)細胞等、(6)遺伝子と項目分類されている。また測定の性状からは、(a)定性検査、(b)定量検査、(c)病理検査、(d)微生物検査、(e)核酸用検査、(f)ウイルス検査、(g)輸血用検査などに分類される。これらの検査は、血清、血漿、尿などの体液か、細胞、臓器などの組織を検体としている。現在、アミノ酸等、抗原等、ウイルス等の検査は広く測

定されているが、これらの検査の臨床評価に際しても診断情報リスクは存在する。特に検査結果が少数の疾患と強く対応しているような場合には個人情報との非連結性は大事である。一方、細胞や遺伝子の検査は診断情報リスクが特に高いと考えられるが、現状では 20-30%ほどの比較的専門施設で行われているにすぎない。臨床評価に際しては専門施設における検体提供者の個人情報と検体の連結非可能性が重要と考えられる。

#### 結論

今回の調査からは体外診断用医薬品は、項目分類、測定性状による分類、検体の種類による分類、検査結果と疾患との対応の強さなどによりそれぞれの検査の診断情報

リスクを分析・考慮して、臨床評価に際してのガイダンスをいくつかのレベルに分けて設定することが望ましいのではないかと考えられた。

#### 研究業績リスト

1. 葛谷信明. 開発途上国における糖尿病の実態調査および予防に関する研究. 平成 15 年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集 国立国際医療センター pp95-96, 2004
2. 葛谷信明. 糖尿病の成因と病態 内分泌疾患・薬剤と糖代謝異常. 糖尿病 2005
3. (編) 赤沼安夫、野田光彦、日本評論社、東京、pp76 – 80, 2004
4. 葛谷信明. 無痛性甲状腺炎. 成人病と生活習慣病 34: 1231 – 1234, 2004

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
葛谷信明	糖尿病の成因と病態 内分泌疾患・薬剤 と糖代謝異常	(編) 赤沼 安夫、野田 光彦	糖尿病2005	日本評論 社	東京	2004	76-80

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
葛谷信明	開発途上国における糖尿病 の実態調査および予防 に関する研究	平成15年度厚生 労働省国際 医療協力研究 委託費研究報 告集		95-96	2004
葛谷信明	無痛性甲状腺炎	成人病と生活 習慣病	34	1231-1234	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
葛谷信明	糖尿病の成因と病態 内分泌疾患・薬剤 と糖代謝異常	(編) 赤沼 安夫、野田 光彦	糖尿病2005	日本評論 社	東京	2004	76-80

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
葛谷信明	開発途上国における糖尿病の 実態調査および予防に関する 研究	平成15年度厚生 労働省国際医療 協力研究委託費 研究報告集		95-96	2004
葛谷信明	無痛性甲状腺炎	成人病と生活習 慣病	34	1231-1234	2004

GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE FOR  
MEDICAL DEVICES

STUDY GROUP 5

WORKING DRAFT

*Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts*

## FOREWORD

At its October 2002 meeting, the GHTF Steering Committee adopted the goal that the GHTF would seek to evolve beyond convergence of regulatory requirements to embrace mutual acceptance of common data submissions, pre-market conformity assessment processes, quality systems, quality systems auditing results, and a broad sharing of post-marketing experience. The objective was to allow presentation of data that are acceptable in principle to relevant authorities as the basis for meeting regulatory requirements.

Following preliminary work undertaken by the Steering Committee's *ad hoc* working group on "common data" and subsequent work by another *ad hoc* working group on clinical evidence, the Steering Committee asked that a new Study Group for clinical evidence (Study Group 5) be formed. The broad goal for Study Group 5 is to promote the convergence of the regulatory requirements for the generation and presentation of evidence of the clinical safety and performance of medical devices.

It is anticipated that convergence of requirements for clinical evidence, including common data submissions, will lead to better understanding of medical device safety and performance by all stakeholders, more efficient use of resources of the clinical community, medical device regulators and industry, and increased transparency and confidence in the global regulatory model. Ultimately, there should be more efficient, predictable and timely access to medical technology by patients and society worldwide.

This document is the first produced by Study Group 5 and sets out key definitions and concepts to promote and support global convergence of clinical evidence requirements. Study Group 5 recognises that, in order to progress convergence of regulatory requirements and acceptance of common data, it is necessary to have a common understanding and application of terminology, concepts and principles. Existing regulations and guidance documents of participating members of the GHTF, in many cases, already include such statements of concept and principle.

In addition, there is a need for guidelines for generating, compiling and presenting clinical evidence for the purpose of demonstrating compliance with the Essential Principles for safety and performance of a medical device. Future documents will address these subjects.



## 1. INTRODUCTION

The GHTF *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices* (the Essential Principles) set out the requirements relating to the safety and performance of medical devices. Of these, Essential Principles 1, 3, 4 and 6 in particular, require that a medical device achieve its intended performance during normal conditions of use and that the known, and foreseeable risks, and any undesirable side-effects, are minimised and acceptable when weighed against the benefits of the intended performance.

The diversity of medical devices and the technologies on which they are based pose special challenges for manufacturers, conformity assessment bodies and regulators alike when trying to identify what should constitute evidence sufficient to demonstrate compliance with the Essential Principles. Some technologies have been available for many years and are well characterised from a clinical safety and performance viewpoint. On the other hand, many devices utilise new, state of the art technology that has had little prior application in the treatment of humans. Furthermore, their intended purpose and clinical application can vary widely and there may be a range of different end-users.

Given the complexity of the medical devices milieu, the assessment of what is acceptable clinical evidence for the purpose of demonstrating compliance with the Essential Principles must be undertaken on a case-by-case basis. To this end, it is important to have an understanding of the device development process and of the role risk management and the generation of clinical (and other data) and its evaluation plays in this process.

This document is intended to:

- introduce the concepts of clinical evaluation and clinical evidence;
- examine the relationship between clinical investigation, clinical data, clinical evaluation, clinical evidence, manufacturer's claims and risk management; and
- serve as guidance to all those involved in the generation, compilation and review of clinical evidence sufficient to support the marketing of medical devices (regulatory authorities, conformity assessment bodies, manufacturers of medical devices and their associated industry groups).

## 2. DEFINITIONS AND CONCEPTS

### 2.1 Clinical investigation

*Definition:* Any systematic investigation or study in or on one or more human subjects, undertaken to verify the safety and/or performance of a device.

*References:* ISO 14155-1

*Explanation:* This term is synonymous with 'clinical trial' and 'clinical study'.

Clinical investigations have a protocol that sets out the objectives in relation to the intended use of the device (including a scientific hypothesis that is to be addressed) as well as design, methodology, statistical considerations and organisation of the investigation. They also have a report, which sets out the degree to which the actual conduct of the investigation complied with the protocol, the data generated by the investigation, statistical analysis of the data and conclusions about the scientific hypothesis.

Clinical investigations include those conducted during device development for the purpose of gaining market approval, as well as investigations conducted following marketing approval. The latter are usually conducted either by manufacturers, to further elucidate the safety or performance characteristics of the device, or by clinicians to generate comparative data with alternative devices to establish the relative merits of the device in question.

### 2.2 Clinical data

*Definition:* Safety and/or performance data that is generated from the clinical use of a device.

*Explanation:* Clinical data is sourced from:

- (i) clinical investigation(s) of the device concerned; or
- (ii) clinical investigation(s) or other studies reported in the scientific literature of a similar device for which equivalence<sup>1</sup> to the device in question can be demonstrated; or
- (iii) published and/or unpublished data on market experience of either the device in question or a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated; or
- (iv) any combination of (i) – (iii), above.

## 2.3 Clinical evaluation

*Definition:* Assessment and analysis of clinical data to determine whether the relevant Essential Principles for safety and performance have been satisfied.

*Explanation:* This is a process undertaken by manufacturers of medical devices, and, in some cases, by conformity assessment bodies and regulators where required by local regulations, to establish whether there is compliance with the Essential Principles for safety and performance. In the case of manufacturers, this should be an ongoing process - information about clinical safety and performance should be monitored routinely during (post) market experience (eg adverse event reports, results from any clinical investigations, published literature etc) and the risk-benefit reviewed in light of this additional information.

The inputs for clinical evaluation are primarily clinical data in the form of clinical investigation reports, literature reports/reviews and clinical experience. The data required to establish evidence of compliance with the Essential Principles may vary according to the characteristics of the device, its conditions of use, the existence and adequacy of warnings and other restrictions, and the extent of experience with its use. A key goal of the clinical evaluation is to establish that a favourable benefit-risk ratio exists for the device. The clinical evaluation will, therefore, also need to cross reference risk management documents.

## 2.4 Clinical evidence

*Definition:* Clinical evidence is a report documenting the nature of the clinical data and its evaluation which together with non-clinical evidence and risk management is used to demonstrate compliance with Essential Principles.

*Explanation:* Clinical evidence is held by the manufacturer as part of a technical dossier. It should be referenced to other relevant parts that impact on its interpretation (eg risk management outputs, evaluation of preclinical data (where claims of equivalence with other devices are made)). Clinical evidence is submitted to and reviewed by conformity assessment bodies and regulatory authorities in accordance with local regulations. The clinical evidence is used to support the marketing of the device, including any claims made about the safety and performance of the device, and the labelling of the device. The clinical evaluation report and clinical (and other) data sit behind the evidence (see schemata below).

Clinical evidence should be reviewed and updated regularly by the manufacturer as new information about clinical safety and performance is obtained during market experience (eg adverse event reports, results from any clinical investigations) for their device and/or equivalent devices.

