

医療機器指令 - 臨床試験 -

治験実施計画届書の審査に関する所轄行政機関へのガイドライン

序論

欧州理事会指令 90/385/EEC¹第 10 条及び改正欧州理事会指令 93/42/EEC²第 15 条の規定に基づく治験実施計画届書の審査に関する所轄行政機関の役割は、加盟国間で相違が認められる。

しかしながら、進行中の臨床試験に対して「反対の理由無し」と挙手する責任を有するものは皆、指令 90/385/EEC の附属書 6 又は指令 93/42/EEC の附属書 VIII に従って提出した届書には下記（該当すれば）の全項目が詳細に記述されていることを確認することが重要である。また、臨床試験計画書の変更又は他の原書類の改訂及び更新が適時関連規制機関に平等に提出されるように注意することも同様に重要である。

下記の必要情報は、欧州整合規格 EN ISO 14155 の要求事項と一致している。

照合表

注：個々の所轄行政機関により、情報は異なった文書、異なった書式での提出を求められるであろうが、含めるべき項目の一覧は以下の通りである。所轄行政機関は、審査のために追加情報を要求することがある。

1. 一般情報

- 1.1 治験依頼者及び／又は製造業者の名称及び連絡先（関連があれば欧州共同体における適格な代表者についても同様）。
- 1.2 初提出か再提出かの記載。
- 1.3 同一の医療機器で再提出の場合は、これまでの提出日及び参照番号。
- 1.4 提出時に多施設試験／多国家試験に参加が決まっている他の加盟国及び非欧州国名。
- 1.5 当該医療機器が試験対象となる部分を除き基本的要求事項を満たしており、試験対象部分について被験者の健康及び安全を守る予防措置が取られている旨の署名入り陳述書（代表者又は葉事責任者又は基本的要求事項の遵守に責任を有する管理者による）
- 1.6 国家の要求があり次第提出可能な倫理委員会の見解の写し

2. 治験担当者の概要書：医療機器の特定

- 2.1 医療機器を特定するための詳細
- 2.2 医療機器の商品名
- 2.3 医療機器の一般名

¹ 能動埋込型医療機器に関する加盟国法制の接近に関する理事指令 90/385/EEC（欧州議会及び理事会指令 2007/47/EC により最後に改正）

² 医療機器に関する理事会指令 93/42/EEC（欧州議会及び理事会指令 2007/47/EC により最後に改正）

- 2.4 医療機器の型式名
- 2.5 型式番号、該当する場合は改良番号（又は明確な型式番号を参照したもの）
- 3. 治験担当者の概要書：他の医療機器の詳細
 - 3.1 分類
 - 3.2 意図する臨床的性能（ISO 14 155）
 - 3.3 附属品の一覧、動作原理及び主要構成要素のブロック図又は流れ図、並びに、必要に応じ、臨床試験において組み合わせて使用する他の機器の一覧を含む医療機器の説明
 - 3.4 必要な場合、類似する以前の市販品とは異なる設計上の識別点
 - 3.5 医療機器の新規又は未試験の特徴の詳細で、必要により機能及び動作原理を含む
 - 3.6 同一の製造業者製のすべての類似医療機器の使用経験の要約で、販売期間、性能に関連した問題点、苦情、その対処を含む。可能であれば申請医療機器又は類似医療機器の臨床成績。必要に応じ、以前の型式の医療機器の使用経験の現行型式の設計に対する影響についての言及
 - 3.7 危害及び製造に関連して予測されるリスク（機器の選択、材料の選択、ソフトウェアに関連する因子を含む）の特定を含む利益リスク分析、及び特定されたリスクの低減又は排除に際して取られた処置を含む使用経験（注：臨床試験計画書でも言及することができる）
 - 3.8 前臨床試験及び設計計算、機械的試験、電気的試験、ソフトウェアの検証試験、信頼性の検査並びに実験動物における性能及び安全性試験を含む実験データの要約と解析
 - 3.9 人体に接触する材料の説明、材料選択の根拠及び使用材料の適用標準規格（必要に応じ）
 - 3.10 生体適合性及び生物学的安全性への取組の説明で、医療機器の使用におけるリスク及び危害の特定とそれらへの取組を含む
 - 3.11 医療機器の薬理学的構成要素の特定及びその目的及び本物質の使用経験の記述（添付附属書参照）
 - 3.12 医療機器の機能の理解に必要であれば設計図
 - 3.13 ソフトウェア、プログラム論理及び制約論理（必要に応じ）
 - 3.14 滅菌方法及びその検証（受注生産残留品の場合は方法及び正当化の根拠）（必要に応じ）、また再使用可能な器具の洗浄、消毒、滅菌の方法
 - 3.15 医療機器に取り込まれている動物組織の特定及び製造工程に先立つ動物組織の供給源と採取法；非常在菌の低減又は不活化に用いた方法の検証に関する詳細。遺伝子操作で製造された材料の場合も本項が適用される。
 - 3.16 必要とされた特別な製造条件の特定、並びにそれらの遵守状況
 - 3.17 全面的又は部分的に適用される関連標準規格の一覧、あるいは関連規格を全面的に適用で

きない場合は、指令の基本的要求事項を満足させるための解決法の詳細

- 3.18 リスク、禁忌及び警告を含む使用説明書及びそれらの表示（用意されていれば）
- 3.19 医療機器（埋込型医療機器、多用途医療機器などを含む）の回収及びその後の不正使用の防止に関する製造業者の規定

4. 臨床試験計画（CIP）：一般情報

- 4.1 多施設試験開始の届出時の治験担当者、主任治験担当者及び治験調整医師（必要により）の氏名、資格、役職、住所。注：CIPとは別に提出することが可能である。
- 4.2 臨床試験を実施する予定の施設の名称及び住所；治験依頼者施設及び臨床試験で重要な役割を担う他の施設、即ち、集中検査室など、の識別情報。注：CIPとは別に提出することが可能である。
- 4.3 治験依頼者及び製造業者の名称及び住所
- 4.4 臨床試験計画の概要；使用するGCP基準、即ち、ヘルシンキ宣言及びISO 14155
- 4.5 必要により、当該医療機器の使用に要する訓練の要約
- 4.7 インフォームドコンセントの写し又は倫理委員会に同時に提出したインフォームドコンセント案。注：別途提出が可能である。
- 4.8 必要により、臨床研究登録帳票（CRF）の写し。注：別途提出が可能である。
- 4.9 臨床試験実施の根拠及び正当化の理由；重要な関連科学文献（もしあれば）の引用及び解析による研究の背景の要約及び参考文献一覧；臨床試験実施を正当とする理由付けを支持する前臨床試験及びこれまでの臨床経験の概要；医療機器及び臨床試験のリスク解析及びリスク評価。

5. 臨床試験計画：臨床試験のパラメータ及び設計

- 5.1 臨床試験の目的
- 5.2 臨床試験の設計、例えば、無作為化、対照、臨床試験の目的に沿うエンドポイントの明確な陳述を含む、使用変数、評価の方法及び時期。
- 5.3 被験者数（及びその根拠）
- 5.4 推定開始日及び終了日を記した試験期間及び予定追跡期間（及びその根拠）
- 5.5 被験者の選別基準
- 5.6 試験からの除外基準
- 5.7 医療上必要の無い侵襲的手法による危害の説明及び正当とする理由（該当する場合）
- 5.8 臨床試験の対象となる状態の診断又は治療の一般的方法の記述
- 5.9 原資料との照合を含む原資料の直接閲覧の要請を含む臨床試験期間中のモニタリングの

手配

6 **臨床試験計画：データの収集／解析／統計処理**

- 6.1 安全性及び性能を示すエンドポイントの記述、エンドポイントを得るために記録したデータ、被験者を追跡する方法、臨床試験中の評価とモニタリングの手配。
- 6.2 統計的設計、手法及び解析手順の記述及び正当化。統計的設計並びに安全性及び性能を示すエンドポイントに到達する方法を含む統計的考察。臨床試験の有意水準及び検出力、臨床試験を中断するための統計学的に正当化された基準（必要に応じ）。
- 6.3 データ収集の手順、考察、編集、及び必要により疑問の提示及び解決
- 6.4 必要に応じ臨床試験計画書からの逸脱の記録及び報告の手順

7 **臨床試験計画：安全性の報告**

- 7.1 有害事象及び医療機器の有害作用の定義
- 7.2 重大な有害事象及び医療機器の重大な有害作用の定義
- 7.3 これらの事象の関連倫理委員会及び所轄行政機関への報告手順及び報告期限の詳細
- 7.4 予期される有害事象及び医療機器の有害作用の一覧、想定出現頻度、緩和措置及び／又は治療
- 7.5 重大な有害事象及び医療機器の重大な有害作用の治験依頼者への報告用の緊急連絡先

8 **臨床試験計画：その他**

- 8.1 傷害発生時の保険適用の照会先
- 8.2 医療機器の説明責任の手順
- 8.3 倫理及びインフォームドコンセントの手順
- 8.4 臨床試験の早期中断の手続又は差止めの基準とリスク解析
- 8.5 臨床試験計画書改訂の手続
- 8.6 最終報告書及び公表の方針

附属書

補助的作用を有する薬剤を組み入れた医療機器に関する手引書

薬剤に関する追加必要情報

- ・ 医療機器での使用目的及びリスク解析
- ・ 原薬の供給元、許認可（該当する場合）、量／用量、薬剤の医療機器への組入方法。
- ・ 製造方法（加工に用いる溶媒／試薬、残留物）
- ・ 出発原料の管理
 - （薬剤の規格、例えば、欧州原薬等登録原簿、欧州薬局方又は欧州共同体加盟国モノグラフ）
 - 製造業者は臨床試験適用免除（CTX）を参照することが可能である。
 - 「欧州共同体における医療用製品管理規則」第 III 巻、付録 II を参照されたい。
- ・ 薬剤の定性試験及び定量試験
- ・ 医療機器の有効期間／寿命を予測する安定性データ
- ・ 毒性学的プロファイル（毒性試験／生物学的適合性試験の要約）
 - 繁殖毒性、胎児及び周産期毒性、変異原性／催腫瘍性を含む。
- ・ 医療機器に使用する薬剤の薬力学。
薬物動態特性（局所／全身への暴露の形態、個体差を勘案した持続期間及び最大血漿中濃度）
 - 新規有効成分の場合は、医療機器からの放出、その後の分布及び排泄について記述する。
- ・ 局所刺激性試験（特に暴露経路が通常の投与と異なる場合）、例えば、EN/ISO 10993 試験結果又は科学文献の考察

注：協議の過程において、公認適合証明機関から医薬品所轄行政機関へ提供される文書が記載された MEDDEV 2.1.3 の第 B3 節を参照することを推奨する。

GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES

EVALUATION OF CLINICAL DATA:
A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES

医療機器に関するガイドライン

臨床データの評価：製造業者及び登録認証機関のためのガイド



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

単一市場:規制環境、標準化、及び新規アプローチ
圧力機器、医療機器、計測学

MEDDV. 2.7.1

2003年4月

医療機器に関するガイドライン

臨床データの評価:製造業者及び登録認証機関のためのガイド

注意

本ガイドラインは、医療機器関連 EC 指令の適用に関する質問についての一連のガイドラインの 1 つである。これらには法的な拘束力はない。本ガイドラインは、各関係者(所管官庁、EC 委員会サービス、業界、その他の関係機関)との集中的な協議を介して慎重に策定されている。策定プロセスでは、中間草案を関係者に提示し、その際に寄せられたコメントを本文書に取り込んでいる。したがって、本文書は、医療機器業界団体の代表の立場を反映するものである。

臨床データの評価

製造業者及び登録認証機関のためのガイド

1. 序文及び目的

本文書の主目的は、製造業者に対して臨床データの評価及び分析に関するガイダンスを提供することであり、また、登録認証機関に対して 90/385/EEC (AIMD) [1] 及び 93/42/EEC (MDD) [2] によって求められる適合性評価プロセスの一環として製造業者が実施する臨床データの評価の審査に関するガイダンスを提供することである。

また、本文書は、前述のプロセスにおいて求められる事項に関するガイダンスを提供することで製造業者を支援する。

2. 背景

EC 指令に記述されるように、製造業者は、意図する使用目的と標榜事項が、安全性と性能を満たしていることに関して実証しなければならない。一般原則としては、そのような実証には臨床データが必要とされる (MDD 付属書 X, 1.1 項)。

MDD 付属書 X 及び AIMD 付属書 7 に記述されている臨床データの評価は、MDD 付属書 I: 一般的要求事項のセクション 1 及び 3、AIMD 付属書 1: 一般的要求事項のセクション 1 及び 2 で規定される基本要件への適合性の審査において特に重要である。なお、MDD 付属書 I の 1.6 項及び AIMD 付属書 1 の 1.5 項についても注意すべきである。

3. 用語の説明

本文書においては、以下の通り定義する。

3.1 臨床データとは、機器の臨床的な安全性及び性能の様々な観点に関するデータである。これには、以下によるデータが含まれなければならない。

- (i) 当該機器の市場経験に関する公表及び/又は未公表データ、又は、当該機器との同等性が実証可能な類似機器の市場経験に関する公表及び/又は未公表データ、又は

- (ii) 当該機器のプロスペクティブ臨床試験、又は
- (iii) 科学文献において報告されている当該機器との同等性が実証可能な類似機器の臨床試験又は他の研究結果

3.2. *臨床データの評価*とは、選択したすべての情報源(文献、臨床試験成績など)から取得した臨床データを評価及び分析し、当該機器が EC 指令の安全性及び性能に関連する基本要件に適合することの確認、及び、製造業者が意図した通りに当該機器が性能を発揮することの実証に適切かつ十分であるかを判断するためのプロセスである。本プロセスの成果は、当該機器の意図されたベネフィットに対して不利にはたらくリスク及び副作用が許容可能であるという結論が含まれた報告書としてまとめられる。

4. 製造業者によって提供される臨床データ

能動型植込み医療機器指令(Active Implantable Medical Devices Directive)及び医療機器指令(Medical Devices Directive)では、一般則として、特に植込み型医療機器、能動型植込み医療機器、及びClass III 医療機器については、機器の臨床性能及び安全性の根拠は、製造業者が臨床データとして付属書 X(MDD)及び付属書 7(AIMD)に準じて提出することが規定されている。臨床データの要否の判断は、各機器について、関連する基本要件への適合性を実証するために必要なデータの種類、当該機器に関する主張、及びリスク管理評価に基づいてなされなければならない。CE マーキングに至るすべての適合性評価プロセスでは、製造業者による臨床評価の問題について注目を向ける。なお、付属書 II 及び III では登録認証機関が関与する。

臨床評価は、医療機器の使用に伴うリスクとベネフィットの評価に基づくものであり、以下のいずれかを介して実施される。

- (i) 現在入手可能な関連する科学文献を収集しまとめたもの、さらに、適切な場合には、その編集に関する批判的評価を含む報告書(「文献ルート」)/又は、
- (ii) 当該機器に関連するすべての臨床試験の結果(「臨床試験ルート」)/又は、
- (iii) 上記(i)及び(ii)の組み合わせ。臨床評価がそのような組み合わせに基づく場合、総合的な評価を行うべきである。また、この評価は、可能な場合、市場経験を考慮すべきである。製造業者が、特定されたハザードについて考慮し、データと当該機器を関連付けることは重要である(4.2を参照のこと)。

製造業者は、以下を考慮して、入手可能なデータが EC 指令への適合性を実証するために十分であることを示さなければならない。

- (i) データの基となっている機器と EC 指令への適合性の評価対象となっている機器との同等性を実証すること、及び、その結果、知見を評価対象機器に適用可能であることを実証すること(4.3.1(i)dを参照);及び
- (ii) EC 指令の関連要件への適合性を評価するとき、データはこれに適合すること

4.1. CE マーキングを取得するために使用された臨床データに関する製造業者の記述

製造業者は、技術文書に「CE」マーキングの取得に使用された臨床データに関して簡潔な記述を含めるべきである。この記述では、臨床データが公表文献から取得したものか、臨床試験の結果であるのか、あるいはそれらの組み合わせであるのかを明確に示すべきである。データが他の機器に関するものである場合は、機器の類似性、及び、どのようにして同等性を確認したかについても示すべきである。CE マーキングのために使用したすべての臨床データを技術文書に含めるべきである。

4.2. 臨床データを通じて扱われる安全性及び性能に関する事項の特定

EC 指令は、製造業者がリスク分析を行うことを求めている。リスク分析は、当該機器の使用時に起こりうる既知又は合理的に予見可能なハザード¹を製造業者が特定し、各ハザードに伴うリスクを推定する最善の方法を決定する上で重要である。リスク分析の結果から、製造業者は各リスクの対処法について定め、意図されたベネフィットと比較検討してリスクの許容性について判断する。

リスク分析には、当該機器に関連する技術上及び临床上の事項が含まれる。以下に伴う事項を区別して行うべきである。

- (i) 当該機器の使用が意図される医療手技
例: 従来の腎臓結石除去方法(外科的及び非外科的)と比較したときの体外碎石術のリスク対ベネフィット
- (ii) 採用された技術的な解決方法
例: 電氣的スパーク(電気水力的)による衝撃波の発生、電磁コイルによる衝撃波の発生、あるいは、圧電素子による衝撃波の発生などの体外碎石術の異なる技術におけるリスク対ベネフィット

¹ 当該機器の製造業者が主張する性能の低下/欠如、及びその結果としての治療のベネフィットの損失もハザードと見なすことができる。

(iii) 当該機器の設計及び使用に関する事項

例：衝撃波結合法、集束帯の大きさ、結石の位置同定及び標的システム(X線、超音波)、及びトリガー法に伴うリスク対ベネフィット

このような区別は、必要な臨床データの種類及び特殊性を特定するために行うべきである。利用可能なデータが、上記の一つ以上の事項に関連する、特定された臨床上のハザードを検討するには不十分な場合、臨床試験が必要となる(4.4.1も参照のこと)。臨床試験の目的は、利用可能なデータでは十分に検討できない事項に限定するべきである。また、製造業者は、当該機器の意図するベネフィットを示し、一般的に「最先端技術」と認められる技術のベネフィットと関連付けるべきである。

4.3. 文献ルート

公表データが、評価対象機器及び機器の使用が意図される医療手技の重要な特徴にどの程度関連し、また、これらの評価にどの程度適用できるかについて十分に考慮する必要がある。

文献レビューは、当該分野における専門知識を有し、「最先端技術」に精通し、また、客観性を実証できる人物が行うべきである。

4.3.1 要求事項

製造業者が登録認証機関へ提出する臨床評価が関連科学文献を再検討する形をとる場合、以下の要求事項を満たすべきである。

(i) 方法

a) 通則

関連する試験の特定、選択、照合及びレビューのためのプロトコールは文書化されるべきである。また、そのプロトコールは、文献の系統的レビュー法として一般的に認められている方法に基づくべきである。

b) 目的

文献レビューの目的を明確に定義するべきである。当該機器に関して既に確立されている知見を考慮しながら、この目的に合った試験の種類を明らかにするべきである。

c) データの特定

データは、広く認められた科学出版物から取得するべきである。また、未公表データも、出版バイアスを回避するために考慮するべきである。

文献レビューでは、以下の事項について記述すべきである。

- データソース、及び、データベース又はその他の情報源の検索の範囲
- 公表されている文献の選択/関連性に関する根拠
- 有利/不利にかかわらず、すべての関連文献を確認したと考える理由
- 特定の文献を除外する基準、及び除外の判定根拠

注意: 系統的な文献レビューのためのデータソースには、以下が含まれる。

- メディカル及びパラメディカルのデータベース
- 関連する標準委員会の技術文書
- 外国語の文献
- 「無名文献」(学位論文、内部報告書、非査読学術誌、インターネット、業界ファイル)
- 一次資料で引用される文献
- 当該領域の専門家に知られた他の未公表資料(個人的な関係から取得)
- 公表されている試験の生データ(個人的な関係から取得)

d) データの関連性

文献レビューでは、文献が当該機器の特定の性質及び機能にどの程度関連するのかを明確にするべきである。

もし公表されている試験が、当該機器と直接関係していない場合、以下を適用しなければならない。

- 製造業者は、以下のすべての必須事項について当該機器との同等性を示さなければならない。

なお、同等性とは、

臨床的:

- 同一の臨床症状又は目的に使用される。
- 身体の同一部位において使用される。
- 同様の対象(年齢、解剖学的特徴、生理学的特徴を含む)に使用される。
- 特定の使用目的において想定される臨床効果から判断して、関連する重要な性能が類似している。

技術的:

- 同様の使用条件下で使用される。
- 同様の仕様及び性質を有する(例: 引張強度、粘度、表面性状)。

- 同様の設計を有する。
- 同様の方法で配置される(該当する場合)。
- 同様の動作原理に基づいている。

生物学的:

- 組織又は体液に接触する材料が同一である。

同等であるためには、臨床的、技術的、生物学的パラメータ、特に、性能、動作原理、材料について両機器間に類似性が認められるべきである/又は、相違が特定された場合には、その違いの安全性や性能に対する影響についての評価及び実証を行わなければならない。

例えば、当該機器と公表されている文献に記述されている機器との動作原理が異なる場合(すなわち、新しい機器が新しい動作原理に基づいている場合)がある。新しい動作機序が必ずしも新しい臨床上のベネフィットをもたらすとは限らず、また、これらの二つの機器間に同等性は認められないため、新しい機器の臨床上のベネフィットは特別に設計された臨床試験から得られるデータで実証されなければならない。

- 製造業者は、目的欄に設定された適合項目に取り組むことによって、データの妥当性を実証することができるに違いない。

e) 臨床データの評価

文献レビューでは、特定の文献の重要性について、以下の因子に基づいて明確にするべきである。

- 特定機器及び/又は関与する医療手技についての著者の背景及び専門知識の関連性
- 著者の結論がデータによって裏付けられていること
- 文献が現在の医療慣行及び一般的に「最先端技術」と認められている技術を反映しているか。
- 文献が一般に認められた科学誌からのものか、及び、査読学術誌において報告されたものか。
- 公表されている文献の試験結果が、設計に関して科学的原則にどの程度準拠しているか。例えば、証明可能かつ適切な評価項目、選択及び除外基準、適切かつ検証された患者数、適切な試験期間、すべての有害事象、死亡、除外、中止、及び、フォローアップからの脱落の証拠及び分析、適切な統計解析計画

理想的には、エビデンスは、当該機器あるいは同等機器にかかわらず、臨床試験(可能であれば対照試験)、適切に設計されたコホート/ケースコントロール研究、文書で十分に裏付けられたケースヒストリ、あるいは適切かつ経験豊富な専門家によって実施された逐次報告から得られるべきである。

評価に未公表データが含まれる場合には、文献レビューではそれぞれの報告にその重み付けを行う必要がある。

以下を証拠として使用するべきでない。

- 孤立した症例報告
- ランダムな経験
- 科学的な評価を実施するための詳細が不十分な報告書（統計学的設計が試験デザイン上重要な場合で、広く普及し、かつ、検証された統計学的方法が使用されていない場合を含む）
- 根拠のない意見

(ii) 文献の批判的評価

文献レビューには、文献の批判的評価を含めるべきである。批判的評価は以下の検討に基づくべきである。

- 関連する分野における適任者であり、「最先端技術」に通じ、また客観性を実証することができる者によって記述されていること
- 当該機器に関する概略、その意図する機能、使用目的及び使用方法の説明を含むこと
- 有利/不利にかかわらず、考慮したすべての入手可能なデータの分析を含むこと
- 文献中の機器と当該機器の類似性の程度を考慮しながら、文献が当該機器の特定の特徴及び機能にどの程度関連するのかを確定すること
- リスク分析の臨床部分で言及される当該機器の使用に関する性能などを含む事項が製造業者の主張通りであること、及び、その機器が医療機器として意図する目的を果たすことを実証すること
- 特定されたハザード、関連するリスク、及び、患者、医療スタッフ、その他の試験関係者の安全対策について、製造業者のリスク分析を参照するなどにより分析していること（ISO 14155-2 も参照）
- すべての有害事象、市販後調査の結果、変更及びリコール（把握している場合）を考慮した、機器の設計、材料、及びプロセスに関するリスク分析が含まれていること（ISO 14155-2 も参照のこと）。
- 評価方法、試験の種類と期間、試験対象集団の不均一性を考慮した、異なる論文についての重み付けの方法及び採用した解析の統計学的手法に関する説明が含まれていること。同一著者が同一患者群に関する試験を繰り返し論文として発表しているような場合には、その経験の過大評価を避けるために、特に注意すべきである。
- 市販後臨床試験、市販後調査、さらに、短期及び長期の有害事象の成績を含めた、同一ある

いは類似機器の市場経験の分析が含まれていること

- 評価において適切に引用した文献の一覧を含めること
- 同等の機器に関する臨床データの場合、すべての関連する特徴に関して同等性が実証されていることを明示する記述が含まれていること
- 製造業者によって意図される器機の使用によってもたらされると考えられる健康上のあらゆるベネフィットと、そのような使用から予期される障害あるいは疾病のリスクを、「最先端の技術」を考慮しながら評価し、その結論を理由とともに記述すること。可能な場合には、知見を同一分野における他試験と比較すべきである。他試験には、一般的に受け入れられている代替医療機器、内科療法、外科手術、あるいは、他のヘルスケアによる様式が含まれることがある。結論では、文献レビューの目的の達成について明確にするべきであり、また、安全性及び性能に関するすべての重要な事項を網羅するために必要なエビデンスが不足していないことを確認するべきである。

注意 1: 結論は、製造業者の意図した使用分野、適用、禁忌、使用方法に関連しているべきである。

注意 2: 批評的評価には、作成者が署名及び日付の記入を行うべきである。

4.3.2 文献レビューの分析からの結論

文献レビューの結果として、登録認証機関は以下のように回答できる必要がある。

- 製造業者の結論は妥当である。
- 臨床データ及び入手可能な前臨床データは、当該機器が正常な使用条件下において安全性及び性能に関する基本要件に適合することを示すのに十分である;又は、
- 関連する基本要件に適合することの実証、あるいは、特別に設計された臨床試験による検討が必要な同等性の実証において不十分な点を特定する;及び
- 当該機器の表示における主張が、臨床データ及び前臨床データから立証されている。

製造業者の文献レビュー報告は、登録認証機関が上記の通りに回答できるような書式で記述するべきである。

4.4 臨床試験ルート

4.4.1. 臨床試験の必要性

臨床データの製造業者による評価を審査する際、及び、臨床データの一部として臨床試験が必要か否かを検討する際には、NB-MED/2.7/R1[5]に注意するべきである。

4.4.2. 臨床試験の実施

臨床試験の結果が臨床データの一部を構成する場合には、当該臨床試験は MDD 付属書 X 又は AIMD 付属書 7 の関連セクションの記載を遵守するべきである。EN 540[3]に適合することは、臨床試験の設計、実施、モニタリングがこれらの付属書において規定される要求事項に適合することを意味するものである。これらのような適合を意味しないが、その他の同様の基準を使用することができる。²[4]

4.4.3 要求事項

登録認証機関に製造業者から提出される臨床評価が、当該機器に関する特別に設計された臨床試験の結果の記述と解析の形をとる場合、以下の要求事項を満たすべきである。

(i) 関連文書の特定

以下の文書を請求しなければならない。

- 所管官庁に提出され、異議が申し立てられなかったプロトコールの写。
- (可能な場合)所管官庁/当局からの受理通知(Letter of No Objection)、及び、これまでのコメントの写し(所管官庁に対する初めての申請か?申請が却下されたことがある場合は、「却下理由(grounds for objection)」の写しも請求するべきである)。
- 倫理委員会の意見及びコメントの写し(倫理委員会への最初の申請か?過去に申請が却下されたことがある場合は、受領拒否通知(Letter of Objection)の写しを請求するべきである)。
- 署名及び日付が記入された最終報告書の写し。

(ii) 確認する必要がある情報

すべての場合において、以下について確認しなければならない。

- 所管官庁からの受領通知
- 臨床試験計画書(CIP):臨床試験に用いた CIP は、所管官庁に提出したものと同一か?

以下について、特に注意するべきである。

- 登録症例数
- 試験の目的(特に、どの基本要件に対処するのか)
- 試験期間及びフォローアップ期間(短期及び長期)
- 診断ツールや患者評価などに関する評価項目
- 選択及び除外基準

² 正当化される場合、登録認証機関は、製造業者の臨床試験データを評価するために追加情報を請求することができる。

- 特に前述のパラメータなどが、オリジナルの CIP と異なる場合、遵守しなかったことの原因(特に、症例数及び試験期間の縮小については重要である)。
- CIP に対するすべての変更、及びその理由(所管官庁に対して変更の通知が行われたことを保証することが重要である)。
- 臨床試験が EU 域外で実施された場合、製造業者は、当該機器の使用(臨床的な慣行及び術式を含む)及び対象患者人口が EU 域内での使用時と同等であることを実証しなければならない。

(iii) 最終報告書

最終報告書に以下の情報が記載されていることを必ず確認するべきである。

a) 概要

以下の試験に関する重要情報について記述した構造化抄録が含まれるべきである。

- 臨床試験名
- 機器の名称、モデルなど、当該機器を完全に特定するために必要な医療機器の識別情報
- 試験依頼者の名称
- 臨床試験が CEN/ISO 基準に準じて行われたか否かに関する記述
- 目的
- 被験者
- 試験方法
- 試験の開始日、終了日。該当する場合には、早期終了の日付
- 結果
- 結論
- 報告書の作成者
- 報告書の日付

b) 序文

当該医療機器の開発の観点からの臨床試験に関する簡単な記述、及び、プロトコールの設定において準拠したガイドラインの特定。

c) 材料及び方法

- 機器の説明

- 試験中に行われた変更を含めた、当該機器とその使用目的の概説
- 臨床試験計画の概要

d) 臨床試験計画の概要

すべての変更について記載する必要がある。概要には、以下についての簡単な説明を含めるべきである。

- 臨床試験の目的
- 臨床試験の設計
- 臨床試験の種類
- 臨床試験の評価項目
- 倫理的考慮点
- 対象
- 選択/除外基準
- 症例数
- 治療及び治療の割り当て
- 臨床試験の変数
- 併用薬・併用治療
- フォローアップ期間
- 試験の仮説、適否基準、症例数の算定、統計解析手法などの統計解析

e) 結果

本セクションには、以下を含む解析と結果に関する記述が含まれた概要情報を含めるべきである。

- 試験開始日付
- 試験完了又は中止の日付
- 被験者/機器の内訳
- 人口統計学的特性
- 臨床試験計画遵守状況
- 重症度に関する論議、必要な治療、解消、及び治療との関連性に関する治験担当医師の評価を含めた、試験中に認められたすべての有害事象、機器関連有害事象の概要を含めた、安全性に関する報告の分析：性能と有効性に関する分析；特定の患者を対象としたサブグループ分析；フォローアップからの脱落、あるいは、中止を含む欠損データの取り扱いに関する記述

f) 考察と結論

これらには以下を含めるべきである。

- 当該試験での性能及び安全性に関する結果
- リスクとベネフィットの関係
- 他の既存データ、又は、「最先端技術」との比較における結果の臨床上の関連性及び重要性
- 各被験者あるいはリスク群における具体的なベネフィット又は特別な注意事項
- 将来的な臨床試験の実施への影響

g) 署名

最終報告書には、試験依頼者、試験調整医師(指名されている場合)、それぞれの施設の試験責任医師が署名するべきである。

h) 報告書の付録

報告書の付録セクションには、以下を記載するべきである。

- 改訂を含めた臨床試験計画書
- 試験医師と所属施設の一覧
- その他の関係者の一覧
- モニターの一覧
- 該当する場合には、統計解析者の一覧
- 倫理委員会の一覧及び承認レター

4.4.4 独立した分析

評価及び分析において、特に医学専門家を利用することができない場合、必ず当該分野の独立した偏見のない専門家に実施を依頼することを考慮するべきである。

4.4.5 臨床試験データの分析からの結論

特別に設計された臨床試験から得られたデータの審査及び分析の結果として、登録認証機関は以下のように回答する必要がある。

- 設定されたすべての試験の適否判定基準に適合している。
例: 股関節置換インプラントを植え込まれた患者の 98%において、2 年目に機器関連有害事象は認められなかった。
- 臨床試験の結果と結論から、関連する基本要件に適合することが示されている。

- 当該機器の表示に記載される主張は、臨床データ及び関連する前臨床データによって立証されている;及び
- リスク分析から、当該機器の製造業者が定める使用に伴うリスクは、患者のベネフィットを考慮した場合、許容されることが実証されている。

5.0 登録認証機関の役割

臨床データの評価における登録認証機関の役割は、準拠する適合性評価プロセスによって異なる。

付属書 II.4 又は III に規定される設計/型式試験の一環として、登録認証機関は製造業者が収集した臨床データ、製造業者の評価、そして、導かれた結論の妥当性を評価する(5.1 参照)。

付属書 II.3 に規定される品質システム承認の一環として、登録認証機関は製造業者の臨床データ評価プロセスを評価する。これには、評価の例に示される審査が含まれることがある(5.2 参照)。

5.1. 設計文書(付属書 II.4)又は型式試験文書(付属書 III)の審査

登録認証機関は、前セクションに基づいて提出された文書の審査を行う。そのために、登録認証機関は、本ガイダンスのセクション 6 に記載される臨床評価に関する十分な知識及び経験を有すべきである。

5.1.1. 意思決定

製造業者から提出された臨床データの評価の審査では、登録認証機関は製造業者が以下を適切に行っているかを判断する。

- 臨床面に関して意図された特徴及び性能について、記述及び実証している。
- 望ましくない副作用に関するリスク分析及び評価を行っている。
- 文書化された根拠に基づいて、意図されるベネフィットと比較し、リスクは許容されると結論付けている。

製造業者による臨床データの評価に関して、通常、登録認証機関は以下の点について評価する。

- 製造業者が意図する当該機器の臨床上の性能、及び、期待される患者に対するベネフィットの一覧及び記述
- 本ガイダンスの 4.1 に記載される臨床データの評価を介して対処する必要がある特特定されたハザードの一覧の使用
- 特定された各ハザードに伴うリスクに対する以下による適切な評価