

- ・ 適用する医療機器を特定している。
 - ・ 医療機器が市販あるいは使用される前に従うべき基本的要求事項を特定し、その要求事項によって以下を保証している：
 - (i) 患者の病状あるいは安全、使用者あるいは該当する場合は第三者の安全及び健康を損なわず；
 - (ii) 医療機器が製造業者の意図した目的を達成しており；かつ
 - (iii) 医療機器の使用に関連するリスクが患者の利益に比べて許容の範囲にあり、健康及び安全の高度な保護に適合している。
 - ・ 医療機器の安全性、性能、規格、設計、製造、表示、包装に関する規制を導入している。
 - ・ 臨床試験の通知における前臨床評価の要求事項を特定している。
 - ・ 医療機器に関連する有害事象が発生した際の対処を特定している。
 - ・ 欧州連合の各加盟国の所轄行政機関に品質システム及び型式検査を含む適格評価手順を設定かつ運用して、医療機器が基本的要求事項を満たしていることを確認する公認適合証明機関の設置を義務付けている。
10. これらの規制は、医療機器の安全性及び性能を保証し、患者、使用者あるいは第三者（該当する場合）の健康と安全を損なう医療機器の販売の禁止を意図するものである。

英国における臨床試験：規則の要求事項

11. 医療機器に CE マークを付すためには、製造業者は医療機器が当該基本的要求事項に準拠していることを立証しなければならない。通常、この準拠を証明するためには、次の 2 つの形式のどちらかにより臨床データを提出する必要がある：
- ・ 医療機器の意図する用途及び採用されている技術に関する科学文献集及び必要により文献集の重大な評価を含む報告書；あるいは
 - ・ 特別に設計した臨床試験の結果及び結論。
12. 重大な分析及び科学文献の評価は、当該医療機器あるいは臨床で使用されている、技術、重大な性能、設計、動作原理、生物学的安全性、使用患者数、使用条件及び臨床目的に関して同等と考えられる市販医療機器の使用経験など広範囲にわたる。
13. しかしながら、安全性及び性能が他の手段で適切に証明されない限り、医療機器の特別に設計した臨床試験によるデータが要求されるであろう。そのような臨床試験は、以下のとおり設計しなければならない：
- ・ 通常の使用条件下で医療機器の性能特性が製造業者が意図したとおりであることを確認し；また
 - ・ 通常の使用条件下での好ましくない副作用の決定及び副作用が医療機器の意図する性能と比較した際に許容の範囲内にあるかどうかを評価するための詳細な臨床的の見解をもたらす。
14. したがって、CE マークの無い医療機器の臨床試験では、製造業者の主張する性能を適切に証明し、医療機器の使用に関連するリスクが患者の利益に比べて許容の範囲にあることを考慮した上で患者における安全な使用が可能と判定できるように設計するものとする。上記の目的以外、例えば使用者の取扱方法あるいは好みの試験を予定する臨床試験の場合は、CE マークの無い医療機器で実施すべきではない。このような試験は、安全性及び性能に関する試験の一部として実施する場合以外は、CE マークが付いた医療機器で実施するものとする。
- 同様に、特別に設計した附属器具（例えば、外科用具あるいは送達システム）の使用が必要な医療機器の臨床試験では、これらの附属器具に試験での使用目的に対する CE マークが付いていない場合、これらの附属器具の安全性及び性能をも試験する設計としなければ

ならない。

15. 英国内での臨床試験に使用する医療機器を臨床医に臨床試験を目的として提供する60日前までに、医療機器の製造業者（あるいはその欧州連合内の法的代理人）は、英国所轄行政機関を通して保険庁長官あてに文書による届けを提出するものとする。英国所轄行政機関が届書の受領後60日以内に文書により異議を表明しなければ、臨床試験を開始できるものとする。英国所轄行政機関は、公衆衛生あるいは公共政策の観点から異議の通告が行えるものとする（医療機器規則2002第16節(4)、第29節(3)）。
16. 臨床試験の実施方法及び倫理的考慮に関する法的要求事項は、医療機器規則2002の第16節及び第29節、能動埋込型医療機器指令の附属書6及び7、医療機器指令の附属書VIII及びXに記載されている。特に留意すべき点は：
 - ・ 明確な目標及び目的を記した適切な計画書に従って実施する；
 - ・ 当該医療機器に最適な手順を使用する；
 - ・ 意図する使用条件と同様の条件で実施する；
 - ・ 医療機器の潜在的リスクを考慮して試験の目標を反映させた十分な数の医療機器を用いる；
 - ・ リスクと利益の均衡が十分に図れるように患者における安全性、性能及び効果など適切な特性を調査する；
 - ・ すべての有害事象を記録し、重大な有害事象を英国所轄行政機関に報告する；
 - ・ 1名あるいは数名の臨床医の責任の下に実施する；
 - ・ 当該医療機器臨床試験中に収集したデータの重大な評価及び適切な結論を記した治験担当責任者の署名入りの最終報告書の作成を含む。
17. さらに、医療機器の臨床試験の原則は、規範BS EN ISO 14155-1: 2002、「被験者用医療機器の臨床試験—第1部：一般的要求事項」、及びBS EN ISO 14155-2: 2002、「被験者用医療機器の臨床試験—第2部：臨床試験計画」に記載されている。これらは、能動埋込型医療機器指令の附属書7及び医療機器指令の附属書Xとの整合性を考慮した整合規格である。

臨床試験が要求されるか：实际的判断

18. 臨床試験が要求されるかどうかの判断の際、製造業者にはその結論に達するために一連の判断行為が求められる。
 - ・ 当該医療機器が準拠していることを証明すべき基本的要求事項は何か。
 - ・ この準拠を証明するためにどのようなデータが要求されるか。
 - ・ このデータを得るためにどのような試験（例えば、実験室試験、動物試験）が必要か。
 - ・ 準拠の証明のために臨床データが要求されるか。
 - ・ そうであればその臨床データは既に存在するか（公表済みあるいは未公表）あるいは同等の医療機器（前記12参照）の公表データで類推できるか。
19. 下記の場合はCEマークの無い医療機器の臨床試験の実施を考慮するものとする：
 - ・ 新しい概念で設計された医療機器で、部品、特性及び／又は動作方式がこれまでに知られていないもの；
 - ・ 現存する医療機器が新規の特性を有するように改良されたもので、特にその特性が重要な生理学的効果を有するもの、あるいはその改良が医療機器の臨床的性能及び／あるいは安全性に顕著な影響を与えるもの；
 - ・ 医療機器が人体においてこれまで試験されたことのない材料を使用し、それが人体に接触するものであるか、あるいは既存の材料であっても人体における新しい部位に用いられるか、あるいはその材料がこれまでに比べてはるかに長期間用いられることによって

適合性及び生物学的安全性に考慮を要するもの；

- ・ CE マークのある医療機器あるいは CE マークの無い医療機器のいずれの場合でも、新規の目的あるいは機能を有するもの；
- ・ 医療機器のインビトロ試験及び／又は動物試験で臨床状態を模倣できないもの；
- ・ 新規製造業者の特にリスクの高い医療機器。

20. CE マークの取得のための基本的要求事項を満たす十分な臨床試験データが存在するかが不明の場合は、必要により臨床試験の計画に着手する前に当該公認適合証明機関と協議することが有用であろう。

臨床試験：特殊な事例

医療機器の意図する用法／性能の変更

21. CE マークの表示を認可された医療機器であっても新規の用法で使用される場合は、CE マーク表示のために臨床試験データが要求される可能性がある。これらの臨床試験データは特別に設計された臨床試験によるものとし、英国所轄行政機関への届出が必要とされる。

比較試験

22. 意図する目的に対して CE マークを有する医療機器、あるいはともに CE マークを有し、認可された目的で使用される 2 台の医療機器の比較試験の場合は、英国所轄行政機関への臨床試験の届出は必要とされていない。しかしながら、これらの場合であっても関連倫理委員会の承認が要求されている。試験に供される医療機器の少なくとも 1 つが CE マークを有さない場合、CE マークの無い医療機器の製造業者は、所轄行政機関に臨床試験の実施の届出を行わなければならない。

医療機器の試作品

23. 製造業者は、安全性及び／又は性能を評価するために臨床試験に少数の医療機器試作品を供することを望み、大量生産に先立ってそれら試作品にかなりの変更がなされる場合がある。このような変更は、変更により患者あるいは使用者のリスクが増加しないと英国所轄行政機関が判断する限り、同一申請内の変更と見なされる。このような場合で、変更された医療機器の安全性の見地から患者の健康及び安全性が考慮されるべき場合には、英国所轄行政機関は新規の申請を命ずる権限を留保する。

FDA あるいは欧州共同体以外の規制機関にも申請される臨床試験

24. 製造業者は、欧州圏内及び欧州圏外の試験計画書が同一であることを明示するものとする。同一でない場合は、異なる部分の参照を付け、その理由を呈示するものとする。欧州連合以外の国あるいは諸国で実施される臨床試験の目的が、有効性又は性能試験が含まれているなど、医療機器規則で要求されるものよりも広範囲である場合がある。他の規制機関の要請に応じた試験計画書の変更は、その写しを英国所轄行政機関に提出するものとする。この場合、欧州圏外の規制機関に要請された変更が欧州圏内の試験計画書にも適用されるか否かを示すものとする。

自家製造の医療機器

25. 医療機関内で製造され、実証試験に使用される医療機器には、機関内の患者用のみに製造され使用される限り、医療機器規則の規定は適用されないものとする。医療機関内の製造

部門が得られた結果を基に（機関内の製造部門と被験者が同一法人内のものであるかどうかにかかわらず）商業化を意図する場合は、その製造部門は所轄行政機関に臨床試験の届出を行うものとする。規則の解釈に疑問のある場合は、所轄行政機関に連絡して明確にするものとする。

適応外使用

26. 臨床医が CE マークを有する医療機器の製造業者の支持しない新規適応外使用を行う場合で当該臨床医並びに所属医療機関が商業化の申請を意図する場合は、該臨床医並びに所属医療機関は「製造業者」としての責務を負い、英国所轄行政機関への臨床試験の届出を含む医療機器規則 2002 に規定された製造業者に対する要求事項のすべてを満たし、適応外使用される医療機器に関する責任を負うものとする。

前臨床評価申請書の作成

届書作成の前に

27. 届書を所轄行政機関へ提出する前に、臨床試験の対象となる部分を除く関連するすべての基本的要求事項に適合することを証明するのに必要な情報を有していることを確認することが推奨される。これまで届書が却下された理由の大部分が、規則で定められた必要とされるデータの 60 日以内の提出の失宜によるものである。要求される情報の詳細は、本文書及び注釈書 3、5 及び 17 に記載されており、以下に記載するウェブサイトあるいは窓口から入手可能である。
28. 当庁は、届書の提出前の英国における規制上の手続についてのあらゆる質問に対し回答する用意があるが、この段階では予定臨床試験計画書の全容の完全な評価は不可能である。したがって、届書作成に先立って懸念がある場合には当庁に連絡することを推奨する。問い合わせ先は、先ず電子メール（daniella.smolenska@mhra.gsi.gov.uk）あるいは電話（020-7084-3363）によりダニエラ・スモレンスカ（Daniella Smolenska）に、スモレンスカ女史が不在の場合は、電子メール（rob.higgins@mhra.gsi.gov.uk）あるいは電話（020-7084-3185）によりロブ・ヒギンズ（Rob Higgins）とする。臨床に関する問い合わせ先は、電子メール（susanne.ludgate@mhra.gsi.gov.uk）あるいは電話（020-7084-3123）によりスザンヌ・ラドゲイト医師（Dr. Susanne Ludgate）とする。文書による説明が困難な場合には、提出前の会議あるいは電話会議も可能で、必要に応じて会議の準備を引き受ける。

申請の仕方

29. 医療機器の予定臨床試験評価の申請に当たっては、用紙 PCA 1 及び PCA 2 に記入して必要添付資料を作成する。臨床試験の実施過程に関する注釈書並びに用紙 PCA 1 及び PCA 2 は、所轄行政機関あるいは MHRA ウェブサイト（<http://www.mhra.gov.uk>）から入手可能である。
用紙 PCA 1 及び PCA 2 は総合研究申請システム（IRAS）に組み込まれており、オンラインの電子申請（<http://www.myresearchproject.org.uk>）が可能である。
30. すべての文書は「Documentation Only」（文書在中）と明記の上、簡易書留便（Recorded delivery）で送付するものとする。
31. 申請ごとに 8 部作成し、転載物、図表及びその他のデータを含めて通しページ番号を正しく振り付けるものとする。複製は、テキスト及び解説付きの図面が明瞭に読めるように作

成するものとする。

32. すべての情報は英語によるものとする。添付資料の一部が外国語である場合は、英語に翻訳するものとする。申請書には原語による原著の写しを 1 部添付するものとする。
33. 電子申請の場合は MHRA と事前に協議するものとする。

提出先

34. 前臨床評価申請書の提出先及び申請に関する問い合わせ先は：

Mrs. Daniella Smolenska
Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
European and Regulatory Affairs
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London, SW8 5NQ
Tel: 020 7084 3363
Email: daniella.smolenska@mhra.gsi.gov.uk

手数料

35. 予定臨床試験の審査に関連する費用は、英国所轄行政機関が医療機器規則 2002 第 6 節に基づき製造業者に課すものとする。
- 医療機器は、リスクの程度によりグループ A 及びグループ B に分類される（下記参照）。
- ・ グループ A（クラス I、IIa 及び埋込型／長期侵襲性を除く IIb）
 - ・ グループ B（埋込型／長期侵襲性のクラス IIb、能動埋込型のクラス III）

グループ A の医療機器（低リスク）の手数料は 2,700 ポンド（初回申請）又は 1,800 ポンド（再申請）とする。2008 年 4 月 1 日より、手数料は 3,000 ポンド並びに 2,100 ポンドに増額される。グループ B の医療機器（高リスク）の手数料は、3,800 ポンド（初回申請）あるいは 2,400 ポンド（再申請）とする。2008 年 4 月 1 日より、手数料は 4,100 ポンド並びに 2,700 ポンドに増額される。

英国所轄行政機関が臨床試験の届書を受理した日を起点として 5 日以内に製造業者が申請を取り下げる場合は、その手数料の 50% が課せられるものとする。それ以外の場合の取下げでは全額が課せられるものとする。

臨床試験を取り扱う所轄行政機関

36. 英国内における医療機器指令の規定に従う臨床試験の取扱いの方針を策定する際には、英国所轄行政機関は、患者及び使用者のリスクを最小限に留め、予定臨床試験における被験者の利益を守ると同時に、可及的短期間に申請の処理を行うことを目標とする。
37. 臨床試験の審査期間中に追加情報の必要性が認められた場合は、製造業者に追加情報の提出要求を文書で通知するものとする。追加情報の内容が明確ではない場合、製造業者は可及的速やかに所轄行政機関に連絡を取り、その明示あるいは会議、電話会議あるいはテレビ会議を要請することが重要である。追加情報の要求によって 60 日の審査期間は延長されない。これはクリスマス／新年の長期間の休日にかかる届出を含むすべての場合に適用される。

一般的要求事項

38. 製造業者（あるいはその共同体内の代理人）は、先ず所定の情報を提出し、次いで英国所轄行政機関の指示に従い、医療機器規則 2002 の第 16 及び 29 節、能動埋込型医療機器の附属書 6 及び 7、並びに医療機器指令の附属書 VIII 及び X に規定された情報を提出することが要求される。
39. 用紙 PCA 1 は、英国所轄行政機関の申請及び添付資料の記録を容易にするためにコンピューター入力用紙として作成されている。用紙 PCA 2 は索引用に作成されており、製造業者においてすべての要求される情報が用意され、適切に参照されることを確認するために使用される。
40. 本手引並びに用紙 PCA 1 及び PCA 2 で * 印の付いた情報は、医療機器規則 2002 の規定により英国所轄行政機関の要請があった場合には提出する義務のある追加情報である（第 42 節参照）。製造業者は初回の提出時にこれらの追加情報を提出することができ、それにより英国所轄行政機関の審査期間を短縮することになる。

すべての申請で要求される添付文書

署名入り陳述書

41. すべての申請書は以下の陳述を含むものとする（能動埋込型医療機器指令の附属書 6、2.2 並びに医療機器指令の附属書 VIII、2.2）：

当該医療機器は臨床試験の対象となる部分を除き基本的要求事項に適合し、その対象部分について患者の健康及び安全を守るためのあらゆる手段が講じられている。

この陳述に署名することによって、製造業者は、医療機器が臨床試験の対象となる部分を除いて基本的要求事項に従っていることを宣言したものとなる。したがって、届書の所轄行政機関への提出時には、製造業者は基本的要求事項に適合していることを証明するすべての書類を所轄行政機関の要望があり次第直ちに提出できるよう備えていなければならない。

42. 一般的情報

- ・ 提出日
- ・ 申請者の名称／住所／電話番号／ファクシミリ番号及び連絡担当者名
- ・ 初回提出であるか再提出であるか
- ・ *同一医療機器での再提出の場合は、以前の申請の提出日及び整理番号
- ・ *多施設／多国間試験の一環として臨床試験が実施される加盟国の一覧、欧州共同体内の他の所轄行政機関への申請の詳細
- ・ *医療機器製造施設における製造工程の適合証明機関あるいは第三者機関の承認あるいは監査、及び該当する場合は製造施設に対する品質証明書の写し

43. 医療機器を特定する情報の詳細

- ・ 医療機器の一般名
- ・ 型式名
- ・ 型式番号（有れば）

44. 医療機器のその他の詳細

- ・ *医療機器の分類
- ・ *医療機器及び組み合わせて使用する他の医療機器の要約
- ・ *類似市販製品とは異なる設計の特徴の特定（該当する場合）
- ・ *該当する場合は機能及び動作原理を含む医療機器の新規あるいはこれまでに試験されていない特性の詳細
- ・ *製造業者がこれまでに製造した類似医療機器に関する、市販期間及び性能に関連する苦情を含む経験の要約
- ・ *医療機器の製造（医療機器の設計に関連する要素、材料の選択、ソフトウェアを含む）及び使用に関連する危害及び予測されるリスクの特定（ISO 14971）、並びに特定されたリスクを低減あるいは排除するために採られた処置の記述を含むリスク利益分析
- ・ *人体に接触する材料の記述、材料の選択理由及び採用した規格（該当する場合）
- ・ *医療機器の薬理学的構成要素の特定、その使用目的及びこの物質の使用経験の記述
- ・ *医療機器に組み込まれた動物由来組織の特定、動物組織の供給源及び製造工程に先立つ収集法；及び非常在菌の低減あるいは不活化に用いられる製造手順の妥当性確認に関する詳細
- ・ *特別に必要とされる製造条件の特定及び必要条件の遵守状況
- ・ *医療機器の滅菌に用いられる包装の特定
- ・ *全面的あるいは部分的に適用される関連規格の要約、及び規格が適用できない場合の能動埋込型医療機器規則及び医療機器規則の基本的要求事項を満足させるための解決法
- ・ *使用説明書
- ・ *医療機器の回収（必要により）及びその後の不正使用の防止に関する製造業者の規定
- ・ *必要により写真（カラーが望ましい）／図表／サンプル

臨床試験計画

45. 一般的情報

- ・ 治験担当者及び多施設試験の主任治験担当者の氏名、資格、住所、専門領域での経験及び当該医療機器の使用の研修及び経験の要約
- ・ 臨床試験実施施設の名称及び住所
- ・ 医療機器の意図する目的及び作用機序の記述
- ・ 倫理委員会の全面的承認、部分的承認あるいは条件付き承認の意見書の写し
- ・ インフォームドコンセントの写し
- ・ 重要な科学文献の引用（有れば）、分析及び文献集

46. 試験パラメータ及び設計

- ・ 臨床試験の目標及び目的（当該臨床試験がどの基本的要求事項を対象とするかを考慮する）
- ・ 臨床試験の形式、すなわち対照群の患者の有無
- ・ 患者数（及びその根拠）
- ・ 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）
- ・ 患者選択の基準
- ・ 組入基準及び除外基準
- ・ 取消しの基準
- ・ 臨床試験の対象となる疾患の標準的診断法及び治療法

47. データの収集／解析／統計処理

- ・ エンドポイント、エンドポイント決定用に記録されるデータ、患者の追跡方法、臨床試験中の評価及びモニタリングの記述
- ・ 重大な有害事象並びに医療機器の有害事象を記録及び報告するための手順及び収集するデータの詳細
- ・ 統計的設計、方法及び解析手順の記述及び正当化

用意しておくべき書類

48. 届書に添付する情報の詳細の程度は、医療機器の分類、設計の新規性、使用材料及び医療機器に関連するリスクに対応するものとする。したがって、以下の情報は届書に添付することも可能であるが、どのような場合でも、所轄行政機関の要請があり次第提出できるようにするものとする。

- ・ 附属機器の一覧表、動作原理及び主要要素のブロック図又は流れ図を含む医療機器の全情報の記述。
- ・ 材料及び生物材料、図面の理解に必要な記述及び説明を含む基本設計図及び回路図。材料の詳細な情報が要求される場合は、患者に直接接触する材料の特性及び化学組成を説明できる十分な情報、製造業者の名称及び住所、商品名／コード番号、成分含有量、化学分析結果、滅菌あるいはその他の工程の影響の評価、あるいはその他の適切なデータを含むものとする。
- ・ 製造方法の記述。
- ・ 生体適合性及び生物学的安全性に関する措置の詳細。リスク評価には得られた結論の理論的根拠を含むものとする。リスク評価の結果、危害の特定法及びその特徴、特定された危害から生ずるリスクが期待される利益に対してどのように評価及び正当化されたかが明確にされるものとする。特に患者に接触する部分に新規材料が使用された医療機器あるいは既に承認されている材料に患者が接触する機会が増大する医療機器の場合、生物学的安全性について特別の配慮がなされるものとする。例えば、特に最終医療機器に危険性のある材料が使用されている場合、危険を回避する手段が採用されなかった理由をリスク評価で示すものとする。医療機器の生物学的安全性の評価方法の記述を含めるものとする。この記述には、リスク評価の責任者の特定、試験データの要約及び材料が意図する用法に適していることの判断の根拠を含むものとする。詳細は、所轄行政機関より入手できる手引書5「生体適合性評価の手引」に記載されている。
- ・ 製造工程に先立つ動物由来の組織、その供給源及び収集法の特定；非常在菌の低減あるいは不活化手順の妥当性確認に関する詳細（附属書2参照）。
- ・ 滅菌法の詳細。滅菌の詳細が要求された場合は、以下の情報を提出するものとする。臨床試験の届書の主文にこの情報の記載が無い場合は、附属書3の書式に従って記入するものとする。滅菌工程に湿熱（蒸気）法を用いる場合は、医療機器の滅菌処理が実施される国の「標準滅菌パラメータ」を特に注意するものとする。適切な滅菌証明書及び確認試験報告書ではこれらの「標準」要求事項を考慮するものとする。
 - 当該製造環境の詳述
 - 滅菌前の洗浄工程の詳細
 - 滅菌法
 - 滅菌工程のパラメータ
 - 滅菌施設（製造施設と異なる場合）
 - 包装材料
 - 滅菌の確認試験のデータの要約
 - 滅菌工程の日常の監視手順の詳細（附属書3参照）

- ・ 医療機器の電気的安全性に関する基本的要求事項への適合性を証明する文書（附属書 4 参照）。
- ・ ソフトウェア、プログラム論理及び制約論理。
- ・ 設計計算の結果、機械的及び電気的試験及び動物における性能試験結果を含む前臨床試験データ。
- ・ 医療機器に補助的に作用する医薬品の詳細（附属書 5 参照）。個別に使用する場合には指令 2001/83/EEC の定義する医薬品と見なされる、医療機器の生体への作用に対し補助的な作用をする、医療機器の一部として不可欠な物質を組み込んだ医療機器は、医療機器指令 93/42/EEC の適用を受ける。このような医療機器の臨床試験の申請は、通常の手順で英国所轄行政機関に提出するものとする。かかる医療機器に関する注釈書は、附属書 5 として示す。

臨床試験の特徴

臨床試験に供する医療機器の数

49. 健康あるいは安全に対するリスク評価において、臨床試験に供する医療機器の予定数は英国所轄行政機関が特に考慮する点の一つである。供試数は、性能を十分に証明するため、また患者の健康及び安全に対するリスクを明らかにするために十分なものでなければならない。同時に、第三者による医療機器に関連するリスクの評価が実施されていない場合、一度に必要以上に患者をリスクに晒さないよう多すぎない数とする。したがって、供試数は、医療機器によるリスクを勘案して試験目標を反映し、関連する医療機器の基準に適切に従うものとする。

臨床試験の期間

50. 医療機器の臨床試験の実施期間は、医療機器の実際的な試験となるために十分な期間をかけて性能を立証できるものとし、医療機器の使用に関連した許されざる有害事象の特定及びリスク評価を可能とし、長期間の使用において想定される性能の結論付けを可能にするものとする。多くの医療機器の寿命より長い期間の臨床試験は実行できず、また望ましくない。実際、形成外科用インプラントや血管内ステントのような多くの医療機器では、医療機器に関連する有害事象の大部分は発現に数年を要し、当該医療機器の臨床試験は短期間の安全性の主要問題点を明らかにできるに過ぎない。臨床試験及びその追跡の期間は、適切な関連医療機器標準に従うものとする。

市販後臨床追跡

51. 長期間使用の安全性の問題は、医療機器安全監視システム、市販前臨床試験の継続あるいは一定期間に特定の患者を対象とした市販後臨床試験によるか、あるいは特別に設定された記録簿に従って特定することとされている。通常、以下に示した追跡用判断基準の 1 つ以上が適合する場合は、医療機器の市販後臨床追跡を実施するものとする。

- ・ 医療機器の設計、材料、動作原理、技術あるいは用法などが新規である場合の新機軸
- ・ 疾病の重篤度
- ・ 対象患者数
- ・ リスクの高い解剖学的部位
- ・ 類似の医療機器における既知のリスク
- ・ 文献上既知のリスク
- ・ 市販前臨床試験で認められ、長期間及び／又はより多数例での監視が必要な許容範囲内

- のリスクの特定
- ・ 類似の製品における新規リスクの特定
- ・ 市販前追跡期間と予測される製品寿命期間における明白な相違

臨床試験の形式

52. 医療機器規則 2002 の規定に従って実施する医療機器の臨床試験のほとんどは対照群を設置しない。しかしながら、対照群の設置の有無の決断は、臨床試験の目的によって異なる。別の群あるいは非処置群と比較することによってのみ効能を適切に立証することができる医療機器もある。しかしながら、対照群を置く必要がある場合は、例外的かつ正当な理由がある場合を除いて無作為化前向き試験とするものとする。

エンドポイント

53. 通常の使用条件下で臨床試験の目標及び目的を確実に裏付けるためにエンドポイントを注意深く選択するものとする。これらのエンドポイントの証明を裏付ける方法は、主観的なもの、すなわち病状の程度よりも、可能な限り客観的なもの、すなわち診断あるいはインビトロ検査の結果によるものとする。

表示

54. 臨床試験での使用を意図するすべての医療機器には「臨床試験専用」の表示を付すものとする（医療機器指令、附属書 1、13.3(H)項及び能動埋込型医療機器指令、附属書 1、14.1）。この表現が、臨床試験が医療機器ではなく患者を対象としたものと臨床試験のスタッフが誤解する可能性があることが知られている。したがって製造業者は、すべての治験担当者が、試験用の医療機器を取り扱う、あるいは接触する可能性のあるすべてのスタッフにこの表現の意味を明確に理解するように徹底し、日常使用している類似の医療機器とは可能な限り隔離するように注意を喚起することが推奨される。臨床試験用医療機器が他の目的において既に CE マークを有している場合は、当該医療機器にこの旨を説明する表示を付すものとする。

研究倫理委員会の意見

55. 医療機器規則の対象となる医療機器のすべての試験に対しては、関連研究倫理委員会の意見が要求される（医療機器規則 2002 第 16 節(3)、第 29 節(2)）。この意見は、所轄行政機関への届出と並行して得ることができる。研究倫理委員会の意見が予定臨床試験の開始前 60 日以内に得られない場合は、入手でき次第英国所轄行政機関に送付するものとする。CE マークの無い医療機器の場合は、関連研究倫理委員会及び所轄行政機関がともに異論を唱えないことが判明するまで試験を開始できないものとする。
56. 臨床試験に関する施設数にかかわらず、現在はまだ 1 つの研究委員会による承認のみが要求されている。研究倫理委員会の意見の申請方法についての詳細は、国立研究倫理事業部 (NRES) のウェブサイト <http://www.nres.npsa.nhs.uk/applicants/review/apply/apply.htm> を参照されたい。申請者に対する特定の手引は、<http://www.nres.npsa.nhs.uk/applicants/help/guidance.htm> から入手できる。更なる助言が必要な場合は、NRES 問い合わせライン (queries@nationalres.org.uk) に電子メールを送信されたい。

申請書が完成次第、NRES の中央割付システム (CAS) を用いて医療機器の申請業務に習熟した研究倫理委員会に予約することが推奨される（電話 0845-270-4400）。NRES に連絡する際、製造業者は、臨床試験には CE マークが付いていない医療機器を用いることを

明確に伝えるものとする。

所轄行政機関が審査中の臨床試験の開始に反対の意見を表明しない場合、臨床試験は研究倫理委員会の承認が得られ次第開始できるものとし、製造業者は研究倫理委員会の承認書の写しを所轄行政機関へ送付する。

57. 英国所轄行政機関が届書に関して当該倫理委員会と連携することはしばしば有用である。さらに、所轄行政機関が最終決定書の写しを参考資料として倫理委員会に送付することも有用である。用紙 PCA 1 には、製造業者がこれらの交信を承認する署名欄が用意されている。

英国所轄行政機関における申請書の取扱い方

書類の最初の受領

58. 書類を受領した時点で、英国所轄行政機関は、附属書 1 の流れ図に従って業務を開始する。
59. 最初の提出書類に必要な書類がすべて揃っている場合は、下記の内容の書簡を製造業者に送付する。
- ・ 届書受理書
 - ・ 届書の整理番号 (以後、英国所轄行政機関との申請に関する交信にこの番号を引用する)
 - ・ 届出期間の開始日
60. 最初の提出書類が不完全な場合は、製造業者に可及的速やかに連絡し、欠如している情報を英国所轄行政機関に送付できるようにする。60 日間の評価期間は、完全な届書の受領の正式通知書の日付から始まるものとする。

評価専門家

61. 予定臨床試験に関連する書類の写しは、臨床、生体適合性、生物学的安全性、臨床研究、免疫学、薬理学、統計学、滅菌、医療機器技術、毒性学などの医療機器の臨床試験に関連する専門知識を有する 1 名以上の評価専門家に送付される。
62. MHRA に所属しない外部専門家は、利益相反の宣言を含む守秘義務宣誓書に署名するものとする。さらに、専門家は、英国所轄行政機関から評価を依頼された臨床試験に関連した利益相反が生じないように最大限の努力をするものとする。しかしながら守秘を目的として、製造業者は、最初の申請時に当該臨床試験の評価専門家となることを望まない組織／個人を指定することができる。英国所轄行政機関は、評価専門家を指名する際に可能な限りこれを考慮するものとする。全評価専門家は、受領したすべての申請書類を英国所轄行政機関に返却し、その写しを保持しないものとする。英国所轄行政機関は、記録用の 1 部を残して、製造業者に書類を返還するか、あるいは製造業者の希望に従って廃棄処分するものとする。

追加情報

63. 各評価専門家は、英国所轄行政機関を経由して予定臨床試験の適切な評価に必要と思われる自身の専門領域における追加情報を要求することができる 14 日の期間が与えられるものとする。追加情報は、英国所轄行政機関に提出義務のある情報の一部あるいはすべてとする (医療機器規則 2002 の第 16 及び 29 節、能動埋込型医療機器指令の附属書 6 及び 7、並

びに医療機器指令、附属書 VIII 及び X)。要請に対し可及的速やかに追加情報を提出することは、すべての関連情報の適切な評価を受けるために製造業者にとって有益なことである。60 日間の審査期間は追加情報を取りまとめている間も中断しないものとする。

英国所轄行政機関の判定

64. すべての提出証拠の評価の後に英国所轄行政機関が予定臨床試験を開始すべきではないという健康又は安全又は公共政策上の理由が無いと判定した場合、当該英国所轄行政機関は申請者に本判定を通知するものとする。
65. すべての提出証拠の評価の後に英国所轄行政機関が予定臨床試験が公衆衛生又は安全上の不当なリスクの可能性があると判定した場合、当該英国所轄行政機関は申請者に予定臨床試験の開始を却下する旨を通知するものとする。
66. 公衆衛生又は安全上の不当なリスクとは以下の状況を含むものをいう。
 - ・ 医療機器が関連する基本的要求事項を満たさない合理的な疑いがある場合；あるいは
 - ・ 臨床試験が関連する欧州規格 (ISO 14155 第 1 部及び第 2 部) の要求事項と同等の規格に従っていない合理的な疑いがある場合；あるいは
 - ・ 製造業者又は委託機関のリスク利益分析が不正確、かつ臨床試験が開始された場合に患者又は使用者に重篤な疾患、傷害あるいは死をもたらす可能性があるとの評価専門家の予定臨床試験に対する意見がある場合；あるいは
 - ・ 前臨床又は動物試験データが不適切／不完全で臨床試験の開始を認め難い場合；あるいは
 - ・ 提出データが不十分で予定臨床試験の適切な安全性評価が困難な場合；あるいは
 - ・ 評価に必要な書類の製造業者からの提出が遅れ、英国所轄行政機関に与えられた 60 日の届出期間内に審査を終了することが困難な場合。
67. 英国所轄行政機関が却下の理由を呈示した場合、英国所轄行政機関は他の欧州連合の所轄行政機関及び欧州委員会にその判定及び却下の理由を通知するものとする。却下の理由は、製造業者により権限が与えられた場合は評価専門家、製造業者及び倫理委員会間の極秘事項とする。
68. 申請者は、原申請の却下の理由に対応した予定臨床試験の改訂版を再提出できるものとする。却下の理由に対応した届書及び 8 部の全資料及び記入済みの用紙 PCA 1 及び 2 に、医療機器規則 2002 (SI No 618) で定めた手数料を添えて提出するものとする。MHRA が提起する更なる質問あるいは問題点は、最初の却下の理由に関する情報に限るものとする。しかしながらこのことは、追加情報が安全性に関する問題点あるいは原試験計画書に影響するリスク利益分析の大幅な変更を提起するものでなく、却下の理由への対応を除いて提出書類に変更が加えられていない場合に限るものとする。したがって、再提出の際の添え状には、却下の理由に対応した項目を除き、原提出書類に変更が無い旨あるいは 60 日の期間内の改訂である旨を明記するものとする。
69. 製造業者には、再提出する臨床試験計画書の作成に先立ち、問題点を明確にするために英国所轄行政機関との会議あるいは電話会議を設定することが推奨される。この会議は、却下の理由に対する対応法を討議する機会を提供するものである。
70. 再提出の手料は、本文書の第 35 節に記載されている (医療機器規則 2002 第 56 節)。

改訂

71. 臨床試験の変更案は、医療機器、臨床試験計画、治験担当者、治験施設のいずれに関する場合であってもすべて所轄行政機関に届け出て、所轄行政機関の同意の書簡が得られるまでは実施できないものとする。改訂の要請には下記の情報を含めるものとする。

- ・ MHRA 整理番号
- ・ 臨床試験計画、医療機器の設計及び他の試験に関する書類の変更案
- ・ 変更の理由
- ・ 変更案は、患者、使用者あるいは第三者へのリスクを増加することが予測されない旨の製造業者あるいはその代理人の署名入りの陳述書

72. 修正した臨床試験計画が患者あるいは使用者のいずれかに対するリスクを高めるものと考えられる場合あるいは所轄行政機関が規則 56(3)（医療機器規則 2002）による新規の臨床試験と判断した場合、所轄行政機関は新規の臨床試験の届書を要求する権利を留保するものとする。

最終報告書

73. 英国所轄行政機関は、医療機器指令（医療機器規則 2002 第 16 節(10)及び第 29 節(9)）の規定の対象となる医療機器の臨床試験の最終報告書の写しを要求することができる。英国所轄行政機関に認可された臨床試験に用いられた CE マークが付いた医療機器に関連する重大な有害事象発生等の特定の状況下では、報告書の写しが要求される可能性が高い。

臨床試験中の医療機器に関連する有害事象

74. 医療機器規則 2002（SI 618）の規則 16(10)(a)及び医療機器指令 93/42 の附属書 X は、製造業者に臨床試験中に発生したすべての有害事象の詳細な記録と英国内で発生した重大な有害事象の所轄行政機関への報告を義務付けている。

「重大な有害事象」とは以下のものをいう。

- ・ 致命的
- ・ 患者、使用者又は第三者の健康に下記のような重大な障害をもたらすもの
 - ・ 生命を脅かす病態又は傷害
 - ・ 身体の構造又は機能の恒久的な損傷
 - ・ 入院又は入院期間の延長を要する健康状態
 - ・ 適切な処置又は治療が行われなかった場合の、普通であれば必要の無い内科的又は外科的治療を要する死又は健康の障害を招くおそれのある状態。これには綿密な監視又は一時的若しくは恒久的な取り外しが必要な医療機器の不調を含む
- ・ 胎児仮死、胎児死亡又は先天性異常若しくは先天性欠損
- ・ 結果として上記の何れかになるおそれがあったもの

75. 医療機器指令の対象内の臨床試験で用いられる医療機器に関連し、臨床試験中に発生したすべての有害事象は、最初の診断における医療機器との関連性の有無を問わず、英国所轄行政機関に報告するものとする（医療機器指令、附属書 X、2.3.5 項及び能動埋込型医療機器指令、附属書 7、2.3.5 項）。また、報告すべき有害事象には、英国における状況に直接影響するおそれがあるため、同じ臨床試験の下で外国において発生したものも含まれる。報告書は最初に可及的速やかに提出するものとし、製造業者が医療機器の現地調査あるいは試験あるいは詳細な調査を実施中でも提出を遅らせないものとする。英国所轄行政機関は、

異議無しの通知書で英国外において発生する有害事象の報告を即時とするかあるいは 3 か月ごとの要約とするかを指定するものとする。必要により詳細な調査の結果を後日提出するものとする。

76. CE マークが付いた医療機器を対照として用いる盲験臨床試験においては、すべての有害事象を上記の要求事項に従って MHRA に報告するものとする。

CE マークが付いた医療機器を対照として用いる非盲験臨床試験においては、CE マークが付いた医療機器における有害事象を監視ガイドラインに従って所轄行政機関に報告するものとする。

77. 所轄行政機関は、重大な有害事象が公衆衛生上の問題を提起したと判断した場合、異議無しの通知を撤回する権利を有するものとする（医療機器規則 2002、第 16 節(7)及び第 29 節(6)）。

CE マークの無い医療機器の人的使用

78. 英国所轄行政機関は、患者の利益及び健康の保護に有用と判断した場合、人道的な見地から医療機器規則の規定に従った CE マークの無い医療機器の使用を許可することができる。この場合、製造業者が使用許可を申請し、英国所轄行政機関が認可するまでは使用できないものとする。英国所轄行政機関の認可は、英国内の指定された患者に対する個別の医療機器の使用にのみ適用される。これらの要求事項に違反した場合は犯罪と見なされる。CE マークの無い医療機器の人的使用の詳細及び関連用紙は、MHRA のウェブサイト (<http://www.mhra.gov.uk>) 又は MHRA 医療部長から入手できる。

臨床試験手引書の注釈書

79. 臨床試験の情報の重要部分（注釈書 3）、特に統計処理で考慮すべき点（注釈書 17）を特定した臨床試験に関する短文の説明書がウェブサイトから、あるいはその詳細を Dr. Ludgate に連絡して入手できる。

本文書に又は臨床試験に関する手続に関する問い合わせは、下記に連絡されたい。

Dr. S. Ludgate（臨床関連）

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Market Towers

1 Nine Elms Lane

London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 3123 Fax: 020 7084 3111

Mrs. Daniella Smolenska（技術、事務関連）

European and Regulatory Affairs

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Market Towers

1 Nine Elms Lane

London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 3363 Fax: 020 7084 3112

用語集

80. 能動埋込型医療機器

とは、全部あるいは一部が外科的あるいは内科的処置により体内に又は人体の開口部に導入され、施術の後に人体に留置される医療機器をいう。

81. 能動医療機器

とは、電気エネルギー又は人体により発生されるあるいは重力以外の他の動力源により機能する医療機器をいう。

82. 医療機器の有害事象

とは、医療機器に関連する有害事象をいう。

83. 有害事象

とは、医療機器に関連することの有無を問わない被験者における好ましくない臨床的な事象をいう。

84. 臨床試験

とは、通常の使用条件下で医療機器の安全性及び性能を確認するために行う、被験者を対象とした体系的な試験あるいは研究をいう。

85. 臨床試験計画書

とは、臨床試験の理由、目標及び目的、設計、予定する分析、方法並びに実施に関する詳細な情報を文書化したものをいう。

86. 治験担当者

とは、臨床試験の実施の責務を有し、被験者の健康及び安全に責任を負う者をいう。

87. 臨床試験用医療機器

とは、本文書の文脈において、適切な医療施設で実施される臨床試験において適切な資格を有する臨床医によって使用される医療機器をいう。

88. 埋込型医療機器

とは、人体内にその全部が挿入され、あるいは外科的処置より上皮表面あるいは眼球の表面に置き換えられ、施術の後に人体に留置される医療機器をいう。外科的処置より人体内に部分的に導入され、施術の後に 30 日以上人体に留置される医療機器も埋込型医療機器と見なす。

89. 侵襲医療機器

とは、開口部あるいは体表からその全部あるいは一部が体内に埋め込まれる医療機器をいう。開口部には人体の自然開口部、眼球の外表面あるいは瘻孔のような恒久的な人工的開口部が含まれる。

90. 研究倫理委員会

とは、特定の臨床試験における患者の健康、安全及び人権を保護する責務を有する医療専門家及び医療領域外の者からなる、適切に組織された独立機関をいう。

91. 能動埋込型医療機器指令における医療機器

とは、単独あるいは附属品あるいはその適切な機能に必要なソフトウェアと組み合わせて使用し、

- ・ 疾患あるいは傷害の診断、予防、監視、治療あるいは緩和
- ・ 生体組織あるいは生理機能の検査、代替あるいは改良
- ・ 受胎の制御

における人体での使用が製造業者により意図される機器、装置、器具、材料あるいは物品で、それ自体は薬理学的、化学的、免疫学的あるいは代謝的手段により意図する主作用をもたらさないが、そのような手段によりその機能が補助されるものをいう。

92. 医療機器指令における医療機器

とは、単独あるいはその適切な利用に必要なソフトウェアと組み合わせて使用し、

- ・ 疾患の診断、予防、監視、治療あるいは緩和
- ・ 傷害あるいはハンディキャップの診断、監視、治療、緩和あるいは代償
- ・ 生体組織あるいは生理機能の検査、代替あるいは改良
- ・ 受胎の制御

を目的とした人体での使用が製造業者により意図される機器、装置、器具、材料あるいは物品で、それ自体は人体に薬理学的、化学的、免疫学的あるいは代謝的手段により意図する主作用をもたらさないが、そのような手段によりその機能が補助されるものをいう。

93. 多施設臨床試験

とは、単一の臨床試験計画に従って異なった複数の試験施設で実施される臨床試験をいう。

94. 医療機器の性能

とは、適切な被験者に対して意図した用法で正しく使用した場合の効果をいう。

95. 関連する基本的要求事項

とは、医療機器に適用される基本的要求事項あるいは基本的要求事項の部分面をいい、臨床試験に使用される医療機器の場合は臨床試験の対象となる要求事項あるいはその部分を除く。

96. 重大な有害事象

とは、有害事象で：

- 死に至るもの；
- 被験者の健康状態の重大な悪化をもたらす、生命を脅かす傷害あるいは疾患となるもの；身体の構造又は機能に恒久的な損傷をもたらすもの；患者の入院又は入院の長期化をもたらすもの；身体の構造又は機能の恒久的な損傷を防ぐための内科的あるいは外科的処置を必要とするもの；
- 胎児仮死、胎児死亡又は先天性異常若しくは先天性欠損に至るもの。

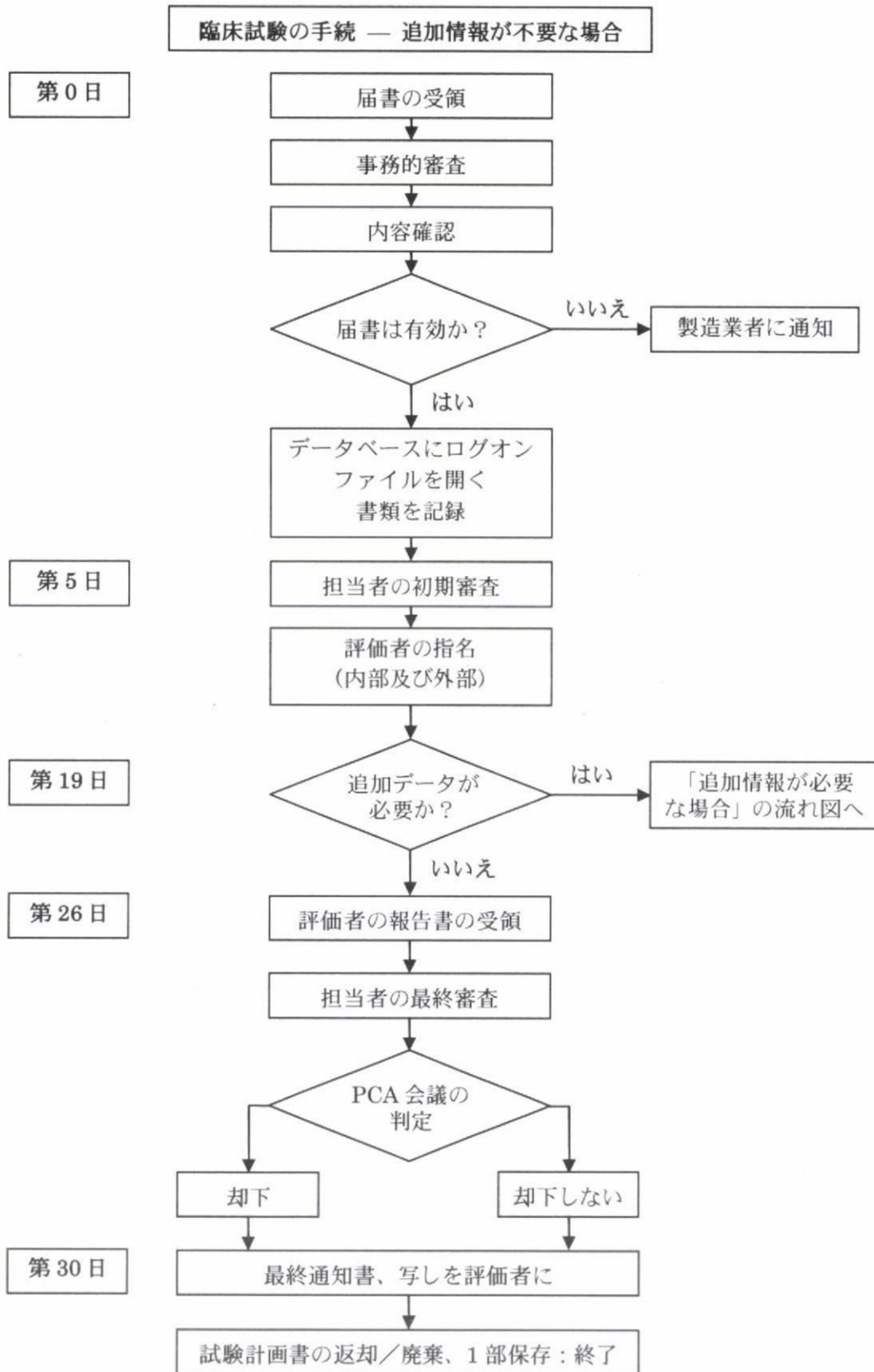
97. 被験者

とは、臨床試験の対象となる患者あるいは患者以外の志願者をいう。

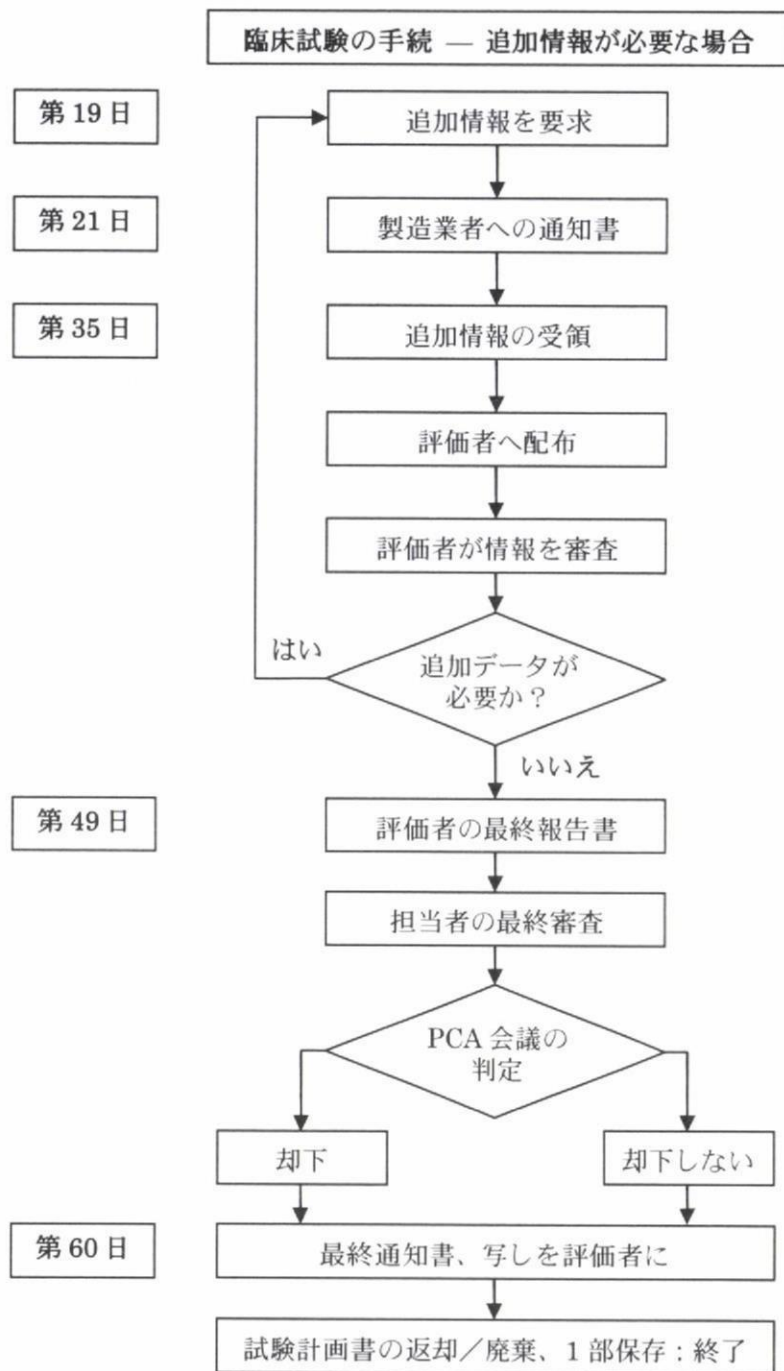
98. 外科的侵襲医療機器

とは、人体の自然開口部以外の経路で外科的に体内に埋め込まれる侵襲性の医療機器をいう。

附属書 1 臨床試験の手続の流れ図



附属書 1 臨床試験の手続の流れ図



附属書 2 動物由来の組織が組み込まれた医療機器に関する手引の注釈書

臨床試験届書の添付資料の一部として以下の追加情報を提出するものとする。

- ・ 動物組織あるいはその派生物の使用を正当化する理由、期待する臨床効果、意図する製品の特性及び目的を達成することができる動物由来の類似材料及び他の合成代替材料の評価についての明確な陳述。
- ・ 感染のリスクを低減するためのリスク管理に採用されている以下に示す重要な要素の
大要及び評価：
 - 適切な代替品入手の可能性
 - 組織／派生物の供給源の選択手順及び方法
 - 生産手順と使用動物の詳細
 - 原産国及び地理的リスク
 - 出発材料の性質
 - 伝染性因子の不活化又は除去の方法
 - 1 台の医療機器の製造に必要な動物由来組織又は派生物の数量
 - 患者及び使用者に接触する動物由来組織又は派生物及びその適用経路
 - 最終製品の使用によって生じる可能性のあるリスクに関する新情報の収集及び評価を含む市販後追跡調査の実践。

附属書 3 臨床試験に使用される医療機器の滅菌

滅菌のプロフォーマ — 手引の注釈書

添付したプロフォーマは、臨床試験用医療機器の滅菌の評価実施に当たり所轄行政機関が要求する情報を製造業者が整理するための補助手段として用意されたものである。

本プロフォーマは、届書及び関連情報を作成する際のチェックシートである。プロフォーマの作成は任意とするが、要求された情報は、医療機器指令の附属書 VIII の第 3.2 節及び能動埋込型医療機器指令の附属書 6 の第 3.2 節に記述された技術情報の一部として所轄行政機関にいつでも提出できる用意をするものとする。この情報は、所轄行政機関への届出の時点で用意されていなければならない。

採用した滅菌法が湿熱（蒸気）の場合、医療機器が製造、滅菌される国の国内で適用される「標準滅菌パラメータ」に特別に留意するものとする。適切な滅菌条件及び確認試験報告書は、これらの「標準」要求事項を考慮するものとする。

会社名 :
 型名 :
 型番 :
 説明 :

1. 医療機器は： 単回使用 再使用	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 医療機器は滅菌状態で供給されるか	<input type="checkbox"/>	「はい」であれば質問 3 へ 「いいえ」であれば質問 8 へ
3. 医療機器の滅菌は 製造業者が行う 委託業者が行う	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	滅菌施設の詳細を提示してください（名称、所在地、工程など）
4. 滅菌方法は 放射線、ガンマ線あるいは電子ビーム エチレンオキシド 蒸気 乾熱 化学的 その他	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	プロセスの妥当性の証明を提示してください（結果、証明書、採用した滅菌法の正当化など）
5. 製品出荷の際の記録： 検査指標： 化学的 生物学的 ドシメトリックリリース パラメトリックリリース	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	適切な情報を提示してください（結果及び結末など）
6. 微生物負荷の測定を行ったか	<input type="checkbox"/>	情報を提示してください（内容、頻度、結末など）