

7. 医療機器の環境に対する影響に留意したか 製造工程で 滅菌工程で	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	情報を提示してください(内容、 監視の頻度、結末)
8. 未滅菌で供給される場合： a. 使用時に滅菌 b. 滅菌の必要無し	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	滅菌の必要が無い場合はここで 終了
9. 使用時に滅菌する場合： 滅菌法は： 蒸気 化学的 その他	<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
10. 再処理の指示書はあるか： 汚染除去/洗浄の指示書 滅菌の指示書 取扱上の特別留意事項	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	指示書の写し及びプロセスの妥 当性を提示してください
11. 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"/>	適切な情報を提示してください (結果及び結末など)
12. 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(種類、 頻度、結果、結末など)
13. 医療機器の環境に対する影響に留意したか 製造工程で 滅菌工程で	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	情報を提示してください(管理 方法、監視の頻度、結果、結末 など)
14. 上記の工程で準拠した標準規格は 国際 — ISO 欧州 — EN 英国 — BSI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	標準規格の適切な番号及び名称 を提示してください

すべての必要な情報を各項目が明確にわかるように区別した書式で提出してください。

記入済みの用紙及び書類は下記へ提出：

Daniella Smolenska
Regulatory Affairs Manager (Clinical Trials)
European and Regulatory Affairs
Medicines & Health products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ

附属書 4 能動医療機器に関する手引の注釈書

本附属書は、本文書の附属書 2、3 及び 5 並びに www.mhra.gov.uk から入手できる文書の「生体適合性評価の手引」と併読するものとする。

理事会指令、例えば 93/42/EEC あるいは 90/385/EEC の基本的要求事項の遵守を証明するために、以下の情報を臨床試験の届書の一部として提出するものとする。したがって、MHRA への申請に先立って臨床試験用の医療機器が製造され、かつ安全性及び性能に関する試験が終了している必要がある。

概論

1. 整合規格の適切な引用を含む基本的要求事項への対応状況のチェックリスト。

注：整合規格の適用は任意であり、申請者は基本的要求事項への適合を示すために代替方法を選択することができる。例えば、国際規格、国家規格、社内規格などがある。これは望ましくは EN ISO 14791 によるリスク利益分析の裏付けがなされているものとする。

2. 採用した標準規格の遵守を示す証拠文書。これには独立機関あるいは検査機関の証明書も含まれる。これに代わって、自らの設計への入力とこれに引き続く自己検証を示すことができれば、自らの証明書でも良い。
3. EN 60601-1（電気ショック事故、機械的事故、過失、建築基準などに対する防御を含む）に対する自己証明を選択した申請者は、その規格あるいは同等の規格のチェックリストを用意するものとする。本証明は適格な技術者が作成し、署名するものとする。この条項が適用されないと見なす場合には、正当な理由を必要とする。漏れ電流が測定された場合には、その値を記録するものとする。
4. 医療機器がシステムの一部として他の機器、例えばノート型コンピューターへの接続など、とともに使用される場合、臨床試験に用いられる全システムを対照とした追加の EN 60601-1 チェックリストあるいは同等の表の提示が求められるものとする。

ソフトウェア及びプログラム可能医療機器

5. 下記に適用する設計ライフサイクル・モデルの簡潔な記述：

医療機器の全体；

プログラム可能電子システム；

ソフトウェア。

適用可能な標準規格又は規格（例えば、EN 60601-1-4）の参照。

専門家の操作を必要とする赤外線、レーザー、マイクロ波、MRI、RF、超音波、紫外線、X線等の技術

6. この技術の設計への組み込み及び医療機器の安全な使用を確保する手段の詳細。出力に関する情報、安全性限界の設定根拠及び適切な標準規格、例えば EN 60601 シリーズ第 2 部の参照を含むものとする。

能動型インプラント

7. 故障モード・影響（及び臨界）解析（FMEA/FMECA）

8. 動物試験の結果
9. 医療機器が以前のモデルの次世代製品の場合は、以前のモデルの性能の統計資料及び有害事象のデータ

附属書 5 補助作用として医薬品を組み込んだ医療機器に関する手引の注釈書

医薬品に関して要求される追加情報

- ・ 医療機器として意図する用法及びリスク分析。
- ・ 医薬品の供給源、許認可（必要により）、量／用量、及び医薬品の医療機器への組込方法。
- ・ 製造法（工程で使用される溶媒・試薬、残留物）。
- ・ 出発材料の管理
 - （医薬品成分の規格、例えば欧州医薬品マスターファイルの要約、欧州薬局方あるいは欧州連合加盟国のモノグラフ）
 - 製造業者は臨床試験除外の認可（CTX）を参照することができる。
 - 「欧州共同体における医薬品取締規則、第 III 巻、補遺 II を参照されたい。
- ・ 医薬品成分の定性試験及び定量試験。
- ・ 医療機器の有効期間・寿命を決定する安定性試験のデータ。
- ・ 毒性プロファイル（毒性試験・生体適合性試験結果の要約）。
 - 医薬品成分の繁殖に対する影響、胚芽・胎児及び周産期毒性並びに変異原性・催腫瘍性を含むものとする。
- ・ 医療機器における医薬品成分の薬動力学。
- ・ 薬物動態の特徴（局所的・全身的暴露形態、持続期間並びに最大暴露量及び個体差を考慮した最大血漿中ピーク濃度）。
 - 新規有効成分の場合は、医療機器からの医薬品成分の放出、その後の分布及び排泄を記載するものとする。
- ・ 局所許容性（特に暴露経路が通常の経路とは異なる場合）、例えば EN/ISO 10993 試験結果あるいは科学論文の考察。
- ・ 臨床試験報告書（医薬品成分の有用性を示す臨床データ）。



所轄公的行政機関（英国）

欧州共同体医療機器指令

3

治験担当者への情報

2008年7月改正

目次

緒言.....	3
背景.....	3
CE マークの無い医療機器の臨床試験.....	3
研究倫理委員会の承認.....	4
異議の理由.....	4
医療機器の表示.....	4
有害事象.....	5
CE マークの無い医療機器の人的使用.....	5
追加情報.....	5

ハンプトン報告書「事務負担の軽減 - 効率的査察及び執行」の要求事項に従い、MHRA（医薬品医療製品規制庁）は手引書を定期的に再検討している。当庁の手引書あるいは公報の表現、入手しやすさ又は明瞭さなどについてご意見をお持ちの場合は末尾に記載の担当者にご連絡ください。

緒言

治験担当者への情報

本文書の目的は、医療機器指令の導入に伴い、CE マークの無い医療機器の臨床試験に関連する特定の要求事項の多くを取り上げて治験担当者への一助とするものである。

医療機器の安全性及び販売に関する一連の3種の指令が欧州共同体の全域において1993年に発効した。指令は各加盟国の現行の規制を置き換えるもので、単一市場形成の促進に不可欠なものとなっている。現在のところ、加盟国は異なった方策で医療機器を規制しているため、共同体全域で製品を販売するためには、製造業者は複数組の要求事項を満足させなくてはならない。したがって、これらの異なるシステムの調和は、使用者、患者及び製造業者にとって有益なものとなるはずである。

背景

能動埋込型医療機器指令

本指令は、ペースメーカー、埋込型除細動器、埋込型輸液ポンプ、人工内耳及び埋込型神経筋刺激装置等の、人体に埋め込まれて留置される電力付きのすべての医療機器を包含する。

医療機器指令

本指令は、単純な包帯から整形外科インプラントや高技術放射線装置に至るほとんどの医療機器を包含する。

体外診断用医療機器指令

本指令は、血液型判定試薬、妊娠診断及びB型肝炎診断キット等の、人体由来物質のインピトロ検査に使用する医療機器、試薬、試薬製品、キット、装置、器具あるいはシステムを包含する。

英国においては、これらの指令を実施する規則が2002年6月13日に発効した。

これらの指令の採用は、市販前にすべての医療機器が適合すべき基本的要求事項を設定することによって患者及び使用者に利益をもたらした。これらの要求事項は、医療器具が患者、使用者及び第三者の健康及び安全を損なわないこと、医療機器が製造業者の意図した目的を達成すること、並びに医療機器の使用に関連するリスクが臨床家の意見により患者に対する利益と比較して許容できると判定され、健康及び安全の高度の保護と両立することを意図している。これらの要求事項に適合する医療機器にはCEマークが付けられ、欧州連合全域での販売が許される。欧州連合の各加盟国は、指令の規定を実施する責務を有する所轄行政機関を保有する。英国における所轄行政機関は保健省の医薬品医療製品規制庁で、英国国内での指令の規定を実施する責務を有する。

CE マークの無い医療機器の臨床試験

安全性及び性能を規制する基本的要求事項への適合性を示し、CE マークの申請を正当化するためには、製造業者がその医療機器の臨床データを提示することが必要となることがある。これには特別に設計された以下を目的とする臨床試験の必要性も含まれる：

- ・ 正常の使用条件下で医療機器の性能の特性が、製造業者が意図したとおりであることの検

証；及び

- ・ 好ましくない副作用の特定及びこれらが医療機器の意図する性能と比較して許容できるリスクであるかの判定。

このような試験が必要とされる場合、臨床試験の開始の少なくとも 60 日前までに所轄行政機関に申請するものとし、英国所轄行政機関から 60 日の制限期間内に却下の理由無しの判定を受けた場合にのみ臨床試験を開始できるものとする。英国所轄行政機関は、複数の評価専門家の助力を得て決定を下す。所轄行政機関に届書を提出し英国所轄行政機関に指令によって定められた書類を提出することはともに製造業者の責務である。通常、治験担当者は、所轄行政機関に直接接触しないものとする。

CE マークの無い医療機器の供給は、臨床試験用医療機器又は特注の医療機器の除外申請を行った場合を除き、犯罪と見なされる。この点に関して、医師の処方に基づく医薬品のような「指名された患者」に特別に供給される医療機器には同等の製品は存在しない。

研究倫理委員会の承認

医療機器指令の範囲内にある治験用医療機器の臨床試験のすべてに、関連倫理委員会の意見書が必須である。英国所轄行政機関への届書の提出前又は提出と並行して、通常は治験担当者が本意見書を求めるものとする。製造業者は、地域の研究倫理委員会の承認書の写しを英国所轄行政機関に提出するものとする。

しかしながら、治験担当者は、医療機器規則の規定の下では、英国所轄行政機関から異議が表明された場合にはたとえ研究倫理委員会が承認していても臨床試験を開始できないことに留意すべきである。英国の地方研究倫理委員会議長あてに、そのような委員会に適用される医療機器指令の要求事項の説明に関する書簡が送付されている。

異議の理由

提出されたすべての証拠を考慮し英国所轄行政機関が予定臨床試験に公衆衛生上あるいは安全上の正当化できないリスクが存在すると結論した場合には、英国所轄行政機関は予定臨床試験に対する異議及びその理由を製造業者に通知するものとする。英国所轄行政機関がリスクの可能性があると判断する状況には、リスク利益分析が不正確であるとの専門家の意見がある場合、試験を実施すると患者あるいは使用者に重大な疾患、傷害あるいは死をもたらす可能性が極めて高い場合、医療機器の性能が製造業者の主張するものではない疑いが存在する場合、あるいは予定臨床試験の安全性の適切な評価を行うための提出資料が不十分な場合などがある。

異議が表明された場合、製造業者は治験担当者に異議の理由を詳細に伝えるものとする。適切かつ製造業者の理解がある場合には倫理委員会との接触はあるが、英国所轄行政機関と治験担当者間では直接の接触を行わない。

製造業者は、原提出に対する却下の理由に対応した後、予定臨床試験の再申請を行うことができるものとする。

医療機器の表示

臨床試験用の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。この表現が臨床試験の内容に対する誤解を招き、臨床試験が医療機器ではなく患者を対象としたものと誤解することがあることが知られている。したがって、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配慮するものとする。場合によっては、治験担当者は、臨床試験用医療機器に適切な警告の表示を付すことを考慮する必要があるだろう。

臨床試験用医療機器には CE マークの無いものも使用できる。

有害事象

医療機器指令の規定する有害事象の報告システムの目的は、患者及び使用者の健康及び安全を保護することである。臨床試験の対象となっている医療機器に関連する有害事象はすべて、製造業者あるいは直接医薬品医療製品規制庁有害事象センター（電話：020-7084-3080；ファクシミリ：020-7084-3109）にインターネット経由（www.mhra.gov.uk）で報告するものとする。

CE マークの無い医療機器の人的使用

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、能動埋込型医療機器指令及び医療機器指令の規定の範囲内にある CE マークの無い医療機器の個別の使用を人道的な見地から許可することができる。この場合、製造業者が英国所轄行政機関に使用許可を申請し、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。

追加情報

欧州連合は、医療機器の臨床試験の推奨手順の整合規格である「医療機器の臨床試験」(EN ISO 14155—第 I 部及び第 II 部) を承認した。本規格の写しは英国規格協会より入手できる。

あて先：

BSI Standards
389 Chiswick High Road
London
W4 4AL

Tel:020-8996-9000
Fax: 020-8996-7001

能動埋込型医療機器指令及び医療機器指令が規定する臨床試験システム及び臨床試験中の医療機器の有害事象の報告システムの詳細は下記より入手できる。

Dr. S.M. Ludgate, Senior Medical Officer
Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 3123
Fax: 020 7084 3111

Email: era@mhra.gsi.gov.uk
URL: <http://www.mhra.gov.uk>



所轄公的行政機関（英国）

5 欧州共同体医療機器指令

生物学的安全性評価の手引

2006年1月改正

目次

緒言	3
適合性評価の要求事項	3
英国所轄行政機関の要求事項	7
更なる情報	7

緒言

生物学的安全性の保証には毒性学的評価を欠かすことができない。(本評価では微生物汚染などの他の生物学的リスクは除外されている。) 医療機器指令の附属書 VIII に示されているように、生物学的安全性の評価は臨床試験の開始前に実施されている必要がある。これは、一方では臨床試験の患者に許容できる程度の安心感を与えるためであり、他方では生物学的安全性が予定する臨床試験において完全には試験されることのない適合性評価の一側面であるからである。

医療機器の製造業者は、生物学的安全性の分析結果を文書化し、分析の有効性を立証する責任を有する(医療機器指令の附属書 VIII、第 3.2 節)。届書の査定に当たり、所轄行政機関は、公衆衛生が危険に晒されていないことを確認するための適切なリスク評価が実施されていることを検証できなければならない(医療機器指令第 15 条(6))。所轄行政機関の検証に必要なデータは、毒性学的評価そのものに必要なデータとは異なる場合がある。これは、製品の安全性に対する最終的な責任は製造業者に帰するからである。英国所轄行政機関は、製造業者による評価の内容、範囲及び結果が適切であることを示すのに十分なデータを要求しているに過ぎない。多くの場合、適切な毒性学的リスクが検討され、意図する性能と比較した場合に許容範囲内であることを示す、製造業者側の評価者の情報分析的な陳述で十分である。

本注釈書は、関連する欧州指令の要求事項を満たしていることを確認するために英国所轄行政機関が臨床試験の届書に期待する情報を説明するものである。この前情報として、適合性評価のために製造業者が自身で実施する生物学的安全性評価の科学的根拠、実施及び文書化に関する手引が提供されている。

適合性評価の要求事項

医療機器指令及び能動埋込型医療機器指令の基本的要求事項のいくつかが医療機器の生物学的安全性に引用又は適用されている。これらには医療機器の設計及び製造に当たり考慮すべき点が記載されている。安全性における主目的は、「医療機器の使用に関連するリスクが患者の利益と比較して許容範囲内にあることを条件として」、医療機器が患者、使用者あるいは第三者の臨床状態や安全を悪化させないあるいは損なわないことである。リスクが許容範囲内にあると判定するためには、適格な担当者による最高レベルのリスク利益分析が必要となる。適格な担当者が社内では得られない場合は、外部の適格者からの助言を求めるものとする。基本的要求事項は、下記に示した生物学的安全性において考慮すべき点の詳細を定めている。

1. 毒性を考慮した原材料の選択 (要求事項 7.1)
2. 医療機器の意図する目的を勘案した使用原材料と生物組織、細胞及び体液との適合性 (要求事項 7.1)
3. 暴露された組織、暴露の時間及び暴露の頻度に特に留意した汚染物及び残留物のリスクの最小化 (要求事項 7.2)。残留物及び汚染物は利益をもたらさず、リスクのみをもたらすことから、許容リスクではなく、最小化の概念を採用している。
4. 通常の用法で身体に接触する薬品を備えた医療機器の安全な使用法 (要求事項 7.3)
5. 医療機器からの薬品の漏洩のリスクを最小限に留める (要求事項 7.5)
6. 薬品の医療機器への意図しない侵入を最小限に留める (要求事項 7.6)
7. 保守又は較正ができない医療機器 (インプラントなど) に使用される材料の老朽化によるリスクを最小限に留める (要求事項 9.2)。毒性学的見地から、長期間使用の医療機器のリスク評価では、材料の分解産物を考慮に入れるべきである。

毒性学的リスク評価

このように医療機器の生物学的リスク評価の必要性がある。この評価には、すべての毒性エンドポイントの検討が含まれる。生物学的安全性をチェックリスト法によって適切に示すことはできない。生物学的リスクの体系的分析が必要である。EN/ISO 10993-1 の第 3 条に規定された

材料及び医療機器の生物学的評価に適用される一般原則が留意される。残念なことに、EN/ISO 10993-1のマトリックスは、標準的な1組の試験を実施する際のチェックリストとしてしばしば使用されるものである。実際に必要なものは、医療機器の仕様書に基づいて評価プログラムを開発する適格な担当者である。新しく試験を行わなくても危害の評価をするために必要なデータが他の資料から得られることも考えられる。医療機器に個別の検討を行うと、表に示したものの以上のエンドポイントの評価が必要となる可能性があることに留意すべきである。この「個別の検討」には、医療機器の暴露部位、暴露期間等が含まれる。例えば暴露期間について、長期の暴露期間は単一の医療機器の使用（例えばインプラント）あるいは新しい単回使用機器の反復使用（例えばコンタクトレンズ、人工肛門）により実現できる。前者の例では、医療機器材料への暴露に加えて分解産物の影響の評価が必要となる。後者の例では、医療機器への長期間の暴露の評価は必要であるが、個別の医療機器の暴露期間は分解産物の暴露が無視できるほど短期間となるであろう。

EN/ISO 10993の異なる部分に記載されている特定の試験の手引は、試験法及び検体採取法のみを言及し、合格/不合格の基準には触れていない。10993に準拠して実施した試験を挙げ、各試験の後に「合格」と記すことにより基本的要求事項を満たすことはできない。試験結果は、全体的なリスク評価のために特定の結果が許容できるリスクか否かを判定する目的で解釈すべきである。これは、全体的で科学的に有効なリスク評価の必要性を再度強調するものである。

EN/ISO 14971の附属書Cでは、毒性学的リスク評価に要求される3種の基本的情報を特定している。すなわち、

- ・ 材料の化学的性質（化学成分の毒性を含む）；
- ・ 材料の使用歴；及び
- ・ 生物学的安全性データ。

毒性学的危害は、医療機器の材料の化学成分の特性に由来するもので、EN/ISO 14971の危害特定ステップ（ステップ1及びステップ2）と関連して検討するものとする。上記のうち後の2つは特定の材料あるいは医療機器への暴露に依存しており、大部分は危害というよりも有害反応発生リスクに対応するものである。

危害の特定

化合物又は材料の毒性は基本的な毒性試験によって検討され、検査材料に起因する毒性影響の特性、この影響が発生する用量及び無影響量に関する情報が得られる。「医療級」（又は「外科級」）又は「インプラント級」の材料があるものと広く誤解されている。欧州共同体には医療級の材料を定義する規則や規格は存在せず、実際のところ、同じ埋込みでも整形外科インプラントを使用する際の配慮は血管内ステントの場合と大きく異なるであろう。一般的に認められた出発点として材料が薬局方の要求事項に適合することは、いくばくかの安心感を与えるものである。

EN/ISO 14971は、安全性に影響するおそれのある特性を挙げ、これらより可能性のある危害を特定することを要求している。生物学的安全性評価における第一段階は、材料の特徴付けである。配合、添加物、加工補助材、分解産物、工程の影響、残留量等のデータにより、材料の化学的特性を詳細に特徴付けることが可能となる。化学物質又は材料の毒性の知識によって毒性学的危害を特定することが可能となる。

リスク評価

化学物質に暴露されて有害事象が発生する可能性は、固有の毒性のみならず、暴露量及び暴露経路にも依存する。これは、材料、残留物、分解産物などの特性及び毒性に関する情報には最終製品中の量に関する定量的データ、浸出性及び全身への到達性との関連を考慮しなければならないことを意味している。本分析は、EN/ISO 14971の第4.4条の要求事項に沿うものである。実際的には、多くの場合、これは詳細な記述を必要とする毒性エンドポイント数を限局するのに十分な根拠が既にあることを意味する。有害な残留物に起因する重大なリスクがこの手法で特定される場合、リスクの許容性は既成の毒性学的原則に従って評価すべきである。

生体適合性試験又は材料の使用経験による追加情報が更なるリスク評価の根拠として採用できる。使用経験に関しては、これまでの使用経験と比較した新規医療機器の暴露部位及び期間を再度考慮するものとする。これらのデータにより、それぞれ EN/ISO 14971 の第 4.4 条に従うリスクの推定値及び第 4.5 条に従うリスクの許容性が得られる。

EN/ISO 10993 シリーズの標準規格に記述された適切な生物学的試験の許容できる結果により、臨床試験中有害事象の発生リスクが低いことをある程度再確認できる。EN/ISO 10993-1 は、評価プログラム作成の骨格となる評価試験を示している。これらの試験は一般に生体適合性試験と呼ばれ、概して医療機器への実際の暴露に似せた臨床条件下での使用中に発生する有害事象の可能性を示すもので、基本的な毒性試験とは異なる。その結果、生体適合性試験では基本的毒性試験に比べて感度が低くなる傾向があり、リスクの識別能は低くなる。したがって、生体適合性試験データは、材料の特徴付けによる評価を代替するものではなく、この評価を補助するものとして用いられる。

標準規格に示された試験をすべて実施する必要は無い。予定材料が既に広く使用され、試験されている場合は、医療機器の生物学的安全性を判断するために生物学的試験を実施する必要はほとんどあるいは全く無い。その代わりに、必要に応じて変異原性試験又は代謝試験等の追加試験の実施を考慮するものとする。国によっては不必要な動物試験を法律によって禁止しており、試験の予測値及び動物の福祉を勘案して試験の必要性を判断するものとする。

類似の臨床条件下における化学物質又は材料の立証、報告済みの用法は、意図する目的におけるそれら化学物質又は材料の適合性を示すものと考えられる。意図する用法から推測できるリスクは、臨床経験より、類似の条件下では既知のものと同様に許容されるものと見なされる。生物学的安全性を専らこれまでに類似の用法で使用された材料であることを根拠に評価するのは一般的な手法である。この種の評価では、同等性を決定するために材料又は化学物質の化学的同一性に関する十分な知識が要求される。また、材料又は化学物質が適切な生物学的応答で性能を発揮したことの臨床的な証拠も必要である。これは臨床試験の結果又はこれまでの市販品の使用及び有害事象に関するデータで示すことができる。発生するおそれのある問題点を特定するフィードバック・システムが無い場合の市販品の使用における有害事象の不在は非常に限られた価値しか持たないものであることは明白であろう。変異原性のような長期毒性のエンドポイントでは、長い潜伏期（腫瘍など）を持つ有害事象と特定の製品の使用を関連づけるのに十分に正確な疫学的データが得られることは少ないので、この手法は一般的には確実なものではない。前に触れたように、暴露部位及び期間における違いを考慮する必要があるため、これにより市販品の以前の使用データの有用性は著しく低下する可能性がある。評価がすべて以前の臨床経験に基づくものである場合でも、製造業者は生物学的安全性の評価を文書化する必要がある、生物学的試験等を含むそのような評価が EN/ISO 10993-1 に規定された原則に従うものであることを認識することが重要である。

生物学的安全性評価の報告書

製造業者は、医療機器の生物学的安全性の評価方法を示す、十分な前臨床データをまとめた報告書を作成するものとする。評価に必要なデータの量と内容は、患者における接触の仕方及び接触期間及び既存データの内容によって変わってくる。ある領域でデータが不足していても他

のデータで補うことができるので、ある場合においてどのような情報が必要か正確に特定することは困難である。一般的には、生物学的安全性データは組織、血液、粘膜又は脈管等と接触するすべての構成部分に関して評価するものとする。製造業者の適合性の判断を目的とした評価の報告書には通常、下記の項目を言及するかあるいは引用するものとする。

1. 医療機器の概要又は図面

それぞれの構成部分について、使用材料の一般名（例えばポリ塩化ビニル）及び商品名、製造元、患者への接触形態（例えば血液、体液、局所、非接触など）及び予定使用期間を言及するものとする。

2. 組織又は輸液に接触するすべての材料の成分・分量

これは、添加物、加工補助剤、触媒等を含むすべての使用成分の化学名及び濃度からなる。最終製品中に生物学的活性成分又は反応生成物が存在する可能性がある場合は、残留濃度に関する情報の必要性を考慮するものとする。医療機器への接触が長期間にわたる場合は、機器中の分解の可能性及び分解産物の特定を考慮するものとする。製造業者が材料の分量のデータ又は届出に関連する他の情報を入手できない場合は、供給業者がこれらの情報を評価者に極秘情報として提出するように手配するものとする。極秘情報のためにデータを報告書から除外する場合は、その情報源及び一般的性質を記すものとする。

3. 組織又は輸液に接触する各材料及び化学物質の入手可能な毒性及び使用前歴のデータの考察

これは、必要により残留モノマー、汚染物、添加物、触媒、離型剤、滅菌剤及び他の加工用化学物質及び必要により分解産物を含むものとする。データは、材料の毒性を特徴付ける、あるいは意図する用法に適しているものと結論付けるのに十分なものとする。生物学的に活性な残留物が大量に存在する場合は、移動、浸出及び吸収を考慮するものとする。類似の暴露条件で広く使用されている医療機器の材料又は化学物質で、有害事象の無いことが報告されている場合は、毒性に関する情報が要求されないこともある。この場合、この情報を必要としない正当な理由が必要とされる。

4. 関連する申請に含まれる各材料のこれまでの使用経験に関する情報

入手可能であれば、使用材料のこれまでの臨床的使用経験の報告書を作成するものとする。これには、患者への接触の状況、使用医療機器数、使用された期間及び報告された有害事象の数と内容の詳細を含むものとする。新規材料の場合、化学成分ごとにこの情報が必要な場合がある。患者への接触の仕方、あるいは立証されている材料の化学的又は物理的特性が申請するものと同一ではない場合、その相違を特定し、相違の影響の評価を報告するものとする。必要に応じて、生物学的安全性に言及した臨床試験の結果を含めるものとする。

5. 生物学的安全性試験の報告書

医療機器そのものあるいは医療機器の構成材料について実施した生物学的安全性試験の完全な報告書を準備しておくものとする。それぞれの試験の実施、あるいは EN/ISO 10993-1 の記載に従った試験の省略の科学的根拠を記述するものとする。

6. 関連データの評価

報告書には医療機器の生物学的安全性の評価に経験を有する者によるデータの毒性学的意義の判定を含めるものとする。材料の意図する用法における適性は、リスク対利益比が許容範囲内

にあるか毒性学的リスクが許容範囲内とされている既存の医療機器のリスクよりも大きくないことの実際レベルの確証を得るのに十分な情報があることを土台として判定するものとする。

英国所轄行政機関の要求事項

医療機器の製造業者は、関連する欧州指令の基本的要求事項に従って医療機器の生物学的安全性を確保し、毒性学的リスク評価の報告書を作成する責務を負う。英国所轄行政機関は通常、製造業者が新規材料を用いた医療機器あるいは既知の材料を用いた新規用法の医療機器の届書で生物学的安全性が適切に評価された証拠を提供することを期待している。この届書では、前述の評価と同等な評価が、適切な経験を有し関連する十分なデータを得た評価者により実施されたことを証明する十分な詳細を提供するものとする。これには通常、前記第 6 項に従い、評価されたデータの要約及び評価者の評価及び判定の根拠が含まれる。

英国所轄行政機関が生物学的安全性に関して追加の詳細を要求する状況には次の 2 つがある：

- ・ 聴聞を目的とし、英国所轄行政機関が安全性評価の特定の事項を確認するためにデータを要求する；
- ・ 満足できる生物学的安全性評価が実施されなかった疑いがある場合、評価専門家が基本的要求事項への適合性を判定するために必要な十分なデータを要求する。

更なる情報

本文書あるいは臨床試験の手続に関する問い合わせは、下記に連絡されたい。

Ms. D. Rogers
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

The Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 2047
Fax: 020 7084 3108

Email: devices@mhra.gsi.gov.uk
URL: <http://www.mhra.gov.uk>

所轄公的行政機関（英国）

欧州共同体医療機器指令

17

医療機器の臨床試験の
統計解析における留意点に関する
製造業者への手引の注釈書

目次

緒言	3
臨床試験の設計	4
1. 臨床試験の目的	4
2. サンプル数	4
3. 試験の母集団	4
4. 対照群の使用及び選択	5
5. 対照群設置臨床試験におけるバイアス回避の方法	6
6. 転帰及び予後の評価項目	6
7. 試験施設及び治験担当者	7
事前に取り決めた解析法	7
1. 試験の母集団	7
2. 欠測値及び外れ値	8
3. 推定、信頼区間及び仮説検定	8
臨床試験の実施及び追跡期間	8
1. 組入基準及び除外基準の変更	8
2. 試験設計の前提の確認	8
追跡調査及び報告	8
安全性の問題	9
更なる情報	9
付録 I	11
参考文献	11
付録 II	12
用語集	12

ハンプトン報告書「事務負担の軽減 – 効率的査察及び執行」の要求事項に従い、MHRA（医薬品医療製品規制庁）は手引書を定期的に再検討している。当庁の手引書あるいは公報の表現、入手しやすさ又は明瞭さなどについてご意見をお持ちの場合は末尾に記載の担当者にご連絡ください。

緒言

多くの医療機器における CE マークの取得に際しては、十分な臨床試験データの収集及び評価が重要である。本文書の目的は、医療機器規則 2002 (SI 2002 第 618 号) の規定に従った医療機器の臨床試験の設計、実施及び解析に必要な統計学的要因を記述して、製造業者等への一助とするものである。このような状況下において、適切な臨床試験の実施の目標は、申請医療機器の意図する用法に基づく安全性と性能の客観的な評価を提供することである。

医療機器の臨床試験実施の原則及び重要事項は、「欧州整合規格 ISO 14155：被験者における医療機器の臨床試験」に記述されている。

臨床試験の統計解析の詳細については、「医薬品規制調和国際会議：臨床試験の実施の基準」を参照されたい。

臨床試験の設計

臨床試験の設計の原則の多くは、正確さを期すると同時に、臨床試験の正当な結論付けを危うくする既知のあるいは疑わしいバイアスの原因を最小限に留めることを目標としている。

1. 臨床試験の目的

明確かつ簡潔な目的無しに、臨床試験を効果的かつ効率的に設計することは不可能である。注意深く、明確な特異性をもって策定する必要がある。単純に「…医療機器の安全性及び性能…」と目的を記述することは適切ではない。この目標及び目的は、適切な母集団を用いて対象とする条件下での特定の用法を正確に評価するために、試験計画策定に当たって最初に適切に定める必要がある。このような目標及び目的は、臨床試験の中心的柱となり、医療機器が市販される際の表示の根拠を与えるべきものである。

目的の設定においては、適切なエンドポイントの設定に留意する必要がある。エンドポイントは、直接観察でき、客観的尺度を有し、バイアスと過誤を最小限に留めるもので、臨床状態に対する生物学的影響に直接関連するものとする。

2. サンプル数

臨床試験における患者数は、提起された問題点に対する信頼すべき解答を得るための必要数と被験者のリスクへの暴露を最小限に留める必要を考慮して決定すべきである。通常、臨床試験の主目的に基づいて被験者数を決定する。場合によっては、臨床試験の目的により比較対照群を設定できるが、これは設計のみならず適切なサンプル数及びこれに引き続く臨床試験の解析にも影響する。臨床試験における適切なサンプル数の決定には、通常、以下の要素を勘案する：

- ・ 主要変数の定義付け；
- ・ 帰無仮説；
- ・ 対立仮説；
- ・ 帰無仮説を誤って棄却する確率（第1種の過誤、通常5%以下）；及び
- ・ 帰無仮説を誤って採択する確率（第2種の過誤、通常20%以下）、並びに脱落及び試験計画書からの逸脱の処理法。

サンプル数の計算法を、計算に用いる数量の推定値及び推定値の出典とともに試験計画書に記載するものとする。

サンプル数の計算は、脱落と試験計画書からの逸脱を考慮して多めに設定するものとする。試験あるいは意図した処置からの患者の離脱を代償するためにサンプル数を増加するのみならず、実際に観察される効果サイズは予測したものよりも小さい可能性を考慮したものとする。

3. 試験の母集団

試験の母集団は、医療機器適用対象となる集団の関連部分集団とするものとする。試験の母集団は、厳密で明白な組入・除外基準を設定することによって試験開始前に規定するものとする。この基準により試験の母集団は特徴付けられ、このようにして医療機器の意図する用法を明確にするための一助となる。この基準にはまた、医療機器の性能に影響を与える年齢、性別、疾病の段階などの転帰の評価項目に対する予後決定因子の評価を含めるものとする。