

1. 序文

臨床評価とは

臨床評価とは、医療機器の臨床的な安全性および性能を検証するため、医療機器に関する臨床データを査定、解析することを指す。

いつ臨床評価を実施するか

臨床評価は医療機器のライフサイクルを通して継続的に実施されるプロセスである。まず、医療機器の販売に先立つ適合性評価の段階で実施し、使用開始後は、機器の臨床的な安全性および性能に関する最新情報に応じて定期的に繰り返し実施する。この情報は継続的なリスク分析に織り込まれ、使用説明書の変更に到る場合もある。

なぜ臨床評価が重要なのか

医療機器を市販する際、製造者は適切な適合性評価手順により、機器が安全性および性能に関する「基本要件」を満たすことを明らかにされていなければならない。臨床的観点からは一般に、製造者が通常の使用条件で機器が意図された性能を発揮することを明らかにすることに加え、意図された性能の便益と比較して、周知の予測可能なリスクやあらゆる有害事象が最小限に抑えられ、許容範囲内であること、さらに、機器の性能および安全性に関するあらゆる主張（製品の表示や使用説明書など）が適切な証拠によって裏づけられることが求められる。

市販後業務に関して、製造者には「品質管理システム」の一環として、機器の臨床的な性能および安全性を日常的に監視する調査プログラムを継続的に実施し、維持することが求められる。このような市販後調査の適用範囲および役割は、機器およびその使用目的に適合するものでなければならない。このようなプログラムから得られたデータ（例—有害事象報告を含む安全性報告；発表された文献/その後の臨床試験ならびに正規の市販後調査試験から得られた結果、など）を用いて、製造者が機器の性能、安全性およびリスクベネフィット評価を臨床評価によって定期的に検討し、それに従って臨床的証拠を更新する必要がある。この継続的な臨床評価プロセスを進めることによって、製造者は各地域の報告要件に従って適合性評価機関および規制当局と連絡を取り、機器のリスクベネフィット評価に重大な影響を及ぼす情報や、禁忌、警告、注意、使用説明書などにかかわる表示の変更の必要性を示す情報を報告することになる。

いかなる手順を踏むのか

臨床評価を実施するには、製造者が以下のことを実行する必要がある。

- 臨床データによる裏づけを必要とする基本要件を特定する。
- 機器およびその使用目的にかかわる入手可能な臨床データを特定する。
- 機器の安全性および性能を裏づけるのに適切かどうかという観点から、データを評価する。

- 未解決の問題に対処するのに必要なあらゆる臨床データを収集する。
- 全臨床データをまとめ、機器の臨床的な安全性および性能に関する結論を出す。

臨床評価プロセスの結果は臨床評価報告書として文書化される。この臨床評価報告書とその根拠となった臨床データは、当該医療機器の上市の妥当性を裏付ける臨床的根拠として位置付けられる。

このような臨床的根拠は、他の設計検証や妥当性確認の文書、医療機器の説明、製品表示、リスク分析及び製造に関する情報と並んで製造者が基本要件への適合を立証する上で必要なものであり、医療機器の技術文書の一部分を構成する。

臨床評価をどの程度詳細に実施するか

臨床評価には、機器の安全性および性能に関する妥当な臨床的証拠を示す意図をもって、綿密かつ客観的に実施すべきである（例えば、好ましいデータも好ましくないデータも考察しなければならない）。ただし、医療機器に使用される技術の種類や経緯、及びそれらがもたらすリスクが非常に多様であることを認識することが肝要である。多くの医療機器は漸進的な改良を経て開発若しくは改変されているため、それらは全くの新規なものとはいえない。このことから、当該医療機器と同等機器の臨床経験や、安全性と性能を報告する文献を利用して臨床的証拠を立証し、それにより当該医療機器の臨床試験による臨床データ収集の必要性を軽減することもしばしば可能となる。同様に、安全性と性能が十分に立証されたテクノロジーに立脚した医療機器においては、臨床的証拠の要件を満たすために認知された基準への適合性を利用することも可能と考えられる。

臨床評価の深さおよび広さは柔軟性をもたせて、あまりにも負担が大きくなるようにし、対象機器の性質、分類、使用目的、製造者の主張およびリスクに見合うものにするべきである。それゆえ、本ガイドラインは特定の要求を課すことを意図するものではない。

2. 適用範囲

本文書の主たる目的は、市場導入に先立つ適合性評価の一環として実施する医療機器の臨床評価をいかに実施し文書化するかについて製造者に指針を提供すると共に、その後の製造販売活動を支持（支援）することである。本文書は規制当局者及びその他の利害関係者が製造者から提供された臨床的根拠を査定する際の指針を与えることも意図している。

本書は以下の手引きを提供するものである。

- 臨床評価の一般原則
- 臨床評価に用いるべき臨床データを特定する方法
- 臨床データの重み付けを行い、概要にまとめる方法
- 臨床評価を臨床評価報告書に文書化する方法

本書に記載された手引きは医療機器全般のほか、組み合わせ機器の構成要素に適用されることを意図している。体外診断用医薬品（IVD）は対象外である。

3. 参照文書

欧州法制

能動型植込み医療機器に関する理事会指令 90/385/EEC, 1990 年 6 月 20 日

医療機器に関する理事会指令 93/42/EEC, 1993 年 6 月 14 日

GHTF 最終文書

- SG1/N011: 2008 医療機器の安全性および性能の基本原則への適合性を証明するための技術文書概要
- SG1-N44: 2008 医療機器の評価における規格の役割
- SG1/N029: 2005 用語「医療機器」の定義に関する情報文書
- SG1/N040: 2006 医療機器に対する適合性評価の原則
- SG1-N41R9: 2005 医療機器の安全性および性能の基本原則
- SG5/N1R8: 2007 臨床的証拠—重要な定義および概念
- SG5/N2R8: 2007 臨床評価

国際規格

- ISO 14155-1: 2003 ヒトを対象とする医療機器臨床試験 第1部「一般的要件」
- ISO 14155-2: 2003 ヒトを対象とする医療機器臨床試験 第2部「臨床試験計画」
- ISO 14971: 2007 医療機器—医療機器へのリスクマネジメント適用

欧州ガイダンス文書

- MEDDEV 2.10/2 医療機器に関する EC 指令の枠組みでの登録認証機関による指示および監視
- MEDDEV 2.12/2 市販後臨床追跡ガイドライン
- NBOG BPG 2009-1 設計関係書類の調査および報告内容に関する手引き
http://www.nbog.eu/resources/NBOG_BPG_2009_1.pdf
- NBOG BPG 2009-4 登録認証機関の代表制技術文書査定業務の手引き
http://www.nbog.eu/resources/NBOG_BPG_2009_4_EN.pdf

4. 定義

有害事象

被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象

(注) 本書の目的に鑑み、機器に関連するかどうかを問わずあらゆる有害事象を含む。

臨床データ	医療機器の使用から得られる安全性や性能の情報。 (この用語はGHTF 文書SG5/NIR8: 2007 に詳細な説明がある)
臨床評価	医療機器を製造者の意図に従って使用した場合の臨床的な安全性および性能を検証するため、機器に関する臨床データを査定、解析すること。 (この用語はGHTF 文書SG5/NIR8: 2007 に詳細な説明がある)
臨床的証拠	医療機器に関する臨床データおよび臨床評価報告書。 (この用語はGHTF 文書SG5/NIR8: 2007 に詳細な説明がある)
臨床試験	医療機器の製造者が意図したとおりに使用した場合における当該医療機器の臨床上の安全性及び性能を検証することを目的とした当該医療機器に関する臨床データの評価及び分析。 (この用語はGHTF 文書SG5/NIR8: 2007 に詳細な説明がある)
臨床試験実施計画書	臨床試験の論理的根拠、目的、デザイン並びに事前提案された解析、方法、モニタリング、実施と記録に関して記載した文書
臨床試験責任者	参加被験者の健康に対する臨床上の責任を負い、臨床試験を実施する責務を有する人。
臨床的性能	医療機器が製造者の主張通りに目的を達成する能力。
臨床的安全性	機器を製造者の使用説明書に従って使用した場合に、許容できない臨床的リスクがないこと。
適合性評価	規制当局が定めた要求事項に従って、製造者が作成した根拠資料及び製造者が実行する手順の系統的（体系的）な審査を行うこと。それは、医療機器が安全であり、製造者の意図通りに機能し、その結果、基本要件に適合していることを明らかにするためである。
重篤な有害事象	以下の有害事象を指す。 <ul style="list-style-type: none"> 1 死亡に至るもの 2 患者や使用者などに以下の重大な健康悪化をもたらすもの <ul style="list-style-type: none"> (a) 致命的な疾患または外傷をもたらすもの (b) 身体構造または身体機能に永久的障害をもたらすもの (c) 入院または入院期間延長を必要とするもの (d) 身体構造または身体機能に対する永久的障害を防止するため、内科的または外科的な介入を必要とするもの (e) 胎児仮死や胎児死亡、もしくは先天性異常、先天性欠損をもたらすもの
整合規格	指令の基本要件への適合性の裏づけとなると考えられる規格。

技術文書 通常は品質管理システムのアウトプットであり、医療機器の安全性及び性能の基本要件 (SG1/N041:2005) への機器の適合を立証する文書

5. 臨床評価の一般原則

5.1 臨床評価の適用範囲とは

臨床評価は、臨床性能データ及び安全性データを含む対象機器の使用目的に関連する市販前及び市販後の臨床データの総合的な解析に基づいて行われる。これには、対象機器に固有のデータのほか、製造者が対象機器と同等であるとする機器に関するあらゆるデータを含む。

また、評価では、当該医療機器に関して行われているあらゆる臨床上の主張、製品表示及び製品情報（特に、主張、禁忌、注意／警告）の妥当性、並びに使用説明書の適切性も扱わなければならない。

製造者は臨床評価を実施する前に、臨床的観点から対応する必要がある基本要件に基づき、その適用範囲を設定しなければならない。検討事項には以下を含むべきである。

(a) 医療機器の特有の注意を要する設計上の特徴又は治療対象患者集団が存在するかどうか

臨床評価は、性能または安全性の点で特別な懸念をもたらす設計特性（例—薬剤、ヒト又は動物由来成分の存在等）、機器の使用目的および適用（例—治療対象となる患者群および疾患、警告、禁忌、使用方法）、並びに当該医療機器の臨床性能及び安全性について製造者が定めた特定の主張を対象とするべきである。臨床評価の適用範囲は製造者のリスクマネジメント文書によって明確にされ、相互参照されることが必要となる。リスクマネジメント文書には、当該医療機器に伴うリスクとそのリスクの対処方法を特定することが期待される。製造者が設計上のリスク軽減措置を講じた後に残るあらゆるリスクの重大性は、臨床評価において特定されることが期待される。

(b) 同等機器から得られたデータを、対象機器の安全性及び/又は性能を裏づけるのに利用できるかどうか。

これらの医療機器は、使用目的が（当該医療機器と）同一であるべきであり、その技術的特徴及び生物学的特徴について比較を行う必要がある。これらの特徴は、機器の性能及び安全性の点で臨床的に有意な差がみられない程度まで類似しているべきである。使用目的は、治療を受けている病態、疾患の重症度及びステージ、体内／体外の適用部位、並びに患者集団に関連している。技術的特徴は、設計、仕様、エネルギー強度を含む物理化学的特性、使用方法、性能に関する重要な要求事項、動作原理並びに使用条件に関連している。生物学的特徴は、体液／組織に接触する物質の生体適合性に関連している。このような場合、製造者は、当該医療機器に関する技術文書の中に裏づけとなる非臨床情報を含め、臨床評価報告書にその所在を記載することが期

待される。(注一臨床評価は技術的特性および生物学的特性それ自体の評価を意図するものではない)

(c) 臨床評価に使用するデータの情報源及び種類

製造者は、6.0 項に定めるデータの情報源を単独で又は組み合わせて利用することができる。臨床評価に使用するデータの種類を選択する際に検討すべき要素には、機器のデザイン、意図した使用目的及びリスク；当該医療機器が依拠する技術の開発状況(新技術 vs. 既存技術)；また、既存技術の場合には、その技術の臨床適用案が含まれる。既存の十分に確立された技術に基づき、その技術の確立された使用を意図した医療機器の臨床評価は、同等機器の認知された基準への準拠及び／又は文献レビュー及び／又は臨床経験に基づいて行われる事が多い。

リスクの高い医療機器、実績がほとんどない又は全くない技術に基づく医療機器、及び既存技術の本来の目的を拡大する医療機器（すなわち、新しい臨床使用）は、臨床試験データが求められる事が多い。製造業者は、各種データの利点と限界を考慮する必要がある。

5.2 どのようにして臨床評価を実施するか

適用範囲の設定後、臨床評価の実施は3段階に厳密に区分される(図1)。

- 臨床データと関連基準の特定
- 該当性、適用可能性、品質及び臨床的意義に関する各個別データセットの重み付け
- 当該医療機器の性能、安全性及び表示的側面（製品表示、患者への提供情報及び使用説明書）に関する結論を得るための個々のデータセットの分析

それぞれの段階については、項目に分けて後述する。

臨床評価の終了時に報告書を作成し、関連の臨床データと合わせて機器の臨床根拠とする。製造者は、臨床的根拠が不十分であり、当該基本要件への適合性が宣言できないと結論を下した場合、その不備に対処する追加データを収集する必要がある(例えば、臨床試験を実施する、文献検索の範囲を広げる等)。この点において、臨床評価は繰返し作業になることがある。

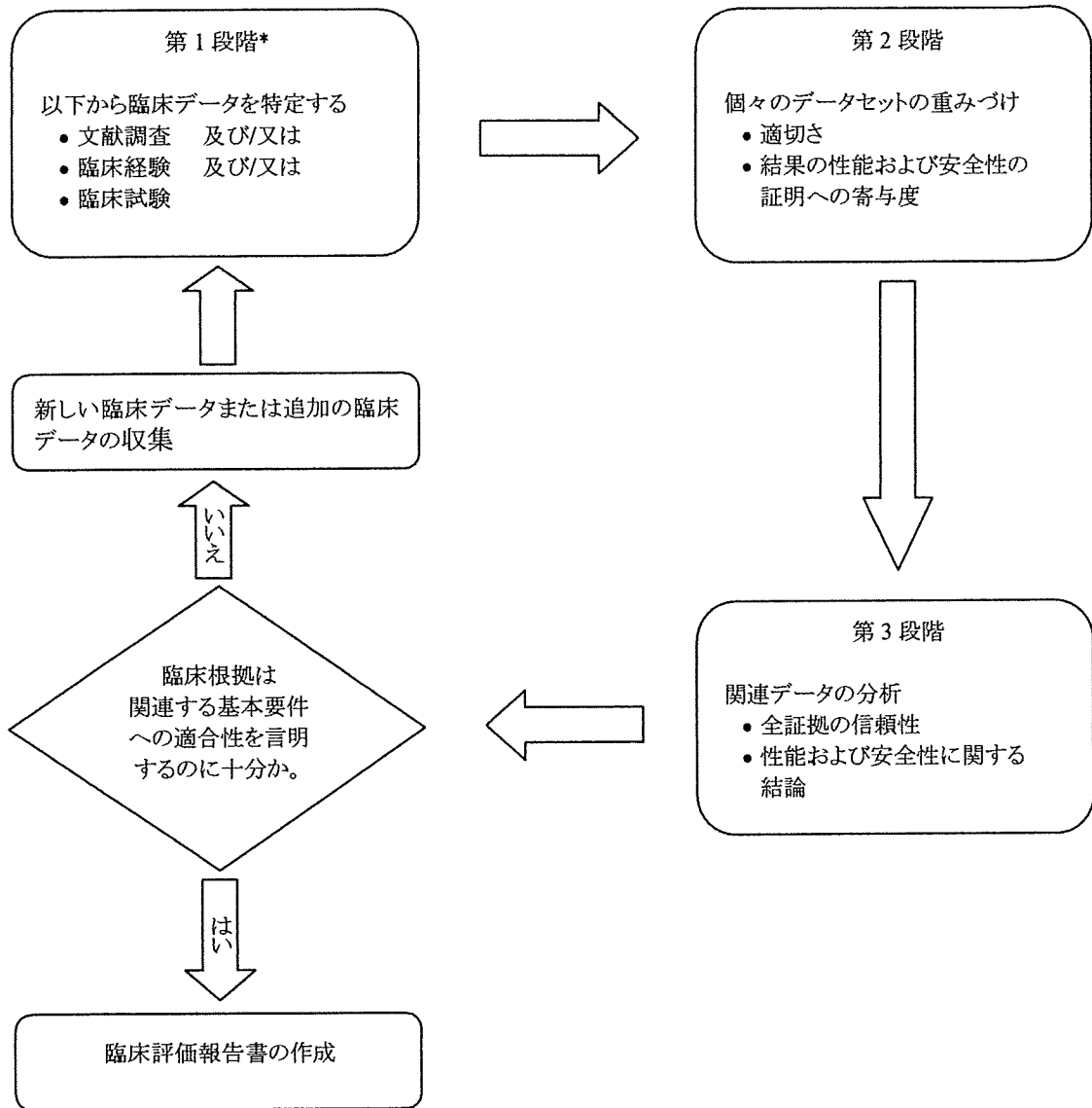
5.3 誰が臨床評価を実施すべきか

臨床評価は、適切な資格を有する単独又は複数の担当者が実施すべきである。製造者は、評価担当者の選択をその資格及び文書化された経験に基づき正当化できなければならない。

一般原則として、評価者には以下の知識が要求される。

- 機器の技術およびその適用
- 調査方法（臨床試験デザインおよび生物統計学）
- 機器を用いて臨床試験または診断しようとする病態の診断および管理

図1 臨床評価の段階



* 性能に関する整合規格へ適合していれば、関連する基本要件（ERs）への準拠性を証明するのに十分であると思われる。

6. 臨床評価に用いるデータや文書の情報源（第1段階）

臨床評価にかかわるデータは製造者が保持しているか（例—製造者が主導する対象機器の市販前／市販後試験報告書、有害事象報告書）、科学文献のなかに見出される場合もある（例—対象機器または同等機器に関する臨床試験の公表された記事および有害事象報告書）。

製造者は、当該医療機器に関連したデータを特定し、その臨床評価に必要なデータの種類と量を確定させる責任がある。

データが複数の情報源からの組み合わせとして使用される場合は、各情報源に適用可能な原則が臨床評価の構成データに適用される。。

6.1 文献調査を通して得られるデータ

文献調査は、製造者が保持しておらず、医療機器の許容可能な性能および安全性を裏づけるのに有用と思われる公表された臨床データを収集するために用いることができる。文献調査を通して得られたデータは、対象機器（例—第三者が実施した対象機器の臨床試験の報告書、有害事象報告書）または同等機器に直接的に関連していることがある。

機器によっては、文献調査を通して得られた臨床データが臨床証拠の（全部ではなくとも）大部分を占めることになる。そのため、文献レビューを実施する場合は、広範囲にわたる調査を実施するべく、相応の努力をすべきである。

公表されたデータの場合、対象機器の性能および安全性を立証するにあたって見込まれる寄与度および重み付けについて評価することが必要となる。試験デザインに問題があるか解析が不十分であるために性能を立証するには不適切と考えられる論文であっても、機器の安全性の評価に適切なデータを記載している可能性がある。

文献検索の主要な要素

文献検索の戦略は慎重に検討された質問事項に基づくべきである。

文献検索計画書は、これらの質問事項に答えるための公表文献を特定、選択及び照合する目的で作成すべきである。文献検索計画書は、製造業者が設定する臨床評価の範囲に整合させて、情報検索能力のある専門家によって策定され、実施されるべきである。情報検索に関する専門家の参画は、最大限のデータ検索のために有用となる。

文献検索計画書には以下の項目を含むべきである：

- 使用される情報源とそれらの選択の正当性
- 科学文献データベースの検索範囲（データベース検索戦略）
- 公表された文献の選択/評価基準及び選択の正当性
- 複数の刊行物に生じうるデータ重複に対処する戦略

文献検索が完了すれば、検索結果を報告書にまとめることとする。文献検索計画書の写しを収録し、あらゆる逸脱を報告する必要がある。文献調査報告書のフォーマットの一例を「附属書 A」に掲載する。

文献調査では、方法を批判的に検証でき、結果を点検でき、必要であれば調査を再現できる程度に文書化することが重要である。方法の一例を「附属書 B」に記載する。

文献検索から得られるデータや文書のどれを臨床評価に供するか

以下の文書は評価者が臨床評価に利用することとする。

- 文献検索計画書
- 文献検索報告書
- 対象機器と関連性があり、評価に適すと判断された公表された記事などの参照文書
文献検索計画書、文献検索報告書、参照文書の写しは臨床的証拠、換言すれば医療機器の技術文書の一部となる。臨床評価においては、臨床評価者が選択した文献が当該医療機器の意図した適用/使用等を反映した内容であるかを評価することが可能であることが重要である。

論文や参照文書の写しは、採用された方法（データ中のバイアスの要因となりうる）、結果の報告、さらに調査や報告書から得られた結論の妥当性を評価者が検討するのに必要である。なおそれらの要約は、評価者がそれらの問題を満遍なく独自に評価するために十分な詳細情報を欠く場合がある。

6.2 臨床経験から得られるデータ

この種類の臨床データは臨床試験の実施範囲外の臨床使用から得られるもので、対象機器または同等機器に関連すると考えられるものである。

このようなデータの種類には以下のものが挙げられる。

- 製造者による市販後調査報告書、レジストリー又はコホート研究（未発表の長期安全性及び性能に関するデータを含む場合がある）
- 有害事象データベース（製造者または規制当局が保持するもの）
- 当該医療機器の市販前の特例的な使用許可により、それが使用された個々の患者より収集されたデータ
- 臨床に関連する市場における是正措置の詳細（例えば、回収、注意喚起の通知、警告）

臨床経験のデータの価値は、より大きく多様でより複雑な母集団で形成され、臨床試験での使用よりさらに広い範囲の(潜在的にはそれほど経験豊富でない者も含む)エンドユーザーが使用する現実世界における経験を提供する点にある。この種のデータは、一般的ではないが重篤な医療機器関連の有害事象を特定することに最も役立つ；例えば耐久性データや故障モードに関する情報を含む長期に及ぶ安全性と性能に関する情報を提供すること；そしてエンドユーザーの「ラーニングカーブ」を解明することが挙げられる。さらに、長く用いられて十分なデータがある技術に基づく、そのために科学文献または臨床試験の対象となりにくい低リスクの医療機器に関しても、特に有用な臨床データ源となる。

どのように臨床経験データや文書を臨床評価に利用するか

製造者が臨床経験データの使用を選択する場合、どのような報告書や書誌情報であっても、論理的かつ客観的な評価によって当該医療機器の性能と安全性に対する意義を結論づけるに十分な情報を含むことが重要である。裏付けの乏しい報告や意見等、十分なデータによる支持のない情報に基づく臨床経験報告書は使用するべきではない。

市販後安全情報報告書は製造者が作成するが、それにはしばしば医療機器の規制上の状況の詳細（販売されている国名及び販売開始日）、報告義務期間中に取られた措置（例えば、回収、注意喚起の通知）、有害事象の一覧表（特に重篤な事象及び死亡、製造業者の当該医療機器との因果関係の有無に因らない）及び有害事象の発生予測の詳細が含まれている。一般に、有害事象に関する市販後データが使用法にかかわる場合に重要となるが、報告の範囲は国によって大きな差があるため、注意を要する。このような報告書におけるデータ解析は、機器によっては臨床的な安全性および性能の両者を適切に保証すると考えられる。

重篤な有害事象に特に注意して機器関連有害事象をまとめ、観察された機器関連有害事象が機器の動作モードに基づいて予測可能であるかどうかコメントした表があれば有用であろう。製造者は、リスクマネジメント文書ではこれまで考察されていなかったハザードを特定するあらゆる臨床データに具体的にコメントし、あらゆる追加の必要な軽減措置の概要を示すこととする（例—設計の変更、禁忌を含めむような製品資料の修正など）。

6.3 臨床試験から得られるデータ

この項目に記載するガイダンスは、製造者またはその代理が、適用すべき規制に従って特に適合性評価の目的で実施する臨床試験に適用されるものである。一般に、このような治験には EN ISO 14155 第 1 部および第 2 部「ヒトを対象とする医療機器臨床試験」やこれに相当する規格、各地域の規制に従って設計、実施、報告されることが望ましい。

製造者が科学的文献(第三者により実施された当該医療機器又はそれと同等な医療機器の臨床試験)に報告されている臨床試験データを情報源とする場合、容易に臨床評価に利用可能な文書は、公表された論文以外にはないだろうと認識されている。

どのような臨床試験文書やデータを臨床評価に利用すべきか

製造業者又はその代行者が実施した臨床試験において、試験のデザイン、倫理性と薬事規制上の承認、実施、結果及び結論に関わる下記の必要な文書類が臨床評価の際に適切に考慮され利用可能であることが望ましい。これには以下のものが挙げられる。

- 臨床試験計画書
- 臨床試験計画書の改訂及びこれらの変更理由
- 以上のそれぞれについて、関連する倫理委員会の文書、見解およびコメント
- 臨床試験実施施設。承認済みのインフォームド・コンセント書式および患者説明文書の写しを含める。
- 症例報告書式、モニタリングおよび監査の記録
- 適用すべき規制が要求する規制当局の承認、それにかかわる通信文
- 署名および日付が入った最終報告書

臨床試験計画書には、試験がどのような目的で行われるかを記述し、試験デザインとして被験者の選択と割付、マスキング（被験者及び実施者に対する盲検性）及び治療効果の測定等の重要情報を記載する。それらは、当該医療機器の真の性能を判定しようとする際

に、評価・低減すべきバイアスの重要な要因となり得る。さらに臨床試験実施計画書では、被験者の追跡、統計解析の手法、結果の記録方法を説明する。これは、性能および安全性の評価を目的として得た結果の品質、完全性および重要性に影響を与えうるものである。

また臨床試験計画書、その改訂版及び最終報告書（総括報告書）を利用可能にすることによって、臨床評価者は、当該臨床試験が計画通りに実施された範囲を査定することができる。当初の試験計画から逸脱した場合においても、当該臨床試験において得られたデータの信憑性及び当該医療機器の性能と安全性に関する推論の信憑性に与える影響の評価が可能となる。

最終報告書は、臨床試験の実施および結果を正確に反映していることを保証するため、作成者および適切な審査者により署名されるべきである。

評価の重要な検討事項にはこのほか、調査の実施がヘルシンキ宣言に基づく現行の倫理基準および適用すべき規制に従っているかどうか評価することが挙げられる。適用すべき倫理基準または規制に従っていない臨床試験は拒絶されるべきである。臨床試験の拒絶理由は報告書に記載されるべきである。

7. 臨床データの重み付け（第2段階）

データの重み付けを実施する目的は、臨床データのメリットおよび限界を把握することにある。データのひとつひとつを重み付けして、機器に関する疑問点に対する適切性のほか、機器の安全性および性能の証明に対する寄与度を判断する（安全性または性能に関する個々の主張を含めて）。

何を重み付けの対象とするか

データは重み付けに適したものである必要がある。データは、その品質、対象機器との関連性（データは対象機器または同等機器のいずれかについて収集されなければならないということ）、使用目的という観点から査定すべきである。加えて、データの報告書または書誌情報には十分な情報が記載され、評価者が情報について合理的かつ客観的な評価を下し、対象機器の性能や安全性に対する情報の意義について結論を下せるようにしなければならない。

機器の安全性および性能の確証に対する個々のデータ・サブセットの寄与度を明らかにするには、さらに重み付けを実施する必要がある。評価者は、データ作成/収集の方法を点検し、観察された効果（性能あるいは安全性に関する結果）がどの程度当該医療機器の介在に起因する影響なのか、交絡因子の影響（基礎疾患の自然経過、併用療法）なのか、もしくは偏りなのかを点検すべきである。

臨床データを評価するのに、ひとつで足りる十分に確立された方法はない。そのため、評価者は事前に、個々の事情に合う適切な基準を見極めなければならない。

このような基準は首尾一貫性をもって適用しなければならない。基準の定式化の参考例をいくつか「附属書C」に挙げる。

リスクの低い機器や長く用いられている技術に基づく機器の多くについては、利用可能なデータは本質的に定量的というよりも定性的であると思われるため、評価基準は相応に調整されるべきである。重み付けに採用される基準は評価者が正当化することとする。

安全性データと性能データにはいくらか重複する部分が出てくるが、データは別個に解析できるよう分類しなければならない。それ以外の主張に対応するため、機器の性質および使用目的に応じて、別のカテゴリーを追加する必要があることも考えられる。また、データは相対的な寄与度に応じて重み付けする必要がある。データ評価方法の一例を「附属書 D」に示す。

8. 臨床データの解析（第 3 段階）

解析段階の目標は、医療機器について利用可能な重み付け済みのデータセットが、機器の使用目的に関して、臨床的な性能および安全性を一括して証明できるかどうか判断することにある。

臨床データの解析に利用可能な方法は一般に、定量的でもあり定性的でもある。大半の医療機器の開発状況に鑑みて（機器設計に対する漸増的な変更により、治験の必要性が低くなり、文献および経験的データの利用頻度が高くなる）、機器設計に対する漸増的な変更に対応するために、それを正当化するならば、まず、定性的な（つまり記述的な）方法が使われることが多い。

重み付けの段階で作成、設定されたあらゆる評価基準を、機器の性能、安全性それぞれの証明に「主要な」役割を果たすと考えられるデータセットを特定するために用いることができる。主要なデータセットに示された結果を精査することは、医療機器に特有な性能、特性及び特定されたリスクを考慮した結果の一貫性を見出すことについて有用な場合がある。別々のデータセットがほぼ同じ結果を伝えていれば、性能に関する確実性が増す。もし異なる結果がデータセットの間で発見された場合には、その相違の理由の究明が有用となる。いずれにせよ、全データセットを含めるべきである。

評価者は最後に、組み合わされたデータが以下の事柄を示すことを証明できる根拠を検討するべきである。

- 機器が製造者の意図通りに機能する
- 機器が受容者またはエンドユーザーに安全性に関する過度の懸念を生じさせない。
- 機器の使用に起因するリスクが患者に対する利益に比して許容範囲内である。

当該医療機器に暴露される患者数、患者に対する監視の種類及び妥当性、有害事象の件数及び重篤度、特定された個々のハザードに関連するリスクの予測の妥当性、並びに、診断又は治療される疾患の重篤度及び既往歴等に関しても、配慮がなされるべきである。そのほか、別の診断法または治療法の利用可能性および現行の標準的処置の利用可能性を考慮に入れる必要がある。

製品資料及び使用上の注意は審査されるべきであり、評価対象の臨床データと整合し、全てのハザード及びその他の臨床上に関連する情報がそれらの文書中に適切に記載されていることを確実にする。

9. 臨床評価報告書

臨床評価のプロセスが完了すれば、評価の適用範囲および背景、インプット（臨床データ）、重み付けおよび解析の段階、対象機器の安全性および性能に関する結論をまとめた報告書が作成されるべきである。

臨床評価報告書は、独立した立場の団体（例—規制当局または登録認証機関）に単独の文書として読まれるのに十分な情報を記載していなければならない。報告書は以下の事柄をまとめることが重要である。

- 医療機器の基盤となる技術、機器の使用目的、機器の臨床的な性能または安全性に関するあらゆる主張
- 評価を実施した臨床データの性質および範囲
- 参照した情報（周知の規格や臨床データ）がどのように対象機器の臨床的な性能および安全性を裏づけているか。

臨床評価報告書は評価者が署名して日付を記入し、製造者による評価者選任の正当化を添えることとする。

臨床評価報告書のフォーマットの見本を「附属書 E」に提示する。ここでも、報告内容の詳細さが臨床評価の適用範囲によって異なることに留意するべきである。たとえば、製造者が、以前の臨床評価に供した同等機器に関する臨床データに依っている場合（製造者がその評価報告書を保持している）、データ要約および解析の項を以前の臨床評価報告書と相互参照することが可能であり、それが対象機器に関する臨床証拠の一部にもなる。

10. 臨床評価データの査定における登録認証機関の役割

登録認証機関は、関連指令の基本要件に対する機器の適合性の証明を支持するために製造者から提供された臨床評価内容の査定および検証に中心的な役割を果たす。

この項は、医療機器製造者が技術文書や設計関係書類の一部および機器に関する手続きの一部として提供する臨床評価内容の査定に関して、登録認証機関の手引きとなることを目的としている。各国管轄官庁の市場監視業務にも最良の手引きとなるであろう。

指令 93/42/EEC 附属書 I の 6a 項および指令 90/385/EEC 附属書 1 の 5a 項に従い、基本要件への適合性の証明は、指令 93/42/EEC 附属書 X または指令 90/385/EEC 附属書 7 に準じて実施された臨床評価を含むものでなければならない。これは、全クラスの医療機器に適用される。

指令 90/385/EEC 附属書 7 の 1.5 項および指令 93/42/EEC 附属書 X の 1.1d 項に準じる臨床データのない適合性証明の場合は十分な正当化がなされるべきであり、リスクマネジメントプロセスの成果に基づいていなければならない。機器-身体相互作用、使用目的および製

造者の主張を個別に検討しなければならない。臨床評価がない場合は、性能評価、ベンチテストおよび前臨床評価に基づく適合性証明の十分さが適切に裏づけられなければならない。登録認証機関は、製造者による正当化、提示されたデータの十分さ、適合性が証明されているかどうかを審査することとする。

適合性評価ルートによる登録認証機関の臨床評価査定

登録認証機関は臨床評価内容の審査にあたり、機器のクラス分類および採用される適合性評価手順によって異なる役割を担う。

指令 93/42/EEC に準拠する医療機器には以下の役割を担う。

- 品質システム承認手続きの一環としての監査（附属書 II、3 項）
 - 登録認証機関は製造者の臨床評価手順を査定する。
 - 登録認証機関は技術文書の審査において機器の代表サンプリングの一環として、この項に概要を示された基準に従ってクラス IIa および IIb の機器について提示された臨床評価データを検証する。
- 設計関係書類（附属書 II、4 項）または型式試験関係書類（附属書 III）の査定
 - 登録認証機関は臨床評価で提示されたデータを査定し、製造者による当該データの査定を検証し、製造者が下した結論の妥当性を査定する。

指令 90/385/EEC に準拠する能動型植込み医療機器の場合

- 設計関係書類（附属書 2、4 項）または型式試験関係書類（附属書 3）の査定
 - 登録認証機関は臨床評価で提示されたデータを査定し、製造者による当該データの査定を検証し、臨床評価報告書の妥当性および製造者が下した結論の妥当性を査定する。

登録認証機関はこのほか、計画に基づく調査業務の間や EC 設計検査証明書/EC 型式試験証明書の変更時または期間延長時に実施された臨床評価データの更新を審査するため、手順書を作成しておく必要がある。これは、例えば市販後臨床追跡や進行中の文献レビューなどの市販後調査から得たデータによって、臨床評価を自発的に更新することが製造者に義務づけられていることによる。

10.1 設計関係書類（附属書 II.4、附属書 2.4）または型式試験関係書類（附属書 III、附属書 3）の検査

登録認証機関は提出された臨床評価文書（この MEDDEV の 5～9 項で言及した関連文書）を検査し、製造者によるデータの特定、評価、解析、査定を検証し、製造者が下した結論の妥当性を確認する。登録認証機関は以上のことを実施するため、本書 10.3 項で説明するように臨床評価について十分な知識と経験を有するべきである。

本書の「附属書 F」に、登録認証機関が臨床評価データを査定する際に利用できるチェックリストを収録した。このチェックリストは補足的な手段として用いるべきものであり、以下に概要を示す「登録認証機関報告書」の代わりとすることはできない。

10.1.1 登録認証機関による判定

登録認証機関は製造者から提出された臨床データ評価内容を審査し、製造者が以下のことを十分に実施したかどうか検証点検し、判定する。

- 臨床評価文書を提供している（5～9 項で言及）。
 - 関連する手順を踏んでいる（5～9 項で説明）。
 - 臨床的側面に関連して意図された特性および性能を説明、検証している。
 - 適切なリスク解析を実施し、好ましくない副作用を推測している。
 - 実際の臨床使用に関係するリスクおよび利益が十分に明確にされていることを確実にするため、リスク分析のまとめにあたって適切な臨床専門知識を活用している。
 - 臨床データ検索ルートを選択を正当化している（5 項および 6 項による）
 - 臨床データの特定、評価、解析および査定を実施し（5～9 項による）、指令の個々の要件への準拠性を証明するために確認した臨床データ、またはリスク分析の個々の側面に引用した臨床データの関連性および限界を明らかにしている。
 - 関連基本要件のそれぞれへの適合性を証明するため、機器の安全性、性能、設計特性および使用目的にかかわる臨床データを十分に提供している。
 - 関連科学文献に対する批判的評価が示されている場合、登録認証機関は当該データが機器の安全性、性能、設計特性および使用目的にかかわることを検証する。
 - 関連科学文献に対する批判的評価が示されている場合、登録認証機関は、必要なあらゆる領域（臨床、設計、生物学など）の観点から、査定の対象となっている機器が当該データにかかわる機器と同等であることが証明されていることを検証する。
 - 関連科学文献に対する批判的評価が示されている場合、登録認証機関は、同等機器について提示されたデータが関連基本要件のそれぞれに十分に対応していることを検証する。
 - クラス III 機器または植込み機器に対して固有の治験を実施していない場合、それを明確に正当化している。
- 注：全クラスの医療機器に対して臨床評価が要求される。データの適切さまたは臨床試験データの必要性は必ず登録認証機関が査定し、文書化されるべきである。
- 臨床試験が倫理委員会の承認や管轄官庁の承認など、適用すべき規制要件および倫理的要件に準拠していることを示す証拠を提供している。
 - 計画された市販後臨床追跡の適切さを正当化している。

- 市販後臨床追跡が機器に対する市販後調査の一環として計画されていない場合、それを正当化し、文書化している。
- 文書化された正当性に基づいて、リスクが意図された利益に比して許容範囲内であり、関連する基本要件が満たされているとの結論を下している。

登録認証機関が実施する査定は通常、製造者による臨床評価のうち、以下に挙げる側面を対象とすることになる。

- 7項に概要を示したように、特に機器の安全性および性能に関連する基本要件に対応するべく提示されたデータの適切さおよび限界を明らかにするための評価
- 完全で適切な文書化（5～9項による）
- 適切な手続き（5～9項による）
- 提示されたあらゆる正当化の妥当性
- 製造者が機器に意図した臨床的性能の一覧、説明および証明のほか、設定された患者群に対して期待される利益
- 整合規格の利用
- 8項に記載したように、臨床データ評価によって対処すべき特定されたハザードの一覧表の利用
- 特定されたハザードのそれぞれに関連するリスクの十分な推測。以下の方法による。
 - a) ハザードの重大性を説明する。
 - b) 危害、健康被害、または治療がもたらす利益の損失が生じる蓋然性を推測し、説明する（根拠を示して文書化する）。

特定されたそれぞれのハザードに関連するリスクの許容可能性¹を判定し、リスクベネフィット比に応じて、以下に示すような説明をする。

- 許容不可能
- 概ね許容可能
- 特定の条件下で許容可能

医薬品管轄官庁または EMEA の科学的見解が求められた薬剤-機器複合製品については、登録認証機関が機器に関して最終的判定を下すにあたり、医薬品臨床評価で提起されたあらゆるコメントや検討事項を考慮する必要がある。ヒト血液製剤を用いる機器の場合は、EMEA の科学的見解が否定的なものであれば、登録認証機関が肯定的な判定を下して証明書を発行することはできない。

¹ ISO 14971 など、適用すべき手引きや規格から妥当な判定基準を採用することとなる。

10.1.2 登録認証機関の報告書

登録認証機関は提出された臨床評価文書の査定に関する報告書を作成する。

設計関係書類報告書を適用する場合は、臨床報告書をそこに統合することとする。報告書は、登録認証機関の明確な査定、重要な各要素の検証、および全体的な結論について、明確に示すものでなければならない。

NBOG BPG 2009-1 が、設計関係書類審査報告書の最低限の内容を以下の項目に分けて定めている。

- 製造者の詳細
- 申請および登録認証機関の審査に関する詳細（審査に関与した職員および専門家のほか、各人が評価した要素、審査責任者の署名などを含める）
- 機器の説明および製品仕様
- クラス分類
- 製造に関する要求事項
- 設計および組立てに関する要求事項
- 前臨床評価
- 臨床評価／性能評価
- 他の適用すべき指令
- リスク分析およびリスクマネジメント
- 適合性の表明の審査
- 市販後調査
- 審査の要約

登録認証機関は、前記 10.1.1 項で言及した判定作業の各段階の正当化および文書化を実行すべきである。ひとつでも「許容不可能なリスクベネフィット比」があれば、否定的な結論を下すことになる²。

² 場合によっては、個々の異なるリスクベネフィット比を許容可能なものとするべく設定された条件の組合せが矛盾を孕んで用をなさなくなることがあり、全体に否定的な結論を導くことにもなる。特定の側面に関して肯定的なリスクベネフィット比が、機器に関して全体に肯定的なリスクベネフィット比を強制することはない。

臨床評価査定報告書には以下のことが必要である。

- 臨床評価文書が完全に揃っていて十分なものであるかどうか記録する。
- 臨床データの範囲設定、ルート選択、特定、評価、解析および総合的査定から結論および報告に至る臨床評価プロセスの各段階を対象とする登録認証機関の検証を記録する。
- 実施された臨床評価に漏れがないことのほか、本書に従っていることを記録する。
- 臨床試験データや文献レビュー、関連手順、関連規格への適合性に対する登録認証機関の査定を記録する。
- 機器が主張された性能や使用目的を満たしており、副作用およびリスクが適切に評価されていることを検証する。
- 臨床的な安全性、性能およびリスクベネフィット比に対する登録認証機関の査定を記録する。
- 提出された臨床データから製造者が下した結論に対する登録認証機関の査定を記録する。
- 臨床評価およびその各段階の妥当性に対する登録認証機関の査定を記録する。
- 臨床評価に関する登録認証機関の結論を記録し、10.1.1 項に記載した判定作業の各段階を文書化する。

10.2 品質システム関連手順の一環としての評価（指令 1993/42/EEC 附属書 II. 3）

10.2.1 製造者の手順の審査

登録認証機関は、製造者の品質システムの審査の一環として、製造者の臨床データ評価手順書の確立、維持および適用を査定する。これは、以下のことを対象とすべきである。

- (a) しかるべき資格をもって臨床評価に関与する者に対して適切に責任を付与していること [例—臨床評価者、情報検索専門家、臨床試験責任者]。
- (b) 臨床評価をひとつの連続的プロセスとしての品質システムに組み込むことにより、臨床評価が前臨床評価およびリスクマネジメントと明確に相互関係をもち、そこから情報を得られるようにしていること。
- (c) 以下の事柄が適切に実施されることを確実にする標準業務手順。計画、実施、評価、範囲設定の管理および文書化、臨床データの特定（5 項）、文献調査（6.1 項）、臨床的経験の収集（6.2 項）、治験（6.3 項および EN ISO 14155）、臨床データの評価（7 項）、臨床データの解析（8 項）、結論、報告（9 項）、PMCF を含む臨床評価の更新（MEDDEV 2.12/2）。
- (d) 手順、報告、適格性評価および技術文書や設計関係書類の総合的文書化の一環としての文書管理
- (e) 好ましくない副作用のほか、臨床的性能の特定および評価。ここには、よく知られているか合理的に予測可能なハザードの特定、好ましいかどうかを問わず転帰の検証、

その重症度や大きさ、発生率の適格性評価が含まれる。（これは、見解に偏りが無いようにするため、好ましいか好ましくないかによらず関連があるとされたデータに基づく製造者の文書化されたリスク分析の一部である）。

10.2.2 代表サンプルの技術文書の審査

登録認証機関はクラス IIa およびクラス IIb の機器の技術文書を代表制によって査定することが求められる。登録認証機関は、クラス IIa 機器には機器の各サブカテゴリにつき最低 1 個の代表サンプル、クラス IIb 機器は各後発機器グループ [generic device group] につき最低 1 個の代表サンプルについて臨床評価データを査定するべきである。さらに、年間調査査定サイクルの一環として、代表サンプルを査定しなければならない。

代表サンプルの選択について、登録認証機関は技術の新しさ、設計の類似性、技術、製造方法および滅菌方法、使用目的、関連性のある以前の査定の結果を考慮する。代表サンプルの査定には、製造者が臨床評価手順を明確にしていることを単に確認するのではなく、本書に概要を示した基準に従って臨床評価データを査定することが含まれる。

NBOG BPG 2009-4 に概要が示された代表制技術文書査定基準を適用されるべきである。

製造者の臨床評価のサンプルに対して査定を実施する場合、登録認証機関は本書 10.1 項に示す手順に従うこととする。

登録認証機関が製造者による臨床データ評価のサンプルを審査する場合、以下の事柄に特に注意を払うべきである。

- (a) データが機器、機器の使用目的または医学的手順と関連性があり、臨床的な性能、安全性およびリスクベネフィット関係を適切に網羅しているか。
- (b) 選択されたサンプルについて製造者が「文献ルート」を採っている場合、6.1 項に定めた基準が適用されているか。
- (c) 選択されたサンプルについて製造者が「臨床試験ルート」を採っている場合、6.3 項に定めた基準が適用されているか。

10.3 登録認証機関向けの手順および専門知識

登録認証機関では、医療機器製造者が提出した臨床評価内容の査定に関して、固有の品質システムによって管理された正式な手順を整えるべきである。この手順はそのほか、計画された調査業務の間や EC 設計検査証明書/EC 型式試験証明書の変更時または期間延長時に実施された臨床評価データ更新の審査に対応しているべきである。

登録認証機関は以下の目的により、臨床評価内容の査定のための内部指針および内部手順を定め、実行するべきである。

- (a) 登録認証機関の内部に³、必要があれば外部の臨床専門家と提携することによって、このような評価に必要となる適切な手段、特に規制に関する知識や臨床的能力を備えることを確実にする。

そのような専門知識が、医療機器の使用に関連するリスクおよび利益を特定し、推測するのに足りるものでなければならない。評価チームは製造者が実施するリスク分析およびリスクマネジメント戦略を評価できなければならない。

評価チームは機器の技術のほか医学的手順を理解しなければならない。

このような評価には、特定の機器に詳しく、治療対象となっている病態の病理、通常の治療、代替療法などに関して臨床的経験がある有資格医療従事者（医師、歯科医、看護師など）からの助言が必要となるであろう。

臨床試験の結果を検査する場合、評価チームは臨床試験の計画、実施および解釈に関する知識がなければならない。全評価者が適切な訓練を受け、資格を有するべきである。

適合性評価手順、関連手引き、関連規格のほか、実施しようとする評価の背景に関して、外部専門家の習熟度には特に注意を払うべきである。登録認証機関は指令の規定に関する専門家の知識水準を考慮しつつ、その見解を審査する責任を負うべきである。

外部専門家の見解は登録認証機関が実施する査定の一部をなすことになる。登録認証機関の見解および結論は、部分的にはこのような外部の見解に基礎を置きつつ、明確に文書化するべきである。

外部専門家の公平さおよび利害対立の可能性は、登録認証機関が評価のうえ文書化するべきである。

- (b) 製造者が提供した臨床データ評価を審査する。
- (c) 関与した専門家全員の論理的根拠に基づく見解を文書化する。
- (d) 公平さを損なう恐れのある利害対立に注意しつつ、いずれの外部専門家も公正であり、関与した団体とは無関係であることを確保保証にする（MEDDEV 2.10/1 も参照）。
- (e) 査定の結果を文書化する。これは、包括的な監査報告書、設計／型式試験報告書（本書 10.1.2 項）または代表サンプルの文書の査定に関する報告書の一部となるか、そこで言及される特定の報告書をもって完了する。
- (f) 製造者から受け取った情報およびデータの機密性を保持する。特に外部専門家の契約条件に盛り込むこと。

³ 指令 93/42/EEC 附属書 XI.3.これは、この指令の要件のほか、特に附属書 I に記載された要件を考慮しつつ、指令の対象機器の医学的な機能および性能を判断するに足る経験および知識をもつ科学専門職員を組織内部に十分に擁することを前提とする。