

#### 4. 考察

米国における医療機器の GCP 査察に関する規制制度及びその運用状況について、日本の GCP 信頼性調査と比較してみる。

##### (1) 根拠規定と査察タイミング

米国における医療機器の GCP 査察は、FDA による BIMO プログラムの一環として実施されている。21 CFR (連邦規則集) 812.145 に、sponsor、IRB、investigator その他臨床試験に関与する者は、FDA 職員が、臨床試験に関するすべての記録を査察し複写することを許可しなければならない旨の規定がある。これは、BIMO プログラムに基づく査察が医療機器の販売承認申請 (PMA、510(k)) を前提とするものではなく、承認申請前の臨床試験の段階 (IDE) でも実施可能なことを意味する。

日本の場合、GCP 調査の根拠規定には以下の二つがある。(表 13)

表 13 日本における GCP 調査の根拠規定

根拠規定	内容
薬事法第 14 条第 5 項	承認申請資料が GCP 基準等に従って収集・作成されたものであることを確認するために行われる調査であり、承認申請が行われた品目 (医療機器、医薬品) に対してルーチンに行われる調査
薬事法第 80 の 2 第 7 項	治験が GCP 基準に従って行われていることを確認する必要があると判断された場合に行われる調査 (立入り調査) であり、承認申請の有無を問わずに (すなわち治験中であっても) 行うことができる調査

しかしながら、第 80 条の 2 第 7 項に基づく調査の実施事例は承知しておらず (おそらくないものと思われる)、日本の GCP 調査は、実質的には、承認申請が行われた医療機器について、当該申請資料の信頼性を確認する目的で実施されているものと解釈できる。

##### (2) 査察 (信頼性確認作業) の手順

米国での BIMO プログラムに基づく GCP 査察 (信頼性確認作業) は、

- ① sponsor から提出された資料に基づく BIMO 初期審査
- ② ①の結果を踏まえた選定された施設に対する GCP 査察という手順で行われている。

日本の場合も、

- ① GCP 適合性書面調査
- ② ①の結果を踏まえて選定された施設に対する GCP 実地調査

という 2 段階の手順となっており、この点では類似したシステムとなっている。

このうち上記①（すなわち資料（書面）に基づく確認作業）については、米国、日本の双方において、承認申請（米国の場合は PMA）が行われたすべての品目とその対象とされている。確認作業のために sponsor から規制当局に提出される資料も同様のものと考えられる。

一方、②（実地の査察）については、米国ではほとんどの品目が対象となっているのに対して、日本の場合は「…書面の調査を行った結果、当該品目について…実地調査の実施が必要と認めた場合」に実地調査を行うこととされており<sup>7)</sup>、実際のところは、これまで行われた GCP 実地調査の件数は極端に少ない（表 14）。これには、Investigator から sponsor に提出された CRF（症例報告書）の情報が正しいという前提に立つか否かという考え方の違いや、調査実施のためのリソース（人的、予算的）も影響しているのであろう。

表 14 日本における GCP 調査実施件数<sup>8)</sup>

	2008 年度	2009 年度	2010 年度
書面調査 (臨床試験データあり)	51	50	64
実地調査	0	1	3

査察対象とする施設の選定（医療機関／investigators）については、米国、日本のいずれにおいても、試験での被験者の登録状況や過去の GCP 遵守状況などを考慮した選定が行われおり、同様の考え方が適用されているものと理解している。

なお、CDRH/FDA からは、医療機器 User Fee 法を背景として、BIMO プログラム手続きの標準的なスケジュール（目標期限）が示されており（表 2 参照）、sponsor にとっては時間的な予見可能性の向上につながっている。

### （3）査察の実施体制及び日程

米国では、GCP 査察を計画立案し、査察結果の最終的な評価を行う者が所属する組織（Division of Bioresearch Monitoring/CDRH）と、実際に査察を行う者が所属する組織（Office of Regional Operations/FDA）が、（大きく言えば同じ FDA 内にあるものの）組織的・地理的に分かれていることが特徴的である。米国の国土を考えれば、全米に広がる種々の施設に対する査察を中央の組織に属す査察官がすべて対応することは現実的ではない。

米国では、1 施設について、原則として 1 名の査察官が 3～5 日かけて査察を実施する。日本の場合は、1 施設について、2 名程度の調査担当者が 1～2 日で調査を行うことが通常である。

#### (4) 査察時の確認事項

米国の BIMO Compliance Program Guidance Manual、日本の GCP 適合性チェックリストの項目を逐一比較するのは困難であるが、米国の Manual には、個々の確認事項が、その背景や必要性を含めて narrative に記述されていることが特徴的である。これは、全米各地の地域事務所に所属する多数で多様な査察官による査察の態様を標準化する上で大きな役割を果たしているものと考えられる。また、特に investigator に対する査察時の被験者記録（原資料と CRF の整合性など）の確認について詳しく記載されていることも特徴として挙げられよう。また、米国の Manual には、査察官は試験データ又はプロトコルを科学的に評価しようとするべきではない旨、査察における記録は文書化すべきである旨（査察中に査察官から証拠書類のコピー提出を要求される機会が非常に多い）が規定され、実行されていることも興味深い。

今般、米国における GCP 信頼性調査の仕組み及び運用実態について、各種文献や FDA の web-site 情報を用いた調査、並びに FDA/CDRH、医療機器企業及び CRO への訪問調査を通じて情報収集を行った。そして、それらを整理・分析した上で、日本の GCP 信頼性調査との初期的な比較検討を試みた。今後、これらの結果を基に、日本の医療機器開発を取り巻く動向や臨床試験の多様化といった側面も考慮に入れながら、日本の GCP 信頼性調査のあり方について詳細な検討を行うこととしたい。

(参考資料)

- 1) BIMO Compliance Programs: Clinical Investigators (7348.811)
- 2) BIMO Compliance Programs: Sponsors, Contract Research Organizations, and Monitors (7348.810)
- 3) BIMO Compliance Programs: Institutional Review Board (7348.809).
- 4) CDRH, US FDA. Guidance for Industry and FDA staff: The review and inspection of premarket approval applications under the bioresearch monitoring program. Jan 2008.
- 5) FDA Bioresearch Monitoring Initiatives. Mar 2009.
- 6) US FDA. Bioresearch Monitoring (BIMO) Metrics – FY'10, FY'09, FY'08, and FY'07.
- 7) 医療機器基準適合性書面調査及び医療機器 GCP 実地調査に係る実施要領について（平成 17 年 7 月 15 日 薬食機発第 0715006 号）
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 平成 23 年度 GCP 研修会資料

Checklist for audit of Notified Body's review of Clinical Data/Clinical Evaluation  
[NBOG's Best Practice Guide\_ Mar 2010]

(※和訳を付けましたが、あくまで例示ですので参考までにご覧ください。)

A	Resource requirements	資源要求事項
A1	Qualification criteria	資格基準
A1.1	Does the NB define criteria for competence and training requirements for NB auditors/reviewers/subcontractors/ experts evaluating clinical data as detailed under section 10.3 of MEDDEV 2.7/1 [2]?	認証機関はMEDDEV2. 7/1 [2]の10. 3項に基づき、臨床データを評価している証機関監査員/評価者/下請業者/専門家の能力やトレーニング要求事項の基準を定義しているか。
A1.2	Does the NB have a process documented as to how these criteria and training requirements are authorised and recorded?	認証機関にはこれら基準やトレーニング要求事項がどのように承認され、記録されるかに関する文書化されたプロセスがあるか。
A1.3	Does the NB have a process and evaluate the competency of auditors/reviewers on a regular basis?	認証機関にはプロセスがあり、定期的に監査員/評価者の能力を評価しているか。
A2	Competence	能力
A2.1	Does the NB possess relevant regulatory knowledge and clinical competence necessary for such evaluation?	認証機関には評価に必要な関連する規定の知識や臨床的能力があるか。
A2.2	Does the NB possess sufficient expertise to identify and estimate the risks and benefits associated with the use of the medical devices and to appropriately evaluate a risk analysis/risk management strategy?	認証機関には医療機器使用に伴うリスクやベネフィットを特定・推定し、適切にリスク分析/リスク管理戦略を評価するための十分な専門知識があるか。
A2.3	Does the NB possess relevant regulatory knowledge and clinical competence necessary for such evaluation?	認証機関にはそのような評価に関連する規制知識や臨床能力があるか。
A2.4	Does the NB team should possess sufficient knowledge of the device technology and the medical procedure?	認証機関には機器の技術や医療処置に関する十分な知識があるか。
A2.5	Does the NB team have input from qualified medical practitioners with clinical experience in the pathology of the condition being treated, the usual treatment and alternative treatments?	認証機関チームには疾患の状態の病理学において臨床経験のある、資格ある開業医からのインプットがあるか。
A2.6	In relation to clinical investigation data, does the NB team have knowledge in planning, conduct and interpretation of clinical investigations?	臨床試験データに関して、認証機関チームには臨床試験の計画・実行および解釈の知識があるか。
A2.7	Are auditors/reviewers required to declare whether an assessment is outside of their competence?	審査員/評価者は評価が彼らの専門分野から外れているかどうか申告が必要か。

※和訳はあくまで全て例示です。

A2.8	Does the NB require that teams undertaking quality system audits include individuals competent in the examination of clinical data?	認証機関は品質システム監査を実施するチームが、臨床データ調査で適切な個人を含むように要求しているか。
A2.9	Does the NB require all individuals undertaking assessments of clinical parts of the technical documentation to be qualified to exam clinical data?	認証機関は技術文書の臨床部分の評価を実施する全員に対し、臨床データ調査をする有資格であることを要求しているか。
<b>A3</b>	<b>Training</b>	<b>トレーニング</b>
A3.1	Are NB auditors/reviewers specifically trained in the documents outlined in section B2?	認証機関監査員/評価者はB2項で概説した文書内で具体的にトレーニングされているか。
A3.2	Does the NB have a documented process for training and providing guidance for external experts on conformity assessment procedure(s), provisions of the relevant Directive, relevant guidance documents, relevant standards and the context of the assessment they are providing?	認証機関には適合性評価手順・関連指示規定・関連指針書・関連基準および認証機関が与える評価の背景に関する、外部専門家のためのトレーニングや指導の文書化されたプロセスがあるか。
A3.3	Does the NB have a process requirement for documenting the training of auditors/reviewers/external experts?	認証機関には監査員/評価者/外部専門家のトレーニングを文書化するプロセス要求事項があるか。
<b>A4</b>	<b>Subcontractors/external experts</b>	<b>下請け会社/外部専門家</b>
A4.1	Does the NB utilise external experts for the assessment of technical (clinical) documentation?	認証機関は技術（臨床）文書評価のために外部専門家を利用するか。
A4.2	Does the NB have a process documented for ensuring that external experts used by the NB are impartial and independent from any parties involved, having due regard to any conflict of interest?	認証機関にはあらゆる利益相反に対して正しい配慮を払い、認証機関が選んだ外部専門家が中立、且つ関係者から独立していることを保証した、文書化したプロセスがあるか。
A4.3	Does the NB process ensure that the confidentiality of the information and data received from the manufacturer is maintained by contracting external experts?	認証機関プロセスは製造業者から受け取った情報やデータの機密性が外部委託専門家によって保持されていることを確認しているか。
A4.4	Does the process referenced in A4.2 necessitate that the NB specifically document how any specific potential conflicts have been satisfactorily resolved?	特定の潜在的矛盾がどのように満足に解決されたかについて、A4.2で参照したプロセスは、認証機関が具体的に文書化することを必要としているか。
A4.5	Does the NB incorporate review reports from external experts into their assessment report?	認証機関は評価報告書に外部専門家からのレビュー報告を組込むか。

※和訳はあくまで全て例示です。

A4.6	Does the NB ensure that any queries or recommendations arising from the external expert review are appropriately followed up on?	認証機関は外部専門家のレビューから生じた質問あるいは提案が適切にフォローアップされていることを確認しているか。
<b>B</b>	<b>Process requirements</b>	<b>プロセス要求事項</b>
B1	Does the NB have a procedure for the examination of clinical data under the relevant conformity assessment Annexes?	認証機関には関連適合性評価アネックスに基づいた臨床データ調査に関する手順があるか。
B2	Does the NB procedure for examination of clinical data take account of: (a) Annex X of 93/42/EEC/ Annex VII of 90/385/EEC as amended (b) MEDDEV 2.7/1 [2] (c) MEDDEV 2.7/2 [3] (d) EN ISO 14155-1/2 [4] (e) MEDDEV 2.12/2 [5] (f) Relevant harmonised standards (g) Relevant GHTF documents	臨床データ調査に関する認証機関の手順は以下を考慮する。 (a) 修正90/385/EECの93/42/EEC/ Annex VIIのAnnex X (b) MEDDEV 2.7/1 [2] (c) MEDDEV 2.7/2 [3] (d) EN ISO 14155-1/2 [4] (e) MEDDEV 2.12/2 [5] (f) 関連整合規格 (g) 関連GHTF文書
<b>B3</b>	<b>NB assessment during quality system audit</b> These process steps should be included during assessment during quality system audit and audit during specific assessment of technical (clinical) documentation.	<b>品質システム監査間の認証機関の評価</b> これらのプロセス段階は評価・品質システム監査・特定の技術的（臨床）文書の評価の間含まれる。
B3.1	Does the NB confirm that the manufacturer has a documented process for:	以下に関して製造業者には文書化されたプロセスがあることを、認証機関は確認しているか。
B3.1.1	Compiling a clinical evaluation in accordance with 93/42/EEC Annex X/90/385/EEC Annex 7 and MEDDEV 2.7/1 and 2.7/2 (if appropriate)?	93/42/EEC Annex X/90/385/EEC Annex 7 ・ MEDDEV 2.7/1 および2.7/2 に従った臨床評価の収集。（適宜）
B3.1.2	Conducting clinical investigations in accordance with 93/42/EEC Article 15, Annex X and EN ISO 14155-1/2?	93/42/EEC Article 15 ・ Annex XおよびEN ISO 14155-1/2に従った臨床試験の実施。
B3.2	Does the NB check that the manufacturer has a process to define and verify the competence of personnel conducting: (a) Clinical literature searches (b) Clinical evaluations	製造業者は職員には以下を実施している能力を定義し確認するプロセスがあることを、認証機関は確認しているか。 (a) 臨床文献調査 (b) 臨床評価

※和訳はあくまで全て例示です。



	(c) Clinical investigations	(c) 臨床試験
B3.3	Does the NB request details of any ongoing, terminated and completed clinical investigations, including samples of final reports during surveillance audits of manufacturers?	認証機関は製造業者の監督監査の間、最終報告書のサンプルを含んだ、継続中・中断および完了した臨床試験の詳細を要求しているか。
B3.4	Does the NB check for details of notifications of clinical investigations to relevant Competent Authorities (CAs) and Ethics Committees including letters of objection/no objection with comments and verify that clinical investigations have appropriate regulatory and ethics review? Does the NB check that the investigation notified is consistent, in terms of design and endpoints with the investigational results presented?	認証機関はコメント付き異議申立て文書を含んだ、所轄官庁および倫理委員会に関連する臨床試験の詳細通知を確認し、また臨床試験には適切な規定や倫理審査があることを確認しているか。 認証機関はデザインと調査結果が示されたエンドポイントに関して、その調査は一貫性があることを確認しているか。
B3.5	Does the NB check whether the sponsor has fulfilled any conditions before starting the clinical investigation?	認証機関は臨床試験開始前に治験依頼者が条件を全て満たしているかどうか確認しているか。
B3.6	Does the NB check that serious adverse events occurring during clinical investigations have been reported to the appropriate regulatory/ethics authorities in line with requirements of the relevant Directive?	認証機関は関連指示の要求事項に沿って臨床試験が適切な規制/倫理当局へ報告されている間に起きた、重篤な有害事象を確認しているか。
B3.7	Does the NB review the follow up of patients/post market surveillance activities for clinical investigations that have been terminated (particularly for early terminations)?	認証機関は中断した臨床試験（特に早期に中断したもの）に関する患者/市販後市場調査活動のフォローアップを見直しているか。
B3.8	Does the NB check that any deviations from the investigational protocol have been appropriately followed up and notified to the relevant ethics and regulatory authorities?	認証機関は臨床試験プロトコールからのどんな逸脱も適切に調査され、関連する倫理委員会および規制当局へ通知されていることを確認しているか。
B3.9	For ongoing clinical investigations: Does the NB check that the investigator's brochure has been updated with the necessary information based on safety data?	継続中の臨床試験に対し、認証機関は治験概要書が安全データに基づいた必要な情報とともに更新されていることを確認しているか。
B3.10	Does the NB check that in circumstances where an investigation has been discontinued prematurely that a valid justification has been provided and that the results of the investigation have been appropriately included in the evaluation?	認証機関は臨床試験が時期を早めて中止になった場合、正当な理由があり、治臨床試験の結果が適切に評価に含まれていることを確認しているか。
B3.11	Does the NB check during quality system audit that the manufacturer has a procedure in place to gather data from clinical experience to update their clinical evaluation of the device on an ongoing basis?	認証機関は製造業者には品質システム監査の間、臨床経験からデータを集める手順があり、継続的に機器の臨床評価を更新していると確認しているか。
B3.12	Does the NB check during quality system audit that the manufacturer	認証機関は品質システム監査の間、臨床経験からデータを集めるた

※和訳はあくまで全て例示です。

	<p>has systems and processes in place in order to collect data from clinical experience including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) post-market surveillance systems</li> <li>(b) post-market clinical follow up plans in line with the relevant Directive and MEDDEV 2.12-2 [5]</li> <li>(c) adverse event databases from clinical investigations</li> <li>(d) vigilance systems in accordance with the relevant Directive and MEDDEV 2.12-1 [6]</li> <li>(e) systems for gathering data from compassionate use applications</li> <li>(f) clinical experience from similar devices</li> </ul>	<p>め、製造業者には適所に以下を含むシステムやプロセスがあることを確認しているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 市販後調査システム</li> <li>(b) 関連指示とMEDDEV 2.12-2 [5]に沿った市販後臨床追跡調査計画</li> <li>(c) 臨床試験からの有害事象データベース</li> <li>(d) 関連指示とMEDDEV 2.12-1 [6]に沿った警戒システム</li> <li>(e) 例外的使用アプリケーションから集めたデータに関するシステム</li> <li>(f) 類似機器からの臨床経験</li> </ul>
B3.13	<p>Does the NB process check that the manufacturer has a procedure to update the clinical evaluation on an ongoing basis as data emerges from clinical investigations, post-market surveillance, post-market clinical follow-up, market experience etc.</p>	<p>製造業者には臨床試験、市販後調査、市販後臨床フォローアップ、市場経験等から得たデータとして、継続的に臨床評価を更新する手順があることを、認証機関プロセスは確認しているか。</p>

※和訳はあくまで全て例示です。

B4	NB Assessment of technical documentation on clinical evaluation	臨床評価に関する技術文書の認証機関評価
B4.1	Does the NB conduct assessment of technical (clinical) documentation during site assessment?	認証機関は実地評価の間、技術（臨床）文書の評価を行うか。
B4.2	If the NB conducts on-site assessment of technical (clinical) documentation: Are the NB audit teams appropriately competent to do so?	認証機関が技術（臨床）文書の実地評価を行う場合、認証機関の監査チームにはそれを行う適切な能力があるのか。
B4.3	Does the NB procedure assess the manufacturer's selection of and justification for personnel conducting the evaluation based on:	認証機関の手順は以下に基づいて評価を行う製造業者の人選および理由を評価しているか。
B4.3.1	Qualifications and documented experience?	資格や文書作成経験はあるか。
B4.3.2	Knowledge of the device technology and its application?	機器の技術とその適応の知識はあるか。
B4.3.3	Knowledge of research methodology (clinical investigation design and biostatistics)?	研究方法論（臨床試験デザインと生物統計学）の知識はあるか。
B4.3.4	Diagnosis and management of the conditions intended to be treated or diagnosed by the device?	疾患の診断と管理は、機器による治療あるいは診断を目的としているか。
B4.4	Does the NB:	認証機関は以下の項目を行っているか。
B4.4.1	Assess the manufacturer's evaluation and verify the validity of the conclusions drawn?	認証機関は製造業者の評価を査定し、導き出された結論の妥当性を検証しているか。
B4.4.2	Verify the performance characteristics of the device under the normal conditions of use?	認証機関は通常の使用状況下での機器の性能の特徴を検証しているか。
B4.4.3	Verify that the clinical data presented in the clinical evaluation is sufficient to meet each relevant Essential Requirements of the relevant Directive?	認証機関は臨床評価で示された臨床データが、関連指示の関連必須事項をそれぞれ十分満たしていることを検証しているか。
B4.4.4	Verify that there is a list of identified hazards to be addressed, an adequate estimation of associated risks for each identified hazard and a decision on the acceptability of the risks for each hazard?	認証機関は取組みが必要な特定されたハザードのリストがあり、それぞれの特定されたハザードに対する関連リスクの十分な見積もり、およびそれぞれのハザードに対するリスク許容の決定であると検証しているか。
B4.4.5	Verify that the risk-benefit analysis of the device under the normal conditions of use (to take account of other 'state of the art' devices, technologies and procedures) has demonstrated that the risks are acceptable when balanced against benefits to the patient?	患者へのベネフィットとのバランスを保つ際、通常の使用状況下での機器のリスク・ベネフィット分析（その他の最先端機器、技術および手順を考慮）が、そのリスクを許容できるとの証明を確認している

※和訳はあくまで全て例示です。

		か。
B4.4.6	Ensure that the claims made in the device labelling are substantiated by clinical data?	機器ラベリングで生じた要求が臨床データにより実証されると確認しているか。
B4.5	Where manufacturers have deemed that clinical data is not deemed necessary to demonstrate conformity with the Essential Requirements of the relevant Directive:	関連指示の必須事項に沿って証明するのに、臨床データは必要ないと、製造業者はどこで判断したか。
B4.5.1	Does the NB check that this has been adequately justified? Has the NB documented their conclusion on the validity of this decision?	認証機関はこのことが十分に正当であることを確認しているか。 認証機関はこの決定の有効性に関する結論を文書化しているか。
B4.5.2	Does the NB assess that the manufacturer's decision is justified in the context of the output of the risk management process, the device body interaction and the claims made for the device?	認証機関はリスク管理プロセス・機器本体相互作用および機器に対する要求のアウトプットの背景で、製造業者の決定が正当化されていることを評価しているか。
B4.5.3	Does the NB assess whether the performance evaluation, bench testing and pre-clinical evaluation alone are adequate to demonstrate conformity?	認証機関は性能評価・ベンチテスト・および単独の非臨床試験が適合性を示すのに十分かどうかを評価しているか。
B5	Where manufacturers have deemed that a specific clinical investigation is not required for implantable or class III medical devices does the NB check that an adequate justification has been made to rely on existing/available clinical data? Has the NB commented on the validity of the manufacturer's decision?	製造業者が埋め込み型、またはクラスⅢ医療機器に対して特定の臨床試験は必要がないと考えた場合、認証機関は十分な理由があり、既存/利用可能な臨床データによるものだと確認しているか。 認証機関は製造業者の決定の妥当性についてコメントしているか。
B6	Does this procedure address that the clinical data (literature or investigation) when taken together with the available pre-clinical data is sufficient to demonstrate compliance with the Essential Requirements covering safety and performance of the device under normal conditions of use? Does the NB specifically document this?	この手順は利用できる非臨床データと照らし合わせた際、臨床データ（文献あるいは臨床試験）が通常の使用状況下の機器の安全性と性能をカバーする必須要件の順守の証明に十分であると述べているか。 認証機関はこのことを具体的に文書化するか。
B7	Does the NB procedure check that the manufacturer has identified the pertinent standards to the device under assessment?	認証機関の手順は製造業者が評価に基づき、機器に対する関連基準を特定すると確認しているか。
B8	Does the NB request reports on post-market surveillance/ post-market clinical follow-up data from the manufacturer for specific products (e.g. when identification of emerging risks/evaluation of long term safety and performance is critical)?	認証機関は特定の製品に対する製造業者からの市販後調査/市販後臨床追跡データに関する報告書を要求しているか。（例：長期安全性と性能の浮上する危険/評価の識別が批判的な場合）

※和訳はあくまで全て例示です。

B9	NB Assessment of data from Scientific Literature	科学的文献からのデータの認証機関評価
B9.1	Does the NB procedure require submission and assessment of the: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) literature search protocol</li> <li>(b) literature search report</li> <li>(c) full copies of published articles identified as being relevant to the device in question</li> </ul>	認証機関の手順は以下の提出と評価を要求しているか。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 文献調査プロトコール</li> <li>(b) 文献調査報告書</li> <li>(c) 問題の機器に関連すると確認された公表済み文献の完全コピー</li> </ul>
B9.2	Does the NB procedure allow for: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) critical appraisal of the literature search and assessment of the validity of the manufacturer's conclusions</li> <li>(b) verification of the results of the literature search</li> <li>(c) reproduction of the literature search per protocol</li> <li>(d) check on the competence of the expert having evaluated the scientific literature/clinical data on behalf of the manufacturer</li> </ul>	認証機関の手順は以下を許可しているか。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 文献調査の批判的評価および製造業者の結論の妥当性評価</li> <li>(b) 文献調査の結果検証</li> <li>(c) プロトコールごとの文献調査の複製</li> <li>(d) 製造業者の代わりに評価された科学的文献/臨床データを持つ専門家の能力を確認</li> </ul>
B9.3	Does the NB process include verification and documentation that the data presented is equivalent (based on the criteria outlined in MEDDEV 2.7/1) to the device under assessment?	認証プロセスは提示されたデータが評価中の機器と同等（MEDDEV 2.7/1に概説された基準に基づく）であるという検証と文書を含んでいるか。
B9.4	Does the NB process address relating to assessment of scientific literature: Manufacturer's rationale for the clinical, technical and biological equivalence of similar devices?	認証機関のプロセスは科学文献の評価関連に取り組んでいるか。 類似機器の臨床的、技術的、および生物学的等価性に関する製造業者の理論的根拠はあるか。
B9.5	Does the NB process relating to assessment of scientific literature data check the manufacturer has presented a literature search protocol addressing: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) the sources of data that will be used and a justification for their choice</li> <li>(b) the extent of any searches of scientific literature databases (the database search strategy)</li> <li>(c) the selection/criteria to be applied to published literature and justification for their choice</li> <li>(d) strategies for addressing the potential for duplication of data across multiple publications</li> </ul>	科学文献データの評価に関連する認証機関は、製造業者が以下の文献調査プロトコールを提示していると確認しているか。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 使用されるデータの出所および選択を正当とする理由</li> <li>(b) 科学的文献データベース（データベース調査戦略）調査範囲</li> <li>(c) 公表文献へ適用されるための選択/基準および選択理由</li> <li>(d) 複数の出版物に渡るデータの重複の可能性に取り組む戦略</li> </ul>

※和訳はあくまで全て例示です。

B9.6	Does the NB process assess other sources of technical or other data that influence the clinical data identified by the manufacturer including the evaluation of non-clinical data (bench testing, <i>in vitro</i> and animal studies) as an input to the clinical data?	認証機関プロセスは臨床データへのインプットとして、非臨床試験データ（ベンチテスト・ <i>in vitro</i> および動物実験）の評価を含み、製造業者が確認した臨床データに影響を与える、技術的なあるいは他のデータの出所を評価しているか。
B9.7	If no clinical data from the specific device is presented, does this process address that the clinical data presented for equivalent devices when taken together with the available pre-clinical data is sufficient to demonstrate compliance with the Essential Requirements covering safety and performance of the device under normal conditions of use? Does the NB specifically document this?	特定の機器から臨床データが示されない場合、同等機器に対し示された臨床データを、利用できる非臨床データと照らし合わせると、通常の使用状況下での機器の安全性と性能をカバーする必須事項順守の証明に十分であることに、このプロセスは述べているか。 認証機関はこのことを具体的に文書化しているか。
B9.8	Does the NB process address that any gaps in the demonstration of compliance with the Essential Requirements or in demonstrating equivalence have been identified and resolved by the manufacturer?	認証機関のプロセスは製造業者による必須事項順守の証明、あるいは同等性の確認・解決を証明する相違を述べているか。
B9.9	Does this process address that the claims made in the device labelling are substantiated by the clinical data for equivalent devices taken together with the pre-clinical data?	このプロセスは機器ラベリングで生じた要求が、非臨床データと一緒に得られた同等機器に対する臨床データにより実証されていると述べているか。
B9.10	Does this process address the validity of the data with respect to the author, study design and state of the art technologies?	このプロセスは著者、研究デザイン、最先端技術に関するデータの有効性を述べているか。

※和訳はあくまで全て例示です。

B10	NB assessment of data from clinical experience	臨床経験からのデータの認証機関評価
B10.1	Does the NB procedure allow for assessment of clinical data from the following sources at the time of certification and re-certification:	認証機関は承認時と更新時に以下の出所からの臨床データの評価を可能にするか。
B10.1.1	Manufacturer-generated post market surveillance reports, registries or cohort studies (which may contain unpublished long term safety and performance data)?	製造業者が作成した市販後調査報告書、レジストリあるいはコホート研究（未公表の長期安全性および性能データを含むことがある）があるか。
B10.1.2	Adverse events databases (held by either the manufacturer or Regulatory Authorities)?	有害事象データベースがあるか。（製造業者あるいは規制当局が保有）
B10.1.3	Data for the device in question generated from individual patients under compassionate use (e.g. as per 93/42/EEC Article 11.13) prior to marketing of the device?	機器マーケティング前に、例外的使用（例：93/42/EEC Article 11.13の通り）に基づき、個々の患者から生じた問題のある機器に関するデータがあるか。
B10.1.4	Details of clinically relevant field corrective actions (e.g. recalls, notifications, hazard alerts)?	臨床的に関連した現場の是正措置の詳細（例：回収・通告・ハザード警報）はあるか。
B10.2	Does the NB have a specific process and established criteria for analysis of performance history and complaint analysis?	認証機関には性能履歴分析と苦情分析に関する具体的なプロセスと診断基準があるか。
B10.3	For clinical experience data from similar devices: Does the NB process address the manufacturer's rationale for the clinical, technical and biological equivalence of similar devices?	類似機器からの臨床経験データに対して、認証機関のプロセスは、製造業者の類似機器の臨床的、技術的、および生物学的同等性に関して、理論的根拠を述べているか。

※和訳はあくまで全て例示です。

B11	NB assessment of data from clinical investigation	臨床試験からのデータの認証機関評価
B11.1	Does the NB process address the evaluation of manufacturer's data generated by a clinical investigation?	認証機関プロセスは臨床試験により得た製造会社のデータ評価に取り組んでいるか。
B11.2	Does the NB assess and document whether or not the identified acceptance criteria of the investigation(s) have been met?	認証機関は臨床試験の特定の判定基準を満たしているかどうかを評価し、文書化しているか。
B11.3	Does the NB check the data relating to the investigation outlined in section 6.3 of the MEDDEV, the final report in line with EN ISO 14155-1/2 and according to local requirements?	認証機関はMEDDEVの6.3項に概説された調査に関連するデータ、およびEN ISO 14155-1/2および、各国の要求事項に沿った最終報告書を確認しているか。
B11.4	<p>Where relevant does the NB request from the manufacturer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) the clinical investigation plan</li> <li>(b) clinical investigation plan amendments and the rationale for these changes</li> <li>(c) the relevant Ethics Committee(s)' documentation, opinion(s) and comments for each</li> <li>(d) the investigator's brochure</li> <li>(e) details of the investigation sites, including a copies of the approved informed consent form(s) and patient information documents</li> <li>(f) case report forms, monitoring and audit records</li> <li>(g) Regulatory Authority approvals and associated correspondence as required by applicable regulations</li> <li>(h) the signed and dated final report</li> <li>(i) Confirmation that the investigators have had opportunity to review and comment on the final report</li> <li>(j) Confirmation that the final report has been sent to the regulatory authorities involved if required</li> </ul>	<p>必要に応じて、認証機関は製造業者から以下を要求しているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 臨床試験計画</li> <li>(b) 臨床試験計画改正およびそれら変更に対する正当性</li> <li>(c) 関連する倫理委員会の文書、意見およびコメント</li> <li>(d) 治験概要書</li> <li>(e) 承認済インフォームドコンセントおよび患者情報文書のコピーを含む治験実施施設の詳細</li> <li>(f) 症例報告書、モニタリングおよび監査記録</li> <li>(g) 規制当局の承認および必要に応じて適用する規制により付随する対応</li> <li>(h) 署名と日付の入った最終報告書</li> <li>(i) 調査員が最終報告書に対してレビューし、コメントする機会があったとの確認</li> <li>(j) 必要に応じて最終報告書が関連する規制当局に送られていことの確認</li> </ul>
B11.5	For evaluation of data from clinical investigations: Does the reviewer:	臨床試験からのデータの評価に対して、評価者は以下を行う。
B11.5.1	Critically evaluate the data generated from the CI?	臨床試験からのデータを批判的に評価しているか。
B11.5.2	Assess the methodology of the CI (appropriateness of the study design, compliance with EN ISO 14155-1/2)?	臨床試験の方法（研究デザインの適切さ、EN ISO 14155-1/2の順守）を評価しているか。

※和訳はあくまで全て例示です。



B11.5.3	Check the compliance of the CI with the Clinical Investigation Plan/Protocol as provided to the CA and Ethics Committee?	所轄官庁と倫理委員会に提出した臨床試験計画/プロトコールと一緒に、臨床試験のコンプライアンスを確認しているか。
B11.5.4	Check deviations from the Clinical Investigation Plan/Protocol with, when relevant, rationale for deviation, notification to the CA and Ethics Committee and agreements from the CA/Ethics Committee to the changes or early termination of the CI?	適宜、臨床試験計画/プロトコールからの逸脱、逸脱に対する理論的根拠、所轄官庁や倫理委員会への通知、および、所轄官庁/倫理委員会からの同意から臨床試験の変更、あるいは早期中止までを確認しているか。
B11.5.5	Check that all serious adverse events have been reported in line with the requirements of the relevant Directive or local regulatory requirements?	関連指示あるいは各国の法的要求事項に沿って、全ての重篤な有害事象が報告されていると確認しているか。
B11.5.6	Address statistical analysis of the CI?	臨床試験の統計分析に取り組んでいるか。
B11.5.7	Check, where the CI was performed outside of the EU, has the manufacturer demonstrated that the use of the device and the patient population are representative to those for which the device will be used within the EU?	臨床試験がEU圏外で行われた場合、製造業者は機器の使用およびその患者集団がEU圏内で使用される機器に対して、患者集団の代わりとなることを証明していると確認しているか。
B11.5.8	Check that the manufacturer has ensured that the principles of the Helsinki Declaration have been applied?	製造業者がヘルシンキ宣言の原則適用を保証していると確認しているか。
B11.6	Does the NB sample data points (e.g. Case Report Forms) to ensure compliance with the Clinical Investigation Plan/Protocol ensuring traceability of the data?	認証機関のサンプルデータ（例：症例報告書）は、そのデータのトレーサビリティを保証した臨床試験計画/プロトコール順守の保証を示しているか。
B11.7	Does the NB evaluate and document the adequacy of the clinical data submitted to determine if:	認証機関は以下を決定するため提出した臨床データの妥当性を評価し、文書化しているか。
B11.7.1	The identified acceptance criteria of the investigation(s) have been met?	臨床試験の特定の判定基準は満たしているか。
B11.7.2	The manufacturer's evaluation of the data has led to valid conclusions being drawn?	データの製造業者の評価は、引出された有効な結論につながっているか。
B11.7.3	The data verifies the performance characteristics of the device under the normal conditions of use?	データは通常の使用状況下で機器の性能特性を検証しているか。
B11.7.4	The data demonstrates compliance with the aims/objectives of the CI, and the Essential Requirements of the relevant Directive?	データは臨床試験のねらい/目的、そして関連指示の必須事項の順守を証明しているか。
B11.7.5	The manufacturer has defined a list of identified hazards to be	製造業者は対処が必要な特定ハザードのリストを定め、各々の特定ハ

※和訳はあくまで全て例示です。

	addressed, provided an adequate estimation of associated risks for each identified hazard and a decision on the acceptability of the risks for each hazard? Have these hazards been addressed with the data?	ザードに関連するリスクの十分な見積りや、各々のハザードに対する許容可能リスクに関する決定を与えているか。 これらのハザードはデータで取組まれているか。
B11.7.6	The risk-benefit analysis of the device under the normal conditions of use (to take account of other 'state of the art' devices, technologies and procedures) has demonstrated that the risks are acceptable when balanced against benefits to the patient?	通常の使用状況下での機器のリスク・ベネフィット分析（その他の最先端機器、技術および手順を考慮した）は、患者へのベネフィットのバランスを保つ際、そのリスクが許容可能であることを証明しているか。
B11.7.7	The claims made in the device labelling are substantiated by clinical data?	機器のラベリングで生じた要求は臨床データによって実証されているか。

※和訳はあくまで全て例示です。

B12	Notified Body's Report (review of clinical data Annex II.4 and III)	認証機関の報告（臨床データAnnex II.4 およびIIIのレビュー）
B12.1	Does the NB report on their assessment of a clinical evaluation meet the content requirements in NBOG BPG 2009-1 and detailed in section 10 of MEDDEV 2.7/1?	臨床評価の判定に関する認証機関の報告書は、NBOG BPG 2009-1の内容の要求事項を満たし、MEDDEV 2.7/1の10項で詳細が述べられていることを報告しているか。
B.12.2	<p>Does the NB report record</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) whether the clinical evaluation documentation was complete and adequate</li> <li>(b) whether the clinical evaluation was conducted in accordance with MEDDEV 2.7/1 and the relevant Directive</li> <li>(c) the NB's verification of each step of the clinical evaluation process, from scoping, choice of route(s), identification, appraisal, analysis and overall assessment of the clinical data, to concluding and reporting</li> <li>(d) the NB's assessment of the clinical investigation data and/or literature review assembled, relevant procedures and compliance to relevant standards</li> <li>(e) the NB verification that the device has met the claimed performance/intended use and side-effects and risks have been properly evaluated</li> <li>(f) the NB's assessment of the clinical safety, performance and benefit/risk ratio</li> <li>(g) the NB's assessment of the conclusions drawn by the manufacturer from the clinical data presented</li> <li>(h) the NB's assessment of the validity of the clinical evaluation and its steps</li> <li>(i) the NB's conclusions on the clinical evaluation, documenting each step in the decision making process as per section 10.1.1 of MEDDEV 2.7/1</li> </ul>	<p>認証機関の記録は以下を報告しているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 臨床評価文書が完了し十分だったかどうか</li> <li>(b) 臨床評価がMEDDEV 2.7/1と関連指示に沿って行われたかどうか</li> <li>(c) スコーピング、ルート選択、識別、評価、分析および臨床データの全体評価から終了と報告まで、臨床評価プロセスの各々のステップの認証機関の確認</li> <li>(d) 臨床試験データや集めた文献レビューの認証機関の評価、関連手順や関連基準に対するコンプライアンス</li> <li>(e) 機器が要求された性能/使用目的を満たし、副作用やリスクが適切に評価されているという認証機関の検証</li> <li>(f) 臨床的安全、性能やベネフィット/リスク比率の認証機関の評価</li> <li>(g) 提示された臨床データから製造業者により出された結論の認証機関の評価</li> <li>(h) 臨床評価およびそのステップの有効性の認証機関の評価</li> <li>(i) MEDDEV 2.7/1の10.1.1の通り、意思決定プロセスにおいて、臨床評価、各々のステップの文書化に関する認証機関の結論</li> </ul>
B12.3	Does the NB document the opinion of all experts involved and provide a rationale if the expert opinion is not or only partly observed ?	専門家の意見がない、あるいは部分的に述べられている場合、認証機関は関係した全専門家の意見を文書化し、理論的根拠を与えているか。
B12.4	Does the NB report document that the clinical evaluation data presented is sufficient to comply with to the relevant Essential Requirements?	認証機関の報告書は提示された臨床評価データが関連する必須事項を十分順守していると文書化しているか。

※和訳はあくまで全て例示です。

B12.5	Does the NB require that all clinical assessors sign and date the report?	認証機関は全臨床評価員が報告書に署名し、日付を入れることを義務付けているか。
-------	---	--

※和訳はあくまで全て例示です。