

## 試薬メーカーの対応

内山 浩之

### Correspondence of diagnostic product manufacturer

Hiroyuki Uchiyama

#### Ⅰ. はじめに

ただ今、ご紹介頂きました日水製薬の内山と申します。今回、このようになお話しさせていただく機会を与えていただきましたことを司会の三井田先生に感謝申し上げます。

私のほうからは、試薬メーカーの立場からということで、メーカーの現在の対応について話をさせていただきます。体外診断薬の承認審査における臨床性能試験では、実際のヒト由来の検体が評価に使われるわけですが、今回の倫理指針の改定も含めて企業側がどのように対応しているかという点について、ヒト由来検体の利用の実態ということで業界団体が行いましたアンケートの結果について報告させて頂くとともに、今後のメーカー側の検討課題についてスライド1の流れに沿って話をさせていただきます。

#### Ⅱ. 体外診断薬の承認審査について

最初に、体外診断薬の承認審査の概要について簡単にまとめたのがスライド2です。最初に開発メーカーでの基本的な有用性、測定原理、測定方法、あるいは試薬の基本的な性能である安定性、その他基本的スペックについて設計開発が行われた後に、社内あるいは外部の医療機

関で評価試験を行うことになります。評価試験については、大きく分けて「臨床性能試験」と「既存製品との相関性試験」の二つに分かれます。これらのデータが揃った時点で申請資料を作成して、国または第三者機関に申請するということになります。これによって審査が行われ、承認後に上市されるという流れになっています。

実際にヒト由来の検体を用いた試験としては、一つには「臨床性能試験」と言われているものであり、この目的はスライド3に示したとおり、具体的には「対象疾患又は病態の検討、基準範囲（基準値）或いはカットオフ値の妥当性の検討、ROC分析又は有病正診率及び無病正診率の検討他」を実施して申請資料を作成するための試験です。もう一つは「相関性試験」で、すでに上市されている先発の既承認品、あるいは学会等で定めている標準法との相関を比較するものです。相関性試験は、薬事法の基準により50～100検体を用いて行います。この場合の相関性に関する基準は、定性試薬については一致率が90%以上、定量試薬については相関係数が0.9以上で回帰直線の傾きが0.9から1.1の範囲にはいったものが基準に適合した体外診断薬として、新規項目と比較して、比較的短期間で承認されます（スライド4）。

臨床性能試験はどのような形で審査されてい

るかと言いますと、例えば、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構（通称：PMDA）の場合、申請資料の信頼性の確認として、スライド5の1に示したように「試験プロトコル」、医療機関等の外部施設で実施する場合の「試験実施に関する契約書」の有無及び「生データチェック」について審査し、その後に結果に対する評価が行われます。この審査はPMDAで行われることもあります。項目によっては専門の先生方を交えた専門協議で行われる場合もあります。体外診断薬の承認審査では、臨床性能試験は、薬事法上、治験とは異なって医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)の適用を受けておりません。従って、業界では「治験」あるいは「臨床試験」と区別するために「臨床性能試験」と表現しております（スライド6）。

ただし、体外診断薬についても、ある程度GCPの基準を参考にすべきとされているところがあります。それは、スライド7の1から4に示す事項で、これらを参考にして臨床性能試験を実施して下さいということになっています。それから、試験実施について、以前は、審査の中で治験審査委員会（IRB）の承認を得て実施しているかどうか確認されていましたが、「臨床研究等に関する倫理指針」制定後は倫理委員会等の承認を得て実施しているか確認されるようになってきていると聞いております。実施するまでの流れはスライド8に示すとおりです。

現在、改定された倫理指針から見て、診断薬の臨床性能試験の実施に際してメーカー側が考慮すべき事項を4つ挙げさせて頂きました（スライド9）。つまり、「体外診断薬の臨床試験は、この倫理指針の対象となるか」、「臨床研究に該当するか」、「倫理審査委員会にどのように依頼すべきか」、「検体の匿名化への対応方法をどのようにするか」の4点です。まず、倫理指針の適用範囲ですが、スライド10に指針の対象外となる範囲を①から③に示しました。つまり、①は診断・治療のみが目的の医療行為は対象外となり、②はGCPに該当しないという点から倫理指針に該当すると解釈されます。さらに、③は少なくとも臨床性能試験においては患者背景の照会もありうるので連結可能匿名化された検体が必要であろうということです。相関試験については、明文化された規制はありませんが、

メーカー側としては臨床試験と同様に考えていく必要があると考えております。臨床研究の定義ですが、村上先生のご講演にもありましたように、臨床性能試験と相関性試験の大部分は観察研究に相当し（スライド11）、これは臨床研究に関する倫理指針のQ&Aにも示されています。

### Ⅲ. 臨床検査試薬メーカーへのアンケート結果

#### 1) 利用検体について医療機関への倫理的な依頼について

ヒト由来検体の利用における実際について、昨年、（社）日本臨床検査薬協会が加盟123社に実施したアンケート結果について説明いたします。123社中60社が回答し（スライド12）、その中の70%（42社）がヒト由来検体の利用があると回答しています。（スライド13）また、過去4年間の平均で年間の利用件数はスライド14のような結果になっています。検体の入手先については、臨床性能試験ではスライド15、相関性試験についてはスライド16のようになっていますが、どちらも国内医療機関からの入手が大きな比率を示しております。なお、ここでの「購入検体」とは、ヒト由来検体そのものではなく感染症等のパネル血清のようなものを指しています。検体の採取は、「新たに採取」が臨床性能試験では65%であるのに対して、相関性試験では43%になっており、相関性試験のほうが残余検体の利用率が高い結果になっております（スライド17、18）。新たに検体を採取する場合の医療機関に依頼事項ですが、臨床性能試験では、「倫理審査」、「インフォームドコンセント」、「匿名化」、「契約」はスライド19に示すように、ここで「その他」の依頼はほとんど無しになっています。これは「倫理審査・インフォームドコンセント・匿名化・契約」の4点セットでの依頼事項がほぼすべてということを示していると思われます。また、相関性試験ではスライド20に示したとおり、臨床性能試験とは若干異なる様相を呈しています。さらに、この4点セットの中で「実施が困難なものは何か」との問いには、臨床性能試験ではスライド21、相関性試験ではスライド22のような結果になっています。両者とも「なし」との回答が多いこ

とから、医療機関へ検体の採取をお願いする際は、これら4点について依頼することは当然のことと認識されている結果の現れだと思われます。ただし、相関性試験では、倫理審査とインフォームドコンセントが困難との回答数がやや多くなっています。これは、相関性試験は残余検体の利用が主で、倫理審査やインフォームドコンセントを受ける前の検体であることに起因していると思われます。検体の匿名化は、臨床性能試験では85%が連結可能匿名化されているのに対して、相関性試験では連結可能匿名化は22%ですが、「匿名化が多い」を含めるとこちらも90%以上になります（スライド23、24、25、26）。匿名化の中では連結可能匿名化が最も多く、背景として、臨床性能試験では症例報告書上で患者背景が把握されていないと審査時の照会事項対応できないという背景があるためと思われます。次に相関性試験では、連結不可能匿名化が若干多い傾向にありました。インフォームドコンセントの実施状況は、スライド27のように、臨床性能試験では新たに実施することが多いため実施率が高く、個別文書説明・文書同意が最も多く56%を占めております。相関性試験ではスライド28のように臨床性能試験よりも包括同意の割合が多いようです。保存検体の利用において実施医療機関への依頼事項とその比率はスライド29のようになっております。依頼事項として実施困難なものはスライド30のようにインフォームドコンセントが最も多くなっていますが、これは残余検体という性質上、インフォームドコンセントを後から実施することが困難という背景があると思います。保存検体のインフォームドコンセントの実施状況は、すでにインフォームドコンセントを取得してあるものが31%でした（スライド31）。連結不可能匿名化でインフォームドコンセントなしが45%となっていますが、これは相関性試験で単にデー

タの比較が目的であり、患者背景まで把握しておく必要がないということも理由のひとつと思われます。

## 2) 企業側の対応について

企業で社内IRBが存在して、対応しているところは40%ほどで、そのような組織がない企業も40%あります（スライド32）。次にヒト由来検体の利用に際して利用すべきルールとしては、GCP省令と臨床研究の倫理指針の両方で70%を占めています（スライド33）。疫学研究の倫理指針が13%を占めていますが、これは観察研究以外の体外診断薬において利用していると思われます。

今後、企業として検討すべき対応及び要望事項としては、臨床性能試験の共通ルールとして、ガイドランの作成と検体入手の共通ルールを作りたいとの要望が多く寄せられました（スライド34）。

## Ⅳ. まとめ

企業側として現在考えているのは、スライド35に示すように、実施側である医療機関におけるインフォームドコンセント、匿名化、倫理委員会の承認を依頼する。依頼側である企業では品質管理された被検薬を提供し、臨床性能試験の実施に際してプロトコル（実施手順）を作成して医療機関に提示し、さらに契約を締結して実施するという流れの中で倫理指針にも対応していくというのが企業側の考えです。

今後業界団体を中心として、スライド36に示すようなを盛り込んだ臨床試験のガイドラインを作成し、然るべきところで公にしたというのが企業側の希望です。

以上で、私の講演を終わります。

スライド 1

## 本日の内容

1. 体外診断薬の承認審査の概要
2. 企業側の倫理指針への対応  
～企業側から見た倫理指針について
3. ヒト由来検体の利用における実際  
～検体利用に関する実態アンケートより
4. 今後の検討課題

スライド 4

## 体外診断薬の承認審査の概要

- ◆ヒト由来の検体を用いた検討②
- 相関性試験  
先発品(既承認品)または標準試験法との比較(相関性)試験を行うことで、申請品目における対照品との同等性を評価
- 【検討内容】  
50～100検体を用いて、相関性試験を実施
- ・検出(定性)試薬: 一致率90%以上
- ・測定(定量)試薬: 相関係数は0.9以上、かつ  
回帰直線式の傾きは0.9～1.1

スライド 2

## 体外診断薬の承認審査の概要

- ◆体外診断用医薬品の開発から上市まで
- 1. 製品の設計・開発
  - ・臨床的有用性
  - ・測定原理、測定方法の確立
  - ・感度、正確性、再現性及び安定性
  - ・その他製品仕様決定
- 2. 評価試験(社内・外部)
  - ・臨床性能試験
  - ・既存製品との相関性試験
- 3. 申請資料の作成 → 4. 申請
- 5. 審査 → 6. 認可(承認) → 7. 上市

スライド 5

## 体外診断薬の承認審査の概要

- 承認審査における臨床性能試験の取扱い(審査の流れ)
- 1. 申請資料の信頼性の確認  
→試験プロトコルの確認  
→外部施設の試験では契約書の有無  
→生データチェック
- 2. 得られた結果に対する評価  
→専門家による評価(専門協議)

スライド 3

## 体外診断薬の承認審査の概要

- ◆ヒト由来の検体を用いた検討①
- 臨床性能試験  
新規品目あるいは既存品目のうち新たな臨床的意義をもつ体外診断用医薬品に関して臨床試験の試験成績に関する資料を作成することを目的に実施される試験。
- 【検討内容】  
対象疾患又は病態の検討、基準範囲(基準値)或いはカットオフ値の妥当性の検討、ROC分析又は有病正診率及び無病正診率の検討他

スライド 6

## 体外診断薬の承認審査の概要

- ◆薬事法における臨床性能試験の規制
- 治験(臨床試験)との違い  
薬事法上、体外診断用医薬品の臨床性能試験はGCP※の適用を受けない。

※GCP:「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(平成15年厚生労働省令第106号)」  
→改正:平成20年2月厚生労働省令第24号

スライド 7

### 臨床性能試験等の実際 ①

- GCPが求める基準への対応
  1. 治験の準備に関する基準
  2. 治験の契約に関する基準
  3. 治験の管理の基準
  4. 被験者の保護に関する事項
- 医療機関等における実施依頼  
治験審査委員会 (IRB) の活用

スライド 10

### 企業側から見た倫理指針 倫理指針の適用範囲

- 倫理指針から見た臨床性能試験等の実施  
【指針の対象外】
  - ①診断及び治療のみを目的とした医療行為×
  - ②他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究→現在適用すべき指針 (GCP等) がない
  - ③試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる研究
- 少なくとも臨床性能試験では、連結可能匿名化された検体が必要

スライド 8

### 臨床性能試験等の実際 ②

- 臨床性能試験の実施の流れ
  1. 実施計画の作成
  2. 実施機関との契約
  3. 臨床性能試験の実施  
(被験薬の管理、記録の保存他)

スライド 11

### 企業側から見た倫理指針 臨床研究の定義

- 臨床性能試験及び相関性試験の大部分は



### 観察研究に相当

H21.6.12:「臨床研究に関する倫理指針Q&Aの改正について」

スライド 9

### 企業側から見た倫理指針

- 倫理指針から見た臨床性能試験等の実施に際しての考慮すべき事項とは

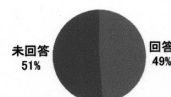
|       |                                              |
|-------|----------------------------------------------|
| 適用範囲  | 指針の対象となるか？                                   |
| 定義    | 臨床 (介入、観察) 研究にあたるか？                          |
| 倫理審査  | 倫理審査委員会                                      |
| 検体の利用 | 個人情報: 匿名化への対応<br>インフォームド・コンセント: 適切な説明及び同意の方法 |

スライド 12

### ヒト由来検体の利用における実際 ～検体利用に関する実態アンケート～

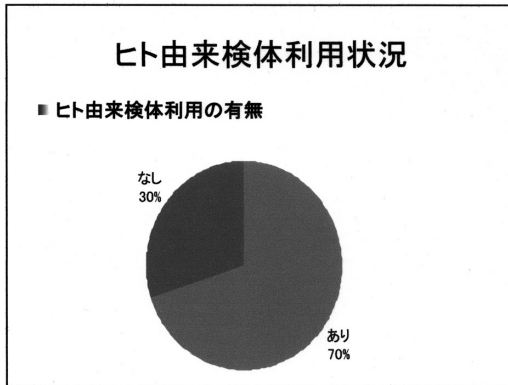
- 実施時期: 平成21年4月
- (社) 日本臨床検査業協会加盟会社123社にアンケート実施

### アンケート回答率

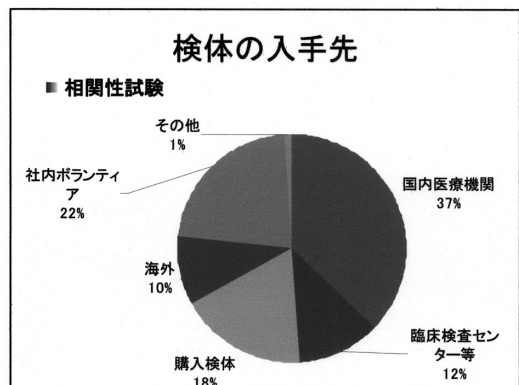


|           |    |     |
|-----------|----|-----|
| アンケート回答社数 | 回答 | 未回答 |
|           | 60 | 63  |

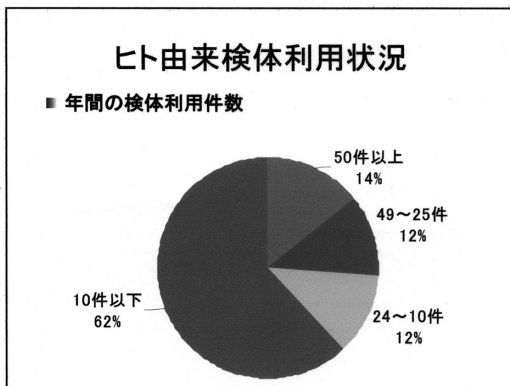
スライド 13



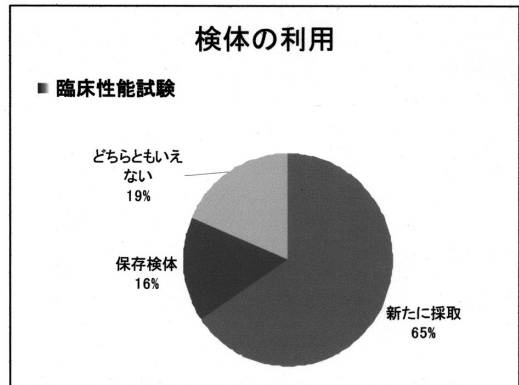
スライド 16



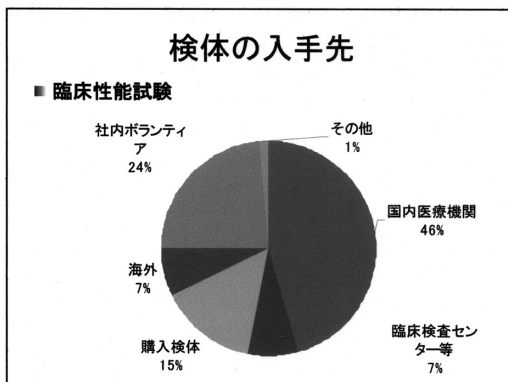
スライド 14



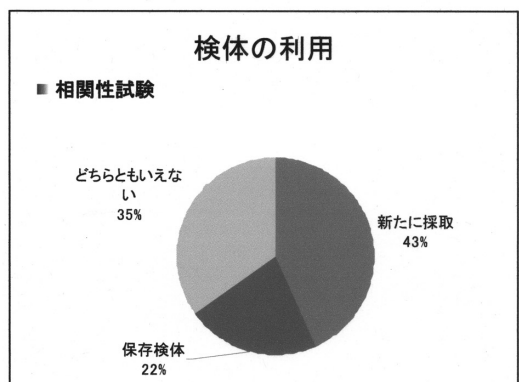
スライド 17



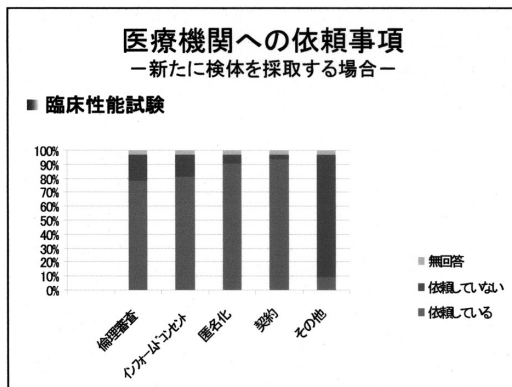
スライド 15



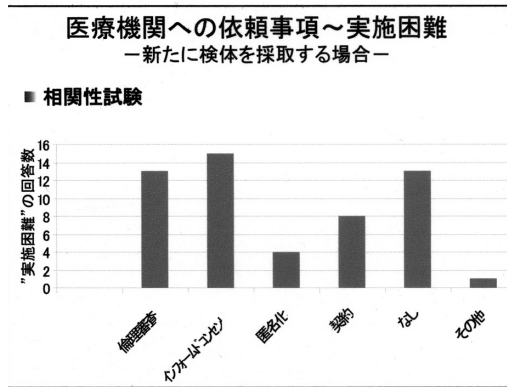
スライド 18



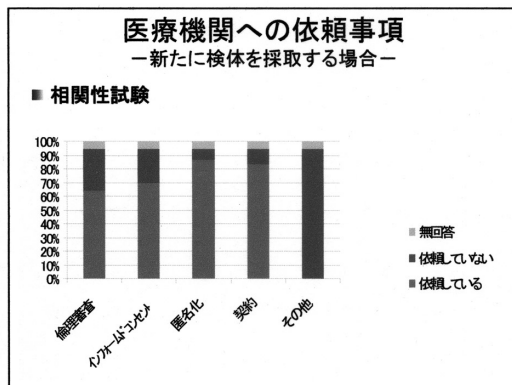
スライド 19



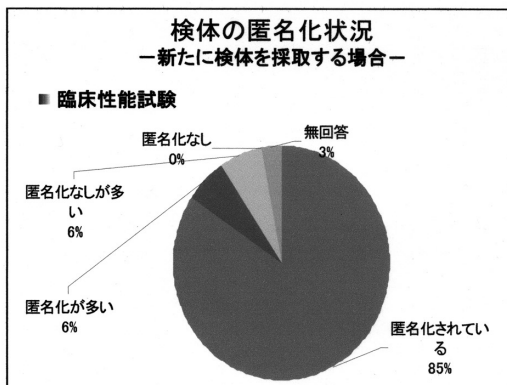
スライド 22



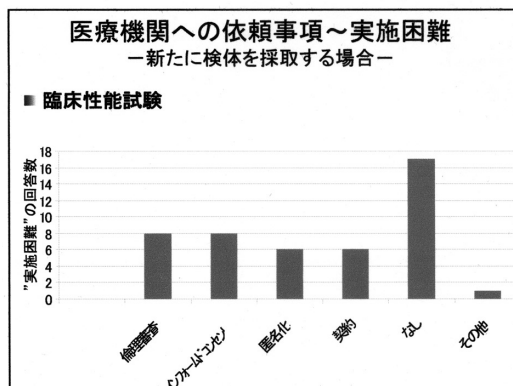
スライド 20



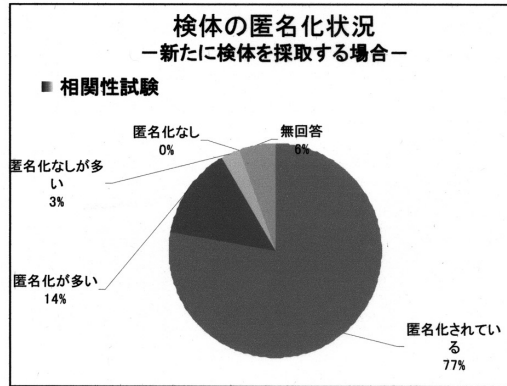
スライド 23



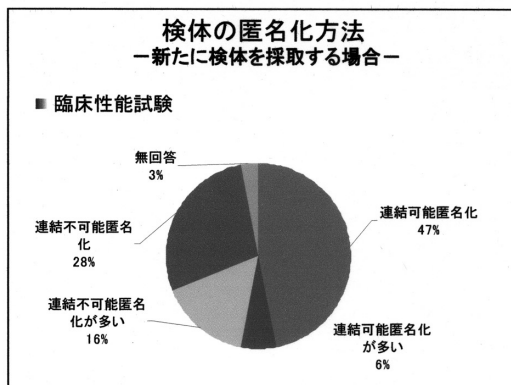
スライド 21



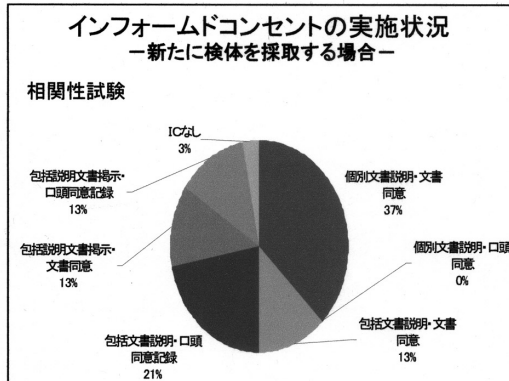
スライド 24



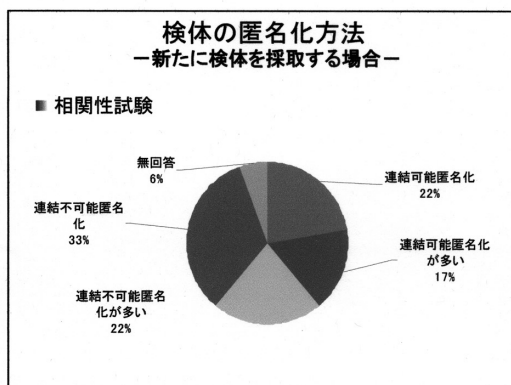
スライド 25



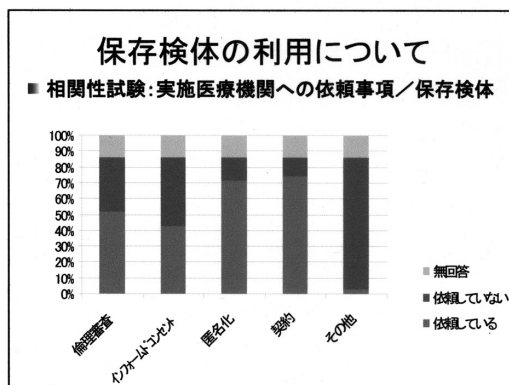
スライド 28



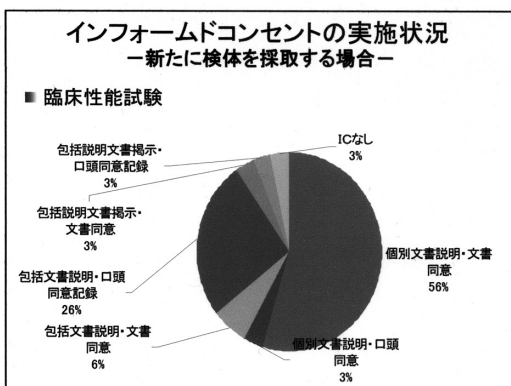
スライド 26



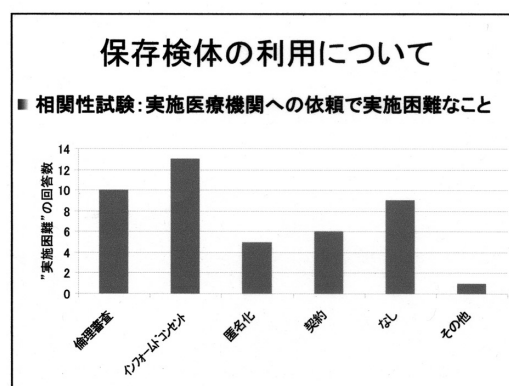
スライド 29



スライド 27

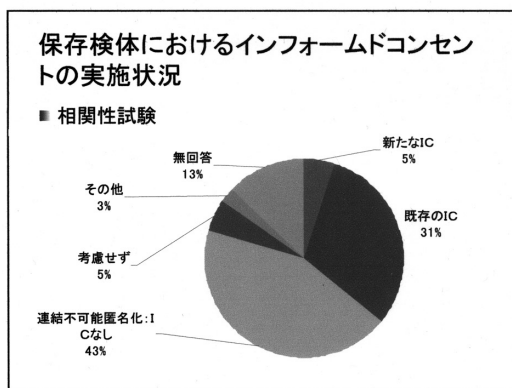


スライド 30

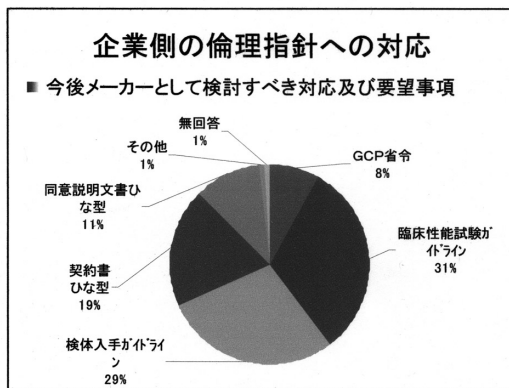




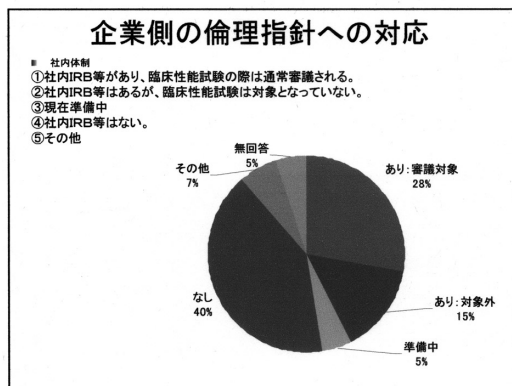
スライド 31



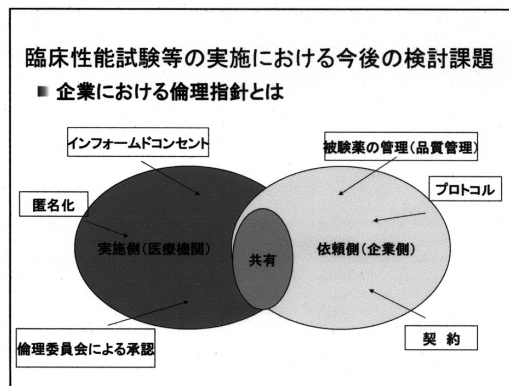
スライド 34



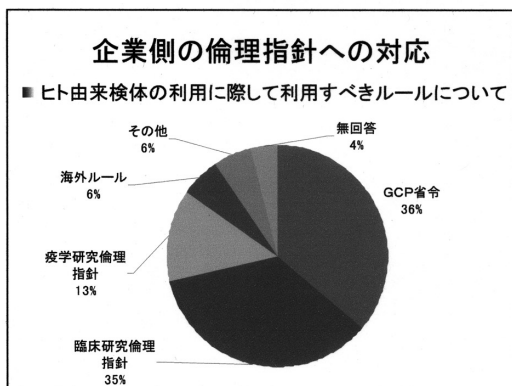
スライド 32



スライド 35



スライド 33



スライド 36

- ### 臨床性能試験等の実施における今後の検討課題
- ◆ 企業側の取り組み
1. 残存検体や後ろ向き研究(レトロスペクティブ・スタディ)を含めた患者検体の取扱いに関する共通のルール作り  
→ 学会の指針を共有
  2. 医療機関にも認知され、各企業も利用可能な臨床性能試験実施に関する手順の制定