

はじめに

検査機器、試薬メーカーは製品開発、品質管理などの規格に合致させる際や、診断薬の申請においては、その客観性の評価のために統計学手法の利用は必須である。臨床検査室での問題点は、そのままこれら開発メーカーに当てはまる。検査室での問題点の一つに、検査方法の選択がある。選択には、体外診断薬の性能試験の結果、操作手順、迅速性、マトリックス効果、費用、教育、標準化などの諸条件を考慮しなければならない。この章では、とくに性能試験に関する統計的手法について、その概要を解説する。代表的な性能試験と統計的な手法とのかかわりは、表1に示す通りである。

表1 代表的な性能試験と統計解析手法

	精密さ（併行）			正確さ			回収	干渉物質	直線性	相関	検出限界	基準範囲	感度	特異度	ROC
	管理試料			標準物質	実試料	実試料	実試料	実試料	実試料	実試料	標準物質	実試料	実試料	実試料	実試料
	日内	日間	室内	1標準	3標準		添加物	干渉物							
平均				△			○	○	○	○	○	○			
標準偏差	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			
変動係数	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			
標準誤差				○							○				
分散分析	○	○	○		○	○									
比率							○							○	○
F-検定	○	○	○	○	○	○			○						
バイアス				○	○	○		○	○						
信頼区間				○	○	○					○	○	○		
t検定				○							○				
対のt検定										○					
許容誤差	○	○	○	○	○	○									
相関係数						○				○					
直線回帰a					○				○						
直線回帰b					○										
線形回帰a						○				○					
線形回帰b						○				○					
残差分析					○	○			○	○					
Sy/x					○	○			○	○					
SK									○						
外れ値SG	○	○	○	○	○	○		○		○			○		
外れ値DX													○		
パーセンタイル													○		

SG スミルノフ・グルプスの棄却

DX :デイクソンの棄却

1標準1種類もしくは2種類の標準物質

3標準3種類以上の標準物質

1 データの種類と尺度を考える

統計解析を行う場合、扱うデータがどのような種類のものであるかを考える。解析方法は、データの種類に応じて用意されている。データを種類別に分類したものを尺度という。代表的な尺度として、スタンレー・スティーヴンズ「Stanley Smith Stevens, On the Theory of Scales of Measurement, 1946」の尺度がある。その変数の解釈においては、その統計量および検定法も低い方から順に4つの尺度に依存すると述べた。また、高い尺度はより低い尺度を含み、高い水準のデータを低い水準に変換して扱うことができる。

はじめに

新たに体外診断用医薬品(IVD)を上市する際、とくにその項目が新規項目(これまで薬事承認を取得していない新規のマーカ)の場合には、薬事申請書類に必要な要素として、その臨床的有用性を証明しなければならない。本章では、IVD 開発にとって時間的、金銭的コストが最もかかり、かつ製品開発の本質とも言える IVD の臨床的有用性を証明するための臨床試験の方法論、留意事項について概説する。

なお、IVD の開発において、基本的に患者由来の臨床検体を利用しなければならない局面は2つあり、1つは本稿で詳細に述べる「新規項目の臨床的有用性を検証するためにおこなう臨床試験」、もう一方はゾロ品を開発する際に必要とされる「既存品目との一致率/相関性を確認するための相関性試験」がある。本稿では前者について中心的に述べることとする。

1 IVD の臨床性能試験の捉え方

IVD の臨床試験は、その臨床的有用性を国が審査し、承認を与えるために存在する(いわゆる治験にあたる)ので、単に学術的探究心で実施されるような、ごく初期の探索的で、かつ primitive な方法、品質では不十分である(例えば、使用記録や品質記録がしっかりしていない研究用の試薬と、医局に保管されている検体を利用して、測定装置のパラメータ等を定めず行う研究的側面の強い試験)。しっかりとした仮説とそれを検証するための客観性の高い計画があり、品質が担保された試験の実施があり、結果のまとめがなければならない。

臨床試験の要否についての考え方としては、基本的にこれまで日本国内で承認された品目がない場合に要求される。検体は相関性試験と同様に臨床検体を用いて実施するが、相関性試験の対照が既存品目であるのに対し、臨床試験では既存のこれまでのゴールドスタンダードとされている検査法(例えば臨床検査ラボで独自に構築されたテストなども含む)が対照とされる場合がある(または対照自体が無いケースもある)。臨床試験に用いる検体は、2施設以上150検体以上が要求される。またIVDの臨床試験はGCP実施が求められないが、規制当局による生データ確認は実施されるため、GCPに対する「依頼の基準」、「契約に関する基準」および「管理の基準」には配慮するよう求められるのが通常である。

なお、海外での臨床試験データは基本的に用いることが認められているが、これには人種差による影響が無いことを証明するデータとロジックが必要である。

以下からは、上記要素をより詳細に記載する。また臨床試験を実施する場合の実際面について、まったくゼロから準備を開始するものと仮定し、おおよその時系列にそって概説する。

2 製品の臨床ニーズの考え方

IVDを開発する初期段階によく陥る考えは、製品の仕様や姿かたちが定まらないという点がある。これは実際の臨床現場の治療(診断)フローに対する理解が不十分なために起こることが多く、KOL等への綿密なインタビューによって解決されることが多い。具体的には図1に示すようなフローをどこまで念頭に置き、見える化できるかということに注意をはらわなければならない。

はじめに

コンパニオン診断薬に代表されるように、昨今の技術革新や発見から、これまでになく体外診断用医薬品(In Vitro Diagnostics; 以下、IVD)の価値が高まっている。しかしながら IVD の薬事開発には医薬品、医療機器と異なり、市販されている有用な参考書や教科書が明らかに少なく、初めて IVD を手掛ける開発担当者にとってはその全体像がつかめないことが多くある。

そこで本章では IVD のクラス分類、規制当局、データパッケージモデルを中心に、製品の承認申請について概説する。規制当局との相談の運びや初回申請から照会対応の傾向まで、薬事申請のファイリングを中心に述べようと思う。また最近の話題と IVD の課題についてもまとめようと思う。

IVD は製品の持つ診断リスク(詳細は後述)によって製品のクラス分類が異なり、また新規項目か、後発品かで製品の薬事パスウェイは異なってくる。本章ですべてのクラス、すべての製品パターンでの解説を行うと複雑を極めるため、本章では最も困難で、申請時のデータパッケージの量が多い、「新規項目」(まったく新しいバイオマーカーを初めて申請する場合)に集中して説明することとする。

薬事申請の全体像を一見化することを目標としたが、本項は製品の開発に特化しており、両輪で進めなければならない業許可等のいわゆる業態整備、また承認を取得してからの保険収載に関しては紙面の都合上フォーカスできないことをあらかじめご容赦願いたい。なお、本記述は通知の解釈にとどまらず、筆者が経験した実際面での記載も可能な限り盛り込みたいと思う。しかしながら薬事に対する取り組みはケース毎に時間や要件が異なる場合もあると思うが、併せてご容赦願えれば幸いである。

1 体外診断薬の薬事概要

IVD は薬機法第二条に示されているように、「人または動物の疾病の診断、治療または予防に使用されることが目的とされている物であつて、機械器具等(機械器具、歯科材料、医療用品、衛生用品並びにプログラム(電子計算機に対する指令であつて、一の結果を得ることができるように組み合わせられたものをいう。)) (一部抜粋)」と定義される。よって IVD は基本的に疾病に直接関連しない、治療に寄与しない品目は含まれない。具体的には最近話題となっている遺伝子を用いたヘルスケア検査などは、たとえある疾病へのリスク評価を行うにしても、医療行為、検査行為の一部ではないことから、IVD には該当しないということになる。

IVD の薬事の体制は医療機器と類似しており、その製品のカテゴリを示す一般的名称などでクラス分けされ、それぞれ申請にあたって編集すべき資料が異なっている。(図 1 参照)