

解説

薬事申請協力医師としての経験

○縄野 繁

国際医療福祉大学 三田病院 放射線医学センター

An experience of the application for the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) as cooperative doctor

S.Nawano

Center for Radiological Sciences, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, Tokyo, Japan

Abstract: Unless the clinical trial is done, it is difficult realistically to obtain the data which has the signature of subject. Furthermore, it is serious for the Japanese manufacturer to obtain the approval of PMDA, when they cannot use the same technique as the American manufacturer acquired the approval of FDA. With the result of our two large-scale reading tests by ROC analysis, the usefulness of CAD was not proven, because the difference of the reading power of among doctors was larger than with or without of CAD, and the reading doctors endeavored in order not to overlook in the reading test. Then, for the approving CAD the definition of CAD and establishment of evaluation method are necessary.

Keywords: CAD, Mammography, PMDA, computer aided diagnosis, computer aided detection, clinical trial

1. はじめに

筆者は長年 F 社のマンモグラフィ用 CAD システムの開発に関与していた関係で、実際の薬事申請の際に協力させていただいた。今回は他の薬剤の治験にも参加した経験もあわせて、薬事に関する医師としての話題提供をしたいと思う。

2. 病院でおこなわれる治験とは

抗癌剤を例にとると、製薬会社は医薬品としての認可を得るために治療試験(治験)を行ってデータを得ている。ターゲットとなる疾患に対して細胞や動物と使った基礎実験データを基に、実際の人間を対象として薬を投与するのであるが、被験者となる条件は厳密に設定されている。また治験に参加する医師、診療グループ、施設も症例数や治験経験歴などからあらかじめ選別されている。

治験は正式な病院と医師の業務であるため、治験の妥当性や倫理性、同意書の内容や文言、治験受託費用について院内の審査委員会で審査され、認可された後に製薬会社と病院は契約を締結する。

治験契約がなされた後、その施設で治験にエントリーできそうな患者さんがいれば、主治医は治療歴や検査データを照合したうえで患者さんに対して専用の説明書を使って治験の説明が行われる。この説明書には、病気の説明、薬の説明、副作用などが具体的に詳しく記載されており、病院長に対する同意書も付いている。患者さんが治験参加に同意された場合、同意書に自筆で名前

と同意日を署名してもらったうえで、説明をした医師も署名する。同意書は3枚綴りになっており、1枚は患者さん、1枚はカルテ、1枚は製薬会社で保管される。

治療が開始されるまでに必要な検査がさらに追加されるが、いったん治験が開始されるとスケジュールに沿って厳密に投薬と検査が行われる。もし途中で中止した場合には脱落症例として理由や原因を詳しく報告しなければならないが、脱落例が多い場合は治験そのもののデザインが問われ、薬事提出データの信頼性が低下する可能性が生じる。このため、治験にエントリーできる症例かどうかを別の審査機関で事前にチェックする場合も多い。

このように、治験のデータ取得には多くの時間と手間、費用が発生するが、この後さらに PMDA(医薬品医療機器総合機構)との折衝、厚生労働省の審議会を経て晴れて認可ということになる。

3. CAD 認可のためのデータを得るために

上記のように、治験を行うためには多大な労力と費用が発生する。もし治験まで行わなくてもデータがそろえばそれに越したことはないが、はたしてうまくデータがそろえるのであろうか？

個人情報保護法の制定もあり、審査に使用する症例はすべて同意書が必要となった。では、同意書は、いつ、どこで、だれが患者さんからいただければいいだろうか？

マンモグラフィは乳房に病気があるかないかわからない段階で行われる検査であり、検査の時点ではデータ

取得対象症例となるかどうかは不明である。したがって良悪の鑑別が確定した後で説明と同意を得る手順を踏むのがよいのであるが、この役目は診察を担当した医師（日本では乳腺外科医が多い）が適任である。

では運良く外科医が同意書をとっていただけになった場合、外科医への対価はどうすればよいであろうか。治験の場合は、治験担当医として一緒にチームに入ってもらえれば研究費や学会参加費も手当てされるが、治験でない場合、医師はメーカーから手間にもなう対価を受け取ることはできない。同意書をもらう手間と説明医師としての責任の発生が生じるだけでは積極的に協力してくれる医師はいないと考えるべきである。

一方、以前に確定した患者さんのデータを審査に用いようとすると、再度病院に来ていただいて説明しなければならない。乳癌に限らず、患者さんは他人に病気を知られたくないため、病院の名前入りの封筒が自宅に届いて欲しくないと思っている。しかも、自分の利益には一切ならないデータ使用の説明を受けるために病院に来て欲しいという内容が、見ず知らずの人間やメーカーから届けられたのでは応じてくれる人は少ないであろう。

以上のように、実際には治験として行わないと同意書付きのデータの取得は現実的に困難であり、これは乳腺CADに限ったことではないと考える。

4. 薬事データと有用性は別？

薬剤や医療機器は種類が多く、時代とともに進歩するため一概に基準を設定できないこともあると思われ、どのようなデータを提出すればよいかはその時のPMDAの担当者との協議で決定されるようである。

現在まで米国FDAで認可されたMMG用CADは、いずれも今年の検診写真でがんと判明した症例の前回写真を集め、「CADを使っていれば1回前の検査で発見されたはずである」という論理で承認を得ており、ROC解析は使用されていない。この方式の特徴は、感度のみプラスで評価されるが、FPを評価しない点にあり、CADが検出した部位を医師が実際に異常とするかどうかも関係してない。これらのメーカーの日本の薬事申請も各社のFDA認可の書類をもとに申請して承認されている。しかし、日本ではこのような集検のデータをそろえること自体が困難であり、日本オリジナル機器の認可を日本で取得する上での問題点となっている。

5. CADは機器？ソフトウェア？

現在の薬事は医薬品や機器としての認可であり、ソフト単独では評価されないという。したがって、機器と一緒に認可が条件であり、機器が変われば申請をし直すこと

になる。ただし、この場合同じソフトであれば比較的簡単に認可されるようであるが、ソフトのバージョンアップは認められず、もし行おうとすればはじめから申請をやり直さなければならないとされる。このことはペースメーカーでもしばしば話題になっており、海外では新しいソフトに更新されるのに、高額な治験費用のために古いソフトを使い続けなければならない日本の悲劇である。

6. 大規模読影実験結果から

薬事申請とは無関係に、筆者が共同で開発してきたデジタルMMG-CADシステムを使って今までに2回の大規模読影実験を施行している。結論から言うと、2回ともCADを使用して読影した場合のほうが無い場合よりROC曲線の面積はやや大きくなるものの、統計的有意差はなかった。その理由として、CADの有無よりも読影症例の難易度や読影医師の読影力のばらつきの方が大きかったためであると考えているが、読影実験という特殊な環境では見落としが無いように読影医が必死の努力をしよう点も見逃せない。さらに、ROCでは1例の拾い上げと1例の拾いすぎが同等に評価されるが、実際の医療では、MMG検診で1例の乳癌を検出するためには10倍-20倍以上の擬陽性を容認している。

以上のように乳腺CADの評価として、読影実験によるROC解析が真に有用性を表しているのかどうか、さらなる検討を専門家をお願いしたい。

7. 今後に向けて

CADが世の中に登場してまだ間もなく実態がよく知られていないため、各個人のCADに対する認識が一致していない。研究者、メーカー、医師、患者さんを含めた一般人、審査機関の誰もがCADに対して同じ認識で一致するように、まず日本国内の医学利用におけるCADの定義と目的を明確にする必要がある。(Diagnosisか detectionか。使用目的は読影医の疲労軽減のためか、受診者の精度向上のためか。何が期待される効果で、拾いすぎはどこまで許容されるのか。etc)

次にその定義に従って、CADを客観的に評価し認定されるための基本性能の評価方法を確立し、臨床におけるCADの有用性の評価方法を研究すべきである。また、ソフトの改良や安全性の評価方法を設定することで、市販後の容易な性能向上が図れる仕組みを作らなくてはならない。

さらに、CADとはどういうものかを学会や研究会だけでなく、ピンクリボン活動や市民講座など多くの機会を通じて一般社会にも広めることも今後の色々なCAD機器の薬事承認に有効であると思われる。