

シリーズ

FDAの一室から

米食品医薬品局医療機器・電磁波製品審査センター
循環器医療機器審査部審査官

内田毅彦

ナノテクから刺青まで

今回は医療機器審査の話ではなく、4月に3日間にわたって開催された「FDAサイエンス・フォーラム」について述べる。

同フォーラムは、1993年から開かれているFDA主催の学術集会である。FDAのおもな業務は、医薬品や医療機器の規制・承認、関連法の整備・行政指導などであるが、これらの業務に関連した基礎研究や社会科学もFDA職員が独自に行っており、その研究成果がここで発表される。フォーラムは一般にも公開されており、FDA以外の政府機関、学術機関、産業界、あるいは一般市民も参加できるほか、各界の有識者を招いた講演なども企画される。

表1に、シンポジウム形式で開かれた一般セッションの内容を示す。まず、プログラム内容がおもしろい。今年にはFDA誕生100周年記念大会だったため、FDAの歴史に関するセッションに始まり、まだ米国ではそれほど深刻な問題ではないものの国際保健の重大なトピックである鳥インフルエンザや、これからの治療法として注目されるナノテクノロジー・医薬品・医療機器、あるいは遺伝子治療に関連した個別化医療(Personalized Medicine)^{注1}など、広範囲にヘルスケア関連のテーマをカバーしていた。さらには昨夏、米国南部に大きな被害をもたらしたハリケーンカトリーナに関連したセッションや、日本ではなかなか考えにくい

表1 FDAサイエンス・フォーラム(一般セッション)

1. FDAサイエンス100周年：歴史と展望
2. 海産物の安全：藻から水文化まで
3. 鳥インフルエンザ
4. ナノテクノロジー
5. 臨床試験と生物統計：過去から未来へ
6. 最新医薬品・医療機器とクリティカルパス
7. 刺青：安全性とレーザー除去
8. クリティカルパスと周辺連携
9. 複数病原体の迅速検査
10. バイオインフォマティクス
11. リスクに基づく監査と調査
12. 個別化医療
13. 肥満
14. 自宅採取のバイオマーカー：科学と規制、常識
15. ヒト、動物における寄生虫治療の挑戦
16. 医薬品・医療機器コンビネーション製品
17. 医薬品・医療機器調査データベースの最新利用法
18. 小児医療とFDA：過去から未来へ
19. 血液と組織の安全性
20. 国家規模の災害と公衆衛生：ハリケーンカトリーナとリタの経験から
21. 低侵襲医療機器
22. リスク評価の不確実性：確率論からのアプローチ
23. 最新癌治療・診断

刺青に関するセッションまであった。

臨床試験の変遷から将来を展望

これらのセッションのうちCDRH調査・バイオメトリクス室のCampbell室長が座長を務めた「臨床試験と生物統計：過去から未来へ」

第5回 FDAサイエンス・フォーラム

臨床試験の本来の目的に立ち返る



Washington Convention Centerで開かれたフォーラム。一般セッションは講演後に会場も交えてディスカッションするシンポジウム形式で行われた

を聴講したので紹介する。

初めに登壇したCDER(Center for Drug Evaluation and Research)のO'Neill生物統計室長は、「キーフォーバー・ハリス医薬品改正法(1962年)以降の臨床試験の歴史」というタイトルで以下のように概説した。1960~70年代の臨床試験は、その医薬品または医療機器が有効かそうでないかを確かめる、まさに「トライアル」で、多くの試験が失敗に終わっていた。しかし、近年は予算の問題や人道的見地から非臨床試験などがより厳格に行われるようになり、有効性・安全性に関する精度が向上し、加えてICH(International Conference on Harmonization)^{注2}やConsort Statement^(注3)といった国際ガイドラインの影響や、生物統計学的手法の進歩もあり、臨床試験はそれ自身が確実に進化している。

続いてウィスコンシン大学生物統計学・医学情報学のDeMets教授が、アカデミアの見地から「臨床試験の未来」と題して発言した。まず現在の問題として、医師たちは日常臨床が忙しくスタッフの助けが必要であること、生物統計領域の人材不足や増大する研究費が問題であること、米国では被験者募集が容易でないことなどを挙げた。また、将来の問題として、米国の臨床試験家の40%は

50歳以上になっており、臨床試験にかかわるスタッフが高齢化している点を指摘。次世代の人材育成にいつそう力を注ぐ必要性を説いた。現在の問題については、臨床試験先進国の米国でもいまだに抱えている問題であることが興味深かったが、高齢化については、さすがこの分野で歴史のある国ならではの印象を受けた。

生物統計を含む技術的な問題点と進歩についても、代用評価項目(surrogate endpoint)や複合評価項目(composite endpoint)非劣勢試験における非劣勢幅 アダプティブ試験デザインに代表される柔軟性の高い新しい試験デザイン モニタリング・データ解析・データ管理 治験費用や臨床試験家とスポンサーとの利害衝突 - などの事例が網羅された。

一方、臨床試験家または臨床医の立場からは、サウスカロライナ大学のFeussner内科主任教授が、臨床試験後、いかにしてその結果を日常臨床に応用するかについて、「臨床

試験の実施から治療法の確立に至るまでには、2つの大事なステップ(図)を乗り越えなくてはならない」と述べ、臨床試験は単に新しい治療法確立のための代用評価項目にすぎないとの持論を展開した。

臨床試験では、統計学的な有意差を見出すことだけに重きが置かれがちだが、対象集団を絞り込むことや新しい手法を駆使することで有意差を出すことに成功したとしても、臨床試験の目的は達成されない。そこから費用効果や治療効果(effect size)などを踏まえ、臨床にいかに関に役立つかを適切に判断し、新たな治療法として広く受け入れられるようになって初めて本来の目的が果たされるという。聴衆の多くが「いかに臨床試験を成功させるか」という点に興味を持っているなかで、同教授がさらに一步踏み込んで臨床試験を捉えていることに感銘を受けた。

最後に、企業の立場からアムジェン社のSnapinn氏が、以下の6項目について臨床試験の変遷と今後の展望を解説した。

統計解析プラン：かつては申請時に解析法を提示していたが、現在は試験開始前からより詳細な解析計画が要求されるようになりつつある

副次評価項目：従来、試験開始前にはそれほど重要視されていなかった

た有意性の重要性が高まりつつある(副次評価項目についても検出力が求められる)

中間解析：かつてはほとんど行われなかったが、今日では独立データモニタリング委員会制度が確立され、今後はアダプティブ試験デザインなどにより、ますます重要性が増すと予想される

代用評価項目：以前は無秩序に使用されていたが、現在は慎重になっている。ただし、きちんとした方法論が確立されれば、今後は有用性が高まる可能性がある

非劣勢試験：以前は言葉の定義すらなかったが、最近では増加している。しかしながら、非劣勢幅の問題などもあり、さらなる進化が必要である

データ欠損の取り扱い：以前の最終観察値延長法などに代表される単一補填法から、マルコフモデル法などの多重補填法へと手法の進歩があった。今後も、こうした技術的な進歩が見られるだろう

このほか、米医師会雑誌JAMAのデータ解析に関する指針を引用し^{注4}、スポンサーと研究者の利害衝突も企業が直面している新たな問題と述べた。

表2にポスターセッションの領域を示す。これだけの広いテーマに、500題超の発表があった。FDAが、国立衛生研究所(NIH)とは別に独自の研究も盛んに行っていることは知っていたが、質と量は相当なものであった。

おことわり

本記事の内容は筆者個人の見識・判断に基づくものであり、FDAを代表するものではありません。しかしながら、記事掲載についてはFDAの許可を得ており、内容は英訳のうえFDA内のピアレビューを受けています。

(注1)日本ではオーダーメイドあるいはテーラーメイド医療とも呼ばれる。

(注2) <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

(注3) <http://www.consort-statement.org/>

(注4)企業がスポンサーとなっている試験では、いかなるデータも単にその企業の統計家が解析するだけでなく、必ず企業に属さず、学術団体に属する統計家が単独で解析を行うこととされている。

表2 FDAサイエンス・フォーラム(ポスターセッション)

1. 分析化学：方法の確立と応用
2. 生物学的エンドポイント：微生物学、ウイルス学、アレルギー学、生物化学、毒物学
3. 生物学的エンドポイント：バイオマーカー、代用マーカー、画像診断技術
4. ゲノミク・プロテオミクス：毒性予測とモデリング
5. 薬物動態学および薬物力学的予測
6. 医療製品のデザイン・特徴と製造
7. 臨床試験のための生物統計・デザイン・評価法
8. 経過分析技術(PAT)と製薬技術
9. 医療製品と食品におけるリスク管理、リスク評価、コミュニケーション
10. テロ対策と緊急時対応
11. 規制科学(レギュラトリサイエンス)：コミュニケーション・政策・影響・展望
12. 妥当性の検証、検査、標準化、質的評価
13. 工学と物理学
14. 生物工学による人工組織、生物製品、幹細胞ほか細胞製品
15. 肥満と栄養
16. 科学とFDA100周年：歴史と展望

図 臨床試験実施から治療法の確立についてのフロー

