

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22592179

研究課題名(和文) 歯科医療機器のレギュラトリー・サイエンスの構築に関する研究

研究課題名(英文) Study on regulatory science of dental devices

研究代表者

原田 直子 (HARADA, NAKO)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：70372448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：新しい歯科医療機器・歯科医療技術の早期実用化のためには、レギュラトリー・サイエンスにもとつき安全性、有効性を適切に立証する必要がある。本研究では、歯科医療従事者、研究者のための薬事に関する教育および歯科医療におけるリスクとベネフィットの客観的評価手法について検討を行った。その結果、学生教育において、薬事法に関する基礎知識および研究成果の製品化における課題について講義を設定した。また、質調整生存年を指標に用いてモンテカルロ・シミュレーションを行うことにより、リスクとベネフィットを定量的に比較することができ、歯科医療のリスク分析に有用であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Safety and performance of dental devices and effectiveness of dental technology should be assured based on appropriate scientific evidences. In this study, we considered to plan an educational program on Pharmaceutical Affairs Act, and provided lectures for students to help them to gain fundamental knowledge of Pharmaceutical Affairs Act which is required for development and application of dental devices and technologies. And also we tried to perform the objective evaluation of the risk and benefit of dental treatment. With the use of QALY (Quality Adjusted Life Years) concept and Monte Carlo simulation, we could compare the risks and the benefit quantitatively. Thus the effectiveness of the suggested method was demonstrated for risk analysis of dental treatment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学、再生歯学

キーワード：レギュラトリー・サイエンス 歯学 歯科医療機器 リスク・ベネフィット 医歯工連携 薬事法

1. 研究開始当初の背景

「レギュラトリー・サイエンス」が提唱されたのは約20年前であり、その基本的な定義は「科学技術の所産を人間の生活に取り入れる際に最も望ましい形に調整(レギュレート)するための科学(評価科学)」とされる(長尾 拓:日本再生歯科医学会誌;2006)。

歯科医療機器(歯科材料・歯科器械)は、薬事法にもとづく申請の後、審査プロセスにおいてその安全性と有効性について評価・検証を行い、適当と認められた場合にのみ臨床現場で使用できる。

歯科医療機器は技術革新が著しく、性能、品質の進歩は絶え間なく、新製品の開発、改良が重ねられているため、それらを速やかに社会に普及させるためには、製品の評価においてレギュラトリー・サイエンスに基づく科学的根拠をベースに申請・審査が行われるべきであり、厚生労働省から2008年9月に公表された“新医療機器・医療技術産業ビジョン”において、開発された医療機器を迅速に上市するためには、レギュラトリー・サイエンスの考え方の導入が必要、と記載されている。

しかしながら、歯科医療機器のレギュラトリー・サイエンスは未だ確立されておらず、わが国の審査・承認体制の現状においては、研究・開発側、審査側ともにレギュラトリー・サイエンスの考え方が十分に浸透していないことから、欧米の医療現場で使用されている医療機器が日本でなかなか使用できない、いわゆる「デバイス・ラグ」の要因のひとつにもなっている。

そのため、このデバイス・ラグの解消に向けて厚生労働省は、平成20年12月11日に「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」を策定し、「医療機器の品質、有効性及び安全性の確保を前提に、行政側と申請者側双方の努力のもと、科学的で合理的な対策に積極的に取り組むことにより、医療機器の審査迅速化をはじめとする医療機器の承認までの期間の短縮を図る」としている。

このような社会的背景の中で、歯科医療機器のレギュラトリー・サイエンスの構築を目指した産学官の連携を考えた場合、「学」は研究・開発側と審査側の橋渡しの役割を担うべきである。

すなわち、先端医療技術を科学的に評価するための方法論や、国際的に通用する規制ガイドラインおよび基準、規格の制定等に関する検討、レギュレーションの専門家でもある研究者の育成のための教育などが重要である。

2. 研究の目的

本研究は、レギュラトリー・サイエンティストの育成、歯科医療機器・薬事法に関する問題点の整理と解決策の提案、および国際的に共有化し得る評価基準の作成および評価

方法の確立等に関する検討を行うことにより、国産の優れた科学技術をより早く国民の健康、医療の向上に役立てるための学問の確立を目的として行われた。

具体的には、歯科医療機器のレギュラトリー・サイエンスの構築にあたり、研究代表者が、わが国の承認審査機関である(独)医薬品医療機器総合機構での歯科医療機器審査経験を有することをふまえ、以下の点について検討を行った。

(1) 専門家の人材育成のためのシステム作り

歯科医療機器の開発には、医療、工学の両方の知識が必要であり、医療現場のニーズをより効率的に製品化につなげるためには、工学的センスおよび薬事行政に関する専門的知識を有する医療従事者の育成が急務である。

そこで、学部、社会人レベルにおいてもこれらの人材育成を行うため、まずは開発から製品化までに必要な薬事に関する基礎知識を教育プログラムに取り入れるよう、カリキュラム構成について検討を行った。

(2) 歯科医療機器の申請・審査プロセスにおける問題点、課題の抽出および解決策の提案

当研究組織の所属する歯科器材・薬品開発センターは、薬事に関して歯科に特化した考え方ができる人材が、より良い歯科医療機器をより早く臨床の現場で使えるように開発および治験のサポートすることを目的として平成16年4月に設置され、現在まで、歯科医療機器の薬事許認可に関する相談及び歯科医療機器に関するシンポジウムを開催している。

研究・開発側、および審査側双方において、薬事審査のプロセスに関する理解、考え方についての共通認識をもつ必要があることから、本研究では引き続きその橋渡しの役割として、シンポジウム等公開の場で諸問題を議論する機会を定期的に設定し、中立的立場から、解決策についての提案を行うこととした。

(3) 革新的歯科医療機器・歯科医療技術の実用化促進のための非臨床評価項目の検討および、リスク・ベネフィットの定量評価に関する検討

産学官連携のもと、新しい医療技術および医療機器等、科学技術の進歩に対応した科学的で適切な審査が行われるよう、必要な評価ガイドラインおよび規格等の作成について検討した。また、今までほとんど議論されていない、リスク・ベネフィットを客観的に評価する手法の歯科への応用の可能性について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 専門家の人材育成のためのシステム作り

歯科領域においては、まだ医工学双方の専門的知識を有する人材育成が十分でない。また、薬事や臨床試験（治験）に関するルールについて学ぶ機会も少ない。

そのため、基礎系、臨床系を問わず、開発された医療機器が医療現場で使われるまでにはどのようなプロセスを経て、有効性、安全性がどのように評価されるのか、レギュラトリー・サイエンスを歯科のひとつの学問領域として定着させるために、まずは歯科系教育の一環として薬事に関する基本的な教育プログラムの立案を行った。

また、医療機器の実用化にあたっては、リスク/ベネフィットバランスの考え方が重要であるが、歯科、工学系の学生教育において、今までこのような観点での教育はほとんどなされていない。

そこで、レギュラトリー・サイエンスに関する教育の一要素として、歯科医療機器の臨床の有効性、安全性を考えるうえで重要なリスクマネジメントの考え方についても学生教育に取り組むことを検討した。

(2) 歯科医療機器の申請・審査プロセスにおける問題点、課題の抽出および解決策の提案

これまでの歯科器材・薬品開発センターの活動として過去に行ったアンケートの分析結果から、歯科医療機器・薬事法に関する諸問題がまだ多く存在していることが確認されている（園田秀一、田上順次：日本歯科産業学会誌；2008）。また、薬事法の運用は日々アップデートされており、それらに適切に対応していくことが重要である。

そこで、歯科医療機器・薬事法全般に関する諸問題や、日本発の製品の開発から実用化までのプロセスにおける問題点等について、定期的に産業界、アカデミア等に幅広くアンケート調査を行い、解決すべき課題を整理・分析した後、産学官が集まって問題点を共有、議論する場（シンポジウム等）を提供し、学として科学的見地からより良い運用について行政への提案等を行った。

(3) 革新的歯科医療機器・歯科医療技術の実用化促進のための非臨床評価項目の検討および、リスク・ベネフィットの定量評価に関する検討

歯科医療機器の性能評価において、科学的な評価項目・評価手法の指標となるガイドラインが発出されているが、未だ評価の定まっていないものもある。そこで、産官学連携のもと、審査の統一化、迅速化のための規格、基準およびガイドラインの見直し、検討を行った。

革新的歯科医療機器・歯科医療技術の早期実用化に際しては、適切な評価方法の構築が必要であるが、医療機器の承認審査の基本的考え方であるリスク/ベネフィットバランスについて客観的に評価できる手法が未だ無い。

そこで本研究では、医療経済学の分野でベネフィットの評価のために導入されている、生存年数の延長と生活の質（QOL）の改善の両方を考慮した質調整生存年（QALY）の概念を用いて、リスクとベネフィットの定量評価を行うことを試みた。QALYは、患者のある健康状態の時のQOLと、その状態の継続期間の積で表すことができる。

具体的な検討例として、日本における歯科の二大疾患の一つである歯周病をモデルケースとして選択した。そして、歯周ポケットと歯の喪失、および初期治療による状態の改善などについて、過去に報告されている数値を用いてマルコフモデルとモンテカル口法によるシミュレーション解析を実施し、歯周病の基本治療におけるリスクとベネフィットの定量的な比較評価を試みた。

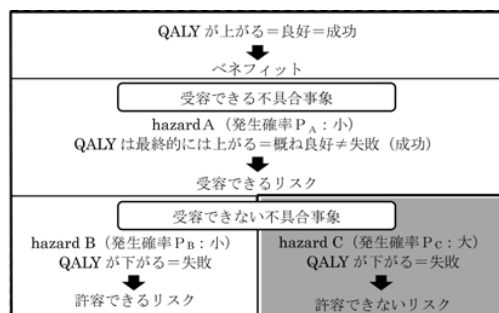


Figure 1 Risks and benefits in dental treatment

4. 研究成果

(1) 専門家の人材育成のためのシステム作り

レギュラトリー・サイエンスの専門家の人材育成のためのシステム作りとして、まず、研究シーズが実用化に至るまでのプロセスおよび、その際に必要となる薬事法の基礎知識等について、以下の内容で歯学部歯学科、口腔保健学科の学生および生体材料工学研究所の大学院生に対してプログラムを設定し、それぞれ年1回の講義を行った。

- ・歯学部歯学科第3学年：(歯科生体材料) 歯科材料の成型技術と臨床「歯科器材のクラス分類と認証・承認」
- ・歯学部歯学科第3学年：薬理学概説(薬理)「新薬の開発と臨床応用」
- ・歯学部口腔保健衛生学専攻第3学年：(歯科薬理・薬剤学)「臨床試験と薬害」
- ・歯学部口腔保健学科口腔保健工学専攻第2学年：(口腔保健理工学)生体材料の安全性「薬事法と歯科材料」
- ・大学院修士課程医歯理工学専攻第1学年：(医歯薬産業技術特論)「医薬品、医療機器等の実用化を目指す際に大切なこと」

(2) 歯科医療機器の申請・審査プロセスにおける問題点、課題の抽出および解決策の提案

日本発の歯科医療機器を世界に先駆けて実用化し、グローバルに展開していくために、歯科医療機器の審査における問題点などについて、業界を中心に事前アンケートを行い、その結果をもとに毎年異なる以下のテーマでシンポジウムを開催し、現状の把握と解決すべき課題について検討した。討論において、行政、臨床家、業界と立場の異なる参加者が、歯科特有の問題点について共通認識をもち、解決手段等について前向きな議論を行うことができた。

また、歯科における承認審査の大半を占める歯科用インプラントの審査について、産学から現状の課題と新たな評価方法の提案を行い、薬事審査がより円滑に行えるよう、踏み込んだ議論を行うことができた。

・平成22年度：「歯科医療機器の認証について」

・平成23年度：「歯科医療機器の認証、承認審査の現状について」

・平成24年度：「歯科医療機器産業の活性化に向けて」

・平成25年度：「薬事法改正後の新たな規制と歯科医療機器における対応について」

さらに、日中韓ジョイントシンポジウムにおいて日本の歯科医療機器の薬事規制の現状について発表を行い、今後の国際展開を見据えた薬事規制の在り方などについて意見交換を行った。

(3) 革新的歯科医療機器・歯科医療技術の実用化促進のための非臨床評価項目の検討および、リスク・ベネフィットの定量評価に関する検討

平成21年5月に歯科用インプラントの承認基準が発出されたものの、審査迅速化、承認件数の増加に至らなかったことから、業界、行政、審査側とともに運用上の問題点・疑問点を抽出、基準の見直しを行った。その結果、当該承認基準の解釈を明確にし、より質の高い申請資料を作成するためのQ&Aが平成23年3月30日付で発出されるに至った。

また、歯科材料・器械の物理的、化学的、電気的、生物学的安全性評価の考え方についても従来の試験ガイドラインの見直しを行い、平成24年3月1日付で改訂版が発出されるに至った。

歯周病のメンテナンス治療において、メンテナンス不良な患者に対して5年経過後にスケーリング・ルートプレーニング処置を1回実施した場合、処置を受けなかった場合よりもQOLの低下を緩やかにできることが示され、両患者群のQALYの差(増加量)から、処置を受けるベネフィットを算出できた。

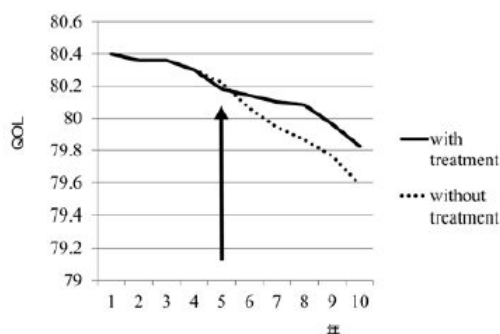


Fig. 5 Estimated Effect of Treatment on QOL in Patients of Poor Maintenance

また、スケーリング・ルートプレーニングに関する不具合について、通常の基本治療では起こり得ない重篤なものから軽微なものまで、事象とその発生確率を想定し、各々の場合の被害の大きさと被害の継続期間からQALYの減少値を求め、リスクを算出した。

その結果、スケーリング・ルートプレーニングによりベネフィットが十分にリスクを上回ることを定量的に示すことができた。

したがって、この手法は有効性、安全性を科学的に評価できる簡便なリスク分析の方法として有用である可能性が示唆された。今後、この手法の妥当性をより詳細に検討し、新規性の高い歯科医療機器および治療法のリスク分析にも応用できる可能性を探っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

原田 直子、高久田 和夫、歯科医療におけるリスクとベネフィットの定量評価手法について、日本歯科産業学会誌、査読有、第28巻、第1号、2014年、3-10(予定)

石川 烈、原田 直子、新しい医療機器を現場に届けるには - 大学サイドからの観点 -、日本レーザー歯学会誌、査読有、第24巻、第3号、2013年、119-122

高久田 和夫、園田 秀一、医療機器における臨床試験とリスク分析の意義、日本歯科産業学会誌、査読有、第25巻、第1号、2011年、20-25

園田 秀一、田上 順次、東京医科歯科大学歯科器材・薬品開発センターシンポジウム「新しい歯科材料・歯科器械を早期に臨床で使うために」開催レポート、日本歯科評論、査読無、第70巻、2011年、153-157

〔学会発表〕(計 8 件)

原田 直子、日本発の医療機器を世界の臨床に届けるためにアカデミアができること、日本機械学会、2013年3月30日、東京

原田 直子、歯科医療機器の評価の現状、日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会、2013 年 1 月 9 日、つくば

高久田 和夫、原田 直子、医療機器のリスク・ベネフィットの定量評価、日本機械学会第 25 回バイオエンジニアリング講演会、2013 年 1 月 9 日、つくば

原田 直子、高久田 和夫、歯周病患者モデルによる治療効果推定のモンテカルロシミュレーション、第 27 回日本歯科産業学会、2012 年 8 月 26 日、東京

原田 直子、歯科領域の薬事承認における現状と今後について、梁山泊の会、2012 年 7 月 7 日、東京

原田 直子、歯科領域の薬事承認における現状と今後について、第 5 回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会、2012 年 5 月 25 日、東京

高橋 英和、Standards and regulatory system of dental devices in Japan、2011 KOREA・CHINA・JAPAN Joint symposium on standards and regulatory system on dental devices、May 30 2011、Seoul

園田 秀一、歯科領域からみた承認審査の動向と、医療機器レギュラトリーサイエンス研究会に期待すること、医療機器レギュラトリーサイエンス研究会、2010 年 11 月 5 日、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
国立大学法人東京医科歯科大学歯学部附属
病院 歯科器材・薬品開発センター
http://www.tmd.ac.jp/denthospital/practice/57_shikakizai/symposium.html
国立大学法人東京医科歯科大学 医歯工連
携実用化施設
<http://www.tmd.ac.jp/dtic/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 直子 (HARADA, Naoko)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・助教
研究者番号：70372448

(2) 研究分担者

田上 順次 (TAGAMI, Junji)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授
研究者番号：50171567

高橋 英和 (TAKAHASHI, Hidekazu)
東京医科歯科大学・歯学部口腔保健学科・
教授
研究者番号：90175430

高木 裕三 (TAKAGI, Yuzo)
東京医科歯科大学・医学部医学科・非常勤
講師
研究者番号：30124697

園田 秀一 (SONODA, Hidekazu)
東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師
(H.24.3.31 まで)
研究者番号：40302880

(3) 研究協力者

原澤 秀樹 (HARASAWA, Hideki)
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・薬剤
部長
(H.25.4.1 から)