

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月13日現在

機関番号：17102
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K16417
 研究課題名（和文）医療機器の臨床試験デザインを人工知能が規制科学に基づき最適提案するシステム構築

 研究課題名（英文）Artificial intelligent system to propose a proper trial design for medical devices based on regulatory science

 研究代表者
 船越 公太（Funakoshi, Kouta）

 九州大学・大学病院・学術研究員

 研究者番号：60536853
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：2009年4月から2018年12月までに作成された医療機器の審査報告書は、124の医療機器が対象であった。そのうち、診断医療機器7、付属医療機器6、臨床評価報告書のみ医療機器13を除外すると98の医療機器が解析対象となった。161試験が行われ、複数のピボタル試験がある場合は主たるものに限定し、1医療機器1ピボタル試験のデータベースが完成した。
 当初機械学習を行う予定であったが、解析に用いるデータ数が意外に少なかったため記述疫学的解析を行った。承認に要した日数は中央値で、RCT 378.5、歴史対照 496、客観的性能指標/達成基準 364、前後比較 513.5、記述統計 301であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 審査報告書は医薬品医療機器総合機構において公開されているものの、PDFでの公開であり、横断的な解析が困難であった。著者は、約10年間に作成された全ての審査報告書を、試験デザインの違いに注目してデータベース化した。試験デザインのみではなく、外資・内資の違い、分野の違い、被験者数の違いもデータベース化し、医療機器のレギュラトリーサイエンス研究がこのデータベースにより可能となる。

研究成果の概要（英文）：There are 124 new medical devices application review reports. Ninety-eight medical devices reports were analyzed, after expulsion of 7 diagnostic devices, 6 accessory devices, 13 only clinical evaluation report. 161 trials were referred in the review reports. When more than 2 trials were reviewed, one trial was defined as pivotal trial. A database with pairs of one medical device one pivotal clinical trial. There were enough sample size for machine learning, I performed a descriptive epidemiological analysis. Median time for approvals were; 378.5 for RCT, 496 for Historical Control, 364 for Objective Performance Criterion / Performance Goal, 513.5 for before-and-after trial, 301 for descriptive statistics.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：レギュラトリーサイエンス 試験デザイン 医療機器

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療機器の検証的臨床試験の目的は新医療機器の有効性及び安全性を評価することである。しかし、医薬品と異なり、シャム手術を行うことの倫理的問題、少ない対象患者数、市場規模から開発費が制限されるなど、シャム機器との無作為割付二重盲検比較対照試験を実施することはしばしば困難である。そのため、同時対照を設定しない検証的臨床試験が行われており、FDAのガイダンス (Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices) に準拠して、歴史対照 (Historical Control 以後 HC)、客観的性能指標 (Objective Performance Criterion、以後 OPC)、達成基準 (Performance Goal、以後 PG) の3つの試験デザインが頻繁に用いられている。その中で PG が最も使用されているが、設定方法はガイダンスでも過去の臨床試験のエンドポイントの 95%信頼区間限界値を用いることがあると記載されるのみで、未だ確立していない。応募者は平成 25 年 10 月より平成 27 年 9 月まで医薬品医療機器総合機構 (以後 PMDA) にて医療機器の審査に携わっていたが、各メーカーが独自に編み出した方法で設定された根拠に乏しい PG を用いた検証的臨床試験が実施された結果、有効性と安全性を評価するには不十分な情報となり、承認申請が円滑に進まないことを多く経験した。

2. 研究の目的

医薬品の臨床試験デザインとして標準的な無作為割付二重盲検比較対照試験を医療機器において実施することは多くの場合困難である。実際には非盲検単群試験で被験機器の有効性及び安全性を評価する事が多いが、個別機器の試験デザインでレギュラトリーサイエンスとして確立したものは少なく、規制当局と解釈が相違し承認申請が遅滞する原因になっている。そこで本邦において承認された新医療機器の審査報告書を調査し、試験デザインと承認までの期間 (短いほど良いと仮定) 等との関連を数学モデルにて検証する。検証結果に基づいて、本邦での医療機器開発において用いるべき試験デザインを特定する。同時に、前提条件を入力すると適切な試験デザインを人工知能が提案する臨床研究設計システムの構築を行う。

3. 研究の方法

<研究デザイン>

データベース研究

<データベースのセッティング>

2009 年 4 月から 2018 年 12 月までの審査報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療機器情報検索 (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiSearch/>) にて年月を限定して抽出した。ダウンロードした PDF ファイルを読解し、データベースに入力した。

<使用する審査報告書の適格基準>

組み入れ基準

- (1) 治療医療機器
- (2) 臨床試験が実施されたもの
- (3) ピボタル試験

除外基準

- (1) 臨床評価報告書による承認
- (2) 複数の医療機器で構成される医療機器の付属品

<変数>

審査日数は、審査報告書の日付から申請日を減じて算出した。申請者を内資・外資に分類した。分野は PMDA の設定に基づいて分類した (<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/devices/0032.html>)。なお、過去のものは主たる治療対象臓器に基づいて、研究者が分類した。ピボタル試験は、添付資料として引用された臨床試験とし、臨床試験が 1 件であれば、その臨床試験をびぼたピボタル試験と判断した。また、複数の臨床試験があれば、規模が大きいあるいは、エビデンスが高いと判断できるものをピボタル試験とラベルした。試験デザインは FDA のガイダンスの定義に基づいて分類した。

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices>

審査時期は、PMDA の中期計画に基づいて、第 1 期、第 2 期、第 3 期に分類した。

<統計・分析方法>

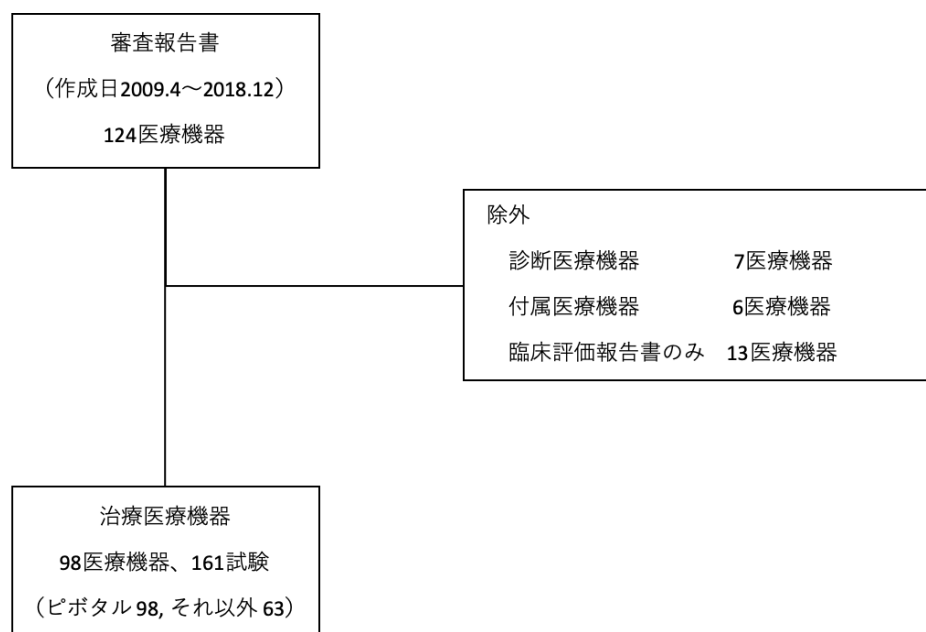
記述統計はカテゴリカル変数は頻度、割合、連続変数は平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値を記載した。

承認率は Kaplan-Meier 法により承認曲線を作成し、分位点および Greenwood の公式により 95% 信頼区間を表示した。

4. 研究成果

<解析に用いた審査報告書>

2009年4月から2018年12月までに作成された医療機器の審査報告書は、124の医療機器が対象であった。そのうち、診断医療機器7、付属医療機器6、臨床評価報告書のみの医療機器13を除外すると98の医療機器が解析対象となった。161試験が行われ、複数のピボタル試験がある場合は主たるものに限定し、1医療機器1ピボタル試験のデータベースが完成した。



<記述的データ>

試験デザイン別の医療機器数は、ランダム化比較試験(RCT)44、歴史対照(HC)6、客観的性能指標・性能目標(OPC/PG)27、前後比較試験8、記述統計13であった。

Baseline characteristics		試験デザイン					
		RC	HC	OPC/PG	前後比較	記述統計	すべて
	(n)	44	6	27	8	13	98
中期計画	第1期	1	1	3	1	1	7
	第2期	28	3	13	4	8	56
	第3期	15	2	11	3	4	35
資本	外資	31	2	17	6	6	62
	内資	13	4	10	2	7	36
分野	精神・神経・呼吸器・脳・血管領域	3	1	1	0	0	5
	心肺循環器領域	0	0	1	4	2	7
	整形・形成領域	4	0	2	1	2	9
	消化器・生殖器領域	17	1	12	0	1	31
	眼科・耳鼻科領域	2	1	2	2	4	11
	ロボット・ICT・その他領域	18	3	9	1	4	35

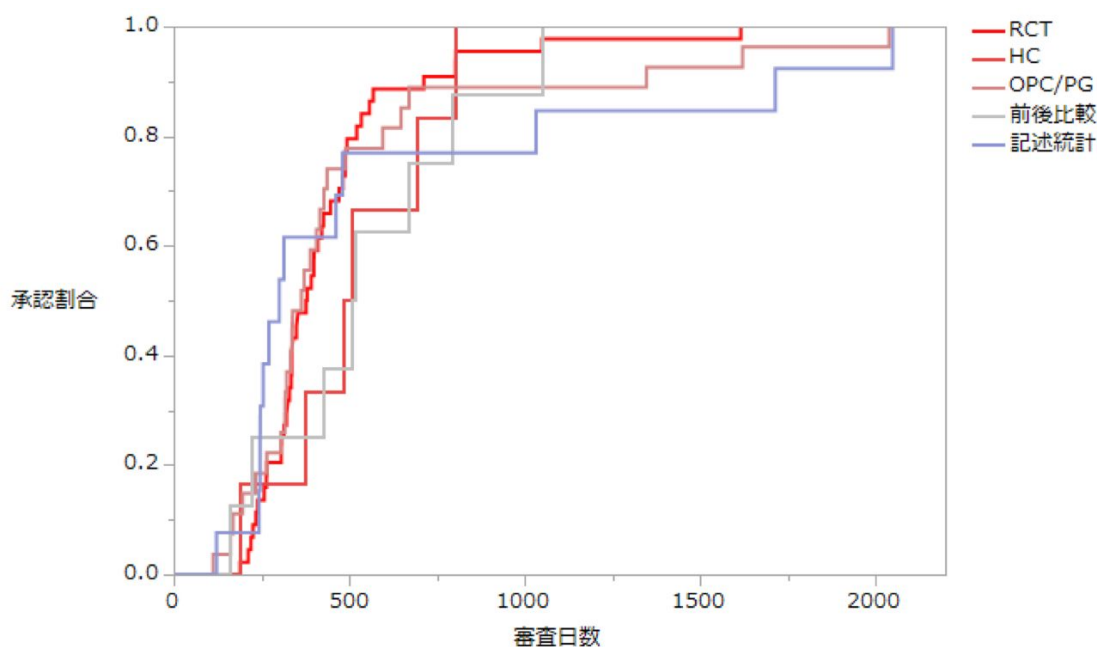
日本人の有無	あり	12	3	9	5	8	37
	なし	32	3	17	3	4	59
	不明	0	0	1	0	1	2
被験者数	平均	398.2	110	157.1	65.3	115.3	247.9
	標準偏差	467.2	66.2	186.2	35.2	254.5	363.5
	最小値	23	24	10	18	15	10
	中央値	236	120	108	63	29	133
	最大値	2008	207	889	119	940	2008

<主な結果>

被験者数は中央値で RCT 236, HC 120, OPC/PG 108, 前後比較 63, 記述統計 29 とエビデンスの強いとされる試験デザインほど被験者数が多い傾向が認められた。一方、承認に要した日数にて Kaplan-Meier 曲線を描画すると、曲線の交差が認められ、比例ハザード性が成立しなかった。承認に要した日数は、中央値で、RCT 378.5、HC 496, OPC/PG 364, 前後比較 513.5, 記述統計 301 であった。

RCT が標準的であると仮定し、Kaplan-Meier 曲線の形状によって各試験デザインの特徴を考察すると、HC と前後比較試験を採用した医療機器は承認が遅かった。一方、OPC/PG は 80 パーセンタイルまで、RCT と同等だが、20%の医療機器において極めて審査が紛糾したと考えられる。記述統計は 60%の医療機器は極めて速やかな承認を得られている一方、20%程度は、最も審査が紛糾していた。

承認の遅延を生じた原因として、設定根拠が十分に事前に検討できていなかった可能性が想定される。また、記述統計を採用した医療機器の一部には、被験者リクルートが困難な稀少疾患等を対象とするものが含まれていると考えられた。



〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。