

令和 2 年 4 月 17 日現在

機関番号：11301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K13040
研究課題名(和文)主観的評価による臨床評価手法の最適化に基づく革新的医療機器開発促進のための研究

研究課題名(英文) Research to promote the development of innovative medical devices based on the optimization of clinical evaluation methods by subjective evaluation

研究代表者
保坂 実樹 (HOSAKA, MIKI)
東北大学・大学病院・特任助教

研究者番号：10793911
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：医療機器開発において、医薬品開発と異なる代表的な評価手法が主観的評価であり、本研究では本邦で承認された医療機器のうち主観的評価で臨床評価が行われた機器を調査した。ここ数年で承認された医療機器の1-2割程度において主観的評価が採用されていた。医療機器を承認申請するために必要となる試験を治験というが、治験において主観的評価項目が採用された医療機器では、評価すべき事項について最適な評価手法が主観的評価であったと考えられる。今後の医療機器開発においても、その医療機器の特徴を理解し、確立した客観的指標がないか、患者以外による主観的評価が可能か等を検討し、最適な評価指標を選択する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦においては、国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発が国としての課題として認識され、医療機器産業の発展が望まれている。医療機器開発において技術のみが進歩しても臨床における適切な評価が伴わなければ、医療現場へ出ていくことはない。したがって、本研究において医療機器の臨床評価を検討することにより、より適切な臨床評価手法を選択できることになることで、医療機器の開発が促進され、ひいては国民が享受する医療の質向上につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In medical device development, subjective evaluation is a typical evaluation method that differs from drug development. Subjective evaluation had been employed in about 10-20% of the medical devices approved in the last few years. In the case of medical devices for which subjective evaluation items were adopted in the clinical trials, it is considered that the optimal evaluation method for issues to be evaluated was subjective evaluation. In the future development of medical devices, it is necessary to understand the characteristics of the medical devices, consider whether there are established objective evaluation indicators or whether subjective evaluation by non-patients is possible, and select the most appropriate evaluation indicators.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：医療機器開発 レギュラトリーサイエンス 主観的評価項目

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 医療機器開発とその臨床評価

医療機器開発の促進は、医療機器産業が国内経済を牽引し、今後更なる成長・発展が見込める産業分野とするため、政府が推進する医療戦略の1つである。人工臓器の開発や、人工知能やロボット、IoT (Internet of Things)の医療分野への応用が進んでおり、技術力を持つ日本が中心となり、医療の発展を牽引していく事が必要である。しかし、医薬品とは異なり、本邦の医療機器開発力は強くないのが現状である。その原因として、創られた機器に対する適切な臨床評価ができていないことが挙げられる。医療機器開発と異なり、医薬品開発はほぼ一直線で進むため、どの分野の医薬品であっても開発スキームはほぼ変わらない。しかし、医療機器開発は設計開発と臨床評価の繰り返しから成り、その機器の特性によって適切な臨床評価手法が全く異なる。また、承認申請に治験を必要としない場合もあり、臨床において医療機器を適切に評価できていない点が、本邦の医療機器開発を遅らせている要因の1つである。

医療機器の評価手法で、医薬品と異なる代表的なものに、主観的評価がある。医療機器の臨床評価には必要となる評価方法であるが、客観的評価と異なり、その指標の妥当性を科学的に担保できるか否かが重要となる。また、主観的評価においては、評価方法の妥当性、対照群設定方法、評価期間の適切な設定など、課題となる部分が多く、医療従事者や患者の使用感や満足度を評価する場合には、適切な評価のための課題はさらに多くなるため、主観的項目による臨床評価を適切に行えることが医療機器開発促進には必須である。

医薬品と比較した場合の、医療機器における臨床評価の相違点として、ランダム化比較試験や盲検化がし難い点が挙げられる。ランダム化や盲検化ができない場合、バイアスの除去や再現性に問題が生じることが多く、科学的な評価が難しい。また、人工心肺や人工呼吸器等に代表される生体機能代行機器の評価では、その機器が人体の機能そのものを代用するため、医薬品に比べて治療前後の変化が大きくなり、主観的な評価を行う場合には複雑性が増す。しかし、主観的項目を用いた適切な臨床評価が可能となれば、技術力、モノづくりの力を十分に備えた日本だからこそ、医療機器開発の飛躍的な進展が期待される。

(2) 国内外の医療機器開発力の違い

医療機器売上高が、世界第1位のジョンソン・エンド・ジョンソン(米国)を筆頭に、トップテンは欧米企業が占める一方で、日本メーカーは20位が最上位(2014年)であることからわかるように、本邦の医療機器開発力が高いとは言い難い。海外での医療機器開発において、臨床評価の留意点は、本邦でも同様に留意すべきものであり、特に審査体制の厳格な米国の医療機器開発手法と比較・検討することは、本邦の医療機器開発の発展に必要である。

アカデミックにおける革新的医療機器開発の課題は、開発ノウハウや臨床評価の知識が乏しい点、基礎研究からいかに臨床応用へ繋げられるかにある。近年アカデミックにおける医薬品・医療機器等の開発を支援する機関として、ARO (Academic Research Organization)が設立され、開発戦略の策定において様々な支援を行う。研究者・医療従事者からの多種多様なアイデアや構想に対し適切な臨床評価手法を提案し、開発促進及び医療発展に繋げるため、過去の医療機器開発の臨床評価手法を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでに承認された医療機器について、本邦および米国における臨床評価、特に主観的評価を調査、比較することで、今後の医療機器開発の臨床評価に生かせる知見を得、医療機器開発を推進することである。

そのためにまず、本邦における主観的評価項目の評価手法を、本邦規制当局である医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) の公開した審査報告書を分析することにより明らかにする。具体的には以下の2点を検討する。

1. 自覚症状等の主観的評価項目を主要評価項目および副次評価項目にとする場合の評価手法を集計し、現時点での本邦における臨床評価の現状を明らかにする
2. 米国規制当局であるアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) が公開している医療機器の審査報告書から、本邦における臨床評価との違いを検討し、開発における留意点を抽出する

以上の結果から、本邦における医療機器の主観的評価による臨床評価手法が最適化され、医療機器開発をより円滑に進めるためのエビデンスが明らかとなる。

3. 研究の方法

PMDA および FDA が公表している医療機器の審査報告書のうち、主要評価項目もしくは副次評価項目が主観的評価項目により臨床評価が行われた医療機器を検索し、その機器の特徴、対象疾患、主要評価項目の評価方法、審査概要を総括したうえで、比較を行った。すべてのデータを総括し、主観的評価項目を臨床評価に用いる際の主要・副次評価項目設定において、主観的評価によるデータの科学的妥当性担保に必要な情報をまとめた。

PMDA ウェブサイトの医療機器情報検索より、主観的評価項目を用いて評価を行った品目を、過去6年分抽出した。抽出された品目の審査報告書の内容を、「疾患」「主要評価項目」等に着目し、それぞれの特徴を集計した。主要/副次評価においてどういった症状、項目を扱っているも

のか（痛み、満足度、QOL など）を抽出し、分類することで、過去の臨床評価における傾向を把握、その上で、どのような疾患・医療機器で主観的評価項目による評価が必要とされているのか、また、どのように有効性が評価されているのかを検討した。なお、目的を達成するためのデータの充足性としては、近年の医療機器のトレンドを把握するという観点からも過去 6 年分で充足すると考える。

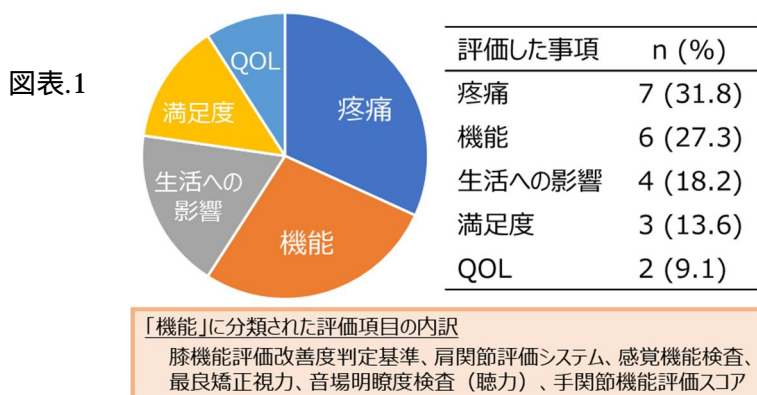
同様に、米国の審査報告書より、疾患、評価項目に着目し、それぞれの特徴をまとめる。医療機器開発は、当該医療機器の特徴を踏まえたうえでの開発が必要となるが、その中でも主観的評価項目を用いて評価を行っている医療機器の共通点を見出した。

4. 研究成果

2017 年度は、主観的評価項目に基づいた評価方法をまとめるため、PMDA ウェブサイトの医療機器情報検索より、過去 6 年間に新規承認された医療機器について、それぞれの特徴を集計した。具体的な収集項目としては、使用目的、対象疾患及び患者、作用機序、クラス分類、手技の特徴、本品の位置づけについてまとめた。また、臨床評価が文献に基づいて行われた場合にはその妥当性や文献数、臨床試験が実施された場合は、ピボタル試験に位置づけられている臨床試験には特に注目し、情報収集を行った。また、主観的評価が実施された場合には、申請者による設定の妥当性や根拠の説明とそれに対する機構見解を抽出した。さらに、医療機器の場合は臨床試験の不成功が承認拒否に直結するとは限らないことから、試験の成功/不成功についても収集することとした。

2018 年度、2019 年度は、2017 年度に実施した医療機器審査報告書の抽出で得られた品目について、それぞれの特徴を集計し、情報を集計した。なお、主観で評価される指標には、患者だけでなく、医師をはじめとする医療従事者、家族等が評価するものもあることから、本研究においては、患者の主観で評価する者のみを対象として検討した。

調査対象期間中に公開された審査報告書は 72 品目であり、患者による主観的指標が主要な評価項目に設定されていたのは 12 品目であった。また、これらの 12 品目において、主要評価項目が評価している事項を分類したところ、疼痛、機能を評価した機器が約 3 割ずつとなり、そのほかには、生活への影響、満足度、QOL に分類された。（図表 1 参照）



患者の痛みや満足度等、本人にしか評価し得ないものを目的とした機器においては主観的指標による臨床評価が必要となる場合が多い。主観的指標を使用する場合であっても、医師等患者以外による主観的指標を用いるなど、臨床評価において客観性を高める工夫を行うことができないか、十分に検討することが必要であると考えられた。機能改善を目的とした機器（聴力、視力、感覚、関節の可動域等で評価された機器）について、検査法や評価法が確立されていない分野では、主観的評価指標であっても受け入れられる事例が多かった。客観的に評価可能な機器については、客観的指標に基づく評価が求められることが多いと考えられる。承認された医療機器を例にして考えると、原理に新規性がある点、評価手法が確立していない点も評価項目の妥当性を考えるうえでの論点となっていたが、試行的評価となる機器こそ、当該医療機器を適切に評価可能である指標が何かを十分検討し、評価項目を設定する必要がある。

治験における評価項目設定の際には、機器の特徴を理解し、評価すべき事項について、確立した客観的指標があるか、確立した主観的指標があるか、患者以外による主観的評価が可能でないか等を検討し、それでも評価が難しい場合には、患者による主観的評価を指標とすることを検討する必要がある。また、医療機器を評価する際には様々な観点から検討を行い、最適な評価法を選択する必要がある。対象とした 12 品目のように、開発時にその時点で最適な評価法として主観的指標が選択されたが、主観的指標にはバイアスが排除できない等のデメリットもあるため、案件によっては開発と並行してより適切な指標を提案する事例も予想される。今後はアカデミア、行政等が協力し、より適切な評価指標を検討していくことも重要ではないかと考えられた。

また、本邦の医療機器審査報告書の情報抽出と並行して、米国にて市販前承認（Premarket Approval; PMA）申請された医療機器についての情報を抽出した。具体的には、まず 2017 年 4 月から 1.5 年分を収集し、機器の概要、ピボタル試験の結果（試験デザイン、主要/副次評価項目、対照群の設定、試験の成功/不成功等）について情報を抽出した。

1.5年間で42品目の医療機器がPMA申請されており、そのうち4品目が被験者本人の主観的評価が主表評価項目として設定されていた。内容としては、疼痛を評価するもの、視覚的評価に大別された。副次評価項目においてはQOLなどの主観的指標を設定している品目が前述4品目以外にもあり、本邦と臨床評価手法や評価した事項に大きな差はないように考えられたが、詳細な検討は未実施であるため、日米の比較を行う場合は、今後さらなる検討が必要と考えられる。

本研究により得られた結果は、本邦における医療機器開発での臨床評価手法の選択において、こういった観点での設定が必要かという知見を与えたものであることから、ノウハウが乏しいアカデミアや新医療機器の開発、治験の実施が未経験の医療機器企業等において有用であると考える。一方で、評価項目の設定においては当該開発機器の特徴をよく理解することが肝要であることから、開発の初期からこういった評価が最適かを考慮しながら開発を進めていくことが重要であると考えられる。

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 保坂実樹、池田浩治、下川宏明
2. 発表標題 主観的評価を主要な評価項目に用いる医療機器の事例考察
3. 学会等名 日本臨床試験学会第10回学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保坂実樹、伊師賢樹、池田浩治
2. 発表標題 主観的評価による臨床評価手法の最適化に基づく革新的医療機器開発促進のための研究
3. 学会等名 レギュラトリーサイエンスのあり方研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 保坂実樹
2. 発表標題 主観的評価を主要な評価項目に用いる医療機器の事例考察
3. 学会等名 第3回実践に基づく医療イノベーション研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----