

Title	グラントメトリクスを用いた先端医療の技術動向分析
Author(s)	加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 36: 203-208
Issue Date	2021-10-30
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17833
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

グラントメトリクスを用いた先端医療の技術動向分析

○加納信吾（東京大学）

1. 背景と目的

ホライズン・スキャンニング(HS)は、将来予測に関するアプローチのひとつで、各機関によって様々に定義されるが、欧州政府、イギリス、オランダ、スイスなど欧州勢のみならずアジア諸国も最近では国レベルのイノベーション推進政策(National Innovation System: NIS)の活動の一部として将来展開活動が実施されるようになってきている[1]。欧州議会調査局による最も一般的な定義では「現在利用可能な情報にもとづいて、起こりつつある科学技術の新しい動向とそれインパクトを様々な角度(社会、技術、環境、政策、倫理等)から分析すること」とされている[2]。HSのプロセスは、大きく分けて、①情報の収集と分類、②情報の分析(項目の特定とインパクト等の評価)、③分析結果の展開(多様な可能性の検討等)の3段階から成るが、トピックを設定してスキャンニングするトップダウンアプローチと広範囲な情報をスキャンして注目トピックを抽出するボトムアップ法があり、後述するが本稿の場合は前者のアプローチに含まれる。

類義語のフォーサイト活動との定義上の違いは、フォーサイトのプロセスの一部としてHS活動が取り上げられることが多く[3]、科学技術・学術政策研究所においても、HSとフォーサイトを区別しており、フォーサイト側に科学技術政策の立案を含むように記載している[4]。HSの対象領域は、本来、科学技術から経済、社会事象まで広い範囲をカバーしているが、新興科学技術を取り扱うことが多く、情報源としてはあらゆる利用可能なソース(論文、雑誌、報告書、書籍、インターネット)であり、予測関係者はワイルドカード(実現可能は低いがインパクトの大きい変化)や弱いシグナル(将来変化を引き起こす予兆である微弱な変化)などを特定する作業としても特徴づけられる。定性的な情報は非常に多い中で、常に課題となっているのは、新興科学技術に対して何を定量指標として観測し、シグナルとして検出するかという方法論であり、ワイルドカードと弱いシグナルの検出には様々なアプローチが提案されているものの[5]、汎用性のある方法論の開発には至っていない。

先端医療技術における事例報告としてMarangiらは、欧州各国の公的資金による医薬品におけるHorizon Scanning System(HSS)の15の事例を目的設定、利用可能なデータソース、ステークホルダーの関与(特に企業の関与)、エキスパートの関与方法、アウトプットの種類と主な利用者といった視点でレビューし、イタリア医薬品庁のHSSの5つのプロセス(Identification, Selection & prioritization, Assessment, Dissemination, Verification)と対比させながら、HSSは意思決定と利用可能なリソースの合理的な使用をサポートする効率的なツールとなる可能性があると主張している[6]。日本においても、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、第4期中期計画(2019-2025)の中で、ホライズン・スキャンニング実施要領を制定し(2019年9月19日)、PMDAの行うHS活動の手順等の枠組みについて定めた上で、「レギュラトリーサイエンスに基づき、どのような革新的技術が登場しつつあるのか網羅的調査と、それが規制に及ぼす影響の評価を行い、革新的技術に対する適切な規制構築に役立てる取組み」と定義して、「海外規制当局との間で情報交換等の連携を進め、医薬品の開発を見据えた最先端科学技術の情報の収集と評価のための効率的・効果的なホライズン・スキャンニング手法を確立する」としてHS手法の確立を目標として掲げており、4つのプロセスとして、同定、優先順位付け、評価、必要な対応(ガイドラインの作成、必要な審査体制の整備)をあげられている[7]。

しかしながら、現状、医療分野におけるHSSに関する研究報告はHSSのフローやプロセスに関する報告に限定されており、将来予測に向けた活動方針の報告はあっても、上流から下流までの一連の流れを追跡した実証的な研究が見受けられず、エビデンスに基づくHSSの検証はほとんど進展していない。

一方、本邦においては2005年から「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」が実施されており、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を設置し、新規技術

を活用した次世代の医療機器について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資する評価指標について、両検討会を合同開催し、整備してきた[8],[9]。この事業は明示的に HS 活動として位置付けられてこなかったが、2021 年 3 月時点で薬事審査のための評価指標 (GL) 40 本、医療機器等開発ガイドライン 57 本が策定されているが、HS 及びフォーサイト活動に相当しており、政策アウトプットとしての観測点がガイドライン整備活動として存在し、HSS 分析に適している。

HSS の実証的な研究のデザインとしては、本来的には、①項目特定 (どのような技術や製品が出現しつつあるのか)、②優先順位 (ルール整備の政策的な資源は限定されている中で優先順位をいつ誰がつけていくのか)、③政策アクションの種類とタイミング (いつぐらいに実用化され、いつまでにルール整備が必要か)、に関する情報を整理し、周辺情報のエビデンスと照合していくことが課題となっている。

しかしながら、①項目特定についての方法論を開発する難易度は「弱いシグナル」問題と同様に高く[5]、②優先順位設定についてはステークホルダー間のコンセンサス形成問題も含むことから、客観分析にはなじまない側面も存在する。そこで、本研究では、時系列イベントデータと③政策アクションのタイミングの関係を観測し、過去の事例から学習することを出発点とした方法論開発を試みる。本研究では、一部改良が加えられているものの、既報と同様の方法論を採用し[10]、別の次世代医療機器評価指標を分析対象とし、既に項目特定、優先順位付けが終了し医療製品の審査のための評価指標として作成・公表されたガイドライン (GL) を事例とし、当該 GL の対象製品領域を対象として、GL 整備の前後にどのようなイベントが起きていたかを、GL 整備のタイミングとの関係も含めて、該当するグラントの要旨情報をテキストマイニングすることにより分析する。

2. 分析方法

2.1. データソースとしてのグラント

HS 活動のフローにおいては情報源としては、文献、会議、ワークショップ等複数のソースから情報収集することを常としているが、公開情報として利用可能な分析単位としての、論文、特許とグラント情報との違いについて触れておきたい。

特許情報の特徴としては、特許データベースは網羅性があり、発明人情報と出願人情報の 2 つの関与者情報があり、前方引用・後方引用の他に審査官引用という特殊な引用情報がとれること、海外出願の有無や特許成立後の権利維持の時系列情報など出願人の特許に対する関心の程度を代

理する情報が得られる[11]、といったメリットがある。一方、知的財産として権利化可能な部分に研究情報が限定されること、また権利確定後に実施される臨床試験の情報などは特許からは観測されないといった欠点がある。論文情報の場合、基礎的な研究情報のカバレッジは特許よりも高く、特許と同様に、共著者から研究ネットワークが把握される他、前方引用、後方引用情報が得られる。前臨床試験、臨床研究、臨床試験については報告される場合とされない場合があり、実用化における活動は報告されるが部分情報となる。グラントの場合、代表者、実施期間、金額、共同研究者、テーマ、要旨、キーワード、毎年の報告書要旨と報告書、終了後は全体の要旨と最終報告書にアクセス可能な場合が標準的である。特許や論文と大きな違いは主に 3 つある。第一に、活動規模に関する情報が助成金額として得られること第二に、活動内容の公表のタイミングとしてグラントが最も早くかつ記載内容が包括的であることにある。特許出願、その先に論文投稿が続く。特に結果が報告書で開示だけでなく、これから実施する内容も含めて開示されることから近未来に関する情報源として最も優れている。前臨床試験、臨床研究、臨床試験を実施しているのか否かは論文でも記載されるが、グラントの要旨や報告書でも記載される。後期臨床になればなるほど、企業の関与が増え、グラントが資金を拠出して実施する例は減っていくが、新規モダリティの場合には前臨床試験まではグラントによるカバー率は高い。第三にグラント間の引用はほとんどなく、前方引用も後方引用も存在しない点である。このような違いを認識しつつも、グラント情報をソースとする場合の分析としては、研究テーマと要旨情報に着目した場合に抽出できる情報にまずは着目していくことになる。

2.2. テキストマイニング

テキストから名詞と複合語を抽出した後、その名詞の種類は、大きく技術関連用語、規制関連用語、医学関連用語の 3 つに区分できる[12]。このうち、技術関連用語は対象製品が異なれば、当然に変動する用語群であり、医学用語は疾患依存的な用語が使われるため、どのような疾患や製品を扱う場合でも普遍的に技術分野の研究開発の進展状況を観測するためには、薬事規制上の用語群に焦点をあて、出現頻度時系列にカウントする方法を採用した。

GL に関連するキーワード検索にてヒットした関連するグラントの要旨に対して規制関連ワードについて表記ゆれを吸収した後、規制関連ワードの出現頻度を年次別に集計して、分野の成熟度

の指標とし、GL 整備のタイミング、分野の初発品の開発スケジュールとの対応関係を分析した。薬事規制関連用語（レギュラトリーサイエンス (RS) 関連用語）の区分としては、①安全性、②有効性、③品質、④標準、⑤ガイドライン、⑥フェーズの6区分を設定し、それぞれに該当する用語を複数のグラント要旨から収集し、かつ表記ゆれを吸収するため、対応表を策定した。表1は、⑥フェーズの場合の表記ゆれ吸収のための対応表の例となる。グラントのタイトル・要旨から「TermExtract」¹にて専門用語、複合語を抽出後、表記ゆれを吸収した後、規制関連用語のみを抽出した情報から、各グラントの開始年ごとにどのようなワードが出現しているかを時系列にカウントし、技術開発の進展状況を解析する。

表1 フェーズ情報における表記ゆれ吸収の例

表記ゆれ吸収後	RS用語候補	表記ゆれ吸収後	RS用語候補	表記ゆれ吸収後	RS用語候補
実用化	産業化	予後	予後	治験	治験
	実用化		臨床経過		臨床試験
	実用化開発		患者予後		臨床例
	実用性検証		予後管理		治験開始
	実用性評価		予後調査		治験実施
特許	特許出願申請	特許	予後評価	治験	治験届
	特許申請		予後不良		臨床治験
	特許出願		臨床予後		治験業務
	特許		予後予測		治験準備
臨床応用	臨床使用	前臨床	前臨床	相試験	相試験
	臨床応用		非臨床		相臨床試験
	臨床的研究		非臨床試験		相ランダム化臨床研究
	臨床の評価	薬事戦略相談	薬事戦略相談		相治験
	臨床的調査研究		確認申請	臨床サンプル	相臨床治験
	臨床導入		PMDA事前面談		臨床検体
	臨床開発		PMDA相談		臨床サンプル
	臨床応用試験		PMDA対面助言	臨床データ	患者由来細胞
	臨床の評価法		PMDA薬事戦略相談		臨床データパッケージ
臨床評価	臨床評価	インフォームド consent	インフォームド consent		臨床試験データ
臨床研究	臨床研究	治験計画	治験実施計画書	臨床データ	臨床データ
	臨床的意義		試験デザイン		臨床試験成績
	簡易臨床情報		治験概要書		試験成績
	基礎臨床データ		臨床試験計画		臨床成績
患者	医師主導臨床研究	医師主導治験	医師主導型治験	薬事申請	臨床的知見
	対象患者		医師主導治験		承認申請
	対象者		医師主導臨床治験		薬事申請
	患者	収載	収載申請	審査	薬事承認申請
	被験者		収載決定		審査
	適用患者		保険収載		PMDA本審査
承認	リスク患者	承認	収載	承認	薬事審査
	薬事法承認		承認取得		薬事承認

2.3. 事例の選定

現在 40 種類が発出されている次世代医療機器再生医療等製品評価指標のうち、Forecasting 研究で取り上げられることが多い Brain Machine Interface に関連する評価指標の2つを選択した。2013 年 5 月に発出された「活動機能回復装置に関する評価指標」は、ロボット機器をリハビリテ

ーション分野における活動機能回復に用いる試みであり、装置としての安全性と臨床医学の有効性も併せて評価するための指標であり、2010 年 12 月に発出された「神経機能修復装置に関する評価指標」は、オンデマンド型パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 (DBS)、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法等の神経刺激療法、在宅医療用の経頭蓋磁気刺激療法 (TMS) 等の非侵襲的治療方法、人工感覚器のためのブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) である全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置などが対象製品となっている。いずれもガイドライン発出後の十分な時間が経過しており、ルール整備の前後の状況は把握できるタイミングとなっている。表2記載のキーワード²を用いて、該当するグラント群を5つのグラントデータベース (科研費、厚生労働科研費、AMED、JST、NEDO)³ (注2) を対象に検索した結果、ヒットした合計件数を表2に記す (検索日 2020 年 11 月 20 日)。

表2 GL の対象分野、検索ワード、助成金件数

分野	対象製品	検索ワード	検索結果
活動機能回復装置	医療機器クラスⅡ：生体信号反応式運動機能改善装置「HAL 医療用下肢タイプ」(CYBERDYNE株)	(ロボット、リハビリ)、(BMI、リハビリ)、(Brain machine Interface、リハビリ)など	1502件
神経機能回復装置	医療機器クラスⅣ：迷走神経電気刺激装置「VNSシステム」(日本光電株/Livanova社)	BMI、Brain machine Interface、ブレインマシンインターフェース、(BMI 神経、刺激)、(BMI 神経、修飾)、((神経&刺激)&(治療or療法or装置))、(神経、修飾)	957件

3. 結果

3.1. 活動機能回復装置

活動機能回復装置のグラントにおける分野別ワード出現頻度の年次推移を図1に示す。「患者」

² 活動機能回復装置助成金検索のためのキーワードセット：(ロボット、リハビリ)、(BMI、リハビリ)、(Brain machine Interface、リハビリ)、(ブレインマシンインターフェース、リハビリ)、(BCI、リハビリ)、(Brain Computer Interface、リハビリ)、(ブレインコンピューターインターフェース、リハビリ)、(HAL、リハビリ)、(ロボット、医療or支援or生活or福祉or介護or歩行or移動or入浴or回復orケアorスーツor(生活&支援)or(生活&支援&HAL)or生活支援or(作用&支援)or作業支援or(作業&支援)or(作用&支援&HAL)orHAL)、HAL、BMI、Brain machine Interface、(Brain machine Interface、リハビリ)、BCI、Brain Computer Interface、((活動&装置)&(介護or福祉orスーツor回復))、((活動&機能)&(福祉orスーツor回復))。神経機能修飾装置助成金検索のためのキーワードセット：BMI、Brain machine Interface、ブレインマシンインターフェース、(BMI、神経、刺激)、(BMI、神経、修飾)、((神経&刺激)&(治療or療法or装置))、(神経、修飾)※0内は and 検索

³ 科研費データベース(DB)：https://kaken.nii.ac.jp/ja/
厚生労働科研費成果 DB：https://mhlw-grants.niph.go.jp/
AMED 研究開発課題 DB：https://amedfind.amed.go.jp/amed/index.html
JST プロジェクト DB：https://projectdb.jst.go.jp/
NEDO 成果報告書 DB：https://www.nedo.go.jp/library/database_index.html
(上記全て参照 2021-09-05)

¹ 専門用語 (キーワード) 自動抽出用モジュール "TermExtract" http://gensen.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/termextract.html (参照 2021-09-05)

の出現頻度が 1997 年以降増加していくのに対して、「予後」が出現するのは 2010 年以降となるその頻度は高くない。一方、「実用化」が本格的に出現するのは 2004 年以降で、2008 年ピークに達した後、2012 年に「臨床研究」が急増する。2011 年に GL 策定のためのワーキンググループが設置され、2012 年に GL が発出されている。臨床フェーズは、「前臨床」が 1 件も出現していないこと、2012 年に「臨床」が強いパルスとなって出ていくことが見てとれる。「安全性」と「有効性」に関しては、1995 年以降毎年出現頻度が漸進的に増加していくが、2007 年以降 30～50 件と高水準のまま維持されている。薬事・開発ガイドライン整備に関しては、2010 年のワーキンググルー

プ設置前年にピークがある一方、診療ガイドラインは 2014 年にピークがあり、製品が利用されるに際して、医師へのインストラクションが課題となったことがわかる。

3.2. 神経機能回復装置

神経機能回復装置のグラントにおける分野別ワード出現頻度の年次推移を図 2 に示す。「患者」の頻度は 2008 年以降急増する一方、「予後」の頻度は低い。「実用化」は 2008 年～2011 年の間にピークを示す一方、「臨床研究」は、2011 年にパルスを示す。また、2016 年以降数年間にわたって「特許」が急増しており、知財関連に課題があったことが見てとれる。「治験」は 2007 年以降急

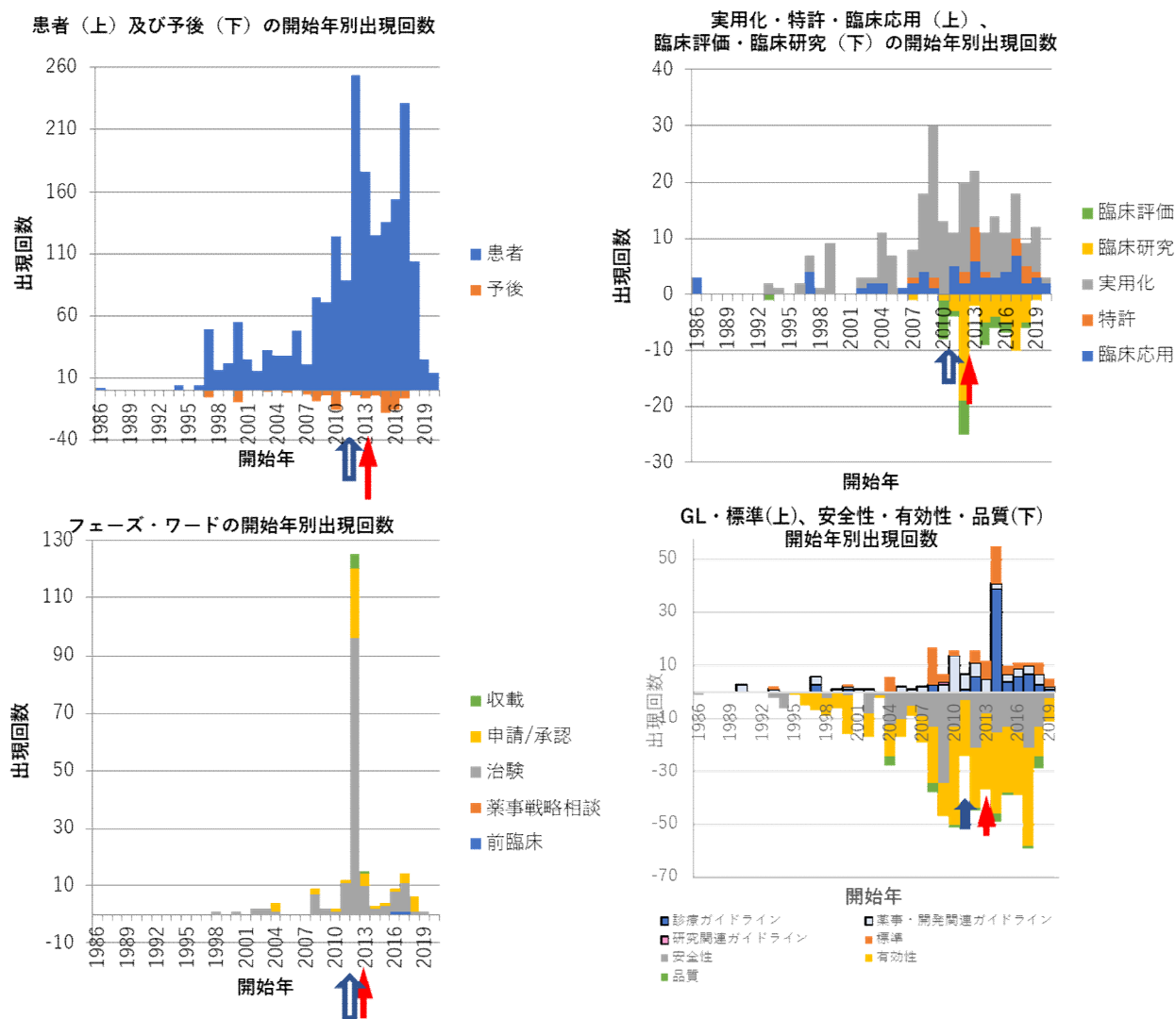


図 1 活動機能回復装置のグラントにおける分野別ワード出現頻度の年次推移⁴

⁴ 青矢印は GL 策定ワーキンググループの設置年、赤矢印は GL 発出年。

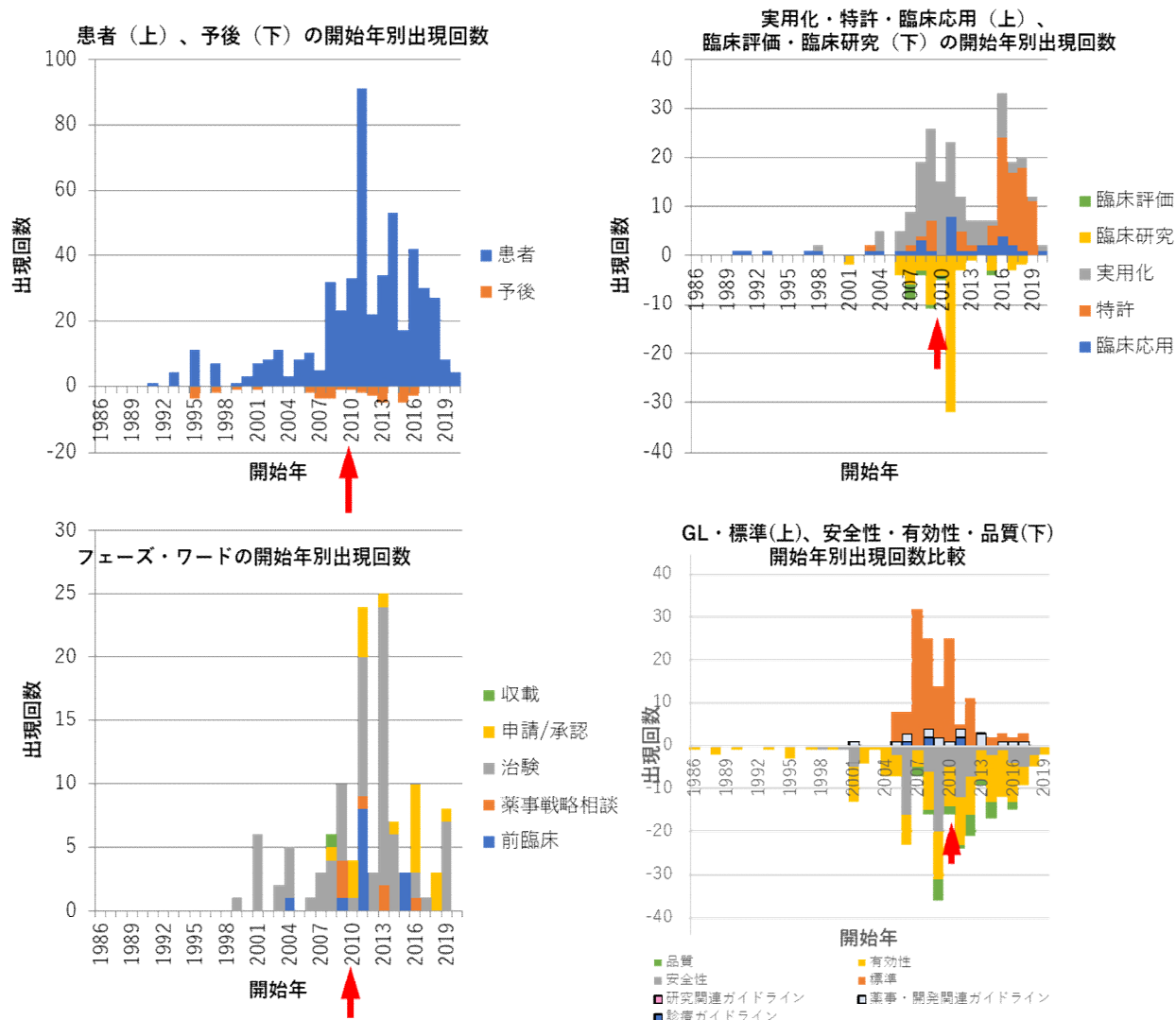


図2 神経機能回復装置のグラントにおける分野別ワード出現頻度の年次推移

増し 2013 年にピークとなるが、表記ゆれ吸収後の「治験」については直接的に臨床試験の実施を意味するのではなく治験への関心のインディケーターであり、着目すべきは 2011 年の「前臨床」のピークである。この段階から本格的な臨床へのアプローチが開始されており、2011 年の「臨床研究」のピークとも一致する。「薬事戦略相談」は 2009 年以降散発的に出現しており、薬事申請に向けた動きが開始されたことがわかる。活動機能回復装置の場合と異なり、神経機能回復装置では、診療ガイドライン、薬事・開発関連ガイドラインも毎年数件出現しているが頻度が少ない一方、2010 年の GL 発出前に段階で 2004 年から 2010 年までに高頻度に「標準」が出現しており、この領域では標準化が大きな課題であったことが推測される。「安全性」及び「有効性」は、2001 年に最初のピークを示した後、2004 年以降増加し、GL 発出の前年の 2009 年に最大のピークを示し

ており、GL 発出前後で継続的に出現している。

4. 考察

本稿の目的としてはグラントデータを用いた過去の分析にあり、過去のデータ推移をみてイベントの時系列の推移がどの程度観測可能かを検討すると同時に、ガイドライン整備のタイミングの妥当性を検討するアプローチをとっている。しかしながら、未来に向けて重要なのは、どの段階で GL 整備のための WG 設置に入るべきかについて、表記ゆれ吸収後の関連用語の出現状態から示唆を得られるかという点にあり、GL 整備の前後で観測できる現象の中から分野非依存的に一般化できるパターンを抽出し、そのパターンを利用できるかを検討することにある。

データを提示した 2 つの GL 例からは、「実用化」が急上昇しながら、「臨床研究」がまだ出現していない段階、かつ「臨床」関連用語が出現し

ているが、「前臨床」はまだ出現していないもしくは少数の例が検出される段階が WG 設置のタイミングであることがわかる。この傾向は、心筋シート、人工心臓、手術ロボット、関節軟骨など他の分野での観測結果でも同様の観測結果となっており[10]、GL の策定検討と発出がこのタイミングとなることは一般的な傾向としてよいと考えられる。

また、用語としての「ガイドライン」については、診療ガイドライン、開発・審査ガイドライン、その他のガイドラインを区別して観測し、標準、有効性、安全性、品質の出現パターンとの比較した結果、ガイドライン周辺の用語の出現パターンは、ガイドライン優先型と標準優先型があり、分野依存的な特徴が見出されたことから、GL 整備のタイミング問題と合わせて、製品領域における診療ガイドライン、審査ガイドライン、技術標準の関係にも一定の関係が一般的にある可能性が見いだされたため、この点に関しては分析事例を増やして傾向を確認していくことが必要と考えられた。

5. 結論

本研究は、対象技術領域のグラント要旨に対し、表記ゆれを吸収した後の関連用語を時系列にカウントすることにより、先端医療分野における新規製品の実用化レベルの時系列なトレンドの変化を分析する方法を開発し、GL 発出のタイミングと連動するイベントの発生パターンについては一定の傾向があることを見出し、Regulatory Horizon Scanning における定量的なアプローチとして利用できる可能性を示した。今後は特許、論文など他のソースとの対比も含めて、グラントメトリクスの方法論のバリエーションを増やすと同時に、既存 GL だけでなく、今後出現してくる新興科学技術に適用し、GL 整備のタイミング検出法としての改善・発展を目指したい。

【本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター「科学技術イノベーション政策のため科学研究開発プログラム」(先端医療のレギュレーションのためのメタシステムアプローチ)からの支援を受けています。また、データ解析を支援して頂いた石田瑞博士研究員に深く感謝します。】

参考文献

- [1] 鷲田祐一ほか, ホライズン・スキャンニング手法による未来洞察活動, 横幹, Vol.12. no.2. p.89-97, 2018
- [2] Vrščaj, D.; Van Woensel, L., Towards

Scientific Foresight in the European Parliament, 2015.

<https://doi.org/10.2861/367909> (accessed 2021-05-05)

- [3] NISTEP科学技術動向研究センター, ホライズン・スキャンニングに向けて ~海外での実施事例と科学技術・学術政策研究所における取組の方向性~, STI Horizon. vol.1. no.1. p.13-17, 2015 <http://doi.org/10.15108/stih.00005>
- [4] European Commission. European Forward Looking Activities: EU Research in Foresight and Forecast. 2010. <https://doi.org/10.2777/11829>
- [5] Ponomareva, J.; Sokolova, A., The Identification of Weak Signals and Wild Cards in Foresight Methodology: Stages and Methods, Higher School of Economics Research Paper No. WP BRP 46/STI/2015, 2015 <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2655520>
- [6] Marangi, M. et al., The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency, Drug Discovery Today, vol. 24. Issue 6. p. 268-1280, 2019
- [7] PMDA科学委員会事務局, PMDAにおける科学委員会とホライズン・スキャンニングの取組との関わりについて, 2020 <https://www.pmda.go.jp/files/000236584.pdf> (参照2021-09-05)
- [8] 産業技術総合研究所. 医療機器等開発ガイドライン. <https://md-guidelines.pj.aist.go.jp/> (参照2021-09-05)
- [9] 国立医薬品食品衛生研究所. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業. <https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/> (参照2021-09-05)
- [10] 加納信吾, グラントメトリクスによる先端医療技術のトレンド分析, 情報の科学と技術, Vol. 71(6), p. 263-268, 2021
- [11] Yasukawa, S.; Kano, S., Validating the usefulness of examiners' forward citations from the viewpoint of applicants' self-selection during the patent application procedure, Scientometrics, Vol. 99. Issue 3. p. 895-909, 2014 <https://doi.org/10.1007/s11192-013-1195-1>,
- [12] 伊藤紗也佳, 加納信吾. 医療機器審査ガイドラインの体系的分析ーテキストマイニング手法の導入を中心としてー. 公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所. リサーチペーパーNo.28, 2019年12月25日