

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業 身体・知的等障害分野）
分担研究報告書

支援機器の実証試験における研究デザイン

研究協力者 山内 繁 NPO 支援機器開発機構 理事長

研究要旨

支援機器の実証試験における科学性は堅固な研究デザインを中心として構成されなければならない。昨年度に引き続き、生物医学領域における臨床試験の第0相、第I相、第II相、第III相、第IV相に対応した支援機器のための実証試験の各段階についての位置づけを検討した。我が国の支援機器の実証試験における問題点を明らかにするために、リハ工学カンファレンス、日本生活支援工学会誌に発表された支援機器の実証試験に関する論文について、研究デザインとエンドポイント、倫理審査の状況の調査を行った。この結果をJRRD（Journal of Rehabilitation Research and Development）所収の論文と比較した。問題点として、我が国における論文は対象のない介入の研究デザインが多く、また、主観評価に頼りがちであることが明らかになった。より具体的に適切な研究デザインの選択に資するため、支援機器に応じて適切な研究デザインの類型化を行い、仮説とエンドポイント、予測因子とアウトカム、選択/除外基準についても検討した。これらの成果に基づき支援機器開発における研究倫理マニュアルの研究デザイン部の骨格を策定した。

A. 研究目的

臨床研究における科学性を担保する基本は研究デザインにあり、適切な研究デザインを選定し、運用することが科学的に臨床評価を行うための基本である。

我が国において従来主として行われてきた研究デザインは、当事者による試用と主観評価の聞き取りであった。開発者による主観評価で済ませた場合も珍しくない。ユーザビリティやQOLへの寄与が問題になるとともに、このような傾向が増大しているように思われる。

しかし、このような主観的な評価ではバイアスが入りやすく、性能と効果・効能を客観的に主張するのは困難である。

科学性を担保した支援機器の実証試験を普及させるために、適切な研究デザインの選択と運用のための整理を行うことを目的とする。

B. 研究の方法

昨年度に引き続き、様々な研究デザインについて再検討を行うとともに必要な補足を行う。研究デザインの分類は昨年度の検討に基づき、代表的な教科書¹⁻³⁾からの研究デザインを前提とする。これに基づいて支援機器開発に関する論文を解析し、問題点を摘出する。さらに、機器に適切な研究デザインの類型化を行う。

研究デザインが適切なタイプであっても有効性を発揮するためには適切なエンドポイントと

の組み合わせが必要である。そのための指針を策定するとともに、実証試験マニュアルの研究デザイン骨格を構築する。

C. 研究成果

C-1 支援機器開発の相

昨年度の報告書においては、生物医学領域から学ぶ物として、開発段階における「相(Phase)」の概念を支援機器開発にも取り入れることを提案した。しかし、支援機器開発に即したあり方については検討が十分であるとは言えなかった。

本年度さらに検討を加えた結果、支援機器開発については、表1のようにまとめた。第II相で10名程度、第III相で20-40名程度の被験者数を想定したが、統計学的有意性の面からはサンプルサイズとして小さいとの批判を避けることはできない。しかし、支援機器の場合、期待される販売台数から考えて多数の被験者を想定することは現実的ではない。数台の試作機を使いまわして、長期貸し出しをするなら時間がかかりすぎるし、数十台の試作機を準備するのはコストがかかりすぎる可能性がある。このように考えると、上記被験者数は現実的には実行可能な最大数に近いと考える。

実証試験に関してはオランダのZuyd大学のJan Gelderblomも同様のものを発表しており⁴⁾、期せずしてヨーロッパと同様な開発の相モデルを提案したことになる。

表 1 支援機器実証試験における相の提案

相	主要点	定義
第 0 相試験	開発着手以前の観察研究	現在使用中の支援機器、支援を要する心身機能の特性、必要な支援の解明など。主として介入のない観察研究。現在使用中の機器を対象とした最小限の介入を含む。
第 I 相試験	健常成人による最初の試験	安全性の確認、安全上の問題点の把握。さらに研究を進めることが適当かどうかを決定するための探索的試行を含む。
第 II 相試験	利用者を被験者とした早期試験	想定する利用者の数名から 10 名程度の被験者によるパイロットテスト。集会などにおける不特定多数の利用者による短時間の試用による適合・選好調査を含む。
第 III 相試験	上市前の有用性・安全性の最終試験	様々な条件下で 20-40 名程度の被験者による本格試験。有用性、適応、適合の実証を目的とする。
第 IV 相試験	市販後のフォローアップ	有害事象のモニタリング、適応、応用範囲の拡大、適合のための方法の検討など

C-2 研究デザインの検討

研究デザインに関しては、本質的には昨年度の報告書におけるものと変わりはない。代表的な研究デザインを表 2 に示す。昨年来の検討の結果、変更したものは、「前後比較」の代わりに「自己対照」を用いることとした点である。これは、「前後比較」の用語に対しては何を比較し、比較しないのかが明確でなくなる場合があったためである。「自己対照」を用いることによって、同じ被験者の異なった介入に対する反応を観測することを強調することができる。表 2 に示した研究デザインの具体的内容については昨年度の報告書に記載したので再掲はしない。

C-3 わが国の実証試験の現状解析

我が国における実証試験について、ゴールが明確でない、主観評価に頼りすぎているのではないかとの懸念があった。これを検証するための調査を行った。対象としたのは、リハ工学カンファレンスの 2007 年から 2011 年までの 5 年分の予稿集に収録された実証試験に関する論文 137 編、日本生活支援工学会誌の第 1 巻から第 10 巻までに掲載された支援機器の実証試験にかかわる論文 10 編である。さらに、国際的見地からの比較のために、2011 年発行の JRRD(Journal of Rehabilitation Research and Development, Department of Veterans Affairs)の中から支援機器の実証試験に関する論文 32 編を選び出した。

こうして、3 つの論文誌掲載の論文に関し、研究デザイン、エンドポイント、倫理審査に関する記載について調べた。リハ工学カンファレンス論文に関する結果を表 3 に、日本生活支援工学会誌

表 2 代表的な研究デザインのタイプ

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ① 観察研究 <ul style="list-style-type: none"> (1) 記述的研究 (2) 分析的研究 <ul style="list-style-type: none"> (a) コホート研究 (b) 横断研究 (c) ケースコントロール研究 (d) 複合的デザイン ② 実験的 (介入) 研究 <ul style="list-style-type: none"> (1) 比較対照試験 <ul style="list-style-type: none"> (a) パラレル <ul style="list-style-type: none"> i. ランダム化 ii. 非ランダム化 (b) 逐次 <ul style="list-style-type: none"> i. 自己対照 (前後比較) ii. クロスオーバー (2) 対照なしの研究 (3) シングルケースの研究 |
|---|

の論文に関する結果を表 4 に、JRRD の論文に関する結果を表 5 に示す。

開発段階で「開発症例」は利用者のニーズに基づいた開発で、被験者数も 1 名から数名までの小規模な開発研究である。「開発事例」はシーズから出発したもので、ハードウェアの開発に重点があり、被験者実験ではないものも含む。

表3 リハ工学カンファレンス発表支援機器開発論文（2007-2011）の解析結果

開発段階	第 I 相	第 II 相	第 III 相	第 IV 相	開発症例	開発事例	計
A. 研究デザイン							
自己対照	2	4	1	1	1	2	11
対照のない介入	16	17	5	4		20	62
記述的横断研究				2		2	4
症例報告					41		41
開発研究					3	13	16
B. 評価関数（エンドポイント）							
客観指標のあるもの	10	8	1	2	5	11	37
被験者による主観評価	5	8	3	3	7	6	32
研究者による主観評価		2	1		20	8	31
中間ユーザによる主観評価	1	1					2
エンドポイント無定義	1	1			4	3	9
評価のないもの	1	1	1	2	9	9	23
C. 倫理審査							
倫理審査の必要な研究課題							
承認済みの記載	2					1	3
インフォームドコンセント		6		1		3	10
記載なし	16	15	6	5		25	63
(ミニマムリスクと推定)	(2)	(2)					(4)
あらかじめの倫理審査が不要な研究課題							
診療					45	4	49
行政目的				1			1
機器開発						4	4
計	18	21	6	7	45	37	134

表4 日本生活支援工学会誌発表支援機器開発論文（2002-2011）の解析結果

開発段階	第 0 相	第 I 相	第 II 相	第 III 相	第 IV 相	計
A. 研究デザイン						
自己対照	2	3	2	1		8
対象のない介入		2				2
B. 評価関数（エンドポイント）						
客観指標	1	3	2	1		7
主観指標	1	2				3
C. 倫理審査						
倫理委員会承認	1	1				2
インフォームドコンセント		1				1
「実験の説明」の記載		1	1	1		3
記載なし		2	2			4
計	1	5	3	1		10

表 5 JRRD 発表支援機器開発論文 (2011) の解析結果

開発段階	第 0 相	第 I 相	第 II 相	第 III 相	第 IV 相	基礎研究	開発事例	開発症例	計
A. 研究デザイン									
RCT	1		1						2
比較対照	1	1				1			3
自己対照	1	1	2			8		1	13
クロスオーバー						1			1
シングルケーススタディ	4	1	2			1		1	9
対照のない介入			1		1		1		3
ハードウェアのみ								1	1
B. 評価関数 (エンドポイント)									
客観量	4	2	2		1	7	1	2	19
主観評価	2								2
確立したスコア	1		4			4			9
評価のないもの		1						1	
計	7	3	6	0	1	11	3	1	32

C-3.1 研究デザイン

表 3 の研究デザインにおいて、ランダム化対照試験(RCT)が 1 件もなかったのはある意味では当然であるが、自己対照の研究デザインが総数で 11 件であって、対象のない介入の 62 件と比べてあまりに少ないのは驚きであった。一方、表 4 においては、自己対照 8 件に対して対象のない介入が 2 件となっており、研究デザインへのより積極的な取り組みが見受けられる。この相違は、リハ工学カンファレンスにおいては論文審査がないのに対し、日本生活支援工学会誌においてはピアレビューのシステムによっているため、科学性の乏しい論文は掲載されないからであろう。

表 5 の JRRD の論文においては、RCT が 2 件含まれており、自己対照が最も多く 13 件となっているが対照のない介入は 3 件に過ぎず、全体として研究デザインへの積極的な配慮が伺える。当然、JRRD の論文も審査を経ているためアカデミックレベルの低い論文は掲載されないことが大きく作用していると考えられる。

C.3.2 評価関数の検討

次に評価関数について検討した。表 3 では「客観指標のあるもの」が 37 件、「何らかの主観評価」によるものが 65 件となっており、エンドポイントの定義されていないのが 9 件もある。ここで注意しておきたいのは、「客観評価のあるもの」は主要エンドポイントが客観指標となっているこ

とを意味するのではなく、何らかの客観指標を計測しているものを含ませてあり、かなりの件数は主観評価をエンドポイントとしている。一方、表 4 においては、主たるエンドポイントが客観指標であるものが 7 割に達しており、よりアカデミックな論文として仕上げる論文は科学性を重視してきたものと解釈できる。

この傾向は表 5 においてはより顕著であり、主観評価によっているものは 32 件中 2 件にすぎない。「確立したスコア」というのは、主観評価、ユーザビリティなどについて既に確立している調査票のスコアを用いるもので、主観内容を問う場合にも客観指標としてとらえていることを示している。

C.3.3 倫理審査の検討

倫理審査、倫理的配慮に関する記述を見てみると、表 3 のリハ工学カンファレンスにおいては倫理審査が必要な研究と診療などのようにあらかじめの倫理審査は不要と判断される案件とに区分して検討した。「審査不要」と判断したのは主として診療目的の行為であって症例報告と考えられたからである。なお、個々の症例の報告を超えて、一般的知見を導く内容の場合は(事後的な)倫理審査が必要であるが、この点の判断は行わなかった。

リハ工学カンファレンスにおいて、倫理審査が必要と判断された論文 76 件中審査済みとの記載

が3件であり、インフォームドコンセントに言及したのが10件に過ぎず、大多数が何も記載がなかったというのはこの分野における研究者の倫理面への関心の薄さを示している。

日本生活支援工学会誌においても、半数近くが何も記載していないのは気になることである。なお、表5は10年間近くにわたる論文を対象としているため倫理審査への関心の薄かった時代を含むことを付記しておく。

JRRDについては、投稿規定に倫理審査によって承認されていることが投稿条件になっているので、全部の論文について承認済みとの記載が含まれている。このため、倫理審査に関する集計は行わなかった。

C3.4 支援機器開発の革新のために

以上、我が国の支援機器開発における実証試験が科学性、倫理性において欠陥を有している実情を見てきた。これはそのまま放置すべきではなく、科学的実証試験の普及を急ぐ必要がある。

実際の開発現場の技術者、臨床現場の専門職と話してみると、生物医学系における研究のあり方に関する教育を受けておらず、どうして良いか判らないというのがほとんどであった。このような現状の革新のために、科学性、倫理性の両面において、問題の核心をわかりやすく解説、普及につとめることが緊急の課題である。

C.4 研究デザインの適切な選択のために

昨年度の報告において、支援機器の実証試験において一般に最も使いやすい研究デザインは自己対照のデザインであると結論した。このことはそれだけでは容易には理解していただけないことが多い。機器の類型に応じた研究デザインを考察する。

この目的のために、支援機器を以下の3つの類型に区分して考察する。

- ① 身体構造・機能を代替・補完する支援機器
- ② 特定の活動を支援する支援機器
- ③ 心身の教育・訓練機器

C.4.1 身体構造・機能を代替・補完する支援機器

身体構造、身体機能を代替・補完する支援機器は義肢装具によって代表される支援機器であって、補聴器、人工喉頭など装着型が多いが、拡大読書機のように装着型ではない場合もある。この場合、最も使いやすい研究デザインが自己対照である点是不変である。機器の機能について、開発した機器と既存の機器の性能を比較することに

よって、開発した機器の性能を示すことができる。すなわち、機器の機能に関する性能を代表するパラメータをエンドポイントとして既存機器と開発した機器とを比較する。

一般に機器類と身体構造とを比べたとき、機器はそれによって代替・補完した身体構造に比べてその機能が制限されることがあり、完全には代替・補完できないのが普通である。自己対照の研究デザインを策定するに当たっては、機器が人体に由来する様々なタスクを可能とするので様々なエンドポイントの選択が可能となる。主たる使用者の障害像から考えて、使用者の日常生活において重要なタスクの作業能率をエンドポイントとして選び、既存の機器による場合と開発した機器による場合の作業能率を比較する。

支援機器の機能が身体構造の機能に比べて制限される場合は、そのような制限をも視野に入れた評価が必要である。

装着型の機器の実証試験においては一般に被験者に対する適合が必要であり、測定された作業能率が機器の性能を代表しているのか適合上の問題を表しているのか区別しがたい場合もある。機能性のある義肢装具完成用部品を開発した場合、組み立てて完成したユニットを用いた試験を行うわけであるが、一般には他の部品要素の影響もあり、開発部品の性能評価を感度よく行うのは困難である。製作者の技倆によるところもあるので、可能な限り条件をそろえた実験計画を立てる必要がある。

人体機能を代替・補完する支援機器の場合、機器に求められる機能は限定されているので、代替・補完している機能を表現するパラメータをエンドポイントとして、対照となる機器によるものと比較するのが自然である。

C.4.2 特定の活動を支援する支援機器

ほとんどの支援機器はコミュニケーション、モビリティ、パーソナルケアなど特定の活動を支援するものである。

この場合も最も使いやすい研究デザインは、自己対照のデザインであって、既存の機器と開発した機器との間で、同一被験者による作業能率を比較する。この場合、比較の対象となる機器は標準的に使われているものを採用すべきであって、陳腐化してあまり使われなくなっていたりした物を採用すべきではない。

エンドポイントとしては、当然作業能率を表すパラメータが採用される。最も普通に使われるのはタスクの遂行時間である。タスクの種類によ

てはそれ以外に巧緻性や正確さにかかわるパラメータが選ばれることもある。これらの候補の中から最も重要なものを主要エンドポイント、他のものを副次エンドポイントとして選択する。

同じ活動を支援するための支援機器が存在しない場合も考えられる。これまでにない新規の支援機器を開発した場合である。そのような場合にも似た活動を遂行するための手段が存在していることが多い。しばしば聞かれるのは、全く同じ作用をする機器は存在しないから比較の対象機器が存在しないという思い込みである。しかし、日常生活で重要な活動であれば、何とか工夫して遂行しているはずである。それが開発した機器と同じ機構で作動するとは限らない。十分な調査なしに同じ活動を支援する機器が存在しないとして対照のない介入の研究デザインを選択するのは怠惰のそしりを免れない。

C.4.3 心身の教育訓練機器

教育訓練機器は不適切な研究デザインが採用されている最も代表的な支援機器である。最も単純に「前後比較試験」として、開発された筋力訓練機器による訓練期間の前後における筋力測定によって筋力が増加したとしよう。この研究デザインによってこの訓練機の「有効性が立証」されたといって良いであろうか？

単純に考えて、何らかの筋力訓練を行えば筋力を増強する（あるいは減退を阻害する）効果があるのは当然である。筋力増強の程度が定量的に表現されていないため、たとえば1日1万歩程度散歩していれば獲得できるほどの筋力であるのかどうか比較のしようがない。実効的には意味のない実験である。効果の程度は対象とする被験者群によっても違ってくるので、少なくとも、被験者群に対して（現在標準的と考えられている訓練法と比較することが必要である。

自己対照のデザインを採用して、標準的な訓練法の前後、開発した訓練機器による訓練の前後での成績を比較することを考えてみる。この場合、どちらを先に訓練するかで効果が変わってくる可能性がある。そうすると、2群に分けたクロスオーバーまたはパラレル対照、さらにはランダム化した RCT に依らざるを得なくなる。

この場合、よほど選択条件をそろえないとランダム要因が大きくなり、科学性を主張するためには膨大なサンプル数が必要となる可能性がある。

訓練機器の場合、さらに検討を要するのはリハビリテーション訓練を支援するための機器の場合である。急性期から亜急性期の場合は最終的に

は RCT に依らざるを得ないであろう。急速に回復している期間においてはクロスオーバーの意味はあまり大きくないであろうし、被験者要件を平均化するためにはランダム化が欠かせない。

さらに、倫理上の要請として、実証試験への参加によって現在加療中の医療の質の低下を招くことがあってはならない。たとえば、ヘルシンキ宣言第 32 項は次のように述べている。

新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。

すなわち、比較すべき治療法あるいは教育訓練法は「現在最善と証明されている治療行為」なのである。これは、試験に参加することによって被験者から治療を受ける権利を剥奪することは倫理的ではないためである。通常のリハビリテーション計画の一部を新規の機器によるものに置き換えることによって被験者を不利な条件に置くことになってはならない。

上に述べた様々な要素を考慮し、科学的にも倫理的にも受け入れられ、被験者募集やコスト面でも実行可能である研究デザインを採用することになる。

C.5 実証試験マニュアルー研究デザインの骨格案

研究デザインのあり方について検討してきたが、これをそのまま実証試験マニュアルの研究デザイン部とするには問題がある。研究のデザインとしての核心部分である研究デザイン、仮説、エンドポイントの関連が必ずしも明確には展開されていないためである。

そこで、科学性のバックボーンを「リサーチ・クエスション」⁶⁾に移した骨格を作成した。以下はマニュアルにおける骨格案であり、研究デザインをリサーチ・クエスションの中で位置づけ、堅固なプロトコルを作成する基礎とすることを狙っている。

骨格案であるから、主要な項目と簡単な説明だけにとどめてある。また、研究デザインに関する解説は省略してある。さらに検討を重ね肉付けをして実証試験マニュアルに仕上げてゆく予定である。

C5.1 研究デザイン骨格案

C5.1.1 リサーチ・クエスションとは

福原によるリサーチ・クエスションの構造 ⁶⁾

(Person, Intervention, Comparison, Outcome)に即して、これら要素の研究デザインにおける位置づけについて解説。実証試験の相に見合ったりサーチ・クエスチョンの特性を整理して示す。

C.5.1.2 プロトコルの構造に即したりサーチ・クエスチョン

C.5.1.2.1 仮説検証型のリサーチ・クエスチョン
第 I 相、第 III 相試験において採用されるもので、検証すべき仮説は臨床的・クエスチョンであり、これをリサーチ・クエスチョンへと構成してゆくこと。仮説が正しく定式化されていること、介入にふさわしい比較対照の設定ならびに観測可能で意義あるアウトカムの設定など。

C.5.1.2.2 仮説創出型のリサーチ・クエスチョン
第 0 相、まれに第 IV 相において問題とされ、基礎研究として出発するために何に関してどのような仮説が必要であるかという臨床的・クエスチョンを深めるためのもの

C5.1.3 研究のゴールに応じたりサーチ・クエスチョン

C.5.1.3.1 機器の有効性・安定性検証のためのリサーチ・クエスチョン

第 I 相、第 III 相試験において検証すべき仮説に即したりサーチ・クエスチョン

C.5.1.3.2 機器に関する記述疫学的研究のためのリサーチ・クエスチョン

基礎研究段階の観察研究の際のリサーチ・クエスチョン

C.5.1.3.3 因果関係の追求のためのリサーチ・クエスチョン

基礎研究段階。記述疫学から分析研究に移る段階のリサーチ・クエスチョン

C.5.13.4 計測法の開発のためのリサーチ・クエスチョン

支援機器に対する利用者や介護者の反応を計測するための質問紙調査の開発、機器の性能をモニターするために開発した機器の臨床の場における検証に際してのリサーチ・クエスチョン

C5.2 支援機器実証試験のための研究デザイン

以下、それぞれの研究デザインに関して述べるが、支援機器の実証試験において採用したときのメリット・デメリットに即した解説を補足する。

C5.2.1 観察的研究

C5.2.1.1 記述的研究

C5.2.1.2 分析的研究

C5.2.1.2.1 コホート研究

C5.2.1.2.2 横断研究

C5.2.1.2.3 ケース・コントロール研究

C5.2.2 介入研究

C5.2.2.1 比較対照試験

C.5.2.2.1.1 パラレル対照試験

C.5.2.2.1.1.1 ランダム化対照試験 (RCT)

C.5.2.2.1.1.2 非ランダム化比較相性試験

C.5.2.2.1.2 逐次試験

C.5.2.2.1.2.1 自己対照試験

C.5.2.2.1.2.2 クロスオーバー試験

C5.3 支援機器の機能とリサーチ・クエスチョン

C5.3.1 身体構造・機能を補償・補完する支援機器

心身機能を補償・補完する支援機器の場合は必要な機能を発揮するとともに残存機能を可能な限り活用し、フレキシブルな活動を可能とすることが問題となる。

そのような観点からのリサーチ・クエスチョンのあり方について整理する。

C.5.3.2 特定の活動を支援する支援機器

特定の活動を遂行する支援機器の場合は、その活動とターゲットグループの関係、開発段階に応じた課題設定、研究デザインの採用と介入の仕方、アウトカムの設定が問題となる

C.5.3.3 教育・訓練機器

訓練機器の実証試験特有の問題について、C.4.3で検討した視点からリサーチ・クエスチョンとして解説する。採用した研究デザイン、訓練の性格、ターゲットグループに応じた配慮事項を整理する。

【文献】

1. John I. Gallin, ed. (井村裕夫、竹内正弘、藤原康弘、渡辺亨監訳). NIH 臨床研究の基本と実際、丸善、p. 206、2004.
2. Stephen B. Hulley 他, (木原雅子、木原正博訳): 医学的研究のデザイン第3版. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2009.
3. E. G. DeRenzo and J. M. Moss: "Writing Clinical Research Protocols: Ethical Considerations", p.57-8, Elsevier, 2006.
4. Jan Gelderblom: "Effect Evaluation of Assistive Robots", 福祉機器の実証試験を考えるシンポジウム, 国立障害者リハビリテーションセンター, 2013年2月29日.
5. 中山健夫:健康・医療の情報を読み解く, p15, 丸善, 2008.
6. 福原俊一: リサーチ・クエスチョンの作り方, NPO 健康医療評価研究機構, 2008

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中山 剛	支援機器の臨床評価における倫理審査体制に関する調査	生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012講演論文集	—	pp.1-2 (GS1-4-6) (CD-ROM)	2012
山内 繁	支援機器実証試験における科学性	生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012講演論文集	—	pp.1-3 (GS3-1-6) (CD-ROM)	2012
山内 繁	倫理審査委員会申請にあたって	生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012講演論文集	—	pp.1-3 (SP2-1-2) (CD-ROM)	2012
山内 繁	支援機器臨床試験の倫理審査	福祉機器の臨床評価を考えるシンポジウム配布資料	—	p.6	2013
諏訪 基	倫理審査について	ロボット介護機器開発パートナーシップ・オブザーバ講義③ 配布資料（東京：2013年1月23日，名古屋：1月30日，大阪：2月6日）	—	— (講義形式での講演)	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

支援機器の臨床評価における倫理審査体制に関する調査

A Survey of Institutional Review Board on Clinical Evaluations of Assistive Products

○中山剛 外山滋 加藤誠志 諏訪基 (国立障害者リハビリテーションセンター研究所)

山内繁 (特定非営利活動法人支援技術開発機構)

Tsuyoshi NAKAYAMA, Shigeru TOYAMA, Seishi KATO and Motoi SUWA, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

Shigeru YAMAUCHI, Assistive Technology Development Organization

Abstract: Clinical evaluations are essential for research and development of assistive products. This study aimed to grasp the current status of institutional review board on clinical evaluations of assistive products in Japan. A questionnaire was sent to the staff of undergraduate and graduate schools of science and engineering, the members of the Japanese Society for Wellbeing Science and Assistive Technology, the staff of companies developing assistive products. The questionnaire included the implementation status of the clinical test of assistive products, the presence of institutional review board, the presence of rules regarding research ethics, and so on. The results revealed that the number of schools with IRB has increased gradually during the past decade, but many schools remain without IRB.

Key Words: Institutional Review Board, Assistive Technology, Assistive Device, Clinical Test

1. はじめに

2003年に厚生労働省は「臨床研究に関する倫理指針」を策定し、臨床研究を行うために研究者等が守るべき事項を定めた。同指針ではそれぞれの研究機関にて倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)を設置し、臨床研究を実施する際には、同委員会の承認を受けることを義務づけている⁽¹⁾。現在、高齢者や障害者の自立支援ならびに介護者・介助者の負担を軽減するため様々な支援機器が研究開発されている。支援機器の研究開発の初期段階から製品段階に至るそれぞれの過程で、支援機器に対する臨床評価が行われている。しかし、支援機器の臨床評価に対する倫理審査の現状は明らかではない。以上を背景にして、本研究では支援機器の臨床評価における倫理審査の現状と問題点ならびに倫理指針として明確にすべき要件を明らかにすることを目的とする。支援機器の臨床評価に関して大学及び大学院の理工学系学部および研究科、研究機関、企業に対して倫理審査委員会の設置状況、審査体制、審査の状況、倫理指針の活用状況等に関するアンケート調査を行ったので報告する。

2. 調査方法

2-1 アンケート送付対象と送付数ならびに送付方法

アンケートは郵送送付、郵送回収による調査で送付先は(1)日本全国の大学及び大学院の理工学系学部及び研究科(以下、大学及び大学院と記す)、(2)日本福祉用具・生活支援用具協会会員(以下、JASPA 会員と記す)、(3)財団法人(2011年3月現在は公益財団法人)テクノエイド協会福祉用具研究開発助成事業採択課題担当者(以下、テクノエイド課題担当者として記す)、(4)日本生活支援工学会賛助会員(以下、生活支援工学会賛助会員)、(5)日本生活支援工学会正会員(以下、生活支援工学会正会員)の計5箇所に送付した。アンケートの総送付数は827通で、内訳は(1)大学及び大学院314通、(2)JASPA 会員75通、(3)テクノエイド課題担当者134通(うち配達不能13通)、(4)生活支援工学会賛助会員15通、(5)生活支援工学会正会員289通(うち配達不能2通、著者と同機関所属のため除外7通)であった。

2-2 アンケート送付時期

調査期間は送付先によって異なり、大学及び大学院は2011年11月~12月、その他送付先は2011年12月~2012年1月であった。

2-3 アンケートの種類と質問項目の概要

アンケートは2種類作成し、(1)大学及び大学院と(2)~(5)の研究機関及び製造事業者等に分けて送付した。(1)大学及び大学院を対象としたアンケートでは、支援機器の研究に関する臨床試験実施の有無、倫理審査委員会設置の有無や設置年月、倫理審査委員会の活動状況や委員数、倫理規定あるいはガイドラインの状況、倫理審査における主たる参考文献、倫理審査委員会の規定、倫理規定、ガイドラインの公開の状況などが質問項目に含まれる。また、支援機器の研究に対する倫理審査につき、困ったこと、今後必要と考えられること、設置のための困難などについても質問した。一方、(2)~(5)の研究機関及び製造事業者等を対象としたアンケートでは、上記の質問項目に業務内容と支援機器の臨床試験の関係に関する項目が加わる。

なお、同調査研究は国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

3. 調査結果

3-1 アンケート回収数

回収されたアンケートの総数は225通で、全体の回収率は27.2%であった。回収されたアンケートの内訳は(1)大学及び大学院75通(回収率23.9%)、(2)JASPA 会員22通(回収率29.3%)、(3)テクノエイド課題担当者50通(未記入1通含む、回収率37.3%)、(4)生活支援工学会賛助会員3通(回収率20.0%)、(5)生活支援工学会正会員75通(未記入5通含む、回収率26.0%)であった。なお、回答の得られた70通のうち、同大学、企業、研究所等に所属する会員から複数の回答が得られたものもあった。本稿では同一機関から得られた回答については重複とみなして一括集計し、最終的には計60通について集計した。

3-2 支援機器の研究に関する臨床試験の有無

大学及び大学院における支援機器の研究に関する臨床試

験の実施の有無については、「実施している」が17件(23%)、「実施していない」が57件(76%)、未回答が1件(1%)であった。同様に生活支援工学会正会員では「実施している」が31件(52%)、「実施していない」が29件(48%)であった。

3-3 倫理審査委員会の設置の有無と設置数

大学及び大学院における倫理審査委員会の設置の有無については「設置している」が34件(47%)、「設置していない」が38件(52%)、未回答が1件(1%)であった。大学及び大学院における倫理審査委員会の累計設置数を図1に示す。倫理審査委員会の設置数は累計で2001年では2件、2006年では10件、2011年度では33件と年次で右肩上がりに推移していた。生活支援工学会正会員の所属機関における倫理審査委員会の設置の有無については「設置している」が32件(53%)、「設置していない」が25件(42%)、未回答が3件(5%)であった。生活支援工学会正会員の所属機関における倫理審査委員会の設置数は累計で2001年では3件、2006年では13件、2011年度では27件と年次で右肩上がりに推移していた。なお、JASPA会員やテクノエイド課題担当者でも同様の傾向が見られた。

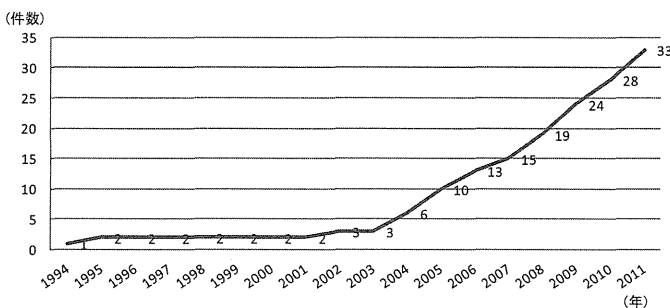


図1 大学及び大学院の理工学系学部および研究科における倫理審査委員会の設置年別累計結果(n=33)

3-4 倫理審査委員会の開催頻度と審査件数

大学及び大学院における倫理審査委員会の開催頻度について最も回数が多かったのは年2回で8件であり、次点で年1回と年12回の5件であった。大学及び大学院における1年間あたりの倫理審査委員会の平均審査件数は5件以下が最も多く14件であり、全体の半数以上が10件以下であった。

3-5 倫理審査委員会の構成委員

大学及び大学院における倫理審査委員会の当該機関の内部委員数は7名、8名、9名という回答が最も多く5件であった。一方、外部委員数は0名という回答が最も多く11件であり、次点が2名の9件であった。理工学系専門家以外の委員数は1名が最も多く6件、次点で4名の5件であった。また、理工学系専門家以外の委員が1名も所属していないという回答も4件あった。

3-6 倫理審査委員会に対する取り組み状況

倫理審査委員会を「設置していない」と回答した38の大学及び大学院における倫理審査委員会に対する取り組み状況は「規定、ガイドラインは決められていない」が28件(74%)と最も多く、「倫理規定あるいはガイドラインの準備中」が5件(13%)、「倫理審査委員会の設置準備中」が2件(5%)、「委員会は無いが守るべき事項を倫理規定として規定している」が1件(3%)であった。

3-7 倫理審査に関する参考文献

倫理審査委員会を「設置している」と回答した34の大学及び大学院において主に参考になっている文献は「ヘルシンキ宣言」が28件と最も多く、続いて「疫学研究に関する倫

理指針」が17件、「臨床研究に関する倫理指針」が15件、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が12件であった。

3-8 倫理審査に関する資料公開

倫理審査委員会を「設置している」と回答した34の大学及び大学院における倫理審査委員会の規定、倫理規定、ガイドラインの公開については「一般公開している」が11件(31%)で最も多く、「一般公開はしていないが、要望に応じて情報公開している」が10件(28%)、「将来的に一般公開も検討している」が7件(19%)、「将来的にも公開する予定はない」が1件であった。

3-9 支援機器の研究に対する倫理審査への意見や問題点

支援機器には臨床評価が必要である、ガイドラインがあると良いといった意見が寄せられた。また、倫理審査に時間が掛かることが問題点として挙げられた。

3-10 先行研究の調査結果との比較

2006年度に日本生活支援工学会によって実施された調査研究⁽²⁾と本調査研究の両方に回答した30の大学及び大学院の回答を比較したところ、倫理審査委員会を設置している大学及び大学院が1カ所増加していた。また「規定、ガイドラインは決められていない」と回答した大学及び大学院は2006年で16カ所、2011年で12カ所と減少していた。以上、倫理規定を設けたり、規定・ガイドラインを準備中だったり等、何らかの対応を実施している大学及び大学院が増えていることが明らかとなった。

4. まとめ

支援機器の臨床評価における倫理審査の現状と問題点ならびに倫理指針として明確にすべき要件を明らかにすることを目的として、支援機器の臨床評価に関して大学及び大学院の理工学系学部および研究科、研究機関、企業に対して倫理審査委員会の設置状況や審査体制等に関するアンケート調査を行った。倫理審査委員会の設置累計数が年次で右肩上がりに推移していることが明らかとなり、理工学系の大学および大学院や日本生活支援工学会会員を含めた関係者内で倫理審査の需要が高まってきていると考える。このように、支援機器の臨床評価における倫理審査に対する関心が向上し、対応が進んでいることが明らかとなった。しかし、倫理審査委員会が設置されている大学及び大学院は回答を寄せた大学の5割程度に過ぎず、支援機器の臨床評価における倫理審査体制はまだ不十分である実態も明らかとなった。また、支援機器の臨床評価を行うためのガイドラインへの要望も多く見受けられるなど、今後の課題も多いと考える。

本調査へご協力を頂きました皆様に深く感謝致します。本研究の調査は厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(身体・知的等障害分野))「支援機器の臨床評価の在り方に関する研究」(H23-身体・知的—一般-008)によって行われた。

参考文献

- (1) 厚生労働省:”臨床研究に関する倫理指針”, available from <<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>> (accessed 2012-08-30)
- (2) 日本生活支援工学会倫理審査企画調査委員会. 福祉機器開発の臨床試験における倫理審査の現状. 日本生活支援工学会誌, vol. 6, No. 2, pp. 13-32, 2007.

支援機器実証試験における科学性

Scientific Aspects of Clinical Test of Assistive Products

○山内繁(特定非営利活動法人支援技術開発機構)

加藤誠志 諏訪基 中山剛 外山滋(国立障害者リハビリテーションセンター研究所)

Shigeru YAMAUCHI, Assistive Technology Development Organization

Seishi KATO and Motoi SUWA, Tsuyoshi NAKAYAMA, Shigeru TOYAMA, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

Abstract: Scientific clinical test is indispensable for development of assistive products. This paper aims at producing protocols with objective evidence for evaluation and with clearly defined goals. Research design to be applied to the clinical test of assistive products is discussed to ensure robust evidence. The phases of clinical test help to define clear goals. Definition of phases to be applied specifically to the development of assistive products is proposed. These factors are examined in the papers of RESJA symposiums. Discussion is also made in relation to IRB review.

Key Words: Assistive products, IRB review, Protocols

1. はじめに

支援機器の実証試験の目的は、開発された機器が所期の機能を有することを検証することならびに適応、適合のための詳細な情報を得ることにある。当然、安全性の確認も必要であるが、安全性そのものは実証試験に先立つリスクアセスメントにおいて確立しているべきであって、実証試験によって安全性を確認すべきではない。

現在我が国で行われている支援機器実証試験においては主に2つの点で欠陥があるとの印象がある。その第一は実証試験における「検証」が主として(被験者または開発者による)主観評価によっており、客観的なエビデンスに基づいた検証がなされていない点である。第二は、実証試験が漫然と計画され、明確なゴール設定のないプロトコルがまかり通っている点にある。本報告ではこのような問題を解決するためのツールを探るとともに、現状の問題点を検証することにしたい。

2. 研究デザイン

人を対象とする研究においては、物理学、化学を基礎とした通常の工学におけると同様な決定論的アプローチを取ることができない。それは、介入に対して人体の反応を支配する要因が多すぎてそのすべてを制御することは不可能であることに起因する。

このために、生物医学領域において前世紀半ばから発展したのが推測統計学に基づいた仮説検証型の研究デザインである。研究デザインの詳細は教科書^(1,2)を参考にしてほしいが、簡単に概観しておく。研究デザインは観察研究と介入研究とに分けられる。観察研究は、現象を在るがままに観察する研究であって、日常的に使用している支援機器の使用状況を観察する研究である。観察研究でよく用いられる研究デザインはコホート研究と横断研究である。前者はあるグループの挙動を追跡観察するのに対し、後者はある時点における挙動を記録する。

介入研究は、被験者を2群に分けて反応を比較する場合、通常の支援を超える支援(医学の場合は診療)に対する反応を記録する場合がある。介入研究は比較対照研究と対照のない研究に分けられる。対照のない研究は介入に対するアウトカムを記録するだけであるが、比較対照研究は2群の

対象者のアウトカムを比較する。

現在最も強力な研究デザインとされているのはランダム化臨床試験(RCT: Randomized Clinical Trial)であり、マスキングするのが通例である。RCTのようなパラレルデザインに対し、異なった介入に対する逐次のアウトカムを比較する逐次対照試験もあり、前後比較あるいは自己対照試験と呼ばれる。

支援機器の実証試験においてはマスキングが不可能である上に、2群に分けて比較して統計的に意味のあるデータを記録するに十分な数の被験者を集めるのは困難であるし、それだけの数の試作支援機器を取りそろえるのはコスト的にも困難である。結局、前後比較試験が支援機器開発において最も信頼できる研究デザインと云える。

支援機器の実証試験においては、実質的には前後比較試験によらざるを得なくなる。実際には、対照のない介入実験もしばしば見受けられる。この場合、観測されたアウトカムからエンドポイントを導くのが容易ではなく、エビデンスとしての説得力は前後比較の場合に比べて弱い。

さらに、開発に先だって利用者のニーズを汲み取る段階や使用中の支援機器の問題点を掘り起こす段階があり、記述的観察研究から始まるのが通例である。

3. 支援機器の開発段階と実証試験の相

実証試験のプロトコルにおいてゴールが明確でない場合が見受けられるが、このことは、その実証試験において解決すべき問題点が十分に絞り切れていないためである。

医薬品や医療機器の開発においては治験に際してどの相の治験であるかを明確に定義する事が確立している。どの相の治験であるかによってゴールが定義される。

Independence Technology社がiBOTの治験をFDAに申請するに当たっては、3段階のパイロット試験のあとで本格試験を行った⁽³⁾。このように支援機器の実証試験においても開発段階に応じたプロトコルを立案するのが適当であり、それによって実証試験のゴールをどう設定すべきかの指針とすることができる。

治療法や医薬品、医療機器の治験においては第I相から第IV相まで区分して行われるのが通例である。この考え方を支援機器に当てはめて表1の定義を提案したい。第I

Table 1 Definition of phases in the development of medicine and of assistive products

相	治療法および医薬品・医療機器 ^(4,5)		支援機器
	主要点	目的	
第0相試験	2006年にFDAが提案。末期がん患者に少量の処方をし、薬物動態の観察を行うことによって新薬の開発を促進。		現在使用中の機器の使用状況の観察、支援すべき身体機能の特性測定などを目的とし、介入のない、または最小限の介入（現在使用中の機器の問題点を確認・探索する場合など）を伴う試験。
第I相試験	新治療法の人体・患者への最初の投与	さらに研究を進めることが適切かどうかを決定するための探索的研究。医薬品の場合、健康成人に少量の投与により安全性や薬物動態を調べる。	試作した支援機器の健常者による安全性の確認。 [集会などにおける不特定多数の利用者による短時間の試用による適合・選好の確認]
第II相試験	患者における新治療の早期試験	用量反応の相関、毒性の発生率、潜在的要因の発見。医薬品の場合、比較的少数の患者を対象に有効性、副作用を検討。用法、用量を決定する。	想定する利用者の数名から10名程度の被験者によるパイロットテスト。有用性・適合・環境との整合性などの確認を目的とする。
第III相試験	新治療と標準治療との大規模比較試験	現在の標準治療に置き換えるべきかの最終評価。RCTの研究モデル。多数の被験者を対象とする	市場に出す前の最終確認。様々な条件下で20-40名程度の利用者による本格試験。有用性・適応・適合の実証を目的とする。
第IV相試験	新治療法を日常臨床で用いた場合のモニタリング	強固な副作用の発生率など、新治療の疾患に対するインパクトに関する追加情報のための市販後調査	市販後のフォローアップ。有害事象の解明、適応の拡大などを目的とする。

相から第IV相に関しては基本的には医薬品に関するものを踏襲しているが、第II相、第III相に関してサンプルサイズの目安を示した点が異なっている。これらの目安に対しては統計学的信頼性が十分ではないとの批判が寄せられるかも知れない。これは支援機器における被験者募集上の困難、試験のコストを考慮して決めた目安である。サンプルサイズが小さい点については生物学的妥当性に基づく考察によって補う必要がある。

第0相は2006年にFDAが抗がん剤の開発を促進するために提案したもの⁹⁾で、末期がん患者に少量の処方をし、薬物動態を観察しようとするものであった。

医薬品開発においてはin vitro実験、動物実験などで薬効の可能性、安全性についての検討の後で人を対象とした研究段階に入るが、支援機器の開発においてはin vitro実験や動物実験を使うことはできず、人を対象とする観察研究から始めざるを得ない。そこで、開発を目的とした観察研究あるいは最小限の介入を伴う研究を第0相として位置づけることを提案したい。

このことによって開発の初期からきちんとしたプロトコルを策定することが推進できるし、この段階から倫理審査を受ける習慣をつける意義がある。なお、ほとんどの場合最小限の危険(minimal risk)しか伴わない研究と考えられ、迅速審査の手続きの可能性もある。

なお、第I相に集会などにおける不特定多数を対象とした試用について記載してあるが、開発段階によっては第II相試験として行われることもある。括弧をつけてあるのはそのためである。当然このような研究についても倫理審査が必要である。

4. 我が国における実証試験に関する検証

我が国における実証試験について、ゴールが明確でない、主観評価に頼りすぎているのではないかと懸念を表明したが、この印象を検証するための調査を行った。対象としたのは、リハ工学カンファレンスの2007年から2011年ま

での5年分の予稿集に収録された論文である。

予稿集から支援機器開発に関連する論文137編を選定し、研究の性格として、第I相試験(Phase I test)、第II相試験(Phase II test)、第III相試験(Phase III test)、第IV相試験(Phase IV test)、開発症例報告(Case report)、開発事例報告(Development report)に分類して分析した。どの相に属するかは論文の内容から判断したもので、論文の著者の意図を表すものではない。なお、開発症例報告は利用者のニーズに基づいた開発で、被験者数も1名から数名までの小規模な開発研究である。開発事例研究はシーズから出発したもので、ハードウェアの開発に重点があり、被験者実験ではないものも含む。

4-1 研究デザイン

研究デザインとして、前後比較(Time series design)、対照のない介入(Intervention without control)、記述的横断研究(Descriptive cross sectional study)、症例研究(Case series)、開発研究(Development)に区分して分布を調べた。結果を表2Aに示す。

RCTが1件もなかったのはある意味では当然であるが、前後比較研究の研究デザインが総数で11件と少なく、対照のない介入の62件と比べてあまりに少ない事に驚く。

さらにながかりすることは、この表には示されていないが仮説検証型の本格的な実証試験の研究デザインが1件も含まれていなかったことである。これら2点は予稿集としての性格にもよっているかもしれないが、堅固な研究デザインに関する知識が普及していないでもあろう。実証試験のあり方について教育、普及の努力が不足していた点、反省要因である。

症例研究、開発研究などが多いのは臨床現場からの論文が多い事から当然予測されることであるが、同時に萌芽的な開発が活発であることも意味している。これらについては、現段階にとどまることなく実用化に向けての今後の発展に期待したい。

4-2 評価関数

主観評価が多いという印象を検証するために対象とした論文に採用されている評価関数に着目した。集計した結果を表 2.B に示す。評価の客観性については、客観指標あり(Objective outcome), 被験者主観評価(Subjective evaluation by subjects), 研究者主観評価(Subjective evaluation by researchers), 中間ユーザ主観評価(Subjective evaluation by professionals), アウトカムなし(Outcome not defined), 評価無し(No evaluation)に分類した。

客観指標有りはアウトカム変数に客観指標が含まれているものすべてを区分したので、最終判定が客観指標に基づいている訳ではない。何らかの客観指標を含むものが総数の4分の1しかなく、主観評価が多いという印象を裏付けている。

主観評価、特に被験者および研究者自身による主観評価はバイアスや交絡因子を伴いやすく、可能な限り避けるべきであり、我が国における支援機器の科学的な開発のためには更に改善が求められる。

4-3 倫理審査

倫理審査についての記載状況を表 2.C にまとめた。倫理審査の状況は審査済み(Approved), 説明と同意(Informed consent), 要審査(Not described), minimal risk(May be minimal risk), 診療(Practice), 行政目的(Administrative purpose), 試作報告(Prototype development)に区分した。

説明と同意は説明の上で同意を得たとの記載があるもの、minimal risk は最小限の危険しか含まないので迅速審査が適用されると判断したもので、要審査の内数である。審査不要のうち、診療は Belmont Report の原則によって倫理審査の対象とはならない。試作報告は主としてハードウェアの開発を中心とした報告であり人を対象とした研究ではないので倫理審査の対象とはならない。行政目的の場合は倫理審査の対象とはならないと国際的にも考えられている。

審査済みとの記載があるのは3件に過ぎずあまりに少な

いと印象を受けるが、この予稿集においては倫理審査に関する記述を要求してはいるので記載がなくとも審査を受けていないことを表すわけではない。しかし、説明の上同意を得たとの記載を含めても研究倫理に関する配慮が不足しているとの印象は変わらない。

倫理審査は科学面と倫理面の両方から行われるので、本報告で検討したプロトコルの科学性についても倫理審査で検討されるべきである。これについても強調しておきたい。

5. おわりに

我が国における支援機器実証試験の科学性を増進させるために、前後比較の研究デザインの重要性、実証試験の相に基づいたプロトコルの提案を行うとともに、その実情に関する調査を行った。科学性が不足しているとの印象を裏付ける結果となった。よりいっそうの努力が求められる。

参考文献(URL のアクセスは 2012 年 9 月 10 日)

- (1) John I. Gallin, ed. (井村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨監訳), NIH臨床研究の基本と実際, 丸善, 2004.
- (2) Stephen B. Hulley他, (木原雅子, 木原正博訳) 医学的研究のデザイン第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009.
- (3) 山内繁, iBOTの臨床試験をめぐる, 日本生活支援工学会誌, vol 11, no 2, pp3-9, 2011.
- (4) John I. Gallin, ed. (井村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨監訳). NIH臨床研究の基本と実際, 丸善, p. 206, 2004.
- (5) E. G. DeRenzo and J. M. Moss, "Writing Clinical Research Protocols: Ethical Considerations", p.57-8, Elsevier, 2006.
- (6) FDA, "Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies", 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf>.

Table 2 Summary of Protocols of papers on R&D of Assistive Products in Proceedings of RESJA Conference, 2007-2011

A. Research Design							
	Phase I test	Phase II test	Phase III test	Phase IV test	Case report	Development report	Total
Time series design	2	4	1	1	1	2	11
Intervention without control	16	17	5	4		20	62
Descriptive cross sectional study				2		2	4
Case series					41		41
Development					3	13	16
B. Evaluation Functions							
Objective outcome	10	8	1	2	5	11	37
Subjective evaluation by subjects	5	8	3	3	7	6	32
Subjective evaluation by researchers		2	1		20	8	31
Subjective evaluation by professionals	1	1					2
Outcome not defined	1	1			4	3	9
No evaluation	1	1	1	2	9	9	23
C. IRB Review							
IRB review mandatory							
Approved	2					1	3
Informed consent		6		1		3	10
Not described	16	15	6	5		25	63
(May be minimal risk)	(2)	(2)					(4)
IRB review not mandatory							
Practice					45	4	49
Administrative purpose				1			1
Prototype development						4	4
total	18	21	6	7	45	37	134

倫理審査委員会申請にあたって

Applying IRB Review

○ 山内繁 (特定非営利活動法人支援技術開発機構)

Shigeru YAMAUCHI, Assistive Technology Development Organization

Abstract: This tutorial lecture aims at helping engineers who apply IRB review for the first time. Emphasis is placed on drafting research protocols. IRB review system is briefly described and guidelines of Japanese government are introduced. Scientific aspects and ethical aspects in IRB review are discussed. Scientific review includes hypotheses and end-points, research design and inclusion/exclusion criteria. Ethical aspects include informed consent, recruitment of participants and protection of participant's privacy.

Key Words: IRB, protocol, research ethics

1 倫理審査とは

1-1 はじめに

このチュートリアルでは倫理審査を初めて申請する理工系の研究者を対象として、基本的な事柄をまとめて解説します。理工系の研究者の方にまず理解いただきたいことは、人を対象とした研究においては、物理・化学に基礎をおいた伝統的な工学における決定論的アプローチがそのままでは適用できないこと、工学分野ではエキスパートであっても人を対象とした研究においては初心者であり、初めて倫理審査を申請するに当たってはそれなりの準備が必要であることです。倫理審査では特有の用語が使われ、考え方にも慣れる必要があります。今では倫理審査の参考書^(1,2)が日本語で入手できるようになっていますので、是非一読されるようお願いします。

はじめに、研究に関わる様々な倫理問題に関する以下の区別について指摘しておきます。

- ・ 違法行為 (Illegal Act) : カラ出張や預けなど会計上の違法行為など
- ・ 研究不正 (Scientific Misconduct) : ねつ造, 改ざん, 盗用などの研究上の不正行為
- ・ 生命倫理 (Bio-ethics) : ライフサイエンスの発展によって引き起こされた医療と道徳とのジレンマ
- ・ 研究倫理 (Research Ethics) : 人を対象とした研究において引き起こされる倫理的ジレンマ

倫理審査は最後の研究倫理に関わるものであり、研究によって引き起こされるかも知れない倫理問題をあらかじめ点検するための仕組みと解釈できます。

1-2 倫理審査のはじまりと発展

人を対象とした研究における倫理問題が大きく取り上げられたのはニュルンベルク裁判に際してナチスの人体実験を裁くために策定されたニュルンベルク綱領です。それに続いて、1964年には世界医師会によってヘルシンキ宣言が採択されました。その後も研究において倫理上の様々な事件が発生し、アメリカでは1974年に国家研究法を制定し、人を対象とする研究は倫理審査による承認を必要とする連邦規則を制定しました。

1975年世界医師会東京大会における改訂において、ヘルシンキ宣言に倫理審査の要件が取り入れられました。なお、ヘルシンキ宣言はその後改訂作業が続けられており、最新のものは2008年ソウル大会において採択されたものです。ヘルシンキ宣言を使うときは最新のものを使うようにしてください。

1-3 倫理審査の枠組み

日本においては上記より遅れて2001年に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、2002年に「疫学研究に関する倫理指針」、2003年に「臨床研究に関する倫理指針」がそれぞれ制定され、倫理審査が規定されました。これらは数回の改訂を経ていますが、最新版はいずれも2008年版になります。

理工系の研究においては疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する事象の頻度および分布ならびにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究)を取り扱う事はあまりないと思われ、ほとんどは「臨床研究に関する倫理指針」(以下「臨床研究指針」)を想定することになります。

上記指針のいずれにおいても、人を対象とする研究は研究機関の機関長(学部長, 研究科長, 研究所長, 病院長など)は、倫理審査委員会を設置し、研究計画をあらかじめ審査の上で、その意見を尊重して研究の実施を許可することとされています。従って、それぞれの機関の規定に基づいた倫理審査に従うことになります。このとき、臨床研究指針の対象とする研究計画については、臨床研究指針を厳密に守った審査が行われることになります。

理工系の研究機関においては臨床研究指針が厳密には適用されない場合が多いと思われれます。たとえば電動車椅子の実証試験の場合などです。この場合、臨床研究指針を厳密に適用する必要はありませんが、「侵襲のない介入研究」の規定を準用すべきであると考えます。指針を厳密に適用する必要のない場合に研究機関としての規則があれば、そちらを優先した審査が行われることになります。

倫理審査の申請書の様式はそれぞれの審査委員会が審査をやりやすいように決めており、その審査委員会が欲しい情報が得られるように作られています。従って、様式の注意書きをよく読んで申請書を作成することが大切です。

2 審査のプロセス

2-1 倫理審査委員会

倫理審査委員会の構成は自然科学分野の専門家だけではなく、人文・社会科学の有識者、一般の代表者からなるとともに外部委員を含むこと、男女両性からなることが規定されています。アメリカでは5名以上で構成するとされています。

実際の倫理審査のプロセスは委員会によって違っていますので、申請先の審査委員会の状況を知っておくことが必要です。審査会の開催日、締め切り日時が公開されています。

ば締め切りに間に合うように申請書を提出してください。審査に要する期間についても、提出する審査委員会の事務局の様子を聞いておくことが勧められます。生活支援工学会の倫理審査委員会では4-5週間程度を基準にしていますが、おそらくこれが最短期間かと思われます。

委員会によっては担当委員が調査をして委員会で報告する場合、委員全員で意見を出す場合などプロセスは違っていますが、審査委員会までに疑義照会によって申請者の意図を明確に理解すること、問題点を解決しておく事にとめるのが普通です。また、審査委員会でのヒアリングを原則とする場合もあれば、書面審議を原則とする場合もあります。これらについても事務局に問い合わせしておくとい良いでしょう。

2-2 倫理審査における判断基準

倫理審査における判断基準はリスクをベネフィットが上回ることとされています。このことは我が国の指針では明示的に記述されてはいませんが、ベルモントレポートで善行の原則の下に発展されてきた考え方で、ヘルシンキ宣言にも採用されています。

ベネフィットといっても被験者が直接的に受ける利益を指すわけではなく、それによって社会の受ける便益を重視します。申請書の中の便益の欄には個人的な利益については触れる必要がなく、その研究によって社会の受ける利益が目されます。個人的な利益がある場合には、当然記載すべきです。なお、被験者謝金がベネフィットであるとする考え方もありますが、ベネフィットとは考えないのが我が国の一般的な考え方です。

2-3 科学面と倫理面

臨床研究倫理指針には倫理審査委員会の任務として「倫理的観点および科学的観点から審査し・・・」と規定しています。倫理審査に当たっては倫理面のみならず科学面からの審査が必要であると規定しています。ヘルシンキ宣言でも、「・・・一般的に受け容れられた科学的原則に従わなければならない。」と記されています。

「倫理審査」でありながら「科学面」からも審査すべきであるというのは奇異に感じられるかも知れません。しかし、科学的に基礎づけられない研究計画はそれ自身倫理的ではありません。リスクと衡量されるべきベネフィットの根拠となるのが研究計画の科学面です。科学面に根拠がなければ、ベネフィットも根拠がないわけですから、ベネフィットがリスクを上回ることはいずれもありません。リスクがほとんどなかったとしても被験者の時間を無意味に浪費する点で倫理的ではありません。

審査の手続き上は、最初に科学面の検討を行い、科学面で問題がないことを確認した後で倫理面の審査に入るのが一般的です。

3 プロトコル審査のポイント

倫理審査の申請のためのプロトコル(研究計画書)の作成のために、主要な要素について審査のポイントについて述べることにします。

3-1 科学面の審査

科学面の審査とは、人を対象とする研究が科学的に十分な根拠のあるものであるかどうかを審査するものです。何よりも研究の結果得られる結論が十分に一般化できるエビデンスになるかどうかという点が問題になります。

3-1.1 仮説とエンドポイント

ここで注意したいことは「科学性」が問われているのは工学に関する部分、すなわち開発した支援機器の動作原理

や開発している医療関連機器の原理には限らない点です。理工系の研究者にとって最大の困難は人を対象とした観測・測定とその解釈にあります。

最初に述べたように、人を対象とする研究においては決定論的アプローチによることはできません。介入に対する人間の反応に影響を与える要素があまりに多いために、そのすべてを制御することは不可能であるためです。

そこで生物医学領域において20世紀半ばから発展してきたのが推測統計学に基づいた仮説検証型の方法です。ベルモントレポートは診療とは区別された研究の定義として「仮説の検証によって一般化できる知見を導き出す」行為であると定義しています。すなわち、研究の中心課題を仮説の形で表現し、仮説を検証するための鍵となるアウトカム変数(現象の結果を表現するものとして観測するパラメータ)をエンドポイントとして定義します。アウトカム変数の組み合わせによってエンドポイントを定義することもあります。次に、エンドポイントを用いた統計的仮説として仮説を表現し、観測されたエンドポイントについて推測統計学に基づいた検証を行います。

これが生物医学領域における統計的手法の意義で、対馬先生のチュートリアルはこのための手続きをお話いただいたものです。

ここで重要なことは、エンドポイントが客観的に観測できるように定義されていることです。支援機器の開発における実証試験などで、「使い勝手が・良い/悪い」の2択などの主観評価に頼りがちです。このような素朴な主観評価の場合、研究者と被験者の関係が問題となります。研究者が大学や国立研究機関である場合にこれら機関の権威のために研究者に都合の良い返事をしがちです。また、研究者が主治医である場合、信頼関係のために主治医に都合の良い返事をしがちです。このようなバイアスを排除するためには、エンドポイントを客観的に評価する事が必要です。

3-1.2 研究デザイン

科学性の話題の中で理工系の研究者にとって奇異に写るものの一つが研究デザインです。生物医学系の研究においては、事実の記載による記述的観察研究にはじまり、一般化できる知見として確立する一連の流れの中で、統計的手法に適した手続きとして研究デザインを選択します。

研究デザインは大きく観察研究と介入研究とに分けられます。観察研究は研究者が現実に介入することなく観察し、予測因子(時間的あるいは生物学的に先行しているパラメータ)とアウトカム変数を記録します。介入研究は、特別の予測因子として研究者による操作を定義し、アウトカムへの帰結を記録します。介入は被験者を2群に分けて別の予測因子の元におく場合や平常とは異なる操作、たとえば開発した支援機器を試用したりする場合などがあります。

生物医学領域では最も信頼の置ける研究デザインはマスキングしたランダム化臨床研究(RCT: Randomized Clinical Test)であるとされています。しかし、場合によってはRCTによることが困難であったり不可能であったりするため、他の研究モデルも使われます。

研究モデルの選択が重要であるのは、観測値の系統誤差であるバイアスや真の因果関係を隠して研究結果の解釈に誤りをもたらす交絡因子の影響を排除するために、様々な工夫が求められるためです。研究モデルの詳細については教科書⁽⁴⁻⁶⁾を参考にしてください。

3-1.3 被験者の選択/除外基準

理工系の研究者にとって容易ではないのが選択/除外基準です。選択基準というのは被験者として対象とするグル

ープの定義であり、除外基準というのは被験者から除外するグループの定義です。重要なことは、選択/除外基準が生物学的に明確に定義されていることです。選択/除外基準というのは、理工系の研究における材料の組成や熱処理、形状の定義に相当しており、被験者の属性を定義するものです。このために、選択/除外基準がしっかりしていないと研究の科学性が担保されないこととなります。

医学の素養のない理工系の研究者にとっては選択/除外基準を定義するのは実際には容易ではありません。理工系の研究者で選択/除外基準の設定にあまり慣れていない場合は、医学の専門家に相談する事を勧めます。なお、「理学療法士に選択を依頼する」といった記載を見かけることもありますが、選択/除外基準をきちんと定義しないままでそのような依頼をすることは、研究の結論に都合の良い被験者を集める「被験者バイアス」の疑いをかけられる原因となるので極力避けるべきです。

3-2 倫理面の審査

倫理面の審査は、研究が人を対象とするときに引き起こされる倫理的問題を回避するためのものです。人を対象とするための特有の考え方が含まれますのでこれらをよく理解することが求められます。

3-2.1 インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは十分な説明のもとに研究への参加を被験者が自発的に同意する事を意味しています。ニュルンベルク綱領第1項で規定されて以来、人を対象とした研究の倫理面における最も重要な要素であると位置づけられています。

プロトコルにはインフォームドコンセントの取得の方法、説明事項などについての記載が求められます。被験者に文書で説明する場合は説明文書を添付し、審査の対象とすることが一般的です。インフォームドコンセントの取得の方法としては、威圧や誘因のないことを明確にする必要があります。

特に重要なのは、インフォームドコンセントの取得を担当するのが主治医、施設管理者、医療関連職の担当者、教育機関の教師など被験者候補と何らかの依存関係にある場合で、そのような場合には他の研究者に担当してもらう等の工夫が必要になります。

説明文書については、実験の手順、被験者の負担とリスク、社会に対するベネフィット等が被験者候補に誤解なく伝わる書き方が求められます。倫理審査委員会が説明文書のひな形を用意している場合には、それを利用するのが良いでしょう。

特別な場合として、無記名の質問紙調査の場合について言及しておきます。調査の内容が個人情報を含まず、フェースシートに「調査紙の提出をもって研究への参加に同意されたものとさせていただきます。」等の記載により、同意書への署名を省略することもできます。

3-2.2 被験者の募集

被験者の募集手続きも倫理面の重要な要素です。倫理審査において点検するポイントは威圧や誘因、欺瞞など倫理的でない要因がどれだけ排除できているかという点にあります。

被験者を公募する場合は、公募広告の原稿を添付する必要があります。公募のためには、研究者、研究機関、研究の目的、応募の条件、被験者の選択・除外基準、実験の手続きの簡単な説明と被験者の負担、実験場所、被験者謝金等の情報を明らかにする必要があります。

機縁募集の場合、研究者との個人的関係に依拠するとこ

ろが大きく、威圧や誘因を伴いやすいので、それらを避けるための配慮を記載しておくことが必要です。

3-2.3 個人情報の保護

個人情報の保護が倫理審査の倫理面で取り上げられたのはそう早いことではなく、ヘルシンキ宣言では2008年版で初めて取り入れられています。

個人情報の保護とは、個人を同定できる情報を適切に利用するための配慮のことで、不用意に第三者に渡ることのないように管理することを指します。

通常は紙ベースのデータは鍵のかかるキャビネットに保管します。電子データは外部記憶装置に格納し、使用するときPCに接続するなどの手段が採用されます。電子ファイルにパスワードをかけたり暗号化したりするなどの対策が取られることもあります。

個人情報を簡単かつ確実に保護する方法は匿名化することです。データの記録後直ちに個人情報とデータを切り離して連結不可能匿名化すれば、データから個人を特定することはできませんのでデータは個人情報ではなく、個人情報としての取り扱いをする必要はありません。

実験の期間が数日から数ヶ月にわたるときは連結不可能匿名化してしまうと前回のデータとの連結が不可能になります。そこで、氏名の代わりにコードを付与し、氏名とコードの対応表を作り、対応表を安全に保管する方法が連結可能匿名化です。必要があれば、対応表を用いて個人を特定した処理を行うことができますが、データにはコードしか記載されていないのでデータを個人情報として取り扱う必要はありません。

このような場合、研究の終了までは連結可能匿名化としておき、終了時に対応表を破棄し、連結不可能匿名化とすることが勧められます。

4 おわりに

倫理審査のためのプロトコルについて概略をみてきました。時間の制限もあり、これだけでは十分とは云えません。倫理審査のためには慣れていただくのが一番ですが、同時に、参考書によって学習されることを期待します

参考文献

- (1) ロバート・J・アムダー, エリザベス・A・バンカート, (栗原千絵子, 斉尾武郎訳) “IRBハンドブック” 第2版, 中山書店, 2009.
- (2) 尾藤 誠司, “いざ、倫理審査委員会へ”, 健康医療評価研究機構, 2008.
- (3) The Belmont Report, 1979, <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. [津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子による日本語訳は <http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/p559-68.html>]
- (4) John I. Gallin, ed., (井村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨監訳), “NIH 臨床研究の基本と実際”, 丸善, 2004.
- (5) Stephen B. Hulley 他, (木原雅子, 木原正博訳), “医学的研究のデザイン第3版”. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009.
- (6) 折笠秀樹, “臨床研究デザイン”, 真興交易医書出版部, 1995.

支援機器臨床試験の倫理審査

山内 繁

”Ethical” Review of Clinical Test Protocol for Assistive Products

Shigeru Yamauchi

1. はじめに

支援機器の臨床試験に関して倫理審査が行われるようになったのは最近のことである。倫理審査によってより有効な臨床試験が行われるようになってきたが、まだ解決すべき問題を抱えている。

2. 支援機器臨床試験の課題

臨床試験の目的は、開発中の支援機器の安全性の確認および有効性の検証にある。実用の場面ならびに臨床試験における安全性のいずれも、あらかじめリスクアセスメントによってリスクを最小にしておき、それを臨床試験によって確認する。

有効性の評価は、その機器によってもたらされる便益の評価であり、試験の科学性によって担保される。そのための主要なツールが研究デザインである。

生物医学研究においては、物理化学系研究のような決定論的アプローチをとることができない。このために創出されたのが生物医学研究の研究デザインである。制御可能な因子（予測因子）を制御し、意味のある因子（アウトカム）を観測・記録しその他の因子を偶然の因子と見なす。推測統計学に基づいた仮説-検証型の論証によって結論を得ようとするものである。

支援機器実証試験においては、被験者数を十分に大きくすることが困難であること、プラセボや盲検化が使えないためにRCTの研究デザインの採用は困難である。このため、自己対照型の研究デザインが改善の策となる。

2007-2011年のリハ工学カンファレンスで発表された論文のうち、支援機器開発に関する論文134篇について研究デザインを調査した結果、自己対照は11篇に対し、対照のない介入は62篇であった。また、何らかの客観指標を観測していたのは37篇で、他は主観評価に基づいたものであった。信頼性の高い客観的エビデンスを獲得できる研究デザインの普及は我が国における支援機器臨床試験の最大の課題である。

3. 倫理審査の課題

倫理審査は「臨床研究に関する倫理指針」で要求されていること、論文投稿に際して倫理審査が要求されることなどのために必要であると認識されるようになった。これらの要求は、ヒトを実験材料としてリスクにさらすことの社会的許容要件として設定されたものである。

我が国では倫理審査が義務化されていない上に罰則もないため審査体制の整備は遅れている。また、審査委員、研究者への教育体制も進んでいない。これらは我が国の審査体制を確立するための基本的課題である。

4. 科学面の審査

倫理審査委員会によっては科学面の審査が不十分な場合がある。さらに、審査委員、研究者の教育においてもプロトコルの科学面はもっと注目されて良い。

科学面における審査の主な観点は、選択/除外基準、研究デザイン（予測因子とアウトカムがツールとして用いられる）、仮説とエンドポイントである。

アウトカムから導かれたエンドポイントを評価関数として仮説の成立を検証するわけであるが、支援機器の実証試験においては統計的有意性を保証するだけの被験者を確保できるとは限らない。この困難を解決することは容易ではないが、その解決策は未だに見出されていない。

科学面の審査においてしばしば看過されるのは交絡因子とバイアスである。交絡因子はアウトカムと関連を持つが結果に誤りをもたらす可能性のある因子であり、バイアスは何らかの原因でもたらされる系統誤差である。プロトコルの策定、科学面の審査のいずれにおいてもこれらに関する検討が不十分であることが多い。

5. 倫理面の審査

倫理面の基本原則は、ヒトを対象とした実験は可能な限り避けるべきであることである。被験者数も可能な限り少なく、試験時間、試験期間も可能な限り短く設定すべきである。また、被験者の負担、リスクは最小限とすべきである。これらの原則は時として科学面からの要請に反するが、倫理審査において十分には検討されないこともある。

倫理面の審査では、インフォームドコンセント、被験者募集および個人情報の保護が主たる審査項目である。これらについては臨床研究倫理指針に概略がまとめてあるが、ケースバイケースで考慮すべき事項も多い。

6. まとめ

支援機器臨床試験における倫理審査の問題点を概観した。これらの課題を解決し、科学的な臨床試験の普及に期待したい。

発表者紹介

1985.10: 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所
障害工学研究部長

1992.4: 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所
長

2005.4: 早稲田大学人間科学学術院特任教授

2010.4: 早稲田大学研究推進部参与

2005.10: NPO法人・支援技術開発機構理事長

2010.7: ISO/TC173/SC7（アクセシブルデザイン）議長

ロボット介護機器開発パートナーシップ

オブザーバー講義③

倫理審査について

2013.2.28

平成25年1月23日、1月30日、2月6日

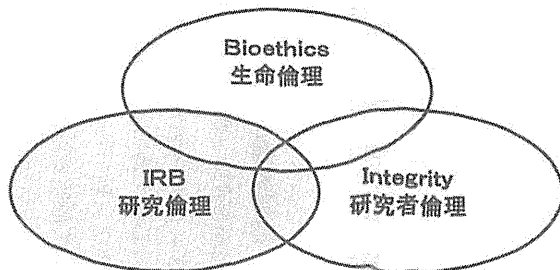
諏訪 基

国立障害者リハビリテーションセンター研究所顧問
(日本生活支援工学会 倫理審査委員会 委員長)

1

対象は研究倫理

- 3つの倫理問題のうち、研究倫理を審査します。
 - 生命倫理 (Bioethics) 人の生命に関わる倫理的問題。臓器移植等。
 - 研究倫理 (IRB) 人間(被験者)を用いた研究に関わる倫理的問題。
 - 被験者の保護
 - 研究者倫理 (Integrity) 研究者の行動の公正さに関わる倫理的問題。
 - 論文の盗用、データの改ざん・捏造の防止



米国ではIRB (Institutional Review Board) と呼び、「倫理」という表現は使っていない。

2

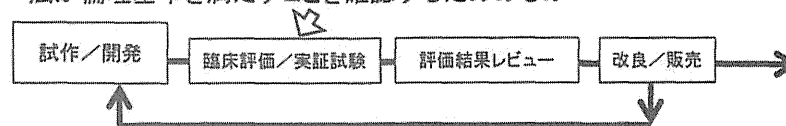
研究倫理審査の目的は？

- 実証試験に対する社会の理解と協力を得るため。
 - 被験者の人格の尊厳及び人権の尊重その他の倫理原則が守られていること
 - 被験者の個人情報を守る体制が整っていること
 - 科学的原則に則った方法に基づいていること
 - 試験結果を、論文投稿や学会大会発表、を行う場合は必須。カタログにデータ記載の場合も必要。
- 「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)には、人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨しています。
 - 「ヘルシンキ宣言」第2項:「本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、世界医師会は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。」
- 実証試験での倫理審査は法律等で「義務付けられているものではありませんが」。
 - 支援機器の実証試験を実施する場合でも、人間を対象として実施する場合に倫理審査を法律で義務付けている国もあります。支援機器が医療機器として扱われていることに拠り、我が国と事情が異なる点もあります。米国は、倫理審査は公的資金で研究する場合に限られますが、倫理審査が義務付けられます。
- 医学研究の場合は「臨床研究に関する倫理指針」(厚労省)が提要される。

3

倫理審査の対象は実証試験の「実施手順」の妥当性

- 倫理審査とは、福祉用具・介護ロボットの実証試験(臨床評価)の実施方法が倫理基準を満たすことを確認するためのもの



- “科学性”の審査は、臨床評価の際の方法論と手順(プロトコール)が対象。実証試験の結果が第三者からみて妥当だと認めてもらうことができる“手続き”に即したものであるかを確認するためのもの。
- 福祉用具・介護ロボットそのものの倫理性(生命に関わる問題、人間の尊厳にかかわる問題、信仰の自由にかかわる問題、他)の議論は、ここでの倫理審査の対象外。

4