

新規手術・手技の研究および診療に係る監視と規制

研究代表者・分担者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部

研究要旨

目的：文献および公開情報を基に、新規の手術・手技を主とした外科領域の技術革新の監視・規制に係る現状と、これらを制度化・運用する上での課題について、国内外のこれまでの議論ならびに取り組みを整理することを目的とした。

方法：科学論文書誌データベース、海外政府機関公開文書レポジトリ、インターネット情報の検索などにより、新規の手術・手技を含む医療技術・治療・（介入）研究の監視・規制に関する国内外の文献を収集した。その後、手術・手技の技術革新における安全性・有効性にかかる問題および対応にかかる報告、課題、議論・提言などを整理した。

結果：(1) 臨床研究の監視と規制についての通則・制度、(2) 医療行為の監視と規制についての通則・制度、また医療における技術革新と医師の裁量範囲について、(3) 診療における手術手技の特質、医薬品・医療機器との相違、(4) 手術・手技にかかる臨床研究の特徴、研究と診療の区分、手術・手技の特殊性、および(5) 新規の手術・手技を含む新規の（侵襲的）医療技術の安全性向上ならびに有効性検証を推進するための提言および取り組み事例、について取りまとめ報告した。

結論：新規の手術・手技の安全性・有効性の向上を図る制度を考える上での諸点を整理した。これらには、新規の手術・手技の定義、事前審査や事後評価のための指針の明確化、実施・管理面での問題、研究・評価と診療・治療との区分に係る課題、また先駆的な取り組み事例が報告された。これらを踏まえ、我が国における現状を把握すること、さらに研究・診療の推進と被検者・患者の安全性を両立して実現する体制の整備が望まれる。

A. 研究目的

新規の手術・手技を主とした外科領域の技術革新（イノベーション）の監視・規制に係る現状と、これらを制度化・運用する上での課題について、国内外のこれまでの議論ならびに取り組みに関する文献および公開情報を基に整理し総覧することを目的とした。

B. 研究方法

1. 公開情報の検索と収集および総覧

科学論文書誌データベース（Medline、医中誌、ProQuest）、海外政府機関公開文書レポジトリ、インターネット情報の検索などにより、新規の手術・手技を含む医療技術・治療・（介入）研究の監視・規制に関する国内外の文献を収集した。その後、これらの文献における、手術・手技の技術革新における安全性・有効性問題についての問題報告、課題、議論・提言などを整

理した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報、非公開情報を扱わないため、該当しない。

C. 研究結果

1. 臨床研究の監視と規制

臨床研究（clinical study）に関しては、過去に社会問題となった医薬品の開発研究の事例への反省を踏まえ、被験者保護、研究公正の確保、科学的妥当性や試験効率の向上など、介入手段に依らず求められる基本的事項が整理され、規範や制度が設けられてきた。ニュルンベルグコード、ヘルシンキ宣言、ベルモント報告、米国連邦規則 45CFR46（the Common Rule）、優良臨床試験規範（Good Clinical Practice, GCP）、人を対象とした医学研究に関する倫理指

針等は代表的なものである。また、近年のものとして、EU による 1997 年の Oviedo 会議宣言「生物学および医学の応用に関連した人権と尊厳の保護協定(ETS164)」などが挙げられる。

これらにより、臨床試験 (clinical trial) を代替検証手段のない場合に限定すること、介入・比較手段の臨床的均衡原則 (clinical equipoise)、研究手順書 (プロトコル) の作成と事前審査、臨床試験前の非臨床試験・動物実験の実施、第 I 相から第 III (IV) 相に至る試験段階の設定、ランダム割付や二重盲検といった試験デザイン、研究参加者・被験者の人格や権利の尊重、説明同意 (インフォームド・コンセント, IC) の必須化、被験者負担の最小化、有害事象の監視などの原則、さらには依頼者・研究者・医療機関・審査委員会 (Institutional Review Board, IRB) の役割・責任の明確化などが整備されてきた。中でも、1979 年に公表された米国 Belmont レポートは、研究 (research) と診療行為 (therapeutic practice) を明確に区別して定義した点で画期的であった。ここで、診療は個々の患者の幸福 (well-being) を向上させることのみを意図した合理的に成果が期待される介入であり、その目的は具体的な個人に診断、予防あるいは治療を提供するものとされた。他方、研究は、仮説を検証して結論を導き、一般化可能な知識を生み出すために計画された行為と定義され、通常、この目的と手順は事前に研究の実施計画・手順書に記載される。

もっとも、こうした取り組みにおいて先駆的であった米国においても、研究の監視・規制は万全なものとは言い難い。例えば、研究における被験者保護については前述の連邦規則が原則を定め、連邦保健省 (DHHS) 下にある被験者保護局 (Office for Human Research Protections, OHRP) が規則の解釈、施行、監視を担当する。しかし、連邦補助金によらない研究、また連邦関連機関保証制度 (Federal-wide assurances, FWA) の非認証施設で行われる研究は、直接的規制の対象外である。連邦法に加えて州法が研究の監視・規制を定める場合でも、概して法令権限の及ぶ範囲は限定的である。したがって、介入的治療 (技術) の実施が、いわ

ゆる研究の定義に則さない場合はもちろん、研究とされても連邦補助金を受けず FWA の対象とならない小規模施設で実施される場合には、規制法令が存さないという事態が生じている。

2. 医療行為の監視と規制

法理的観点から見ると、医療行為・医療技術の規制の設計においては健康政策のあり方一般と同じく、極めて父子主義 (パターンリズム, paternalism) 的な制度から、極めて自由主義的 (リベラリズム, liberalism) 的なものまで幅広い選択肢が可能である。これらを新規医療技術の規制に適用すると、前者は未検証の全治療手段について適用前に厳格な評価を課すものとなり、後者は患者・医師の意志・契約に基づいた医療過誤 (補償) 原則 (medical malpractice doctrine) に委ねて公的な関与を最小限に止めるものとなる。

現状、医師の行為が何らかの法令下にあるのは間違いないものの、直接的な規制対象となることは稀である。診療行為の大部分については、専門家 (職能) 団体あるいは学会等による行動規範や指針・ガイドライン、専門的な知識と技能の認定や資格制度、また診療行為への不満足や失敗に対する民事・刑事上の懲罰・過料あるいは弁済 (制度) が診療行為を左右している。さらに、患者・医師間の信託原則 (fiduciary principle) に基づく行為の規制や責任の課し方が付加される。このように、医療における治療法の選択は概して患者の同意下で医師の裁量権の中にあると理解されている。

1990 年代初頭より広く提唱されるに至った「根拠に基づく医療 (Evidence-based Medicine, EBM)」は、入手可能な範囲で最も信頼できる根拠を把握した上で、個々の患者に特有の臨床状況と患者の価値観を考慮した医療を行うための行動指針である。これにより、医療における判断の主軸を個人的経験や専門家の意見あるいは出版論文に拠るものから、無作為割付による比較対照試験などから得られる科学的根拠に基づくものへ移行が図られるとともに、各領域において学会が主導した診療ガイドライン (evidence-based clinical practice guidelines, CPGs) が作成された。医療の場において CPGs

は、医療過誤訴訟からの保護策として期待される一方、科学の進歩や患者の容態に合わせて創意工夫を施す妨げになると批判されてきた。

他方、医療・医学の進歩を期す上で、患者のためという目的に沿っていけば、最善の医学的判断を許容すべきであり、標準治療からの逸脱、また正式な臨床試験の枠外で新たな手法を試みることも許されるべきといわれる。さらに近年、治療手段選択の判断に先立って十分な科学的根拠を蓄積することが困難なものになりつつあり、新規医療技術の未検証段階における実施が不可避となる場合が生じている。例えば、ゲノム医療など患者の詳細な個別条件に対応した治療は、患者の自己決定による治療選択の広がりとも相まって、個別具体的に少数の対象限定で実施されるため、診療方針の標準化・一般化が難しい。

医薬品・医療機器に関しては、その製造・販売に先立ち一定の用法・用途を定めた上で製造・販売を許可する制度が存し、それに先立って安全性・有効性の検証が必須とされる。また、この許認可のための臨床試験手順、製品の品質を保つための規範や制度も整えられている(14,15)。しかし、いったん市販された薬剤を適用外に用いること(オフラベル使用)が禁止されないことが示すように、この制度は基本的に流通規制である。臓器移植、再生医療、遺伝子治療のように、倫理的また技術的な懸念から特別な法あるいは制度下で監視される医療行為は例外的である。一方、外科領域の新規手術・手技は、動脈管開存に対する結紮術の導入・確立などの古典的事例が示すように、規制当局の監視下でない診療の現場において技術の変更・革新が行われる場合が多々ある。手術・手技は患者個々の症例に対する医学的判断に基づいて選択される医療行為であると理解されるためである。

結果的に、医療行為の監視・規制という領域において政府・公共政策の果たす役割は、極めて限られ、医師をはじめとした医療専門職の免許制度、医療施設の許認可・監査、医療事故や院内感染症など有害事象発生時の医療監査、医療費の公的保険制度等に主眼が置かれている。例えば、米国において、連邦政府は医薬品、血

液製剤、医療機器に関する規制を、州政府は診療に関する一般則、職業規範に反する行為への罰則、麻酔処置・外科手術に関する技能・場所の要件設定を、さらに専門医認定団体(American Board of Surgery など)による資格審査が導入されるなど公私機関による重層的な監視・規制が制度化されている。医師に大きな裁量が付与される一方、専門家・学術団体に自主規制が期待され、政府役割は限定的なものに留まるという状況は、他国でもおおむね同様と推察される。

こうした現状を背景に、新規の医療技術の導入・実施、あるいは技術革新においては、研究(計画)と同等の厳格な事前・事後審査を行い、患者を(少なくとも)研究における被験者と同等に保護することが望ましいとの議論が存する。

3. 診療における手術手技

医療行為(技術)の導入・実施の規制・監視に関して、医薬品・医療機器と手術・手技との間に大きな制度上の差異が存するのは、これら二者の歴史・社会的背景に依る部分が多い。医薬品・医療機器に関しては製造・販売業者(したがって製造物責任)が存在し、製品およびその効果は均一で処方する医師の技量に依らないと理解され、また製品が上市されると短期間のうちに広く用いられる。さらに、これらには大規模で重篤な健康被害(薬害)が社会的問題となった過去があり、そのたびに、安全性および有効性の監視制度、さらには製造販売の許認可制度が整えられてきた。

他方、手術・手技においては、手術対象となる患者の(生物学的また病状の)多様性、また術者の技量、また周術期・術後管理によって結果は大きく左右されること、手術・手技は一般に特許(権)の対象とならず個々の(外科)臨床医によって個別に実施されること、外科的治療手段はしばしば治療法の最終的選択肢と見なされること、さらに臨床試験における盲検化が不可能で事前審査が困難なこと等の要因により、医薬品における上市許可のような規制に馴染まないとされてきた。

しかし、外科領域における技術革新(イノベーション)が、特にその初期段階において健康

被害を生ずる事例は、米国における内視鏡的胆嚢摘除術、英国の小児心臓外科手術など枚挙に暇がない。新たな技術の安全性・有効性は術式そのものとともに、術者の技術に依拠する部分が大きく、術式の有効性および術者条件などが評価され定まるまでに診療としてある程度の期間実施されることが避けられない。内視鏡的胆嚢摘除術や頸動脈血管形成術における有害事象多発においては、術者の経験不足が大きな要因とされ、新規の技術（手術・手技）の実施に関する習熟度が問題とされた。他方、新たな術式の（条件でなく）実施可否そのものが社会的問題となった事例は少ない。

医療専門職の自律性（autonomy）の重視、診療（特に手術・手技）における創意工夫・技術革新の強調、さらには外科医が自身を患者の状態に合わせて治療を個別化（カスタマイズ）するアーチストと見なす傾向は根強い。加えて、診療・研究（臨床試験）における患者への説明で不確実性を明示・強調すると患者不安が掻き立てられ医師・患者関係を損ねる可能性があること、他に有効な選択肢が無い患者が新規手術のリスクを（不合理に）受け入れる一方、術者・研究者はこれを（不当に）助長するという懸念も表明された。こうして、診療における医師の裁量を保障するため、また専門的判断が求められる事項で外科医自身による自主規制が望ましいという意見に沿って、こうした事例に対しては学会など専門医団体による一時的実施停止措置（モラトリアム）や資格審査制度の創設などの対応が図られてきた。

新規の手術・手技に関して最も法的に整っている制度は、患者の健康被害を遡及的に補償する不法行為責任（tort liability）を問う法令・規則である。新規手術などの革新的治療は、この点で医療過誤に関係する法令で扱われ、医学界で総じて受容されている標準的治療からの逸脱を調査し、遡及的に医療過誤の視点から医療行為が判断される。これには技術の新規性や術者の経験・技量・成績を含め患者への説明同意が不十分・不完全であったこと（説明・情報開示）の責任、治療の有効性・安全性また倫理性などについての判断責任、さらに合理的に期待される治療結果が得られなかった場合・健

康被害が生じた場合の（信託）行為責任が含まれる。

EBM を目指す潮流と歩を合わせ、米国外科学会は 1994 年に新規手術が広く患者に用いられる前にその有用性と安全性が重要であるとの提言を行い、翌 1995 年には新規手術と既存・既知の手術との比較評価の重要性を説いている。しかし、外科医が十分な臨床試験の結果ではなく、比較対照のない少数の症例報告に基づいて新たな術式あるいは術式の変更を試みることは、その後も特殊なことではない。公刊論文に現れた外科領域の技術革新のうち、医療機関で委員会の審査を経たもの、新規性を患者に十分開示（説明同意）したものは一部に過ぎなかったと報告されている。

こうした背景を踏まえながらも、治療の有効性の検討、安全性の保障、また患者・被験者の権利保護の観点から、医療で用いられる手術・手技に対する公的監視・規制のあり方が医薬品・医療機器に対するものとは大きく異なり、十分な制度が整えられていないことが各国で問題視されている。中でも、英国「ブリストル報告書（Bristol Report）」は、有効性・安全性が未検証の治療法・手術手技は倫理審査ならびに独立機関による監視下で実施されるべきとの提言を行った点で画期的であった。同様の勧告は、その後、繰り返し行われた。

4. 手術・手技に係る臨床研究の特徴および問題点

1) 研究と診療の不可分性

外科領域の臨床研究、中でも手術・手技に係る研究は、人に対する介入（外科的侵襲）が治療行為であることが前提となっている。介入手段の有効性に対する十分な期待、あるいは臨床的均衡（clinical equipoise）の判断の下で実施されなければそれは倫理的と見なされないのは、研究の場合でも診療の場合でも同様である。

一般的に、臨床的な介入（侵襲）は、確立された治療法、革新的治療あるいは研究に分類されるが、診療と研究の（実際の）区別は、その判断基準が多様で不明瞭なことがある。医療を安全性・有効性の確実性で評価する場合、それが「（十分な効果が期待される）治療」であ

るのか「(時に研究とも見なされる)実験的行為」であるのかの線引きは時に困難であり、二者の間にはグレーゾーンが存在する。専門家集団においても意見の一致、認識の共有をしているわけではない(大きな術式変更も時に研究・実験的とは見なされない)。

臨床現場における技術革新、中でも新規の手術・手技は、日々の小改変・工夫の積み重ねを基にしており、治療を目的に1名の患者を対象として実施され、その結果(情報)は以後の患者に二次的利益を生ずる。このように、医師の判断の前提となる科学的知見は、正規に研究と銘打たれた研究から得られる情報のみでなく、1人の患者への治療の試行錯誤、あるいは(他に手段がないなどを背景とした)実験的治療の試行によっても創出されている。この観点からは、診療結果を遡及的に評価する観察研究もまた研究・診療の両側面を有し、医療はその結果が知識化される場合須く科学・研究的な側面を有すると解釈される。

前述のように、ベルモント報告書は介入・行為の内容でなく目的によって研究と診療(治療)を区別し、前者を科学的仮説の検証という一般化された知識の生成を目的とした行為、後者を患者自身の疾病治療を目的とした行為と定義した。これに依れば、治療が極めて新規性の高い(革新的、実験的あるいは安全性・有効性が未検証の)手術・手技を用いたものであっても、それが常に実験あるいは研究の範疇に帰されるものではない。本報告書はこの点に留意して、革新的治療(*innovative practice*)は研究と診療の両側面の要素を有すると指摘し、標準的(あるいは広く行われている)診療から大きく隔たったものであるというだけでこれを研究とは見なさないとする一方、治療の有効性・安全性の評価は一般的に研究の範疇に属すと考え、被験者保護のための審査実施が望ましいと提言している。さらに、特に新規性の高い(*only radically new*)手術に関しては、可能な限り早期に安全性・有効性の正式な評価を行うべきであり、いったん研究と位置づけられればそれに相応した被験者保護措置がとられることが期待されると付言している。

しかし、診療の検証・評価を「研究」と位置づ

けることは、実施される医療行為の意味、患者を被験者とするなどの役割変容を意味するため、慎重な取り扱いを要するとの意見がある。実際には、診療が研究と位置づけるか否かの判断(選択)の大部分は外科(臨床)医の判断に依っており、治療法を選択、実施判断における第一義的目的が患者治療であることの強調、さらには、いったん研究として扱われた場合の手続きの煩雑さを避けるため、研究としての評価が進まないという状況が見られる。

2) 研究・診療における手術・手技の特殊性

このように、新規の手術・手技は、医薬品・医療機器のように安全性・有効性を事前に厳密に評価されない。他方、手術・手技の技術革新には、他の医療とは異なる特質があり、独自の倫理的課題また運用上整理すべき課題が存すると議論されてきた。これまで議論された課題としては、新規性の定義、術者条件の扱い、評価基準、審査体制、症例登録制度、説明同意のあり方、費用・補償負担の区分などが挙げられる。

(表1)

新規性:手術・手技の評価を行う上で、評価すべき対象範囲の確定が問題となるが、研究の監視・規制においても同様である。しかし、既存の手術・手技からの逸脱・改変のうち、特に評価を要する新規性の範囲や程度(*minor/major revision, innovation*等)を定めることは時に難しい。術式の改変は大小の程度であることが多く、既存技術の新たな部位への応用、既存の術式・治療との新規併用の場合がある。性別・年齢・病状あるいは解剖学的変異など患者側の条件において新規と見なすのが適当な場合も存する。さらに緊急対応など、生体変化への対応の新規性という場合も考えられる。このような術式の適合(*adaptation*)は診療の不可分な一部であり、研究者・臨床医の恣意的な工夫の余地が大きい。

術者条件:手術・手技の実施による術後経過・成績は実施条件によって左右される。すなわち、術者の種別・資格(指導医・専門医、特定の講習受講者など)や実施症例数、実施体制(経験者の立会など)、施設の種別および体制(特定機能病院、審査・監視体制など)の状況である。

一般に、術者・施設は経験症例数を積み重ねることで治療成績を向上する。術者教育（場合により動物や遺体を対象に訓練を実施）や実施条件の制定も同様の効果を有する。同一条件で同一の対象に同じ手術手技が再現されることはないといわれる所以である。さらに当該手術手技の適用可能な症例が稀少である場合が少なくないこと、無作為割付による治療・介入の実施が困難であること、さらに患者にとっても術者にとっても盲験化が不可能であることが問題となる。盲験化では偽手術（プラシーボ手術, sham surgery）も想定されるが、人を対象としては実施困難である。

評価基準：治療成績の評価のためには、治療手段、患者・術者条件とともに、周術期・術後経過が標準化された指標に沿って登録・共有（蓄積）される必要がある。臨床試験の評価・報告の質を向上するためのものとして、臨床試験報告に関する統合基準（Consolidated Standards of Reporting. Trials, CONORT）が作成されており、医薬品以外の臨床試験についての拡大基準も提示されている。しかし記述項目の細分化、記載の詳細化は、評価のための手順を煩雑にするとともに、標準化や集計・解析を困難にする。また、これらの結果を共有あるいは公開する場合には、個人情報取り扱い（希少疾患治療の場合など患者が特定されるリスクが大きい）にも留意が必要となる。

審査体制：医療施設の内外で、当該手術手技実施の妥当性が審査される場合、技術面および倫理面での検討が求められるが、どのような体制が望まれるか、また可能かについては議論の余地が大きい。審査は施設内委員会（IRB）で十分に実施可能であり、効率的に行うのが良いと意見がある一方、広域から多様な委員を組織した地域審査委員会あるいは全国的（学会）組織で審査すべきとの意見がある。単一施設内の審査では審査に十分な専門家が確保できない、あるいは意見の偏りが生じる可能性、また症例の集積が不十分となる危険が存するためである。さらに、施設毎の委員会では結果の一般公開が困難であるとの議論がある。

症例登録：評価を制度化し運用するためには、手術・手技の実施および結果情報が収集され解

析、評価される必要がある。このためには、登録・評価を標準化した上で、現場（実施機関）における入力・管理、また登録情報の管理・集約を担当する中央機関の手順を明確にするとともに、必要な資源の確保、データの質の保障や保全のための体制整備が求められる。また、制度の実効性を高めるためには、こうした情報の登録および評価（利用）を任意とするか、法令・指針上の要件とするかが課題となる。

説明同意：患者への説明同意（IC）のあり方にも議論が多い。ICにおいては、上述した手術・手技の新規性、成績やリスク、代替手段などを開示して継続的なコミュニケーションを行うことが求められる。しかし、新規の手術・手技の場合には症例蓄積に乏しく成績が確定していないことが多いこと、術者・施設による経験や成績の違いをどこまで詳細に開示（場合により代替を提示）するかが問題となる。患者の非合理的なリスク忌避を招く可能性も危惧されている。

費用・補償負担：実施される手術・手技の標準術式からの変異（革新）を明示すると、保険による医療費の支払いや有害事象への補償が問題視される場合が生じ得る。一般的に、保険者は被保険者との契約に基づき、患者の医療上の必要性和治療の選択肢を考慮して医学的判断により医療費の支払い（償還）を行う。この支払判断は、当該技術（手術・手技）が標準的治療であり有効であることを前提に行われ、臨床的効果が不確定な実験的あるいは試験的治療は支払い対象から除外される場合が多い。新規技術を実験的（未知の部分が多い）と申告すれば、保険審査での疑義が生じ支払対象から外される可能性が大きくなるため、手術・手技の新規性を殊更に明示しない事例が報告されている。さらに、結果責任や訴訟リスクの増大懸念からも、治療指針から逸脱した治療法の導入を明示しない事態を招き得る。

5. 手術・手技の安全性・有効性向上への提言および 試み

1) **政策的な取り組み：**研究と診療の区別について、英国・国民保健サービス（National Health Service, NHS）運営母体（トラスト）

は、ガイドライン・判断支援ツールを提供している。これらには、研究・診療に関する区分として、研究 (research)・医療評価 (service evaluation)・医療監査 (clinical/non-financial audit) の 3 区分が設けられた。研究は科学的に正しい方法で一般化可能な知識を得て仮説に答える (仮説を立てる、仮説を検証する) 試みで、単純な記述研究も含むものと定義される。医療評価は実施される/された医療を定義・判定するための行為で、評価基準の設定あるいは達成 (可能性) を検討するもの。さらに、医療監査は事前に設定された評価基準に照らして医療の提供を評価・判断するもの、とされる。したがって、後二者に関しては、評価あるいは介入 (治療実施) 前に無作為割付は行われない。

研究・診療の場における手術・手技の新規性の定義については、区分基準の明確化と運用の実効性向上を目指した議論また試みが続いている。米国大学外科医協会は、小変更で特段の開示を要しないものを改変・逸脱 (variation)、患者にとって重要な意味を有する変更で開示を要するものを新規・革新 (innovation) と定義、研究についても一般化可能な知識の生成のために計画された系統的探索と明文化した。また英国・国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) は NHS とともに、関連病院で行われる医療手段についての審査・実施手続を明確化する目的で、各トラストで未実施のもの (研究開発関係の審査で承認された (臨床) 試験の一部として行われる高リスクのものを含む) を新規の手術・手技 (new interventional procedure) と定義し、各トラストには新規手術・手技審査委員会 (New Interventional Procedures Committee) を設置することを指示した。その上で、当該手術・手技に関する NICE 指針への準拠を確認すること、指針が存しない場合には、外部組織が定めた訓練基準を満たすこと、患者が当該手術・手技が特別な段階にあることを理解し説明同意において明示的に扱われていること、医療監査が適切に行われる体制にあり治療結果が当該手術・手技の継続実施の判断材料として報告される手順が整えられていることを実施条件とした。また、救命救急時などで適切な代替手段

がなく行われた新規の手術・手技に関しては、72 時間以内に委員長に報告することが義務づけられている。

手術・手技のエビデンス集積に向けた患者登録・レジストリ設置の動きとして、米国では (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) による手術成績の収集・分析、医薬品・医療機器に関する健康有害事象報告制度の拡張適用、診療成績評価に向けたデータ標準化による情報利用の促進、保険支払請求情報を用いた市販後調査などビッグデータの分析などが計画され、例えば、米国退役軍人局 (VA) 医療制度では 1992 年、National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) による手術結果の追跡を可能とした。また、米国外科学会も連邦補助金を得て同様のレジストリを試行設置しているが、データの登録・収集と分析に係るコスト (資金および手間) が大きく、運営上の課題に挙げられている。

新規治療の科学的評価を得るには時間を要する。手術・手技の実施および経過に関する患者登録 (レジストリ) および有害事象の報告制度は、短期間のうちに多数の事例で導入される技術の評価に有用性が高いといわれる。しかし、この条件に該当すると思われた内視鏡の胆嚢摘除術の場合においても、初期の無作為化対照試験 (RCT) では健康被害の生起を十分に探知できなかったのに加え、有効性についても手術対象患者が一定数に達するまで試験結果は得られなかった。同様の問題は Da Vinci ロボットシステムにおいても指摘され、手術・手技の有害事象を把握する制度は依然として十分といえないと多くの国で議論されている。

2) 学術的提言：

新規の手術・手技の審査・監視体制の整備について、米国大学外科医協会 (Society of University Surgeons) は、全米医科大学協会 (Association of American Medical Colleges) の提言を受け、外科領域における技術革新の定義、事前審査を要する事例、説明同意のあり方を取りまとめ、さらに新規手術の審査委員会 (surgical innovation committee) の設置を提言している。米国外科学会、米国内科学会、米小児外科学会、米産婦人科

学会なども同様に提言を行った。しかし、最近の調査では、上述の委員会は設置されていても認知度が高いとはいえ、また組織や役割についても十分な理解・合意があるとは言い難い。例えば、2001年にボストン小児病院は新規手術の導入に特化した監視プログラムを設け、病院の審査委員会に諮る基準および（施設内外の委員会による）審査手順を定めたが、大多数の者が非標準的治療を広く審査対象とする本プログラムを患者保護に有用と考えながらも、3分の1の研究者が技術革新の停滞要因になるとの懸念を表明している。

また、英国王立外科学会（Royal College of Surgeons of England）は、外科診療優良規範（Good Surgical Practice）において新規手術・手技の導入についての項を設け、既存の確立された治療法から逸脱する場合、またNHSの研究倫理審査を経ていない場合には、患者利益を最大限考慮した管理体制の下で実施すること、当該手技のNICEへの登録状況を確認すること、実施者が十分な訓練を受けること、新規性を考慮した十分な説明同意の実施、専門家団体による技術評価への貢献などを規定している。

さらに近年、研究者あるいは学術団体から、包括的な指針策定への提言が出されている。代表的なものとしてはETHICALモデル（Expertise, Technical skills, Hazard assessment, Informed consent, Conflict of interest, Analysis of outcomes, Literature publication）や米国消化器内視鏡外科学会（Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons [SAGES]）ガイドラインが挙げられる。これらは、医薬品・医療機器の上市規制を念頭におき、手術・手技についても望まれる事項として、患者への適用前に実験室・動物実験で十分な技術の最適化や検証が行われること、説明同意が十分行われること、安全性・有効性などにつき実施結果の評価（中でも低頻度の有害事象も捉えるための症例登録）が行われること、時宜を見て研究として評価すること、患者利益が最大に考慮されるように利益相反を最小化すること、十分な技能・経験を有した術者により実施されることを求め、特に革新的で高リスクなものについては、代替手段

のない症例で導入すること、有益性が期待される症例に限った適用、症例登録の解析を通じた評価と改善、さらには臨床試験へと段階を経て研究評価の対象とすることを望ましいとしている。

The IDEAL Collaboration は外科手術、侵襲的医療機器および複雑な治療を評価する枠組みを創ることを目的として2007年にOxford大学で開始され、欧米を中心とした多数の研究者・機関の参加を得ている。この国際的プロジェクトは、発足2年後の2009年、外科的な技術革新（surgical innovation）をステージ（stage）として捉え、エビデンス創出に向けた各ステージにおける臨床・研究上の注意点や推奨事項を示し。プロジェクト名のIDEALは、診療の確立段階であるアイデア（Idea）、開発（Development）、探究（Exploration）、評価（Assessment）、長期的研究（Long-term study）の5ステージの頭文字から来ている。

本提言は、無作為割付、盲検化、結果評価の標準化、症例（標本）数の確保、クロスオーバーや脱落の防止が外科領域の診療（特に手術・手技）においては困難であることを考慮しつつ、技術革新の各段階における特質・課題と解決への方策を提示する。例えば、新規の手術・手技が人に対して用いられる初症例（first-in-man）では、企画者・術者が事前に医療機関に実施計画を届けることを求めるが、研究倫理審査委員会の承認は要件としない。しかし、有効性を検証するために少人数の患者群を対象に当該手術・手技が用いられる開発段階に至っては、事前の倫理審査を必要とした。初期の提言は、専門家を対象としたデルファイ調査とOxford/New Yorkでの国際会議を踏まえて、2018年に改訂され、臨床前（Pre-IDEAL, pre-clinical）ステージを加えた6段階となった。その概要を表2に示す。ステージの遷移に関して、次段階の枠組記載事項が実施可能となることが前段階における達成目標として規定されている。

我が国では、新規の手術・手技が研究（の一部）として実施される場合には、研究・倫理審査の管理下に置かれ、また臨床研究（試験）登録を行うことが指針で規則化されている。さら

に医療面においては、医療法施行規則（2016年6月改正）により、高難度の医療技術を用いた医療を実施する際に実施の適否について診療科の長以外の者が確認する手順等を設けることが特定機能病院の承認要件とされた。加えて、厚生労働研究（国土班）ならびに日本医学会は、これを具体化するための施設向けガイドラインおよび関連学会への提言を行い、高難度新規医療技術評価部を設けるなど当該病院が採るべき体制・対応が整理、制度化されつつある。

また、特定の手術・手技に関しては、学会の実施ガイドラインが定められ、施設内審査を実施すること、臨床症例データベース（National Clinical Database, NCD）に登録することなどが規定されている。しかしながら、NCDを新規手術手技の医療監視を目的として利用することの制約や限界、また医療法の規定する臨床研修病院以外で実施される手術手技についての監視・規制のあり方など、未解決の課題も多いと推察される。

D. 考察

手術・手技の（研究・診療）実施に係る審査・判断には、新規性の定義、専門的判断・審査方法のあり方などの課題があり、さらに安全性の確保や有効性の検証、医療機関に課される責任、事前の説明同意のあり方、研究・診療にまたがる利益相反の管理、実施者の訓練・資格、結果の評価・報告、患者利益と社会的公益との衡量など、実施・運営面においても検討すべき課題が存する。これら諸点は、問題の本質を鑑みれば、新規の手術・手技の問題にとどまらず、医薬品や医療機器のオフラベル使用（製品の上市承認時に規定された使用目的・使用方法から逸脱した使用）による医療行為の場合も考慮すべきものであり、診療におけるガバナンス向上また研究基盤整備上の一般的な問題である。

最近の報告に拠れば、監視（oversight）、説明同意（IC）、術者の経験と技術（learning curve）、特段の配慮を要する患者群（vulnerable patient groups）の存在などの諸点について、何らかの規範、制度、監視体制が望ましいと考えられながらも、講ずべき具体的措置については、臨床（外科）医の間で意見の一致を見てい

ない。さらに、上述の事項を整理・制度化した場合に生ずるコストは、手術・手技の革新を妨げる要因となるのではないかと懸念されている。

厳格で煩雑な監視制度が、手術・手技の革新を停滞させることは望ましくない。米国 Institute of Medicine が学習する医療システム（learning health care systems）と称したように、医療においては、医療の実践と知識の生成は不可分であり、技術の適用・実践現場において知識が蓄積され技術革新が導かれる。この観点からは、患者の権利と福祉の保護、中でも意図されない、あるいは同意不在の下での有害事象発生を避けることを重視しながら、個々の患者に最善の結果をもたらす選択肢を拓く技術革新と、全ての患者の利益となる医学の進展のバランスが重要である。我が国においても、手術・手技をはじめとする研究の推進、診療の技術革新に資す制度設計が望まれる。

こうした諸点を踏まえながら、臨床医・研究者、医療機関・研究機関、大学、学会および政府機関による新たな取り組みが行われつつあり、これら経験は、我が国における本問題にかかる課題の整理、ならびに今後の制度設計に有用と思われる。

E. 結論

本研究では、これまで主として海外において行われてきた議論を総覧し、手術・手技の安全性・有効性向上のための制度設計を考える上での諸点を報告した。これらには、新規の手術・手技の定義、事前審査や事後評価のための指針の明確化、実施・管理面での問題、研究・評価と診療・治療との区分に関する課題が挙げられた。これらを踏まえて、我が国の問題ならびに現行制度の実態を把握すること、さらには、研究・診療の推進と被検者・患者の安全性を両立して実現する方策が望まれる。

表 1. 手術・手技の研究および診療に係る科学的根拠確立上の問題点

困難・課題	内容	備考
新規性の定義	手技・術式の改変・新規性	新規性の判断・定義および実施状況把握の困難
実施条件	<ul style="list-style-type: none"> 患者条件の明確化 術者条件の明確化 実施体制 施設の条件 	個別症例・技術の判断が困難 専門医年数，経験症例数，個別資格など指導医，経験者の立会など 審査・監視体制の有無など
評価デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 効果比較の厳密化 ランダム割付による試験 	偽手術（プラシーボ手術）の困難症例集積の困難
説明同意の範囲	<ul style="list-style-type: none"> 新規性・術者経験 成績，補償などの詳解・同意 	開示すべきことの判断・増加非合理的なリスク忌避
審査（技術，倫理審査）	<ul style="list-style-type: none"> 技術面の審査 倫理面の審査 	高度に専門分化した判断の困難 社会・学会において意見の一致を欠く事例
実施情報の登録・公開	<ul style="list-style-type: none"> 事前・事後の登録 登録情報の標準化 	登録情報の項目の不備・設定の困難情報管理
結果の評価	<ul style="list-style-type: none"> 診療の結果（経過） 有害事象 	届出の困難，レジストリへの登録集計・評価
費用負担・補償	<ul style="list-style-type: none"> 費用負担の区分 有害事象への補償 	保険・自由診療の区分有害事象に対する保険
運用上の負担（現場）	<ul style="list-style-type: none"> 審査・判断上の手間 登録・公開に係る利用 	術者本人による登録 診療情報担当者への委任
運用上の負担（中央）	<ul style="list-style-type: none"> 委員会の設置・審議 レジストリ運用の負担 	責務および資源の負担負担割合の調整困難
監視範囲・実効性	<ul style="list-style-type: none"> 届出の任意性，対象の限定 登録・審査状況の監視 	特定機能病院以外，学会員以外，保険診療外で実施される症例への対応，監視主体の不在など
自由裁量の制限	非定式な診療リスクの顕在化と忌避	診療自由度の低下（過度のリスク忌避） イノベーション（技術革新）の停滞，訴訟リスク
研究と診療の関係	<ul style="list-style-type: none"> 研究として実施・審査 学術報告として情報公開 	両者の不可分，両立の困難

表 2. 手術・手技に係る技術革新（イノベーション）の区分と推奨事項

技術革新のステージ	IDEAL による枠組	研究者への推奨事項
前 IDEAL (pre-IDEAL) (前臨床段階)	目的：手術・手技の概念定義・実施可能性の検討 患者：対象としない 実施：極少数の外科医 成果：手術・手技の実施・目的達成の予測，困難度および標準治療との比較，リスクの記述 方法：動物モデル，死体での評価	ヒトを対象とする前のリスク評価，データセットの公開，倫理的側面の検討
Stage 1 アイデア (Idea) ヒトを対象とした初適用 (First in human)	目的：概念仮説の検証 患者：選別された 10 名未満 実施：極少数の外科医 成果：初期の実施報告，技術的評価，有害事象，専門家意見 方法：症例報告	患者の選択方法および結果の詳細を報告，結果の如何にかかわらず専らに情報を公開する
Stage 2a 開発 (Development) 単一機関の単発の実施 (症例シリーズ，前向きコホート)	目的：手術・手技の開発（洗練） 患者：少数 実施：少数（発案者，初期実施者） 成果：技術的（改善の）詳細，安全性検証方法：前向き開発研究	評価の手順の定式化，対象および結果の標準形式での報告，術式改良の内容と理由，全症例の報告，主要結果の図示
Stage 2b 探査 (Exploration) 症例観察から比較評価への移行，RCT など十分な評価試験のデザイン・実施可能性の検討	目的：外科医・医療機関による意見集約（合意） 患者：多数（全ての受益可能患者） 実施：多数（2a+早期の複数実施者） 成果：大標本による効果判定，学習の影響評価，事前に想定された技術的改変・患者群間の差の検証，安全性・多元的結果評価 方法：前向き多施設コホート（試験的 RCT）	評価手順の定式化，対象および結果報告形式の標準化，多施設共同研究実施のための検討，各種検討を行うための症例数の検討，関係者の選好評価，有害事象の検討
Stage 3 評価 (Assessment) 有効性・安全性に関する，新規・既存の技術間での十分な比較	目的：有効性の比較評価 患者：多数（適用条件の明確化と拡大） 実施：多数（早期の大多数） 成果：既存の標準的治療との比較，臨床的評価，患者評価，経済的側面の評価 方法：RCT（クラスター分析等も検討）	臨床試験登録機関への届出，対象選別および結果の標準化された報告，医学的評価と患者（選好）評価，CONSORT 推奨形式による記載，SPIRIT 準拠
Stage 4 長期的監視 (Long-term monitoring)	目的：監視（サーベイランス） 患者：全適格者 実施：全適格者 成果：地域差，品質保証，リスク対応，低頻度・希少事象の報告，長期的な評価 方法：症例登録（レジストリ），汎用データベース，稀少症例の報告	人を対象とした実施段階の可能な限り早期からの症例登録，医学的および患者視点での評価項目，登録データは実施・運営可能なデザインとすること，登録情報の研究利用を広く可能とする

(The IDEAL Framework and Recommendation 2018 より抜粋)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

佐藤元. 新規手術・手技の研究および診療に係る監視と規制：手術・手技に関する安全性・有効性向上を図る臨床研究の推進・基盤整備. *Clinical Research Professionals* 69: 32-49, 2018.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし