

## 支援機器実証試験の科学性

### Scientific Aspects on Clinical Trials of Assistive Products

○ 山内繁 (早大)

Shigeru YAMAUCHI, Waseda University

*Key Words:* IRB Review, Clinical Trials, Assistive products, bias, protocol

#### 1. 支援機器実証試験の意義

支援機器を開発したとき、実証試験を行うのが通例であり、学会報告においても実証試験の結果を合わせて発表することが当然視されている。しかし、実証試験では「成功であった」機器も実用化される物は少ない。これを「死の谷」によって積明する向きもあるが、実証試験そのものが意味のない実験である場合の方が多い。

実証試験は様々な側面を持っている。それらは、

- ・ 利用者の心身機能に対する所期の機能の実証と改良点の発見
- ・ 臨床的介入を伴う研究として、臨床研究に関する倫理指針の適用さるべき研究
- ・ 機器の適応の確認と適合のためのデータの収集

ここで問題としたいのは、機器を使用しての感想を聞くことで「評価」とする主観的評価に基づいた実証試験が多すぎる点である。障害者の QOL や社会参加が主要な問題となり始めるにつれ、それまでも十分ではなかった客観評価を離れて主観評価に移りつつあるようにも思われる。

科学的に意義づけられない実証試験は資源の無駄であるのみならず、意味のない実験のための時間の浪費と被験者をリスクにさらす点で倫理的ではない。

#### 2. 研究倫理と倫理審査

##### 2-1 倫理審査

人を対象とする研究に関して、研究計画を倫理審査委員会によって審査することとされたのはヘルシンキ宣言<sup>(1)</sup>の1975年東京総会における改訂であった。これに対する我が国の国内体制の整備は非常に遅れ、臨床研究に関する倫理指針が策定されたのは2003年のことであり、しかも、2008年の改訂においては医療に関するものに限定されてしまい、支援機器に関しては具体的にどうすればよいか明示されていないための戸惑いがある。

理工系大学においても高齢者や障害者のための支援機器の開発が盛んになり、そのための実証試験が一般的になりつつある。ここで、介入研究に対する臨床研究に関する倫理指針を適用するのが原則である。機器の試用自身が介入に相当するからである。

倫理審査以前の問題として、しばしば無視されているのがヘルシンキ宣言の第16項である。

人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。

##### 2-2 リスクとベネフィット

倫理審査においては、リスクをベネフィットが上回った

とき実験を承認することとされている。リスクは被験者が被るハザードとその頻度の見積もりから推定できるが、(社会に対する)ベネフィットはどのように評価すれば良いであろうか？

ベネフィットの基礎をなすのが研究計画の科学性である。現在一般的に受け入れられている科学原則に従わない研究は承認することができない。すなわち、将来においてはともかく、現在の科学原則と方法論に立脚して社会にもたらすと期待される便益としてのベネフィットである。

##### 2-3 科学面の倫理性

倫理審査は倫理面のみを審査すべきであって、科学面に立ち入るべきでないとの主張をする人たちが居る。しかし、臨床研究が科学的でないならばそのこと自身倫理的でない。実際、CIOMSの「人を対象とする生物医学研究のための国際倫理指針」の指針第2項への解説では次のように述べている。<sup>(2)</sup>

倫理審査委員会は研究被験者の人権、安全及び福祉を守る責務を有している。科学面の審査と倫理面の審査は不可分である。人を対象とした研究が科学的に基礎づけられないならば、そのことだけで非倫理的であり、被験者に目的もなくリスクあるいは不便をもたらす。たとえ危害を被るリスクが存在しなかったとしても、被験者及び研究者の時間を非生産的な活動に浪費することになり、貴重な資源を喪失することになる。従って、倫理審査委員会は通常研究計画書の科学面及び倫理面の双方を審査する。

#### 3. 科学性の確保のために

##### 3-1 バイアス

バイアスとは系統誤差のことであって、物理実験でも同じであるが系統誤差を伴う実証試験は科学的ではない。科学性を確保するためにはバイアスの排除が必須である。バイアスは以下の三つに大別することができる<sup>(3)</sup>。

- (1) 測定者バイアス：測定者が故意または無意識のうちに測定値を歪めて認識すること
- (2) 測定手段バイアス：測定機器や質問表が原因となるバイアス
- (3) 被験者バイアス：被験者の選択に偏りが原因となるバイアス

測定者バイアスの排除のためにはデータが測定者の主観に依存しないものでなくてはならない。客観的データが求められるのはこのためである。

測定手段バイアスのうち、見逃しやすいのがプラセボ効果(偽薬に対して薬効を示す)および被験者と研究者の関係に原因する追従バイアス(面接者の気に入るような回答をする場合)や行儀バイアス(面接者と友好的であろうとする場合)などである。客観データに頼らず、被験者の主観として、使用感や便利さなどの質問に頼った実証試験の

場合はこれらのバイアスを排除することができない。特に、大学や国立研究機関など権威を伴う機関による開発の場合、行儀バイアスなどを排除することは困難であろう。

### 3-2 被験者の選択基準

被験者の選択・除外基準は Inclusion/Exclusion とも呼ばれ、実証試験における科学性の確保において必須の要因である。一般に、臨床研究においては対象とする被験者の属性を選択基準によって定義する。被験者として対象外である条件を除外基準とする。これらは研究の開始前に定義しておく必要がある。被験者バイアスを排除するためであり、明確な定義なしには倫理審査ができない。

支援機器の開発に当たっては対象とする障害像を想定しているはずであるからそれを客観的に記述すれば選択・除外基準は容易に定義できるはずであるが、理工系の研究者からの倫理審査の申請書においては客観的な定義の代わりに「セラピストに選択してもらおう」等の記述を見受けることがある。これでは被験者の選択がセラピストの主観に任されてしまい、被験者バイアスを排除することができない。

除外基準のうち、特に重篤な有害事象が発生する可能性がある場合は禁忌として除外基準に含めておかななくてはならない。これは、被験者バイアスの排除よりは被験者保護を目的としているが、禁忌を見落としたとすると、倫理性とともに科学性に疑問が持たれるであろう。

### 3-3 仮説検証型のプロトコル

実証試験は開発した機器の性能を確認し、適合と適応のために必要な知見を得る事が目的であるが、何よりも機器としての有効性を検証することになる。このため、プロトコル（研究計画書）は仮説検証型とならざるを得ない。

「仮説」は、データを統計処理し、統計的検定にかけるための仮説であって、その機器の目的とする性能に関する仮説を設定することになる。実証試験における最大の武器が統計学的検定にあることは十分に銘記しておく必要がある。電動車いすの新しい操縦装置であれば、支援の対象となる障害者像と達成すべき性能が主な仮説となる。

仮説の検定に用いるパラメータがエンドポイントである。エンドポイントは仮説の検証において臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目である。エンドポイントは各被験者について評価しうる指標として定義されるもので、発生割合や有効割合など、集団について定義される指標ではない。エンドポイントのうち、試験の目的に最も合致したものを主要エンドポイントとし、それ以外を副次エンドポイントとする。主要エンドポイントは1つが望ましい。副次エンドポイントは必須ではなく、設定する場合は複数でもよい。

エンドポイントには仮説に応じて統計的検定を行うための目標値を設定する。電動車いすの新しい操縦装置の例では、「現在使用中の操縦装置に比べて操縦特性がよい」を仮説としたとき、エンドポイントとしてはたとえばクランクやスラロームなどでモデルコースを作り、コースを抜けるのに要する時間が短縮されることを採用するなどが考えられる。通過時間に関する仮説を立て、それを統計的検定によって仮説を検証するのが正当な手続である。

この場合、操縦感覚も重要なエンドポイントである。主観的に感想を述べてもらうことも参考にはなるが、追従バイアスや行儀バイアスが含まれていると解釈すべきであって、文字通り信用してはならない。操縦感覚のためには操縦感覚を表現する質問指標を作成してそのスコアをエンドポイントとする。この場合、質問紙における妥当性、信頼性、反応性の面からの検討が欠かせない。

## 4. 研究デザイン

実証試験は仮説検証型の研究デザインを採用せざるを得ないが、研究デザインについては医学研究の中で発展してきており、支援機器の実証試験のためにも学ぶべき点が多い。詳細は参考書<sup>(3-5)</sup>で勉強頂くことにして、実証試験に即した問題点について述べておく。

### 4-1 RCT とマスキング

臨床研究の研究デザインのうち、最も強力なのが RCT(Randomized Controlled Trial: ランダム化比較対照試験)とマスキング(盲検化とも言う)であるとされる。RCTは被験者を2つ以上の群に分割し、介入の効果を比較する。被験者をランダムに分割することから、被験者バイアスの排除に有効である。一方、マスキングは被験者や測定者に対して、被験者がどの群に属するかを知らせない。これによって測定者バイアスや測定手段バイアスの排除に有効であるとされる。

いわば、臨床研究のゴールドスタンダードとされる RCT とマスキングは実証試験に適用することは困難である。障害の程度が同程度の被験者を多数そろえて2群に分割して比較することは容易ではない。ランダムに2群に分割したからといって被験者バイアスが排除できるとは限らない。マスキングにおいては、新規の機器を使っているかどうかは見た目で解るので、意味をなさない。

### 4-2 前後比較試験

実証試験において一般的なのは前後比較試験と呼ばれる研究デザインである。ある作業を支援する機器の実証試験を行うとき、それと比較すべき機器(それまで使ってきた機器あるいは機器の支援のない状態)による作業効率との比較を行う。通常はそれまで使ってきた機器の作業効率を測定した後、新規の機器の訓練を行い十分に慣れた後で新規の機器による作業効率を測定する。いずれも意味のあるデータを蓄積するに必要十分な期間測定をおこなう。当然、仮説は新規の機器による方が有意に作業効率の改善が見られることであり、作業効率がエンドポイントとなる。

物理的自然においては決定論的論理が支配的である。しかし、人を対象とした研究においては、偶然の要素、個人に依存する要因を考慮する必要があり、バイアスを極力排除せねばならない。支援機器の効率的な開発のためには、実証試験自身が科学的であることを必要とすることを強調しておきたい。

## 5. 文献

1. WMA: Declaration of Helsinki, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. [日本医師会による日本語訳は <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf/>.]
2. CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences): International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm)
3. 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.
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. 折笠秀樹: 臨床研究デザイン, 真興交易医書出版部, 1995.