

人支援技術開発における臨床試験のための ガイドライン策定に向けた試み

Towards a Guideline for Clinical Trials in the Development of Human Assistive Technologies

○ 長谷部浩二 (筑波大) 河本浩明 (筑波大) 松下明 (筑波大)

上林清孝 (筑波大) 山海嘉之 (筑波大)

Koji HASEBE, University of Tsukuba
Hiroaki KAWAMOTO, University of Tsukuba
Akira MATSUSHITA, University of Tsukuba
Kiyotaka KAMIBAYASHI, University of Tsukuba
Yoshiyuki SANKAI, University of Tsukuba

Key Words: Human Assistive Robot, Clinical Trial, Ethical Review, Guideline

1. はじめに

1-1 背景

近年、ロボット技術の発展に伴い、電動車いすや筋電義手、あるいは身体装着型のロボットなど、様々な形態のサービスロボットが考案されている。とりわけ介護・福祉などの人支援を目的としたサービスロボットは、支援を必要とする高齢者や障害者の生活の質を向上させるのみならず、支援する側の負担を軽減する意味においても、ますます期待が高まっている。一方で、こうした人支援型ロボット¹の研究開発現場では臨床試験が必要不可欠であり、そのため、工学分野においても臨床試験に対する倫理審査が広く行なわれるようになってきている。しかしながら、倫理審査が比較的最近まで医学分野で限定的に行なわれてきたという経緯から、工学者が実験プロトコルの策定や倫理審査そのものに対する理解に困難を感じる機会もまた多くなってきている。こうした困難は、単に工学者が臨床試験に不慣れであることだけに起因するものではなく、例えば文献⁽¹⁴⁾などにおいても指摘されるように、本質的には工学と医学の研究開発の方法にいくつかの相違があるためと考えられる。

工学分野における人支援ロボットの開発の特徴は、開発初期の段階から、ヒトに対する実験による試行錯誤と試作・試用を繰り返すことにより、目的とする機器の完成へと向かうという点にある。また、このような開発プロセスは、最初から明確な設計を決めた上でそれを詳細化することによって遂行されるのではなく、要求仕様を満たすために考案された技術的解決策を実験によって確かめるとともに、抽出された改良・修正点にすばやく適応するという短期間のサイクルの繰り返しによって開発が行われる。すなわち、工学分野における開発の過程で実施される実験は、一貫して探索的な意味合いが強いということが言える。一方、医学での研究開発（特にその典型例である医薬品開発）

で行われる一連のヒトに対する実験は、一般に探索的なものから検証的なものへと次第に移行していく。またこれに合わせて、開発物（新薬など）の仕様も徐々に確定していく。こうした漸次的・段階的な開発プロセスは、被験者保護の原則を基にしており、今日種々のガイドラインとしてまとめられている。以上で述べた開発プロセスの相違に加えて、工学では、ヒトを対象とした機器開発において、ヒトの持つ形態的特徴に大きく依存した試験が必要であり、その場合、医学研究のような動物実験による予備的試験が必ずしも有効であるとは限らないという相違点も挙げられるだろう。

医学とは異なるこうした工学特有の開発プロセスが、工学者にとって倫理審査基準の理解を難しくする要因となり、また倫理審査の場においても、倫理審査の担当者として工学者の相互理解を妨げる要因ともなっていると考えられる。さらには、医学分野で確立された臨床試験のプロトコルを、工学研究に直接適用することを難しくしている。

1-2 本研究の目的

以上で述べた問題に対し、我々は、工学特有の開発プロセスに即した臨床試験のガイドラインを策定することが、倫理審査の担当者として工学者の双方にとって有用であると考ええる。その足がかりとして、本稿では、医薬品開発の治験（臨床試験）において標準的に採用されている時系列的な試験のプロセスを基にした、人支援技術開発のための開発プロセスを提案する。これは、工学者に対して、被験者保護を目的とした一連の実験の段階的なプロセスを提示し、その中で個々の実験に対する倫理的な要請を明確化することを目的としている。また、一連のプロセスの各段階における実験の目的を明確化することで、個々の実験で要請される目的の把握を容易にすることも目指している。さらに、倫理審査の側に対しても、工学者の行う実験の意図の理解を助け、倫理審査の場における「共通言語」としての役割を担うものとなることを期待される。本稿では、その基本的なアイデアを述べるにとどまるが、将来的には、こうした段階的なプロセスをもとに、被験者の安全性を十分に配慮しながらも工学の開発プロセスに即した実験プロトコルのガイドラインへと発展させることを目標としている。

以下本稿では、第2章において医薬品開発において広く

¹ なお本稿では、「人支援型」という言葉を、「人の活動を支援・強化することを目的とするもの」という意味で用いる。言い換えれば、本稿で対象とする機器は、医療機器規制国際整合化会議（Global Harmonization Task Force, GHTF⁽²⁾）におけるクラスBに相当するものであり、したがって侵襲型の機器についてはここでは扱わないものとする。

Table 1 Summary of the development process

	主な目的	試験の対象者	設計の変更	倫理審査
第0相	最初のプロトタイプを作成	開発者	可能	実施しない
第1相	機器の安全性・性能の確認	健常者	可能	実施する
第2相前期	今後の検証的試験を行うために必要な情報の収集	軽症な患者	可能	実施する
第2相後期	機器の有用性・安全性の検証	対象とする疾患を持つ患者	禁止	実施する
第3相	機器の有用性・安全性の検証ならびに最終的な設計の策定	対象とする疾患を持つ患者(第2相より規模を拡大)	禁止	実施する
第4相	市販後の追加試験の実施	製品の使用者	禁止	実施する

受け入れられている治験のプロセスを簡単に紹介する。続く第3章で、本稿で提案する人支援技術の実験プロトコルを策定するための雛形となるプロセスを示す。最後に第4章において、本稿の結論と今後の課題について述べる。

2. 医薬品開発における臨床試験のプロセスの概要

医薬品開発における臨床試験（治験）を実施する際に、今日標準的に受け入れられているガイドラインとして、厚生省が1998年にICHの合意⁽³⁾に基づきまとめられた「臨床試験の一般指針」⁽¹²⁾がある（また、その解説書としては文献⁽¹³⁾が挙げられる）。このガイドラインでは、臨床試験を段階的に実施することが求められている。このような段階を設ける意図としては、一方で被験者保護の観点から、なるべく副作用の少ない少数の対象をもとに試験を行い、安全性に十分配慮しながら徐々に本来の患者へと対象を広げて行くためである。また、探索的な段階から客観的な効果の検証へと、試験の目的を段階的に移行させることにより、科学的な臨床試験のデザインと解析を行えるようにする意図もある。こうした考え方は、ニュルンベルグ綱領⁽⁹⁾、ベルモントレポート⁽¹⁰⁾、ヘルシンキ宣言⁽¹¹⁾、アメリカ連邦規則集第45巻⁽¹⁾などを基にしている。

より具体的には、医薬品開発における一連の臨床試験は、時系列的に大きく以下の4つの相によって分類される。

- 第I相：非臨床試験の成績に基づき、試験薬をはじめてヒトに適用する段階である。ここではヒトへの投与の安全性の確認を主な目的とする。また被験者は原則として健康成人男性の志願者とする。
- 第II相：初めて患者を対象に行う段階である。ここでは、試験薬の安全性や有効性を検討し、将来実施する治験の目標を設定するために探索的な試験が行われる。また被験者は、薬効の対象疾患に罹患している患者を対象に、最初は軽症な成人男子から、段階的に比較的多数の患者へと広げて行く。またこの相の後期の段階では、薬効を確認するため、可能な限り二重盲検比較試験を行うことが求められる。
- 第III相：対象とする適応疾患への治療上の有用性を証明・確認する段階である。被験者は、目標とする適応症の患者群とし、比較臨床試験および一般臨床試験などで多数の患者とする。以上で得られたデータをもとに、最終的に医薬品の承認申請が行われる。

- 第IV相：医薬品が製造承認され、市販された後に追加して試験が実施される段階である（市販後臨床試験）。これは、医薬品として広範囲の患者に使用したデータをもとに、副作用などの発生防止や適正使用を確保することを目的に行われる。

3. 人支援技術開発のための臨床試験のプロセス

3-1 概要

本節で述べる人支援技術開発における臨床試験のプロセスは、工学（特に人支援技術）特有の開発プロセスの特徴を踏まえながら、医薬品開発のプロセスと同様の段階的な臨床試験の実施を時系列的に規定したものである。そのため、本稿では「臨床試験の一般指針」と同様に、一連の臨床試験を相によって分類し、試験の目的や被験者などをそれぞれの相ごとにまとめる。

こうした臨床試験のプロセスを提示する意図としては、まず、工学者が自ら行おうとしている実験が、このプロセスの中で現在どの位置にあるのかを対応付けながら把握できるようにするというものである。先にも述べたように、工学では設計の初期段階から開発後期に至るまで、探索的試験が設計の変更と併せて継続的に行われることが多い。倫理審査側からしばしば指摘されるような、工学の臨床試験での「エンドポイントの不明確さ」は、こうした工学特有の事情によるものと考えられる。その意味で、我々の提案するプロセスは、工学者が科学的な臨床試験のデザインと解析を行うために、探索的な試験段階から機器の有用性を立証する試験段階へと段階的に移行し、特に立証段階にある実験では、そのエンドポイントを各段階に即して明確にする手助けとなると考えられる。また、被験者の安全性確保の観点からも、前章で見たように試験の段階的の把握が重要である。こうした考え方をもとに実験プロトコルを策定することで、これまで倫理審査の場で指摘されてきた実験プロトコルの問題点を工学者が理解しやすくなると考える。

また一方で、工学では、研究者自身が被験者となって、アイデアを試行的に実験に移すことが設計段階でしばしば行われる。こうした活動を倫理的観点から強く制限することは、研究開発の推進に大きな支障をきたす恐れがある。そのため我々は、こうした初期の臨床試験を第0相と位置づけ、ここでの実験における被験者（すなわち研究者自身）の安全性確保は、文献⁽¹⁴⁾で指摘されるように、倫理審査の対象と言うよりもむしろ労働安全の問題として捉える。

3-2 臨床試験のプロセス

前節で述べた要点に留意しながら、以下で我々の提案するプロセスを時系列に沿って述べる。またそれぞれの相における主な目的、臨床試験の対象者、設計の変更の可否、ならびに倫理審査の必要の有無についてまとめた一覧を Table 1 で示す。なお以下では、基本的にリハビリテーション支援ロボットやパワーアシスト機器など、何らかの疾患を持つ人を対象とした機器を想定した説明がなされている。そのため、健常者のみを対象とした機器や、対象とする疾患が限定された機器については、当該箇所を無視してよい。

• 第0相：

この相は、初期の探索的試験を行う段階であり、機器の要求仕様を満たすための基本的な設計が策定される。その設計は、簡単な臨床試験（すなわち試作機器の試用）によって確かめながら、抽出された改良点をもとに直ちに設計の改良へ反映させる短期間の修正・確認のサイクルを繰り返すことによって遂行される。この相での目的は、意図する機器の最初のプロトタイプを作成することであり、そのプロトタイプは続く第 I 相以降での実験で使われる。

前述の通り、ここでの被験者は研究者自身（あるいは研究室単位での共同研究グループのメンバー）となる。そのため、この段階での試験に対しては個々に倫理審査を行わず、以下に示すように、一連の実験の安全性を規定もしくは審査することと定める。すなわち実験に際しては、事前に FMEA⁽⁴⁾、HAZOP⁽⁵⁾、FTA⁽⁶⁾などを用いたハザード分析を実施することにより、試用機器の安全性確保が求められる。また実験中においても、単独での試験の禁止や緊急停止装置の設置などが求められる。さらに、安全性の観点からの実験環境への配慮が促される。これらの事項は、実験前にチェックリストのようなものでその都度確認を取ることが想定される。

• 第 I 相：

この相は、第0相での実験結果に基づき、初めて研究者以外のヒトを対象に実験を行う段階である。ここでは、ある程度の試行錯誤による機器改良が許されるものの、基本的にはヒトが機器を使用する際の安全性確認を主な目的とする。被験者は、健康な成人男性の志願者を原則とする。実施される実験の主な目的は、人支援型ロボットの特性から、(a) 機器自身に内在するハザード、(b) 機器の誤使用などの使用者に起因するハザード、(c) 機器とヒトとの接触に起因するハザードの3つの観点から総合的に機器使用の安全性を確認するものとなる。またこれらの実験では、想定される使用方法に基づき、動作角度や速度、トルクなどを、十分安全と見込まれる範囲から徐々に上げて行き、安全性が確保される限界まで実施される。これらの実験によって同定されたハザードは設計に反映され、最終的に許容可能なレベルの安全性が確保されるまで設計の修正が行われる。

なお、第0相から第 I 相への移行は、開発が試行錯誤の段階から離れて、客観的な立証段階に入ったことを意味する。先述のように、倫理審査の場で指摘されるエンドポイントの不明確さは、第0相における探索的段階と第 I 相以降の立証段階との境界が不明確であることにも起因すると考えられる。工学者は、こうした段階的な実験の遂行を意識しながら、実験プロトコルの策定の際に各相で求められる目的に沿った仮説とエンドポイントを設定することが重要である。

• 第 II 相：

この相は、初めて患者（もしくは想定される本来の機器使用者）を対象とした実験が行われる段階である。医薬品開発のプロセスと同様に、この相はさらに前期と後期の2つに分類される。

第 II 相前期においては、様々な実際の使用法を想定した実験が実施される。例えばリハビリテーション支援ロボットでは、現時点でのプロトタイプを用いながら訓練での一連の手順や使用時間などが調べられる。また、プロトタイプの使用効果についても、様々な対象疾患群に対して調べられる。より具体的には、この相の初期段階では比較的軽度の安定した患者を対象とし、その後徐々に症状の重い患者も対象に広げながら被験者数も増やしていく。

先の第 I 相の時と同様に、実験により現時点での設計に改良の余地があると判明した場合には、設計の変更が許される。しかしながら、変更の範囲は、あくまで機器の安全性が保証されることがハザード分析や実験結果から明らかな場合に限定される。また、試験開始後の設計の変更が許されるのはこの第 II 相前期までである。

続く第 II 相後期からは、これまでに策定された設計の検証段階に入る。そのため、実験は先の第 II 相前期までで決められた設計によるプロトタイプが用いられ、また被験者も第 II 相前期までの実験で使用効果の確認された疾患群に絞られる。一方、被験者数は第 II 相前期に比べより規模を広げ、使用効果などの再現性などに関する統計的な実験が行われる。

また、試験開始後の設計の変更に関しては、この相からは基本的に行ってはならないものとする。

• 第 III 相および第 IV 相：

第 III 相は、製品として市場で販売するための最終的な設計・仕様の決定を目的とした検証的試験が実施される。こうした検証的試験をより確証されたものにするため、この相では、複数の施設で多くの被験者を用いた大規模な実験が行われる。

第 IV 相は、製品となったロボットの安全性や正しい使用のもとでの不具合などに関する情報を収集する段階である。ここでは、メーカーなどによって、製品使用者からの報告をもとにした安全性の調査や、必要な場合には追加的な試験が行われる。

4. 結論と今後の課題

本稿では、医薬品開発で標準的に採用されている治験のプロセスを、人支援技術開発をはじめとする工学分野に適用した臨床試験プロセスを提案した。これにより、工学者が自らの一連の実験を段階的に位置づけることを容易にし、個々の実験プロトコル策定における実験の目的やエンドポイントの把握に役立てられるものと期待される。

今後は、このプロセスの雛形を、実験プロトコル策定のためのより詳細なガイドラインへと発展させたいと考えている。そのためには、医学分野で確立された被験者保護の観点のみならず、Guide 51⁽⁸⁾や IEC 61508⁽⁷⁾などの種々の安全規格の考え方を総合的に取り入れることが重要である。さらに、こうした策定作業においては医学分野と工学分野の相互理解を深めることが必須であり、我々の提案するプロセスがその共通言語として役立てられることを目指している。

謝辞

本研究は、文部科学省グローバル COE プログラム「サイバニクス：人・機械・情報系の融合複合」の支援を受けて行われた。

参考文献

- (1) Code of Federal Regulations, Title 45 -- Public Welfare, Department of Health and Human Services, Part 46: Protection of Human Subjects, 2005.
- (2) Global Harmonization Task Force (<http://www.ghtf.org>).
- (3) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *ICH Harmonized Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials, E8*, 1997.
- (4) IEC, *IEC 60812 Ed. 1.0 - Analysis techniques for system reliability - Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA)*, 1985.
- (5) IEC, *IEC 61822 Ed. 1.0 - Hazard and operability studies (HAZOP studies) - Application guide*, 2001.
- (6) IEC, *IEC 61025 Ed. 2.0 - Fault tree analysis (FTA)*, 2006.
- (7) IEC, *IEC 61508: Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety related systems*, 1998-2000.
- (8) ISO/IEC, *ISO/IEC Guide 51: Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards*, 1999.
- (9) A. Mitscherlich, F. Mielke, The Nuremberg Code, Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes, *New York: Schuman*, pp. xxiii-xxv, 1949. (Reprinted from *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law*, vol.2, no.10, pp.181-182, Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1949.)
- (10) The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report - Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, 1979.
- (11) World Medical Assembly, *Declaration of Helsinki*, 1996 (as printed in *JAMA* 1997, vol.277, no.11, pp.925-926 or at www.wma.net for 2008 version).
- (12) 厚生労働省. 臨床試験の一般指針 (改訂版). 2008年.
- (13) 安生紗枝子, 齋藤彌, 佐藤光利, 寺田勝英, 渡辺幸男, 新薬創製への招待 (改訂版), 共立出版. 2006年.
- (14) 山内繁, 理工系研究と倫理審査, 日本生活支援工学会, 福祉用具倫理試験における倫理研究報告書, 2009年.