

支援機器実証試験の研究デザイン

Research Design of Clinical Trial on 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, Motoi SUWA, Tsuyoshi NAKAYAMA, and Shigeru TOYAMA,
Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

Abstract: In LIFE2012 we presented a paper emphasizing significance of research design of clinical trials on assistive products. Papers of RESJA symposiums were discussed and a concern was expressed with the observation that majority of the research design did not define controls. This paper reports a result of similar examination on papers published on Journal of Japanese Society for Wellbeing Science and Assistive Technology (JSWSAT) and Journal of Rehabilitation Research & Development (JRRD). Eighty percent of the paper in JSWSAT employed self-control design and seventy percent of their endpoint was objective parameter. We evaluate that papers in JSWSAT have better research design. Research design of many papers in JRRD of 1980 did not have controls, similar to that of RESJA. “Scientific” research design, including RCT, concurrent controlled and self-controlled design, increased from less than 10% in 1990 to 70% in 2011. Nearly half of the endpoints were subjective parameter in 1990, and decreased to less than 1/15 in 2011. This means recent papers in JRRD are more evidence-based. It is observed that the year around 2005 was the turning point in this change.

Key Words: Assistive product, Research Design, IRB, Clinical Trial

1. はじめに

昨年の LIFE2012 において、われわれは支援機器実証試験における科学性の確保の重要性を指摘し、そのための手段として生物医学領域で発展してきた研究デザインの意義および実証試験の「相」としての位置づけについて報告した⁽¹⁾。

さらに、我が国における問題点を検証するためにリハ工学カンファレンス (以下「リハ工」) の5年間の論文について研究デザイン、評価関数、倫理審査の状況について検討し、これらの論文の問題点を指摘した。

- (1) 研究デザインとしては対照のない介入のデザインが圧倒的に多く、科学性の面からは問題が多い。
- (2) 明確なゴール設定のない研究が多い。
- (3) 倫理審査が必要と判定される研究のうち、倫理審査による承認済みとの記載はごくわずかである。

本報告はこれらの結果を日本生活支援工学会誌 (以下「JSWSAT」) 及び Journal of Rehabilitation Research & Development (以下「JRRD」) 掲載の論文について比較検討

した結果をとりまとめたものである。

2. 実証試験の「相」

LIFE2012 において提案した支援機器の実証試験における試験の「相」については、定義において未確定の部分があった。その後の検討によってそれらの点を検討し、表1のようにまとめた。

主なポイントは集会などにおける不特定多数の利用者に対する調査を第II相に位置づけること、第0相について、観察研究を主とするものとして位置づけることによって研究デザインのポイントを絞りやすくした点である。

3. 支援機器実証試験における PICO

EBM においては、生物医学研究における優れた研究計画のための要件を PICO と表現する⁽²⁾。これは、P(patient or problem), I(intervention), C(control), O(outcome)の頭字語であって、これらの要因が科学的に基礎づけられていることが EBM のための基本的要件であるとされる。

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

これらを支援機器実証試験に即して解釈すると以下のようになる。

- (1) P: patient 機器が対象とする障害の特性。
- (2) I: intervention 実証試験における機器による介入。実験の手続が科学的に構成されていること。
- (3) C: control 比較対照。機器による支援効果を比較すべき対照。通常は現在の標準的な機器あるいは(人力による)支援が採用される。
- (4) O: outcome アウトカム。介入の帰結を示すパラメータであり、機器と比較対照との性能比較に適した変数。客観的に定義、計測できる必要がある。

4. JSWSAT および JRRD 所載の論文について

JSWSAT の 2011 年末までに掲載された論文のうち、支援機器の実証試験に関わるもの 10 編について研究デザイン、評価関数、開発段階及び倫理審査についての解析を行った。

JRRD については、1980、1990、2000、2005、2011 年について同様の解析を行った。結果をリハ工についての解析結果(前報⁽¹⁾所載のもの)とともに表 2 に示した。

表 2 の研究デザインのうち、RCT(randomized clinical trial) が最も優れた研究デザインとされるが、支援機器で採用するのは主としてコスト面から困難がある。自己対照の研究デザインは被験者自身をコントロールとする点で優れており、支援機器では使いやすい研究デザインである。RCT、比較対照、自己対照、クロスオーバの研究デザインは PICO の要件を満たしうる点で「EBM に基づく研究デザイン」と位置づけられる。

対照のない介入は比較する相手のない研究計画で、PICO の C を欠くものであり EBM に基づくとは言い難い。やむを得ない場合以外は採用すべきではない。特に、第 III 相試験においては避けるべきである。

研究デザインの科学性は、EBM に基づいたものであるかどうかの他、評価関数に客観指数であるか主観評価によるかによって評価する。

4-1 JSWSAT の論文について

2001 年から 2011 年までの JSWSAT 所載の論文数は多くはないが、ピアレビューによる審査を行っていること、昨年からは人を対象とする研究に関しては倫理審査による承認を義務づけている点がリハ工とは異なっている。

検討対象とした論文はすべて倫理審査を義務づける以前のものであるので倫理審査に関する要件は実質的にはリハ工と同じである。

論文数は 10 件と少ないが、研究デザインとしては 80% が自己対照であり、評価関数も 70% が客観指標を採用している。これは、リハ工における EBM に基づくものが 11/134=8%、客観指標を含むのが 37/134=2.8% であることは対照的である。

JSWSAT ではピアレビューによる審査が前提であるために科学性を重視した論文構成としたものであるためと推察する。大学や研究機関に所属する著者が多いことも要因の一つであるかもしれない。

4-2 JRRD の論文について

JRRD は「Bulletin of Prosthetic Research」としてアメリカの退役軍人庁(Veterans Administration, 現在は Department of Veterans Affairs)が 1964 年より発行している学術雑誌で、かつては無料で配布していた。現在ではハードコピーは有料となっているが、オンライン版は無料でダウンロードでき

る⁽³⁾。

JRRD と改名されたのは 1983 年で、創刊当初の記事は義肢装具に関するレビューが中心で、原著論文はあまり掲載されていなかった。

1980 年では、支援機器の実証試験に関する論文は 10 件しかないが、ハードウェアの紹介以外は対照のない介入が 3 件と最も多い。2000 年においても対照のない介入が 13 件と最も多いが、2005 年では 6 件に減少し、EBM に基づいた研究デザインにほぼ拮抗している。2011 年になると対照のない介入は 3 件に減少し、EBM に基づいたデザインは 19 件と圧倒的になる。

対照のない介入が減少し、EBM に基づいたデザインが増加しているこの傾向が 2000 年になってから顕著になったのは、1990 年代からの医学研究における EBM の提案とその広がりによるものと推察する。実際、Thompson は 2000 年の多発性硬化症のリハビリテーションに関する論文⁽⁴⁾で「近年エビデンスに基づいた研究が求められるようになってきた。」と述べている。EBM のこの分野への影響が 2000 年頃に始まり、2010 年過ぎから支援機器分野においても大勢を占めるようになってきたと推察される。

同じ傾向は評価関数においても見て取れる。すなわち、客観指標と主観評価の比は 1990 年では 5:4 であったものが 2011 年では 19:2 へと変化しており、より科学性の高い研究デザインへと進展したことがわかる。

2011 年の JRRD とリハ工の論文の単純な比較では、科学性の面での我が国とのギャップを痛感せざるを得なかったが、2000 年以前の JRRD の状況は少なくとも JSWSAT の状況とあまり違いはない。

さらに、JRRD が本格的なピアレビューの学術雑誌であることを考慮する必要がある。さらに開発段階を比べると、JRRD では基礎研究が多いが、リハ工では開発事例、開発症例など臨床の場からそのまま取り出したものも含まれている点も考慮する必要がある。これも一つの個性であると解釈すべきであろう。

なお、2005 年から JRRD の投稿規定は ICMJE(International Committee of Medical Journal Editors)の統一投稿規定を適用することとされている。このため、ICMJE の定義する臨床試験(薬物治療、外科的治療、装置による治療等で、介入群と対照群に分割した前向き比較対照研究)についてはデータベース登録を必要とする。この点についても点検したが、データベース登録に言及した論文は見あたらなかった。登録を必要とする研究は審査の段階で検討しているはずなので、上記定義に該当する論文が投稿されなかったものと推察する。

なお、我が国の臨床研究に関する倫理指針では、データベース登録の必要な研究は「侵襲性を有する介入研究」と定義してあり、上記とは多少異なっている。

5. 倫理審査の状況について

倫理審査の状況については表 2D に示してある。最下段の要審査研究は倫理審査が求められると判断した研究である。承認済みの記載があるのは JSWSAT で 10 件中 2 件であり、リハ工では 76 件中 3 件であった。我が国では倫理審査委員会が設置されるようになったのが最近であることを割り引いてみる必要があるが今後は改善されることを期待したい。

JRRD について、要審査研究の欄の 1980、1990 年の[]の数字は掲載された全論文数であり、()内の数字は支援機器に関わる論文数である。

1990年ではインフォームドコンセントに言及した論文が1件あるのみであり、2000年でもIRBの承認に言及しているのは3件に過ぎない。

JRRDがIRB承認を投稿要件としたのがいつであるかを確定することはできなかったが、ファイル作成日に2004年の日付のある投稿規定にはIRBの承認を要求すると記載されている。これから、2004年から2005年にかけて投稿規定が改定され、IRB承認が投稿要件とされたものと推察する。2005年においてもIRBの言及のないものが1/3程度見られるが、ちょうど過渡期であったためであろう。

この表で2011年は空欄になっているが、倫理審査を要する論文にはすべてIRB承認を付記してある。そのため、IRB承認を数えるのは意味がないので空欄とした。

JSWSATでは、2012年から倫理審査委員会による承認を投稿要件としている。この点でJSWSATに関する限り、今後は倫理要件の問題は解消するであろう。

6. おわりに

現状だけを比較すると、我が国における支援機器実証試験の科学性はアメリカにおけるよりも遅れている印象はぬぐいがたい。しかし、JRRDにおいても科学性が重視されるようになったのは2005年頃からであって、取り戻せない遅れではない。我が国における実証試験の科学性を高めるための活動は学会の活動としてさらに重要となろう。

参考文献

- (1) 山内繁ほか，“支援機器実証試験における科学性”，LIFE2012, GS3-1-6, 2012年11月4日，名古屋。
- (2) D. Badenochほか，“EBMの玉手箱”，斉尾武郎訳，中山書店，2002。
- (3) URLは<http://www.rehab.research.va.gov/jrrd/>。
- (4) A. J. Thompson, “The effectiveness of neurological rehabilitation in multiple sclerosis”, JRRD, 37(4), 455 (2000)。

表2 リハ工，JSWSAT，JRRD 所載の支援機器開発関連論文の解析結果

	JSWSAT	リハ工	JRRD					計
			1980	1990	2000	2005	2011	
A.研究デザイン								
RCT				1	1	4	2	8
比較対照			1		3	2	3	15
自己対照	8	11	1		5	1	13	8
クロスオーバー							1	13
シングルケース					1		9	4
対照のない介入	2	62	3	9	13	6	3	34
ハードウェア			6	4	8	5	1	24
記述的横断研究		4				3		3
症例報告		41						0
開発報告		16						0
計	10	134	11	14	31	21	32	109
B.評価関数								
客観指標	7	37	5	5	18	13	19	60
主観評価	3	65	3	4	6	3	2	18
確立したスコア				1	2	1	9	13
評価なし		32	3	4	5	4	2	18
計	10	134	11	14	31	21	32	109
C.開発段階								
基礎研究			3	5	7	12	3	30
開発事例		37	3	6	8	1	11	29
開発症例		45			3	1	1	5
第0相	1		1	1	2	4	7	15
第I相	5	18	1		1	1	3	6
第II相	3	21		1	3		6	10
第III相	1	6						
第IV相		7	3	1	7	2	1	14
計	10	134	11	14	31	21	32	109
D. 倫理審査								
承認済み	2	3	0	0	3(2)	48(10)		
インフォームド コンセント	1	10	0	1(1)	4(1)	1		
実験の説明	3		0	0				
要審査研究	10	76	[19]	[26]	75(23)	62(15)		