

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25871233

研究課題名(和文)体内植込み型医療機器臨床試験における倫理的問題の検討

研究課題名(英文)The study of ethical issues of clinical trials on medical devices

## 研究代表者

中田 はる佳 (Haruka, Nakada)

東京大学・医科学研究所・特任研究員

研究者番号：10592248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、体内植込み型医療機器の臨床試験について特に配慮すべき点として主に以下のことが明らかになった。すなわち、1)試験終了・中断後の手当、2)機器装着後の生活に関する情報提供である。また、これらに加え、試験期間中の被験者のプライバシー保護や試験の透明性ととのバランスでメディア報道のあり方も慎重な対応が求められる。

研究成果の概要(英文)：We found that the investigators should make adequate considerations for the participants in clinical trials of implanted medical devices as follows: support after the trial periods or withdrawal from the trial, providing the information of daily life with implanted devices. In addition to these considerations, we should deal with the participants' information during the trials periods carefully in the media reporting. We need to balance the protection of the participants' privacy rights and transparency of the trials.

研究分野：研究倫理

キーワード：補助人工心臓 臨床試験 研究倫理

1. 研究開始当初の背景

近年、医療社会学や生命倫理学などの領域で、人を対象とした科学としての臨床試験のあり方に学術的な注目が集まっている。日本では、2003年から臨床試験・臨床研究の推進政策が開始され、2011年、2012年には医療機器の臨床研究・レギュラトリーサイエンスに関する手引きが出されているが、医療機器の特性、特に医薬品とは異なる特性に着目した臨床試験における被験者保護の議論はいまだ不十分である。

臨床試験のあり方を考える上では、医療機器と医薬品の特性の違いが問題になることが指摘されている(表, Morreim, 2005)。しかし、医療機器の特性に着目して臨床試験のあり方、特に倫理的問題を体系的に検討した研究は乏しい。

【表】

	Drug trial	Device trial
被験者数	多い	少ない
適用患者	多い	少ない
試験方法	仮説検証的	探索的
試験デザイン	コントロールを置いて比較対照試験	コントロールを置くのが難しい
試験中のvariation	望ましくない	(特に初期においては)重要/望ましい

本研究に先立って、医療機器 (medical device(s)) と倫理 (ethics) をキーワードに文献の体系的整理を進めているが、終末期 (end-of-life) との関連を検討する研究が主で (Mueller 2010; Petrucci 2011 など)、臨床試験に関しては個別の機器のケースを検討したものが散見されるにすぎない (Morreim, 2005)。

医療機器や医療技術が急速に発展する中で、被験者保護の観点からより適切な臨床試験のあり方を検討するには、臨床試験の対象ごとに特性を把握し、固有の倫理的問題を明らかにすることが重要である。臨床試験における倫理的問題は、研究参加者・患者の生命維持に直結する場合に生じやすいと考えられる。特に、体内植込み型の医療機器については、体内に入れたものが残存し続け、かつ生命維持に重要な人体の代替あるいは補助機能を維持し続けなければならないという点において医薬品と大きく異なる。Hansson は植込みという行為に着目し、"Implant Ethics" という概念を打ち立てて、臓器移植・細胞移植・医療機器の植込みについて倫理的に問題となる論点を提示し、比較を行った (Hansson, 2006)。本論文では治療を想定し、提供の問題、終末期判断、エンハンスメント、植込みによる精神的変化、文化的影響につい

て検討された。

こうした背景の中で、体内植込み型医療機器の特性を考慮した臨床試験における倫理的配慮を検討することが必要と考えられる。

2. 研究の目的

治療のみならずその前段階にある臨床試験における被験者保護の実際を明らかにすることを柱として、医療機器の臨床試験における倫理的問題に対する体系的なアプローチを試みることを目指す。さらに、医療機器の植込みだけでなく、取出し (= 同意撤回、臨床試験の中止) に際して想定される倫理的問題について理論的検討を行い、その対応についての提言につなげることを目的とする。さらに、同様の問題が内在しうる他の先端医療技術研究における研究倫理の議論の展開につなげる。

本研究では、医療機器の臨床研究に関する倫理委員会の審議資料のレビューおよび診療記録 (あるいは臨床試験記録) 調査を行い、被験者保護の観点から医療機器臨床試験における倫理的問題を分析する。また、抽出された医療機器臨床試験における倫理的問題への対応を提言するとともに、同様の問題を孕む可能性のある再生医療等をはじめとする先端医療技術研究の研究倫理について議論を展開する。

3. 研究の方法

本研究計画では、以下の研究手順で医療機器臨床試験における倫理的問題を探索し、その対応策を検討する。まず、医療機器研究開発機関の倫理審査委員会 (治験審査委員会を含む) における審議資料のレビューを行う。対象は、被験者に対して侵襲を伴う介入を加える医療機器の臨床試験に関する研究計画書、同意・説明文書、会議録とし、倫理的問題についての審議および被験者への説明について複数の研究者で内容分類および分析を行う。

次に、体内植込み型医療機器の植込み後同意撤回・治療中止に関する現状調査として、診療記録 (あるいは臨床試験記録) の調査を行う。体内植込み型医療機器の植込み実績がある医療機関において、診療記録 (あるいは臨床試験記録) を振り返り、植込み後の同意撤回・治療中止事例の抽出を行う。

さらに、上記レビュー、調査から得られた知見をまとめ、医療機器臨床試験における同意撤回への対応を提言するとともに、再生医療等の他の先端医療技術研究における研究倫理上の議論を展開する。

4. 研究成果

本研究では、医薬品の臨床試験の議論をもとにしながら、医療機器の特性を踏まえた固有の配慮事項を抽出することができた。

先行研究では、医薬品の臨床試験に関する

知見が蓄積されていたが、植込み型医療機器に特化した議論は少なく、学術的・実務的にも重要な知見を得ることができた。

#### (1)体内植込み型医療機器臨床試験のインフォームドコンセントのあり方

日本では補助人工心臓を在宅で使用する Destination Therapy 使用の治験が始まり、機器の使用者・使用機会の拡大が期待されている。「継続的なインフォームドコンセント」の考え方にに基づき、継続的な情報提供・意思確認の有用性が見込まれた。

「継続的なインフォームドコンセント」は、研究期間中に生じた新たな状況について、被験者の研究参加継続の意思に影響を及ぼすと考えられるものを伝えるという実践として反映される。また、研究期間中に、被験者の心情や環境の変化により研究継続意思が変化していることもあるため、有用であろう。さらに、継続的なインフォームドコンセントを実践する中では、研究者側と被験者側とで定期的にコミュニケーションをとることとなるため、両者の信頼関係の構築や被験者のモニタリングという観点からも有用であると考えられる。体内植込み型医療機器試験の場合は、被験者の体調のみならず機器の動作状況も重要な観察項目であり、両者の継続的なコミュニケーションが特に重要であろう。

臨床試験においては、被験者が同意撤回の意思を持つことも考えられる。体内植込み型医療機器試験の場合は、撤回後に生じる状況が容易に想像しがたいこともあり、誤解につながった例もある。研究者側としては、同意が撤回された場合の機器の取扱や費用負担など明確に方針をあらかじめ決めておき、同意撤回に伴う状況を被験者が想像できるように伝える準備もしておくことが必要だろう。

#### (2)提供すべき情報

(1)で指摘された継続的な情報提供においては、被験(候補)者の生活ということがある。すなわち、植込み型医療機器の場合は、被験者が装着して生活することになるため、日常生活の変化が重要な情報だと考えられた。

日常生活の変化とそれに伴う被験者と家族の心理的・身体的負担は研究者側でも実態が把握しづらいものである。たとえ、インフォームドコンセントの中で十分な説明を行ったとしても、これらの負担は被験者個人によっても受け止め方が異なるものであり、伝えることが困難である。しかし、被験者や家族にとっては、長期間にわたって体内植込み型医療機器を使用していくにあたって、必須かつ重要な情報なのである。これを研究者側が直接提供するのが難しい場合、他の情報源として、既に類似の医療機器を使用している患者、類似の臨床試験の経験者、あるいは先行して同じ臨床試験に参加している被験者などが考えられる。しかし、被験者の体験談が情報源としてまとめられているものは少

なく、個々の医療機関や研究者の努力によるところが大きい。臨床試験に関わった経験がある患者・家族の体験談を集めた『臨床試験・治験の語り』データベース』が公開されている (<http://www.dipex-j.org/clinical-trial/>)、この中には体内植込み型医療機器の臨床試験の経験談は含まれていない。今後は、体内植込み型医療機器の臨床試験の経験談を集約した情報源の開発も必要になるだろう。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Nakada H, Arakawa M. Caregiver Perspectives on End-of-Life Experiences of Patients With Left Ventricular Assist Devices. JAMA Internal Medicine 176(8) 1231-1231. 2016年8月. [査読有り]

Nakada H, Arakawa M, Tatsumi E. Regulatory controversy on the pediatric ventricular assist device trial in Japan. Journal of Heart and Lung Transplantation. 35(1)148-150. 2016年1月 [査読有り]

中田はる佳 赤川英毅 築谷朋典 水野敏秀 武輪能明 巽英介. 革新的医療機器評価ガイドラインの策定プロセス 産学官連携による現場主導型モデル. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 46(12)890-897. 2015年12月 [査読有り]

中田はる佳 會澤久仁子 松井健志. 医療機器臨床試験に関する倫理的課題 ~体内植込み型医療機器を中心に~. 医薬ジャーナル 50(8)81-85. 2014年8月 (依頼有・査読無)

[学会発表](計 6 件)

Nakada H, Yoshida S, Muto K. Does informed consent function for decision making process? : patients' perspective and experiences of clinical trials in Japan. The 13th World Congress of Bioethics, IAB 2016 (エディンバラ(スコットランド)). 2016年6月14日.

中田はる佳 赤川英毅 築谷朋典 水野敏秀 武輪能明 巽英介. 革新的医療機器開発のためのガイドライン策定に向けて 産学官連携による取組み. 第52回日本人工臓器学会大会(東京). 2015年11月20日~11月21日.

Nakada H, Arakawa M, Tatsumi E. The current situation of research and development of pediatric VAD in Japan: a case study. ESAO 42th annual conference (Leuven, Belgium). 2015年9月2日~9月5日

中田はる佳 松井健志 會澤久仁子 吉田幸恵 武藤香織. 英国における臨床試験の参加動機とその課題 国際比較に向けて . 第

34 回日本臨床薬理学会学術総会(東京).2013  
年 12 月 4 日～12 月 6 日

中田はる佳 松井健志 會澤久仁子 武藤  
香織 . 体内植込み型医療機器臨床試験におけ  
る倫理的課題の探索 . 第 25 回日本生命倫理  
学会年次大会(東京)2013 年 11 月 30 日～12  
月 1 日

H Nakada, K Matsui, K Aizawa, K Muto, E  
Tatsumi. Ethical issues of clinical trials  
of artificial hearts: past, present and  
future. Joint International Congress 2013  
(IFA02013/JSA02013)(Yokohama, Japan).  
2013 年 9 月 27 日～9 月 29 日

〔図書〕(計 1 件)

神里 彩子, 武藤 香織 (編)「医学・生命科  
学の研究倫理ハンドブック」(分担執筆, 範  
囲: コラム 7 体内植え込み型医療機器の臨床  
試験をめぐる倫理的課題)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中田 はる佳 (NAKADA, Haruka)

東京大学・医科学研究所・特任研究員

研究者番号 : 10592248

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし