

# 救急医療における臨床試験・治験に係る倫理と法令・規則

説明同意を実施要件としない臨床試験・治験

佐藤元<sup>a)</sup>，井口 竜太<sup>b)</sup>

## 1. はじめに

救急医療の現場における臨床試験・治験の計画・実施においては，一般的な臨床試験・治験における注意点・困難に加え，救急医療特有の考慮すべき諸点が存する<sup>1)</sup>。中でも救急研究における説明同意(informed consent)を得ることの困難さは，被験者を事前に把握することが困難なこと，時間的な制約，本人の意思表示能力の低下，特有の医師患者関係などを背景として研究推進の大きな障害となってきた<sup>2)</sup>。その一方，救急医療で広く行われている医療の多くには科学的根拠が存在せず，根拠に基づく医療(evidence-based medicine, EBM)の推進必要性が認識されてきた<sup>3)</sup>。救急研究，特に説明同意を要件としないで実施される研究に関する規制においては，説明同意，個人情報，リスクと便益といった被験者保護とEBM実現のバランスを社会においていかに実現するかという問題の解決を目指している。

本問題は各国が苦慮しながら対応を進めているが，未だに未整備部分の多い課題である。わが国においても，医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令，自ら治験を実施しようとする者および自ら治験を実施する者等が治験の実施等に際し遵守しなければならない基準(Good Clinical Practice/以下，「GCP」)等において，同意を得ることが困難な者を対象とした治験実施について規定されているものの，救急医療・研究の現場においてはこれら法令・規則の具体的適用には混

乱も多い<sup>4)</sup>。本稿では，医学・臨床研究の倫理原則・規則，医療

行為における倫理原則，さらに臨床試験・治験における原則と規制について概説し，救急医療の特質，救急医療に係る臨床研究・臨床試験，中でも被験者から同意が取れない状況下での臨床試験に関する現行の関連法令を整理して提示する。その上で，欧米の現状，争点となっている点に考察を加える。

## 2. 医学・健康科学研究の倫理指針

人間(ヒト)を対象とする医学研究の倫理的原則としては，まず，治療を前提としない人体実験の許容範囲を示す「ニュルンベルク綱領」(1947年)があり，これを基にして世界医師会が採択した「ヒトを対象とした臨床研究における倫理的原則(ヘルシンキ宣言，1964年)」が挙げられる。後者は医学研究一般に適用されるべき原則として，①研究よりも患者・被験者の福利を優先，②本人の自発的・自由意思による研究参加(文書による説明と文書による同意取得)，③倫理審査委員会による事前審査と研究進行状況の監視継続，④先立つ動物実験と臨床研究データの有効活用を前提として科学的で倫理的な研究実施(研究実施計画書の作成)を要諦とした。

ヘルシンキ宣言はその後数次にわたって改正され，2008(平成20)年改正の最新版においては，臨床研究の科学性確保，有能な研究者による実施，実施計画書の作成，第三者による実施の審査・承認・監視，研

a) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部 埼玉県和光市南2-3-6 hsato@niph.go.jp b) 東京大学大学院医学系研究科・外科学専攻生体管理医学講座

究の事前登録、未成年者・法的無能力者についての保護者（および本人）同意、ヒト由来試料（組織・細胞・遺伝子など）と診療情報の適切な管理、患者（被験者）の医学研究（および成果としての有益な治療）へのアクセス権などの項目が追加され包括的指針となっている<sup>5,6)</sup>。

現在、ヘルシンキ宣言は、すべての医学研究関係者が遵守すべき国際的倫理原則とされ、日本においては後述する ICH-GCP 合意に基づく新薬開発実施基準（厚生労働省令）「臨床研究に関する倫理指針」などの種々の医学研究のガイドラインに反映されている<sup>7)</sup>。

## 2-1. 臨床研究・疫学研究に関する国内指針

日本における人を対象にした研究の倫理指針としては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生労働省）、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）、遺伝子治療研究に関する指針（文部科学省、厚生労働省）などがある<sup>8)</sup>。また、人由来資料に関わる研究に関する指針として、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（厚生労働省）、ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）、ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針（文部科学省）、ヒト ES 細胞の使用に関する指針（文部科学省）、ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針（文部科学省）がある<sup>9)</sup>。

疫学指針と臨床指針の適用は、手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究か否かで区別され、研究者は研究がどの指針に該当するか判断し実施することとなる<sup>10)</sup>。なお、観察研究に関する疫学研究指針と臨床研究指針は実質的にはほぼ同内容である<sup>11,12)</sup>。

## 2-2. 疫学研究に関する倫理指針

疫学研究とは、（明確に特定された人間）集団の中で出現する健康に関するさまざまな事象の頻度および分布ならびにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究を指す。本指針は、人の疾病の成因および病態の解明ならびに予防および治療の方法の確立を目的と

する疫学研究を対象としているが、法律の規定に基づき実施される調査、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき実施される研究、資料としてすでに連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究、手術、投薬などの医療行為を伴う介入研究については対象としない<sup>9)</sup>。

### 2-3. 臨床研究に関する倫理指針

臨床研究は、「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、ヒトを対象とするもの」と定義される。これは「介入を伴う研究であって、(1) 医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関する研究、(2) 前記以外の介入を伴う研究、(3) 介入を伴わず試料などを用いた研究で、疫学研究以外の観察研究（通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割り付けなどを行わない医療行為における記録結果および当該医療行為に用いた検体などを利用する研究を含む）に分類される。医学、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる<sup>13)</sup>。

臨床研究に関する倫理指針は上述の臨床研究を対象とするが、診断および治療のみを目的とした医療行為、他の法令および指針の適応範囲に含まれる研究、試料などのうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に関わるものを含む）のみを用いる研究は対象としない<sup>9)</sup>。また、ここでいう介入とは、予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーションなどについて実施されるもので、(1) 研究目的で実施される通常の診療を超えた医療行為、(2) 通常の診療と同等の医療行為であるが、被験者集団を複数グループに分けて割り付けを行って効果をグループ間で比較する場合などが含まれる。被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術、さらに試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為は「侵襲を伴う介入」とされ、特に配慮を要するものとされる。

これら臨床研究においては、参加者・被験者のヒトとしての権利（人権）や安全を最大限に保護すること

が求められ、倫理審査・説明同意が必要である<sup>14)</sup>。なお、2008(平成20)年の改訂版指針では、(1)健康被害の補償についての規定、(2)観察研究の定義と説明同意の手続き(試料採取の侵襲性の有無による手続きの相違)(3)同意を得ていない既存試料の扱い(4)侵襲性を有する介入研究の事前登録(臨床研究・治験データベースへの登録)、(5)実施中の有害事象発生への対応、(6)倫理審査委員会の審査を不要とする場合、(7)迅速審査の規定等が明文化されている<sup>12, 15, 16)</sup>。これにより本指針は、後述する「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」と内容的に近いものとなっている一方、「臨床研究に関する倫理指針」は基本的原則についての記載はあるものの、実務段階での具体的指示に乏しいとされる<sup>12)</sup>。

#### 2-4. 臨床試験・治験に関する倫理規定

「臨床試験」は臨床研究の一部であり、ヒトを対象として医学的介入の有効性や安全性を調べる臨床研究である。他方、「治験」とは医薬品、医療機器および体外診断薬の承認申請を目的とした臨床試験を指す。なお、医薬品、医療機器の市販後に行われる製造販売後調査の一環として実施される臨床試験は「製造販売後臨床試験」と称される。これは、承認された適応内で実施される臨床試験であり、新たな疾患や異なる用法・用量について適応拡大を目的とする臨床試験は治験とみなされる<sup>13, 14)</sup>。

治験の実施について日本では、1989(平成元)年に厚生省薬務局長通知「医薬品の臨床試験の実施に関する基準について(薬発第874号)」が指針として設けられた(通称、旧 GCP)。その後 1991(平成 3)年、日米欧三極の薬事規制の調和を目的として、薬事規制当局と製薬企業連合会の代表で構成する「日米 EU 医薬品規制調和国際会議(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)」が組織され、1996(平成 8)年には「医薬品の品質、安全性、有効正当の国際基準(ICH- Good Clinical Practice: ICH-GCP, E6 ガイドライン)」が定められた。日本では翌 1997(平成 9)年、これを反映した「GCP 省令(平成 9 年厚生省令第 28 号、

新 GCP)」が定められ、薬事法で規定されている治験などを実施する際の「厚生労働大臣の定める基準」の一つとされた<sup>6, 11)</sup>。これにより、臨床試験の結果を諸外国と相互受け入れすることが可能となった<sup>14)</sup>。

その後 2005(平成 17)年には「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生労働省令第 36 号、医療機器 GCP 省令)」が定められたが、これは医療機器を対象とした新 GCP に相当する基準である<sup>17)</sup>。なお、疫学研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)は根拠法を持たない「ガイドライン」であり、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(同)、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(同)は薬事法を根拠法とする法令である。

欧米においては基本的にすべての臨床試験が倫理性、科学性および信頼性の確保を目的として ICH- GCP に沿った倫理審査の対象となる一方、日本では臨床研究・臨床試験のうち治験のみが薬事法および「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(新 GCP)」の管理下に置かれる<sup>5)</sup>。そのため、日本では(GCP 基準に依らない)臨床試験によって新薬の開発・申請・承認に有望な成果が得られた場合でも、申請を行う場合は改めて(GCP に準拠した)治験を実施する必要がある<sup>10)</sup>。

#### 2-5. 臨床研究・臨床試験・治験における説明と同意

患者が治療についての情報を得て、自身の自律・自己決定や幸福を守る上で、説明同意は大きな役割を果たす。この考え方に立ち、医療行為を行う際には、(1)病名と病気の説明、(2)これに対してこれから行うとする治療・処置の説明(3)その治療・処置の危険度(危険の有無と程度)、(4)それ以外の選択肢として可能な治療法とその利害損失(5)予後(その病気の将来予測)の 5 項目について医師は十分な説明を行い、患者はその説明で理解したことを同意する必要がある<sup>7, 18)</sup>。

これと同様に治験実施時には、治験責任医師は被験者に文書による適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない(省令 GCP 第 50 条 第 1 項)。臨床試験に関する倫理指針〔2009(平成 21)年〕の説明同意に係る細則は内容的に GCP 省令とほぼ同一である<sup>19)</sup>。

治験は通常の医療行為とは異って試験を目的とすること、治験薬の有効性や安全性について未知の部分があること、治験参加による負担増加の可能性、また治験参加にかかる利益と不利益等について説明文書で十分に説明し、理解と同意を得ることが特に重要である。説明同意書に求められる項目については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）第51条に規定されている。被験者の治験参加意思を左右する可能性のある情報が治験開始後に得られた場合には、情報提供し文書に記録、被験者の治験への継続参加の意志を再確認する必要がある<sup>20)</sup>。

一般的な被験者保護規定に加えて、未成年者、同意能力を欠く成人、社会的な弱者集団の保護については、法的代理人による代諾を原則として求め、また倫理審査委員会に小児・同意能力を欠く成人の専門家を置いて助言を得ること等が求められる<sup>21)</sup>。

### 3. 救急医療における臨床試験・治験に係る法令・指針

臨床試験・治験に係る主な法令・指針としては、薬事法（昭和35年8月10日法律第145号）、薬事法施行令（昭和36年1月26日政令第11号）、薬事法施行規則（昭和36年2月1日厚生省令第1号）、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号）などがある。これらにおける基本的な原則・規則に照らした救急研究のあり方、特に被験者同意の得られない研究の実施について述べる。

#### 3-1. 救急医療における説明と同意

医療行為を行う際、救急医療においても、正常な判断力のある成人を対象とする場合には説明と同意を要する。しかし、救急重症例においては、説明と同意の前提となる、医師と患者が十分な時間をかけて信頼関係を築くことが困難であることが多い。救急症例は、救命処置・治療に一刻を争う場合が多く、治療選択に関する説明と同意を求める時間を十分につけられず、また、患者の意識が器質的原因により消失・低下している場合、あるいは怒りや恐怖感などにより冷静な判

断力が失われている場合が多いためである<sup>18)</sup>。したがって、緊急事態であり時間的余裕のない状況下で患者が自己決定権を行使できる状態でない場合には、説明と同意は例外的に不要とされている<sup>18, 22)</sup>。しかし、この場合においても、可能な場合には原則として、家族（親権者）、後見人、その他近親者への説明同意が必要である<sup>23)</sup>。患者の権利としての診療拒否についても、あらかじめ特定の書式（Against Medical Advice, AMA）を用意しておくことが必要である<sup>24)</sup>。心肺停止症例に関して、本人死亡後に権利を受け継ぐことのできる家族の範囲と優先順位は、配偶者、子供、父母、孫、祖父母、または兄弟姉妹とされている<sup>25)</sup>。

#### 3-2. 救急重症例における臨床研究、説明同意

救急医療における臨床研究・治験においても、原則的には、他の領域・対象の研究と同様に参加者・被験者の人権や安全を保護する必要がある<sup>14)</sup>。しかし上述した治療の選択に関する場合と同様、救急（重症）症例を対象とした研究においては、患者の多くは大きな生命・身体の危機に面しており、臨床研究・治験への参加に係る意思決定能力が不完全で、また時間的猶予がない場合が多い。こうした状況は、説明同意の遂行を困難とし、被験者はより脆弱な立場に置かれ得ることを示唆する。加えて、研究のための説明同意を得る過程が治療の遅延、さらに不可逆的な帰結を生ずることは問題となり得る。

そこで治験に係る規則であるGCPは、一定の条件下で説明同意の取得義務を免除した臨床研究の実施を許可している。救急医療現場で（説明同意を得ないで）治験を行う場合、条件を満たしていることを治験実施計画書に記載することが必要である。それは、(1) 同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明、(2) 予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明、(3) 生命が危険状態にある傷病者に対して、その生命の危機を回避するために使用する医薬品として、製造販売の承認を申請することを予定していること、(4) 既存の治療方法では十分な効果ができないことの説明、(5) 新規の治療方法において、生命の危険が回避できる可

能性が十分にあることの説明、(6) 効果安全性評価委員会が設置されていることの6項目である<sup>26)</sup>。

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号、最終改正：平成24年

12月28日厚生労働省令第161号）における、治験における被験者本人から同意を得ることができない場合の規定条文（抜粋）を表1に示す。

**表1 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）  
：特に救急研究・本人同意を得ないで行う臨床試験に係る部分**

第二章 治験の準備に関する基準	
第一節 治験の依頼しようとする者による治験の準備に関する基準（第四条～第十五条） （治験実施計画書）	（省略）
第二節 自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準（第十五条二～同条九）第十五条の四（業務手順書等）自ら治験を実施しようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。	
2 自ら治験を実施しようとする者は、当該治験が被験者に対して治験薬の効果を有しないこと及び第五十条第一項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。	
一 当該治験が第五十条第一項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明	
二 当該治験において、予測される被験者への不利益が必要な最小限度のものであることの説明	
3 自ら治験を実施しようとする者は、当該治験が第五十条第一項又は第二項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。	
一 当該被験薬が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医薬品として、製造販売の承認を申請することを予定しているものであることの説明	
二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明	
三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明	
四 第二十六条の五に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨	
第四章 治験を行う基準（第二十七条―第五十五条）第三節 治験責任医師（第四十二条―第四十九条）	
第四十四条（被験者となるべき者の選定）治験責任医師等は、次に掲げるところにより、被験者となるべき者を選定しなければならない。	
一 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分に考慮すること。	
二 同意の能力を欠く者にあつては、被験者となることがやむを得ない場合を除き、選定しないこと。	
三 治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者を選定する場合にあつては、当該者の同意が自発的に行われるよう十分な配慮を行うこと。	
第四節 被験者の同意（第五十条―第五十五条）第五十条（文書による説明と同意の取得）治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得よう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。	
2 被験者となるべき者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難であるときは、前項の規定にかかわらず、代諾者となるべき者の同意を得ることにより当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。	
3、4、5（省略）	
第五十一条（説明文書）第五十二条（同意文書等への署名等）第五十三条（同意文書の交付）第五十四条（被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合）	
第五十五条（緊急状況下における救命の治験）治験責任医師等は、第七条第三項又は第十五条の四第三項に規定する治験においては、次の各号のすべてに該当する場合に限り、被験者となるべき者及び代諾者となるべき者の同意を得ずして当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。	
一 被験者となるべき者に緊急かつ明白な生命の危険が生じていること。	
二 現在における治療方法では十分な効果が期待できないこと。	
三 被験薬の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分であると認められること。	
四 予測される被験者に対する不利益が必要な最小限度のものであること。	
五 代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。	
2 治験責任医師等は、前項に規定する場合には、速やかに被験者又は代諾者となるべき者に対して当該治験に関する事項について適切な説明を行い、当該治験への参加について文書により同意を得なければならない。	
この種の治験は、被験者の生命・人権に関わるため、特に慎重に審議すべきと考えられる場合には以下の観点からも吟味する（上記第7条第3項、第15条の4第3項の運用通知）。	
・このような治験の被験者となるかもしれない者をあらかじめ特定できない。	
・緊急救命的な薬剤としての将来の承認申請の予定、救命の可能性を裏付けるデータが治験実施計画書に記載されている。	
・効果安全性評価委員会が置かれている。	
・できる限り速やかに、連絡のとれた代諾者に説明し、同意を得る。	
・被験者本人が同意することのできる状態になったら、できる限り速やかに本人に説明し、参加継続の意思を確認し、同意を得る。	
・これら事後の経緯について、治験責任医師が治験審査委員会に報告する。出典：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	<a href="http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html">http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html</a>

表 2. 臨床研究に関する倫理指針：特に本人同意が得られない場合の規定

## 第4 インフォームド・コンセント

## 2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続 &lt;細則&gt;

1. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる場合及びその取扱いについては、以下のとおりとし、いずれの場合も、研究責任者は、当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必要不可欠な理由及び代諾者等の選定方針を臨床研究計画書に記載し、当該臨床研究計画書について倫理審査委員会による承認及び臨床研究機関の長による許可を受けなければならない。
  - イ 被験者が疾病等何らかの理由により有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合
  - ロ 被験者が未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究者等は、被験者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなければならない。また、被験者が16歳以上の未成年者である場合には、代諾者等とともに、被験者からのインフォームド・コンセントも受けなければならない。

【被験者が生存している段階にインフォームド・コンセントを受けることができない場合】

  - ハ 被験者の生前における明示的な意思に反していない場合
2. 研究責任者は、一般的には、被験者の家族構成や置かれている状況等を勘案して、以下に定める者の中から被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選定することを基本とし、臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。なお、被験者の家族構成や置かれている状況等とは、被験者と代諾者等の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図ることが可能な状況をいうものである。
  - イ 当該被験者の法定代理人であって、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
  - ロ 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者
3. 研究責任者は、一般的には、死亡した被験者の家族構成や置かれていた状況、慣習等を勘案して、以下に定める者の中から被験者の生前の意思を代弁できると考えられる者を代諾者として選定することを基本とし、臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。
  - イ 死亡した被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者
  - (1) 研究者等は、被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には、当該被験者について臨床研究を実施することが必要不可欠であることについて、倫理審査委員会の承認を得て、臨床研究機関の長の許可を受けたときに限り、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。
  - (2) 研究者等は、未成年者その他の行為能力がないとみられる被験者が臨床研究への参加についての決定を理解できる場合には、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けるとともに、当該被験者の理解を得なければならない。

出典：臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省） <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>

なお、薬剤・医療機器の承認申請を目的とする治験ではない場合に適用される臨床研究指針においては「患者が同意の能力を欠くことにより同意を得ることが困難であるときは、代諾者（legal representative）となる者の同意を得ることにより、臨床試験に参加させることができる」と記載されており、同意が取れない患者に緊急的に薬剤投与や侵襲を伴う医療機器を装着し効果を測ることは、救急医療においても、家族や代諾者の了解が得られるまでできないとされている。臨床研究の指針における説明同意の要件に係る規定条文（抜粋）を表2に提示する。

#### 4. 考察

日本では1990年代より、臨床研究の立ち遅れ、国際共同治験からの疎外、新薬の開発・承認の遅滞が問題視され、治験の活性化および臨床研究の基盤整備を目的とした施策が推進されている<sup>16, 27)</sup>。2007（平成19）年には、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供すること、また医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役にすることを目標とした「革新的医薬品・

医療機器創出のための5か年戦略」が策定され、その後も、治験・臨床研究の実施医療機関の整備、必要とされる人材の育成、国民への普及啓発、関連法規・ガイドラインの国際基準との整合性向上、被験者保護のためのガイドライン見直し等が継続して行われてきた<sup>28, 29)</sup>。その結果、近年は治験計画届が増加傾向にあることが報告されている<sup>30)</sup>。

しかし、臨床研究・治験実施に向けた条件整備は、救急医療分野においては十分に進展していないのが実情である。日本救急医学会は臨床研究・治験推進のための条件整備の重要性を鑑み、臨床研究に関する倫理指針の見直しにあたって、救急医学領域への対応に関する検討を進めるよう要望書を提出している<sup>31)</sup>。

##### 4-1. 本人同意要件を免除した救急研究の規制の争点

研究参加への本人同意が得られない場合、本人に代わる同意（代諾）を以て研究実施条件とすることが可能か否かについて一意的な合意や決定は存在しない。代表的な方法としては、(1) 事前同意（advance consent）：事前に有リスク集団から同意を得る、(2)

繰延同意 (deferred consent): 同意なしで治験に参入、その後の時点で本人もしくは代理人から同意を得る、  
 (3) 代理同意 (proxy consent): 本人が判断可能であったなら下したであろう判断を代理人・組織が行うもの、がある。しかし、各個人が被験者対象となる確率が小さい場合、事前同意は現実的でない。繰延同意の場合、治験に伴う介入処置は本人の同意なしに施される。代理同意では、本人の意向をどれだけ反映し得ているか問題である、など何れも争点を有し完全無欠な策とは言い難い<sup>32)</sup>。

これらの欠点を補完する手段として、近年、コミュニティーへの意見聴取が重視されている。これは、事前同意を(潜在的)被験者個人から得ることが現実的でない場合に、こうした(潜在的)被験者の属するコミュニティー・集団(地域、高リスク集団、患者組織など)を対象として研究に関する説明、意見聴取を実施するものである<sup>33)</sup>。

加えて、研究参加のリスク・ベネフィットに関する本人あるいは代理人に対する十分な説明を実施し同意を得る手段を欠く救急研究では、計画されている介入の臨床的均衡・等価性 (clinical equipoise) の保証が極めて重要である。これは、臨床専門家の間で、比較対象となる介入の利害に関する優劣が不明・未確定であることを意味する。これにより、被験者が意図的に(将来の患者など)他者のための犠牲とされないこと、また無作為割付を通じたバイアスのない研究が実施されることが期待される<sup>34)</sup>。そのため、計画されている当該救急研究は科学的課題に答えるために必要不可欠であるか否か(説明同意が可能な他の集団を対象とした研究によって同一課題に答えられないか)について、研究計画の科学的審査が重視される。これら諸点は、2005(平成17)年の「救急医療学術コンセンサス会議 (Academic Emergency Medicine Consensus Conference)」において蘇生研究の倫理を考える上で重要な諸課題として議論されている<sup>35,36)</sup>。

#### 4-2. 欧米における救急研究の規制

欧州では、2001(平成13)年に採択・公布された「臨床研究に関する欧州委員会規則 (EU Clinical Trial Directive 20/2001/EC)」が施行された。本規則では、

小児・同意能力を欠く成人の保護規定が定められ、改訂版ヘルシンキ宣言等における保護規定を反映したものとなっている。未成年者・同意能力を欠く成人を被験者とする研究では、直接的利益が期待できることなどを要件とし、被験者への説明に特段の配慮を求めると同時に、治験審査委員会 (institutional review board / 以下、「IRB」) もこれら被験者の専門家意見を得ることを規定している<sup>37)</sup>。

EU加盟国では、各国独自の法令で research without consent (RWC) を可能としている国と、上記 EU 規則を厳密に適用して厳しい規制を導入している国に対応が分かれているが<sup>38)</sup>、2004(平成16)年以後、実質的に救急研究は行われなくなったとの報告がある<sup>39)</sup>。その後、2010(平成22)年の欧州医薬品機構 (European Medicines Agency) による国際会議では、臨床試験の国際化を視野に入れながら、倫理委員会のあり方・評価、医薬品へのアクセス(治験終了後の医療アクセス)、臨床試験における比較対照の選択 (placebo を用いることの是非) とならび、臨床試験で問題となる弱者 (vulnerability) の多義性 (社会・経済的弱者への配慮) が大きな課題として議論されている<sup>40)</sup>。

米国では一定の条件下において、本人の同意を要件とせず救急医療の臨床研究・治験を実施することが従来から許可されていたが、実際の規則運用、具体的に満たすべき条件についての理解には大きな混乱があり、救急研究を推進する上での障害となっていた。そのため、連邦食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) は 2011(平成23)年に、救急医療研究における説明同意要件の免除についての指針を公開し、倫理委員会、臨床研究実施者、治験依頼者向けに現行の法令要件の解説を行った。ここでは、研究が許可される患者・被験者の状態や介入・治療に関する条件に加え、求められるコミュニティーからの意見聴取、事前・事後の情報公開などの必要性について詳解されている<sup>41)</sup>。

#### 4-3. 日本の救急(医療)研究

最近の日本における救急医療においては、高齢者と成人の緊急挿管の成功率を比較した論文<sup>42)</sup>や、緊急挿管において複数回挿管した際の合併症を報告した論



文が国際誌にて出版されている<sup>43)</sup>。また、心肺停止患者に対し心肺補助装置を用いた際の効果と費用を調査している SAVE-J study が進行中である<sup>44-47)</sup>。その他、救命救急センター入室症例の予後<sup>48)</sup>、熱中症<sup>49)</sup>、医療施設外での心停止症例への心蘇生有効性評価<sup>50)</sup>等に関する研究が知られているが、これらはすべて介入や割り付けを行わない疫学研究である。

治験を計画・実施する救急医療機関では、個別に規則を定めて徐々に実施手順を整えつつある。IRB による審査・承認体制の整備に加えて、治験フローチャートの作成<sup>51)</sup>、クリニカル・リサーチ・コーディネーター

(clinical research coordinator, CRC) など研究遂行を主務とするスタッフと救急医療スタッフとの連携構築<sup>52)</sup>、臨床試験支援機能の拡充<sup>53)</sup>などについても評価と議論が重ねられている。

また従来より、臨床研究・治験の実施状況、それらに係る倫理審査・利益相反については各々の医療機関ごとに情報が公開されている。これらに加えて、治験・臨床試験に係る手順や治験の実施状況についても情報公開を行う事例が散見されるようになった<sup>54)</sup>。

一方、小児を対象とした臨床研究については、患児への説明可能性と共にその家族への説明同意のあり方も課題となっており、小児救急症例を対象とした臨床試験は必要性が論じられながらも、多くは実施が困難となっているのが現状である<sup>55)</sup>。なお、本稿では特に扱わなかったが、救急研究においてしばしば行われる研究の一形態である、資料を用いた研究に必要な倫理的手続きについては、古川(2011)が詳しい<sup>7)</sup>。

## 5. 結論

救急医療において研究が実施される場合、十分な情報・理解に基づく自発的な同意を被験者から得ることは極めて困難であり、場合により不可能である。科学的知見、また新しい診断・治療の開発を通じて社会全体に資する研究を許容・推進しながら、研究参加者を保護するという個々人の、また集団的利益をどう平衡させるかが重要であり、説明同意に基づかない救急研究が許容されるか否かの選択、また、研究を許容するならば、同意を得ることが不可能である場合に必要となる条件の整備、制度の設計が政策的課題である。

本稿は、こうした救急研究の実施に係るわが国の法令・規則について解説した。救急研究、救急医療分野での臨床試験・治験の実施に係る条件整備によって期待される効果は、上述の治験・臨床研究の振興、救急医療における EBM の推進にとどまらない。こうした研究の地域への情報公開を進め、地域に根差したものとする取り組みは、救急医療患者・一般市民の救急研究への関心や理解の向上、さらには満足度の増加をもたらすものと期待される。本分野での研究の振興を願うものである。

### 参考文献

- 1) Nee PA : Griffiths RD. Ethical considerations in accident and emergency research. *Emerg Med J* 19 : 423-7 (2002)
- 2) Cofield SS, Conwit R, Barsan W, et al : Recruitment and retention of patients into emergency medicine clinical trials. *Acad Emerg Med* 17 : 1104-1112 (2010)
- 3) Foëx BA : The problem of informed consent in emergency medicine research. *Emerg Med J* 18 : 198-204 (2001)
- 4) 厚生労働省医薬局長・厚生労働省令 106 号：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について（医薬発第0612001号）・厚生労働省令106号：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について（医薬発第0612001号）(2003)
- 5) 内田直樹：臨床研究・臨床試験・治験における研究倫理・医療と検査機器・試薬 34 : 1-8 (2011)
- 6) 大平雅之：医療倫理について 臨床研究を小児について行う場合の注意点・小児科臨床 62 : 1479-1482 (2009)
- 7) 古川裕之：臨床研究に求められる倫理手続きのポイント 求められることは変わる・山口医学 60 : 161-166 (2011)
- 8) 関根透、島田道子：医学研究における被験者保護：倫理規定の歴史的展開を視点として・日本医史学雑誌 57 : 63-70 (2011)
- 9) 小杉真司：わが国における医学研究倫理指針の変遷とその問題点・麻酔 60 : S37-S44 (2011)
- 10) 田中司朗：栄養・食糧科学における臨床研究・疫学研究の倫理・日本栄養・食糧学会誌 64 : 291-295 (2011)
- 11) 佐藤裕史：臨床研究・治験の国際化と日本・*Human Science* 19 : 24-27 (2008)
- 12) 粟屋智一、川上由育、亀田美保、他：「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応・*広島医学* 63 : 727-732 (2010)
- 13) 佐藤岳幸：治験と臨床研究の統一は可能か 臨床試験の科学性と倫理性の向上、新たな制度と環境を求めて 治験と臨床研究の統一は可能か 厚生労働省の立場から・*臨床医薬* 26 : 883-892 (2010)
- 14) 藤巻慎一：チーム医療 各論臨床研究（試験・治験）支援 臨床研究（試験・治験）支援 総論・*臨床病理レビュー* 144 : 161-163 (2009)
- 15) 佐藤恵子：医事法トピックス わが国における臨床研究の現状と倫理指針の問題点・*医事法学* 24 : 231-241 (2009)
- 16) 川上浩司：医療・ライフサイエンス行政と社会・*横浜医学* 60 : 569-580 (2009)
- 17) 竹澤正行：創薬シリーズ 臨床開発と育薬 臨床試験の実施の基準（GCP）・*日本薬理学雑誌* 138 : 205-208 (2011)
- 18) 児玉和久、坂田泰史：救急重症例におけるインフォームド Consent・*ICUとCCU* 22 : 175-181 (1998)
- 19) 辻純一郎：2009 年施行「臨床研究に関する倫理指針」改正のポ

- イント：リスクマネジメントの視点から・日獨医報 54：373-390 (2009) 20) 岩井富美恵：治験の手続法としての「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」について・生物試料分析 30:375-380(2007)
- 21) 栗原千絵子：EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則・臨床評価 31：351-422 (2004)
- 22) 西野喜一：説明義務，転医の勧奨，患者の承諾，自己決定権・判例タイムズ 686：79-87 (1989)
- 23) 行岡秀和：ICUにおけるインフォームド・コンセント：成人患者に対するインフォームド・コンセント・ICUとCCU 18：641-646 (1994)
- 24) 明石勝也：心臓病救急疾患に対する説明と同意・Cardiologist 2：900-901 (1997)
- 25) 大橋教良：救急医療と法医学 救急医療におけるインフォームド・コンセント・救急医学 18：145-151 (1994)
- 26) 栗屋千絵子，棚島次郎，景山茂，小林真一，平井峻樹：治験審査委員会ハンドブック・臨床評価35：7-60 (2007)
- 27) 日比紀文，井上詠：研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備・IBD Research 2：46-52 (2008)
- 28) 森岡久尚：「治験のあり方に関する検討会」について・Pharmaceutical Regulatory Science 39：396-413 (2008)
- 29) 中村直子：「新たな治験活性化5カ年計画」が目指すもの・Clinical Research Professionals 2：4-12 (2007)
- 30) 佐藤岳幸：わが国の臨床研究・治験の活性化・推進に向けた取り組み 過去，現在，そして未来に向けて・薬理と治療 39：785-786 (2011)
- 31) 日本救急医学会：臨床研究に関する倫理指針の見直しにあたり，救急医学領域での対応についての検討の要望・臨床研究に関する倫理指針の見直しにあたり，救急医学領域での対応についての検討の要望。(2012)
- 32) Fost N：Waived consent for emergency research. Am J Law Med 24:163-183 (1998)
- 33) Richardson LD, Rhodes R, Ragin DF, and Wilets I：The role of community consultation in the ethical conduct of research without consent. Am J Bioeth 6：33-35; discussion W46-50 (2006)
- 34) Silverman HJ, Lemaire F：Ethics and research in critical care. Intensive Care Med 32：1697-1705 (2006)
- 35) Delorio NM, McClure KB：Does the emergency exception from informed consent process protect research subjects? Acad Emerg Med 12:1056-1059 (2005)
- 36) Waters D, Sayre MR, Silbergleit R：Research conditions that qualify for emergency exception from informed consent. Acad Emerg Med 12:1040-1044 (2005)
- 37) European Parliament and the Council of the European Union：Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Med Etika Bioet 9:12-19 (2002)
- 38) Lemaire F, Bion J, Blanco J, et al：The European Union Directive on Clinical Research：present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. Intensive Care Med 31：476-479 (2005)
- 39) Halila R：Assessing the ethics of medical research in emergency settings：how do international regulations work in practice? Sci Eng Ethics 13：305-313 (2007)
- 40) The European Medicines Agency (EMA) Working Group on Third Country Clinical Trials：Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorisation applications to the EMA. Secondary Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorisation applications to the EMA. (2010)
- 41) 佐藤元，井口竜太，救急医療における被験者同意を要件としない臨床試験に関する米国の規制：歴史的経緯，現行の法令・ガイドラインと課題・保健医療科学 63 (1)：48-60 (2014)
- 42) Imamura T, Brown CA, Ofuchi H, et al：Emergency airway management in geriatric and younger patients：analysis of a multicenter prospective observational study. Am J Emerg Med 31:190-196 (2013)
- 43) Hasegawa K, Shigemitsu K, Hagiwara Y, et al：Association between repeated intubation attempts and adverse events in emergency departments：an analysis of a multicenter prospective observational study. Ann Emerg Med 60：749-754 (2012)
- 44) 坂本哲也，浅井康文，長尾建，他：PCPSを使用した院外心肺停止に対するCPRの有効性・救急医療ジャーナル 17：34-37 (2009)
- 45) 田原良雄，森村尚登，長尾建，他：心停止後症候群 体外 CPR (Post Cardiac Arrest Syndrome Extracorporeal CPR)・日本集中治療医学会雑誌 18：182 (2011)
- 46) 長谷守，浅井康文，國分宣明，他：心肺蘇生時のPCPSカニューレーション方法に関するアンケート調査 SAVE-J Study Group・日本救急医学会雑誌 23：583 (2012)
- 47) 奈良理，浅井康文，坂本哲也，他：長期補助循環マネジメント 心肺停止患者に対するECPRの有効性 SAVE-J study報告・体外循環技術 39：315 (2012)
- 48) 島崎淳也，田崎修，塩崎忠彦，中川淳一郎，池側均，島津岳士，他：救命救急センターの現況：全国救命救急センター入室症例予後調査・10万例の検討・日本救急医学会誌 22:793-802 (2011)
- 49) 三宅康史，有賀徹，井上健一郎，奥寺敬，北原孝雄，島崎修次，他：本邦における熱中症の実態：Heatstroke Study 2008 最終報告・日本救急医学会誌 21：230-244 (2010)
- 50) Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, et al：Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. Circulation 116：2900-2907 (2007)
- 51) 松井いづみ，島津章，北村良雄，山本靖子，味山陽子，細井静香：救急治験における迅速な被験者エントリーへの取り組み (日本臨床薬理学会抄録)・臨床薬理 42：S254 (2011)
- 52) 野口普子，佐久間香子，佐野恵子，西大輔，松岡豊：救急医療現場において臨床試験を円滑に行うための工夫：CRCの役割を中心に・Japanese Gen Hosp Psychiatry 21：357-362 (2009)
- 53) 伊藤達也：臨床応用研究におけるプロジェクトマネジメント・川上浩司 (編)：はじめての臨床応用研究，pp.51-60，メディカルドゥ (2010)
- 54) 千葉県救急医療センター・治験について・<http://www.pref.chiba.lg.jp/kyuukyuu/center/chiken.html> (accessed: December 19, 2013) 55) 大平雅之・臨床研究を小児に行う場合の注意点・小児科臨床 62：1479-1482 (2009)