

# 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在する<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かけられず、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 治験の依頼を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 当該被験者が，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るよう，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的治験）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に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に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 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>

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

<p>第4 インフォームド・コンセント</p> <p>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;</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>【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】</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>
--

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ついては、「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・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応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の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、また集团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コンセント。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：治験の手法法としての「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) Post 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) Watters 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) 奈良良，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。臨床研究を小児について行う場合の注意点。小児科臨床 62：1479-1482 (2009)

<総説>

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—

佐藤元<sup>1)</sup>, 井口竜太<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

<sup>2)</sup> 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

**Regulation of clinical trials conducted in emergency settings without  
informed consent in the U.S.A.:**  
**History, current regulations and guidance, and agendas for discussion**

Hajime SATO<sup>1)</sup>, Ryota INOKUCHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> National Institute of Public Health, Department of Health Policy and Technology Assessment

<sup>2)</sup> The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Emergency and Critical Care Medicine

抄録

臨床試験は、被験者の自律の尊重、恩恵、公正といった医療倫理原則に則って公的に規制される。救急医療における患者は、自発的・自律的な説明同意を提出する十全な能力が損なわれている場合が多いため、これらの者を対象とした臨床試験においては格段の保護が必要と考えられている。被験者の保護と同時に、根拠に基づく救急医療の推進、また効果的・効率的な診断・治療方法の開発を推進することは長年の政策課題となっている。

米国では現在、厳格な条件を定め、本人の同意を要件とせず救急医療の臨床試験を実施することが許可されている。連邦食品医薬品局は2011年、救急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、研究者および依頼者向けに現行の法令要件の解説を行った。指針の内容として、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、コミュニティの意見聴取、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。

本稿は上記の指針、関連法令、またそれらの歴史的経緯をまとめ、現在の米国における救急研究の規制を詳解する。留意を要する点、また争点となっている点についても解説する。

キーワード：救急医療、臨床試験、規制、説明と同意（インフォームド・コンセント）、米国

**Abstract**

Research regulations reflect the guiding ethical principles of respect for persons, beneficence, and justice. In emergency situations, however, patients might have diminished capacity to provide informed consent, and are considered as a special class of vulnerable persons who need special protection in clinical research/trials. The long-standing policy agenda is to provide robust protections for research participants, and at the same time to allow research to promote evidence-based emergency medicine, and the production of effective and efficient diagnostic/therapeutic interventions.

In the U.S.A., current regulations allow for a waiver of consent for interventions and clinical research (trials) in emergency settings under strict conditions. In 2011, the Food and Drug Administration issued

連絡先：佐藤元

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6, Minami, Wako, Saitama, 351-0197, Japan.

TeI: 048-458-6223 Fax: 048-469-3875 E-mail: hsato@niph.go.jp

[平成26年1月31日受理]

“Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors: Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research.” It presents a set of Federal codes and regulations governing such research, outlining the conditions to be fulfilled for emergency research conducted without informed consent. Besides a set of required conditions concerning patients and clinical interventions (research), consultation with the community in which the research will occur, public disclosure of the study design and risks prior to the study, and public disclosure of study results are to be accomplished.

This article aims to describe the current regulations of emergency research without informed consent, recapitulating the above mentioned guidance, the Federal regulations, and their historical backgrounds in the U.S.A.. Points of concern and controversy about such research and related regulations are also presented.

**keywords:** Emergency research, informed consent, waiver of consent, regulations, United States of America

(accepted for publication, 31st January 2014)

## I. 救命救急医療における臨床試験

救命救急医療における臨床試験 (clinical trials in emergency medicine, emergency research, 救急研究) の計画・実施においては、一般的な臨床試験 (ヒトを対象として介入を伴う研究, clinical trials) 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在する [1]。なかでも、救急研究において説明同意 (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 [2]。一方、救急医療で広く行われている医療の多くには十分な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 [3]。

ヘルシンキ宣言の最新 (第5) 版には、救命救急医療の現場における実験・研究を想定した、代理人を含め被験者から同意を得ることが不可能な者を対象にした研究に関する規定が追加されている。被験者の説明同意を不要とする救急研究は、特別規定によって定められる例外的条件下で実施される研究と位置付けられ、他の条件下では実施不可能なもの (説明同意を得ることを妨げている身体的・精神的要因が、研究対象の不可欠な属性である場合) であるべきであり、独立した組織が被験者・代理人からの参加同意を得るための手続きを定めること、被験者の直接的利益となるべきものであること、またどの時点でも不参加 (研究からの脱退) を不利益なく申し出ることができるようにすべきであると規定されている [4]。

各国は、これら一般原則を法令・規則に具体化し運用する段階において苦慮しており、欧米の各国において未だ未整備な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及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, 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の実施について規定されているが、救急医療・研究の現場においてこれら法令・規則を具体的に適用するには混乱も多い [5]。現在進められている臨床研究に関する倫理指針の見直しにあたり、日本救急医学会は救急医学領域での対応の検討を要望するなど検討が重ねられている所である [6]。

米国連邦食品医薬品庁 (Food and Drug Administration, FDA) は、2011年3月、医薬品 (薬品、生物学的製剤、医療機器を含む) の有効性・安全性を救命救急現場において判定する研究・審査を進めるガイドラインを公開した。本ガイドラインは、欧米における1970年代からの議論・規制の歴史を踏まえて作成されたものであり、救急研究のあり方に関する米国の現時点の到達点を示している。本稿は、本ガイドラインに至る歴史と共にガイドラインの骨子を解説すると共に、背景にある倫理的枠組み、引き続き問題となっている諸課題を詳解し議論する。

## II. 米国における救急研究規制の歴史的経緯

米国では1974年に「生物医科学・行動学研究における被験者保護に関する国家委員会 (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)」が設置され、国家研究規制法 (National Research Act) が定められた [7]。多くの研究者および倫理委員会 (institutional review board, IRB) は、この連邦政府方針を厳格にとらえ、被験者 (もしくは代理人) の同意が得られない場合には研究参加 (参入) は認められないと解釈したため、救命救急現場における研究の多くは断念されることとなった。

上述の委員会が「ベルmont報告: 研究における被験者保護のための倫理原則と指針 (Belmont Report, 1979)」を公開した後の1981年、ヒトを対象とした研究はFDAと保健福祉省 (Department of Health and Human

Services, DHHS) の管理下に置かれ, 本報告 (勧告) に基づいた説明同意のあり方は同年, 連邦規則 (45CFR46) として法令化された。これにより, 研究の実施にはIRBの承認が要件とされ, 法的に有効な説明同意を被験者 (もしくは代理人) から得ることが求められた [8]。

その後1991年に本規則は改訂され, 「共通規則 (Common Rule)」が追加された (45CFR46, Subparts A-D)。ここでは, 潜在的被験者には事前に研究に参加するか否かを考える十分な機会を与えられるべきことが原則として定められ, 救急患者は同意の意思決定・表示が困難な弱者であるとして格別の保護対象と見なされた。救命救急現場における蘇生に関する研究などの場合, 医療介入 (治療) には時間的猶予がない。救急患者を外傷等の研究に参入することは歴史的に困難であると見なされてきたが, 政府規制はこれを踏襲したものと考えられた。そのため, 救急研究を推進する研究者は, 介入後に事後の研究への (継続) 参加に関する同意を得ることで事前同意を代替する「繰り延べ同意 (deferred consent)」方式を提唱した。1980年代初頭から1990年代初頭までの期間, 研究者及びIRBにおいては, この考え方に則って臨床試験を実施することが徐々に一般化した [9, 10]。

こうした中, 米国内のIRBを監視する立場にある国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) の研究リスク保護局 (Office for Protection from Research Risks, OPRR) は1993年, 繰り延べ同意は研究参加への説明同意とは異なり, 患者の自己決定権を侵害するものであるとして, 合法性を疑問視する旨を告示した。さらに, 「臨床試験が最小限のリスク (minimal risk) しか有さないこと, 説明同意義務の免除が被験者の権利や福祉を損ねないこと, 同意義務免除なしで研究実施が不可能なこと」など, 救急現場における臨床研究が連邦規則の定めた条件下でのみ行われていることの確認をIRBに求めた [11, 12]。こうして, 有効性が期待される実験的治療が致死的状态にある患者に適用されることが例外的に許容されることはあっても, 被験者の説明同意 (を得る) 義務を免除して無作為割り付けによる比較対照試験を無条件に認めることにはならないとの方針が明示された。

FDA規制では, 患者の救命に必要な処置であれば本人の同意なく実施することが可能であるとされていた (21 CFR Sec.50.23 (a) (1)) が, DHHS規則においては, 説明同意義務の免除には実験的処置が有するリスクが最小限であること (45 CFR Sec.116 (d) (1), Sec.46.117 (c) (2)), また患者に直接的利益をもたらすものであることが要件とされていた (21 CFR Sec.50.24 (a) (3))。結果的に, 多くの研究者は後者を勧案して, 偽薬 (placebo) を用いた研究についても厳しい公的制限が加えられたと捉えた。偽薬は患者の治療にとって必須でなく, また直接的利益をもたらすものではないと考えられたためである。また, 救急研究における治療的介入の殆どは最小限のリスクを超えるものであるとの懸念があった。

このような法令・規則の並立による混乱, また議論の収束を図るため, FDAとNIHは1995年1月, 救急研究のあり方に関するフォーラムを共催した。テキサス大学は当時, 頭部外傷に対する低体温処置に関する臨床試験 (hypothermia research) を計画しており, 大学の倫理委員会は患者の同意なく進めてよいと承認した。これに対してOPRRは, この低体温処置は最小限のリスク範囲を逸脱するものと判断し, 法定代理人の同意を得ることを実施の要件とするとの決定を行った。本フォーラムは, こうした救急研究における説明同意の要・不要の裁定, またその際のリスク判断に大きな混乱が生じていたことを契機に開催されたものである [13]。フォーラムでは, 救急研究の必要性が再確認され, 患者が適切に保護される場合には救急研究における無作為臨床試験は可能 (とすべきである) との見解がまとめられた。

FDAはこの議論後の1995年9月に規則改定案を公表し, 1996年10月には「救急研究における説明同意取得免除に関する規則 (Final Rule for Waiver of Informed Consent in Certain Emergency Research Circumstances, Final Rule, 21CFR50.24) [14]」を定め, 「連邦食品・薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)」のもと, 現状で治療 (法) が未確立, あるいは効果不十分とされる状況において, 生命の危機に対する治療 (あるいは治療の改善) についての研究が実施可能であることを明文化した。本規則は1996年11月に運用開始となり [15], DHHSも関連する連邦規則を改定した [16]。これにより, 救急研究への参加・参入に先立って, 研究者が患者あるいは法定代理人より得る同意の必要性を除外する厳格 (例外的) な要件, さらにこうした研究への参加者に対する追加的保護手段の細目が定められた。

具体的には, (1)患者が生命の危機にあること, (2)利用可能な治療の有効性が証明されていない, あるいは効果不十分であること: 介入 (治療) の優劣 (リスク) が不明である, (3)患者の状態によって本人からの同意が得られない, また治療の緊急性から適切な代理人に連絡する時間的猶予がない, (4)臨床試験が他の適当な方法では実施できない: これ以外の条件 (被験者) では実施不可能な研究であること, (5)患者の状態や他の治療法について知られていることを鑑みて, 実験的介入のリスク・便益のバランスが妥当と考えられること, (6)研究への参加は被験者への直接的利益をもたらす可能性を約すること, が条件である (21CFR50.24) [17, 18]。

この規定には, 臨床試験への参加の取り止めを随時可能とすること, 試験開始前に研究の実施地域, また被験者が選ばれる地域 (社会) の代表者から意見を求め情報を公開すること, 研究終了時には当該研究に参加した地域 (社会)・被験者の協力を称えて十分な情報公開を実施すること, 臨床試験の遂行を監視する独立したデータ監視委員会を設置することなども盛り込まれ, 現在の連邦規制の大枠が定められることとなった [19]。一方, リスクを最小限とするという条件は, 要件から削除された [20]。

連邦規則制定後3年間のモラトリアム期間を経た1999年には、上述の定められた条件下において、被験者同意を得ることなく救急・蘇生研究を行うことが可能となった。また、NIH下のOPRRは、2000年に被験者保護局(Office for Human Research Protection, OHRP)に改組され、NIHの下部組織からDHHS直下に格上げして設置された。度重なる研究倫理上の問題発生により、権限・資源の不足に起因するOPRRの機能不全が問題視されたのが一因である。

その後、事前の説明同意を要さない臨床試験の条件に関する法令は、本規則の数次の改定を中心に整備され[21]、特に、コミュニティーの意見聴取、研究開始前・実施中・完了後の情報公開などがより詳細に規定されることとなった。

### III. 米国における現行の法令、指針・ガイドライン

FDAは、2011年3月、医薬品(薬品, 生物学的製剤, 医療機器を含む)の有効性・安全性を救命救急現場において判定する研究・審査を進めるガイドライン「倫理審査委員会, 研究者および依頼者のための指針: 救急研究における説明同意義務の免除について(Guidance for institutional review boards, clinical investigators and sponsors: Exception from informed consent requirements for emergency research)」を公開した[22]。

本ガイドラインにおける救急研究とは、連邦規則(21CFR50.24)に従って説明同意義務の除外対象となる研究を意味する。こうした研究は、緊急の医療介入を要する生命の危機的状況を有する(利用可能な有効な手段が知られていないか不十分な効果しか有さない)患者、また、その状態(外傷性頭部外傷など)に因り同意書を提出することができない者を対象とする。また、救急研究における被験者は、危機的状況により迅速な処置(介入)を要する一方で、各人の法定代理人を同定し同意を得る十分な時間や機会が与えられていないという状況にあり、自身に起こることを制御できず、また同意の判断・表明をすることも叶わない最も弱い立場の人々となる。医学的に切迫した状態に加え、知的能力の低下・制限、取り巻く社会的状況、課された心理社会的ストレ

スなどが、これらの人々の自律・自己決定の障害となっていると考えられる[23]。

なお、研究がFDA管轄下の領域・課題であり、DHHSの助成を受けて行われる場合には、FDAとDHHS両機関の規則に則る必要がある。被験者として妊婦および囚人を対象とすることは禁じられており、関連する連邦規則、州・地方自治体の法令要件を満たしていることも必要である。既に開発新薬申請(Investigational New Drug Application, IND)あるいは開発機器免除規定(Investigational Device Exemption, IDE)の臨床試験申請・承認を得ている場合においても、被験者同意の免除を伴う試験が行われる場合には、臨床試験の申請・承認を前者とは別に行うことが必要である。連邦規則に反している場合、条件を満たさなくなった場合には、FDAにより臨床試験の差し止め(clinical hold)が行われる。

#### 1. 被験者の説明同意を要しない条件

説明同意を得ないで救急研究を実施するためには、患者に直接的利益がある見込みのあること、介入(治療)を効果的なものとするため(本人あるいはその法定代理人から)同意書が得られる前に当該医薬品・医療機器を用いる必要がある場合、さらに調査参加者を事前に特定する適当な手段がないものであることが要件とされる。臨床試験が連邦規則21CFR50.24の下で実施される条件を表1に示す(表1)。

ここでいう直接的利益の見込みとは、動物実験や臨床前試験、他の臨床データ(当該製品の他の条件下での使用、他の疾患・診断への使用、異なった被験者集団への使用など)、あるいは他の根拠が、開発中の製品が被験者個人に直接的利益をもたらす可能性を示唆することをいう。IRBは、(1)被験者が介入を要する生命危機状況にあること、(2)動物実験、他の臨床前研究が被験者に直接的利益をもたらす可能性があることと示唆していること、(3)被験者集団の医学的状態、利用可能な標準的治療のリスクと便益、また計画中の介入・治療行為のリスクと便益について既知の情報に照らして、介入(治療)のリスクが許容範囲(妥当)なものであること、を確認・明記することが義務付けられている。

上記の適用可能な治療(方法)とは、原則的に、規制下にある製品(薬品, 医療機器など)の承認(使用説明

表1 臨床試験が被験者の同意を得ずに実施される条件(連邦規則21CFR50.24)

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象となる患者(被験者)が緊急の介入(治療)を要する生命の危機的状況にある</li> <li>2. 利用可能な治療が確立していない、または不十分である</li> <li>3. 介入の安全性・有効性を示す妥当な科学的根拠が収集されている</li> <li>4. 被験者が医学的状態に由って説明同意を提出することが出来ないため、説明同意を得ることが不可能である</li> <li>5. 被験者の法定代理人から同意が得られるよりも前に介入(治療)を開始(実施)することが必要である</li> <li>6. 臨床試験の参加条件に適合する個人を事前に知る方法がない</li> <li>7. 臨床試験への参加が、被験者に直接的利益をもたらすと期待される</li> <li>8. 説明同意要件の適用除外がなければ、臨床試験実施が実際的に不可能である</li> </ol> |
|--|

上記全ての条件が満たされていることを要する

文書に明記)された製品・使用法を指す。例えば、(外科治療など)FDAの規制下でない治療や、用法が明記されていないものの医学的文献により確固たる有効性根拠がある薬剤は、「利用可能な」治療と判断される場合がある [24]。これらを考慮した上で、臨床試験の依頼者 (sponsor), 研究者 (clinical investigators), IRBは、(1) 現行の標準的治療とは何か、(2) 利用可能な治療とは何か、(3) 利用可能な治療に根拠はあるか、(4) ある製品が未認可であるが広く用いられている場合、研究は承認を促進・支持するものとなるか、(5) 利用可能な治療は効果が不十分であるか否か (治療・介入の治療効果, 安全性, 効果の発現時間, 適用条件・汎用性などが指標となる), を考慮し、その判断を明示しなければならない。

一方、以下の場合には同意を要件としない研究は必要性が認められない。例えば、同意参加した被験者集団による臨床試験の結果を説明同意を提出することのできない被験者集団に一般化できる場合 (例: 昏睡を呈さない脳梗塞の被験者を対象とした研究結果は、脳梗塞で昏睡に陥った患者にも一般化できる) や、同意参加による臨床試験に拠って実施しても研究の進展が極度に遅滞するようなことがない場合 (例: 既に入院中の重篤患者に対する外科手術の術中梗塞, 心臓疾患患者の心停止など, 評価対象となる当該治療 [介入] を受ける可能性が非常に高い集団が予め知られ, 事前に説明同意が得られるような場合) には、臨床試験への参加に意思表示可能な被験者により研究が実施可能と判断される。

## 2. 臨床試験のデザインと研究プロトコル

連邦規則は、研究開発中の薬剤・医療機器が想定された効果を有するか否かが評価できる適切なものである限り、実施される研究のデザインについて細かく規定していない。一般的には、薬学動態研究を含むフェーズ 1 研究は参加に同意する被験者を対象に行われ、被験者に直接的利益を供するものとの要件を満たさないため、連邦規則 21CFR50.24 の下に実施される臨床試験には含まれない。介入 (治療) の有益性を確立 (証明) するためには、臨床試験が本規則に沿って実施される前に、参加に同意した被験者を対象とした比較対象試験によって、安全性やバイオマーカー (生物学的指標) に関する量-反応 (dose-response) 関係を調査することが求められるであろう。

研究が死亡と密接に関連する重篤な病態を評価すること (多臓器不全の発生など) を目的とする場合も、死亡を評価指標とする場合と同様、本連邦規則が適用される。例えば、脳卒中や頭部外傷の患者には死亡あるいは重篤な障害のリスクがある。したがって脳卒中への介入研究では、生存のみでなく身体機能が評価され、後者が臨床試験の主効果指標とされる場合がある [25]。同様に、(生命危機である) 痙攣重積 (status epilepticus) の治療効果の改善を意図した研究では、(生存を左右する) 痙攣が治まるのに要する時間を評価指標とし得る (この場

合に要する被験者数は、生存を指標とした場合に比して小さく設定できると考えられる)。最終的效果を評価する研究以前に、用量耐性 (dose tolerability) や重要な生物学的指標 (脳梗塞の面積, アシドーシスの程度など) への影響に関する暫定的な情報を蓄積することが重要である。FDAは計画されている評価指標の妥当性について個々に判断する。

研究計画書・手順書 (プロトコル) には、通常の情報に加えて、説明同意を供与できない被験者で臨床試験を行うことの正当化理由、実験的介入が何故、どのように既存の利用可能な治療よりも良いとされるのか、また既存の利用可能な治療にどのように根拠が欠けており効果が不十分なのかを記載する必要がある。また、自ら意思表示できない者が、被験者参加条件に適合している場合であっても、当該研究への参加に同意しないであろうと (救命救急治療に従事する者が) 十分判断し得る状況についても記載することが推奨される。例えば、輸血や医学的治療を受け入れない特定宗教の人々などの場合である。時間の許す限り、救急隊員など一次救命救急担当者 (ファーストレスポnder) が医療情報タグ (プレスレット) など収集可能な情報を基に、研究への参加意思を確認するよう努めるべきこと、また法定代理人の同意に努めることを研究計画において推奨することが望まれる。

更に臨床試験において評価対象となる薬剤が用いられる「時間枠 (therapeutic [time] window)」の設定とその根拠、試験参加を拒否する機会・方法を設けるためにこの時間枠内に研究者が被験者の法定代理人・家族と連絡を取るための努力規定を記載する。ここでいう時間枠とは、開発中の薬剤 (診断薬, 治療薬) が臨床的に有効とされる病態発生後の時間 (薬剤の使用開始までの許容時間) である (心肺停止に対する蘇生を目的としたものの場合、こうした時間は殆ど存在しない)。臨床試験の依頼者は、既存の科学的知識・情報に基づいてこれを判断し、研究手順書に記載する。時間枠の全てを法定代理人の同意と同意を得るために費やすべきとは考えられておらず、法定代理人から同意を得る努力は、当該薬品の使用を抑える (待機する) ことによる影響 (期待される効果の減少) を考慮しつつ慎重に判断されるべきものである。

偽薬 (placebo) を用いた臨床試験についても、被験者が効果の確かめられている標準的治療 (あるいはその重要な一部) を受けられず不利益を受けることが無い限りは許容される。非劣性試験 (non-inferiority trial) においても同様の考え方が適用されるが、この場合には比較対照となる標準的治療の効果について十分なデータの蓄積があることが前提となる [26]。小児を対象とした救急研究も実施可能であるが、その場合、小児を被験者とした研究が遵守すべき法令に準拠しているかをIRBが確認・明記することが求められる [27]。

臨床試験結果が開発中薬剤の上市許可申請における有効性評価の根幹を成す場合、研究実施前に臨床試験の依頼者はFDAに対して特別手順書評価 (Special Protocol

Assessment, SPA) を依頼して、デザイン、被験者数の設定、各プロセス、データ解析など試験の各側面について意見を求め(潜在的)争点の解決を図ることができる[28]。開発中の医療機器の臨床試験については、医療機器・放射線保健センター(Center for Devices and Radiological Health.)が対応する[28]。

### 3. コミュニティー(地域・住民)の意見聴取

IRBは、被験者の権利・福祉の(追加的)保護を確認して明示する責務を有する。これには、臨床試験が実施される地域、また被験者が属する地域(これらの地域は異なるものである場合がある)のコミュニティ代表者の意見聴取、説明同意義務が免除されることとなる研究の手順書の一般公開が含まれる。多施設共同・多地域にわたる研究の場合には、それら全てのコミュニティ(病院・医療機関、自治体・行政区画など臨床試験が実施される地理的範囲、また関係する救急隊員・医療スタッフ等も含まれる)に対して意見聴取が行われることが望ましい。

コミュニティの意見聴取は、臨床試験の依頼者、研究者、IRBが、計画中の試験に関するコミュニティの態度、また研究実施を取り巻く状況について把握する有力な手段である。意見聴取を実施する目的は、(1)事前に研究についてコミュニティに知らせることで人々へ敬意を表す、(2)事前にコミュニティ構成員に臨床試験について知らせ、IRBが研究の承認、変更指示、不承認の決定をする前に、影響を受けるコミュニティがIRBに有意義な(実質的な)意見表明をするための手段を提供する、(3)研究に関する潜在的なコミュニティレベルの懸念や影響について、コミュニティ代表者が見極められる機会を与え、コミュニティに敬意を表す、さらに(4)被験者の自律(自己決定)へ敬意を示す(コミュニティへの意見聴取に研究対象リスクを有する集団が参加するように努め、実際の臨床試験参加者と同等と思われる集団からの意見を得ること等が含まれる)ことなどである。

不参加を選択する枠組み(opt-out mechanism)については、詳細が連邦規則に定められていないので、その方法・運用はIRBの判断に委ねられている。したがって、コミュニティの意見聴取において、利用可能な不参加意思表示の方法を提示し議題とすることが望ましい。こうしたものの例としては、保持者の試験不参加に関する意思表示記載した携帯カードや医療プレスレットの提供などが考慮される。

なお、ここでいうコミュニティの代表者とは、被選挙人に限らず、宗教関係者、地域の(社会)運動家や意見団体の代表、部族の首長、学校関係者および他の関心を有する個人など幅広い人々であり得る。意見聴取への参加を検討する代表者の人数・種別は、研究の性格によって異なり、臨床試験対象(被験者)となる可能性の高い集団の特性を考慮して同定する必要がある。例えば、(1)神経学的障害を有する子供はてんかん発作を発症するリスクが大きい、小児のてんかん発作を研究する場合、被験者となりうる人々が属するコミュニティ、例えば、神経学的障害を有する小児の両親(IRBが適当と判断した場合には小児達自身)やこうした小児のための活動団体などが意見聴取の対象となり得る。また、(2)集中治療室(ICU)の患者には心停止のリスクが大きい。心停止治療に関する臨床試験を計画する場合には、ICUでの治療歴のある患者、ICU患者の家族、ICUの医療スタッフなどが対象となる。

しかし何れの場合にせよ、研究によって影響を被ると考えられる人々が含まれ、彼らが研究について理解を深められることが重要である。コミュニティの意見聴取は、臨床試験の依頼者および研究者の責任の下、IRBが臨床試験計画に応じてその方法の適否を判断し、試験依頼者の費用負担で行われるのが一般的である。こうした意見聴取の方法には、定例の会議、当該臨床試験を主題として招集する住民会議、地域テレビ・ラジオの対談番組(talk shows)、双方向性ウェブサイト、小集団面接、世論調査などが含まれる。最低限、別表に示す情報を提示することが必要とされる(表2)。

表2 コミュニティーの意見聴取(community consultation)で提示すべき情報

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究実施手順書(protocol), 研究計画の概要(実験的な全ての事項をふくむ)</li> <li>2. 利用可能な治療の選択肢およびそれらのリスク・便益の概要</li> <li>3. 研究(臨床試験)の実施期間, 被験者の参加(関与)期間・時間</li> <li>4. 被験者対象の同定方法</li> <li>5. 被験物質(test article) 使用に関する情報: リスク・便益・副作用に関する既知情報</li> <li>6. 被験者の大多数から説明同意が得られない(得ない)という明記</li> <li>7. 説明同意義務の免除下に当該研究を実施すべき理由</li> <li>8. 説明同意書の様式</li> <li>9. 被験物質の使用可能時間(枠)および被験者の法定代理人への接触到費やす時間</li> <li>10. 被験物質の投与の前後の両時点で、説明同意の決定あるいは参加の拒否をする機会を設け、その際に被験者の法定代理人・家族を探す方法・手順</li> <li>11. 意思表示が可能な場合、個人が研究不参加の要望を表明する方法(研究不参加[opt-out]のための方策・手順)</li> <li>12. コミュニティーの意見聴取の意義・重要性</li> <li>13. 臨床試験, 被験物質・製品, 標準的治療などに関してコミュニティが有する既知の認識・懸念</li> <li>14. 臨床試験(研究)に関して(追加)情報が得られる人々の連絡先</li> </ol>
---

連邦規則 21 CFR 50.25(a) and (b) による。

ここで留意すべきは、コミュニティーの意見聴取はコミュニティーの同意 (community consent) とは異なるという点である。コミュニティーの同意とは、その代表者がコミュニティーの臨床試験参加について同意することにより、被験者個人からの説明同意を得るのを不要とする (包括) 同意の枠組みを意味する。しかし、IND/IDE規則により求められる個人々の同意は、コミュニティーの同意・意見聴取によって代替できるものではない。

#### 4. 情報公開

救急研究の開始前、また完了後の双方における情報公開は、臨床試験の依頼者と研究者の責務であり、IRBがこれを確認し記載することが定められている [29]。ここでいう情報公開とは、コミュニティー、一般の人々、研究者に対して救急研究に関する情報を普及すること (一方向性のコミュニケーション) を指す。研究実施前の情報公開は、研究計画やそのリスク・便益について、また臨床試験が大多数の被験者から説明同意なしに実施される可能性をコミュニティー構成員に周知を図るために実施する。また、研究完了後の情報公開は、コミュニティー、一般の人々、研究者が研究結果を知らされるためのものであり、主要な結果、有害事象の報告と共に研究の終了 (完了あるいは中止) を公告する [30]。

公開すべき情報は、コミュニティーの意見聴取で提示される情報と同様のものであり、説明同意書、臨床試験実施関係者向けの手引き、研究手順書などにも記載される。国立医学図書館 (National Library of Medicine) の臨床試験登録ウェブサイト ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) への登録は必須であるが、これのみでは十分でない。情報公開の手段には、特定の対象者あての郵便、広告や雑誌・新聞記事、臨床試験の依頼者・実施機関のインターネットウェブサイト (詳細情報へのリンク)、地域の住民集会での説明・印刷物配布、地域の代表者・一次対応者への手紙・通知、公共広告や対談番組、新聞・雑誌・テレビの記者会見などが含まれる。研究終了後の情報公開は、臨床試験の無用な重複を回避し、将来にわたって効率的な研究を計画・実施する上でも重要である [31]。

#### 5. 倫理審査委員会、研究者・依頼者の責務

地域・住民への意見募集を含め、計画中の臨床試験が連邦規則に沿っているか否かを判断することは、倫理審査委員会 (IRB) の重要な役割である [32]。IRBは確認後、説明同意書を提出することのできない被験者を対象とすること、臨床試験がFDA規則に従っていること、またFDAのIND/IDEの下に実施されることを確認・明示しなくてはならない [33]。救急研究に関する説明同意要件の除外規定が満たされていること、その他の関連規則を満たしている事の確認・記載も必須である。当該研究がFDA規則に依らない場合には、IRBはこれが保健省長官による救急研究のための免除規定が適用されるか否かを判断し、

DHHSの担当部局 (Office for Secretarial waiver for emergency research studies) に報告する義務がある [34]。

研究者 (試験の実施者) は、依頼者と共にIRBの活動 (地域住民への意見聴取を含む)、FDAへの申請にかかる活動を支援、実施する。中でも、臨床試験開始前に、当該試験に関連する業務を行う一次救急対応者を含む全員が各人の義務と法令・規則を理解していることを確認することは重要である。一次救急対応者、現場職員のための訓練 (例えば、開発中の製品の使用方法、法定代理人や家族とコミュニケーションをとる時期や方法など) が必要となる場合がある。臨床試験の依頼者が、研究者、IRBを支援することの重要性は改めて言うまでもない。

前述の情報公開とも関連するが、「FDA 2007年修正条項 (FDA Amendment Act of 2007) [35]」は、臨床試験の責任者 (依頼者あるいは主任研究者) が、該当する臨床試験を登録データベース「Clinicaltrials.gov」に登録することを義務としている (Title VIII Section 801) [35]。また臨床試験の結果を報告することも上記責任者に課されている [36]。

#### 6. 国外研究データの利用

FDAへの各種申請手続きは、米国外で実施された救急研究データも受け付ける (利用可能である)。薬剤・生物学的製剤にかかる研究については、米国外の臨床試験サイト・研究機関がIND認可を受けている場合にはその承認条件を満たしているか、FDAから免除承認の事前申請・承認を受けている必要がある。海外サイトがIND許可を受けていない場合には、連邦規則 (21CFR312.120) に従い、臨床試験が生命の危機的状態にかかわり、事前に倫理審査承認を受けていること、被験者の権利、安全、福祉を保護する手段が研究手順書に記載されていることなどを条件とする。一般的には、研究が国際的に認められたGCP基準 (ICH E6など) を満たしており、適用される各国内法を遵守した救急研究によるデータであれば受理する。医療機器に関しても、データが妥当なものであり、研究者がヘルシンキ宣言、あるいは当該研究が実施された国の法令 (のうち、より被験者保護を目的として厳しいもの) を遵守して実施された臨床試験によるものであれば、販売 (上市) 前認可申請のためのデータとして利用できる。試験参加への説明同意を提出することのできる法定代理人の定義は国によって異なる場合があることに留意を要する [37]。

#### IV. 考察

救急医療の対象となる患者は、生命・身体の危機に面しており、治療の選択・研究参加の意思決定能力が不完全で、また医療介入までの時間的猶予がないことが多い。したがって、救急研究における被験者はより脆弱な立場に置かれ、説明同意の成立・獲得は困難である。加えて、研究のために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である。しかし一方、救急医療における研究・EBMの停滞が解決すべき問題であることは明白である。したがって、救急研究の規制を考える上では、説明同意、個人情報、リスクと便益といった被験者保護と、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・推進するEBM実現とのバランスを如何に実現するかという視点が重要である。

米国は、説明同意義務を免除する救急研究の実施条件に関する法令・ガイドラインを整備してきたが、臨床試験の依頼者、研究者、倫理委員会はこれらの理念、また運用上の諸課題・問題を指摘している。

### 1. 研究倫理と被験者保護

自律・自己決定の重要性は、ニュルンベルグ綱領、ヘルシンキ宣言に明文化されている。臨床研究において重要な倫理原則と、具体的に研究に求められる要件を表3にまとめる。救急研究においては、特に臨床的均衡・等価性 (clinical equipoise) が重要である。これは、臨床専門家間で、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。この点を重視することにより、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と期待される [38]。

説明同意の要・不要：説明同意を研究の要件とすることは、研究への参加者・被験者が研究についての情報を得、自身の自律や幸福を守る上で大きな役割を果たす。しかし救急研究の場合、十分な情報・理解・判断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。こうした場合、本人の同意決定・意思表示に代わるものをどのように得るかが課題となる [39]。代表的な方法としては、(1)事前同意

(prospect consent)：事前に有リスク集団から同意を得る、(2)繰延同意 (deferred consent)：同意なしで臨床試験に参入。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・組織が行うものが挙げられる。

しかし、被験者対象となる確率が各個人にとって小さい場合には事前同意を得ることは困難である。繰延同意の場合には臨床試験に伴う介入処置は本人の同意なしに施されることとなり実質的な選択肢が存しない。代理同意では、本人の意向をどれだけ反映し得ているかが疑問である、など何れも完全な方法ではない。

また、死亡患者の親族からの (繰延、遅延) 同意の妥当性・必要性についても活発な議論が続いている。救急場面における代理者の同意 (proxy consent) の妥当性には疑問が存すること、死亡患者で説明同意が得られていない被験者データを利用しても患者・親族に害は及ばないこと、こうしたデータを利用しないと選択バイアスが生ずる可能性があること、データ利用は将来の患者・社会に資すること、遺族に説明同意を求めるのは (心理的な) 追加負担であること、医学的な個人情報の秘匿に関する個々の意思は絶対的な制約とは認められないこと、などを理由に、繰延同意は完全でなく、そもそもが不要であるという考え方が呈されている [40]。

弱者集団の保護：研究参加の意思決定等において個人の意思が十分に尊重されない事態がおり得る集団が想定される。女性、子供、少数民族、囚人など帰属する社会集団により規定される人々 [41]、先天的な認知障害や特定疾患罹患者など個人の特性に基づいて判断される人々 [23]、さらには、重篤な疾病・外傷を負った患者、あるいは災害やテロの被害者など個人・集団レベルで緊急事態におかれた人々 [42, 43] 等である。こうした人々

表3 臨床研究における倫理原則とその適用

被験者の尊厳保護 (respect for persons)	非有害 (non-maleficence) 有益 (beneficence)	社会的正義 (justice)
<ul style="list-style-type: none"> <li>被験者を自立した (自己決定する) 個人として扱う</li> <li>自己決定能力が不完全なものは保護を要する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害性を最小化する</li> <li>社会・個人への利益を最大化する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究によるリスクと潜在的利益の社会的配分の公正化</li> <li>被験者選択の公正性</li> </ul>
説明と同意 <ul style="list-style-type: none"> <li>情報公開</li> <li>情報理解の担保</li> <li>自発的な参加決定</li> <li>弱者に対する代理人の同意</li> </ul> 被験者への尊敬 <ul style="list-style-type: none"> <li>個人情報の秘匿、守秘</li> <li>参加辞退の許容</li> <li>新規情報の提供</li> <li>被験者福祉の監視</li> <li>研究結果の公開・流布</li> </ul>	社会的価値 <ul style="list-style-type: none"> <li>研究が社会・公衆衛生の健康状態の改善に資す</li> </ul> 科学的妥当性 <ul style="list-style-type: none"> <li>信頼性・妥当性のあるデータが得られる</li> </ul> リスクと便益 <ul style="list-style-type: none"> <li>リスクの同定</li> <li>リスクの最小化</li> <li>利便の最大化</li> </ul> リスクが、個人・社会にとって期待される利益に照らして許容範囲である <ul style="list-style-type: none"> <li>独立した審査</li> <li>外部からの影響を受けない個人が研究を審査し、倫理的要件や被験者保護実施を推進する</li> </ul>	公正な被験者選択 <ul style="list-style-type: none"> <li>弱者集団は社会的に下位な立場に置かれていることを考慮し、原則的に被験者対象としない</li> <li>研究目的は被験者選択を明示する・対象となった被験者が将来的な受益者となる可能性があること</li> <li>可能な範囲において、より負荷の小さな集団が研究リスクを負うものであること</li> </ul>

Silverman and Lemaire (2006) をもとに改編

は、臨床試験を強制されるべきでないと同時に、その機会を奪われるべきでない [44].

リスクの判断・規定：救命救急、救急医学においては、患者と被験者（臨床試験への参加者）の区別は極めて曖昧である。こうした場面において、最少リスク基準（minimal risk standards）が被験者保護に果たす役割は大きい [45]。他方、臨床試験・研究が患者・被験者を直接的に利すべきであるという基準を満たすことは時に難しい。最小限のリスクであることの判断に際して、研究実施手順を治療的行為（therapeutic procedures）と非治療的行為（non-therapeutic procedures）に分け、侵襲の程度や患者にとっての直接的利益の多寡を系統的に判断する方法を開発することが倫理委員会の審査にとって有益と考えられている [46].

コミュニティの意見聴取：従来、研究に関する説明と同意、またこれにかかる意見聴取は、研究に先行して被験者に対して実施されるものがほとんどであった。しかし近年、特に説明同意を要件としないで行われる救急研究において、研究参加者の事後（研究参加後）の意見を求めること [47]、また一般市民・地域住民の意見を踏ること [48] の重要性が認識されてきた。しかしこの場合、集団をどう定義するか、また誰を集団の代表者（代弁者）とするかという課題が生ずる [49, 50].

上述の諸点は、2005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（ethical conduct of resuscitation research）」を主題として討議され、(1)生命の危機的状況には死亡のみでなく重篤な障害が予想される場合も含むべきである、(2)利用可能な最善の治療でも致死率・障害発生率が高い場合や、現行治療の有害事象が重篤な場合には、多少効果的であっても治療は不十分と解されるべきである、(3)例外的に実施される救急研究は、計画中の治療・介入が有益であるとの見込みが十分ある場合とすべきである、(4)現行の規制により実施が妨げられている研究がどの程度あるかの評価を要する、(5)倫理委員会の多様性・不均一、コミュニティ参加の目標、説明同意義務の免除下で行われる研究に理解を深め参加を促す方策などについての研究を推進することなどが推奨された [51, 52].

## 2. 被験者同意を得ない救急研究に関する意見・世論

1996年の連邦規則（Final Rule）は、求められるコミュニティの意見聴取や情報公開などの詳細を規定していないが、これは個々の研究手順や研究環境に応じて、これらを柔軟に計画・実施できるよう意図されたと解される [53, 54]. しかし、これは結果的に、臨床試験・研究に係わる現場に大きな自由と責務を課すこととなった。倫理委員会への調査では、コミュニティの意見聴取・告知の規定が曖昧で実施が困難であること [55]、説明同意を不要とする研究の審査では法曹専門家の関与を大きくすべきであること、同種の研究審査の経験が少なく不

安があること、等の意見が繰り返し表明されている。IRBの役割が大きくなる中、委員会のあり方、質の保証も各国で課題となっている [56].

また、研究者を対象とした調査では、(1)救急研究に関する連邦規則の実施は（特に研究実施が未決定の準備段階でもあり）時間がかかりコスト負担が大きい、(2)法定の諸要件については倫理審査委員会の恣意的解釈の余地が大きい（委員会によって判断に違いが生ずる）、(3)コミュニティの意見聴取に関しては理解不足と混乱が存在すること、また (4)救急研究における被験者の説明同意義務免除について不安を感じる人々はごく一部の少数派であろうと多くの研究者が見なしていると報告され、研究の申請・審査・実施を円滑に行うためのツールキットの開発が望まれるとの意見が提示されている [57].

一方、被験者となり得る一般市民向けのアンケート調査によれば、約半数の回答者は説明同意なしの研究には一般的に（原理・原則として）は賛成しないとしながら、過半の者が個人的には自らが参加する意思があると回答している [48]. 救急部門受診患者を対象とした調査でも、最小限のリスクしか有さない研究については73%が、これよりも大きなリスクを有する場合は50%の参加意思が示されている [58]. 繰延合意の受け入れに関する調査によれば、救急研究は同意なしで開始すべきという意見が84%、しかし継続して研究に参加するか否かには同意を要するとの意見も82%にのぼった [59]. また、多くの者は、コミュニティへの意見聴取が個人々の説明同意の実際的な代替手段であると考えながら自らはそうした集会への参加意思を有さないとの報告がある。このように、救急研究には一定の理解が得られているものの、今後検討すべき課題が多い [59].

## 3. 救急研究規制による臨床試験実施への影響

説明同意を得ない救急研究に関する規制により、米国における救急研究の年間実施件数は減少し、一部は米国外に研究場所を求めて行われたといわれる [60, 61]. 文献レビューによれば1996年から2004年に実施された研究は5件 [62]、2006年のFDA公聴会においては21件が、既実施、実施中もしくは実施準備中と報告されている [63]. その後、徐々に救急研究の実施は増加、救急部が関与する臨床試験（完了または実施中）は2010年にはClinicalTrials.govに691件登録された [2, 64]. 神経疾患救急治療ネットワーク（Neurological Emergencies Treatment Trials network, NETT）や蘇生評価コンソーシアム（Resuscitation Outcomes Consortium, ROC）など、大規模多施設共同臨床試験ネットワークも稼働中である。

## 4. 欧州における救急研究規制の概況

欧州では欧州共同体が1965年に医薬品規制、1975年に臨床試験規則を公布し、1991年には日米欧医薬品ハーモナイゼーション国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration

of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) が、1990年には欧州経済共同体専門委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) が、さらに1993年の欧州共同体 (EU) 設立後には欧州医薬品庁 (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) が設置された [65]。その後、2001年に採択・公布された「臨床試験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、IRBに対してもこれら被験者参加に関して専門家の意見を得るべきことを規定している [66]。

本施行規則には、被験者同意を要しない救急研究の要件は盛り込まれていない [66]。EU加盟国では、各国独自の法令でこうした研究を可能とする国と、上記EU規則を厳密に適用して実質的に禁止している国に対応が分かれている [67]。実態としては2004年以後、欧州で救急研究は行われなくなったと報告されている [68]。その後2010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 (試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 (偽薬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が救急研究のあり方に関する結論は出ていない [69-71]。

## V. 結語

救急研究に関する規制、中でも説明同意義務の免除下で行われる臨床試験は、被験者保護と根拠に基づく医療 (EBM)・医療の向上の両立を目指して議論が積み重ねられ、改定が重ねられてきた。

同意書を提出することができない被験者を対象として含む救急研究には、(格別の) 倫理的配慮がとられ、そのために研究の実施は非常に困難なものとなっている。その結果、救命救急現場で用いられる標準的治療の大部分は適切に計画された比較対象試験で安全性・有効性が未だ評価されていないという状況が継続している。救急研究についても、他領域と同様に臨床試験の国際化の必要性が認識されており、本稿で提示した米国のガイドラインならびに議論が、わが国の今後の議論に資することを期待するものである [72]。

## 参考文献

[1] Nee PA, Griffiths RD. Ethical considerations in accident and emergency research. *Emerg Med J.*

2002;19:423-7.

- [2] Cofield SS, Conwit R, Barsan W, Quinn J. Recruitment and retention of patients into emergency medicine clinical trials. *Acad Emerg Med.* 2010;17:1104-12.
- [3] Foëx BA. The problem of informed consent in emergency medicine research. *Emerg Med J.* 2001;18:198-204.
- [4] Vanpee D, Gillet JB, Dupuis M. Clinical trials in an emergency setting: implications from the fifth version of the Declaration of Helsinki. *J Emerg Med.* 2004;26:127-31.
- [5] 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)。2003.
- [6] 日本救急医学会。臨床試験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. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002s2jt-att/2r9852000002svox.pdf#search=%E8%87%A8%E5%BA%8A%E7%A0%94%E7%A9%B6%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E5%80%AB%E7%90%86%E6%8C%87%E9%87%9D%E3%81%AE%E8%A6%8B%E7%9B%B4%E3%81%97%E3%81%AB%E3%81%82%E3%81%9F%E3%82%8A%E3%80%81%E6%95%91%E6%80%A5%E5%8C%BB%E5%AD%A6%E9%A0%98%E5%9F%9F%E3%81%A7%E3%81%AE%E5%AF%BE%E5%BF%9C%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3%81%A6%E3%81%AE%E6%A4%9C%E8%A8%8E%E3%81%AE%E8%A6%81%E6%9C%9B%EF%BC%8E>. (accessed 2013-05-08)
- [7] 理化学研究所安全管理部研究倫理課。「研究倫理に関する審査の適切な体制整備等に関する調査」について。2002. [www.riken.jp/r-world/info/report/rinri/pdf/report.pdf](http://www.riken.jp/r-world/info/report/rinri/pdf/report.pdf). (accessed 2013-05-08)
- [8] Fish SS. Research ethics in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am.* 1999; 17:461-74, xii.
- [9] Abramson NS, Meisel A, Safar P. Deferred consent. A new approach for resuscitation research on comatose patients. *JAMA.* 1986;255:2466-71.
- [10] Levine RJ. Research in emergency situations. The role of deferred consent. *JAMA.* 1995; 273:1300-2.
- [11] Prentice ED, Antonson DL, Leibrock LG, Prabhu VC, Kelso TK, Sears TD. An update on the PEG-SOD study involving incompetent subjects: FDA permits an exception to informed consent requirements. *IRB.* 1994;16:16-8.
- [12] Biros MH, Lewis RJ, Olson CM, Runge JW, Cummins RO, Fost N. Informed consent in emergency research. Consensus statement from the Coalition Conference of Acute Resuscitation and

- Critical Care Researchers. *JAMA*. 1995;273:1283-7.
- [13] McCarthy C. To be or not to be: Waving informed consent in emergency research. *Kennedy Institute of Ethics Journal*. 1995;5:155-62.
- [14] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects; Informed Consent and Waiver of Informed Consent Requirements in Certain Emergency Research; Final Rules (Reg. at 51531-533). 1996. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50.24>. (accessed 2013-05-08)
- [15] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects; Informed Consent and Waiver of Informed Consent Requirements in Certain Emergency Research; Final Rules (Reg. at 51498). 1996. <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm118960.htm>. (accessed 2013-05-08)
- [16] Ellis G, Lin M. Informed Consent Requirements in Emergency Research. 1996. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/hscd97-01.html>. (accessed 2013-05-08)
- [17] U.S. Food and Drug Administration (FDA). 61 FR (Reg. at 51528). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50.24>. (accessed 2013-05-08)
- [18] National Institutes of Health (NIH). Waiver of informed consent requirements in certain emergency research. *Federal Register*. 1996;192:51531-3.
- [19] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. 2006 <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-03-28/pdf/E6-4428.pdf>. (accessed 2013-05-08).
- [20] McRae AD, Weijer C. Lessons from everyday lives: a moral justification for acute care research. *Crit Care Med*. 2002;30:1146-51.
- [21] U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. Part 46. 2009. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>. (accessed 2013-05-08)
- [22] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of Good Clinical Practice, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors: Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research. 2011. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf#search='Guidance+for+Institutional+Review+Boards%2C+Clinical+Investigators%2C+and+Sponsors%3A+Exception+from+Informed+Consent+Requirements+for+Emergency+Research>. (accessed 2013-05-08).
- [23] Quest T, Marco CA. Ethics seminars: vulnerable populations in emergency medicine research. *Acad Emerg Med*. 2003;10:1294-8.
- [24] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Available Therapy. 2004. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126637.pdf>. (accessed 2013-05-08)
- [25] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects; Informed Consent and Waiver of Informed Consent Requirements in Certain Emergency Research; Final Rules (Reg. at 51531-3). 1996. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50.24>. (accessed 2013-05-08)
- [26] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2001. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125912.pdf>. (accessed 2013-05-08).
- [27] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Investigators, Institutional Review Boards and Sponsors Process for Handling Referrals to FDA Under 21 CFR 50.54, Additional Safeguards for Children in Clinical Investigations. 2006. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126577.pdf>. (accessed 2013-05-08).
- [28] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff. 2001. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073604.htm>. (accessed 2013-05-08)
- [29] U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2009) Department of Health and Human Services. 21 CFR § 50.24. 2009. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50.24>. (accessed 2013-05-08)