

## シンポジウム5 ●超急性期治療の臨床試験における同意を考える

## シンポジウムの背景と実施概要

国立循環器病研究センター データサイエンス部

福田 真弓

## はじめに

超急性期治療を対象とした臨床試験では、限られた治療可能時間内に効果的な治療介入を行うために、適時に適切な同意を得ることが大きな課題である。本シンポジウムは、脳卒中などの超急性期治療の臨床試験を対象に、わが国の現状や諸外国の取り組みを紹介し、適切な同意のあり方を検討することを目的として企画された。本稿では、シンポジウム企画の背景を詳述し、当日の発表内容や検討事項を振り返る。

## 1 背景

脳卒中の超急性期を対象とした臨床試験は、疾患の特性や患者の重症度、そして迅速な治療が必要な非常に短い治療可能時間 (therapeutic time window) が存在するため、固有の課題を抱えている。特に大きな障壁のひとつが、同意取得である。一般に臨床試験への組入れに際し、研究参加者または代諾者のインフォームド・コンセント (informed consent: IC) が必須であるが、脳卒中患者では、意識障害、失語、高次機能障害などの症状により、本人からのICが困難な場合も多い。さらに突然発症かつ、治療開始までの時間制限のため、代諾者の来院が間に合わない場合もある。加えて、患者本人や代諾者から同意を得たとしても、差し迫った状況下かつ突然発症という疾患の特性上、大きな心理的負荷のかかった状況下では、その同意の実質的な信頼性についての懸念が払拭できない。その一方で、発症から治療開始までの時間が臨床転帰に直結することも示唆されており、ICの手続きに時間を費やすことが患者の不利益につながる懸念もある。また、同意取得が困難との理由で特定の患者群を除外することは、臨床試験結果の信頼性にも直結する問題である。

救急現場で行われる臨床試験では、しばしば同意の免除が議論となっていた。わが国では医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令) や臨床研究法では生命の危機的状況下における臨床試験における同意免除についての規定がある。たとえば、GCP 省令では、被験者や代諾者からの同意を得ずに臨床試験に参加させることのできる条件として、「1. 被験者となるべき者に緊急救かつ明白な生命の危険が生じていること。2. 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。3. 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。4. 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。5. 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。(医薬品 GCP 第55条)」<sup>1)</sup>とあり、臨床研究法上もほぼ同様の記載である (臨床研究法施行規則第50条)<sup>2)</sup>。つまり、臨床的には被験者となるべき者に緊急救かつ明白な生命の危険が生じている状況に限定される。脳卒中は多くの場合、直接的には生命を脅かす状況には至らないが、治療が適切に行われなかったり、あるいは治療が効果を示さない場合、患者は後遺症に苦しむことが多く、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく低下させる。

他方、ヘルシンキ宣言やICH-E6では、同意免除が適応される状況を生命の危機的状況に限定していない。ICH-E6では emergency situations, すなわち救急状況下での臨床試験で、被験者による事前の同意が不可能かつ被験者の法定代理人等が存在しない場合には、適切な手続きを経たうえでの事前同意なしでの試験参加を許容するとの記載にとどまる [ICH-E6 GCP (R2) 4.8.15]<sup>3)</sup>。これにより各国で臨床試験における同意免除の適用範囲や、同意取得の手続きに関して異なる解釈や規則が存在

することが示されている。

同意取得は緊急治療の臨床試験で広く課題とされており、特に脳卒中超急性期の同意手続きに対しては、近年国際的に注目が高まっている。この背景を受け、緊急治療を対象とした臨床試験での適切な同意手続きの確立を目指し、その課題を共有し、解決策を検討するために、本シンポジウムを企画した。

## 2 シンポジウム概要

本シンポジウムは、日本臨床試験学会第15回学術集会総会2日目(2024年3月8日16:00~18:10)に第2会場で開催された。シンポジウムの座長は南学先生[医薬品医療機器総合機構(PMDA)/国立循環器病研究センター]と勝井恵子先生[日本医療研究開発機構(AMED)]が務めた。本シンポジウムの模様は、学会終了後にオンデマンドで配信された。

### 1) 脳卒中超急性期治療の臨床試験における課題の解決に向けて: REFINED-IC 研究班の取り組み

シンポジウム企画発案者でもある筆者より、先述のような急性期試験の同意にかかる課題の解決に向けて、令和4年度にAMED研究公正高度化モデル開発支援事業に採択され発足した脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続きの確立に関する研究(Research on ELSI of deFerred INformed consent in clinical trials for stroke and Emergency meDicine: International Comparison: REFINED-IC)研究班<sup>4)</sup>の活動について発表した。脳卒中超急性期や他の緊急領域での臨床試験での同意取得にかかる諸外国の現状を調査し、日本国内で実施する脳卒中超急性期および他の緊急領域の臨床試験での適切な同意取得の手法の確立と、それによる臨床開発の推進を目指す研究班の取り組みについて紹介した。

### 2) 同意取得の免除に係る研究規制—現行の規制上の記載に絡めて

渡邊卓也先生(京都大学医学部附属病院 倫理支援部)による報告では、臨床試験において研究対象者からのIC取得が一般的に必須であるなか、緊急時に本人に同意能力がない場合の代諾者からの同意や、極めて緊急の状況下での同意取得免除の条件について概説された。また、具体的なケーススタディをもとに、特定の要件を満たす場合にかぎり事前の説明と同意の取得が免除されるとする現行の規定と、その実際の運用にあたって直面した課題について報告があった。

### 3) 急性期臨床試験の適切なインフォームド・コンセントのあり方に関する検討

#### ～一般市民を対象とした意識調査結果から～

有田悦子先生(北里大学薬学部 薬学教育研究センター 医療心理学部門)より、医療の緊急状況下における臨床試験への参加可否判断に関する一般市民を対象にしたアンケート調査をもとに、代諾者の意識とその意思決定過程について報告があった。医療上の緊急事態に直面した際の代諾者の心理の多様性が明らかとなり、研究者は市民の多様な価値観や臨床試験への理解度を考慮したうえで、適切な意思決定支援が必要であることが強調された。

### 4) 臨床試験実施者の視点からみた説明と同意のプロセス

鈴木昌先生(東京歯科大学市川総合病院 救急科)より、院外心停止後の重症患者を対象とした臨床試験(HYBRID II trial)の経験について共有された。さらに、本試験に参加した研究者を対象とした意識調査の結果についての報告があり、医療上の緊急事態を対象とした臨床試験での説明と同意の簡略化に関して、臨床試験の実経験に基づく研究者の認識や印象が共有され、同意の簡略化に関する現実的な課題について詳述された。

### 5) 同意免除の臨床試験の経験談

山本晴子先生(国立循環器病研究センター データサイエンス部)からは、体外式膜型人工肺(ECMO)に関する緊急状況下での同意免除を許容した治験についての経験が共有された。特にCOVID-19患者を対象とした本治験において、文書同意の取得が困難である状況でどのように法的規定を適用し、実施に至ったかが詳述された。また、同意免除の条件の裏付けに関する法的論点が提供された。

#### ①指定発言1

川勝弘之先生(日本脳卒中協会)は、自身の脳卒中罹患経験を通じて、脳卒中の予防や治療に関する市民への啓発活動の重要性を強調した。臨床試験の同意に関する問題についても市民の知識を深める必要があると述べた。また、脳卒中急性期の治療拡充のために臨床試験が必要であり、同意取得については他国の優れた方法も参考にすべきだと指摘した。このためには法改正が必要な場合は、その対応策について具体的な検討が求められると述べた。

#### ②指定発言2

南学先生(PMDA/国立循環器病研究センター)からは、医療や医療技術の向上や革新によって、従来は想定していなかった疾患・病態が治療や研究対象となっていく。こうした科学技術の発展やイノベーションに伴って

生じる倫理的、法的、社会的課題について研究し、対処するための取り組みが継続的に求められるとの発言があった。

## おわりに

このシンポジウムを通じて、脳卒中をはじめとする超急性期の臨床試験における同意に関する多くの課題が明らかになった。国内外の事例を踏まえ、同意手続きの免除を含む簡略な同意の利用可能性など、効果的な同意プロセスについての議論が行われた。超急性期の臨床試験で迅速かつ倫理的な同意プロセスを実現するためには、法整備やガイドラインの構築を視野に入れ、更なるエビデンスの蓄積と議論の深まりが必要である。REFINED-IC 研究班では、引き続き本課題に対する取り組みを推進していきたい。

## 【謝 辞】

本シンポジウムの座長、演者の皆様に深く御礼申し上げます。

本シンポジウムおよび本稿は、AMED 研究公正高度化モデル開発支援事業の支援 (JP220a0310011) を受けた。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令) 改正. 令和五年厚生労働省令第百六十一号. 2023. Available from: [https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=409M5000010002820231226\\_505M60000100161](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=409M5000010002820231226_505M60000100161) (Accessed 2024-06-28)
- 2) 厚生労働省. 臨床研究法施行規則. 平成三十年厚生労働省令第十七号. 2018. Available from: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=430M60000100017> (Accessed 2024-06-28)
- 3) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). 2016.
- 4) REFINED-IC 研究班ウェブサイト 脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続きの確立に関する研究 (福田班). 2024. Available from: [https://www.amed.go.jp/kenkyu\\_kousei/kaihatsusien\\_jigyo\\_hukuda.html](https://www.amed.go.jp/kenkyu_kousei/kaihatsusien_jigyo_hukuda.html) (Accessed 2024-06-28)