

話 題

ヘルシンキ宣言2000年改訂をめぐる議論とその後

— Delon Human 世界医師会事務局長 インタビュー —

Delon Human

The World Medical Association

(Interviewed by Chieko Kurihara and Tadahiro Mitsuishi)

Interview with Delon Human,

Secretary General of the World Medical Association

— Discussion on the 2000 revision to the Declaration of Helsinki and onwards —

インタビュー・構成・訳 栗原千絵子 光石 忠敬

Abstract

This article consists of the interview with Dr. Delon Human, Chief Executive Officer, Secretary General of the World Medical Association (WMA), during his visit to Tokyo in June 2001, and the email interview in April 2002, concerning the international discussion on the 2000 revision to the Declaration of Helsinki. This article also includes the note of clarification to paragraph 29 of the Declaration, which the WMA added in October 2001.

Dr. Human describes his background and how his guiding principle — “to be a servant-leader in my chosen profession” — has led him to devote his life to caring for patients and leading society to work for the people’s welfare. As secretary general representing the younger generation, he also played a significant role in encouraging a worldwide open discussion of the 2000 revision to the Declaration through information technology.

The discussion was particularly focused on paragraph 29, which restricts the conduct of research using placebo, and has continued even after approval by the General Assembly in October 2000. Then, the WMA issued on its web-site, based on the discussion at the Council in October 2001, a note of clarification to paragraph 29, which cites the two circumstances where placebo controlled trials may be acceptable on condition that the trials respect all the other provisions.

Key words

The Declaration of Helsinki, World Medical Association (WMA), placebo-controlled clinical trials, ethical principles, medical research involving human subjects

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2002 ; 29 : 307-13.

ヘルシンキ宣言2000年改訂をめぐり第29条のプラシーボ対照試験に関する条文は論争の焦点となった。議論は改訂版採択後も続き、2001年3月南アフリカ・プレトリアでのカンファレンスで討議され、その後もさらに議論が続いて、2001年10月の世界医師会理事会での検討に基づき、第29条についての注記 (note of clarification) がweb上で示された。

プレトリアのカンファレンスから約2か月後の2001年6月5日東京・帝国ホテルにおいて、来日中のDelon Human世界医師会事務局長に第1回目のインタビューを行い上記の議論にHuman氏が果たした役割を伺ったので、そのコメントをここにまとめた。続いて第29条の条文と2001年10月に追加された注記を抜粋して訳文を掲載、さらに注記が加えられてから半年後の2002年4月、e-mailでの第2回目のインタビューにより注記の追加についての見解をたずねることができたので、その際の質疑応答を加えて掲載する。

ヘルシンキ宣言の条文やその他の関連文書・文献は下記より参照されたい。

- ヘルシンキ宣言原文は、世界医師会ホームページ <http://www.wma.net/> より。
- ヘルシンキ宣言日本語訳は、日本医師会ホームページの中のサイト http://www.med.or.jp/wma/helsinki00_j.html でみることができる。
- 2000年版採択に至る経緯の詳細は本誌28巻3号を参照されたい。論文・記事の一部は <http://www.sphere.ad.jp/cont/28-3/contents.html> からみることができる。
- 第29条プラシーボ対照についての議論と並行して議論されたICH-E10ガイドラインの日本語訳された指針は「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」(医薬審発第136号平成13年2月27号)であり、<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html> からみることができる。

なお、注記の追加についての栗原・光石の論考は「月刊薬事」6月号に掲載予定。

1. 2001年6月・東京でのインタビュー

(2001年6月5日 東京・帝国ホテルにて)

Delon Human 氏のバックグラウンド

日本を訪ねるのは今回3回目ですが、いずれも日本医師会に招かれており、今回、坪井栄孝世界医師会前会長の祝賀会*1にお招きいただきました。

私の家族は南アフリカ出身です。南アフリカはヨーロッパが混在する社会で、私の家族のバックグラウンドはフランスとドイツで、私自身はノルウェーの出身です。母は英語を話し、父はアフリカーンス語*2を話します。アパルトヘイトの時代に田舎の農場で育ち、黒人も白人も同じように友達だったので、アパルトヘイトの実体験はありま

せんでした。後に、同じ国の人々が肌の色が違うということだけで差別され傷つけられていることを知りショックを受けました。彼らは投票権もなく、同じ部屋に入ることも許されなかったのです。今は変わって、人々は弱者に対し敏感になりました。私は子どもが好きで、小児科の医師として仕事をしてきました。子どもは常に保護されるべきです。女性もまた、差別を受けていると思います。こうした弱い立場の人々が特に保護されるべきだと強く思います。高齢者も同様です。南アフリカは世界の様々な人種が集まるマイクロコスモスで、いろいろな立場の人々がどのように作用しあうかの実験室のようでもあります。

私は9歳か10歳の頃から医師になりたいと考えていました。私は servant-leader というリーダーシップのモデルを選びました。権威的でパターナリスティックなリーダーではなく、他者に奉仕

*1 坪井氏の世界医師会会長任期は2000年10月から2001年10月まで。現在(2002年)の地位は「前会長」。平成13年春の叙勲で勲一等旭日大綬章を受章、その祝賀会に招かれHuman氏は来日していた。

*2 英語と共に南アフリカ共和国の公用語。17世紀のオランダ系移民(ボア人)の言語から発達。

し、奉仕することによっておそらくは導く、というものです。それは私のパーソナリティに適した考え方です。その意味で、医師は世界で最も素晴らしい職業であると考えています。しかし医療を実践するうちに、より大きな組織、より大きな社会的問題に関心を持つようになりました。私は南アフリカの医師会長になり、南アフリカのヘルスケアシステム全体を開発するための仕事を始めました。世界医師会（World Medical Association：WMA）は世界の医師の代表です。医師の存在理由は患者の世話をし、奉仕することです。私の使命は第一に患者に奉仕する servant であり、その次に医師であると考えています。

WHO との関係構築

医師は社会的なリーダーでもあるべきだと強く感じていることから、WHO の総会である WHA（World Health Assembly：国際保健総会）にも参加しています。良い医療とは医師や看護婦や病院の数だけではなく、教育レベルや1人あたりの収入によっても決まり、それは社会的・経済的な要因です。WHA は各国の厚生大臣と話し、論争し、医師が社会政策の立案に何らかの役割を果たすことのできる場です。2001年5月のWHAでは、新しく米国保健省長官（Secretary of Health of the US）となったTommy Thompson氏を迎えてランチョン・レセプションを開催し、ヘルシンキ宣言について議論しました。

WMA が他の仕事にも優先させてWHAに参加するようになったのは、私が事務局長になってからの4～5年間です。それ以前はWHOとの公式な関係はなく、私の前任者が公式関係を築きました。私は実務的作業を行う良好な関係を築くことを試みています。WMAとしての独立性を保ちながらWHOの政府指導者たちと語ることは非常に重要です。

正直に申し上げると、WHOに参加する政府代表者の中には、医師との共同作業は難しいと感じ、医師に少々反感を持っておられた方もあった



Delon Human

南アフリカ共和国出身、世界医師会のCEO、事務局長を務める。南アフリカ共和国とイギリスにおいて家庭医学、小児科学、救急医学など様々な分野で臨床および臨床研究に従事し、イギリスにおいて経営学修士号も取得、南アフリカの医療政策にも関与しヘルスケアの様々な分野で活躍している。

ようです。しかし大きく改善されつつあります。特定の問題についてオープンに語り合うことがお互いの関係を良くし、お互いに理解し合うことが状況を良くしていくのです。WMAとWHOは、例えば煙草問題などについては互いに協力し合っていると強く感じています。

ヘルシンキ宣言改訂プロセス

ヘルシンキ宣言2000年改訂に至るプロセスでは、各国の医師会、当局、消費者グループからの影響が大きく反映しました。これは一つの変化です。以前はWMAの外部の人たちとの話し合いはありませんでした。しかしこの3年の間に、内側ばかりを向く組織を外部の様々なグループと語り合う組織へと変えたのです。私の提案で、1998年からWMAのホームページを開きました。当初アクセス数は月に7人ほどだったのが22万人ほどになりました。そのうちの多くが、ヘルシンキ宣言

と関係していたようです。コメントが寄せられたのは数百ほどです。非常に長いものも、短いものもありました。e-mail作業グループも、私が提案しました。これは非常によく機能しました。私はこれまでの事務局長より若い世代で、WMAの近代化のために事務局長になったのです。

遺伝子研究と生体試料

1999年のサンチアゴの会議では遺伝子研究に議論が集中しました。当時アイスランドの民間企業のデータベースに国民全員の情報を入れることを義務化する法律が通過しようとしていたのです。アイスランドは人口28万人の小さな国ですが、すべての個人の健康に関する情報がデータベースに入り商業的な目的に使われるということであれば、私たちは、少なくともインフォームド・コンセントが必要でありいつでも撤回し情報を取り除かせることができなければならない、と主張し、アイスランドの保健省の代表者を招き論争しました。こうした背景もあって、ヘルシンキ宣言第1条の生体由来試料等を宣言の対象とする条文を坪井栄孝先生が提案され、坂上正道先生もそれを非常に重要だとおっしゃいました。ドイツからも支持を得ましたが、最初にこれを提案したのは坪井先生と坂上先生です。

途上国と弱者への配慮

今回の改訂に向けての議論には、ウガンダ、ガボン、南アフリカ、タイ、マレーシアの人々も参加し、豊かな国の企業が貧しい国へ行ってその人々を利用し助けることなく去っていくことがないようにすることが非常に重要だと主張しました。これは絶対的に正当な主張です。新しい宣言には、研究がなされた社会ではその研究の結果得られる治療法を利用できなければならない、という文言が加わっています(第30条)。こうした弱い立場の被験者を考慮した文言は、途上国の人々だけではなく、子供たち、精神障害者といった弱

者も視野に入れています。そうした人々が守られることを望んだのです。この考え方はCIOMSガイドラインにも含まれています。

ヘルシンキ宣言の理念とプラシーボ対照

改訂プロセスの最初の段階の、米国医師会やLevine氏の改訂案は、宣言を完全に書き改めるものであり、長く、多くのものを含む文書だったため論争的になりました。そして最も受け入れ難かったのは、研究がなされる枠組みを緩和し自由化しようとしていた点です。例えば、被験者には「最良と証明された」(best proven)治療法に限定せず、「利用可能な最良の」(best available)治療法が与えられるべきとしたのです。WMAの会議の参加者は、それは緩和のしすぎであらゆる研究がどのような国でも行われてしまうと考えました。ヘルシンキ宣言の本質は被験者保護にあるので、そこは受け入れられませんでした。Levineは様々な意見を調整する良いファシリテータでしたが、論争の焦点は個の倫理と社会にとっての倫理との違いでした。多くの企業は、採択された宣言のプラシーボについての条項(第29条)を認めていません。彼らは制限が強すぎると言っています。この条項のために現在実施されている試験の多くが継続できなくなることをないようにしたいのです。製薬企業はできる限りのことをしようとします。私たちの立場としては、研究の動機が非常に重要だと考えます。私たちの立場は、バランスを取ることです。私たちは研究が継続されることを望み、奨励します。しかし、常に個人の利益とのバランスを取らなければなりません。

Public Citizenからは多くの手紙を受け取り、Peter Lurieとはe-mail、電話でも、議論しました。直接話したのは確か1回だけですが、e-mailは何度もやりとりしました。彼の意見には適切な示唆が含まれており私は非常に重要視しました。被験者に提供されるべき標準治療についてPublic Citizenは「最良と証明された」(best proven)という表現にすべきだと強く主張しました。「達成しう

る最も高水準の」(highest attainable)「利用しうる最良の」(best available)などではなく、「最良と証明された」でなければならないと主張しました。この文言は被験者には最良のことをなさねばならないということを象徴的に示しています。彼らは私たちがこの方針を発展させることを助ける重要な役割を果たしました。

ゲッチンゲンにおけるシンポジウムの記録はドイツ医師会から提出され、これも非常に重視しました。作業グループに渡し、改訂の最後の段階で検討され、その多くは新しく採択された宣言の中に生かされています。個人の倫理を尊重した提言が多くありました。

アクションは他にもたくさんあり、私のファイルはそうした書類で一杯になりました。患者個人、患者団体、様々な政府組織、大学などがコメントを送ってきました。

プラシーボ対照を許容できる「例外」

合意された一般的なルールは、プラシーボ対照試験は標準治療が利用できる場合には行ってはならない、ということでした。合意されなかったのは、どのような場合に例外が認められるか、という問題です。ヨーロッパのいくつかの国では軽い疾患についてはプラシーボ対照を許容しています。彼らは軽い疾患とはアレルギー性鼻炎やうつ病などであると言います。しかし、軽いうつ病と診断された患者がプラシーボを与えられ、数時間か数日のうちに重いうつ病になってしまうこともあります。どのような場合にも、個人の利益が第一とされなければなりません。

米国ではRobert TempleとDavid J. Rothmanの論争^{*3}があり、New York ReviewにRothmanが非常に良い記事を書きました。個人にとっての良いこととは何かを明確に示しました。Templeは、

症状が弱いものならよいと主張し、また、患者の自律性が非常に重要な倫理原則であり、軽いうつ病の患者でもインフォームド・コンセントがあれば倫理原則は守られたことになる、と主張しました。

例えばカナダからは、標準治療がプラシーボよりもよいとは言えない、という場合を除いて、標準治療が存在する場合は一般的にプラシーボ対照は容認できない、との意見が出ました。彼らは、7つか8つの例外について述べています。そのうち私たちが同意しないものもあります。たとえば標準治療が高額すぎるならプラシーボを使ってよい、といったものです。

CIOMS, ICH との関係

CIOMS (Council of International Organization of Medical Sciences: 国際医科学評議会)とも、多くの意見交換をしました。国際的に基本文書として認められているのは、ヘルシンキ宣言、1993年のCIOMSガイドライン^{*4}、ICH-GCPです。ヘルシンキ宣言が他の2つと異なるのは、冒頭のパラグラフにもあるように、倫理原則であってマニュアルではないということです。しかし、他の文書との調和をはかる必要はあります。使われる用途は異なっても、基本的な相違があることは好ましくありません。企業が研究をすすめる際に、ある原則が厳しいものであれば、他の原則を用いるでしょう。

基本理念に整合性を保つことは大切ですが、ICHに参加しようとは考えていません。医師が完全に独立を保つことは重要であり、医師は患者のために最善を尽くすこと以外の動機を持つべきではなく、金銭的な利害関係も持つべきではありません。WMAは研究によって収入を得てはならず、ただ一つの動機は患者のためを考えることです。

^{*3} Use of placebo controls in clinical trials disputed. *Science* 1995 ; 267 : 25-6.

^{*4} CIOMS ガイドライン 1993年版の翻訳「被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針」は本誌22巻2, 3号に掲載された。ガイドラインは現在改訂案が出されパブリック・コメントを受け付けている (<http://www.cioms.ch/>)。

当局や企業には他の動機もあります。当局、企業、専門家いずれにしても、研究を実施するのはよいことですが、しかるべき条件下でなされるべきです。この点について異論はないと思います。WMAは、ICHに公式参加すべきではないと考えますが、協力関係を築くことは重要です。2001年3月のプレトリアでのカンファレンスでも、ICHのメンバーを招きました。ヨーロッパGCPフォーラム、Francois Croley、地方の大学などが共催に加わりました。

GCPは、ヘルシンキ宣言とは相補的なもので、ヘルシンキ宣言に含まれる原則を引用して作成されています。CIOMSガイドラインも同様です。これはある種ヘルシンキ宣言を説明するような形になっていますが、それはそのようなものとして継続されるのがよいでしょう。しかし矛盾があった場合は、問題です。顕著なのは、プラシーボ対照と標準治療に関する条文です。これ以外には大きな不一致はないと思います。

プレトリアのカンファレンスと今後

プレトリアのカンファレンスは大変重要な会議で、仕事をすすめる上での新しい方法でもありました。改訂を行う前に討議すべきでしたが、後からでも、討議をしないことと比べればずっと価値があります。カンファレンスの後、関与した人たちすべてにもう一度議論を、と呼びかけました。

今後は、まず29条と30条の意味を吟味することに専門化した作業グループを形成します。全体の改訂を再度討議しようとは思いません。この2つが、ヘルシンキ宣言自体においても、また研究一般においても、熱い問題だからです。CIOMSについても会議を持ち、双方の文書が矛盾しないようにしようと取り組んでいます。不本意ながら宣言をもう一度改訂しなければならないか、プラシーボについて明確にする注記を設けるか、用語解説を設けるか、手を加えずにおくか、いずれかです。2000年版は1964年以来5度めの改訂です。環境が変化するのに従って、文書の妥当性が保たれるよう検討しなければなりません。

2. ヘルシンキ宣言のプラシーボ対照に関する条項とその注記

以上は、2001年6月のインタビュー記録から、Human氏のコメントのみまとめたものである。このインタビューから約4か月後の2001年10月、WMA理事会において第29条に注記が設けられることになり、web上で公開されているヘルシンキ宣言の条文に注記が加えられた。第29条の条文と、それに加えられた注記をTable 1に示す。なお、2000年版第29条に該当する1996年版の条文も、参考までに併記する。次に、この注記が設けられてから約半年後の2002年4月、この注記についてのHuman氏の見解をe-mailにてたずねることができたので、以下、3.以降にQ&Aの形で掲載する。

3. 2002年4月・e-mailによるインタビュー

(2002年4月20日回答)

Q WMAは総会ではなく理事会で注記の追加を決定したようですが、それは正当な手続きだったのでしょうか。

Human 例外的なものです。2001年の総会は9月11日のテロにより中止されたためです。しかし、第29条に関しては混乱を招いていたため、理事会では条文の意図を明確にしておくことが重要だと考えたのです。

Q 注記においては、2つの状況においてプラシーボ対照は倫理的に許容できるとされています。2つの条件がandではなくorで結ばれているということは、方法論的に正しいものなら、危険で重篤な疾患でもプラシーボ対照を許容すること

Table 1 The paragraph 29 of the Declaration of Helsinki and note of clarification

<p>ヘルシンキ宣言 1996 年版 II. 第 3 条</p> <p>いかなる医学研究においても、どの患者も一対照群があればそれを含めて一現在最善と証明されている診断法および治療法を受けることができるという保証が与えられなければならない。ただし、証明された診断法あるいは治療法が存在しない場合の研究において、非活性プラシーボの使用を排除するものではない、 (日本医師会訳より 2000 年版訳にあわせ修正)</p>
<p>ヘルシンキ宣言 2000 年版 C. 第 29 条 (2000 年 10 月 WMA 総会にて採択)</p> <p>新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことの選択を排除するものではない、 (日本医師会訳)</p>
<p>第 29 条についての注記 (2001 年 10 月 WMA 理事会で決定)</p> <p>世界医師会は、改訂されたヘルシンキ宣言 (2000 年 10 月) の第 29 条が多様な解釈と混乱の可能性を招いてきていることを懸念する。世界医師会は、その見解として、試験においてプラシーボ対照が用いられる場合は徹底的な注意が払われなければならないこと、および、概してこの方法は証明された治療法が存在しない場合のみ使われるべきであることを再確認する。ただし、プラシーボ対照試験は、以下のいずれかの条件においては、証明された治療法が入手可能であっても、倫理的に許容しうるかもしれない。 —避けられない、かつ、科学的に確実な根拠のある方法論的な理由から、予防・診断もしくは治療の方法の有効性もしくは安全性を決定するのにプラシーボ使用が必要である場合、または —軽度の症状について予防・診断もしくは治療の方法が研究されており、プラシーボを受け取った患者に重篤もしくは回復不能な害の危険性が加わることがないであろう場合 ヘルシンキ宣言の他のすべての条項、なかんずく適切な倫理的・科学的審査の必要性が守られていること。 (筆者訳)</p>

になってしまいます。注記の文章はこのように解釈してよろしいのでしょうか。

Human and か or かの問題ですね。2つの例外のいずれかが妥当であれば、プラシーボ対照研究は実施できる、ヘルシンキ宣言の他のすべての条項が尊重されている限りにおいては、ということです。

Q もし上記の解釈が正しいならば、それは FDA や ICH や企業の考え方と近いように思われます。2001 年 6 月に東京で Human 先生にインタビューをした時には、Human 先生ご自身の、もしくは WMA の考え方は、消費者保護の立場に立つ NGO の考え方と近いように感じられました。ICH-E10 の視点をよく理解することによって意見が変わったということでしょうか、それとも注記は WMA のもともとの考え方の適切な表現となっ

ているということになるのでしょうか。

Human 違います。倫理的で質の良い研究が禁止されることがないようにすることを確実にするため、ということだけです。

Q 2001 年 3 月のプレトリアでのカンファレンスと同年 10 月の注記の追加を決定した理事会との間に、この問題と関係した大きな行事はありましたか。

Human 1 つや 2 つの特定の会議だけではなく、多くの行事や会議がありました。

Q 注記を発表した後の反応として重要なものはありましたか。

Human 主要な雑誌に掲載された反応などのサマリーをまとめているので、できましたら後日ご提供したいと思います。