

インタビュー

「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯

— 世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiberインタビュー —*1

Otmar Kloiber

Secretary General of the World Medical Association

インタビュー・訳 栗原千絵子¹⁾ 齊尾 武郎²⁾

1) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

2) フジ虎ノ門健康増進センター

(2013年3月2日(土) 於：帝国ホテル東京, 東京, 日本)

Discussion toward the 50th anniversary of the Declaration of Helsinki

— Interview with Dr. Otmar Kloiber, Secretary General, World Medical Association —

Interview and translation :

Chieko Kurihara¹⁾ Takeo Saio²⁾

1) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

2) Fuji Toranomom Health Promotion Center

(March 2, 2013, Imperial Hotel Tokyo, Tokyo, Japan)

Abstract

This article is the record of our interview with Dr. Otmar Kloiber, Secretary General of the World Medical Association (WMA) during his visit to Tokyo for the World Medical Association's "Expert Conference on the Revision of the Declaration of Helsinki" held on February 28 and March 1, 2013, and hosted by the Japan Medical Association (JMA).

We were privileged to have the opportunity to interview with Dr. Kloiber after the Conference, on the important topics related to the 2013 revision of the Declaration such as: biobank, compensation for research-related harm, research in resource-poor setting, post-study access, vulnerable populations, ethics committee. Dr. Kloiber shared with us his thoughts and opinions on these topics as well as on the issue of ethical principle for placebo-controlled clinical trial. He explained the standpoint of WMA on these topics especially on the 2002 Note of Clarification and the 2008 revision in which the revised version of this Note of Clarification to the placebo principle was moved into the main text of the Declaration.

The Declaration of Helsinki was first issued in 1964. Next year, 2014, will be its 50th anniversary. The WMA is now vigorously working on the final version of the current revision, which we hope to be adopted in October 2013, reviewing all the topics that have been intensively discussed during the past decades.

Key words

Declaration of Helsinki, research ethics, placebo-controlled clinical trial, post-study access, compensation for research-related injury

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2013 ; 41 : 351-72.

*1 本インタビュー記事は、本誌ホームページで英語版を公表する (http://homepage3.nifty.com/cont/41_2/p351-72eng.pdf).

1. ヘルシンキ宣言改訂専門家会議

Interviewer 世界医師会主催、日本医師会の支援により「ヘルシンキ宣言改訂専門家会議」が2013年2月28日から3月1日にかけて東京で開催され、その直後にインタビューに応じていただきましたこと、大変有難うございます。Kloiber先生は、世界医師会の事務総長として、会議中も会議直後も大変多くのお仕事を抱えておられることと思います。貴重なお時間をいただけますことに深く感謝します。今回のような公開の議論が持たれたことは、驚くべきことであり、とても素晴らしかったと思います。

Kloiber 通常は「ヘルシンキ宣言」改訂のドラフトについての議論を公開では行いません。それは秘密ということではまったくないのですが、計画された時まで、ドラフトの公表はしません。というのは、過去7年以上の間に数多くのドラフトがあり、修正が繰り返されてきました。最初に示した考え方は十分なものではなく、より良いものを作ろうとしてきました。そして準備段階のバージョンが外に出ると大変に混乱を招くこともわかったのです。

一方、ドラフト作成のプロセスで専門家のインプットを得ようとすることもあります。「ヘルシンキ宣言」には多くの人々から関心が寄せられています。そのため、2段階のプロセスをとることにしました。まずドラフトを理事会に認めてもらい、理事会が公開の議論をすべきと判断した場合にのみそれを行う。このプロセスを経験して大変に良い結果を生むと考えましたので、この手順を踏襲しています。

Interviewer 今回のドラフトが採択される前に質問をしても問題はないのでしょうか。また、会議に参加した各国医師会代表の先生や講師の先生にドラフトについての意見を伺ったりしてもよいのでしょうか。

Kloiber もちろん、何をさせていただいてもまったく問題ありません。私たちは、研究の自由と発

表の自由を支持する組織です。それは私たちの自由であるだけでなく、あなたの自由でもあるのです。

Interviewer それは素晴らしいですね。有難うございます。ではお伺いしますが、今回の東京での会議の印象は、過去に行われた公開の会議と比べていかがでしたでしょうか。

Kloiber 大変に興味深いものでした。これまでに開催された中でも最大の会議でした。Cape TownやRotterdamで開催されたものよりも多くの方々が参加されたと思います。日本医師会のご協力をいただけたことのおかげです。参加された皆さんすべてが、被験者保護という問題に対して大変に強い関心を示していたと思います。資源の貧しい環境での研究に関する問題に対しても、様々な主張がありました。バイオバンクについても様々な主張がありました。倫理委員会の役割については皆が強化を望んでいたようです。人体由来試料の保護についても要求が高まっていることは明らかです。被験者の研究参加と関連した傷害に対する補償についても同様です。そして、皆さんが私たちの仕事を支持してくれていることがわかり、東京での2日間の会議は大変な成果があったと思います。

Interviewer 小見出しを設ける、論点に従って順序を整理する、などの編集作業的な改訂も提案されましたが、私たちもそうした修正が必要だと長く考えていましたので、とても重要で良い提案だと思いました。「臨床評価」誌では、過去に何度かヘルシンキ宣言についての議論を掲載してきました¹⁻³⁾。また、Delon Human先生⁴⁾には、事務総長をされていたときに、また坪井栄孝先生⁵⁾には世界医師会長でいらしたときに、インタビュー記事を掲載しました。Kloiber先生は、Delon Human先生の次に事務総長になられたのですね。

Kloiber そうです、私はDr. Delon Humanの次の事務総長です。

Interviewer Human先生が事務総長でいらっしゃる頃よりも前から、世界医師会の仕事に従事されていたのでしょうか。



世界医師会により2013年2月28日から3月1日にかけて東京で開催された「ヘルシンキ宣言改訂専門家会議」(日本医師会の支援による)でスピーチをするDr. Otmar Kloiber.

Dr. Otmar Kloiberは現在世界医師会の事務総長であり、20年以上にわたり、国際協力や様々な保健上の協力事業の最前線に立ってきた。医療倫理、健康政策、政府関係、患者との関係、他の医療専門職、企業など、様々な分野を専門とし、2005年からは世界医師会のchief executiveを務めている。1997年から2005年までドイツ医師会の副事務総長を務めた。この間、ドイツ議会下院14期の近代医学法倫理研究委員会の委員を務めた。1991年から2005年まで、世界医師会の欧州医師代表委員会、議会における医学に関する国際会議、世界保健機関(WHO)欧州フォーラム、および各国医師会などのキー・リエゾンの役割を務めた。またドイツ医師会の国外関係アドバイザーとして、国際保健と社会政策改革、ドイツ保健ネットワーク構築などに従事した。

Cologne大学において1984年にMD、1986年にPhDを取得、Minnesota大学Department of Biochemistryでpostdoctoral fellow、Max Planck研究所でリサーチ・アシスタントとして神経学的研究に従事、2006年にはVictor Babes大学でMedicine and Pharmaceutics、Timisoara、Romania賞を受賞。2009年から2013年まではNorth Florida大学Brooks College of HealthにおいてHealth Administrationの臨床教授を務めた。

OECDのweb-siteより引用：<http://www.oecd.org/health/ministerial/worldmedicalassociationotmarkloibersecretarygeneral.htm>

Kloiber そうです、世界医師会の仕事には1991年から携わっていましたので、Dr. Humanが就任する前からです。1990年代半ばから現在に至るまでのヘルシンキ宣言の議論には実際に関与してきました。

Interviewer 東京での専門家会議を終えた後、世界医師会では改訂案についてパブリック・コンサルテーションに入り、その後にWashington D.C.で8月26、27日会議があり、そして2013年10月16日から19日までのブラジルでの総会で最終化する予定だと聞いています。そして、来年2014年はヘルシンキ宣言の50周年になるわけですね。50周年に向けて何か企画されているのでしょうか。

Kloiber 世界医師会理事会で合意されれば、

この夏の間パブリック・コンサルテーションを行って、作業部会でコメントや論評を分析し、新たなドラフトを作成して、この8月Washington D.C.で開催される会議で再度議論します。この改訂案が、2013年10月にブラジルで開催される総会で採択されることを願っています*²。しかし強調したいのは、問題なのは文書の質であってタイムラインではないということです。今年完成させることができなければ、来年にかけてさらに検討します。

ヘルシンキ宣言は、専門職の自己統治と社会的責任についての文書として1964年に採択されフィンランド大統領に捧げられました。宣言の50周年を祝して、フィンランド大統領にもう一度宣言を捧げる催しを行えるよう依頼をしたところ、大

*² Dr. Otmar Kloiberによる追記：Washington D.C.での会議は成功し、最終案が作成されると予想される。



「ヘルシンキ宣言改訂専門家会議」の閉会時にスピーチをする Dr. Kloiber.

統領は承諾されました。大変に光栄なことです。来年、ヘルシンキにおいて宣言の50周年の祝典を行いますので、関心を寄せていただけるものと確信しています。

2. プラセボ対照臨床試験の問題

Interviewer プラセボの問題が紛糾したときには、この種の会議にもっと多くの人々が集まったものと想像していました。

Kloiber プラセボ問題は非常に専門的な議論でしたので、プラセボ対照試験の方法論についての科学論文を書いている専門家をすべて招きました。というのは、私たちは、既に確立された治療があってもプラセボを使用することには十分な科学的論拠があることを確認しなかったためです。もちろん、薬物治療が必要不可欠であって、それを止めると患者を脅かすことになるためプラセボに置き換えることができない状況もあります。しかしながら、そうではない場合、特に対症療法的な治療の場合など、プラセボ対照試験をできることが必要な状況や疾患があることを我々は学びま

した。最近では、試験薬群、実薬対照群、少数のプラセボ群と、3群比較を行う傾向もみられます。

Interviewer 日本では精神科医や医療倫理の議論で臨床試験でのプラセボ使用への反対論が多くありますが、最近はうつ病^{6~8)}、統合失調症⁹⁾などの精神科領域の薬のレビューやメタアナリシスが発表され、プラセボと試験薬に統計学的有意差がみられないことが示されて、精神科医のプラセボに反対する傾向は変わってきました。昨日の専門家会議に参加していた他の医師会代表の精神科医の方と休憩中に議論しましたが、精神科領域においてプラセボは使用されるべきだと明確に述べていました。

Kloiber 私たちは、ある時点で「最善と証明された」(best-proven) 治療は特定できるものと考えてきました。しかし、例えば確立された抗うつ薬があるとしても、実はそれほどの効果はないことが明らかになる場合が数多くある、ということがわかってきました。また、私たちは様々な疾患や治療をまだ十分理解できておらず、ある疾患を持った患者の個々のサブグループに対して適正な薬を選択する方法も十分理解していません。薬

Box 1 Provision concerning “Use of Placebo”, in the proposed revision of the Declaration of Helsinki

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best ~~current~~ proven intervention(s), except in the following circumstances:

The use of placebo, or no ~~treatment~~ intervention is acceptable in studies where no ~~current~~ proven intervention exists; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, placebo or no treatment is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention

and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo or no treatment will not be subject to any-additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Comment by WMA: Old paragraph 32.

2008年版に対する改訂についてのパブリック・コンサルテーションのために公表された改訂案ドラフトの該当箇所を抜粋。2008年版の第32項は第33項になっている。この提案に対する最終決定は2013年10月16～19日ブラジルでの世界医師会総会でされる予定である。

に対するレスポnder、ノンレスポnderの集団があるからです。仮説が本当に正しいのかどうかを検証することは常に必要です。そのためにプラセボは非常に良い道具です。プラセボを完全に禁止してしまったらサイエンスに対するダメージが大きく、正しくプラセボを使った場合よりも患者を害してしまうこととなります。しかし、ここで明らかにしておかなければならないのは、実薬よりもプラセボが安いから使うということではありません。私たちが議論しているのは、プラセボ使用の科学的理由であって、経済学的理由についてはありません。

Interviewer ヘルシンキ宣言の2008年改訂はプラセボ論争の結論であるように思われました。証明された治療法があっても、科学的理由があり、かつ、重篤または回復不能な害のリスクに患者をさらすことがないであろう場合、という条件ですね。これは大変に優れた記述だと思います。それなのになぜ、さらに論争が続いて、2012年São Pauloでの会議が持たれたのでしょうか？日本医師会の代表者は、当時の第32項に対してブラジル医師会から開発途上国の立場に立った強い異論が表明されたと書いていますが¹⁰⁾。

Kloiber 2000年改訂の後、特にラテンアメリカの国々では、多くの立法者や規制当局が、確立された治療法のある場合の臨床試験におけるプラセボ使用を禁止したのです。いくつかのラテンアメリカの国では、治療することのできる実薬がある場合にプラセボ対照試験を実施することは不可能になっています。もちろん、立法者や規制当局がヘルシンキ宣言に従ってくれることは誇りに思うべきことなのですが、倫理原則と法律は異なるということを明確にする必要があります。2000年改訂の後、多かれ少なかれプラセボ使用が禁止されたことで、2000年改訂の原則は厳しすぎるのでこれによって生じている状況を変えなければならないと考えました。知識は広がり、科学は進歩し、新たな方法が案出されるのですから。2005年から2008年にかけてプラセボについて議論を重ねました。立法者たちすべてに対して、プラセボを区別なく禁じることは適切でない、プラセボが必要な場合があるのだ、ということを確認に示す必要があると考えたのです。

Interviewer そのような法律による禁止があることから、ラテンアメリカの研究者（特にブラジル医師会）は2008年版についてもさらに改訂



2013年3月1日、「ヘルシンキ宣言改訂専門家会議」終了後に開催されたプレス・カンファレンスで記者の質問に答えるDr. Kloiber.

したいと考えている、ということでしょうか？

Kloiber ブラジル医師会は2008年版について、法律はプラセボを使ってはならないとしているので受け入れられない、と主張しているのです。それは正しくはない、臨床研究ではプラセボを用いる合理的な理由があるということ、私たちは今理解しているのですから。

Interviewer ラテンアメリカでは宗教関係者がプラセボに反対していると聞いたこともありますが。

Kloiber 宗教的な理由からの反対論は聞いたことがありません。活動家のグループ、特にヨーロッパの活動家が、資源の貧しい国でプラセボ対照試験が行われているのは実薬対照よりも安価だからだと言っているのは聞いたことがあります。安いからプラセボを使うというのは私たちにとっても容認できないことです。プラセボを、経済的な理由から臨床試験で使うことはあってはなりません。しかし、批判の対象となっている試験は、

多国籍試験であり、資源の乏しい国だけで行われているわけではなく、豊かな国でも実施されているのです。ですので、搾取であるという主張は正しくないと思います。非倫理的な試験が実施されているかもしれない、ということと言えますが、ヘルシンキ宣言は、まさにそのような試験を禁止するためにあるのです。

3. プラセボ対照試験の原則に対する注記

Interviewer 2008年改訂の前には、2002年の当時29条に対する注記がありましたが、この注記は少々トリッキーで奇妙であったように思います。この注記の条件「科学的に避けられない理由」と「被験者への重篤または回復不能な害のリスクが追加されないこと」は“or”で結ばれていました。

Kloiber 一つの論点として、重篤ではない疾患に対して行われる臨床試験もたくさんある、ということがあります。その場合には、個々人がプラセボ群に入るリスクを引き受けるかどうかを決めるという考え方です。

Interviewer FDA (米国食品医薬品局) の Temple 氏らが論文に書いていた論点ですね^{11, 12)}。

Kloiber そうです。彼らはその点を議論していました。

Interviewer 注記がトリッキーだと感じたのは、接続詞が“or”であって“and”でない点です。

Kloiber 2008年版では、接続詞“and”を用いて両方の条件に適合しなければならない、という、より厳しい条件にすることを決めたのです。

Interviewer “or”で結ばれていたのは、単なる間違いだったのでしょうか。それともトリッキーな人がいて“or”にしたのでしょうか？

Kloiber 接続詞“or”は、意図的な言葉づかいでした。“and”か“or”か、ということは議論したのです。そして、既に申し上げたような理由で、その時は“or”になったのです。しかし、2008年の総会で、より厳しい原則とすることを決定したのです。

Interviewer 接続詞が“or”ということは、研

究によって被験者に重篤な害をもたらす可能性があっても、科学的に避けられない理由があればプラセボが許されることとなりますが。

Kloiber そんなことはありません！宣言の他の条件すべてに従っている場合に限って、プラセボ使用は許される、というのが、明白な論理だったのです。

Interviewer 宣言の他のすべての条件に従っていれば、倫理委員会や被験者の候補者が害のリスクを適切に評価できるはず、という意味でしょうか。

Kloiber そうです。それが、注記の考え方でした。しかしそれは既に歴史となったことです。2008年改訂ではもっと厳しくなりました。2000年改訂のとき既に、これで完成ではなく、議論すべきことが多々あることが明らかでした。プラセボ問題も、試験終了後の治療継続についても、完全ではないという確信があったので、2002年にプラセボ、2004年に試験終了後のアクセスについての注記を加えたのです。しかし、注記ではなく本文に戻すべきということも明らかでした。私が2005年に今の職務について即座に2008年改訂に入れるための本文の案を提案しました。

Interviewer 大変明瞭になりました。しかし2008年の後も議論が続いていたということですが、São Pauloでは解決されたということでしょうか。東京では議論がありませんでしたが。

Kloiber 2008年の時点で、私たちの仲間からの強い反論がありました。特にラテンアメリカから、プラセボ原則に対する反論があったのです。そこで理事会から「これらの問題提起を真剣に受け止め、状況をモニターし、2008年版が適切かを報告するように」と指示されたのです。

Interviewer 私たちが最初に注記（ヘルシンキ宣言が遵守されるという条件で、プラセボ対照は科学的な理由があれば許容される）をみたとき、それは本文のプラセボに対する原則（プラセボ対照は確立した方法がない場合にのみ許容される）を覆すように感じたのです。

Kloiber それはおそらく違います。注記が付

けられた理由は、2000年版では我々は原則を明確に表現できていないと考えていたからです。原則を覆す意図はありませんでした。しかし、私たちは機能しないルールを作ってしまったことに気づいていたのです。「プラセボは許せない」と感情的に規則を作っても、機能しません。背景にある原則は、被験者を「搾取してはならない」あるいは、「害をなしてはならない」という原則です。私たちは、経済的な理由でプラセボが使われることで被験者が搾取されることを防がなければなりません。しかしプラセボを使うことは科学的には必要なことなので、プラセボを使わないことで、より害を及ぼしてしまう可能性があるのです。

Interviewer ようやく、おっしゃることがすべて理解できました。では、プラセボについての今後の議論はどうなるのでしょうか。東京会議ではプラセボの議論はなく、終了後のアクセスにシフトしていましたが。

Kloiber 2008年版の原則は正しく書かれていると思います。もう少し言葉づかいを正確にするかもしれませんが、ルールとしてはよくできたものです。今考えているのは、最善と証明された方法または治療のかわりにプラセボを使う理由について説明することが必要であるだけでなく、何であれ、最善と証明された治療以外のものを使う理由について説明する必要がある、ということですが。最善と証明された治療ではなくて、二番目によいものを比較対照として新規の化合物や医療技術を試験することはあるので、それは科学的に妥当な理由がある場合にのみとりうる選択肢であり、値段が安いからではない、ということを確認にする必要があります。これはすべての患者にとって重要なことであり、貧しい国においてのみ必要な倫理原則ということではありません。

4. 研究終了後のアクセスと資源の貧しい環境

Interviewer では、研究終了後のアクセスおよび資源の貧しい環境に関する問題に移りたいと

思います。昨日の議論の印象はいかがでしたか。特に、インド医師会の代表者は、臨床試験における被験者の搾取について発言していました。製薬企業の人々がそれにこたえていましたね。

Kloiber 第一に、この問題は資源の貧しい環境に限った問題ではないということです。実際に、豊かな国々からも、研究終了後の、最善と証明された方法へのアクセスに関する問題は喚起されています。また、豊かな国の患者についても、最新または最善と証明された薬を必要とするとは限りません。豊かな国でも、支払者や当局が「最善と証明された薬によって5%改善率が上がるかもしれないけれどもそのために5倍支払うことはできないので、最善と証明された薬を提供することはできません。二番目によいもののみ支払うことができます。」と言うことはあります。

2000年改訂の間違ひは、私たちは、研究終了後のケアの継続に関して、研究のスポンサーや研究者に多くの負荷をかけすぎたということです。これは彼らの義務ではなく、いかなる形であれ医療を提供する国家の義務なのです。民間あるいは公的医療など形は様々でしょう。社会保障によるヘルスケアもあります。しかし、国民のすべてが必要とする医療を受けられることを確実にすることは、国家の義務であって、研究者や研究スポンサーの義務ではないのです。もちろん、研究を実

施すること、研究プロジェクトの中で治療を提供することによって、被験者が実験に参加する不当な誘引となる、といった状況は存在します。残念ながらそれは正しい見方です。Dr. Kumarは、治療を受けていない人々 (treatment naïve people) は、治療を受けていないがゆえに、実験への参加の強い誘引に導かれているということを指摘していました。

しかしこれは世界共通の問題で、資源の貧しい環境のみにおける問題ではないのです。私の国ドイツでも、10年ほど前、黄斑変性症に対する治療は研究に参加しないと受けられないということがありました。治療薬が公的保険の対象となっていなかったためです。しかしこの状況は変化しました。幸いなことに今では多くの企業が試験終了後に薬を提供するようになっています。これはヘルシンキ宣言をめぐる議論を通して獲得された成果です。

しかしそれでも、人々が必要とする医療を適切に受けられるようにするのを確実にすることは国家の責任なのだ、ということを繰り返し主張したいと思います。臨床試験のスポンサー、それは大学、財団であったりするわけですが、企業であっても、国家の機能を肩代わりすることはできません。そこで、ヘルシンキ宣言の原則で述べるべきことは、終了後の問題については研究参加の前に

Box 2 Provision concerning “Post-trial Access”, in the proposed revision of the Declaration of Helsinki

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the study. This information should also be disclosed to participants during the informed consent process. All study participants should be informed about the outcome of the study.

At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

Comment by WMA: Old paragraph 33.

Clarifies and strengthens post-trial access issue.

2008年版に対する改訂についてのパブリック・コンサルテーションのために公表された改訂案ドラフトの該当箇所を抜粋。2008年版の第33項は第34項になっている。この提案に対する最終決定は2013年10月16～19日ブラジルでの世界医師会総会で行われる予定である。



Dr. Kloiber とのインタビュー風景

十分に説明されなければならない、ということになります。研究に参加する人は、参加する前に、臨床試験の実施中、終了後に何が起こるのか、それが健康上いかなる意味を持つのか、を知る必要があります。この原則においては、患者のエンパワメントが最も重要な側面です。

さらに、結果をシェアするという必要も必要で、その情報には、製薬企業が試験終了後に薬を提供するということが含まれるかもしれません。あるいは、共同体全体に伝えられ、共同体がそれによる恩恵を受けることになるのかもしれませんが。患者は、研究参加によって益を得ることがなくても研究に参加する場合があります。例えばがんの治療については、試験に参加しても治らないことを明白に知っている場合があります。しかし研究によって得られる知識が将来の患者を救うかもしれないことを知っている。このためヘルシンキ宣言の文言はより現実に即したものであるべきだし、ヘルスケアを確実に提供する責務は国家にあるのだということを、明確にする文言であるべきで、医療提供システムの種類を事前に特定しないような表現にすべきだと考えています。

Interviewer 大変重要な論点です。もう1つの論点として、終了後のアクセスを強調しすぎる

ことが患者に害をもたらすこともあることを考える必要があります。研究終了後のアクセスは、“expanded access”の問題でもありますね。

Kloiber まさにおっしゃるとおりです。

Interviewer 日本では、新たな分子標的がん治療薬ゲフィチニブ（イレッサ[®]）が欧米より早く承認されました。これは当時の日本では稀なことでした。しかし承認直後および承認前に、多くの新聞その他のメディアによって情報がリリースされ、日本ではきちんと制度化されていない“Expanded Access Program”によって患者は薬を入手しました。これによって多くの有害事象が発生し、患者団体による訴訟が起りました。

Kloiber まさにそのことが問題なのです。また、2000年改訂に示される原則では、1つの臨床試験によって結論が示されることはほとんどないということも考慮に入れられていませんでした。通常、異なる場所で行われた複数の臨床試験が必要とされます。また、もし新薬が試験されて、既存薬よりも有効であることが示されたとしても、それがすなわち市販承認を意味するというにはなりません。承認にはさらに2年かかることもあります。このため2000年版の文言は非現実的だったということがわかったのです。

5. 国民の健康を保障する国家の義務

Interviewer 研究終了後のアクセスは国の責務ということですが、どのような責務でしょうか。倫理的責務と言ってよいのでしょうか。

Kloiber 違います。それは人権ということです。健康は人権の一つです。国はいかなる体制であれ機能するヘルスケアシステムを提供する責務があります。

Interviewer 大変に重要な示唆をいただきました。さらに別の論点ですが、終了後のアクセスは、金銭的な問題でもあります。補償問題、ancillary careの問題も同様です。Ancillary careについてはヘルシンキ宣言には含まれていませんね。米国のバイオエシジストは議論を重ねていますが、

Kloiber “ancillary care”は全般的なヘルスケアシステムの中の一部として提供されるべきものです。臨床研究の環境を整備するためには、ancillary careの提供体制も整備する必要があります。血圧をコントロールする薬の臨床試験を実施するときに対象者が飢えていたりケアを受けていなかったりすれば成立しません。これは“good clinical practice”の一部なのです。しかしこのことは、人権の問題と関連する倫理の問題でもあります。「ヘルシンキ宣言」は単一の文書として読まれる傾向がありますが、それは違います。私たちが示してきた一連の原則の中の一つです。患者の権利憲章には、適切でタイムリーな医療を受ける患者の権利を示しています。医の倫理の国際的行動規範である「ジュネーブ宣言」、患者の権利についての「リスボン宣言」もあります。「ヘルシンキ宣言」はただ一つの文書ではありません。

6. 資源の貧しい環境と能力開発

Interviewer 「ヘルシンキ宣言」の重要な特徴は、研究倫理、人を対象とする研究に関するものだという事ですね。ここで資源の貧しい環境に

関する別の論点に戻りますが、フィリピン大学で倫理委員会委員の先生方と、国際的臨床研究の倫理における南北問題について議論し¹³⁾、ヘルシンキ宣言とCIOMS指針¹⁴⁾の比較をしました(Table 1)。両者で、プラセボ対照に関する内容はヘルシンキ宣言2008年改訂でほぼ同じになりました。

医療ニーズ、終了後のアクセスの問題もほぼ同じです。唯一の違いは、能力開発の問題について、CIOMSには記載があるけれどもヘルシンキ宣言には記載がない、ということです。能力開発は大変重要ですが、研究終了後のアクセスの代用物とされる危険性があります。つまり、「すみません、治療継続することができませんが、その代りに能力開発の機会を提供します。」ということになる。もし本当に継続的に治療を提供できないが能力開発に貢献できるのだとしたら、それはよいことでしょう。

Kloiber それは“or”ではなく“and”であるべきで、両方確保されなければなりません。ヘルシンキ宣言もCIOMSも見解は異なっていないと思います。研究への参加は、ヘルスケアシステムの開発にとって極めて重要です。学術的な発展の展望を持てることは、国内に医療専門家を確保しておくための強いインセンティブとなります。世界中の豊かな国が貧しい国から医療専門家を盗んでいる、という問題があるのです。貧しい国々でもヘルスケアが維持されるためには、研究の機会も維持しなければなりません。このため能力開発は非常に重要です。しかし、それは安全や倫理的行動と引き換えに提供されるものであってはなりません。つまり、両者がともに満たされる必要があります。

Interviewer CIOMSの考え方も同じだと思います。両方が満たされるべきということです。しかし、CIOMSでは、研究終了後に治療を提供することが難しい場合には、研究の実施が能力開発に寄与するのであれば受容できるとしています。

Kloiber ヘルシンキ宣言を読んでもらえば矛盾してはいないことがわかると思います。宣言では、終了後にどうなるかを説明すべきとして

Table 1 Obligation of the researcher in collaboration with resource-limited community

ヘルシンキ宣言	CIOMS 指針
<p>プラセボまたは無治療対照</p> <p>32. プラセボまたは無治療群の患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じない場合に許容しうる。</p>	<p>プラセボまたは無治療対照</p> <p>11. プラセボまたは無治療対照は研究対象者に重篤または回復不能ないかなる害のリスクも加えない場合に許容しうる。</p>
<p>保健上のニーズ</p> <p>17. 不利または脆弱な人々を対象とする研究は、研究がその集団の保健上のニーズに応えるものである場合に限り正当化しうる。</p>	<p>保健上のニーズ</p> <p>10. 資源の限られた共同体での研究は、その共同体での保健上のニーズに対応するものであるべきである。</p>
<p>研究終了後のアクセス</p> <p>14. 計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する被験者の研究後のアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。</p> <p>33. 研究終了後、参加した患者は、研究結果を知る権利、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。</p>	<p>研究終了後のアクセス</p> <p>10. 開発される、あらゆる介入または医療製品は、共同体のベネフィットのために合理的に利用できるようにする。</p>
	<p>能力開発</p> <p>20. 研究計画は、実施国または地域において研究を計画・実施し、科学的倫理的に審査・管理する能力の向上に効果的に貢献すべきである。</p>

文献13より引用。ヘルシンキ宣言の条文番号は2008年版による。

おり、ベネフィットが共有されるべきであるとしていますが、何もかも自動的に保証されるというものではありません。

ヘルシンキ宣言は採択されてから49年経っていますが、当初は人間を対象とする研究をできるようにするために作成されました。そして現在でも、健康に関する臨床研究は必要であり、医学を進歩させ、疾患を予防し、苦痛を緩和するために行われます。そして常に私たちが強調するのは、医学研究はすべての人々、すべてのコミュニティ、すべての専門職が実施しうるものであるべきだと信じている、ということです。

Interviewer では、例えばシンガポールでは多くの第I相試験を行っていますが、これについてはいかがでしょうか。シンガポールではグローバル企業が第I相試験を行うことを歓迎しており、成功した場合にシンガポール国内で後期臨床試験へと進めるとは限らず、短期間に多数の患者

をリクルートできるような大規模な病院のある国で後期試験を進めるかもしれません。近年では、早期臨床試験の多くはリスクの高いものではなく、被験者も十分に保護されるようになってきています。患者対象の早期臨床試験の中には、有効性を示すケースもあります。しかしこうした試験は終了後のアクセスとはほど遠いものです。

Kloiber 医薬品開発にとっての将来のマーケット、将来の需要は、現在は使えるはずの医薬品へのアクセスが適度でない、まだ完全ではない、人口の大きな国において開かれてくるでしょう。中国、インド、フィリピン、インドネシア、そしてアフリカや南アメリカの国々などです。既に議論したように、こうした地域も医学の発展に参加することが必要であると強く信じています。ですので、日本で実施することが適切な試験であればそれはフィリピンで実施されてもよいはずですが、ただし、被験者保護のための技術的、倫理的水準

がまったく同じであるならば、ということです。

終了後のアクセスについても、何らかの形でベネフィットが共有されなければなりません。それが個々のケースで意味するところは必ずしも明確ではありませんが、終了後に何が起るのかは説明され、それによって参加するかどうかの意思決定をできるようにしなければなりません。許容できないのは、臨床試験に参加するために支払を受けるといことです。これは不当な威圧です。

しかし、臨床試験が行われることによって、そのコミュニティのヘルスケア環境は概して改善されます。それはベネフィットであり、そのベネフィットを享受することは正しくないということはありません。豊かな国々は、ここ数十年の間にそうしたベネフィットを享受してきたのです。

7. 研究と関連した害に対する補償

Interviewer では、補償の問題についてはどうでしょうか。補償は大変重要ですが、倫理原則でこれを求めるのは難しくはないでしょうか。理論的には無過失責任補償は法的基盤を必要とします。訴訟法や民法は人々に害をなした他者の過失責任によって賠償を求める権利を与えているからです。無過失補償は、倫理原則がそれを求めても、法的基盤がないと提供されることは難しいと思います。

Kloiber 難しいことはありません。既に2008年改訂で入りましたので、問題は、さらに厳しく

するかどうかです。研究対象者が有害事象から守られることが必要だと信じていますが、害があった場合に補償を提供できるかどうかは国によります。保険システムを使っている国もあります。いかに実現化するかは各国それぞれに見出すべきことです。私たちが求めるのは、研究者、医師は、研究によって害が起こった場合には適切に補償が行われるようなメカニズムが必要であるという認識を持つべきということです。

Interviewer 社会的ベネフィットのために、実験に参加するというリスクをとった人は、過失によるものではなくても傷害に対する補償を受けられるようにすべきであるという倫理原則は理解しています。この考え方は、米国の大統領委員会による1982年の報告書¹⁵⁾に既に書かれています。しかしながら現在でも米国では研究と関連する傷害に対して無過失補償を提供するシステムを持っていません。

日本では薬事法に規定される企業の臨床試験とガイドラインによって規制される研究者主導の臨床研究とにギャップがあります。日本企業の臨床試験では他の国と比べて健康被害補償は大きな金額が提供されます。しかし研究者主導の臨床試験では、ガイドラインで、医薬品や医療機器を用いる実験的な研究には補償を提供することを求めています。他の類型の研究（例えば介入的だけでも医薬品や医療機器を用いないもの）、研究者が患者に対して補償の有無を説明すべきということしか求めていません。

Box 3 Provision concerning “compensation for research-related harms”, in the proposed revision of the Declaration of Helsinki

15. Adequate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in the research must be ensured.

Comment by WMA: New paragraph. It reflects the obligation to ensure that subjects who are harmed will receive compensation and treatment.

2008年版に対する改訂についてのパブリック・コンサルテーションのために公表された改訂案ドラフトの該当箇所を抜粋。2008年版の第14項は以下の記載を含んでいた。「計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。」上記の提案に対する最終決定は2013年10月16～19日ブラジルでの世界医師会総会で行われる予定である。

Kloiber 私たちの考えは違います。補償されなければならないということであって、補償の有無を説明すべきということではありません。

Interviewer それはヨーロッパ的な考え方ではないでしょうか。ヨーロッパのいくつかの国では、研究と関連する傷害に対する無過失補償を法で定めていたり、医療全般における補償制度があったりします。

Kloiber そうですね。

Interviewer しかし米国では違います。

Kloiber はい、知っています。米国ではこれについての法的な規制はありません。

Interviewer この点についての論争はどうでしたか。つまり、米国の代表との論争という意味ですが。

Kloiber いえ、米国医師会は、この点について同意しています。補償のメカニズムがあるべき、という点です。この点は既にヘルシンキ宣言に盛り込まれ、加盟している米国医師会はこれに同意しています。

8. FDAと米国医師会、ICH-GCPとヘルシンキ宣言

Interviewer もう一つ興味深いことには、FDAは米国外で行われる臨床試験についてはヘルシンキ宣言を守るべきという方針を変更しましたね。ICH-GCPを守るべき、ということになりました。そのために米国医師会の合意が得られたということではないのでしょうか。そうだとしたら皮肉なことですが。

Kloiber 皮肉なことではありません。FDAは政府当局です。ヘルシンキ宣言よりも低いレベルの基準を設けるとしたらそれは当局の意思決定ですが、医師会の選択ではありません。米国医師会が高い倫理基準を維持しています。この点を強調したいと思います。基準を低くしたのは国の当局であって医師会ではない、ということが非常に重要です。

Interviewer つまり、FDAがヘルシンキ宣言

を除外しても、米国医師会が除外していなければ問題は無い、ということでしょうか。宣伝には、「いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。」とあります。

Kloiber 除外したわけではありません。単に、米国外での臨床試験に対しヘルシンキ宣言に従うことを求めないとしているだけです。それでも我々は世界中の医師に対してヘルシンキ宣言に従うことを求めています。さらに、出版社や編集者に対しても、研究結果を受理する際にはヘルシンキ宣言を守って行われた研究であることを求めるよう要請しています。これはすなわち、補償を提供するシステムを持っているかどうかということもそこに含まれることとなります。補償はありませんよと言えいいということではありません。補償のシステムがなければならない、ということの意味しているのです。補償のメカニズムがなければそれはヘルシンキ宣言違反になりますので、そのような研究の結果は受理しないよう、編集者に対して私たちは求めているということです。

Interviewer ヘルシンキ宣言にはそのような影響力がある、ということですね。

Kloiber 多くの医学雑誌では、ヘルシンキ宣言を守ったということを受理の条件にしています。個々の詳細を検証するか、それが可能かという点と疑わしいですが、編集者側は研究者を信頼する以外にありません。

9. バイオバンクと包括同意

Interviewer では別の話題に移ります。東京での会議では、新たな課題としてバイオバンクについて議論されました。

Kloiber バイオバンクは新たな課題というわけではありません。これについては1990年代にDeCode Geneticsとともにアイスランド政府がプロジェクトを立ち上げた際に政府と議論してきました。エストニア、スウェーデンなどでも政府と

議論しました。他の国々でも似たようなバイオバンクが設置されてきています。

しかしヘルシンキ宣言の原則に関して言えば、実験は人体試料や人体を使わず、シミュレーションなどデータのみ使われて行われることが予想されます。このため2000年版では生きた人間のみならず個人特定可能なサンプルやデータを使う研究にも適用することになりました。

2000年版を厳格に適用すれば、バイオバンクに保存された試料の利用を制限することになります。何が行われるのかわからない研究に対してインフォームド・コンセントを与えることはできませんから。一つの解決として議論されてきたのは包括同意です。世界医師会が包括同意で十分であると認めるかどうかはわかりません。東京での議論で、包括同意は宣言に入れてもよいがそれは十分な被験者保護ではないという研究者もいました。包括同意は必要だけでも個人を保護するための仕組みが伴わなければなりません。これは非常にトリッキーな課題です。そこで、私にとっては大変に現実的と思える原則を採用することになりました。個人の同意が得られない場合には倫理委員会の同意を得るということです。

Interviewer 米国の研究者の多くは、包括同意についての説明を十分にいき被験者がそれを受け入れるならばそれで十分であると考えているようですが。私たちはRobert Amdurの「IRBハンドブック」を翻訳しました¹⁶⁾。この本は米国で広く使われているようですが、この著者はそのような考え方を説得力のある文章で説明しています。

Kloiber そうかもしれないし、そうでないかもしれません。包括同意では、データを提供する人は、自分のデータや試料を使った実験で何が起るのか想像することはできません。そのような考え方はあまりに単純すぎて私の国ではおそらく十分とは認められません。包括同意は何にでもゴム印を押すようなもので、インフォームド・コンセントではありません。これには意味がありません。そのような手続きは研究のイメージを損ねるものです。

Interviewer ドイツでそのように考える倫理的、法的な背景はどのようなものですか。

Kloiber 通常医療におけるインフォームド・コンセントの問題について裁判所がそのような判断をしてきました。裁判所は常に、インフォームド・コンセントは特定の事象に対する直接的なものでなければならない、包括的なものであってはならない、と強調してきました。患者に対して明日手術をするというときには、麻酔に失敗するかもしれない、心臓が止まって死ぬかもしれない、といった危険について説明するだけでは十分ではありません。個々の点を正確かつ明確に説明しなければならない。それは研究であっても同様なのです。

Interviewer そうした説明は手術や医学的処置には必要ですが、サンプルを提供するという場合にも同様に必要なのでしょうか。

Kloiber 提供者にとって危険があるのなら、必要です。例えば、治療できない疾患について知ることになるかもしれません。スティグマとなるような疾患があることを知る、あるいは将来の保険料が高くなる、加入できなくなることさえ考えられます。また、将来行われる研究は、倫理的問題や商業的な側面から同意し難いようなものかもしれません。包括同意は、予測できない事柄について与えることはできないし、このため同意を与える個々人を保護することにはならない、と考えます。

Interviewer それは重要な論点です。私(栗原)は、共著者とともに被験者保護法の提案を学術論文として書きましたが、その提案の中で、「包括同意」の概念を入れましたが、考えられる将来の研究タイプの概要を記載するという要件を加えました。研究者が、社会的・倫理的に認められている範囲の研究のみ実施すると宣言することも一つの選択肢かと思います。これによって、非倫理的な活動、例えば人間のクローニングの研究などに使われることを避けることはできます。あるいは、これは日本の臨床研究指針に入っている規則ですが、将来行われる個々の研究に対して倫理委員会



インタビューを終えて、左から、Dr. Kloiber, 栗原, 齊尾。

が審議するということが研究者が宣言する、ということですが、これは包括同意を認める一つの条件となります。

Kloiber 現在のところそれは単一の保管所やバイオバンク、医療データバンクなどにあるサンプルやデータの二次利用を想定しているわけですが、包括同意はヘルシンキ宣言が扱う課題ではありません。ヘルシンキ宣言ではインフォームド・コンセントを求めているので、包括同意は現在のところ容認していません。バイオバンクを扱うとしたらヘルシンキ宣言とは別の文書になるかもしれません。

Interviewer ヘルシンキ宣言は包括同意を認めないということですが、2008年版からは既にインフォームド・コンセントのない研究を、それが現実的でないかまたは不可能である場合に限り許容しています。倫理委員会が、ミニマル・リスクであるとか非常に重要な研究であるといったことを検討した上でなら例外的に認められる、ということだと思いますが、それでもなお包括同意は認めない、ということでしょうか？

Kloiber そうです。包括同意は倫理委員会の判断とは異なります。倫理委員会は、リスクとベネフィットを評価することができますから、そのような検討は包括同意からは除外されています。

Interviewer わかりました。日本のガイドラインでは、包括同意は、被験者の候補者が、将来の個々の研究は将来の倫理委員会で審議されて、倫理委員会が認めた場合に限り実施できる、ということの説明されることを条件としています。ですので、日本のガイドラインはヘルシンキ宣言の精神に適合していると思います。では、バイオバンクについては、研究計画ではなくて、多くの研究事業を含みこんだバイオバンク事業である、と位置付けるという考えについてはいかがでしょうか。

Kloiber そのとおりです。そのようになるかもしれませんが。もし個々人に対してその人の試料が予測できない形で二次利用されることについてはどうかと尋ねることができない、インフォームド・コンセントが不可能または非現実的であるとしたら、許可を倫理委員会に委ねるというのが一

Box 4 Provision concerning “biobank”, in the proposed revision of the Declaration of Helsinki

32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must normally seek consent for the its collection, analysis, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable ~~impractical~~ to obtain for such research ~~or would pose a threat to the validity of the research~~. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Comment by WMA: Old paragraph 25.

2008年版に対する改訂についてのパブリック・コンサルテーションのために公表された改訂案ドラフトの該当箇所を抜粋。2008年版の第25項は第32項になっている。この提案に対する最終決定は2013年10月16～19日ブラジルでの世界医師会総会で行われる予定である。

つの解決です。今回の会議を通して、包括同意と、倫理委員会を一例とする管理体制（governance structure）をセーフガードとして組み合わせることが一つの解決になるかもしれないということが示唆されたと思います。しかし、包括同意のみでは容認できない、ということです。

10. ヘルシンキ宣言の対象外または境界領域の問題：

iPS細胞／病気腎移植／子宮移植／
ニューロエシックス／デュアルユース

iPS細胞

Interviewer Kloiber先生は大変に豊富な経験を持っておられて、深い倫理的分析の観点を持っておられるので、日本で議論されているいくつかの難しい倫理的問題についてのご意見をお伺いしたいと思います。

まず、iPS細胞についてです。プレス・カンファレンスではiPS細胞についての質問もありましたね。これは専門家会議では特に議論されませんでした。日本ではホットイシューなんです。私たちはヘルシンキ宣言の中にiPS細胞について特に記載する必要はないと思っていますが、日本人の中にはiPS細胞について宣言に入れてはどうかと考える人がいるかもしれません。というのは、日本に大変特異的なことなのですが、日本には人対象研究の包括的な法律はないのですが、再生医療に特化した法律が、iPS細胞にフォーカスして作

られました。

Kloiber iPS細胞は、初期化された細胞が胚のような細胞になるかどうかの問題で、もしそれが可能ならヒト胚性幹細胞研究と同様の問題を喚起します。最初の段階では、iPS細胞は体性の細胞なので、ヒト胚を犠牲にすることがない、そのためヒト胚性幹細胞よりは受容度が高いでしょう。ヘルシンキ宣言に関していえば特にiPS細胞について何かを入れる必要はないと思います。他の実験研究と同様に、宣言の中で扱うべきものです。

Interviewer 多くの人々はiPS細胞はヒト胚を破壊する胚性幹細胞の代替になると考えていますが、一つの深刻な倫理的問題は、iPS細胞から胚をつくることが可能になれば、クローン人間産生もより安易に行われやすくなるかもしれないということだと思います。こうした論争は、ヘルシンキ宣言ではなく、ヨーロッパ評議会やUNESCOなどで議論されてきましたね。

Kloiber そうですね、しかし世界医師会でもクローン人間産生禁止には声明を出してきました。しかしこれは特定の類型の研究についての問題です。そして、クローン人間産生に反対することは別に、新たなヒト胚をつくり出すということは、人間の尊厳の問題に関わることです。

病気腎移植

Interviewer 日本では、ある医師が非常に特異的な腎臓移植手術を行いました。腎臓に病気を

Box 5 Provision concerning “Unproven Interventions”, in the proposed revision of the Declaration of Helsinki

37. In the treatment of an **individual** patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. ~~Where possible,~~ **This** intervention should **subsequently** be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

Comment by WMA: Old paragraph 35.

Intended to clarify the intent of this paragraph. Strengthens requirement to make the intervention the object of subsequent research.

2008年版に対する改訂についてのパブリック・コンサルテーションのために公表された改訂案ドラフトの該当箇所を抜粋。2008年版の第35項は第37項になっている。この提案に対する最終決定は2013年10月16～19日ブラジルでの世界医師会総会でされる予定である。

持っているために腎臓を除去する手術を受ける患者から、腎臓移植を待っているレシピエントに移植を行う、というものです。これは「病気腎移植」と呼ばれていますが、非常に特異的な、研究者というよりは実践家という医師がこの手術を実施しました。学会等はそれに異を唱え論争になりましたが、学会側は、そのような行為はきちんとした評価を受けるべきなので「研究」として実施すべきであり医療として行うべきではないと主張しています。ヘルシンキ宣言でも、そのような実験的行為が医師によって行われることはあっても、それは研究対象として組まれるべきであるとしていますね。

Kloiber おっしゃるとおりです。「病気腎移植」に関して言えば、最初は奇妙に感じて、容認することは難しいと思いましたが、よく考えてみる必要があると思います。例えば、腎臓を除去する人に癌があったとするならそれを受ける人に移植しないようにできるのかどうか。あるいは非常にゆっくり増殖する癌なので受ける患者の予後に影響しないのかどうか。私の国では、「高齢者から高齢者へ」と呼ばれるプログラムがあります。これは、通常は若い人の臓器、すなわち50歳以下あるいは55歳以下の臓器が提供されますが、60歳以上の臓器を60歳以上の人へ提供する、というプログラムが行われています。追加的なリス

クが除外できるのであれば、倫理的に許容されることになります。これは結果を見守らなければなりません。患者を危険にさらすことになるなら、「害をなしてはならない」の原則に反するので、認められないことになります。

子宮移植

Interviewer それはとても興味深い話ですね。他の話題になりますが、例えば、性同一性障害の人が、子どもを必要としておらず子宮は必要ないと考えているとします。一方で、子宮に障害があって子どもを産みたいけれども産めない人がいます。最近になって、子宮移植という新しい手法が試みられるようになり、母親から娘に移植するケースが出てきています。子宮を必要としておらず他の人に移植してもよいと考えている人からそれを必要とする人へ移植するという考え方についてどうお考えでしょうか。例えば、性同一性障害の人や既に子どもを産んでこれ以上産みたくはないと考えている人からの移植、ということです。

Kloiber そうした医療技術に対する方針はまだ明らかにしていませんが、検討しなければならないことですね。一つの問題は、それは医学的な適応があるのかどうか、ということです。そうした願望を検討してみたときに、医学的な適応になる、医学的な必要性ということになるのかどうか、

ということです。

Interviewer 子どもが欲しい女性の願望は、医学的な問題なのか、生活の質の問題なのか、ということですね。

Kloiber そうです。子どもを産むというのは自然な現象なので、自然な現象として医学の中で扱うべきであり、人工的なもの、あるいは社会的なアクセサリーとして扱うべきものではありません。医学的な問題、症状や疾患を克服するのは我々の役割です。ですので、行う以上は医学的な正当性がある必要があります。医学的正当性がない場合には、医療を超えてしまうことになるでしょう。

Interviewer 問題は、これが不当な威圧になってしまう場合があるということです（母親、姉妹、親戚が、子宮を提供すべきという圧力を受けるかもしれない）。脳死者からの移植のほうがよい方法かもしれません。ヨーロッパでは、臓器移植は生きた人からよりは死亡した人から行われるほうがよいと考える傾向があるのではないかと思います。

Kloiber 生体からの臓器移植も多数行われています。腎臓、肝臓などです。簡単に判断できることではないと思います。生体移植では、常に採取の問題が背後にあります。圧力によって何かを提供するという事は起こりがちです。家族の圧力、個々人の圧力などいろいろあります。レシピエントとドナーが互いに知り合っていれば金銭支払いが伴うこともあるかもしれません。自由意思に基づく決定がなされ、リスクに関する情報も十分に伝えられた上での決定であるならば、倫理的に許容されることとなります。

ニューロエシックス

Interviewer もう一つの問題は、ニューロエシックスについてです。

Kloiber 私たちは、以前にRotterdamでの会議で神経学的なエンハンスメントについて議論しました。その結果、これはヘルシンキ宣言の一般原則に関するものであり、特別に言及することは

しないということになりました。作業部会は、特別に言及すべきと推奨することはないと思います。

デュアルユース

Interviewer 人間を対象とする研究の問題とは別になりますが、「デュアルユース」についてはどのようなご意見でしょうか。医学研究の結果が兵器開発に使われるかもしれないという問題です。

Kloiber それについては明確な意見表明をしています。ヘルシンキ宣言ではなく別の宣言です。我々の回答は「No」です。医師は、兵器開発に関与すべきではない。それは研究者である医師にもあてはまることです。これは兵器による傷害に対する治療の研究とは異なる問題です。そのような研究は実施する必要があります。医師は兵器により傷つけられた患者を治療しなければなりませんから。そしてそれが非常にトリッキーであるということも認めます。兵器による傷害を治療するための情報を、兵器開発のための情報から100%峻別することはできません。しかしそれでも、医師は、兵器開発に関与してはならないのです。

11. 法と倫理原則

Interviewer 東京での専門家会議で度々議論された論点ですが、法と倫理の関係、これは各国様々に異なるものですが、これについてもご意見を伺いたいと思います。ヘルシンキ宣言は、各国の法的規制は宣言の原則を低めるようなものであってはならないとしていますね（「いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。」）。ヨーロッパ評議会、UNESCOなどのヨーロッパまたは国際的な文書も、被験者を保護する法律を各国が持つべきとしています。

Kloiber それは国によって大変に異なっています。例えば、オーストリアとドイツは文化的にとってもよく似た国なのですが、この課題に対する

アプローチは根本的に異なります。ドイツでは、他人の身体を害する行為は犯罪行為になります。介入的な医学的治療行為であっても同様です。患者が説明を受けた上でそれを望んだ場合に資格を持つ医師が医療として行うのであれば処罰されることはありません。オーストリアではそもそもの考え方が逆です。医師が医師として行った行為はそれ自体として犯罪にはなりません。まったく異なる考え方です。ドイツでは、臨床試験でインフォームド・コンセントを得ることなく、また職業規範に従わずに行った行為が患者を害することになれば、それはほとんど自動的に犯罪行為になります。特別な規則は必要としません。既に法律にそう書いてあるのですから。各国において国民を保護するための法律があるのは同様なことだと思います。しかし詳細をみると、異なる原則があるわけです。プラセボ問題はそのよい例です。法律が詳細に入り込みすぎると、間違いによるリスクも増えてしまいます。弁護士や裁判所、刑事罰などの判断において従うべきものではなく、倫理的な監視によってコントロールするための倫理原則が機能する余地を残しておく必要があります。

Interviewer 日本では様々な意見があります。被験者を保護する法律が必要と主張する人たち、また研究の規制は「ソフトロー」(法的根拠のないガイドラインや倫理原則、職能団体の規範など)で十分であると主張する学者もいます。こうした人たちは、日本の研究者はガイドラインを非常によく守るので、「法的な」規制は必要ない、と言います。日本の研究者がガイドラインによく従うというのは本当なのですが、一方で同時に、規則違反をする研究者がいることも事実です*³。

Kloiber 一つには、倫理的な逸脱に対しては刑事犯よりもずっと簡単に制裁を加えることができるということがあります。刑事犯については極

端に強い証拠が必要とされます。このためソフトロー、自己統治規制などがより効果的に機能するケースもあります。しかし「止めなさい、それは犯罪です。」と言わなければならない状況もあります。これは国によって大変に多様であり、そこには文化的、法的、技術的な理由があります。

12. 日本の印象

Interviewer それではここで、今回の議論を通して日本の研究者に対して、あるいは日本の医療専門職共同体について、どのような印象を持たれたかお聞きしたいと思います。また、今回の会議のために東京にいらした経験から、アドバイスをいただけるようなことがあればと思います。

Kloiber 私のコメントにはバイアスがあるかもしれませんが、これまで、日本の方たちとは本当に多くの仕事を一緒にしてきましたから。日本は、世界の研究をリードする国の一つです。日本の医学は最高位に発展していることを世界中が知っています。トップリーグで医学研究を進めていると思います。アウトカムからも言えることです。日本が日本の国民に対して提供している研究成果は、最高のものです。すべての国民が医療を受けられる。そして圧倒的な長寿国です。素晴らしい成果です。それを誇りに思っただけのことです。そして低い対価で医療を受けられる。いろいろな数字をみれば、数字がすべてを語っています。

Interviewer そのような寛容なコメントをいただいて、本当に感謝します。しかし、私たちは他の医師会の代表の方とも議論したのですが、日本にはいくつか問題があって、例えば精神医療に関していえば、多剤投与が問題になっています。彼はそのことをとてもよく知っていました。私たちが台湾を訪れたときに、台湾の医師も日本のそ

*³ 専門家会議において、米国の規制と日本の規制はほぼ同じだという発言があったのに対して栗原は、日本の臨床試験規制は新薬承認申請目的のものしかカバーしないと訂正し、以下の、3つの顕著な法的基盤のない指針の違反事例を紹介した。：iPS細胞臨床研究を行ったという虚偽の学会報告；インフォームド・コンセントを取得せずにヒト試料を採取した事例；降圧薬 valsartan の多施設共同臨床試験でデータ操作した結果が論文発表され撤回された件。(これ以外にもガイドライン違反事例は多数ある。)

の問題をよく知っていました。世界中の多くの精神科医が日本の多剤投与、長期入院などの問題をよく知っています。インタビューをした中の一人の方は、日本はお金持ちだから、と言いました。豊かな国であるがゆえの問題なのです。

Kloiber 豊かな国であるがゆえの問題、というのはありうることです。財政的な分配の方法によって引き起こされる問題というのもあります。世界中のいかなる医療保険システムにも問題はあります。日本にも問題があることは確信しています。しかし、国際比較をしてみれば、日本の問題は、贅沢な問題でもあるのです。

Interviewer そうですね。しかし、豊かと言っても疑似的な豊かさです。日本政府はたくさんの借金をしていますから。

Kloiber 日本政府が多くの借金をしていることは知っています。しかしそれは国内的な借金です。日本政府は、日本国民から借金をしているのです。私の国や米国は違います。他の国から借金をしているのです。国際収支のバランスからすれば、日本は自分の国を自分で所有しているけれども、私たちの国は誰か別の人たちに所有されているのかもしれない。それは大きな違いです。日本の借金はずっと大きいかもしれませんが、米国やドイツと比べたら、夜もゆっくりに寝られないようなことはないはずです。

13. 世界医師会の活動における重要事項

Interviewer 世界医師会の事務総長として、ヘルシンキ宣言以外にもお仕事をされていると思いますが、他の課題で特に重要なことは何でしょうか。

Kloiber もちろん、ヘルシンキ宣言はとても重要な課題です。しかし他にも様々な課題を扱っています。現在大変力を注いでおり、関心を持っているのは、健康の社会的決定要因 (social determinations of health) という課題です。私たちは疾

患の原因を病態生理学的に探究してきましたが、しかしそうした原因とあいまって存在する現実の原因について十分検討してきませんでした。人間がいかにして生まれ、生き、働き、死んでいくのか、ということです。

我々は医師であり社会的な技術者ではありません。しかし、社会に対して、関連するメカニズムがあるならばそれを伝えていく義務があります。感染症以外にも大きな疾患がこの世界にはあります。煙草、間違ったダイエット、就労環境、などと関連した疾患です。これはとても重要なこととして社会や立法府に伝える必要があります、社会全体、そして医師らが、状況を変えるために取り組まなければならないことです。

健康と関連した人的資源の問題も大きな課題です。貧しい国の人的資源は豊かな国へと引き抜かれていっています。そしてさらに、私たちは、ヘルスケア環境における人権と暴力の問題にも取り組んでいます。医療専門職に対する直接・間接の攻撃があります。医療専門職と患者の人権は、これまでも増して侵害されている。これら3つの課題が、私たちが今特に力を注いでいるものです。

Interviewer 大変に重要な課題ですね。多くの質問にこたえていただきまして、本当に有難うございました。世界医師会が、この世界の人々がより健康を享受することができるように、人を対象とする研究の倫理原則を推進するという使命を、重要な詳細事項にわたって、説明していただけたと思います。

素晴らしいと思ったのは、質問に対する回答を明確にいただけただけでなく、根本原則と、それを取り巻く葛藤について、ご意見をいただけたことです。このインタビューは、世界医師会の哲学を十分に知ってはいない日本の人々に対して啓蒙的な意味を持つことになると思います。そして、世界の専門家たちによって創造された優れた規範に沿って、実際の問題を解決していく際に手助けになるものと信じます。

2013年8月時点での追加的質問

Interviewer 世界医師会雑誌 (59巻1号) の Kloiber 先生の記事を拝見しましたが、この記事によると、世界医師会で、EU 臨床試験指令の改訂案に対する反対意見を出されたということですね。特に、この改訂案では倫理委員会の審査についての明示的な記載がないということが重要な問題点ですね。私たちは、この提案の意図は、「EU 域内における1つの多国籍臨床試験を1つの倫理審査で実施できるようにすること」だと考えています。ヘルシンキ宣言についての東京での専門家会議でも、EU 臨床試験の改訂案でも、この種の「共同審査」(多施設または多国籍臨床試験を1つの倫理審査で実施する) についての議論は明示的にはありませんでした。この点についてご意見をいただけますでしょうか。

Kloiber 改訂案の中に、臨床試験の開始の前に倫理委員会の承認を必要とするという要件が消えてしまっていることに失望しました。この間、EU 議会は倫理委員会の意見を聴くこと、ヘルシンキ宣言を何らかの参考にすることを、提案の中に入れていますが、倫理委員会はプロトコルに承認を与えるのでなければならず、プロトコルを読むだけではいけません。さらに、研究スポンサーが、最も弱い基準で倫理審査を行う国に申請することを恐れています。そのようなことは容認できません。もう一つの問題は、申請に対する運用のタイムラインが極端に短いことです。これは非現実的です。さらに、短い時間の中で回答がない場合には賛成意見と同等にみなすという考え方は、危険なものです。

Interviewer もう一つ、日本で起きている深刻な問題についてご意見を伺いたと思います。最近日本で、科学的不正が発覚して学術論文が撤回になるケースが続いています。中でも最も深刻なケースは、ノバルティス社の降圧薬である valsartan に関する捏造スキャンダルです。

5つの異なる大学が、市販後の多施設共同臨床

試験 (Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) 法による) を実施し、その結果に操作されたデータが含まれているとみられ、いくつかの論文が撤回されています。この薬は降圧薬として開発されましたが、これらの研究の結果は、心血管イベントの抑制に対する効果を示していました。少なくとも現時点で、1つの研究グループによる6つの論文 (Kyoto Heart Studyの結果) が撤回されています。他の論文も調査されているところです。Kyoto Heart Studyに関しては、参加した大学が自ら調査しましたが、調査結果は、データ操作の可能性が強いことを示しています。

ノバルティス社の統計家が5つの多施設共同臨床試験に関与していました。ノバルティス社は、これら5つの研究グループに金銭的な寄附をしていましたが、研究に対する直接的な資金提供という形をとっていませんでした。出版された論文には利益相反の開示がありませんでした。ノバルティス社はこの操作された結果を記載した論文を使って多大な金銭的利益を得たのです。

この個別事例に対してのコメントをお願いすることはできませんが、科学的不正の予防または禁止というのは、ヘルシンキ宣言の範囲には入りませんか？近年の宣言改訂では、出版倫理と利益相反の問題が入ってきています。被験者保護の伝統的な項目にとどまってはいません。この種の科学的不正は臨床研究に限ったものではありません。しかし、人を対象とする研究から得られたデータのねつ造はとりわけ非倫理的です。さらに、臨床研究の結果は診療実践に直接的な影響を及ぼします。そこで、先生のご意見を伺いたいと思うのです。

Kloiber 個別事例に対してのコメントは、事情をよく知らないののでできませんが、研究をし、結果を生み出すにあたり、異なる財源を持つことが常に重要だということは言えます。バイアスと、偏った見方を避けるためには、異なる利害関係者が一緒になることが最良の安全措置として機能します。しかし、犯罪的な不正というのは摘発が難しい場合がよくあります。こうしたケースは例外

的なものだと願いたいところです。

Interviewer 有難うございます。私たちも、こうしたケースは例外的だと考えたいところです。科学的不正は患者に害をもたらしますし、多くの場合、臨床試験の実施と結果発表は国際的な営みなので、こうした問題を国際的に議論し、国際的な規範をつくっていくことができたらと希望しています。

今回は、大変なご協力をいただきまして、本当に有難うございました。来年、ヘルシンキ宣言の50周年の祝典が成功しますことを祈っております。そして、日本医師会が、2014年の記念すべき事業の前年の改訂の最終段階の会議を支援できたということ、誇りに思います。

文 献

- 1) Levine RJ, 津谷喜一郎, 坂上正道, 他. 医薬品開発のグローバル化時代における臨床試験の倫理. *臨床評価*. 1999 ; 26 (3) : 341-80.
- 2) 坂上正道. 世界医師会の最近の動き — ヘルシンキ宣言の改定作業をめぐる —. *臨床評価*. 1999 ; 26 (3) : 395-408.
- 3) Levine RJ, Lurie P, Lagakos SW. 栗原千絵子, インタビュー・構成・補足解説. ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論 — Levine, Lurie, Lagakosによるコメントとその背景 —. *臨床評価*. 2001 ; 28 (3) : 409-22.
- 4) Human D. 栗原千絵子, 光石忠敬, インタビュー・構成・訳. 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 —. *臨床評価*. 2002 ; 29 (2・3) : 307-13.
- 5) 坪井栄孝. 栗原千絵子, インタビュー. ヘルシンキ宣言2000年改訂適用範囲拡大とその基盤となる哲学 — 坪井栄孝日本医師会長インタビュー —. *臨床評価*. 2002 ; 30 (1) : 99-107.
- 6) Stolk P, et al. Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *Ann Pharmacother*. 2003 ; 37 (12) : 1891-9.
- 7) Kirsch I, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008 ; 5 (2) : e45.
- 8) Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010 ; 303 (1) : 47-53.
- 9) Aaron, et al. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophrenia Bulletin*. 2010 ; 36 (3) : 504-9.
- 10) Kuroyanagi T, Ishii M. Declaration of Helsinki Expert Conference on the Ethics of Placebo Control in Clinical Trials — Comments on the “reasonable availability” approach. *JMAJ*. 2011 ; 54 (6) : 346-50. Available from : http://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2011_06/346_350.pdf
- 11) Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med*. 2000 ; 133 (6) : 455-63.
- 12) Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med*. 2000 ; 133 (6) : 464-70.
- 13) 栗原千絵子, 福島芳子. 国際共同臨床研究における南北問題と倫理 — フィリピン大学マニラ校研究審査委員との議論を中心に —. *放射線科学*. 2011 ; 54 (1) : 21-33. Available from : <http://www.nirs.go.jp/publication/rs-sci/pdf/201101.pdf>
- 14) 光石忠敬, 訳・監訳. 栗原千絵子, 内山雄一, 齊尾武郎, 訳. 国際医学団体協議会 (CIOMS). 人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針. *臨床評価*. 2007 ; 34 (1) : 7-74. [原本 : Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002.]
- 15) United States President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Compensating for research injuries: The ethical and legal implications of programs to redress injured subjects. 1982.
- 16) 栗原千絵子, 監訳. 齊尾武郎, 訳. IRBハンドブック 第2版. 東京 : 中山書店 ; 2009. [原本 : Amdur RJ, et al. *The Institutional Review Board Member Handbook The 2nd ed.* Jones & Bartlett Pub. 2006.]