

招聘講演

第40回日本臨床薬理学会学術総会（2019年） 会長企画シンポジウム
国際共同研究における研究倫理の新潮流

「ヘルシンキ宣言」：新たな潮流と直面する課題*1

Otmar Kloiber
Secretary General, World Medical Association
(世界医師会事務総長)

企画・座長 下田 和孝¹, 渡邊 裕司²

指定発言 今村 恭子³

企画・訳 栗原千絵子⁴

(2019年12月4日(木) 於：京王プラザホテル, 東京)

Presidential Symposium in the 40th Annual Scientific Meeting
of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2019
International Collaborative Research and New Trends of Research Ethics

Declaration of Helsinki: Challenges and new trends ahead of us

Otmar Kloiber
Secretary General, World Medical Association

Organized & Chaired by:

Kazutaka Shimoda¹, Hiroshi Watanabe²

Discussant: Kyoko Imamura³

Organized & Translated by: Chieko Kurihara⁴

(Wednesday, December 4, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

*1 本シンポジウムは、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団と株式会社臨床評価刊行会の支援を得た。英語版は本誌及びホームページに掲載。

http://cont.o.oo7.jp/48_1/48_1contents.html

¹ 獨協医科大学精神神経医学講座 主任教授；第40回日本臨床薬理学会学術総会（2019）会長；日本臨床薬理学会理事長（Professor & Chairman, Department of Psychiatry, Dokkyo Medical University School of Medicine; Meeting President of the 40th Annual Scientific Meeting of the JSCPT; Current President of the JSCPT）

² 浜松医科大学 理事・副学長；日本臨床薬理学会前理事長（Professor, Executive Director / Vice President, Hamamatsu University School of Medicine; Immediate Past President of the JSCPT）

³ 東京大学大学院薬学系研究科ITヘルスケア社会連携講座 特任教授（Project Professor, Social Cooperation Program of IT Healthcare, The Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo）

⁴ 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology）

抄録

世界医師会 (WMA) が1964年に採択した「ヘルシンキ宣言」は、世界で最初の国際的な人を対象とする医学研究の倫理原則となった。同宣言は、研究対象者のインフォームド・コンセントを要件とし、後に倫理委員会の承認、結果の公表と共有、臨床試験登録など、すべての研究対象者を保護するための要件を確立する道を切り開いてきた。

このような成功に導かれた一つの理由は、倫理的な研究実施のための新規の問題や課題を喚起する医学研究の新たな発展と潮流を考慮して定期的に改訂をしていることによる。5年か10年ごとに大改訂を行い、最新の改訂は2013年であったが、2016年には「ヘルスデータベースとバイオバンクにおける倫理的考察に関するWMA台北宣言」によって補完された。「台北宣言」は、研究対象者保護の理念をバーチャルな研究の世界にも拡大したものである。

近年の技術革新、新薬（ワクチンなど）の試験を含む災害状況への対応の改善、医療機器に関する現状では不十分な前臨床評価など、「ヘルシンキ宣言」の包括性に対する疑問が提起されている。多数の比較対照群を設ける branched studies、大規模な患者集団のデータによるバーチャルな対照群（リアルワールド・データ）などの新しい試験デザインの潮流に対してもWMAは注目している。

社会的側面としては、患者主導の研究、弱者集団の組み入れ、データの所有権や取扱いなど、現在の「ヘルシンキ宣言」の原則に対する課題を喚起するかもしれない。今や、次期改訂の時なのだろうか？

キーワード

医療倫理, 研究対象者保護, 研究の公正性, 患者中心, リアルワールド・データ

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48(1) : 15-34.



Dr. Otmar Kloiber, M.D., Ph.D.

Cologne 大学で医学を学んだ後、1985年に Duluth の Minnesota 大学 Department of Biochemistry に入局、後に Max Planck 神経科学研究所でリサーチ・フェローとして 1991 年まで研究に従事した。同年よりドイツ医師会の活動に参加し、1997 年から 2005 年まで事務局を務め、その後副事務総長となった。ドイツ医師会の正規職員である間、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。世界医師会の欧州医師常任委員会 (CPME) その他の国際的な医師連合会と協力活動を担ってきた。2005 年から、世界医師会の事務総長を務めている。保健制度機構の影響を受ける規範作成およびその医療とケアの提供との関係に関心を持っている。数多くの政府や議会に対し医療倫理と社会医学的問題についての助言を提供してきた。個人的な関心の中心は、すべての人々のための質の高い医療への公平なアクセスの問題である。

2006 年には Victor Babes 大学で Medicine and Pharmaceutics, Timisoara, Romania 名誉博士号を授与された。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。

1. はじめに

最初に明確にしておきたいことがあります。私は今日ここで私たちの活動についてお話ししますが、それよりもさらに重要なことは、皆さんから学びたいと考えています。今日ここにいらっしゃる方々は、研究実施について、そして今後数年間において予想される研究倫理の変化について、私よりも多くのお考えをお持ちのことと思います。今日の発表は、皆さんとのダイアログの始まりであり、そして今後も継続したいと考えています。

2. 世界医師会 (WMA) における義務論的な活動

「ヘルシンキ宣言」の今後の改訂の可能性についてお話しする前に、世界医師会 (World Medical Association: WMA) の義務論的な活動全般について簡単にご紹介したいと思います (Table 1)。1948 年、WMA 設立の前年に、「ジュネーブ宣言」(Declaration of Geneva) を発表するところから我々の活動は始まりました。これは「ヒポクラテスの誓い」の現代版と言えます。最新改訂は 2017 年のシカゴ総会で承認されました。「ジュネーブ宣言」の翌年の 1949 年に、「医の倫理の国際綱領」(International Code of Medical Ethics) を発表しました。この二つの宣言は、医療倫理規範の中核となっています。「ヘルシンキ宣言」はそれよりずっと後に発表され研究倫理に寄与していますが、今日の医療倫理の規範となっているのは「ヘルシンキ宣言」ではなく、これら二つの規範なのです。

他にもいくつか言及しておきたい規範があります。1975 年の「東京宣言」、これは医師が拷問に関与することを禁じるものです。これと関連して、1991 年の、ハンガー・ストライキに関する「マルタ宣言」が

あります。これは医師は強制摂食を行ってはならないというものです。これらは過去の歴史の中で人権侵害を扱い非常に重要な役割を果たした規範文書です。1982年には患者の権利についての「リスボン宣言」を公表していますが、これは、他のいろいろな団体が患者の権利について議論を始めるよりはるかに前にWMAが発表したものです。ごく最近では2016年に「ヘルスデータベースとバイオバンクにおける倫理的考察に関する台北宣言」を公表しました。これは「ヘルシンキ宣言」を補完するものであり、バーチャルな研究の領域に規範を拡大したものです。

既に200近い規範文書があり、ここでご紹介するのは特に重要な中核的な原則を示した文書ということになります。

3. 「ヘルシンキ宣言」とは何か

「ヘルシンキ宣言」は1964年に発表され、医学研究のための研究倫理の原則を示す最初の国際文書となりました (Fig. 1)。以降、改訂を重ねています。「ヘルシンキ宣言」は、研究対象者、すなわち私たちが医学における何らかの疑問について解決するための研究に協力する患者その他の個人を保護することを目的としています。臨床試験に限定されるものではなく、人間である研究対象者についてのいかなる医学的実験にも適用される規則です。医学研究を促進するためにも寄与しています。医学研究への信頼を構築することによって、研究を実施しやすくしているからです。

「ヘルシンキ宣言」の規範は、倫理的および方法論的な正しさの要件、国際的な研究指針として初めて示したインフォームド・コンセントの要件、倫理委員会による助言および許可、そして発表と結果共有の責務、などから構成されます。「ヘルシンキ宣言」は、これらの保護措置を求めた国際的には初めての規

Table 1 世界医師会による主な規範

Declaration of Geneva 1948 / 2017 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/
International Code of Medical Ethics 1948 / 2006 https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/
Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 1964 / 2013 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/
Declaration of Tokyo Guidelines for Physicians Concerning Torture and other Cruel, Inhuman or Degrading Treatment or Punishment in Relation to Detention and Imprisonment 1975 / 2016 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-tokyo-guidelines-for-physicians-concerning-torture-and-other-cruel-inhuman-or-degrading-treatment-or-punishment-in-relation-to-detention-and-imprisonment/
Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient 1982 / 2015 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/
Declaration of Malta on Hunger Strikers 1991 / 2017 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-malta-on-hunger-strikers/
Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks 2002 / 2016 https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/

Fig. 1 「ヘルシンキ宣言」の目的と構成

<p>目的</p> <p>人を対象とする研究を推進する 危険な実験と搾取から研究対象者を保護する</p> <p>メカニズム：</p> <p>倫理的・方法論的妥当性 インフォームド・コンセント 倫理委員会による助言と許可 研究とその結果の公表義務</p>	
---	--

Photograph: Courtesy of the Finnish Medical Association

範文書です。その個々の内容はWMAによって発明されたものではありません。いずれも他の場所で既に存在していたけれども、国際的な合意事項にはなっていなかった、というものばかりです。

4. 「ヘルシンキ宣言」の起源と最近の展開

「ヘルシンキ宣言」は、何度か改訂されています (Table 2)。1964年以前に、2つのその前身となる文書がありました。1954年の決議と、1961年の研究倫理に関する草案文書です。その後、「ヘルシンキ宣言」は1990年代にプラセボ対照試験に関する改訂、2000年には試験終了後のケアへのアクセス、といった重要な議論がありました。2008年のソウル改訂でこれらの論点についての修正を加えて、2013年のフォルタレザ改訂による最新版へと至っています。

「ヘルシンキ宣言」の重要性は、多くの組織によってこれが引用されているところにあります (Table 3)。多くの法令や国際条約に引用されています。人を対象とする研究の倫理という意味では最も多く引用されている文書といえるでしょう。

Table 2 「ヘルシンキ宣言」：歴史的発展

1954	Resolution on experiments with humans: Principals for researchers
1961	Draft Ethics Codex for research in humans by the World Medical Association Medical Ethics Committee
1964	Declaration of Helsinki adopted (informed consent)
1975	Tokyo (ethics committees)
1996	Somerset West (placebos use limited)
2000	Edinburgh (placebo use, post trial access to care, vulnerable populations)
2002	Note of clarification (Placebos)
2004	Note of clarification (post-trial access to care)
2008	Seoul (opening of the placebo use/post trial access)
2013	Fortaleza (new structure, higher subject protection)

Table 3 「ヘルシンキ宣言」の重要性

Referenced by

- EU GCP Directive /Regulations
- European Medicines Agency
- US Food and Drug Administration (withdrawal after the Edinburgh version)
- Japanese GCP/Research Guidelines
- CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)
- WHO (World Health Organization)
- ICH (International Conference for Harmonization)
- Numerous national laws and regulations

5. 「ヘルシンキ宣言」2013年フォルタレザ改訂

では、2013年最新改訂ではどのように変わったでしょうか (Table 4)。第一に、文書の構成を再検討して、読みやすくしました。特に小見出しを付けたということによります。弱者保護を強化するとともに、補償義務を追加することで全般的に対象者保護を強化しました。研究終了後の取り決めについての要件はより明確な文言となりました。研究参加者に対する搾取をより確実に回避するためです。プラセボ使用については、保護を弱めることなく、より体系的な条件設定としました。

しかしながら、最新版を採択した際に、積み残した課題があります。「研究によって得られたデータの二次利用」という問題です。臨床研究やその他の実験によって得られたデータを再利用しようとする場合に、どのように管理し、注意しなければならないのか。

6. ビッグデータに関する好機と脅威

この課題は、ビッグデータをいかにして利用するのか、という設問を喚起します。ビッグデータの利用において既に確実に問題は喚起されていますが、今みえているのは氷山の一角ではないでしょうか。ビッグデータの利用が役立つことはたくさんあります。しかし危険なこともたくさんあります。

7. インフォームド・コンセントとブロード・コンセント

1回だけのブロード・コンセントのみによって、診療情報を繰り返し、あるいは包括的に研究利用でき

Table 4 「ヘルシンキ宣言」2013年フォルタレザ改訂

変更事項

- 再構成し小見出しを付けて読みやすくした。
- 弱者保護を強化。
- 補償義務を初めて追加し対象者保護を強化。
- 研究終了後の取り決めについての要件を正確かつ具体的なものとした。
- プラセボ使用については倫理性を弱めることなく体系的な条件設定とした。

今後の課題：バンクに保存される個人特定可能なデータ・試料の継続的な使用に関する現実的な解決方法



るようにするという提案は、研究倫理の中核的文書である「ヘルシンキ宣言」に基づき容認できませんでした。そのような、データを後に再利用することに対するブロード・コンセントは、インフォームド・コンセントの概念を事実上無効にするものです (Table 5)。インフォームド・コンセントの概念は、前世紀における研究倫理と患者の権利に関する最大の成果です。ビッグデータとバイオバンクを使えるようにするためにという理由で、それを断念することはできません。

しかしながら、ビッグデータを使う研究においてインフォームド・コンセントの原則を厳格に守ることは現実的ではありません。データベースは、何回も繰り返し、異なる目的に、また将来の未知の研究に、利用されることが前提となっているからです。データ提供者である患者に、個別の利用についてその都度同意を得ることはできません。このため新たな解決法が必要とされました。研究データの頻繁な利用を可能にするのと同時にインフォームド・コンセントと同等の保護を与える方法です。

8. ヘルスデータベースとバイオバンクに関する倫理

さらに我々が見出したのは、データが使われるのは研究のためだけではないということです。健康関連データのプールが使われる目的は他にもあります。このため最終的に、研究目的とそうではないものを分

Table 5 第一の結論

-
- 広範囲な、あるいは1回だけの同意のみでは、インフォームド・コンセントの概念を無効とするため容認できない。
 - インフォームド・コンセントの概念の厳格な適用は現実的ではない。
 - 研究のみのための解決は現実的ではなく、望ましいものでもない。
 - しかしながら、古典的な研究環境と異なり、データや試料の保有者と研究者が異なる場合がしばしばある。
-



けることは現実的ではないと考えました。しかしながら、バイオバンクのデータベースをレポジトリとして使えるようにすることもできるでしょう。レポジトリに対しガバナンス構造を与え、データベースまたはバイオバンクのデータを保有する人と、それを使う人を分けることが可能だからです。それによって、正しく倫理的な利用に対してデータを提供することが可能になるかもしれません。

辿り着いた結論として、「ヘルスデータベースとバイオバンクにおける倫理的考察に関するWMA台北宣言」を採択することになりました (Fig. 2)。データベースやバイオバンクの正当性のための審査からそれは始まります。正当性を得るためには、データやサンプルを収集する理由を明確にしなければなりません。

Fig. 2 「台北宣言」による解決

- データベースまたはバイオバンクの正当性のための倫理審査
- 目的と手順についての情報提供に基づく同意 (明確な範囲での情報と採用される保護措置)
- データベースまたはバイオバンクの利用に対する倫理審査
- 追加的同意が必要な場合の判断



ん。そして同意の手続きがあります。情報を提供しますが、具体的な研究計画についてのものではありません。その時点では具体的な研究計画について明らかになっていないからです。しかしいかにしてデータが管理され、保護されるか、アクセスはいかにして許可されるか、またデータに関する偶発的の所見についてはどのように扱われるか、などについては説明されます。

次に、データの使用に関しては、提案された利用計画の倫理審査が必要です。倫理審査の結果として、データまたはサンプルの提供者に予測可能なリスクがないならば、収集時に与えられた最初の同意で十分であると利用者または研究者に伝えることができるかもしれません。あるいは匿名化や統計情報として作成するなど、追加的保護措置が必要とされるかもしれません。データまたは試料の使用により提供者にリスクが及ぶ可能性があれば、個別のインフォームド・コンセントが必要とされるかもしれません。これは、スティグマ化の可能性や偶発的の所見、その他の起こりうる問題の可能性によります。

9. WMA 戦略計画

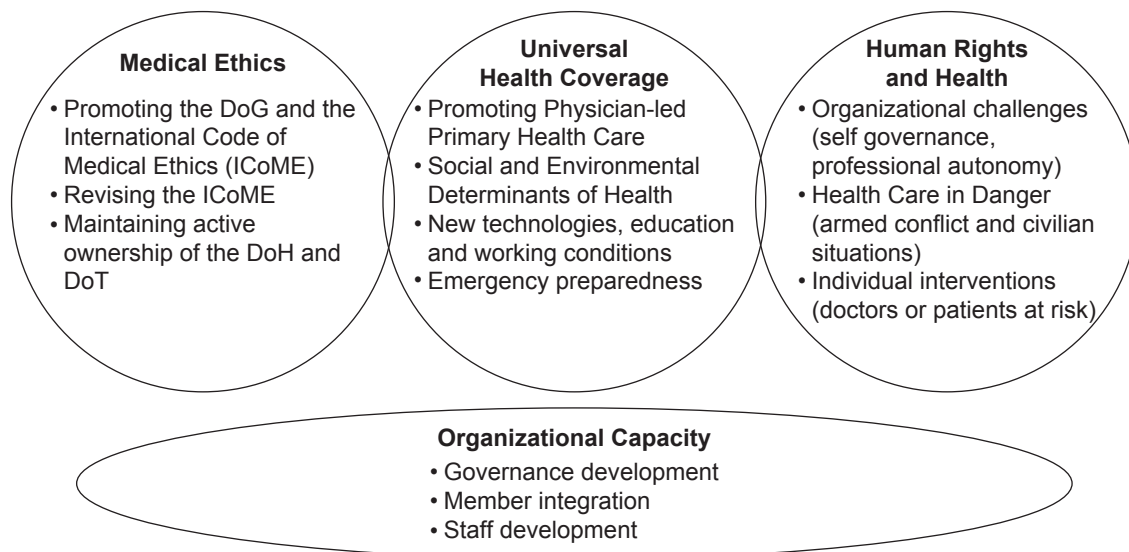
WMAには戦略計画があります (Fig. 3)。その最初のセクションでは、医療倫理に焦点があてられています。優先事項として「ヘルシンキ宣言」と「台北宣言」の影響力を活性化させることが挙げられています。その実際的な意味することは、表に出て問いかけることです。ヘルシンキ宣言の最新版は今でも妥当性があるでしょうか？その問いかけこそが、私たちが皆さんに対して投げかけたいことであり、皆さんの助けを借りて知りたいと考えていることです。

10. 未解決の問題

「ヘルシンキ宣言」の担い手として、次のような質問を常に問いかけなければなりません。「ヘルシンキ



Fig. 3 WMA 戦略計画 2020-2025



宣言」の根底にある価値観はまだ有効でしょうか？それらの価値は「ヘルシンキ宣言」によって現在も守られているのでしょうか？研究の実施に影響を与える可能性のある、科学、社会の新たな展開はあるのでしょうか？「ヘルシンキ宣言」の妥当性に疑問を呈するような新たな展開はあるのでしょうか？「ヘルシンキ宣言」の外側に、研究対象者、あるいは研究参加者全般を保護するために検討または注視しなければならない新たな展開はあるのでしょうか？

ここで、これらの質問をグループ化してみましょう (Table 6)。価値観についての最初の2つの質問、それらが今なお正しく、宣言によって保護されているかどうかについて、これはとりあえず、深刻な問題提起がなされない限りは、所与のものとして単純化して扱いたいと思います。次に、まだ修正の正式なプロセスに入ってはいませんが、真に今対処しなければならない質問群を考えてみます。「ヘルシンキ宣言」と関連する社会的または科学的な新たな展開はあったでしょうか。「ヘルシンキ宣言」の妥当性を損なう可能性のある展開はあるのでしょうか。こうしたタイプの質問は他にもあるかもしれませんが、引き続いて検討したいと思います。そして最後の質問は、「ヘルシンキ宣言」について検討する際に、宣言の枠組みの外にあるけれどもWMAが検討しなければならないような問題があるかどうか、ということです。今回は、中間部分の質問に集中したいと思います。

Table 6 「ヘルシンキ宣言」：未解決の問題

<ul style="list-style-type: none"> • 基盤となっている価値観は今なお妥当か？ • Yesであるなら、その価値は今なお「ヘルシンキ宣言」によって守られているか？
<ul style="list-style-type: none"> • 最新版で包括できない新たな科学的・社会的展開があるか？ • 「ヘルシンキ宣言」の妥当性に疑問を呈する新たな展開があるか？
<ul style="list-style-type: none"> • 「ヘルシンキ宣言」の外側に、研究対象者保護や研究の公正性に関してWMAがアクションをとる必要のある事項があるか？



11. 研究の新たな展開と「ヘルシンキ宣言」

研究の新たな展開について、すべてを網羅できてはいないかもしれませんが、「ヘルシンキ宣言」の文脈において再検討するか、少なくとも議論する必要があると思われる事項を挙げてみました (Table 7)。議論や検討の結果、必ずしも「ヘルシンキ宣言」の修正につながるとは限りませんが、そうした展開については注意を向けておく必要があると思っています。第一に、患者中心主義、第二に、新たな研究デザイン、第三に、倫理委員会の新たな要件、ビッグデータの問題、研究と研究結果を測定するための新たな推論の方法、インフォームド・コンセントの方法と有効性といった問題、特に注意すべき対象者集団についての新しい概念、予防研究におけるベネフィット、などといった問題です。

Table 7 研究の新たな展開

-
- 患者中心主義
 - 新たな研究デザイン (アダプティブ・デザインなど)
 - 倫理委員会の新たな要件
 - ビッグデータの利用可能性
 - 新たな推論の方法
 - インフォームド・コンセント (方法論と妥当性)
 - 重要な対象者集団についての新たな概念
 - 予防研究における研究参加のベネフィット
-

12. 患者中心主義のコンセプト (Table 8)

おそらく皆さんは、患者とコミュニティの参画が以前よりもずっと強くなっていることを経験していることと思います。これは一方で、研究対象者集団またはその母集団となるコミュニティにおいて研究の受容性の向上につながっていると思います。研究の参加者と患者から学ぶことができるならば、より患者の視点から妥当性のある研究デザインを導くことができるでしょう。患者が自ら収集し自ら所有するデータを用いることにより患者の貢献度がより高い研究となるかもしれません。モノのインターネット (IoT)、センサー、スマートウォッチ、フィットネスアプリ、ウェアラブルデバイスによって患者から収集されるデータについても言及する必要があります。これらは現在既に健康関連研究に利用されています。

一方、議論しなければならない問題点もあります。患者グループのパワーは、研究プロトコルと方法論を変更させるほどに影響が及ぶ可能性があります。そして最後に申し上げたいのは、少なからず患者グループの独立性についての問題がある、ということです。

大きな患者組織として、PatientsLikeMeがあります。それは患者団体として知られていましたが、今年(2019年)の夏、突如として、患者によって患者のために組織された団体ではないということが明らかになりました。巨大な中国投資家が存在する組織だということがわかったのです。米国政府は懸念を表明しました。この組織は非常に機微な、機密性の高い患者情報を取扱っているからです。最終的には投資家を変更することになりました¹⁾。新たな投資家として、米国のUnited Healthcareという会社も参画しています。私が患者だとしたら、自分のデータを研究利用されるために預けるべき組織といえるのかどうか疑問を抱くと思います。こうしたモデルについては多くの疑問があります。



1) Herper M. PatientsLikeMe, forced by U.S. to ditch Chinese investor, sold to UnitedHealth Group. *STAT*. June 24, 2019. <https://www.statnews.com/2019/06/24/patientslikeme-forced-by-u-s-to-ditch-chinese-investor-sold-to-unitedhealth-group/>

Table 8 患者中心主義

↗	研究の受容性を高める
↗	患者により対応したデザイン
↗	患者が保有し収集するデータによる寄与の強化 (モノのインターネット : IoT)
↘	患者団体からの研究に対する圧力
↘	患者団体の独立性
↘	プロトコルへの干渉
↘	研究対象者選定とランダム化への干渉
↘	患者代表の正当性

13. 患者団体

患者団体と組織に関してはいくつかの疑問があります。

第一に、患者団体の独立性についての問題です。その資金源については利益相反が発生していないでしょうか？

また、研究プロトコルに干渉する可能性があるということを、臨床試験に従事する関係者から聞いたことがあります。患者は、研究プロトコルのデザイン、またはデザインの修正について、研究者に意見を言うようになってきました。そのこと自体には妥当性と正当性があり、患者主導研究の一部であるという側面もあるでしょう。一方、それは研究およびプロトコルの科学的妥当性に関する問題を提起します。被験者の選択とランダム化に干渉する場合もあるかもしれません。ランダム化や、試験群への割付けを台無しにするような形で患者が圧力をかけて研究に参加しようとするという問題も起こっています。

さらに、患者会の代表者の正当性の問題、その義務とは何か、といった問題もあります。患者から得られる情報を研究者に届ける患者団体のリーダーとは誰なのでしょう。

繰り返しますが、患者参画は大変望ましいことで研究を支援するものですが、その一方で、患者団体の代表者がどのように正当性を得て、実際に誰のために活動しているのか、について確認することが許容されなければなりません。

14. 新たな研究デザイン (Table 9)

研究デザイン、ビッグデータの利用に関する過去10年間の技術革新は極めて急速であり、試験の結果を処理し新規の方法論を開発する新たな手段が生み出されています。生殖細胞系列に介入する治療も、理論上可能となっています。CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats : クラスター化され、規則的に間隔があいた短い回文構造の繰り返し) と呼ばれる技術を人の胚に適用する実験について既に報告されています。実験によって新たに一人の人間が誕生し生涯を送ることになるような計画において、実験後に注意すべきことについて研究対象者に伝えることができないとしたら、実験計画という概念に対して新しい技術はいかなる意味を持つことになるのでしょうか。その人間に対する観察期間はどのようになるのでしょうか。数か月だけでしょうか、数年でしょうか、それとも一生でしょうか。今のところ答えはありません。問いがあるだけです。

対照群と実薬群を比べる従来の臨床試験とは異なり、多数のアームを設ける試験が既に実施されていま



す。研究過程で変化し発展するアダプティブ・デザインもあります。数年前にはなかった、いわゆるダブルダミー試験があり、リアルワールド・データを対照群とする試験も行われています。

ちょうど2日前、広く知られたデータサイエンス・ジャーナルである *Wired* の記事で「プラセボ対照試験の終焉がみえてきた」と結論しているものがありました²⁾。まだ議論が成熟してはいませんが、プラセボその他の対照群に替えて、リアルワールド・データを使う試験も可能となることを示しています。ここから多くの問題が提起されます。実際の研究対象者による試験群をリアルワールド・データと比較することは本当に可能でしょうか？そうしたデータ利用は、倫理基準、結果の所有権、および研究倫理の基準にとって何を意味するのでしょうか。

Table 9 新たな研究デザイン、ビッグデータの利用可能性、新たな推論方法

-
- 生殖細胞系列への治療
 - 多数のアームをもつ臨床試験
 - アダプティブ・デザイン
 - ダブルダミー試験
 - リアルワールド・データによる対照
 - ベイズ統計学による推論
 - データ稼働型研究
-

2) Chapman M. The end of placebos is in sight. *WIRED*. December 2, 2019.

<https://www.wired.co.uk/article/end-of-placebo-trials>

15. 新たな推論方法 (Table 9)

以前には臨床試験に使用されてこなかった新たな推論の方法もあります。ビッグデータやリアルワールド・データとベイズ統計学による推論の方法との組み合わせといった方法もあります。研究結果を過去のデータと比較する歴史対照の手法も新たに改善されてきています。これらはすべて私たちが何十年も使ってきた古典的な比較対照方法を拡張したものです。しかしデータ稼働型の研究は完全に新しい研究実施方法として立ち現れてきており、前世紀以来行っているような帰納的な方法論ではなくなるでしょう。すなわち演繹的な手法によって、我々がその中において研究対象となるパターンを観察するかもしれないデータから導き出されるものとなるでしょう。言い換えれば、回答を先にみつけて、そのために質問を見つけないければならないような回答が得られるのです。それは、解決したい問題の回答を得る新たな方法です。

16. 研究倫理委員会の新たな要件 (Table 10)

こうしたことのすべてが、研究倫理委員会の新たな要件が必要かどうかという問題につながってきます。現在の「ヘルシンキ宣言」における委員会の監視権限というのは弱く、甘いのではないかと。研究倫理委員会には研究を監視する権限があります。例えば、アダプティブ・デザインのような新たな研究デザインにおいて、変更に対する監視は必須ではないのでしょうか？現時点ではこれは質問ですが、まだ回答はありません。求めがあった場合にモニタリング報告書を提出することを発表の前提条件とする必要があるのでしょうか？研究結果が公表用に投稿される際には倫理的要件が満たされていることを確認するためにモニタリング報告書を提出することを義務づけるべきでしょうか？それは倫理委員会の担う役割とすることができのでしょうか。今日ではほとんどの委員会が審査結果を出した後は実際の研究実施については管轄外となっています。私は、倫理委員会は将来その手順を変更することを強いらられるような研究のランドスケープの発展があると確信しています。

17. 実効性あるインフォームド・コンセント (Table 10)

次にインフォームド・コンセントに関する問題に再度戻ります。繰り返しますが、インフォームド・コンセントは、前世紀の患者保護における最大の成果の1つです。ただし、皆さんもよくご存知のとおり、

Table 10 倫理委員会とインフォームド・コンセント

研究倫理委員会についての新たな要件

- 監視権限—義務化すべき事項
- 公表の要件としてのモニタリング報告書
- アダプティブデザインに対する審査

インフォームド・コンセント—方法と妥当性

- 理解可能か？
 - 複雑さと有用性
 - 階層化された情報
 - アバターの使用
-

インフォームド・コンセントを有効なものとするためには同意書に患者が署名しなければなりません。何ページにもわたる文書に細かい文字が記述されており、いざそれを手にとっても、ほとんどの人はそれを読まないし、おそらくさらに多くの人々はそれを理解しません。それはインフォームド・コンセントではありません。インフォームド・コンセントは、意味がありそして理解可能でなければならず、合理的な時間内に内容を把握できるものでなければなりません。患者が苦しんでいるとき、治療を必要としているときに署名しなければならないということ提示される30ページの文書は、患者の役に立つものとは考えられません。インフォームド・コンセントの複雑さと有用性に対応して提供する情報を検討する必要があります。

そこで、階層化された情報を提供するという方法が考えられます。それによって、患者がインフォームド・コンセントを与える前に内容を理解したいと考えた場合に、より多くのより深い情報に着目し、それ以外の部分については最重要な個所に注意を絞る込むことが可能になります。プロセスの複雑さを回避し、真に理解可能で現実的に機能する、そして同時に望まれるのであれば完全な情報を提供しなければなりません。アバターを使用することを考えている仲間もいます。アバターは、患者と対話することができます。患者は質問をすることができ、アバターは答えを出すことができます。数百または数千人が参加するオペレーションの前または計画された実験の開始前に、数分または数時間かかるかもしれないダイアログです。ハイパーテキストからアバターに至る新しい技術は、インフォームド・コンセントを真に改善し、同時により現実的なものとするために、患者の求めに応じて提供される階層化された情報を構成する新たなツールとなるかもしれません。

18. 重要な弱者集団についての新たなコンセプト

特別な保護を受けるべき集団についての新たな概念についても考える必要があります (Table 11)。例えば、HIV 予防研究に関することです。関連するコミュニティで活発に議論していることです。男性と性交渉を持つ男性、麻薬常用者、性転換者などは、従来は「弱者集団」として分類されていたため、しばしば研究から除外されていました。他の集団を対象に行うことができる研究は、このような弱者集団を対象として行うべきではなく、特別な保護を受けるべきです。一方、これらの人々は、感染の危険性が最も高いことを明確に強調しています。UNAIDS および WHO との最近の議論では、「弱者集団」としてではなく、「影響を受けているグループ (affected group)」として分類されることを要求する人もいました。彼らは研究から除外されるのではなく、研究の対象となることを求めています。同じことは、例えば妊娠可能年齢の女性のような他の集団についても求められます。特に予防研究の背景以前に、私たちが再確認しなければならない弱者の概念について検討すべき問題があります。配分的正義の観点から、「弱者」と分類することにより一部の人々を不当に扱ってはいないでしょうか。

それは弱者集団の概念を放棄することを約束するという意味ではありませんが、問題は、特定の研究目

Table 11 弱者集団に関する新たな概念：予防研究における研究参加のベネフィット

-
- 子ども、高齢者、妊娠可能年齢の女性の組み入れ
 - 弱者集団か、「影響を受ける集団」か
 - 配分的正義
 - 研究参加のベネフィットは不当な誘引か？
-

Table 12 結語

「ヘルシンキ宣言」の次期見直しの可能性が高い理由：

- 研究の方法論は急速に変化し続けており、前回改訂時点で知られていたシナリオを超えた展開がみられている。
 - 様々な展開がある中でも、ビッグデータとIoTにより、新たな研究デザインと新たな推論アプローチが可能となり、患者（およびコミュニティ）の参画がはるかに強力になっている。
 - 予防研究や保健システムの研究などの新しい研究分野は、研究倫理に新たな課題をもたらしている。
-

的のために、あるコミュニティの要求に応じてある種の集団の位置付けを再定義する必要があるかどうかです。また、予防的研究であっても治療的研究であっても、診療においてはアクセスできない特定の国または状況下において研究参加という道を提供することは非倫理的な誘因になるかどうか、について問わなければなりません。個人的にはそうは思いませんが、それらは再度提起されてくる質問であり、将来的には確実な回答を出さなければなりません。

19. 結語

今私たちが直面しているあらゆる問題を検討しながら、「ヘルシンキ宣言」の次期改訂について考える必要があります (Table 12)。研究環境に急速に導入されてくる新たな方法論的アプローチは、研究の眺望を変えつつあります。これらは「ヘルシンキ宣言」のこれまでのバージョンを作成してきたプロセスで考えられていたシナリオをはるかに超えています。

こうした展開は、少なくとも「ヘルシンキ宣言」について再考することを私たちに求めています。それは必ずしも宣言の改訂を意味しません。ビッグデータ、モノのインターネット、新しい研究デザイン、新しい推論方法、新しい統計学的方法により、研究デザイン、研究者、倫理委員会の要件を更新すべきかどうかという問題が生じています。コミュニティによる影響力の増大を期待し、評価しなければなりません。予防研究、生殖細胞治療、保健システム研究などの新たな研究分野があります。こうした研究に「ヘルシンキ宣言」は対応しているでしょうか。より明確または個別的に対処する必要があるでしょうか。

現在これらのアイデアを、様々な議論、多くの専門家、患者、規制当局のグループから集めています。今日と明日の議論から、より多くの印象、より多くのアイデアを得られることを願っています。こうしたことのすべてが、「ヘルシンキ宣言」の価値を維持し、研究が倫理的に実施されることに向けた我々の取り組みを実証するのに役立つものと考えています。

<質疑応答>

今村 恭子 「ヘルシンキ宣言」が今後数年以内に改訂される可能性について知ることができてうれしく思います。患者中心主義に関しては、人を対象とする研究は参加している患者の完全な理解に基づいて行われるべきですが、実際には、患者や一般の立場の人を委員に含むべきとするIRBの議論の例をここで挙げたいと思います。彼らは試験の目的と、試験に参加した場合に直面する可能性のある倫理的問題を十分に理解していないのではないかとと思われる場合がよくあります。長年にわたり、ヨーロッパやアメリカ

では、臨床試験デザインに関連する患者の知識と専門性を開発するための多くのコミュニティの努力があり、医薬品がどのように作られ、どのようにテストされ、どのように患者に届けられるのか、について教育を提供しています。ヨーロッパおよびアメリカの組織は、患者がIRBの議論に参加する前に学習できるように、患者に教育の機会を提供することに取り組んできました。しかし残念ながら日本では必ずしもそうなってはいません。

私たちは、日本で患者と市民参加のコンソーシアムを開始し、海外で患者中心主義にフォーカスしている状況に追いつくために全国的な活動を主導することになりました。特に、ビッグデータやバイオサンプリングの時代には、その潜在的なリスクやベネフィットを認識しないまま資源が国外に出て行くこともあるため、非常に重要です。西洋先進諸国のみならず、議論が未成熟で患者自身が自分自身の権利を認識していないような資源の限られた地域も含めて、WMAがどのように患者中心主義を実行に移そうとしているか、お伺いできたらと思います。

Kloiber 倫理委員会の能力に関する最初の問題提起から言及させてください。私たちは、倫理委員会の科学を専門とする委員全員が常に試験のすべての側面を理解できるわけではないことを認めなければなりません。プロトコルは各委員にとって自分の研究分野とまったく異なる分野のものであったりします。採用されている方法が、科学専門委員にとっても使用したことのない、あるいは知らない方法さえ、含まれることがあります。このため現在の倫理委員会のすべてのメンバーが、提案された研究を理解する能力に関しての課題に直面しています。倫理委員会の専門化が必要です。倫理委員会の委員に対しては適格性のあるスタッフのサポートが必要です。研究の複雑さを理解し準備するのを支援する専門スタッフを既に備えている委員会もあります。私はこれを多かれ少なかれ、将来的に機能する倫理委員会の要件であると考えています。

患者団体の関与についてはメリットとデメリットがあります。患者にとってより有意義な研究とするための準備、研究の受容性、患者集団からのデータ収集のために参画を求めることは大変に良いことです。リアルワールド・データとIoTに関わる場合には特に重要です。しかし、患者団体が、何をすべきかを指示しようとするような場合にはマイナス面があります。患者団体の圧力が研究の科学的根拠を歪めるような場合には、実質的な問題があります。もう1つの問題は、誰が患者を代弁するのか、その正当性についてです。私たちは本当に患者の声を聴いているのでしょうか。

WMAとしては、コミュニティの参画を必須としていません。私たちがやりたいことは、コミュニティの参画を促進することです。患者参画に関して言えば、参加したいかどうかを決めるのは患者自身です。例えば、非識字コミュニティなど、これまで関わりを持つことが難しいと考えられてきたコミュニティへのアウトリーチなどの活動から私たちは始めています。いわゆるスピーキングブックを使用しています。これは、特定のテキストを音声化することができるイラスト入りの本です。将来的には、そうしたコミュ



今村 恭子 (指定発言)
東京大学大学院薬学系研究科ITヘルスケア社会連携
講座 特任教授

ニティにはモバイルテクノロジーによってさらに配慮が届くようになるかもしれません。

Q ビッグデータの問題についてのお話がありました。「ヘルシンキ宣言」の改訂においてインフォームド・コンセントを得る新たな方法を提供する可能性はありますか。

Kloiber その可能性はあります。回答は「台北宣言」にあります。「ヘルシンキ宣言」では、インフォームド・コンセントの要件は非常に古典的な研究環境に対応して構成されています。ベネフィットとリスクについての明確に説明することのできる1つの研究設問、1つのプロトコルを前提としています。将来の研究のためにサンプルデータまたはサンプルの試料を収集する場合には、それを提供する人たちにとって何がリスクであり、何がベネフィットなのかを説明することはできません。これからどのような研究が行われるかわからないからです。今後変えなければならないのはガバナンスと正当なプロセスです。まず最初に、サンプルまたはデータを保存し使用するための同意が与えられます。その最初の同意は、データベースまたはバイオバンクのガバナンスがどのようなものか、データや試料はどのように扱われ、どのように提供されるのか、誰が監視するのか、発見があった場合にはどうなるのか、偶発的所見なども含めて得られた知見によって提供者がベネフィットを得ることはあるのか、といったことについての情報が提供された後に、与えられるべきです。すなわち最初のステップは、データベースまたはバイオバンクのガバナンスに対する信頼に基づく同意です。各研究プロトコル（または利用計画）は、倫理委員会によって確認される必要があります。それによってより多くの保護措置を講じる必要があるかどうかが決まります。データ収集に対する最初の同意だけで十分と認められる場合もあれば、研究がデータまたは試料の提供者によく影響を及ぼす可能性がある場合には完全なインフォームド・コンセントを求める場合もあります。「台北宣言」は、データの乱用から個人を保護する一方で、研究とデータ利用を促進するための充分に実行可能な方法を提供すると考えています。

Q 研究者は、データ共有の重要性について度々議論しています。特に、稀少疾患のための臨床試験などで重要になります。これは言うほど簡単なものではありません。克服すべき倫理的問題があると思います。

Kloiber 私たちは、臨床試験登録および臨床試験データ公表の要件から始めて、データ共有に関して早くから支持しています。その一方で、私たちは患者の秘密とプライバシーの擁護者としての役割もあると考えています。データ共有は、データを提供した個々人の自律性と完全性が問題となる場合に限界があります。つまり、個人がデータを使用する許可を与えた場合にのみデータ共有は可能になると考えます。データ共有は、不必要な臨床試験を避け、不必要な臨床試験の繰り返しを避けるための有効な戦略です。また、データ駆動型の研究も可能にします。しかし適切な同意手続きとガバナンスによる安全管理措置が必要です。

Presidential Symposium in the 40th Annual Scientific Meeting
of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2019
International Collaborative Research and New Trends of Research Ethics

Declaration of Helsinki: Challenges and new trends ahead of us

Otmar Kloiber

Secretary General, World Medical Association

Organized & Chaired by:

Kazutaka Shimoda, Hiroshi Watanabe

Discussant: Kyoko Imamura

Organized & Translated by: Chieko Kurihara

(Wednesday, December 4, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

Abstract

In 1964 the World Medical Association Declaration of Helsinki (DoH) was the first international policy to set ethical principles for medical research with human subjects. The DoH demanded informed consent and later the authorization by ethics committees, the publication and sharing of results, the registration of clinical trials and many other groundbreaking elements of protection for all participants in research.

The success of the DoH has partly been due to being regularly updated taking into account new developments and trends in research when those pose new questions or challenges regarding ethical conduct. Having received major updates every 5 to 10 years, the last DoH revision in 2013 was complemented in 2016 by the Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks, which extended the ideas of subject protection to the world of virtual studies.

Current technological developments, but also the need for a better response to emergency situations, which may include the testing of new medicines (e.g. vaccines) or procedures, as well as the currently insufficient pre-clinical evaluation of medical products, raise questions about the comprehensiveness of the DoH. The WMA observes a trend towards branched studies using multiple arms and new designs, including the use of data sets from large patient groups as virtual control groups (“Real-World-Data”).

On the social side, the development of patient-driven research, the inclusion of vulnerable groups and the question of ownership of data and process may raise challenges to the principles laid down in the DoH. Is it time for the next revision?

Key words

medical ethics, human subject protection, research integrity, patient centricity, real world data