

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

国際共同健康関連研究に関する 倫理の過去，現在，未来： ユニバーサル・ヘルスケア・アクセスに向けて^{*1}

Dirceu Greco¹

Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics, Federal University of Minas Gerais
(Minas Gerais連邦大学 感染症学・生命倫理学 名誉教授)

企画・座長 下田 和孝²，渡邊 裕司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

The Past, Present, and Future of Ethics of International Health Research: Research as a stepping-stone to Universal Public Health Care Access

Dirceu Greco¹

Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics, Federal University of Minas Gerais

Organized & Chaired by:
Kazutaka Shimoda², Hiroshi Watanabe³
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 ブラジル生命倫理学会会長 (Chair of the Brazilian Society for Bioethics, 2019-2021) ; UNESCO国際生命倫理委員会委員・副議長 (Member and Vice-chair of International Bioethics Committee of United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 2018-2021)

² 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)

³ 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)

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

20世紀最後の四半世紀より、臨床試験の実施状況は継続的に拡大し続けている。これは製薬企業のグローバル化に伴い、第Ⅲ相の大規模有効性試験の必要性和特に関連している。本講演の第一の目的は、人を対象とする研究の過去、現在、未来を概観するとともに、将来の可能性を見極めることである。人を対象とする研究の過去の歴史においては多くの非倫理的な問題が発生しており、研究者であり生命倫理学者である者の役割の一つは、過去の歴史の意味を理解し、現在を批判的に評価し、今後の人を対象とする研究が倫理的に、人権を保護して実施されることを確実にする国際基盤を構築する努力に参画することである。

このような臨床試験の拡大に伴う、特に脆弱な立場にある開発途上国におけるリスクについて、本講演では議論する。この問題については多くの懸念が示され論争が喚起されてきた。その中には、特に開発途上国における、臨床試験のダブルスタンダードというリスクが含まれる。例えば、先進国において許容されない臨床試験が開発途上国では現実に実施されているかもしれない。すなわち地域における脆弱性のため、過去の成果、例えばヘルシンキ宣言2000年版の「試験終了後のアクセス」「プラセボ使用の制限」に関する明確な宣言を骨抜きにする圧力を促進してしまった可能性がある。

第二の目的は、こうした懸念によって、より重要な問題である、すべての人々にとってのヘルスケアに対するアクセス (universal public health care access) の問題としての健康関連研究の役割という課題をこの貴重な機会に議論することである。

すべての人々の普遍的なヘルスケアへのアクセス：それは、世界中の臨床試験参加者には十分かつ平等な医療にアクセスする権利があるか否かという論争は既に過去のものとなったという推論により支持される。臨床試験参加者の試験終了後アクセス権は自明のものであり、それよりもさらに緊急の目的、すなわち研究により有効であるとの結果が得られた製品を保健制度の中で提供するという目的へと転換しなければならない。

結論として、一つの法的拘束力のある研究倫理規范文書が、理想的には国際連合による国際条約及び／又は決議として承認されるべきである。それは、有効で効果的な研究成果としての製品へのアクセス権を含むものでなければならない。

さらに、ユニバーサルヘルス・カバレッジだけではなく、すべての人々のためのユニバーサル・パブリックヘルスシステムに向けた協働による努力が必要である。不平等を変更不能な現実として放置してはならない。健康は人権であり、経済的な商品ではないということはあまりにも明白な事実である。

キーワード

弱者集団、臨床試験終了後のアクセス、プラセボ対照臨床試験、人権、成熟 (emancipation)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48(1) : 35-59.



Professor Dirceu Greco, M.D., Ph.D.

Dirceu Grecoは、ブラジルのBelo HorizonteにあるMinas Gerais連邦大学(UFGM)医学部の感染症学と生命倫理学の名誉教授である。MDとPhDをUFGMで取得、その後New York州立大学(Buffalo)およびLondon大学(英国)で臨床免疫学を専門として習得した。UFGMでのDean for Post-graduation(1994-1998)、UFGM大学病院における感染症および寄生虫病サービスのチーフ(2009-2011)、UFGM大学病院臨床研究センター長(2005-2010)、UFGM研究倫理委員会創立メンバー、ブラジル国家研究倫理委員会(CONEP)の委員(2007-2010)、ブラジルAIDS委員会(保健省)委員。

現在は熱帯医学と感染症の大学院コース(UFGM)で生命倫理分野のセミナーを担当している。関心のある主なトピックは、感染症および寄生虫病、生命倫理学、公衆衛生、および臨床免疫学など。HIV/AIDS及び結核の倫理、予防、ケア及び治療に関連する国内/国際ガイドラインを作成したいくつかのワーキンググループに参加している。ブラジルのAIDSプログラム、WHO、UNITAID、UNAIDS、UNICEF、UNESCO、CIOMS、米国生命倫理問題研究のための大統領委員会、世界医師会など、多くの国内/国際機関の一時的なアドバイザーを務めている。

現在、UNESCO (Paris) 国際生命倫理委員会(IBC)の副議長の1人であり、ブラジル生命倫理学会長(2017-2019; 2019-2021)を務める。

2010年から2013年にかけて、STD省AIDS・ウイルス性肝炎部門を指揮した(保健省保健調査官)。

1. ブラジルの状況

ブラジルはとても広大な国であることを最初に申し上げておきたいと思います。850万平方キロメートル、日本の22倍の面積で人口は2倍しかありません。豊かな国でもありますが、残念ながら世界で最高レベルの格差があります。具体的に言えば人口の10%が1日2ドル未満で生活しており、貧困が国中に広がっています。これは日本とは大きく異なると思いますが、残念なことに日本でも貧しい人々の数は増加していると聞いています。

2. 人を対象とする研究に関する仮説

私の作業仮説は、人間を対象とする研究は必要だということです。それは現実の問題に対応し社会的価値のあるものでなければなりません。しかしながら人を対象とする研究の過去の歴史においては、様々な国際的倫理指針が作成されてからも、多くの非倫理的な問題がありました。

私の意見は、臨床試験においては、ダブルスタンダードのリスクなしに最善と証明された予防、診断及び治療へのアクセスが提供されなければならないというものです。また、研究参加者には、試験終了後に有効性が証明された医薬品または手技へのアクセス権があります。最も重要な問題は、人を対象とする研究の結果は、すべての人々にとって利用可能でありアクセス可能な公衆衛生政策に組み込まれなければ

らないということです。研究自体は、我々すべてが直面するこのはるかに困難な課題のほんの一部です。

3. 研究倫理の歴史

20世紀に起こったいくつかの例についてお話しします。

1つ目は、1932年に始まったタスキギー研究です。米国のアラバマ州で梅毒に罹患したアフリカ系米国人男性が対象となりました。この研究は米国保健福祉省が資金提供したもので、1940年代初めに広く利用可能になったペニシリン治療を提供することなく40年間参加者を追跡しました。

2つ目は、Susan Reverbyがタスキギー研究について調査している中で偶然発見されたものです¹⁾。米国公衆衛生局 (Public Health Service : PHS), 国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH), 全米保健衛生局 (Pan American Health Sanitary Bureau), そしてグアテマラ政府が共同スポンサーとなって実施された研究の未発表文書が発見されたのです。1946年から48年にかけて、後にタスキギー研究に参加することになるPHSの医師がこの研究にも関与していました。696人の被験者は、刑務所、陸軍兵舎、孤児、ハンセン病患者、精神病院などにいた男女で、梅毒トレポネーマの感染実験が行われました。許可は当局から出されましたが個人からの許可はなく、アクセスと引き換えに施設に物品提供されました。梅毒に罹患した売春婦が囚人に感染させるために利用されました。感染率は低いと考えられたため、T. pallidumの直接接種は、陰茎、前腕、顔に、場合によっては脊椎穿刺によっても行われました。もちろんこのような実験は許容できません。この実験の詳細が曝露されたことの反響は大きく、この研究は米国国務長官及び保健福祉省からグアテマラの人々への謝罪とともに、米国大統領生命倫理問題委員会に設立された国際



1) Reverby SM. "Normal exposure" and inoculation syphilis: PHS 'Tuskegee' doctors in Guatemala, 1946-1948 and at Sing Sing prison, Ossining, N York, 1953-1954. May 2, 2010.

パネルにより集中的な評価を受けることとなりました。私はこのパネルのメンバーとして参加し、プロシーディングスは2011年に発表されました^{2, 3)}。

そして3つ目は日本で起こったことですが米国に関連しており、第二次世界大戦終戦直後のことです。私が広島平和記念資料館を訪れた時に特に印象的だったことがあります。米国政府の後援により設立された原爆傷害調査委員会 (Atomic Bomb Casualty Commission : ABCC) について説明するパネルがありました。これもやはり1946年、14万6千人もの死者を出した広島への原爆投下からわずか1年後のことです。広島に生存被爆者は疫学研究へと参加依頼され、多くの人々は治療を受けることを期待して参加を望んだけれども米国人は治療を提供しなかったということです。彼らは放射線被ばくによる自然経過を追跡するだけでした。私の意見では、これは多くの点でタスキギー研究で行われたことと類似しています。ちょうど同時期にニュルンベルク裁判が行われ、第二次世界大戦中に医師たちが行った非倫理的な実験が裁かれたということを銘記する必要があります。ドイツの医師たちは合法的に処罰されたけれども脆弱な人々の放射線被ばくの自然経過追跡については議論すらされなかったのです。

近年 (1997年) になってからの例では、論争を喚起し多くの人々が非倫理的だと唱えた、開発途上国での母子感染低減を目的とする介入の実験がありました。この時点で既に、zidovudine (抗レトロウイルス薬) を妊娠中に経口投与、分娩中及び出産後新生児に静脈内投与することによってHIVの垂直感染を相当程度 (3分の2) に減らすことができることが臨床試験によって示されていました⁴⁾。Peter LurieとSidney Wolfe⁵⁾によって批判された研究では、対照群は有効性があり推奨されるzidovudineによるレジメンの代わりに、プラセボの投与を受けるというものでした。

LurieとWolfeによる批判⁵⁾に続いて*New England Journal of Medicine*の当時編集長だったMarcia Angellの非常に強力な誌説⁶⁾が出版された後に続いた論争の多くに私は参加していました。Angellの誌説は、そのような研究の正当化はタスキギー研究で論じられたものを想起させるという主張でした。これらの議論はヘルシンキ宣言2000年版へと結実しました。

こうしたことのすべては、研究倫理の過去の歴史には良くないことがあったことを思い起こさせるものです。幸いなことに、これらの事実に対応して倫理規範が作成されてきました。1947年のニュルンベルク綱領⁷⁾、1948年に国連総会で採択された世界人権宣言⁸⁾、1964年に初版、2013年に最新版が採択され

2) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Research Across Borders: Proceedings of the International Research Panel of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. 2011 Sept.

<https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/IRP-%20Research%20Across%20Borders.pdf>

3) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. "Ethically impossible" STD Research in Guatemala from 1946 to 1948. Washington, DC 2011 Sept.

[https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/Ethically%20Impossible%20\(with%20linked%20historical%20documents\)%202.7.13.pdf](https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/Ethically%20Impossible%20(with%20linked%20historical%20documents)%202.7.13.pdf)

4) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-80.

5) Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997; 337: 853-6.

6) Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997; 337: 847-9.

7) The Nuremberg Code. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, October 1946-April 1949. Vol. 2, p. 181-2.

https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf

8) United Nations. Universal Declaration of Human Rights. Proclaimed by the United Nations General Assembly in Paris on 10 December 1948. (General Assembly resolution 217 A)

<https://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/>

たヘルシンキ宣言⁹⁾、1979年のベルモント・レポート¹⁰⁾、これは米国にとって非常に重要なタスキギー事件に対応した成果です。そして1982年に開始され2016年に最新版が公表されたCIOMS倫理指針（人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針）¹¹⁾、2005年のUNESCOによる生命倫理と人権に関する世界宣言¹²⁾、などがあります。UNESCOの宣言はより包括的な倫理規範であり、当時UNESCOに参加した196か国が全会一致で承認した唯一の文書です。UNAIDSとWHOによるHIV試験の倫理ガイダンス¹³⁾も国際的なものですが、その範囲は特定の疾患に限定されています。

4. 研究倫理の現在

研究倫理の現在に関しては、検討すべき多くの設問の1つとして、臨床試験終了後の義務ということがあります（Table 1）。UNESCOの宣言¹²⁾には、ベネフィット共有についていくつかの条文があります。UNAIDS/WHOガイダンス¹³⁾には、2つのガイダンスポイント、「ベネフィット」そして「ケアと治療」があります。2010年のWHOガイダンス¹⁴⁾は、結核予防へのアクセスそして治療へのアクセスに関する倫理についての文書であるためさらに広範となっています。人々は結核の治療薬には無料でアクセスできなければならないと直接的に述べています。2013年のヘルシンキ宣言では、2016年のCIOMS指針¹¹⁾と同様に、34項で試験終了後のアクセスについて述べています。この両者について、以下でさらに検討します。

試験終了後のアクセスについては、様々な組織や国でいくつかの文書が作成され、アクセスの権利に関しては様々な見解が示されてきました。これらは通常は先進国、特に米国とヨーロッパから発信されますが、当然ながら南の国々において作成された文書もあります。そのうちの1つがブラジル国家研究倫理委員会（CONEP）¹⁵⁾によるものであり、試験終了後アクセスとプラセボの使用に関して非常に強力な立場をとったものです。やや挑発的かもしれませんが、試験終了後アクセスとプラセボ使用に関する議論の多く

9) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

10) The Belmont Report. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979.

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

11) Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 2016.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

12) United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. 19 October 2005.

<https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/bioethics-and-human-rights>

13) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2007. Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials: Guidance Document. 2007.

http://data.unaids.org/pub/manual/2007/jc1349_ethics_2_11_07_en.pdf

14) World Health Organization. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. 2010.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44452/9789241500531_eng.pdf;jsessionid=A807FA85616DD9B062232400AD281696?sequence=1

15) Brazilian National Health Council (CNS), Brazilian National Research Ethics Committee (CONEP/CNS/MS). Guidance Manual: Frequent pending issues in clinical research protocols. Version 1.0. 2015.

https://abracro.org.br/images/legislacao/guidance_manual_frequent_pending_issues_in_clinical_research_protocols_CONEP_V1_2015.pdf

Table 1 臨床試験終了後に負うべき義務

2005 UNESCO 「生命倫理と人権に関する世界宣言」

第15条：ベネフィット共有

<https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/bioethics-and-human-rights>**2007 UNAIDS/WHO ガイダンス 「生物医学的 HIV 予防試験に関する倫理的考察」***

ガイダンスポイント12：ベネフィット

ガイダンスポイント14：ケアと治療

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1399_ethical_considerations_en_0.pdf

*初版は2007年、2012年にガイダンスポイント20が追加された。

2010 WHO ガイダンス 「結核予防、ケア、管理における倫理に関するガイダンス」

医薬品への無料アクセス：研究のためのガイダンス

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44452/9789241500531_eng.pdf;jsessionid=A807FA85616DD9B062232400AD281696?sequence=1**2013 ヘルシンキ宣言**

34項：「研究終了後アクセス」vs 2008 DoH

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>**2016 CIOMS 指針**

指針6：「研究参加者の健康ニーズに対するケア」（2002年版の指針16「資源の限られた集団および共同体における研究」指針21「外部スポンサーが保健医療サービスを提供する倫理的義務」）

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>**2012 開発途上国の立場：ブラジル国家研究倫理委員会決議466/2012：試験終了後アクセス（及びプラセボ使用）**https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/466_english.pdf

過去のものとなった議論 試験終了後アクセスの問題は、公的保健システムの中ですべての人々に提供されるケアへと拡大されなければならない：
ユニバーサルヘルス・システム vs WHOによるユニバーサルヘルス・カバレッジ

は既に過去のものだというのが私の主張です。というのは、私たちは臨床試験の対照群に参加する研究対象者の権利を倫理的に保護するツールを既に持っているというのが真実だからです。

我々の努力は、臨床試験で証明されたベネフィットを公的保健システムの中におけるすべての人々の実質的なアクセス権へと真に転換する方向へと向けられるべきです。さらに強調したいのは、ユニバーサルヘルス・システム（特に英国、カナダ、ブラジルなどの制度）と、はるかに限定的なユニバーサルヘルス・カバレッジ（国連総会による提案）との間には、大きな違いがあるということです。前者はすべての個人によるヘルスケアへの事実上のアクセス権を意味し、後者は誰がそれを支払うのかについては確立しないままにユニバーサル・カバレッジ（皆保険制度）について言及しているだけの概念です。

5. ヘルシンキ宣言2000年版から2013年版に至る議論

5.1 試験終了後アクセス（Table 2）

国際的なガイドラインに対しては多くのプレッシャーがありましたが、それらを深く掘り下げることは本講演の目的ではありません。しかしWMAのヘルシンキ宣言2000年版に言及する価値はあると思います。当時のWMA会長は日本の著名な医師である故坪井栄孝先生でした。この時に初めて、試験終了後のアク



セスが盛り込まれました。臨床試験に参加したすべての患者は、試験で証明された最善の予防、診断、および治療方法へのアクセスを保証されなければならない、という条文です。これは2000年にエンジンバラで開催されたWMA総会でブラジルの代表団が支持した立場でもありました。

2000年にDoHが発行された後はどうなったのでしょうか。その後まもなくWMAは2002年にプラセボについて、2004年に試験終了後アクセスについて、明確化のための注記を追加しました。それは2000年版の倫理規範を弱めるものでした。2008年改訂は2000年版よりも厳格さを低下させたもので、2つの注記は本文に組み入れ、試験終了後のアクセスについては以下のような条文となりました。「研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であることが見出された介入その他の適切なケアもしくはベネフィットへのアクセスなどの、研究結果から得られるいかなるベネフィットをも共有する権利を有する。」この意味するところは、これらの介入にアクセスできるかもしれませんが、地域の基盤強化などの他のものに置き換えても構わない、というものです。

2013年版でも少し修正があり、「臨床試験開始前に、スポンサー、研究者及び実施国政府は、試験実施中に有益であることが見出された介入を終了後も必要とするすべての研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する取り決めを行うことが望ましい。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きにおいて研究参加者に開示されなければならない。」となりました。ある意味ではとても優れていますが、それはステークホルダーが「取り決めを行うことが望ましい」ということを明確化しただけであり、これは「提供する」ことを意味するかもしれませんが、「計画」とみなされるかもしれません。また「望ましい(should)」とされましたが「しなければならない(must)」のほうがはるかに良いでしょう。しかしそれは2008年版よりはるかに優れており、おそらく現実的であり、当時として可能であった成果といえると思います。おそらく次の改訂で、それはまもなくあるようですが、より正確かつ厳格なものとするべきでしょう。

Table 2 「ヘルシンキ宣言」における「試験終了後アクセス」と「プラセボ使用」

ヘルシンキ宣言における「試験終了後アクセス」 2008年10月18日ソウル, 2013年フォルタレザにおけるWMA総会		
<p>ブラジル医師会及びブラジル医学評議会の提案* (2008年WMA総会にて却下)</p> <p>研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法へのアクセスが保障されなければならない。</p> <p>* DoH 2000年版と同じ (DoHの“should”が“must”に変更されている点を除く)</p>	<p>2008年版</p> <p>33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であることが見出された介入その他の適切なケアもしくはベネフィットへのアクセスなどの、研究結果から得られるいかなるベネフィットをも共有する権利を有する。</p>	<p>2013年版 試験終了後条項</p> <p>34. 臨床試験開始前に、スポンサー、研究者及び実施国政府は、試験実施中に有益であることが見出された介入を終了後も必要とするすべての研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する取り決めを行うことが望ましい (should)。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きにおいて研究参加者に開示されなければならない。</p>
ヘルシンキ宣言における「プラセボ使用」 2008年10月18日ソウル, 2013年フォルタレザにおけるWMA総会		
<p>ブラジル医師会及びブラジル医学評議会の提案* (2008年WMA総会にて却下)</p> <p>新しい方法のベネフィット、リスク、負担及び有効性は、以下の場合を除き、現在最善とされている方法と比較考量されることが望ましい：</p> <p>証明された方法が存在しない場合、プラセボもしくは無治療が認められる。</p> <p>* DoH 2000年版と同じ</p>	<p>2008年版</p> <p>32. 新しい介入のベネフィット、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、現在最善と証明されている介入と比較考量されなければならない：</p> <p>現在証明された介入が存在しない場合、プラセボの使用もしくは無治療が認められる；</p> <p><u>または、</u></p> <p>必要不可欠で科学的に頑健な方法論的理由に基づき、プラセボの使用が、その介入の有効性・安全性を決定するために必要な場合であって、かつ、プラセボもしくは無治療の患者が、<u>重篤又は回復不能な害の追加的リスクを被ることがないと予想される場合。</u></p> <p><u>この選択肢の乱用を避けるため徹底した注意がなされなければならない。</u></p>	<p>2013年版 プラセボ使用</p> <p>33. 新しい介入のベネフィット、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている介入と比較考量されなければならない：</p> <p>証明された介入が存在しない場合、プラセボの使用もしくは介入を行わないことが認められる；</p> <p><u>または、</u></p> <p>必要不可欠で科学的に頑健な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る介入、プラセボの使用または無介入が、その介入の有効性・安全性を決定するために必要な場合であって、かつ、最善と証明されたものより効果が劣る介入、プラセボもしくは無介入の患者が、最善と証明された介入を受けなかった結果として<u>重篤又は回復不能な害の追加的リスクを被ることがないと予想される場合。</u></p> <p><u>この選択肢の乱用を避けるため徹底した注意がなされなければならない。</u></p>

(強調は筆者による)

[訳注：訳語は日本医師会訳より一部修正 (本文中も同様).]

5.2 プラセボ使用 (Table 2)

プラセボに関しては、ヘルシンキ宣言2000年版では、証明された方法が存在しない場合にはプラセボまたは無治療が許容されるということを非常に明確に示しました。これは非常に激しい論争の標的となっ

たものです。母子感染予防試験で脆弱な集団の研究参加者の半数がプラセボに割り付けられるという非倫理的な臨床試験をめぐる激しい議論の直後に明示されたためです。

ヘルシンキ宣言2008年版では、プラセボ使用の制限は相当に緩和されました。「プラセボの使用もしくは介入を行わないことが認められる」場合として、「証明された介入が存在しない場合」の直後に、「または、必要不可欠で科学的に頑健な方法論的理由に基づき」プラセボの使用が「介入の有効性・安全性を決定するために必要な場合であって、かつ、」プラセボもしくは無介入の患者が、「重篤又は回復不能な害の追加的リスクを被ることがない」という文言が続けられたからです。これらの例外規定のために、参加者の保護に関する基準は間違いなく引き下げられました。しかし私はこの議論が喚起された時のことを鮮明に憶えています。私はWMAの総会に出席しました（ソウル、2008年）。多くの国の代表者が2000年版を維持すべきであると主張しましたが、受け入れられませんでした。ここで強調したいのですが、この条文の最後に「この選択肢の乱用を避けるため徹底した注意がなされなければならない。」という文言が付け加えられました。この警告によって乱用を防ぐのに十分であると信じるのはあまりにナイーブです。

同じ問題が2013年版でも続いています。ここでも「または」があり、最後に「この選択肢の乱用を避けるため徹底した注意がなされなければならない。」があります。同じ宣言の3つの段階を比較すると、2000年版が参加者に対して最も高い水準の保護を与えています。その当時、最も激しく議論された時期（特に2004年から2006年の間）に、米国食品医薬品局（FDA）は、米国外で実施された研究を米国における研究用新薬申請（IND）または新薬承認申請（NDA）の根拠とするする場合の条件とされていたヘルシンキ宣言を完全に削除すると決定した¹⁶⁾ことを憶えておくことが重要です。



16) Food and Drug Administration. Human subject protection; foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application. *Fed Reg.* 2004; 69; June 10, 2004: 32467-75.

<http://edocket.access.gpo.gov/2004/04-13063.htm>

5.3 2005年の*The Lancet*

この時、第一には2005年にPeter Lurieと私がFDAの立場を批判する論文が*The Lancet*に掲載され、私たちの論文からの引用が表紙を飾りました¹⁷⁾。FDAが最終的にこのルールを決定した際に、*Nature*はそれを強く批判する誌説を掲載しました¹⁸⁾。FDAの決定の考えられる理由は、ヘルシンキ宣言の次の改訂がプラセボ使用と試験終了後アクセスについてより厳格になることを恐れていたからではないでしょうか。

6. 2005年UNESCO「生命倫理と人権に関する世界宣言」(Table 3)

2005年のUNESCOによる生命倫理と人権に関する世界宣言¹²⁾は、ベネフィット共有について多くのことを述べています。「ベネフィットは次のいかなる形態をも取ることができる。」と述べており、選択すべ

Table 3 2005年UNESCO「生命倫理と人権に関する世界宣言」における一般規定及びベネフィット共有条項

一般規定

第2条 目的

- (f) 特に発展途上国のニーズに留意し、医療、科学、技術の発展への公平なアクセスを促進するとともに、その発展とベネフィットの共有に関する最大限可能な流通及び迅速な共有を促進すること。

第14条 社会的責任及び健康

1. 国民の健康及び社会の発展の促進は政府の中心的目的であり、社会の全ての部門が共有するものである。
2. 人種、宗教、政治的信条や経済的・社会的条件によって差別されることなく、到達可能な限りの最高水準の健康を享受することは、あらゆる人々にとっての基本的人権の一つであることを考慮し、科学技術の進歩は次のことを促進すべきである。

- (a) 健康は生命そのものにとって不可欠であり、社会的及び人間的価値とされるべきであるため、特に女性及び子どもの健康のためのものを含めて、質の高い医療及び必須医薬品へのアクセス

第15条 ベネフィット共有

1. あらゆる科学研究及びその応用により得られるベネフィットは、社会全体で共有すべきであり、国際社会においては特に発展途上国と共有すべきである。

…ベネフィットは次のいかなる形態をも取ることができる。

- (a) 研究に参加した個人又は集団に対する、特別かつ持続的な支援及びその人々に対する認識；
- (b) 質の高いヘルスケアへのアクセス；

- (c) 研究の成果である新たな診断及び治療方法又は製品の提供；

- (d) 保健サービスの支援；
- (e) 科学的及び技術的知識へのアクセス；
- (f) 研究を目的とする能力構築のための施設設備；
- (g) この宣言に定める原則に適合するその他の形態のベネフィット

(強調は筆者による)

[訳注：訳語は文部科学省ホームページ <https://www.mext.go.jp/unesco/009/1386605.htm> の「仮訳」より一部修正.]

17) Lurie P, Greco DB. US exceptionalism comes to research ethics. *Lancet*. 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1117-9.

18) Trials on trial. *Nature*. 2008 May 22;453(7194):427-8. doi: 10.1038/453427b.

き項目が多数あります。私の意見ではそれらのうち唯一の採用すべき項目は「(c) 研究の成果である新たな診断及び治療方法又は製品の提供」です。しかし問題は次のようなものも認められるベネフィット共有のあり方として選択可能であることです。すなわち「(d) 保健サービスの支援」「(e) 科学的及び技術的知識へのアクセス」または「(f) 能力構築」などです。

このような選択肢は、この宣言の冒頭の「目的」において「医療、科学、技術の発展への公平なアクセス」の促進を含む参加者の権利に対する強い理念を明記していることとは矛盾しています。さらにこの宣言では「人種、宗教、政治的信条や経済的・社会的条件によって差別されることなく、到達可能な限りの最高水準の健康を享受することは、あらゆる人々にとっての基本的な人権の一つであることを考慮し、科学技術の進歩は次のことを促進すべきである」、すなわち人々は我々ができる限りの最高水準の健康を手に入れるべきだと述べています。これも非常に重要です。しかし上述のような具体的項目を示すことで、参加者の権利を弱めるための余地を残してしまっています。

7. 2016年CIOMS指針 (Table 4)

7.1 2016年版に向けた改訂経緯と諸批判

CIOMS指針は2016年に改訂されました¹⁹⁾。これも重要な文書であり、改訂版は2002年版よりも優れていますが、批判もありました。Udo Schuklenkの2017年に発表された論文¹⁹⁾では次のように述べています。作業部会は意見の相違がある論点について結論を出すためにはコンセンサス・メソッドを採用した。「CIOMSによって採用された手順により、大多数の著者とアドバイザーが北半球の地域から参画しているが、指針は南半球の地域の政策に影響を与えることを直接的に目指している」「なぜCIOMSのような小さな組織が南半球の国々における研究倫理政策にガイダンスを与えようとする役割を担うべきとされているのか明確ではない」。こうした批判に対しては、作業部会メンバーの一人であったRuth Maclinが回答しました²⁰⁾。

私は2016年版を作成する作業部会の12人のメンバーのうちの1人でした。メンバー構成は、北半球から8人、南半球から4人すなわち私はブラジル人ですが、他にインド、ブルキナファソ、セネガルからそれぞれ1人が参加していました。また、すべての議論は英語で行われたため、議論が参加者の権利よりも現実的な視点に偏りがちで、いかに英語を上手に話す者であっても母国語のように話せないため忸怩たるものがあつたことも忘れてはならないことです。

7.2 CIOMS指針2016年版－指針6

ケアへのアクセスに関して、CIOMS指針の指針6「参加者の健康ニーズに対するケア」では次のように述べています。「著明なベネフィットが証明された試験介入へのアクセスが試験終了後に提供される場合、その提供を停止する時点については、試験介入が地域の公的医療システムで利用可能になった後できる限り速やかに、あるいは試験開始前にスポンサー、研究者、コミュニティ構成員で事前に合意した期間を経

19) Schuklenk U. Revised CIOMS research ethics guidance: on the importance of process for credibility. *Indian J Med Ethics*. 2017; 2(3): 169-72. Published online on March 7, 2017.

<http://ijme.in/articles/revised-cioms-research-ethics-guidance-on-the-importance-of-process-for-credibility/?galley=html>

20) Macklin R. Schuklenk's critique of the CIOMS guidelines: All procedure, no substance. *Indian J Med Ethics*. 2017; 2(3): 173-5. Online First Published March 29.

<http://ijme.in/articles/schuklenks-critique-of-the-cioms-guidelines-all-procedure-no-substance/?galley=html>

Table 4 CIOMS 指針における研究参加者の健康ニーズに対するケア及びその解説

CIOMS 指針 2016 年版－指針 6：

研究参加者の健康ニーズに対するケア

(2002 年版の指針 21「外部スポンサーが保健医療サービスを提供する倫理的義務」を継承)

研究参加者の健康ニーズに対応するため、研究者及びスポンサーは少なくとも以下の計画を立案しておく必要がある。

- 研究対象の疾患に対してケアを適切に提供する方法。
- 研究対象の疾患以外の疾患を研究期間中に発見した場合のケアの提供方法（「追加的ケア」(ancillary care)）。
- 研究終了後も継続的にケアや予防的手段を必要とする参加者を適切な保健サービスへと移行させること。

➤ 著明なベネフィットが証明された研究介入への継続的なアクセスを提供すること。

- 研究において著明なベネフィットが証明された試験薬など、試験介入に対する参加者の継続的アクセスが可能となるよう、各関係者の責任と条件を決定するため、各種ステークホルダーと協議すること。

限界：「著明なベネフィットが証明された試験介入へのアクセスが試験終了後に提供される場合、その提供を停止する時点については、試験介入が地域の公的医療システムで利用可能になった後できる限り速やかに、あるいは試験開始前にスポンサー、研究者、コミュニティ構成員で事前に合意した期間を経過した後、などが考えられる。

インフォームド・コンセントのプロセスにおいては、研究期間中・終了後の参加者の健康ニーズに対応したケアに関する情報が提供されなければならない。」

指針 6 に対する解説

一般的考察

.....時には、研究期間中に提供されたケアや予防を研究終了後にも参加者が継続する必要がある場合がある。これが、著明なベネフィットが証明された試験介入に対するアクセスの必要性である場合もある。こうした状況のすべてにおいて、研究者及びスポンサーは、研究参加者の健康と福祉に対する配慮と関心を示し続けなければならない。このことは、参加者の健康の保持が研究者及びスポンサーの手にかかっているならばそのための行為を実践することを求める「善行原則」(principle of beneficence)によって正当化される。これはまた、「互惠原則」(principle of reciprocity)によっても支持される。すなわち、参加者は研究者が価値あるデータを生成することを支援し、その代わりに、研究者は参加者が健康を守るのに必要なケアや予防手段を受けられるようにする、ということである。

大切なことは、参加者の健康ニーズに配慮する義務は、資源の限られた国で行われる研究（指針 2「低資源環境で実施される研究」を参照）に限らず、研究の普遍的な倫理的要件だということである。

さらに、試験期間中・終了後のケアの提供が低資源環境の人々が研究に参加するインセンティブになるとしても、それを不当威圧と考えるべきではない。

(強調は筆者による。)

[訳注：訳語は栗原千絵子、齊尾武郎、訳。渡邊裕司、監修。臨床評価。2018；45(4)：745-862より。]

過した後、などが考えられる」。私の意見では、この文言には問題があります。「アクセスが提供されなければならない」ではなく「～提供される場合」から始まります。また、スポンサーは「著明なベネフィットが証明された研究介入への継続的なアクセスを提供すること」について計画を立案しておく必要がある、としています。ここでも「計画を立案」となっており、アクセスが実際に提供されることを正確には意味しない文言となっています。

7.3 CIOMS 指針 2016 年版－指針 6 に対する解説 6

解説は指針自体に対して詳しい説明を与えており興味深いものです。そのうちの1つは、試験終了後ア

クセスの正当性の根拠として、原則主義に基づく決定に従うべきことを示しています。ここではアクセスは「善行の原則 (principle of beneficence)」と「互恵原則 (principle of reciprocity)」に基づいて正当性を与えられます。研究参加者の健康を守る義務は、資源が限られている国での研究に固有のものではなく、研究における普遍的な倫理的要件です。この解説とその合理的根拠は、試験終了後アクセスの強力な論拠を示しており、指針自体よりも強力です。しかし残念ながら、多くの人々は指針の内容を読んでも解説にはあまり注意を向けないというリスクが常にあります。

指針6の解説の「一般的考察」の最後のフレーズは、「試験期間中・終了後のケアの提供が低資源環境の人々が研究に参加するインセンティブになるとしても、それを不当威圧と考えるべきではない。」と述べています。これは非常に強力な見解表明です。何もないコミュニティにおけるアクセス権については、それが研究参加の不当な影響になると批判する人々もいました。倫理的な観点から言えば、アクセスは権利であるとみなされなければなりません。

8. 2007年UNAIDS/WHO ガイダンス (Table 5)

最初に挑発的に申し上げた、これらの研究倫理の論争が既に過去のものだという見解は、臨床試験と似たような環境においては、弱者を尊重し、搾取を回避し、権利としての試験終了後のアクセスを提供しそれがコストに大きく影響しないようにすること、これらを保証することははるかに容易であるはずだという主張に基づいています。注目すべき場面を、効果的な研究結果をすべての人々のための公的保健制

Table 5 2007年UNAIDS/WHO ガイダンス「生物医学的 HIV 予防試験に関する倫理的考察」

ガイダンスポイント12: ベネフィット

- 研究プロトコルには、臨床試験の科学的実施に必要な手順と介入から予測されるベネフィットが正確に記述されていることが望ましい。

- ...生物医学的 HIV 予防試験の実施に関連する活動の一部で参加者にベネフィットをもたらす可能性のあるものは、実際にその人々の権利であるとも考えられる。

ガイダンスポイント14: ケアと治療

- 生物医学的 HIV 予防試験の実施中に HIV 感染した研究参加者には、国際的に最適と認められている治療法へのアクセスを提供することが望ましい。
- そのような HIV 関連のケアと治療を提供及び継続するためのメカニズムについては、臨床試験開始前に、研究に関するすべてのステークホルダーが参加するプロセスを経て合意を得ることが望ましい。

ガイダンスポイント14に対する解説

- 試験参加者に提供する…ケアと治療のレベルに関するコンセンサスが、低・中所得国における抗レトロウイルス治療へのアクセスの増加に伴い、国、開発パートナー、及び多国間組織からの強いコミットメント、そして低資源環境における治療プログラムが実行可能かつ持続可能であるというエビデンスに基づき、近年形成されつつある。

- 臨床試験実施中に HIV に感染した参加者のために、スポンサーは、抗レトロウイルス療法を含む国際的に認められた最適なケア及び治療法へのアクセスを保証する必要があるというコンセンサスがある。

- 予防試験は、臨床試験終了後のケアと治療の持続可能な提供のために、生物医学的 HIV 予防研究に参加している国での HIV 関連サービス提供の発展に建設的に寄与するものであるはずだという合意もある。

(強調は筆者による。)

度における実際のアクセスへと移行すべきではないでしょうか。

すでにいくつかの良い例があります。1つは2007年のUNAIDS/WHO ガイダンス「生物医学的HIV予防試験に関する倫理的考察」¹³⁾であり、これは現在改訂中です。世界医師会事務総長Otmar Kloiber先生と私は、2019年11月にスイスのMontreuxで開催された本ガイダンス改訂のための会議に参加しました。2007年版のガイダンスポイント12(ベネフィット)は、「生物医学的HIV予防試験の実施に関連する活動の一部で参加者にベネフィットをもたらす可能性のあるものは、実際にその人々の権利であるとも考えられる。」と述べています。ここで述べられているのは、参加者が受け取っているものは与えられるものではなく、権利としてみなされるべきだということです。ガイダンスポイント14は、2007年に論争的となった問題で、「生物医学的HIV予防試験の実施中にHIV感染した研究参加者には、国際的に最適と認められている治療法へのアクセスを提供することが望ましい。」というものであり、これを言い換えると、HIV予防試験中に感染した人にはHIV治療薬を提供しなければならない、と述べていることになります。

そして次のように、ガイダンスポイント14の解説へと続きます。「試験参加者に提供する……ケアと治療のレベルに関するコンセンサスが……形成されつつある。」と述べています。そして、「スポンサーは、抗レトロウイルス療法を含む国際的に認められた最適なケア及び治療法へのアクセスを保証する必要がある。」と明言しています。これは以前に何度も起こったこと、つまり研究終了時に参加者の治療が中止されてしまうという出来事からの非常に重要な変化を意味しています。

9. 2010年WHOガイダンス (Table 6, 7)

既に述べたようにWHOは2010年に「結核予防、ケア、管理における倫理に関するガイダンス」¹³⁾を発表しました。そこでは結核のケアに関する様々な側面に関する質問と回答という形式をとっています。質問の中の1つは、「ケアへのアクセスの義務ということは、結核ケアが無料で提供されるべきだということの意味しているのでしょうか?」というものであり、その答えは「Yes」です。また、研究プロトコルは、得られる知見を適切な場合に公衆衛生政策へと転換する方法に注意を払う必要があることも明記しています。このように、この文書では重点を研究の対象となるものから保健システムで利用可能なものへとシフトさせています。

「政府には、結核ケアへのユニバーサル・アクセスを提供する倫理的責務がありますか?」という質問への回答は「Yes」で、「提供は、健康についての人権を実現する責務に基づいています。」と述べています。この文書が示唆しているのは、研究は有効な治療法を見出すために非常に重要であり、有効な方法は研究参加者だけではなくそれを必要とするすべての人々に提供されるべきであるということです。

2007年のUNAIDS/WHOガイダンス¹³⁾、2010年のWHOガイダンス¹⁴⁾の2つの文書には、生物医学的臨床試験を実施すべきではない状況のリストが含まれています (Table 7)。すべてが非常に重要ですが、最後の2つについてここで強調する価値があります。「研究に参与するすべてステークホルダーの間で、医療と治療へのアクセスに関して合意に達していない場合」および「安全で効果的であることが証明された試験製品 (医薬品その他の治療又は予防方法) を、試験実施地域及び実施国で入手可能な価格で提供する責任と計画について合意に達していない場合」です。

これらの文書は、研究と、保健システムにおける有効な製品へのアクセスとを結合させたという意味で革新的なものです。それはあるべき姿であり、連続したものであるべき、というのが私の意見です。そしてこれは、人々の健康を改善することこそが健康関連研究を行う主たる理由であるということを確認している以上の何ものでもありません。

Table 6 2010年WHO ガイダンス「結核予防、ケア、管理における倫理に関するガイダンス」

2010年WHO
結核予防、ケア、管理における倫理に関するガイダンス
すべての人々のためのケアへのアクセス

この義務は、結核ケアが無料で提供されるべきだということを意味しているのでしょうか？

- はい。「抗結核薬はすべての結核患者に無料で提供されることが望ましいです。なぜなら、多くの患者は貧しく治療を入手することが難しいからであり、また、結核治療は社会全体に及ぶベネフィットがあるためです（治療により他者への感染を防止します）」。－ 結核防止戦略

倫理的な研究戦略のデザインを検討することが特に重要である。

- 研究は、その結果によって実施地域の住民がベネフィットを得るようにデザインすることが望ましい。
- 研究結果は、影響を受けている人々のベネフィットのために、適切な場合にはいつでも、技術移転につながることを望ましい。
- 研究プロトコルは、得られる知見を適切な場合に公衆衛生政策へと転換する方法に注意を払う必要がある。

2. 結核治療へのアクセスを提供する責務

政府には、結核ケアへのユニバーサル・アクセスを提供する倫理的責務がありますか？

- はい。結核治療へのユニバーサル・アクセスの提供は、健康についての人権を実現する責務に基づいています。

WHO憲章に述べられるように、「人種、宗教、政治信条や経済的・社会的条件によって差別されることなく、到達可能な最高水準の健康を享受することは、あらゆる人々にとっての基本的人権のひとつ」です。同様に、「経済的、社会的及び文化的権利に関する国際規約」は、「到達可能な最高水準の身体及び精神の健康を享受する権利」を認め、特に締約国に対し「伝染病、風土病、職業病その他の疾病の予防、治療及び抑圧」のために必要な措置をとることを求めている。

(強調は筆者による。)

[訳注：WHO憲章は日本WHO協会仮訳より一部修正、国際人権規約は外務省訳による。]

Table 7 生物医学的臨床試験が実施されることが望ましくない状況 (WHO 2010)

結核のケアと管理の様々な側面に関する研究が必要であるとしても、臨床試験を実施すべきではない状況／条件がある。

- 独立した適切な科学的及び倫理的審査を行う能力が存在しない場合。
- 自由意思による参加と自由意思により決定された同意が得られない場合。
- 潜在的な脆弱性又は搾取に影響する状況が非常に深刻であるためその集団において臨床試験を実施することのリスクがベネフィットを上回る場合。

- 研究に関与するすべてステークホルダーの間で、医療と治療へのアクセスに関して合意に達していない場合。
- 安全で効果的であることが証明された試験製品（医薬品その他の治療又は予防方法）を、試験実施地域及び実施国で入手可能な価格で提供する責任と計画について合意に達していない場合。

(強調は筆者による。)



10. ケーススタディ：研究倫理に対する国際的な圧力に対するブラジルの対応 (Table 8, 9)

さてここで、人を対象とする研究の倫理的な要件を引き下げる圧力に対してブラジルがいかに抵抗したかを説明するケーススタディをお示しします。ブラジルには、国家研究倫理委員会 (CONEP) があり、国の研究倫理ガイドライン¹⁵⁾を発行し、すべての人に医療へのアクセスを提供する統一保健システム (Unified Health System : SUS) があります。2008年8月、ヘルシンキ宣言2008年改訂のわずか2か月前に、ブラジルは独立国として、生物医学研究のスポンサーは研究終了時に研究参加者が必要とするあらゆる時に無料で、有効性を証明された最善の予防、診断、治療方法にアクセスできるように保証すべきことを決定しました。またその指針において、規制当局の完全な承認前であっても必要に応じてこのアクセスを提供すべきとしました。開発途上国であるブラジルがヘルシンキ宣言2000年版に基づいてこの決定を下したことは大胆な一歩であり、WMAが2004年に発した明確化のための注記とはまっこうから対立するものでした。

この決定が下された時、多くの人々は製薬会社がブラジルから出て行ってブラジルでの研究を止めるだろうと言いました。しかしそんなことは起こりませんでした。実際に起こったことと言えば、この規定が含まれないプロトコルが国家研究倫理委員会に届くたびに、即座に製薬企業に送り返されたということでした。製薬企業は非常に迅速に、ブラジルの規則を守るために改訂したプロトコルを戻してきます。この試験終了後のアクセスを提供するためのおそらくは高額な費用は、製薬企業にとっては、マーケティングだけで費やしている費用からすればさほどの損失ではないのでしょう。

同様のアクションがブラジル医学評議会によってとられました。ソウルでのWMA総会 (2008年10月) でプラセボ使用に関する改訂が承認されてからわずか2週間後、ブラジル医学評議会は、すべてのブラジルの医師が、臨床試験の対象となる疾患に有効かつ効果のある医薬品が存在する場合にプラセボを対照と

して使用する臨床試験に参加することはいかなる場合にも禁じる，という決定をしました。これは最初は2008年10月に特定事項についての決議として承認され，2009年のブラジル医療倫理綱領に組み込まれました。

ここで，著名なイタリアの哲学者故Norberto Bobbioを引用したいと思います (Table 10)。人権に関して言えば，人権に関する私たちの時代の最大の問題は，もはやその基盤を確立することではなく，それを守ることだと述べました。この観点から強調しておきます。今や多くの異なる研究倫理ガイドラインがあるため，多くの場合に，人々は研究を実施しやすいと考えるものを選択する可能性があります。ある人はWMAのヘルシンキ宣言には同意しない，あるいはUNESCOの生命倫理と人権に関する世界宣言には同意しない，米国のガイドラインあるいは欧州の指令に従う，と言うかもしれません。米国国立衛生研究所 (NIH) でさえ，彼らがスポンサーとなる研究のための特定のガイドラインを持っています。国際合意によるガイドラインの代わりに自分たち自身のものを使ったほうが少なくとも使いやすいでしょう。

Table 8 ブラジル国家研究倫理委員会決議466/2012*

<p>III.2 あらゆる分野の人を対象とする研究は， 参加者に対しフォローアップ，治療，新薬（安全かつ効果的であることが示されている場合）へのアクセスの適切な条件を確保しなければならない。</p> <p>III.3 生物医学研究においては，</p>
<p>d) 研究終了時に，スポンサーはすべての参加者に，無料で，必要とされるすべての時に，有効であることが証明されている最善の予防，診断及び治療を確保しなければならない。</p>
<p>d.1) 研究参加者個人の参加が終了してから研究が終了するまでの間にアクセスも保証される。この特定の状況においては，参加者の主治医の実証的分析に従い，試験期間延長によるアクセスが許可される。</p>
<p>* 以下を含む決議404/2008 (2008年8月1日) を継承したもの。 健康へのアクセス及び有効性が証明された製品を必要とするすべての人々のアクセスに関してさらに議論することを提案する。</p>

(強調は筆者による。)

Table 9 ブラジル医学評議会 (CFM) 決議1885/2008

<p>第1条* 医師が，臨床試験の対象となる疾患に有効かつ効果のある医薬品が存在する場合にプラセボを対照として使用する臨床試験に参加することはいかなる場合にも禁じる。</p> <p>2008年10月23日承認。</p> <p>* この条項は医療倫理綱領 (2009-2019) に組み込まれ，プラセボ使用の制限はブラジル国家研究倫理委員会決議466/2012にも含まれている。</p>
--

Table 10 人権の保護

<p>Norberto Bobbio 「人権の基盤」(1964年) より</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「人権に関する我々の時代における最大の問題は，もはやその基盤を確立することではなく，それを守ることである。」



11. 研究倫理の未来

研究倫理の未来についての私の意見は、既に述べたように、保健システムにおける開発製品へのアクセスと密接に関連しています。しかし他にも多くの課題、リスク、期待があります。ほんの数例について挙げるならば、モノのインターネット (IoT)、人工知能 (AI)、CRISPR、CAR-T、優生学に関する倫理です。こうした技術の開発が人類にとって何を意味するかについては多くの不確実性があります。どのように制御するのか、またどのような理由で制御すべきなのか、何も結論が出ていません。しかしもしそれを議論しなかったら、科学の進歩が今後現実になってからでは、さらに困難な問題となります。憂慮すべき事例の一つは、おそらく2020年中にイタリアの脳神経外科医が中国で最初の頭部移植を行うことです。彼は、この手術のための準備はすべて整っていると述べています。ヘルシンキ宣言、UNESCOの宣言、WHOガイドンス、その他の規範はそれらにいかにして立ち向かうことができるでしょうか。非常に多くの課題があり、すべての考えられる倫理と人権についてのリスク、そしてもちろん平等主義的な方法で実現しなければならないベネフィットの可能性について議論すべきであることは明白です。

12. ユニバーサル・パブリックヘルスシステム vs ユニバーサルヘルス・カバレッジ

ブラジルには、1988年の連邦共和国憲法、特に健康はすべての国民の権利であり国家の義務であるとする1つの条文に基づくユニバーサルな統一保健システム (Unified Public Health System : SUS) があります (Fig. 1)。SUSは2億1千万人のブラジル人に適用されるものであり、そのうち1億5千万人はこのシステムだけで管理されています。ブラジルは世界最大の母乳バンクネットワークを有し、臓器移植の件数は最大数であり、予防ワクチンの90%に資金提供し、最も重要なことは、これらはすべて国税で賄われ

Fig. 1 1988年ブラジル連邦共和国憲法と統一保健システムにおける実数

健康：

- 第196条 健康はすべての国民の権利でありその実現は国家の義務である。疾病その他の危害のリスクの低減を目指し、及び健康の増進、維持、開腹のための行動とサービスへの普遍的かつ平等なアクセスを目的とする、社会的及び経済的政策によって保証されなければならない。
- 第198条 保健活動と公共サービスは、地域化ごとの階層的ネットワークを統合し、以下のような個別の指令に従って組織された単一のシステムを構成する。
 - I－各自治体における単一のマネジメントを伴う地方分権
 - II－ケアのサービスを損ねることなく予防活動に優先順位を置いた包括的ケア
 - III－地域参加

第1項 Unified Health Systemは、第195条の示すところにより、国、州、市区町村その他の社会福祉予算により財政支援されなければならない。

https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/243334/Constitution_2013.pdf?sequence=11&isAllowed=y

(強調は筆者による。)

統一保健システム (Unified Health System : SUS) における実数：

- 30,000家庭医療チーム、13,000歯科チーム
- 40,000基本的医療ユニット
- 8,500公的病院、504,000床
- 17,000+救急施設

● 1億5千万人を超えるブラジル人の3/4は、SUSにおける治療費は無料

SUSの特徴と資金提供

- 世界最大の母乳ネットワーク
- 世界最大の臓器移植件数
- 予防ワクチンの90%の資金提供
- 国内がん治療の80%の資金提供
- すべての抗レトロウイルス薬と臨床検査
- すべての肝炎治療 (C型肝炎のプロテアーゼ阻害剤を含む)
- 血液透析の90%以上

地方自治体、州、連邦の資金のみで運用している。

ています。個人の資金が費やされることはありません。

ブラジルの保健システムの詳細については、*The Lancet*の特別号(2011年5月)に紹介されています (Table 11)。ここにおける結論の一つは、そのようなシステムを機能させ続ける政治的意志を持つことが重要であるということです。これは非常に興味深いことです。このような世界の変化に伴い、前述したように、国際連合は「ユニバーサルヘルス・カバレッジ」と呼ばれるものを擁護しているからです。2019年6月の東京での会議について言及しておかなければなりません。そこでは多くの発表者がユニバーサルヘルス・カバレッジの意味について議論しました。それはユニバーサルヘルス・システムとは同じ意味ではありません。前者は皆保険が国によって確立される可能性があることを意味します。これはすべての人々が必要とするものすべてにアクセスするための条件 (例えば、経済的) を備えることを意味しません。私の理論は、この国際連合が提案するユニバーサルヘルス・カバレッジを、カナダ、ブラジル、英国ですでに導入されている制度への移行へとアップグレードすべきというものです。

Table 11 *The Lancet* 2011年5月号のブラジル特集

ブラジル：健康の持続可能性と公平性に向けて

ブラジルの研究者 Cesar Victoraらは、本号の巻末論文で次のように結論付けている。「究極の課題は政治であり、すべてのブラジル人の健康の権利を確保するためにブラジル社会全体の継続的な参画を必要とする行動への希求を結論とする。」

Kleinert S, Horton R. Brazil: towards sustainability and equity in health. *Lancet*. 2011; 377(9779): 1721-2.

「グローバルヘルスとは、グローバルな民主主義に関するものである。しかし現在最大のニーズを抱える人々の持つ力と影響力は最も小さい。これを変革しなければならない。」

Richard Horton (編集者, *The Lancet*)

しかしながら

ブラジルの統一保健システム (Unified Health System : SUS) の範囲と資金を制限する圧力が高まっており、この包括的で無料のユニバーサルシステムをより限定的なユニバーサルヘルス・カバレッジ*へと転換することが目指されている*。

* WHO第67回総会では、加盟国に対し、各国の保健制度をユニバーサルヘルス・カバレッジへと移行させる計画を推進するよう奨励している。

13. ブラジル AIDS プログラムと統一保健システム²¹⁾

開発された製品への保健システムの中でのアクセスを確保することの必要性に対する議論の続きとしては、ブラジルの AIDS プログラムと統一保健システム (Unified Health System) が良い例です。AIDS 感染拡大の闘いと関連で、HIV (PLH) とともに生きるすべての人々が抗レトロウイルス薬を無料で利用できる権利があるとする法律が可決された1996年に、重要な成果の1つが起きました。これによってシナリオは完全に感染防御へと転換し、2019年には抗レトロウイルス薬が500,000 PLHを超え、その半数以上がブラジルで製造されました。この法律の数年前に、厳格に人権を尊重しあらゆる形態の偏見や差別への反対を伴う国家 AIDS プログラムが確立しました。このようにして抗 HIV 薬を提供するという決定は大胆な判断でした。当時、世界銀行はこの条項に反対する声明を発表しました。ブラジルのように複雑な大国では、不遵守による抵抗性ウイルス株の出現の重大なリスクがあるのでそのような政策を実行すべきではない、予防に専念し、治療を提供すべきではない、と主張したのです。その主張が間違っていたことを時の経過が証明し、ブラジルは世界の模範となりました。

これは、研究 (HIV を克服する医薬品の開発) から、国税で賄われる保健システムにおける現実のアクセスへと転換することに成功した実例です。

残念ながら、2019年1月現在には極右政府が就任し過去数十年で国が達成した健康、教育、人権の進歩の大部分が既に侵害されつつあります。これに先立ち2018年の法律では今後20年間の医療費を制限しています。これによって当然ながら高齢化した国民をケアするために必要な資源に悪影響を及ぼすことになるでしょう。

21) Greco DB. Thirty years of confronting the Aids epidemic in Brazil, 1985-2015. *Cien Saude Colet*. 2016 May;21(5):1553-64. doi: 10.1590/1413-81232015215.04402016.

http://www.scielo.br/pdf/csc/v21n5/en_1413-8123-csc-21-05-1553.pdf

14. 結語

14.1 結語としてのメッセージ

最後に、結語としてのメッセージを述べます。

1. 広く受け入れられる倫理的ガイドラインを開発することが必要不可欠です。そこに示される原則は、世界を代表する機関（UN/WHOなど）によってハーモナイズされ、承認される必要があります。生命倫理と人権に関するUNESCOの宣言とWMAによるヘルシンキ宣言の経験は、すべての国々によって国際的に支持される1つの研究倫理規範を作成するという実例として活用されるべきです。
2. 現在確立されている製品および将来の研究成果である製品への普遍的なアクセスは、国際連合によって発行される国際条約および決議を通じて実施されなければなりません。不平等を変更不能な現実として放置してはならず、我々は健康への普遍的なアクセスのために闘わなければなりません。それは人権と認められており、経済的な商品ではありません。
3. 倫理基準が引き下げられた場合には、それを後に元に戻すことは明らかに困難です。
4. より優れた予防法、より効果的でより安価な医薬品、およびより有効なワクチンに対する、議論の余地のないニーズがあります。脆弱性が際立ってはいない地域においてこうした目的での臨床試験を実施することが可能です。
5. 先進国と開発途上国双方のすべての研究者は、プロトコル開発から結果の臨床応用に至るまで、研究のすべての段階に参加する必要があります。弱者に該当する個人を組み入れることは、特別な正当性の立証と適切な保護を保証し、プロジェクトの目的がその人々のベネフィットを目的とする場合にのみ行われるべきです。
6. 研究におけるケアと治療へのアクセス権に関する議論は過去のものであり、研究参加者の試験終了後アクセスの権利の保証に関する論争は保健システムの中において、研究成果としてのあらゆる有効な製品へのアクセスを提供するという目的へと転換されなければなりません。
7. 最後に忘れてはならない重要なことは、私たちは今後発生する倫理的課題に備えて技術的進歩に関連して求められる可能性のある困難な決断（リスク、不平等、アクセス、コストに関するもの）に対するガイダンスを開発する必要があります。

14.2 成熟 (Emancipation) (Table 12)

引用と反証によって結語とします。ペロポネソス戦争について書いているThucyditesは、「不正義に曝されていない人が、不正義に曝されている人と同様に憤っている時にのみ正義が成立する」と述べました。

Table 12 Empowermentからemancipationへ

Thucyditesは、「不正義に曝されていない人が、不正義に曝されている人と同様に憤っている時にのみ正義が成立する」と述べた*。

“Empowerment”

*ペロポネソス戦争

私の反証：

「不正に曝され憤る人々が自らの権利のために闘うことができた時にのみ正義は勝利する」

“Emancipation”

彼は、不正の直接的な影響を受けていないけれども不公正の蔓延に対して激しく憤る人々が状況を変革すると述べたのです。私はこの言説に対する反証を仮説として述べます。「不正に曝され憤る人々が自らの権利のために闘うことができた時のみ正義は勝利する」。解決はトップダウンではなく、Down to Topでなければなりません。前者の引用は、米国人がエンパワメントとして定義しようとするものです。これは頻繁に唱えられます。「女性をエンパワメントしなければならない」というようなものです。誰も女性をエンパワーすることなどできません。女性も男性も、自らの権利のために闘う。そのために成熟 (emancipation) しなければなりません。「成熟」(emancipation) という概念は、ブラジルにおける極めて重要な教育学者である故Paulo Freireによって強力に主張された理念です。

<質疑応答>

栗原 ブラジルの試験終了後アクセスとプラセボ対照試験に関する強力な研究対象者保護そして人権の保護の立場に立った理念、そしてGreco先生のユニバーサルヘルズ・システムに向けた闘いに、深く敬意を表します。

弱者保護に関して質問します。正当な理由がない限りは弱者を研究対象とすることを促進するというCIOMS指針の逆転した理論についての先生のご見解はいかがでしょう。Kloiber先生は、研究に組み入れる誘引になるかもしれないという可能性も示唆されていました。旧来の「治療であるという誤解 (therapeutic misconception)」という考え方もあります。また、弱者の研究への組み入れを推進し受容し難いリスクに不公正に曝すトリッキーな考え方であるとも考えられます。私自身はCIOMS指針の考え方の唱道者の一人でもありますが、Greco先生のごような新たな理論に対するお考えをお伺いしたいと思います。

Greco それは大変重要な論点であり、Otmar Kloiber先生はこの数年間における弱者に関する大きな変化について言及していました。特に、極めて脆弱ということではない集団、例えば授乳中の女性、高齢者、子どもが、その特異性ゆえにあらゆる研究に参加しないほうがよいという考え方についてです。そうした考え方は変化しており、私の意見としては、良い方向に向かっていると思います。子供や高齢者を対象とする研究がなかなか許可されない状況がありました。医師はどうしたらよいのでしょうか。多くのリスクがあるにも関わらず成人の用量から外挿しなければなりません。このため、この変化は、こうした集団を組み入れることについての適切な配慮がなされていることを前提とするならば良いことであると考えます。そして、研究がこれらの集団に対して有用なものであるならば脆弱な集団を組み入れることになぜ問題があるのか。その正当性を認識しなければならない時に来ていると考えます。

Q (日本語によるWeb参加) プラセボ使用に関する議論について、ご説明いただけますでしょうか。

座長 渡邊 裕司 (日本語) 第一に、効果的な介入が存在しない場合には、プラセボ対照試験は倫理的に許容されます。しかし、効果的な介入が存在する場合のプラセボ使用については論争があります。



Greco先生は、それは許容できないと主張されています。これはヘルシンキ宣言2000年版の立場です。この場合にも、上乘せ試験であれば許容されます。

さらに、確立した介入が先進国で存在しているけれども開発途上国で存在していない場合のプラセボ対照試験についての論争があります。この点についてGreco先生は、ユニバーサルなヘルスケアアクセスが確立されるべきである、そのためにあらゆる努力をすべきと主張されています。

一方、再生医療など、特別な治療法についてプラセボ対照なしに実施されている領域があります。いかなる場合にも真にプラセボが許容できない例外的な状況なのか、はたして同時比較対照なしで有効性が評価できるのかを深く吟味すべきではないかと思っています。さらに、リアルワールド・エビデンス (RWE) の活用は、臨床評価手法の新たな展開としてさらに議論しなければならないと考えています。

栗原（日本語） 一点、解説として付け加えさせていただきます。ヘルシンキ宣言最新版では、プラセボ対照試験の許容条件の限界を「重篤または回復不能な害のリスクが増加しない」と設定しました。一方、CIOMS 指針2002年版ではこれと同様の文言を採用していましたが、2016年版では、「最小限のリスクを僅かに超える」に変更しました。

ブラジルはヘルシンキ宣言2000年版と同じ方針を採用しています。それは、確立した介入が存在する場合にはプラセボ対照を許容しないというものです。つまり現行のヘルシンキ宣言よりも高い被験者保護の基準を採用しているということです。Greco先生によれば、ブラジルでは必要な臨床試験を実施する上で何ら問題は発生していないということです。一方、多くの人々が2000年版では必要な臨床試験が実施できないと主張しています。これはまだ論争が継続中の問題ということになります。

* * *

Invited lecture

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

The Past, Present, and Future of Ethics of International Health Research: Research as a stepping-stone to Universal Public Health Care Access

Dirceu Greco

Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics,
Federal University of Minas Gerais

Organized & Chaired by:

Kazutaka Shimoda, Hiroshi Watanabe

Organized & Translated by: Chieko Kurihara

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

Abstract

Clinical trials have seen a constant expansion since the second half of the 20th century. This increase has been especially related to the need to perform large-scale phase III efficacy trials, usually originated in developed countries, with the globalization of pharmaceutical industries expanded worldwide. The first objective of this presentation is a review of the past, present and a glimpse at the future possibilities of human research. There has been many unethical issues in the past history of human research even with the existence of many international ethical guideline. And one of our roles as researchers and bioethicists is to understand the implications of this past history, critically evaluate the present and join efforts to construct an international infrastructure to ascertain that future research involving humans is ethical and protect human rights.

The evaluation of the risks of such an expansion especially in developing, more vulnerable countries will be discussed. Many contentious concerns have emerged with this expansion. These include the risks of double standards in clinical trials, especially in developing countries: for example, trials not permissible in industrialized countries may and actually have been performed in the developing world, where local vulnerability may facilitate pressures to water down prior gains, such as the clear statement in the 2000 version of the Declaration of Helsinki related to post trial access and restrictions to placebo use.

As a second objective, it will be considered that these concerns have provided an unique opportunity to discuss the role of health research in the much more important issue of universal public health care access for all.

Universal public health care access for all: it will be defended that the debate whether clinical trial participants anywhere in the world should have access to adequate and equal medical care is dated. The unequivocal rights of trial participants to post-trial access must be substituted with a more urgent objective of providing access to all efficacious products of research in public health.

In conclusion, I argue for the approval of an unique research ethics document, which should sanctioned and ideally embedded in an international covenant and/or resolution, issued by the United Nations – it must include the right to access post-trial to efficacious and effective research products.

I also argue for a joint effort to achieve, not only an universal health coverage but to a really universal public health system for all, asserting that the status quo of inequality must not be an immutable fact. This would make it crystal clear that Health is human right and not an economic commodity.

Key words

vulnerable population, post-trial access, placebo-controlled clinical trial, human right, emancipation