

Round table discussion

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：
フォローアップ・セッション*1

Part 1 総合討論

(2019年12月5日(木) 於：京王プラザホテル, 東京)

Part 2 試験終了後アクセスと試験終了後ケア

(2019年12月4日(水), 5日(木) 於：京王プラザホテル, 東京)

招聘講師

Otmar Kloiber, 世界医師会事務総長**Dirceu Greco**, Minas Gerais連邦大学 感染症学・生命倫理学 名誉教授

ラウンドテーブル参加者

Maria Victoria Perottino¹⁾,渡邊 裕司²⁾, 今村 恭子³⁾, 山本 洋一⁴⁾, 松山 琴音⁵⁾, 齊尾 武郎⁶⁾, 栗原千絵子⁷⁾

- 1) 薬剤師, ガバナンス・リスク・コンプライアンス専門家
- 2) 浜松医科大学 理事・副学長
- 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
- 4) 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部臨床研究センター センター長
- 5) 日本医科大学医療管理学 特任教授
- 6) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科
- 7) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

訳 栗原千絵子

Presidential Symposium in the 40th Annual Scientific Meeting
of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2019International collaborative research and new trends of research ethics:
Follow-up session

Part 1 General Discussion (Thursday, December 5, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

Part 2 Post-trial access and post-trial care (December 4 and 5, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

Invited lecturers

Otmar Kloiber, Secretary General, World Medical Association**Dirceu Greco**, Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics, Federal University of Minas Gerais

Discussants

Maria Victoria Perottino¹⁾,**Hiroshi Watanabe**²⁾, **Kyoko Imamura**³⁾, **Yoichi Yamamoto**⁴⁾, **Kotone Matsuyama**⁵⁾, **Takeo Saio**⁶⁾, **Chieko Kurihara**⁷⁾

- 1) Pharmacist; Specialist in Governance, Risks and Compliance
- 2) Professor, Executive Director / Vice President, Hamamatsu University School of Medicine
- 3) Project Professor, Social Cooperation Program of IT Healthcare,
The Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 4) Director, Academic Clinical Research Center of Osaka University Hospital
- 5) Professor, Department of Health Policy and Management, Nippon Medical School
- 6) Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital
- 7) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Translated by Chieko Kurihara

抄録

本記事のPart 1は、2019年12月4日東京で開催された第40回日本臨床薬理学会学術総会会長企画シンポジウムの招聘講師である世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiber, Minas Gerais連邦大学名誉教授Dr. Dirceu Grecoを招いて翌日12月5日に設けたラウンドテーブル・フォローアップセッションの記録である。ブラジルからのゲスト参加者としてDr. Maria Victoria Perottino, 日本からの参加者として渡邊裕司, 今村恭子, 山本洋一, 松山琴音, 齊尾武郎, 栗原千絵子が, それぞれの関心のあるトピックについて問題提起し, 研究倫理に関して直面する問題と将来の方向性を展望し下記のような論点について議論した。データを活用する研究とプライバシー保護, 試験終了後アクセスとユニバーサル・ヘルス・システム, 患者・市民参画と倫理委員会, インフォームド・コンセントとパターナリズム, 研究データ二次利用とブロード・コンセント, 第I相試験と研究終了後ケア, 利益相反, 最善と証明された介入とプラセボ対照試験, などである。

世界医師会による「ヘルシンキ宣言」(DoH), 台北宣言, CIOMS (国際医学団体協議会) による「人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針」などの国際文書に示された重要な原則についても深く議論した。

Part 2は, 別の機会に行われた招聘講師との議論の記録であり, 「試験終了後アクセス」「試験終了後ケア」に焦点をあてたものである。

この議論の記録が研究倫理の将来に向けた発展に寄与することを願う。

キーワード

臨床試験, リアルワールド・データ, 被験者保護, 医療倫理, 健康権

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48(1) : 61-94.

*1 本記事のPart 1は、2019年12月4日の会長企画シンポジウムに続いて翌日5日に開催され、一部は他の機会に参加者の一部のみが参加して追加的に議論された内容も含んで編集している。Part 2は、別の機会に行われた招聘講師との議論の記録である。12月4日の会長企画シンポジウムは、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て開催した。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

Part 1 総合討論

1. はじめに

渡邊 裕司 昨日開催されたOtmar Kloiber先生、Dirceu Greco先生をお招きしての正式な会長企画シンポジウムに続いて、本日は追加的に研究倫理に関する議論の機会を設けることになりました。お二人の先生をここにお招きできたことを大変光栄に思います。本日の参加者は皆、研究倫理の将来の方向性に深く関心を持っています。このため、世界医師会(WMA)の「ヘルシンキ宣言」(DoH)2013年版、またCIOMS(国際医学団体協議会)の「人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針」(CIOMS指針)は2016年に改訂されましたが、それらの将来の方向性について関心を抱いています。いずれも、大変に重要な国際的合意文書だからです。

まず最初に、ゲストのお二人の先生に昨日のセッションをフォローする形でコメントをいただけたらと思います。次に、参加者の皆さんに自己紹介をしていただき、質疑応答・議論へとつなげてゆきたいと思っています。自己紹介の間に、それぞれの皆さんが関心を持っているトピックについても述べていただきたいと思っています。私自身は、研究倫理と関連した短い発表をさせていただきたいと思っています。また、本日は参加できませんでしたが本日のトピックと深く関連した活動をされている方々の活動について、栗原千絵子先生よりご紹介があります。

では、Kloiber先生、Greco先生からお願いします。

2. シンポジウムのフォローアップコメント

Otmar Kloiber 「ヘルシンキ宣言」については、再度ここで確認しておきたいと思っています。何についての宣言であり、また何についての宣言ではないのか、ということです。

まず、ヘルシンキ宣言は医師の責務全般についての一連の文書の中に位置付けられているということが重要です。そのみで成立しているわけではなく、宙に浮いているのでもありません。医師に求められる責務の体系の中にしっかりと根付いたものであり、その体系はヘルシンキ宣言以前にも存在しており、現在もその基盤となっています。ヘルシンキ宣言は医師に向けられたものですが、研究に従事する他の関係者からも関心が寄せられています。WMAは医師の組織なので、他の専門家に対してその義務についての助言をすることは任ではありません。それは各々の専門家が行うべきことです。しかし、医師以外の人々がヘルシンキ宣言を引用したりそれに従おうとすることは歓迎します。

ヘルシンキ宣言は一つの原則文書であり、法律ではなく、WMAとしての執行権限はありません。私たちは規制または管理権限を持っていません。ヘルシンキ宣言はメニューのようにその中から選択して実施するものでもありません。すべての条文が互いに連動しあって機能しています。特定の状況において一部の条文を選択できるというものではないのです。

ヘルシンキ宣言は、第一に研究対象者の保護に関する文書であり、そして第二に研究の推進に関する文書です。1964年に初版が採択された際には、研究の推進に重点が置かれ、第二に保護に重点が置かれていたかもしれませんが、両者は非常に密接に関連しています。なぜなら、保護は第一に対象者を守ることであり、不当な扱いを受けたり危険にさらされたり搾取されたりすることを防ぐことを意味します。しか



Otmar Kloiber, MD, PhD. 世界医師会事務総長

し保護は研究者にも向けられたものであり、何か悪いことをしている、患者や研究対象者を搾取しているのではないか、という疑念から守るということの意味です。そして非常に重要なことは、弱者が搾取されることから保護しています。

1964年以降、ヘルシンキ宣言は医学研究への信頼を構築する上でこの目的を果たしてきたことを明確に示すことができます。このメカニズムは時間の経過とともに進化しました。最初は科学的な方法論の正確さに依拠していましたが、それは今日に至り発展を重ねます複雑化しています。最初の大きな課題は、1964年の初版に記述されたインフォームド・コンセントでした。1975年に倫理委員会による承認が盛り込まれました。その後の改訂で、情報共有と、正義に対する要求が提起されました。正義の要求は、試験終了後のアクセスにおいて、またプラセボ対照試験において提起された問題です。

ヘルシンキ宣言は、臨床試験に限定されるものではなく、広く人間を対象とした実験に向けられたものですが、過去100年間における特定可能な個人の研究対象者を想定した古典的な設定に基づいています。2000年版以降、個人特定可能なデータを用いる疫学研究が含まれるようになりましたが、保健制度に関する研究は対象外です。もちろん、予防研究などは領域がオーバーラップします。予防研究は、人口学的研究と個人を対象とする研究の両方の側面があるためです。

「ヘルシンキ宣言は改訂されるのでしょうか？」という質問については、改訂があることは確実です。しかしいつになるかはわかりませんが、次の改訂プロセスについて議論し始める時が来ました。今後2年間のうちに改訂プロセスがスタートするだろうと考えています。

Dirceu Greco 私の立場は少し異なります。というのは、私はCIOMS指針の最新改訂(2016年)のワーキンググループのメンバーでしたが、CIOMSを代表する立場ではないからです。私には少なくとも二つの重要な立場があります。最も重要なのは、私は開発途上国であるブラジルの生命倫理学会の会長を務めているということです。もう一つは、2018年以降、UNESCO(国連教育科学文化機関)の国際生命倫理委員会(IBC)のメンバーであるということです。そして今回の重要な会議に招いていただいた理由の一つは、過去3年間にCIOMS指針の最新改訂に直接参加していたことによります。

ヘルシンキ宣言の以前の改訂プロセス(2000年から2008年まで)に関しては、私はブラジル国家医学評議会の代表団のメンバーとして参加しました。非常に重要な局面に遭遇しました。1つは2000年版の採択です。その後、2004年にWMA本部での複雑な会議でKloiber先生に会い、ヘルシンキ宣言に対する明確化のための注記について議論しました。WMAが明確化のための注記を追加したのは初めてのことで(2002年と2004年)、2000年版の成果(プラセボの制限と試験終了後のアクセス)であると私がみなしているものへの対応として追加されたものです。その後、2008年改訂(ソウル)の際にも、ブラジル国家医学評議会の代表団とともに出席しました。

しかし私が過去35年間闘ってきたのは、保護、アクセス、そして正義のためです。医学部を卒業し内

科の研修を終えた後、ブラジルの外（米国および英国）で臨床免疫学のフェローシップで研究に従事し、数年後にブラジルに戻りました。その後1980年代初頭までにブラジルでHIV/AIDSの流行が拡大しました。私は免疫学者なので、感染症が非常に近い専門分野であることは明らかでした。この流行に立ち向かうために、Belo HorizonteにあるMinas Gerais連邦大学にHIV/AIDSに感染するリスクのある人あるいはHIV/AIDSとともに生きる人々を受入れるためのブラジルで二番目の外来施設を開設しました。それは1985年のことで、今でも我々皆が憶えているように、当時はHIVに対する効果的な医薬品はありませんでした。私たちにはなすすべがありませんでした。HIVとともに生きる人々において頻繁に発症する日和見感染症を治療することしかできませんでした。AZTが利用可能になった1987年まで、私たちにできることは何もなかったのです。当時は誰もが同様でした。

その当時から、極めて困難な感染症と闘いながら

生きていく若い患者と死亡率についてもすべて話し合いながら対応する診察では、医師に伝えられるあらゆる情報を、特に男性と性交渉を持つ男性に対する偏見がある中でいかにして秘匿するか、といった複雑な問題と直面することになりました。こうしたことのすべてが、ブラジルにとってはもう一つの歴史的出来事とともに起こりました。1985年にはブラジルにおいて軍事独裁政権が終焉したのです。歴史の変わり目にあって、再び正義について、アクセスについて、民主主義について、議論することができるようになりました。それがAIDSの感染拡大と同時に起こったのです。生命倫理は、これらすべての本質的な部分です。私は今でも多くの患者を診ています。幸いなことに今は患者に対して、この国では国が治療に必要なものすべてを提供できることを伝え、指示どおりに治療すればHIVのない人と同じように健康で生産的な生活を送ることができるでしょう、と説明することができます。

HIVとともに生きる人々の治療とケアに関するこの大きな変化は、外から与えられたものではありません。治療へのアクセスを確保するために、様々なグループ（研究者、医療専門家、NGOなど）から多くのプレッシャーがありました。当時のNGOの多くは、必要な医薬品が早く入手できるようにと迫っていました。彼らは米国FDAや欧州EMAなどあらゆる方面に圧力をかけ、少しでも早く医薬品を入手しようとします。いずれにしてもこうしたことのすべてを念頭に置いて、私は研究倫理にも関わってきました。ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論に加えて、UNAID/WHOによる「生物医学的HIV予防試験における倫理的検討事項」(2007年)の作成にも参加しました。このガイドラインは現在改訂中です。

1996年、HIVに対する三種併用療法が使えるようになった直後に、ブラジルではHIVに感染しているすべての人々が、ガイドラインではなく法律によって、彼らにとって有用である可能性のあるすべての薬物へのアクセス権を持つべきであると決定しました。当時ブラジルは経済不況のただ中にありましたが、そうした状況にあっても、健康は商品でなく権利であるという決定でした。生命倫理、免疫学、感染



Dirceu Greco, MD, PhD,
Minas Gerais連邦大学 感染症学・生命倫理学 名誉教授
ブラジル生命倫理学会会長 (2019-2021) ; UNESCO国際生命倫理委員会委員・副議長 (2018-2021)

症に関与しつつ、2010年にはBrasiliaにおいてブラジルAIDSプログラムのディレクターとなりました。

重要なことは、健康が権利であると考えらるなら、臨床試験が終了して有効であると証明された製品は利用可能 (available) とし、適切な価格で提供される (affordable) ようにしなければならない、ということです。利用可能という言葉自体は良いものではありません。薬がそこにあっても、それだけでは薬を最も必要とする人には届かないからです。開発された製品は、それを必要とするすべての人々が、理想的には公的保健財源によりその制度を介してアクセスできるようにしなければなりません。

このため私の主張は、医薬品を利用可能とすべき、というそれだけで終わる一部の人の主張とは異なります。多くの場合、誰が支払うのか、いかにして本当に必要とする人々に届けられるのか、については考慮されていません。ブラジルのような複雑で格差の広がる国での出来事をここでお伝えしたいのです。研究倫理に関する2012年12月の「決議466」は、試験終了後のアクセスは研究参加者にとって疑いの余地のない権利であり、開発された製品はスポンサーからそれを必要とするすべての人々に無料で提供されなければならないことを明確にしました。このことは、同様の状態にある他の国、あるいは世界全体に示すべき実例といえるかもしれません。

3. 正義の原則と臨床科学の近年の発展

渡邊 お二人の先生から、重要なコメントをいただきまして大変有難うございます。ではここで、私自身の研究倫理に関する関心についてお話しさせていただきたいと思います。臨床試験からのエビデンス生成に関する学術的な論点について簡単にお話しします。

はじめにある症例について考えてみたいと思います。61歳男性で6か月前に心筋梗塞を発症した患者です。24時間ホルター心電図で心室性期外収縮が認められましたが、不整脈と関連した症状はありません。この患者にどのように対応したらよいでしょうか。複数の観察研究の結果により、心筋梗塞を発症した患者における心室性期外収縮の発生は、突然死を引き起こす危険因子となることが示されています。この観察研究が示す知見から、抗不整脈薬は、不整脈を伴う心筋梗塞患者の突然死のリスクを低減する可能性があるという仮説を提示するのはリーズナブルだと思います。

この疑問に回答するために、Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) が実施されました。その結果は、抗不整脈薬であるencainideまたはflecainideにおける生存率は、プラセボよりも有意に低いというものでした。この結果から、この試験のencainideまたはflecainideを含む部分は中止されました。我々はCASTから多くのことを学びました。CASTは、不整脈を伴う心筋梗塞患者における抗不整脈治療の効果を評価し、クラス1Cの抗不整脈薬であるencainideとflecainideが、死亡率を増加させる可能性を示しました。CASTにより、心筋梗塞の患者にはクラス1Cの薬剤を使用すべきではないという勧告が導かれました。CAST以前は、心筋梗塞患者に対するこの種の治療は標準的に実施されていましたが、CAST以降、これら薬剤の使用が回避され多くの命が救われたのです。

この経験から、必要なのは理論から導かれた仮説ではなく、科学のおよび倫理的な正当性を備えた臨床研究から得られたエビデンスであることを学びました。科学的頑健性のためには、ランダム化とブラインドまたはマスキングによる交絡因子の制御など、バイアスを最小限に抑えるためのいくつかの方法が求められます。ビッグデータやリアルワールド・データ (RWD) を使えるようになって、こうしたバイアスを最小限に抑える努力は常に大変に重要です。また、臨床試験は未解決の研究設問に対する回答を導き、貴重な情報をもたらすわけですから、仮説が否定されても、「negative result」というものはないと考えています。この観点で研究者のマインドセットを変える必要があり、人材育成も求められます。

人材育成のために、ヘルシンキ宣言やCIOMS指針などの倫理原則を学ぶことは有用です。また、Belmont Reportもあります。Belmont Reportには3つの原則があり、そのうちの1つが「正義」です。Greco先生は昨日の講演の中でも正義について多くのことを述べられました。正義の原則は、研究の恩恵を受けるべきなのは誰か、どこにおいてそれが緊急であるかを問いかけます。これは、研究におけるベネフィットとリスクの配分の公平性という意味での正義の問題です。それは、裕福な人々と貧しい人々、先進国と開発途上国の間だけの問題ではありません。私たちは常に医薬品、医療機器を使用しています。これらは過去に行われた臨床試験からの贈り物 (gift) です。私たちが過去の臨床試験の恩恵を受けているのであれば、私たちがまた未来のために、臨床試験を通じて報いるべきだと思います。

また、私たちは現在何が起きているのかについても学ぶ必要があります。コンピューター、モバイル・デバイス、ウェアラブル、その他のバイオセンサーの使用が急激に加速し、これらにより膨大な量の健康関連データが保存されています。RWDには、電子健康記録、診療報酬請求、製品と疾患の登録、家庭での使用を含む患者が生成するデータ、およびモバイル・デバイスなどの健康状態を伝達する他のソースから収集したデータが含まれます。RWDは、臨床試験のデザインと実施を変革し、ヘルスケア環境でそれを研究することでこれまで気づいていなかったような設問に対しても回答をもたらす可能性を秘めています。さらに、新しい分析方法の開発により、これらのデータを分析し、分析結果を医療製品の開発と承認に活用できる可能性があります。

ICH E6およびE8は、今まさに現代化のための「リノベーション」が行われています。これらは医薬品のライフサイクル全般を対象としています。今後多様なタイプの研究が、様々な目的とデザインで実施されるようになるでしょう。個別の研究の目的と、全体的な開発計画における研究のポジショニングに応じて、様々なデータソースが用いられることになるでしょう。リアルワールドに存在するビッグデータは、バイオインフォマティクスによって予想もしなかった要素間の関係性を示唆しうる大きな可能性を秘めており、基礎研究における新薬ターゲットの発見につながります。現



渡邊 裕司 浜松医科大学 理事・副学長
日本臨床薬理学会前理事長



CAST試験と正義の原則、研究方法論の将来の方向性についてのプレゼンテーション



Maria Victoria Perottino
薬剤師，ガバナンス・リスク・コンプライアンス専門家
(ブラジル)

在，リバース・トランスレーショナルリサーチが非常に重要になっています。基礎研究の成果を日常臨床につなげるベンチからベッドサイドへのトランスレーショナルリサーチだけでなく、今後は臨床データから示唆された知見を創薬などの基礎研究に戻すリバース・トランスレーショナルリサーチも同様に重要となってきます。トランスレーショナルリサーチとリバース・トランスレーショナルリサーチの好ましい循環によって新たなエビデンスが生み出されるかもしれません。

RWDは、新たなエビデンスを生成するためのトランスレーショナルリサーチとリバース・トランスレーショナルリサーチの双方向の開発戦略を可能にします。研究倫理も、このような科学的な進歩を反映し、発展していくことを期待しています。

4. 参加者自己紹介

栗原千絵子 渡邊先生，有難うございます。倫理原則を議論するにあたっての科学的基盤についてのプレゼンテーションをいただけたと思います。正義の原則は、本日議論すべき多くの課題に関連している大変重要な原則です。

次に、参加者の皆さんに、自己紹介を兼ねて、関心を持っているトピックスについてお話ししたいと思います。まず、ゲストの一人である Maria Victoria Perottino 先生からお願いいたします。

Maria Victoria Perottino この貴重な会議にお招きいただき有難うございます。私はブラジルから来ました。プライバシーの権利は、多くの場合に第三者からは忘れられている個人の最も奥深いところにある自己を保護し、自身の個人情報について他者から見られる、または何かをされることを許可する権利です。世界人権宣言と多くの国の憲法によって明確に定義された原則がいったん脅かされると、人々のプライバシーと自己情報コントロール権に対する懸念は倫理的な問題となります。

昨日のプレゼンテーションでは、プライバシーの権利と関連する議論がありました。ブラジルの大手ヘルスケア企業で働いている薬剤師として、私はこの機会にこの問題についての懸念を表明したいと思います。

個人データは、臨床試験などの研究だけではなく、様々な産業界で日常的に広く利用されています。AI（人工知能）などの技術分野やこれらの企業によるデータ収集の進歩は現実のものです。多くのヘルスケア企業は、個人情報や機微情報を含む巨大なデータバンクを既に所有しています。非常に重要なのは、企業はデータバンク（ビッグデータ）を所有しているけれども、データ自体はそれら企業に帰属しているのではなく、データを提供した個人に帰属していることを繰り返し認識することです。これらのデータバンクを使用して、健康予防プログラムや健康政策のための新たな製品を開発することは現実に行われており、必要であり、もはや防止あるいは回避することはできません。しかし、決定的に重要な問題は、収集されたデータを倫理的に使用する方法です。ほとんどの場合、データはそれを収集した後に行われる研究に使

用され、この収集は、私たちが回答を探す設問が明らかになる前に行われたものです。このことは、個人が自分のデータが使われていること、その使われる目的について、知らないことを意味します。

ブラジルでは、GDPR（一般データ保護規則）に類似した新しいプライバシー法（Lei Geral de Proteção de Dados : LGPD）が2020年8月に施行されます。しかし、企業や社会全体はこの法律の影響について準備ができておらず、また気づいていない場合があります。個人データのガバナンスは、多くの企業にとって大きな未知の領域であり課題です。個人情報や機微情報を収集しデータバンクに蓄積される情報の利用を正当とする倫理的および法的根拠はまだ明確ではなく、個人がデータの使用に同意しない可能性はあり、それは個人の権利です。そのため、以下のようなことを含んで、これらに限定されませんが、こうした問題を詳細に議論する必要があると考えています。すなわち、どのような可能性と責任があるか、いかに明確に事前に伝えるか、いかにして個人が自分の権利を理解していることを確実にするか、いかにして、収集後長い時間を経て個人データや機微データを保存しその使用を正当なものとするか、いかにして本当の意味でプライバシーを保護し、スティグマ化を回避するか、といったことです。

栗原 有難うございます。 EUデータ保護規則の問題はとても重要で、データにより導かれる臨床科学を考える際の法的なバックグラウンドの1つです。ブロード・コンセントやデータ共有について議論する際に、欧州連合（EU）による要件を考慮に入れる必要があります。日本においても、研究者がEUのグループとデータを共有する場合にはそのことを検討しなければなりません。

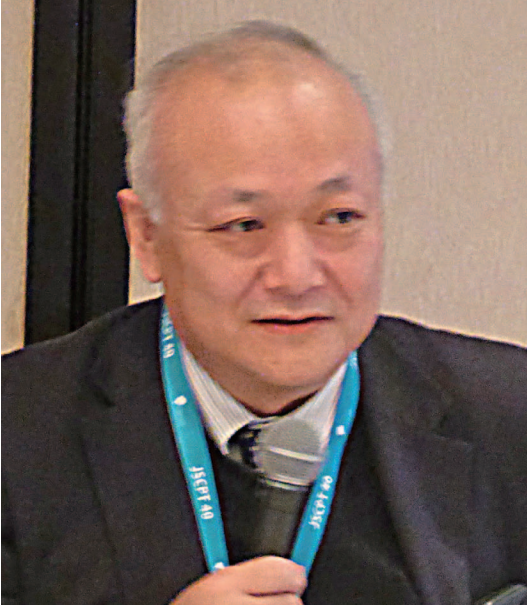
私は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構に勤務しています。私の専門は研究倫理です。私は所属機関の研究倫理委員会の副委員長を務めています。また、医学研究の監査やモニタリングにも携わっています。最近では、神奈川歯科大学の特任教授として、同大学の研究ガバナンスシステムを構築する仕事にも携わるようになりました。日本の規制やヘルシンキ宣言を読むことは私の日常業務です。

私はおそらく日本でただ一人の、あるいは稀な中の一人の、ヘルシンキ宣言とCIOMS指針について継続的な教育を提供している者と言えらると思います。というのは、多くの日本の研究倫理の専門家は、日本の規制によって規定される詳細な手続きについて教育を提供しなければならないためです。私自身もそうした教育に多くの時間を費やしています。CIOMS指針は日本の研究者共同体にあまり知られていません。ヘルシンキ宣言はとてもよく知られていますが、多くの人々は中身については知らず、名前を知っているだけです。私は皆がこれらの国際文書が示す重要な原則とエッセンスを理解してほしいと強く願っています。それが今回のようなセッションを設けた動機でもあります。

今村 恭子 私は整形外科医としての研修を受けました。現在、東京大学の「ITヘルスケア社会連携講座」の特任教授をしています。IFAPP（International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians



今村 恭子 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
国際製薬医学会（IFAPP）代表理事（2018-2020）



山本 洋一 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
臨床研究センター センター長

and Pharmaceutical Medicine：国際製薬医学連合会)の代表理事でもあります。東京大学の講座は、臨床試験への患者・市民参画と医薬品開発におけるモバイルヘルスの活用を促進することを目的としています。臨床研究と医薬品開発に関する患者教育を支援する中で、研究倫理に対する理解と共感が様々に異なることを感じています。研究倫理は常に専門家のホットな話題となっていますが、患者不在で議論されることがしばしばあります。

患者とその家族は重要なステークホルダーです。最も重要なのは社会そのものです。臨床試験終了後のアクセスや意思決定への患者参画について話す時には、常に社会の十分な理解と支援を得ることが重要です。最終的に開発された医薬品や医療機器に対しては誰かがコストを支払わなければならないので、無料で提供されるわけではないからです。この種の議論を社会において喚起する努力が必要です。

私共の講座は薬学系の大学院にあります。日本では大量の医薬品を消費しています。ちょうど今週、政府は本年（2019年）の医療費総額を減額するという方針を決定しました。幸いなことに、医師が受け取る診療報酬は前年よりも増額されるということです。製薬企業の収入は減額します。政府は、医薬品の価格と医師の診療報酬との間で微妙なバランスを取ったわけですが、これは、パブリックヘルスにおける医療費の配分に関して常にみられる光景ですが、日本では、薬剤師が患者との効果的なコミュニケーションをとるためにより積極的な役割を果たすことがますます期待されています。

政府はジェネリック医薬品の使用をますます奨励しています。薬剤費は非常に急速に減少していますが、薬剤師による管理コストは増加しています。日本の厚生労働省と私たちのような大学の薬学部では、より効果的なコミュニケーションスキルの教育を試みています。薬剤師は、処方医と情報を共有する必要があります。このため、製薬医学医師のグループとともに活動するだけでなく、薬剤師、看護師、またコミュニティにいる他のケアマネージャーとの協力を広げていこうとしています。

日本について特徴的なことの1つは、いくつかの例外的なケースはあるとしても、原則として新薬の承認と保険収載がほぼ同時に行われるということです。その意味で、患者は臨床試験終了後のアクセスのために戦う必要がありません。しかし、日本の文化的な特徴として、日常診療における患者の立ち位置というものがあります。日本には患者の権利章典はありません。研究対象者の保護を責務とする行政機関や部門はありません。日本のGCPによって研究対象者は保護されるので、患者は保護を求めて戦う必要はありませんが、患者は効果的に意見を述べる必要があるとされています。ところが、患者たちは何をすればよいのか分からないのです。それは、医薬品がどのように製造され、流通しているのか、有効性と安全性についてどのように規制されているかを知らないからです。私たちは多くのことを患者たちと共にする必要があります。

山本 洋一 私は大阪大学医学部附属病院の臨床研究センターの教授／センター長です。私は脳神経内

科医としてキャリアをスタートしました。約3年間フランスで神経科学の基礎研究に従事していました。日本に戻ってから、克服し難い難病、特にALSの新薬の探索に挑戦したのですが、当時の日本は新薬開発のための基盤が非常に脆弱でした。そして私は基礎研究者、臨床の神経内科医から、先進的臨床研究センター設立へと、本務を転換することになりました。また、昨年まで被験者保護室の室長も務めていました。私たちは、臨床研究の推進と同時に被験者の保護のバランスをとる必要があると常に考えています。なぜなら両者は密接に関連しあっており、同時に両方のことを達成しなければならないからです。

松山 琴音 私は東京の私立大学である日本医科大学の教授をしています。背景は薬剤師です。現在、IFAPP (International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine : 国際製薬医学連合会) の理事をしています。私の専門は臨床薬理学ですが、現在大学では医療管理学の教室に従事しています。この大学のIRB マネージャーであり、IRBの代表責任者でもあります。

IRB マネージャーの観点から、生体試料またはデータの利用に必要な可能性のあるブロード・コンセントの問題に大変興味があります。台北宣言はバイオサンプルとデータを扱っています。研究の文脈でブロード・コンセントをどのように扱うべきかは、ヘルシンキ宣言では明確ではありませんが、台北宣言で議論されています。2つの宣言の狭間にある、臨床試験で被験者から得られた試料やデータの利用におけるブロード・コンセントやその他の主要な問題について、関心を抱いています。

齊尾 武郎 私は病院で内科と精神科、民間企業で労働衛生を実践しています。医療倫理は私の毎日の日常業務であり、理論や原則を日常診療にいかに応用できるかに大変に興味を持っています。私は、日本における「根拠に基づく医療 (EBM)」ムーブメントの唱道者の一人です。EBMを推進するために、数多くのワークショップを開催したり、日本語ですが書籍や論文を出版したりしてきました。主としてそれは学術研究者というよりむしろユーザー、臨床家を対象としたものです。私が研究の倫理と科学について批判的である理由は、倫理的で科学的に頑健な研究結果だけがユーザーにとって価値があり、患者のケアの改善に寄与しうるからです。

栗原 ここで、このセッションに参加してほしかったのですが他の用務のために参加できなかった何人かの方々をご紹介します。

まず、京都大学名誉教授である**福島雅典先生**です。福島先生は大学発の医療製品の開発を医薬品医療機器法に基づいて進めるための確固とした基盤を確立するという仕事に集中的に従事されてきました。これによって「試験終了後アクセス」が達成されているのです。福島先生は、公益財団法人先端医療推進財団の中にある医療イノベーション推進センターのセンター長です。TRIと呼ばれる大変に有名な組織です。京都大学教授に任命される前、福島先生は医療事故訴訟を通じてインフォームド・コンセントの概念の日



松山 琴音 日本医科大学医療管理学 特任教授
国際製薬医学会 (IFAPP) 理事・倫理作業部会委員

本における確立のために闘われました。インフォームド・コンセントの概念が日本に導入されたのは1990年代のことであり、日本は大変に遅れています。福島先生は、トランスレーショナルリサーチの倫理的問題にも取り組んでこられました。現在、大学発の厳格な製品開発基盤を確立されたという業績は、ヘルシンキ宣言において熱い論争が続いた「試験終了後のアクセス」という課題の達成でもあります。福島先生は「試験終了後アクセス」という言葉を使ってはおりませんが、臨床試験を開始するからには、製品の承認取得を達成しなければならない、と主張されています。論文を書くためだけに行うような臨床研究は無意味である。研究の最終的な目標は、患者の治癒と疾病の克服でなければならない。これが、福島先生が主張され続けていることです。このことが、今日ここで福島先生をご紹介したいと考えた理由です。

次に、**Simon Croft**先生です。Croft先生は、ロンドン大学衛生・熱帯医学大学院感染症・熱帯病研究科の教授であり、Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi) の設立準備に関わった後、研究開発本部長を務めました。その後2011年よりDNDiの科学諮問委員会の委員を続けています。DNDiは、医薬品を必要とするけれども顧みられないままになっている人々のための薬を開発する非営利、非政府機関です。彼らは、製品開発パートナーシップ (PDP) と呼ばれる、創薬シーズの探索、非臨床および臨床開発から製品承認に至るまで世界中の人々をネットワーク化する製品開発システムを確立しました。彼らはコミュニティの参画という非常に強力な戦略を持っています。試験終了後のアクセスについて考える際の非常に良い例だと思います。DNDiの活動をここで紹介することは公式に認められたものではなく、私がこの方たちの活動を座談会などの形で刊行する編集作業に度々携わってきたことから、ここに紹介したいと思いました。

次は**椿 広計**先生です。椿先生は統計数理研究所の所長です。この機関は統計学を専門とする日本におけるユニークな国立研究機関です。先週、私は別の用事があって椿先生を訪問しました。その時に、椿先生は健康マネジメントの大学院における臨床試験方法論の教育に携わっておられる中でヘルシンキ宣言におけるプラセボ対照試験の倫理について継続的に扱ってこられていることを私に話されました。椿先生は強い意見を持っておられます。私におっしゃったのは、倫理規範の歴史的進歩は、以前のバージョンよりも常に個人の権利をより尊重するものになってきているということです。椿先生は臨床試験と環境科学の両方に深く関わっておられ、地球環境保護施策の将来効果は臨床研究の結果よりも不確実性が大きい、それでも予防原則 (precautionary principles) を考慮し、徐々に将来世代への不確かな倫理配慮が浸透している。それに比べれば臨床研究はより厳格な被験者保護を求めるのが歴史の必然だと言われました。ヘルシンキ宣言のプラセボ条項は、倫理原則としては非常に稀な後退を示している、と述べられました。椿先生はヘルシンキ宣言2000年版を支持し、CIOMS指針2016年版に対しては敬意を表するというものでした。椿先生はプラセボ対照試験の反対論者ではありません。椿先生は日本の臨床試験の黎明期より臨床試験を実施する研究者とともに仕事をしてこられ、多数のプラセボ対照試験のデザイン、管理、評価に統計学者として関与され、プラセボ対照が必要な場合には促進する立場をとってこられています。本日の議論の参加者の方々にこのメッセージを伝えてほしいということでした。

次にご紹介するのはとてもユニークな研究グループです。日本の保険会社である三井住友海上火災保険株式会社は、**臨床研究リスク管理研究会**というグループをオーガナイズしています。MS&ADインターリスク総研株式会社が事務局を務めています。私はコアメンバーの一人として参画しています。臨床研究における健康被害補償をメインとして、その他の様々な研究倫理の全般的な課題についての議論に取り組んでいます。彼らは製薬企業が実施する臨床試験における長期にわたる経験において、被験者健康被害の最悪のケースを知っていることから、研究に起因する害に対する補償について規定したヘルシンキ宣言



福島雅典

京都大学名誉教授，公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター (TRI) センター長。

1990年代に医療事故訴訟を通して「インフォームド・コンセント」概念の確立に寄与し，トランスレーショナル・リサーチにおける倫理的課題に取り組んできた。現在，医薬品医療機器法のもとでアカデミア主導の製品開発を行う確固たる基盤を確立し，日本における「試験終了後アクセス」を達成している。

福島雅典. アカデミア発 disruptive innovationの創出と疾病征圧の展望. 臨床評価. 2019 ; 47Sup36 : 25-46.



Simon L Croft, BSc PGCE PhD FRSB (サイモン・L・クロフト)

ロンドン大学衛生・熱帯医学大学院 感染症・熱帯病研究科，寄生虫学教授。

「試験終了後アクセス」を達成するという明確なモチベーションに導かれるネグレクトド・ディジーズのための医薬品の開発をめぐる議論。

コミュニティ参画戦略を伴い全世界に広がる製品開発パートナーシップ (PDPs) を確立し，「ヘルシンキ宣言」「CIOMS 指針」の原則を実現する優れた実例となっている。

山田陽城，北 潔，Chris Brünger，平林史子，井本大介. 第2回ネグレクトド・ディジーズのための新薬開発座談会：研究室から患者のもとへー 成果と課題. 臨床評価. 2018 ; 46 (2) : 197-235.



椿 広計

統計数理研究所 所長

日本におけるユニークな統計学に関する国立研究機関

教育のための講義において「ヘルシンキ宣言」におけるプラセボ対照臨床試験の倫理について継続的に扱ってきている。

「ヘルシンキ宣言2000年版を支持し，CIOMS 指針2016年版に対しては敬意を表する」



新川雄一 (左)

三井住友海上火災保険株式会社

岡本慎一 (右)

MS&AD インターリスク総研株式会社

臨床研究リスク管理研究会を主催。

保険会社として臨床研究の倫理に関する議論を支援している。

研究に起因する害に対する補償の義務を規定したヘルシンキ宣言2013年版に敬意を表している。

パネルディスカッション. 臨床評価. 2019 ; 47Sup36 : 47-61.



栗原千絵子
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
神奈川歯科大学特任教授、
国際製薬医学会 (IFAPP) 倫理作業部会委員

齊尾 武郎
フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科
世界医師会準会員

2013年版に敬意を表しています。研究者主導臨床研究において、金銭的補償に関する情報は限られていますが、研究者の認識が高まるにつれて、増加してきているようです。

以上で、それぞれの参加者が関心を抱いているトピックについてお互いに知ることができました。ここから自由に議論を始めたいと思います。

5. ブラジルと日本における試験終了後のアクセス

今村 Greco先生に、いかにして試験終了後の医薬品へのアクセスの獲得に成功したのか、お聞きしたいと思います。先生はこうした国際的な宣言や声明をめぐる議論において常に強力な支持を得ていたことから、アクションに対するグローバルなサポートを得ることができたのではないのでしょうか。いずれにしても、規制当局、製薬業界、コミュニティと闘う必要があったと思います。どのようにしてそれをマネジメントされたのでしょうか。

Greco 当然ながら、私が自らすべてをマネジメントしたわけではありません。医師として、大学教授として、市民として私がしてきたことは、それを達成するための闘いに助力することです。自ら行ったわけではありません。今村先生が言われる中で大変興味深い側面は、社会が関与しなければならないということで、それが実際に起こったことでした。しかし今日ここには社会の関与がありません。コミュニティを代表する人が参加していません。私たちは、我々自身の間で話し合っています。ここにいる私たちは全員、彼らを保護し、彼らが医薬品を入手するのを助ける立場にあります。昨日述べたことをもう一度繰り返しますが、真の変化は、市民社会を含む私たちが一緒になって、状況を変えるために闘う時にそれを実現することができます。AIDSムーブメントは良い例です。ACT UPなどのNGOは、製薬企業の設定する



高額な価格に反対する強力な運動に対する支援を得た最初の実例の一つです。

しかし、日本では承認されたすべての医薬品に人々がアクセスできると聞いて驚きました。

今村 今までは何とかなっています。しかし最近では、例えば希少疾患の医薬品では1錠で数百万ドルというものがあり、人々はそれが保険財政を破綻させると言い始めています。

Greco この問題に関しては、ブラジルの憲法では、健康は国民の権利であり、政府によって保障されるべきであるとしています。ブラジルで達成された新たな健康関連の開発、特に医薬品は、医師の処方によって国民に届けられるという法的なシステムがあり、それはおそらく希少疾患に対する非常に高額な医薬品についても達成されるでしょう。病を持つ人には、もちろんのこと、その権利があるのです。しかしながら、現在我々が支払っている治療の何千倍もする価格に値する権利がある場合に、解決の難しい問題が提起されます。考えられる対策の1つとしては、多くの特許薬の非合理的な価格に対しては圧力をかけるということです。

6. IRB/ECとインフォームド・コンセント

山本 私の疑問は、ヘルシンキ宣言とCIOMS指針のいずれも大変に理想的ですが、各条文が本当に有効なのかどうかを評価する必要があるのではないかと、ということです。例えばIRBは大変に理想的ですが、ほとんどのIRBはうまく機能しない場合があります。また、例えば患者はインフォームド・コンセント文書を渡されても、ほとんどの場合に十分に理解していません。個々の条文が実際にどれだけきちんと機能しているのかを評価し、フィードバックシステムを形づくる必要があります。各条文について、評価方法と現実世界へのフィードバック方法を提示する必要があります。

Kloiber ヘルシンキ宣言がどれだけ守られているかはわかりません。専門雑誌がヘルシンキ宣言の遵守を求めることを期待していますが、多くのグレーゾーンがあります。実際の展開を監視すべきという山本先生のお考えは正しいと思います。それがヘルシンキ宣言が改訂されいくつものバージョンを経ている

理由です。例えば、2000年版の後、2002年と2004年に明確化のための注記を追加しました。これは2000年版は機能せず現実的ではないことが明らかになったためです。つまりこれは後退ではなく前進だったのです。

多くの場合、インフォームド・コンセントを得るための説明は官僚的なモンスターとなっており、情報を与えられた上での意思決定を行うための理解可能な情報を提供するという目的をまよ果たしていません。私が提案しているのは、階層化された情報の記述を検討すべきということです。今やほぼすべての人々がインターネットにアクセスしています。例えばハイパーテキスト文書にしてみてもどうでしょうか。それによって、疑問に思う点をより深く掘り下げて、意思決定に必要な最重要な情報を含む短く構造化された情報を得ることができれば、患者がより深く理解できると思います。

倫理委員会に関するご懸念もまさしくご指摘のとおりです。倫理委員会の能力については深刻な懸念があります。私はすべての倫理委員会において、プロセスを進めることを支援し、委員が真に決断を下すのをサポートする専門スタッフを備えることを強く支持します。それによって科学専門教育を受けていない倫理委員会のそれぞれの委員が、プロセスにおいて何が進められているのかをよりよく理解できると思います。

私が問題にしているもう一つの側面は、倫理委員会の独立性が疑わしいということです。商業的倫理委員会については強い疑念を抱いています。倫理委員会が利益を得ているとしたら、本当に独立性があると言えるのかどうか疑わしいと思います。さらに、機関内審査委員会という意味のinstitutional review boardという仕組みを持っている国がいくつかありますが、それは研究を実施する機関に直接的に帰属するものです。主要な大学は今や研究によって運営費を獲得しているため、これらの委員会は疑わしいと考えています。

こうしたことは私たちが問題提起しなければならない重要な課題であり、ヘルシンキ宣言の改訂プロセスで議論されてきたことでもあり、それによって解決へと導かれることを期待しています。繰り返しますが、ヘルシンキ宣言は原則についての文書であり、技術的な指示を示す文書ではありません。技術的詳細については、CIOMS、ICH、そして倫理委員会の構成と機能について解説するWHOのシルバークックブックがあります。しかしこうした問題については常に視野に入れていきます。

栗原 研究倫理委員会について質問があります。ヘルシンキ宣言には、委員会の利益相反管理を包含する「独立性 (independency)」に関する文言があります。また、十分に教育訓練を受けた委員とそれを支える専門スタッフを表す「適格性 (qualification)」、それに「透明性 (transparency)」に関する文言があります。しかしながら、委員の「多様性 (diversity)」(多様な視点, multiple perspectives) についての言及はありません。この点について、これまでに議論はあったのでしょうか。

Kloiber いいえ、議論されたことはありません。倫理委員会の役割について私たちの理解が異なっているからかもしれません。それは、倫理委員会とは何か、倫理委員会の役割と責任は何か、ということに大きく依存しています。医師の団体である私たちにとっては、倫理委員会は医師の共同体内で責任を共有する手段です。このように理解するとしたら、倫理委員会は医師の組織です。それがもともとの理解です。

しかし我々のような医師の集団の外の社会における理解は、倫理委員会は研究に正当性を与える、あるいは研究を管理する機関であるということです。もしこのような立場に立つとしたら、おそらくは患者団体や、社会一般からはるかに強い影響を受けることになるでしょう。もともとのアイデアから、倫理学者、法律家、神学者などの倫理に関する他の専門家を含めることを検討することになります。後者の場合すなわち倫理委員会を正当性を与える組織としてみるなら、おそらく非専門家を含む必要があるということになるでしょう。

我々医師の団体にとっては、患者に対する責任を共有するということから出発しています。人を対象とする実験に正当性と許可を与えるということは、通常は法令・規則によって決定されなければならない問題であり、それに応じた適切な規制を整備する必要があります。こうした規則においては、正当か否かの判断について社会と患者組織から委員会へと負託された権能があるはずで、これは通常は規制当局が果たす機能です。しかし、繰り返しますが、それは1975年以来WMAが推進してきた倫理的責任とは異なるプロセスなのです。

Greco 倫理委員会の問題については同意見です。第Ⅲ相臨床試験の審査では、合計200ページ以上の文書をいくつも審査するわけですが、研究者でさえそうした文書をすべて読んではいないかもしれません。我々研究者が第Ⅲ相臨床試験に参加する時、プロトコルの変更はできないため、製薬会社が試験を前に進めるのを助けることしかできていない、ということがしばしばあります。しかし、ブラジルの実例を挙げて私が常に述べていることは、国に1つの中央国家研究倫理委員会を設けるということです。その委任により、研究が実施される地域ごとに少なくとも1つの研究倫理委員会が設けられます。現在865の研究倫理委員会が全国に広がっています。もちろん、いくつかの委員会は優れた機能を持っていますが、うまくいっていないところもあります。さらには委員の適格性というのはもちろんのこと重要な問題の1つです。

研究倫理委員会には多くの重要な義務があります。ブラジルでの数年前の実例ですが、国際企業が資金提供した第Ⅲ相臨床試験が終了した後に、必要な医薬品が直ちに中止され、若い研究参加者が国の保健制度での治療に切り替えられました。彼らの両親は、研究倫理委員会の助力を得て、インフォームド・コンセントに記載されている試験終了後のアクセスの義務に基づき司法制度に訴えました。この判決により、企業は支払いを再開し、発生したすべての費用について国民保健制度に返済することが義務付けられました。

しかし多くの場合、インフォームド・コンセントは役立っていません。本当に理解されたのかどうかは誰にもわかりません。ハーバード大学の研究では、がん患者がインフォームド・コンセント文書に署名した後わずか3週間か4週間でその多くが署名したことを覚えていなかったという評価結果が出ています。私が言いたいことは、倫理委員会もインフォームド・コンセントもいずれも必要ですが、それらは参加者が単に文書に署名すればよいというものではなく、プロセスとして考慮されなければならない、ということです。ブラジルの国家研究倫理委員会ではこの状況を改善するため、毎年定期的に地域ごとの研究倫理委員会を招集し、委員の適格性の問題も含めて課題と解決策を議論するための会合を開催しています。

Kloiber ヘルシンキ宣言、CIOMS指針などには冗長なところがあります。最重要な原則は、医師や研究者が研究対象者をケアすべきということであり、それが指針のすべてを網羅する要求事項です。それが常に完全に機能しているのであれば、倫理委員会も、インフォームド・コンセントさえも、他の何もかも必要ないと言えるかもしれません。研究目的の行為に対するインフォームド・コンセントは、1900年にドイツの法律で初めて、その後1931年に再び追加されたものです。そして、全般的倫理原則を示した国際的な規範文書としてはヘルシンキ宣言で初めて規定されました。その後1975年に、倫理委員会による審査が義務付けられました。

そして現在は、学術発表とデータ共有の問題が追加されています。Positiveな結果だけではないnegativeな結果も公表すべき、というものです。その他に直面している大きな問題は、多くの科学雑誌の強力な商業的志向性です。ヘルシンキ宣言は重複した保護措置を求めています。抜け道をすり抜けられないように、穴を塞がなければならないわけです。

7. パターナリズム

山本 パターナリズムについて、1つ付け加えたいと思います。パターナリズムは倫理の観点からは通常は否定されます。常に、ではないとしても、通常は、臨床実践は患者と医師の良い関係によって成り立っており、臨床研究も同様にこうした良き医師患者関係を前提としています。例えば、説明文書に基づいて患者に説明する際に、同じ文書を用いていても、医師は患者を「同意します」という方向にも、「同意しません」という方向にも、導くことができます。つまり医師に依存する部分が大きいということです。パターナリズムは時には大変重要であり、私自身、患者が私を頼っている状況を経験しますが、そうであっても、患者の自律性を尊重しながら説明文書について説明する必要があります。

Greco 私が良い医師であれば、患者は、先生が良いと思うことなら何でも良いですから私はサインだけします、と言うかもしれませんが、それはパターナリズムではなく、権威主義です。患者は医師を権威者とみなして頼り、信じているということです。問題は、インフォームド・コンセントのプロセスを研究者自身が行うべきではないということです。多くのプロジェクトで、コミュニティの協力による委員会が一部の役割を務めることがあります。研究者が対象者に研究への参加を依頼する際には、常に利益相反が伴います。

Kloiber 私は、過去20年間にみられた反パターナリズムの感情には共感を持っていません。セーフガードには様々な側面があります。第一に、医師が患者をケアする責務はパターナリスティックな議論であり、それは良いものです。問題は非対称性です。あるデータ保護責任者から言われたことがあるのですが、患者が医師のところに来るのは自律的でありたいと思って来るのではなく、病気を治してほしいから医師の診察を受けに来る、ということです。

理想的な状況においては、こうした過程において患者の成熟 (emancipation) を助けるようなエンパワーメントが可能でしょう。それは発展のプロセスです。医療においては、緊急事態など、それができない状況も多くありますが、慢性疾患の管理においては、患者が本当に自分の病気を管理できる状況へと医師が導くことが今日における理想的な状況です。それは患者の成熟という概念とあわせて考えなければなりません。しかしそれは患者の選択肢であって、義務ではないことを心に留める必要があります。

Greco 医師と患者との関係について、少しですが同意見ではない点があります。研究者と研究対象者の関係というのは異なると思います。医師患者関係を考える場合、私が医師として望むのは、私の考え方を尊重してもらって、話し合いを通して患者が様々な形で成熟し、提案された手順に同意することによって、患者が真にインフォームド・コンセントを与えることができる、といった状況です。そして、医師と患者の間のこの不均衡な関係を変えようとする国際的な動きがあります。最善のアプローチは、あらゆる適切な情報が参加候補者に提供され、疑問が残すところなくすべて明確にされ、最終的な意思決定が、主治医または研究者と一緒に行われるということです。

Kloiber 私も同意見ですが、違いはパターナリズムにあります。倫理的であるものと倫理的ではないものとの違いは、患者の意思決定を支援するパターナリズムの一部のあり方だと思います。それをパターナリズムと呼ぶか、ペアレンティング、コーチングと呼ぶか、いずれにしてもそれはとてもポジティブな役割であり、豊かさに向けたものです。患者の成熟を促進する役割です。

1964年に最初に採択されたヘルシンキ宣言の一つの問題、そして現在はデータバンクまたはバイオバンクのみを使用する場合の台北宣言にも伴う問題ですが、多くの医師、大学医学部の教授が「なぜ患者の同意が必要なのですか？患者のために必要なことは医師のほうがよくわかっています。」と言います。し



かしこれはパターナリズムではありません。患者を下に見て支援する（patronizing）考え方です。これは明らかにヘルシンキ宣言とは相反する考え方です。

Greco 難しいのは、最終的な意思決定は医師のみによるものであってはならない、患者によるものであるべき、という点です。パターナリスティックであるとしてもその点だけは異なります。医師である私は何をすべきか知っている、そして患者に私を信頼してください、だからこのようにします、と言う。それはパターナリスティックな接し方です。一つの違いは、こうした説明をする時に、何でも質問してください、意思決定をするのに十分な情報を得る必要があるのですから、と患者に伝えるということです。

Kloiber 私を信頼しないといけませんよ、と言ったからといって信頼してもらえないものではない、という点には同意します。それではうまくいきません。

8. 二次利用とブロード・コンセント

栗原 ヘルシンキ宣言では例え患者が同意したとしても責任は医師にある、としており、これはとても重要なことだと思います。WMAの別の文書では、患者の権利について述べています。患者の知る権利と知らない権利、こうしたことはすべてとても重要だと思います。その上で、台北宣言と関連して、ブロード・コンセントについて質問したいと思います。ブロード・コンセントは十分なものではなく、それが得られているとしても、二次利用については倫理委員会の承認、そしてある時には再同意またはオプトアウトが必要とされます。

では、研究者がある臨床試験または研究についてインフォームド・コンセントを受けようとする時に、その試験や研究で得られるデータを将来二次利用する明確な計画がある、または将来の二次使用のやや曖昧な可能性がある、という場合があります。どちらの場合にも、研究者はこの候補者に将来の二次使用の可能性のあることを伝える必要があると思います。こうした場合、研究者は説明文書にこの点についての説明を含めるべきだと思います。研究対象者には、既に計画されているかまたは将来的に可能性がある二



次利用について、情報を与えられる権利があると思います。この点についてどのようにお考えでしょうか。

Kloiber インフォームド・コンセントは、対象者が特定の状況の持つ意味について理解することができるように、対象者が行うことになる行為、それに伴うリスク、潜在的なベネフィットについて極めて明確に特定された場合にのみ有効なものです。インフォームド・コンセントという概念は、患者と研究対象者の保護のための、前世紀において達成された最大の成果の1つです。私たちはこれを断念することに厳格に反対しています。

二次利用に対するブロード・コンセントを与えた場合、インフォームド・コンセントは基本的に無意味となってしまいます。二次利用についてブロード・コンセントが得られた場合、悪意のある研究者は、良い実験の背後に隠して悪しき実験を行うことが可能となってしまいます。ブロード・コンセントはインフォームド・コンセントとは相反するものであり、患者の保護とも相反するものです。

その一方で、データや試料を収集することは有用であると考えています。将来の研究の特徴、研究設問、リスク、ベネフィットについてはわかりません。実験や研究設問は1つだけかもしれないし、何千にもなるかもしれません。現在与えるインフォームド・コンセントは、データベースやバイオバンクにとってはほとんどの場合に現実味のないものとなります。問題は、データや試料に関する研究を放棄してしまうのか、それとも従来のインフォームド・コンセントと同様の保護を提供する別の方法を見つけることができるか、ということです。私たちの回答は、データを利用できるようにすることは将来にとって極めて重要であると確信するため、代替となる方法が必要である、ということです。

すなわち、データまたは試料の収集に最初の同意が与えられる際に、それに対応して保護を与えられる必要がある、という考え方です。このため、データまたは試料を収集する人は、データベースまたはバイオバンクのガバナンスについて明確に宣言する必要がある、ということです。データはどのように使用されるのか？誰が、いかなる条件で、アクセスできるのか？データバンクに保管されるデータはどうなるのか、例えばバンクが販売されたり閉鎖されたり破棄された場合にはどうなるのか？他の人に引き継がれるのか？どのような設問に使われるのか、研究だけなのか、マーケティング目的や政治的な目的の設問にも

使われるのか？といったことです。

非常に明確なプロセスが必要であり、倫理委員会または情報利用委員会 (access committee) が存在する必要があります。こうした委員会は、設問や研究プロジェクトに対する承認を与えます。この委員会は、データまたは試料を提供した人に損害や影響が及ぶ可能性があるかどうかを検討する必要があります。プロトコルに基づいて、損害が及ぶ可能性がないため最初の同意だけで十分と判断する、または影響が及ぶ可能性がある場合には、匿名化や統計情報に作成し直すなどの保護措置が必要であることを研究者に助言する、などの役割を担います。あるいは研究によっては提供者に直接害をもたらす、影響が及ぶ可能性がある情報が研究によって明らかになる場合には、プロジェクトの責任者はインフォームド・コンセントを取得する必要があるかもしれません。

Greco 完全に同意見です。誰からも、何をやってもよいという同意を得られるものとして、ブロード・コンセントという用語を使用すべきではないと思います。さらに保守的または保護的だと言われるかもしれませんが、一点加えたいことは、ほとんどの状況において新たなインフォームド・コンセントを受ける努力をすべきだということです。

Kloiber フランスや日本のようなシステムでは、既存の健康状態に関係なく誰もが健康保険に加入しています。他の国では、既存の健康状態が患者保護に影響する場合があります。スティグマ化や、既存の健康状態が個人の健康に関する権利を損なう場合には、そうした研究による知見が得られる前に、一定の人々の意向を聞く必要があります。またある場合には、統計情報として扱うことによって、特定の個人についての情報は得られないようにできる場合もあります。

栗原 私たちが懸念しているのは、一般の研究者にとって、「ヘルシンキ宣言」と「台北宣言」を結びつけることが難しいということです。ヘルシンキ宣言は研究についての宣言であり、台北宣言はヘルスデータベースとバイオバンクに関する宣言だからです。しかしここで、1つ良い考えが浮かびました。私たち研究倫理の専門家が、研究者に説明する場合の簡単な方法についてです。研究者がこれから研究を開始し、インフォームド・コンセント文書を準備している際に、この研究者が研究で得られる試料またはデータの将来の利用とそのため保管についての考えがある場合には、データまたは試料のバンキングの計画がある、だから台北宣言に従います、と記載すべき、ということです。そうすればとてもシンプルです。

Kloiber それはとてもいいアイデアです。それをヘルシンキ宣言に追加する必要があるかもしれません。

栗原 もう1つ気になる点は、ヘルシンキ宣言には偶発的所見についての記述がないことです。研究対象者が研究結果を伝えられるという選択肢を与えられるべきという条文はありますが、偶発的所見についての記述はありません。しかし、台北宣言にはこれがあります。

Kloiber それは将来ヘルシンキ宣言に追加する必要があるかもしれません。偶発的所見の重要性は、台北宣言のドラフト作成過程で明らかになったことです。ヘルシンキ宣言についての議論においては頻繁に言及される項目ではありませんでした。その点は変更される可能性があります。

今村 私が考えるのは、稀な疾患や遺伝病の患者は将来の研究によってベネフィットを得るかもしれない、ということです。こうした有益性から、患者が将来の研究にアクセスする、または将来の研究にアクセスする方法を見つけることができるようになり、ヘルシンキ宣言や台北宣言に影響を与える可能性があるのかもしれません。この種の人権は、将来の研究倫理において認められるでしょうか。

Kloiber 従来の臨床試験においては結果がすぐには出ないため、それは非常に難しい問題となります。しかも新薬が効くという結果が出るのは半数ほどです。残りの半数はより良いものではない、あるいは劣っている、といったようなものです。社会が支払ってもよいと考えるのは、何に対してでしょうか。残念ながらとてもやっかいな問題です。世界中の多くの国々においては、薬が承認されれば公的保険の枠組みの

中で処方できるという日本とは異なる状況にあります。

データベースとバイオバンクに関して言えばさらに複雑です。なぜなら、データが利用される時にはデータの提供者は既にデータを提供した時の状態ではなく関連性がなくなっている、あるいは既に亡くなっているかもしれない。そのような場合にもデータはなおデータベースに保管されており、比較対照のために使われるかもしれないし、他の研究設問に利用されるかもしれません。

今日、あらゆる種類の研究があります。マーケティング目的の研究がヘルスケアシステムに役立つ科学的知識を生み出すかもしれませんが、あるいはまた政治的動機による研究もあります。どのようなものであっても「研究」と呼ぶことができます。世界の大部分の制度において、研究は高度に確固たる自由を保障されています。それは良いことですが、一方で、ものごとの線引きを難しくしています。このため、台北宣言はデータベースまたはバイオバンクのいかなる利用についても適用するとしています。データを何に用いるとしても、個々の患者の治療のためではないなら、この宣言を尊重しなければならない、ということです。

そして、ベネフィットは共有されなければなりません。それは医師の一般的責務の一部であり、ジュネーブ宣言にも述べられていることです。

実際の例を挙げましょう。例えばドイツには国営のバイオバンクがあり、何十年にもわたって運営されており、人間のサンプル、組織サンプル、血液サンプル、血清サンプルを長期にわたり収集し保管しています。例えば、組織内分泌かく乱物質はいつ頃から増加するようになったのか、という設問があるとします。それは一般市民と社会にとって重要な設問です。それについて知ること、またそれがいつから起こっているのかということから多くのことを学ぶことができますが、それは試料を提供した50年前の人々とは直接的には何の関係もなく、その人たちはこの研究から得るベネフィットはありません。しかし、そうした研究と関連する科学的なベネフィットは明らかとも言えるかもしれません。ビッグデータやバイオバンクというものは、特に時間が経つほどに、提供者にとっても意味は不明瞭なものになります。そうであるとしても、私たち皆にとってベネフィットがあると明確に結論することができるものです。

9. 患者・市民参画

栗原 別の質問ですが、最近、患者または一般市民の参画（Patient or Public Involvement：PPI）を伴う研究計画があります。PPIはプロトコルに記述し倫理委員会でレビューすべきとしているガイドラインもあります。これは特定の研究計画に付随するPPI計画である場合でしょう。参画する患者を保護すべき場合もあり、またあるいは開発プロジェクトに参画する代表者は責任を負うべきという側面もあります。ヘルシンキ宣言は、すべて医師または専門家の責任としています。時には市民や患者が責任を負うべき場合があると思います。

Kloiber その点については慎重でなければなりません。第一に、ヘルシンキ宣言は医師に向けた文書であり、その他の誰に対するものでもありません。医師のみに向けて義務付けるものですが、しかしそれであっても、例えば患者会に対して推奨することはできます。既に明らかになっていることですが、患者会は大変強力になってきており、研究の科学的妥当性に干渉するほどになっています。それがバイアスとなることもあり、あるいはホーソン効果となったりその他の影響を及ぼしたりします。

それにも関わらず患者の影響は増大しており、将来私たちがしなければならぬことは、研究をより患者と患者のニーズに対応したものによって患者参画を有益で実りあるものとする試みでしょう。現在の研究は企業の製品開発に動機付けられ、通常はよく売れる製品の探究へと向けられます。

例えば倫理委員会に患者会の参画を得ることは、利益相反があるため少し難しいと思います。社会や住民の参画は理想的といえるかもしれませんが、住民や地域は、患者会とは異なる関心を持っているでしょう。もう一つの問題は、この地球上に理想的な社会や国家などないということです。国連加盟国が一つの例です。選挙によって選ばれた政府が加盟国の半数を超えたのはつい2年前のことです。すなわち残りの半分の国の政府は選挙により選ばれたものではないのです。

理想どおりの社会、住民というのはありません。我々の歴史の中で、多くの非倫理的な実験が住民や社会によって正当化されてきたということについて慎重に考える必要があります。戦後のWMAはその認識から出発しています。

栗原 大変に重要なポイントです。もう一つお尋ねします。近年、患者会が自分たちについての研究を行う場合があります。その一つの例がPatientLikeMeで、Kloiber先生が昨日の講演で議論されていました。自分たちのデータを集めて、インパクトファクターの高い雑誌に結果を報告したという実例があります。別の例として、福島原発事故のような放射線災害の状況では、住民が被ばく線量の計測を開始しました。続いて、コミュニティの自助努力の活動が立ち上がり、コミュニティ内で情報共有するようになります。時には医師がそうした活動を支援することがあります。市民が学会発表するようになる場合もあり、さらに学術誌で発表する場合があります。こうした活動の「practice」と「research」について、ベルモント・レポートが境界を定義したように、その境界について考える必要があると思います。ヘルシンキ宣言に従えば、「研究」であれば倫理委員会の承認が必要ということになります。

お伺いしたいのは、自分が自分に対して行う研究についてのWMAの考え方です。市民が、自分自身の科学的データを集めて、その場合に倫理委員会の承認を得ないままに発表する、ということについてはどうお考えでしょうか。

Kloiber 自分自身に対して行う研究については「ニュルンベルク綱領」の中に、「死亡または後遺障害



が発生すると考えられる理由が知られている場合には、いかなる実験も行ってはならない。ただしおそらくは実験を行う医師ら自らが被験者となる実験は例外である。」と述べられています。

ヘルシンキ宣言は医師が自身に対して行う研究については述べたことはありません。しかし私自身の結論としては、WMAの考え方は、医師が自分以外の人を参加させることなく、自分自身に対して行う実験については、ヘルシンキ宣言の範囲外であると考えます。他の人とのinteractionがある場合には、研究対象者が医師のみである場合であっても、それが1人だけであっても、ヘルシンキ宣言の範囲内となります。医師が参画せず、市民のみが行う研究は、ヘルシンキ宣言の範囲外です。WMAの文書は医師に向けられたものであるためです。

10. 利益相反

齊尾 患者会と企業との利益相反という問題には大変関心があります。また、社会の誤った方向への意志についても精査する必要があると思います。

一つ、ご意見をお伺いしたいことがあります。私たちは今日本語で論文を書いているところなのですが(臨床評価. 2020 ; 47(3) : 501-18.), 利益相反開示が有効かどうかについての心理学的な臨床実験が行われました。その答えは「否」でした。

利益相反開示のネガティブな効果を実証されたのです。利益相反は、当事者間の衝突の構造を形成するプロセスです。開示のマイナス効果として、戦略的誇張、道徳的許容、ほのめかしの不安、などが挙げられています。つまり、利益相反を開示することで、それがエクスキューズとなっていっそう有害となる可能性がある、ということです。

栗原 共著者として、一つ付け加えたいと思います。利益相反開示は、エクスキューズになるという心



理的効果があると思います。それが実験から明らかにされています。研究者がスライドで利益相反を開示し、そこに多数の企業名が記載されていれば、聴講者は、その発表者は素晴らしい研究者で、製薬企業との共同研究をたくさん行っている、と考えるかもしれません。それどころか、場合によっては、会社名のプロモーションあるいは宣伝になるかもしれません。あるいは、開示するだけで一般社会から何もかも許容されていると考えてしまうかもしれません。このため、開示よりもマネジメントが重要であり、開示だけでなく、行為の制限、例えば診療ガイドラインにおける採決からは辞退する、といったことが重要だと思います。

Kloiber 利益相反を開示するだけでは不十分であるというのはもはや一般常識だと思います。利益相反をマネジメントするシステムが必要です。行為の実践の特定の部分で誰かを除外しなければならない場合があるでしょう。一方、開示によって却って安心してしまうという効果があるかもしれません。ニューヨークの証券取引所の管理委員会が利益相反と取締役の非常に高い報酬を懸念した際に考えられたことは、開示によって制限する、ということでした。逆の効果が表れたことは事実でした。いたちごっこになってとんでもない状況になっています。それは確かに利益相反開示の問題点ですが、答えは、それをいかに管理するか、というところにあります。

Greco 2つの異なる側面があります。最近のWHO/UNAIDS会議では、利益相反申告フォームに記入するように求められましたが、最初の2日間は利益相反のある人でも参加することができ、最終日には、より繊細な sensitive な問題が議論されたり採決がとられることを勘案して、利益相反のある人の参加は許容されませんでした。これが利益相反の対処方法の1つです。

もう一つ関連する出来事は、2013年米国で公布された医師のサンシャイン法と呼ばれる法律です。医師や教育病院と、医薬品医療機器・バイオロジクスの製造業者の間の経済的関係に関する透明性を高めるために制定されたものです。物事を明確に示せば、何らかのリターンがあるかもしれません。この法律は、医師に健康関連企業や他の資金提供者との関係や経済的利益を開示することを義務付けており、これによってこうしたことに制限を設ける意思決定が促進されたことは確かです。2014年以降、10ドルを超える利益は一般からアクセス可能なWebサイトに掲載する必要があります。開示は、利益相反を抑制するプロセスの始まりです。それは長くて難しいプロセスです。例えばカナダ医師会は、医師が産業界からの金銭的価値またはその他の価値のある個人的な贈り物を受け取ってはならないことを推奨しています。

Kloiber 不当な影響 (undue influence) は、営利企業の利益または干渉からのみ生じるものではありません。新薬の支払いを望まない支払者の利害関係によって歪みが生じる場合もあります。これにはバランスをはかる必要があります。

そのためには、誰もが何に関与しているのか、自らの、そして所属する組織の利害関係についての開示が重要なのです。

11. 最善と証明された介入とプラセボ

栗原 最後に、「最善と証明された介入」がある場合のプラセボ対照の条件について確認したいことがあります。「最善と証明された介入」とは、「世界で最も良い」「この場所で最も良い」のどちらを意味するのでしょうか。

Kloiber 「世界で最も良い」という意味です。

Greco そうです。「世界で最も良い」ということを意味します。

栗原 ヘルシンキ宣言における「最善と証明された」は、CIOMS 指針の「確立した有効な介入」よりも

高い基準なのでしょうか？

Greco いいえ、高いように記述されていますが、同じことを意味します。CIOMS 指針ではその点について大変な議論がありました。皆が「最善と証明された」の意味を問いかけたためです。

栗原 前のCIOMS事務総長であった故Juhana E. Idänpään-Heikkilä先生は、プラセボでさえ「確立した有効な介入」でありうると記しています。これは興味深い論点で、プラセボが特定の症状に対して有効であることを証明するのは事実です。

また、「利用可能な最善の介入」という考え方が拒否されたことはよく理解しています。しかし「民族差」についてはどうお考えでしょうか。

Kloiber 臨床試験の文脈において患者に最善と証明されたケアを提供すべきという医師の責務に関する原則を議論する際に、民族差について考慮することは必要ではないと思います。

Greco 私も同意見です。

渡邊 薬物応答の民族差に関して一つの研究を紹介します (Hasunuma T, et al. Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jun ; 81 (6) : 1078-90. doi: 10.1111/bcp.12884. Epub 2016 Mar 14.). これは、東アジアの3つの集団すなわち日本人、中国人、韓国人および白人の間で、3つの薬剤の薬物動態に各民族間で差がないことを見出したものです。非盲検単回投与PK試験です。以前の論文結果でPKパラメータに違いが存在する三つの薬剤が選択されました。しかし、実際にはほとんどのPKパラメータ間に民族間の有意差はみられませんでした。

栗原 例えば米国FDAでは世界中で実施された臨床試験の結果に基づき審査をしている歴史がありますから、とてもよく理解できます。しかしハーバード大学の生物統計学者である故Stephan W. Lagakos教授が言われたことについて言及しておきたいと思います。Lagakos教授は、タイで行われたHIV母子感染のプラセボ対照を用いない試験のデータ安全性モニタリング委員会に参画していました。彼が言われたのは、米国とタイとでは、ウイルスのサブタイプ、母子に対するケア、最適用量など特定の集団によって異なる場合があるので、最善と証明された介入は、様々な科学的要因から他の集団にとっては最善ではないかもしれないということを言われていました。米国FDAのRobert Temple先生は、ヘルシンキ宣言の2008年版・2013年版に完全に合意すると表明の上、アレルギー性鼻炎などのケースに限らず、重篤で致命的な疾患においても、証明された介入に対して反応しない集団に対してプラセボを使用することは倫理的に許容されるだろうと言われました。これらのケースは「科学的に不可欠な理由」「ある特定の集団に対して有効と証明された介入が世界に存在しない」などの解釈ができるのかと思います。ケースバイケースかと思いますが、そうしたエクスキューズが乱用されないように注意する必要があるでしょう。

そこで、最善と証明された介入がこの世界に存在する場合に、プラセボ対照を許容できる限界についてお伺いしたいと思います。多くの人々がヘルシンキ宣言の2008年版または2013年版に合意していると思います。2002年注記の“or”が“and”に変更され、この条文が本文に入れ込まれたからだと思います。Greco先生、そして南米の国々が今なお2000年版を支持していることについてもよくわかりました。どちらのバージョンがよいかということをご議論してほしいわけではありません。両方の主張について十分理解しているつもりです。今ここでお伺いしたいのは、CIOMS指針はこの限界についての記載をヘルシンキ宣言とほぼ同じだった2002年版から変更し、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。この2つの言葉遣いの違いについては、どのようにお考えでしょうか。

Kloiber 現在の表現は長い間の論争を経て到達した現実的な解決によるものです。ヘルシンキ宣言とCIOMS指針の言葉遣いに大きな違いはないと思っています。ヘルシンキ宣言のすべての条文が遵守され



れば、許容可能な害の範囲は同じとなります。

Greco 同じであるべきですが、CIOMSの作業部会での議論では、私は例外を設けないヘルシンキ宣言2000年版とブラジルのガイドラインにおけるプラセボ使用制限を維持すべきという考えを主張していました。ですので、2016年改訂の言葉遣いを提案したのは私ではなく、チームでの議論から生まれてきたアイデアであり、最終的に合意に達しました。8回か9回の会議と多くの文書による議論を経て決定しましたが、指針をもっと緩くしてほしい、もっと現実的なものにしてほしい、という圧力もありました。

ヘルシンキ宣言のプラセボ条項の最後のフレーズを思い出してください。このオプションの乱用を避けるために細心の注意を払う必要がある、というものです。感染症や痛などに関する計画では例外は認められないのは当然ですが、新しい鎮痛剤や片頭痛に対して例外を認められてしまうかもしれません。精神医学であれば、他の意味での例外もあるかもしれません。特定の精神科領域の医薬品の真の有効性が証明されていないか、不確かであるような場合、それはむしろ例外ということではないのだと考えます。例外への道を開かないことについては非常に厳格であるべきです。人々は最善と証明された介入にアクセスする権利があり、プラセボは、最善と証明されたものがない場合か、さもなければ上乘せ (add-on) として使う場合にのみ、許容されると考えます。

栗原 Greco先生とブラジルそして他の南米諸国がヘルシンキ宣言よりも高い水準を維持しているということについては敬意を表します。私がお尋ねしたいのは、開発途上で実施する研究者主導の研究で企業のスポンサーがない場合に、最善と証明された介入の費用を支払えない場合があると思います。このような場合には、新たな候補薬についての臨床試験は実施すべきではないというお考えでしょうか。

Greco 倫理基準を引き下げることが許したら、最善と証明された医薬品を提供できる製薬企業もそれを提供しなくなる可能性があります。学術研究者であっても最善と証明されたものを使用すべきです。それが倫理的なのです。その医薬品を利用できない国の研究環境において最善と証明された方法を使わない

理由とは何でしょうか？それは経済的な理由です。それを倫理原則であるかのように議論すべきではありません。

一部の人々が提起した問題は、最善と証明された方法を提供することは「不当な影響 (undue influence)」となる可能性があるということです。通常その地域の人々が入手できないものを提供することになるからです。それは開発途上国でなくてもありうることです。日本でもブラジルでも、研究プロジェクトに登録されれば、すべてがより速くスムーズに進みます。研究対象者は医師の名前と電話番号を伝えられ、いつでも連絡できます。専任の看護師もいます。これは不当な影響の一種でしょうか？CIOMS指針の結論は、最善と証明された医薬品や手技にアクセスする権利がある、そしてそれは不当な影響とはみなされない、というものでした。私はこれに完全に同意しています。

状況が非常に悪く、搾取のリスクが高い場合には、研究を行うべきではないという場合もあるかもしれません。生物医学的予防試験の研究のためのUNAIDSガイダンス2007年版には、特定の国において研究を実施すべきではないとする理由のリストがあります。私はアフリカの仲間と何度もこのテーマについて話し合いました。彼らは、試験を実施すべきではないとする状況について検討することは、研究によって職を得ている人たちにマイナスの影響を及ぼし、研究を阻害することになる、と述べました。おそらくそれは倫理的であることの代償といえるでしょう。研究は、搾取のリスクが小さいか、回避可能な国で行わなければなりません。

地域が非常に脆弱である場合、研究を開始する前に、まず多くの体制整備を強化し、住民に十分に周知し、研究実施中、終了後の適切なケアへのアクセスを確保し、研究倫理委員会を設置および／または認定する必要があります。そしてもう一つには、なぜそのような非常に脆弱な場所で研究を行うべきなのかということです。例外的に実施する唯一の妥当な理由は、提案されている介入がその脆弱な地域における住民に特異的に有用かどうかを評価する目的である場合です。



12. おわりに

渡邊 大変貴重な議論を有難うございます。それではここでこのセッションを終えなければなりませんので、ゲストのお二人の先生に一言ずつメッセージをいただけたらと思います。

Kloiber 最後に、この議論の機会を与えていただいた企画者の方々に感謝したいと思います。栗原先生、Greco先生にはこれまでもお会いして研究倫理に関する長い間にわたる協力を続けてきました。しかし今回、より広く高度な専門性を持つ方々と一緒にヘルシンキ宣言をどのように受け止めていただいているのか、研究の新たな展開とそこにおける要請について将来に向けて考えるべきことをお話いただきながら議論できたことを深く感謝します。ここでの議論は、我々が患者に尽くす責務を担いつつ医学の倫理的な発展に寄与しようとしていることを伝えることになると考えます。

Greco 日本臨床薬理学会の第40回学術総会に招いてくださった企画者の方々に感謝いたします。ここで優れた見識と和やかな心遣いを持った日本の方々、そして私の仲間であるWMAのOtmar Kloiber先生から多くのことを学ぶことができたことにも感謝します。これからもこの関係を継続してゆけることを願っています。

渡邊 今回追加的に開催したラウンドテーブルの議論に参加いただき、大変有難うございました。将来の研究倫理を考えるにあたり、大変重要なポイントが議論されたと思います。ヘルシンキ宣言のプラセボ対照試験、試験終了後のアクセスについては、長い間論争が続きましたが、現在は、データを活用する科学、高度に先端的かつ高額な医療技術といった新たな問題に直面しています。そうした中で、ユニバーサル・ヘルスケア・アクセスという目標を目指して努力すべきであることも学びました。ヘルシンキ宣言、CIOMS指針、その他の国際的文書の背景にある議論とエッセンスを深く学ぶことができたことを感謝するとともに、この議論が研究倫理の将来の発展に寄与できることを願っています。

Part 2 試験終了後アクセスと試験終了後ケア*²

1. 設問：試験終了後アクセスと第 I 相試験

齊尾 さらに追加的な議論の機会をいただき有難うございます。日本で起こった非常に重大な出来事に関連して、「ヘルシンキ宣言」の「試験終了後アクセス」の解釈についての質問をしたいと思います。それは今年（2019年）6月に起こった治験に関する事故で、先週（2019年11月）、規制当局の報告書が発表されました。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08131.html

それはヒト初回投与（first-in-human）試験で、E2082という治験薬を健康な成人男性に投与するというものでした。私は今この件についての論文を書いています（臨床評価、2020；48 Suppl XXXVII: W1-W18。[Epub ahead of the issue publication]：http://cont.o.oo7.jp/48sup37/w1-w18.pdf）。1人のボランティアが治験薬の投与終了後に自殺したのです。治験薬の中止により急性の知覚変化が起こった可能性があります。それは動物実験の結果から推定される向精神薬の特性であり、そのような薬理学的メカニズムによる副作用と考えられます。試験終了後に第 I 相試験実施施設から退院した後に、急性精神病の特徴を有する症状が発症してその施設に戻ってきたと考えられます。治験責任医師は、この施設には精神科医がいないため、すぐに精神科診療所を受診するよう助言しましたが、治験実施医療機関ではケアを提供しませんでした。しかし、患者は精神科診療所へ行くことを拒否し、翌朝自殺しました。

考えられる精神病としての特徴は、試験終了後に候補物質を再投与することで消失したかもしれません。これらの症状は、候補薬を含む精神活性物質の禁断症状として発症したとも考えられるためです。これは、ヘルシンキ宣言の試験終了後アクセス条項を強化する根拠になるのではないのでしょうか。「試験によって有益であることが明らかにされた介入」ではない場合でも、試験介入を継続する必要がある場合があります。離脱症状と考えられる場合がその一例です。精神活性物質はしばしば投与終了後に離脱症状を発症する可能性があるため、試験開始前に候補薬の精神活性特性を考慮することが不可欠です。さらに、「試験によって有益であることが明らかにされた」ものではなくても、試験薬を終了後にも必要とする参加者の、試験薬への終了後アクセスを確保するためこの条項を強化すべきではないのでしょうか。離脱症候群を防ぐためには、同じ物質の投与を継続する必要がある場合があります。

この質問は、試験終了後アクセス条項についての原則論的な質問であり、この個別ケースについての評価を求めるものではありません。

Kloiber 明確に理解しておいていただきたいのですが、その特定のケースについての判断やコメントをすることはできません。関係者から何も情報を伺っていませんので、第 I 相試験とヘルシンキ宣言の試験終了後アクセスの関係についての理論的な問題としてお話しします。研究対象者にどのようなケアが必要かについては、ケースごとに、また研究ごとに異なるものです。

ヘルシンキ宣言に関する前半の議論で、「(医師は) ケアを提供しなければならない」というパターンリステックな要請が前提としてあることをお話ししました。それは、研究参加者が患者であるか健康なボ

*² Part 2は、別の機会に行われた招聘講師との議論の記録であり、「試験終了後アクセス」と「試験終了後ケア」に焦点をあてたものである。Part 1セッション参加者のうち齊尾武郎、栗原千絵子のみが参加し招聘講師に対するインタビューを行った。

ランティアであるかを問わず、研究の前、実施中、および終了後にケアを提供しなければならないことを意味します。これが第一であり、おそらくすべてを包括する指針です。

しかしこれ以外にもヘルシンキ宣言には第Ⅰ相試験の後に問題が発生した場合と関連する条文が3つあります。まず最初に、第22項に「研究計画書には、試験終了後に関する適切な取り決めについても記載しなければならない」とあります。これはどのフェーズかに限定するものでもなく、すべてのフェーズに適用されます。つまりプロトコル設計段階で注意しなければならないということです。プロトコルの設計において、終了後に問題が発生する可能性があるかどうか、ということを検討する必要があります。離脱症状もその1つであり、また薬物使用の急性期反応とは異なる、遅発性の反応についても考えなければなりません。

2番目として、試験終了後のアクセスがあります。この条文は、極めて特異的に第Ⅲ相試験に関する観点から導かれたものであり、搾取からの保護を非常に具体的に規定したものです。人々をモルモットのようには実験に使ってその後は放っておくことはあってはなりません。つまり実験を開始する時点で終了後のケアを準備すべきであり、実施中のケアに終了後も参加者がアクセスできることを確実にしておく必要があります。それをどのようにして達成するかについてはいくつかの異なる見解がありますが、効果的なケアが必要であることは非常に明白です。第Ⅰ相試験の場合には有益ではない、あるいは適用できないと思われるかもしれません。第Ⅰ相試験の場合、健康な状態で参加し、健康な状態で終了する、と考えられているので、理想的には、すべてが適切に進めば対象者に必要なケアはないはずです。それでもなお、終了後のケアが求められるという点は変わりません。

3番目に、2013年版で新たに入った条文があります。それは物質的な形での保護です。事故が発生し、試験によって害を被った対象者に対してはいかなる場合にも保護を与える仕組みが必要です。保護の仕組みは様々だと思います。例えば、公的健康保険制度の中に補償のための基金がある場合もあるでしょう。政府資金である場合もあるし、あるいは民間の保険を健康被害に適用できる場合もあります。害に対する補償は義務であり、あらゆる種類の害が起こりうるため、簡単に解決するものばかりではありません。重篤なものが起こることもあります。

以上は4つの異なる側面についてお話ししました。全般的なケアの責務、プロトコルの適切性、試験終了後のケアへのアクセス、臨床試験または実験の過程で起こった害に対する物質的な保護、ということです。

栗原 ヘルシンキ宣言の構成について非常に明確な説明をいただき有難うございます。確認したいことが1つだけあります。第34項は「試験で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参加者の終了後のアクセス」について述べています。「試験で有益であることが見出された」とは、「試験で有効性が証明された介入」を意味するように読めます。

Kloiber 誤解のないようお願いします。「有益であることが見出された」という用語は、既存治療がより良いものであり、これを提供する必要がある場合にも適用されます。また、「有益であることが見出された」とは、必ずしも新たに有効性が証明されたもののみを意味するものではありません。

栗原 では、倫理委員会の委員が、第Ⅰ相試験で離脱症状のケアに関する記載がプロトコルに不足していると判断した場合、ヘルシンキ宣言の試験終了後アクセスの条文に従ってその取り決めを求めることができるということでしょうか。一人一人の研究対象者にとって有益であることが見出されたいかなるケアについても適用できる、ということでしょうか。それは試験対象の候補薬であるかもしれないし、他の種類のケアであるかもしれません。

Kloiber それはまさに倫理委員会が事前に検討すべき事項です。研究者のグループが申請前にプロト

コルで明確に規定すべきですが、もしプロトコル作成時に気づいていない場合には、倫理委員会は「ちょっと待ってください、終了後のケアの準備も必要ではないでしょうか？」と言うべきです。

2. 継続的ケアの必要性と方策

Greco 後付けの考えではありますが、中枢神経系に作用する薬を飲んでいて、薬を止めた時に想定される作用が止まることを確約することは非常に難しいので、良くない反応が起こったのだということは想像できます。研究者は事前にその点について考えるべきでした。ヘルシンキ宣言の試験終了後アクセスの条文はこうしたケースにはあてはまらないと皆が考えるだろうということには同意します。患者にとって良いとわかったことが継続されるべき、という考え方だからです。健康な対象者の場合には終了後に薬を必要としないと普通は考えるのですが、それは誤りということですね。

研究倫理委員会にとってそれを判断するのは非常に難しいと思います。第I相試験の場合は健康な人が試験期間だけ薬物を服用し、その後何も起こらないという第I相試験に慣れてしまっているからです。しかし研究者は、特に精神医学のバックグラウンドがあるなら、薬を飲んだ後に何かが起こりうると考えなければならぬはずで、特に、その候補物質が活性のあるものだと期待しているなら、なおさらです。その期待があるからこそ、第I相試験を行うのですから。

参加者は、開始前から終了後に至るまで常に保護されなければなりません。何かしらの事象が発生するというのは、試験最終日であるかもしれないのです。このケースに関して言えば、参加者は医師に具合が良くないことを伝えていたのだから、有害事象は既に起こっていたということになります。それは彼が助けを求めていたということの意味します。そのような場合には患者を他の診療所に紹介するのではなく、患者を管理する必要があります。実施中だけでなく、終了後のケアも試験の一部です。ヘルシンキ宣言は生きた文書 (living document) なので、この点について注記を加えることも考えられます。

Kloiber CIOMS 指針で、より詳細な説明がされるほうがよいかもしれません。CIOMS 指針とは足並みを揃えていますから。ヘルシンキ宣言は原則についての宣言として維持する必要性があるため、CIOMS とは大変緊密な協力関係を保っています。

試験終了後アクセスの考え方は第III相試験から来ているというのは事実であり、皆が議論したのは確かに臨床試験で有効性が証明された医薬品への試験終了後のアクセスの問題でした。問題は、現実社会の状況にあります。世界には豊かな地域と貧しい地域があります。貧しい地域においては、ヘルスケアシステムの中で特定の治療を提供できない、あるいは治療をまったく提供できない場合があります。最も有益な治療が提供されるべきという要件は、治療が全く提供できないような場合には守られない可能性があります。コンパッションエート・ユースや extension trial が解決策となるかもしれません。

場合によっては、従来の治療を継続することは許容できないこともあります。C型肝炎の治療法を例に挙げます。数年前に新しい治療法が登場した時、西洋社会においても極めて高額なものでした。フランスやドイツでは1症例あたり約70,000ユーロです。あまりに高額なので公的医療でカバーすることが躊躇されました。古い治療薬は重篤な副作用の頻度が高く治癒率も新薬よりもずっと低いものだったので、私にとってはそれを使うことは身体的暴行に近いとさえ思われました。政府は価格を下げるために企業と交渉を試みました。こうした問題のために患者を苦しめることは許容できません。

栗原 研究によって有効であることが証明された試験薬への、終了後のアクセスは非常に難しい場合がしばしばあることを十分理解しています。スポンサーは、終了後もそれを必要とする参加者に提供するためにあらゆる努力をする必要があります。日本ではそれを促進するためのガイダンスがあり、extension

trialやコンパッショネート・ユースを推奨する国もあるでしょう。企業の方針によって実行することもできます。これはヘルシンキ宣言の試験終了後アクセスをめぐる集中的な議論の良い結果です。さらに、有効性が証明されたわけではない試験薬を参加者が必要とする場合、あるいは他の種類の介入を必要とする場合に、ヘルシンキ宣言の試験終了後のアクセスやその他の条文の要件に従って、提供を求めることができるということを伺えて良かったと思います。これを念頭に置きつつ、極端に高額な新規の治療法の取扱いについても今後考えていかなければなりません。

この課題についての追加的な議論をいただき有難うございました。

Round table discussion

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: Follow-up session

Part 1 General Discussion

(Thursday, December 5, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

Part 2 Post-trial access and post-trial care

(December 4 and 5, 2019, Keio Plaza Hotel Tokyo, Japan)

Invited lecturers

Otmar Kloiber, Secretary General, World Medical Association
**Dirceu Greco, Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics,
Federal University of Minas Gerais**

Discussants

Maria Victoria Perottino,
Hiroshi Watanabe, Kyoko Imamura, Yoichi Yamamoto,
Kotone Matsuyama, Takeo Saio, Chieko Kurihara

Translated by Chieko Kurihara

Abstract

The Part 1 of this article is a record of the round table, follow-up session held on December 5, 2019 with Dr. Otmar Kloiber, Secretary General of the World Medical Association and Dr. Dirceu Greco, Emeritus Professor of Federal University of Minas Gerais, both are the invited lecturers of the Presidential Symposium in the 40th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, held on December 4, 2019, at Tokyo, Japan. An invited guest discussant, Dr. Maria Victoria Perottino from Brazil, and other discussants from Japan, Hiroshi Watanabe, Kyoko Imamura, Yoichi Yamamoto, Kotone Matsuyama, Takeo Saio, Chieko Kurihara, introduced the topics of their interests and discussed issues ahead of us and future perspectives of research ethics, such as data-driven research and privacy protection; post-trial access and universal health system; patient public involvement and ethics committee; informed consent and paternalism; secondary use of research data and broad consent; phase 1 trial and post-trial care; conflict of interests; best-proven intervention and placebo control.

Important principles described in the international documents such as the Declaration of Helsinki (DoH), the Declaration of Taipei of the World Medical Association and the International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) were discussed in depth.

The Part 2 is additional discussion with the guest lecturers at the separated occasion especially focusing the topics of “post-trial access” and “post-trial care”.

We hope this record of discussion could contribute to future development of research ethics.

Key words

clinical trial, real world data, human subject protection, medical ethics, right to health