

COVID-19と生命倫理 Part 3:

パンデミックと研究倫理—民主主義, プラセボ, 試験終了後アクセス【1日目 2021.6.4】

Opening Remarks (1日目)

齊尾 武郎

日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォース

フジ虎ノ門整形外科病院 内科・精神科

こんばんは、今、京都です。私はこのWebinarの主催者の一人です。臨床医であり、日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォースのメンバーです。今回開催するWebinarは、Prof. Dirceu Greco が会長を務めるブラジル生命倫理学会との共催による「COVID-19と生命倫理」と題する連続企画のPart 3ということになります。Prof. Grecoは、世界的に著明な感染症と生命倫理学の教授です。

今日、我々はパンデミック状況における研究倫理の重要な課題について議論することになります。このWebinarの全ての講演者は、世界医師会（WMA）による「ヘルシンキ宣言」の関連する条文についての国際的な論争において歴史的に重要な役割を果たしてきました。ヘルシンキ宣言最新改訂の作業部会長を務めたDr. Ramin Parsa-ParsiとWMA事務総長のDr. Otmar Kloiberも参加いただいていることを、大変光栄に思います。

ご参加の皆様は、議論を楽しんでいただけたらと思います。

Dirceu Greco

Professor Emeritus, Infectious Diseases and Bioethics, Federal University of Minas Gerais, Brazil
(ブラジル生命倫理学会会長)

Minas Gerais連邦大学感染症学・生命倫理学 名誉教授)

お早うございます、今日は、そして今晚は。この非常に重要な会議に参加できることを光栄に思います。COVID状況のためもあるが私が長い間お会いできていなかった人たちにお会いできるのも、とてもうれしく思います。

今日のこの会議を実現するための仕事の大部分を担っていただいた栗原先生、齊尾先生には感謝したいと思います。ブラジル生命倫理学会を代表して感謝をお伝えします。1年前に、東京での日本臨床薬理学会のシンポジウム¹⁾に招いていただいたときに一緒に今村恭子先生、木村利人先生、私がとてもよく知っている日本の方たちと再びお会いできることを大変うれしく思います。木村先生とはパウロ・フレイレ（ブラジルの教育者／哲学者）について議論しましたね。2019年末のことでした。Dr. Otmar Kloiberも今日参加いただいているのですね。彼も東京での臨床薬理学会シンポジウム、その他にも昨年中開催されたいろいろな会議で一緒にしました。パンデミックが始まる直前のことです。

Prof. Ruth Macklinにもお会いできてうれしいです。今日にご参加いただき有難うございます。彼女は長年にわたる善き友人であり、そのことを光栄に思います。前回お会いしたのは2019年中のことでした。

1) 臨床評価 48巻1号。

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

Dr. Peter Lurieには久しくお会いできずにいました。ブラジルからも参加いただいていますね。ブラジル生命倫理学会のコミュニケーション・コーディネーターのTania Cotrimも参加しています。

それでは早速に会議を開始したいと思います。来週も同じ時間帯にこの続きの議論を行いますので、ぜひ来週も参加してください。素晴らしい議論の機会となることを願っています。皆さんが安全に、健康で過ごされることを願っています。私たちは、COVID-19だけではなく、以前よりもはるかに許容し難いものとなっている不公平をはじめとする、世界全体が直面している大変に困難な状況とともに起こっているすべての問題と闘い続けたいと思います。皆様、ご参加有難うございます。

今村 恭子

日本製薬医学会 (JAPhMed) / 国際製薬医学会 (IFAPP) 前代表理事
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

今村恭子と申します。私は、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の特任教授をしております。Prof. Grecoと再会できましたこと、世界医師会の仲間たちにもお会いできて、大変うれしく思います。

今日は2つの組織を代表しています。1つは、国際製薬医学会 (IFAPP) です。IFAPPは、製薬医学という学術分野を促進しようとする人々の世界的なグループです。IFAPPの中に倫理作業部会というものがあり、医薬品開発の倫理的な実践と、市販後の医薬品の適正使用を強く推進しています。栗原先生は、この倫理作業部会の中で最も強力な活動家です。今日のWebinarは、IFAPPが後援しております。また、私は日本製薬医学会 (JAPhMed) の立場からも参加しております。JAPhMedは、IFAPPの日本支部との位置づけです。ご参加の皆様と、今週、来週のオンライン・ミーティングでお会いできることを、とてもうれしく思います。

今回、齊尾先生とともにモデレーターをつとめさせていただきます。今日のプログラムを、時間厳守で進めてゆきたいと思います。効率よく進めるため、早速、栗原先生の最初の発表に入っていただきたいと思います。彼女はこのイベントのために何週間も費やして準備を進めました。では、よろしく願いいたします。

* * *

日本と世界における状況： 「ヘルシンキ宣言」プラセボ対照試験と試験終了後 アクセスに関する提案 (Opening remarks として)

Opening remarks and situation in Japan and the world:
Proposal on ethics of placebo-controlled trials and post-trial access
in the Declaration of Helsinki

栗原千絵子^{1, 5)} *1, 2 齊尾 武郎²⁾ *2 松山 琴音^{3, 5)} 今村 恭子^{4, 6)}

1) 神奈川歯科大学 特任教授 2) フジ虎ノ門整形外科病院 内科・精神科

3) 日本医科大学医療管理学 教授 4) 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 教授

5) 国際製薬医学会 (IFAPP) 倫理作業部会 6) 国際製薬医学会 (IFAPP) 前代表理事

1. はじめに：生命倫理における正義の原則

本発表は、プラセボ対照試験と試験終了後アクセスに関して、「ヘルシンキ宣言」¹⁾の将来の改訂に向けた提言を行うものですが、特に現在の地球規模のパンデミック状況を踏まえて必要な改訂について提言します。本発表は我々の最近の論文に基づいています²⁾。

本発表に関連して開示すべき利益相反はありません。

まず、生命倫理における「正義」の原則についてです。「プラセボ対照試験」と「試験終了後アクセス」の倫理の問題は、生命倫理の正義の原則と関連しています。日本政府は、第Ⅲ相プラセボ対照試験に日本から参加することのないまま、全人口をカバーするためにCOVID-19予防ワクチンを購入する予定です。いくつかのワクチンは、リスクの高い集団において接種後半年の時点で有効であることが証明されていますが、日本ではこのような証明は行われていません。試験に参加せずその成果物だけを享受しようとすることは、正義の原則に反しています。

*1 本Webinarにおける口頭発表

*2 日本生命倫理学会 COVID-19 タスクフォースにおける本Webinar オーガナイザー

1) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
[日本医師会, 訳. 世界医師会. ヘルシンキ宣言. 2013.
<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>]

2) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 松山琴音, 今村恭子. COVID-19 予防ワクチン臨床試験の科学と倫理: プラセボ対照と試験終了後アクセスをめぐって. 臨床評価. 2021; 49(1): 93-108.

http://cont.o.oo7.jp/49_1/p93-108.pdf

2. 日本と世界における有病率・死亡率とワクチン利用可能性

現在のパンデミック状況においては、有病率と死亡率はアメリカとヨーロッパ大陸で高く、東アジア諸国では低くなっています (Table 1, 日本での流行の始まりから1年目の状況)³⁾。いくつかのワクチンについては、接種後半年の時点での高い有効率が第Ⅲ相試験やリアルワールド・エビデンスによって示されています (Table 2)。ただし *BMJ* ブログに寄せられた有効性に対する懸念⁴⁾ が1つあります (Table 2)。プ

Table 1 Statistics of COVID-19 infection and status of clinical trial and approval of COVID-19 prevention vaccine of each country, one year from the onset of the pandemic

累積感染者数とワクチンⅢ相実施・承認及び死亡率の状況

WHOの下記サイトより2021年1月7日ダウンロードしCOVID-19予防ワクチンのⅢ相試験の実施・ワクチン承認の状況は著者調査により、著者にて作表。

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

<https://covid19.who.int/>

EU加盟国は各国について調査していないがEUとしての承認に基づき企業からの供給を得る契約により各国に供給されるため○印とした。

- イタリア：100万人中累積死者数が100人を超える
- 太字イタリア：同1,000人を超える
- グレー：ASEAN+日本、中国、韓国、台湾

※ 台湾はWHOサイトにデータが無いため日本の厚生労働省のデータで補った。

国名	Ⅲ相実施	承認	累積感染者数	100万人中感染者数	累積死者数	100万人中死者数
Global			85,929,428	11,008	1,876,100	240
USA	●	●	20,870,913	63,054	354,286	1,070
India	●	●	10,395,278	7,533	150,336	109
Brazil	●		7,810,400	36,745	197,732	930
Russian Federation	●	●	3,332,142	22,833	60,457	414
UK	●	●	2,836,805	41,788	77,346	1,139
France		○	2,660,740	40,763	66,184	1,014
Italy		○	2,201,945	36,419	76,877	1,272
Spain		○	1,982,543	42,403	51,430	1,100
Germany		○	1,835,038	21,902	37,607	449
Colombia			1,702,966	33,468	44,428	873
Argentina	●	●	1,662,730	36,790	43,785	969
Turkey	●	●	1,469,593	17,425	22,070	262
Mexico	●	●	1,466,490	11,374	128,822	999
Poland		○	1,356,882	35,852	30,241	799
Iran			1,261,903	15,024	55,830	665
South Africa	●		1,149,591	19,383	31,368	529
Ukraine			1,099,493	25,141	19,505	446
Peru	●		1,022,018	30,997	37,925	1,150
Netherlands		○	841,163	49,091	11,999	700
Czechia		○	794,740	74,212	12,621	1,179
Indonesia	●	●	788,402	2,882	23,296	85
Belgium		○	655,732	56,579	19,883	1,716
Romania		○	654,007	33,996	16,299	847
Chile	●	●	625,483	32,720	16,816	880
Canada		●	618,646	16,391	16,233	430
Iraq		●	599,965	14,916	12,865	320
Bangladesh	●	●	518,898	3,151	7,687	47
Pakistan	●		492,594	2,230	10,461	47
Philippines			480,737	4,387	9,347	85

国名	Ⅲ相実施	承認	累積感染者数	100万人中感染者数	累積死者数	100万人中死者数
Sweden		○	469,748	46,513	8,985	890
Switzerland		●	468,427	54,124	7,400	855
Israel		●	457,721	52,882	3,503	405
Morocco	●		447,081	12,113	7,618	206
Portugal		○	446,606	43,799	7,377	723
Austria		○	371,657	41,266	6,454	717
Saudi Arabia		●	363,377	10,438	6,272	180
Serbia		●	352,120	50,565	3,444	495
Hungary		○	334,836	34,661	10,325	1,069
Jordan	●	●	302,856	29,683	3,955	388
Nepal			263,193	9,033	1,899	65
Panama		●	259,770	60,205	4,238	982
Japan			258,393	2,043	3,791	30

Data of ASEAN+Japan, China, South Korea and Taiwan were extracted.

Indonesia	●	●	788,402	2,882	23,296	85
Philippines			480,737	4,387	9,347	85
Japan			258,393	2,043	3,791	30
Myanmar			128,178	2,356	2,785	51
Malaysia			125,438	3,876	513	16
China		●	97,217	66	4,795	3
Republic of Korea			66,686	1,301	1,046	20
Singapore		●	58,780	10,047	29	5
Thailand			9,636	138	67	1
Viet Nam			1,505	15	35	0
Taiwan			819		7	
Cambodia			385	23	0	0
Brunei Darussalam			172	393	3	7
Laos			41	6	0	0

Source: Kurihara C, Saio T. 2021 Jun 15³⁾.

<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4068>

Reproduced and translated from: The 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology—Neuropsychopharmacology to the next generation: New wave from Asia—. *Clin Eval*. 2021; 48(Sup 37). P.146.

<http://cont.o.o07.jp/48sup37/p73-146.pdf>

As of January 6, 2021.

Table 2 Two mRNA vaccines and their efficacy and their confirmatory trials

BNT162b2		Generic name: Tozinameran	Bland name : Comirnaty	Developed by BioNTech + Pfizer		NCT04368728 US, Argentina, Brazil, Germany, South Africa, Turkey
Phase 3			BNT162b2 (21,720)	Placebo (21,728)	efficacy	
NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2034577	PCR Positive:	8	162		95%	
	Severe:	1	9			
		(7 days after the 2 nd dose)				
		(any time after the 1 st dose)				
BMJ blog (concern by Doshi P.)	Symptoms (with/without PCR)	8 + 1,594	162 + 1,816		19% ←	
Press Release Pfizer	Confirmed	77	850		91.30%	
			(7 days to 6 months of 2nd dose)			
	Severe	0 (CDC definition)	32 (CDC)		100%	
		1 (FDA definition)	21 (FDA)		95.30%	
Real World Data, Israel		Vaccinated (596,618)	Unvaccinated (596,618)			
NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2035389	Infection	4,460	6,100		94%	
	Symptomatic	2,389	3,607		94%	
	Hospitalization	110	259		87%	
	Sever	55	174		92%	
	Death	9	32		84%	
Real World Data, US		Vaccinated (2,961)	Unvaccinated (989)			
MMWR doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3	PCR-confirmed	8 (Partially)	161		80%	
	PCR-confirmed	3 (Fully)	161		90%	
mRNA-1273		Bland name : Moderna COVID-19 vaccine	Developed by Moderna + NAID			
Phase 3			mRNA-1273 (14,134)	Placebo (14,073)	efficacy	
NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2035389	Symptomatic	11	185		94.1%	
	Severe:	0	30			
					NCT04470427 US	

ラセボ対照試験は、有病率の高い地域で行われ、日本からの参加はありません (Table 2)。にもかかわらず、日本政府は全人口をカバーするためにこれらのワクチンを購入しようとしています。これは正義の原則に反しています。いくつかの中国のワクチンはそれほど高い有効性率を示していませんが⁵⁾、一部の国の人々はこれらのワクチンにしかアクセスすることができません。

多くの国で、効果的なワクチンにアクセスすることができないでいます。一方、プラセボ対照試験を継続する「科学的に必要不可欠な理由 (*scientific compelling reason*)」として、長期の有効性、長期の安全性、また特定の集団における有効性がまだ証明できていないという事実があります。このため、我々は世界中でワクチンを必要とする人々に効果的なワクチンを提供するための倫理原則を明確にしなければなりません。この意味で、ヘルシンキ宣言についての議論が原動力となります (Table 3)。

3) 日本医師会 COVID-19 有識者会議。栗原千絵子, 齊尾武郎. 新型コロナワクチン開発と臨床試験の倫理—ポストコロナへの道標—. 2021 Jan 15.

<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4068>

4) Thebmjopinion. Peter Doshi: Pfizer and Moderna’s “95% effective” vaccines – we need more details and the raw data. January 4, 2021 [cited 2021 Oct 5].

<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

5) Mallapaty S. China’s COVID vaccines are going global: But questions remain. *Nature*. 2021 May 4, update 2021 May 12.

https://www.nature.com/articles/d41586-021-01146-0?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=6b10e58cc9-briefing-dy-20210504&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-6b10e58cc9-44721677

Table 3 Need for strengthened Declaration of Helsinki (DoH)

-
- There are **many countries of No Access** to effective vaccines.
 - And there is “*scientific compelling reasons*” to continue placebo studies to prove:
 - Longer term efficacy;
 - Longer term safety;
 - Efficacy for some specific populations.
 - We have to find ethical principles to provide effective vaccines for **people who need it in the world**.
 - Discussion on the DoH will provide **driving force**.
-

3. EUA 後のプラセボ対照試験

次に、緊急使用承認 (EUA) 後のプラセボ対照試験について検討します。

ヘルシンキ宣言は、新しい介入は「**最善と証明された介入**」に対して比較しなければならないと述べています (第33項)。この「**最善と証明された介入**」が一部の国で利用できない場合、新たな方法は現地で利用可能な方法と比べればよいという主張があります (“**local standard of care**” の主張)。

プラセボ対照試験が「アクセスのない」地域で行われ、効果的であることが証明された製品を購入できるのは豊かな国だけであることを許容するとしたら、この考え方は「**正義**」の原則に反します。

このため、「**最善と証明された介入**」の原則を強化する必要があります。

4. EUA に関する WHO のコメントとプラセボ対照試験の必要性

いくつかの「**科学的に必要不可欠な理由**」があることから、EUA 下での第Ⅲ相試験を継続するため、BNT162b2 のプラセボ対照臨床試験の研究デザインはファイザー／BioNTech によって変更されました (Table 4)。このため、試験参加者はワクチン接種の基準に適い順番がまわってきたところでプラセボ群から実薬群へと切り替えることができることになりました。

Table 4 A strategy by Pfizer · BioNTech: Change of study design (Dec 22, 2020)

-
- **Vaccination of Placebo recipients with BNT162b2 - Stage 1**
 - Participants ≥16 years of age who originally received placebo and are eligible for COVID-19 vaccination following any local or national recommendations will be offered the opportunity to receive BNT162b2 as part of the study.
 - **Vaccination of placebo recipients with BNT162b2 - Stage 2**
 - Participants ≥16 years of age who originally received placebo will be offered the opportunity to receive BNT162b2 at defined points as part of the study.
NCT04368728
https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04368728?V_22=View#StudyPageTop

Supported by authorities and scientific communities, e.g. US-FDA; WHO

**Scientific compelling reasons to continue placebo study.
Participants in placebo group can switch to active group.**

WHO⁶⁾は昨年(2020年)12月にEUAのみをもってヘルシンキ宣言¹⁾における「最善と証明された介入」や、CIOMS(国際医学団体協議会)指針(指針5)⁷⁾における「効果の確立した介入」に該当することにはならない、と述べました。しかし、ワクチンの世界的な接種開始は、半年間における有効性が証明されたという事実に基づいています。

WHOの専門家は、効果的なワクチンへのアクセスが限られているか、またはアクセスできない国(先進国でEUAが得られた製品も開発途上国等で購入できない等の理由による)では、プラセボ対照試験の実施を倫理的に許容できると述べました⁸⁾。これは、「新たな介入は(世界において)最善と証明された介入と比較されなければならない」というヘルシンキ宣言の原則に反しています。この主張は、WHOが昨年(2020年)抗議したフランス人医師の言説⁹⁾と似ています。2020年4月、このフランス人医師は「マスクも治療もないアフリカでワクチン試験を行えばいいのではないのでしょうか?」という挑発的な質問を投げかけていました。

5. ヘルシンキ宣言のプラセボ条項(第33項)に関する我々の意見 (Table 5)

このような混乱を避けるためには、「最善と証明された介入(製品や方法)」とは、「世界で最善と証明された介入」という意味であることを明確にする必要があります。ヘルシンキ宣言は、臨床試験実施国において「アクセスできない」ことを根拠にプラセボ対照試験を許容してはいません。

現在もCOVID-19ワクチンのプラセボ対照試験を行う「科学的に必要不可欠な理由」があります。このため、有病率の低い地域やいくつかの特定の試験対象とされていない集団に対して実施することは許容されます。このため、「世界で最善と証明された介入」とは、「特定の集団に対して世界で最善と証明された介入」という意味であることも、明確にする必要があります。

もう一つの残された問題はリスクの許容範囲です。「世界で最善と証明された介入」がある状況において、ヘルシンキ宣言は、「重篤または回復不能な害のリスクが増加しない」のであれば、プラセボ対照を許容しています。しかし、CIOMS指針は2002年版でこの文言を採用していましたが、2016年改訂で「最小限のリスクを僅かに上回るリスクの増加」(指針5)⁷⁾に変更されたため、ヘルシンキ宣言のリスク限界は問い直す必要があります。ヘルシンキ宣言の中核的な原則である研究の目的に対して患者の利益を優先する

6) World Health Organization. Emergency Use Designation of COVID-19 candidate vaccines: Ethical considerations for current and future COVID-19 placebo-controlled vaccine trials and trial unblinding Policy brief 18 December 2020.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337940/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-EUD_placebo-controlled_vaccine_trials-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

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

<https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

[栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018; 45(4): 745-862.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/07/Japanese-Translation-CIOMS-Ethical-Guidelines-2016.pdf>

8) WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, Cravioto A, Cramer JP, Ellenberg SS, Figueroa JP, Halloran E, Henao-Restrepo AM, Ryan MJ, Levine MM, Nason M, Nohynek HM, Plotkin S, Rees H, Singh JA, Swaminathan S. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.

9) Coronavirus: Africa will not be testing ground for vaccine, says WHO. BBC News. 2020 Apr 6.

<https://www.bbc.com/news/world-africa-52192184>

Table 5 Problem and proposal on principle of “Use of placebo” in the Declaration of Helsinki (DoH)

Use of Placebo

33. *The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s) in the world on specific population, except in the following circumstances: Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.*
Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

To be compatible with para 8 of DoH
 – DoH 2000*
 – CIOMS 2016

【Problem of current principle】

- Meaning of “best proven” is not clear and cause misunderstanding and confusion (e.g.WHO^{8,9}).
- Risk threshold of “**no additional risk of serious or irreversible harm**” is inconsistent with DoH’s core principle to prioritize patient’s right and welfare to the goal of research, as well as threshold in CIOMS 2016.

【Our proposal】

- Meaning of “best proven” should be clarified as “**best proven in the world, for specific population**”.
- Risk threshold (“**not be subject to additional risks of serious or irreversible harm**”) of placebo should be discussed again to go back to 2000 version or CIOMS 2016.

Source: World Medical Association. Declaration of Helsinki. 2013¹⁾. Proposed revisions are by authors.

* According to Prof. Dirceu Greco, Brazil does not allow this risk threshold even in the range of CIOMS 2016, and keep the principle in the 2000 version of the DoH¹⁰⁾.

という医師の責務（第8項）の観点から、このリスク限界についてはさらに議論する必要があります。

6. 試験終了後アクセスの現状

次に、「試験終了後アクセス」についてです。ヘルシンキ宣言は、「臨床試験開始前に、スポンサー、研究者及び臨床試験実施国政府は、その臨床試験によってベネフィットがあると証明された介入を終了後にも必要とするすべての研究参加者のために試験終了後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の間に研究参加者に開示されなければならない。[日本医師会訳より一部修正]」（第34項）と述べています。

COVID-19 予防ワクチンの場合、スポンサーは、研究参加者だけでなく、臨床試験実施国のみならず世界の他の地域でそれを必要とする人々のために、試験終了後アクセスを提供しようとしています。

個々の研究者の責務は、個々の研究参加期間が完了した後の参加者に利用可能な最善のケアを提供することです。

一方、臨床試験実施国政府は、多額の公的資金をつぎ込んで、あらゆるステークホルダー（製薬業界、

10) Greco D, Shimoda K, Watanabe H, Organizers. The Past, Present, and Future of Ethics of International Health Research: Research as a stepping-stone to Universal Public Health Care Access. *Clin Eval*. 2020; 48(1): W29-W53. http://cont.o.oo7.jp/48_1/w29-w53.pdf

[Greco D. 下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 栗原千絵子, 企画・訳. 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. *臨床評価*. 2020; 48(1): 35-59.]

医療従事者、研究参加者)と協力して、グローバルアクセスを達成するための倫理的責務を果たそうとして格闘しています。例えば、知的財産権の障害を克服するためにTRIPS協定(知的所有権の貿易関連の側面に関する協定)の特定の規定を免除することが議論されています。

この件に関する最大の進歩は、米国の方針表明¹¹⁾として、開発途上国からの提案¹²⁾を支持することが発表されたことです。日本製薬工業協会は、安全性と品質を保証することなく、製造と供給の管理不十分な製品が出回ることを懸念してこの提言に反対しています¹³⁾。しかしながら、安全性、品質、供給は特許制度によって管理されるのではなく、薬事規制によって管理されるものであるため、この方針表明には疑問があります。

7. 効果的なワクチンの迅速な開発

米国の「ワープスピード作戦」¹⁴⁾は、効果的なワクチンの急速な開発を達成しました。今や、ワープスピード作戦のグローバル・バージョンが必要です。NGOや低中所得国(LMICs)の政府、COVAXイニシアチブなどと協力してこれを実践する必要があります。

この論文¹⁵⁾はCOVID-19に関するものではありませんが、臨床試験が低所得国で実施された場合にその製品の承認率が低いのに対して、高所得国で実施された場合に承認率がより高いことを示しています。

8. ヘルシンキ宣言の試験終了後アクセス(第34項)に関する我々の意見 (Table 6)

試験終了後アクセスは、研究参加者に対してのみ保証するのではなく、臨床試験実施地域や世界全体でそれを必要とする人々のための「公正な」アクセスを保証する必要があります。このため、研究倫理委員会や試験参加候補者に対して、試験終了後アクセスに関する取り決めの情報を提供するだけでは十分ではありません。試験終了後アクセスの取り決めについては、各国及び世界の保健システムにおいてアクセスの実現が達成されるようにするため、適切なステークホルダーが参画して試験終了後アクセスの取り決めについて討議する必要があります。

これは、この地球規模のパンデミックの経験から学んだことですが、すべての人間を対象とする研究に適用されるものです。

11) Office of the United States Trade Representative. Statement from Ambassador Katherine Tai on the Covid-19 Trips Waiver. 2021 May 5 [cited 2021 Oct 5].

<https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2021/may/statement-ambassador-katherine-tai-covid-19-trips-waiver>

12) Council for Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights. Waiver from certain provisions of the TRIPS Agreement for the prevention, containment and treatment of COVID-19: Communication from India and South Africa. 2 October 2020; IP/C/W/669.

<https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/IP/C/W669.pdf&Open=True>

13) 製薬協. WTOにおける知的財産の放棄について. 2021年5月7日 [cited 2021 Oct 5]. Japanese.

https://www.jpma.or.jp/news_room/release/news2021/210507.html

14) US Dept of Defense. Trump Administration Announces Framework and Leadership for 'Operation Warp Speed'. 2020 May 15.

<https://www.defense.gov/News/Releases/Release/Article/2310750/trump-administration-announces-framework-and-leadership-for-operation-warp-speed/>

15) Miller JE, Mello MM, Wallach JD, Gudbranson EM, Bohlig B, Ross JS, Gross CP, Bach PB. Evaluation of Drug Trials in High-, Middle-, and Low-Income Countries and Local Commercial Availability of Newly Approved Drugs. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e217075. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7075. PMID: 33950209; PMCID: PMC8100865.

Table 6 Problem and proposal on principle of “post-trial access” in the Declaration of Helsinki (DoH)

Post-Trial Provisions

34. *In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions ~~for~~ to assure post-trial access fairly for all participants, people of host community, and then in the world, who ~~still~~ need an intervention identified as beneficial in the trial.*

~~This information~~ *This provision should be developed in advance involving relevant stakeholders and must also be disclosed to participants during the informed consent process.*

※Disclosure to Research Ethics Committee in protocol is defined in paragraph 22.

【Problem of current principle】

- This is mixture of obligations of sponsors, researchers and governments.
- It mentions obligations only in advance of clinical trial; what about post-trial? (See DoH 2000, 2004 and 2008)
- Post-trial access should be assured not only for participants, but also host community; then people who need it in the world.

【Our proposal】

- Not only to assure post-trial access to study participants but also we must assure “*fair*” access for people who need it in host community, and then in the world.
- It is not enough to provide information of post-trial provision to ethics committee and candidate participants.
- Post-trial provisions should be discussed *involving relevant stakeholders*, in order to *actually achieve post-trial access* in health system of each country and in the world.
- This is finding from the experience of the world pandemic, but it is applicable to any research involving human participants.

Source: World Medical Association. Declaration of Helsinki. 2013¹⁾. Proposed revisions are by authors.

謝 辞

本発表の実現に至るまでのご支援をいただいた下記の方々に感謝します。また、本企画の講演者・ゲストの方々にも、この発表に至るまでの多くの示唆をいただけてきたことに感謝します。

- ・ 下田 和孝 教授 (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；前日本臨床薬理学会理事長)
- ・ 椿 広計 教授 (統計数理研究所 所長)

* * *

ワクチン研究における倫理： 新型コロナウイルス感染症パンデミック

Ethics in vaccine research: the COVID-19 pandemic

Ruth Macklin

Distinguished University Professor Emerita at Albert Einstein College of Medicine
in New York City, the United States

1. Covid-19：2つの重要な倫理的問題

今回、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチン臨床試験において発生している2つの重要な倫理的問題について議論することになりました（Table 1）。これらの問題は倫理的課題であるだけでなく、研究倫理における長年にわたる論争と関連したものです。第1の問題は、現在および将来のワクチン試験におけるプラセボ対照試験の受容性の問題です。緊急時使用のために既に承認されているワクチンへの広範なアクセスのある国と、これらのワクチンへのアクセスが制限されているかまたはアクセスできない国との違いと関連して、ある種の見解が示されています。

本発表の時点では、現在世界中で使用されている7～8種類のワクチンすべてが緊急時使用としてのみ承認されているため「緊急使用承認」という言葉を使用します。これは、欧州医薬品庁による承認と米国食品医薬品局（FDA）による承認という意味です（中国とインドで製造されるワクチンについては十分把握しておりません）。「緊急使用承認」によりワクチンを使用できることとなりますが、正式に承認されたわけではありません。

2番目に倫理的論争を呼んできたトピックは、試験終了後のアクセスです。これと関連して、低中所得国（low- and middle-income countries：LMICs）でワクチンへのアクセスを確保するために提案されたCOVAXについて議論します。しかし、適切な供給を確保することは困難となっています。問題なのは、

Table 1 Covid-19: Two key ethical issues

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Design of preventive vaccine research <ul style="list-style-type: none"> • Acceptability of placebo controls <ul style="list-style-type: none"> • In countries with wide access to vaccines approved for emergency use • In countries with limited or no access to vaccines approved for emergency use • Post-trial benefits <ul style="list-style-type: none"> • In countries with limited or no access to vaccines <ul style="list-style-type: none"> • COVAX agreement • Whose obligation? |
|---|

それらの国におけるアクセスを提供することは誰の責務なのか、ということです。この問題と関連して、国際的に尊重されてきている2つの国際的倫理指針があります。

2. プラセボ対照試験に関する論争

プラセボの使用は、人間を対象とする研究において論争を喚起してきました。2つの名高い国際的倫理指針がプラセボに関する考え方を示しています。1つは世界医師会 (World Medical Association : WMA) による「ヘルシンキ宣言」(Declaration of Helsinki : DoH) であり、2013年版が最新です¹⁾。もう1つは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」2016年版²⁾であり、これはWHO (世界保健機関) との協働により作成されました。私はCIOMS指針を発行した作業部会のメンバーでしたが、ヘルシンキ宣言2013年改訂に取り組んだ主要な論者たちが2016年のCIOMS指針作成に向けたすべての会議に出席しており、WMAからの非公式なインプットがあったといえます。

こうした国際的指針は法的拘束力を持たないことを念頭に置く必要があります。これらの規範はそれ自体が国際法としての地位を持つものではないので、強制力はありません。しかし一部の国では、自国の国内法にこうした国際的倫理指針を取り入れています。

3. 「ヘルシンキ宣言」における「プラセボの使用」

「ヘルシンキ宣言」第33項は「プラセボの使用」というタイトルですが、次のようなものです。

「新たな介入のベネフィット、リスク、負担及び有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている介入に対して比較されなければならない：

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用若しくは無治療が許容される；

又は、

科学的に必要不可欠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、プラセボの使用若しくは無治療が、その介入の有効性若しくは安全性を決定するために必要な場合、及び、最善と証明されたものより効果が劣る介入、プラセボの使用若しくは無治療の患者が、最善と証明された介入を受けなかった結果として重篤若しく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。」[日本医師会訳より一部修正]

この条文のいくつかの単語やフレーズは、もっとわかりやすく、あるいは洗練されたものにする必要があり、また、さらなる議論が必要です。必要不可欠な科学的に健全な理由とは何でしょうか。プラセボよ

1) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
[日本医師会、訳。世界医師会。ヘルシンキ宣言。2013。

<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>]

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

<https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

[栗原千絵子、齊尾武郎、訳。渡邊裕司、監修。人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針。臨床評価。2018；45(4)：745-862。

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/07/Japanese-Translation-CIOMS-Ethical-Guidelines-2016.pdf>]

りも効果の劣る介入とは何でしょうか。重篤又は回復不能な害の追加的リスクとは何でしょうか。そして、どの程度の重篤な害を意味しているのでしょうか。

プラセボを必要とする不可欠な、科学的に健全な方法論的理由の一例は、研究によって明確な結果を得ることです。ある種の疾患は、「悪化と寛解を繰り返す」特徴を持っています。つまり症状の強さが、治療の結果としてではなく疾患の特徴として、自然に増加したり減少したりします。多発性硬化症の中の一類型がその一例です。プラセボ対照がなければ、実験的治療が効いているのか、病気の症状が自然とおさまっているのか、明らかにならないためです。しかしこのような疾患の特性はCOVID-19にはあてはまりません。

重要な問題は、「重篤な」害とは何か、ということです。患者は、何が重篤かについて研究者とは異なる見解を持つ可能性があります。よく知られたユーモラスな質問と回答があります。「軽い (minor) 手術とは何でしょうか？」その答えは「軽い手術とは、誰か他の人の手術のことです。」というものです。さらに、COVID-19に関していえば、それが重篤な害をもたらす疾患であることに同意しない人たちもいます。これは、多くの国の多くの人々がワクチン接種を拒否している理由の1つです。この疾患が自分たちに重篤な害を引き起こすことがない、という信念があるわけです。

4. プラセボ使用に関する CIOMS 指針5

CIOMS 指針の5は、同じ論点を議論しています。

「一般原則として、研究倫理委員会は、……対照群の研究参加者が効果の確立した介入 (established effective intervention) を受けることを確実にしなければならない。

研究対象の疾患に対する効果の確立した介入が存在しない場合には、対照群にプラセボを使うことがあり、また、効果の確立した介入にプラセボが追加されることもある。」[訳：文献2より]

CIOMSはヘルシンキ宣言とは異なる文言を使っています。ヘルシンキ宣言では「最善と証明された」としているところを、CIOMSは「効果の確立した」としていますが、いずれも同じことを意味しています。

5. 最小限を僅かに超えるリスクの増加の判定

CIOMS 指針はさらに次のように述べています。

「効果の確立した介入が存在する場合に、効果の確立した介入を提供せずにプラセボを対照群に使用できるのは、以下の両方に該当する場合のみである。

- ▶ プラセボを使用する必要不可欠な科学的理由 (compelling scientific reason) が存在する。
- ▶ 効果の確立した介入を遅らせ、あるいは差し控えることが、参加者に最小限を僅かに超えるリスクの増加 (minor increase above minimal risk) しかもたらさず、効果的なリスク低減措置の使用を含めリスクが最小化 (risks are minimized) される。」[訳：文献2より]

リスクのレベルを記述するフレーズは、さらに説明が必要です。「最小限を僅かに超えるリスク」とは何でしょうか。それを定量化するのは難しいと思います。CIOMS 指針改訂作業部会のメンバーであった私たちは、そのフレーズの意味とそれが役立つかどうかについて、様々な論争、議論をしました。例えば、人々は最小限のリスクの構成要素について意見が一致しないだろう、同様に「僅かな増加」と認められるものについても意見が一致しないだろう、といったことです。これらはさらなる作業と説明を必要とすることは明らかです。

6. *NEJM*記事における非倫理的な提案

2021年1月、*New England Journal of Medicine (NEJM)*³⁾に論争的となる論説が掲載されました。著者はWHOにより招聘された外部専門家です。WHOの主任科学者を含む3人のWHOスタッフが記事を執筆した委員会に参加しました。その論説は、プラセボ対照を使用した新たなワクチン試験は、既に他の国で承認されているCOVID-19ワクチンへのアクセスを欠いている国で行われるべきであると主張したのです。プラセボ使用は「倫理的で実現性がある (ethical and feasible)」であると述べていますが、この主張は説得力のあるものとは思えません。著者らはプラセボ対照試験の目的は「規制と公衆衛生の意思決定を改善するための極めて重要なデータを得ること」であると述べていますが、すでに使用されているCOVID-19ワクチンを使って試験を行うことができない理由を明確に説明してはいません。

有効性が大変に優れたワクチンが既に存在する場合にプラセボを使用することを提案するこの論説は、長く続いている研究のプラクティスにおける2つの要件のうち1つに違反しています。つまり、開発に成功した製品が試験外で利用可能となった場合にはプラセボ対照を中止する、あるいはそのようなワクチンが存在することを試験参加者に知らせ、試験を離脱しワクチンを入手できるようにする、ということです。しかしながらコロナワクチンは現在貧困国では非常に限られた範囲でのみ利用可能であることは事実です。それにもかかわらず、もしスポンサーがプラセボ対照を使用してそれらの国々で新しいワクチンを試験するとしたら、それは「ダブルスタンダード」の構成要素となります。つまり、豊かな国と貧しい国とで別の基準を用いる、ということです。既承認ワクチンへの住民のアクセス欠如を論拠とするわけですから。そうした慣行の最も強い非難は、それがダブルスタンダードだというだけでなく、低中所得国の人々に対する搾取だということです。

7. *NEJM*の記事は指針とWHOの方針に違反している

*NEJM*論説の提案は、CIOMS指針とヘルシンキの宣言の両方に違反しています。「ヘルシンキ宣言」に違反しているのは、プラセボ群の参加者が「最善と証明された介入を受けなかった結果として重篤又は回復不能な害の追加的リスクを被る」ためです。「重篤又は回復不能な害」とは、この場合にはCOVID-19ウイルス感染です。CIOMSに関しては、「効果の確立した介入を遅らせ、あるいは差し控えること」(この場合の「介入」はワクチン)は、参加者に対する最小限を僅かに超えるリスクの増加をもたらす可能性が高いでしょう。そしてCOVID-19の場合、そのリスクは重篤な疾患や死亡に至る可能性を意味します。

おそらく最も驚くべきことには、この論説の主張はWHO自身の方針に違反しています。WHOのweb-siteには、「ERC (WHOの倫理審査委員会) は、世界医師会「ヘルシンキ宣言」と、人間を対象とする生物医学研究のための国際的倫理指針 (CIOMS 2016) により導かれる」と述べています。ERCはWHOに提出されるすべての研究を審査する研究倫理委員会です。2016年のCIOMS指針はWHOを指針作成の共同作業員としています。CIOMSは謝辞の中で、「WHOとの協力のもとCIOMSが作成した。」としています。

3) WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, Cravioto A, Cramer JP, Ellenberg SS, Figueroa JP, Halloran E, Henao-Restrepo AM, Ryan MJ, Levine MM, Nason M, Nohynek HM, Plotkin S, Rees H, Singh JA, Swaminathan S. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2): e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.

WHOスタッフの主要メンバーは、CIOMS作業グループのすべての会議に出席し、最終的な文書のレビューには追加のWHOスタッフが関与していました。最終的に、CIOMS指針の最終版はWHO ERCによってレビューされました。既に述べたように、*NEJM*に掲載された記事の著者の中には、主要なWHOスタッフを含む専門家のアドホックグループが含まれていました。彼らは、CIOMS指針の作成にWHOが関与し、完成した指針を支持していることを認識すべきでした。

8. 不可解な問題

このため次のような疑問が生じます。WHOが招聘した、本論説著者となった専門家グループに貢献した3人のWHOスタッフは、COVID-19のワクチンが利用可能になったときにプラセボ対照試験を行うことは「実現可能で倫理的」であると結論付けることができるのでしょうか。この著者らはWHO ERCがヘルシンキ宣言とCIOMSを遵守すべきとされていることをよく知らなかったのでしょうか。あるいは、現在入手可能なワクチンが「緊急使用承認」の段階であるということに依拠していたのでしょうか。前述のように、そのことはここでの議論の重要なポイントかもしれません。8つの異なるワクチンが緊急使用承認を受け、世界中の何百万人もの人々が接種を受けています。米国とEUで緊急使用承認されたワクチンは、現時点ではまだ正式承認されていないため、「実験的」と呼ぶべきなののでしょうか。

9. 不公平な試験終了後アクセス

第2の重要な倫理的問題は、現在および将来のワクチン試験から生じるベネフィットへのアクセスの問題と関連しています。ヘルシンキ宣言とCIOMSの両方が、試験参加者などに研究成果を提供することに関する指針を定めています。豊かな国々がCOVID-19ワクチンを購入する余裕があることは明らかですが、低所得国では購入できません。このため世界で利用可能なワクチンの配分バランスが不公平なものとなっています。

「ヘルシンキ宣言」は、以下のように述べています。

「臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された介入を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。」[日本医師会訳より一部修正](第34項)

つまり、「ヘルシンキ宣言」におけるベネフィットは明らかに試験参加者に限定されています。試験が行われている国の他の人々へのベネフィットについては言及されていません。

この条文では、スポンサー、研究者、および実施国政府に対し、試験終了後アクセスの条項を策定する義務を負わせています。ヘルシンキ宣言は意図的に短い文章で構成されているため、詳細はこれら当事者によって解決しなければなりません。しかしここでの問題は、誰が最大の義務を負っているか、ということです。研究者はいかにしてそのような義務を果たすことができるのでしょうか。彼らはポケットマネーでそれを履行することが想定されているのでしょうか。それは明らかに違うでしょう。スポンサーは明らかに多くのお金を持っている製薬会社であることが多いですが、彼らが義務を負っているのは株主に対してということになります。そして、ワクチン試験が行われる国の中には、低所得国があります。そのような取り決めの詳細は、これらの様々な当事者間で解決する必要があります。「ヘルシンキ宣言」は、試験が行われている国の研究参加者以外の、他の人々の利益については言及していません。

10. CIOMS 指針2

この点に関する CIOMS 指針2は「低資源環境で実施される研究」というタイトルであり、以下のように述べています。

「低資源環境にある集団やコミュニティについての研究を実施する計画を立てる前に、スポンサー、研究者、及び関係する公衆衛生当局は、当該研究が、その実施されるコミュニティや集団の健康ニーズ (health needs) や優先順位に対応したものであることを確実にしなければならない。」

指針のこの部分は、その国には存在しない病気や状態に関する研究を禁止することを目的としているので、研究から当該国の人々に利益をもたらすべきことを意味しているものではありません。

CIOMS 指針2の追加的論点として以下のようにあります。

「スポンサー及び研究者は自らの責務として、以下のことをしなければならない。

政府や関係するステイクホルダーと協力して、研究を実施した集団やコミュニティに対し、できる限り速やかに、開発されたすべての介入・製品、生成された知識を、利用できるようにあらゆる努力をし、……」

ヘルシンキ宣言とは異なり、CIOMSは、試験終了後ベネフィットを実施国またはコミュニティのより広範な人々に提供すべきとしています。これは試験参加者のみに限定されるものではありません。

11. COVAX グローバル・イニシアチブ

COVAXは、COVID-19パンデミックに直接に対応して最近創設されたイニシアチブです。このプログラムは、WHOと、「ワクチンと予防接種のための世界同盟」(GAVI) と呼ばれるグローバル組織、そして感染症流行対策イノベーション連合 (Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations: CEPI) によって、パンデミック発生後に共同で開始されたものです。UNICEFはパートナーでもありますが、他の3つの組織ほど中心的な役割ではありません。少なくとも184カ国がCOVAXプログラムに署名しました。

このイニシアチブの目的は、COVID-19ワクチンの開発と製造を加速し、世界中のすべての国に公平で公正なアクセスを保証するものです。しかし、高所得国はイニシアチブの規定に明示的に違反してはいますが、合意の履行を回避しています。彼らは契約に署名したにも関わらず、先にワクチンメーカーと独立の契約を行いました。その後、これらの高所得国(米国もその一つ)は、彼ら自身の国民のためのワクチンを備蓄し、このため不公平なアクセスを招き、低中所得国のための供給があまりに少なくなっています。こうした行動は「ワクチン・ナショナリズム」と呼ばれるようになりました。

12. 特許保護の免除

全く新たな進展としては、COVID-19ワクチンの特許保護を免除する活動です。明らかな理由から、ワクチンメーカーはこの考えに反対していますが、公衆衛生の支持者は賛成しています。米国政府はCOVIDワクチンの特許保護免除への支持を表明しました。これは現在の米国大統領Joseph Bidenの歴史的な行動です。米国や他の国々の一部の関係者はこの革新的な動きを支持していないようです。

13. 結論

本発表で取り上げた2つの重要な倫理的問題のいずれについても、今回の2日間の国際的なプログラムで他の講演者によってもさらに詳しく議論されることになるでしょう。

* * *

開発途上国におけるプラセボ使用に関する論争を COVID-19状況において再考する

Revisiting the debate over placebo use in developing countries
in the age of COVID-19

Peter Lurie

Center for Science in the Public Interest, Washington, DC, the United States

1. はじめに

本日の発表では、開発途上国におけるプラセボ使用に関する論争を具体的な歴史的な文脈において考察することを試みたいと思います。同様の倫理的問題を提起した3つの臨床試験の事例についてお話しします。第1に zidovudine による周産期 HIV 母子感染予防試験、第2に Surfaxin による急性呼吸窮迫症候群 (RDS) の治療試験の事例です。私の仲間である Dr. Sidney Wolfe と私は、私が Public Citizen で活動していたことですが、これら2つの案件について一般社会の関心を喚起しました^{1,2)}。

次に、これら2つの事例を第3の事例と比較します。それは COVID-19 ワクチンに関する現在我々が置かれている状況です。

私は4つの異なる論点から比較を行います。第1にプラセボ使用のリスク、すなわち効果的な介入を受けないことによるリスクです。第2に、代替的な研究デザインの存在またはその欠如について。第3に、製品の利用可能性に対する制約の存在です。第4に、「定常性の仮定」(constancy assumption) が満たされているかどうか、そしてそれが代替的研究デザインの実現可能性にどのように関連しているか。これらのことについて検討します。

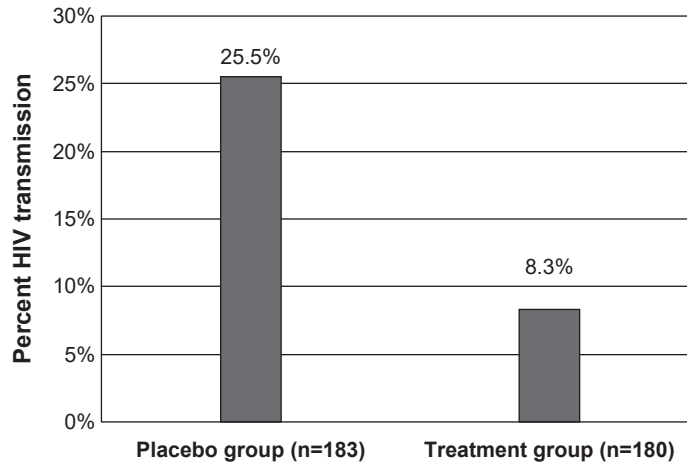
2. よく知られた事例の検討

まず、大変によく知られた事例の検討から始めます。周産期感染予防の事例ですが、これは1990年代初頭に HIV 陽性妊婦を対象として行われたプラセボ対照試験であり、妊婦から胎児への HIV 感染を防ぐことを目的とした zidovudine または AZT に関する試験です (Fig. 1)³⁾。当時、感染予防に有効であることが知られている介入はなかったので、プラセボ使用は倫理的とみなせるものでした。そのような状況で、

1) 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 Sep 18; 337(12): 853-6. doi: 10.1056/NEJM199709183371212. PMID: 9295246.

2) Levine RJ, Lurie P, Lagakos SW. 栗原千絵子, インタビュー・構成・補足解説. ヘルシンキ宣言をめぐる議論—Levine, Lurie, Lagakosによるコメントとその背景—. 臨床評価. 2001; 28(3): 409-22.
http://cont.o.oo7.jp/28_3/p409-22/report.html

Fig. 1 Results of U.S./French perinatal HIV transmission trial ACTG 076



Source: *NEJM*. 1994; 331:1173-80³⁾.

*New England Journal of Medicine*に試験の結果が発表されました³⁾。

プラセボ群での乳児への感染は約26%でした。実薬群では8.3%まで下がりました。これは非常に著明な有効性であり、おそらく医学史上他のいかなる介入と比べても効果的なものではないかと主張したいと思います。

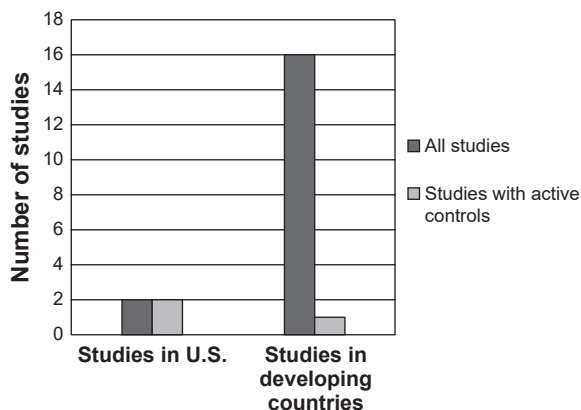
3. 母子感染試験における抗レトロウイルス薬の提供

Dr. Wolfeと私は西アフリカに旅行したときに、最初のプラセボ対照試験が米国とフランスで行われてから数年後にコート・ジボワールで行われていたプラセボ対照試験のことを聞いて、関心を持ちました。最初に米国とフランスでの試験で有効性が証明されたレジメンは開発途上国では入手可能とはならないという考え方によるものでした。このため、より低コストの介入や、投与が容易な介入を開発できれば、それは開発途上国の人々にとって有益であろう、ということで、それは本当のことです。問題は、安価で効果的となる介入を特定しようとする際に、どのような臨床試験デザインを採用するかということでした。

私たちが最終的に見出したのは、米国とフランスで最初の試験が行われた後に多数の試験が行われていたということでした (Fig. 2)。そのうちの2つは米国で行われ、これらの2つの試験はいずれも実薬対照が採用されていました。プラセボ試験は2つのうちいずれにおいても採用されていなかったのです。一方、開発途上国では16件の試験があり、そのうち15件では、プラセボまたは有効であるとは知られていない介入が用いられていました。この図がまさにダブルスタンダードを示しています (Fig. 2)。米国で実施していることとはまったく異なることを同時に世界の他の場所で行っていたこととなります。これらの研究は、米国疾病管理センター (CDC)、米国国立衛生研究所 (NIH)、世界保健機関 (WHO) といった大変に著明な機関によって資金提供されていました。

3) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3; 331(18): 1173-80. doi: 10.1056/NEJM199411033311801. PMID: 7935654.

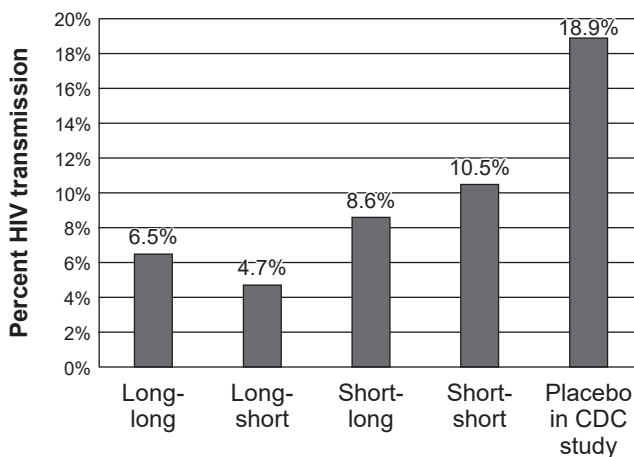
Fig. 2 Planned perinatal trials, 1997



4. タイにおける同等性試験

興味深い側面の一つは、NIH資金によるHarvard大学のグループによってタイで行われた1つの試験は、プラセボ対照試験を採用していませんでした (Fig. 3)。これが試験の結果です⁴⁾。この試験ではプラセボを使用する代わりに、AZTの4つの異なる治療群を採用しました。スライドのLong-longというのは出産前と出産後のAZT投与の期間を示すものです。Long-longの意味は、出産前、出産後とも長い期間という意味です。Long-short (長期・短期)、Short-long (短期・長期)、Short-short (短期・短期)、とありますが、

Fig. 3 Results of Thailand equivalency study



Source: Lallemand, et al. *NEJM*. 2000; 343: 982-91³⁾.

4) Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Oct 5; 343(14): 982-91. doi: 10.1056/NEJM200010053431401. PMID: 11018164.

前に行われた試験が25%の感染率であったことを歴史対照として比べれば、明らかに有効性があったことがわかります。これらの試験ではその感染率をすべての群において大きく下回っていました。

実際、CDCの試験が残念なことにプラセボ群を完遂した時点で、プラセボ群の感染率は約19%でした。タイの試験の参加者は、少なくとも効果的なレジメンのいずれかを受けたことになるので保護されましたが、プラセボ群の参加者は実薬群で得られたはずの予防効果が得られず、その時点では感染が常に致死的事であることは明らかだったので、結果は明白でした。この試験デザインは、異なる治療戦略、異なる価格、異なる毒性の程度についての比較を可能にする優れたものでした。

5. 非倫理的な臨床試験の第2の事例

次にお話しする事例はHIV母子感染試験ほどはよく知られていない論争を喚起したものですが、こちらのほうがわかりやすい例です。これは米国のDiscovery Laboratoriesという製薬会社が開発したものです。こちらの事例のほうがわかりやすいと思います。というのは、周産期の試験で倫理的問題が難しいのは、一つにはこちらのケースは途上国の人々を救おうとした人々によって行われたことは明らかであるため、私はそのことに対して異を唱えようとしたわけではありませんでした。彼らは資源の乏しい状況を変えようとしている善意の人々でした。この第2の事例がわかりやすいというのは、明白な利益による動機が関与していたため、それは現在のCOVID-19の状況にもあてはまります。つまり、COVIDの場合も主として究極的には利益を求める民間企業が関与しているためです。

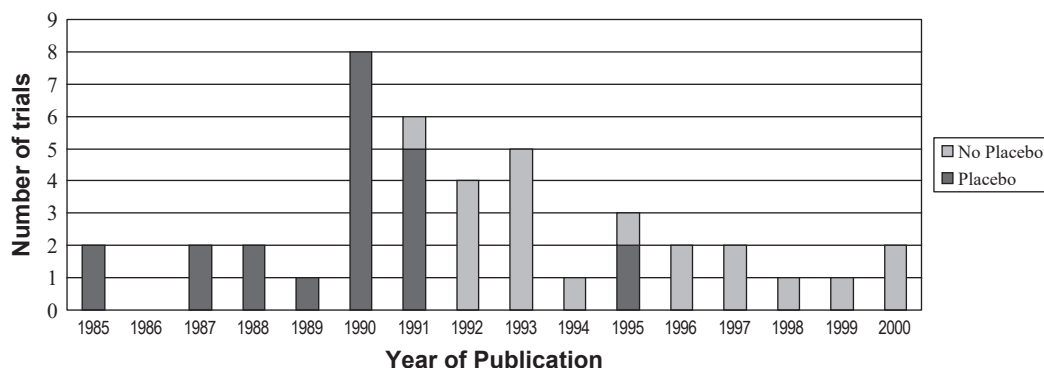
この製品は、新生児の肺に浸透し、非常に高い死亡率を有する急性呼吸窮迫症候群（RDS）と呼ばれる状態を有する場合に肺が膨らむのを助けることができる一連の界面活性剤の一つであるSurfaxinと呼ばれるものです。90年代後半から2000年代初めにこの試験が行われた時点で、米国ですでに4つの界面活性剤が市場に出回っていました。非常に多くの研究があり、プラセボと比較して新生児死亡率の34%の相対リスク減少を示すCochraneのメタ分析が既に行われていました。New England Journal of Medicineのレビューは、これが「間違いなく新生児ケアにおける最も徹底的に研究された新しい治療法」と述べました。Cochraneは、「合成界面活性剤のさらなるプラセボ対照試験はもはや正当性がない」と述べ、FDA（米国食品医薬品局）は内部会議で「RDSを有する未熟児に対するプラセボ対照界面活性剤試験の実施は、米国では非倫理的とみなされる」と述べました。

製薬会社は、この製品を市場に投入する方法を必要としました。彼らがしたことの一つは、ヨーロッパでの試験実施でしたが、当然のことながらプラセボ群を設定してはいませんでした。つまり4つの既に承認された界面活性剤のうちの1つとSurfaxinを比較して同等または非劣性であることを証明する試験でした。

これは、4つの界面活性剤の開発の歴史を示す大変興味深い図です（Fig. 4）。85年、87年、88年に行われた初期の試験ではすべてプラセボ対照が採用され、90年代初めのどこかで非劣性その他の非プラセボ対照試験が行われるようになっていたことが公表論文からわかります。95年には例外がいくつかありますが、その後はプラセボ対照試験は行われていません。ところが2001年に企業がプラセボ対照試験を提案した際に、開発途上国で行うからという理由で正当化されようとしていました。これは倫理的な時計を約10年後退させるような話です。

FDAはこれについての検討会を設けました。その内部文書がリークされて私たちに届いたのです。こうした問題を検討するときには思いもよらないことをする人々がいるということを示したようなものです。会議のタイトルは「致死性疾患におけるプラセボ対照試験の使用：開発途上国は回答となるか？」という

Fig. 4 42 Randomized trials of natural and synthetic Surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome



ものでした。会議のタイトルを決定する際に助言を得ようとした人がいたのかもしれませんが。試験が行われる場所は明らかではありませんでした。実施場所は検討中であり、時々みかける人を馬鹿にしたような表現ですが、この試験を望んでいる人々がいる、といったことが書いてありました。

私たちはその試験が社会の注目を集めるように議論を喚起したので、プラセボ対照試験は結局のところ実施されませんでした。試験デザインは変更されました。企業は有効性を証明する方法を見出し、私の知る限り、この製品は最終的にプラセボ対照試験を行うことなく市場に出ることになりました。

6. COVID-19ワクチンの入手可能性

ここでCOVID-19ワクチンについて考えてみましょう。背景となる状況がある程度確認した上で、COVID-19と、これまでにお話しした2つの事例とを比較してみたいと思います。

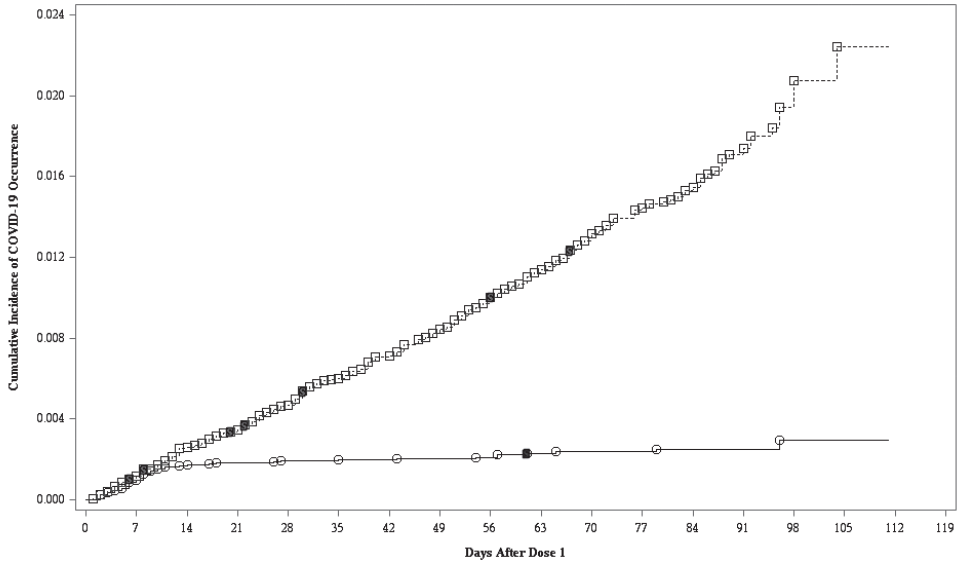
COVID-19については現在少なくとも1つの国で認可されている17のワクチンがあります。多くのものは母国でのみ認可されています。その中でも8つのワクチンが、少なくとも10カ国で認可されているという点で国際市場で実質的なプレゼンスを持っています。少なくとも1つのワクチン、最大95%という著明な有効性が証明されたワクチンを認可している国が、100か国以上あります。いくつかの安全性上の問題がありますが、概して、安全性プロファイルは許容されています。これまでに20億回接種され、つまり、全世界で100人中約26回投与されていることとなります。もちろん、既に2回接種を受けた人もいます。この量のワクチンの入手可能性からすると、国際的な規模で入手可能な製品が存在しないことを前提に議論することは難しいと思われます。

7. COVID-19ワクチンの有効性と接種率

このスライドは、Pfizer/BioNTechのワクチンとModernaのワクチンの有効性を示しています (Fig. 5)^{5,6)}。両方とも症候性COVID-19感染に対して約95%の有効性を示しています。これらは極めて稀な有効性であり、公衆衛生の観点から大いに期待が持てると同時に、一方では我々に倫理の根幹にかかわる問題を突きつけていると思います。

2021年6月4日の時点で、ワクチン接種率について大変な格差が生じている明らかなエビデンスがあり

Fig. 5 Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19 vaccine efficacy



No. with events/No. at risk

A:	0/21314	21/21230	37/21054	39/20481	41/19314	42/18377	42/17702	43/17186	44/15464	47/14038	48/12169	48/9591	49/6403	49/3374	50/1463	50/398	50/0
B:	0/21258	25/21170	55/20970	73/20366	97/19209	123/18218	143/17378	166/17025	192/15290	212/13876	235/11994	249/9471	257/8294	267/3301	274/1449	275/398	275/0

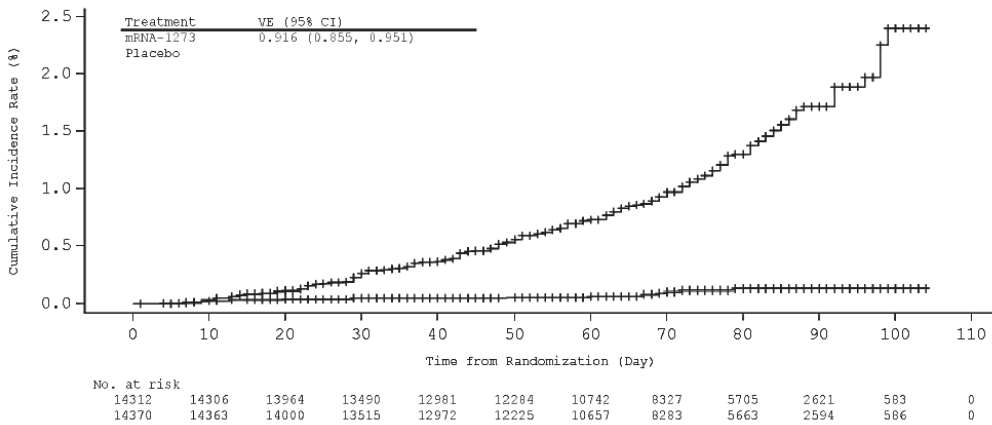
○ A. BNT162b2 (30 µg) □ B. Placebo

Note: "S" indicates subjects with severe COVID-19 or COVID-19 leading to hospitalization.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adc19ef Table Generation: 17NOV2020 (21:40)

(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_Efficacy_FA_164/adc19ef_f001_km_di_asi

Source: FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. Sponsor: Pfizer and BioNTech
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
 Published in Polack, et al. *NEJM*. 2020⁹⁾.



No. at risk	14312	14306	13964	13490	12981	12284	10742	8327	5705	2621	583	0
	14370	14363	14000	13515	12972	12225	10657	8283	5663	2594	586	0

Source: FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. Sponsor: ModernaTX, Inc.
<https://www.fda.gov/media/144434/download>
 Published in Baden, et al. *NEJM*. 2020⁹⁾.

ます。人口あたりの接種率は、北米、チリ、ウルグアイ、ヨーロッパ、中国、モンゴル、中東の一部の国で最も高く、その一方でまったく接種を受けていない国が僅かにあります。ブラジルやアルゼンチンなどでもかなりの接種が行われています。ワクチンの入手可能性が完全に不足しているという議論をするのは少し難しいです。一方、特にワクチン接種率が驚くほど低いのがアフリカです。Prof. Ruth Macklinはその理由についていくつか論じていました。

8. プラセボ使用のリスクの比較

最初に、4つの異なる論点で比較すると申し上げました。これが第1の論点です (Table 1)。周産期母子感染と Surfaxin における誰もが許容できないと思うようなリスクと、現在入手可能な COVID-19 ワクチンを比較する試みです。

治療群とプラセボ群のイベント率の差を計算しました。周産期試験ではプラセボ群の感染率は約25%、治療群は約8%でした。したがって差は17%です。2つのグループの差の逆を表す「治療必要数」(number needed to treat : NNT) という指標があります。これは、1つのアウトカムを防ぐために治療する必要がある患者の数を示しています。周産期については5.8であり、これは医学史上おそらく最も驚くべき介入だと言わざるを得ません。

乳幼児が6人治療を受けるごとに、今は安価となっている介入によって命を救うことになります。その乳幼児のその後の人生も含めて救われたことになります。脳卒中、心血管疾患の介入の場合はここまで有効ということにはなりません。これは非常に効果的な介入であり、こうした場合のプラセボ対照試験は問題になります。

Surfaxin の場合、これまでの試験結果のメタ分析による治療群とプラセボ群の差は5.2%であり、NNT

Table 1 Comparing the risks of placebo use

	Perinatal	Surfaxin	Pfizer	Moderna
Difference in event rates	17.20%	5.20%	0.84%	1.24%
Number Needed to Treat to prevent one event	5.8	19.1	119	80.6
Number Needed to Treat to prevent one death	5.8	19.1	11,900	8,060

Assumes COVID-19 fatality rate = 1%
In Pfizer and Moderna trials, there was one death due to COVID-19 among 32,398 placebo patients

- 5) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub ahead of print. PMID: 33301246.
- 6) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub ahead of print. PMID: 33378609.

は19.1となります。周産期試験、Surfaxinとも、1つのイベントを防ぐための必要数は1人の死亡を防ぐための数とほぼ同じです。この場合にHIV感染が致死的事であることは避けられず、またSurfaxinもコクランのメタ分析で死亡率がアウトカムとされているためです。

では次にCOVID-19についてみてみましょう。差ははるかに小さいです。これらの試験のサンプルサイズは非常に大きく、数万例となっています。10,000～20,000人の研究対象者の中で、2ヶ月間に症候性感染症を引き起こす人は限られています。2か月間でファイザーでは0.84%、モデルナでは1.24%であった差をもとに計算すると、イベントを防ぐためのNNTは119と80.6すなわち約100ということになります。周産期試験やSurfaxinよりかなり高いですが、極端に高いというものではありません。そして、COVID自体が致命的な感染症ではないことを認識する必要があります。これらの2つの試験の結果であった症候性COVIDの場合にざっと1:100という死亡率を適用すると、死亡を防ぐためのNNTは、ファイザーでは約12,000、モデルナでは約8,000人となるので、1:10,000ということになります。

ここでいくつか考えておくべきことがあります。一つは、これらのワクチン試験においてプラセボ群に割り付けられることによる追加的リスクは他の2つの事例と比べて相当に低いということです。しかしこれは許容可能なリスクであるかどうかという問いに対する回答ではありません。単に数字を示して、このリスクは高すぎるかどうかについて議論の素材とするためのものです。私はおそらくリスクは高いと主張するでしょうが、合理的な人々の間で意見が一致しないかもしれません。確かなことは、以前の2つのケースとは状況が大きく異なるということです。

9. 代替的な試験デザインを用いた比較

これらの3つの事例について比較したかった第2の論点は、代替的な研究デザインの利用可能性についてです (Table 2)。Prof. Macklinが多発性硬化症の例で示したように、プラセボ対照以外の方法を用いることができない状況がいくつかあります。研究を実施しないわけにはいかず、実際に採用できる代替的なデザインがある場合には、倫理的な判断の筋道は変更されます。

周産期の例では、推奨すべき代替的試験デザインは実際にタイでの試験で採用された非劣性試験です。既におわかりのように、非常に説得力のある方法で有効性を示し、単純なプラセボ試験では不可能な方法で新たなレジメンを提供することになりました。非劣性試験のデザインは、基本的に試験対象となる新製品が既に利用可能な製品よりも効果が劣る量が一定量を超えないことを示します。この非劣性マージンは、標準よりいくらか少ない「 ϵ 」と呼ばれます。標準よりも効果が低すぎるのではない場合には、試験の意図と目的によって、また臨床的な観点から、既存の製品が臨床的ベネフィットがあるという前提で、新たな製品も使用に適しているとみなすこととなります。これが周産期試験において私が推奨するデザインです。

Surfaxinの場合はもう少し複雑でした。ヨーロッパでは非劣性試験が行われており、これもダブルスタ

Table 2 Alternative study designs, perinatal and Surfaxin

<ul style="list-style-type: none"> ●Perinatal <ul style="list-style-type: none"> • Non-inferiority trial • Conducted in Thailand ●Surfaxin <ul style="list-style-type: none"> • Non-inferiority trial (conducted in Europe) • Superiority trial (FDA: “a clinical efficacy hurdle that the sponsor deems too high for this drug.”)
--

ンダードの証拠といえます。優越性試験も検討対象とされました。優越性試験とは、2つの製品を比較し、新規の製品が既にある製品よりも優れているかどうかを証明しようとするものです。プラセボ対照試験は、比較対照がプラセボであるという、優越性試験の特別なケースです。企業は、その製品が既存の界面活性剤の1つよりも効果的であることが証明される可能性のある優越性試験を行うことができると示唆されましたが、興味深いことに、FDAは優越性試験は「スポンサーがこの薬にとって高すぎると考える臨床的有効性のハードル」であると述べたのです。それを採用してほしくないということを遠まわしに述べたようなものです。

過去の事例における代替的試験デザインについて検討しましたが、それではCOVID-19ワクチンの場合はどうでしょうか。

10. COVID-19ワクチンの代替的試験デザイン

この場合に、代替的な試験デザインは、数もより多く、より多様なものとなります (Table 3)。1つの可能性は、少なくともSurfaxinのケースで検討された優越性試験です。この場合のサンプルサイズは、少なくとも95%の有効性が示されたファイザーまたはモデルナの製品を対照とするなら、かなりのものになります。95%よりも高い効果を示すことは非常に難しいですし、実際にそれを証明したい場合は、私はサンプルサイズの計算を行っていませんが、数十万というよりは、おそらくそれ以上のものになるでしょう。

第2の選択肢は、非劣性試験です。これは、FDAとWHOが十分に効果的なCOVIDワクチンについてのガイダンスを出したとき、50%以上有効でなければならないと述べたので、興味深いです。私たちは効果が最小限のワクチンが市場に出ることを望んでいるわけではありません。幸いなことにそのような問題となってはいません。しかし有効性は50%を超えるべきとされ、FDAとWHOによると、非劣性マージンを使用する場合、私がさきほど述べた ϵ は10%になります。これらのガイダンスの問題は、発行された当時には95%の有効性が得られるとは考えていなかったということです。例えば非劣性試験で自分の製品が60%の有効率であり、非劣性マージン (ϵ) が10%と考えた場合、そのワクチンは50%よりは劣らないという非劣性を証明することになります。既に95%の有効率の製品があった場合にそれと比較して証

Table 3 Alternative study designs, COVID-19 vaccines

<ul style="list-style-type: none"> ●Superiority trial <ul style="list-style-type: none"> • Formidable sample sizes ●Non-inferiority trial <ul style="list-style-type: none"> • FDA stipulated 10% non-inferiority margin based on >50% efficacy • But with 95% efficacy, considerably larger non-inferiority margin may be acceptable • May require 2-3 times as many subjects but “may enable reliable randomized evaluations of efficacy and safety” • Constancy assumption (met in perinatal and Surfaxin trials) ●Challenge trial <ul style="list-style-type: none"> • Greatly reduced sample size • Unique ethical issues ●Correlates of immunity <ul style="list-style-type: none"> • Reduced sample size • Area of active research

明するというのとはまったく異なるわけですが、それでもなお、50%を上回ることを示すことはできるわけです。

非劣性マージンつまりここでは ϵ と表現していますが、これを10%より高く、例えば20%、30%などに設定するとしても、なおも当初必要とされた50%よりも効果が高いワクチンが得られることとなります。それでもプラセボ対照試験と比べるとより多くの試験参加者を必要とします。著明な統計学者の計算によれば⁷⁾、入力すべき正確な数値によって異なるもののおそらく2～3倍の参加者が必要になると予想され、そのようなデザインであれば「非劣性試験を用いたランダム化比較試験による信頼性ある有効性と安全性の評価を可能にするかもしれない」と結論しています。しかし1つの注意点は、「定常性の仮定」(constancy assumption) と呼ばれる考え方です。それは、既存の製品が当初の環境設定の中で効果的であることが証明された場合に、新たな環境設定においても同様に効果的であるとする考え方です。その仮定は、周産期およびSurfaxin試験では満たされました。COVIDではもう少し複雑です。その点については後ほど検討します。

第3の可能性としての試験デザインは、チャレンジ試験です。つまり、試験参加者を意図的に病原体に感染させるというものです。この場合、試験参加者が曝露するまで待つ必要がないため、サンプルサイズが小さくなります。既に行われた大規模な試験におけるCOVID-19の比較的低い発生率から分かるように、ほとんどの人は2ヶ月間の研究では曝露しません。チャレンジ試験の場合、その待ち時間がなく、誰もが曝露するため、サンプルサイズを大きく減らすことができます。しかしそこには独自の特異的な倫理的問題があります。特にCOVID-19の場合には、確実に効く治療方法が無いことと、感染が死に至ることもありうるという事実があります。こうしたことが問題となります。

ワクチン開発における大きな希望は、免疫学的相関と呼ばれるもの、例えば中和抗体など抗体レベルを見るだけという臨床試験も考えられます。そのように、感染の標識で評価するのではない臨床試験ならば、サンプルサイズを小さくし、製品を迅速に市場に出すことができます。パンデミック状況において製品を市場に出すことはいかなる遅れも、それ自体が倫理的な問題であることは明らかです。

11. 製品の利用可能性についての再考

3番目の論点は、製品の利用可能性を再検討することです。周産期とSurfaxinのケースでは、試験が行われるほとんどの地域で医薬品が利用可能になっていませんでした。アフリカで利用可能なzidovudineはほとんどありませんでした。これらの製品を広範に利用可能ではない国でも、その地域における富裕層がこれらの製品にアクセスしている可能性が非常に高いことに注意してください。国家間だけではなく国内にもそのような格差は存在するのです。

前の二つの発表でも示唆されたように、臨床試験実施地域において治療が利用可能ではない場合には、研究者が現地で利用可能なもの以上のものを提供する倫理的責務を負うことはないという、「治療水準」(standard of care) の議論を喚起します。周産期およびSurfaxinの試験ではほとんどの地域で利用可能になっていなかったことから、プラセボ使用を正当とする見解がいくつか示されました。もちろん私の見解ではありませんが、そのような議論がありました。

COVID-19ワクチンに関して製品の利用可能性について検討します。常態化した国家間の格差及び国の

7) Fleming TR, Krause PR, Nason M, Longini IM, Henao-Restrepo AM. COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies. *Clinical Trials*. 2021. Feb 3; 1740774520988244. Doi: 10.1177/1740774520988244.

内部での格差の問題に加えて、当然ながら供給の問題も抱えているため、もう少し複雑です。製品は現時点では有効であるとされています。企業は生産可能な製品の数という意味では小規模に生産開始し、これを増産していくことは必須で、市場に出回ることになりますが、それでも現状では最も裕福な国においてもワクチンが十分に行き渡らず、当局が決定する公衆衛生上の必要性に基づく優先順位に従って接種しています。このような優先順位の問題は、経済的理由による生産不足以外に正当な理由はないはずで

COVID-19の問題は、長年にわたる社会経済的格差に加えて、生産不足による明白な不足が混在していることです。こうした現象は、あるところまでしか解決することはできないという本質的な問題があります。なぜなら、例えばある程度のワクチンの入手可能性がある南アフリカでさえ、製品の流通方法の根本的な格差のために、言うまでもなく公衆衛生の優先順位付けに関して米国とは異なる状況にあるからです。ワクチンが足りない国において高齢者から始めるのは倫理的な決定かもしれませんが、そうした国で高齢者にのみワクチンを提供しているのに対し、米国が12歳の青少年にも接種している理由は経済的な格差、すなわちワクチン生産者との交渉を可能にする経済力によるものです。このような格差を、プラセボ対照試験の正当化の論拠としてはなりません。

12. 定常性の仮定

最後に議論したいのは、「定常性の仮定」(constancy assumption)です (Table 4)。これは、製品の性能が当初証明されたのと同様に、新たな場所、つまり開発途上国でも同様に機能するという考えです。それは周産期とSurfaxinのケースでは問題ありませんでしたが、周産期のケースでは、AZTが西アフリカでは何らかの形で有効性を失うと主張する人々がいて、その問題を提起していました。私はあまり理に適っているとは思わなかったし、試験の結果が得られた際に問題となりませんでした。

しかしCOVID-19の現在の状況では、地域間差というよりはむしろ変種の問題があります。ワクチンの特性、変異体の蔓延度、変異体の耐性の程度、そしてこれらの免疫学的ブリッジング試験を行っているかどうか、という文脈で定常性の仮定を評価する必要があります。

これは現実の問題となる可能性があります。西欧諸国で行われた試験で有効であったOxford/AstraZenecaワクチンは、B.1.351変異株が流行してきた南アフリカでは効果がないことが判明しました。したがって、プラセボを正当化するためには、変異株がどの程度あるのか、その変異株がワクチンに反応しない可能性を、評価する必要があります。したがって、プラセボの使用を正当化するためには、いかなるワクチンであっても、有効性についての真の均衡 (equipoise) が成立していることが必要です。変種の

Table 4 The constancy assumption

-
- Perinatal, Surfaxin: not an issue
 - COVID-19 variants
 - Continually evolving.
 - Dependent upon vaccine characteristics, variant prevalence, the degree of variant resistance, and the acceptability of immune-bridging studies.
 - Oxford/AstraZeneca vaccine ineffective in South Africa where B.1.351 is prevalent.
 - True equipoise over whether any vaccine would be effective in a given country could justify placebo use.
 - Requires continued reassessment.
-

状況が進化し続けることは明らかであるため再評価を続ける必要があります。

13. 結論

以上を要約すると、プラセボ使用のリスクは周産期およびSurfaxinの状況において非常に高く、COVID-19ワクチンの状況ではこれよりは低いことは確かですが (Table 5)、プラセボ対照を正当とするのに十分低いかどうかは検討すべき問題です。代替的デザインは、周産期試験とSurfaxinで利用可能であり、COVIDにおいては免疫学的応答と相関性がある場合には利用可能です。製品の入手可能性に関する制約は経済的な問題であり、周産期およびSurfaxinの症例では明らかに制約がありました。COVIDでは、経済的問題と生産不足の両方が複雑に組み合わさった問題となっています。最後に、恒常性の仮定は満たされているでしょうか。最初の2つの状況では満たされています。COVIDでは、現時点ではほぼ満たされていますが、継続的な監視が必要です。

結論として、特定の状況におけるプラセボ使用の倫理的受容性を判断するには、ケースバイケースで評価を行う必要があります。これらの評価は時間の経過とともに更新する必要があり、変化し続ける状況においてその都度提案されるプラセボ対照に対し注意を向ける必要があります。

今回私が提示したケースの比較が、倫理に関する議論の全体像を、現在直面している状況の文脈からとらえ直すのに役立つことを願っています。

Table 5 Summary

	Perinatal	Surfaxin	COVID-19 Vaccines
Risk of placebo use	High	High	Fairly low
Alternative designs?	Yes	Yes	Potentially yes
Constraints on product availability	Economic	Economic	Economic Production shortages
Constancy assumption met?	Yes	Yes	Requires ongoing monitoring

Conclusion: To determine the ethical acceptability of placebo use in a given situation, case-by-case assessments, revised over time, are necessary.

* * *

Discussion (1日目 No. 1)

Ramin Parsa-Parsi

Workgroup Chair of the 2013 revision of the Declaration of Helsinki

German Medical Association

(「ヘルシンキ宣言」2013年改訂作業部会長

ドイツ医師会)

極めて興味深い発表を有難うございました。特に、いくつかの異なる研究を事例とした検討は素晴らしいものでした。それは大変に役立つもので、学ぶべきところが数多くありました。本日のイベントと議論は、「ヘルシンキ宣言」¹⁾の次期改訂に向けて、世界医師会 (World Medical Association : WMA) にとって大変に貴重なものです。いつ改訂プロセスが開始されるか正確にはまだ分かりませんが、WMAは通常10年ごとに、または必要に応じてもっと早く、文書を改訂します。ヘルシンキ宣言の最新改訂に向けたプロセスは数年続き、2013年のWMA総会で正式に承認されました。この意味からすると次の改訂は2023年ということになり、目前に迫っているのです、それより少し前にプロセスを開始する可能性があります。しかし今のところ決定されたものではありません。

WMAは現在、WMAの中核的な文書の1つであり、非常に重要な文書でもある「医の倫理国際綱領」(ICoME)²⁾を改訂しています。現在これに焦点を当てた大規模な国際的作業部会を設けています。この文書は医療における中核的な倫理原則を扱っているため、当然のことながら臨床研究について言及した条文もありますが、ヘルシンキ宣言ほど詳細に議論するものではありませんし、それはこの文書の目的ではありません。そうではなく、ICoMEはグローバル化した世界における医師の倫理原則の基盤です。各国における規範のテンプレートとして機能することを意図しています。本文書の改正には、作業部会とWMA医療倫理委員会が相当に力を注いでいます。ごく最近、公式の意見募集を終了しました。皆様の中にも参加して下さった方がおられるかもしれません。ICoMEの改訂は2022年10月に完了するためそれまで医療倫理委員会はこの文書に注力していますが、ヘルシンキ宣言を最新状況に適ったものとする必要性も踏まえて、WMAは遅かれ早かれ次の改訂に着手すると思います。プラセボ対照と試験終了後アクセスについてさらに掘り下げることが極めて重要であることは確かです。これらのトピックは既に前回改訂までに激しく包括的な議論の対象となってきました。実際、前回改訂までにWMAはプラセボの問題だけを扱う専門的作業部会を設置しました。医療倫理専門家コミュニティとともに考えられる様々なアプローチについて議論するために、国際専門家会議を開催しました。当時、現在採用している文言に至るまでに

1) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
[日本医師会, 訳. 世界医師会. ヘルシンキ宣言. 2013.]

<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>

2) The World Medical Association. International Code of Medical Ethics. Adopted in 1949, last amended in 2006.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>

合意を形成することは非常に困難でした。改訂作業は真に国際的で様々な人が参画する取り組みであったため、大変に異なる視点を考慮に入れることになり、そのためかなりの妥協が伴うことにもなりました。次の改訂プロセスではプラセボと試験終了後アクセスの2つを再検討する必要があるでしょう。そして、現在のパンデミック状況と、多くの考え方の進化と非常に差し迫った問題に照らしてこれらの文言について議論することは、再び興味深い挑戦になると予想しています。

私は、栗原千絵子先生が今日のセッションの冒頭で行った提案は、可能な解決策となり得る新たな文言として注目しました。またProf. Ruth Macklinの懸念については、優れた事例提示に感謝します。WMA内でのこれらのトピックに関して議論できることを期待しています。もちろんこの議論がどのように展開するか現時点ではわかりませんが、ただ一つ確かに言えることは、私自身の観点として、現在行われている臨床試験が2つの文書、すなわちヘルシンキ宣言¹⁾及びCIOMS指針³⁾と適合しているかどうかを議論することは確かに重要だということです。

Otmar Kloiber

Secretary General, World Medical Association

(世界医師会事務総長)

最初に、本日の3つの大変に興味深い発表を有難うございます。私はProf. MacklinとDr. Peter Lurieによるプラセボ使用に対する異なるアプローチ、原則的アプローチと思考的アプローチはいずれも素晴らしいと思いました。しかし、どのアプローチを採用すべきかという疑問は残ります。私たちは幸いなことに「ヘルシンキ宣言」というポリシーを作成する組織であるため、こうしたアプローチのどちらを採用すべきかを決定することやそれを適用することは我々の役割ではありません。また、私にとって明らかなのは、「ヘルシンキ宣言」は予防的研究の側面については少し弱いところがあります。予防的研究におけるプラセボ使用の要件について少し検討する必要があると考えています。「ヘルシンキ宣言」の改訂はまもなく開始されると思われませんが、その中でのいくつかの検討事項の一部となるかもしれません。

致命的かみしれず治療法が存在しない疾患では、チャレンジ試験に関する問題、プラセボを用いない試験、特に資源の貧しい環境における試験に関する問題があります。Prof. Macklinは、「試験終了後ベネフィット」について論じました。一方、ヘルシンキ宣言と関連して議論されてきたトピックの1つとして「追加的ベネフィット」という概念があります。私たちの多くは、ヘルシンキ宣言に追加すべきものだと思っ
ていましたが、資源の貧しい国を代表する医師たちによって極めて明確に拒否されました⁴⁾。試験が物質的利益を得るための手段とされることによって試験が本来あるべきものとは異なるものに簡単になってし

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

<https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

[栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018; 45(4): 745-862.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/07/Japanese-Translation-CIOMS-Ethical-Guidelines-2016.pdf>]

4) Mungherera M, Kloiber O, Doppelfeld E, Kumar A, Jorge MR, Kurihara C, Saio T, Interview. The WMA Council Session in Tokyo, 2014: Globalized medical ethics and research ethics: — Interview with Dr. Margaret Mungherera, Dr. Otmar Kloiber, Dr. Ajay Kumar, Prof. Dr. Elmar Doppelfeld, Dr. Miguel R. Jorge. *Clin Eval*. 2014; 42(2): 553-90.

http://cont.o.oo7.jp/42_2/p553-90eng.pdf

[下記文献の430～431頁(Dr. Margaret Munghereraインタビュー), 441頁(Dr. Otmar Kloiberインタビューを参照).

Mungherera M, Kloiber O, Doppelfeld E, Kumar A, Jorge MR. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 世界医師会2014年東京理事会: グローバル化する医の倫理と研究倫理—Dr. Margaret Mungherera, Dr. Otmar Kloiber, Dr. Ajay Kumar, Prof. Dr. Elmar Doppelfeld, Dr. Miguel R. Jorge インタビュー—. 臨床評価. 2014; 42(2): 425-57.

http://cont.o.oo7.jp/42_2/p425-57.pdf]

まうという懸念によります。結局のところ宣言に「追加的ベネフィット」が含まれることはありませんでした。

ダブルスタンダードに関する問題も議論されました。私たちは、Dr. Lurieが非常に優れた分析でエレガントに報告した事例についても議論しました。この点については、追加的ベネフィットと同様に、私たちの仲間、特にアフリカの人々から、ダブルスタンダードではない、という回答を得ました。

しかし、Dr. Lurieが示した主張における原則は素晴らしいものですが、個々のケースをみていく必要があると思います。受入可能な基準についての決定は豊かな国のスポンサーによってパターンリスティックに他者に対するリスク・ベネフィットの判断方法で採用されるか、あるいは影響を受けるコミュニティが自ら決定したものなのかどうか、によって異なると思います。自らの決定とするための熟慮は、事実に基づくだけでなく、コミュニティの価値観、コミュニティの受容性にもよるものでなければなりません。

私はまた、臨床試験がなければ存在しない治療の機会を提供することによる過度のインセンティブとなることと関連したあらゆる問題についても認識しています。結局のところ、それが私たちがダブルスタンダードについて「No」と言わせた理由だったと考えられます。そしてその意味で、Prof. Macklinの意見、つまりWHO専門委員による論説⁵⁾に対する疑問には、同意します。

栗原先生に質問があります。日本国外で行われたワクチン試験に関する問題について、もう少しご説明ください。ご発表においてまた別の視点から論じておられることには同意します。エンドポイントの問題ですね。エンドポイントが極めて短いということは確かです。6ヶ月しか見ておらず、ウイルスの特定の株しか見ていない。このため結果の適用可能性は限定的となります。これらの問題は別として、現在緊急時であることを認めるとしましょう。

日本のような国がアメリカやヨーロッパ諸国など他の国で行われた優れた研究の結果を受け入れられない理由は何なのでしょう。

栗原千絵子

神奈川歯科大学特任教授

私の主張は、欧米や開発途上国で既に有効性が証明されている結果を日本が受け入れることは可能であることを前提としています。実際のところ、日本では「ブリッジング試験」として2つのmRNAワクチンを承認するため代替エンドポイントを用いた薬理的試験が行われています。私が言いたいのは、もとのプロトコルは2年間の有効性と安全性を証明するようにデザインされているため、発表でも申し上げたように、長期的な有効性または長期的な安全性を明らかにする必要があります。それが、Pfizer/BioNTechがプラセボ群から実薬群へのスイッチを許容するデザイン変更を行ってプラセボ試験を続けている理由です。プラセボ試験を継続する「必要不可欠な理由」があるということです。日本や他のアジア諸国は、理論上は、罹患率と死亡率を減らすワクチンを入手することに比較的差し迫った状況ではないはずです。日本や、おそらくは他のアジア諸国は、より長期の有効性や安全性の評価のためにプラセボ対照のグローバル試験を行うことは可能であろうと思います。これは私の意見です。

私の主張は、日本人が日本人の人々のためのエビデンスを得るためにプラセボ対照試験に参加すべきということではありません。私の主張は、日本は世界的に未だ証明されていない知見を生成するための世界的な取り組みに貢献し、参加すべきであるということです。日本政府は全国民にワクチンを接種することしか考えていません。これは「正義」の原則に反しています。このことが私が主張したかった論点です。

5) WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, Cravioto A, Cramer JP, Ellenberg SS, Figueroa JP, Halloran E, Henao-Restrepo AM, Ryan MJ, Levine MM, Nason M, Nohynek HM, Plotkin S, Rees H, Singh JA, Swaminathan S. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384(2): e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.

ニュルンベルクからヘルシンキへ： 健康危機における研究倫理の歴史化

From Nuremberg to Helsinki:
Historicising research ethics during health crisis

Ulf Schmidt

Professor of Modern History, University of Hamburg, Germany

1. はじめに

私の発表では、いくつかの歴史、一方では生物医学倫理基準すなわち「ヘルシンキ宣言」¹⁾と「ニュルンベルク綱領」²⁾の歴史と関連したいくつかの問題、また他方では私の前の発表者の方々も触れておられた政治的な問題と関連して、文脈を辿ることを試みたいと思っています。

この発表内容は、私が世界中の20人以上の仲間とともにここ数年間進めてきた研究と関連したもので、その多くの方々は今ここに参加されていますが、「Ethical Research」³⁾という書籍の執筆者たちであり、この書籍では、医療倫理と研究対象者保護体制に影響してきたいくつかの問題をまとめています。

Table 1 Ethical Research: Questions

Is our current human protection regime adequately equipped to deal with new ethical challenges resulting from high-tech biomedical science?
How important has the Declaration of Helsinki been in non-Western regions, for example in Eastern Europe, Africa, China, and Latin America?
How does the Declaration negotiate complex contestations around conflicts of interest and the use of placebos?

Oxford, OUP, 2020³⁾

1) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
[日本医師会, 訳. 世界医師会. ヘルシンキ宣言. 2013.
<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>]

2) 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/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf

3) Schmidt U, Frewer A, Sprumont D, eds. *Ethical research: The Declaration of Helsinki, and the past, present and future of human experimentation*. Oxford University Press; 2020.

とりわけ、東ヨーロッパ、アフリカ、中国、ラテンアメリカなどの様々な地域での「ヘルシンキ宣言」の重要性と、これら地域の状況において実際にどのように扱われているかについて検討してきました。すなわち「ヘルシンキ宣言」を歴史的・現代的観点から、広範かつグローバルな枠組みの中で迎えようとする試みです。

2. 世界の医薬品市場

まず、実際の状況をより広い側面から見ていきたいと思います。本日の議論に関連していると考えられる事柄、すなわち経済的問題について検討したいと思います。世界の医薬品市場の収益は、一般的な人々の想像をはるかに超えています。その収入は2001年の約3,900億ドルから2016年には1.1兆ドルを超え、当時のロシアの名目GDP（国内総生産）と同じでした。主たる市場である米国とカナダを含む北米が世界の医薬品市場の収益のほぼ50%を占め、次にヨーロッパが21.5%、日本とオーストラリアを除くアフリカとアジアが16.4%、日本が8.3%、ラテンアメリカが4.7%となっています。

世界における医薬品による収益が主としてどこで生み出されているかがわかるとと思います。本日のトピックであるワクチン以外の問題に関する議論にも通じることです。少なくともこれらの数字によると、世界の上位3社はファイザー、ノバルティス、ロシュであり、この数字が古くなっている可能性はありますが、ファイザーは依然として最も著名な企業の1つであることは確かです。2017年、ファイザーは453億ドル相当の処方薬を販売し、76億ドルを研究開発に投資しました。ノバルティスは418億ドルの処方薬を販売し、78億ドルを研究開発に投資しました。誰がみてもこれらは非常に驚異的な数字です。一部の企業におけるCOVID-19ワクチン製造販売を反映して更新すれば、目を見張るようなものになるでしょう。

今日では、研究参加者の安全を確保し、臨床研究に対する国民の信頼を維持するための明確で統一的な規制は、すべての人にとっての利益となると誰もが考えるでしょう。しかし実際のところはやや異なっています。「戦後」(Postwar)という書籍⁴⁾の著者であるTony Judtによれば、ひどく誤った社会またはグローバル・コミュニティの中に我々は生きています。Prof. Macklinは、ワクチン・ナショナリズム、ワクチン・ポピュリズムなどの問題について触れました。これらは近い将来取り組まなければならない問題です。Judtによれば、今日の私たちの世界では人々はもはや、すべてが正しいか、公平または公正であるか、多くの人々の生活と健康を改善するかどうか、それが本当に真実か真実でないか、といった問題を問わなくなってしまっています。彼は、私たちの世界がイデオロギーを置き去りにしただけではなく、冷戦時代のイデオロギーを後に残し、「ポスト倫理」(post-ethical)の世界となったと主張しています。

3. ニュルンベルク綱領

さて、戦後の世界には様々な着想や希望がありました。70年以上前の1947年に、ニュルンベルク医師裁判において倫理的な人体実験のための10原則が作成され、それは今日「ニュルンベルク綱領」としてよく知られるようになってきました。皆さんの多くは、この原則に込められたインフォームド・コンセントの原則にどれほど精通しているかわかりませんが、極めて大局的なものであり、一部の人が主張するようにやや法的な記述となっています。

60年以上前ですが、1964年には世界医師会が「ヘルシンキ宣言」の初版を採択しました。これは生物医

4) Judt T. *Postwar: A History of Europe since 1945*. Penguin Books; 2006.

学倫理の歴史におけるもう1つのランドマークであることに私たちは皆同意します。しかしこれを既存のグローバル・フレームワークとして我々が共有していると言えるかについては定かではなく、例えばこれらのガイドラインに法的拘束力があるとまで言えるかという点、そのようなものではありません。重要なのは、これらのガイドラインとフレームワークが実際に十分であり、明日の研究実施にとって十分なガイダンスを提供するかどうかです。

また、変化する状況に適応し常に改革を求められ、ますます複雑化する研究環境において、専門家は現在の研究ガバナンスのシステムに対する多大な意味付けと要求に気づき始めています。先ほどの議論にもあったように、近い将来、ヘルシンキ宣言の次期改訂が検討されるかもしれません。両文書の歴史のおよび現代的な意義を確認するためにも、研究倫理についてより広い歴史的観点から検討し、考えてみたいと思います。

4. ニュルンベルク医師裁判

医学と関連する既存の、そして新たに立ち現れるリスクについて、医療専門家が考えるようになるまでには非常に長いプロセスがかかっており、その領域の専門家やWMA（世界医師会）などの組織による多大な努力が必要とされてきました。1946年に開始された医師裁判では、23人のドイツ人医師と高官が、収容所での非倫理的でしばしば致命的な実験に関与したとして、戦争犯罪、人道に対する罪で起訴されました。

裁判中にここに立つ女性の画像は世界中に広まりました。ここにおける証言は、第二次世界大戦中に行われた残虐行為のいくつかについての論争において繰り返し取り上げられました。ここにいるのは、1946年に裁判が開始された時点における医療専門家の1人であるLeo Alexanderです。彼はユダヤ人の亡命科科学者であり、米国に移住し、第二次世界大戦終戦時にドイツに戻っていくつかの戦争犯罪を調査しました。彼はオランダからの1人の証人の傷跡を指し示しています。

5. 1949年の世界医師会

ナチス医師の戦争犯罪に対する断罪に続き、WMAは「ジュネーブ宣言」⁵⁾によって、また1949年に初版が採択された医の倫理国際綱領⁶⁾という非常に重要な文書によって、ヒポクラテス的な医の倫理の理想へと向けた基盤を確かなものとししました。しかし当時WMAはより詳細な文書を作成しようと望んではおらず、議論を人体実験の領域にまで拡大することには消極的でした。

しかしながら、戦争犯罪に対する1945年以降の裁判は、研究倫理の役割についての公の議論が避けられなくなった風潮の一因となりました。例えば1950年代のStruthof医学裁判におけるドイツ科学者に対する厳しい判決に触発されて、フランス国立医学アカデミーとモナコMedico-legal委員会は、臨床研究における医学的不正行為に厳格な立場をとるために弁護士と医師からなる委員を構成しました。彼らは、人体実験についての新しい倫理規定の作成を提案しました。それは法的に適用可能なものとして提案されました。

5) The World Medical Association. Declaration of Geneva. Adopted in 1948, last amended in 2017.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>

6) The World Medical Association. International Code of Medical Ethics. Adopted in 1949, last amended in 2006.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>

そのためこの活動はWMAとは相反する道筋となりました。当時のWMA関係者は、弁護士を含み医師以外の人々がそのような文書の起草に参加するとしたら「その文書は世界の医療専門家に受け入れられないものとなるだろう。」と明言しました。当時WMAが自分たちの専門職による領域とみなすものに他者が侵入することに対して明確な抵抗を示したのです。しかし、自らがそうした文書を作成する道徳的権威を持つ唯一の正当な組織であると主張することにより、WMAはより信頼に適う文書を作成する方向へと圧力がかかってくることに気づきました。

さらに、少なくともヨーロッパ大陸では、ホロコーストの記憶は衰える兆しを見せませんでした。後にWMAの会長になったオランダのレジスタンスに参与したLambert Hulstなどの代表団は、臨床研究に伴うリスクについて啓発しました。当時の臨床研究は、かなりの新しいリソース、科学技術への投資によって資金提供されていました。実験への参加は自発的でなければならず、参加者が同意または拒否する権利について知らされた場合のみ許可されると彼は主張しました。彼はWMAに対し、研究を合法的に実施できる境界をより明確に定義するよう求めました

6. 西洋におけるニュルンベルク以降の倫理の変容

ニュルンベルク綱領が公布されてから10年後、西洋の研究文化において倫理は大きな変革の過程を経ました。この時期、人権と公民権に対する侵害が進行し、変化へのさらなる抵抗は医療専門家にとってダメージにつながる可能性があるという現場での認識へと導かれました。

医学に対する巨額の投資を行ってきた北米と西ヨーロッパの公的機関は、一部の著者が主張しているように、利用可能なリソースが「責任ある研究者の数にみあわないほどに多かった」という状況を生み出しました。1960年代の初めまでに、弱者集団に対する非倫理的な研究が頻繁に暴露され、そして広く知られるサリドマイドの悲劇が起り、それまでの研究慣行の改革に抗うことはますます困難となりました。1961年までに作成され、1962年に公開されたものですが、WMAの医療倫理委員会は「人体実験に関する倫理規定草案」と呼ばれるものを作成しました。1962年10月のことです。

7. 倫理綱領草案の最終段階での変更

2年後の1964年6月、WMAはヘルシンキでの総会で宣言を採択しましたが、直前の修正は微調整の範囲ではありませんでした。採択のわずか数日前の6月14日、WMA倫理委員会は、文書の名称を「倫理原則」から「臨床研究の医師をガイドする推奨事項」に変更することに同意しました。これによって、ガイドラインの医学界への拘束力がやや低下することになりました。委員会はまた、「研究対象者が研究者に依存する関係にある場合、臨床研究は行われるべきではない」と述べている条項III(c)を削除し、代わりに「研究者は個人の完全性を保護するため各個人の権利を尊重しなければならない」が追加され、これに「特に研究対象者が研究者に依存する関係にある場合」と続ける形となりました。

WMAの倫理綱領は、たった2時間以内に、その性格が少なくとも部分的に変化したわけです。施設に収容された子ども、精神的または身体的障害による施設入所者、治療のための身体拘束を要する高齢者を対象とする実験についての記載は削除されました。1964年6月18日付けで採択された「ヘルシンキ宣言」は、囚人や弱者である研究対象者の問題については沈黙していました。

これはフィンランド医師会の代表者が採択された文書をフィンランド大統領に手渡している写真です。この採択式や、この文書の内容について、1964年の間WMAはほとんど言及していませんでした。2～3

行で述べたものはありますが、それ以外にはほとんど何もあります。WMAは少なくともその時点ではその後の50年間の医学研究倫理に与える宣言の影響を予測していなかったようです。これが実際の文書であり、フィンランド医師会のアーカイブにあった「ヘルシンキ宣言」タイプ版です。

8. 現在の状況：2007年ポーランドにおけるノバルティス社の臨床試験

さて、事態は改善されたのでしょうか。今日議論されたように、問題は解決されていません。最近の研究プロジェクトで見出された一例を挙げましょう。2007年、スイスを拠点とする企業Novartis社は、パンデミック発生前のインフルエンザ予防のため、新たに開発された鳥インフルエンザワクチンを使用した第III相試験を委託しました。鳥インフルエンザの流行が差し迫っていることをWHO（世界保健機関）が警告し、各国政府がワクチンの在庫を注文し始めたため、既承認のインフルエンザワクチンを一部変更して市販承認を迅速に得ることができれば、その販売により収益を増やすチャンスがありました。ポーランドの保健当局が承認していない臨床試験が、グダニスクの南にある診療所で行われました。地元のホームレスの一時緊急宿泊施設の人々を含み、また少なくとも1人の妊婦も含む350人もの参加者が、40ユーロ1回から30ユーロ8回の支払いを受けとって、従来のインフルエンザワクチンと思われるものの試験を受けました。

これまでのところ、ホームレス施設の入所者の死亡率の上昇はこの試験に決定的に起因するとはみなされていません。しかし10年後の2017年、その診療所の3人の医師と6人の看護師が、文書を改ざんし、ワクチンの性質について参加者を誤解させたとして、執行猶予付きの懲役を言い渡されました。当時の参加者の一人は、「モルモットにされることに同意したことは一度もない。ワクチンについて理解していれば、この試験に参加しなかっただろう」と述べました。ノバルティスは「ヘルシンキ宣言に定められた研究倫理に従っている」と主張しました。

この事件は氷山の一角に過ぎず、東ヨーロッパの貧しい国民医療サービスに歓迎されない光を当てるものだと論じられています。大規模な西側資金による臨床試験は、今日、大陸のこれらの国々の経済の重要な部分となっています。診療所の医師と参加者は、追加の収入と医薬品へのアクセスを西側企業に依存しています。本件のように事態がうまくいかなかった場合の道徳的および法的責任は、診療所を運営する人々や試験を担当するCROに簡単に担ってもらえます。2015年、ノバルティスはワクチン事業をグラクソ・スミスクラインに78億ドルで売却しました。後から考えると後悔しているかもしれません。

9. 結論

今日、世界の科学者共同体は、ヘルシンキ宣言を改訂する継続的なプロセスに取り組んでいます。これは、一部の人が主張しているように改訂により権威が損なわれるようなものではなく、研究参加者と弱者コミュニティを保護する可能性を維持できるようにすることを目的としています。宣言は最終的に私たちが持っている最も重要な文書の1つです。同時に、今日ここで私が述べたことによって、宣言が研究倫理の分野における道徳的および倫理的規範の反映であるだけでなく、医療医学専門家集団が、少なくともその当時は、世界において人間を対象とする実験を継続的に実施することを正当化する方法として注意深く表現され成文化された規制を実施することを決意したことによる産物であることも、知っていただけたのではないかと思います。

Discussion (1日目 No. 2)

Otmar Kloiber

Secretary General, World Medical Association

(世界医師会事務局長)

Prof. Ulf Schmidtの発表から学ぶべきことは、倫理的な研究とは現代社会の発展を背景としているということです。社会的背景と切り離すことはできません。例えばワクチン研究にしても、Edward Jennerが行ったような実験を今日誰かが行ったならば刑務所に行くことになるでしょう。しかし当時はイギリスで「野生の」接種が行われていた時代に、合理的な科学的実験でした。また、「第三帝国」において倫理的基準の適用に失敗があったことは明白ですが、これに限定されるものではありません。タスキギー研究は一例であり、欧州では1970年代に至るまで長期にわたり社会的な理由による不妊手術、ハンセン病患者など特定の集団に対する差別など、未だ解決されない問題があります。

しかし、私は医師が倫理基準を作成する原動力であることを強く主張し続けたいと思います。それは、我々医師が自らの行動に対する責任を持つことを意味するからです。Prof. Schmidtの主張は正しく、私は同意します。「ヘルシンキ宣言」¹⁾は確かに、作成された当初は研究を可能にすることに重点を置いており、今日になって保護的な側面が優勢となる方向へシフトしています。それは患者だけではなく、研究に参加する人々に関して言えることです。この保護的側面は二重のものです。つまり、ヘルシンキ宣言に従うことは、研究の対象となる人々を保護しますが、研究者である医師として参加する人をも保護します。

多くのことが変化しており、認知度もはるかに高まっています。例えば、今日では産業界との距離は当時よりも離れています。50年代と60年代における産業界との親密さは現在よりもはるかに深いものでした。だからといって、協力し、議論し、一体化する理由がないわけではありません。医療システムの一部であることに正当な関心を持っているすべての人は、同じ席について参画する必要があります。しかし、現在の私たちは以前よりもはるかに距離を置いています。

ガイドラインや原則だけでは十分ではないという疑問も提起されてきました。もちろんそれだけでは十分ではありません。ガイドラインを尊重する倫理的な行動がなければ十分とは言えません。ガイドラインは、実験や診療を行う際に適用すべき一つの道具です。問題は、ガイドラインの適用性、拘束力、完全性です。私たちは皆よくわかっています。ヘルシンキ宣言の改訂版を承認したときに、そこに弱点があることを認めていました。私たちは絶えず間違いから学び、ギャップを認識しています。我々は現在、ヘルシンキ宣言の地位を維持するためにも、見直し、継続的な発展に責任を担う必要があると考えています。このプロセスは文書自体と同様に重要です。その取り組みを止めた瞬間に、宣言は地位を失い、医学・医療

1) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects. Adopted Jun 1964, last amended in Oct 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
[日本医師会, 訳. 世界医師会. ヘルシンキ宣言. 2013.

<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>]

にとって役立つものになります。

だからこそ我々はこれを誇りに思っています。このようなリーダーシップをとった専門職集団は他にはありません。ドイツから始まって、法学者、芸術家、技術者、他領域の研究者など、このような取り組みを責任をもって進めた専門職集団は他にみられません。私たちは、完全なものは何一つない、完了したのものないことはよくわかっていますが、この仕事に誇りを持っています。

Ramin Parsa-Parsi

Working Group Chair of 2013 revision of the Declaration of Helsinki

German Medical Association

(「ヘルシンキ宣言」2013年改訂作業部会長

ドイツ医師会)

重要なのは倫理的行動であり、ガイドラインや、それが十分なものかどうか、ということ以上に重要であるというご意見に賛同します。同時に、行動と倫理基準が合致していないことがわかったときには、基準を調整したり、厳格にしたり、より明確にしたりする必要があります。これらのガイドラインは、実際のところ、常に進行中の作業です。1つの基準を承認した瞬間、基本的に、再び取り組み始める必要があります。我々は常に基準が現在の課題に即していることを確認する必要があります。

ヘルシンキ宣言の文言に着目するならば、規範が乱用されないことに細心の注意を払う必要があります。それがあった場合には、さらに調査しなければなりません。今日提示された事例から、いくつかの条文が十分に理解可能かどうか再検討する必要があることを学びました。

Ulf Schmidt

Professor of Modern History, University of Hamburg, Germany

Dr. Parsa-Parsi, Dr. Kloiberのお二人に完全に同意します。科学者が倫理原則に簡単に違反してしまうとしたら、どんなガイドラインがあっても十分ではないというのは、絶対的に正しいことです。究極的に必要とされるのは倫理的な行動、基本的な自覚です。おそらく今日ここにいる私たち全員は、ヘルシンキ宣言が数十年にわたって科学者共同体の意識を高めてきた最も重要な文書の1つであることに同意するでしょう。ある意味で、歴史的にみとときにこの文書のいくつかの潜在的な弱点と見られるかもしれないことは、実際にはその強さでもあります。なぜならこの文書は国際的な医学界がコンセンサスに達することを必要とするからです。このコンセンサスを通じてのみ、この文書は世界中に広がっているのだと思います。

この文書の最大の強みは、医師や研究者がヘルシンキ宣言に違反していると思われたくないと考えていることです。これは、ある人が故意にルール違反する極端な場合においては別として、組織や研究コミュニティが外部からどのように見られたいと思っているか、ということの意味します。これはヘルシンキ宣言とそれを作成する組織が持つ重要な影響力です。過去50年間、とてつもない外交努力と優れたスキルによってそれを実現してきたのだと思います。

栗原千絵子

神奈川歯科大学特任教授／国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

Prof. Schmidtの発表には大変興味を持ちました。というのは、Dr. Kloiberは世界医師会(WMA)の文書は「予防的研究の側面は少し弱い」と言われましたが、歴史的発展過程において、先生が問題提起されたインフルエンザと製薬会社の医薬品開発活動に関する問題など、公衆衛生的なイベントは多々あったわけです。

ここで参加者からもコメントをいただきたいと思います。講演者の先生からコメントをいただいた後で、

木村利人先生からもご意見をお願いできますでしょうか。というのは、歴史的な議論に入ってきましたが、木村先生はBeauchampとChildressとの生命倫理原則²⁾の作成過程に参加されていたし、CIOMS (国際医学団体協議会) 指針の第1版の作成にも参加されていました。

Ruth Macklin

Distinguished University Professor Emerita at Albert Einstein College of Medicine in New York City, the United States

私は米国FDA (食品医薬品局) がプラセボ対照試験を求めるのかどうかについて考えたいと思います。Dr. Peter Lurieは、母子感染についてのいくつかのプラセボ対照試験が行われたケースと、非劣性試験がFDAの許可を得て行われたケースについて言及されました。私の理解では、プラセボ対照試験をしたいと考えているのは製薬業界であり、その理由の一部は、より安価に実施可能で、短期間で結果を得てFDAの承認を得ることができるため、早く販売利益を稼ぎ始めることができるということです。FDAがそれを推進しているのかどうかという問題に関しては、現在FDAが多くのプラセボ対照試験の実施を許可していることは事実ですが、それは彼らが試験を制限している、プラセボ対照以外のプロトコルを拒否しているということと同義ではありません。私はそのように考えます。

もう一つには、ヘルシンキ宣言の次の改訂ではおそらく予防的試験について明示的に言及すべきであるとDr. Kloiberが言われた意味についてお尋ねしたいと思います。どのようなお考えから、ヘルシンキ宣言に不足があり、予防的試験を踏まえた場合に何が必要だとお考えなのでしょう。

Kloiber 2つの論点についてお答えしましょう。まず、当局の要請についてです。私はProf. Macklinと同じように考えます。臨床試験のスポンサーが症例数を減らそうとする理由は経済的論理と物質的問題でしょう。明確な結果を与える比較対照があれば症例数を減らすことができます。それは通常、他の実薬であるよりもプラセボのほうが簡単です。当局がプラセボを推奨するとしたら驚くべきことです。ただし、特に症候性の疾患の場合にはプラセボ使用が不可欠な理由があるかもしれません。それ以外にもいくつか、少ない症例数でプラセボ対照を行ったほうが適切な回答を得られる設問があるかもしれません。

予防的研究に関していえば、ヘルシンキ宣言をその観点から改訂するかどうかは確かではありません。私が検討したいと思うのは、予防的研究の問題を本当に検討してきたかどうか、ということです。非常に重要な設問の1つは、弱者集団と予防的研究の標的集団の区別です。現在のヘルシンキ宣言は、弱者集団の研究を非常に困難にする一方で、研究の中には、特に予防的研究には、弱者集団を明示的に標的にすべきものがあります。宣言を改訂する必要があると確信してはませんが、その点を議論する必要があり、議論されてきた問題に回答を出さなければなりません。

ヘルシンキ宣言の他の部分については、コロナパンデミックとの関係で精査してきました。その一例が、いくつかの国で進められている未実証の医薬品の人道的使用と、使用の拡大です。こうした問題にさらに直面し議論する必要があります。宣言の改訂を要するかどうかについては、検討して回答を出さなければなりません。

Peter Lurie

Center for Science in the Public Interest, Washington, DC, the United States

FDAが何を求めるかについて、Prof. Macklinの重要な問題提起に回答したいと思います。私は双方の視点からこの問題を検討してきました。ある特定の状況下でプラセボ対照試験に反対を唱えてきた論者と

2) ビーチャム TL, チルドレス JF. 永安幸正, 立木教夫, 訳. 生命医学倫理. 東京: 成文堂; 1997. [Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics 3rd ed.* Oxford University Press, Inc.; 1979.]

して、そしてもう一つには暫くの間公式にFDAの立場で仕事をした公的な立場の人間として、です。Prof. Macklinの解釈は正確です。FDAの志向性を僅かに過小評価しているということはありますが、FDAの志向性として、もちろん個々の状況に依存しますが、大まかにいえばプラセボ対照試験を大変に好む傾向があり、開発途上国におけるプラセボ対照試験に批判的な論者に対して抵抗してきた中の何人かは現職またはかつてのFDA当局職員でした。FDAはプラセボ対照を好みますが、それは他のものを受け入れないという意味ではありません。彼らは好みを持っているかもしれませんが、それは彼らが他のものを受け入れないことを意味するものではありません。例えば現在の状況においてモデルナやファイザーのワクチンと有効性を比較する非劣性試験を提案したとして、FDAがそれを却下するとは考えられません。合理的に適切にデザインされている限り、そのように思います。

私たちの倫理的課題は、規制当局の指し示す方向性を指摘するだけではなく、倫理的な研究の実施に関して誇りを持つ個人として、私たちが何を提唱すべきなのかを自分自身に問いただすことです。私を取り上げたタイの事例は参考になります。当時16の臨床試験があるうち1つはプラセボ対照を設けていなかった、というお話をしました。我々は研究に資金提供していた米国国立衛生研究所（NIH）内での議論の文書入手しました。NIHは非劣性試験については繰り返し抵抗していました。Harvardの研究者たちは何度も繰り返し、彼らに対してプラセボ使用は非倫理的であると主張していました。これについてはおそらく何度か行ったり来たり議論があったことと思います。当時NIHのディレクターであったDr. Harold Varmusは、議会の前で、その設問には様々な回答の仕方があると証言しました。そうです、様々な回答があり、私たちの役割は最も倫理的な方法を提唱することです。繰り返しますが、強力なアドボカシーがあるほど、より倫理的にデザインされた臨床試験を受け容れる厳格さをもった規制当局を得ることができます。

木村 利人

早田大学名誉教授（バイオエシックス）

本日は全ての発表者の方々に御礼を申し上げます。非常に深く感銘を受けました。Prof. Macklin、あなたはCOVAXグローバル・イニシアチブのことを話されましたね。それはいくつかのバイオエシックスの原則が達成された好例かもしれません。COVAXグローバル・イニシアチブのバイオエシックス的側面に関するコメントがあればお願いしたいと思います。それが私の最初の質問です。第2に、Prof. Schmidtに質問します。ニュルンベルク綱領³⁾の上に立ってWMAが実現してきた臨床研究に関する原則の問題について、非常に明瞭なご意見を述べられました。

日本の場合、私はこの点に言及せざるを得ないのは非常に残念なのですが、中国と満州での非常にネガティブな経験、731特別部隊による戦時中の人体実験というものがあり、日本は、特に満州と中国に対して、とりわけ残虐な人体実験を行いました。これらの日本軍医学部隊による犯罪は日本人に対しても情報開示されてきませんでした。私はWarren Reichによって編集されたEncyclopedia of Bioethics⁴⁾に731部隊について執筆しました。これは、日本軍による人体実験に対するバイオエシックスの観点から最初に公表された見解でした。

日本の医学専門家の多くは、これは「Jintai Jikken」すなわち人体実験 (human experimentation) であり、

3) 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/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf

4) Kimura R. Contemporary Japan, History of Medical Ethics, South and East Asia, pp 1496 ~ 1505. In: Warren T. Reich, ed. Encyclopedia of Bioethics, Revised Edition, Simon & Schuster Macmillan, New York; 1995.

すべての囚人は死すべき過酷な状況にあったのだから、最後の瞬間に医学研究の対象として利用されることもありえた、だから許容しうることだったのだ、と言います。Encyclopedia of Bioethics⁴⁾でこの問題について書きましたが、その後1992年に、CIOMSは人間を対象とする研究の倫理についての国際会議を開催しました⁵⁾。1993年に刊行されたこの会議報告書の中で私は人体実験に関するアジアの視点について書いており、検討結果は1993年指針に反映されました⁶⁾。本稿では、日本軍による中国と満州に関する非常に残虐な人体実験について執筆しました。

日本の医学専門家は、米国の介入のためにニュルンベルクのような刑事裁判あるいは戦争裁判にかけられることはありませんでした。米国の軍事専門家は様々な文書を秘密にしておきたいと考え、これらの医学的犯罪を犯したすべての日本の軍事医学専門家は米国の介入のために免責されました。この医学実験データはすべて、米国の軍事医学部隊に引き渡されました。私はメリーランド州の米国国立公文書館で、米国当局が日本の専門家、特に石井將軍率いるこの部隊の長と秘密の合意をする際に日本の医学犯罪者に対処したことを示す文書を見つけました。これは衝撃的でスキャンダラスでした。公式には、これは日本政府の犯罪として認められていない、と日本の医学専門家の多くは言います。戦争だから起こったことで、科学は進歩しているのだから前に進まなければならない、と言います。

これは、ドイツと日本の大きな違いの一つです。当時日本にいた米国人調査官の鉛筆書きの秘密のメモを私は見つけました。ドイツのニュルンベルク軍事裁判では裁判にかけられたドイツの医学専門家の7人が絞首刑を宣告されたが、ドイツ人が訴追されている一方で日本人を免責にしたとしたら、後世において大きな問題を引き起こすだろう、と書かれていたのです。

これは非常に大きなスキャンダルであり、多くの日本の医学専門家によって公式に共有されていません。それが、日本で最も重要なバイオエシックスの課題の一つであり、バイオエシックスを実践する前に、これらの問題を明確にする必要があります。多くのバイオエシックスの書籍はこの事実に対して言及していません。最近になって、私の問題提起を受けて、この事実とその証拠についていくつかの教科書に記述されるようになりました。

Prof. Schmidtに対する私の質問は、日本のこの歴史的事実をご存知だと思いますが、米国と日本の軍事医学専門家間のこのような取扱いと、アメリカ人が日本人に対して提供した免責についてどのように解釈されているか、お伺いしたいと思います。Prof. Schmidt、このことをご存知かどうか、またこうした問題について、ご意見をいただけますでしょうか。その前にまず、COVAXグローバル・イニシアチブの解釈についてProf. Macklinからコメントをいただきたいと思います。バイオエシックスの意味について、お考えをお話してください。

Macklin 私の理解する限りでは、これは医学医療における地球規模の協力として最初の試みの中の一つだと考えます。これは最初の事例の中の一つであることは明白です。つまり近年の壊滅的パンデミックの歴史の中でいくつかある最初の事例の中の一つということです。他にもパンデミックはありました。より軽い疾患、またはより容易にコントロールできる疾患もありましたが、今回のものはモーニングコール

5) Kimura R. Asian perspectives: Experimentation on human subjects in Japan—Bioethical perspectives in a cultural context. In: Bankowski Z, Levine RJ, eds. Ethics and Research on Human Subjects: International Guidelines (Proceedings of the XXVth CIOMS Conference, Geneva, Switzerland, 5-7 February 1992). p.181~187. (CIOMS, 1993)

<https://cioms.ch/publications/product/ethics-and-research-on-human-subjects-international-guidelines/>

6) Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 1993.

<https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-biomedical-research-involving-human-subjects/>

[光石忠敬、訳。被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針。臨床評価。1994；22(2・3)：26-]

とも言えます。今必要なのは何らかの新たなアライアンスであり、世界保健機関 (WHO) とこれら2つのパートナー組織だけでは十分ではありません (批判する意図ではありません)。現在これらの組織が試みていることは、将来のパンデミックを食い止めようとするために必要な地球規模の協力を伴うものではなく、前代未聞の取り組みということでもありません。

私が科学者から聞いたことや科学文献を読んで考えることは、これは氷山の一角かもしれず、これから始まることに対する警告かもしれないということです。現在変異株が出てきており、さらに他の可能性があるかもしれません。これは現在のパンデミックの起源の問題と関係したことではないし、その問題は今回の Webinar の範囲を超えた論争の余地のある問題ですが、武漢の研究所から何かが流出したという少なくとも僅かな証拠があります。WHO が中国との協力によってこれを調査しようとする試みは失敗しました。調査に参加した中国のグループは、調査を行う側と、調査結果の両方について管理されていたからです。本当に必要なのは世界的な協力です。大勢の中国人が亡くなっており、パンデミックはいずれかの場所から始まっているのです。このパンデミックは世界的な協力の必要性を警告するものであり、WHO と協力する2つまたは3つ以上の組織が必要です。

Schmidt 本日の議論のコンテキストの中で木村先生が極めて重要な問題を取り上げていただけたことに感謝します。より広範な政治や政府に関する歴史に関心のある歴史家、学者として、私たちは常に特定の出来事を特定の文脈で位置付ける必要があることを認識しています。先生が正しく指摘されたように、私たちが議論しているのは第二次大戦直後のことです。それは学者が一般的に呼んでいるように、冷戦時代の始まりであり、先生が強調されるように、調査と起訴の方法がまったく異なり、違った形で戦争犯罪を記憶していることは間違いありません。ドイツの科学者が行った戦争犯罪は相当程度に世界に公表され示されてきており、それらは何年にもわたって議論され、記憶されてきました。

それは、他の場合すなわち木村先生が強調されるように日本の場合には同じ扱いではなく、特に先生が示唆される生物学的実験については、異なる状況となりました。明らかなことは、近年になって研究者たちはその種の実験について調査しているということです。先生のお仕事に加えるものとして紹介できるのは、2007年に私たちが出版した書籍の中でTil Banning Housenが日本が生物戦争に備えて中国で行った人体実験に関して執筆したものです。そして最近では、米国の学者、Jeanne Guilleminが日本で起こっていた歴史的事実を扱った「隠された残虐行為」⁷⁾と題する書籍を発表しました。まさに先生がおっしゃっておりで、彼女は実際に裁判の記録を調査しました。日本の科学者の記録は、戦後、米国に移管されました。その理由は、米国がこれらの実験から得られた潜在的な関連性のある、または有用なデータが冷戦中に使用できることを確認したかったからです。それはまだ米軍が生物兵器の開発の可能性に積極的に関与している期間です。これは、ある意味で当時米国に多くのことがもたらされた理由を理解するために重要なコンテキストをなす情報の1つであり、広く取り上げられることもなかったものであり、先生がここでこれらの実験について想起すべきことを強調されたことは極めて重要なことだと考えます。

もう一つ簡単に触れておきたいことは、Prof. Macklinがチャットの1つで先に述べたように、ヘルシンキ宣言の違反に対する制裁措置があるかどうか、ということであり、これは重要なポイントです。これは明らかに世界医師会のような組織の役割を超えており、制裁が何らかの形であったとしても、それらはしばしば世間の目の届かないところで起こっているように思います。一例として、私の短い発表で強調したノバルティスの事例を紹介したいと思います。

7) Guillemin J. Hidden Atrocities: Germ warfare and American obstruction of justice at the Tokyo Trial. Columbia University Press: 2017.

何が起こったのかというと、欧州医薬品庁 (EMA) が計画やプロトコルのとおりに実施されなかったことがあると知って調査を開始したことによって申請は取り下げられたのですが、これらの臨床試験に関するすべての非倫理的な情報は、撤回評価レポートと呼ばれるものに隠されてしまったことにより、そのことを知らなければ誰も見つけて読むことがないような状態になりました。それを見ることはできます。EMAのwebsiteに公開されているのですから。しかし多数のレポートがある中の1つです。目立たない形ですが、注意深く読めば、実際に何が起こったのか、なぜこの特定の試験が非常に非倫理的であったのかわかります。EMAが下した結論は、ノバルティスが「研究の適切な品質監視を行わなかった」というものでした。深刻な倫理的欠点があったことが詳細に説明されています。例えば、弱者集団を組み入れたこと、記録が十分に保存されていないこと、関連当局による承認を適切に得ることなく適格基準を変更したこと、などです。

Prof. Macklinはある意味で絶対的に正しいです、このような場合があり、それが広く知られない限り世界的に注目を集めることはありません。

Sandor Kerpel-Fronius

Professor of Clinical Pharmacology, Semmelweis University, Hungary

Chair of Ethics Working Group (2014-2021), IFAPP

規制当局、医学専門家、製薬業界がどのような場合にプラセボ対照試験を支持するか、というさきほどの議論についてコメントさせてください。数年前、医療、製薬業界、規制当局の専門家が一堂に会したプラセボの使用についての非常に興味深いシンポジウムがありました。興味深いことに、プラセボ対照は主に規制当局によって支持されていました。議論は次のようなものでした。規制当局の決定は何百万人もの人々に影響を与えるため、管理が適切でなかったことにより、あるいはプラセボ対照がなかったことによって、誤った決定をした場合、彼らの責任は医師個人や企業の専門家の責任よりもはるかに重いものとなります。この問題について議論するときには、意思決定をする者の責任の大きさも考慮する必要があると思います。これは非常に重要なポイントであり、これがおそらく規制当局が安心して意思決定をできるようにするためプラセボ対照を強く支持する場合の理由を説明していると思います。

Dirceu Greco

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

まず第一に、すべての文書は通常、勝者によって記述され、決定されるということです。ニュルンベルクはその一例です。その決定と評価は、ドイツ人によって行われた非倫理的な活動にのみ排他的に向けられていました。しかし私は米国人がこれと同時期に、1932年から1972年にわたって自国の人々に対して誤ったことを行っていたことを思い起こしてほしいと思います。それはタスキギー研究です。同時に、1946年から1948年にかけて、同じタスキギーの研究者のうちの何人かは、グアテマラでその地域の弱い立場の人々を対象に梅毒治療実験を行っていました⁸⁾。人々はそれを歴史として扱ってきました。私たちにとって難しいのは、特に私たちのように開発途上国にいる者にとって難しいのは、言葉の問題で、私たちはポルトガル語で話し、多くの場合にポルトガル語で論文を発表します。日本においても似た状況があるかもしれません。日本語を話したり読んだりできる人が日本の外にどのくらいいるでしょうか。英語で書かれていないと忘れられてしまいます。この点は私たち皆にとって議論の発端に過ぎず、我々が倫理的であるべき方法で真に物事に立ち向かっているか、よく考える必要があります。多くの場合に、勝者は誰な

8) 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.

のか、誰が力を持っているかによって左右されます。

ここで私はこの機会に5分ほどコメントさせてください。そして今日の会議の最後まで残ってくださった方々皆さんに御礼を申し上げたいと思います。栗原先生の発表に対しては大変に刺激的だと思いました。「正義」についてお聞きしたかったことについては既に回答されました。日本で臨床試験が行われないことについては、後ほどさらに議論したいと思います。彼女は大変に厳しい見解でした。Prof. Macklin, 私たちは何年もの議論の歴史を共有してきました。Dr. Lurie もです。私たちはこうしたことすべてを議論しました。まるで「デジャヴ」のようです。私たちは同じことを何度も繰り返し議論してきました。しかし私に言わせれば、これは時代遅れの議論です。

私たちは、研究によって得られた結果に対してすべての人々がアクセスを確保しなければならない、いかにしてそれを実現すべきか、ということ議論してきています。試験終了後アクセスは、研究プロジェクトに参加して十分に保護されていた参加者に限定されるものであってはなりません。Prof. Macklinの主張は常に優れており、彼女と会うといつもそのように思いますが、非常にクリアで、客観的で、自身の論点について頑健な主張をします。New England Journal of Medicine⁹⁾の論点におけるWHO専門委員会に対する批判には強く同意します。私は現在、WHO ACT-Aの倫理作業部会の一員です。12人で構成される倫理に関する作業部会です。この論説では非常に有能な個人が専門家としてCOVID-19ワクチン臨床試験でのプラセボ使用に関する論文を執筆する意思決定をして出版されたわけですが、何より問題なのは、WHOの何人かが共著者になっていてその主張に同調していることです。当然ながら私はこの論説の結論には完全に反対です。

試験終了後アクセスについては、Prof. Macklinはそれについて言及しませんでした。特にCIOMSは「取り決めを行う」(make provisions)と述べています。「取り決め」とは、何についての取り決めでしょうか。私の意見としては、それは「保証」であるべきです。取り決めというのは、どのような決定もできます。この点こそ、我々が変えなければいけないポイントです。特許保護免除については、十分に議論してはいませんが、私たちが常に議論し続けなければならないものです。今回の流行のためだけではありません。これからも他の感染症流行が起こります。現在は特にワクチンですが、今後も試験の結果得られる介入に人々がアクセスする権利を確保しなければなりません。Prof. Macklinは私よりもずっと明確に論じることができると思いますが、米国旧政権はCOVID-19ワクチン研究のために製薬業界に180億ドル近くを投資したはずで、開発されたワクチンによって製薬業界が多くの利益を得ることは許されるでしょうか。

Dr. Lurieとは、さきほども申しましたように、米国当局にIND申請を行うことなく国外で実施される医薬品開発プロジェクトに適用される規則からヘルシンキ宣言を除外するというFDAの決定を批判する論文を共著で執筆しLancet¹⁰⁾で2005年に出版されたという強力な協働作業の歴史を持っています。私たちはこれらのことすべてを議論してきましたが、私がDr. Lurieに対してチャットで書いたことですが、1つだけ完全に同意できなかったのは、最後のサマリの中に「ケースバイケース」とあったことです。私は誰かが「ケースバイケースで」と言うたびに、ちょっと待てよ、と差し止めます。ケースバイケースと言ってしまったら何でもありになります。Dr. Lurieはそうした意図ではなかったと確信していますが、この言葉を使うときには、誤解を招かないように十分に注意する必要があります。

9) WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Beral V, Bhargava B, Cravioto A, Cramer JP, Ellenberg SS, Figueroa JP, Halloran E, Henao-Restrepo AM, Ryan MJ, Levine MM, Nason M, Nohynek HM, Plotkin S, Rees H, Singh JA, Swaminathan S. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.

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

Prof. Schmidt, 私たちは倫理的な研究に関するこの重要な書籍¹¹⁾を出版することを決定した7年前からの歴史を共有しています。私はその一部を担ったことを非常に嬉しく、光栄に思います。第1に、我々は「post-ethical」な世界に生きています。それは本当のことです。すべてが運命に従います。それが物事の道理です。人々は苦しみ、命を落とし、貧しくなり、脆弱になる。それでは私たちができることは何なのか。Prof. MacklinとDr. Lurieは、大部分の宣言は拘束力を持たないと言いました。そのとおり、まったく拘束力はありません。それは、2008年のヘルシンキ宣言改訂において、試験終了後アクセスとプラセボ使用の重要な文言が改訂されたときにブラジルで起こったことです¹²⁾。ブラジルは、研究倫理に関する特定の規定を持つ必要があると判断しました。すなわち、ブラジルではプラセボは比較対照とすべき有効な介入がない場合にしか使用できません。また、試験終了後アクセスの権利は非常に厳格に守られています。試験終了後いつまで提供し続けなければならないのか、製薬会社が支払えないという問題が発生する、と言った人がいます。製薬会社は医師をファーストクラスでいろいろな場所に旅行させているのにどれほどの費用を費やしているか、想像できますか？彼らにとってお金は問題ではありません。ブラジルはこれを決定し、これに対して大手製薬会社はブラジルで研究をしなくなるというプレッシャーがかかりました。当然ながら、製薬会社はブラジルでなおも研究を行っています。彼らにとって重要なのはブラジルの市場規模です。ブラジルに持ち込まれる研究プロジェクトは、ブラジルの研究倫理規制にちゃんと対応しています。彼らは単なるカメレオンです。

来週のセッションでは、試験終了後アクセスについて多くの議論をできることを期待しています。試験終了後アクセスは、すべての人々のためのものでなければなりません。私たちは、試験終了後アクセスの議論を、研究についての議論から、公衆衛生における問題へと進める必要があります。私の意見では、誰もが効果的で安全な製品にアクセスできなければならず、そのことを私は2年前の日本での議論で主張しました¹²⁾。私は広島を訪れる機会があり、第二次世界大戦で起こったことは許容できませんでした。広島平和記念館を訪れたとき、大きな展示を見ました。そこに記載されていたことは、米国人は終戦直後、原子爆弾に被爆した人々を受け入れる施設を開設した、ということです。皆、その施設を訪れたわけですが、それは治療を期待して訪れたのですが、にもかかわらず、米国人は自然経過を調べるために被爆者の経過観察をしたかったのです！それは1947年のことです。他にも多くの許容できない状況が世界中で起こっていました。私たちは鋭敏かつ明晰にならなければなりません。自らを解放し(emancipate)、非倫理的な状況、特に世界を覆っている格差をこれ以上許容してはならないということです。格差は永続するものであってはなりません。変革は極めて困難ですが、変わる可能性はあり、変える努力に参画しなければなりません。

大変有難うございました。COVID-19タスクフォースの皆様には、今回の企画を2つの生命倫理学会(日本とブラジル)のために実現するための多くの仕事を成し遂げてくださったことに感謝します。今後も共同作業を続けられれば大変うれしく思います。来週、さらに意義ある議論をできればと思います。

栗原 議論を続けたいことがまだたくさんありますが、特に日本では夜遅い時間になってしまいま

11) Schmidt, U, Frewer, A, Sprumont D Ethical Research: *The Declaration of Helsinki, and the Past, Present, and Future of Human Experimentation*. Oxford University Publication; 2020. ISBN: 9780190224172

12) Greco D, Shimoda K, Watanabe H, Organizers. The Past, Present, and Future of Ethics of International Health Research: Research as a stepping-stone to Universal Public Health Care Access. *Clin Eval*. 2020; 48(1): W29-W53. http://cont.o.oo7.jp/48_1/w29-w53.pdf

[Greco D. 下田和孝, 渡邊裕司, 企画・座長. 栗原千絵子, 企画・訳. 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. 臨床評価. 2020; 48(1): 35-59.]

した。日本の皆さん、深夜まで参加いただき本当に有難うございます。皆様本当にご参加有難うございました。来週の6月11日（金）は、特に試験終了後アクセスに焦点を当てて議論を継続します。講演者は主として開発途上国の方々なので、その講義を聴いて議論する大変良い機会になると思います。大変有難うございました。

* * *