

特 集

研究倫理のフロンティア
ヘルシンキ宣言の歴史と現在

田 代 志 門*

はじめに

本稿の課題は、世界医師会(WMA)のヘルシンキ宣言の変遷を題材に、人を対象とする研究の倫理において、いま現在どのような課題が存在し、今後どのような解決が求められているのかを明らかにすることである。

ヘルシンキ宣言は、現在国際的に最も影響力のある研究倫理ガイドラインであり、日本国内においても、様々な倫理ガイドラインにおいてその順守が謳われている。ただしその一方で、実際の研究現場で、ヘルシンキ宣言が「生きた規範」となっているかどうかは疑わしい。どちらかといえば、内容を精査することなく、形式的にヘルシンキ宣言の遵守を謳う、というほうが実態に近いように思われる。くわえて、日本においてはヘルシンキ宣言に言及される際に、その背景にある国際的論争や他のガイドラインとのダイナミックな関係が捨象され、各条項の文言の解釈にのみ焦点が当たることが多い。しかし、以下で見るように、ヘルシンキ宣言は時代の変化の中で改訂を重ねており、現在でも、いくつかの条項は激しい国際的論争の中にある¹⁾。この意味で、こうした論争を理解することなく、文言の解釈に終始することは、真の意味でヘルシンキ宣言を尊重することにはつながらないのではないだろうか。

そこで以下では、最も論争的な改訂であった2000年改訂を中心に、宣言の変遷とその背景にある国際的論争について改めて整理しておきたい。この作業を通じて、現在研究倫理において合意の得られていない倫理的問題を同定し、それへの対

応を検討することが、本稿の最終的な目的である。

ヘルシンキ宣言 2000年改訂

ヘルシンキ宣言は、1964年にフィンランドのヘルシンキで開かれた第18回世界医師会総会で採択され、これまでに6度の改訂が行われた(2010年現在、第7版)。そのなかでも、大きな改訂は、東京(1975)とエジンバラ(2000)で行われた改訂である。東京改訂の主な内容としては、独立審査の必要性の明記とインフォームド・コンセント概念の導入を挙げることができる。これに対して、2000年改訂の内容は多岐にわたり、しかも多くの国際的論争を惹き起こした^{2~4)}。そこで本節では、まずは2000年改訂の内容を簡単に振り返っておきたい。

まず構成の点では、1964年以来長らく依拠していた「治療的研究と非治療研究の区別」を放棄した点が大きい。これは実質的にはアメリカの「ベルモント・レポート」(1979)の枠組みの導入である^{5,6)}。すなわち、治療的研究と非治療的研究とで規制の内容を変化させることをやめ、人を対象とした研究であれば同様に規制する、という立場を採用する、というのがその趣旨である。あわせて、研究と診療の境界にある「革新的治療(innovative therapy)」についても⁷⁾、ベルモント・レポートと同様、可能であれば「研究」として行い、場合によっては医師の裁量で行う余地を残す、という規定が盛り込まれた(第32項)。これは例えば、目の前の患者の救命のために、未承認の医薬品や医療機器を使用する場合を想定すればわかりやすい。このような場合、医師は一定の条件のもとで治療行為として当該医薬品や医療機器を使用することもできるが、可能であればプロトコールを作成し、研究として行うことを勧める、というのが現在の

*東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野

ヘルシンキ宣言の立場である。

第2に、ヘルシンキ宣言の対象や地位について、大きな変更が加えられた。第1項では、宣言の対象を医師以外に拡大するとともに、保護の対象に、個体としての人だけではなく、個人を特定できる人由来物質およびデータ (identifiable human material or identifiable data) をも含めた。これは、医師以外の職種が臨床研究に多数関わるようになり、また研究対象としても、臨床試験のように個体としての人を対象とする研究だけではなく、人の一部を利用した研究が増大している現状を反映したものである。「個人を特定できる」という言葉をどう解釈するかでこの規定の意味は大きく変わってくるが、新しい時代の医学研究のリアリティを反映させようと努力した点は評価されるべきであろう。また合わせて、ヘルシンキ宣言自体の位置づけについても、それが各国の国内法よりも上位にくることを明言した(第9項)。

第3に、倫理審査については、倫理審査委員会の役割として、従来の「検討、点検、助言」に「承認」と「監査 (monitor)」が付加されることによって、その権限が強化された(第13項)。また同時に、研究計画に掲載すべき項目として、「重篤な有害事情」にくわえて、「資金提供、スポンサー、関連する組織、潜在的な利益相反、被験者への報酬についての報告義務」といった新たな項目を設けている。とりわけ、金銭的利益相反に関しては、この2000年改訂によって、ヘルシンキ宣言の中に初めて文言が組み込まれた点が注目された(なお、研究計画書に加えて、患者への説明文書と研究結果の公表に関する条項においても、利益相反に関する言及がある)。

最後に、利益相反の問題とも関連する大きなトピックとして、研究結果の公表義務に関わる項目がある。出版バイアス (publication bias) を回避するために第27項が設けられ、この流れは、2008年改訂における「あらゆる臨床試験の事前登録」という規定へつながっていく。具体的には「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない」という文言がそれである。1970年代に各国で研究計画の事前審査が導入され、医学研究に大きなインパクトを与えたが、これら出版バイアスに関わ

る倫理規定の誕生は、いわば「研究倫理の第二の波」とも呼べる大きな変化であった。

以上ここまで、ヘルシンキ宣言2000年改訂の内容を、全体の構成、宣言の対象や地位、倫理審査に関わる項目、研究結果の取扱い、という4点から整理してきた。しかし最も論争的な点は以上の項目には入っていない。そこで次節では、2000年改訂において最大の争点であった「臨床試験の対照群」と「研究終了後のケア提供」について、その後の議論状況を含め、若干詳しく見ていくことにしよう。

二つの国際的論争

2000年改訂以降、今日に至るまで、ヘルシンキ宣言をめぐる論争の中心となってきたのは、第29項と第30項である^{8,9)}。前者は臨床試験の対照群、とりわけプラセボ対照群の問題を扱っており、後者は研究終了後のケア提供について規定したものである。いずれの条項に関しても、現在に至るまで国際的な合意は得られていない。そこで、本節ではこの2つの条項について、それぞれが制定された経緯を詳しくみていくことにしたい。

A. 臨床試験の対照群

ヘルシンキ宣言のなかに、臨床試験の被験者には「最善と証明された (the best proven) 治療」を提供すべき、という文言が入ってきたのは、1975年の東京改訂以降のことである(II部の第3項)。この条項をプラセボ対照試験に字義通り適用すれば、対照群としてプラセボが許容されるのは、標準治療が存在しない場合のみ、ということになる。逆に言えば、標準治療がある疾患に関しては、すべての臨床試験は実薬対照とすべき、というのがこの条項の含意である。事実、ヘルシンキ宣言は、1996年改訂からプラセボに言及するようになり、プラセボ対照試験に対して極めて抑制的な立場を支持するようになった。そこで、2000年改訂においては、特に発展途上国における臨床試験を念頭において^{10,11)}、この条項の是非が激しく争われたのである。

ヘルシンキ宣言のプラセボ許容条件を巡る論争は、次の2つの問いに集約される。第一の問いは、「途上国の臨床試験においても、すべての被験者に世界水準の医療が提供されるべきか」というも

のである。途上国においてヘルシンキ宣言を字義通りに採用することを批判する論者は、途上国が必要とするのは、その国で「利用可能な最善の医療(best available)」である、という立場をとり、ヘルシンキ宣言の改訂を要求した。逆に、途上国における臨床試験においても、対照群は世界水準の医療を提供されるべきであり、ダブル・スタンダードは許されないとするのが、ヘルシンキ宣言擁護派の立場である。いわゆる医療水準(standard of care)論争である¹²⁾。

第2の問いは、「低リスクの試験においては、標準治療があってもプラセボが許容されるのではないか」というものである。ヘルシンキ宣言に従えば、どのような疾患や症状に関する臨床試験でも標準治療が存在する限り、プラセボ対照試験は非倫理的である。しかし、プラセボ投与が被験者にそれほど大きなリスクをもたらしなような場合にも同様のことがいえるだろうか。実際、我々の多くは、鼻炎に対する新規の抗ヒスタミン剤において、プラセボを使用することを非倫理的だとは思わないだろう。ただしこの判断も、リスクのレベルを次第に上げていくと、境界線を引くことが難しくなってくる。それゆえ、後述するように、この問いについても、一般的な水準においては、何をもって「低リスク」とするかについては合意が得られていない。

以上の論争を受けて、ヘルシンキ宣言は2002年に新たな注記をワシントンで採択する。しかしここで、ヘルシンキ宣言の改訂委員会は決定的なミスをしてしまう。2002年注記は、証明された治療法がある場合のプラセボ使用の条件として「科学的に不可避で正当な論拠がある、または(or)、重篤で回復不能な害が追加されない場合」という文言を採用してしまったのである。これによってヘルシンキ宣言は、「科学的に不可避」というだけでプラセボ使用を認めるという、プラセボ推進派でさえ主張していない立場を支持することになった。通常、科学的にはプラセボ対照が必要であったとしても、命に関わる疾患の場合には、標準治療が存在する限り、実薬対照で試験は行われる。しかしながら、ヘルシンキ宣言によれば、科学的必要性があれば、そうした場合でもプラセボを使ってよい、ということになってしまう。NIHの

Reidar Lieらが、「ヘルシンキ宣言は研究倫理に関するこの論争において、道徳的権威を失墜した」とまで批判した所以である¹²⁾。

B. 研究終了後のケア提供

次に、もう一つの論争的な項目である第30項を見ておこう。問題となったのは、次のような文言である。「研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない」。これは、被験者集団が、研究結果から利益を得られるようにすべきである、という条項(第17項)と合わせて、研究終了後の研究者の責任(post-trial obligations)を著しく拡大することとなった。すなわち、これまでの研究倫理の議論は、研究計画の立案から研究終了時までの被験者への倫理的責務を主に問題にしていた。これに対して、この規定はむしろ研究終了「後」を問題にしている。従来、研究終了後に生じる研究者の倫理的義務については、補償など限られた項目でしか検討されていなかったが¹³⁾、ここにおいてより踏み込んだ規定が導入されたのである。

しかしながら、この規定に関しては、2004年に設けられた注記によって、研究終了後のケア提供は研究者の実質的な責務から、ある種のオプションへと「格下げ」されることになる。注記は以下のように述べる。「研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切な治療を試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他の治療については、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない」。これは要するに、実質的なケア提供ではなく、ケア提供の有無について研究計画書に記載することを要求するというものであり、第30項の内容を事実上「骨抜き」にしてしまった¹⁴⁾。この点において、ヘルシンキ宣言はいったん提起した研究終了後の研究者の責務に関する問題を、注記によって自ら棚上げにしたのである。

ヘルシンキ宣言の現在

2010年現在、最新版のヘルシンキ宣言は2008

年のソウル改訂版である。ソウル改訂は2000年改訂と比べれば、それほど大きな改訂ではなく、記述の整理という面が大きい。しかしその中でも、研究に参加する機会の提供への言及(第5項)、研究参加に由来する損害に対する治療や補償(第14項)、あらゆる臨床試験のデータベース登録(第19項)、人由来物質・データの研究利用の同意要件の緩和(第25項)など、いくつかの新たな視点が盛り込まれている。とりわけ、臨床試験登録制度は、日本においても2009年版の「臨床研究に関する倫理指針」のなかに盛り込まれ、臨床現場に大きなインパクトを与えた¹⁵⁾。いうまでもなく、この制度の主眼はネガティブな結果の公表義務と同じく、出版倫理の延長線上にあり、事前登録によって、研究結果が適切に社会に還元されることを意図している。

争点となっていた旧29項と旧30項についても、記述を整理することで、ある程度整合性のある文言へと変化している。旧29項に関しては、新たに32項が設けられ、「現在最善と証明された(the best current proven)」治療がある場合のプラセボ使用については、「科学的に不可避で正当な論拠があり、かつ(and)、重篤で回復不能な害が追加されない場合」に限られるという表現に修正された(「または」から「かつ」への修正)。また、旧30項については、研究終了後のケアや利益へのアクセスについて説明文書で明記するという東京注記の内容が本文に盛り込まれるとともに(第14項)、研究成果がもたらす利益の配分については、新たに第33項が定められた。以上の修正は、2002年と2004年の注記がもたらした混乱を一定程度終結させた点では評価されるべきであろう。

しかしその一方で、これによって旧29項と旧30項の提起した問題が解決されたわけではない。前者に関して言えば、相変わらずヘルシンキ宣言のいう「重篤で回復不能な害」の定義は曖昧なままであり、抗うつ薬や降圧剤の臨床試験がこの定義の範囲内に収まるか否かは論争的である¹⁶⁾。くわえて、仮にこうした定義問題が片付いたとしても、プラセボ対照群の倫理的許容条件をめぐる論争が収束に向かうとは考えにくい。というのも結局のところ、この問題は、臨床研究方法論としてランダム化比較試験(RCT)を採用し続ける限り、

原理的には解決し得ないからである。事実、ヘルシンキ宣言におけるプラセボ論争の引き金となった事例においても、プラセボ推進派があまりにも標準的な臨床試験の方法論に拘泥しすぎる事が批判されていた¹⁷⁾。だとすれば、今後はプラセボの許容条件についての合意形成を促すとともに、RCTの倫理的問題を最小化する、ないしはRCTに代わる方法論を生み出していく必要がある。

後者についても、とりわけ研究終了後のケアの提供が「誰の責任か」、「いつまでやる必要があるか」という問題は未解決である。この問いは、実務的には研究計画ごとに当事者同士の話し合いによって解決することも可能であるが、理論上、研究倫理の根幹に関わる問題を提起している点に注目したい。それは、臨床研究の実施と医療ケアの提供という2つの異なる活動をどのように調和させるべきか、という問いである。この点に関しては、2000年代半ばに、「追加的ケア(ancillary care)」という概念が提起され、被験者に提供される医療ケアを研究倫理上どのように位置づけるべきか議論されるようになった¹⁷⁾。広義の追加的ケアは、研究中だけではなく、研究終了後に被験者に提供される医療ケア全般を指すが、これは研究者の被験者に対する治療上の義務をどの範囲まで認めるべきか、という難しい課題を提起しているのである。

ま と め

以上ここまで、ヘルシンキ宣言の変遷に依拠しながら、研究倫理において今後検討すべき点を明確化してきた。ヘルシンキ宣言はこれまでに6度改訂されているが、中でも2000年改訂はとりわけ大きな論争を呼び、その後も「臨床試験の対照群」と「研究終了後のケア提供」については議論が紛糾している。具体的にいえば、前者については、プラセボ条項をめぐる論争が継続中であり、後者については、広義の「追加的ケア」の問題としても議論が継続している。いずれの問題も、これまでの臨床試験方法論の刷新や臨床研究と治療との関係の組換え、という大きな課題と連動しており、ここから今後取り組むべき課題の方向性を確認することができる。

ひるがえって、国内の状況を見てみると、研究

分野ごとに様々な倫理指針が乱立しており、包括的なガイドラインは未だに作成されていない¹⁸⁾。臨床研究に関する包括的なガイドラインとして期待された「臨床研究に関する倫理指針」(2003)も、その名称に反して、現状では、その他の倫理指針がカバーしない部分のみを対象とする「隙間指針」でしかない¹⁹⁾。この点で、国内においても、ヘルシンキ宣言に対応するような包括的なガイドラインの構築が、今なお求められている。本稿で見てきたヘルシンキ宣言改訂の歴史からは、こうした包括的な枠組みに含めるべき問題の広がりを知ることができるのではないだろうか。

文 献

- 1) Ashcroft RE: The Declaration of Helsinki. In: Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, et al editors. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008. p.141-8.
- 2) 坂上正道: 世界医師会の最近の動き: ヘルシンキ宣言の改訂作業をめぐって. *臨床評価* 1999; 26: 395-408.
- 3) 香川知晶: 「ヘルシンキ宣言エジンバラ修正」: 解説と資料. 編集「科学技術の発達と現代社会 II」企画運営委員会, 生命・環境・科学技術倫理研究 VI-1. 2001. p.1-30.
- 4) 畔柳達雄: エディンバラで改訂されたヘルシンキ宣言. *年報医事法学* 2001; 16: 77-85.
- 5) 田代志門: 研究と診療を区別する二つのモデル: ヘルシンキ宣言からベルモント・レポートへ. *医学哲学医学倫理* 2007; 25: 21-9.
- 6) Tashiro S: Research, practice, and innovative therapy: on the theoretical models of Robert J. Levine. *Asian Bioethics Review* 2010; 2: 229-39.
- 7) 田代志門: 革新的治療をどう規制するか: 研究倫理からのアプローチ. *Organ Biology* 2008; 15: 15-27.
- 8) 栗原千絵子: ヘルシンキ宣言第 29 条の注記と日本における臨床研究の指針. *生命倫理* 2003; 13: 97-104.
- 9) 栗原千絵子: ヘルシンキ宣言第 30 条の注記または改定案と日本における「臨床研究に関する倫理指針」. *生命倫理* 2004; 14: 83-90.
- 10) 佐藤恵子: 途上国で行われた HIV 母子感染の予防試験とそれをめぐる議論. *臨床評価* 1999; 26: 381-5.
- 11) 香川知晶: プラセボ・コントロールと発展途上国のニーズ: HIV 母子感染防止研究論争をめぐって. 編集「科学技術の発達と現代社会 II」企画運営委員会, 生命・環境・科学技術倫理研究 VI-1. 2001. p.31-46.
- 12) Lie RK, Emanuel E, Grady C, et al: The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics* 2004; 30: 190-3.
- 13) 山本史華: 臨床研究におけるアフターケア倫理: その理念の提示. *医学哲学医学倫理* 2007; 25: 31-9.
- 14) 畔柳達雄: 2008 年ソウル改訂の「ヘルシンキ宣言」について: 改訂宣言の逐条解説. *日本医師会雑誌* 2009; 138: 752-69.
- 15) 田代志門: 研究倫理ガイドラインの近年の動向: 「臨床研究に関する倫理指針」の改正を中心に. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 2010; 31: 81-9.
- 16) Lie RK: ヘルシンキ宣言第 29 条・30 条問題を考える: NIH バイオエシシスト Reidar Lie 博士を招いて. *臨床評価* 2007; 35: 283-310.
- 17) Richardson HS, Belsky L: The ancillary-care responsibilities of medical researchers: An ethical framework for thinking about the clinical care that researchers owe their subjects. *Hastings Cent Rep* 2004; 34: 25-33.
- 18) Tashiro S: Unintended consequences of 'soft' regulations: the social control of biomedical research in Japan. *International Journal of Japanese Sociology* 2010; 19: 4-17.
- 19) 光石忠敬: 「臨床研究に関する倫理指針」の特長と問題点. *年報医事法学* 2004; 19: 95-103.