

ここで、国立衛生研究所の部門主事として策定を担当した エマニュエル博士による医療研究の審査のための枠組みを説明します。

医療倫理にかかわろうとする際この枠組みは事実を把握する際に有用で手順も実際的です。

個別の項目を八つの段階を経て行うようになっており、一つずつ説明したいと思います。

その一、研究者と被験者との間の協力的友好的な関係

その二、研究内容の社会的価値

その三、研究内容の科学的信憑性

その四、被験者選択時の公正さ

その五、リスクと利益との望ましいバランス

その六、第三者による評価

その七、インフォームドコンセントの徹底

その八、被験者の人権尊重

以上です。

これら八つの項目は時間的な流れに沿ったものです。研究調査の各段階で求められる項目を考えれば合点がいくのではないのでしょうか。

まず、研究者と被験者との間の協力的友好的関係があって、研究内容の多様な項目を吟味し部外者からの評価を受ける。倫理委員会に申請を出して認可を受け被験者を募り、ここでインフォームドコンセントの必要性が出てくる。この後に初めて実際の調査となるわけです。言い換えれば実験調査と、これに向けたさまざまな段階でその必要性に応じて検討すべき事項として浮かび上がってくる事柄といっても良いでしょう。

では、その一から見ていきます。

協力的友好的な関係が意味するものは「調査研究が倫理にかなうにはそれが属する共同体に受け入れられていることが肝要」ということです。具体的な手法が決まる以前から地域共同体に対して研究の展望を公にし、共同体からあがる、疑問や不安の声に耳を傾け、それらに応じた調査手法の変更調整を行っていかなければなりません。計画から実施にわたって地域との連携を保ち、成果をその保健制度にじかに還元してこそその研究といえるでしょう。また現行の制度で受けうる医療サービスが、被験者になることで阻害されることのないように留意しなければなりません。参加者として一般の医療サービスを受けるのをためらうという心理はありがちだからです。地域の諮問委員会を設置したり、医療問題審議の場に患者側の代理人を加えたり、研究資金補助団体がこれにかかわったりと、いろいろな方法で被験者の権利は守られます。大掛かりな研究の場合、地域諮問委員会を設置することは一般的ですが、設置はふつう研究手法などがすでに認可されてからのこ

とになりますから、研究計画に大きな変更を加えるには時期的に遅すぎます。

検討項目の一番に、被験者となりえる地域住民の意思反映にかかわる事項を挙げているのは、研究者はそれを計画の一番初めの段階から常に意識すべしという強いメッセージなのです。

その二は研究内容の社会的価値です。研究は医療、保健に何らかの貢献があるべき、ということです。新薬研究などでは薬品試験で効能が認められればそのまま医療制度の改善へとつながります。そこまで具体的ではないにしてもこの研究によってたとえばある病理の経過を解明するのに必要な知識を得ることができ、それが将来的には治療に役立つといった事実関係を明らかにする必要があります。新たな知識を得るためにこの研究を行うのが正当だと示さなくてはなりません。また、直接調査研究に参加する被験者自身に対しても、何らかの公に認められるような利益があるべきです。被験者の参加があつてこそ将来ある治療法に行き着くための知識の研鑽に貢献できるのですから。

その三。現実に実施されている研究は実に多様で刊行物に発表されるものもまた然りですが、模倣的な要素の強いもの、また、発表されること無く机の引き出しに眠っているような研究はあまり知られることはありませんし、もし、商品開発などが目的で行われたとすれば知識の蓄積に対する貢献という意味では価値もありません。研究を行うことで得べき事柄、目的、方向性が定まったら、目標を達成するための手段、方法が適正で実施可能なものでなければいけません。そうでなければ応用可能なデータを正確に出すことはできません。研究成果であるデータの信憑性を倫理委員会が検証すべきかどうかについては長年にわたり議論が分かれておりますが、大多数の意見は倫理委員会の責務ではないというものです。倫理委員会の性格上、専門の違いから検証は不可能だからです。この問題については後ほど詳しくみて参りたいと思います。科学的な信憑性の疑われるような研究は倫理にもとめることは明らかです。有用な結果が得られないのですから。よくても被験者の時間を無駄にすることになり、最悪の場合は彼らをこれといった目的もなしに危険にさらすことになるのです。科学的信憑性への配慮は常に不可欠で倫理委員会は部外者による再審理が行われていることを確認する責務があります。委員会自身が検証しなくとも誰かによって、あるデータに何らかの形で科学的にメスが入るのを見

届けなければいけません。会内部に審理のための独立した専門団体を擁するなどして、常に研究結果のデータの質を問う義務があるのです。

研究計画の方向性が定まり、データの信憑性が審理されると今度は実際に参加する被験者を募ります。その四、公正な被験者の選出が必要となってきます。対象となるグループ選出の基準を先導するのは常に、科学的見地に立った視点であり、了承を得やすいかどうかの方が優先されてはなりません。候補の対象者と非対象者を分けるのはどういった条件か常に研究内容の科学的見地から明らかにする必要があり、その特定されたグループ内でデータを得るべく候補者を選びます。経済的状况などを基準に特定の層のグループを危険にさらしたり、逆にたとえば、がんの新薬など望ましい結果を得るような研究に特定の特権階級が優先されて選ばれたりすることがないように注意する必要があります。選出はあくまでも公正を原則とします。社会、経済的な立場からの選出は望ましくありません。

被験者の選出法が具体化すると次はその五、リスクと利益との望ましいバランスを考慮します。この項目は今日の午後のプレゼンテーションのテーマでもありますので、ここではご紹介にとどめます。被験者にとってのリスクと利益、そして被験者の負うべきリスクと社会に対する利益、この両面から考えていきますが特に後者におけるリスクと利益のバランスは複雑で判断がしづらいものです。午後にお話します。

その六は第三者による評価、再審理です。研究手法が決まり、バランスの取れたリスクと利益も考慮し、この研究のあらゆる側面を検証して倫理委員会に個別の認定を受けるべく申請をします。なぜ第三者によって審理されるべきなのか、これまでの話でご理解いただけたと思います。最善を尽くして研究計画を作り、リスク、利益など倫理的な配慮も遺漏なく行った、それでもやはりまったく同じ研究を違った目で見ると第三者の判断を必要とするのは、根本的に研究者としての立場が利害を含み、利益を過大評価しリスクを過小評価しがちだからです。

倫理委員会からの認可を受けたあとは、その七「インフォームドコンセント」です。このプロセスにおいて研究内容は再び市民の目による反応を見るのです。はじめの、倫理委員会による審議で、概ね許可を得たものであっても、対個人となった場合には話は違ってきます。価値観の違いか

ら、ある利益を特に重要視するなど一人ひとりその判断は異なりそれにしたがって被験者として参加するかどうかを判断します。

最後はその八、被験者の人権尊重です。実際に選出した被験者を対象として研究を始めた後も守るべき義務はいくつかあげられます。研究データの守秘義務もその一つで、これにかかわる条項がインフォームドコンセントの説明文には必ず盛り込まれています。判明した特定の病名など、当局に対して報告を義務付けられている項目もあります。他にも被験者の研究参加中断の意思表示に対しては、理由をたずことなく中断を許可すべきであり、また参加意思の有無に影響を与えるような同分野の新たな情報はすべて公にする必要があります。研究参加中の健康状態も観察注意が必要です。最後になりましたが、研究過程が終了し、どのような結果が得られたのかについて被験者に報告をするのも研究者の義務である、これも大切です。被験者は参加することによって研究者側の計画実施に貢献をしたわけですから、その貢献による成果、結果というものを、責任をもって伝えることが礼儀にもなっているといえます。

以上八つの項目をご説明しました。どれも必要不可欠な内容ですが、八項目もあるということから相互に対立しあう項目があるのは容易に察せられます。たとえば、「被験者の公正な選出」をしようとする時、人数、選出範囲が大きくなるほどに被験者側のリスクも大きくなってしまいます。狭い範囲で選んだほうがリスクの予測がしやすいからです。被験者の公正な選出と、リスクの最小化は、このように対立する要素を含んでいます。また、科学的信憑性の項目を追及すると、同じように被験者のリスクが大きくなってしまいます。ある事実を検証するために調査過程を増やすことにより、リスクも増やす危険性がありますからここでも、項目同士の葛藤が示唆されます。これを解消し、結論に至るためには画一マニュアル的な解決法は倫理にはなく私たちができることは哲学でいうところの「均衡を図る」ことです。つまり複数の項目、さまざまな思惑を秤にかけようにして吟味し、この研究において一つ一つの項目が意味するところをきちんと把握して考えることです。倫理的にあるべき解決法に至る道筋は、ですから一つとは限りません。重要なことは考えるにあたって対立する項目が何なのかを明らかにして、何を問題と捉え、どのように「均衡を図った」のかを誰に対しても説明できるようにすることです。そこには反対意見があるかもしれませ

んが、要はどのような考えを進めてこの結論に至ったのかを明らかにするということです。問題の性格上、分別のある考え方をしていくつもの違った結論が出てくるというのは想定内なのです。大切なのは葛藤する項目を見定め、できるだけ、各項目の示す規範を守り、どのように考えてその結論に至ったかということをはっきりとすることです。倫理にかなった結論というのはたった一つではないはずですから。

倫理の普遍性を問う議論は、常にありますがこれについては後日時間をとりたいと思います。が、このコースでわれわれが扱う倫理に関してはかなり普遍性が高いというのが私の意見です。インフォームドコンセントの必要性を疑う余地はまずないでしょう。これまで取り上げてきた多くの項目が違った実例の中で、違った文化的経済的背景を持って現れてくるのを紹介してきましたが、項目の大原則、主旨となる部分が背景に影響されてまったく違った意味にとられるというようなことはありません。問題の背景、舞台は変わってもそれぞれの項目の目指すところは常に揺るがないのです。

八つの項目をもう一度復唱します。

その一、研究者と被験者との間の協力的友好的な関係

その二、研究内容の社会的価値

その三、研究内容の科学的信憑性

その四、被験者選択時の公正さ

その五、リスクと利益との望ましいバランス

その六、第三者による評価

その七、インフォームドコンセントの徹底

その八、被験者の人権尊重

では、質問に移ります。どうもありがとうございました。

2. 国際的な研究での倫理

Ethics and International Collaborative Research

Reidar K. Lie, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Bioethics,
NIH, USA

Disclaimer

- The opinions expressed are the author's own. They do not reflect any position or policy of the National Institutes of Health, Public Health Service, or Department of Health and Human Services

International collaborative research

- Protocol that involves at least two countries
 - Sponsor country pays, host country site
 - Two sites
- On health problem in host country
 - Malaria, HIV or
- Increasingly, "Outsourcing"

Special concerns

- Different regulations
 - Children
 - Emergency Research
 - Informed consent requirements
- Different scientific judgments
 - Acellular pertussis vaccine trials
- Different cultural traditions
 - Individual informed consent

Topics

- Nature of controversy
- Range of opinions
- My proposal for solution

1. Trial design interventions

- What interventions should be provided as part of the design of the study
 - What should be provided in the control arm
 - What study intervention should be provided
- Problem arises when there is an effective intervention that cannot be provided to most people in host country for economic reasons

1. Trial design issues

- Presumption: provide at least as good interventions as those that are provided to those who receive state of the art care
 - Independent of place of trials
- Some argue that this should be only rule
- Many will allow exceptions. Two conditions:
 - Scientifically necessary
 - In order to obtain results useful for country where trial takes place

1. Examples

- Test a simplified diagnostic method to monitor effect of HIV treatment to take the place of viral load measurements
- Test interventions that will prevent HIV infection during breastfeeding, without bottle feeding
- Examples such as these show that exceptions are necessary

2. Ancillary care examples

- Treatment that is provided for study participants that is NOT necessary for the design of the study
 - Identification of conditions that need treatment during screening and study visits
 - HIV treatment in a malaria vaccine trial
 - HIV treatment in a study of malaria pathogenesis in children
 - Malaria treatment in a study of malaria pathogenesis

2. Guidance

- CIOMS: Although sponsors are, in general, not obliged to provide health care services beyond that which is necessary to conduct research, it is morally praiseworthy to do so

2. Ancillary care: current status

- No obligation to provide ancillary care during trial
- Many researchers do provide some amount of ancillary care
- Under-explored topic
- Belsky & Richardson have attempted to derive a limited obligation based on an entrustment model, rather than a "Good Samaritan" type obligation

3.1. Post-trial access to study intervention

- At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods identified by that study
 - Helsinki-2000
- Only an obligation to provide study interventions, not ancillary care interventions, after trial is completed

3. 1. Acute versus chronic conditions

- Post-trial access to study intervention is usually not a problem for acute conditions
- Not a problem to provide effective vaccine to control group
- Problem arises for
 - Continued treatment for chronic conditions when there is a potential for long term financial and logistical commitment

3. 2. Post-trial access to ancillary care

- Long term access to care for conditions identified during a vaccine trial
 - Treatment for HIV identified during screening phase in malaria vaccine trials or in HIV vaccine trials
 - Treatment for those who seroconvert during HIV preventive trials
 - Treatment for other chronic conditions identified during vaccine trials

3. Lack of guidance

- Almost no guidance regarding long term post trial obligations
- Even if there is provision for referral to national system of treatment, the system will probably provide a lesser standard of care than that which was available in the trial
- Question therefore also is whether there is an obligation to ensure state of the art care

3. Resolving controversy: Necessary distinctions

- What justice requires in terms of treatment access in general
- What should be required as a condition of approval by a research ethics committee or funding body
- What is a defensible justification for position taken
 - Arguably, people have a right to care
 - But do people in trials have a right to be prioritized?

3. Pre-approval

- What should we require, as a condition of IRB approval, before the trial starts:
 - Guaranteed access to study medication after study is completed?
 - A legally binding agreement?
 - Money in the bank to buy study medications?
 - Letter of intent by Ministry of Health?
 - Memorandum of understanding of treatment clinic?
 - Explore various options before trial starts

3. NIH ARV Guidance

- For antiretroviral treatment trials conducted in developing countries, the NIH expects investigators/contractors to address the provision of antiretroviral treatment to trial participants after their completion of the trial. The NIH recommends investigators/contractors work with host countries' authorities and other stakeholders to identify available sources of antiretroviral treatment
- Applicants are expected to provide NIH Program Staff for evaluating their plans that identify available sources, if any, for provision of antiretroviral treatment to research participants
- Priority may be given to sites where sources are identified for provision of ARV treatment

3. Conclusions

- At a minimum researchers should address the issue of post trial access to care and treatment
- ERCs should NOT require guaranteed access (legally binding agreement, money in the bank)
- Need to work out examples of successful strategies
 - Streamlined referral processes
 - Specific conditions covered by specific sponsors of trials

4. Responsiveness

- Current Helsinki: Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research

4. Post trial availability to general community

- CIOMS: As a general rule, the sponsoring agency should ensure that, at the completion of successful testing, any product developed will be made reasonably available to the inhabitants of the underdeveloped community in which the research was carried out. Exceptions to this general requirement should be justified, and agreed to by all concerned parties before the research is begun

4. Criticism of reasonable availability

- Narrow view of benefits
- Not applicable to much research
 - Phase I trials
 - Observational studies
- It may be an explicit policy choice to decide to do a trial that will provide needed expertise to do future, more relevant trials
 - Hepatitis A vs. HIV vaccine trials in Thailand

4. Fair benefits framework

- All benefits and risks need to be evaluated
 - Benefits and risks to research participants
 - Benefits to general community during trial
 - Benefits after the completion of the trial
- Community involvement
 - Involvement at all level of decision making
 - Uncoerced
- Transparency in decision making

4. Controversy

- Fair benefits framework has been criticized because it provides a minimalist view of researcher obligations
- But it was intended to get away from the narrow view of reasonable availability, arguing that there are other types of benefits of research that sometimes may be important

Essential national health research

- It has been argued that research should be regarded as part of a wider development agenda
- While not disagreeing with that, my preference is to utilize the notion of prioritized health research
- And accept research that fits within such a prioritized framework

Three cases

- HIV treatment trial in South Africa
- Blood pressure trial in India
- Malarone prevention trial in Indonesia

HIV treatment trial in SA

- Pharmaceutical company wants to do a treatment trial of a new promising drug combination
- Ethics committee requires that those who benefit receive the drug combination as long as they benefit afterwards
- Company says no: it is too costly, partly because they have to buy rival company drugs
- Activist community wants the trial

Blood pressure trial in India

- Pharmaceutical company wants to do a trial of a new blood pressure drug in India. A new version of an existing drug whose safety profile is well established
- They want to do it India because it is \$200 m cheaper to do it there
- Drug will be sold almost exclusively in Western Europe and North America

Malarone trial in Indonesia

- Trial to establish the effect of malarone on prevention of malaria
- Proposed for a malaria endemic region of Indonesia.
- Placebo controlled trial. Observe number of malaria cases in the two groups
- Number of safety measures in place
- Community wants it because of health benefits

Issues in international research ethics

By Reider Lee

The Last topic in this workshop is an overview over some of the issues that rise in the international collaborative research. And this is of a research where protocol involves at least two countries. There are different way you can have this type of research. You can have a typical type of situation where the sponsor is in one country and it's carried out in a host country. For example, on health problems, in a host country there is a situation that does not exist in a sponsor country, Malaria for example. It is difficult to do Malaria prevention trial or Malaria treatment trial in Japan, but Japan might be interested in paying for it and have it done and then Malaria endemic region. HIV although that is present all over the world there are certain countries where there are more cases and that is the reason why they want to do the trial there. You can simply involve multi country research where you have different expertise and you pool and different countries are involved you want to pool patients or participants and research project for that reason. Increasingly what you see and it is becoming the major discussion more in the discussion and in literature is the outsourcing of the drug development process, taking it to India and also China, where pharmaceutical companies are interested in doing their drug development outside of a high cost countries. For two reasons, to save money---it is estimated that it is two hundred million dollars cheaper to develop a drug if you do the trial in India, instead of doing it in the United States. It takes the cost of drug development by eight hundred million dollars by outsourcing your drug development in India, because of cheaper labor cost and things like that. In addition, you have a greater access to the patients in these countries that are not participating in other trials. There is a limit of human beings you can participate trials and increasingly in the United States, it is becoming difficult to find people who are eligible to enter clinical trials and it is easier to recruit people in

countries like India and China. So you see a lot of activity going on now with regard to outsource drug development, lots of workshops are happening with pharmaceutical industry to facilitate this proposal. So this is the kind of research projects we are talking in this international collaborative research project.

There are also special concerns in this kind of research. We have already mentioned a few times that there are differences in regulations in different parts of the world---US regulations, national regulations and international regulations, organizations have their own rules and regulations and guidelines. Sometimes they are not the same, so there are conflicts and somehow you have to deal with these conflicts and you will have to resolve them one way or another. If you have to do this kind of international collaborative research, you fulfill more than one, sometimes more than two sets of requirements. You will have to make sure you fulfill all of them.

There maybe differences in the way that scientists judge the appropriateness of the research design. There was an example a few years ago, when they wanted to develop A cellular pertussis, a new vaccine, a whole cell vaccine that was in use inadequately because it had a high degree of side effects. There was a great interest in developing A cellular vaccine. They first proposed to do this trial in the United States, and then they wanted a placebo controlled trial, where you have one group with placebo and with a new A cellular vaccine in the other group. The reason for that is, of course you need fewer participants in the trial if you had a placebo controlled trial. That protocol was refused by ethics committee in the United States. The argument was similar to what we heard yesterday. There is, and there was an alternative, the whole cell vaccine that was routinely given as the part of the vaccination program for all children in the United States. It was therefore felt to be unethical to deny them that vaccine and give them a placebo instead. That should be a comparison between a whole cell vaccine in one arm and A cellular vaccine in the other arm. Now that trial had to be very big, because you would expect the difference in these two groups to be very, very small because if you have a placebo you will expect a very large difference and get good results very quickly. That's why the sponsor wanted a placebo controlled trial. Now, this trial was carried out in Sweden and Italy instead and Germany and there, the placebo controlled trial was approved in those three countries. The reason for that was, in Sweden, Swedish Health Authority had discontinued the whole cell vaccination program a few years earlier because they felt the whole cell vaccine was inadequate, and therefore Whole cell vaccine was not recommended in Sweden as a national policy for vaccinating children in Sweden. And then it was felt to be ethical and

ethically justified to do a placebo controlled trial in Sweden although it was unjustified to do the trial in the United States. Here you see the different scientific judgment about the appropriateness of the whole cell vaccine, disagreement among the public health authorities between these two countries, lead to different results, go to different one particularly about the design of the study.

It is a little more complicated story than I presented to you now and if you dig a little deeper of course with regard to the Swedish decision, they use a different vaccine produced in Sweden, rather than the one being used outside. It was known that the Swedish one was not as good as the whole cell vaccine that was used in different parts of the world. There was a movement among pediatricians in Sweden to get the whole cell vaccine introduced again, others who wanted to wait for A cellular vaccine, so there was some fighting going on in the professional community as well and that complicates the story. Parents would have access to vaccine if they wanted to but they were not told that when they were recruited to this particular study. And Sweden did have epidemic of pertussis every year with lots of cases during this time, so a lot of illness because of pertussis. If you compare with Norway where they did have vaccine and almost not cases of pertussis, it was Sweden that has far more cases of pertussis. So you could say it was a very rational decision on their point. But at least this illustrates the point where you have different judgments in different countries.

There are a set of issues that arise in international collaborative research that I will concentrate on now. Those are the issues that are results from economic differences between countries. What I talk now and in general that are not necessarily the result of differences in wealth or in income in different countries.

But there are all set of issues that have been discussed quite a bit recently. They arise because some countries are rich, some countries are not, and there are four issues that are main topics of the discussion. There is obviously not enough time to go into these in depth, I want to mention them and concentrate on a few of these in this introduction.

First of the issue is called standard of care issues in the literature, but they really involve the choice of the trial design, the choice of study interventions and this deals with the placebo control trial for transmission of HIV from mother to child that we mentioned briefly yesterday.

Then the second is called the Ancillary care. Ancillary care means the additional care that you

provide to the participants in addition to what you would do for trial design purposes, so the question here is whether you have an obligation to treat other illnesses that your trial participants may have that you don't have to treat as part of your trial design. Ordinarily in rich setting, you would assume that health care system would take care of that, but you cannot assume that in a resource poor setting and the question is whether the researchers have an obligation to take care of other illnesses that their trial participants may get during the course of a study. Both of these concern things happen in the trial, while the trials are going on, while you monitor them, provide them with trial intervention, etc.

The next set of questions concern whether you have any obligations to your trial participants after the trial is over. There are two types of issues here; one is whether you have an obligation to continue with the intervention after the trial is over. Let's say you have a trial in HIV treatment trial. You compare two sets of entroviral drugs. They get them, and usually they don't have to pay during the trials, the drug sponsor will pay for them. You see they have a clinical effect in the trial as compared to not using the new drugs. After the trial is completed you of course got their results. What then happens to your participants? Ordinarily of course you would expect the health care system take care of them and get them to treatment. In resource poor settings, you can't assume that because even now in the retroviral treatment not everybody in a country will get them. So do you have the responsibility to ensure that your trial participants will get access to these drugs after your trial is completed? Or do you simply take them away and say, "you have to find these drugs yourself" outside the clinical trial context? So that is the question.

Next one has to do with any additional care that you have provided for your participants. Do you have an obligation to continue with that care after the trial is completed?

Issue No. 4 with whether the research should be responsive to the health needs to the country in which you should do the research. Should you, when you do the trial, address the health problem that is important in the country that your research takes place or can you do research that is primarily of interest to the sponsor country? We will come to a few examples of that. Many fields that you do this type of research, you should only do clinical research on health problems which are major concerns in the host countries, so these are foresights of issues that are being discussed in the literature with regard to international collaborative research, and there is right

now no agreement on all of these issues. There are controversies in different positions that one will take. I want to go through all of this right now because we sort of managed time this morning, but I am happy to provide you with my slides and other literature later that you may be interested in, but I do want to say something about this since we went yesterday through this parental HIV transmission.

This issue includes what intervention you should choose in different groups. Can you allow a placebo control trial when there is a standard intervention available for your illness? So what you do to provide to control for illness and what you should do to provide, what study intervention should be provided. The standard answer is of course, that if you have already established an effective intervention, you will have to provide in the controller, and compare that against a new, proposed intervention. There are some exceptions to that which are fairly controversial if you deal with trivial conditions. Then you can use the placebo even though you have an effective intervention. Maybe the easiest example to understand is if you have a new anti-histamine against runny nose, then people don't care so much if you do a research with this new anti-histamine and placebo instead of regular anti-histamine that is on the market. People get their informed consent and are asked, "Are you willing to be in a trial when you have a fifty cent chance of getting no treatment of anti-histamine?" So these kind of trivial examples, most people have no problem with. When you go to the next category which is a little more serious, there is more discussion. A new blood pressure medication for moderate high blood pressure, for example, where you are off your blood pressure medication for a few weeks and you want to do a placebo control trial---in that kind of case. Do you allow that? Many people would argue, yes they would allow that because the health consequences of that are relatively minor of taking people with minor elevation of blood pressure, off the blood pressure medication for a few weeks.

Going to the next category, we see an example with regard to this mild depression---psychiatric illnesses. Here we get into a more controversial position. Some argue that in those cases too, you can take those people off their medication if they are monitored, etc. And the reason you want to do this is you will get scientifically more valid results if you compare the new intervention against placebo and that's why for scientific reason you would like to have a placebo control trial in these kinds of cases because there is a variability in the response to medication. Therefore it is better to have a placebo control trial. Most people would say that in these kinds of cases it is not problematic to use placebo. However, when we are

talking about these cases; we are dealing with the situation where we are possibly denying someone a life saving intervention. In the ordinary case, if you are doing the trial in Japan, you have a life saving intervention that is standard, you would not deny that to your study population. That would be the controlled arm; you would have a new intervention that you compare that against, if it is a lifesaving intervention, if it is a serious illness, there is no doubt about that. However the question arises, "if you now are going to do a trial in a country where that intervention is not available to general population for economic reason, can you then be permitted to not provide it in your trial in that country? That is the question and that is the question that was discussed in the parental HIV transmission trials. In the parental HIV transmission trials as you said yesterday, you had already an established intervention called the long course AZT treatment. In that treatment you treat pregnant women for 13 weeks of their pregnancy, with AZT, then you provided them with intravenous AZT during delivery, and you provided AZT to the baby after the baby was born. If you did that, you could dramatically reduce transmission of HIV from mother to child, from about 30 % to less than 10 %, a dramatic reduction. So that immediately became standard treatment to prevent transmission from mother to child. It was immediately clear that that intervention at that time could not be carried out in resource poor countries---it was too expensive and logistically too complicated to provide intravenous during delivery, to provide it to long time during pregnancy etc. and the drug cost is high, the infrastructure is high, it could not be done, so this was a rich country intervention.

Immediately it became clear that one needed to identify the intervention that could be useful in those countries where HIV was really a major problem, that was much easier to deliver, much cheaper to deliver. A number of trials were initiated in several African countries primarily, but also in Thailand to identify shorter intervention. By giving it just a few weeks before the expected delivery and there were different regimens. Most of these except one in Thailand were placebo controlled trials. They were criticized because they said that you have to use the standard intervention in the controlled arm and you should use the new intervention in the intervention arm. You are denying the people in this trial a lifesaving intervention, and that's why you should do an equivalence trial and not do a placebo controlled trial as a general principle. Those who defended the trial defended it by giving two reasons; one is they argued it was scientifically necessary to have a placebo control trial in order to get results that would be useful in the countries where the trial was done. That was necessary; otherwise you would get useless results.

Now if that is true, that is a fairly strong argument for why you would want to do a placebo controlled trial even though you know that there is an intervention and there is available in resource rich settings. So this is the background. We can discuss the parental HIV transmission studies whether it is really true that it was scientifically necessary. There is some argument about that. And also some disagreement about if the intervention that they tried is really going to be useful in that country. But what has happened is, many have argued if you look at the various international guidelines ---we have published an article and also defended that position ---if you look at various international guidelines and regulations on this, in principle, you can allow an exception to the rule that you should provide the best proven intervention to the controlled arm if two or three conditions are fulfilled.

And these are exactly the conditions I mentioned. You have to show that there is a scientific need to do your design, as one condition. Two, you have to do this design in order to reach, get a result that is going to be useful to address health problem in the host country. And a third condition, which general condition is that you don't deny the people in your trial any treatment that they would ordinarily get outside the trial. If those three conditions are fulfilled, most guidelines, except the Declaration of Helsinki, will allow an exception to this general rule. That seems to be the position that many have taken, although it is not a hundred percent agreement on that. Some people are strongly against that view but many people who were also working in developing countries see that is a need to allow this exception in order to develop intervention that will be useful in resource poor settings. So that's all I want to say about this particular issue. Maybe I can take just a couple of questions on this before I move on to the next point to address. I covered a very complex topic in about five minutes and basically skipped a lot of arguments, but there is quite a lot of literature on this so if you are interested in this and in the CD there is some literature that mentions it. I gave you a really brief "scratch" on the matter; but it is really necessary to address it if you do your research in resource poor settings because it comes up all the time.

I'll give you a few examples of trials that would be permitted if you allow this exception, but be prohibited if you have no exception. One is a trial to test a simplified method of monitoring HIV treatment. The goal standard is viral load measurement. You follow the viral load measurements and change the medication, and then the viral goes up. That's how you make sure you are getting the right combination of pills. That tool, the diagnostic monitoring tool is very difficult to carry out in resource poor setting. It requires personnel, it requires infrastructure, it requires money. So they want to identify a simpler

monitoring tool, in the setting that can be used as a substitute and there is now a proposal then trial where you compare total lymphocytes count, which is very easy to do, versus viral load measurement. Now that design compared what you know is inferior, namely the total lymphocyte count, to viral load measurement. If you can say that everybody in the trial should be assured that at least it is good the intervention of dose as a standard of care this trial would be unethical, if you don't allow exceptions. It would be allowed if you allow exceptions to the general rule.

Other Trial is also being carried out right now to introduce after the child is born. Now you have good intervention to reduce during pregnancy and delivery, but there still is a problem of transmission that occurs during breastfeeding from mother to child. In rich part of the world there is a simple solution to that, an idea to bottle feed. If you do that you will reduce it to virtually zero after per birth. Now that is a problem in many resource poor setting, not because of some cultural issue, acceptability of bottle feeding, etc. But the problem that is relevant here is access to clean water. If you don't have steady access to clean water, if you bottle feed, you have a high chance of getting things infectious through the contaminated water. So the child will have to be exposed to health problems from contaminated water and I can show you that those are actually bigger than the risk of HIV infection. For that reason it is recommended that people in resource poor settings where they don't have access to clean water breastfeed their children, rather than bottle feed.

So now trials are being done, where you compare various kinds of drugs intervention to people who breastfeed their children to see if you can reduce the transmission then. Those trials would also be unethical if you agree that they should have the standard of care that is available in rich countries provide because then they should insist that people should not breastfeed their children. You know that that prevent the children from infection. So you couldn't do these kinds of trials. So those are the kind of trials that are the examples of the kind of trials you would do in order to reach results that are useful in the countries and they allow different designs---you would allow in a resource rich setting, they could not be allowed in a resource poor settings because you deny the standard of care in those settings, but you don't deny them any kind of care that is available outside the clinical trial context in a resource poor setting.

I am going to skip Ancillary care---it is a big topic and almost not discussed in literature , but we have published on that, trying not to set up a model of how and what you think of that.

Second Issue I just will mention before I go on to the forth. Second is post trial access to study intervention that in the Declaration of Helsinki says that you do have an obligation to ensure that people in your trial continue to receive the medication after the trial is completed.

- At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods identified by that study

So here it says that if you are in a study, and you receive medication that are turned out to be beneficial for you, researchers, sponsors and others involved in this have a duty to ensure that you get access to them after the trial is completed.

That is the general principle. The big discussion is---there are two---one is how should we understand this obligation? Who exactly has this obligation? You know, this principle here, it doesn't specify who has the obligation. Researchers of course don't have the money to. They get the independent money from the sponsor, so they can't come up with the treatment money. So the sponsor, do they have the obligation? They would say, "We are in the business of funding research, we are not in the business of funding treatment. Why should we treat them for decades afterward? We are looking at commitments for several decades." So this would change the focus of becoming the research funding sponsor, into treatment funding organizations.

Ministry of health in the country usually has the healthcare system and does it, but in a poor setting they don't have much money, so we should start to think how we should do this, problematic in terms of logistic what we usually say is what we need is some kind of consocium, need some kind of group that takes responsibility for this, an international organization and NGO, research sponsors get together have this responsibility. That is the first issue.

Second is: what should ethics committee do? What should they have in place before they approve the study with regard to the plans there and after the study is completed? How firm should this plan be? Should it just be a memorandum of understanding? Should it just be that the researchers thought about the problem and say what they can do? Should it actually be the money in the bank where you designate money and this money will be used to fund the treatment after the trial is over? Should it be a legally combined? How and what should ethics committee acquire before they approve the study? There is no agreement on that. These are the kind of things that are being discussed right now both in literature and in various meetings sponsored by WHO, where they are trying to get some clarity on this

particular topic. NIH has a policy with regard to this---on the slides you will see and it is relatively weak. It only requires that researchers have thought about it and written something about it in the protocol, but this consistent with policy that the researcher say, "I tried my best to assure access for my participants to study medications but I concluded that I can't do anything about it." That is consistent with this policy. That's why it has been criticized as being too weak. On the other hand it is clear that it has been changed that it has a protocol that NIH has funded a few years ago, that there was no mention that happened to the trial after the trial is over. Now it is standard at least in HIV field there is a paragraph in the protocol where it says what the researcher or research sponsors have done with regard to assuring access. Typically there is something that says the following: when the trial is over, we have contract with this treatment clinic as part of role out of antiretroviral treatment and they will receive fund from the United States, from some global fund, that they have agreed to take our participants and provide our participants whatever they are providing, which is part of national policy on antiretroviral treatment. That's the typical thing researchers will say in the protocol. And it is at least one step forward because four years ago nothing was mentioned about that at least now there is some thought given to it, some arrangement being made so that the participants are not simply left hanging without anything after the trial is completed. So that's the third set of the issues.

Then I want to go through the last set of issues, and that is the notion of responsiveness. Here is the declaration of Helsinki that also gives us some guidance, "medical research is only justified if there is likelihood that the population in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research. So according to this you have to research in a country that in one way or another will address to health problems in that country. From that, you couldn't do a trial with a new drug, where you know the results of that will not be useful in the country where you do your research. That seems to be the conclusion, the position of the declaration of Helsinki, and it seems to be the conclusions of other groups that have looked at this particular issue.

What I want to do in the time that is left, I will give you three cases that illustrate some of the complexities with that position. On the slides are the three cases. I would like to go through the cases because they illustrates the position quite well, the conflict that one has with this principle and other things. There are also other concerns that I think we also would like to take seriously.

Let me go through the first case. This is a real example of trials that have actually been done a few years back and the second one is the example of new interest, outsourcing of drug development. This is from a few years back. A Pharmaceutical company went to Africa, and wanted to do an HIV intervention trial of a various combinations of drugs and compare these two in the HIV positive population in South Africa. They then sent to the ethics committee to be approved of the way they have to, the ethics committee at WITS University. The committee says, "We won't approve this unless you guarantee your participants will receive antiretroviral treatment after the trial is completed." The drug company said, no, they can't do this trial under those conditions. That's simply not the commitment we would like to take on, providing decades of antiretroviral, buying combination drugs---not only their own drugs but also drugs from other companies because these are the combination of the drugs not only from their own but we have to buy those drugs from other companies, whatever market prices they are and provide them to your participants. So they said, if that's your condition, we won't do the trial in South Africa. When the AIDS activists' community in South Africa heard about this, they said, "We want you to approve this trial. We don't have access to drugs in South Africa---this is a few years back---right now. Approving this trial in South Africa gives some people in the country access to life saving intervention. And even if it's only a few years, that is better than what we have right now outside the research context. It is not ideal, we realize that, but it is at least for some of us a way to get access to what we don't have access to in the country within the regular health system. So they pressured the ethics committee to approve the study. So here you have the disagreement between the ethics committee on one hand, which refer to the requirement that you should provide access to care after trial is completed, and activists' community on the other. Activists are very strong in South Africa. They do lots of lobbying to get laws changed in South Africa, very powerful and knowledgeable and they pressured the ethics committee to say, "We want you to change your mind." What would you do in this kind of situation if you were on the ethics committee? Just think about it and see how it shows the difficulty here. They are pulling into two different directions. There is on the CD or in this case here the reference that was discussed on British Medical Journal at that time. You had the chair of ethics committee explaining his point of view, you had the representative from the activist's community giving his point of view, and you have pharmaceutical companies, a number of others so there were four or five short articles giving the various positions. I just want to illustrate the tension in this type of a case.

The second case is a blood pressure test in India, and in this, then the pharmaceutical company wants to do a trial of blood pressure drug in India. This is a new version of existing drug and the safety profile is well established. They wanted to do it in India because it is two hundred million dollars cheaper to do it there. But the drug is not going to be in the Indian market. It is primarily intended for the rest of the world---Europe, maybe Japan and United States. So it is not adding anything major to the high blood pressure certainly it is not the high priority to the health system in India. But they want to do it there. Should this study be approved? Of course this violates the principle of responsiveness as this does not respond to the health problem in India, doing the research there and taking the results out. Most people would be very skeptical about approving this study. Same arguments on being made here people in the trial actually benefiting from here, it can provide infrastructure in India, training for Indian researchers, etc., and these are all benefits this project is giving. You are not harming any subjects because you now understand there is no risk on this particular drug. So why in the world should it not be approved? So that again is a position here that most of the people would be more skeptical about this than the first trial that was mentioned.

The last one is the most interesting one. This is a trial that actually took place a few years ago in Indonesia. This was a trial to identify whether Malaron is effective to prevent malaria. Malaron is a relatively new drug that was approved a few years ago for treatment of malaria. There is not a big market for the company to sell malaria treatment drug because all the people who need the drug are in poor countries so they don't get a lot of money from having drug that would treat malaria. They actually had a donation program in East Africa because they simply could not sell it as they are too expensive for the health care systems to buy it. So they had this donation program that was also controversial for other reasons, having a criticism from a number of people from the United States, Uganda and Tanzania, saying that pharmaceutical companies doing this but we leave this aside. It is quite clear that the drug company wanted to see if this drug could also prevent malaria, because existing prevention have various side effects. So there was a great interest for malaria preventive regiment for malaria and if you could get that, suddenly you could have a market. You could have all the people who travel, who have money, various expatriates for a year or two, various soldiers, army people sent to malaria endemic region would have to buy this drug. And that would provide an income for the pharmaceutical companies. They would be

interested to see if it also works for malaria prevention. So, they did three trials in African countries, in three different countries and one in Indonesia. And this was the Indonesian trial that was done after the three African trials were completed.

What they proposed to do is to go to one of the Indonesian islands where there is malaria, take the population there, treat them with malaron, get rid of all the parasites first, so they are malaria free. Then divide them into two where they have malaron in one group and placebo in the other. And you follow them for certain period of time and you see how many people get malaria in these two groups and see if malaron is effective at preventing malaria. You have a very safe guard, you have a physician there 24 hours in the villages, you have healthcare infrastructure that you will provide as part of this trial, you will have a method of reading malaria 24 hours after the symptoms develop and are able to get treatment to them very quickly after that. For those of you who know malaria, you know that if you get treated quickly, it is not really a dangerous illness. The problem is the delay in getting the treatment when you are infected with malaria. So the argument was, this is not exposing the people here to any danger, because we have all of these safeguards to treat people who get malaria and also evacuation procedure possible if complication should develop to a need for a tertiary care hospital.

They sent to the ethics committee in Jakarta, the ethics committee in Jakarta says no, this trial should not be approved. This is exploiting poor country for the sake of getting a drug that will be useful not for the people in Indonesia but for people like us in Japan for example, Europe or US who go to Indonesia, go to African countries and get exposed to malaria, and therefore should not be approved. Again the same thing happened as South Africa. When the local community leaders heard about this, they telephoned the ethics committee's chair's desk said, "We would like you to approve this study! You can sit there in Jakarta and you don't understand the situation here. We have malaria here. You have access to good health care system. In poor part of Indonesia, we don't get as good medical care as you get. Getting this trial approved will allow us for the duration of the three years to have access to the medical care that otherwise we will not have. Not only the people in the trial will be treated but everybody else of the village will be treated by the people who are involved in this trial and these researchers have been here over ten years before, done various kinds of research projects, we trust them, we have worked with them, they bring lots of benefits for us. That's why we would like you to approve this trial. We know the results are not going to be useful, but the benefits that we get by getting this research done is what we want.

We don't approve of some people die of malaria. So you are actually causing people die of malaria if you take away this research group because they will be treated, both the people in the trial and outside the trial." Then what would you do if you were in the ethics committee with this kind of phone call from the local community in which the trial takes place. Again I'm illustrating the dilemma---on one hand there is the principle of not doing the research that is not responsive to the health needs of the country, on the other hand the research itself provide real benefits for the people in the trial and the community in which the trial is done, and those benefits sometimes are quite important for the local community. Those considerations pull us in different directions. I will end here, but this illustrates the dilemma and this discussion is going on, there is no agreement. Some people say it should not be approved, other people say it should be approved and typically when we find it took a poll here and 50 % would say approve it, 50% would say still don't approve. There is no agreement on this particular area.

国際研究での倫理

このワークショップで最後に取り上げるのは複数の国が協力して行うプロジェクトに関するものです。2つ、またはそれ以上の国の参加によって実施される場合です。多国家参加の形もさまざまです 典型は出資国と調査実施国が別れる場合です。たとえば、マラリアなどのように、出資国では発症例を見ることはまれでも、調査実施国においてはそれが頻繁に診られるといった状況の違いがあるのです。日本国内でマラリアはほとんど見られませんが、日本は出資国として、マラリア研究を外国で実施することには大いに興味があるでしょう。HIV など、世界に広がっているケースでも、地域による患者数の違いがありますから、実施国、出資国にずれが出てきます。単に調査にかかわる専門家の国籍が多様な場合、参加者(患者)数を確保するため、複数国にわたる場合などもあります。これから見ていく中で明らかになりますが、文献などでも近頃「アウトソーシング」と呼ばれる現象がよく取り上げられ是非が問われています。中国やインドなどに製薬企業が新薬開発などの調査フィールドを求めるケースです。その理由の一つは開発コストを下げるためです。同じ調査を合衆国で行うのに比べ何億ドルという経費の差が出るのです。合衆国で実施した場合 8 億ドルかかるといわれている新薬開発の調査はインドなどでアウトソーシングすることによって他の新薬調査にかかわらない参加者を募ることも容易となり、大きく経費を削減できるのです。もう一つの理由は参加者募集の容易さです。中国やインドに比べると合衆国内にお

いてふさわしい調査参加対象を見つけるにも限界があります。ですから、製薬業界では新薬開発のためのアウトソーシングを中心に国際協力プロジェクトがいくつも立ち上がっています。

そこから起こってくる問題もまた比例して増えています。世界中のいろいろな国々でそれぞれの法律、規制があることはすでにご説明いたしました。国による違い、国内法と国際基準のギャップ、関連団体には独自の規制やガイドラインがあります。それぞれ微妙な差異がありそれが議論の発端となることもあるでしょう。それらを何とか解決して一つの解決法へと導いていかななくてはなりません。かかわってくるすべての国や団体で合法でなくてはいけません。

話は国際的ですので調査手法の妥当性にも幅があります。

数年前の事例ですが、百日咳のワクチンとして新試薬が検討される計画があがりました。現行の生ワクチンの副作用が問題となっていたのです。この A セルワクチンに対する期待は大きいものでした。当初この実験を合衆国において対プラセボで行おうとしました(対象者の半数にプラセボ、残り半数に新薬を投与)。この方が少ない対象者で実験結果がはっきり出るからです。合衆国の倫理委員会は許可をしませんでした。ワークショップで勉強してきたとおりですが、合衆国内においてはすでに確立した治療法、対処法があったからです。その中であって治療効果がゼロのプラセボは使えない、というものです。けれども、旧来の治療薬と新しいワクチンとの効果を比べるためには調査実験の規模を大幅に拡大し、それほど差異がないであろうことは明らかな新旧の薬の効果の差を見るという手法をとらなくてはなりません。出資者側はプラセボ利用の手法を希望しました。実際に調査が行われたのはスウェーデン、イタリア、ドイツの3カ国で、それぞれの国でプラセボを使った手法が許可されました。スウェーデンを例に取りますと、許可が下りた事情というのは、その数年前から、百日咳のワクチンは不適切という理由で、国内における保険政策に取り上げられていなかったためです。何のワクチンもない状態ですから、そこへプラセボしよを持ってきても問題は起こらないのです。二つの違った国において同一の調査手法が違った風を受け取られ、許可申請の是非においてまったく反対の結果が出るというのがこの例でよくわかります。

ここから先の話は少し複雑になりますが、スウェーデン側の対応について考えてみたいと思います。スウェーデンは国内製の百日咳ワクチンを当初使っていました。外国で流通しているものに比べ品質が劣るといのが定説でした。小児科医が中心となって国がワクチンをさせるように求める運動が起こりました。旧来のやや粗悪なワクチンを、あるいは新しい A セ

ルワクチンの製品化を待ってそちらを、と専門家の間でも意見が別れました。この調査にかかわった国民は新しいワクチンについての知識を得るに至りましたが、実験参加を決めた時点でいろいろな選択肢を知らされたことではなかったのです。スウェーデン国内での百日咳発症率は国を挙げてワクチン投与を行っている隣国のノルウェーと比べると格段に高く、実際この時期たくさんの子供がかかっています。ワクチン導入は当然の決断といえます。以上、国によって事情が異なり、許可の決定にもかかわってくる、という例でした。

今からお話したいのは国際的な実験調査が避けて通れない諸問題です。経済格差によって起こってくる事柄なのですが、四つの項目に分けて参加する国の国民の所得の違いから発生する問題に焦点を当ててお話をいたします。特に最近事例の枚挙に暇がないほどですが、富める国と貧しい国があれば避けがたいことばかりです。一つ一つ詳しく分析する時間はありませんので、全体をご紹介します後、いくつかの項目に絞って説明いたします。

出版物などによく見る「医療水準差の問題」がまずあります。実験手法、調査対象となる治療法の選定に深くかかわり、私たちがこのワークショップで勉強した母子間の HIV 感染予防が、これにあたります。

次は「付随疾病治療の問題」です。付随疾病とは調査対象となっている種類の病気や症状とは別に参加している患者が何らかの疾患を抱えている場合、研究者側にこの治療義務があるかどうかということです。国が豊かであれば社会保障によってそういった疾病は治療されて当然と考えるところですが、貧しい国々においてはそのようには考えられません。そして調査参加中になんらかの病を得た場合、研究者は治療する義務があるのか、という疑問です。

今あげた二つの項目は実際に調査実験が行われ参加者たちの経過を観察している期間に発生してくる事柄です。

ここからは調査終了後のことになります。大きく二つのポイントに分けることができますが、まず調査実験が終了した後に、研究者には対象疾病の治療を続ける義務があるのかということです。試薬によって行われていた疾病の治療はそのまま続けるべきなのでしょうか。HIV に対する新薬の実験調査の例を見てみます。レトロウィルスの効果を見る実験では通常参加者は新薬投与に当たって支払いをすることはありません。出資会社の負担になります。臨床的に効果が証明され、実験を終了し、結果が出ますと参加者はどうなるでしょう？普通なら、それぞれの国の医療制度で残りの治療が継続される場所ですが、

制度の遅れている国ではレトロウィルス治療を一般の国民が受けられるとはいいい難い状況です。研究者は実験終了後の患者の治療にまで責任を持つべきなのではないでしょうか？ただ単に「これこれの薬の投与を受けなさい。」というだけですむのか、そこが問題です。同様に実験終了時、付随的疾患の予後も研究者が責任を持つところでしょうか？

さて最後の項目ですが、研究をおこなう国における医療事情への対応です。調査実施国の医療保健事情をうけて研究者は調査実験手法に手を加えていくべきでしょうか、それとも当初出資国からの要請のあったとおりで、現場のあり方に左右される必要はないのでしょうか？臨床実験調査は、本来出資国の利害に合わせて行われます。国際協力プロジェクトなどに関する文献を見れば、はっきりしていることですが、時としてどのような立場をとるかによって議論する余地が出てきます。時間的にもあまり余裕はありませんが、HIVの母子感染に関してぜひ一言申し上げたいと思います。

この問題に関しては、参加者のどのグループにどのような治療を施すかがポイントになってきます。もちろん大原則は「すでに確立した効果的な治療方法があるならば、対象グループにはその方法を使って治療をし、大砲のグループに、実験用の新しい薬剤を用いた治療を行う。」ということです。かかわってくる症状が軽微なものの場合、例外的に必ずしも祖に必要がないこともありえます。たとえば鼻水止めとして新たな抗ヒスタミン剤を開発するとき、既存の抗ヒスタミン剤に変わりプラセボ投与グループとの対比を用いることはそれほど問題にはならないでしょう。インフォームドコンセントによって「五割の確率で何の効果も内儀約を投与される可能性があるが、これに賛同し参加するか？」という項目を加えます。通常は問題ないと考えてよいはずですが。

では、次の場合ではどうでしょう。新しい血圧降下剤の試験にあたり、やや高血圧気味の対象者に数週間に渡って、半分はプラセボを、残り半分は新薬を投与するというものです。倫理的に許されるでしょうか。多くの人は、問題なしと判断するかもしれません。高血圧の症状も軽い対象者で、数週間という限定した期間ですから血圧上昇もわずか、と判断できます。

もう一つ段階を進めます。軽度のうつ病など心療内科的疾患では、同様のことが許されるでしょうか？きちんと経過観察をすれば、問題なしと考える人もいるかもしれません。プラセボ投与グループとの対比という形で新薬の効果を見ることは科学的にもより明確な結果を得る手段であり、そのため、できればこの手段を用いたいところですが。旧来の薬剤に対しての

データとして新薬の効果を見た場合、さまざまな成分に対する人体の反応も多様なため、対プラセボほど明確なデータを得ることは難しいのです。必要に迫られればプラセボ使用も致し方ない、というのが大多数の意見です。けれどもその意見に従って一部の参加者の生命にかかわる事態に陥るということはないかが問題です。これが日本で行われる調査ならば、万が一の対処ができると想定し、誰もその権利をそがれることはないとしても、経済的な状況から、万が一の対処ができない国での調査となった場合、同じ調査を行うにしても問題になります。それこそが今扱っている問題であり、ワークショップでHIV母子感染の例をとって学んだケースに相当するのです。HIV母子感染ではすでに確立した「長期AZT投与方法」と呼ばれる治療方法があります。妊娠期間中に13週間にわたる期間母体にAZTを投与し続け、分娩時も同様に点滴で投与し、新生児にも新たにAZTを投与するというものです。これにより、約3割であった母子感染率が1割以下という大幅な減少を見たのです。この方法は短期間で一般化しましたが、また同時に条件が整っていないと実施は難しい治療方法だということも明らかになりました。設備などのインフラが整っており、複雑な治療経過を管理できる人材がいなければ無理なこと、いわば先進国向けの治療でした。

そこですぐに、HIVが本当に深刻な問題になっている場所で手軽に安価にできる治療法の開発が急務とわかったのです。初期にはアフリカ諸国やタイでより短期間で実施可能な治療法の開発研究が行われました。そして、タイでの研究を除きほとんどすべてがプラセボを使用した実験だったのです。新しい治療法に対して、旧来の治療法を採用して両者を比較すべきとした人々から非難の声が上がりました。これに対し、調査実験を擁護する人たちは「プラセボによるデータは同じ国民の将来の医療にとって必要な科学的事実」と主張しました。対プラセボでなければデータは無意味とも言ったのです。彼らの主張が正しいとなると、プラセボを使った検査の是非が大きく変わるようになります。

以上のような条件の下に「科学的な裏づけのため」の手段として是となるか、非となるか議論を試みることができます。また、そのデータが将来の医療に役立つのかという部分にも疑問の声が実際に上がりました。

驚くべきことは、実際に国際医療のガイドラインや規定を見て、「その時点で確立した効果的な治療方法があれば、それと、新薬との比較対象という手法で調査実験をするべき」という大原則になんらかの「例外」を設けることが必要、という主張が多数聞かれたことでした。そしてそのためにはいくつかの条件をクリアしていること、としたのです。条件とはそれぞれ

以下のとおりです。初日の枠組みの項目と重なりませんがあげておきます。

- ① 実施しようとしている研究に科学的な意義があること
- ② 調査実施国内に還元できるようなデータ採取のための科学的に適切な手法がとられていること
- ③ 参加者が、調査参加により本来受けるべき治療を阻まれることがない。

以上の三つの条件を満たしていれば、ヘルシンキ宣言を除くほとんどの国際条項、ガイドラインに対して例外を作ることができるのです。反対者がいないわけではありませんでしたが、以上の考え方は実に多くの研究従事者によって支持されたのです。実際に発展途上国で研究を行い、環境が整備されていない状況を知る人たちによって「真に有益な治療法を発見するためには例外は必要」とされたのです。これは特記すべきことと私は思います。

次の項目に移る前にご質問はありませんか？ ここまでかなり複雑で広範なテーマをごく浅く広く紹介し、議論に値する項目をいくつも飛ばしてきたように思いますが、興味がおありのかたは、ぜひ、CD に記載の関連文献をお読みください。ここで簡単にですが御紹介したような事柄は、実際に発展途上国での調査研究を行えばすぐにでも直面する問題なのです。ぜひ、留意しておくべきものです。

先ほど述べました「例外」を認めるかどうかで、倫理委員会が許可を与えるかどうかが変わってくるような例をいくつか挙げたいと思います。

まず現行の HIV 治療に対して、少ない費用、設備で実施可能な「簡便な代価治療」を導入するための調査がそのひとつです。「Viral Load 測定法」と呼ばれる現行の方法は投薬種類の変化とそれによる Viral Load 値の推移を測定し、最適な投与薬の組み合わせを見つけ出すというものです。発展途上国にこのまま持ち込むには人材、資金、設備どれをとっても十分な環境は整いません。これに変わる、もっと手軽に安価にできる方法が必要になります。そこで考え出されたのが、リンパ球の総数を測定しそのデータで代用するというものです。調査手法としては、Viral Load 値と一緒にリンパ球の総数（非常に測定が容易）を比べるのですが、大原則「すべての参加者になんらかの治療が施されるべし」に例外を認めた場合、この手法はよしとされ、例外を認めなければ手法は不可となります。

次の例も HIV 母子感染予防にかかわるもので現在調査実行中です。妊娠期間、分娩時の新生児への感染防止はすでに有効な方法があることがわかっています。出生後は母乳による感染の可能性が残ります。先進国では、粉ミルクへの切り替えなどで解決し

ます。ほぼゼロにまで感染率を下げることも可能ですが、より貧しい地域では文化的な背景などを切り離しても、清浄な水が確保できるかどうかネックになります。常に清浄な水が潤沢に手に入る環境でなければ、乳児への粉ミルク投与は劣悪な水質による感染症の危険性と隣り合わせです。赤ん坊は、感染源となりえる水で作った粉ミルクを飲むことで大きな危険にさらされるのです。HIV 感染の危険に比べても、こちらのほうがはるかに感染率が高いと見てよいでしょう。清浄な水の確保が難しい発展途上国では通常粉ミルクではなく母乳育児が一般的なのはこのため、結果的に子供たちは守られるのです。調査実施国の保健環境を向上させるのにデータ結果が貢献すること、調査手法がその国の事情に合っていること、という実例を見てきました。医療基準の差によってある地域で実施すべき手法とそうでないものがあるのがお分かりいただけましたでしょうか。

二つ目の付随疾病治療の問題は、今回割愛させていただきます。あまり取り上げられることのない問題で、文献も少ないのですが、NIH で私どもがガイドラインを策定しています。

次に調査実験終了後に治療を続けるべきかどうかという問題です。ヘルシンキ宣言では、終了後も利用を続行するのが大原則としています。

宣言文の文言では「ある疾病の調査研究に参加したすべての患者は研究終了後も入手可能なあらゆる予防、診断、治療の方法を保証されるべきである。」とあります。ある患者が、調査に参加して、結果試薬が有効とわかったならば、研究者、出資者他の研究関係者は参加した患者のすべてが治療の手立てを受けられるようにしなければならないとしています。これが大原則ですが、一つの疑問は「誰が責任をもつのか」という点です。大原則を見る限り、責任者は特定できません。研究者は独自に資金を持っているわけではなく、資金は出資者から出ます。出資側は「研究に出資はするが、治療に出資はできない。なぜその後何十年にも及んで資金提供しなければいけないのか」と主張するでしょう。研究出資という行為が医療行為全体への出資を見込んだものに変わってくるかもしれません。

各国の厚生省が当然請け負うべきこの責務ですが貧しい国に限っては政府にも資金がなく研究側としても何らかの手立てを打つことを考えなければなりません。この責務を負う専門の国際団体、コンソーシアムが設立されることが最もよい解決法と思われる。

もう一つの疑問は「倫理委員会のすべきことは何か」ということです。申請される研究計画を前にして

研究終了後のあり方に対しどう構えていけばよいのでしょうか。計画はどこまで具体的であるべきか？単なる覚書程度でよいのか、研究者側の善後策を羅列しただけのものでよいのか。金融機関に資金を用意して調査終了後の治療に流用すべきなのか？法律を作ればよいのか？申請許可する前に把握しておくべきことは？

このような数々の疑問に対して統一した答えはまだありません。より明快な方針を打ち出そうと専門誌や世界保健機関開催のさまざまな会議でまさに今意見が交わされているような事柄です。合衆国の感染研は独自の方針を持っており、後日手渡しの CD にこれが乗っていますのでご覧いただくとわかりますが、決して十分とはいえないものなのです。研究者に対して、「この問題を考慮しその結果を記述するべし」としているだけです。たとえば記述内容が「最善を尽くしたが、何の手立ても得られなかった。」と書いたとしても、この方針に沿った形ではあるのです。これでは不十分という批判はすでにあがっています。すくなくとも HIV 関連に限っては、インフォームドコンセントの調査手法の項目に終了後の治療アクセスに関する文章が必ず載せられます。よく見られるスタイルは「調査研究終了後は研究実施者と契約をしているこれこれの診療所で合衆国（あるいは国際団体）出資による契約で合意された治療が免疫抑制治療の国家政策の一端として全研究参加者に続行されるので、これを利用することができる。」といったものです。けれども何もなかった 4 年前に比べれば、この項目に一考の余地があり、調査が終了したとたん、何の治療手段もないところに研究参加者が放置されてしまうという状況からは一歩前進といったところではないでしょうか。これが三つ目の項目です。

最後に研究をおこなう国における医療事情への対応です。ヘルシンキ宣言では「実施される調査研究の結果が実施国の国民を利するものでなければ、正当とはいえない。」とあります。その国の医療保健事情を考慮して研究を実施しなければなりません。これが結論であり、ヘルシンキ宣言の立場でもあり、そこに矛盾はありません。

が、ここで、この大原則に絡んだ複雑なケースを 3 件見てまいりたいと思います。スライドにも載っているとおりです。これらを見ると、原則と、他の事情が微妙に矛盾を引き起こしているのがよくわかり、検討事項としてぜひ取り上げたい内容が含まれています。

一つ目のケースは数年前に実際に行われた調査です。ある製薬会社が HIV 治療薬のいわゆる抗免疫剤治療とカクテル療法研究のため、アフリカへ飛び発症例の多い南アフリカでの調査実験を試みようとなりました。ヨハネスブルクにあるウィッツウォータスラ

ンド大学の倫理委員会は、しかしこの申請を却下します。委員会は「研究終了後に、抗免疫治療が全参加者に対して続行される保証がない限り許可できない。」と主張しました。製薬会社はこれに対して「何十年にもわたり、高額な薬剤を提供することはできない、としました。特にカクテル療法では自社製品だけでなく高額の他社の製品を使用することがわかっていたからです。条件が合わない限り南アフリカでの調査実験はなし、ということで決着がつこうかとしていた時、地域のエイズ活動団体から「ぜひ許可を出してほしい。調査が行われない限り手に入らない（当時）治療法に短期間でも恩恵に浴することができるなら、それで助かる命があるはず。たとえ数年間のことであっても、調査が実施されていない現状よりははるかによい。調査手法は万全ではないことは承知している。が、現行の医療制度で手に入らない治療法が手に入るのであれば」と倫理委員会に対して強く要請したのです。ここでわかるのは、倫理委員会の立場、「研究終了後の治療の続行」を一方に、エイズ活動団体の主張を他方にして葛藤があるということです。南アフリカにおけるエイズ活動団体は法改正のためのロビーイングなどを行う強力な知識層の団体で「申請却下を撤回せよ」という圧力をかけたわけです。いかがでしょう、倫理委員会のなすべき決断はどういったものでしょうか？ここに難しさがあります。二つのまったく違った主張の綱引きになっているのですから。このケースも CD で見ることができ当時の「ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル」は特集を組んで倫理委員会会長からその主張をエイズ活動家代表からもまた見解を取り付け、他にも製薬会社側のコメントなど 5,6 名の立場を違えた筆者による記事を載せました。当時の逼迫した状況がお分かりいただけたと思います。

次はいわゆる「アウトソーシング」のケースで、インドで実施されたものですが、現行の血圧硬化剤を改良した新薬のテストでした。その安全性が保証済みのものです。製薬会社がインドをフィールドにしたがったのはまず先進国での実施に比べ 2 億ドルのコスト削減が見込めるからでした。しかし、新薬が認可されてもそれはインドの市場ではなく欧米日本などの先進国向けのものでした。研究成果は、調査国のインドに利益をもたらすわけではなく、その実施が優先的に行われる理由はインドにはないのです。もちろん、製薬会社はインドで実施したかった。許可は下りるでしょうか？このケースは保健事情への対応の項目に明らかに反しています。調査だけ行って結果は他国に持っていくのですから。ほとんどの人が疑問視するでしょう。ところが調査研究を実施することで実施そのものが大きく利益を生んでいる、という主張が出てきます。実施に伴うインフラの構築、インド人医師

に対する研修などの人的貢献などが期待できます。薬の安全性はすでに確立していますから、これを行うことで被害は予想されません。実施していけないわけがない。

ここでも最初のケースにもまして多くの人が実施の是非に疑問を感じるころだと思えます。

最後にご紹介するケースは、最も興味深いところと私は考えます。何年か前に実際に申請されたもので舞台はインドネシアです。「マラロン」という製品のマラリア予防効果を調査するためのものでした。マラロンは、その数年前に認可が下りた比較的新しいマラリア治療薬です。マラリア治療薬は製薬会社にとって大規模な市場を約束する種類の薬ではありません。マラリア発症地は発展途上国が多くそこには購買力がないからです。東アフリカでは、マラリア治療薬確保のための募金プログラムがあるほどです。製薬会社が主導するこのプログラムもまた別の理由で合衆国、ウガンダ、タンザニアなどから批判を浴びているのですがそれにはここでは触れません。

製薬会社としては、マラロンの予防効果を何とか証明したいところです。現状ではこれといった予防法はなく、予防効果が証明されるとここに市場需要が出てくるからです。資金を持ち、海外へ渡航する人々、旅行者、従軍などあらゆる理由でマラリア発症の危険性がある地域へ向かう人々がこれを手にすることになるのです。かなりの収益が見込まれるのですから、予防効果の有無の検証には会社は強い興味を示しました。アフリカ諸国で3回調査を行い、その後インドネシアへこれを持ってこようとしていました。

製薬会社の申請内容はマラリア罹患が見られるある島を選んで、プロジェクトチームを送り込みまず、全島民を対象に罹患患者を対象としたマラリア治療を行います。寄生虫駆除なども行って誰もマラリアにかかっていないところからスタートします。それから島民を二つのグループに分け、一方にマラロン、もう一方にプラセボを投与します。一定期間の経過観察を行って、それぞれのグループのマラリア罹患率からマラロンの予防効果を見るというものでした。島には24時間常駐の担当医が配備され、研究調査のためのインフラが完備され、マラリアと思しき症状が出ると24時間以内に治療が受けられるのです。安全は保証されていました。この病気をご存知の方には余談になりますが、マラリアは早期治療がすべてといってもよく、早く対処すれば危険な病気ではないのです。感染後の治療の遅れが命取りになるのです。製薬会社の主張は万が一対応が遅れた場合でも救急の輸送手段を確保して合併症などに対応できるとのことでした。

ジャカルタの倫理委員会はこの申請を却下します。インドネシア国民ではなく欧米などの外国人がアフリ

カや東南アジアのマラリアのある地域に行く際に安全であるように新薬という利益を提供するためにこの国の貧しい人々が利用される実験と判断したのです。そしてここでも南アフリカでのケースと同じ反応が市民からありました。指定地域の市民の代表がこの知らせを聞き倫理委員会に対して異議を唱えたのです。「ぜひ調査を許可してほしい。ジャカルタに住んでいるあなた方にはこの事情はわからないだろう。マラリアはここで起こっているんだ、そちらでは医療制度も完備しているだろうが、こんな貧しい地域ではそれも難しい。たとえ3年間という決まった期間でも先進の医療が受けられる、調査さえ許可されれば。新薬投与を受ける島民だけでなくもう一方のグループにも治療は施される。研究チームはかれこれ10年以上にわたってこの島でさまざまな研究調査を行っており、われわれは研究者の信頼し、彼らに協力してきた。われわれに大いなる貢献をしてくれる彼らの調査を許可してほしい。申請を却下することで、マラリアで人が死ぬことをあなたたちは許していることになる。」

もし皆さんが委員会のメンバーだとしたら、調査実施地からこのような声にどう対処しますか？ここに葛藤があるのがよくお分かりいただけると思います。地域の医療ニーズに対応すべしという項目と調査研究の実施そのものが実施地域とその人々へもたらす利益という二つの間にある葛藤です。そういった利益というのは現地の人々にとっては重要なものであることが多いのです。私の話はここまでにしたいと思いますが、いまだに議論は続いており、一致した見解には至っていません。投票を行ってもほぼ半数が許可、半数が却下でやはり決断を下せないのです。多数者の合意する結論はこの件に関してはまだ出ていません。

ご清聴ありがとうございました。

参加者によるトレーニングコース評価

今回のような基本的な原理をわかりやすく解説してもらえる機会は非常に貴重であったとの感想が多かった。また教える側もこのような雛形が使用可能であれば迅速に調査活動の準備ができるものと考えられる。

C. 結論

本教材は危機管理に携わる専門家のためのブリーフィングに大変有効である。

E. 考察

1. 本教材の実効性

前年度は主に調査対象となるコミュニティの人たちを対象にした倫理教材の作成を行ったが、

今年度は調査に携わる専門家あるいはプランニングする側の人たちを対象にしたコースのための教材作りを行った。ここで説明される倫理問題は非常に普遍的で国際的なルールに基づいた考え方によって討論されているので、外国での活動にもすぐに活用できるものと思われる。実際にこの教材を軸にさらに具体的な事例を重要な項目ごとに盛り込み、ワークショップ形式で教育を行い、グループ討論などを行うことによってさらに理解を深められることが確かめられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（論文発表）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在出願予定はない。

研究成果の刊行に関する一覧表

なし