

# 倫理審査専門職CReP・ネットワークシンポジウム

－ 話題提供 －

## ヘルシンキ宣言と“汚れたデータ”をめぐる議論

2024年3月24日

井上悠輔

(東京大学 医科学研究所・公共政策研究分野)



THE INSTITUTE OF  
MEDICAL SCIENCE,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

# 日本の医学研究とヘルシンキ宣言

- **医薬品医療機器法**（治験、運用通知）

2 治験に関する原則的事項としては、次の事項があげられる。製造販売後臨床試験を実施する際も準拠すべきである。

(1) 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び本基準を遵守して行うこと。

(2) 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考量すること。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。

(3) 被験者の人権の保護 安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が最優先であり

- **人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針**（2023）

我が国では、日本国憲法、個人情報保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号。以下「個人情報保護法」という。）、条例、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び科学技術会議生命倫理委員会における「ヒトゲノム研究に関する基本原則」（平成 12 年 6 月 14 日科学技術会議生命倫理委員会決定）に示された倫理規範等を踏まえ、平成 13 年以降、関係省庁において関係指針<sup>\*</sup>を順次定めてきた。加えて、研究対象及び手法の多様化並びに生命科学・医学及び医療技術の進展に伴い、規制範囲や方法等について継続的な見直しを行っている。

近年、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の両方に該当する研究が多く行われ、また、両指針に定められている手続に共通点が多いことから、令和 3 年に、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にヒトゲノム・

# 世界医師会ヘルシンキ宣言



- ニュルンベルク綱領を踏まえつつ、世界共通の被験者保護に関する医師間での共通理解をめざす
  - **改訂**を重ねる（2013年版が最新）
  - 後に研究に関する他の医療者・研究者全般へも遵守を呼びかけ
- 世界医師会（World Medical Association）
  - 1946年設立
    - 日本はドイツと共に5年後に参加
  - 1964年 「人対象実験に関する倫理綱領」採択
    - 採択地の都市名をとり、以降「ヘルシンキ宣言」



# 宣言の構成(2013年改訂版)

序文 (1~2)

一般原則 (3~15)

## 各論

- リスク、負担、利益(16~18)
- 社会的弱者への配慮(19~20)
- 科学的要件と研究計画書(21~22)
- **倫理審査委員会(23)**
- プライバシーと秘密保持(24)
- **インフォームド・コンセント(25~32)**
- プラセボの使用(33)
- 終了後の措置(34)
- **研究の登録と結果の刊行および普及(35~36)**
- 臨床における未確立の治療(37)

# 非倫理的な研究「成果」の取り扱いをめぐる議論

- **世界医師会ヘルシンキ宣言**

- 「倫理原則に反した研究成果は刊行のためにアクセプトされるべきではない」(1975→現在)

- ゼロトレランス方式？ 80年代のアメリカにおける被験者保護論の影響

- 「非倫理的な研究に基づく成果は出版されるべきではない。・・・非倫理的な研究の成果の出版を抑制した結果として、使えるデータが制限されることになろうとも、そのまま刊行することによる道徳面での損害のほうがはるかに重大な問題である」(ビーチャー, *H. N Engl J Med* 1966; 274:1354-1360)

# “非倫理的な研究”の成果は使ったらダメなの？

SCIENCE IN JAPAN

## Paper Retraction Puts Focus on Informed Consent Rules

Stung by a front-page newspaper exposé of an alleged lapse in research ethics, officials at the University of Tokyo's Institute of Medical Science are planning to overhaul efforts to educate researchers on ethics rules and tighten internal review and compliance procedures. At the same time, scientific journals are getting stricter about documenting the fact that human studies have undergone ethics review.

“What we learned is that periodic educational efforts to raise everyone's awareness of clinical research ethics guidelines were insufficient,” says Motoharu Seiki, the institute's dean.

The incident centers on a group led by Arinobu Tojo, who works on molecular therapies for leukemia. The group retracted a paper on acute myeloid leukemia by Sei-ichiro Kobayashi *et al.* that was published online on 21 May and in the 1 July issue of *Haematologica*. An investigation determined that a statement the authors made to the journal that the study had been approved by an institutional review board (IRB) was erroneous (*Science*, 18 July, p. 324).

Seiki says the group



Cold case. Research on archived human tissue, shown in this stock photo, has created an ethical

*Investigative Medicine*. They reported that 83% of 101 English-language medical journals surveyed require ethics committee approval of human research in their instructions to authors, up from 47% of 100 journals surveyed in 1995. A 2007 survey of 85% ask for a statement from authors attesting to ethics review.

Journal editors' responses were mixed on the issue of requiring such statements from authors, as opposed to requiring them from themselves. In an e-mail to *Science*, Margaret Winker, president of the World Association of Medical Editors and president of the *Journal of the American Medical Association*, said that at a recent forum, “many members felt that the lack of input from the IRB is a major issue against false claims.” Dellavalle, on the other hand, believes requirements should state that they should be consistent with ethical review and filtering out improperly con-

Normile D. *Science in Japan*. Paper retraction puts focus on informed consent rules. *Science*. 2008 Jul 25;321(5888):474.

同意取得要件を満たさない研究成果論文について、論文自体を撤回する対応が検討された（実際に撤回へ）



科学不正・妥当性の問題での撤回  
↑ ↓  
「倫理的な要件」違反についても同様に撤回の対象とすべきかどうか？

# 対立する意見：汚れたデータ (“ethically tainted data”)



Beecher H.K.  
(1901-1976)



Callahan D.  
(1930-)



Katz J.  
(1922-2008)



Levine R.J.  
(1934-)

Inoue Y, Muto K. Noncompliance with Human Subjects' Protection Requirements as a Reason for Retracting Papers. Account Res. 2016;23(2):123-35.

## 使用に反対：ヘンリー＝ビーチャー

「こうした発表は認められるべきではない」

(N Eng J Med 1966; 274:1354-1360)

- 研究は開始時点で倫理的でなければならず、発表によって事後的に倫理的になることはない
- 非倫理的な研究成果の発表を認めないことが、非倫理的な研究を思いとどまらせることになろう
  - 「非倫理的な研究成果の出版を抑制することによって、公開されるデータが制限されることになろうとも、刊行することによる道德面での損害のほうがはるかに重大な問題である」



# 非倫理的な研究にもベネフィット？



## アメリカ医師会『非倫理的な研究による情報の取扱について』

(Council on Ethical, and Judicial Affairs, American Medical Association. Report 89, American Medical Association, Chicago, 1998. 1998 June.)

- 「**倫理的な不正が、信憑性のない知識を生み出すとは必ずしも限らない**」
- 「歴史上、非常にたくさんの医学的な知識が、現在の倫理的基準に照らせば不正に該当するような手法や環境において生み出されてきた・・・臨床研究に関する倫理的な指針は重要だが、一方、**非倫理的な研究活動に由来するデータも依然として医学界にとって注視に値する**」

## CIOMSガイドライン「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」

－国際医学団体協議会（2002）

- 倫理問題を有する成果の刊行の拒否や論文撤回の決定に当たって、「研究者や依頼者が違反したということだけでなく、**研究から利益を期待していた社会の一部からも利益を奪うかも知れない。刊行拒否・撤回が孕む影響についても熟慮する必要。**」(指針2注釈)

知識をめぐるルール：被験者、社会・世代

# The surgeon had a dilemma only a Nazi medical text could resolve. Was it ethical to use it?

By SHARON BEGLEY @sxbegle / MAY 30, 2019



German troops and artillery parade through the streets of Vienna, after Hitler had entered the city, March 1938.

LONDON EXPRESS/GETTY IMAGES

The surgeon needed to call a time-out. She had already cut into the patient's knee for what she thought would be a technically challenging but straightforward operation: freeing a nerve that had gotten so badly pinched after several knee replacements that it was causing unbearable pain. If the surgery didn't work, the 50-year-old patient told Dr. Susan Mackinnon of Washington University in St. Louis, she wanted her leg amputated.

# EPA Bars Use of Nazi Data

Environmental Protection Agency (EPA) Administrator Lee Thomas last week barred the use of human data from Nazi experiments in assessing the risk of a hazardous chemical now under regulatory review.

Thomas's decision came after he received a letter signed by 22 agency scientists protesting the use of the information. The incident has touched off a dispute among EPA scientists and others about the ethics of using the results of the Nazi experiments and, also, about the scientific quality of the studies.

EPA is currently considering air pollution regulations on phosgene, which is widely used in the manufacture of pesticides and plastics. A billion pounds of phosgene is produced annually in the United States. As a part of the agency review, EPA scientists have been developing a new mathematical model to analyze how different doses affect the lungs. Scientists in EPA's pollution assessment branch pro-

posed using the Nazi environmental consu with the firm to dev firm for consideratio

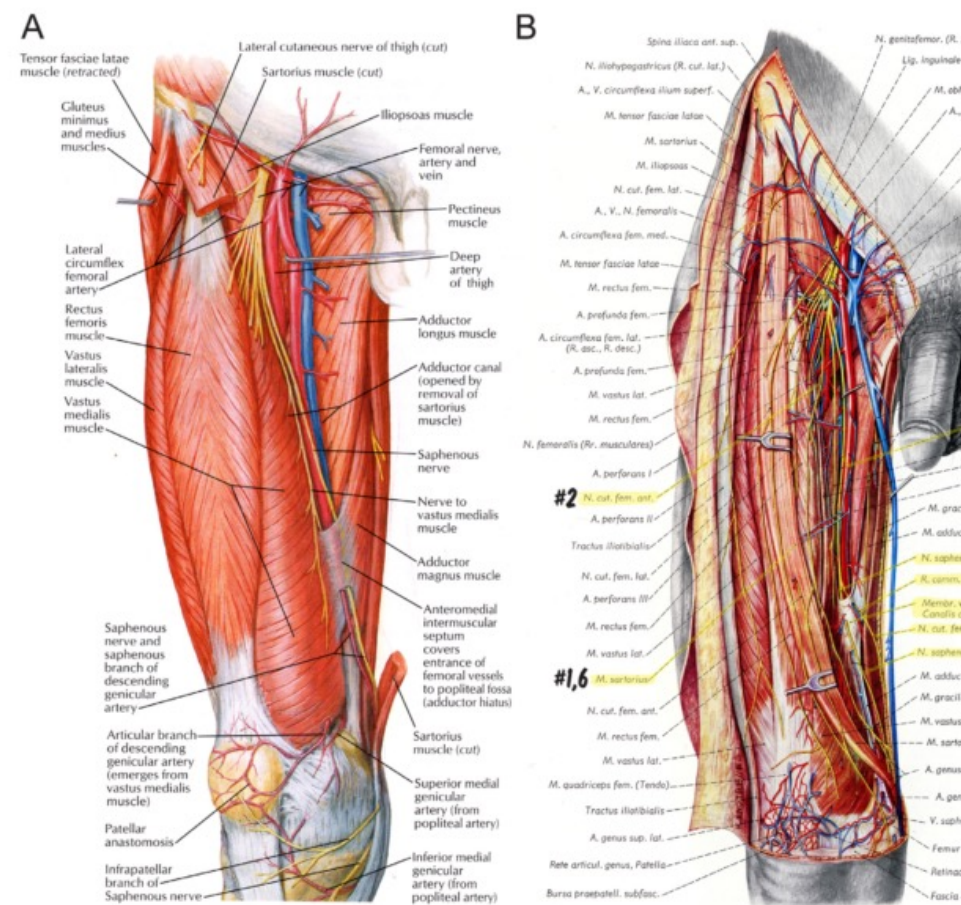
In assessing risk, s fects on people. Hu phosgene, the Nazi the existing anecdot denberg, the EPA p

The Nazis conduc dote to phosgene, w zymes in the lungs, The Nazi's reports a France when they w

Judith Bellin, an l "valucless" with reg counts, she asserts. T in a weak and under measured. Different of the subjects were "fiddled with the da

40 are mentioned in Vandenberg says, well designed, but o ment. They obvious provided dose-respo

Todd Thorslund



## 参考：強制収容所での「低体温実験」

- 空中戦で撃墜されパラシュートで脱出した後、北海に落ちたパイロットは、冷たい海水にさらされて凍死することがありました。そこでドイツ空軍軍医中佐G. A. ヴェルツ医師はラッシャーと協力して、低体温状態に陥った人間を蘇生させる実験を、ダッハウ強制収容所で1942年の8月頃から1943年の5月頃まで行いました。
- 囚人たちは、耐寒飛行服を着せられて氷水のタンクに3時間漬けられるか、凍てつく戸外に裸で9時間から14時間さらされたあと、さまざまな方法で体を温められました。被験者の体温測定や血液の採取が行われ、死亡した被験者の解剖も行われました。  
↓
- 戦後、これらの成果は、「低体温症」研究に「資する」とされ、50～80年代にかけて繰り返し引用（非人道的？人命を救う？）

# 倫理的手続きに反した研究結果をどう取り扱うか？

- そもそも論：倫理的に雑な研究は、科学的にも結構雑だったりする。倫理面で問題があった論文もよく調べると、問題の本丸は科学不正だったりすることもある。
- 倫理的に違反があったとしても、重要な研究成果というのものもあるかもしれない。むしろ知識としては貴重ですらあるかもしれない。倫理指針の遵守を呼びかける立場からするとあまり言えないことではあるけども・・・。
- 倫理指針も実にコロコロ変わる。あの時違反でなかったものが、今は違反だったり。その逆もあり得る。厳密に考えるべきだろうか？（幹と末端の意識づけ）
- 指針の規定が細かすぎて、知らず知らずに指針違反していることもあるかも。そもそも指針からの逸脱はどこまでが問題で、どこからがそうでないのか？

## 2.2 Monitoring the Use and Application of the Declaration of Helsinki

Under the new Strategic Plan 2020-2025 the Secretary General is asked to monitor developments in clinical/medical research and to report back to the Council on ramifications for the [Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects](#) as the global core policy on research ethics.

In various conferences, articles and public statements, different areas and existing potential deficits of the DoH were discussed and new ones arose in the context of vaccine testing during the COVID-19 epidemic. Some of the topics that point to the need for a revision of the DoH are, for example,

- Patient driven research
- Undue patient pressure
- “Open Science” approaches
- Inclusiveness of research
- Prevention trials and the concept of “vulnerable” groups vs. “concerned” groups
- Real world data use for control groups
- Coherency between the Declaration of Helsinki and Taipei
- Adaptive trial designs
- Branched trial designs
- Dynamic consent
- Challenge trials
- The persistency of ethical standards during pandemics
- The abuse of paragraph 37 on compassionate care
- Placebo use
- Different standards for emergency authorizations
- Consistency of language use in the Declaration of Helsinki and other key WMA policies



**THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.**

**Activity Report to the  
218<sup>th</sup> WMA Council Session  
(October 2020 – September  
2021)**

- 臨床試験の手法
- リアルワールドデータ活用への影響
- パンデミック対応（チャレンジ試験を含む）
- 緊急事態下での異なるリスク基準の採否
- 同意
- 患者参画・・・