

プラセボ対照試験の倫理： COVID-19パンデミックの経験を含む歴史的 분석*¹

Ethics of placebo-controlled trials: Historical analysis including experiences during the COVID-19 pandemic

Chieko Kurihara¹⁾ Dirceu Greco²⁾ Ames Dhai³⁾
Takeo Saio⁴⁾ Hiroe Tsubaki⁵⁾

- 1) Kanagawa Dental University, Yokosuka, Kanagawa, Japan
 - 2) Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
 - 3) School of Clinical Medicine, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Gauteng, South Africa
 - 4) Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital, Shizuoka, Japan
 - 5) The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan
- ※ Correnponding author. e-mail: chieko.kurihara@nifty.ne.jp

訳 栗原千絵子 (神奈川歯科大学)

齊尾 武郎 (フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科；K&S産業精神保健コンサルティング)

Translated by

Chieko Kurihara, Kanagawa Dental University

Takeo Saio, Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital;
K&S Consulting Office for Occupational Mental Health

© 著者, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2023の独占的ライセンスに基づく。

C. Kurihara et al. (eds.), *Ethical innovation for global health: pandemic, democracy and ethics in research*.

<https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-99-6163-4>

*¹ 訳注：本稿は下記論文の著者による和訳であり、和訳の公表は著者と出版社の契約で著者の権限の範囲とされており、訳者以外の著者もこれを了承している。

Kurihara C, Greco D, Dhai A, Saio T, Tsubaki H. Ethics of placebo-controlled trials: historical analysis including experiences during the COVID-19 pandemic. In: Kurihara C, Greco D, Dhai A, editors. *Ethical innovation for global health: pandemic, democracy and ethics in research*. Springer; 2023. p. 195-224.

なお、世界医師会『ヘルシンキ宣言』各版の和訳は日本医師会訳（2024年4月最終閲覧）によるものとし、文脈により一部訳文を変更している。

抄録

「証明された介入が存在する場合のプラセボ対照試験」の倫理的正当性は、生命倫理における正義の原則の要諦となる問題である。1980年代にHIV/AIDSパンデミックが発生し、1990年代半ばにHIVに対する有効な治療薬が発見され、プラセボ対照試験の問題は国際的論争を喚起してきた。この課題は、COVID-19パンデミックの際に、国際的コミュニティがグローバルな連帯と協力を呼びかけ、特定の疾患を克服しようとした経験の蓄積を踏まえて再検討する必要がある。

研究参加者の権利と利益が科学的な目的よりも優先するという世界医師会『ヘルシンキ宣言』の中核的原則によれば、「証明された介入が存在する場合のプラセボ対照試験」を正当化することは、例え害のリスクの上限が規定されているとしても、適切ではない。比較臨床試験の許容条件は、試験対象である新規の介入と、グローバルな視点から安全かつ有効であると評価されている介入との間の「臨床的均衡」とすることが望ましい。試験的介入の比較対照は、研究実施地域で経済的に入手可能な介入とすべきではない。

すなわち、倫理原則は達成すべき倫理的及び社会的価値の観点により明確にしなければならず、実現可能性によって規定されるものであってはならない。この原則を実行できるように研究方法を洗練させることは、地球規模のパンデミックを真に克服するために不可欠である。

本章では、これらの論争の歴史を辿り、国際的な規範文書を分析した上で、プラセボ対照試験の倫理原則を明らかにする。

キーワード

プラセボ対照試験, 臨床的均衡, 人間の尊厳, 医療倫理, 搾取

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2024 ; 52(1) : 133-59.

1. 緒言：問題の焦点

世界医師会 (WMA) の『ヘルシンキ宣言』(DoH) は、1964年に初版が採択され、最新改訂は2013年¹⁾であり、2024年10月に次期改訂が計画されている。1996年以降に入った、証明された介入がある場合のプラセボ対照試験についての条文は、1980年代以降のHIV/AIDSパンデミックに際して国際的論争を喚起した。2020年以降のCOVID-19パンデミックでも同様の議論が再浮上した。この2つのパンデミックではいずれも、資源の乏しい状況にある試験参加者がプラセボ対照試験の対象とされながらも、裕福な国では既に利用可能となっている証明済の介入を受けられないことが懸念された。このようにリスクとベネフィットの配分の不均衡が存在するという事実があり、これは確立された倫理原則である「正義」の原則^{2~4)}に反する。最善と証明された介入を、それを必要とする人々に提供することは、「善行」の原則^{3,4)}の要件である。これは、「人格の尊重」³⁾(あるいは「自律性の尊重」⁴⁾)の原則の範囲である個人の同意に委ねられるべき問題ではなく、「人間の尊厳」^{5~7)}の問題であり、それは「人格の尊重」と「健康への権利」^{8,9)}の基盤である。

証明された介入が存在するものの、特定の集団(例えば、子ども、高齢者、妊婦など)に対する安全性と有効性が確立していない状況では、これらの集団に対してプラセボ対照試験を実施することは倫理的に許容される。しかしながら、とりわけ経済的な理由によって、新しい介入を試験する際の対照群に、最善であることが証明されている介入ではなく、プラセボが使用されてきた。最大の問題は、経済的な必要性が倫理原則を凌駕することが許容され¹⁰⁾、功利主義的倫理が個人の尊厳と権利の尊重を求める義務論的倫理¹¹⁾よりも優先されることである。

WMAのDoH及び国際医学団体協議会(CIOMS)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』¹²⁾(最新改訂2016年)(以下『CIOMS指針』)は、広く認められた国際基準である。どちらも、特別な状況でプラセボを許容する可能性を認めており、プラセボ又は最善と証明された介入よりも効果の劣る介入(記述を簡潔にするため、以下では「プラセボ」とのみ記す)を使用する対照試験の参加者の害のリスクの許容範囲を定義している。しかし、プラセボの適切な使用の限界(を示す言葉の選択)は両者の間で異なっている(Table 1)。このことは、論争がまだ解決されていないことを示している。

Table 1 ヘルシンキ宣言及びCIOMS指針におけるプラセボ対照臨床試験の正当化条件 (箇条書きは著者による)

1. 証明された介入 ^a が存在しない場合。又は (OR)
2. 証明された介入 ^a が存在する場合には、
(a) 必要不可欠かつ科学的に妥当な方法論的理由がある場合であって (AND),
(b) 重篤又は回復不能な害の追加リスクがない (DoH) /
最小限を僅かに超えるリスクの増加 (CIOMS)
このオプションの乱用は回避しなければならない。他のすべての原則の遵守が前提となる。(DoH)

^a CIOMSは、DoHにおける「(最善と)証明された介入」の代わりに、「効果の確立した介入」という文言を使用している。これらの文言に対していくつかの解釈が表明されているが、本章ではDoHの文言を使用しており、この文言の違いには焦点をあてていない。

*2 訳注：本稿が掲載された書籍の以下の章を指す。

Kurihara C, Greco D, Dhali A. Post-trial access: historical analysis considering the experience of COVID-19 pandemic. In: Kurihara C, Greco D, Dhali A, editors. *Ethical innovation for global health: pandemic, democracy and ethics in research*. Springer; 2023. p. 225-41. [栗原千絵子, 訳. 試験終了後アクセス：COVID-19パンデミックの経験を考慮した歴史的な分析. 臨床評価. 2024; 52(1): 161-77.]

本章では、プラセボ対照試験をめぐる論争の歴史を振り返り、AIDSやCOVID-19のパンデミックの際に世界全体が経験した正義と不正義に基づき、プラセボの使用に関してグローバルな倫理原則を適用することを提案する。比較対照試験で有効性が証明された介入への「試験終了後アクセス (post-trial access)」を研究参加者に保証するという規範が、プラセボ対照試験をめぐる論争に伴って出現しているが、この課題については次章*²で議論する。

また、本章では、研究者とスポンサーの具体的な責任については焦点をあてない。前提となるのは、いかなる研究も倫理的でなければならず、利益が最大化され、害が最小化され、参加者が搾取されず、研究が公正かつ適正な方法で実施されることを保証するために、倫理エコシステムにおけるすべてのステークホルダーが責任を共有するということである。

2. 人権の基盤と研究倫理規範

2.1 国際規範、そして研究倫理原則の確立

人間を対象とする研究は、科学的知識を生成するために人を利用するものであり、このため人間の尊厳の尊重という意味では、人を目的のための単なる手段として利用してはならないというカントの格率^{13, 14)}に違背する可能性がある。第二次世界大戦中のナチス・ドイツによる残虐な人体実験は、戦後に米国が行った「ニュルンベルク継続裁判」の1つである「医師裁判」で「人道に対する罪」として糾弾された。1947年の判決文では「ニュルンベルク綱領」¹⁵⁾と呼ばれる人体実験の許容条件が明記された。これ以外にも、大日本帝国陸軍による残虐な人体実験が行われ、ハバロフスク軍事法廷で断罪されたが¹⁶⁾、被告人らは実験結果を米国政府に提供することにより免責された¹⁷⁾。このような政治的取引は倫理原則に基づき正当化できない。義務論的な文脈によれば、米国政府の目的に適する手段であるとともに、戦争犯罪者の訴追を免れるという日本政府の目的のための手段と

して、欧米的な理想に資する科学の「ノウハウ」の交換が行われたからである。

第二次世界大戦直後、1946年の世界保健機関 (WHO) 憲章で健康に対する平等な権利を認め⁸⁾、1948年の国連 (UN) 世界人権宣言⁵⁾では「人間の尊厳」に基づき権利章典を規定した。赤十字国際委員会 (ICRC) によるジュネーブ諸条約は、1949年に戦時国際法に拡張され、捕虜に対する本人利益のない医学的実験を禁じた¹⁸⁾。1966年の国際人権規約⁷⁾は、国連人権宣言⁵⁾を国際化したものだが、同意のない科学実験を禁止している。しかし国連人権宣言も国際人権規約も、研究参加者保護のための包括的な規範を提供してはいない。

第二次世界大戦後も、人間を対象とする倫理的に問題のある研究についての継続的な議論を経て、1964年のWMAによるDoH、1982年のCIOMS指針、1979年の米国政府委員会による『ベルモント・レポート』³⁾が作成された。これらは研究の文脈における国際的倫理規範の標準として広く参照されている。

1996年には医薬品規制調和国際会議 (ICH) による医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP)¹⁹⁾が、医薬品の販売承認のための臨床試験の基準として合意された。

1997年には欧州評議会による『生物学と人権に関する条約』²⁰⁾が、2005年には国連教育科学文化機関 (UNESCO) による『生命倫理と人権に関する宣言』²¹⁾が採択され、生物医学研究における人権の保護と促進の基盤を明確にした。前者は包括的な法的文書だが加盟国にのみ適用され、後者は法的拘束力がなくその範囲は研究に限定されない。

以上の国際的な研究倫理指針においてプラセボ対照試験の課題がどのように議論されてきたかについて、以下に概説する (Table 2)。

2.2 比較対照試験の倫理原則

2.2.1 ヘルシンキ宣言 (DoH)

DoHは、医師の専門職能団体による法的拘束力のない自主的な行動規範だが、最も広く認識さ

Table 2 研究倫理に関する国際文書の特徴とプラセボ対照臨床試験の正当性に関する論点

年	著者／作成者，タイトル（以上太字，略称を含む），文書の特徴，プラセボ対照の正当性に関するポイント（太字）．イタリックは原文のままの記載．
1947	国際軍事裁判『ニュルンベルク綱領』 ¹⁵⁾ ：医師の戦争犯罪の判決文において許容される人体実験の条件が初めて国際的文書として記述された．
1949	赤十字国際委員会『ジュネーブ条約』 ¹⁸⁾ （第二次世界大戦後最初の改正）：戦時人道法は，戦争捕虜に対する本人利益にならない医学実験を禁じている．
1964	WMA『ヘルシンキ宣言』 ²²⁾ （初版）：人を対象とする研究に関する医師の倫理原則に関する最初の国際合意． <ul style="list-style-type: none"> 『ジュネーブ宣言』：「私の患者の健康を第一の関心事とする」 『医の倫理国際綱領』：「医師は，医療を提供するにあたっては，患者の最善の利益のために行動しなければならない」
1966	国連『国際人権規約』 ⁷⁾ ：基本的人権に関する国際条約であり，同意のない科学実験を禁止している．
1975	WMA『ヘルシンキ宣言』 ²³⁾ （第2回改訂）：現在まで継続する下記の基本原則を含む改訂． <ul style="list-style-type: none"> 個々の研究対象者の権利と利益は研究の目的よりも優先する． 新たな方法は「現行の最善の」方法と比較することが望ましい． すべての患者（被験者）に対して「最善と証明された」方法を保証することが望ましい．
1979	米国国家委員会『ベルモント・レポート』 ³⁾ ：米国で発行され国際的に認められている研究倫理の原則． <ul style="list-style-type: none"> 新たな知識の生成を目指す「研究」と個別のケアを目指す「診療」の境界を，両者は「双方を伴って行われることが多い」ことを認識しつつ，明確化した． 「人格の尊重」「善行」「正義」の原則の明確化．このうち「正義」の原則は，不利な立場にある者と有利な立場にある者との間で，研究のリスクとベネフィットの配分的正義における公平性を促進する．
1982, 1993	CIOMS『CIOMS 指針』 ^{24, 25)} （1982年版，1993年版）：開発途上国における研究の視点から，DoHの原則に沿ったガイドライン．
1996	ICH『医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）（E6）ガイドライン』 ¹⁹⁾ ：EU，米国，日本で合意され，現在は世界中で採用される，医薬品の臨床試験に関する国際基準で，DoHの示す倫理原則に従うことが規定されている．
1997	欧州評議会『生物医学及び人権に関する条約』 ²⁰⁾ ：欧州評議会による人を対象とする研究のための包括的な法的規範．
1996, 2000	WMA『ヘルシンキ宣言』 ^{26, 27)} （第4回，第5回改訂）：プラセボ対照の条件は証明された介入が存在しない場合のみということが，1996年版で初めて規定され，2000年版でも維持された．
2000	ICH『E10ガイドライン』 ²⁸⁾ ：比較研究における対照群の選択に関するガイドライン．証明された介入が存在する場合のプラセボ対照許容条件を，重篤又は回復不能な害の追加リスクがないこととした．
2002	WMA『ヘルシンキ宣言』 ²⁹⁾ （第6回改訂）：「明確化のための注記」が追加され，「重篤又は回復不能な害の追加的リスクがない」との接続詞が「又は」とされ「必要不可欠で科学的に妥当な方法論的理由」のみでプラセボ対照が認められることになった．
2002	CIOMS『CIOMS 指針』 ⁴³⁾ （2002年版）：効果の確立した介入が存在する場合のプラセボ対照について重篤又は回復不能な害のリスクが増加しないことを条件とした．
2005	UNESCO『生命倫理と人権に関する世界宣言』 ²¹⁾ ：対象範囲は研究に限定されない．
2008, 2013	WMA『ヘルシンキ宣言』 ^{1, 30)} （第8回，第9回改訂）：「明確化のための注記」の「又は」が「かつ」に修正され，条件が「重篤又は回復不能な害のリスクが増加しない」となった（第33条）．
2016	CIOMS『人間を対象とする健康関連研究に関する国際的倫理指針』 ¹²⁾ （2016年版）：上記条件を「最小限を僅かに超えるリスクの増加」に改訂（指針5）．

れる国際標準となり、多くの国の法律や規制に取り入れられ、学術誌が研究報告を受理する条件に採用されている³¹⁾。また、医師以外にも広く参照されている。WMAは第二次世界大戦直後の1947年に設立され、DoHは1964年に初版が採択された²²⁾が、現在に至るまで、1948年の『ジュネーブ宣言』(DoG)³²⁾(WMAはこれをヒポクラテスの誓いの現代版と見なしている³³⁾)及び1949年の『医の国際倫理綱領』(ICoME)³⁴⁾からの以下に記す2つの原則を直接引用している。戦後、WMAは第二次世界大戦中の医師の非人道的な行為や非倫理的な研究について深く省察した³⁵⁾。当初は法律家と協力して研究の倫理原則を起草しようとしたが、その試みは却下され³⁶⁾、DoHは医師の専門職綱領として採択された³⁵⁾。このため、「研究」と「診療」を論理的に区別しつつも、医療行為における医師の責任を下記3つの原則として明確化したのであった。

- 「私の患者の健康を私の第一の関心事とする。」(DoG 2006年版の第3文。DoHの第3条で直接引用している。)
- 「医師は、医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである。」(ICoME 2006年版の第14文。DoHの第3条で直接引用している。)
- 研究の目的よりも、個々の研究対象者の権利と利益が優先される。(DoHの第8条。否定文を肯定文に言い換えた。)

この基本原則に基づいて、DoHの1975年改訂²³⁾では、比較研究の原則が下記のように規定された。

- 新たな方法は「**現行の最善の**」方法と比較することが望ましい。(II. 2.)
- すべての患者(被験者)は「**最善と証明された方法を保証されることが望ましい。**」(II. 3.)

1983年版では変更はなかったが、1996年改訂では上記の原則に対し、証明された方法が存在しない場合のプラセボ使用を排除しないという記述が追加された²⁶⁾。これは、プラセボ対照試験の乱用に対する警告^{37, 38)}の一方、この当時のDoHと

米国・欧州規制当局によるプラセボ対照の要求との間のギャップに関する懸念³⁹⁾にこたえたものであった。その後まもなく、緒言で述べたように、証明された介入が存在する場合のプラセボ対照試験の適切性をめぐる議論が激化した。1975年版以来の原則は、2000年改訂でも堅持された²⁷⁾。さらに、研究によって証明された介入への「試験終了後のアクセス」を研究参加者に保証するという新たな規範が2000年版で初めて規定された(この課題については次章*2で詳述する)。しかしその後の改訂^{1, 29, 30)}では、上記の中核的原則と矛盾する例外が設けられ、「重篤又は回復不能な害の追加的リスクがない」ことを条件に、証明された介入が存在する場合のプラセボ対照を許容することになった(第33条)(Table 1)。

2.2.2 CIOMS指針

CIOMSは、医師だけではなく、学会、規制当局、製薬企業を含む学術的組織の協議体である。CIOMSは1949年にWHOとUNESCOが共同で設立し⁴⁰⁾、WHOと協力して国連による国際的人権規範を基盤として設立した^{5~7)}。第二次世界大戦中に行われた犯罪的な人体実験を繰り返すことがないように、ニュルンベルク綱領¹⁵⁾とDoHを発展途上国における人間を対象とする研究に適用するプロジェクトにCIOMSは1970年代後半に着手した。また、先進国が主導し資源の乏しい環境で行われる研究(共同研究を含む)での搾取の防止も企図された。最初の指針は1982年に公表され²⁴⁾、続いて1991年に疫学研究のための指針がこれとは別に公表され⁴¹⁾、2009年に改訂された⁴²⁾。生物医学研究のための指針は、1993年²⁵⁾と2002年⁴³⁾に改訂され、最新の2016年改訂¹²⁾では、それ以前は別個の指針であった疫学研究の指針と統合された。1993年の指針では、比較対照試験の患者が最善と証明された介入を受けることを保証するというDoH 1989年版の規定に従うことを推奨していた。ただし本章第3節で後述するように、2002年版ではDoHに先立って、確立された介入が存在する場合のプラセボ対照を「重篤又は回復不能な害のリスクが増加しない」場合に許容する

ものとしたが、さらに2016年版では、この許容条件は「最小限を僅かに超えるリスクの増加」に変更された(指針5)。

2.2.3 ベルモント・レポート

ベルモント・レポートは、タスキギー梅毒研究の事案に呼応して米国国家委員会により1979年に提示された³⁾。これは米国政府の文書ではあるが、「研究」と「診療」の境界や、「人格の尊重」「善行」「正義」という三原則といった考え方は国際的に認められるものとなっている。これらの概念は、プラセボ対照試験及び試験終了後のアクセスに関する論争と密接に関連している。

タスキギー梅毒研究は、米国アラバマ州で実施され、1932年から1972年まで続いた。梅毒に罹患した貧しいアフリカ系米国人を対象とし、ペニシリンが一般に利用可能となった後も、研究者は効果的な治療を提供しなかった⁴⁴⁾。1972年に一般誌で報道されてようやく中止された。その後、米国議会の要請で設立された委員会により研究に対する一連の調査が行われ、問題のある研究に関する包括的な報告書⁴⁵⁾と1974年米国国家研究法⁴⁶⁾(連邦政府の研究資金を受ける研究に適用)の制定につながった。同法は、研究審査委員会(IRB)による審査と、研究参加者からのインフォームド・コンセントの取得を義務付けた。

ベルモント・レポートは、「研究」を「一般化可能な知識を見出す、又はその契機となるように考案された」行為、「診療」を「個々の患者又は診療を受ける人の福利を高めるためにのみ考案された」行為と定義しているが、両者は「双方を伴って行われる場合が多い」とも述べている。BeauchampとChildressの四原則⁴⁾を一部変更し、「自律性の尊重」を「人格の尊重」(インフォームド・コンセントが導かれる)に置き換え、「無危害」を「善行」(リスク・ベネフィット評価が導かれる)に統合し、「正義」(参加者の選択に関する配分的正義)はそのまま維持し、研究倫理の三原則を確立した。最も重要なのは、正義の原則に従えば、不利な立場にある人々がよりいっそう研究のリスクに曝される一方で、研究から得られる利益は恵

まれた人々にもたらされるのは非倫理的だということである。

Claude Bernard⁴⁷⁾が観察と実験の区別を明確にし、ヒポクラテスの格言「害してはならない」を研究行為に拡張し、一人の人間を傷つける行為はそれが他の人々に利益をもたらすことがあるとしても行ってはならないと説いたことをベルモント・レポートでは引用しているが、「何が本当に利益となるかを学ぶことは、人を危険に曝す必要がある場合もある」とも述べている。こうして「善行」の原則を「害をなしてはならない」、「利益をできる限り大きくし、害をできる限り小さくする」という考え方に適用し、リスクの正当化に関する意思決定を許容している。

DoHは医師の職業倫理規範体系の一部であり、新たな知識を生成する利益よりも個人の権利と利益を優先するのは異なり、このレポートの論理構造は、「研究」は「診療」とは異なるものであり、個人が負うリスクは研究によって新たな知識が得られる範囲内で最小化すべきであるというものである。この概念は、以下で説明するように、1996年以降のDoHのプラセボ対照試験の制限に対する米国の論者が示した反論の理論的根拠となっている。

2.2.4 医薬品規制調和国際会議：医薬品の臨床試験の実施基準(ICH-GCP)

ICH-GCP¹⁹⁾は、1996年に医薬品の販売承認目的の臨床試験の実施基準として、欧州連合(EU)・米国・日本の規制当局及び製薬企業の間で合意された。その後改訂され⁴⁸⁾、メンバー／オブザーバー国は他の地域にも拡大し、アカデミアも参画し、組織の正式名称が変更された⁴⁹⁾。GCPはDoHを臨床試験の原則として参照し、研究審査委員会のシステムと研究参加者のインフォームド・コンセントを規定している。また、販売承認するに足る十分な信頼性のあるデータを取得するための厳格な手順も規定している。個々のトピックについて詳細なガイドラインが発行されており、そのうちの1つが2000年に公表された比較研究における対照群の選択に関するガイドライン

(「E10ガイドライン」)である²⁸⁾。これは、証明された介入がある場合のプラセボ対照の「重篤又は回復不能な害のリスクが増加しない」というDoHと同様の閾値を示している。

3. 比較対照試験の倫理原則の プラグマティズム的修正のプロセス

3.1 HIV/AIDSパンデミックにおける論争

次に、1975年以来30年間にわたるDoHの原則が、功利主義的プラグマティズムの要求により修正された論争の過程を辿る。1980年代は、アフリカ、アジア、南米のHIV/AIDSパンデミックによる死者は甚大であり、先進国にもHIVが蔓延した。

米国及びフランスで実施された母子感染予防のためのzidovudine併用レジメンの有効性を示す臨床試験 (ACTG 076) の結果が1994年に発表された (72週でプラセボ25.5%対zidovudine 8.3% (RRR 67.5))⁵⁰⁾。このHIV母子感染リスクを大幅に減少させるという肯定的結果により、世界的な標準治療が確立した。しかしzidovudineだけでも1人あたりの年間医療費の600倍にも上ると概算されたため、研究者たちは有用性が期待されるより短期間のレジメンを提案し⁵¹⁾米国国立衛生研究所 (NIH)、米国疾病管理予防センター (CDC)、及びフランスの研究機関が支援して、多くの臨床試験が開発途上国15か国で実施された。しかしより短いレジメンの有効性を評価するためACTG076試験で有効性が示された完全なレジメンを比較対照として用いず、プラセボが比較対照に用いられた。この状況に反応して、LurieとWolf⁵²⁾は*New England Journal of Medicine (NEJM)* に論文を発表し、先進国では実施できないプラセボ対照試験を開発途上国で実施することは非倫理的であると主張した。その意見は同じく*NEJM*誌上でAngellにより強く支持された^{53, 54)}。Angellは同誌の論説で、これらの研究は非倫理的なタスキギー研究を想起させるものとして指摘した⁵⁴⁾。

実際に1994年以降に開発途上国で実施された

16件の試験のうち、15件がプラセボまたは非抗レトロウイルス薬と比較されたものであり⁵²⁾、1件が実薬対照であった⁵²⁾。この実薬対照試験では、短期間のレジメンは他の研究におけるプラセボ群の結果と比較すれば有効である可能性があるものの完全なレジメンには劣ることが示された。その後、2014年に米国保健福祉省 (DHHS) が発表した治療レジメン推奨文書⁵⁶⁾の表に含まれる26件の試験結果のうち、076レジメンを含む5件の初期の試験はプラセボ対照であり、その後の試験はいずれも実薬対照であった。このエビデンス・テーブルは、研究設問が実薬対照試験とプラセボ対照試験の両方で解答が得られたことを示しており、プラセボ対照試験で参加者をリスクに曝すことは許容できないことが確認されたことになる。タイで実施されたプラセボ対照試験では、中間解析で短期レジメンが感染率を低下させる可能性があることが示されたため中止され、プラセボ群の妊婦に対し短期レジメンが提供されたことは特筆すべきである⁵⁷⁾。

米国CDCは、「これらの研究は、米国や他の先進国における周産期予防のニーズに対応してデザインされたものではない。米国でHIVに感染した妊婦はより効果的な長期レジメンを既に利用できるため、米国における周産期HIV予防の推奨事項は変わらない」と述べている⁵⁷⁾。また上記勧告の補遺では「これらの研究は、地理的に様々な場所に居住し、様々なウイルス亜型に感染し、乳児の哺乳習慣の異なる多様な患者集団を対象としているため、これらのレジメンの試験結果どうしを直接比較することはできない」と述べている⁵⁶⁾。これらは、証明の裏付けとなる背景の異なる地域でプラセボ対照試験を実施しうる根拠になるかもしれない。しかしこれによって、世界的な標準治療が存在するにもかかわらず対照群に最善と証明された治療法を提供しないことを正当化する論拠の1つとすることはできないし、一般論とすることはできない。

Lurieはまた、2001年に、新生児の致死的な呼吸窮迫症候群 (RDS) に対するSurfaxinの企業主

導試験の提案を批判した⁵⁸⁾。有効な薬が存在するのに高価で入手できない南米の4か国で新薬のプラセボ対照試験が計画され、同時に欧州では実薬対照の試験が計画されたのである。さらにAngelは2004年の著書で、プラセボ対照試験の安易な実施は、たいして効かない多くの「模倣薬 (me too drugs)」の承認につながったと指摘している⁵⁹⁾。

3.2 プラセボ条項の紆余曲折

1997年、Levineが率いる米国医師会 (AMA) は「最善と証明された (best proven)」を「利用可能な最善の (best available)」に変更することを含むDoHの包括的な改訂案を提出したが、この案は採択されなかった⁶⁰⁾。ベルモント・レポートにおける「診療」と「研究」の境界の明確化⁶¹⁾に貢献したLevineは、DoHにおける「治療的」研究と「非治療的」研究という二分法に一貫して異議を唱え⁶²⁾、プラセボ対照試験は特定の条件に従うべきではなく、リスク・ベネフィット評価の対象とすべきであると主張した。米国食品医薬品局 (FDA) の Temple⁶³⁾ と Ellenberg⁶⁴⁾ は、証明された介入がある場合のプラセボ対照試験は、季節性鼻炎など軽度の疾患の場合、既存薬の過去の試験で十分な「分析感度 (assay sensitivity)」(「有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療とを区別する力として定義される臨床試験の特性」^{*3)} が示されない場合又は短期的な有効性が必ずしも長期的な有効性を保証しない場合に、許容される、もしくは必要である、と主張した。彼らはさらに、プラセボ対照試験は被験者に害を及ぼさない限り倫理的に許容できると主張した。

2000年にICHは対照群の選択に関するガイドラインを発行した²⁸⁾。E10ガイドラインの見解は、研究デザインを慎重に検討し(例：実薬対照試験と無効な治療を対照とする試験のサンプルサイズの推定を含む方法論的側面)、患者の安全対策を講じること(例：早期離脱、レスキュー治療、データモニタリング委員会による中間解析)によって

「回復不能な害のリスクが増加しない」ならば、証明済の医薬品がある場合のプラセボ使用は許容される、というものである。これによって米国、欧州、日本の規制当局や製薬業界がプラセボ群の参加者に対する(高い)害の閾値を設定したことを銘記すべきである。

DoHの2000年改訂は、AMAの提案を拒否し1996年版の規範を維持した。ところがWMAが後に招集した小作業部会は、2002年に明確化のため注記の追加を決定した²⁹⁾。この注記は、2000年のWMA総会の決定を覆し、1975年以来継続し確立されたプラセボ制限の規範に反し、その使用をより柔軟にした。この注記は、証明された治療法がある場合のプラセボ対照の許容条件を「必要不可欠であり科学的に頑健な方法論的根拠」がある場合、又は(「及び」ではないことに注意)、「**重篤若しくは回復不能な害のリスクが増加しない**」場合とした。このため科学的に正当化できればプラセボ対照が許容されることになった。前任及び現職のWMA事務総長Human⁶⁰⁾とKloiber⁶⁵⁾は、上記の「又は」は、DoHの他のすべての条項が遵守されれば搾取は起こらないと考えられたため当時のWMAにより合意されたものだと説明した。2000年改訂当時WMA会長であった坪井は、日本医師会(JMA)はこの修正を受け容れず、JMAのウェブサイトには注記の日本語訳を掲載していないと述べた⁶⁶⁾。坪井は、日本がLevine案に反対したのは、開発途上国は米国から利益を得ているため反対できない立場にあることを考慮し、倫理的理性が科学的合理性やプラグマティズムよりも優先するという非西洋的な精神を表明したということである。この立場は2000年のエジンバラ総会で南アフリカ、ブラジルをはじめとする医師会代表たちにより支持された。坪井は、2000年版のプラセボ条項は完全で自明な規範であると述べた。

この間同時に、CIOMS指針2002年改訂では「**重篤又は回復不能な害のリスクが増大しない**」とい

*3 訳注：文献28の国内通知医薬審発第136号による訳語。

う原則が採用された。その後DoHの2008年改訂では上記の注記の「又は」が「及び」に修正され、注記の記述が本文に入り、2013年改訂で文言に若干の変更が加えられた (Table 1)。この時点で、証明された介入が存在する場合のプラセボの受容性に関する高いリスクの閾値は、ICH及びCIOMS 指針2002年版と一致していた。

ところがCIOMS 指針2016年改訂では、リスクの閾値が「最小限を僅かに上回る増加」に修正された。

3.3 権威の低下：DoHを破棄したFDA

2008年、米国FDAは海外で実施されその結果が米国の新薬承認申請 (NDA) に含まれる臨床試験は、DoHではなく、ICH-GCPに従うよう規則を変更した⁶⁷⁾。一般メディアや*Nature*⁶⁸⁾、*The Lancet*⁶⁹⁾などの主要学術誌の記事は、FDAがDoHを破棄したと警告した^{70, 71)}。LurieとGreco⁶⁹⁾によると、米国外で実施され研究用新薬申請 (IND) を行っていない研究は、製薬企業が後にその結果を含むNDAを提出し、米国で承認申請するまで、FDAが関知しない可能性がある。当時のFDAの規制は、NDAの根拠として申請に含まれる研究は、DoH又は現地の法規制のいずれかか患者にとってより保護的な方法で行われることを求めている。FDAはその要件を完全に削除し、申請に含まれる研究がICH-GCPに従うことのみを求めるようになった。しかしGCPは開発途上国の参画なしに作成されており、主に手続き上の問題を扱っており、倫理的問題を扱ってはいない。GCPは、例えばプラセボの使用、利益相反、結果公表、試験終了後に研究参加者やコミュニティが開発に成功した治療法を利用できるかどうかなどといった、DoHに含まれているトピックには触れていない。FDAは「データの品質確保」に関心があるためGCPが必要であると述べた。LurieとGrecoの意見では、FDAは、GCP自体は不変ではないものの、DoHは「FDAの権限から独立して」変更される可能性があることを懸念しており、いかなる改訂も「米国の法律及び規制に取って代わるこ

とはできない」と考えている。このような変更は、製薬企業が米国外で行うプラセボ対照試験の許容性を拡大することを目的としていた。

1970年代より米国FDAの臨床試験方法論のオピニオンリーダーの一人であるTempleは、後に2008年版と2013年版のDoHに同意し、米国の臨床試験規制の多くは「宣言に起源を持っていた」とはいえ、米国が制御できない規範を米国規制の中で参照することは賢明ではないとの考えを述べた⁷²⁾。

DoH及びその他の関連する倫理規範文書は、倫理的な研究の基本的な価値観と規範を考慮に入れた原則論的な指針である。GCPは技術的な観点から基準として設定された。これら2つのガイダンス文書は、互いに補完し合い、各国が基準の改善を目指すための標準として機能するべきである。両者はあわせて読むべきであり、お互いを排除すべきではない。

3.4 権威の低下：DoHを拒否した南米

一方ブラジルは、DoH 2000年版に基づく要件を法的文書に採用しており、2008年版と2013年版のプラセボ使用に関する規定は認めていない⁷³⁾。さらに他の南米諸国も2008年以降DoHを拒否している⁷⁴⁾。2008年、南米12か国から300人の生命倫理学者が参加した「南米・カリブ海UNESCO生命倫理ネットワーク」の会議で『コルドバ宣言』⁷⁵⁾が合意され⁷⁶⁾、すべての政府と機関がDoH 2008年版を認めずUNESCOの『生命倫理と人権に関する宣言』を採択することを提案した。2008年の『ブエノスアイレス宣言』⁷⁷⁾と2013年の『パチュカ宣言』^{78, 79)}は、どちらも治療法が存在する場合のプラセボ対照を否定するものであり、その他の南米の組織により合意された。これらの宣言は、南米地域における非倫理的プラセボ対照試験⁸⁰⁾及び他の様々な問題ある研究の増加⁸¹⁾に対応したものである。

ブラジル国家保健評議会の国家研究倫理委員会 (CONEP/CNS) は、DoH 2000年版のプラセボ対照試験及び試験終了後アクセスの条項をさらに厳

格化して採用した。ブラジル連邦医学評議会 (CFM) の考え方は医療倫理綱領に含まれるが、医師が有効な比較対照を使用しない試験に参加することは非倫理的であるとしており^{82, 83)}、ブラジルでは製薬企業はこれらの要件を遵守している^{10, 84)}。

2018年の調査では、各国規制におけるプラセボの解釈と使用の多様性を明らかにした⁸⁵⁾。42機関と103の規制当局が回答しており、厳格に解釈する国も緩やかに解釈する国もあったが、著者の結論では「ヘルシンキ宣言は、医学研究が最高の倫理基準で行われることにより高い評価を得るようになるため、継続的に強化されることが望ましい」としている。

3.5 特定の疾患の研究に関する論争

標準薬が存在する場合のプラセボ対照試験に関する論争は、精神医学の分野でも喚起された^{86~88)}。米国FDAは1977年に向精神薬治療ガイドラインを公表し⁸⁹⁾、DoH 1975年版を参照し、プラセボ反応があるがために、標準薬が存在してもプラセボ対照試験が必要な状況を詳述し、様々な倫理的問題とプラセボ群の患者の悪化を防ぐ対策を論じた。2001年にはFDAが過去に承認した試験の合計10,118例のデータが分析され、自殺、自殺未遂、悪化について従来型抗精神病薬、非定型抗精神病薬、及びプラセボを比較したが、自殺と自殺企図では有意差は示されなかった⁹⁰⁾。うつ病^{91~95)}と統合失調症⁹⁶⁾について、同様の研究で同様の結果が得られたが、症状の軽減率に差がみられた^{90, 91)}。これはDoHとCIOMSのどちらのリスク閾値が適切かという問題を提起する。

欧州医薬品庁 (EMA) は2001年に、急性期と維持期の両方の試験でプラセボ対照が必要であると述べている。維持期における有効性を証明する研究では、急性期のレスポンスを含め、治療群とプラセボ群にランダム化すること (急性期の治療期間は6週間以上) を推奨している⁹⁷⁾。

循環器領域では、不整脈薬が標準治療として認められているが、死亡をエンドポイントとするプ

ラセボ対照試験の心臓不整脈抑制試験 (CAST)⁹⁸⁾ が広く知られている。心筋梗塞後の無症候性又は軽度症候性心室性不整脈の患者に対する10か月の治療期間で、不整脈死又は心停止は、実薬群で33/730人 (4.5%)、プラセボ群で9/725人 (1.2%)、相対リスクは3.6 (CI: 1.7-8.5) であった。試験は早期に中止された。この試験は、代理エンドポイントに対する標準治療が証明済である場合に真のエンドポイントについてプラセボ対照試験を行うべき場合がありうるという理論を支持する論者によって引用されている。

アンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB) のプラセボ対照試験で、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤に不耐性の患者で死亡率が50%低下したという例もある⁷²⁾。この試験は、標準的な介入がある場合でもそれに反応しない個人の集団が存在し、その集団に対する証明済の介入が存在しないことを示している。これらの例は、一部の集団又は特定の状況に対して最善と証明された介入がない可能性があることを示しており、プラセボが許容されるのは効果が証明された介入がない場合のみであるという主張を裏付けることになる。

3.6 プラセボ論争における3つの争点

1996年改訂より現行の2013年版まで、DoHにおける証明済の介入がある場合のプラセボ対照の倫理に関する意見の相違点は、主として以下の3つに分類できる。すなわち、(1) 標準治療 (standard of care)、(2) 臨床的均衡 (clinical equipoise)、及び (3) 許容可能な害のリスク (acceptable risk of harm) である。それぞれについて、個人の権利と利益を優先する義務論的見解と、リスク・ベネフィット評価を通じて個人と社会の関係における最適化を優先する実用的・功利主義的な見解に大別できる (Table 3)。

1. 標準治療 (standard of care)⁹⁹⁾: 義務論者は、新しい介入は、標準治療として世界において最善と証明された介入と比較すべきであ

Fig. 3 プラセボ論争の3つの論点

	義務論的見解		功利主義的 (プラグマティズム的) 見解
標準治療 (比較研究における対照の選択)	世界で最善と証明された介入: 「普遍主義」		研究実施地域で利用可能な介入: 「多元主義」
臨床的均衡	臨床的均衡は比較試験の必要条件である		臨床的均衡を比較研究の条件とみなすことは欺瞞的である
証明された介入が存在する場合の許容可能なリスク閾値	リスク閾値の設定は許容されない (DoH 2000)	「最小限を僅かに超えるリスクの増加」 (CIOMS 2016)	「重篤又は回復不能な害のリスクが増加しない」 (CIOMS 2002, DoH 2008 ~ 2013, ICH-E10)

ると主張する。これは、研究の倫理的正当性は世界のどこにおいても同じであるとする「普遍主義 (universalism)」の見解である。一方、功利主義者は、新しい介入は研究実施地域において利用可能な介入と地域の標準治療と比較することができるとする。これは地域における標準治療も含めて正当化可能性の差異を許容する倫理的「多元主義 (pluralism)」の見解である。

Levineは、後者の見解は地域の文化的価値を尊重するものであると主張した¹⁰⁰。一方、普遍主義者は、国際的倫理規範は国内の規則とは異なり、地域の多様性を尊重し、地域の環境に関係なく本質的に適用されると主張した¹⁰¹。

1975年以來のDoHは、地域の基準 (ローカル・スタンダード) に関わらず世界で最善と証明された介入を患者に提供する医師の責務を述べており、新しい介入は、この最善と証明された介入と比較するべきであるとしている¹⁰²。最善と証明された介入が特定の集団には最善ではない可能性がある場合 (例えば、試験に含まれていないサブグループだけではなく、ウイルスの変異体、又は標準治療に反応しない集団など)、その特定の集団に対しては最善と証明された介入を使用しないことが許容される。その一方で、経済的な理由により最善の方法を使用しないことは、DoHに基づいて倫理的に

正当化できると換言することはできない。

この期間に出された開発途上国における臨床試験の倫理に関する他の権威ある組織 (米国大統領委員会¹⁰³、英国Nuffield Council¹⁰⁴、EU倫理グループ¹⁰⁵、UNAIDS¹⁰⁶) による文書は、普遍主義的基準の立場をとっているが、例外的に条件を設定し地域における基準を採用することを許容している。これらの解説文書は医師の行動規範を提供するDoHとは性質が異なるが、整合性が必要である⁶⁰。

2. **臨床的均衡 (clinical equipoise)**: 「臨床的均衡」^{107, 108} (又は不確実性¹⁰⁹) は、倫理的に許容される比較研究の前提として従来より認識されており、これはDoHの中核的な原則 (第8条, 研究の目的より患者の権利と利益を優先する) と整合する。反対論者は、そうした「診療」における義務を「研究」に適用することは、患者が実験的介入を治療と誤解する (therapeutic misconception) ため、臨床的均衡は欺瞞的であると主張してきた^{110 ~ 112}。この立場は、「(研究と診療が) 双方を伴って行われる場合が多い」というベルモント・レポートの記述を無視しており、DoHの第8条の遵守 (義務論的見解) よりは、適切なリスク・ベネフィット評価を推奨している (功利主義的見解)。
3. **許容可能なリスク閾値 (acceptable risk threshold)**: 許容可能な害のリスクの範囲

は、追加的な議論のポイントである¹¹³⁾。医師が患者に対して意図的に負わせるリスクをあらかじめ設定することができ、重篤又は回復不能な害のリスクのみを回避すればよいとするのは功利主義的な見解である。さらに、そのような観点はDoHの第8条の義務論の見解と整合しない。DoHの現在のリスク閾値は、重篤ではなく（医薬品規制では、入院を伴わない害は「重篤」に含まれない）、長期にわたる可能性があるが、いつかは回復する可能性のある痛み、負担、不快感などの意図的な害のリスクを許容している。

CIOMS指針2016年版では、DoHとは異なるリスク閾値である「最小限を僅かに超えるリスクの増加」を採用し、このリスクが「合理的な人間により許容できる」ことを前提に、「重篤な害のリスクが極めて低く、普通に起こる有害事象に関連する潜在的害が小さい場合には」、プラセボを投与されることによる「リスクは最小限であるとみなすことができる」と説明している。一方、DoHのリスク閾値は「重篤で回復不能な害」に至るまでの範囲における限界について言及してはいない。WMAはそのようなリスクは「合理的な人間」と想定される研究参加者の意思決定に委ねられるとみなしているようだが、CIOMSはより厳格で、中程度の害のリスクを許容していない。

4. エボラ出血熱流行時の論争

プラセボ対照試験の倫理に関する議論は、2014年から2015年にかけてのエボラ出血熱の流行時に、それまでとは異なった様相を呈した。証明された介入がない場合に該当するにも関わらずプラセボ使用の賛否両論が示され、人道的目的から未実証の介入を患者に提供する理論と方法が促進された。

2014年8月、WHOが招聘した12人の専門家委

員会は、倫理的観点から、エボラ出血熱に対する人道的使用は条件付きで容認できると満場一致で結論した¹¹⁴⁾。この意見を踏まえてWHOは10月¹¹⁵⁾と11月¹¹⁶⁾の報告書で、人道的使用を伴う観察研究又はRCTなど研究デザインの慎重な選択を提案し、いずれにしてもすべての患者が利用可能な最善の標準治療を受けるべきであるとした。最善と証明された介入が存在しない場合、「地域で利用可能な標準治療」ではなく、「世界で最善の標準治療」が存在するならばそれを求めるべきであると筆者らは考える。当時、エボラ出血熱の対症療法は世界中で行われていたが、証明済の介入はなく、新薬の第I相試験が開始されようとしていた。10月には、感染国と西側諸国の双方から17人の著者による共同声明が発表され、アウトブレイクの最中にランダム化比較試験(RCT)を実施することは現実的ではないとの主張であった¹¹⁷⁾。この疾患は重篤であり臨床的均衡を達成できず、流行地域の政情不安によりRCTは許容されないという主張であった。2015年2月の「生命倫理問題研究のための米国大統領委員会」の報告書では、プラセボ対照試験の必要性和観察研究からのデータ収集の必要性の両論が記述された¹¹⁸⁾。注目すべきは、2014年10月のWHOの報告書¹¹²⁾で提案されたMEURI (monitored emergency use of unregistered and experimental interventions: 未承認・実験的介入の監視下緊急使用)と呼ばれる未承認医薬品使用における安全性モニタリングとデータ集積の枠組みが、COVID-19パンデミックへの対処が必要となった後に更新されたことである¹¹⁹⁾。

実際、72例の参加者に対し、治験薬群と対症療法のみでの対照群を比較した1件のRCTで、ベイズ解析とアダプティブ・デザインにより頻繁に中間解析を行ったが、感染国がエボラ出血熱のアウトブレイクの終息を発表した後の2016年1月に終了した(2016年10月13日に論文公表)¹²⁰⁾。この研究では試験薬の有効性は証明できなかった。他にも、実薬どうしを比較した別のRCT¹²¹⁾、拡大アクセスプログラム (Expanded Access Programs)¹²²⁾、ワ

クチン接種の即時群と遅延群を比較したRCT¹²³⁾、抗体反応を調べたプラセボ対照試験¹²⁴⁾などの報告があった。

「リアルワールドデータ」を活用したデータ駆動型研究とステークホルダー参画を促進する潮流の中で、「GCPリノベーション」¹²⁵⁾によりいくつかの基本的な臨床試験ガイドラインが更新され^{126, 127)}、研究コミュニティはプラセボ対照の代替となる科学的に有効な対照を可能とする方法を模索し続けている。この状況は、あらゆるステークホルダーが、観察研究によるバイアスを最小限に抑えながら、研究の科学的インテグリティを維持しつつ、参加者のリスク最小化を追求していることを示唆している。こうした状況下でのプラセボ使用の例外的な正当化には、CIOMS指針2016年版¹²⁾が要求するように、「必要不可欠で科学的に妥当な方法論的理由」と「リスク最小化」のさらに厳格な評価が求められる。そしてこの文脈において、プラセボ条項に相当に高いリスク閾値を許容している現行のDoHを修正する必要がある。

5. COVID-19パンデミックにおける プラセボ条項の再考

5.1 最善と証明されたCOVID-19ワクチン

COVID-19パンデミックの期間中、ワクチン試験に関するWHO専門家特別委員会によるDoHのプラセボ条項の誤った解釈¹²⁸⁾は、HIV/AIDS周産期母子感染予防試験の場合と同様に、論争を再浮上させた^{129, 130)}。2019年12月に流行発生し、2020年3月のWHOによるパンデミック宣言¹³¹⁾をはさんで、流行発生から1年後の2020年12月、欧州及び米国で創薬開発され同年7月頃プラセボ対照多国間大規模臨床試験が開始された3つの予防ワクチンの中間解析結果が発表された。

BioNTech社とPfizer社が共同開発したmRNAワクチンは95%の有効率を^{132, 133)}、Moderna社と米国国立アレルギー感染症研究所が共同開発した別のmRNAワクチンは94.1%を達成し^{134, 135)}、Oxford大学とAstraZeneca社が共同開発したアデ

ノウイルスベクターワクチンは全体で70.4%の有効性を示した（ある種のレジメンのサブグループでは90%）¹³⁶⁾。これらのエビデンスはすべて、大規模プラセボ対照グローバル試験から得られたものである。次々と各国が緊急使用承認を与えた。米国FDAが設定した50%の有効率という基準¹³⁷⁾をはるかに上回る有効性を持つワクチンの開発が、通常5～10年かかるところ、1年足らずで達成された。世界規模での大規模なワクチン接種が進み、リアルワールドでの有効性が示された^{138, 139)}。2022年8月までに約20のワクチンが緊急使用承認され、そのうち10製品が正式承認された¹⁴⁰⁾。2021年4月以降に低中所得国で開始された大規模なプラセボ対照試験の一部は、ワクチンが十分に入手可能な国では許容されないようなものであるのに実施されているとの批判が提起されている¹⁴¹⁾。

2020年末から2021年初頭にかけて、臨床試験が実施された地域や、同様に有病率、重症化率、死亡率が高い地域で、対象集団（高齢者、小児、妊婦を除く成人男女）に対して「最善と証明された介入」が存在する状況となった。多くの国で集団予防接種プログラムが進行中であり、安全性に関する懸念が提起された後も、規制当局は依然としてCOVID-19ワクチン接種はベネフィットがリスクを上回るという意見を持っていたこと、いくつかの査読誌で表明された見解から、「最善と証明された介入」がその時点で存在していたことについてはコンセンサスがあったといえる。それでも、プラセボ対照試験を継続する科学的に必要な不可欠な理由があったといえることができるが、そのことは必ずしも倫理的正当性の条件を満たすことにはならない。試験結果は実施期間を2年間として計画された試験の6か月の時点での中間解析によるものであり、予定された2年を超える長期的な効果を評価する必要があった。また、変異株に対する有効性を評価したり、複数の企業が生産するワクチンの供給を保証する必要もあった。初期試験から除外された集団に関する研究も必要であった。これらの課題の一部、例えば、初

期試験で除外された集団、新たな変異株、有病率の低い地域／特定の集団についての試験は、「最善と証明された介入」が存在するという前提から除外される可能性がある。

この時点で、Pfizer/BioNTech社は、広く認められる倫理的要件に従い、研究参加者が自身の地域でワクチン接種を受ける資格を得た後、求めに応じてプラセボ群からワクチン群に切り替えることができるように研究デザインを変更した¹⁴²⁾。ワクチン接種を受ける人口の規模を考えると、全員のワクチン接種を直ちに完了させることは不可能であることは明らかであり、ワクチン接種は各国で接種を最も必要とする集団から順に開始され、ワクチン接種は義務ではなく強い推奨のレベルであったため、この試験デザインで採用された選択肢は正当化可能なプラセボ対照及び試験終了後アクセスの原則に適うものであった。

5.2 WHO 専門家特別委員会の誤解

ところがこの時点で、COVID-19 ワクチン評価の次のステップに関するWHO 専門家特別委員会は、EUA だけでは、DoH における「最善と証明された介入」やCIOMS 指針の「効果の確立した介入」にはならないと述べ、有効なワクチンへのアクセスが限られている、又はアクセスがまったくない国でプラセボ対照試験を実施することは許容されると主張した¹²⁸⁾。この主張は、前述したHIV/AIDS 周産期母子感染予防試験と同じ論争を喚起した。WHO のこの発言は、WHO が「人種差別主義者 (racist)」と非難した2020年4月のフランス人医師の発言と類似している¹⁴³⁾。そのフランス人医師は、マスクも治療法もないアフリカでワクチン研究を実施すればよいと述べたのだった(3番目の章参照^{*4)}。2020年12月のWHO 専門家特別委員会の功利主義的な見解は「ローカル・スタンダード」を支持するものであり、DoH の原則

とは異なることは明白である。

DoH は、臨床試験が実施される国で「アクセスが限定的又はまったくない」ことを理由に、プラセボ対照試験を許容してはいない。WHO がDoH の原則とは異なる論拠により、いかにもDoH の原則に適っているかのように説明したことは誤解を招くものであり、このような誤りを避けるためには、DoH が示す「最善と証明された介入」は、「世界中の特定の集団にとって最善であると証明された介入」を意味することを明確にする必要がある。

6. 考察

本章では、プラセボ対照試験の倫理原則を歴史的に、またCOVID-19 パンデミックの世界的な経験に照らして、再検討した。プラセボに関する3つの論点(標準治療、臨床的均衡、許容可能なリスク閾値)について、以下に考察する。

6.1 標準治療

誤解を避けるためには、「最善と証明された介入」は、世界における最善であって、緩いローカル・スタンダードを受け容れてよいという意味ではないことを明確に言明すべきである。

AIDS パンデミックにおいては、プラセボを「ローカル・スタンダード」であると推定して、最善と証明された介入を入手できない低資源環境で治療法の臨床試験が行われた。しかし問題の核心は、知的財産権の問題と技術移転の欠如のために、最善と証明された介入を必要とする人々がそれを入手できないということである。この研究結果への不公平なアクセスは、COVID-19 パンデミックのワクチン配分においてさらに顕著となっている。この点については、次章^{*2}で試験終了後アクセスの問題として詳述する。DoH が「ロー

*4 訳注：本稿が掲載された書籍の以下の章を指す。

Dhai A. Equitable access to COVID-19 vaccines, vaccine research, and vaccine apartheid on African continent: challenges and recommendations. In: Kurihara C, Greco D, Dhai A, editors. *Ethical innovation for global health: pandemic, democracy and ethics in research*. Springer; 2023. p. 39-55.

カル・スタンダード原則」を受け容れないことを明確にすれば、倫理的に問題のあるプラセボ対照試験を正当化するのではなく、世界中でそれを必要とする人々が最善と証明された介入を利用できるようにする取り組みが加速するであろう。これはCOVID-19パンデミックにおけるプラセボ論争から学ぶべき教訓である。

6.2 臨床的均衡と許容可能なリスク閾値

対照とすべき有効な介入が存在する場合にプラセボを使用する例外的な可能性を正当化する場合には、DoHは害のリスクを再検討し、重篤又は回復不能な害のみを禁じる高い閾値を設定するのではなく、CIOMS指針2016年版の要件に沿ったものにする必要がある。DoH 2013年版による現在の境界は、研究において研究参加者の権利と利益が常に優先されなければならないという第8条の真に義務論的な基本原則と矛盾している。

1975年以来、比較対照試験のためのDoHの原則は、新たな方法は最善の方法と比較し、研究参加者には最善と証明された方法を保証するべきであるとしている。このことは「最善と証明された」方法が不確実な場合にのみ、比較試験が正当化され得ることを示唆している。医師、研究倫理委員会、規制当局、及び市民社会を含むその他の関連するステークホルダーが、最善の方法について合意することが賢明である。研究倫理委員会の審査の過程では、一般の立場の委員が参画することが重要であり、インフォームド・コンセントを得る過程では説明が十分に理解される必要がある。DoHにおけるリスク閾値の文言は、一般人にとって、また専門家にとってさえ、真に理解することは難しいだろう。「臨床的均衡」と「不確実性」をめぐる議論の歴史は複雑だが¹⁴⁴⁾、これらの概念は、理解しやすく明白な文言に再構成できるはずである。倫理におけるこの種の用語は、医師、患

者、そして一般市民の間で共有されなければならない。

COVID-19パンデミックにおいて、ウイルス毒性が低い変異株が蔓延する現在の状況^{*5}が優勢であれば、パンデミックは風土病となる可能性がある。しかしSARS-CoV2は非常に変異しやすいため、新しいタイプのワクチンが必要になる可能性があり、現在のワクチンを対照として試験する必要がある。費用を支払えないからという理由で、例えば1回目や2回目の接種を受けられなかった人に対して、プラセボ対照試験を正当化することはできないことは明白である。

7. 結論

プラセボ対照試験に関する倫理の論争の歴史的な分析と、AIDSとCOVID-19の両方のパンデミックに関する世界的な経験から、DoH原則の改善が求められる。

1. 「最善と証明された介入」の意味は、「世界において最善であることが証明された介入」であることを明確にしなければならない。有効性と安全性がグローバルな集団で証明されるならば、ある地域で経済的理由により利用困難であることは、この原則を放棄する理由にはならない。
2. 証明された介入が存在する場合のプラセボ対照試験のリスク閾値の設定は、CIOMS指針2016年版と同様の文言に基づくべきである。「臨床的均衡」又は「不確実性」は、医師、患者、及び一般の人々が理解し共有できるような文言で記述されなければならない。

特に、倫理原則は、実現可能性の観点からではなく、研究の倫理的及び社会的価値を達成することを目的として、人権の促進と保護の観点から明確化されなければならない。

*5 訳注：遅くとも本稿が掲載された書籍が対象とする期間である2023年3月までの状況。その後この状況が変化し、承認ワクチンを実薬対照として用いずにプラセボ対照を行うことが正当化できる状況となっても、実薬を入手可能な地域では実薬対照を行う一方で入手できない地域ではプラセボ対照を実施することを正当とする見解は倫理的に許容しないという著者らの見解には影響しない。

パンデミックの歴史は、達成すべき目的が、それを必要とするすべての人々に最善と証明された介入を保証することであることを裏付けている。さらに、研究の実践における改善は、研究参加者を保護するという最重要の義務に基づいて、プラセボ使用の限界を明確にすべきである。世界中の研究参加者を尊重することは、世界的なパンデミックやその他の蔓延する病気を克服するために必要不可欠である。

謝 辞

著者らは、本稿に直接関連する会議に出席するための海外渡航について以下の資金援助を受けたことに感謝する。

- ADは下田和孝教授を会長として栃木県で開催された第23回日本異文化精神医学会学術集会(2016年)に招聘された。
- DGは下田和孝教授が会長を務め、渡邊裕司教授が学会会長を務めていた東京での第40回日本臨床薬理学会学術集会(2019年)に招聘された。
- CKは2022年にイスラエルのテルアビブで開催された世界医師会のヘルシンキ宣言に関する地域会議に出席するため、Varvara Baroutsou博士が会長を務める国際製薬医学会(IFAPP)より旅費の支援を受けた。

利益相反

本稿の内容に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

1. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, Oct 2013. [https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-](https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/)
2. Rawls J. A theory of justice. 1971; Belknap Press.
3. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. 18 Apr 1979. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>.
4. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford University Press; 1979.
5. United Nations. The universal declaration of human rights. 10 Dec 1948. <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>.
6. United Nations. International covenant on economic, social and cultural rights. Adopted by General Assembly resolution 2200A (XXI) of 16 Dec 1966, entry into force 3 Jan 1976. <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-economic-social-and-cultural-rights>.
7. United Nations. International covenant on civil and political rights. Adopted by General Assembly resolution 2200A (XXI) of 16 Dec 1966, entry into force 23 Mar 1976. <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights>.
8. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 22 Jul 1946. <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
9. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights, World Health Organization. The right to health. Fact sheet 31. 1 Jun 2008. <https://www.ohchr.org/en/>

- publications/fact-sheets/fact-sheet-no-31-right-health.
10. Greco DB. Revising the Declaration of Helsinki: ethics vs economics or the fallacy of urgency. *Can HIV AIDS Policy. Law Rev.* 2000;5(4):98-101.
<https://www.hivlegalnetwork.ca/site/hivaids-policy-and-law-review-54-2000/?lang=en>.
 11. Michels KB, Rothman KJ. Update on unethical use of placebos in randomised trials. *Bioethics.* 2003;17(2):188-204.
<https://doi.org/10.1111/1467-8519.00332>.
PMID: 12812185.
 12. 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/>.
 13. Kant I. *Groundwork of the metaphysics of morals.* 1785.
 14. van der Graaf R, van Delden JJ. On using people merely as a means in clinical research. *Bioethics.* 2012;26(2):76-83.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2010.01820.x>.
Epub 2010 Apr 5. PMID: 20377571.
 15. International Military Tribunal. *Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council law no. 10 Nuernberg, October 1946-April 1949.* vol. 2, p. 181-2. (The Nuremberg Code.)
 16. International Committee of the Red Cross. *Convention (III) relative to the treatment of prisoners of war.* Geneva, 12 Aug 1949. *Commentary of 2020 Article 13: humane treatment of prisoners.* 2020.
<https://ihl-databases.icrc.org/applic/ihl/ihl.nsf/Comment.xsp?action=openDocument&documentId=3DEA78B5A19414AFC1258585004344BD#73>.
 17. Kimura R. *Contemporary Japan, history of medical ethics, South and East Asia.* In: Reich WT, editor. *Encyclopedia of bioethics, revised ed.* New York: Simon & Schuster Macmillan; 1995. p. 1496-505.
<http://www.bioethics.jp/bios-japanall.html>.
 18. International Committee of the Red Cross. *Convention (III) relative to the Treatment of Prisoners of War.* Geneva; 1949.
<https://ihl-databases.icrc.org/applic/ihl/ihl.nsf/INTRO/375?OpenDocument>.
 19. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH harmonised tripartite guideline: guideline for Good Clinical Practice E6(R1).* 10 June 1996.
 20. Council of Europe. *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine.* (European Treaty Series No. 164). 1997.
<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=164>.
 21. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. *Universal declaration on bioethics and human rights.* 19 Oct 2005.
<https://www.unesco.org/en/legal-affairs/universal-declaration-bioethics-and-human-rights?hub=66535>.
 22. World Medical Association. *Declaration of Helsinki: recommendations guiding doctors in clinical research.* 1964. Rescinded.
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Jun1964.pdf>.
 23. World Medical Association. *Declaration of Helsinki: recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects.* 1975. Rescinded.

- <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1975.pdf>.
24. Council for International Organizations of Medical Sciences. Proposed international ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. 1982.
 25. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. 1993.
 26. World Medical Association. Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. 1996. Rescinded.
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1996.pdf>.
 27. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2000. Rescinded.
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2000.pdf>.
 28. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: choice of control group and related issues in clinical trials E10. 2000.
https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.
 29. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2004. Rescinded.
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2004.pdf>.
 30. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2008. Rescinded.
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>
 31. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated May 2023.
<https://www.icmje.org/recommendations/>.
 32. World Medical Association. WMA Declaration of Geneva. Adopted in Sept 1948, last amended in Oct 2017.
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>.
 33. Rheinsberg Z, Parsa-Parsi R, Kloiber O, Wiesing U. Medical oath: use and relevance of the Declaration of Geneva. A survey of member organizations of the World Medical Association (WMA). *Med Health Care Philos*. 2018;21(2):189-196.
<https://doi.org/10.1007/s11019-017-9794-x>. PMID: 28785834.
 34. World Medical Association. WMA international code of medical ethics. Adopted in Oct 1949, last amended in Oct 2022.
<https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>.
 35. World Medical Association. History: the story of the WMA.
<https://www.wma.net/who-we-are/history/>.
 36. Schmidt U, Frewer A, Sprumount D, editors. Ethical research: the Declaration of Helsinki, and the past, present and future of human experimentation. Oxford University Press; 2020.
 37. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med*. 1994;331(6):394-8.
 38. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ*. 1995;311(7009):844-6.
 39. Collier J. Confusion over use of placebos in clinical trials. Better guidelines needed. *BMJ*.

- 1995;311:821.
40. Council for International Organizations of Medical Sciences. About. <https://cioms.ch/about/>.
 41. Council for International Organizations of Medical Sciences. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. 1991.
 42. Council for International Organizations of Medical Sciences. International guidelines for epidemiological studies. 2009.
 43. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. 2002.
 44. Reverby SM. 'Normal exposure' and inoculation syphilis: PHS 'Tuskegee' doctors in Guatemala, 1946-1948 and at Sing Sing prison, Ossining, New York, 1953-1954. 2010.
 45. U.S. Department of Health & Human Services, Office for Human Research Protections. Related historical documents from the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/access-other-reports-by-the-national-commission/index.html>.
 46. National Research Service Award Act of 1974, Public Law 93-348, 88 Stat. 342. 1974.
 47. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. 1865.
 48. International Council for Harmonisation of Technical Requirements Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
 49. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Members & observers. <https://www.ich.org/page/members-observers>.
 50. 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;331(18):1173-80. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411033311801>. PMID: 7935654.
 51. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med*. 1997;337(14):1003-5.
 52. 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;337(12):853-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709183371212>. PMID: 9295246.
 53. Angell M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries. *N Engl J Med*. 2000;342(13):967-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003303421309>. PMID: 10738056.
 54. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997;337:847-9.
 55. 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;343(14):982-91.
 56. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of

- antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Short-course regimen of AZT proven effective in reducing perinatal HIV transmission: offers hope for reducing mother-to-child HIV transmission in developing world. Feb 10, 1998 (archived document). <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r980210.htm>.
 58. Lurie P, Wolfe SM. Commentary 9.2: the developing world as the “Answer” to the dreams of pharmaceutical companies: the Surfaxin story. In: Lavery JV, Grady C, Wahl ER, Emanuel EJ, editors. Ethical issues in international biomedical research: a casebook. Oxford University Press; 2007. p. 159-70.
 59. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2004.
 60. Human D, Kurihara C, Mitsuishi T. Interview. interview with Delon human, secretary general of the world medical association-discussion on the 2000 revision to the declaration of Helsinki and onwards. Clin Eval. 2002, 29:307-13.
 61. Levine RJ. The boundaries between biomedical or behavioral research and the accepted and routine practice of medicine. In: The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Appendix vol. 1. DHEW Publication No. (OS) 78-0013. 1975. p. 1-1-1-44. https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/779133/ohrp_appendix_belmont_report_vol_1.pdf#page=1.
 62. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. N Engl J Med. 1999;341(7):531-4.
 63. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. Ann Intern Med. 2000;133(6):455-63.
 64. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. Ann Intern Med. 2000;133(6):464-70.
 65. Kloiber O, Kurihara C, Saio T, Interview. Discussion toward the 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: interview with Dr. Otmar Kloiber, Secretary General, World Medical Association. Clin Eval. 2013;41(2):351-72. http://cont.o.oo7.jp/41_2/p351-72eng.pdf.
 66. Tsuboi E, Kurihara C, Interview. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki and its implications in medical ethics: interview with the WMA Immediate Past President, Eitaka Tsuboi. Clin Eval. 2002;30(1):99-107. Japanese. http://cont.o.oo7.jp/30_1/p99-107.pdf.
 67. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 21 CFR Part 312 Human subject protection: foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application. Federal Register. 2008;73(82):22800-16. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2008-04-28/pdf/E8-9200.pdf>.
 68. Trials on trial. Nature. 2008;453(7194):427-8. <https://doi.org/10.1038/453427b>.
 69. Lurie P, Greco DB. US exceptionalism comes to research ethics. Lancet. 2005;365(9465):1117-9.
 70. Anderson M. FDA abandons Declaration of Helsinki for international clinical trials. Social Medicine Portal. 2008. <https://www.socialmedicine.org/2008/06/01/ethics/fda-abandons-declaration-of-helsinki-for->

- international-clinical-trials/.
71. Integrity in Science. FDA scraps Helsinki Declaration on protecting human subjects. 2008. <https://web.archive.org/web/20081022213154/http://www.cspinet.org/integrity/watch/200805051.html#2>.
 72. Temple R, Kurihara C, Interview. Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA: ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies. *Clin Eval*. 2014;42(2):539-51. http://cont.o.oo7.jp/42_2/p539-51eng.pdf.
 73. 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):207-31. http://cont.o.oo7.jp/48_1/w29-w53.pdf.
 74. Homedes N, Ugalde A, editors. *Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash*. Springer; 2014.
 75. Red Latinoamericana y Del Caribe de Bioetica - Redbioetica/UNESCO. Carta de Córdoba sobre ética en investigaciones con seres humanos. Córdoba, Argentina. 2008. https://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/obligatorias/723_etica2/material/casuistica/carta_de_cordoba_08.pdf.
 76. Solbakk JH. National ethics advisory bodies and committees in Norway: history, lessons learnt, and common challenges ahead. *National Bioethics Committees in Action*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2010. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000189548>.
 77. The Buenos Aires Declaration on Ethics and Clinical Trials. Buenos Aires, May 13, 2008. In: Homedes N, Ugalde A, editors. *Clinical trials in Latin America: where ethics and business clash*. Springer; 2014.
 78. Confederation Medica latinoamericana Y del Caribe (Latin American and Caribbean Medical Confederation). Declaration of Pachuca; 2013.
 79. Greco DB. Ethical dilemmas, research, and access to treatment. In: *International encyclopedia of the social & behavioral science*, vol. 8, 2nd ed. 2015. p. 31-6.
 80. Schlemper BR Jr. The placebo and the Declaration of Pachuca: dead letters? *Rev. bioet. (Impr.)*. 2014;22(3):461-9.
 81. Homedes N, Ugalde A. Outsourcing clinical trials to Latin America: causes and impact. In: Rivera-Lopez E, Hevia M, editors. *Controversies in Latin American bioethics*. Springer; 2019.
 82. Brazilian National Health Council (CNS), Brazilian National Research Ethics Commission (CONEP/CNS/MS). Guidance manual: frequent pending issues in clinical research protocols. Version 1.0. 2015. https://abracro.org.br/images/legislacao/guidance_manual_frequent_pending_issues_in_clinical_research_protocols_CONEP_V1_2015.pdf.
 83. Brazilian Research Ethics Commission Resolution 466/2012, which succeeded Resolution 404/2008.
 84. Greco D, Kimura R, Victoria Perottino M, Saio T, Kurihara C. Ethics of international collaborative research: perspectives from Brazil: part 1 selected notes on Paulo Freire: part 2 access, compulsory license, case study. *Clin Eval*. 2020;48(1):273-301. http://cont.o.oo7.jp/48_1/w95-w123.pdf.
 85. Skierka AS, Michels KB. Ethical principles and placebo-controlled trials - interpretation and implementation of the Declaration of Helsinki's placebo paragraph in medical research. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):24.

- <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0262-9>.
86. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatry*. 2000;47:707-16.
 87. Carpenter WT, Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):356-62.
 88. Charney DS, Nemeroff CB, Lewis L, et al. Consensus Development Panel. National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):262-70.
 89. Wittenborn JR. Guidelines for clinical trials of psychotropic drugs. 1977.
 90. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1449-54.
 91. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:311-7.
 92. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003;160:790-2.
 93. Storosum JG, Zwieten van BJ, Brink van den W, Gersons BPR, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1271-5.
 94. Gunnell D, Seperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005;330(7488):385-93.
 95. Seperia J, Ashby D, Gunnell D. Suicidal behavior and SSRIs: updated meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7555):1453.
 96. Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry*. 2001;16(7):418-23.
 97. European Commission, Directorate-General III Industry. Clinical guidelines: medical products for treatment of depression. The rules governing medicinal products in the European union. Volume III, part 2. Eudra/G/96/010.
 98. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406-12. <https://doi.org/10.1056/NEJM198908103210629>. PMID: 2473403.
 99. Lie RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D. The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics*. 2004;30(2):190-3. <https://doi.org/10.1136/jme.2003.006031>. PMID: 15082816; PMCID: PMC1733825.
 100. Levine RJ, Tsutani K, Sakanoue M, et al. Ethics in clinical trial in the days of globalization of drug development. *Clin Eval*. 1999;29(3):341-80. Japanese. http://cont.o.oo7.jp/26_3/p341-80.pdf.
 101. Macklin R. *Against Relativism: cultural diversity and the search for ethical universals in medicine*. Oxford University Press; 1999.
 102. Kloiber O, Greco D, Watanabe H, Imamura K, Yamamoto Y, Matsuyama K, Saio T, Kurihara C. International collaborative research and new trends of research ethics: follow-up session. *Clin Eval*. 2020;48(1):233-65.

- http://cont.o.oo7.jp/48_1/w55-w87.pdf.
103. National Bioethics Advisory Commission. Report on ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries. April 2001.
 104. Nuffield Council on Bioethics. Report on the ethics of research to healthcare in developing countries. 2002.
 105. European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Opinion Nr 17 on ethical aspects of clinical research in developing countries. 4 February 2003.
 106. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials [Additional guidance point added in 2012]: UNAIDS/WHO guidance document. 2012.
 107. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *NEJM*. 1987;317:141-5.
 108. Rothman KJ. Placebo mania. *Br Med J*. 1996;313:3-4.
 109. Sackett DL. *CMAJ* 2000;162:1311-4, *CMAJ* 2001;164:1831-2.
 110. Miller FG, Brody H. Clinical equipoise and the incoherence of research ethics. *J Med Philos*. 2007;32(2):151-65. <https://doi.org/10.1080/03605310701255750>. PMID: 17454420.
 111. Miller FG, Brody H. What makes placebo-controlled trials unethical? *Am J Bioeth*. 2002;2(2):3-9. <https://doi.org/10.1162/152651602317533523>. PMID: 12189059.
 112. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep*. 2003;33(3):19-28. PMID: 12854452.
 113. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials--a middle ground. *N Engl J Med*. 2001;345(12):915-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200109203451211>. PMID: 11565527.
 114. World Health Organization. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease: report of an advisory panel to WHO. WHO/HIS/KER/GHE/14.1. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130997/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf?sequence=1.
 115. World Health Organization. Ethical issues related to study design for trials on therapeutics for Ebola virus disease. Report of the WHO Ethics Working Group meeting, 20-21 October. Geneva: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137509>.
 116. World Health Organization. Interim guidance: potential Ebola therapies and vaccines. 5 November 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137590/WHO_EVD_HIS_EMP_14.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 117. Adebamowo C, Bah-Sow O, Binka F, Bruzzone R, Caplan A, Delfraissy JF, Heymann D, Horby P, Kaleebu P, Tamfum JJ, Olliaro P, Piot P, Tejan-Cole A, Tomori O, Toure A, Torreele E, Whitehead J. Randomised controlled trials for Ebola: practical and ethical issues. *Lancet*. 2014;384(9952):1423-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61734-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61734-7). Epub 2014 Oct 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392883/pdf/nihms677442.pdf>.
 118. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Ethics and ebola: Public health planning and response. February 2015.
 119. World Health Organization. Emergency use of unproven clinical interventions outside clinical trials: ethical considerations. 12 Apr 2022.

- <https://www.who.int/publications/item/9789240041745>.
120. PREVAIL II Writing Group, Multi-National PREVAIL II Study Team, Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, Beigel J, Tierney J, Lane HC, Fauci AS, Massaquoi MBF, Sahr F, Malvy D. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1448-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604330>. PMID: 27732819; PMCID: PMC5086427.
 121. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ, PALM Writing Group, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Digheo-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolskis M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettinger N, Vallée D, Nordwall J, PALM Consortium Study Team. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31774950.
 122. Simpson S, Chakrabarti A, Robinson D, Chirgwin K, Lumpkin M. Navigating facilitated regulatory pathways during a disease X pandemic. *NPJ Vaccines*. 2020;5:101. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00249-5>. PMID: 33110630; PMCID: PMC7584587.
 123. Samai M, Seward JF, Goldstein ST, Mahon BE, Lisk DR, Widdowson MA, Jalloh MI, Schrag SJ, Idriss A, Carter RJ, Dawson P, Kargbo SAS, Leigh B, Bawoh M, Legardy-Williams J, Deen G, Carr W, Callis A, Lindblad R, Russell JBW, Petrie CR, Fombah AE, Kargbo B, McDonald W, Jarrett OD, Walker RE, Gargiullo P, Bash-Taqi D, Gibson L, Fofanah AB, Schuchat A. STRIVE Study Team. The Sierra Leone trial to introduce a vaccine against Ebola: an evaluation of rVSVΔG-ZEBOV-GP vaccine tolerability and safety during the West Africa Ebola outbreak. *J Infect Dis*. 2018;217(suppl_1):S6-S15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy020>. Erratum in: *J Infect Dis*. 2018;218(3):508-507. PMID: 29788345; PMCID: PMC5961340.
 124. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, Grandits G, Badio M, Ballou R, Eckes R, Feinberg M, Follmann D, Grund B, Gupta S, Hensley L, Higgs E, Janosko K, Johnson M, Katch F, Logue J, Marchand J, Monath T, Nason M, Nyenswah T, Roman F, Stavale E, Wolfson J, Neaton JD, Lane HC, PREVAIL I Study Group. Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1438-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614067>. PMID: 29020589; PMCID: PMC5705229.
 125. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH reflection on “GCP Renovation”: modernization of ICH E8 and subsequent renovation of ICH E6. January 2017. https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf.
 126. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH-E6 good clinical practice (GCP): explanatory note. 19 April 2021. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_

- E6-R3_GCP-Principles_Draft_2021_0419.pdf.
127. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline: general considerations for clinical studies-E8(R1). 6 Oct 2021.
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf
128. 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;384(2):e2.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp2033538>. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264543.
129. Greco DB. Ethical limits to placebo use and access to Covid-19 vaccines as a human right. *Indian J Med Ethics.* 2021;VI(2):1-14.
<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.027>. PMID: 33908350.
130. Macklin R. Double standards redux. *Indian J Med Ethics.* 2021;VI(2):1-7.
<https://doi.org/10.20529/IJME.2021.021>. PMID: 33908355.
131. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020 [Cited 2023 Mar 13].
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D11-march-2020>.
132. 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; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. Epub ahead of print. PMID: 33301246.
133. Food and Drug Administration. Letter of authorization. 2021.
<https://www.fda.gov/media/144412/download>.
134. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael 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; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>. Epub ahead of print. PMID: 33378609.
135. Food and Drug Administration. Letter of authorization. 2023.
<https://www.fda.gov/media/144636/download>.
136. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Borat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ,

- Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1). Epub ahead of print. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.
137. US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Jun 2020.
138. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>. Epub ahead of print. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.
139. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, Olsho LEW, Caban-Martinez AJ, Fowlkes A, Lutrick K, Kuntz JL, Dunnigan K, Odean MJ, Hegmann KT, Stefanski E, Edwards LJ, Schaefer-Solle N, Grant L, Ellingson K, Groom HC, Zunie T, These MS, Ivacic L, Wesley MG, Lamberte JM, Sun X, Smith ME, Phillips AL, Groover KD, Yoo YM, Gerald J, Brown RT, Herring MK, Joseph G, Beitel S, Morrill TC, Mak J, Rivers P, Harris KM, Hunt DR, Arvay ML, Kutty P, Fry AM, Gaglani M. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers - eight U.S. locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(13):495-500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>. PMID: 33793460.
140. New York Times. Vaccine tracker. Last updated Aug 31, 2022. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
141. Dal-Ré R. Placebo control group in COVID-19 vaccine trials: context and timing matters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(3):523-6. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03259-x>. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34837495; PMCID: PMC8626740.
142. U.S. National Library of Medicine, Clinical Trials.gov archive. History of changes for study: NCT04368728 [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04368728?V_22=View#StudyPageTop.
143. BBC News. Coronavirus: Africa will not be testing ground for vaccine, says WHO. 2020. <https://www.bbc.com/news/world-africa-52192184>.
144. van der Graaf R, van Delden JJ. Equipoise should be amended, not abandoned. *Clin Trials*. 2011;8(4):408-16. <https://doi.org/10.1177/1740774511409600>. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21746767.