

## 意見

# 危機に瀕するWMAのノーブレス・オブリージュ： ダイヤモンド・アニバーサリーにおいて その名誉を維持せよ<sup>\*1</sup>

齊尾 武郎<sup>\*2</sup>

フジ虎の門健康増進センター

## Noblesse oblige of the WMA in peril: Save its honor at the Diamond Anniversary<sup>\*1</sup>

Takeo Saio<sup>\*2</sup>

Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital

訳 齊尾 武郎  
(Trans. by Saio T)

### Abstract

At the 60th anniversary of the Declaration of Helsinki (DoH), its core principle to prioritize patient interests to scientific goal has been exposed to peril.

Though a critic sparsely points out that this principle contradicts the placebo clause, the author conceives that the placebo clause should be changed because it contradicts the CIOMS guidelines for implementing the DoH in resource-limited settings.

This discrepancy of opinion is attributable from the difference between utilitarianism and deontology. We should engrave that the most part of the World Medical Association (WMA)'s statements have been based on deontology until now.

The critic mentioned above also argues that research regulations issued by regulatory authorities are enough for protecting research participants. However, the WMA is not a regulatory authority but a professional body controlled by the professional autonomy of the medical doctors around the world. Thus, the WMA can voluntarily constitute its basic principles including the core principle of the DoH should not be constrained by regulatory authorities.

The WMA should save its honor through procedural justice with ensuring accountability toward this contradiction between placebo clause and core principles of the DoH.

### Key words

Declaration of Helsinki, utilitarianism, deontology, placebo-controlled trial, procedural justice

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2025 ; 52 (3) : 475-81.

<sup>\*1</sup> 本稿は、Menikoffによる論文（文献1）に対するレターとしてJAMA誌に投稿したが受理されなかった英文論文を拡充し、2024年10月19日に『ヘルシンキ宣言』2024年改訂が採択される直前の同年10月10日に英語版プレプリントを本誌websiteに公表、最終版は2025年2月刊行の本誌印刷版に和訳のみ収載、英語版は本誌websiteのプレプリントと入れ替えた。

<sup>\*2</sup> K&S Consulting Office for Occupational Mental Health

## 抄録

ヘルシンキ宣言 (DoH) 60周年に際し、患者の利益を科学的な目的よりも優先するという DoH の中核的原則が危機に曝されている。

ある論者はこの原則がプラセボ条項と矛盾していると軽く指摘しているが、筆者は、プラセボ条項は DoH を資源の限られた環境で実践するための CIOMS 指針と矛盾しているため、プラセボ条項は変更すべきであると考える。

この意見の食い違いは、功利主義と義務論の相克に起因する。世界医師会 (WMA) の声明の大部分は、これまで義務論に基づき作成されてきたことを銘記しなければならない。

上記の論者は、研究参加者保護のためには規制当局による研究規制で十分だと主張する。しかし、WMA は規制当局ではなく、世界中の医師のプロフェッショナル・オートノミーで統御されている職能団体であり、DoH の中核的原則を含む WMA の基本理念は規制当局に拘束されるものではない。

WMA は、DoH のプラセボ条項と中核的な原則の間の矛盾について説明責任を果たす手続き的正義を通じて、その名誉を守ることを望む。

## キーワード

ヘルシンキ宣言, 功利主義, 義務論, プラセボ対照試験, 手続き的正義

## 1. 危機に瀕する中核的原則

### 1.1 中核的原則の撤廃という提案の招く困惑

世界医師会 (WMA) と米国医師会 (AMA) が『ヘルシンキ宣言』(DoH) 改訂<sup>1)</sup> のため開催してきた一連の地域会議のうち最後に2024年8月ワシントンDCで開催された会議の直前に、論争を掻き立てるような論文が米国医師会雑誌 (*JAMA*) に掲載された<sup>2)</sup>。これは、米国研究対象者保護局 (OHRP) を局長の職位で退職したばかりの Jerry Menikoff 氏によるものである。

彼は、患者の利益を研究の目的よりも優先するという DoH の中核的原則を廃止するよう提案した。この重要な原則は長く維持されてきたもので、第8項、あるいは第2回パブリック・コンサルテーションに供された改訂草案では第7項に規定されている。彼は、2024年10月に DoH 改訂版が採択され60周年を迎えるにあたり、この中核的原則を真逆の原則に置き換えることを提案したのである。

### 1.2 医師の責務と科学の目的の相克

この勧告は、ヒポクラテスの誓いに由来するジュネーブ宣言<sup>3)</sup>、医の倫理国際綱領<sup>4)</sup> (いずれも DoH で引用される)、患者の権利に関するリスボン宣言<sup>5)</sup> など、WMA が発した他のすべての義務論的声明の名声を傷つけるものである。

我々医師が、科学の目的を優先するために中核的原則を犠牲にすることを政府高官から義務付けられるとしたら、ケアの義務を全うする良心をもって、研究を行うことを拒否するであろう。

このような対立は、規制当局やスポンサー企業と試験実施医師との間の臨床試験デザイン協議などにおいて起こりうる。

### 1.3 研究と診療の明確な区別

Menikoff は、ベルモント・レポート<sup>6)</sup> で述べられている、研究と診療の論理的な区別に基づいて論じている。Menikoff は、DoH の中核的原則が「治療であるという誤解」(therapeutic misconception)、すなわち患者が研究において最善の治療を受けるという誤解を招いていると指摘する。

彼の立場は、プラセボ論争における米国の一部の生命倫理学者が、比較試験の真の目的は比較群間の有効性の有意差を証明することであるため、比較試験の条件を「臨床的均衡」(clinical equipoise) とすることは欺瞞的であると主張<sup>7)</sup> しているのと同様である。

### 1.4 功利主義と義務論の対立

ベルモント・レポートは、個人と社会の利益を確実に最大化することで、最小化された研究のリスクがそれのみあうようにすることを提案している。問題は、功利主義的正当化と義務論的責務との間では、許容できるリスクのレベルが異なることである<sup>8)</sup>。

功利主義者は、研究と診療の区別を強調するが、両者は「(治療法の評価を目的とした研究がそうであるように) 一緒に行われる」こともある。

義務論者はさらに、研究特有のリスクは患者に最善のケアを提供する医師の責務を損なわない範囲に限られることを求め、ベルモント・レポートが「研究対象者に直接影響を及ぼすリスクとベネフィットが通常は特別に重視される」<sup>6)</sup> と述べている点に特に注意を払う。

## 2. プラセボ論争

### 2.1 プラセボ対照試験において許容されるリスク

Menikoff氏は、DoHにおける重大な不一致は、この中核的原則とプラセボ条項（第33項）の間にあると指摘している。この分析は一見正しいが、筆者は、修正すべきは中核的原則ではなく不適切なプラセボ条項であることを指摘しMenikoff氏に反論する。

DoHは、証明済の介入が存在する場合のプラセボ対照試験は、「重篤又は回復不能な害のリスクが増加しない」のであれば許容している。筆者らは、この矛盾は、国際医学団体協議会（CIOMS）倫理指針<sup>9)</sup>に沿って、この閾値を「最小限のリスクを僅かに上回るリスクの増加」に改訂することで修正されなければならないと主張した<sup>8)</sup>。CIOMS指針は、資源が限られた環境でDoHを実践するために作成された。

しかし、WMAが提案するDoH改訂にこの点の変更はない。DoHのこの寛大な姿勢は、リスクの高いプラセボ試験（例えば、負担や長期にわたる痛みを引き起こすが、「重篤」ではなく、「回復不能」でもない）を許容するものであり、ラテンアメリカのコミュニティからDoHへの激しい反対を招いた<sup>8)</sup>。

### 2.2 手続的正義における公正性と説明責任

2024年のDoH改正の過程において、2023年2月、ラテンアメリカのコミュニティが参加するこのテーマについての地域会議がWMAによって組織された。プラセボ条項に対しては反対意見も出されたが、理由も合理的な論拠も明らかにされないまま、不誠実に却下された。

数十年にわたり国際的論争を喚起してきたこのテーマに対して、適正な手順における公正性と説明責任は、手続的正義の観点から極めて重要である。

### 2.3 ケアの義務を果たすための方法論

中核的原則を遵守するために、医師である研究者は、個々の患者に対する注意深い観察に基づく「早期離脱」によって個々の患者の研究参加を早期に中止しレスキュー治療を与えるための基準や、独立データモニタリング委員会の中間解析を検討し試験自体を中止する基準を設定することを求められている<sup>10)</sup>。

DoHの中核的原則は、ベイズ理論による統計解析やリアルワールドデータの利用を通じて、重篤な疾患の治療効果を証明する方法論の開発を研究コミュニティに奨励するものである<sup>11~13)</sup>。

## 3. 危機に瀕するプロフェッショナル・オートノミー

### 3.1 規制はプロフェッショナル・オートノミーに優先するのか？

Menikoff氏はまた、研究のリスクは研究規制によって管理するという理由で、医師は患者の利益を研究の目的よりも優先しなければならないという中核的原則を削除できると主張している。しかし、米国における研究規制を含む人間を対象とする研究に関する法律は、医療製品の研究や、それ以外については政府資金が提供される研究にしか適用されない。

彼の主張は、米国食品医薬品局（FDA）が、米国外で実施された結果を米国に新薬承認申請する場合の研究に適用する規則を、DoHからICH-GCPに置き換えた際に批判を受けた行政判断<sup>14)</sup>とよく似ている。

### 3.2 自律性を失った医師のための法律

WMAは規制当局ではなく、世界中の医師のプロフェッショナル・オートノミーで統御されている職能団体であり、DoHの中核的原則を含むWMAの基本理念は規制当局に拘束されるものではない。

実際のところ、プロフェッショナル・オートノミー<sup>15)</sup>も、専門職の規律による規範<sup>16)</sup>も既に失った臨床医は、患者の健康と引き換えに利己的な経済的利益最大化に貪欲であるかもしれない。このような医師の不正行為は、主に医師ではない者によって作られる刑事罰を含む厳格な法律によって制御されることになるのだろう。

これは、DoHの初版が採択される直前に初めて提案された、ニュルンベルク綱領<sup>17)</sup>に由来する行動規範に似ている。この最初の案は法律家との共同作業の結果提案されたが、医師の専門職団体によって拒否された<sup>18)</sup>。

## 4. 矛盾に満ちたダイヤモンド・アニバーサリー

効力ある研究規則がある国や研究分野では、中核的原則を廃止することは、DoHを黙殺することにつながる。自分自身の内部にある自律的な行動規範に照らして自らの明確な良心に従うよりも、文書化された規則に沿う方が簡単かもしれない。さらに、中核的原則を失ったDoHは、十分な規制を持たない管轄区域では明らかに影響力を失い、ついにはDoHの権威は医師の視野から消えてしまうだろう。

60周年を迎えたWMAのノーブレス・オブリージュは今、危機に瀕している。Menikoff氏が批判した基本原則は堅持されているようだ。しかし論争を招くプラセボ条項は変更されないようであり、中核的原則との矛盾は保たれたままである。

### 利益相反

本稿と関連して開示すべき利益相反はない。

### 謝辞

栗原千絵子氏の研究倫理の専門知識に関する助言に謝意を表す。

## 文献

- 1) Menikoff J. Protecting Participants Is Not the Top Priority in Clinical Research. *JAMA*. 2024 Jun 20. doi: 10.1001/jama.2024.7677. Epub ahead of print. PMID: 38900422.
- 2) World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amended by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
- 3) World Medical Association. WMA Declaration of Geneva. Adopted in September 1948, last amended in October 2017. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>
- 4) World Medical Association. WMA International Code of Medical Ethics. Adopted in October 1949, last amended in October 2022. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>
- 5) The World Medical Association. WMA Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. Adopted in September/

- Octobre 1981, last reaffirmed in April 2015. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>
- 6) 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. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>  
[津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子, 訳. ベルモント・レポート. 臨床評価 2001 ; 28 : 559-68. Available from: [http://cont.o.oo7.jp/28\\_3/p559-68.html](http://cont.o.oo7.jp/28_3/p559-68.html)]
  - 7) Miller FG, Brody H. Clinical equipoise and the incoherence of research ethics. *J Med Philos.* 2007 Mar-Apr;32(2):151-65. doi: 10.1080/03605310701255750. PMID: 17454420.
  - 8) 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.  
[Kurihara C, Greco D, Dhai A, Saio T, Tsubaki H. 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 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分析. 臨床評価. 2024 ; 52(1) : 133-59. Available from: [http://cont.o.oo7.jp/52\\_1/p133-59.pdf](http://cont.o.oo7.jp/52_1/p133-59.pdf)]
  - 9) Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. 2016. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>  
[栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018 ; 45(4) : 745-862. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/07/Japanese-Translation-CIOMS-Ethical-Guidelines-2016.pdf>]
  - 10) 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. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf)
  - 11) [Draft] U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products. February 2023 [cited 2025 Jan 15] . Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products>
  - 12) Council for International Organizations of Medical Sciences. Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making: Report of the CIOMS Working Group XIII. May 2024. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/>
  - 13) Center for Drug Evaluation and Research; Center for Biologics Evaluation and Research; Oncology Center of Excellence, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. July 2024. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>
  - 14) Lurie P, Greco DB. US exceptionalism comes to research ethics. *Lancet.* 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1117-9.
  - 15) World Medical Association. WMA Declaration of Seoul on Professional Autonomy and Clinical Independence. Adopted by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008, amended by the 69th WMA General Assembly, Reykjavik, Iceland, October 2018. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-seoul-on-professional-autonomy-and-clinical-independence/>
  - 16) WMA Declaration of Madrid on Professionally-led Regulation. Adopted by the 60th WMA General Assembly, New Delhi, India, October 2009 and revised by the 70th WMA General Assembly, Tbilisi, Georgia, October 2019. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-madrid-on-professionally-led-regulation/>

- 17) The International Military Tribunal. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council law no. 10 Nuremberg, October 1946–April 1949, vol. 2. p. 181-2. (The Nuremberg Code.)
- 18) Schmidt U. From Nuremberg to Helsinki: Historicizing the codification of post-war research ethics. In: Kurihara C, Greco D, Dhali A, editors. *Ethical innovation for global health: pandemic, democracy and ethics in research*. Springer; 2023. p.149-174.

(英語版投稿日：2024年10月6日)

(同プレプリント公表日：2024年10月10日)

(英語版・和訳最終版受理日：2025年1月15日)