

適正なランダム化臨床試験のためのガイダンス

1	目次	
2	序論	2
3	適正なランダム化比較試験の原則	4
4	1. 適正な RCT は重要な研究テーマに対する科学的根拠に基づいた答えを導き出すようにデザインされる	4
5	適切な試験集団	4
6	意義のあるアウトカム	4
7	介入割付の頑健性	5
8	データ取得の相応性、効率性、信頼性	5
9	RCT 規模の適切性	5
10	割り付けられた試験介入の遵守	6
11	割り付けられた試験介入の盲検化及び遮蔽化	6
12	経過観察の完全性	6
13	意義のあるアウトカムの把握	7
14	統計解析及び報告	7
15	安全性及び有効性に関して新たに出現するデータのモニタリング	8
16	2. 適正な RCT は参加者の権利と福利を尊重する	8
17	一般市民及びコミュニティとの連携	9
18	3. 適正な RCT は協調的で透明である	10
19	組織間の協調	10
20	透明性と信頼性	10
21	4. 適正な RCT はそのコンテキストに合わせて実行可能であるようにデザインされる	11
22	セッティング及びコンテキスト	11
23	既存の資源の利用	11
24	5. 適正な RCT は効率的かつ効果的に品質を管理する	11
25	成功に向けた計画及び重要な問題への注力	11
26	合理的なモニタリング	12
27	6. 適正な RCT は適切な試験ガバナンスを有する	12
28	7. 適正な RCT は臨床的安全性に対する相応なアプローチを使用する	13
29	RCT 内部からの安全性シグナルの評価	14
30	潜在的な外部安全性シグナルの評価及び対応	15
31	最新の安全性データの伝達	15
32		
33		
34		

35 序論

36 ランダム化比較試験（RCT）は、医療介入の開発及び実施に役立つ情報を提供するために必要なエ
37 ビデンスを生み出す上で中心的役割を果たす。

38 しかしながら、適正な RCT からの有用なエビデンスが不足していることが多々ある。考えられる
39 原因として、過去に RCT が実施されていない、過去に実施された RCT が科学的に頑健かつ臨床的
40 に意義のある答えを導き出さなかった、又は結果が公表されなかったことが挙げられる。このため
41 に、有効な介入の特定と適用ができなくなる可能性、又は無効若しくは危険な介入の継続的な適用
42 につながる可能性がある。これらの問題は、資源を無駄にし、不要な害又は苦痛を引き起こし、医
43 療介入の開発者又は適用者に対する信頼を低下させる。将来の医療に役立つ情報を提供するため
44 に、適正な RCT の実施を容易にすることが必要である。

45 臨床試験に関するさまざまなガイドラインが存在するが、その大多数は、RCT の根本原則に関し
46 て、信頼性の高い結果を安全かつ倫理的に生み出すために必要なガイダンスを提供していない。多
47 くのガイドラインは、新規医薬品の承認申請に必要なデータを生み出すことを目的とする臨床試験
48 （非ランダム化臨床試験を含む）に焦点を絞っている。あらゆるコンテキストにわたって RCT の
49 固有のベネフィットを促進し、ランダム化の固有の強みを重視するガイダンスに対するアンメット
50 ニーズが存在する。

51 Good Clinical Trials Collaborative（GCTC）は、この問題に対処するため、新しいガイダンスを作
52 成し、その採用を促進する目的で設立された。GCTC には、RCT のデザイン、実施、解析及び報
53 告、並びに結果の実践に関心を持ち、果たすべき役割を担う広範囲の個人及び組織が参加してい
54 る。これには、RCT の資金提供者、規制者、企画者、実施者又は責任者、品質保証、監査又は査察
55 機能の提供者、研究機関、倫理学者、臨床医、参加者及び公衆衛生擁護者が含まれる。また、多種
56 多様なセクター（業界、学界、政府機関、慈善団体、民間非営利団体、参加者、公共団体）及びセ
57 ッティング（世界中の高所得国及び低所得国を含む）の個人及び組織が含まれる。

58 この新しいガイダンスは、以下を考慮して作成された。

- 59 • **重要な科学的及び倫理的原則に基づき**、試験参加者の福利及び RCT 結果の信頼性にとって
60 実質的に重要な問題に着目すること
- 61 • **明確簡潔で、一貫性があり、相応であるように**、RCT が実施されるコンテキストとセッテ
62 ィングを考慮し、介入の影響に関して、通常の臨床診療と信頼できるエビデンスの欠如の両
63 方に関連するリスクが存在することを認識すること
- 64 • **医療介入及び試験方法における技術革新を前向きに育成すること**。例えば、定型的なヘル
65 スケアデータ、技術及びデザインの適切な使用など
- 66 • **柔軟性があり、広範に適用可能かつ利用可能で、耐久性があるように**、疾患領域、介入タイ
67 プ、開発フェーズ、試験デザイン、地理及び時間を考慮すること

68 本ガイダンスの目的は、RCT の重要な原則、すなわち、そのデザイン及び解析、並びに倫理的及び
69 社会的価値に関して RCT を適正にするための メッセージ、そしてその 理由 を定めることである。
70 そして、RCT に関与する者が、その特定のセッティングにおいて特定の RCT を設計し、実施する
71 方法 を自力で解明できるようにすることを狙いとする。

72 本ガイダンスはランダム化比較試験に重点を置く。ほとんどの医療介入が健康及び疾患に及ぼす影
73 響は、軽度又は中等度である。しかし、いかなるベネフィットも有害な影響によって大幅に減弱さ
74 れることがないならば、中等度の健康改善であっても、そのベネフィットを享受する者にとっては
75 重要であり得る。医療介入が適度な効果を有するか否かを確実に立証するためには、試験デザイン
76 に内在する中程度のバイアス又はランダム誤差は、どちらも期待される治療効果に対して小さいこ
77 とが必要である。このために、以下を組み合わせたことが必要になる。

- 78 • **介入割付の予知のないランダム化**：比較されている群が比較されている介入以外のすべて
79 の点で可能な限り類似することを確実にすることによって、*中程度のバイアスの回避*を保証
80 するため。このようにすることで、群間の健康アウトカムのいかなる相違についても、その
81 原因は試験介入の影響又は偶然のいたずらのいずれかとなる。
- 82 • **十分な症例数**：*中程度のランダム誤差*（すなわち、偶然のいたずら）の回避を保証するた
83 め。
- 84 • **バイアスのないアウトカム評価**：介入割付の知識による影響を及ぼさないようにするた
85 め。
- 86 • **ITT (Intention-to-treat) 解析**：参加者が割り付けられた群に対する介入に応じてデータ由
87 来の部分集団を重視せずにアウトカムを比較するため。

88 本ガイダンスは、任意のセッティングにおける任意の目的のための任意の医療介入の有効性を評価
89 するためにランダム化を用いるすべての試験の計画、実施、解析、解釈、資金提供、及び監視に関
90 与するすべての個人及び組織を支援することを目的とする。検討事項の例を以下に示す。

91 **デザイン**：2つ以上の介入（そのうち1つは、通常の診療に加えて追加の積極的介入を提供するこ
92 とを目的としなくてもよい）の比較を含む。盲検化又は非盲検化、並行群間、クラスター、クロス
93 オーバー、またはその他のデザイン。

94 **医療介入**：薬物療法及び生物学的療法、医療機器、外科手術、ワクチン、栄養措置、認知的、行動
95 的及び心理学的介入、デジタル及び公衆衛生アプローチ。

96 **目的**：新規及び既存の介入の安全性と有効性の判断、規制上の届出、医療技術の評価及び公衆衛生
97 戦略を支援することを意図する。

98 **セッティング**：あらゆる地理的、経済的又は社会的コンテキスト、及びその他のあらゆるコンテキ
99 スト（病院を拠点とするRCT、プライマリーケア又はコミュニティセッティングなど）、あるいは
100 参加者への直接提供を含む。

101 **役割**：研究者及び臨床医、患者団体及び公的団体（試験参加者を含む）、規制者及びその他の政府
102 機関、倫理委員会及び臨床試験審査委員会、資金提供者、スポンサー（学術及び製薬）、医療介入
103 業界、並びに監査・品質保証機能を規制又は提供する者。

104 本ガイダンスの使用法

105 本書は、適正なRCTの根本的原則を示すものである。本ガイダンスでよく使用される用語につい
106 て説明するために、**補足用語集**を作成中である。また、本ガイダンスを現場でどのように使用でき
107 るかについて理解を深めることができるよう、本原則の**説明に役立つ事例集**も作成中である。

108 適正なランダム化比較試験の原則

109 本ガイダンスにおいて、「適正」という用語は、有益、倫理的かつ効率的であることを意味すると
110 解釈されるべきである。以下の原則は、総合すると、適切に計画され、適切に実行され、かつ、臨
111 床的に意義のある試験の特質をとらえる。これらの特質を実現するために必要な方法及びアプロー
112 チは、試験によって大なり小なり異なるが、その妥当性は普遍的である。

113 1. 適正な RCT は研究テーマに対する科学的根拠に基づいた答えを導き出すようにデザ 114 インされる

115 RCT は、医療介入の有効性に関する重要な疑念を解決するために役立つべきである。コンテキスト
116 によるが、介入の開発又はさらなる評価を進めるか否かを判断するために、又は規制上の承認、臨
117 床ガイドライン及び／若しくは保健政策に役立つ情報を直接提供するために、結果が必要とされる
118 ことがある。それぞれのケースにおいて、RCT の終了時に残存するあらゆる疑念は、意義のある判
119 断を下すことができるに十分小さいことが必要である。

120 適正な RCT は、以下の特徴を備える。

121 適切な試験集団

122 *重要なメッセージ*：適格性基準は、RCT が解明しようとする研究テーマに合わせて調整されるべき
123 である。組入れ基準は、評価されている介入に関連する集団を規定するべきであって、不当に制限
124 的であってはならない。除外基準は、任意の潜在的ベネフィットとの比較によって（例えば、病歴
125 または併用薬に基づいて）参加により不当なリスクに晒されると思われる個人を特定すること、又
126 はベネフィットが既に十分に確立されている個人を特定することに着目すべきである。広範かつ多
127 様性のある集団（例えば、適切な性的、年齢的、民族的及び社会経済的多様性を有する集団）を含
128 めるよう努力するべきである。ただし、このような集団を含めないことについて強力な医学的又は
129 科学的根拠がある場合を除く。

130 *重要である理由*：包括的な適格性基準は、知見の妥当性を高め、介入若しくはその提供の（有益又
131 は有害な）影響が存在するか否か、及び／又は介入若しくはその提供の受容性が任意の特定部分集
132 団において異なるか否かについての評価を可能にする。多種多様な参加者を組み入れても、参加者
133 に関する重要な特徴（例えば、特定の遺伝的、人口統計学的、又は健康上の特徴）を記録すること
134 により、介入の影響に関して当該集団間に重要な差異があるか否かを評価することが可能になる。

135 意義のあるアウトカム

136 *重要なメッセージ*：RCT のアウトカムは、試験の参加者及び取り組んでいる研究テーマに対する関
137 連性があることが必要である。そのようなアウトカムは、測定しようとしたことを確実に測定また
138 は評価する必要がある（すなわち、その意図した使用の正当性を立証しなければならない）。アウ
139 トカムは、生理学的測定値、症状スコア、患者報告アウトカム、機能の状態、臨床的事象、ヘルス
140 ケア利用状況など、多種多様な評価タイプを含むことができる。

141 *重要である理由*：試験のアウトカムは、介入の予想される効果に敏感で、研究テーマに適してお
142 り、適用可能（一般化が可能）であり、かつ、関連集団にとって有意義であるべきである。アウト

143 カムの選択は、予備知識の程度によって異なる場合がある（例えば、最初に画像と生化学検査マー
144 カーへの影響を評価してから、次に臨床アウトカムへの影響を評価する）。

145 介入割付の頑健性

146 *重要なメッセージ*: 適切なランダム化のために、予見不可能な割付スケジュールを作成し、ランダ
147 ム化の時点よりも前に介入割付を隠蔽する必要がある。治験責任医師、関与する医療提供者及び潜
148 在的参加者が予定されている介入割付を知ることがないように、個々の試験参加者又は個々のクラス
149 ター（例えば、クラスターRCTにおける病院又は都市）が割り付けられる可能性の高い試験介入を
150 事前に予測することが不可能でなければならない。

151 *重要である理由*: 適切なランダム化は、試験において比較される群が比較される介入以外のあらゆる
152 点で可能な限り類似することを確実にすることにより、同種の比較を可能にし、中程度のバイア
153 スを回避する。すなわち、実施後に発生する健康アウトカムの群間差異は、偶然のいたずらによる
154 ものか、又は因果的に試験介入における差異によるものとなる。介入群間のランダム差の大きさを
155 小さくするために、層別化や最小化などの追加措置を使用することができるが、この措置の結果、
156 介入割付が予見されないことが前提である。ランダム化の前に適切な割付の隠蔽が実施されない
157 と、選択バイアスにつながる可能性がある（すなわち、試験に特定の参加者を組み入れる判断が、
158 どの介入に参加者が割り付けられる可能性が高いかについての知識による影響を受ける可能性があ
159 る）。

160 データ取得の相応性、効率性、信頼性

161 *重要なメッセージ*: データ収集は、試験結果をプロトコルに規定されたとおりに評価し、解釈する
162 ために必要な側面に着目するべきであり、広範囲にわたるべきではない。データ収集手法の選択
163 は、可用性、適切性、使用性の他、当該情報がどの程度まで十分に包括的で、詳細かつ時宜にかな
164 っているかなどの考慮事項による影響を受ける可能性がある。

165 データの収集、保管、交換及びアクセスのためのツール及び方法は、RCTをデザインされたとおりに
166 に実施できるようにし、プライバシー及びセキュリティを支援し、信頼性と一貫性のある解析を実
167 現する必要がある。デジタル技術及び定型的なヘルスケアデータは、参加者に関する情報並びに、
168 試験へのエントリー時点、初期介入機関、経過観察期間、及びその後の長期間における参加者の健
169 康に関する情報を記録するための選択的又は補完的な手段を提供することができる。

170 *重要である理由*: 不相応なデータ収集は、時間と資源を無駄にし、RCTの目的から逸脱する。デー
171 タ収集のために使用する手法の選択は、試験の信頼性及び実行可能性に重要な影響を及ぼし得る。
172 データ規格の使用は、データの品質と完全性の確保を助長することができる。デジタル技術及び定
173 型的なヘルスケアデータの使用は、収集される情報の妥当性と完全性を向上することができる（例
174 えば、追跡不能例を減らす）。

175 RCT 規模の適切性

176 *重要なメッセージ*: RCTは、解決しようとする研究テーマを頑健に評価するだけの十分に大きい検
177 出力を有するべきである。

178 *重要である理由*: 医療介入の中等度の影響が確実に検出される又は確実に反証されるためには、
179 （中程度のバイアスを最小化するための）ランダム化に加え、ランダム誤差は介入影響の予想規模

180 と比較して小さいことが必要である。中程度のランダム誤差の回避を保証するための唯一の方法
181 は、十分に大きい症例数を調査することである。十分に大規模なランダム化されたエビデンスを得
182 るための主要な手法の一つは、合理化された手法の使用を通じて、可能な限り RCT を簡素化する
183 ことである。ただし、希少疾患における介入を評価する試験など、多数の参加者をランダム化する
184 ことが不適切又は困難であるシナリオが存在する。そのような試験については、影響の規模が比較
185 的大きいと予測される適切なアウトカム（例えば、生理学的又は画像検査バイオマーカー）を選択
186 することが有用であるかもしれない。あるいは、実施される統計解析を通じてランダム誤差を減ら
187 すことが可能であるかもしれない（例えば、継続的なアウトカムをそのアウトカムのベースライン
188 値について調整した上で解析すると、経過観察期のレベル平均の解析又はレベルの変化平均の解析
189 と比較して、典型的には検出力が向上する）。

190 割り付けられた試験介入の遵守

191 **重要なメッセージ**：割り付けられた介入の遵守を促進し、奨励するよう、努力すべきである。

192 **重要である理由**：積極的介入に割り付けられた試験参加者が計画されたとおりに介入を受けなかつ
193 た場合、又は対照群（例えば、プラセボ又は通常の治療）に割り付けられた試験参加者が積極的介
194 入を受け始めた場合、2つの試験群間の対比は低下する。その結果、介入間の任意の差異（有益で
195 あるか有害であるかを問わない）を評価するための検出力が低下する（そして、介入間に重要な差
196 異が実際には存在する場合に、存在しないと誤って結論される可能性が高くなる）。

197 割り付けられた試験介入の盲検化及び遮蔽化

198 **重要なメッセージ**：割り付けられた試験介入の知識が参加者、参加者の介護者又は研究アウトカム
199 の評価者の行動に影響を及ぼし、介入の影響に関する無関係な又は誤った結論をもたらす可能性が
200 ある。参加者、治験責任医師、医療提供者又はアウトカムの評価者を割り付けられた介入に対して
201 遮蔽化（又は盲検化）することは、上記の問題の防止に役立つ可能性がある。

202 **重要である理由**：一部の RCT では、割り付けられた介入の知識が臨床管理、症状の報告又は機能
203 の状態若しくは臨床アウトカムの評価の特質及び強度に影響を及ぼす可能性がある（特に、死亡例
204 など、客観的ではない場合）。これは、偽薬若しくはダミー介入の使用を通じて、又は参加者アウ
205 トカムの評価に責任を負う個人若しくはシステムが治療の割付を知らないことを確実にすることによ
206 って、回避することができる。後者は、割り付けられた介入の盲検化が実行不能又は望ましくな
207 い試験において特に重要である。

208 経過観察の完全性

209 **重要なメッセージ**：参加者アウトカムは、試験参加者が割り付けられた介入を継続して受けるか、
210 （例えば、介入の認識された又は実際の有害事象などを理由に）受けることを中止するかに関わら
211 ず、RCTの全期間にわたって確認すべきである。場合によっては、試験の終了後長期間にわたっ
212 て経過観察を継続することが適切である場合もある。

213 **重要である理由**：ランダム化されたすべての参加者の経過観察を（たとえ割り付けられた介入を受
214 けることを中止した参加者であっても）継続することにより、ランダム化プロセスからもたらされ
215 た同種の比較が維持される。したがって、参加者の経過観察の早期中止又はランダム化後の除外は
216 避けるべきである。これは、特に、1つの介入群から除外された患者のタイプが別の介入群から除

217 外された患者のタイプと異なる場合、系統的な偏りを導入する可能性があるからである。不完全な
218 経過観察により、RCTの検出力（すなわち、介入間の差異を識別する能力）が低下し、介入の真の
219 影響（有益であるか有害であるかを問わない）が過小評価される可能性がある。

220 経過観察の延長により、持続する可能性のある、又は初期ランダム化比較から数か月若しくは数年
221 後に発現する可能性のある、試験介入の有益又は有害な影響の検出が可能になることがある。

222 意義のあるアウトカムの把握

223 *重要なメッセージ*：試験アウトカムを把握するためのプロセスは、すべてのランダム化群において
224 同じでなければならない。これには、評価の頻度と強度が含まれる。試験アウトカムを評価し、明
225 確化し、判定する**担当者**が、割り付けられた介入の知識によって影響されないことを確実にするた
226 め、細心の注意を払う必要がある（すなわち、アウトカム評価を盲検化または遮蔽化する）。同様
227 に、（例えば、参加者の特徴又は臨床アウトカムを明確にするために）情報の入手や処理、情報源
228 の組み合わせ方法は、個々の参加者の介入割付へのアクセス又は非盲検化試験結果の知識を持たず
229 にデザインし、運用する必要がある。

230 *重要である理由*：アウトカムを評価、明確化、又は分類するために使用する方法が、割り付けられ
231 た介入間で異なると、結果が一方向に偏ったり、介入の真の影響に関して不適切な判断を招いたり
232 する可能性がある。したがって、参加者に起こることを評価するために使用する手法は、割り付け
233 られた介入に関わらず同一であるべきであり、これらのアウトカムの発生又は特質に関する判断を
234 下す者は、各参加者の割り付けられた介入（又は臨床検査など、割付の推測をより容易にすると
235 われる特徴）を知るべきではない。

236 統計解析及び報告

237 *重要なメッセージ*：試験結果は、プロトコル及び予め指定された統計解析計画に従って解析すべき
238 であり、事後解析を実施する場合は事後解析として明確に特定しなければならない。主要な解析
239 は、Intention to treat (ITT) の原則に従うべきである。ITTの原則とは、ランダム化の時点で参加
240 者が最初に割り当てられた介入群に応じて、参加者の一部が割り付け後に意図された介入の一部し
241 か受けなかった若しくは全く受けなかったかを問わず、また、ランダム化後の経過観察手順がどの
242 程度まで完了されたかを問わず、アウトカムが比較されるべきであることを意味する。

243 部分集団解析は特に、予め指定されていない、又は複数ではない（予め指定されていたか否かを問
244 わない）場合、慎重に解釈するべきである。一般的に、RCTにおいて介入の影響の解析に使用され
245 る予後像はすべて、ランダム化の前に不可逆的に記録されるべきである（又は検体を採取するべき
246 である）。

247 *重要である理由*：RCT結果の信頼性を確保する上で、高品質の統計解析が不可欠である。解析方法
248 は、RCT結果の知識によって誘発されたり、又は偏りが生じたりしないよう、予め指定する必要が
249 ある。

250 適切にランダム化された試験においても、特定の参加者（治験薬の服用を遵守しない参加者など）
251 をランダム化後に除外することにより、バイアスが意図せずに導入される可能性があることから、
252 すべての参加者を最初に割り当てられた介入に応じて解析する（ITT解析）ことが重要である。

253 追加の解析も報告することができる。例えば、特定の副作用の頻度を記述する際、積極的介入を受
254 けた者のみで副作用の発生率を記録することを正当化できる場合がある。なぜなら、大きな影響を
255 評価するために厳格にランダム化された比較が必要とされない場合があるためである。ただし、関
256 心対象のアウトカムに対する *中程度*の影響を評価する場合、「on-treatment」又は「per-protocol」
257 解析は誤解を招く可能性があり、割り付けられた試験介入の間に影響に真の差異があるか否かにつ
258 いては、「intention-to-treat」解析のほうが一般的に信頼性が高い。

259 解析における最も重要なバイアス発生源の1つは、エビデンスの一部（すなわち、データが得られ
260 た部分集団解析）のみへの不当な集中である。これは、試験参加者の様々な部分集団における治療
261 効果間の見かけの差が偶然のいたずらのみによって生じる可能性が多々あることに起因する。した
262 がって、部分集団は、関連性があり、制限され、かつ、予め指定される必要がある。ランダム化後
263 の特徴によって決定された部分集団の結果を解析することは避けるべきである。なぜなら、何らか
264 の特徴の記録された値が試験介入による影響を受ける（又は受ける可能性がある）場合、その因子
265 によって規定された部分集団内での比較にバイアスがかかる可能性があるからである。部分集団の
266 解釈が慎重に行われなかった場合、患者が不適切に治療される（無効又は有害な介入を受ける）
267 か、又は不適切に治療されない（患者にベネフィットをもたらさずであろう介入を受けない）こと
268 になる。

269 安全性及び有効性に関して新たに出現するデータのモニタリング

270 *重要なメッセージ*：独立データモニタリング委員会（DMC）は、進行中の RCT からの安全性と有
271 効性のデータを評価するために頑健な手段を提供する。

272 *重要である理由*：進行中の RCT のデザイン、実施及び監視に関与するすべての者は、（例えば、
273 結果が偶然好ましく見える場合に試験を早期に中止することにより）結論にバイアスを導入しない
274 よう、試験の結論が下される後まで、新たに出現するデータに対して盲検であり続けるべきであ
275 る。DMC は、新たに出現するデータを解析し、解釈するための適切な技能を有するメンバーを含
276 むべきである。DMC は、有効性データ及び安全性データの両方を審査して、プロトコル若しくは
277 手順の変更、又は試験の1つ以上の側面に中止を示唆する明確なエビデンスがある場合、RCT 事務
278 局に勧告を行うことができる。これは、ベネフィット又は有害又は無益（試験を継続しても意味の
279 ある新たな情報が得られる可能性がほとんどない場合）のエビデンスによることがある。DMC
280 は、そのような勧告を行うにあたって、RCT の非盲検化解析及び他の情報源（他の試験からの公表
281 物を含む）から入手可能な情報の両方を考慮に入れるべきである。試験によっては、DMC が不要
282 であることがある（例えば、試験が害をもたらす可能性が極めて低いことが周知である場合や、試
283 験が短期であり、中間データに関わらず、変更されないと考えられる場合）。

284

285 2. 適正な RCT は参加者の権利と福利を尊重する

286 RCT に関与するすべての者が、連携する提携先組織及び臨床団体、参加者並びに広範な公衆の信頼
287 を築き、維持する責任を分担する。RCT が十分意義のある、公正かつ透明で、すべての個人（特
288 に、RCT に参加する者又は結果の影響を受ける医療の対象者）の権利、権益、関心及び価値を尊重
289 するものでなければ、信頼を揺るがすことになる。

290 一般市民及びコミュニティとの連携

291 *重要なメッセージ*: 潜在的参加者及び／又は関連コミュニティのメンバーは、RCTのデザイン、実
292 施及び解釈に貴重な貢献をもたらす。

293 *重要である理由*: 患者及び公衆の関与は、研究テーマの精緻化と優先順位の設定、RCTの受容性と
294 実行可能性の評価、対象集団にとって適切で意味のあるアウトカムの選択、RCTのデザイン及び手
295 順の開発、情報の性質及び提供の最適化、並びに有効であることが分かっている医療介入の利用に
296 関する対話の促進において重要な役割を果たすことができる。一般市民及びコミュニティとの連携
297 は、信頼と信用を高めるとともに、重要な群が除外されるリスク、又は見過ごされている若しくは
298 誤解されている地域集団若しくはセクターのニーズを大幅に削減する可能性が高い。

299 参加者との適切なコミュニケーション

300 *重要なメッセージ*: RCTの全段階（実施前、実施中及び実施後）において、情報提供の義務と情報
301 飽和のリスクとのバランスを慎重に取り、臨床上のコンテキストを考慮しながら、適切で分かりや
302 すい情報を試験参加者と共有するべきである。情報は、提供対象者にとって明確な方法かつ適切な
303 言語と形式で提供されるべきである。

304 *重要である理由*: 試験期間中に時宜にかなった適切な情報を参加者に提供することにより、倫理的
305 研究が促進され、参加者及び試験結果の品質の両方にベネフィットをもたらす。潜在的な又は募集
306 された試験参加者に適切な情報提供が行われることは極めて重要であるが、過剰又は網羅的な詳細
307 は、潜在的な参加者を圧倒する、混乱させる、又は当惑させることにより、この目的に反して働く
308 可能性がある。効果的なコミュニケーションをし、適切な話し合いを可能にするよう留意すべきで
309 ある。正しいアプローチは、臨床的又はその他の問題によって変わる場合がある。

310 同意の適切性

311 *重要なメッセージ*: 試験の同意プロセスでは、潜在的な試験参加者に、その試験が実施される理
312 由、試験が解明しようとするテーマ、参加者に関わる内容、参加に伴う潜在的なベネフィットとリ
313 スクを明確に説明するべきである。同意の判断材料とするために提供される情報の範囲、種類及び
314 時期は、RCTへの参加者に予想される追加のリスク及びコミットメントのレベルを考慮し、その参
315 加者が通常受けるであろう通常の臨床治療または状況から生じるリスクとの比較によって導かれる
316 べきである。提供される情報は、RCTを実施する組織又は個人のニーズと期待よりも、参加者のニ
317 ーズと期待を優先するべきである。継続的な同意とコミュニケーションを取得し、維持するための
318 モデル及び方法は、関連するRCTに適切であるべきである。

319 *重要である理由*: 有効な同意は、十分な説明に基づいて、自由意思により、合法的に与えられるべ
320 きである。ただし、試験及び個人的状況によっては、同意が不要である可能性があることに留意す
321 ること。そのような場合のリスクは最小限であるべきであり、また、参加者に対する追加の負担が
322 存在するべきではない。試験実施案は、参加予定者が試験外で受ける可能性のある通常の治療との
323 比較を通じて、状況に即している必要がある。冗長な又は法律用語その他専門用語が羅列された同
324 意文書は避けるべきである。

325 同意の変更

326 **重要なメッセージ**: 参加者は、自己の同意を撤回及びその性質の変更を自由に行うことができるべきである。ただし、そのような個人的判断の意図される意味を見極めるよう注意するべきである。

328 **重要である理由**: 「撤回」という用語は、人によって異なることを意味する可能性があり、参加者が試験介入を受けることを中止することを希望する場合や、参加者が治験来院のために通院することを中止することを希望する（ただし、電話による問い合わせを受けること又は自己の健康アウトカムに関する情報がかかりつけ医により若しくは通常健康データシステムから収集されることについては、おそらく厭わない）場合から、参加者の生体試料の分析又は採取が打ち切られる場合や、参加者のデータの処理又は共有が打ち切られる場合までさまざまである。撤回の理由が適切に調査されず、「撤回」が試験からの完全な撤退を意味するという先入観を持って解釈された場合、試験参加者は、不必要に意図せず追跡不能となる可能性がある。

336 **同意の変更の影響**

337 **重要なメッセージ**: 個々の参加者の、既に収集された試験データの使用に対する同意を撤回する権利は、科学的及び倫理的要件とバランスすべきである。

339 **重要である理由**: 研究の完全性を示す又は維持するために既に収集されたデータを解析に利用できるようにすることが適切である可能性がある。試験に関与する者及びその結果による影響を受ける治療を受ける者に対して、データが有効であること、及びデータが意図しない、故意の又は悪意的な手段を通じて変更されていないことを保証できるべきである。データの削除は、信頼できない又は曖昧な知見をもたらすとともに、試験の継続参加者と将来の患者の治療の両方に倫理的及び臨床的な安全上の影響を及ぼす可能性がある。

345

346 **3. 適正な RCT は協調的で透明である**

347 **組織間の協調**

348 **重要なメッセージ**: さまざまな組織における個人（資源が豊富なセッティング及び資源が不足しているセッティングにおける個人を含む）の間、及び商業・学術・医療セクター間の相互作用が公正であるとともに、試験参加者及びその帰属コミュニティを含むすべての関係者の権益、関心及び価値を尊重することが重要である。

352 **重要である理由**: 協調作業により、アイデアと経験が共有され、資源利用の最大化と効率改善が可能となる。

354 **透明性と信頼性**

355 **重要なメッセージ**: 臨床試験はその開始時点から、公開臨床試験データベース上に登録されるべきである。他の試験情報（試験プロトコルを含む）を公開することが強く推奨される。RCTが完了したら、試験報告書が公表されるべきであり、報告書には、研究デザイン、方法及び結果が明確かつ透明性のある方法で記載されるべきである。専門家及び一般読者の両方による結果の理解と解釈を可能にする形式で報告書を提供することが有用であり得る。参加者及び公衆への結果の報告は、臨床科学コミュニティへの結果の報告とは異なるアプローチを必要とする。データの共有は、倫理的、実行可能かつ科学的に適切である限り、適切な時点で可能にするべきである。

362 *重要である理由*：医療介入に関する透明性及び知識の共有は、さらなる知識の創生、信頼の構築と
363 維持を促進し、RCTに関与する者及び関与しない者の両者に信用を与える。試験結果（知見の内容
364 を問わない）の伝達は、将来の研究を導き、（資源を無駄にする）不要な作業の重複を削減する上
365 で不可欠である。適正なコミュニケーションは、潜在的な協調を育み、説明を受けた上でのRCT
366 への参加を増進するためのより広範な取組を支援する可能性もある。

367

368 4. 適正なRCTはそのコンテキストに合わせて実行可能であるようにデザインされる

369 セッティング及びコンテキスト

370 *重要なメッセージ*：RCTのデザイン及び実施は、患者及び公衆の適切な関与を通じて特定されるよ
371 うに、RCTが実施されるセッティングの特徴（コミュニティの健康ニーズ及び希望、並びにコミュ
372 ニティの臨床試験に対する理解など）を認識し、その特徴により具体化されるべきである。

373 *重要である理由*：RCTに関連性があり、アクセスしやすければ、十分な数の試験参加者が応募する
374 可能性がより高くなる。関連性が高いコミュニティにおける適正な患者及び公衆の関与と教育は、
375 募集の成功とその後の結果の採用を具体化する上で役立つ。

376 既存の資源の利用

377 *重要なメッセージ*：RCTは、関連するセッティングにおいて利用可能なインフラストラクチャーを
378 考慮して、実行可能となるように調整されるべきである。これには、既存の資源及び施設の最大限
379 の活用が含まれる（定型的な診療に関連するあらゆる専門知識、スキル、職業上の基準及び品質監
380 視の仕組みの利活用を含む）。RCTの実施に関与するすべての個人は、教育、トレーニング又は経
381 験の面で、各自の業務を遂行するための資格を有するべきであるが、定型診療と統合した臨床試験
382 を実現する多数の側面があることを認識すべきであり、追加のトレーニング、手順又は点検を必要
383 としてはならない。

384 *重要である理由*：RCTは、研究スタッフ及び参加者の時間、介入若しくはその他の医療用品の使
385 用、エネルギー又は環境資源を浪費するべきではない。定型システムに長所及びセーフガードがあ
386 る場合、慎重な正当化なく二重化又は変更を行うべきではない。試験プロセスは、定型診療に近け
387 れば近いほど（参加者及び研究スタッフにとっては）、より効率的かつ効果的に提供される可能性
388 が高くなり、生じる可能性がある過誤が減少し、その結果、品質が改善される。

389

390 5. 適正なRCTは効率的かつ効果的に品質を管理する

391 成功に向けた計画及び重要な問題への注力

392 *重要なメッセージ*：問題の発生後（問題を是正できないことが多い場合）に遡及的に問題を検出し
393 ようとすることに頼るのではなく、将来を見据えて適正な品質をRCTのデザイン及び実施に作り
394 込むべきである。

395 RCTは十分に明瞭簡潔で、関連するセッティングにおいて利用可能なインフラストラクチャーを考
396 慮して実行可能となるよう調整された運用上実行可能なプロトコルに記述するべきである。

397 *重要である理由*：起こり得るすべての問題を回避しようとするのではなく、参加者の福利と安全又
398 は試験結果に基づく意思決定に重要な影響を及ぼすと予想される主要な問題を特定することを目指
399 すべきである。そして、そのような問題の抑制、軽減、モニタリングに重点的に取り組む。評価
400 は、RCTのコンテキストに考慮するとともに、定型診療との比較により、RCTに関して何が付加
401 的又は特殊であるかを考慮すべきである。大まかに、これらの考慮事項は、次の4項目に分類され
402 る。

- 403 • *介入自体に関連する因子*（例：既知の及び潜在的な有害事象、安全性に影響を及ぼす可能性の
404 ある共存疾患又は併用薬、介入の投与に関する特殊要件）
- 405 • *通常の治療では期待されないが、研究の目的に対する答えを出すために必要な評価に関連する*
406 *因子*（例：追加の侵襲的介入）
- 407 • *資源の影響*（例：専門家による画像検査又は臨床検査の必要性、未知又は新規の手技であるた
408 め追加のトレーニングが必要）
- 409 • *倫理的影響*（例：医療記録へのアクセス及び製薬会社、研究者又は規制者との健康情報の共
410 有）

411 次に、そのような評価プロセスを使用して、エラーを軽減するためのアプローチ（標準業務手順
412 書、トレーニング、試験のモニタリングなど）の開発を導くことができる。RCTに科学的又は倫理
413 的価値を付加する試験プロセスを優先するべきであり、そのような価値を付加しない試験プロセ
414 ス、又は追加の複雑さがベネフィットを上回る試験プロセスは回避するべきである。

415 合理的なモニタリング

416 モニタリングの目的は、重要な問題（プロトコルからの重要な逸脱又は試験の品質を揺るがす恐れ
417 のある予期しない問題）を特定すること、並びに（例えば、プロトコル及び手順の変更、治験スタ
418 ップのトレーニングとメンタリング、又は参加者への情報提供を通じて）品質をさらに向上する機
419 会を提供することである。いかなる試験モニタリング計画についても、その特質及び頻度は、特定
420 されたあらゆるリスクに相応であるべきである。

421 規制要件、監査要件又は検査要件は、RCTの科学的及び倫理的性質並びにその目的に相応であると
422 ともに、それらに対して敏感であるべきであり、また、RCT活動の機会費用を認識し、不適切又は
423 不相応な要件を設定することによってRCT活動を妨げることを回避するべきである。

424 *重要である理由*：合理的なモニタリングは、試験参加者及び結果の信頼性に重要な差異をもたらす
425 問題（例えば、試験参加者の募集、割り付けられた介入の遵守、盲検化、経過観察の完全性）に着
426 目する。そして、是正措置に役立つ情報を提供し、研究スタッフを支援し、改善を可能にする。書
427 類の増加と質の向上を混同しないことが重要である。過剰なモニタリング及び試験の品質に重大な
428 影響を及ぼさない細部への着目は、資源を無駄にし、注意散漫の原因となる。

429

430 6. 適正なRCTは適切な試験ガバナンスを有する

431 **重要なメッセージ**: RCTは、有益、倫理的かつ効率的な試験の実施を支援するため、また、問題を
432 回避、是正、または軽減するために十分な精査を受けるべきである。試験のデザイン、実施及び解
433 析が、新たに出現する結果に関する非盲検化情報の早期閲覧による影響を受けないことを確実にす
434 ることにより、試験結果の完全性を保護する必要がある。

435 **重要である理由**: 効果的かつ効率的なガバナンスは、試験の科学的及び倫理的完全性を維持し、適
436 切な行動指針に関する助言をするのに役立つ。試験のガバナンス及びマネジメントは、関係者の多
437 様な長所と能力に立脚すべきであって、試験の実施、及び特に複数の組織が関与する場合に生じ得
438 る問題への効果的な対応のための合理的で一貫したアプローチを可能にするように構成されるべき
439 である。

440 ガバナンスのアプローチは、試験を改善し、関係者を保護する活動と、参加者及びコミュニティが
441 有効な介入からベネフィットを得ることを妨げる可能性がある活動又は無効若しくは有害な介入が
442 使用される時間を長引かせる可能性のある活動とのバランスを図るべきである。長期の又は過剰な
443 ガバナンス活動は、不要なコストを上昇させ、十分な規模若しくは期間の試験デザインを抑止し、
444 又は臨床医及び参加者の関与に対する意欲を失わせるため、避けるべきである。

445 試験ガバナンス組織のメンバーシップは、重要な役割、責務及びリスクを精査するために必要な専
446 門知識を反映するべきである。ガバナンス組織の構成員又は構成要素が試験のスポンサーシップ及
447 びマネジメントからの独立性を有することの必要性は、その関係により判断と助言が実質的に影響
448 を受ける可能性があるリスクを評価することによって決定するべきである。
449

450 7. 適正な RCT は臨床的安全性に対する相応なアプローチを使用する

451 相応なアプローチの選択

452 **重要なメッセージ**: RCTは、その試験の個々の参加者の安全性のみならず、その介入を現在受けて
453 いる又は将来受ける他の関係者の安全性も考慮すべきである。潜在的な安全性問題は、介入の潜在
454 的なベネフィットと並行して、臨床状況のコンテキストで検討されるべきである。

455 **重要である理由**: すべての医療介入（定型診療で使用されるものを含む）は、望ましくない影響を
456 引き起こす可能性を有する。試験で発生するすべての望ましくない健康上の事象が、介入のいずれ
457 か1つに起因するとは限らない。試験に関与するすべての個人は、試験及び試験対象の介入とは全
458 く無関係に望ましくない健康上の事象に苦しむ可能性がある。多くの試験では意図的に、疾患を有
459 する個人を対象とする。参加者の健康状態が悪ければ悪いほど、望ましくない健康上の事象が介入
460 以外の因子と関連する可能性が高くなる。

461 医療介入の安全性とベネフィットは、影響又は頻度が異なる可能性、時間的経過が異なる可能性、
462 特定の個人群に生じる可能性がある。例えば、介入（例えば、化学療法、外科手術）の現実的又は
463 潜在的な初期ハザードは、あらゆる潜在的ベネフィットのコンテキスト（例：症状、生存率）で検
464 討されるべきである。さらに、多くの介入に関して、ベネフィットが個々の患者ごとに明白ではな
465 い可能性があることを認識すべきである（予防されたがん、脳卒中又は感染症を確認することはで
466 きない）。したがって、（個々の参加者及び参加者全体にとっての）臨床的安全性のモニタリング
467 及び評価は、試験集団に合わせて、また、介入の影響について既に分かっていることに合わせて調

468 整されるべきである。そのようなアプローチは、新たな情報が（例えば、関連集団を対象とした他
469 の試験又は臨床研究から）生じたときに修正することができる。

470 介入のハザードに関して進行中及び完了時に臨床試験から知得された情報は、情報が使用され、安
471 全性がモニタリングされる方法に役立つ情報を提供する可能性がある。試験集団において、介入に
472 関する既知の情報及び関与する集団に基づいて発生することが予測される事象の発生原因を考慮し
473 てプロトコルを調整することにより、収集、迅速な安全性評価、及び規制者その他への迅速な伝達
474 が必要かもしれない事象のみならず、それらを必要としない事象をも規定することが可能となる。
475 過剰な報告は、潜在的なハザードの真のシグナルから注意をそらすことになる。

476 RCTの個々の参加者の安全性の管理

477 *重要なメッセージ*：試験参加者にとって重要な安全性問題を管理するためには、関連事象の特定、
478 検査と介入、及び進展とアウトカムの評価に対する相応なプロセスが必要である。状況によって
479 は、生じ得るリスクが（潜在的利得と比較して）過度であり、かつ、妥当な臨床モニタリング方策
480 によって軽減できない場合、特定のタイプの参加者を試験から除外することが適切であるかもしれ
481 ない。

482 *重要である理由*：望ましくない健康上の事象を検出、調査、対応するために使用される手順は、介
483 入の影響に関して先行研究又は過去の用例から既に分かっていること、並びに意図される試験集団
484 の背景の疫学的及び臨床的特徴（例えば、それらの人口統計、共存疾患、併用薬）によって具体化
485 されるべきである。

486 RCT内部からの安全性シグナルの評価

487 *重要なメッセージ*：RCTは、医療介入を受けるように割り付けられた参加者に見られるシグナルの
488 頻度が対照群における頻度よりも有意に高いか否かについての公正な検定を提供する。個々の事象
489 報告は（それ自体では）、事象が稀であり、介入に偶然関係する確率が高い場合にのみ有益であ
490 る。

491 *重要である理由*：適正なRCTのデザイン及び解析の原則（原則#1を参照）は、有効性の評価のよ
492 うに安全性の評価にも適用される。RCTの大きな強みは、すべての健康上の事象の発生率を比較す
493 るランダム化された対照群が存在することである。その結果、参加者の背景の健康状態の一部であ
494 る事象と比較して、介入への割り付けによって偶然に影響を受けた事象を区別することが可能とな
495 る。よく見られる事象（典型的に、試験の事象データの大部分に相当する）に関する介入の中等度
496 のハザードを検出するために、安全性評価は、ランダムに介入群に割り付けられた者とランダムに
497 対照群に割り付けられた者との間での事象の比較（介入と関連性があると考えられるか否かを問わ
498 ない）を含むべきである。よく見られるアウトカムに関する中等度の有害事象は、公衆衛生の観点
499 から、稀なアウトカムに関する大きな影響よりも多分もっと重要であろう。

500 単一事象の単独の報告は、治療を受けた被験者と治療を受けていない被験者における事象の発生率
501 の比較を欠くことから、有益であることは滅多にない。例外は、試験に関与した者のタイプでは稀
502 であるが、特定の介入と潜在的に強い関連性があることが分かっている事象である（例として、薬
503 物に関連するアナフィラキシー、骨髄不全、スティーヴンズ-ジョンソン症候群が挙げられる）。

504 安全性データ収集の特質と潜在的価値とのバランスを取ることが極めて重要である。臨床的事象の
505 検出と記録の範囲は、研究テーマ並びに背景の健康状態及び研究対象の介入に関する既存の知識水

506 準に合わせて調整するべきである。同様に、これを実施する手段及び詳細度も調整すべきである。
507 事象に関する過度な詳細（例えば、ナラティブな記述）の収集によって RCT の関与者に過度な負
508 担をかけることのリスクは、試験に関与する個人に最も大きな影響を与える側面から注意をそら
509 し、実現可能な試験の規模を縮小してしまうことである（その結果、ランダム化比較は、将来の患
510 者の一部又は全部における介入の使用に影響を及ぼす重要な安全性問題を見逃す可能性が高くな
511 る）。

512 独立したデータモニタリング委員会を使用することにより、潜在的な安全性問題のランダム化比較
513 を RCT の進行中に実施するとともに、試験のデザイン、実施又はガバナンスに関与する者を早期
514 に非盲検化することなく、有効性に関して新たに出現するデータと合わせて検討することが可能に
515 なる。したがって、DMC は、試験結果（すべての試験参加者の継続中の治療及び将来の患者の治
516 療について役立つ情報を提供する）の完全性を損なうことなく、安全性情報の妥当性を判断するこ
517 とができる。

518 潜在的な外部安全性シグナルの評価及び対応

519 *重要なメッセージ*: RCT の実施中に、介入の安全性と有効性に関する可能性がある情報が明らかに
520 なる可能性がある。新しい情報源の例として、特定の薬物又は介入に関する文書（例えば、製品概
521 要、治験薬概要書）の更新、科学刊行物及び科学会議からの情報、又は外部関係者からの連絡が挙
522 げられる。新しい情報が以下に該当するか否かを判断するための評価を実施する必要がある。

- 523 • 試験の全体的なリスク・ベネフィットバランスを変更する。
- 524 • 標準治療を変更する。
- 525 • すべての試験参加者又は特定の参加者部分集団のみに影響を及ぼす。
- 526 • 試験において又は試験集団によって使用される他の治療薬又は治療法に関する任意の懸念
527 （例えば、薬物間相互作用）を提起する。

528 この評価の知見に応じて、必要な措置は、試験の変更無しから、試験プロトコル又は他の試験手順
529 の変更（試験の適格性基準の精緻化又は追加の安全性の血液モニタリングの導入など）、特定の個
530 人における介入の中止、又は RCT の一時的な中断若しくは永続的な中止の必要性まで多岐にわた
531 る可能性がある。DMC に対して、あらゆる重要な新情報及びそれに伴うあらゆる措置の提案につ
532 いて通知が行われるべきである。

533 *重要である理由*: 介入の安全性評価は、利用可能なすべての情報源を考慮に入れて、相応な措置を
534 取るべきである。外部情報源からの情報は、RCT 内部からのエビデンスよりも強力であることも、
535 弱いこともあり、新たに出現する情報のベネフィットのコンテキストで判定される必要があるかも
536 しれない。したがって、重要な新しい安全性情報は、RCT データのより広範なコンテキストにおい
537 て検討するために、データモニタリング委員会に（存在する場合）に提供しなければならない。

538 最新の安全性データの伝達

539 *重要なメッセージ*: 最新の安全性情報（試験内部から生じたか、外部情報源から生じたかを問わな
540 い）の提供の時期と性質は、安全性の問題及び必要な措置の性質によって決定されるべきである。
541 過去に認識されていなかった致命的又は生命を脅かす問題であって、介入と関連する可能性が非常
542 に高い問題に関する個々の報告書は、すべての関係者に迅速に伝達されるべきである。その他の情
543 報は、データモニタリング委員会による評価と併せて定期報告書（例えば、年次報告書）に統合し

544 てもよく、又は介入からの任意のベネフィットに関する情報のコンテキストで記載可能であれば、
545 最終報告書に組み込んでもよい。報告書は、必要とされる可能性の高い措置に相応しい形式とタイ
546 ミングで関係者（例えば、参加者、被験者、規制者）に配布されるべきである。

547 *重要である理由*：安全性に関する最新情報を他者に提供する目的は、その RCT 又はその他の RCT
548 への参加者及びより広範な患者群又は公衆に対する潜在的な危害を回避又は抑制することである。
549 したがって、報告書は、有益で、時宜にかなった、すぐに使用できる情報を提供すべきである。過
550 剰な、無関係な又は無益な情報の報告（特に個々の症例の報告）は、措置を必要とする情報から注
551 意をそらしてしまう。報告書を最大限に有益にし、重要な安全性の問題に着目し続けるためには、
552 より包括的でコンテキストに即した最新情報を定期的に作成・配布する方がより有用であることが
553 多い。