翻　訳

臨床試験のベストプラクティスに関するガイダンス*

世界保健機関（WHO）

Guidance for best practices for clinical trials

World Health Organization

訳・監訳：
永井　洋士
京都大学医学部附属病院
先端医療研究開発機構 臨床研究推進部

Translation and supervise:
Yoji Nagai
Department of Clinical Research Facilitation
Institute for Advancement of Clinical Translational Science
Kyoto University Hospital

下訳協力：株式会社MCL

Rinsho Hyoka（*Clinical Evaluation*）. 2025；53(1)：7-84.

＊ 本翻訳は世界保健機関（WHO）によって作成されたものではない．WHOは本翻訳の内容や正確性について責任を負わない．正式かつ拘束力のある版は英語原本である．その他の著作権に関する事項は次頁を参照.

以下，原本の著作権他関連事項についての記載を原文のまま転載.

Guidance for best practices for clinical trials

ISBN 978-92-4-009771-1 (electronic version)
ISBN 978-92-4-009772-8 (print version)

© World Health Organization 2024

Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).
Under the terms of this licence, you may copy, redistribute and adapt the work for non-commercial purposes, provided the work is appropriately cited, as indicated below. In any use of this work, there should be no suggestion that WHO endorses any specific organization, products or services. The use of the WHO logo is not permitted. If you adapt the work, then you must license your work under the same or equivalent Creative Commons licence. If you create a translation of this work, you should add the following disclaimer along with the suggested citation: "This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition".
Any mediation relating to disputes arising under the licence shall be conducted in accordance with the mediation rules of the World Intellectual Property Organization (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

Suggested citation. Guidance for best practices for clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2024.
Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Cataloguing-in-Publication (CIP) data. CIP data are available at https://iris.who.int/.

Sales, rights and licensing. To purchase WHO publications, see https://www.who.int/publications/book-orders.
To submit requests for commercial use and queries on rights and licensing, see https://www.who.int/copyright.

Third-party materials. If you wish to reuse material from this work that is attributed to a third party, such as tables, figures or images, it is your responsibility to determine whether permission is needed for that reuse and to obtain permission from the copyright holder. The risk of claims resulting from infringement of any third-party-owned component in the work rests solely with the user.

General disclaimers. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall WHO be liable for damages arising from its use.

目次

はじめに …… 10

謝辞 …… 12

略語一覧 …… 14

エグゼクティブサマリー …… 16

1　序論 …… 19
　1.1　臨床研究：重要性と種類 …… 19
　1.2　治療効果の確認：観察研究 vs 臨床試験 …… 21
　1.3　臨床試験を取り巻く環境：進化し続ける情勢 …… 22
　1.4　臨床試験の変革に向けた継続的な挑戦 …… 23
　1.5　エビデンス創出の改善に必要なステップ …… 27

2　臨床試験においてキーとなる科学的・倫理的考慮事項 …… 30
　2.1　優れた臨床試験は重要な問いに対して科学的に妥当な答えを導き出すようにデザインされる …… 30
　2.2　優れた臨床試験は参加者の権利と福祉を尊重する …… 40
　2.3　優れた臨床試験は協働的で透明性が高い …… 43
　2.4　優れた臨床試験はその環境で実施可能となるようにデザインされる …… 45
　2.5　優れた臨床試験は品質を効果的・効率的に管理する …… 46

3　臨床試験のエコシステム強化に関するガイダンス …… 49
　3.1　臨床試験エコシステムの柱 …… 50
　3.2　臨床試験エコシステムに関する横断的テーマ …… 60

4　結論 …… 65

別添 …… 66
　別添１．ランダム化に基づく優れたエビデンスを緊急事態時に創出するための迅速な資金提供と承認に関する規定 …… 66
　別添２．加盟国，研究資金提供者，研究者に対する推奨事項 …… 69

参考文献 …… 78

はじめに

世界保健機関（WHO）の中核的な役割の一つとして，保健分野における各国の業務遂行能力の強化を支援することが挙げられる．WHOは，国の主導によって研究開発（R&D）エコシステムを強化し，それによってヘルスサイエンスを発展させ，安全で効果的な健康介入へのアクセスをより迅速かつ公平なものとすることが，国民の健康と経済的なウェルビーイングにとって最も重要だと考えている．臨床試験は，国の主導による強固なR&Dエコシステムにとって重要な要素である．

現在一部の国では，不必要な官僚主義や統制がとれていない承認プロセスに加え，実用化のための環境が整備されていないという障壁が存在し，その結果として，生命を救い，生活を変革する医療イノベーションへの公平なアクセスが遅延したり，妨げられたりしている．2022年，世界保健総会は決議（WHA75.8）「保健医療介入に関する質の高いエビデンスを提供し研究の質と調整を改善するための臨床試験の強化」を採択し，この決議において，本ガイダンスを策定するようWHOに要請した．本ガイダンスは，臨床研究や疫学研究を通じて公衆衛生上の優先課題に取り組むこと，特に開発途上国の医療ニーズに公平に対応することに重点を置くものである．重要なのは，臨床試験の遂行能力を向上させることは全ての国にとって重要であるという点である．これによって，中所得国や低所得国のみならず高所得国においても，多くの点で臨床試験の効率が高まる．したがって，この決議で要請された改革は世界中に大きな影響を与える可能性がある．

本ガイダンスではいくつかの推奨事項を示している．第一に，研究が確実に公共のニーズを満たし信頼性を維持するために，患者や参加者，地域社会の関与を試験の計画と実施段階の中心に位置付けることを推奨している．第二に，小児，妊婦，高齢者など，取り上げられることの少ない集団を対象とした試験を実現するための改革について，重要かつ新たな推奨を行っている．第三に，試験のデザインと監督を行う上で，試験が倫理的かつ効率的であり，有益な情報をもたらすか否かのキーとなる科学的・倫理的検討事項にどう焦点を当てるべきかを示している．また本ガイダンスでは，リスクに基づいた比例的なアプローチを推奨している．このアプローチをとることで，全ての試験に対して監督や監査を画一的に行うのではなく，リスクに応じて行うことができるようになる．

WHOのガイダンスとしては初めて，健康介入に関するエビデンス創出を可能にする臨床試験や臨床研究を促進する最善の方法について，各国の保健当局や規制当局，資金提供者を実務的に支援する推奨事項を示すものである．この変革の実現に必要な資金を得るには，国内における持続的支援と資源の確保が唯一の手段である．ただし，各国の保健予算の最低2％を科学とR&Dに，また健康関連の開発支援予算の5％を研究に充てることは長年の推奨事項であって，過去の世界保健総会決議でも言及されてはいるものの，多くの国で達成できていない．また，統制が取れていないプロセスに資源を投ずるより，まずは改革に資源を投ずる必要がある国もある．

各国が臨床研究エコシステムの改革に優先的に資源を投入して，公的セクターや民間セクター，地域社会からの意見を取り入れつつ臨床研究者が活動できる環境を整備できれば，以下のような大きな利益を得る

ことが可能となる：

- 一般市民と健康研究コミュニティ間の信頼関係の向上
- 臨床医や公衆衛生上の意思決定のために，より地域に合ったエビデンスの創出
- 健康アウトカムの改善，個々の患者のニーズに合ったイノベーションや医薬品へのアクセスの迅速化と公平化，ひいては健康に関する持続可能な開発目標（SDGs）の達成に向けた前進
- 健康危機に迅速に対応するためのより強固な臨床試験エコシステムを含む，国レベルでのレジリエンスと安全性の向上
- 国民の健康改善と経済における生産性の向上
- 科学とイノベーションのエコシステムが活発に回ることで生み出される雇用機会や新たな中小企業へのスピンアウト，さらには民間セクターへの投資によってもたらされる経済的利益

WHOは，パートナーとの協調と協働のもとに本ガイダンスを適用し，監督・承認プロセスの改革や改善，合理化を図り，それによる臨床研究システムの強化を望む国々への支援を進めていく．

Jeremy Farrar
Chief Scientist
World Health Organization

謝辞

本文書の作成にあたりWHO事務局は，全ての加盟国に対し，我々を導き方向性を示してくれたことに感謝するとともに，多くの個人とパートナーから寄せられた貴重な意見に深く感謝の意を表する．事務局は，臨床試験のベストプラクティスについて，最も関連性の高い既存のガイダンス文書についてステークホルダーとの協議を行った．そして国際医学団体協議会（CIOMS）(1)及びGood Clinical Trials Collaborative (GCTC) (2)に対し，そのガイダンスの組み込みと改変の許可をいただいたことに感謝の意を表する．

WHO事務局におけるガイダンスの策定は，Jeremy Farrar (Cheif Scientist, WHO) とJohn Reeder (Director, Department of Research for Health, Science Division) が監督した．策定の全体的なプロセスは，Vasee Moorthy (Senior Advisor, the Department of Research for Health) がWei Zhang (Technical Officer, Department of Research for Health) の貴重なサポートを受けて主導した．

臨床試験のベストプラクティス策定のためのTechnical Advisory Group (TAG) は，公募を通じて設立された．TAGのメンバーは次のとおりである：Akbar Fotouhi (Tehran University of Medical Sciences, Iran [Islamic Republic of])，Evelyn Gitau (African Population and Health Research Center, Ethiopia)，Herman Goossens (University of Antwerp, Belgium)，Marian Knight (University of Oxford, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland)，Roli Mathur (Indian Council of Medical Research, India)，Ann Meeker-O'Connell (Independent expert, United States of America)，Sharon Nachman (Stony Brook Children's Hospital, United States of America)，John Norrie (University of Edinburgh, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland)，Thomas Nyirenda (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership, South Africa)，CS Pramesh (Tata Memorial Centre, India)，Fiona Russell (University of Melbourne, Australia)，Sofia P. Salas (Universidad del Desarrollo, Chile)，Karla Soares-Weiser (Cochrane, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland)，Fergus Sweeney (Independent expert, Ireland)，Huixia Yang (Peking University First Hospital, China)，and Nonhlanhla Yende-Zuma (Centre for the AIDS Programme of Research, South Africa)．TAGのメンバーからは，終始重要なテクニカルアドバイスを得た．また，An-Wen Chan (Chair of the International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP] advisory group) からもアドバイスを受けた．

WHOは，Christina Reith (Associate Professor, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, United Kingdom) の多大な貢献に感謝する．氏は起草及び統合の過程において，広範かつ高度なテクニカルライティングをサポートし，ガイダンスの策定において極めて重要な役割を果たした．WHOはまた，世界地域事務局や本部の同僚による貴重かつテクニカルな意見そして批判的レビューを非常に重要なものとして認識している．具体的には：Joseph Chukwudi Okeibunor (WHO Regional Office for Africa)；Luis Gabriel Cuervo Amore, Ludovic Reveiz, Carla Saenz (WHO Regional Office for Americas)；Arshad Altaf and Arash Rashidian (WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean)；Marge Reinap (WHO Regional Office for Europe)；Manju Rani (WHO Regional Office for South-East Asia)；Mengji Chen, Kidong Park (WHO Regional Office for Western Pacific)；Janet Diaz, Nina Gobat,

Ana Maria Henao Restrepo, Jamie Rylance, Steven Mcgloughlin (WHO Health Emergencies Programme)；Alain Labrique (Digital Health and Innovation)；Shirin Heidari (Gender, Rights and Equity - Diversity, Equity and Inclusion)；Nathan Ford (Global HIV, Hepatitis and STIs Programmes)；Lindsey Wu (Global Malaria Programme)；Francesca Conradie, Fuad Mirzayey, Samuel Schumacher, Matteo Zignol (Global TB Programme)；Chikwe Ihekweazu (Health Emergency Intelligence and Surveillance Systems)；Joachim Maria Hombach (Immunization, Vaccines and Biologicals)；Nigel Rollins (Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing)；Rodrigo Cataldi (Mental Health and Substance Use)；Lisa Askie (Quality Assurance of Norms and Standards)；Samvel Azatyan, Marion Laumonier, Hiiti Sillo, Marie Valentin (Regulation and Prequalification)；Tanja Kuchenmueller, Katherine Littler, Ghassan Karam, Martina Penazzato, Andreas Reis, Anna Laura Ross (Research for Health)；Avni Amin, Mercedes Bonet Semenas, Mariana Widmer (Sexual and Reproductive Health and Research)；Garry Aslanyan, Anna Thorson, Mahnaz Vahedi (Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases) から得られたものである.

WHOは，本文書の執筆中の緊密な協働についてGCTC及びCIOMSに感謝の意を表する．また，WHO Collaborating Centre for research information sharing, e-learning, and capacity development (Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland) に対し，ガイダンス策定の一環として，臨床試験エコシステム強化のための障壁と優先行動に関するグローバルステークホルダー調査をオンラインで実施する際にテクニカルサポートを提供してくれたことに感謝の意を表する．2023年から2024年初にかけて，オンラインでの公開協議や対面での世界地域レベル及びグローバルレベルの協議を通じて貴重な専門知識と洞察を提供してくれた数百名の参加者にも感謝の意を表する．ここですべての名前を挙げることはできないが，諸氏のサポートと専門知識がなければ，このガイダンスは実現しなかったであろう．主要な研究資金提供者，各国の保健当局や倫理当局，規制当局，市民社会及び非政府組織から様々な意見が得られた.

本ガイダンスの策定は，欧州連合 (EU) が支援するEDCTP2プログラム (CSA2023WHO-3454-WHORCT) からの資金提供により可能となった．また，英国のNational Institute for Health and Care Research (NIHR) (NIHRは英国Department of Health and Social Careから資金提供を受けている) からの資金提供も受けている．NIHR Global Health Research portfolioは，グローバルレベルでの健康研究支援を目的とし，英国政府からの国際開発資金援助を利用して低中所得国の人々に直接的かつ主要な利益をもたらすための質の高い健康関連の応用研究を支援している．本出版物で表明された見解は，必ずしもEDCTP，NIHR，そして英国のDepartment of Health and Social Careの見解を反映するものではない.

略語一覧

AI	Artificial Intelligence（人工知能）
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome（後天性免疫不全症候群）
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum（アフリカワクチン規制フォーラム）＊
CDC	Centers for Disease Control and Prevention（疾病予防管理センター）
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium（臨床データ交換標準コンソーシアム）
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences（国際医学団体協議会）
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials（有効性試験におけるコアアウトカム尺度）
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials（臨床試験報告に関する統合基準）
COVID	coronavirus disease（コロナウイルス感染症）
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative（臨床試験変革イニシアチブ）＊
CTU	clinical trial unit（臨床試験ユニット）
DMC	data management committee（データマネジメント委員会）
EC	ethics committee（倫理委員会）
EDCTP	European & Developing Countries Clinical Trials Partnership（欧州・開発途上国臨床試験パートナーシップ）＊
EEA	European Economic Area（欧州経済領域）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ESSENCE	Enhancing Support for Strengthening the Effectiveness of National Capacity Efforts（国家レベルでの遂行能力強化支援イニシアチブ）＊
FDA	Food and Drug Administration（食品医薬品局）
GCTC	Good Clinical Trials Collaborative（臨床試験最適化のための国際協働）＊
GLOPID	Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness（感染症のアウトブレイクに対する国際連携ネットワーク）
HIC	high-income countries（高所得国）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement（健康アウトカム標準化のための国際コンソーシアム）＊
ICTRP	International Clinical Trial Registration Platform（国際臨床試験登録プラットフォーム）
IRAS	Integrated Research Application System（研究倫理審査統合申請システム）＊

IRB	Institutional Review Board（試験審査委員会）
JPIAMR	Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance（薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ）
LMIC	low- and middle-income countries（低中所得国）
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（英国医薬品医療製品規制庁）
NCA	National Competent Authority（各国所管当局）
NITAG	National Immunization Technical Advisory Groups Network（予防接種諮問機関ネットワーク）＊
NRA	National Regulatory Authority（各国薬事規制当局）
PAHO	Pan American Health Organization（汎米保健機構）
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses（システマティック・レビューとメタアナリシスの優先報告項目）
PROMs	Patient Reported Outcomes Measures（患者報告アウトカム尺度）
RCT	randomized clinical trial（ランダム化臨床試験）
R&D	research and development（研究開発）
REC	research ethics committee（研究倫理委員会）
SAGER	Sex and Gender Equity in Research（研究における性別均衡ガイドライン）＊
SCTI	Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative（心血管臨床試験データ標準化イニシアチブ）＊
SDTM	Study Data Tabulation Model（試験データ表形式モデル）
SPIRIT	Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials（標準的なプロトコル項目：介入試験のための推奨）
TB	tuberculosis（結核）
TDR	UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases（UNICEF ／ UNDP ／世界銀行／ WHO の熱帯病研究訓練特別計画）
UKCDR	UK Collaborative on Development Research（英国開発研究協働機構）＊
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

【訳注】定訳が存在しない用語は仮訳とし，＊を付している．

エグゼクティブサマリー

目的

本書は，決議WHA75.8（2022年）「保健医療介入に関する質の高いエビデンスを提供し研究の質と調整を改善するための臨床試験の強化」(3)に関連して世界保健総会が事務局長に行った要請，すなわちグローバルな臨床試験のエコシステムを強化するためのベストプラクティスや他の方策を同定・提案するとともに，臨床試験のベストプラクティスに必要とされる既存のガイダンスを見直し，新たなガイダンスを策定するという要請にこたえるものである．本ガイダンスは，研究遂行能力について世界保健機関（WHO）が過去に作成した文書(4)を，決議WHA75.8（2022年）に示された枠組みに沿って，適切にデザイン・実施される臨床試験の文脈に合わせて更新・適応させるものである．そして，臨床研究の効率を高め，研究資源の無駄を最小限に抑えるとともに，各地域の状況に合わせて常に機能的かつ活発で，緊急時やパンデミック時には方向転換可能な持続性のある臨床試験のガイダンスを提供することを目的とする．

1項には序論を記す．適切にデザイン・実施される臨床試験に関する科学的及び倫理的な考慮事項については，2項を直接参照のこと．研究遂行能力の開発や非効率性への対処を含む臨床試験エコシステムの強化に関するガイダンスについては3項を，加盟国，研究資金提供者及び研究者に対する推奨については別添2を参照のこと．

スコープ

本書は，WHO加盟国及び非政府関係者組織のスタッフであって，何らかの形で臨床試験関連業務に従事する者にガイダンスを提供するものである．その業務には，あらゆる場面における健康介入効果を評価する全臨床試験の計画・実施・解析・監督・解釈・資金提供などが含まれる．また，そうしたスタッフには臨床試験の教育に携わる者も含まれる．

カバー範囲には以下が含まれる：

- あらゆる臨床試験のデザイン：ただし，2つ以上の介入の比較を含むランダム化臨床試験に重点を置く．盲検化の有無は問わず，また，デザインについては，並行群間，クラスター，クロスオーバー，要因，アダプティブ・プラットフォーム，分散型，その他を問わない．

- 健康へのあらゆる介入：これには，以下が含まれる（ただし，これらに限定されない）：医薬品・細胞やその他の生物製剤・ワクチンの投与；外科的又は放射線医学的処置；診断；医療機器の使用や栄養療法；認知・行動・心理的介入；サポーティブケアや予防的ケア（ケアプロセスの変更を含む）；理学療法介入；デジタル・公衆衛生的アプローチ；伝統医療やハーブ療法；スクリーニングプロセスなど．介入には，新規のもの以外に，既存だが異なる方法（例えば，用途変更や最適化）によるものや，通常診療についてさらなる知識を得るためのものなどがある．

- あらゆる目的：ガイドライン作成のためのエビデンス；臨床現場や公衆衛生戦略のための推奨；医療技術評価などが含まれる（ただし，これらに限定されない）.

- あらゆる場面：あらゆる地理的・経済的・社会的な場や，病院・プライマリケア施設・地域社会における臨床試験の場，すなわち，参加者への介入が直接的に行われる場である.

- あらゆる役割：研究者や臨床医，患者団体や市民団体（試験参加者を含む），規制当局やその他の保健当局，倫理委員会や試験審査委員会，研究資金提供者，ならびに全ての試験スポンサー（アカデミア，政府，非営利団体，営利団体）を含む.

多くの場合，地域・国家又は世界地域に特有の重要な要因や規制が存在し，それらを考慮することが重要である．地元の患者グループや関係するコミュニティと協働する国家機関は，本ガイダンスを地域の実情に合わせて適切に改変し，普遍性のある科学的・倫理的基準を遵守する上で最適な立場にある.

本書は，取り上げられることの少ない集団に焦点を当てつつ，臨床試験において普遍性ある倫理的・科学的基準の実践を支援するために，他のガイダンスを補完することを目的としている；本書は法的な基準を示すものではなく，既存のガイドラインに優先するものでもない．特に，本ガイダンスは，日米EU医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）(5)によって作成されたガイダンス，とりわけICH E8（R1）「臨床試験の一般指針」ガイドライン(6)，ICH E6（R3）「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」ガイドラインドラフト(7)，ICH E9「臨床試験のための統計的原則」ガイドライン(8)及びその補遺(9)と多くの概念と原則を共有している．さらに，本書は，WHOが2022年に実施した公開協議（パブリックコンサルテーション）のプロセスで注目された最近の2つのガイダンス文書，すなわち資源が限られている環境における臨床研究に関するCIOMS（国際医学団体協議会）の文書(10)と，Good Clinical Trials Collaborative（GCTC）(11)とも，特性を共有している．CIOMSとGCTCの両ガイダンスについては，必要に応じて改変した上で，本書の情報源として使用した．公開協議を通じて注目されたその他の情報源としては，世界医師会（WMA）の「人間が参加する医学研究に関するヘルシンキ宣言」(12)，WMAの「ヘルスデータベースとバイオバンクに関する倫理的考察に関する台北宣言」(13)，及びCIOMSの「人を対象とする生物医学研究に関する国際的倫理指針（2016）」(14)が含まれる.

医薬品の規制当局への申請の根拠とするためにデザインされた臨床試験について，試験スポンサーはICHガイドライン，特にICH E8（R1）(6)及びICH E6（R3）(7)，その他関連するICHガイドラインとともに，申請先の当局が発行している全ての関連ガイダンスも参照する必要がある．上述のごとく，このWHOガイダンスのカバー範囲は，医薬品や薬事承認の根拠とするために実施される臨床試験のいずれに限定されるものではない.

策定へのアプローチ

2023年3月，WHO Technical Advisory Group (TAG) for the Development of Best Practices for Clinical Trialsの指導の下，Vasee MoorthyとChristina Reithが既存のCIOMSとGCTCのガイダンスを参考に，

最初のガイダンスを起草した．TAGは2023年5月に書面及び電話会議でこの草案に対するフィードバックを行った．草案はこのフィードバックに基づいて改訂され，公開協議のために2023年7月から9月にかけてWHOウェブサイトに掲載された．

WHO事務局は公開協議に当たり，このガイダンス草案を世界地域の事務局，関連する本部の技術プログラム，専門家ネットワーク，WHOと公式な関係にある非政府関係者，その他臨床研究に関わる主なステークホルダーに播布した．48カ国から合計179件の回答が寄せられ，内訳としては約30%が学術関係者，次いで非政府組織，国の保健当局又は規制当局からであった．さらにWHO事務局は，第76回世界保健総会のサイドイベントにおいて民間セクター代表との協議を行い，2023年9月には加盟国からのフィードバックを集めるための説明会を開催した．

臨床試験の実施における障壁を特定し，優先的な行動を提案するため，2023年8月，研究情報共有・eラーニング・業務遂行能力開発を目的としたWHO協力センターとの協働のもと，グローバルなステークホルダー調査が開始された．この調査では，世界中から約3,000人の回答を得た．このグローバルなステークホルダー調査の結果は，ブラジルのブラジリア；ザンビアのルサカ；インドのデリー；エジプトのカイロ；マレーシアのクアラルンプール；スイスのジュネーブで開催された対面での協議でさらに議論され，これには約300人の専門家やステークホルダーが参加した．これらの協議において，臨床試験エコシステムの強化に関するガイダンス草案に対する追加的な意見が提出された．

寄せられた全てのフィードバックを統合し，Vasee MoorthyとChristina Reithによってガイダンス最終草案が作成された．2023年4月に開催されたTAGミーティングにおいて，エグゼクティブクリアランスと出版に向けての最終草案のレビューが行われた．

本ガイダンスの作成を監督したWHO Technical Advisory Group（TAG）の全メンバーから利害申告書が収集され，関連する利害はTAGのウェブサイトで公開されている．

1　序論

1.1　臨床研究：重要性と種類

臨床研究は，公衆衛生上の課題を解決するために不可欠である．臨床研究は，5つの一般的な活動領域にわたると考えられる：

- 健康問題の大きさと分布を評価すること；
- 問題の多彩な原因や決定要因（生物学的，行動的，社会的または環境的要因によるものか否か）を理解すること；
- 問題を予防，緩和，治療するための解決策や介入を開発すること；
- 政策やプログラムを通じて解決策を実施又は提供すること；
- これらの解決策がその問題のレベルと分布に与える影響を評価すること．

臨床研究は，2つのグループに大別される：非介入研究と介入研究である．

非介入研究は本質的に観察的であり（そのため観察研究とも呼ばれる），ある要因を受けた，又はそれに曝露された個人と，そうでない個人との間で健康アウトカムを比較することが一般的である．治療や曝露の割付が研究実施計画書によって事前に決められることはない．

対照的に，介入研究（臨床試験と呼ばれる）は，参加者を1つ以上の介入に前向きに割り付けることで，健康アウトカムに対する効果を評価するものである．2つ以上の介入を比較する場合は，治療の有効性と安全性を確実に評価するためにランダム化プロセスが前向き割付の重要なポイントとなる；なぜこれが重要かは，1.2項と2項で考察する．このような臨床試験はランダム化臨床試験（RCT）と呼ばれ，参加者が割り付けられる介入をときに臨床試験の「アーム」という．RCTでは，個人が前向きに介入に割り付けられる場合もあれば，集団（例えば，特定のコミュニティ，学校又は地域）が前向きに割り付けられる場合もあり，ときにそれはクラスターRCTと呼ばれる．しかし，介入の開発初期段階における臨床試験や，ある種の腫瘍，希少疾患，診断試験など，単一の介入のみが評価される試験（すなわち「単アーム」試験）では，前向き割付が必ずしもランダム化に適さない状況もある．

臨床試験の介入には，以下が含まれる（ただし，これらに限定されない）：医薬品・細胞・その他の生物製剤・ワクチンの投与；外科的または放射線学的処置；診断；医療機器の使用や栄養療法；認知・行動・心理的介入；サポーティブケアや予防的ケア（ケアプロセスの変更を含む）；理学療法介入；デジタル・公衆衛生的アプローチ；伝統医療やハーブ療法；スクリーニングプロセスなど．介入には，新規のもの以

外に，既存だが異なる方法（例えば，用途変更や最適化）によるものや，現在の医療についてさらなる知識を得るためのものなどがある．RCTでは，介入としてプラセボ又は他の対照薬（ときにコントロールと呼ばれる）を含めることがあるが，通常の診療や標準治療を超える積極的な介入を追加しないこともある．

臨床試験は，在宅や地域，一次医療レベルから二次医療，三次医療，集中治療の場に至るまで，医療システムのどのレベルでも実施される可能性がある．

従来の並行群間RCTに加え，クロスオーバー試験，要因試験，アダプティブ試験，プラットフォーム試験など，様々な試験デザインが存在する（ただし，これらに限定されない）．さらに，これらの試験デザインを実施する方法についても，試験の性質によって様々な選択肢がある．選択肢としては，分散型試験，ポイントオブケア試験，研究者所属施設での従来型試験などが挙げられる．1つの試験でこれらの要素を組み合わせることも一般的によくある．

プラットフォーム試験，バスケット試験，アンブレラ試験はいずれもマスタープロトコル(15-18)を使用しており，それによって同一試験の枠組みの中で複数の介入を同時に評価することが可能となる．プラットフォーム試験は，密接に関連する2つ以上の疾患（例えば，ゲノムサブタイプに起因するがん）や健康状態（例えば，肺炎）を有する集団を対象として，複数の介入を評価できるようデザインされている．これらの試験では，共通の対照群を用いることもあれば（例えば，治療A群vs治療B群vs共通の対照），さらなる効率化を目指して，複数のランダム化比較を含む要因試験デザインを用いて（例えば，治療A群vsプラセボA群，治療B群vsプラセボB群），一部の参加者に複数の実薬治療を行い，少数の参加者にプラセボを投与することもある．これらの試験は効率的で柔軟性があり，蓄積する試験データに照らして，新規試験としてではなく，修正として新たなリサーチクエスチョンを導入することで進行中の試験を変更することができる．例えば，最初の課題が完結した時点で，新たな介入を評価するためにアームを追加することができる一方，あらかじめ定義された判定アルゴリズムに基づいて，介入が無効又は有害なことが明らかになれば，既存のアームを中止することができる．このようなプラットフォーム試験は，終了時期を定めずに，異なる時点で介入アームを追加することができる．特に，医療システムに組み込まれた実用的な性質をもつ大規模なアダプティブ・プラットフォーム試験の出現は，新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 治療薬の使用に関するエビデンスを生み出す上で重要な役割を果たした．

また，合理的な「分散型」アプローチ(19)（一部が自宅や自宅近くで実施される）や，ポイントオブケアデザイン（臨床現場で実施される）を用いた試験が増えている．このような臨床試験では，専門的な研究環境で重要な課題に取り組むというより，臨床現場でそれに取り組むことが可能となる(20).

全ての臨床試験は，健康介入の効果に関する重要な不確実性の解消に寄与すべきである．状況によって，臨床試験の結果は，開発や介入の評価をさらに進めるべきかどうかを決めるため，あるいは，規制当局の認可や治療ガイドライン，医療政策の参考にするために必要となる．いずれの場合においても，有意義な意思決定を可能にするためには，臨床試験終了時点で残る特定の課題にかかる不確実性を十分に小さくしておくべきである．

1.2　治療効果の確認：観察研究 vs 臨床試験

観察研究と臨床試験は，どちらも臨床研究において非常に価値があり，相補的なものである．ただし，いずれも適切にデザインされ，解析され，適切な状況で活用されなくてはならない(21-24)．頑強な観察研究は，危険因子と疾患との関連を明らかにするのに非常に有用であるが（肺癌と喫煙，心血管疾患と血圧やコレステロールが良い例である），治療効果の評価には限界がある．また，観察研究は，通常は発生が予想されない健康アウトカム（特に，当該介入の適応［又は禁忌］とは関連しそうもないもの）に対する介入の大きな影響（有害又は有益）を同定する上で重要な役割を果たす．

観察研究の主な限界は，研究に内在する潜在バイアスである．その中で最も重要なものの一つが交絡であり，それはある因子が当該曝露と関連し（しかし，その直接的な結果ではない），かつ当該アウトカムのリスクと独立して影響を及ぼすことを指す．例えば，「適応（又は禁忌）による交絡」は，当該アウトカムのリスクの大小と関連する病状の個人に対して，治療がより頻繁に（又はより少なく）提供される傾向がある場合に生じる．この種のバイアスは，治療効果の大きさだけでなく，その方向についても誤解を招く可能性があり，異なる参加者群間で観察される差を統計学的に調整した後でさえ，この種のバイアスは残る可能性がある．同様に，アウトカムの確定や検出の差によってもバイアスが生じうる．さらに，あるアウトカムが発生した患者とそうでない患者とでは，治療を受けた記憶の信頼性に差が生じることもある．このような潜在バイアスは，健康介入の効果を判定する上で観察研究が必ずしも信頼できないことを意味しており，特に当該治療の効果がせいぜい中等度又は無効な場合（これは頻繁にありうる）にその可能性が高い(25)．

観察研究におけるバイアスや交絡を回避するためのデザイン上の考慮や方法論に関する考察は，本ガイドラインのスコープを越えている．しかしながら，この限界は非常に重要である．なぜなら，一般的かつ重篤な多くの疾患に対する多くの介入は，中間的な指標（生理学的検査や臨床検査など）に大きな効果を与えても，健康や病状には小さな効果しか与えないからである．ただし，健康上の小さな改善であっても，その介入が一般的な疾患に対して広く使用できる場合や，中等度の効果をもたらす複数の介入を組み合わせて使用できる場合には，有害作用によって便益が実質的に相殺されない限り重要となりうる．そのため，このような小さな効果を確実に検出することが極めて重要である．そのためには，バイアスや交絡因子などの系統誤差に対する厳格な管理（一般的に，適切な統計解析だけでなく，ランダム化，盲検化，遮蔽化の適切な方法が必要）と，偶然誤差の厳密な制御（適切なサンプルサイズが必要）を担保する臨床試験が必要となる．そのため，健康介入の開発と実施に必要な情報になるエビデンスを創出するためには，RCTが中心的役割を果たすことになる．なぜなら，RCTでは，研究デザインに内在する全てのバイアスや偶然誤差を，期待される治療効果に対して確実に小さくすることで，健康介入が安全かつ効果的であるか否かを確実に判断できるからである．このようなRCTとそれに関連するメタアナリシス（類似のリサーチクエスチョンに取り組む複数の臨床試験から得られたデータを統計学的に結合したもの）の結果は，世界の公衆衛生の発展に大きな変革をもたらした(21)．

1.3　臨床試験を取り巻く環境：進化し続ける情勢

臨床試験の概念が導入されて以来，臨床試験を取り巻く環境は大きく進化し，社会的，倫理的，規制的な環境において世界的に重要な変化が起こっている．現在では，研究への投資が健康，社会，経済に非常に大きな利益をもたらすことがより広く認識されている．臨床試験と介入開発は，産業界，非産業界（学術機関など），政府機関，官民パートナーシップによって支えられており，ときに橋渡し研究における外部パートナーからの支援もある．

倫理原則に関しては，ヘルシンキ宣言の改訂(12)のほか，特にCIOMSの国際的倫理指針(14)など，臨床試験に関するガイダンスの策定が行われてきた．

規制当局のガイドラインとしては，ICHの臨床試験に関するガイドライン，特にICH E8 (R1) (6)及びICH E6 (R3) (7)が利用可能である．また，Good Clinical Trials Collaborative(11)から最近のガイダンスが出ているほか，規制当局によってもガイダンスや進むべき方向性も含めたガイダンスの新規作成や更新がなされている．

また，臨床試験の方法論への関心も高まっている．試験デザインへの柔軟で実践的なアプローチの活用が増加しており，日常的に収集されるデータ（リアルワールドデータとも呼ばれる）がいかに臨床試験の価値を高め，効率化を促進できるかの認識も広がっている．例えば，様々な情報源から日常的に収集される患者の健康状態や提供された医療に関するデータ（電子カルテ，医療請求データ，製品や疾患レジストリからのデータ，デジタルヘルス技術を通じて収集されたデータなど）は，試験において参加者の組み入れやアウトカム判定に役立つ可能性がある(26-29).

近年，患者団体や擁護団体が世界的に前面に出てきており，臨床試験のデザインと実施における礎石として，患者，地域社会，一般市民の臨床試験への関与を提唱している．しかしながら，試験のデザインと実施において，患者，地域社会，一般市民の関与を十分なものとするには，さらなる取り組みが必要である．本ガイダンスには，このような点に関する記載が含まれており，それによって，臨床試験の意図する集団にとってその試験が重要であることを担保するとともに，公衆衛生と生活の質における臨床研究の役割に関する認識が高まることにもつながる．臨床試験における患者の関与とgood participatory practiceに関するガイダンスとイニシアチブがWHOやその他の機関で策定されており，様々な介入や臨床試験環境で利用可能である(30-38).

情報の共有と伝達の方法も急速に進化している．これによって，より効率的で協働的かつ透明性の高い試験プロセスを実現する貴重な機会がもたらされる一方，公衆衛生上有害な誤情報や「フェイクニュース」が世界規模で広がるリスクが高まっている．適切にデザインされたRCTと，そのデザインと結果に関する明確かつ妥当で信頼できる情報源を維持・充実させることは，誤情報に対する強固な防御となる．

腫瘍学，心血管疾患，一部の感染症など，臨床試験が一般的な医療分野では，介入とその提供方法が繰り返し強化され，患者アウトカムの著しい改善につながった．

本ガイダンスでは，介入の安全性と有効性を評価する後期段階のRCTに焦点を置いているが，初期段階の橋渡し研究も，基礎科学と後期段階の評価をつなぐ架け橋としての役目を果たすことで，健康アウトカム向上における重要な分野として浮上してきている．

本ガイダンスの最終化時点で，臨床試験分野におけるAI（人工知能）の応用が急速に進みつつあった．これには，医薬品やワクチンの探索，分子設計，AIを活用した診断アプローチ，試験デザインの改善を目的とした試験結果の予測モデリング，参加者の組み入れと維持，デジタル化などがあるが，それらに限定されるものではない．

これらの全要因が臨床試験を取り巻く環境を大きく変化させてきた．しかし，研究の可能性を十分に発揮するために，それを取り巻く環境が引き続き進化していく必要がある．

1.4　臨床試験の変革に向けた継続的な挑戦

妥当な費用で信頼性あるエビデンスを得るのに十分な規模で臨床試験を実施するためには，無駄な手順を回避し，試験をより効率化することが急務である．と言うのは，臨床試験の重要性が広く認識されているにもかかわらず，**多くの医療分野においてエビデンス基盤が依然として脆弱であり，意思決定プロセスにおいて適切にデザイン・実施された臨床試験の結果が十分にないからである．この問題は世界的なものであり，高・中・低所得国に影響を及ぼしている．**その結果，効果的で安全な介入を同定・使用できない，又は無効な介入や有害な介入を続ける可能性がある；例えば，COVID-19のパンデミックの際には何百万回もの無効な治療が行われた．このようなことが起こると，直接的に直ぐに必要なコストと間接的な下流コストの双方で資源が無駄になり，不必要な害や苦痛が引き起こされる．さらには健康介入を開発又は使用する側での信頼が低下する．研究の無駄を省く必要性は，様々な環境下の臨床試験に影響する世界的な問題として以前から認識されており，この問題への対処の緊急性は広く議論の的であった．しかしながら，このことは，COVID-19パンデミックに対する研究の反応で特に脚光を浴びた：COVID-19関連の臨床試験が22,000件以上登録されたが，その大多数はエビデンス基盤にほとんど貢献しなかったと考えられている．COVID-19関連の臨床試験のうち（公的資金によるものか否かにかかわらず），適切にデザイン・実施され，WHOや他機関による政策勧告に有意義な貢献をしたものは一部であり，おそらく10%未満であった（多くの臨床試験がランダム化されていなかったか，意図された課題に対する答えを得るのに十分な規模でなかったことが広く問題となっている）．

臨床試験におけるこのような無駄は，様々な要因から生じている．これには，臨床試験が実施されない又は完了しないこと，明確なリサーチクエスチョンがはっきり示されないこと，過去の研究と重複していること，非効率な試験プロセスを使用すること，科学的に強固で臨床的に適切な回答が得られないこと，結果が全く公表されないことなどが含まれる．デザインの不適切さや未完了・未報告の臨床試験による機会コストの損失は重大であり，その結果，適切にデザインされた試験の実施・完了に使えたはずの資源を枯渇させることになる．さらに，リスク回避的な考え方が蔓延していることで，イノベーションや新しい視点の導入が妨げられ，不釣り合いに負担の大きい試験プロセスやデータ収集につながっている．また，臨床試験を承認するための効率的かつ協調的な手順がないことが大きな課題であり，規制当局や倫理委員会による承認プロセスに，国家間や地域間で大きな不均一性が存在することが特徴的である．一部の国にお

いては，制度が成熟しているにも関わらず，依然として大きな非効率性が存在し，過度にリスク回避的なアプローチがとられている．承認プロセスが不当に長引くと，地域集団で多数の参加者を組み入れる意欲と能力が低下する．そのような遅延によって，その当局が利益をもたらそうとする人々にとってのエビデンス創出の減少につながる．また，多くの国では，強固なインフラの整備に必要な資源が不足しているか，又は十分な効率性が達成されていない．様々なプロセスと長い期間を要する多くの申請により，試験の開始が遅れ，臨床研究に従事する意欲が失われる．この問題は，統計学的な検出力と幅広い代表性を担保することが求められる多地域又は国際共同試験でより深刻となる．主にプロジェクトベースの研究や臨床試験への資金提供が間欠的になることで引き起こされる臨床試験活動の周期的な休止，すなわち「冷却」期間を避けるためには，臨床試験インフラの利用が途切れないように特に対応を要する．この問題によって，臨床試験のエコシステムにおける非効率性やスキルの喪失，キーとなる分野の軽視が生じる．

特に世界的な疾病負荷を考えた場合，臨床試験インフラへの投資とアクセスに格差があり続ける中で，臨床試験に必要な資金が不足していることは世界的に大きな問題である(39)．その結果として，手頃で安全かつ効果的な介入を公平に利用する上での不平等と不公正が生じ，その影響はCOVID-19パンデミック期間中に特に顕著になった．

この状況は，資源が限られた環境や，従来型の介入開発モデルが研究開発（R&D）のインセンティブにならない地域で特に顕著である．と言うのは，歴史的に，高所得国（HIC）で実施される試験が主流であり，それらの地域でよくみられる疾病に焦点が当てられているからである．その結果，HICにおける健康上の優先事項や商業市場的な関心に照らして好ましい臨床試験環境，インフラ，業務遂行能力が発展してきた．一方，低中所得国（LMIC）[1]では医療と研究の遂行能力や商業的実行可能性が限られており，これらの地域における臨床研究は，多くの場合，HICでの介入の承認後に実施される観察研究や実装研究に焦点が置かれてきた．しかしながら，世界的にみて予防可能な疾病の負担が最も大きいのはLMICの人々であり，いくつかの特有の課題に直面している．第一に，新生児敗血症，マラリア，結核，B型及びC型慢性肝炎，HIV感染症／AIDS，下痢性疾患，顧みられない熱帯病などの感染症が引き続き高水準にあり，一部の地域では，地域毎に異なる影響を及ぼす疾病のアウトブレイクで深刻な影響を受けている．2021年には，世界人口の25%，低所得国の人口の42%を14歳までの小児が占めていた(40)．第二に，LMICでは新生児や母体，栄養に関連する疾患がよくみられ，新生児や5歳未満の小児，母体の死亡率は低下しているものの高い状態にある．さらに，LMICにおける非感染性疾患の発生率は高中所得国や高所得国と同程度だが，そのような豊かな環境以外では臨床試験に十分な焦点が置かれていない．第三に，LMICの疾病負荷は1990年以降減少しており，感染症は今後さらに減少すると予測されるが，それと比例的に非感染性疾患による負荷が増加すると考えられている．

LMICで試験は実施されているものの，その資金はHICの国際的な資金提供者や産業界から提供される傾向にあり，LMIC自身が資金を調達することは困難な状況にある．そのため，LMICや資源が限られたそ

[1] 世界銀行の所得水準別分類は，国を資源の観点で分類するために一般的に使用されている．本書において，LMIC（低中所得国）という用語は世界銀行の分類を指すのに対し，資源が限られた環境とは，一般的には低所得国にみられるものの，中所得国や高所得国（例えば，遠隔地や恵まれない地域社会）にも存在する可能性のある環境を指す．さらに，環境は時間の経過とともに変化する可能性があり，もはや資源の乏しい環境とはみなされなくなったり，新たに資源の乏しい環境とみなされたりする可能性もある．

の他の環境では，地域の健康ニーズに対応するために，効率的で持続可能，かつ適切にデザインされて適切に実施される臨床試験を，臨床研究の全段階で推進・発展させることが急務であり(39)，感染性と非感染性疾患の双方を網羅しつつ，これらの環境にある人々が直面する疾患や死亡のリスクに対処することが求められている．仮にこれが実現しなければ，世界的に持続可能な発展の一部として必要なワクチンや診断検査法，その他の介入を多くの人々が受けられなくなる．

さらに，LMICで研究を実施することで，業務能力育成を促進することができる．研究資金提供者は，研修プログラムへの投資や国際基準を満たす研究施設の建設を通じて，LMICにおける質の高い研究の実施に必要なインフラや資源の開発に貢献することができる．これにより，機能的な国際ネットワークが構築され，持続的で公平な健康研究の世界的展開が実現する可能性がある．

臨床試験で評価された介入に対するその後のアクセスの不平等も依然として大きな懸念であり，特にLMICでその懸念が大きい．実際，疾病負荷を理由にLMICの人々が臨床試験の組み入れ対象とされた例がある．そのデータは後にHICや資源が豊富な環境での販売承認申請に用いられ，HICで介入が利用できても，LMICでは利用できないという事態につながることもよくある．同様に，LMICや資源が少ない環境で実施された診断検査法の試験では，診断された疾患の患者に対して診断後のサポートが提供されないことがある．これらは搾取と明確な倫理原則違反の例であり，新しい介入を手頃な価格で世界で利用できるようにするためには，発見から開発，流通に至るまで，より体系的かつ一貫したアプローチが必要である．

臨床試験におけるリーダーシップの不平等は，未解決の障壁である．地域の研究者や資金提供者，地域社会，組織は，臨床試験の優先順位付け，デザイン，実施，報告において，平等なリーダーシップの役割を共有すべきである．

さらなる大きな課題として，臨床試験コホートが多様性に欠けていることが多く，特定の集団が取り上げられることが少ないために，その集団が臨床試験の恩恵を受けられていないことがある．これには以下が含まれるが，これらに限定されない：

人口統計的要因からみた集団

- 年齢層の両極：新生児，乳児，小児，青年（状況によってはこの集団が人口の大部分を占めるにもかかわらず），高齢者（高齢患者は多くの場合，併存疾患を有することが多いと考えられて臨床試験から除外されることが多い．それは，たとえ対照群があったとしても，介入の潜在的な効果が不明瞭になる可能性が高いと考えられるためであるが，これは誤りである；なぜなら，高齢者はしばしば大きな疾病負荷を抱えており，介入の絶対的な影響が特に大きくなる集団を代表しているからである）

- 妊娠可能年齢の女性

- 妊娠中及び授乳中の女性

- 様々な少数民族集団

- 男性／女性の性別（試験の状況によって，以前は女性が取り上げられないことが多かった）

社会的・経済的要因からみた集団

- 遠隔地の居住者
- 社会経済的に不利な立場にある人々
- 社会的に疎外された人々
- LGBTQI+などの，偏見をもたれている集団
- 代替の居住環境にある人々（例えば，移民，亡命希望者，難民，介護施設入居者，受刑者，移動居住者のコミュニティ，ホームレス，住所不定者）
- 宗教的少数派
- 医療機関を定期的に受診していない人々
- 言語の障壁やデジタル面での排除／不利益に直面している人々
- 介護者
- 退役軍人

健康状態からみた集団

- 多疾患への罹患
- 自らの同意能力を欠く人々
- 認知障害
- 学習障害
- 顧みられない熱帯病に罹患している人々
- 依存症がある人々
- 複数の健康状態にある人や重症の人々
- 身体障害又は視覚／聴覚障害がある人々

- 希少疾患や遺伝性疾患のサブタイプに罹患している人々

臨床試験の包括性と多様性が欠如していることで，試験結果から潜在的に便益を得られる集団に対して，その結果を一般化することが難しくなる可能性がある．このことは，そうした集団で特定の疾患や病状による負担が最大になることが多いにもかかわらず，である．この弱点は，意思決定のために利用できるエビデンスの質を損ない，その結果，ケアに大きな不確実性が残り，介入へのアクセスが不公平なものとなる．また，そのような取り上げられることが少ない集団の人々にあっては，試験結果に基づく推奨治療を受け入れる意欲が低下する可能性もある．

最後に，患者や地域社会の臨床試験への関与は改善してきているが，そうした関与について広く適用できる疾患横断的かつ標準的な活動が依然として欠如している．こうした不十分さは，不適切な試験デザインや実施，研究への不信感，臨床試験の開始や完了の失敗につながり，また対象となる集団にとって意味のある結果を生み出せないことにつながる．

1.5　エビデンス創出の改善に必要なステップ

世界の公衆衛生を前進させるためには，上記の問題に早急に取り組む必要がある．そのためには，重要なリサーチクエスチョンの特定，臨床試験の適切なデザインと実施，そしてグローバルな臨床試験環境，すなわち「エコシステム」の強化が必要である．

1.5.1　重要なリサーチクエスチョンの特定

優れた臨床試験を実施するための前提条件は，重要かつ関連のあるリサーチクエスチョンを特定することである．それに回答することが，エビデンスのギャップを埋め，研究の優先順位付けに役立つ情報を提供することになる．臨床試験では，主として国家と世界に優先される公衆衛生や疾病領域に焦点を置き，それらの影響を受ける地域社会や集団において，臨床的に重要な課題に取り組むべきである；同時に，疫学的な動向を考慮し，潜在的（及び将来的）な健康脅威に対応することも求められる．重要な課題を特定するだけでなく，その課題が既に頑強性をもって解決されているかどうかを確認することも重要である．そのためには，臨床試験の計画の一環として，システマティックレビューを実施・報告することが役立つ（例えば，Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses：PRISMA［システマティックレビューとメタアナリシスの優先報告項目］のガイドライン(41)に従う）．そのようなレビューは，利用可能なエビデンスを包括的に評価・統合するものであり，それによって既存の知識を統合するとともに，先行研究の強みと限界に関する洞察を与えるだけでなく，介入法やアウトカム指標の選択指針になることで将来の臨床試験の改善に寄与する．システマティックレビューを実施することで，研究者は不必要な重複を防ぎ，研究の無駄を最小限に抑えることができる(42, 43)．このようなレビューは資金提供者によって推進され，臨床試験を補完するものとみなされるべきである．しかしながら，システマティックレビューにはバイアスの影響が生じる可能性があることを念頭に置くべきである．より有望な結果が得られた試験が，そうでない試験よりも公表・周知されるだけでなく，既存のエビデンスが特定の集団と関係ない場合には，そうした集団がシステマティックレビューで十分に取り上げられないからである（例えば，歴史的に高所得国（HICs）で行われた研究が主流であるため，低中所得国（LMICs）での試験が目に触れない）．

したがって，重要なリサーチクエスチョンを特定するプロセスの一部として，追加の対策（政策におけるギャップ分析など）も考慮する必要があると考えられる．このようなレビューには，臨床試験の結果から得られる利用可能なエビデンスに加えて，International Clinical Trials Registration Platform (ICTRP) (44) やClinicalTrials.gov(45)などの一次登録機関における臨床試験登録から得られる進行中の研究のレビューも含めるべきである．

1.5.2　効率的でリスクに応じた臨床試験のデザインと実施

臨床試験の質は，目的に対する適合性として定義することができる．その目的とは，試験結果の情報に基づいて意思決定できるよう，十分な頑強性を備えた信頼性の高い結果を提供することである．臨床試験の質の特性には，優れた試験デザインや実施，適切な解析が含まれる．

臨床試験の潜在的な障壁として指摘される領域の一つに，臨床試験に関する既存の規制やガイダンスの過剰解釈がある．その結果，しばしば過度の官僚主義が生じており，これにより不必要に煩雑で不相応な試験手順が生まれている．例えば，試験プロセスやスタッフの軽微な変更（試験の信頼性や安全性に実質的な影響を与えない）でさえ，メリットが何もないにもかかわらず広範な文書化が要求されることも多い．このような不釣り合いは，様々な状況において，信頼性の高い有益な試験の数を増やすどころか，かえって減少させるという悪影響を及ぼしている．

むしろ，試験の「質」は，意思決定に影響を与える重要なエラー，すなわち試験参加者の安全性や結果の信頼性（ひいては将来の患者のケア）に意味のある影響を与えるエラーがないことを担保するためにデザインの良し悪しとプロセスに焦点を当てるべきである．そして，それをペーパーワークの量（文書収集や保管を含む）や，臨床試験実施計画書の長さ，その他の文書化と混同すべきではない(46)．重要なことは，試験のプロセスがその状況と関連するリスクに見合ったものであり，効率的に実施されるべきことである．合理化と質は対立するものではない．このようなアプローチを可能にすることで，重要な科学的質問に答えるためのデータの頑強性が損なわれることはない；むしろ，質の高い臨床試験から得られるエビデンスを実質的に強化し，ひいては世界の公衆衛生を向上させうるものである．

本書の2項では，臨床試験のデザインと実施に関するハイレベルのガイダンスを提供している．そこでは，全ての臨床試験で普遍的であるべき重要な科学的・倫理的特徴に焦点を当てつつ，状況に関わらず，その国や国際的なガイドラインと意思決定に役立つ，信頼性の高い有益かつ高品質なエビデンスを生み出すことを目指している．**主要な考慮事項と真に重要な点に焦点を置いた釣り合いのとれたアプローチによって，質の高い試験をより多く実施することができる．**

1.5.3　グローバルな臨床試験エコシステムの強化

臨床試験がその意図する目的を達成するためには，重要な臨床試験をグローバルに実施する能力を高める対策を講じる必要がある．このためには，臨床試験のデザインと実施に携わる者だけでなく，臨床試験の優先順位付け，資金提供，承認，監督に関与する全関係者の行動；臨床試験インフラへのグローバルな投資とその整備；全関係者間の効率的なコミュニケーションが必要である．特に重要な点は，患者と地域社

会を臨床試験のエコシステムの重要な一部として捉え，臨床試験ライフサイクルの全段階に関与させることである．

本書の3項では，臨床試験のエコシステムを強化するためのベストプラクティスについて，実現のための行動を含めてハイレベルのガイダンスと推奨事項を提供する．

2　臨床試験においてキーとなる科学的・倫理的考慮事項

臨床試験が倫理的かつ効率的であり，信頼性ある有益な情報をもたらすもの（「優れた」試験）であるためには，キーとなる以下の5点への対応が必要である．また，以下の点はよく計画・実施され，臨床的に重要な試験に必要な品質を示している．具体的には以下が求められる：

- **重要な問いに対して科学的に妥当な答えを導き出すようデザインされていること**
- **参加者の権利と福祉を尊重するものであること**
- **協働的なものであり，透明性が保たれていること**
- **状況を踏まえて実施可能となるようデザインされていること**
- **試験の品質を効果的かつ効率的に管理するものであること**

これらの品質を備えるために必要な方法論とアプローチは，試験によって多少異なる場合があるが，その妥当性は普遍的である．

2.1　優れた臨床試験は重要な問いに対して科学的に妥当な答えを導き出すようにデザインされる

臨床試験は，健康介入の効果に関する重要な不確実性の解決に寄与すべきである．状況によって，臨床試験の結果は，介入の開発やさらなる評価を進めるか否かを決めるため，あるいは規制当局の認可や臨床ガイドライン／医療政策の策定に情報を提供するために必要である．いずれの場合でも，試験終了時に残る特定の問いに関する不確実性は，意味のある決定ができる程度に十分小さくなければならない．

1.2項で示したように，大半の健康介入には中程度の効果しかないため，高い信頼性をもってそうした効果を確認する臨床試験は，一般的に次の特徴を備えることが求められる：すなわち，ランダム化された群間で観察される健康アウトカムの差が，研究介入の効果か偶然によるかを明らかにするために介入割付が事前に知らされず（すなわち，系統誤差のコントロール），そして，バイアスをさらに最小化するために（可能な場合には）割り付けられた試験介入が盲検化／遮蔽化されていることである．

2.1.1　頑強な介入割付

キー・メッセージ．ランダム化においては，予測不能な割付スケジュールを生成し，特定の参加者にどの介入が割り付けられるかをランダム化後まで秘匿されるようにする必要がある．個々の研究参加者や個々の集団（例えば，クラスター臨床試験における病院や市など）がどの研究介入に割り付けられそうか事前

に予測されないようにすべきである．そうすることで，彼ら／それらがどの介入に割り付けられるかについて，研究者や医療従事者，その他の関係スタッフ，候補参加者もわからなくなる．

なぜこれが重要か． ランダム化によって類似するもの同士の同種比較が可能となり，その結果，群間における健康アウトカムの差（有益又は有害）が偶然によるものか，研究介入の差によるものかが分かるようになる．ランダム化前に適切に割付が秘匿されていない場合には，選択バイアスが生じる可能性がある（つまり，ある参加者がどの介入に割り付けられそうかわかると，その参加者を試験に組み入れる決定に影響が生じうる）．

2.1.2　割り付けられた試験介入の盲検化／遮蔽化（可能な場合）

キー・メッセージ． 試験介入の割付に関する情報は，参加者や参加者のケアを行う者，研究アウトカムの評価を行う者（特にアウトカムの性質が主観的なものである場合）の行動に影響を与える．このような問題は，プラセボや偽介入を使用することによって，また，参加者のアウトカムを評価する個人やシステム，そして参加者のケアを担当する全ての者が介入割付の情報を知らないようにすることで回避できる．

なぜこれが重要か． 臨床試験では多くの場合，介入割付に関する情報は，臨床的管理のありかたや強度，症状の報告，身体機能の状態や臨床アウトカムの評価に影響を及ぼし，バイアスをもたらす可能性がある．可能なら，参加者や研究者，医療従事者，アウトカム評価者に対して，プラセボや偽介入を利用して，割り付けられた介入を遮蔽化（又は盲検化）することが，そのような問題を防ぐのに役立つ．同様に，臨床試験とは別に記録された情報（例えば，通常の診療データベースや疾患レジストリに記録された情報）を利用することも，そのような問題を防ぐのに役立つ可能性がある．このような配慮は，アウトカムの判定に関するプロセスや，個々の健康イベントが介入によって引き起こされたと考えるか否かを含めて，介入の有効性と安全性の評価に重要である．割り付けられた試験介入の盲検化ができない場合（例えば，異なる患者管理方法に関する試験や外科的手技に関する試験の場合），客観的に判定されるアウトカムに近づけるべく，例えば，前向き・ランダム化・オープン・盲検エンドポイント（PROBE）デザインを用いることで，盲検化又は遮蔽化した状態でアウトカム評価を行うべきである（2.1.9項「アウトカムの確定」も参照）．

全ての優れた臨床試験には，2.1.3 ～ 2.1.12項に示す特徴が含まれるべきである．

2.1.3　適切な試験集団

臨床試験では，介入で利益が得られる集団がしばしば除外され，試験から除外される集団がその介入を受けられなくなる．

キー・メッセージ． 適格基準は，その試験で解明しようとする問いに合わせて策定すべきである．選択基準は必要以上に制限を課すものであってはならない．医学的又は科学的に正当な理由がない限り，広範で多様な集団が含まれるよう努めるべきである（例えば，性別／ジェンダー，年齢，人種／民族，社会経済的多様性の適切なバランスをとるべきである）．

除外基準は，参加することによる潜在的な利益に比して過剰なリスクを伴う個人（例えば，既往歴や併用薬に基づいて），利益が既に確実に示されている個人，又は介入が重要でない個人を特定することに焦点を当てるべきである．

なぜこれが重要か．包括的な適格基準は，研究結果の重要性と一般化の可能性を高める．それによって特定のサブグループ（例えば，特定の遺伝的特徴や人口統計学的特徴，健康上の特徴に基づくサブグループ）で，介入の効果（有益又は有害）やその利用可能性に実質的な差があるかについても十分なエビデンスがあるかどうか評価できる場合がある．ただし，そうした差を検出する統計学的パワーが限られている場合も多い．サブグループに特異的な効果を検出するために統計学的パワーが十分でないという議論だけで集団を除外すべきでない．

取り上げられることの少ない集団の組み入れを改善するためのガイダンスが作成されている(47-50)．分散型臨床試験やポイントオブケア試験は，臨床試験へのアクセスを向上させることで，臨床試験の組入れにおける多様性の向上に役立つと考えられる．さらに，試験スタッフの多様化を図ることで，地域社会の関与を深め，臨床試験に組み入れられる集団の多様化に役立つ可能性がある(51)．

臨床試験から（明示的又は暗黙に）除外されてきた典型的な集団の具体例として，妊娠中や授乳中の女性，乳児や小児，高齢者が挙げられる．そうした慣行は非常に有害であり，除外する正当な理由（例えば，その介入に対する深刻な安全性の懸念や禁忌がある場合や，試験が評価しようとする健康問題のリスクが非常に低い場合など）がない限り，このような人々も試験への組入れに適格とすべきである．以下(a)及び(b)では，2つの特定の集団において臨床試験の実施を促進する方法を概説する．除外されることが多い他の重要な集団である高齢者の組み入れに関する推奨事項は，別添2に示す．

(a) 妊婦，授乳婦及び妊娠可能年齢の女性を対象とした臨床試験を可能にするには

妊婦，授乳婦(52)及び妊娠可能年齢の女性について，臨床試験への組み入れを促進する要望が高まっている．このような女性の参加にあたっては，倫理的・科学的にみてこれらの女性を臨床試験に組み入れないことが当然という誤った認識があることに加え，実際的な問題もあるため，組入れに際して女性が直面する独特の障壁を考慮する必要がある．可能性のある障壁として，インフォームドコンセントを与えるに十分な読み書き能力がないことや，法的な制限（例えば，第三者による同意要件）など，多くの集団に共通するものもあれば，例えば育児支援の必要性や，特にある地域では移動手段の制限など，女性ならではのものも多い．多くの臨床試験は，妊婦や授乳中の女性を対象に組み入れることが可能である．そのためには，同集団において，安全な使用に関するエビデンスが既にある介入と同じ又は類似した介入（例えば，異なる適応での使用）を評価することが必要である．この集団において，介入を意図する疾患の重症度と，介入を受ける者やその子孫の双方でアウトカムが改善するか十分に考えるべきである．母体の疾患に対する新たな介入の試験を行う場合にあって，この集団で同じ介入や似たような介入を行うことに関する既存エビデンスがない場合には，意思決定の指針として非臨床生殖発生毒性試験をレビューすべきである．母体の疾患が重度で，母体や妊娠のアウトカムが不良なことが予想され，そして生殖発生毒性試験の結果が安心できるものなら，女性を試験に組み入れる利点が潜在リスクを上回る可能性が高い．致死率が高く，他に選択できる介入がない疾患については，生殖発生毒性試験を速やかに実施し，新たな介入の臨床試験にできるだけ妊婦を組み入れるべきである．いくつかの治療領域では，複数のステークホルダーを巻き込

んだ行動を呼びかけつつ，妊婦や授乳婦を対象とする新たな介入の研究を加速させる実際的な方法が開発されてきた．現在では，新たな病原体に対するワクチン開発やその後のワクチン接種プログラムに妊婦を含めることや，妊婦におけるHIVやその同時感染の研究を推進することについて，倫理的なガイダンスがある(53, 54)．妊婦や授乳婦を臨床試験に組み入れるためのICHガイドライン（E21）も現在作成中である(55)．薬物やその代謝物の母乳への移行についても，それが必要かつ可能なら検討すべきであり，臨床試験に登録された授乳婦の子孫についても，あらゆる介入の影響をモニタリングすべきである(6).

(b) 小児を対象とした臨床試験を可能にするには

小児については，臨床開発プログラムの後付けで検討するのではなく，はじめから検討すべきであり(56)，小児に有益となりうる介入の臨床試験にできるだけ早く組み入れるべきである．また，可能な場合は常に，成人で得られた有効性と安全性のデータを小児に外挿することを検討すべきである．年齢に関係なく小児を試験に登録することや，体重ごとに標準化された小児向け用量を使用しつつ，各体重域の小児を並行して登録することも検討すべきであり，そこに発達段階別の登録を組み合わせるべきである．このようなアプローチによって，小児の登録が年齢階層別（つまり，年長の小児から始める）の組み入れを緩和し，年少の患者に不利益を与えないようになる．適切な小児向け介入の開発は優先されるべきであり，製剤の味の受容性，体重に応じた柔軟な投与，及び幅広い地理的条件での安定性といった要素に配慮することが重要である．ファーマコメトリクスによるモデリングとシミュレーション技術の利用（合成対照群の設定など）は，小児を対象とした臨床試験デザインの改善に役立つと考えられる．小児を対象とした臨床試験を可能にするため，いくつかのイニシアチブが進行中である．特に世界保健総会は2016年，高品質で安全，有効かつ安価な小児用医薬品の革新と普及の促進に関して，決議WHA69.20を採択した(57)．WHOとその他のステークホルダーは，特にHIV感染症と結核について効果的な小児向け診断検査と医薬品へのアクセスを促進するために協力しており(58-60)，小児用製剤に関するGlobal Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f) (61)が設立された．このネットワークは，HIVコミュニティ内で開発されたモデルを基盤として正式なものとなり，より安全で効果的かつ忍容性がある小児用製剤が迅速なスケジュールで開発され，小児に提供されることを持続可能な仕組みとして確立することを目指している．FDAのPaediatric Research Equity Act(62)やEUのPaediatric Regulation(63)といった措置も，この集団を対象とした臨床試験を可能にしている．

グローバルネットワークを利用することで，このような集団の臨床試験への参加がさらに容易になるであろう．例えば，Global Network for Women's and Children's Health Research(64)は，資源が乏しい環境において，母子の健康アウトカムを改善し，健康研究の遂行能力を強化するためのパートナーシップである．このパートナーシップでは，エビデンスに基づく医療を実践する上でのガイダンスとなる費用対効果に優れた持続可能な介入を評価する．

2.1.4　十分なサイズ

キー・メッセージ．臨床試験は，取り組む問いに対して確固たる答えが得られるよう，十分なサイズと統計学的検出力を備えるべきである．

なぜこれが重要か．健康介入の影響を確実に検出又は確実に否定するためには，予想される介入効果の大

きさに比して偶然誤差を小さくしなくてはならない．偶然誤差の影響を最小限に抑える最善の方法は，介入で予防・治療しようとする健康アウトカムが発生する参加者を十分な数で対象とすることである．（死亡などの明確な健康アウトカムへの影響を評価する臨床試験では，早期臨床試験でよくみられる臨床検査値などの連続測定値への影響を評価する場合に比べて，より多くの参加者が必要な点に留意すること）(65).

医薬品開発の初期段階における試験（例えば，First-in-Human試験）には特定の目的があり，通常は小さなサイズで実施することが適切である．希少疾患に対する介入を評価する試験のように，多くの参加者を登録するのが困難な場合もある．そのような試験では，大規模な多施設共同臨床試験を通じてより広範な協働体制に参加するか，より大きなエフェクトサイズを期待できる臨床的に重要なアウトカム（例えば，臨床的に妥当性が確認された生理学的バイオマーカーや画像バイオマーカー）を選択することが役立つ．統計解析によって，又は，介入効果が最大になると予想される時点で評価を行うことよって，偶然誤差の影響を減らすことが可能である．十分な試験サイズを確保するためには，参加者の組み入れを促進するための別の研究デザイン（ポイントオブケア試験や分散型試験など）を用いることが役立つと考えられる．アウトカムに対する介入効果が中程度で，個々の試験で発生するアウトカム症例が少なすぎることで，十分な信頼性をもって効果を評価できない場合や，患者群間で治療反応に重要な差があるか否かを評価できない場合には，メタアナリシスが特に役立つ(21-23)．コアアウトカム（2.1.7項参照）を用いることで，前向きメタアナリシスが促進される．

2.1.5　割り付けられた試験介入の遵守

キー・メッセージ．適切かつ実行可能な場合には，割り付けられた介入の遵守を促進し，奨励するよう努めるべきである．

なぜこれが重要か．試験参加者が割り付けられた介入を中止することが適切な場合もあるが（例えば，重大な不耐性がある場合），当該試験が介入の効果（有益か有害を問わず）を正確に判定・定量化できるかどうかを慎重に検討すべきである．RCTの場合，積極的介入に割り付けられた参加者が計画どおりに介入を受けなかったり，対照群（例えば，プラセボや通常のケア）に割り付けられた参加者が積極的介入を受け始めたりすると，2群間の差は小さくなる．その結果，試験群間のアウトカムの差を評価できる可能性が低くなる（また，実際には介入間に意味のある差があるにもかかわらず，意味のある差がないという誤った結論が導かれる可能性が高まる）．割り付けられた試験介入の遵守は，例えば，ランダム化前の（プラセボや時に積極的介入を利用した）「導入（run-in）」フェーズを設けることや，試験参加者を継続的に支えること（例えば，可能なら対面での来院ではなく，リモートでの追跡を行うこと）で促進される．

2.1.6　追跡調査の徹底

キー・メッセージ．参加者のアウトカムについては，その参加者が割り付けられた介入を継続するか（例えば，介入によると疑われる有害事象や，実際に介入によって起こった有害事象によって），中止するかにかかわらず，臨床試験の全期間にわたって確定すべきであり，データの損失を最小限に抑えるよう積極的な努力をすべきである．場合によっては，主解析の結果が報告された後，何年にもわたって追跡調査を

継続することが適切である．

なぜこれが重要か． RCTにおいては，割り付けられた介入を中止した参加者がいる場合であっても，ランダム化された全参加者の追跡調査を継続することで，ランダム化で得られる同質性のある比較が維持される．したがって，追跡調査の早期中止やランダム化後の参加者の除外は避けるべきである．それによって系統バイアスが生ずるからである．特に一方の介入群から除外される人々のタイプが，もう一方の介入群から除外される人々のタイプと異なる場合に問題となる．追跡調査が不完全であると，臨床試験の統計学的検出力（すなわち，介入間のアウトカムの差を判別する能力）が低下し，介入の真の効果（利益又は害）が過小評価される．追跡期間を延長することによって，最初のランダム化比較から数カ月後，数年後まで持続したり，新たに出現したりする有益な介入効果や有害な介入効果を検出することが可能となる．

2.1.7　アウトカムの評価法はできるだけシンプルに

キー・メッセージ． 臨床試験で評価するアウトカムは，評価する問いに対して適切である必要があり，可能な限りシンプルにすべきである．試験が製造販売承認の取得や政策変更を目的とするなら，試験アウトカムの選定について規制当局や政策立案者と意見交換することが役立つことが多い．また，全ての試験において，標準化されたコアアウトカムセット（すなわち，特定の病態を対象とする全臨床試験で測定・報告すべき最低限のアウトカムであり，意思決定者や患者に重要なアウトカムを反映するもの）の使用を検討すべきである．これにより，研究結果の比較や対比，統合（例えば，後のメタアナリシスでの活用）が適切に行えるようになる．アウトカムには，生理学的測定値や症状スコア，参加者報告アウトカム尺度（PROM）(66)（症状や身体機能，身体的・精神的・社会的健康など，患者のQOLに関連する健康状態の情報を提供するために患者が使用する測定ツール），身体機能状態，臨床イベント，医療サービスの利用状況などが含まれる．これらの評価は，十分に頑強かつ解釈可能な方法で行うべきである（例えば，特に代替アウトカムの場合には，その潜在的な限界を考慮しつつ，関連する状況で臨床的に検証されていることが重要である(67)）．

なぜこれが重要か． 介入の結果を評価する方法は，期待する介入効果に対して感度が高く，研究の問いに適切なものにすべきである．また一般的に，対象とする集団に適用可能で，臨床的・科学的に意味があるものでなくてはならない．アウトカムの選択は，その介入効果がどの程度事前に分かっているか（例えば，初期の試験では画像診断マーカーや臨床検査マーカーに対する効果を評価し，後期の試験では臨床アウトカムに対する効果を検討する）や，病態の疫学的変化に応じて（例えば，病原体の変異やそれに伴う臨床効果への影響に応じて）経時的に変わる．可能性のあるアウトカム全てを単一の試験で評価することはほぼ不可能であり，望ましいことでもない．その代わりに，患者や政策に影響を与える可能性のある，具体的でよく練られた問いに対して，確固たる答えを導き出すことに重点を置くべきである．コアアウトカムを用いることで，エビデンス統合の一環として意味のある比較が行える可能性が高まるとともに，研究の無駄を減らすことができる．コアアウトカムの使用に関するいくつかの取り組みは，疾患非特異的なものと疾患特異的なものの双方で既に存在しており，例えば，International Consortium for Health Outcomes Measurement(68)，Core Outcome Measures in Effectiveness Trials（有効性試験におけるコアアウトカム尺度）(69)，Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative(70)，Standardized Outcomes in Nephrology(71)，International Alliance of Mental Health Research Funders' Common Measures in Mental

Health Science Initiative(72)などがある.

2.1.8　適切かつ効率的で，信頼性の高いデータ収集

キー・メッセージ. データ収集は，試験実施計画書に規定された試験結果の評価と解釈に必要となる重要な側面に焦点を置くべきであり，過度に行うべきではない．どの程度の情報（例えば，参加者の特徴，併用療法，臨床イベント，臨床検査マーカーに関するもの）を把握して記録するか，それをどのような方法でどれほど詳細に行うかは，個々の臨床試験に沿って調整すべきである．一般に，データ収集は，その問いに対する答えを導き出せる最もシンプルなレベルにとどめるべきであり，必須でない変数の収集は避けるべきである.

データの収集・保存・交換・アクセスのためのツールと方法は，試験をデザインどおりに実施することができ，プライバシーと安全性を確保しつつ，信頼性高く一貫性ある解析を可能にすべきである．デジタル技術や通常診療における医療データ収集は，研究への参加登録時，介入期間中，追跡期間中，そしてそれが利用可能かつ適切な場合には，以降何年にもわたって参加者やその健康状態に関する情報を記録する代替／補完的手段になりうる.

なぜこれが重要か. データ収集の量や性質，詳細さは，その潜在的な価値とのバランスを図るべきである．バランスを欠いたデータ収集は時間と資源の浪費である．これは，試験参加者やスタッフに不要な負担をかけるだけでなく，参加者にとって最も重要な試験の側面への注意をそらす原因となり，利用可能な資源で達成可能な規模（参加者数や追跡期間）を縮小させる．試験によっては，ベースラインの特性やランダム選択によって選ばれた参加者のサブセットにおいて，あるいは，一定の時点において，何らかの特徴（例えば，中間バイオマーカー）を測定することが適切と考えられる．データ収集方法の選択は，試験の信頼性と実行可能性に重要な影響を及ぼしうる．データ標準（例えば，Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model：CDISC SDTM［臨床データ交換標準コンソーシアム試験データ表形式モデル］(73)）を使用することで，データの品質と完全性を確保するとともに，メタアナリシスやデータ共有を促進することができる．また，デジタル技術や通常診療で収集される医療データを利用することで，収集される情報の関連性や完全性を向上させることが可能であり（例えば，追跡不能を減らすなど），データが適切に利用されれば，試験の実施者や参加者の負担を軽減することもできる.

2.1.9　アウトカムの確定

キー・メッセージ. 研究のアウトカムを確定するプロセスとして，（参加者やランダム化された群が受ける）介入に影響されないアプローチを採用すべきである．そのプロセスには，評価の頻度や強度も含まれる．RCTにおいては，アウトカムを評価・明確化・判定する者が，割り付けられた介入の情報によって影響を受けないように特に注意を払うべきである（すなわち，アウトカムの評価は盲検化又は遮蔽化されるべきである）．同様に，参加者の特性や臨床アウトカムを定義するために情報を取得・処理・統合する方法も，個々の参加者の介入割付情報や盲検解除下の試験結果にアクセスしない形でデザイン・運用されるべきである.

なぜこれが重要か．割り付けられた介入間でアウトカムの評価・明確化・分類に用いる方法が異なると，その結果に一方向又は他の方向へのバイアスが発生し，真の介入効果について適切でない結論が導かれる．そのため，参加者に何が起こったか評価する方法は，割り付けられた介入にかかわらず同じであるべきであり，これらのアウトカムの発生や性質について判定を下す者は，各参加者に割り付けられた介入（又は，それを推測しやすくする症状や検査結果などの特徴）について知らされるべきではない．

2.1.10　統計解析

キー・メッセージ．試験は，明確に定義されたキーとなる問いに確固たる回答を出せるようデザインすべきであり，主解析はその問いに焦点を当てるべきである．副次解析を通じて複数の問いに対する答えを出そうとすることは，しばしば誤った結論を導く可能性があるため望ましくない．試験結果は，試験実施計画書と統計解析計画書に従って解析されるべきである．統計解析計画書は，試験実施計画書を記載する際に策定し，明確に規定するとともに，遅くとも研究結果が判明する前（すなわち，研究アウトカムに関する盲検解除後の解析が行われる前）に完成させるべきである．最初の結果が判明した後に実施した解析については，その旨を明確に示すべきである(8)．RCTにおいて，主解析はintention-to-treatの原則に従うべきであり，参加者がランダム化の際に最初に割り付けられた介入群に従ってアウトカムを比較する必要がある．これは，後に，参加者の一部が意図された介入を部分的にしか，あるいは全く受けなかったかにかかわらず，また，ランダム化後の追跡手順がどの程度完了したかにかかわらず適用されるべきである．

サブグループ解析は慎重に解釈されるべきであり，とりわけ事前に特定されていない場合や，事前に特定されているか否かにかかわらず複数の解析が行われる場合には，疾患メカニズムに関するこれまでの理解を十分に考慮する必要がある．一般に，臨床試験における介入効果の解析に使用される予後因子は，ランダム化前に変更不可能な形で記録又は特定されるべきである．データを性別で層別化して報告することが有益な場合がある（Sex and Gender Equity in Research［SAGER］ガイドラインに準拠）(74)．全ての知見は，他の既存エビデンスや臨床的状況を踏まえて解釈すべきである．

なぜこれが重要か．統計解析計画書は，解析手法の選択にバイアスが生じる可能性を回避するために，試験結果が判明する前に（例えば，RCTにおける治療割付の盲検解除前に）策定しておくべきである(8)．RCTの特筆すべき強みは，あらゆる健康イベントの発生率を比較するためにランダム化された対照群が存在することである．その結果として，介入に割り付けられたことで影響を受けたイベントと，参加者が置かれた健康状態の一部としてのイベントとを区別することが可能となる．参加者全員を元の割付群に沿って解析する（intention-to-treat解析）ことが重要である．なぜなら，適切にランダム化された試験であっても，治療割付の影響によって，ランダム化後に特定の参加者が解析から除外されれば（例えば，後に適格基準を満たさないことが判明した場合や，割り付けられた治療に従わなかった場合，対照群に割り付けられながらも能動的介入が開始され場合など），それが意図せずバイアスを導入しうるからである．追加解析の結果を報告することも可能である；例えば，特定の副作用の頻度を記載する場合，大きな影響はランダム化比較を行わなくても評価できるため，積極的な介入を受けた群のみで発生率を解析することが正当化される場合がある．しかしながら，中等度の治療効果を評価する場合は，「on-treatment」解析や「per protocol」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効果に実際の差があるかどうかを評価する際の信頼性は，intention-to-treat解析の方が高いと一般的に考えられる．

解析におけるバイアスの最も重要な原因の一つは，エビデンスの一部に集中しすぎる（データの検討後に定義した特定のサブグループや補助的アウトカムを多くの結果の中から選んで強調することなど）である．参加者のサブグループ間でみられる治療効果の差は単に偶然によって生じることが多い．したがって，サブグループは妥当性があり，事前に規定され，その数が制限されている必要がある．ランダム化後に観察された特徴によって決定されたサブグループにおける結果の解析は避けるべきである．なぜなら，ある特徴の記録値が試験介入の影響を受ける（又は受ける可能性がある）場合には，その要因によって定義されるサブグループ間の比較にバイアスが生じうるからである．重要なのは，特定のサブグループ（例えば，男性と女性）における結果を慎重に解釈し，全体の結果と一致しているか否かを検討することである．これを怠ると，サブグループ間で効果が異なるという十分なエビデンスがない場合，そのサブグループの人々が不適切に治療される（効果がない，又は有害な介入を受ける），あるいは不適切に未治療のままにされる（本来有益な介入を受けられない）可能性がある．臨床研究において適切な統計手法は不可欠であり，統計学的有意性だけでなく，エフェクトサイズの臨床的な大きさや重要性に注目することも同様に重要である(75–78)．また，新たな知見は，（例えばGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation（GRADE）アプローチ(79)を用いて）過去の研究結果との整合性を考慮して解釈すべきである．

2.1.11　介入の有益な効果と有害な効果の評価

キー・メッセージ．臨床試験の実施過程で得られるデータは，介入効果に関する新たな情報をもたらす．その情報は，試験の実施方法や参加者のケア方法を変更する必要があるほど明確な場合や，試験内外における介入の利用方法を変更するに十分な説得力をもつ場合がある．介入の潜在的な有害性は，潜在的な有益性とともに，より広く臨床的状況や健康状況に照らして考慮すべきである．

なぜこれが重要か．試験で発生する全ての健康イベントが何らかの介入によって引き起こされるわけではなく，試験や検討中の介入とは関係ない健康イベントが参加者に生じる．（参加者の健康状態が不良であるほど，健康イベントが介入以外の要因に関係する可能性が高くなる．）

健康介入を受けるように割り付けられた群で観察されるシグナル（臨床イベントの発生率や検査値の異常など）が，対照群（該当する場合）と比較して有意に多いか少ないかを評価することは，介入の影響を信頼性の高い方法で評価する手段となる．それによって，参加者の背景にある健康状態に起因するイベントと比較して，どのイベントが介入への割付によって因果的に影響を受けるかを公平に評価することができる．進行中の試験において，このような非盲検下での比較は，試験実施関係者が，新たな結果を時期尚早に知ることを防ぐため，試験チームから独立した（又はファイアウォールによって保護された）グループ（データモニタリング委員会，効果安全性評価委員会とも言われる）によって実施されるべきである．

対照的に，（例えば，参加者や医師が）介入によって起こったと考える個別イベントの報告は，対照群における当該イベントの発生率との比較がないことや，因果関係の判断が本質的に不正確であるため情報価値が大幅に低い．例外として，試験に参加する対象集団において，稀であっても特定の介入と強く関連しうるイベント（例えば，薬剤に関連するアナフィラキシーや骨髄抑制など）は，特に関心をもって報告・解析すべきイベントとして扱われる．試験の種類や，介入に関する知識の程度，試験の対象集団によっては，収集・記録が必要なイベントと，むしろそれが不要なイベントを試験実施計画書で規定する．同様に，

記録されるイベントのどれが対象集団で発生すると予想されるか，ゆえに緊急報告の対象とならないかを規定することもある．

健康介入の効果は様々であり（有害な場合もあれば，有益な場合もある），その経過も異なる．また，異なる頻度で発生したり，特定の集団で発生したりする．介入の中には（手術や化学療法など），短期的にはほとんど効果がないか，有害なことさえあっても，長期的には有益なものがある．また，多くの介入において，その有益性が個人レベルでは明確に現れないことを認識すべきであり，脳卒中や感染予防といった有害アウトカムの回避がその例である．

2.1.12　有益性と有害性に関する新たな情報のモニタリング

キー・メッセージ．独立データモニタリング委員会は，進行中の試験における安全性と有効性のデータを評価するために強固な手段を提供する．その手段には，RCTにおいて，試験のデザインや実施，運営にかかる関係者の盲検性を時期尚早に解除することなく，非盲検下で特定のイベントの発生頻度を比較することを含む．多くの臨床試験，特に早期臨床試験では，データモニタリング委員会の機能が試験実施組織内で提供されることがある．そのような場合であっても，関与する者は適切なファイアウォールで試験チームとの独立性を確保され，結果を知ることでバイアス（又はバイアスの感覚）を招かないようにする必要がある．データモニタリング委員会の構成と組織を詳述した規約を用いることで透明性が促進され，委員会がより効果的に運営されるようになる．試験によっては，データモニタリング委員会を必要としないこともあるが（例えば，試験の期間が短く，中間データにかかわらず試験が変更されない場合），何らかの形で独立した監視を受けることは有益である．

データマネジメント委員会（DMC）には，新たに得られる安全性と有効性に関するデータを理解・解釈するための適切な技能を持ったメンバーを含めるべきであり，適切な場合には，患者や一般市民の視点を考慮すべきである．DMCは，特定の治療の潜在的な有害作用に関する情報を得た上で意思決定ができるよう，ランダム化された介入群のいずれについても，非盲検下で集積中のデータ解析をレビューすべきである（盲検性が解除されなければ，これは不可能である）．DMCは，試験実施計画書や手順の変更を示唆する明確なエビデンスがある場合には，試験の1つ以上の要素の中止を含め，試験主催者に助言を行うべきである．そのような変更は，介入の有益性や有害性，無益性のエビデンス（試験を継続しても，意味のある新たな情報を得られそうもない場合）に基づいて行われる．このような勧告を行う際，DMCは，非盲検下における試験結果の解析とともに，それ以外から得られた情報（他試験の公表文献を含む）を考慮すべきである．

なぜこれが重要か．進行中の試験のデザインや実施，監視に関与する全ての者は，結果にバイアスが入るのを避けるために（例えば，偶然に結果が良好又は有害に見える場合に試験を早期中止するなど），研究終了後まで中間解析結果を知るべきでない．中間解析の必要性や実施時期，性質について，限られたデータに基づいて時期尚早な意思決定をするリスクがないよう慎重に検討すべきである．

2.2　優れた臨床試験は参加者の権利と福祉を尊重する

倫理的な臨床試験(12-14)では，科学的妥当性のある重要な問いへの回答と，全関係者，特に参加者の適切な保護と尊重をつなぐ．試験審査委員会（IRB）や研究倫理委員会（REC），それらと同等の組織による新規研究の提案に対する独立した審査はガバナンスの重要な手段であり，参加者の権利と福祉を保護するために適切な措置が取られることを担保するのに役立つ．

2.2.1　参加者との適切なコミュニケーション

キー・メッセージ．臨床試験の全ての段階（試験前，試験中，試験後）で，試験参加者（又は，該当する場合にはその法定代理人）に対して，重要かつ理解しやすい情報を提供する必要がある．その際には，情報提供の責務と情報過多のリスクとのバランスを慎重に考え，臨床的な状況を踏まえる必要がある．情報は明確な方法で，対象者に適した言語と形式で提供されるべきである．対象となる集団と共同してこのような臨床試験情報を策定し，試行的に利用することに価値がある．

参加者の意思決定にとって最も重要な情報がはっきりと強調されるべきであり，過度に長い情報資料や同意書は避けるべきである．

なぜこれが重要か．試験期間中，適切な情報をタイムリーに参加者に提供することは，参加者と試験結果の品質の双方に有益であり，倫理的研究の促進につながる．研究参加候補者や既に組み入られた参加者に対する適切な情報提供は不可欠であるが，詳細な情報を過剰又は網羅的に提示することは，参加者を困らせたり，混乱や当惑を招いたりして，目的に対して逆効果になるおそれがある．効果的なコミュニケーションを行い，重要な議論ができる配慮が必要である．その際，識字能力のない者を含め，情報へのアクセスのしやすさを考慮しなければならない．状況によっては，視覚，音声，動画，又は双方向のコンピュータベースの方式による情報提供が役立つ可能性もある．正しいアプローチは，臨床的・文化的な問題やその他の問題を含む研究環境に影響される．試験終了時には，アクセスしやすく，理解しやすい形で，重要な結果を参加者に提供すべきである．2.3.1項に規定されているように，患者や一般市民，地域社会と連携して臨床試験情報を作成することによって，多様な集団の参加を促進することができる．

2.2.2　適切な同意

キー・メッセージ．試験の同意取得プロセスにおいては，参加者候補（又は，該当する場合にはその法定代理人）に対して，試験の実施理由，解明しようとする問い，対象者が関与する内容，参加に伴う潜在的な便益とリスクについて明確に説明すべきである(12)．適切な場合には，小児や未成年者など完全な同意を与える能力がない者に対する準同意（アセント）のプロセスを含めるべきである(56)．試験参加者が享受する通常の臨床的ケアや環境に照らしつつ，試験に参加することで追加的に発生するリスクや負担の程度に応じて，インフォームドコンセントの際に提供する情報の範囲や内容，タイミングを決めるべきである．提供する情報は，試験を実施する組織と個人のニーズや期待よりも，これから参加者になる者のニーズや期待を優先すべきである．**同意に関する情報は，広くアクセス可能であり，（例えば，読みやすさの**

点からも）容易に理解できるようにすべきである．また，法律用語やその他の専門的な表現を避け，可能な限り簡潔にする必要がある．同意を取得し，その同意とコミュニケーションを維持するためのアプローチは，文化や地域社会の背景を十分に考慮した上で，対象となる試験に適したものにすべきである．適切な場合には，電子的な同意取得手続きを利用してもよい(80)．同意のプロセスは，最適なデータ活用を可能な限り促進するものとすべきであり，そのためには，適切かつ関連性のある形で，将来的に生体試料研究に利用できるような文言を含める必要がある(13)．他の臨床試験への同時参加が認められない場合，その科学的根拠を明確に示すべきである．臨床試験の参加に対して報酬を提案する場合は，その点についても説明して正当化すべきである．一方で，参加者が負担した費用の償還は多くの状況で広く受け入れられている慣行であり，参加に対する報酬とは区別されるべきである．

なぜこれが重要か．同意は，試験への参加前に十分な説明を受け，自発的かつ適切な判断能力をもってなされた場合に有効とされる．しかし，個人がインフォームドコンセントを提供できない状況も存在する．例えば，乳児や未成年者，意思決定能力を欠く個人の場合は，保護者又は法的に認められた代理人から同意を得る必要がある．また，医学的状況の緊急性により事前の同意取得が実際的でない場合もある．例えば，外傷や救急医療の場合には，参加者が同意能力を回復した時点で，又は保護者や法的代理人が対応可能になった時点で同意を求める必要がある．試験や個々の状況によっては，明確な記載の同意が修正されたり，免除されたりする場合がある(14)．そのような場合，参加者となる個人が試験外で受ける通常医療と比較して，試験への参加による追加的なリスクや負担を最小限に抑えるべきである．コミュニティ全体を介入の対象とする臨床試験（クラスターランダム化試験）では，介入を回避することができないため，インフォームドコンセントの免除や修飾が必要となる．このような状況は，必ずしも臨床試験の実施を妨げるものではないが（何故なら，そのような健康問題の最適な管理法に関する信頼性ある情報を得る唯一の手段になりうるからである），参加者の権利を守るために適切な安全対策を講じる必要がある．電子的な同意取得プロセスは，（例えば，分散型アプローチやポイントオブケアデザインを促進することで）試験の効率性を向上させると考えられる．

臨床試験のデータは，研究資源の無駄を最小限に抑えるために最適な効率で活用されるべきである．ある臨床試験に参加していることをもって，必ずしも他試験への参加を自動的に制限するべきではない．同様に，臨床的均衡（clinical equipoise）の原則に基づけば，確固たる科学的裏付けがない限り，臨床試験への参加が保険（例えば，旅行保険や医療保険）への加入に対して不当に不利益をもたらすべきではない．臨床試験の参加者の時間とコミットメントに対して報酬を支払うことは正当化されうるが，不当な影響を与えないよう慎重にバランスを取るべきである．

2.2.3　同意の変更

キー・メッセージ．参加者には，受けている通常医療に影響を及ぼすことなく，参加を中止したり，参加の仕方を変更したりする自由を与えるべきである．可能な限り，そして参加者が受入れ可能な場合には，そのような個別の決定が意図する意味をはっきりさせ，その決定がもたらす影響について説明するよう努めるべきである．

なぜこれが重要か．参加者には，試験の継続を希望するか否かについて，いつでも考えを変える権利があ

る．ただし，「中止（withdrawal）」という用語の意味は，人によって違うことを意味する点に留意すべきである．その意味は，研究介入を受けることの中止から，研究での来院の中止（ただし，連絡を受けたり，担当医や通常診療のデータシステムから健康アウトカムに関する情報が収集されたりするのは構わない），生体試料の分析や保存の中止，データの処理や共有の中止に至るまで，様々である．したがって，「中止」という用語を使うのではなく，参加者がどの程度の参加を希望し，何を中止したいのかを明確にすることが望ましい．これを適切に検討せず，「中止」を試験からの完全な除外と偏って解釈すれば，不必要に又は意図せずに，参加者が完全又は部分的なフォローアップから外れる可能性がある．その結果，研究結果の信頼性に影響を与えるとともに，参加者にとって重要な臨床試験の側面（研究で予定される来院や，研究の進捗と結果に関する情報提供など）を逃す可能性がある．

2.2.4　同意変更の影響

キー・メッセージ．参加者が試験データの使用に関する同意を変更又は撤回する権利は，科学的・倫理的要件とのバランスを考慮したものとすべきである．

なぜこれが重要か．データの削除は，試験結果の信頼性を損ない，結論を不明確にする可能性があり，試験を継続する参加者や将来の患者の医療に対して倫理的・臨床的な安全性の問題につながる（例えば，安全性に関する重要なシグナルを見逃される）したがって，研究の完全性を証明・維持するために，既に収集されたデータを解析に利用することが適切な場合がある．試験に関与する者や，その結果に影響を受ける医療関係者・患者は，データが正当であり，不注意や故意，悪意ある手段によって改変されていないことを保証されるべきである．

2.2.5　臨床試験における参加者の安全管理

キー・メッセージ．試験参加者の安全性確保は，試験対象集団とその介入に関する既知の情報に照らしてなされるべきである．そこでのアプローチは，（例えば，関係する集団における他の試験や臨床研究から）新たな情報が得られた場合には変更される．予想される健康上のリスクが（潜在的な利益と比較して）過度に高く，合理的な臨床的戦略で低減できない場合には，一部の集団を試験から除外することが適切である．一部の盲検試験では，参加者に割り付けられた介入の情報が，その参加者の医学的管理に直ちに重大な影響を及ぼす場合がある．そのような状況にあっては，治療割付の盲検性を解除し，関係する医療チームに遅滞なく開示できるようにすべきである．

なぜこれが重要か．個々の参加者に望ましくない健康イベントを検出・調査して，それに対応する手順は，過去の研究や使用実績から得られる介入効果に関する知見に加え，試験対象集団の背景にある疫学的・臨床的特徴（例えば，人口統計学的特性，併存疾患，併用介入）に基づいて策定されるべきである．（例えば，他の研究や，試験のデータモニタリング委員会のアドバイスの結果として）試験期間中に新たな情報が得られた場合には，個々の参加者の安全を管理するプロセスと手順を見直すべきであり，必要に応じた修正が必要になる（例えば，評価の性質や時期の変更，試験スタッフへの研修実施，参加者への情報提供，試験の適格規準の改定などが検討される）．

2.2.6　介入に関連する新たな情報の伝達

キー・メッセージ．試験の進行中，試験内外の情報源から新たな情報が得られ，一部又は全参加者に対して介入効果に関する知見が大きく変わることがある．その情報は，（例えば，介入に関する理解に影響したり，何らかの対応を要したりするため）試験の監督・実施・参加に関与する関係者に適切に伝達されるべきである．そのような情報伝達や報告は，十分な内容を備え，タイムリーかつ対応可能なものとすべきである．

なぜこれが重要か．過剰な報告や関係の無い報告，情報価値のない報告（特に個々の症例報告）は，対応を要する報告から注意をそらす．そのため，重要な安全上の問題に焦点を当て，状況に応じた最新情報を定期的に作成・配布することが望ましい場合が多い．そのような報告書は，（非盲検の新たな試験データに照らして検討するために）データモニタリング委員会や，（他試験の参加者やさらに広範な患者集団，一般市民への影響を検討するために）規制当局にも提出される．報告の配布は，求められる対応の必要性や対象となる受け手（例えば，参加者，医師，規制当局）にふさわしい形式と適切なタイミングで行われるべきである．

2.3　優れた臨床試験は協働的で透明性が高い

臨床試験の全関係者は，協力機関や臨床コミュニティ，試験参加者，より広い一般社会との信頼関係を構築・維持する責任を共有している．臨床試験の重要性が十分でない場合や，公正かつ透明でない場合，また，全関係者（特に試験に参加する人々やその結果で医療が影響を受ける人々）の権利，利益，懸念，価値を尊重しない場合には，信頼性が損なわれる．

2.3.1　人々やコミュニティとのパートナーシップ

キー・メッセージ．参加者となる者や関連するコミュニティのメンバーは，臨床試験のデザインや実施，結果の解釈に対して貴重な貢献をする．

なぜこれが重要か．多様な患者や関係する一般市民が早期から参画することは，以下の点において重要な役割を果たす：リサーチクエスチョンの定義や精緻化，優先順位の設定；試験の受け入れやすさや実施可能性の評価と向上(81)；対象集団と強く関係する有意義な試験介入とアウトカムの選定；試験デザインと手順の策定；情報の内容と提供方法の最適化；有効性が確認された健康介入へのアクセスに関する対話の促進．**人々やコミュニティと協力することは，信頼と確信を高めるとともに，重要な集団が排除されたり，あるいは，地域の住民や部門のニーズが見逃されたり，誤解されたりするリスクを減らす．**関係する全ステークホルダーに対し，計画と実施について学び，懸念を表明し，そして意見を述べる機会が与えられるべきである．幅広い代表性を確保するために，関与する患者とコミュニティに適切な多様性が確保されるよう努める必要がある．

2.3.2　組織間の協働

キー・メッセージ．臨床試験に関係する異なる組織に属する個人間（資源が豊富な環境及びそれが限られた環境にある者，産業界・アカデミア・医療界に属する者を含む）の交流においては，全関係者の利益，関心，価値観を尊重し，公正かつ敬意をもって対応することが重要であり，そこには試験参加者や参加者が属するコミュニティも含まれる．パートナーやネットワーク（地域内，国内，国外を問わず）と協働して（3.2.2項参照），臨床試験のどの特性が品質にクリティカルかを検討し，環境や状況に応じた適切な実施手段をサポートすることで，試験のレジリエンスと効率性を高めることができる．

なぜこれが重要か．協働的な取り組みはアイデアや専門知識の共有を促進するだけでなく，アプローチのずれや優先順位の大きなずれを回避するとともに，試験遂行能力の強化，資源の有効活用，効率性の向上をもたらす可能性がある．

2.3.3　透明性

キー・メッセージ．臨床試験は，可能な限り「オープンサイエンス」アプローチを採用すべきである．これには，臨床試験の様々な側面で透明性を促進することが含まれる：

- **試験の登録**．臨床試験は，WMAのヘルシンキ宣言(12)に従って，一般に公開された臨床試験登録システム（例えば，WHO登録ネットワーク(44)）に試験開始時点から登録されるべきである．試験登録システム上可能なら，試験結果に沿った更新も適時に行うべきであり，たとえ試験が早期に中止された場合や試験の目的が達成されなかった場合も同様である．

- **試験の資料**．試験に関するその他の情報（試験実施計画書や，統計解析計画書といった他の文書を含む）を一般に公開することが強く推奨される．

- **試験の報告**．試験が完了したら，一般に公開された臨床試験登録システムや査読のある学術誌でタイムリーに報告すべきであり（典型的には12カ月以内，例えば，公衆衛生上の緊急事態においてはプレプリントとしてさらに速やかに），試験で得られた知見にかかわらず，その報告には研究デザインや方法，結果を明確かつ透明性のある形で包括的に記載すべきである(82)．否定的な知見も肯定的な知見と同様に報告することが重要である．臨床試験は，可能な限り確立されたガイドライン（例えば，RCTのためのConsolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT] ガイドライン(83, 84)）に従って報告すべきであり，査読制度のあるオープンアクセスの出版物において，関係する他のエビデンスと関連づけて報告することが望ましい．試験報告は，専門家だけでなく一般の読者にも理解しやすい形式で提供されることが役に立つ．参加者や一般市民への結果報告には，臨床的なコミュニティや科学的なコミュニティに対する結果報告とは異なるアプローチを要する．

- **試験の資金**．試験の資金源に加え，試験のデザイン・実施・報告に関わる者による潜在的な利益相反の申告は容易にアクセスできる状態にしておくべきである．

- **データ共有**．倫理的で実行可能，そして科学的に適切であれば，適切なタイミングでデータ共有がなされるべきであり，データ保護とプライバシーに十分配慮する必要がある．データマネジメントとデータシェアリングの計画は，WHOのデータ共有原則(85)に基づいて，有効性，倫理性，公平性を確保する形で策定されるべきであり，それはWHOの研究データシェアリングに関する方針に明記されている．

なぜこれが重要か．医療介入に関する透明性の確保と知識の共有は，さらなる知識を生み出し，試験に関わる者と関わらない者の両者への信頼を構築・維持し，確信を与えるのに役立つ．臨床試験登録(86)は，臨床試験における未解決のギャップを見出すのに役立つだけでなく，現在組入れ中の試験を研究者や参加候補者に知らせるとともに（それによって組み入れが促進される），研究者間のより効果的な協働を促進し（前向きメタアナリシスの実施を含む），そのプロセスは臨床試験の品質改善につながる．**試験結果は（それがどのような知見であっても），タイムリーに公表されることが不可欠である．そのことが，将来の研究の方向性を示すとともに，研究の不必要な重複（これは資源を無駄にする）を減らし，最新のエビデンスに基づく医療の提供を可能にする．**また，良好なコミュニケーションは，潜在的な協働関係を促進し，情報を得た上での臨床試験参加を増やす努力を広く支援する．さらに，様々な形式で伝えられる研究の透明性を確保し，患者やコミュニティ，一般市民が広くアクセスできるようにすることで，介入の安全性や品質，有効性に関する社会的な確信を高め，公衆衛生に悪影響を及ぼす誤情報を防ぐことが非常に重要である．

2.4　優れた臨床試験はその環境で実施可能となるようにデザインされる

臨床試験を実施可能にし，信頼性の高い実用的な結果を得られるように設計することは，科学的・倫理的に重要な責務である．提案された試験環境における実施状況と既存の資源を考慮することで，より効果的な試験デザインが可能になる．

2.4.1　環境と状況

キー・メッセージ．臨床試験のデザインと実施は，試験が行われる環境の特性を理解し，それに基づいて調整されるべきである．その特性には，地域社会の健康ニーズや嗜好，医療へのアクセス度，及び臨床試験に対する理解度が含まれる．そうした特性は，多様で包括的な患者や市民が適切に関与し，協議し，そして努力することによって明らかになる．

なぜこれが重要か．それらの特徴は，研究の性質や複雑さと関連しつつ，当該環境で試験を実施する際の倫理的な課題や，そこで試験を実施する上での課題・負担・利益をはっきりさせる上で非常に重要である．重要かつアクセスしやすい臨床試験は，十分な数の参加者を組み入れられる可能性が高い．関係するコミュニティの患者や市民の十分な関与と教育は，組入れを成功させ，試験結果を診療に取り入れるのに役立つ．

2.4.2　既存資源の利用

キー・メッセージ．臨床試験は，その環境下で利用可能なインフラに応じて，実施可能な形に調整されるべきである．その計画には，既存の資源や設備の最適な活用が含まれ，日常診療に関連する専門知識や技能，専門的基準，品質管理の仕組みを活かしつつ，日常診療を不当に妨げない範囲でそれらを活用することになる．臨床試験の実施に関与する全ての者は，それぞれの業務を行うための教育・研修・経験を通じて適格性を備えている必要がある．ただし，臨床試験の多くの側面は通常の医療行為と同じであるため，追加の研修・手続き・チェックを必ずしも要しないことを認識すべきである．一方で，地域医療機関の既存職員と専任研究者への研修と指導は必要である．医療機関の職員が研究に参加するための訓練は，研究を主導する専任の研究者の訓練とは区別すべきである．

なぜこれが重要か．臨床試験は，スタッフや参加者の時間，医療介入やその他の医療資材，エネルギー，環境資源を浪費してはならない．通常診療のシステムに既に備わった強みや安全対策を重複させたり，正当性を慎重に検討することなく変更したりすべきではない．試験のプロセスが（参加者とスタッフにとって）通常診療に近ければ近いほど，それらのプロセスはより効率的かつ効果的に実行される可能性が高くなり，発生する間違いが減り，結果的に品質の改善につながる．

2.5　優れた臨床試験は品質を効果的・効率的に管理する

高品質な試験のデザインと実施には，適切な意思決定と統率のとれた実行力が求められる．優れたガバナンスと試験の適切な品質管理がそれらの達成に役立つ．

2.5.1　優れたガバナンス

キー・メッセージ．多くの情報をもたらす倫理的・効率的な研究の完遂を支援し，問題を回避・是正・軽減するために，臨床試験は十分な精査を受けるべきである．

なぜこれが重要か．効果的・効率的なガバナンス（例えば，試験運営委員会を通じたもの）は，試験の科学的・倫理的な完全性を維持し，適切な対応策についての助言を与えるのに役立つ．その構造は，（特に複数の組織が関与する場合は）発生する問題への効果的な対応を可能とし，試験全体にわたって合理的一貫性をもって対応できるようにすべきである．

試験のガバナンス体制のメンバー構成は，キーとなる役割や責任，リスクを精査するのに必要な専門性を反映すべきであり，関与する者の多様な強みと能力に基づいた構成にすべきである．また，ガバナンス体制のメンバーや構成要素が，試験のスポンサーや管理者から独立している必要性については，その関係性によって判断や助言が実質的に影響を受けるリスク（又はそのように見なされるリスク）を評価して決定すべきである．

ガバナンスの手法は，関連する活動の機会コストを考慮すべきであり，効果のある介入によって参加者や

地域社会が得る便益がどの程度妨げられるか，また，無効又は有害な介入がどの程度延長するかを評価する必要がある．過度に長い又は過剰なガバナンス活動は，不必要なコストの増加を招き，十分な規模と期間の試験デザインを思いとどまらせたり，医師や参加者の関与を妨げたりするため避けるべきである．

2.5.2　試験の一貫性の確保

キー・メッセージ．臨床試験の結果の一貫性を確保するためには，盲検解除された中間結果に時期尚早にアクセスすることで，試験のデザイン・実施・解析に関する決定が影響されないようにする必要がある．研究結果に関する盲検解除されたデータの中間解析は，試験実施計画書や統計解析計画書にあらかじめ規定している場合やデータモニタリング委員会によって実施される場合を除いて，行うべきでない．

なぜこれが重要か．盲検解除された研究アウトカムのデータを計画外にレビューすることは，試験介入の全体的なベネフィット・リスクプロファイルについて信頼できない評価につながる．中間データの過剰解釈に基づく予断は，募集や介入の実施，追跡調査に影響を及ぼす可能性があり，試験が目標を達成する可能性を低下させる(87).

2.5.3　成功に向けた計画と重要な問題への集中

キー・メッセージ．品質は，臨床試験のデザインと実施の段階で前向きに作りこまれるべきであり，問題発生後，後ろ向きにそれを検出しようとすべきではない（是正できないことがしばしばある）．当該環境下で利用可能なインフラに照らしてそのような試験を実行できるよう，臨床試験実施計画書に明確かつ簡潔に記載すべきである．

なぜこれが重要か．起こりうる問題を全て回避しようとするのではなく，参加者の福祉と安全，試験結果に基づく意思決定に意味のある影響を与えるキーとなる問題を特定することを目的にすべきである．その上で，それらの問題を最小限に抑え，軽減し，モニタリングすることに重点を置くよう努めるべきである．その評価においては，臨床試験の背景とともに，通常医療と比較して何が付加的で何が特別かを考慮する必要がある．そのような考慮事項は大まかに次の4つの項目に分けられる：

(a)　介入と関係する要因（例えば，既知及び潜在的な有害事象，安全性に影響を与えうる併存症や併用薬，介入を行う上での特別な要件）

(b)　研究目的を達成するのに必要な評価と関連するものの，通常診療にはない要因（例えば，追加の侵襲的検査）

(c)　資源面の影響（例えば，専門医による画像検査や臨床検査の必要性，追加訓練を必要とする不慣れな手順や新しい手順）

(d)　倫理面とプライバシー面の影響（例えば，診療記録へのアクセス，製薬会社や研究者，規制当局との健康情報の共有）

このような評価プロセスは，標準業務手順書（SOP），研修，試験モニタリングなど，エラーを軽減するためのアプローチを策定する上での指針として活用されるべきである．科学的・倫理的な価値を臨床試験に付加するプロセスを優先するべきであり，そうでないプロセスや，付加される複雑さが利点を上回るプロセスは避けるべきである．

2.5.4　研究品質のモニタリング，監査及び査察

キー・メッセージ．試験のモニタリングや監査，査察活動の性質と頻度は，研究の品質に応じて特定されたリスクと，データを収集している試験の重要性に見合ったものとすべきである．

なぜこれが重要か．試験のモニタリングや監査，査察活動を適切に実施することで，重要な問題（試験実施計画書からの重大な逸脱や，結果の信頼性や参加者の権利と福祉の保護を損なう予期しない問題）が特定されるだけでなく，（例えば，試験実施計画書や手順書の改訂，スタッフの訓練や指導，参加者への情報提供を通じて）品質をさらに改善する機会が得られる．モニタリングや監査，査察活動を過度に実施することや，試験の品質に実質的な影響を与える細かな点への注意を怠ることは，資源の浪費，注意の散漫，スタッフの意欲低下につながる．

合理的なモニタリングは，リスクに基づいた比例的なアプローチを採用し，試験参加者や結果の信頼性に実質的な差を与える問題に重点を置く（例えば，参加者の組入れや割付介入の遵守，盲検性の維持，フォローアップの完全性などがそれにあたる）．モニタリングによって是正措置が周知されるとともに，スタッフの支援がなされ，改善につながる．文書量の増加と品質の向上を混同しないことが重要である．用いられるアプローチの例としては，（統計解析を含めた）試験データの中央レビューや，スタッフと施設のパフォーマンスを評価するパフォーマンス指標の中央レビュー，（例えば，参加者の同意の上で，研究で来院した際の状況を対面又はオンラインで観察するといった）試験スタッフのサポートと指導，臨床試験実施施設への訪問などが挙げられる．

規制や監査，査察の要件は，臨床試験の科学的・倫理的な品質と目的に見合い，それらに配慮したものとすべきである．また，重要な問いに答えるべくデザインされた優れた臨床試験の実施やそれへの参加を妨げる不適切又は過度な要件の設定は避けるべきであり，そのような要件によって生じる機会コストを認識する必要がある．

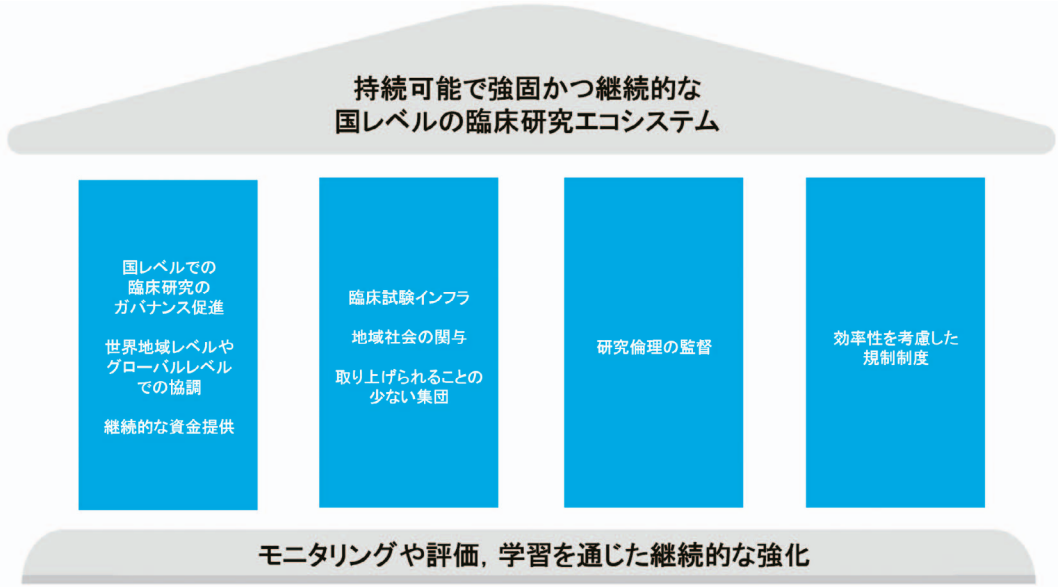
3　臨床試験のエコシステム強化に関するガイダンス

世界保健総会は，決議WHA75.8 (2022年)「保健医療介入に関する高品質なエビデンスを提供し，研究の品質と協調を改善するための臨床試験の強化」において，WHO事務局長に対して，グローバルな臨床試験エコシステムを強化するためのベストプラクティスやその他の方策を特定・提案するとともに，臨床試験のベストプラクティスに関する既存のガイダンスを見直し，必要に応じて新たなガイダンスを策定するよう要請した．しかし，この決議では臨床試験のエコシステムが定義されておらず，そのあるべき形について現時点でコンセンサスは得られていない．そこで事務局長は，2022年10月から11月にかけて開催された公開協議で，このエコシステムをどのように定義すべきかについて意見を求めた．普遍的な定義の確立には至らなかったものの，(2項で考察した) 臨床試験のデザイン，実施，報告に関連する側面のほかに，試験に関連する以下の要素を含めた包括的な視点をエコシステムに取り入れるよう求める意見があった．

- 一般市民，患者，地域社会の関与
- 長期的なサポート，持続可能性，継続的な業務能力育成の必要性（特に資源が限られた状況やLMICにおいて）
- 公平性と公正性 (取り上げられることの少ない集団や疾病負荷の高い国に焦点を当てる)
- 資金提供への持続的なアプローチと，「プロジェクトベース」の臨床試験インフラからの転換
- 規制当局，倫理委員会，医療技術評価当局，その他関連する国家当局による監督，それらの機関との連携
- 公平かつ包括的な研究パートナーシップによる，地域レベル，国家レベル，国際レベルでの協調と協働
- 実践方法，教訓，専門知識，資源の共有
- システマティックレビューとメタアナリシスの実施やエビデンスに基づくガイドラインの作成に携わる者の視点
- 実装研究
- 臨床試験とエビデンスに基づく医療を文化に根ざした形で社会に定着させる必要性

本書で提示するガイダンスにはこれらの意見が反映されており，結果として，次項で説明する4つの柱と複数の横断的テーマをもったエコシステムの候補モデルを構築した (図1を参照)．

図1．臨床試験エコシステムの柱



出典：Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, et al. The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. The Lancet.2024 Jan 13;403(10422):124-6 (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02798-8/fulltext).

3.1　臨床試験エコシステムの柱

全関係者は，公平な研究パートナーシップの一員として，臨床研究における地域の主体性とリーダーシップを支えるべきである(88)．効率的で品質の高い臨床試験を実施するには，関係者が研究の優先順位の設定に積極的に関与し，持続可能かつ長期的な資金提供を通じて業務遂行能力を強化するとともに，臨床研究の環境を整えることが必要である．研究プログラムとそれへの資金拠出は，その国における健康研究の優先順位だけでなく，世界地域レベルやグローバルレベルでの優先順位に基づいて決定されるべきであり，新たな公衆衛生上の問題が発生した際に優先事項を迅速に更新するための仕組みも必要である．臨床試験の承認プロセスを最適に合理化・調整することも非常に重要であり，リスクに応じた柔軟なプロセスとともに，複数の機関で臨床試験の承認と監督を一元的に行う体制を導入すべきである．

重要な問いに取り組む臨床試験を実現するには，全関係者が健康研究の調整を担う政府機関と協力し，研究の優先順位に合意して十分な資金を提供することが必要である．臨床試験の承認プロセスの調和がとれていれば，不必要な重複が最小限に抑えられ，遅延が減って効率性が高まる．

以上の目的を達成する上でエコシステムのキーとなる柱は以下の4つである：

- **臨床研究のガバナンス，資金，政策の枠組み**
- **規制システム**

- **倫理的な監督**

- **臨床研究インフラ**

3.1.1　臨床研究のガバナンス，資金，政策の枠組み

(a) 研究優先順位の設定

1.5.1項で説明したように，重要なリサーチクエスチョンの特定が何よりも重要である．研究の優先順位を設定する上で，健康研究を調整する国の政府機関は，その地域の疾病負荷の主たる要因と患者や地域社会の視点だけでなく，提案された計画が広く世界地域レベルや国際レベルの目標とどれくらい一致しているかを考慮すべきである．これにより，利用可能な資源を最大限調整して使用することが可能となり，ひいては無駄を最小限に抑えることができる．

このような状況下においては，調整を担う当局が国内外の他の臨床研究組織と積極的な連携を維持することが特に有益である．エビデンスのマッピングを行ったり，ギャップを特定したりすることも助けになる．特に，WHOは健康研究におけるグローバルレベルの優先事項を策定する上でキーとなる役割を担っており，その策定のためのガイダンスを発行している(89)．また，世界地域レベルの健康上の優先事項は，WHOと連携したその世界地域レベルの組織によって設定されることが多い．ある国で臨床試験を実施しようとする外国のステークホルダーは，自身の計画をその国や世界地域レベルの健康研究の優先事項とも一致させ，各国の健康研究当局と業務を調整するよう努めるべきである．逆に，臨床試験がグローバルの優先事項と一致している場合，各国当局は，そのような試験を実施する過程で不必要な官僚主義や非効率を生じさせないようにする一定の責任がある．他の管轄地域で既に承認されている介入について，自国での承認を取得するための試験は，その妥当性を裏付ける確固たる科学的根拠がない限り行うべきではない．迅速な優先順位の設定は，特に公衆衛生上の緊急事態に重要であり，このことは決議WHA75.8 (2022年)で強調されている．

(b) 臨床試験への資金提供

臨床試験の進展には，その国や世界地域で，そして国際的に，継続性ある投資と資金提供を増やすことが最も重要である．使用目的が指定された国家資金の提供が特に重要である．何故なら，その国の基盤がグローバルレベルで構築されるよう，国内インフラに投資するという確約が必要だからである．そのような資金提供は特にLMICにとって大きな課題であるが，その国の公衆衛生上の優先事項を進めるためには，臨床研究への国内投資が必要である．WHOのCouncil on the Economics of Health For Allは，全ての人々の健康を公共政策上の目的として再定義し，各国とグローバルの経済・財政がその野心的な目標を達成できる形で確立することを目指している(90, 91)．

この資金提供は，次の内容を含めて計画されるべきである（ただし，これらに限定されるものではない）：試験インフラ（臨床試験の施設とスタッフの双方を含む；3.1.4項を参照），複数の当事者を対象とする研修（3.2.4項を参照），臨床試験登録への支援（2.3.3項を参照），電子システムや新たな方法論の開発（3.2.7項を参照）．

研究の優先事項を設定するアプローチと同様，患者と地域社会の視点を考慮に入れる必要がある．また，国の資金提供者は，資金提供が国際地域やグローバルの優先事項に沿っていることを担保すべきであり，資金提供の要望が相乗効果を生むように他の関係者と適切に調整すべきである．その調整は重複を回避するのに役立ち，合意された優先事項が効率的なやり方で一括して取り組まれることを意味する．現在，国際臨床試験に対する資金源が欠落しており，十分な資金を提供できているのは製薬業界（非常に重要な役割を担う）とごく少数の国際的な慈善団体や公的セクターの資金供給者に限られている．国の資金提供者が，優先順位の高い国際試験の国内要素への支援を優先し，コアとなる試験インフラを支援するモデルを構築する必要がある．資金提供者がそのような資金を効率的に調整することで，研究者にかかる負担を軽減する必要がある．

イノベーションにはシーズへの投資が重要であり，小規模な試験も適切に実施されれば価値があるという事実の一方，信頼性の高い十分な規模の臨床試験を実施するには長期間にわたる実質的な資金提供が必要な場合が多いことを全資金提供者が理解することが重要である．そのため，情報価値の低い多くの小規模かつ短期間の単独プロジェクトに資金を提供することで，公衛生上の問題や政策に取り組む有意義なプロジェクトが犠牲になる事態を回避する努力をすべきである．官民パートナーシップや製品開発パートナーシップ，状況によっては中央又はグローバルの資金提供制度など，調整された資金提供の仕組みによって大きな利益がもたらされる(92)．調整された資金提供が迅速に実行されれば，複数の研究資金提供者が協力して取り組むことが可能になり，単一の資金提供者が行う場合よりも大きな効果をもたらし，臨床試験を大いに促進することができる．資金提供者の協調モデルは，既にいくつかの疾患領域で利用可能になっており，その例として次のものが挙げられる：慢性疾患国際アライアンス（Global Alliance for Chronic Diseases：GACD）(93)（主要な国際研究資金提供機関が集まって，特にLMICの人々や，HICにあって健康格差のために十分な医療を受けられない集団における非感染性疾患の負担増大に取り組んでいる），薬剤耐性に関するプログラム連携イニシアティブ（Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance：JPIAMR）(94)，感染症のアウトブレイクに対する国際連携ネットワーク（Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness：GloPID-R）(95)，European & Developing Countries Clinical Trials Partnership（EDCTP）(96)（サハラ以南アフリカの貧困に関連した感染症を発見，治療，予防するための医療手段の臨床研究に資金を提供している），Ensuring Value in Research（EViR）資金提供者フォーラム(97)（健康に関連する研究の実施と研究への資金提供を促進することを目的とする）．欧州連合（EU）には，ライフサイエンス分野の大規模な官民パートナーシップの一例としてInnovative Medicines Initiative(98)がある．2.3.3項で詳述したように，臨床研究への資金提供には透明性も求められる．例えば，研究投資のポータル（WHOのGlobal Observatory on Health Research and Developmentなど）を通じてアクセスできるようにしておくべきである(99)．そのような透明性は，研究資源の浪費を減らし，研究の優先順位との整合性を保つのに役立つ．この検討事項は，資源が限られている環境では特に重要である（例えば，LMICと比較してHICにどれだけの資金が配分されているかを明らかにすることによって）．

臨床試験に関与する全関係者には，2項で概説したデザイン・実施のキーとなる原則を遵守して臨床試験の品質を担保することが求められるが，資金提供者は（例えば，世界で一致した方法で試験を評価するツールキットの使用を通じて）品質確保を資金提供の条件とすることでゲートキーパーとしての役割を果たすことができる．それにより，試験を適切にデザイン・実施するインセンティブが生じ，得られる情報の量だけに注目するのではなく，政策に価値ある情報を与え，健康アウトカムを改善する試験が実施されるよ

うになる．戦略的に資金を配分することで，必ずしも介入の恩恵を受ける集団を代表しない有名機関への資金提供をただ続けるのではなく，業務遂行能力は低くとも可能性を秘めた機関に資源を向けることが可能になる．

公衆衛生上の緊急事態においては，重要な研究の開始の遅れを最小限にするために，研究資金を迅速に移転させる明確なプロセスも整備しておくべきである．別添1では，公衆衛生上の緊急事態が発生した際の具体的な考慮事項について詳述している．資金提供を検討する際には，結果として得られる介入が実際に利用でき，手頃な費用であり，そして公平に分配されるよう，試験終了後のアクセスに関する計画が重要である．そのことは，取り上げられることの少ない集団やLMICの人々について特に重要となる．実際，人間を対象とする医学研究に関するCIOMSの倫理指針(14)には，臨床試験の参加者に対して試験後のアクセスを保証することの重要性が以前から述べられていた．またTRUSTコード(100)には，文化に合わせて適切に利益を共有するための計画について，関係する全てのステークホルダーが合意し，その計画を研究の進捗に応じて定期的に見直すべきことが明記されている．この原則は，健康介入へのグローバルなアクセスを支援するために強化・拡大されるべきである．この計画はR&Dプロセスの最初から開始するべきである．何故なら，介入が開発されるまで待っていると，より広範なアクセスと流通に向けた公正な条件について交渉する機会が限られてしまうからである．このプロセスは，政府や他の資金提供者が臨床試験に支援や資金を提供する際に具体的かつ強制力のある条件を課すことで可能となる．

(c) 実地医療への研究エビデンスの橋渡し

医療技術の評価機関や臨床ガイドラインを策定する国家機関は，臨床試験のプロセス全体を通じて関与すべきである．これらの機関は，健康研究の調整を担う国の当局や規制当局，倫理委員会と連携するとともに，エンドユーザー（患者，地域社会，一般市民，医療スタッフや組織など）とも協力して，その視点を取り入れるべきである．こうした協力を通じて，ガイドラインやその他の政策文書で策定された推奨事項が，臨床試験結果の実地医療への橋渡しにつながり，ひいては公衆衛生上の利益につながる．

エビデンスに基づく意思決定に関する広範な資源を活用すべきであり，なかでもWHOのEvidence-informed Policy Network(101)では，知識を医療政策の立案に橋渡しするためのガイダンスが提示されている．たとえ品質の高いランダム化試験データに基づいて特定の介入を支持又は否定する確固たるエビデンスがあったとしても，その介入が必ずしも実地医療に取り入れられるとは限らないため，このような橋渡しのための資源を活用することが重要である．一例として，COVID-19パンデミックの際には，全く有益でないという明確なエビデンスがある介入（例えば，COVID-19の治療に対するヒドロキシクロロキンの使用）が一部の国で広く用いられた．対照的に，研究エビデンスが臨床現場に適切に橋渡しされた例として，資源が限られた状況下で早産児の死亡を予防するためのコルチコステロイドの出生前投与の効果を評価したプロセスがあるが，WHOガイドラインの作成過程において，あるリサーチギャップが同定されていた．すなわち，上述の介入は高所得国の環境で長らく推奨されてきたものではあるが，資源が限られた環境におけるこの介入の役割や潜在的な害について無視できない不確実性が残っていたのである．この問いに取り組むため，あるステークホルダーのグループが，適切にデザインされたランダム化試験をアフリカとアジアのいくつかの国で優先して実施した．その試験結果は，高所得国の環境で実施された諸試験のメタアナリシスの結果と一致し，どちらの環境でもコルチコステロイドの出生前投与は早産児の死亡を減少させることが示された．ベストプラクティスに従ってWHOガイドラインが更新され，この試験結果

とその他の最近のエビデンスがグローバルレベルのエビデンス基盤に組み込まれた．これにより，早産児の死亡を予防するためのコルチコステロイドの出生前投与について，グローバルレベルでの推奨の策定が可能となった(102–105)．このアプローチは，ガイドラインのプロセスと試験のデザイン・実施・報告との統合を例示するものであり，研究プロセスの開始時と終了時にエビデンスを得ることの重要性を強調している．

3.1.2　規制システム

各国の規制当局（national regulatory authorities：NRA）は一般的には政府保健省庁の執行機関として機能するが，二者間では互いに協力して患者，一般市民，納税者にサービスを提供することや，双方が効果的に説明責任を果たすことを保証する合意を取り交わすことも多い．

NRAは，主に医薬品に対する規制監督の責任を担っている．例えば，NRAは臨床試験開始の承認や新しい医薬品の認可（販売承認）の責任を担っており，それにより，一般向けに出荷される医薬品が適切に評価され，合意された国際基準の品質，安全性，有効性を満たしていることや，その医薬品のベネフィット・リスク比が提案された適応症において良好であることを保証している．NRAはまた，既に確立した介入に対する市販後調査と有害事象モニタリングを実施するのが一般的である．成熟した大規模なNRAもあれば，業務遂行能力が限定的なNRAもある．このように，NRAは研究環境の中核であり，臨床試験がそのポテンシャルを十分発揮するためには，NRAがリスクに応じたアプローチを用いて臨床試験を頑強かつ効率的に支援できなくてはならない．NRAと倫理委員会（後述参照）に加え，施設の委員会による地域レベルでの臨床試験承認も時に必要となる．

WHO事務局は，臨床試験の監督を含むNRA強化計画の作成・実施について，技術的な支援を提供することができる．各国の医薬品規制システムを評価するWHO Global Benchmarking Tool(106)は，加盟国がNRAの機能を改善するための成熟度評価の枠組みを提供している．

NRAには，遅滞なく行動すること，臨床試験の審査能力を有していること，文書提出の要件について透明性を保つこと，そして，臨床試験の承認までのタイムラインについて透明性を示すことが求められる．手順を常に見直し，不必要な官僚主義を排除するとともに，臨床試験を取り巻く環境の変化に応じてアプローチや手順を適応させるべきである．臨床試験の多くは，NRAに提出するためのデータ生成を含まない．例えば行動への介入に焦点を置く場合など，疾患領域によっては，販売承認のために提出される臨床試験はほとんどない．NRAは地域の規制に従って，NRAの管轄範囲内の試験だけに関与することが重要である．

3.1.3　倫理的な監督

WHOの倫理ガイダンスが扱う広範な健康トピックにあるがごとく，倫理的な考慮事項は全健康分野にわたる．臨床試験における適切な倫理的実践の基礎になる参照文書には，WMAの「ヘルシンキ宣言（1964年，最終更新：2013年）」(12)，WMAの「ヘルスデータベースとバイオバンクに関する倫理的考察に関する台北宣言」(13)，CIOMSの「人を対象とする生物医学研究に関する国際的倫理指針（2016年）」(14)などがある．

個々の国レベルでは，地域の研究倫理委員会（REC，試験審査委員会［IRB］として知られる）が，臨床試験提案を含めてヒトを対象とする全ての研究を審査し，承認・却下・修正提案する権限がある．適切な場合には，RECは臨床試験を中断又は中止することもできる．RECは独立して運営され，独自に決定を下す自律性を有している．RECのメンバーは，様々な視点を確保するために分野横断的に構成されており，したがって，地域社会や社会全般からの視点をもつメンバーや参加者利益を代表するメンバーを含む．

WHO事務局は，ヒトを対象とする健康関連研究に適切な倫理的監督を行う能力を加盟国自体が評価する支援ツールの提供を開始した(107)．アメリカ大陸地域では，各国の研究倫理システムを強化するための指標とREC認定のためのツールを汎米保健機構が発行している(108)．

RECには，遅滞なく行動すること，臨床試験の審査能力を有していること，文書提出の要件について透明性を保つこと，そして，臨床試験の承認までのタイムラインについて透明性を示すことが求められる．手順を常に見直し，不必要な官僚主義を排除するとともに，臨床試験を取り巻く環境の変化に応じてアプローチや手順を適応させるべきである．

当局間の調整と調和

多施設共同臨床試験の承認に複数の当事者が関与する中，厳格かつ迅速な承認プロセスを確保しつつ，重複を減らす措置を講じるべきである．例えば，複数の関係者（NRAやRECなど）に並行して提出するシステムや，臨床試験承認のための相互信頼メカニズムや共同審査が効率性を高めるのに役立つであろう．同時に，そのようなシステムが何であれ，教育や適切なインセンティブを通じて，リスクに応じた柔軟なプロセスを採用する必要がある．

WHOは，状況に応じて多施設共同臨床試験に単一RECモデルを適用して効率性を高める努力を支援しており，単一RECモデルを推進するためにさらなる取り組みを奨励している．

WHOは既に規制当局間の調和と適正な相互信頼手順（good reliance procedures）を奨励しており，状況によっては，他の規制当局による業務成果を検討し，それを重視することが規制当局側での適正な実施となる．臨床試験は，医薬品だけでなく，薬剤によらない介入を評価する上でも非常に重要であり，専門知識を1つの国家組織に集約することで資源の活用を最大化することができる．

そのような体制は，世界地域レベルで培われたこれまでの経験に基づいて整備することができる．EUでは，臨床試験スポンサーは，EUのClinical Trials Information System(109)を利用することで，欧州経済域の最大30カ国で臨床試験を実施するための当局認可申請を1つのオンライン申請で行うことが可能であり，NRAやREC，試験登録への提出が1つのプロセスで完結する．このこととEU臨床試験規則に基づいて，欧州委員会と各国の医薬品当局の長，欧州医薬品庁は，臨床試験の開始・デザイン・実施の方法を変革する取り組みとしてAcclerating Clinical Trials in the European Union Initiative（ACT EU）(110)を開始した．同様に，英国のHealth Research Authorityは国レベルの戦略的研究監督機関であり，Integrated Research Application System(111)を利用することで，グレートブリテンと北アイルランド連合王国全土の研究審査に関するアプローチの調整を進めている．これは，グレートブリテンと北アイルランド連合王国における医療や社会的ケア／コミュニティケアに関する研究について，規制当局と倫理委員会の許可・承

認を申請するための一元的なシステムである．臨床試験承認の審査を調整するための効率的な運用モデルとしては，他にAfrican Vaccine Regulators Forum (AVAREF) (112)がある．このネットワークの共同審査手順は，R&Dを支援するとともに臨床試験の監督能力を強化するべく，アフリカ大陸の全ての国で採用されている．それによって，NRAや国のREC，関連する全ての地域RECとIRBが国際共同臨床試験の申請を並行して審査するプラットフォームが提供され，合意された臨床試験承認までのタイムフレームに沿って審査を調整する仕組みが試験スポンサーに提供されている．当局間の協力体制は，Forum for Ethical Review Committees in the Asian and Western Pacific Region (FERCAP) でも示されている．これは，Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review (SIDCER) (113)の傘下にある世界地域レベルのフォーラムである．SIDCERは，WHOのSpecial Training and Research Programme in Tropical Diseases (TDR) (114)によるプロジェクトの一つで，当該リージョンにおける健康研究を審査する倫理委員会間の協働を促進することを目的としている．

薬事規制当局国際連携組織(115)は，当局間の調和と共同評価のためのアプローチを複数検討しており，品質や安全性，倫理面を損なうことなく，多国間試験の手順の効率性と調和を合理化して改善することを目指している．そのようなモデルがさらに開発される必要があり，特にREC間の協調を推進することについて，国家レベルや世界地域レベル，グローバルレベルでのインフラ投資が必要となる．

HIVパンデミックや，エボラウイルス感染症やジカウイルス感染症などの流行により，当局間のさらなる協調の必要性が浮き彫りになった．WHOは2020年に，公衆衛生上の緊急事態におけるRECによる研究審査の迅速化に関する詳細なガイダンスを公表し(116)，そのような状況においても，AVAREFモデルは成功裏に使われている．エボラウイルス感染症のアウトブレイク時の教訓に基づいて，2020年，AVAREFは緊急事態に備えて準備するための戦略と指針に関するガイダンス文書を公表した(117)．その条項は後に13カ国と複数のスポンサーが参加したアフリカ最大規模の国際共同臨床試験の1つで成功裏に使われた．この緊急事態条項について，AVAREFの共同審査に今は3つの選択肢があり，選択基準に基づいて，試験薬の公衆衛生上の重大性を反映したタイムラインが設定されている．

COVID-19パンデミックの発生によって，国際的な懸念となる公衆衛生上の緊急事態では臨床試験申請の迅速な審査と意思決定が特に重要なことがますます強調され，このトピックは決議WHA75.8 (2022年)のコアとなる要素になっている．そのような状況に対応するべく，既にいくつかの取り組みがなされている．特にWHOが策定したR&D Blueprint for Epidemicsでは，将来起こりうる流行やパンデミックに対するグローバルな備えと対応を強化する積極的なアプローチを採用しており，治療と予防の両面において安全かつ効果的な医学的対策の開発に要する時間の短縮を基本目標としている．R&D Blueprintには，公衆衛生上の緊急事態における倫理委員会による研究審査の迅速化に関するガイダンスが含まれている（別添1も参照) (118)．その他の取り組みとしては，米国のClinical Trials Infrastructure for Emergencies(119)や，パンデミック対策パートナーシップによるG7への100 Days Mission報告などがあり，後者では将来起こりうる脅威の影響を低減するための最善の方法について議論されている(120)．

各国のニーズに沿った高品質な研究を効果的に設定・推進する当局間の協力方法を示した他の例として，Healthy Life Trajectories Initiative(121)がある．2015年，カナダ，中国，インド，南アフリカの資金提供機関は，WHO事務局の支援を受け，小児の肥満と2型糖尿病のリスクを減らす介入を評価するために各

国で行われる臨床試験について協力し，支援することに合意した．それらの試験では，妊娠前と妊娠時の介入や，それらが早期の成長，肥満，代謝性疾患の早期マーカーに与える影響に焦点が置かれた．この共同イニシアチブの一環として，研究チームはリサーチクエスチョンや介入，データと生体試料の収集について調和を図ることができた．すなわち，この研究イニシアチブは，いかにしてロードマップが研究投資を最適化しうるかを具現化したと言ってよい．

3.1.4　臨床研究のインフラ

効率的で高品質な臨床試験を実施するためには十分なインフラが必要であり，物理的なインフラと試験スタッフの両面を充実させる必要がある．2.4.2項で述べたように，試験では，既存の資源や施設を（通常診療の実践に関連するものも含めて）できるだけ活用し最適化するべきである．それによって，研究の無駄を最小限に抑え，限られた資金を最大限に活用でき，過度な複雑化を避けることができる．インフラ利用の平等化は，資源を共同で活用することによって可能となる．専門知識の共有が非常に重要であり，臨床試験に関与することで得られる知識と業務能力育成は，試験結果そのものから得られる知識を大きく超える間接的な利益になる．これにより，例えば，試験スタッフや患者，地域社会がエビデンスに基づくケアの原則と成果を知ることになり，研究とその後のプロジェクトの継続性を支えることになる．

(a) 物理的インフラ

臨床研究のための物理的インフラは非常に多岐にわたり，様々な診療環境や研究施設に加えて，それらを支えるために必要な物流インフラを含む．しかし，このインフラを構成するキーとなる要素は一般的に2つあり，臨床検査室（評価対象の介入に応じて，多くの種類の臨床試験で中心的に必要となる）と，臨床研究機関の臨床試験ユニット（CTU）がそれに該当する．これらは，政府が資金提供する公的な施設や学術機関，民間団体に設置することもできれば，そうしたグループ間のパートナーシップの中で機能させることもできる．物理的インフラには電子医療システムやデジタル技術の利用も含まれる．

実績があり費用対効果の高い臨床検査施設への投資が何よりも重要である．適切な臨床検査室インフラの点から考慮すべき要素として以下がある：

- 機器のランニングコスト
- 機器の使用を支援するスタッフの要件
- 機器の継続的な保守と較正（ひいては品質）を担保するための適切な臨床検査室認定
- 標準化（例えば薬物動態評価や微生物学的評価の標準化）を担保するための中央／リファレンス臨床検査室へのアクセス（該当する場合）
- 試料の適切な保管・輸送施設
- 最適な電子検査システムの導入と長期保守

専用の臨床検査室インフラが特に必要になる例として，開発初期の介入に関する臨床試験が挙げられる．そのような早期臨床試験はアフリカやアジアの一部の国で開始されている（例えば，エボラウイルスワクチンの研究は，HICだけでなくアウトブレイクを経験していない低資源地域でも行われており(122)，関連するワクチンの後期臨床試験がLMICでますます多く実施されている(123)）．

業務遂行能力が低い状況にあっては，よく機能する国立の臨床研究機関を1つ以上設立するために，全ての国が支援を受けるべきであり，そこでは信頼性と効率性の高い臨床試験のデザイン，実施，ガバナンスに焦点を置くべきである．業務遂行能力が高い状況では，そのような臨床研究機関が既に多数存在している可能性があり，そこから発展して，特定のテーマ領域や健康研究の種類（生物医学，実装科学，行動科学など）に特化した研究機関に発展していることもある．

臨床試験のインフラにはかなりの重複がみられ，多数の臨床試験調整センターやCTUの間で連携が取れていないのが実情である（そのため，同じプロジェクト内で協働している複数の組織が異なるプロセスで運営されていることも多い）．さらに，小規模なCTUは雇用の安定性や研修，キャリア向上の機会を提供するのに苦労しており，スタッフの離職率の高さや短期契約，仕事に対する不満，質の低い労働環境につながっている．その結果，小規模なCTUの多くはスタッフを確保・採用することができず，臨床試験に参加する機会があってもそれに応じることができない．こうした状況は特に農村部や地方，遠隔地で顕著で，そこでは業務遂行能力を培って維持することが特に困難であり，それがアクセスの不平等をさらに助長している．そのため，**疾患特異的な臨床研究機関やCTUから，多数のシナリオに展開できる疾患非特異的な業務遂行能力を備えた広範な基盤を持つCTUへの移行を促進する必要性**が広く認識されている．そうすることによって，公衆衛生上のニーズに対応すべく，地域の臨床研究施設と協力したり，新たにそれを立ち上げたりすることが可能になる．結果的にそれらのCTUは，必要に応じて，疾患特異的な専門知識にアクセスできるようになる．グローバルレベルの資金提供者（公的機関，民間機関，慈善団体）は，そのような疾患非特異的なCTUとそれに関連する臨床研究ネットワークを構築・維持する取り組みに実質的な投資をする必要がある（3.2.2項を参照）．

WHOはCTUの成熟度評価に関する枠組みを策定中である．その枠組みは，CTUを整備する上で一般的に合意された構造を示すものであり，既存のシステムがない国で特に役立つと考えられる．合意された基準に基づいて，CTUの目的と機能的成熟度に応じて異なる評価指標を有する階層的なシステムが構築される予定である．このシステムにより，CTUの基準を適切に個別化することが可能になる（例えば，大規模試験を支援する世界地域レベル又は国家レベルの研究拠点として機能するCTUに求められるインフラは，そうした研究拠点とつながる地域レベルの小規模なCTUに必要なインフラと異なる）．

臨床研究を促進するには，医療と医療施設へのアクセス全般を強化する必要がある．また，全ての医療現場（在宅／地域／一次・二次・三次医療機関）にわたって，臨床研究を国の通常医療システムに組み込むことを奨励すべきである．臨床試験をポイントオブケア試験のプロセスに組み込むことで，例えば以下のような，大きな利益が得られる可能性がある：

- コストの削減と効率性の向上

- 研究スタッフを医療システム全体に配置することで，スタッフの関与が平等になり，結果として臨床試験に対する認識や熱意が大幅に高まる

- 試験の実施場所を大規模な国立センターから小規模な地域センター，さらには（分散型試験などでは）患者の自宅にまで拡張して「臨床試験を人々に届ける」ことで，サンプルサイズの増加や（ひいては十分な統計学的検出力の確保），より幅広い参加（ひいては良好な代表性と患者ケアの改善につながる有意義な結果が得られる可能性の増大）が促進される

臨床試験のスピードや効率性，透明性を向上させるために，グローバルレベルによるプロセスの自動化と電子化が奨励され，支援されるべきである．そのような電子医療システムを構築することで，長期的な研究連携が可能になる．ただし，そのようなシステムは手頃な価格で調達でき，持続可能かつ効率的である必要がある．

(b) 臨床試験スタッフ

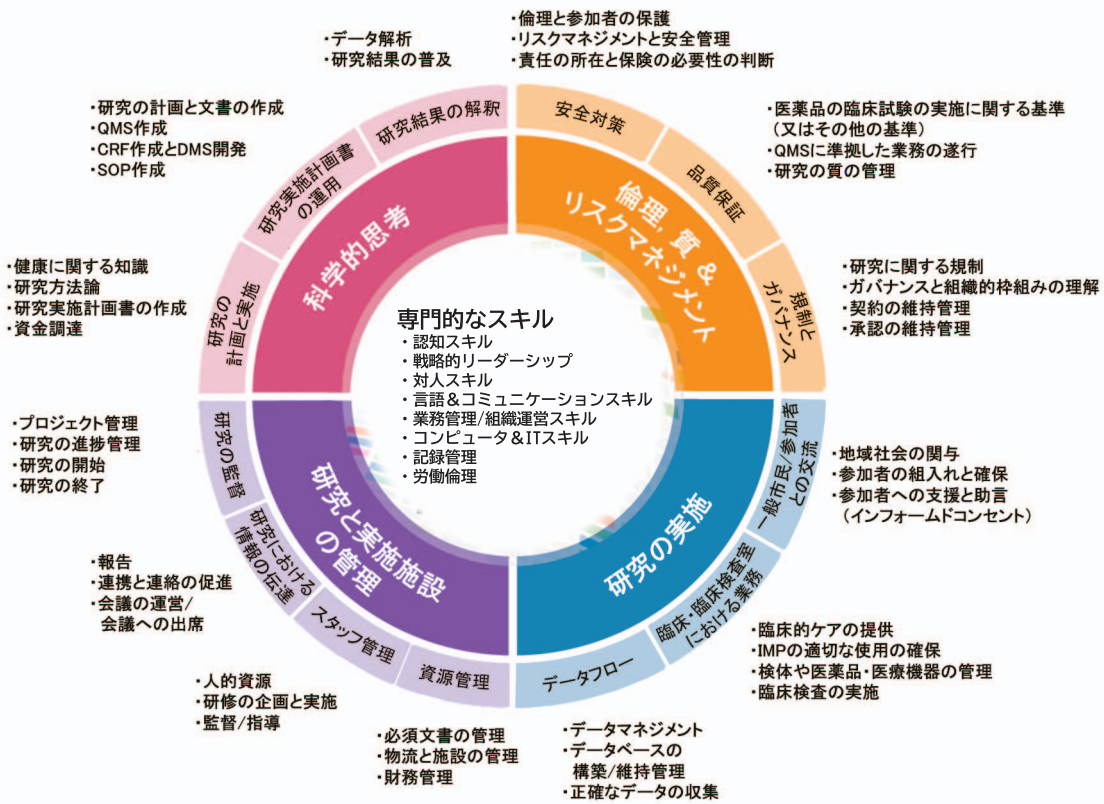
良好に機能している臨床試験エコシステムでは，地域レベルのプログラムや資金提供の選択肢を通じて臨床研究者のキャリアが支援され，それは地域レベルの臨床研究リーダーも含め，あらゆるキャリアステージが対象となる．研修では，2項で示したように，リスクに応じた手法を通じてキーとなる科学的・倫理的考慮事項に焦点を置き，スタッフが柔軟な方法で革新的なアプローチを取り入れられるようにすることが重要である．

UNICEF ／ UNDP ／世界銀行／ WHOのSpecial Programme for Research and Training in Tropical Diseases（熱帯病研究訓練特別計画）(114)によるGlobal Competency Framework for Clinical Research(124)には，研究を成功させるために臨床研究チームが示すべきコンピテンシーが全て列挙されている（図2を参照）．そこに示された事項に加えて，臨床試験のスポンサー（すなわち，国内レベルと国際レベルで臨床試験の開始，管理，資金提供／調達について責任を負う組織）として機能するために必要な特性や能力，業務遂行能力に関する事項についても考慮する必要がある．そのようなスポンサーは，地域の研究者や科学的に卓越した研究機関の研究者が研究に参加している場合であっても，そうした研究者に加えて必要である．

この枠組みは，チームの規模，場所，対象疾患，研究の種類に関係なく，あらゆる研究に適用可能である．ただし，全てのコンピテンシーが個々の研究ユニットで必要なわけではない点に留意すべきである．なぜなら，いくつかの要素（試験データベースの構築とメンテナンスなど）は中央調整ユニットに配置されて実施されるからである．この枠組みは，関連する支援ツール（コンピテンシーディクショナリーなど）(125)とともに，研究に必要なスタッフ要件の設定，スタッフ評価の実施，キャリア開発の指南，研究スタッフ向け教育カリキュラムの策定に役立てることも意図としている．

臨床試験スタッフに対する適切な研修と指導は非常に重要である（3.2.4項を参照）．臨床研究に潜在的に関心をもつ人材の募集や研修に関する障壁への対応に特に注意を払うべきである．例えば，最低限の臨床試験経験期間やある種の学位を求めることによって，潜在的に有望な人材，特に経済資源が限られている人材，資源が少ない環境にある人材，ある種の人口統計学的特性を有する人材が排除される可能性に注意を払うべきである．

図2.　TDRによるGlobal Competency Framework for Clinical Research



TDR：UNICEF ／ UNDP ／ 世界銀行 ／ WHOのSpecial Programme for Research and Training in Tropical Diseases（熱帯病研究訓練特別計画）；QMS：品質管理システム；SOPs：標準業務手順書；CRF：症例報告フォーム；DMS：文書管理ソフトウェア／システム；IMP：試験薬.

出典：UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2016). Development of the TDR global competency framework for clinical research.World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/250672.

3.2　臨床試験エコシステムに関する横断的テーマ

前述の4つの柱は，他のいくつかの一般要素が整ってはじめて最適に機能する．そのような横断的テーマには以下のものが含まれる：

- 患者と地域社会の関与
- 協働，調整，ネットワークの構築
- 共通のシステムと標準の使用

- 研修と指導
- リスクに応じた効率的なアプローチ
- 持続可能性
- イノベーション
- 透明性

3.2.1　患者と地域社会の関与

1.4項と2.3.1項で既に述べたように，臨床試験エコシステムにとって非常に重要なのは，患者や地域社会（例えば，患者だけでなく，患者団体の代表者，個々の患者の代弁者，家族，介護者，支援者など）とのパートナーシップである．これによって，対象とする集団に関する問いに答える臨床試験デザインが可能となる．さらには，信頼が育成され，多様性がもたらされ，そして臨床研究の重要性をより広い集団に浸透させることができる．これは規範であって，適切な方法で全ての試験に組み込まれるべきものである．任意の追加的要素ではなく，試験開始直前に行われる散発的なキャンペーンとも異なり，知識を共有し普及させる継続的なサイクルである．したがって，患者や地域社会の関与に関する専門知識は，臨床試験を適切にデザイン・実施するために必要となる中核的なスキルの一部として開発する必要がある．患者は，自身の情報やデータがどのように使用されたかのフィードバックがないと，自らが関与する価値を疑問視するようになり，結果的に将来の臨床試験参加機会への積極的な姿勢が失われる可能性がある．このような事態は避けなければならない．

3.2.2　協働，調整，ネットワークの構築

2.3.2項で既に述べたように，重要な問いに取り組み，信頼性の高い有益な情報をもたらす高品質な臨床試験を実施するには，全ての関係者がコミュニケーションをとって協力することが必要である．それによって，アイデアや専門知識の効果的な共有，アプローチの重複とずれの低減，業務遂行能力の育成，資源の最大活用と効率の向上が可能となる．臨床研究における公平性を改善する必要性は，UNESCOが支援するTRUST Global Code of Conduct for equitable research partnerships(100)や，Enhancing Support for Strengthening the Effectiveness of National Capacity Efforts（ESSENCE）とUK Collaborative on Development Research（UKCDR）の研究遂行能力に関するイニシアチブであるGood Practice Document(88)でも強調されている．

臨床研究ネットワークや分野別／疾患別のコンソーシアムは，関係者間の調整を可能とし，高品質なエビデンスの創出を加速させ，無駄を削減する上で非常に重要な役割を果たしうる．2022年後半にWHO事務局が開催した公開協議では，この種のネットワークが数多く同定され，HICには既にこの種のネットワークが数多く存在している．例えば，European Clinical Research Infrastructure Network（ECRIN）(126)や英国のNational Institute for Health and Care ResearchにおけるClinical Research Network（NIHR CRN）

(127)のほか，高品質かつ影響力のあるRCTを促進，最適化，加速するために設立された汎カナダコンソーシアムであるAccelerating Clinical Trials (ACT) (128)などがある．

ただし，他の環境においても豊富なネットワークが存在する．グローバル規模のネットワークとしては，Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH) (129)とThe Global Health Network (TGHN) (130)があり，方法論やプロセスを共有したり，基準を策定したり，国際協力を奨励したりするなどして，臨床研究プログラムの最適化を目指している．一方で，Global Network for Women's and Children's Health Research(64)では，資源の乏しい環境における母子の健康アウトカムの改善と研究遂行能力の育成に取り組んでいる．アジア地域における臨床研究開発を推進する取り組みとしては，ARO Alliance for ASEAN and East Asia (ARISE) (131)がある．また，Indian Clinical Trial and Education Network (INTENT) (132)は，臨床試験の疾患非特異的なネットワークの構築に向けて様々な地域がどのように取り組むことができるかを示した一例である．ブラジルでは保健省が国レベルの臨床研究ネットワークを構築中である．WHOアフリカ地域も大規模なネットワーク形成と研究遂行能力強化の中心となっており，African Union-European Union Innovation Agenda(133)などの国際戦略的パートナーシップによって強化されている．しかし，他の地域においては，例えばラテンアメリカやカリブ海，東ヨーロッパ，WHO東地中海リージョン，アジアの一部などで認められているように，こうしたネットワークにある大きなギャップによって試験の実施が阻まれることが多く，グローバルな協力による可能性を真に実現するためには，さらなる協働やイニシアチブを強化する必要がある．

紛争や政治的理由のために研究にアクセスできない地域で研究を行うためには，非政府組織との協力も不可欠である．

加盟国は，自国での協働を促進するためのプラットフォーム開発を検討することが奨励される．例えば，全国立臨床研究機関のデータベースを維持管理することで，研究者や資金提供者，特定の機関とパートナーシップを望む他の関係者が，その国にどのような能力があるかを把握できるようになる．

3.2.3　共通のシステムと標準の使用

データ共有は，例えばメタアナリシスで非常に有益となりうる．2.1.7項と2.1.8項で既に概説したように，**データ標準の使用や，承認された共通プロトコルテンプレートの使用**（例えば，Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials：SPIRITガイドライン(134)の記載内容に基づく標準項目を含むもの），**コアアウトカムの使用によって，データセットをより効率的に統合しうるデータ収集が可能になる**．データの共有に際しては，データのプライバシーとセキュリティに関する懸念を考慮に入れるべきであり，患者を特定できる情報を全て削除するために適切な匿名化措置を講じるべきである．2.3.3項で述べたように，**データマネジメントと共有計画は，WHOのデータ共有原則に基づいて，有効性，倫理性，公平性を確保する形で策定されるべきであり，このことは研究データの共有に関するWHOの指針(85)に明記されている．**

3.2.4　研修と指導

（実践的かつ経済的に）利用可能で目的に合った研修パッケージを通じた教育・研修への投資は全地域で必要である．試験のデザイン・実施・報告についてキーとなる方法論的原則（リスクに基づく比例的アプローチと「クオリティ・バイ・デザイン」を含む）や，倫理的考慮事項について，試験に関わる者全員が基本的理解を広げる必要がある．これにより，縦割り思考を回避し，作業の重複を減らし，試験の申請や実施に関する誤解を最小限に抑えることができる．これを実現するための研修は，確立したCTUのみならず，臨床試験インフラのあらゆるレベルに焦点を当てて実施すべきである．すなわち，試験の研究者だけでなく，（地域の研究者や医療専門職の能力を強化するためには）地域社会に基盤を置く研究者，患者の支援団体や関連グループ，研究のコーディネーターやマネジャー，倫理委員会メンバー，規制当局職員，さらには若手研究者（特に資源が限られた環境にいる研究者）にも研修を提供すべきである．

試験に関する能力開発の中心になるのは，統計学的な方法論とその遂行能力，及び臨床データマネジメントに関する確固たる研修と投資である．これによって，適切なサンプルサイズの推定が可能となり，大規模かつ適切にデザインされた試験を数を絞って優先するとともに，特定の状況については，どんな場合に小規模な試験が適するかをより明確化することができる．

高所得国が主導する国際共同試験が現時点で優勢なことを考えると，個別化された専門的な研修，特に地域レベルの臨床試験リーダーのための研修が非常に重要である．臨床試験教育の頑強性と有効性をさらに高めるためには，公式・非公式の相互学習とメンターの仕組みが推奨される．その仕組みを作ることで，小規模なセンターであっても，国レベルや世界地域レベルの研究拠点から恩恵を受けることができ，若手研究者は経験豊富な研究者から学ぶことができる．また，そうした仕組みによって，公平なパートナーシップの原則に沿って，スキルとキャリア開発機会の移転が可能となる．

別の急務として，アダプティブ・プラットフォーム・デザインやクラスター・デザインを含む革新的な試験デザインの理解と採用を促進する必要がある．

臨床研究に関わる全てのスタッフの研修ニーズを継続的に開発・評価するためには，国際的に認められた研修能力・成熟度評価ツールの枠組みが不可欠である．他の文脈では既に利用可能となっているツールもある．例えば，米国疾病予防管理センター（CDC）は，WHOやGlobal National Immunization Technical Advisory Groups Network（NITAG GNN），The Task Force for Global Healthと協働して，この種のTechnical Advisory Groupのための成熟度評価ツールを開発した(135, 136).

臨床試験に対する一般市民の理解を促進する取り組みとしては，国の学校カリキュラムに臨床試験に関する基本的な知識を組み込むよう奨励することなどが挙げられる．

3.2.5　効率性

1.4項や2.1.8項，3.1項で概説したように，臨床試験の品質と効率を改善するためには，従来のリスク回

避的な考え方から脱却し，リスクに応じたアプローチを採用することが不可欠である．このアプローチの採用は，教育と適切なインセンティブによって動機づけられる．

3.2.6　持続可能性

臨床試験エコシステムへのいかなる投資も，システムやインフラ，スタッフ配置の経済性，公平性，長期的な持続可能性を評価した上で行う必要がある．さらには，臨床試験が環境に与える影響についても慎重に検討し，気候や環境に配慮した責任ある実践を促進するよう努める必要がある(137).

3.2.7　イノベーション

イノベーションへの投資は臨床試験に重要な機会を与えるものであり，学術機関，規制当局，倫理委員会，資金提供者，企業など複数のステークホルダーによって，その重要性がますます認識されている．デジタル技術，特に手頃な価格で持続可能な電子医療システムを構築するためのデジタル技術は，効率性を向上させ，長期的な研究連携を可能にするために必要である．臨床試験のスピードのみならず透明性を向上させるために，できる限りプロセスの自動化を進めるべきである．また，そのようなシステムは，ある種の変数に対するチェック機能を組み込むことによって臨床試験の品質改善につながる．高度なデータ分析，モバイルアプリケーションの自動化／強化，ウェアラブルバイオセンサーを備えたデバイスなどのテクノロジーがAIによって実装可能になっているが，このようなテクノロジーを適切に活用することで，効率性を改善し，候補アウトカムの選択肢を拡大できる可能性がある．加えて，AIを活用した検索ツールやマッチングサービスは，患者と適切な臨床試験を効果的にマッチングさせるのに役立つ可能性があり，これは医療の公平性と包摂性を促進する一歩にもなりうる．AIの応用が急速に進歩する中，AIやその他の技術がもたらす機能強化と効率化を進めることが臨床試験エコシステムとって重要である．そのためには，研究者や規制当局が，リスクを軽減しつつ進歩を可能にする機動的かつ柔軟なアプローチが必要になる．

様々な環境下で展開可能で多様性に富む試験デザイン（プラットフォーム，アダプティブ，クラスターなどのデザイン）や，通常診療に組み込むことができる分散型デザインやポイントオブケアのデザインをより広く検討・採用できるようにする必要がある(138).

ファーマコゲノミクスの分野はより個別化されたケアの可能性をもたらす一方，モデリング技術や合成／データ駆動型対照群はある種の状況下における臨床試験の実現に役立つ可能性がある．

これらのイノベーションは，非常に重要であるが，臨床試験においてキーとなる科学的・倫理的考慮事項（2項で概説）を確実に取り入れたものでなければならない．

3.2.8　透明性

2.3.3項で既に述べたように，効率を改善し，信頼を育み，適切なデータ共有を促進するためには，臨床試験の多方面にわたる透明性が不可欠である．

4　結論

臨床試験は世界の医療と生活の質を変革する可能性がある．その可能性を実現するためには，臨床試験が信頼性の高い有益な情報をもたらすものであり，倫理的かつ効率的であり，恩恵を受ける対象集団に関連する科学的に重要な問いに答えるものでなくてはならない．このゴールを達成するためには，重要なリサーチクエスチョンの特定やリスクに基づいた比例的な臨床試験のデザイン・実施・モニタリング・監査，グローバルな臨床試験エコシステムの強化が必要である．そのために，これらのステップには，患者や地域社会とのパートナーシップ，公平で持続的な資金提供，そしてグローバルな協働が必要となる．

別添

別添1.　ランダム化に基づく優れたエビデンスを緊急事態時に創出するための迅速な資金提供と承認に関する規定

新規感染症の罹患による死亡や長期後遺症の発症などを含む公衆衛生上の緊急事態では，社会的に大きな悪影響が生じる可能性があるため，公衆衛生上の緊急事態においては，新たな情報が確実に生まれるようにすることが倫理的に必須である．予防的介入や治療的介入の安全性と有効性に関するデータはほとんど又は全く存在しない可能性がある．決議WHA75.8（2022年）で強調されているように，平時と緊急事態発生時の双方において，臨床試験は介入の安全性と有効性に関する信頼できる情報の創出を支えるものである．

COVID-19パンデミックから得られた重要な教訓として，緊急事態に速やかに対応できるよう，臨床試験の手順を平時から整備しておくべきことがある．これにより，緊急事態発生時にプロトコルを迅速に発動させて，公衆衛生上の差し迫ったニーズに迅速かつ大規模に対応することが可能となる．

ついては，臨床試験エコシステム強化の一面として，WHOや各国当局が緊急事態宣言を発出した場合に直ちに以下のアクションが可能となるよう，適切な規定を設けておく必要がある：

- 研究の優先事項に関する迅速な合意（臨床試験が必要とされるものも含む）
- 新たなマスタープロトコルのデザインや承認済みの既存マスタープロトコルの発動を可能とするための利害関係者の協調と協働
- 優れた臨床試験の可及的速やかな開始，実施，報告
- 得られた結果について，規制当局と公衆衛生当局による政策決定への反映

これらを可能にするためには，臨床試験に関与する者が，緊急事態における資金提供や規制・倫理関連の手順を適正に実践する必要がある．これには，平時規定のうち緊急時にも適用される規定の再確認も含まれる．決議WHA75.8に含まれている関連キーポイントを以下に概説する．

A1.1　公衆衛生上の緊急事態における研究への資金提供

公衆衛生上の緊急事態において，研究者と新たに資金提供契約を締結することは，優先される研究の開始を遅らせることにつながる．したがって，緊急事態に臨床試験やその他の研究を実施するためにスタッフを迅速に再配置できるよう，事前に取り決めを行っておくことが望ましい．常設のネットワーク体制に加え，緊急事態に関する規定をあらかじめ含む合意済みのマスタープロトコルを用意しておくことで，タイ

ムラインを大幅に短縮することができる.

資金提供者はデータ収集のために標準化されたプロトコルの使用を奨励すべきであり，それによってエビデンスレビュー時に介入やアウトカムに関する試験間のデータを集約することが可能になる．2項で概説しているように，臨床試験実施計画書は適切にデザインされ実践されるものでなければならない.

資金提供者は，WHOの国際臨床試験登録プラットフォーム（International Clinical Trials Registry Platform）やその基準を満たす他の登録機関の臨床試験レジストリへの登録を強制すべきである.

資金提供者は，解釈可能な臨床試験結果について，それが肯定的なものか否定的なものかにかかわらず，臨床試験結果の公開に関するWHOの共同声明に沿って適時に報告されるよう適切な措置を講じるべきである．例としては，国際臨床試験登録プラットフォーム内に公開されている臨床試験レジストリへの結果登録や，臨床試験結果のタイムリーな公表（オープンアクセス出版物での公表が望ましい）の促進などが挙げられる.

資金提供者は，綿密な評価に基づきつつ，既存の介入と有効性を比較することを含め，臨床試験結果を透明性のある形で臨床ガイドラインに適宜反映させることを推奨すべきである.

資金提供者は，国際的な懸念となる公衆衛生上の緊急事態が発生した場合，解釈可能な臨床試験結果（否定的なものも含む）を研究者が迅速かつ責任をもって各国の規制当局や他の適切な当局と共有することを奨励する方策を探索すべきである．その際，WHOとの共有は，臨床ガイドラインの策定と緊急使用リスト収載のためであり，それによって，規制当局による迅速な意思決定と必要な臨床ガイドライン・公衆衛生ガイドラインの緊急改定が可能となり，そして，プレプリント出版を含めた伝播につながる.

A1.2　緊急事態における規制当局の迅速な意思決定に対する支援

決議WHA75.8（2022年）には次のように記載されている：加盟国は「各国及び世界地域レベルの法的・制度的枠組みと状況に照らして，必要に応じて，・・・国際的な懸念となる公衆衛生上の緊急事態において規制当局の迅速な意思決定を促すために新規と既存のメカニズムを支援すべきであり，その目的は以下のとおりである.

(a)　安全かつ倫理的で，優れたデザインの臨床試験の承認ならびに迅速な進行を可能とする.

(b)　例えばWHOの緊急使用リストへの収載を通じて，臨床試験で得られたデータの迅速な評価を可能とし，安全かつ効果的と判断された健康介入の速やかな承認を可能とする．規制当局が緊急時に迅速に対応できるのは，それが研究倫理に焦点を置く当局であれ，医薬品や健康製品の販売承認に焦点を置く当局であれ，十分な資源と業務遂行能力がある場合に限られる．したがって，規制当局の熟練スタッフに資源を投入することが必要であり，研究倫理に携わるスタッフもそこに含まれる．規制当局の領域は，研究遂行能力の強化を考慮する際に無視されることがある.

加盟国は，公衆衛生上の緊急事態下において，提出された臨床試験をNRAやREC，IRBが迅速に審査するプロセスをもっておくべきである．臨床試験が国の優先事項と判断された場合，同国内で多くのRECやIRBによる過剰な並行審査が行われないよう，その審査と承認は単一のREC又はIRBによってなされるべきである．また，迅速審査のプロセスとして，どの単一RECまたはIRBが国内の監督を行うかについて指針を定めておくべきである．

A1.3　WHOはR&D Blueprint活動の一環として，倫理委員会による研究の迅速審査と結果共有に関する詳細なガイダンスを2020年に発行(118)

国際的な懸念となる公衆衛生上の緊急事態においては，解釈可能な臨床試験結果について，研究者が迅速かつ責任をもって各国の規制当局や他の適切な当局（例えば臨床ガイドラインの策定や緊急使用リスト収載を目的としてWHO）と共有することを奨励する方策（例えば，プレプリント出版を通じて）を探索すべきである．これによって，規制当局が迅速な意思決定を行い，臨床ガイドラインや公衆衛生ガイドラインの必要な緊急改定が可能になる．

別添2. 加盟国，研究資金提供者，研究者に対する推奨事項

以下に挙げる推奨事項は[1]，あらゆる疾患や健康状態を対象とし，あらゆる目的で実施される臨床試験に関するものである（スコープの項を参照）．あらゆる状況（資源が限られた状況を含む）で責任や負担，利益を公平に分担しつつ，情報の信頼性が高く，地域にとって重要な臨床研究を可能にすることを目的としている．推奨事項の対象毎にグループ化し，ハイレベルの推奨事項とトピック別の推奨事項に分けて記載している．本ガイダンスの利用者の主な関心は，自身が属しているグループに対する推奨事項と考えられるが，他のグループに対する推奨事項も他の利害関係者の視点を理解する助けとなり，ひいては協働作業の成功につながる．

A2.1 ハイレベルの推奨事項

A2.1.1 加盟国と規制当局に対する推奨事項

以下の推奨事項は，関係省庁（健康・科学関連），健康製品の規制当局，研究実施計画書の科学的・倫理的な側面からの審査を担当する機関などを対象としたものである．

有益な研究環境を構築するための措置を講じようとするなら，加盟国と規制当局は以下に示す推奨事項の一部又は全部について検討すべきである：

(a) 一般的なインフラ，セキュリティ，健康システムのインフラ，設備，人的資源の観点から持続可能な研究環境に投資するとともに，臨床研究を実施するためのセンターやネットワークの構築と維持を支援する；

(b) 臨床試験を監督する規制当局と倫理委員会の効率を改善し，可能かつ適切な場合には手続きを合理化するとともに，審査の厳密さと提案された研究のリスクのバランスを考慮した比例的なアプローチを採用するよう努める；

(c) 新たな研究者の雇用と訓練，研究施設の立ち上げと維持のためのインセンティブと機会を創出し，臨床研究のための資金を獲得できる選択肢を地域の研究者に周知する；

(d) 規制要件を明確にして法的な不確実性を排除し，他国のそれと調和させる；不必要な障害を特定して官僚主義を削減する；倫理審査や規制当局による審査のタイムラインを短縮する；可能な限り他の当局の決定を信頼する；

[1] Adapted from CIOMS' guidance (Clinical research in resource-limited settings. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2021 (https://cioms.ch/wp-content/uploads/2021/06/CIOMS_ClinicalResearch_RLS.pdf, accessed 5 June 2024).

(e) 倫理審査のための効果的な規制を確立して施行する；研究で取り上げられることの少ない集団や弱者集団を適切に保護し（除外するのではない），これらの集団が安全で効果的な介入を受けられる可能性を損なわないようにする；

(f) 研究者が患者の代表者や地域社会と連携するための基盤（地域社会の諮問委員会など）の設立を支援する；臨床研究申請の一部として正式なコミュニケーション計画の提出を求め，検討する；

(g) 研究の優先課題や関連するエビデンスを創出する方法について，患者や地域社会などの利害関係者との建設的な対話に投資する（その際，小児などの取り上げられることの少ない集団のメンバーを含める）；エビデンスに基づく医療の提供を促進するために，研究によって得られた知見を必要に応じて国の医療制度に導入することにつなげる．

A2.1.2　研究者に対する推奨事項

以下の推奨事項は，学術機関，医療産業，開発業務受託機関，非営利組織などに属する研究者を対象としたものである．

国内外の研究者には，説明責任を果たしつつ透明性をもって行動し，臨床研究が実施される集団における臨床研究の価値に対する社会の信頼を構築する責任がある．ゆえに，研究者には以下が推奨される：

(a) 地域の状況（社会的・文化的側面，医療システム，検査設備・施設，分析技術，科学的・行政的な能力のほか，地域の疫学やその集団の疾患遺伝学）を理解し，尊重する；

(b) 資源が限られた環境で持続可能な研究遂行能力を構築することを目指す；

(c) 適切にデザインされ，実践される試験が備えるべきキーとなる特徴（本書の2項で概説）に焦点を置くことを忘れない；

(d) 地域の参加者とコミュニティを初期の研究デザインから研究全体を通じて参画させることで，その研究が，彼らにとって意味のある問いに答えるものであり，かつ，高い倫理基準に沿って行われることを担保するとともに（これによって妥当な知見が得られ，それが健康上の利益につながりやすくなり，それゆえに地域集団が担う研究の負担が正当化される），既に過度に負担がかかっている地域医療制度から資源を転用しないようにする；

(e) 臨床研究の全ての段階を通じて，地域の利害関係者とどのようにコミュニケーションをとって進めるかを事前に計画する（利害関係者としては，参加者，参加者のパートナーや家族，地域の指導者，伝統的・宗教的指導者，諮問機関などが挙げられる）；全ての当事者の目的と利益について透明性を保つ；

(f) あらゆる臨床研究プロジェクトが科学的に正当なリサーチクエスチョンをもつことを担保する．そのためには高品質なエビデンスが得られるような，また，適切な場合には政策やガイドラインの根拠となるシステマティックレビューに貢献できるような十分な効率性と頑強性を備えた研究デザインとデータ収集方法を用いる；

(g) 可能であれば，試験の実施を簡素化するために，試験の諸活動をポイントオブケアで行えるようにする；

(h) 革新的でアダプティブな研究デザインや，新たなデジタル技術（例えば，家庭での試験，電子カルテ，AIなど）の利用を検討し，参加者にとっての複雑さや負担を軽減するとともに，信頼できるエビデンスの創出を支援する；

(i) 関連ガイドラインを十分に考慮して，研究の全段階（計画，実施，結果の公表と報告までを含む）において，科学的データの完全性，透明性，個人データの機密性の確保に注力する；

(j) 小児，妊婦，授乳婦，高齢者など，取り上げられることの少ない集団を適切に組み込むことを担保する；

(k) 提案された研究トピックに関するデータや文献のレビューを入手又は実施し，計画されている研究環境に関連するデータを探索して，いかなる新たな研究も既存の知識の上に実施できるようにする；エビデンスを統合する能力は研究の重要な側面であり，この能力は研究の開始前から完了後まで活用されるべきである．

A2.1.3 国際機関と資金提供者に対する推奨事項

研究を主導する組織や研究に資金を提供する組織は，政策立案や実施形態に大きな影響を及ぼす．また，支出された財源を監視し，効果的な予算管理を担保するとともに，必要に応じてその遂行能力を育成すべきである．これらの組織には，資源の相乗効果を生み出し，臨床研究遂行能力の育成と維持を支援することが求められており，そのためには以下の戦略が推奨される：

(a) 重要な問いに対する答えが確実に得られ，かつ対象となる地域社会の特定の状況や医療システムにとって重要な研究を優先する；

(b) 信頼できる情報をもたらす地域レベルの臨床研究への投資と参加を促進する環境を整備するための政策や多機能型の連携（官民パートナーシップや製品開発パートナーシップを含む）を支援する；

(c) 臨床研究の倫理的・規制的な監督が可能となるよう，機能的かつ効率的・効果的な多国間の制度や連携の構築と維持を支援する；

(d) 患者団体や患者コミュニティを教育・強化・支援することで，臨床研究の価値に対する理解を促

進する；

(e)　オープンな協働とITや電子カルテを利用したデータ共有を強く奨励し，研究活動とその遂行能力の断片化を防ぐとともに，研究の情報と結果の普及を支援するために合意する．

A2.2　トピック別の推奨事項

この項では推奨事項の対象となるグループを以下の記号で示す：

加盟国と規制当局　研究者　資金提供者

A2.2.1　臨床試験を促進する環境の整備

	加盟国には，臨床試験を含む健康研究を促進する環境を整備することを奨励する．また，そのことが医療制度と医療従事者の質，ひいてはその医療の対象となる人々の健康（及び経済的な状態）にもたらす利益を認識することを奨励する．
	資金提供者と研究者は，加盟国の当局と協力して，臨床試験を含む健康研究への一般市民の関与とその価値の理解を促進すべきである．
	紛争地域に援助を提供する国際機関や非政府関係者は，紛争や差別の影響を受けた人々に利益をもたらす研究を実施又は促進する必要性を認識すべきである．その際には公平さを維持し，地域の健康関連イニシアチブを支援するとともに弱体化させないように注意を払う必要がある．
	国際社会は，グローバルヘルスにおける腐敗との闘いにうまく活用できる新たなモデルを開発・検証する必要があり，資金提供者はその取り組みを支援すべきである．
	全ての利害関係者は，不必要な官僚主義を積極的に削減し，利益相反の開示などを通じて透明性を確保するとともに，実施時の説明責任を果たし，必要に応じて管理能力と説明能力を強化すべきである．
	保健関連省庁は，適切な資金配分や法的不明点の明確化などを通じて，規制プロセスの強化と効率性の向上を目指すべきである．また，国のガイドラインを尊重しつつも，合意された期限内に研究者が研究目的を達成できるよう，臨床試験に関する協定や，検体／データ移送に関する合意のための共通テンプレート，その他の仕組みを整備することを推奨すべきである．
	研究者は，臨床研究の潜在的利益について，政策立案者や臨床医を含む地域社会とのコミュニケーションを改善すべきである．

A2.2.2　研究インフラと研究遂行能力の整備

	加盟国や国際機関，スポンサーは，地域の研究キャリア体系の構築を支援するとともに，研究倫理，研究方法論，統計解析，研究遂行の実務，臨床データマネジメントに関する訓練スキームの開発を支援すべきである．
	加盟国や国際機関，スポンサーは，臨床試験の支援を目的として，可能な場合には，地域の検査施設のインフラや検体保管のための資源の整備と維持，関連スタッフの遂行能力構築と維持に投資すべきである．外部の品質保証スキームへの参加を奨励し，それを支援すべきである．
	研究者と資金提供者は，協力して業務を遂行するとともに，経験や方法，資源を共有することを目指すべきである．
	規制当局や資金提供者，研究者は，新たな臨床研究ネットワークの構築，又は既存ネットワークの維持のために協力すべきである．

A2.2.3　研究インフラと研究遂行能力の整備

	医薬品の規制，特に資源が限られた状況での医薬品の規制において，規制当局は，good reliance practiceのためのハイレベルの原則と考慮事項に関するWHOのガイダンスを考慮すべきである．
	科学的に妥当な場合にのみ，規制当局は，地域での臨床試験を要求したり，その他の特別な要件を設定したりすべきである．
	加盟国と資金提供者は，優れた臨床試験にキーとなる科学的・倫理的配慮に関する訓練と継続的教育に対して，より多くの資金と人的資源を配分すべきである．

A2.2.4　研究インフラと研究遂行能力の整備

	優れた臨床試験とは，キーとなる科学的・倫理的原則に基づき，かつ試験参加者の福祉と試験結果の信頼性にとって実質的に重要な事項に焦点を当てた基準を適用するものである．リスクに基づく比例的なアプローチを採用すべきである（2項参照）．

A2.2.5　研究参加者の保護

	研究者は，適切なインフォームドコンセントを得るためのプロセスや資料の準備に十分な時間と資源を割り当てるべきである．同意のための情報は可能な限り簡潔であるべきである．インフォームドコンセントを得るために，新しい技術を利用した革新的な選択肢を適宜考慮すべきであり，利用できる新技術としては，理解を促すための視聴覚モデルや電子的な同意取得などがある．臨床試験の全ての段階において，試験参加者に対し，重要かつ理解しやすい情報を提供すべきである．その際には，情報提供の責務と情報過多のリスクとのバランスを慎重に考え，臨床的な状況を踏まえる必要がある．情報は明確な方法で，かつ意図する対象者に適した言語と形式で提供し，法律用語や専門用語は避けるべきである．
	患者や地域社会は，臨床試験のデザインと実施，結果の解釈に重要な貢献がなされるように関与すべきである．それによって，研究参加者の権利を保護するための効果的な措置が講じられることになる．

A2.2.6　搾取的研究の回避

	臨床研究の優先順位の決定には，関係する地域団体，患者，一般市民を関与させるべきであり，取り上げられることの少ない集団及び弱者の立場にある人々を考慮に入れるべきである．研究の承認に先立ち，地域当局は，その地域集団と利益がどのように共有されるかについてスポンサーと交渉するのが望ましい．
	倫理審査では，通常医療への悪影響を回避するために十分な資源が研究実施施設にあるかを考慮すべきである．
	HICのスポンサーが主導する研究プロジェクトは，高所得国のRECだけでなく，ホスト国のRECによっても承認されるべきである．

	研究におけるダブルスタンダードに対抗し，LMICとHICのパートナー間の長期的で公平な研究関係を支援するための措置を講じるべきである．

A2.2.7　倫理審査と業務能力育成

	加盟国は，複数のRECが存在する世界地域において一貫性を促進し，業務の不必要な重複を避けるために，国レベルでの倫理委員会設置を検討すべきである．世界地域や各国は，多施設共同研究のため，共同RECの設置や共通審査を検討すべきである．
	加盟国や国際機関，研究プロジェクトのスポンサーは，資源が限られた環境にあるRECの業務能力育成に投資すべきである．これには科学的研究や優れた臨床試験でキーとなる科学的・倫理的考慮事項に関する訓練（2項に記載），優先審査や迅速審査の訓練，リスクに基づいた比例的なモニタリングとその評価が含まれる．
	RECによる審査は，試験実施計画書及び完全かつ最新の裏付け情報に基づいて行うべきである．また，提案された臨床研究が科学的に健全かつ正当であるとともに，リスクに基づいた比例的なものか否かの判断を含めるべきである．
	RECは，不必要な官僚主義を削減し，機能を合理化し，その国や世界地域の他のRECとプロセスを調和させるために，内部プロセスを検討すべきである．REC間のコミュニケーションと調整を可能にするため，世界地域や国レベルのフォーラムやデータベース，レジストリの活用を奨励すべきである．
	倫理委員会は，施設や外圧，利益相反から独立して機能し，公平な決定を下す力をもつべきである．
	WHOによるものも含め，倫理審査を強化するための国際的な取組みが支援されるべきである．
	国際機関やスポンサー，資金提供者は，英語以外の言語で文書を提供したりイベントを開催したりするなどして，業務能力育成における言語の障壁を削減する努力をすべきである．

A2.2.8　参加者と地域社会の関与

	研究者は必要に応じて，地域社会の代表者に対し，臨床試験とは何か，臨床試験は通常診療とどのように異なるのか，臨床試験の参加者には具体的にどのような保護が提供されるかについて教育を行うべきである．
	研究者は，参加者や地域社会と，臨床試験期間を通じて意味ある形でコミュニケーションをとる方法について正式な計画を立てるべきである．
	資源が限られた状況にある地域社会には，臨床研究の公正な利益享受について交渉する力をもつべきである．これには，実効性と独立性がある地域RECによる支援が必要である．

A2.2.9　研究の概念化とデザイン

	資金提供者と実施機関は，研究対象集団に関する情報の価値と，健康研究の潜在的影響と利益を評価することの重要性を認識すべきである．地域社会を関与させることで，重要な情報へのアクセスが可能となる．
	小児や女性（妊婦や授乳婦を含む）の健康ニーズに対処するための研究は，除外する正当な理由がない限り，普通のものとみなすべきである．
	可能な限り多様で包括的な集団を臨床試験に組み入れられるよう努力すべきである．
	資源が限られた状況における研究では，それが企業主導であってもアカデミア主導であっても，明確な健康ニーズに応えるのに役立つ重要なリサーチクエスチョンに焦点を置くべきである．
	研究者は，可能かつ適切であれば，アダプティブな研究デザインの採用とデータ収集を考慮すべきである．
	原則として，地域の社会基盤や住民への負担を最小限に抑えるために，データ収集は研究に必要な科学的情報をもたらす変数に焦点を当てるべきである．
	研究実施計画書は，可能な限り地域の実地医療と文化的／社会的な要考慮事項（例えば，来院頻度や検体採取頻度など）に合わせるべきである．
	加盟国や国際機関，スポンサーは，資源が限られた状況での研究方法及び研究デザインに関する教育を支援するとともに，それに必要となるインフラ構築も支援すべきである．

A2.2.10　責任ある情報共有

	研究者は，研究外で共有されるあらゆるデータから個々の参加者が再特定されるリスクを最小限に抑えるべきである．また，インフォームドコンセントを求める一環として，データ共有の計画とデータが特定されるリスクの双方を研究参加者に明示すべきである．
	学術研究機関及び病院は，臨床研究データと結果の適切な管理，解析，公表を支援すべきであり，必要に応じてライティングや翻訳の支援を求めてもよい．
	資金提供者は，臨床研究に資金を提供する際には，データに関連する作業の費用を負担することが推奨される．
	資金提供者とスポンサーは，専門の人的資源を割り当てて，研究の開始前や途中，終了後，客観的で妥当性が確認された情報や研究結果を参加者や地域社会，臨床医，政策立案者，メディア，一般市民に伝えることが推奨される．

A2.2.11　取り上げられることの少ない集団：妊娠可能年齢の女性

	妊娠可能年齢の女性（妊娠中，授乳中の女性を含む）のニーズに対処するために，さらなる研究を実施すべきである．2016年に発行されたCIOMSの倫理ガイドライン(14)は，妊婦や授乳婦も含め，女性を研究に参加させることを強く推奨している．ある集団が生理学的に異なるからといって，その集団にとって有益な結果が得られる可能性のある臨床研究からその集団を除外する理由には決してならない．ただしそれは，研究に関与する全員が関連するリスクを認識しており，適切な安全策と健康を守る対策が講じられている場合に限られる．
	妊娠可能年齢の女性（妊娠中，授乳中の女性を含む）を対象とする研究を実施する際には，研究者と倫理委員会はその文化的背景が尊重されるようにすべきである．
	LMICでは妊娠登録レジストリの確立とその活用を考慮すべきである．

A2.2.12　取り上げられることの少ない集団：小児

	小児を対象とした臨床試験は，臨床開発の全ての段階で最初から考慮されるべきである．
	小児を対象とした臨床研究は，病院や地域社会（遠隔地を含む）など，場所を問わず 様々な医療現場で必要とされている．
	小児に対する安全で効果的な医薬品の開発を支援するために，薬物動態や薬力学の研究，製剤設計研究の数を増やすべきである．
	加盟国や資金提供者は，小児用医薬品に関する規制当局の専門知識の強化に加え，小児臨床試験の実施に関する学術的な専門知識や遂行能力強化のためのイニシアチブを支援すべきである．

A2.2.13　取り上げられることの少ない集団：高齢者・超高齢者

	高齢者・超高齢者を対象とした臨床試験は，臨床開発の全ての段階で最初から考慮されるべきである．
	高齢者・超高齢者を対象とした臨床研究は，病院や地域社会（遠隔地を含む）など，場所を問わず様々な医療現場で必要とされている．
	高齢者・超高齢者に対する安全で効果的な医薬品の開発を支援するために，薬物動態や薬力学の研究，製剤設計研究の数を増やすべきである．
	加盟国や資金提供者は，高齢者・超高齢者向けの医薬品に関する規制当局の専門知識強化に加え，高齢者・超高齢者のための臨床試験の実施に関する学術的な専門知識や遂行能力強化のためのイニシアチブを支援すべきである．

参考文献

1. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). (https://cioms.ch/; accessed 07 February 2024).

2. Good Clinical Trials Collaborative. (https://www.goodtrials.org/; accesssed 07 February 2024).

3. Resolution WHA75.8. Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination. In: Seventy-fifth World Health Assembly, Geneva, 22-28 May 2022. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHA75/2022/REC/1 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_ files/WHA75-REC1/A75_REC1_Interactive_en.pdf#page=5; accessed 07 February 2024).

4. The WHO strategy on research for health. Geneva: World Health Organization. 2012. (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/77935; accessed 07 February 2024).

5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (https://www.ich.org/; accessed 31 July 2024)

6. ICH Harmonised Guideline. General Considerations for Clinical Studies E8(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2021 (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf; accessed 07 February 2024).

7. ICH Harmonised Guideline. Good Clinical Practice (GCP) E6(R3). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2023 (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf, accessed 07 February 2024).

8. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1998 (https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf; accessed 07 February 2024).

9. ICH Harmonised Guideline. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clincial Trials E9(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2019 (https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf; accessed 07 February 2024).

10. Clinical research in resources-limited settings. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2021. (https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-inlow-resource-settings/; accessed 07 February 2024).

11. Good Clinical Trials Collaborative. Guidance for Good Randomized Clinical Trials. 2022. (https://www.goodtrials.org/theguidance/guidance-overview/; accessed 07 February 2024).

12. WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France: World Medical Association; 2022 [website] (https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethicalprinciples-for-medical-research-involving-human-subjects/; accessed 07 February 2024).

13. WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks. World Medical Association; 2016. (https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-healthdatabases-and-biobanks/; accessed 07 February 2024).

14. International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016. (https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines. pdf; accessed 07 February 2024). .

15. J. Woodcock, L. M. LaVange, Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med 377, 6270 (2017).

16. J. J. H. Park et al., Randomised trials at the level of the individual. Lancet Glob Health 9, e691-e700 (2021).

17. Clinical Trials Transformation Initiative. Master Protocol Studies. (https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trialdesigns/master-protocol-studies/; accessed 07 February 2024).

18. U.S. Food and Drug Administration. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2022. (https://www.fda.gov/media/120721/download; accessed 07 February 2024).

19. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration 2023. (https://www.fda.gov/media/167696/download; accessed 07 February 2024).

20. R. M. Califf, P. Cavazzoni, J. Woodcock, Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. JAMA Intern Med 182, 1243-1244 (2022).

21. Firth, John D., and others, 'Large-scale randomized evidence: Trials and meta-analyses of trials', in John Firth, Christopher Conlon, and Timothy Cox (eds), Oxford Textbook of Medicine, 6 edn (Oxford, 2020; online edn, Oxford Academic, 1 Jan. 2020). (https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0010; accessed 07 February 2024).

22. R. Collins, S. MacMahon, Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. Lancet 357, 373-380 (2001).

23. S. MacMahon, R. Collins, Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. Lancet 357, 455-462 (2001).

24. L. Bowman et al., Understanding the use of observational and randomized data in cardiovascular medicine. Eur Heart J 41, 2571-2578 (2020).

25. R. Collins, L. Bowman, M. Landray, R. Peto, The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. N Engl J Med 382, 674-678 (2020).

26. U.S. Food and Drug Administration. Real-World Evidence. (https://www.fda.gov/science-research/science-and-researchspecial-topics/real-world-evidence; accessed 07 February 2024).

27. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018. (https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment; accessed 07 February 2024).

28. Clinical Trials Transformation Initiative. Real-World Data. (https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/real-world-data/; accessed 07 February 2024).

29. R. E. Sherman et al., Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med 375, 2293-2297 (2016).

30. European Medicines Agency. Engagment Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. 2022. (https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/updated_engagement_framework_-_ema_and_patients_consumers_and_their_organisations_2022-en.pdf; accessed 07 February 2024).

31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Patient Engagement Partnerships. (https://www.fda.gov/patients/learn-about-fdapatient-engagement/fda-patient-engagement-partnerships; accessed 07 February 2024).

32. U.S. Food and Drug Administration. Patient Engagement Cluster. (https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patientengagement/patient-engagement-cluster; accessed 07 February 2024).

33. U.S. Food and Drug Administration. Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Studies Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. 2022. (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-engagement-design-and-conduct-medical-device-clinical-studies; accesssed 07 February 2024).

34. WHO, R&D Blueprint. Good Participatory Practice (GPP) for COVID-19 clinical trials: a toolbox. Geneva: World Health Organization (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/science-division/research/blueprint-good-participatorypractice-for-covid-19-clinical-trials---a-toolbox.pdf?sfvrsn=ba08094c_10; accessed 07 February 2024).

35. D. Haerry et al., EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. Front Med (Lausanne) 5, 230 (2018).

36. A. Hunter et al., EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. Front Med (Lausanne) 5, 231 (2018).

37. I. Klingmann et al., EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. Front Med (Lausanne) 5, 251 (2018).

38. The James Lind Alliance. Priority Setting Partnerships. (https://www.jla.nihr.ac.uk/; accessed 07 February 2024).

39. J. J. H. Park et al., Urgently seeking efficiency and sustainability of clinical trials in global health. Lancet Glob Health 9, e681-e690 (2021).

40. The World Bank. Data. Population ages 0-14 years (% of total population) (https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS?contextual%20=max&end=2021&locations=XM&most_recent_value_desc=true&start=1960&view=chart; accessed 31 July 2024).

41. M. J. Page et al., The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. J Clin Epidemiol 134, 178-189 (2021).

42. I. Chalmers, P. Glasziou, Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Lancet 374, 86-89 (2009).

43. M. J. Grainger, F. C. Bolam, G. B. Stewart, E. B. Nilsen, Evidence synthesis for tackling research waste. Nat Ecol Evol 4, 495-497 (2020).

44. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ; ICTRP Registry Network; Primary Registries (https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries; accessed 22 February 2024).

45. ClinicalTrials.gov. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information. (https://clinicaltrials.gov/; accessed 26 April 2024).

46. Landray MJ, Grandinetti C, Kramer JM, Morrison BW, Ball L, Sherman RE. Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality. Drug Information Journal. 2012;46(6):657-660. doi:10.1177/0092861512464372.

47. U.S. Food and Drug Administration. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations - Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. 2020. (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial; accessed 07 February 2024).

48. U.S. Food and Drug Administration. Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials Guidance for Industry. Draft Guidance. 2022. (https://www.fda.gov/media/157635/ download; accessed 07 February 2024).

49. National Institute for Health and Care Research. Improving inclusion of under-served groups in clinical research: Guidance from INCLUDE project. 2022. (https://www.nihr.ac.uk/documents/improving-inclusion-of-under-served-groups-in-clinical-research-guidance-from-include-project/25435; accessed 07 February 2024).

50. WHO framework for meaningful engagement of people living with noncommunicable diseases, and mental health and neurological conditions. Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/publications/i/ item/9789240073074, accessed 07 February 2024).

51. D. M. Gray, 2nd, T. S. Nolan, J. Gregory, J. J. Joseph, Diversity in clinical trials: an opportunity and imperative for community engagement. Lancet Gastroenterol Hepatol 6, 605-607 (2021).

52. N. Vousden et al., Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. BMJ 380, e071278 (2023).

53. C. B. Krubiner et al., Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response. Vaccine 39, 85-120 (2021).

54. A. D. Lyerly et al., Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. J Int AIDS Soc 24, e25846 (2021).

55. ICH Final Concept Paper. E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. 2023. (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCApproved.pdf; accessed 22 February 2024).

56. ICH Harmonised Guideline. Addendum to ICHE11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use;

2017. (https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf; accessed 07 February 2024).

57. Sixty-ninth World Health Assembly. Promoting innovation and access to quality, safe, efficacious and affordable medicines for children. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/252800; accessed 07 February 2024).

58. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/275422; accessed 07 February 2024).

59. High-Level Dialogue to Assess Progress on and Intensify Commitment To Scaling Up Prevention, Diagnosis and Treatment of Paediatric HIV and TB. 2022, Vatican City State. (https://www.paediatrichivactionplan.org/_files/ugd/38bdff_ e6a43b-d0240440c5bfa9c488326ccbb8.pdf; accessed 07 February 2024).

60. WHO and other stakeholders join forces to accelerate access to effective paediatric HIV and tuberculosis diagnostics and medicines. News item. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news/item/20-11-2020-accelerateaccess-to-effective-paediatric-hiv-and-tuberculosis-diagnostics-and-medicines; accessed 31 July 2024).

61. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f).Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/initiatives/gap-f; accessed 31 July 2024).

62. U.S. Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act (PREA). (https://www.fda.gov/drugs/developmentresources/pediatric-research-equity-act-prea#:~:text=PREA%20gives%20FDA%20the%20authority,pediatric%20 labeling%20for%20the%20product; accessed 07 February 2024).

63. EU Paediatric Regulation. (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation#:~:text=The%20Paediatric%20Regulation%20came%20into%20force%20in%20the,17%20years.%20Human%20Regulatory%20and%20procedural%20guidance%20Paediatrics; accessed 30 July 2024).

64. Global Network for Women's and Children's Health Research (Global Network). (https://globalnetwork.azurewebsites.net/; accessed 07 February 2024).

65. J. A. Cook et al., DELTA(2) guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. BMJ 363, k3750 (2018).

66. Jeff A. Sloan, Amylou Dueck, Rui Qin, Wenting Wu, Pamela J. Atherton, Paul Novotny, Heshan Liu, Kelli N. Burger, Angelina D. Tan, Daniel Szydlo, Victor M. Johnson, Sara J. Felten, Xinghua Zhao, Brent Diekmann, Quality of Life: The Assessment, Analysis, and Interpretation of Patient-Reported Outcomes by Fayers, P. M. and Machin, D., Biometrics, Volume 64, Issue 3, September 2008, Page 996, (https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01082_11.x; accessed 01 August 2024).

67. W. S. Weintraub, T. F. Luscher, S. Pocock, The perils of surrogate endpoints. Eur Heart J 36, 2212-2218 (2015).

68. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). (https://www.ichom.org/; accessed 08 February 2024).

69. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET). (https://www.comet-initiative.org/; accessed 08 February 2024).

70. K. A. Hicks et al., 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol 71, 1021-1034 (2018).

71. Standardised Outcomes in Nephrology (SONG). (https://songinitiative.org/; accessed 08 February 2024).

72. International Alliance of Mental Health Research Funders (IAMHRF). (https://iamhrf.org/projects/driving-adoptioncommonmeasures; accessed 08 February 2024).

73. Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model (CDISC SDTM). (https://www.cdisc.org/ standards/foundational/sdtm; accessed 31 July 2024).

74. S. Heidari et al., WHO's adoption of SAGER guidelines and GATHER: setting standards for better science with sex and gender in mind. Lancet 403, 226-228 (2024).

75. J. A. Sterne, G. Davey Smith, Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? BMJ 322, 226-231 (2001).

76. S. Greenland et al., Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. Eur J Epidemiol

31, 337-350 (2016).

77. Wasserstein, Ronald L., Allen L. Schirm, and Nicole A. Lazar. 'Moving to a World Beyond "p < 0.05"'. The American Statistician 73, no. sup1 (2019): 1–19. (https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913; accessed 01 August 2024).

78. Wasserstein, Ronald L., and Nicole A. Lazar. 'The ASA Statement on P-Values: Context, Process, and Purpose'. The American Statistician 70, no. 2 (2016): 129–33. (https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108; accessed 01 August 2024).

79. G. H. Guyatt et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 336, 924-926 (2008).

80. U.S. Food and Drug Administration. Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations - Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors. 2016. (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers; accessed 08 February 2024).

81. J. C. Crocker et al., Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. BMJ 363, k4738 (2018).

82. World Health Organization Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 2017. (https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration; accessed 08 February 2024).

83. K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher, C. Group, CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol 63, 834-840 (2010).

84. A. M. Manyara et al., Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. BMJ 386, e078524 (2024).

85. Sharing and reuse of health-related data for research purposes: WHO policy and implementation guidance. Geneva: World Health Organization; 2022. (https://www.who.int/publications/i/item/9789240044968; accessed 07 February 2024).

86. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). (https://www.who.int/clinical-trialsregistry-platform; accessed 07 February 2024).

87. T. R. Fleming et al., Maintaining confidentiality of interim data to enhance trial integrity and credibility. Clin Trials 5, 157-167 (2008).

88. ESSENCE and UKCDR Good Practice Document. 2022. Four Approaches to Supporting Equitable Research Partnerships. (https://tdr.who.int/publications/m/item/four-approaches-to-supporting-equitable-research-partnerships; accessed 27 April 2024).

89. A systematic approach for undertaking a research priority-setting exercise: guidance for WHO staff. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240009622; accessed 08 February 2024). .

90. World Health Organization. WHO Council on the Economics of Health For All. (https://www.who.int/groups/who-council-onthe-economics-of-health-for-all; accessed 07 February 2024).

91. World Health Organization. Health for All: Transforming economies to deliver what matters. Final report 2023. (https://www.who.int/publications/m/item/health-for-all--transforming-economies-to-deliver-what-matters; accessed 07 February 2024).

92. GloPID-R Funders Living Roadmap for Clinical Trial Coordination. 2023. (www.glopid-r.org/wp-content/uploads/2023/05/glopid-r-funders-living-roadmap-for-clinical-trial-coordination.pdf; accessed 27 April 2024).

93. Global Alliance for Chronic Diseases (GACD). (https://www.gacd.org/; accessed 07 February 2024).

94. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). (https://www.jpiamr.eu/; accessed 07 February 2024).

95. Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R). (https://www.glopid-r.org/; accessed 07 February 2024).

96. European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). (https://www.edctp.org/; accessed 07 February 2024).

97. Ensuring Value In Research (EViR). (https://evir.org/; accessed 07 February 2024). .

98. Innovative Medicines Initiative. (https://www.imi.europa.eu/about-imi; accessed 28 February 2024).

99. WHO Global Observatory on Health Research and Development. (https://www.who.int/observatories/global-observatoryon-health-research-and-development#:~:text=Global%20Observatory%20on%20Health%20R%26D%20The%20Global%20Observatory,R%26D%20and%20decision-making%20related%20to%3A%20health%20R%26D%20gaps; accessed 01 August 2024).

100. The TRUST Code – A Global Code of Conduct for Equitable Research Partnerships, DOI: 10.48508/GCC/2018.05. (https:// www.globalcodeofconduct.org/wp-content/uploads/2023/06/The_TRUST_Code.pdf; accessed 07 February 2024).

101. World Health Organization. Evidence, policy, impact: WHO guide for evidence-informed decision-making. 2022. (https://www.who.int/publications/i/item/9789240039872; accessed 28 February 2024).

102. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization. 2015. (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1; accessed 01 August 2024).

103. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296; accessed 08 February 2024).

104. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3 (accessed 6 July 2023).

105. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4 (accessed 6 July 2023).

106. World Health Organization. 2021. WHO Global Benchmarking Tool (GBT)for evaluation of national regulatory systems of medical products: revision VI. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/341243.

107. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research with human participants (draft version for piloting). Geneva: World Health Organization; 2022 [website] (https://www.who.int/publications/i/item/9789240076426; accessed 08 February 2024).

108. Pan American Health Organization; Regional Office for the Americas of the World Health Organization. Tool for the accreditation of research ethics committees. 2023. (https://www.paho.org/en/documents/tool-accreditation-researchethics-committees; accessed 22 February 2023).

109. European Medicines Agency. Clinical Trials Information System. (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatoryoverview/research-and-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system; accessed 08 February 2024).

110. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU): for better clinical trials that address patients' needs. 2022. (https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs; accessed 08 February 2024).

111. NHS Health Research Authoirty Integrated Research Application System. (https://www.hra.nhs.uk/about-us/committeesand-services/integrated-research-application-system/ and https://www.myresearchproject.org.uk/; accessed 08 February 2024).

112. WHO African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF). (https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avaref; accessed 31 July 2024).

113. The SIDCER-FERCAP Foundation. (https://www.sidcer-fercap.org/pages/home.php; acccessed 31 July 2024).

114. United Nations Children's Fund (UNICEF), the United Nations Development Programme (UNDP), the World Bank and the World Health Organization (WHO) Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (https://tdr.who.int/; accesssed 31 July 2024).

115. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). (https://icmra.info/drupal/en/home; accessed 01 August 2024).

116. World Health Organization. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies. 2002. (https://www.who.int/publications/i/item/9789240006218; accessed 28 February 2024).

117. African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) Strategy and Guidance for Emergency Preparedness. 2020 (https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-05/AVAREF_Guidance_Emergency_Preparedness_May2020.pdf; accessed 31 July 2024).

118. World Health Organization R&D Blueprint for Epidemics. Geneva: World Health Organization. (https://www.who.int/teams/blueprint/who-r-and-d-blueprint-for-epidemics; accessed 08 February 2024).

119. Preparing U.S. Clinical Trials Infrastructure for Emergencies. (https://www.whitehouse.gov/ostp/news-updates/2023/01/06/preparing-u-s-clinical-trials-infrastructure-for-emergencies-a-white-house-virtual-roundtable-discussion/; accessed 08 February 2024).

120. G7 100 Days Mission to respond to future pandemic threats. UK 2021. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf; accessed 08 February 2024).

121. Healthy Life Trajectories Initiative (HeLTI). (https://helti.org/; accessed 08 February 2024).

122. S. T. Agnandji et al., Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. N Engl J Med 374, 1647-1660 (2016).

123. A. Grenham, T. Villafana, Vaccine development and trials in low and lower-middle income countries: Key issues, advances and future opportunities. Hum Vaccin Immunother 13, 2192-2199 (2017).

124. The Global Health Network Global Health Training Centre. TDR Global Competency Framework for Clinical Research. (https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/pds/core-competency-framework/; accessed 08 February 2024).

125. Using the TDR Global Competency Framework for Clinical Research: A set of tools to help develop clinical researchers. Competency Dictionary. (https://media.tghn.org/medialibrary/2016/11/TDR_Framework_Competency_Dictionary.pdf; accessed 08 February 2024).

126. The European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). (https://ecrin.org/; accessed 08 February 2024).

127. National Institute for Health and Care Research's Clinical Research Network (NIHR CRN). (https://www.nihr.ac.uk/explorenihr/support/clinical-research-network.htm; accessed 07 February 2024).

128. Accelerating Clinical Trials (ACT). (https://act-aec.ca/; accessed 08 February 2024). .

129. Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH). (https://crigh.org/; accessed 08 February 2024).

130. The Global Health Network (TGHN). (https://tghn.org/; accessed 07 February 2024).

131. ARO Alliance for ASEAN and East Asia (ARISE). (https://arise.ncgm.go.jp/en/; accessed 08 February 2024).

132. Indian Clinical Trial And Education Network (INTENT). (https://main.icmr.nic.in/content/indian-clinical-trial-and-education-network-intent; accessed 08 February 2024).

133. African Union-European Union Innovation Agenda. 2023. (https://research-and-innovation.ec.europa.eu/document/ download/c9c4eb8e-df0f-41e7-a322-891786fef29b_en?filename=ec_rtd_au-eu-innovation-agenda-final-version.pdf; accessed 08 February 2024).

134. A. W. Chan et al., SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med 158, 200-207 (2013).

135. World Health Organization. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). (https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups; accessed 31 July 2024).

136. National Immunization Technical Advisory Group (NITAG) Maturity Assessment Tool (NMAT). (https://www.nitag-resource.org/external/nmat/index.html#/; accessed 08 February 2024).

137. The Academy of Medical Sciences. Enabling greener biomedical research. (https://acmedsci.ac.uk/file-download/61695123; accessed 29 February 2024).

138. E. Vayena, A. Blasimme, J. Sugarman, Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. Lancet Digit Health 5, e390-e394 (2023).