

特集：臨床試験・治験の最近の動向

＜総説＞

臨床試験における臨床研究〔試験〕情報検索の活用について

飛田英祐

国立保健医療科学院技術評価部

Report on the utilization of the NIPH clinical trial information search portal site for clinical trials

Eisuke HIDA

Department of Technology Assessment and Biostatistics,
National Institute of Public Health

抄録

臨床研究の中でも無作為化比較試験が新しい治療方法の効果を評価するためにヒトに施される実験であり、かつまた、それが最も質の高い科学的エビデンスを提供してくれる研究デザインである。その複数の無作為化比較試験を統合した解析方法であるメタ・アナリシスが最も高いエビデンスを提供することは良く知られている。このメタ・アナリシスの問題点である公表バイアスや、無効な治療法が公表されないために実施する意義の低い試験が繰り返されることなどを防ぎ、臨床試験の透明化を図るために世界的に臨床試験の登録が進められている。

本論では、臨床試験を成功させる最も大きな要因である適切な実施計画書（プロトコル）を作成するために登録された臨床試験情報を活用する方法として、国立保健医療科学院が運営している臨床研究〔試験〕情報検索サイトについて紹介し、臨床試験を登録する意義について説明する。

キーワード：臨床試験登録、臨床研究〔試験〕情報検索（ポータルサイト）、JPRN、公表バイアス、WHO ICTRP

Abstract

The most reliable evidence is known to be derived from randomized controlled trials (RCTs). A typical study design of RCTs is to compare the result of a new treatment with that of a control treatment. The study protocol is the core of the study and should be fixed before beginning the study.

The National Institute of Public Health (NIPH) started the full-scale operation of a clinical trial information search portal site that enables a transversal search for clinical trial information in 3 Japanese registries (UMIN, JMACCT, and JapicCTI). This portal site has been developed so that users can easily search for clinical trials. Therefore, this portal site is a very useful information-gathering tool for those who are interested in participating in clinical trials and for researchers who intend to plan clinical trials.

In this paper, we present the NIPH clinical trial search portal, a tool that provides useful information to plan appropriate study protocols. In addition, we discuss why clinical trials should be registered.

Keywords: clinical trial registry, NIPH portal site, JPRN, publication bias, WHO ICTRP

連絡先：飛田英祐
〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6
2-3-6 Minami Wako-shi, Saitama 351-0197, Japan.
Fax:048-469-3875
E-mail:e-hida@niph.go.jp
[平成23年1月17日受理]

I. はじめに

臨床研究（臨床試験）は、病気の治療、診断、予防を目的とする薬物、医療機器、手術や心理療法、食事、運動療法などを意図的にヒトに介入し、その作用を研究することを目的として実施されている。これらの新しい治療法などの候補に対してその有効性や安全性を科学的に適切に評価するために臨床研究（試験）が必要とされている。臨床研究の中でも無作為化比較試験（RCT；Randomized Controlled Trials）は、新しい治療法の効果を評価するためにヒトに施される実験であり、かつまた、それが最も質の高い科学的エビデンスを提供してくれる唯一の研究デザインであることは良く知られた事実である。臨床試験を実施するにあたり、エンドポイント、無作為化、交絡因子、バイアスを十分に考慮した、センスある研究デザインが臨床試験を成功させる必須条件であることが論じられている [1]。つまり、これらの点を十分に検討した臨床試験の実施計画書（プロトコル）を作成することが臨床試験を成功させる最も大きな要因であると言える。そこで、本論ではセンスあるプロトコルを作成するための有益なツールの1つとして、臨床試験情報検索を活用する方法について紹介する。

II. 臨床試験情報の登録と公開

1. 臨床試験登録の経緯

臨床試験情報の登録・公開については、公表バイアスを防ぎ、臨床試験参加者（被験者）への倫理的な配慮の観点などからその必要性は指摘されていた。この指摘に対して、2004年9月にLancetやNew England journal of medicine, Journal of the American Medical Associationなどの主要な11の医学雑誌の編集者からなる医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE；International Committee of Medical Journal Editors）[2]は、論文投稿前にICMJEが認定した登録センターへ臨床試験情報の登録・公開を求める声明を発した。また、国際製薬団体連合会（IFPMA；International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations）[3]も製薬企業が主導する臨床試験（治験）の情報を積極的に公表し、透明性の向上を図ることを表明した。これらを受けて、世界保健機関（WHO；World Health Organization）の国際臨床試験登録プラットフォーム（ICTRP；International Clinical Trials Registry Platform）[4]では、公表バイアスを防ぐとともに臨床試験の情報を公開し、臨床試験に対する信頼と理解を得ることを目的として、臨床試験の登録制の議論を本格的に開始した。その後2007年6月にICMJEは、臨床試験の計画、結果等の情報を登録・公開する機関であるとしてWHOが定めた基準を満たしたWHO Primary Registryを登録センターに認定している。なお、このWHOのICTRPの基本的な概念は、それぞれの登録センターがネットワークで結ばれ、最低限必要な登録項目を標準化し、世界中で登録された臨床試験の検索が容易に出来

るといふ情報の国際的な共有化を目指している。

2. 臨床研究〔試験〕情報検索サイト

WHOが中心となり、世界中で登録された。臨床研究（試験）の情報検索が容易にできるという国際的な共有化が進むなか、国立保健医療科学院では2008年3月より、日本における治験・臨床研究に係る情報を登録している大学病院医療情報ネットワーク [5]（UMIN）、財団法人日本医薬情報センター [6]（JAPIC）、社団法人日本医師会治験促進センター [7]（JMACCT）の3つの登録センターにそれぞれに登録された日本の臨床試験情報の共有化と情報検索の簡略化を図ることを目的として、横断的に検索することが可能な臨床研究〔試験〕情報検索サイト [8]（以下、ポータルサイト）の運営を開始した（図1参照）。



図1 ポータルサイト トップ画面

このポータルサイトの大きな目的は、ある疾患の患者やその家族などの一般の方々、医師および研究者に臨床試験の情報を提供することである。つまり、現在どのような疾患にどのようなデザインの臨床試験が計画、実施されているのかをそれぞれの立場で知りたい場合に、適当なキーワードを入力あるいは対象疾患、年齢、性別、試験デザイン、主要評価項目、試験進捗状況、試験実施地域などを選択することで容易にその情報を収集することが可能である。さらに、臨床研究（試験）に関する広報（普及・啓発）活動を行うことも目的としており、臨床研究（試験）が必要な理由、臨床研究（試験）の登録制度、結果公表やQ&A、用語集の学習機能のコンテンツも有している。したがって、このポータルサイトは、臨床試験への参加を考えている人々だけでなくこれから臨床試験を計画する研究者にとっても、情報収集のための大変有益なサイトとなっている（図2～6参照）。

さらに、上記の3登録センターと科学院で日本の臨床研究登録機関Japan Primary Registries Network（以下、JPRN）を構築し（厚生労働省医政局研究開発振興課がJPRN内部の調整役として協力）、このJPRNがWHOの定めた基準を満たしたことから、2008年10月16日にWHO Primary Registryに認定された [9]。この結果、上記の3登録センターのいずれかに事前に臨床試験情報を登録することで、その臨床試験の結果を論文としてICMJE

に加盟する雑誌に投稿することができるようになった。これは、日本で実施される臨床試験の情報および試験結果等を世界に向けて発信する上でも大変有益なことである。さらに、臨床試験を計画する際に、同様な内容の臨床試験の有無を検索し確認することで、世界規模で臨床試験の重複を避けることもでき、他国と共同して臨床試験を実施する可能性を考慮・検討することも可能となる。このことは、日本のみならず世界的にも被験者に対する倫理的な配慮に繋がっている。

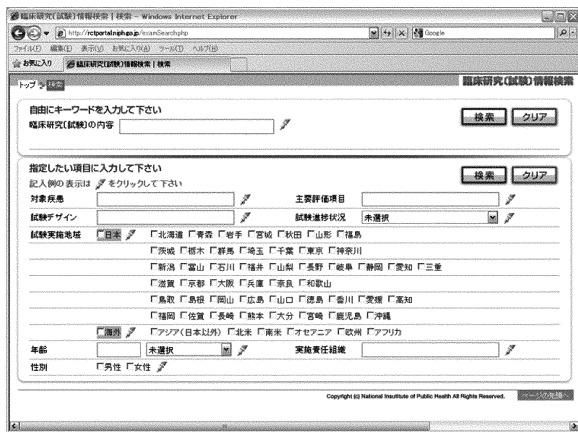


図2 ポータルサイト 検索画面



図3 ポータルサイト 検索結果画面

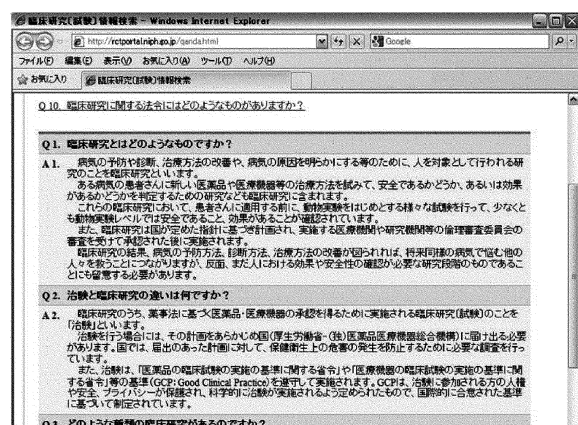


図4 ポータルサイト Q&A

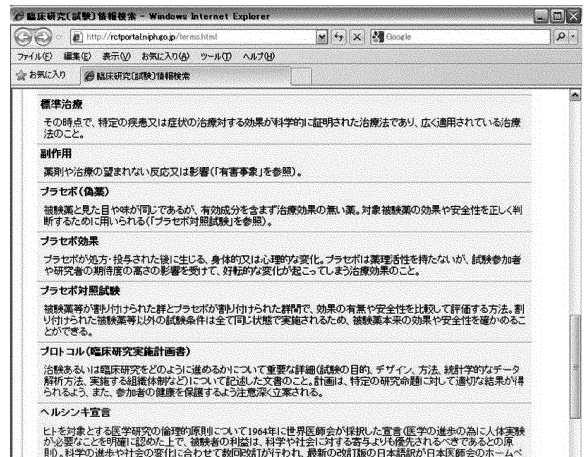


図5 ポータルサイト 用語集

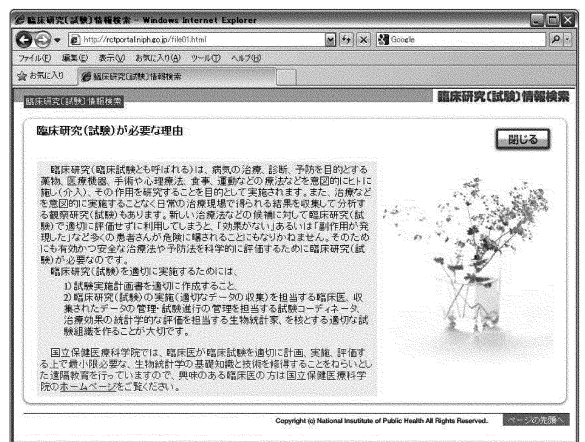


図6 ポータルサイト 学習機能

3. 臨床試験情報を登録する目的

臨床研究（試験）情報を登録する目的についてまとめると、1. 事前に試験計画を適切に公開することで、その透明性を確保し、試験参加者（被験者）保護と治験・臨床試験の質を担保する。2. 臨床研究（試験）に対する一般の方々の信頼と理解を得ることに繋がり、3. 試験結果の公表に関するバイアスを避けるという意味でも大変重要なのである。

1つ目の点については、倫理的問題に関連するものであり、2008年10月に行われた第59回世界医師会ソウル総会で、医学研究に携わる倫理指針であるヘルシンキ宣言の第19項に「すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。」の記載が加わった[10]。また、国内では2008年7月31日に改正された「臨床研究に関する倫理指針」に、研究責任者の責務として、侵襲性を有する介入研究は、登録センターのいずれかに事前に臨床研究計画を登録しなければならないと明記されている[11]。

2つ目の点については、臨床試験の実施に関する情報を公開することで、被験者登録が促進され、臨床試験の実施期間の短縮に繋がり、試験結果が早く得られることが期待されている。

3点目の公表バイアスとは、臨床試験の結果がネガティブであれば学術雑誌には公表されにくく、ポジティブな報告の方が公表されやすいという偏りのことである。研究者は試験の結果がネガティブであれば論文にして発表しようとせず、また例え投稿したとしても、雑誌の編集委員会がネガティブな論文は掲載価値が低いとして論文採択を拒否してきた事実もある。そのため、根拠・証拠に基づく医療 (EBM: Evidence Based Medicine) の理念を実践する上で重要な方法である文献データベースを利用したシステマティック・レビューならびにメタ・アナリシスを実施しても、公表バイアスのため明らかにポジティブな方向に偏ってしまい、正しい治療効果の推定ができないという重大な問題が生じてしまう。このEBMの中で最もエビデンスレベルが高いとされる複数の無作為化比較試験のメタ・アナリシスにより、適切な治療効果を推定し、評価するためにも臨床試験情報を登録・公開することで、公表バイアスを防ぐ必要がある [12]。

Ⅲ. 臨床試験における登録情報の利用

臨床研究 (試験) 情報の登録に関して、国際的に情報を共有化するために WHO の ICTRP では、最低限必要な以下の登録事項の 20 項目が定められている [4]。

- 1) Primary Registry and Trial Identifying Number (試験のユニークな識別番号)
- 2) Date of Registration in Primary Registry (試験登録日)
- 3) Secondary Identifying Numbers (試験に対するその他の識別番号)
- 4) Source(s) of Monetary or Material Support (研究費提供元)
- 5) Primary Sponsor (主要な実施責任組織)
- 6) Secondary Sponsor(s) (共同実施組織)
- 7) Contact for Public Queries (試験の問い合わせ先)
- 8) Contact for Scientific Queries (試験責任者の連絡先)
- 9) Public Title (試験の簡略名)
- 10) Scientific Title (試験の正式名)
- 11) Countries of Recruitment (試験実施国)
- 12) Health Condition(s) or Problem(s) Studied (対象疾患)
- 13) Intervention(s) (介入と対照の内容)
- 14) Key Inclusion and Exclusion Criteria (選択 / 除外基準)
- 15) Study Type (試験のタイプ)
- 16) Date of First Enrollment (試験開始予定日)
- 17) Target Sample Size (目標症例数)
- 18) Recruitment Status (進捗状況)
- 19) Primary Outcome(s) (主要アウトカム評価項目)
- 20) Key Secondary Outcomes (副次アウトカム評価項目)

日本の3つの登録センターについても、これらの20項

目の内容に対応した情報の登録が行われていることから、対象とする疾患領域での臨床試験情報や同種同効薬における臨床試験デザイン等の情報を参考にすることで、無意味な臨床試験の重複を避け、失敗を繰り返さないためのセンスあるプロトコルを作成することが可能になると考えられる。例えば、15) の Study Type については、さらに詳細に介入試験あるいは観察研究であるのか、デザインとして無作為割付の有無、盲検化の有無、対照群の設定、試験の目的や臨床試験の開発の相 (Phase) などの情報が登録・公開されている。また、19) の Primary Outcome では、主要評価項目、測定方法、評価時点などの内容が登録されている。したがって、プロトコルを作成する際にこれらの公開された情報を利用して計画することができる。さらに、Contact for Public Queries や Contact for Scientific Queries などのその臨床試験に対する問い合わせ先などの情報も含まれていることから、連絡を取ることで、より詳細な試験デザイン、共同研究の可能性、進捗状況や試験結果などの情報を収集することも可能であると思われる。

また、計画・実施する臨床試験の情報を登録して公開することで、どのような臨床試験が計画・実施されているかの情報を患者や医師が広く収集できることから、被験者登録の促進にも繋がり、臨床試験の結果が早く得られることも期待できる。このことは、致死的な疾患や患者数の少ない疾患、難治性の疾患などの治療法の開発を促進するためにも重要であると考えられる。より優れた治療法を、より早く世の中に送り出すためにも、臨床試験情報の登録は重要である。

これらの登録された臨床試験情報を収集できるサイトが本ポータルサイトであり、日本で計画・実施する臨床試験で3登録センターに登録された情報を横断的に検索することができる有益なツールの1つであると思われる。また、海外では WHO ICTRP の Search Portal (日本の臨床試験情報も JPRN データとして検索可能) や ClinicalTrial.gov, IFPMA 等から臨床試験情報の検索が可能である。

ただし、現時点では日本における臨床試験の登録が義務化されていないため、その登録情報の内容については、登録者の判断に委ねられている。特に、製薬企業が主導で実施する臨床試験の登録情報では、Primary Outcome の項によく「有効性と安全性」と記載されているものも多くあるが、これは臨床試験を計画・実施する上では自明のことであり、今後、より適切な記載がなされるように臨床試験を登録する意義等が広まることが望まれる。

Ⅳ. ポータルサイトの今後の展望

国立保健医療科学院で運営している臨床研究 (試験) 情報検索ポータルサイトは、臨床試験を計画する研究者だけでなく医師、患者、一般の方々が広く臨床試験に関する情報を収集することができる有益なサイトである。しかしながら、現時点でも日本で実施される全ての臨床試験が登録されている訳ではない。本ポータルサイトがより有益なサ

イトとなるためには、臨床試験を計画する研究者や製薬企業が、試験の開始前までにその情報を適切な内容とともに登録センターに登録することの重要性を理解し、登録することで協力していただくことが必須条件である。そのためにも、臨床試験に登録することの意義を含めて本ポータルサイト及びJPRNについて、研究者だけでなく患者や医師、一般の方々へ広く認知される必要がある。

そこで、国立保健医療科学院では本ポータルサイトを2011年4月にリニューアルする予定であり、より広く活用されるように改修を進めている最中である。さらに、日本における登録された臨床試験情報の一部を関連のある研究センターや施設へ提供することで、より患者や医師に利用してもらえる機会を増やすことができなにか検討しているところである。

また、世界的にも進みつつある臨床試験の結果の公開についても、JPRNとして今後、十分に検討していく必要がある。

V. まとめ

本論では、臨床試験においてセンスある研究デザインを計画するための有益なツールの1つとして、国立保健医療科学院が運営している臨床試験情報検索ポータルサイトについて紹介し、臨床試験に登録する必要性について論じた。

今後、本ポータルサイトが、臨床試験に係わる全ての人々にそれぞれの立場で有効に活用され、臨床試験情報の登録の必要性やJPRNについて関心が高まり、日本国内だけでなく世界的な医療水準向上の面で社会的貢献につながることを期待している。なお、本ポータルサイトへの質問、要望、問い合わせ等についてはrctportal@niph.go.jpまで連絡されたい。

参考文献

- [1] 丹後俊郎. 統計学のセンス. 東京: 朝倉書店; 1998.
- [2] International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [internet]. <http://www.icmje.org/> [accessed 2010-11-28]
- [3] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) [internet]. <http://www.ifpma.org/clinicaltrials> [accessed 2010-11-28]
- [4] WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)[internet]. <http://www.who.int/ictrp/en/> [accessed 2010-11-28]
- [5] UMIN 臨床試験登録システム [internet]. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> [accessed 2010-11-28]
- [6] 財団法人日本医薬情報センター臨床試験情報 [internet]. http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp [accessed 2010-11-28]
- [7] 社団法人日本医師会治験促進センター [internet]. <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/> [accessed 2010-11-28]
- [8] 国立保健医療科学院臨床研究〔試験〕情報検索 [internet]. <http://rctportal.niph.go.jp/> [accessed 2010-11-28]
- [9] 厚生労働省. 世界保健機関による日本の治験・臨床研究登録機関の認定について [internet] <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html> [accessed 2010-11-28]
- [10] ヘルシンキ宣言 [internet]. <http://www.wma.net/en/10home/index.html> [accessed 2010-11-28]
- [11] 臨床研究に関する倫理指針 [internet]. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> [accessed 2010-11-28]
- [12] 丹後俊郎, Taeko Becque. 統計解析の英語表現. 東京: 朝倉書店; 2009.