

特集：臨床試験・治験の登録制度と情報の公開・利用

<総説>

臨床研究（試験）の登録制度と情報公開：
臨床試験登録の歴史・現状・課題

佐藤元，藤井仁，湯川慶子

国立保健医療科学院政策技術評価研究部

Registry and disclosure of clinical trial information:
history, current situation, and agendas for the future

Hajime SATO, Hitoshi FUJII, Keiko YUKAWA

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

抄録

本稿は、臨床研究（試験）登録制度の歴史、現状と課題について、国際比較の観点から概観することを目的とする。米国・カナダで1990年代に導入された臨床試験の事前登録制度は、その後世界各国において導入が進み、2005年にはWHOが世界各国の臨床試験情報を検索可能なシステムInternational Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) を設けた。日本では、UMIN臨床試験登録システム (UMIN-CTR)、日本医薬情報センター (JAPIC)、日本医師会治験促進センター (JMACCT) の3機関の情報を統合したJapan Primary Registries Network (JPRN) が設置され、2008年にはPrimary Registryとして国際的に認定された。2015年現在、世界各国の15登録機関がICTRPに試験情報を提供している。

従来の臨床試験の計画・実施状況に関する情報のみでなく、研究結果の公開も国際的に議論が進み導入が始まっている。また、臨床試験登録情報の利用についても、創薬（研究）にかかる振興政策の基礎資料として着目されている。欧米においては臨床試験一般について登録の法的根拠が整備されて来た。しかし、日本では治験の届出については薬事関連法で規定されているものの、治験以外の臨床試験登録についての法整備は遅れている。研究不正、倫理指針改訂、臨床研究制度の在り方に関する検討など、日本の臨床試験登録制度を取り巻く最近の話題についても紹介する。

キーワード：臨床研究，臨床試験，治験，登録制度，歴史，課題，日本，国際

Abstract

This article aims to provide an overview of the historical development and present status of clinical trial information registry in the United States (US), the European Union (EU), and Japan. The database of clinical trials (registration of trials prior to their implementation) was established in the US and Canada in the 1990s, and was subsequently institutionalized in many countries, including the EU and Japan. The World Health Organization now manages the International Clinical Trial Registry Platform, which integrates information from national registries. These registries can be assessed by the general public. Information available includes the purpose of the trials, trial design, status, and administration of clinical

連絡先：佐藤元

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6, Minami, Wako, Saitama, 351-0197, Japan.

Tel: 048-458-6220/6223

Fax: 048-469-3875

E-mail: hsato@niph.go.jp

[平成27年8月11日受理]

trials, whether the trial is registered and disclosed, and study results in progress In Japan, the current guidelines mandate that trials for new drug approvals are to be registered by law, whereas others trials are only encouraged we also discuss other policy agendas regarding the future clinical trial database/registry.

keywords: clinical trials, clinical study, registry, history, japan, international

(accepted for publication, 11th August 2015)

I. 序

世界各国および国際機関によって設置・運営されている臨床試験登録および登録情報の公開制度は、医薬品・医療機器開発をはじめ医学・臨床研究の情報基盤の一部として機能するに至っている。これら制度の根幹にかかる部分は、設置国・機関によらず共通しているが、細部については運営方針、また制度改定の進捗の違いによって異なったものとなっている。本稿は、臨床試験登録制度の歴史的背景、制度の現状、登録情報の公開と利用、また将来に向けての議論されている事項について、国内外の状況を概観することを目的とする。

II. 臨床試験登録制度の歴史的背景

1. 臨床試験登録制度の背景

医薬品の有効性・安全性を公的に監視・保障する制度への関心は、サリドマイド事件を始めとする薬害が繰り返される度に高まり、医薬品の許認可機関はその防止に向けて臨床試験実施の監視、薬剤の許認可判断の基となるデータ品質の保証のための手段について議論を開始

した。一方、臨床試験のデザインに関しては、無作為化比較対照試験の導入などにより科学性が高められてきた。しかし、医学雑誌の掲載論文はポジティブな結果を示す研究報告が大多数を占め、これら研究結果には出版バイアスが存在することが懸念された。こうしたことを背景として、1970年代以後、臨床試験の登録と公開のシステム構築に関する期待が高まった。

米国においては1980年代より、AIDS患者へ臨床試験情報を提供するデータベース(The AIDS Clinical Trials Information Service, ACTIS)が設置されていた[1]、1997年には米国とカナダにおいてClinicalTrials.govへの臨床試験登録が法的に義務付けられた[2]。欧州でも2000年以後、包括的規制としては市販薬承認目的の試験に限定されたものの、複数国において臨床試験の事前届出・登録制度が導入された。その後2004年には、EU臨床試験指令により域内25か国で包括的な臨床試験規制の一環として開発中の薬剤の届出制度が確立、欧州医薬品庁(EMEA)によるEudraCT(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)が運用開始となった[3]。

2004年11月にメキシコで開催された保健相世界会議

表1 臨床研究登録レジストリ制度の歴史

| | | |
|------|---|----------------------------|
| 1997 | ClinicalTrials.gov 運用開始 | 米国 |
| 2004 | 保健相世界会議(メキシコサミット) オタワ声明, 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)声明 臨床試験情報の開示に関する共同指針(国際製薬団体連合会IFPMA) European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials(EudraCT) | EU |
| 2005 | WHO/ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 設立 Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) UMIN-CTR, JAPIC, JMACCTの運用開始 | WHO 豪・NZ 日本 |
| 2006 | ISRCTN.org | イギリス |
| 2007 | Clinical Trials Registry - India (CTRI) Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) | インド 中国 |
| 2008 | The Netherlands National Trial Register (NTR) The German Clinical Trials Register (GermanCTR) Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR) Japan Primary Registry Network (JPRN) の国際認定 | オランダ ドイツ スリランカ 日本 |
| 2009 | Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC) Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) Pan African Clinical Trial Registry (PACTR) | キューバ イラン アフリカ |
| 2010 | Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) Clinical Research Information Service (CRiS) - Republic of Korea | ブラジル 韓国 |
| 2011 | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | EU |
| 2013 | Thai Clinical Trials Registry (TCTR) | タイ |

(Ministerial Summit on Health Research) において、治験・臨床研究登録に係る国際的ネットワークを作成するよう世界保健機関World Health Organization (WHO) に対して要望が提出された。これを踏まえWHOも登録制度の確立の必要性を健康関連の重要政策課題として認めることとなった [4]。その後2005年7月には、The Lancet, JAMAなど主要医学雑誌が加盟する医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medicine Journal Editor, ICMJE), British Medical Journal (BMJ) が、臨床試験結果の論文の掲載には臨床研究の試験登録機関 (Registry) への登録を必要条件とする声明を表明した [5, 6]。加えて、臨床試験の国際的登録に関する原則についてのオタワ声明が出された [7]。さらに国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical manufacturers & Associations, IFPMA) により、臨床試験情報の開示に関する共同指針が出された [8]。これらは、臨床研究のポジティブな結果に限らずネガティブな結果の公表も行うことで出版バイアスを減ずること、被験者への倫理的配慮を高めること、また、被験者登録を促進し希少疾患の臨床試験・治療法開発を促進する狙いがあった [9]。

これらの声明を受けて、2005年4月にジュネーブで諮問会議が開かれ [10]、WHOは同年8月より国際臨床試験登録プラットフォーム (International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP) を設置・公開し、臨床研究情報の登録を開始した。ICTRPの設立、また参加した各国臨床試験登録制度の推移を表1に示す。

ICTRPの構成機関は、既存の臨床試験登録システムのうちWHOの一定の基準を満たすもの、各国1登録機関を原則としており、認定された各国機関はWHO Primary Registryと称される。これら機関とWHOは、WHO Registry Networkを構成する。

2. 日本の臨床試験登録制度

日本においても、臨床試験の透明性の確保と被験者保護と治験・臨床研究の質の担保、日本語も扱える臨床試験登録システムの確立が求められ、臨床試験登録サイトとして3機関が開設された。大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) によるUMIN臨床試験登録システム (UMIN-CTR) は、2005年6月にアカデミックな臨床研究を中心とした登録受付を開始した [11, 12]。財団法人日本医薬情報センター (JAPIC) 臨床試験登録・公開システム「臨床試験情報」は日本製薬工業協会が主導し、主に治験の情報公開を目的としている [13]。また、日本医師会治験促進センター (JMACCT) は、主に医師主導の治験と医療機器の治験の登録と開示を支援している [14]。これら国内機関の登録情報は、国立保健医療科学院により統合される。

これらシステムを運用・監視するUMIN-CTR, JAPIC, JMACCT, 国立保健医療科学院および厚生労働省 (医政局研究開発振興課治験推進室) は、Japan Primary

Registries Network (JPRN) を構成する。JPRNは、WHOによりPrimary Registryとして認定され、2008年10月17日より公式に稼働を開始、国立保健医療科学院により統合された国内登録データは、定期的にWHO/ICTRPに送信され世界的なデータベースに組み入れられている [15]。

III. 臨床試験登録制度と法・ガイドライン

臨床試験の内容を実施に先立って指定機関に登録する制度は、出版バイアスの防止、1964年のヘルシンキ宣言による倫理的義務の遵守、臨床試験参加者促進の促進などの目的から整備されてきた。本項ではその制度の概要と法・ガイドライン上の現状を提示する。

1. 日本

日本では、医薬品の上市認可を目的とする臨床試験を「治験」と称し、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (平成26年に薬事法より改正)」により独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) への届け出が求められている。それ以外の臨床試験については、法律による試験の事前届出は求められていない。治験以外の臨床試験に関しては、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)により、人体に侵襲性がある場合は試験実施前の登録が求められるが、侵襲性が無い場合はその限りではない。また、「知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない」とされており、侵襲性を有する試験でも事前登録が求められない場合がある。

他方、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)は、人を対象とする医学系研究の適正な実施を図ってきた。これら指針は、近年の研究の多様化や、両指針の適用関係が不明確になってきたことを踏まえて見直され、平成26年12月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)として統合された。この新指針においても、上述した試験登録に関する規則に関して原則的な変更はなく、侵襲性を有する臨床試験の登録を求めている。但し、結果公表に関する規定が追加され、「研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない」とされた。

2. 米国

米国では、食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 改正法 (FDAAA Section 801) によって臨床試験の登録が義務付けられている。その登録は日

本のように医薬品の認可を目的とした届出ではなく、臨床試験参加者への倫理的配慮、潜在的な参加者への情報提供、出版バイアスの低減を目的として義務付けられると明言されている [16]。観察研究や医薬品・医療機器などを用いない行動的介入、第1相の薬物試験などを除き、米国内で実施する臨床研究、米国で製造される医薬品等に関する臨床研究に関して登録義務があり、FDAへの事前登録や結果報告義務を遵守しない場合には、罰金や研究資金の差し止めが課される。

米国における試験登録機関は保健省・国立医学図書館 (National Library of Medicine) の下で運営されている ClinicalTrials.gov である。

3. EU

EUにおいて、臨床試験の実施承認は各加盟国レベルで決定されるが、European Economic Area (EEA) 全域で Good Clinical Practice (GCP) に基づいた臨床試験の実施を規定している機関は欧州医薬品庁 (European Medicine Agency, EMA) である。法令的には、「人を使用する医薬製造物の臨床試験の実施におけるGCPの履行に関する加盟国の法令及び行政規則の調和についての欧州議会および欧州連合理事会指令 (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001) が臨床試験の実施手順を定める。

本指針は2014年に改定され、2016年に施行が予定されている (Regulation EU No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014)。新指針の特徴としては、臨床試験にさらなる透明性を求めている点が挙げられる。個人情報の保護や商業上の機密等の例外を除き、臨床試験の開始前に、規則に定められている情報をポータルサイト内のデータベースに登録・公開

すること、臨床研究の結果の要約を試験終了後1年以内に登録・公開することなどを求めている [17]。

EUにおける試験登録はEU Clinical Trial Register (EU-CTR) によって運用されている。

IV. 臨床試験登録の運営機関および登録現状

1. レジストリ機関

国際的な臨床試験登録 (レジストリ) の歴史については既述した。現在、ICTRPは、日本、中国、キューバ、韓国、ドイツ、インド、イラン、オランダ、タイ、スリランカ、オーストラリア/ニュージーランド、EU、アフリカなどの計15 Registry (表2) と米国のPartner Registry から構成されている。

2. 登録項目

現在WHOが定める必須登録項目 (Minimal Trial Data Set) は表3 aの項目で構成されており、ICTRPで公開されている項目もこれらの項目に限られる (<http://www.who.int/ictrp/network/trds/en>)。

一方、欧米の登録機関においては、WHO (ICTRP) が規定する必須項目より多くの項目が登録されている。米国ClinicalTrials.govの試験登録項目を表3 bに示す。WHO/ICTRPの必須項目に付加されているのは、登録内容の変更に関する項目 (データ更新の日付等)、データの監視機関や分析者情報、被験者・介入の割付けにかかるデータの隠蔽やブラインディングに関する項目である。無作為化比較対照試験がConsort声明に準拠して実施されたかを確認する意味があると考えられる。

また、近年、世界的に臨床研究の結果公開を推進する動きが盛んであり、ClinicalTrials.govもそれに対応して

表2 ICTRPのPrimary Registry一覧

| Registry | Website |
|---|---|
| Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) | http://www.anzctr.org.au/ |
| Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) | http://www.ensaioclinicos.gov.br/ |
| Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) | http://www.chictr.org/en/ |
| Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea | https://cris.nih.go.kr/cris/en/use_guide/cris_introduce.jsp |
| Clinical Trials Registry - India (CTRI) | http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/login.php |
| Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC) | http://registroclinico.sld.cu/en/home |
| EU Clinical Trials Register (EU-CTR) | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| German Clinical Trials Register (DRKS) | https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/setLocale_EN.do |
| Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) | http://www.irct.ir/ |
| ISRCTN.org | http://www.isrctn.com/ |
| Japan Primary Registries Network (JPRN) | http://rctportal.niph.go.jp/ |
| Network members: UMINCTR, JapicCTI, JMACCT | http://www.umin.ac.jp/ctr/ http://www.japic.or.jp/ http://www.jmacct.med.or.jp/index.html |
| Thai Clinical Trials Registry (TCTR) | http://www.clinicaltrials.in.th/ |
| The Netherlands National Trial Register (NTR) | http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp |
| Pan African Clinical Trial Registry (PACTR) | http://www.pactr.org/ |
| Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR) | http://www.slctr.lk/ |

出典: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>

表 3 a WHOのMinimal Trial Data Set

| | |
|--|--|
| WHO Minimal Trial Data Set | |
| Main | Register, Main ID, Date of registration, Primary sponsor, Public title, Scientific title, Date of first enrolment, Target sample size, Recruitment status, URL, Study type, Study design |
| Countries of recruitment | |
| Contacts | public Name, Address, Telephone, E-mail, Affiliation |
| | scientific Name, Address, Telephone, E-mail, Affiliation |
| Key inclusion & exclusion criteria | Inclusion criteria |
| | Exclusion criteria |
| | Age minimum, Age maximum, Gender |
| Health condition(s) or Problem(s) studied, Intervention(s), Primary Outcome(s), Secondary Outcome(s), Secondary ID(s), Source(s) of Monetary Support, Secondary Sponsor(s) | |

表 3 b ClinicalTrials.govのdata set

| | |
|----------------------------|--|
| ClinicalTrial.gov data set | |
| Tracking Information | First received date *, Start date *, Current primary outcome measures *, Original primary outcome measures *, Current secondary outcome measures *, Original secondary outcome measures *, Current other outcome measures *, Original other outcome measures * |
| | Last updated date, Primary completion date, Change history |
| Descriptive Information | Brief title *, Official title *, Study type *, Study design *, Condition *, Intervention *, Publications * |
| | Brief summary, Detailed description, Study phase, Study arm (s) |
| Recruitment Information | Recruitment status *, Estimated enrollment *, Eligibility criteria *, Contacts *, Listed location countries * |
| | Completion date, Primary completion date, Inclusion criteria, Exclusion criteria, Gender, Ages, Accepts healthy volunteers, Removed location countries |
| Administrative Information | NCT number *, Other study ID numbers *, Study sponsor *, Collaborators *, Investigators * |
| | Has data monitoring committee, Responsible party, Principal investigator, Information provided by verification date |

*印はWHOのMinimal Trial Data Setに用いられている項目

表 4 臨床試験数の推移

| | ICTRP | US | EU | 日本 | UMIN | JAPIC | JMA |
|------|---------|---------|--------|--------|--------|-------|-----|
| 2008 | 87,126 | 16,979 | 11,065 | 1,593 | 1,511 | 58 | 24 |
| 2010 | 135,967 | 35,882 | 16,482 | 4,959 | 4,673 | 233 | 53 |
| 2012 | 193,954 | 71,589 | 21,194 | 10,231 | 9,540 | 583 | 108 |
| 2014 | 262,652 | 138,144 | 25,145 | 17,469 | 15,920 | 1,345 | 204 |
| 2015 | 271,888 | 188,584 | 25,500 | 18,554 | 16,785 | 1,559 | 210 |

いずれも12月末の件数である（2015年は3月末の件数）
日本については英語による臨床試験登録件数。

結果の登録を要求するようになった。これにより求められる項目として、Study type, Study design, Condition, Interventions, Participant flow, Baseline characteristics, Outcome measures, Serious adverse events, Other adverse events, Limitations and caveats, More informationなどがある。現時点では、これに沿って登録された臨床研究は少数であるが、今後は増加することが見込まれる。

他方、欧州における登録情報は、EudraCT number, Sponsor protocol number, Start date, Sponsor name, Full title, Medical condition, Population age, Gender, Trial protocol, Trial resultsで構成されており、これら登録項目は一見するとWHOの規定よりも少ない。しかし、各登録試験情報にはTrial protocolの部分に外部リンクが記載され、必要に応じて詳細な研究計画書が入手可能となっている。

また、EUでも臨床試験結果の登録が開始されており、これに対応した登録項目が存する。この大項目は、Protocol information, Sponsor information, Applicant identification, IMP identification, Information on placebo, General information on the trial, Population of trial subjects, Investigator networks to be involved in the trial, Review by the competent authority or ethics committee in the country concerned, End of trialから成っている。

3. 試験登録数

臨床試験登録数の推移を表4に示す。なお、日本の臨床試験の登録数は、2015年3月31日現在で、UMIN, JAPIC, JMACCTの各々について16,785件、1,559件、210件である。

他方、米国ClinicalTrials.govには2010年9月時点で、

週当たり約330件の新規登録, 2000件のデータ修正があり, 加えて30件の試験結果の登録, 80件の結果修正がされている。なお, 150件のサンプルの分析では, 78件(52%)は2年以内に公表されており, 約20%が2つ以上の, 約5%が5つ以上のPrimary Outcomeを含んでいたと報告されている [18]。2015年3月31日現在で188,584件の臨床試験が登録されている。また, EU-CTRにおける2015年3月31日時点での試験登録数は25,500である。

臨床試験の登録に関しては, 多くの地域や国が制度を整えて来ているものの, その登録状況には大きな地域差があることが問題として指摘されている。例えば, アメリカ大陸の非英語圏で行われている臨床試験は登録が十分でないとの報告がある [9]。

V. 臨床試験登録情報の公開と利用

1. 登録情報の公開

臨床研究データ・試験結果が秘匿されてきた歴史は長く, 冒頭で述べたサリドマイド事件以降も多数の類例が見られる。例えば, 1990年代の甲状腺製剤シンスロイドに関する臨床試験においては, 他薬剤と効果が同程度であるという研究結果が秘匿された上, シンスロイドの優越性を示す結果のみを公表することが計画された。前者の研究結果の公表を主張するカリフォルニア大学の研究者と, 後者の研究結果のみを公表しようとする製薬会社の間で訴訟が起こされ, FDAの厳重な注意をうけた製薬会社が訴えを取り下げる結果となった [19]。

臨床研究のデータ・結果公開に向けた制度改革の一つの契機となった事件として, 2004年のニューヨーク州検事総長によるグラクソ・スミスクライン社の提訴が知られている。同社は若年層に対するパキシル(パロキセチン)の効果について複数の臨床研究結果を保有していたが, ポジティブな研究結果1つのみが公開され, 他のネガティブな研究結果や副作用情報は全て秘匿されていた。訴訟は, 効果の無い若年層に対しての投薬・販売で得た利益を返還するよう求め, 同社は250万ドルの解決金を支払うことに合意した。本薬の若年層への効果の乏しさは, 先行して英国で指摘されており, 同社は当然その事

実を把握していた。しかしながら同社は米国で有効性を訴える広告を行っており, 大きな社会的批判が起こった [20]。

これら事件を背景として, 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の声明発表, 臨床試験登録制度の発足, さらにICTRPの設立・公開が前述のように実現した。このように, 臨床試験の登録は, 試験(登録)情報・試験結果の公開と軌を一にして議論され制度化されて来た経緯がある。この過程では, 研究・開発情報の占有にかかる研究者・研究機関・企業の権利保護と, 情報公開による被験者保護, 研究・薬剤開発の公正確保, さらには医薬品の有効性・安全性の監視・保障という公的価値とのバランスが常に論点となった。

一般的に, 臨床試験情報の公開は, 臨床試験の関係者全てに潜在的な利益をもたらすと考えられている(表5) [21]。サーベイランスの効率化, 臨床研究の信頼性向上など従来考えられてきた利益に加え, 研究開発の振興, 医学教育への有用性など, 今後の情報公開・利用には改めて大きな期待が寄せられている。

各国・地域の臨床試験登録機関は, WHO/ICTRPの定める必須項目を中心に登録情報を公開し, 情報検索システムを整えることで利用者の利便性を図っている。WHOもまたICTRP Search Portalサイトにおいて, 保有する臨床試験情報データの一括検索を可能にしている。試験実施前の登録情報の公開に加え, さらなる臨床試験の透明性確保が図られ, 情報公開の範囲は徐々に拡大されつつある。

特に, 試験結果の登録・公開は, 各国で議論が進み, 制度化が試みられている事項である。米国における2012年の報告によれば, 臨床試験の終了後, 一年以内に結果が報告された割合は22%(163/738)であり, 報告義務のなかったものを考慮しても, 結果が報告された割合は多くない [22]。こうした実情を踏まえ, 米国保健省は2014年11月, 法令(FDAAA Section 801)に基づいて登録される臨床試験については, 有害事象を含め結果の報告ならびに公開を行うよう提言を行った [23]。法案は現在も審議中であるが, WHOの定める必須登録項目の範囲を超えた試験結果の公開が一部で開始されている。

欧州ではEudraCTが2013年, 結果の要約の公開を開始

表5 臨床試験情報の公開による関係者間の潜在的利益

| | 一般・患者 | 被験者 | 研究者 | 規制機関 | 依頼者 |
|---|-------|-----|-----|------|-----|
| 薬剤のリスクとベネフィットの正確な知識の普及, 臨床研究と製薬会社の公的信頼の向上 | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| 薬剤の安全性と有効性についてのサーベイランスの向上 | ○ | | ○ | ○ | |
| 新しい探索的研究のための臨床研究データの2次利用の促進 | ○ | | ○ | | ○ |
| 技術進歩の促進 | ○ | | ○ | | ○ |
| 患者, アドボカシーグループへの自身固有の医学的問題への教育の可能性 | ○ | | | | |
| 被験者の不確実なリスクへの暴露を回避 | | ○ | ○ | | |
| 臨床研究への参加による科学の進歩への寄与 | | ○ | ○ | | |
| 臨床研究の指揮・運営における作業の効率化 | | | ○ | | ○ |
| 研究開発の潜在的な解決の道筋に関する戦略的な決定支援 | | | ○ | | ○ |

した。しかし現時点においては、公開されている情報は試験の対象や年齢等の基本情報、臨床試験のプロトコルなどに限定されたものが大多数であり、試験結果に関しては未登録のものが多く、EUでは、臨床試験（データ、結果情報）の機密性と透明性（開示）のバランスについての議論が続いて結論が出ておらず、一律に臨床研究の詳細情報の公開を課す法令は設けられていない。結果的に、加盟国間における方針・制度の違いが大きくなっていることが指摘されている [24]。

日本ではJPRNへの登録情報は公開され、原登録3機関ならびに国立保健医療科学院のウェブサイトで情報検索が可能となっている。それぞれの機関で登録・公開する項目には多少の差があるが、主要評価項目、試験デザイン、実施責任組織などの情報は共通している。医薬品の治験については、副作用報告を含むデータ・試験結果がPMDAに提出されているが、これらは公開を前提とされておらず、一般公開に至っていない。

一方、臨床試験登録に関する国際製薬団体連合会 (IFPMA)、日本製薬工業協会の共同方針「治験情報の登録と開示に関する共同指針」では、試験結果の公開を努力義務とすることが表明されている [25]。なお、IFPMAはICTRPポータルなどが整備されたことにより、自サービスは役割を終えたとして、2015年4月、運用してきた登録情報の公開システムを廃止している [26]。

2. 登録情報の利用

臨床試験データを分析することで研究開発に関する動向を把握することが可能である。例えば、ClinicalTrials.gov の登録情報の分析により、新薬の臨床開発の第一歩であるFirst-in-Human (FIH) 試験実施国として、北米、欧州、東アジアの順で数多く実施されているという状況が明らかになった [27]。また、臨床試験の疾患対象疾患と試験数の分析は創薬が求められる分野での研究実施状況を明らかにする一助となり、政策提言にも応用可能である [28]。

臨床試験登録制度が設けられた大きな目的の一つは、公表バイアスの低減であった。臨床試験のデータ・結果の公開が進められることで、系統的レビュー (systematic review) やメタ解析 (meta-analysis) の実施が容易になり、これらを通じた複数研究結果の統合が図られることが期待される。アテローム血栓症に対し、抗血小板療法・抗凝固療法が有効であることを主張した Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) によるメタ解析では、Medline等による検索を基に何百という臨床試験の情報が収集された [29]。1 試験ごとにランダム化の方法や観察期間といった臨床試験の基本情報を収集する労苦を考えると、構造化された形で臨床試験(結果)の情報が簡便にダウンロードできるデータベースがこうした研究の実施に寄与する可能性は大きい。

VI. 最近の動向, 課題

米国では、製薬企業等の資金提供等についての透明性確保を目的として、医療保険改革法 (Sunshine Act) により、10ドル以上の対価移動があった製薬企業等は報告を義務付けられ、違反に対する罰則も規定されている。過度な規制導入は研究の萎縮などが懸念されるとの理由で、未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究、また医薬品・医療機器等の広告に用いられることが想定される臨床研究に限定してではあるが、こうした利益相反 (Conflict of Interest, COI) に関する情報の登録・公開が進められている。

また、臨床試験に関する登録・公開が進む中、臨床試験の透明性は高まったと評価される一方、臨床試験の質の向上が問題視されてきた [30]。すなわち、試験登録数とともに試験結果の公刊が増加し、方法論的に問題があるとされる臨床試験が実施されていること、また結果の公表についても科学性が十全でない事例が多々あることが明らかになってきた。

日本では2013年、研究不正にかかる事件が社会問題化し、これらを契機として臨床研究倫理指針の改訂や制度の在り方の検討が実施された [31]。ノバルティスファーマ社の高血圧症治療薬ディオバンの臨床研究におけるデータ不正操作は、研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から大きな問題となった。また、武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスに関する臨床研究においても、企業の不適正な臨床試験への関与、データ改ざんの疑い、誤解を招きかねない広告の実施が発覚した [32]。そのため、日本の臨床研究への信頼回復を目指して、「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」が設置された [33]。

翌2014年には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 [34]」が定められ、研究機関の長及び研究責任者等の責務、バンク・アーカイブ、研究に関する登録・公表、倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保、インフォームド・コンセント等、個人情報等、利益相反の管理、研究に関する試料・情報等の保管、モニタリング・監査等に関する規定が新設・改訂された。さらに、倫理審査委員会の評価も実施され、京都大学など9機関が質の高い審査を行うことができる倫理委員会として認定された [35]。加えて、多施設共同の特定臨床研究を行う場合に主導的な役割を果たす「臨床研究中核病院」の選定が開始されている [36]。

VII. おわりに

臨床試験登録の開始から10年間、臨床試験をめぐる状況は大きく変化した。日本では、臨床試験の登録制度に関する法的根拠が不完全であり、臨床研究情報の登録・公開に関しても、透明性の確保や倫理的配慮の担保を目指した制度化が未だ十全ではないと考えられる [37]。臨床試験登録の法的根拠の確立に加え、臨床研究（試験）

専門家の人材育成, 被験者ネットワークの構築, さらにこれらを支える情報公開制度の整備やコミュニケーションの促進は重要な課題である。

参考文献

- [1] Katz DG, Dutcher GA, Toigo TA, Bates R, Temple F, Cadden CG. The AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS): a decade of providing clinical trials information. *Public Health Rep.* 2002;117(2):123-130.
- [2] Clinicaltrials.gov. History, policies, and laws. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>. (accessed 2015-07-10)
- [3] The European Medicines Agency has launched a new version of the European Clinical Trials Database (EudraCT). <https://eudract.ema.europa.eu/> (accessed 2015-07-10)
- [4] Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet.* 2004; 363:1413-1414.
- [5] 中山健夫, 津谷喜一郎, 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. 東京: ライフサイエンス出版; 2008.
- [6] International Committee of Medical Journal Editors. Clinical Trial Registration. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html> (accessed 2015-07-10)
- [7] 津谷喜一郎, 菊田健太郎. 「臨床試験登録に関するオタワ声明」の背景・内容・今後. *薬理と治療.* 2005;33(6):553-555.
- [8] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (世界製薬工業協会連盟). <http://www.ifpma.org/News/NewsReleaseDetail.aspx?nID=2205> (accessed 2015-07-10)
- [9] Krleža-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. *Pan American Journal of Public Health.* 2011;30(1):87-96.
- [10] 松葉尚子, 津谷喜一郎. 「WHO技術諮問会議・臨床試験の登録基準」参加報告. *薬理と治療.* 2005; 33(6):560-566.
- [11] UMIN臨床試験登録システム. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/> (accessed 2015-07-10)
- [12] 木内貴弘, 津谷喜一郎. 世界のなかの日本の臨床試験登録公開システム設立へ: UMIN 臨床試験登録システム (UMINCTR) 2005年4月からサービス開始. *臨床薬理.* 2004;35(6):313-314.
- [13] 財団法人日本医薬情報センター (JAPIC). 臨床試験登録・公開システム. http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>) (accessed 2015-07-10)
- [14] 日本医師会治験促進センター. 臨床試験登録システム. <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/> (accessed 2015-07-10)
- [15] 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 (Japan Primary Registries Networkの認定について) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html> (accessed 2015-07-10)
- [16] US NLM/ Clinicaltrials.gov. Why should I register and submit results? <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/background> (accessed 2015-07-10)
- [17] Clinical Trial Regulation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df (accessed 2015-07-10)
- [18] Deborah A. Zarin, Tony Tse, Rebecca J. Williams, Robert M. Califf, Nicholas C. Ide. The ClinicalTrials.gov results database — Update and key issues. *N Engl J Med.* 2011;364(9):852-860.
- [19] 光石忠敬. 厚生科学審議会科学技術部会「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」への意見(2): 臨床研究倫理指針の基本的問題: 倫理審査委員会, 代行判断, 研究結果公表など. *臨床評価.* 2008;35(3):689-698.
- [20] David Teather D, Boseley S. Glaxo faces drug fraud lawsuit: Firm accused of keeping back negative trial results. *The Guardian.* 2004. <http://www.theguardian.com/business/2004/jun/03/mentalhealth.medicinandhealth> (accessed 2015-07-10)
- [21] Mello MM, Francer JK, Wilenzick M, Teden P, Bierer BE, Barnes M. Preparing for responsible sharing of clinical trial data. *N Engl J Med* 2013; 369: 1651-1658 *N Engl J Med.* 2013;369:1651-1658.
- [22] Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ.* 2012; 344:d7373.
- [23] FDAAA 801 Requirements. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa> (accessed 2015-07-10)
- [24] Clinical Data and Disclosure Policies: The European Union, Member States, and International Best Practices. <http://www.theglobalipcenter.com/clinical-data-and-disclosure-policies-the-european-union-member-states-and-international-best-practices/> (accessed 2015-07-10)
- [25] 日本製薬工業協会. 治験情報の登録と開示に関する

- る共同指針. <http://www.jpma.or.jp/about/basis/rinsyo/shishin09.html> (accessed 2015-07-10)
- [26] IFPMA Clinical Trials Portal discontinued, visitors being re-directed to the WHO International Clinical Trials Registry Platform. <http://www.ifpma.org/ethics/clinical-trials-disclosure.html> (accessed 2015-07-10)
- [27] 小林和道. First-in-Human 試験実施国に関する調査：新薬開発の第一歩はどの国が選ばれているのか. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013;44(1):54-56. <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-43.pdf> (accessed 2015-07-10)
- [28] Viergever RF, Terry RE, Karam G. Use of data from registered clinical trials to identify gaps in health research and development. Bull World Health Organization. 2013;91:416-425C. doi:<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.114454>
- [29] ライフサイエンス出版. 抗血栓療法トライアルデータベース. http://att.ebm-library.jp/guide/guide_a01.html (accessed 2015-07-10)
- [30] Marin Dos Santos DH, Atallah AN. FDAAA legislation is working, but methodological flaws undermine the reliability of clinical trials: a cross-sectional study. Peer J. 2015;3:e1015.
- [31] 日本医師会治験推進センター. 臨床研究・治験をめぐる最近の動向. <http://www.jmacct.med.or.jp/about/h26/files/actNWF1-1.pdf> (accessed 2015-07-10)
- [32] 厚生労働省. 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=148236> (accessed 2015-07-10)
- [33] 厚生労働省. 臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000068409.pdf> (accessed 2015-07-10)
- [34] 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/> (accessed 2015-07-10)
- [35] 厚生労働省. 平成26年度倫理審査委員会認定制度構築事業. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/> (accessed 2015-07-10)
- [36] 厚生労働省. 治験中核病院・拠点医療機関一覧. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/08.html#tyukaku> (accessed 2015-07-10)
- [37] 星順子, 藤井仁, 高崎可奈子, 安増孝太, 藤吉俊夫, 佐藤元. 日本の臨床研究・治験にかかる情報提供－米国, 欧州との比較. 臨床評価. 2014;42(1):119-126.