

特集：臨床試験・治験の登録制度と情報の公開・利用

<総説>

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) と臨床試験登録：
歴史、現状、展望と課題

木内貴弘, 岡田昌史, 奥原剛, 加藤美生, 石川ひろの

東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 研究センター

UMIN clinical trial registry:
History, current status, and future perspectives

Takahiro KIUCHI, Masafumi OKADA, Tsuyoshi OKUHARA, Mio KATO, Hirono ISHIKAWA

University Hospital Medical Information Network (UMIN) Center, The University of Tokyo

抄録

2004年9月, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) 傘下の学術雑誌有志による臨床試験登録の必須化を求める声明によって, 多くの日本国内の医学研究者から, 日本国内に日本語の取り扱いができる臨床試験登録サイトの構築を行うことが, 要望された. このため, 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) では, 2005年6月1日より, 日本初の臨床試験登録システムとして, UMIN臨床試験登録システム (UMIN CTR=UMIN Clinical Trial Registry) を運用開始した. データ項目や運用法は, ICMJE声明の提唱する基準を満たすように設計され, UMIN CTRは, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) の認定を得た5つのサイトに含まれた. 日本を主体としながらも, 世界中からの臨床試験登録を集める国際的なサイトとして認知されてきた. UMIN CTRはWHOの定めた必須項目をすべて含んでおり, JPRN (Japan Primary Registry Network) を介して, WHOの全世界臨床試験ポータルサイトへのデータ提供も行っている. 登録件数は年々増大して, 合計で1万7千件以上にいたっている.

2013年11月には, 匿名化した個別症例の生データを臨床試験登録データに追加できる症例データレポジトリの運用が開始された. これによって, 臨床データの散逸防止と長期保存が可能になること, 相互チェック・査察のための臨床研究データの質の担保ができること, そして, 論文で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソースとしての活用が可能となった.

現行の問題点としては, 実施責任組織, 研究費提供元, 病名のためのマスターがなく, 文字列入力となっている点が挙げられる. 実施責任組織と研究費提供元については, 現在, マスターと関連するシステムの改造が実施されており, 2015年度中の実現が予定されている. 病名については, 改善の目途がたっていない.

臨床試験登録情報の内容と形式については, CDISCにおいて, 標準化の作業が進められている. CDISCによる標準化の完成度の向上を待って, CDISC標準によるデータの受け入れと取り出しができるようになることが望まれる.

連絡先: 木内貴弘

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1

7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8654, Japan.

Tel: 03-5800-6549

Fax: 03-5689-0726

E-mail: tak-kiuchi@umin.ac.jp

[平成27年7月7日受理]

キーワード: 臨床試験登録, インターネット, 臨床研究, レポジトリ

Abstract

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) published a statement in September 2004 making clinical trial registration obligatory for paper submission to its journals. Because of this, many Japanese medical researchers wished to establish a clinical trial registry, where Japanese data entry can be made using Japanese instructions. Thus, the University hospital Medical Information Network (UMIN) created and began operating the first clinical trial site in Japan, the UMIN Clinical Trial Registry (CTR), in June 2005. UMIN CTR was designed to accommodate data items and operation methods designated by ICMJE, and it became one of the five ICMJE-accredited clinical trial sites in the world and was recognized as an international clinical trial registry site for world researchers. UMIN CTR also accommodates data items designated by the World Health Organization (WHO), and it sends its clinical trial information to the worldwide clinical trials portal site, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), operated by WHO via Japan Primary Registry Network (JPRN). The number of clinical trials registered to UMIN CTR has been increasing and is now more than 17,000. In Japan, UMIN CTR is a de facto standard site for registration of academic, nonprofit clinical trials.

In November 2013, UMIN Individual Case Data Repository (ICDR) function was added to other clinical trial registry functions. Anonymous individual case data of each clinical trial can be deposited with ICDR. Accordingly, ICDR enables the following: (1) long term preservation of anonymous clinical trials data, (2) quality management of clinical data for check and inspection, and (3) reuse of data for other statistical analyses than those done in the original research.

As for sponsors, funding sources, and clinical conditions for clinical trial registration items, no master nomenclature databases are used to dissolve variations of string expressions. We are currently preparing master nomenclature databases for sponsors and funding sources and will complete them in fiscal year 2015. We have currently no plan to prepare a master nomenclature database for clinical conditions.

Clinical Data Interchange Standard Consortium (CDISC) standardizes the content and format of clinical trial registration data. In the future, it would be desirable for UMIN CTR to deal with CDISC-based clinical trial registration data.

keywords: clinical trial registration, the Internet, clinical research, repository

(accepted for publication, 7th July 2015)

I. はじめに

1990年代頃より, 臨床試験の計画概要を第三者機関に事前登録・公開(臨床試験登録)することの必要性・重要性について議論が行われてきた。海外では ClinicalTrials.gov をはじめ, いくつかのサイトが構築・運用されてきたが, 海外でも, 臨床試験登録が一般化するという状況には至っていなかった [1]。日本には登録サイトすら存在しなかった。その背景には臨床試験登録をした研究者に積極的なメリットがない他, デメリットとして, アイディア盗用や知的財産権の問題があることが挙げられる。

臨床試験登録を積極的に推進するために, 2004年9月になって, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) 傘下の学術雑誌有志による声明がだされ, 当該の雑誌については, 最初の被験者の組み入れ前に, 主要評価項目, 目標症例数等の研究計画の概要の登録を行っていない場合には, 論文の投稿そのものを受け付けられない方針が打ち出された [2]。これにともない, 日本の研究者の便宜のために日本国内に日本語の取り扱い

ができる臨床試験登録サイトを構築することが多くの研究者から要望された。このため, 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) は, 2005年6月1日より, 日本初の臨床試験登録システムとして, UMIN臨床試験登録システム (UMIN CTR=UMIN Clinical Trial Registry) を運用開始した [3]。UMIN CTRは, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) の認定を得た5つのサイトに選ばれ [4], 日本を主体としながら, 世界中からの臨床試験登録を集める国際的なサイトとして認知されてきた。アカデミア主導の臨床試験を主たる対象として, 2015年6月には1万7千例以上の臨床試験が登録されている。本稿では, その経緯, 現況, 今後の課題について解説を行う。

II. UMIN CTRの経緯と現状

1. UMIN CTR開発の経緯

2004年10月のUMIN協議会幹事会でUMIN CTR開発が決議され, UMIN CTR開発WGの結成, 仕様策定・設計の開始がなされた。UMIN CTRシステム開発WGメン

バーは、下記のとおりである。

内田英二 (昭和大学第二薬理学教授)
大橋靖雄 (東京大学医学系研究科生物統計学教授)
津谷喜一郎 (東京大学薬学系研究科医薬経済学客員教授)
木内貴弘 (東京大学医学部附属病院UMINセンター教授)
松葉尚子 (東京大学医学部附属病院UMINセンター助手)

前述のとおり、ICMJE声明にもとづいて開発が行われたため、UMIN CTRは、ICMJE声明による事前登録の下記の要件を満たすものとして構想された。

- 1) 無料で一般公開
- 2) すべての登録希望者が登録可能 (治験含む)
- 3) 非営利機関による運用
- 4) 登録情報の妥当性の保証手段の提供
- 5) 電子的に検索可能
- 6) 下記の項目を含む

ユニークな臨床試験識別子, 介入と比較の内容, 研究仮説, 主要・副次評価項目, 適格基準, 主要な期日, 目標症例数, 研究費提供者, 研究代表者の連絡先

2005年2月, UMIN CTR説明会が開催されるとともに, インターネットで仕様案が公開され, パブリックオピニオンの公募が行なわれた。5施設より53件のパブリックオピニオンが寄せられ, これに基づいて仕様書の変更がなされた。3月には, ソフトウェアの仕様が確定・コーディングが開始された。5月にはUMIN CTR (Ver. 1.0) 試験稼動が開始され, 6月1日にUMIN CTR (Ver. 1.0) 実稼動を開始した。6月14日に記者会見を行い, NHKや主要新聞紙に掲載される等, 大きな反響を得た。その後, ICMJEの基準を満たす登録サイトとして, ICMJEから正式に認められた。またWHOのInternational Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) へは, Japan Primary Register Network (JPRN) を介して, データの提供を行っている。

2. UMIN CTRの仕様・運用方針等

UMIN CTRは, インターネットを用いて, 臨床試験の登録・閲覧が可能であり, その利用料は登録・閲覧とも無料である [3]。登録対象の臨床試験は, 主としてアカデミックな臨床試験を対象としている。登録に必要なデータ項目は, 1) ICMJEの声明に準拠したデータ項目, 2) 臨床試験デザインの教育を目的としたデータ項目, 3) 既存の臨床試験登録システムとの連携を考慮して設定がなされている。言語は, 英語が必須で日本語がオプションとなっている。具体的な変数名及び変数型を表に示す。日本で行われている臨床試験については, 通常日本語と英語両方で情報掲載が行われているが, 海外からの登録の場合には, 英語のみの登録も可能となっている。UMIN CTRの運用方針等を下記に示す。

(1) 臨床試験情報の登録

対象試験: すべての臨床試験 (治験を含む)
登録できる人: 臨床試験を行うものすべて (営利企業, 海外も含む)
登録料: 無料
登録期限: 事前 (最初の被験者の組み入れ前まで)
登録を要請するが, 事後登録も可とする

(2) 臨床試験情報の検索・閲覧

対象試験: 本登録 (= 公表された) 臨床試験情報
検索・閲覧できる人: 世界中のすべての人 (一般公開)
検索・閲覧料: 無料
情報更新
定期的に情報の更新を要請 (試験終了後の結果を含む)
試験終了後の結果公開を要請

以下にUMIN CTRの使い方を画面の図で示す。図1はUMIN CTRのトップページである。トップページで、「臨床試験の検索」をクリックすることによって、図2の試験情報の検索画面が表示される。図2から、臨床試験情報の検索が可能である。トップページから、「登録・公開された全臨床試験の一覧」をクリックすることによって、図3の試験情報の一覧を表示できる。これは、図2の試験情報の検索を行った結果と同様の形式となっている。各臨床試験情報で「閲覧」をクリックすると、図4のように個別の臨床試験登録情報の一覧閲覧表示がなされる。図3で「履歴」をクリックすると図5のようにUMIN CTR更新情報の履歴が表示される。これによって、登録後になされたすべての更新の内容を確認することができる。

3. UMIN症例データレポジトリ (UMIN ICDR= Individual Case Data Repository)

UMIN CTRの追加機能として実装されたシステムであり (図6), このため, UMIN症例データレポジトリを利用するためには, 該当の臨床試験がUMIN CTRに既に登録されている必要がある。

UMIN症例データレポジトリは, 研究者が自ら実施した臨床試験症例のオリジナルデータセットを匿名化の上, 研究者自身の同意のもとにUMINサーバに保管し, UMINがその内容を第三者に担保するものである。UMIN症例データレポジトリへの症例のオリジナルデータセット登録により, UMINセンターのバックアップやセキュリティ体制のもとでデータが保管されるため, 臨床試験データの散逸防止と長期保存が可能となる。また, モニターリング, 査察の際に第三者コピーを提供する機能をもつことにより, 臨床試験データの質の担保につながる事が期待される。さらに, 二次統計解析のためのデータへのアクセスが向上することにより, 論文

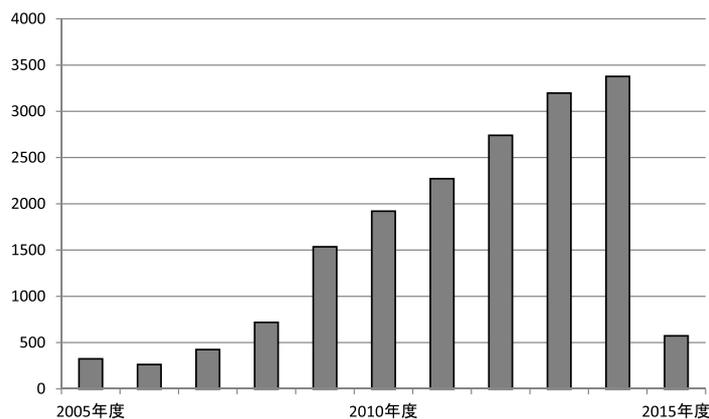


図7 年度別臨床試験登録件数 (2015年度は、5月13日までの件数)

で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソースとしての活用が可能となる。海外には、米国医薬食品局 (FDA=Food and Drug Administration) が治験の電子申請データ用に構築した症例データレポジトリや米国NIH (National Institutes of Health) が自ら研究費を出している臨床試験に対して症例データレポジトリを構築した例はあるが、すべての研究者が活用できる症例データレポジトリの提供は、世界初である。2013年11月28日に第1例目として、「ピタバスタチンの耐糖能異常者に対する糖尿病発症予防試験 (J-PREDICT=Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance)」(責任研究者: 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授) の匿名化された全症例データが症例データレポジトリに登録された。その後、2015年6月末までに、42件(合計43件)の臨床試験匿名化個別症例データの登録が行われており、活用がはじまっている。

4. 利用状況等

UMIN CTRは、日本国内では唯一のICMJEの正式認定サイトでもあり、内外の学術雑誌の投稿規程で臨床試験登録サイトとして直接指定されることも多い。このため、日本におけるアカデミア主導の臨床試験は、ほぼUMIN CTRに登録されており、デファクトスタンダードになっている。治験と異なり、アカデミア主導の臨床試験については、実施の状況を把握する手段が臨床試験登録以外にはないため、重要な役割を果たしている。年度別の登録件数を図7に示す。過去に登録された臨床試験の状況について分析した研究論文も公表されている[5]。

III. 今後の展望と課題

臨床試験登録は、国の倫理指針での規定や内外の医学雑誌への投稿規程によって、実施が事実上義務付けられており、現在UMIN CTRへの登録は急速に拡大している。今後は、数年のうちに普及が十分に進んで、各年度の登

録数がほぼ一定となることが見込まれる。

UMIN CTRの現行の問題点としては、実施責任組織、研究費提供元、病名のためのマスターがなく、自由文文字列入力となっている点が挙げられる。例えば、東京大学については、「東京大学」、「東大」、「東京大」等の異なった文字列で入力されている場合があり、標準化されていない。実施責任組織と研究費提供元については、現在マスターを参照するためのシステムの改造が実施されており、2015年度中の完成が予定されている。

病名については、同じ疾患や類縁疾患で集計ができない場合がほとんどである。たとえば、「肝臓がん」、「肝臓」はどちらもICDコードC22.0であるが、同一の疾患を指すにもかかわらず同一疾患として機械的に集計することは困難である。また虚血性心疾患 (I20-I25) には、急性心筋梗塞 (I21)、狭心症 (I20)、前壁の急性心筋梗塞 (I21.0) などがふくまれるが、これらを類縁疾患として機械的に集計することは自由文文字列入力のもとでは困難である。病名については、解決のための計画は現在のところまだない。

臨床試験登録情報の内容と形式については、CDISCにおいて、標準化の作業が進められている[6]。CDISCによる標準化の完成度の向上を待って、CDISC標準によるデータの受け入れと取り出しができるようになることが望まれる。

文献

- [1] 金子善博, 津谷喜一郎. ランダム化比較試験の登録に関するロンドン会議. 臨床評価. 2000;27(3):491-501.
- [2] DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA. 2004; 292(11):1363-1364.
- [3] UMIN臨床試験登録システムホームページ. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> (accessed 2015-6-30)

- [4] Clinical Trials Registration FAQ (ICMJE). <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/> (accessed 2015-6-30)
- [5] Tang W, Fukuzawa M, Ishikawa H, Tsutani K, Kiuchi T. Review of the registration of clinical trials in UMIN-CTR from 2 June 2005 to 1 June 2010 - focus on Japan domestic academic trials. *Trials*. 2013;14:333.
- [6] CDISC Protocol Representation Model v1. <http://www.cdisc.org/protocol> (accessed 2015-06-30)