

特集：臨床試験・治験の登録制度と情報の公開・利用

<総説>

日本医師会治験推進センターと臨床試験登録：歴史，現状，展望と課題

山本学，若井修治，伊藤真由美，奥山正隆，月岡稔

日本医師会治験促進センター

Center for clinical trials, Japan Medical Association and clinical trial registration: History, present situation, prospects and challenges

Manabu YAMAMOTO, Syuji WAKAI, Mayumi ITO, Masataka OKUYAMA, Minoru TSUKIOKA

Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

抄録

公益社団法人日本医師会治験促進センターは治験等の「透明性の向上」を目指す「治験情報の登録と開示」を支援するため臨床試験登録システムの運営を平成17年より行っており，医師主導治験について特に力を入れて登録と開示の支援を行っている。

当該システムの運営にあたっては，登録の促進，質の高い情報の蓄積，また維持更新を行うため運用手順・ルール，各種資料の整備を実施し，これまでの運営時に蓄積した情報を基に今後の課題について洗い出し・検討を行うこととした。

キーワード：医師主導治験，臨床試験，治験，透明性の向上

Abstract

Clinical trial registration system was established in 2005 in order to support the “greater transparency”. Clinical trial registration system are particularly focused on support of investigator initiated clinical trials. We consider the challenges for the future as reference to the accumulated information.

keywords: investigator initiated clinical trials, clinical trial, increasing transparency

(accepted for publication, 9th July 2015)

I. はじめに

公益社団法人日本医師会治験促進センター [1]（以下「治験促進センター」とする）では，治験の「透明性の向上」を目指し，「治験情報の登録と開示」を支援するため平成17年12月25日より臨床試験登録システム [2]（Clinical Trials Registry）（以下「CTR」とする）の運営

を開始し，平成20年10月16日よりWHOが認めるJapan Primary Registries Network [3]（以下「JPRN」とする）を構成するデータベースの1つに認定されている。また，International Committee of Medical Journal Editors [4]（以下「ICMJE」）への論文投稿規定を満たすデータベースである。

JPRN [3] の中でも治験促進センター [1] は，いわゆる

連絡先：山本学

〒113-0021 東京都文京区本駒込2-28-8 文京グリーンコート17階

Bunkyo Green Court office, 17th Flr., 2-28-8, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0021, Japan.

Tel: 03-5319-3781

E-mail: yamamoto@jmacct.med.or.jp

[平成27年7月9日受理]

照)に則り担当者が登録内容の確認を行っている。試験情報の公開は原則2営業日以内、お問い合わせへの回答は5営業日以内に行うための手順が整っている。登録内容を確認するチェックシート(表2登録内容確認用チェックシート参照)を用い、試験毎に入力された内容のチェックを行い、チェック基準を満たした試験のみ公開を行う。(臨床試験登録業務マニュアル「新規登録試験の確認」参照)

臨床試験業務マニュアル(運用要員用)

・臨床試験業務マニュアル(抜粋)

新規登録試験の確認

入力完了の連絡メールの受信

登録者への照会と修正依頼

修正内容の確認

3. 試験情報の質の維持・向上

登録された試験情報に、不備・矛盾がないように内部チェックシートを改良し、ヒューマンエラー防止のため担当者を増員し、複数担当者制とすることで、試験情報の質の維持と向上を図る。手順として3名の人員で試験情報のステータスが「試験終了」となっている試験を対象にデータを抽出し、内31試験を対象に下記の手順で試験結果の公開に関するフォローを行う。

・試験結果の入力ガイドを作成(表3 試験結果入力

表2 登録内容確認用チェックシート(抜粋)

大項目	小項目	必須	確認事項	入力有	入力無	N/A	要確認
14. 選択／除外基準	1. 年齢下限	☑	1. 年齢と単位または「制限なし」が選択されている。	☐	☐	☐	☐
	2. 年齢上限	☑	1. 年齢と単位または「制限なし」が選択されている。	☐	☐	—	☐
	3. 性別	☑	1. いずれかが選択されている。	☐	☐	—	☐
	4. 健常被験者の組入れ	☑	1. いずれかが選択されている。	☐	☐	—	☐
	5. 選択基準	☑	1. 選択基準が入力されている。 2. 英語の内容が日本語の内容と一致している。	☐	☐	—	☐
	6. 除外基準	☑	1. 除外基準が入力されている。 2. 英訳の内容が日本語の内容と一致している。	☐	☐	—	☐
15. 試験の進捗状況	1. 募集状況	☑	1. いずれかが選択されている。	☐	☐	—	☐
	2. 試験の進捗	☑	1. いずれかが選択されている。	☐	☐	—	☐
	3. 中止・休止の理由		1. 試験が中止または休止となった場合、理由が入力されている。 (試験の進捗が「試験中止」または「試験休止」の場合は、入力必須) 2. 英訳の内容が日本語の内容と一致している。	☐	☐	☐	☐
16. の実施国参加者募集	1. 国名	☑	1. いずれかが選択されている。	☐	☐	—	☐

表3 試験結果入力ガイド(抜粋)

【試験結果の公開】Publication of Study Results	
試験結果の公開状況 Are the results published?	以下にご記載頂ける場合は「公表されている」を選択してください。
治験の全般的なデザイン評価 及び計画…記述	全体的な試験の計画とデザインについて1000文字以内でご記載ください。
有効性の結論	有効性に関する重要な結論を1000文字以内でご記載ください。 規定文字数を超過してしまう場合は下記「結果の開示先」をご利用ください。 有効性の結論は、主たるエンドポイント、副次的なエンドポイント、あらかじめ特定した統計手法及びそれ以外の統計手法、並びに探索的解析の結果についての考察などを含めてください。
Efficacy conclusions	有効性の結論の英訳を2000文字以内でご記載ください。
安全性の結論	安全性についての結論を1000文字以内でご記載ください。 規定文字数を超過してしまう場合は下記「結果の開示先」をご利用ください。 安全性の結論は全般的な安全性評価は、用量変更や併用療法を必要とした事象、重篤な有害事象、投与中止に至らした事象及び死亡に特別の注意を払いながら概説してください。
Safety conclusions	安全性の結論の英訳を2000文字以内でご記載ください。
考察と全般的結論	「有効性の結論」および「安全性の結論」を交えた全般的な結論を1000文字以内でご記載ください。 規定文字数を超過してしまう場合は下記「結果の開示先」をご利用ください。考察と全般的結論は有効性と安全性の結果及びリスク・ベネフィットとの関係を考察してください。
Discussion and overall conclusions	考察と全般的結論の英訳を2000文字以内でご記載ください。
結果の開示先 Results links	研究結果がホームページなどで公開されている場合、そのURLをご記載頂くことも可能です。 またPDFなどのファイルにまとめられている場合でも、PDFファイルをそのまま添付して頂くことも可能です。

ガイド（抜粋）を参照）

- ・電子メールを利用し、対象利用者に試験結果の入力ガイドを送付
- ・対応方法の説明、代理入力を希望された利用者からの資料受領

4. 試験結果の登録推進

「有効性の結論」や「安全性の結論」といった試験結果が臨床試験登録システムに掲載されていない登録者を対象に連絡を取り、対応方法の説明を行い、結果公開数の増加を図る。

5. 質の高い情報の維持

登録情報を最新の状態に保つため、半年に一度試験登録者へ向けて更新アナウンスを行う。更新内容についても登録時のチェック機能と同様にチェック基準を満たした試験のみ公開を行う。（臨床試験登録業務マニュアル「更新内容の確認」参照）

臨床試験業務マニュアル（運用要員用）

- ・臨床試験登録業務マニュアル（抜粋）

更新内容の確認

登録内容更新の連絡メールの受信

更新内容の確認

修正内容確認後の登録者への連絡

更新後の修正内容の記録 等

6. 利便性向上の取り組み

海外からの閲覧の促進、検索率の向上をとして、平成25年12月より登録試験の英語情報を抜粋し、治験推進センター Web サイト [1] 上に掲載することで、各種サーチエンジンからの検索率を向上させ、結果として詳細な情報を求めるユーザーに対し表示させ易くすることで、CTR [2] への誘導を行う。

サーチエンジンはWebサイトへアクセスするための主要な手段として、今日では大きな位置を占めるに至っており、検索エンジンの検索結果（SERP: Search Engine Result Page）で、より上位に表示されれば、最大限のアクセスを獲得することが期待できる。今回は主要な検索エンジンの検索アルゴリズムに対する最適化を図り、よりアクセスを稼ごうとする、検索エンジン最適化 [10]（SEO: Search Engine Optimization）の一環として英語のサイトの充実を図る。

結果の確認手段としてCTR [2] へのアクセスログの解析を行った。

CTR [2] を公開するWebサーバへの利用者の動作記録（アクセスログ）を解析することにより、アクセス元の大まかな地域（アクセス元のIP）、アクセス元のドメイン名、アクセスされた日付と時刻、アクセスされたファイル名、どこのページを見た後にやってきたのか（リン

ク元のページのURL）、どのような検索ワードで検索を行ったのか、訪問者のWebブラウザ名やOS名、処理にかかった時間、受信バイト数、送信バイト数、サービス状態コード等を一定期間ごとに集計し、確認を行った。

III. 結果

活動結果は以下の通り。

1. CTR [2] への登録促進の効果

試験登録者向けに入力ガイドを公開した効果として、試験結果の公開数の増加が見られ、WHOに送付される必須項目 [11] への入力漏れも減少した。

2. 質の高い情報の蓄積・維持の効果

登録内容確認用チェックシートを使用し、登録情報のチェックを行うことにより、公開される情報の質を常に維持できた。

3. 試験情報の質の維持・向上の効果

取り組みの効果として、試験結果の公開数の増加が見られた。

運用手順を見直し、登録情報の精査を行った結果、試験完了となっている試験の内、7試験について試験結果の未掲載が発見された。

4. 試験結果の登録推進の効果

研究者に対し試験結果の公開作業のフォローしたことと平成26年2月現在、結果の公表ができる試験はすべて公開された。

また今回の作業により運用手順の新たな改善点も発見され、見直しを行った。

○改善点

- ・試験情報更新時、試験の進捗が「試験終了」に変更された際は、試験結果の登録が行われているかを確認し、結果を公表できるかの確認・登録依頼を行うことで結果の公表漏れを防ぐ。

5. 質の高い情報の維持の効果

定期的に試験情報の更新を依頼することで、登録情報を最新の状態で維持した。

リマインダーメールと試験情報の更新数

平成24年（1月～12月）

リマインダー件数（延べ）：140件

更新数（延べ）：48件

平成25年（1月～12月）

リマインダー件数（延べ）：185件

更新数（延べ）：72件

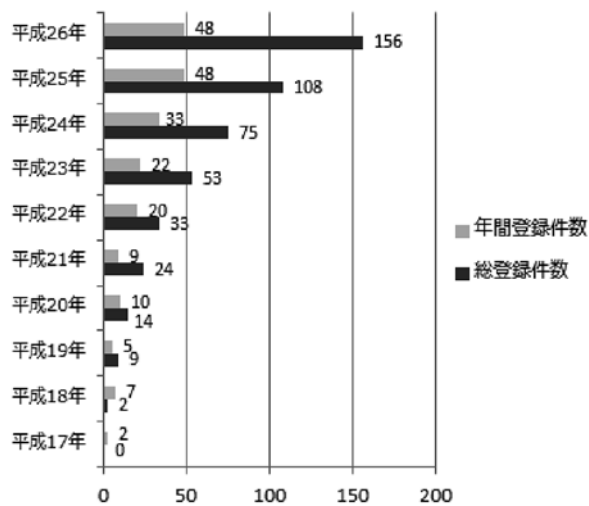


図2 年間登録件数の推移

平成26年（1月～12月）

リマインダー件数（延べ）：250件

更新数（延べ）：143件

6. 利便性向上の取り組みの効果

平成25年12月より治験促進センターオフィシャルサイト [1] にCTR [2] に登録されている試験の英語情報（抜粋）を定期的に掲載している。

閲覧数の増加といった結果には現在結びついていないが、海外からのアクセスが確認されており、今後、積極的に周知活動を行うことで、閲覧数を伸ばし、海外からの閲覧・検索の促進につながる可能性があるかと推察される。

7. 全体登録数の推移

全登録数：平成27年6月18日現在215試験（図2を参照）

内訳

医薬品／医療機器（介入を伴う）164件

上記以外 51件

IV. 考察

登録件数は平成25年まで年々増加しており、平成26年度の登録件数も前年と同じ数値となった。これはCTR [2] への登録促進活動や複数担当者制等の運用改善を行い、情報の質の向上や、問合せ等への迅速な対応が行われたことが要因となり、試験登録者に対してCTR [2] の知名度及び利用価値が高まったと考えられる。

CTR [2] へのアクセスはログ上では、月間約1万2千回以上の閲覧があり、周知活動は一定の効果がみられた。今後、より一層の周知活動を行う上で、以下の点が課題と考えられる。

試験登録者に関する課題

登録システムの明確化：JPRN [3] として3システム存在することについての整理

- ・JPRN [3] として3システム存在するため試験登録者がどのサイトへ登録すれば良いかが分かりにくい
- ・複数システムへの登録の問い合わせおよび登録項目に差異がある

一般の利用者に関する課題

- ・一般の方向けに周知徹底がなされていないためCTR [2] の利用方法が知られていない
- ・専門用語が多く、一般の方が容易に理解できない記述が見受けられる

V. 結論

治験促進センター [1] では今後、継続した一般利用者の利用促進として以下の対策を適宜実施する。

- 1）一般的なサーチエンジン（Google, Yahoo）を利用して疾患名や薬剤、研究者名などをキーワードに目的とする臨床試験情報へたどり着きやすくする
- 2）一般の方の理解が深まるような専門用語の解説の充実

上記の内容により、一般の利用者の方の利用促進を行い、臨床試験情報を活用してもらうことが重要と考えている。

謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構研究費 [12]*により実施しております。

*平成15年度～平成26年度は厚生労働科学研究費補助金 [13]

文献

- [1] 公益社団法人日本医師会治験促進センター. <http://www.jmacct.med.or.jp/> (accessed 2015-07-01)
- [2] 臨床試験登録システム. <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/> (accessed 2015-07-01)
- [3] 厚生労働省医政局研究開発振興課. 2008.10.17. 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 2015-06-30)
- [4] ICMJE. <http://www.icmje.org/> (accessed 2015-07-01)
- [5] Food and Drug Administration. 2007年FDA改正法（Food and Drug Administration Amendments Act of 2007）成立に伴う米国における臨床試験登録および結果開示への影響. <https://dbcentre3.jmacct.med.>

- or.jp/JMACTR/App/JMACCT/Sources/FDAAA2007.pdf (accessed 2015-06-30)
- [6] World Health Organization. 2005.04.25. WHO Technical Consultation on Clinical Trials Registration Standards. http://www.who.int/ictrp/news/ictrp_meeting_april2005_conclusions.pdf (accessed 2015-06-30)
- [7] WORLD MEDICAL ASSOCIATION. ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）. <http://www.med.or.jp/wma/helsinki.html> (accessed 2015-07-01)
- [8] 治験促進センターパンフレット. <https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/webdesk/mt/keihatsu2012/Entry.aspx> (accessed 2015-07-01)
- [9] 試験登録者向けガイド. <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACCT/Sources/manual.pdf> (accessed 2015-07-01)
- [10] Google. Google検索エンジン最適化スターターガイド. <http://static.googleusercontent.com/media/www.google.co.jp/ja/jp/intl/ja/webmasters/docs/search-engine-optimization-starter-guide-ja.pdf> (accessed 2015-07-01)
- [11] 臨床試験登録システム登録項目マトリックス表. 2013.04.01. https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACCT/Sources/ctr_item_matrix.pdf (accessed 2015-06-30)
- [12] 厚生労働省大臣官房厚生科学課. 平成27年度 日本医療研究開発機構研究費公募要領 2014.12.11. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokin-koubo-h27/index2.html> (accessed 2015-07-01)
- [13] 厚生労働省大臣官房厚生科学課. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金公募要項. 2013.11.11. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokin-koubo-h26/> (accessed 2015-07-01)