保健医療科学　2020　Vol.69 No.3 p.234－242

特集：医療の技術革新と科学的根拠の確立に向けて
—臨床研究と EBM 推進にかかる国内外の動向—

＜総説＞

国際臨床試験（研究）登録プラットフォームにおける登録項目
—WHO-ICTRP の動向—

土井麻理子，湯川慶子，佐藤元

国立保健医療科学院政策技術評価研究部

Requirements of clinical trial registration for the WHO-ICTRP: Current policy and future agendas

DOI Mariko, YUKAWA Keiko, SATO Hajime

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

抄録

臨床試験登録は臨床試験のバイアスを防ぎ，臨床試験の科学性と倫理性を担保するため事前に試験を登録し一般公開する制度である．臨床試験が登録されることにより，試験の質が担保され，臨床試験から得られた結果を適切な医療や公衆衛生のエビデンスへ結びつけることがより確実になる．2005年より世界中で幅広く運用されている臨床試験登録精度は，2017年に登録項目が改訂され臨床試験の結果の要約や倫理審査，終了日，IPD Sharing Planなどが追加された．

本稿では，臨床試験登録制度の概要と新たに追加された登録項目を解説し，国内外の臨床試験登録レジストリの対応状況について紹介する．従来の試験計画に加え，新たに試験の結果も公開されることで臨床試験の透明性が一層向上し，これまで以上に質の担保されたエビデンスが創出されることが期待される．

キーワード：臨床研究，臨床試験登録，WHO-ICTRP，試験結果の公開，臨床試験の透明性

Abstract

The clinical trial registration system is a system for registering clinical trials and disclosing them to the public, with the aim of preventing bias, and ensuring the scientific and ethical aspects of clinical trials. Clinical trial registration ensures the quality of clinical trials, and could stimulate an increase in the generation of evidence from the results obtained from these trials. Although clinical trial registration has been in operation since 2005, the clinical trial registration rules were revised in 2017, and novel elements (e.g., items on study results and ethical review, IPD sharing plan) were added.

This article presents an outline of the clinical trial registration system, newly added items, and the present clinical trial registries in Japan and overseas. This revision of the clinical trial registration system would result in the public disclosure of clinical trials results, in addition to the previous registration of study plans, and it is expected that the transparency of clinical trials would be enhanced, thereby resulting in the cre-

連絡先：土井麻理子
〒351-0197　埼玉県和光市南2-3-6
2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan.
Tel: 048-458-6172
E-mail: doi.m.aa@niph.go.jp
[令和２年８月４日受理]

ation of evidence of even higher quality.

keywords: clinical research/study, clinical trial registry, WHO-ICTRP, clinical trial results disclosure, transparency

(accepted for publication, August 4, 2020)

I. はじめに

近年，わが国においてもエビデンスに基づく医療（Evidence-Based Medicine：EBM）の実践が広く求められるようになっているが，EBMの実践において，根拠となる臨床研究の実施は欠かすことのできない重要なものである．臨床試験や疫学研究など，人を対象とした医学系研究が実施され，得られた研究結果が収集，評価された上，さらにこれらの結果が統合されることでエビデンスが作られる．得られたエビデンスと個々の病態などが併せて判断された上で患者さんへ医療が提供されるが，レベルの高いエビデンスを作るには，適切にデザインされたランダム化比較試験から得られる結果が重要となる．科学的妥当性が担保され倫理的側面への配慮のもと検証されたランダム化比較試験から得られる研究成果の蓄積によって，より科学的妥当性のあるエビデンスが提供される．しかし，科学的側面と倫理的側面が担保されないまま臨床試験を実施した場合，バイアスのある試験結果が生じ，適切なエビデンスが創出されずに，EBMの推進を遅らせる可能性もある．そのようなことを防ぐため，事前に臨床試験の概要を登録する臨床試験登録制度が世界的に運用されている．臨床試験登録制度は臨床試験の透明性を向上させ，臨床試験の正しい結果と適切なエビデンスを創出するべく運用されており，登録制度はこれまでも見直されてきた．本稿では，2017年に世界保健機関（World Health Organization：WHO）によって改訂された臨床試験の登録制度について紹介する．

II. 臨床試験登録

「臨床試験を登録し，その内容を公開する」という臨床試験登録の着想は，臨床試験に対する科学的，倫理的な観点から1970年代より提案，推奨されていた[1, 2]．2000年頃には複数の臨床試験登録機関が試験登録の運営を開始していたが，それらは一部で行われているのみであり[3]，加えて研究のアイデアを公表することへの抵抗などもあったことから[2]，現在のように世界中の臨床試験が登録されている状況とは程遠いものであった．2004年６月に，抗うつ薬の臨床試験で，ネガティブデータが開示されていなかった事実が明らかとなり[4]，このような事例への反省から臨床試験情報の事前登録と公開の必要性が強調されるようになった[5, 6]．臨床試験登録における大きな動きとしては，2004年９月に医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors：ICMJE）が，論文投稿の条件として，最初の研究参加者が臨床試験に組み入れられる前に臨床試験の概要を登録することを発表した点（表１）が挙げられる[7, 8]．ICMJEは，JAMAやLancetなど欧米の一流医学雑誌の編集者によって構成されている組織である．他の医学雑誌もICMJEの方針に倣っており，ICMJEの方針は世界の医学雑誌の運営方針に反映されていることがほとんどである．ICMJEによるこの発表が臨床試験登録の普及を大きく推し進める要因となった．

１．臨床試験登録が必要といわれる理由

臨床試験の事前登録と試験情報の必要性の理由の一つとして，出版バイアスや報告バイアスの防止が挙げられる．出版バイアスは，臨床試験において良い試験結果が得られた論文は一般的に積極的に公開されるが，期待されないネガティブだった結果は公表されにくいというバイアスである[8, 9]．臨床試験の良い結果ばかりが公開され，悪い結果は公開されないことで，臨床試験の介入内容の評価が，真実から良い方向へずれてしまい，介入内容の正しい理解が妨げられるということが懸念される．そのため，EBM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，出版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[10]．臨床試験の開始前に試験の概要が事前に登録され，一般に公開されることにより，出版バイアスの発生抑止力となることが期待される．

２つ目の理由として後付け解析を防ぐ目的がある[2]．後付け解析とは事前に設定した主要評価項目の解析において，期待した結果が得られなかったなどの理由で意図的に都合の良い部分を後付けで探すといった様に捉えられることが多い．仮説検定を繰り返し行い，統計的に有意な差があるものを見つけ出すという解析の多重検定の問題を考慮した場合，事前に臨床試験の主要評価項目を登録，公開することで事前の仮説に基づいて検証された結果であるか，後からの探索的な解析で得られた検証かを判断することが可能となる．

３つ目は，研究者間での情報共有を促進し臨床試験が必要以上に重複して実施されることを防ぐ点である．重複した臨床試験の実施が回避されることで，患者さんの臨床試験参加へのリスクや負担を最小限に留めるなどの患者さんへの倫理的配慮や，別の臨床試験へ研究資金を振り分けるなど研究資源配分の有効活用が可能となる．また，患者さんや医療関係者が臨床試験情報へ幅広くアクセスすることが可能となるという側面もある．保険診

表１　臨床試験登録に関するこれまでの主な出来事

西暦	国外	国内
2000	ヘルシンキ宣言エジンバラ改訂に研究情報や結果の公開に関する内容が盛り込まれる． 米国のClinicalTrials.govが臨床試験登録を開始する．	
2004	欧州のEMAが臨床試験情報を一般公開する．ICMJEが臨床試験情報の一般公開を必須とする．	
2005	国際製薬団体連合会等４団体が臨床試験登録簿およびデータベースを介した臨床試験情報の開示に関する共同指針を発表する． 臨床試験登録の原則としてオタワ声明が公表される． WHOが臨床試験登録項目20項目を発表する．	日本製薬工業協会が左記の指針を共同で発表する．国内の３つのレジストリ（UMIN-CTR，JapicCTI，JMACCT）が臨床試験登録を開始する．
2006	WHOがICTRPを設置する．	
2008	ヘルシンキ宣言ソウル改訂に臨床試験の事前登録に関する内容が新たに盛り込まれる．	臨床研究に関する倫理指針に試験登録が盛り込まれる． 臨床研究情報ポータルサイトが開設され，JPRNとしてWHOによる認証を受ける．
2010	CONSORT声明に臨床試験登録に関する項目が盛り込まれる．	
2014		人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に試験登録が盛り込まれる．
2015	WHOが臨床試験結果の公開に関する新しい声明を発表する．	
2017	ICMJEがIPD Sharing Planの事前登録を義務付ける声明を発表する． WHOが臨床試験登録項目を改訂し，臨床試験の結果公開等に係る４項目を追加した改訂版を発表する．	
2018	WHOは臨床研究データベース（jRCT）が加わったJPRNをPrimary registryとして認証する．	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に定める治験はjRCT，JapicCTI及びJMACCTへの登録が義務付けられる． jRCTが臨床試験登録を開始する． 臨床研究法の施行に伴い，法に定める臨床研究のjRCTへの登録が開始される． jRCTがWHOのPrimary registryとして認証を受ける．
2019	レバノン臨床試験レジストリがメンバーへ新たに加わったことで，WHO-ICTRPレジストリネットワークは17のPrimary registryと２つのPartner registryから構成されることとなる．	国内レジストリ（UMIN-CTR，JapicCTI，JMACCT，jRCT）が臨床試験の結果公開等に係る登録項目追加への対応を完了する． 再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づき実施される臨床研究のjRCTへの登録が開始される．
2020		治験の登録義務がjRCTのみへと変更される．

EMA: European Medicines Agency; ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; UMIN-CTR: UMIN Clinical Trial Registry; JapicCTI: Japic Clinical Trials Information; JMACCT: Japan Medical Association Center for Clinical Trials; JPRN: Japan Primary Registries Network; IPD: individual participant data; jRCT: Japan Registry of Clinical Trials

療後の治療選択肢を探す目的で，患者さんや医療関係者が積極的に臨床試験の情報を収集することは少なくない．臨床試験情報へのアクセスが可能となることで，患者さんの臨床試験への参加が促進され，臨床試験の実施期間の短縮に繋がり，試験結果を早く社会に還元できることも期待される．臨床試験の登録公開は，バイアスの防止や研究から得られた知見を社会へ適切に還元する倫理的側面の改善，試験情報の公開による研究の質の向上，一般市民への情報提供などに効果があると考えられる．

２．臨床試験登録項目の標準化

WHOは取り組むべき健康関連の課題として臨床試験の登録と公開を掲げていたが[11]，2004年11月のMinisterial Summit on Health Researchにおいて，WHOに対しては臨床試験登録に係る国際的なネットワークを作成するよう要望がなされた．このWHOへの要望や先述の臨床試験登録を推進する気運の高まりを受け，WHOは2005年５月の第58回世界保健総会（World Health Assembly）において当該要望に対応することを決定し，臨床試験の国際的な管理と情報公開を目的としてInternational Clinical Trial Registry Platformプロジェクトを開始した[12]．それまで臨床試験登録機関が独自に設定していた登録項目の統一を図り，20項目から構成されるWHO Trial Registration Data Set（TRDS）を公表した[13]．2006年にはWHOは国際臨床試験登録プラットフォーム（International Clinical Trial Registry Platform：ICTRP）を設置し，世界中で実施されている臨床試験が検索可能なサーチポータルを開始した[14]．WHO-ICTRPは現在も，世界各国の機関や組織において運営されている臨床試験登録の推進と調整を継続して行っている．日本を含めた各国の臨床研究に関するデータはWHO-ICTRPへ継続的に定期送信されており，WHO-ICTRPのサーチポータルでは，2020年５月の時点で20万近い臨床試験が登録され，世界中で実施されている臨床試験に関する情報を検索することが可能となっている．

なお，臨床試験のデータ標準であるCDISC標準を構成するPRM（Protocol Representation Model）は，WHO TRDSの20項目とほぼ同様の項目で作成されており，

WHO TRDSは臨床試験の計画書に盛り込むべき基本項目を備えているデータ標準と理解できるであろう．

III. 臨床試験登録制度の主な変更点

WHO-ICTRPは2017年11月に臨床試験の登録項目を改定し，WHO TRDSのversion 1.3を公表した（表２）[13, 15, 16]．これまでもWHO TRDSは度々改訂されていたが，臨床試験の登録項目は2005年に設定された20項目が継続して運用されていた．2017年のWHO TRDS version 1.3への改訂では，新たに登録項目として４項目が追加され（表３），ICTRPへの登録する臨床試験登録の項目数は24項目となった．追加された４項目は，倫理審査と研究終了日，結果の要約，IPD Sharing Planの４項目であり，大きな変更は試験結果に関する内容が登録項目として追加された点にある．WHO TRDSが定める臨床試験の登録項目はこれまでは臨床試験の計画書の概要に関する登録のみであったのが，今回の改訂により臨床試験終了までの一連の情報を登録し，一般公開する形に変更となった．

臨床試験登録制度の大きな目的は，先述のとおり出版バイアスや後付け解析を解消することである．臨床試験の事前登録に加えて，実施された臨床試験の結果がもれなく公表されることは出版バイアスの解消には重要であり，臨床試験の登録制度開始当初から試験結果登録の必要性は言われていた[8, 15]．臨床試験登録制度が運用開始されてから10年以上が経過し，当初の構想に含まれていた試験結果の公表が，今回の制度変更によって拡大，更新される形で実装されたと考えることができる．今回の制度変更により，臨床試験の始まりである試験計画の内容から終わりの実施結果まで，一連の内容が臨床試験登録レジストリに公開されることとなり，近年さらにその重量性が増している臨床試験の透明性を高めることが期待される．

以下に変更や追加のあった項目について紹介する．

１．第21項目：倫理審査（Ethics Review）

倫理審査の項目は，次の３つから構成されている．1）審査状況（未承認／承認／入手不能のいずれか），2）承認日，3）倫理審査委員会の名称と連絡先の詳細．

1）審査状況と2）承認日が登録されることで，臨床試験が適切に倫理審査委員会での審議と承認の手順を経ているか確認することが可能となる．3）倫理審査委員会の名称が公開されることで，倫理審査に責務を負う倫理審査

表２　WHO ICTRP Trial Data Set version 1.3[13]（津谷ら[16]を改変）

	WHO TRDS Item	登録項目名	補足情報
1	Primary Registry and Trial Identifying Number	主要登録機関と試験識別番号	登録レジストリ名と登録ID番号
2	Date of Registration in Primary Registry	主要登録機関における登録日	レジストリ登録日
3	Secondary Identifying Numbers	副次的な識別番号	
4	Source(s) of Monetary or Material Support	金銭的・物資的提供源	資金や物品等の提供先情報
5	Primary Sponsor	主要主催者	研究スポンサー
6	Secondary Sponsor(s)	副次主催者	副次研究スポンサー
7	Contact for Public Queries	公衆からの問い合わせに対する担当者	患者や医療関係者からの研究に関する問い合わせ受付窓口
8	Contact for Scientific Queries	科学的な問い合わせに対する担当者	研究責任医師や研究責任者
9	Public Title	公衆向けのタイトル	一般的な研究名称
10	Scientific Title	科学的なタイトル	科学的な研究名称
11	Countries of Recruitment	参加者募集国	
12	Health Condition(s) or Problem(s) Studied	研究対象となる健康状態・問題	研究対象の疾患名など
13	Intervention(s)	介入	介入の内容
14	Key Inclusion and Exclusion Criteria	重要な組入れ基準と除外基準	
15	Study Type	研究タイプ	介入試験/観察研究の別と試験デザイン，フェーズ
16	Date of First Enrollment	最初の組入れ日	最初の研究参加者の組み入れ日
17	Sample Size	サンプルサイズ	
18	Recruitment Status	募集状況	募集中，募集中止，募集終了など
19	Primary Outcome(s)	主要アウトカム	
20	Key Secondary Outcomes	重要な副次アウトカム	
21	**Ethics Review**	倫理審査	倫理審査委員会や審査に関する情報
22	**Completion date**	終了日	研究終了日
23	**Summary Results**	結果の要約	研究結果
24	**IPD sharing statement**	IPD共有に関するステートメント	

表3　WHO ICTRP Trial Data Set version 1.3 [13]**へ追加された新規４項目 の詳細**（津谷ら[16]を改変）

No.	WHO TRDS 項目 詳細
21	**倫理審査** 1)現状（未承認、承認、入手不能） 2)承認日 3)倫理委員会の名称と連絡先の詳細
22	**終了日** 試験の終了日：臨床研究に関する最後のデータが収集された日付
23	**結果の要約** 1)結果の要約の投稿日 2)結果に関する最初の雑誌での発表日 3)結果と出版物に関する URL リンク 4) ベースライン情報 5) 研究参加者のフロー 6) 有害事象 7) アウトカムの評価 8) バージョンと日付を入れたプロトコールファイルへの URL リンク 9) 簡潔な要約
24	**IPD 共有に関するステートメント** 匿名化された個々の臨床試験参加者のデータ（individual clinical trial participant-level data: IPD）共有計画 1) IPD を共有する計画（あり、なし、未定） 2)計画の説明

委員会が明確になる．第21項目が登録公開されることで臨床試験が倫理的に適切に実施されているか判断する一助となることが期待される．また，倫理審査委員会の連絡先が公開されることで，外部の研究者や患者さんが，研究責任者等から独立している倫理審査委員会へ，研究に関する問い合わせを行うことが可能となる点も期待される．なお，本項目は研究倫理審査の項目は2005年のversion 1.0に入っていたものが，version 1.1では消去され[13, 16]，今回の改訂で登録項目に再度盛り込まれることとなった．今回の改訂で第21項目として再度盛り込まれたのは，現在でも臨床試験が前向きに登録されないケースが存在していることを憂慮し，倫理審査を受けずに臨床試験が実施されることを防止する目的も含まれているものと考えられる[16]．本項目により倫理審査の情報が登録，公開されることで臨床試験の透明性の向上や研究参加者の保護が進むことが期待される．

２．第22項目：終了日（Completion date）

最後のデータが収集された日付（「最後の研究参加者の最後の訪問」(last subject, last visit)）を登録する．本項目は既存の登録項目である研究参加者の最初の組み入れ日（第16項目）に対応する項目となっており，最初の組み入れ日と最後のデータが収集された日，さらに後述の結果に関する最初の雑誌での発表日が公開されることで，臨床試験情報の閲覧者が臨床試験の一連のプロセスを追うことが可能となる．登録された臨床試験の公開状況や出版バイアスの調査などにおいて，終了日は試験結果の公開までの所要期間を評価する際の開始時点として使用されると考えられる．このように臨床試験の追跡調査や実施状況の評価，管理などへの利用が予想される項目である．

３．第23項目：結果の要約（Summary Results）

結果の要約は以下の９項目，1)結果の要約の投稿日，2)結果に関する最初の雑誌での発表日，3)結果と出版物に関するURLハイパーリンク，4)ベースラインとなる特性，5)研究参加者のフロー，6)有害事象，7)アウトカムの評価，8)バージョンと日付を入れたプロトコールファイルへのURLリンク，9)簡潔な要約，から構成されている．研究結果の報告時に欠かすことのできない項目4)から7)など，結果の要約に含まれている項目はランダム化比較試験の結果報告に関する統合基準であるCONSORT声明が定めている項目とも重複している．このように学術論文において報告される研究結果の内容が，臨床試験登録レジストリにも併せて登録，一般公開されるようになることで，今後は臨床試験登録レジストリへの閲覧によって，試験に係る計画に加えて試験結果や出版された論文などの情報に広くアクセスすることが可能となる．なお，ICMJEは臨床試験登録レジストリへ500単語数程度の結果の要約や表の形で試験結果を登録することは事前公開に当たらないと表明している[7].

加えて，今回の改訂により，第17項目：サンプルサイズ（Sample Size）も変更されており，従来の組入れ予定の参加者数のみであったものから，実際に組入れられた参加者数の登録も追加された．試験開始前の研究計画の内容のみならず，実施結果の登録が必要とされていることがこの変更からも読みとることが出来る．

４．第24項目：IPD 共有に関するステートメント（IPD sharing statement）

匿名化された（deidentified）個々の臨床試験参加者レベルのデータ（individual participant data: IPD）の共有計画に関するステートメントについても公開する必要が

ある．第24項目は1)IPDを共有する計画（あり／なし／未定のいずれか），2)（計画がありの場合）計画の説明の２つで構成されている．ICMJEはデータ登録計画を臨床試験登録に含める必要があると述べており，計画内には共有されるデータやドキュメント，共有される時期と期間，共有される手順等を盛り込むと表明していることから，1)IPD Sharing Planに記載する内容は，それに準じて計画を作成するのが望ましいと考えられる[7].

IPD Sharingにより試験データの共有が進み，共有されたデータを用いて探索的な二次解析やIPDを用いたシステマティックレビューなどが実施されるようになることで，エビデンス創出や研究の透明性をさらに促進することが期待される．加えて臨床試験の質の保証を目的とした第三者による臨床試験の評価や研究不正防止にかかる知識の創出にIPDが利用されることで，臨床試験参加者の貢献によって得られたデータや知識を最大化することが可能となりうる[17].

IV．国内外の動向

国内外の臨床試験レジストリでは，2019年までに臨床試験の結果に関する新規４項目への追加の対応を完了している．ここでは国内外のレジストリの対応状況について紹介する．

１．日本の状況，jRCTについて

国内の臨床試験レジストリの対応の例として筆者が関与している臨床研究データベース（Japan Registry of Clinical Trials: jRCT）を紹介する[18]．jRCTは2018年４月に施行された臨床研究法（平成29年法律第16号）に基づき2018年４月より開始された臨床試験登録レジストリである．臨床研究法は，高血圧薬に関する臨床試験のデータ改ざん事件など相次いで生じた研究不正事件を踏まえ，臨床試験の実施に対する手続きに法規制を導入することで，研究不正を防止し臨床研究に対する信頼を確保することを目的としている．jRCTは臨床試験の登録情報の公開機能に加え，臨床研究法の規定に基づき厚

表４　国内の対応例：jRCTの場合

WHO-TRDS項目	jRCT	
	見出し	項目名
21. 倫理審査		
1)現状	6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等	審査結果
2)承認日	1 臨床研究の実施体制に関する事項及び臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項	承認日
3)倫理委員会の名称と連絡先の詳細	6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等	倫理審査委委員会の名称 住所、電話番号、電子メールアドレス
22. 終了日		
試験の終了日	総括報告書の概要	観察期間終了日
23. 結果の要約		
1)結果の要約の投稿日	総括報告書の概要（管理的事項）	届出日または登録日
2)結果に関する最初の雑誌での発表日	総括報告書の概要 （2 臨床研究結果の要約）	結果に関する最初の出版物での発表日
3)結果と出版物に関するURLリンク		結果と出版物に関するURL
4)ベースライン情報		臨床研究の対象者の背景情報
5)研究参加者のフロー		臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報
6)有害事象		疾病等の発生状況のまとめ
7)アウトカムの評価		主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果
8)バージョンと日付を入れたプロトコールファイルへのURLリンク	添付書類（終了時（総括報告書の概要提出時）の添付書類）	1-1 臨床研究の研究計画書
9)簡潔な要約	総括報告書の概要 （2 臨床研究結果の要約）	簡潔な要約
24. IPD共有に関するステートメント		
1)IPDを共有する計画	総括報告書の概要 （3 IPDシェアリング）	IPDデータを共有する計画
2)計画の説明		計画の説明

生労働大臣へ臨床研究の実施計画の提出などの届出手続を行う機能も有しているシステムである．2018年12月にはjRCTはWHOのPrimary Registryとして承認を受け，現在では臨床研究法の対象となる臨床研究に加え，2018年12月には医薬品，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（医薬品医療機器等法）に定める治験が，2019年４月には再生医療等製品に係る研究や人を対象とする医学系研究などについても登録，公開されるようになった．

WHO-ICTRPの登録制度の変更に対しjRCTは2019年４月に対応を完了し，現在は試験結果の登録が可能となっている．臨床研究法[19]や再生医療等の安全性の確保等に関する法律[20]，医薬品医療機器等法[21]においては，結果の報告義務を含むWHO TRDSの24項目の登録が定められたことから，今後は上記法規制の対象となる特定臨床研究や再生医療等製品の研究，治験などの結果登録が進むことが期待される．

jRCTの臨床試験の結果公開状況について，今回は新型コロナウイルス（COVID-19）を対象とした臨床研究を例に紹介する．現在，jRCTに登録されているCOVID-19を対象とした臨床研究は11件であり，その内訳は，介入試験が10件（特定臨床研究８件，医師主導治験２件）であり，観察研究は１件であった（2020年７月７日時点）．その11件のいずれの研究においても，まだ研究は終了していないことから，結果の登録はされていなかった．

第21項目から第24項目について，jRCTでは日本語と英語が左右並列に，または日英共通の項目として表示される形式で試験情報の公表を行なっている．第21項目の倫理審査委員会の情報については，先述のように審査した倫理審査委員会の名称や連絡先，審査結果など当該試験に係る承認状況を確認することができる（表４）．第22項目の研究終了日と第23項目の試験結果については出版物に関するURLや研究実施計画書なども公開されることから，研究計画とその結果の概要，出版された論文に係る情報へのアクセスが可能となっている．今回の制度変更により，臨床試験の試験デザインを含む計画内容から，倫理審査を行った委員会の情報，試験の実施結果，加えて出版された論文の内容まで登録された臨床試験に関する一連の情報を取得することが可能となった．

２．海外の現状，ClinicalTrials.govについて

海外の臨床試験登録レジストリは日本とは異なる制度の元で運用されている場合もあり単純に比較することは難しい側面はあるものの，ここでは海外での対応の例として米国のClinicalTrials.govを紹介する[22]．ClinicalTrials.govにおいてCOVID-19を対象とした臨床研究は2427件が登録，公開されていた（2020年７月7日時点）．その内訳は，介入試験は1380件（拡大治験22件を含む），観察研究は1047件であった（2020年７月７日時点）．その中で試験結果が登録，公開されていたのは観察研究が１件（NCT04323592）であった．結果が公開されていた観察研究（NCT04323592）について，WHO-ICTRPの制度変更に該当する項目の中で，今回はベースライン情報について一部抜粋して紹介する．ClinicalTrials.govは，jRCTと結果の要約の項目は同じであったが，表を併用して報告する様式を採用していた（図１）．また，表形式での報告は，報告項目毎に介入/非介入群の情報を報告するようになっており，閲覧者は試験に関する研究参加者の参加状況や年齢分布，各有害事象や主要評価項目，副次評価項目に関する詳しい情報の入手が可能となっていた．また，考察に係る項目として限界（Limitation）の項目も設定されている．加えて，jRCTと同様に，研究計画書や同意説明文書，統計解析計画書のダウンロードも可能となっていた．公開された試験情報から，COVID-19患者における臨床試験の結果に関する詳細な情報を得て，治療効果を判断，評価することが可能となっている．他の海外のレジストリでは，欧州のEU-CTRがClinicalTrials.govと同様に結果を表形式で登録・公開する様式を採用している[23]．

Baseline Characteristics

Arm/Group Title	Exposed to Methylprednisolone	Non-exposed to Methylprednisolone	Total
Age, Continuous Mean (Standard Deviation) Unit of measure: Years			
Number Analyzed	83 participants	90 participants	173 participants
	64.39 (10.73)	67.08 (8.24)	65.79 (9.58)
Sex: Female, Male Measure Type: Count of Participants Unit of measure: Participants			
Female	29　34.9%	24　26.7%	53　30.6%
Male	54　65.1%	66　73.3%	120　69.4%

図1　海外のClinicalTrials.govにおける結果報告の対応例（抜粋）

V. 今後の課題

臨床試験登録の制度変更後の課題として，試験結果の登録件数の進捗や登録制度の普及が挙げられる．ClinicalTrials.govの試験結果の登録は，WHOによる登録項目の改訂に先立ち2008年９月に開始されているが，試験登録数に対して結果登録されている臨床試験の件数が少ないことが明らかとなっている[22]．臨床試験の登録制度の変更後において，臨床試験の結果が順調に登録，公開されるかは定かではない．しかしながら，国内において法の対象となる臨床試験は，結果報告を含むWHO TRDSの24項目の登録，公開が定められていることから[19-21]，個々の臨床試験の結果登録が進むことが期待できる．

国内で臨床試験の結果登録制度が導入されたのは2019年とまだ日が浅く，上述のとおりClinicalTrials.govでも，結果の登録が進んでいないことを考慮すると，臨床試験の結果報告に関して法の定めがない人を対象とする医学系研究などについては，試験結果の登録やIPD Sharingに対する研究を実施する国内研究者の理解や普及を進める必要があると考えられる．また，IPD Sharingのデータ共有の具体的な手順や運用は現状では定まっていない部分が多いと考えられる．最近ではデータ共有の理解は徐々に広まりつつあるが，今後は共有の手順に加え，データの匿名化や，IPD Sharingのツールやデータレポジトリ，データプラットホームなどの利用についても検討かつ評価しながら進めていく必要があると思われる．

長期的な課題としては，これまでにも指摘されている登録データの質の担保が制度変更後も継続した問題であることが予想される[24, 25]．質が担保されていない登録データや登録情報の欠損，試験計画書，結果情報，およびIPD Sharing Planへのアクセス不能などによって，バイアスの影響や臨床試験登録が有する利点が損なわれることが懸念される．臨床試験の登録レジストリは，今後も継続して登録データの質の担保や改善に努めることが求められる．登録データの質低下の問題に対しては，臨床試験登録レジストリでのデータ登録形式の改善と品質管理の実施が解決策になりうるであろう．

VI. さいごに

臨床試験はエビデンスを創出するための有効な手段として実施されているが，研究参加者に介入し，試験参加へのリスクを負うため，科学的・倫理的に厳密に実施することが求められる．臨床試験登録は，臨床試験の公表バイアスや後付け解析といったエビデンスの質を低下させる問題の防止や，研究参加者や患者さんへの情報提供などに有効である．今回の臨床試験登録の制度変更により，臨床試験の結果報告などの登録と公開が追加で求められるようになったことで，臨床試験登録の有効性がより強化され，臨床試験の透明性と情報公開をさらに向上させることが期待される．今後はよりバイアスの少ないエビデンスや得られた知見を最大化し，適切な医療の提供や公衆衛生に貢献することが望まれる．

利益相反

本研究の実施や原稿作成においてバイアスをもたらす可能性のある利益相反はありません．

参考文献

[1] 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.
Matsuba N, Tsutani K. [“WHO Gijutsu Shimon Kaigi rinsho shiken no toroku kijun” sanka hokoku.] Jpn Pharmacol Ther. 2005;33(6):560-566. (in Japanese)

[2] 西内啓, 木内貴弘, 臨床試験登録の必要性，現状とその展望, 臨床薬理. 2009. p.111-117.
Nishiuchi H, Kiuchi T. [Rinsyoshikentouroku no hitsuyosei, Genjo to Sonotenbo.] Jpn J Pharmacol Ther. 2009;40(3):111-117. (in Japanese)

[3] Katz DG, et al. The AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS): a decade of providing clinical trials information. Public Health Rep. 2002;117(2):123-130.

[4] Kondro W. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. Canadian Medical Association Journal. 2004;170(5):783-783.

[5] Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases. http://www.jpma.or.jp/event_media/release/pdf/090416_shishin_e.pdf (accessed 2020-06-30)

[6] Krleza-Jeric K, et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). BMJ. 2005;330(7497):956-958.

[7] ICMJE Recommendations. Clinical Trials. http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html (accessed 2020-06-30)

[8] De Angelis C, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Ann Intern Med. 2004;141(6):477-478.

[9] Dwan K, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS One. 2008;3(8):e3081.

[10] 飛田英祐．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．保健医療科学. 2011;60(1):13-17.
Hida E. [Report on the utilization of the NIPH clinical trial information search portal site for clinical trials.] J

Natl Inst Public Health. 2011;60(1):13-17. (in Japanese)
[11] Evans T, Gulmezoglu M,Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. Lancet. 2004;363(9419):1413-1414.
[12] Gulmezoglu AM, et al. WHO facilitates international collaboration in setting standards for clinical trial registration. Lancet. 2005;365(9474):1829-1831.
[13] WHO Trial Registration Data Set. https://www.who.int/ictrp/network/trds/en/ (accessed 2020-06-30)
[14] ICTRP search portal. https://www.who.int/ictrp/network/trds/en/ (accessed 2020-06-30)
[15] Moorthy VS, et al. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. PLoS Med. 2015;12(4):e1001819.
[16] 津谷喜一郎．WHO臨床試験登録データセット解説．薬理と治療. 2017;45(12):1911-1916.
Tsutani K. [WHO Rinsyo shiken toroku dataset kaisetsu.] Jpn Pharmacol Ther. 2017;45(12):1911-1916. (in Japanese)
[17] Taichman DB, et al. Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med. 2017;376(23):2277-2279.
[18] Japan Registry of Clinical Trials; jRCT. https://jrct.niph.go.jp/ (accessed 2020-06-30)
[19] 厚生労働省．臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）．https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000524508.pdf (accessed 2020-07-13)
Ministry of Health, Labour and Welfare. [Rinsyokenkyuhou shikokisoku.] 2018. (in Japanese) https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000524508.pdf (accessed 2020-07-13)
[20] 厚生労働省．再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令（平成30年厚生労働省令第140号）. https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000451675.pdf (accessed 2020-07-13)
Ministry of Health, Labour and Welfare. [Saisei iryoto no anzensei no kakuhoto ni kansuru horitsu shiko kisoku oyobi rinsho kenkyuho shiko kisoku no ichibu wo kaiseisuru shorei.] (in Japanese) https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000451675.pdf (accessed 2020-07-13)
[21] 医薬品医療機器総合機構．治験の実施状況の登録について（薬生薬審発0326第３号）．https://www.pmda.go.jp/files/000223575.pdf (accessed 2020-07-13)
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [Chiken no jissi jokyo no toroku ni tsuite.] (in Japanese) https://www.pmda.go.jp/files/000223575.pdf (accessed 2020-07-13)
[22] ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ (accessed 2020-06-30)
[23] EU Clinical Trials Register. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (accessed 2020-06-30)
[24] Saito H, Gill CJ. How Frequently Do the Results from Completed US Clinical Trials Enter the Public Domain?: A Statistical Analysis of the ClinicalTrials.gov Database. PLOS ONE. 2014:9(7):e101826.
[25] Viergever RF, Li k.Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. BMJ Open. 2015;5(9):e008932.