

200500109A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

臨床研究登録制度の今後のあり方に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 丹後俊郎

平成18（2006）年3月

目次

I. 総括研究報告	
臨床研究登録制度の今後のあり方に関する研究 丹後俊郎ほか 1
II. 分担研究報告	
1. 臨床研究登録制度に関する研究-UMINの立場から 木内 貴弘、松葉 尚子 9
2. 臨床研究登録制度の今後のあり方に関する研究-医師会の立場から 伊藤澄信、田中 貴幸 21
3. 臨床研究登録制度の今後のあり方に関する研究-JAPICの立場から 太田福子 31
4. 臨床試験登録システム、登録項目のあり方と臨床試験啓発普及の方法に関する研究 西川正子、丹後俊郎 35
5. 臨床研究登録情報検索のためのポータル・サイト基本設計に関わる調査研究 山岡和枝、横山徹爾、種井優次 77
6. データマネジメントセンターのあり方の検討 遠藤弘良 87

I. 総括報告

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

臨床研究登録制度の今後のあり方に関する研究

主任研究者 丹後俊郎 国立保健医療科学院

研究要旨：[目的]我が国で実施される臨床研究が研究開始前に登録され、その成績が結果の如何に関わらず必ず公表され、治療効果が正確にかつ精度よく推定され、適切な医療技術の評価、治療法選択の適切な意思決定につながる一連のプロセスの中における臨床研究登録制度のあり方と登録された情報を容易に検索できるポータル・サイトを検討する。[方法]研究は次の4項目について行った：1)日本の3つの既存登録センター（UMIN、日本医師会、JAPIC）それぞれの立場からの臨床研究登録制度のあり方の検討、2)WHOで進めている国際臨床試験登録プラットフォームのめざす登録制度のあり方の検討、3)日本および世界で稼働中の臨床試験登録システムを広報し、登録情報を検索できるポータル・サイトの基本設計、4)日本のデータ・マネジメントセンターの在り方の検討。[結果]UMINおよび日本医師会の登録項目は現行で十分であり、JAPICの登録項目も若干の整備をすればWHOのMTRDS（Minimum Trial Registration Data Set）に対応できることがわかった。しかし、いずれのセンターにおいてもWHOに認証される登録センターの要件に適合するには、登録データの質を保証する機能が必要であると考えられた。ポータルサイトの開発においては、一般市民への情報提供として、公共性の高いインターネットを採用するが、システムのセキュリティと情報の取扱については費用対効果を考慮し基本設計を行った。一般市民への広報については、臨床試験登録情報の公開内容の理解を助ける教育を中心に構成するという方向性を提案した。[結論]既存の登録センターとしては、WHOの提案するMTRDSを念頭にいれつつ各登録センターの充実を図っていく。また、開発すべきポータルサイトとの機能としては、3つの登録センターの性格の違いから、登録項目の統一を図ることなく、各登録センターの項目をそのまま取り入れて表示するシステムとするが、検索方法については可能な限り共通化する方向で検討する。なお既存の登録センターの登録データの質を保証する方法については将来の検討課題である。

分担研究者

木内貴弘 東京大学医学部附属病院大学病院医療
情報ネットワーク研究センター
太田福子 (財)日本医薬情報センター
伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構
西川正子 国立保健医療科学院
山岡和枝 国立保健医療科学院
横山徹爾 国立保健医療科学院
遠藤弘良 国立保健医療科学院

Randomized Controlled Trials) 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唯一の研究デザインであることは周知の事実である。しかし、これまでは、新薬開発に携わる製薬企業が計画したRCTで結果がネガティブであればを論文にして発表しようとせず、またたとえ、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小さいと評価して論文採択を否決してきたという事実があった。この結果として、学術雑誌にはネガティブな結果はほとんど公表されず、ポジティブな結果だけが公表されてきた。したがって、最近のEBMの

A. 研究目的

臨床研究の中でも無作為化比較臨床試験（RCT、

流れの中で、ある治療効果に関す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明らかにポジティブな方向にしかし未知の量のバイアスがかかるという出版バイアス(publication bias)のため正しい治療効果の推定ができないという重大な問題があった。この問題に対しては、統計学的にそのバイアスを除去しようという挑戦がおこなわれてきたものの、いまだ実用的な解決にはいたっていない。この問題に対応するためには、ヒトを対象とした臨床研究を登録制にし、その結果をネガティブ・ポジティブの如何に係わらず公表することを義務づけることが適当である。

この問題に関連する動きとしては、最近、ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) 主要医学雑誌の編集者が参加する国際委員会) が2005年7月1日をもって、論文投稿を受け付ける条件として、「臨床研究がすでにそれなりに認められた登録システムに登録されていること」を要求する声明をだしたことを契機として臨床研究登録の動きが世界的に加速されている。日本でも大学病院医療情報ネットワーク研究センター(以下、UMIN)で臨床研究登録システムが2005年6月に稼動が開始され、日本医師会、(財)日本医薬情報センター(以下、JAPIC)も最近臨床試験の登録システムの稼動が開始された。しかし、それぞれの登録システムが独自の異なった方法で開発されると互換性がなく臨床研究に関する情報を広く公表するという、目的に合致しないシステムとなってしまうおそれがある。少なくとも、システムにIDが振られ(認証され)、それぞれのシステムがネットワークで結ばれ、最低限必要な登録項目が標準化され、世界中で登録されている臨床試験の検索が容易にできるという情報の国際的な共有化が必要となる。

このため、本研究では、日本における登録システムの今後のあり方を検討するとともに、一般市民への広報を目指した臨床試験登録情報のportal siteの開発を検討する。具体的には①国際的に認められる登録内容の公表レベルの検討、②複数の登録データベースの質を確保する方策の検討

(データ更新や登録者責任の範囲の明確化を含む) ③WHO等国際的に求められるMinimum Trial Registration Data Setとの整合性の検討④国際的な登録ID番号に関する検討などを行う。また、無作為化比較試験等の臨床研究には、その基盤となるデータ・マネジメントセンター整備が必要である。日本ではまだその基盤が十分に整備されているとはいえない。そこで、当該センターの在り方についての方向性を検討し提案する。これにより、臨床研究がさらに活発になるとともに我が国全体の臨床研究等に係る情報の発信基地となることを目標とする。

B. 研究方法

本研究班の研究は次の4項目について行った: 1) 日本の3つの既存登録センター(UMIN、日本医師会、JAPIC)それぞれの立場からの検討、2) WHOで進めているICTRP(International Clinical Trials Registry Platform、国際臨床試験登録プラットフォーム)のめざす登録制度のあり方の検討、3) 日本および世界で稼動中の臨床試験登録システムを広報し、登録情報を検索できるポータル・サイトの基本設計、4) 日本のデータ・マネジメントセンターの在り方の検討。

(1) 臨床研究登録制度に関する研究-UMINの立場から(分担研究者、木内 貴弘)

1) MIN-CTRに登録された臨床研究の分析

UMIN-CTRの臨床試験データベースより登録情報をダウンロードし、正式登録されている臨床試験に対し、分析に有用なデータ項目について単純集計、また、必要に応じてクロス集計を行った。

2) 問い合わせ機能とその運用の実証

UMIN-CTRにおけるデータ保証の一環として、情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせ機能の仕様および問い合わせの運用方法を検討した。仕様に基づきプログラミングを行い、UMIN-CTRに問い合わせ機能を実装した。実装された機能を使用し、運用方法に従い、実際に情報送信組織、IRB/ECに問い合わせを行った。

(2) 臨床研究登録制度に関する研究-医師会の立場から(分担研究者、伊藤 澄信)

日本医師会治験促進センターでは主に医師主導型の治験と医療機器の治験の登録に特化した登録システムを念頭に臨床試験登録システムの開発を進めている。登録項目はICMJEあるいはWHOのMinimal Trial Registration Data Setですでに規定されているが、登録内容については医学用語の仕様や登録項目の用語の使い方が一意でないこともあり、登録システム間での互換性が損なわれる。また、電子媒体を用いた登録システムでは登録時のミス防止、登録項目相互での不整合防止などが重要であるばかりでなく、臨床試験進捗状況にあわせたデータの更新のためにリマインドの自動化などを念頭においたシステム開発が必要となる。本研究では、CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) が推奨するSDS (Submission Data Standards) を利用し、Adobe Acrobat ProfessionalでPDF-XML様式のデータ登録方式を作成し、その有用性を検証する。

(3) 臨床研究登録制度に関する研究-JAPICの立場から(分担研究者、太田 福子)

JAPICが平成17年7月1日から公開した臨床試験の登録と公開のためのデータベースJapicCTIと国際的な標準と考えられるWHOのICTRPにおけるMinimum Trial Registration Data Setとの登録項目の比較を行い、日本におけるポータルサイトの目的から考慮し、今後のあり方を検討する。

(4) 臨床試験登録システム、登録項目のあり方と臨床試験啓発普及の方法に関する研究(分担研究者、西川 正子、丹後 俊郎)

登録システムに関しては、WHOで検討しているMinimum Trial Registration Data Setを基準として、日本の3つの登録センターでの登録・公開内容、および、国際的に評価の高い登録センターの1つであるClinicalTrials.govにおける公開内容

を比較した。新薬開発における治験届は国民への公開を目的とせず、ほかの登録センターへの登録目的とは異質であるが、同様の様式に要約した。薬剤に関する臨床試験に大きなかかわりを持つ国際製薬協会の、臨床試験登録および情報公開の動向も調査した。

WHOのMinimum Trial Registration Data Setについては現在も検討が継続されている。専門家会議SAG (Scientific Advisory Group) の常任メンバーとして主任研究者が参画している。2005年11月17-18日のジュネーブにおける対面会議には分担研究者が代理出席し、Minimum Trial Registration Data Set、認証される登録センターの要件などについて協議した。対面会議の後にe-mailによる会議が継続された。一般市民への広報を目指した臨床試験登録情報の公開内容に関しては、既にインターネットなどにより公開されている臨床試験に関する教育的な内容を調査した。

(5) 臨床研究登録情報検索のためのポータル・サイト基本設計に関わる調査研究(分担研究者、山岡 和枝、横山 徹爾)

一般市民が本システムの情報検索機能を利用し、UMIN、日本医師会、JAPICの三機関に登録されている臨床試験の検索を一元的に容易に行うことができるためには、システム連携が必要である。これを実現するために、本システムの他システム連携インターフェースの調査及び将来的構築のための概要設計を本研究では検討する。具体的には、以下の機能について検討する。1) 各機関のシステムで登録された臨床試験登録データの情報属性の定義及び提供方法についての調査/検討、2) 各機関のシステムで登録された臨床試験登録データの検索・参照のための検討各機関のシステム環境の調査及び調査とPortal siteのシステム環境の検討

(6) データマネジメントセンターのあり方の検討(分担研究者、遠藤弘良)

本研究の目的は、わが国の臨床研究のデータマ

ネジメントセンターの現状を把握し、必要な機能を整理・分析することにより、これからのデータマネジメントセンターの在り方を示すことである。そこで、データマネジメントを行っている団体、NC、CRO (Contract Research Organization) 関係団体に対するヒアリングを通して現状を把握し、必要な機能を整理・分析することにより、これからのデータマネジメントセンターの在り方を示すことである。本研究では、まず疫学、臨床研究および根拠に基づく医療に精通している専門家による検討会を組織し、本研究の目的と目標を定めた。その後研究班では、データマネジメントを行っている団体へのヒアリングを行った。

C. 研究結果

ここでは、各分担研究の研究結果の概略を紹介する。

(C-1) 臨床研究登録制度に関する研究-UMINの立場から(分担研究者、木内 貴弘)

UMIN-CTRは、2005年6月1日より稼動開始し、2006年3月3日現在、348試験が登録されている。348試験の内、介入試験は328試験、観察研究は20試験であった。公的な科学研究費補助(厚生労働省および文部科学省)を受けている試験は、138試験で、39.7%を占めていた。財団から研究費提供を受けているものは68試験で、19.5%であった。どこからも研究費補助を受けていない、いわゆる自主研究は119試験で、34.2%であった。営利企業主導でない臨床試験を「研究者主導臨床試験」と定義すると、93.7%を占めていた。登録されている情報の内容を見てみると、介入試験の試験デザイン、評価や介入の記述、観察研究の内容の記述などにおいて、不備が散見された。例をあげると、ありえない組み合わせで登録されている試験が散見されたり、不適切なランダム化が採用されていた試験があった。

(C-2) 臨床研究登録制度に関する研究-医師会の立場から(分担研究者、伊藤 澄信)

日本医師会治験促進センターのサイトに臨床試験登録サイトを構築し、現在運営されている医師主導型治験5件を公開した。登録フォームを作成し、XMLファイルとして排出するPDFファイルを作成した。登録内容がCDISCに準拠したSDS記載可能か検討した結果、基本的に記載可能であることが確認された。

(C-3) 臨床研究登録制度に関する研究-JAPICの立場から(分担研究者、太田 福子)

JapicCTIとWHOのICTRPにおけるMinimum Trial Registration Data Setとの登録項目の比較を行うべく、WHOの項目について検討したが、同じ項目名であっても定義の仕方、基本的考え方に相違があり、現時点で比較し、統一することは適切ではないと判断した。そこで、ここではJapicCTIの現状と1) JapicCTIの目的、2) 登録する試験の範囲、3) 登録項目、4) 登録言語について検討した。

(C-4) 臨床試験登録システム、登録項目のあり方と臨床試験啓発普及の方法に関する研究(分担研究者、西川 正子、丹後 俊郎)

UMINおよび日本医師会の登録項目は現行で十分であり、JAPICの登録項目も若干の整備をすればWHOのMinimum Trial Registration Data Setに対応できることがわかった。しかし、いずれのセンターにおいてもWHOに認証される登録センターの要件に適合するには、登録データの質を保証する機能が必要であると考えられた。

新薬開発における治験届には、治験計画届、治験計画変更届、治験中止届、治験終了届の4種類がある。これらは明らかに試験登録センターへの登録とは異質である。治験計画届の目的は、厚生労働省に対して計画している試験を実施することの承認を得ることであるから、治験計画届に必要な試験実施計画書・同意説明文書・症例報告書の見本・最新の治験薬概要書などの詳細な資料が添付され、化合物(薬剤)に関する事項が多いのも特徴である。しかし、WHOのICTRPでのMinimum Trial

Registration Data Setの主要部分を含んでいないことは、適切に情報を要約整理するという観点からも望ましくなく、治験届に必要な項目の要約表の改善が望まれた。

一方、一般市民への広報については、臨床試験登録情報の公開内容の理解を助ける教育を中心に構成するという方向性を提案した。

(C-5) 臨床研究登録情報検索のためのポータル・サイト基本設計に関わる調査研究（分担研究者、山岡 和枝、横山 徹爾）

ポータルサイトの基本的性能要件として、一般市民への情報提供として、公共性の高いインターネットを採用するが、情報提供システムはアクセス時の処理負担増による、システムへの影響がないよう考慮し構築することが必要である。また、今後の利用機会の増加や、ソフトウェアのバージョンアップにより機器の負荷が増える傾向にあり、インターネットアクセスや運用面で性能不足が生じる恐れがある。このため、高性能の機器あるいは高機能の検索エンジンを導入することにより、スループット向上を図り、アクセスの遅延は解消されうる。しかし、本研究班ではシステム設計に当たり現行試験登録システムのアクセス状況や費用対効果を重視した設計を行うこととした。

本システムで提供する機能としては、三機関の3つの登録システムに登録されているデータの串刺しポータル（検索）機能をはじめ、データ管理／収集機能、管理機能を有する。本システムにおける検索対象のデータは全てテキストであり、データベースに格納されているデータでHTMLファイルも対象としていない。利用者は本Portal Siteより指定した項目より中間一致による検索を行うことができるよう設計する。医学辞書等を備えたシソーラス等の類義語検索機能等は便利であるが費用対効果の面も考慮し、本システムでは全文検索機能までは要求しないこととした。

(C-6) データマネージメントセンターのあり方の討（分担研究者、遠藤弘良）

臨床研究等におけるデータマネジメントの意義、臨床研究の段階ごとに必要な人材とその養成、また、これらの問題点の現状を調査し、これまでの経緯および課題、そしてこれからのデータマネジメントセンターのあり方について論点を整理・集約した。

D. 考察

UMINでは、登録試験数は順調に増加しているが、日本国内で年間新たに実施される臨床試験の推定値と比較すると、更なる登録促進が必要である。臨床試験登録を研究費助成条件、倫理審査の承認条件にすることが必要であり、これを広めるための具体的方法の検討が必要と考えられた。一方、UMIN-CTRにおけるデータ保証の一環として、情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせ機能を追加し実際に問い合わせを行い、機能することが確認された。登録された臨床試験の分析結果および問い合わせに対する回答状況は、日本における臨床試験に関する更なる教育の必要性を示した。

医師会では、日本医師会治験促進センターの公開サイトに医師主導型治験並びに医療機器の治験が検索で表示できるサイトを公開した。登録フォームは登録ミス防止機構を盛り込んだPDF-XMLフォーマットで作成した。臨床登録登録項目をCDISC SDSで記載できることが確認された。

JapicCTIの場合は薬事法上の制約から試験の登録において非記載の項目があったり、登録されても承認されなかった薬剤については試験結果の公開の難しさがあるなど、現時点ではできることから始めざるを得ない状況にある。現状では、研究者を中心とする他サイトとの相違を考慮せざるを得ないと考えており、WHO Minimum Trial Registration Data Setの項目に厳密に統一させたデータを作成するのは難しいと考えている。しかしながら項目の定義は必ずしも一致しないが、多くの項目はJapicCTIにも包含されており、該当する項目にリンクすることは可能である。

JapicCTIはIFPMAのポータルサイトへのリンクが予定されており、グローバルな提供が行われる

予定である。ここでは、英語のみでなく日本語を含めた複数の言語で情報提供される予定である。

登録センターの比較検討の結果、WHOのMinimum Trial Registration Data Setを基準に考えれば、UMINおよび日本医師会の登録項目は十分であり、JAPICも登録項目についてはほぼ基準に近い内容を盛り込んでいた。WHOのMinimum Trial Registration Data Setへのデータの転送のためには若干の項目の追加や分割などの整備が必要である。

WHOのSAGは、世界全体として認証される登録センター (member register) の数は必要最低限くらいに少ない方が良いという見解を持っている。認証されない登録センター (non member register) は地域に特有なニーズに応じる別な役割があるとして存在価値を認めている。member registerは基本的には全世界からの登録を受け付ける。同じ試験の複数登録を回避することは重要であるが、同じ試験か否かを見分けるためには言語や医療習慣を含んだ専門知識と経験が必要であり、国際的に評価の高い登録センターの1つであるClinicalTrials.govでは複数人の専門家が対応している。この作業は、登録に関する質的な保証を行うというmember registerとなる基準の1つに挙げられていることであり、かなり高度であると言われている。日本の3センターでは国際共同試験の登録はほとんど見られないようであるが、もし、日本のあるセンターがmember registerとなるのであれば、外国でのみ実施される試験の登録が申請されることは珍しくないことで、登録に関して質的な保証をするための対応が必要となるであろう。

治験届は国民への公開を目的としていない代わりに、試験実施計画書・同意説明文書・症例報告書の見本・最新の治験薬概要書という詳細な資料が添付される。外国、例えばアメリカにおいても治験開始前に治験届は詳細資料とともにFDAへ提出されるが、国民へはそれらは非公開である。治験届の要約表をそのまま国民への公開情報として流用することは難しいであろう。もしWHOのMinimum Trial Registration Data Setに要約表を対応させるとすれば、要約表には主要評価項目や

適格性の基準などは含まれていないので、若干の項目追加が必要であろう。

ポータルサイトの開発において、システムに要求される詳細な要素を検討した結果、その詳細は分担報告書に譲るが、一般市民への情報提供として、最小限必要なデータの検索機能、データ収集・管理機能をもつことは言うまでもないが、公共性の高いインターネットを採用しつつ、システムのセキュリティと情報の取扱については費用対効果を考慮し基本設計を行うのが望ましいと考えられた。

また、これからのデータマネジメントセンターには、センターの役割を明確にし、人材の育成に努め、既存設備を維持・活用しながら必要な設備を整備する必要があると考えられた。

E. 結論

- 1) UMINでは、登録試験数は順調に増加しているが、日本国内で年間新たに実施される臨床試験の推定値と比較すると、更なる登録促進が必要である。臨床試験登録を研究費助成条件、倫理審査の承認条件にすることが必要であり、これを広めるための具体的方法の検討が必要と考えられた。一方、UMIN-CTRにおけるデータ保証の一環として、情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせ機能を追加した。実際に問い合わせを行い、機能することが確認された。
- 2) 日本医師会治験促進センターの公開サイトに医師主導型治験並びに医療機器の治験が検索で表示できるサイトを公開した。登録フォームは登録ミス防止機構を盛り込んだPDF-XMLフォーマットで作成した。臨床登録登録項目をCDISC SDSで記載できることが確認された。
- 3) JAPICでは、JapicCTIの性格から詳細な内容からの統一は難しい。国民への情報提供を目的とすれば、登録項目は厳密に統一するのではなく各サイトの現状を取り入れたもので当面よいのではないかと考える。
- 4) UMINおよび日本医師会の登録項目は現行で十分であり、JAPICの登録項目も若干の整備をすればWHOのMTRDS (Minimum Trial Registration Data

Set)に対応できることがわかった。しかし、いずれのセンターにおいてもWHOに認証される登録センターの要件に適合するには、登録データの質を保証する方法については将来の検討課題である。

5) 開発すべきポータルサイトとの機能としては、3つの登録センターの性格の違いから、基本的には登録項目の統一を図ることなく各登録センターの項目をそのまま取り入れて表示するシステムとするが、検索方法については可能な限り共通化する方向で検討する。また、公共性の高いインターネットを採用しつつ、システムのセキュリティと情報の取扱については費用対効果を考慮し基本設計を行う。

6) これからのデータマネジメントセンターには、センターの役割を明確にし、人材の育成に努め、既存設備を維持・活用しながら必要な設備を整備する必要がある。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1) 松葉尚子、木内貴弘、津谷喜一郎：臨床試験登

録制。医学のあゆみ 214:958-959, 2005
学会等発表

2) 松葉尚子. UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR). 第1回 Drug Information Association (DIA)総合ワークショップ:医薬品開発とその使用 ~世界市場をねらった新薬開発のために~. 東京, 2005.

2) 松葉尚子. 臨床試験登録システム「UMIN-CTR」の構築と利用法. 食品開発展. 東京, 2005.

3) 松葉尚子、津谷喜一郎、大橋靖雄、内田英二、木内貴弘: 大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム (UMIN-CTR)の開発と今後. 第25回医療情報学連合大会論文集 (CD-ROM)、2005

4) DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals (Sept. 29-30, Tokyo) :JAPIC Clinical Trials Information (JapicCTI), a Database for registration and disclosure of clinical trials.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

臨床研究登録制度に関する研究-UMINの立場から

分担研究者 木内 貴弘 東京大学医学部附属病院・UMINセンター

研究協力者 松葉 尚子 東京大学医学部附属病院・UMINセンター

研究要旨

2005年6月より日本で最初に稼働開始した臨床試験登録システムである、UMIN-CTRに登録された348試験に対して集計、分析を行った。348試験の内、研究者主導臨床試験は93.7%を占めていた。登録されている情報の内容を見てみると、介入試験の試験デザイン、評価や介入の記述、観察研究の内容の記述などにおいて、不備が散見された。

登録試験数は順調に増加しているが、日本国内で年間新たに実施される臨床試験の推定値と比較すると、更なる登録促進が必要である。臨床試験登録を研究費助成条件、倫理審査の承認条件にすることが必要であり、これを広めるための具体的方法の検討が必要と考えられた。

一方、UMIN-CTRにおけるデータ保証の一環として、情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせ機能を追加した。実際に問い合わせを行い、機能することが確認された。

登録された臨床試験の分析結果および問い合わせに対する回答状況は、日本における臨床試験に関する更なる教育の必要性を示した。

A. 背景および研究目的

1970年代より、臨床試験における出版バイアスの問題、また、その対策として臨床試験の登録と情報公開が有効であることが指摘されていたが、世界的に大きな動きとはならず、日本には、臨床試験登録を行える機関が存在していなかった。しかし、2004年9月に発表されたInternational Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)の臨床試験登録に関する声明 (ICMJE声明) [1]は、世界的に多大な影響を与え、日本の医学研究者には、日本独自の臨床試験登録システムの確立が急務であると認識させた。大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) は、日本の医学研究者の要請を受け、いち早く、臨床試験登録システムの開発と運営を決定した。2005年6月より、日本で最初の臨

床試験登録システム (UMIN-CTR) を稼働させている。

稼働開始以来、UMIN-CTRへの登録件数は順調に増加し、2006年3月3日現在、約250の研究グループより348件の臨床試験が登録されている。

UMIN-CTRは、その運営機関の性格上、公的あるいは助成団体から研究費補助を受けている臨床研究、また各種助成を受けていない、いわゆる自主研究が多く登録されているのが特徴である (以下、両者をあわせ、「研究者主導臨床研究」とする)。また、確たる調査結果はないが、研究者主導臨床研究が、日本で実施されている臨床研究の大半を占めることは明白である。

従って、日本の臨床研究登録制度の今後のあり方を考える上で、UMIN-CTRに登録された臨床研究

を分析することは有用である。

ところで、出版バイアスを防ぐためには、臨床試験は登録されるだけでなく、その終着がどうなったかまで追跡されるべきであり、その責任は臨床試験を承認した倫理審査委員会 (IRB/EC) にもあるという意見がある[2]。また、日本のIRB/ECは、本来の役割を果たす資質を備えていない例が多いことが指摘されている[3]。

一方、ICMJE声明において、ICMJE加盟雑誌が臨床試験論文を受理する条件として、一定基準を満たした臨床試験登録システムに登録されていることが挙げられていた。この基準には、「登録されたデータを保証する仕組みをもつシステム (there must be a mechanism to ensure the validity of the registration data)」であること、が含まれている。つまり、臨床試験登録システムに求められる機能やその運営機関に求められる運用法が、単に臨床試験情報を登録・公開できればよいだけではないことを示している。我々は、①登録情報が最新の状態にあること、②登録された試験の実在性 (実際に存在し、動いているものであること) を確認することもデータ保証の一環であると考えた。そこで、①に対して、情報送信組織に登録内容の確認・更新依頼を行う、②に対して、当該試験を承認した主なIRB/ECに試験の進捗確認依頼を行うこととした。特に、臨床試験登録システム運営機関からIRB/ECへの確認依頼は、IRB/ECの果たすべき役割の一部を認識させ、浸透させていくよい機会であり、また、世界的にも新しい試みと考えられた。

以上を踏まえ、本研究は次の2点を目的とした。

- UMIN-CTRに登録された臨床研究を分析すること
- 電子メールによる、①情報送信組織への登録内

容の確認・更新依頼機能および、②当該試験を承認した主なIRB/ECへの試験の進捗確認依頼機能 (以下、両機能を合わせ、「問い合わせ機能」とする) をUMIN-CTRに実装し、その機能と運用の実証を行うこと

B. 研究方法

1. UMIN-CTRに登録された臨床研究の分析

UMIN-CTRの臨床試験データベースより登録情報をダウンロードし、正式登録されている臨床試験に対し、分析に有用なデータ項目について単純集計、また、必要に応じてクロス集計を行った。

2. 問い合わせ機能とその運用の実証

問い合わせ機能の仕様および問い合わせの運用方法を検討した。仕様に基づきプログラミングを行い、UMIN-CTRに問い合わせ機能を実装した。実装された機能を使用し、運用方法に従い、実際に情報送信組織、IRB/ECに問い合わせを行った。

C. 研究結果

1. UMIN-CTRに登録された臨床研究の分析

1.1 登録試験数の推移 (図1)

UMIN-CTRは、2005年6月1日より稼働開始し、2006年3月3日現在、348試験が登録されている。

ICMJEが、実施中の臨床試験の登録期限とした2005年9月13日直前に、登録数の急増が見られた。その後も、週当たり4-5試験の割合で、コンスタントに登録試験数は増加している。

1.2 試験の種類 (表1)

348試験の内、介入試験は328試験、観察研究は20試験であった。

1.3 研究費提供組織の区分 (表2)

348試験の内、公的な科学研究費補助(厚生労働省および文部科学省)を受けている試験は、138試験で、39.7%を占めていた。財団から研究費提供を受けているものは68試験で、19.5%であった。

どこからも研究費補助を受けていない、いわゆる自主研究は119試験で、34.2%であった。

営利企業主導でない臨床試験を「研究者主導臨床試験」と定義すると、93.7%を占めていた。

1.4 対象疾患 (表3)

348試験の内、がんは204試験(58.6%)、がん以外は144試験(41.4%)であった。

1.5 ゲノム情報の取り扱い (表4)

これは、pharmacogenomics的手法を取り入れた試験であることの指標である。348試験の内、26試験(7.5%)でゲノム情報を取り扱っていた。

1.6 目的 (表5)

有効性を目的または目的のひとつとしている試験は、306試験(87.9%)であった。その他、比較的多かったのは、生物学的・臨床的同等性試験が12試験(3.4%)であった。

1.7 試験デザイン (表6、表7、表8)

試験の基本デザインでは、介入試験328試験の内、並行群間試験は187試験(57.0%)、単群試験は129試験(39.3%)、クロスオーバー試験は6試験(1.8%)、要因デザインは6試験(1.8%)であった。対象疾患が、がんであるかがん以外であるかにより、基本デザインに特徴が見られ、がん(196試験)においては、単群試験が最も多く109試験(55.6%)を占めていたのに対し、がん以外(132試験)では並行群間試験が最も多く、104試験(78.8%)であった。

試験のブラインド化では、介入試験328試験の内、全くブラインド化されていない(オープン)試験は264試験(80.5%)、二重盲検試験は25試験(7.6%)であった。対象疾患ががんである場合(196試験)、オープン試験は186試験(94.9%)を占めていたのに対し、がん以外(132試験)では、78試験(59.1%)であり、何らかのブラインド化を実施している試験が54試験(40.9%)存在していた。

試験のコントロールは、介入試験328試験の内、実薬・標準治療を対照としていた試験がもっと多く、144試験(44.1%)であった。対象疾患が、がんであるかがん以外であるかにより、対照の設定に特徴が見られ、がん(196試験)においては、無対照が最も多く88試験(44.9%)、次に実薬・標準治療対照が72試験(36.7%)を占めていたのに対し、がん以外(132試験)では実薬・標準治療対照が最も多く72試験(54.5%)であった。

1.8 試験進捗状況

348試験の内、募集前の試験は14試験(4.0%)、参加者募集中は236試験(67.8%)、参加者募集は終了し試験継続中は62試験(17.8%)、試験が終了した試験は30試験(8.6%)であった。

1.9 登録内容

登録されている内容を見てみると、主に次のような問題点が挙げられた。

1.9.1 試験デザイン (介入試験)

試験デザインに関連するデータ項目において、ありえない組み合わせで登録されている試験が散見された。

基本的な部分では、試験デザインと対照の組み合わせで、「クロスオーバー試験」において「無対照」(1試験)、「単群試験」において「実薬・標準治療対照」(1試験)や「無治療対照」

(1試験)、「並行群間比較試験」において「無対照」(6試験)、「要因デザイン」において「無対照」(1試験)が選ばれていた試験が存在した。また、動的割付と試験実施施設の考慮の組み合わせで、「動的割付がいいえ」であるにもかかわらず「動的割付の際に施設を調整因子としている」が選ばれていた試験(3試験)が存在した。

また、ランダム化では、群間で背景因子の分布が同様であり、比較可能な状態とするには、層別化とともにブロック化を併用すべきであるが、層別化のみ行っているとしている試験(43試験)があった。

ランダム化の単位で「集団」が選択されていた試験が7試験あったが、目的に入力されている内容と組み合わせると、「集団」の選択は不適切と考えられる試験があった。

1.9.2 登録情報の詳細さの不足(介入試験)

テキストにより入力する欄において、次のデータ項目において、情報不足・情報の不備が多く見られた。

- 評価(主要評価項目・副次的評価項目): 評価時期
- 介入: 介入の期間、医薬品の投与量
- 群としての「介入」の記載(クロスオーバー試験、要因デザイン): 処置の組み合わせや処置の順番
- IRB/EC組織名: 試験実施組織、情報送信組織等から独立した組織であることが明確にわかる組織名でない

1.9.3 観察研究の関連情報

UMIN-CTRは、観察研究の内容を「その他関連情報」に入力することになっている。観察研究の内容を説明するには、①関連性を検討する要因と結果、②関連性を評価するための指標(リスク比、リスク差、オッズ比など)、③ベース

ラインの特性値の調整方法、④観察期間(横断的研究か縦断的研究かなど)、⑤前向き研究か後ろ向き研究か、⑥サンプリングについて(例えば、ランダムサンプルか、ケースコントロールとしてのサンプリングか、コンビニエンスサンプルか など)などの記述が必要である。しかし、上記の情報を全く含んでいない試験が5試験、単に集計対象とする項目を記述している試験が3試験あった。

2. 問い合わせ機能とその運用の実証

2.1 仕様

問い合わせ機能の仕様を次に示す通りとした。システムの画面を図2に示す。

- 管理画面の機能: 問い合わせ対象試験の検索・抽出。問い合わせメール送信回数の表示。回答内容の表示。
- 問い合わせ対象試験を選択することにより、UMIN-CTRの臨床試験データベースから問い合わせ先メールアドレスを取得し、問い合わせ作成画面を表示。IRB/ECへの問い合わせ先は、主問合せ先はIRB/ECであるが、情報送信組織に「cc」を送信。
- 問い合わせ作成画面では、問い合わせの基本文面を表示。基本文面は、問い合わせ先に応じて編集可能。
- 基本文面には、問い合わせに対する回答用画面のURLを表示。URLは試験ごと、問い合わせごとに異なり、適切なアクセス制限をかける。
- 問い合わせ先ごとに、問い合わせメール送信回数をデータベースに記録。
- 回答画面から回答を受信した場合、回答内容と回答の日付をデータベースに記録。

2.2 運用方法

問い合わせ機能の運用方法は次に示す通りと

した。

① 正式登録から6ヶ月経過した試験を検索・抽出。試験進捗との兼ね合いから、実際に問い合わせ対象とする試験を次の通りとする。

情報送信組織宛：「試験結果の公開状況」が「未公表」または、「公表されている」であっても「結果掲載URL」「主な結果」に適切な情報が記述されていない試験。

IRB/EC宛：「進捗状況」が「試験終了」または「試験中止」以外の場合。

② 問い合わせ対象試験の登録情報を確認。問題点を抽出（具体的な主な内容は「1.9 登録内容」参照）。

③ 問い合わせ文面を編集。

情報送信組織宛問い合わせ内容：試験情報が最新であることの確認と更新要請。②で抽出した登録情報の問題点の指摘と更新要請。

IRB/EC宛問い合わせ内容：進捗状況。

④ 送信

⑤ 問い合わせを受信した者の回答操作

情報送信組織の回答：試験情報が最新に保たれている場合、回答用画面より、確認者氏名と所属を回答。試験情報を更新する場合は、直接登録情報を更新し、回答確認画面からの回答は不要。

IRB/ECの回答：進捗状況、確認者氏名と所属を回答。情報送信組織からの代理回答も許容。

⑥ UMINセンターによる回答受信

回答の有無を、管理画面で確認。

2.3 運用状況

- 問い合わせ送信試験数：33試験
- 情報送信組織から回答が得られた試験数：17試験
- 最低1カ所のIRB/ECから回答が得られた試験数（1試験あたり最高3ヶ所のIRB/ECに問い合わせ

せ実施；情報送信組織からの代理回答含む）：21試験

D. 考察

1. 臨床試験登録の促進

UMIN-CTRへ登録された臨床試験の93.7%は、研究者主導臨床研究であった。登録数は順調に増加し、稼動開始より9ヶ月で300試験以上の登録があり、12ヶ月間に換算すると400試験超の登録が見込まれる。しかし、年間に新たに開始される研究者主導臨床研究の数は、ランダム化比較試験（RCT）と非ランダム化比較試験（CCT）で、かつ公表されているものに限っても約900試験あると推定されている[4]ことから、まだ一部の試験でしか臨床試験登録が実行されていないことがわかる。

臨床試験登録は、科学的観点、倫理的観点より、すべての臨床試験で実行されることが望ましい。研究者主導臨床試験の研究費は、公的助成、民間の財団等からの助成（海外を含む）、研究グループ自身の自助により調達される（表2）。研究費の助成を受ける臨床試験の場合、臨床試験登録を行うことを、助成を受ける条件とすることは、臨床試験登録を促進するひとつの方法と考えられる。また、研究費を自己調達している臨床試験の場合、IRB/ECによる倫理審査の承認条件に臨床試験登録を加えることも重要と考えられる。

今後は、臨床試験登録を助成条件、倫理審査の承認条件に加えることを広めるための、具体的方法を検討していく必要があると考えられる。

2. 登録情報の質（正確性）の確保と臨床試験に関する教育の充実

「1.9 登録内容」に記したように、登録されている情報の内容には、介入試験の試験デザイン

ン、評価や介入の記述、観察研究の内容の記述などにおいて、多くの不備が見受けられる。情報を公開することにおいて、情報の質を確保することは重要である。

これらの不備の原因は、単純な入力ミスもあると思われるが、試験デザインを中心とした臨床試験に関する知識不足が考えられる。

情報の質を確保するためには、短期的視点と長期的視点で考える必要がある。

短期的には、現在も行っているように、登録された臨床試験情報を個別にレビューし、問題点を指摘、確認と修正を促すことを継続的に実施する必要がある。しかし、今後、登録される臨床試験の数が増加していくことを考慮すると、そのための体制を構築する必要がある。継続的に実施していくには、UMINセンターのみの努力では難しい面があると考えられる。

また、長期的には、臨床試験に関する教育を充実していく必要がある。

3. 問い合わせ機能とその運用の実証

情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせは、100%でないながらも回答が得られており、機能することが確認された。

特に、IRB/ECに対する進捗確認依頼は、Chalmersが主張[2]したように、出版バイアスを防ぐためのIRB/ECの果たすべき役割の一部を認識させる機会と捉えている。回答率を上げるには、やはり臨床試験に関する教育を充実していく必要がある。

また、IRB/ECに対する進捗確認依頼の実効性を検証する必要がある。

E. 結論

2005年6月より日本で最初に稼動開始した臨床試験登録システムである、UMIN-CTRに登録さ

れた348試験に対して集計、分析を行った。348試験の内、研究者主導臨床試験は93.7%を占めていた。登録されている情報の内容を見てみると、介入試験の試験デザイン、評価や介入の記述、観察研究の内容の記述などにおいて、不備が散見された。

登録試験数は順調に増加しているが、日本国内で年間新たに実施される臨床試験の推定値と比較すると、更なる登録促進が必要である。臨床試験登録を研究費助成条件、倫理審査の承認条件にすることが必要であり、これを広めるための具体的方法の検討が必要と考えられた。

一方、UMIN-CTRにおけるデータ保証の一環として、情報送信組織およびIRB/ECに対する問い合わせ機能を追加した。実際に問い合わせを行い、機能することが確認された。

登録された臨床試験の分析および問い合わせに対する回答状況は、日本における臨床試験に関する更なる教育の必要性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

松葉尚子、木内貴弘、津谷喜一郎：臨床試験登録制。医学のあゆみ 214:958-959, 2005

2. 学会発表等

松葉尚子. UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR). 第1回Drug Information Association (DIA) 総合ワークショップ: 医薬品開発とその使用 ~世界市場をねらった新薬開発のために~, 東京, 2005.

松葉尚子. 臨床試験登録システム「UMIN-CTR」の構築と利用法. 食品開発展. 東京, 2005.

松葉尚子、津谷喜一郎、大橋靖雄、内田英二、木

内貴弘：大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム (UMIN-CTR) の開発と今後. 第25回医療情報学連合大会論文集 (CD-ROM)、2005

- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

参考文献

- [1] International Committee of Medical Journal Editors. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Available at: http://www.icmje.org/clin_trial.pdf. Accessed February 17, 2006.
- [2] Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990; 263:1405-8.
- [3] Fukushima M. Clinical trials in Japan. N at Med 1995, 1: 12-3
- [4] 津谷喜一郎. エビデンスを調べる - systematic reviewの現状 -. 臨床薬理 2003; 34: 210-6.

図1 登録試験数推移

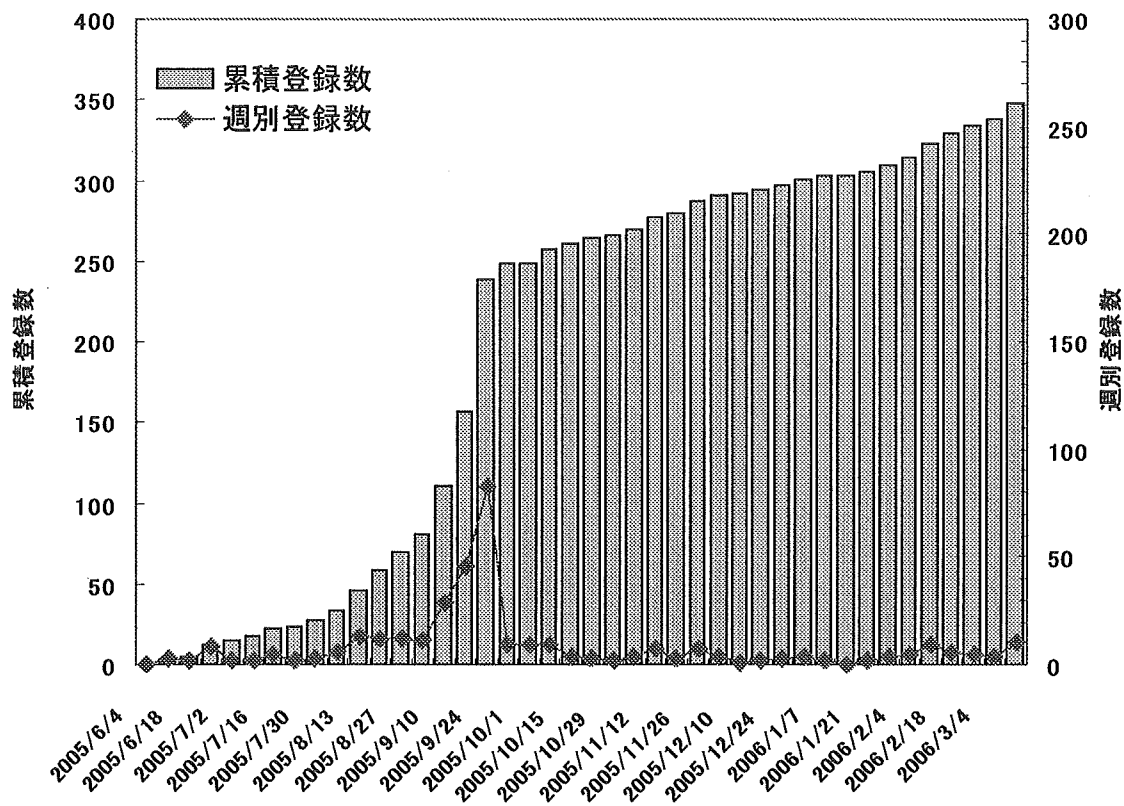


表1 試験の種類

	試験数	
介入	328	(94.3%)
観察	20	(5.7%)
計	348	(100.0%)

表2 研究費提供組織の区分

	試験数	
厚生労働省	121	(34.8%)
文部科学省	17	(4.9%)
財団	68	(19.5%)
自己調達	119	(34.2%)
営利企業	22	(6.3%)
海外	1	(0.3%)
計	348	(100.0%)

表3 対象疾患の区分

	試験数	
がん	204	(58.6%)
がん以外	144	(41.4%)
計	348	(100.0%)

表4 ゲノム情報の取扱い

	試験数	
はい	26	(7.5%)
いいえ	322	(92.5%)
計	348	(100.0%)

表5 目的

	試験数	
安全性・有効性	202	(58.0%)
有効性	104	(29.9%)
安全性	5	(1.4%)
生物学的・臨床的同等性	12	(3.4%)
生物学的利用性	2	(0.6%)
薬物動態	2	(0.6%)
薬力学	4	(1.1%)
薬物動態・薬力学	2	(0.6%)
その他	15	(4.3%)
計	348	(100.0%)