

海外の臨床試験に関する情報基盤および登録内容の検討

研究者名 佐々木 美絵、湯川 慶子、藤井 仁、佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

研究要旨

平成 25 年度より、高血圧治療薬等の臨床研究における不適正事案の発生を受けて、国が定めた検討会では臨床研究事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策が考案された。その結論として、臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等に当たっての透明性確保などの観点から、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図るべきであるとされた。平成 29 年度からこれらの内容を含む新法の施行が見込まれており、平成 28 年度中に新法による臨床研究の管理方法の検討、システム開発等が求められている。本研究はそのシステムの基本的な構成を検討する上で必要となる、新法を支える情報基盤に関して、米・欧を中心とした各レジストリが、どの情報項目を一般公開し、どれを限定的公開に留めているかの現状につき調査を実施した。その結果を踏まえて、今回開発する限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。

A. 研究目的

本研究は限定公開型の臨床研究データベース構築システムの基本的な構成を検討する上で必要となる、新法を支える情報基盤に関して、米・欧を中心とした各レジストリが、どの情報項目を一般公開し、どれを限定的公開に留めているかの現状につき調査を実施し、組み込むべき情報について検討した。

B. 研究方法

主に米国、欧州における先行したレジストリの運用状況につき、Web 上で公開されている情報から我が国の限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報について検討した。

(倫理面への配慮)

該当せず

C. 研究結果

1. 米国の例

1-1. ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)の資料において、(FDAAA)で示された項目が登録時任意項目に該当しており、非公開項目かと思われたが、水島分担研究者

の米国訪問調査によると、非公開項目ではなく、任意であろうと提供されたデータはすべて公開しているということであった。新法においても第 I 相試験の登録は免除されており、2007 年時点から変化がないものと思われます。ディオバン案件を契機に第 I 相試験からの登録を推進することを含む場合においては我が国が先陣を切る点かもしれません。(1-2 参照)

<引用>

ClinicalTrials.gov,

<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.htm>

↓

資料が (Draft) となっておりますが、ClinicalTrials.gov の登録は Web-based data entry system で行われるようで、登録者は実際の登録に先立って Web-based data entry system にエントリーが必要となっており、エントリーを済ませた人が実際に登録に進む際に (DRAFT) ではないもので登録するものと思われます。登録をしたいと思っている人への学習用として、この (DRAFT) と書かれたもので内容を把握するようになっている模様です。

1-2. 米国で臨床試験登録が義務化された経緯

米国では FDA(食品医薬品局)に関する新法「FDA

再生法 2007」が 2007 年 9 月に成立した。この背景は、続発する大規模な薬害で、抗炎症剤 (COX-2 阻害剤)1 種であるバイオックス(ロフェコキシブ)による心臓発作、脳卒中など心血管リスクの増大、パキシル(パロキセチン)などの抗うつ剤による自殺リスクの増大、経口糖尿病治療剤 アバンディア(ロシグリタゾン)による心筋梗塞など心血管リスクの増大など、未曾有の規模で被害者が生み出されたことで、「FDA は国民の安全を守るという役割を果たしているか」が問われていたことと、他方、「FDA がその活動を進める費用を誰が出すか」が問題となっていたことによる。

NEJM2007 年 10 月 25 日号の論説では、この新法に関し、特に臨床試験について改正の意義を述べるとともに、今後のありかたについて意見を述べている。論説は、新立法に大きな期待をよせるとともに、臨床試験登録制度を実りある形にするためにはこれから文章化される規則や登録用の書式が重要であることを指摘している。

<引用>

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe0706501>

以下要約は、論説の臨床試験登録制に関する部分

この法律で特記すべきは、臨床試験に関する事項である。すべての臨床試験(第 II 相試験から)はスタートに先立って、国立医学図書館(NML)の公開データベースに登録しなければならない。第 I 相試験が登録の対象からはずされているのは理想からかけ離れるが、新しい治療法の試験を、社会全体が共有すべき情報であるとした点では、大きな進歩である。10 年前には臨床試験は、そうしようと思えば、試験提供者は所有権を主張して、それが存在することも含めてすべての情報を隠して、秘密裏におこなうことができたのである。しかし、今後は、試験提供者は、臨床試験に参加した人々は試験に貢献をしていること、また彼らはリスクを負っているということを社会に知らせる義務がある。これは倫理的な義務である。試験実施の情報と、得られた主要な結論を確実に公開することでその義務を果す

ことになる。

試験結果の報告については、この新立法では、先例として、公的データベースに報告することを要求している。記述の書式は、試験参加者に関する情報および最重要な評価項目の結果と、副次的な評価項目の結果のうち主なものを、表の形式で記述するようになっている。保健福祉省(HHS)の事務局は実際の規則を作成するに当たって、重大な副作用に関する報告の場合については、この書式に十分な配慮をしなければならない。書き方次第では、結果を簡単な事実の羅列にしてしまい、書式そのものが、試験結果の解釈を行うにふさわしい場所を意図的に奪ってしまいかねないからである。

今や、治験参加者が臨床試験のイニシアティブをとるときが来た。この立法によって臨床試験は市民に見える場所で行われることになるだろう。ロフェコキシブ、テリスロマイシン、ロシグリタゾンなど最近のブロックバスター(*)と言われる薬剤でおこった情報隠しは、患者と医者の方を深刻な不安の谷間に落とし入れた。見たものすべてを公開せよ。そうすれば、臨床試験は、患者が安心して病と戦える治療法へとつながっていくのである。

(*) blockbuster: 「大きな影響があるもの」の意で、巨額の売り上げがある医薬品をさす。

しかし新法では、第 I 相試験の登録は免除されている。第 I 相試験はヒトでの薬物動態や未知の毒性を検討する重要な試験であり、第 I 相試験の登録は大きな課題であった。しかし、2007 年の FDA 再生法で臨床試験結果のサマリーを 12 ヶ月以内に公表することを義務化した米国では、2009 年の 1 年間に登録された臨床試験の報告のコンプライアンスは 22% にすぎないと報告されている。

<http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7373>

また、BMJ 誌電子版 2013 年 12 月 5 日号においてトーマス・マルチニアク氏(メイヨー・クリニック医師、FDA で審査医官)が、「臨床試験システムは壊れている。そしてますます悪くなっている」と述べている。マルチニアク氏は、「企業がすべての臨床試験データをコントロールしている現状では、データが正確で完全であるかどうかを確認するのは非常に難しい」と述べ

ている。解決の方向に向かわせるには、コクラン共同計画や BMJ 誌が求めている臨床試験登録の徹底、全臨床試験データの公開(1、 2)が不可欠である。 また例えば新薬承認の根拠となる第 相比較臨床試験は2つ以上が必要で、それらのうち1つは当該製薬企業とは独立の組織が実施したものと(3)などの取り組みが期待されている。

<引用>

1)

<http://www.cochranelibrary.com/editorial/10.1002/14651858.ED000035>

Press-release 版 :

<http://community.cochrane.org/features/clinical-trials-statement-press-release>

2) 2-2. 臨床試験登録と結果の全面公開に関する動き 参照

3)

<http://www.yakugai.gr.jp/bulletin/rep.php?id=266>

<引用・参照> 「薬害オンブズパースン会議」民間の医薬品監視機関, [ww.yakugai.gr.jp](http://www.yakugai.gr.jp)

1-3. 2007年FDA改正法(Food and Drug Administration Amendments Act of 2007)(資料1)

FDAAA の日本語資料です。FDAAA では、1)承認申請等の際に試験登録済の証明書を提出しなかったまたは虚偽の証明書を提出した場合、2)試験登録または結果情報の提出を行わなかった場合、3)虚偽または誤解を招く恐れのある登録情報または結果情報を提出した場合に罰金等の罰則が適用されることとなっているほか、その登録情報がFDAAAの要件を満たしていないことを示す違反通告が登録情報および結果情報のデータベース上に掲載されることとなっている。

2. EU の例

2-1. EudraCT

EU に関しては、EudraCT の Supporting Documentation の Detailed guidance on the European clinical trials database の5ページ、8 Data to be entered into the database に、The information entered should be complete for

each trial and therefore a response to each element is mandatory. とあり、基本的にはすべての項目を埋めなければならないようでしたが、14 ページからの Appendix において、repeat as necessary がある点は必要時、また以下の項目については加盟国に応じて任意、といったことが適宜記載されていた。

➤ I.2.1 Other principal investigators (for multicentre trials, repeat as necessary)

➤ I.2.1.1 Person, department, institution, town/city, post code, country.

米国のような非公開項目等についての記載は、私が調べる限りありませんでした。

<引用>

EudraCT Supporting Documentation
<https://eudract.ema.europa.eu/document.html>

2-2. 臨床試験登録と結果の全面公開に関する動き(参考)

臨床試験登録と結果の全面公開は、試験参加者への研究者の義務であり、臨床試験の透明化をはかり、無効な試験結果が報告されない等の出版バイアスを防止し、より質の高いシステマティックレビューの実施に寄与するために重要である。臨床試験登録システムの構築のみでは問題の解決には繋がらず、臨床試験の資金提供者、臨床試験に参加する患者、臨床試験を審査する倫理委員会、政府の規制機関、医学関連職能団体、患者団体、医療機関などあらゆる関係者が臨床試験結果の全面公開に向けて行動する必要があるとし、コクラン共同計画とともにタミフルの全臨床試験データの公開を求めている英国医師会雑誌 BMJ 誌は2012年10月29日に臨床試験結果全面公開キャンペーンを開始した。

以下に関連する記事の要旨を紹介する。

<http://www.npojip.org/sokuho/121104.html>

1. すべての臨床試験は登録され、結果は公表されねばならない

BMJ 電子版 2013年1月9日

副題に「アカデミアと非商業的資金提供者も製薬産業界と同罪である」とある。英国オックスフォードの Iain Chalmers、オーストラリア・ボンド大学 Paul Glasziou 教授、BMJ の Fiona Godlee 編集長の連名である。登録された臨床試験の半分の結果しか公表されていない実態がある。多くの批判的な臨床試験は商業的資金提供者によるものに集中しているが、アカデミアも例外ではない。これは試験に志願した人々を裏切っている。研究者の責任は明らかであり、ヘルシンキ宣言では、「研究者には被験者についての研究結果を公開する義務と研究結果の完全性と精度についての責任がある」と述べている。しかし、研究者たちの自律、自己規制には期待できそうにない。臨床研究倫理委員会の取り組み強化とともに、臨床試験の資金提供者は結果を公表しない研究者には資金を提供しないなどの取り組みが必要である。BMJ はいまキャンペーンを展開中である。すべての BMJ 読者が請願書に署名されるよう期待している。

2. 患者たちは公表が保証されない臨床試験には参加しないよう強く望まれる

BMJ 電子版 2013 年 1 月 8 日

臨床試験結果全面公開キャンペーンの運動家は、研究者、資金提供者、医療機関への圧力を増すよう、公共請願を開始した。かれらは同時に患者たちに対し、結果を完全に公表することが保証されない臨床試験には参加しないよう呼びかけている。このイニシアティブ(alltrials.net) は charity Sense About Science、BMJ、コクラン共同計画、James Lind Alliance(患者と臨床医の団体)、Bad Science の著者 Ben Goldacre、ボンド大学の EBM センターなどにより支持されている。このキャンペーンはタミフルのデータ公開を求める BMJ などの団体の呼びかけで開始された。

3. 臨床試験参加者が欧州医薬品庁に結果を公表するよう要求

BMJ2013 年 1 月 26 日号

53 人の臨床試験参加者が欧州医薬品庁に公開レターを出し、結果の非公開は彼らの信頼への背

信であると指摘した。かれらは欧州医薬品庁に 1980 年代以降に行われた臨床試験のプロトコルと成績を公表するよう求めている。臨床試験結果の完全な報告を遅らす正当な理由は全く無く、臨床試験結果の全面公開は、より多くの人々を臨床試験に参加する気にさせる。臨床試験に加わることに決める患者は、未来の患者を助けていると信じている。彼らは製薬企業は承認された医薬品のデータは公開する義務があるとしている。

4. 英国の NICE が臨床試験データの完全な情報公開を求める BMJ などのキャンペーンに参加
BMJ 電子版 2013 年 2 月 25 日

英国の NICE が臨床試験報告の情報公開を促進する BMJ などが行うキャンペーンを支持する。NICE は 2013 年 2 月 19 日、オールトリアル・キャンペーンの訴えに署名し、署名者が 3 万人を超えている有力な医学雑誌やチャリティの主催者に加わった。オールトリアル・キャンペーンは 2013 年 1 月に BMJ、「悪い科学」の著者 Ben Goldacre、チャリティ科学についてのセンス、James Lind アライアンス、オックスフォード大学 EBM センターによってはじめられた。賛同の署名者には、王立医学協会、精神疾患再考、嚢胞性線維症ユナイト、筋ジストロフィーキャンペーン、片頭痛トラスト、パーキンソン UK、英国薬理学会、製薬企業のグラクソ・スミス・クライン(GSK)が含まれている。

5. 研究倫理審査委員会は臨床試験結果の公表を企業に実施させるパワーを発揮すべき

BMJ 電子版 2013 年 2 月 26 日

製薬企業に臨床試験結果を情報公開させるパワーは、医学ジャーナルよりも研究倫理審査委員会の方が強いと思われる。研究倫理審査委員会を通さないと製薬企業は臨床試験を実施できなく、研究倫理審査委員会はもっと患者のために、そのゲートキーパーとしてのパワーを用いたい。研究倫理審査委員会は製薬企業に例えば「臨床試験に資金提供する当製薬企業は、試験終了後 1 年以内に試験の完全な結果を公共の医学ジャーナルか、それが出来なかったときは自社のウェブサイトに掲載することを約束する」との文書に署

名するよう求めるのがよい。製薬企業が同意しない場合は、研究倫理審査委員会は健康関連研究を規制する当局に知らせる義務がある。

3. その他
なし

3. 日本（参考）（資料2）

UMINの「必要最低限項目」については、資料の登録用フォームにありましたので、参考までに添付いたします。[網掛けが任意入力、あるいは他のデータ内容により入力が必要になるデータ項目です。]

D. 考察

米国で臨床試験登録の法整備がなされ義務化された経緯(1-2 参照)は、今回の日本での試験登録の法整備および項目立てにおいて参考になる検討すべき項目であるかと思われる。新法においても第I相試験の登録は免除されており、2007年時点から変化がない点においては、第I相試験からの登録を求めることを検討することは、前例のない試みとなる可能性がある。

E. 結論

ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (DRAFT)においてはFDA新法の改定によって登録の義務化が進められており、これらの先行的試みは限定公開型の臨床研究データベースに組み込むべき情報として検討の余地を与えるものである。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず