

海外における臨床研究データベースの調査

研究者名 水島 洋¹⁾、佐藤 元²⁾

1) 国立保健医療科学院研究情報支援研究センター

1) 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

研究要旨

臨床研究の実施状況の管理は国際的にも重要な課題である。今回、情報公開の進んでいる米国を中心に、欧米における臨床研究データベースに関しての調査を行った。

米国では National institutes of Health の National Library of Medicine にある National Center for Biotechnology Information において、Clinilcaltrials.gov が運用され、米国ばかりでなく、世界最大の臨床研究の登録サイトとして運用されている。その運用状況や課題に関して責任者や担当者を訪問し調査を行った。また、同センターや、インターネット、関係学会等で欧州の EMA で運用されているデータベース EudraCT に関する情報も収集した。

A.研究目的

2016 年 1 月 15 日に発表されたフランスレンヌにおける鎮痛薬における臨床研究の死亡事故があったばかりでもあり、臨床研究の実施状況の管理は国際的にも重要な課題である。そのため、日本における臨床研究管理のためのデータベース構築を目的に、欧米における臨床研究の実施状況のデータベースの管理体制やデータ項目等に関する調査を行う。

B.研究方法

米国では National institutes of Health の National Library of Medicine にある National Center for Biotechnology Information において、Clinilcaltrials.gov が運用され、米国ばかりでなく、世界最大の臨床研究の登録サイトとして運用されている。その運用状況や課題に関して責任者や担当者を訪問し調査を行った。また、同センターや、インターネット、関係学会等で欧州の EMA で運用されているデータベース EudraCT に関する情報も収集した。

(倫理面への配慮)

当研究において、個人データ等を扱っていないので倫理面への配慮は必要ない。

C.研究結果

1) 米国における Clinicaltrial.gov の現況

平成 28 年 1 月 26 日から 2 月 1 日に、米国健康研究所 (National institutes of Health :NIH) 国立医学図書館 (National Library of Medicine: NLM) 国立保健医療科学院バイオテクノロジー情報センター (National Institute of Biotechnology Information: NCBI) 等を訪問し、Clinicaltrial.gov (CTG) の概要などに関して情報収集を行った。面会者したのは、CTG 責任者の Dr. Z. Deborah, 副責任者の Dr. W. Rebecca, 技術責任者の N. Ide 氏, 事務局の T. Whitfield、CTG を運用する NCBI のセンター長 Dr. D. Lipman、NLM: P. Fontelo 氏、その他、NIH Clinical Cetner の: Dr. W. Gahl, Dr. A. Wise, Dr. D. Adams, National Center for Advancement of Translationas Sicence の Dr. S. Groft, Dr. Y. Rubinstein 氏らである。

CTG は臨床研究データベースであり、現在 205,000 以上の登録が、米国内 50 州と 190 以上の国からある。2000 年 2 月に設立され、データは毎夜更新されている。ウェブ際との閲覧数は 207,000,000 PV/month であり、訪問者数は 65,000 unique visitor/day である。

2016 年 1 月現在、207,145 Registration, 19778 result がある。

2005 年からは、ICMJE の勧告に基づき、論文投稿に際して CTG へのデータ登録が必要となっ

ている。また、連邦法 FDAAA801 において、2007 年から臨床治験結果の登録も義務付けられている。NIH が資金提供している研究についても登録が強く推奨されているが、義務ではない。

CTG の運用体制は、図 1 のようになっている。

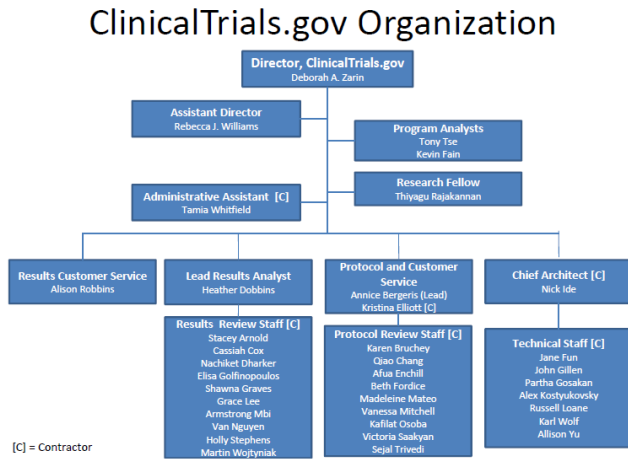


図 1 CTG の体制図

CTG におけるデータの流りは比較的単純で、図 2 のとおりである。

ClinicalTrials.gov Data Flow

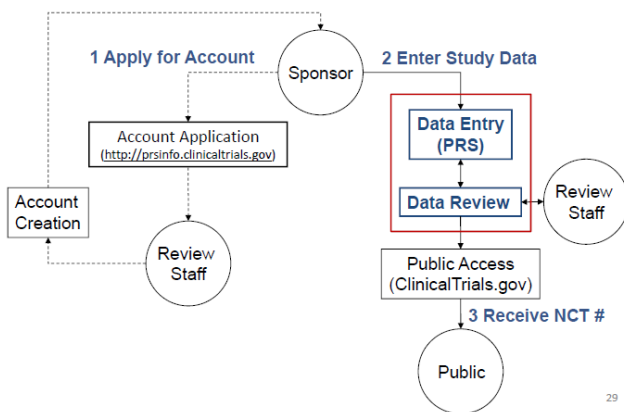


図 2 CTG におけるデータの流り

ユーザーアカウントを申請し、承認されたのち、データを登録して承認を待って公開される流れになっている。データ項目については、参考資料 2 に添付した。

現在の運用実績としては、毎週約 500 件の登録があり、3100 件の更新情報がある。月間 2000 件の問い合わせがメール電話等である。結果データベースについては、毎週 284 の登録をレビューし

ており、約 171 が週次で登録される。約 450 の問い合わせが毎月あり、22 回の電話会議を毎月行っている。レビューについては論文の査読とは異なり、書式や網目の妥当性など形式に関する点が中心である。

課題としては、化合物名問題がある。臨床研究においては構造式は登録されず、特許取得前が多くて社内コードなどとなる。その後は製品名であったり、化合物名になったりするが、それらの対応関係が明記されないため、治験事故のあった化合物がどの臨床研究で使われているのかを把握することはできない。

また同じ化合物がプロジェクトごとに違う名前で登録されることもあり、サイトごとに同じ研究が重複登録されることも問題となっている。実際、47% の臨床研究が複数機関の研究であり、10% 以上は 25 サイト以上となっている。

CTG では受け入れたデータをほぼすべて公開するため、非公開データはない。唯一の例外は臨床研究がしゅうりょうしているものについての、問い合わせ先に関する情報位だそうだ。

FDA では守秘義務に基づいて非公開データを扱っているが、CTG は FDA との情報交換は行っていない。

2) 欧州における臨床研究登録

欧州においては欧州医薬品庁 (European Medicine Agency : EMA) が EudraCT として臨床研究の登録と公開を行っている。

EMA への調査を行うことはできなかったが、EMA と希少疾患研究者との連絡会合において Kristina Larsson、Segundo Mariz、Stelios Tsigkos、Matthias Hofer 氏らと会うことができ、情報収集を行った。

EudraCT の登録に関する情報は、参考資料 3 に添付した。

米国と違い、EMA 自身が登録管理を行っていることもあり、日本の事情とも合う登録管理を行っていることがうかがえたが、詳細については別途調査が必要である。

D. 考察

米国においては FDA と独立した情報提供機関として NIH の NCBI がデータ収集と公開を行っており、そのため、得られた情報はすべて公開する原則になっている。

FDA では非公開情報を扱っていることから、今後 FDA における臨床研究登録に関する考え方を調査する必要がある。

一方、欧州 EMA においては、EMA 自身で臨床研究登録をおこなっていることもあり、いろいろな検討がなされているようであるが、こちらについても詳細な調査をおこなうひつようがある。

臨床研究登録については世界中で多くの登録が行われており、WHO へのデータ集中についても効果的に行われていない現状がある。

米国、欧州、日本が DNA のデータベースを管理している NCBI/EMBL/DDBJ 3 局会合のようなくみで、世界的なデータベースを構築する必要があるとの話はどこでも聞かれる。

E. 結論

もっとも臨床研究情報を集積している Clinicaltrials.gov の調査を行ったところ、受け入れた情報はすべて公開する方針で運用されており、非公開情報はほぼなかった。

日本で検討されている臨床情報管理のデータベースに関しては、FDA や EMA が検討している可能性があり、追加調査の必要がある。

また、“Chaos” と表現されているように、乱立する臨床研究データベース間での調整や整合性はなく、DNA データベースが日欧米で協調的に運用されているように、臨床研究のデータベースも国際的に強調する仕組みが必要である。

今後、科学院と NIH/NCBI、さらには EMA が協調することで、国際的な情報連携が進むことを期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Masuda T, Ishikawa T, Mogushi K, Okazaki S, Ishiguro M, Iida S, Mizushima H, Tanaka H, Uetake H, Sugihara K. Overexpression of the S100A2 protein as a prognostic marker for patients with stage II and III colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2016 Jan 11. doi: 10.3892/ijo.2016.3329. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26783118.

2) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS:

Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable Rare Dis Res.* 2015 Nov;4(4):181-9. doi: 10.5582/irdr.2015.01043. PubMed PMID: 26668778.

3) Takahashi H, Ishikawa T, Ishiguro M, Okazaki S, Mogushi K, Kobayashi H, Iida S, Mizushima H, Tanaka H, Uetake H, Sugihara K. Prognostic significance of Traf2- and Nck-interacting kinase (TNIK) in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015 Oct 24;15(1):794. PubMed PMID: 26499327.

2. 学会発表

1) MIZUSHIMA Hiroshi, Sato Y, Tanabe M, Kanatani Y, Ogata H. Development of Remote Data Entry System for National registry in Japan, and application to undiagnosed disease. RE(ACT) Congress for Rare Disease Research 2016/03/10 Barcelona

2) 水島 洋 ウェアラブルから得たデータを活用するためのガイドライン ウェアラブル EXPO 専門セミナー 2016/01/14 晴海

3) 水島 洋 ヘルスケアデータ利活用戦略をめざした OpenData 構想について インターネット医療協議会 2015/12/09 晴海

4) 水島 洋 病気を予防するための早期リスク診断とその意義 日本健康医学会 2015/11/21 愛知医科大学

5) 金谷泰宏、水島 洋、佐藤洋子 わが国の難病登録の現状と今後の展開 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成 27 年度 研究報告会 2015/11/19 虎ノ門

6) 水島 洋 患者登録の国内外の動向 DIA 日本大会 2015 難病・希少疾患の開発促進を患者さんとともに考える 2015/11/16 東京 BigSight

7) 水島 洋 佐藤洋子 田辺麻衣 金谷泰宏 オーフアンドラッグ開発の国際展開について 日本製薬医学会 製薬医学教育プログラム 2015/11/14 15:30-17:00 大阪 東京

8) 水島 洋 パーソナルデータの収集・共有と活用 AET eHealth フォーラム～医療・ヘル

スケア情報の伝え方、伝わり方～ 2015/11/13
秋葉原

9) 佐藤洋子、水島 洋 他 難病情報・支援ネットワークシステムの構築とその運用状況と課題について 第3回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015/11/13 仙台

10) 水島 洋 佐藤洋子 難病患者に対する難病情報提供の現状と課題 第3回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015/11/13 仙台

11) 水島 洋 佐藤洋子 田辺麻衣 金谷泰宏 緒方裕光 難病患者登録の在り方に関する検討 第3回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015/11/13 仙台

12) 水島 洋 健康評価基準としての mRNA 発現解析検査の可能性 臨床ゲノム医療学会 2015/11/03 東大

13) 水島 洋 パーソナルデータの取り扱い「クラウドイノベーション研究会」～医療・ヘルスケアデータの情報収集・蓄積・利用について～ 2015/10/30 明治大学

14) 水島 洋 医療機関におけるモバイルとクラウドの活用 国公立大学病院医療技術関係職員研修 2015/10/20 東大

15) 水島 洋、佐藤洋子、筒井久美子 血中遺伝子発現解析による 新たな指標の開発 第4回 エビデンスに基づく統合医療研究会 2015/08/01 大阪

16) 水島 洋 佐藤洋子 田辺麻衣 金谷泰宏 希少疾患・難病対策の国際動向 疾患登録を中心に 第3回希少疾患登録ワークショップ 2015/07/17 国立精神神経医療研究センター

17) 水島 洋 DNA 検査とは異なる mRNA 発現解析検査の解説 湘南藤沢徳洲会病院セミナー 2015/07/05

18) 水島 洋 国内外のモバイルヘルスの現状と課題 乳がん学会 シンポジウム 2015/07/02 東京

19) 水島 洋 NIH Clingen/DECIPHER2015 報告 希少疾患連絡会 2015/06/12 東京医科歯科大学

20) 水島 洋 医療・ヘルスケアデータの集積と提供に IT ヘルスケア学会が今後果たす役割 IT ヘルスケア学会 2015/06/07 熊本

21) 水島 洋 難病支援ネットワークにおけ

るセキュリティ対策 難病相談・支援センター間ネットワークシステム構築のためのワークショップ 2015/06/04 東大

22) 水島 洋 国内外のモバイルヘルスの動向と課題 スマートヘルスセミナー 2015/04/24 BigSight

23) 児玉知子、水島 洋、佐藤洋子 第118回日本小児科学会学術集会 1504 難病・希少疾患対策の国際動向 2015/04/18 大阪

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

1) NHK ETV 2015.06.29 はーとねっと TV (制作協力)

2) NHK ETV 2015.07.31-8.20 心と脳の白熱教室(第1-4回) 監修

3) mHealth Watch 2015.10.22 あらゆる健康情報をオープンデータとして蓄積することで、はじめて適切な活用ができる mHealth キーマンインタビュー Vol.4

<http://mhealthwatch.jp/feature/20151022>

4) 月刊誌わかさ 第10回 遺伝子検査ドックで未病を見極め・病気を防ぐ時代がやってきた 第26巻15号 p.105-109 (151201発行)わかさ出版

5) 日本経済新聞 2015.12.20 17面 日曜に考える医療 薬開発、患者が動く

6) NHK ETV 2016.01.29-2.19 心と脳の白熱教室(第1-4回) 監修

7) NHK GTV 2016.2.26 クローズアップ現代、患者申し出療養制度に関して(制作協力)

参考資料 1 Clinicaltrials.gov の Overview プレゼンテーション資料

参考資料 2 Clinicaltrials.gov におけるデータ登録書式

参考資料 3 Clinicaltrials.gov における登録レビュー方針

参考資料 4 EMA における EudraCT におけるデータ登録に関する資料