

「WHO 技術諮問会議・ 臨床試験の登録基準」参加報告

松葉 尚子¹⁾ 津谷喜一郎²⁾

はじめに

「臨床試験を登録し、その内容を公開する」というアイデアは、臨床試験に対する科学的観点、倫理的観点から、1970年代より提案、推奨されたものである。その後具体的に複数のプロジェクトが運営を開始したが、満足する水準に達せず、また実効が伴っていなかった。

しかし、2004年6月に、欧米を中心として実施された、抗うつ薬の小児および若年者を対象とした試験で、有意な有効性が示せなかった結果が開示されていなかった事実が発覚した¹⁾。これを契機に医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) と *British Medical Journal* (BMJ) が、「一定の基準を満たした登録機関に、あらかじめ臨床試験の内容を登録していること」、「2005年7月1日以降に参加者登録が始まる臨床試験について、最初の参加者登録までに、臨床試験の登録をすること」を結果論文の掲載の必要条件とすると表明したこと^{2,3)}から、にわかに世界の研究者や製薬会社の注目を浴びる話題となった。

これと相前後して、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、取り組むべき健康関連の課題として掲げていた⁴⁾。臨床試験の登録と公開は、多くの利害関係者が存在し、考え方の幅も広い複雑な問題である。WHOは、そのもっとも適切な調整役を自負し、臨床試験登録を制度として定着させるべく、2005年1月には、国際臨床試験登録プラットフォーム (International Clinical Trials Registry Plat-

form: ICTRP) プロジェクトを立ち上げ、積極的に関与している。

WHO技術諮問会議「臨床試験の登録基準 - 臨床試験登録国際プラットフォーム確立へ向けて」(Clinical Trials Registry Standard Meeting - Establishment of an International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]) が、2005年4月25~27日にスイス・ジュネーブのWHO本部で開催された。本トピックに関する利害関係者を招き、見いだされる合意点からICTRPプロジェクト推進の指針となる「基準」(standards) を策定することを目的とした。

参加者 (participant) は41名であった。コクラン共同計画および試験登録に関するオタワ声明を表明したオタワグループ関係者、製薬企業、保健行政関係者、研究者、医学雑誌編集者 (*The New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *British Medical Journal* 他)、登録システムの運営機関関係者 (Current Science Group, ClinicalTrials.gov)、消費者など、多岐にわたっていた。また、欧米の先進国に限らず、フィリピン、タイ、ブラジル、チリ、南アフリカなどの発展途上国から参加があった。日本からは、厚生労働省食品医薬局審査管理課・下荒磯誠氏、エーザイ株式会社国際臨床研究担当・長谷川二郎氏、UMIN臨床試験登録システム (UMIN-CTR) 関係者として松葉と津谷の計4名が出席した。WHO側のsecretariatは14人で、リプロダクティブ・ヘルス部門のMetin Glumetzogluが担当官で中心的な役割を務めた。彼はトルコ人で、南アフリカコクランセンターや英国コクランセンターなどにも勤務した経験をも

1) 東京大学医学部付属病院 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 研究センター

2) 東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学

つ。2005年2月2日に東京大学で開催された「UMIN臨床試験登録システムシンポジウム」にもテレビ会議システムで講演している。

会議の初日は、WHOによる経緯の説明、臨床試験の登録と公開における三大利害関係者ともいえる医学雑誌編集者(ICMJE)、オタワグループ、国際製薬団体連合会(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association: IFPMA)による意見表明が行われた。2日目は、「基準」策定の基礎となる討論が行われた。午前中はそれぞれ課題を与えられた4グループに分かれ議論し、午後、その内容に関する発表および全体討論が行われた。3日目は、2日目の討論結果を基に、全体討論により「基準」を固めていった。

総合セッションの座長は、初日が米国コクランセンターの一翼を担うブラウン大学のKay Dickersin、2日目が*The Lancet*の編集長のRichard Horton、3日目がノルディックコクランセンターがあるコペンハーゲン大学のChristian Gluudが、それぞれおもに務めた。以下に、会議の内容と議論の概要を紹介する。

1. 第1日

1.1. WHOによるイニシアチブ(Gulmezoglu M)

Gulmezogluから、臨床試験の登録と公開に関する背景、経緯の説明があった。

(1) 臨床試験登録の必要性

臨床試験を登録する必要性は、大きく倫理的観点と科学的観点に分けられる。おもに前者は、試験参加者への研究者として義務、後者は、出版バイアスの防止や、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ことにまとめられる。その他、結果が得られるまでの時間短縮や、効率的に研究費を配分することに結びつく効果が期待される。

(2) 臨床試験登録システムの現状

現在、登録システムは世界中に多数存在しているが、次のような問題が指摘できる。多様な目的に基づいてそれぞれ独自に設立されているため、登録されている内容(つまり取り出せる情報)が不統一であること。このことに起因して、目的とする臨床試験の検索が効率的に行えない。また、臨床試験の登録に関する認識があまり高くないため、すべての臨床

試験が登録されていないことは、システマティックレビューの実施に悪影響を及ぼす。

(3) WHOの関与の理由

WHOは、国際的に中立的立場であり、これまでも保健医療に関連して国際的基準(International Classification of Diseases: ICD, Good Clinical Practice: GCPなど)を設定してきた経験が、臨床試験の登録と公開においても活用できる。

(4) これまでのWHOの活動

WHOは、2003年10月、事務総長が健康問題の解決における科学的情報の共有を強調し、それ以来、臨床試験の登録と公開の問題に積極的、継続的に関わってきた。2004年4月に、利害関係者を一同に招いた会議(ニューヨーク会議)を開催し、一定の合意点を見だし、「ニューヨーク宣言」⁵⁾に結実した。2004年11月に開かれたメキシコでのMinisterial Summit on Health Researchでも問題提起し、宣言文⁶⁾でICTRPの考え方を提示してきた。また、5月に開催されるWorld Health Assemblyにおいても提言を予定している。

(5) ICTRPプロジェクト

ICTRPプロジェクトは、臨床試験の登録と結果の情報公開における「基準」を策定し、国際的に試験の検索が可能なネットワークを形成、試験に対するユニークなID番号発行の仕組みを確立し、また、試験の登録遵守を推進していく。また、2006年までに運用経費の調達を含めたビジネスモデルを確立し、独力で動くプロジェクトとする予定である。

(6) 実施計画

ICTRPプロジェクトの今後の実施計画は次の通りである。

Track Iとして「基準」を確立する。本会議は、Track Iの一環であり、登録対象の臨床試験、結果公開などの基本的基準を策定する。また、本年秋に、「基準」に基づいた実行について、より高レベルでの検討を行っていく。

Track IIとして、技術的な課題に取り組む。7月までに「基準」を実現するために必要なシステム構成を設計する。キーになる課題は、分散化している既存システムの取り扱いと認定、臨床試験に対する国際的ID付与の仕組み、臨床試験検索のためのポータルサイトの設置、登録された臨床試験とその結果のリン

クの仕組み, またICTRPプロジェクトを運営していくビジネスプランの策定などがあげられる。なお, 臨床試験に対する国際的IDの付与については, 本年12月を目標に開始したいと考えている。

Track IIIとして, ICTRPプロジェクトを軌道に乗せるまでの運営資金の調達である。これは鋭意実行中である。

(7) 本会議の位置づけ・目的

本会議は, 「ニューヨーク宣言」に基づき開催するものであり, ICTRPプロジェクトを推進していくための具体的指針を確立するための最初のステップである。利害関係者間の相互理解と信頼関係を深め, 合意できる点と合意できない点を明確にする場である。また, 合意できない点があった場合, それを深く掘り下げて検討するタスクフォース設置を検討する。

1.2. 三大利害関係者による意見表明

ICMJEを代表して*New England Journal of Medicine* 編集長のJeffrey M. Drazen, オタワグループ(詳細は後述)を代表してKarmela Krleza-Jeric, IFPMAを代表して米国研究製薬工業協会(PhRMA)のCaroline Loewにより意見表明が行われた。

(1) ICMJEの視点(Drazen JM)

ICMJEの臨床試験の登録と公開に関する声明は, 2004年9月に公表されている。詳細は, 原文を読んできたい(日本語訳も公表されている⁷⁾)。説明や討論の中でポイントとなった点を以下に紹介する。

非常に強調されていたのは, 臨床試験参加者はリスクを負いつつ自発意思で参加していることを, 臨床試験の実施者はもっと自覚すべきである, ということであった。自覚をもてば, 実施者としての責務は自ずと見えてくる, ということである。

登録の対象となる試験は, 声明のとおりであるが, 論文の受理において, その試験が登録されるべきであったかどうかは, 実際には試験ごとの判断となるであろうという考え方が示された。また, 試験の責任者(investigator)に, 問い合わせを行う可能性があると言及した。

また, 臨床試験を登録すべき期日として, IFPMAが示している「試験開始後21日後まで」に対して, 合理性を認めていた。(補足: 米国Food and Drug Ad-

ministrationが作成している“Guidance for Industry Information Program on Clinical Trials for Serious or Life Threatening Diseases and Conditions”において, 被験者登録が始まってから21日以内に臨床試験に関する情報をClinicalTrials.govに提出するように求めている。)

(2) オタワ声明(Krleza-Jeric K)

オタワ声明は, 2004年10月2~6日の第12回コクラン・コロキウムの一環として4日に開催された, 臨床試験の登録と公開に関する会議での討議内容をもとに検討を重ね, ホームページ(<http://ottawagroup.ohri.ca>)に最終版が公表され, またその簡略版が本会議直前の2005年4月23日発行のBMJに発表された⁸⁾(双方の日本語訳は本号p.544-552参照)。オタワグループとは, オタワ声明に対して公式に支持を表明している組織, 個人の総称である。

オタワ声明において, 登録の対象となる試験は, ひとつまたはそれ以上の健康に関する介入を参加者に割付け, その効果を評価する前向き研究であって, 対照があるかないかは問わない(原文: a prospective controlled or uncontrolled research study evaluating the effects of one or more health-related interventions assigned to human participants), としていた。そして, 研究のトピック, デザイン, アウトカム, 企業スポンサーかどうか, 市販されているかどうかに関係なく, すべての試験の実施計画と結果が登録され, 公開されるべきであるとしていた。

オタワ声明では, 試験に対するユニークなID番号に関する考え方に特長があった。試験計画を始めた時点でID番号を取得し, 同意書を含むすべての試験関連文書に明記されるべきであるとしていた。つまり, 臨床試験に関する情報の公開に先駆けて, ID番号を取得する必要があることになる。

また, 臨床試験を登録することの利益を協調していた。これは, 臨床試験の登録の必要性に通じる論点であり, 特徴的だったのは, 発案者の知的財産を保護するためにも臨床試験の登録と公開はメリットがあるとしていた点であった。

これまでは, 臨床試験から得られる情報の共有が図られずにきていたが, これからは情報に透明性をもたせる方向へと発想を転換すべき時にきていと締めくくられた。

なおその後、オタワ声明を具体的に実現していくために、約1ヵ月後の2005年5月23日米国・ポートランドにて、Society of Clinical Trialの年会の際に討議が行われた。

(3) 製薬業界の視点(Loew C)

製薬業界の臨床試験登録制度に関する見解は、欧州製薬団体連合会(EFPIA)、IFPMA 製薬協およびPhRMAの共同指針として2005年1月に発表されている⁹⁾。説明や討論の中でポイントになった点を以下に紹介する。

強調されていたのは、臨床試験の登録と公開の問題は、倫理的観点、プライバシー保護の観点、各国の医薬品承認申請に関する法規、競合相手や利害関係者との関係、これらすべてのバランスのうえに成り立つという考え方であった。

製薬企業の立場として、ICMJEやオタワグループの見解と大きく相違する点は、最低限公開しなければならない情報として、試験デザインや介入などに関する詳細な内容を含んでいない点、および探索的試験は登録の対象としていない点であり、これらに関連して討論があった。実施施設に試験実施計画書を配布し、実質的に情報が漏れる可能性が高い状況で、あくまでも情報を伏せておく姿勢の合理性が問われ、原則として秘密保持契約を優先する、との回答であった。また、探索的試験(exploratory trial)とは、International Conference on Harmonization (ICH) E9¹⁰⁾で定義されている検証的試験(confirmatory trial)以外を指しており、割付を伴う試験であっても、検証的試験、つまり、おもに第 相試験でなければ、必ずしも登録しない、というスタンスである。探索的試験では、何らかの意思決定に影響するような確定的情報は少ないため、登録を行う範囲からは除いているという見解であった。

探索的段階で開発中止になった医薬品に関する情報は、一般に公開される機会がないことになるが、「医学的に重要(medically significant)」と考えられる結果は例外で、検索できるデータベース上で公開すべき、としている。この場合の、「医学的に重要」の定義が質問されたが、明確な回答は得られなかった。

2. 第2日および第3日

2日目午前中は4グループに分かれ、グループ討議を行った。それぞれのグループに与えられた議題は次の通りであった。各参加者の割り当てられたグループは、WHOにより指定された。

- ・ Group 1 : Registration Standards(Which trials to register / When to register a trial ?)
- ・ Group 2 : Trial Characteristics(Minimum data set)
- ・ Group 3 : Results disclosure
- ・ Group 4 : Where to register and WHO role

午後は、各グループの討議結果を発表し、全体討論を行った。これを基に、WHOにより、文書としての「基準」原案が作成された。3日目は、この原案に基づき、全体討論によりさらに検討を加えた。ただし、3日目は「基準」のうち、Group 1とGroup 2の課題であった“registration standard”、“minimum data set”を中心に検討し、会議終了後、電子メールを介した議論で検討を加えていった。以上の過程で出てきたポイントを以下にまとめて記す。「基準」のドラフトは会議レポート¹¹⁾として、WHOのICTRPサイトに掲載されている。

2.1. Group 1(Registration standards)

南アフリカ・ケープタウン大学のJimmy Volminkが座長を務めた。彼は南アフリカコクランセンターにも関係している。

(1) どの試験を登録すべきか(Which trials to register?)

登録の対象とする臨床試験に関する議論である。最終的に登録すべきとされたのは、「ヒトまたはヒトのグループを、ひとつまたはそれ以上の健康に関する介入を行う群に前向きに割付け、その効果を評価するために行うすべての研究(原文: Any research project that prospectively assigns human participants or groups to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes.)」である。ICMJEの声明との相違点は、“one or more”が挿入され、“the cause-and-effect relationship(which exclude exploratory studies)”が削除されたことである。

この議論の中心は、実は、「探索的試験」の取り扱い

いであったといえるであろう。「探索的試験」の取り扱い、「健康に関する行為(の選択)に影響を与えることを意図せず、単に将来行う試験の方向性を検討するために実施する探索的試験は、必ずしも登録の対象としない(原文: Exploratory studies that are not designed to influence health practice and that serve only to set direction for future testing need not be registered.)」として、補足により説明されたことは、製薬企業とそれ以外の立場とのギャップを埋める工夫の跡といえる。

(2) いつ登録すべきか(When to register?)

臨床試験の登録期限に関する議論である。早く登録することは、参加者、研究者をはじめとする関係者にとって利益が大きいとした議論があったが、具体的にいつまでに登録しなければならない、という期限は明確にされなかった。オタワ宣言で提唱されているように、同意文書にその試験の国際的IDを記載することはもとより、最初の参加者登録の前まで、といった条件も、「理想的には」という取り扱いとなった。

臨床試験を登録することを、倫理委員会での承認の条件にすべきではないか、といった議論が出たが、結局「標準」には加えられなかった。

2.2. Group 2(Trial characteristics / Minimum data set)

ICMJEのメンバーでもあるCroatian Medical JournalのAna Marusicが座長であった。

臨床試験に関するどの項目を登録し、公開すべきかの議論である。最終的に、大きく分けて20項目が、登録に必要最小限とされた。個々の項目は、会議レポートを見ていただきたい(本号p.557 Table 1 参照)。

ここでは、これら20項目の中で、特別な扱いを受ける項目について解説する。知的所有権に関わる「10. 試験の正式な科学的タイトル (Official scientific title of the study)」、「13. 介入」、「17. 目標参加者数」、「19. 主要アウトカム評価項目」、「20. キーとなる副次アウトカム評価項目」の5項目は、臨床試験の登録時に情報として含まれるべきであるが、情報公開を遅らせることが許容できるものとされた。この解決方法も、製薬企業とそれ以外の立場との

ギャップを埋める工夫の跡である。試験の正式名称が最初から開示できないのは、正式名称にはしばしば介入の内容、試験デザインや評価などの内容が含まれたものになるからである。

これらの項目の情報公開を遅らせることが許容できる理由として、次のような議論があった。製薬企業が開発中の医薬品に関して、効能等を詳しく公開してはいけないとする法律があること。また、試験の進捗により、必要な情報が異なること、つまり、試験開始当初は、参加者募集のための情報を公開する必要があり、これらには必ずしも介入やアウトカムの情報(科学的情報)は必要ないが、システムティックレビューの段階では、科学的情報が公開されている必要があること、である。

また、20項目に含まれるもののうち、「5,6. スポンサー」(sponsor)、「4. 資金源」(funding source)の違いが議論に上った。治験においては、ICH-E6(ICH-GCP)¹⁰⁾において「スポンサー」は、「治験の発案、運営・管理及び資金等に責任を負う個人、会社、機関又は団体(原文: An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.)」とされ、広く定着している。治験においては、「スポンサー=研究費提供元」であるため、問題なく受け入れられているが、この定義を一般的な臨床試験に適用しようとする、「研究費の提供元」との区別が明確でなくなるという問題がある。minimum data setに含まれている用語の定義については、引続き本会議の参加者間で意見交換がなされている。

2.3. Group 3(Results disclosure)

コペンハーゲン大学のChristian Gluudが座長であった。

臨床試験の結果の公開に関する議論である。一般的に、臨床試験の結果は、試験終了後1年以内に結果データベースに公表されるべきであるとされた。新しく開発された医薬品については、最初の製剤の市販開始から1年以内とし、その後実施された試験については、試験終了後1年以内とされた。しかし、「試験終了」の定義は不明確なままとなった。結果として公表すべき内容は、ICH-E3¹⁰⁾の要約用の雛形を

利用する。ただし、試験のID番号を明記し、「結論」は除いたものとされた。グループ討論の発表において、公表した結果の品質は確保されなければならないという提案があったが、詳細には検討されず、「標準」では言及していない。

結果データベースは、臨床試験登録システム(データベース)とリンクする必要があるとされていることから、結果データベースと登録システムは必ずしも同じ場所にある必要がないことになる。

2.4. Group 4 (Where to register?)

津谷が座長を務めた。世界的に認められる登録システムの要件に関する議論である。以下が明確となった。

登録された情報の妥当性 (validity) に関して、基本的には情報の提供者がその正確性 (accuracy) に責任をもつものとされた。また、登録情報が更新されるシステムなのか、そうでないのかを明確に示す必要があり、“minimum data set”の情報は、必ず英語でも提供しなければならない。

登録内容を見ようとするものにとって、minimum data setへのアクセスはバリアなくオープンであるべきである。通常のインターネットによって検索可能でなければならない。一方登録しようとするもの (registrant) については、無料ないし少額 (minimal cost) で利用できるものとし、それがバリアとならないようにする。

また、登録システムを運営する組織は、必ずしも公的機関である必要はないとされた。これは、metaRegisterとISRCTNを運営するCurrent Control Trials社から社長のVitek Traczと部長のAnne Greenwoodが参加し、“profit”と“non-profit”を峻別するのはおかしいと盛んに発言しており、ヨーロッパ的であるとも感じられたが、これがある程度通って、上記のような表現になったものである。

なお、Group 4の課題に含まれていた「WHOの役割」については、これまでの議論と同じものである。

3. 今後の展開

Gulmezogluより今後の予定・課題について以下の説明があり、会議を終了した。

- ・本会議の成果物である「基準」(standards)を何らかの形で公表する(前述のとおり、すでにWHOのICTRPサイトに掲載済み)
- ・ICTRPプロジェクトの運営形態や臨床試験に対するユニークなID番号の付与について検討するタスクフォースを設立する予定である
- ・5月の世界保健総会(World Health Assembly: WHA)における支持の取り付け
- ・ICTRPプロジェクトを推進するための組織体制を固めること
- ・Track II (技術的課題への取り組み)およびTrack III (運営経費の調達)に関する活動を継続すること

おわりに

臨床試験の登録と公開に関して、おおざっぱに言うてしまうと、知的所有権を軸に、「製薬企業」対「その他」で利害に大きな開きがある。この事実には変わりがないが、ICMJEとBMJが示した“2005年7月1日”という期限に向けて、4月の時点で何らかの合意を得ることは必要であり、お互いに顔を突き合わせた議論は有効であった。WHOの機能がよく生かされたといえよう。

本会議で、「基準」における文言の表現を工夫することにより、利害の開きを少しでも埋めようとする努力がなされた。その工夫が合意点として、「基準」に集約されたといえる。現状においては合理的な内容と考えられ、一定の成果が得られた会議といえるであろう。

この「基準」に関しては、さらに今後の動きが予想される。すでにICMJEは実行している¹²⁾が、他の利害関係者も、それぞれの立場から「基準」に対する見解を発表すると考えられ、また、WHO内においても、さらに高レベルでのレビューがなされることである。しかし、利害関係者が一同に会して、これだけ具体的な内容に関して決着した合意点から大きく外れる見解や展開が今後出てくることは、おそらくあり得ないと考えられる。ICMJEの新たな見解では、登録に必要最小限とされた“minimum data set”を採用するとし、WHOのICTRPプロジェクトの推移を見守る姿勢を見せている。

「基準」が落ち着いてきた現在、本会議において、

Track IIとして紹介された技術的課題がどのような仕方で計画され、解決されていくかに興味に移る。

日本においては、2005年6月1日よりUIMN-CTRが正式稼動を開始し、財団法人 日本医薬情報センター(JAPIC)もおもに製薬企業向けに2005年7月1日から稼動を開始した¹³⁾。これらは、Track IIの技術的課題の方向性の影響を受けると考えられる。UMIN-CTRでは、WHOを初めとして、各利害関係者の見解や動向に引き続き注目し、必要な対応をとっていかなければならないと考えている。

参考文献

- 1) Kondro W. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ* 2004; 170: 783.
- 2) http://www.icmje.org/clin_trial.pdf(accessed on 7 June 2005)
- 3) Compulsory registration of clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 637-8.
- 4) Registering clinical trials: an essential role for WHO *Lanset* 2004; 363: 14134.
- 5) <http://www.who.int/ictrp/initiative/en/>(accessed on 7 June 2005)
- 6) http://www.who.int/rpc/summit/agenda/Mexico_Statement-English.pdf(accessed on 7 June 2005)
- 7) JAMA日本語版編集部(訳). 臨床試験の登録 医学雑誌編集者国際委員会宣言. *JAMA* <日本語版> 2004年10月号: 58-60.
- 8) Krljeza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement(part 1). *BMJ* 2005; 330: 956-8.
- 9) <http://www.jpma.or.jp/release/050113.htm>【英語, 日本語訳とも】(accessed on 7 June 2005)
- 10) <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.htm>【 accessed on 7 June 2005)
- 11) http://www.who.int/ictrp/news/ictrp_sag_meeting_april2005_conclusions.pdf(accessed on 7 June 2005)
- 12) http://www.icmje.org/clin_trialup.htm(accessed on 7 June 2005)
- 13) 山辺日出男. 治験情報の登録と開示に関する共同指針について. *ファルマシア* 2005; 41(6) 543-5.