

臨床試験の登録公開制度—医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の声明を受けて——

公共財としての臨床試験情報 —登録公開の三極比較と改革への提言—

福島 雅典¹⁾ 栗原千絵子²⁾ 光石 忠敬³⁾

1) 財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター臨床研究運営部

2) 科学技術文明研究所

3) 光石法律特許事務所

Clinical trial information as public goods

— Situations in Japan, the United States, and the European Union —

Masanori Fukushima¹⁾ Chieko Kurihara²⁾ Tadahiro Mitsuishi³⁾

1) Dept. Clinical study Management, Translational Research Informatics Center,
Foundation for Biomedical Research and Innovation

2) Center of Life Science and Society

3) Mitsuishi Law & Patent Office

Abstract

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) released in September 2004 its statement requiring authors, to register their clinical trials starting enrollment after July 1, 2005, in a public registry which meets the conditions they defined. This statement is a natural consequence of long-term discussions calling for ongoing trial registrations in Europe and the United States.

In Japan, until very recently only a few were interested in this topic. Now pharmaceutical industry associations and some research groups started preparing trial registrations. The problem in Japan, however, is that there is no legal framework to control the quality of non-commercial investigator sponsored research except trials for new drug applications (NDA). There is a discrepancy between the United States (US), the European Union (EU), and Japan, because trial registrations and disseminating information systems in US, EU are based on a legal framework for any investigational new drug (IND) trials controlled by a regulatory authority.

In 2003 Fukushima established a clinical trial registration system based on quality management at his Translational Research Informatics Center. Together with his colleagues, he also developed the Common Operational Guidelines for the Ethical Review of Translational Research, setting ethical, scientific quality standards for translational research. Mitsuishi and Kurihara, with Nudeshima, proposed a Draft Human Research Participants Protection Bill including research database system.

Based on these activities, we analyze the historical background and actual status of clinical trial registration in the three areas, and make proposals how we should develop clinical trial registration system in Japan.

Key words

Clinical trial registration, translational research, investigational new drug (IND), protecting research participants, research integrity

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2005 ; 32 : 45-64.

はじめに：公共財としての臨床試験情報

人を対象とする研究により得られた情報は公共財とみなす—この理想の実現を、「医学雑誌編集者国際委員会」(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の臨床試験登録公開を求める声明¹⁾は後押しするものとなった。知的財産権の保護という対立的な課題と調和させる制度設計も各方面で示され、世界の趨勢は、臨床試験に限らず、科学研究の成果を人類の共有財産とすることで不必要な資源の投資を節約し、知識の社会還元を効率化する動きに拍車がかかっている²⁾。中でも、人間の健康権、生存権に関わる保健分野の研究、生命倫理や人間の尊厳に関わる研究、伝統的知識を利用する科学研究の成果については、研究実施者や研究スポンサーの私的利益の追求にのみ利用されることなく、研究対象者と研究母集団のみならず社会全体に研究成果が公正に還元されるシステムの設計が求められている。

ICMJEの声明は、臨床試験の開始前にその情報を登録公開することを国際的な一流誌における論文受理の条件とすることで、利他的精神を持つ研究参加者を尊重し出版バイアスを防ぐべきことを唱えた。さらに、声明を受けての欧米での法制化の動きは、自発的な登録公開でもそれが進むほど好ましい、という1990年代の議論が新たな段階へと移行していることを示す。

筆者らは、それぞれ異なる立場からこの問題について検討を重ねてきたが、本稿ではそれぞれの関与してきた活動にも触れながら、日本が解決すべき課題を明らかにし、制度改革を求める提言としたい。

1. 問題の所在

ICMJEの声明を受けて、米国では上院・下院から登録公開の法案が提出され^{3,4)}、上院の案では公表制限特約も禁止とされている⁵⁾。欧州でも、EU

臨床試験指令により設置されたデータベース⁶⁾の一般への公開が検討されている⁷⁾。日本でも登録公開制度をめぐる議論が本格的に喚起されつつあり、製薬企業の「治験」(新薬承認申請を目的とする臨床試験)については企業主導で登録公開制度が設けられる様子である。

欧米の臨床試験登録公開制度は、企業による試験とアカデミアの研究とを問わず、新規化合物を人に投与する試験を行政が管理するIND (investigational new drug, 米国)/IMP (investigational medicinal product) 制度もしくは包括的な被験者保護法制が存在することを前提としている (Table 1)。その上で、臨床試験への患者の公平なアクセス権および、結果の公正な評価を保障するシステムとして制度設計されてきた。IND/IMP制度が存在しない日本において、自主研究の登録公開制度をいかなる形で設けるべきか、が今後の課題となる。質の低い情報が偏って公開され、適切に更新されないとしたら、それは却って有害である可能性もあるからである。

また、新薬の承認情報は日米欧でほぼ共通の電子媒体による公開制度が設けられている。しかし、研究者の学術論文公表の自由は、欧米と比べて日本においてより制限を受けやすく、出版バイアスの問題には、より根深いものがある (Table 1)。

これらの認識を前提として、以下に、筆者らのそれぞれが関与してきた活動を紹介し、その後、登録公開制度をめぐる背景を辿り、日本における問題点を明らかにする。

2. 臨床研究情報センターにおける登録公開システム

2.1 臨床試験情報一元管理と「がん情報サイト」

福島に所属する臨床研究情報センター (Translational Research Informatics Center: TRI) は、日本におけるトランスレーショナルリサーチと臨床試験の基盤を整備し、全国の臨床研究を推進することを使命として2003年6月に設立され

Table 1 Clinical trial registrations and disseminating information in Japan, the United States, and the European Union * 1

		日 本	欧 米
① IND (IMP)・ 公的管理体制	治験 NDA	GCPに基づくIND届出	IND届出制(米)または IMP許可制(EU) (米, 仏, オランダ, デンマーク, ス ウェーデンに被験者保護法制)
	自主研究	なし	
②事前の計画・ 事後の結果の 登録公開	治験 NDA	製薬企業による自主的公開の方針決定	IND/IMP管理を前提とした登録公 開制度の法制化の方向*2
	自主研究	研究者による自主的公開の方向性(科 学研究費は演題のみ従来より公開)	
③承認情報の 公開制度	治験 NDA	電子媒体による承認情報公開はほぼ同様の制度	
④公表制限特約	治験 NDA	ほとんどの場合に公表制限特約あり	多くの場合に一定の制限あるが公表 可. ただし制限が問題となるケースあ り. (NDAと自主研究で基本的制度設 計は同じなので, 制限の度合いは状況 次第.)
	自主研究	補助金得る研究は報告書にて公開(た だし論文になるとは限らない) 他の自主研究は不明	

* 1 詳細は文末の表を参照.

* 2 アメリカのclinical.trial.govはアメリカ国内の研究についてはIND届出されている試験を掲載. EUは現行では登録サイトにその義務付けは無いのが一般的だが, 2004年5月1日国内法化期限のEU臨床試験指令が各国施行されれば, 事実上IND (= IMP) 許可が前提となる(詳細は後述).

た. その主たる事業は以下のとおりである.

- ①トランスレーショナルリサーチの情報整備
- ②臨床試験の管理・運営
- ③大規模アウトカムリサーチの管理・運営
- ④医療・臨床研究情報の発信
- ⑤遺伝子データベースの構築

上記④として, 国内研究機関としては初めて, 米国の国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)とライセンス契約し, 最新かつ包括的な情報を配信する「がん情報サイト」を新設した(<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>). これは, NCIが配信する世界最大のがん専門大規模データベース: Cancer Information Physician Data Query (PDQ®: 医師データ照会)の完全日本語翻訳版とがん治療に関わるオリジナルのコンテンツから構成される. PDQ®は, 米国で毎月更新され, その

時点で最も進んだ治療, 検診・診断, 予防, 患者の苦痛を和らげる支持療法, 臨床試験に関する情報等について, 常に最新で高度な情報を提供するが, 日本語版は, TRI開所以来, 米国サイトの更新から1か月遅れでの配信を実現し, それを継続している.

TRIでは2004年2月より, 臨床研究運営部で支援する臨床試験について, PDQ® Clinical Trial Databaseへの登録を開始した. 世界の研究者に日本の臨床試験情報を広め, 同時に日本の研究者がPDQ®にアクセスすることで世界の標準治療や臨床試験の実施状況の情報が得られるようになることを目的としている. PDQ®へ申請した臨床試験は約200名の専門医からなるPDQ Editorial Boardにより内容が審議され, 承認・却下の判定が下される. 2005年1月までに4件の臨床試験が承認・

掲載済みであり、2件が審査中、1件が却下された。2004年9月にはNCIと正式にライセンス契約を締結し、NCIのLicenseeのサイトからTRIへリンクが張られている (<http://www.cancer.gov/licensing/licensees/>)。

2005年2月からは日本国内の臨床試験情報の登録・公開をするサービスを開始し、TRIサイトから配信している。なお、TRIで現在支援中の研究はすべてTRIサイト (<http://www.tri-kobe.org/DCTM/>) を通じて既に公開されている。

2.2 トランスレーショナルリサーチの品質管理と情報公開

上述の事業①②③としては、全国の研究者主導臨床研究のプロトコル開発、データマネジメント等を支援する体制を開所以来整えており、2005年1月31日現在、62件の臨床試験/研究を支援している (Table 2)。

これらのうちI相及びI-II相の臨床試験は、「トランスレーショナルリサーチ (TR)」と位置づけられる。TRとは、「基礎的な研究成果を臨床に応用することを目的にチームで行う研究」⁸⁾ であり、新規化合物や生物由来製剤の医療への結実を目的とする。ただし、医薬品承認申請を目的とする薬事法上の治験とは異なり、治療法の開発を目指す探索的な研究である。

日本では自主研究のIND/IMP制度が存在せず、薬事法上の、承認申請を目的とする「治験」のみ厳格に規制され、医師主導治験もその枠内で広げられたに過ぎないため、臨床試験の方法論の普及、自主研究の品質保証、研究成果の实地診療への還元、標準治療の確立と医薬品適正使用が、著

しく遅れる事態を招いてきた^{9, 10)}。こうした中、TRの科学的妥当性と倫理的正当性を確保するための規範が必要不可欠であるとの研究者らの共通認識に基づき、TRIを含む6つの研究施設の研究者らによる「トランスレーショナルリサーチ懇話会」により「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」¹¹⁾ (TR指針) が2004年4月施行された。

TR指針は、施行後も改訂作業を重ね、次回改訂版公表までには登録公開についても要求事項に盛り込む予定である。これにより、TR指針に準拠した研究がTRIの登録サイトで公表されていく限りにおいては、質の保証された臨床試験の情報を提供できる、という体制を目指している。加えて、従来の施設ごとの倫理審査では被験者の保護を保障しえないため、TR懇話会を母体として、施設から独立した倫理審査委員会を設立することで、より強化された倫理審査を行える仕組みを設計し、2005年度内の施行を目指している。

2.3 成果還元と標準治療の確立

TRの最終的な目標は、僅かな可能性を求め難病患者を実験対象とするのみであってはならず、広く患者母集団に利用可能なヘルスケアの改善へと還元することでなければならない。このため、ポジティブな結果が得られる可能性が大きいとは言えないTRの情報を、ネガティブな情報も含めて一元管理することは必要不可欠である。さらに、TRIでは探索研究に限らずアウトカムリサーチも支援し、重要な疾患の真のエンドポイントについてのアウトカム向上を実現することを、最終的な目標としている。

Table 2 Researches managed and supported by TRI (Translational Research Informatics Center)

分類	I相	I-II相	II相	III相	アウトカムリサーチ	遺伝子/バイオマーカー	診断	計
TRI支援*1	1	7	21	13	12	6	2	62

*1 TRIでプロトコル開発、データマネジメント等の支援を行っている臨床研究。これらの他に、文部科学省「がんトランスレーショナルリサーチ事業」に採択された10課題についてもTRIで支援を開始した。

「がん情報サイト」のオリジナルのコンテンツとしては、医療機関の最新の各がん治療成績、国内で実施されている臨床試験情報、がん用いられる国内未承認の薬も含めた標準治療薬および支持療法薬の情報などを配信している。また、各医師会とも連携の上、在宅医療に関する情報も随時配信していく予定である。

3. 研究のインテグリティの確保

3.1 公表制限特約の無効性

臨床試験の概要情報の登録公開システム (Table 1-①②) と並んで重要なのが、研究者の学術論文公表の自由とその公正さの確保である (Table 1-④)。日本では、試験物質を提供する製薬企業と研究者との間に、研究結果の論文発表につき事前に製薬企業の同意を得るものとする「公表制限特約」が結ばれることが多い¹³⁾。これを拒否すれば研究者は研究を受託できず情報過疎に置かれるため契約を結ばざるを得ない。また私立大学では、研究者が公表の権限を持つことにより研究計画の知的財産権を共有するとみなされ課税対象となる、との実情もある。

光石は1973年に、「研究者の学問の自由」「企業秘密の保護」「研究対象者の人権」といういずれも憲法で保障されるべき三者の権利の拮抗する関係において、制限公表特約は無効であると論じた¹³⁾。ここでは研究が学術に即して実施・公表されることを前提とし、学術に即しているか否かの判断は公権力ではなく研究者共同体の自律によるべきであるとした。

憲法における学問の自由のみならず、国際人権社会権規約では科学の進歩およびその利用を享受する権利を国民に保障するとされ、日本学術会議による科学者憲章では、研究結果の公表は科学の発展と国民の知る権利にかかわる科学者の責務であるとされていることと整合する議論である¹⁴⁾。

3.2 知的財産権・著作権と研究者の責務

欧米では sponsor という言葉が、研究を主導す

る principal investigator とほぼ同義語で使われる場合もあり、企業主導の治験の結果を学術に即して公表する責務は企業側にあるとの見解も成立しうる。しかしこの場合 investigator は SMO 職員と同様の研究受託グループの一員ということになるが、患者の生死や人生設計に重大な影響を及ぼす裁量権を握る医師が受託業務の職員として研究参加することは医の倫理に反する。

2001年のICMJE声明“Sponsorship, authorship, and accountability”¹⁵⁾は、例え「雇われた」author であっても、author として研究事業に参加する限りは論文の最終原稿に自らの見解を反映させるべきである、とした。ここから、仮説を検証し新たな知見を得ようとする動機と知的探究心と責任を持って参加する研究者は、authorship を持つ者として、公表の権限を完全に放棄する契約を結ぶべきではない、と結論できる。すなわち、試験物質の知的財産権は sponsor にあるとしても、研究事業から生み出されるデータ等についての知的財産権は investigator にある (医師主導の治験・自主研究) か、もしくは sponsor と investigator が共有する (企業主導の治験)、と考えられる。

このICMJEの声明は、公表制限特約に反対しつつも、sponsor は特許保護申請の期間中 (30～60日間) 論文をレビューする権利を有するとし、それでもなお不利なデータの公表を制限してはならないとしている。sponsor が作成したプロトコルであっても、investigator が完全な雇われ人ではない限り、公表論文の知的財産権は investigator = author が優先的に持ち、権利を共有しうる sponsor は学術的に不当な理由で公表制限はできないことになる。このことは、sponsor が製造物についての特許権を独占的に有することと矛盾しない。

3.3 「研究対象者保護法試案」の設計

懸念されるのは、sponsor も investigator も学術誌公表のインセンティブを持たず、従ってICMJEのルールを重視しないケースである。今後は investigator が化合物の発明者であり、学術誌に公表せず投資家やメディアに情報を流すことやライ

センスフィーで利益を得ること、最終的に市販承認を取得することにインセンティブを持つ傾向は増大するだろう。

不公正な情報リークを抑制し、公正な利益還元を促すための利益相反マネジメントが、現在の日本では研究者個人、各研究機関のIRBやTLO (technology licensing organization)などの自主努力に委ねられている。しかし、巨大な利益のインセンティブと拮抗するため、個々の研究者の努力には限界がある。

臨床試験情報は不正競争防止法に基づく営業秘密とされ、知的財産権保護のためのWTO-TRIPS協定でも申請前のデータの非開示を正当化されてきたが、2002年のWTOドーハ宣言は公衆衛生上の問題は知的財産権に優先するとした^{16, 17)}。このような世界情勢を受けて、契約者間の力関係や私的動機に左右されやすい進行中の研究の情報は、不正な開示・不正な秘匿を防ぐためにも、一律の条件のもとに一定の項目が開示され、結果についても一定の形式で開示された上、学術に即して公表されることを法的に保障すべきである。

光石・櫛島・栗原による「研究対象者保護法試案」¹⁸⁾ (以下、「試案」)では、研究対象者の保護と並んで「研究の公正さの確保」を法の目的とし、

研究計画の概要は事前に、結果は「学術に即して」すみやかに公表されるべきこと、進行中の研究データは公的第三者機関としての地域審査委員会を通して中央委員会のデータベースで管理され、医療技術評価の基礎データとされるものとした (Table 3)。対象者保護の基本であるリスク・ベネフィット評価には、進行中・完了した・論文発表された研究の情報の公正な分析・評価が不可欠からである。対象者のインフォームド・コンセントとは、このような公正な情報公開と研究参加の機会保障を前提としなければならない¹⁹⁾。

さらに、知的財産権による利益は適正に社会還元されるべきことを規定し、その詳細な指針は中央の示す基準の枠内で、各地域の独自性において適用できるとした。

アメリカ・ヨーロッパの登録公開法制化・臨床試験データ一元管理化の動向に照らし、日本においても法的枠組みを設計すべき時期に来ているものと考えられる。

4. 臨床試験登録公開の国際的動向

4.1 日米欧の国際比較

以上で筆者らの取り組みを紹介したが、日本で

Table3 Structure of the research database proposed in the Draft Human Research Participants Protection Bill

1-1 (法律の目的) 研究対象者を保護し、研究の公正さの確保を、法律の目的とする。
1-3 (基本理念) 1-3-3 科学性、倫理性、信頼性および透明性による研究の公正さの確保。 2-8 (結果公表) すべての研究結果は学術に則しすみやかに公表。
2-9 (利益の社会還元) 研究に基づく知的財産権による利益は、適正に社会還元。そのあり方について中央委員会が基準作成、地域の独自性において基準が適用される。
3-4-6 (技術・安全性評価) 3-4-6-1 中央委員会は研究に関するデータベースを構築、運用。データベースは、直接益のない研究の登録管理、技術評価、研究計画、研究結果および安全性情報を含む。 3-4-6-2 中央委員会のデータベースは、地域委員会に申請された研究計画につき、研究テーマ、研究実施者、審査の結果とその根拠、発表された成果についての情報を含む。 3-4-6-3 地域委員会は、データベースの作成と運用に必要な情報を、中央委員会に提出。

早急な制度整備が望まれることを明確にするため、以下に、この問題をめぐる欧米諸国と日本の歴史的経緯を辿ってみる。

臨床試験情報の公開については、アメリカ・イギリスを中心に、患者に公平な研究参加の機会を与えるという側面、結果報告についての出版バイアスを避けるという側面から検討されてきた。アメリカは前者、イギリスは後者に比較的重点が置かれ、両国のリードによりヨーロッパ、オーストラリア、カナダなどで公的な登録公開システムが広がりつつある。これらは主として政府が資金助成し、IND/IMP制度のもと行政が管理する自主研究の登録公開制度である。

製薬業界では、一部の企業は進行中の臨床試験の登録公開制度を設けてきたが大きな広がりとはならず、1990年代後半の三極の規制改革の一環として、承認された医薬品についての申請資料が電子媒体で公開されるようになった。近年、グラクソ・スミスクラインビーチャム社（GSK）のSSRI抗うつ薬パロキセチンの臨床試験データが隠されていたとする報道・裁判に対応し、企業はいっせいに終了後の承認された製剤の臨床試験情報を公開するようになり、さらにICMJE声明に対応する方針が合意された時点で進行中の臨床試験情報も公開するという声明を発表している。

以上概要であるが、以下で詳細を辿る。中でもICMJEの動き、臨床試験の「国際識別番号」をめぐる動き、この二つの大きな動きについては、前者はアメリカ、後者はイギリス・ヨーロッパの動向の中で述べるが、両者は欧米とも参画し連動する国際的な動きである。

4.2 アメリカを中心とする動向

1) PDQ®と clinicaltrial.gov の設立

アメリカでは、1961年のサリドマイド事件を契機とするキーフォーバー・ハリス修正法で、新規化合物を人に投与する試験はNDA（new drug application：新薬承認申請）試験に限らず、INDの届出をすること、対象者からインフォームド・コンセントを得ることが試験実施の要件とされ、

NDAについては、2つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）で有効性が示されることが、承認要件とされた。

1974年には、タスキギー梅毒研究のスキャンダルを受けて国家研究法が成立しその後の被験者保護法制の枠組みにおけるIRB体制の整備へと向かうが、同じ年、ニクソン大統領が「対がん戦争」を唱えた直後の大統領委員会において、患者が参加できる臨床試験の情報を医師に知らせるためNational Cancer Instituteで進行中プロトコルのリストを書籍として刊行し半年毎に更新するよう求められ²⁰⁾、これが後にPDQ®としてインターネット配信されることとなった。1977年には、この考え方がすべての臨床試験についての出版バイアス回避の議論へと広げられた^{21, 22)}。

その後1980年代から1990年代のイギリスその他の国々との議論や共同作業を受けて、NIHと米国立医学図書館（National Library of Medicine：NLM）がFDAと共同で臨床研究登録サイト clinicaltrials.gov（<http://clinicaltrials.gov/>）を設け、1997年のFDA近代化法により重篤または生命を脅かす疾患についての医薬品試験の登録公開は義務づけられた。2000年2月にNIH研究から登録を開始、同年3月よりFDAガイダンスで特定されるIND情報は登録義務付け、他のあらゆる臨床試験はIND届を前提にボランティアに登録できるシステムとし、2005年初めの時点で約12,500件の研究が登録されている。

2) GSK 裁判と ICMJE 声明のインパクト

一方、学術論文についての問題意識は1960年代のビッグサイエンスの時代から1980年代に至るまでの間に、量から質、質から倫理へと深められた²³⁾。1979年には研究倫理と出版倫理に深い関心を持つ医学雑誌編集者らによる勧告「生物医学雑誌投稿に関する統一規定」（Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals：URM、通称「バンクーバー・スタイル」）が刊行され²⁴⁾、この編集者らのグループは後にICMJEへと拡大、1980年代に多重投稿²⁵⁾、authorship²⁶⁾、捏造論文等の撤回²⁷⁾、2001年にス

ポンサーと研究者の利益相反についての勧告が刊行された。この背景として、1970年代来の科学的非行追跡制度を補完する形で1985年に科学的非行の報告制度が法制化され、後に研究公正局 (Office of Research Integrity: ORI) が設置²⁸⁾されてきた。その規制は2004年4月、より厳格に改訂されている^{29, 30)}。

この間、研究データ公表をめぐる具体的事例の一つとして広く知られるのが甲状腺製剤シンクロイドのケースである。同剤は1938年売り出され、その後同種の薬剤が出たため企業は研究者に比較研究を依頼、1件では有効性が示され、後に他社との比較研究を依頼したところ4つの薬剤と同等と出た。これを公表しようとした研究者の所属大学に、企業は委託契約で依頼者の同意を要するとしているため損害賠償訴訟を起こすとして発表を阻止しようとした。このため研究者は公表を取り下げようとしたところ、*Wall Street Journal* が報道し社会問題化した。企業は同じデータを用いて逆の結論を出そうとしたが、FDAはそのデータに疑義を呈して嚴重に注意し、7年目の1997年に研究結果が発表された。

GSKのパロキセチンをめぐる一連の訴訟は2001年の患者団体の提訴に始まり、翌年からの英国BBCテレビの連続ドキュメントが大きな反響を呼んだ。有害副作用として自殺企図や中断による重篤な離脱症状についてのデータが公表されず、2004年6月ニューヨーク州当局はGSKが未成年者についてのデータを隠匿したとして訴訟を起こした。6月中にICMJEが声明を準備しているとのニュースが報じられ³¹⁾、アメリカ医師会も臨床試験の利益相反の問題についての報告³²⁾を刊行、7月GSKはパロキセチンについてのデータを同社ホームページ上で公開し (<http://www.gsk.com/media/paroxetine.htm>)、他の臨床試験情報も公開することを条件に8月26日和解が成立^{33, 34)}という急展開をみせた。ICMJEの声明は9月10日に公式発表、11日には共同通信日本語ニュースも配信され、その僅か1か月後の10月7日に米国議会に登録公開制度についての法案が提出された。

3) 法制化と広範な情報公開

GSKは、2004年中には主要製品2剤のみの臨床試験情報をホームページに公開していた (後にさらに2剤追加となった)。それぞれにつき、FDAに承認された、またはされない、適応または用法等について、および健常人試験などに分類し、進行中ではなく、終了した、多数の臨床試験の結果のみを詳細に記載したページである (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>)。

米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers Association: PhRMA) では、FDAで承認された医薬品についてnegativeもpositiveも含めて自発的に登録できるシステムを設け10月1日より稼動した (<https://www.clinicalstudyresults.org/>)^{35, 36)}。9月中には製薬企業によるclinicaltrials.govへの登録が急増した様子もあったが⁴⁾、主として製薬業界の一連の動きに対する反応としては、承認された製剤についての結果を、自主的に、もれなく、公表するというものであった。

しかしその後、国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association: IFPMA) がリードして、加盟4協会すなわちPhRMA、日本製薬工業協会 (製薬協)、および欧州製薬団体連合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: EFPIA) が、各国において実施前の登録サイトを設けるということで合意された。国会には登録公開を義務付ける法案が提出され、自発的な登録システムは義務化の方向へと向かっている。

なお、研究成果公表の動向は臨床試験に限定されたものではない。政府助成による研究の公表論文の著作権複製権を排除しようとする法案も提出され³⁷⁾、NIHは9月3日付の通知³⁸⁾ および9月17日付け官報³⁹⁾で、NIHの助成する研究の結果報告は最終版の電子版を研究者がNIHに提出することとし、6か月後 (出版社が同意すればより早く) にはPubMed Centralを通して一般にアクセス可能とする方針を発表した。NIHと出版社は連絡をとりあい、出版社はpeer review機能を果たし、良質

な情報を一般に提供していく。これはNIHのDNAシーケンスと遺伝子のデータベースと同様の研究資源となる、と述べている。

4.3 イギリスを中心とする動向

1) コクラン共同計画とEBM

一方、イギリスでは1948年の肺結核に対するストレプトマイシンの効果についての報告⁴⁰⁾以来、RCTは誇るべき自国の文化とされてきた⁴¹⁾。サリドマイド事件に対応しては、ヨーロッパでも医薬品規制が変革され、イギリス、ドイツ、フランスなどではIMP制度がそれぞれ異なる設計で設けられた。

イギリスでは1980年代前半から、がんRCTの全国的な登録の必要性が明確化され、1986年にオーストラリアの研究者が、がん治療について登録された研究と論文発表された研究のメタアナリシスの結果を比較し登録公開制度について呼びかけた論文⁴²⁾、コクラン共同計画の創始者の一人であるChalmersの1990年の「研究を発表しないことは科学的非行である」との主張⁴³⁾を経て、1991年にはイギリス国民保健サービス(National Health Service: NHS)でRCTの収集と登録など研究を臨床に生かすためのプロジェクトに着手⁴⁴⁾、これをパイロット研究として1992年には後ろ向きのシステマティック・レビューを中心としたコクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)が始動、後にチャリティとして登録された。

前向き登録としてはUKCCCR National Register of Cancer Trialsにすでに約600件のがんRCTが登録され、MRC (Medical Research Council: 英国医学研究評議会)のサイトで管理されている(<http://212.219.75.236/ukcccr/>)。保健省の運営するThe National Research Register (NRR, <http://www.update-software.com/national/>)では公的助成を受ける研究を中心として登録されており、2004年末までの件数は129,396件とある⁴⁵⁾。これらの研究の結果はResearch Findings Electronic Register (ReFeR)に登録され、他、NHS Trust Clinical Trial

Registerなどもある。

倫理委員会の機能についての議論では、その承認条件に①既存の研究のシステマティック・レビュー(SR) ②SRのサマリーを被験候補者に関覧可能にする ③開始時の登録を承認要件とする ④結果公表を承認要件とする ⑤承認した研究の結果報告を監査する、などを含むべきとする1996年の論文⁴⁶⁾、これ以降も倫理委員会が登録公開の責任を担うべきとする論文が多数発表され、臨床疫学的な考え方が研究倫理審査にも導入される一方、登録公開に実効性を持たせるにあたっての倫理委員会の責務が検討されてきた経緯がある。

2) アムネスティの呼びかけ

1997年秋には、50~100の医学雑誌が出版されない研究のデータを公募する“an amnesty for unpublished trials”とする呼びかけ^{47, 48)}があり、プラハで会議が開催された。編集者らはプロトコルを最終原稿に添付するよう求め、プロトコルの登録も設けられた⁴⁹⁾。しかしピアレビューを受けないジャンク・データには意味がないとの編集者の意見や、質の保証されない臨床試験情報は患者を危険に曝すという行政の懸念などもあり、あまり発展しなかった。製薬企業ではGSK、シェーリングなどがこれらの動きに対応し、GSKとコクラン共同計画の共同作業も開始され⁵⁰⁾、GSKは企業の中ではオピニオンリーダーとなり⁵¹⁾、2000年には英国製薬協議会で登録についての声明が出されたものの⁵²⁾、企業にとってはインセンティブの強い活動ではなく、目覚しい進展はみられなかった。

3) 国際識別番号

1998年には、イギリスにCurrent Controlled Trials Ltd (CCT)⁵³⁾が設立され、国際識別番号(International Standard Randomised Controlled Trial Number: ISRCTN)とmetaRegisterによる登録システムが設けられた(www.controlled-trials.com)。RCTについては国際的に共通の識別番号を付与するものであり、登録は有料、アクセスは無料というシステムであり⁵⁴⁾、イギリスを中心にヨーロッパの臨床試験が登録されている。

CCT社は後にフリーアクセスのピアレビュー誌共同体としてのBioMed Centralも始動させている。

4) 国際的な広がり

1999年にはBMJに、BMJとLancetの編集者による登録公開を呼びかける論説^{55, 56)}、登録しない研究は非倫理的だとの主張⁵⁷⁾、登録すべき項目の要約をまとめた論文⁵⁸⁾などが掲載され、この直後に、臨床試験登録についてのロンドン会議が開かれ、続いて開催されたコクラン共同計画の会議でもこのテーマが議論された⁵⁹⁾。

2000年のヘルシンキ宣言改訂では、すべての臨床試験計画の公開と、著者・出版社がネガティブな情報も公開する責務が規定された (Table 4)。第27条の第1パラグラフの示す、結果の正確性保持についての研究者の責務は、1989年改訂で追加されたものであるが、第16条の第3パラグラフの示す研究計画の公開、第27条第2パラグラフ以下の示す公表の公正性についての条文は、2000年改訂で追加された。

2001年2月、オーストラリア政府は公的病院に年次報告を提出させることで、国の登録を設けると発表した⁶⁰⁾。ヨーロッパでは、非公開の登録制度はフランス、イタリア、スペイン、オランダなどですでにあり、デンマーク、ドイツなどでRCTの登録が国レベルで検討され、個別の疾患については国レベルのRCT登録が設立されてきたが⁶¹⁾、2001年5月のヨーロッパ科学財団の声明では、metaRegisterへの登録とISRCTNの取得をRCTの資金助成の条件とすることを、加盟機関に推奨した⁶²⁾。同年5月公布・2004年5月を施行期限とす

るEU臨床試験指令では、IMP許可制と、当局のみアクセスできる臨床試験データベースの設立が規定された⁶³⁾が、2003年2月11日ヨーロッパ科学財団は、EU指令による非公開データベースでは本来の目的声明が達成されないため各国で公開の登録制度を設けるよう加盟機関に呼びかけている⁶⁴⁾。同年6月Dickersonは、登録は法制化すべきであり、当面は倫理委員会を通して行うことが早道であろうと述べ、政府、企業、研究者、患者、編集者らにアクションをとることを呼びかけた⁶⁵⁾。

5) GSK裁判とICMJEへの反応

GSKのパロキセチンの問題は、2002年10月から2004年10月に至るまで20回にわたるBBC番組放送が牽引力となった。ICMJEの声明が発表されると、ICMJEのURMに1997年版には参加していたが2004年版には参加していないBMJは、声明を歓迎しながらも、ICMJEが推奨する登録サイトclinicaltrial.govはFDAのIND届出をした研究のみ登録されるのでミスリーディングである、登録の項目が詳細すぎる、など指摘し、BMJとしての基準を再確認した上、ISRCTNの登録システムやUK NRCTがこれに適合する、とコメントしている^{66, 67)}。

2004年4月、WHOではWHOの倫理委員会承認されたRCTはCCTに登録しISRCTNを取得すべきとする方針を発表し^{68, 69)}、ICMJEの声明発表後、コクラン共同計画では前向き登録に賛同する声明を発表した⁷⁰⁾。カナダでは、Canadian Institutes of Health Research (CIHR)の助成するRCTはISRCTNを取得して登録することを義務づ

Table 4 Requirements for the publication of research in the Declaration of Helsinki

<p>ヘルシンキ宣言 2000年版 (日本医師会訳) より</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第16条第3パラグラフ「すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。」 ・第27条「著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。」
