

臨床研究計画の事前登録と公開—その意義と役割

木内貴弘(Takahiro Kiuchi)

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻医療コミュニケーション学分野
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 (UMIN) センター

1. はじめに

数々の研究不正が大きなニュースとして取り上げられてきた。医学分野では、臨床研究の不正を防止するための対策の1つとして、臨床研究の研究計画概要を事前に公的な第三者機関に登録して、一般公開する臨床試験登録という仕組みが国際的に広く普及している。この仕組みは、医学分野に限らず、研究不正防止の手段の1つとして、有用な方法論と考えられる。本講演では臨床試験登録の概要とその意義と役割について述べ、今後の他の学問分野への普及について考察する。

2. 臨床試験登録とは何か

臨床試験登録とは、前述のように臨床研究の研究計画概要を事前に公的な第三者機関に登録して、一般公開することである。臨床試験登録は、1970年代からその必要性が指摘されてきており、2005年時点において、海外では複数のサイトが運営されていたが、実際の登録される臨床研究の数はわずかであった。これは、臨床試験登録を実施する研究者側にはメリットがなく、逆に臨床試験登録によって、研究のアイデアを盗用される可能性があると考えられたためであった。臨床試験登録は、ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) がその加盟する主要医学雑誌の投稿規定として臨床試験登録を義務付けることを2004年に表明したことから、世界に普及した[1]。これを受けて、WHOが、世界の臨床試験登録サイトから主要な情報を収集したInternational Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)を運営を開始し、世界中で実施されている臨床研究のインターネット検索が可能となっている。

日本では、大学病院医療情報ネットワークセンター (UMIN: University hospital Medical Information Network)、日本医薬情報センター (JAPIC: Japan Pharmaceutical Information Center)、日本医師会治験促進センター (JMACCT: Japan Medical Association Center for Clinical Trials) の3者が、臨床試験登録サイトの運用を行っており、各々「非営利の学術的な臨床研究」、「製薬会社等の治験」、「医師主導の治験」を主たる登録対象としている。国内の3つサイトは、Japan Primary Register Network (JPRN)として、WHOの認定を受けており、WHOの定めた最低必須項目を受け入れている[2]。UMINは、これに加え、独自にICMJEの認定もを受けており、WHO、ICMJEの両者の規定する必須項目の入力を義務付けている。文部科学省と厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」により医薬品や手術等の介入を伴う臨床研究については、国内の臨床試験登録サイトへの登録が義務付けられているため、介入を伴う臨床研究ではほぼ全例が臨床試験登録されている。また医学雑誌の投稿規定や各施設の倫理指針によって、介入を伴わない観察研究についても臨床試験登録を推奨されていることも多く、観察研究の登録例も増えている。

3. 臨床試験登録の意義と役割

臨床試験登録の意義と役割は、いくつかあるが、まず出版バイアスの防止が挙げられる[3]。出版バイアスとは、新しい治療法や検査法の方が優れているという結果の出た研究は、論文として投稿されやすく、更に投稿された場合に雑誌に受理されやすいため(逆に旧来の治療法や検査法と同等かそれ以下である場合には投稿されにくく、投稿されても受理されにくい)、出版された研究論文だけを読んでいると、新しい治療法や検査法の方が優れているように見えることである。また有害事象等の多発のために中止となった臨床研究は当然出版されないが、これも出版バイアスに含まれる。出版バイアスがあると、新しい治療法や検査法が過大に有効と評価されてしまう。臨床試験登録によって、すべての介入のある臨床研究は、出版されなかったもの(中止になったものを含む)も含めて、その結果を追跡することが可能となる。

次に重要な意義と役割として、後付け解析の防止が挙げられる。臨床試験では、通常1つの主要評価項目を指定して、この主要評価項目についての群間差を統計学的に検定する。事前に主要評価項目としていた評価項目に統計学的な有意差が見られないと、同時に測定した複数の評価項目から偶然に統計学的有意差のある評価項目を探して、あたかも有意差の見られた評価項目を最初から主要評価項目であったかのように論文を書くことが後付け解析である。臨床試験登録で、事前に主要評価項目を登録して、公開しておけば、このような不正は不可能となる。

臨床試験登録の更なるメリットとして、治療法の確立していない難病の患者が自らの意思で臨床研究に参加するための手掛かりとなることや、研究計画の公表による質の向上等が考えられる。

4. 考察

物質科学や動物実験で、研究計画の登録・公開を行うことは煩雑で、メリットも少ない。その理由は、いくつかの条件を変えた実験を繰り返す中で、成功したものだけを公表することが妥当性を有するからである。また同じ条件のもので再現性の確認もヒトを対象とした研究よりは容易であり、ヒトに対する健康被害もない。これに対して、ヒトを対象とする実験を行う医学、社会心理学、心理学等や社会調査では、何度も条件を変更しての研究は比較的困難である。このためにヒトを対象とする研究では、出版バイアスや研究の結果を後付け解析して、論文として発表することが生じる蓋然性が高い。またヒトを対象とする研究では、物質科学や動物実験と異なり、ヒトに対する介入によって、健康被害の出る可能性がある。このため、ヒトを対象とした研究では、臨床試験登録は学術的にも倫理的にも必要性が高いと思われる。臨床試験登録は、臨床医学分野で始まったが、今後、ヒトを対象とする実験や調査を行う学問分野でも普及していくことが考えられる。

5. 文献等

[1] http://www.icmje.org/news-and-editorials/clin_trial_sep2004.pdf

[2] UMIN CTR. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

[3] 木内貴弘. 臨床試験と情報公開 臨床試験登録の現状と課題. 臨床薬理 42(4):259-260, 2011