

八 独立の審査システムによる審査

(1) IRB構成員に、①特定カテゴリー疾患専門家および②患者の家族または患者の利益代表等（臨時委員）の参加を義務付けるシステムが検討されるべきである。

(2) 中央IRBが指針を定め、IRBが具体的臨床試験を審査する審査体制が必要ではないかと考える。

(1) 社会的弱者 vulnerable subjects を被験者とするとき、参加に伴う利益または参加拒否による上位者の報復を予想することにより、自発的参加意思が不当に影響を受ける可能性がある。この、同意の自発性の問題に対しては被験者保護のための別の判断枠組みが必要になるが、本稿では立ち入らない。

(2) 利益には、臨床上、人格上、経済上のものなどが含まれるから、経済上のものを除外した利益という意味で、益と表現してみた。

(3) 光石忠敬「治験の倫理とは何か 近年の動きを素材に治験審査のための治験の倫理を考える」Biomedical Perspective Vol.8 No.4 (1999).

(4) 一般的臨床試験のレベル、具体的臨床試験のレベルおよび具体的被験者のレベルについては、光石忠敬「臨床試験」に対する法と倫理」内藤周幸編集「臨床試験」(業事日報社、一九九六年)一四二頁参照。

(5) Falling Off the Vine: Legal Fictions and the Doctrine of Substituted Judgment Yale Law Journal Vol.100 No.1 1990

(6) 厚生省令第二八号医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（一九九七年三月二七日）。

(7) 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）中央薬事審議会一九九七年三月一三日答申。

(8) アメリカの Alzheimer Disease Centers (ADCs) の Position Paper (1994) 10.

(9) アメリカの American Geriatrics Society (AGS) の Position Statement (1998) 6.

(10) 日本精神神経学会「臨床研究における倫理綱領」。

(11) アメリカの National Bioethics Advisory Commission (NBAC) の勧告 (1998) 8.

(12) Macklin, R., Problem of Informed Consent with Cognitively Impaired. Ethical Questions in Brain and Behavior.

Springer-Verlag, N.Y.1983.

(13) 例えば、サス・キールシヨタイン著、浦川道太郎「終末期医療のための患者の指示書（いわゆるリビングウィル）——

マインツにおけるモデル指示書起草の試み」BIOETHICS NETWORK No.25, 1997.

(14) なおAGCの Position Statement 8参照。

(15) ADCの Position Paper 3.

(16) ADCの Position Paper 8.

(17) NBACの勧告。

(18) ADCの Position Paper 3, AGCの Position Statement 9.

(19) AGSの Position Statement 8.

(20) NBACの勧告。

(筆者は弁護士)

資料 2

論壇

臨床試験結果公表制限特約と試験者の法的責任*

光石 忠敬

1. 問題

治験薬の製造者と試験者が臨床試験委託研究契約を結ぶ場合、臨床試験の結果得られる情報すなわち、治験薬の有する薬効、副作用などのデータについて、製造者の同意なくしてこれを公表することはできない旨の特約が付け加えられることが少なくない。このような特約は、法的には如何なる意味をもつか、言い換えれば、この特約に反して試験者が試験結果得られた情報を製造者に無断で公表した場合、試験者が何らかの法的責任を追及されることがあるのかどうか、試験者が公務員の場合、公務員法上の守秘義務との関係はどうかなどがここで問題である。

2. 試験結果を公表する行為の法的性質

臨床試験の結果得られた情報すなわち、治験薬の薬効、副作用、試験方法、試験対象、解析方法などのデータは、臨床医学という学問にとって必要不可欠であり、これが公表なくして科学的、合理的な臨床医学は存在し得ない。従って、試験者たる研究者、医師が、試験の結果得られた情報を公表することは、憲法23条で保障された学問の自由に含まれるものと解される。蓋し、学問の自由とは、研究ないし学説の自由のみならず、研究の結果ないし学説の発表の自由を含むと解され（通説、判例）、また学問の自由の主体は、大学など高等な学術研究機関およびその所属者に限られないから、ここに云う学問とは、大学においてなされる学問活動に限らず、私人の資格において行うものであろうと、およそ一切の学問的活動を含むと解される（通説、判例）からである。試験結果公表行為が学問の自由に含まれるということは、試験結果が誤りであるとか、国家、社会にとって有害であるなどの理由で公表を制限、禁止されないことを意味する。云うまでもなく、このような場合の最終的判断は臨床医学自体によって与えられるのであり、公権的な判

断や外的な権威によるのではない。

3. 結果公表を制限する特約と憲法

一般に、憲法が学問の自由を保障するとは公権力により学問の自由を侵害することを禁止する意であるが、私人たる製造者が、公表制限特約によって、試験者の自由を侵害する場合、試験者に憲法上の保障が及ぶかどうかは一個の問題である。元来、私人相互の契約においては、いわゆる私的自治ないし契約自由の原則が妥当するから、憲法上の自由の保障は私人間においては当然には妥当しない。しかし、憲法が諸々の権利、自由を基本的人権として承認したことは、それらの権利、自由が不当に侵害されないことをもって国家の公の秩序を構成することを意味すると考えられるから、何らの合理的な理由なしに不当に権利や自由を侵害することは、いわゆる公序違反の問題（民法90条）を生ずることがあり得ると解される（間接適用説＝通説）。従って、公表制限特約に何ら合理的な理由のない場合には、そのような特約は私法上、公序違反として無効とされる可能性が出てくる。

4. 結果公表を制限する特約の法的効力

試験結果の公表制限は、治験薬の製造者に対して企業秘密の保護という利益をもたらす。これに反し、他の競争企業に対しては重複投資を不可避ならしめる。患者をはじめ被験者たるべき不特定、多数の人々に対しては、不必要または危険な臨床試験が、重複または反復して行われることによりその生命、身体、自由に対する重大な侵犯をもたらす虞れがある。臨床医学医術に対してその発展を阻害すること云うまでもない。試験結果の公表を一般的に制限することは、個人の尊重という憲法の根本原理に反するばかりでなく、合理的な企業競争保護の観点からも不当かつ不合理であるから、我が法体系上、無効と解すべきである。尤も、治験薬の製造者に対し、企

* 本資料は右文献を再掲したものである：臨床評価 1973；1(2+3): 137-8。

業競争上不当に不利益を与えてはならないという限度で企業秘密を保護すべきは当然である。従って、試験結果を競争企業などの第三者に公表前に提供することを制限するいわゆる第三者情報提供制限特約を無効とする理由はないと解される。

5. 試験結果を公表する行為の法的限界

試験結果を公表する行為が憲法上保障された学問の自由に属し、これを制限する特約が無効とされるとは云っても、そこに何ら限界がないわけではない。真理の探究という学問の本質から生じる一定の内在的限界がある(云うまでもないことだが、内在的限界があるということと、公共の福祉による制限が許されるということは同義ではない。筆者は、学問の自由について公共の福祉による制限はあり得ないと解するが、ポポロ事件などに示された最高裁の見解は反対であった)。この意味から、試験方法、対象、解析方法などについて何ら触れずに、単に、無効、または副作用ありなどという結論だけの形でなされる公表は問題がある。このような場合は公表が学術的意図でなされたかどうか、公表者の主観的な意図を問題とせざるを得ない。しかし、一般には、公表の態様が、臨床医学上客観的に相当であるかどうかをもってメルクマルとすべきであろう。尤も、臨床医学上相当なりや否やの判断は、臨床医学自身の自律に委ねられるべきであり、たとえば、行政権、立法権その他社会的権威などが妄りにこれをなすべきものではない。

6. 結果公表制限特約違反と試験者の法的責任

公表制限特約が無効と解されるということは、かかる特約違反を理由とする如何なる私法上の請求(たとえば契約違反、不法行為に基づく損害賠償請求など)も裁判所によって認められないことを意味する。従って、それは契約当事者間で訓示的な効果を有するに止まる。なお、公表が5.で述べた限界を越えない限り、試験者の

製造者に対する名誉毀損(刑法230条)、信用毀損、業務妨害(刑法233条)などの刑事責任が問題となる余地のないこと論ずるまでもない。

7. 試験者が公務員の場合

公務員には公務員法上の守秘義務が課せられている(国家公務員法100条など)ので、結果公表制限特約違反は守秘義務違反として何らかの法的責任を問われるかどうかが問題になる。しかし、官公立の研究機関の研究者は、その者が公務員である場合でも、学問研究については上級官庁の指揮を受けず、裁判官に類似する職務の独立が認められると解されている(通説)から、結果公表についてもそれが5.で述べた範囲のものである限り守秘義務違反にはならないものと解する。蓋し、国家公務員法100条にいわゆる秘密とは、国の施策に関する事項(一般に、国に秘匿権のある情報としては、1.軍事または外交上の情報まで、その公開が国家の安全や信用を著しく傷つける虞れがある場合(尤も軍事秘密については憲法9条の関係で問題がある)2.国民生活上重大な支障や危険をもたらす情報で、それを発表すると取り返しのつかない混乱が予想される場合3.その発表が一部の特権的なグループまたは個人に排他的な利益を与え、国民全般に損失をもたらす場合4.その発表が国民の基本的な人権を侵害する虞れがある場合が考えられる)で、刑罰によりその非公開性を保護すべき実質的秘密をいい、単に官庁において秘扱いされたというだけでは足りないとして解されているが(判例は必ずしも明らかではない)、臨床試験の結果得られた情報は、国家公務員法が刑罰をもって保護しようとする秘密の範囲外と解され、また、その公表が5.で述べた限界に止まる限り、同法100条の予想する秘密侵害の態様とは異なると解されるからである。従って、当該公務員に対し守秘義務違反による刑事責任(国家公務員法109条12号、同法111条など)はこれを問い得ない。

Leading article

Can't researchers publish the results of clinical trials without the sponsors' consent?*

Mitsuishi Tadahiro

1. Questions

In many clinical trial agreements between pharmaceutical companies sponsoring the trials and medical institutions or physicians performing the research, a contractual term is attached stipulating that information obtained in the clinical trial - e.g. data on safety and efficacy of the product tested - shall not be published without the sponsors' consent. This article addresses the following questions: (1) Does such a term have any legal effect, binding on the researcher or medical institution? (2) If the researcher is a public servant, what is the effect of the obligation of confidentiality provided by the Public Service Law?

2. Academic Freedom and Publication of Clinical Trial Results

Information contained in clinical trials - i.e., data on safety and efficacy of tested products, study design, subject selection, method of analysis, etc. - is essential in the academic discipline of clinical medicine. Scientific, rational clinical medicine cannot exist without the publication of such information. Therefore, publication of such information by the researchers who have conducted the trials should be viewed as protected by Article 23 of the Constitution of Japan, which guarantees academic freedom. The scope of constitutionally protected academic freedom should encompass not only the freedom to conduct research, but also the freedom to publish the results of that research. This freedom should be enjoyed not only by researchers affiliated with institutions of higher learning, but also by private researchers without university affiliation. The objection that publication of such results may be harmful to the nation or to society should not interfere with the constitutional guarantee.

The final decision about the merits of research should rest with the profession of clinical medicine itself, not with external authorities or the public.

Generally, the guarantee of academic freedom in the Constitution bans the infringement of academic freedom by public authority. Does the constitutional protection extend to private actions, as in the case of clinical trial sponsors seeking to restrict the publication of results through the enforcement of private contractual terms requiring sponsor consent? As a general matter, the principle of private autonomy, or freedom of contract, applies to agreements between private entities, so the constitutional protection of academic freedom would not be implicated. However, under Article 90 of the Civil Code of Japan, an act "which has for its object such matters as are contrary to public order" is "null and void." The unjust infringement of academic freedom, even through private acts, could be considered "contrary to public order." A term of a private contract that restricts publication of clinical trial results without rational reason might therefore be deemed invalid.

3. Considerations regarding the legality of restrictions on publication of clinical trial results

One purpose of restricting the publication of clinical trial results is to protect proprietary information, i.e. trade secrets, of the sponsors of the tested products. While this objective is legitimate to an extent, an unfortunate consequence is that competitors must conduct clinical trials of a similar nature. Redundant or repeated implementation of clinical trials that are unnecessary or risky or both may lead to serious harm to public health and safety, including that of the clinical

*1 This is the English translation of the original article in Japanese : *Rinsho Hyoka*(*Clinical Evaluation*) 1973 ; 1(2•3): 137-8 .

trial subjects. Development of clinical medicine and medical techniques will also be hindered. Restricting publication of the results of clinical trials not only goes against the Constitution's fundamental principle of respect for the individual, but also undermines the protection of fair, rational enterprise competition. Of course, protection of the trade secrets of the sponsor of the tested products is reasonable to the extent necessary to avoid unfair competition. Accordingly, contractual prohibitions of disclosure to third parties such as competitors of the results before publication are legitimate.

4. Legal limitations on publishing the results of clinical trials

Even if the constitutional protection of academic freedom applies to publication of the results of clinical trials, thereby invalidating contractual restrictions on publication of such results, the scope of the constitutional protection is not unlimited. Publication must serve the goals of academic freedom in some fashion: it must be related to the quest for truth^{*2}. In this sense, a published report that is merely conclusory, stating for example that a drug is "ineffective" or "has side effects X, Y and Z" without discussion of supporting reasons such as study design, subject selection, method of analysis, etc. might be subject to question in that the author's subjective intention might have no relation to the legitimate purpose of academic inquiry. In general, however, this is a question to be resolved by the objective standards of clinical medicine, applied autonomously by clinical medicine itself. External entities such as administrative, legislative, or other social authorities should not make that judgment absent indications of abusive practices by clinical medicine.

5. No liability for violation of contract terms forbidding publication of clinical trial results

Since contract terms restricting publication of clinical trial results are invalid, as discussed above, private-law

claims grounded on violation of such terms (e.g. claims for breach of contract, damage resulting from unlawful acts, etc.) should be rejected by the courts. Such terms should be viewed as merely advisory. It follows that criminal charges grounded on violations of such contract terms (e.g. defamation under article 230 of the criminal law, impairment of credit, or obstruction of business under article 233 of the criminal law) are non-meritorious, unless the publication goes far beyond the bounds mentioned in section 4 above.

6. When the researcher is a public servant

An obligation of secrecy is imposed on public servants by the National Public Service Law (e.g., article 100). If a public servant publishes the results of a clinical trial in contravention of a contractual term, the question arises whether this obligation of secrecy is violated.

It is generally held that a researcher in a national or public research institute is not under the command of higher government offices with respect to the independent conduct of academic research. In this respect, the researcher who is a public servant enjoys independence in the performance of duty similar to that of a judge. Accordingly, the publication of the results of clinical trials, as long as it is within legitimate bounds as set out in section 4 above, should not be regarded as neglect of the public servant's obligation of secrecy.

Article 100 of the National Public Service Law defines "secret" in terms of matters related to state policies. It is generally held that the information the State may conceal includes (1) information whose disclosure may seriously impair the safety and credit of the state, e.g. information about military affairs and diplomacy; (2) information that may constitute a major obstacle to or pose a danger in the people's livelihood, and that can be expected to result in uncorrectable confusion; (3) information whose disclosure can bring exclusive benefit to certain privileged groups or individuals, while resulting in harm to the general public; and (4) information whose disclosure may infringe the

^{*2} The author believes that academic freedom should not be subject to limitations imposed in the name of public welfare. However, the Supreme Court of Japan has ruled to the contrary in the Popolo case (May 22, 1963).

fundamental human rights of the people. Disclosure of such information may form the basis for criminal punishment. However, information obtained in clinical trials falls within none of these categories. Simply because information is treated as confidential by a government office is not enough to enable it to be treated as confidential (although judicial precedents are not always clear on this point). Accordingly, as long as the publication of clinical trial results is within the bounds set out in section 4 above, it should be viewed

as outside the obligation of secrecy required by article 100 of the National Public Service Law. Thus, charges of criminal responsibility (articles 109(12) and 111) cannot be pressed against a public servant who publishes clinical trial results.

Acknowledgment

The author wishes to thank Professor Robert B Leflar of the University of Arkansas for his guidance in improving the translation.

〈抄録〉 第25回 日本臨床薬理学会年会 2004年9月17~18日 静岡

シンポジウム12 (臨床試験分野): 臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブを含めて)

5. 臨床試験結果の透明性を阻む壁について考える

光石 忠 敬*

1. はじめに

臨床試験結果の選択的・操作的公表という現実がある。この、臨床試験結果の透明性を阻む壁と、この壁をどう克服するかについて考えたい。

2. ケース・スタディ

まず、この分野で古典的なシンスロイド[®] ケース、および最近のパロキセチン・ケースを概観する。

甲状腺製剤シンスロイド[®]は、メーカーが1938年に売り出したが、その後同種の薬が出てきて、メーカーがそれらとの比較を研究者に頼んだ¹⁾。いい結果が出たのでメーカーがその研究者に、より詳しい他社製品との比較研究を引き続き頼んだところ、比較した4つの薬の効果は同じという結果が出た。そこでメーカーは論文発表を阻止しようとする。その後研究者によってJAMAに投稿され、査読、発表の予定へと進んだが、この研究者が公表を取り下げたいと言い出した。研究委託契約に基づく結果を公表するにはメーカーの同意が要するという公表制限の特約を楯にメーカーが損害賠償訴訟を、その研究者ではなく、研究者の属する大学に対して起こすと言い出し、それでは大学に迷惑がかかるということで研究者は論文発表を取り下げたいと申し出た。その後、メーカーは同じデータを使って逆の結論を発表する。それを“Wall Street Journal”が嗅ぎつけて社会問題化した。それに対してFDAは甲状腺製剤の半減期が7.6日なのに48時間しか検討していないのはおかしいとし、結局FDAがメーカーに厳重注意することになる。最終的に、7年も経った1997年にやっと最初の研究者のデータが発表された。

パロキセチン²⁾は、抗うつ剤のSSRIであるが、この薬が持っている害作用、特に自殺企図という害、安全性について、プラセボと比較して、かなりはっきりと

パロキセチンの方に自殺企図の害作用があるというデータが出た。しかし、それをメーカーは公表しなかった。また、ティーンエージャーの若者に対して有効性がないというデータがあったが、結局、これもメーカーが公表しなかったということで、ニューヨーク州の法務長官が裁判を起こして、最終的には2004年8月までに和解したというケースである。

3. 問題提起

これらのケースを見ると、メーカーは臨床試験結果を公表するにあたって、選択的であり、操作的であることが分かる。開発企業が何故、選択的・操作的公表をするのか。不利なデータが出た場合に有利なデータが出るまで臨床試験を続けるなど商品の欠陥隠しをしようとしているのではないか (問題提起の1)。また、有利な情報をcompetitorに利用させないためではないか (問題提起の2)。

4. 研究者の義務・被験者の権利としてのデータ公開

データの公表は、public healthの観点、publication biasの観点、重複投資回避の観点、また研究対象者のリスクを減らすという観点から、善である。

また結果を公表するということは研究者の義務でもある。拙稿「学会誌公表義務づけ制度の廃止理由について考える」にあるとおり³⁾、1948年、1949年の科学者憲章などは、研究結果を公表するということは研究者の義務であること、日本でも、日本学術会議の1974年の申し合わせ、1962年の科学研究基本法の制定について (勧告)などは、科学の一層の発展を可能にし、そして、国民の知る権利にも関わるのだから研究成果の公開は義務であると述べている。ヘルシンキ宣言は、2000年のエジンバラ改訂で結果公表義務を付け加えた (§ 27)。

法的根拠としては、国際人権社会権規約 § 15Ib が、科学の進歩およびその利用による利益を享受する権利

* 光石法律特許事務所 弁護士
〒107-0052 東京都港区赤坂 1-9-15

を国民に保障している。そういう観点からも、公開は善であって、かつ研究者の義務であり、被験者には公開を求める権利がある。

5. 公表制限特約の法的効力

にもかかわらず、臨床試験研究委託契約書やプロトコルには公表制限特約が入っている。この現実、30年以上前²⁾と、今日とほとんど変わっていない。それは研究者の学問的な営みをいわば侮辱するものに近いため、研究者、医療機関、IRBはこの修正をメーカーに求めるべきである（日本のほとんどのIRBは修正を求めている）。

この公表制限特約は、学問研究の自由を侵害するという意味で憲法に反するから、この特約に基づき企業が研究者を訴えたとしても、この特約は法的には無効と考えられる。しかし、幸か不幸か、日本ではそういう訴訟は今まで起きていないようである。

ただ、修正にメーカーが応じないということで臨床試験委託契約が締結されなければ、最新の情報から取り残されるのではないかなど研究者の心理に対する重大な圧力となって特約がそのまま残るケースがあり、その場合はメーカーに不利にならないようにデータが編集されるなど、結果の透明性を阻む様々なプロセスがあり得る。

6. 臨床試験結果は知的財産か

一方で、知的財産を第三者、competitorに利用させないという論点が学会誌公表要件の廃止の際に議論になった。しかし、そもそも臨床試験結果のデータが知的財産の対象かという議論は国内ではほとんど行われなかった。もともと人間の身体を丸ごと利用して行われる臨床研究では、それによって得られた有効性や安全性のデータは公共の財産だという考え方が当然ある。また、これは、先進国と開発途上国で考え方に大分ギャップがあるところで、先進国は知的財産であるという主張を変えていない。日本でいえば、不正競争防止法に基づく営業秘密、著作権法に基づく著作物ないしは特別の知的財産として保護されるべしという議論である。

TRIPS協定では、知的財産であるということで保護されている。日本国政府は1999年当時のメーカーの状況が協定違反になることを恐れて、学会誌公表義務付け制度を廃止した。公表されてしまうと、後発品メーカーがデータを使って他の国の薬務当局に対して承認申請できることになり、そういうことは先発の開発

メーカーとしては不利益であると主張された。しかし、この問題は、データを提出した企業が同意しない限り、一定の期間は後発メーカーは医薬品の承認申請のために依拠してはいけないというルールを作りさえすれば済む。そのルール作りを怠って、そのツケをpublic healthの方に払わせるという状況が現在も続いている。これは、知的財産をpublic healthの上に置いたことになる。

7. 新しい登録制度の限界と研究対象者保護法試案の考え方

研究対象者保護法の要綱試案 (<http://homepage3.nifty.com/cont/>)でも、2-8項で、「すべての研究結果は学術に即して速やかに公表されなければならない」と規定した。「学術に即して」とは、公表の形式、内容の双方について問われる（ヘルシンキ宣言も、研究者に結果の正確性を保つことを義務付けている）。その上で、3-4-6項で、公的な審査システムである地域審査委員会を通じてデータベースを構築していくということを、中央の審査システムの仕事ということでまとめている。

臨床試験の事前の登録制度の新しい動きがあるが、公的な制度である必要がある³⁾。臨床試験結果の透明性を確保する観点に立つと、登録制度は、メーカーによる試験結果の選択的公表の問題については対応できる方策である。しかし、試験結果を操作的に編集したりして科学的公正さを損わせる問題に対しては、登録制度には限界がある。研究者、科学者のプロフェッショナル・ガバナビリティを確立し、研究のインテグリティを確保する法律が必要であり、さらに、知的財産については先述のルール作りが必要であると思う。

文 献

- 1) 浦島充佳. How to make クリニカル・エビデンス. 週刊医学界新聞 (2001年6月25日)
- 2) NATURE 6. 1. 2004; 429.
- 3) 光石忠敬. 学会誌公表義務付け制度の廃止理由について考える—製薬企業の知的財産保護か、公衆の健康か—臨床評価 2000; 27(3).
- 4) 光石忠敬. 臨床試験結果公表制限特約と試験者の法的責任. 臨床評価 1973; 1(2).
- 5) 臨床試験登録: 医学雑誌編集者国際委員会の声明 (斉尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典. 共訳). 臨床評価 2004; 32(1).

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)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」
福島の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
①IND(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/licenses/>)。

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、研究成果の実地診療への還元、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、がんに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¹²⁾。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¹⁵⁾ Sponsorship, authorship, and accountability 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・棚島・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する。

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制度のもとで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年代後半の三種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・スミスクラインピーチャム社(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ス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厳重に注意し、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、および健康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clinicaltrial.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UKCCR 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与可能にする 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、目覚ま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の倫理委員会で承認された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。」

けるとの方針を2004年7月発表した⁷¹⁾。10月にはコクラン共同計画とCIHRによるオタワでの会議、続いてWHOが各国政府代表に呼びかけてニューヨーク、メキシコでの国際会議が開催され、登録必須項目の案がまとめられた。CCT社では、2004年末の年次報告に、ICMJEの声明に適合する必須項目を見直しているところであるが、ISRCTNを取得した臨床試験は2004年1月の1,800件から2005年1月の2,400件へと急増している、とまとめている⁷²⁾。

4.4 日本

1) 学術誌公表要件

日本では、1967年の厚生省通達⁷³⁾により、新薬承認申請にあたっては学術誌公表論文を申請資料に添付することが要件とされていた。これは当時の医薬品審査体制が不十分であったため、学術論文によって申請データの信頼性を担保しようと思図したものである⁷⁴⁾。欧米同様にサリドマイド事件を受けて医薬品規制が変革されたが、新薬承認申請を前提としないIND制度は現在に至るまで日本では制度化されず、「治験」でない限り、未承認化合物の使用は施設内で医師個人が患者個人に使用する限り薬事規制の外に置かれ、規制領域外で新規製剤を用いる自主研究が行われてきている。

「臨床評価」誌では1972年の発刊の辞で、ネガティブ・データには掲載料を支払うという方針を掲げ、1973年の光石論文で公表制限特約は無効と論じたが、実際に同誌に掲載されたネガティブ論文の数は多くはなく、また公表制限特約無効論も広く共通認識とされることはなかった。

2) 公表要件廃止をめぐる議論とその後

学術誌公表要件は世界でもユニークな制度であり廃止すべきでない⁷⁵⁾という主張も多く、国会でも議論された⁷⁶⁾が、承認申請についての新たな通知が出される際に公表要件について言及しないという形で、事実上この要件は廃止された⁷⁷⁾。GCP施行後承認審査体制が充実し学術誌による信頼性の担保は不要とされ、また、論文公表の後の申請

時に当局の指導によりデータの解釈が変更され学術論文との齟齬が生じるなどの弊害も指摘され、同時に承認申請資料の全体がインターネットで公開されることになったことも背景としてあった⁷⁸⁾。

ここで、承認申請資料の公開制度は日米欧三極共通となったが、欧米で繰り広げられた進行中の臨床試験の前向き登録・公開についての議論は日本では深まることはなかった。2003年から04年にかけての治験促進政策の一環として、「開発中の新薬」というサイトが製薬協のホームページに設けられたが、効能効果・対象疾患・開発段階以上の臨床試験情報はなく、SMOや自発的なサイト管理者による被験者募集サイトのみが、「治験」情報の普及の役割を実質的に担ってきた。

自主研究については、2003年に国内の臨床研究データベースを作成すべきとする研究班により国内施設へのアンケート調査に基づき研究実施状況のデータベースが作成された⁷⁹⁾が、前向き登録システム設置には至っていない。厚生科学研究費補助金を受ける研究は、結果は研究報告書として公開されるが、実施中の研究については、厚生労働省ホームページに研究者・タイトルと助成金額が記載されるのみである。JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)では研究実施状況を前向きに公開しており(<http://www.jcog.jp/>)、2003年にはTRIが国内の臨床試験情報の一元管理を目指して稼働、その他各研究グループが自主的に実施中の研究や研究成果を公表している。

3) ICH-GCPに継ぐ「黒船」(Table 5)

こうした中、2004年9月にICMJEの声明が出され一般紙でも報道されたものの、2004年9月の時点で製薬協は、登録公開システムは薬事法の広告規制に抵触するという見解を述べていた。製薬協ではPhRMAの結果公表についての基準2004年改訂版⁸⁰⁾を翻訳・web公開したが、この中では結果公表しないことの正当性も記載されている。GSK日本支社は多国籍試験やブリッジング試験のデータを本国に送っているが、日本において自発的に新たなアクションを起こしてはいない。行政・日

Table 5 The reactions of each stakeholder to the international trend calling for clinical trial registration and disseminating information by the beginning of 2005

	議会・行政	製薬企業	医師会	公益・民間団体 研究者共同体
日	・厚生労働省検討会にてbrain storming (非公開)	・登録公開は薬事法の広告規制上問題との見解。PhRMA 報告書翻訳, 後に IFPMA に協調, 2004年末サイト設立方針発表	・反応なし	・臨床薬理学会でシンポジウム(具体的アクションはなし) ・TRIで既存の登録受付システムを整備 ・UMIN登録サイト設立
米	・法提案	・PhRMA: 結果についてのデータベースを2004.10.1より始動.	・AMA: 6月に資金源とデータ信頼性についてレポート発表, ICMJE に対しては歓迎の声明	・ICMJE 声明
欧	・同様の法制化を検討	・スウェーデン, ノルウェー, ドイツの製薬企業の協会でEU 臨床試験データベースを一般公開すべきとする見解 ・EFPMA はIFPMA に協調	・WMA2000年改訂27条追加 (BMJにおける継続的な議論, ICMJE 声明後は賛同しつつも BMJ の立場を支持.)	
国際	・WHO 声明	・IFPMA 声明		

本医師会は2004年中に見解表明はなかった。

しかしながら、「黒船」のインパクトは次第に効果を発揮し、2004年末から2005年初頭にかけて、製薬協では、IFPMAの方針に従い、製薬協として登録サイトを設ける方針をまとめた。2005年1月になって厚生労働省内では有識者を招いてのbrain storming が開かれ福島も参加したが、省内では臨床試験登録公開の意味が十分に理解されていない様子であった。同年2月には東京大学のサイトUMIN(University hospital Medical Information Network)で新たに設けられる登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)についてのシンポジウムが開催されるなど、複数の研究グループや施設で、臨床試験登録公開の動きが出ている。

5. 制度改革への提言

5.1 現状認識

以上から、欧米諸国と日本の明確な違いを、以

下のようにまとめることができる。欧米諸国では、1961年のサリドマイド事件に対応して、新規化合物を人に用いる際には当局に届出するか、または当局の許可を得て、当局の監視のもと使用され、使用成績、有害事象等のデータを当局が管理し、承認データとしても活用しうるシステムが設計された。その上で、1990年代に、比較対照試験を主として臨床試験データを登録公開すべきであるとの議論が、患者の臨床試験参加の権利、出版バイアス回避と研究のインテグリティ確保の側面から喚起されてきた。2004年に至って、EU25か国では承認外薬剤使用から市販後薬剤の臨床試験までが一律に当局の許可制とされ、中央の臨床試験データベースに蓄積されるシステムが稼動し、アメリカではすでに定着したIND制度と被験者保護法制を基盤に、臨床試験登録公開が法制化へと向かっている。

これに対し日本は、被験者保護をめぐる議論も、研究のインテグリティ確保についての議論も広く喚起されることなく、製薬企業の治験のみに

厳格な規制が課され、自主研究や科学研究費補助金による研究は、法的規制も無くデータが蓄積されることもなく行われ、質の管理されないトランスレーショナルリサーチには一定の研究費がつかまされながらも、海外標準薬導入のための臨床試験は治験のハードルが高すぎて進まない状況にある。

そのような中、IFPMA に加盟する製薬協会はIFPMAの登録公開の方針を受け入れ、受身的に登録公開サイトを設ける方針を発表した。企業以外の研究者らは「事前登録しなければ一流誌にアクセプトされない」という脅威によって、これ以前から見識を有していた一部の研究者に導かれて、遅ればせながらの議論を開始した。これと並行して2004年末に混合診療解禁問題、未承認薬使用問題などについて行政の方針が示されたが、承認外の医薬品の使用や臨床研究を規制していく制度設計は一切提示されず、厳格なGCPに基づく「医師主導治験」や、行政と企業との間で合意された英米独仏承認・国内未承認薬の「治験」を、僅かながら進める方策が示された。「治験」の枠組みでの対応しか行われないため、個人輸入や新規化合物を用いる実験的治療の安全性確保の問題は手放し状態である。このように制度枠組みの無い状況で、論文受理の要件を満たすという目先の目標だけで登録公開制度が自発的に設けられても、状況の改善には寄与しないであろう。

5.2 解決策

しかしながら、欧米に40年遅れた制度を日本に導入するには、まだ相当な年月を要することが予想される。当面の解決策を示すための提言としては、第一に、製薬企業の登録公開制度は義務化すべきである。出版バイアス回避のためには、自主的に、一流誌投稿を目指すような、すなわち良好な結果が出そうだと予測される臨床試験だけを登録公開したのでは無意味であり、却って出版バイアスの原因となる。第二に、自主研究については、少なくとも公的補助金の助成を受ける研究については登録公開を義務化すべきである。ただし、自

主研究については、臨床研究のマネジメントシステムおよび倫理審査委員会の水準が強化されることによって、本来は行政が行うべき臨床試験の管理と監視、およびデータ集積の制度を代替的に担えるような環境整備が前提とされなければならない。

すなわち、行政的な管理に代替するものとして、倫理審査委員会の質の向上のみならず、制度的な変革が求められているのである。それは、施設ごとの審査を経て、いずれかの登録受付機関に自発的な登録データが集まる、ということだけでは問題の解決にならないため、個々の施設ごとの倫理委員会における臨床試験の質と情報の管理を前提として、それらのデータを統合することができるようなデータ集積システムの設計が必要だということの意味する。将来的な展望としては包括的な被験者保護法制もしくはEU型の包括的な臨床試験法制を目標として描き、その構想や設計と適合する形で、各施設、学会、研究グループ等の自主努力として、ある種の研究については施設審査に上乘せする形での審査体制および情報管理・公開のシステムを設計していくべきであろう。

現在、多施設研究のための審査委員会として、施設から独立した研究審査委員会が各方面で設立されつつあるが、こうした委員会の審査の質を強化しつつ、倫理審査において事前の登録公開が承認の要件とされるようなコンセンサスの形成が急務とされる。その際に、逆説的なようではあるが、「質の保証されない、偏った、更新されない、臨床試験の情報公開は却って有害でもありうる」という視点を、審査委員、研究者ともに保持しつつ、なおかつ公開を求めていくことが、現在の日本に課された課題である。

そして、登録公開制度の設計の最終的な目標は、論文発表という研究者個人の学問的名誉および利益の実現ではなく、研究対象者に対する研究参加機会の公正な提供ということを含めた対象者の保護、および研究のインテグリティの確保であり、これによる公平なヘルスケアの改善であることを共通認識としなければならない。

謝 辞

本稿執筆にあたり助言をいただいた 福島の所属する財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床研究運営部の麻原麻衣子氏, 松山琴音氏, 永井洋士氏に, 深謝いたします。

また, 光石・栗原とともに研究対象者保護法試案を作成し, 地域審査委員会・中央委員会における研究データ集積システムを最初に提案された 科学技術文明研究所主任研究員・櫛島次郎氏に謝意を表します。

参考文献・注

1) De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2004; 141(6): 477-8, 他. URM の 2004 年版に合意しているのは *Annals of Internal Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*, *Croatian Medical Journal*, *Journal of the American Medical Association*, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *New England Journal of Medicine*, *New Zealand Medical Journal*, *The Lancet*, *The Medical Journal of Australia*, *Tidsskrift for Den Norske Llegeforening*, *Ugeskrift for Laeger*, の 11 誌および U.S. National Library of Medicine の代表者らである (<http://www.icmje.org/>).

2) 齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 臨床試験登録: 医学雑誌編集者国際委員会の声明. *臨床評価* 2005; 32(1): 145-7.

3) Public Access to Science Act (H.R.2613) は, 政府助成による研究の公表論文の著作複製権を排除しようとするものであり, NIH が同様の方針を出している (文献 37 参照).

4) Fair Access to Clinical Trials Act of 2004, H.R. 5252, 108th Cong., 2d Sess.

5) Fair Access to Clinical Trials Act of 2004, S. 2933, 108th Cong., 2d Sess.

6) Steinbrook R. Registration of clinical trials: Voluntary or mandatory? *N Engl J Med* 2004; 351: 1820-2.

7) 栗原千絵子. EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. *臨床評価* 2004; 31(2): 351-422 において指令翻訳も掲載. 同指令は 2004 年 5 月を EU25 各国の国

内法化期限とし, データベースは新薬承認申請目的に限らずすべての未承認薬投やおよび既承認薬の研究的方法を含む臨床試験を対象に, 事前登録・重篤未知の有害反応と結果の報告を義務づけたものであり, 指令においては EU 委員会と各国規制当局のみアクセス可能とされている.

7) 臨床試験に関する情報開示の動きが欧州でも強まる. *スクリップ* 2004 Sep 22: 5.

8) Birmingham K. What is translational research?. *Nat Med* 2002; 8: 647.

9) Fukushima M. The overdose of drugs in Japan. *Nature* 1989 Dec 21-28; 342(6252): 850-1.

10) Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nat Med* 1995 Jan; 1(1): 12-3.

11) 浅野茂隆, 大島伸一, 金倉 讓, 橋爪 誠, 村上雅義, 田中紘一, 福島雅典, 他. 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. *臨床評価* 2004; 31(2): 485-96.

12) 下記文献の, 医師主導治験についての契約書式においても公表制限特約が盛り込まれている. 医薬品企業法務研究会. 治験をめぐる契約書式集. *リーガルマインド* 2004; (Suppl 24).

13) 光石忠敬. 臨床試験結果公表制限特約と試験者の法的責任. *臨床評価* 1973; 1(2+3): 137-8.

14) 光石忠敬. 臨床試験結果の透明性を阻む壁について考える. 第 25 回日本臨床薬理学会年会シンポジウム 臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブを含めて); 2004 Sep 17; 静岡. *臨床医薬* 2005; 21(1): 58-61.

15) 栗原千絵子, 光石忠敬, 訳. 臨床研究の出資・依頼者であること, 研究論文の著者であること, そして説明責任について. *臨床評価* 2001; 29(1): 203-9. [原本: Frank D, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *NEJM* 2001; 345: 825-7.]

16) 栗原千絵子, 松本佳代子, 丁 元鎮, 齊尾武郎. AIDS 危機と薬の知的財産権 (前編): 抗 HIV 薬をめぐる特許紛争と WTO ドーハ宣言の意義. *臨床と薬物治療* 2002; 21(5): 517-23.

17) 2003 年 8 月には, 強制実施権により生産した医薬品を生産力のない第三国に輸出することを条件付で可能とする決議が合意された.

18) 光石忠敬, 櫛島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱試案 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として. *臨床評価* 2003; 30(2+3): 369-95.

- Available from:URL:http://homepage3.nifty.com/kinmokusei04/
- 19) 浅野茂隆, 福島雅典.(対談)トランスレーショナルリサーチの展開 大学発開発研究: ティッシュエンジニアリングから再生療法へ .最新医学 2003; 58(1): 5-22 .
- 20) Hubbard SM , DeVita VT . PDQ : an innovation in information dissemination linking cancer research and clinical practice . In : DeVita VT , Hellman SM , Rosenberg SA , editors . *Important Advances in Oncology* . Philadelphia : Pa : JB Lippincott Co ; 1987 .
- 21) Chalmers TC . Randomize the first patient! . *N Engl J Med* 1977 ; 296 : 107 .
- 22) Dickersin K , Rennie D . Registering clinical trials . *JAMA* 2003 ; 290 : 516-23 .
- 23) 山崎茂明 . 生命科学論文投稿ガイド . 中外医学社 ; 1996 .
- 24) International Committee of Medical Journal Editors . Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals . *BMJ* 1978 ; 1 : 1334-9 . その後 1982 , 1988 , 1991 , 1997 , 2001 , 2004 年に改訂している .
- 25) International Committee of Medical Journal Editors . Multiple publication . *BMJ* 1984 ; 288 : 52 .
- 26) International Committee of Medical Journal Editors . Guidelines on authorship . *BMJ* 1985 ; 291 : 722 .
- 27) International Committee of Medical Journal Editors . Retraction of research findings . *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 304 .
- 28) 1989年3月 Public Health Service は NIH の Office of the Director において Office of Scientific Integrity (OSI) を , Office of the Assistant Secretary for Health (OASH) に Office of Scientific Integrity Review (OSIR) を , 科学的不正行為取り扱いのため設置したが , 責任と権限は助成金交付者から OSIR へと移行した . 1992 年に OSI と OSIR は統合され OASH 内の Office of Research Integrity (ORI) となった .
- 29) Department of Health and Human Services . " Public health service policies on research misconduct ; proposed rule , " 42 CFR Parts 50 and 93 . *Federal Register* 2004 Apr 16 ; 69 : 20777-803 .
- 30) Ted Agres T . NIH misconduct rules reviewed : Professional societies support revisions to rules on whistleblowers and research misconduct . *The Scientist* 2004 Apr 26 .
- 31) Barry Meier . Group Weighs Plan for Full Drug-Trial Disclosure . *New York Times* 2004 Jun 15 . E-drug メーリングリストでも紹介され日本にも伝えられた .
- 32) Council of Scientific Affairs . *Featured CSA report : influence of funding source on outcome, validity, and reliability of pharmaceutical research (A-04)* . Chicago : American Medical Association ; 2004 Jun . 米国精神科医会 , 小児青年精神科医会 , AMA 理事による決議 514 (A-03) . 資金源と結果の信頼性についての実証的研究に基づき , 知的財産権の問題からの研究発表の遅れ , 企業の研究依頼先が研究機関から CRO や SMO , 商業的研究ネットワークや開業医を通しての患者リクルートへと移行しつつある問題から , 研究者はデータへのアクセス権と発表コントロール権を保持する契約を結ぶべきこと , 保健省で登録公開システムを設けること , IRB では登録公開を承認の要件とすること , などを勧告している .
- 33) 2000年12月27日以降に終了した臨床試験の概要を 2005 年中に HP で公開することを条件とした .
- 34) 9 月には他の抗うつ薬の会社である Forest Laboratories が 2000年1月1日以降に終了した試験の概要 , 中でもⅢ , Ⅳ相については , 試験番号・タイトル・開始日・目的を , 開始時にウェブ公開するとした . メルク , イーライリリーもこれに続いた .
- 35) 10月1日からシステムが稼働し , 10月12日の時点では 7 社 10 剤が登録された .
- 36) FDA の annual report regulation は試験終了の 1 年後に " summary of completed unpublished clinical trials " を提出するよう求め , 患者の最後の来院を試験期間終了日としている (21CFR314.81(b)(2)) . PhRMA は , このタイミングがデータベースへの登録の時期であると考えている . 学術誌に載る場合は参考文献としてつけるべきだが , 投稿中であれば遅れることもあるため協会が刊行スケジュールを妨げるつもりはなく , 刊行予定から 1 年経って刊行されなければデータベースに登録するのがよい , としている .
- 37) 文献 2 の " Public Access to Science Act " (H.R.2613) については , 右で報じられている . Association of

- American Publishers .Copyright and Public Access to Federally-Funded Scientific Research :The Erroneous Premise of Open-Access Advocates and H.R. 2613 (January 2004) .
- 38)Notice : Enhanced Public Access to NIH Research Information. Notice Number : NOT-OD-04-064 September 3, 2004 .
- 39)National Institutes of Health, Department of Health and Human Services . Enhanced Public Access to National Institutes of Health(NIH)Research Information [Notices] . *Federal Register* 2004 Sep 17 ; 69(180) .
- 40)A Medical Research Council Investigation .Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis . *BMJ* 1948 ; 2 : 769-82 .
- 41)Smith R , Chalmers I . Britain's gift : a " Medline " of synthesized evidence : Worldwide free access to evidence based resources could transform health care . *BMJ* 2001 ; 323 : 1437-8 . [齊尾武郎 , 訳 . 英国からの贈りもの エビデンスを統合した英国式 " Medline " 世界中から EBM の情報源に自由に無料でアクセスできればヘルスケアの世界が変わる . *臨床評価* 2002 ; 29(2・3) : 303-5 .]
- 42)Simes RJ . Publication bias : the case for an international registry of clinical trials . *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1529-41 .
- 43)Chalmers I . Underreporting research is scientific misconduct . *JAMA* 1990 ; 263 : 1405-8 .
- 44)Peckham M . Research and development for the National Health Service . *Lancet* 1991 ; 338 : 367-71 .
- 45)2004年11月の時点では約8万件との記載もあった .
- 46)Savulescu J , Chalmers I , Blunt J . Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability . *BMJ* 1996 Nov 30 ; 313 : 1390-3 .
- 47)Smith R , Roberts I . An amnesty for unpublished trials : Send us details on any unreported trials . *BMJ* 1997 ; 315 : 622 .
- 48)Naylor CD . Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research . *BMJ* 1997 Sep 13 ; 315 : 617-9 .
- 49)McNamee D . Protocol reviews at *The Lancet* . *Lancet* 1997 ; 350 : 6 .
- 50)Roberts I .An amnesty for unpublished trials : One year on, many trials are unregistered and the amnesty remains open . *BMJ* 1998 ; 317 : 763-4 .
- 51)Sykes R .Being a modern pharmaceutical company . *BMJ* 1998 ; 317 : 1172 .
- 52)Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) . Pharmaceutical industry leads world in launching scheme to register clinical trials in uk . 2000 Oct 3 .
- 53)CCT は , 英・米・オーストラリア・デンマークなどの主要研究機関 , 主要医学雑誌 , WHO メンバーなどより諮問委員会が構成される Current Science Group の構成機関である , 有限会社 .
- 54)文献 66 によれば , HINARI (Health InterNetwork Access to Research Initiative) の途上国試験にはフリー , その他の登録費は £ 80(\$144 ; €117) とある .
- 55)Horton R , Smith R . Time to register randomised trials . *BMJ* 1999 ; 319 : 865-6 .
- 56)Horton R , Smith R . Time to register randomised trials . *Lancet* 1999 ; 354 : 1138-9 .
- 57)Yamey G . Scientists who do not publish trial results are " unethical " . *BMJ* 1999 ; 319 : 939 .
- 58)Tonks A . Registering clinical trials . *BMJ* 1999 Dec 11 ; 319 : 1565-8 .
- 59)金子善博 , 津谷喜一郎 . ランダム化比較試験の登録に関するロンドン会議報告 . *臨床評価* 2000 ; 27(3) : 491-501 .
- 60)<http://old.smh.com.au/news/0102/15/pageone/pageone2.html>
- 61)例として PsiTri (the European Psychiatry Trials Register , <http://www.psitri.helsinki.fi/project/project.htm>) .
- 62)European Science Foundation . Controlled clinical trials . *European Science Foundation Policy Briefing* 2001 May ; (13) .
- 63)栗原千絵子 . EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則 . *臨床評価* 2004 ; 31(2) : 351-422 .
- 64)http://www.esf.org/esf_pressarea_page.php?language=0§ion=6&year=2003&newsrelease=60
- 65)Dickersin K , Rennie D . Registering Clinical Trials . *JAMA* 2003 ; 290 : 516-23 .
- 66)Abbasi K . Compulsory registration of clinical trials : Will be a requirement before submission to *the BMJ* from July 2005 . *BMJ* 2004 Sep 18 ; 329 : 637-8 .
- 67)CCT は商業的な有限会社である (ICMJE の条件に

- は適わない)が、公にアクセス可能である。
- 68) World Health Organization . WHO leads drive for international coordination of clinical research . Available from : URL : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr23/en/print.html>
- 69) Antes G . Registering clinical trials is necessary for ethical, scientific and economic reasons *Bull World Health Organ* 2004 May ; 82(5): 321 .
- 70) <http://www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm>
- 71) The Canadian Institutes of Health Research(CIHR) . CIHR Joins in the International Registration of Randomised Controlled Trials . Available from : URL : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/24107.html>
- 72) Current Controlled Trials Ltd . 2004 Annual Report . Available from : URL : http://www.controlled-trials.com/news/CCT_2004_annual_report.doc
- 73) 厚生省薬務局長通達 . 医薬品の製造承認に関する基本方針について . 1967年9月13日薬発第645号 .
- 74) 成川 衛 . 新薬の承認審査過程の透明化と「新薬承認情報集」について . 臨床評価 2000 ; 27(3): 519-27 .
- 75) 光石忠敬 . 学会誌公表義務付け制度の廃止理由について考える 製薬企業の知的財産保護が、公衆の健康か . 臨床評価 2000 ; 27(3): 529-38 .
- 76) <http://www.ienishi.gr.jp/kokusei/question/ko990518.html>
- 77) 厚生省医薬安全局長通知 . 医薬品の承認申請について . 1999年4月8日医薬発第481号 .
- 78) 特集 : 臨床試験の情報公開と国際保健 三極の電子媒体による情報公開 . 臨床評価 2000 ; 27(3): 519-67 .
- 79) 厚生労働科学研究費補助金(H14-特別-004)「わが国臨床研究の基盤整備に関する研究」(主任研究者: 岡本悦司 国立保健医療科学院技術評価部研究動向分析室長)調査結果を元に作製される「わが国臨床研究データベース(平成15年5月稼働予定)」のサイトに移行する . <http://jmedicine.com/>
- 80) 米国研究製薬工業協会 . 日本製薬工業協会 , 訳 . 臨床試験の実施および結果の通知に関する基準 . 2004年6月改定 .

* * *

資料

臨床試験の登録・公開 日米欧の比較

①情報の流れ・蓄積・管理・評価・対応・公開の体系的なシステムがあるか？②公正さ・integrityが担保され、被験者・患者のベネフィットとなるか？③日本では、どの部分を・どのように・誰が主体となって、公開されるべきか？などの点を検討する観点から作表した。公開や公正さのレベルを評価する記号を以下のように付けたが、概要を知るための作表であり、系統的で厳密な情報でない点を了承されたい。

ほぼ非公開 自主的部分的公開

情報公開請求で公開可・特定の公的機関で管理・不十分だが何らかの基準により系統的に公開
 相当に体系的に公開 強制力ある公開 ・関連情報（評価レベルに該当せず）

日本

項目	治 験	自主研究	
実 施 概 要	計画概要	現在は系統的な公開制度は無いが、国際製薬協に対応し日本製薬協で設置予定。 GSK：グローバル開発やブリッジング試験については、日本国内のデータを本社サイトに送っている。 TRI：治験についても受付の方向 被験者募集 厚生労働省「治験」HP 製薬協「開発中の新薬」(効能) NPO医療サポート機構 治験ナビ・治験情報ネット	科研費：タイトルのみ施設HP自主的に TRI：探索研究(NCIに登録) ・UMINにて登録公開システム準備中
	計画書	非公開	科研費申請書 施設HP自主的に
	届出開始情報	治験届は非公開。(30日調査は不許可の権限はないが、これにより実施できない治験の情報は得ることができない.) 治験届の件数のみ：医薬品医療機器総合機構ホームページにあり その他の情報は上記概要と同じ	未/非承認薬，研究の届出/許可制度なし 研究開始の報道発表による情報あり
	IRB結果	ほぼ非公開（公的機関は請求可）	ほぼ非公開 一部報道発表
	識別番号	会社ごとにあり	一般的になし TRI, UMIN 登録番号あり
監 視	安全性	非公開(治験,市販薬については製薬企業に報告制度あり,医療従事者は協力義務.)	・学会等で研究として集積している場合あり.
	モニタリング 監査	公開制度なし	・行政指針に倫理審査委員会等による調査の規定あるが実施状況は不明.
	査察	公開制度なし(件数等のみ公開. 一部情報公開請求可)	
結 果	概要	・かつてSBA 廃止	科研費：報告書で公表のため制限不可. 報道発表,学会発表 ・公費以外は様々.
	公表制限特約	特約を結ぶ場合が大部分	
	生データ	実質ほぼ非公開(一部情報公開請求可)	
	中止不承認	中止・取り下げは情報なし(審査の結果不承認になれば審査報告書に記載するが,多くの場合は申請後のやりとりで取り下げられる.)	・該当せず
	申請承認情報	承認 新薬の承認に関する情報(審査報告書) (CTDで申請資料の規格統一) 治験届出件数とともに承認件数：機構HP	
	特許情報	特許庁データベース Thomson: Investigational Drugs Database (IDdb), 他民間データベース(日本語)あり	
	論文	・かつて公表要件 廃止 論文公表における出版バイアス回避のシステムは特になし.	論文発表は任意

US

項目	治 験	自主研究	
実 施 概 要	計画概要	民間：GSK, shelling, Eli Lilly 等自主的に公開。 ・下欄と同じ (一部) ClinicalTrials.gov cancer.gov. (Physician Data Query (PDQ®)), AIDSinfo, Women's Health, 小児関連など。 民間 TrialsCentral (患者参加機会提供のための臨床試験情報) Thomson, Center Watch, ClinicalTrial.com (アメリカ, カナダ) 事前登録・結果公開を義務づける法案 (2005 年より審議)	
	計画書	非公開 Biomed Central でのプロトコール公開	公費研究は情報公開請求可 一部自主的に公開
	届出開始情報	Pre-submission IND, Commercial IND (今後法制化されれば となる可能性あり)	Pre-submission IND, Investigator IND, Emergency Use IND, Treatment IND
	IRB 結果	ほぼ非公開。ただし, IRB の連合会やメーリングリストで相当に具体的な情報交換が行われている。	
	識別番号	ClinicalTrials.gov Identifier RCT ISRCTN 各研究主体・研究グループごとの登録番号あり	
	監 視	安全性情報	MedWatch, The Adverse Event Reporting System (AERS) Drug Safety Oversight Board (DSB) (2005.2 創設) 独立の監視機構
モニタリング 監査		公開制度なし (安全性モニタリングについては上記。)	
査察		査察結果の公開制度あり (査察レポート, 違反行為があり IND を受け取れない研究者リストなど)	
結 果	概要	(一部) 計画概要と同じ 民間 米国研究製薬工業協会で結果公開サイトを 2004.10.1 より開始 Thomson, Center Watch, ClinicalTrial.com (アメリカ, カナダ) 事前登録・結果公開を義務づける法案 (2005 年より審議)。	
	公表制限特約	ある程度制限あるが公表可能	
	生データ	実質ほぼ非公開 (一部情報公開請求可)	
	中止 不承認	臨床試験の中止・終了情報は ClinicalTrial.gov にあり。薬剤の承認申請の取り下げ・不承認等の情報については未確認。 企業の自主的公開, 米国研究製薬工業協会サイトで不承認情報も公開	
	承認情報	諮問委員会提出資料 Approval package (CTD で申請資料の規格統一) ニュースレターにより承認情報の配信	
	特許情報	特許庁データベース Thomson: Investigational Drugs Database (IDdb), 他民間データベースあり	
	論文	ICMJE の登録公開声明に至る出版バイアス回避の動き Pharma で登録公開を歓迎, 結果開示についての方針をまとめた文書を更新。 NIH 助成研究は公開の法案, 臨床研究論文・基礎研究成果・化合物情報など公開の方針。	

EU および UK を中心とする国際的動向

項目	治 験	自主研究
実 施 概 要	計画概要	民間：GSK, shelling, Eli Lilly 等自主的に、国際製薬団体連合会（今後） 自主研究 UK UK：National Research Register（NRR）；NHS 助成の研究：現在 8 万件ほど，MRC, Cancer など機関・カテゴリ別 NHS Trusts Clinical Trials Register, UKCCCR 国際 Current Controlled Trials（ICMJE に対して再考を促す意見） WHO（準備中） ・CTSU（Clinical Trial Service Unit）
	計画書	EU 臨床試験データベース（EudraCT：IMP 申請に基づく EU25 か国の臨床試験） EU 指令に基づく UK システム：COREC（倫理委員会の中央調整機関）にて統一書式により管理 公費研究は情報公開請求可 一部自主的に公開 Biomed Central でのプロトコール公開
	届出開始情報	EU 臨床試験データベース（EudraCT：IMP 申請に基づく EU25 か国の臨床試験）
	IRB 結果	UK NHS：年次報告制度あり
	識別番号	EU：EudraCT No（EudraCT 登録の際に振られる番号） RCT ISRCTN 各研究主体・研究グループごとの登録番号あり
監 視	安全性情報	Eudravigilance DB：EU25 か国で行われる臨床試験すべての SUSAR（重篤未知の副作用用法）、その他の安全性情報は共通の書式・情報の流れ（CIOMS による書式など）
	モニタリング 監査	公開制度なし
	査察	査察レポート（一部データのみ公開）
結 果	概要	（ ）計画概要に同じ
	公表制限特約	ある程度制限あるが公表可能
	生データ	実質ほぼ非公開（一部情報公開請求可）
	中止 不承認	臨床試験の中止・終了情報は EudraCT データベース、薬剤の承認申請の取り下げ・不承認等の情報については未確認。 企業の自主的公開、国際製薬団体連合会サイトで不承認情報も公開
	申請承認情報	EU：EPARS，各国医薬品管理当局で審査報告書 （CTD で申請資料の規格統一）
	特許情報	特許庁データベース Thomson：Investigational Drugs Database（IDdb），他民間データベースあり ・EU コミッション：知的財産権と医薬品アクセス問題解決についての一連の活動。
論文	ICMJE の登録公開声明に至る出版バイアス回避の動き ・ヘルシンキ宣言においてネガティブな結果も公表すべき規定	