

原 著

ICMJE 臨床試験データ共有の声明の 背景と今後の課題

栗原千絵子¹⁾ 齊尾 武郎²⁾

1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 信頼性保証・監査室

2) フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

On the ICMJE clinical trial data sharing statement: Its background and summary of its issue

Chieko Kurihara¹⁾ Takeo Saio²⁾

1) Quality Assurance and Audit Office, National Institute of Radiological Sciences,
National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology

2) Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital

Abstract

Background : In January 2016, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) proposed a draft report (Proposal) on clinical trial data sharing (CTDS) for public consultation. After that, in June 2017, the ICMJE issued a statement (Statement) on CTDS; however, the reason why it was issued needs further explanation.

Methods : Non-systematic, narrative review of literature concerning the ICMJE statements and CTDS.

Results : In comparison of the Proposal and Statement, both of them lack a description on the disadvantages of CTDS. The Statement clearly specified 7 items on data sharing to be disclosed in any manuscripts reporting the results of clinical trials submitted to the ICMJE journals. Advantages of CTDS explained in the Proposal are mainly endorsing research integrity which are in line with past activities of the ICMJE. Many academic -pharmaceutical organizations, as well as a regulatory authority and prestigious medical journals, already have fostered a CTDS policy. Recent progress of individual participant data meta-analysis (IPD-MA) demands CTDS.

Conclusions : CTDS might improve both the transparency and integrity of clinical trials and quality of meta-analysis.

Key words

clinical trial data sharing (CTDS), individual participant data (IPD), research integrity, editorial policy

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2017 ; 45 : 481-92.

1. 「提案」から「声明」へ

2016年1月、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) は「臨床試験データの共有: 医学雑誌編集者国際委員会からの提案」(以下、「2016年提案」または「提案」) を公開し、パブリックコメントを募集した(その翻訳は本誌に掲載した¹⁾). その結果を受けてICMJEは2017年6月、「臨床試験データ共有に関する声明: 医学雑誌編集者国際会議の要件」²⁾ (以下、「2017年声明」または「声明」) を公表した(その翻訳を今般、本号に掲載した)³⁾. 後者は、prestigious medical journalの多いICMJEメンバー誌(およびその投稿者)に対して、拘束力がある規則である。すなわち、1) 2018年7月1日以降、ICMJEメンバー誌に投稿する場合、臨床試験の結果を報告する原稿には、データ共有に関する記載(「声明」中に具体例が表として提示されている)を含まなければならない、2) 2019年1月1日以降に参加者の登録を開始する臨床試験は、当該試験の登録にデータ共有計画を含まなければならないものとされ、「データ共有を義務付けるものではないが、ICMJEメンバー誌の編集者が編集上の判断をする際に、データ共有を考慮する可能性がある」のである。つまり、指定された期日以降は、「非特定化された参加者個人データ」(deidentified individual participant data) を共有することが基本とされたのである。

本稿では、この声明の背景と問題点を論じる。まず、「提案」と「声明」の比較をTable 1に示す。

両者を比較すると、1) 2017年声明のほうが目的が明確である、2) 両者とも、データ共有のデメリットに関する記載がない、3) 2017年声明では、論文中にデータ共有に関する7つの開示すべき項目が明示された、4) 2016年提案では、臨床試験論文の出版を検討する条件として、非特定化された個別参加者データを出版後6か月以内に他者と共有することを著者に要求するとしているが、2017年声明にはそうした条件はない、といっ

た違いがある。この違いのうち、3)、4) は、2017年声明に記されている通り、現状ではまだ、「データ共有をあまねく義務付けるのに必要な仕組みが整っていない」からであろう。

2. データ共有の背景

さて、両者には、データ共有のデメリットに関する記載がない。また、2016年提案に示されたデータ共有のメリット(2017年声明にはデータ共有のメリットに関する記載はない)も、出版バイアスの低減、研究重複の回避、臨床試験の透明性確保、結果の検証可能性・新規仮説の生成可能性の向上といった、主に臨床試験の公正さ(integrity)にかかるとの問題であり、「臨床試験データは公共財である」とする主張によって導かれるものであるという意味で、ICMJEの従来からの活動、特に2004年の臨床試験登録公開の要請に関する声明⁴⁾との連続性がある(Table 2に概観した)^{5~30)}. しかしながら世界中でデータ共有が現在推進されている背景が、「提案」や「声明」だけからでは理解しにくい。

臨床試験のデータを共有する動き(Table 3)^{1~3, 31~44)}は、2010年代になって活発となった。2016年から2017年にかけてのICMJEの「提案」や「声明」は、これに先立つメンバー誌により臨床試験に限らずデータ共有方針の発表はなされてきたものの、他の組織よりも遅い。既に米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)が2003年3月に最終化した方針では、臨床試験や人を対象とする研究に限定せず、2003年10月1日以降に1年間に直接経費50万ドル以上の助成金を申請する研究は、データ共有計画を含むか、できない場合にはその理由を明記することとした³¹⁾. ここでは“should”“expected”などの言葉が使われており“must”としていないが、「計画がある場合にはそれが守られるものとみなす」とも記載されている³¹⁾. さらに、ゲノム・データや腫瘍研究の分野では、米国における“Precision Medicine Initiative”による大規模ゲノムコホート・プロ

Table 1 Comparison of 2016 proposal and 2017 statement on data sharing of clinical trials by the ICMJE

	2016年提案	2017年声明
目的	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床試験のデータを共有するという倫理的責務を果たすため. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 非特定化された個別参加者データ (deidentified individual participant data) の共有が標準 (norm) となるような環境を整えることを支援し、臨床試験のデータを共有するという倫理的責務を果たすため.
要件	<ul style="list-style-type: none"> ● ICMJE メンバー誌に臨床試験論文の出版を検討する条件として、当該論文に示された結果の根拠となる非特定化された個別患者データ (deidentified individual-patient data : IPD) (これに加えて表、図、補遺、追加資料などの情報) を、出版後6か月以内に他者と共有することを著者に要求することを提案する. ● 臨床試験登録の構成要素としてデータ共有計画を含めるよう著者に対し要求することを提案する. <ul style="list-style-type: none"> ➢ これには、データを蓄積する場所、当該データへのアクセスを提供する方法、米国医学研究所 (Institute of Medicine : IOM) の2015年の報告書に示されたデータ共有計画に必要な項目が含まれなければならない ● 臨床試験登録機関に、データ共有計画の登録メカニズムを組み込むことを推奨する. ● 投稿原稿にデータ共有計画の記載を含めることを、我々のメンバー雑誌で出版を検討する条件として、著者に要求することになる. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2018年7月1日以降、ICMJE メンバー誌に投稿する場合、臨床試験の結果を報告する原稿には、以下に示すデータ共有に関する記載 (「声明」中に具体例が7項目よりなる表として提示されている) を含まなければならない. <ul style="list-style-type: none"> ➢ 非特定化された個別参加者データ (データの辞書を含む) が共有されるかどうか. ➢ 特に何のデータが共有されるのか. ➢ 追加的な関連文書が利用可能かどうか (研究計画書、統計解析計画書など). ➢ いつデータが利用可能となり、いつまで利用可能なのか. ➢ どのようなアクセス基準でデータが共有されるのか (誰が、どのような種類の解析のために、どのような仕組みで). ● 2019年1月1日以降に参加者の登録を開始する臨床試験は、当該試験の登録にデータ共有計画を含まなければならない. <ul style="list-style-type: none"> ➢ データ共有計画を登録の後で変更した場合は、投稿・出版される原稿の記載にそれを反映し、登録の記録を更新するべきである.
データの共有のメリット	<ul style="list-style-type: none"> ● ICMJE の2004年声明⁴⁾ (臨床試験の事前登録制) で目的とした選択的出版や選択的報告の防止、研究活動の不要な重複の回避が推進される. ● 臨床試験の実施・報告における透明性が強化される. ● データ共有により、臨床試験から得られる結論に対する信用と信頼が増す. <ul style="list-style-type: none"> ➢ 結果の検証を独立して行うことが可能となり、新たな仮説の生成や検証が促進される. ➢ 個々の臨床試験から得られる知識が最大限に活用され、不当な反復が回避される. 	記載なし.
留意事項	<ul style="list-style-type: none"> ● データ共有の際、試験参加者の秘密、研究者と臨床試験スポンサーの正当な権利を守らなければならない. <ul style="list-style-type: none"> ➢ ICMJE メンバー誌の編集者は、登録機関におけるデータの登録を優先的な出版の構成要素としない. ➢ 共有データの二次分析の著者は、自らの使用がデータ受領の際に合意した条件に一致していることを明示しなければならない. ➢ データの二次分析の著者は、臨床試験データセットの統一識別番号を用いてデータの出典となる情報を引用し、そのデータセットを根拠とする研究を検索できるようにしなければならない. ➢ 二次分析の著者は、自らの分析が先行する分析とどのように異なっているかについて完全に説明しなければならない. ➢ 臨床試験のデータセットを生成し共有する者は、その努力に対し、十分な功績ある者として表示されるべきである. ➢ 他者の収集したデータを利用する者は、そのデータを収集した者との協力を模索すべきである. ● これらの要件を遵守することが不可能な状況では、編集者が例外的取り扱いをすることがあり、その場合、当該発表論文でその理由を説明しなければならない. 	<ul style="list-style-type: none"> ● これら初期の要件は、データ共有を義務付けるものではないが、編集者が編集上の判断をする際に、データ共有を考慮する可能性があることを、研究者 (investigators) は認識すべきである. ● データ共有は、臨床試験のベストプラクティスの過程の中のひとつのステップである.

* 本表では、2016年提案と2017年声明の訳語を統一して示した。なお、提案では“deidentified individual patient data (IPD)”とされていた記載が声明では“deidentified individual participant data”とされている。

ジェクトを含む研究助成政策において、研究参加者も巻き込みつつ、専門家共同体の技術的な検討

も伴い、個人特定可能な情報も含み、データ共有の検討が進められている⁴⁵⁾。

Table 2 Chronological list of events around the ICMJE

1970年1月	18誌による参考文献の書式統一に関する合意 (Atlantic City agreement) ⁵⁾
1978年5月	「生物医学雑誌への統一投稿規定」(URM) 初版 ⁶⁾ (original Vancouver document) [米英の編集者有志が同年、カナダ連邦British Columbia州VancouverでInternational Steering Committee of Medical Editorsを結成(後に名称をInternational Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)に変更)、その成果物として公表されたもの。]
1979年2月	URM初版改訂 ⁷⁾
1982年6月	URM第2版(多重投稿に関する記載追加) ⁸⁾
1985年9月	オーサーシップに関する論説 ⁹⁾
1988年2月	研究結果の撤回についての声明 ¹⁰⁾
1988年2月	URM第3版(オーサーシップ、統計についての記載追加) ¹¹⁾
1988年4月	捏造論文の撤回についての論説 ¹²⁾
1988年11月	編集の自由とインテグリティについてのLundbergの論説 ¹³⁾
1989年12月	出版前草稿に対する秘密保持、競合する複数の研究の取り扱い、読者欄の設置についての論説 ¹⁴⁾
1991年2月	URM第4版(著者順、Proceedings等で刊行されていない学会発表は既発表とみなさない旨の記載追加) ¹⁵⁾
1992年6月	電子雑誌にて公表された情報は出版されたものとみなす、ピアレビュー誌の定義 ¹⁶⁾
1993年4月	利益相反についての論説 ¹⁷⁾
1994年6月	広告と論文との区別がつかないように掲載すること、増刊号の記事の選択に資金源からの影響を避けるようにすること ¹⁸⁾
1997年1月	URM第5版(透明性を増す記載方法)[1999年5月と2000年5月に改訂] ¹⁹⁾
1997年6月	インターネットに医学情報を載せる場合の注意 ²⁰⁾
1998年3月	企業がプロジェクトを特定する研究支援に関する声明 ²¹⁾
2000年	URMをICMJEのウェブサイトで提供開始 ²²⁾
2001年5月	URMの利益相反の節を改訂
2001年9月	Davidoffら論説「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」 ²³⁾
2003年11月	URM全面改訂(既発表論説による声明の内容を本文に取り入れた/研究倫理)[2004年10月に改訂]
2004年9月	臨床試験登録公開に関する声明 ⁴⁾
2006年2月	カナダ医師会雑誌(CMAJ)の編集者解雇問題に対する遺憾の意の表明 ²⁴⁾
2008年6月	ClinicalTrials.govへの「基本的結果」の投稿は既発表とみなさない ²⁵⁾
2004年10月～2008年10月	2004年10月から2008年10月まで年1回のURM小改訂が続く
2009年10月	利益相反の開示のための統一書式[2010年に改訂] ²⁶⁾
2013年8月	医学雑誌における学術成果の実施、報告、編集、出版に関する勧告集(ICMJE勧告集) ²⁷⁾ [URMは当初、論文原稿の統一書式の提示のためであったが、その後、医学雑誌を巡りさまざまな問題が生じ、URMとは別に論説・声明(Separate Statementsと呼ばれる)を発表した後に、その内容をURMに組み込むという作業を繰り返したため、次第に当初の論文原稿の統一書式の提示というURMの性質が変わっていったため、URMをICMJE勧告集(ICMJE recommendations)と名称変更することにした。その後、2013年12月、2014年12月、2015年12月に改訂。]
2016年1月	「臨床試験データの共有：医学雑誌編集者国際委員会からの提案」(2016年提案) ¹⁾
2016年12月	ICMJE勧告集最新版 ²⁸⁾
2017年6月	「臨床試験データ共有に関する声明：医学雑誌編集者国際会議の要件」(2017年声明) ^{2, 3)}

*本表は、筆者らの既発表論文^{29, 30)}に掲載した表を追加・修正したものである。

Table 3 Chronological list of events around clinical trial data sharing

2003年3月	米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) が、2003年10月1日以降1年間に直接経費50万ドル以上の助成金を申請する研究 (臨床試験や人を対象とする研究に限定されない) は、データ共有計画を含むか、できない場合にはその理由を明記することとした ³¹⁾ 。
2011年	Inserm, The Wellcome Trust, the UK Medical Research Council, NIH, The World Bankなどの国際的助成団体が“making research data sets available to investigators beyond the original research team in a timely and responsible manner, subject to appropriate safeguards”との共同声明を含むそれぞれの方針を発表 (例: Wellcome Trust ³²⁾)
2012年6月	英国王立協会 (Royal Society)「開かれた事業としての科学」 ³³⁾ [情報技術が著しく進歩した現代は、高度な電子データ探査を行う“科学の第4のパラダイム” ³⁴⁾ の時代であり、臨床試験データのみならず、科学研究のデータは広く利用可能にすべき]
2012年10月	米国医学研究所 (Institute of Medicine : IOM) 臨床研究データ共有に関するワークショップ ³⁵⁾
2012年11月	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) 臨床試験データと透明性ワークショップ ³⁶⁾
2012年12月	英国医師会雑誌 (<i>British Medical Journal : BMJ</i>)「薬・機器試験のデータ共有に関するBMJの新たな方針」 ³⁷⁾ [この時点で、すでに <i>Annals of Internal Medicine</i> ³⁸⁾ や <i>Public Library of Science</i> には、データ共有方針がある]
2013年1月	Oxford大EBMセンター、Ben GoldacreによるAll Trialsキャンペーンの開始 (All Trialsは臨床試験の登録と結果の公表を推進する運動だが、患者個人データの共有を要求するものではない ³⁹⁾)
2013年6月	EMA“Draft policy on publication and access to clinical-trial data” (Policy 0070) (臨床試験データの積極的公表 (proactive publication of clinical trial data)) 方針案 ⁴⁰⁾ を公表、パブリックコメント募集 [2014年5月 ステークホルダー会議]
2013年7月	PhRMA+EFPIA 共同声明「責任ある臨床試験 (治験) データ共有の原則」 ⁴¹⁾
2014年10月	EMA Policy 0070 採択 (EMA/240810/2013) ⁴²⁾ [2015年1月施行]
2015年1月	IOM「臨床試験データの共有: ベネフィットの最大化, リスクの最小化」 ⁴³⁾
2015年1月	Wellcome Trust 委託研究「臨床試験データにアクセスする研究の潜在的可能性を評価する」 ⁴⁴⁾
2016年1月	「臨床試験データの共有: 医学雑誌編集者国際委員会からの提案」(2016年提案) ¹⁾
2017年6月	「臨床試験データ共有に関する声明: 医学雑誌編集者国際会議の要件」(2017年声明) ^{2, 3)}

*本表は、臨床試験データの共有に関する動きに焦点をあててまとめており、臨床試験以外も含むデータ共有や、データ共有以外の臨床試験情報共有に関しては特記すべきもののみ含んでいる。

臨床試験の分野において特記すべきことは、製薬企業による臨床試験のデータ取扱に関する種々の批判、透明性を求める種々の動きを受けて、すでに2013年7月、欧州製薬団体連合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations : EFPIA) と米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America : PhRMA) が共同で、データ共有に関する声明を発表していることである⁴¹⁾。これを受けて、すでに外資系製薬企業はもとより、国内製薬企業も、臨床試験のデータ共有という課題に取り組んでいる^{46, 47)}。この動きは、本稿では詳述しないが、「臨床試験の登録公開」の要請がICMJE 2004年声明⁴⁾の後に各段に進んで、「ヘルシンキ

宣言」2008年改訂では臨床試験登録公開が人間を対象とする医学研究における医師の倫理的責務の一つとされ、2013年改訂では「臨床試験」に限らず宣言の対象とする研究すべてが登録公開すべきとされたことに続いて、欧州連合 (European Union : EU)⁴⁸⁾ 及び米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA)⁴⁹⁾ においては、臨床試験の結果の詳細な情報の登録公開を求めることが具体的な規制要件となったこととも相応している。

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) は、公衆衛生上の緊急事態におけるデータ共有に関する声明⁵⁰⁾ を発表しているが、臨床試験については結果を速やかに公表するよう促し

てはいるが、「非特定化された参加者個人データ」については、言及がない。

国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences：CIOMS）がWHOとの協力により2016年末に改訂版を発表した「人間を対象とする生物医学研究ガイドライン」⁵¹⁾においては、“Public accountability for health-related research”という項目の中で、研究参加者のプライバシーや他の関係者にとってのリスクや負担を十分に検討した上で、とりわけ臨床試験のデータについて、共有化を進めるべきとしている。国際標準とされる倫理指針の中で、責任あるデータ共有を倫理的観点からも向かうべき方向性として明記した点は注目に値する⁵²⁾。

3. ゴールドスタンダードとしてのIPDメタ分析

臨床試験のデータ共有は上述のように製薬業界に透明性を求める動きの中で活発となった。しかし、データ共有のメリットは、臨床試験の公正さや再現性を担保したり、別の観点からデータを再分析したりするためだけではない。より重要なことは、個別参加者データによるメタ分析（individual participant data meta-analysis：IPD-MA：IPDメタ分析）⁵³⁾というメタ分析の方法論の進歩によって、データ共有がエビデンスの質の向上に必須となったということである。

IPDメタ分析は研究参加者個別の“生の”データを用いるため、従来より行われている要約データによるメタ分析（aggregated data meta-analysis：AD-MA：ADメタ分析）という、複数の試験の要約統計量を集積・統合して行うメタ分析よりも、分析に用いるデータの質と量を高めることができ⁵⁴⁾（Table 4）^{59～62)}、エビデンス合成のゴールドスタンダードと呼ばれている⁵⁵⁾。すなわち、IPDメタ分析は、原理的にはあらゆる点でADメタ分析よりも優れており、現今の最善の利用可能なエビデンスということになる。しかしながら、IPDメタ分析は常に理想的な状況で行えるわけではなく、種々の制約のもとにさまざまなバイアスが生じるということも、棄てておかなければならない⁵⁶⁾。すでにIPDメタ分析の質の保証のため、その標準報告書式（PRISMA-IPD）が提案されている⁵⁷⁾。

また、直接にランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の行われていない複数の治療法同士の有効性を間接的に比較し、各種の治療法の優劣を定量的に判断する、新しいメタ分析の方法論であるネットワークメタ分析（network meta-analysis：NMA）（多治療メタ分析（multiple treatment meta-analysis：MTM）、異種治療比較（mixed treatment comparison：MTC）ともいう）は、治療法同士の間接比較であるため、従来行われてきたメタ分析（pairwise meta-analysis）よりも交絡バイアスが問題となり⁵⁸⁾、複数の研究間の

Table 4 Advantages of individual participant data meta-analysis of randomized clinical trials

<ul style="list-style-type: none"> ● 既発表の試験で結果をまとめる際に切り捨てられたデータ（欠測値の扱いを含む）や、未公表のデータを含めてメタ分析することができる。 ● 各臨床試験で検証しようとしたテーマ・アウトカムとは異なるテーマ・アウトカムについて、改めて検討することができる。 ● 複数の試験間でまちまちな、研究参加者・疾患の分類やアウトカムの定義、統計分析の方法を統一して検討することができる。 ● 同じ追跡群を用いた複数の研究を結合し、より長期間のデータを作成して分析できる。 ● 背景因子の異なる集団で得られた要約統計量を統合すると、生態学的誤謬（ecological fallacy）が起きる可能性があり、それを排除するのにIPDメタ分析が役立つ⁵⁹⁾。
--

文献59, 60, 61, 62を参考に筆者にて作成

背景因子の違いの調整が重要であるため、理論的／理想的にはNMAでは、ADメタ分析よりもIPDメタ分析（IPDを用いたネットワークメタ分析（individual participant network data meta-analysis：IPD-NMA）のほうがより精確である。

4. データ共有の倫理的課題

前節で指摘した通り、「提案」にも「声明」にも、データ共有のデメリットに関する記載がない。実際、データ共有に関する文献中にも、データ共有のデメリットやリスクに関する記載は乏しい。データ共有のデメリットというよりはリスクを含む倫理的側面の課題として、以下のような点が挙げられる。

- 1) 患者が自分自身のデータを共有されることを正しく認識しているかどうか（二次利用である場合には当初の同意の範囲に含まれると考えられるかどうか）。
- 2) 研究者が二次利用に対する同意を取得していないにも関わらず、雑誌の求めに応じてデータ共有を行ってしまうリスクをいかに管理するか。
- 3) 「非特定化された個別参加者データ」が共有された場合に、後に個人が特定されてしまうリスク（re-identification risk）がどの程度あるのか。
- 4) ICMJEのいう“deidentify”されたデータは米国研究対象者保護法の規制対象とならないことは確認されているが⁶⁰⁾、他国（特に英語を母国語としない国）における個人情報保護法・研究規制との関係についてはどうか。
- 5) 各国の個人情報保護法・研究規制の適用対象とならない非・個人情報との関係が確認できたとしても、どのようなデータであれば個人特定性がないと言えるかについての定義・標準・技術的方法論等は、PhUSE (Pharmaceutical Users Software Exchange) の作業部会によるCDISC (Clinical Data Interchange

Standards Consortium) SDTM (Study Data Tabulation Model) 3.2のための基準（2015年最終化）⁶¹⁾など臨床試験領域において重要な提言がされているものの、個別医学分野ごとに開発途上にあり、またこれらが明確化されたとしても、個別のデータ（特に稀なデータなど）が個人特定しうるものである可能性を完全に否定することはできず、同意プロセス、公表プロセス両側面の検討が求められる。

- 6) 個人の同意に基づき、個人特定可能なデータの共有が進むことも重要であり、臨床試験の分野におけるこの点の課題はさらに検討が必要である（ゲノム・データやバイオバンクを巡る議論においては一般社会を巻き込む形で検討されてきている）⁴⁵⁾。

こうした課題はあるものの、上述したようにCIOMS生物医学研究指針2016年改訂⁵¹⁾においてデータ共有が推奨されていることにより、ICMJEが主張するのと同様に、今後は責任あるデータ共有を進めることが、研究者共同体の「倫理的責務」として認識されるようになることも予想される。

一方、研究者側にとってのデメリットも考えられる。IPDの元となる一次データを提供した研究者の意に反した分析結果が出る可能性があり、一次データを収集した研究者の努力や名誉が損なわれる可能性がある⁶²⁾。それは必ずしも、社会にとってのデメリットではないのだが、一次データを収集する研究者たちの研究意欲が損なわれてしまうかもしれない⁶³⁾。

その他、IPDメタ分析の際にデータの解釈・分析を誤ってしまう可能性、データ共有の費用や事務的負担をどんな方法で賄うか⁶⁴⁾、も問題である⁵⁶⁾。

さらに言えば、臨床試験の詳細な結果公表とデータ共有化が相まって進めば、やがては医学雑誌が臨床試験論文を掲載する価値を失い、臨床試験の結果報告の要件としてデータ共有を進めることによってデメリットを被るのは医学雑誌自体であるという逆説的な状況も発生しうる。上述の

*Annals of Internal Medicine*の論説³⁸⁾では、医学雑誌の機能はピアレビューであるとしていたが、米国や欧州のように規制要件とされて有害事象情報や結果情報の登録公開が進めば、医学雑誌のピアレビューよりも「嘘のつけない」規制当局及び一般社会による監視機構の中でデータが公表されていくことになり、第三者が再解析することもできることになる。この点は既に2005年の時点でRichard Smith⁶⁵⁾が「同僚審査は問題を解決しない」「医学雑誌は臨床試験を批評すべきであり、掲載すべきではない」「医学雑誌は臨床試験論文の出版を止めるべきであろう。その代わりに、臨床試験のプロトコルや結果は、管理されたウェブサイトで閲覧できるようにするべきである。思うに、そうした根本的な方法のみが、医学雑誌をして製薬企業の恩義を受けることを止めさせるだろう。臨床試験論文の出版をする代わりに、医学雑誌は、臨床試験について批判的に記述することに専念することができる。」と指摘していることが、まさに実現しつつあるのである。この状況は逆説的であるようにも見えるが、製薬企業が資金提供する論文の掲載により恩恵を受けている多数の著者ら及び医学雑誌の経営者と、声明文を主導する少数の唱道者らは同一の利害関係的立場にあるとは限らないと考えれば、解釈の難しい状況ではない。

5. まとめ

以上、ICMJEデータ共有声明の背景と今後の課題をまとめた。臨床試験において、データ共有は比較的新しい動きであり、日本ではまだ、研究者たちに十分に周知されているとは言えない。それでも、prestigious medical journalの多いICMJEから、データ共有を投稿受理の要件とはしないが、データ共有計画を記載することを要件とするとして公表されたことは、研究者たちに与えるインパクトは小さくはないと思われる。

ICMJEから2016年提案や2017年声明が発表された背景には、ICMJEの50年近い歴史の中で、

一貫して研究の公正さを追究してきたことが挙げられるが、その他に、臨床試験に限らずデータ共有を求める助成団体を含む様々なイニシアチブ、近年の臨床試験の透明性の乏しさ・研究不正に対する社会的・学術的批判があり、すでに研究者社会や規制当局はもちろん、製薬業界もデータ共有に向けて積極的に動き出している。また、メタ分析の方法論や技術の研究が進んだことも、データ共有を推進する大きな要因である。こうした動きに対応して、研究者の倫理的責務とされるべきデータ共有を、研究対象者の権利を保護しつつ真に倫理的に行うための技術的な検討、その他のデータ共有のデメリットなどの課題については、さらに検討が深められることが望まれる。

その一方で、この10年間ほどの間に行われているネットワークメタ分析（すなわち、要約データを用いたネットワークメタ分析（aggregated data network meta-analysis: AD-NMA））については、交絡バイアスや報告バイアスの点からの懸念があり^{66~68)}、IPDメタ分析がそうした問題の多くを解決する可能性があると考えられる。臨床試験のデータ共有が推進され、より質の高い、信頼できるエビデンスが構築されることを期待している。

利益相反

本稿の内容に関連する利益相反は無い。

参考文献・注

- 1) Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, Fletcher J, Frizelle FA, Groves T, Haileamlak A, James A, Laine C, Peiperl L, Pinborg A, Sahni P, Wu S. Sharing clinical trial data: A proposal from the International Committee of Medical Journal Editors [editorial]. *PLoS Med.* 2016; 13(1): e1001950. doi: 10.1371/journal.pmed.1001950. [齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 臨床試験データの共有: 医学雑誌編集者国際委員会からの提案 [論説]. 臨床評価. 2016; 44(1): 165-8.]
- 2) Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data sharing statements for clinical

- trials: A requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *PLoS Med.* 2017 ; 14 (6) : e1002315.
- 3) 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 臨床試験のデータ共有に関する声明 : 医学雑誌編集者国際会議の要件 [論説]. *臨床評価.* 2017 ; 45 (2) : 493-6. [原本 : 文献2]
 - 4) De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, van der Weyden MB. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors [editorial]. *NEJM.* 2004 ; 351 (12) : 1250-1. [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 [編集者論説]. *臨床評価.* 2005 ; 32 (1) : 145-7.]
 - 5) Huth EJ. Standard forms for references. *Ann Intern Med.* 1970 ; 72 (1) : 140-1.
 - 6) International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ.* 1978 ; 1 (6123) : 1334-6.
 - 7) International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ.* 1979 ; 1 (6162) : 532-5.
 - 8) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ.* 1982 ; 284 (6331) : 1766-70.
 - 9) International Committee of Medical Journal Editors. Guidelines on authorship. *BMJ.* 1985 ; 291 (6497) : 722.
 - 10) International Committee of Medical Journal Editors. Retraction of research findings. *BMJ.* 1988 ; 296 (6619) : 400.
 - 11) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ.* 1988 ; 296 (6619) : 401-5.
 - 12) International Committee of Medical Journal Editors. Retraction of research findings. *Ann Intern Med.* 1988 ; 108 (2) : 304.
 - 13) Lundberg GD. Editorial freedom and integrity. *JAMA.* 1988 ; 260 (17) : 2563.
 - 14) International Committee of Medical Journal Editors. Confidentiality, competing manuscripts and correspondence columns. *CMAJ.* 1989 ; 141 (11) : 1131-2.
 - 15) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ.* 1991 ; 302 (6772) : 338-41.
 - 16) International Committee of Medical Journal Editors. Statements on electronic publication and on peer-reviewed journals. *Ann Intern Med.* 1992 ; 116 (12 Part 1) : 1030.
 - 17) International Committee of Medical Journal Editors. Statement: Conflict of interest. *Ann Intern Med.* 1993 ; 118 (8) : 646-7.
 - 18) International Committee of Medical Journal Editors. Advertising in medical journals and the use of supplements. *BMJ.* 1994 ; 308 (6945) : 1692.
 - 19) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997 ; 126 (1) : 36-47.
 - 20) International Committee of Medical Journal Editors. Policies for posting biomedical journal information on the Internet. *JAMA.* 1997 ; 277 (22) : 1808.
 - 21) International Committee of Medical Journal Editors. Statement on project-specific industry support for research. *CMAJ.* 1998 ; 158 (5) : 615-6.
 - 22) Davidoff F. News from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2000 ; 133 (3) : 229-31.
 - 23) Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nicholls MG, Nylenna M, Overbeke JP, Sox HC, van der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability [editorial]. *NEJM.* 2001 ; 345 (11) : 825-7. [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 [論説]. *臨床評価.* 2001 ; 29 (1) : 203-9.]
 - 24) ICMJE. Canadian Medical Association Journal announcement ; 2006 Feb [cited 2017 Jun 25]. Available from : http://www.icmje.org/news-and-editorials/update_cmja.html
 - 25) Zarin DA. Update on FDAAA from ClinicalTrials.gov: Basic results reporting at ClinicalTrials.gov and “prior publication” ; 2008 Jun [cited 2017 Jun

- 25]. Available from : http://www.icmje.org/news-and-editorials/update_fdaaa_jun2008.html
- 26) Drazen JM, van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hebert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, de Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing Interests in ICMJE journals. Available from : <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/> [福島芳子, 齊尾武郎, 訳. ICMJE誌に利益相反を開示するための統一書式. 臨床評価. 2010 ; 37 (2) : 529-38. 改訂版の翻訳は, 齊尾武郎, 福島芳子, 訳. 利益相反の開示方法の統一化を推進するために : ICMJE利益相反報告書式の改訂について. 臨床評価. 2010 ; 38 (2) : 393-403.]
- 27) International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals ; 2013 Aug [cited 2017 Jun 25]. Available from : http://www.icmje.org/recommendations/archives/2013_aug_urm.pdf
- 28) International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals ; 2016 Dec [cited 2017 Jun 25]. Available from : <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
- 29) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 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. 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 45-64.
- 30) 齊尾武郎, 栗原千絵子. ICMJE利益相反報告用統一書式の背景と問題点. 臨床評価. 2010 ; 37 (2) : 523-7.
- 31) National Institutes of Health. NIH data sharing policy and implementation guidance ; 2003 Mar 5 [cited 2017 Jun 25]. Available from : https://grants.nih.gov/grants/policy/data_sharing/data_sharing_guidance.htm
- 32) Wellcome Trust. Sharing research data to improve public health: Full joint statement by funders of health research [cited 2017 Jun 25]. Available from : <https://wellcome.ac.uk/what-we-do/our-work/sharing-research-data-improve-public-health-full-joint-statement-funders-health>
- 33) The Royal Society. Science as an open enterprise. 2012. Available from : <https://royalsociety.org/~media/policy/projects/sape/2012-06-20-saoe.pdf>
- 34) Gray J. Jim Gray on eScience: A transformed scientific method. In : Hey T, Tansley S, Tolle K, editors. *The Fourth Paradigm: Data-intensive scientific discovery*. Redmond Washington : Microsoft Research ; 2009. Available from : <http://languagelog.ldc.upenn.edu/myl/JimGrayOnE-Science.pdf>
- 35) Olson S, Downey AS. *Sharing clinical research data: Workshop summary*. Washington, D.C. : The National Academies Press ; 2013. Available from : <https://www.nap.edu/catalog/18267/sharing-clinical-research-data-workshop-summary>
- 36) European Medicines Agency. Access to clinical-trial data and transparency: Workshop report. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf
- 37) Godlee F, Groves T. The new *BMJ* policy on sharing data from drug and device trials [editorial]. *BMJ*. 2012 ; 345 : e7888. doi: 10.1136/bmj.e7888. Available from : <http://www.bmj.com/content/bmj/345/bmj.e7888.full.pdf>
- 38) Laine C, Goodman SN, Griswold ME, Sox HC. Reproducible research: Moving toward research the public can really trust. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20 ; 146 (6) : 450-3. Epub 2007 Mar 5.
- 39) All Trials. All trials registered. All results reported ; 2013 Sep [cited 2017 Jun 20]. Available from : <http://www.alltrials.net//wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf>
- 40) European Medicines Agency. Publication and access to clinical-trial data. EMA/240810/2013 ; 24 June 2013. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf
- 41) PhRMA, EFPIA. Principles for responsible clinical trial data sharing: Our commitment to patients and researchers. 2013 Jul 18. Available from : <http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/data-sharing-prin-final.pdf> [和訳 : 責任ある臨床試験 (治験) データ共有の原則 : 患者と研究者に対するコミットメント. Available from : <http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/old/>

- pressroom/pressrelease/release2013/jpn%20PhRMA PrinciplesForResponsibleClinicalTrialData Sharing-R.pdf]
- 42) European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. EMA/240810/2013 ; 2 October 2014. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf
 - 43) Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. *Sharing clinical trial data: Maximizing benefits, minimizing risk*. Washington, D.C. : The National Academies Press ; 2015. Available from : <https://www.nap.edu/catalog/18998/sharing-clinical-trial-data-maximizing-benefits-minimizing-risk>
 - 44) Varnai P, Rentel MC, Simmonds P, Sharp TA, Mostert B, de Jongh, T. Assessing the research potential of access to clinical trial data. A report to the Wellcome Trust. Study led by Technopolis Group (UK) ; 2014 [cited 2017 Jun 25]. Available from : <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/assessing-research-potential-of-access-to-clinical-trials-data-wellcome-mar15.pdf>
 - 45) Kurihara C, Inoue T. Ethics, regulations and clinical development of precision medicine: Activating with molecular imaging. In : Inoue T, Yang D, Huang G, editors. *Personalized pathway-activated systems imaging in oncology: Principal and instrument*. Springer ; 2017. p. 105-26.
 - 46) 東別府洋一, 竹内久朗, 井槌美奈, 加藤智子, 青木真, 大塚 渉, 澤田克彦 ; 医薬品評価委員会データサイエンス部会. 臨床試験の被験者レベルデータの共有—現代的製薬企業であること—それには臨床試験の情報公開プログラムを欠かすことができない. *JPMA News Letter*. 2016 May ; (173). Available from : https://mol.medicalonline.jp/newsletter/m86ubn0000002kn-att/2016_173_12.pdf
 - 47) 日本製薬工業協会 データサイエンス部会 継続タスクフォース4. 臨床試験の個別被験者データの共有CTDS (Clinical Trial Data Sharing). 2017年6月 [cited 2017 Jul 12]. Available from : <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/ctds.pdf>
 - 48) 栗原千絵子. EU (欧州連合) における臨床試験制度の改革. *臨床評価*. 2014 ; 42 (2) : 485-500.
 - 49) 栗原千絵子. 米国における臨床試験規制と研究対象者保護規制. *臨床評価*. 2017 ; 45 (2) : 455-80.
 - 50) World Health Organization. Policy statement on data sharing by the World Health Organization in the context of public health emergencies. 2016 Apr 13. Available from : http://www.who.int/ihr/procedures/SPG_data_sharing.pdf
 - 51) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for health-related research involving humans. 2016.
 - 52) 栗原千絵子, 齊尾武郎. CIOMS 生物医学研究指針の改訂—グローバル・ヘルスと研究の価値—. *臨床評価*. 2016 ; 43 (2) : 613-28.
 - 53) Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: Rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010 ; 340 : c221.
 - 54) Tierney JF, Vale C, Riley R, Smith CT, Stewart L, Clarke M, Rovers M. Individual participant data (IPD) meta-analyses of randomised controlled trials: Guidance on their use. *PLoS Med*. 2015 ; 12 (7) : e1001855.
 - 55) Stewart GB, Altman DG, Askie LM, Duley L, Simmonds MC, Stewart LA. Statistical analysis of individual participant data meta-analyses: A comparison of methods and recommendations for practice. *PLoS One*. 2012 ; 7 (10) : e46042.
 - 56) 野間久史. Individual participant dataに基づくメタアナリシス. *統計数理*. 2014 ; 62 (2) : 313-28.
 - 57) Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF; PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: The PRISMA-IPD Statement. *JAMA*. 2015 ; 313 (16) : 1657-65.
 - 58) Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*. 2013 ; 11 : 159.
 - 59) Debray TP, Moons KG, van Valkenhoef G, Efthimiou

- O, Hummel N, Groenwold RH, Reitsma JB; GetReal Methods Review Group. Get real in individual participant data (IPD) meta-analysis: A review of the methodology. *Res Synth Methods*. 2015 ; 6(4) : 293-309.
- 60) International Committee of Medical Journal Editors. Menikoff J. Letter from Jerry Menikoff, MD, JD, Director, Office for Human Research Protections, to ICMJE Secretariat ; 2017 Mar 7 [cited 2017 Jun 25]. Available from : http://icmje.org/news-and-editorials/menikoff_icmje_questions_20170307.pdf
- 61) PhUSE. PhUSE De-identification Working Group. De-identification standard for CDISC SDTM 3.2 version: 1.01 ; 2015 May 20 [cited 2017 Jun 25]. Available from : <http://www.phuse.eu/data-transparency> PhUSE の “Clinical Trial Data Sharing and Safeguarding the Privacy of Patients” と題するイベントは2015年東京で開催され、この内容が紹介された (<http://www.phuse.eu/japan2015>).
- 62) Vickers AJ. Whose data set is it anyway? Sharing raw data from randomized trials. *Trials*. 2006 ; 7 : 15.
- 63) Rosenbaum L. Bridging the Data-Sharing Divide - Seeing the Devil in the Details, Not the Other Camp. *NEJM*. 2017 ; 376(23) : 2201-3.
- 64) Rockhold F, Nisen P, Freeman A. Data Sharing at a Crossroads. *NEJM*. 2016 ; 375(12) : 1115-7.
- 65) 齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 医学雑誌は製薬企業のマーケティング部門の延長である. 臨床評価. 2005 ; 32(2・3) : 643-8. [原本 : Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 ; 2(5) : e138.]
- 66) Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014 ; 9(7) : e99682.
- 67) Trinquart L, Chatellier G, Ravaud P. Adjustment for reporting bias in network meta-analysis of anti-depressant trials. *BMC Med Res Methodol*. 2012 ; 12 : 150.
- 68) Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K; Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*. 2011 ; 9 : 79.

(投稿日 : 2017年7月 3日)

(受理日 : 2017年7月20日)

* * *