



米国の大学における臨床試験の透明性 米国の法律とグローバル・ベスト・プラクティスの遵守^{*1}

Clinical trial transparency at US universities
Compliance with U.S. law and global best practices

「臨床試験における透明性の欠如は患者に害を与える。結果要約を遅滞なく登録することは、倫理的かつ科学的な責務である。」

— トランスペアレンシー・インターナショナルおよびコクラン¹

Washington, D.C., and Bristol, UK
25 March 2019

この研究は、クリエイティブ・コモンズ BY 3.0² ライセンスに従って公開されており、すべての文章と図表を複製することができる。



Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48 (2) : 399-409.

^{*1} 訳注：本翻訳は、クリエイティブ・コモンズ BY 3.0² ライセンスに従って翻訳刊行可能であることを著者の1人に確認している。訳者は、齊尾武郎，栗原千絵子。原文は以下から閲覧できる。

<http://altreroute.com/clinicaltrials/>

要旨

あらゆる試験の結果を報告する義務

臨床試験の結果の報告を怠ることは、被害者のない犯罪ではない。それは患者、公衆衛生、医薬品へのアクセスに対し、実質的にネガティブな結果をもたらす。このため、すべての臨床試験の結果を報告するという、一般的な倫理的義務がある。米国では、法律上、大学に対し、(すべてではなく) 一部の臨床試験の結果を、試験の完了から12ヶ月以内に公的レジストリに登録しなければならないとしている。この法律は、FDA改正法 (FDAAA) の最終規則が施行された2017年1月18日から、全面施行されている。世界保健機関 (WHO) が定めたベスト・プラクティスでは、大学はすべての臨床試験の結果を試験完了後12ヶ月以内に公的レジストリに登録しなければならない。

本調査の範囲

本調査は、米国の主要大学40校が実施した臨床試験のうち最終規則が施行された翌年に完了したものを対象としており、2017年1月以降の米国法に定める報告要件の遵守状況を、大学ごとに評価している。さらに、臨床試験結果の未公表分を改めて公表するために、大学が2015年から2017年にかけて行った取り組みを評価する。

主な調査結果

- 評価した40大学のうち、25校は法に違反し、15校のみが米国の臨床試験公開に関する法令を完全に遵守している。個々の大学のパフォーマンスには大きな差異がある。いくつかの主要な医学研究大学では、結果を登録している臨床試験は半数に満たない。
- 調査対象とした40の大学で実施された臨床試験のうち、計140件はまだ公的レジストリに結果が公表されていない。
- 多くの大学では、過去に実施した臨床試験で結果が公表されていないものの結果をアップロードするため、これまで大きな努力をしてきた。

勧告

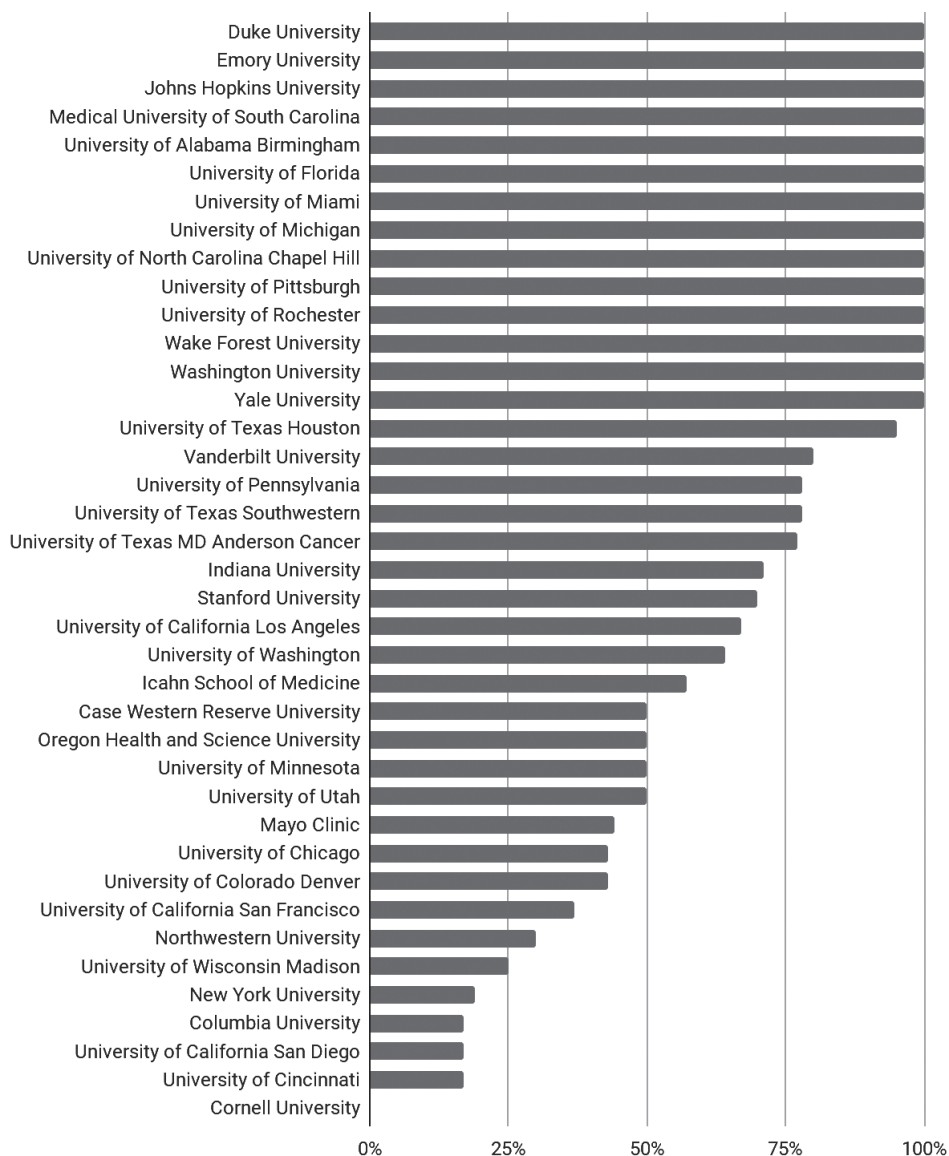
- 大学はWHO共同声明³に正式に署名し、その規定を完全に履行すること。これには、大学がスポンサーとなっているありとあらゆる臨床試験が、現行の米国法の適用されない試験を含め、試験の主要評価項目完了日 (primary completion date) から12ヶ月以内に、その結果要約 (summary results) を公的レジストリに確実に登録するための方針・過程・システムを整えなければならないことを当然に意味する。
- 大学は、過去に完了した試験の中に結果要約が未公表のものがある場合、それを遡及的にアップロードすること。

米国の大学による2017年以降の法令遵守

法律により、米国最高の研究大学は、この2年間のうちに450件の臨床試験の結果を登録しなければならなかった。しかし、これらの試験の31%は、FDA改正法に違反して、まだ公的レジストリ上で結果を登録していない。

パフォーマンスは機関によって大きく異なり、14の大学では100%の報告率を達成しており、完全に法

図1：FDA改正法の対象となる臨床試験の結果要約の登録率、大学別%



令を遵守している。法の適用を受ける臨床試験のないベイラー大学を除き、他のすべての大学はFDA改正法に違反している。

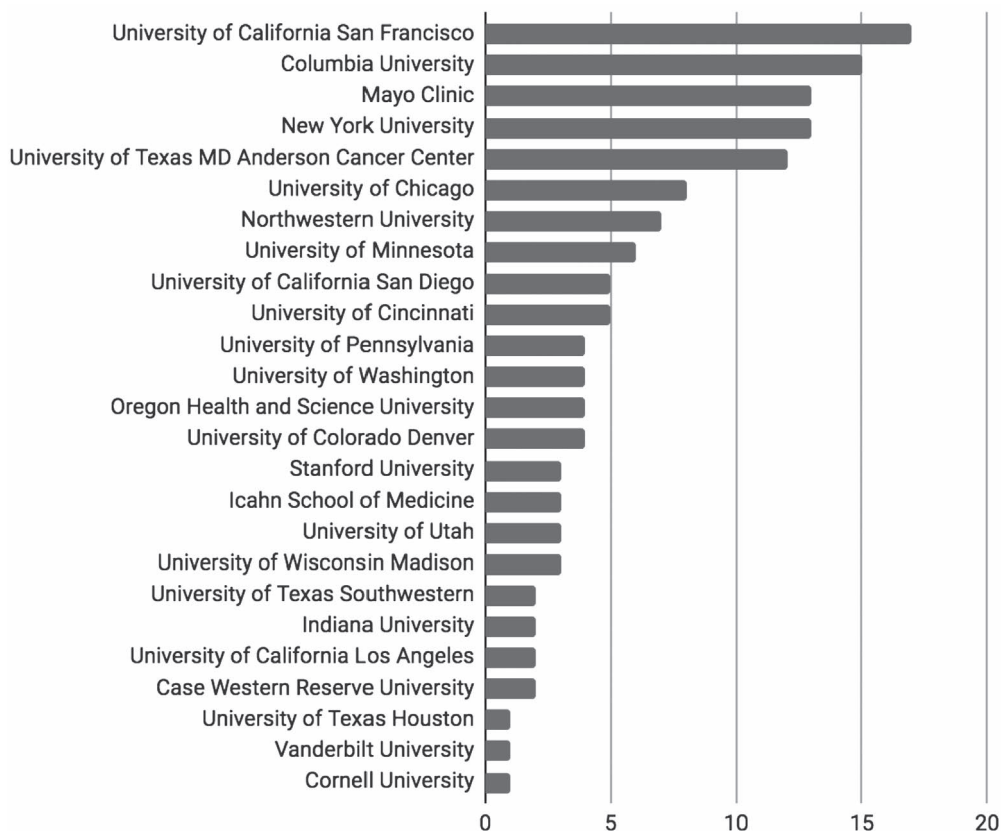
違反者のリストには、臨床試験の主要なスポンサーが含まれている。例えば、法の適用を受ける試験の最も多いスポンサーである学術研究機関のMDアンダーソン癌センターは、本来報告すべき試験の77%しか報告していない。メイヨークリニック (42%)、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (37%)、ニューヨーク大学 (21%)、コロンビア大学 (17%) は、さらにパフォーマンスが悪い。

結果を未だ公表していない最近の臨床試験の数

2017年1月に最終規則が施行されて以来、計140本の臨床試験の結果がまだ公表されていない。カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (17本の試験の結果が未公表)、コロンビア大学 (15本の試験)、メイヨークリニック (13本)、MDアンダーソン癌センター (12本)、シカゴ大学 (8本) の5つの研究機関が、今回調査対象とした臨床試験のうち未公表のものの半数を実施している。

以下の表では、結果が未公表の試験の数を大学ごとに表示している。

図2：FDA改正法の対象となる臨床試験の結果要約の未公表数、大学別#



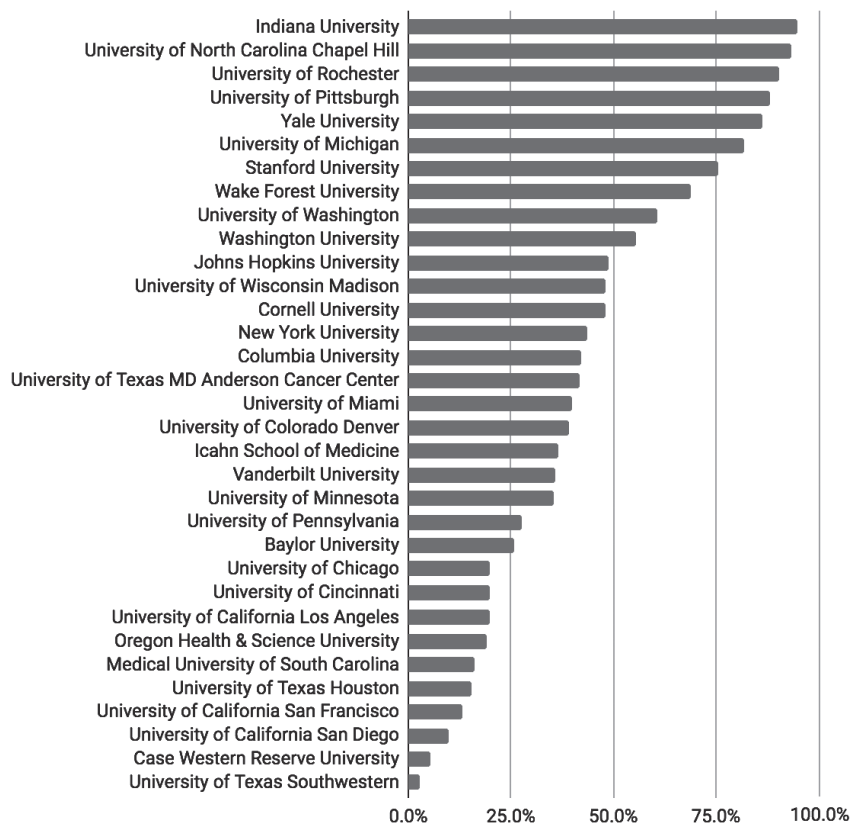
2015～2017年に行われた米国の大学によるレジストリ未公表試験一掃の取り組み

2015年のSTAT Newsの調査⁴により、調査対象とした40の大学で、米国の対象の1,158本の臨床試験の結果を登録していないことが判明した。大衆からの抗議があり、多くの大学が未処理分の公表に取り組み始めた。2017年9月にSTAT Newsがその後のデータの公表状況を確認したところ、大学がこれら古い臨床試験のうち512本の結果が登録されていたものの、777本については、結果は未登録のままであった。

以下の表は、2015年から2017年の間、多くの大学がFDA改正法の対象となる試験結果の未登録分を遡及的に登録することに多大な努力を行ったことを示している。インディアナ大学、ノースカロライナ大学チャペルヒル校、ロチェスター大学、ピッツバーグ大学、イエール大学は、未公表分の85%以上を公表することに成功した。スタンフォード大学(65本)、ジョンズ・ホプキンス大学(47本)、ピッツバーグ大学(45本)が最も多く、試験結果を登録した。

ここにこの歴史的なデータを掲載し、近年多くの大学の行った建設的で大きな努力を強調し、敬意を表する。

図3：2015～2017年に追加されたFDA改正法対象の臨床試験の結果要約、大学別%



注：2015年に10本以上の結果が公表されていなかった大学のみを上記のグラフで示す。

背景

公衆衛生や診療との関連性

トランスペアレンシー・インターナショナルとコクランによる2017年の報告書⁵は、試験結果を適切に報告しないと、以下に示す重大なマイナスの転帰をもたらすと述べている。

- 患者が害を受ける。
- 公衆衛生機関が情報に基づいた判断を行うことができない。
- 公衆衛生資金が無駄になり、研究が重複する。
- 医学の進歩が鈍化する。
- ステークホルダーが重大なリスクに曝される。

臨床試験レジストリに結果を登録することの重要性

伝統的に、学術研究者は学術誌で臨床試験の結果を公表している。しかし、米国法や世界保健機関(WHO) その他のステークホルダーが定めたベスト・プラクティスは、公的試験レジストリに結果を登録することを重視している。

レジストリに試験結果を登録することを重視するのは、以下の理由による。

- 学術出版プロセスが遅いことと比べ、レジストリへの結果の登録には12ヶ月以内という時間枠があるので、はるかに迅速に結果の共有が可能となり、医学の進歩が促進される。
- 一連の医学雑誌に学術論文を投稿する長い過程の途中で研究責任者が死亡したり地位を離れたりすることにより、臨床試験の結果が報告されず研究が無駄になるリスクが、結果をレジストリに登録することにより最小限になる。
- レジストリに登録された臨床試験結果は、通常、相応する雑誌論文よりも、患者に関連した試験アウトカムについての情報を包括的かつ正確に⁶伝えることが、研究により示されている。
- レジストリに登録された結果は見つけやすく、オープンアクセスである。
- レジストリ報告により、試験アウトカムと試験の当初の目的との比較が容易になり、「無言の」隠蔽、追加、アウトカムの選択的切り替え⁷、HARKing, p-ハッキング^{8*2}などの有害な研究不正行為を防止する。

雑誌で公表するだけでは不十分である

重要なことは、米国法と世界保健機関の基準の両方によれば、学術雑誌で試験結果を公表することは、試験結果を公的レジストリに登録することの代用として容認されないことである。レジストリに結果を登録するまでの期限は短いため、通常、登録が学術出版に先行することに注意が必要である。医学雑誌編集

*2 訳注：HARKingはHypothesizing After the Results are Knownすなわち結果が得られてから仮説を作ること、p-ハッキングはp値が有意になるようにデータを組み合わせることを指す。

者国際委員会 (ICMJE) は、レジストリ上に結果を開示することは、後に雑誌で結果を公表する際の障害ではないと、はっきりと明示的に述べている⁹。

米国の法的枠組み：一部の試験では、12ヶ月以内に結果を米国のレジストリに登録しなければならない

2017年1月18日、FDA改正法 (FDAAA) 最終規則¹⁰が施行された。この法律は、大学（およびその他の機関）に対し、主要評価項目完了日から12ヶ月以内に一部の臨床試験の結果を公開レジストリ Clinicaltrials.govに登録するよう義務付けている。

大学がFDAAAの対象となる臨床試験の結果を登録しない場合、大学は1日につき1万ドルを超える罰金を課される可能性がある。FDAはこれまでのところ、この法律を執行しておらず¹¹、20億ドルを超える事案を未収のままにしていた¹²が、最近、最終的に罰金を徴収する可能性のある手続きを開始した¹³。

ベストプラクティス：すべての試験は、12ヶ月以内に結果を公的レジストリに登録しなければならない

「ヘルシンキ宣言」は、その試験に現在の米国法が適用されるかどうかにかかわらず、すべての臨床試験につき、その結果を報告するという普遍的な倫理的責務¹⁴を定めている。

WHOのベストプラクティス¹⁵では、すべての介入試験について、主要評価項目完了日から12ヶ月以内に試験を登録した各公的レジストリに結果を登録する必要がある。

コクランとトランスペアレンシー・インターナショナルが共同で定めたベスト・プラクティス¹⁶も、「すべての臨床試験の結果要約は、研究終了後12ヶ月以内に、最初に登録したレジストリに登録するべきである」と述べている。この2つの健康に関する公正性を主導する組織は、過去のすべての臨床試験の結果をレジストリに遡って登録すれば、「何十億ドルもの価値のある医学研究が永久に失われてしまうのを防ぐことができるだけでなく、医療の提供と政府機関の資源配分に関する意思決定も改善される」と指摘している。

同様に、AllTrialsキャンペーンで設定された試験報告のベンチマーク¹⁷では、「臨床試験が終了してから1年以内に、臨床試験を登録したサイトに、結果の要約 (...) を登録するべきである」としている。AllTrialsの700以上の支援団体には、米国医師会が含まれている。これもまた、すべての臨床試験に適用されるものである。

さらに、多くの医学研究資金提供機関¹⁸が、助成金受給者に12ヶ月以内にすべての臨床試験の要約結果を登録するよう求めるようになってきている。世界最大の資金提供機関の1つである英国医学研究協議会 (MRC) は、この規則を助成金受給者が遵守しているか¹⁹どうかを監視するようになった。ゲイツ財団、グローバル・アライアンス、ウェルカム・トラストなど、WHO共同声明に署名した²⁰その他の資金提供者も、助成金受給者の遵守の監視を開始した。

UAEMとTranspariMEDは、WHOが仲介した「臨床試験の結果の公開に関する共同声明²¹」に直ちに署

名し、その規定を完全に実施するよう大学に要請している。

方法

データ収集

現在のFDA改正法遵守（最終規則の発効以降）に関する図1、図2のデータは、FDAAA臨床試験トラッカー²²から手動で抽出したもので、2019年2月28日の時点で正確である。FDAAA臨床試験トラッカーの方法論については、ここで説明されている²³。ペイラー大学のデータは、同大学はFDA改正法の適用を受ける臨床試験のスポンサーになっておらずトラッカーで検出されないので、図には含まれていない。

図3のデータは、STATニュースが最初に収集した²⁴大きなデータセットを、STATニュースからTranspariMEDが提供を受けて抽出したものである。

研究コホートの選択

STATニュースがまとめた²⁵データに基づき、2017年9月の時点でFDA改正法の適用を受ける臨床試験のスポンサーとなっている大学のうち、上位40までの米国の大学を研究コホートとした。

限界

私たちの知る限り、これまでのところ、FDAAA臨床試験トラッカーが誤って登録の遅滞であるとして検出した試験は存在しない。しかし、トラッカーはClinicaltrials.govからのデータに依拠しており、各試験が法の適用を受けるものかどうかをユーザーが明確に判断するための十分な情報を提供しない²⁶ことがある。

大学によっては、臨床試験の結果を報告する法的責任を持つ部署が複数ある場合がある。FDAAA臨床試験トラッカーの方法論に従って、私たちは、図とデータテーブルに記載された大学名を用いて検索し、大学自身が責任を負う臨床試験のみを含めた。従って、我々は16本の「ジョンズ・ホプキンス大学²⁷」試験のみを含む一方、10本の「ジョンズ・ホプキンス大学シドニー・キンメル総合癌センター²⁸」試験と1本の「ジョンズ・ホプキンス・ブルームバーグ公衆衛生大学院²⁹」試験を除いた。

いくつかの例では、STAT Newsデータセット（図3に示した）が誤って試験を登録の遅滞であると認識したが、データセットは2017年9月の時点でも可能な限り最も正確な評価である。詳細については、STATの編集者注³⁰を参照のこと。

UAEMおよびTranspariMEDについて

必須医薬品のための大学連合（Universities Allied for Essential Medicines : UAEM）³¹は、公的資金を投入された医薬品が、収入に関係なく、すべての人にアクセス可能で手頃な価格であることを保証するため、キャンパス内外で組織された世界的な学生運動である。UAEMは、大学や公的資金の提供された研究

機関が世界的な医薬品アクセス危機の解決の一部になると信じている。

TranspariMED³² は、医学研究におけるエビデンスの歪曲という問題に対する政策的解決を展開・推進する世界的イニシアティブである。

著者

TranspariMEDの創設者、Dr Till Brucknerは、本報告を主導した著者であり、FDA改正法遵守データ (EBM データラボによるFDAAA臨床試験トラッカーから) と2015～2017クリーンアップデータ (STAT ニュースの照合したデータセットから) を抽出した。UAEMも比較のため、独立してデータを抽出した。

UAEMの学生チームは、Navya Dasari, Mehreen Qureshi, Jackie Xuが率い、Gabriela Arima, John Deng, Chloë Hogg, Zahra Ahmed, Neelu Paletiは、シグナルズと協力して、マイクロサイト、インフォグラフィクス、図の制作などの支援をした。UAEM北米のエグゼクティブ・ディレクターのMerith Baseyは、プロジェクト全体を管理し、編集監視を行った。

付録：データテーブル

下の表のデータは、2019年2月28日、FDAAA臨床試験トラッカーを使って手動で抽出したものである。

大学	法の適用を受ける試験	報告済	未報告	報告%	リンク
ベイラー大学	0	0	0	N/A	N/A
ケース・ウェスタン・リザーブ大学	4	2	2	50	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/case-western-reserveuniversity/
コロンビア大学	18	3	15	17	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/columbia-university/
コーネル大学	1	0	1	0	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/cornell-university/
デューク大学	15	15	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/duke-university/
エモリー大学	19	19	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/emory-university/
アイカーン医科大学	7	4	3	57	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/icahn-school-of-medicineat-mount-sinai/
インディアナ大学	7	5	2	71	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/indiana-university/
ジョンズ・ホプキンス大学	16	16	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/johns-hopkins-university/
メイヨー・クリニック	23	10	13	44	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/mayo-clinic/
サウスカロライナ医科大学	5	5	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/medical-university-of-southcarolina/
ニューヨーク大学	16	3	13	19	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/new-york-university-schoolof-medicine/
ノースウェスタン大学	10	3	7	30	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/northwestern-university/
オレゴン健康科学大学	8	4	4	50	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/oregon-health-and-scienceuniversity/
スタンフォード大学	10	7	3	70	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/stanford-university/

大学	法の適用 を受ける 試験	報告済	未報告	報告%	リンク
アラバマ大学 バーミンガム校	10	10	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-alabama-atbirmingham/
カリフォルニア 大学ロサンゼルス校	6	4	2	67	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-california-losangeles/
カリフォルニア 大学サンディエゴ校	6	1	5	17	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-california-sandiego/
カリフォルニア 大学サンフランシスコ校	27	10	17	37	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-california-sanfrancisco/
シカゴ大学	14	6	8	43	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-chicago/
シンシナティ大学	6	1	5	17	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-cincinnati/
コロラド大学 デンバー校	7	3	4	43	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-coloradodenver/
フロリダ大学	1	1	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-florida/
マイアミ大学	2	2	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-miami/
ミシガン大学	9	9	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-michigan/
ミネソタ大学	12	6	6	50	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-minnesotaclinical-and-translational-science-institute/
ノースカロライ ナ大学チャペル ヒル校	24	24	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-northcarolina-chapel-hill/
ペンシルバニア 大学	18	14	4	78	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-pennsylvania/
ピッツバーグ大学	1	1	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-pittsburgh/
ロチェスター大学	4	4	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-rochester/
テキサス大学 ヒューストン校	20	19	1	95	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/the-university-of-texashealth-science-center-houston/
テキサス大学 MDアンダーソン 癌センター	52	40	12	77	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/md-anderson-cancercenter/
テキサス大学サウ スウエスタン校	9	7	2	78	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-texas-southwestern-medical-center/
ユタ大学	6	3	3	50	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-utah/
ワシントン大学	11	7	4	64	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-washington/
ウィスコンシン大 学マディソン校	4	1	3	25	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/university-of-wisconsinmadison/
ヴァンダービルト 大学	5	4	1	80	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/vanderbilt-university/
ウェイクフォレスト 大学	15	15	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/wake-forest-universityhealth-sciences/
セントルイス・ ワシントン大学	15	15	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/washington-universityschool-of-medicine/
イェール大学	7	7	0	100	https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/yale-university/
計	450	310	140	平均 69%	

文献 (URL) *³

- 1 https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
- 2 <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/us/>
- 3 <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
- 4 <https://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/>
- 5 https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
- 6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269118>
- 7 <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j396>
- 8 <https://www.nature.com/articles/s41562-016-0021>
- 9 <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>
- 10 <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>
- 11 <https://www.statnews.com/2018/01/17/time-levy-penalties-failing-report-clinical-trial-results/>
- 12 <https://fdaaa.trialstracker.net/>
- 13 <https://www.transparimed.org/single-post/2018/12/07/Pharma-and-medical-device-lobbies-stonewall-on-transparency-as-doctors-and-patients-call-for-fines-on-companies-hiding-clinical-trial-results>
- 14 <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 15 <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
- 16 https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf
- 17 <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Roadmap.pdf>
- 18 <https://www.insidephilanthropy.com/home/2017/7/28/transparency-clinical-trials-gates-welcome>
- 19 <https://mrc.ukri.org/research/policies-and-guidance-for-researchers/review-of-clinical-trials/>
- 20 <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
- 21 <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>
- 22 <https://fdaaa.trialstracker.net/>
- 23 <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2018/03/12/266452.full.pdf>
- 24 <https://www.statnews.com/2018/01/09/clinical-trials-reporting-nih/>
- 25 <https://www.statnews.com/2018/01/09/clinical-trials-reporting-nih/>
- 26 <https://fdaaa.trialstracker.net/faq/>
- 27 <https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/johns-hopkins-university/>
- 28 <https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/sidney-kimmel-comprehensive-cancer-center-at-johns-hopkins/>
- 29 <https://fdaaa.trialstracker.net/sponsor/johns-hopkins-bloomberg-school-of-public-health/>
- 30 <https://www.statnews.com/2018/01/09/clinical-trials-reporting-nih/>
- 31 <https://uaem.org/who-we-are/>
- 32 <https://www.transparimed.org/about>

*³ 訳注：原文中URLは文中の下線部にリンクされているが、本翻訳では文末記載とした。