

臨床研究不正防止のために、すべての研究者が活用できる**世界初の症例データレポジトリを運用開始**

東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク研究センターは、平成25年11月28日、世界で初めて、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) (※)サービスにおいて、臨床研究不正防止のために、すべての研究者が活用できる症例データレポジトリ (ICDR=Individual Case Data Repository)の運用を開始し、第1例目として、「ピタバスタチンの耐糖能異常者に対する糖尿病発症予防試験 (J-PREDICT=Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance)」(責任研究者：医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授)の匿名化された全症例データが症例データレポジトリに登録されました。

このシステムは、研究者が自身の実施した臨床研究症例の匿名化したオリジナルのデータセットを研究者自身の同意のもとに UMIN サーバに保管し、UMIN がその内容を第三者 (当該の研究者以外のすべての研究者) に担保するものです。症例データレポジトリへの症例のオリジナルのデータセット登録が一般的になることにより、1)臨床研究データの散逸防止と長期保存 (匿名化された症例データをバックアップやセキュリティ体制の整った UMIN 症例データレポジトリに保管することによる)、2)臨床研究データの質の担保 (例えば、相互チェック・査察のための正本の提供等)、3)論文で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソースとしての様々な用途での活用が可能となります。海外には、米国医薬食品局 (FDA=Food and Drug Administration) が製薬会社の治験用に構築した症例データレポジトリや米国 NIH (National Institutes of Health) が研究費を出している臨床研究に対して症例データレポジトリを構築した例はありますが、すべての研究者が活用できる症例データレポジトリの提供は、我々が把握しているかぎり、世界初です。

既に臨床試験登録は関係者の努力によって普及しつつあり、臨床研究の不正防止に一定の役割を果たしていますが、今後は症例データレポジトリが一般化することによって、臨床試験の不正予防対策が大きく進むことが期待されます。しかしながら、症例データレポジトリによって、臨床研究不正は根絶できるわけではなく、この他に相互チェック・査察の仕組み等の対策が今後別途必要であることに充分留意する必要があります。

【発表者】

東京大学医学部附属病院	病院長 門脇孝
東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク研究センター	センター長・教授 木内貴弘
同 臨床研究支援センター	センター長・教授 山崎力
東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学研究システム学講座	特任准教授 小出大介

【研究背景】

1. 臨床研究における不正事件等

臨床研究において、データ捏造・改竄、統計解析方法や解析結果の開示等について、いくつかの不正事件が日本国内及び海外で明るみに出て大きな社会的問題となっています。このため多くの国民が不安を感じており、臨床研究の不正を防止するための対策の強化が求められてきました。また海外からみて、日本で実施される臨床研究の信頼性が疑われ、日本から投稿した臨床研究の論文が査読で不利になりかねない事態となっています。

これらの状況から、国立大学附属病院長会議は「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」を、厚生労働省の高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会は「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」のとりまとめを行っています。後者では、今回の事案が起こった背景、原因と問題点のひとつとして、「データの信憑性に関して検証を行おうとしても、多くの関係資料がすでに廃棄されていた」ということが挙げられ、再発防止策として、「臨床研究関連資料の保管義務」が提案されています。

2. 臨床試験登録の普及とその効果

臨床試験登録とは、臨床研究の計画概要を研究開始前（第1例目の症例登録前）に臨床試験登録サイトに事前に登録することです。臨床試験登録によって、下記の2点における臨床研究の不正の予防効果が認められています。UMINでは、平成17年度より、アカデミックな臨床研究を対象にして、UMIN臨床試験登録システム(CTR=Clinical Trials Registry)を運用してきました。既に1万2千件以上の臨床研究の登録があり、下記2点についての臨床研究の不正の予防に大きな役割を果たしています。

1) 出版バイアス

臨床試験は、治療等が有効であるという結果（統計学的に有意差を認めた場合）がでなければ論文等として投稿されないことが多いです。また結果が有効でない場合には、投稿しても雑誌が掲載しない判断をする可能性が高いです。このため、公表された論文だけ見ていると、有効な治療等ばかりが目につきますが、実際には無効であったという臨床試験結果が隠蔽されています（出版バイアス）。例えば、ある治療法について、15件の臨床試験が行われ、2件が有効、9件が無効、4件が途中で中止（副作用等の問題が発生したり、結果が思わしくなかったりした場合に中止されることが多い）という結果が出たとします。有効な2件はすべて投稿・受理されて論文となり、無効の9件のうち、論文として投稿されるものが2件で、査読の結果いずれも受理されないとすると、公表された論文を見ている限り、該当の治療法について2件の論文があり、2件とも有効という情報しか得ることができません。

2) 後付統計解析

臨床試験では、妥当な統計的評価を行うために事前にどの評価項目について評価を行うのかを明確にした上で実施され、該当の評価項目を主要評価項目と呼びます。しかしながら、事前に定められた主要評価項目において「無効」という評価が出た場合には、複数の別の評価項目について統計解析を行い、有効となった評価項目を主要評価項目であったかのように論文を公表する例が見られます（後付解析）。例えば、ある薬剤の血圧を下げる効果を主要評価項目として、臨床試験を行ったにもかかわらず、コレステロール値、中性脂肪、血糖等のたくさんの項目を比較して、中性脂肪に差があったとすると、最初から中性脂肪が主要評価項目であったかのように論文を書く方策です。このような方策では、質の高い医療に必要な正確な医学的知見を得ることはできず、不正の範疇に

入ると考えられます。

3. 臨床試験登録で解決できない問題点

臨床試験登録は、臨床研究の不正の防止のために一定の役割を果たしてきました。その一方で、1)臨床研究データそのものが捏造・改竄されてしまった場合や、2)研究者（研究資金提供者も含む）側に不利な統計解析結果（特に主要評価項目以外の評価結果）が公表されない等の場合には、臨床試験登録だけでは不正を予防することができていませんでした。これは、統計解析前の個別症例のオリジナルのデータセットは関与した研究者が独占的に利用しており、第三者が症例のオリジナルのデータセットにアクセスするための公的な仕組みがなかったことによります。海外には、米国医薬食品局（FDA=Food and Drug Administration）が製薬会社の治験に対して構築した症例データレポジトリや米国NIH（National Institutes of Health）が研究費を出している臨床研究に対して構築した症例データレポジトリの例はありますが、世界のすべての研究者が活用できる症例データレポジトリの提供は、我々が把握しているかぎり、世界に存在していませんでした。

【研究内容】

＜UMIN 症例データレポジトリ＞

東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク研究センターは、平成25年11月28日、世界で初めて、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）サービスにおいて、臨床研究不正防止のために、すべての研究者が活用できる UMIN 症例データレポジトリの運用を開始しました。このシステムは、UMIN 臨床試験登録システムへの機能追加の形態で実装されています。UMIN 症例データレポジトリは、症例のオリジナルのデータセット（個別症例データの他、研究計画書、個別症例データ仕様書（ファイル名、変数名・型等の症例データのメタデータ）を含む）の登録を希望する研究者からの登録を受け付け、UMIN がこれを長期保管するとともに、内容を第三者に対して担保するものです。症例のオリジナルのデータセットは更新可能ですが、その履歴はすべて記録され、更新前のデータもすべてが保存されつづけます。症例のオリジナルのデータセットのダウンロードは、誰でもできるわけではなく、当該の研究の責任研究者が指定した人に限定されています。UMIN 症例データレポジトリは、臨床試験登録だけではなしえなかった臨床データの捏造・改竄の防止、研究者側に不利な統計解析の実現を含めた以下の3点の役割を果たすものです。

1. 臨床研究データの散逸の防止と長期保存

UMIN というデータバックアップ体制、セキュリティ保護の対策のなされた公共のインフラストラクチャーによる匿名化された臨床データ保管により、症例データの散逸を回避し、安定した長期保存が可能になることがあげられます。これにより、今後将来に渡って、過去の臨床データの再解析、メタアナリシス（複数の異なった研究のデータを統計解析して、新たな知見を見出すこと）のための資料保管が可能となります。

2. 臨床研究データの質の担保（例えば、相互チェック・査察のためのデータの正本の提供等）

臨床研究データを UMIN 症例データレポジトリのように公的機関がデータを保管して提供することで、データの正本を第三者が客観的に認定できるようになり、臨床研究データの質の担保に役立ちます。例えば、臨床研究データに関する不正がないか最終的な確認を行うためには、医療機関等による相互チェックまたは査察が必要です。しかしながら、相互チェック・査察をするためにも、どのデータと該当の医療機関の電子カルテ等のデータを比較するのが客観的に明らかである必要があります。

3. 論文で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソース

症例の匿名化されたオリジナルデータがUMINに登録されることによって、論文等で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソースとして様々な目的に活用できるようになります。また臨床研究では、統計解析の仕方によって結果が異なる場合に研究者側に有利な統計解析だけが公表されることや、統計解析の仕方によらず結果が研究者側に不利な場合に該当の統計解析結果が公表されない場合があります。症例データレポジトリは、これらの潜在的な不正を防ぐことができます。

UMIN 症例データレポジトリは、当院病院長 門脇孝教授の「研究者のために研究者自身の臨床データの内容を第三者(当該臨床研究の研究者以外)に担保できるしくみがつくれないか」という発想をもとに、当院のUMINセンター、臨床研究支援センター、及び大学院医学系研究科 臨床疫学研究システム学講座の三者でシステムの企画・設計を実施しました。これらをもとにUMINセンターが実際にシステムの開発を実施し、保守と運用を行っています。平成25年11月28日の運用開始にあたり、「ピタバスタチンの耐糖能異常者に対する糖尿病発症予防試験(J-PREDICT) (責任研究者:糖尿病・代謝内科 門脇孝教授)」が、第1例目の臨床研究として、UMIN 症例データレポジトリへの症例データの登録を実施しました。

【今後の展望等】

UMIN 症例データレポジトリへの症例データ等の登録についての普及・広報は、UMINセンター、臨床研究支援センター、臨床疫学研究システム学講座と一緒に協力して実施していく予定です。UMIN 臨床試験登録システムを利用している研究者には、UMINセンターから直接利用の呼びかけをする他、公的研究費による臨床試験については、臨床試験登録及び症例データの症例データレポジトリを推奨、さらには義務化するように関係省庁に呼びかける予定です。また学術雑誌等に働きかけを行っていき、論文の査読にあたって、論文発表後の症例データレポジトリへの症例登録を推奨、義務化するように呼びかける予定です。既に臨床試験登録は関係者の努力によって普及しつつありますが、今後は症例データレポジトリが一般化することによって、臨床試験の不正予防対策が大きく進むことが期待されます。臨床試験登録の普及・広報は、主として英米系の雑誌の編集者からなる医学雑誌編集者会議(ICMJE=International Committee of Medical Journal Editors)が主導して実現しました。症例データレポジトリについては、日本が海外に先駆けて、普及・広報ができるように努力していきたいと考えています。

現時点でのUMIN 症例データレポジトリは、任意のデータ形式でデータの登録が可能です。今後は、臨床研究データ様式の国際標準であるCDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)標準等に対応したデータ形式への統一に向けて、CDISC標準の普及・広報及びCDISC標準対応の症例データレポジトリの開発を実施していきたいと考えています。医薬品医療機器総合機構(PMDA)も治験に関しての個別症例データをCDISC標準で収集する計画です。治験だけでなく、アカデミックな臨床研究についてもCDISC標準に症例データ形式が統一されることによって、簡単に過去の複数の臨床研究のデータを統合して統計解析を実施することが可能となります。これにより新たな知見が数多くもたらされることが期待されます。

最後に、臨床試験登録システムと症例データレポジトリだけでは、臨床試験データの品質保証になるわけではなく、これらだけで完全に臨床研究の不正を防ぐことはできないことに注意する必要があります。国立大学附属病院長会議の取りまとめた「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に

関する緊急対策」及び厚生労働省の高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会が出した「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」等に記述された様々な施策を併用するとともに、相互チェック・査察等により実際の電子カルテデータとの照合を実施する必要があります。製薬会社が実施する治験においては国の法律によって既に査察の仕組みがありますが、アカデミックな臨床試験については、今後の課題です。各研究教育機関・医療機関等による相互チェック等の仕組みや、公的研究費を用いている場合には該当の研究費を支弁している官公庁による査察が解決策として考えられます。

【注 釈】

※ 大学病院医療情報ネットワーク

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN = University hospital Medical Information Network）は、1989年に国立大学病院のための情報サービスとして東大病院内に設立され、1995年からは、インターネットを介して、全国医学研究者のためにサービスを公開している。医学関連分野の研究者のために研究、教育、診療等に関する様々な情報サービスを行っており、登録利用者数は約30万名、WWWアクセス件数は月間約5千万ページビューを数える。2002年には、UMINのサービスを実施するための専門部署として、大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMINセンター）が東大病院内に設置され、国立大学附属病院長会議の指導のもとでUMINの運営を行っている（URL <http://www.umin.ac.jp/>）。

【参照 URL】

<http://www.umin.ac.jp/icdr/index-j.html>

《本件に関するお問合せ》

東京大学医学部附属病院

大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMINセンター）（担当：軽部）

電話（直通）：03-5800-6549、電子メール：secretary@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ》

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター（担当：小岩井、渡部）

電話（直通）：03-5800-9188、FAX：03-5800-9193

電子メール：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
