

**E.3. 施設内試験審査委員会/医療機関内倫理委員会  
(Research ethics Institutional review  
boards/independent ethics committees)**

IRBs/IECsは、以下のことが保証されていることに責任をもつ。承認された試験が固有のIDを付与されていること、委員会に承認された最小限のプロトコル項目と同意文書の登録が試験への参加者の組入れに先立って行われていること、引き続きプロトコルの修正が報告され、登録されていること、である。彼らは同意文書に固有のIDが含まれていることを保証する責任も負う。さらに、彼らが承認した試験の結果を査読のある電子媒体もしくは印刷媒体で出版することをサポートする責任も負う。

試験を承認したIRBs/IECsが複数ある場合、それ

ぞれの委員会はこれらの業務達成の保証に対して個々に責任をもつ。

**E.4. 雑誌編集者 (Journal editors)**

雑誌編集者は出版を考慮するいずれの試験も固有のIDを持つよう要求することにより試験登録制度を促進し、結果としてのいずれの出版物も固有のIDを含むことに、責任を負う。

**E.5. 警察活動および罰 (Policing and sanctions)**

違反する人たちに対して意義ある罰の強制も含め、試験登録制度は法的要請となるべきである。

[オタワグループの説明、この宣言にサインした81人の名前のリストなどは省略した。原文を参照されたし。]

**RELATED ARTICLE**

**人を対象とした健康関連介入試験のプロトコル情報と結果の  
国際的登録に関する原則：オタワ声明 Part 1**

**Principles for international registration of protocol information and results  
from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1)**

*BMJ* 2005; 330: 956-8

Karmela Krleza-Jeric, An-Wen Chan, Kay Dickersin, Ida Sim, Jeremy Grimshaw,  
Christian Gluud for the Ottawa Group

翻訳：菊田健太郎 津谷喜一郎  
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

試験登録においては、すべての結果が公衆に公開され、患者に対する倫理的義務が満たされていることが不可欠である。

昨今の結果の選択的報告のエビデンスにより、公衆と研究者は臨床試験の出版物に対して自信を喪失しており、新たな試験登録が切望されている<sup>1-5)</sup>。試験結果が公開されていない危険性は、何年も記載されてきたが、小児のうつ症状に対する選択的セロ

トニン再取り込み阻害薬(SSRI)の影響についての二つのシステマティックレビューの出版後の今春、国際的騒動を引き起こした<sup>1,6)</sup>。これに続く法的な動き<sup>7)</sup>、雑誌編集者<sup>8,9)</sup>、医学会<sup>10)</sup>、企業<sup>11)</sup>による文献・方針の声明が行われたことで、試験登録の重要

This article is reproduced with permission from the BMJ Publishing Group.

**Box 1: 臨床試験の登録の論拠**

倫理的側面

- ・ 試験方法と結果を公開することで、生物学的知識に貢献するという治験責任医師と患者の契約を尊重する。
- ・ 情報への世界的なアクセスを提供する。
- ・ 現存する試験を監視することで、投入された研究資源の不必要な重複を減少させる。
- ・ 倫理的な研究の世界的基準に関する責任を保証する。
- ・ 倫理的原則とプロセスを遵守しているか監視する。

科学的側面

- ・ ヘルスケアの決定が基礎とできるエビデンスの信頼性と利用可能性を高める。
- ・ 試験参加を改善する。
- ・ 協力の機会を増やす。
- ・ 試験のデザインと方法の透明性を保証する。
- ・ 試験の質を向上させ、方法を洗練するため、プロトコールのレビューを公開する。
- ・ バイアスのある研究の過小、過大な報告を特定、防止する手段の提供。

**Box 2: オタワ声明 Part 1 (原則)のアウトライン**

- ・ 目的
- ・ 定義
- ・ 試験の国際的登録の論拠
- ・ 登録する試験のタイプ
- ・ 登録の要素
- ・ 固有のIDナンバー、プロトコルのデザイン、試験結果の登録に関する原則
- ・ 登録に際しての組織と言語
- ・ 試験に関わった組織の責任

性が認識された。試験登録の論拠はよく知られている( Box 1 )<sup>12,13</sup>。もっとも重要なことだが、人である参加者に対する研究を正当化する社会的利益 (social good)への貢献は、結果から得られた知識が見えない状態にある間は、実感できない。

これまで資金を提供し、試験登録を行って関与してきた<sup>14</sup>中立的な団体として、カナダ保健研究機構は、試験登録に関する国際的な同意を促進するため、2004年10月4日にカナダのオタワにおいて、試験登録への国際的な同意を推進する会を主催した。オタワ声明の結果は国際的に認識された登録の原則を確立することである( Box 2 )。声明の全文はbmj.comで見られる。ここでは、キーポイントのいくつかを明らかにし、議論する。これらの原則を導入する方法についての声明( Part 2 )は現在作成中である。

原則の概要  
( Summary of principles )

すべての試験の強制的な登録は三つの要素からなる。

- ・ 国際的に固有のIDナンバーを得る。
- ・ 引き続き修正とともにオリジナルのプロトコールを登録する。
- ・ 試験結果を登録する。

登録された情報の公衆への公開は、原則として、試験のある特定の段階( 図, p.546参照 )で、実施されるべきである。スポンサー、おもな研究者、ジャーナル、倫理委員会はすべて、登録全般を確実にするため、ある種の責任を負う。

## 鍵となる原則 (Key principles)

声明における三つの鍵となる原則は、これまでよく議論されてきた。われわれはその背景にある論理的根拠を、以下で、より詳しく議論することにする。

### 試験のすべてのタイプを登録する (Registering all types of trials)

“トピック、デザイン、アウトカム、介入が試験される市場の状態にかかわらず、健康やヘルスケアに関連するすべての試験のプロトコル情報と結果は登録され、公衆に公開されるべきである。”

開発中の介入法の商業的価値を守る必要性に言及して、初期あるいは市販後の予備的な試験と、コントロールのない試験の登録を要求することに反対する意見がある<sup>11,15)</sup>。ヘルスケア決定を導くことをエビデンスのヒエラルキーの下方に位置づけているため、そのような試験のデザインは登録に関してそれほど重要ではないと考えられる。さらに、多くの研究された薬品は市場に出ることもないし、ヘルスケアに影響することもないので、製薬企業は、試験結果の登録を商業的に利用可能な薬品に限定するよう提案している。

しかし、これらの議論は研究への参加者に対する根本的な倫理的義務を無視したものである。もっとも大切なことだが、試験への自発的参加者の潜在的な危険性(もちろん危険性はどの種の試験にも存在するが)は、おもに、公衆に利用可能な知識を創造することで得られるであろう社会的利益(social good)によって正当化されている。このようなすべての試験から得られる情報と結果を的確に広めるという社会的契約は、商業的あるいは他の利益に優先するものである。経済上の理由であれ、科学上の理由であれ、介入を市場に持ち込まない決定は、この種の参加者に対する倫理的義務を無効化するものではなく、また、試験から得られる知識の重要性とほとんど関係ない。たとえば、これまで市場に出たことのない無効、あるいは危険な介入試験の早期から得られる情報は、他の研究者が不必要で潜在的に危険性のある試験を繰り返さないため、公衆に知らされるべきである。

付加的正当性は他にもいくつかある。ある種の介入とまれな病気は、コントロールを持つ研究デザインにはあまりなじまない。これらの介入における最高のエビデンスは前向きケースシリーズ同様、それほど厳格でないデザインに限られている。たとえそうだとしても、予備的でコントロールのない試験から得られる情報は、将来仮説を立てるため、また、潜在的な危険性と予備的有効性のデータを記録するために臨床的に重要であろう。承認された薬品を試験するすべての仮説から得られる結果の登録を支持しているにもかかわらず、製薬企業は、医学的に重要だと考えられるときに限り初期の予備的試験の結果を報告することを主張している<sup>11,15)</sup>。しかし、これは現在予備的試験に起こっているものと少しも異ならない。情報公開と商業的あるいは他の利益との対立は、承認された介入と承認されていない介入のどちらに関しても、すべての試験登録を委任することによって避けられるに違いない。献身的な情報公開は本来主観的なものである。

### プロトコル情報の公衆からのアクセス時期 (Timing of public release of protocol information)

“公衆は、参加者が組み入れられる前に、固有のID、最小限のプロトコル項目、同意文書に無料でアクセスできるべきである。登録された修正事項はそれらが行われたときに利用可能とされるべきである。”

企業秘密や斬新な方法あるいは仮説のように、試験プロトコルに含まれる商業的に敏感な情報と知的財産の公開に関して関心が集まっている。以前から、他の大学の研究者が類似した研究を完成させ、それを出版するため、詳細なプロトコル情報を利用できたように、競合他社は登録された情報を自分たちの利益のために利用できた。

しかし、試験の詳細は、研究の本質を完全に知らされた潜在的な参加者の組入れに先立って、公衆に公開されなければならない。企業秘密の保守は当然の関心事だが、前臨床段階から市場の段階まで、介入と研究に関する詳細な情報は、すでに、多くのwebサイトで購読できる<sup>16,18)</sup>。このように、プロトコル情報の公衆への公開は、商業的利益に対し新たな脅威を与えるものではない。さらに、介入試験

のデザインに関する所有権に関する詳細情報は必ずしも登録する必要はなく、企業秘密は妥協されるわけではない。斬新なアイデアの保守に関して、方法とその登録時期を公衆に公開することにより、プロトコルの登録は知的財産の形式を確立させるだろう。

出版されない情報の登録

#### ( Registering unpublished results )

“ 危険性に関するデータのみでなく、( 施設内治験審査委員会/医療機関内倫理委員会により承認された ) プロトコルで明記されたアウトカムと分析に関しての結果は、出版されたか否かにかかわらず、最小限、登録されるべきである。 ”

専門家により査読されたか否かにかかわらず、多くの議論は出版されなかった結果の利用に焦点を当てたものである<sup>19,20</sup>。そのような結果が、不正確に分析され、あるいはバイアスのある方法で作成されたものであれば、不適當に解釈され、適用されてしまうだろう。それゆえ、登録された結果を引用する際には、専門家により査読されたデータと査読されていないデータに区別をつけていくことが重要である。

潜在的な不当な登録結果の誤用に対し、さらなる保護手段として、登録されたプロトコルの詳細が公衆に利用できるようになることで、試験の方法と分析法を批判的に評価することが可能になるだろう。最後に、われわれは専門家による査読が絶対ではないし、それ自身正当性を保証するものでもないことはもちろん、記憶にとどめておかねばならない<sup>21,22</sup>。

#### つぎのステップ ( Next steps )

われわれには今、透明性、完全な情報公開、協力に基づいたヘルスリサーチの新たな枠組への移行を形作る機会がある。来年には、発展途上のオタワグループ ( 現在80人以上の個人と5カ国の組織からなる ) は、これらの原則を世界的に協調的な方法で成立させるもっとも効果的で実用的な方法について、広く世界に意見を求め続けていく。

原則のタイムリーで適した実施に関して、困難な

#### ポイントのまとめ ( Summary points )

すべての試験に関して、正確な情報の登録と早期の公衆への公開は、参加者の倫理的義務を達成するうえで重要である。

商業的な利益や他の利益の保守は重要だが、参加者との社会的契約はそれらに優先するものである。

すべての試験結果は、正当性を批判的に評価できるに十分なプロトコル情報とともに登録され、公衆に公開されるべきである。

オタワグループは、試験登録の原則とその実施に関する国際的な対話をこれからも推進し続けていく。

決定がなされなければならない。オタワ声明にさらに協力してくれる人は歓迎する ( www.ottawagroup.ohri.ca )。次回グループはポートランドでミーティングを行う予定である。( Portland, US, on 22 May 2005 during the 26th annual meeting of the Society for Clinical Trials to discuss how these principles can be put into practice. )

すでに、世界的な試験登録の発展のためにWHOにより集められたグループ<sup>23</sup>が、計画を作成する際に、この声明の初期のドラフトを使用している。われわれは他の利害関係者にも同様のことを行い、この重大な問題に対して公で議論することに協力してくれるよう働きかけている。

[ 謝辞 : 訳は省略した。 ]

#### 参考文献

- 1) Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-5.
- 2) Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001; 286: 2398-400.
- 3) Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
- 4) Chan AW, Krlez?a-Jeric ´ K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004; 171: 735-40.



- 5) Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ* 2005; 330: 753-6.
- 6) Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328: 879-83.
- 7) Dyer O. GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trial results. *BMJ* 2004; 328: 1395.
- 8) Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 637-8.
- 9) DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292: 1363-4.
- 10) American Medical Association. Influence of funding source on outcome, validity, and reliability of pharmaceutical research. 2004. [www.ama-assn.org/ama/pub/category/14314.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/14314.html) (accessed 30 Mar 2005).
- 11) International Alliance of Pharmaceutical Associations. Joint position on the disclosure of clinical trial information via clinical trial registries and databases, 2005. [www.ifpma.org/Documents/NR2205/joint%20position\\_clinical%20trials.PDF](http://www.ifpma.org/Documents/NR2205/joint%20position_clinical%20trials.PDF) (accessed 30 Mar 2005).
- 12) Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003; 290: 516-23.
- 13) Rennie D. Trial registration; a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 2004; 292: 1359-62.
- 14) Moher D, Bernstein A. Registering CIHR-funded randomized controlled trials: a global public good. *CMAJ* 2004; 171: 750-1.
- 15) Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Principles on conduct of clinical trials and communication of clinical trial results. PRMA, 2004. [www.phrma.org/publications/policy/admin/2004-09-07.1059.pdf](http://www.phrma.org/publications/policy/admin/2004-09-07.1059.pdf) (accessed 30 Mar 2005).
- 16) Biospace Clinical Competitive Intelligence System. [www.biospace.com/ccis/ccis\\_subscribe.cfm](http://www.biospace.com/ccis/ccis_subscribe.cfm) (accessed 23 Mar 2005).
- 17) Pharmaprojects. [www.pjpubs.com/pharmaprojects/index.htm](http://www.pjpubs.com/pharmaprojects/index.htm) (accessed 23 Mar 2005).
- 18) Recombinant Capital. [www.recap.com](http://www.recap.com) (accessed 23 Mar 2005).
- 19) MacLean CH, Morton SC, Ofman JJ, Roth EA, Shekelle PG. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 44-51.
- 20) Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993; 269: 2749-53.
- 21) Jefferson T, Alderson P, Wager E, Davidoff F. Effects of editorial peer review: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 2784-6.
- 22) Godlee F, Dickersin K. Bias, subjectivity, chance, and conflict of interest in editorial decisions. In: Godlee F, Jefferson T, eds. *Peer review in health sciences*. 2nd ed. London: BMJ Books, 2003: 91-117.
- 23) Evans T, Gulmezoglu M, Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet* 2004; 363: 1413-4. (Accepted 30 March 2005)