

新しい国際標準に基づく臨床試験の公表・報告バイアスの軽減に向けた取り組みについて

ドイツユリコ
土井由利子*

医療の質を担保するためには、エビデンスに基づく医療 Evidence-based Medicine (EBM) が基本となる。そして、EBMでの推奨グレードを満たすためには、システムティックレビューにより収集・選択された複数の個別研究の集積と、メタアナリシスによる分析・評価が必須とされる。一方、システムティックレビューに基づくこの方法では、未公表・未報告の研究が含まれず、メタアナリシスへの公表・報告バイアスの影響が懸念される。このバイアスを軽減するため、すべての臨床試験が事前登録されることとなり、世界保健機関 World Health Organization (WHO) は臨床試験検索エンジンポータルサイト International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を2007年に開設し、WHOの基準を満たした、日本 (Japan Primary Registries Network (JPRN)) を含む国・地域から登録データの提供を受け、公開している。米国のClinicalTrials.govでは、事前登録と併せ、Food and Drug Administration Amendments Act Section 801の対象となる臨床試験の結果についても、標準化されたデータとして公表している。しかし、日本を含め世界の現状をみると、結果の公表が進んでいるとは言い難い。2015年4月14日、WHOは新たな声明 (WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results) を発表し、現行および過去の臨床試験に対し、公表の方法・期限などより具体的な勧告を行った。今後、WHOの主導の下、臨床試験の事前登録・結果公表がさらに進み、公表・報告バイアスが軽減されるものと期待される。日本においても、この新たな国際標準に準拠した、結果公表を含む、臨床試験登録データベースの整備について、早急に対応を検討する必要があると思われる。

Key words : 公表バイアス, メタアナリシス, 臨床試験, ICTRP, WHO

日本公衆衛生雑誌 2016; 63(10): 599-605. doi:10.11236/jph.63.10_599

I なぜ臨床試験における公表・報告バイアスを軽減させなければならないのか？

医療の質を担保するためには、科学的根拠 (エビデンス) に基づく医療 (Evidence-based Medicine (EBM)) が基本となる。そして、EBMでの推奨グレードを満たすためには、システムティックレビューにより収集・選択された複数の個別研究 (臨床試験では複数のランダム化比較試験、観察研究では複数のコホート研究) の集積と、メタアナリシスによる分析・評価が必須とされる。一方、システムティックレビューに基づくこの方法では、公表・報告されていない個別研究が含まれず、メタアナリシスへの公表・報告バイアスの影響が懸念される。

公表・報告バイアスによるメタアナリシスへの影響を評価する方法として、システムティックレビューによって得られた公表データに関しては、ファンネルプロット等の統計学的検定法が広く用いられているが、結果を簡単に割り切り過ぎるために解釈が誤った方向へ導かれてしまうといった危険性が指摘されている。また、感度分析などの高度な統計解析手法も開発されているが、複雑すぎて、汎用化は進んでいない¹⁾。

一方、臨床試験事前登録の原則化の国際的な流れの中で、未公表の臨床試験の特定が可能となり、研究責任者・組織に未公表データを提供してもらうことによって、システムティックレビューで得られた臨床試験の公表データと、このようにして新たに得られた未公表データを用い、両者で治療効果や副作用の頻度に差はなかったか、検討することが可能となった。例えば、抗うつ剤のレボキセチン (reboxetine) について、ドイツ医療評価機構が行った、

* 国立保健医療科学院
責任著者連絡先: 国立保健医療科学院
〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6 国立保健医療科学院 土井由利子

公表/未公表データを用いたメタアナリシスがある。公表データでは、プラセボ群に比べレボキセチン治療群で有意な寛解・改善がみられたが、未公表データと合わせると、両群の有意差は消失した。逆に、公表データでは、副作用の出現・副作用による脱落に有意な群間差はみられなかったが、未公表データと合わせると、プラセボ群に比べレボキセチン治療群の方に有意な副作用の発生が認められた。公表バイアスに関しては、プラセボに比べ、レボキセチンの寛解・改善を99~115%過大評価、副作用による脱落を57%過小評価していた可能性が示唆された (Table 1)²⁾。

このように、公表・報告バイアスによる治療・研究への弊害と投入された研究費の無駄については、多々、指摘されてきた³⁾。圧倒的多数の研究では、後述するように、研究に関する完全な情報開示が行われていない。そのため、エビデンスとして利用不可能な非開示情報とそのためにより費やされた研究資金は、計り知れないほど莫大である。

世界保健機関 (World Health Organization (WHO)) の定義によれば、臨床試験は、ヒトを対象としたあらゆる介入研究 (第1~4相) のことであり、医薬品・医療機器のみならず、細胞等を含む生物学的製剤、外科的手術、放射線学的処置、デバイス、行動療法、ケアプロセス、予防的ケア等が含

まれる (<http://www.who.int/ictrp/en/>)。したがって、医療行為だけに限定されるものではなく、公衆衛生分野における予防活動等とも深く係るものである。

臨床試験は、“患者の、患者による、患者のための”ものである。臨床試験を実施する側 (医療関係者や医薬品・機器等の開発・生産者など) だけでなく、享受する側 (患者を含む“公衆”や健康政策立案者) も、もっと関心を持つべき重要な課題であると思われる。

II 臨床試験における公表・報告バイアスの軽減に向けた現在の取り組みについて

臨床試験事前登録の原則化の国際的な流れの中で、すべての臨床試験が事前登録されることとなり、WHOは臨床試験検索エンジンポータルサイト International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) を2007年に開設し、WHOの基準を満たした、日本 (Japan Primary Registries Network (JPRN)) を含む国・地域から登録データの提供を受けている。中でも、米国の国立医学図書館による ClinicalTrials.gov は、世界最大規模の臨床試験の登録があり (202,378件の研究のうち38%が米国、46%は米国以外、6%が米国と米国以外、10%不詳)、一部の研究 (Food and Drug Administration Amendments Act

Table 1 レボキセチン (抗うつ剤) に関するメタアナリシスの比較

	介入群 (n/N) [†]		オッズ比 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	公表バイアス* (%)
	レボキセチン	プラセボ	レボキセチン:プラセボ	公表:未公表	
転帰: 寛解					
公表*(1)	60/126	34/128	2.51(1.49-4.25)		
未公表**(6)	395/938	379/930	1.06(0.88-1.28)		
計 (7)	455/1,064	413/1,058	1.17(0.91-1.51)	2.37(1.36-4.13)	115
転帰: 改善					
公表*(1)	70/126	43/128	2.47(1.49-4.11)		
未公表**(6)	469/938	439/930	1.12(0.93-1.35)		
計 (7)	539/1,064	482/1,058	1.24(0.98-1.56)	2.21(1.28-3.79)	99
副作用: 出現					
公表*(2)	108/154	91/156	2.67(0.52-13.79)		
未公表**(6)	839/979	713/959	2.15(1.66-2.80)		
計 (8)	947/1,133	804/1,115	2.14(1.59-2.88)	1.24(0.24-6.53)	25
副作用: 脱落					
公表*(2)	15/154	16/156	0.95(0.45-1.99)		
未公表**(6)	122/979	48/959	2.61(1.79-3.80)		
計 (8)	137/1,133	64/1,115	2.21(1.45-3.37)	0.36(0.16-0.84)	-57

[†]: n = 発生数, N = 患者数 * : (公表データのオッズ比/公表・未公表データのオッズ比-1) × 100

* : システマティックレビューによる公表データ (括弧内の数字は二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) の数)

** : 製薬企業から提供を受けた未公表データ (括弧内は RCT の数)

引用文献 (Eyding D, et al. 2010) をもとに著者が作表。

Section 801 (FDA AA 801) の対象) の結果とともに、標準化されたデータとしてウェブ上に公開されている (<https://clinicaltrials.gov/> (2015年11月10日現在))。

ClinicalTrials.gov を用い、登録・結果の公表が、公表・報告バイアスの軽減に如何に有用か、以下に示す。ここでは、稀少性・難治性の高い疾患の一つであるハンチントン病 Huntington's disease (HD) を取り上げた。HD は、患者数の確保が大きな障害となり、EBM に資する臨床試験を困難にしており、研究が実施されたとしても様々な理由から公表に至らない可能性が考えられるからである。

ClinicalTrials.gov のサイト上で、“Huntington disease” “Huntington's disease” “Huntington's chorea” をキーワードにヒットした131件のうち、対象者が HD 患者である研究が122件あった (HD 以外の疾患が含まれる研究は除外)。

このうち、唯一、HD の舞踏運動の治療薬として製造・販売が承認されている (米国は2008年⁴⁾、日本は2013年⁵⁾) テトラベナジン (tetrabenazine) については、5件が登録されていた (ID:

NCT00219804, NCT01834911, NCT02509793, NCT01451463, NCT00632645)。前者の3件は FDA 承認申請の臨床試験、残り2件は非該当であった。また、2件は研究終了 (NCT00219804 (2005年9月), NCT01451463 (2013年4月)), 残り3件は研究進行中 (2015年12月~2016年5月に終了予定) であった。研究が終了した2件を Table 2 に示した。NCT00219804については、FDAAA 801 適用外 (適用条件: 2007年9月27日以降に開始, 同年12月26日時点で進行中) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかったが、発表された研究論文に ID が記載されていたため PubMed にリンクが貼られており、オープンアクセスジャーナルから研究結果を得ることができた⁶⁾。もう1件の NCT01451463 については、FDAAA801 の適用外 (観察研究) であるため ClinicalTrials.gov 上での結果公表は行われていなかった (<https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>)。

研究が終了した68件の中で、結果が ClinicalTrials.gov 上に公表されていた5件 (NCT00277355, NCT00271596, NCT00368849,

Table 2 Study results on tetrabenazine in patients with Huntington's disease (HD)

Trial ID	Study	Study results
NCT00219804	Efficacy and Safety of Tetrabenazine in Chorea First received: September 14, 2005 Last updated: NA Last verified: September 2005 History: No changes posted Sponsor: Prestwick Pharmaceuticals Health Authority: Food and Drug Administration (USA)	No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study About Study Results Reporting Study Status: Completed Estimated Study Completion Date: Not given Estimated Primary Completion Date: Not given Publications with Trial ID: Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurol. 2009 Dec 18;9:62. doi:10.1186/1471-2377-9-62. Erratum in: BMC Neurol. 2011;11:18.
NCT01451463	Impact of Xenazine (Tetrabenazine) on Gait and Functional Activity in Individuals With Huntington's Disease First received: October 10, 2011 Last updated: May 7, 2013 Last verified: May 2013 History of Changes Sponsor: Ohio State University Collaborator: Lundbeck LLC Health Authority: Institutional Review Board (USA)	No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study About Study Results Reporting Study Status: Completed Study Completion Date: Apr-2013 Primary Completion Date: Apr-2013

NCT01412151, NCT00670709)のうち, FDAAA 801対象研究で学術誌に論文⁷⁾が発表されていたNCT00277355について, ClinicalTrials.gov上に公表されていた研究結果の一部を表に示す(Table 3)。

以下, 簡単に要点を述べる。

1. 公表バイアス

論文として公表されていない研究については, ClinicalTrials.gov サイト上に研究責任者の連絡先が明記されているので, 依頼をすれば, 先行研究で示されたように²⁾, メタアナリシスに必要な研究結果を入手できる可能性がある (Table 2)。

2. 報告バイアス

ClinicalTrials.gov上に公表された研究結果と論文⁷⁾に発表された研究結果を比較した結果, 両者の相違点は, 副作用 (Adverse Events (AE)) に関する情報で, 前者では発生頻度が5%以上の全AEについて治療群・プラセボ群別に実数と%が公表されていたが (Table 3), 後者では限られた副作用名のみ (myocardial infarction, neoplasm, depression, dysphagia, nausea, diarrhea, dizziness, insomnia) の記載であった (実数と%は無記載)。Table 3より見て取れるように, 標準化された報告方法に従って公開されたAEに関する情報は貴重である。研究の継続 (研究者/臨床家), 研究への参加 (患者) の有用な判断材料となり得る。さらに, 複数の個別研究のメタアナリシスにより, 個別研究では検出されなかったAE頻度の有意差 (治療群・プラセボ群) が検出される可能性がある。

III 公表・報告バイアスの軽減に向けた今後の取り組みについて

2015年4月14日, WHOは, 意見公募手続を経た上で, 臨床試験の結果公表に関する新たな声明を発表した⁸⁾。要点は以下の通りである。

(1) 現在の臨床試験: ① Main findings; 試験終了後12カ月以内に論文審査のある専門誌に投稿され, 特別な理由がない限り, オープンアクセスジャーナルに掲載されること, ② Key outcomes; 試験終了後12カ月以内に臨床試験登録サイト上の結果報告セクションに公開されること (該当するセクションがない場合は, 研究資金提供者または研究代表者が運用するウェブサイト上で無料公開されること), (2) 過去の臨床試験: 未公表・未報告の場合, ウェブサイト上で無料公開されるとともに, できれば, 論文審査のある専門誌に掲載されること, (3) ID: 論文の本文中および文献探索データベース (PubMed等) の抄録中に必ず記載されること (臨床試験登録サイトとリンクが可能になる)。なお, 結果公表の方法

Table 3 A clinical trial on Huntington's disease: the study results posted on ClinicalTrials.gov

Title	Pilot Study of Minocycline in Huntington's Disease	
	Minocycline 100 mg Twice Daily	Matching Placebo Twice Daily
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00277355 (Study Type: Interventional)	
Total, serious adverse events	11/87 (12.64%)	1/27 (3.70%)
Myocardial infarction	2/87 (2.30%)	0/27 (0.00%)
Chest discomfort	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Chest pain	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Death	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Localized infection	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumonia	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Ankle fracture	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Dehydration	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Tongue neoplasm malignant stage	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Cerebrovascular accident	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Agitated depression	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Anxiety	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Depression	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Renal failure	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Choking	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Dyspnea	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pneumothorax	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Pulmonary embolism	1/87 (1.15%)	0/27 (0.00%)
Aborted pregnancy	0/87 (0.00%)	1/27 (3.70%)
Total, other adverse events	74/87 (85.06%)	23/27 (85.19%)
Dysphagia	4/87 (4.60%)	2/27 (7.41%)
Nausea	7/87 (8.05%)	0/27 (0.00%)
Diarrhea	7/87 (8.05%)	3/27 (11.11%)
Irritability	5/87 (5.75%)	1/27 (3.70%)
Bronchitis	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Viral gastroenteritis	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)
Influenza	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Nasopharyngitis	5/87 (5.75%)	3/27 (11.11%)
Tooth abscess	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Back injury	1/87 (1.15%)	2/27 (7.41%)
Contusion	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Fall	15/87 (17.24%)	6/27 (22.22%)
Joint sprain	3/87 (3.45%)	3/27 (11.11%)
Skin laceration	2/87 (2.30%)	4/27 (14.81%)
Weight decreased	3/87 (3.45%)	2/27 (7.41%)
Back pain	8/87 (9.20%)	0/27 (0.00%)
Balance disorder	9/87 (10.34%)	2/27 (7.41%)
Chorea	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Dizziness	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Anxiety	7/87 (8.05%)	1/27 (3.70%)
Depressed mood	6/87 (6.90%)	1/27 (3.70%)
Depression	6/87 (6.90%)	4/27 (14.81%)
Insomnia	8/87 (9.20%)	2/27 (7.41%)
Libido decreased	0/87 (0.00%)	2/27 (7.41%)
Obsessive thoughts	5/87 (5.75%)	0/27 (0.00%)
Suicidal ideation	1/87 (1.15%)	3/27 (11.11%)
Nasal congestion	2/87 (2.30%)	2/27 (7.41%)

Clinical trials on HD registered at <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on November 10, 2015).

This table presents adverse events alone from the study results posted.

は、ClinicalTrials.govによる方法⁹⁾が雛形となっている。

今後、WHOの主導の下、臨床試験の事前登録・結果公表がさらに進み、公表・報告バイアスが軽減されるものと期待される。このWHOによる新たな声明に対し、BMJやCochrane Libraryの編集長からも歓迎の意を表明している¹⁰⁾。すべての臨床試験の事前登録・結果公表のデータベース化によって、臨床試験別に公表・報告の有無の同定が可能となり、罰金・罰則が科されずとも、事実上の賞罰の評価を受けることになる。この国際標準をクリアしなければ、グローバル市場での新たな医薬品・医療機器等の上市は、おそらく困難と考えるよであろう。

日本においては、2008年に前述したJPRNが設置され、国内の3つの臨床試験登録システム(UMIN)、日本医薬情報センター(JAPIC)、日本医師会治験促進センター(JMACCT))がそれぞれで提供している情報を、このポータルサイトから検索できるようになった(<http://www.who.int/ictrp/network/JPRN-framework.pdf?ua=1>)。しかし、ClinicalTrials.govのように、登録された臨床試験に関する情報が一元化され、標準化されたデータとして提供はされていない。日本においても、2015年のWHOによる新たな国際標準に準拠した、結果公表を含む、臨床試験登録データベースの整備について、早急に対応を検討する必要があると思われる。

Ⅳ 公衆衛生分野における取り組みと必要性

公衆衛生分野における予防活動の一つに予防接種がある。例えば、ヒトパピローマウィルス(HPV)は、最もよく見られる性感染症(STD)であり(米国では約1,400万人/年が罹患)、多くは自然治癒するものの、一部のハイリスクタイプのHPVの持続感染が、子宮頸部やその他の部位の発がんに寄与しているとされる^{11,12)}。HPV感染の治療薬はなく、ハイリスクタイプのHPV感染の一次予防としてHPVワクチンが開発・承認され、2006年から、米国では、ワクチンプログラムにより、プライマリーケアを担当する医療機関で、11~26歳の男女を対象に、HPVワクチン(4価または2価)の3回接種が可能となった。2014年における13~17歳の接種率(3回完遂)は女子で39.7(±1.9)%,男子で21.6(±1.6)%と報告され、接種率に地域差が認められた(女子で20.1~56.9%,男子で9.0~42.9%)¹³⁾。HPVワクチン勧告には¹¹⁾、これまでに明らかになっていることと(HPVの自然史・疫学・治療、STD予防、子宮頸がん検診、HPVワクチンなど)これから明らかにすべきこと(HPVワクチンによ

る防御期間、接種頻度や間隔、安全性、HPV関連がんに対する一次予防効果、子宮頸がん検診への影響、第二世代HPVワクチン(9価)の評価などが明記されている。

公衆衛生分野における取り組みとしては、HPVワクチン接種率の低い州で、学校ベースのHPVワクチンプログラムを開発・介入し接種率の改善をみた例(NCT01526551)や¹⁴⁾、男子大学生を対象に、ヘルス ビリーフ モデルをもとに開発されたプログラムを用いた介入によりHPV接種の受容性に効果がみられた例(NCT01431079)¹⁵⁾などがある。

日本においては、2013年から、予防接種法により、12・13歳から16・17歳の女子を対象に、HPVワクチン(4価または2価)の定期接種(3回)が可能であるが、同ワクチンの副反応の発生頻度等がより明らかになり適切な情報が提供できるようになるまで、積極的な勧奨は行われていない(厚生労働省健康局長通知(平成25年6月14日))。

現在、HPV感染(健常日本人女性におけるハイリスク型HPVの頻度など)やHPVワクチンに関する複数の研究が進行中であるが、介入研究・観察研究の区別なく、前出のⅢで述べたような標準化された事前登録と研究結果の公表が待ち望まれるところである。なお、多因子疾患である子宮頸がんの予防には、従来から進められている一次予防(禁煙、食事、STD予防)と二次予防(がん検診推進事業による子宮頸がん検診は20歳以上))がある^{11,12,16,17)}。子宮頸がん発症に対する一次予防としてのHPVワクチンの有効性・安全性を評価するに当たっては、公表データの中に、これらの因子を必須項目として含めることが重要である。

この研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(研究代表者 中島健二)の助成によって行われた。

なお、本研究は、公表された情報に基づくものであるため、研究倫理審査の必要はない。また、利益相反に該当しない。

(受付 2016. 2.26)
採用 2016. 7.28)

文 献

- 1) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010; 14(8): iii, ix-xi, 1-193.
- 2) Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished

- placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.
- 3) Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014; 383(9913): 257–266.
 - 4) Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), an FDA-approved treatment option for Huntington's disease-related chorea. *P T* 2008; 33(12): 690–694.
 - 5) ハンチントン病研究グループ. 「神経変性疾患に関する研究班」編 ハンチントン病と生きる：よりよい療養のために. 2013. <http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/huntington.pdf>(2016年7月29日アクセス可能).
 - 6) Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. *BMC Neurol* 2009; 9: 62.
 - 7) Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. *Mov Disord* 2010; 25(13): 2219–2224.
 - 8) Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, et al. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med* 2015; 12(4): e1001819.
 - 9) Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting “basic results” in *ClinicalTrials.gov*. *Chest* 2009; 136(1): 295–303.
 - 10) Wise J. Results of all clinical trials should be posted within a year, says WHO. *BMJ* 2015; 350: h1987.
 - 11) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63(RR05): 1–30.
 - 12) Fedewa SA, Sauer AG, Siegel RL, et al. Prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(4): 637–652.
 - 13) Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years: United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(29): 784–792.
 - 14) Vanderpool RC, Breheny PJ, Tiller PA, et al. Implementation and evaluation of a school-based human papillomavirus vaccination program in Rural Kentucky. *Am J Prev Med* 2015; 49(2): 317–323.
 - 15) Mehta P, Sharma M, Lee RC. Designing and evaluating a health belief model-based intervention to increase intent of HPV vaccination among college males. *Int Q Community Health Educ* 2014; 34(1): 101–117.
 - 16) Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(1): 7–17.
 - 17) Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD001035.
-

Moving toward the reduction of publication/reporting biases in clinical trials using a new international standard

Yuriko DOI*

Key words : publication bias, meta-analysis, clinical trials, ICTRP, WHO

Evidence-based medicine (EBM) is fundamental to ensuring high-quality medical care. It requires systematic reviews and meta-analyses to synthesize diverse information available from individual clinical studies. However, the literature reviewed may represent an incomplete and selective set of research findings, which could lead to publication/reporting biases and distort the true picture of research as a whole. Prospective registry of all clinical trials in the world is mandatory to reduce the biases, which have been disclosed on the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization (WHO) since 2007. The Japan Primary Registries Network (JPRN) is included in the ICTRP. ClinicalTrials.gov, the U.S. clinical trial registry, reports the standardized data of registered trials and offers access to submitted outcomes online. However, the JPRN does not systematically include the outcomes. On April 14, 2015, the WHO published a new statement online on the public disclosure of clinical trial results, which requires researchers to define the timeframes of reporting main findings and key outcomes, to call for results—reporting older, but still unpublished trials, and to outline steps to improve linkages between clinical trial registry entries and their published results. The WHO's new position will facilitate global efforts to reduce publication/reporting biases in clinical trials. Japan will have to actively participate in these efforts as well.

* National Institute of Public Health