

令和2年度がん情報提供支援事業研究助成金

研究報告書

令和3年11月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立研究開発法人国立がん研究センター

住 所 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 柴田 大朗 印

(研究課題)

がんに関する治験・臨床試験の適正な情報提供の範囲及び問題点

令和2年11月26日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景と目的】

がん診療の質の向上のために、新規治療の開発・評価はひとつの重要な要因である。これは治験・臨床試験等を通して行われるが、通常の工業製品等の研究開発と異なり患者の参加が不可欠である。更に、従来から治療成績が十分ではないことなどを理由に国内外の診療ガイドライン上においても「臨床試験への参加」が選択肢の一つとして提示されていたが、近年は新しい機序の医薬品が実用化されていく流れの中で、新規治療に対する期待感の高まりも有り患者の側からも治療選択肢の一つと見なされる場合が少なくない。そのような環境下では治験・臨床試験に対する情報発信が重要な役割を果たすこととなり、臨床試験登録データベースや様々な媒体を通じた情報発信がなされてきた。

しかし、研究開発段階の新規治療に対して誤解を招くような情報発信が問題であること、薬機法・医療法等との関連で広告規制に抵触するのではないかと懸念、更に情報発信を担うための人的・金銭的コストに制限があること、など、社会的な要求に答えられていない部分も少なからず存在する。

本研究では、がんの治療開発に携わる立場・情報発信に関与する立場から、がんに関する治験・臨床試験の適正な情報提供の範囲及びその問題点を精査し、よりよい情報提供のあり方を考え実装していくために必要な論点整理・解決策の提案を行う。

【研究方法】

本研究では主として文献調査、情報提供実務の分析、治験・臨床試験や情報提供に関与する専門家へのインタビューを通し、課題・問題点の特定、現状の報告並びに状況改善のための提案を行う。具体的には、がんの治験・臨床試験の情報提供に関する制度上の制約・実務上の制約等を、文献調査を行うと共に専門家へのインタビューにより洗い出すと共に、治験・臨床試験に関する実務の中で見いだされる問題点を整理する。その問題点に対する改善策を提案する。

【結果の概要と提案】

臨床試験の概要を公開データベースへ登録することは、2004年9月に出された医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)の声明¹⁾によって、アカデミアの研究者が主要な医学雑誌に臨床試験結果の論文をとして投稿する上での事実上の必須条件となった。米国においては数年遡る1997年に成立したFood and Drug Administration Modernization Act(FDAMA)により臨床試験登録DBの構築と致死性疾患を対象として開発中の医薬品の臨床試験の登録が求められることとなり²⁾、2000年にNational Institutes of HealthのNational Library of MedicineがClinicalTrials.govを立ち上げた³⁾。

本邦においては2004年のICMJE声明発出後、国立大学附属病院長会議UMIN臨床試験登録システム(UMIN-CTR)、財団法人日本医薬情報センター臨床試験情報(JapicCTI)、公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム(JMACCT-CTR)が立ち上がり、これらを統合したJapan Primary Registries Network(JPRN)がWHOの定める基準を満たしたとして2008年10月にWHO Primary Registryとして認められている⁴⁾。その後、臨床研究法成立・施行に伴い立ち上げられた臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT)もJPRNに統合され、日本における臨床試験情報が集約されている。一般ユーザー向けのシステムとしては、国立保健医療科学院において上記3つのデータベースを横断的に検索できる臨床研究情報ポータルサイトが構築され2007年10月より正式稼働し、現在はjRCTを含む4つのデータベースを含むサイトとして運営されている⁵⁾。これらは全ての疾患領域を対象としたデータベースであるが、筆者は先行研究において、3つのデータベースの部分集合となるがん領域の臨床試験を抽出し、独自に疾患領域のフラグ等の情報を付加し検索性を高め、国立がんセンター(当時)がん対策情報センターによるがん情報サービス内で「がんの臨床試験の一覧」(現「がんの臨床試験を探す」)として2006年10月より情報発信を行ってきた。このコンテンツは、現在はjRCTを含む4つのデータベースに登録された治験・臨床試験、及び、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)で情報公開されている主たる治験、拡大治験の情報、厚

生労働省の Web サイトで公開されている、先進医療 A、B、並びに患者申出療養の情報を含め、本邦において何らかの形で評価段階にある医薬品や治療法等の治験・臨床試験情報をワンストップで検索できる仕組みを構築し継続的に運営している。

治験・臨床試験のデータベース構築に関しては本邦では海外の後追いをしたような形となっているが、一方で、2008 年の「臨床研究に関する倫理指針」の改正時に全ての介入研究の公開データベースへの事前登録が義務化⁶⁾されるなど、海外に先んじた取り組みがなされている。治験についても、2018 年の厚生労働省の通知「治験の実施状況の登録について」（薬生薬審発 0326 第 3 号、平成 30 年 3 月 26 日）により、従前の 2013 年の通知で「治験の実施状況等を第三者に明らかにし、治験の活性化に資するため、治験計画届を届け出た場合には、国内の治験情報登録センター（Japic-CTI、日本医師会臨床試験登録システム等）に当該治験に係る情報（疾患名・実施医療機関・実施状況等）について登録することが望ましい。」とされていたものが、「治験の実施状況等を第三者に明らかにし、治験の透明性を確保し、もって被験者の保護、医療関係者及び国民の治験情報へのアクセスの確保、治験の活性化に資するため、治験計画届を届け出た場合には、国内の臨床試験情報登録センター（jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)、JapicCTI 及び日本医師会臨床試験登録システム）に当該治験に係る情報を登録すること。」と厳格化され、対象も健常人を対象とした第 I 相試験及び生物学的同等性試験以外の、治験薬等を用いた臨床試験とされている。その後、2020 年の薬機法施行規則改正に伴い当該通知が改正され（薬生薬審発 0831 第 9 号、令和 2 年 8 月 31 日）⁷⁾、対象が生物学的同等性試験以外の全ての治験になると共に実施医療機関の情報も jRCT に登録すべき事項となった⁸⁾。特に、がん領域の治験・臨床試験では昨今、定型的な第 I 相～第 III 相の試験デザインではない治験が増え、探索的試験と検証的試験の線引きが曖昧になるなど、試験の公開範囲を何らかの条件で絞ることで解釈にぶれが生じ、本来公開されるべきものが公開されなくなるリスクもある。そのため、海外に先んじて倫理指針において全ての介入研究の公開を義務付けたことは、治療選択肢を探すとという観点で臨床試験登録データベースを閲覧する方には非常に大きな意味を持つものであった。また、治験に関しても、薬機法施行規則、関連通知で実施医療機関に係る情報の公開が義務化されたことで、今後治験に参加を希望する患者と治験とのマッチングの可能性が高まることが期待される。

このように制度上の情報公開範囲は拡大してきており、状況が改善しているが、情報公開の内容についてはまだまだ改善の余地があるとされている。患者等にとってわかりやすい情報発信が必要であることは、2007 年 9 月に開催された厚生労働省の「臨床研究登録情報検索ポータルサイト運営委員会」⁹⁾の第一回会合においても様々な観点で議論がなされており、現在も未だ適切に改善できていない部分が残っている。しかしながら本委員会の会合は第一回限りで終わっており、その後の展開の記録は残っていない。

国立がん研究センターのがん情報サービス上で提供している「がんの臨床試験を探す」では、予め用意された選択肢（がんの種類や都道府県の情報など）を選択する方式で治験・臨床試験を絞り込むインターフェイスと、対話型のインターフェイスとを用意しており、後者についてはユーザーが入力したキーワードに対し、がんの種類、薬、遺伝子変異、医療機関名等の絞り込みキーワードをシステム側から提供するという方式で検索の難易度を下げる工夫を行っている。また、前述のように、国立がん研究センター側でがんの種類を検索可能なものとするためのフラグの付与、テキスト情報としてデータベースに入力されている医療機関のうちがん診療連携拠点病院についてはコード化を行い、その他の医療機関についても都道府県別のコードを付与し、医療機関情報へのハイパーリンクを可能とする、検索を容易にするなどの機能を実現している。

しかしながら、他の情報発信・情報提供方法等も含め、治験・臨床試験の情報発信・情報提供については、ユーザビリティや患者から必要とされている情報へのアクセシビリティの観点でまだまだ改善すべき点がある。以下に改善点・提案を記す。

- (1) 治験・臨床試験情報を提供する際に、常に unique identifier (臨床試験データベースの登録 ID) を添える必要があること
- (2) 治験成分記号・一般名に対し、作用機序等の説明・解説が必要であること、
- (3) 治験・臨床試験の概要を把握できる読みやすい説明・解説が必要であること、

- (4) 上述の(2)、(3)の情報が科学的・医学的、倫理的に適切な内容であり、かつ制度面でも問題を引き起こさない内容であることを担保できるような、多職種の専門家による確認ができる体制が用意されることが望ましいこと
- (5) 医療機関情報については何らかのコード体系による管理が可能となる仕組み化が必要であること
- (6) これらの実現のためには、治験を行っている企業とアカデミアとの連携が重要であること

(1)については、患者が何らかの情報源で知った探そうとしている治験・臨床試験と、データベース上の治験・臨床試験との同一性を確認することは一般に困難であり、臨床試験の専門家であっても難渋するものであることを指摘しておきたい。例えば治験ではないが、先進医療に関しては、告示に掲載されている名称と、jRCTに登録されている臨床試験名とが異なっており、臨床試験を探そうえで困難を生じさせる要因の一つとなっていた。これについては最近、厚生労働省のWebサイト上で告示上の先進医療の技術名に対してjRCTの登録IDを併記する情報提供がなされており、混乱を回避できるようになっている。ただし患者申出療養についてはそのような情報提供がされていないことから、対応する臨床試験を探ることがほぼ不可能である。さらにPMDAのWebサイトで情報提供されている主たる治験、拡大治験も、現在は制度上jRCTに登録されているはずであるが、登録IDが添えられていないために同様の問題が生じている。また、がん情報サービスが一例となるが、様々な立場で臨床試験データベースを使いやすいように情報を付加していく作業を分担し、かつ、後々統合できるようなものとするためにもunique identifierが必須であり、jRCTの登録IDが常に併記された情報発信・情報提供がなされていれば、後々様々な情報を統合することが可能になる。なお、主たる治験・拡大治験に限った話になるが、もしもjRCTの側で当該区分が検索可能な項目として用意されれば状況の改善につながりうる。

(2)については、米国のNational Cancer InstituteのNCI Drug Dictionary¹⁰⁾が参考になる。本邦においても、日本製薬工業協会のWebサイトの「開発中の新薬」¹¹⁾というコンテンツである程度の情報を閲覧することができるが、必ずしも作用機序を把握できるに足る粒度の情報が得られるわけではない。治験成分記号をインターネット上で検索しても、必要な情報にたどり着けないことが多く、この問題の解決は喫緊の課題と言える。

(3)については、治験・臨床試験のタイトルや適格基準は非専門家には難解であるが、試験デザインや参加にあたっての留意点等も含めてわかりやすい形での情報提供・情報発信がなされれば、患者にとって複数ある治験の中から絞り込みをかける際に参考になりうる。最終的には、治験実施医療機関において適格性の判断、説明・同意文書による丁寧な説明のプロセスを経て治験参加の意思決定が行われることになるが、その入り口の部分で概要を把握できることは膨大な候補の中から絞り込みをかけるうえで重要である。

(4)については、治験・臨床試験に関する情報発信・情報提供は必ずしも広告には該当しないが、一方で、不適切な説明がなされているようであれば患者に無用の混乱を引き起こすなどのリスクもあり、第三者的な評価を行う機能を用意できると情報を出すことに対するハードルが下がり得る。

(5)については、国立がん研究センターの「がんの臨床試験を探す」ではテキスト形式で登録されている実施医療機関の情報に対して個別に拠点病院のコードや都道府県のコードを付与しているが、jRCT等への入力段階でコード化されていると、検索等の制度の向上につながる。

(6)については、特に(2)、(3)など、企業の協力なしには実現しえないことであり、治験への被験者登録ペースが向上するなどのメリットなどに見合う範囲での負担に留まる必要はあるが、企業とアカデミアの連携により、また可能であれば行政の関与も含め、環境改善につなげていく必要がある。

上記の検討に加え、本研究では患者会において積極的に活動されている4名の方、及びアカデミアの医療情報の専門家に本邦における治験・臨床試験情報発信の課題や今後のありようについてのインタビューを行った。

インタビューで指摘していただいたことは多岐にわたるが、主なものは以下の通りであった。

- (a) 単に治験が検索できるだけでなく、戦略的に治験に参加するか否かを考えることができるような情報発信・情報提供が必要であること
- (b) 一連の治療の経過の中で、最後に治験の話を知るのではなく、より早い段階から治験についての情報を得られる方策が必要であること
- (c) 治験の情報は標準治療に関する理解があってこそ有益な情報になりえるため、そのような、臨床試験データベースの情報を適切に活用できるような周辺情報を合わせて提供することが重要であること
- (d) がんの領域ごとに要因が異なるが、何らかのがんに特定すると、当該がんにおける治験の絞り込みに必要な因子が決まるため、そのような因子での絞り込みが容易になる検索方法を実装する必要があること

(a)～(c)については相互に関連しており、単に形式的にデータベースの拡充を行えばよいというわけではないとの指摘であると考えられる。患者が治験・臨床試験を探すにあたって、治療の選択肢の一つとして探すという動機がある以上、単に情報を発信して終わりでは医師と患者との間で治験に求めているものが異なるなど、混乱を引き起こしかねない。がん相談支援センターやホットラインのような仕組みも含め、総合的な情報発信・情報提供体制が必要である。

更に情報の見せ方という観点では、診断から 1st line、2nd line、3rd line と一連の治療経過のどの位置づけの治験であるのかが容易に把握できるような提示方法の工夫などが必要になる。(a)の指摘は、そのような一連の流れが事前に把握できれば、2nd line の治験を選択する際に、3rd line の治験に参加できなくなるような条件の試験を避ける等という対応が可能になるということを含意しており、単に現在の条件にマッチする治験を提示することを越えた情報提示の方法が求められているということでもある。システム化することは容易ではないが、primitive な形での実装の例としては日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)が作成・公開している「治療開発マップ」¹²⁾のようなものがあり、このマップは手作業で作成されているがより簡便に提示する方法を検討することは今後の研究課題の一つになり得る。

また(d)については、がんの種類ごとに絞り込みに用いるべき因子が異なるため、適応的な検索システムの構築が必要である。加えて、テキストデータを検索可能な形に加工するためのエフォートも必要となる。ただし、原理的には対応可能であり、因子の洗い出しや操作性の良い・理解のしやすいインターフェイスの開発を行うべきであろう。もちろん、このような工夫を重ねたとしても、検索という枠組みを用いる限り、患者が知り得る自身の情報の中で、患者自身が検索に使うべき情報をピックアップしなければならないという、非専門家である患者に困難なアクションを求めるといった現状は大きく改善することができない。

医療情報の専門家とのインタビューの中で、将来的に Personal Health Record(PHR)を患者個人が保有するようになれば、そのような情報を検索に活用することで、非専門家である患者に検索に使うべき情報のピックアップを求めるとを回避できるのではないかとの可能性について意見聴取を行った。現時点では PHR の規格の動向が確定的でないこと、臨床試験データベース側で活用しようとする何らかの形で標準化された情報のやり取りの方式が確立している必要であること、そのデータを活用するための倫理的問題の解決が必要であること、等、実現までにはまだまだ課題が山積しており、近い将来に活用しよう方策ではないとの結論に至った。しかしながら中長期的にはそのような方式で患者側の検索の負担を下げるための工夫も検討の余地がある。

【謝辞】

インタビューに応じて頂き、貴重なご意見を下さった方々に心より御礼申し上げます。

【参考情報】

- 1) http://www.icmje.org/news-and-editorials/clin_trial_sep2004.pdf
- 2) <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf>
- 3) https://www.nlm.nih.gov/archive/20040831/news/press_releases/clntrlpr00.html
- 4) <https://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>
- 5) <https://rctportal.niph.go.jp/>
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>
- 7) <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000665717.pdf>
- 8) <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/notification0831-9.html>
- 9) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_127323.html
- 10) <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug>
- 11) https://www.jpma.or.jp/about_medicine/shinyaku/development/#/
- 12) <http://www.jcog.jp/basic/map/index.html>