

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)
(分担研究報告書)

国内外の情報の質を担保する規制を含めた諸要件の整理:
保険適応外のがん免疫療法のシステムティックレビュー

研究分担者	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 (教授)
研究代表者	若尾 文彦	国立がん研究センターがん対策情報センター (センター長)
研究分担者	下井 辰徳	国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 (医長)
研究協力者	星野 伸晃	京都大学 消化器外科 (医員)
研究協力者	瀬田 剛史	日本赤十字社和歌山医療センター 消化器内科・緩和ケア内科 (副部長) 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 (客員研究員)
研究協力者	西川 佳孝	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 (助教) 京都大学附属病院 腫瘍内科
研究協力者	中村 翔平	東京都立駒込病院 腫瘍内科 (シニアレジデント)
研究協力者	横山 和樹	国立がん研究センター中央病院 (レジデント)
研究協力者	森岡 美帆	和歌山信愛女子短期大学 (講師)
研究協力者	藤田 みさお	京都大学 iPS細胞研究所上廣倫理研究部門 京都大学 高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (部門長/特定教授)
研究協力者	八田 太一	静岡社会健康医学医学大学院大学 (講師)
研究協力者	井出 和樹	大阪大学 感染症総合教育研究拠点 (特任准教授)
研究分担者	奥村 晃子	公益財団法人 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部 (部長)
研究協力者	平田 公一	JR札幌病院 (顧問)
研究協力者	一家 綱邦	国立がん研究センター 社会と健康研究センター／生命倫理・医事法研究部 医事法研究室 (室長)
研究分担者	高山 智子	国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供部 (部長)
研究協力者	佐野 由美子	国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報提供部 (研究員)
研究協力者	橋本 茜	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 (大学院生)

研究要旨

がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるようなるため、国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件を提示する。患者・家族に適切な情報を提供するため、まず自由診療等で行われている保険適応外のがん免疫療法に関するシステムティックレビューを行う。有効性・安全性に関する現時点のエビデンスを明確化し、患者さん・ご家族が、がん免疫療法を判断する際の手がかりとなることを目指す。

A. 研究目的

本研究では、がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるようなるため、国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件を提示することを目的とする。患者・家族に適切な情報を提供するため、まず自由診療等で

行われている保険適応外のがん免疫療法に関するシステムティックレビューを行う。

B. 研究方法

システムティックレビューの実施に向けた多職種エキスパートパネルによるディスカッション。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

以下の日程で分科会ワーキンググループを開催：2020年5月13日、7月15日、8月31日、9月7日、11月2日（免疫療法等の被害の実状に関して弁護士よりヒアリング）12月14日、2021年2月8日（日本臨床腫瘍学会「がん免疫療法ガイドライン第3版」作成委員会と協議）。

当初、診療ガイドラインにおける再生医療等のエビデンスと臨床上の推奨状況の確認、再生医療等提供機関の公開情報の評価、再生医療等提供機関のWeb評価などが議論された。

最終的に、現在進行中の日本臨床腫瘍学会「がん免疫療法ガイドライン第3版」作成委員会と連携して、保険適応外の「がんワクチン療法」と「エフェクターT細胞療法」の益と害に関するシステマティックレビューを実施する方向で合意に至った。

検討段階で出された論点を以下に示す。

- ・研究のスタンスをどうするか。もともとは規制を検討する話の中で、再生医療の問題を検討することになった。エビデンスベースの医療はおおむねよいが、再生医療に問題がある、と絞り込む、ということではよいか。
- ・ターゲットは再生医療の問題点をクリアにし、社会が惑わされないようにすることだが、その前に諸々の概念整理が必要である。まずは2つの軸（代替か本来の治療か、保険診療か自費か）のなかで再生医療等の考察をしていく、ということではよいか。
- ・がん治療全体の見取り図の例として、「最高のがん医療」より一部改変したスライドを示す。水色の四角が三大治療法、保険収載されているもので、再生医療には研究段階の医療として提供されているものと、代替療法として提供されているもの（民間療法、自由診療）がある。
- ・今回は図中のピンクのところを対象とする。ただし、再生医療の一部は「研究」として行われている。「研究段階の治療」については、一部標準治療になりつつあるものもある、という難しさ

もある。

- ・自由診療には雑多なものがある。このなかで、何らかの範囲を画し、分析することができるのは再生医療のみである。それは、再生医療のみが国による規制の対象となっており、情報や文書が公開されているためである。再生医療以外に対象を広げることは可能だが、そうすると有象無象の中からなぜそれを選んだか、説明が必要になる。
- ・「研究」について、樹状細胞を用いた治療など、保険に持っていくことを目的とするのではなく、自費診療ではつぶせず野放しにするとよくないからあえて先進医療Bにいているものもある。先進でずっと続ける、ということはないようになっていて、データベースを見ればいずれそこから落ちたことが確認できることになる。
- ・今回のターゲットは「医療として、自由診療の枠組みのなかで提供されている再生医療」ということで良いか。
- ・次の段階として、再生医療以外の自由診療についても情報提供がされるようになれば、それらについても評価ができるようになるかもしれない。
- ・再生医療を法律の下で行おうとする場合、必ずしも自由診療でやる必要はなく、研究を装って行うことも可能か。効果が証明されていない施術を、効果を証明するための研究として行い、患者から高額のコストをとるといった話だったが。
- ・その区別は難しい。研究で行って患者からお金をとることの倫理的な問題は当然大きいですが、ここは区別せずに第三種再生医療全体を対象とする、でよいのではないか。そもそも「研究」として行われているものは、限られたクリニックが行うせいぜい100件程度で、以前SGで概算した治療の900件余とあわせ全体で1000件程度と考える。
- ・11月17日時点で厚労省HPを確認した数字は以下の通りだった。（八田）第三種治療：3338件収載（うちがん免疫療法と思われるもの897件）第三種研究：56件収載（うちがん免疫療法と思われるもの38件）

- ・「研究」と「治療」の振り分けについては規定がない。研究でお金をとるのはけしからん、というのは倫理としてはあるが、現状では法的根拠がないので、そこを問うことは今の段階では難しい。ヘルシンキ宣言には研究では速やかに結果を出すことと記されているが、再生医療法にはそのような文言はなく、エビデンスを作るアプローチを強制することはできない
- ・相手は雑多なことをやっている、それをひとつひとつエビデンスを調査し、エビデンスがないと証明していくやりかた、つまり相手にあわせてやりかたは現実的に難しく生産的でないと思う。セカンドベストとして、正しいものとはなにか、という切り口でガイドラインなどを見て、これが足りていないものはNGとするほうがよいのではないか。
- ・がん関連のガイドラインの記載は保険診療のみで、自費診療についての情報はなかった。
- ・再生医療がCQに立てられていて、かつ、エビデンスが低いことが示されていることを期待したが、今回の検索では見つからなかった。
- ・臨床腫瘍学会の「がん免疫療法ガイドライン」は現在第2版が出ているが、がん種別に文献のシステマティックレビューを行っており、その中には細胞免疫療法なども拾って評価しているので、参考にする価値があると考えます。
- ・「がん免疫療法ガイドライン」は、Mindsの評価基準が厳しくなったため、新版（第2版）は基準を満たさずMindsでは掲載していない(AgreeII評価の対象になっていない)。立ち読み機能で目次を見ると、1) 分類と作用機序、2) 免疫チェックポイント阻害薬の臓器別作用機序、3) 疾患別エビデンスとなっていて、3) にはがん免疫療法の疾患別エビデンスレビューがまとめられている。これをもとに若尾班の河野先生が一般向けの解説を出されている。
- ・がん情報サービスで免疫療法のコンテンツを作成した際、免疫療法のガイドライン作成者から、ガイドライン作成の基本方針は「あやしいものは相手にしない、載せない」だという話を聞いた。
- ・「がん免疫療法ガイドライン」は門前払いすべきかと思うような論文まで丁寧に拾って検討しており、ガイドラインとしての評価は別として、エビデンス集としては現在入手可能なものなかではベストと言えるのではないかと。
- ・自虐になるかもしれないが、自由診療の枠の中で、提供側も受ける側もいいと思ってやっていると、行動変容につながるような情報は作れるか。ガイドラインでは、見たいものは意外なほどキーワードとして使われていなかった。
- ・ガイドライン、つまりエビデンスの側からは、ないものは入れない、触れない。自由診療の側からは、もうかればいいので保険診療になることを求めておらず、研究にしない、必要がなければ情報公開すらしない。ガイドラインが触れないことによって、グレーなエリアが残ってしまっている。
- ・情報公開すらされていない、というこの“もやっ”と感”を記録に残しておきたい。いかにも悪い面構えであれば規制もかけやすいが、エビデンスから導くのは若干手詰まりか。
- ・ガイドラインの多くが保険診療の範囲内を前提として作られている。話は少しずれるかもしれないが、アメリカの最近のガイドライン作成の課題として、薬剤の効果の判断、推奨の書き方がある。特にすい臓がんなど有効な治療法がないものなどで、母集団100例のうち5%ほどにしかならないが、ある遺伝子変異を持つ患者に限ってみると有効率は80%、というような治療法があったとき、どう書いたらよいか。方向としては、国内にデータがない場合には論文の照会の範囲を広げる、遺伝子パネル検査を積極的に進める、などでデータを集め、推奨医療にはならないもののディスカッションに付け加えていく、ということのようである。また、例えば消化器、乳腺の領域では、データが集まり明確になってきているものについては遺伝子パネルのデータをつけ、注意書きをつけていくなど、推奨医療の書き方も変わってきている。少数でも効くものがあることが母集団の中でわかれば、これまでは効かないとされていたがサブグループ

では効果がある、ということを出していき、という進行中の動きがある。ジャームラインについても積極的に調べる方向で国策が動いているようだ。

- 海外では、幹細胞については患者に向けた情報が出されているが、がん免疫療法について、患者向けの注意喚起情報は出されているか。
- 個、例えば一大学が出しているものはあるが、ガイドラインを作成している組織レベルでの発言はあまりない、と聞いている。北欧ではリアルワールドデータを使っておりそもそも怪しげなものも出てこない。アメリカなどでは、基準にあてはまらないものは、ガイドラインを作成するという文脈では無視するという日本と似たスタイルをとっている。
- NCIやASCOが再生医療に対する評価や警告を出しているか調べてみても面白いかもしれない。
- ゴールからのアプローチ（法改正の提案の着地点を探る）
- エビデンスから導くのが若干手詰まりとすると、目的から考えるとして、法改正の提案ができるとしたら、具体的な着地点はどのようなものになりそうか。提供自体を規制する、きちんと審査が行われるようにする（再生医療法改正）、医療広告の規制などではないか。海外の幹細胞の例でいうと、1.法律による提供の規制、2.広告の規制、3. 専門職集団（学会など）の自浄作用、4. アウトリーチの4つのアプローチに集約される。本班のアプローチでいえば2,3になるか。
- 4つのアプローチのうち、専門職集団（学会）の自浄作用に関しては、日本では特有の難しさがある。自戒も込めて、医師は患者を救うためなら何をしてもよい、に近いメンタリティだったが、最近ではChoosing wiselyや高額医療費の費用対効果の話も出るようになった。医師は「やめる」という意思決定のトレーニングを受けていない。また、自制はともかく、他の医師にあの医療をしてはならない、と発言するのはさらに一歩踏み込んだ話で、医師はなかなかしない。自分がやらないのはOKだが人のやっていることには介入しないという「紳士的」な態度で、な

ぜこんなに配慮するのか？と思うほどだ。医師世界内外の議論のタイミングがあえば変わっていけるのかと思うが、難しい問題である。

- イメージできるゴールを具体化する：提供制限、医療広告規制、倫理委員会の充実、啓発活動、プロフェッショナルリズムの議論；議論を固めていくことに価値があると考える。
- 臨床腫瘍学会のガイドラインをカレントベストとして共有する。
- 第3種、実際の同意文書、説明文書、HPの評価、評価の実態を広告規制につなげていく。その他（資料、方針、学会との協力など）
- ISSCRの資料、エビデンスがないとき何を説明すべきかについての翻訳は、評価基準作成の参考になる。

https://www.isscr.org/docs/default-source/clinical-resources/isscr_informedconsent_japanese_final.pdf

- 患者は「がん免疫療法のガイドライン」の認識がない。医師たちが当たり前だからと相手にしていないものと再生医療の批判がつながっていない。個別の検討は難しいという議論があったが、無作為抽出でもよいから具体例について「やはりおかしい」と示す必要があるのではないか。または、がんの専門家はこういうメッセージ出している、と示すのでもよい。少なくともどちらかをすべきなのではないか。
- 臨床腫瘍学会のガイドライン／エビデンス集を活用したい。啓発用の一般向けパンフレットの作成など、パイロット的に学会と一緒にやってみたい。
- 河野先生の研究班では、臨床腫瘍学会を含む学会と横断的に協力して、患者向け情報のパンフレットを作っている。そこと協力しない手はない。
- できたら終わりではなく、広めて使ってもらようにする、その作戦を考えるのも大事。プラス、独自でエビデンスをレビューする、その2本立てか。

D. 考察 & E. 結論

現在、自由診療等で行われている保険適応外のがん免疫療法、再生療法、細胞療法を巡る患者・家族の潜在的な被害は少なくないものと推測される。またさまざまな規制・制度でカバーしきれていない灰色の領域であり、取り組みには様々な課題がある。

今後の取り組みとして、代表的ながん免疫療法のシステマティックレビューを日本臨床腫瘍学会と連携して実施する方向で、保険適応外の「がんワクチン療法」と「エフェクターT細胞療法」を候補とすることで暫定的な合意に至った（資料1）。今後の具体的な連携について、同学会と引き続き協議を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishikawa Y, Hoshino N, Horimatsu T, Funakoshi T, Hida K, Sakai Y, Muto M, Nakayama T. Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review. *Int J Clin Oncol.* 2020 Aug;25(8):1441-1449.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他:なし

科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究（20EA1008）若尾班(2020-22年度)の中山小班と JSMO との連携について

国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター センター長 若尾 文彦
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授 中山 健夫

【目的】

若尾班では、がんを心配して情報を探し始める場面から適切にがん拠点病院等につながり、患者らが必要に応じて正しい情報を入手できるよう、以下の3つの検討から All Japan による情報提供に関する方策を提言する（詳細については添付の研究計画書参照）。

若尾班では、以下の3つの大項目について検討予定としている。

1. 国、国立がん研究センター、関係学会等との連携による持続可能な情報作成体制（All Japan がん情報コンソーシアム）とそれに関わる諸要件の検討
 - SG1 企業等との協働による財源・情報作成・活用・提供・普及の仕組みのパイロット事業による検討
 - SG2 国内外の情報の質を担保する規制を含む諸要件の検討（担当：中山健夫 [京都大学]）
2. 情報検索会社等との連携による、情報探索パターン等に応じた正しい情報にたどり着きやすくするシステムの開発
3. 相談員のための診療ガイドライン・データベースの作成と活用促進に向けた検討

【SG2 中山小班で実施する検討内容】

- 患者さんに正しい情報を提供するため、自由診療等で行われている保険適応外のがん免疫療法に関するシステムティックレビューを行う。
- 有効性・安全性に関する現時点のエビデンスを明確化し、患者さん・ご家族が、がん免疫療法を判断する際の手がかりとなることを目指す。

【日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドラインとの共同研究についてのご依頼事項】

- 現在、進められている日本臨床腫瘍学会・がん免疫療法ガイドラインの改訂作業と連携させて頂く予定である（一部作成をお手伝いさせていただく）。
- 本研究班で担当させていただく項目候補は、保険適用外の「がんワクチン療法」と「エフェクターT細胞療法」を想定しているが、詳細については、がん免疫療法ガイドライン委員会との協議に基づいて決定させていただく。

以上

分担研究者 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 医長 下井 辰徳 （日本臨床腫瘍学会）