

ORIGINAL ARTICLE

本邦における肺癌臨床研究の論文化の現況

越智宣昭¹・本多宣裕¹・山根弘路¹・梅村茂樹²・
堀田勝幸³・谷本光音³・木浦勝行³・瀧川奈義夫¹

Publication of Lung Cancer Clinical Trials in Japan

Nobuaki Ochi¹; Yoshihiro Honda¹; Hiromichi Yamane¹; Shigeki Umemura²;
Katsuyuki Hotta³; Mitsune Tanimoto³; Katsuyuki Kiura³; Nagio Takigawa¹

¹Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Japan; ²Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan; ³Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The University Hospital Medical Information Network (UMIN)-Clinical Trials Registry (CTR) is a unique web-based registry of clinical trials in Japan. Clinical trials must be registered to a public database when submitting to medical journals. We evaluated the current status of the publication of Japanese lung cancer clinical trials using the UMIN-CTR. **Methods.** We searched for trials that had been registered to the UMIN-CTR before October 2005 to identify publications associated with the trial results in the UMIN-CTR database. Forty-eight trials concerning lung cancer treatment were found. A final search for publications was performed using the PubMed and UMIN-CTR databases on December 2014. **Results.** Thirty-one (64.6%) trials were published. Among them, 16 showed positive results concerning primary endpoints and 15 had negative ones. There was no significant difference in publication rates according to the number of participants (≥ 100 and < 100). The studies in which a planned final analysis date in the UMIN-CTR was described by an investigator were significantly more frequently published than those without this description (84.2% vs 51.4%, $p=0.021$). **Conclusion.** Approximately two-thirds of trials including negative trials have been published. The UMIN-CTR serves a function as the Japanese clinical trial registry.

(JLCC. 2015;55:1070-1074)

KEY WORDS — Lung cancer, Clinical trial, Registration

Reprints: Nagio Takigawa, Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan.

Received August 26, 2015; accepted October 31, 2015.

要旨 — **目的.** UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) は、臨床試験の公的なデータベースのひとつであり、論文投稿時には登録されていることが要求されている。UMIN-CTR を用いて、本邦の肺癌臨床試験における論文化の現況を検討する。**方法.** 2005 年 10 月までに UMIN-CTR に登録された原発性肺癌の治療に関する 48 の試験について、2014 年 12 月での論文化の有無を、その登録情報および PubMed にて検索した。**結果.** 試験結果の論文化は全体で 31 試験 (64.6%) であり、そのうち “positive study” は 16 試験、“negative study” は 15 試験

であった。設定症例数 100 例以上とそれ未満の研究の論文化割合は 66.7% (10/15) と 63.6% (21/33) で、差は認められなかった。UMIN-CTR への登録時点で解析終了予定日が入力済の試験では、論文化された割合が有意に高かった (84.2% vs 51.4%, $p=0.021$)。 **結論.** “negative study” も含め約 2/3 が論文化されており、UMIN-CTR は臨床試験登録システムとしてその機能を果たしていると考えられる。

索引用語 — 肺癌, 臨床試験, 登録

¹川崎医科大学総合内科学 4; ²国立がん研究センター東病院呼吸器内科; ³岡山大学血液・腫瘍・呼吸器内科。
別刷請求先: 瀧川奈義夫, 川崎医科大学総合内科学 4, 〒700-

8505 岡山県岡山市北区中山下 2-1-80.

受付日: 2015 年 8 月 26 日, 採択日: 2015 年 10 月 31 日.

緒言

臨床試験登録システム (ClinicalTrials.gov) は、National Institutes of Health (NIH) の管理する Web ベースの臨床試験の国際的データベースであり、2000 年 2 月に開設・設立された。^{1,2} International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) は、加盟雑誌に臨床試験に関する論文を投稿する場合、あらかじめ公的データベースへの登録を求めている。³ ICMJE に公認されている公的データベースには、ClinicalTrials.gov、Australian New Zealand Clinical Trials Registry、International Standard Randomised Controlled Trial Number、European Clinical Trials Database、および Het Nederlands Trial Register がある。米国では Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 により法的にも臨床試験の公的データベースへの登録が義務づけられ、登録された情報の定期的な更新、結果の速やかな公表が求められている。登録を怠った場合や虚偽の内容の登録などの違反をすると、10,000 US ドル以下の罰金が科せられ、また 30 日以内にその違反が修正されない場合は 1 日につき 10,000 US ドルの罰金が追加で科せられる。NIH からの資金援助を得ている試験責任者には、資金の差し留めや返還が科せられるなど厳しい規定が設けられている。また同時に、試験終了後原則 12 ヶ月以内に結果の基本情報が公表されるよう定めている。⁴

本邦ではこのような公的な臨床試験登録データベースが存在せず、各施設および各臨床試験グループで実施されている臨床試験の全体像や個々の試験の詳細を把握することが難しい時代があったが、上記のような流れを受け、University Hospital Medical Information Network (UMIN) が管理する臨床試験登録システム (Clinical Trials Registry : CTR) が 2005 年 6 月 1 日より本稼働した。また、UMIN-CTR は 2006 年 1 月に ICMJE の “acceptable registry” と認められた。さらに ICMJE 加盟雑誌と British Medical Journal については、当時すでに実施中の試験についても、2005 年 9 月 13 日までに登録することが要求されていた。³ 現在では UMIN-CTR には、6,000 を越える癌に関する臨床試験が登録されている。登録する際には最終解析予定終了日を記入し、定期的な情報の更新と最終的な試験結果の公開状況 (publication of results) を記載する必要がある。一般に有意差が示されたいわゆる positive な結果の臨床試験が最終的に公表されやすい傾向が危惧されており、メタアナリシスにおける publication bias として治療効果の過大評価につながる可能性が指摘されている。^{1,5}

我々は 2006 年の第 4 回日本臨床腫瘍学会総会において、2005 年 10 月までに UMIN-CTR に登録された原発性

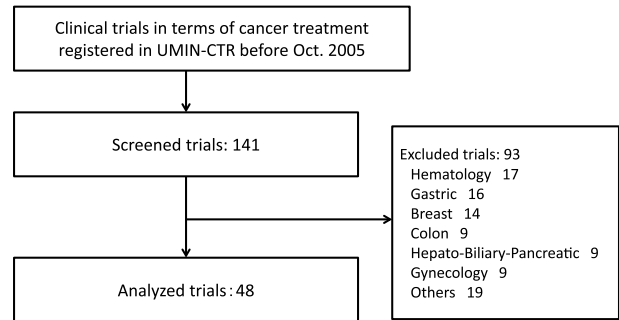


Figure 1. Study flow diagram.

肺癌に関する臨床研究の特徴を報告したが、⁶ 今回はそれらの試験結果の論文化割合について検討を行った。

方法

2005 年 10 月までに UMIN-CTR へ登録された癌に関する臨床研究を抽出し、その中から原発性肺癌の治療に関する臨床研究を選別した。それらのプロトコルから、実施責任組織、対象組織型・病期、試験 phase、設定症例数、治療セッティング (初回治療、再発治療など)、レジメンなどの付帯情報を抽出し、その特徴を検討した。次に、それら対象試験のうち、2014 年 12 月末時点での結果公表の有無について UMIN-CTR 登録情報および PubMed で検索し、主な試験結果が論文発表されているものを公表ありと定義した。各々の臨床試験の結果については、公表された論文からそれぞれの試験で設定された primary endpoint を満たした試験を “positive study”、満たせなかった試験を “negative study” と判断した。

結果

対象となった臨床試験は 141 試験あり、そのうち肺癌を対象とした臨床試験は 48 試験であった (Figure 1)。実施責任組織別の割合は、西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (West Japan Thoracic Oncology Group : WJTOG、現在の西日本がん研究機構 : WJOG) が最多で、19 プロトコル (39.6%) を占めていた。次いで、岡山肺癌治療研究会 (Okayama Lung Cancer Study Group : OLCSG)、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) がそれぞれ 18.8%、14.6% と続いた。Table 1 に解析対象 48 試験の特徴を示す。肺癌の組織別には非小細胞肺癌を対象とした試験が 75% を占め、進行・再発症例を対象とした試験が多くみられた (69.4%)。試験 phase としては phase II と phase III が全体の 8 割以上を占めており、治療内容としては化学放射線療法と多剤併用化学療法が多数を占め、それぞれ 47.9% と 22.9%

Table 1. Characteristics of the Trials

Variables	Percentage, % (n)
Histology	
Non-small cell lung cancer	75.0% (36)
Small cell lung cancer	25.0% (12)
Trial phase	
Phase I	6.3% (3)
Phase I/II	10.4% (5)
Phase II	47.9% (23)
Phase III	35.4% (17)
Number of participants	
≥100	31.3% (15)
<100	68.8% (33)
Treatment line	
1 st	72.9% (35)
2 nd or more	25.0% (12)
Any	2.1% (1)
Treatment modality	
Single agent chemotherapy*	25.0% (12)
Combination chemotherapy*	47.9% (23)
Chemoradiotherapy	22.9% (11)
Others	4.2% (2)
Funding source	
Public funded	14.6% (7)
Self-funded	85.4% (41)

*Chemotherapy includes molecular-targeted therapy.

であった。また、当時本邦で世界に先駆けて承認された gefitinib を用いた臨床試験も 16.7% と比較的多くみられた。試験の症例設定数としては、100 症例未満の小規模な試験が 68.8% を占めていた。

対象とした 48 試験中論文化されていた試験は 31 試験あり、全体の 64.6% であった。データベースへの登録から 10 年以上経過しているものの、まだ予定観察期間最終月を終えていないものが 2 試験あった。“negative study” は論文化されたもののうち 48.4% (15 試験) を占めていたが、study の結論が UMIN-CTR 登録情報および PubMed での検索でも非公表のものがあり、実際の “negative study” の中で論文化されていない割合は不明であった。また、出資元が公的資金である試験の論文化率は 85.7% と高く、「自己調達」資金による試験の論文化率は 61.0% であった。論文化されたものの中で “positive study” を資金元別に検討したが、自己調達の試験では 48.0%、公的資金の試験では 66.7% であり、両者に統計学的な差は認められなかった (p=0.654, Fisher’s exact test, Figure 2)。

目標登録症例数 100 症例をカットオフとして論文化割合を検討したところ、100 症例以上と 100 症例未満の試験でそれぞれ 66.7% (10/15) と 63.6% (21/33) で、差は

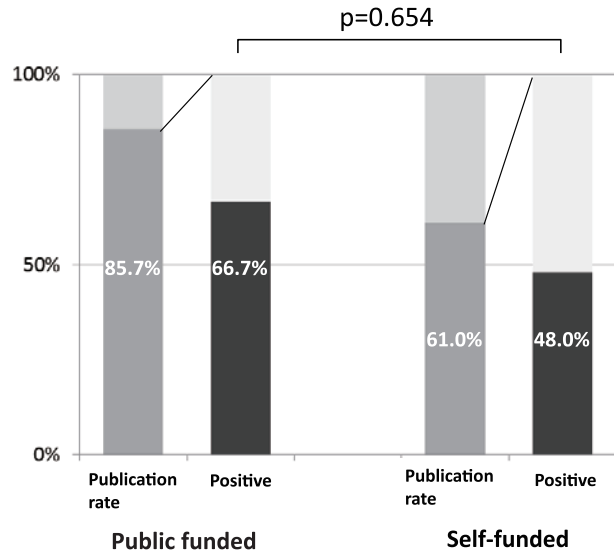


Figure 2. The percentage of published and positive trials assessed by funding source.

Table 2. Publication Rate Stratified by Variables

Variables	Publication rate (%)	p-value
Number of participants		
≥100	66.7% (10/15)	0.839
<100	63.6% (21/33)	
Trial phase		
Phase I	33.3% (1/3)	0.085
Phase I/II	100% (5/5)	
Phase II	52.2% (12/23)	
Phase III	76.5% (13/17)	
Final analysis date registered		
Yes	84.2%	0.021
No	51.4%	

認められなかった (Table 2) (p=0.839, χ^2 二乗検定)。試験 phase 毎の検討では、phase I, phase I/II, phase II, phase III はそれぞれ 3, 5, 23, 17 試験であった。それぞれの論文化率は、33.3% (1/3), 100% (5/5), 52.2% (12/23), 76.5% (13/17) であり、有意差は認められなかった (p=0.085, χ^2 二乗検定)。同様に phase III とそれ以外の比較でも差は認められなかった (p=0.202)。

次に、UMIN-CTR へのデータ登録時点での最終解析予定終了日入力欄への記載については、記載ありの試験は有意に論文化割合が高かった (84.2% vs 51.4%, p=0.021, χ^2 二乗検定)。期間中における累積論文化割合の検討では、最初の症例組み入れ時点から論文化までの期間中央値は 106 ヶ月 (95% 信頼区間: 80~139) であった (Figure 3A)。最終解析終了日の登録の有無により 2 群に分けた解析では、解析予定終了日の登録がある試験群では

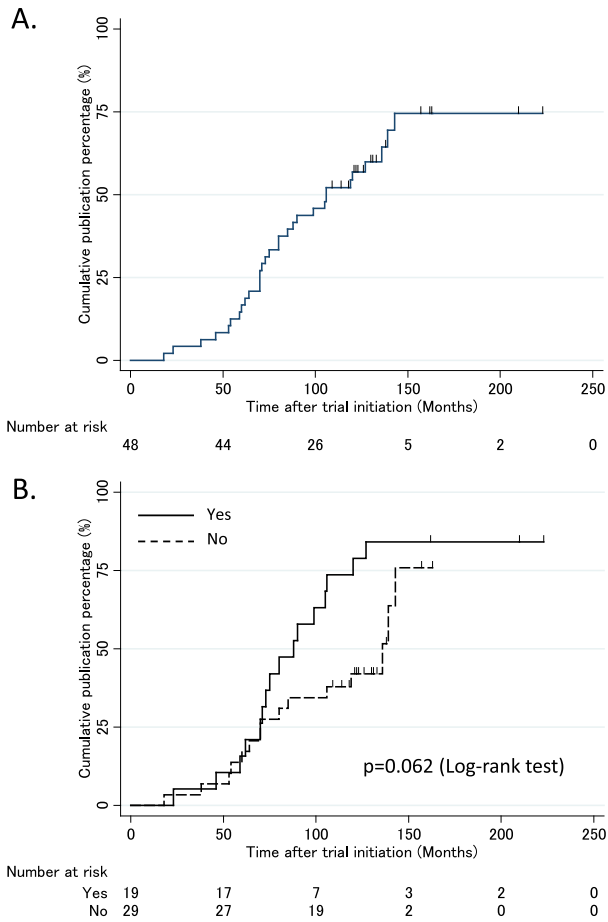


Figure 3. Cumulative publication rate. (A) The overall cumulative publication rate and (B) the cumulative publication rate stratified by the registration of the final analysis date in the UMIN-CTR.

論文化までの期間中央値が短い傾向にあった (Figure 3B) (88ヶ月 vs 136ヶ月, $p=0.062$, Log-rank 検定).

考察

対象とした48の臨床試験の論文化割合は64.6%であり、そのうち“negative study”が48.4%含まれていた。設定症例数別、試験 phase 別の検討では論文化割合に有意な差は認められなかったが、UMIN-CTR への解析予定終了日の入力がある試験群で論文化割合が有意に高く、論文化までの期間も短い傾向があった。

海外の報告では、ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験のうち、論文化割合は61~71%であり、⁷⁻⁹ 今回の検討と同等であった。また、設定症例数500以上の大規模臨床試験では、結果が公表されている試験は71%と報告されている。⁹ 試験の資金を企業、NIH/United States (US)、その他の占める比率は、一部重複する試験もある

が、それぞれ80%、11%、18%であった。結果の非公表割合は、NIH/US 資金による試験ではそれ以外と比べ有意に少なく (17% vs 31%, $p=0.025$)、企業出資のある試験では企業出資のない試験と比べ有意に多かった (32% vs 18%, $p=0.003$)。Vawdrey らによれば、論文化されたもののうち、74%が“positive”な結果であり、21%が中立的な結果、4%が“negative”な結果であった。¹ このような傾向は publication bias につながる可能性があり、メタアナリシスが施行された場合に、その結果の解釈には注意が必要である。^{5,9-12} たとえば、統計学的有意差を示した試験とそうでない試験の論文化に関する相対リスクはオッズ比で2.32 (95% 信頼区間: 1.25~4.28) であったと報告されている。¹⁰ そのため、論文化されたデータのみを対象としたメタアナリシスの結果への警鐘がなされている。¹⁰ ヘルシンキ宣言において、人間を対象とするすべての研究は事前に公的なデータベースへ登録され、“negative”な結果であっても“positive”な結果と同様に公表されるべきであり、研究者は結果の公表に関して倫理的・道義的な責任を果たすべきとされている。¹³ 今回検討した試験では、出資元が公的資金であるものは7試験であったが、その論文化率は85.7%と高かった。残りの41試験では資金は「自己調達」とされ、論文化率は61.0% (25/41 試験) であった。Bourgeois らによると企業出資の試験のうち結果が公表されたものの85.4%が“positive”な結果であり、公的資金による試験と比べ有意に高かったと報告されており、企業出資の試験の場合は一般に“negative”な結果は公表されにくい現状があるものと考えられる。⁸ 今回の検討では明確に企業出資とされている試験がなかったが、過去に自己調達とされた試験には実質的に企業出資であった可能性もある。そのため、論文化されたものの中で“positive study”を資金元別に検討したが、試験数が少ないこともありそれらに統計学的な差は認められなかった (Figure 2)。

今回の結果の解釈についていくつか注意を要する。第一に、対象が48試験と少数例の解析であったことである。これは、2005年に集積した試験⁶を追跡し、10年経過後には論文化されていると予測したためである。第二に、phase I から phase III までの小規模な試験が多く、その試験 phase 間での論文化割合に差は認められなかったものの、これらを一括して解析したことである。現在は多数の試験が登録されており、今後は選択した対象で検討できると考えられる。第三に、最終解析予定終了日入力欄への記載ありの試験は、論文化割合が高く論文化までの期間も短い傾向があったという点の解釈である。データベースへの登録が漏れなく行われている臨床試験グループは、試験開始から最終解析および論文化までのロードマップも整然と行われている可能性が考えられ

た。

“negative study”も含め約2/3が論文化されていたという点において、UMIN-CTRはその機能を果たしていると考えられた。逆に、組み入れ開始から10年以上が経過し試験が終了しているにもかかわらず論文公表されていなかったものが約1/3を占めていた点は問題である。現状では登録試験の結果公表に関する強制力や罰則規定はないため、それぞれの登録グループの判断に委ねられている。多くの臨床試験が施行される中、参加いただいた多くの患者さんのためにも真摯な対応が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：梅村茂樹 [委受託研究 (治験等)] MSD (株), 堀田勝幸 [寄付金] 日本イーライリリー (株), 中外製薬 (株), MSD (株), 谷本光音 [寄付金] 中外製薬 (株), 木浦勝行 [講演料など] 中外製薬 (株), ファイザー (株), 日本イーライリリー (株), 大鵬薬品工業 (株) [委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株), アストラゼネカ (株), 日本イーライリリー (株), アステラス製薬 (株), 瀧川奈義夫 [講演料など] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株), [委受託研究 (治験等)] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)

REFERENCES

1. Vawdrey DK, Hripcsak G. Publication bias in clinical trials of electronic health records. *J Biomed Inform.* 2013;46:139-141.
2. ClinicalTrials.gov [Available at] <https://clinicaltrials.gov/>
3. 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;292:1363-1364.
4. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: Public law no. 110-85 § 113. 2007.
5. Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:4.
6. 梅村茂樹, 瀧川奈義夫, 堀田勝幸, 藤原義朗, 佐藤 賢, 細川 忍, 他. 肺癌治療における臨床研究の現況 (ポスター発表 P-094). 第4回日本臨床腫瘍学会総会. 2006.
7. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med.* 2009;6:e1000144.
8. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med.* 2010;153:158-166.
9. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ.* 2013;347:f6104.
10. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991;337:867-872.
11. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One.* 2008;3:e3081.
12. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ.* 2012;344:d7292.
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 59th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.