

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌診療ガイドライン 2020 年改訂版
—課題と将来—

滝口裕一¹・瀬戸貴司²・野崎 要³・長谷川一男⁴・
森田智視⁵・守田 亮⁶・二宮貴一郎⁷・樋田豊明⁸

The 2020 Edition of the Clinical Guidelines for Lung Cancer:
Challenges and Future Perspectives

Yuichi Takiguchi¹; Takashi Seto²; Kaname Nosaki³; Kazuo Hasegawa⁴;
Satoshi Morita⁵; Ryo Morita⁶; Kiichiro Ninomiya⁷; Toyoaki Hida⁸

¹Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Japan; ³Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan; ⁴NPO Lung Cancer Patients Network One Step, Japan; ⁵Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan; ⁶Department of Respiratory Medicine, Akita Kousei Medical Center, Japan; ⁷Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan; ⁸Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To improve the clinical guidelines for lung cancer. **Methods.** By focusing on the discussion topics at a symposium held in the annual meeting of the Japan Lung Cancer Society 2020 and the results of two independent external evaluations of the guidelines, the history, advantages and limitations of the guidelines were reviewed with respect to problems to be solved. **Results.** The guidelines were established in 2003 and have been updated annually since 2011. Their contemporary and scientific validity are highly evaluated by external evaluations, whereas the constitutive framework has found to be lacking in many aspects. Rapid advancement in molecular target therapy and therapy with immune checkpoint inhibitors has forced changes in the methodology of clinical trials and in statistical interpretation, resulting in multiple recommendations for a certain specific disease condition. It is important to address the wide diversity of values used for the evaluation of therapeutic outcomes. **Conclusion.** Problems include heterogeneity in clinical trials, the methodology of interpretation and individual values. Although various medical staff, biostatisticians and patients were already involved in the process of preparing the guidelines, much wider discussion among various stakeholders should be undertaken to solve these problems and improvements that reflect external evaluation should be implemented.

(JLCC. 2021;61:163-170)

KEY WORDS — Lung cancer, Clinical guideline, GRADE system, External evaluation, Biostatistics

Corresponding author: Yuichi Takiguchi.

要旨 — **目的.** 肺癌診療ガイドラインをより発展させること. **方法.** 2020 年本学会学術集会で開催されたシンポジウムでの議論を中心に, 外部評価結果なども参照しながら本ガイドラインのこれまでの経緯, 長所, 短所を明らかにし, 今後の課題と解決策を検討する. **結果.** 2003 年に初めて作成され 2011 年以降は毎年改訂されている

本ガイドラインは, 新規性・迅速性に定評がある. 外部評価でも科学的妥当性に高い評価を得ているが, 外形的な表記の欠落も多く改善が必要である. 分子標的治療, 免疫チェックポイント阻害薬の進歩により臨床試験のあり方, 解釈方法に大きな変化があり, 同一条件の患者に複数の推奨も行われるようになった. 治療法評価の多様

¹千葉大学大学院医学研究院臨床腫瘍学; ²国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科; ³国立がん研究センター東病院呼吸器内科; ⁴NPO 法人肺がん患者の会ワンステップ; ⁵京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学; ⁶秋田厚生医療センター呼吸器内

科; ⁷岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学; ⁸愛知県がんセンター呼吸器内科.

論文責任者: 滝口裕一.

化への対応も重要である。結論、課題には臨床試験の多様化、それを解釈する統計学的手法の進歩、異なる立場の価値観の多様性などが含まれる。本ガイドライン作成には広範な医療スタッフ、生物統計学者、患者が関わっているが、さらなる発展には外部評価結果を反映するこ

と、これら多くの立場の stakeholder を交えた議論を広げることが必要である。

索引用語—— 肺癌，診療ガイドライン，GRADE システム，外部評価，生物統計学

はじめに

日本肺癌学会による「肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍を含む」は毎年改訂され、日本肺癌学会のホームページに公表されると同時に2年毎に冊子版が発刊されている。それぞれの疾患の診断、手術療法、放射線療法、薬物療法、集学的治療、緩和治療などのエビデンスを評価し、診療上の推奨を行っている。解説には重要論文を網羅し、信頼性を確保すると同時に利便性が高い。緻密で詳細な科学的記載には高い評価が与えられている一方、同じ対象に複数の治療が推奨された場合にどの治療をより推奨するかを決定することの難しさや、臨床試験におけるサブセット解析結果のエビデンスの採用方針などに課題を持っている。利用者や受益者を誰に設定するかといった診療ガイドラインの作成理念を明確化することにより、こうした課題の解決方法も異なってくる可能性がある。こうした背景のもと、2020年11月14日、第61回日本肺癌学会学術集会(会長：木浦勝行、開催地：岡山)において「肺癌診療ガイドライン(薬物)：過去10年の軌跡とこれからの未来」と題するシンポジウムが開催され、本ガイドラインのこれまでの経緯、利用状況、問題点、今後の改善点などについて議論された。¹ 本稿ではこのシンポジウムにおける議論を中心に、本ガイドラインの特徴と特に2020年改訂版の主な改訂点を明らかにすると同時に、現在そして今後の課題を明らかにし、課題解決の方策について考察することにより、本ガイドラインの今後の改善に資することを目的とする。


初版から最新版までの経緯

日本肺癌学会による本ガイドラインは2003年に厚生科学研究費の助成を受けて作成され、初版が出版された。2005年の改訂第2版以降は外部資金を受け入れることなくすべての費用を日本肺癌学会が負担し、独立性を保証している。2011年以降は迅速な対応を可能とするため毎年改訂版をWEB上で公開してきたが、2014年には冊子版も発行し、以後、毎年改訂に際し毎年のWEB公開と2年毎の冊子出版をする方針とした。2016年版からは悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン、胸腺腫瘍診療ガイド

ラインを加えた。分子標的治療の急速な発展と免疫チェックポイント阻害薬の臨床導入という進行非小細胞肺癌に対する薬物療法の劇的変化に対応すべく、2017年にはIV期非小細胞肺癌の薬物療法のみの方針を急遽発刊した。標準的手法である Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) システム²が内外の多くの診療ガイドラインの主流になりつつある現状を踏まえて、2018年には初めて多くの領域でGRADEシステムを取り入れた。2019年WEB版改訂では緩和ケアに関するCQを新規に作成した。2021年5月現在の最新版は2020年版であり、冊子版として出版されていると同時に日本肺癌学会ホームページに公表されている。日本肺癌学会ガイドライン作成関連委員会での徹底的な議論と無記名投票により推奨が決定され、投票結果を含めた推奨内容が公表されるが、作成メンバーとして2014年より生物統計学者が、2016年より患者、薬剤師、看護師、放射線技師、細胞検査士などが参加し、臨床試験データの解釈を再検討することによるエビデンスの正確性の担保、立場を超えた普遍的価値観を反映することに大きく貢献している。³

GRADE システムの特徴と本ガイドラインへの応用

GRADE システムは、システマティックレビューや診療ガイドラインの作成などにあたって、エビデンスの確実性と推奨の強さをグレーディングすることを目的とし、2000年に設立されたGRADE Working Groupが開発したシステムであり、^{4,5} 2003年に初めて発表されて以降、内外の多くの機関、多くの診療ガイドラインで採用されている国際標準である。エビデンス総体の確実性を「高(強)」、「中」、「低(弱)」、「非常に低(弱)」の4段階に分類する。また推奨の強さを「強い」、「弱い(条件付きで推奨)」の2つに分類する。推奨には行う方向と行わない方向の2つがあるので、ここで「行うよう強く推奨」、「行うよう弱く推奨」、「行わないよう弱く推奨」、「行わないよう強く推奨」の4つの推奨ができることになる。本ガイドラインでは2018年版より大半の領域でGRADEシステムを採用した。しかし「行う・行わない」の二元論では決定困難なCQもあるため、「推奨度判定不能」を加えた5段階の推奨を行うこととした(Figure



| Strength of recommendation | Strong | Weak | * | Weak | Strong |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Symbol for the strength | 1 | 2 | * | 2 | 1 |
| Description | Recommend to do <subject> | Propose to do <subject> | No evidence exists* | Propose not to perform <subject> | Recommend not to perform <subject> |

Figure 1. The strength and directions of recommendations used in the “Guidelines for Diagnosis and Treatment of the Lung Cancer/Malignant Pleural Mesothelioma/Thymic Tumors 2020” based on the GRADE system. The columns indicated by (*) are the ones that have been modified and added for these specific guidelines.

1).³ いずれの推奨にするかは、ガイドライン委員会の担当小委員会にて徹底的な討議の上で無記名の投票を行い、その結果は本ガイドラインに記載される。さらに推奨のそれぞれに対し、推奨の強さが付されることになる。一方、GRADEの限界として、必ずしもGRADEシステムが適応できないものがあることも指摘されている。^{6,7} 2018年版でGRADEを採用しなかったCQが若干残っている。委員会で議論の上、以前のスタイルを2020年版まで踏襲した結果であるが、今後はすべてにおいてGRADEを採用する計画である。

2019年版から2020年版への主な変更点

2019年版から2020年版への改訂点は多岐にわたるが、特に新たな記載が行われたものを挙げる。全体に関わるものとしてMSI検査（肺癌の検査の項目）と、陽性であった場合の治療法（小細胞肺癌の項目）が追加されたほか、進行非小細胞肺癌においては、MET遺伝子エクソン14スキッピング検査、NTRK融合遺伝子検査とそれぞれの陽性例に対する治療が追加された。EGFR遺伝子変異陽性例初回治療におけるエルロチニブ+ラムシルマブ、ALK融合遺伝子陽性例に対するブリゲチニブ、ROS1融合遺伝子陽性例に対するエヌトレクチニブ、ドライバー遺伝子変異陰性例初回治療におけるニボルマブ+イピリムマブの記載が追加された。小細胞肺癌においては、進展型初回治療においてデュルバルマブ併用レジメンが追加された。悪性胸膜中皮腫では、画像所見において胸水貯留と胸膜肥厚が認められたら中皮腫を鑑別に挙げるのが推奨され、BAP1 lossあるいはMTAP lossの診断アッセイが新たに追加された。胸腺腫瘍においては、胸腺腫の二次治療としての薬物療法を新たに行うよう提案されることとなった。

「本ガイドラインについて」と題する前書きでは、エビ

デンスの収集・評価方法、作成・改訂のタイミングと方法、外部評価について、作成の独立性と作成委員個々のCOIなどが新たに詳細に述べられるよう変更され、特に日本肺癌学会の外部に対する透明性を高めることを目的とした大幅な改訂を行った。

本ガイドラインの評価

診療ガイドラインの評価方法にはさまざまな方法が考えられるが、本ガイドラインでは外部評価を受けること、記載内容の一部を論文として海外学術雑誌に投稿し科学的な側面について客観的評価を受けることを行ってきた。さらに2020年には、2019年版を対象とした新たな試みとして日本肺癌学会正会員を対象としてアンケート調査を行った。

1) 外部評価

本ガイドラインは日本医療機能評価機構（MINDS）⁸ から2014年版と2018年版の、日本癌治療学会⁹のがん診療ガイドライン評価委員会から2016年版と2018年版の外部評価を受けた。評価方法はいずれも診療ガイドライン評価の国際標準であるAGREE IIで行われた。概略をTable 1に示す。各項目、総合評価とも7点満点（最低点は1）であることを考えると、決して満足できる成績ではない。特に日本癌治療学会による評価は、同組織が外部評価を行った診療ガイドラインの平均点と併記されているため相対的評価が可能である。総じて「作成の厳密さ（rigour of development）」と「提示の明確さ（clarity of presentation）」に対する評価は比較的高いが、他のdomainの評価が低いために総合評価も低くなっている。特に外部評価を受けての改善が明らかでない点は反省する必要がある。AGREE IIによる評価では、エビデンス採用方法、委員会での討議内容がどんなに優れていてもそれを診療ガイドライン作成委員のみが知っているだけでは

Table 1. Summary of the External Evaluations of the Guidelines

| Domain | Estimator Version of the guideline Sub-Item | MINDS* ¹ | | JSCO* ² | |
|------------------------------|--|---------------------|------|--------------------------------------|----------------|
| | | 2014 | 2018 | 2016 | 2018 |
| | | Score* ³ | | Score* ⁴ , * ⁵ | |
| 1. Scope and purpose | | 72% | 63% | | |
| | 1 The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described. | | | 4 (5.8) | 6 (5.9) |
| | 2 The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described. | | | 1 (5.9) | 5 (5.7) |
| | 3 The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described. | | | 4 (5.5) | 6 (5.5) |
| 2. Stakeholder involvement | | 47% | 69% | | |
| | 4 The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups. | | | 5 (4.7) | 4 (4.8) |
| | 5 The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought. | | | 3 (4.3) | 6 (4.4) |
| | 6 The target users of the guideline are clearly defined. | | | 4 (5.7) | 6 (5.8) |
| 3. Rigour of development | | 65% | 56% | | |
| | 7 Systematic methods were used to search for evidence. | | | 7 (4.9) | 5 (5.1) |
| | 8 The criteria for selecting the evidence are clearly described. | | | 7 (4.5) | 7 (4.4) |
| | 9 The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described. | | | 6 (4.8) | 7 (4.7) |
| | 10 The methods for formulating the recommendations are clearly described. | | | 4 (5.2) | 7 (5.1) |
| | 11 The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations. | | | 5 (5.4) | 6 (5.4) |
| | 12 There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence. | | | 5 (5.2) | 6 (5.2) |
| | 13 The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication. | | | 1 (5.1) | 4 (4.9) |
| | 14 A procedure for updating the guideline is provided. | | | 4 (5.0) | 1 (5.0) |
| 4. Clarity of presentation | | 76% | 79% | | |
| | 15 The recommendations are specific and unambiguous. | | | 6 (6.0) | 6 (5.9) |
| | 16 The different options for management of the condition or health issue are clearly presented. | | | 6 (5.9) | 6 (5.9) |
| | 17 Key recommendations are easily identifiable. | | | 5 (6.0) | 6 (5.9) |
| 5. Applicability | | 64% | 35% | | |
| | 18 The guideline describes facilitators and barriers to its application. | | | 4 (4.7) | 4 (4.7) |
| | 19 The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice. | | | 6 (5.1) | 6 (5.1) |
| | 20 The potential resource implications of applying the recommendations have been considered. | | | 4 (4.2) | 5 (4.3) |
| | 21 The guideline presents monitoring and/or auditing criteria. | | | 4 (3.9) | 4 (4.0) |
| 6. Editorial independence | | 65% | 52% | | |
| | 22 The views of the funding body have not influenced the content of the guideline. | | | 5 (4.9) | 6 (5.0) |
| | 23 Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed. | | | 6 (5.2) | 6 (5.3) |
| Overall guideline assessment | | 75% | 63% | | |
| | 1 Rate the overall quality of this guideline. | | | 5 (5.2) | 5 (5.2) |
| | 2 I would recommend this guideline for use. | | | * ⁶ | * ⁶ |

*¹: The Japan Council for Quality Health Care. *²: The Japan Society of Clinical Oncology. *³: Average score (%) of sub-items in each domain. *⁴: Score from 7 (strongly agree with) to 1 (strongly disagree with). *⁵: Number in parentheses indicates the average score for each sub-item of all guidelines that the JSCO evaluated. *⁶: Yes with modification.

その結果としての記載内容（推奨と解説文）に対して高評価は与えられず、記載内容（推奨と解説文）に加えてこれに至るまでのエビデンス採用方法、討議方法、討議内容を記載内容（推奨と解説文）に反映する方法などの、基準、手続きがガイドラインに項目立てて明記されている必要がある。上述した通り、2020年版においてはこの部分を大幅に改善する努力を行った。2020年版に対する

外部評価の結果を参考に、さらに不足分を次回改訂版に反映させ、透明性を高めた上で内容の科学的妥当性を世に問う必要がある。

2) 論文発表

本ガイドラインの一部は英文総説論文として国際誌に発表されている。^{10,11} 国際誌に論文発表することにより本ガイドラインの国際的認知を促す役割がある。さらに

Table 2. Main Items of the Questionnaire Sent to Fellow Members of the Japan Lung Cancer Society

| Question number* | Questions with pull-down choices in parentheses |
|------------------|--|
| Q5 | Do you consult the guideline for your daily practice? <yes, sort of yes, sort of no, no> |
| Q6 | What do you know about the GRADE approach? <its existence and contents, its existence only, none> |
| Q7 | What do you think is the advantage of the guideline 2019? <clear presentation with algorithm tree, clear description for recommendation, detailed description, the disclosure of the voting results, others, nothing> |
| Q8 | What do you think is the limitation of the guideline 2019? <multiple recommendations for a single CQ, multiple options for a single situation among different CQs, no clear definition presented as to adopting evidence, inappropriate application of the GRADE system, too much description, others, nothing> |
| Q9 | Which do you think fit best as uses of the guideline among the following who are responsible for respiratory medicine? <specialist for lung cancer, respiratory medicine specialist rather than lung cancer, young or under trained, others> |
| Q10 | Which do you think is the most important factor for determining recommendations? <overall survival time, progression free survival time, overall response rate, toxicity, quality of life, cost-benefit balance> |
| Q11 | Which do you mostly use the guideline with? <mostly with printed book, more with printed book, equally between printed book and web version, more with web version, mostly with web version> |
| Q12 | Which do you think is the one most need to be improved in the guideline? <time consuming to reach a required CQ, difficult to view in a smart phone/tablet, nothing, others> |
| Q13 | Are you satisfied with the current guideline 2019? <yes, sort of yes, sort of no, no> |

*: Q1 to Q4 were for fundamental questions regarding the profession or institutions of the responders.

多くの場合、投稿に際して日本人以外のレビュアーによる審査を受けるため、海外のみで行われた臨床試験結果の検討が抜けていることを指摘されるなど、次回改訂に向けて貴重な経験となっている。¹²

3) 日本肺癌学会会員向けアンケート調査

利用者の意見を調査することは重要な評価方法の1つである。2020年、日本肺癌学会にて正会員に対するアンケートを行った。対象は2019年版の薬物療法に関する記載である。質問内容をTable 2に示す。540の有効回答が得られ、多様な意見が得られた。本アンケート結果については公式の発表が計画されており、これを踏まえて今後の改善につなげることが重要である。¹³

課題

診療ガイドライン一般に通底する課題と、本ガイドラインに特異的な課題があり、その一部を議論してみたい。

1) 診療ガイドラインと実臨床との間の普遍的な問題

診療ガイドラインは臨床試験によるエビデンスを基本骨格として作成される。一方、実臨床では、年齢、PS、合併症、患者価値観など多くの因子で細分化されるサブ集団としての個別患者への応用が求められる。ガイドラインを利用する臨床医の能力が問われると同時に、応用しやすいガイドラインであることが求められる。一方、

臨床試験のサブセット解析結果や、network meta-analysis¹⁴など異なる臨床試験同士の比較をどう扱うかは極めて難しい問題である。踏み込めば個別患者への対応がしやすくなる一方、踏み込みすぎればエビデンスの確からしさを犠牲にする。なお、network meta-analysisの評価をGRADEシステムで対応させるにあたっては応用が必要とされる。^{15,16}

「実臨床においては診療ガイドラインが適応されるのは何%である」といった表現をしばしば耳にするが、違和感を持つ。診療ガイドラインは臨床試験の適格基準で定義される特定の条件におけるデータに基づきエビデンスを提示するものである。一方、臨床医学は個別の条件を有する個々の患者に教科書や診療ガイドラインの記載内容を断片的に当てはめていく作業ではない。

2) 「迅速」、「最新」への期待

文献検索する際の検索期限、論文が未発表で学会報告の情報のみが得られる臨床試験の扱い、保険未承認薬を含む治療法の扱いについては、ガイドライン作成委員会内で一定の基準はあるものの、その厳格な適応は極めて困難であり、これまでも例外的措置がとられてきた。新規治療が患者にとって極めて有益性が高い場合、あるいはこれまで行われていた可能性のある治療が患者にとって不利益をもたらすことが判明した場合など、掲載を次

回改訂に延ばすことが臨床上の不利益になると判断される場合であり、実例としては、それまで行うよう推奨されていた進展型小細胞肺癌初回治療奏効例に対する予防的全脳照射を行わない推奨への変更は学会発表¹⁷データのみで行われ(2014年版)、後に論文としても詳細なデータが発表された。¹⁸ この事例は研究実施者がガイドライン委員会に在籍していたため学会発表データ以上の情報があり、その後の論文データによって妥当性が確認された。また保険未償還治療が推奨された実例もあるが(2016年版での ROS1 遺伝子転座陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するクリゾチニブ、および PD-L1 陽性細胞 $\geq 50\%$ の進行非小細胞肺癌初回治療でのペムプロリズマブ、2017年版での BRAF 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌初回治療でのダブラフェニブ+トラメチニブ、2020年版でのドライバー遺伝子変異陰性 PD-L1 $\geq 50\%$ または 1~49% の進行非小細胞肺癌初回治療でのニボルマブ+イピリムマブ)、いずれもその後保険償還された。³ これらの成功事例をどこまで拡大すべきか慎重な判断が必要である。数年毎に改訂される診療ガイドラインではあまり問題にならなくても、毎年改訂される本ガイドラインにおいては宿命的課題と言える。「最新」への期待に応えることは極めて重要である一方、情報不足で誤った結論に至るリスクを負っている。

3) エビデンス評価の多様性と困難性

エビデンス評価の困難性には、近年の治療法開発の特徴による要因と、多様化する臨床試験の評価方法による要因があり、この2要因は互いに関連する。

a) 近年の治療開発の特徴

ランダム化比較試験 (RCT) により、従来治療に対する新治療の明らかな優位性が証明されれば標準治療が変更されるが、常に RCT が最適の試験というわけではない。¹⁹ ドライバー遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌においても当初は従来の細胞傷害性薬とキナーゼ阻害薬を比較する RCT が行われたが、²⁰⁻²² 特定のバイオマーカーを有する患者に対する特異的阻害薬のように基礎研究による生物学的仮説があれば、単群第 II 相試験²³あるいは第 I 相試験²⁴のみであってもその仮説の臨床的妥当性が強く示唆されることにより、新たな標準治療と認めることが可能である。¹⁹ この時、診療ガイドラインにおいては推奨の強さとエビデンスの強さをどのように決定するか問題になるところであるが、現状では推奨の強さを強く、エビデンスの強さを控えめに評価する傾向にある。ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、MET エクソン 14 スキッピング、NTRK 融合遺伝子に対するそれぞれのキナーゼ阻害薬がこれに該当する。さらに同一病態に対して同一のコントロール群を採用した複数の臨床試験が同時期に行われた場合、同一病態に対して複数の新

規標準治療が確立される。コントロール治療に対して非劣性試験を行い、これが証明された時も同様である。EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する初回治療、ドライバー遺伝子変異陰性 PD-L1 発現 $\geq 50\%$ 、0~49% に対する初回治療などがその例である。複数の選択肢があることは何らかの事情で特定の治療を受けられない患者にとっては有用である一方、診療ガイドラインはこれら複数の標準治療の順位付けを行わないため利用する臨床医、患者を悩ますことになりかねない。^{12,25}

b) 臨床試験評価方法の多様化

RCT での生存曲線解析は、比例ハザードモデルに当てはめた time to event の中央値とハザード比で評価するのが通常である。IPASS 試験²⁶ではバイオマーカーで選択されない集団を対象にカルボプラチン/パクリタキセル併用療法とゲフィチニブの比較試験を行ったところ、生存曲線が交差しこの評価の限界が明らかになった。しかし、強力な効果予測因子 (IPASS では EGFR 遺伝子変異の有無) を用いて不均一な対象集団を分離することによりこの問題を回避できることを明らかにした。一方、免疫チェックポイント阻害薬を含む臨床試験でも IPASS と同様の現象が認められた。腫瘍の PD-L1 発現を用いて対象集団を分離することによりある程度の改善は認められるものの、多くの試験で生存曲線の交差が依然として認められている。PD-L1 発現のみでは十分強力な効果予測因子とはならないことを示唆しており、中央値とハザード比のみで評価することの問題点が解消されていない。1年、2年などの一定時期における生存割合を比較するランダム解析に加え、一定期間の生存曲線(曲線の area under the curve : AUC) を比較する期限付き平均生存期間 (RMST)²⁷などで代用する試みもなされているが、恣意的な解析を可能にするなどの問題点もある。²⁸ 一方、生物学的仮説から得られる効果予測因子を用いた解析を行うだけではなく、臨床試験データから効果予測因子、背景要因を用いたサブ集団の探索的解析を行う試みにも期待される。²⁹ さらに近年期待されているリアルワールドデータ、ビッグデータによる知見を診療ガイドラインにどのように反映するか、検討すべき課題も多い。¹⁹ 近年、大量生産されるメタ解析報告、さらには最近の network meta-analysis の取り扱いも今後の大きな問題である。サブ解析の問題は次項で述べる。

4) エビデンスレベルが不明瞭な臨床疑問

前述の同一病態に対して複数の治療選択肢が診療ガイドラインで提示されている例はもちろん、重要な臨床試験のサブ解析結果をどのように解釈すべきかなど、診療ガイドラインを参考に治療を選択する立場の悩みも多い。サブ解析がプロトコルで規定された層別因子による解析であるか、ad hoc 解析であるか明示することは解

積の参考となろう¹⁹が、サブ解析を評価した上で推奨をすることにはエビデンスの強さを判断する上で技術的な問題も多い。初回治療と二次治療の最適な組み合わせ、年齢やPS以外の患者個別の条件（たとえば特定の合併症）を有する患者に対する最適な選択を行う上で、本ガイドラインがどのように有用であるかも評価対象となる。²⁵

5) 価値観の多様性によるアウトカム評価の公平性

臨床試験をデザインするには、「真」で「ハード」なエンドポイントを主要評価項目にすることが望ましく、評価にあたっては有効性と安全性のエンドポイントのバランスが重要である。¹²しかし実臨床における治療法選択の判断には多様な因子が関係し、真のエンドポイント、ハードなエンドポイントのみで常に充足されるものではない。全生存期間、無増悪生存期間、QOL、毒性、入院治療を要するか外来治療が可能か、治療の受けやすさ、コストなど多くの評価項目のうち、どれを優先するかは一様ではない。^{3,12}高額療養費制度を含めた日本の医療保険制度のもとではコストは直接患者の利害に結び付かない場合が多く、診療ガイドラインでコストを論じる方法論が確立されていない。¹²本ガイドラインの作成委員には医師、看護師、薬剤師、統計学者、患者が含まれており価値観の公平性に努めているが、患者の中でもそれぞれの価値観は多様である。³⁰また最終的に治療法を決定するのは患者本人であるが、実質的に選択するのは本人であるとは限らない（家族との話し合いの結果、先生だったらどうしますか？など）。患者が個人の価値観に沿って治療法を選択する際に、本ガイドラインをどのように活用すべきか広く患者の参加を含む公開での討論が求められ、本学会の肺がん医療向上委員会が開催するセミナーなどを活用することも提案されよう。市民公開講座なども医療者からの一方的な啓発にとどまらず、治療における価値観の共有、それによる診療ガイドラインのあり方などを議論する場であっても良いと思われる。³⁰

6) 利用者による評価の拡充

本学会正会員を対象とした本ガイドラインの評価については前述した。一方、診療ガイドラインは治療医以外に、薬剤師、clinical research coordinator による利用も多いと思われるが、その多くは本学会の正会員ではなからう。多様な価値観を反映するためには、治療医以外の利用者による評価、意見を広く求める努力も必要であろう。

結 論

「肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍を含む」2020年版は序文、目次、索引を含め書籍として合計495ページにも及ぶ大部となった。緻密でハードな科学的エビデンスを重視した作成方針は初版以来のもの

であり、2011年からは毎年改訂し常に最新の情報と推奨を提供し、2019年からは患者用ガイドブックも作成するなど、本学会が誇りとするものである。しかし一定の成果をあげたと思われる現在、異なる立場の評価や意見に耳を傾け、多様なニーズに応えることによりさらなる発展を遂げる時期でもある。診療ガイドラインの対象となるのは患者であるが、最終的な利用者が医療者か患者かという問いもあり得る。しかし、チーム医療が患者を中心として医療者、医療を取り巻く社会全体で構成されるものと定義される以上、診療ガイドラインの利用者はこれらすべてを含む医療チームということになろう。ならば、今後は医療スタッフ、患者・家族の立場からのCQも必要になってくるかも知れない。本ガイドラインのさらなる発展を促すのは、できるだけ多彩な立場の多くの利用者から徹底的に利用され、批判されることをおいては考えられない。すべての患者が肺癌の苦痛から解放されるまで、本ガイドラインにゴールはない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：滝口裕一 [日当・講演料] 中外製薬、アストラゼネカ [奨学(奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬、小野薬品工業、日本イーライリリー、瀬戸貴司 [日当・講演料] MSD、アストラゼネカ、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー [研究費・助成金などの総額] MSD、LOXO Oncology、キッセイ薬品、日本イーライリリー、ノバルティスファーマ、中外製薬、第一三共、アツヴィ、ファイザー、武田薬品、日本ベーリンガーインゲルハイム、野崎要 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社、MSD 株式会社、武田薬品工業株式会社、中外製薬株式会社、森田智視 [日当・講演料] アストラゼネカ、プリストルマイヤーズ、イーライリリー、協和発酵キリン、樋田豊明 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

REFERENCES

1. 滝口裕一, 樋田豊明. 肺癌診療ガイドライン(薬物): 過去10年の軌跡とこれからの未来. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:111.
2. 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム. 第3版. 東京: 中外医学社; 2018.
3. 瀬戸貴司. 肺癌診療ガイドラインの歴史. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:465.
4. The GRADE Working Group. 2021. <https://www.grade-workinggroup.org>
5. 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム. 第2版. 弘前: 凸版メディア; 2015.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380-382.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J,

- et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-394.
8. 公益財団法人日本医療機能評価機構. 2021. <https://minds.jcqh.or.jp>
 9. 日本癌治療学会. 2021. <http://www.jsco.or.jp/jpn/>
 10. Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, et al. The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731-770.
 11. Ninomiya K, Teraoka S, Zenke Y, Kenmotsu H, Nakamura Y, Okuma Y, et al. Japanese Lung Cancer Society Guidelines for Stage IV NSCLC With EGFR Mutations. *JTO Clinical and Research Reports*. 2021;2:100107.
 12. 二宮貴一郎. ガイドラインに求めるもの：作成側の視点. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:466.
 13. 野崎 要. ガイドラインは誰のものか? : アンケート結果報告. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:465.
 14. Petropoulou M, Nikolakopoulou A, Veroniki AA, Rios P, Vafaei A, Zarin W, et al. Bibliographic study showed improving statistical methodology of network meta-analyses published between 1999 and 2015. *J Clin Epidemiol*. 2017;82:20-28.
 15. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
 16. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44.
 17. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic Cranial Irradiation Has a Detrimental Effect on the Overall Survival of Patients with Extensive Disease Small Cell Lung Cancer: Results of a Japanese Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014;15(Suppl):7503.
 18. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:663-671.
 19. 森田智視. ガイドラインに求めるもの：統計家の視点. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:466.
 20. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
 21. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
 22. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.
 23. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383:931-943.
 24. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30:1121-1126.
 25. 守田 亮. ガイドラインに求めるもの：現場の視点. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:466.
 26. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
 27. Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:152.
 28. Kloecker DE, Davies MJ, Khunti K, Zaccardi F. Uses and Limitations of the Restricted Mean Survival Time: Illustrative Examples From Cardiovascular Outcomes and Mortality Trials in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2020;172:541-552.
 29. Morita S, Müller P. Bayesian population finding with biomarkers in a randomized clinical trial. *Biometrics*. 2017;73:1355-1365.
 30. 長谷川一男. ガイドラインに求めるもの：患者側の視点. 第61回日本肺癌学会学術集会. 肺癌. 2020;60:466.