

■ 新規ユーザー閲覧開始ページと直帰率

順位	ページ名	閲覧開始数		直帰率	
		2013年	2012年	2013年	2012年
1	トップページ	25,971	19,757	28.97%	16.21%
2	講座一覧	4,849	129	40.98%	52.71%
3	ICR臨床研究入門:ユーザー登録が完了しました	887	126	29.43%	23.81%
4	用語集	726	60	63.50%	63.33%
5	臨床研究の基礎知識	601	36	22.13%	25%
6	ユーザー登録はすでに承認されています。	451	61	13.30%	11.48%
7	ICR臨床研究入門:ログイン画面	337	51	28.78%	17.65%
8	ICRWebのご紹介	333	92	36.94%	44.57%
9	ログイン情報のリクエスト	241	36	26.56%	25%
10	ユーザー登録	146	9	28.66%	33.33%
11	CRC・DMコース	125	12	39.20%	75.00%
12	倫理審査委員会コース	98	20	34.69%	55.00%
13	リンク集	73	19	71.23%	73.68%
14	臨床研究者コース	68	12	42.65%	66.67%
15	疫学者コース	63	15	53.97%	26.67%
16	全講座履修コース(推奨)	47	8	38.30%	37.50%
17	サイトご利用方法	42	8	38.10%	0%
18	コース:5.がん臨床試験のエンドポイントはPFSかOSか?	40	-	52.50%	-
19	アーカイブ(第12回JOCG)	37	1	48.65%	100%
20	一般の方	36	25	33.33%	64.00%

【傾向】

- ・トップページの閲覧開始数は、新規ユーザーが前年比131%、リピーターが前年比146%
- ・講座一覧ページの閲覧開始数は、新規ユーザーが前年比3,759%、リピーターが前年比1,056%
- ・新規ユーザーのトップページの閲覧開始率は、2013年が36%、2012年は64%で、28%減少
- ・リピーターのトップページの閲覧開始率は、2013年が63%、2012年は70%で、7%減少
- ・新規ユーザーの講座一覧ページの閲覧開始率は、2013年が33%、2012年は12%で、11%減少
- ・リピーターの講座一覧ページの閲覧開始率は、2013年が66%、2012年は87%で、21%減少

■ リピーターの閲覧開始ページと直帰率

順位	キーワード	閲覧開始数		直帰率	
		2013年	2012年	2013年	2012年
1	トップページ	44,779	30,754	36.05%	40.02%
2	講座一覧	9,582	907	39.54%	48.07%
3	ICR臨床研究入門:ログイン画面	2,222	281	30.74%	28.11%
4	臨床研究の基礎知識	1,781	202	17.41%	12.38%
5	ユーザー登録はすでに承認されています。	1,044	134	26.15%	12.69%
6	2.治療開発のための研究1:臨床試験_アンケート	983	171	0.41%	0.00%
7	3.治療開発のための研究2:非臨床試験_アンケート	734	139	0.41%	0.00%
8	ユーザー登録	639	72	39.12%	27.78%
9	ICRWebのご紹介	622	178	52.89%	80.34%
10	エラー	591	84	3.38%	2.38%
11	2.治療開発のための研究1:臨床試験_章末テスト	473	68	8.25%	2.94%
12	コース:1.臨床研究概論	456	66	34.65%	22.73%
13	アンケート	448	108	0.45%	0.00%
14	用語集	423	55	36.64%	36.36%
15	9.研究倫理と被験者保護_アンケート	416	68	0.48%	0.00%
16	総合テスト	406	52	9.61%	1.92%
17	7.生物統計学1:仮説検定_アンケート	377	62	0.27%	0.00%
18	8.生物統計学2:交絡・ランダム化と因果推論_アンケート	358	73	0.28%	1.37%
19	ログイン情報のリクエスト	339	35	30.09%	17.14%
20	1.臨床研究に関する倫理指針の解説_アンケート	310	45	0.97%	0.00%

【考察】

トップページ及び講座一覧ページの閲覧開始数は、新規ユーザー、リピーター共に前年に比べ大幅に増加しているが、閲覧開始率としては減少している。これは、外部からの閲覧開始ページが、トップページ及び講座一覧ページ以外にも増えているため、サイトの入口が多岐にわたるため、SEO的には良い傾向と考えてよい。
また、リピーターについては、アンケート関連のページが非常に多くなっているが、ブックマークしているとは考えづらく、理由については確認する必要がある。

■セッション数の多いキーワード

順位	キーワード	割合	セッション数		増減	平均ページビュー		増減	直帰率数		増減	最も多いランディングページ	検索順位
			2013年	2012年		2013年	2012年		2013年	2012年			
1	icr	19.31%	5,362	1,295	4,067	15.64	35.92	△ 20.28	17.25%	14%	3.65%	トップページ	1
2	icrweb	16.30%	4,525	2,481	2,044	13.32	34.06	△ 20.74	15.29%	15.16%	0.13%	トップページ	1
3	icr臨床研究入門	9.64%	2,676	631	2,045	15.16	43.32	△ 28.16	15.32%	10.79%	4.53%	トップページ	1
4	icr web	8.12%	2,254	698	1,556	13.13	41.76	△ 28.63	21.69%	15.20%	6.49%	トップページ	1
5	臨床研究	3.95%	1,096	240	856	9.15	19.24	△ 10.09	33.58%	20.40%	13.18%	トップページ	4
6	icr臨床研究	1.50%	416	160	256	15.98	41.06	△ 25.08	11.06%	10.74%	0.32%	トップページ	1
7	icr-web	1.35%	375	166	209	10.46	29.27	△ 18.81	25.33%	15.32%	10.01%	トップページ	1
8	臨床研究入門	1.29%	357	301	56	15.41	38.69	△ 23.28	11.48%	9.42%	2.06%	トップページ	1
9	icr 臨床研究	1.20%	332	73	259	13.79	44.87	△ 31.08	14.46%	7.92%	6.54%	トップページ	1
10	icr 臨床研究入門	0.96%	267	99	168	13.61	16.22	△ 2.61	24.72%	24.77%	△0.05%	トップページ	1
11	http://www.icrweb.jp/	0.96%	266	27	239	14.19	12.35	1.84	12.78%	20.14%	△7.36%	トップページ	1
12	icr 臨床	0.89%	246	23	223	10.38	45.03	△ 34.65	26.83%	21.71%	5.12%	トップページ	1
13	臨床研究 セミナー	0.50%	140	12	128	9.06	3.85	5.21	25.00%	16.67%	8.33%	トップページ	2
14	icr臨床	0.49%	135	49	86	18.97	45.95	△ 26.98	11.85%	4.86%	6.99%	トップページ	1
15	icr臨床研究入門 初級編 eラーニング	0.48%	134	12	122	19.33	20.58	△ 1.25	12.69%	16.67%	△3.98%	トップページ	1
16	e-learning icr	0.40%	112	0	112	9.34	188	△ 178.66	5.36%	0.00%	5.36%	トップページ	1
17	ich m3 ガイドライン	0.38%	106	251	△ 145	1.10	1.94	△ 0.84	97.17%	87.57%	9.60%	トップページ	89
18	臨床研究の基礎知識講座	0.37%	103	16	87	21.33	17.38	3.95	6.80%	6.25%	0.55%	臨床研究の基礎知識講座	1
19	山本精一郎	0.36%	100	5	95	6.57	1.8	4.77	39.00%	20.00%	19.00%	トップページ	5
20	臨床研究とは	0.36%	99	28	71	4.25	6.89	△ 2.64	51.52%	39.29%	12.23%	トップページ	10

【傾向】

- ・「icr」が絡むワードが20位中、12ワードランクイン
- ・「icrweb」でのセッション数は前年比182%、「icr」については前年比414%
- ・当サイト訪問を目的としていない(サイト名やコンテンツ名を含まない)キーワードが20位中4ワードランクイン

【考察】

「icr」や「icr臨床研究」等、はじめから当サイトへの訪問を目的としたと思われる検索ワードが61%以上を占め、前年よりも多くなっていることから、着実に認知度は上がっていると思われる。一方、サイト名やコンテンツ名以外のワードでは、「臨床研究」関連のワードでの流入が多く、「臨床研究 セミナー」キーワードは平均ページビューも前年比9ページ増と、アクセスに貢献している。

しかし、これらキーワードは全体的な割合としてはやや少なくなってきており、各ページのキーワードやテーマを抽出したうえで、ページタイトルや文章内に適切にキーワードを設定し、それぞれのページがそれぞれのキーワードで検索上位表示されるようにしたい。

■ 新規ユーザーの利用キーワード

順位	キーワード	セッション		直帰率	
		2013年	2012年	2013年	2012年
1	icrweb	1,370	260	17.37%	20.75%
2	icr	1,173	438	12.36%	8.71%
3	icr web	686	142	10.35%	8.89%
4	臨床研究	549	187	13.48%	6.98%
5	icr臨床研究入門	488	130	47.75%	30.72%
6	icr 臨床研究	105	29	9.52%	12.12%
7	icr臨床研究	101	32	17.82%	14.87%
8	臨床研究とは	91	51	17.85%	19.71%
9	がん 最低限の知識	87	10	24.14%	10.00%
10	icr-web	84	29	26.19%	8.26%
11	icr 臨床研究入門	60	9	13.33%	22.22%
12	http://www.icrweb.jp/	58	20	48.28%	45.00%
13	icr臨床	35	8	40.00%	16.67%
14	icr eラーニング	33	5	18.18%	0.00%
15	icr臨床研究入門 初級編 eラーニング	32	6	6.25%	0.00%
16	臨床研究 e-learning	25	9	4.00%	79.17%
17	臨床研究入門	24	31	4.17%	7.66%
18	http://www.icrweb.jp	24	20	54.17%	51.70%
19	icr 臨床	23	3	4.35%	0.00%
20	jcog	21	8	19.05%	0.00%

【傾向】

- ・上位5位のキーワードは、新規ユーザー、リポートユーザーともに同じキーワード
- ・上位3位のキーワードは、新規ユーザー、リポートユーザーともに2012年と比較して、セッションが20~50倍

■ リポートユーザーの利用キーワード

順位	キーワード	セッション		直帰率	
		2013年	2012年	2013年	2012年
1	icr	3,992	1,035	21.41%	11.94%
2	icrweb	3,352	2,043	16.32%	14.15%
3	icr臨床研究入門	1,990	489	17.04%	11.16%
4	icr web	1,705	511	24.34%	17.61%
5	臨床研究	608	110	22.20%	14.62%
6	icr臨床研究	311	131	11.58%	11.12%
7	icr-web	291	137	25.09%	16.70%
8	臨床研究入門	266	250	9.40%	8.74%
9	icr 臨床研究	231	41	12.99%	5.68%
10	icr 臨床	213	18	28.17%	1.74%
11	http://www.icrweb.jp/	206	17	12.62%	2.78%
12	icr 臨床研究入門	180	88	25.00%	27.60%
13	icr臨床	114	40	13.16%	5.56%
14	ich m3 ガイドライン	106	238	97.17%	90.06%
15	e-learning icr	105	0	3.81%	0.00%
16	臨床研究 セミナー	105	6	20.00%	16.67%
17	icr臨床研究入門 初級編 eラーニング	102	6	14.71%	33.33%
18	山本精一郎	86	3	33.72%	0.00%
19	臨床研究 icr	81	12	4.94%	26.39%
20	臨床研究の基礎知識講座	80	13	7.50%	7.69%

【考察】

新規ユーザーの利用キーワードでも「icrweb」や「icr」等のブランドワードでの流入が多く、サイトを認知している人が検索により流入している傾向が多く見られる。

新規ユーザーの利用キーワード「icr臨床研究入門」「icr臨床」「http://www.icrweb.jp」利用時の直帰率が、前年同様比較的高いのが気かりではあるが、新規ユーザーのみでこれらキーワードの直帰率が多いことをふまえると「受講を推奨されたので、様子見で訪れた」や「どこから受講してよいものか判断できなかった」等の

理由が考えられるため、これらの対策は講じておきたいところ。リポートユーザーでは、ブックマークからの流入とあわせ、初回に辿り着いた検索キーワードを使って、再度訪問するパターンも多く見られるため、検索順位を落とさないよう、注意していきたい。

V. 研究成果の刊行物・別刷

をも調べるといふことでもある。そのため治療法の開発段階に応じて、対象の設定、セカンダリエンドポイントの設定、臨床試験実施体制等が適切かについても検討する必要がある。

たとえば人に初めて投与される医薬品と、各国の規制当局から承認され臨床現場で使用されている医薬品とは想定外の事態が生じる可能性はまったく異なる。そのため、第I相試験は以降の相に比べ少数施設でより密に被験者を観察しつつ実施されるのである。臨床試験の方法論や一般的な開発戦略の成り立ちの裏には、こういった論点が隠れている。第I相～第III相試験のデザインや考え方を天下一的に受け入れるのではなく、そのような評価方法が治療開発の標準として受け入れられるに至った経緯を理解するとともに、自らが評価する治療法の臨床試験デザインや治療開発戦略がどうあるべきか、慎重に検討した上で臨床試験を計画・実施する必要がある。

④ 社会的インパクト・社会の視点について想像を巡らす

臨床試験結果を受け入れる側の視点で検討を加えること、すなわち自らの臨床試験計画・開発戦略を客観的に批判的吟味(critical review)することも重要である。

高く評価される非対照の臨床試験もあれば、評価されないランダム化比較試験もある。こういった評価は事前の批判的吟味の有無・程度にも依存する。熟考された価値ある臨床的仮説・臨床試験デザイン・治療開発戦略に基づく臨床試験結果であれば、仮に結果がネガティブでも(新治療の既存治療に対する優越性を証明しようとして証明できなかった場合であっても)、高く評価され医療の現場にインパクトを与える研究となり得る。

新たな治療法の良さを主張するのであれば、その良さを主張する側が挙証責任を負うのが科学的な主張をする際の基本である。

もし新規性の高い画期的な治療法を確立したいのであれば、その個別性の高さ故、通常の開発戦略立案・臨床試験デザイン方法の基礎を押さえた上で、さらに一歩踏み込んだ議論が必要となる。これは容易なことではないが、画期性が高い治療法の開発に常につきまとう宿命でもある。

既存の方法論では評価ができないと言い訳をして根拠を示さない・自説が受け入れられないのを他者のせいにするといった態度を取るのか、その画期性が明確になる臨床試験計画・開発戦略を経て得られたデータに基づき新規治療法の良さを主張するのか、どちらが科学的な評

価であるかはいうまでもないであろう。

文 献

- 1) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹(訳): 米國 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調を目指して—, 医学書院, 東京, 2004
- 2) 大橋靖雄, 荒川義弘(編): 臨床試験の進め方, 南江堂, 東京, 2006
- 3) 大橋靖雄(監修), 辻井 敦(著): 臨床試験データマネジメント, 医学書院, 東京, 2004

B. 倫理性の担保と品質管理

① 研究と一般診療の区別

臨床研究に関する倫理規範として世界で最も広く用いられている世界医師会の「ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂: 日本医師会訳¹⁾)」には、「7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為(手法, 手順, 処置)を改善することである。(～以下略～)」とあり、臨床研究の目的は「将来の患者(人々)」によりよい医療を行うことであるといえる。しかし、「8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う¹⁾」ため、研究の対象となる「今の患者・被験者(以下, 患者)」は、研究に参加することによって、自己ではない他人である不特定多数の「将来の患者(人々)」の利益、もしくは社会の利益のためにリスクと負担を負うことになる。ある人(集団)が他の人(集団)のために犠牲になることは一種の「搾取(exploitation)」と解釈できることから、臨床研究は常にこの「搾取」の可能性を有すると考えるべきとされる²⁾。臨床研究における「倫理性の担保」とは、研究が不当な搾取にならないようにする、もしくはその不当性を最小化する行為であると定義できる。

研究の倫理性を考えるにあたってまず必要なことは、「研究」と(非研究的)「一般診療」の区別を認識することである。ヘルシンキ宣言を含む国際的倫理規範での考え方に基づけば、医療行為が当該患者に最善の医療を行うことのみを目的としている場合を「一般診療」、医療行為が将来の患者の診療に活かすことを目的としている場合を「研究」と整理できるであろう。たとえば、医師が担当患者に最善の医療を行う目的のみで文献を検索するなどして、まだ標準治療として確立されていない「試験的治療」を、その患者には最適と判断して行った場合、その行為は「研究」ではなく「一般診療」である。標準治療ではない治療(=最善である十分な証拠がない治療)を

行うことの是非は問われるが、それは「研究倫理」の問題としてではなく、その医療行為が医師の裁量権の範囲内であったかどうか、すなわち、一般診療としての医学的妥当性が問われる問題である。一方、同様に試験的治療を行った場合に、(一人の患者の結果であれ複数の患者の結果であれ)その結果を学会なり論文なりで公表する意図の下に行ったのであればそれは当該患者以外の将来の患者の利益のために行った行為とみなされることから、それは「研究」であって、研究倫理の倫理規範の枠組みで議論されるべきである。

上記は臨床試験、すなわち、なんらかの実験的な医療行為を行って評価する「介入研究」についてのロジックである。一般診療として標準治療を行った結果を二次的にまとめて検討する「観察研究」も臨床研究であって、その倫理性(プライバシー保護等)は担保されなければならないが、本章の範ちゅうを超えるため、本章では臨床試験(=介入研究)に限って述べることにする。

このように整理すると、「研究」と「一般診療」の境目とは、(結果として公表されたかどうかは別として)「公表の意図」の有無であると明確化できよう。依然我が国の学会で多く見られる「当科の〇〇例の治療経験」といった発表は、その治療が標準治療である場合には「観察研究」であって、観察研究としての倫理性が問われるのみであるが、治療が標準治療ではない場合には、その医療行為は「一般診療」ではなく「研究(的診療)」であることから立派な「介入研究」であって、研究計画書の第三者審査やインフォームド・コンセント等、臨床試験としての倫理性の担保が必要である。

② わが国で行う臨床試験が従うべき倫理規範

欧米、特に米国では治験と研究者主導臨床試験の区別なく1960年代から整備がされてきた倫理規範は、わが国では製薬企業が行う「治験」について先行して整備された。2003年(平成15年)に厚生労働省から「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が出されて、ようやく研究者主導臨床試験に関する公式の倫理規範ができた。「臨床研究に関する倫理指針」は、平成20年7月に改正されたものが平成21年4月から施行されるが、これがわが国での研究者主導臨床試験が従うべき規範である。平成20年の改正では、有害事象報告や年次審査等の倫理審査委員会の監視機能の強化と国への報告義務の付与、臨床試験登録の義務化、研究者教育の義務化、倫理審査委員会委員に対する教育の努力義務等が追加され、より国際標準の倫理規範に近づいたといえる。臨床試験に携わる医師にとって

この「臨床研究に関する倫理指針」の遵守は義務であるため各自で原文を読まれない³⁾。また、「臨床研究に関する倫理指針」はその前文でも謳っているようにヘルシンキ宣言¹⁾を踏まえたものであることからヘルシンキ宣言も一読しておく必要がある。和文とともに英文も一読することをお奨めする。

その他、厚生労働省のウェブサイト「医学研究に関する指針一覧」²⁾には、遺伝子解析研究のための「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、疫学研究(観察研究と位置付けられる臨床研究を含む)のための「疫学研究に関する倫理指針」、遺伝子治療研究のための「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、手術材料を用いた研究のための「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」が掲載されているため、それぞれ該当する研究を行う場合には参照されたい。

③ 研究倫理の7要件

ただし、「臨床研究に関する倫理指針」はページにして23ページ、「ヘルシンキ宣言」も35項目に及ぶ文書であり、これらをすべて頭に入れて個々の研究の倫理性を検討することは困難である。2000年にEmanuelらは、既存の国際的倫理規範で謳われている倫理要件を7つの短いキーワードで整理した研究倫理の7要件(The 7 Ethical Requirements)を公表した²⁾。個々の研究の計画段階や研究計画書の審査において、この7要件それぞれについて考察を行うことはきわめて有用であることからここに紹介する。

Emanuelらによれば、この7要件は順序も重要であり、試験の計画から実施に渡るプロセスの順に並べられている。実際、経験的にも、個々の研究の研究計画書を検討する際にもこの順序で検討すると便利である。このJAMA論文では実例を用いた要件の活用例も述べられているため簡単に紹介する。事例は、抗悪性腫瘍薬に併用される制吐薬であるセロトニン阻害薬のプラセボ対照二重盲検ランダム化試験に対して、プラセボ対照が妥当かどうかをこの7要件を用いて吟味する例であり、私見も交えて概説する。

① Social/scientific value : 価値

抗悪性腫瘍薬と併用する既存の標準的な制吐薬には錐体外路症状(metoclopramide)や高血糖、易感染性(ステロイド)等の副作用があり、これらに比して同等以上の制吐効果があるのであれば、副作用の少ないセロトニン阻害薬の開発を行うことは抗悪性腫瘍薬治療を受ける多くの癌患者にとっての利益となり得る。試験を行うこと自体の「value」は高いといえる。しかし、催吐作用のあ

る抗悪性腫瘍薬の支持療法の標準治療は当然「プラセボ」ではないため、プラセボ対照に対するセロトニン阻害薬の制吐作用の優越性を示すことは“valuable”といえない。よって「プラセボ対照」の部分が「価値」要件を満たさないと判断され、倫理審査委員会審査では「実薬対照とすべし」という意見が出されることになる。「現在の標準治療よりもよい治療かどうか？」を評価する臨床試験が「value」を持つ。

②Scientific validity : 科学的妥当性

実際の科学的妥当性の吟味においては、エンドポイントの定義や解析方法の詳細が妥当かどうかまで含めた検討が必要であるが、ここでは「二重盲検ランダム化比較試験」というデザインに限って考察する。制吐作用の評価は「嘔気」や「嘔吐」という主観的な有害事象評価に寄らざるを得ないため、たとえば共通毒性規準に基づく担当医評価による嘔気の種類と頻度や、患者の日記式アンケートというソフトな指標を用いた評価となる。こうしたソフトな指標による評価の場合、患者と担当医の先入観が評価結果に及ぼす影響が無視できないことは周知の事実であり、この試験を「二重盲検(double-blind)」で行うことは“(scientifically) valid”であると考えられる。

③Fair subject selection : 適正な被験者選択

被験者選択の適正性の吟味とは患者選択規準の妥当性の吟味にほかならない。原案のままプラセボ対照試験か、変更して実薬対照試験にするかによっても選択規準は異なるはずだが、もしプラセボ対照試験であれば、嘔吐によって脱水や電解質異常をきたしやすい経口摂取不良患者は試験に含めるべきではないだろう。つまり、全身状態や経口摂取状況に関する選択規準は実薬対照試験よりもプラセボ対照試験でより厳しく設定されるべきである。また、いずれの群においても、制吐が無効だった場合の救援治療として二次的に使う制吐薬が何か(たとえば大量ステロイド)によって、その制吐薬が適切でない医学的条件を有する患者(たとえば糖尿病患者)は適切に除外される必要があるだろう。被験者選択の吟味においては「社会的弱者」に対する配慮以外にも、このような科学的・医学的考察が必要である。

④Favorable risk-benefit ratio : 望ましいリスクベネフィットバランス

「価値」の項と重なるが、この例の場合、実薬対照試験という別の妥当な選択肢があるにもかかわらずプラセボ対照試験とすることは、プラセボ投与を受ける患者は標準的な制吐治療以下の治療しか受けられない不必要なリスクを負うと判断され、「被験者のリスクが最小化されている」とはいえない。よってプラセボ対照試験は倫理

的ではない、と判断することになる。実薬対照試験とする場合には、実薬対照群、試験治療群、両群での治療の規定が、「リスクの最小化」、「ベネフィットの増大」、「リスクとベネフィットのバランス」の3つの観点からそれぞれ適切かどうかを吟味することになる。

⑤Independent review : 第三者審査

上記の①～④の倫理要件を満たすように試験を計画し、プロトコールを作成することが、研究者の倫理的責務であり、それが果たされているかどうかを判断するのが「第三者審査」である。「第三者」とは、その試験に利害関係(conflict of interest)を持たない者ととらえられ、通常は各施設の倫理審査委員会がその役割を担うことになる。「第三者」が、その試験が①～④の要件を適切に満たしているかと判断されていなければその試験の実施を「承認」し、いずれかの要件を満たしていないと判断されればその試験を承認しない。もしくは、試験のどこが、どの要件に、どのように違反しているのかを指摘する審査意見を述べる。

倫理審査における「第三者」とは「無責任な傍観者」を意味しない。倫理審査委員会は当該医療機関の研究者がその試験を科学的倫理的行えることを担保する義務を有し、それがために研究者が提案する研究計画を不承認にしたり異議を述べたりできるのである。試験計画に異議を述べる場合は、どういう倫理要件に合致しないかを説明する義務があり、「個人的好み」の域を出ない意見は控えるべきである。

⑥Informed consent

①～④の要件を満たすことが第三者審査で認められた試験はその開始が承認され、試験が開始されて実際に個々の患者に対するインフォームドコンセントのプロセスが始まる。この要件は、説明文書が適切であることはもちろんだが、個々の患者のインフォームドコンセントが適切になされているかどうか、というプロセスの適正性も含めた要件である。

⑦Respect for potential and enrolled subject

⑥の要件が主に患者登録の時点のプロセスをさすのに対して、7つめのこの要件は、被験者候補の選定に際して個人情報を探る段階から、患者の治療が終わった以降まで含む、患者の試験参加の全プロセスにわたる要件である。そのため“enrolled” subjectだけでなく“potential” subjectと表現されており、また試験の結果わかった知見を試験参加患者に伝えることまで含めて倫理性の確保と考えるのである。

⑧8つめの要件 : Collaborative partnership

Emanuelらはのちに、発展途上国における臨床試験に

表1 7つの倫理要件と品質管理

倫理原則	品質管理の例
Social or scientific value 社会的/科学的価値	・「価値」のある研究仮説のみを採択する仕組みを構築・維持 (例：プロトコルコンセプトの審査・採択の仕組み) ・臨床試験登録制度への登録：無駄な重複の回避、排除
Scientific validity 科学的妥当性	・生物統計家、データマネージャーの支援体制の確保 ・解析やデータ管理の標準業務手順書(SOP) ・モニタリングや施設訪問監査
Fair subject selection 適正な被験者選択	・適格規準・除外規準の適正性のチェック ・不適格例の登録を最小化する仕組み：事前事後の適格性確認
Favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィット バランス	・治療方法・治療変更規準の適正性のチェック ・適切な有効性・安全性の評価、有害事象報告システム ・プロトコル遵守のモニタリング ・適切な中間解析
Independent review 第三者審査	・倫理審査委員会審査の適正性の確保 ・倫理審査委員に対する教育
Informed consent インフォームドコンセント	・適切な説明文書 ・インフォームドコンセント(IC)に関する研究者教育/訓練 ・臨床研究コーディネーター(CRC)によるIC支援
Respect for potential and enrolled subjects 候補者と被験者の尊重	・プライバシー保護の徹底 ・十分な情報提供の体制(新たに判明した情報、研究結果) ・プロトコル治療中止後の医療提供体制

も適用できる倫理要件として「collaborative partnership」をこれら7要件に加えた8要件を提唱した⁴⁾。「collaborative partnership」とは、「臨床試験を実施することが社会で受け入れられていること」、「その研究を通じてコミュニティが利益を受けること」等を意味し、発展途上国における臨床試験以外にも一般化できるとされている。ただ、多少概念的に難解であることと、日本国内で個々の臨床試験の倫理性を吟味する上では必須ではないと思われるため詳細は割愛する。

4 臨床試験の品質管理

臨床試験における狭義の「品質」とは、データの品質、すなわちデータと解析結果の正確性と捉えられるが、広義に捉えれば、まさに上記の7つの倫理要件そのものが「品質」といえる。臨床試験の品質管理とは、試験が7つの倫理要件を満たして計画、実施されるように行われる活動に他ならない。7つの倫理要件それぞれについての品質管理の活動を表1にまとめた。

「科学」と「倫理」は対立的に捉えられがちだが、7要

件に見るように、少なくとも研究倫理に関する限りは、科学性は倫理性の一部もしくは前提であり、研究者の責務としてより強く自覚すべきは科学性の担保であることを認識することが重要である。

なお、本稿の内容は臨床研究に関する e-learning サイト ICRweb (<http://icrweb.jp/>) の初級編に掲載している。また、同サイトには本稿で引用した Emanuel 氏の講演も掲載されているので、興味ある方はご参照いただきたい。

なお、本稿の執筆に際して、国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班の助成を受けた。

文 献

- 1) 日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 2) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: What makes clinical research ethical?. JAMA 283: 2701-2711, 2000
- 3) 厚生労働省「医学研究に関する指針一覧」：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 4) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J et al: What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infectious Disease 189: 930-937, 2004

ベッドサイド 泌尿器科学

改訂第4版

Bedside Urology, 4th Edition

監修 吉田 修 *Osamu YOSHIDA*

編集 小川 修 *Osamu OGAWA*
岡田裕作 *Yusaku OKADA*
荒井陽一 *Yotchi ARAI*
寺地敏郎 *Toshiro TERACHI*
松田公志 *Tadasshi MATSUDA*
笥 善行 *Yoshiyuki KAKEHI*
羽瀨友則 *Tomonori HABUCHI*

南江堂

⑤副腎褐色細胞腫	477	I. 後腹膜腫瘍(大網, 腸間膜に発生する腫瘍を 含む)	556
⑥神経節性神経腫	479	①脂肪肉腫	556
⑦骨髄脂肪腫	479	②平滑筋肉腫	559
B. 腎腫瘍	480	③悪性線維性組織球腫(MFH)	559
①成人良性腎腫瘍	480	④消化管間葉性腫瘍(GIST)	559
②成人悪性腫瘍	484	⑤腹膜線維腫症(PF)	560
③小児腎腫瘍	493	⑥孤立性線維性腫瘍(SFT)	562
④非上皮性腎腫瘍	496	⑦線維形成性小円型細胞腫	563
C. 腎盂, 尿管, 膀胱, 尿道腫瘍	498	⑧神経芽細胞由来の腫瘍: 神経芽腫, 神経節 芽腫, 神経節腫	563
①正常尿路上皮	498	⑨胚細胞腫(GCT)	566
②尿路上皮腫瘍	499	⑩炎症性筋線維芽細胞性腫瘍(IMT)	566
③尿路上皮腫瘍の細胞診	512	⑪中皮腫	566
④非上皮性膀胱腫瘍	512	⑫平滑筋腫	568
⑤尿道腫瘍	514	⑬脂肪腫	569
D. 前立腺・精囊腺腫瘍	517	⑭血管筋脂肪腫	569
①前立腺の肉眼所見と前立腺摘除術標本の病 理学的検査法	517	3. 癌の疫学	571
②組織像(Gleason 分類)	518	A. 疫学研究方法論 吉村健一, 山本精一郎	571
③Gleason 分類の臨床的意義	519	①疫学研究	571
④前立腺生検スコアにおける所見と前立腺全 摘標本にみられる所見との関係	519	②曝露	571
⑤前立腺外進展と外科的切除縁の陽性・陰性 の臨床的定義	521	③疫学研究の代表的なデザイン: コホート研 究とケース・コントロール研究	572
⑥前立腺癌における神経内分泌細胞とその臨 床的意義	522	④バイアス	573
⑦Neoadjuvant combination endocrine therapy による前立腺および前立腺癌における形態学 的变化	523	⑤交絡と交絡因子	574
⑧管細胞型前立腺癌	523	⑥交絡への対処	574
⑨小細胞癌	524	B. 登録・検診・予防 祖父江友孝	575
⑩前立腺癌との鑑別診断に重要な病変	525	①癌登録	575
⑪非上皮性前立腺腫瘍	530	②癌予防	576
⑫精囊腫瘍	530	③癌検診	576
E. 精巣および精巣上体腫瘍	532	4. 臨床試験	577
①胚細胞腫(GCT)	532	A. 臨床試験デザインと科学的評価	577
②精巣間質由来の腫瘍	541 柴田大朗, 中村健一	577
③精巣への転移性腫瘍	544	①個々の試験特有の問題を考える	577
④精巣上体, 鞘膜由来の腫瘍	544	②治療法開発の全体の流れ(開発戦略)を考える	577
F. 陰茎腫瘍	548	③臨床試験結果を評価する際に議論されるボ イントに想像を巡らす	577
①尖圭コンジローマ	548	④社会的インパクト・社会の視点について想 像を巡らす	578
②陰茎癌	548	B. 倫理性の担保と品質管理	578
③非上皮性腫瘍	551 福田治彦, 山本精一郎	578
G. 陰囊腫瘍	551	①研究と一般診療の区別	578
①陰囊癌	551	②わが国で行う臨床試験が従うべき倫理規範	579
②Paget 病	552	③研究倫理の7要件	579
H. 副甲状腺機能亢進症: 尿路系における結石 症を中心として	553	④臨床試験の品質管理	581
①尿路系における結石症	553	5. 腫瘍薬物療法学	582
②副甲状腺機能亢進症	553	A. 化学療法総論 寛 善行	582

ベッドサイド泌尿器科学 (改訂第4版)

1986年3月1日	第1版第1刷発行	監修者	吉田 修
1991年4月10日	第2版第1刷発行	編集者	小川 修, 岡田裕作, 荒井陽一, 寺地敏郎, 松田公志, 笈 善行,
2000年1月15日	第3版第1刷発行		羽淵友則
2004年3月20日	第3版第3刷発行		
2013年5月25日	改訂第4版発行	発行者	小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>
振替口座 00120-1-149
印刷 三報社印刷/製本 中條製本

© Osamu Yoshida, Osamu Ogawa, Yusaku Okada, Yoichi Arai, Toshiro Terachi,
Tadashi Matsuda, Yoshiyuki Kakuchi, Tomonori Habuchi, 2013

定価はカバーに表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN 978-4-524-25037-0

本書の無断複写を禁じます。

〔COPY〕 (社)出版者著作権管理機構 委託出版物

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつと事前に、(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。

IX章. 泌尿器科腫瘍学(総論)

3. 癌の疫学

ご確認のうえ
お返印願います

A. 疫学研究方法論

① 疫学研究

英国人医師 Snow は、ロンドンのソーホー地区で 1854 年に発生したコレラの流行に際してコレラ死亡者の散らばり(分布)を図 1 に、その頻度を表 1 にまとめるなど、精緻な評価により特定の水道会社による給水がリスク因子となっていることを明らかにした。このきわめて初期の偉大な“疫学研究”の後、病原体であるコレラ菌の発見がドイツ人医師 Koch によってなされるまで 30 年以上もの時間を要し、この“疫学研究”によって行われたコレラ予防に対する早期の重要な貢献は特筆されるべきものである。

現代の疫学研究においても、疾病の罹患など健康に関連する事象(event)の頻度や分布を調査することでリスク因子を明らかにし、疾病予防を可能とすることが主たる目的である。国際疫学会による詳細な定義は以下であるが、本質的には 2 世紀も以前の Snow による研究と変わらないことが分かる。

“Epidemiology” 疫学

Study of the occurrence and distribution of health-related diseases or events in specified populations, including the study of the determinants influencing such states, and the application of this knowledge to control the health problem¹⁾.

特定の集団における健康に関する状況あるいは事象の、分布あるいは規定因子に関する研究。また、健

康状態を制御するために疫学を応用すること。(日本疫学会訳より)

② 曝露

疫学研究では興味のある事象(結果)に対してリスクを生じさせる候補因子のことを曝露(exposure, 曝露因



図 1 Snow による地図: John Snow Map

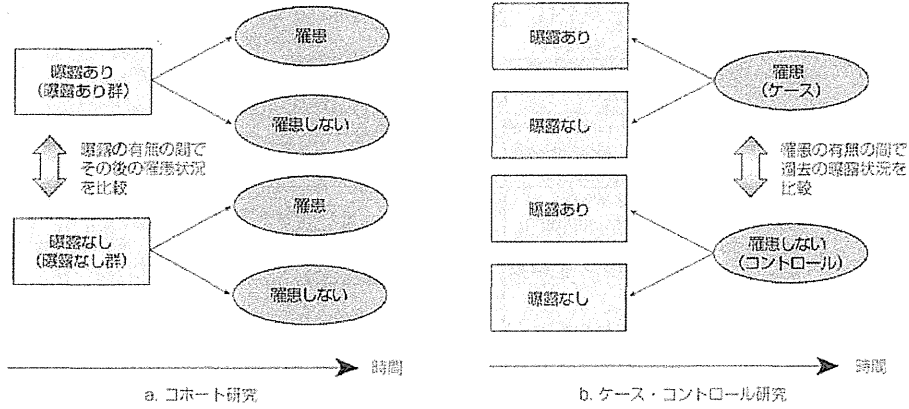
ロンドン・ソーホー地区で 1854 年に発生したコレラ死亡の分布を記述することを目的として Snow により作成された地図である。地図上の黒点はそれぞれコレラ死亡者に対応する。コレラ死亡が特定の地域(通り)に集積している傾向が観察された。

(Snow J: On the Mode of Communication of Cholera. John Churchill, New Burlington Street, England. 1855 より)

表 1 水道供給会社別のコレラ死亡数

水道供給会社	世帯数	コレラ死亡者数	10,000 世帯あたりコレラ死亡者数
Southwark	40,046	1,263	315
Lambeth	26,107	98	37
Rest of London	256,423	1,422	59

各世帯に水道供給を行った会社ごとにコレラ死亡者数を実際に集計したものである。Snow により水道供給を行った特定の会社がリスク因子として疑われた。実際に Southwark 社から水道供給を受けた世帯は Lambeth 社から水道供給を受けた世帯に比べて $315/37=8$ 倍以上もコレラ死亡リスクが高いという傾向をみる事ができる。



【図2】 コホート研究とケース・コントロール研究

a: コホート研究. 興味のある疾患への罹患を事象として曝露の有無の間で比較する. b: ケース・コントロール研究. 興味のある疾患への罹患を事象とし, 事象の有無の間で過去の曝露状況を比較する.

子ともいう)と呼ぶ。前述の Snow の疫学研究では、特定の水道会社による給水を曝露として、結果であるコレラ死亡への影響を評価したものである。

曝露は Snow が評価したような生物学的因子(細菌、ウイルスなど)に限らず、栄養学的因子(脂質、炭水化物、ビタミン、その他栄養素)、環境因子(天候、大気・水質・食品に対する汚染物質など)、社会的因子(職業、ストレス、社会経済学的状況、ライフスタイル、居住地域など)、遺伝学的因子(遺伝子など)なども興味の対象となりうる。疫学研究では、これら曝露が興味のある事象の頻度や分布に影響を与えているか、影響を与えている場合にはその影響がどの程度であるかを評価することが興味の中心となる。

③ 疫学研究の代表的なデザイン：コホート研究とケース・コントロール研究

疫学研究の曝露と結果の因果関係を評価することを目的として用いられる代表的なデザインとして、コホート研究(cohort study)とケース・コントロール研究(case-control study, 患者対照研究ともいう)の2つをあげる事ができる。

㊦ コホート研究デザイン

コホート研究は、図 2a に示すように、選ばれた研究対象者の曝露情報を測定することからはじまり、その後測定された罹患状況を曝露の有無の間で比較する研究である。具体例をあげるならば、ある地域の 60 歳以上の男性を研究対象者として脂質摂取習慣を調査し、その後前立腺癌罹患を追跡調査するデザインを採用し、標準

摂取群に比べて多量摂取群において前立腺癌罹患が多いか否かを評価するといった研究などである。脂質の多量摂取が前立腺癌罹患のリスク因子であるならば、標準摂取群に比べて多量摂取群において前立腺癌罹患が多くなるため、その頻度を比較することになる。

㊦ ケース・コントロール研究デザイン

ケース・コントロール研究は、図 2b に示すように、興味のある疾患に罹患した者(これをケースと呼ぶ)と罹患していない者(これをコントロールと呼ぶ)の両者を研究対象者として選び、罹患の有無(ケースとコントロール)の間で過去の曝露の有無を比較する研究である。具体例をあげるならば、ケースとなる前立腺癌患者が発生した時点において前立腺癌に罹患していない者をコントロールとして選び、ケースとコントロールの双方からその時点以前の脂質摂取習慣を調査する研究などである。脂質の多量摂取が前立腺癌罹患のリスク因子であるならば、コントロール群に比べてケース群の方に多量摂取者が多くなると考えられるので、その頻度を比較することとなる。

ケース発生時点では 1 名のケースに対して 1 名以上の複数のコントロールを選択できる。実施可能性にも依存するが、ケース数が同じであれば、1 名のケースに対して 3~5 名のコントロールを選択することが精度・効率の観点から望ましいとされている。

ケース・コントロール研究ではデザイン上の大きな特徴として前述のようにコントロールを選択することがあげられるが、ケースとの偏り(バイアス、後述)のない比較を行えるという意味において比較可能性のあるコン

表2 典型的なコホート研究とケース・コントロール研究の主な特徴の対比

コホート研究		ケース・コントロール研究
数万～数十万	対象者数	百～千
同一	母集団	ケースとコントロールで異なりうる場合には注意 (選択バイアス)
発症前の情報収集 継続的に情報収集可能 解析時点では既にある情報に限定	曝露情報	発症後の情報収集 思い出しバイアスの影響 最新の仮説に基づく詳細な情報を取得可能
複数 稀な疾患は検討困難 (検出力不足)	対象疾患	1つ まれな疾患に有利
原因→結果(前向き)	観察の方向	結果→原因(後向き)
長期間 (10年以上)	調査期間	短期間 (数年以内)
高コスト (億単位)	費用 (円)	低コスト (数百～数千万)

ロールを選択することが重要となる。発生したケースと同一集団からのランダムサンプリングによりコントロールを選択することが理想である。例として、高齢者に多い前立腺癌罹患を対象として、脂質多量摂取の影響と評価を目的としたケース・コントロール研究を考えてみよう。結果として、コントロールに比べてケースの方に脂質多量摂取者が多かったとしても、同時にケースに高齢者が多いとすると、脂質多量摂取により前立腺癌罹患が増加したのか、あるいは単に加齢による影響であるのかを区別できない。便宜的なコントロールを用いるなど安易なコントロールの選択は研究の質の大きな低下につながりうる。

④ コホート研究とケース・コントロール研究の特徴

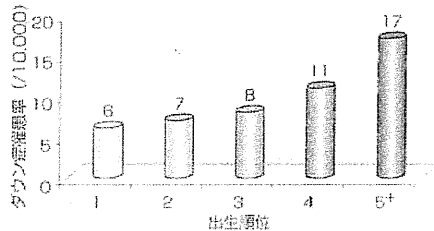
コホート研究とケース・コントロール研究の典型的な特徴をそれぞれ対比したものを表2にまとめた。コホート研究、ケース・コントロール研究の双方の利点欠点をよく理解したうえで研究を計画・実施し、その後の研究結果を適切に解釈することが重要となる。

近年では、コホート研究とケース・コントロール研究の双方の利点を共に併せもつようなハイブリッド型デザインに相当するコホート内ケース・コントロール研究デザイン(nested case-control study design)やケース・コホート研究デザイン(case-cohort study design)なども提案され、実際に応用も多くなされている。

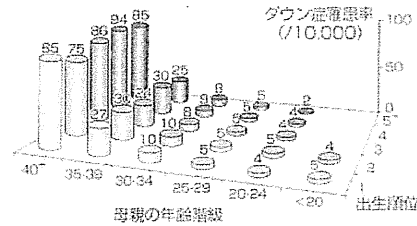
4) バイアス

バイアス(bias)とは、データ収集・解析・解釈・公表・データレビューの際に生じ、系統的に真実とは異なる結論に導きうる傾向のことをいう¹⁾。ランダム誤差に対応する偶然(chance)とは異なり、バイアスは系統的な誤差に対応する。偶然によって生じた誤差は対象者数(サンプルサイズ)を増やすに従って互いにキャンセルしあって減じられていく一方で、バイアスによって生じた系統的な誤差は対象者数を増やそうとも減ずることができない。偶然は精度(precision)に影響を与えて不正確な結果を導くものであり、バイアスは正確性(accuracy)に影響を与えて不正確な結果を導くものである。

疫学研究で特に考慮すべき代表的なバイアスに、選択バイアス(selection bias)がある。選択バイアスとは対象者の選択に関連して生じるバイアスである。前述した脂質多量摂取と前立腺癌罹患との関連を評価したケース・コントロール研究においてケースよりも若いコントロールを選択したという例は選択バイアスの問題そのものであり、ケースに対して比較可能性のないコントロールを選択したことで生じた選択バイアスであると整理することができる。表2では選択バイアスの影響を受けづらいことをコホート研究の特徴としてあげているが、コホート研究においても群間で追跡不能が不均等であるような場合には選択バイアスが生じるために注意が必要である。一般に、重症度が高い対象者ほど追跡不能になりやすい傾向があり、また頻回な介入を伴う群ほど追跡精度が高

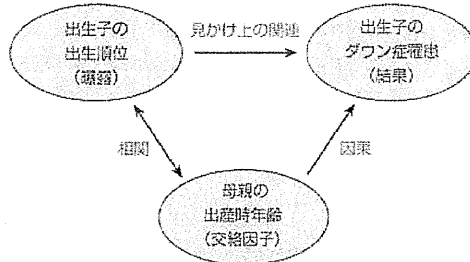


【図3】 出生順位とダウン症罹患率(/10,000)
出生順位とダウン症罹患率の間に関連がみられる。



【図4】 母親の年齢階級別の出生順位とダウン症罹患率(/10,000)

母親の年齢階級別に評価すると出生順位とダウン症罹患率の間に関連はみられない。



【図5】 母親の出産時年齢により生じた交絡の模式図

くなる傾向がある。

特にケース・コントロール研究において、後向きに曝露を評価する場合には、思い出しバイアス(recall bias)の影響に注意する必要がある。後向きケース・コントロール研究における思い出しバイアスとはコントロールに比べてケースの方が過去の曝露情報を正確に記憶しやすい傾向から生じるバイアスである。この傾向から思い出しバイアスはリスクの過大評価につながりやすい。曝露の測定方法の妥当性を事前または当該研究内で検討しておけばその影響の程度も検討することが可能である。

【5】 交絡と交絡因子

曝露と結果の間の関連を評価する際に、結果に影響を与える他の因子との関連により、曝露が結果に及ぼす影響が見かけ上歪められてしまうことを交絡(confounding)といい、この交絡が生じる原因となる因子のことを交絡因子(confounderもしくは confounding factor)という。交絡の例として、図3、4に出生順位および母親の年齢とダウン症罹患率の間の関連を評価した研究の結果を示した⁹⁾。単に出生順位とダウン症罹患率の関連を評価すると実際に両者に明らかな関連が認められた(図3)ものの、母親の年齢階級ごとに評価すると両者の間の関連はみられなかった(図4)。出生順位とダウン症の間に

観察された関連は母親の年齢を交絡因子とした見かけ上のものであったと解釈できる(図5)。

ある因子が交絡因子となるためには、①曝露と関連すること、②結果に影響すること、③興味のある曝露の結果ではないこと(因果連鎖において曝露と結果の中間にないこと)の3つの条件をすべて満たす必要がある。前述した出生順位とダウン症の例において、母親の年齢は出生順位と相関するとともにダウン症罹患率に影響を与えることから、条件①および条件②を満たすことができる(図4)。また出生順位と母親の年齢には相関があるものの、出生順位が母親の年齢を変えるわけではないと考えるのが自然であることから条件③も満たされる(図5)。ここで生じた交絡は条件①～③にあてはめることでより明確に整理できる。

【6】 交絡への対処

データ収集後の統計解析時に事後的に交絡へ対処するよりも、研究計画で事前に考慮する方が一般に好ましい結果につながりやすい。介入試験であればランダム化が唯一最強の解決策であり、非介入試験であれば交絡因子の潜在的な候補をすべて測定できるように計画し、それらを解析に用いることが一般的な解決策となりうる。測定しないことには解析で用いることができず、交絡因子でないことを確認することさえできない。個別の研究の状況に応じて対象者の選択方法や因子の測定計画などを工夫することにより、積極的に交絡に対処することが望まれる。

測定された交絡因子に限り、統計解析時に交絡の調整や交絡に関する感度解析を行うこともできる。交絡を調整するために用いることができる解析法として、限定、層別解析、回帰モデルを用いた調整解析、標準化法、傾向スコア(propensity score)を用いた解析などをあげることができる。限定とは結果に影響を与える交絡因子

が同一水準である集団に限定して解析を行うことをい
い、層別解析とは限定によって得られる複数の部分集団
の結果を統合する解析を一般に表す。前述の出生順位と
ダウン症の例では、母親のそれぞれの年齢階級に限定し
た解析により交絡を調整しているものであるといえる。
回帰モデルにはロジスティック回帰やCox回帰などが
含まれる。回帰モデルを用いた調整解析は、回帰モデル
を導入することによって追加されるモデル(仮定)の正し
さに依存するものの、より複雑な状況に対して層別解析
を一般化したものと考えることができる。標準化法は、
曝露の有無の間で比較可能となるように加重平均を用い
る方法であり、記述疫学研究分野で古くから用いられて
きた方法である。特に近年では、因果推論をもとにする
統計手法として傾向スコアを用いた高度な解析なども交
絡の調整法のひとつとして頻繁に用いられてきており、
統計学に関する高度な専門性が疫学研究においても一段
と必要とされる時代になりつつある。

文 献

- 1) Last JM: A Dictionary of Epidemiology, 4th ed, Oxford University Press, New York, 2001
- 2) Porta M: A Dictionary of Epidemiology, 5th ed, Oxford University Press, New York, 2008
- 3) Rothman KJ, Greenland S, Lash TJ: Modern epidemiology, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
- 4) Stark C, Mantel N: Effects of maternal age and birth order on the risk of mongolism and leukaemia. J Nat Cancer Inst 37: 687-698, 1967
- 5) John M. Last(編): 日本疫学会(訳): 疫学辞典 第3版, 日本公衆衛生協会, 東京, 2000
- 6) 坪野吉孝, 久道 茂: 疫学疫学, 南山堂, 東京, 2001

B. 登録・検診・予防

① 癌登録

癌対策を正しく方向付けるには、癌の実態を正確に把握する必要がある。癌登録は癌の実態を把握するための中心的な役割を果たし、癌対策を実施するうえで必須の仕組みである。癌登録には、地域癌登録、院内癌登録、臓器癌登録の3種類がある。罹患率(数)を計測する唯一の仕組みが、地域癌登録である。一方、生存率は、地域癌登録、院内癌登録、臓器別癌登録のそれぞれで計測が可能であるが、目的、対象とする癌患者の範囲、収集する情報がそれぞれ異なる。

② 地域癌登録

地域癌登録は、対象地域の居住者に発生したすべての癌を把握することにより、癌の罹患率と地域レベルの生存率を計測する仕組みである。罹患を把握する主な情報

源は、(1)医療機関からの登録票と、(2)癌死亡情報である。両者を統合して、登録票のない患者の補充登録を行うとともに、登録精度を計測する。同じ患者を誤って複数件計上することのないように、個人識別指標を照らし合わせて個々の患者(腫瘍)ごとに集約する。このための個人識別指標として、正確な生年月日、姓名、性別、住所情報の収集が不可欠である。一方、対象地域に発生したすべての癌を把握して初めて正確な罹患情報を計測できるので、登録時に個々の癌患者自身から同意を得ることはせずに登録することが国際標準となっている。この点は、個人情報保護の観点からは本人同意原則に対立する行為となり、公衆衛生の観点からの社会全体の利益との調整が必要となる。アメリカ、北欧諸国などでは、法律で癌を届出義務のある疾患と定めることで、この問題を整理している。

わが国の地域癌登録は、2007年度現在35道府県で実施されているが、法的基盤が弱く財政的支援が乏しい中で運営されてきたため、登録精度が低いのが最大の欠点である。世界各国の癌罹患データを収集した「5大陸のがん罹患」最新巻において、わが国から掲載された7登録のみであり、その他の多くの登録は掲載されるための十分な登録精度を達成できていない。作業手続の標準化の促進と登録精度の向上が、わが国の地域癌登録の緊急の課題である。

③ 院内癌登録

院内癌登録は、当該施設で癌の診断・治療を受けた全患者について、癌の診断、治療、予後に関する情報を集約する仕組みである。当該施設における診療の実態を把握し、生存率を計測するなどの機能評価を行うとともに、地域癌登録への届出の役割も果たす。

2002年度から開始された「地域癌診療拠点病院」の指定要件に、「院内癌登録システムの確立または確立の確実な見込み」が盛り込まれ、また、2006年度からは「地域癌診療連携拠点病院」(以下、拠点病院)と名称を変更してその指定要件には、「標準登録様式に基づく院内癌登録を実施すること」が明記された。2008年には、「癌対策情報センターによる研修を受講した専任の院内癌登録の実務を担う者を1人以上配置すること」、および、「毎年院内癌登録の集計結果等を癌対策情報センターに情報提供すること」が明記された。今後、わが国の癌登録を整備するためのいくつかのステップの中で、拠点病院における院内癌登録を整備することが、第一に達成すべきステップであり、これを基盤として、地域癌登録、臓器癌登録の取り組みへと展開することが期待できる。

臨床試験について考える

■ 臨床試験とは

医学の進歩をめざして行う研究のことを「医学研究」と呼びます。医学研究にはいろいろな種類がありますが、それらの中で、治療の開発を目的に人に対して行う研究のことを「臨床試験（Clinical Trial）」と呼んでいます。ここで「試験」という言葉を用いるのは、臨床試験で行われる医療は日常診療で行われる医療とは異なり、解明されていないことを含むからです。解明されていないことのレベルは臨床試験の内容により異なりますが、いずれの場合も安全に、かつ正しい結果が得られるようしっかりと計画を立てて実施し、段階を追って進める必要があります。臨床試験で扱われる医療行為には、薬以外に放射線治療や手術などがありますが、本章では薬（抗がん剤）に関する臨床試験を中心に解説します。

臨床試験のうち、薬として販売するための許可を国（厚生労働省）から得るために行う臨床試験のことを「治験」といいます。治験は薬事法と呼ばれる法律やGCP（Good Clinical Practice）^{※1}と呼ばれる省令などで厳しく規定されています。治験は新薬の製造・販売に関わる企業が行う「企業治験」が一般的ですが、企業が開発に積極的でない領域（希少な疾患や先端医療研究など）に対しては「医師主導治験」も行われています。治験のほかに薬事法の対象となる臨床研究には、「製造販売後臨床試験」^{※2}や「使用成績調査」などがあります。また、治療成績をより良くするためには新薬の開発だけでなく、承認されている抗がん剤の投与方法の工夫や他の抗がん剤との併用療法、手術や放射線治療との組み合わせなども重要であり、これらの領域に関しては医師自らが研究者となって臨床試験を企画・実施する「医師主導臨床試験」^{※3}が積極的に行われています。

なお、人に対して臨床試験を行うためには、その前段階として安全性や効果について細胞や動物を用いて調べる必要があります。これらを「非臨床試験」と呼びます。非臨床試験はGLP（Good Laboratory Practice）と呼ばれる省令に基づいて実施されます。

【表1】 臨床試験の種類

	対象	目的	主体	規範	その他
企業治験	人	未承認薬の承認、適用拡大など	企業	薬事法 GCPなどの省令	法規制対象
医師主導治験	人	未承認薬の承認、適用拡大など	医師	薬事法 GCPなどの省令	法規制対象 企業が積極的でない領域が中心
医師主導臨床試験	人	既承認薬の開発（併用療法、補助療法）など	医師	臨床研究に関する倫理指針などの指針やガイドライン	法規制非対象



用語のヒント

※1 GCP

正式名称は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」で、臨床試験を受ける人の人権と安全性を確保し、科学的に正しく実施されるために厚生労働省が発した省令です（以前は通達^{つうたつ}でしたが、1997年より法的拘束力のある省令に改められました）。

※2 製造販売後臨床試験

治験によって安全性と有効性が確かめられて初めてその薬は国から認められ、世に出ることになります。しかし、治験の情報は一定の条件下で行われたものであり、安全性や有効性に関する情報は十分とはいえません。より多くの情報を得るために、また、より良い治療法を見出すために販売承認を得たあとも臨床試験が行われる場合があり、これを製造販売後臨床試験と呼びます。

※3 医師主導臨床試験

医師が主体となって実施する臨床試験の中で、医師主導治験でないものを本書では医師主導臨床試験と呼びます。医師主導臨床試験は治験と異なり、薬事法やGCPのような省令への遵守は要求されていませんが、「臨床研究に関する倫理指針」などの指針やガイドラインに基づいて実施するよう指導されています。

■ なぜ臨床試験が必要なのか

新しい薬が広く使用されるようになるためには、その薬の安全性や効果を十分に確認することが必要です。有望な薬が見出されたとき、まずは細胞や動物などに対する非臨床試験が実施されますが、得られた結果がそのまま人にあてはまるとは限りません。そのため、非臨床試験のあとには必ず人に対する安全性と効果を確認することを目的とした臨床試験が必要になるのです。

たとえば、手術で取り除くことができないと診断された膵臓^{すいぞう}がんに対して現在日常診療で使用されているゲムシタピンやエスワンなどの抗がん剤も、以前は膵臓がんに対する効果が明らかでなく、保険適用にはなっていませんでした。しかし、臨床試験や企業治験^{じぎけん}によって膵臓がんの患者さんに対する安全性と有用性が示されたため、国がそれらの抗がん剤の使用を許可し、日常診療で広く使用されるようになったのです。また、手術可能な膵臓がんに対しては医師主導臨床試験の結果から、術後にゲムシタピンを補助療法^{ほすうりやう}※4として行うことが標準治療であるとみなされるようになっていきます。

新しい治療が必ずしも有用な治療であるとは限りません。治療成績を向上させることはそれほど容易ではないため、臨床試験の結果、新しい治療が標準治療にならなかった（新しい治療の効果が証明されなかった）ケースも少なくありません。しかし、臨床試験を実施しなければ、「これまで行われてきた標準治療が引き続き妥当な治療である」という結論も得られないわけですので、このような結果も大切なのです。現在行われている医療は、多くの患者さんにご協力^{ごきやう}いただいて実施された臨床試験の結果をもとにして成り立っており、将来の医学の進歩のためにも臨床試験は必要不可欠な存在なのです。



用語のヒント

※4 補助療法

手術を受けても再発する可能性のあるがんに対しては、治療成績を向上させるために手術に抗がん剤や放射線治療などを組み合わせることがあり、これを補助療法（アジュバント療法）と呼んでいます。膵臓がんに対する補助療法は手術後に行うことが一般的ですが、最近は手術前に施行する術前補助療法（ネオアジュバント療法）も試みられています。

■ 臨床試験の相（Phase）

新しい有用な治療の開発は、一つの臨床試験を行うだけでは完成しません。有望と考える新しい治療が既に存在している治療に比べ優れているかどうかは、計画的に段階を追って臨床試験を行う必要があり、この治療開発の段階のことを開発の「相（Phase）」と呼びます。実際に治療として使用されるまでには、より実験的な段階から実臨床に近い段階まで順を追って試験を行い、その中で様々な項目を評価することが必要です。

【表2】臨床試験の相

	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	第Ⅳ相試験
患者数	15～30人	100人未満	一般的に 100人～数千人	数百人～数千人
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・安全な用量を見つける ・薬の投与方法を決める ・薬が人体にどのように作用するかを観察する 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬や治療法が特定のがんに有効性を持つかどうかを判定する ・薬や治療法が人体にどのように作用するかを見る 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい薬や治療法（新しい使い方）を現在の標準治療と比較する 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい薬や治療法の長期の安全性と有効性を評価する

ICR 臨床研究入門のウェブサイト (ICRweb) より改変 <http://www.icrweb.jp/>

第Ⅰ相試験（PhaseⅠ）

第Ⅰ相試験では、新しい薬の安全性の確認と使用法（用量・用法）の決定に重点が置かれます。薬の吸収や分布などを評価する「臨床薬理試験」が行われることもあります。第Ⅰ相試験は通常の薬では健康な人に対して実施されますが、抗がん剤の場合はがんの患者さんが対象になります。

第Ⅱ相試験（PhaseⅡ）

第Ⅰ相試験の結果より、人に投与することの安全性が概ね確認されたと、次はその薬剤が特定のがんに有効かつ安全であるかを調べるために第Ⅱ相試験へと進みます。第Ⅱ相試験は数十名規模の比較的小数の患者さんに投与して行うことが一般的です。

第Ⅲ相試験（PhaseⅢ）

第Ⅱ相試験にて有望であることが示唆された薬は、本当に臨床的に有用であるかどうかを確かめる（検証する）ために、比較的多数の患者さんを対象にした第Ⅲ相試験へと進みます。第Ⅲ相試験では、標準治療※5を対照にして、新しい薬がそれより優れているかどうかを比較検討します。患者さんを標準治療群と新規治療群に無作為（ランダム）

に割り付けることが一般的であり、そのような試験を「ランダム化比較試験」※6と呼びます。抗がん剤の場合、100～300名を対象にした第Ⅲ相試験で承認にいたることもありますが、治療やがんの種類によってはもっと大きな対象者数が必要となります。

第Ⅲ相試験で標準治療よりも優れていることが示され、臨床的意義が認められた薬は、新たな標準治療として日常診療で使用されるようになります（比較的稀ながんに関しては第Ⅱ相試験で良い結果が得られれば使用されるようになることもあります）。臨床試験で試みられる新薬は、安全性と効果のふるいにつけて淘汰されていくため、第Ⅰ相試験の段階では多数の薬の候補が存在しますが、第Ⅲ相試験を経て新しい標準治療であることが示されるのはその中の一部に過ぎません。

なお、第Ⅲ相試験には、新規治療が標準治療よりも明らかに優れているかどうか検証する「優越性試験」と、新規治療が標準治療よりも劣っていないことを検証する「非劣性試験」があります。優越性試験は新規治療が標準治療よりも副作用は強いがその分効果も期待できる場合、非劣性試験は新規治療の効果は標準治療と変わらなくても、何らかの利点（副作用が少ない・利便性が良いなど）が期待できる場合に行われることが一般的です。

第Ⅳ相試験 (Phase IV)

市販後に行う第Ⅳ相試験では、新しい治療法の長期的な副作用や有効性の評価を目的とした調査が実施されます。



用語のヒント

※5 標準治療

現時点において最良の治療であることが科学的根拠に基づいて示されており、日常診療で行われることが推奨されている治療のことを標準治療といいます（新しい治療は必ずしも良い治療であるかどうかわからないので、臨床試験で評価する必要があります。したがって、標準治療が現時点で最も良い治療という位置づけになるのです）。新しい治療はその安全性や有用性を調べる臨床試験で評価され、それまでの標準治療より優れていることが証明されれば、その治療が新たな「標準治療」となります。

※6 ランダム化比較試験

第Ⅲ相試験は新しい治療が標準治療より優れているかどうかを検証することが目的のため、両者を比較することが要求されます。その際に、「バイアス」と呼ばれるデータの偏りを軽減するため、患者さんをランダム（無作為）に割り付けることが一般的であり、このような試験をランダム化比較試験と呼びます。

ランダム化比較試験では、医師や患者さんの主観に基づくバイアスを減らし、より信頼性の高い結果を得ることを目的として、臨床試験で実施する治療の盲検化（ブラインディング）を行うことがあります。医師も患者さんも割り付けられた治療を知らされないで実施する試験を「二重盲検（ダブルブラインド）試験」と呼び、患者さんのみが治療を知らされていない試験を「単盲検（シングルブラインド）試験」と呼びます。一方、割り付けられた治療を医師も患者さんも知っている試験は、「非盲検（オープン）試験」と呼びます。盲検化度が高くなるほど、医師や患者さんの主観に基づくバイアス（偏り）が少なくなることから、試験の信頼性が高くなることが期待されます。（表3参照）