

令和3年度
厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括・分担研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い

代替指標に関する研究

令和4年5月

研究代表者 中山 富雄
国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 部長

目次

I 総括研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い
代替指標に関する研究 2

中山富雄

II 研究成果の刊行に関する一覧表 11

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究

研究代表者	中山 富雄	国立がん研究センター	がん対策研究所	検診研究部	部長
研究分担者	濱島ちさと	帝京大学	医療技術学部	教授	
	寺澤 晃彦	藤田大学	医学部	救急総合内科学	教授
	片山 貴文	兵庫県立大学	看護学部	教授	
	細野 覚代	国立がん研究センター	がん対策研究所	検診研究部	室長

研究要旨

がん検診の評価指標としてこれまで当該がん死亡率減少効果が用いられてきたが、前向きは無作為化比較試験では結果が得られるまで長い年数を要することから、代替指標が求められていた。本研究では海外の検診ガイドラインをレビューし、代替指標を用いている事例とその条件について検討した。代替指標に混入するバイアスについて評価した。浸潤がん罹患率減少効果はバイアスの混入が少ないと考えられるが、前がん病変から浸潤がんに移行する期間を考慮した長い追跡期間を設けないと過小評価につながる。また精度評価の積み上げ方式の場合は発見がんの特性が比較する既存検査と大幅に異なる（予後のよい高分化がんや前がん病変が新しい方法で発見される）場合、過大評価につながると考えられた。

代替指標の利用条件は、浸潤がん罹患率減少効果の場合は前がん病変が浸潤がんに移行するリスク・前がん病変の治療で浸潤がんが減少するリスクが示されていること、精度評価の積み上げ方式の場合は、死亡率減少効果が確立した比較対象となる検診手法の存在が条件となる。

A. 研究目的

がん検診の評価指標としては、発見率・早期癌割合・切除率・腫瘍の大きさ・発見がんの生存率、そして当該がんの死亡率等が用いられてきた。しかし進行速度の遅いがんほど発見されやすいという特性(length-biased sampling)により、進行しても死に至らない過剰診断が発見がんに含まれることから、当該がんの死亡率以外の指標は不正確であるとされ、これまでがん検診導入の是非を検討する際には、他の指標は用いられてこなかった。がん検診の死亡率減少効果を評価する研究は、かつてはコホートや症例対照研究のような後ろ向き研究が行われてきたが、これらの研究もセレクションバイアスが混入しやすいことから、現在は無作為化比較試験が主体であり、国内でも乳がんのJ-START研究や肺がんのJEC研究が進行中である。健常者を対象としたこれらの研究は、がん死亡というイベントの頻度が少ないことから長期間かつ大規模な研究となる。研究成果が得られるのが10～15年後となるため、昨今の医療技術の開発速度

の速さとは相容れず、有効性が確認された時点では、その技術が新しい技術に押されて陳腐化しているのではないかという批判がこれまでもあった。研究期間の短縮のための代替え指標の必要性についての議論が期待されている。代替え指標として浸潤がん罹患率、前がん病変の罹患率、転移がん罹患率、stage shift、感度・特異度などが候補に上がるが、これらを評価指標に含めた研究はこれまでも散発的に報告されていたものの死亡率減少効果に確実に紐づくかは定かではない。また測定の方法によってバイアスが混入するかも検証されていない。本研究では、がん検診の有効性を評価する指標の扱いや代替え指標及び具体的な研究手法について、国際学会や海外のガイドラインの動向、文献等から情報を収集し、死亡率減少効果に確実に紐づく代替指標とその検証方法および代替え指標が使える条件等について整理し、「がん検診の有効性評価のための指標と研究手法に関する手引」としてまとめることを目的とする。

前年度の研究により、子宮頸がん・大腸がん

については、すでに代替指標の利用に関するルールが整えられ、それに沿った研究が数多く行われていた。本年度は特に代替指標の頑健性と国内で代替指標を利用するにあたっての条件について検討した。

B. 研究方法

本年度は2年度にあたり、前年度に収集した諸外国のがん検診あるいはがんに関する診断法に対してのガイドラインとその関連論文を元に、代替指標で評価後に死亡率減少効果を評価指標とした研究が行われたか否か、また代替指標でバイアスの混入する可能性を検討した。

更に、新しい検査手法に関してこの代替指標を用いる際の条件について研究班としての意見をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は既出の文献、ガイドラインの検討などであり、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

前年度に確認した代替指標を用いた検討が行われていた子宮頸がん・大腸がんについて、その後死亡率減少効果を再確認する研究の有無を調査した。

子宮頸がんに関しては、特に報告はなく、また研究計画も報告されていなかった。

大腸がんに関しては、全大腸内視鏡の死亡率減少効果を評価指標とした無作為比較試験が日本も含めて4研究が行われていた。そのうちスペインの研究では予定されていた追跡期間が終了していたが、本研究期間中に死亡率減少効果に関する報告はされていなかった。

次に、代替指標を使用する際のバイアスの混入について検討した。代替指標として子宮頸がんのように浸潤がん罹患率減少を無作為比較試験で検討する場合は、これまでの死亡率減少効果の無作為比較試験による評価とおおむね変わらないと考えられた。確かに過剰診断は上皮内がんのみではなく、浸潤がん（リンパ節転移例についても）の一部も含まれると解釈されており、精度の高い新しい検診手法の場合研究群の方に過剰診断が多くなることで浸潤がんがより多く発見される可能性がある。ただし評価する指標が浸潤がん罹患率減少効果なので、発見が増加しても追跡期間中の浸

潤がんの発生状況を把握することで回避が可能であると考えられた。

大腸がん検診において導入が進んでいる **test performance** については、発見率なので過剰診断の影響を直接うけてしまう。Lordらの初期の提案では、比較する検診手法が生物学的に類似しているものに比較を限定すべきであるという主張であったが、これは検査法自体が類似している場合は、過剰診断についても差が少ないだろうということにつながっている。現在のWEOの基準では、生物学的な類似性は比較の条件には設定はされていないが、第二段階・第三段階において、既存の方法との発見がんの生物学的な特性の比較は検討課題に挙げられている。ここで過剰診断が大きな問題となりうるかどうかの判断が可能にはなる。新しい検査法で予後のよい高分化ながんや前がん病変が発見がんの大半を占める場合は、過剰診断による **test performance** の過大評価につながる。一方低分化ながんが多く発見される場合は、過剰診断の影響は少ないと考えられる。

<代替指標の利用の条件>

がん検診の有効性評価のための代替指標の利用条件を表3にまとめた。代替指標としてここまで1)、浸潤がんの罹患率減少効果、2)症例対照研究、コホート研究による感度・特異度の比較の上、無作為比較試験による **test performance**、中間期がんの比較の二つの方法がある。

1) の場合は、その利用条件として前がん病変が浸潤がんに移行するリスクという意味での自然歴が明らかとなっており、前がん病変の治療で浸潤がんの罹患減少リスクも示されていることが条件となる。研究手法としては無作為比較試験で浸潤がん罹患減少を示すことになるが、対照群として既存の検診手法のほか、既存の検診手法がない場合は無検診を対照とすることもありうる。一方2) の場合は、精度の比較対照が必要であり、その比較対照として死亡率減少効果が確認された検診手法が存在すること。それとの精度比較となる。これまで評価研究が行われたことがない臓器に対して新たに開発された検診手法に関しては、比較対照となるものがないので、本指標は適応できない。

比較する既存の検診手法と新しい検診手法との間で発見がんの性状が大幅に異なる場合、特に前がん病変の発見率が新しい検診手法で飛躍的に高い

場合は、過剰診断の影響を受け、過大評価となりやすいことに注意が必要である。研究の手法としては、各段階で異なり、初期は小規模な研究でよい。単に精度を比較するだけではなく、発見がんや偽陰性がんの性質の評価も実用性を考える上では必要となる。第三段階は、既存の検診手法との test performance となるが、別のコホートとの比較の場合は受診者の背景因子の調整が困難となることから無作為比較試験が望ましい。第四段階は複数回検診での比較になるが、既存の検査法と累積発見率の比較、中間期がん率の比較となる。発見率の高い新しい検査法の場合、初回検診での発見率は高いものの、二回目以降の発見率は低下するはずであり、累積発見率の比較は重要な所見になる。

D. 考察

初年度に把握した二つの代替指標の実際の運用条件・頑健性について今年度は検討した。

浸潤がん罹患率減少効果は比較的頑健性の高い代替指標であると考えられた。すでにこの指標については HPV 検査を含む方法と細胞診を比較した子宮頸がん検診の無作為比較試験で 7 研究ほどが採用していた。浸潤がん罹患率減少効果を代替指標として用いるメリットは、追跡期間が死亡率減少効果を用いるときよりも短くて済むこと、イベントの発生数が死亡よりも多いことからサンプルサイズの縮小が期待できる。しかし HPV 検査の有効性評価研究はいずれも個々の研究のサンプルサイズは小さく、特に追跡期間が 3-5 年程度のものが多く十分でなかったため効果を過小評価していた可能性が高い。この代替指標研究を計画するにあたっては、前がん病変の治療が何年後の浸潤がん罹患に影響するのか？という自然歴を理解したうえで、研究計画を検討する必要がある。

一方、大腸がんで見られた精度評価を積み上げていく方式の場合は、条件には柔軟性がある。第一段階の精度評価は後ろ向き研究でよいものであり、実験室レベルでの評価は可能である。しかし第二段階になると検診での利用を想定したリアルワールドレベルでの評価となるため、サンプルサイズ自体が少なくとも数百から数千件レベルになるため、高額な検査の場合は研究費の問題からその実現自体が難しくなる。この段階では既存の検査法よりも新しい検査法の差を検出することよりも、一連の腫瘍性病変の検出力を比較することが

課題であり、単一の研究で有意差を検出することは第三段階以降の目的である。第三段階からは無作為比較試験による比較となるが、この場合死亡率減少効果とは異なり、死亡というイベントが発生するまでの追跡期間は必要ではないので、研究期間の短縮が得られる。またここで得られた test performance は、新しい検査法が導入される際の精度管理の指標の一つとなりうるものであり、重要な指標となる。実際の検診プログラムが 1 回のみではなく、複数回検診として行われるが、2 回目の発見率は 1 回目の検診に比べて低下し、定常状態に移行していく。これが期待に沿うものか否かは、導入の是非を決めるうえで最も重要であろう。その意味で第 4 段階での評価はリアルワールドでの検診プログラムとして成立するか否かを判断するうえで重要な研究と言える。

大腸がん検診では、内視鏡検査の無作為比較試験が日本を含めて 4 研究行われているが、まだその結果が出るまでには数年以上かかる。このため代替指標の積み重ね研究が数多く行われている。今回この具体的な使用例を検討したが、第 4 段階での複数回検診での評価も報告が見られ始めており使用例は今後も増え続けていくと考えられる。他臓器への応用例はいまだ見られないものの、一定の条件を厳守したうえでの活用が期待できる。

E. 結論

代替指標としての利用は、特に精度積み上げ方式の場合に過剰診断の混入が起こりうるため、発見がんの特性評価は少なくとも必要である。浸潤がん罹患率減少効果については前がん病変が浸潤がんに移行するリスク、前がん病変の治療で浸潤がんが減少するリスクが示されていること、また精度評価の積み上げ方式の場合は死亡率減少効果が確立した既存の検診手法との比較が利用条件となる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. A Yagi, Y Ueda, S Nakagawa, T Masuda, T Miyatake, S Ikeda, H Abe, K Hirai, M Sekine, E Miyagi, T Enomoto, T Nakayama, T Kimura. A nationwide birth year-by-year

- analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan. *Cancer Sci.* 2021;112(9): 3691-3698. PMID: 34252250 PMCID: PMC8409296 DOI: 10.1111/cas.15060.
2. Yoshida N, Mano Y, Matsuda T, Sano Y, Inoue K, Hirose R, Dohi O, Itoh Y, Goto A, Sobue T, Takeuchi Y, Nakayama T, Muto M, Ishikawa H. Complications of colonoscopy in Japan: An analysis using large-scale health insurance claims data. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jgh.15531. Online ahead of print. PMID: 33913562.
 3. Ken-Ichi Kamo, Keisuke Fukui, Yuri Ito, Tomio Nakayama, and Kota Katanoda. How much can screening reduce colorectal cancer mortality in Japan? Scenario-based estimation by microsimulation. *JJCO* 2022 ;52(3):221-226.
 4. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Kupets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.
 5. Hamashima C. Emerging technologies for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Aug 30;51(9):1462-1470.
 6. Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, Choi IJ, Lee E, Deapen D, Woo Y, Tran T, Shah SC, Inadomi JM, Greenwald DA, Hwang JH. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct 6:S1542-3565(21)01054-5.
 7. Hamashima C, Sasaki S, Hosono S, Hoshi K, Katayama T, Terasawa T. National Data Analysis and Systematic Review for Human Resources for Cervical Cancer Screening in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Jun 1;22(6):1695-1702.
 8. Hibino M, Hamashima C, Iwata M, Terasawa T. Effectiveness of decision aids on cancer-screening decision-making: an umbrella review protocol. *BMJ Open.* 2021 Dec 8;11(12):e051156. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051156.
 9. Hamashima C. Forthcoming Step in Gastric Cancer Prevention: How Can Risk Stratification Be Combined with Endoscopic Screening for Gastric Cancer? *Gut Liver.* 2022 Mar 22. doi: 10.5009/gnl210313. Online ahead of print. PMID: 35314519
 10. Yoshioka-Maeda K, Shiomi M, Katayama T, Hosoya N, Fujii H, Mayama T. Self-reported competences of public health nurses for developing needs-oriented local healthcare plans: A nationwide cross-sectional survey. *J Adv Nurs.* 2021 May;77(5):2267-2277. doi: 10.1111/jan.14741. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33426729.
 11. 吉岡 京子, 藤井 仁, 塩見 美抄, 片山 貴文, 細谷 紀子, 真山 達志 保健医療福祉計画の実行段階における住民との協働に関連する要因の解明. *日本公衆衛生学会雑誌* 2021 年 68 (12): 876-887.
 12. Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima Y, Katayama T, Hamashima C. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Jan 7;12(1):94. doi: 10.1038/s41598-021-04201-y. PMID: 34997127
 13. Nagasawa K, Iwata M, Nihashi T, Terasawa T. Diagnostic accuracy, yield, and comparative effectiveness of whole-body computed tomography in blunt trauma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 15;100(2):e24205. doi: 10.1097/MD.00000000000024205. PMID: 33466198.
 14. Watanabe M, Hosono S, Nakagawa-Senda H, Yamamoto S, Aoyama M, Hattori S, Yamada T, Suzuki S. Does Direct-to-Consumer Personal Genetic Testing Improve Gynecological Cancer Screening Uptake among Never-Screened Attendees? A Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 24;18(23):12333. doi: 10.3390/ijerph182312333. PMID: 34886058.
2. 学会発表
 1. 中山富雄. 肺の扁平上皮癌の罹患の推移と喀痰細胞診の進むべき方向. 第60回日本臨床細胞学会秋季大会. シンポジウム9 喀痰細胞診の進むべき方向. Nov 21, 2021. 米子市、日本臨床細胞学会誌 2021 補刷2号: p411
 2. 中山富雄. 血液・尿一滴検診の課題. 第28回・29回日本がん検診診断学会総会学術集会. シンポジウム1 我が国のがん検診はどの方向に向かうのか? New technology? organized screening? Sep 11, 2021. オンライン、日本がん検診・診断学会誌 2021 ; 29(2) : p36

3. 中山富雄. コロナとがん検診 全国のがん検診の課題と提案. 第28回・29回日本がん検診診断学会総会学術集会. Sep 12, 2021. オンライン、日本がん検診・診断学会誌2021 ; 29(2) : p28
 4. 阿部 浩一郎, 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診の不利益を考える システマティックレビューによる便潜血検査化学法と免疫法における中間期がんの比較. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)118巻臨増大会 Page A618
 5. 山崎 恭子, 大高 のぶえ, 山岸 貴子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診における便潜血検査陽性者の抱える不安. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page666
 6. 山崎 恭子, 山岸 貴子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診受診率向上にむけた市区町村の取り組み. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page666
 7. 濱島 ゆり, 山崎 恭子, 濱島 ちさと. 質的調査法による大腸がん検診受診・精検受診の動機づけに関する検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page666
 8. 石田 理, 齊藤 洋子, 山崎 恭子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診未受診者を対象とした受診勧奨のための試行調査. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page666
 9. 只野 敏浩, 寺澤 晃彦, 佐々木 清寿, 片山 貴文, 細野 覚代, 星 佳芳, 阿部 浩一郎, 濱島 ちさと. メタ・アナリシスによる FIT カットオフ値の検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page665
 10. 櫻井 美代子, 阿部 浩一郎, 山本 貴嗣, 田中 篤, 濱島 ちさと. 大腸がん検診における受診者規模別の精度管理指標の検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page665
 11. 加藤 勝章, 濱島 ちさと, 深尾 彰. がん検診の不利益を考える 個別リスクに基づく適切な胃がん検診提供体制の構築に向けて. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page639
 12. 只野 敏浩, 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診新技術の評価に向けた展望と課題 精度比較による便潜血検査免疫法の有効性評価. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page616
 13. 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診新技術の評価に向けた展望と課題 胃がん検診の有効性に関するエビデンスレビュー. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page616
 14. 濱島 ちさと. 利益不利益バランスによるがん対策の政策決定. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page574
 15. 細野 覚代, 中山 富雄. がん検診の不利益を考える 罹患率・死亡率からみた開始終了年齢設定の可能性. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59巻 Suppl 大会 Page639
- 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

表 1. 子宮頸がん検診のアウトカムと証拠のレベル

証拠のレベル	アウトカム
ランク 1	子宮頸がん死亡の減少
ランク 2	子宮頸がん罹患(病期 1B+の発症)の減少
ランク 3	子宮頸がん罹患(微小浸潤がんを含む)の減少
ランク 4	CIN3+病変の減少
ランク 5	CIN3+病変(または CIN2+病変)の検出増加 ①累積 CIN3+病変検出増加 ②CIN2 病変検出増加確認後の検診で CIN3+病変の減少
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)

(European guideline for quality assurance of cervical cancer screening (second edition) by IARC より引用)

表 2 大腸がんの検査法比較の評価 (Young et al. Recommendations for a Step-Wise Comparative Approach to the Evaluation of New Screening Tests for Colorectal Cancer. Cancer 2016;)

評価相		第一目的	第二目的	対象集団
第 1 相	検診前:がんと健常者の判別が可能かの後ろ向き評価	がんの発見能 1.1 精度の主要尺度としての真陽性率と真陰性率の評価	1.2 収集法の過程の確立 1.3 品質管理の最適化 1.4 検査の指標の調整	無症状者を含み救命可能な状況のものが大多数を占めるがん患者とがんと持たないものを対照とする。理想的には診断過程ですべての結果を確認した上でペア検査が望ましい。
第 2 相	前向き臨床試験:一連の腫瘍性病変の発見	顕在化する前の初期腫瘍の発見能 2.1 発がん過程に沿った病期の腫瘍、特に advanced adenoma を含む前臨床期病変の発見精度 2.2 検査の最終的なフォーマットの確定(標本と指標) 検査結果登録の最小限の装備	2.3 より信頼性の高い精度特性の評価 2.4 診断精度に影響する因子の情報 2.5 標本数と閾値 2.6 信頼性のある検査結果の登録 2.7 発見できないサブグループの有無の明確化	症例は特に早期癌や advanced adenoma を含んでいて、症状の有無の情報があること。対照は腫瘍がなく、良性疾患を有するものの場合、検査結果に影響が出るかを確認する必要がある。診断過程の前に行われる検査であり、理想的にはペア検査で、比較する検査と同時に報告される。
第 3 相	初回検診の評価；第一回目検診	検診発見病変の性質；偽陽性率、受容性 3.1 検診受診者で検査の精度特性、偽陽性を含む発見に関連した指標の収集 3.2 受容性の評価	3.3 検診発見病変の性質と頻度 3.4 実行可能性 3.5 診断過程を含む費用の事前評価	初回検診で典型的な検診の環境での検査；別々のコホートで新しい検査または比較対象(通常の治療の場合もある)を実施し、受診勧奨からアウトカムまでを追跡；検査陽性者のみが全大腸内視鏡を必要とする(全大腸内視鏡との直接比較の場合を除く)；最初は小規模の単純な方法の研究で始めて、発見率を求める大規模研究に移行する；intention-to-screen 分析が必要。
第 4 相	複数回検診の評価	腫瘍病変の減少の評価と偶発症 4.1 がん死亡率減少効果の評価、あるいはモデルでの評価	4.2 広義の利益 4.3 正確な費用 4.4 2回目以降の検診への参加 4.5 診断までのフォローアップ遵守率 4.6 発見した病変の治療可能性 4.7 検診間隔 4.8 偽陰性率	検診プログラムとして実施される可能性のあるような集団から無作為に抽出；研究デザインとしてヒストリカルコントロールか、別の検診手法との無作為比較試験；intention-to-screen 分析が必要

			<p>4.9 繰り返し検診でのプログラム発見率</p> <p>4.10 全検診でのフォローアップ率</p> <p>4.11 病変発見のNNS (number needed to screen)</p> <p>4.12 予期せぬ偶発症</p>	
--	--	--	--	--

表3 代替指標の利用条件と混入するバイアス

	1. 浸潤がん罹患率減少	2. 精度評価の積み上げ方式 感度・特異度、test performance、 中間期がん
条件	前がん病変が評価する検査法で 発見可能であり、その自然歴（放 置した場合の浸潤がんの罹患リ スク、前がん病変の切除を行った 場合の浸潤がんの罹患リスク）が 明らかであること。	すでに死亡率減少効果が確認さ れた検診手法が存在すること。そ の方法との精度比較となる。 これまで評価研究が行われたこ とがない臓器に対して新たに開 発された検診手法に関しては、比 較対照となるものがないので、本 指標は適応できない。
研究手法	無作為化比較試験 （対照群は無検診あるいは既存 の検診手法）	第一段階 後ろ向き精度評価 （two-gate; 症例対照研究での感 度・特異度の比較） 第二段階 前向き精度評価 （single-gate; コホート研究で の感度・特異度の比較、前がん病 変発見率／早期がん発見率の比 較） 第三段階 既存の検診手法との単回検診 による test performance（発見 率）、中間期がんの比較。 第四段階 既存の検診手法との無作為化 比較試験による複数回検診での test performance、中間期がんの 比較。
混入するバイアス	過剰診断などのバイアスは混入 しにくい。 前がん病変を放置した場合浸潤 がんに移行する期間を考慮した 長い追跡期間を設けないと、効果 を過小評価する。	比較する既存の検診手法と新し い検診手法との間で発見がんの 性状が大幅に異なる場合、特に前 がん病変の発見率が新しい検診 手法で飛躍的に高い場合は、過剰 診断の影響を受け、過大評価とな りやすい。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
A Yagi, Y Ueda, S Nakagawa, T Masuda, T Miyatake, S Ikeda, H Abe, K Hirai, M Sekine, E Miyagi, T Enomoto, <u>T Nakayama</u> , T Kimura.	A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan.	Cancer Sci.	112(9)	3691-3698	2021
Yoshida N, Mano Y, Matsuda T, Sano Y, Inoue K, Hirose R, Dohi O, Itoh Y, Goto A, Sobue T, Takeuchi Y, <u>Nakayama T</u> , Muto M, Ishikawa H	Complications of colonoscopy in Japan: An analysis using large-scale health insurance claims data	J Gastroenterol Hepatol	36(10)	2745-2753	2021
Ken-Ichi Kamo, Keisuke Fukui, Yuri Ito, <u>Tomio Nakayama</u> , and Kota Katanoda	How much can screening reduce colorectal cancer mortality in Japan? Scenario-based estimation by microsimulation.	JJCO	52(3)	221-226	2022

Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Klumpets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, <u>Hamashima C</u> , Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajarang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B.	The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening.	N Engl J Med	385(20)	1908-1918	2021
<u>Hamashima C</u>	Emerging technologies for cervical cancer screening.	Jpn J Clin Oncol	51(9)	1462-1470	2021
Huang RJ, Epplein M, <u>Hamashima C</u> , Choi IJ, Lee E, Deapen D, Woo Y, Tran T, Shah SC, Inadomi JM, Greenwald DA, Hwang JH.	An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States.	Clin Gastroenterol Hepatol	21	S1542	2021
<u>Hamashima C</u> , Sasaki S, Hosono S, Hoshi K, Katayama T, Terasawa T.	National Data Analysis and Systematic Review for Human Resources for Cervical Cancer Screening in Japan.	Asian Pac J Cancer Prev	22(6)	1695-1702	2021
Hibino M, <u>Hamashima C</u> , Iwata M, Terasawa T.	Effectiveness of decision aids on cancer-screening decision-making: an umbrella review protocol.	BMJ Open	11(12)	e051156. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051156.	2021
<u>Hamashima C</u>	Forthcoming Step in Gastric Cancer Prevention: How Can Risk Stratification Be Combined with Endoscopic Screening for Gastric Cancer?	Gut Liver		doi: 10.5009/gnl210313. Online ahead of print. PMID: 35314519	2022
Yoshioka-Maeda K, Shiomi M, <u>Katayama T</u> , Hosoya N, Fujii H, Mayama T	Self-reported competences of public health nurses for developing needs-oriented local healthcare plans: A nationwide cross-sectional survey	J Adv Nurs	77(5)	2267-2277	2021

吉岡 京子, 藤井 仁, 塩見 美抄, 片山 貴文, 細谷 紀子, 真山 達志	保健医療福祉計画の実行段階における住民との協働に関連する要因の解明.	日本公衆衛生学会雑誌	68(12)	876-887	2021
<u>Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima Y, Katayama T, Hamashima C</u>	Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis	Sci Rep	12(1)	94. doi: 10.1038/s41598-021-04201-y. PMID: 34997127	2021
Nagasawa K, Iwata M, Nihashi T, <u>Terasawa T.</u>	Diagnostic accuracy, yield, and comparative effectiveness of whole-body computed tomography in blunt trauma: A protocol for systematic review and meta-analysis.	Medicine (Baltimore)	100(2)	e24205. doi: 10.1097/MD.00000000000024205. PMID: 33466198.	2021
Watanabe M, <u>Hosono S</u> , Nakagawa-Senda H, Yamamoto S, Aoyama M, Hattori S, Yamada T, Suzuki S	Does Direct-to-Consumer Personal Genetic Testing Improve Gynecological Cancer Screening Uptake among Never-Screened Attendees? A Randomized Controlled Study.	Int J Environ Res Public Health	18(23)	12333. doi: 10.3390/ijerph182312333. PMID: 34886058.	2021

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中釜 斉

次の職員の(令和)3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) がん対策研究所検診研究部・部長
 (氏名・フリガナ) 中山富雄・ナカヤマトミオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

本研究は既存のガイドラインを参照し、検診の代替指標を評価する研究であり、倫理上の問題が発生しない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 帝京大学
 所属研究機関長 職名 学 長
 氏名 冲永佳史

次の職員の（令和）3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医療技術学部看護学科 教授
 (氏名・フリガナ) 濱島ちさと (ハマシマ チサト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

本研究は既存のガイドラインを参照し、検診の代替指標を評価する研究であり、倫理上の問題が発生しない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 兵庫県立大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五百旗頭 真

次の職員の（令和）3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 看護学部・教授
 (氏名・フリガナ) 片山貴文 (カタヤマタカフミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立がん研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

本研究は既存のガイドラインを参照し、検診の代替指標を評価する研究であり、倫理上の問題が発生しない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年4月1日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 学校法人藤田学園 藤田医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 湯澤 由紀夫

次の職員の(令和)3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 救急医学・総合内科学
(氏名・フリガナ) 寺澤 晃彦 ・ テラサワ テルヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

本研究は既存のガイドラインを参照し、検診の代替指標を評価する研究であり、倫理上の問題が発生しない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年 4月 1日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 齊

次の職員の(令和)3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) がん対策研究所検診研究部検診評価研究室・室長
(氏名・フリガナ) 細野覚代・ホソノサトヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

本研究は既存のガイドラインを参照し、検診の代替指標を評価する研究であり、倫理上の問題が発生しない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。