

発症まで 6 年～10 年かかる子宮頸がんにおいて死亡率低下の効果および不利益を科学的に検証するには、同等の 6 年～10 年の検証期間が必要と考えられているが、そのような長期のフォローアップを行った論文は国外の 5～6 報があるのみで国内の報告はない。子宮頸がん検診の方法については、WHO は、実施国の科学的検証を推奨している。この理由としては、実施国の HPV 感染率のみならず、検診の状況や細胞検査士の技術レベルによる細胞診検査の実施精度、地域性、住民の性的活動等の文化的背景が感度、特異度に影響するからである。現在、比較的信頼できる長期的な科学的検証法としては、オランダ<sup>3)</sup>およびイタリア<sup>4)</sup>のものがあるが、欧米とは国情が異なる本邦においては、独自の検証が行われることが必要であると考えられる。

子宮頸がん検診としては、子宮頸部細胞の採取による細胞診検査が行われており、本邦では主に採取器具により直接スライドグラスに塗布する方法（直接塗抹法、以下従来法細胞診）が行われている。しかしながら、医師が検体採取、標本作製、および標本固定までを短時間に実施しなければならないこと、またそのために標本の良し悪しにばらつきがあり不適正標本が含まれること等が指摘され、その感度は米国連邦政府の外部機関 Agency for Healthcare Research and Quality では、全世界の 939 の論文のレビューにより 51%と報告されている<sup>1)</sup>。本邦においては、井上らが 2006 年に HPV (DNA) 検査の評価を目的とした研究の中で、従来法細胞診の ASC-US（意義不明な異型扁平上皮細胞）以上における中等度異形成（CIN2）以上の感度を 82%と報告している<sup>2)</sup>。従来法細胞診は、子宮頸がんの死亡率減少効果があると十分な効果があるとされているが、さらなる死亡率減少の効果をもたらすには、感度が十分に高くないと推測されている。

細胞診検査には、従来法細胞診と、採取器具を細胞固定用の溶媒内で攪拌し、細胞を溶媒内で浮遊状態で固定する液状化検体細胞診（LBC）がある。本邦においては、約 90%が従来法を使用していると言われており、LBC はこれまで浸透していなかった。理由としては、保険収載の問題（2012 年 3 月まで未収載、2012 年 4 月より特定条件下で収載）であること、現在発行されている日本産科婦人科学会 婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2011 では LBC の使用を推奨することについて結論が示されていないこと等によると思われる。

以上より、本研究においては、子宮頸がん検診において、従来から行われている細胞診に HPV DNA 検査を併用することの有用性について比較検討することを目的とした。細胞診については従来法がすでに検診の有効性が認められているのに対して、LBC は感度・特異度が同等であるとの報告から市町村内で統一することを条件にどちらを選択しても許容することとした。

### 3. 機器情報

#### 3.1. パピローマウイルス核酸キット

商品名：○○○○○○○

販売会社名：○○○○○○○○○○○

### 4. 診断基準

#### 4.1. 細胞診

細胞診の結果はベセスダシステム 2001 に準拠し報告する。

##### 4.1.1. 検体の適否

保存状態がよく、鮮明に見える扁平上皮細胞が、従来法では約 8,000～12,000 個、LBC 法では 5,000 個以上含まれていると推定される検体、及び細胞数は規定に満たないが異常細胞（ASC-US、AGC、またはそれより悪い細胞）を含む検体を適正検体とし、適正検体以外を不適正検体とする。不適正検体の場合はその理由を記載する。

不適正検体と判断された場合は、再度細胞診を行う。

##### 4.1.2. 細胞診判定分類

細胞診の結果は表 4-1 に従って分類し、略語で報告する。

表 4-1 細胞診判定分類

結果	略語	推定される病理診断	英語表記
扁平上皮系			
陰性	NILM	非腫瘍性所見，炎症	Negative for intraepithelial lesion or malignancy
意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	軽度扁平上皮内病変 変疑い	Atypical squamous cells of undetermined significance(ASC-US)
HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	高度扁平上皮内病変 変疑い	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL(ASC-H)
軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV 感染 軽度異形成	Low grade squamous intraepithelial lesion
高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌	High grade squamous intraepithelial lesion

扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma
腺細胞系			
異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌 疑い	Atypical glandular cells
上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	Adenocarcinoma in situ
腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	Adenocarcinoma
その他			
その他の悪性腫瘍	Other malig.	その他の悪性腫瘍	Other malignant neoplasms

#### 4.2. コルポ診所見分類

コルポ診の所見は、新コルポスコピー所見分類：日本婦人科腫瘍学会 2005（表 4-2）に準拠して分類する。なお本研究ではコルポ診の所見データは収集しない。

表 4-2 コルポ診所見分類

A 正常所見：Normal Colposcopic Findings (NCF)	
1	扁平上皮：Original squamous epithelium (S)
2	円柱上皮：Columnar epithelium (C)
3	移行帯：Transformation zone (T)
B 異常所見：Abnormal Colposcopic Findings (ACF)	
1	白色上皮：(W)
	軽度所見：Flat acetowhite epithelium (W1)
	高度所見：Dense acetowhite epithelium (W2)
	腺口型（腺口所見が主体の場合）：Gland opening (Go)
	軽度所見：Gland opening:mild finding (Go1)
	高度所見：Gland opening:severe finding (Go2)
2	モザイク：(M)
	軽度所見：Fine mosaic (M1)
	高度所見：Coarse mosaic (M2)
3	赤点斑：(P)
	軽度所見：Fine punctation (P1)
	高度所見：Coarse punctation (P2)
4	白斑：Leukoplakia (L)
5	異型血管域：Atypical vessels (aV)
C 浸潤癌所見：Colposcopic Features Suggestive of Invasive Cancer (IC)	
	コルポスコピー浸潤癌所見：Colposcopic invasive Cancer (IC-a)

	肉眼浸潤癌所見：Macroscopic invasive Cancer (IC-b)
D	不適例：Unsatisfactory Colposcopic Findings (UCF)
	異常所見を随伴しない不適例：UCF without ACF (UCF-a)
	異常所見を随伴する不適例：UCF with ACF (UCF-b)
E	その他の非癌所見：Miscellaneous Findings (MF)
	1 コンジローマ：Condyloma (Con)
	2 びらん：Erosion (Er)
	3 炎症：Inflammation (Inf)
	4 萎縮：Atrophy (Atr)
	5 ポリープ：Polyp (Po)
	6 潰瘍：Ulcer (UI)
	7 その他：Others (etc)

#### 4.3. 組織診分類

組織診の判定は子宮頸癌取扱い規約（第3版）の組織分類を参考として、各実施医療機関において次の通り分類する。

- 1) 病理的異常なし
- 2) 反応性または炎症性病変を認める  
扁平上皮乳頭腫
- 3) 異型扁平上皮細胞  
尖圭コンジローマ
- 4) 子宮頸部の腺異型  
腺異形成
- 5) 扁平上皮化生
- 6) CIN1：軽度異形成、low-grade SIL、HPV 感染所見
- 7) CIN2：中等度異形成
- 8) CIN3：高度異形成または扁平上皮内癌
- 9) 上皮内腺癌
- 10) 扁平上皮癌  
微小浸潤扁平上皮癌、扁平上皮癌（角化型扁平上皮癌、非角化型扁平上皮癌、特殊型）
- 11) 腺癌または腺扁平上皮癌  
微小浸潤腺癌、腺癌（粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、漿液性腺癌、中腎性腺癌）、  
腺扁平上皮癌
- 12) その他の悪性腫瘍  
その他の腫瘍、二次性腫瘍
- 13) 診断不能

## 14) その他

## 4.4. 本研究における組織診分類の取り扱い

本研究では、「4.3. 組織診分類」に従い各実施医療機関で判定された組織診の結果を、研究事務局において次の通り分類する。

- a) 正常:1),2),3),4),5)
- b) CIN1 以上 : 6),7),8),9),10),11),12)
- c) CIN2 以上 : 7),8),9),10),11),12)
- d) CIN3 以上 : 8),9),10),11),12)
- e) 癌 : 10),11),12)
- f) 診断不能 : 13)

## 5. 適格規準

## 5.1. 選択規準

- 1) 同意取得時の年齢が 30 歳、31 歳、35 歳、36 歳、40 歳、41 歳の女性。
- 2) 住所地あるいは勤務地市町村での子宮頸がん検診（自治体配付の無料クーポン利用を含む）に HPV 検査が実施されている。
- 3) 本研究への参加について本人の同意が文書で得られている。

## 5.2. 除外規準

- 1) 過去に子宮頸がん（浸潤がん）に罹患した。
- 2) 過去に子宮頸部円錐切除術を受けた。
- 3) 過去に子宮を摘出した。
- 4) 以前に細胞診異常が認められ、子宮頸部病変（異形成）の経過観察中である。
- 5) 妊娠が判明している。
- 6) その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した。

## 6. 説明と同意

研究責任医師又は研究分担医師は、被験者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書として得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任医師又は研究分担医師は、被験者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。研究責任医師又は研究分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。被験者は説明文書の内容

を十分理解した上で同意し、同意書に同意日及び記名捺印又は署名する。

研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

研究参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合は、「同意撤回書」を作成する。被験者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任医師又は研究分担医師は確認日及び記名捺印又は署名する。研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを被験者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。

## 7. 研究参加の手続きと症例登録・割付

### 7.1. 研究参加の手続き

本研究への参加登録はデータセンター（以下、データセンター）における中央登録制とする。データセンターは〇〇におく。

施設登録及び参加医師登録は以下の手順で行う。

- 1) 研究責任医師は、所属する医療機関による実施許可（倫理審査委員会（所属医療機関以外も可）の承認及び医療機関の長の許可）が得られた後、事務局に連絡する。
- 2) 事務局担当者は「付録1 施設登録依頼書」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。
- 3) データセンターは受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を事務局に送付する。
- 4) 事務局担当者は「施設登録完了連絡書」を受領後、研究責任医師に研究開始可能である旨を連絡する。
- 5) 本研究では学務局担当者が、研究責任医師及び研究分担医師の代理で症例登録・報告を実施する。事務局担当者は症例登録・報告を行うためのシステム利用登録のため、1名につき1枚「付録2 新規ユーザー登録依頼書」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。
- 6) データセンターは、新規ユーザー登録手続き完了後、症例登録の際に必要な情報（URL、ユーザーID、パスワード等）を事務局担当者に連絡する。

登録手続きに関する問い合わせ先

〇〇〇〇〇〇データセンター

TEL : FAX :

E-mail : 〇〇〇@〇〇〇

平日 : 9 : 00 ~ 17 : 30

## 7.2. 症例登録

症例登録は〇〇〇〇〇〇データセンター（以下、データセンター）における中央登録制とする。データセンターは〇〇におく。

症例登録は以下の手順で行う。

問い合わせ先

〇〇データセンター

TEL： FAX：

E-mail：〇〇〇@〇〇〇

平日：9：00～17：30

事務局

〇〇

TEL： FAX：

E-mail：〇〇〇@〇〇〇

平日：9：00～17：30

## 7.3. 割付

子宮頸がん HPV 検査を実施する 30 歳、35 歳、40 歳は HPV 検診群に、そうでない 31 歳、36 歳、41 歳の被験者は細胞診単独群に割り付ける。

## 8. 研究計画

### 8.1. 研究方法

本研究は以下の手順に従い実施する。

<実施医療機関（検診）における手順>

別途定める「実施医療機関（検診）における手順書」に従って実施する。

- 1) 子宮頸がん検診の受診を希望して来院した女性に対し、研究責任医師又は研究分担医師は本研究について説明し、本研究への参加について文書による同意を取得する。
- 2) 同意を取得した被験者について、研究責任医師又は研究分担医師は症例登録に必要な情報を調査し、同意書兼登録連絡用紙に記載して症例の適格性を確認する。
- 3) 研究責任医師又は研究分担医師は適格と判断した被験者に対し、年齢に応じて細胞診（8.2.参照）あるいは HPV 検査（8.3.参照）を行う。
- 4) 研究責任医師又は研究分担医師は同意書兼登録連絡用紙の実施医療機関控えをカルテ

に保管し、実施医療機関控えを除く同意書兼登録連絡用紙を事務局に FAX する。

- 5) 研究責任医師又は分担医師は、受領した検査報告書と被験者向けのレターを受領し、内容を確認した上で被験者にレターを渡し説明する。
  - ・精密検査が不要な被験者には、2年後の受診を説明する。
  - ・コルポ診・生検の対象被験者については、本研究の実施医療機関（組織診）を紹介する。
  - ・不適正検体であった被験者については、再度細胞診を実施することを説明し、細胞診を行う。

#### <実施医療機関（組織診）における手順>

別途定める「実施医療機関（組織診）における手順書」に従って実施する。

- 1) 本研究の実施医療機関（検診）から紹介された被験者に対し、研究責任医師又は研究分担医師は組織診（コルポ診及び組織生検、8.4.参照）を実施する。
- 2) 研究責任医師又は研究分担医師は、症例報告書用連絡用紙を記載し、事務局に送付する。

#### <事務局における手順>

別途定める「事務局における手順書」に従って実施する。

- 1) 同意書兼登録連絡用紙を受領し、被験者識別番号を付与する。
- 2) 事務局担当者は指定された URL にアクセスし、WEB サイト上で症例登録に必要な情報を入力し、症例を登録する。登録症例には自動的に登録番号（3桁の施設番号+3桁の施設内の通し番号）が発番される。
- 3) 検査結果に応じて対応する被験者用レターを添付し、検査結果報告書とともに実施医療機関（検診）に送付する。
- 4) 実施医療機関から受領した症例報告書用連絡用紙の内容を症例報告書に入力し、入力後の症例報告書用連絡用紙は保管する。
- 5) 各被験者に受診（検診、精密検査）の勧奨を行う。

#### <外部検査機関での手順>

- 1) 割付情報に従って HPV 検査を実施する被験者の情報を入手し HPV 検査を実施する。HPV 検査結果報告書を作成し、事務局に報告する。

## 8.2. 細胞診の手順

### 8.2.1 細胞採取

従来法あるいは液状化細胞診により子宮頸部の細胞を採取する。実施医療機関あるいは検査機関にて鏡検を行い、「4.1.2.細胞診判定分類」に従って判定する。



### 8.3. HPV DNA 検査

HPV DNA 検査は外部測定機関にて####（キット名等）で行う。陽性／陰性の判定は各キットを用いた結果に従う。

### 8.4. 組織診の手順

#### 8.4.1. コルポ診

組織診は実施医療機関（組織診）で行う。細胞診の結果、コルポ診・生検が必要と判定された被験者において、コルポ診及びコルポ診下で組織生検を実施する。

コルポ診は子宮頸癌取扱い規約に掲載されている方法で実施し、「4.2.コルポ診所見分類」に従って分類する。

#### 8.4.2. 組織生検

##### 1) 組織採取

コルポ診下で下記の方法で組織を採取する。病変部位からの生検個数は担当医師の判断によるものとする。

- ・浸潤癌所見（IC）、異常所見（ACF）、その他の非癌所見（MF）：病変部位が明確な場合、病変部位の生検を行い、生検部位を記録する。

- ・扁平円柱上皮接合部（Squamo-columnar Junction、以下 SCJ）領域が明瞭で病変部位を認めない場合：SCJ 領域をランダムに1ヶ所生検し、病変部位がなかったことを記録する。

- ・異常所見を随伴する不適例（UCF-b）：SCJ 領域が不明瞭あるいは一部しか観察されない場合、病変部位があれば生検を行い、併せて子宮頸管内搔爬（endocervical curettage、以下 ECC）を行い、生検部位を記録する。

- ・異常所見を随伴しない不適例（UCF-a）：SCJ 領域が明瞭でない場合、または一部しか観察されない場合、ECC を行う。

##### 2) 切除組織片の固定

切除組織片はただちに組織固定用ホルマリン液に入れる。

#### 8.4.3. 組織診判定

組織診断は実施医療機関（組織診）で通常行われている手順で行い、組織診の判定は「4.3.組織診分類」に規定した通りに分類する。複数個の生検もしくは ECC 併用で複数の組織診結果が得られた場合は、最悪値を当該被験者の組織診結果とする。1)～13)に分類できない場合は、「14)その他」を選択し詳細を記載する。なお治療目的で切除した組織から得られた組織診断結果については、本研究では収集しない。

## 9. 調査・検査・報告項目とスケジュール

## 9.1. 各被験者の研究期間

文書による同意取得日を研究開始日とする。研究終了日は 6 年目の検査結果が判明した日、もしくは異形成又はがんが認められ治療を行った日とする。

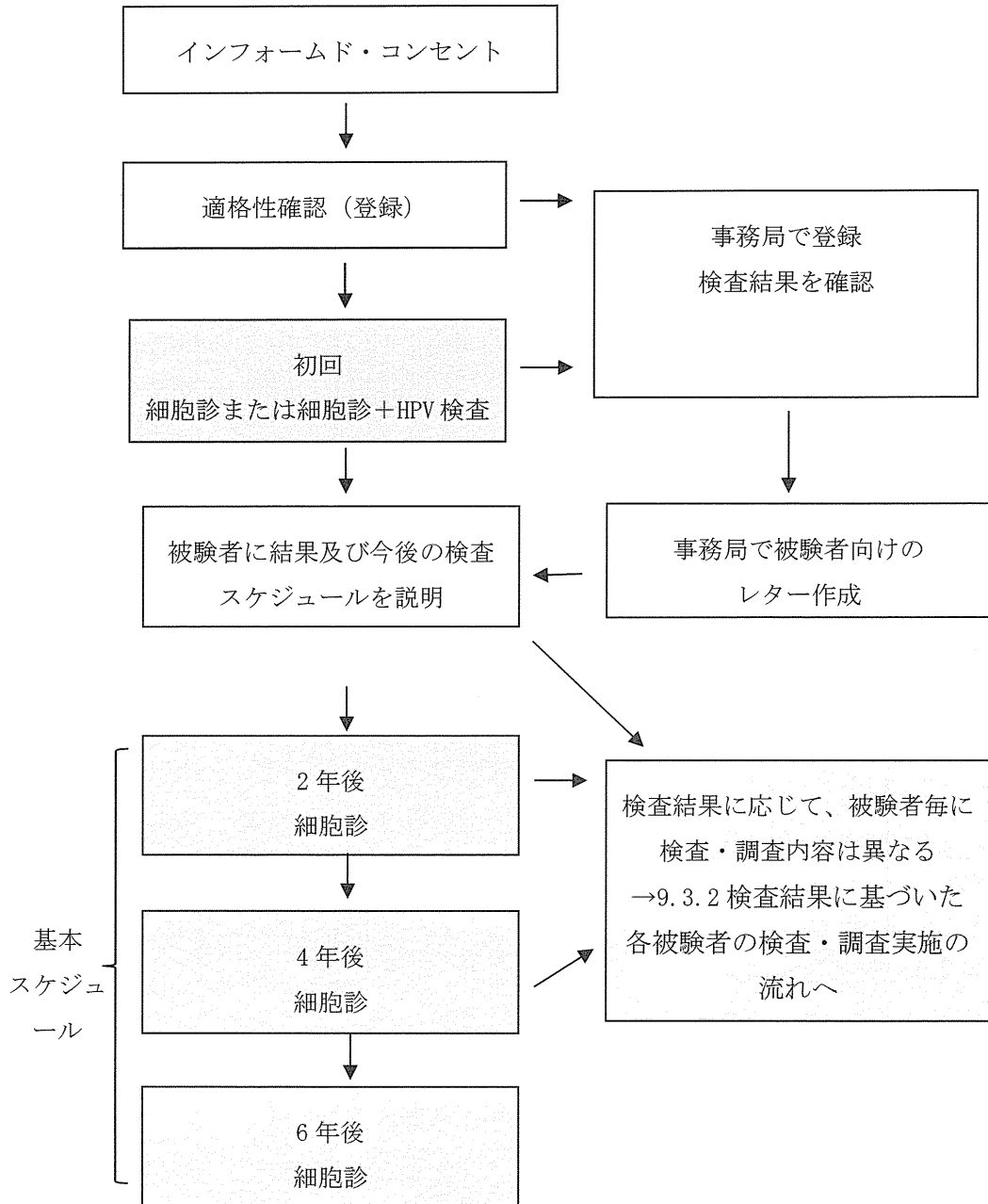
## 9.2. 調査・検査項目及び報告すべき情報

	検査・調査内容	データ化項目
被験者背景	被験者番号	被験者番号
	生年月日	生年月日
	同意取得日	同意取得日
	セックス開始年齢	セックス開始年齢
	セックスパートナー数	セックスパートナー数
	出産経験の有無	出産経験の有無
	BMI	BMI
	ピル使用の有無	ピル使用の有無
	喫煙状況	喫煙状況
	HPV ワクチン使用	HPV ワクチン使用
同意取得時の HPV DNA 検査予定	同意取得時の HPV DNA 検査予定の有無	—
病歴	子宮頸がん（浸潤がん）の有無	—
	子宮頸がん（浸潤がん）の継続の有無	—
子宮に対する処置（同意取得時）	子宮摘出の有無	—
	円錐切除術の有無	—
子宮頸部病変の経過観察	以前に細胞診異常が認められ、子宮頸部病変の経過観察中であるか否か	—
妊娠	妊娠判明の有無	—
割付群	割付群	（細胞診単独群、HPV 検査併用群）
初回検査		
細胞診	細胞採取日	A：細胞採取日
	標本の適否	A：（適正・不適正(理由)）
	細胞診結果	A：（NILM, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, SCC, AGC, AIS, Adenocarcinoma, other malg.）
不適正検体の再度の細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
HPV DNA 検査	HPV DNA 検査結果	（未実施・陽性・陰性・判定不確定）

初回精密検査		
細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
不適正検体の再度の細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
HPV DNA 検査	HPV DNA 検査結果	B：(陽性・陰性・判定不確定)
コルポ診	実施日	—
	コルポ所見	—
組織診 採取方法	組織採取日	C：組織採取日
	パンチ生検の個数	—
	頸管内搔爬の有無	—
	生検部位	—
	組織診結果	C：(病理的異常なし，反応性または炎症性病変を認める，異型扁平上皮細胞，子宮頸部の腺異型，扁平上皮化生，CIN1，CIN2，CIN3，上皮内腺癌，扁平上皮癌，腺癌または腺扁平上皮癌，その他の悪性腫瘍，診断不能)
治療	治療実施日	D：治療実施日
	治療内容	D：(子宮摘出・円錐切除術)
2年後・4年後・6年後検査		
細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
不適正検体の再度の細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
2年後・4年後・6年後精密検査		
細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
不適正検体の再度の細胞診	細胞採取日／標本の適否／細胞診結果	A
HPV DNA 検査	HPV DNA 検査結果	B
コルポ診	実施日／コルポ所見	—
組織診	組織採取日／組織診結果	C
2年後・4年後・6年後追跡調査		
組織診	組織採取日／組織診結果	C
治療	治療実施日／治療内容	D

9.3. 観察・検査・報告スケジュール

9.3.1. 検査・調査実施の流れ

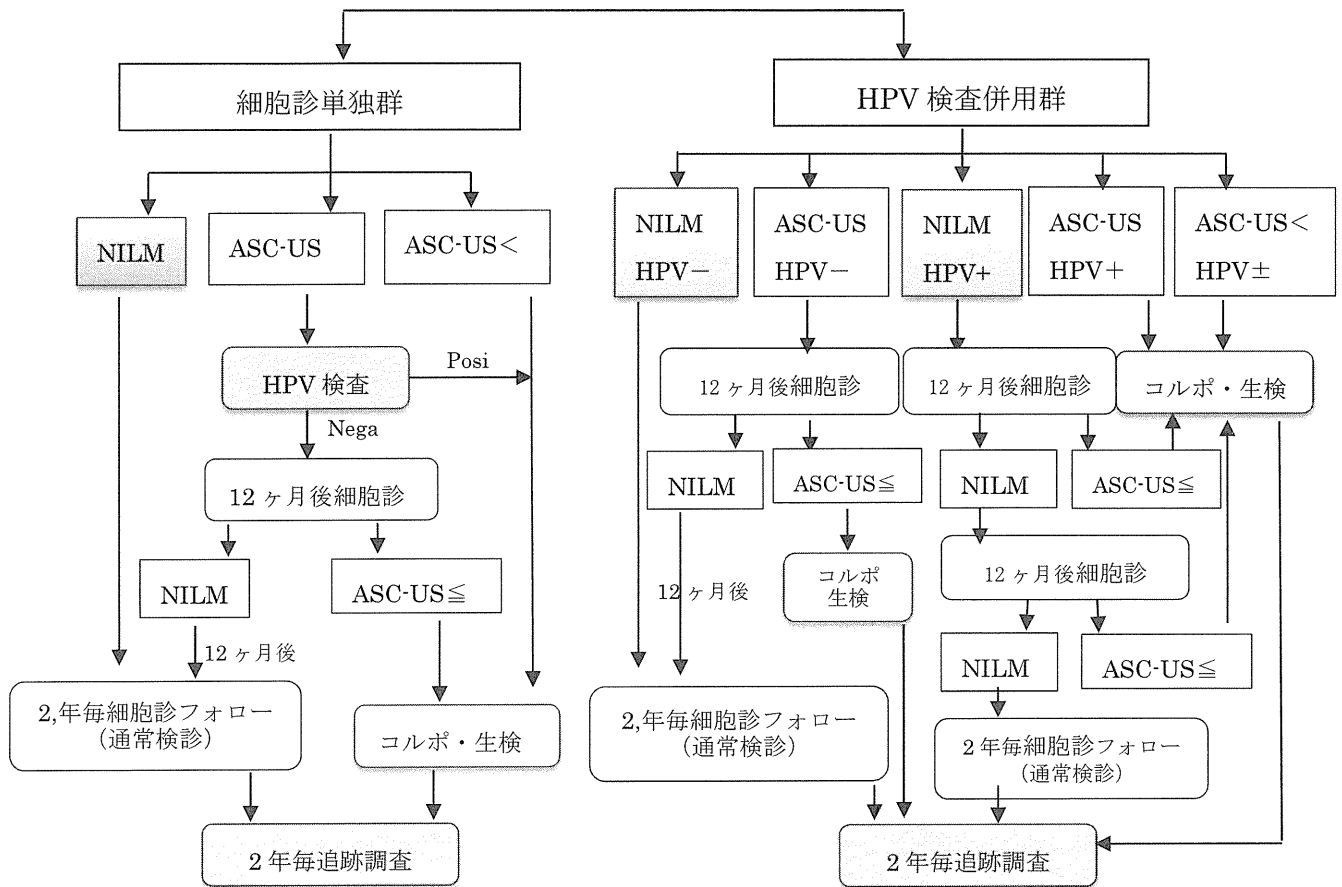


初回の検診時に、事務局において細胞診単独群及び HPV 検査併用群のどちらに割り付けられたのかを確認する。

9.3.2. 検査結果に基づいた各被験者の検査・調査実施の流れ

各被験者は割り付けられた群及び、初回の細胞診及び HPV 検査の結果によって、下記の 8 グループに分けられる。その後のフォローアップは図 9-1 に従って実施する。

図 9-1



・細胞診単独群

- 1) NILM：2年後に実施医療機関（検診）で細胞診を実施する。
- 2) ASC-US：本研究では ASC-US の結果を確認した時点で、HPV 検査を追加実施するため、被験者に結果を説明する際には HPV 検査結果が判明している。
  - ・陰性：12ヶ月後に実施医療機関（検診）で細胞診を実施する。
  - ・陽性：実施医療機関（組織診）を紹介し、コルポ診及び生検を実施する。
- 3) ASC-US<：実施医療機関（組織診）を紹介し、コルポ診及び生検を実施する。

・ HPV 検査併用群

- 4) NILM・HPV 陰性：2年後に実施医療機関（検診）で細胞診を実施する。

- 5) ASC-US・HPV 陰性：12 ヶ月後に実施医療機関（検診）で細胞診を実施する。
- 6) NILM・HPV 陽性：12 ヶ月後に実施医療機関（検診）で細胞診を実施する。
- 7) ASC-US・HPV 陽性：実施医療機関（組織診）を紹介し、コルポ診及び生検を実施する。
- 8) ASC-US<・HPV 陰性及び陽性：実施医療機関（組織診）を紹介し、コルポ診及び生検を実施する。

・コルポ診・生検を実施した被験者

以降の検診（細胞診）は実施しない。子宮頸がんもしくは異形成の治療を行った場合、本研究は終了とする。治療を行わず経過観察を行った場合は、可能な限り組織診の追跡調査を行う。

### 9.3.3.検査・調査実施のスケジュール及び許容範囲

被験者の初回検診実施日を1日目とし、以降の検査は図9-1に従い実施する。初回検診実施日をもとに各被験者の観察スケジュール（2年毎の細胞診実施日）を決める。12ヵ月後の細胞診を実施した場合も図9-1に従った経過観察が終了し通常の観察に戻った時点で、当初の観察スケジュールに戻すこととする。

2年毎の細胞診については予定した実施日の前後6ヶ月以内に実施することとする。

## 10. 目標登録症例数と研究期間

### 10.1. 目標登録症例数

HPV 検査併用した（同意取得時年齢が30歳、35歳、40歳）症例 15,000 例

細胞診単独使用した（同意取得時年齢が31歳、36歳、41歳）症例 15,000 例

### 10.2. 研究期間

症例登録期間及び研究終了日は以下のとおりとする。

症例登録期間：2013年9月～2014年8月

研究終了日：最終症例の6年目の検査結果が判明した日

## 11. 評価項目の定義

### 11.1. 主要評価項目

全観察期間における CIN3 以上の病変検出割合を主要評価項目とする。全観察期間は各症例での6年後までの追跡を含めた期間とする。

## 11.2. 副次評価項目

### 11.2.1. 初回、2年後、4年後、6年後の CIN3 以上の病変検出割合

初回、1年後、2年後、3年後までの浸潤がん発生割合を評価項目とする。初回は登録時のこととする。

### 11.2.1. 初回、2年後、4年後、6年後までの浸潤がん発生割合

初回、2年後、4年後、6年後までの浸潤がん発生割合を評価項目とする。初回は登録時のこととする。

## 12. 統計学的考察

### 12.1. 目標登録症例数の設定根拠

厚生労働省の検診事業として、罹患率の高い 30 歳、35 歳及び 40 歳を対象に、HPV 検査と細胞診の併用をする研究が行われている。この研究に参加した自治体における同意取得時年齢が 30 歳、35 歳及び 40 歳の症例と、同自治体での同意取得時 31 歳、36 歳、41 歳の症例を細胞診単独群を比較した。

本研究では、各群をランダム化しないため、各群の患者背景をバランス化する解析が必要である。その際に用いられる調整因子とそのカテゴリーを、年齢（30 歳、35 歳、40 歳）、セックス開始年齢（現在年齢との差が 5 年、10 年、15 年、20 年）、セックスパートナー数（0、1 以上）、出産経験（有、無）、BMI（25 以下、25 以上 30 未満、30 以上）、ピル使用（有、無）、喫煙状況（過去の喫煙歴、現在の喫煙本数 20 本以上、20 未満）、HPV ワクチン使用（有、無）と想定した。これら 8 つの項目のカテゴリーによりできる分割表のセルの数は  $3 \times 4 \times 2 \times 2 \times 3 \times 2 \times 3 \times 2 = 1728$  個であり、バランス化した解析を行うために、各セル中での期待症例数を 5 人と想定すると必要症例数は 8640 症例であった。ここで 6 年間の追跡中に何らかの理由により解析除外となる症例割合を 13.6%と仮定し、目標登録症例数を各群 15000 例とした。

### 12.2. 解析対象集団

本研究の解析対象集団は、（スクリーニングのために）登録された全症例の集団とする。ただし、登録後の同意撤回症例等は解析対象集団に含めるかどうかを検討する。

### 12.3. 解析項目・方法

解析は統計解析計画書に従って実施する。解析方針は以下のとおりとする。

#### 12.3.1. 解析対象の概要

##### 1) 解析対象集団の構成

登録症例数、評価対象症例数、評価除外症例数を算出する。

## 2) 登録時データ

登録時における人口統計学的データおよびその他のデータは、データ型とその分布に基づき、記述統計量で要約する。

### 12.3.2. 主要評価項目に関する解析

各群における CIN3 以上の悪化の割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により推定する。各群を比較するため、粗いリスク比とその 95%信頼区間を推定しする。両群間の層をバランス化し群間を比較するために、単変量ロジステック回帰分析を用いて、単因子の調整した群間のリスク比とその 95%信頼区間を算出し、さらに、多変量ロジステック回帰分析を用いて、多因子で調整した群間のリスク比を推定し、その 95%信頼区間を推定する。

### 12.3.3. 副次評価項目に関する解析

#### 12.3.3.1 CIN3 以上の悪化

各群における初回、2年後、4年後、6年後の CIN3 以上の悪化検出割合とその 95%信頼区間を算出する。また群間の比較のために粗いリスク比とその 95%信頼区間も算出する。

#### 12.3.3.2 浸潤がん発生

12.3.3.1 と同様の解析を行う。

## 12.4. 中間解析

本研究では、追跡可能症例の最終登録日から 2 年後及び 4 年後の 2 回の中間解析を実施する。なお、追跡可能症例の最終登録日から 6 年後に最終解析を実施する。

## 13. 症例報告書の記入と提出

### 13.1. 様式

症例報告書は電子的データ収集（EDC：Electronic Data Capture）システムを用いて記録する。

### 13.2. 記入方法

入力の際には以下の事項を遵守すること。

- 症例報告書入力は、「WEB 入力システム操作説明書」に従って入力する。
- 研究責任医師又は研究分担医師が記載した同意書兼登録連絡用紙・症例報告書用連絡用紙及び検査結果報告書をもとに、事務局担当者が入力及び訂正を行う。
- 入力時は「匿名化番号対照表」を参照し、入力対象が当該被験者のものであることを確認する。



入力方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせる。

### 13.3. 症例報告書内容の確認と問い合わせ

- 1) データセンターは、入力完了している症例報告書について、以下の項目を確認する。
  - 入力の不備
  - 研究実施計画書との整合性
  - 症例報告書の入力内容間の整合性
- 2) データセンターは照会すべき点について、事務局に問い合わせる。
- 3) 事務局はデータ照会内容を確認し、WEB 入力システム上でデータ訂正を行う。

## 14. 研究管理

事務局は、症例登録及び症例報告書回収の状況をまとめた本研究進捗報告を X ヶ月ごとに作成し、主任研究者に報告する。

## 15. 倫理的事項

### 15.1. 遵守すべき諸規則

本研究の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

### 15.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

研究責任医師は、説明文書・同意書（様式）を作成する。また、作成した説明文書・同意書（様式）は研究開始前に倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項について記載しなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

同意書には、以下の事項を記載すること。

- 1) 臨床研究名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、研究責任医師又は研究分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 同意日、被験者の記名捺印又は署名欄
- 5) 代諾者がある場合には、代諾者の同意日、続柄、記名捺印又は署名欄
- 6) 説明の内容を理解し、研究に参加することに同意する旨の記述
- 7) 実施医療機関名

研究開始後に研究責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該検査法等に関連する新たな情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。なお、改訂の内容が被験者の研究継続についての意思決定に影響を与えると判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に改訂した説明文書・同意書を提出し、その承認を得た後、再度、被験者に説明し同意を得る。

### 15.3. 実施医療機関における実施許可の取得

研究責任医師は、本研究を実施する前に所属する医療機関の長へ申請し、倫理審査委員会の承認及び医療機関の長の実施許可を得る。なお、当該医療機関に倫理審査委員会を設置することができないと判断した場合、倫理審査委員会は、複数の医療機関の長が共同で設置したもの及び他の医療機関の長が設置したものでもよい。

### 15.4. 個人情報の保護

本研究に関わる関係者は、被験者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。本研究では事務局で被験者情報の連結可能匿名化を行い、被験者識別コードを付す。実施医療機関、外部測定機関及び事務局外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は記載しない。

データセンターは、被験者識別コード又は登録番号を用いて被験者の特定を行い、事務局へ照会する。主任研究者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮して行う。

## 16. 各種委員会

### 16.1. 研究運営委員会

本委員会は本研究実施の包括的な管理及び運営を行う。

## 17. 研究の費用負担

### 17.1. 資金源及び財政上の関係

### 17.2. 臨床研究に関する費用

検診費用については、従来法細胞診で算定した金額から自治体の補助分を引いた金額は被験者が負担することとする。

組織診（コルポ診・組織生検）及び治療については通常の保険診療の範囲内で行われ、被験者の健康保険が適用される。

## 18. 研究実施計画書の改訂

本研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、改訂した研究実施計画書及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成した上で、所属する医療機関の長に報告する。重大な改訂の場合には、実施医療機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得る。

研究責任医師は、主任研究者より研究実施計画書の改訂について報告を受けたのち、各実施医療機関の規定に従って、改訂の手続きを行う。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は研究責任医師及び研究分担医師、データセンター、統計解析責任者にその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は改訂後の研究実施計画書又は改訂内容を研究責任医師及び研究分担医師、データセンター、統計解析責任者に送付する。研究責任医師は研究実施計画書の改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。改訂手順については、「15.2.説明文書・同意書（様式）の作成と改訂」参照。

## 19. 研究の終了と早期中止

### 19.1. 研究の終了

追跡が終了し、データが固定された時点で本研究の終了とする。データセンターからデータ固定の連絡を受けた主任研究者は、本研究が終了したことを研究責任医師、統計解析責任者に報告する。報告を受けた研究責任医師は、所属する医療機関の長及び医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

### 19.2. 研究の早期中止

#### 19.2.1. 研究の早期中止規則

以下の場合に試験を早期中止する。

- 1) 研究進捗報告を主任研究者が評価した結果、症例登録の遅れ、実施計画書逸脱の頻発等の理由により、本研究の完遂が困難と判断された場合
- 2) 論文や学会発表等、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、研究継続の意義がなくなると判断された場合

#### 19.2.2. 研究の早期中止決定の手順

主任研究者が本研究の早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応を直ちに研究責任医師、統計解析責任者、データセンターに連絡する。連絡を受けた研究責任医師は、被験者に早期中止及びその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、所属する医療機関の長及び医療機関内の関連部門にその旨を報告し、当該医療機関に定められ

た手続きに従う。

## 20. 記録の保存

主任研究者、研究責任医師又は研究分担医師、事務局及びデータセンターは、本研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を本研究終了後 X 年間保存する。保存すべき記録は、次のとおりである。

記録の種類	主任研究者	研究責任医師 又は 研究分担医師	事務局	データセンター
研究実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○ (写)	○ (写)	○ (写)
倫理審査委員会承認書	○	○		
施設登録関連記録 施設登録依頼書 新規ユーザー登録依頼書			○ (写)	○
ユーザーID・パスワードのお知らせ			○	○ (写)
施設登録完了連絡書			○	○ (写)
記名捺印又は署名済み同意書		○	○ (写)	
症例登録票		○ (写)	○ (写)	○
症例登録確認書			○	○ (写)
原資料		○		
症例報告書			○ (写)	○
データ照会票			○ (写)	○
データベース固定の連絡書	○			○ (写)
研究終了／中止連絡書	○ (写)		○	
最終報告書（論文）	○			○ (写)

## 21. 研究の公表と成果の帰属

### 21.1. 臨床研究登録

本研究は大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のデータベースへ臨床研究登録する。