

子宮頸がん検診における  
HPV 検査の有効性評価研究

研究実施計画書

— 平成 26 年 4 月 8 日 第 1 版 —

## 目次

0. 概要 .....	5
0.1. 目的 .....	5
0.2. 適格規準 .....	5
0.3. 目標登録者数 .....	5
0.4. 研究期間 .....	5
0.5. 研究デザイン .....	6
0.6. 評価項目 .....	6
0.7. 連絡先（研究内容に関する問い合わせ） .....	6
1. 目的 .....	6
2. 背景と根拠 .....	7
3. 検査キット情報 .....	7
4. 診断基準 .....	8
5. 適格規準 .....	8
5.1. 選択規準 .....	8
5.2. 除外規準 .....	8
6. 説明と同意 .....	8
7. 割付と研究参加者登録 .....	9
7.1. 割付 .....	9
7.2. 研究参加者登録 .....	9
8. 研究計画 .....	10
9. 調査・検査・報告項目とスケジュール .....	10
9.1. 研究期間 .....	10
9.2. 検診結果・精密検査結果および要精検者の追跡調査項目 .....	11
9.3. その他の追跡調査項目とその把握 .....	11
9.4. 検診・精密検査および追跡調査スケジュール .....	12
10. 目標登録症例数と研究期間 .....	13
10.1. 目標登録症例数 .....	13
10.2. 研究期間 .....	13
11. 評価項目の定義 .....	13
11.1. プライマリ・エンドポイント .....	13
11.2. セカンダリ・エンドポイント .....	13
12. 統計学的考察 .....	14
12.1. 目標登録症例数の設定根拠 .....	14
12.2. 解析対象集団 .....	14

12.3.	解析項目・方法 .....	14
12.4.	中間解析 .....	14
13.	研究参加者情報の管理・入力・更新.....	14
13.1.	体制と管理 .....	14
13.2.	入力方法 .....	15
13.3.	研究参加者情報の更新 .....	15
14.	追加研究 .....	15
14.1.	申請手続き .....	15
14.2.	審査・承認 .....	15
14.3.	倫理審査 .....	15
15.	他研究への調査資料の提供 .....	16
15.1.	申請手続き .....	16
15.2.	審査・承認 .....	16
15.3.	倫理審査 .....	16
16.	倫理的事項.....	16
16.1.	遵守すべき諸規則.....	16
16.2.	インフォームド・コンセント .....	16
16.3.	個人情報の保護 .....	17
16.4.	倫理審査委員会の承認 .....	17
16.5.	解析結果の開示に関する方針 .....	17
16.6.	研究に参加することによる期待される利益・不利益.....	17
16.7.	個人情報の開示 .....	18
17.	各種委員会.....	18
17.1.	運営委員会 .....	18
17.2.	総括委員会 .....	18
17.3.	運営体制 .....	18
18.	研究の費用負担 .....	19
19.	研究実施計画書の改訂.....	19
20.	研究の終了と早期中止.....	19
20.1.	研究の終了 .....	19
20.2.	研究の早期中止 .....	19
21.	記録の保存および研究終了後の調査資料の取り扱い .....	19
22.	研究の公表と成果の帰属.....	20
22.1.	臨床研究登録.....	20
22.2.	成果の帰属 .....	20
22.3.	特許 .....	20

23.	利益相反 .....	20
24.	研究組織 .....	20
24.1.	研究全体の統括 .....	20
24.2.	研究実施チーム .....	20
25.	文献.....	21
26.	添付書類 .....	21

## 0. 概要

### 0.1. 目的

子宮頸がん検診は従来、死亡率減少効果が科学的に証明されている細胞診で実施されてきた。しかし、近年前がん病変やがんの早期発見が可能であるとして、子宮頸がん検診へのヒトパピローマウイルス（HPV）検査の導入が検討されている。平成 25 年度には厚生労働省によるがん検診推進事業において、一定の精度管理が行われている自治体の 30、35、40 歳を対象に HPV 検査を実施する HPV 検査検証事業が実施され、この事業の効果を評価するため、対象自治体における検診受診者コホート研究を立ち上げ、実施している（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）。このコホート研究は自治体の検診事業の途中から研究登録を開始したため、十分なサンプルサイズが得られなかった上に、平成 26 年度は厚生労働省による HPV 検査検証事業が実施されない。よって、子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性を検討するために、研究の意義に賛同し、協力の得られる自治体を対象に、細胞診と HPV 検査を併用で実施する介入研究を実施することとした。この研究と平成 25 年度に開始した子宮頸がん検診受診者コホート研究を合せて、検診の方法別の子宮頸部異形成（CIN2、CIN3）、浸潤がんの感度、特異度や発見に関する指標、治療内容や死亡率を観測することができる。

### 0.2. 適格規準

研究対象自治体において自治体を実施する子宮頸がん検診を受診した 30-49 歳の女性とする。このうち、以下の①～④に該当する場合は研究対象外とする。

- ① 過去に子宮頸がん（浸潤がん）にかかったことがある方
- ② 過去に子宮頸部の手術（円錐切除術）を受けたことがある方
- ③ 過去に子宮摘出の手術を受けたことがある方
- ④ 現在、子宮頸部の異常（異形成や細胞診異常）の経過観察中の方

### 0.3. 目標登録者数

細胞診検査と HPV 検査併用群（介入群）と細胞診検査のみの群（対照群）においてそれぞれ 2 万から 2 万 5 千人を予定している。

すでに平成 25 年に開始している「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）と合わせた目標登録症例数である。

### 0.4. 研究期間

（登録期間）研究許可日～2015 年 3 月末

（追跡期間）登録から 7 年間

## 0.5. 研究デザイン

研究対象自治体において細胞診検査に HPV 検査を併用で実施する介入群と細胞診検査のみによる対照群を自治体の判断にゆだねて設定し、検診を実施する（例：偶数年齢のみ介入、一部の検診実施機関においてのみ介入等）。ただし、希望者全てや、自治体の全検診対象者に対して HPV 検査を実施することは行わない。また、一部の自治体では、検診実施時（検体取得時）には介入群か対照群かは受診者には知らせず、検体取得後に無作為に選ばれた検体に HPV 検査を実施し、実施した方法と結果については、検査結果通知時に受診者に知らせることもある。

HPV 検査を受診する対象者または受診する可能性のある対象者には、厚生労働省が示している「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」には掲載されていない方法であることや、検診による利益と不利益を説明する。研究応諾者の検診情報の収集および、異動、生死、死因、がん罹患、検診結果に関連する診療情報について追跡調査を実施する。

また、本研究は平成 25 年に開始した「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）と合わせて解析を行う。

## 0.6. 評価項目

プライマリ・エンドポイントとしては、子宮頸部高度異形成（CIN3）以上の発生率を介入群と対照群で比較する。

セカンダリ・エンドポイント：高度異形成（CIN3）または中等度異形成（CIN2）以上の感度・特異度、子宮頸部の浸潤がん罹患率、累積浸潤がん罹患率を介入群と対照群で比較する。

その他、最初（研究登録時）の検診以降に実施した検査（精密検査を含む）の回数や偶発症（不利益）を同様に比較する。

## 0.7. 連絡先（研究内容に関する問い合わせ）

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット コールセンター

電話：0120-717-411 または、0120-711-959

月曜日～金曜日 10：00～17：00（祝祭日・年末年始を除く）

## 1. 目的

子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性評価研究の目的は、検診方法別に子宮頸部異形成（CIN2、CIN3）、浸潤がんの検診の感度、特異度を把握することと、方法別に検診受診を追跡し、検診受診に関連する検査や治療等の内容を把握することによって、検診での偽陰性例の把握や検診の最終アウトカムである浸潤がん罹患率および死亡率を評価することである。また、近年、がん検診でトピックになっている過剰診断、過剰治療の点について

でも考慮し、異形成（CIN）と診断された集団の経過をフォローアップする。さらに、実際に HPV 検査を導入する際には、現在の細胞診のみでは 2 年に一度の受診間隔が推奨されているが、HPV を併用することによって、受診間隔を延長することができるかの可能性を検討するため、異形成（CIN）と診断された集団の経過をフォローアップし、CIN3 または浸潤がんに進展する割合と進展する年数の観察を行う。同時に停滞する割合、消退する割合を検討する。

## 2. 背景と根拠

近年、前がん病変やがんの早期発見が可能であるとして、子宮頸がん検診への HPV 検査の導入が検討されている。市区町村自治体におけるがん検診の実施状況等調査（平成 24 年度の検診事業を調査）によると、自治体主体の検診においても 3.4%の自治体が HPV 検査を導入していると回答している。しかし、国内で HPV 検査を導入することによる前がん病変やがんの早期発見の効果、罹患率および死亡率の低下を長期的に調査した結果は存在しない。

平成 25 年度のがん検診事業において精度管理基準を満たしている一部の自治体の 30、35、40 歳に HPV 検査を実施する HPV 検査検証事業が実施され、この事業を評価することで子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性を評価するために「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）を立ち上げ、現在研究実施中である。しかし、研究が開始された時点では自治体の検診事業が半分終了していたこともあり、さらなる研究参加者を募るために、本研究を計画した。これらの研究により、細胞診単独での子宮頸がん検診を受診した対照群と、細胞診と HPV 検査を併用で受診した介入群をそれぞれ追跡し、子宮頸がんの早期発見および罹患率や死亡率の低下の効果を検討することができる。有用性を評価するために、現在国の指針で認められている細胞診のみを実施した場合の感度・特異度と比較し、より効果が高いのか、また過剰診断、過剰治療、偽陽性といった不利益が増えることはないのかについての検討も行う。さらに、実際に検診事業として実施した場合、精度管理（検診受診後の検査結果が確定するまでのフォローアップ等を含む）がどの程度自治体で行えるのかの確認を行い、事業自体の評価を行う。

## 3. 検査キット情報

細胞診キットおよび HPV 検査キットについては、特定のキットの指定はしない。ただし、同一市区町村自治体または、自治体が委託している検診実施機関内においては細胞診の方法（従来法か液状検体法）の統一、HPV 検査キットの統一ができることを基本的な研究参加の条件とする。

## 4. 診断基準

細胞診の結果はベセスダシステムに準拠し判定し、その結果に基づいての精密検査の必要性を判断する。細胞診と HPV 検査併用による介入群においては、細胞診結果が陰性（NILM）でかつ HPV 検査が陰性の場合のみ陰性となり、NILM でも HPV 検査が陽性の場合または、HPV 検査が陰性でも意義不明な異型扁平上皮細胞（ASC-US）は 12 カ月後の細胞診断の受診を促す。これ以外の ASC-US 以上の結果に関しては、すぐに精密検査としてコルポ診・組織診を促す。

また、組織診の判定は子宮頸癌取扱い規約に基づいた分類にて結果報告を求める。

- 1) 異常なし：異常なし/良性病変のみ
- 2) 異形成/上皮内腫瘍：軽度異形成（CIN1）、中等度異形成（CIN2）、高度異形成と明記されているもの（CIN3）、CIN3 とのみ記載されているもの、腺異形成
- 3) 上皮内腫瘍/悪性腫瘍：上皮内がん（CIN3 のうち上皮内癌と明記されているもの）、上皮内腺癌、微小浸潤扁平上皮癌、微小浸潤腺癌、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、その他の子宮頸部原発性悪性腫瘍
- 4) その他の悪性腫瘍：子宮頸部原発以外の子宮悪性腫瘍、続発性悪性腫瘍
- 5) 確定できず：精密検査受診者のうち、検査結果ががんの疑いのある者、精密検査が継続中で検査結果が確定していない場合、組織診においては異常が認められないが、細胞診において異常が検出された場合はここに分類される

## 5. 適格規準

### 5.1. 選択規準

研究対象自治体の検診事業において子宮頸がん検診を受診した 30 歳から 49 歳の検診受診者で、研究への参加に関する同意を取得した者とする。

### 5.2. 除外規準

本研究について、本人または代諾者から研究に参加することを拒否する意思を明らかにした者は、研究対象から除外する。また、以下の①～④に該当する場合は研究対象外とする。

- ① 過去に子宮頸がん（浸潤がん）にかかったことがある者
- ② 過去に子宮頸部の手術（円錐切除術）を受けたことがある者
- ③ 過去に子宮摘出の手術を受けたことがある者
- ④ 現在、子宮頸部の異常（異形成や細胞診異常）の経過観察中の者

## 6. 説明と同意

自治体首長やがん検診担当課に対して、研究計画の説明を行い、研究に必要な情報提供の依頼、また情報収集および追跡調査を実施するにあたって、研究班の積極的な支援が必



要な場合には対象者名簿の提供を受けられるように準備する。尚、受診者情報の提供については、必要な場合は自治体首長と研究班長の間で覚書を締結する。これらの手続きを経ることにより、本研究に参加する自治体は本研究が国内のがん検診事業の向上に寄与するものと判断し、研究計画に基づいた検診を実施し、得られた受診者の検診情報を提出することにより、本研究に参加するものとする。

研究対象者に対しては、検診受診勧奨時または検診受診時に、研究全体についての説明文書（様式 1-①、様式 1-②）を配布し、研究への参加の同意を文書にて確認し、研究班の指定する同意書（様式 6）への署名において同意を確認する。また、必要な場合は同意説明文書の補助資料として簡易版の同意説明文書（様式 1-補助）も配布する。同意書は研究班の指定する研究に関する説明文書（様式 1-①、様式 1-②）を読み、研究に同意することを示したものである。また、研究参加に拒否したい場合は、いつでも拒否できることに関する情報提供も行う。

## 7. 割付と研究参加者登録

### 7.1. 割付

HPV 検査に細胞診を併用する介入群と、HPV 検査を併用しない細胞診のみの検査を行う対照群の対象を各自治体または自治体が検診事業を委託している検診実施機関において設定する。

介入群と対照群を研究対象自治体または検診実施機関の判断にゆだねて設定する（例：偶数年齢、一部の検診実施機関においてのみ HPV 検査を実施等）。ただし、希望者全てや研究対象自治体のすべての検診受診者に HPV 検査を実施することは行わない。また、一部の自治体では、検診実施時（検体取得時）には介入群か対照群かは受診者には知らせず、検体取得後に無作為に選ばれた検体に HPV 検査を実施し、実施した方法については、検査結果通知時に受診者に知らせることもある。

HPV 検査を受診する対象者または受診する可能性のある対象者には、厚生労働省が示している「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」には掲載されていない方法であることや、検診による利益と不利益を説明する。

### 7.2. 研究参加者登録

研究参加者の登録は、検診受診者の同意書の提出に基づき、自治体または自治体が検診事業を委託している検診実施機関の担当者がオンライン入力システム（VIEDOC）にアクセスし、入力することで蓄積される。同意書はデータセンターに送付してもらい、管理する。登録対象者が多い等の理由から入力対応が難しい自治体は、電子媒体によりデータを提供し、データセンターのデータ管理者が VIEDOC システムに入力する。VIEDOC システムでは、入力されたすべての情報が SSL 通信により暗号化され、すべての作業が、誰がいつ実施したか自動で記録されるシステムとなっている（監査証跡）。

入力される項目は、研究 ID、性別、生年月日、検診結果、追跡結果とする。ただし、追跡調査に関しては、研究班からの支援が必要になる自治体に関しては、対象者の氏名や住所、電話番号等の情報を追加で登録する必要がある。このような個人情報を含むデータの管理については、別途手順書を設ける。

## 8. 研究計画

平成 25 年度のがん検診事業において精度管理基準を満たしている一部の自治体の 30、35、40 歳に HPV 検査を実施する HPV 検査検証事業が実施され、この事業を評価することで子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性を評価するために「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）を立ち上げ、現在研究実施中である。しかし、研究が開始された時点では自治体の検診事業が半分終了していたこともあり、さらなる研究参加者を募るために、本研究を計画した。本研究は研究の意義を理解し、HPV 検査を用いた子宮頸がん検診を自らの検診事業に組み込んで検診受診者に実施する自治体における非ランダム化比較試験から構成する。それぞれの研究参加自治体が、介入群と対照群のいずれかを選択する（例：偶数年齢、一部の検診実施機関においてのみ HPV 検査を実施等の割り付けも許容する）。ただし、希望者全てや研究対象自治体のすべての検診受診者に HPV 検査を実施することは行わない。また、一部の自治体では、検診実施時（検体取得時）には介入群か対照群かは受診者には知らせず、検体取得後に無作為に選ばれた検体に HPV 検査を実施し、実施した方法については、検査結果通知時に受診者に知らせることもありうる。

研究は HPV 検査と細胞診の併用による検診を実施する介入群と細胞診のみによる検診を実施する対照群の 2 群において子宮頸部高度異形成（CIN3）以上の発生率を比較する。併せて高度異形成（CIN3）または中等度異形成（CIN2）以上の感度・特異度、子宮頸部の浸潤がん罹患率、累積浸潤がん罹患率を 2 群間で比較し、最初（研究登録時）の検診以降に実施した検査（精密検査を含む）の回数や偶発症等の不利益も同様に比較する。目標研究登録者数は、各群 2 万 5 千人とし、7 年間の追跡調査を行う。HPV 検査と細胞診併用の介入群は基本的には 1 度だけ HPV 検査を行い、以降は両群とも細胞診のみによる検診を隔年で行う。HPV 検査の実施および追跡調査への同意が得られた者を研究解析対象とする。

## 9. 調査・検査・報告項目とスケジュール

### 9.1. 研究期間

（登録期間）研究許可日～2015 年 3 月末

（追跡期間）登録から 7 年間

各研究登録者の研究期間は、文書による同意取得日を研究開始日とし、研究終了日は 6 年目の検診結果および追跡調査の結果が判明した日、もしくは子宮頸部異形成またはがんが認められて治療を実施した日とする。

## 9.2. 検診結果・精密検査結果および要精検者の追跡調査項目

検診の実施主体である研究対象自治体または、検診事業が委託されている検診実施機関から検診情報の提供を受ける。

- ・ 収集する検診結果項目

検診の種別（細胞診単独、細胞診+HPV 検査）

HPV 検査の結果（陰性、陽性、判定不能、実施せず）

検体の種類（従来法、液状検体法）

採取器具（ブラシ、ヘラ、サイトピック、その他）

細胞診判定（検体の適正・不適正、NILM、ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、AGC、AIS、SCC、Adeno Ca、Other）

- ・ 収集する精密検査結果・要精検者の追跡調査項目

HPV トリアージの結果（陰性、陽性、判定不能）

コルポスコピーの結果（異常所見あり、異常所見なし）

細胞診判定（検体の適正・不適正、NILM、ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、AGC、AIS、SCC、Adeno Ca、Other）

組織検査結果

診断区分（異常なし、異形成、子宮頸部悪性腫瘍、その他の悪性腫瘍、確定できず）

その後の処置（なし、定期的に経過観察、治療予定、治療済み、他院に紹介）

## 9.3. その他の追跡調査項目とその把握

- ・ 異動（住所異動・生死の有無の確認と異動の際の異動先）

対象者の異動については、研究対象自治体において住民票の異動・死亡情報に基づく転出・再転入・死亡者一覧リスト（住所地と生年月日による抽出）を作成し、その情報を VIEDOC システムに入力する（様式 2、様式 3、様式 4）。転出者については、転出の事実が不明の場合はデータセンターによる住民票の照会・請求を行う。この際、研究参加者の住民異動・死亡情報をデータとして入手（VIEDOC システムに入力）することについて、必要な場合は自治体長との覚書の交換等を行う。

- ・ 死因の把握

研究登録者の死亡（全死亡、死因別）については、研究事務局が自治体および保健所を通じて、対象者リストと死亡小票との照合（住所と生年月日による抽出）を実施し、死亡者の死因一覧リスト（様式 4）を年 1 回データセンターが情報収集する。研究事務局では人口動態調査死亡のコピーテープと照合して死因を確定する。この際、人口動態調査死亡小票およびコピーテープ使用に関する申請（厚生労働省大臣官房統計情報部）が必要である。

- ・ がん罹患（部位別）

がん罹患情報の収集は 1) 医療機関、2) 地域がん登録、3) 死亡小票からの情報により行う。研究登録者が受診した医療機関から研究事務局にがん罹患の情報提供を受ける（氏名、住所地、生年月日による抽出）が実施できる場合は、がん罹患リスト（様式 5）を作成する。この際、研究登録者本人同意の前提で、診療情報を本研究目的にて院外に情報提供することに関する倫理審査委員会の承認が必要となる。

また、研究事務局およびデータセンターにおいて、地域がん登録との照合を行う場合には、地域がん登録実施自治体への地域がん登録情報の利用申請とその承認が必要となる。その他、研究事務局およびデータセンターにおいて、死亡小票記載がんとの照合を行い、死亡小票のみのデータについて情報収集する場合には、人口動態調査死亡小票及びコピーテープ使用に関する申請（厚生労働省大臣官房統計情報部）がひつようとなる。

#### 9.4. 検診・精密検査および追跡調査スケジュール

初回の検診時には自治体が設定した集団に対して、細胞診と HPV 検査の併用による検診（介入群）または細胞診単独による検診（対照群）を実施する。各研究登録者は、細胞診および HPV 検査の結果によって、以下のグループに分類され、下記の方法を原則としたフォローアップを実施する。

- 1) 介入群：NILM で HPV(-)  
2 年後に通常の子宮頸がん検診の受診勧奨を実施する
- 2) 介入群：ASC-US で HPV(-)または、NILM で HPV(+)  
12 カ月後に細胞診の受診勧奨を実施する
- 3) 介入群：ASC-US で HPV(+)または、ASC-US より悪い結果  
ただちに精密検査としてコルポ診および組織診による診断を実施する
- 4) 対照群：NILM  
2 年後に通常の子宮頸がん検診の受診勧奨を実施する
- 5) 対照群：ASC-US  
ただちに精密検査として HPV 検査の受診勧奨を実施し、陰性の場合は 12 カ月後の細胞診の受診勧奨を実施。HPV 検査結果が陽性の場合はただちにコルポ診および組織診による診断を実施する
- 6) 対照群：ASC-US より悪い結果  
ただちに精密検査としてコルポ診および組織診による診断を実施する

なお、以下に該当する場合はその時点で当該研究登録者の追跡は中止とする。

- 1) 登録後に選択規準を満たしていない、もしくは除外基準に抵触していることが判明した場合
- 2) 研究登録者が同意を撤回した場合

- 3) 転居により、研究の継続が困難となった場合
- 4) 研究登録者が死亡した場合
- 5) その他、上記以外の理由で研究の継続が困難となった場合、あるいは研究登録者を担当する医師が研究継続不能と判断した場合

## 10. 目標登録症例数と研究期間

### 10.1. 目標登録症例数

細胞診検査と HPV 検査併用群（介入群）と細胞診検査のみの群（対照群）においてそれぞれ 2 万から 2 万 5 千人を予定している。

これはすでに平成 25 年に開始している「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）と合わせた目標登録症例数である。平成 25 年度 HPV 検査検証事業において HPV 検査対象自治体は 34 自治体となり、対象自治体の平成 21 年度および 22 年度の子宮頸がん検診受診者（全年齢で約 19 万人）から研究対象者登録時には平成 25 年度の検診事業がすでに半分終了していること(1/2)、HPV 検査併用における研究対象年齢が 30、35、40 歳と、実際のがん検診対象年齢（20-69 歳とする）の約 3/50 と考えると、研究対象者となりえる HPV 検査受診者数は、約 5800 人と推測される。このうち、80%が対象者として登録できる場合、約 4600 人の HPV 検診対象者が確保できると想定している。細胞診のみによる検診受診者の登録数が約 2 倍の 9200 人と考えると、研究対象者は約 1.4 万人と想定できる。

よって、本介入研究による目標登録症例数は、介入群で 1~1.5 万人、対照群で 2 万~3 万人を予定している。目標登録症例に満たない場合は、次年度の登録も検討する。

### 10.2. 研究期間

（登録期間）研究許可日～2015 年 3 月末

（追跡期間）登録から 7 年間

## 11. 評価項目の定義

### 11.1. プライマリ・エンドポイント

高度異形成（CIN3）以上の発生率を介入群と非介入群で比較する。

### 11.2. セカンダリ・エンドポイント

高度異形成（CIN3）または中等度異形成（CIN2）以上の感度・特異度、子宮頸部の浸潤がん罹患率、累積浸潤がん罹患率を介入群と非介入群で比較する。

その他、最初（研究登録時）の検診以降に実施した検査（精密検査を含む）の回数や偶発症（不利益）を同様に比較する。

## 12. 統計学的考察

### 12.1. 目標登録症例数の設定根拠

CIN3 以上の感度に関する先行研究の報告より、細胞診のみの検査による感度が 60～85%、HPV 検査と細胞診の併用による感度が 90～100%である。有意水準 5%、検出力 80%とした場合、細胞診のみによる感度 70%、HPV 検査との併用による感度が 95%となる差を検出したい場合、CIN3 以上の割合は 0.06%であるため、各群のサンプルサイズが約 2.3 万人の時には両群で 35 人が CIN3 以上となり、検出可能である。この目標登録症例数はすでに平成 25 年に開始している「子宮頸がん検診受診者コホート研究」(慶應義塾大学医学部倫理審査承認済:承認番号 20130139)と合わせた目標登録症例数の策定根拠である。

### 12.2. 解析対象集団

本研究の解析対象集団は、研究参加自治体の子宮頸がん検診を受診して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は同意撤回が明らかとなった時点で追跡調査を中止する。また、平成 25 年に開始した「子宮頸がん検診受診者コホート研究」(慶應義塾大学医学部倫理審査承認済:承認番号 20130139)と合わせて解析を行う。

### 12.3. 解析項目・方法

本研究は、HPV 検査と細胞診併用による介入群と細胞診のみによる検診を受診する対照群との間でプライマリ・エンドポイントとして、追跡期間中の高度異形成 (CIN3) 以上の感度・特異度を比較する。セカンダリ・エンドポイントとしては高度異形成 (CIN3) または中等度異形成 (CIN2) 以上の感度・特異度、子宮頸部の浸潤がん罹患率、累積浸潤がん罹患率を介入群と非介入群で比較する。その他、最初(研究登録時)の検診以降に実施した検査(精密検査を含む)の回数や偶発症(不利益)を同様に比較する。

平成 25 年に開始した「子宮頸がん検診受診者コホート研究」(慶應義塾大学医学部倫理審査承認済:承認番号 20130139)と合わせて解析を行うものである。

### 12.4. 中間解析

本研究では、研究登録症例から 2 年後及び 4 年後の中間解析を実施する。

## 13. 研究参加者情報の管理・入力・更新

### 13.1. 体制と管理

研究参加者の情報の管理はデータセンターが行う。取り扱う情報は、検診結果情報、追跡調査結果情報であり、自治体によっては追跡調査を実施するための研究参加者の氏名、住所、電話番号等の個人情報を含む。データセンターには情報を管理するデータ管

理責任者を置く。

### 13.2. 入力方法

情報の入力およびデータのクリーニングは、原則各市区町村自治体のがん検診担当者または検診事業を委託されている検診実施機関の担当者が VIEDOC オンライン入力システムを用いて実施する。データの入力形式は、本研究所定のフォーマットに従う。情報の入力は、VIEDOC システムを管理するデータセンターにアカウント申請をした、限定した担当者だけが行う。ただし、研究参加者数が多い等の理由により、自治体での入力が困難な場合は、データセンターの入力管理者が代行することもありうる。

### 13.3. 研究参加者情報の更新

情報の更新は、各自治体または検診実施機関の入力担当者またはデータセンター入力担当者（代行）が VIEDOC システム上において実施する。追跡調査に伴う更新情報は定期的に、既存情報の修正や同意の取り消し等、その他の更新情報は随時提供される。データセンターは関連情報を確認し、更新記録を保管する。

## 14. 追加研究

この研究計画書に記載されていない項目について子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性評価研究の調査資料（検診情報、追跡調査情報）を利用して研究を実施する場合には、追加研究として以下の手続きで審査承認を得た上で研究を実施することができる。

### 14.1. 申請手続き

研究の実施者は、運営委員会に研究実施についての申請を行わなければならない。申請にあたっては、目的と方法、期待される成果、研究費財源について記載した研究計画提案書を提出する。

### 14.2. 審査・承認

研究は子宮頸がん検診における HPV 検査の有効性評価研究の目的に関連した研究でなければならない。研究が申請された場合には、運営委員会は研究計画書を科学性と倫理性の面から審査し、許可・不許可の決定をする。科学性と倫理性の面で問題がある研究は不許可とする。運営委員会の検討結果に基づき、研究代表者は追加研究の実施の承認・不承認を決定する。

### 14.3. 倫理審査

研究代表者に承認された研究は、申請者が所属する施設および関連する施設で倫理審査を受ける。この倫理審査で承認されない研究に関しては、研究事務局からの調査資料の

提供は行わない。

## 15. 他研究への調査資料の提供

### 15.1. 申請手続き

本研究で収集され、データセンターに保管された調査資料を本研究以外の研究に提供する場合、利用希望者は、調査資料の具体的な利用目的と方法、期待される結果、研究費財源について記載した研究計画書を運営委員会に申請する。

### 15.2. 審査・承認

研究は本研究の目的に関連した研究でなければならない。研究が申請された場合には、運営委員会は研究計画書を科学性と倫理性の面から審査し、許可・不許可の決定をする。科学性と倫理性の面で問題がある研究は不許可とする。運営委員会の検討結果に基づき、研究代表者は他研究への調査資料の提供の承認・不承認を決定する。

### 15.3. 倫理審査

研究代表者に承認された研究は、研究事務局が所属する施設および提供先の施設で倫理審査を受ける。この倫理審査で承認されない研究に関しては、研究事務局からの調査資料の提供は行わない。

## 16. 倫理的事項

### 16.1. 遵守すべき諸規則

本研究の実施にあたっては、研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言にしたがって本研究を実施する。また、文部科学省、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針などの関係する法規および指針、研究実施江企画書の記載を遵守する。

### 16.2. インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントの実施者は、研究に関与する研究者の他、原則として医師・司会し・薬剤師等、あるいは公務員など、法律によって守秘義務が課せられている者とする。インフォームド・コンセントに関する研修を行い、業務の範囲と責任を明らかにする契約を結んだ研究補助者は研究同意の説明を行うことができる。

研究内容や同意に関する説明を記載した研究の同意説明文書（様式 1-①、様式 1-②）は、対象自治体から子宮頸がん検診の検診受診勧奨を送付する際、または検診受診に検診機関を受診した際に対象者に配布される。ここには、対象者が受診する検診事業で得られた情報や追跡調査において把握された精密検査結果の異常に関する処置等が研究利用されることが記載されており、研究に参加したくない場合には拒否できること、お



よびその方法が記載されている。追跡調査において把握された精密検査結果の異常に関する処置は、基本的には自治体のがん検診の精度管理の一環として自治体において実施する。ただし、精度管理の一環で検診事業として実施できない場合は、医療機関に照会することになり、この同意についても同意説明文書に記載している。

研究参加者には、同意取り消しの機会を保障し、それを担保するため、研究事務局またはデータセンターに研究対象者の問い合わせに対応する窓口（臨床研究コールセンター）を常設する。同意の取り消しの申請があった場合には、対象自治体への報告と、それ以降の追跡調査を実施しないようにデータの管理を行う。

### 16.3. 個人情報の保護

本研究に関わる関係者は研究登録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。データセンターが収集した検診情報・追跡情報の持つ個人情報は、「13. 研究参加者情報の管理・入力・更新」の項に従い、研究参加者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。本研究では基本的には研究参加自治体において連結可能匿名化を行い、研究登録者識別コードを付し、研究者や解析担当者が研究登録者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）はデータセンターが管理する VIEDOC 入力システムには入力しない。ただし、自治体が追跡調査を研究者に依頼する場合等は対象者の氏名、住所、電話番号等の個人情報および、検診、死亡、異動に関わる個人情報を扱うことが必須となる。この場合は、データセンターにおいてこのような個人情報を含むデータの管理については、別途手順書を設ける。また、VIEDOC に入力されたデータについては、扱う人を限定し、扱う場所も限定するなど、研究参加者に危険・不利益が及ばないように管理を徹底する。

### 16.4. 倫理審査委員会の承認

本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得る。その後、共同研究機関の施設内倫理審査の承認を受ける。この他、研究協力機関において、独自の倫理審査委員会が設置されている場合、規定に基づき、所内での倫理審査委員会での承認を得てから研究を開始する。

### 16.5. 解析結果の開示に関する方針

検診結果については、がん検診事業であるため、市区町村自治体から対象者個人に返却する。

### 16.6. 研究に参加することによる期待される利益・不利益

研究に参加する市区町村自治体における利益は、研究面からのサポートとして精密検査受診勧奨を確実に実施することによって、精検受診率が向上することと、本来自治体

で実施されるがん検診の精度管理の一環で行われるはずの検診および精検受診後の個人の受診状況の把握率が向上することである。これにより、次年度の検診受診対象者名簿作成の手助けとなる。

研究に参加する個人における利益は、検診において何らかの異常が発見された場合の受診勧奨を確実に受けることができる。また、異形成 (CIN) 等の診断結果が出た場合、今後どのような検査を受診すればよいのかといった支援を得ることができる。

#### 16.7. 個人情報の開示

検診結果については、すべての情報が市区町村自治体または検診実施機関より返却されるため、研究チームから研究参加者に情報を提供する必要はない。医療機関からの診療内容など医療情報については、研究チームは病名など研究のために必要な最低限の情報しか保有しない。主治医でない研究者による病名の開示は誤解や不正確さを伴うものであり、むしろ参加者本人の心身状況を悪化させるおそれがあるため、医療情報については開示しない。

### 17. 各種委員会

#### 17.1. 運営委員会

研究の運営と解析に関する委員会で、研究統括機関及び研究関係者から構成する。調査実施・追跡等の研究運営や精度管理、研究解析の実施、論文化等に関する承認や、研究関連の諸事項を討議する。

#### 17.2. 総括委員会

研究の運営と解析に関する外部監査委員会で、研究統括機関と運営委員会メンバーの一部の他、研究外部の有識者から構成する。メンバーには、倫理指針の専門家を加える。

#### 17.3. 運営体制

本研究は、平成 25 年に開始した「子宮頸がん検診受診者コホート研究」(慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139) と合わせて解析を行う。

また、以下の条件を満たす場合に、双方の研究の承認により、他の研究コホート集団を連携コホートと位置付けることがある。その場合、解析の際の研究データの統合を積極的に実施する。連携コホートと位置付けられた場合、その研究代表者は運営委員会に参加する。

連携コホートと位置付けるための条件は、1) 市区町村自治体の事業として実施しているがん検診受診者ベースであること、2) 疫学研究者が関与していること (収集情報と追跡の質の管理に不可欠) とする。

## 18. 研究の費用負担

本研究の資金は、平成 26 年度厚生科学研究委託費を申請中であり、追跡研究のため、次年度以降も厚生科学研究委託費を適宜申請する予定である。本研究に併せて解析を実施する平成 25 年に開始した「子宮頸がん検診受診者コホート研究」（慶應義塾大学医学部倫理審査承認済：承認番号 20130139）については、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）で承認されて、実施した。

## 19. 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およびその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成した上で、慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得る。改訂後、研究代表者は改訂後の研究実施計画書又は改訂内容を関係する研究者、データセンターに送付する。必要な場合は、被験者への説明文書（様式 1-①、様式 1-②）を改訂し、配布する。

## 20. 研究の終了と早期中止

### 20.1. 研究の終了

研究対象者の追跡調査が終了し、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が固定されたことが確認できれば、研究代表者は本研究が終了したことを、研究協力機関や関係研究者に報告する。

### 20.2. 研究の早期中止

以下の場合には本研究を早期中止する。

- 1) 研究進捗状況を研究代表者が評価した結果、登録期間の延長などの策を講じても必要な研究参加者数の登録が見込めない、実施計画書からの逸脱が頻発しているなどの理由により、本研究の実施継続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

上記の場合に研究代表者が本研究の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応をただちに関連研究者、共同研究機関、研究協力機関、データセンターに連絡する。連絡を受けた関連各所はそれぞれの研究関係者や関連機関に報告し、しかるべき対応を行う。

## 21. 記録の保存および研究終了後の調査資料の取り扱い

本研究において収集され、VIEDOC オンラインシステム上に保管された調査資料またはその他の研究解析に関連する資料は、データセンターが設置されている NPO 法人日本臨床研究支援ユニットにおいて、連結可能匿名化を行った上で研究期間終了後 10

年間保存し、活用する。

## 22. 研究の公表と成果の帰属

### 22.1. 臨床研究登録

本研究は大学病院情報ネットワーク（UMIN）のデータベースに臨床研究登録する。

### 22.2. 成果の帰属

本研究の成果は、研究代表者に帰属するものとする。結果の公表にあたっては、研究代表者と研究協力者が協議して筆頭著者を決定し発表する。

### 22.3. 特許

本研究に基づく発明を特許として申請する場合には、研究組織に含まれる研究者のうち、申請する発明に関与した者並びに研究代表者が共同で行う。他研究に提供された調査資料による特許申請の場合については、別途定める。特許の帰属に関しては、関係する研究機関の規定の範囲内で申請する発明に関与した者の間で協議して決定する。

## 23. 利益相反

厚生労働科学研究費などの公的研究費の他に特定の団体からの資金提供などは受けない予定であるため、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。本研究における利益相反の管理は、研究者に関して行い、研究期間中に新たな利益相反が発生した場合には、研究者が所属する各施設の利益相反委員会で管理される。

## 24. 研究組織

### 24.1. 研究全体の統括

本研究には研究代表者をおき、研究全体を統括する。

### 24.2. 研究実施チーム

研究統括機関は慶應義塾大学医学部とし、慶應義塾大学医学部内に研究事務局をおく。また、データの収集・管理を依頼し、データセンターを設置する。

研究機関および対象自治体の事情によって、軽微なプロトコルの修正が行われる可能性がある。研究者および研究組織は以下の通りである。

研究代表者：青木大輔（慶應義塾大学医学部）

研究事務局責任者：森定 徹（慶應義塾大学医学部）

#### 1) 研究者

青木大輔（慶應義塾大学）、森定 徹（慶應義塾大学）、齊藤英子（慶應義塾大学）、祖父江友孝（大阪大学）、斎藤 博（国立がん研究センター）、濱島ちさと（国立

がん研究センター)、山本精一郎(国立がん研究センター)、雑賀公美子(国立がん研究センター)、渋谷大助(宮城県対がん協会)、伊藤 潔(東北大学)、宮城悦子(横浜市立大学附属病院)

2) 共同研究機関

公益財団法人日本対がん協会

3) 研究協力機関

対象自治体(市区町村)

研究内容に理解し参加する市区町村自治体またはこれらの自治体が検診事業を委託している検診実施機関

4) データセンター

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット

## 25. 文献

1) Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Evaluation of Cervical Cytology; Evidence Reports/Technology Assessments, Report No.: 99-E010, Feb 1999

2) Inoue M et.al, The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. Int J Gynecol Cancer 2006;16:1007-13.

3) Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07E.

4) Ronco G et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors, Epidemiol Prev. 2012 May-Aug; 36(3-4 Supply):e1-72.

5) Ferreccio C et al, A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:815-23.

## 26. 添付書類

【様式 1-①】子宮頸がん検診受診者研究協力依頼(研究説明文書):平成 26 年度用①

【様式 1-②】子宮頸がん検診受診者研究協力依頼(研究説明文書):平成 26 年度用②

【様式 1-補助①】様式 1-補助①\_簡易版同意説明文\_HPV 群

【様式 1-補助②】様式 1-補助②\_簡易版同意説明\_両群

【様式 2】対象者転出一覧表

【様式 3】対象者再転入一覧表

【様式 4】死亡一覧表

【様式 5】 がん登録票

【様式 6】 研究同意書