

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年5月23日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 消化器・神経内科学 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験対象の方法で生検した場合生検できる標本の大きさ(縦横の幅に加えて深さ)を示して下さい。

【回答】

先行試験でのデータ(Uchita K, Kobara H, Uedo N, et al. *Diagnostics* 2021;11: 360)として内視鏡生検で得られる標本の大きさとして長径は、45 検体の平均 1.7(SD:0.81)mm となっております。短径の採取は得られておりません。また、深さ(これは上皮下組織の採取が子宮頸部腫瘍 CIN 診断に重要)の径に関して、測定はできておりませんが、十分検体採取率(CIN 診断に十分検体の定義:上皮全層と上皮下組織がともに採取されたサンプル)を検討しております。

内視鏡下の内視鏡生検サンプル vs. コルポスコピー下のパンチ生検サンプル:84%(38/45 検体)vs. 87%(57/65 検体)で有意差がない結果でした。従って、'CIN 組織診断において少量検体径採取となる内視鏡生検サンプルは、既存のパンチ生検サンプルとほぼ同等に病理学的評価が可能であることが示唆された。'の結論を導いております。

補足データとして消化器系関連の過去の研究として小原がまとめさせて頂いた内視鏡生検鉗子を用いた GIST(消化管間質腫瘍)の組織サンプル検体(n=14)は平均で長径x短径=1.83x1.21 mm、面積量 1.49 mm²の結果が得られております。つまり、これは、上述の CIN 診断のために内視鏡生検鉗子で得られる採取検体径と乖離がなく、参考データになろうかと存じます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月11日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 消化器・神経内科学 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明同意文書の3ページ目等に、実施医療機関とありますが、それは、香川大学病院でいいでしょうか。今回の審理は、あくまで、香川大学病院で行うものですので、問題が無いのであれば香川大学病院と記載をお願いします。

【回答】説明同意文書は、協力医療機関も使用することを念頭に作成しており、＜実施医療機関＞の箇所は各医療機関名を記載して患者さんにご説明します。なお、説明同意文書の18ページ「25. 研究に関する苦情と相談窓口について」の対応窓口が香川大学医学部附属病院のみとなっておりましたので、協力医療機関で臨床研究に参加する患者さんが相談しやすいよう、協力医療機関の対応窓口を記載できるように変更いたしました。併せて、「同意書」、「同意撤回書」に記載していた当院の電話番号についても、同様の理由により、削除いたしました。

2. 説明同意文書の4ページに3. 研究の名称、目的及び意義の記載がありますが今回は、患者がどちらかを選ばない形になっていますので3. 研究の名称、目的及び意義の最後に(3)として自由に選択できないことを明記してください。

【回答】御指南のとおり以下を追記しました。

(3)患者さんの検査選択

この研究に登録頂いた患者様は、UCE 検査もしくはコルポスコピー検査のいずれかの群にランダムに振り分けられるため、患者さん自身が自由に選択できないことをご了承ください。

3. 説明同意文書の9ページ下から4行目の記載に「増える」とありますが「増え」の方がよろしいのではないのでしょうか。

【回答】修正いたしました。

4. 説明同意文書の11ページ目に偶発症の記載がありますが、この偶発症の治療に対する支払いがどのようにされるのか記載がありませんので、明記頂きますようお願いいたします。

【回答】 以下、追記しました。

偶発症発生時の治療に関する補償は、12.の項で記載しておりますのでご確認ください。

5. 説明同意文書の全体的な話ですが、あまり専門的でない言葉(配慮、倫理審査委員会等)にのみ、フリガナがついており、例えば、「擦過細胞診」など、より専門的な言葉にフリガナがついてないことに違和感がありますので適切な対応をお願いします。

【回答】 フリガナについて、適宜、修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月11日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本技術に関しては、従来法のクスコ等と異なり、内視鏡が滅菌できないことが最大の論点となると
思います。一般に内視鏡の消毒についてHPVのデータが少ないのではないかと懸念します。

そのような観点から計画書の下記の記載は不十分と思われます。

「感染リスクについては、…また、パピローマウイルスは、現在の内視鏡消毒機器で滅菌されるため、
伝播のリスクはないとメーカーから回答を得ている。」

下記のような内視鏡による医原性感染を懸念する論文もあります。

Tucker J, Milici J, Alam S, et al. Assessing non-sexual transmission of the human papillomavirus (HPV):
do our current cleaning methods work? J Med Virol. 2022;94:3956-3961.

一方、上記論文に対して、洗浄消毒法に対する批判がされているようでもあります。

Ofstead CL, Smart AG. J Med Virol. 2022 Dec;94(12):5625-5626. doi: 10.1002/jmv.28038. Epub 2022
Aug 8. PMID: 35916126

この点について、伝播のリスクがほぼゼロと考えられる根拠データ(特に HPV)を、洗浄消毒法ごとに
示してください。

もしほぼゼロと考えられないのであれば、どのような対策が必要かを検討してください。

また、下記 CDC のガイドラインに記載があるように、HPV vitro 検査が困難であることに鑑み、未感染
であった被験者においては一定期間後に再診して、新たな感染が起こっていないことを確認する必要
がないか等について検討してください。

“No data exist on the inactivation of HPV by alcohol or other disinfectants because in vitro replication
of complete virions has not been achieved.”

【回答】

貴重なご意見を頂き誠にありがとうございます。

ご質問頂きました「伝播のリスクがほぼゼロと考えられる根拠データ(特に HPV)」につきまして、HPV の現況とともに洗浄消毒法ごとに根拠となる文献情報を以下の通りお示しします。

HPV が引き起こすのは女性の子宮頸がん、外陰がん、膣がん、男性の陰茎がん、そして男女共通の中咽頭がん、肛門がんなどです。HPVの多くいる場所は生殖器(特に子宮頸部)です。しかし、肛門、口腔内からも検出されることがあります。接触により感染するため(性行為感染症)、理論的に内視鏡の消毒が不十分なら伝播原因になります。しかし、現時点では内視鏡でのHPV感染の報告はありません。粘膜に触れるものとして軟性内視鏡は semi-critical に分類され、芽胞以外の病原体の殺滅を目的として、滅菌または高水準消毒が推奨されています [cleaning201802.pdf \(jges.net\)](#)。

消化器内視鏡消毒では、一般的に「標準的消毒法(高レベル消毒)」として過酢酸またはフタラールが用いられております(★[endoscope-disinfection-english-2011.pdf](#))。

近年の動向として HPV 感染伝播予防の消毒法に関する vitro 含めた研究が進められ“現在の標準的消毒法を用いれば HPV 不活化に有効である”との エビデンスが以下のような論文で報告されております。

① 過酢酸(PAA)の確認データ

タイトル: ヒトパピローマウイルス 16 の消毒剤に対する感受性

Susceptibility of human papillomavirus 16 to disinfectants

Cary A. Moody and for the CDC Prevention Epicenters Program

Infection Control & Hospital Epidemiology , Volume 43 , Issue 3 , March 2022 , pp. 397 – 399

DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2021.411>

内容: 以前の研究では、FDA 承認のグルタルアルデヒドやオルトフタルアルデヒド(OPA)を含む高水準消毒剤(HLD)ではウイルスを不活化できないため、腔内プローブを用いた医療処置を受ける患者が HPV に曝露する可能性があることが報告された。1. 酸化剤(次亜塩素酸塩や過酢酸[PAA]など)は効果的であった。

A previous study reported that patients undergoing medical procedures with endocavitary probes may be exposed to HPV because high-level disinfectants (HLDs), including FDA-approved glutaraldehyde and ortho-phthalaldehyde (OPA), do not inactivate the virus.¹ Although oxidizing agents, (eg, hypochlorite and peracetic acid [PAA]) were effective,¹ many oxidizing agents (eg, hypochlorite) are not currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for use as HLDs.

② OPA(オルトフタルアルデヒド:フタラール)などの確認データ

タイトル: パピローマウイルスの生体内病変形成の動態と高水準消毒に対する感受性-臨床現場における伝播への示唆-

Dynamics of papillomavirus in vivo disease formation and susceptibility to high-level disinfection-

implications for transmission in clinical settings.

Egawa N, Shiraz A, Crawford R, et al.

EBioMedicine 2021;63:103177.

内容: オルトフタルアルデヒドや過酸化水素などの消毒剤は、in vitro および in vivo において、複数の HPV 型を不活化するのに非常に有効であった。

Disinfectants such as ortho-phthalaldehyde and hydrogen peroxide, but not ethanol, were highly effective at inactivating multiple HPV types in vitro and in vivo.

タイトル: セミクリティカルアイテムの再処理: 内視鏡の HLD から滅菌への移行の概要と最新情報

Reprocessing semicritical items: An overview and an update on the shift from HLD to sterilization for endoscopes

William A. Rutala PhD, MPH_{a,b,*}, David J. Weber MD, MPH_{a,b,c}

American Journal of Infection Control 51 (2023) A96–A106

内容:

HPV は極めて一般的な性感染症であり、子宮頸がんの最も重要な原因である。HPV の DNA は、救急部の経膈超音波検査プローブで検出されることがあり、9/120(7.5%) が陽性であった 141。

これらの知見は、OPA やグルタルアルデヒドなどの HLD が HAV、ポリオ、アデノウイルス、ノロウイルスなどのノンエンベロープウイルスを不活化することを示す査読付き文献の多くの論文と矛盾している 18。最近の研究では、組織由来および組換え HPV 製剤を用いて、OPA と次亜塩素酸塩の両方が効果的な消毒剤であることが実証されている 118–119。また、過酸化水素ミスト装置 142 および UV-C 装置 143 が HPV を不活化する活性があることが実証されている。

Human papilloma virus is an extremely common sexually acquired infection and is the most important cause of cervical cancer. HPV DNA can be detected on the transvaginal sonography probe in the Emergency Department as 9/120 (7.5%) tested positive.¹⁴¹ A paper in 2014 demonstrated that the FDA-cleared high disinfectants (ie, glutaraldehyde, OPA) tested did not inactivate the human papilloma virus, a nonenveloped virus.¹¹⁷ These findings are inconsistent with many papers in the peer-reviewed literature which demonstrates that HLD such as OPA and glutaraldehyde inactivate nonenveloped viruses such as HAV, polio, adenovirus, norovirus, etc.¹⁸ In recent studies, investigators have demonstrated, using tissue-derived and recombinant HPV preparations, that both OPA and hypochlorite are effective disinfectants.^{118–119} Data have demonstrated the activity of a hydrogen peroxide mist device¹⁴² as well as a UV-C unit¹⁴³ to inactivate the human papilloma virus.

118. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants.

Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R.

J Antimicrob Chemother. 2014;69:1546–1550.

119. Infectious titres of human papillomaviruses(HPVs) in patient lesions, methodological consideration in evaluating HPV infectivity and implications for the efficacy of high-level disinfectants.

Ozbun MA, Bondu V, Patterson NA, et al.

EBioMedicine. 2021;63:103165.

143. Susceptibility of HPV 16 and 18 to high-level disinfectants indicated for semi-critical ultrasound probes.

Ryndock E, Robison R, Meyers C.

J Med Virol. 2016;88:1076-1080.

Q. もしほぼゼロと考えられないのであれば、どのような対策が必要かを検討してください。

A. 上述のように一部論文で有効性は示されているものの現段階では完全なるパピローマウイルスを排除が可能である根拠はありません。

産婦人科の日常診療で行われている経膈超音波プローブの消毒には、高水準消毒法(超音波プローブは過酸化水素を用いた専用の trophon®で高水準消毒(HLD)[trophon®2 | ナノソニックス](#) ([nanosonics.jp](#))、[531071_30100BZI00002000_1_01_04.pdf \(pmda.go.jp\)](#)とプローブカバーの使用が推奨されています[Special Statement: Reducing the risk of transmitting infection by transvaginal ultrasound examination. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)2020 年]。

一方で、HPV の DNA は、救急部の経膈超音波検査プローブで検出されることがあり、9/120(7.5%)が陽性であったとの報告があります。(PH Jorgensen. A microbiological evaluation of level of disinfection for flexible cystoscopes protected by disposable endosheaths BMC Urology, 13 (2013), p. 46, [経膈超音波.pdf](#))

これは、たとえプローベカバーを使っても小さな小孔から中に侵入したりすることもあり、現状では 100%除去できるという方法はないのが現状です。予防対策の違いによる感染率の違いも明白ではありません。**つまり可能な限り最高の感染予防をする事が重要となると考えております。**

そこで以下の 5 つの対策を講じることを考えています。

①上述の既報で効果があるとされ、かつ日常の内視鏡消毒に用いられる過酢酸10分消毒+フタラール10分消毒(標準の2倍以上の消毒)による強化した高レベル消毒を行う。

「調査済みウイルスは全て5分間消毒で死滅したので、消毒は5分でよい」という考えが、現在の「標準的消毒(高レベル消毒)」の根拠です。

「調査済みウイルスは全て5分間消毒で死滅したので、それ以上の安全マージンを確保すれば未調査ウイルス、未知のウイルスへの効果も十分に期待できる」というのがステリスシステム(従来をはるかにしのぐ強力な内視鏡消毒システム)の根拠があります。

以下に参考資料を添付。

3. 適切な消毒薬の選択

消毒薬の使用は医療機器を介した交差感染のリスクを下げるうえで有効ですが、すべての微生物を完全に殺滅する滅菌とは異なり、生存する微生物の数を減らすために用いられる処理です。特定の消毒薬に対する抵抗性を示す微生物が存在したり、十分な効果を得るためには適切な濃度、温度、接触時間や消毒対象物の清浄度が必要な点に注意して下さい。各種ガイドラインに示される消毒薬の微生物殺滅効果を参考にすると、こうした要素も考慮したうえで適切な方法・薬剤を選択し、有効かつ安全な感染制御を成功させることが重要です。

表2. 滅菌・消毒レベルと微生物殺滅効果

滅菌・消毒の水準	消毒薬分類	消毒薬一般名	医療機器の消毒に必要な濃度および接触時間 (消毒薬製品の添付文書等の記載に基づく)	細菌		真菌		ウイルス			芽胞
				グラム陽性菌 (MRSAを含む)	グラム陰性菌 (緑膿菌など)	酵母	糸状菌	結核菌など抗酸菌	エンベロープ型 (HIV、HBV、HCV、インフルエンザなど)	非エンベロープ型 フロウイルス、ヒトパルボウイルスなど	
滅菌				●	●	●	●	●	●	●	●
高水準消毒	アルデヒド類	グルタルアル	2~3.5% 30分~1時間以上(浸漬)	●	●	●	● ^{※3}	● ^{※4}	●	●	● ^{※5}
		フタルアル	0.55% 5分以上(浸漬)	●	●	●	●	●	●	●	● ^{※5}
	その他の高水準消毒薬	過酢酸	0.3%(w/v) 5分以上(浸漬)	●	●	●	●	●	●	● ^{※6}	● ^{※5}
		過酸化水素	2.5~3.5%(w/v) 10分(浸漬)	●	●	●	●	●	●	●	● ^{※5}
中水準消毒	ハロゲン系薬剤	次亜塩素酸ナトリウム	0.02~0.05% 1分以上(浸漬)	●	●	●	●	● ^{※7}	●	△ ^{※8}	△
	アルコール類	エタノール	50~90%(w/v) 10秒~5分以上	●	●	●	●	●	● ^{※9}	△ ^{※10}	△ ^{※11}
		イソプロパノール	50~90%(w/v) 10秒~5分以上	●	●	●	●	●	● ^{※9}	△ ^{※10}	△ ^{※11}
フェノール類	クレゾール石ケン液	0.5~1%	●	●	●	●	●	△ ^{※12}	×	×	
低水準消毒	第4級アンモニウム塩	ベンザルコニウム塩化物 ペンゼトニウム塩化物	0.01~0.2% 浸漬:10分/煮沸:15分	●	●	△	×	×	△	×	×
	ヒグアナイド類	クロルヘキシジン グルコン酸塩	0.1~0.5% 10~30分以上	●	● ^{※13}	●	△	×	△	×	×
	両性界面活性剤	アルキルジアミノエチル グリシン塩酸塩	0.05~0.2% 10~15分(浸漬)	●	●	●	△	●	△	×	×

●: 有効 △: 十分な効果が得られない場合がある ×: 無効もしくは効果を確認した報告が無い

※1) MRSAを含む ※2) 薬剤耐性菌を含む ※3) 真菌の子菌(*Microascus cinereus*, *Cheatumium globosum*(糸状菌))が抵抗性を示すとの報告あり(参考資料②)
 ※4) マイコバクテリア(非結核性抗酸菌)(*M. chelonae*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. xenop*)の抵抗性を示すとの報告あり(参考資料②) ※5) 大量の芽胞が存在する場合などは十分な効果が得られないことがある/長時間の接触が必要な場合がある(参考資料①②) ※6) A型肝炎ウイルスに効果が認められないとの報告あり(参考資料②) ※7) より高濃度(1,000ppm)の場合が必要である(参考資料②) ※8) 非エンベロープ型ウイルスの不活化にはより高濃度(1,000ppm/15秒以上の浸漬)が必要との報告あり(Sanekata et al., *Biocontrol Science*, 2010, 2:45-19.) ※9) B型肝炎ウイルスに対する消毒効果が不十分との報告あり(厚生労働省 B型肝炎について(一般的なQ&A)より) ※10) 温度、消毒薬濃度、タンパク質の有無により影響を受ける(参考資料③) ※11) A型肝炎ウイルスやポリオウイルスに無効であるとの報告あり(参考資料③) ※12) コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルスに対し殺ウイルス効果が得られないとの報告あり(参考資料②) ※13) *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Achromobacter flavobacterium*などにはまれに抵抗菌がある(クロルヘキシジングルコン酸塩消毒用5%NP添付文書より)

参考資料 ① FDA-Cleared Sterilants and High Level Disinfectants with General Claims for Processing Reusable Medical and Dental Devices
 ② 「医療施設における消毒と滅菌のためのガイドライン」 CDC 2008 ③ 医療現場における手指衛生のためのCDCガイドライン

注) この表は、2020年版 消毒と滅菌のガイドライン(大久保憲ら編集、へるす出版)および各消毒薬製品の添付文書等の記載を参考に、上記参考資料に基づく追加・改変を加えて作成したものです。ただし、消毒薬の効果は用法・用量により異なり、また特定の微生物に対する殺滅効果の検証についても文献により結果が異なる場合があります。使用に際しては各消毒薬製品の添付文書等に記載の用法・用量を参照してください。

- ② 洗浄消毒後、2.5-3.5%過酸化水素水を吸引し、その溶液でスコープを拭く(可能ならば)
- ③ 検査後はグローブの交換だけでなく入念に手指を消毒する
- ④ 子宮頸部内視鏡検査に使用したスコープは同日では使わず、十分に乾燥保管する(一日一回)
- ⑤ 洗浄の新ガイドラインでも推奨される予定である「内視鏡洗浄・消毒の履歴管理」を行うことでサポート体制を整える。

Q. 下記 CDC のガイドラインに記載があるように、HPV vitro 検査が困難であることに鑑み、未感染であった被験者においては一定期間後に再診して、新たな感染が起こっていないことを確認する必要がないか等について検討してください。

A. 本試験の参加者は、全員、検査時に HPV 検査を行い、潜伏期間が感染後 3 週間～8 か月 (HPV 検査マニュアル (niid.go.jp))とされているため、検査時 HPV 検査陰性者には検査 1 年後に陽転しているか否かを確認しサーベイランスを行う。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月11日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 子宮頸部細胞診でASCUS・ASCH・LSIL・HSIL等の異常が指摘され、コルポスコピーによる精密検査を行う場合、重要なことは実際には微小浸潤癌あるいは浸潤癌が紛れ込んでいるケースがあることである。ASCUSと判定された症例にコルポスコピー下の組織診で扁平上皮癌が1.5%、ASC-Hで扁平上皮癌が9-10%含まれたという報告がある。同様にSILと細胞診で診断された症例にも浸潤癌が含まれることも良く知られている。浸潤癌かCINかを生検標本で判定するには最低限間質部分を含む上皮が十分ふくまれる必要があるが、ME-NBIでの生検標本は、明らかに習熟した専門医がコルポスコピー検査で採取した標本より小さいと考えられる。申請者はDiagnostics誌の論文で上皮組織を含めた粘膜表層を有する標本の割合がME-NBI検体84%とコルポ下生検検体87%で差がないと述べているが、コルポ下生検検体で、上皮組織が含まれてない生検標本が13%もあることは通常あり得ないと考えるがいかがなものか。ASCUS・ASCH・LSIL・HSIL等の異常が指摘された症例に実際にIA1期以上の癌が含まれる率は多くはないが、精密検査ではそういう症例を正確に見つける必要がある。申請者のこれまでの発表データではME-NBIでこのような症例が正確に検出できるかどうかについて明らかでない。Diagnostics誌で検討したME-NBI検体とコルポ下生検検体の大きさ(幅×深さ)とできれば各検体のHE写真を提示されたし。

研究の主要評価項目は、被験者受容度というのは納得できない。患者さんが精密検査で求めるのは正確な診断と考える。ME-NBIでCIN1, CIN2-3, SCCを検出する感度を主要評価項目とすべきである。精密検査でSCCを疑うことができなければ精密検査の意味がないと考える。

【回答】

貴重なご指摘、誠に有難うございます。

以下に1問1答形式で回答させていただきます。

Q: コルポ下生検検体で、上皮組織が含まれてない生検標本が13%もあることは通常あり得ない

A: 確かにパンチ生検は、適切に実施すればその鉗子の機器形状から深度も含めて十分量の検体が採取できることは理解しております。Diagnostics誌研究の結果では、このような数値が出たのは、検者の手技的要因が関与している可能性は否定できません。したがって、本試験では、検者の手技的要因

のバイアスを最小限化するため検者基準を設定しております。

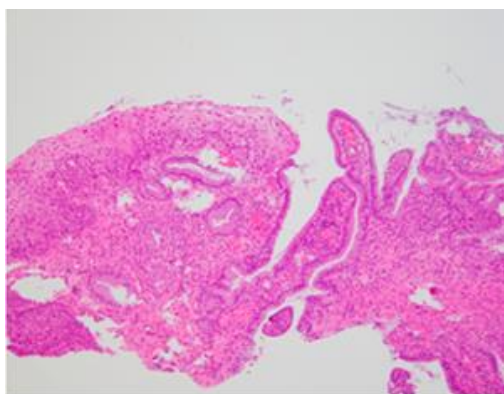
Q: Diagnostics 誌で検討した ME-NBI 検体とコルポ下生検検体の大きさ(幅 X 深さ)とできれば各検体の HE 写真を提示されたし。

A: Diagnostics 誌での結果から得られる標本の大きさとして幅は、内視鏡生検 vs.パンチ生検 平均 1.7(SD:0.81)vs. 平均 5.1(SD:2.2)mm となっております。

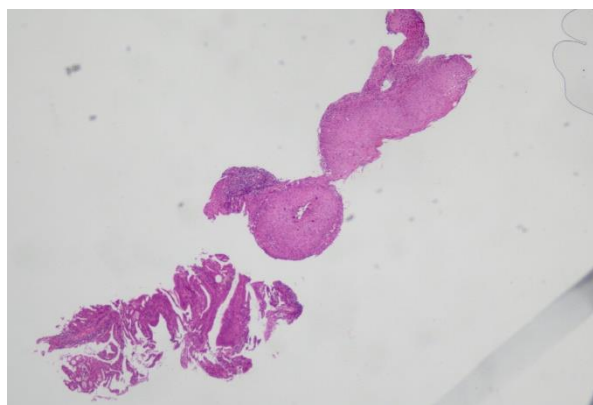
これまでの研究では、深さの径に関して、解析はできておりませんので今後の検討で深度径も評価させていただきます。

上皮組織が得られた検体の比較

内視鏡生検サンプル

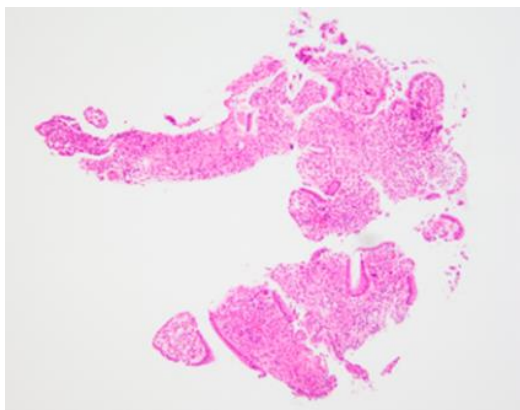


パンチ生検サンプル

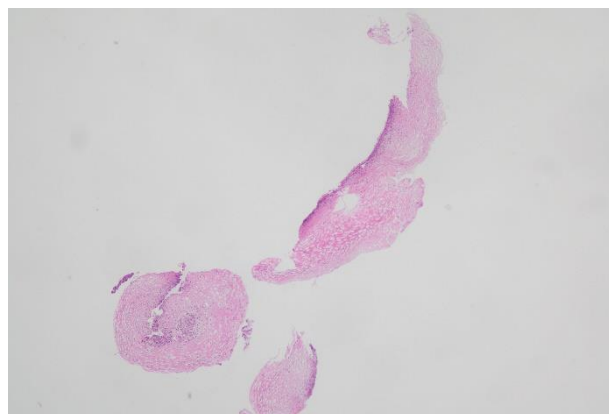


上皮組織が得られていない検体の比較

内視鏡生検サンプル



パンチ生検サンプル



Q: 研究の主要評価項目は、被検者受容度というのは納得できない。患者さんが精密検査で求めるのは正確な診断と考える。ME-NBI で CIN1, CIN2-3, SCC を検出する感度を主要評価項目とすべきである。

A: 診断能が最も重要であることのご指摘、有難うございます。私達も、医学的に最も重要な点は診断能と考えています。ただ、患者の受容性も極めて重要な点ですので、本試験では、階層仮説のデザインを採用しました。

今回の試験デザインでは、被検者受容度と別に診断能に関する感度を key second(主要副次項目)に設定しており、**複数仮説を立てる階層仮説のもとで**

仮説 1: 痛みに関する VAS スコア対する UCE 群のコルポスコピー群に対する優越性

仮説 2: 感度に関する UCE 群のコルポスコピー群に対する非劣性

の順序で両方の仮説を満たすことを目的としております(イ_0 試験実施計画書:5.3.2 症例数の設定根拠参照)。すなわち、仮説1のみが Positive であっても、UCE の有益性は認められず、仮説1と仮説2の両方の仮説を満たして初めて、UCE の有益性が認められると考えています。

また、サンプルサイズ計算も仮説1で導いた必要最小例数は、230例、仮説2で導いた必要最小例数は280例であったことよりサンプル数の多い仮説2での目標症例数を310例(1群当たり155例)と設定しております。

従って、被検者受容度が主要評価項目ではありますが、症例設計では、診断能に関する感度(主要副次項目)に関しても統計学的な症例設計を行っています。

階層仮説のもとで行われた臨床試験は以下の NEJM 論文にも用いられております。

Bardia A, ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.

診断能が劣っていない検査法であることは勿論、患者様の受け入れやすさは、検査の普及性を鑑みても非常に重要なファクターと考えられ、既報では内視鏡関連の被検者受容度を primary とした以下の RCT 試験の主要雑誌論文もございます。

1. Alexandridis E et al. Randomised clinical study: comparison of acceptability, patient tolerance, cardiac stress and endoscopic views in transnasal and transoral endoscopy under local anaesthetic. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40(5):467-76. doi: 10.1111/apt.12866.)
2. Garcia RT, et al. Unsedated ultrathin EGD is well accepted when compared with conventional sedated EGD: a multicenter randomized trial. Gastroenterology. 2003;125:1606-12.
3. Dumortier J et al. Prospective evaluation of a new ultrathin one-plane bending videoendoscope for transnasal EGD: a comparative study on performance and tolerance. Gastrointest Endosc. 2007;66:13-9. doi: 10.1016/j.gie.2006.11.058.

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月11日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 一般的に痛みの評価が難しいことは承知しておりますが、ばらつきが相当大きいと考えられるVASにて評価される点の妥当性についてご教示ください。

また、本試験において13mmの差を想定され意味のある差と考えられていると思いますが、症例数から考えますとover powerになる可能性が否めません。もし10mmの差しか検出されず、しかしそれで統計的有意差が得られた場合には手順上は次の非劣性検定に進みますが、結果としてはどのように解釈されますでしょうか？

【回答】

貴重なご指摘、誠に有難うございます。

以下に1問1答形式で回答させていただきます。

Q: VASにて評価される点の妥当性

A: 痛みの評価尺度の中で、痛みの強度を測定する尺度の代表的なものとして、視覚的アナログスケール(Visual Analogue Scale: VAS)や、数値的評価スケール(Numerical Rating Scale: NRS)、フェイススケール(Face Scale)、Verbal Rating Scale(VRS)などがあります。これらのうち、産痛における主観的疼痛評価尺度に関しては、VAS、NRS、マクギル疼痛質問票(McGuill Pain Questionnaire: MPQ)など様々なスケールが使用されていますがVASが多くの文献で使用されています(竹形ほか, 2011)。主観的評価の中で、VASは感度がよく、簡単に再現性があり、世界共通で使用されており(Strong et al. 2002)、日本における医師主導治験などでも多く使用されています([52039904.pdf \(core.ac.uk\)](#))。

以上のことからVASが本試験の評価項目として妥当と考え採用しました。

Q: 10mmの差しか検出されず、しかしそれで統計的有意差が得られた場合には手順上は次の非劣性検定に進みますが、結果としてはどのように解釈

A: 先ず、Overpower の件ですが、プロトコルの 5.3.1 節に記しましたように、当該試験における 310 例での仮説 1 における検出力は、90.3%になります。約 90%の検出力ですが、この検出力は治験において比較的多く採用されており、懸念されるほどの Overpower ではないと考えています。

また、試験デザインにおいて、13mm の差を考えているものの、10mm の差で有意差が見つかる場合ですが、当該のような状況が発生する場合は考えられるのは、VAS の個人差(分散)が想定より小さくなることに起因すると考えられます。ご指摘のように、VAS では個人差が大きくなる可能性が否定できません。このような状況にあって、VAS の分散が小さくなるということは、とくに UCE 群において個人差が比較的小さく、かつ VAS を減少させることができたと思われ判断できると思われます。

また、本試験では、コルポスコピーに比べて診断能の非劣勢が証明され、かつ、痛みの VAS が減少する場合に Positive Study であると判断するため、仮説 1 のみが Positive であっても、UCE が有益な診断法であると判断されないと考えています。

2. 非劣性仮説における非劣性マージンとして7%が設定されておりますが、先行研究での両群の感度の差の半分程度とされ、臨床的に受け入れ可能と記載されています。もし感度において 7%程度の差を同等とみなされ承認されているような診断法や機器、体外診断薬等があればより説得力のある数値と考えられますのでご存じであればご教示ください。

また、非劣性試験を行うこと自体につきまして、研究背景や説明文書上でもコルポスコピーの診断精度には改善の余地があるとされており、その文章とは齟齬があるように思います。

また、先行研究での感度の報告を見る限り UCE はコルポより優れている可能性も示唆されており、痛みがより少ない検査の意義はもちろん分かりますが、本試験を非劣性試験として行うことの妥当性についても申請者のお考えをご教示ください。

【回答】

Q: 感度において 7%程度の差を同等とみなされ承認されているような診断法や機器、体外診断薬等があればより説得力のある数値と考えられますのでご存じであればご教示

A: 患者様の受容性が極めて高まるのであれば、臨床的に許容できる範囲として 7%の差を設定させて頂きました。7%の差を同等と見なして承認された検査法は、私達の知るところでは見つけることができませんでした。

Q: 非劣性試験を行うこと自体につきまして、研究背景や説明文書上でもコルポスコピーの診断精度には改善の余地があるとされており、その文章とは齟齬がある

A: ご指摘のように齟齬がございました。そこでプロトコルと説明文書に「コルポスコピーは、現在、世界中で標準検査法として採用されている。」と修正させていただきます。

Q: 本試験を非劣性試験として行うことの妥当性についても申請者のお考えをご教示

A: 診断能に関して非劣性デザインとした理由は、現在、コルポスコピーが世界中で標準検査法として用いられており、それに劣らないことが重要と考えました。また、今回の RCT で加味される内視鏡下生検が診断能に及ぼす影響や婦人科診断の限界例の登録数が未知であることより非劣性試験としました。

3. 症例数設計において先行研究として記載されているのは88例の単群試験のものと思われますが、1. 3 節では検出能として79. 2%との記載がございます。

一方、5. 3. 2 では感度として86. 8%(UCE)、73. 7%(コルポ)と記載があり、上述の 1. 3 節での検出能というのは感度ではなく別の指標でしょうか？上記の感度について95%信頼区間をご教示ください。

また、UCE については他には感度の報告はないでしょうか？もし他にもあればそれらの数値についても信頼区間とともにご教示ください。

【回答】

Q: 86. 8%(UCE)、73. 7%(コルポ)と記載があり、上述の 1. 3 節での検出能というのは感度ではなく別の指標でしょうか？

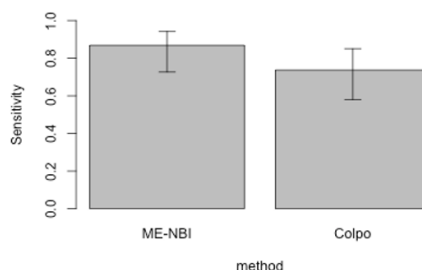
A: 主解析: 生検による症例単位での CIN2 検出感度 79.2%は、各方法による CIN2 以上の拾い上げの性能を評価しました。診断予想は考慮せず、最高病変の生検結果のみを用いました。これは、臨床的には診断予測とは関係なく拾い上げができていればスクリーニングの役割を果たせる(病変を拾い上げられるかどうかは病変の位置を決めた時点で決まる)ことと、仮に感度を重視するなら全ての例で CIN2 以上と評価することで成績がよくなってしまうからです(その分、特異度は下がる)。主解析では拾い上げ性能のみを評価するため正診率と特異度は評価しておりませんでした。主生検の生検結果の CIN2 予測性能はサブ解析で行った結果が、感度86. 8%(UCE)、73. 7%(コルポ)です。各検査での主生検の診断予想がその病変の生検結果と一致しているかどうかを評価しました。病変が ME-NBI とコルポで同一ではないため、感度と特異度も McNemar 検定ではなくカイ 2 乗検定で比較しております。

感度

ME-NBIの感度
点推定値：0.8684
95%信頼区間：[0.7267, 0.9425] (Wilsonのスコア法)

コルポスコピーの感度
点推定値：0.7368
95%信頼区間：[0.5799, 0.8503] (Wilsonのスコア法)

感度についてのカイ2乗検定
p-value = 0.1496 (有意差なし)



Q:上記の感度について95%信頼区間をご教示

A: UCE vs.コルポ: 86.8(72.7-94.3) vs. 73.7(58.0-85.0)です。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月13日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要副次評価項目「症例単位で UCE、コルポスコピーそれぞれの生検組織で CIN2+を検出する感度」について：

これはそれぞれの生検組織で CIN2+を検出することを真の値とした場合のそれぞれの画像診断の CIN2+の感度、という意味であるか確認したい。

もしそうであるなら、すでに指摘されているように採取部位・大きさ・深度も含めて、鉗子を用いた生検法に懸念が持たれており、病理組織診断結果に与える影響自体が今回の評価対象となる。標準法のパンチ生検と同列に真の値として扱うことは適切ではなく、公平な比較評価法ではないと考えられる。

2系統の診断方法を a) UCE+鉗子生検、b) 標準法 コルポ+パンチ生検の総体で比較するべきと思われるが、UCE 群においてフォローで行うとされる標準法の検査をどのように統計上扱うかも含めて、代替案、改善案を示されたい。

【回答】

貴重なご指摘、誠に有難うございます。

以下に1問1答形式で回答させていただきます。

Q: 主要副次評価項目「症例単位で UCE、コルポスコピーそれぞれの生検組織で CIN2+を検出する感度」について:それぞれの生検組織で CIN2+を検出することを真の値とした場合のそれぞれの画像診断の CIN2+の感度、という意味であるか確認したい

A: ご理解頂いているようにそれぞれの画像診断の CIN2+の感度であります。UCE 群では、内視鏡画像診断で CIN2+を疑い生検が必要と判断された病変に対し内視鏡鉗子生検を行います。これは**症例単位の検討**でありますので、もし画像診断で CIN2+を否定できずに念のために生検された場合でも生検病理組織で CIN2+と最終病理診断(Reference standard)されたときの感度となります。

Q: もしそうであるなら、すでに指摘されているように採取部位・大きさ・深度も含めて、鉗子を用いた生検法に懸念が持たれており、病理組織診断結果に与える影響自体が今回の評価対象となる。標準法のパンチ生検と同列に真の値として扱うことは適切ではなく、公平な比較評価法ではないと考えられる。

A: ご指摘のように、生検組織の信頼度に関しては我々が Diagnostics 報告した研究では統計学的に差が無いとされたものの、内視鏡生検鉗子とパンチ生検鉗子の違いから、生検組織のサイズや深さなどを考えると、特に UCE に関しては、生検組織のサンプルエラーにより、検査自体で CIN2+が detect されてもサンプルエラーのため感度は低下することが懸念されます。しかしながら標準法に対して異なる新規の方法が考案された場合、使用される生検鉗子のような器具も異なるものと理解しております。例を挙げますと、胸・腹腔内の腫大リンパ節診断法において、従来は胸・腹腔鏡下のリンパ節組織採取法が主流であった診断法が、現在は超音波内視鏡下による正確な針生検(検体量は少ないですが組織診断が可能)が並んで用いられている現状もございます。したがって UCE で使用する消化器内視鏡では、鉗子チャンネルから同軸に生検鉗子を病変に当て、直視下に正確な狙撃生検が可能という特色があり、これらも考慮に入れ、この本試験では、2系統の診断方法を a) UCE+鉗子生検、b) 標準法 コルポ+パンチ生検の総体で診断能をみることにしております。

真の値は本来なら生検組織ではなく、子宮頸部の円錐切除標本が妥当だと考えておりますが、すべての CIN 腫瘍が円錐切除の対象にならないため、得られたすべての生検組織結果を Reference standard とせざる得ないことをご理解頂ければと存じます。そこで、コルポスコープにおけるパンチ生検、UCE における鉗子生検での偽陰性症例の可能性を確認するため、本試験に参加し陰性であった患者は、1 年後に子宮頸癌発症の有無を確認することにいたしました。

Q: 2系統の診断方法を a) UCE+鉗子生検、b) 標準法 コルポ+パンチ生検の総体と比較するべきと思われるが、UCE 群においてフォローで行うとされる標準法の検査をどのように統計上扱うかも含めて、代替案、改善案を示されたい。

A: UCE 群において UCE にて陰性でコルポスコープ検査にて陽性であった者、1 年後の追跡にて子宮頸癌を発症した者は UCE における見落とし例、コルポ群においてコルポスコープ検査にて陰性で 1 年後の追跡にて子宮頸癌を発症した者はコルポスコープにおける見落とし例として感度を算出します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年 6月17日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|---|
| <p>1. 説明同意文書 5 ページの「しかし、この内視鏡の子宮領域への適応はありません。」とありますが、適応がないことの意味について、もう少し説明をお願いいたします。
具体的には、適応外になっていると、なぜ通常診療では行えないのか、を追加してください。</p> |
|---|

【回答】

貴重なご指摘、誠に有難うございます。

以下に1問1答形式で回答させていただきます。

Q: 説明同意文書 5 ページの「しかし、この内視鏡の子宮領域への適応はありません。」とありますが、適応がないことの意味について、もう少し説明

A: 以下の文章を説明同意文書に修正・追記させていただきます。

しかし、この内視鏡は、子宮頸部観察用途では、保険診療での使用が認められておりません。

詳しく述べますと、使用する内視鏡は上部消化管観察の用途としてのみ、その有効性、安全性等が確認され、機器の承認を得た上で保険診療での使用が認められています。

- | |
|--|
| <p>2. また、続いて、「今回、その問題点を解決するため、」とありますが、これは、適応外になっていること、を問題としているのでしょうか。ここでいう問題点をもう少し明らかにしてください。
UCE 検査が適応外である理由が少しでも参加者にわかるとより望ましいと思います。</p> |
|--|

【回答】

Q: 「今回、その問題点を解決するため、」

A: ‘今回、内視鏡による子宮頸部観察の有効性や安全性が証明されていないという問題点を解決する’ という意味ですが、ご指摘のごとく参加者に分かりにくい文章になっておりました。

説明同意文書内に以下の文章(太字部分)として修正させていただきました。

そこで今回、子宮頸部内視鏡の有効性、安全性の確かなデータを得るためにあなたのように検診で CIN または子宮頸がんの可能性が疑われた患者さんに UCE 検査もしくはコルポスコピー検査のどちらかを受けていただき、検査の受け入れやすさ(被検者受容度)、診断性能と安全性を比較検討する目的でこの研究を計画しました。

3. 今回は受容度を主評価項目についていらっしゃいます。副次評価項目に安全性がありますが、手技としては安全なのでしょうか。また、診断の正確度ですが、同じだという前提でのプロトコルになっています。適応外にもかかわらず、正確性が同程度に確認できるといえるのでしょうか。

【回答】

Q: 手技としての安全性

A: 私達がこれまで経験した多機関の約 300 例のデータでは UCE による偶発症は認めておりません。手技の内容から考えても胃内視鏡検査より短い約 5 分の検査時間で、約 10 mmの細いスコープを腔内に挿入し、送気も CO₂ を用いるため簡易で安全性の高い検査法と考えております。胃・大腸内視鏡検査と異なり、観察部位への導線が短く、消化管のひだのような屈曲部を越える必要がないため管腔内壁の鈍的損傷の発生も解剖学的にも起こりえない検査と考えております。

主な偶発症として生検出血、生検後出血、腹痛を挙げておりますが、標準法のコルポスコピー検査に比して偶発症率が高くなることは想定しておりません。

また、想定すべき稀な偶発症として感染、ガス塞栓(CO₂)、がん細胞の腹腔内播種リスクを挙げておりますが、各々に対する予防対策を講じております。(試験計画書内の 6.1.2 予測される疾病等の項)

Q: 診断の正確度ですが、同じだという前提でのプロトコルになっています。適応外にもかかわらず、正確性が同程度に確認できるといえるのでしょうか。

A: 私達の先行研究(同一被検者に ME-NBI 後コルポスコピーを行うデザイン)の単群による多機関前向き比較試験(Kobara H. J Clin Med. 2021;10:4753.)では CIN₂ の検出感度は、UCE とコルポスコピー検査で同等であるという結果が導かれました。この結果から‘UCE はコルポスコピーに劣らない診断性能を有する’の仮説をもとに、今回の RCT 試験でその有効性や安全性を確認するために立案しております。尚、子宮頸部観察用途では内視鏡が適応外機器に該当するため特定臨床研究として CRB 承認を既に完了したうえで今回の先進医療申請をさせて頂いております。

4. 今回、UCE 検査を行った場合、念のため、コルポスコピーを行うとはなっていますが、コルポスコピーを行った場合に、UCE 検査を行って見て、見落としがないのを確認する形のプロトコルにはなっていません。これまで、UCE 検査があまり行われてないのであれば、コルポスコピー検査と UCE 検査のどちらが正確かも調べる必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

A: ご指摘のとおり、理想はクロスオーバー試験が良いと私達も考えてみました。しかしながら、そのデザインだと、例えばコルポスコピー検査(又は UCE 検査)で生検をされた場合は出血や組織の欠損があり、同日に行うコルポスコピー(又は UCE)後の UCE(又はコルポスコピー)観察時に生検部がヒントとなり、診断バイアスが生じてしまうため正しい評価ができないと考えました。同日ではなく後日の検査にしたとしても、生検痕が残るため同様の懸念が生じてしまうこと、また参加者の負担等を考えクロスオーバー試験を採用しておりません。

尚、UCE 群では、標準法であるコルポスコピー検査は省略できないため、コルポスコピー検査は全員に受けて頂くプロトコルと致しました。このコルポスコピー検査のデータはあくまで患者様の診断保証であり、その診断能は評価対象としておりません。(試験計画書内の 17.2 研究に参加することで予想される不利益の項:コルポスコピー検査で発見される病変が UCE 検査で見落とされる可能性は低いと考えられるが、コルポスコピー検査で発見できたはずの病変の発見が遅れることがないように婦人科担当医が、検査当日～検査後 84 日目(検査日時は、医師の判断)の期間内でコルポスコピー検査にて必ずフォローする。)

5. UCE 検査が適応外であれば、技術的に習熟していない可能性があると思います。手技については、安全であることを例えば、利益・不利益のところに追加してください。

【回答】

A: UCE の一つの利点としては前述のように手技が容易という点があります、基本的に UCE を行う医師は消化器内視鏡学会の専門医であり内視鏡検査に習熟しております。消化管は子宮頸部よりも遥かに複雑であり、そこに習熟した医師が行うため技術的な問題はないと考えております。しかし、子宮頸部の観察は慣れてない医師が多いため、試験開始までに、頻回の目合わせ会議を開催することにしていきます。

6. 10 頁に UCE の偶発リスクについての記載がありますが、コルポスコピー検査には偶発リスクはないのでしょうか。ない場合でもある場合でも記載をお願いいたします。

【回答】

A: ご指摘のように下記を追記させて頂きました。

【コルポスコピー検査による偶発症リスク】

検査機器に伴う偶発症はないと考えられますが、パンチ生検を行った場合には生検時の痛みや生検時に伴う出血及び後出血を認めることがあります。出血が多い場合には止血処置が必要となります。これまでにコルポスコピー下のパンチ生検後の出血率は 4.6%と(9/251)報告されています。これらは、子宮頸癌検査の通常検査として、日常診療と同じように説明します。

7. 12 頁の研究に参加しない場合、UCE は適応がないため行えないならば、そのことを改めて明記してください。確認ですが、この研究に参加しないと、UCE 検査は出ないということでもいいでしょうか。そうであれば、その点についても明記してください。

【回答】

A: ご指摘のように下記を追記させて頂きました。

この研究に参加しない場合は通常の保険診療では UCE 検査を受けて頂くことはできません。しかしながら、該当機関が自由診療として UCE 検査を認めている場合には、保険診療外で UCE 検査を受けていただく事は可能です。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答8

先進医療技術名：子宮頸部内視鏡検査

2024年6月18日

所属・氏名：香川大学医学部附属病院 小原英幹

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. UCE は、滅菌できないことはリスクとして、偶発的ではなく、主要なリスクとして記載される必要がないのでしょうか。

【回答】

主要なリスクとして捉えて頂くように「また、HPV は、現在の内視鏡消毒機器で滅菌されるため、伝播(でんぱ)のリスクはありません。」という記載は削除し、「(2) 予期される不利益および副作用について① 本研究による予期される不利益について」の方に記載箇所を移させて頂き以下のように赤字で修正記載させて頂きました。

② 本臨床研究での UCE 検査による偶発症リスク

主な偶発症として生検出血、生検後出血が挙げられます。

想定すべき稀な偶発症のリスクとして HPV^{でんぱ}伝播感染、細菌感染、ガス塞栓(ガス^{がす}塞栓^{そくせん}：二酸化炭素：CO₂)があります。もし、子宮頸がんがみられた場合、おなかの袋の中(腹腔)に目に見えないがん細胞が散らばる(腹腔内^{はしゅ}播種)リスクが挙げられます。

■ HPV^{でんぱ}伝播感染リスクについて

現在、考えられる最大限の感染対策を行っていますが、新規の機器使用のため HPV 感染の可能性が完全にないとは言い切れません。

<考えられる最大限の感染対策について>

- ① 過酢酸10分消毒+フタール10分消毒(標準の2倍以上の消毒)による強化した高レベル消毒を行います。
- ② 洗浄消毒後、2.5-3.5%過酸化水素水を吸引し、その溶液でスコープを拭きとります(可能ならば)。
- ③ 検査後はグローブの交換だけでなく入念に手指を消毒します。
- ④ 子宮頸部内視鏡検査に使用したスコープは、消毒洗浄後、十分に乾燥します。
- ⑤ 洗浄の新ガイドラインでも推奨される予定である「内視鏡洗浄・消毒の履歴管理」を行うことでサポート体制を整えます。

以上