

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B141）

評価委員 主担当：戸高
副担当：後藤 副担当：山本 技術専門委員：榎本

先進医療の名称	子宮頸部内視鏡検査（UCE：Uterine Cervical Endoscopy）
申請医療機関	香川大学医学部附属病院
医療技術の概要	子宮頸がんは、妊娠適齢期である 20 代から 40 代に罹患のピークがある疾患であるが、定期的な検診によって早期発見が可能で根治が見込まれるがんである。標準的診断手順では、現在、検診の窓口である擦過細胞診にて陽性の際は、コルポスコピー（双眼式膣拡大鏡）が勧められている。しかしながら、コルポスコピーでは、膣壁を拡げる際の痛みや碎石位を取る必要があるなどそれを理由に検診を受けない者も多い。また、子宮頸部の視野確保や詳細な病変の診断が難しいこともあり、この検査法は更なる改善の余地がある。そこで、若い女性でも受け入れやすく、かつ高い診断能を有する検査法の開発が求められている。 研究者らは 2014 年より消化器内視鏡医と婦人科医が協働し、上部消化管用途の狭帯域光・拡大機能搭載軟性拡大内視鏡（magnifying endoscopy with narrow band imaging; ME-NBI: オリンパス社）を子宮頸がん診断に応用する初めての試みを開始した。ME-NBI の特色は、85 倍拡大倍率機能と生体内のがんの血管を強調する画像強調機能からなる先進的な高精度イメージング技術を搭載した上部消化管内視鏡スコープである。早期消化管がん診断において生体内のがんの微細な構造や血管走行を可視化することで病理診断に近い精密診断が可能である。さらに、被検者は、左側臥位の体位での安心感や観察時に内視鏡送気を用いるため機械的に膣壁を拡げる不快感も少ない点においてきわめて受容性の高い検査法となると期待される。 本研究では、子宮頸部内視鏡検査（UCE：Uterine Cervical Endoscopy）がコルポスコピーに比し被検者受容度がより高いことを検証することを主目的とする。副次的に UCE における子宮頸部上皮内腫瘍（CIN：Cervical intraepithelial neoplasia）2+及び CIN の検出感度がコルポスコピーのそれと同等であるかを検証する。 ○主要評価項目： 被検者受容度：質問表による検査の痛みスコア Visual Analogue Scale（VAS） score（0-10cm）で評価する。 ○副次評価項目：

	1) 症例単位で UCE、コルポスコピー各々の生検組織で CIN2+を検出する感度 2) 病変単位で UCE、コルポスコピー各々の生検組織で CIN2+を検出する感度 3) 症例または病変単位で両群各々の生検組織で CIN を検出する感度 4) 被検者受容度：不快感・羞恥心・生検関連痛、VAS score で評価 5) 被検者受容度：生検の有無別の対象 2 群間の痛みの比較、VAS score で評価 6) 被検者受容度：次回希望する検査法の両群の割合 7) 被検者受容度：客観的生物学的指標としてストレスマーカー {唾液コルチゾール及び分泌型免疫グロブリン A (sIgA)} の比較 8) 全周頸部観察が成功した割合% (UCE 群 vs. コルポスコピー群) 9) 両群における UCE、コルポスコピー各々が施行した総生検個数の比較 10) 検査時間 (内視鏡挿入～抜去まで VS クスコ挿入～抜去) 11) UCE 群におけるエンドサービカルバルーン使用の割合% 12) 安全性評価項目： ・有害事象発生割合 (Grade 2 以上)：出血 (止血困難)、後出血、感染、腹痛 (立ち上がれない痛み)、呼吸困難、ショック、死亡 ・器具の不具合 ○予定試験期間：JRCT 公開日～2027 年 3 月 31 日 ○目標症例数：310 例 (UCE 群：155 例、コルポスコピー群：155 例)
--	--

【【実施体制の評価】 評価者： 戸高

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ ☒ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ ☒ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

被験者の負担を軽減する可能性のある検査法であり、無作為化並行群間比較試験にて標準法との比較を試みる試験である。標準法であるコルポスコピー＋パンチ生検の目的は子宮頸部細胞診で異常が認められた患者さんに子宮頸がんの前段階 CIN を含めて早期発見をすることであり、一連の検査としてその性能を落とすことなく（見落としなく）負担を軽減できるかが重要であるが、以下に記すようにそのような評価計画になっていない。

主要評価項目仮説 1 が従来法に対する痛みの優越性、主要副次評価項目仮説 2 が「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」の従来法に対する非劣性とされている。本来は有効性に関する項目が主要評価項目であるべきではないかと考えられる。

この「感度」と呼んでいるものは、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+予測の感度、という意味であると回答があった。つまり上記したような目的がありながら、画像診断のみに着眼した感度である。加えて、技術専門員が指摘されているように鉗子を用いた生検法自体に採取部位・大きさ・深度などの懸念が持たれており、その病理組織診断結果が正しく得られているかどうかも含めて今回の評価対象である。標準法のパンチ生検による病理診断と同列に真の値として扱うことは適切ではなく、公平な比較ではないと考えられる。

本来組織学的診断用語である「CIN」について計画書中で用法混乱が見られる。「UCE 等による CIN 診断基準」などの表現が認められるが、恐らくそれぞれの画像診断上の CIN 疑い所見という意味と思われる。CIN 疑い所見があると判断された場合のみ生検を行われ、もし画像診断が見逃した場合は現計画では統計の対象にもならない。

以上のように彼らの立てた「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」ではその結果解釈困難であり、本来の目的にそぐわない。

また、2 例以上の経験があるのみの消化器内視鏡医が CIN を疑う部位を、熟練した婦人科医のコルポスコピーと同等に視認して生検部位を同定・施行できるかにも懸念がある。UCE 群で「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」必ず婦人科担当医による f/u の標準コルポスコピー検査を後に（0-84 日後）行うこととされているが、試験解析に反映しない形で行われ、適切ではない。

本来は 2 系統の診断方法を a) UCE+鉗子生検、b) コルポ+パンチ生検（標準法）

の一連の検査として比較すべきと思われる。

病理診断医が直接参加していないなど、全体を通して子宮頸がん早期発見の診療に沿ったものになっているかに懸念がある。

プロトコル骨子に影響が及ぶような抜本的な改善策が必要であり、今回の申請では不適と判定する。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上部消化管用の軟性内視鏡は一般に「滅菌」は困難である。したがって「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。」との記載は不正確、不十分である。関連ガイドラインでは十分な洗浄と高水準消毒薬の使用が推奨されている。一方洗浄消毒後の軟性内視鏡で HPV の DNA が検出され、医原性感染を懸念する論文もある。本試験では疾患の性質上 HPV の暴露が起きやすいと考えられ、また通常この領域では用いない鉗子口、送水口などの複雑な形状の軟性内視鏡を用いるため、洗浄消毒の徹底が重要と考えられる。プロトコルにその対策記載が不十分であったため、是正を求め、洗浄消毒法について徹底する内容の回答を得た。また子宮頸がん検診の感度上昇に広く用いられつつある HPV 感染の検査を被験者全員に実施し、もし感染陰性であった場合、適切な f/u 時期に再検して陽転の有無を確認する旨の回答も得た。

以上、本試験の被験者の多くは HPV 感染陽性であろうと推測されるが、別サブタイプ重複感染の懸念もあり、万が一にも手技による医原性感染が起きないような体制を取って試験を行なっていただきたい。

【実施体制の評価】 評価者： 榎本

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <u>不適</u>
2. 実施医療機関の体制	適 ・ <u>不適</u>
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <u>不適</u>

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

<子宮頸がんおよびその前がん病変の診断についての一般論>

子宮頸癌は 30 代の女性に好発する。子宮頸癌およびその前がん病変の CIN のスクリーニングのために子宮頸部細胞診が行われ、細胞診異常が指摘された際精密検査として、コルポスコピーによる観察をし、異常所見があれば生検が行われる。生検の結果は異常所見なし、CIN1, CIN2, CIN3, 浸潤がん（あるいは浸潤がん疑い）と診断される。CIN1 は通常 HPV 検査を行い経過観察、CIN2 は HPV 検査を行い、その結果経過観察、レーザー蒸散、LEEP、円錐切除等が選択される。CIN3 は円錐切除を勧めることが多いが、円錐切除術はその後子宮頸管が狭窄して不妊症になったり、子宮頸管が短くなって流早産の原因になることがあるので、精検では正確

な診断が必要である。一方、コルポスコピーによる観察と生検で浸潤がんを診断できるときもあるが、浸潤がんの可能性が疑われるが確定的でないときは、速やかに円錐切除術を行って診断を確定する。精密検査で生検標本が十分採取できていない場合は、underdiagnosis になったり、逆に診断を確定するために不必要な円錐切除術を行う可能性がある。

＜この申請書の問題点＞

① 内視鏡鉗子による組織サンプルの病理学的信頼性に関して

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、患者さんが最優先したいのは正確な診断である。細胞診異常が指摘された時、実際には微小浸潤癌あるいは浸潤癌が紛れ込んでいる症例があるのでそういう症例を的確に拾い上げることが必要である。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 LSIL あるいは HSIL と細胞診と診断された症例にも LSIL で 3%、HSIL で 7-10%浸潤がんが含まれるといわれている。

CIN か微小浸潤がんがあるかを生検標本で判定するには生検標本に間質部分を含む上皮が十分ふくまれる必要があるが、申請者に Diagnostics 誌に発表した論文で検討した ME-NBI 検体とコルポ下生検検体の大きさ（幅 X 深さ）を問い合わせたところ、「幅は、内視鏡生検 vs. パンチ生検平均 1.7 (SD : 0.81) mm vs. 平均 5.1 (SD : 2.2) mm であり深さについて解析はしていない」という返事であった。1.7mm 前後の大きさの検体では浸潤の有無についての推測が困難と考える。Diagnostics 誌に発表した論文の ME-NBI での生検標本の写真をみると、明らかにコルポスコピー検査に習熟した専門医が採取した標本より小さい。申請者は Diagnostics 誌に発表した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、コルポスコピー検査に精通した日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医が採取した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。この点を申請者に照会すると、「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 誌の研究の結果では、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います。」という Diagnostics 誌の研究の結果を自ら否定する返事であった。即ち、Diagnostics 誌上で発表した研究結果は、コントロールのコルポスコピー群が、コルポスコピーによる診断・生検に精通した日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医が生検した検体ほど十分採取されていない可能性が高く、このような検体での解析で内視鏡鉗子による組織サンプルの病理学的信頼性は、コルポ下生検と同等であるという結論をだすのは不適切である。したがってこの結果を持って CIN1, CIN2-3, だけでなく微小浸潤がん以上の病変を疑う病変を検出する感度ではなく被験者受容度を主要評価項目とする先進医療を行うのは不適当と考える。

② 病理診断と検体の客観的評価について

CIN の診断は病理診断医間の一致率が高くないことが知られている。また、間質が十分採取されていない場合その検体をどう扱うかについても重要な問題である。今回複数の施設が協力してこの先進医療技術を行うならば、病理標本を一か所に集めて、適正な検体採取の有無、病理診断の正当性について、コルポスコピーによる診断・生検に精通した婦人科腫瘍専門医ならびに婦人科病理が専門の病理診断医による評価（中央病理診断）が必要と考える。間質が十分に採取されていないために浸潤の可能性の有無について判定できない標本は不適切標本とすべきであり、そのためには第3者による客観的な評価が必要である。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

繰り返すが、患者さんが精密検査で一番求めるのは正確な診断と考える。

- ① 研究の主要評価項目は、CIN1, CIN2-3, だけでなく微小浸潤がん以上の病変を疑う病変を検出する感度とすべきである。精密検査で正確に浸潤がんを疑う病変を抽出できなければ精密検査の意味がない。
- ② 「被験者受容度」は副次的評価項目とすべきである。
- ③ コルポスコピー群の検者は日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医でかつコルポスコピー検査に習熟している者のみとすべきである。
- ④ 病理診断医も実施者に加えて、標本・診断の妥当性の評価をおこなうこと。
- ⑤ 両群すべての検体の病理診断の妥当性および生検標本の適格性（正確な診断ができるだけの検体が採取されているか）については、標本を1箇所を集めて外部の機関に属する病理専門医による中央病理診断を行うとともに、コルポスコピー検査に習熟した日本婦人科腫瘍学会腫瘍専門医の評価を受けること。もし上皮に CIN 病変があっても間質が十分採取されておらず間質浸潤の有無の評価ができない場合は不適正標本としそのように記載すること。評価の際には、標本がどちらの群に属するかもブラインドにすること。UCE 群・コルポスコピー群のいずれの群も、すべての生検の HE 標本の大きさを測定し記録するとともにミクロ画像を保存すること。

- ⑥ 細胞診異常の症例で浸潤がんが存在する確率が一番高いのは HSIL であるので細胞診異常症例に含まれる微小浸潤癌あるいは浸潤癌が紛れ込んでいる症例を的確に拾い上げれるかどうかの観点からは対象を HSIL のみあるいは HSIL と ASCH とするのが望ましい。
- ⑦ 被験者への説明文書について
- P4「コルポスコピーでは検査時の痛みや体位による羞恥心のため、検査を避ける方も多くおられます。」という文章があるが、コルポスコピーの体位は細胞診検査の時の体位と同じである。細胞診を受けた方の多くが羞恥心のためにコルポスコピーを受けないという根拠はあるのか。子宮頸部は痛覚は強くないので生検を痛がる女性はいないし、子宮頸癌およびその前がん病変は HPV 感染によって発生するので、細胞診異常を示す女性のほとんどは性交経験者であるために膣鏡の挿入が困難な者はまずいない。「コルポスコピーでは検査時の痛みや体位による羞恥心のため、検査を避ける方も多くおられます。」という文章は不適切と考える。
- P9 (1) 本臨床研究への参加によってあなたが受ける利益
- 「UCE とコルポスコピーにより病変を発見する率はほぼ同等である可能性」とあるが、前述したように申請者の先行論文では内視鏡鉗子による組織サンプルの病理学的信頼性はあるとは言えない。この文章は不適当である。同様に「UCE は病変を見逃さずに発見するだけでなく…」という文章も不適当と考える。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <u>不適</u>
5. 補償内容	適 ・ <u>不適</u>
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意文書が適切かどうかの判断に当たっては、当該研究のプロトコルが適切であることが前提となる。何回かやり取りをして、申請時のプロトコルについての説明はより適切になされたものの、1) 主要評価項目と副次評価項目を入れ替えるべき、2) UCE の場合、滅菌ができないことによるリスクの存在があることが指摘されている。1) については、保険適用されていないのには一定の理由があると推察されることから、安全性・有効性を主要評価項目とする方が妥当であると考え。もし、そのほうが適切だとなれば、それに合わせて、プロトコルを全面的に書き換える必要がある。そのため、現段階において、適・不適と判断することができない。 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<u>適</u> ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<u>適</u> ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<u>適</u> ・ 不適

9. 治療計画の内容	適 ・ ☐ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ ☐ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験では、主要評価項目は受容度とされ、従来のコルポスコピーに対して UCE の優越性が確認されれば、主要副次評価項目である CIN2+ の診断性能（ここでは感度）について、UCE のコルポスコピーに対する非劣性検定に進み、非劣性検定でも有意差が確認されれば UCE が有効であると結論づけることになっている。そもそも痛み等の理由から 2 次検査としてコルポスコピーを受けない方一定数おられることに鑑みれば受容度の重要性は理解できるが、固定順検定を用いるため、主要評価項目（受容度）に対する想定検出力を 10% 以上上回る症例数に対して検定を行うことになり、臨床的に意義のある差を下回っても統計的有意差が得られる可能性が高く、解釈においては十分な留意が必要と思われる。 また、主要副次評価項目とされている感度については、コルポスコピーと UCE に対して、それぞれ異なる方法により真の CIN2+ を診断することになっており、感度として比較することの妥当性に懸念がある。 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16 の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	☐ 不適
予定症例数	310 例		予定試験期間	JRCT 公開日～2027 年 3 月 31 日
実施条件：下記コメントを参照のこと。 コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 受容度の高い子宮頸がん早期発見のための新規検査法提案である。しかしなが				

ら診断性能が標準法と同等であることを検証すると言いながら、そのための試験計画になっていない。申請者の現状の計画は UCE 法群の見逃しの検証は行わず、「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。仮に見落とししたとしても病変が急速に進行する可能性は低く、3 ヶ月以内にコルポスコピー検査を行なうことで診療上、被検者に不利益になることはないと考えられる」とあり、臨床試験計画としては極めて疑問である。技術専門委員の厳しい意見に示されているように、試験計画、評価が子宮頸がん早期発見の診療に沿ったものになっているか、現状計画の結果解釈が正しく行われるかに重大な懸念がある。試験計画の抜本的な改善が必要と判断され、今回の申請では総合的に不適と判定せざるを得ない。