

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10月30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 ASC-US・ASC-H・LSIL・HSIL 等の異常が指摘された要精密検査対象者のなかに、実際には微小浸潤癌あるいは浸潤癌が含まれていることがある。そのため、正確な診断を行うためには、組織診で間質部分を十分に含む上皮が採取される必要があるが、申請者が内視鏡用生検鉗子により採取された組織検体の病理組織学的評価を行ったところ、内視鏡下鉗子生検で得られる組織検体の最長横径は、平均 1.7mm(SD:0.81 としており、パンチ生検組織検体の平均 5.1 (SD : 2.2) mm に比して明らかに小さい。そこで内視鏡下生検でも適切な診断をすることが可能か確認するために、参考資料として、申請者らが Diagnostics 誌で評価した内視鏡下生検で採取した組織検体の全体像の写真と拡大像(組織診断ができる程度に拡大したもの)の写真をペアにして、できれば全症例(30症例の CIN を疑った30例と CIN を疑わなかった15例)を提出すること。

Uchita K, Kobara H, et al. Quality Assessment of Endoscopic Forceps Biopsy Samples under Magnifying Narrow Band Imaging for Histological Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Feasibility Study. Diagnostics (Basel). 2021; 11: 360. doi: 10.3390/diagnostics11020360.

【回答】

子宮頸部腫瘍における内視鏡下生検鉗子で採取される検体の病理学的適格性につき、貴重なご指摘有難うございます。ご指南頂きました32症例すべての内視鏡生検病理組織像(弱拡大像と強拡大像)につき、得られた内視鏡生検の45検体を、上皮(+)、間質(+))を満たす Success 検体(38検体)と上皮(-)または間質(-)を満たす Unsuccessful 検体(7検体)に分け、病理組織像を抽出しました。病理診断及びコメントを付記のうえ、PowerPoint スライドと Excel 一覧表としてまとめさせて頂きました。ご確認のほど宜しくお願い致します。

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 12 月 4 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. 本試験の背景および症例数設定根拠でも引用されている先行研究(プロトコルの参考文献4: Kobara et al., J. Clin. Med., 2021;10:4753)において、UCE およびコルポスコピーに対する「感度」が評価されておりますが、2 つの検査法に対する感度算出において、「真の CIN2+」を同じ方法で評価されていないのではないのでしょうか？
そうだとすると、この文献における感度をもとにした設計には疑問があり、この点申請者の見解をお伺いしたい。

【回答】

ご指摘有難うございます。

今回の本試験では、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比較することです。J. Clin. Med 先行研究では、a) UCE+パンチ生検、b) 標準法 コルポ+パンチ生検との比較であり、ご指摘のように本試験では、内視鏡鉗子生検を用いるため同じ方法で評価されていないことになります。内視鏡鉗子を用いた生検診断法に懸念があるところのご指摘かと思えます。これは、今回の照会事項1の質疑において Diagnostics 誌で評価した内視鏡下生検で採取した組織検体の全体像の写真と拡大像(組織診断ができる程度に拡大したもの)の写真をペアにして病理スライドで提示させて頂いております。前回指摘され本試験で研究協力者として加わりました3名の中央病理一括判定に関わる病理診断医とのミーティングにおいて鉗子生検で得られたこれらの病理スライドを共有し、CIN2+病理診断が概ね可能であることを確認させて頂いております。これは、Diagnostics 誌で示した内視鏡鉗子による病理診断能の結果を裏付けるものと考えております。従って、本試験で行われるサンプルサイズ設計においてその先行研究の a) UCE+パンチ生検、b) 標準法 コルポ+パンチ生検の結果をもとに内視鏡鉗子生検とパンチ生検の病理診断能を同等と仮定して設計したところです。その1年後のサーベイランスにより「真の CIN2+」の病変も把握することができるよう設計したこと、また、あくまでも探索的研究として、新しい検査法である「UCE+鉗子生検」の能力を評価する研究であります。これらの見解をご理解いただければと存じます。

2. 上記の質問にも関連しますが、先行研究における感度の違いをもとに非劣性マージンが設定されていますが、そもそもの先行研究における感度算出に疑念がある場合にはこのマージンの設定にも必然的に懸念が出てきます。以前にも同様の照会をさせていただきましたが、先行研究における感度の差の半分程度劣っていたとしても臨床的に許容できる根拠がやはり判然としません。先行研究では UCE の方が感度が優れているようですが、先行研究で示されている感度が真であれば、優越性を示すことで有効性を述べるのではなく、被験者の検査受容度が高いと思われるため UCE のコルポスコピーに対する非劣性を示すことで有効性に言及することが妥当であるとする根拠についてご教示いただきたい。

【回答】

非劣性試験の報告をみますと、感度の差異は 5%までとされていることが多いように思います。しかしながら、本試験では、先行試験による被検者受容度の高さを考えるとこの 2%の差は許容範囲と考えられ、かつサンプルサイズの実現可能性からも非劣性マージンを 7%としました。

また、診断機器の選定基準は感度だけでなく、特異度やユーザビリティ、精度全体を総合的に評価するため、感度の差異が 10%以内であれば、許容されることが多いとされます。特に疾患の種類や診断手段によっては、少しの感度差が許容される場合もあります。これらの理由も鑑みて本研究では、感度のみならず、特異度、正診率などの診断精度の総合的評価を行うこととしていることから 7%を許容範囲内と考えております。

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 12 月 4 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. コルポスコピーでは子宮腔部外側と子宮頸部内側の両方を確認する。外側は観察が難しいときは撮子で子宮腔部を押しながら観察する必要がある。内頸部も同様に撮子にて頸部を開口させて観察する。

申請者が引用文献①－④の症例集積の際にコルポスコピーでこれらの工夫をしている写真の提出、および UCE 検査でガスにて外側内側が通常のコルポスコピーでは見えないところが観察できるようになったという症例の写真を、①－④のどの研究の症例であるか、(④の研究の場合はどの施設の症例か)を示したうえで提示してください。

【回答】

以下、回答させていただきます。

1. 引用文献①－④の症例集積の際にコルポスコピーでこれらの工夫をしている写真の提出について

回答書 4 の質問 28 の回答と重複致しますが、「引用文献①～④の症例写真のなかでコルポスコピー検査中の撮子にて頸部を開口させて観察する写真」を特定して提示するのは難しく、内部資料を含めて閲覧するには研究者本人に直接問い合わせる必要があります。研究倫理上、患者プライバシー保護や情報管理の観点からも、当該症例の詳細写真を外部へ安易に提供することが難しいことをご理解いただければと存じます。しかしながら、コルポスコピーでは、TZ3, V3 に該当する視野確保が難しい症例では、腔鏡や撮子で腔壁や頸管を押し広げつつ観察する手技の熟練度を問われているものと推察致します。これらの先行試験では、コルポスコピー経験歴 10 年以上の婦人科医が関わっており、その標準的な手技が行われていると回答を得ております。

追記:

先行論文の共同研究者であった婦人科医とともに先行研究のコルポスコピー写真を再度、見直しましたが、一例も、開口撮子を使用している写真はありませんでした。先行研究以外の症例ではありますが、該当症例を提出させていただきます。

2. UCE 検査でガスにて外側内側が通常のコルポスコピーでは見えないところが観察できるようになっ

たという症例の写真について

先行研究④の該当 2 症例(2 例ともに香川大学症例)を PPT スライドにまとめさせて頂きました。

2. 文献4の 2021 年 J Clin Med では 3 施設が参加した研究となっているが、95 施設のうちそれぞれの施設から何例ずつ登録されたのかを示してください。

【回答】 以下、回答させて頂きます。

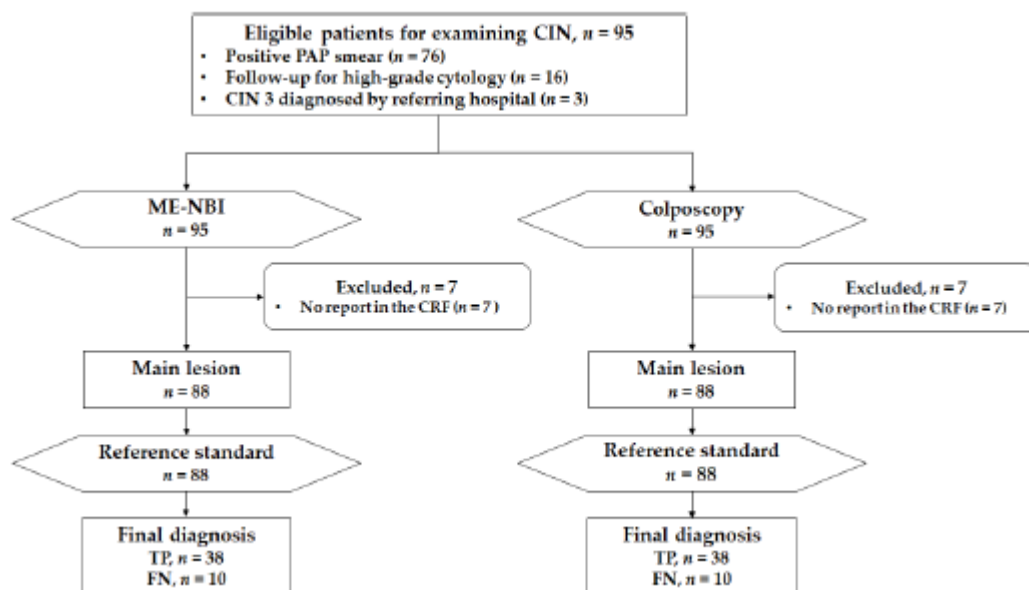
高知日赤 66 例(うち 6 例が CRF 記載漏れで解析外)

香川大学 25 例

大阪国際がんセンター4 例(うち 1 例が CRF 記載漏れで解析外)

最終的に登録 95 例のうち除外 7 例を除いた 88 例が解析対象となりました。

以下、該当論文の STARD flow chart を追加提示しております。



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 12 月 31 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. 先行研究について

子宮頸癌検診は専用の採取器具を使って子宮頸部から細胞を採取し、細胞の形態を観察して行う。細胞の採取は通常、産婦人科医が行う。しかし、子宮頸がんスクリーニングにより精密検査が必要と判定された場合、コルポスコピー検査をする必要がある（以下コルポスコピー検査をコルポスコピーと呼ぶ）。コルポスコピーは産婦人科医師ならだれでも行うことができる検査として保険収載されているが、精密検査を担当する医師はコルポスコープを使った検査を行うだけでなく、患者さんの不安を取り除く説明、経過観察の必要性、HPV 感染の意味、がんのリスクやさらなる精密検査としての円錐切除術、子宮摘出術などの適応について丁寧に説明することが求められており、これがコルポスコピストの役目であり、実際コルポスコピストがその後の治療まで行うことが多いため、実臨床ではコルポスコピーに習熟した婦人科腫瘍専門医が所属する施設に患者さんを紹介し、精密検査を行うことが多い。

本邦では IFCPC (The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) が提唱するコルポスコピー所見分類を基に日本婦人科腫瘍学会 (JSGO) が標準図譜「改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014」を発刊している。コルポスコピーの適正を評価するために総合評価 (General Assessment) を行うことを IFCPC も JSGO も推奨している。総合評価では①観察可か、不可ならその理由（炎症、出血、瘢痕など）②Squamocolumnar Junction は観察可能かどうか について記載する必要がある。また、IFCPC はコルポスコピー所見から病変を推定する場合、swede score を用いて行うことを推奨している。Swede score は所見が点数化されるので臨床試験においては客観的な評価として有用と思われる。NBI では血管所見の描出に優れているし、acetowhite の所見も強調されるが、swede score では病変の広さ、辺縁所見、上皮表面の形状を血管所見とともに評価項目にしている。表面に血管所見がないことも高度上皮内病変の特徴の一つに挙げられており、NBI の強みである血管所見がすべてではない。また「改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014」ではコルポスコピーの所見分類の記載法として所見対応略図記載法を示していてコルポスコピストは通常この記載法に従ってカルテに所見を記載している。

今回の研究は主要評価項目を UCE がコルポスコピーに比し、その診断能力において非劣性であることを検証するランダム化比較試験である(資料イ p18)としているが、その根拠として「先行研究により UCE とコルポスコピーの診断能力が同等であるが、子宮頸部全体の観察能が高く、受容度の高い検査法である可能性がある」と示唆されている。」と記載している。

しかし前述したようにコルポスコピーは検査を行う医師の経験がその診断の正確性に影響する検査である。したがって先行研究で「UCE とコルポスコピーの診断能力」が同等と結論付けるためにはコルポスコピー検査を担当する医師がコルポスコピーを習熟していることが最低限必要である。しかし先行研究では「先行研究における CIN2+に対する感度は UCE が 86%、コルポスコピーでは 73%(資料イ P24)」としており、コルポスコピーに習熟した医師が行った検査にしては低い印象を与える。

そこで 4 つの先行論文(Oncology Letter 2017, Int J Clin Oncol, Diagnostics 2021, J Clin Med 2021)のコルポスコピー検査のそれぞれの共同著者中の婦人科腫瘍専門医の人数(他施設で行っている研究についてはそれぞれの施設の論文の共著者の婦人科腫瘍専門医の人数)を示していただきたい。また先行論文中でコルポスコピーを行った症例の結果の「改訂コルポスコピースタンドアトラス:日本婦人科腫瘍学会 2014」所見対応略図記載法に準じた記録用紙のコピー提出いただきたい。Swede Score に基づいた記載はしているか？

また先行研究に参加した施設の年間コルポスコピー件数、円錐切除術件数、広汎子宮全摘術件数の概数を示していただきたい。

【回答】

婦人科腫瘍学に沿った貴重なご質問有難うございます。以下の 28 項目のご質問に回答させていただきます。

コルポスコピーのワークフローに関して詳細にご教示頂き有難うございます。以下、質疑に対して順次回答させていただきます。

1. 「4 つの先行論文の共同著者（婦人科腫瘍専門医）の人数」に関して

(1) Oncology Letters 2017

香川大学単施設研究 「婦人科腫瘍専門医」： 香川大学 0 名

(2) International Journal of Clinical Oncology 2018

「婦人科腫瘍専門医」：香川大学 0 名、高知赤十字病院 0 名

(3) Diagnostics 2021

「婦人科腫瘍専門医」：香川大学 0 名、高知赤十字病院 0 名

(4) Journal of Clinical Medicine 2021

「婦人科腫瘍専門医」：香川大学 0 名、高知赤十字病院 0 名 大阪国際がんセンター 2 名

過去の上記研究には関わっていないが、現在、香川大学では「婦人科腫瘍専門医」資格取得者は 2 名在籍（うち 1 名は関連病院勤務）しております。地方大学やクリニックでは、都会のハイボリュームセンター、大きな大学病院に比較し、症例数は少ないですが、婦人科医であれば日常診療検査の一つとしてコルポスコピー 2 次精査を実施しているのが現状と伺っております。ご指摘のように学会主導による検査の精度管理は重要だと思いますし、上記研究参加施設にも日本婦人科腫瘍学会会員の方は多く在籍しており、学会情報によって最新情報を取り入れコルポスコピーのスキルアップにも励んでいると聞いております。また、先行研究に参加した婦人科の先生方は、すべて経験年数 10 年以上の日本専門医機構日本産婦人科学会専門医・指導医であり、サブスペシャリティー専門医は、どの専門分野でも多様性があるため、日本婦人科腫瘍専門医を取得していないが、日本産婦人科内視鏡学会技術認定医などを取得している婦人科医の先生方がこれらの研究に関わっていることをご理解ください。加えて、その専門医資格がないと試験に参加できない規定がありますと、専門医が多くない地方ではこのような研究が制限される可能性もあることをご考慮頂ければと存じます。

上述の理由で、研究計画書内のコルポスコピー検査の検者熟練度を以下のように修正させて頂きたいと存じます。

【コルポスコピー群】

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とした。

→修正

検者は、以下のいずれかを満たす者とした。

- ① 日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医
- ② 日本専門医機構日本産婦人科学会専門医・指導医かつ 10 年以上のコルポスコピー検査歴を有する者

精度管理の方策として。試験開始時には、各施設の検査者 1 人あたりの年間コルポスコピー施行数、コルポスコピー経験年数を把握し、施行数及び経験年数別のサブ解析も行うように致します。

2. 「コルポスコピーの所見を『改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014』記載法に準じた記録用紙のコピー提出」に関して

Swede Score に基づいた記載はしていませんが、『改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014』記載法に基づいた略図記載を行っている（DICOM の写真も取り込んでいる。）と婦人科医の先生方より回答を得ています。

先行研究内でコルポスコピー所見が評価指標として施行された(4) Journal of Clinical Medicine 2021 につきコルポスコピー所見記載用紙を添付致します。

コルポスコピー所見記載用紙

検査日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

被験者 ID _____ 患者イニシャル _____

施行医 _____

病変番号 _____ (最高病変を 1 とする事)

施行施設

☐ 大阪国際癌センター ☐ 香川大学 ☐ 高知赤十字

移行帯 ☐ 全周確認可能 ☐ 一部のみ確認 ☐ 確認できず

子宮頸管口評価可能 ☐ 一部のみ評価可能 ☐ 評価できず

異常所見：病変番号とともに部位をシェーマに記載してください、生検指定部位は矢印で記載

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12

大きさ _____ mm

酢酸加工所見

白色上皮 ☐ なし ☐ thin AWE (W1) ☐ thick AWE (W2)

モザイク ☐ なし ☐ Fine mosaic (M1) ☐ Coarse mosaic (M2)

赤色班 ☐ なし ☐ Fine punc (P1) ☐ Coarse punc (P2)

辺縁 ☐ 不明 ☐ irregular Geogra (B1) ☐ sharp, inner Ridge (B2)

異常腺開口 ☐ なし ☐ あり (aGo) → あれば高度所見

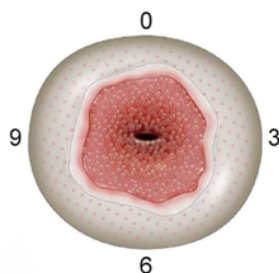
浸潤所見 ☐ なし ☐ Atypical vessel → あれば浸潤癌を疑う

明らかな腫瘍形成 ☐ なし ☐ あり

総合診断

☐ 異常所見なし ☐ 非腫瘍性病変 ☐ 軽度異形成 (CIN1)

☐ 中等度異形成以上 (CIN2 ☐ CIN3 ☐ MIC 以上)



追記：

先行論文④(J Clin Med 2021)の登録全例のうち代表的な4症例のCRF(香川大学2例、高知日赤2例)をPDF(回答4-1 先行論文④コルポスコピーを行った症例の結果の記録用紙 25.1.9)として添付させて頂きました。提出したCRFは、2011IFCPC(リオデジャネイロ国際分類)や「改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014」を参照して作成しておりますが、V1-3、TZ1-3など正確な用語が記載できておりません。今回の試験ではCRFをこれらの資料に準拠して作成して参ります。

3. 年間コルポスコピー・円錐切除術・広汎子宮全摘術の概数

●香川大学

- ・ コルポスコピー 約 170 件／年
- ・ 円錐切除術 約 20 件／年
- ・ 広汎性子宮全摘術 約 5 件／年

●高知赤十字病院

- ・ コルポスコピー 約 120 件／年
- ・ 円錐切除術 約 50 件／年
- ・ 広汎性子宮全摘術 約 3 件／年

●大阪国際がんセンター

- ・ コルポスコピー 約 700 件／年
- ・ 円錐切除術 約 120 件／年
- ・ 広汎性子宮全摘術 約 50 件／年

2. UCE について

UCE の所見が IFCCP (The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) が提唱するコルポスコピー所見分類とどう対応しているのか先行研究で示されていない。General Assessment, Normal/Abnormal Colposcopic findings, Suspicious for Invasion, Miscellaneous findings との対応について示してください。Swede score も子宮頸部前がん病変・がん病変の診断には重要な所見であるが UCE ではどう対応するのか？

微小浸潤がんの所見については IJCO2018 の論文に 3 例ごく簡単に記載されているのみで浸潤がんの所見、腺癌の所見については記載がない。細胞診で(微小)浸潤がんあるいは腺癌と診断されていなくても一定の割合で(微小)浸潤がんや腺癌は紛れ込んでくるので、このような症例の UCE 所見をあらかじめ規定しておくことも必要である。

【回答】

UCE 所見と IFCCP コルポスコピー所見分類 (General Assessment～Miscellaneous findings 等) との対応に関してこれまでの症例の蓄積から 2019 年に UCE Atlas を作成し、現在も定期的な刷新化をしております。PPT file (回答書 4. 質問 2. Uterine Cervical Endoscopy Atlas -症例集刷新版) として提出させていただきます。このアトラスをすべての共同研究者で共有し、婦人科医の先生からあらゆる子宮頸部病変のコルポスコピーに準じた UCE 所見を照合させて頂いております。

本試験では「CIN2+の病理診断をどこまで正確に捉えられるか」を評価指標とし、微小浸潤がんや腺がんも見逃しがないようにフォローアップ (84 日以内のコルポスコ

ピーおよび約1年後の追跡)を行ってUCEの診断能力が低かった場合に補完する設計としています。Swede Scoreとの対応づけも同様に“UCEでは血管強調観察により血管所見を捉えやすい”という長所を踏まえているものの、最終的にはフォローアップによる偽陰性例の補足で参加される患者様のリスクを最小化する方針です。

Suspicious for Invasionの対応に関して、最終的には生検・病理診断に委ねざるを得ないものの、「不規則な極太新生血管・糸くず状・柳枝状血管」がみられたらIFCPC分類でいう「Suspicious for invasion」に該当すると考えられる、というように経験的に対応付けできる可能性はあります。微小浸潤がんや腺がんの特徴的な所見については、症例数が少ないため定義化には至っておりません。

また、Swede Scoreとの相関性(5つのどの項目をどのようにスコア化するか)についても、「微細血管所見を加味したUCE」でSwede Scoreをどこまで正確に使えるかは今後の検証課題となっております。多数例での本研究で得られるUCE所見をコルポスコピー所見と照合しながら微細血管所見が新たに加わった分類の進化に寄与できればと考えております。

3. 今回の申請について 研究計画書:資料01

コルポスコピーは酢酸加工の時間や濃度により、所見が異なる。通常、婦人科外来診療では酢酸濃度は3%と規定されている。本臨床試験のプロトコールでは2-3%であり、これは濃度が異なるものを施設によって使うことを許容しているのか？

【回答】

ご指摘のように婦人科外来診療に合わせた全施設3%酢酸濃度を用いた研究計画書に変更させていただきます。

4. 今回の申請について 研究計画書:資料01

子宮頸部の観察時に子宮腔部・頸管に炎症や感染を伴うと正しい所見がとれなくなるため、まず炎症や感染を治療してから検査をするべきであるが、UCE検査に割り当てられた場合、消化器内科医は炎症・感染の有無をどのように診断するのか？

【回答】

本研究では、子宮頸がん検診で異常(ASC-US、LSIL、HSILなど)が指摘された患者を、精密検査としてUCE群またはコルポスコピー群にランダムに割り付けます。従って、「UCE担当は消化器内科医が行うが、婦人科的感染症診断をどうするのか」というご指摘の疑問が生じたと思います。本試験では、全施設において検診異常を指

摘された段階で、すでに婦人科外来にて“基本的な内診・感染スクリーニング”は行われていますのでクラミジア・淋菌・カンジダなどのよくある膣内／頸管内感染については、子宮頸部細胞診や内診時にチェックされており、もし強い炎症がみられる場合には先に抗菌薬や抗真菌薬による治療を行い、炎症が落ち着いてから精密検査日に回す、という手順が一般的と伺っております。従って、本試験においても、この手順を徹底するように研究計画書に明記します。

もし内診時から精密検査までの期間に感染が生じた場合を想定して、改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014 に記載があるコルポスコピーによる炎症や感染を呈する所見を UCE 検査で認めた場合、検査を中断し、婦人科へ紹介することで、安全性と正確性を担保するように規定します。治癒後、再度割付けにより患者登録とします。

以上より、「UCE 検査に割り当てられた場合、炎症・感染をどのように診断するのか？」との問いに対しては、「試験参加前に婦人科医による事前診察・治療が行われるため、消化器内科医単独で診断するケースは想定していません。UCE にて膣内・頸管の重度炎症が疑われれば検査を中止し婦人科コンサルトを行う」と回答致します。炎症や感染を放置したまま UCE 検査にて診断することのないように手順を徹底させていただきます。

5. 今回の申請について 研究計画書:資料01

コルポスコピーでは年齢による所見の変化が認められることが知られており、特に 35 歳以上ではそれ以下の年齢に比べて酢酸加工後の上皮の変化が乏しくなることが知られている。UCE 検査でも同様の変化があると考えられるが先行試験で年齢と UCE 検査の所見の変化について十分な検討がされているか。

【回答】

ご指摘のように加齢によるコルポスコピーの所見変化は、通常、35 歳以上の女性では、頸部上皮や膣粘膜の加齢変化（ホルモン環境の変化、組織の菲薄化など）が関連して、酢酸塗布後に認められる白色変化（Acetowhitening）が乏しくなる、あるいは持続が短くなるといった傾向が報告されていることを確認しました。一方で、UCE による「35 歳以上と 35 歳未満で、酢酸塗布後の白色変化や狭帯域光観察下での血管所見にどのような差異があるか」といった加齢に伴う微妙な差を、まとまった人数で検討した研究はほとんどありませんでした。

先行研究 {Journal of Clinical Medicine 2021: Median age, years (range) 40 (21-67)} では主に CIN2+を対象とした診断精度の比較が主眼となっており、年齢別

の層別解析（35 歳以上・以下などの層別化）は検討していませんでした。ご指摘のように UCE でもコルポスコピーと同様の年齢による酢酸加工変化が出現すると想定されますが、確固たるエビデンスはまだ不十分ですので、今回の研究で割付因子に年齢を加え、35 歳未満、以上でのサブ解析も追加し新知見が生まれるか検討させていただきます。

6. 今回の申請について 研究計画書:資料01

試験対象の年齢は、18－65歳とされているが、閉経後はコルポスコピー不適となることがある。不適とはコルポスコピーでは臨床的な判定ができないことを意味する。経膣分娩しているか否かによっても子宮頸部の開きが違うので、患者の適正・不適正は年齢だけで区別できない。そもそもコルポスコピーは最初に general assessment として検査の適正、不適正を確認し、不適正ならコルポスコプによる観察は中止、もしくは盲目的生検を施行する場合がある。適正の場合には正常か異常かを判定する。このプロトコールにはその検査手順が記載されていないのでコルポスコピー不適例に対しての管理指針を加える必要がある。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。閉経後を除外基準に追加することと経膣分娩を割付因子に追加させていただきます。

本研究計画書では、閉経後を除外し、年齢と経膣分娩歴を割り付け因子として考慮し、あわせて各被験者の TZ 分類を把握することで、検査法（コルポスコピー／UCE）の診断精度における潜在的バイアスを最小限に抑え、より実臨床に近いエビデンスが得られると考えられます。

このように、被験者背景を十分に層別化することで、TZ Type の違いに起因する観察困難や診断精度への影響を含め、UCE の能力や応用範囲が一層明確になると思います。貴重なご指摘に感謝申し上げます。

7. 今回の申請について 研究計画書:資料01

プロトコール上、割り付け因子(22ページ)に経膣分娩や年齢による層別化を行うべきである。これに伴い TZ 分類が変わる。

【回答】

現在、計画書では割付因子：閉経、細胞診グレード、施設としておりましたが閉経者は除外基準のため割付因子から削除し、年齢と経膈分娩の有無を追加して修正させていただきます。

8. 今回の申請について 研究計画書:資料01

コルポスコピストの技量は年間のコルポスコピーの施行数がサロゲートマーカーとして使用される。年間、50 例以上の新規 HSIL および 50 例以上の新規 LSIL 患者を診ていることがヨーロッパコルポスコピー連合(EFC)から提案されている。日本では明確な基準はないが、比較試験を行うのであれば、ハイボリュームセンターに勤務している婦人科医師との比較が臨床試験では必要と考える。新規のコルポスコピー患者の多い施設がハイボリュームセンターであり、またコルポスコピストが多ければ、一人当たりの症例数は減るので、少なくとも臨床試験として行うには、検査者の一人当たりの年間のコルポスコピー施行数を示すことが必要ではないか。

【回答】

・先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B141）

「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」との前回提案がございました。本質問に関してもコルポスコピー検者の Quality control を適切に実施するようにとのご提案と理解しております。質問 1-1 で回答しましたように研究の実行可能性と検査の精度管理の両方のバランスを鑑みて‘コルポスコピー検者基準’について婦人科医の先生方の意見をもとに再設定させて頂きましたことをご理解頂ければと存じます。

本研究への参加機関は、地方の大学ならびに基幹病院とともに大都市の大学病院やがんセンターなどのハイボリュームセンターも加わっております。試験開始時には、各施設の検査者 1 人あたりの年間コルポスコピー施行数も把握し、年間コルポスコピー施行数別のサブ解析も行うように致します。

9. 今回の申請について 研究計画書:資料01

被験者の受容度の項目に羞恥心に対する評価があるが、検査施行者が男性なのか女性なのかにより不快感、羞恥心は異なる。したがって、検査を施行する医師の性別も加味する必要があるのでは？

【回答】

ご提案、ありがとうございます。子宮頸部検査（コルポスコピーや UCE）は、被験者が下半身を露出し、外陰部や膈内に器具を挿入して観察するという、プライバシーや羞恥心に大きく関わる手技です。特に女性患者が、男性医師によって検

査を受ける場合、心理的な抵抗感や羞恥心が助長されることを示唆する報告やアンケート結果も存在します。一方で、女性医師が行う場合には不快感や羞恥心を相対的に減らせる可能性があるとの指摘があります。これは社会・文化的背景や個人の価値観にも左右されるため、一概には言えない部分があるものの、検者の性別が被験者の心理的負担に影響を与え得るのはご指摘のとおりかと存じます。ご指摘をもとに CRF に検査医の性別も追加させて頂き、サブ解析事項とさせていただきます。

10. 今回の申請について 研究計画書:資料01

コルポスコピーを含む診療では単なる病理結果だけでなく、コルポ所見(UCE 所見)と病理結果と細胞診の結果を統合して、どのようなリスクがあるのか、それとともに、どのような経過観察が必要であるのか、もしくは介入手術の可能性やその適用と選択について説明がなされるべきであるが、このような説明はだれがどの時点で、いつするのか？ 検査結果は問題なしとして、以降は定期的な経過観察から外れた場合、この患者から将来がんが見つかったりすると、この患者の不利益につながる。UCE 群に該当した場合検査結果を踏まえて、今後の診療方針をどのように伝えるのか？ 高度上皮内病変で治療介入した患者はそうでない患者と比べて、将来の子宮頸がんや膣がんのリスクは高いことが疫学データで示されている。施設内先進医療の書類1-1の7. 2に記載されている高度上皮内病変の治療には完治という言葉はふさわしくなく、生涯において定期検査が必要である。妊娠は除外基準に相当しているが、検査の前には最終月経を確実に確認し、問診の際の状況に応じて尿妊娠反応検査を説明と同意のもとに施行するなど、日常診療において婦人科医は妊娠には細心の注意を払っているが、プロトコールにはこのような配慮は記載されていない。

【回答】

1. 誰がいつ、どのように患者へ説明するのか

本試験では、検査結果を総合的に判断し、患者へリスクや経過観察方針を説明する主体は婦人科医が担うことにしています。コルポスコピーやUCEによる所見自体は、それぞれ担当検査医（婦人科医または消化器内視鏡医）が検査実施時に結果を説明する場合がありますが、最終的には「細胞診」「所見（コルポスコピーまたはUCE所見）」「生検病理診断」を照合し、どの程度のリスクがあるかを判断したうえで、今後のフォローアップ間隔や治療（円錐切除術など）の可否を患者に提示するステップが不可欠と考えております。実臨床では、本研究の手順において、検査実施日から1～4週以内に婦人科外来へ再度受診してもらい、生検結果の説明・リスク評価を行い、将来的な経過観察の必要性や治療適応について話し合う場を設けます。そのことを計画書に具体的に記載致します。

2. “問題なし”と判断後の経過観察の重要性

「検査結果が陰性や CIN1 程度で問題ない」とされた患者であっても、将来にわたって HPV 感染の持続や新たな感染により、数年後に CIN2+へ進行するリスクはゼロではありません。もしここでフォローアップ指示が適切に行われず、定期受診から外れた場合、進行がんを発見できず患者が不利益を被る可能性があります。実臨床では、細胞診・HPV 検査・場合によってはコルポスコピーを一定間隔で受けるよう患者に再三指導します。本研究においても、UCE 群の場合、初回検査が陰性だったとしても、3 ヶ月以内及び約 1 年後にコルポスコピーを再実施し偽陰性病変の有無を確認するスケジュールとしていますので、「問題なし」と判断された患者も自動的に再追跡を行うため、大きな見逃しを防ぐ体制を構築しています。

3. 高度上皮内病変治療後の定期検査

高度上皮内病変に対して円錐切除術などの介入を行った場合、それで“完治”とは言いきれず、将来的に子宮頸がんや膣がんのリスクが健常者より高くなるという疫学的データからもご指摘のように完治という用語は不適であります。よって「手術で切除したからもう二度と検診は不要」という説明は誤りです。実際の婦人科診療では、術後フォローアップとして 6 か月ごと、あるいは年 1 回の細胞診・HPV 検査などが推奨されています。本研究で CIN2+と診断・治療に至った被検者に対しても、同じく長期にわたる定期検査が必要と説明する運用を組み込み、どの時点でも婦人科医が患者に再受診の意義やリスクを伝える方針をとります。

4. 妊娠の確認とプロトコール上の配慮

妊娠は除外基準となっているため、実際の婦人科外来では、最終月経日の確認や問診、必要に応じて尿妊娠反応検査を実施してリスクを排除します。研究計画書に明文化されていない場合でも、通常の医療安全上、婦人科標準診療として妊娠には常に細心の注意を払い、検査実施前に妊娠可能性を否定するのは当然ですが、そのことを研究計画書に明文化致します。

5. 施設内先進医療の書類 1－1 の 7. 2 に記載されている高度上皮内病変の治療には完治という言葉はふさわしくなく、生涯において定期検査が必要である。

ご指摘有難うございます。“完治”を“治療後経過観察”と修正致します。

以上の診療手順を研究計画書及び先進医療の書類 1 に補足・修正記載させて頂きます。

11. リクルート患者数の正当性について。

24ページではリクルート患者の45%がCIN2+とされているが、これは母集団の性格によって大きく異なる。まずは試験を行う施設での当該患者のCIN2+の検出率を事前に過去の施行施設の履歴をもとに確認する必要がある。それと同時に細胞診異常の患者の分布も確認する必要がある。たとえば、ASC-US,LSIL は HSIL よりも一般集団の中ではかなり頻度は高い。細胞診異常の頻度も CIN2+の分布も異なる。ASC-US,LSIL の CIN2+の検出頻度は日本の多施設共同研究の臨床試験の結果によると30%程度であるが(欧米と同等)、HSIL の50%が陽性としても、そもそも HSIL の頻度が多ければ、全体の数字としては大きくなるし、HSIL の分布が少ないのであれば、全体の頻度は低くなる。さらに HSIL においては CIN2+も若年と閉経後では CIN2+の分布は異なる。すなわち、閉経後の HSIL にはがんと良性の 2 極化なのに対し、閉経前では CIN1-3 が多く含まれる。まずは想定される CIN2+の検出率を想定したリクルート患者の数を臨床試験を行う施設毎に記載すべき。そのうえで臨床試験に登録する患者を規定すべきであると考ええる。

【回答】

試験を行う施設での当該患者の CIN2+の検出率を事前に過去の施行施設の履歴をもとに確認する必要がある、それと同時に細胞診異常の患者の分布も確認する必要がある、との問いに関してお返事申し上げます。これらは、主要英文誌 BJOG の Loewers らの報告を参考に設定させて頂きました。

CIN2+も若年と閉経後では CIN2+の分布は異なることに関して、質問 6 に回答しましたように閉経後患者は除外とさせて頂きましたので、その影響は最小限化できると考えています。

加えて、参加機関の適格基準に合致する症例数調査（各機関の 2023 年 4 月 1 日～6 月 30 日の 3 ヶ月間）を事前にさせて頂いております。

N 数：各機関の 2023 年 4 月 1 日～6 月 30 日の 3 ヶ月間	細胞診異常	今回、初めて細胞診異常	すでに他院でコルポ	すでに他院で CIN の確定診断	CIN の診断がされず、コルポフォロー
高知赤十字病院	10	10	0	0	1
神戸大学附属病院 & 国際がん医療・研究センター	51	22	5	4	7

石川県立中央病院	55	25	26	23	0
京都府立医科大学	15	10	5	5	3
国立がんセンター中央病院	8	2	6	6	0
香川大学	12	3	6	6	0

リクルート患者の数を参加機関毎に症例数の偏りや各機関の負担度も考慮し、以下として記載させて頂きました。

	各機関の 2023 年 4 月 1 日～6 月 30 日の 3 ヶ月間の適格基準を満たす症例数	全期間(18M)での想定症例数 (計 378 例)
自機関: 香川大学医学部附属病院	6	40
他機関: 高知赤十字病院	10	55
他機関: 神戸大学医学部附属病院	36	80
他機関: 神戸大学医学部附属病院 国際がん医療・研究センター	10	40
他機関: 京都府立医科大学附属病院	10	55
他機関: 石川県立中央病院	29	80
他機関: 国立がん研究センター中央病院	2	28

12. 閉経後では病変がコルポスコピーでは所見がとりづらく、病変が可視外(頸管内)にあると、不適正症例となるため試験対象から除外するほうが良いと思われる。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。閉経後患者は除外とさせていただきます。

13. 検査後 84 日以内、および 12 か月後における CIN2+の偽陰性率とあるが、要するに 3か月後、12か月後に CIN2+が検出された症例で、最初の検査で陰性であった場合に、それを偽陰性とするという意味なのか？婦人科診療ガイドライン2023では CIN2 の場合、3か月ごとの経過観察となる。しかし、この場合初回の検査で CIN2 ではない、すなわち検査結果では CIN1 もしくは陰性の結果であることから、通常は1年後の検査となるので、このプロトコルは検査回数が増えるという点で患者には有害となる。数々の子宮頸がんスクリーニング検査においてコルポ検査の回数が増えることは有害事象(harm)として取り扱われている。本検査のプロトコルではその回数が増えるので、患者には有害な臨床試験であることを説明する必要がある。本来不必要な検査を保険診療で行うべきでなく、追加での検査は研究資金の中でおこなうべきである。

【回答】

本研究における「3 か月・12 か月後の CIN2+偽陰性率」評価は、“初回陰性・CIN1 以下”とされた患者の見逃しを早期に補足するために設定しました。ただし、ガイドライン上では1年後検査が標準とされる例に対し、3か月後検査を行うことは“検査回数の増加”というデメリットを伴い、“harm”になりうることを患者へ十分に説明し、通常診療では実施されない検査の費用は研究で補助する配慮が必要だと考えます。今回の研究においては、UCE 群における UCE は、通常診療で実施されない検査ですので、研究費で実施致します（生検費用を除く）。3ヶ月後のコルポスコピーは、通常診療で必要とされる検査ですので、保険診療内で実施します。ただし、通常診療よりも3ヶ月検査時期が遅くなりますので、そのことに関するデメリットは丁寧に説明し、ご了解を頂く用に致します。

このように、本来実施しない検査が増える点は倫理的・経済的な課題でもあるため、研究計画書にはその意義と費用負担、患者リスクの告知方法を同意・説明文書内で以下のように修正したいと考えております。

（1） 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

研究に参加されていない場合の一般診療にくらべて、検査項目が増え、診察時間が長くなります。UCE 群に割付けられた患者さんは、コルポスコピー検査にて発見できな

い病変が、この UCE 検査により発見できるメリットがありますが、標準法のコルポスコピー検査も追加で受けて頂く必要があります。通常診療で実施するコルポスコピーの検査時期が、予定より約 3 ヶ月遅れます。

追記→つまり、通常の診療と異なる点は、UCE 群に割付けられた患者さんは、UCE 検査 1 回分の検査回数が増えることと、UCE 検査にて生検した場合の生検費用（保険診療額）が発生することを同意頂いたうえで本研究に参加して頂くことになります。

19. 研究に参加中の費用負担について

UCE 検査に関わる内視鏡費用に関して、現存する上部消化管内視鏡を使用するため特別な費用は発生しません。なお、生検費用（生検採取料、病理診断料）およびコルポスコピー検査費用は、通常の保険診療で賄われます。

修正→UCE 群に割付けられた患者様は、UCE 検査に関わる内視鏡費用に関して、現存する上部消化管内視鏡を使用するため特別な費用は発生しません。ただし、内視鏡下組織生検をした場合は、生検費用（生検採取料、病理診断料）は、通常の保険診療で賄われますが患者様負担になります。コルポスコピー検査費用は、通常の保険診療で賄われます。

14. 子宮頸部の観察は未経産婦や高齢者の場合通常腔鏡を挿入しただけでは観察できない場合がある。そのために頸管開口鑷子を用いて頸管を開大して観察を行う。UCE 群ではこの開口鑷子を使わないので通常であれば観察が可能であったかもしれない部位を見逃す可能性があり、その場合には有害と考えられる。頸管内の生検（通常はキュレットを用いて盲目的に組織を削り取る操作）は UCE ではできるのであろうか。もしできない場合は頸管内から組織もしくは細胞を採取してこないで正しい診断に至らない可能性がある。この場合の臨床的な正解は診断的円錐切除術となる。細胞診が ASC-US, LSIL であれば経過をみるという方法があるが、HSIL でも高度異形成を推定する場合には円錐切除術、HSIL でも中等度異形成を推定する場合には年齢や細胞像を考慮しつつ、取り扱いを検討する。細胞像にもよるが、閉経後の場合にはホルモン剤投与後の細胞診再検という方法も選択肢の一つとなる。このように細胞診判定の程度や年齢などにより子宮頸部病変の管理方法が異なるが、その管理指針が示されていない。

【回答】

1. 頸管開口鑷子を使用しない UCE の限界

本研究で採用される UCE では、挿入形態が消化器内視鏡に準じており、通常のコルポスコピーと違って頸管開口鑷子を使った機械的拡張は、行われません。このため、特に未経産婦や高齢女性（閉経後は、今回の試験では除外基準としますが）で頸管口が狭く、外から SCJ（扁平円柱上皮移行部）が見えにくい場合、コルポスコピーなら鉗子やクスコ操作で可視化できた可能性がある部位を見逃す恐れがある点は否定できません。

しかしながら、我々の経験では、内視鏡スコープ先端に装着するキャップ（先端フード：消化器内視鏡では、拡大観察時や狭い部位の視野展開に有効活用されている）で TZ 2-3 の症例も、先端フードで頸管口を展開し、SCJ を全周観察できかつ、内視鏡下生検を施行した多くの症例を経験しております。したがって、本試験では、副次評価項目に両群における全周頸部観察が成功した割合（%）を設定し、子宮頸部の視野確保に関連する各検査法自体が有する性能を調べることで UCE 検査の限界も明らかになると考えております。

本試験では、UCE 群におけるこの頸管内の病変の見逃しにより患者様に不利益とならないように 3 ヶ月以内のコルポスコピーを行うスケジュールにしています。

将来的には、経鼻内視鏡または気管支用内視鏡のような 4-6 mm 径の超細径内視鏡が、子宮頸部観察用に開発されれば、TZ 2-3 の頸管口観察困難例の診断に役立つ可能性があるものと期待しております。

2. 子宮頸部病変管理指針（年齢や細胞診異常度による差）

患者の細胞診が ASC-US や LSIL の場合は自然消退を期待する経過観察が選択肢になりますが、HSIL の細胞像で CIN2+ が推定される場合は、年齢や妊孕性も考慮しつつ積極的な円錐切除術を選ぶなど、個別化された管理が必要と認識しております。閉経後でエストロゲンが低下し頸管口が萎縮している場合、ホルモン剤投与後の細胞診再検査も選択肢に挙げられます。本研究計画書上、こうした「細胞診の種類・年齢・閉経の有無に応じた管理フロー」は、婦人科診療に準じたワークフローとして非常に重要と考えております。以上のような文書を計画書に反映して参ります。

15. 観察が困難な症例ではガスを注入するということだが、これにより子宮腔部や子宮頸管内の観察ができるという知見があるのか。ガスの注入前後で視野が異なるという写真の提供をお願いしたい。その場合の通常のコルポスコピーとの比較ができる症例の提

示を求む。子宮腔部は解剖学的なバリエーションが多岐にわたるため、UCE 群においては病変見逃しの可能性を否定できないと思われるがいかなるものか。

【回答】

※被験者への配慮のため当該画像は事務局にて削除しております。

1. UCEの子宮腔部や子宮頸管内の観察ができるという知見について

CO₂送気を用いることで腔内視野の拡張が期待でき、クスコを挿入しなくても頸部全周観察が比較的高い率で成功したという報告 (Proportion of patients with visible whole circumferential transitional zones, 97.7%, n=88)は先行研究 (Journal of Clinical Medicine 2021) にあります。

2. CO₂ガスの注入前後での内視鏡視野写真 (左：送気前, 右：送気後)

3. 比較画像 (左：コルポスコピー, 右：UCE)

※被験者への配慮のため当該画像は事務局にて削除しております。

4. UCE 群においては病変見逃しの可能性を否定できないご指摘に関して

子宮腔部は解剖学的なバリエーションはあろうかと思いますが、回答 15-1 で回答しましたように先行研究では、視野確保に関しては、ほぼ満足のいくものと考えています。その一方で、頸管口がみえにくい症例ではUCE 検査自体が有する性能を調べられておりませんので本試験でUCE 検査の限界も明らかにしたいと考えております。

また、UCE 群におけるこの頸管内の病変の見逃しにより患者様に不利益とならないように3ヶ月以内のコルポスコピーを行うスケジュールにしています。

16. ガスを注入することにより腔内の細菌を子宮内から腹腔内に押し込む可能性があると考え。子宮内視鏡の場合、頸管から内視鏡を挿入するので、極端に腔壁に接触させるものではないが、UCE の場合、腔内にある常在細菌叢のある部位から送気をするので、子宮鏡とはリスクが異なると考えられる。若年者ではクラミジア感染はまれでなく、不顕性感染による卵管炎およびその後の不妊につながる可能性を否定できない。

【回答】

ご指摘の懸念に関して、これまでにUCE で問題として顕在化した事例はありませんが、CO₂送気量を最小限とし、十分な洗浄および検査時間を短時間で行うことで卵管

や腹腔内への細菌逆流を抑えるように心がけることを周知致します。なお、CO₂ 送気量は、内視鏡空気栓ボタンを短時間に 2 回押す程度の少量のガス送気で、子宮膣頸部は視野が展開することと、前述の先端フードにより狭いスペースでも視野展開できるため、膣壁が過伸展するような圧を加えた送気量を必要としない手技です。本研究計画書でも、UCE 後に感染を疑わせる様な症状があればすぐに担当医に連絡するように参加者に伝えることを計画書に追記します。

追加回答：

膣内消毒はどうするのか？との問いに未回答で申し訳ございません。

婦人科の先生に聞いてみましたところ婦人科系外来検査では、ベンザルコニウム塩化物液が主に用いられるとお聞きしました。

そこで 6.1.2 予測される疾病 ■細菌感染リスクについての項目に以下を追加させて頂き、行えうる限りの感染対策に努めさせていただきます。

膣内消毒法としてポピドンヨード、ベンザルコニウム塩化物液、無菌生理食塩水が用いられる。ポピドンヨードやベンザルコニウム塩化物液は、抗菌効果が高く、膣内の細菌を減少させるため、広く使用されるが、本試験では、ヨードアレルギーのような禁忌事項のないベンザルコニウム塩化物液を用いる。若年者ではクラミジア感染等は稀でなく、不顕性感染による卵管炎およびその後の不妊につながる可能性を否定できないため、以下の感染対策を図る。

① 消毒薬の適用：清潔な手袋を装着した検査医が、ベンザルコニウム塩化物 (0.02-0.025% 溶液) を浸した綿棒やガーゼまたは溶液を用いて膣口から膣内壁全体を払拭または散布 (膣内挿入内視鏡の鉗子チャンネルを介したシリンジ使用) して消毒する。

② 消毒液の回収および洗浄：UCE 検査における内視鏡を膣内挿入後、送水ポンプ装置に連結した内視鏡送水機能による無菌生理食塩水を用いて膣口・膣内壁全体～子宮頸部を浮遊粘液が消失した透明液になるまで十分な洗浄および液体 (消毒液含む) 吸引を行う。

17. 評価項目に CIN1+ の感度特異度とあるが、CIN1 は HPV 感染により引き起こされる病態であり、腫瘍性変化とは別との考え方がある。CIN1 は自然治癒も期待できる場合があり、症状がなければ、治療の対象にもならない。CIN1 と良性 (化生) との鑑別は病理医師によっても異なるし、臨床的には CIN1 を見つけることによるメリットは乏しいのが現状である。ただし、細胞診異常で心配されて来院した患者に対しがんではなかったというメッセージを伝えることができるメリット、および将来も経過観察が必要であるという、患者に対する注意喚起になる。副評価項目に CIN1 の検出頻度とあるが、本研究における臨床的な意味を明記してください。

【回答】

本研究が CIN1+ の感度・特異度を副評価項目として設定している臨床的意義は、軽度病変の検出が患者の安心感や経過観察継続のモチベーションになるというメリットとともに、UCE の検査法自体の診断能を多角的に評価する狙いがあります。CIN1 を治療対象にする必要は通常なく、過剰診断の可能性も大きいとはいえ、「CIN1 しなかった」＝「がんではなかった」＝「ただし HPV 持続の可能性もあり、将来の定期検査が重要」という一連の患者指導プロセスには意義があります。ゆえに、患者のフォローアップ意欲を高める点や偽陽性率の指標としても、CIN1+ 検出率を把握することが本研究での副次評価に役立つと考えております。

18. 主要評価項目の病理検査については下記の疑問がある。手術をしない生検の結果を最終診断にする場合もあるし、手術をした場合には手術検体を最終診断とするという項目がある。最終的には円錐切除術による標本による診断が正しい最終診断であり、生検による診断は真の最終診断とならない。ただ、必ず CIN2+ の患者すべてに円錐切除術をするわけではないので、円錐切除術をした群としない群にわけて解析をする必要がある。円錐切除術は CIN3+ で通常行われる。CIN2 の場合には円錐切除を考慮するとなっていて必ずしも手術を行わない。手術検体と生検検体とを一緒に解析することは、研究の信頼性を損なうことになる。最終的なエンドポイントを CIN3+ として円錐切除後の手術検体で解析を行うプロトコルの方がより科学的である。とくに頸管内部に最高病変がある場合には、解剖学的な構造からコルポスコピーや UCE では観察できないので、円錐切除術による病理診断が必要となる。

【回答】

研究としては、「初回生検で CIN2+ と判定されたが手術を受けない群」「CIN2+ で手術を選択した群」をともにフォローし、それぞれの最終病理診断や長期追跡データを Reference standard に含める方法をとっています。これにより過剰治療を避けつつ、さまざまな患者背景を組み込むことが可能です。もちろん円錐切除術標本が得られれば診断の精度は高いですが、それだけに限定すると実臨床での多様な意思決定を反映できないため、研究の汎用性が下がる恐れがあります。したがって、本研究は「円錐切除術検体が最終診断」となる症例と、「生検・フォローアップで CIN2+ を確定」した症例を併せて解析し、必要に応じてサブ解析で手術施行群と非施行群を分けて評価致します。

「最終的なエンドポイントを CIN3+ にすべきでは？」という提案に関して確かに、CIN3+ に限定して円錐切除標本だけで最終解析するほうが、厳密性が高いという見方も成り立ちます。一方、臨床現場では CIN2 の扱いが国や施設ごとに異なり、若年者や妊娠希望がある場合には積極的治療を回避する選択肢もあり得ます。加えて、American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) の

コンセンサス・ガイドラインでも若年女性や妊婦を除き、原則として CIN2 を治療対象とみなすガイドラインもあれば、日本では CIN2 を“経過観察も考慮”としているケースが多いなど差異があります。このように一律に「CIN2 を手術適応にする」研究デザインを敷くと、現実的な臨床指針と乖離する可能性を考えております。また、当該領域の研究をまとめたレビュー (Mitchell, M.F. Obstet. Gynecol. 1998, Underwood, M. BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 2012) によると、CIN2+検出感度が主要評価項目として設定されていることを考慮しております。

以上より、偽陰性率含めた総合的な診断能評価が可能となり、実臨床の意思決定プロセスとも整合する、と回答いたします。

19. EOG 滅菌ができない施設での高水準消毒とはどのような消毒法か。HPV はカプシドをもたないウイルスなので、ここでいう高水準消毒で除菌できるという根拠はあるのか。

【回答】

HPV はエンベロープを持たない一方、カプシド（蛋白質性の殻）は存在し、その構造が非常に強固なため、一般的なアルコール消毒などでは不活化されにくいとされます。しかし、グルタラルや過酢酸などの高水準消毒剤は非エンベロープウイルスに対しても高い殺ウイルス活性を示すことが、日本消化器内視鏡学会や CDC（アメリカ疾病予防管理センター）のガイドラインで報告されています。HPV を完全に殺滅するかどうかについては絶対的証明が難しい面がある一方、消化器内視鏡や軟性子宮鏡等でも長年この方法が使用されており、感染例の報告は見当たりません。研究および臨床においては、この高水準消毒を厳守し、必要な SOP（標準作業手順）やモニタリングを徹底することで、HPV を含む病原体伝播リスクを最小限に抑えられると考えられます。

ゆえに本研究上の EOG 滅菌ができない施設での高水準消毒では、薬機法で承認の得られている軟性子宮鏡の洗浄、消毒、滅菌手順に準拠して 2 回目の高水準消毒（手順ミスの発生時等の補完）を追加することで最大限の感染対策を行う手順を採用しております。

20. TZ3 では頸管内生検を行う必要があるが、TZ3 の時にどうするかについて規定されていない。そもそも UCE で頸管内の観察ができるのか否かについては示されていない。Inner border, ridge sign は高位上皮内病変の所見、geographic border は低位上皮内病変の所見であるが、その記載がプロトコルに見当たらない。評価項目が JSGO を推奨するコルポスコピーと違うことを懸念する。

【回答】

1. TZ3 症例で具体的にどのように対応するか

質問 17 で回答させて頂きましたように TZ3 などコルポスコピーでは検出できるはずの病変が UCE で検出できない可能性を想定して、UCE 群では、頸管内の病変の見逃しにより患者様に不利益とならないように 3 ヶ月以内のコルポスコピーを行うスケジュールにしています。

2. 頸管内の観察ができるのか否かについて

質問 14-1 の回答と重複致しますが、本試験では、副次評価項目に両群における全周頸部観察が成功した割合（%）を設定し、子宮頸部の視野確保に関連する各検査法自体が有する性能を調べることで UCE 検査の限界も明らかになると考えております。TZ のタイプ分類を両検査の CRF に記載する形式を採用しておりますので、タイプ別のサブ解析を行うことで UCE の診断限界を明らかにします。

3. JSGO 2014 年改訂アトラスなどで示されるコルポスコピー所見を本研究でどの程度取り入れているかについて

これは、PPT として提出させて頂くアトラスに、主要所見である白色上皮、赤色斑、モザイクは、コルポスコピー所見に対応する UCE 所見を定義化しております。一方で、それ以外の辺縁、異常腺開口などの所見は、現段階では UCE 所見では加味されておられません。両検査にて白色光でみえる対象病変の所見は、ほぼ乖離がないものと推定しておりますが、現段階では、UCE による子宮頸部腫瘍診断所見が簡略化されております。今回の試験では、現行の UCE 簡略基準での診断能について調査することになりますが、UCE 所見記録でも「改訂コルポスコピースタンドアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014：所見対応略図記載法に準じた記録用紙」に準拠して Inner border, ridge sign, geographic border は参考所見として計画書及び CRF に追記致します。今後、その本試験で得られた所見結果も踏まえ、改訂コルポスコピースタンドアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014 に準拠した各所見の criteria や詳細な診断基準を作成してまいります。

子宮頸部腫瘍診断は、当然、婦人科が扱う疾患の領域でありますので、婦人科の先生方の指導のもと、協働してコンセンサスを得た基準を構築して参ります。

<今回の試験での CRF 用紙抜粋>

A群:UCE 診断所見報告書(検査後 7 日以内)

登録番号	施設名	☐ 高知市立病院 ☐ 神戸大学医学部附属病院 ☐ 神戸大学医学部附属病院 国際がん医療・研究センター ☐ 京都府立医科大学附属病院 ☐ 石川県立中央病院 ☐ 国立がん研究センター中央病院 ☐ 香川大学医学部附属病院
研究対象者識別コード	記入日	20 年 月 日
記入者名	検査日	20 年 月 日
全周頸部観察能 (WHO ガイドライン)	☐ Type1: 移行帯が頸管口の外側に十分に観察できる。 ☐ Type2: 移行帯が部分的に頸管口内に存在するが、ほぼ十分に観察できる。 ☐ Type3: 移行帯が頸管口内で十分にみえない。	
主病変(最も強い所見を有する病変)		
周在性(時計軸)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12	
NEI 所見	白色上皮: ☐ なし ☐ 薄い白色上皮 ☐ 厚い白色上皮 異常血管: ☐ なし ☐ regular IPCL ☐ irregular IPCL (薄い白色上皮 + irregular IPCL, 厚い白色上皮は CIN2 以上(CIN2+)、それ以外は酢酸散布所見を加味して診断) 酢酸散布所見: ☐ なし ☐ 薄い白色上皮(W1) ☐ 厚い白色上皮(W2) (W2=CIN2+, W1+irregular IPCL=CIN2+, W1 又は W1+regular IPCL=CIN1 以下) UCE 総合診断: ☐ 異常所見なし ☐ 非腫瘍性病変 ☐ 軽度異形成(CIN1) ☐ 中等度異形成以上(CIN2+) ☐ CIN2 ☐ CIN3 ☐ 微小浸潤癌以上	
(所見内容シームで記載) 主病変・副病変を生検指定部位とともに番号付 矢印で記載。 (例) ①主病変:生検 1,2 0-3 時方向, CIN2+ ②副病変:生検 3 6-7 時方向, CIN2+ ③副病変:生検 4 6-7 時方向, CIN1 ★CIN1+が疑われる病変をすべて 内視鏡鉗子(針付き生検鉗子)で生検 (2 個以内/1 病変)		

その他、コメント等あれば記載

B群:コルポスコピー 診断所見報告書(検査後 7 日以内)

登録番号	施設名	☐ 高知市立病院 ☐ 神戸大学医学部附属病院 ☐ 神戸大学医学部附属病院 国際がん医療・研究センター ☐ 京都府立医科大学附属病院 ☐ 石川県立中央病院 ☐ 国立がん研究センター中央病院 ☐ 香川大学医学部附属病院
研究対象者識別コード	記入日	20 年 月 日
記入者名	検査日	20 年 月 日
全周頸部観察能 (WHO ガイドライン)	☐ Type1: 移行帯が頸管口の外側に十分に観察できる。 ☐ Type2: 移行帯が部分的に頸管口内に存在するが、ほぼ十分に観察できる。 ☐ Type3: 移行帯が頸管口内で十分にみえない。	
主病変(最も強い所見を有する病変)		
周在性(時計軸)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12	
酢酸加工所見 (Rio 分類)	白色上皮: ☐ なし ☐ thin AWE (W1) ☐ dense AWE (W2) モザイク: ☐ なし ☐ Fine mosaic (M1) ☐ Coarse mosaic (M2) 赤色斑: ☐ なし ☐ Fine punc (P1) ☐ Coarse punc (P2) 辺縁: ☐ 不明 ☐ Irregular, Geogrid (E1) ☐ Sharp, Inner, Ridge (E2) 異常線開口: ☐ なし ☐ あり(aGo)→あれば高度所見 浸潤所見: ☐ なし ☐ Atypical vessel→あれば浸潤癌を疑う 明らかな腫瘍形成: ☐ なし ☐ あり	
コルポスコピー 総合診断	☐ 異常所見なし ☐ 非腫瘍性病変 ☐ 軽度異形成(CIN1) ☐ 中等度異形成以上(CIN2+) ☐ CIN2 ☐ CIN3 ☐ 微小浸潤癌以上	
(所見内容シームで記載) 主病変・副病変を生検指定部位とともに番号付 矢印で記載。 (例) ①主病変:生検 1,2 0-3 時方向, CIN2+ ②副病変:生検 3 6-7 時方向, CIN2+ ③副病変:生検 4 6-7 時方向, CIN1 ★CIN1+が疑われる病変をすべて パンチ生検(2 個以内/1 病変)		

その他、コメント等あれば記載

21. 陰性生検は行わないと規定しているが、コルポスコピーで V3, もしくは TZ3 の症例では盲目的(4か所)生検を行う。所見がなくても病変は存在することが知られているが(コルポスコプの限界)、プロトコールではその規定が記載されていない。UCE ではどのように対応するのか

【回答】

“陰性生検は行わない”という原則は、あくまで所見が明らかに陰性と判断できる部位には不要という意味であり、V3 や TZ3 のようにコルポスコピーおよび UCE が限界を示す領域に対しては、患者様の利益を優先して盲目的生検や ECC を行う標準運用を排除すべきではないと理解しました。

現行の研究計画書に“コルポスコピー群では V3 や TZ3 例では、頸管内を十分に可視化できないが、細胞診結果から CIN2+を疑う場合、盲目的生検も可とする”を追記致します。

UCE 群における V3 や TZ3 例の扱いに関して、頸管内を十分に可視化できないが、細胞診結果から CIN2+を疑う場合、3 ヶ月以内のコルポスコピー検査で必要に応じて盲目的生検や ECC を行う標準運用にて対応することを計画書に明記致します。

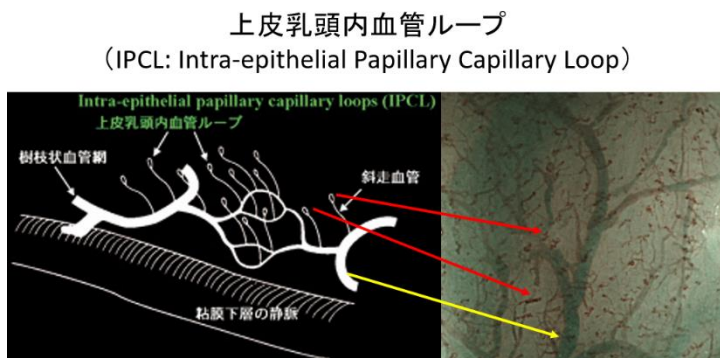
22. 32 ページ、IPCL はコルポスコピー用語では記載されていない。何を指すのか、その定義と所見の病的意義を子宮頸部病変に当てはまる根拠を説明する必要がある。表面に血管所見がないことも高位上皮内病変の評価項目 (swede score) であることを考慮しているか？ 酢酸加工で W1 以上を呈する病変を CIN2+を疑う画像基準としているが、良性変化である化生は W1を呈することから、明らかに過剰介入となる。

【回答】

1. IPCL の定義と子宮頸部病変への応用

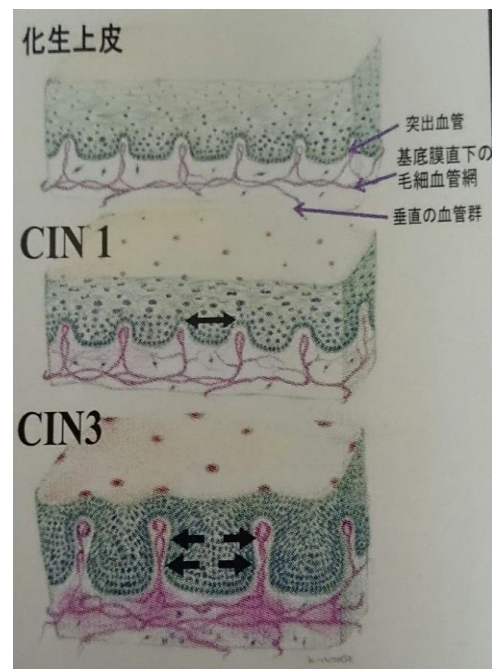
IPCL (Intraepithelial Papillary Capillary Loop) とは、元々は消化器領域（特に食道や咽頭の扁平上皮）で拡大内視鏡+NBI 観察を行う際、上皮乳頭内に認められる微小血管ループ構造を指す用語です。咽頭や食道の早期がん診断では、IPCL の形態変化（蛇行や拡張、不規則な分岐など）が病変の異型度・深達度を推定する重要な指標とされています。

食道粘膜内血管の解剖



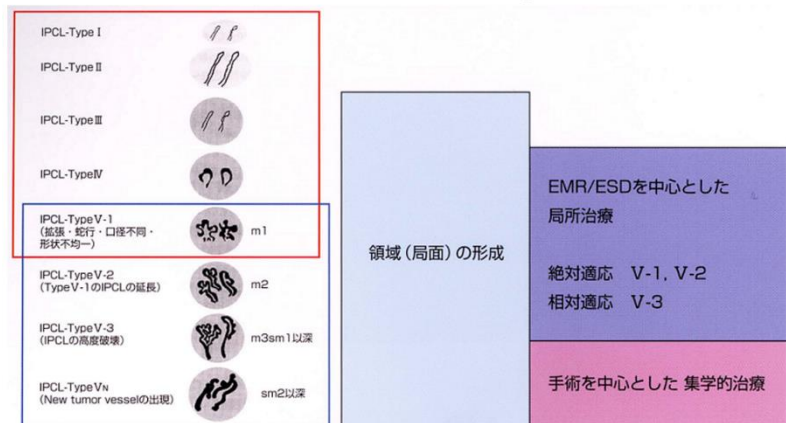
井上晴洋ら:特殊光による内視鏡アトラス-NBI・AFI・BBI 最新編 (田尻久雄編):日本メディカルセンター2006:36-49

一方、コルポスコピー領域では、同じ扁平上皮の子宮頸部でも間質乳頭のループ状突出血管と知られており、今後は、用語の統一も思案して参ります。



食道IPCLパターン分類 (井上分類)

この IPCL の変化 (右図: 井上分類) により、「食道扁平上皮の内視鏡的異型度」や「食道扁平上皮癌の深達度」を推察することができます。



Inoue H, et al. Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intraepithelial capillary loop classification. Ann Gastroenterol. 2015;28:41-48

2. その定義と所見の病的意義を子宮頸部病変に当てはまる根拠について

下図に示すように血管所見に関して上述の解剖学的背景とともに、コルポスコピー所見の赤色斑（UCE で得られる酢酸加工後の赤色斑と同等）と異常 IPCL は画像上の対比で整合性を保っております。

※被験者への配慮のため当該画像は事務局にて削除しております。

3. 血管所見がない高位病変との関係

Swede score は、コルポスコピーによって観察された病変の程度を点数化することによって、異常の広がりや悪性のリスクを評価し、適切な治療方法を選択するための有用なツールと理解しております。Swede Score では、血管がない（あるいは乏しい）場合も高位上皮内病変を示唆するとされ、高度な腫瘍性変化で表層血管が消失するという病理学的現象を念頭に置いた評価と認識しました。血管所見が見られない高度病変をどう評価するかは、まさに Swede Score の視点との併用でバランスをとっていると理解しました。

一方、我々の先行研究（Oncology Letter 2017, Int J Clin Oncol, Diagnostics 2021, J Clin Med 2021）でも、酢酸加工前の観察で、正常血管含め異常 IPCL（Dots 様拡張，蛇行，配列不整，形状不均一）が描出可能なことが NBI 拡大像の長所かと考えております。

下図に示すように酢酸加工で赤色斑やモザイクなど血管異常が描出されない症例でも IPCL の Dots 様拡張やモザイクを反映した口径不同のある網目血管がみられるため高度病変にも微細血管診断が有用な可能性があります。今後、Swede Score を反映した新基準の作成も念頭に置いて参ります。

※被験者への配慮のため当該画像は事務局にて削除しております。

4. W1（薄い白色上皮）をもって CIN2+と疑う基準の過剰介入懸念

良性変化である化生と CIN1 は W1 を呈することから鑑別困難と理解しております。W1 だけで CIN2+と判断すれば過剰介入につながるため、先行研究の結果をもとに

<UCE による CIN2+を疑う画像診断基準>：CIN2+：(1) 酢酸加工で W2 を呈する病変
(2) irregular IPCL かつ酢酸加工で W1 を呈する病変としており “W1 以上かつ不規則血管所見を伴うこと” の複合判定で軽度病変への過剰介入を抑える設計になっています。

23. 33 ページ、リオ分類とあるが、リオデジャネイロ分類のことでしょうか。リオ分類というのは通常使わない用語である。

【回答】

“リオ分類”の表記は誤りです。ご指摘、ありがとうございます。

改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014 に記載があります “2011IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) colposcopic terminology of the cervix (リオデジャネイロ国際分類)”と修正致します。

24. コルポスコピーの質保証のためにもコルポスコピーに関する評価シート「改訂コルポスコピースタンダードアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014：所見対応略図記載法に準じた記録用紙」を用いて記録すべきであると考えます。どの程度の病変があり、想定される病変が何であるのかを想定して生検をすべきである。細胞診とコルポスコピーそして、狙い組織診の3つの別の検査の結果に乖離がみられる場合にはいずれかの検査が何等かの理由で正しくない可能性がある。乖離がある場合にはコルポスコピーのやり直し、もしくは診断的な円錐切除術が求められる場合もある。

【回答】

本研究のコルポスコピー群においても、JSG02014 スタンダードアトラス記載法を活用した評価シートを標準使用とすることで、(1) 検査の質保証、(2) 所見の客観化、(3) 施設間・医師間での情報共有を容易にし、さらに細胞診・生検結果との照合をスムーズに行えると考えております。

一方、ご指摘のように細胞診・コルポスコピー所見・組織診の三者が整合しないケース（例：細胞診で HSIL だがコルポスコピーは CIN1 相当しか見えない、生検では CIN2 など）が発生する可能性があります。

乖離がある場合の対応策として、再コルポスコピーや診断的円錐切除術を行う基準もあらかじめ記載し、研究計画書に組み込ませて頂きます。

臨床的妥当性を高めるためのご指摘が、患者の安全と診断精度の向上、そして研究結果の信頼性確保に繋がります。ありがとうございました。

25. グレード1, グレード2の正しい日本語訳やその評価は改定コルポスコピースタンダードアトラス: 日本婦人科腫瘍学会2014(中外医学社)を参照すること。たとえば、軽度所見は白色上皮、モザイク、赤点斑、不規則地図状所見、高度所見は白色上皮、モザイク、赤点斑、異常腺開口、鋭角辺縁、内部境界、尾根状隆起があり、そのほか非特異的所見として白斑、びらんがある。浸潤がん所見としては異型血管、不随所見として fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis, ulceration, tumor or gross neoplasm がある。CIN2+を標的とするならば、浸潤がん所見は評価項目にいれないと、浸潤がんを見逃す可能性がでてくる。浸潤がんはその頻度が低いので、この臨床試験によるリクルート患者数では統計学的に1例もみつからないかもしれないが、1例でも浸潤がんが見逃されれば有害となる。

【回答】

JSGO2014 アトラスが示すグレード1・グレード2の評価、および非特異的所見・浸潤がん所見を研究計画書に正しく組み込ませて頂きます。

見逃すリスクを最小限化するために UCE 群では3ヶ月以内のコルポスコピー、コルポスコピー群では、24の質問の乖離例や21の質問のV3やTZ3例への対応を研究計画書に組み込むことで見逃しを防ぐ手順を整備致します。

26. 34 ページ 細胞診異常のクラス分類とあるが、細胞診異常のベセスダ分類の間違いか。クラス分類は推奨していない。

【回答】

旧来の表現「クラス分類」は、表記ミスでございます。ご指摘、ありがとうございます。

国際的にも主流となり、ガイドラインでも表記されている ASC-US（意義不明な異型扁平上皮）や LSIL、HSIL、ASC-H、AGC などを含む『ベセスダ分類』へ研究計画書を修正致します。

27. 生検に伴う有害事象の評価項目は痛みの評価だけでは不十分と考えられ、止血操作にともなう有害事象を評価項目に入れたほうがいいのではないか。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。「止血処置の要否・種類（「ガーゼ圧迫のみ」「電気凝固」「化学的止血剤の使用」などの区分）」「手技時間の延長」「止血操作時の疼痛」を研究計画書と CRF の両方に追記して、患者が実際に受ける負担をより正確に捉えられるように致します。この安全性評価を拡充することで、患者中心の視点からも、臨床応用時のリスク・ベネフィットバランスを適切に考慮するうえで大いに役立つ情報になると考えております。

28. （本回答書の質問14に関連して）

コルポスコピーでは子宮腔部外側と子宮頸部内側の両方を確認する。外側は観察が難しいときは撮子で子宮腔部を押しながら観察する必要がある。内頸部も同様に撮子にて頸部を開口させて観察する。引用文献①－④の症例のうち TZ3 (Transformation Zone Type3), V3 (Squamocolumnar Junction Not visible)などの症例でコルポスコピーでこれらの工夫をしている写真の提出およびその際の頸管内キュレタージ標本が必要と思われる症例についての病理組織標本写真の提示を①－④のどの論文のどの施設の症例であるかを示し提示してください。

【回答】

- ① Oncology Letter 2017：登録 10 例に TZ3 症例はありませんでした。撮子（開口鉗子）使用の有無は記録されておらず、抽出困難です。
- ② Int J Clin Oncol 2018：登録 24 例は、コルポスコピー結果にて円錐切除となった症例です。全身麻酔下円錐切除直前にクスコ機器で視野展開下に UCE 観察が行われており TZ3 症例はありませんでした。撮子使用の有無は記録されておらず、抽出困難です。
- ③ Diagnostics 2021：得られた組織サンプルの検討であるため対象外。

- ④ J Clin Med 2021：コルポスコピー群で TZ 全周観察が困難だった症例はありましたが、TZ3 症例はありませんでした。撮子使用の有無は記録されておらず、抽出困難です。

結論としては、「引用文献①～④の症例写真や ECC 標本をどの施設でどう撮影したか」を特定して提示するのは困難であり、内部資料を含めて閲覧するには研究者本人に直接問い合わせる必要があります。研究倫理上、患者プライバシー保護や情報管理の観点からも、当該症例の詳細写真を外部へ安易に提供することが難しいことをご理解いただければと存じます。

しかしながら、コルポスコピーでは、TZ3, V3 に該当する視野確保が難しい症例では、腔鏡や撮子で腔壁や頸管を押し広げつつ観察する手技の熟練度を問われているものと推察致します。これらの先行試験では、コルポスコピー経験歴 10 年以上の婦人科医が関わっており、その標準的な手技が行われていると婦人科医の先生方から回答を得ております。

追記：

先行研究の CRF から頸管内キュレッタージ施行履歴を調査しましたが、該当症例はございませんでした。先行研究以外の症例ではありますが、該当症例を提出させていただきます。

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

2025 年 1 月 14 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. 12頁の利益・不利益のところです。非盲検・ランダム化試験なので、どちらになるのかわからないため、利益・不利益も、UCE をプラスする方の利益・不利益と、コルポスコピーのみの方の利益・不利益を分けて書く必要があります。コルポスコピーのみの方には、利益はないのではないのでしょうか。自由診療で UCE を受けれるのであれば、UCE を受ける方に振り分けられれば、その費用が安く済むのは、利益とは言えないのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘有難うございます。

UCE を受けれるのであれば、UCE を受ける方に振り分けられれば、その費用が安く済むのは、利益とは言えないのでしょうかとの問いでは、質問 2 に回答しましたように検査が 1 回分多い UCE 検査で生検した場合は、生検に関わる費用分の患者負担が追加になりますので利益とはいえないと考えております。

したがって、この点は UCE の不利益として記述させていただきます。

以下の文章を研究に参加することにより予期される利益及び不利益 P11-13 に今回の変更点(橙色)を追記させていただきます。

7. 本臨床研究への参加によってあなたが受ける利益・不利益

<UCE 群に割付けられた患者さんの利益>

UCE では、微細な血管を拡大して観察する機能があるため、コルポスコピーで血管が見えづらい病変が発見できる可能性があります。

<コルポスコピー群に割付けられた患者さんの利益>

通常の診療とおりですが、上述の【検査でよく観察できなかった不適例に対しての対応】や【細胞診・コルポスコピー画像所見・病理診断が合致しない場合の対応】が明確に組み込まれているため患者さんが質の高い診断および治療・経過観察計画が得られる利益があります。

<UCE 群に割付けられた患者さんの不利益>

研究に参加されていない場合の一般診療にくらべて、検査項目（唾液検査やアンケート）が増え、診察時間が長くなります。UCE 群に割付けられた患者さんは、コルポスコピー検査にて発見できない病変が、この UCE 検査により発見できるメリットがありますが、標準法のコルポスコピー検査も追加で受けて頂く必要があるため、一般診療に比べて UCE 検査 1 回分の検査回数が増えることと、UCE 検査にて生検した場合の生検費用（保険診療額）は患者負担となることの不利益が生じます。また、UCE 群では、一般診療で実施するコルポスコピーの検査時期が、予定より長くて約 3 ヶ月遅れる不利益が生じるため、CIN2+の検出率が高いとされる細胞診で ASC-H あるいは HSIL と診断された患者さんは、検査後 28 日目以内の再診時にコルポスコピー検査を行うことになります。「検査結果が陰性や CIN1 程度で問題ない」とされた患者さんであっても、将来にわたって HPV 感染の持続や新たな感染により、数年後に CIN2+へ進行するリスクはゼロではないため、フォローアップ指示が適切に行われず、定期受診から外れた場合、進行がんを発見できず患者さんが不利益を被る可能性があります。また、これまでの研究で UCE の診断性能は、コルポスコピーに劣らない可能性がわかっておりますが、本研究のように多くの患者さんでそれを証明したデータがありません。それゆえ、頸管口（子宮頸部の入口）が狭く、その入口に隠れた病変が見えにくい場合、コルポスコピーなら鉗子などの機械操作でみえる可能性がある病変を見逃す可能性は否定できません。そこで本研究で子宮頸部の視野確保に関連する各検査法自体が有する性能も調べることで UCE 検査の限界点も明らかにしたいと考えております。これらの対応として UCE 群では、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します。

<コルポスコピー群に割付けられた患者さんの不利益>

コルポスコピー検査や治療・経過観察計画などの診療内容は、通常の診療に準じて行われますが、研究に参加されていない場合の一般診療にくらべて、検査項目（唾液検査やアンケート）が増え、診察時間が長くなります。

「いずれの群のすべての患者さんへの対応について」

みつかった病変の手術を受ける方を除いたすべての患者さんに対し、一連の検査で指摘されなかった病変が無いかの確認をするために約 1 年後にコルポスコピー検査による経過観察を受けて頂くことで、「問題なし」と判断された患者さんも自動的に再追跡を行うため、大きな見逃しを防ぐ体制を構築しています。手術を受けた方は、術後フォローアップとして 6 ヶ月ごと、あるいは年 1 回の細胞診・HPV 検査などが推奨されているため婦人科医が患者さんに再受診の意義やリスクを説明します。研究終了後も細胞診・HPV 検査・場合によってはコルポスコピーを一定間隔で受けるよう患者さんに指導します。

2. 19頁の費用について、それぞれどのくらいの費用負担になるのかについて、金額も明示してください。例えば、保険診療で3割負担であれば、どのくらいと。

【回答】

貴重なご指摘有難うございます。

以下の文章を 19.研究に参加中の費用負担について P20 今回の変更点(橙色)を追記させていただきます。

＜UCE 群に割付けられた患者さんの検査に関わる費用負担(再診・初診料除く・3 割負担で算出)＞

組織採取生検しなかった場合：0 円

組織採取生検した場合：6,030 円（生検採取料、病理診断料含）

約 1 年の全研究期間では、UCE 検査 1 回分とコルポスコピー検査 2 回分の合計になります。

＜コルポスコピー群に割付けられた患者さんの検査に関わる費用負担（再診・初診料除く・3 割負担で算出）＞

組織採取生検しなかった場合：630 円（コルポスコピー検査費用）

組織採取生検した場合：6,660 円（生検採取料、病理診断料含）

尚、これらに別途細胞診を追加した場合 960 円が加算されます。

約 1 年の全研究期間では、コルポスコピー検査 2 回分の合計になります。

これらの UCE/コルポスコピー検査費用は、あくまで概算費用であり、変動する可能性があることをご了承ください。

3. 割付について、「年齢、経膣分娩を割付因子」とするのであれば、その点について、説明同意文書に明記する必要があると思います。

【回答】

丁寧なご指摘有難うございます。

以下の文章を(3)患者さんの検査選択 P5 に今回の変更点(橙色)を追記させていただきます。

“尚、検査の診断性能に影響を与える可能性のある要因（割付因子）として年齢、経膣分娩、細胞診グレード、施設の特定基準を設けて患者さんがいずれかの群に偏らないように振り分けをすることになります。”

4. UCE で見逃す可能性がある病変ですが、精度が高いなら、なぜ見逃す可能性があるのかよくわかりません。その点について、少しでも説明同意文書への記述をお願いします。

【回答】

丁寧なご指摘有難うございます。

以下の文章を予期される不利益および副作用について P12 に今回の変更点(橙色)を追記させて頂き

ます。

“これまでの研究で UCE の診断性能は、 コルポスコピーに劣らない可能性がわかっておりますが、本研究のように多くの患者さんでそれを証明したデータがありません。それゆえ、頸管口（子宮頸部の入口）が狭く、その入口に隠れた病変が見えにくい場合、コルポスコピーなら鉗子などの機械操作でみえる可能性がある病変を見逃す可能性は否定できません。そこで本研究で子宮頸部の視野確保に関連する各検査法自体が有する性能も調べることで UCE 検査の限界点も明らかにしたいと考えております。”

この文章の追加に伴い、乖離がないように以下の修正を加えました。

“UCE では、送気で子宮頸部全体が広がるため、より子宮頸部をより観察できることが示されているため、コルポスコピーで見えづらい病変が発見できる可能性があります。”

→＜UCE 群に割付けられた患者さんの利益＞

UCE では、微細な血管を拡大して観察する機能があるため、コルポスコピーで血管が見えづらい病変が発見できる可能性があります。

以上