

第21回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成26年9月11日（木）16:00～18:00

場 所：中央合同庁舎第5号館 専用第23会議室（6階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 試験実施計画の変更について
3. 協力医療機関の追加について
4. 金沢大学附属病院の事案について
5. 先進医療会議の審査結果について（報告事項）
6. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料1-1 新規申請技術の評価結果

資料1-2 先進医療B評価表（整理番号B037）

資料1-3 指摘事項に対する回答

資料1-4 申請技術の概要及びロードマップ

資料1-5 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料2-1 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号21）

資料2-2 先進医療Bの試験実施計画の変更について（告示番号32）

資料3-1 先進医療Bの協力医療機関の追加について

資料3-2 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

資料4-1 金沢大学附属病院の事案について

資料4-2 先進医療Bの告示削除について

資料5 先進医療会議の審査結果について

参考資料 先進医療会議における利益相反の対応について

第21回 先進医療技術審査部会
平成26年9月11日(木) 16:00~18:00
中央合同庁舎第5号館 専用第23会議室 (6階)

山口座長代理

猿田座長

石川 構成員

一色 構成員

佐藤 構成員

柴田 構成員

関原 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

直江 構成員

藤原 構成員

山中 構成員

医薬食品局審査管理課長補佐

保険局医療課専門官

保険局医療課企画官

医政局研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
治験推進室長

医政局研究開発振興課
再生医療研究推進室長補佐

医政局研究開発振興課専門官

医政局研究開発振興課先進医療係長

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

「先進医療会議」開催要綱

1 目的

「新成長戦略」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成 24 年 10 月 1 日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）等を受けて、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、平成 25 年 11 月 29 日に「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

本会議は、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するといった観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「未承認薬等検討会議」という。）において、医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Aの対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の

保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

- イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件
 - ③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否
 - ④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項
 - ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価
 - イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否
 - ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件
 - エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性
 - オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件
 - ⑤ 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のアからエまでに掲げる事項
 - ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価
 - イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否
 - ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）
 - エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）
 - ⑥ その他、先進医療に関する事項
- (2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。
- ① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項
 - ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性
 - イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性
 - ② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価
 - ③ その他、先進医療Bに関する事項

- (3) 未承認薬等検討会議において、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

- (1) 本会議は、先進医療に係る専門的学識経験を有し、かつ、保険診療に精通した者（以下「本会議の構成員」という。）により構成する。
部会は、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「部会の構成員」という。）により構成する。
本会議及び部会の審査のため、必要に応じ個々の医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。
- (2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。
- (3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。
- (4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。
- (5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。
- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。
- (7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。
- (8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- (9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、10による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

- (1) 本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が10による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6(1)①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技

術に係る議事に限る。

- (2) (1)の規定に関わらず、8による持ち回り開催の場合は、構成員全員の意見の一致をもって取りまとめる。

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。

- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
- ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術

- (2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあつては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 検討項目の検討方法等

- (1) 2（1）の先進医療A及び先進医療Bの振り分けの検討については、原則として、保険医療機関から申請された内容を踏まえて、事務局が振り分け案（以下「事務局案」という。）を作成し、それに基づき検討を行う。

- (2) 2（1）②から④及び2（2）①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、2（1）①の検討後に評価（以下「事前評価」という。）を行うことができる。

ただし、2（1）①の検討前に座長の了解を得た場合には、2（1）①の検討前から事前評価を開始することができる。

なお、事前評価中に、担当する構成員等から事務局案に疑義が生じた場合は、2（1）①の検討後に事前評価を継続することとする。

8 持ち回り開催

本会議は、構成員等を招集して開催することを基本とするが、2（1）①の検討については、振り分けが容易であると座長が認めた場合には、電子メール等の手段により構成員の意見を集約するなどの持ち回り開催を行うことができる。

ただし、5（2）の取りまとめにおいて、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催することとする。

9 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に係る保険医療機関から直接資料提供を受けることがで

きない。

10 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めたと
きに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事とな
る事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認め
た場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

11 議事の公開

本会議及び部会は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定される
など、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、会
議を非公開とすることができる。

12 議事録の公開

- (1) 本会議及び部会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとし
る。
- ① 会議の日時及び場所
 - ② 出席した構成員等の氏名
 - ③ 議事となった事項
- (2) 議事録は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、
個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、議事録
の全部又は一部を非公開とすることができる。
- (3) (2)の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合にあっては、座
長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

13 庶務

本会議の庶務は、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において処理する。必
要に応じて、医薬食品局の協力を得る。

部会の庶務は、医政局研究開発振興課において処理する。必要に応じて、医薬食
品局及び保険局の協力を得る。

14 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な事項
は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
- (2) この要綱は、平成25年12月5日から施行する。

先進医療技術審査部会構成員

氏 名	役 職	分 野
石川 広己	公益社団法人 日本医師会 常任理事	小児内科
一色 高明	帝京大学医学部 内科学講座 教授	循環器内科
伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究 統括部長	臨床評価・ 総合内科
金子 剛	国立成育医療研究センター 副院長	形成外科
佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授	倫理
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分 泌）
柴田 大朗	国立がん研究センター 多施設臨床試験支援セン ター 薬事安全管理室長	生物統計
関原 健夫	CDI メディカル 顧問	一般
竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発 学）教授	生物統計
大門 貴志	兵庫医科大学医学部医学科数学教室 准教授	生物統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
直江 知樹	国立病院機構 名古屋医療センター 院長	血液内科
藤原 康弘	国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長	臨床評価・ 腫瘍内科
○ 山口 俊晴	がん研究会有明病院 副院長	消化器外科
山中 竹春	横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学 教 授	生物統計
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センタ ー 先進医療・治験推進部長	臨床評価・ 神経内科

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	奥羽大学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院医学部長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学名誉教授	皮膚科
磯部 光章	東京医科歯科大学循環器内科教授	循環器内科
岩中 督	東京大学小児外科学教授	小児外科
上田 孝文	国立病院機構大阪医療センター統括診療部入院診療部長	骨軟部腫瘍
小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授	耳鼻咽喉科
越智 光夫	広島大学学長特命補佐	整形外科
川村 雅文	帝京大学呼吸器外科	呼吸器外科
北川 雄光	慶應義塾大学外科学教授	消化器外科
斎藤 忠則	東京臨海病院副院長	泌尿器科
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長	脳血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器外科
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授	心臓血管外科
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学教授	がんワクチン 遺伝子・免疫 細胞療法
高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長	乳がん
高橋 信一	杏林大学医学部第三内科	消化器内科

高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学理事・副学長	歯科
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田代 志門	昭和大学研究推進室講師	生命倫理
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター院長	産婦人科
田中 良明	川崎幸病院副院長・放射線治療センター長	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
出口 修宏	公益社団法人 東松山医師会 東松山医師会病院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部教授	整形外科
長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授	呼吸器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター総長	精神科
本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 医学倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
松山 晃文	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究リーダー	再生医療
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学教授	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

新規申請技術の評価

整理番号	先進医療名	適応症等	受付日	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
037*	内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術	直腸悪性疾患	H26.8.7	適応内医療機器	<ul style="list-style-type: none"> ・ da Vinci サージカルシステム ・ da Vinci Si サージカルシステム ・ da Vinci S/Si 付属品及び消耗品一式 インテュイティブサージカル合同会社	藤田保健衛生大学病院	山口	柴田	佐藤		継続審議

※ 整理番号037の内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術は「未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの」であるとして、先進医療Bに振り分けられた。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B037)

評価委員 主担当：山口
副担当：柴田 副担当：佐藤 技術委員：－

先進医療の名称	内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術
申請医療機関の名称	藤田保健衛生大学病院
医療技術の概要	<p>リンパ節郭清を伴う直腸手術で根治が可能な cT4b を除く cStage 0-IIIb の直腸癌患者を対象として直腸癌手術の中でも難度の高い手術を選択し、da Vinci surgical system (DVSS) を用いたロボット支援下直腸癌手術を多施設共同臨床試験 (単群評価) で実施する。</p> <p>手術は仰臥位で、二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて直腸切除術を行う。小開腹創は原則 1 カ所のみで、皮膚切開の大きさは 8cm 以下とする。大腸癌治療ガイドライン 2014 に沿い、側方郭清は腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にありかつ固有筋層を越えて浸潤する症例に適応とする。TSME (腫瘍の位置に応じた直腸間膜を部分的に切除する術式) もしくは TME (肛門管直上までの直腸間膜をすべて切除する術式) を行う。低位前方切除術 (LAR) の場合、癌の肛門側をクランプした上で直腸内を洗浄し、腹腔側より自動縫合器で腫瘍肛門側を切離し、小切開創もしくは経会陰的に腸管を体外に引き出し、腫瘍口側を切離し、標本を摘出、経肛門的に器械吻合 (DST または SST) を行う。一時的人工肛門造設は規定しない。</p> <p>短期間の有効性と安全性を評価し、主要エンドポイントは開腹手術への移行割合 (率)、副次エンドポイントは、Clavien-Dindo 分類の Grade II 以上の術前術後合併症の発生割合、3 年累積局所再発率、排尿・性機能障害評価、術後 QOL 評価、医療費、無再発生存期間、術中有害事象発生割合、手術成績、術後早期経過、手術関連死亡割合である。予定症例数は 150 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本技術の有用性を開腹移行率で示すことができるという主張に疑問がある。また、進行直腸癌に対する実施機関の腹腔鏡下手術の技術力については、さらに具体的なデータを示す必要がある。	
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。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 本課題は、ロボット支援手術と腹腔鏡手術の比較を行うものであるが、前者の優位性がそれほど明らかでない一方で 70 万円以上の患者負担がある。そのため、被験者に対してはより詳細な説明が必要になるように考える。安全性、有効性、経済性を調べることが目的であることは記載されているが、さらに、①その評価項目として、開腹手術への移行率を指標とすること（必要であればセカンダリエンドポイントについても）、②比較対象はこれまでの腹腔鏡手術でのデータであること、を説明文書の中に記載する必要があると考える。 また、補償措置は特にないが、上述の性質から、ロボット支援手術固有の有害事象がありうるのであれば、措置を講ずることが望ましいように考える。 患者相談等の対応は適切に対応された。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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。） 説明文書の記載を修正すること。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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

9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>検出しようとしている開腹移行割合のヒストリカルコントロールとの差の臨床的な意義については別途議論が必要であるが、臨床試験実施計画書の不整合・不十分な規定等の修正がなされるのであれば、本臨床試験を実施することに問題は無いと考える。「不適」とした項目は、いずれも臨床試験実施計画書他の修正によって「適」とし得る範囲の問題と考える。</p>	
<p>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。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	<input checked="" type="checkbox"/> 継続審議	不適
予定症例数	150例		予定試験期間	総試験期間：6.5年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療審査の指摘事項（山口構成員1）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術

日付 2014年08月26日

所属 藤田保健衛生大学 外科

氏名 花井恒一

1. 開腹移行率は技術力が高まるにつれて低下し、たとえばCLASICC試験でも6年間の登録期間のうち、最初の1年目には38%であった開腹移行率は、6年目には16%と激減している。そして、CLASICC試験の登録が終了してすでに10年以上経過しており、この間にもさらに技術的には向上していることが予測される。実際、日本内視鏡外科学会のアンケート調査のデータを見ても2011年には1.5%まで低下しており、日本のHigh-Volume Centerの中には2010年以降は0.7%の開腹移行率であったことを報告しているものもある。また、経験数が増えただけでなく、この間に新たに導入された手術のデバイスも多く、画像の質も急速に改善されている。高画質であることや3D画像はda Vinciに限ったものではなく、腹腔鏡下手術にも利用されている。つまり、施設の術者の技術力や経験数、所有する機材の精度、材料の種類によって全く違った移行率になると考えられる。

したがって、エンドポイントを開腹移行率において最終的な結果を判定するならば、現時点である程度妥当な開腹移行率を推定しなければならないが、本試験で最近の実情に比較して高い古い臨床試験の開腹移行率を採用することには疑問がある。

2. 本試験では開腹移行の定義を、

② Technical conversion

- ・ 術者の技術的な要因により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・ 例：術中合併症（腹腔内出血、他臓器損傷など）が発生した場合。
- ・ 例：他臓器浸潤が軽度であったが開腹移行となった場合。
- ・ 例：手術時間が長時間に及んだ場合。
- ・ 例：高度肥満で手術継続が困難と判断した場合。

③ Complicative conversion

- ・ 術中の心筋梗塞や麻酔トラブルなど、術者の技術とは関係のない要因で開腹移行を行った場合にこれに分類する。

としているが、腹腔内出血という術中合併症にしても、どの程度の出血を確認し、あるいはどの程度のどの臓器の損傷があれば開腹移行にするのか、客観的な判定の根拠が示されていない。同様に「他臓器浸潤が軽度であった場合の」軽度とは誰がどのように判断するのか不明であり、「手術時間が長時間」という記載も何時間以上を長期というのか極めて曖昧な表現である。

つまり、本試験の現行デザインでは開腹移行するかしないかは極めて主観的に決定できるという、エンドポイントとして致命的な欠陥を持っているのではないか。

3. この試験では登録対象として比較的早期の例から進行癌まで広範に含んでおり、その中でも開腹移行になりにくい例だけを登録することで、恣意的に開腹移行率を低く見せることが可能ではないか。

以上の指摘に対する見解及び対策を各々示され、研究計画に反映されたい。

回答：

1. ご指摘ありがとうございます。

単施設のデータでは、開腹移行率の良いデータをだしている報告は拝見しております。また内視鏡外科学会アンケートのデータを基にした設定も我々も考慮しました。このデータの中での開腹移行は小腸大腸手術全体の数の中での開腹移行数が算出されています。そのため直腸癌手術単独での開腹移行率は算出が困難なことから、参考にはなりますが、設定根拠としては適切ではないと判断いたしました。

本試験の申請書にも記載させていただいていますが、本試験ではロボット手術側方郭清を要する高難度の下部直腸癌の進行癌に対しても適応としています。

先生のご指摘のごとく腹腔鏡手術は3D画像やデバイスの開発によって著しい発展を遂げ高難度な直腸手術が可能となり開腹移行も減少しているのは否めません。しかしロボット手術の最も優れた点は、深く狭い部位での操作性に発揮されると思います。確かに3D画像などの高画像での手術は安心した手術が可能だと思います。腹腔鏡手術と異なり最も優れた点は、術者が自分の見たい術野を作りカメラも誘導することができ、カメラや器具のぶれがないこと、さらに先端部の関節が自由に動くことから、腹腔鏡手術に比べ安定した術野で術者が想定する操作が行いやすいことでもあります。

本試験では当病院のように下部直腸癌の進行癌に対しては腹腔鏡下手術では高難度のため適応としていなく、ロボット手術では適応とする施設も参加することとなっております。

我々が肛門に近い下部直腸癌の進行癌に対して腹腔鏡手術を積極的に取り入れなかった理由としては、腹腔鏡手術は高画像になりデバイスの進歩により全性は高まりましたが、その反面深く狭い位置に行けば行くほど一支点での操作となるため操作性の制限ができることにより、無理な操作が強要され余剰な組織の破壊や損傷がそこから生まれ、がんの根治性も低下する危険性が出てくることにあります。

たとえば、直腸癌の手術を安全に行うために、開腹手術なら剥離する必要のない肛門側への過剰な剥離や術野を確保するため早期癌でも進行癌と同様の層で剥離を行うことにより、本来の早期癌の手術なら犠牲とならない組織の破壊される可能性があります。また止血力の向上により良好な術野を新たなデバイスを用いることは手術の安全性には重要なことではありますが、デバイスの先端部での操作性の制限があることにより、無理な操作により細かな神経や組織の破壊が起こり、癌の散布などが起こりやすくしていることも懸念され、とくに下部直腸の手術でその可能性が高くなることから当院では腹腔鏡手術の適応から除外してきました。

しかし、ロボット手術では、前述した機能を用いることにより克服できるため、腹腔鏡手術で適応としていなかった下部直腸癌の進行癌に対してもロボット手術では適応に入れた理由であります。

これらのごとくロボット手術が腹腔鏡手術に対して優位な点ではありますが、優位な項目を証明することは、プロトコールにも記載したごとく数値的また短期では困難であります。

本試験は短期間で証明する項目を選択する必要があることから、数値的また短期で証明することが困難な項目については、セカンダリーエンドポイントとして証明することとしています。

プライマリーエンドポイントの設定は、ロボット手術と腹腔鏡と比較したメタアナリシスを参考に短期間で証明できる他の項目を含めて参加予定の施設で十分議論し開腹移行率が腹腔鏡手術と有意差があること開腹移行率が患者に不利益をもたらしやすいと理由から開腹移行率に決定いたしました。

先生のご心配いただいている施設の術者の技量によって異なることも十分理解しています。そのため、十分な安全性を確保し判断能力のある施設と日本内視鏡外科学会の技術認定取得している術者という術者基準をはじめ高く設定しています。

エンドポイントの開腹移行率の設定に関しては、最も信頼性のある Classic trial でのデータを含めたメタ解析を行いました。Classic trial は古いデータであること海外のデータであることから、ふさわしくないと判断し、本邦での先進施設が行ってきた信用できる進行直腸癌を含めたデータを基にするこ

とが統計学的にも望ましいと考え、比較対象に設定させていただきました。

また本邦で最も腹腔鏡手術の先進的な施設が参加した JCOG0404 では進行癌を適応としていますが、技術的に容易な結腸癌に対する前向き試験であります。開腹移行率は 5.4%でありました。本試験は直腸癌の腹腔鏡手術を積極的に取り入れていない施設を含めていること、ロボット手術の扱いは初期の段階の試験であること、さらに腹腔鏡手術で取り入れている施設も少ない直腸癌手術では高難度の側方郭清が必要な症例も含まれています。その条件下で行う試験でありますので実際、今回の試験の開腹移行率の設定はかなり厳しく設定しているものと思います。どうかご理解いただきたく存じます。

2. 開腹移行の定義のご指摘について回答させていただきます。

この定義は JCOG の 0404 試験を参考させていただきました。プロトコルの

11.2.1 開腹移行の割合（率）の最初の項で開腹移行の定義：8cm以上の皮切を要する全症例と示させていただいています。

そのため、開腹移行の基準は設けておりません。conversion の理由で想定される事項を 3つの項目に分けて、基準としてではなく理解しやすくするために例として列挙させていただいたものであります。ご指摘の通り、手術時間や出血量での開腹移行は客観的な数字での規定は設けていませんが、手術時間、出血量の客観的設定をすることも必要かもしれませんが、患者の状態（年齢、既往症など）によって安全の基準値は症例によって異なることが予想されます。つまり、術者の主観となってしまいます。これは外科治療の臨床試験で非常に難しい問題であると思います。

しかし、本試験において、もし術者が、開腹移行の判断を誤ることになれば Clavien-Dindo 分類での GradeIV以上への状態に移行、がんの根治性が低下する手術となり患者への負担が増加することとなります。本試験では、開腹移行の判断を誤れば、中止基準となる Clavien-Dindo 分類 Grade IV/V の有害事象症例の数が増え試験自体が中止になるよう設定してあります。

開腹移行の判断は術者の技量、判断が重要と考えています。前の回答の項で示しましたごとく、参加基準として術者が十分な判断能力のある資格を持つ日本消化器外科学会専門医で日本内視鏡外科学会技術認定医で、直腸癌治療に精通している直腸癌に対する切除手術を年間 50 例行った実績がある施設などの厳しい設定をしているのも、そのためでもあります。

3. 恣意的に開腹移行率を低くすることができるという ご指摘について回答ならびに改善をさせていただきます。

先生のご指摘のごとく、このような想定もされますが、参加施設で基本的に対

象となる症例には全例、臨床試験の話をする事としています。またその担保として本試験での内容は情報公開されます。情報公開により、患者さんからの要望があれば、選択の余地はなくなると思われます。ただ、今回、概要図には、適応に関しては記載されていませんで追加訂正して提出させていただきます。

ご配慮のほどよろしくお願ひ申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（山口構成員2）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術

日付 2014年08月31日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

1. 試験の位置づけについて：

腹腔鏡手術の最大の利点は視野が良好なことと、画像の精度が高いことがあげられる。一般に直腸や縦隔など深部の手術は開腹によるアプローチでは視野を取ることが困難で、深いため細部の解剖の確認は困難である。したがって腹腔鏡手術がその利点をもっともよくいかせるのは大腸では、結腸ではなく直腸であるといえる。直腸は深部になればなるほど開腹では視野が取れず、その解剖の理解も十分ではなかった。最近直腸癌の腹腔鏡手術が広く行われるようになって、直腸周囲の解剖学的な知識は格段に精細・正確なものになった。日本内視鏡外科学会の調査でも2011年に腹腔鏡下に手術された大腸癌は16417例登録されており、同時期に開腹で手術されている大腸癌は18631例と報告されており、大腸癌全体でも腹腔鏡手術が46.8%を占めている。直腸癌については開腹で6971例行われているのに対して、腹腔鏡下に5576例と直腸癌の44%が治療されており、もはや直腸癌治療として一般的に行われているといつてよい。しかも、その割合は年々増加している。

進行直腸癌に対して腹腔鏡下手術を行っていない施設が、鉗子の可動域が広いなどの操作性の利点が、通常腹腔鏡下手術に比較して開腹移行しないようにするために有利であると考えられる根拠が理解できない。また、有利と考えたとするとどの部位のどのような操作に、どのような利点があるのか具体的に示していただきたい。また、それが開腹移行率の減少につながるという根拠もお示しいただきたい。

1. 回答：

はじめに直腸癌治療における腹腔鏡手術の位置づけですが、2014年のガイドラインでも「直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性と安全性は十分に確立されていない。適正に計画された臨床試験として実施することが望ましい」と記されており、決して標準治療ではありません。確かにNCDの報告でも39%であり、年々増加していることも確かですが、一般的に行われていることと、直腸癌の

手術として標準治療と同等に行われていることとは別であり、その検証は本邦ではまだ開始されておりません。腹腔鏡手術が結腸より直腸の方が良いという意見は、かなり飛躍した解釈と言えます。

一例を挙げますと、狭骨盤症例や大きな腫瘍で、展開は出来ても、意図する剥離ラインに電気メスが到達せず、開腹移行することがあります。鉗子に関節がないため、電気メスの先端が温存すべき直腸間膜や骨盤神経叢に当たりながらの剥離はしばし経験します。特に肛門管周囲の剥離や、男性の前立腺背側などでは顕著になります。さらに腹腔鏡手術においては、術者の手の動作と反対方向に鉗子が内部では動いてしまい（腹腔鏡手術の鉗子の先端を曲げてしまうと余計に操作が難しくなってしまうのはこのため）、骨盤深部に向かえば向かうほど、鉗子の動きは大きく雑に動いてしまいます。ロボット手術のように鉗子に可動域があり、骨盤深部でも術者の意図する動きを縮小しながら正確に模倣する機能（モーションスケールリング+手ぶれ防止）があると、正確な剥離が可能となります。

2. エンドポイントについて：

開腹移行率がきわめて流動的なものであるからこそ、その決断を公正に行う必要があるが、今回の回答では具体的にどのように、恣意的な開腹移行をコントロールできるか示されていない。そもそも、先進的な施設では1%を切るような、直腸癌手術の中で特に重要でない項目をエンドポイントに選択する必然性に疑問がある。つまり、このような先進的な機器を導入して解決されるべき問題は、生存率や術後機能の評価など別なところにあるのではないか。プライマリーエンドポイントにはそのような項目こそ選択されるべきである。プライマリーエンドポイントは有意差が出そうなものをその項目とすべきではなく、その時点で最も重要な項目が選択されるべきである。

回答：エンドポイントと次項のヒストリカルデータと重複される部分がありますので本項で同時にお答えさせていただきます。まずエンドポイントに関しては、日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会でも何度も議論致しました。ご指摘の通り、ロボットを用いる最大の目的は、(局所)再発や術後の泌尿生殖器障害を減らすことです。(局所)再発や術後の泌尿生殖器障害をエンドポイントとした場合、前述のとおり腹腔鏡下直腸切除術の臨床試験として、比較可能なエビデンスは、ご存じのとおり長期成績では CLASICC 試験のみで、短期成績では CLASICC 試験と COLOR II 試験のみにとどまっており、これらと比較

することとなります。しかし、これらの臨床試験の成績は何れも不良で、今回こうした結果を比較対象とすることは適切ではないとの結論に至りました。

一方、開腹移行率は、単なる技術的に開腹移行する頻度を示すだけではなく、術後合併症率や輸血率、癌遺残による再発率の上昇等、術後の予後にも関連すると報告されております。すなわち開腹移行率は腫瘍学的なアウトカムと関連する因子であり、現在多国間で進行中のロボット手術のRCTであるROLARR試験(Lap VS Robot)のプライマリーエンドポイントにもなっている項目です。重要な点は、ご指摘頂きましたように開腹移行の定義だと思えます。開腹移行率が流動的になる可能性があるとのことご指摘を受け、今回開腹移行の定義を8 cmを超える皮切を行った場合はすべて開腹移行とする。また、今回のコメント3で、ヒストリカルコントロールで施設にアンケート調査を行う案もご呈示頂きました。ただ、前述の如く、開腹移行の定義が極めて重要な中、施設間の定義が統一していないアンケートで解析すると、結果が非常に流動的になってしまう可能性があります。この場合、公正な評価ができなくなってしまうと危惧されます。従って、今回の対象とすべきデータとしては、可能な限り客観的で新しい臨床試験の報告を取りそろえ、解析いたしました。今回定義した開腹移行率は、前向きに評価することによって、これまでの臨床試験でも用いられてきたごとく、公正に評価できる項目と考えております。

3. ヒストリカルコントロールについて：

開腹移行率に固執するのであれば、直腸内視鏡手術を一定数行っている施設にアンケート調査を行うなど、現時点あるいはまさに直近での開腹移行率を把握する必要があるのではないか。JCOG0404 できれもすでに10年前の研究であり、現状を示すものではない。

回答：前述の項目でお答えさせていただきました

4. 評価施設・適応疾患について：

早期直腸癌の手術にロボット技術を導入することで、有利になる点はどのように評価できるか。たとえば手術時間は短くなって当然と考えるが、実際には手術時間が長いことをどのように説明するか。また、進行した直腸癌に対してこそ有用性があるとの主張であるが、研究者らの主張するように進行直腸癌にこそ利点が大いなのであれば、対象から比較的早期の直腸癌は外すべきではないか。また、進行直腸癌だけを対象にするのであれば、進行直腸癌の腹腔鏡下手術の経験の少ない施設には問題があるのではないか。ロボット技術は腹腔鏡手術をアシストするものであり、腹腔鏡手術の一つと考える

べきである。進行直腸癌の腹腔鏡手術の経験が少ないことはむしろ問題があるのではないか。

回答：手術時間に関しては、導入初期であることが一番の理由で、海外のメタアナリシスでも手術時間は同等であり、国内でも多くの症例を経験している施設では、最近では腹腔鏡手術より時間が短縮しております。ヒストリカルコントロールに進行直腸癌が含まれるのは CLASICO と COLORII のみですので、これと比較するのであれば進行癌のみで良いと思われませんが、日本のデータと比較するのであれば早期癌も対象にする必要があると考えました。早期直腸癌の手術にロボット手術を導入する利点としては、前述の如く、(1) 狭骨盤症例でも、意図する剥離ラインに電気メスで到達できる、(2) 肛門管周囲の剥離や、男性の前立腺背側などで鉗子に関節機能があるため腹腔鏡より操作性が良い、(3) 腹腔鏡では術者の手の動作と反対方向に鉗子が動くが、ロボット手術では骨盤深部でも術者の意図する動きを縮小しながら正確に模倣する機能（モーションスケーリング+手ぶれ防止）があり正確な剥離が可能となる、などの点があります。また機能温存に関しては、直腸進行癌および直腸早期癌に対する共通術式である TME という操作で生じる障害であり、直腸癌全体の問題点であります。

申請施設は進行直腸癌の治療に精通しており、2001 年には本邦初の進行直腸癌に対する腹腔鏡下側方郭清を報告しております (Laparoscopic Lateral Node Dissection with Autonomic Nerve Preservation for Advanced Lower Rectal Cancer Ichiro (2001) Uyama, Tsunekazu Hanai (other 5men) J Am Coll Surg. 193: p 579-584.)。当然、進行直腸癌に対するロボット手術に精通しており、また自施設の腹腔鏡手術と比較する試験でもないため、評価施設として問題ないものと考えています。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術

日付 2014年9月1日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

[1] 安全性に係わる事項について

① 臨床試験中に起きた事象が、臨床試験実施計画書p44「10. 有害事象の報告」の対象になる「予測できないもの」であるか否かの判断を下す際に迷わないようにしておく必要がある。現在の、臨床試験実施計画書p37「7. 予期される有害反応」の規定は不適切である。すなわち、合併症規準は本医療技術に伴う有害事象/有害反応の予期性を定めるものではないため、「それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする」との規定は不適切である。予期される事象は具体的に列記すること（これは臨床試験実施計画書の作成時には負担となるが、多施設で、かつ、医師以外の職種の間を前提として質を保ちつつ効率的に試験を実施するために必要である）。7.1節に記載されているものを予期されるものとするのであれば、7.1節冒頭にその旨記すこと（逆に、ここに記載の無いものについては「予測できないもの」の検討対象とすること）。また、想定される・予期されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

② 臨床試験実施計画書p4の問い合わせ先の記載に不備があるので修正すること（登録手順、記録用紙（CRF）記入などの問い合わせ先は本試験の場合データセンターなのではないか？）。

③ 臨床試験実施計画書p38の有害事象/有害反応の評価、p44の有害事象の報告、p55のモニタリングと監査に関する記載の間に、報告方法の規定・用いる書類等に重複・不整合がある。これを解消し、ある事象が発生したときにそれが報告の対象になるのか否か、誰がどこに報告すれば良いのかを容易に把握できるよう、記載を変更すること。その際「先進医療実施届出書」の記載との不整合が生じないように適宜修正すること。

回答：(1)安全性に係わる事項について

①のご指示ありがとうございます。臨床試験実施計画書 7. 予期される有害反応に追記、訂正させていただきました。7.1. 術中術後合併症では医療関係者にもわかりやすいように全身合併症と局所合併症に分けて修正させていただきました。合併症基準については、Clavien-Dindo分類の日本語版を挿入させていただきます。また術中術後合併症のJCOGの基準については別紙にて添付をさせていただきます。

②登録手順、記録用紙（CRF）記入の問い合わせ先は、データセンターであることから臨床試験実施計画書 p4 の問い合わせ先をデータセンターの連絡先を修正させていただきました。

③7.2. 有害事象／有害反応の評価 10. 有害事象の報告、14. モニタリングと監査との不整合と重複が確認し 7.2. 有害事象／有害反応の評価では合併症診断の客観性を高めるため、対象患者の合併症診断名の確定や Grade は施設研究責任者および研究実施者の所属科における毎週カンファランスを行い評価し、記録用紙に記載した合併症診断名と Grade をカルテに記録を残すこと。という文章に変更させていただきました。10. 有害事象の報告には役割や手順が明確化するために図式化したもの

重篤な有害事象の発生

→担当医は施設研究責任者に伝える

→施設研究責任者は地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣ならびに臨床研究機関の長へ報告する

→施設研究代表者は有害事象発生後1週間以内に研究事務局へ報告

→研究事務局は本研究責任者に報告し、研究責任者と効果・安全性評価委員会により対象となる手術ビデオを検討する

を挿入させていただきました。

上記の変更点につき先進医療実施届出書の記載との不整合が生じないよう適宜修正させていただきました。

[2]被験者の登録方法について

① 臨床試験実施計画書p32に登録前に提出すべき書類とされている

「症例登録票」の適格基準の条件と、臨床試験実施計画書p30で定められている適格基準との間に（単なる日本語の齟齬ではない）乖離がある。また、「症例登録票」とは別に、一部内容が重複する「登録確認表1-1」「登録確認表2-2」が添付されている。これらの不整合を解消すること。

② 被験者の登録は、手術日当日ではなく、前日までに手続きを完了するように定めるなどとしなくても良いか？ 手術日当日に登録手続きを取することを許容する場合、手術直前に不適格で有ることが判明した場合に医療機関側で対応が可能か、あるいは、朝一番の手術が始まる直前に複数施設からの登録が重なるなどということが起こりえるためにデータセンター側が対応可能な体制であるか、など、具体的な手順を確認しておく方が良い。

回答：①ご指摘ご指導ありがとうございました。症例登録票と確認票と作成時に不整合、重複が起きてしまったと思われま。整合させるため周術期の登録確認表 1-1 と 1-2 の事項を除外します。症例報告書登録確認票で登録確認事項とさせていただきます 症例報告書登録確認票の 1-1 の 1) で肛門管 (P) を追加し、内視鏡摘出術の適応でないことの確認事項を 5) として追加いたしました。症例報告書登録確認票の 1-2 除外基準の項目では 1) の腹腔鏡手術を追加記入させていただきました。症例報告書のデータの質を担保するためローカルマネージャ (LDM) を指名させていただいていますので LDM と施設責任者の確認署名欄を新たに作成させていただきました。

②ご指導ありがとうございます。データセンターに確認のうえ、手術実施前日より前でデータセンターの受付時間に登録することに変更させていただきました。

[3] データの取り扱い・管理について

① 臨床試験実施計画書 p43 「9. 1CRF の修正」に「パスワードの使用により登録完了後もデータセンターで修正可能とする」との規定があるが、データセンターに提出される書類は、前段落にはプリントアウトしたものを郵送するように定められている。この齟齬を解消しておく必要がある。

回答：①ご指摘のごとく齟齬を認めましたので、症例報告書についての項目で LDM を設置していることから下記のごとく手順を設定し記載させていただき齟齬を解消させていただきました。

9. 1. 症例報告書 (Case Report Form, CRF)

9. 1. 1 症例報告書の作成：

研究実施者等は、カルテ等の原資料に記載された情報をもとに、研究事務局より配布された症例報告書の電子ファイルにデータを入力する。入力が終

了したら、それをプリントアウトし、研究実施者等は、研究担当者欄に氏名及び作成日を記載する。

9.1.2 症例報告書の記載内容の確認

施設研究責任者が指名したローカルデータマネージャー(LDM)は、当該施設で作成された症例報告書のデータの質を担保するため、研究実施者等が作成した症例報告書と原資料の内容に相違がないかどうかを確認する。なお、研究実施者は、LDMを兼ねる事はできるが、症例報告書の内容の確認は、作成した研究実施者とは別のLDMが行うものとする。作成された症例報告書の内容と原資料との間の整合性に問題が無いと判断したLDMは、症例報告書のLDM欄に、氏名及び確認日を記載する。

9.1.3 症例報告書の提出

施設研究代表者は、研究実施者等が作成しLDMが確認した症例報告書の内容を確認し、氏名及び確認日を記載する。完成した症例報告書は、研究実施者が速やかにデータセンターへ送付する。施設研究代表者は、提出した症例報告書の写しを保管する。

また、臨床試験実施計画書のCRFの修正に関しては9.2に目次を変更させていただき、手順内容を加え齟齬を解消させていただきます。

データセンターから研究実施者はそのCRFのコピーに修正点を記入する。データセンターから研究実施者に電話連絡を行い、不備を認めたCRFのコピーと修正点をマーキングして郵送する。研究実施者は、そのCRFのコピーに修正点の記入を行い、自署を行った後データセンターに郵送にて返送する。データセンターは、登録完了後もパスワードの使用によりデータセンターで修正できる。という文章にさせていただきました。

[4] 評価方法について

- ① 本試験の結果について、術式のサブグループ解析を行うこととしているが、探索的な解析として施設間の差違の検討も行うべきと考える。
- ② 臨床試験実施計画書p45-46の無再発生存期間の項に、打ち切りの定義を記すこと。また、症例報告書には、調査時点で無再発の場合にそれを確認した日を特定出来るようになっていない（通常、この日付とCRF作成日・最終生存確認日とは一致しない）ため、最後に無再発を確認した日を記録する欄を設けること（あるいは、最後に生存を確認した日をもって最後に無再発を確認した日とすることもあるため、もしその方針を採用するのであればCRF

に欄を設ける必要は無いが、臨床試験実施計画書にその旨記すこと)。

③ 副次的エンドポイントに「3年累積局所再発率」が含まれているが、この定義を記すとともに、症例報告書の現在の項目で局所再発に関する解析が可能か、生物統計学専門家・データ管理の専門家に確認すること（遠隔再発等が先に観察された状況が生じる場合にそのようなケースを解析上どう取り扱うかが明確にされておらず、現行の症例報告書の記載内容では少なくとも局所無再発生存期間は算出が困難である）。

④ 臨床試験実施計画書p35には、プロトコール治療中止の基準として、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」と「術中所見」による基準とが挙げられている。これとp2のシェーマが対応していないのでシェーマを修正すること（「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと判断された場合」は、「登録」と「da Vinci surgical systemによるロボット支援下直腸癌手術」との間でプロトコール治療中止が発生することになるはずであり、逆に、「術中所見」によるプロトコール治療中止は、「da Vinci surgical systemによるロボット支援下直腸癌手術」の下で発生するはずである）。また、これらの規定と、症例報告書「治療終了報告」の記載事項との間に齟齬があるので整合性を取るよう修正が必要である。

⑤ 「術中所見」によるプロトコール治療中止例は開腹移行割合の分母に含まれるものと考えるが、その旨明確に臨床試験実施計画書に記す必要がある。また、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」を開腹移行割合の分母に含めないのであればその旨明確に記すべきである。さらに、p46～47のエンドポイントの定義に、各エンドポイントをどの解析対象集団において集計するのかが明らかになるよう、記す必要がある。なお、開腹移行割合の分子①～④のどれに該当するかを「治療終了報告」に明示的に欄を設けて記載を求めるか、あるいは、一連の「症例報告書」のどの欄にどのような記載がある場合に①～④と判定するのかの定義を明確にしておく必要がある。

⑥ 臨床試験実施計画書p49の最終解析のタイミングの規定、他、が先進医療実施届書p27の記載と異なっているため、臨床試験実施計画書の記載を修正すること。

回答：① ご指摘のごとく、12.3. 解析項目・方法での 5)サブグループ解析の項目で施設間での解析を追加させていただきます。

②臨床試験実施計画書の 11.2.2 副次エンドポイントの定義 6) 無再発生存期間の項目に JCOG の臨床試験での打ち切りの定義に準じて 手術日から再発またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。と追記させていただきました。

③局所再発に関しましては、局所再発および局所再発日の定義を作成し 11.2.2 の副次エンドポイントの定義の 3) の 3 年累積局所再発率の項の中に 本手術の関連因子として重要な因子のため遠隔転移とは独立とした因子として扱い解析する。

局所再発および局所再発日の定義を以下に示し、局所再発の内容を局所再発の CRF に詳細を記す。

11.1.3 の再発および再発日の定義の 1) ~3) に該当し、かつ以下のいずれかに該当する場合に最初の局所再発と診断する。

i) CT 水平断画像にて腸骨上端から恥骨下端が含まれるスライスで、骨盤骨の内側（骨盤骨を含む）に腫瘍の一部以上が存在している場合には局所再発と診断する。ただし、小腸・盲腸に腫瘍が存在すると診断された場合には、骨盤腔内に病変が存在していても局所再発とはしない。

ii) 直腸診にて腫瘍を触知する場合。

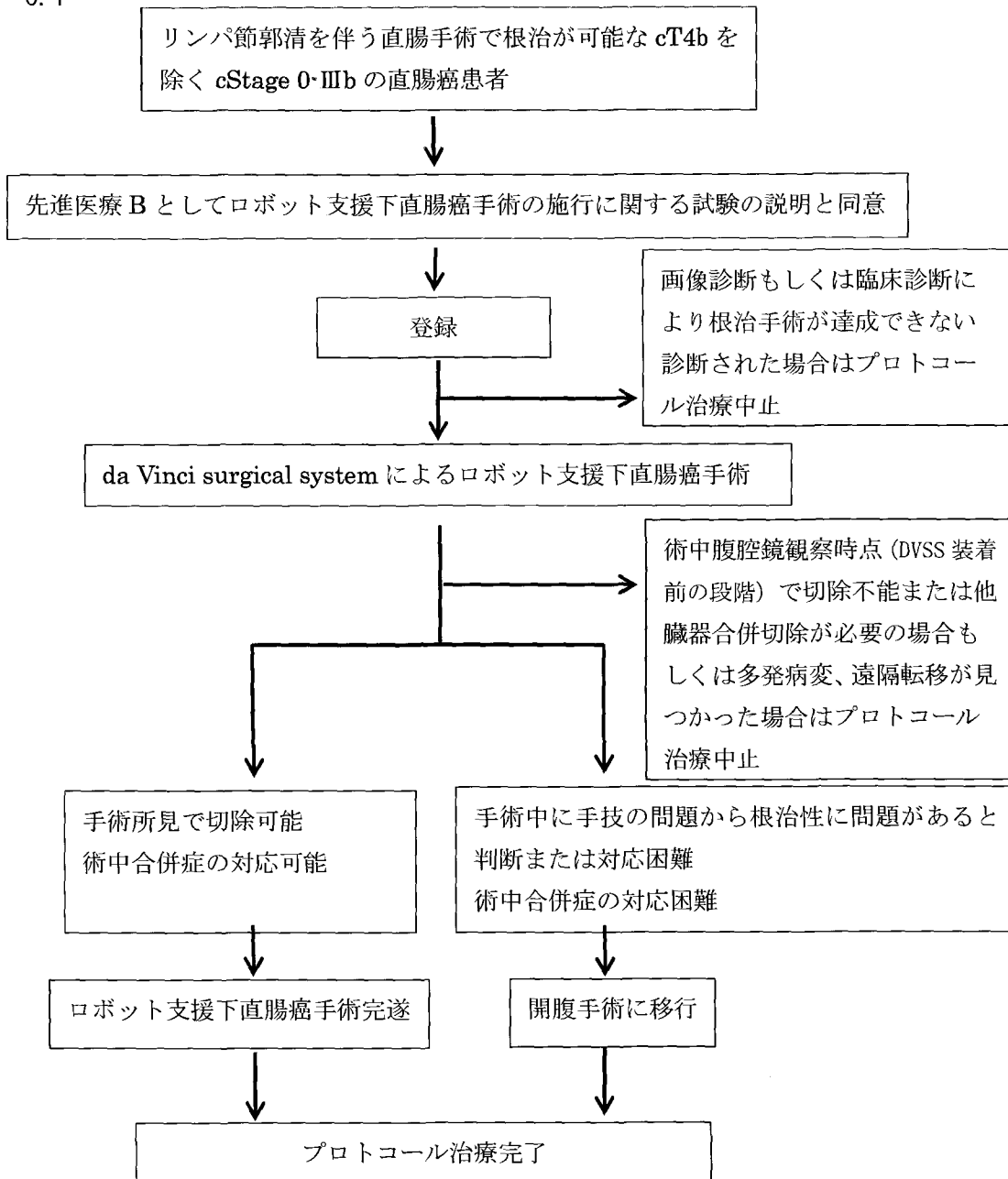
「局所再発」以外の「再発」と診断された後も、「局所再発」が認められた場合は、最初の局所再発と診断する。

「局所再発」以外の「再発」から、局所再発と判断される部位に直接浸潤した場合にも、最初の「局所再発」と診断する。

と記させていただきました。また、局所再発率は本手術の関連因子として重要であることから詳細な別の局所再発報告書 CRF を作成しました。9 データの収集、8.4 スタディーカレンダーならびに 8.2.3 退院後の評価項目に局所再発報告書を追記させていただきました。

④ シェーマと治療中止基準の間に不整合がありましたのでシェーマのプロトコール中止の位置と文章の変更を行いました。

0.1



またこれに準じ

6.2.2. プロトコール治療中止の基準において下記の語句の訂正を行いました

②術中腹腔鏡観察所見 (DVSS 装着前の段階) で遠隔転移、または吻合が2箇所以上になる多発癌が判明した場合

③術中腹腔鏡観察所見（DVSS 装着前の段階）で切除不能または高度浸潤による他臓器合併切除が必要な場合

「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」と「術中腹腔鏡観察時点（DVSS 装着前の段階）で切除不能または他臓器合併切除が必要な場合もしくは多発病変、遠隔転移が見つかった場合」でのプロトコル中止の理由として癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見（腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は、術前画像診断では困難なことがある）となります。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着し開始されます。本試験はロボット手術の評価することが目的としていることから、DVSS 装着前の診断で不適応な症例はプロトコル治療中止としました。解析対象はプロトコル中止以外の症例としているため、DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外す解析とすることにしました。その旨を CRF の治療終了報告書もご指示のごとく訂正させていただきました。

⑤ 11.2.1 開腹移行の割合（率）の定義の部分に癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見（腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は術前画像診断では困難なことが多い）となります。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着したのちに開始されます。本試験は根治手術が可能な症例のロボット手術の評価を行うことが目的なため、ロボット手術に入る前の診断による症例はプロトコル治療中止としました。プロトコル中止以外の症例を対象としているため、DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外した解析としました。

その旨を下記のごとく 11.2 エンドポイントの定義の項目に下記のごとく定義の項目に記載しました。

11.2.1 開腹移行の割合（率）

開腹手術への移行率開腹移行（Conversion）の定義：

8 cmを超える皮切を行った場合はすべて開腹移行とする。

開腹移行割合（率）は、全登録例のうち、プロトコル中止以外の症例（下記の①～④）を分母として、②、③のいずれかの理由により開腹移行となった患者を分子とする割合とする（ $②③/①\sim④$ ）。特別な理由（下記の④）により開腹移行となった場合には主たる解析の分子からは除くが、④を分子に含めた割合（ $②③④/①\sim④$ ）も算出する。

開腹移行とする基準を設け、この基準を満たしたものは開腹移行とし、そのほか術者が根治性、患者の術後合併症や QOL に影響を及ぼすと判断した開腹移行と判断した場合も開腹移行とするこの基準に示すのは以下に分類する②に相当するものとする。

1. 術中出血のコントロールができないと判断される出血ならびに輸血が 4.5 単位 (JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 類) ver2.0 の Grade3 に相当) を要する場合
2. 他臓器合併切除を要する臓器損傷ならびに血管損傷 (Clavien-Dindo 類) ver2.0 の Grade3 に相当)
3. 高度肥満、腫瘍、炎症により術野の確保が難しく操作困難と判断される
4. 病変部を損傷し明らかに癌組織が露出した場合
5. 腸管損傷により、DVSS で修復不可能で腸管内容が継続して漏出した場合
6. DVSS 手術では癌組織を遺残することになると予想される場合
7. 麻酔科医が DVSS 手術により循環動態など悪化により開腹移行を進言する状態
8. DVSS による手術時間が 8 時間を延長した場合

① 開腹移行なし (ロボット手術完遂)

② Technical conversion

- ・ 術者の技術的な要因により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・

③ Complicative conversion

- ・ 術中の心筋梗塞や麻酔トラブルなど、術者の技術とは関係のない要因で開腹移行を行った場合にこれに分類する。

④その他

- ・ その他の理由により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・ 例：腫瘍摘出のためだけに皮切が 8 cm 以上となった場合
- ・ 例：手術瘢痕があり、瘢痕切除を行った場合
- ・ 例：直腸切除術のための皮切は 8 cm 以下であったが、併施手術のための創が 8 cm 以上となった場合。

癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見 (腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は、術前画像診断では困難なことがある) となる。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着し開始される。本試験はロボット手術の評価することが目的としていることから、DVSS 装着前の診断で不適応な症例はプロトコル治療中止とした。解析対象はプロトコル中止以外の症例を対象としているため、

DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外す解析とする。

開腹移行割合の分子①～④のどれに該当するかを「開腹移行の報告書」を設けて記載するようにしました。

11.2.2 副次エンドポイントの定義の詳細が記入されていない部分を下記のごとく追記させていただきました。

1) Clavien-Dindo分類のGrade II以上の術中術後合併症の有無

2) 3年累積局所再発率

本手術の関連因子として重要な因子のため遠隔転移とは独立とした因子として扱い解析する。

局所再発および局所再発日の定義を以下に示し、局所再発の内容を局所再発のCRFにを記す。

11.1.3の再発および再発日の定義の1)～3)に該当し、かつ以下のいずれかに該当する場合に最初の局所再発と診断する。

i) CT 水平断画像にて腸骨上端から恥骨下端が含まれるスライスで、骨盤骨の内側(骨盤骨を含む)に腫瘍の一部以上が存在している場合には局所再発と診断する。ただし、小腸・盲腸に腫瘍が存在すると診断された場合には、骨盤腔内に病変が存在していても局所再発とはしない。

ii) 直腸診にて腫瘍を触知する場合。

「局所再発」以外の「再発」と診断された後も、「局所再発」が認められた場合は、最初の局所再発と診断する。

「局所再発」以外の「再発」から、局所再発と判断される部位に直接浸潤した場合にも、最初の「局所再発」と診断する。

3) 排尿・性機能障害評価 (IPSS、IIEFでのアンケート評価)

排尿機能には国際前立腺症状スコアIPSS(International Prostate Symptom Score)を用いて機能調査を行い、性機能については国際勃起機能スコアIIEF(International Index of Erectile Function)でのアンケート(別紙参照)を用いて点数化し術前術後の各機能の推移を評価する。

4) EQ-5Dによる術後QOL

術前, 術後7日, 術後30日, 術後90日で評価する。

EQ-5D

・ 移動の程度

- 私は歩き回るのに問題はない . . . 1
- 私は歩き回るのにいくらか問題がある . . . 2

- 私はベッド（床）に寝たきりである . . . 3
- ・ 身の回りの管理
 - 私は身の回りの管理に問題はない . . . 1
 - 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある . . . 2
 - 私は洗面や着替えを自分でできない . . . 3
- ・ ふだんの活動（例：仕事，勉強，家族・余暇活動）
 - 私はふだんの活動を行うのに問題はない . . . 1
 - 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある . . . 2
 - 私はふだんの活動を行うことができない . . . 3
- ・ 痛み／不快感
 - 私は痛みや不快感はない . . . 1
 - 私は中程度の痛みや不快感がある . . . 2
 - 私はひどい痛みや不快感がある . . . 3
- ・ 不安／ふさぎ込み
 - 私は不安でもふさぎ込んでもいない . . . 1
 - 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 2
 - 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 3

日本の研究者グループ(土屋・池田ら)が作成し，EuroQol本部がEQ-5D日本語版（3段階版）として承認した換算スコアで評価する。

5) 医療費

実際に使用した消耗品の材料費と、保険を使用した医療費を出来高で計算し、レセプトで請求した金額とする。

6) 無再発生存期間

（手術日から再発またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。）

7) 術中有害事象発生の有無

有の場合はJCOG 術中・術後合併症基準に準じて「血管損傷、臓器損傷、再建やり直し、その他」について重症度を記載する。

軽度；症状が軽く容易に治癒するレベルで入院期間が延長しない

中等度；軽度と重度の間

重度；治療のため入院期間が延長、あるいは日常生活に支障（死亡）

8) 手術成績

手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節郭清個数、断端陽性率

9)術後早期経過

術後の最初の排ガスならびに排便日、術後飲水ならびに経口開始日、術後入院期間、採血による炎症反応の推移、入院期間など

10)術後合併症

手術終了後より術後初回退院までの有害事象（毒性）についてそれぞれ

JCOG 術後合併症基準（Clavien-Dindo分類）の最悪のGradeとする。

11)手術関連死亡の有無

手術関連死亡、および手術中、あるいは手術日から30日以内の全ての死亡（死因は手術との因果関係を問わない）とする。

⑥臨床試験計画書に最終解析のタイミング等の記載がなかったことから

12.3. 解析項目・方法

「すべての症例の周術期CRF、退院報告書、QOLアンケート用紙、性・排尿機能アンケート用紙、医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”とし、「すべて予後調査CRFを回収して全症例の5年間の追跡が終了した時点」での無再発生存期間に関する解析を“最終解析”とすると追記し、同項目副次エンドポイントに関する解析の部分で用い用いてとなっていましたので訂正させていただきました。先進医療実施届書の3年累積局所再発率の3年という文字不足のため追記いたしました。

[5]その他の記載整備事項

1. 臨床試験実施計画書p59に「施設コーディネーター」「研究グループ代表者」「グループ代表者」という役割があり、これらは研究代表者、研究事務局、施設研究責任者とは別の役割を担うように規定されている。しかし、これらの役割は「15. 研究組織」には定められていない。臨床試験実施計画書の規定・記載事項を適宜修正すること。
2. また、「データセンター長」「データセンターの統計担当」という記載が出てくるが、誰が該当するのかを「15. 研究組織」に記すこと（単なる記載ミスであれば、適切な役割名に変更すること）。同じく「施設研究責任者」という記載があるが、これは15.2)の「施設責任者」であると思われるので、文書内でいずれかに統一すること。

(以上)

1. 施設コーディネーターを最初の時点ではおくことを配慮していましたが、参加施設間で施設コーディネーターの存在しない施設もあり研究実施者または施設責任者が代わりの仕事の担当を充てることにしました。そのため、13.2.2. 同

意、同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。と訂正させていただき13.3.4. 患者情報の開示等に対する対応で患者本人より情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の施設の研究者（施設研究責任者、研究実施者（担当医））とするに訂正いたしました。

13.6. プロトコル改正/改訂時の施設IRB承認で各施設の研究実施者（担当医）はIRB承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはデータセンターが保管する。に訂正させていただきました

20. 研究結果の発表では施設コーディネーターを研究責任者または研究実施者へ役割を分担しデータセンター長からデータマネジメント責任者へ研究組織に記載されている名称に、訂正させていただき下記の文章に修正いたしました。

主たる公表論文は、主たる解析および最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコルで規定された主たる解析および最終解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表の場合には、研究グループ代表者の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または研究実施者を施設毎に選び共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または研究実施者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータマネジメント責任者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。また、本研究において特許が発生する可能性は極めて低い。特許発生した時には研究事務局が管理することとし、患者に権利は帰属しない。

2. 臨床試験実施計画書の 15.2 参加施設ならびにプロトコル作成委員の欄に

施設責任者を施設研究責任者に記載を変更させていただき統一させていただきます。また、現在ではデータセンターの統計担当の方は決定していませんので、
()に上記で追記していただきましたが、臨床研究が終了した時点での統計解析を行った時点での担当者とさせていただきたいと思います。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術

日付 2014年08月27日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

1. この先進医療の目的が、直腸がんに対するロボット支援による直腸がん手術の安全性と有効性と経済性を検討することであることは説明されていますが、その評価のプライマリエンドポイントが開腹手術への移行率である点を説明してください。

回答：ご指摘ありがとうございます。プロトコールのプライマリーエンドポイントの設定根拠の部分にも示させていただきましたが、回答させていただきます。

本試験でのより深部の狭い範囲での操作を要する側方郭清を要する高難度の下部直腸癌の進行癌に対しても適応としています。

ロボット手術の利点には、術者が自分の見たい術野を作りカメラも誘導することができ、カメラや器具のぶれがないこと、さらに先端部の関節が自由に動くことから、腹腔鏡手術に比べ安定した術野で術者が想定する操作が行いやすいこととあります。とくに本試験で適応とした直腸癌では、深く狭い部位での操作を要し、ロボット手術の最も優れた点を発揮でき直腸癌手術の理想に近い手術ができる可能性が高くなると考えます。しかし、その有用性が期待できる評価項目があげられますが、プロトコールにも記載したごとく数字的または短期的に評価することが困難な項目が多くあります。本試験は短期間で証明する項目を選択する必要があり、数字的または短期的に証明することが困難な項目については、セカンダリーエンドポイントに入れて証明することとしています。また腹腔鏡手術との合併症比率も配慮しましたが、最も頻度の高い縫合不全に関して、現在の腸管の切離、吻合に関しては腹腔鏡手術用のものを使用しており合併症の比率では比較できないと判断しました。しかし、最も重要なことは従来の腹腔鏡では、新しいデバイスでも先端部の可動性がないことから深部の狭い操作では鉗子操作に制限があり、無理な操作により細かな神経損傷や、組織の破壊が起こり癌の散布などが起こりやすくしていることも懸念されます。これは本来重要項目ではありますが、腹腔鏡下直腸癌手術のエビデンスも構築

されていない時点で、短期的に数字では比較しにくいいため、この事項についての証明は困難であるのが現状であります。

そのため、プライマリーエンドポイントの設定は、ロボット手術と腹腔鏡と比較した報告のメタアナライシスで開腹移行率での優位差が証明されていることでもあります。開腹移行は患者への負担（合併症の増加による医療費の負担の増加）や癌の再発、特に局所再発の率が多くなる（再手術、化学療法や放射線療法による治療による医療費の増加）可能性を指摘される報告がみられ、これらは安全性、有効性、経済性の評価につながるものと参加施設で検討しコンセンサスをえて決定しました。これらの報告も含め日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会で十分議論し、開腹移行率に決定いたしました。

2. 院内での相談窓口として、主治医のほか、下部消化管外科が挙げられています。患者相談窓口など診療科以外の相談体制を設けることを検討してください。

回答：ご指摘ありがとうございます。患者説明文章での相談窓口体制は24時間体制が可能な病棟も記載してありましたが、診療科以外の事務でも対応できるように訂正を加えさせていただきます。

3. この先進医療は、シングルアームで、開腹手術への移行率をみるものようです。腹腔鏡での移行率は従前のデータから既に明らかなコンセンサスがあって、腹腔鏡と本技術はきちんと比較できる、と考えてよいのでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございます。ロボット手術は現在本邦での保険収載がなく、腹腔鏡手術は保険収載されています。したがって、両術式をRCTで比較検討することは困難であり、シングルアームでの評価をしなければなりません。開腹移行は前述のごとく本邦の腹腔鏡下直腸癌手術の臨床試験での報告でも、患者への負担（輸血を含め合併症率の増加など）が増えることや癌再発への可能性が高くなることが予想され、その率が減少することは患者に対して負担の軽減になります。

腹腔鏡手術における大腸領域の手術の報告は、結腸癌手術に関する開腹移行率のデータは多く認めていますが、直腸癌手術に対するデータは少なく、その少ない報告から様々な条件を考慮して最適な対象となるべく本邦のより最近のデータを引用しました。参加施設ではロボット手術の開腹移行は現在まで認めていませんし、過去の欧米、韓国などの報告でのメタアナライシスでも開腹移行率

は腹腔鏡手術より低いとの結果も出ております。また日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会でのコンセンサスはえられています。

4. 70万円以上の患者負担があります。腹腔鏡と比べてのメリットがそれほど明らかではない段階で、これだけの負担を課すことは正当化できますでしょうか。

回答：ロボット手術の中で最もメリットがあるのは、骨盤内の狭く深い位置での操作を必要とする手術であり、直腸癌手術はまさにこれに該当します。現在の直腸癌手術においては癌の根治性と機能温存を更に高いレベルで両立されることが望まれています。その為にはこれまで以上に精度の高い手術が要求されます。これまで直腸癌手術における開腹手術と腹腔鏡手術ランダム化比較試験はCLASICC試験とCOLOR II試験がありますが、COLOR II試験では開腹手術と同等の泌尿生殖器障害が起こり、CLASICC試験では腹腔鏡手術の方が性機能障害の頻度が多いと報告されています。この要求に応えるにはロボット手術が最も有効であると考えます。その理由としては高画質、術野の安定、狭い術野でも細かな先端操作が可能である等といったことが挙げられます。これにより深い術野での操作が容易となり、過剰な組織の破壊が起こりにくくなり癌細胞の散布や神経障害などの危険性を低くしてくれることが期待されます。更には偶発症が起こった際の対応が、従来の腹腔鏡手術より容易に行えること予想されます。現時点では安全面や癌再発に対する担保という点では数字には表しにくいと思いますが、患者への寄与につながることを期待されます。

また、このような高難度手術を腹腔鏡にて安定した成績を出すためには、多くの症例経験が必要とされ、現状でも本試験で予定している直腸癌手術の適応症例を腹腔鏡手術で行える施設は限られています。この手術は、その学習曲線が早く、本手術を習得できる術者が多くなり、より多くの施設で同等の手術が受けられる患者が増加することが期待されます。これは、国民に対して高いレベルでの低侵襲治療が広く行われるということが期待できると考えられます。

ご指摘のごとく、本試験での手術にかかる費用は高額であり、この額に見合うかどうかを正当化する証明は、現在ございません。しかし、証明されていない段階においても、直腸癌手術はもともとロボット手術が患者に寄与する分野と考えています。費用に対する有用性を数学的に証明することは短期的には難しく時間を要すると思われれます。

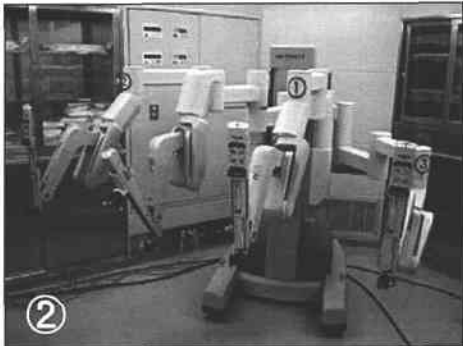
しかし、将来的に考えますと、癌の再発による治療費の減少や患者のQOLに関する費用対効果は期待できる領域の手術であります。

医療技術の概要図
内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術
申請医療機関: 藤田保健衛生大学

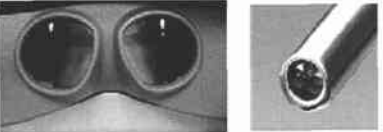
【概要】
直腸癌と診断され、他の臓器に浸潤がなくがんの進行度(ステージ)が0からIIIで、手術により病巣を完全に切除(根治手術)可能と判断された直腸癌治療のため、遠隔操作による手術ロボット「da Vinci Surgical System」を用いて、内視鏡下に行うもの。この装置(ロボット)を用いて、お腹の中の構造を立体的で高解像度な画像で把握して、操作ボックスの手術者の動きを術野において器具の微細な動きとして忠実に再現し、手術を行う。直腸が位置する狭い骨盤の中には性、排尿機能をつかさどる多数の神経が存在し、癌の根治性を担保しながら神経を温存することによって機能温存を図る可能が高くなる手術が可能と期待されています。



① 手術者がお腹の中の様子を見ながら手術の操作を②に伝える操作ボックス



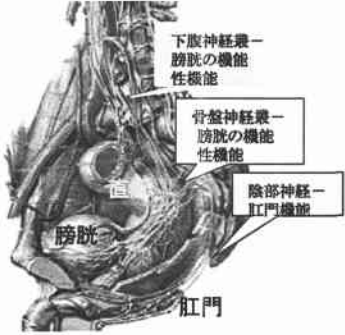
② 器具を取り付けて患者さんの①で操作する手術者の動作を伝え、お腹の中で操作するロボット本体



拡大された手術野を3D画像でお腹の中を鮮明に観察できる。



③ 腹腔鏡の器具の先端は可動しないが da Vinciの器具の約1cmの先端(④)は人間の手よりも広い稼働範囲を持つ



骨盤の図。直腸の位置する骨盤内には重要な機能を支配する神経が狭い範囲で存在します



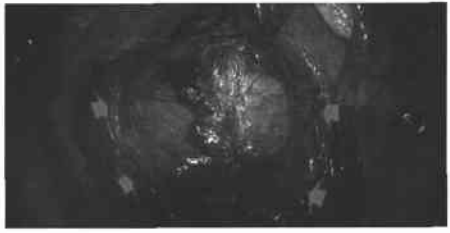
従来の開腹直腸癌手術の創部(人工肛門造設なし症例)



ロボット直腸癌手術の創部人工肛門を造設した症例ですが創は非常に小さくて済みます



肛門に近い狭く深い部位でも高解像度で良好な手術野で、しかも器具の先端の関節の動きで、組織にやさしく精緻に直腸の周りをはがすことができます



肛門の近くの直腸とリンパ節を含む組織が取り除かれた後の写真です。骨盤の神経(矢印)がきれいに残っています

保険収載申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：da Vinci Surgical System

適応疾患：直腸悪性疾患

申請医療機関における 先行研究

- ・ **試験名:**根治的ロボット支援下直腸切除術
- ・ **試験デザイン:**単施設後ろ向きコホート研究
- ・ **期間:**2009年～2013年
- ・ **被験者数:**藤田保健衛生大学51例
- ・ **結果の概要:**ロボット手術の安全性、有用性を評価した。術中合併症は腸管損傷1例(2%)、術後合併症Grade I 5例、II 4例、IIIa2例(21.6%)で、本邦での腹腔鏡手術のRCTのhistorical data (n=490,23.8%)より低く統計学的には同等であった。また開腹移行、Grade IIIb以上は認めずロボット手術は安全であると思われた。性、排尿機能障害についてアンケートを行い短期成績において開腹手術より少なかった(日本外科系連合学会誌2013,38(5):962-967)。※以後12例の経験を加え合計63例の実施経験あり

先進医療

- ・ **試験名:**切除可能直腸癌に対するda Vinci surgical systemによるロボット支援下直腸癌手術の安全性、有効性、経済性に関する多施設共同臨床試験
- ・ **試験デザイン:**多施設共同探索的前向き単群非盲検試験
- ・ **期間:**先進医療認可より1年6か月 **被験者数:**140例
- ・ **主要評価項目:**開腹移行割合(率)
- ・ **副次評価項目:**Clavien-Dindo分類のGrade II以上の全合併症の発生割合、3年累積局所再発率、排尿・性機能障害評価、EQ-05を用いた術後QOL評価、医療費、無再発生存期間、術中有害事象発生割合、手術成績(手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節郭清個数、断端陽性率)、術後早期経過(術後経口開始、術後入院期間)、手術関連死亡割合

保
険
収
載

欧米での現状

薬事承認:米国(有)FDA510K2005年取得。2083台設置 欧州(有)CEマーク2006年取得。476台設置(2013年12月実績)ガイドライン記載:(無) 進行中の臨床試験(有)

Robotic versus laparoscopic assisted resection for rectal cancer (ROLARR) American college of surgeons oncology group (ACOSOG)-Z6051

当該先進医療における

選択基準: 切除可能直腸癌(cT4bを除くcStage 0からIIIb)

除外基準: 精神病または精神症状を合併しており、試験の参加が困難と判断される。主治医が本試験の対象として不適切と判断した患者

予想される有害事象: 術中偶発症として出血、穿孔、多臓器損傷、空気塞栓、その他、術後合併症として出血、狭窄・通過障害、縫合不全、腹腔内膿瘍、イレウス、呼吸器合併症、創感染、創転移、その他がある。

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
を検討

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：内視鏡手術支援用ロボット(da Vinci Surgical System)による直腸癌手術 直腸悪性疾患	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本消化器外科学会専門医、日本内視鏡外科学会技術認定医、DVSSのCertificateの3つの資格を取得) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (1) 年以上 ・不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者 [術者] として (25) 例以上 ・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・不要]
その他 (上記以外の要件)	1. ロボット支援下大腸切除術を1年以上経験 2. 日本内視鏡外科学会技術認定取得者後リンパ節郭清を含むロボット支援下大腸切除術を30例以上経験しており、その内25例以上がロボット支援下直腸切除術であること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本消化器外科学会指導医の常勤医師1名以上及び日本内視鏡外科学会技術認定取得医の常勤医師1名以上。
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：麻酔科常勤医師1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (常勤臨床工学技士1名以上) ・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (500 床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 対 1 看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (外科) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件： 2ヶ月に1回以上開催していること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (30 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例; 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先進医療申請時ロボット支援下大腸切除術を導入後 1 年以上経過している。 ・ 都道府県がん診療連携拠点病院または地域がん診療連携拠点病院である。 ・ 過去5年間に直腸癌に対する切除手術を年間50例行った実績がある。術式は問わない。(5年総計で250例) <p>側方郭清を行う際は、施設として 5 例以上のロボット支援下側方郭清を経験していること。</p>
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

第 21 回先進医療技術審査部会	資料2-1
平成 26 年 9 月 11 日	

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

名古屋大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号21

培養骨髄細胞移植による骨延長術

【適応症】

骨系統疾患（低身長又は下肢長不等である者に係るものに限る。）

【試験の概要】

骨系統疾患症例を対象に、骨延長術時に腸骨から骨髄液を40ml採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨延長を促す治療法である。

予定症例は30骨。主要評価項目はHealing Index。

【医薬品・医療機器情報】

骨髄由来骨形成細胞

多血小板血漿

トロンビンおよびカルシウムの複合体

【実施期間】

2009年9月14日～2014年9月13日

【予定症例数】

30骨

【現在の登録状況】

23骨（12名）

【主な変更内容】

1. 試験期間の延長
2009年9月14日～2014年9月13日→2009年9月14日～2017年3月31日
2. 独立データモニタリング委員の委嘱期間の変更

【試験実施計画の変更を希望する理由】

1. 予定 30 骨のうち 23 骨までは実施、残り 7 骨である。
ここ 1 年の一次登録者数が 2 名 4 骨であることから、2 年間で 4 名 8 骨程度のリクルートが見込まれる。そのため、予定症例数に達するには、約 2 年を要すると考えている。
2. 試験期間の延長に伴い、独立データモニタリング委員の委嘱期間も延長する必要があるため。

【試験実施計画の変更承認状況】

2014 年 7 月 30 日、名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会において承認済みである。

※「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」では、「軽微な変更であって細則で規定する場合」には、「倫理審査委員会の意見を聴いて、当該ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、当該ヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない」とされています。

「軽微な変更であって細則で規定する場合」とは、「ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与の方法に係る変更以外」の事項です。

今回の変更内容は、上記の「軽微な変更であって細則で規定する場合」に該当するため、名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会にて承認を受けたことにより、ヒト幹細胞臨床研究の変更における手続きを完了しております。

以 上

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

山口大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 32

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法

【適応症】

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変（Child-Pugh分類による点数が七点以上のものであって、従来の治療法（肝移植術を除く。）ではその治療に係る効果が認められないものに限る。）

【試験の概要】

全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を約400ml採取の上、骨髄採取キットにより骨片を除去し（血液疾患の骨髄移植に準じて）、無菌的に単核球分画の分離精製を行い、末梢静脈から約2-3時間かけて投与する。

【医薬品・医療機器情報】

血液成分分離装置

株式会社アムコ

【実施期間】

実施許可を受けてから 2017 年 3 月 31 日まで（登録：2016 年 3 月 31 日まで）

【予定症例数】

34 例：細胞投与群 17 例、標準的治療群 17 例

【現在の登録状況】

細胞投与群 0 例、標準的治療群 0 例

（先進医療Bの実施許可後、2014年8月19日にヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会で多施設での実施が了承され、またこれに伴い臨床研究保険の設定が可能となりその変更に関しても了承され、現在、症例登録準備中。）

【主な変更内容】

臨床研究保険加入が可能となった事による変更等

【変更申請する理由】

2014年5月29日の厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において、本研究の共同研究機関（山形大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター病院）の審査の際に、臨床研究保険の加入が可能か検討するよう求められた。

このため山口大学医学部附属病院でも改めて保険加入の検討が必要となり、再見積り※を行った結果、臨床研究保険の加入が可能となったため変更の必要性が生じた。

※ 山口大学医学部附属病院は、2011年12月6日付でヒト幹細胞臨床研究の承認を受けた際に、臨床研究保険の加入について検討を行ったが、当時は保険会社から見積り不可となり、保険の加入ができなかった経緯がある。

なお、主研究機関である山口大学医学部附属病院の当該ヒト幹細胞臨床研究に関する変更は、2014年8月19日の厚生科学審議会科学技術部会で承認されている。

以 上

先進医療Bの協力医療機関の追加について

告示番号	先進医療名	適応症等	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
40	オクトレオチド皮下注射療法	先天性高インスリン血症（生後二週以上十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療に係る効果が認められないものに限る。）	適応外医薬品	H26.9.2	大阪市立総合医療センター	・滋賀医科大学医学部附属病院 ・熊本赤十字病院
47	術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法	根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃癌（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。）	適応外医薬品	H26.9.2	近畿大学医学部附属病院	・新潟県立がんセンター新潟病院

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：オクトレオチド皮下注射療法、先天性高インスリン血症（生後二週以上、十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療効果が得られないものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する、もしくは同等の経験を有すること）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要（超希少疾患のため、オクトレオチド投与の経験年数は不問とする。一般的な小児の持続静注による血糖管理の経験があれば技術的に実行可能）
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	ブドウ糖の持続静注による血糖管理の経験年数を5年以上有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（薬剤師 ）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 100 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（9対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児内科系として1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：低血糖発作時の相互連絡による対応
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	モニタリングの受け入れ協力体制を有すること：中央モニタリングについては、手順書に従った中央モニタリングを実施できること。実施モニタリングについては、必要に応じてカルテ等の原資料を直接閲覧に供すること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法 根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要（ 外科 ）・不要
資格	要（ 外科専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（20）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	要（ 外科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医が1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（薬剤師）・不要
病床数	要（200床以上）・不要
看護配置	要（10対1看護以上）・不要
当直体制	要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理審査委員会による審査体制	要・不要 審査開催の条件：2カ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

第 21 回先進医療技術審査部会	資料4-1
平成 26 年 9 月 11 日	

金沢大学附属病院における事案について

1. 当該医療技術について

告示番号：1

告示日：平成 20 年 4 月 1 日

医療技術名：化学療法に伴うカフェイン併用療法

適応症：悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍

申請医療機関：金沢大学附属病院

協力医療機関：5 保険医療機関

医療技術の概要：骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。

2. 経緯について

金沢大学附属病院が中心になって実施している同療法において、「臨床研究に関する倫理指針」違反などの疑いがあることが発覚したため、同病院は本年 4 月に倫理指針違反の疑いがある旨を公表の上、金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会を設置して、事実関係の調査等を実施してきた。その結果が報告書として取りまとめたとして、金沢大学附属病院は 9 月 8 日（月）に公表した。

3. 調査結果について

（別紙）のとおり

4. 今後の対応について

- ・ 先進医療 B 告示番号 1「化学療法に伴うカフェイン併用療法」の告示削除の検討
- ・ 金沢大学附属病院に対して試験終了に伴う総括報告の要請

以 上

(別紙)

「カフェイン併用化学療法」に関する諸問題の調査報告並びに再発防止策等の提言
(金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会)

要 旨

注：資料中の下線・斜体字については説明の都合上、厚生労働省が追記。

1. 一連の問題事象に関する事実関係

(1) カフェイン併用化学療法について

カフェインは強心利尿薬であるが、DNA 修復阻害作用があり、種々の抗がん剤の作用を増強する可能性がある。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤治療において、薬事法上の適応外使用に当たる高用量のカフェイン注射剤を併用投与するのがカフェイン併用化学療法であるが、その有効性と安全性に関する評価は未だ確立されていない。

(2) 先進医療制度の改正に対する誤解の発生

同療法は、平成 15 年 12 月に「高度先進医療」(平成 18 年以降は「先進医療」)に承認され、以後、保険診療上適応のないカフェインの投与は患者負担とする一方、抗がん剤の投与等の一般の保険診療と共通の部分は保険給付の対象とすることが認められてきた。

しかし薬事法上の未承認の医薬品や適応外の医薬品を用いる医療技術については、有効性と安全性に関する評価が確立されていないことを前提とした取扱いとすることが必要であるとの観点から、平成 20 年 4 月に先進医療制度の改正が行われた。

これにより同療法は、金沢大学附属病院の倫理審査委員会の承認を受けた臨床試験としてのみ実施することが認められるようになった。しかし当時の大学内の体制の不備もあり、同療法を実施していた整形外科の医師達は、臨床試験の実施が必要なことは認識したが、引き続き先進医療として、試験ではない治療としても同療法を実施できると誤解してしまった。

(3) 問題事象の具体的内容

① 臨床試験の症例登録を行わない患者に対する治療の実施

上記の誤解により、臨床試験として有効なデータを得るために設定した被験者の適格基準を満たさない患者や、臨床試験としての症例登録期間の終了後(平成 22 年 4 月以降)に新たに受け入れた患者に対して、症例登録を行わずに同療法を実施したことが、そのまま先進医療制度からの逸脱となった。

被験者の適格基準には、「悪性骨軟部腫瘍に対して未治療」であることが含まれていたが、同療法の実施を希望して全国から金沢大学附属病院に来院した多くの患者が既に他の医療機関で治療を受けていたこともあり、制度から逸脱した形でカフェイン併用化学療法を実施された患者の方がむしろ多数を占めることになった。

→ 金沢大学附属病院 114 症例、協力医療機関 72 症例、合計 186 症例

② 臨床試験としての適正さに関する問題

先進医療制度の本来の枠組みに則って、臨床試験の症例登録が行われた患者に関しても、倫理審査委員会の承認を得ずに患者の適格基準を変更したことや、臨床試験のための同意書の所在が確認できない症例が存在すること、試験計画で定めた治療レジメン（治療計画）の違反例が存在したことなど、その管理運営に不適切でずさんな点が見られた。

→ 金沢大学附属病院 17 症例、協力医療機関 26 症例、合計 43 症例

③ 不透明な形での治療の再開

上記の問題が顕在化し、平成 25 年末にいったんカフェイン併用化学療法をすべて中止した後、同療法を主導的に実施してきた医師によって、希望する患者に対して、保険診療で許容された投与量の範囲内でカフェインを投与することが開始された。しかし、このような不透明な形での治療の再開は問題であるため、平成 26 年 4 月には病院長の指示により完全に中止がなされた。

→ 金沢大学附属病院 22 症例

2. 今後のカフェイン併用化学療法について

カフェイン併用化学療法は、有効性と安全性に関する評価が確立されていない治療法であり、本来はすべて臨床試験として実施されなければならないものであった。同療法が高度先進医療として承認を受けた平成 15 年には、未だ有効性と安全性に関する科学的エビデンスが現在のように厳格に要請されておらず、また、平成 20 年に開始した臨床試験に関しても様々な問題が存在することが明らかになった。

平成 22 年に同療法を実施されていた患者の一人が死亡するという事態が発生したが、このことに関しても、カフェインが抗がん剤の副作用を増強する未知の作用機序が存在する可能性がないとは言えないのであり、臨床試験において発生した重篤な有害事象と同様に、しかるべき科学的な検証を早急に行うことが必要である。

以上のことから、必要であれば新たに前臨床試験を実施するなどにより、安全性と有効性に関して信頼できる科学的な評価結果を得るようにし、しかるべき肯定的な評価結果が得られない限り、如何なる形であれ同療法を再開するべきではない。

3. 診療報酬の問題に関する速やかな協議の必要性

臨床試験の試験計画に基づく場合も、そうでない場合も、実施されたカフェイン併用化学療法の内容は同様であるが、後者が先進医療制度の枠組みから逸脱した形で実施されたことは否定できない。このような先進医療制度の枠組みを逸脱した形で実施されたカフェイン併用化学療法に関しても、同制度の枠組みの中で実施されたものと考えて、医療保険から診療報酬を収受しているが、これらの診療報酬をどのように取扱うべきなのか。不透明な形で一時的に再開された治療の問題も含めて、金沢大学附属病院は、速やかに関係機関と協議を行い、その指導を仰ぐことが必要である。

4. 再発防止のための対策の提言

今後金沢大学附属病院において、二度とこのような問題事象が生じることの無いよう、以下の通り臨床研究の実施体制を抜本的に整備する必要がある。

(1) 臨床研究に関する e-learning 受講の義務化

研究責任者及び研究分担者は登録制とし、ICR-web の e-learning の受講を義務付けるとともに、確認試験で一定以上の成績を得た者だけに研究実施を認める。

(2) 専門の事務部門の整備

法令や指針からの逸脱を防ぐため、臨床研究を専門に担当する事務部門を附属病院の先端医療開発センターに整備し、情報の収集・発信等を一元的に行わせる。

(3) 倫理審査体制の強化

新たな臨床研究計画については事前ヒアリングを行う等により審査を強化するとともに、実施中の臨床研究に対しても、実効的なモニタリングと監査とを行える体制を整備し、重大な違反が見つかった場合には倫理審査委員会が速やかに中止を勧告する。

(4) 研究者に対する支援体制の抜本的強化

① スタディマネージメント部門の整備等

先端医療開発センターにスタディマネージメント部門を設置し、臨床研究に関する優れた見識と業績を有する人材を配置するとともに、その下に若手の医師を複数名配置し（スタディマネージャー）、専門的なアドバイスを提供する体制を整備する。また各診療科でのローカルスタディマネージャーの任命を義務付け、現場での初歩的な支援とチェックを担当させる。

② データセンターによる書類の一括管理

臨床研究の症例登録票や同意書はすべて先端医療開発センターのデータセンターで一括管理させ、不適切事例の早期発見と不正防止を確実にを行う。

(5) 問題事象に関する総点検の実施

以上の体制整備を行う他、非臨床研究に臨床研究が混在していないか、臨床研究のインフォームド・コンセントが適切に取得されているかの2点について総点検を実施する。

5. 患者に対して講ずべき措置

カフェイン併用化学療法の実施を受けた患者や家族に対しては、隠し立ての無い事実関係の説明と、心からのお詫びとともに、誤解によって徒に健康上の不安を感じることがないように、科学的な堅実性を備えた説明を分かりやすく行うことが重要である。また健康に不安を感じる方のための相談体制を整備するとともに、必要に応じて無償で検査を利用できるようにすべきである。再発防止策の実施状況について積極的に公表することも重要である。

先進医療Bの削除について

告示番号	1
先進医療名	化学療法に伴うカフェイン併用療法
適応症	悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍
使用する医薬品・医療機器分類	・アンナカ 注フソー（安息香酸ナトリウムカフェイン） 扶桑薬品工業
医薬品情報	適応外医薬品
技術の概要	骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。
告示年月日	平成 20 年 4 月 1 日
削除理由	金沢大学附属病院が平成 26 年 9 月 8 日に公表した「『カフェイン併用化学療法』に関する諸問題の調査報告並びに再発防止策等の提言」（金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会）から、臨床試験の症例登録を行わない患者に対する治療の実施をするなど、先進医療Bの実施が不相当と判断されるため。
申請医療機関	石川県 金沢大学附属病院
協力医療機関	福島県 福島県立医科大学附属病院 大阪府 国立病院機構大阪医療センター 大阪府 大阪市立大学医学部附属病院 愛媛県 愛媛大学医学部附属病院 宮崎県 宮崎大学医学部附属病院

先進医療会議の審査結果について

先 - 2
26.9.4

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他（事務的対応等）
							担当構成員（敬称略）	総評	
069	内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術	胃悪性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・da Vinci Siサージカルシステム ・EndoWristバイポーラインストゥルメント ・EndoWristモノポーラインストゥルメント ・EndoWristインストゥルメント ・da Vinciシリーズカニューラシール ・チップカバーアクセサリ ・インストゥルメントアーム用ドレープ ・カメラ用ドレープ インテュイティブサージカル合同会社	130万9千円 （患者負担分は、80万9千円、残りの50万円は、企業から無償提供）	48万7千円	21万円	福田 敬	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

- 【備考】
- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
 - 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
 - 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：福田 敬 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 安全性、有効性の評価に加えて、経済性の評価が重要である。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

平成 26 年 8 月 18 日

「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術 (整理番号 B026)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

藤田保健衛生大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術

適応症：胃悪性疾患

内容：

(先進性)

胃癌に対する標準術式は2/3以上の胃切除+D2郭清(胃周囲および膈上縁に及ぶ広範囲のリンパ節郭清)と定義されているが、現行の腹腔鏡下手術においてD2リンパ節郭清と消化管吻合は難易度が高い手技であることは否めない。多くの内視鏡手術支援機能を統合した内視鏡手術支援ロボットの導入は現行の内視鏡手術におけるリンパ節郭清や吻合手技の安全性、確実性、低侵襲性を飛躍的に向上させる可能性が期待される。

(概要)

内視鏡手術支援ロボットの有用性を検討するために、内視鏡的切除の適応外とされた治癒切除可能胃癌(臨床病期IまたはII)を対象に内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術を実施。主要評価項目をClavien-Dindo分類のGrade3以上の全合併症の有無、主な副次評価項目をClavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症の有無、EQ-5Dによる術後QOL、医療費、無再発生存期間、ロボット支援下胃切除術完遂の有無、開腹移行の有無、術中有害事象発生の有無とする多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は330例。

本器機は実際に操作するサージョンコンソール、患者の腹腔内に挿入するロボットアームが装着されたペイシェントカート、光学器が搭載されているビジョンカートの3装置により構成される。術者はサージョンコンソールにて3-D画像下で、10~15倍の拡大視効果を得て手術を行う。術者が操作レバーを扱い、ペイシェントカート上のロボットアームおよびエンドリストと称する手術鉗子(7度の自由度を有する関節機能付き)を遠隔操作し、繊細な手術操作を行う。

(効果)

ロボット支援下手術は(1)自然な3D画像下の拡大視効果、(2)手振れ防止機能、(3)多関節機能などにより、腹腔鏡下胃切除では高難易度となる「主要動脈の背側に位置する脆弱な標的リンパ組織の郭清操作」を極めて少ない組織裂傷で正確に施行することが可能である。結果、進行胃癌でも開腹胃切除・腹腔鏡下胃切除に比べて容易に精緻なリンパ節郭清を施行できる。また、当然ながら縫合結紮操作についても従来の腹腔鏡下手術より遙かにスムーズに行えるため、消化管再建にも有利な特性を有している。本邦で126例と最も多くロボット支援下胃切除を施行している我々の施設のデータでは腹腔鏡下胃切除と比較して有意に膣液漏を中心とした局所合併症が有意に減少し、術後在院日数が有意に短縮された。多変量解析ではロボットを使用することで術後早期合併症発症率を1/5程度に軽減できる可能性が示唆された。また、従来法群では切除範囲(胃全摘 vs. 幽門側胃切除)やリンパ節郭清範囲(D2 vs. D1+)を拡大することにより合併症発症率を含む術後短期成績が悪化したが、ロボット群では切除や郭清範囲によらず短期成績は一定であり、内視鏡手術支援ロボットを使用することにより鏡視下手術の難易度を軽減する効果が得られる可能性が示唆された。

(先進医療に係る費用)

本試験で行われるロボット支援下胃切除術は先進医療として行われることになり、内視鏡手術支援ロボット使用に関する原価償却代を含めた直接的費用は患者の自己負担となる。その他、術前・術後の管理費用は保険診療として扱われることになる。内視鏡手術支援ロボット使用に関する原価償却代を含めた直接的費用は患者の自己負担となる。その他、術前・術後の管理費用は保険診療として扱われることになる。具体的には、総費用1,990,250円、先進医療に係る費用は患者一人当たり1,309,400円。先進医療に係る費用のうち患者負担は809,400円、残りの500,000円はIntuitive Surgical社が負担する。

申請医療機関	藤田保健衛生大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成26年2月20日(木) 16:30~17:50

(第14回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

藤田保健衛生大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、

再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第14回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B026に対する第14回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年7月10日(木) 16:00~16:55

(第19回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

藤田保健衛生大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認できれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第19回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B026に対する第19回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

藤田保健衛生大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第14回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年2月20日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B026)

評価委員 主担当：柴田
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：—

先進医療の名称	内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術
申請医療機関の名称	藤田保健衛生大学病院
医療技術の概要	内視鏡手術支援ロボットの有用性を検討するために、内視鏡的切除の適応外とされた治癒切除可能胃癌 (臨床病期 I-III) を対象に内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術を実施。主要評価項目を Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の合併症の有無 (膵液瘻 + 縫合不全 + 腹腔内膿瘍 + 通過障害・狭窄)、主な副次評価項目を Clavien-Dindo 分類の Grade2 以上の全合併症の有無、EQ-5D による術後 QOL、医療費、無再発生存期間、ロボット支援下胃切除術完遂の有無、開腹移行の有無、術中有害事象発生の有無とする多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は 300 例。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 有用性に関しては十分といえない点があります。別紙の質問に対する回答を得たうえで判定いたします。	
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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

1件あたり50万円の企業負担があるが、そのことおよびCOIへの対応については説明文書に示されている。補償は、臨床研究保険で対応するとのことである。患者相談等の対応は、当初は医師のみが書かれていたが、指摘の結果、入院医事課の職員の氏名が記載された。

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：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

[1] ヒストリカルコントロールとの比較可能性、検出しようとしている差の臨床的な意義、手術関連死亡と見なすべき事象が生じた場合の本医療技術の有用性の判断方針などの面から、primary endpoint の設定の妥当性について再検討が必要である。

[2] 合併症規準は本医療技術に伴う有害事象/有害反応の予期性を定めるものではないため、「それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする」との規定は不適切である。予期される事象は具体的に列記すること(これは臨床試験実施計画書の作成時には負担となるが、多施設で、かつ、医師以外の職種の関与を前提として質を保ちつつ効率的に試験を実施するために必要である)。

また、想定される・予測されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

[3] 解析対象集団の規定に関して、事前の照会に対し「術中所見で切除不能となっ

たことに起因する開腹移行 (oncological な要因) を除外して、主に surgical な要因による開腹移行を評価します」との回答がなされている。このように対象を絞り込んだ解析を行うこと自体を否定するものではないが、endpoint の中にはこの絞り込みが適切ではないものも含まれている。本医療技術の対象になると判断して手術を開始した集団での評価を行うべき endpoint については、予めその旨臨床試験実施計画書に記載すること。

[4] その他、臨床試験実施計画書に一部修正が必要な箇所が残っており、対応が必要である。

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。)

【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	300名		予定試験期間	登録期間2年、総試験期間5年
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
本医療技術の有用性、並びにその有用性の評価方法について疑問点が解消される必要がある。				
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。)				

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による
胃手術)

26年2月10日
藤田保健衛生大学
宇山 一朗

1. 全般的な事項

「先進医療実施届出書」に記載のある臨床試験に関する規定は、臨床試験実施計画書に記す必要がある。多施設共同臨床試験を多職種の間での実施する場合に、臨床試験実施計画書に定められていない事項があると、その取り扱いが不明確になるためである。被験者保護、データの質の担保の両面から重要であるとともに、臨床試験に関係する者、特に研究事務局・データセンターの（本来回避できたはずの）負担を減らすためにも重要である。下記にとりあげる事項に限らず、不整合が無いか再度確認されたい。なお、回答にあたっては、データ管理の責任者・統計学の専門家の確認を取って頂きたい。

回答:ご指摘いただきました内容につき全て確認作業を行いました。

2. 安全性に係わる事項について

- ①臨床試験中に起きた事象が、臨床試験実施計画書p36「10.有害事象の報告」の対象になる「予測できないもの」であるか否かの判断を下す際に迷わないようにしておく必要がある。臨床試験実施計画書p34「7.予期される有害反応」には、頻度が低くとも予測できるものについては「7.予期される有害反応」に列記すること(逆に、ここに記載の無いものについては「予測できないもの」の検討対象とすること)。
- ②臨床試験実施計画書p4の問い合わせ先の記載に不備があるので修正すること(参照先のセクションが存在しない。また、登録手順、記録用紙(CRF)記入などの問い合わせ先は本試験の場合データセンターなのではないか？ さらに、有害事象報告の報告先が効果・安全性評価委員会事務局なのか、研究事務局/研究代表者なのか、試験事務局なのか、他の部分も含め、文書内で不整合がある)。

- ③臨床試験実施計画書p36他に「施設コーディネーター」という役割がでてくるが、これは「15.研究組織」には定められていない役割である。具体的に誰がその責を負うのかが不明確な者に有害事象の報告をゆだねる形となっており、このような記載はするべきではない。臨床試験実施計画書の規定・記載事項を適宜修正すること。
- ④臨床試験実施計画書p34の有害事象報告規準、p38の有害事象の報告に関する記載との間に、重複・不整合がある。これを解消し、ある事象が発生したときにそれが報告の対象になるのか否か、誰がどこに報告すれば良いのかを容易に把握できるよう、記載を変更すること。また、「先進医療実施届出書」の記載との不整合が生じないよう、適宜修正すること。
- ⑤同じく、p34では有害事象をJCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類)、JCOG術中・術後合併症規準に準じて評価するよう定められている。P38まで読めば術後の評価にあたっての両者の使い分けは明確になるが、p34の段階でも使い分けを明記しておくべきである。

回答：

- ① 試験実施計画書のp34 7.1.に「予期される有害事象/有害反応の種類は、術後合併症についてはJCOG術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)ver2.0(2013年4月11日承認)、それに記載されていない術中合併症についてはJCOG術中・術後合併症基準(2005年6月)に記載された項目とする。それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする。」を追記しました。
- ② 試験実施計画書のp4 0.6.を
「適格規準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙，15.1.参照）
登録手順，記録用紙（CRF）記入など：データセンター（15.1.参照）
有害事象報告：研究事務局/研究代表者（表紙，15.1.参照）」
と修正しました。
- ③ 試験実施計画書のp36「施設コーディネーターまたは担当医」を「研究実施者(担当医)」に修正しました。同様に、p45 13.6.1.を「改正に対するIRB 承認が得られた場合、各施設の研究実施者(担当医)はIRB 承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設研究責任者が保管、コピーはデータセンターが保管する。」に修正しました。P46「施設コーディネーターまたは担当医」を「研究実施者(担当医)」に、P49「施設コーディネーター」を「研究実施者」に修正しました。
- ④ 試験実施計画書p34 7.2. を「有害事象の報告については10.および14.を参照のこと。」としました。先進医療届出書のp17 7-1有害事象報告を「研究事

務局/研究代表者」に変更しました。

- ⑤ 試験実施計画書のp34 7.2.の冒頭を「有害事象は、術後合併症についてはJCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)を、それに記載されていない術中合併症についてはJCOG術中・術後合併症基準に準じて評価する。」としました。先進医療実施届出書のp21を「JCOG 術中・術後合併症基準(2005年6月)」, 「JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo分類) ver2.0(2013年4月11日承認)」と修正しました。

3. 被験者の登録方法について

- ①臨床試験実施計画書 p30 によると、「各施設の登録担当者は『症例登録票』を記載し、手術実施より前にデータセンターにFAX 送付する。データセンターは患者選択基準に問題がない場合は『症例登録票』を受領したうえで、症例登録を行う。疑義事項がある場合はできるだけ速やかに施設に問い合わせを行う。」とされている。ここには、手術実施より前に症例登録手続きの完了が必要であることを明記する必要がある。すなわち、疑義事項が解決し、データセンターが症例登録を行ったことが医療機関側に伝達された後に手術が実施されることを明らかにし、どのような場合であっても、手術開始後の登録は許容しないことを明示的に定めるべきである。
- ②「症例登録票」はある被験者の情報がデータセンターに送付される際に、最初に用いられる帳票である。そのため、現在の症例報告書の構成(適格基準の確認のための帳票が「周術期 CRF No.3」として他のCRFに挟まれていること、「症例登録票」と明示されていないこと)は症例登録の手順を考えると不適切である。なお、提出された症例報告書とは別に症例登録票が用意されているのであればこの限りではない(ただし、そうであるならば、症例登録票に記載されているはずの情報を症例報告書で改めて記載を求める理由を説明されたい)。
- ③被験者の登録は、手術日当日ではなく、前日までに手続きを完了するように定めるなどとしなくても良いか？ 手術日当日に登録手続きを取ることを許容する場合、手術直前に不適格で有ることが判明した場合に医療機関側で対応が可能か、あるいは、朝一番の手術が始まる直前に複数施設からの登録が重なるなどということが起こりえるためにデータセンター側が対応可能な体制であるか、など、具体的な手順を確認しておく方が良い。

回答:

- ① ③ 試験実施計画書P30および先進医療届出書P13を「先進医療および本試験参加に関する術同意が得られた段階で各施設において連結可能匿名化した「登録患

者リスト」に登録したうえで、各施設の研究実施者は「症例登録票」を記載し、手術実施前日までにデータセンターにFAX送付する。データセンターは患者選択基準に問題がない場合は「症例登録票」を受領したうえで、症例登録を行う。どのような場合であっても手術開始後の登録は許容しない。」に修正しました。

- ②「周術期CRF」のP1-3を削除し、新たに作製した「症例登録票CRF」ファイルに移動しました。

4. データの取り扱い・管理について

- ①「先進医療実施届出書」p21「7-1. 有効性及び安全性の評価」の「7.1.5 データ収集」の規定、同p25「10.試験に係わる記録の取り扱い及び管理・保存方法」の規定、臨床試験実施計画書のp36の規定と、標準業務手順書「症例報告書作成・提出に関する手順書」に記載されている内容との間に乖離がある。これらの文書間で整合性を取る必要がある。特に、「症例報告書作成・提出に関する手順書」には各医療機関の施設研究責任者（施設責任者と表記されている箇所もある）、担当医（研究実施者、研究担当者などと表記されている箇所もある）あるいはローカルデータマネージャー等が知っておくべき情報が記されており、必ず臨床試験実施計画書に反映しておく必要がある。なお、同一の役割を異なる名称で記載することは避けるべきであり、表記を統一すること。
- ②「先進医療実施届出書」p25「10.試験に係わる記録の取り扱い及び管理・保存方法」に規定されている本試験に関する書類の保存に関する事項を、臨床試験実施計画書に反映しておく必要がある。
- ③臨床試験実施計画書p25「10.試験に係わる記録の取り扱い及び管理・保存方法」に「パスワードの使用により登録完了後もデータセンターで修正可能とする」との規定があるが、データセンターに提出される書類は、前段落にはプリントアウトしたものを郵送するように定められている。この齟齬を解消しておく必要がある。
- ④臨床試験実施計画書 p35「9.データ収集」の章に、前後の文章と脈絡無く電話番号ないしはFAX番号と思われる文字列が記載されているので、修正しておくこと。
- ⑤本試験では中間解析を行うこととなっている。中間解析を行う際のデータ固定の方法について、現時点で具体的な手順が定められているか？「データマネジメントに関する手順書」の記載では中間解析時のデータ固定に対応できないのでは無いかとも危惧されるが、問題無いのか。

⑥各医療機関で保管される「患者照合リスト」の保管方法(誰がどのように「施設別患者登録番号」を発行するのか、リストを誰がどのように保管するのか、また、保管期間はどのようにするのか、等)について、臨床試験実施計画書上に定めること。

回答:

- ① 標準業務手順書(症例報告書作成・提出に関する手順書)の「研究担当者」をすべて「研究実施者」に統一しました。手順書の内容を先進医療実施届出書P23 7.1.5, P25 10, 試験実施計画書P35 9.に反映しました。
- ② 試験実施計画書P35 9.に「研究代表者, 施設研究責任者, 研究事務局およびデータセンターは, 本試験に関する書類について, 本試験終了後5年間は保存する。」を追記しました。
- ③ 先進医療実施届出書P23および試験実施計画書P35を「試験開始後に, CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合, データセンターから研究実施者に電話連絡を行い, 不備を認めたCRFのコピーを郵送する。研究実施者はそのCRFのコピーに修正点を記入し, データセンターに返送する。データセンターは, 登録完了後もパスワードの使用によりデータベースを修正できる。」と修正しました。
- ④ ご指摘の記載を削除しました。
- ⑤ 指摘事項3 5.⑥で指摘いただいている内容に従い, “主たる解析”と“最終解析”の2つの解析用データセットを作製し, 中間解析は主たる解析用のデータセットにて200例登録終了時に行うこととしました。従って, データマネジメントの手順書通りの対応で問題ないと考えます。
試験実施計画書P36および先進医療実施届出書P23に「データセットの作製: データセンターでは周術期CRF, QOL調査用紙, 医療費調査票に基づく主たる解析用のデータセットと予後調査票に基づく最終解析用のデータセットの2つのデータセットを作製する。」を追記しました。
試験実施計画書P40および先進医療実施届出書P23に”「すべての症例の周術期CRF, QOL調査用紙, 医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”, “すべて予後調査CRFを回収して全症例の3年間の追跡が終了した時点”での無再発生存期間に関する解析を“最終解析”とする。”と追記しました。
試験実施計画書P42および先進医療実施届出書P24を「最初に“主たる解析”用データセットに登録された200例を対象に」としました。
- ⑥ 試験実施計画書P35および先進医療実施届出書P22に「施設別患者登録番号は施設研究責任者が発行し, 患者照合リストは施設研究責任者が施設可能な所定の部屋の施設可能な引き出しに本試験終了後5年間保管する。」を追記し

ました。

5. 評価方法について

- ①本試験の結果について、術式のサブグループ解析を行うこととしているが、探索的な解析として施設間の差違の検討も行うべきと考える。
- ②「予後調査 CRF No.1」は、調査時点で生存の場合・無再発の場合に、それらを確認した日を特定出来るようになっていない(通常、これらの日付と CRF 作成日とは一致しない)。最後に生存を確認した日、最後に無再発を確認した日を記録する欄を設けること(最後に生存を確認した日をもって最後に無再発を確認した日とすることもあるため、もしその方針を採用するのであれば後者に関して CRF に欄を設ける必要は無いが、臨床試験実施計画書にその旨記すこと)。また、臨床試験実施計画書 p38 の無再発生存期間の項に、打ち切りの定義を記すこと。
- ③臨床試験実施計画書 p33 には、プロトコル治療中止の規準として、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により切除不能と判断された場合」と「術中所見にて、切除不能と診断された場合」との 2 つの場合が挙げられている。これと p2 のシェーマが対応していないのでシェーマを修正すること(「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により切除不能と判断された場合」は、「登録」と「DVSS によるロボット支援下胃切除術」との間でプロトコル治療中止が発生することになるはずである)。また、これに伴って、解析対象集団の定義に問題が生じないか、再度検討すること(たとえば同 p38 に「ロボット支援下胃切除術完遂の有無」「開腹移行の有無」の定義として「切除不能と診断されてプロトコル治療中止となった場合は、全て開腹移行として扱う」とされているが、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により切除不能と判断された場合」であってもそう取り扱うのか?)その上で、p37~38 のエンドポイントの定義に、各エンドポイントをどの解析対象集団において集計するのかが明らかになるよう、記すこと。
- ④「ロボット支援下胃切除術完遂の有無」は、具体的には CRF のどの項目で特定出来るのか、説明されたい。現行の CRF ではこれが特定出来ないのでは無いかと懸念される。
- ⑤開腹移行の定義として臨床試験実施計画書 p33 に「小開腹創が 10cm 以上となった場合も開腹移行として扱う」とある。この規定が悪いわけではないが、現在の症例報告書で収集する情報からは、他の理由で開腹移行した場合と区別がつかないように見受けられる。それで問題無いのか? 区別が必要なのであれば症例報告書を修正すること。

- ⑥臨床試験実施計画書 p41 の最終解析の規定は、「すべての症例の周術期 CRF、QOL 調査用紙、医療費調査票が改修された時点」での解析を(例えば)主たる解析と呼ぶこととし、すべての症例の 3 年間の追跡が終了した時点での無再発生存期間に関する検討を行う時点での解析を最終解析と区別して呼ぶこととしてはどうか。本研究の主たる結論を導くのが前者のタイミングであるのなら、後者は副次的位置づけのものであることを明確にした方がよい(対外的な公表も二段階に分けて行うのでは無いか?)。また、現在の規定では、異なる二つの時期に異なるバージョンの解析用データセットを用意する必要があるが、それを区別するようにしておく方がデータ固定の手順を具体的に定めやすい(現行の規定で「データマネジメントに関する手順書」に従うと、すべての症例の 3 年間の追跡が終了する時点でのデータの固定と、それに先だつて行われる primary endpoint 等の解析のためのデータの固定との区別が曖昧となり、管理上不都合が生じるのでは無いか)。
- ⑦臨床試験実施計画書と、「データマネジメントに関する手順書」・「症例報告書作成・提出に関する手順書」の間で電子データに関する規定・症例報告書の提出先(データセンターか研究事務局か、など)や提出方法に関する規定が異なるため、不整合を解消すること。
- ⑧症例報告書「周術期 CRF No.4」に「軽度」～「重度」の定義が記されている。これは、術中有害事象として血管損傷・臓器損傷・再建やり直し以外の事象が生じたときに用いる判断規準と考えて良いか? そうであるならば、術中の事象をグレーディングするために「JCOG 術中・術後合併症規準」を用いるという規定はどうなったのか?
- ⑨臨床試験実施計画書 p38 に体温に関する規定があるが、評価を行うのであれば「術後早期経過」の項目として盛り込んだ方がよい。
- ⑩「先進医療実施届出書」p23、臨床試験実施計画書 p41 に主要エンドポイントおよび無再発生存期間以外の副次エンドポイントの解析を行うタイミングについて記載があるが、ここに記載されているべき「退院報告書」が漏れている。

回答:

- ① 試験実施計画書 P41 および先進医療実施届出書 P24 に「探索的な解析として施設間の差異の検討も行う。」を追記しました。
- ② 予後調査票 CRF に予後調査施行日記入欄を設けました。試験実施計画書 P38 に「再発と判断されていない生存例では、最終無再発生存確認日をもって打ち切りと

する。」を追記しました。

- ③ ご指摘に従い試験実施計画書 P2 のシェーマを修正しました。試験実施計画書 p39 を「術中所見にて切除不能」に修正しました。試験実施計画書 P40 12.2 に「本試験の解析対象集団は、全登録患者のうち、登録後に不適格が判明した患者または切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いた患者の集団とする。」と記載してあります。すなわち、本研究では、術中所見で切除不能となったことに起因する開腹移行(oncological な要因)を除外して、主に surgical な要因による開腹移行を評価します。
- ④ 添付の周術期 CRF の 1 ページ目「conversion」がまさにご指摘の項目になります。
- ⑤ 周術期 CRF 1 ページに「conversion 有りの理由」を記入する欄を設けました。
- ⑥ ご指摘に従い、“主たる解析”と“最終解析”の2つの解析用データセットを作製することとしました。試験実施計画書P36および先進医療実施届出書 P23に「データセットの作製: データセンターでは周術期CRF, QOL調査用紙, 医療費調査票に基づく主たる解析用のデータセットと予後調査票に基づく最終解析用のデータセットの2つのデータセットを作製する。」を追記しました。

試験実施計画書P40および先進医療実施届出書P23に”「すべての症例の周術期CRF、QOL調査用紙、医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”, 「すべて予後調査CRFを回収して全症例の3年間の追跡が終了した時点」での無再発生存期間に関する解析を“最終解析”とする.”を追記しました。

- ⑦ CRF は全てプリントアウトして送付する形式を取るため標準業務手順書(データマネジメント)4 ページの「ただし、施設研究代表者から症例報告書作成の際の電子データが提出されている場合は、(1)ないし(2)の手順を省略することができる。」を削除しました。

CRF の送付先を全てデータセンターに統一しました。標準業務手順書(症例報告書作成・提出)P4、試験実施計画書 P36、先進医療実施届出書 P23、標準業務手順書(データマネジメント)P4 を修正しました。

標準業務手順書(データマネジメント)P5 の臨床研究資料管理責任者を研究代表者に修正しました。

- ⑧ JCOG 術中・術後合併症基準(2005 年 6 月)における術中の血管損傷, 臓器損傷, 再建やり直し, その他についての grading は臨床経過を反映していないため, この基準は合併症の種類のみで使用し, grading は試験実施計画書 P39 に記載の如く軽症、中等症、重症、死亡の 4 段階で行います。よりわかりやすくするため、試験実施計画書 P39 および先進医療実施届出書 P21 を「有の場合は「血管損傷, 臓器損傷, 再建やり直し, その他」について JCOG 術中・術後合併症基準に準じて種類

を分類し、下記の如く重症度を記載する。」と修正しました。

- ⑨ 試験実施計画書 P39 を「術後早期経過(術後 3 日までの体温(最高値), 術後経口開始, 術後入院期間, 暫定術後入院期間など)」に修正しました。
- ⑩ 試験実施計画書 P41 および先進医療実施届出書 P23 に「すべての症例の周術期 CRF、退院報告書、QOL 調査用紙、医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”, 「すべて予後調査 CRF を回収して全症例の 3 年間の追跡が終了した時点」での無再発生存期間に関する解析を“最終解析”とする。」と記載しました。

6. その他の記載整備事項

- ① 臨床試験実施計画書の表紙には、版と日付を入れること。臨床試験実施計画書の改正・改訂がなされた場合、各医療機関で同一の文書を参照しているか否かの確認が取れなくなることから、版・日付の記載の無い臨床試験実施計画書は用いるべきでない。
- ② 臨床試験実施計画書の目次が実際の章構成・ページ番号とずれているので更新しておくこと。
- ③ 臨床試験実施計画書内に「グループ代表者」「データセンター長」という記載が出てくるが、誰が該当するのかを「15.研究組織」に記すこと(前者が単なる記載ミスであれば、適切な役割名に変更すること)。同じく「施設研究責任者」という記載があるが、これは 15.1.3)の「施設責任者」であると思われるので、文書内でいずれかに統一すること。さらに、効果・安全性評価委員会の役割を臨床試験実施計画書上に明示すること。
- ④ JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類)、JCOG 術中・術後合併症規準等には、バージョンが特定出来る情報を追記すること。

回答:

- ① 表紙にversionを記入しました。
- ② 試験実施計画書の目次を修正しました。
- ③ グループ代表者および施設責任者は施設研究責任者に、データセンター長はデータマネジメント責任者に統一しました。その他試験実施計画書および先進医療実施届出書内の役割名を確認、整理、修正しました。
効果・安全性評価委員会の役割については、試験実施計画書のP48に「試験の実施中にGrade4以上の非血液毒性の有害事象および治療関連死亡の有害事象が発生した場合に、有害事象、試験の継続、変更、または中止を提言す

ることを目的として不定期に開催される同委員会の構成員は以下の通りとする。」と追記しました。

- ④ 試験実施計画書の p34 7.1.に「予期される有害事象/有害反応の種類は、術後合併症については JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)ver2.0(2013年4月11日承認), それに記載されていない術中合併症については JCOG 術中・術後合併症基準(2005年6月)に記載された項目とする。それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする。」を追記し、バージョン情報を明示しました。

7. 同意説明文書

ロボット支援手術は3次元画像であるのに対して、腹腔鏡下手術がすべて2次元の平面画像であるかのように記載されていますが、すでに3次元モニターは複数の会社から発売されており、腹腔鏡手術でも利用可能になっており、3次元画像からロボット支援手術の有利さを強調することは問題があるのではないのでしょうか。

回答: 先進医療届け出書8ページ、34ページに記載のとおり、内視鏡手術支援ロボット・ダヴィンチは3D画像、手振れ防止、多関節機能、motion scalingなど従来の鏡視下手術の欠点を補完する複数の機能を有しております。私たちは、3D画像だけではなく、あくまでそれらの機能全てを統合して総合的に活用することにより従来の鏡視下手術よりも局所操作性が向上し、局所合併症が軽減される可能性が高いと考えております。

また、3D画像に関してはダヴィンチと腹腔鏡用3Dカメラとはかなり特性が異なります。実際、ご指摘の如く腹腔鏡用の3次元モニターは複数社から発売されております。腹腔鏡用の3Dモニターは術者とモニターに一定の距離をおいて使用することになり、この距離が原因となって3Dカメラのレンズと使用鉗子が接線方向に近づくと、奥行き感が極端に強調されます。つまり、鉗子の有効長が非常に長く描出されたり、臓器同士の間隔が極端に伸びたりします。すなわち、現時点では腹腔鏡用3次元カメラで正確な3次元画像を再現することは技術的に困難です。しかし、ダヴィンチはマスタースレーブ方式を採用しており、術者が使用するサージョンコンソールで術者の眼とモニターの距離を極めて短くすることが可能なため、上記問題点を解消して自然に近い奥行き感の安定した正確な3次元画像を提供できます。実際に腹腔鏡用の3Dモニターも我々は臨床で使用しておりますが、前述の奥行き感が強調されすぎる現象により繊細な手術操作に支障を来す場面がしばしばあります。よって、3D画像一つとっても、現在の腹腔鏡用3D画像と比較して、非常に優れております。

正確性を期すため同意説明文書の2-3ページを「腹腔鏡下手術では、奥行き感の少ない二次元の画面あるいは奥行き感が強調されすぎる三次元の画面、長くて関節機能がない鉗子、手振れ等複数の限界点を有し、開腹術と比べて技術的困難性が高く習熟に時間を要します。胃癌手術では、膵周囲のリンパ節郭清操作を伴う膵液漏や腹腔内膿瘍、縫合不全、通過障害・吻合部狭窄などの局所合併症がしばしば発生し、在院日数の延長の原因となります。腹腔鏡下手術は技術的に難しいですが、少なくとも合併症発生頻度に開腹術との差を認めません。従って、何らかの手段で合併症発生頻度を低減すれば、さらに腹腔鏡下手術の短期成績を改善できる可能性が考えられます。」「三次元による立体的で正確な画像」に修正しました。

先進医療審査の指摘事項（山口構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による
胃手術)

日付 平成 26 年 2 月 10 日

所属 藤田保健衛生大学

氏名 宇山 一朗

1. 先進医療実施届出書8ページ「2008年までの進行胃癌症例を対象として腹腔鏡下胃切除と開腹胃切除の短期・長期成績を比較したところ、腹腔鏡下胃切除では開腹手術に比べて手術時間は延長したが、出血量が減少し、在院日数が短縮され、長期成績も二群間に有意差を認めなかった (Surg Endosc 2013;27:286-294)。しかしながら、術後早期合併症発生率については腹腔鏡下手術と開腹手術の間に有意差を認めず、」

先進医療実施届出書18ページ中ほど：「このため縫合不全、膵液瘻、腹腔内膿瘍、通過障害・狭窄が開腹手術に比べて腹腔鏡下手術に特徴的に多くなる可能性がある。」

同書8ページでは術後早期合併症の発生率は、腹腔鏡下手術と開腹手術と差がないとしながら、18ページでは腹腔鏡手術で多くなる可能性があるとして述べられています。開腹手術と腹腔鏡手術の合併症の頻度に関して、腹腔鏡手術の方が多というデータを示してください。

回答:ご指摘の通り、記載内容に矛盾がございました。これまでの報告では腹腔鏡下手術は開腹術に比べて技術的難易度が高く熟練を要しますが、少なくとも経験を積んだ熟練医が行った場合開腹手術に比べて腹腔鏡下手術で合併症の頻度が増加するという evidence はございません。先進医療実施届出書 18 ページの記載内容を「腹腔鏡下手術では、奥行き感の少ない二次元の画面、長くて関節機能がない鉗子、手振れ等複数の限界点を有し、開腹術と比べて技術的困難性が高く習熟に時間を要す。しかし、開腹術と比較して痛みが少なく短期成績を改善する特長を有し、早期胃癌に対する縮小手術を中心に年々実施件数が増加している。胃癌手術では、膵周囲のリンパ節郭清操作を伴う膵液漏や腹腔内膿瘍、縫合不全、通過障害・吻合部狭窄などの局所合併症がしばしば発生し、

在院日数の延長の原因となる。前述のとおり腹腔鏡下手術は技術的に困難だが、少なくとも合併症発生率に開腹術との差を認めない。ロボット支援下手術が有する従来の鏡視下手術の欠点を補完する複数のメリットを活用して局所操作性が向上することにより、合併症発生率を低減し、さらに短期成績を改善できる可能性が考えられる。」に修正致しました。

2. 当該施設の腹腔鏡手術の合併症の頻度が、ほかの同様の施設に比較して高いように見えますが、具体的な比較はされたでしょうか？

回答：ご存知のとおり、腹腔鏡下手術は全国的には主に早期胃癌に対する縮小手術として施行されております。従って、届け出書記載のJSESの2010-2011年全国アンケート調査での腹腔鏡下幽門側胃切除および胃全摘の合併症発生率9.08%および19.45%は当然主に早期胃癌を対象とした結果と考えられます。一方、当科では1997年より臨床研究として手術適応と考えられる全ての胃癌症例を対象に進行度の如何を問わず腹腔鏡下手術の適応として参りました。従って、全国アンケートのstudy populationと比較して進行胃癌、胃全摘の割合が多いです。これまでの開腹術に関する報告では切除範囲やリンパ節郭清範囲を拡大するほど合併症発生率が増加することが知られており、当科の腹腔鏡下手術の合併症発生率も進行胃癌や胃全摘が多い分全国アンケートの結果よりも悪化すると想定されます。ところが、実際の当科の腹腔鏡下幽門側胃切除および胃全摘の合併症発生率は7.0%および21.3%(届出書表4)とほぼ同等であり、少なくとも他の施設に比べて合併症発生率が高いとは言えないと考えられます。

3. 今後参加予定施設における腹腔鏡手術やロボット手術の症例数が満たされていれば、合併症の頻度が高くても先進医療に参加するのでしょうか？

回答：施設基準としてがん診療連携拠点病院であること、術者基準として日本消化器外科学会専門医かつ日本内視鏡外科学会技術認定医であることを明記しております。すなわち、相応のhigh volume centerで鏡視下手術の経験を有している外科医が執刀することになり、また、この臨床試験のデザインの根拠となるJSESの全国アンケート調査の被調査対象に概ね重なるものと考えられます。この臨床研究はsingle-arm designですから、合併症の頻度が比較的高い術者・施設を除外して試験を行えば、たとえ合併症発生頻度の減少が証明

されたとしてもその結果が内視鏡手術支援ロボット使用の効果によるものか術者や施設によるものかの判別が困難となります。従って、敢えてこれまでの合併症発生率実績による施設・術者基準を設ける必要はないと判断致しました。

4. 先進医療実施届出書 17 ページ、7.1.2 コントロールデータとデータベースの評価
日本内視鏡外科学会の腹腔鏡下胃切除術に関するアンケート調査から、2010 年と 2011 年の 2 年間にに関するデータをヒストリカル・コントロールとする。主要エンドポイントである Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の合併症率(膵液瘻+縫合不全+腹腔内膿瘍+通過障害・狭窄)は下記の通りであった。

とありますが、日本内視鏡学会のアンケート調査は、Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の合併症ではなく、主たる合併症一つを記載するという記載要項になっており、比較不能でありヒストリカルコントロールとしては不適切ではないでしょうか？

回答：まさにご指摘のとおりであり、我々もその点に苦慮致しました。しかしながら、実際に全国規模で胃癌に対する腹腔鏡下胃切除の短期成績を調査した結果はJSESの全国アンケート調査およびNCDのデータベースしか存在せず、いずれのデータも合併症に関しては網羅的に一定のgrading systemを用いて集計したものではありません。NCDは導入されてから間がなくあらゆる手術手技を対象としているのに対し、JSESの全国アンケート調査はすでに12回を数え比較的長期の運用実績があり鏡視下手術に特化していることから、現状ではJSESのアンケート調査の結果がヒストリカルコントロールとして最も信頼できると考えました。また、主たる合併症の一つを記載する形式、および、少なくとも膵液漏、縫合不全、腹腔内膿瘍、通過障害・狭窄については診断確定に何らかの侵襲的処置が必要となることから、JSESアンケート調査における膵液漏+縫合不全+腹腔内膿瘍+通過障害・狭窄の発生率7.2%はClavien-Dindo分類Grade3以上の合併症を対象とした数値である可能性が高いと推測されます。以上を考慮して、先進医療届出書18ページの記載を「主要エンドポイントであるClavien-Dindo分類のGrade3以上と推測される合併症率(膵液瘻+縫合不全+腹腔内膿瘍+通過障害・狭窄)は下記の通りであった。」に修正致しました。

5. 先進医療実施届出書 15 ページ 2. 手術規定の①に「術中腫瘍の進展により他臓

器合併切除が必要となった場合は、ロボット支援下続行か腹腔鏡下手術あるいは開腹手術に移行するかは手術担当責任医の判断に委ねられる。合併切除を行った場合は、切除臓器を CRF に記載する。」

とありますが、腹腔鏡下あるいはロボット新手術における合併切除の安全性は証明されているのでしょうか？

回答：ご指摘のとおり、鏡視下他臓器合併切除のfeasibilityについては限られた施設からの報告のみで、十分に証明されたとは言い難い状況です。先進医療届出書15ページを「他臓器合併切除が必要となった場合は各施設毎の従来法に移行しその旨をCRFに記載する。」に修正致しました。

6. 先進医療実施届出書 15 ページ 2. 手術規定に③に「③ 胃切除術
切除断端 10 mm 以内に癌浸潤を認めない胃切除を行う。」

とありますが、癌浸潤は肉眼的な判定でしょうか、あるいは組織学的な判定でしょうか？組織学的判定だとすると、全例に迅速病理診断を施行するのでしょうか？

回答：先進医療実施届出書15ページに「全例に肉眼的判定を行う。切除断端10mm以内の癌浸潤が疑われる場合は術中迅速病理診断による組織学的判定を行い、10mm以内の組織学的癌浸潤が陰性になるよう追加切除を行う。」を追記致しました。

7. 同意説明文書

ロボット支援手術は3次元画像であるのに対して、腹腔鏡下手術がすべて2次元の平面画像であるかのように記載されていますが、すでに3次元モニターは複数の会社から発売されており、腹腔鏡手術でも利用可能になっており、3次元画像からロボット支援手術の有利さを強調することは問題があるのではないのでしょうか。

回答：先進医療届け出書8ページ、34ページに記載のとおり、内視鏡手術支援ロボット・ダヴィンチは3D画像、手振れ防止、多関節機能、motion scalingなど従来の鏡視下手術の欠点を補完する複数の機能を有しております。私たちは、3D画像だけではなく、あくまでそれらの機能全てを統合して総合的に活用することにより従来の鏡視下手術よりも局所操作性が向上し、局所合併症が軽減される可能性が高いと考えております。

また、3D画像に関してはダヴィンチと腹腔鏡用3Dカメラとはかなり特性が異なります。実際、ご指摘の如く腹腔鏡用の3次元モニターは複数社から発売されております。腹腔鏡用の3Dモニターは術者とモニターに一定の距離をおいて使用することになり、この距離が原因となって3Dカメラのレンズと使用鉗子が接線方向に近づくと、奥行き感が極端に強調されます。つまり、鉗子の有効長が非常に長く描出されたり、臓器同士の間隔が極端に伸びたりします。すなわち、現時点では腹腔鏡用3次元カメラで正確な3次元画像を再現することは技術的に困難です。しかし、ダヴィンチはマスタースレーブ方式を採用しており、術者が使用するサージョンコンソールで術者の眼とモニターの距離を極めて短くすることが可能なため、上記問題点を解消して自然に近い奥行き感の安定した正確な3次元画像を提供できます。実際に腹腔鏡用の3Dモニターも我々は臨床で使用しておりますが、前述の奥行き感が強調されすぎる現象により繊細な手術操作に支障を来す場面がしばしばあります。よって、3D画像一つとっても、現在の腹腔鏡用3D画像と比較して、非常に優れております。

正確性を期すため同意説明文書の2-3ページを「腹腔鏡下手術では、奥行き感の少ない二次元の画面あるいは奥行き感が強調されすぎる三次元の画面、長くて関節機能がない鉗子、手振れ等複数の限界点を有し、開腹術と比べて技術的困難性が高く習熟に時間を要します。胃癌手術では、膵周囲のリンパ節郭清操作を伴う膵液漏や腹腔内膿瘍、縫合不全、通過障害・吻合部狭窄などの局所合併症がしばしば発生し、在院日数の延長の原因となります。腹腔鏡下手術は技術的に難しいですが、少なくとも合併症発生頻度に開腹術との差を認めません。従って、何らかの手段で合併症発生頻度を低減すれば、さらに腹腔鏡下手術の短期成績を改善できる可能性が考えられます。」「三次元による立体的で正確な画像」に修正しました。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による
胃手術

平成 26 年 1 月 23 日
藤田保健衛生大学
宇山 一朗

1. 同意説明文書 11ページ：

「先進医療に係るロボット支援下手術原価償却代を含めた直接的費用」つまり、ロボット支援下手術費用は、患者さんが全額自己負担することになります。おおよそ80万円程度と予想されますが、それぞれの手術の内容により異なります。とあるが、このうち50万円はIntuitive Surgical社が負担するので（COIのところに説明あり）実際の患者負担はおおよそ30万円程度となる旨を記載してください

【回答】先進医療実施届出書 26 ページに記載のとおり、本試験で行われるロボット支援下胃切除術が先進医療として行われる場合、内視鏡手術支援ロボット使用に関する原価償却代を含めた直接的費用を患者負担とし、その他、術前・術後の管理費用は保険診療として扱われます。具体的には、総費用 1,990,250 円のうち先進医療に係る費用（患者負担分）は患者一人当たり 1,309,400 円です。そのうち 500,000 円を Intuitive Surgical 社が負担するため、残りの 809,400 円を患者が直接的に自己負担することになります。

2. 同意説明文書 12～13 ページ：

問い合わせ先として、担当医師、研究代表者以外の窓口も設けてください（たとえば病院の患者相談窓口など）

【回答】当院医療事務部入院医事課の職員の氏名を追加致しました。

先進医療B026に対する第14回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術)

平成26年3月27日

藤田保健衛生大学

宇山 一郎

1. 本研究において合併症の発生率は極めて重要な評価項目である。合併症の発生率はその判定方法により主観的になりやすく、十分な検討が必要と考えられます。判定にあたっては術者や担当医だけが行うと、おおきなバイアスがかかる可能性があります。合併症の有無、重症度判定には看護師や、他科医師などが関与する仕組みが必要ではないでしょうか？

回答:ご指摘のとおり, 合併症の評価, 判定は本臨床研究で最も重要な評価項目になります。先進医療実施届出書および試験実施計画書に記載のとおり, 本研究におけるprimary endpointである合併症の定義および重症度は基本的にJCOG術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類) ver2. 0(2013年4月11日承認)(http://www.jcog.jp/doctor/tool/Clavien_Dindo.html)を用います。ご存知のとおり Clavien-Dindo(CD)分類は術後経過と密接に関連する簡便かつすぐれたgrading systemであり, 特に日常臨床上問題になる(患者の不利益となり, 在院日数延長や高額医療費の原因となる)合併症はGrade III a(外科的, 内視鏡的, IVR 治療を要す)以上です。このような侵襲的治療を行う場合は, 侵襲的処置の際に具体的な合併症名が直接的かつ客観的に診断され, また放射線科や内科等他科の医師・医療スタッフが関与することも多いため, 保存的治療にとどまり直接的に個別の合併症診断名を確定させることが困難なGrade II以下の合併症と比べてはるかに合併症の種類および重症度の診断にバイアスがかかる可能性が少なくなるのは自明と考えます。これらの理由からCD分類のGrade III以上の全合併症発生率をprimary endpointに設定致しました。また, さらに合併症診断の客観性を高めるため, 対象患者の合併症診断名の確定は施設研究責任者および研究実施者の所属科におけるweekly conferenceにて行うこととします。先進医療実施届出書 p19 および試験実施計画書 p21, 37 に上記内容を追記しました。

2. [1]ヒストリカルコントロールとの比較可能性、検出しようとしている差の臨床的な意義、手術関連死亡と見なすべき事象が生じた場合の本医療技術の有用性の判断方針などの面から、primary endpoint の設定の妥当性について再検討が必要である。

回答:下記3. に対する回答をご参照ください。

3. 2. 4. 2のところでは2010年、2011年の2年間の、日本内視鏡外科学会のアンケート調査結果から算出した合併症発症率をヒストリカルコントロールとして記載されています。

(1)前回は指摘しましたが、このアンケート調査では重症度は規定されず、合併症は単にその有無を報告者それぞれの判定法で記入させています。したがって「Clavien-Dindo分類のGrade3以上の合併症率(胆汁瘻+縫合不全+腹腔内膿瘍+通過障害・狭窄)は下記の通りであった。」とあるのは正しくないのではないのでしょうか？

(2)アンケート調査では、合併症が複数あったとしても1種類だけ記入することになっています。つまり、合併症の重症度も不明ですし、1種類だけ記載することになっていますので、合併症の全体像は不明です。

(3)そしてなによりコントロールとして使用する合併症の重症度と、それと比較する申請者の合併症の重症度が一致しないために、最終的に正確に本術式の安全性における優越性を評価することは不可能ではないのでしょうか？

(4)この日本内視鏡外科学会のアンケート調査のうち、申請者が示したデータは腹部外科領域(その2)に相当するものです。回答施設は460施設であり、合併症の発生率算定の際に分母となる手術数はいずれも、その460施設の総数です。一方で、アンケート調査で合併症の有無について回答した施設は254施設にすぎず、当然その分母も460施設のそれとは異なると考えられます。アンケート調査の解釈が妥当なものであるか、日本内視鏡外科学会の確認を取る必要があると思います。

(5)回答の中で、NCDについて言及しておられますが、NCDにおける腹腔鏡下胃切除および腹腔鏡下胃全摘の合併症の発生率について、具体的なデータを示してください。

(6)申請者らが引用するヒストリカルコントロールについて対象患者は軽症例から重症例まで幅広い重症度の症例が含まれている可能性があることや、手術者の技術も均一ではない可能性がある。本技術を比較する対照は対象患者の重症度や手術者の技

術が申請医療機関のそれらと同様であることが望まれる。

日本胃癌学会の胃癌治療ガイドライン2010年版に以下の記載がある(31ページ部改)。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)において T2N0 までを対象にして縫合不全と膵液瘻を主評価項目にした第2相試験 JCOG0703の症例登録が 2008年に終了し、十分な経験をもつ施設における安全性が示された(Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 501-3)。この研究では、今回のダビンチ手術の参加グループと同様の質の高い施設が参加し、縫合不全、膵液瘻の発生率はわずか1.7%と記載されている。ヒストリカルコントロールとして使うのであればこの数字が適切と考えられる。ただし、合併症の発生頻度がそもそも低いので、ダビンチ手術の有用性を示すのは困難とも考えられる。言い換えればすでに相当の安全性が確認されているところに、優越性を示す意味はないとも考えられる。適切な対照群がヒストリカルコントロールとして存在しない場合は本試験のデザインとしてランダム化を行うか否かは別として同時対照を取った試験も選択肢の一つと考えられる。対照群を再考すること。

回答: 3(1)-(6)にご指摘いただきました事項に従い、ヒストリカルコントロールを当先進医療参加予定3施設(藤田保健衛生大学, 佐賀大学, 京都大学)のロボット支援胃切除が開始された2009年から2012年までの腹腔鏡下根治的胃切除(幽門側, 全摘, 噴門側)症例に, primary endpointをClavien-Dindo分類Grade III以上の全合併症発生率に変更しました。これら3つの施設では, いずれも日常診療で本臨床試験の適格基準に相当する全身状態良好な切除可能胃癌(cStagel~III)で腹腔鏡下手術を希望する患者全例に対し腹腔鏡下胃切除を施行しており, 対象患者の重症度や手術者の技術はまさに申請医療機関のそれらに合致し, コントロールとして最適と考えられます。なお, 2009年以前の腹腔鏡下手術のデータを除外した理由は, 2009年にロボット支援手術を開始して以降, ロボット支援手術と腹腔鏡下手術の技術が相互にfeedbackしあって発展してきたため, 2009年以前と2009年以降とで腹腔鏡下手術の技術的内容が大きく異なるためです。

先進医療部会にてご示唆いただきましたJCOG0703には, 当先進医療実施責任者(宇山一郎)も参加し, その結果をまとめた論文(Gastric Cancer 2010 Nov;13(4):238-244.)の共著者となっております。同臨床研究はcStagelA胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除のみを対象としており, 進行胃癌や胃全摘, 噴門側胃切除も対象とする本臨床試験のヒストリカルコントロールとしては適切でない判断致しました。

上記3施設では4年間に初発胃癌1,342例に対して手術的治療を行いました。全身状態良好なcStagel~III胃癌症例全1211例に根治的胃切除を行い, 腹腔鏡

下手術を希望した1,000例に腹腔鏡下根治的胃切除を施行しました(残りの211例中167例はロボット支援手術)。その1,000例中,幽門側胃切除,胃全摘,噴門側胃切除を行った全998例を対象とし,Clavien-Dindo分類Grade III以上の合併症発生率を検討したところ,全合併症発生率が8%(80例/998例)でした(JCOG0703では5.1%)。そこで,Clavien-Dindo分類Grade III以上の全合併症発生率を本臨床研究のprimary endpointに設定し,前述の3施設のデータをコントロールとしてprospectiveに全合併症発生率を4%に低下できることを証明するサンプル数を計算すると407例であるため,3%程度の解析除外例を考慮して目標登録数を420例と致しました。詳細につきましては先進医療実施届出書p17-20, 26, 27および試験実施計画書p20-23をご参照ください。

また,先日の先進医療部会の構成員の先生方からご指摘いただきましたとおり,本臨床試験では手術のquality controlのための術者・施設基準が極めて重要となって参ります。山口先生からロボット支援手術は腹腔鏡下手術の延長にあり,ロボット支援手術の経験値のみならず,腹腔鏡下胃切除の経験値も重要視する必要があるとのご指摘を頂戴しました。一方で,目標登録数が300例から420例に増加したため,2年間の試験実施期間内に完了するには執刀医数を若干増やす必要性があります。そこで,施設基準を下記の如く厳しくし,術者基準を以下の如く緩和致しました。先進医療届出書p13,試験実施計画書p24-25をご参照ください。

参加施設基準

- 1) 登録時点でロボット支援下胃切除を導入後1年以上経過している。
 - 2) ロボット支援下胃切除を20例以上施行した施設である。
 - 3) その内少なくとも5例はロボット支援下胃全摘である。
 - 4) 過去4年間に胃癌に対する腹腔鏡下胃切除(幽門側,全摘,噴門側)を50例以上行った実績がある。
 - 5) 過去4年間の腹腔鏡下胃切除(幽門側,全摘,噴門側)のClavien-Dindo分類Grade 3以上の全合併症発生率が12%以下である。
- 以上の条件を満たす施設でなければならない。

手術執刀医

内視鏡手術支援ロボット手術導入に関する提言を満たした施設と医師に限る。

術者は日本消化器外科学会専門医,日本内視鏡外科学会技術認定医,DVSSのCertificateのすべての資格を取得している必要がある。

さらに,所属施設の基準に従って,10例以上のリンパ節郭清と再建を含むロボット支援下胃切除術を経験しており,その内1例以上が胃全摘であること。

実際、藤田保健衛生大学、佐賀大学、京都大学の3施設で術者基準を満たす医師は3名のみであり、420例を3名で分担する場合1名あたり140例をこなす必要があります。年間70症例以上を1名の医師が執刀した場合、多くの医局員は助手ならびに術後管理を担当し執刀機会を失うため、術後管理のmotivationが大きく低下し、その影響による術後合併症の増加が危惧されます。腹腔鏡下手術の経験豊かな施設をより厳しく選定する代わりに、選定された施設内では複数名が執刀医を担当できる可能性を残すため、執刀医の必要経験症例数をロボット支援手術でlearning curveがプラトーに到達するまでに必要と報告されている10-20例の症例数の下限を取って10例以上としました。

4. 同意説明文書について、

本邦で実施されたロボット支援手術で重篤な有害事象（死亡）が生じたことがある。同意説明文書にその情報を記載すべきと考えられる。

回答:同意説明文書7ページに「過去にロボット支援手術に不慣れな手術チームが行ったロボット支援胃切除にて臓器損傷に伴う死亡例が1例報告されており、そのような事故の再発を防ぐため、手術責任担当は「日本内視鏡外科学会の内視鏡手術支援ロボット導入に関する提言」にあたる資格を満たし、これまでに10例以上のロボット支援胃切除を経験した医師が行います。また、本試験はロボット支援下胃切除を20例以上施行した経験のある施設に限定して行われます。」と記載しました。また、先進医療実施届出書12ページおよび試験実施計画書19ページに追記しました。

5. 合併症規準は本医療技術に伴う有害事象/有害反応の予期性を定めるものではないため、「それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする」との規定は不適切である。予期される事象は具体的に列記すること（これは臨床試験実施計画書の作成時には負担となるが、多施設で、かつ、医師以外の職種の間与を前提として質を保ちつつ効率的に試験を実施するために必要である）。

また、想定される・予測されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

回答: ご指摘に従い、試験実施計画書p35, 36の如く下記内容を追記致しました。

有害事象/有害反応の種類は、術後合併症についてはJCOG術後合併症基準

(Clavien-Dindo分類) ver2. 0(2013年4月11日承認), それに記載されていない術中合併症についてはJCOG術中・術後合併症基準(2005年6月)に記載された項目に準じて分類する. 本試験にける予期される合併症は以下に示す通りとし, それ以外の有害事象/有害反応が生じた場合は予期されないものとする.

予期される合併症:

局所合併症:

臓器損傷(肝, 小腸, 結腸等), 血管損傷, 出血, 再建やり直し, 膵液漏, 消化管縫合不全, 腹腔内膿瘍, 腹膜炎, 腹水, 乳び腹水, 漿液漏, 膿胸, 縦隔炎, 消化管吻合部狭窄, 胃排出遅延, 逆流性食道炎, ダンピング症候群, イレウス(麻痺性, 閉塞性), 胆嚢炎, 胆汁瘻, 腸管瘻, 腸管虚血・壊死, 腹壁癒痕ヘルニア, 創感染, 創し開, 脂肪壊死, seroma, 皮下気腫, 上肢知覚異常

全身合併症:

ショック, 敗血症, 肺炎, 無気肺・喀痰排出障害, 胸水, 呼吸機能障害, 不整脈, 虚血性心疾患, 心機能障害, 脳血管障害(脳出血, 脳梗塞, くも膜下出血, 一過性脳虚血発作), せん妄, 嚥下障害, 肝機能障害, 腎機能障害, 血栓症/塞栓症, 下痢

CRFではデータ整理を考慮して以下のように分類・集計しGradingを行う.

術中有害事象: 血管損傷, 臓器損傷, 再建やり直し, その他(軽度, 中等度, 重度の3段階に分類)

軽度; 症状が軽く容易に治癒するレベルで入院期間が延長しない

中等度; 軽度と重度の間

重度; 治療のため入院期間が延長, あるいは日常生活に支障

術後合併症:

全身合併症-心血管障害, 呼吸器障害, 敗血症, 腎障害, 肝障害, 消化管, 中枢神経, 末梢神経, その他

局所合併症-縫合不全, 膵液漏, 腹腔内膿瘍, 吻合部狭窄・通過障害, 胃内停滞, 創感染, 腸閉塞, 腹腔内出血, 消化管出血, 内ヘルニア, その他

Grade分類は, 前述のとおりClavien-Dindo分類(*Ann Surg* 2004;240:205-213)に準じて行う. いずれの術後合併症も重症化すれば致命的となる可能性があり, GradeVまで発生しうると考えられる.

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions
Grade II	Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade III	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications
Grade IIIa	Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade IIIb	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IV	Intervention not under general anesthesia
Grade IVa	Intervention under general anesthesia
Grade IVb	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Suffix "d"	Single organ dysfunction (including dialysis)
	Multiorgan dysfunction
	Death of a patient
	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks
 CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

当該3施設の過去4年間における腹腔鏡下根治的胃切除における術後合併症発生率については2. 4. 2. を参照のこと。

6. 解析対象集団の規定に関して、事前の照会に対し「術中所見で切除不能となったことに起因する開腹移行(oncologicalな要因)を除外して、主にsurgicalな要因による開腹移行を評価します」との回答がなされている。このように対象を絞り込んだ解析を行うこと自体を否定するものではないが、endpointの中にはこの絞り込みが適切ではないものも含まれている。本医療技術の対象になると判断して手術を開始した集団での評価を行うべきendpointについては、予めその旨臨床試験実施計画書に記載すること。

回答:先進医療届出書p24および試験実施計画書p42に記載のとおり、本試験の解析対象集団は、全登録患者のうち登録後に不適格が判明した患者または切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いた患者の集団としております。解析をシンプル化するため、完遂率・開腹移行率の欄を「本試験においては、全登録患者のうち、登録後に不適格が判明した患者または切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いたロボット支援手術を実際に開始した症例のみを対象として完遂率、開腹移行率を評価する。」と変更致しました。先進医療届出書p21、試験実施計画書p41を修正しました。

7. H26. 2. 10付回答書 4⑤について

解析に用いるデータセットは「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」「主たる解析用データセット」「最終解析用データセット」の少なくとも3つが必要である（試験進捗状況を管理するための集計に必要なデータセットも別途必要となるが）。照会事項4⑤は、ひとつめのものを用意する手順が詰められているかを問うものであり、この点について再度回答すること。

回答：ご指摘に従い、先進医療実施届出書P24および試験実施計画書p38を「データセンターでは周術期CRF，退院報告書，QOL調査用紙，医療費調査票に基づく「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」および「主たる解析用データセット」と予後調査票に基づく「最終解析用のデータセット」の3つのデータセットを作製する。」に訂正しました。また、標準業務手順書(データマネジメント)P5「4.9 データの固定」を「DM責任者は、データ固定が完了した事を研究代表者及び研究事務局に報告する。データセンターでは周術期CRF，退院報告書，QOL調査用紙，医療費調査票に基づく「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」および「主たる解析用データセット」と予後調査票に基づく「最終解析用のデータセット」の3つのデータセットを作製する。「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」は280例登録終了時に、後者2つのデータセットは最終症例登録終了時に固定を行う。」に変更しました。

8. H26. 2. 10付回答書 4⑥について

現在の規定では、患者登録を行う研究実施者は、患者登録の都度施設研究責任者に施設別患者登録番号の発行を依頼し、施設研究責任者はその都度患者照合リストに当該情報を記載するという手順を踏むことになるはずである。各施設で研究実施者よりも多忙であることが予想される施設研究責任者がこの実務を担えるのか、事前に実施可能性を確認しておくこと。

回答：ご指摘のとおり施設研究責任者がこの実務を行います。

9. H26. 2. 10付回答書 5②について

回答より、最後に（何らかの診断方法を規定して）無再発を確認した日ではなく、最後に生存を確認した日で無再発であると判断する方針を採用したものと解釈するがそのような理解で正しいか（予後調査施行日は、必ずしも何らかの診断

を実施する日とは限らず、このような規定をするのであれば、最終無再発生存確認日を特定することは困難である)。もしそうであれば、臨床試験実施計画書の無再発生存期間の定義の箇所には「再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。」旨記すこと。

回答：ご指摘のとおりです。試験実施計画書のp41の記載を「再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。」に訂正致しました。

10. H26. 2. 10付回答書 5④, ⑤について

念のための確認であるが、「ロボット支援下胃切除術完遂の有無」を周術期CRF p1の「conversion」の記載内容・情報から判断するのであれば、小開腹創が10cm以上となった場合にはロボット支援下胃切除術完遂ではないと扱うこととなるが、そのような理解で正しいか。

回答：ご指摘のとおりです。

先進医療B026に対する第14回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術)

2014年5月7日
藤田保健衛生大学
宇山 一朗

1. 3施設の今までの研究計画について

「7.1.2 コントロールデータとデータベースの評価

本臨床研究参加予定施設である藤田保健衛生大学、佐賀大学、京都大学の3施設では、ロボット支援胃切除が本邦にて開始された2009年から2012年までの4年間に、初発胃癌1,342例に手術的治療を行った。」と回答されましたが、上記ロボット手術はそれぞれの施設で臨床研究として行われたものでしょうか？また、倫理委員会にはどのような形で提案されたものでしょうか？そして、研究として行われたものであるのであれば、その結果はどのようにそれぞれ報告されたのでしょうか？

大学に提出された研究計画書、研究結果報告書があれば参考にご提出ください。

回答：「初発胃癌 1,342 例」(データベースを再確認したところ正しくは 1,343 例でしたので訂正致しました。)には開腹、腹腔鏡下、ロボット支援全て含まれており、そのうちの 167 例(藤田保健衛生大学 123 例、佐賀大学 31 例、京都大学 13 例)をロボット支援下に行いました。ロボット支援手術は多施設共同研究としてではなく各施設毎に IRB の承認を得た上で臨床研究として施行しております。各施設毎の IRB 承認済み研究計画書を参考資料として添付致します。また、藤田保健衛生大学、佐賀大学、京都大学いずれの施設においてもロボット支援胃切除は現在進行中の臨床研究であり、研究結果報告書はございませんが、途中経過をまとめて publish した論文が複数ございますので、合わせて参考資料として添付致します。初発胃癌 1,343 例の内訳を先進医療届出書および試験実施計画書の表 6 に記載しました。

2. 合併症について

2-1. 合併症の発生率に関して、3つの施設間格差はどのようになっているで

しょうか？術式ごとに通常の腹腔鏡下手術、開腹手術、ロボット手術に分けて示してください。また、それぞれの施設でロボット手術の執刀医数と、執刀医別の合併症の発生率(発生数)を示してください。

2-2. 合併症の発生率は、執刀医の経験や技術力に左右される可能性は高いと思われます。従来法手術の執刀医とロボット手術執刀医の技術度に差がないことを示すデータを示してください。

回答:2-1, 2-2 先進医療届出書, 試験実施計画書の表 6 に示したとおり, 開腹術をほとんど施行していないため, 腹腔鏡下およびロボット支援胃切除の術式・施設毎の合併症発生率を表 9 に示しました。

表9. 施設毎の術式別合併症発生率 n, (%)

腹腔鏡下	全摘	噴門側	幽門側	ロボット支援下	全摘	噴門側	幽門側
藤田	29/136 (21)	2/8 (25)	21/302 (7.0)	藤田	2/30 (6.7)	N/A	0/58 (0)
佐賀	8/64 (13)	0/15 (0)	8/212 (3.8)	佐賀	0/3 (0)	2/3 (67)	1/15 (6.7)
京都	6/81 (7.4)	1/10 (10)	4/170 (2.4)	京都	0/1 (0)	N/A	N/A
p 値	0.018	0.293	0.056				

ロボット支援手術の執刀医は藤田保健衛生大学3名, 佐賀大学1名, 京都大学2名の計6名でした。各施設の腹腔鏡下胃切除執刀医毎の合併症発生率を表10に示しました。

表10. 執刀医別合併症発生率 n, (%)

	藤田	佐賀	京都
ロボット執刀医			
1	3/58 (5.2)	11/181 (6.1)	6/94 (6.4)
2	4/30 (13)		3/91 (3.3)
3	9/38 (24)		
非ロボット執刀医			
1	11/42 (26)	3/52 (5.8)	0/3 (0)
2	3/22 (14)	1/22 (4.5)	0/12 (0)
3	0/23 (0)	1/20 (5.0)	0/2 (0)
4	2/21 (9.5)	0/2 (0)	1/17 (5.9)
5	5/35 (14.2)	0/5 (0)	0/2 (0)
6	4/44 (9.1)	0/3 (0)	0/2 (0)
7	4/22 (18)	0/1 (0)	0/5 (0)
8	0/19 (0)	0/1 (0)	1/28 (3.6)
9	3/11 (27)	0/1 (0)	0/4 (0)
10	0/11 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)

11	0/14 (0)	0/1 (0)
12	0/19 (0)	0/1 (0)
13	1/11 (9.0)	
14	1/12 (8.3)	
15	2/13 (15)	
16	0/1 (0)	

腹腔鏡下胃全摘において合併症発生率の施設間格差を認めましたが、ロボット執刀医と非ロボット執刀医の全合併症発生率は各々43/506 (8.5%), 36/492 (7.3%)であり有意差を認めませんでした($p=0.490$)。また、多変量解析の結果、3施設全体の腹腔鏡下胃切除術後合併症発生危険因子は手術時間 400 分以上(OR 3.128, 95%CI 1.877-5.213, $p<0.001$)および胃全摘+噴門側胃切除(vs.幽門側胃切除, OR 2.212, 95%CI 1.325-3.692, $p=0.002$)であり、非ロボット執刀医(vs. ロボット執刀医)は有意な危険因子ではありませんでした($p=0.629$)。ロボット支援手術における合併症発生率の施設、執刀医、術式による格差は現状ではサンプル数が少なく評価困難であり、本先進医療の重要な検討課題の1つと考えられます。これらの内容を先進医療届出書 19 ページおよび試験実施計画書 21 ページに追記しました。

3. 前回の質問3に対する回答に関して

3-1. 「2009年以前と2009年以降とで腹腔鏡下手術の技術的内容が大きく異なるためです。」という記載がありますが、大きく異なる技術的内容とは具体的には何なのかお示してください。

3-2. 今回は提案ではヒストリカルコントロールを3施設の成績とし、患者の生命や入院期間の延長に大きく影響したと考えられるClavien-Dindo分類Grade3以上の全合併症発生率は8.0%としている。しかし、今回のダビンチ手術の参加グループと同様の質の高い施設が参加したJCOG0703試験はすでに2008年に終了しており、縫合不全、膵液瘻の発生率はわずか1.7%であり、現時点ではさらに良好になっている可能性が高い。この数字の開きが術式の差によるものであることを示すデータを提出してください。

3-3. 「同臨床研究は cStageIA胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除のみを対象としており、進行胃癌や胃全摘、噴門側胃切除も対象とする本臨床試験のヒストリカルコントロールとしては適切でないと判断致しました。」とあります。確かに胃全摘と幽門側胃切除では合併症の発生率が大きく異なることが予想されます。実際、日本内視鏡

外科学会の2010-2011年のアンケートにおける腹腔鏡下胃切除の術中・術後の有害事象をみても幽門側胃切除と噴門側胃切除及び胃全摘とは大きく異なります。だとするとPrimary endpointは術式別に設定し判定する必要があるのではないのでしょうか？

回答:

3-1 動脈周囲自律神経外側の層に沿ったリンパ節郭清手技(Outermost layer-oriented lymphadenectomy)です(*Surg Endosc* 2011;25:3928-3929; *World J Surg* 2012;36:331-337)。

3-2 先進医療届出書, 試験実施計画書の表 8 に示したとおり, 3 施設全体で術式毎の全合併症発生率は患者の生命や入院期間の延長に大きく影響したと考えられる Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上の全合併症発生率は 7.9%でした。術式別合併症発生率は全摘 43/281(15%), 噴門側 3/33 (9.1%), 幽門側 33/684 (4.8%)であり有意差を認めました($p < 0.001$)。また, 2 の回答に記載したとおり, 多変量解析の結果胃全摘+噴門側胃切除は 3 施設全体の腹腔鏡下胃切除術後合併症発生に関する有意な危険因子(vs.幽門側胃切除, OR 2.212, 95%CI 1.325-3.692, $p = 0.002$)で, やはり術式により合併症発生率が異なる可能性が示唆されました。

JCOG0703 は前回の回答書にも記載したとおり当先進医療実施責任者(宇山一郎)も参加し, その結果をまとめた論文(*Gastric Cancer* 2010 Nov;13(4):238-244.)の共著者となっています。同臨床研究は cStagelA 胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除・D1+郭清のみを対象とし, Clavien-Dindo 分類 Gradell 以上の全合併症発生率は 5.1%でした。当先進医療参加予定 3 施設全体の腹腔鏡下幽門側胃切除・D1+郭清における全合併症発生率は 15/319 (4.7%)であり, 施設間格差も認めませんでした(藤田 10/139 (7.2%), 佐賀 3/102 (2.9%), 京都 2/78 (2.6%), $p = 0.061$)。従って, 2009-2012 年にこれら 3 施設で施行した腹腔鏡下胃切除の短期成績は JCOG0703 に匹敵するものであり, ヒストリカルコントロールとして問題ない quality と考えます。

3-3 生物統計家および胃癌有識者と相談しました。参加予定 3 施設における先行研究は cStagel-III 胃癌全体を対象としており, 当然進行胃癌や胃全摘, 噴門側胃切除も含んでおります。この 3 施設の術式に依らない全合併症発生率 7.9%をヒストリカルコントロールとして本先進医療における臨床試験をデザインしているため, “one study one goal”の原則に乗っ取り endpoint は術式依らない全合併症発生率とすべきであり, 術式毎に endpoint を分けるべきではないと考えます。

4. 同意説明文書のP2「胃癌手術では、膜周囲のリンパ節郭清操作に伴う膜液漏や腹腔内膿瘍、縫合不全、通過障害・吻合部狭窄などの合併症がしばしば発生し（藤田保健衛生大学・佐賀大学・京都大学3施設合計：全合併症発生率8.0%）、在院日数の延長の原因となります。腹腔鏡下手術は技術的に難しいですが、少なくとも合併症発生頻度に開腹術との差を認めません。」とあるが、「しばしば」と記述すると、高頻度に発生している印象を受けるので、当該記述を修正すべきではないでしょうか。

回答:ご指摘に従い同意説明文書 P2 を修正致しました。

第19回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年7月10日

先進医療B 実施計画等再評価表 (番号 B026)

評価委員

主担当：山口

副担当：柴田

副担当：佐藤

技術委員：—

先進医療の名称	内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術
申請医療機関の名称	藤田保健衛生大学病院
医療技術の概要	内視鏡手術支援ロボットの有用性を検討するために、内視鏡的切除の適応外とされた治癒切除可能胃癌(臨床病期I-III)を対象に内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による胃手術を実施。主要評価項目をClavien-Dindo分類のGrade3以上の合併症の有無(膵液瘻+縫合不全+腹腔内膿瘍+通過障害・狭窄)、主な副次評価項目をClavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症の有無、EQ-5Dによる術後QOL、医療費、無再発生存期間、ロボット支援下胃切除術完遂の有無、開腹移行の有無、術中有害事象発生の有無とする多施設共同非盲検単群試験。予定組み込み症例は300例。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 今回指摘に対して適切な訂正が行われたが、技術的には進歩途上にある腹腔鏡下手術の特性をふまえ、有用性については慎重に判定されるべきである。また、コストの高さから、保険診療収載を考慮する場合にはコストーベネフィットの視点も極めて重要なものになると考えられる。	
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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 同意説明文書は、14 回の本部会に先立つ事前のやりとり、および、部会での指摘事項に従って適切に改訂されている。補償内容、COI の説明および管理、患者相談等の対応も適切である。</p>	
<p>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。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回指摘した点に関する改訂がなされ、提示されている方針に対して一定の理解は可能であることから上記の項目のいずれも適と判断した。ただし、統計学的に有意な差が臨床的に意義のある差であるとは限らず、本試験で検出しようとしている差の意義・価値に対して様々な観点から議論しておくことが望ましいと考える。</p>	
<p>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。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	300 例	予定試験期間	5 年（登録期間：2 年，追跡期間：3 年）	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。）				

先進医療B026 に対する第19回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：内視鏡手術支援ロボット(da Vinci Surgical System)による
胃手術)

平成26年7月21日
藤田保健衛生大学
宇山 一朗

1. 本試験の対象疾患集団として、「cStage I-III」からcStage IIIを外し、「cStage I-II」とすること。

回答： ご指摘に従い対象を cStage I または II と致しました。また、対象の除外基準で術前化学療法施行症例を除くことになっておりますので、ヒストリカルコントロールを「2009-12年に藤田保健衛生大学、佐賀大学、京都大学の3施設で術前化学療法のない cStage I または II 胃癌に対して根治的腹腔鏡下幽門側胃切除、胃全摘、または噴門側胃切除を行った801例」に変更致しました。この801例では Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上の全合併症発生率は 6.4% (51/801) であり、当該合併症なしの帰無割合を 93.6%、対立割合を 96.8% (言い換えると、当該合併症の発生を 3.2% に減少させることを期待) とし、片側有意水準 5% の正確な二項検定で 80% 以上の検出力をもって差を検出するためには、320 例が必要となります。3% 程度の解析除外例を考慮して目標登録数を 330 例に変更しました。このサンプルサイズの変更に応じて、中間解析も 220 例 (予定登録症例数の 2/3) 登録終了時に変更となります。これらの変更に従い、先進医療実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書、ロードマップ、症例登録票 CRF、先進医療サマリーシートを修正致しました。

また、先日、本先進医療申請の論拠となる当科における先行研究が Surgical Endoscopy 誌に掲載されたため、先進医療実施届出書、文献情報 和訳概要、先進医療サマリーシートに追記し、論文を文献情報 2-12 として添付しました。

医療技術の概要図

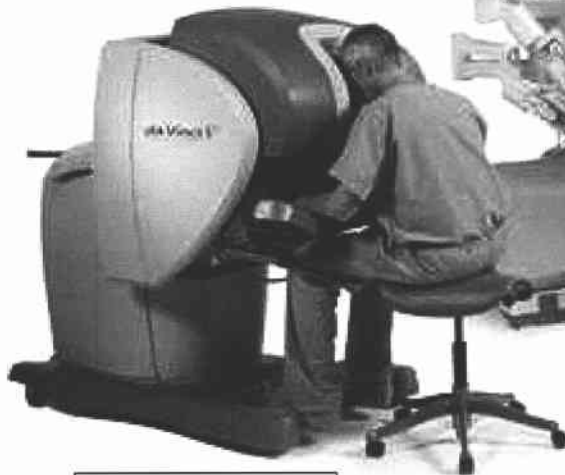
内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術

申請医療機関: 藤田保健衛生大学

【概要】

胃癌治療のため、遠隔操作による手術ロボット「da Vinci Surgical System」を用いて、内視鏡下に行うもの。この装置(ロボット)を用いて、術野を高解像度な画像により立体的に把握し、操作ボックスの執刀医の動きを術野において微細な動きとして忠実に再現し、手術を行う。

操作ボックス



執刀医
ここで操作を
行っている

ロボットアーム



da Vinciの手術器具は
人間の手よりも広い稼
働範囲を持つ

拡大視野と3D画
像で体内を鮮明
に観察できる。

保険収載までのロードマップ

試験機器名：da Vinci Surgical System

適応疾患：胃悪性疾患

申請医療機関における先行研究

- ・ 試験名：根治的ロボット支援胃切除術
- ・ 試験デザイン：単施設後向きコホート研究
- ・ 期間：2009年～2012年
- ・ 被験者数：88例
- ・ 結果の概要：ロボットを使用することによりhistorical controlである腹腔鏡手術(n=438)に比べて有意に腓液漏を中心とした局所合併症が有意に減少し、術後在院日数が有意に短縮された。多変量解析ではロボットを使用することで術後早期合併症発症率を1/5程度に軽減できる可能性が示唆された。

先進医療

- ・ da Vinci surgical system によるロボット支援手術の安全性、有効性、経済性に関する多施設共同前向き単群試験
- ・ 試験デザイン：多施設共同前向き臨床研究
- ・ 期間：2014年～2018年(登録期間：2年, 追跡期間：3年)
- ・ 被験者数：330例
- ・ 主要評価項目：Clavien-Dindo分類のGrade3以上の全合併症の軽減
- ・ 副次評価項目：DFS, Clavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症の有無、EQ-5D、医療費、無再発生存期間、ロボット支援下胃切除術完遂の有無、開腹移行の有無、術中有害事象発生の有無、手術成績(手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節郭清個数)、術後早期経過(術後経口開始、術後入院期間、暫定術後入院期間)

保険収載検討

欧米での現状

薬事承認：米国(有)FDA510K2005年取得。2001台設置 欧州(有)CEマーク2006年取得。443台設置(2012年6月実績)
ガイドライン記載(無)
進行中の臨床試験(無)

当該先進医療における

選択基準：内視鏡的切除の適応外とされた治癒切除可能胃癌(臨床病期ⅠまたはⅡ)を対象とする。

除外基準：1)精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。2)胃癌に対して術前化学療法などの前治療が行われている。

予想される有害事象：術中偶発症として出血、穿孔、多臓器損傷、空気塞栓、その他、術後合併症として出血、狭窄・通過障害、縫合不全、腹腔内膿瘍、膵炎・膵液漏、イレウス、呼吸器合併症、創感染、創転移、その他がある。

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
の追加を検討

【別添1】「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術」
の期待される適応症、効能及び効果 (申請書類より抜粋)

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：胃悪性疾患

効能・効果：腹腔鏡下手術における術後早期合併症の軽減

胃癌の死亡率は、わが国では男女とも 1970 年代から低下傾向が続き、男性では 1993 年以降肺癌がこれを上回り胃癌は第 2 位になった。また世界的に見ても、東アジアおよび東欧の胃癌の死亡率はわが国と同程度であり、そのほかの地域では低いが、すべての国をあわせて集計すると肺癌が 1 位で胃癌が 2 位である。一方、わが国の罹患率 (男女計、人口 10 万対、年齢調整) は、肺癌が 37.8 で 2 位であるのに対して、胃癌は 47.7 で最も高い。日本胃癌学会の胃癌治療ガイドライン (医師用第 2 版) によると、胃癌に対する定型手術 (D2 郭清) 後の 5 年生存割合は IA 期 93.4%、IB 期 87.0%、II 期 68.3%、IIIA 期 50.1%、IIIB 期 30.8%、IV 期 16.6%と報告されている。

本邦における胃癌治療の長期成績改善は所属リンパ節郭清技術の向上とともにもたらされてきた。胃癌治療ガイドライン第 3 版 (2010 年、金原出版、東京) には治癒切除可能な初発胃癌の標準治療は 2/3 以上の胃切除+D2 リンパ節郭清と明記されている。一方で、欧米では 1990 年代後半に D2 リンパ節郭清の是非を問う大規模試験が複数施行され、D2 リンパ節郭清により術後早期合併症発生率、手術関連死亡率が増加するものの、長期的には胃癌関連死亡が有意に減少することが示された (*J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077, *Lancet Oncol* 2010;11:439-449, *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530)。2011 年の NCCN ガイドライン

(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) では、胃癌治療に D2 リンパ節郭清は推奨されるが高度な技術を要するため high-volume center で熟練医によって行われるべきと記載されている。

胃癌に対する低侵襲手術の歴史は 1990 年代に遡る。当初よりその低侵襲性と技術的困難性から、主に早期胃癌に対する縮小手術を中心として普及してきた (*World J Surg* 2011;35:1469-1477)。一方、当科では鏡視下手術の拡大視効果に着目して 1997 年より早期胃癌のみならず進行胃癌も含む治癒切除可能な全ての胃癌症例を対象としてこれまでに 1000 例以上の完全腹腔鏡下胃切除を行ってきた。2008 年までの進行胃癌症例を対象として腹腔鏡下胃切除と開腹胃切除の短期・長期成績を比較したところ、腹腔鏡下胃切除では開腹手術に比べて手術時間は延長したが、出血量が減少し、在院日数が短縮され、長期成績も二群間に有意差を認めなかった (*Surg Endosc* 2013;27:286-294)。しかしながら、術後早期合併症発生率については腹腔鏡下手術と開腹手術の間に有意差を認めず、鏡視下手術の欠点を補完する複数の優れた機能を有する内視鏡手術支援ロボット da Vinci Surgical System (*World J Surg* 2012;36:331-337, *World J Surg* 2012;36:1608-1616) を胃切除に使用することで、術後早期合併症を軽減し、さらに短期成績を改善できる可能性が考えられた。

そこで、当科では 2009 年より手術的治療の適応とした胃癌全症例を対象とし、自費診療による内視鏡手術支援ロボットの使用に同意した患者 (ロボット群) にロボット支援

胃切除を、保険診療による腹腔鏡下手術を希望した患者(従来法群)に腹腔鏡下胃切除を施行した。2012年までの4年間にロボット群126例、従来法群530例の計656例を経験し、そのうち姑息的手術57例、全身状態不良に伴う縮小手術46例、重複癌2例、各術者の当該術式経験数10例以内に相当する25例を除外した526例(ロボット群88例、従来法群438例)を解析対象とした。侵襲的処置(外科的、内視鏡的、放射線科的)を要した合併症(Clavien-Dindo分類のGrade3以上, *Ann Surg* 2004;240:205-213)を臨床的に有意な合併症とみなし、各種合併症発生率について臨床的検討を行った。結果、ロボットを使用することにより膵液漏が従来法の4.3%がロボット群では0%と有意(p値=0.029)に減少し、膵液漏を中心とした局所合併症が従来法の9.8%から、ロボット群では1.1%に有意(p値=0.007)に減少した(表1)。その結果、術後在院日数が有意(p値=0.021)に短縮された(表2)。多変量解析ではロボットを使用することで術後早期合併症発症率を1/5程度に軽減できる可能性が示唆された[OR(95%CI)=6.174(1.454-26.224), p値=0.014](表3)。さらに、従来法では合併症発生率が胃全摘では21.3%と幽門側胃切除の7.0%より有意(p値<0.001)に高く、さらにD1+郭清とD2郭清で術後早期合併症発症率を比較すると、全摘群でD1+群(13.0%),D2群(38.6%)と有意(p値=0.001)にD2郭清を施行した場合に合併症の発生率が高かった。しかし、ロボット群ではD1+群(5.0%),D2群(10%)と有意差(p値=0.563)を認めず、リンパ節郭清範囲によらず一定の短期成績を得る事ができた(表4,5)。つまり、従来法群では切除範囲(胃全摘 vs. 幽門側胃切除)やリンパ節郭清範囲(D2 vs. D1+)を拡大することにより合併症発症率を含む術後短期成績が悪化したが、ロボット群では切除や郭清範囲によらず短期成績は一定であり、内視鏡手術支援ロボットを使用することにより鏡視下手術の難易度を軽減する効果が得られる可能性が示唆された。

したがって、本試験の目的は、先進医療Bとして「術前診断でD1+またはD2郭清を伴う噴門側胃切除、幽門側胃切除または胃全摘で根治手術が可能なcStageIまたはIIの胃癌」を対象とし、2009-2012年の当先進医療参加予定3施設(藤田保健衛生大学、佐賀大学、京都大学)における腹腔鏡下根治的胃切除の短期成績をヒストリカルコントロールとして、腹腔鏡下胃切除に対するda Vinci サージカルシステム(DVSS)を用いたロボット支援下胃切除手術の安全性、有効性、経済性を多施設共同臨床試験で評価することである。

表1. 藤田保健衛生大学における術後合併症：腹腔鏡下 vs. ロボット支援胃切除

Clavien-Dindo 分類 Grade ≥ III : n, (%)	従来法群 (n=438)	ロボット群 (n=88)	p 値
総合併症	50 (11.4)	2 (2.3)	0.009
局所合併症	43 (9.8)	1 (1.1)	0.007
膵液漏	19 (4.3)	0 (0)	0.029
縫合不全	11 (2.5)	0 (0)	0.131
腹腔内膿瘍	4 (0.9)	0 (0)	0.48
腸閉塞	3 (0.7)	1 (1.1)	0.52

肺炎	2 (0.5)	0 (0)	0.693
腹膜炎	2 (0.5)	0 (0)	0.693
腹腔内出血	2 (0.5)	0 (0)	0.693
脾梗塞	1 (0.2)	0 (0)	0.833
吻合部狭窄	1 (0.2)	0 (0)	0.833
吻合部出血	1 (0.2)	0 (0)	0.833
創感染	1 (0.2)	0 (0)	0.833
全身合併症	11 (2.5)	1 (1.1)	0.376
肺炎	6 (1.4)	0 (0)	0.331
肺動脈血栓塞栓症	2 (0.5)	1 (1.1)	0.423
肺水腫	2 (0.5)	0 (0)	0.693
心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0)	0.833

Chi-square test

表 2. 藤田保健衛生大学における術後短期成績：腹腔鏡下 vs. ロボット支援胃切除

	従来法群 (n=438)	ロボット群 (n=88)	p 値
* 再手術 : n, (%)	6 (1.4)	0 (0)	0.331
**術後在院日数 (days)	15 [8 - 136]	14 [2 - 31]	0.021
* 在院死亡 : n, (%)	1 (0.2)	1 (1.1)	0.307

*Chi-square test, **Mann-Whitney U test

表 3. 胃癌に対する腹腔鏡下胃切除(ロボット支援手術含む)における術後合併症発症危険因子

独立変数	*単変量解析		**多変量解析	
	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値
Conventional lap (vs Robotic)	5.541 (1.323-23.214)	0.009	6.174 (1.454-26.224)	0.014
胃全摘 (vs 幽門側胃切除)	3.707 (2.057- 6.679)	<0.001	4.670 (2.503- 8.713)	<0.001
D2 リンパ節郭清 (vs D1+)	1.338 (0.752- 2.380)	0.321	2.095 (1.124- 3.903)	0.02
男性	1.846 (0.924- 3.689)	0.079		0.151
年齢 ≥ 70	1.363 (0.766- 2.424)	0.29		0.416
Body mass index ≥ 23 (kg/m2)	1.491 (0.838- 2.654)	0.172		0.076
併存疾患(+)	1.246 (0.696- 2.232)	0.458		0.205
開腹歴(+)	1.420 (0.760- 2.654)	0.27		0.517
術前化学療法(+)	2.357 (1.259- 4.411)	0.006		0.36
病理学的進行度 ≥ II	2.226 (1.250- 3.965)	0.006		0.287
再建法: Roux-en Y	2.762 (1.525- 5.002)	0.001		0.389
出血量 ≥ 50mL	2.048 (1.151- 3.646)	0.013		0.298
手術時間 ≥ 400 min	3.081 (1.708- 5.559)	<0.001		0.081

郭清リンパ節個数 ≥ 40	0.949 (0.534- 1.684)	0.857	0.065
リンパ節転移(+)	2.033 (1.135- 3.642)	0.015	0.226
腫瘍径 ≥ 30 mm	1.628 (0.894- 2.964)	0.109	0.935
執刀医: I.U., S.K., or S.S.	0.771 (0.423- 1.404)	0.394	0.964

*Chi-square test, **Logistic regression analysis

表 4. 腹腔鏡下およびロボット支援胃切除における切除範囲による短期成績の比較

短期成績	従来法群 (438)			ロボット群 (88)		
	全摘 (136)	幽門側 (302)	p 値	全摘 (30)	幽門側 (58)	p 値
**手術時間 (min)	456 (228-779)	302 (147-634)	<0.001	510 (352-853)	348 (200-592)	<0.001
**出血量(mL)	66 (0-1017)	29 (0-702)	<0.001	72 (10-935)	39 (1-147)	<0.001
**郭清リンパ節個数	44 (12-109)	36 (8-108)	<0.001	42 (17-81)	39 (20-95)	0.169
* 開腹移行	0	0	-	0	0	-
* 総合併症 : n, (%)	29 (21.3)	21 (7.0)	<0.001	2 (6.7)	0 (0)	0.114
* 局所合併症 : n, (%)	24 (17.6)	19 (6.3)	<0.001	1 (3.3)	0 (0)	0.341
* 瘻液漏 : n, (%)	9 (6.6)	10 (3.3)	0.116	0 (0)	0 (0)	-
* 縫合不全 : n, (%)	6 (4.4)	5 (1.7)	0.088	0 (0)	0 (0)	-
* 全身合併症 : n, (%)	6 (4.4)	5 (1.7)	0.088	1 (3.3)	0 (0)	0.341
* 再手術 : n, (%)	4 (2.9)	2 (0.7)	0.078	0 (0)	0 (0)	-
**術後在院日数 (days)	17 (8-136)	14 (8-72)	<0.001	16 (2-29)	13 (8-31)	0.001
* 在院死亡 : n, (%)	0 (0)	1 (0.3)	0.689	1 (3.3)	0 (0)	0.341

*Chi-square test, **Mann-Whitney U test

表 5. 腹腔鏡下およびロボット支援胃全摘および幽門側胃切除における郭清範囲による短期成績の比較

短期成績	従来法群 (438)						ロボット群 (88)					
	胃全摘 (136)			幽門側胃切除 (302)			胃全摘 (30)			幽門側胃切除 (58)		
	D1+ (92)	D2 (44)	p 値	D1+ (139)	D2 (163)	p 値	D1+ (20)	D2 (10)	p 値	D1+ (16)	D2 (42)	p
**手術時間 (min)	415 (228-779)	520 (315-732)	<0.001	307 (147-585)	354 (182-634)	0.001	494 (352-853)	560 (484-822)	0.091	342 (200-490)	350 (255-592)	0

**出血量 (mL)	50 (0-1017)	122 (0-969)	<0.001	23 (0-460)	34 (0-702)	<0.001	59 (10-935)	85 (19-552)	0.373	38 (4-147)	39 (1-140)	0.774
**郭清リンパ 節個数	41 (12-109)	48 (18-82)	0.001	31 (8-76)	40 (0-108)	<0.001	45 (17-66)	41 (35-81)	0.65	31 (22-95)	40 (20-61)	0.174
*開腹移行	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
*総合併症 : n, (%)	12 (13.0)	17 (38.6)	0.001	10 (7.2)	11 (6.7)	0.879	1 (5.0)	1 (10.0)	0.563	0 (0)	0 (0)	-
*局所合併 症: n, (%)	9 (9.8)	15 (34.1)	0.001	8 (5.8)	11 (6.7)	0.723	0 (0)	1 (10.0)	0.333	0 (0)	0 (0)	-
*膀胱漏: n, (%)	1 (1.1)	8 (18.2)	0.001	6 (4.3)	4 (2.5)	0.281	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
*縫合不全: n, (%)	5 (5.4)	1 (2.3)	0.366	2 (1.4)	3 (1.8)	0.575	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
*全身合併 症: n, (%)	3 (3.3)	3 (6.8)	0.298	2 (1.4)	3 (1.8)	0.575	1 (5.0)	0 (0)	0.667	0 (0)	0 (0)	-
*再手術: n, (%)	1 (1.1)	3 (6.8)	0.099	1 (0.7)	1 (0.6)	0.71	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
**術後在院 日数 (days)	17 (8-136)	22 (11-91)	0.001	14 (8-72)	14 (8-69)	0.353	15 (2-20)	19 (11-29)	0.003	13 (8-31)	13 (8-20)	0.861
*在院死亡: n, (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (0.6)	0.54	1 (5.0)	0 (0)	0.667	0 (0)	0 (0)	-
*Chi-square test, **Mann-Whitney U test												

【別添2】「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術」 の被験者の適格基準及び選定方法 (申請書類より抜粋)

5. 被験者の適格基準及び選定方法

胃癌治療ガイドラインでは腹腔鏡下胃切除は主に早期胃癌に対する臨床研究と位置づけられている。しかしながら、前述の当科における preliminary study の結果、内視鏡手術支援ロボット使用の従来法に対する advantage はより技術的難易度の高い進行癌で顕著になる可能性が高いと考えられる。従って、本先進医療では内視鏡的切除の適応外とされた治癒切除可能胃癌(臨床病期 I または II)を対象とする。具体的な適格基準は以下のとおりとする、

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格患者とする。

病期分類、組織型分類などは胃癌取扱い規約第14版に従う。

5.1. 適格基準 (組み入れ基準)

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に原発性胃癌 (pap, tub1, tub2, por1, por2, sig, muc のいずれか) と診断されている。多発の有無は問わない。
- 2) 術前検査と内視鏡検査および上腹部造影CT 検査 (スライス厚1 cm 以下、造影剤アレルギーがある場合は単純CT も可) による画像診断にて、全身状態と胃癌の進行度を評価し、全身麻酔によるD1+またはD2郭清を伴う噴門側胃切除、幽門側胃切除または胃全摘で根治切除が可能な c Stage I または II の胃癌と診断されている。
- 3) 内視鏡検査にてEMR の適応外と診断されている。すなわち、cN0 かつ以下のいずれかの条件を満たしている。
 - ① 大きさが2 cm より大きい。
 - ② 深達度が粘膜下層 (SM) , 固有筋層 (MP) , 漿膜下層 (SS) のいずれかと診断されている。
 - ③ 組織型が未分化型 (por1, por2, sig, muc) である。
 - ④ 肉眼型が0-III 型 (陥凹型) であり、かつ潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を認める。
 - ⑤ EMR による腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 4) 18歳以上である。
- 5) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。患者が未成年の場合は、本人と同時に保護者の同意が得られている。

5.2. 除外基準

- 1) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 2) 胃癌に対して術前化学療法などの前治療が行われている。

【別添3】「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術」
の有効性及び安全性の評価 (申請書類より抜粋 (一部修正))

7-1. 有効性及び安全性の評価

CRF の内容について術前, 術中, 術後のデータを集積する.

有害事象報告: 研究事務局/研究代表者効果・安全性評価委員会事務局

7.1.1. 研究デザイン: 多施設共同臨床試験

本試験は, ロボット支援下胃切除の保険収載を検討するための包括的な臨床データ集積を目的としている. ロボット支援下手術は医療コストがかかることから, 保険収載前に従来の開腹手術や腹腔鏡下手術との無作為臨床試験を行うことは事実上不可能である. このため本試験では「術前診断でD1+またはD2郭清を伴う噴門側胃切除, 幽門側胃切除または胃全摘で根治手術が可能なcStageIまたはIIの胃癌」を対象とし, 2009-2012年の当先進医療参加予定3施設 (藤田保健衛生大学, 佐賀大学, 京都大学) における腹腔鏡下根治的胃切除の短期成績をヒストリカルコントロールとして, 腹腔鏡下胃切除に対するDVSSを用いたロボット支援下胃切除手術の安全性, 有効性, 経済性を多施設共同臨床試験で評価することとした.

7.1.2. コントロールデータとデータベースの評価

本臨床研究参加予定施設である藤田保健衛生大学, 佐賀大学, 京都大学の3施設では, ロボット支援胃切除が本邦にて開始された2009年から2012年までの4年間に, 初発胃癌1,343例 (表6) に手術的治療を行った. 全身状態良好でcStageI~III胃癌全1,212例に根治的胃切除を行い, 腹腔鏡下手術を希望した1,000例 (表7) に腹腔鏡下根治的胃切除を施行した. その1,000例中, 幽門側胃切除, 胃全摘, 噴門側胃切除を行った全998例を対象とし, エンドポイントであるClavien-Dindo分類Grade3以上の合併症発生率は表8の通りであった.

表6. 外科的治療を施行した初発胃癌1,343例の内訳

	藤田	佐賀	京都	計
腹腔鏡下根治術	446	293	261	1,000
ロボット支援下根治術	123	31	13	167
開腹根治術	11	1	14	26
重複癌	2	10	7	19
縮小手術	24	8	29	61
姑息的手術	50	5	15	70
初発胃癌総手術件数	656	348	339	1,343

表7. 根治的腹腔鏡下胃切除施行症例の病理学的進行度による内訳

pStage	藤田	佐賀	京都	合計
IA	251	155	135	541
IB	42	26	29	97
II	80	57	52	189
III	72	48	42	162

IV	1	7	3	11
合計	446	293	261	1000

表8. 合併症発生率

1	全合併症	7.9%
2	局所合併症	7.0%
3	瘳液漏	2.7%
4	腹腔内膿瘍	1.1%
5	縫合不全	2.8%
6	狭窄・鬱滞	0.3%
7	3+4+5+6	5.8%

参加予定3施設の腹腔鏡下およびロボット支援胃切除の術式別合併症発生率を表9に、各施設毎のロボット執刀医(腹腔鏡下胃切除150例以上経験者)および非ロボット執刀医の合併症発生率を表10に示す。ロボット支援下手術はlearning curveを考慮して各術者毎の最初の10例を除外したデータを示した。

表9. 施設毎の術式別合併症発生率 n, (%)

腹腔鏡下	全摘	噴門側	幽門側	ロボット支援下	全摘	噴門側	幽門側
藤田	29/136 (21)	2/8 (25)	21/302 (7.0)	藤田	2/30 (6.7)	N/A	0/58 (0)
佐賀	8/64 (13)	0/15 (0)	8/212 (3.8)	佐賀	0/3 (0)	2/3 (67)	1/15 (6.7)
京都	6/81 (7.4)	1/10 (10)	4/170 (2.4)	京都	0/1 (0)	N/A	N/A
p 値	0.018	0.293	0.056				

表10. 執刀医別合併症発生率 n, (%)

	藤田	佐賀	京都
ロボット執刀医			
1	3/58 (5.2)	11/181 (6.1)	6/94 (6.4)
2	4/30 (13)		3/91 (3.3)
3	9/38 (24)		
非ロボット執刀医			
1	11/42 (26)	3/52 (5.8)	0/3 (0)
2	3/22 (14)	1/22 (4.5)	0/12 (0)
3	0/23 (0)	1/20 (5.0)	0/2 (0)
4	2/21 (9.5)	0/2 (0)	1/17 (5.9)
5	5/35 (14.2)	0/5 (0)	0/2 (0)
6	4/44 (9.1)	0/3 (0)	0/2 (0)
7	4/22 (18)	0/1 (0)	0/5 (0)
8	0/19 (0)	0/1 (0)	1/28 (3.6)
9	3/11 (27)	0/1 (0)	0/4 (0)
10	0/11 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)

11	0/14 (0)	0/1 (0)
12	0/19 (0)	0/1 (0)
13	1/11 (9.0)	
14	1/12 (8.3)	
15	2/13 (15)	
16	0/1 (0)	

腹腔鏡下胃全摘において合併症発生率の施設間格差を認めたが、ロボット執刀医と非ロボット執刀医の全合併症発生率は各々43/506 (8.5%)、36/492 (7.3%)であり有意差を認めなかった(p=0.490)。術式毎の全合併症発生率は全摘 43/281 (15%)、噴門側 3/33 (9.1%)、幽門側 33/684 (4.8%)であり有意差を認めた(p<0.001)。また、多変量解析の結果、3施設全体の腹腔鏡下胃切除術後合併症発生危険因子は手術時間400分以上(OR 3.128, 95%CI 1.877-5.213, p<0.001)および胃全摘+噴門側胃切除(vs. 幽門側胃切除, OR 2.212, 95%CI 1.325-3.692, p=0.002)であり、非ロボット執刀医(vs. ロボット執刀医)は有意な危険因子ではなかった(p=0.629)。ロボット支援手術における合併症発生率の施設、執刀医、術式による格差は現状ではサンプル数が少なく評価困難であり、本先進医療の重要な検討課題の1つと考えられる。

上記3施設における根治的腹腔鏡下胃切除症例のうち本臨床試験の対象となる術前化学療法非施行のcStageIまたはIIに該当する症例は801例(藤田:佐賀:京都, 338:248:215; cStageIA:IB:II, 516:182:103)であり、Clavien-Dindo分類 Grade3以上の全合併症発生率は6.4%(51/801, 表11)であった。この値を本研究のhistorical controlとする。

表11. 合併症発生率 (術前化学療法なし, cStageIまたはIIのみ)

1	全合併症	6.4%
2	局所合併症	5.5%
3	瘝液漏	1.7%
4	腹腔内膿瘍	1.2%
5	縫合不全	2.2%
6	狭窄・鬱滞	0.4%
7	3+4+5+6	4.9%

7.1.3. エンドポイントの設定根拠

本試験は、胃切除においてロボット支援下手術が腹腔鏡手術よりもメリットがあるか評価するために立案された。

腹腔鏡手術に対してロボット支援下手術のメリットが期待される領域として以下の項目が考えられる。

- 1) 術後合併症の軽減
- 2) 外科医による手術操作の負担軽減

3) 術後QOLの改善

4) 短期成績と術後早期経過の改善

上記のなかで1)を主要エンドポイントとした。

腹腔鏡下手術では、奥行き感の少ない二次元あるいは不自然な三次元の画面、長くて関節機能がない鉗子、手振れ等複数の限界点を有し、開腹術と比べて技術的困難性が高く習熟に時間を要す。しかし、開腹術と比較して痛みが少なく短期成績を改善する特長を有し、早期胃癌に対する縮小手術を中心に年々実施件数が増加している。胃癌手術では、膣周囲のリンパ節郭清操作に伴う膣液漏や腹腔内膿瘍、縫合不全、通過障害・吻合部狭窄などの局所合併症がしばしば発生し、在院日数の延長の原因となる。前述のとおり腹腔鏡下手術は技術的に困難だが、少なくとも合併症発生率に開腹術との差を認めない。ロボット支援下手術が有する従来の鏡視下手術の欠点を補完する複数のメリットを活用して局所操作性が向上することにより、合併症発生率を低減し、さらに短期成績を改善できる可能性が考えられる。

Clavien-Dindo分類は術後経過と密接に関連する簡便かつすぐれたgrading systemであり、特に日常臨床上問題になる(患者の不利益となり、在院日数延長や高額医療費の原因となる)合併症はGrade 3(外科的、内視鏡的、IVR治療を要す)以上である。特に膣液漏、縫合不全、腹腔内膿瘍について、Grade IIIaは「画像ガイド下ドレーン留置・穿刺を要する。既存のドレーン入れ替えも含む。」と定義されている。このような侵襲的治療を行う場合は、侵襲的処置の際に具体的な合併症名が直接的かつ客観的に診断され、また放射線科や内科等他科の医師・医療スタッフが関与することも多いため、保存的治療にとどまり直接的に個別の合併症診断名を確定させることが困難なGrade2以下の合併症と比べて合併症の種類および重症度診断のbiasがかかりにくい。これらの理由からClavien-Dindo分類Grade3以上をprimary endpointに設定した。また、さらに合併症診断の客観性を高めるため、対象患者の合併症診断名の確定は施設研究責任者および研究実施者の所属科におけるweekly conferenceにて行う。

当該3施設の術前化学療法のないcStageIまたはIIを対象とした腹腔鏡下根治的胃切除の短期成績(表11)では、噴門側胃切除、幽門側胃切除と胃全摘の合併症を検討すると、患者の生命や入院期間の延長に大きく影響したと考えられるClavien-Dindo分類Grade3以上の全合併症発生率は6.4%であり、これらの合併症を低減することは臨床的に有意義と考えられる。以上から全合併症発生率(morbidity)を主要エンドポイントとした。特に、縫合不全や膣液漏は患者の生命に最も大きく影響する合併症である。実際、オランダの多施設ランダム化比較試験のデータでは、縫合不全合併後の致死率は41% (19/46)、膣液漏・腹腔内膿瘍合併後の致死率は21% (19/91)と非常に高かった。国立がんセンター中央病院の1980年代のデータ(n=1,197)では、縫合不全合併後、膣液漏・腹腔内膿瘍合併後の致死率はそれぞれ14% (12/84)、3% (2/75)であり、1992-1999年に胃全摘を受けた胃癌患者(n=663)に限定した膣液漏合併後の致死率は5% (4/76)であった。

本試験は、ロボット支援下胃切除の保険収載にあたり、ロボット支援下胃切除の安全性・有効性・経済性を評価するために行われる。「術式別のSubgroup」(噴門側胃切除、幽門側胃切除、胃全摘)に関して、Primary endpoint、およびSecondary endpointのうちClavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症率、EQ-5D、医療費、術後3年間無再発生存率の項目に関してSubgroup解析を行う。また、予後改善効果を評価するために術後3年間無再発生存率を副次エ

ンドポイントに含めた。

Primary endpoint :

- Clavien-Dindo分類のGrade3以上の全合併症発生率

Secondary endpoints :

- Clavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症の有無
- EQ-5Dによる術後QOL
- 医療費
- 無再発生存期間
- ロボット支援下胃切除術完遂の有無
- 開腹移行の有無
- 術中有害事象発生の有無

本試験での有害事象/有害反応の評価は全身合併症および局所合併症に大別し、個々の合併症の重症度の評価にはClavien-Dindo分類(*Ann Surg* 2004;240:205-213)を用いる。

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

- 手術成績(手術時間, コンソール時間, 出血量, リンパ節郭清個数)
- 術後早期経過(術後3日目までの体温の最高値, 術後経口開始, 術後入院期間, 暫定術後入院期間)
- 手術関連死亡の有無

7.1.4. エンドポイントの定義

7.1.4.1. 主要エンドポイント

- 1) Clavien-Dindo分類のGrade3以上の合併症の有無: 全合併症率(morbidity)

7.1.4.2. 副次エンドポイント

- 1) Clavien-Dindo分類のGrade2以上の全合併症の有無
- 2) EQ-5Dによる術後QOL

術前, 術後7日, 術後30日, 術後90日で評価する。

EQ-5D

・ 移動の程度

- 私は歩き回るのに問題はない . . . 1
- 私は歩き回るのにいくらか問題がある . . . 2
- 私はベッド（床）に寝たきりである . . . 3

・ 身の回りの管理

- 私は身の回りの管理に問題はない . . . 1
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある . . . 2
- 私は洗面や着替えを自分でできない . . . 3

・ ふだんの活動（例：仕事，勉強，家族・余暇活動）

- 私はふだんの活動を行うのに問題はない . . . 1
- 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある . . . 2
- 私はふだんの活動を行うことができない . . . 3

・ 痛み／不快感

- 私は痛みや不快感はない . . . 1
- 私は中程度の痛みや不快感がある . . . 2
- 私はひどい痛みや不快感がある . . . 3

・ 不安／ふさぎ込み

- 私は不安でもふさぎ込んでもいない . . . 1
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 2
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 3

日本の研究者グループが作成し，EuroQol本部がEQ-5D日本語版（3段階版）として承認した換算スコアで評価する．

3) 医療費

実際に使用した消耗品の材料費と，保険を使用した医療費を出来高で計算し，レセプトで請求した金額とする．

4) 無再発生存期間

手術日から再発またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間．

5) ロボット支援下胃切除術完遂の有無，開腹移行の有無

開腹へ移行することなくロボット支援下手術を完遂したかどうかとする．本試験においては，全登録患者のうち，登録後に不適格が判明した患者または切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いたロボット支援手術を実際に開始した症例のみを対象として完遂率，開腹移行率を評価する．

6) 術中有害事象発生の有無

有の場合は「血管損傷，臓器損傷，再建やり直し，その他」についてJCOG 術中・術後合併症

基準(2005年6月)に準じて種類を分類し、下記の如く重症度を記載する。

軽度；症状が軽く容易に治癒するレベルで入院期間が延長しない

中等度；軽度と重度の間

重度；治療のため入院期間が延長、あるいは日常生活に支障

死亡

有害事象の許容範囲

本試験参加施設においては、手術による治療関連死および生命を脅かす合併症はほとんど発生しないと考えられ、これらの発生割合が3%を越えることは許容されない。治療関連死もしくは手術との因果関係ありと判断されるGrade 4/5の有害事象が疑われる場合は、1名毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行う。治療関連死もしくは手術との因果関係ありと判断されるGrade 4/5の有害事象が10名となれば、最終的なこれらの発生割合の点推定値が3%を超えることが明らかであるため即刻登録を一時中止し、試験継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

ダビンチの誤作動や故障などに関与した有害事象または「Grade4以上の非血液毒性の有害事象」や「手術関連死亡」が発生した場合には、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

有害事象の報告

重篤な有害事象及び不具合（以下「重篤な有害事象等」という。）により、次に掲げる症例（①又は②に掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。）が発生したものについては、それぞれ①又は②に掲げる期日までに地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出る。

② 次に掲げる症例（①に掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出る。

ア重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。）

イ日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る症例（先天異常を来すもの、機器の不具合を含む）

ウア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例：集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても報告する。

施設研究責任者の報告義務と報告手順

対象となる上記有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝え、施設研究責任者は直ちに臨床研究機関の長に報告する。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、研究実施者(担当医)が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。また、施設研究責任者は毎年1回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告する。臨床研究を終了した時は、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

施設研究責任者は有害事象発生後1週間以内に研究事務局へFAX 送付および電話連絡を行う。研究事務局は研究責任者に報告し、研究責任者と効果・安全性評価委員会により対象となる手術ビデオを検討する。

7) 手術成績(手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節郭清個数)

8) 術後早期経過(術後経口開始、術後入院期間、暫定術後入院期間など)

術後3日目までの体温(最高値)は、手術翌日(術後1日目)から術後3日目までの体温の最高値とする。

暫定術後入院期間は、治療担当医が i) 経口摂取が50%以上可能で点滴の必要がない。ii) 術前と同等以下のPSに回復している、により退院可能と判定した日を暫定退院日とした術後からの日数とする。

術後合併症は、手術終了後より術後初回退院までの有害事象(毒性)についてそれぞれJCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo分類) ver2.0(2013年4月11日承認)の最悪のGradeとする。

9) 手術関連死亡の有無

手術関連死亡、および手術中、あるいは手術日から30日以内の全ての死亡(死因は手術との因果関係を問わない)とする。

7.1.5 データ収集

患者データは本試験の施設別患者登録番号により識別される症例報告書(CRF)にデータを記載する。施設別患者登録番号と患者の連結は、各施設で保管された患者照合リストでのみ行えるものとする(連結可能匿名化)。周術期CRFと退院報告書は退院から28日以内に、QOL調査用紙は術後120日以内、医療費調査票は退院後28日以内、予後調査票は術後3年時点から1か月以内に、参加施設に配布するCRFの電子ファイルに記載してプリントアウトしデータセンターに郵送する。試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、修正フォームの使用により登録完了後も修正可能とする。

施設別患者登録番号は施設研究責任者が発行し、患者照合リストは施設研究責任者が施錠可能な所定の部屋の施錠可能な引き出しに本試験終了後5年間保管する。

7.1.5.1 症例報告書の作成：

研究実施者等は、カルテ等の原資料に記載された情報をもとに、研究事務局より配布された症例報告書の電子ファイルにデータを入力する。入力が終了したら、それをプリントアウトし、研究実施者等は、研究担当者欄に氏名及び作成日を記載する。

7.1.5.2 症例報告書の記載内容の確認

施設研究責任者が指名したローカルデータマネージャー(LDM)は、当該施設で作成された症例報告書のデータの質を担保するため、研究実施者等が作成した症例報告書と原資料の内容に相違がないかどうかを確認する。なお、研究実施者は、LDMを兼ねる事はできるが、症例報告書の内容の確認は、作成した研究実施者とは別のLDMが行うものとする。作成された症例報告書の内容と原資料との間の整合性に問題が無いと判断したLDMは、症例報告書のLDM欄に、氏名及び確認日を記載する。

7.1.5.3 症例報告書の提出

施設研究代表者は、研究実施者等が作成しLDMが確認した症例報告書の内容を確認し、氏名及び確認日を記載する。完成した症例報告書は、研究実施者が速やかにデータセンターへ送付する。施設研究代表者は、提出した症例報告書の写しを保管する。

7.1.5.4 CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、データセンターから研究実施者に電話連絡を行い、不備を認めたCRFのコピーを郵送する。研究実施者はそのCRFのコピーに修正点を記入し、データセンターに返送する。データセンターは、登録完了後もパスワードの使用によりデータベースを修正できる。

7.1.5.5 データセットの作製

データセンターでは周術期CRF、退院報告書、QOL調査用紙、医療費調査票に基づく「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」および「主たる解析用データセット」と予後調査票に基づく「最終解析用のデータセット」の3つのデータセットを作製する。

7.1.6. 解析対象集団

本試験の解析対象集団は、全登録患者のうち、登録後に不適格が判明した患者または切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いた患者の集団とする。

7.1.7. 解析項目・方法

「すべての症例の周術期CRF、退院報告書、QOL調査用紙、医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”，「すべて予後調査CRFを回収して全症例の3年間の追跡が終了した時点」での無再発生存期間に関する解析を“最終解析”とする。

1) 解析対象集団の構成

登録症例数, 適格症例数, プロトコル治療実施症例数を集計する. 不適格症例およびプロトコル治療中止症例については詳細を一覧表にする.

2) 背景因子およびベースラインデータ

背景因子およびベースラインデータについて, 適切な要約統計量を算出する.

3) 主要エンドポイントに関する解析

Clavien-Dindo分類のGrade3以上の全合併症なしの割合および95%信頼区間を推定し, 「真の合併症なしの割合が閾値 (93.6%) 以下である」という帰無仮説の検定を二項分布を用いて行う. 帰無仮説が片側有意水準5%で棄却されれば有効と判断し, 棄却されなければ無効と判断する. なお, 区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる.

4) 副次エンドポイントに関する解析

二値分類データについては, 割合および95%信頼区間を推定し, 連続データについては, 平均値, 中央値, 最大値, 最小値など適切な統計量を算出する. EQ-5Dによる術後QOLの推移については, 術前と各測定時点との差について適切な統計量を算出する. 無再発生存期間については, Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し, 1年時, 2年時, 3年時の無再発生存率を推定する.

5) サブグループ解析

主要エンドポイント, および副次エンドポイントのうち, Grade2以上の全合併症の有無, EQ-5Dによる術後QOL, 医療費, 無再発生存期間については, 術式 (噴門側胃切除, 幽門側胃切除, 胃全摘) 別のサブグループ解析を行う. 探索的な解析として施設間の差異の検討も行う.

7.1.8. 中間解析

1) 中間解析の目的

試験途中で予想したよりも明らかに有効性が優れていることが判明した場合に保険収載手続きを早期に開始するために, 有効性に関する中間解析を1回実施する. ただし, 中間解析の結果にかかわらず, すべてのエンドポイントについて十分なデータを蓄積する必要があるため, 目標登録数 (330例) に達するまで登録を継続する.

2) 中間解析の時期と方法

最初に “主たる解析” 用データセットに登録された220例を対象にそれらの対象の周術期CRFが固定された時点で, 主要エンドポイントであるClavien-Dindo分類のGrade3以上の全合併症なしの割合を算出し, 最終解析 (320例) において有効と判断する当該合併症なしの数 (307例) 以上という結果が得られるベイズ流予測確率を計算する. なお, その際の事前分布としては一様分布Beta(1, 1)を用いる.

3) 中間解析結果の報告と審査

上記2)の方法で計算された予測確率が0.8を超えた場合に、研究代表者はデータセンターが作成した中間解析報告書を効果・安全性委員会に提出し、保険収載手続きを開始の可否について審査を依頼する。効果・安全性委員会は審査結果に基づいて保険収載手続き開始の可否を勧告する。

7.1.9. 主たる解析と最終解析

最終解析対象集団に含まれるすべての症例の周術期CRF、退院報告書、QOL調査用紙、医療費調査票が回収された時点で、主要エンドポイントおよび副次エンドポイントのうち無再発生存期間以外の項目について主たる解析を行う。その後、すべての症例の3年間の追跡が終了した時点で無再発生存期間について最終解析を行う。

【別添4】「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術」
の予定の試験期間及び症例数 (申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：5年 (登録期間：2年, 追跡期間：3年)

予定症例数：330例

既の実績のある症例数：88例 (縮小手術, 姑息的手術, 各術者最初の10例を含めると126例)

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	胃癌	(自) 25年7月5日	経過 良好	進行胃癌に対し, ロボット支援胃全摘, 2群リンパ節郭清, 脾摘 (尾膵動脈温存し膵温存) 施行.
年齢 50歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 25年7月18日		
整理番号2	胃癌	(自) 25年6月28日	経過 良好	BMI30の肥満症例. 進行胃癌に対し, ロボット支援幽門側胃切除を施行.
年齢 54歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 25年7月13日		
整理番号3	胃癌	(自) 24年9月1日	経過 良好	局所高度進行胃癌に対し, ロボット支援胃全摘, 膵体尾部切除, 脾摘, 経裂孔的胸腔内食道空腸吻合を施行.
年齢 53歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 24年10月2日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

② 有効性が認められなかった事例, 安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	胃癌	(自) 24年7月20日	軽快 退院	進行胃癌に対しロボット支援胃全摘, 膵体尾部切除, 脾摘を施行. 術後 C-D II の膵液漏を発症し術後 29日間の入院を要した.
年齢 62歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 24年8月23日		
整理番号2	胃癌	(自) 24年5月26日	軽快 退院	進行胃癌に対しロボット支援胃全摘, 膵体尾部切除, 脾摘を施行. 術後 C-D II の膵液漏を発症し術後 19日間の入院を要した.
年齢 55歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 24年6月17日		
整理番号3	胃癌	(自) 22年2月6日	死亡	早期胃癌に対しロボット支援胃全摘術を施行. 術後2日目に肺動脈血栓塞栓症を発症し死亡した.
年齢 61歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 22年2月11日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠:

本試験の主たる臨床的仮説は「ロボット支援下胃切除手術群の主要エンドポイント発生率が腹腔鏡下胃切除手術の当該発生率に対して有意に低いかどうか」である. 主要エンドポイントである Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上と推測される全合併症の術前化学療法のない cStage I または II を対象とした腹腔鏡下胃切除手術における割合は, 当該3施設の2009-2012年の集計では801例中51例 (6.4%) であった. 当該合併症なしの帰無割合を93.6%とし, 対立割合を96.8% (言い換えると, 当該合併症の発生を3.2%に減少させることを期待) とする. 片側有

意水準 5%の正確な二項検定で 80%以上の検出力をもって差を検出するためには、320 例が必要となる。3%程度の解析除外例を考慮して目標登録数を 330 例と設定した。2009 年から 2012 年 12 月の 3 年強で約 200 例のロボット支援下胃切除が本邦にて施行されている。先進医療が承認された場合の患者集積促進を考慮に入れて年間約 200 例以上の登録が見込まれる。このため、330 例の予定登録達成に 2 年の試験登録期間が必要と考え、primary endpoint 評価のための予定試験期間を 2 年と設定した。ただし、secondary endpoint に 3 年後の DFS を設定しているため、完全な試験終了には最終例登録から 3 年間を必要とする。

【別添5】「内視鏡手術支援ロボット (da Vinci Surgical System) による胃手術」
の治療計画 (申請書類より抜粋 (一部修正))

6. 治療計画

本試験では基本的には da Vinci Si Surgical System (IS3000)を使用するが、それとほぼ同等の機能を有する da Vinci S Surgical System (IS2000)の使用も許容する。

6.1. 参加施設基準

- 1) 登録時点でロボット支援下胃切除を導入後1年以上経過している。
- 2) ロボット支援下胃切除を20例以上施行した施設である。
- 3) その内少なくとも5例はロボット支援下胃全摘である。
- 4) 過去4年間に胃癌に対する腹腔鏡下胃切除(幽門側, 全摘, 噴門側)を50例以上行った実績がある。
- 5) 過去4年間の腹腔鏡下胃切除(幽門側, 全摘, 噴門側)のClavien-Dindo分類Grade3以上の全合併症率が12%以下である。

以上の条件を満たす施設でなければならない。

施設参加登録に際して参加施設は試験期間中に「画像診断にて、切除を行うためにD1+またはD2郭清を伴う噴門側胃切除, 幽門側胃切除または胃全摘が必要と診断されているcStageIまたはIIの胃癌」に対してロボット支援下胃切除の施行を同意され, 試験に登録されたすべて患者のCRFを提出することに同意する必要がある。

6.2. 手術執刀医

内視鏡手術支援ロボット手術導入に関する提言を満たした施設と医師に限る。

術者は日本消化器外科学会専門医, 日本内視鏡外科学会技術認定医, DVSSのCertificateのすべての資格を取得している必要がある。

さらに, 所属施設の基準に従って, 10例以上のリンパ節郭清と再建を含むロボット支援下胃切除術を経験しており, その内1例以上が胃全摘であること。

6.3. 登録

6.3.1. 登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし, 除外基準のいずれにも該当しないことを確認し, 各施設で全身麻酔下に切除可能と判断した胃癌の患者に対し, 先進医療および本試験参加に関する説明を行う。先進医療および本試験参加に関する術同意が得られた段階で各施設において連結可能匿名化した「登録患者リスト」に登録したうえで, 各施設の研究実施者は「症例登録票」を記載し, 手術実施前日までにデータセンターにFAX送付する。データセンターは患者選択基準に問題がない場合は「症例登録票」を受領したうえで, 症例登録を行う。どのような場合であっても手術開始後の登録は許容しない。疑義事項がある場合はできるだけ速やかに施設に問い合わせを行う。

患者登録の連絡先

データセンター：藤田保健衛生大学臨床研究センター

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局：宇山一郎

6.3.2. 登録に際しての注意事項

- 1) 各施設の患者登録は、手術の施行前に行う。登録用紙に必要事項を記入し、データセンターにFAXする。
- 2) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

6.4. プロトコール治療

本試験におけるプロトコール治療とは、胃癌治療ガイドライン（医師用第3版）に則ったリンパ節郭清を伴うロボット支援下胃切除を指す。

以下、手術が行われた翌日を術後1日と数える。

6.4.1. ロボット支援下胃切除

1) 胃切除術（胃全摘，幽門側胃切除，噴門側胃切除）

① 術者

手術担当責任医が執刀する。

② 気腹

二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて胃切除術を行う。

③ 皮膚切開

- ・ port の位置，本数，種類，小開腹創の位置は規定しない。
- ・ 小開腹創は1か所のみとする。

④ 手術操作を行う部位

- ・ 「腹腔内の検索」はすべて内視鏡下で行う。
- ・ 「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」，「併施手術」は原則としてすべてロボット支援下にて行うが，これらの手術操作の一部を小開腹創より行っても良い。「胃切除および辺縁血管の処理」，「再建」については，「ロボット支援下」もしくは「小開腹創から」のいずれの方法で行うかについては規定しない。

⑤ その他

- ・ 術中腫瘍の進展により他臓器合併切除が必要となった場合は各施設毎の従来法に移行しその旨をCRFに記載する。
- ・ 術中合併症（腹腔内出血や臓器損傷）への対処のために10cm以上の開腹が必要となった場合には，腹腔鏡下手術を中止し開腹による手術を行う。

2) 手術規定

① 腹腔内の検索と術中病期診断

手術開始直後に腹腔内の検索（肝転移，腹膜転移，漿膜浸潤の有無など）を行う。必要に応じて，術中の生検，細胞診検査を施行する。

胃原発巣摘出前の術中診断にて、

・ 病巣の切除不能な場合はプロトコール中止とする。ロボット支援下胃切除で病巣の切除が困難あるいは術中合併症のコントロールが困難と判断される場合は、手術担当責任医の判断で腹腔鏡下手術または開腹手術への移行を行ってもよい。

・ 術中腫瘍の進展により他臓器合併切除が必要となった場合は、ロボット支援下続行か腹腔鏡下手術あるいは開腹手術に移行するかは手術担当責任医の判断に委ねられる。合併切除を行った場合は、切除臓器をCRFに記載する。

② リンパ節郭清および主幹動脈の処理

胃癌治療ガイドライン（医師用第3版）に則ったD1 + またはD2リンパ節郭清を伴う噴門側胃切除、幽門側胃切除または胃全摘を行う。脾摘を行わなくても、脾門リンパ節郭清を行えば#10郭清として取り扱う。胃全摘における脾摘の有無はCRFに記載する。

③ 胃切除術

切除断端10 mm 以内に癌浸潤を認めない胃切除を行う。全例に肉眼的判定を行う。切除断端10mm以内の癌浸潤が疑われる場合は術中迅速病理診断による組織学的判定を行い、10mm以内の組織学的癌浸潤が陰性になるよう追加切除を行う。

④ ガイドラインに沿って網嚢切除は省略してもよい。

⑤ 再建の方法は規定しない。

⑥ 併施手術

プロトコール治療である胃切除術以外に、以下の手術を併施しても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、合併症などは胃癌の手術に含める。

- ・ がんが疑われない胆嚢の良性疾患（胆石、胆嚢ポリープなど）に対する胆嚢摘出術
- ・ 腹腔内からの鼠径ヘルニアに対する手術（ヘルニア門縫縮術、メッシュ法など）
- ・ 体表面の良性疾患に対する小手術（ヘルニア根治術、脂肪腫の切除など）

⑦ 術中ビデオ撮影

内視鏡下に手術操作を行っている全過程をビデオ記録として保存する。

6.5. 腹腔鏡下あるいは開腹胃切除術への移行

合併症による腹腔鏡下手術あるいは開腹手術への移行の場合には、その対処を優先する。開腹手術に移行した場合には術中ビデオ撮影は不要である。

6.6. 周術期管理

特に規定しない。

6.7.1 治療計画と治療変更基準

患者の安全が脅かされない限り、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従うと医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療を変更する。その場合「プロトコール逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。

6.7.2 治療変更基準

ロボット支援下胃切除術を施行中、切除は可能であるがロボット支援下では切除困難な場合、もしくは術中合併症（腹腔内出血や臓器損傷など）の対処のために必要となった場合には、ロボット支援下胃切除から腹腔鏡下手術または開腹手術に移行する。腹腔鏡下手術または開腹手術に移行した場合でも、プロトコール治療中止ではなく、プロトコール治療としての胃切除術を行うこと。小開腹創が10cm以上となった場合も開腹移行として扱う。

6.8. プロトコール治療中止・完了基準

6.8.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療として規定した手術（ロボット支援下胃切除または腹腔鏡下手術）が終了した時点で、プロトコール治療完了とする。なお、手術の終了は閉腹終了時とする。

6.8.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 以下のいずれかにより、プロトコール治療無効と判断された場合

- ① 登録後に、画像診断もしくは臨床診断により切除不能と診断された場合
- ② 術中所見にて、切除不能と診断された場合

6.9. 併用療法・支持療法

6.9.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の方針に従う。ただし、高齢、喫煙歴、肥満などの肺梗塞高危険患者では、術中・術直後のヘパリン投与や下肢マッサージなどの予防措置に努めることを推奨する。

6.10. 後治療

プロトコール治療完了後の治療については、術後病理所見に従い、以下のように規定する。プロトコール治療完了後の再発、およびプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

1) pStage IA, IBかつR0 の場合

無治療で経過観察をする。

2) pStage II, IIIA, IIIB, IIICかつR0 の場合

胃切除後6週間以内に、以下の投与レジメンでS-1による術後化学療法を開始し、術後1年間継続することを推奨する。用法用量はACTS-GCのS-1投与に準拠することを推奨する。なお、S-1以外の薬剤の使用は許容しない。また、術後補助化学療法を施行しなかった場合でも、プロトコール逸脱とはしない。

3) pStage IV もしくは根治度C の場合後治療は自由とする。

6.11. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

CRFの内容について術前、術中、術後のデータを集積する。

スタディカレンダー

	術前	術後7日	術後30日	退院時	術後90日	術後3年間に1年毎
周術期CRF				○		
QOL調査用紙	○	○	○		○	
医療費調査票				○		
予後調査票						○

先進医療会議における利益相反の対応について

先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）における議事の取りまとめ及び特定医療技術の検討については、「先進医療会議」開催要綱（以下「開催要綱」という。）に示されているところであるが、具体的な取り扱いについては旧先進医療専門家会議等を参考として、下記1. 及び2. の通りとしてはどうか。

「先進医療会議」開催要綱

5 議事の取りまとめ

本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が8による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6（1）①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技術に係る議事に限る。

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。
- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
 - ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術
- (2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認められた場合にあつては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあつても、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

1. 構成員、技術委員及有識者の検討不参加の基準について

- (1) 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術の場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (2) 申告対象期間^{*1}中、500万円を超える額の寄附金・契約金等を受領していた年度がある場合、「当該技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）」には加わらない。
- (3) 申告対象期間中、500万円以下の額の寄附金・契約金等を受領していた場合、「当該技術に関する検討」において意見を述べるができるが、「議事の取りまとめ」には加わらない。

- (4) (3) の場合であっても、申告対象期間中のいずれの年度も受取額が 50 万円以下の場合は、「議事の取りまとめ」に加わることができる。

※1 本会議開催日の属する年度を含む過去3年度

2. 事前評価について

本会議及び部会においては、構成員、技術委員又は有識者が事前評価を実施し、その結果を踏まえて検討がなされているところであるが、事前評価も重要なプロセスの一つであることから、利益相反状態にある場合の事前評価の取り扱いについては、1. の「議事の取りまとめ」と同様とする。

寄付金・契約金等の 年度当たり受領額等	会議前 2.	会議中 1.	
	事前評価	当該技術に関する 検討への参加	議事の取りま とめへの参加
(1) 自らが所属する 保険医療機関からの届出 に係る医療技術の場合	×	× ※2	×
(2) 申告対象期間中に 年度当たり 500 万円を超える 年度がある場合	×	× ※2	×
(3) 申告対象期間中の いずれの年度も 500 万円以下である場合	×	○	×
(4) 申告対象期間中の いずれの年度も 50 万円以下の場合	○	○	○

※2 座長が必要と認めた場合は当該技術の検討の参加が可能とする。開催要綱の6(2)の規定による。

3. 上記1. 及び2. の具体的な取り扱いについては、「先進医療会議」運営細則(先-1-2)に定める。

「先進医療会議」運営細則

(通則)

第1条 先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）の議事運営に関し必要な事項は、先進医療会議開催要綱（以下「開催要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に用途を決定し得る寄附金・研究契約金（実際に割り当てられた額をいい、教育研究の奨励を目的として大学等に寄附されるいわゆる奨学寄附金を含む。）等や、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）をいう。ただし、構成員等本人宛であっても、学部長あるいは施設長等の立場で学部や施設などの組織に対する寄附金・契約金等を受け取っていることが明らかなものは除くものとする。

2 前項に規定するもののほか、この細則において使用する用語は、開催要綱において使用する用語の例による。

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等は、本人自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術の場合は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下単に「申告対象期間」という。）において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

3 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わることができるが、議事の取りまとめ及び事前評価には加わらない。

- 4 前項の規定にかかわらず、寄付金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。
- 5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価に加わらない。
- 6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあっては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にかかって、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。

（部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例）

第5条 部会の審査対象となる医療技術について検討する場合には、当該医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者の競合企業（部会において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。）についても、前条の規定を適用する。

（申告対象期間）

- 第6条 申告対象期間は、原則として、検討が行われる会議の開催日の属する年度を含む過去3年度とする。
- 2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、申告対象期間において最も受取額の多い年度につき、自己申告するものとする。

（報告）

第7条 第4条の規定に基づく構成員等の参加の可否については、会議において、事務局より報告するものとする。

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。