

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】

藤田保健衛生大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号51

内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術

【適応症】

根治切除が可能な胃がん（ステージⅠ又はⅡであって、内視鏡による検査の所見で内視鏡的胃粘膜切除術の対象とならないと判断されたものに限る。）

【試験の概要】

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。

【医薬品・医療機器情報】

- ・ da Vinci サージカルシステム
インテュイティブサージカル合同会社

【実施期間】

2014年10月1日から2018年9月30日

【予定症例数】

330例

【現在の登録状況】

2015年11月7日現在：41 例（藤田保健衛生大学病院）
7例（佐賀大学医学部附属病院：承認日2015年3月1日）
30例（静岡県立静岡がんセンター：承認日2015年4月1日）
7例（京都市立病院：承認日2015年7月1日）
1例（国立がん研究センター東病院：承認日2015年8月1日）
計：86例

【主な変更内容】

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件において病床数の要件を 400 床から 300 床に変更。

【変更申請する理由】

本先進医療は2014年10月より登録症例数330例を目標に開始しましたが、2015年11月現在登録症例数は86例に留まっています。本臨床試験の早期完了には症例集積の促進が急務であり、協力施設登録数の増加が望まれます。現状、本先進医療は藤田保健衛生大学病院（1,435床）、佐賀大学医学部附属病院（604床）、静岡県立静岡がんセンター（589床）、京都市立病院（548床）、国立がん研究センター東病院（425床）の5施設のみで実施されており、埼玉県立がんセンター（503床）および大阪大学医学部附属病院（1,086床）が協力施設申請手続き中です。一方、上記【現在の登録状況】にも示した通り、当院以外に実施施設を4施設に広げ本先進医療実施を進める中で、現時点で厚労省への報告が義務づけられている重篤な有害事象は1例も発生しておらず当該技術の高い安全性が確認されつつあり、保険医療機関の病床数要件を緩和しても現行レベルの安全性を十分確保可能と考えられます。

国内の内視鏡手術支援ロボットda Vinci Surgical System保有施設は計193施設で、病床数400床未満の施設は39施設、300床未満の施設は22施設です。そこで、病床数以外の術者・施設の基準が充足しており、当該先進医療に参加するために必要な技術を保有している施設に対しても協力施設として登録を促したく、保険医療機関の病床数要件を現状の400床以上から300床以上に変更する申請を致します。

【試験実施計画の変更承認状況】

本件については、先進医療実施届出書（様式第9号）のみの変更であり、試験実施計画書等については、変更ございません。

以 上

※2015年11月の第35回先進医療技術審査部会において審議されたが、構成員より疑義照会があり、継続審議となったもの。
次ページよりその照会事項を示す。

先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：大臣告示番号 51 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術

2015年11月30日

所属・氏名：藤田保健衛生大学・宇山一朗

1. 提出された資料によれば、国内の内視鏡手術支援ロボット（DVSS）保有施設数は193施設で、そのうち400床未満が39施設ある事を勘案すると、現在本先進医療を施行中あるいは施行予定である合計7施設以外に、400床以上の施設は147施設ある計算と考えられる。一方、現状の症例登録スピードについては、4年間の試験実施予定期間のうち1年1ヶ月が経過した時点で、予定の330例中、現状の5施設で既に86例、更に藤田保健衛生大学と静岡県立がんセンターの2施設だけでも既に71例の登録を得ている。
- ついては、400床以上で本試験に参加していない147施設の中から医師要件・施設要件に合致する施設を見出して追加協力医療機関を選定する選択肢をまず検討すべきではないか？ 仮にそのように考えず、今回の申請による変更が第一義に必要と考える場合は、その理由を示されたい。

【回答】

ご指摘のとおり試験実施予定期間は約4年弱ございますが、症例登録期間は2016年9月30日までであり、症例登録終了まで約1年弱しかございません。現在、本臨床研究は申請医療機関、協力医療機関合わせて5施設で行っています。各施設、鋭意症例登録促進の努力をしておりますが、登録スピードは約2.5例/月/施設です。このままのペースでは、登録期間終了時点で2015/10/30現在の80例+ $(2.5 \times 11 \text{ か月} \times 5 \text{ 施設}) = 217$ 例にとどまるため、予定登録症例数330例達成には $330 - 217 = 113$ 例を新たな協力医療機関に登録していただく必要があります。仮に1施設当たりの登録スピードが一律とすると、 $113 / 11 \text{ か月} / 2.5 \text{ 症例} = 4.1$ 施設、すなわち少なくとも5施設の新規協力医療機関が必要です。先進医療以外でのロボット支援胃切除（dVG）実施は数百万円単位の高額な患者負担を伴う自費診療が必須であり、症例集積が極めて困難です。下記表はdVG実施経験のある医療機関から報告された2015年9月末現在のdVG実施施設における施設基準、術者基準充足状況を示しています。この中には既に先進医療に参加している施設（5施設）を含んでおり、本集計以降も現在まで各医療機関でさらに症例経験数の増加が進んでおりますが、今後予定症例登録期間までに施設基準、術者基準を満たし、協力医療機関として先進医療に参加できる見込みのある施設は、下表のうち赤字で示した4施設である可能性が最も高いと

考えられます。この中には既に現時点で実施症例数が 20 例を越え、新たに要件を完全に満たして協力医療機関の申請に至る施設が 1 施設含まれている一方、既に病床数 400 床未満であること以外の実施要件を、実施件数の要件も含めて完全に満たしている施設が 1 施設含まれております。従って、本臨床研究の必要病床数を 300 床以上に緩和することをご許可いただけると大変有難く存じます。

【2015 年 9 月末現在の dVG 実施施設における施設・術者基準充足状況】

施設としての dVG 実施件数	dVG10 件以上の経験がある外科医	
	いる	いない
20 件を超える	6 施設	
15 件以上、20 件未満	4 施設	1 施設
10 件以上、15 件未満	6 施設	
1 件以上、10 件未満		26 施設

2. 提出された資料では、現在の 5 施設 86 例の中に「厚労省への報告が義務づけられている重篤な有害事象は 1 例も発生しておらず」との記載があるが、そもそも厚労相への報告が義務づけられているのは試験の中止を検討し得る等のまさに重篤な事象であり、それが無いからといって直ちに施設要件を緩和できるほどに安全性が担保されたとは言い難い。ついては、例えば主要評価項目である Clavien-Dindo 分類 Grade3、あるいは副次評価項目である Clavien-dindo 分類 Grade2 などの有害事象情報は（わざわざ試験を中止あるいは中間解析を施さなくても）リアルタイムに収集されていると思われるため、それらあるいはそれに類する事象の発生状況を基に、現状でも充分安全性を担保できているという論拠を示されたい。

【回答】

ご指摘のとおりと考えます。本研究は合併症発生率を主要評価項目とする前向き臨床試験です。「10-2 標準業務手順書（データマネージメント）」に記載のとおり、少なくとも 220 症例登録終了時点で行う中間解析まではデータを固定致しません。試験実施者や試験結果評価者が中間解析前の未固定データを用いて本臨床研究の安全性について議論を行うことにより、本試験の結果にバイアスを与え試験の質を低下させてしまう危険性があるため、未固定データをプロトコルの計画外に集計することは控えたいと考えます。

以上

先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：大臣告示番号 51 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術

2016年2月29日

所属・氏名：藤田保健衛生大学・宇山一朗

2015年11月30日付（同12月17日受理）の回答1を受け、更に以下の事項に回答されたい。

- | |
|---|
| <p>1. 先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答1の1.については400床以上ある147施設における状況を明らかにすること。また、そこに対する呼びかけが行われたのかも明らかにすること。示された充足状況とはだれがどのように集めたデータなのか、基本的な背景を明確にすること。</p> |
|---|

【回答】

2015年11月30日付け照会事項1に回答した、400床以上で内視鏡手術支援ロボット（DVSS）を保有している147施設、このうち2015年9月末現在のdVG実施施設（合計43施設）は、Intuitive Surgical社が集積している情報を提供頂いたものです。Intuitive Surgical社より、147施設の病院名までを特定することは病院情報を事前の許可なく開示することになるため控えたいとの連絡を受けたことから、147施設の状況を明らかにすることはできませんでした。

藤田保健衛生大学病院が、協力医療機関追加のために行ってきた努力は以下のとおりです。

- (1) 胃癌に対するロボット支援手術導入時、「日本内視鏡外科学会の内視鏡手術支援ロボット手術導入に関する提言」（2011年7月19日）に基づき最低1例以上経験豊富な指導者を招聘しその指導下に行われています（プロクター制度）。当科ではこれまでに数多くの施設でプロクターを行って当該技術の安全な伝達に貢献するとともに、その都度当先進医療の詳細について説明し、1例目以降の症例集積状況を適宜フォローしながら協力施設への参加をサポートしてきました。現在の協力施設のうち佐賀大学、静岡がんセンター、国立がんセンター東病院、および新たに協力施設として承認を受けた2施設（大阪大学、埼玉がんセンター）はこのようにしてリクルートした施設です。
- (2) これまでに3回（2014/9/14、2015/3/23、2016/2/15）、当先進医療の施

設基準・術者基準を充足できる見込みと判断された施設、および、すでに協力施設として登録された施設の代表者を招聘し、説明会・中間報告会を開催しました。

- (3) 国内・国外の学会・研究会、和文・英文の論文等にて積極的に当先進医療の概要と進捗状況を報告しています。
- (4) 当院ホームページにて当先進医療の詳細(協力施設登録のために必要な手順も含む)について公開しています。
- (5) 事務局に当先進医療への参加手順について問い合わせがあった場合、適宜親身に対応しています。

2. 先進医療技術の試験実施計画変更に係る照会事項に対する回答1の2. については、安全に施行されていることを示すことができないという回答と理解されるが、安全性に係る情報をどのように収集しているのかを含め、見解を回答されたい。

【回答】

繰り返しになりますが、現段階で本研究の主要評価項目である合併症発生率をプロトコルで定めた中間解析(220症例登録終了時点)前に集計・解析する作業により、今後の症例登録や安全性評価にバイアスを与え試験の質を低下させてしまう懸念があるため、2015年11月30日付け照会事項2.でご指摘頂きましたClavien-Dindo分類Grade II以下の有害事象等の未固定データをプロトコルの計画外に集計することは控えたいと考えます。試験の安全性の担保は試験実施計画書41ページ「10.有害事象の報告」に記載のとおりですが、それを担保するため、以下のように行っています。

- (1) ダビッチの誤作動や故障などに関与した有害事象、C-D分類Grade IIIa以上の非血液毒性の有害事象、及びその他すべての重篤な有害事象に関しては、可及的速やかに事務局に報告する。
- (2) 事務局に報告が上がった段階で、研究代表者を含む研究事務局で厚労省への報告義務がある「重篤な有害事象」に該当するか否かを審議し、該当した場合は事務局から合併症が発生した施設にその旨連絡し、厚労省へ「重篤な有害事象」発生の報告を行う。

上記(1)、(2)の具体的手順に関する手順書は当院院内の倫理審査委員会で承認済み(添付資料参照)であり、その手順についての情報は全ての協力施設と共有しています。協力施設間で行った中間報告会でも情報の共有、注意喚起を行っており、解釈の相違が合った場合も、すみやかに対応しております。

また、試験実施計画書 50 ページ記載のとおり、試験が安全に、かつ本試験実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的でモニタリングを実施します。研究代表者がモニターを指名し、実施施設で直接原資料を確認することにより、症例報告書との整合性を確認します。確認する症例及び内容は抽出して行うものとし、原則、各施設研究開始初期及び終了時の 2 回行います。

さらに、同じく試験実施計画書 50 ページ記載のとおり、Grade IV 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は急送報告によりモニタリングを行います。対象となる上記有害事象が発生した場合、研究実施者(担当医)は速やかに施設研究責任者に伝えます。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います。研究事務局は研究代表者に報告し、研究代表者と効果・安全性評価委員会により当該有害事象が発生した症例のビデオによる手術内容の検討を行います。

これまでに未知の合併症の発生報告はなく、既知の合併症に関しては静岡がんセンターで Grade IIIa の seroma を 1 例認めたのみです。厚労省への報告義務を要する「重篤な有害事象」は 1 例も発生していません。

以 上