

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本術式も、本術式と対応する腹腔鏡下手術も、いずれも技術的には発展途上にあるので、保険導入に際してはその時点での比較検討が必要である。また、コストの高さに鑑みて、それに見合った有用性があるか検討が必要である。 </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：

「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（整理番号 B028）」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

神戸大学医学部附属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安全性・有効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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
適応症：cT1 腎癌
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>腎細胞癌（腎癌:renal cell carcinoma）は、泌尿器科系悪性腫瘍の中では膀胱癌、前立腺癌に次いで多い腫瘍である。世界的な統計では、腎悪性新生物（腎癌＋腎盂癌他）と診断される患者数は、全癌患者のうちのおよそ2%である。本試験の対象となるcT1,cN0,cM0腎癌に対する標準治療は手術治療である。従来は対側腎機能に問題がなければ根治的腎摘除術が行われていた。しかしながら、腹腔鏡もしくは開腹による腎部分切除の長期予後が非常に良好で腎摘除術と変わらず、5年間の癌特異的生存率が89～96%であることが分かってきたため小径の腎腫瘍は積極的に腎部分切除術が施行されるようになってきた。この背景には小さな腎腫瘍では10%程度が良性腫瘍である可能性があること、単腎になった場合に過剰濾過（hyperfiltration）により腎機能が低下するリスクがあることなどの理由があげられる。</p> <p>従来の腎癌に対する開腹による腎部分切除術は、術後の疼痛、社会復帰まで長期間を要するなど高侵襲かつ術後の生活の質（QOL）を低下させる術式であった。1990年代に入り、腹腔鏡下腎部分切除術が導入され、低侵襲での腎部分切除が行われるようになった。しかし本術式は二次元視野のもと、低可動域の鉗子を用いて行うため、繊細な操作を行うにはやや難点が残っている。腎部分切除術の場合、腎臓を一時的に阻血して腎の切除と縫合を行うため、切除および縫合操作に高度な腹腔鏡手術技術を要し、開腹手術に比べ阻血時間が長くなることで、術後の腎機能の低下を引き起こしてしまう。</p> <p>こうした問題点を克服すべく、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が欧米を中心に普及してきた。</p> <p>ロボット支援腹腔鏡下手術を腎癌に適応した利点としては、腎の切除・縫合におけるロボット支援腹腔鏡下手術の精度の向上がまず挙げられる。腎部分切除においては癌の根治性と術後の腎機能温存を両立させる必要がある。通常、腹腔鏡手術は2D画像であり、術者は奥行き</p>

感が得られず、鉗子の自由度も少ないため、意図する切除、縫合ができない。このため、腎の切除・縫合に際して過剰な切除や縫合時間を延長することとなる。ロボット支援腹腔鏡下手術では、拡大視の3D画像を確認しながら、自由度の高い鉗子で腎の切除・縫合を行え、腫瘍の制癌性は保ったまま腎機能を最大限に温存する「腎癌の根治手術」が可能である。

(概要)

da Vinciサージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断によりcT1, cN0, cM0ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間25分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100例）。

(効果)

腎部分切除術の場合、腎を阻血し切除を行うことから腎機能を温存し癌制御を満足させる手術を行うには高度な技術を要する。手術用ロボット da Vinci Si サージカルシステム（もしくはda Vinci サージカルシステム）は、低侵襲に癌制御と腎機能温存を兼ね備えた手術が可能となる。

海外のこれまでの報告でも、腎部分切除においてロボット支援腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術よりも癌の切除断端陰性率など癌制御は同等であり、腎の阻血時間などの腎機能温存の短期成績については良好であった。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合、総費用は1,995,880円、先進医療に係る費用は930,000円である。なお、先進医療に係る費用は全額患者負担となる。

患者一人あたり da Vinciサージカルシステム使用：およそ 930,000円

da Vinci Siサージカルシステム使用：およそ 950,000円

但し、ロボット支援手術を実施するにあたっての費用は、当該手術に係るロボット使用に伴う消耗品、関連手術機器、機器の減価償却費等直接的経費を患者負担とし、他の治療経費を患者の保険診療よりあてがう。

申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
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4月24日（木） 16:00～17:15

(第16回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

神戸大学医学部附属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、安全性・有効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16回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B028 に対する第16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6月12日(木) 16:00~17:05

(第18回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

神戸大学医学部附属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、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、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18回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

神戸大学医学部附属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16回先進医療技術審査部会

資料2-2

平成26年4月24日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B028)

評価委員 主担当：直江
副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：斎藤

先進医療の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	da Vinci サージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断により cT1, cN0, cM0 ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間 25 分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100 例）

【実施体制の評価】 評価者：直江

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。）	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

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。）	
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：田島_____

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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書中、利益相反、患者相談窓口等に関わる記載内容について、指摘に従い所要の修正がなされたことにより、問題点は解消された。 ・ 補償について、付保を検討したが大手損害保険会社4社から引受不能とされたため補償無しとしている点については、止むを得ないと考える。 ・ 患者相談の対応は整備されている。 <p>（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。）</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：竹内_____

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。）</p> <p>非移行率93%、切除断端陰性率98%、腎阻血時間25分以内25%のデータはヒストリカルコントロールからのデータから推定されており、臨床的有用性は、腎阻血時間25分以内15%向上の40%に設定してあります。</p> <p>これらの推定された値は、ヒストリカルコントロールに由来しますので、本研究で妥当性があるか否かは、疑問が残ると判断いたします。</p> <p>臨床的有用性を、15%の上乗せ効果で良いかどうかの判断について、臨床の専門家の先生のご意見を伺いたいと思います。</p> <p>症例数が100例と多いことから、これらの前提の値が適切か否かを、途中で検</p>	

討したほうがよいのではないかと判断いたします。

また、直江構成員が指摘した4 cmでの適格基準が妥当か否かも検討をお願いしたいと判断しております。

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。）

【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	100例		予定試験期間	6年間（登録期間：1年間／追跡期間：5年間）
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>体制や倫理面については、問題は指摘されていない。低侵襲性と安全性の観点から、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は開発すべき医療技術として異論はない。評価者からの指摘は以下の2つである。</p> <p>1) 適格基準について、4cmを超え7cmまでのcT1腎癌（cT1b）については、これまでの実施症例数も少なく安全面から再検討が必要ではないか？</p> <p>2) 主要評価項目に関して、ヒストリカルコントロール（通常の腹腔鏡手術から開腹手術への非移行率95% X 切除断端陰性率98% X 腎阻血時間25分以内25%=23.3%）に比較して、期待（ロボットから通常の腹腔鏡あるいは開腹手術への非移行率95% X 切除断端陰性率98% X 腎阻血時間25分以内40%=37.2%）が優れているかを検証する試験デザインとなっている。それぞれの項目の設定根拠ならびに掛け合わせを比較することに妥当性があるか？</p> <p>申請者からは、文献的考察に加え、自験例でも腫瘍サイズと合併症には関連がなかったと回答があり、1)に関する懸念はおおた払拭できるものと思う。しかしcT1aとcT1bのサブ解析など腫瘍径に留意しつつ、新たに100例もの症例を対象とするので、中間解析をするなど安全面について更に配慮することを求めたい。</p> <p>2)に関しても回答があったが、安全性・有用性・メリットを掛けあわせて評価する点、および腎阻血時間25分以内25%⇒40%を達成することを目標とする点について、その意味や妥当性について、評価者の納得が得られたとはいえない。</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。）				

先進医療審査の指摘事項（直江構成員）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年4月11日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 医療技術の有用性：

cT1腎癌の治療は近年では腎部分切除が推奨、開腹または腹腔鏡下で行われている。腹腔鏡下手術は開腹手術よりも低侵襲であるが、食選的な鉗子操作、二次元での観察など難易度の高い手術といえる。ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は自由度の高い鉗子操作と3D画面でのより安全確実に切除抱合ができるとされている。欧米での承認状況やガイドライン記載からみて、本邦でもニーズがあり開発すべき医療技術であると考えられる。

ただし、cT1腎癌は“最大径が7cm以下の腎に局限する腫瘍”となっているが、これまでの手術実績ではほとんどが“最大径が4cm以下”であり、より安全性を重視する観点から適応をcT1aとするなど、登録基準の再考を考慮していただきたい。

【回答】

ご指摘を鑑み、安全性の観点から選択基準について検討しました。

自施設でのロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の経験症例数は、2014年4月11日現在50例であり、cT1a（最大径が4cm以下の腎に局限する腫瘍）が42例、cT1b（最大径が4cmを超えるが7cm以下の腎に局限する腫瘍）が8例です。

cT1a症例の4例に合併症を認め、cT1b症例では合併症の発現は認められませんでした。cT1a症例の1例に、術中判断（病期の進展度ならびに腫瘍部位（腎動静脈に近い腎門部腫瘍））により部分切除は困難と考え、腹腔鏡下腎摘除術に移行した症例がありましたが、合併症の発現は認められませんでした。

また、海外の臨床研究において腎癌患者を対象に、腫瘍径4cm以下の56症例と、腫瘍径4cmを超える15症例の比較が行われていますが、両群間の術後合併症発現率に有意差は認められず、その重症度（Clavien classification）にも有意な差はなかったと報告されています（Patel MN, et al: Eur Urol 2010; 57: 310-316）。

検討対象症例数は少ないものの、これらから、腫瘍径が7 cm以下であれば、径の増大が必ずしも合併症発現やその重症度に影響するものではないと考えられ、できれば本研究の登録基準変更は行わず、最大径が7 cm以下、かつ腎に限局する腫瘍である cT1 腎癌を登録対象にしたいと考えています。

しかしながら、ご指摘を踏まえ、cT1a, cT1b 別にサブ解析を行うことも検討致します。

先進医療審査の指摘事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 15 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目が、サロゲートマーカーであると判断でき、そのサロゲートマーカーが3項目（非移行率、切除断端陰性率、腎阻血時間25分以内率）からなり、各項目のパーセント率で構成されております。期待率もそれぞれのパーセント率で設定されています。これらの設定値により得られた結果の解釈（臨床的意義）が変わりうると判断できます。これらの設定値の妥当性について見解をお聞かせください。

また、主要評価項目が3項目であることについての妥当性についても見解をお聞かせください。

【回答】

最初のご質問は、研究実施計画書の2.5.2および13.1に記載のある閾値と期待の算出に使用した、非移行率、切除断端陰性率、腎阻血時間25分以内率の妥当性を問われているものと理解致しました。

閾値に用いた設定値はヒストリカルコントロール（文献1、Saitoら）を参考としております。非移行率については、ヒストリカルコホートにおいて93%と報告されておりますが、術前の画像診断技術ならびに腹腔鏡下手術手技の向上を鑑み、本試験の閾値としては95%と設定致しました。切除断端陰性率については、ヒストリカルコホートでの報告から98%と設定しました。腎阻血時間25分以内達成率の閾値も、ヒストリカルコントロールにおける報告から25%と設定しました。

一方、期待に用いた設定値の内、非移行率および切除断端陰性率はヒストリカルコントロールと同様であると仮定し、それぞれ95%および98%に設定しました。その上で、腎阻血時間25分以内達成率閾値25%に対して、DVSSを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の場合に少なくとも40%以上、すなわち15%以上改善とすることができれば、本プロトコル治療を臨床的に有用な治療であると判断できると考えました。

2つ目のご質問ですが、主要評価項目は3項目ではなく、3つの要素を掛け合わ

せた 1 項目であることを、まずは確認させて下さい。その上で、最も注目している評価項目である腎阻血時間 25 分以内率に、2 つの要素を掛け合わせて 1 つの主要評価項目とすることの妥当性につきまして説明させていただきます。非移行率は ITT の原則に基づき、選択バイアスを避けるために必要と考えました。切除断端陰性率につきましては、本術式の有効性（癌の根治切除）が担保された上で初めて、腎阻血時間 25 分以内率の達成に意味があることから、こちらも必要な要素であると考えております。

想定では、切除断端陰性率はほぼ 100%で、非移行率 95%ともかなり高いことより、結果の解釈（臨床的意義）に大きく寄与するのは「腎阻血時間 25 分以内率」になると思われれます。そのため、前述のように腎阻血時間 25 分以内達成率については、期待値を特に保守的に設定して、試験の結果によって解釈・臨床的意義が大きく変わらないようにしております。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年4月1日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 説明文書の17項に、臨床試験をインテュイティブ・サージカル社の経済的な支援を得て実施すると書かれていますが、その支援の具体的な内容はどのようなことですか？

また、臨床試験に関わる医師と医療機器を製造または販売する企業等とは関係があるのですか？ あるとすればその内容は何ですか？

【回答】

本試験で使用する医療機器の製造会社であるインテュイティブ・サージカル社より受けている経済的支援内容は以下の通りです。

- ・ メディカルライティング、データマネジメント、統計解析、研究実施計画書や総括報告書等の品質管理（QC）、臨床試験実施に必要な資材作成の業務委託費用
- ・ 神戸大学が試験を実施するにあたり必要とする資材購入、会議運営、出張等に関する諸費用

また、本試験に関わる試験分担医師の内1名が、本試験で使用する医療機器の日本での販売会社である株式会社アダチの寄附により設置された「泌尿器先端医療開発学部門」（寄附講座）に所属しております。主な業務は、泌尿器内視鏡手術全般にわたる新しい手術手技、機器等の開発、ならび若手医師に対する内視鏡手術教育です。

2. 説明文書の19項に記載されている相談窓口以外の患者相談窓口はありますか？

【回答】

外来診療棟1階に「医療相談窓口（医事課医療相談・医療安全管理係 患者相談担当）」を設置しております。電話での相談は代表から取り次ぎが可能です。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員２）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 3 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 先進医療審査の指摘事項（田島構成員１）のうち、資金源の項目で御説明頂いた①経済的支援の具体的内容全部、②担当医師と企業の関係のうち、寄附口座に所属しておられる方が1名いらっしゃる事、③医療相談窓口の存在と連絡方法の3点を説明文書に書き加えて頂き、更には説明文書6・7ページの臨床試験スケジュール表に1箇所誤りがある（尿沈渣の2, 3, 4, 5年目毎の欄に○が入っていない。これは、実施計画書10.3の表も同様。なお、説明文書8ページのキ）の「尿沈査」を「尿沈渣」に訂正要）と思われまますのでその部分を訂正すること。

【回答】

同意説明文書に、①本試験で用いる医療機器の製造会社から受けている経済的支援の具体的内容すべて、②本試験の分担医師のうち、1名が寄附講座に所属する医師であること、③医療相談窓口とその連絡先を追記致しました。

また、ご指摘の通り、同意説明文書と実施計画書の臨床試験スケジュールの尿沈渣の項目に誤りがございましたので、2、3、4、5年目毎の欄に○を追記し、訂正致しました。

同意説明文書（8ページ）の「尿沈査」は「尿沈渣」に訂正致しました。

先進医療B028に対する第16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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 今回用いられる主要評価項目はヒストリカルコントロールから算出したものであること、代替評価項目であること、3つの指標が組み合わせたユニークな指標を用いていることから、主要評価項目が妥当であるかどうかについて、効果安全性評価委員会等において、試験途中で判断を仰ぐこと。

【回答】

ご指摘に従い、試験途中（登録症例20例目の主要評価項目のデータが明らかになった時点）で主要評価項目の妥当性について、独立データモニタリング委員会の判断を仰ぐことにしました。この際には、安全性の評価も行います。

2. 主要評価項目の妥当性について臨床的意義の観点から考察し、明確にすること。

【回答】

研究実施計画書「2.5.1 主要評価項目」に記載の通り、各症例において開腹または腹腔鏡下手術への非移行（以下、非移行）かつ切除断端陰性を達成した上で、なおかつ腎阻血時間25分以内の場合を「腎機能温存と根治切除」と定義し、これを主要評価項目としています。

例えば、ある症例において腎阻血時間25分以内を達成しようとも、当該症例において非移行や切除断端陰性が伴わなければ、本治療のメリットである低侵襲性を示せないと考えます。従来の腹腔鏡下腎部分切除術と、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（以下、本治療）を比較した低侵襲性を適切に評価するためには、非移行と切除断端陰性を達成し、なおかつ腎阻血時間25分以内を達成する必要があります。本合成変数を主要評価項目に設定しました。

なお、後述の通り非移行および切除断端陰性の二つは過去に同様の対象集団での報告で安定した結果が得られていることから、本試験でもほぼ変わらない成

績が得られると想定され、本合成変数の評価により腎機能温存の評価が適切に行えると考えています。

以降、項目ごとの臨床的意義について詳細に述べます。

<腎阻血時間 25 分以内>

腎機能温存のサロゲートマーカーとして、腎部分切除における「腎阻血時間 25 分以内」を用いた理由は、従来、阻血時間は 30 分以内であれば問題ない (Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-44) とされてきましたが、近年、腎機能維持に関し阻血時間は 30 分よりさらに短い方が良好であると報告されるようになりました (Lane BR et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol. 2008, 180(6):2363-8)。

実際、Funahashi ら (参考文献 33) の報告では、Fig. 1 に示すように 25 分未満群で、25 分以上群に比較し術後 6 か月で有意に腎機能障害が少ないことが示されています。また、Thompson ら (参考文献 34) の報告において (Fig. 2) 阻血時間が 25 分以下の群と 25 分を超える群の比較では、GFR 30%未満の慢性腎疾患 (chronic kidney disease:CKD) stage IV の発症率は、25 分を超える群で有意に高いことが示されています。

これらから、本試験では従来の腎阻血時間 30 分を用いるのではなく、より厳格な基準となる腎阻血時間 25 分以内を腎機能温存のサロゲートマーカーにしました。

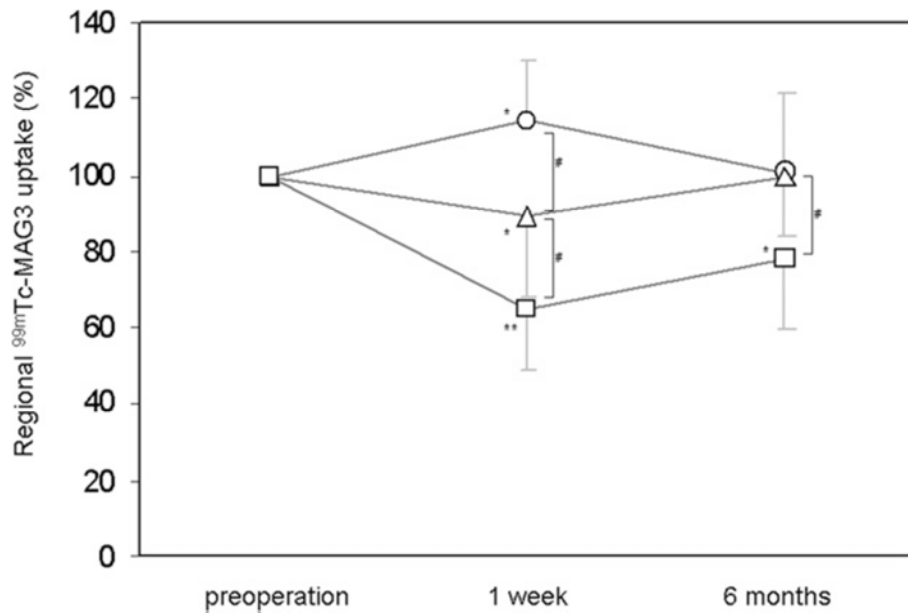


Fig. 1 Changes in regional ^{99m}Tc -MAG3 uptake in the operated kidney

(Y. Funahashi et al. Urology 79: 160-165, 2012)

○：阻血時間 20 分未満。△：阻血時間 20 分以上 25 分未満。□：阻血時間 25 分以上。
術後 6 か月で阻血時間 25 分以上の群のみ有意に腎機能が悪化している。

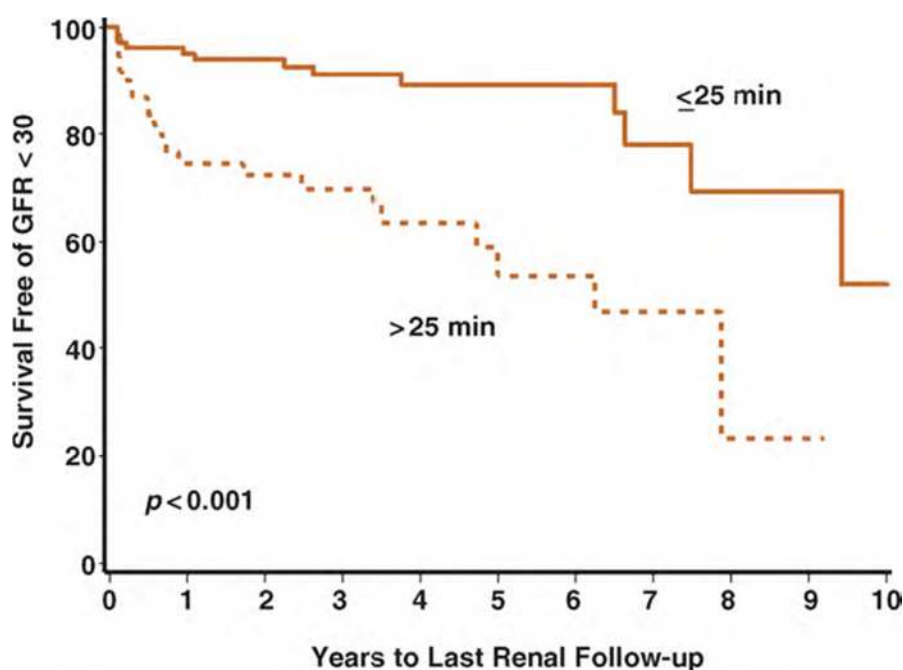


Fig. 2 Risk of developing new-onset stage IV chronic kidney diseases for patients treated with >25 min versus <25 min of warm ischemia. (R. H. Thompson et al. European Urology 58(2010)340-345)

実線：阻血時間 25 分以内。点線：阻血時間 25 分超

阻血時間 25 分超の群で有意に GFR30 未満 (CKD grade IV) の頻度が増加している。

＜本治療に期待する腎阻血時間 25 分以内の率＞

Goら (Go AS et al. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.) の報告によると、GFR が低下すると、死亡率、心血管系疾患の発症率、入院率のいずれも上昇することが示されています。

腎予後改善によってもたらされる患者の予後および QOL への影響を考慮し、本治療が従来の腹腔鏡下腎部分切除に比べ腎阻血時間 25 分以内の率で 5-10%改善 (Number needed to treat (NNT)=10~20 に相当) できれば、臨床的意義があると考えています。

医療経済学的意義から本治療の導入による費用の増分を鑑みると、上記で示した 5-10%よりも更に 5-10%程度改善する必要があると考えます。

以上の考察を踏まえ、腎阻血時間 25 分以内の率の期待値は、本治療の臨床的効果 (腎予後改善) と費用対効果の双方を考慮し、従来の腹腔鏡下腎部分切除において想定する 25% (閾値) に比べ 15%の増加が必要と判断し 40%に設定しま

した。

＜非移行率＞

腹腔鏡下腎部分切除術の開腹手術への非移行率は、ヒストリカルコントロール（参考文献1）では92.6%であったことから、本試験の非移行率を95%と設定しました。

ヒストリカルコントロールに用いた本調査は日本泌尿器内視鏡学会が行った全国調査であり、後ろ向き研究ではあるものの1375例のデータを集積し、我が国の腹腔鏡下腎部分切除術のデータとしては最も信頼できるものです。

また、海外の報告においても（参考文献29, 31）開腹手術への非移行率は94.5-96.8%と安定して報告されており、非移行率については本試験でもほぼ変わらない成績が得られると想定されます。実際、これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の非移行率は95.5%でした。

研究実施計画書「8.3 治療の中止」に従って移行に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術と本治療では、ほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

＜切除断端陰性率＞

切除断端陰性率はヒストリカルコントロールで98%、他の報告（文献28、29、31）においても93-99.2%であり、各報告で安定した数値が報告されています。本試験でもほぼ変わらない成績が得られることが想定されます。これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の切除断端陰性率は100%でした。

根治切除が可能な症例を対象に、根治切除を目的として手術を行うことから切除断端陽性例は極めて少数となることを想定しています。また、本治療で切除断端陽性に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術とほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

3. 臨床試験実施計画書のp24 7.2に「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」とある。

データセンター側の業務手順を臨床試験実施計画書外に定めることはありえるが、担当医側が取る手順は臨床試験実施計画書内に定め明記するべきである。この点について臨床試験実施計画書の改訂が必要である。

また、臨床試験実施計画書 p54 に記されている「各実施医療機関で保管され

た患者照合リスト」の作製方法・管理方法を具体的に定めるべきである。

【回答】

ご指摘の研究実施計画書「7.2 症例登録」の「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」は、データマネジメント担当者の症例登録の手順を意図したもので記載不備でした。ご指摘を踏まえ、研究実施計画書を改訂しました。

また「各実施医療機関で保管された患者照合リスト」の作成方法・管理方法については具体的な方法を研究実施計画書「17.4.3 利用方法」「17.4.4 個人情報管理責任体制」に記載しました。

4. 臨床試験実施計画書 p31 9.4 に有害事象の緊急報告とその後の対応について定められている。しかしこの中には、先進医療通知で求められる要件に対応するための報告範囲の規定、具体的な手順が記されていない。有害事象への対応に関する規定は「手順の詳細については、別途規定する」とされているが、その「別途」が何を指すか明確では無く、問題が発生したときに担当医が速やかな対応をすべき事象であるのか否かも判断がつかない。別途提出されている「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に基づき対応を取るのであれば、その旨明記した上でこの手順書を臨床試験実施計画書と一体的に管理するよう添付資料とする・別添記載とせずに臨床試験実施計画書の中に盛り込む、という対応を取るべきである。

【回答】

ご指摘に従い、研究実施計画書「9 安全性情報」に「安全性情報の取り扱いに関する手順書」の内容を追記いたしました。

5. 有害事象について、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】

ご指摘のとおり、有害事象の想定されるグレードについて、現在得られている情報を研究実施計画書「9.2 予想される有害事象／表1 Clavien-Dindo 分

類による術後合併症」に記載を追記しました。

6. 臨床試験実施計画書の p43 13. 2. 2 解析対象集団の規定に「登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不相当であると判断された症例」とあるが、プロトコル治療が開始された症例がこのような条件に合致するとして解析対象集団から除外されることは無いと解釈して良いか。申請者の見解を示されたい（回答にあたっては、データ管理責任者、統計解析責任者にも確認を取ること）。

【回答】

ご指摘の通り、プロトコル治療開始後に解析対象から除外されることはございません。

研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)」の定義は、ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の p. 24 「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されたものを意図して記載致しました。本ガイドラインにおける FAS の考え方に従い、適格基準を満たしていない被験者は、以下の条件 i) から iv) を満たすと判断される場合に限り除外を検討致します。

- i) 登録基準は登録前に評価されている
- ii) 除外の対象となる適格規準違反の発見は完全に客観的になされる
- iii) すべての被験者が適格規準違反について同様の綿密さで調べられている。
- iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関する全ての違反が除外される。

上記が明確になるよう、研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団」においても、下記の文章を追記致しました。

「上記の症例を除くにあたっては、研究代表者、統計解析責任者の協議の上、偏りを導入する可能性について検討した上で実施する。この際には ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されている条件に留意する。」

先進医療B028 に対する第16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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目は、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合になります。
- これは例数設計の閾値や期待値を算出するのに用いられている切除断端陰性となる状態を満たす患者さんの数の占める割合と腎阻血時間25分以内の状態を満たす患者さんの数の占める割合とを掛け合わせた値とは必ずしも一致しないのではないのでしょうか（切除断端陰性となる状態を満たすことと腎阻血時間25分以内の状態を満たすことは互いに独立な事象と考えてよいのでしょうか）。
- この点についても統計家とともに検討してください。
- 一致しない（独立と考えてよくない）と考えられるならば、個々の状態の割合の単純な掛け算よりもむしろ、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合を過去の成績から閾値を設定した方がよいです。
- 一致する（独立である）と見做してよいならば、設定根拠をより明確にするためにも、その旨とともに掛け算の式を記述してはどうでしょうか（修正版の2.5.2項では式が削除されたことにより、閾値23.3%、期待値37.2%がどのように出てきたのかが不明瞭になってしまっています）。

【回答】

ご指摘を踏まえ「切除断端陰性となる状態を満たす」と、「腎阻血時間25分以内の状態を満たす」ことが、互いに独立な事象と見做すことの妥当性を統計解析責任者と再度検討いたしました。

「腎阻血時間25分以内」は手術中の手技的結果として得られます。一方、「切除断端陰性」は術後に行われる病理学的診断の結果として得られます。これより「腎阻血時間25分以内」と「切除断端陰性」の間に直接的な関連があると考えられるよりも、独立な事象と見做す方が本試験の設定においては臨床的にもっともらしいと考えました。

以上の考察を踏まえまして、ご指示に従って設定根拠をより明確にするため、上記の旨とともに閾値および期待値の計算式を研究実施計画書の13.1章に記述致しました。

第18回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年6月12日

先進医療B 実施計画等再評価表 (番号 B028)

評価委員
 主担当：直江
 副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：齋藤

先進医療の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	da Vinci サージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断により cT1, cN0, cM0 ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間 25 分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100 例）

【実施体制の評価】 評価者：直江

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。）		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：齋藤

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。）		
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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
5. 補償内容	<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。） 患者相談等の対応は整備されている。 （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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<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"/>	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<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"/>	・ 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）		
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	<input checked="" type="checkbox"/>	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	100例	予定試験期間	登録期間1年、追跡期間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。） 指摘のあった事項に関して十分対応しているので問題ない。				
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。）				

医療技術の概要

先進医療申請医療機関：神戸大学

内視鏡手術支援用ロボット

ダヴィンチ

da Vinci サージカルシステム

による腎部分切除術

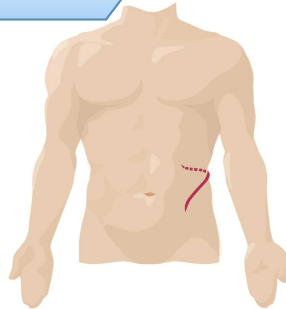
技術の特徴

遠隔操作による手術ロボット「da Vinciサージカルシステム」を用いて、内視鏡下に腎部分切除を行う。この手術ロボットでは、高解像度画像により手術する部分の視野（術野）を立体的に把握することができる。操作ボックスでの執刀医の動きは、手術する部位において微細な動きとして忠実に再現され、手術を行うことができる。

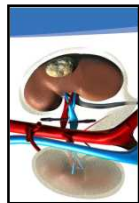
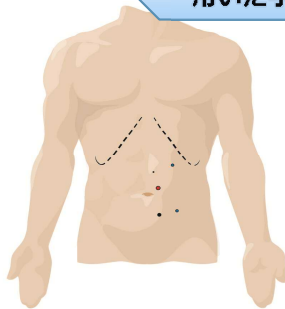
腎部分切除術

手術器具及びスコープで小切開を加えて手術部位付近から体内挿入するため、開腹手術に比べ傷を小さくできる。

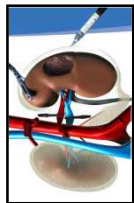
開腹手術



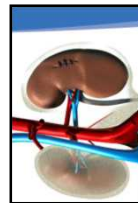
da Vinciを用いた手術



腎臓癌



部分切除

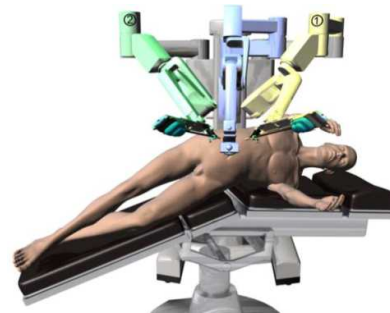


縫合

手術する側の腎臓の血流を一時的に遮断し、ロボットアームを用いて腎臓がんを切除した後、手術部を縫い合わせて血流を再開する

da Vinciサージカルシステム

ロボットアーム



da Vinciの手術器具は人間の手よりも広い可動範囲と手ぶれ防止機能を持ち、執刀医の操作を忠実に再現する



操作ボックス

執刀医は拡大視野と3D画像で体内を鮮明に観察しながらここで操作を行う



ビジョンカート

助手や手術スタッフ用モニター及び内視鏡等の併用医療機器を収納する



保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術: ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

使用医療機器(薬事承認済): da Vinciサージカルシステム(DVSS)

先進医療での適応疾患: 腎癌

国内の治療成績

術式: DVSSを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
対象疾患: 腎癌

神戸大学の成績

- 期間: 2011年6月 ~ 2014年4月末
- 患者数: 51名
結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 80%

日本内視鏡外科学会の調査

- 期間: 2010年7月 ~ 2012年12月末
- 患者数: 75名
結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 67%

先進医療B

- 試験名: 腎癌患者を対象としたda Vinciサージカルシステム(DVSS)によるロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性及び安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験
- 試験デザイン: 多施設共同非盲検単群試験
- 期間: 2014.6. ~ 2020.5.
- 予定登録者数: 100症例
- 主要評価項目: 腎機能温存と根治切除(切除断端癌陰性かつ阻血時間25分以内)
- 副次評価項目: 周術期成績、腎機能ほか

日本泌尿器科学会
日本泌尿器内視鏡学会
日本内視鏡外科学会 要望

保険収載申請

欧米での現状

- 薬事承認: 米国: 有(FDA承認済)、欧州: 有(CEマーク取得済)
- ガイドライン記載: 有(ヨーロッパ泌尿器科学会のガイドライン http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf)
「開腹手術が標準治療であるが、ロボット腎部分切除術は腹腔鏡手術とともに選択可能な治療法である」
- 進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における、
選択基準: ①臨床的にcT1,cN0,cM0腎癌と診断され、腎部分切除が可能である、③単発腫瘍、④臨床検査の結果が既定の条件を満たしている、⑤同意取得時の年齢が満20歳以上、⑥本人から文書による同意が得られる。
除外基準: ①活動性の重複癌を有する、②腎移植歴、③6か月以内に腎癌の治療を受けている、④抗凝固剤の中止が不可能、⑤輸血を要する貧血または出血傾向を有する、⑥病的肥満(BMI \geq 35)、⑦透析患者、⑧妊婦または妊娠している可能性、または授乳中の女性、⑨精神疾患または精神症状、⑩その他、医師が不適と判断した患者。
予想される有害事象: 出血、静脈血栓症(深部静脈血栓症)、肺塞栓症、尿漏、術式変更、創部感染症、他臓器損傷、仮性動脈瘤、腎性高血圧症、創部ドレナージ、急性腎機能障害、熱傷、血腫、トロッカーによる組織への損傷、再入院等。

【別添 1】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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：cT1 腎癌

効能・効果：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術における腎癌の制癌性と術後の腎機能温存

【従来の手術方法との比較】

本試験の対象となる cT1,cN0,cM0 腎癌に対する標準治療は手術治療である。従来は対側腎機能に問題がなければ根治的腎摘除術が行われていた。しかしながら、腹腔鏡もしくは開腹による腎部分切除の長期予後が非常に良好で腎摘除術と変わらず、5年間の癌特異的生存率が 89～96%であることが分かってきたため小径の腎腫瘍は積極的に腎部分切除術が施行されるようになってきた。この背景には小さな腎腫瘍では 10%程度が良性腫瘍である可能性があること、単腎になった場合に過剰濾過（hyperfiltration）により腎機能が低下するリスクがあることなどの理由があげられる。

従来の腎癌に対する開腹による腎部分切除術は、術後の疼痛、社会復帰まで長期間を要するなど高侵襲かつ術後の生活の質（QOL）を低下させる術式であった。1990年代に入り、腹腔鏡下腎部分切除術が導入され、低侵襲での腎部分切除が行われるようになった。しかし本術式は二次元視野のもと、低可動域の鉗子を用いて行うため、繊細な操作を行うにはやや難点が残っている。腎部分切除術の場合、腎臓を一時的に阻血して腎の切除と縫合を行うため、切除および縫合操作に高度な腹腔鏡手術技術を要し、開腹手術に比べ阻血時間が長くなることで、術後の腎機能の低下を引き起こしてしまう。

こうした問題点を克服すべく、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が欧米を中心に普及してきた。

ロボット支援腹腔鏡下手術を腎癌領域に適応した場合の利点としては、腎の切除・縫合におけるロボット支援腹腔鏡下手術の精度の向上がまず挙げられる。腎部分切除においては癌の根治性と術後の腎機能温存を両立させる必要がある。通常腹腔鏡手術は 2D 画像であり、術者は奥行き感が得られず、鉗子の自由度も少ないため、意図する切除、縫合ができない。このため、腎の切除・縫合に際して過剰な切除や縫合時間を延長することとなる。ロボット支援腹腔鏡下手術では、拡大視の 3D 画像を確認しながら、自由度の高い鉗子で腎の切除・縫合を行え、腫瘍の制癌性は保ったまま腎機能を最大限に温存する「腎癌の根治手術」が可能である。海外のこれまでの報告でも、腎部分切除においてロボット支援腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術よりも癌の切除断端陰性率など癌制御は同等であり、腎の阻血時間などの腎機能温存の短期成績については良好であった。その他ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の開腹腎部分切除術や腹腔鏡下腎部分切除術に対する非劣性や、ラーニングカーブの良好な立ち上がり報告されている。本邦ではこれまで約 75 例程度のロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が行われている（2012 年 12 月末現在、日本内視鏡外科学会の調査）。

【神戸大学での実績】

神戸大学では、2011 年から 2013 年 1 月までに希望した切除可能腎癌 26 名の患者に当該申請技術であるロボット支援腹腔鏡下手術を自費診療で施行しており、従来の当

院での腹腔鏡手術、開腹手術と比較し、出血量の中央値 10 mL (0~140 mL)、阻血時間の平均 24 分、術後 eGFR の低下は平均 9 mL/分/1.73 m² で、出血量は少なく、阻血時間の延長もなく、術後の腎機能も良好であった。(J Endourol, 2013; 27: 1384-1388.)

【別添2】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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

以下の選択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。

【選択基準】

- 1) 腹部造影 CT（造影剤が適応できない患者に対しては MRI 検査）で臨床的に cT1 腎癌と診断され、腎部分切除が可能である。
*腹部造影 CT のスライスは 1 cm 以下とする。
- 2) 腹部造影 CT（造影剤が適応できない患者に対しては MRI 検査）でリンパ節転移、他の腹腔内臓器への転移を認めていない（cN0, cM0）。
- 3) 胸部 CT、骨シンチグラフィで転移を認めていない（cM0）。
- 4) 単発腫瘍である。
- 5) 登録前 6 週（42 日）以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ・白血球数 $\geq 3000/\mu\text{L}$
 - ・血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\mu\text{L}$
 - ・AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ・ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ・総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ・血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 6) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上である。
- 7) 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。

【除外基準】

- 1) 活動性の重複癌を有する。
- 2) 過去に腎移植歴を有する。
- 3) 6 か月以内に腎癌の治療を受けている。
- 4) 抗凝固剤の中止が不可能である。
- 5) 輸血を要する貧血または出血傾向を有する。
- 6) 病的肥満（BMI ≥ 35 ）の患者である。
- 7) 透析を受けている患者である。
- 8) 妊婦または、妊娠している可能性のある女性または授乳中の女性である。
- 9) 精神疾患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。
- 10) その他の理由により、本試験に参加する医療機関の試験責任医師または試験分担医師が本試験への参加を不適格と判断する。

【別添3】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」の有効性及び安全性の評価 (申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

➤ 主要評価項目

本邦における腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究のデータをヒストリカルコントロール (54 施設、1,375 例 : J Endourol. 2012; 26: 652-9) として、腎部分切除可能な腎癌患者を対象に、da Vinci を用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性を、腎機能温存と根治切除を主要評価項目として評価する。

事前に設定した閾値に対して有意に優る場合、本対象に対する本治療法が腹腔鏡下腎部分切除術に比べて優れた治療法であると判断する。

➤ 副次評価項目

- ・ ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂割合
- ・ 腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行割合
- ・ 全生存期間
- ・ 無再発生存期間
- ・ 手術時間
- ・ コンソール時間
- ・ 出血量
- ・ 腎機能 (eGFR)
- ・ 術後回復経過 (術後経口摂取開始日、術後入院期間)
- ・ 周術期 (術中及び早期術後) 有害事象 (尿漏、出血、その他)
- ・ 術後有害事象
- ・ 晩期有害事象 (心疾患、脳血管障害)
- ・ 機器の不具合

【解析対象集団】

本試験に登録されたすべての症例を全登録例とする。

1) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)

全登録例のうち、以下の症例を除いた症例を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS) に含める。

- ・ 登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例
- ・ 重大なプロトコル違反があった症例

2) 安全性解析対象集団

全登録例のうち、プロトコル治療が開始された症例を安全性解析対象集団に含める。

【主要評価項目の解析】

FAS を対象として、腎機能温存と根治切除率を求める。二項分布に基づく正確な方法を用い、閾値 23.3%に対して両側 p 値を算出し、両側有意水準 5%を下回る場合に有意と判断する。

腎機能温存と根治切除率の95%信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法を用いて算出する。

【副次評価項目の解析】

1) ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂

FASを対象として、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂率を算出する。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

2) 腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行

FASを対象として、腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行率を算出する。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

3) 全生存期間、無再発生存期間

FASを対象として、全生存期間、無再発生存期間をKaplan-Meier法を用いて評価する。必要に応じて、年次率およびその95%信頼区間など適切な要約統計量を用いて要約する。

4) 手術時間、コンソール時間、出血量

安全性解析対象集団を対象として、手術時間、コンソール時間、出血量について、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。参考のため、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂例のみに限った解析も行う。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

5) 腎機能 (eGFR)

安全性解析対象集団を対象として、各時点のeGFRについて、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。参考のため、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂例のみに限った解析も行う。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

6) 術後回復経過

安全性解析対象集団を対象として、術後経口摂取開始日数および術後入院期間について、頻度、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

7) 有害事象、機器の不具合

安全性解析対象集団を対象として、発現した有害事象について、周術期（術中及び早期術後）有害事象、術後有害事象、および晩期有害事象に分けて一覧表を作成する。また頻度や割合などの適切な要約統計量を用いて要約する。

安全性解析対象集団を対象として、機器の不具合について一覧表を作成する。また頻度や割合などの適切な要約統計量を用いて要約する。

必要に応じて95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

**【別添4】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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：2014年9月から6年間（登録期間：1年間／追跡期間：5年間）

予定症例数：100症例（本試験は多施設共同臨床試験として実施）

本試験には組み込まないが、既の実績のある症例数：46症例（2014年1月末現在）

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	腎癌	(自) 2011年6月11日 (至) 2011年6月29日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 35歳 性別 男・女				
整理番号2	腎癌	(自) 2011年10月12日 (至) 2011年10月21日	軽快	左腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 56歳 性別 男・女				
整理番号3	腎癌	(自) 2011年12月20日 (至) 2011年12月30日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 78歳 性別 男・女				

他 41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	腎癌	(自) 2011年6月30日 (至) 2011年7月24日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。術後AMIを発症し、心臓カテーテル検査およびステント留置術を施行した。本症例は狭心症、ステント留置の既往があり、本術式との関連は低いと考えられる。その後の経過は良好にて退院となった。
年齢 68歳 性別 男・女				
整理番号2	腎癌	(自) 2013年10月25日 (至) 2013年11月8日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。腫瘍は完全切除で切除側の腎機能は十分温存された。術後経過良好で術後8日で退院となった。その後血尿を認め外来受診し、CTで切除部の仮性動脈瘤を認めた。血管カテーテルによる塞栓術を施行した。施行後血尿は消失し、施行後7日目で退院した。
年齢 39歳 性別 男・女				

他 0例（病名ごとに記載すること）

【設定根拠】

主要評価項目である腎機能温存と根治切除に関して、閾値 23.3%、期待 37.2%とし単群試験デザインで評価する。

本試験の解析は、選択バイアスを避けるため ITT (Intention-to-treat)の原則に基づいて行う。これより、プロトコル治療開始後にプロトコル治療中止となり、腹腔鏡手術または開腹手術に移行した症例も、主要評価項目の解析対象に含める必要がある。腹腔鏡手術または開腹手術への移行率は、これまでの報告に基づいて 5%以内を期待する。コントロールとなる腹腔鏡手術を行った場合にも、ほぼ同程度の腎部分切除不能例が予想されるため、開腹手術移行例として同じく 5%以内を期待する。以上より、非移行例の割合として、それぞれ 95%を想定した。切除断端陰性率は、ヒストリカルコントロールに基づき 98%とした。ロボット支援腹腔鏡手術においても同様の成績が期待できるため、切除断端陰性率を同じく 98%とした。

本邦における腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究 (54 施設、1,375 例: J Endourol. 2012; 26: 652-9) などの報告に基づき、ヒストリカルコントロールである腹腔鏡手術では、腎阻血時間 25 分以内を達成するのは少数であり、後向き研究に含まれる選択バイアスの影響を保守的に考慮したとしても、腹腔鏡手術における腎阻血時間 25 分以内率が 25%以上になることはないと考えた。閾値として保守的な設定を行うことで、単群試験デザインの主たるデメリットの 1 つでもある選択バイアスに対して頑健になる。これより、単群試験デザインでの評価が可能であると考え。腎機能温存に関する臨床的観点から、腎阻血時間 25 分以内率の閾値 25%に対して 15%以上改善し、da Vinci を用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の場合に 40%以上とすることができれば、本試験治療を臨床的に有用な治療であると判断できると考えた。

以上より、閾値 23.3%および期待 37.2%は、非移行率および切除断端陰性率は両群共通としてそれぞれ 95%、98%とし、腎阻血時間 25 分以内率はそれぞれ 25%、40%とし、「2.5.1 評価項目」で示した根拠に基づき、全てを満たす場合に主要評価項目である腎機能温存と根治切除と判断できることより以下の式により算出した。

閾値：非移行率 95%×切除断端陰性率 98%×腎阻血時間 25 分以内 25%=23.3%

期待値：非移行率 95%×切除断端陰性率 98%×腎阻血時間 25 分以内 40%=37.2%

ここでは独立性を仮定して算出した。独立性を仮定したのは術中の手技的結果として得られる腎阻血時間 25 分以内は、術後に病理学的結果として得られる切除断端陰性と直接関連がなく、独立であるとする方が適切であると考えたためである。

以上の考察に基づき、主要評価項目である腎機能温存と根治切除の閾値 23.3%、期待 37.2%、両側有意水準 5%、検出力 80%以上として、二項分布に基づく正確な方法に基づいて必要解析対象症例数を求めると 93 例以上となる。10%以下の解析除外例を考慮して本試験の予定症例数を 100 例と設定した。

2012 年 12 月末時点で約 75 例のロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が本邦にて施行されている。本試験は日本泌尿器科学会および日本泌尿器内視鏡学会の支援の下、先進医療制度下で実施可能であれば、登録期間 1 年で 100 例の予定登録数の達成は可能と考える。

【別添5】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【プロトコル治療】

症例登録後 30 日以内にプロトコル治療を開始する。

本試験で行うプロトコル治療は、全身麻酔導入時点から、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を完遂（プロトコル治療完了）またはプロトコル治療を中止するまでとする。なお、手術の終了は閉腹終了時とする。

【ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術】

ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行するにあたっては、日本泌尿器内視鏡学会のガイドラインに従って行う。ロボットは da Vinci サージカルシステムもしくは da Vinci Si サージカルシステムを使用する。

手術担当責任医師が執刀する。到達法（経腹膜、後腹膜）については規定しない。

ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は、以下の手順に従って施行する。

- 1) 全身麻酔を行う。
- 2) カメラポートを挿入する。
- 3) 後腹膜アプローチの場合はカメラポート挿入前に後腹膜の展開を行う。
- 4) 二酸化炭素で気腹し、腹腔内または後腹膜の観察を行う。
- 5) 腹腔内または後腹膜の検索による腹腔鏡所見において切除可能か判断する。
- 6) 追加のポートを挿入する。内視鏡用ポートの位置、本数、種類は規定しない。
- 7) ロボットを用い、腎血管周囲の剥離を行い、阻血する動脈を確保する。
- 8) ロボットを用い、腎周囲の剥離を行い、腫瘍を同定する。
- 9) 超音波で腫瘍を確認する。
- 10) ロボットを用い、腫瘍周囲の切除範囲を決定する。
- 11) 腎動脈の遮断（腎阻血）を行う。
- 12) ロボットを用い、腎部分切除（腫瘍切除）を行う。
- 13) ロボットを用い、尿路および血管の縫合を行う。
- 14) ロボットを用い、腎縫合を行う。
- 15) 腎動脈遮断を解除する。
- 16) 止血を確認する。

【術者】

各実施医療機関の試験責任医師が試験責任医師および試験分担医師の中からロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の手術担当責任医師を 1 名以上指名する。各実施医療機関の手術担当責任医師の名簿を管理する。

本試験においては、手術担当責任医師が執刀することとし、手術担当責任医師以外の医師が執刀することは許容しない。

手術担当責任医師は以下のすべてを満たさなければならない。

- 1) 腹腔鏡下または開腹下の腎部分切除の執刀を 10 例以上
- 2) 腹腔鏡下または開腹下の腎摘除術の執刀を 30 例以上
- 3) ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘の執刀を 20 例以上
- 4) ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除の執刀を 10 例以上

- 5) 日本泌尿器内視鏡学会の「泌尿器科領域における da Vinci 支援手術を行うに当たってのガイドライン」にある資格

【腎動脈遮断】

腫瘍切除前に腎動脈を遮断する。腎阻血の方法は腎動脈の全遮断または部分遮断を用いる。腫瘍の大部分が腎より突出しており、無阻血で出血のコントロールが可能と判断された場合のみ無阻血も許容する。静脈遮断の有無については規定しない。

【手術の品質管理・品質保証】

内視鏡下に手術操作を行っている全過程（後治療として実施した腹腔鏡手術も含む）をビデオ記録として保存する。

以下のいずれかに該当する場合、研究事務局はビデオ記録を確認する。

- 1) 術中に重大なプロトコル違反が生じた場合
- 2) 周術期有害事象（術中）の発現が報告された場合
- 3) その他、研究事務局が必要と判断した場合