

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。 { 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。 } <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：

「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されれば、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. 一般的な事項

「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、不整合が無いが再度確認されたい。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に、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詰められているか？ 「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。」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ところもあるため、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ば、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良い(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良い。
- 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種類のみを使用し, 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。
- ④JCOG 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ございません。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、臍周囲のリンパ節郭清操作を伴う臍液漏や腹腔内膿瘍、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 一朗

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いると記載されています。

(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(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と判断致しました。

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。

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 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.

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cStageI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cStageIA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GradeIII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cStageI-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、臍周囲のリンパ節郭清操作に伴う臍液漏や腹腔内膿瘍、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関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	適		条件付き適	継続審議	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 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 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

ロボットアーム



執刀医
ここで操作を
行っている

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)に比べて有意に膵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、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腓液漏が従来法の4.3%がロボット群では0%と有意(p値=0.029)に減少し、腓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生率を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生率を比較すると、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生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
腓液漏	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

膵炎	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/m ²)	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
* 膵液漏 : 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 値
**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)	-
*瘰液漏: 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 StageI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	膵液漏	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	瘜液漏	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、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。特に膜液漏、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、縫合不全や膜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)、膜液漏・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、膜液漏・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)に限定した膜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（尾膝動脈温存し膝温存）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，膈体尾部切除，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・		(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，膈体尾部切除，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・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，膈体尾部切除，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・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cStageI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

対象患者が適格規準をすべて満たし, 除外規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：宇山一朗

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						○