

## 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	子宮頸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広汎子宮全摘出術
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">         腹腔鏡下手術に対する有用性が示されていない。DVSS を用いることによる有用性とコスト増加を明確にして判断する必要がある。       </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：

「子宮頸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広汎子宮全摘出術 (整理番号B051)」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

東京医科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：子宮頸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広汎子宮全摘出術
適応症等：子宮頸癌（但し、FIGOによる臨床進行期 I B以上、II B以下の扁平上皮癌、あるいは臨床進行期 I A2以上、II B以下の腺癌に限る、転移は認めない）
内容： (先進性) 根治的広汎子宮全摘出術は、比較的早期の子宮頸癌に対する最も一般的な治療法であるが、手術的には他の開腹手術に比べて出血量が多く、また侵襲性の高い術式であった。1990年初頭に腹腔鏡下手術の当該術式への適応が模索され、開腹手術に比し出血量が少ないこと、術後疼痛が軽微であることなど多くの利点が提唱されてきたが、2次元視野での難易度の高い術式であることは否めない。一方、手術支援ロボットであるda Vinciは三次元視野下での手術操作を可能とするとともに手術野に挿入された鉗子の先端部が広い自由度を保持した関節機能を有することより小骨盤腔という極めて狭小な手術野での鉗子先端部の自由な可動域を得ることが可能となり、気腹圧による静脈出血の制御という腹腔鏡下手術の最大の利点と手術操作の可動域の拡大を兼ね備えた画期的手術手技となり得ることが明らかとなってきた。加えるに10倍の拡大視野下での手術操作により、神経、血管等の確認を容易とし、確実な尿管の剥離、より確実な子宮動脈の剥離結紮を可能にするなど従来の開腹手術では期待できなかった多くの利点が得られるものと期待される。欧米における多くの手術実績の報告を見ても、低侵襲性、確実性、機能性に優れた当該機器使用の手術は多くの利点が得られる可能性があり、本技術はその先進性に優れていると言える。
(概要) 手術的には他の開腹手術に比べて出血量が多く、また侵襲性の高い子宮頸癌（但し、FIGOによる臨床進行期 I B以上、II B以下の扁平上皮癌、あるいは臨床進行期 I A2以上、II B以下の腺癌に限る、転移は認めない）の症例を対象に、ロボット支援広汎子宮全摘出術を施行し、従来の開腹術との間で有効性、安全性を比較する。(内視鏡下の子宮広範全

摘術は2015年から先進医療Aにて試験開始となったところである)。全身麻酔・二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて広汎子宮全摘出術を行う。portの位置、本数、種類、小開腹創の位置は規定せず、「腹腔内の検索」はすべて内視鏡下で行い、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「併施手術」は原則すべてロボット支援下にて行う。

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、合併切除を行った場合は切除臓器をCRFに記載する。プロトコル治療完了後は新病変が確認されるまでは後治療を行わない。ただし、術後再発リスク因子を有する症例に関しては、術後再発リスク評価（子宮頸癌の術後再発リスク分類：子宮頸癌治療ガイドライン2011年度版：日本婦人科腫瘍学会）にしたがって後治療を考慮する。また切除断端陽性が確認された場合又は子宮癌以外の疾患であった場合の後治療は規定しない。

予定症例数は100例、予定試験期間は6.5年（登録期間：1.5年、追跡期間：5年）である。

#### （効果）

ロボット支援手術では開腹手術に比し、出血少量手術の成功率の大幅な増加が見込まれ、また手術時間、コンソール時間、リンパ節郭清個数、摘出検体の適切性（切除断端の検索）、輸血率、自己血準備率、排尿機能、ロボット支援広汎子宮全摘出術完遂と開腹手術移行の割合、術後回復経過、EQ-5Dによる術後QOL、全生存期間、無再発生存期間なども改善が期待される。また従来 of 腹腔鏡下手術に比し手技の習得が格段に容易であるため習熟期間が短く、導入期であっても良好な手術成績（手術時間、術中出血量）が残せることが利点として報告されている。併せて、導入期の患者側のデメリットを大幅に軽減できることも従来 of 腹腔鏡下手術と比べた利点の一つである。

#### （先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は1,684,780円である。このうち先進医療に係る費用は、1,207,000円であり、全額患者の自己負担である。

申請医療機関	東京医科大学病院
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

(1)開催日時：平成27年10月16日（金） 16:00～17:15

（第34回先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

東京医科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1) 第34回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B051 に対する第34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**

東京医科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。

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B051)

評価委員 主担当：山本  
副担当：佐藤 副担当：大門 技術委員：田中

先進医療の名称	子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	<p>子宮頸癌 (但し、FIGO による臨床進行期 I B 以上、II B 以下の扁平上皮癌、あるいは臨床進行期 I A2 以上、II B 以下の腺癌に限る、転移は認めない) の症例を対象に、ロボット支援広汎子宮全摘出術を施行し、従来の開腹術との間で有効性、安全性を比較する。(内視鏡下の子宮広範全摘術は 2015 年から先進医療 A にて試験開始となったところである)。全身麻酔・二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて広汎子宮全摘出術を行う。port の位置、本数、種類、小開腹創の位置は規定せず、「腹腔内の検索」はすべて内視鏡下で行い、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「併施手術」は原則すべてロボット支援下にて行う。</p> <p>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、合併切除を行った場合は切除臓器を CRF に記載する。</p> <p>登録前から行っている治療 (抗凝固薬を用いる治療を除く) はプロトコル治療中も継続してよく、出血量から医師が必要と判断した場合は輸血を行う。高齢、喫煙歴、肥満などの肺梗塞高リスク患者では、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し、プロトコル治療完了後は新病変が確認されるまでは後治療を行わない。ただし、術後再発リスク因子を有する症例に関しては、術後再発リスク評価 (子宮頸癌の術後再発リスク分類：子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年度版：日本婦人科腫瘍学会) にしたがって後治療を考慮する。また切除断端陽性が確認された場合又は子宮癌以外の疾患であった場合の後治療は規定しない。</p> <p>主要評価項目は出血少量手術の成功、副次評価項目は手術時間、コンソール時間、リンパ節郭清個数、摘出検体の適切性 (切除断端の検索)、輸血率、自己血準備率、排尿機能、ロボット支援広汎子宮全摘出術完遂と開腹手術移行の</p>

	割合、術後回復経過、EQ-5Dによる術後QOL、全生存期間、無再発生存期間とする。 予定症例数は100例、予定試験期間は6年（登録期間：1年、追跡期間：5年）である。
--	--

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
評価委員の照会事項に適切に対応されたため、適と判断しました。	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：田中

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
本技術の有効性、安全性を確認するためであれば、観察期間はより短くて十分と思われませんが如何でしょうか？全生存期間、無再発生存期間を見るのであれば、臨床進行期別の解析が必要であり、症例数は100例で十分でしょうか？	
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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
既存の治療法と本技術との関係が分かりにくい点が改善され、また、研究参加の撤回に関しては、（治療法そのものは手術が開始されてからは撤回できないが）データの扱い等については手術が終わってからの撤回が認められる旨明記された。患者が未成年者の場合には代諾があり得る（その場合の撤回も）が、成年者で判断能力がない場合には研究参加はできないことになっている。その他の説明内容、補償	

内容および相談体制は適切であると判断した。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門\_\_

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

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施計画書及び関連書類に関する事前の確認・指摘事項について適切な回答及び修正がなされました。それ故、上記の通り判断いたしました。

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。)

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 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	総試験期間：6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。)				
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。)				

## 先進医療審査の事前照会事項（大門構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

実施計画書における以下の点について、検討の上、必要であれば対応してください。必要でないならばその理由を回答してください。その他の申請資料の該当する部分においても同様とします。

1. 実施計画書 p. 0「表紙. 実施体制」：以下の点について実施計画書内で明記してください。
  - a) データセンターの担当者名は、記載されていますが、「データ・疫学担当」とのみ記載されているだけで、その語の意味するところ（データ担当？疫学担当？）がつかめず、誰が責任をもってどの業務を担当するのかが明確ではありません。少なくとも実施計画書内で言及されている「統計解析責任者」、「データマネジメント責任者」として、誰が割り当てられるのか（名前）を明記してください。とくに、統計解析責任者は、生物統計を専門とする者であることが望ましいです。
  - b) 「独立データモニタリング委員」、「モニタリング責任者」についても同様です。
  - c) 切除断端に関する「中央病理判定委員会」などを設置する場合についても同様です。
  - d) 上記の実施体制における各責任者については、おそらく表紙では記載しきれないか、記載しても busy ですので、別途章立てして列挙してください。

## 【回答】

- a) 「データマネジメント責任者」および「統計解析責任者」を明記しました。
- b) 「モニタリング責任者」を明記しました。
- c) 切除断端陰性の評価については、本試験で特別に行うものではなく、切除の成功の判断の為に日常診療においてもルーチンとして評価されています。従いまして、本試験では中央病理判定委員会の設置は行っていません。
- d) 研究組織に関しましては、別途章立て（21 研究組織）させていただきますし

た。

2. 実施計画書 p. 19 「2. 4 試験計画設定の根拠」：「2. 4. 2 試験デザイン及び症例数」において、ヒストリカル・コントロールを比較対照とした理由、施設（4 施設）を絞った理由（一般化可能性の限界についての見解も含む）、どのような基準で 49 例がピックアップされたか等に関する根拠が言及されていません。その他の項で示唆されているものもありますが、ここできちんと記述すべきです。対応してください。

また、2 年間で約 80 例のロボット支援広汎子宮全摘出術が本邦にて施行されている現状にもかかわらず、登録期間 1 年で 100 例、すなわち、2 倍のスピードで集積可能と見積もっておられます。この集積が可能な理由として「先進医療制度下で実施するため」と記述されていますが、正確には「先進医療制度下で実施することによって症例の集積のスピードがおおよそ倍増するため」という理解でよいでしょうか。明確に記述してください。しかしながら、このような症例集積のスピードを期待できるのか、幾分疑問にも感じます。この点について検討し、必要であれば登録期間を修正してください。必要でないならば、その理由を回答してください。

#### 【回答】

ヒストリカル・コントロールを比較対照とした理由および施設を絞った理由について、以下のような文章を追記させていただきました。

「本試験は多施設共同臨床試験として実施し、ロボット支援下広汎子宮全摘出術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「術前診断で根治手術が可能な臨床進行期 IA2 以上の腺癌あるいは IB1 以上の扁平上皮癌で IIB 以下の子宮頸癌」を対象とした開腹広汎子宮全摘出術の短期成績をヒストリカル・コントロールとした。尚、ヒストリカル・コントロールは、現在までにロボット支援広汎子宮全摘出術を 5 例以上施行し、本試験への参加を予定する 4 施設（東京医科大学、京都大学、弘前大学、近畿大学）における開腹広汎子宮全摘出術のデータからそれぞれ最近の 1 年間の症例数（2012 年または 2013 年）を集積した。」

登録期間につきましては、期間の延長（1 年 6 ヶ月）と以下のような文章の追記をさせていただきました。

「2012 年 1 月から 2014 年 12 月の間に約 80 例のロボット支援広汎子宮全摘出術が本邦にて施行されているが、今後本試験が日本産科婦人科学会支援の下、先

進医療制度下で実施されることによって、大幅な症例数の増加が見込まれる。また、日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で 19 施設が登録承認されており、上記 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される。以上より、登録期間 1 年 6 か月で 100 例程度の予定登録数達成は可能と考える。」

3. 実施計画書 p. 29「試験参加登録」：「参加登録は FAX 送付による中央登録制とする」と記載されていますが、施設登録の手順（誰が確認するかなど）を明記してください。

【回答】

下記を実施計画書に追記しました。  
「登録手順は、各施設の登録担当者が登録適格性確認票に必要事項を記入し、データセンターに FAX する。データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受診し、記入内容を確認の上、登録番号を付記し各施設に FAX で返信する。」

4. 実施計画書 p. 52「11.1 出血少量手術成功」、「11.5 摘出検体の適切性」：出血量の測定方法、切除断端の陽性、陰性等の定義及びその判定方法について記述してください。とくに、判定方法については、中央判定が必要な場合には、その旨も記述してください。必要でない場合にはその理由を回答してください。

【回答】

11.1 節については、ご指示に従いまして、「出血量が 300ml 以下の場合、出血少量とする。出血少量かつ切除断端陰性の場合、出血少量手術成功とする。出血量については、術中の出血量をガーゼおよび吸引によって測定したものの総和とする。切除断端陰性は、各施設の病理により評価し、陰性が確認されたものとする。」のように記載を追記致しました。

なお、切除断端陰性の評価については、1. c) にも記載させていただきましたが、本試験で特別に行うものではなく、切除の成功の判断の為に日常診療においてもルーチンとして評価されています。従いまして、本試験でも特別に中央判定を要さずとも、本試験の結論に大きな影響はないように考えられます。

5. 実施計画書 p. 56 「12.1 目標症例数の設定根拠」：以下の点について対応してください。
- a) 閾値 75%の根拠として、「... 1000ml 以上の出血が生じた症例の割合 40.8%、300ml 以上の出血を生じた症例の割合は 87.8%...」と記載されています。これは、「出血少量でない人」の占める割合であって、本試験の主要評価項目である「出血少量（かつ）手術成功」に関する割合ではないと考えます。この点で齟齬があります。「(出血量 300mL 以上となった症例)ではなく、そのほぼ裏命題である) 出血少量である (出血量 300ml 以下となる)」かつ「切除断端が陰性である」ことを満たす症例の視点で記述及び数値を改めてください (49 例全員が切除断端陰性であったのならば、その旨の記述を付与してください)。
- b) a) について対応いただいたとして、おそらく出血少量成功率は、49 例全員が切除断端陰性であったとしたら 12.2%ということになります。これは、75%とあまりにかけ離れており、この 75%の数値的根拠は、どこに見出すことができるのでしょうか。ご回答ください (以下の c) も参考にしてください)。
- c) b) と関係しますが、開腹式広汎子宮全摘出術の短期成績 (12.2%) をそのまま引用すると、おそらく被験者数は相当に削減できそうに見えます。それでもなお本試験でこの 100 例を目標症例数としたのは、有効性及び安全性について得られる結果の精度を重視したものであるものと理解し得ます。この理解が正しいならば、閾値の数値的根拠も直接的なものが引用できなさそうにだけに精度ベースの例数設計を実施する (その上で、もちろん、仮説検定の視点で棄却できる閾値についても付与する) のもよいかと感じました。ご検討ください。
- d) 出血少量手術成功率の期待値を 90%とした理由として、「後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300mL 以上となった症例が 6.4%であったこと」を挙げられています。これについても、上述の a) と同様に対応してください (47 例全員が切除断端陰性であったのならば、その旨の記述を付与してください)。47 例及び 49 例の出血量別の症例分布についても同様のことがいえますので、対応してください。
- e) 「また、期待値を 90%としたのは、同じく実施した後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300mL 以上となった症例が 6.4%であったこと、また臨床的には 10%未満になれば臨床的に有用であると考えたため」は、90%を「期待」するわけですので、「後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血少量手術成功率が XX%であったため、本試験では、臨床的に有用である値として、保守的に期待値を 90%とした」で

はないでしょうか。

- f) 「後ろ向き調査」について、すでに公表されているものであれば、引用文献を付与してください。研究代表者の独自の調査ということであれば、その旨を示すとともに調査期間など調査に関する情報を可能な限り盛り込んでください。

#### 【回答】

まず(a)および(d)の点について申し上げますと、「切除断端陰性」は、「2.4.1 評価項目」の冒頭の段落でも

「たとえ出血少量という結果が得られたとしても、手術の大きな目的である切除断端陰性が達成できない場合には、当然ながら DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術の臨床的な意義は著しく低下してしまう。」

と記載しています通り、低侵襲であっても決して手術の有効性を損なわない為に設定している項目であります。例えば、本試験において本試験治療の低侵襲性、すなわち出血少量を主張するために、無意識的にも過度に切除自体を疎かにしてしまうことがあれば、たとえその手術が結果的に出血少量となろうとも、出血少量にて手術完遂と判断することは適切ではないと考えています。また、本試験対象集団に対して通常の手術が行われた場合、ほぼ 100%を期待できるものであります。従って、比較する対照を想定して設定される閾値の設定において特別な考慮は要さないと考えています。また同様に (d) に関連して、ロボット支援下においても、無意識的にも過度に出血少量を求めるが故に切除自体を疎かにしてしまうことが無い限りは、ほぼ 100%を期待できるものと考えています。また万一、本試験で評価するロボット支援下において断端陰性が 100%とならない場合には、御承知の通り、本主要評価項目においても悪い結果になり、すなわち本試験治療の有効性が示せないこととなりますので、評価の保守性は保たれ、すなわち偏って本試験治療の有効性が示されることはないと考えられます。

なお (a) および (d) に関して、ヒストリカル・コントロール 49 例および先行例 47 例における実際の断端陰性はそれぞれ 0 例、0 例でありました。

次に (b) の点ですが、ご指摘の通り、49 例中「出血少量」を達成できた症例は 6 例であり、12.2% (95%信頼区間 5%~25%)、1000ml 未満を達成できた症例は 29 例であり、40.8% (同 44%~73%) でした。一方、「2.4.1 評価項目」でも

「本試験で評価する DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待できると考えられる。また同時に DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術のコストを考慮しても、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べ大きな低侵襲性が求められる。本試験では、これら出血量の期待値および必要性の両面を考慮した上で、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べても著しく出血量を抑えることを評価する

ことが求められると考えて、少量出血を 300ml 以下の出血量と定義した。」

更には「12.1 目標症例数の設定根拠」でも同様に

「閾値を 75%としたのは、本試験で評価する DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待でき、また同時にそのコストを考慮しても大きな低侵襲性が求められるからである。」

と記載しています通り、本試験治療に期待される大きな低侵襲性の反面として要する医療コストも考慮する必要があると考えています。以上を踏まえまして、多くとも 25%しか「出血少量」を達成できない開腹術に比して、本試験治療にて多くとも 25%（閾値 75%に対応）の「出血少量」の非達成しか認められない場合には、コストを考慮したとしても、それを凌駕する低侵襲性があると判断できると考えています。以上の検討に基づき、本試験では閾値を 75%に設定しています。

また (c) および前述の (b) に関連するところとして、症例数設計については「12.1 試験デザインおよび症例数」でも

「一方、本試験において有害事象の評価は、主要評価項目に次ぐものであるものの、本試験治療の低侵襲性を総合的に評価することを考えると、重要な位置づけにあると考える。ここで有害事象発現率の精度についても考慮して症例数を検討する。まず、主要評価項目の評価に関する必要症例数である 75 例を登録し、特定の有害事象が 0 例 (0%)、1 例 (1.3%)、2 例 (2.7%)、3 例 (4.0%)、4 例 (5.3%) において観察された場合を考える。この場合に得られる発現率の両側 95%信頼区間の上限をそれぞれ求めると 4.8%、7.2%、9.3%、11%、13%となる。有害事象のプロファイルに関しては一般に症例数が多いほど精度が高まるが、必要とする症例数の増分と実施可能性も考慮に入れる必要がある。実施可能性を考慮して、前述の 75 例から症例を若干増やして 100 例を登録した場合について、発現率の両側 95%信頼区間上限を同様に求めるとそれぞれ 3.6%、5.5%、7.0%、8.5%、9.9%となる。これより、症例数を若干増やして 100 例とすれば、個々の有害事象についてもより詳細な精度で検討可能である。」

と記載しています通り、本試験の結果を解釈する上で、主要評価項目に次いで重要となる有害事象の評価を十分に行うことも考慮して設定しています。仰る通り、主要評価項目のみの評価であれば、100 例の症例数を要さないのかもしれませんが、一定以上発現する有害事象についても十分な評価を行いたいと考えまして設定しています。

次に (e) につきましては、ご指示に従いまして、以下の通りに記載変更致しました。

変更前： また、期待値を 90%としたのは、同じく実施した後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300ml 以上となった症例が 6.4%であったこと、また臨床的には 10%未満になれば臨床的に有用

であると考えたためである。

変更後： 後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血少量手術成功率が93.6%であったため、本試験では、臨床的に有用である値として、保守的に期待値を90%とした。

最後に (f) については、ご指示に従いまして、表に注釈を付け本文中に調査情報を記載致しました。

6. 実施計画書 p. 58 「12. 3. 1 主要評価項目の解析」：以下の点について対応してください。
- a) 「本試験の主たる目的は、... 主要評価項目とする臨床的に有意な出血（出血量1000ml以上）... 」という文言は、「1. 目的」、「11. 1 評価項目」等で規定した主要評価項目「出血少量（300ml未満）手術成功（切除断端陰性）」と齟齬があります。また、「事前に設定した閾値を25%」も「12. 1 目標症例数の設定根拠」の内容と齟齬があります。すべて修正してください。
  - b) 本試験の主たる解析時期に関して、周術期有害事象の収集された時期、最終登録症例のプロトコル治療後1カ月時点のデータを収集できる時期と二つ記載されています。おおよそ同じ時期ではあると思いますが、混乱を避けるため、どちらかに統一した方がよいです。
  - c) 最終解析の時期も明記してください（データマネジメントに関する手順書には、最終解析に関する言及があります）。

【回答】

- a) ご指摘に従い修正致しました。
- b) 主たる解析時期について統一致しました。
- c) 最終解析の時期について明記しました。

7. 実施計画書 p. 61 「13. 1 症例報告書の様式」：「1）本試験は、FAX送付を用いて行う」について、標題と齟齬があり、何を行うかが不明瞭です。明確に記述してください。「2）症例データは... これらのデータを症例報告書とする」についても、「これら」が何を指すのかが不明瞭です。明確に記述してください。

【回答】

本試験では、紙媒体を用いた症例報告書を用いますので、そのことを記しました。

8. データマネジメントに関する手順書について：以下の点について対応してください。
- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。
  - b) 実施計画書内では「データマネジメント担当者」、手順書内では「データマネジメント責任者」と記載されています。両者が同じ者を指すのであれば、用語を統一してください。
  - c) 「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と」記載されていますが、本試験では中間解析は実施されないはずで
  - d) 「280 例登録終了時に」と記載されています。他の試験の手順書を単に流用するのではなく、内容を徹底的に見直してください。データマネジメントを専門とするものに点検していただくことを推奨します。

【回答】

- a) 追記致しました。版数は第1版と致しました。
- b) 失礼致しました。「データマネジメント責任者」に統一致しました。
- c) 失礼致しました。ご指摘の通り、中間解析は行いません。その部分を削除致しました。
- d) ご指摘、ありがとうございます。内容を見直し、データ固定は、早期術後まで、術後1年、晩期有害事象把握のための追跡期間終了までの3回で実施することにしました。

9. モニタリングに関する手順書について：以下の点について対応してください。
- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。
  - b) 実施計画書では、「中央モニタリング」の語がありますが、この語に対応する業務は、手順書内ではどの部分にあたるのでしょうか（文言を読む限り、実地モニタリングにも見えます）。区別をつけて明確にしてください。

【回答】

- a) 追記致しました。版数は第1版と致しました。
- b) 失礼致しました。ご指摘の通り、中間解析は行いません。その部分を削除致しました。本試験は、中央モニタリングを行いますので、そのように修正致しました。

10. 症例報告書の作成・提出に関する手順書について：以下の点について対応してください。

- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。

**【回答】**

追記致しました。版数は第1版と致しました。

11. 以下の記載整備を行ってください：

- a) 「開腹」と「腹式」という語が、混在しており、読みづらいです。同じ意味を表すのであれば、どちらかに統一してください。意味が異なるのであれば、それぞれに定義を与えてください。
- b) p. 12「1. 目的」：「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」→「本試験は単群試験であり、その対照としては... 短期成績を用いる」。また、この一文は、デザインに関するものですので、例えば、「2.4 試験計画設定の根拠」又は「12.1 目標症例数の設定根拠」に移動してください。
- c) p. 16「2.2 試験治療」：「...既知の報告と同様に開腹群に比べ減少を示した(17)、21).」→「...既知の報告と同様(17)、21)に開腹群に比べ減少を示した。」
- d) p. 17「2.2 試験治療」：表Bにおけるリンパ節摘出個数の成績は、東京医科大学病院のものであると思われます。この理解でよいとすれば、「今回の開腹群の個数が通常より著明に多かったことに関しては、術者・施設間による相違が推測された」において、「・施設」という語は削除してよいはずで、修正してください。
- e) p. 17「表A 広汎子宮全摘出術における両群の症例背景比較」：連続量の要約統計量として何を用いたかを明らかにしてください。離散量については、割合も付与してください。また、BMIのバラツキに関する要約統計量も示してください。このままではデータの分布が把握できません。

- f) p. 17「表 B 広汎子宮全摘出術における両群の data 比較」：各群の例数を付与してください。連続量の要約統計量として何を用いたかを明らかにしてください。手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節摘出個数、入院日数のバラツキに関する要約統計量も示してください。
- g) p. 17「表 C 広汎子宮全摘出術における両群の data 比較」：表 A、B と比べると、標本サイズが異なりますが、これは何故でしょうか。この成績の対象集団など文中で説明を付与してください。
- h) p. 18「2.3 試験の対象集団」：標題と対応させるべく「臨床進行期 IA2 以上... 根治？可能子宮頸癌を対象とする」旨を冒頭で定義を与えてください。箇条書きになっていますが、この構成の意図がつかめません。とくに、2) は試験対象集団のことでもなく、その設定根拠でもなさそうに見えます。標題に適合するように構成を工夫してください。また、「3) 本邦で 28 例」とありますが、上記の表 A、B、C の標本サイズと異なるようです。これについても文中で説明を付与してください。
- i) p. 18「2.3 試験の対象集団」、その他：「切除可能」、「根治可能」、「全摘出可能」といった語について、同じものを意味するのであれば、用語を統一してください。
- j) p. 20「2.4.1 評価項目」、p53「11.10 術後回復経過」：「術後経口摂取開始日」→「術後経口摂取開始までの日数」としてはいかがでしょうか（開始日としてしまうと、日付のように見えてしまいました）。
- k) p. 29「6.1.1 試験参加登録」：「術前診断にて、... 臨床進行期 IA 以上の腺癌...」→「術前診断にて、... 臨床進行期 IA2 以上の腺癌...」？
- l) p. 61「13.2 記入方法とデータの確認」：「プロトコルに記載されている症例報告書収集データを作成」という文言は、日本語として意味が不明です。「症例報告書を作成」、「症例報告書様式に収集したデータを記載」という意味でしょうか。修正してください。また、「作成データ」という語も奇妙です。実施計画書で規定されたスケジュールに沿って収集されたデータ、症例報告書に記載されたデータ、データマネジメントシステムに入力されたデータを指すのが明確になるように修正してください。
- m) p. 62「13.3 送付方法と提出期限」：「症例報告書データの作成」→「症例報告書の作成」でよいのではないのでしょうか。また、「データを FAX する」も「作成した症例報告書を FAX する」とするとよいのではないのでしょうか。
- n) p. 63「14.2 試験モニタリング」：「本試験において、試験モニタリングは中央モニタリングを実施する」→「本試験では、中央モニタリングを実施する」でよいのではないのでしょうか。また、「収集される症例登録および症例報告情報等の記録」→「症例登録票、症例報告書等の記録」ではないのでしょうか。
- o) p. 69「17.3 健康被害に対する補償」：「以上より、... 上記の通り規定した」

の文言は、補償の話と直接関連しますが、先進医療Bのくだりから「以上より」としてしまうと奇妙に感じます。「以上より」と「上記の通り」が並列している点がそもそもこの文言をわかりにくくしてしまっていると思います。ご検討ください。

【回答】

- a) すべて「開腹」に統一しました。
- b) 「本試験は単群試験であり、その対照としては... 短期成績を用いる」の一文は、「2.4 試験計画設定の根拠」に移動し、2. の回答に組み込み修正を加えました。
- c) 17) 21) を移動しました。
- d) 「・施設」を削除しました。
- e) ご指摘のように図 A. を修正致しました。
- f) ご指摘のように図 B. を修正致しました。
- g) 図 C. は、差し替えの時に誤って別の標本サイズの表を挿入していましたが、以前の表（同じ標本サイズのもの）に戻しました。
- h) 1) において試験の対象集団についての定義を加えました。2) の内容は試験の対象集団との関連性が乏しいため削除しました。3) における 28 例と表 A、B、C の標本サイズの違いについては文中に説明を追記しました。
- i) 「根治可能」に統一しましたが、意味が若干異なる場合については、そのままあるいは追記（子宮全摘出→広汎子宮全摘出）致しました。
- j) 「術後経口摂取開始日」を「術後経口摂取開始までの日数」に修正しました。
- k) 「臨床進行期 IA」を「臨床進行期 IA2」に修正しました。
- l) ご指摘の部分を修正しました。
- m) 文章の修正をしました。
- n) 文章を修正しました。
- o) 文章をわかりやすく修正しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項（事務局）に対する回答2

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出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

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 先進医療技術名に「多施設共同非盲検単群臨床試験」などの文言が含まれるのはふさわしくないため、先進医療技術名からこの部分を削除し、技術名を例えば「子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステムによるロボット支援広汎子宮全摘出術」等と修正されたい。

### 【回答】

「多施設共同非盲検単群臨床試験」の文言を削除し、先進医療技術名を「子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステムによるロボット支援広汎子宮全摘出術」に変更致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（事務局）に対する回答 3

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015 年 10 月 3 日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 様式第 3 号先進医療の実施計画の 2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、以下の通り適応に齟齬があるため修正されたい。

① 使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
da Vinci サージカルシステム	インテュイティブ サージカル合同会社 (〒107-6032 東京都港区赤坂 1-12-32 アーク森ビル, phone:03-5575-1341)	IS2000	22100BZX01049000	本品は、一般消化器外科、胸部外科（心臓外科を除く）、泌尿器科及び婦人科の各領域において内視鏡手術を実施するに際し、組織又は異物の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合及び操作、並びに手術付属品の挿入・運搬を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する装置である。	適応内
da Vinci Si サージカルシステム	インテュイティブ サージカル合同会社	IS3000	22400BZX00387000	本品は、一般消化器外科、胸部外科（心臓外科を除く）、泌尿器科及び婦人科の各領域において内視鏡手術を実施する際に、組織又は異物の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合及び操作、並びに手術付属品の挿入・運搬を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する装置である。	適応内
EndoWrist バ	インテュイティブ		22100BZX01048000	本品は、手術用ロボット手	適応内

イポーライ ンストゥル メント	サージカル合同会 社			術ユニットと併用し、内視 鏡下で 組織の把持 切開、鈍的／鋭的剥離、近 置、結紮及び縫合等 の機 械的作業、及び高周波電流 を用いて組織の切開・凝固 を行うためのものである。	
EndoWrist モ ノポーライ ンストゥル メント	インテュイティブ サージカル合同会 社		22100BZX01050000	本品は「da Vinci サージカ ルシステム」と併用し、内 視鏡下で組織の把持、切 開、鈍的／	適応内
EndoWrist イ ンストゥル メント	インテュイティブ サージカル合同会 社		22100BZX01 51000	鋭的剥離、近置、結紮及び縫 合等の機械的作業を行う ためのものである。	適応内

EndoWrist バイポーラインストゥルメントの行、“本品は、手術用ロボット手術  
ユニットと併用し、” → “本品は、 da Vinci サージカルシステムと併用し”  
の間違いである。

EndoWrist モノポーラインストゥルメントの行、“内視鏡下で組織の把持、切開、  
鈍的／鋭的剥離、近置、結紮及び縫合等の機械的作業”  
→ “内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置及び結紮及び縫合等  
の機械的作業” の間違いである。

EndoWrist インストゥルメントの行、“内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭  
的剥離、近置、結紮及び縫合等の機械的作業”  
→ “内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮及び縫合等  
の機械的作業” の間違いである。

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品  
（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規 格	医薬品医療 機器法承認 又は 認証番号 （16桁）	医薬品医療機器法 承認又は 認証上の適応 （注1）	医薬品医療 機器法 上の適応 外使用の 該当 （注2）
da Vinci シリ ーズカニユ ーラシール	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		13B1X10126000001	カニユーラに取り付け、作業 中のガス漏れを減らし、体腔 の気密性を保つ。	適応内
チップカバ ーアクセサ リ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社	400180	22100BZX01050000	絶縁のためモノポーラカー ブドシザーズに装着し、使用 する。	適応内
インストゥ ルメントア ーム用ドレ ープ		420015	22100BZX01049000	インストゥルメント用の滅 菌ドレープ。	適応内
カメラ用ド レープ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		22100BZX01049000	カメラ用の滅菌ドレープ。	適応内
カメラア ーム用ドレ ープ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		22100BZ 01049000	カメラアーム用の滅菌ドレ ープ。	適応内

da Vinci シリーズカニューラシールの行、“カニューラ” → “インストゥルメントカニューラ” の間違いである。

チップカバーアクセサリの行、“絶縁のためモノポーラカーブドシザーズに装着し、使用する。”

→ “チップカバーは、モノポーラカーブドシザーズに装着し、先端部を覆って、金属面の露出を少なくすることで、チップ以外の部品やケーブルを絶縁させるために用いる。インスタレーションツールは、その装置/取外しの際に使用する。” の間違いである。

インストゥルメントアーム用ドレープの行、“インストゥルメント用の滅菌ドレープ。”

→ “インストゥルメントアームを汚染から保護するために用いる。インストゥルメントを接続するためのインストゥルメントアダプタを有する。の間違いである。

カメラ用ドレープの適応の行、“カメラ用の滅菌ドレープ。” → “カメラヘッドを汚染から保護するために用いる。” の間違いである。

カメラアーム用ドレープの行、“カメラアーム用の滅菌ドレープ。” → “カメラアームを汚染から保護するために用いる。” の間違いである。

**【回答】**

ご指摘の点を全て修正致しました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項（佐藤構成員）に対する回答 4

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015 年 10 月 3 日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. a) 同意説明文書 P. 2 あなたの病気と治療 および p. 3 この臨床試験の目的について

これまでの治療法として、腹式全摘術と、腹腔鏡手術の説明がありますが、後者と、本臨床試験での手術支援ロボットを用いた腹腔鏡手術との関係をもう少し分かりやすく説明してください。

（たとえば、「この臨床試験は、腹腔鏡手術において手術支援ロボットを用いることで、・・・等のこれまでの腹腔鏡手術の問題を解決し、安全かつ体の負担の少ない・・・」など）

b) 同意説明文書 p. 11 本試験に参加しない場合 で、保険診療として従来の腹式全摘もしくは自費診療でのロボット支援全摘術が挙げられていますが、従来の腹腔鏡下手術は行われたいという理解でよいでしょうか。

### 【回答】

a) 従来の腹腔鏡手術と手術支援ロボットを用いた腹腔鏡手術との関係について追記をさせていただきました。

b) 従来の腹腔鏡手術を用いた広汎子宮全摘出術は、2014 年 12 月に先進医療 A に承認されましたが、未だ一般には普及しておらず、当施設においても施行しておりません。

2. 同意説明文書 p. 6 撤回について、(術後のものも含め) 撤回した場合の、データの取り扱い (p. 9) 臨床試験結果の公表 (p. 10) および診療記録の調査 (p. 11) の扱いについて明記してください。

### 【回答】

取り扱いにつき追記致しました。

3. 同意書説明文書について、代諾の場合の欄がないのですが、必要な場合には欄外に署名いただくことになってまいりますでしょうか（あまり多くはないと思うので、欄を追加する必要まではないと思います）。

【回答】

「患者さんの署名欄」のご本人（自署）の下に1行スペースを空けました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項（田中技術委員）に対する回答5

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 東京医大病院ではプロトコールで規定している手術担当責任医師が多数在籍していることは理解できましたが、今後研究に参加予定の他施設における手術担当医師の在籍状況は如何でしょうか。

仮に他施設で転勤などにより手術担当責任医師が不在となり、多施設共同試験が東京医大単独の試験となってしまうような可能性はありますか。

### 【回答】

参加を予定しております他の3施設においては、ロボット手術のライセンス取得状況から、少なくとも現時点で京都大学2名、弘前大学2名、近畿大学4名の手術担当責任医師が各施設に常勤しております。各施設はすでに参加施設基準および術者基準をほぼ満たしており、早急な参加が期待できます。

一方で、「2.4.2 試験デザインおよび症例数」の項に

「また、日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で19施設が登録承認されており、上記4施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される。」

と記載しましたように、本試験には今後多くの施設の参加が見込まれております。以上のような理由により、本試験が東京医大単独の試験となる可能性はないと考えます。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項（大門構成員）に対する回答 6

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015 年 10 月 6 日

所属・氏名：井坂恵一

1. 指摘・確認事項 1 の b) に対する回答について：「独立データモニタリング委員」は、どなたが担当されているかについて、修正された実施計画書内には記載が見当たりませんでした。対応してください。

### 【回答】

22 章 7) に独立データモニタリング委員会について追記致しました。

2. 指摘・確認事項 2 に対する回答について：症例集積に関する先般の確認に対して「日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で 19 施設が登録承認されており、上記 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される」と新たに回答されました。この回答に関してですが、当初の 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加されることが予想されるとした場合、今回設定されている 4 施設のヒストリカル・コントロールとの比較可能性が損なわれるのではないかと、言い換えれば、ヒストリカル・コントロールとしての妥当性が減じられるのではないかと、気になります。この点について、申請者の見解（問題はそれほどないこと）を実施計画書内の然るべき節で言及してください。

### 【回答】

基本技量について、本先進医療の実施にあたっては、施設要件として日本産科婦人科内視鏡技術認定医に加え日本婦人科腫瘍専門医の参加を求めているため、今回の予定施設は全て、ヒストリカル・コントロールの 4 施設以外を含めて当該手術（対照とする開腹手術）については経験数についても、手術の質でも、一定以上を有する拠点施設であり、当該手術の質の不均一性はほぼないものと考えられます。したがって開腹広汎子宮全摘出術の成績は、現在ヒストリカル・コントロールとして設定している先行 4 施設とほぼ同等になると考えられます。また、試験実施中も人を対照とする医学研究に関する倫理指針の精神

に従い、適切なモニタリングなどを行うとともに、また申請施設を中心とした施設間での連絡体制を十分に確保することで、実施施設間での手術の質のバラツキを最小化することを予定しています。

3. 指摘・確認事項 5 a)及び d)に対する回答について：先ず、「(a) および (d) に関して、ヒストリカル・コントロール 49 例および先行例 47 例における実際の断端陰性はそれぞれ 0 例、0 例でありました。」と回答されましたが、それぞれ、49 例、47 例の誤りではないでしょうか (そうでなければ、ヒストリカル・コントロール、ロボット手術における出血少量手術成功率は 0%ということになってしまうと思います。念のため、確認させてください)。

次に、上記の通りの誤記であったとして、先般の指摘・確認 a) および d) に対して、主要評価項目の意義や妥当性を主に回答していただきましたが、この点は当方も理解しております。先般の指摘・確認 a) および d) の意図は、今回回答していただいたような切除断端に関する成績に関する言及、すなわち、「49 例全員が切除断端陰性であった」、「47 例全員が切除断端陰性であった」、「断端陰性は 100%が期待される」といった文言が実施計画書 (及び修正版) に具体的に盛り込まれていない (例えば、40.8%、87.8%という数値は、出血量別の症例分布表から算出されています。この意味で出血量に関する成績への言及はなされていますが、一方で切除断端に関しては何の言及もなされていない) 点です。これでは、主要評価項目である「出血少量手術成功」ではなく「出血少量」をベースにした議論に見えてしまいます点です。この点について対応してください。

#### 【回答】

大変失礼致しました。記入漏れです。修正させていただきますので、よろしくお願い致します。

切除断端に関する成績に関しては、文中に

「また、切除断端に関しては、ロボット支援ならびに開腹手術の両者において全例陰性であり、100%陰性が期待される。」

の文言を挿入させていただきました。

4. 以下の記載整備を行ってください：

a) p.3 「0.2 目的」：先般の指摘事項 11 b)と同様。「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」→「本試験は単群試験であり、そ

の対照としては... 短期成績を用いる」。また、この一文は、デザインに関するものですので、例えば、「2.4 試験計画設定の根拠」又は「12.1 目標症例数の設定根拠」に移動してください。

- b) p.29「7.1.1 試験参加登録」：「...データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受診. . . 」→「...データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受信. . . 」

【回答】

- a) p.3「0.2 目的」の「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」の一文は、対象を対照に訂正して、「2.4 試験計画設定の根拠」に移動し、2. の回答に組み込み修正を加えました。

- b) ご指摘の点、修正致しました。

以上

# (別紙 2)

## 第 34 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術

2015 年 10 月 28 日

所属・氏名 東京医科大学産科婦人科 井坂恵一

1. 先進医療実施届出書：技術審査部会以前に事務局より既に変更確認した事項であるが、様式第 9 号の「看護配置」の要件につき、「10 対 1 看護以上；不要」と記載されていて齟齬がある為、「10 対 1 看護以上；要」と、齟齬がないように標記修正されたい。

### 【回答】

「10 対 1 看護以上；不要」→「10 対 1 看護以上；要」に修正致しました。

2. 先進医療実施届出書：様式第 9 号：実施責任医師要件及び実施施設要件の中に、「腹腔鏡手術」に関する経験の規定が全く記載されていない。ロボット支援手術が内視鏡の支援技術である事を考えると、事実上経験豊富な医師が本技術に参画する事が明白であっても、敢えて要件にそれを記載して担保すべきであり、当該適応疾患にかかる「腹腔鏡手術」の経験につき、実施責任医師要件及び実施施設要件の中に定められたい。

その際には、試験実施計画書あるいは同意説明文書に記載の事項（例えば〇〇のような経験を持つ医師が本技術を施行する、などの記載）と齟齬が生じないように留意すること。また要件設定に当たっては、現在先進医療 A として実施されている「腹腔鏡手術」における実施医師・実施施設要件も参考としてその内容を決定することを推奨する。

### 【回答】

I. 実施責任医師の要件のその他（上記以外の要件）に「腹腔鏡手術の経験を 2 年以上要する」を追記致しました。

日本産科婦人科学会が作成した「婦人科悪性腫瘍に対するロボット支援下手術に関する指針」には、術者は婦人科悪性腫瘍手術および内視鏡手術、それぞれ 20 例以上の経験があることが定められております。さらにロボット支援下婦

人科悪性腫瘍手術は、日本産科婦人科内視鏡技術認定医と日本婦人科腫瘍学会専門医を加えたチームまたは指導体制により行うとされていることから、当該手術は十分な腹腔鏡手術の経験を有した術者が、チームあるいは厳格な指導体制下に施行されるものと考えます。一方、現在先進医療 A で実施されている腹腔鏡下広汎子宮全摘術においては、腹腔鏡手術の経験 5 年が要件とされていますが、ロボット支援手術は、鉗子操作性、手ブレ防止機能、3D 術野などの優れた機能を有し、従来の腹腔鏡手術に比べ手技の習得が格段に容易であること、術者基準が上記のように日本産科婦人科学会の指針により定められていることなどから鑑みて、実施責任医師の腹腔鏡手術経験年数を 2 年以上とさせていただきます。宜しく願いいたします。

3. 実施計画書の「2.4.2. 試験デザイン及び症例数」に記載されている「2 年間で約 80 例のロボット支援広範子宮全摘術が本邦で施行された」という点につき、今回詳細に示されたヒストリカルコントロールとしての 19 症例は東京医大で行われた直近約 3 年間の当該適応症に対する施術症例と認識しているが、係る 80 症例全体の疾患背景や手術成績についても、提示された 19 症例とおおよそ乖離がなかったのかという観点を含め、やや詳細に説明されたい。

#### 【回答】

本邦において、既に施行された 5 施設 79 症例のロボット支援広汎子宮全摘術の成績と当科で施行された 19 症例の単施設成績を比較検討致しました。その結果、患者背景ならびに主要評価項目である出血量を含む手術成績においては、入院日数を除き両群間に乖離は認めませんでした（添付資料 1-1、1-2）。入院日数における乖離は、施設間による術後管理体制の違いによるものと推察されます。

4. 先進医療に係る費用の説明につき、企業からの資金援助は一切ない旨が説明されているが、この規模（100 症例、6.5 年間）の試験を実施するに当たり、本当に企業からの出資（例えば委任経理金等も含む）に寄らない資金計画がなされているのか懸念する。よってその正当性を担保するため、実際の本研究に係る費用総額（臨床試験の運用等に係る費用を含む）及びそれをまかなう予算計画につき、それが充足しているのかという観点を含め、やや詳細に説明されたい。

【回答】

18.1 資金源および財政上の関係に、「企業(インテュイティブサージカル合同会社)からの支援に関しては、交渉中であるが、現時点で確約は得られていない。従って本試験に係る費用は本学寄附講座の研究費により賄う。」の文言を追記させて戴きました。

本研究に係る費用は、総額として2千万円程度になると試算されますが、企業からの援助に関しては、現在交渉中であり現時点での援助は得られていません。従って、本研究に係る費用については本学寄附講座の研究費によって賄いますが、その補填は添付資料2に示すごとく充分であると考えます。今後、企業の援助が得られた場合には、その時点において改めてプロトコル変更修正の手続きを行う予定であります。

以 上

## 第 34 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：子宮頸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広汎子宮全摘出術

2015 年 11 月 9 日

所属・氏名 東京医科大学病院  
井坂恵一

1. 「東京医科大学日立市地域産婦人科医療学寄付講座」の寄付の拠出先はどこなのか、いつまでの寄付講座なのか、試験期間中にも継続するのかを説明されたい。

### 【回答】

本寄附講座は日立市からの要請に基づき、2010 年 4 月より設置されました。契約は 3 年毎に更新されており、現在は 2016 年 3 月末日まで契約を締結しております。2016 年 4 月以降の分に関しましては既に日立市より 3 年間延長（契約更新）の依頼を受け、原段階ではまだ内諾の状態ですが、当学では契約更新へ向けて理事会に諮っており、日立市もまた、議会を通すために準備を進めているところです。本寄附講座に関しましては今後も継続されることが十分に考えられるため、本研究を続けるための資金についての懸念は必要ありません。

2. 試験実施計画書及び同意説明文書には、寄付講座の名称をそのまま具体的に記載されたい。

### 【回答】

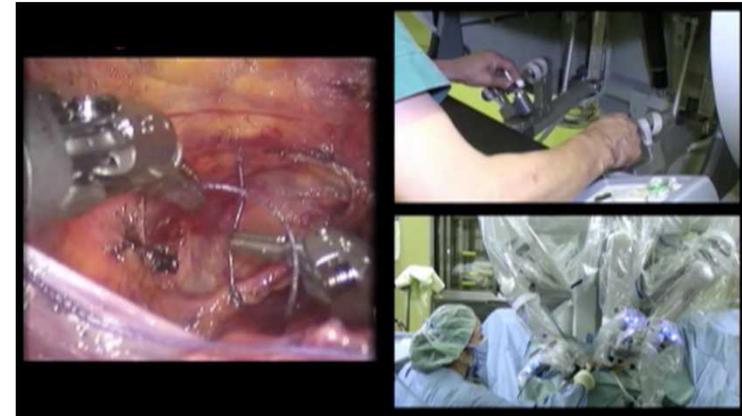
試験実施計画書ならびに同意説明文書に本寄附講座の名称を追記しました。

以 上

## 医療技術の概要

# 子宮頸癌患者を対象としたda Vinciサージカルシステム（DVSS）による ロボット支援広汎子宮全摘出術

（先進性）当該医療の先進性は、従来の腹腔鏡手術の利点である低侵襲を保持した上で、腹腔鏡手術の完成度を飛躍的に向上し得る点にある。3次元視野、自由度の高い鉗子、手ブレ防止機構などを有する当該機器使用の手術は、低侵襲性、確実性、機能性に関して外科手術手技の革命と言っても過言ではない多くの利点が得られる可能性がある。



サージョン  
コンソール

腹腔内術野

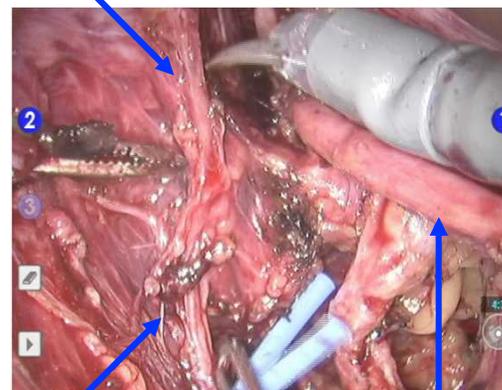
外観

（概要）根治的広汎子宮全摘出術は、比較的早期の子宮頸癌に対する最も一般的な治療法であるが、小骨盤腔の狭く深い部位での手術操作を余儀なくされることから手技的難易度は高く、他の開腹手術に比べて出血量が多くなる侵襲性の高い術式である。一方、腹腔鏡手術は、開腹手術に比し出血量が少なく、術後疼痛が軽微であるなど多くの利点を有するが、開腹手術に比べ難易度の高い術式であることは否めない。本臨床研究では、出血少量手術成功を主要評価項とすることでロボット支援広汎子宮全摘出術のメリットとして期待される低侵襲性を評価する。出血量少量（出血量300ml以下）かつ切除断端陰性を達成できた場合の出血少量手術成功について、従来の腹式広汎子宮摘出術をヒストリカル・コントロールとして比較検討する。

子宮枝

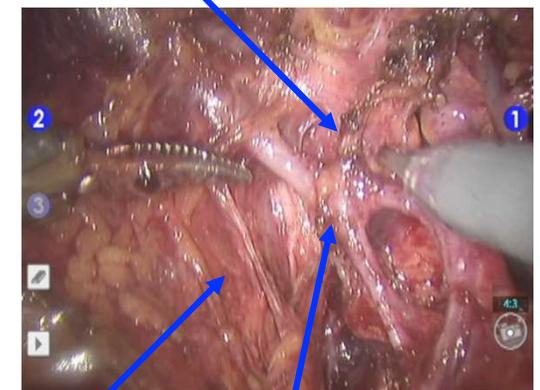
膀胱静脈

（効果）開腹手術に比し、出血量の減少、入院期間の短縮などが認められ、また従来の腹腔鏡手術に比し手技の習得が格段に容易であるため習熟期間が短く、導入期であっても良好な手術成績が残せる。手術成績に加え導入期の患者側のデメリットを大幅に軽減できることが従来の開腹手術・腹腔鏡下手術との大きな相違点となる。



下腹神経

尿管



下腹神経

深子宮静脈

# 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：子宮頸癌

## 申請医療機関における先行研究

- ・ 試験名：ロボット支援広汎子宮摘出術
- ・ 試験デザイン：多施設後ろ向きコホート研究
- ・ 期間：2010年10月～2015年2月
- ・ 被験者数：47例
- ・ 結果の概要：ロボットを使用することによりhistorical controlである開腹(n=49)に比べて有意に出血量が有意に減少し、これにより輸血率、術後合併症の減少、術後在院日数の短縮が認められた。

## 先進医療

- ・ 子宮頸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広汎子宮全摘出術
- ・ 試験デザイン：多施設共同非盲検単群臨床研究
- ・ 期間：2016～2022(5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5年を要す。)
- ・ 被験者数：100例
- ・ 主要評価項目：出血少量手術成功
- ・ 副次評価項目：手術時間、コンソール時間、リンパ節郭清個数、摘出検体の適切性、輸血率、自己血準備率、排尿機能、手術完遂および開腹移行の有無、術後回復経過(術後経口開始、術後入院期間)、EQ-5Dによる術後QOL、全生存期間、無再発生存期間、周術期有害事象発生の有無、術後有害事象発生の有無、晩期有害事象発生の有無、機器の不具合

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：臨床進行期ⅠA2以上の腺癌あるいはⅠB1以上の扁平上皮癌でⅡB以下の治癒切除可能な子宮頸癌を対象とする。

除外基準：活動性の重複癌、妊娠または妊娠の可能性、授乳中の女性、病的肥満の患者、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患者。主治医が本試験の対象として不適切と判断した患者。術前化学療法などの前治療を受けている患者。

予想される有害事象：術中偶発症として出血、穿孔、尿路損傷、腸管損傷、その他、術後合併症として出血、膀胱機能麻痺、尿管機能麻痺、リンパ腫、下肢・外陰浮腫、創感染、創転移、その他がある。

保険収載に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療の追加を検討

【別添1】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」の申請医療機関等 (申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・東京医科大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・京都大学医学部附属病院
- ・弘前大学医学部附属病院
- ・近畿大学医学部附属病院

【別添2】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」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：子宮頸癌 (但し、FIGO による臨床進行期 IB 以上、II B 以下の扁平上皮癌、あるいは臨床進行期 IA2 以上、II B 以下の腺癌に限る、転移は認めない)

効能・効果：広汎子宮全摘術における術中出血量の減少

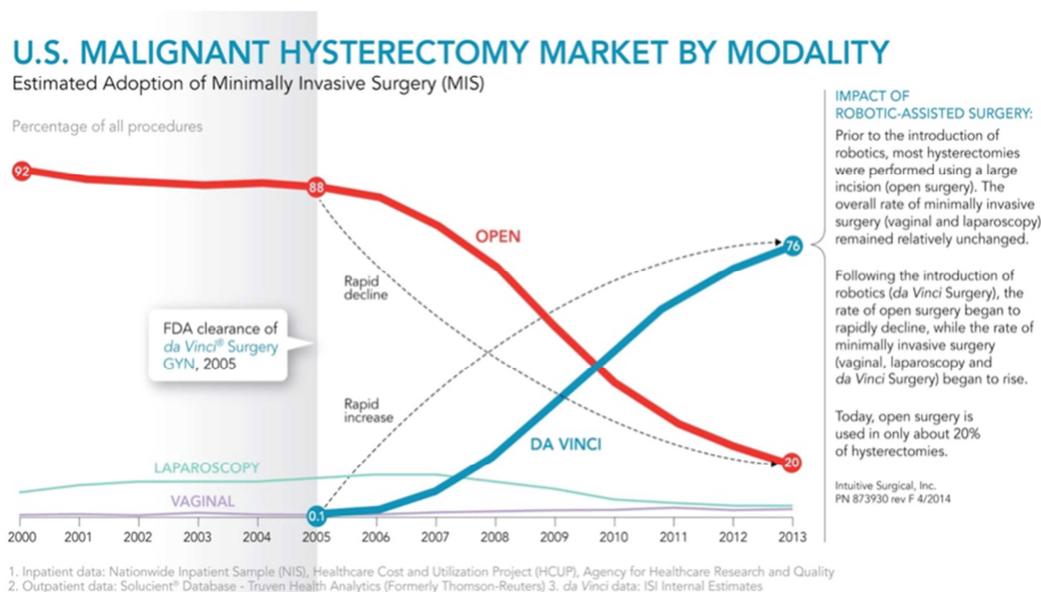
日本における子宮頸癌の発症率は 1980 年から 2000 年の間に著しく減少しているが、年齢的に見ると 40~80 歳代の婦人では著明な減少がみられる一方で、20~30 歳代の発生率は明らかな増加が認められる (*J Gynecol Oncol* 2009; 20: 67-71)。日本産科婦人学会婦人科腫瘍委員会のデータによる 5 年生存率は I 期 93. 8%、IA 期 98. 8%、IB 期 90. 2%、II 期 72. 1%、IIA 期 73. 3%、IIB 期 71. 6%、III 期 48. 4%、IIIA 期 58. 2%、IIIB 期 47. 8%、IV 期 27. 2% であり、早期臨床進行期で治療されれば、子宮頸癌の 5 年生存率は 90 パーセントである (*日産婦誌* 2009; 63: 1315-1317)。IB 期と II 期に対して、欧米では手術療法と放射線療法は並列した治療オプションとされているが、本邦では II B 期においても 48% に手術療法が選択されている。これは本邦では、広汎子宮全摘出術が岡林により根治性の高い術式として開発され (*Surg Gynec Obstet* 1921; 11: 335-343)、その後多くの先人たちの工夫・改良の結果、完成度の高い術式として確立されてきたという歴史による。しかし、2000 年度の II B 期は 95% で手術療法が施行されていたが、2008 年度は 48% と減少し、II B 期の「手術のみ」は 11% に過ぎず、89% は追加療法が施行されている (*子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年度版* 2011 年; 金原出版、*子宮頸癌取扱い規約 (第 3 版)* 2012 年; 金原出版)。

子宮頸癌の治療法は、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の 2008 年度子宮癌患者年報によると、主治療として 86% に手術療法が、14% に放射線療法が選択されている (*子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年度版* 2011 年; 金原出版、)。手術療法に関しては、臨床進行期別に術式が異なり、IA 期は単純子宮全摘術あるいは準広汎子宮全摘術が行われることが多い。IB 期から II B 期の根治術式は広汎子宮全摘出術である。アプローチ方法としては、腹部切開アプローチと低侵襲アプローチがあり、低侵襲アプローチには、腹腔鏡下子宮全摘出術またはロボット支援子宮全摘出術が含まれる。

ロボット支援手術は DVSS の登場により指数関数的な勢いで世界的に普及している。2012 年 6 月時点で 2341 台が納入され、うち米国が 1707 台、本邦は 54 台であったが、2014 年 5 月時点で本邦は 171 台となり、世界第 2 位の DVSS 保有国となった。本邦における DVSS の急速な普及には、2012 年に泌尿器科領域でロボット支援による腹腔鏡下前立腺全摘が保険収載されたことが大きく影響している。ロボット支援子宮悪性腫瘍手術は 2004 年に FDA で承認されて以来、現在、米国では子宮悪性腫瘍に対する子宮全摘術の 70% 以上がロボット支援下に行われている (図 1)。一方で開腹アプローチや腹腔鏡アプローチと比較した婦人科領域のロボット支援手術に関する文献も 832 論文発表されている (2013 年 10 月現在。悪性良性含む)。Lau らはロボット手術導入後、合併症および出血量の減少、入院期間の短縮により病院全体のコストが下がり、17% の腹腔鏡手術から 98% のロボット支

援下での低侵襲手術へ移行したと報告している (*Obstet Gynecol* 2012; 119: 717-724)。また、フロリダ州全体で 2000 年 10 月から 1 年 2 か月の間にロボット支援下での手術割合が 11%も増加したとの報告もある (*J Surg Oncol* 2012; 107: 653-658)。開腹手術と比較して、出血量と合併症の減少および術後在院日数の短縮の報告 (*Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 360 e361-369, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 289-294, *Gynecol Oncol* 2012; 124: 260-264, *International of Medical Robots and Computer Assisted Surgery* 2009; 5(4): 392-397) に加え、輸血率が減ったとの報告 (*Gynecol Oncol* 2008; 111: 412-417) もある。Bell らは早期社会復帰に加え、治療に関するコストが開腹手術よりもロボット支援下手術の方が少ないと報告している (*Gynecol Oncol* 2008; 111: 407-411)。

図1. 米国における悪性腫瘍に対する子宮全摘術の術式別割合



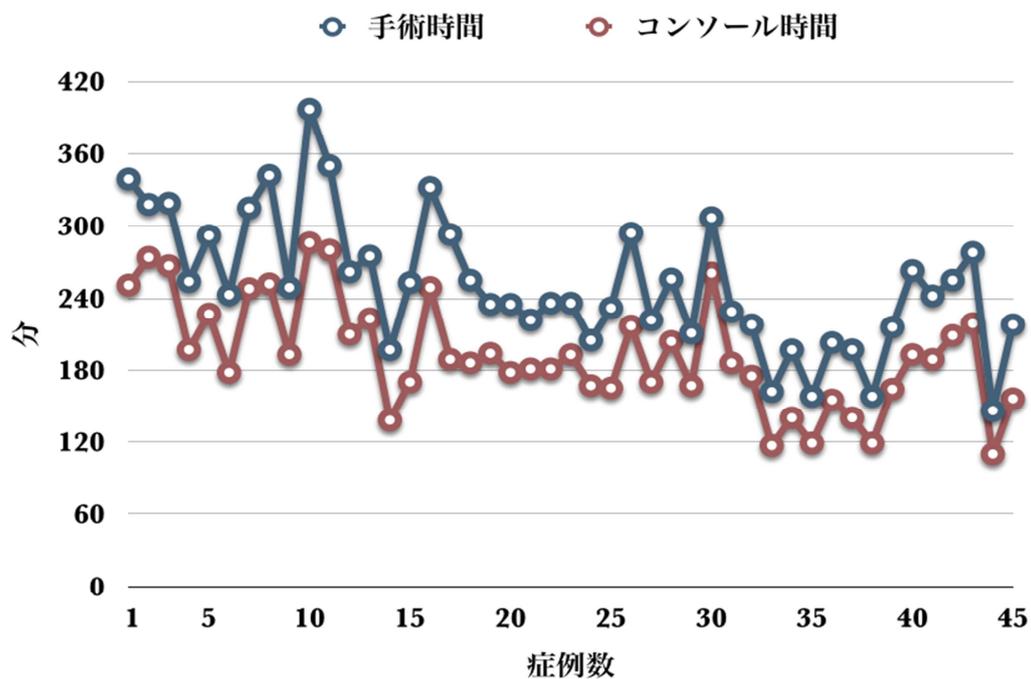
Intuitive Surgical 社資料

最近の米国 A Society of Gynecologic Oncology (SGO) 専門委員会の報告 (*Gynecol Oncol* 2012; 124: 180-184) では、子宮がんに対するロボット支援手術は開腹手術に比べ出血量減少、入院日数短縮など多くの周術期因子において従来の腹腔鏡手術と同様に優位であることは明らかであるとしている。一方でロボット支援手術の学習曲線についての文献は多数散見される。特に Seamon らと Lim らは 20 例毎に検討し、学習曲線の短縮を報告している。中でも最初の 1~20 例と次の 21~40 例では  $p=0.001$ 、21~40 例と 41~60 例では  $p=0.25$ 、41~60 例と 61~79 例では  $p=0.37$  であり、除々に平坦化する (*Gynecol Oncol* 2009; 114(2): 162-7, *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17(6): 739-748)。同時に検討した腹腔鏡手術と開腹手術の学習曲線では、短縮は認められなかった。一方 Rocconi らはリンパ節郭清の学習曲線は 19 例で短くなると結論づけている (*J Robotic Surg* 2011; 5: 189-193)。また Lowe らの報告では、ロボット手術の手術時間、出血量を

腹腔鏡指導医と腹腔鏡未経験者で比較検討したところ、腹腔鏡未経験者は同等あるいはそれ以上の成績を示した (*Obstet Gynecol* 2009; 114(2 Pt 1): 236-43.)。当科における同一術者による検討でも、手術時間が20例で3分の2、40例で2分の1に短縮する右肩下がりの短い学習曲線を認めた (図2)。このように、ロボット支援手術は、指先に連動した鉗子操作性、手ブレ防止機構、3D術野などの優れた機能を有することにより、従来の腹腔鏡手術に比べ手技の習得が格段に容易であることから、たとえ導入期であっても良好な手術成績が残せるものと考えられる。

図2. 手術時間よりみたda Vinciの学習曲線 (同一術者)

術式：子宮全摘術＋骨盤リンパ節郭清



東京医科大学病院では、他施設に先駆けて2005年よりStandard da Vinci systemを用いてロボット支援手術を開始した。婦人科においては、2009年3月に本邦初のロボット支援子宮全摘出術を施行し、臨床研究としてこれまでに292例のロボット支援手術を行っている。この中で子宮悪性腫瘍手術は157例であり、子宮頸癌は63例である。今回2011年1月から2014年4月までにロボット支援下に広汎子宮全摘出術を行った19例 (ロボット群) について、同時期に開腹子宮全摘出術を施行された38例をコントロール (開腹群) として比較検討を行った (表A)。平均年齢はロボット群が高く、平均BMIはほぼ同等であった。組織型では、開腹群に腺癌症例が多く、臨床進行期ではいずれもIB1期が最も多くを占めた。ロボット群では、出血量が非常に少なく、輸血を必要とする症例はなかった。従って自己血を準備する症例は12.5%にとどまり、開腹群における68.4%を大きく下回った。両者の比較検討では、ロボット群は、開腹群に比べて有意な出血量の減少 (12分の1)、入院日数の短縮 (4.5分の1)、合併症の減少 (18.4%から10.5%) を認めた。一方で、手術時間の延長 (平均73分)、摘出リンパ節個数減少 (平均51個から34個) を認

めた。また、開腹群は13.2%に再発を認めたが、ロボット群は現在まで再発例は認めていない（表B、C）。

出血量の減少と入院日数短縮は、既に報告されている海外の報告（*Int J Med Robot* 2007； 3： 224-8, *JLS* 2008； 12： 227-237）と同様の結果であった。合併症に関してもロボット群は、既知の報告と同様に開腹群に比べ減少を示した（*Gynecol Oncol* 2009； 113： 357-361.）。手術時間に関しては開腹群に比べ延長を示したが、ロボット群では症例数がまだ19例と少ないので、ロボット手術の短いlearning curveから考えると今後症例数の増加に伴い短縮が期待される。摘出リンパ節個数に関しては、これまでの文献ではロボット手術と開腹手術では同等であることが示されており、個数的にも20~40個程度が一般的と報告されている（*Gynecol Oncol* 2010； 113： 357-361）。これよりロボット群の摘出個数は開腹群に比べ減少を示したが、常識的範疇の個数と考えられた。今回開腹群の個数が通常より著明に多かったことに関しては、術者間による相違が推測された。

**表A. 広汎子宮全摘出術における両群の症例背景比較**

		ロボット	開腹	p値
症例数		19	38	
年齢 中央値（範囲）		48（34~71）	40（26~71）	0.13*
BMI 平均±標準偏差		21.3±3.9	22.5±4.0	0.28**
組織型	扁平上皮癌	12（63%）	25（66%）	0.69***
	腺癌	7（37%）	13（34%）	
臨床進行期	IA2	3（6%）	2（5%）	0.52***
	IB1	13（68%）	27（71%）	
	IB2	1（5%）	5（13%）	
	IIA	2（11%）	4（11%）	
	IIB	0（0%）	0（0%）	

\* U-検定 \*\* T-検定 \*\*\*  $\chi^2$ 乗検定

表B. 広汎子宮全摘出術における両群のdata比較

	ロボット (n=19)	開腹 (n=38)	p値	
手術時間 (平均±標準偏差)	417±60	312±63	<0.001*	
コンソール時間 (平均±標準偏差)	352±43			
出血量 (平均±標準偏差)	92±140	992±939	<0.001*	
輸血	他家血	0	1 (2.6%)	0.67**
	自己血	5 (26.3%)	26 (68.4%)	0.001**
リンパ節摘出個数 (個) (平均±標準偏差)	32±15	51±18	<0.001*	
入院日数 (日) (平均±標準偏差)	6.7±1.4	32.8±23.0	<0.001*	
合併症	1 (5.3%)	10 (26.3%)		
自己導尿 3ヶ月以上	3 (15.8%)	8 (21.1%)		
観察期間 (月)	9 (1~34)	21 (1~39)		
再発	0 (0%)	5 (13.2%)		

\* U-検定 \*\* T-検定

表C. 両群の術後合併症発生率比較

Clavien-Dindo分類	ロボット手術 (%)	開腹手術 (%)
Grade II以上の合併症	(n=19)	(n=38)
イレウス	0 (0.0)	3 (7.9)
尿路系障害	2 (10.5)	0 (0.0)
骨盤内感染	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ嚢胞	0 (0.0)	1 (2.6)
下肢静脈血栓	0 (0.0)	1 (2.6)
下肢浮腫	0 (0.0)	1 (2.6)
創部離開	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)
総数	2 (10.5%)	7 (18.4%)

【別添3】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」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。

5-1. 選択基準

- 1) 子宮腔部生検により組織学的に原発性の子宮頸癌(扁平上皮癌あるいは腺癌)と診断されている。
- 2) 扁平上皮癌は、術前診断にて FIGO による臨床進行期 IB 以上、IIB 以下と診断された子宮頸癌を対象とする。
- 3) 腺癌は、術前診断にて FIGO による臨床進行期 IA2 以上、IIB 以下と診断された子宮頸癌を対象とする。
- 4) 胸腹部造影 CT (造影剤が適応できない患者に対しては胸腹部単純 CT または 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。
- 5) 18 歳以上で妊孕性を希望しない患者。
- 6) 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) 活動性の重複癌を有する。
- 2) 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。
- 3) 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
- 4) 病的肥満 (Body Mass Index :BMI $\geq$ 35) の患者である。
- 5) 子宮頸癌に対して術前化学療法などの前治療が行われている。
- 6) その他の理由により、本試験に参加する医療機関 (以下、実施医療機関) 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 4】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」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

本試験では広汎子宮全摘出可能な子宮頸癌患者を対象として、DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性及び安全性に関して、本邦における開腹広汎子宮全摘出術の多施設共同成績 (4 施設、49 例) のデータをヒストリカル・コントロールとして評価する。本試験は多施設共同非盲検単群臨床試験として実施し、ロボット支援下広汎子宮全摘出術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「術前診断で根治手術が可能な臨床進行期 IA2 以上の腺癌あるいは IB1 以上の扁平上皮癌で IIB 以下の子宮頸癌」を対象とした開腹広汎子宮全摘出術の短期成績をヒストリカル・コントロールとした (附表 1)。尚、ヒストリカル・コントロールは、現在までにロボット支援広汎子宮全摘出術を 5 例以上施行し、本試験への参加を予定する 4 施設 (東京医科大学、京都大学、弘前大学、近畿大学) における開腹広汎子宮全摘出術のデータからそれぞれ最近の 1 年間の症例数 (2012 年または 2013 年) を集積した。

コントロールとして、開腹広汎子宮全摘出術のヒストリカルデータを採用した理由としては、現状において本邦における臨床進行期 IA2 から IIB 期の子宮頸癌に対する標準的治療法は、開腹広汎子宮全摘出術であることが挙げられる。腹腔鏡アプローチによる広汎子宮全摘出術に関しては、2004 年に旭川医大が高度先進医療として承認されたが、技術的に難易度が高い術式であったことから、一般にはなかなか受け入れられず取り下げになった経緯がある。その後、2014 年 12 月に大阪大学が先進医療として申請し先進医療 A として認められたが、その技術の検討は始まったばかりであり、現時点でコントロールとして評価することは難しいと考えた。

#### 7-1-1-1. 評価項目

本試験の主要評価項目は、出血少量手術成功とする。本試験では、出血量 300ml 以下の場合に出血少量と定義する。ただし、たとえ出血少量という結果が得られたとしても、手術の大きな目的である切除断端陰性が達成できない場合には、当然ながら DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術の臨床的な意義は著しく低下してしまう。これより、本試験では、出血少量 (出血量 300ml 以下) かつ切除断端陰性を達成できた場合に出血少量手術成功とする。

本試験では、出血少量手術成功を主要評価項目とすることで、DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術のメリットとして期待される低侵襲性を評価する。出血量 300ml 以下を出血少量の基準とした理由は、以下に示す通りである。過去の報告からは、開腹広汎子宮全摘術は、小骨盤腔の狭く深い部位での手術操作を余儀なくされることから手技的難易度は高く、特に骨盤底の血管からの大出血に遭遇することも少なくない。本試験に参加を予定する施設 (東京医科大学、京都大学、弘前大学、近畿大学) のヒストリカルデータ (添付書類 1) および子宮頸がんに対する広汎子宮全摘後の合併症・後遺症に関する調査研究 (婦人科悪性腫瘍研究機構子宮がん研究 JGOG1070S、データ未公開、掲載準備中) に基づくと、本試験のヒストリカルデー

タとなる開腹広汎子宮全摘出術の平均出血量は約 1000ml である。一般に 1000ml 出血すると Hb 値が約 4.0g/dl 低下することが知られており、Hb 値が 8.0g/dl 以下に低下すると死亡率や疾病率が増加する (*Transfusion* 2002; 42: 812-818)。また、輸血は免疫力低下による癌再発率増加、急性大量輸血による術後死亡率、感染症発症率、悪性腫瘍再発率のリスクが高まると報告されている (*Crit Care Med* 2008; 36: 2667-2674)。このように、出血により多くの合併症が発症するため、輸血を余儀なくされる 1000ml 以上の出血を回避することは、合併症の少ないより安全な広汎子宮全摘出術を施行する上で重要なポイントであると考えられる。本試験で評価する DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待できると考えられる。また同時に DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術のコストを考慮しても、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べ大きな低侵襲性が求められる。本試験では、これら出血量の期待値および必要性の両面を考慮した上で、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べても著しく出血量を抑えることを評価することが求められると考えて、少量出血を 300ml 以下の出血量と定義した。また同様に出血量の期待値および必要性の両面を考量した上で、出血少量手術成功の率としては 90%を期待し、75%を閾値として設定した。なお、出血少量手術に関して、骨盤領域の手術である大腸癌の手術においては、出血量が 250ml あるいはそれ以上の場合では術後の長期予後に悪影響を及ぼすことが報告されている (*Ann Surg* 2012; 255: 1126-1128)。以上のように術後の長期予後や輸血施行の点からも、出血量 300ml 以下を達成することは、臨床的に意義があると考えられる。

また、当初費用対効果の観点も含めて、出血に伴って行われる輸血率を主要評価項目に設定することも検討したが、昨今の自己血輸血の普及、麻酔技術の向上に伴い、例えばひと昔前であれば必ず輸血した出血 1000ml の症例でも輸血しない場合が稀ではなくなっている。一方で自己血輸血に関しては、大量出血が考えられる場合、事前に準備することが一般化されており、その準備をすること自体に費用対効果が関わってくる。しかしながら、前述した理由により他家輸血と同様にその準備や使用の有無に関しては個々の症例や担当医の判断によって異なる。これにより自己血輸血を含む輸血の有無に関しては、個々の症例によってどうしてもバイアスがかかるのは避けられず、客観評価が困難であると判断した。

以上の根拠に基づき、本試験の主要評価項目を出血少量手術成功とした。本試験の結果、主要評価項目である出血少量手術成功の率が閾値として設定した 75%を有意に上回った場合、DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術が低侵襲であると判断する。

有効性に関する副次評価項目として、摘出検体の適切性、ロボット支援広汎子宮全摘出術完遂割合、開腹手術移行割合、全生存期間、無再発生存期間を測定する。ロボット支援広汎子宮全摘出術完遂割合、開腹手術移行割合は実施可能性、全生存期間および無再発生存期間は長期予後評価のためにそれぞれ測定する。安全性に関する副次評価項目として、手術時間、コンソール時間、輸血率および自己血準備率、排尿機能、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）、機器の不具合を測定する。手術時間、コンソール時間、輸血率および自己血採取率、リンパ節郭清個数、排尿機能、術後回復経過（術後経口摂取開始までの日数、術後入院期間）、周術期（術中及び早期術後）有害事象（尿路損傷、出血、その

他)、および術後有害事象は手術侵襲を評価するために測定する。排尿機能は神経温存の有用性、機器の不具合はロボットの安全性、晩期有害事象（心疾患、脳血管障害）は長期の安全性を評価するためにそれぞれ測定する。

#### 7-1-1-2. 評価項目の定義

##### 7-1-1-2-1. 主要評価項目

###### 出血少量手術成功

出血量が300ml以下の場合、出血少量とする。出血少量かつ切除断端陰性の場合、出血少量手術成功とする。

##### 7-1-1-2-2. 副次評価項目

###### 1) 手術時間

皮膚切開から起算し、皮膚縫合までの時間を手術時間とする。

###### 2) コンソール時間

コンソール開始から起算し、コンソール終了までの時間をコンソール時間とする。

###### 3) リンパ節郭清個数

病理診断として提出された子宮頸癌の所属リンパ節（総腸骨節、仙骨節、外腸骨節、内腸骨節、閉鎖節、基靭帯節）の総数とする。

###### 4) 摘出検体の適切性

提出された病理標本における切除断端の検索。

###### 5) 輸血率、自己血準備率

手術により発生した出血により輸血が必要になった症例の割合。他家血輸血は通常1000ml前後の出血で施行されるが、最終的には麻酔科医の判断に委ねる。自己血に関しては、術前に準備した症例の割合。

###### 6) 排尿機能

術後留置バルーン抜去後の残尿測定にて毎回50ml以下となる術後日数を記録。精密排尿機能検査としては、尿流測定、膀胱内圧測定、尿道内圧測定、尿漏出圧測定、直腸内圧測定、外尿道括約筋筋電図、Pressure Flow Studyを施行する。

###### 7) ロボット支援広汎子宮全摘出術完遂

ロボット支援広汎子宮全摘出術を完遂した場合、その症例はロボット支援広汎子宮全摘出術を完遂したと判断する。プロトコル治療を中止した場合、ロボット支援広汎子宮全摘出術を完遂しなかったと判断する。解析対象症例中のロボット支援広汎子宮全摘出術完遂した症例の割合をロボット支援広汎子宮全摘出術完遂率とする。

###### 8) 開腹手術移行

プロトコル治療を中止し、開腹手術に移行した場合、その症例は開腹手術移行したと判断す

る。解析対象症例中の開腹手術移行症例の割合を開腹手術移行率とする。

#### 9) 術後回復経過

術後回復経過として、術後経口摂取開始日および術後入院期間を評価する。

プロトコル治療日を起算日として水分を含む経口摂取が可能になるまでの日数を術後経口摂取開始日とする。測定不能例（死亡例を含む）については最終経口摂取不可能日を測定し、評価不能に分類する。プロトコル治療日を起算日として退院までの日数を術後入院期間とする。測定不能例（死亡例を含む）については最終観察日を測定し、評価不能に分類する。

#### 10) EQ-5D による術後 QOL

術後QOLを術前、術後7日、術後30日、術後90日で評価する。日本の研究者グループ(土屋・池田ら)が作成し、EuroQol本部がEQ-5D日本語版(3段階版)として承認した換算スコアで評価する。

#### 11) 全生存期間 (Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存中の場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能の場合は、追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

#### 12) 無再発生存期間 (Recurrence-free survival:RFS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日もしくは再発日のうち、いずれか早いものが確認されるまでの期間。死亡と再発のいずれのイベントも観察されていない場合は、再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日:外来受診日または検査受診日のうち最も新しい日)をもって打ち切りとする。

#### 13) 有害事象

「7-1-2-1-4. 有害事象および機器の不具合の観察期間 - 図 1」に示した期間に観察された有害事象について、Clavien-Dindo 分類 ver2.0 および CTCAE v4.0-JCOG の最悪 Grade をそれぞれ症例報告書に記載する。

1) 周術期(術中及び早期術後)有害事象として、以下の期間に発現した尿漏、出血およびその他の有害事象を評価する。周術期(術中及び早期術後)有害事象の観察期間は、手術日から始まり、術後初回退院日又は術後30日目のうち最も早い日までとする。尿漏はドレーンからの尿の流失または画像検査上尿腫の存在を認めた場合、その症例を尿漏例と判定する。解析対象症例中の尿漏例の割合を尿漏症例率とする。出血は持続的なドレーンからの出血、切除部からの出血と思われる持続的な血尿、または画像上血腫を認めた場合、その症例を出血例と判定する。解析対象症例中の出血例の割合を出血症例率とする。

(2) 術後有害事象として、周術期有害事象(早期術後)の観察期間終了時点から術後1年目までの期間に発現した有害事象を評価する。

(3) 晩期有害事象として、以下の期間に発現した心疾患、脳血管障害を評価する。晩期有害事象の観察期間は、術後1年から追跡期間の終了日までとする。

#### 14) 機器の不具合

プロトコル治療中に生じた機器の不具合を評価する。

##### 7-1-2. 安全性情報

###### 7-1-2-1 定義

###### 7-1-2-1-1 有害事象

有害事象 (Adverse Event; AE) とは、プロトコル治療を受けた患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事をいう。必ずしもプロトコル治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではなく、有害事象とはプロトコル治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくない意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

なお、プロトコル治療開始前からある症状や徴候は有害事象とはせず、それらがプロトコル治療開始後に悪化 (CTCAE Grade が悪化) した場合に有害事象とする。

###### 7-1-2-1-2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、以下のものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 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もの
- 4) 永続的または顕著な障害もしくは機能不全に至るもの
- 5) その他の医学的に重大な状態

###### 7-1-2-1-3. 有害事象および重症度の評価

###### 7-1-2-1-3-1. 有害事象の評価

プロトコル治療を受けた患者に有害事象が発現した場合、実施医療機関の試験責任医師および試験分担医師は患者の治療及び安全確保を行うとともに、発現した有害事象について以下の項目を評価する。有害事象が複数発現した場合には事象毎に判断する。

- 1) 発現事象の重篤性
- 2) 試験機器またはプロトコル治療との因果関係の有無
- 3) 原因の特定
- 4) 予測可能性

###### 7-1-2-1-3-2. 重症度の評価

有害事象の診断名と重症度は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) および JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) v2.0 を併用して評価する。

###### 7-1-2-1-4. 有害事象および機器の不具合の観察期間

###### 7-1-2-1-4-1. 有害事象

図 1 の期間のとおり観察を行い、「研究実施計画書 9.3 観察・検査・報告スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。

・周術期 (術中及び早期術後) 有害事象: 手術日から術後初回退院日又は術後 30 日目のうち最も早い日まで

- ・術後有害事象：周術期有害事象（早期術後）の観察期間終了時から術後1年後まで
- ・晚期有害事象：術後1年後から追跡期間終了日まで

#### 7-1-2-1-4-2. 機器の不具合

手術開始から追跡期間終了日までとする。

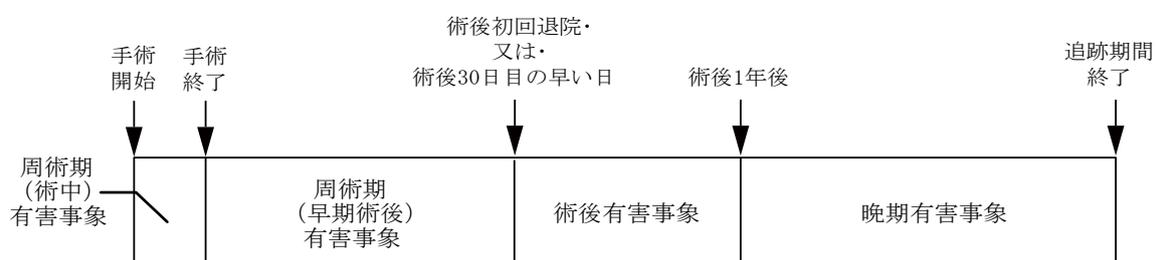


図1 有害事象および機器の不具合の観察期間

#### 7-1-2-1-5. 試験中に扱う安全性情報

試験中に扱う安全性情報は、以下のとおりとする。

- 1) 本試験中に発現した重篤な有害事象および試験機器の不具合（以下、重篤な有害事象等）
- 2) 先進医療に係る健康危険情報
- 3) その他、試験機器に関連した必要な情報等

#### 7-1-2-1-6. 緊急報告義務のある有害事象および機器の不具合

緊急報告の義務がある有害事象は、プロトコル治療後 365 日以内に発現した重篤な有害事象等とする。

#### 7-1-2-2. 予想される有害事象等

##### 1. 手術操作に伴う偶発症

- (1) 血管損傷
- (2) 尿路損傷
- (3) 腸管損傷
- (4) 神経損傷
- (5) 皮下気腫

##### 2. 術式自体に基因するもの

- (1) 膀胱機能障害
- (2) 尿管機能障害
- (3) リンパ嚢胞
- (4) 下肢・外陰浮腫

### 3. 術式に種々の要因が加わって生じるもの

- (1) 尿路感染症
- (2) 尿管狭窄
- (3) 尿管瘻
- (4) 水腎症・水尿管症
- (5) 骨盤死腔炎
- (6) 創部感染・離開
- (7) 膣断端離開
- (8) 性交障害

### 4. その他の合併症

- (1) イレウス
- (2) 深部静脈塞栓症/肺塞栓症
- (3) 肝炎

本試験中に発現した重篤な有害事象等の取扱い

プロトコル治療を受けた患者に有害事象が発現し試験責任医師および試験分担医師が重篤と判断した場合、試験機器の不具合が発生した場合は、以下の緊急報告手順に従い当該事象の情報報告を行う。重篤な有害事象の定義を下記に示す。

重篤な有害事象の定義（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、平成 26 年 12 月 22 日、文部科学省・厚生労働省）

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

**【別添5】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」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：6年6ヶ月（登録期間：1年，追跡期間：5年）

予定症例数：100例

既の実績のある症例数：28例

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	子宮頸癌	(自) 22年11月8日	経過 良好	ロボット支援広汎子宮全摘出術施行。術後5日目に退院
年齢39歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 22年11月14日		
整理番号2	子宮頸癌	(自) 26年4月21日	経過 良好	BMI：32.8の高度肥満症例。ロボット支援広汎子宮全摘出術施行。術後5日目に退院
年齢41歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 26年4月27日		
整理番号3	子宮頸癌	(自) 26年6月9日	経過 良好	ロボット支援広汎子宮全摘出術施行。術後4日目に退院。
年齢38歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 26年6月14日		

他 24例 (病名ごとに記載すること)

① 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	子宮頸癌	(自) 26年9月29日	軽快 退院	術中に膀胱筋層が菲薄となりロボット支援下に筋層縫合を施行。術後2日目にバルーン抜去。術後5日目に退院。
年齢62歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 26年10月4日		
整理番号2				
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号3				
年齢 歳 性別 男・女				

他 0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

本試験の評価する仮説は、「7-1-1-1. 評価項目」で示した根拠に基づき、「ロボット支援広汎子宮全摘出術における主要評価項目である出血少量手術成功の率が閾値とする75%に対して有意に高いかどうか」とする。本試験は単群試験デザインである。主要評価項目である出血少量手術成功の率について、閾値75%、期待値90%とする。閾値を75%としたのは、本試験で評価するDVSSを用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待でき、また同時にそのコストを考慮しても大きな低侵襲性が求められるからである。参加予定4施設（東京医科大学、京都大学、弘前大学、

近畿大学)において2011年から2014年までの間に行われたロボット支援広汎子宮全摘出術47例および開腹広汎子宮全摘出術49例に関する後向き調査の結果、従来の開腹広汎子宮全摘出術では1000ml以上の出血が生じた症例の割合は40.8%、300ml以上の出血を生じた症例の割合は87.8%であった。これらとも比較した上で、閾値75%以下を有意に否定できれば低侵襲性が評価できると考えた。後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血少量手術成功率が93.6%であったため、本試験では、臨床的に有用である値として、保守的に期待値を90%とした。

## 出血量別の症例分布

出血量	ロボット	開腹	臨床的意義
100ml 未満	32		
200ml 未満	10	4	
300ml 未満	2	2	
400ml 未満		2	
500ml 未満	2	1	Hb値：2g/dl程度低下
600ml 未満	1	3	
700ml 未満		3	
800ml 未満		7	輸血を考慮
900ml 未満		4	
1000ml 未満		3	輸血が必要
1000ml 以上		20	
総計	47	49	

ロボット：2011年から2014年の間に4施設で行われたロボット支援広汎子宮全摘出術  
 開腹：2012年あるいは2013年の1年間に4施設で行われた開腹広汎子宮全摘出術

上記の設定の下、有意水準 5% (両側)、検出力 90%とし、二項分布に基づいて必要症例数を求めると 75 例以上となる。若干の解析除外例として 10%程度考慮すると 83 例程度となる。

一方、本試験において有害事象の評価は、主要評価項目に次ぐものであるものの、本試験治療の低侵襲性を総合的に評価することを考えると、重要な位置づけにあると考える。ここで有害事象発現率の精度についても考慮して症例数を検討する。まず、主要評価項目の評価に関する必要症例数である 75 例を登録し、特定の有害事象が 0 例 (0%)、1 例 (1.3%)、2 例 (2.7%)、3 例 (4.0%)、4 例 (5.3%) において観察された場合を考える。この場合に得られる発現率の両側 95%信頼区間の上限をそれぞれ求めると 4.8%、7.2%、9.3%、11%、13%となる。有害事象のプロファイルに関しては一般に症例数が多ければ多いほど精度が高まるが、必要とする症例数の増分と実施可能性も考慮に入れる必要がある。実施可能性を考慮して、前述の 75 例から症例を若干増やして 100 例を登録した場合について、発現率の両側 95%信頼区間上限を同様に求めるとそれぞれ 3.6%、5.5%、7.0%、8.5%、9.9%となる。これより、症例数を若干増やして 100 例とすれば、個々の有害事象についてもより詳細な精度で検討可能である。必要とする症例数の増分ならびに実施可能性を考慮しても、本試験治療の有用性を解釈する上で非常に有用と考えられる。

以上の考察に基づき、本試験の目標登録症例数を 100 例とする。

## 【別添6】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」の治療計画 (申請書類より抜粋)

### 6. 治療計画

#### 6-1. 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、ロボット支援広汎子宮全摘出術を完遂 (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。

#### 6-1-1. ロボット支援下広汎子宮全摘出術

ロボット支援広汎子宮全摘出術を施行するにあたっては、日本産科婦人科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 (DVSS S) もしくは da Vinci Si サージカルシステム (DVSS Si) (製造販売: Intuitive Surgical, Inc./CA, USA、日本総代理店: インテュイティブサージカル合同会社/東京) を使用する。

手術担当責任医師が執刀する。

ロボット支援広汎子宮全摘出術は、以下の手順に従って施行する。

##### ① 麻酔

全身麻酔を行う。

##### ② 気腹

二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて広汎子宮全摘出術を行う。

##### 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。

##### 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。

##### 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、ロボット支援下続行か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。

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、ロボット支援下手術を中止し開腹による手術を行う。

#### 6-1-2. 術者

日本産科婦人科学会による「婦人科悪性腫瘍に対するロボット支援下腹腔鏡手術に関する

指針」(日産婦誌 2014; 66: 1295-1298)に従う。術者は各施設が定めた認定基準に合致したものでなければならない。

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) 既定のトレーニングコースを受講し、個人名で使用許可証を取得すること。
- 2) ロボット支援悪性子宮全摘出術を10例以上施行した術者である。
- 3) その内少なくとも5例はロボット支援広汎子宮全摘出術である。

#### 6-1-3. 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

#### 6-2. スケジュール変更

##### 6-2-1. 手術延期基準

手術日に全身麻酔が不可能と判断された場合、登録日から30日以内までは、全身麻酔が可能と判断されるまで手術を延期できる。

##### 6-2-2. 手術中止基準

以下のいずれかを満たす場合、手術を中止し、プロトコル治療中止とする。

- 1) 手術が延期され、登録日から30日以内に全身麻酔可能と判断されなかった場合
- 2) 手術日前に明らかな増悪あるいは新病変を認めた場合

#### 6-3. 治療の中止

以下のいずれかを満たす場合、プロトコル治療を中止する。

- 1) 登録後30日以内にプロトコル治療を開始できない場合
- 2) カメラポート挿入時の腹腔鏡所見によりロボット支援広汎子宮全摘出不能と診断された場合

高度な腹腔内の癒着、腫瘍の進展度(ⅡB期以上または他臓器浸潤)の場合は切除不能とする。

上記以外の理由で切除不能と判断する場合にはその理由を報告する。

- 3) 腹腔鏡所見確定以後の術中所見にて、ロボット支援広汎子宮全摘出不能と診断された場合

高度な腹腔内の癒着、腫瘍の進展度(ⅡB期以上または他臓器浸潤)、高度なリンパ節転移の場合は切除不能とする。

上記以外の理由で切除不能と判断する場合にはその理由を報告する。

- 4) 周術期有害事象（術中）が発現し、制御不能と判断された場合
- 5) 適格基準を満たしていないことが判明した場合
- 6) 患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
- 7) 患者が本試験の同意を撤回した場合
- 8) 重大なプロトコル違反が判明した場合
- 9) その他、試験責任医師または試験分担医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合

#### 6-4. 併用療法・支持療法

##### 6-4-1. 併用療法

登録前から行っている治療（抗凝固薬を用いる治療を除く）はプロトコル治療中も継続してよい。

##### 6-4-2. 支持療法

出血量から医師が必要と判断した場合は輸血を行う。高齢、喫煙歴、肥満などの肺梗塞高リスク患者では、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。

#### 6-5. 後治療

プロトコル治療中止後の後治療は規定しない。ロボット支援広汎子宮全摘出術では切除不能であるが、他の方法で切除可能と判断される場合、開腹広汎子宮全摘出術あるいは放射線治療、化学療法併用放射線治療を推奨する。

プロトコル治療完了後は新病変が確認されるまでは後治療を行わない。ただし、術後再発リスク因子を有する症例に関しては、術後再発リスク評価（表 E）にしたがって後治療を考慮する。また、切除断端陽性が確認された場合または子宮癌以外の疾患であった場合の後治療は規定しない。

表E. 子宮頸癌の術後再発リスク分類：子宮頸癌治療ガイドライン2011年度版. 日本婦人科腫瘍学会／編（金原出版）

低リスク群： 以下のすべての項目を満たすもの

- ①小さな頸部腫瘍
- ②骨盤リンパ節転移陰性
- ③子宮傍結合織浸潤陰性
- ④浅い頸部間質浸潤
- ⑤脈管侵襲陰性

中リスク群： 骨盤リンパ節転移陰性および子宮傍結合織浸潤陰性で、以下のいずれかの項目を満たすもの

- ①大きな頸部腫瘍
- ②深い頸部間質浸潤
- ③脈管侵襲陽性

高リスク群： 以下のいずれかの項目を満たすもの

- ①骨盤リンパ節転移陽性
- ②子宮傍結合織浸潤陽性

注) 頸部腫瘍の大きさ、頸部間質浸潤の深さ、骨盤リンパ節転移陽性時の転移リンパ節の個数・部位、さらに再発リスク因子の個数については様々なリスク分類の基準・報告があり、頸部腫瘍の大きさ、具体的な浸潤の深さを規定してリスク分類を行うことは適切でないと判断し、「浅い・深い」「大きい・小さい」のような表現にとどめた。頸部腫瘍の大きさに関しては臨床進行期分類も4cmを採用していることから、これを1つの目安にしている報告が多い。脈管侵襲に関しては論議が分かれている。

【別添7】「子宮頸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広汎子宮全摘出術」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの (申請書類より抜粋)

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：子宮頸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広汎子宮全摘出術	
適応症は子宮頸癌 (但し、FIGO による臨床進行期 IB 以上、II B 以下の扁平上皮癌、あるいは臨床進行期 IA2 以上、II B 以下の腺癌に限る、転移は認めない)	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産科・婦人科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本産科婦人科学会専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者 [術者] として (5) 例以上 ・不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	腹腔鏡手術の経験を2年以上要する
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産科・婦人科あるいは婦人科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本産科婦人科学会専門医の常勤医師1名以上及び日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医の常勤医師1名以上。
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：麻酔科常勤医師1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師，臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (常勤臨床工学技士1名以上) ・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10 対1看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (産科・婦人科・麻酔科) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：毎月を原則とする (迅速審査を含め)
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (5 症例以上) ・不要

その他（上記以外の要件，例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	10 例以上のロボット支援悪性子宮全摘出術を要する。開腹広汎子宮全摘出術を含めて年間 15 例以上の子宮癌手術を施行している。
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">不要</span>
その他（上記以外の要件）	

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

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