

先進医療B 総括報告書に関する評価表(修正)(告示旧24)

評価委員 主担当： 山口
副担当： 飛田 技術専門委員： 榎本

先進医療 の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術
申請医療 機関	東京医科大学病院
医療技術 の概要	<p>da Vinci surgical system (DVSS) は、近年、米国を中心に急速に普及してきた腹腔鏡手術支援ロボットであり、従来の腹腔鏡手術の多くの欠点を補うことに加え、短期間での習熟が可能であると報告されている。広汎子宮全摘術は、子宮頸がんの標準術式であるがその難易度は高く、合併症率が高いとされる。本研究では、根治手術可能な子宮頸がん患者を対象として、DVSSを用いたロボット支援広汎子宮全摘術と従来の腹式広汎子宮全摘術を比較検討し、その有効性・安全性を評価することにより、ロボット支援広汎子宮全摘術の低侵襲性手術としての有用性について検討する。本試験は単群試験であり、ヒストリカルコントロールとして当先進医療参加4施設における2012あるいは2013年の腹式広汎子宮全摘術の短期成績を用いる。</p> <p>○主要評価項目： 出血少量手術成功（出血量300 ml以下、切除断端陰性）</p> <p>○副次評価項目： 1) 手術時間、2) コンソール時間、3) リンパ節郭清個数、4) 摘出検体の適切性、5) 輸血率、自己血準備率、6) 排尿機能、7) ロボット支援広汎子宮全摘術完遂の有無、8) 開腹移行の有無、9) 術後回復経過（術後経口摂取開始、術後入院期間）、10) EQ-5Dによる術後QOL、11) 全生存期間、12) 無再発生存期間、13) 周術期（術中および早期術後）有害事象発生の有無、14) 術後有害事象発生に有無、15) 晩期有害事象発生の有無（心疾患、脳血管障害）、16) 機器の不具合</p> <p>○目標症例数： 100例（登録症例数：100例）</p>

	<p>○試験期間： 2016年4月～2021年10月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果： DVSS を用いた広汎子宮全摘術は、開腹症例を認めず 100%で完遂され、主要評価項目である出血少量手術成功に関して、断端陰性で出血量 300ml 以下は 87/100 例で 0.87、95%信頼区間は 0.788～0.9289（閾値 0.75）であり、高い根治性を担保しつつ大幅な出血減量を認めた。摘出検体の適切性に関しては、断端が陽性であった 3 例はいずれも進行期 2b の症例であり、腔壁ならびに膀胱壁に広範囲の浸潤があったものと推測される。このことから、2b 期以下の症例においては、DVSS を用いることで開腹における広汎子宮全摘術と同等に十分適切な検体を摘出できると考える。全生存期間ならびに無再発生存期間に関しては、術後 1 年での死亡例は認めず、再発に関しては、1b1 期以下では 6.8%と低値である一方で、1b2 期以上では 30.8%と高値を示した。これらは 1 年間のみの結果であるため、引き続き新たな観察研究でその結果を検討する必要がある。以上より、広汎子宮全摘術における本術式の有効性が評価されたものと考え。</p> <p>○安全性の評価結果： 本試験での平均手術時間は 445.6 分であり、ヒストリカルコントロールでは 317 分と手術時間の延長を認めたが、リンパ節の摘出個数、輸血、排尿機能などについてはヒストリカルコントロールの結果とほぼ同様の成績を得ることができた。一方で本試験においては、プロトコル治療が原因での死亡例がなく、重篤な有害事象も 8%と低い発生率に抑えることができた。また、試験機器の不具合に関しては、2 件に認められたが、いずれも DVSS 本体の不具合によるものではなく、DVSS による手術の安全性は確かめられた。以上より、従来の術式に比べ安全性の面で同等あるいはそれ以上の評価が期待できる。</p> <p>○結論： 今回の研究において、手術支援ロボットDVSSを用いることで従来の開腹手術による広汎子宮全摘術と同等の根治性を持って低侵襲手術を行うことができた。今後は、予後に関して継続して検討を行っていくことになる。</p>
<p>臨床研究 登録 ID</p>	<p>UMIN000022278</p>

主担当： 山口構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 開腹手術より出血量は少ないが、遠隔成績など根治性に関しては不明である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 施設間で、出血量、手術時間、再発率など差が認められており、本技術が標準化・均てん化されているか確認が必要である。	

総合的なコメント欄	<p>今回の主要評価項目である出血量に関しては、本技術が開腹手術より優れていることは明らかになったが、遠隔成績に関しては今後の経過を見なければならない。技術的には各施設の間で、出血量や手術時間に差が認められ、本技術の標準化や均てん化が十分であるか検討が必要である。また、再発率や生存率などについては、開腹手術に比較して劣る可能性もあり、最終的には今後の経過を見なければわからない。また、腹腔鏡下手術との比較も必要である。</p> <p>(※)</p> <p>本技術の対象とした疾患の臨床病期の違いにより、予後が異なる可能性がある。また、施設間の手術時間、再発率等のばらつきから、本技術の標準化や均てん化が十分であるかさらに検討が必要である。今後、本技術を保険診療として実施するにあたっては、今回得られた出血量の軽減のほかに、遠隔成績が従来技術に比較して劣っていないことを確認する必要がある。そして、本研究の結果と国内外の最新の標準治療の成績なども踏まえて、術者基準だけでなく施設基準・対象疾患の臨床病期を学会等で適正に規定する必要がある。また、すでに低侵襲手術として普及しつつある、腹腔鏡下手術との比較も必須である。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	
--	--

副担当： 飛田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は 47±11 歳、術前の臨床進行期分類 1b1 期から 2b 期の子宮頸癌患者 100 例を対象に、DVSS による広汎子宮全摘術における出血量 300ml 以下かつ切除断端陰性である出血少量手術成功割合を主要評価項目とし、従来の開腹広汎子宮全摘出術のヒストリカルデータから設定した閾値 75%と比較する単群試験です。出血少量手術成功割合は 87% (87/100 例) と計画時に期待した 90%に近い結果であり、信頼区間の下限値が 78.8%と閾値 75%を上回ったことから、計画時に設定した基準を満たしています。</p> <p>その他の副次評価項目である手術完遂、開腹移行についても全例で開腹手術に移行することなく完遂されています。なお、全生存期間、無再発生存期間については術後 1 年までの評価は報告されましたが、新たな観察研究で引き続き評価する計画となっています。</p> <p>以上より、従来の開腹術によるヒストリカルデータとの短期成績での比較では DVSS の有効性が示されたと考えるが、長期的な治療効果及び腹腔鏡アプローチとの比較までは未だ不明であることから、B と評価いたしました。</p> <p>なお、今回の試験で対象となった集団がどういった特性を有しているかを示す人口統計学的な特徴である被験者背景に関する要約の一部が記載されておらず、確認のため、作成されたと記載のある統計解析手順書の提出を求めたところ、統計解析計画書が提出されました。ただし、その中身にもプロトコルに記載されている以上の内容はなく、さらに統計解析の詳細については別途統計解析計画書を作成して規定する旨が記載されているだけでしたので、新たに追加された集計等の解析は事前に規定されていたものかの確認まではできません。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>平均手術時間は開腹手術のヒストリカルデータと比べて延長しているが、有害事象については、報告されている開腹手術及び低侵襲手術と同程度である (Ramirez PT., et al. (2018): Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 379(20):1895-1904.) ことから、Bと評価しています。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>術中有害事象は 8 件であったが、手術操作に伴う偶発症と考えられる重篤な有害事象が 4 件に認められていることから、Bとしています。</p>	

技術専門委員： 榎本委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目である出血量は大幅に減少している。開腹術による広汎子宮全摘術は基靱帯処理や膀胱子宮靱帯処理中に時に思わぬ出血をおこすことを経験する。術野を拡大して観察できるロボット支援下手術は出血のリスクを下げるだけで大きな利点と考える。副次評価項目である手術完遂率も 100%で開腹移行例もなかった。先進医療技術審査部会からの指摘後に改訂された総括報告書で、再発症例の詳細が明らかにされ、IB2 期以下の症例に対しては再発率も開腹術・腹腔鏡下手術と比して優るとも劣らないことが示されたことより A とした。</p>	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>登録数の多い 4 施設において、再発率、平均手術時間等に大きな差があると指摘された点について、この先進医療が開始された頃は IB3 期 (腫瘍径 4 cm 以上) や II B 期の子宮頸癌に対しても広汎子宮全摘術が主治療として選択されていたが、最近はこのような症例に対しては CCRT を主治療として選択することが増えている。実際登録数の多い 4 施設で再発している症例は IB3 期以上の症例がほとんどで (p40)、IB3 以上の症例を多く登録した施設 D の再発率が高くなっている。IB2 以下の症例で見ると施設 D の再発率が 14.3%とやや高いが、再発した 3 例のうち 2 例が病理学的に再発の中リスクであったにもかかわらず追加治療を拒んだとのことを考慮すると、IB2 以下の症例では施設間の再発率に差があるとは言えない。また、IB2 以下の症例の再発率は、腹腔鏡手術や開腹術と比較してほぼ同等である。手術時間に関しては、術者基準を厳しく規定することでばらつきがなくなると考</p>	

えられる。よってAとした。但し、保険診療に移行する場合には術者基準だけでなく施設基準・対象疾患の進行期を学会等で厳しく規定することが必要と考える。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

この先進医療が始まる際は子宮頸癌の進行期は臨床進行期分類 日産婦 2011 (FIGO2008) を採用していたが、近年改訂があり、現在の進行期分類は日産婦 2020 (FIGO2018, UICC2021) を採用している。旧分類では 1B 期を最大腫瘍径の大きさによって 4 cm以下を 1B1、4 cmを超えるものを 1B2 としていた。また、リンパ節転移の有無にかかわらず原発巣の広がりによって進行期を決めていた。新分類は骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移がなく原発巣の最大腫瘍径が 2 cm以下を 1B1、2-4 cmを 1B2、4 cmを超えるものを 1B3 としている。また、骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移があるものはⅢ期に分類される。

本邦では広汎子宮全摘術の適応を決める際は原発巣の最大径を重要視するために本コメントでは混乱を避けるために、総括報告書に旧分類によって表記されているものを UICC2021pT 分類 で表記しなおして記載した。なお、表記しなおしたものは赤で示した。

日本産科婦人科学会は、LACC 試験の結果を受けて、日本婦人科腫瘍学会・日本産婦人科内視鏡学会と協議し、特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group) に依頼し、本邦における子宮頸癌に対する内視鏡下広汎性子宮全摘術の有効性と安全性を後方視的に検討し下記の論文を公表した。

A retrospective assessment of the safety and efficacy of laparoscopic radical hysterectomy in Japan during the early years following its introduction: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1081S) Kobayashi et. al. Int J Clin Oncol 2021;26: 417-28

この論文では本邦 22 施設より 251 例の腹腔鏡下広汎性子宮全摘術を受けた症例を解析した。251 例中 8 例は FIGO2008 の進行期分類で T1a2 8 例、T1b1+T1b2 226 例、T2A1、17 例であった。転帰の解析が可能であった症例は T1b1 103 例 T1b2 140 例であったが、それらの、1 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 99.2%[94.6-99.9]、2 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 96.1% [87.9-98.8] であった。また、1 年無再発生存率、2 年無再発生存率は、T1b1 98.9% [92.5-99.8]、T1b2 87.3% [80.1-92.1]、2 年無再発生存率は、T1b1 95.8% [81.9-99.1]、T1b2 80.4% [68.6-88.2] であった。このデータを今回の「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3」と比較すると、ロボット支援下広汎性子宮全摘術の 2 年無再発生存率は T1b1 (28 例) 100% (観察期間の中央値 36 ヶ月)、T1b2 (38 例) 100% (観察期間の中央値 37 ヶ月) と小林等の「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎性子宮全摘術」の報告と比較しても遜色ないデータを示していて、現在保険収載されている子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術に勝るとも劣らない技術と考える。一方、T1b3、T2a、T2b の転帰は症例数が少ないがあまり芳しくない。したがって、この先進医療を保険診療に移行する際は、T1b3、T2a、T2b を対象症例から除くべきと考える。

日本産科婦人科学会は 2018 年に公表された LACC 試験の結果を受けて「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術について」を 2019 年 3 月 4 日付けで公開し、当該術式を施行する施設の登録制度を運用開始し、その後改訂を経て、「子宮頸癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）に関する指針」を学会 HP に掲載している。

https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=161

その中で、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）の施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1、T1a2、T1b1、T1b2、T2a1 の範囲を超えないことと制限し、腫瘍細胞が腹腔内に曝露・散布されないように、膣管の切開や子宮の摘出方法に十分注意すると規定している。したがって、今回の先進医療技術も、保険収載されている腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）と同様に施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1、T1a2、T1b1、T1b2、T2a1 の範囲を超えないことと規定し、術式を細かく規定すれば保険診療として実施できると考える。