

## 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](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Gradell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Gradell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, 膣液漏, 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, 膣液漏, 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cStageIA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。