

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」に記載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 0562-93-5122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、プロトコー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」との間でプロトコー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ー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。
- ④ JCOG 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、腓周囲のリンパ節郭清操作を伴う腓液漏や腹腔内膿瘍、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。