

先進医療審査の指摘事項（山口構成員1）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術

日付 2014年08月26日

所属 藤田保健衛生大学 外科

氏名 花井恒一

1. 開腹移行率は技術力が高まるにつれて低下し、たとえばCLASICC試験でも6年間の登録期間のうち、最初の1年目には38%であった開腹移行率は、6年目には16%と激減している。そして、CLASICC試験の登録が終了してすでに10年以上経過しており、この間にもさらに技術的には向上していることが予測される。実際、日本内視鏡外科学会のアンケート調査のデータを見ても2011年には1.5%まで低下しており、日本のHigh-Volume Centerの中には2010年以降は0.7%の開腹移行率であったことを報告しているものもある。また、経験数が増えただけでなく、この間に新たに導入された手術のデバイスも多く、画像の質も急速に改善されている。高画質であることや3D画像はda Vinciに限ったものではなく、腹腔鏡下手術にも利用されている。つまり、施設の術者の技術力や経験数、所有する機材の精度、材料の種類によって全く違った移行率になると考えられる。

したがって、エンドポイントを開腹移行率において最終的な結果を判定するならば、現時点である程度妥当な開腹移行率を推定しなければならないが、本試験で最近の実情に比較して高い古い臨床試験の開腹移行率を採用することには疑問がある。

2. 本試験では開腹移行の定義を、

② Technical conversion

- ・ 術者の技術的な要因により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・ 例：術中合併症（腹腔内出血、他臓器損傷など）が発生した場合。
- ・ 例：他臓器浸潤が軽度であったが開腹移行となった場合。
- ・ 例：手術時間が長時間に及んだ場合。
- ・ 例：高度肥満で手術継続が困難と判断した場合。

③ Complicative conversion

- ・ 術中の心筋梗塞や麻酔トラブルなど、術者の技術とは関係のない要因で開腹移行を行った場合にこれに分類する。

としているが、腹腔内出血という術中合併症にしても、どの程度の出血を確認し、あるいはどの程度のどの臓器の損傷があれば開腹移行にするのか、客観的な判定の根拠が示されていない。同様に「他臓器浸潤が軽度であった場合の」軽度とは誰がどのように判断するのか不明であり、「手術時間が長時間」という記載も何時間以上を長期というのか極めて曖昧な表現である。

つまり、本試験の現行デザインでは開腹移行するかしないかは極めて主観的に決定できるという、エンドポイントとして致命的な欠陥を持っているのではないか。

3. この試験では登録対象として比較的早期の例から進行癌まで広範に含んでおり、その中でも開腹移行になりにくい例だけを登録することで、恣意的に開腹移行率を低く見せることが可能ではないか。

以上の指摘に対する見解及び対策を各々示され、研究計画に反映されたい。

回答：

1. ご指摘ありがとうございます。

単施設のデータでは、開腹移行率の良いデータをだしている報告は拝見しております。また内視鏡外科学会アンケートのデータを基にした設定も我々も考慮しました。このデータの中での開腹移行は小腸大腸手術全体の数の中での開腹移行数が算出されています。そのため直腸癌手術単独での開腹移行率は算出が困難なことから、参考にはなりますが、設定根拠としては適切ではないと判断いたしました。

本試験の申請書にも記載させていただいていますが、本試験ではロボット手術側方郭清を要する高難度の下部直腸癌の進行癌に対しても適応としています。

先生のご指摘のごとく腹腔鏡手術は3D画像やデバイスの開発によって著しい発展を遂げ高難度な直腸手術が可能となり開腹移行も減少しているのは否めません。しかしロボット手術の最も優れた点は、深く狭い部位での操作性に発揮されると思います。確かに3D画像などの高画像での手術は安心した手術が可能だと思います。腹腔鏡手術と異なり最も優れた点は、術者が自分の見たい術野を作りカメラも誘導することができ、カメラや器具のぶれがないこと、さらに先端部の関節が自由に動くことから、腹腔鏡手術に比べ安定した術野で術者が想定する操作が行いやすいことでもあります。

本試験では当病院のように下部直腸癌の進行癌に対しては腹腔鏡下手術では高難度のため適応としていなく、ロボット手術では適応とする施設も参加することとなっております。

我々が肛門に近い下部直腸癌の進行癌に対して腹腔鏡手術を積極的に取り入れなかった理由としては、腹腔鏡手術は高画像になりデバイスの進歩により全性は高まりましたが、その反面深く狭い位置に行けば行くほど一点での操作となるため操作性の制限ができることにより、無理な操作が強要され余剰な組織の破壊や損傷がそこから生まれ、がんの根治性も低下する危険性が出てくることにあります。

たとえば、直腸癌の手術を安全に行うために、開腹手術なら剥離する必要のない肛門側への過剰な剥離や術野を確保するため早期癌でも進行癌と同様の層で剥離を行うことにより、本来の早期癌の手術なら犠牲とならない組織の破壊される可能性があります。また止血力の向上により良好な術野を新たなデバイスを用いることは手術の安全性には重要なことではありますが、デバイスの先端部での操作性の制限があることにより、無理な操作により細かな神経や組織の破壊が起こり、癌の散布などが起こりやすくしていることも懸念され、とくに下部直腸の手術でその可能性が高くなることから当院では腹腔鏡手術の適応から除外してきました。

しかし、ロボット手術では、前述した機能を用いることにより克服できるため、腹腔鏡手術で適応としていなかった下部直腸癌の進行癌に対してもロボット手術では適応に入れた理由であります。

これらのごとくロボット手術が腹腔鏡手術に対して優位な点ではありますが、優位な項目を証明することは、プロトコールにも記載したごとく数値的また短期では困難であります。

本試験は短期間で証明する項目を選択する必要があることから、数値的また短期で証明することが困難な項目については、セカンダリーエンドポイントとして証明することとしています。

プライマリーエンドポイントの設定は、ロボット手術と腹腔鏡と比較したメタアナリシスを参考に短期間で証明できる他の項目を含めて参加予定の施設で十分議論し開腹移行率が腹腔鏡手術と有意差があること開腹移行率が患者に不利益をもたらしやすいと理由から開腹移行率に決定いたしました。

先生のご心配いただいている施設の術者の技量によって異なることも十分理解しています。そのため、十分な安全性を確保し判断能力のある施設と日本内視鏡外科学会の技術認定取得している術者という術者基準をはじめ高く設定しています。

エンドポイントの開腹移行率の設定に関しては、最も信頼性のある Classic trial でのデータを含めたメタ解析を行いました。Classic trial は古いデータであること海外のデータであることから、ふさわしくないと判断し、本邦での先進施設が行ってきた信用できる進行直腸癌を含めたデータを基にするこ

とが統計学的にも望ましいと考え、比較対象に設定させていただきました。

また本邦で最も腹腔鏡手術の先進的な施設が参加した JCOG0404 では進行癌を適応としていますが、技術的に容易な結腸癌に対する前向き試験でありますが開腹移行率は 5.4%でありました。本試験は直腸癌の腹腔鏡手術を積極的に取り入れていない施設を含めていること、ロボット手術の扱いは初期の段階の試験であること、さらに腹腔鏡手術で取り入れている施設も少ない直腸癌手術では高難度の側方郭清が必要な症例も含まれています。その条件下で行う試験でありますので実際、今回の試験の開腹移行率の設定はかなり厳しく設定しているものと思います。どうかご理解いただきたく存じます。

2. 開腹移行の定義のご指摘について回答させていただきます。

この定義は JCOG の 0404 試験を参考させていただきました。プロトコルの

11.2.1 開腹移行の割合（率）の最初の項で開腹移行の定義：8cm以上の皮切を要する全症例と示させていただきます。

そのため、開腹移行の基準は設けておりません。conversion の理由で想定される事項を 3つの項目に分けて、基準としてではなく理解しやすくするために例として列挙させていただいたものであります。ご指摘の通り、手術時間や出血量での開腹移行は客観的な数字での規定は設けていませんが、手術時間、出血量の客観的設定をすることも必要かもしれませんが、患者の状態（年齢、既往症など）によって安全の基準値は症例によって異なることが予想されます。つまり、術者の主観となってしまいます。これは外科治療の臨床試験で非常に難しい問題であると思います。

しかし、本試験において、もし術者が、開腹移行の判断を誤ることになれば Clavien-Dindo 分類での GradeIV以上への状態に移行、がんの根治性が低下する手術となり患者への負担が増加することとなります。本試験では、開腹移行の判断を誤れば、中止基準となる Clavien-Dindo 分類 Grade IV/V の有害事象症例の数が増え試験自体が中止になるよう設定してあります。

開腹移行の判断は術者の技量、判断が重要と考えています。前の回答の項で示しましたごとく、参加基準として術者が十分な判断能力のある資格を持つ日本消化器外科学会専門医で日本内視鏡外科学会技術認定医で、直腸癌治療に精通している直腸癌に対する切除手術を年間 50 例行った実績がある施設などの厳しい設定をしているのも、そのためでもあります。

3. 恣意的に開腹移行率を低くすることができるという ご指摘について回答ならびに改善をさせていただきます。

先生のご指摘のごとく、このような想定もされますが、参加施設で基本的に対

象となる症例には全例、臨床試験の話をする事としています。またその担保として本試験での内容は情報公開されます。情報公開により、患者さんからの要望があれば、選択の余地はなくなると思われます。ただ、今回、概要図には、適応に関しては記載されていませんので追加訂正して提出させていただきます。

ご配慮のほどよろしくお願い申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（山口構成員2）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術

日付 2014年08月31日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

1. 試験の位置づけについて：

腹腔鏡手術の最大の利点は視野が良好なことと、画像の精度が高いことがあげられる。一般に直腸や縦隔など深部の手術は開腹によるアプローチでは視野を取ることが困難で、深いため細部の解剖の確認は困難である。したがって腹腔鏡手術がその利点をもっともよくいかせるのは大腸では、結腸ではなく直腸であるといえる。直腸は深部になればなるほど開腹では視野が取れず、その解剖の理解も十分ではなかった。最近直腸癌の腹腔鏡手術が広く行われるようになって、直腸周囲の解剖学的な知識は格段に精細・正確なものになった。日本内視鏡外科学会の調査でも2011年に腹腔鏡下に手術された大腸癌は16417例登録されており、同時期に開腹で手術されている大腸癌は18631例と報告されており、大腸癌全体でも腹腔鏡手術が46.8%を占めている。直腸癌については開腹で6971例行われているのに対して、腹腔鏡下に5576例と直腸癌の44%が治療されており、もはや直腸癌治療として一般的に行われているとあってよい。しかも、その割合は年々増加している。

進行直腸癌に対して腹腔鏡下手術を行っていない施設が、鉗子の可動域が広いなどの操作性の利点が、通常腹腔鏡下手術に比較して開腹移行しないようにするために有利であると考え根拠が理解できない。また、有利と考えるとどの部位のどのような操作に、どのような利点があるのか具体的に示していただきたい。また、それが開腹移行率の減少につながるという根拠もお示しいただきたい。

1. 回答：

はじめに直腸癌治療における腹腔鏡手術の位置づけですが、2014年のガイドラインでも「直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性と安全性は十分に確立されていない。適正に計画された臨床試験として実施することが望ましい」と記されており、決して標準治療ではありません。確かにNCDの報告でも39%であり、年々増加していることも確かですが、一般的に行われていることと、直腸癌の

手術として標準治療と同等に行われていることとは別であり、その検証は本邦ではまだ開始されておられません。腹腔鏡手術が結腸より直腸の方が良いという意見は、かなり飛躍した解釈と言えます。

一例を挙げますと、狭骨盤症例や大きな腫瘍で、展開は出来ても、意図する剥離ラインに電気メスが到達せず、開腹移行することがあります。鉗子に関節がないため、電気メスの先端が温存すべき直腸間膜や骨盤神経叢に当たりながらの剥離はしばし経験します。特に肛門管周囲の剥離や、男性の前立腺背側などでは顕著になります。さらに腹腔鏡手術においては、術者の手の動作と反対方向に鉗子が内部では動いてしまい（腹腔鏡手術の鉗子の先端を曲げてしまうと余計に操作が難しくなるのはこのため）、骨盤深部に向かえば向かうほど、鉗子の動きは大きく雑に動いてしまいます。ロボット手術のように鉗子に可動域があり、骨盤深部でも術者の意図する動きを縮小しながら正確に模倣する機能（モーションスケールリング+手ぶれ防止）があると、正確な剥離が可能となります。

2. エンドポイントについて：

開腹移行率がきわめて流動的なものであるからこそ、その決断を公正に行う必要があるが、今回の回答では具体的にどのように、恣意的な開腹移行をコントロールできるか示されていない。そもそも、先進的な施設では1%を切るような、直腸癌手術の中で特に重要でない項目をエンドポイントに選択する必然性に疑問がある。つまり、このような先進的な機器を導入して解決されるべき問題点は、生存率や術後機能の評価など別なところにあるのではないか。プライマリーエンドポイントにはそのような項目こそ選択されるべきである。プライマリーエンドポイントは有意差が出そうなものをその項目とすべきではなく、その時点で最も重要な項目が選択されるべきである。

回答：エンドポイントと次項のヒストリカルデータと重複される部分がありますので本項で同時にお答えさせていただきます。まずエンドポイントに関しては、日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会でも何度も議論致しました。ご指摘の通り、ロボットを用いる最大の目的は、（局所）再発や術後の泌尿生殖器障害を減らすことです。（局所）再発や術後の泌尿生殖器障害をエンドポイントとした場合、前述のとおり腹腔鏡下直腸切除術の臨床試験として、比較可能なエビデンスは、ご存じのとおり長期成績では CLASICC 試験のみで、短期成績では CLASICC 試験と COLOR II 試験のみにとどまっており、これらと比較

することとなります。しかし、これらの臨床試験の成績は何れも不良で、今回こうした結果を比較対象とすることは適切ではないとの結論に至りました。

一方、開腹移行率は、単なる技術的に開腹移行する頻度を示すだけでなく、術後合併症率や輸血率、癌遺残による再発率の上昇等、術後の予後にも関連すると報告されております。すなわち開腹移行率は腫瘍学的なアウトカムと関連する因子であり、現在多国間で進行中のロボット手術のRCTであるROLARR試験（Lap VS Robot）のプライマリーエンドポイントにもなっている項目です。重要な点は、ご指摘頂きましたように開腹移行の定義だと思えます。開腹移行率が流動的になる可能性があるとのことご指摘を受け、今回開腹移行の定義を8 cmを超える皮切を行った場合はすべて開腹移行とする。また、今回のコメント3で、ヒストリカルコントロールで施設にアンケート調査を行う案もご呈示頂きました。ただ、前述の如く、開腹移行の定義が極めて重要な中、施設間の定義が統一していないアンケートで解析すると、結果が非常に流動的になってしまう可能性があります。この場合、公正な評価ができなくなってしまうと危惧されます。従って、今回の対象とすべきデータとしては、可能な限り客観的で新しい臨床試験の報告を取りそろえ、解析いたしました。今回定義した開腹移行率は、前向きに評価することによって、これまでの臨床試験でも用いられてきたごとく、公正に評価できる項目と考えております。

3. ヒストリカルコントロールについて：

開腹移行率に固執するのであれば、直腸内視鏡手術を一定数行っている施設にアンケート調査を行うなど、現時点あるいはまさに直近での開腹移行率を把握する必要があるのではないかと。JCOG0404でさえもすでに10年前の研究であり、現状を示すものではない。

回答：前述の項目でお答えさせていただきました

4. 評価施設・適応疾患について：

早期直腸癌の手術にロボット技術を導入することで、有利になる点はどのように評価できるか。たとえば手術時間は短くなって当然と考えるが、実際には手術時間が長いことをどのように説明するか。また、進行した直腸癌に対してこそ有用性があるとの主張であるが、研究者らの主張するように進行直腸癌にこそ利点が大いなのであれば、対象から比較的早期の直腸癌は外すべきではないか。また、進行直腸癌だけを対象にするのであれば、進行直腸癌の腹腔鏡下手術の経験の少ない施設には問題があるのではないかと。ロボット技術は腹腔鏡手術をアシストするものであり、腹腔鏡手術の一つと考える

べきである。進行直腸癌の腹腔鏡手術の経験が少ないことはむしろ問題があるのではないか。

回答：手術時間に関しては、導入初期であることが一番の理由で、海外のメタアナリシスでも手術時間は同等であり、国内でも多くの症例を経験している施設では、最近では腹腔鏡手術より時間が短縮しております。ヒストリカルコントロールに進行直腸癌が含まれるのは CLASICC と COLORII のみですので、これと比較するのであれば進行癌のみで良いと思われませんが、日本のデータと比較するのであれば早期癌も対象にする必要があると考えました。早期直腸癌の手術にロボット手術を導入する利点としては、前述の如く、(1) 狭骨盤症例でも、意図する剥離ラインに電気メスで到達できる、(2) 肛門管周囲の剥離や、男性の前立腺背側などで鉗子に関節機能があるため腹腔鏡より操作性が良い、(3) 腹腔鏡では術者の手の動作と反対方向に鉗子が動くが、ロボット手術では骨盤深部でも術者の意図する動きを縮小しながら正確に模倣する機能（モーションスケーリング+手ぶれ防止）があり正確な剥離が可能となる、などの点があります。また機能温存に関しては、直腸進行癌および直腸早期癌に対する共通術式である TME という操作で生じる障害であり、直腸癌全体の問題点であります。

申請施設は進行直腸癌の治療に精通しており、2001 年には本邦初の進行直腸癌に対する腹腔鏡下側方郭清を報告しております (Laparoscopic Lateral Node Dissection with Autonomic Nerve Preservation for Advanced Lower Rectal Cancer Ichiro (2001) Uyama, Tsunekazu Hanai (other 5men) J Am Coll Surg. 193: p579-584.)。当然、進行直腸癌に対するロボット手術に精通しており、また自施設の腹腔鏡手術と比較する試験でもないため、評価施設として問題ないものと考えています。

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：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術

日付 2014年9月1日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

[1] 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p44「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。現在の、臨床試験実施計画書p37「7. 予期される有害反応」の規定は不適切である。すなわち、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、医師以外の職種の間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）。7.1節に記載されているものを予期されるものとするのであれば、7.1節冒頭にその旨記すこと（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）。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。

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（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？）。

③ 臨床試験実施計画書p38の有害事象/有害反応の評価、p44の有害事象の報告、p55のモニタリングと監査に関する記載の間に、報告方法の規定・用いる書類等に重複・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に、記載を変更すること。その際「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。

回答：(1)安全性に係わる事項について

①のご指示ありがとうございます。臨床試験実施計画書 7. 予期される有害反応に追記、訂正させていただきました。7.1. 術中術後合併症では医療関係者にもわかりやすいように全身合併症と局所合併症に分けて修正させていただきました。合併症基準については、Clavien-Dindo分類の日本語版を挿入させていただきました。また術中術後合併症のJCOGの基準については別紙にて添付をさせていただきます。

②登録手順、記録用紙（CRF）記入の問い合わせ先は、データセンターであることから臨床試験実施計画書 p4 の問い合わせ先をデータセンターの連絡先を修正させていただきました。

③7.2. 有害事象／有害反応の評価 10. 有害事象の報告、14. モニタリングと監査との不整合と重複が確認し 7.2. 有害事象／有害反応の評価では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や Grade は施設研究責任者および研究実施者の所属科における毎週カンファランスを行い評価し、記録用紙に記載した合併症診断名と Grade をカルテに記録を残すこと。という文章に変更させていただきました。10. 有害事象の報告には役割や手順が明確化するために図式化したもの

重篤な有害事象の発生

→担当医は施設研究責任者に伝える

→施設研究責任者は地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣ならびに臨床研究機関の長へ報告する

→施設研究代表者は有害事象発生後1週間以内に研究事務局へ報告

→研究事務局は本研究責任者に報告し、研究責任者と効果・安全性評価委員会により対象となる手術ビデオを検討する

を挿入させていただきました。

上記の変更点につき先進医療実施届出書の記載との不整合が生じないよう適宜修正させていただきました。

[2] 被験者の登録方法について

① 臨床試験実施計画書p32に登録前に提出すべき書類とされている「症例登録票」の適格基準の条件と、臨床試験実施計画書p30で定められている適格基準との間に（単なる日本語の齟齬ではない）乖離がある。また、「症例登録票」とは別に、一部内容が重複する「登録確認表1-1」「登録確認表2-2」が添付されている。これらの不整合を解消すること。

② 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行うことを許容する場合、手術直前に不適合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ご指摘ご指導ありがとうございました。症例登録票と確認票と作成時に不整合、重複が起きてしまったと思われまます。整合させるため周術期の登録確認表 1-1 と 1-2 の事項を除外します。症例報告書登録確認票で登録確認事項とさせていただきます 症例報告書登録確認票の 1-1 の 1) で肛門管 (P) を追加し、内視鏡摘出術の適応でないことの確認事項を 5) として追加いたしました。症例報告書登録確認票の 1-2 除外基準の項目では 1) の腹腔鏡手術を追加記入させていただきました。症例報告書のデータの質を担保するためローカルマネージャ (LDM) を指名させていただいていますので LDM と施設責任者の確認署名欄を新たに作成させていただきました。

②ご指導ありがとうございます。データセンターに確認のうえ、手術実施前日より前でデータセンターの受付時間に登録することに変更させていただきました。

[3] データの取り扱い・管理について

① 臨床試験実施計画書 p43 「9.1 CRF の修正」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。

回答：①ご指摘のごとく齟齬を認めましたので、症例報告書についての項目で LDM を設置していることから下記のごとく手順を設定し記載させていただき齟齬を解消させていただきました。

9.1. 症例報告書 (Case Report Form, CRF)

9.1.1 症例報告書の作成：

研究実施者等は、カルテ等の原資料に記載された情報をもとに、研究事務局より配布された症例報告書の電子ファイルにデータを入力する。入力が終

了したら、それをプリントアウトし、研究実施者等は、研究担当者欄に氏名及び作成日を記載する。

9. 1. 2 症例報告書の記載内容の確認

施設研究責任者が指名したローカルデータマネージャー(LDM)は、当該施設で作成された症例報告書のデータの質を担保するため、研究実施者等が作成した症例報告書と原資料の内容に相違がないかどうかを確認する。なお、研究実施者は、LDMを兼ねる事はできるが、症例報告書の内容の確認は、作成した研究実施者とは別のLDMが行うものとする。作成された症例報告書の内容と原資料との間の整合性に問題が無いと判断したLDMは、症例報告書のLDM欄に、氏名及び確認日を記載する。

9. 1. 3 症例報告書の提出

施設研究代表者は、研究実施者等が作成しLDMが確認した症例報告書の内容を確認し、氏名及び確認日を記載する。完成した症例報告書は、研究実施者が速やかにデータセンターへ送付する。施設研究代表者は、提出した症例報告書の写しを保管する。

また、臨床試験実施計画書のCRFの修正に関しては9.2に目次を変更させていただき、手順内容を加え齟齬を解消させていただきます。

データセンターから研究実施者はそのCRFのコピーに修正点を記入する。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のコピーと修正点をマーキングして郵送する。研究実施者は、そのCRFのコピーに修正点の記入を行い、自署を行った後データセンターに郵送にて返送する。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センターで修正できる。という文章にさせていただきました。

[4] 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 臨床試験実施計画書p45-46の無再発生存期間の項に、打ち切りの定義を記すこと。また、症例報告書には、調査時点で無再発の場合にそれを確認した日を特定出来るようになっていない（通常、この日付とCRF作成日・最終生存確認日とは一致しない）ため、最後に無再発を確認した日を記録する欄を設けること（あるいは、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）こともあるため、もしその方針を採用するのであれば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）。

③ 副次的エンドポイントに「3年累積局所再発率」が含まれているが、この定義を記すとともに、症例報告書の現在の項目で局所再発に関する解析が可能か、生物統計学専門家・データ管理の専門家に確認すること（遠隔再発等が先に観察された状況が生じる場合にそのようなケースを解析上どう取り扱うかが明確にされておらず、現行の症例報告書の記載内容では少なくとも局所無再発生存期間は算出が困難である）。

④ 臨床試験実施計画書p35には、プロトコール治療中止の基準として、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」と「術中所見」による基準とが挙げられている。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根治切除が達成できないと判断された場合」は、「登録」と「da Vinci surgical systemによるロボット支援下直腸癌手術」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り、逆に、「術中所見」によるプロトコール治療中止は、「da Vinci surgical systemによるロボット支援下直腸癌手術」の下で発生するはずである）。また、これらの規定と、症例報告書「治療終了報告」の記載事項との間に齟齬があるので整合性を取るよう修正が必要である。

⑤ 「術中所見」によるプロトコール治療中止例は開腹移行割合の分母に含まれるものと考えるが、その旨明確に臨床試験実施計画書に記す必要がある。また、「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」を開腹移行割合の分母に含めないのであればその旨明確に記すべきである。さらに、p46~47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、記す必要がある。なお、開腹移行割合の分子①~④のどれに該当するかを「治療終了報告」に明示的に欄を設けて記載を求めるか、あるいは、一連の「症例報告書」のどの欄にどのような記載がある場合に①~④と判定するのかの定義を明確にしておく必要がある。

⑥ 臨床試験実施計画書p49の最終解析のタイミングの規定、他、が先進医療実施届書p27の記載と異なっているため、臨床試験実施計画書の記載を修正すること。

回答：① ご指摘のごとく、12.3. 解析項目・方法での 5)サブグループ解析の項目で施設間での解析を追加させていただきます。

②臨床試験実施計画書の 11.2.2 副次エンドポイントの定義 6)無再発生存期間の項目に JCOG の臨床試験での打ち切りの定義に準じて 手術日から再発またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。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。と追記させていただきました。

③局所再発に関しましては、局所再発および局所再発日の定義を作成し 11.2.2 の副次エンドポイントの定義の 3)の 3年累積局所再発率の項の中に 本手術の関連因子として重要な因子のため遠隔転移とは独立とした因子として扱い解析する。

局所再発および局所再発日の定義を以下に示し、局所再発の内容を局所再発の CRF に詳細を記す。

11.1.3 の再発および再発日の定義の 1)~3)に該当し、かつ以下のいずれかに該当する場合に最初の局所再発と診断する。

i) CT 水平断画像にて腸骨上端から恥骨下端が含まれるスライスで、骨盤骨の内側（骨盤骨を含む）に腫瘍の一部以上が存在している場合には局所再発と診断する。ただし、小腸・盲腸に腫瘍が存在すると診断された場合には、骨盤腔内に病変が存在していても局所再発とはしない。

ii) 直腸診にて腫瘍を触知する場合。

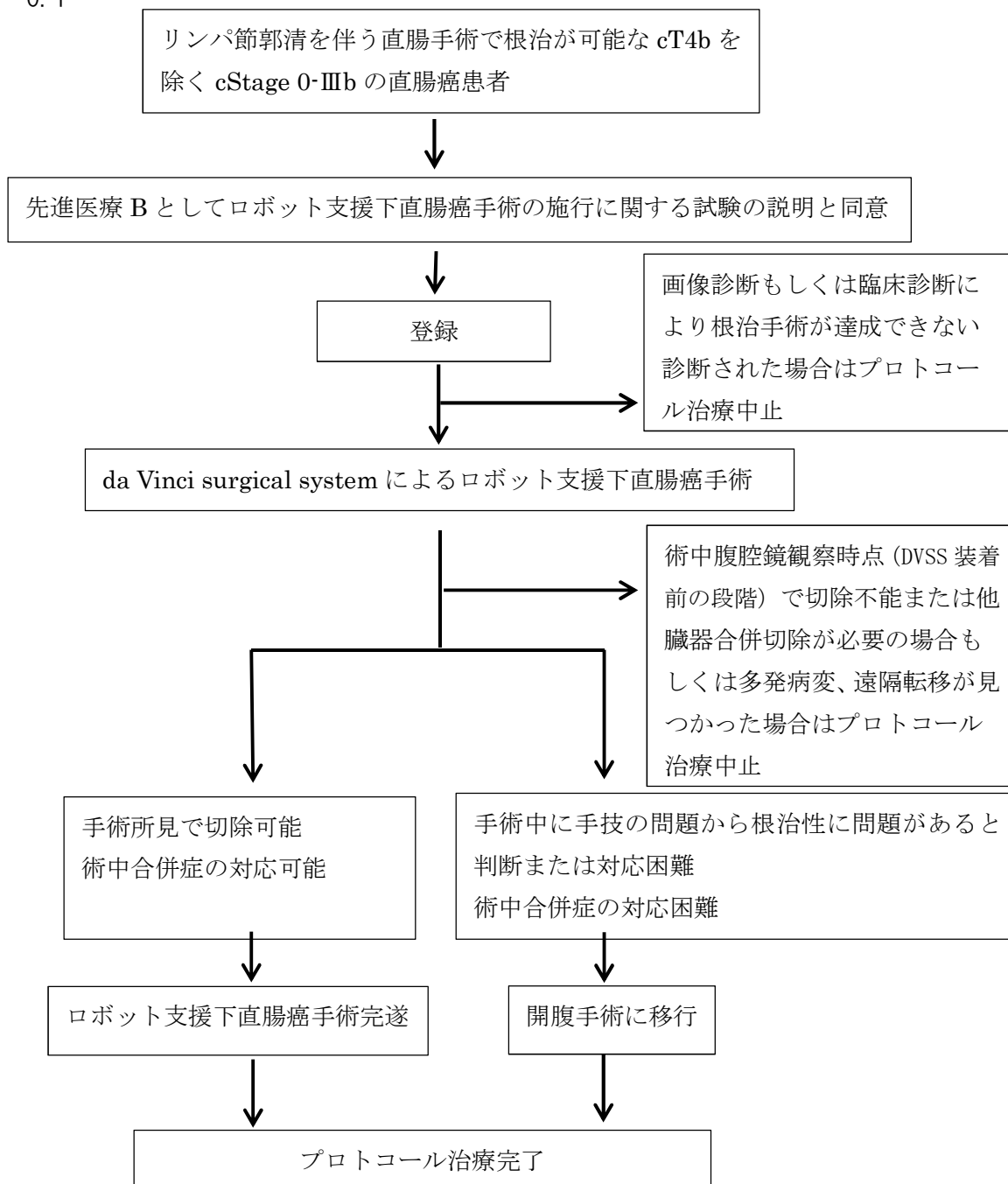
「局所再発」以外の「再発」と診断された後も、「局所再発」が認められた場合は、最初の局所再発と診断する。

「局所再発」以外の「再発」から、局所再発と判断される部位に直接浸潤した場合にも、最初の「局所再発」と診断する。

と記させていただきました。また、局所再発率は本手術の関連因子として重要であることから詳細な別の局所再発報告書 CRF を作成しました。9データの収集、8.4 スタディーカレンダーならびに 8.2.3 退院後の評価項目に局所再発報告書を追記させていただきました。

④ シェーマと治療中止基準の間に不整合がありましたのでシェーマのプロトコール中止の位置と文章の変更を行いました。

0.1



またこれに準じ

6.2.2. プロトコール治療中止の基準において下記の語句の訂正を行いました

②術中腹腔鏡観察所見 (DVSS 装着前の段階) で遠隔転移、または吻合が 2 箇所以上になる多発癌が判明した場合

③術中腹腔鏡観察所見（DVSS 装着前の段階）で切除不能または高度浸潤による他臓器合併切除が必要な場合

「登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと診断された場合」と「術中腹腔鏡観察時点（DVSS 装着前の段階）で切除不能または他臓器合併切除が必要な場合もしくは多発病変、遠隔転移が見つかった場合」でのプロトコール中止の理由として癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見（腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は、術前画像診断では困難なことがある）となります。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着し開始されます。本試験はロボット手術の評価することが目的としていることから、DVSS 装着前の診断で不適応な症例はプロトコール治療中止としました。解析対象はプロトコール中止以外の症例としているため、DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外す解析とすることにしました。その旨を CRF の治療終了報告書もご指示のごとく訂正させていただきました。

⑤ 11.2.1 開腹移行の割合（率）の定義の部分に癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見（腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は術前画像診断では困難なことが多い）となります。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着したのちに開始されます。本試験は根治手術が可能な症例のロボット手術の評価を行うことが目的なため、ロボット手術に入る前の診断による症例はプロトコール治療中止としました。プロトコール中止以外の症例を対象としているため、DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外した解析としました。

その旨を下記のごとく 11.2 エンドポイントの定義の項目に下記のごとく定義の項目に記載しました。

11.2.1 開腹移行の割合（率）

開腹手術への移行率開腹移行（Conversion）の定義：

8 cmを超える皮切を行った場合はすべて開腹移行とする。

開腹移行割合（率）は、全登録例のうち、プロトコール中止以外の症例（下記の①～④）を分母として、②、③のいずれかの理由により開腹移行となった患者を分子とする割合とする（ $②③/①\sim④$ ）。特別な理由（下記の④）により開腹移行となった場合には主たる解析の分子からは除くが、④を分子に含めた割合（ $②③④/①\sim④$ ）も算出する。

開腹移行とする基準を設け、この基準を満たしたものは開腹移行とし、そのほか術者が根治性、患者の術後合併症や QOL に影響を及ぼすと判断した開腹移行と判断した場合も開腹移行とするこの基準に示すのは以下に分類する②に相当するものとする。

1. 術中出血のコントロールができないと判断される出血ならびに輸血が 4.5 単位 (JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 類) ver2.0 の Grade3 に相当) を要する場合
2. 他臓器合併切除を要する臓器損傷ならびに血管損傷 (Clavien-Dindo 類) ver2.0 の Grade3 に相当)
3. 高度肥満、腫瘍、炎症により術野の確保が難しく操作困難と判断される
4. 病変部を損傷し明らかに癌組織が露出した場合
5. 腸管損傷により、DVSS で修復不可能で腸管内容が継続して漏出した場合
6. DVSS 手術では癌組織を遺残することになると予想される場合
7. 麻酔科医が DVSS 手術により循環動態など悪化により開腹移行を進言する状態
8. DVSS による手術時間が 8 時間を延長した場合

① 開腹移行なし (ロボット手術完遂)

② Technical conversion

- ・ 術者の技術的な要因により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・

③ Complicative conversion

- ・ 術中の心筋梗塞や麻酔トラブルなど、術者の技術とは関係のない要因で開腹移行を行った場合にこれに分類する。

④その他

- ・ その他の理由により開腹移行となった場合にはこれに分類する。
- ・ 例：腫瘍摘出のためだけに皮切が 8 cm 以上となった場合
- ・ 例：手術瘢痕があり、瘢痕切除を行った場合
- ・ 例：直腸切除術のための皮切は 8 cm 以下であったが、併施手術のための創が 8 cm 以上となった場合。

癌の手術において根治手術が可能か最終的に判断されるのは、術中所見 (腹膜播種や浸潤の程度や口側の検索が不可能である場合は、術前画像診断では困難なことがある) となる。直腸癌のロボット手術は、まず腹腔鏡で腹腔内を観察してから DVSS を装着し開始される。本試験はロボット手術の評価することが目的としていることから、DVSS 装着前の診断で不適応な症例はプロトコル治療中止とした。解析対象はプロトコル中止以外の症例を対象としているため、

DVSS 装着前に根治手術が不可能な症例と判断された症例は分母から外す解析とする。

開腹移行割合の分子①～④のどれに該当するかを「開腹移行の報告書」を設けて記載するようにしました。

11.2.2 副次エンドポイントの定義の詳細が記入されていない部分を下記のごとく追記させていただきました。

1) Clavien-Dindo分類のGrade II以上の術中術後合併症の有無

2) 3年累積局所再発率

本手術の関連因子として重要な因子のため遠隔転移とは独立とした因子として扱い解析する。

局所再発および局所再発日の定義を以下に示し、局所再発の内容を局所再発のCRFにを記す。

11.1.3の再発および再発日の定義の1)～3)に該当し、かつ以下のいずれかに該当する場合に最初の局所再発と診断する。

i) CT 水平断画像にて腸骨上端から恥骨下端が含まれるスライスで、骨盤骨の内側（骨盤骨を含む）に腫瘍の一部以上が存在している場合には局所再発と診断する。ただし、小腸・盲腸に腫瘍が存在すると診断された場合には、骨盤腔内に病変が存在していても局所再発とはしない。

ii) 直腸診にて腫瘍を触知する場合。

「局所再発」以外の「再発」と診断された後も、「局所再発」が認められた場合は、最初の局所再発と診断する。

「局所再発」以外の「再発」から、局所再発と判断される部位に直接浸潤した場合にも、最初の「局所再発」と診断する。

3) 排尿・性機能障害評価（IPSS、IIEFでのアンケート評価）

排尿機能には国際前立腺症状スコアIPSS(International Prostate Symptom

Score)を用いて機能調査を行い、性機能については国際勃起機能スコア

IIEF(International Index of Erectile Function)でのアンケート（別紙参照）

を用いて点数化し術前術後の各機能の推移を評価する。

4) EQ-5Dによる術後QOL

術前，術後7日，術後30日，術後90日で評価する。

EQ-5D

・ 移動の程度

- 私は歩き回るのに問題はない . . . 1

- 私は歩き回るのにいくらか問題がある . . . 2

- 私はベッド（床）に寝たきりである . . . 3
- ・ 身の回りの管理
 - 私は身の回りの管理に問題はない . . . 1
 - 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある . . . 2
 - 私は洗面や着替えを自分でできない . . . 3
- ・ ふだんの活動（例：仕事，勉強，家族・余暇活動）
 - 私はふだんの活動を行うのに問題はない . . . 1
 - 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある . . . 2
 - 私はふだんの活動を行うことができない . . . 3
- ・ 痛み／不快感
 - 私は痛みや不快感はない . . . 1
 - 私は中程度の痛みや不快感がある . . . 2
 - 私はひどい痛みや不快感がある . . . 3
- ・ 不安／ふさぎ込み
 - 私は不安でもふさぎ込んでもいない . . . 1
 - 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 2
 - 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる . . . 3

日本の研究者グループ(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。

5) 医療費

実際に使用した消耗品の材料費と、保険を使用した医療費を出来高で計算し、レセプトで請求した金額とする。

6) 無再発生存期間

（手術日から再発またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。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。）

7) 術中有害事象発生の有無

有の場合はJCOG 術中・術後合併症基準に準じて「血管損傷、臓器損傷、再建やり直し、その他」について重症度を記載する。

軽度；症状が軽く容易に治癒するレベルで入院期間が延長しない

中等度；軽度と重度の間

重度；治療のため入院期間が延長、あるいは日常生活に支障

死亡)

8) 手術成績

手術時間、コンサルト時間、出血量、リンパ節郭清個数、断端陽性率

9) 術後早期経過

術後の最初の排ガスならびに排便日、術後飲水ならびに経口開始日、術後入院期間、採血による炎症反応の推移、入院期間など

10) 術後合併症

手術終了後より術後初回退院までの有害事象（毒性）についてそれぞれ

JCOG 術後合併症基準（Clavien-Dindo分類）の最悪のGradeとする。

11) 手術関連死亡の有無

手術関連死亡、および手術中、あるいは手術日から 30 日以内の全ての死亡（死因は手術との因果関係を問わない）とする。

⑥臨床試験計画書に最終解析のタイミング等の記載がなかったことから

12. 3. 解析項目・方法

「すべての症例の周術期 CRF、退院報告書、QOL アンケート用紙、性・排尿機能アンケート用紙、医療費調査票が回収された時点」での解析を“主たる解析”とし、「すべて予後調査 CRF を回収して全症例の 5 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、同項目副次エンドポイントに関する解析の部分で用い用いてとなっていましたので訂正させていただきました。先進医療実施届書の 3 年累積局所再発率の 3 年という文字不足のため追記いたしました。

[5] その他の記載整備事項

1. 臨床試験実施計画書p59に「施設コーディネーター」「研究グループ代表者」「グループ代表者」という役割があり、これらは研究代表者、研究事務局、施設研究責任者とは別の役割を担うように規定されている。しかし、これらの役割は「15. 研究組織」には定められていない。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。
2. また、「データセンター長」「データセンターの統計担当」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（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. 2)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。

(以上)

1. 施設コーディネーターを最初の時点ではおくことを配慮していましたが、参加施設間で施設コーディネーターの存在しない施設もあり研究実施者または施設責任者が代わりの仕事の担当を充てることにしました。そのため、13. 2. 2. 同

意、同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。と訂正させていただき13.3.4. 患者情報の開示等に対する対応で患者本人より情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の施設の研究者（施設研究責任者、研究実施者（担当医））とするに訂正いたしました。

13.6. プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認で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。に訂正させていただきました

20. 研究結果の発表では施設コーディネーターを研究責任者または研究実施者へ役割を分担しデータセンター長からデータマネジメント責任者へ研究組織に記載されている名称に、訂正させていただき下記の文章に修正いたしました。

主たる公表論文は、主たる解析および最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコールで規定された主たる解析および最終解析がプロトコールに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表の場合には、研究グループ代表者の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または研究実施者を施設毎に選び共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または研究実施者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータマネジメント責任者の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。また、本研究において特許が発生する可能性は極めて低い、特許発生した時には研究事務局が管理することとし、患者に権利は帰属しない。

2. 臨床試験実施計画書の 15.2 参加施設ならびにプロトコール作成委員の欄に

施設責任者を施設研究責任者に記載を変更させていただき統一させていただきます。また、現在ではデータセンターの統計担当の方は決定していませんので、
()に上記で追記していただきましたが、臨床研究が終了した時点での統計解析を行った時点での担当者とさせていただきたいと思います。

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：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による直腸癌手術

日付 2014年08月27日

所属 藤田保健衛生大学 下部消化管外科

氏名 花井恒一

1. この先進医療の目的が、直腸がんに対するロボット支援による直腸がん手術の安全性と有効性と経済性を検討することであることは説明されていますが、その評価のプライマリエンドポイントが開腹手術への移行率である点を説明してください。

回答：ご指摘ありがとうございます。プロトコールのプライマリーエンドポイントの設定根拠の部分にも示させていただきましたが、回答させていただきます。

本試験でのより深部の狭い範囲での操作を要する側方郭清を要する高難度の下部直腸癌の進行癌に対しても適応としています。

ロボット手術の利点には、術者が自分の見たい術野を作りカメラも誘導することができ、カメラや器具のぶれがないこと、さらに先端部の関節が自由に動くことから、腹腔鏡手術に比べ安定した術野で術者が想定する操作が行いやすいこととあります。とくに本試験で適応とした直腸癌では、深く狭い部位での操作を要し、ロボット手術の最も優れた点を発揮でき直腸癌手術の理想に近い手術ができる可能性が高くなると考えます。しかし、その有用性が期待できる評価項目があげられますが、プロトコールにも記載したごとく数字的または短期的に評価することが困難な項目が多くあります。本試験は短期間で証明する項目を選択する必要があり、数字的または短期的に証明することが困難な項目については、セカンダリーエンドポイントに入れて証明することとしています。また腹腔鏡手術との合併症比率も配慮しましたが、最も頻度の高い縫合不全に関して、現在の腸管の切離、吻合に関しては腹腔鏡手術用のものを使用しており合併症の比率では比較できないと判断しました。しかし、最も重要なことは従来の腹腔鏡では、新しいデバイスでも先端部の可動性がないことから深部の狭い操作では鉗子操作に制限があり、無理な操作により細かな神経損傷や、組織の破壊が起こり癌の散布などが起こりやすくしていることも懸念されます。これは本来重要項目ではありますが、腹腔鏡下直腸癌手術のエビデンスも構築

されていない時点で、短期的に数字では比較しにくいいため、この事項についての証明は困難であるのが現状であります。

そのため、プライマリーエンドポイントの設定は、ロボット手術と腹腔鏡と比較した報告のメタアナリシスで開腹移行率での優位差が証明されていることでもあります。開腹移行は患者への負担（合併症の増加による医療費の負担の増加）や癌の再発、特に局所再発の率が多くなる（再手術、化学療法や放射線療法による治療による医療費の増加）可能性を指摘される報告がみられ、これらは安全性、有効性、経済性の評価につながるものと参加施設で検討しコンセンサスをえて決定しましたこれらの報告も含め日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会で十分議論し、開腹移行率に決定いたしました。

2. 院内での相談窓口として、主治医のほか、下部消化管外科が挙げられていますが、患者相談窓口など診療科以外の相談体制を設けることを検討してください。

回答：ご指摘ありがとうございます。患者説明文章での相談窓口体制は24時間体制が可能な病棟も記載してありましたが、診療科以外の事務でも対応できるように訂正を加えさせていただきます。

3. この先進医療は、シングルアームで、開腹手術への移行率をみるものようです。腹腔鏡での移行率は従前のデータから既に明らかなコンセンサスがあって、腹腔鏡と本技術はきちんと比較できる、と考えてよいのでしょうか。

回答：ご指摘ありがとうございます。ロボット手術は現在本邦での保険収載がなく、腹腔鏡手術は保険収載されています。したがって、両術式をRCTで比較検討することは困難であり、シングルアームでの評価をしなければなりません。開腹移行は前述のごとく本邦の腹腔鏡下直腸癌手術の臨床試験での報告でも、患者への負担（輸血を含め合併症率の増加など）が増えることや癌再発への可能性が高くなることが予想され、その率が減少することは患者に対して負担の軽減になります。

腹腔鏡手術における大腸領域の手術の報告は、結腸癌手術に関する開腹移行率のデータは多く認めていますが、直腸癌手術に対するデータは少なく、その少ない報告から様々な条件を考慮して最適な対象となるべく本邦のより最近のデータを引用しました参加施設ではロボット手術の開腹移行は現在まで認めていませんし、過去の欧米、韓国などの報告でのメタアナリシスでも開腹移行率

は腹腔鏡手術より低いとの結果も出ております。また日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会でのコンセンサスはえられています。

4. 70万円以上の患者負担があります。腹腔鏡と比べてのメリットがそれほど明らかではない段階で、これだけの負担を課すことは正当化できませんでしょうか。

回答：ロボット手術の中で最もメリットがあるのは、骨盤内の狭く深い位置での操作を必要とする手術であり、直腸癌手術はまさにこれに該当します。現在の直腸癌手術においては癌の根治性と機能温存を更に高いレベルで両立されることが望まれています。その為にはこれまで以上に精度の高い手術が要求されます。これまで直腸癌手術における開腹手術と腹腔鏡手術ランダム化比較試験はCLASICC試験とCOLOR II試験がありますが、COLOR II試験では開腹手術と同等の泌尿生殖器障害が起こり、CLASICC試験では腹腔鏡手術の方が性機能障害の頻度が多いと報告されています。この要求に応えるにはロボット手術が最も有効であると考えます。その理由としては高画質、術野の安定、狭い術野でも細かな先端操作が可能である等といったことが挙げられます。これにより深い術野での操作が容易となり、過剰な組織の破壊が起こりにくくなり癌細胞の散布や神経障害などの危険性を低くしてくれることが期待されます。更には偶発症が起こった際の対応が、従来の腹腔鏡手術より容易に行えること予想されます。現時点では安全面や癌再発に対する担保という点では数字には表しにくいと思いますが、患者への寄与につながることを期待されます。

また、このような高難度手術を腹腔鏡にて安定した成績を出すためには、多くの症例経験が必要とされ、現状でも本試験で予定している直腸癌手術の適応症例を腹腔鏡手術で行える施設は限られています。この手術は、その学習曲線が早く、本手術を習得できる術者が多くなり、より多くの施設で同等の手術が受けられる患者が増加することが期待されます。これは、国民に対して高いレベルでの低侵襲治療が広く行われるということが期待できると考えられます。

ご指摘のごとく、本試験での手術にかかる費用は高額であり、この額に見合うかどうかを正当化する証明は、現在ございません。しかし、証明されていない段階においても、直腸癌手術はもともとロボット手術が患者に寄与する分野と考えています。費用に対する有用性を数学的に証明することは短期的には難しく時間を要すると思われれます。

しかし、将来的に考えますと、癌の再発による治療費の減少や患者のQOLに関する費用対効果は期待できる領域の手術であります。