

先進医療B035に対する第20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：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性
に関する多施設臨床試験

日付 2014年9月11日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷 一郎

1. 昨今の咽喉頭がんにおいて、その標準治療として放射線化学療法を選択範囲が拡大している現状に鑑み、それでもなお経口的ロボット支援手術を選択する際において、その選択をより妥当なものにするため、少なくとも放射線治療医を含めたCancer Boardを設置し、登録予定症例ごとに第一治療の選択その他につき議論する体制を構築され、研究計画に反映されたい。

1. 回答：貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

T1-2N0の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の最新の診療ガイドライン(日本頭頸部学会 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版(別添ファイル P2~P19)、NCCN Guidelines Head and Neck Cancers Version 2.2014(別添ファイル P20~P22))によれば、日米ともに、手術と放射線療法が並列で記載されており、現時点での標準治療は、手術または放射線療法を個々の症例に応じて選択することとなっております。当院では外来がん診療部で患者の診察前に全例、カンファレンスで放射線治療科医と外科医が治療方針を討議した上で、患者・家族に各治療法の利益と不利益について説明の上、治療法を決定しております。(協力医療機関予定施設も同様です。)先進医療申請に先だって臨床使用成績収集のために実施しております先行付随研究でも上記と同様に耳鼻咽喉科医が放射線治療科医と討議の上、被験者候補の選択を行っております。

ご指摘を受け、先進医療実施届出書様式第3号5章 被験者の適格基準及び選定方法と臨床研究計画書5章 適格基準の冒頭に、「本先進医療の対象となる疾患の標準治療は、手術または放射線療法を個々の症例に応じて選択することとされているので、被験者の組み入れの前に、手術または(化学)放射線療法の選択について事前に耳鼻咽喉科医と放射線(治療)科医が協議をしてその記録を残し、両治療法の利益・不利益を被験者候補に十分に説

明して治療法を選択する。」と追記いたします。また、先進医療実施届出書 様式第9号の他診療科の医師数 に 常勤放射線治療科医または常勤放射線科医 1名以上 と 追記いたします。(標榜診療科として放射線科医が放射線治療を行っている医療機関もあるため、このような記載にいたしました。)

2. 1の問とも関連するが、昨今HPV感染陽性の咽喉頭がんにおいては放射線化学療法の結果がより良好である事が広く認識されている現状に鑑み、咽喉頭がん症例にかかるHPV感染の有無を適切な手法で検索し、この結果を実施症例選定のプロセスに組み込んだ形で、研究計画に反映されたい。

2. 回答：貴重なご指摘をいただき、ありがとうございます。

ご指摘のように HPV 感染陽性の咽喉頭癌については化学放射線療法の有効性が高いという報告が最近なされておりますが、現時点ではまだ国内外の診療ガイドラインで推奨されるレベルまでのエビデンスには至っておりません(最新の診療ガイドラインでも、「中咽頭癌の治療方法の選択には、HPV 検査の有用性は確立していない」との記載となっております)。また、咽頭癌に対する経口的ロボット手術について、HPV 感染陽性の有無が粗生存率、疾患特異的生存率、非再発期間に対して影響を与えなかったということが海外から報告されています。したがって、この先進医療では、個々の患者が一般診療で HPV の検査がなされている場合には、これまで同様に上記 放射線治療科医との事前カンファレンスで、その検査結果も合わせて治療法を討議する運用といたしたいと存じます。

参考文献

Cohen MA, et al. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. *Head Neck*.33: 573-580, 2011.

Quon H, et al. Transoral robotic surgery and adjuvant therapy for oropharyngeal carcinomas and the influence of p16 INK4a on treatment outcomes. *Laryngoscope* 123: 635-640, 2013.

3. 現行案では主要エンドポイントとして「手術標本の病理診断における断端陽性」、副次エンドポイントとして「手術完遂割合」「手術時間」「術後入院日数」「胃管または胃瘻利用割合」「嚥下機能スコア(MTFスコア)」「有害事象」「不具合」が規定されている。しかし、たとえ本研究

が探索的臨床研究であり、真の有用性や予後の直接的評価には直接足りる程の解析的成績を提供するに至らないにせよ、本研究では現状では全て副次エンドポイントとして規定されている、QOLに関わるこれらの評価項目についても、ある程度の重みをもって先導的段階における評価を加えられるのが好ましい。この点に鑑み、現状の副次エンドポイントやその他QOLに関わる評価項目のうち特に重要と考えられる項目を適切に選定し、主要エンドポイントあるいはそれに準じる評価に組み入れる形でエンドポイントを再構成し、研究計画に反映されたい。

3. 回答：貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

昨年 12 月に実施された医療機器戦略相談で、機構にエンドポイントを含む臨床研究計画書の内容をご評価いただいておりますので、主要エンドポイントは断端陽性割合のみそのままといたしますが、ご指摘の通り QOL に関する評価も重要ですので、QOL としては胃管・胃瘻利用割合が最も重要なことを追記し、また、嚥下機能スコアについては MTF スコアに加え国際的に用いられている FOSS スコアを追加いたします。

具体的には、臨床研究計画書 2.4.2項 エンドポイントとその設定根拠に次のように記載いたします。「また、患者の QOL に関連するエンドポイントとして術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、嚥下機能スコア（MTF スコア、FOSSスコア）を設定した。これは、咽喉頭癌に対する（化学）放射線治療・他の経口的手術・頸部外切開術などの治療後に起こる経口摂取・嚥下機能の低下について、胃管・胃瘻利用の割合を用いて先行研究との比較が可能であり、これがQOLに関する最も重要なエンドポイントであること、また他の経口的手術・頸部外切開術との術後入院日数に関する比較が可能となること、MTF スコアが本邦における標準的な嚥下機能評価スコアとして頭頸部癌診療ガイドラインに採用されていること、国際的にはFOSSスコアが多く用いられていることが、その根拠である。」

この変更に従い、先進医療実施届出書様式第3号 7-1節と、臨床研究計画書 9.2節、9.5節、9.7節、11.2.5項、12.3.4項を変更いたします。

4. 切除範囲を適切に判定できないから断端が陽性になると思われる。したがって、手術に使用するスコープの精度が、切除範囲決定に必要なのであって、可動域が良好であるというダビンチのメリットが寄与するところは小さいのではないか。また、使用するスコープの断端判断における精度が、鏡視下手術で使われるスコープに比較して格段に良いという証拠はあ

るのか。

4. 回答：貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

ご指摘のとおり、切除範囲の決定には手術に使用するスコープの精度が重要です。鏡視下手術で使用されるスコープとダビンチで用いられるスコープの最も大きな相違点は、術者が 3D ハイビジョン画像で術野を確認できること、最大 10 倍までの拡大を任意に行うことができる点です。鏡視下手術で用いられる内視鏡の中にはダビンチでのスコープのようにハイビジョン画像を術者に提供できるものがありますが、咽喉頭癌手術において 3D での画像を提供できるものはありません。

また、咽喉頭癌の鏡視下手術における最も重要な要素は、スコープの精度よりもむしろ、術野を適切に展開しかつ病変部に正確にアプローチ出来るか否かであると考えております。咽喉頭は複雑に入り組んだ管腔臓器であり、スコープで設定した切除範囲を正確に切除していくためには、切除に使用する鉗子の自由度が重要です。咽喉頭癌に対する積極的な内視鏡下手術としては、1980 年代末から経口的レーザー切除術が Steiner らにより開発されたのが最初であり、当初良好な結果が報告されました。しかしながら、術野が狭く鉗子の自由度が低いため病変を分割して摘出せざるを得ず、手技的な難易度が高いという問題がありました。そのため咽喉頭癌に対する積極的な内視鏡下手術はダビンチの登場まで広く普及するには至らず、またその適応は限られておりました。

ダビンチでは 7 方向の自由度を持つ鉗子を用いて切除を行うことができます。このことは正確な切除を行うことができるだけでなく、余分な正常組織の切除を少なくできるメリットを有します。ダビンチを用いて 3D で適宜画像を拡大しながら術野を確認し、自由度の高い鉗子を用いることで、より安全で正確な切除を行うことができます。すなわち、従来の内視鏡下手術に対する経口的ロボット支援手術の最も大きな利点は、広い術野の下で自由度の高い鉗子を用いるところにあるとされております。

参考文献

Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* **39**: 135-144, 1988.

Genden EM, et al. Transoral robotic surgery: roles in the management of upper aerodigestive tract tumors. *Head Neck* **34**: 886-893, 2012.

5. 手術標本の断端に癌の遺残が疑われる場合には、術中に迅速病理検査を行い、適切な切除範囲を決めるのが通常のやり方ではないか。
だとすれば、手術標本の断端陽性率は極めて低いものになり、ダビンチを使用する有用性を検証するエンドポイントとしては不適切ではないか。
さらに断端が陽性と術後にわかった場合、追加照射などの付加治療が行われると思うが、その結果断端陽性であっても予後が変わらなければ、このエンドポイントには意味はないのではないか。

5. 回答：貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

ご指摘の通り、本先進医療でも通常の手術と同様に術中に迅速病理検査を併用いたします。本先進医療の目標は咽喉頭癌に対するda Vinci サージカルシステムの適応拡大にあり、先進医療のデータにより薬事承認申請がなされる予定です。da Vinciの薬事承認につきましては、これまでわが国の他の疾患領域の臨床試験におきましても長期的な治療効果の確認は求められておりません。また、FDAの耳鼻科領域での承認時におきましても、「本試験機器は、特定の疾患を直接治療する機器ではなく、あくまでも内視鏡下手術時の器具操作を補助する処置用機器である。断端陽性割合は、許容可能な短期的がんコントロールの指標であり、本試験機器による経口的ロボット手術の有効性を実証するには十分である」（一部 実施計画書2.4.2項に記載）と判断されております。本年8月3日付けで貴部会からのご指摘事項にご回答いたしましたように、昨年12月に実施された医療機器戦略相談におきまして、機構に「本臨床試験の目的は、…従来の外科的な標準治療と同等に病変の切除を安全に実施できることを確認することである…」と助言され、エンドポイントを含む臨床研究計画書の内容についてご評価・ご助言いただき、その結果を反映させて本プロトコルを作成しております。以上の理由により、本臨床試験において断端陽性割合は適切なエンドポイントであると判断しております。

また、頭頸部癌は多重癌が多いことが知られており、手術・放射線治療等により原発巣を根治しても異時性に別の部位に多重癌が出現することをよく経験致します。ご指摘の通り咽喉頭癌治療において、手術による根治治療を行ったにも関わらず断端陽性であった場合は頸部に術後照射を行うこととなりますが、その場合、将来咽喉頭の別の部位に多重癌が出た場合に照射治療の選択肢を失うこととなります。実際、日常診療におきましても照射の既往があるため治療に難渋することをしばしば経験致します。また頸部照射により永続的な唾液分泌低下や嚥下機能低下を来すため、術後

照射を行うことで患者のQOLは大きく低下致します。以上の理由により、初回の原発巣治療でたとえ術後追加照射により根治できたとしても、術後照射の既往は患者の長期的予後やQOLに大きく影響を与えるため、やはり断端陽性割合は重要なエンドポイントと考えます。

なお、先進医療実施届出書 19 ページに記載いたしましたように、da Vinci サージカルシステムの使用において製造元である Intuitive Surgical 社のサポートを受けるには、同社が主催するトレーニングコースを受講して certificate を得ることが必要であり、これが事実上のライセンスとして機能しています。しかしながら、同社のコンプライアンス遵守の方針により、同システムの耳鼻科領域への使用が薬事承認されるまでは国内の耳鼻咽喉科医による新たなトレーニングコースの受講が停止されているため、国内において certificate を取得している耳鼻咽喉科医は 3 大学 9 名に留まっております。上述いたしましたように今回の先進医療では、限られたリソース(実施医療機関、研究者、厚労科研)を最大限に活用して得られた研究成果により、da Vinci サージカルシステムの耳鼻科領域への適応拡大を果たすことを目標としております。本先進医療の成果により耳鼻科領域への適応拡大がなされれば、多くの耳鼻科医が Intuitive 社のトレーニングコースを受講することが可能となり、他の領域と同様に保険償還を目指したより大規模かつ長期的な研究が可能となります。本先進医療はそのための第一段階という位置づけであり、どうかご理解のほどよろしくお願い申し上げます。

6. 2013 年 12 月の医療機器戦略相談対面助言に従い、2014 年 9 月 9 日に、本先進医療の ICH-GCP 適合性についてフォローアップ面談を受けましたので、機構からのご助言を受けて、臨床研究計画書 8.5.1 項、19.章、21.章 と説明文書 5.章、12.章、17 章、20.章 を改訂いたします。

先進医療B035 に対する第20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：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験

日付 2014年10月5日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷 一郎

1. Cancer Boardを設置されることについて承知したが、主要エンドポイントは変更されていない。前回の指摘を再度申し上げるが、手術の技術的問題のみならず、現状の副次エンドポイントやその他QOLに関わる評価項目のうち、特に機能予後や生命予後など重要と考えられる項目を適切に選定し、主要エンドポイントに追加で組み入れる形でエンドポイントを再構成し、研究計画に反映するべきではないか。

回答：貴重なご指摘をいただきありがとうございます。

生物統計家とも協議し、QOLに関わる最も重要な評価項目である胃管・胃瘻利用を病理学的断端陽性とともにより主要エンドポイントに組み入れて、研究計画に反映いたしました。

2. 本研究にて安全性、有効性の比較対象になるのは、外科手術によるものではなく、あくまで現在スタンダードな治療として普及している化学放射線療法による胃管・胃瘻利用割合や気道狭窄等なのではないか。

回答：貴重なご指摘をいただき、誠に有難うございます。

頭頸部癌に関する代表的なガイドラインとしては、国内では日本頭頸部癌学会、米国ではNCCNが作成しております。特にNCCNガイドラインは標準的なガイドラインとして世界的に広く認識されており、エビデンスに基づいて毎年改訂されております。2014年9月11日にご回答いたしましたように、T1-2N0の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の最新の診療ガイドライン（日本頭頸部癌学会 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版（別添ファイル1 P2-P19）、NCCN Guidelines Head and Neck Cancers Version 2. 2014（別添ファイル1 P20-P22）によれば、日米とともに手術と（化学）放射線療法が並列（or）で記載されており、手術、（化学）放射線治療のいずれも標準治療であるとされております。

また、本先進医療の目的は咽喉頭癌に対する da Vinci サージカルシステムの適応拡大にあり、先進医療のデータにより薬事承認申請がなされる予定ですが、da Vinci サージカルシステムは内視鏡手術器具操作を支援する装置として位置づけられております（別添ファイル 2 da Vinci 添付文書. P2：使用目的）。昨年 12 月に実施された PMDA の医療機器戦略相談におきましても、機構に「本臨床試験の目的は、・・・従来の外科的な標準治療と同等に病変の切除を安全に実施できることを確認することである・・・」と助言され、比較対象としては従来の外科的な標準治療を設定するよう助言されております。

以上の 2 点から、本先進医療における安全性、有効性の比較対象としまして、外科手術を設定することは妥当と考えております。

しかしながら、ご指摘頂いた通り（化学）放射線療法が早期咽喉頭癌に対する標準治療の一つであることも重要な事実です。（化学）放射線療法との比較において特に重要となる評価項目は胃管・胃瘻利用割合でありますので、現行研究計画では副次エンドポイントとして採用していましたが、上記の点を鑑み、胃管・胃瘻利用を病理学的断端陽性と並び主要エンドポイントとして採用することにいたしました。