

先進医療会議の審査結果について

先 - 2
27. 1. 15

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他 (事務的対応等)
							担当構成員 (敬称略)	総評	
074	難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与	難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	・セルセプトカプセル250 中外製薬株式会社	79万5千円 (企業負担は74万8千円、残りは患者負担)	75万1千円	32万2千円	五十嵐 隆	適	別紙3
075	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術	中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌	・da Vinci サージカルシステム ・da Vinci Siサージカルシステム ・5mm Monopolar Cautery ・5mm Needle Driver ・5mm Maryland Dissector ・5mm Flared Cannula ・Cautery Spatula Tip インテュイティブサージカル合同会社	107万5千円 (研究費により支弁するため患者負担なし)	41万5千円	18万2千円	山口 俊晴	適	別紙4

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
- (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
- (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 五十嵐 隆

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する ミコフェノール酸モフェチル経口投与
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する 新たな薬剤を加えた新しい治療法であり、薬剤の副反応や生活制限に 苦しむ患者に福音となる可能性の高い先進医療と考えられる。

「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与（整理番号B040）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

神戸大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与

適応症等：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

内容：

（先進性）

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、腎臓移植後の免疫抑制薬として承認されている医療品である。MMFは、国内外でネフローゼ症候群の治療薬としては承認されていないが、海外のガイドラインでは、頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の1つとして推奨されている。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服した患者は、リツキシマブの点滴注射だけをうけた患者よりも、寛解を長く維持できたこと、重大な副作用（体に悪い作用）がおこらなかったことが報告されている。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服することで、寛解を長く維持できるのではないかと考えている。

（概要）

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の臨床試験である。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服する場合に、プラセボを内服する場合と比べて、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が高くなるか、安全に使えるかを評価する。

【この試験で行う治療】

①リツキシマブの点滴注射

リツキシマブ375mg/m²/回（最大量500mg/回）を1日1回、約4時間かけて点滴注射する。これを1週間間隔で4回繰り返す。1回目の点滴注射は入院して行う。点滴注射は、遅い速度からはじめて、状態を観察しながら、少しずつ点滴速度を速くする。1回目の点滴注射時に副作用（薬による好ましくない作用）がみられなかった場合（もしくは軽度の場合）、2回目以降は外来で行うことができる。

②ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボ

ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボは、リツキシマブの点滴注射後の決められた時期に開始する。毎日、1,000～1,200 mg/m²/日（最大量2g/日）1日2回（食後）17ヵ月間服用する。病気の状態や副作用の出かたにより内服する量を調整することがある。

（効果）

小児期発症の難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が期待される。

（先進医療に係る費用）

総費用は、1,867,460円である。

先進医療にかかる費用は794,700円である。このうち、患者負担分は46,400円、施設負担分は10円、企業負担分は748,290円である。

ミコフェノール酸モフェチルは中外製薬株式会社より無償提供され、プラセボは本試験の研究資金で購入したものが被験者に提供される。その他の治療費と検査費はすべて患者の保険及び自己負担によって支払われる。

申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年10月9日（木） 16:00～17:20

（第22回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

神戸大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第22回先進医療技術審査部会 資料1－5、1－6 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B040に対する第22回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

神戸大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B040)

評価委員 主担当：柴田

副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員：一

先進医療の名称	難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	小児特発性難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とし、寛解維持のため、リツキシマブを 1 週間間隔で計 4 回点滴静注投与した後、ミコフェノール酸モフェチルまたはプラセボ、分 2 食後経口投与を 17 ヶ月間行う。 主要評価項目は treatment failure 発生までの期間、即ち①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発生日までの期間とする。併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は開始日にてイベントとする。 副次評価項目は・無再発期間・再発率(回/観察人年)・頻回再発までの期間・ステロイド依存性までの期間・ステロイド抵抗性移行までの期間・ステロイド総投与量・末梢血 B 細胞枯渇期間・ミコフェノール酸(MPA)の薬物動態パラメータとする。 安全性については、観察期間中の有害事象をモニターし、本併用治療の経験は稀少なため、試験治療開始後 3 ヶ月が経過した被験者が 20 名に達した時点で安全性の中間解析を行う。 予定症例数は 80 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) Lancet (published on line June 23, 2014)にある通り、リツキシマブが難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に有効なのは証明されている。しかし、リツキシマブ投与後 150 日を過ぎると末梢の B 細胞が増加するとともに再発率が増加し、リツキシマブ治療 1 年後の再発が 70%あることが判っている。逆に言えば、リ		

ツキサン投与後5か月は無治療でも寛解が維持されていて、その間の免疫抑制療法の必要性が低く、逆にそれ以降、無治療で放置すれば、70%は再発するリスクにさらされる危険があることが示されている。リツキサン治療直後からMMFを投与することで再発が起きなくなる可能性もあり、本試験の実施計画が不当とはいきれないが、リツキサン治療1年後の再発が70%あることが判っている中でリツキサン治療後の標準的再発予防策があるならば、それを対象とした非劣性比較試験が考案されてもよいのではないかと思慮する。また、前治療でMMFの投与経験がある症例を組み入れるのは評価をする上で望ましくないのではないか。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） プラセボ対照試験であるが、ミコフェノール酸モフェチルの有効性を確かめることがこの試験の目的であること、また treatment failure の際の措置が定められていることなどから考えて、倫理的に問題はないと思われる。小児のアセント文章は年齢に応じて2種類作られ、いずれも適切であると考え。COIについては、製薬企業から無償提供されている（が影響はない）ことが説明されている。臨床研究保険に加入している。患者相談等の対応も適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適

14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ ☐ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適 ・ ☐ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
「不適」とはしていないものの、8. 被験者の適格基準及び選定方法・9. 治療計画の内容については、その妥当性について確認を要する点がある。倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認でき、試験実施計画書の記載内容が適切に改訂されるのであれば、本試験が実施されることは差し支えないと考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	☒ 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	80 例		予定試験期間	総試験期間：4.5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
「被験者の適格基準及び選定方法」「治療計画の内容」の妥当性について一部確認を要する点がある。これらが倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認できれば「適」と判断し得ると考える。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の照会事項（柴田構成員 1）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する
ミコフェノール酸モフェチル経口投与

日付 2014 年 9 月 30 日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の適格規準を満たす患者に対して、リツキシマブを投与した後、現在日常診療では一般的にどのような治療がなされているのかについて説明を加えて頂きたい。Lancet論文やリツキシマブの適応拡大の薬事承認から間が無いためにまだそのようなケースが少ないようであれば、専門家集団でどのような治療が妥当だと考えられているのかという回答で差し支えない。
(本試験の対照群の設定が日常診療での治療と異なるのか否か、異なるとすればどのように異なっているのかが明らかになるように回答して頂きたい)

回答：ご指摘の通り、まだリツキシマブは適応拡大の薬事承認より日が浅く、リツキシマブ投与後の一般的な治療法を示すほどのデータはございません。

Lancet 論文で示したとおり、リツキシマブには一定の効果はあったものの、リツキシマブ投与後にステロイド及び免疫抑制薬の投与を中止したところ、リツキシマブ投与 9 ヶ月後には半数以上の患者が再発を認めました。したがって、私どもの見解としましては、リツキシマブ投与が必要な難治例においては、何らかの免疫抑制薬の併用が有効である可能性があると考えています。

しかし、ネフローゼ症候群にしばしば用いられるシクロスポリンは腎毒性という重篤な副作用があり、また、難治例の多くがシクロスポリン腎毒性をすでに有しているために、シクロスポリンを投与できず、結局、多くの症例で、リツキシマブ投与後の再発時には、プレドニゾロンの投与のみで加療されているのが現状です。

本試験では、再発した場合は規定されたプレドニゾロンの投与を行うこと、treatment failure（試験治療開始後に再び、ステロイド依存性、頻回再発になるもの）になった場合は、試験治療を中止し、担当医師の判断で最善と考える治療（シクロスポリン、ミゾリビン、市販薬のミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制薬のいずれかの開始）を行うことに

なっております。よって、本試験の対照群の治療は、日常診療で行われている治療とほぼ同等と考えられます。

ミコフェノール酸モフェチルは、既に腎移植等での使用経験が豊富で、重篤な副作用の発症頻度は非常に低いと考えられます。難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルは、これまで小規模スタディーでの有効性は示唆されているものの、ランダム化比較試験による有効性・安全性の評価は行われておりません。

今回の試験で、難治性再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性を明らかにすることは、本症に苦しむ患者の福音になると確信しております。

2. 研究実施計画書p45～46に評価項目の規定がなされているが、例えば treatment failure発生までの期間などの「treatment failureではないことが確認された最終日」は、症例報告書のどの欄の情報から得ることができるのか明らかにすること。その他のエンドポイントも同様に、イベントの無いことが確認された最終日の情報が、各々症例報告書のどの欄から得られるのかについて、明らかにされたい。
(現行の症例報告書から確実に特定出来るのであればそれを明示すること)

回答：treatment failure は、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性と定義し、主要評価項目の treatment failure 発生までの期間は、①～③のイベントのうち最も早い発生日までの期間と定義しています。頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、再発は以下のように定義しております。

再発は尿検査（定性または定量検査）で診断しますので、「treatment failure ではないことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日（3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）のうち最終測定日とします。副次評価項目の無再発期間、頻回再発までの期間、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間も同様に、「イベントの無いことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日のうち最終測定日とします。尿検査の結果からイベントの発生が疑われた場合は、症例報告書（治療経過報告書）の再発評価のページ（21、46、70 ページ）

で、再発の有無及び再発発生日、頻回再発の有無及び発生日、ステロイド依存性の有無及び発生日、ステロイド抵抗性及び抵抗性移行日を確認し、イベントの発生有無を評価します。

また、副次評価項目の末梢血中 B 細胞枯渇期間は、末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間と定義しています。末梢血中 B 細胞枯渇の発生と末梢血中 B 細胞数の正常化は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の末梢血 B 細胞数（(3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）の測定日と CD19 陽性細胞数（%）から確認します。

先進医療審査の照会事項（柴田構成員２）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する
ミコフェノール酸モフェチル経口投与

日付 2014 年 10 月 6 日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の対象集団として、1) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、2) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療中又は治療終了後に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、との条件がある。

このいずれかの条件を満たした（本試験に登録できる）患者の中には、免疫抑制薬の副作用のために再投与ができない方と、再投与は可能である方が含まれると考えるが、この理解で正しいか？

回答：ご指摘ありがとうございます。

結論から申し上げますが、免疫抑制薬の再投与が可能である方は含まれません。

この点を明確にするために、照会事項４の回答にも記載いたしましたが、本試験の対象については、試験実施計画書１章 1.2 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第１段落に下線の文章を追記いたします。

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療

中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる)

- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群難治性患者を対象とする。

2. 試験実施計画書p7/78によると、「頻回再発型やステロイド依存性になると(略)ステロイド薬からの離脱と減量を目的に、免疫抑制薬による治療を行う」「ステロイド抵抗性に対しては免疫抑制剤による治療を行う」との記載がある。
- これを踏まえると、本試験の対象のなかに、本試験で規定されている対照群の治療法ではなく、免疫抑制剤を再度投与することが専門家から見て妥当だと考えられる患者が含まれるのではないかと？

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群(FRNS/SDNS)に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)あるいはプラセボを投与して、MMF の有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与

後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

3. 免疫抑制剤の再投与ができない・投与が妥当でない患者のみが本試験の対象であるのならば、本試験の対照群の治療の設定は日常診療で行われる治療と同様のものと考えられるため、ランダム化比較試験を行うことの倫理的懸念はなく、また、MMFを用いる治療法が結果として良い成績を示した場合にはその臨床的意義に関する解釈は容易となる。一方で、免疫抑制剤の投与が可能な患者が本試験の対象に含まれるのであれば、倫理的問題and/or結果の臨床的意義の解釈に問題が生じる懸念もある。

もし免疫抑制剤の再投与が可能・投与が妥当だと考えられる患者が含まれる場合には、以下のいずれかの対応が必要になるものとする。

- (a) 免疫抑制剤の再投与ができない集団に絞り現在の対照群の設定で試験を行う、
- (b) 免疫抑制剤の再投与が行える集団において対照群の治療を免疫抑制剤の投与を含めた一連の治療とし、MMFを用いる新治療の非劣性（ないしは優越性）を評価する試験を行う、
- (c) 免疫抑制剤を再投与可能な患者であっても、本試験の試験経過中（treatment failureによる試験中止後の治療としてではなく）に免疫抑制剤を再度投与しないことが临床上妥当であることの説明を加える（例えば、p8/78のシェーマで「頻回再発型ネフローゼ症候群」に対して「シクロスポリン or シクロフォスファミド or ミゾリビン」が選択肢としてあげられているが、その下に位置する本試験の対象では、これら免疫抑制剤を用いることの根拠が不十分であるなどということがあるのか）

これについて、申請者の見解を提示されたい。

回答：ご指摘ありがとうございます。2に対する回答と重複しますがご容赦ください。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与

後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)あるいはプラセボを投与して、MMFの有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

4. これまでの問いの回答の如何に関わらず、また、試験の設定を変更する・しないにかかわらず、本試験の対象と、対象となる集団における標準的に行われる治療法に関する説明が試験実施計画書 1 章に記されているべきと考える。2014 年 9 月 30 日づけ回答の 1 と、今回の回答の内容を踏まえ、的確に情報を追記すること。

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験の対象については、試験実施計画書 1 章 1.2 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。

本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる）
- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群難治性患者を対象とする。

対象となる集団における標準的に行われる治療法については、試験実施計画書 1 章 1.3 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療 の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

リツキシマブは、B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体である。国内では、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B 細胞性リンパ腫）の治療薬として承認されている。B 細胞性リンパ腫の治療薬としては、世界 100 ヶ国以上で承認されている。近年国内外で、本疾患に対するリツキシマブの有効性がコホート研究¹²⁻¹⁸⁾やランダム化比較試験^{19,20)}により示唆されている。リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）1～2 回投与の標準治療（ステロイド薬＋カルシニューリン阻害薬）対照オープンランダム化比較試験では、リツキシマブ群の有効性が示されているが、リツキシマブ群の 6 ヶ月時、12 ヶ月時の無再発率はそれぞれ、50%、25%と報告されている¹⁹⁾。我々は、日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験、薬物動態試験（医師主導試験）により、リツキシマブの再発防止効果（50%無再発期間：267 日 vs. 101 日 p<0.0001）を検証し、有害事象の頻度や重症度に差がなかったことを報告した¹¹⁾。両試験では、本疾患患者が既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、試験参加前に投与していた免疫抑制薬はリツキシマブ投与開始前に速やかに中止（ただしシクロスポリンは漸減中止する薬剤のため 6 ヶ月後に中止）し、再発時にはステロイド薬治療（プレドニゾロン経口投与）が行われた。1 年間の観察期間中リツキシマブ 4 回投与群のほとんどの患者で免疫抑制薬を中止が可能となり、リツキシマブ投与後のプレドニゾロン投与量はリツキシマブ投与前より有意に減少した。この試験結果をうけて全薬工業により、平成 25 年 12 月 26 日にリツキシマブの効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が実施され、平成 26 年 8 月 29 日に厚生労働大臣により承認された。

リツキシマブ 4 回投与により一定期間寛解維持が可能となるため、その間は免疫抑制薬を中止し、再発時にプレドニゾロン経口投与することが現時点での妥当な治療法であると考えられるが、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の投与に関する標準治療は確立されていない。

先進医療B040 に対する第22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：難治性再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する
ミコフェノール酸モフェチル経口投与

2014年11月10日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 実施医療施設の要件として、「医療安全管理委員会の設置を必要とする」旨追加されたい。

【回答】

実施医療施設の要件として、「医療安全管理委員会の設置を必要とする」を追加いたします。

2. 同じく実施医療施設の要件として、看護配置「9対1」の基準は現存しないので、現存する基準「7対1、10対1」等のいずれかに修正されたい。

【回答】

実施医療施設の要件として、看護配置の基準は「7対1」に修正いたします。

3. 適格基準、除外基準等の記載に関し、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者を対象とする」との設定自体は、倫理的にも科学的な評価の技術的な観点からも妥当と判断される一方、係る設定は試験実施計画書の規定としては不明確なため、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者」の定義を趣旨に沿って正確に判別しうるように、適格基準、除外基準等の条件を修正整備されたい。

【回答】

事前に照会いただいた質問に対する回答が不明瞭かつ、誤解を招く表現がありましたので、難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対し現在日常診療で行われている治療について改めて説明し、その上で今回の指摘事項に回答させていただきます。

Lancet 論文で報告しているように、我々の実施した医師主導治験により、リツキシマブ投与により、プレドニゾロンとシクロスポリン等の免疫抑制剤を中止しても約半数の患者は約9ヶ月間寛解を維持できることが明らかとなりました。そこで現時点での小児の腎臓専門医にとってのリツキシマブ投与後に行わ

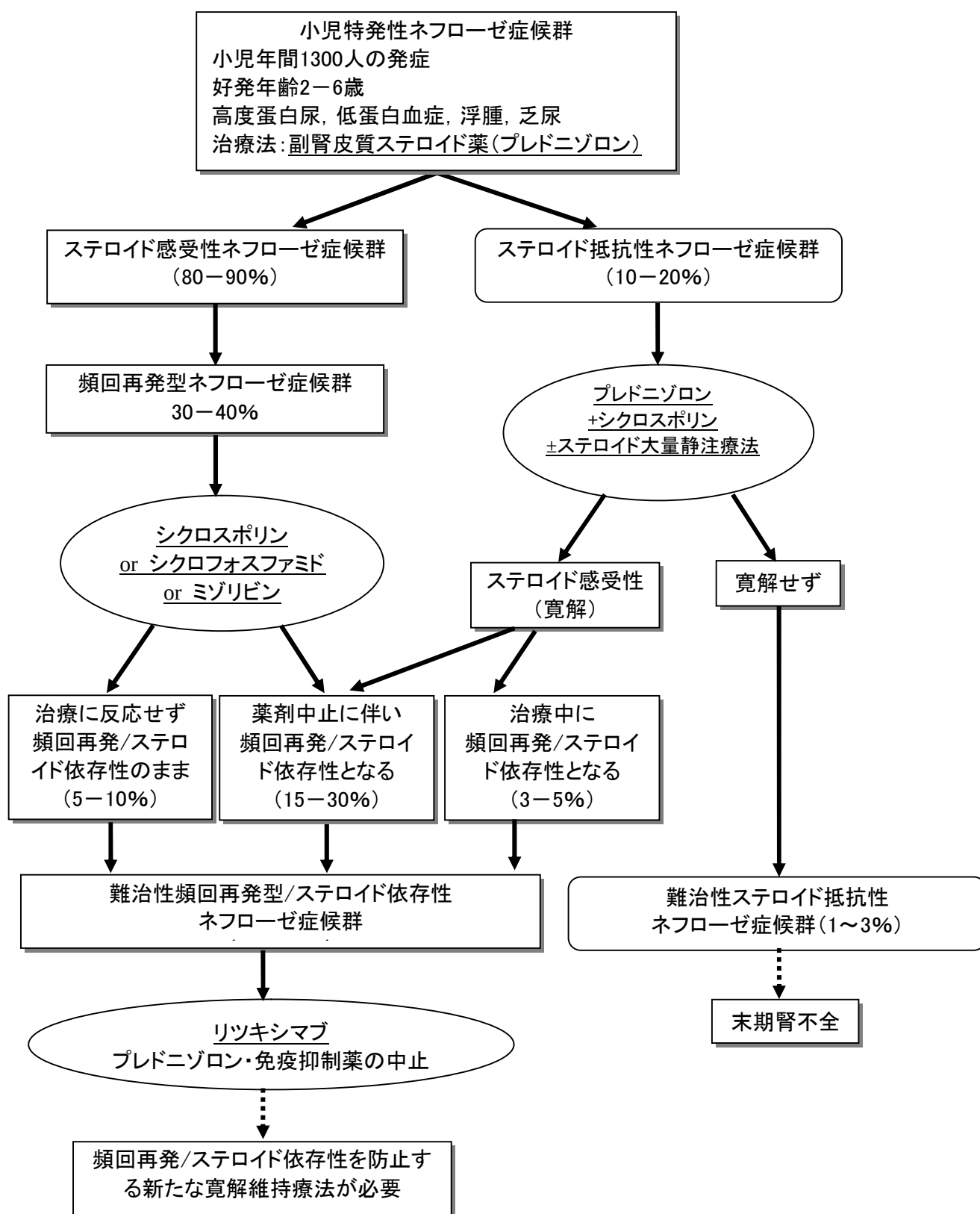
れる標準治療は、①再発するまではプレドニゾロンとシクロスポリン等の免疫抑制剤を中止して無治療で経過観察する、②再発した場合はプレドニゾロンによる治療を行う、③再発を繰り返し、再び、頻回再発、ステロイド依存性になった場合やステロイド抵抗性に移行した場合に初めて、シクロスポリン等による免疫抑制剤による治療を検討する、になります。本試験で対照群が受ける治療は、現時点での標準治療です。

既存の免疫抑制剤のなかで最も使用されるシクロスポリンは、慢性腎毒性という副作用があり、2年間以上の投与で慢性腎障害の頻度が増加することから長期投与や再投与を可能な限り避けるべき薬剤です。シクロフォスファミドは性腺障害という副作用のため1クールしか投与できず、再投与はできない薬剤です。ミゾリビンの有効性については専門家の間でも疑義があり、現在の承認用量では用量が不足している可能性も指摘されています。従って、シクロフォスファミドやシクロスポリンと併用されることがほとんどです。よって免疫抑制剤を再投与可能な患者であっても、再び、頻回再発、ステロイド依存性になるまで、または、ステロイド抵抗性に移行するまではこれらの免疫抑制剤を再度投与しないことは臨床上妥当であると、専門家の間でコンセンサスが得られています。

一方で最近、医師主導治験でリツキシマブ投与を受けた患者のフォローアップの結果、リツキシマブ投与後19か月までに全例が再発し、再び、頻回再発、ステロイド依存性になる患者も少なからず存在することが明らかになりました。そこでリツキシマブ投与後の寛解維持期間（無再発期間）をさらに延長するための治療が必要と考えました。上述の既存の免疫抑制剤は副作用の点から、再発予防のためにいたずらに長期に使うべき薬ではなく、最後の選択肢とすべきであることから、リツキシマブ投与後の寛解維持療法として新たな免疫抑制剤の開発が必要であると考え今回の試験を立案しました。

ミコフェノール酸モフェチルは、既に腎移植等での使用経験が豊富で、重篤な副作用の発症頻度は非常に低いと考えられます。また、日本人難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者16人に対するパイロット研究でリツキシマブ投与後の寛解維持期間をかなり延長することが示唆されていることから、通常診療で行われている治療を対照群（プラセボ群）とし、ミコフェノール酸モフェチルの寛解維持効果を検証することを計画しました。

以上の内容をプロトコル7/78、9/78、10/78、13/78ページに追記しました（詳細は新旧対比表をご参照いただければ幸いです）。またプロトコル8/78ページの図1 小児特発性ネフローゼ症候群の臨床経過を以下のように修正し、今回の試験の趣旨をより明確にしたいと考えます。



また、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の定義と上述の説明を踏まえて、16/78 ページ選択基準（3）を以下のように修正いたします。

<選択基準（3）>

修正前

（3） 以下の1）～3）のいずれかを満たす

- 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療中又は治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された

*ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る

修正後

（3） 以下の1）～4）のいずれかを満たす

- 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- 4) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療を開始されたが、治療中に頻回再発又はステロイド依存性と診断された

*ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る

2) と 4) は、ステロイド抵抗性の既往に関係なく、「免疫抑制剤による治療中に頻回再発又はステロイド依存性になるもの」ですので、免疫抑制剤による治療が無効な難治性患者であり、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効

果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者」に該当します。

1)、3) は、免疫抑制剤による治療が終了後に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された患者で、リツキシマブの適応となります。上述のように、現在の標準治療では、いきなりシクロスポリン等の既存の免疫抑制剤の投与あるいは併用を行うことはありません。

既存治療として用いられている免疫抑制剤は、副作用の観点から、再発予防のためにいたずらに長期に使うべき薬ではなく、専門医の間のコンセンサスとして、リツキサン投与後にいきなり投与することはないことを「免疫抑制剤の再投与が可能である方は含まれない」と表現してしまったことで、誤解を招いてしまったようです。ここに、お詫び申し上げます。

4. 同意説明文書の中で、がんが「多発する」との記載は余分な不安を煽る恐れがあり、「がんの発症頻度に関して明らかな影響はない」等、実情をより正確に反映する記載に修文されたい。

【回答】

同意説明文書 15/24 ページのがんが「多発する」との記載は、「がんの発症頻度に関して明らかな影響は認められていません」と修正させていただきました。

小児期発症難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群（2歳以上）

同意取得・適格性判定

最長35日間
（寛解確認日から
登録まで7日以内）

登録

ランダム割付

最長
14日間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
＋
ミコフェノール酸モフェチル群
1,000～1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与， 17ヶ月間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
＋
プラセボ群
1,000～1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与， 17ヶ月間

追跡調査（試験実施期間終了まで可能な限り）

試験実施期間終了後に割付結果を開示*

*被験者が重篤な有害事象を発現した場合及び
treatment failureと判定された場合は，必要に応じて，
当該被験者の割付結果を緊急開示する

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ミコフェノール酸モフェチル（MMF）（製品名：セルセプトカプセル250）

先進医療での適応疾患：小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群
（小児難治性FRNS/SDNS）

臨床研究

- ・試験名：小児難治性FRNS/SDNSに対するリツキシマブ（RTX）投与後のMMFの寛解維持効果の検討
- ・試験デザイン：単群介入研究（ヒストリカルデータと比較）
- ・期間：2007年8月～2010年1月
- ・被験者数：RTX1回＋MMF群9人、RTX1回群7人（ヒストリカルデータ）
- ・結果の概要：平均再発回数RTX＋MMF群0.4回/年vs. RTX群2.3回/年（ $p<0.005$ ）

先進医療

- ・試験名：小児難治性FRNS/SDNSを対象としたリツキシマブ治療併用下でのMMFの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
- ・期間：先進医療承認日～4.5年間
- ・被験者数：80人
- ・主要評価項目：treatment failure（FRNS、SDNS、SRNSのいずれか）までの期間
- ・副次評価項目：無再発期間、再発回数（回/観察人年）、ミコフェノール酸の薬物動態パラメータ、有害事象

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国 無 欧州 無

国際腎臓学会ガイドライン（KDIGO）記載：小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対しclass 2C
進行中の臨床試験：無

当該先進医療における
選択基準：小児難治性FRNS/SDNS患者
除外基準：二次性ネフローゼ症候群患者等
予想される有害事象：汎血球減少、下痢等

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療または治験の追加を検討

【別添１】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・神戸大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 参加予定医療機関

医療機関名	実施診療科名
国立病院機構北海道医療センター	小児科
東北大学病院	小児科
新潟大学医歯学総合病院	小児科
駿河台日本大学病院	小児科
日本大学板橋病院	小児科
東京大学医学部附属病院	小児科
順天堂大学練馬病院	小児科
国立成育医療研究センター	腎臓・リウマチ・膠原病科
東京都立小児総合医療センター	腎臓内科
埼玉県立小児医療センター	腎臓科
あいち小児保健医療総合センター	腎臓科
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科
大阪大学医学部附属病院	小児科
大阪市立総合医療センター小児医療センター	小児総合診療科
兵庫県立こども病院	腎臓内科
和歌山県立医科大学附属病院	小児科
倉敷中央病院	小児科
県立広島病院	小児科
福岡市立こども病院・感染症センター	腎疾患科
佐賀大学医学部附属病院	小児科

【別添 2】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

効能・効果：難治性ネフローゼ症候群に対する寛解維持効果（再発抑制効果）

【従来の治療法とその問題点】

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、小児特発性ネフローゼ症候群のうち約 20～30%を占めると考えられている。本疾患では、既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、ステロイド薬を長期に継続せざるを得ない。そのため本疾患患者の大半は、ステロイド薬の副作用（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など）が著明となることが多い。本疾患に対する有効で安全な治療法の開発が求められていた。

近年、国内外の臨床研究により、リツキシマブ（B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体）が本疾患の新しい治療薬として注目された。我々は、日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験、薬物動態試験（医師主導治験）により、リツキシマブの再発防止効果を検証し、忍容性を確認した（文献 1, 2）。この試験結果をうけて全薬工業により、平成 25 年 12 月 26 日にリツキシマブの効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が実施され、平成 26 年 8 月 29 日に厚生労働大臣により承認された。

しかしながら、リツキシマブ治療後に末梢血 B 細胞の回復とともに再発をきたす傾向があることがわかってきており、リツキシマブ治療後の再発防止が新たな治療の要点となってきた。末梢血 B 細胞の長期枯渇を目的としてリツキシマブの反復投与が検討され、重篤な有害事象は発現しなかったことが報告されているものの（文献 3）、ニューモシスチス感染症予防のために ST 合剤の併用を要するなど、リツキシマブの反復投与の是非についてはさらなる検討が必要と考えられる。

【期待される効果】

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、プリン代謝拮抗薬で、細胞の核酸合成経路のうち、de novo 系を選択的に抑制することで、T 細胞や B 細胞の増殖や抗体産生を抑制する。MMF は腎移植後の急性拒絶反応の抑制の適応症で承認されている免疫抑制薬である。MMF は、他の免疫抑制薬と比較して忍容性が良好であり、国際腎臓学会ガイドライン（KDIGO）では、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の 1 つとして推奨されている（文献 4）。日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 でも、MMF は副作用により標準的な免疫抑制薬を使用できない頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療として検討して

も良いと記載されている（文献 5）。近年国内外で、本疾患に対する有効性が検討されている（文献 6-15）。MMF は国内外において、ネフローゼ症候群の適応症で承認されておらず、適応外使用されている状況である。さらに、国内ではリツキシマブ治療後の寛解維持療法として MMF 投与が検討されている。国内小児の本疾患患者 16 人を対象としたパイロット研究では、リツキシマブ投与後の平均再発回数（回／年）は、リツキシマブ 1 回投与＋MMF（1,000～1,200 mg/m²/日分 2 経口投与 1 年間）併用群 9 人のほうが、リツキシマブ 1 回投与群 7 人よりも有意に少なく（0.4 回／年 vs. 2.3 回／年 $p<0.005$ ）、リツキシマブ投与後の寛解維持療法としての MMF 年間投与の有効性が示唆されている（文献 16）。

【神戸大学医学部附属病院での実績】

神戸大学医学部附属病院小児科で本疾患患者 2 人（11 歳男児、17 歳男児）に対し、本先進医療と同じ治療プロトコールで、リツキシマブ療法（4 回投与）後に MMF1,000～1,200 mg/m²/日分 2 経口投与（19 か月、8 か月）を行っており、2 人とも再発を認めておらず、寛解を維持できている。副作用は、膀胱炎、脱毛、食欲低下を認めたのみので、重篤な事象は発現していない。

MMF は、リツキシマブ治療後の寛解維持療法として期待される。そこで、本疾患患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF の有効性と安全性を評価するために、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を実施する。

【別添 3】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

【選択基準】

- (1) 特発性のネフローゼ症候群である（初診時の特発性ネフローゼ症候群の診断基準は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の基準を参考にする）
 - (2) 特発性ネフローゼ症候群の発症時（初発時）年齢が 18 歳未満であり、かつ、登録時年齢が 2 歳以上である
 - (3) 以下の 1)～4)のいずれかを満たす
 - 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 4) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療を開始されたが、治療中に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- *ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る
- (4) ネフローゼ症候群の、登録までの直近 3 回の再発発生日が確認できる
 - (5) 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性を認める
 - (6) 末梢血中に CD20 陽性細胞**を 5 / μ L 以上認める
- ** CD20 陽性細胞数を測定できない施設では CD19 陽性細胞でも可
- (7) リツキシマブ初回投与予定日に、投与日から投与翌日まで 1 泊 2 日以上入院が可能で、試験治療期間を通じ、通院が可能な患者
 - (8) 20 歳以上の患者又は患者の法的保護者から本試験に参加することの同意が文書で得られた患者（ただし 16 歳以上 20 歳未満の患者の場合は患者本人からも本試験に参加することの同意を文書で得る）

【除外基準】

- (1) 登録までに IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある
- (2) 登録前 2 年以内にリツキシマブを使用した患者
- (3) 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）を使用した患者
- (4) 以下の 1) ～6) の感染症のいずれかに該当する患者
 - 1) 入院加療が必要となる重篤な感染症（肺炎、腎盂腎炎等）を合併又は登録前 6 ヶ月以内に既往がある患者
 - 2) 日和見感染症（サイトメガロウイルス感染症、全身性真菌感染症、ニューモシスチス感染症、非結核性抗酸菌感染症等）を合併又は登録前 6 ヶ月以内に既往がある患者
 - 3) 活動性結核を合併している患者
 - 4) 結核感染の既往がある患者又はその疑いがある患者
 - 5) 活動性 B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎を合併している患者、又は B 型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者
 - 6) HIV 感染症が確認されている患者
- (5) 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v14.0）-2013 年 4 月 9 日】の grade 4 に示された所見）に罹患している、又は既往歴がある患者
- (6) 自己免疫疾患（橋本病 [慢性甲状腺炎]、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症等）や血管性紫斑病に罹患している、又はこれらの既往歴がある患者
- (7) 悪性腫瘍を合併している患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする）、又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- (8) 臓器移植を受けたことがある（ただし、角膜、毛移植等を除く）
- (9) メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者
- (10) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧*を有する患者
*小児の性別年齢別血圧基準値表（付録 1）における 99 パーセンタイル以上
- (11) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率**が 60 mL/分/1.73m²未満）を有する
**推定糸球体濾過率（付録 2）を参照する
- (12) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者
- (13) 登録時に、以下の臨床検査項目のうち、いずれか 1 つでも当てはまる患者。測定値は、同意取得後かつ登録前 2 週間以内に測定されたものとする。
 - 1) 白血球：<3,000 / μ L
 - 2) 好中球：<1,500 / μ L
 - 3) 血小板：<50,000 / μ L

- 4) AST (GOT) : 21 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表(付録 3)の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上の場合は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
- 5) ALT (GPT) : 21 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表(付録 4)の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上の場合は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
- 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体 : 陽性
- 7) HIV 抗体 : 陽性
- (14) 妊娠可能な患者にあつては、試験治療期間に避妊することに同意が得られない患者
(スクリーニング時の血清 HCG 検査による確認を必須とする)
- (15) 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある、又は授乳中である女性患者
- (16) 研究責任医師等が本試験の対象として不適格であると判断した患者

選定方法

本試験実施施設の担当医師は、本試験の対象となる可能性がある患者に、本試験の内容を説明し文書により試験参加の同意を取得する。同意取得後、適格である場合は、症例登録票に必要事項を全て記入の上、データセンターである、NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) に FAX 送信する。

【別添 4】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価

【主要評価項目】 treatment failure 発生までの期間（time to treatment failure）
割付日を起算日とし、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発生日までの期間。treatment failure と判定されずに観察期間を終了した対象者では treatment failure ではないことが確認された最終日、treatment failure と判定されていない試験期間中の追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で treatment failure ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は、開始日をもってイベントとする。

【副次評価項目】

・ 無再発期間

割付日を起算日として、試験治療開始後 1 回目の再発発生日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は、開始日をもってイベントとする。

・ 再発率（回/観察人年）

観察 1 人年当たりの再発回数。群ごとに人年法による再発率{『再発回数÷観察人年（年）』}を算出する。対象期間は観察期間とする。対象期間中の追跡不能例及び死亡例については最終観察日まで、treatment failure と判定された被験者は判定日までの情報を用いる。対象期間中のステロイド抵抗性の再発は、再発 1 回として数えるが、ステロイド抵抗性移行日をもって打ち切りとする。

・ 頻回再発までの期間

割付日を起算日とし、頻回再発発生日までの期間。頻回再発に移行しなかった被験者では、頻回再発でないことが確認された最終日、頻回再発と診断されていない追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で頻回再発でないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド依存性又はステロイド抵抗性に移行した被験者、観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者はイベントとして取り扱う。

・ ステロイド依存性までの期間

割付日を起算日とし、ステロイド依存性発生日までの期間。ステロイド依存性に移行していない被験者では、ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日、追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前でステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド抵抗性に移行した被験者、試験治療期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者は、イベントとして取り扱う。

- ・ステロイド抵抗性移行までの期間

割付日を起算日とし、ステロイド抵抗性移行日までの期間と定義する。ステロイド抵抗性に移行しなかった場合は最終観察日、観察期間中にステロイド抵抗性に移行しなかった追跡不能例及び死亡例は、追跡不能となる以前の最終観察日をもって打ち切りとする。treatment failure と判定された被験者は判定日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者は、開始日をもって打ち切りとする。

- ・ステロイド総投与量 (mg/m²/患者・日)

割付日から観察期間終了日までに投与されたステロイド総投与量。

- ・末梢血 B 細胞枯渇期間

末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間。追跡不能例及び死亡例については、追跡不能あるいは死亡以前で末梢血中 B 細胞枯渇が確認された最終日を持って打ち切りにする。また、末梢血中 B 細胞枯渇が観察期間を通じて確認されなかった被験者は 0 日をもって正常化が起きたとして扱う。

安全性の評価

【安全性評価項目】

- ・観察期間中の有害事象

全登録患者のうち試験治療が一度も行われなかった患者を除いた患者数(全治療例)のうち、有害事象を認めた患者数の割合。観察された有害事象の重症度 (Grade) については、それぞれ観察期間中の最悪 Grade を用いる。

安全性の中間解析

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ治療 [375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) 1 週間間隔で 4 回投与] 及びリツキシマブ+MMF 併用治療の経験は稀少であることから、安全性を確認するために、試験治療開始後 3 ヶ月が経過した被験者が 20 名に達した時点で安全性に関する中間解析を行う。

【別添 5】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認日～4.5 年間

予定症例数：80 例（本試験は多施設共同臨床試験として実施）

本試験には組み込まれないが、既に実績のある症例数：2 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	入院せず (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解維持 (再発なし)	免疫抑制薬治療（シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド）で寛解維持できず、リツキシマブ 375mg/m ² /回（500mg/回）4 回投与後に MMF1000mg/m ² /日（500mg/日）を 19 か月投与した。この間再発を認めず。MMF 開始後 3 か月時に膀胱炎を発現したが、抗菌薬投与にて消失。
年齢 11 歳 性別 男・女				
整理番号 2	小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	入院せず (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解維持 (再発なし)	免疫抑制薬治療（シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド）で寛解維持できず、MMF 1100mg/m ² /日 4 か月投与した時点でリツキシマブ 375mg/m ² /回（500mg/回）4 回投与し、その後 MMF 1000mg/m ² /日を 8 か月投与した。リツキシマブ投与後から 8 か月間再発を認めず。脱毛、食欲低下を発現したが MMF 減量なく消失。
年齢 17 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 0 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例 該当なし

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
----------------	--	-----------------------	--	--

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠

主要評価項目である treatment failure 発生までの期間（time to treatment failure）を十分評価するには1年以上の経過観察が必要になることから、観察期間を割付日から18ヶ月以上とした。また予定症例数の集積には3年間が必要と考え、予定試験期間を4.5年間とした。

予定症例数の設定根拠

treatment failure までの期間が指数分布に従う確率変数であり、リツキシマブ4回投与＋プラセボ投与（対照治療）に対するリツキシマブ4回投与＋MMF投与（試験治療）の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。

先行研究から、リツキシマブ4回投与＋プラセボ投与の1年 treatment failure 割合を40%と仮定する（文献1）。臨床的側面からリツキシマブ4回投与＋MMF投与の効果がリツキシマブ4回投与＋プラセボ投与よりも20%程度高ければ、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群において標準治療となり得ると考えられる。

リツキシマブ4回投与＋MMF投与の1年 treatment failure 割合を20%と想定し、登録期間を3年、追跡期間を1.5年、両側有意水準 $\alpha=5\%$ のlogrank検定を行う場合、検出力80%を確保するには各群37人の被験者が必要である。試験参加後の同意の撤回や追跡不能例を考慮して、各群40例、全体で80例を目標症例数とする。

【別添 6】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本試験で行う試験治療は、リツキシマブの点滴静注投与と試験薬の経口投与である。試験薬は、被験薬をミコフェノール酸モフェチル（MMF）とし、対照薬をプラセボとする。

・リツキシマブの点滴静注投与

担当医師は、登録日から 14 日以内に第 1 回目のリツキシマブ投与を行う（リツキシマブの第 1 回目投与日を Day 1、Week 1 とする）。

リツキシマブの 1 回目投与は、投与日及びその翌日に被験者を入院させて行い（1 泊 2 日）、外来での投与は不可とする。1 回目投与時に infusion reaction の発現なし、又は軽度（grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下）であった場合は、2 回目以降は、外来で投与してもよい。

【リツキシマブの用法・用量】

375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間間隔で計 4 回投与（Day 1、8、15、22）
用量は、リツキシマブの身長別投与量対応表（付録 6）に従い、登録時の身長から決定する。

【前処置】

infusion reaction の予防を目的として、試験薬の各回投与約 30 分前に経口解熱鎮痛薬、経口抗ヒスタミン薬及び静注メチルプレドニゾロンによる前処置を行う。

【リツキシマブの投与中止基準】

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合、当該被験者に対するリツキシマブ投与を中止し、被験者の安全を確保する。リツキシマブ投与中止後も「試験治療の中止基準」及び「試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師はスケジュールに従い試験治療、観察、調査、検査を継続する。

- (1) リツキシマブの点滴静注中に Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常は除く）を認めた場合（8.2.4）
- (2) 規定スケジュールに従ってリツキシマブを投与できなかった場合
 - 1) 調製後 24 時間以内にリツキシマブ投与を完了できなかった場合
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合（8.2.5）
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合（8.2.5）

・試験薬（MMF またはプラセボ）の投与

担当医師は、被験者の登録時の割付に従い、試験薬は原則として、Day 29（-6 日～+7 日）に開始する。ただし、リツキシマブの最終投与日が Day 22 を超える場合は、リツキシマブの最終投与日翌日から 14 日以内に開始する。

【試験薬の用法・用量】

1,000～1,200 mg/m²/日（最大投与量 2 g/日）、分 2 食後 経口投与 17 ヶ月間
1 日投与量が 250 mg（1 カプセル）の場合は、分 1 食後 経口投与

用量は、試験薬の身長別投与量対応表（付録 7）に従い、登録時の身長から決定する。なお試験薬は、規定投与量の半量（最大投与量 1 g/日）から開始してもよい。規定投与量の半量で開始した場合は、有害事象の発現がなければ、試験治療開始後 3 ヶ月までに規定投与量に増量する。有害事象等で規定投与量への増量が困難な場合は、担当医師の判断で投与量を決定する。

【試験薬の投与量変更、中断、中止】

観察期間中に中等度（Grade 2、12.3.2）以上の有害事象を認め、担当医師が必要と判断した場合に試験薬の減量又は休薬を行う。減量又は休薬の時期や減量の程度については担当医師が決定する。試験薬の減量や休薬により有害事象が改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

試験薬の投与量変更、休薬、中止を行った場合は治療経過報告書（別紙 4）に時期（投与量変更の場合は量も）を記入する。なお、有害事象の評価（12.3）は試験薬の投与量変更、休薬、中止の実施前に行う。

【試験薬の投与中止基準】

被験者が以下の(1)～(5)に該当する場合、担当医師は速やかに当該被験者に対する試験薬投与を中止し、被験者の安全を確保する。担当医師は、試験薬投与を中止した日付及び理由を調査し、試験薬投与中止緊急報告書（別紙 7）に報告する。試験薬投与中止日は、試験薬の最終投与日とする。

試験薬投与中止後も「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は、試験スケジュール(10.1)に従い観察、検査、調査を継続する(10.6)。

- (1) 観察期間中に treatment failure (6.5.1) と判定した場合
- (2) 観察期間中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)～(2)を使用した場合
- (3) 被験者（20 歳以上）又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合
- (4) 担当医師が有害事象の発現等により、試験治療の継続を困難と判断した場合
- (5) その他

【併用薬】

- ・観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与

観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に従って行う。

プレドニゾン投与は、再発発生日から14日以内に開始する。プレドニゾンの投与量は、身長別投与量対応表（付録8）に従い、再発診断時の身長から決定する。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）分 3 連日投与（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可） 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した日まで

- (2) 60 mg/m²/回（最大投与量 60 mg/日）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (3) 30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (4) 15 mg/m²/回（最大投与量 15 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止

・登録前から投与されている免疫抑制薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されている免疫抑制薬は、登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し、以下に従い中止する。免疫抑制薬の新たな開始や増量は禁止する。ただし、免疫抑制薬による副作用や血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

(1) MMF

MMF は、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(2) ミゾリビン、アザチオプリン

これらは、MMF と同じ代謝拮抗薬であるため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(3) シクロフォスファミド、クロラムブシル

これらは、MMF と同様にリンパ球増殖を妨害する効果を有するため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(4) シクロスポリン、タクロリムス

Day 85（±7 日）までは登録時の用法・用量で併用し（血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする）、Day 86 以降は原則として概ね 28 日毎に漸減し、Day 169（±14 日）に中止する。

【併用禁止薬】

(1) 市販のリツキシマブ及び MMF

(2) プレドニゾロン以外に免疫抑制薬又は免疫抑制作用を有するアルキル化剤等

ただし、以下の場合を除く

登録前から投与されている免疫抑制薬

試験治療を中止した場合

(3) 生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）ただし、試験治療開始後に末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復した被験者を除く

【別添 7】「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与 難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （小児科、腎臓内科または相当の科）・不要
資格	☒ （日本小児科学会認定小児科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （小児科、腎臓内科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （薬剤師 ）・不要
病床数	☒ （100 床以上）・不要
看護配置	☒ （7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （内科医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 か月 1 回
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	施設として難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 5 例以上の治療経験を有すること、モニタリング・監査の受け入れ体制を要すること
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は ）症例までは、毎月報告）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	

- 注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。
- 注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。
- 例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山口 俊晴

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☒ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 有効性については更に検討が必要 適応となる部位についても限定すべき。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 20 例の検討であり、主に安全性が評価できる。 有効性についてはエンドポイントの設定を含めて 更に検討をすすめる必要がある。

「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術（整理番号 B035）」の有効性・安全性にか かかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部
会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので
報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
適応症：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌
内容： (先進性) 咽喉頭癌に対する標準的治療は外科的切除(頸部外切開術、経口的内視鏡下手術)ある いは(化学)放射線治療であるが、経口的ロボット支援手術は現在の標準的治療に比べて以下の メリットを有する。すなわち、頸部外切開術に比べ、本術式は入院期間が短く、低侵襲であり、 術後の嚥下機能が良好である。経口的内視鏡手術とは入院期間・侵襲・術後嚥下機能は同等 であるが、同手術では適応とならない部位の病変も本術式では容易に切除することができるた め、経口的内視鏡手術に比べて適応が広い。また、(化学)放射線治療に比べて入院期間が 短く、治療後の嚥下機能が良好であり、また唾液分泌低下・味覚障害などの後遺症が皆無であ る、などのメリットを有する。 (概要) Tis/1/2 N0 M0の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の患者を対象に、Da Vinciサージカルシ ステムを用いた多施設共同で経口的ロボット支援手術(単群試験)を行い、短期間の有効 性と安全性を評価する。主要エンドポイントは手術病理標本の断端陽性、副次エンドポ イントは手術完遂割合、患者QOL、有害事象、不具合である。予定症例数は20例である。 (効果) 中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌に対し内視鏡手術を実施するに際し、組織又は異物の把 持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合及び操 作、並びに手術付属品の挿入・運搬を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援し、 短期入院での低侵襲治療を可能とする、などのメリットが期待される。

(先進医療に係る費用) 先進医療に係る費用は1,075,010円であり、その全額を厚労科研補助金など実施医療機関の管理する研究費で負担するため患者負担はない。試験期間中の診察費、入院費、試験治療以外の投薬と注射など、上記「先進医療に係る費用」以外の費用については、評価療養として保険外併用療養を適用する。従って、患者は一般診療同様の自己負担分を支払う。	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成26年8月21日（木） 16:00～17:25

（第20回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第20回先進医療技術審査部会資料1－2、1－3 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙2）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
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年11月12日（水） 16:00～17:15

（第23回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第23回先進医療技術審査部会資料1－2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B035に対する第23回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 20 回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 26 年 8 月 21 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B035)

評価委員 主担当：伊藤

副担当：大門 副担当：佐藤 技術委員：竹中

先進医療の名称	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	Tis/1/2 N0 M0 の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の患者を対象に、Da Vinci サージカルシステムを用いた多施設共同で経口的ロボット支援手術(単群試験)を行う。 手術は仰臥位で施行し、気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器（直達喉頭鏡）を挿入して術野を展開する。内視鏡アーム、左右の手術操作アームを経口的に挿入してドッキングを行う。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。 短期間の有効性と安全性を評価し、主要エンドポイントは手術病理標本の断端陽性、副次エンドポイントは手術完遂割合、患者 QOL、有害事象、不具合である。 予定症例数は 20 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ ☒ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験の対象（中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌で Tis または T1 または T2、かつ N0 または頸部リンパ節郭清後、かつ M0）である咽喉頭癌の多くは扁平上皮癌であり、放射線治療（あるいは化学放射線療法）が標準治療とみなされており、手術療法と化学放射線療法のランダム化比較試験がされていないため、現時点においてロボット技術を含めた内視鏡外科手術が適応になる症例は極少数であると考えられる。とりわけ、本技術の主要評価項目として手術病理標本の断端陽性率としているので、	

試験成績向上のために切除範囲の拡大が懸念されるため、本試験を実施するにあたって、本技術を適応することについては放射線科を含む Cancer Board が機能していることが必要と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

本試験において、経済的負担はないとしても被験者にとって TORS（Transoral Robotic Surgery）の選択を良しとする明確な理由が見出しがたいので、放射線治療医を含む Cancer Board が症例ごとの適応について判断し、化学放射線療法との選択については被験者の自由意志が尊重される必要がある。また、通常の内視鏡治療で完治しうる程度の病変について、本治療法の適応が広げられる懸念も払拭されるべきである。

【実施体制の評価】 評価者：竹中

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

先進医療実施届出書 P.10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部リンパ節郭清の実施日が選択基準判定日とどのような関係にあればよいのかが不明確である。（現在の表現では、たとえば「10 日以上前」なら、1 ヶ月前でも 1 年前でも 10 年前でもよいのか？という議論になって、記載が不適切と思われる。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

説明同意文書には必要な情報が適切に記載されている。健康被害が生じた場合の補償（の手続）は標準的なものである。COI についても適切にマネジ、また説明されている。患者相談の対応も適切である。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施計画書をはじめ関連書類についてもよく準備されており、確認・指摘事項についても適切な回答及び修正がなされました。それ故、「適」と判断いたしました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	☒ 継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	総試験期間：2.5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本試験の対象とされた咽喉頭癌の標準治療が化学放射線治療であるとされ、手術療法の優位性が確立していない状況下では、Cancer Board による症例の適格性の判断と被験者の自由意志の担保を確実にする実施体制を構築すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

平成 26 年 8 月 21 日

B035 「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」（京都大学医学部附属病院）
についてのコメント

佐藤 雄一郎

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、倫理的観点からコメントを提出させていただきます。

評価表に示しましたことのほか、以下の点についてご検討をいただけましたらありがたく存じます。

説明同意文書において、本治療法と他の治療法との比較が記号で示されています（4 頁）。元データは実施計画書 8 頁の表であろうと思われます。まずはわかりやすさを優先して記号にしたこと自体は適切と思いますが、必要に応じて元データの数字を説明する必要があるように考えております。

以 上

先進医療審査の指摘事項（大門構成員1）に対する回答

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

日付：2014年8月3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. 実施計画書の「1. 目的」における以下の点について検討し、実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- a) 本試験では、経口的ロボット支援腫瘍切除術の有効性及び安全性を、それぞれ断端陽性及び有害事象・不具合により評価することを主たる目的としています。また、主要エンドポイントは、有効性に関する「手術標本の病理診断における断端陽性」となっています。一方で、最終行の「本試験は、... 経口的な病変の切除が安全に実施できるという結果が得られれば... 承認申請を行う予定である」という記述は、幾分、安全性を主眼に記述されています。主たる目的と整合するように記述を改めてください。
- b) 試験治療が有望な治療と判断し、承認申請へと進行する基準（エンドポイントの達成基準）が、現時点での実施計画書の記述では、具体的ではないように見受けられます。試験終了後、諸種の結果が得られたもとで総合的な判断が行われなければならないことは理解できますが、試験計画時の段階でもその一応の判断基準は、（試験終了後の諸結果から見直すことになったとしても）定めておく必要があると考えます。その判断基準（例えば、主たる目的と関係する、断端陽性の例数、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象の発現例数が何例であれば、有望な治療と判断できるか）について、実施計画書内でさらに明記してください。

【回答】

- a) ご指摘ありがとうございます。実施計画書1章 目的 の6行目以降 および先進医療申請書10ページを
「本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が有効かつ安全に実施できるという結果が得られれば、試験機器提供者が承認申請を行う予定である。」
に改めます。
- b) ご指摘ありがとうございます。承認申請の是非につきましては試験終了後に

諸種の結果が得られたもとでの総合的な判断となりますが、有効性の一応の判断基準としまして、実施計画書 2.4.1 項 試験デザインとその設定根拠に、「目標症例数を 20 例とし、主要エンドポイントである断端陽性の患者が 3 例以内の場合は、...ロボットを用いない経口手術の際の断端陽性割合...と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。」

と記載しております。

なお、安全性評価項目については主要エンドポイントには設定しておりませんので現時点では判断基準を設けず、試験終了後に試験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象に関し、ヒストリカルデータと発生率に関する比較を行い、安全性を評価することといたします。

2. 主要エンドポイント「手術標本の病理診断における断端陽性」における以下の点について検討し、必要に応じて実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

a) 2.4.2 項で「断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により...評価する」と記述されています。その判定基準の具体的な内容は、11.1.1 項で記述された内容と同一と考えてよいでしょうか。同一でないならば、主要エンドポイントの評価に係る重要な基準であり、中央判定を行うにしても各施設の病理診断医も情報を共有すべきものと考えられますので、本試験で実際に用いる判定基準について 11.1.1 項で記述してください。

b) 14.5 節で「第三者である専門家による中央判定を実施する」と記述されていますが、21 節の研究組織によると、中央判定の委員は、主任研究者の実施施設と同一の施設に所属する先生お二方となっています。それ故、以下の点について危惧され、そのそれを防止する方策が必要のようにも思われます。先行研究や da Vinci サージカルシステムの承認申請時の実施体制なども参考にしながら、必要のない場合にはその理由について回答してください。必要な場合には、実施計画書内の該当箇所の記述を改善してください。

(ア) 断端陽性の結果について有利な判定が行われるようなことはないでしょうか。

(イ) 中央判定は二人で行われるようですが、双方の判定結果が異なることはないでしょうか。仮に異なったとき、判定結果はどのようにとりまとめられるのでしょうか。

c) 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「断端陽性の局所制御率への外挿することの妥当性」について指摘されていますが、この点につ

いて実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 2. 4. 2 項で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a) 2. 4. 2 項の判定基準と 11. 1. 1 項の定義は同一のものです。

b) 下記のようにご回答いたします。

1. 中央判定委員は研究責任者と同じ医療機関の所属ではありますが、本研究の結果に利害関係を持ちません。

2. 現在 当医療機関で実施中の、臨床使用実績収集のための先行研究でも、同じ委員により公正に判定が進められており、研究に不利な判定例もございます。

3. 組織型や悪性度の判定でなく、頭頸部癌取り扱い規約第 2 版 68-70 ページおよび WHO 分類 Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, 2005 の 140-143 ページを判断基準にした断端陽性/陰性の判定であるので、両委員で判断が割れることはまずないと思われますが、もし異なる判定になった場合はマニュアルに沿って合議により評価することになっています。

上記 1～3 の理由につきご理解のほどお願いいたします。

c) ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談で機構から「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…」と助言されたこと、また実施計画書 2. 4. 2 項にも一部記載いたしましたように、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のには十分である 旨 米国での承認時にも判断されたことから、有効性評価に対する確立したエンドポイントであると判断しております。

3. 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「片側 95%で実現（症例集積）可能な観点から困難であるとする十分な根拠」について指摘されていますが、この点について実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 10. 1 節で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談の折にも当局にご提案いたしました。通常用いられている片側 95%信頼区間上限も実施計画書 10. 1 節に追記することにいたします。

10. 1 節 6 行目以降を

「本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性割合を 5～30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間(片側有意水準 10%に対応)および片側 95%信頼区間(片側有意水準 5%に対応)の上限を用いて評価すると、下表の通りとなる。…断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。」

表. 症例数 20 例の場合に予想される断端陽性割合の信頼区間上限

断端陽性割合	点推定値	片側 90%信頼区間上限	片側 95%信頼区間上限
1 例／20 例	5 %	18.1 %	21.6%
2 例／20 例	10 %	24.4 %	28.3%
3 例／20 例	15 %	30.4 %	34.4%
4 例／20 例	20 %	36.0 %	40.1%
5 例／20 例	25 %	41.4 %	45.6%
6 例／20 例	30 %	46.3 %	50.8%

に改めます。

4. その他

実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 20, 「7.1 目的」:「登録後 28 日以内に腫瘍切除術…」→「登録後 28 日以内に経口的ロボット支援腫瘍切除術…」又は「登録後 28 日以内に試験治療…」, 「2) 術式の選択と腫瘍切除術」→「2) 術式の選択と経口的ロボット支援腫瘍切除術」又は「2) 術式の選択と試験治療」?
- p. 24, 25, 「8.5 有害事象の緊急報告と対応」:「試験機器提供者」という語が散在していますが、本試験では試験機器は提供されないということだったと思います。別の用語に変更してください。
- p. 34, 「12.3 解析方法」:「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて…」→「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて…」?

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 7.1 節

本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。 → 本試験では、登録

後 28 日以内に試験治療を実施する。

実施計画書 7.1.1 項、先進医療実施届出書 12 ページ

2) 術式の選択と腫瘍切除術 → 2) 術式の選択と試験治療

実施計画書 12.3.4 項 5) 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて → 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて

に変更いたします。

なお、「試験機器提供者」とは、省令 GCP の「治験機器提供者」と同様に、研究責任者/医療機関に対して試験機器を(有償または無償で)提供する者 という意味で使用しておりますので、ご理解をいただきたく存じます。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員 2、竹中技術委員）に対する回答

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

日付：2014 年 8 月 3 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. 先進医療実施届出書 P. 10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部リンパ節郭清の実施日が選択基準判定日とどのような関係であればよいのかが不明確であり、より明快な表現に変更して下さい。（現在の表現では、たとえば「10 日以上前」なら、1 ヶ月前でも 1 年前でも 10 年前でもよいのか？という議論になって、記載が不適切と思われます）

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

試験実施計画書 5.1 節 選択基準 3) と 先進医療実施届出書 10 ページを
N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、
節外浸潤がない → N 分類が N0、または登録前 60 日以内に実施された頸部リン
パ節郭清において、節外浸潤がない
に変更いたします。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員3）に対する回答

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

日付：2014年8月3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. PMDA「対面助言への対応」の第1項において示された、「本臨床試験実施施設で過去に行われた外科的治療の臨床成績（ヒストリカルデータ）を現在収集中であり、先進医療実施届出書 P. 10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部始に先立って臨床試験計画書第2章「背景と根拠」に記載いたします。」について、現時点では未だ反映されていないので、反映すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 2. 1. 1 項 咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景 の項末に

なお、本邦の臨床成績として、本先進医療の実施を予定する3医療機関の咽喉頭癌に対する最近の外科切除術（経口的ロボット支援手術を除く）の成績を表2に示す。

を追加いたします。

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の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と。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ではありません。

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のには十分である」（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になります。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おりましたが、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。

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号 B035)

評価委員 主担当：伊藤 _____
 副担当：大門 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：竹中 _____

先進医療の名称	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	Tis/1/2 N0 M0 の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の患者を対象に、Da Vinci サージカルシステムを用いた多施設共同で経口的ロボット支援手術(単群試験)を行う。 手術は仰臥位で施行し、気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器（直達喉頭鏡）を挿入して術野を展開する。内視鏡アーム、左右の手術操作アームを経口的に挿入してドッキングを行う。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。 短期間の有効性と安全性を評価し、主要エンドポイントは手術病理標本の断端陽性と胃管・胃瘻利用割合、副次エンドポイントは手術完遂割合、患者 QOL、有害事象、不具合である。予定症例数は20例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 放射線科を含む Cancer Board が化学放射線療法あるいは通常の内視鏡治療と比較したうえで TORS (Transoral Robotic Surgery) の適応になると判断し、被験者の自由意志が尊重されていることを書面で確認できるようにすることが望まれる。		

【実施体制の評価】 評価者：竹中

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適*	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） エンドポイントに追加された胃瘻造設等であるが、腫瘍部位等の状況によりその必要性が異なるため、胃瘻造設等について有意な結果を推定できる根拠として腫瘍部位、手術後造設等を行った時期等の情報を付記することが望ましい。意図的な症例採用を避ける工夫が必要と考える。 尚、ヒトパピローマウイルス（HPV）陽性の有無については検査項目に付け加える方向で検討を願いたい。その理由として米国ではロボット手術の臨床研究症例（2005-6 年）について後ろ向き解析が行われ、HPV の有無と、ロボット手術+adjuvant therapy 群で治療成績に差が無かった結果が 2011 年と 2013 に報告されている。しかし、ロボット手術単独で証明されてはいない。本 trial では、エンドポイントは切除断端の腫瘍細胞の有無だけを問題としており、質的検討はされない。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） エンドポイントに追加された胃瘻造設等について有意な結果を推定できる根拠として腫瘍部位、手術後造設等を行った時期等の情報を付記することが望ましい。 短期間成果（断端陽性）と胃瘻など周術期以降の問題については同一症例で齟齬が生じた際の判定基準を加えることが必要と考える。 また、ヒトパピローマウイルス（HPV）陽性の有無については術前の検査項目に付け加え、術後（生検後）の adjuvant therapy の選択については、HPV 陽性の有無についての組織並びに血清学的検査の結果も踏まえ、より正しい治療選択を行うことが望ましいと考える。		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 倫理的な面は前回からの変更はありません。 （前回コメント：説明同意文書には必要な情報が適切に記載されている。健康被害が生じた場合の補償（の手續）は標準的なものである。COI についても適切にマネジ、また説明されている。患者相談の対応も適切である。） （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適*	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 当初は、薬事承認申請を意識して、PMDA の医療機器戦略相談の結果を踏襲する形で、切除術そのものの性能を反映する切除断端陽性の有無のみが有効性に関する主要エンドポイントとして設定されていましたが、本部会での指摘を受けて、患者の QOL を反映する胃管・胃瘻利用の有無も付与されました。申請者の今回の対応により標準治療として手術又は(化学)放射線治療が併存する現状を意識したより良い評価が可能になると考えます。 ただし、結果的に、主要エンドポイントはいわゆる多重エンドポイントとなっています。本試験の結果、例えば、一方のエンドポイントで望ましい結果が得られ、もう一方のエンドポイントでそうでない結果が得られたときにどのように結論を下すかを「予め」実施計画書と先進医療届出書に明示してください（事後的に論じるのではなく、計画段階ではっきりさせておくべきです）。		

【1～16の総評】

総合評価	適	☒ 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	総試験期間：2.5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 腫瘍部位、手術後造設等を行った時期等の情報を付記すること。 ヒトパピローマウイルス（HPV）陽性の有無（血清および組織）について術前の検査項目に追加すること。術後補助療法（放射線療法 and/or 化学療法）の選択の手				

順を明確にすること。

切除断端陽性率と胃管・胃瘻利用の有無という2つの主要エンドポイントの取り扱いを明確にすること。

TORS の適応であると判断した Cancer Board の記録と被験者の意志が確認できるような記録を残すこと。

コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）

先進医療 B035 に対する第 23 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

2014 年 11 月 19 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. 内視鏡手術は現在どのような国内外の使用状況であるのか。また、内視鏡手術と比較してロボット支援手術が優れている（つまりロボット支援手術が第 1 適応となり得る）症例数は本邦でどの位存在すると推定されるのか。

【回答】

平素より大変お世話になっております。ご指摘いただいた事項につきまして、下記の通りご回答申し上げます。尚、内視鏡手術の定義について、国内の従来からの考え方と国際的な最近の動向に相違がありますので、まずは内視鏡手術の定義についてご説明し、次いで内視鏡手術の国内外の現状並びに経口的ロボット手術の適応についてご説明申し上げます。

内視鏡手術の定義について

耳鼻咽喉科手術における経口的切除術は直達喉頭鏡を経口的に挿入して手術用顕微鏡下に病変の切除を行ういわゆる「ラリングマイクロサージェリー（喉頭微細手術）」が最初であり、現在においても耳鼻咽喉科領域における標準的な術式の一つとして広く普及している。一方、1980 年代後半より鼻副鼻腔の領域において硬性内視鏡下に手術操作を行う鼻内内視鏡手術が開発され、耳鼻咽喉科領域において内視鏡を用いる代表的な術式として広く普及している。上記の経緯もあり、国内耳鼻咽喉科医の従来の認識としては、顕微鏡下に手術を行う「ラリングマイクロサージェリー」と、硬性内視鏡あるいは軟性内視鏡下に手術を行ういわゆる「内視鏡手術」は別のものであり、区別して考えられていた。

しかし近年海外においては、経口的ロボット支援手術の普及に伴い、ラリングマイクロサージェリーも経口的ロボット支援手術も同じ「内視鏡手術」とする見方が標準的になってきている。術野を可視化する方法が直達喉頭鏡下に顕微鏡を用いるか、あるいは硬性内視鏡を用いるか、の違いはあるが、いずれも経口的に挿入したデバイスを用いて術野を可視化する技術であり、同じ「endoscopic」な技術としてカテゴライズするのが妥当という考えによる。事実、海外の代表的な頭頸部癌治療ガイドラインである NCCN2014¹⁾ における標準治療のチャートでは、microscopic あるいはそれに該当する術式の記載はなく、

顕微鏡を用いた手術^{2)、3)}も経口的ロボット支援手術⁴⁾もすべて「endoscopic」な技術として統一されている。

国内外の内視鏡手術の現状と適応

海外で行われている endoscopic resection は Transoral laser microsurgery (TLM)^{2)、3)、5)} を代表とする顕微鏡下手術と経口的ロボット支援手術^{4)、6) - 8)} に大別される。TLM は従来より声門病変の治療で一般的に行われていたラリngoマイクロサージェリーの発展型であり、1980 年代後半より Steiner ら²⁾ が報告している。レーザーを用いて顕微鏡下に咽喉頭癌を切除する術式であり、良好な局所制御・術後嚥下機能を報告しているが、直達喉頭鏡という筒を用いて手術をするため一度に見える視野が限られ、大きな腫瘍では分割して摘出することを余儀なくされるという問題点があった。そのため、Steiner ら²⁾ の成績を再現することが難しく、報告後 20 年経った現在でも広く普及するには至っていない。TLM で中咽頭癌、下咽頭癌、声門上癌を対象として手術を行っている施設^{2)、3)、5)} は限られており、ほとんどの施設においてその対象は喉頭癌、特に比較的病変が小さいことが多い声門癌である。経口的ロボット支援手術はこのような TLM の欠点を補う術式として開発された。TLM に対する経口的ロボット支援手術のメリットは、1) 3D 硬性鏡の挿入による近接・かつ高解像度の画像、2) 可動域の広い鉗子（ロボットアーム）により狭いスペースにおいても鉗子の取り回しが容易なこと、3) ダビンチに特化した開口器（FK-W0 リトラクター）による広い術野、の 3 点に要約され、大きな病変も一塊に摘出することが可能となった。2009 年の FDA 承認後、経口的ロボット支援手術は加速度的に普及しており、2011 年には EU、カナダ、オーストラリア、中国、韓国で承認が得られている。経口的ロボット支援手術の主な適応は中咽頭癌、下咽頭癌、声門上癌である。声門癌に関しては腫瘍のサイズが小さいため現在広く行われている顕微鏡下手術が適しており、経口的ロボット支援手術の良い適応とはされていない。

国内において報告されている endoscopic resection は、TLM を中心としたラリngoマイクロサージェリーの他、transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS)⁹⁾、endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS)^{10)、11)} がある。TOVS、ELPS は本邦で提唱された術式であり、硬性内視鏡、あるいは上部消化管内視鏡下に咽喉頭癌を経口的に切除するものである。しかし開発途中のため本術式を積極的に行っている施設は TOVS が 1 施設、ELPS が数施設と限られており、標準的に行われている術式とは言えないのが実情である。一般的に広く行われている術式は TLM を含むラリngoマイクロサージェリーであるが、その主な適応は海外と同様喉頭癌、特に声門癌であり、中咽頭癌、下咽頭癌、声門上癌の

実施例は限られている。また上咽頭癌は（化学）放射線治療が第一選択であり、新鮮例では手術適応とはならない。以上より国内の現状において経口的ロボット支援手術の良い適応と考えられる部位は、上咽頭癌、声門癌を除く中咽頭癌、下咽頭癌、声門上癌である。T 分類に関する適応について、海外では T3・T4 症例も一部で適応との報告があるが、経口的ロボット支援手術を安全に行える一般的な適応は NCCN ガイドライン¹⁾、頭頸部癌診療ガイドライン^{1,2)}と同様、T2 症例までと考えられる。

尚、全国集計については 2011 年に日本頭頸部癌学会により頭頸部悪性腫瘍全国登録が行われている。全頭頸部悪性腫瘍 3203 例のうち、経口的ロボット支援手術の適応となりえる中咽頭癌、下咽頭癌、声門上癌の Tis・T1・T2 症例は各々 271 例、290 例、71 例であり、このうち実際に endoscopic に切除が行われていたものは、下咽頭癌 70 例（24%）、声門上癌 7 例（10%）であった。経口的ロボット手術を導入することで、新たに下咽頭癌 220 例、声門上癌 64 例が適応になりえると予想される。中咽頭癌に関しては術式についてのデータが不十分であったが、全中咽頭癌 478 例のうち、原発巣が手術で摘出され、かつ再建を要しなかったものが 117 例あった。この中には頸部外切開法で摘出されたものも含まれているが、仮にすべてが経口内視鏡的に摘出されていたと仮定すると、経口的ロボット支援手術の導入によって新たに 154 例が適応になりえると予想される。従って、中咽頭癌・下咽頭癌・声門上癌のうち、従来の endoscopic な技術では手術適応ではなかったが、経口的ロボット支援手術の導入によって新たな手術適応となりえるのは 438 例と見込まれる。尚、本全国登録では口腔咽喉頭癌併せて 2745 件のデータが集計されたが、疫学データでは国内における口腔咽喉頭癌の発症患者数は年間約 19000 人と推定されている^{1,3)}。国内の推定発生数から推測すると、「従来の endoscopic な切除法では適応とならなかったが経口的ロボット支援手術の普及によって新たに本術式の適応となりえる症例」は約 2800 例と概算される。近年中咽頭癌が国内外で増加傾向であり、経口的ロボット支援手術の適応症例はさらに増大していくものと予想される。

参考文献

1. NCCN Guidelines Version 1.2014 Head and Neck Cancers
2. Rodel RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottis cancer: involvement of the anterior commissure. Head Neck 2009;31:583-592.
3. Silver CE, et al. Current trend in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:1333-1352.
4. Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. Laryngoscope 2012;122;:1701-1707.

5. Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* 39:135-44, 1988.
6. O' Malley BW Jr, et al. Transoral robotic surgery for tongue base neoplasms. *Laryngoscope* 2006;116:1465-72
7. Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:19-23
8. Park YM, et al. Comparison study of transoral robotic surgery and radical open surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 2013;133:641-8
9. Tomifuji M, et al. Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:589-97.
10. 佐藤靖夫、他. 下咽頭表在癌の手術治療 - 内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) の経験. *日耳鼻会報* 2006; 109: 581-586.
11. Tateya I, et al. Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. *Laryngoscope*, in press.
12. 頭頸部がん診療ガイドライン (日本頭頸部癌学会、2013 年版)、金原出版、東京
13. がん情報サービス (国立がん研究センターがん対策情報センター 2010 年データ) ganjoho.jp

先進医療B035 に対する第23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

2014年12月1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. 部位別の有効性・安全性を解析可能とするため、腫瘍部位、手術後胃管・胃瘻造設等を行った時期等の情報を全症例つき付記することを定められたい。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

試験実施計画書 第9.2節(2)に設定しております腫瘍占居部位は、症例報告書(被験者背景の原疾患情報)にて、亜部位までのデータを収集することといたします。また、術後の胃管・胃瘻造設については、試験実施計画書 第9.5節にて、胃管・胃瘻使用の有無に加え、詳細情報(時期、使用理由)を収集することといたしました。症例報告書(術後処置)に入力欄を追加いたします。

2. ヒトパピローマウイルス(HPV)陽性の有無(血清および組織)について全例において術前の検査項目に追加されたい。

【回答】

重要なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

以前にご指摘いただいた通り、HPV感染陽性の咽喉頭癌について化学放射線療法の有効性が高い可能性を示す研究報告が最近なされており、当該患者の治療法選択のためにはHPV陽性の有無を事前に確認することが重要であると認識致しました。

HPVの血清検査につきまして、HPVは扁平上皮基底部に感染し血中には侵入しないため、当該疾患でウイルス血症となることはほとんどないとされており[1]、実地臨床におきましても咽喉頭癌患者におけるHPV感染検査としてHPV及び抗体の血清検査は一般的にはされておられません。残念ながら2014年11月時点では、HPV感染に関する血清検査は研究室レベルの先端的な研究にとどまっており、確認した限りでは品質管理の下で受託している臨床検査会社はございませんでした。

一方、腫瘍組織でのHPV感染検査につきましては、HPVに感染した宿主細胞が細胞増殖機構に異常をきたしてp16過剰発現を示すこと、またp16免疫染色で

の陽性の有無が中咽頭癌患者に対する放射線治療後の予後に相関すること[2]が知られており、組織切片上での p16 蛋白に対する免疫染色が広く行われています。

そこで、本試験では被験者の組み入れの前に、全患者において腫瘍組織の p16 免疫染色を行い、その結果を踏まえて放射線(治療)科を含めた cancer board で治療適応を検討することと致しました。また、血清検査につきましては、今後血清検査サービスが検査会社からリリースされ次第、速やかに導入し、cancer board の検討事項に追加することと致します。

参考文献

1. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題, 笹川寿之, モダンメディア, 55 巻 10 号 2009 年
2. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status, Lewis JS, Am J Surg Pathol 2010, 34(8):1088-1096

3. 術後補助療法（放射線療法 and/or 化学療法）を選択する手順を明確に設定されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。術後補助療法（放射線療法 and/or 化学療法）を選択する手順について下記の通り、試験実施計画書 第 7.4 節に明確に設定いたしました。

「各実施医療機関における手術標本の病理診断において、断端陽性であった場合、術後 42～90 日後からシスプラチンを併用した術後化学放射線療法を追加する。ただし、クレアチニン・クリアランスが 40mL/min 未満の場合、または ECOG Performance Status が 2 以上の場合は、シスプラチンは併用しない。また、断端部が上皮内癌の場合は経過観察とする。」

4. 切除断端陽性率と胃管・胃瘻利用の有無という 2 つの異なる主要エンドポイントに関する統計学的取扱いを事前に明確に記載されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

試験実施計画書 第 2.4.1 項の末尾に

「すなわち、断端陽性患者と胃管・胃瘻利用患者がどちらも 3 例以内の場合に、既存治療に比べて本試験治療が臨床的に劣らないと判断する。」

と明確に記載いたします。

5. TORS の適応であると判断した Cancer Board の記録と被験者の意志が確認できるような記録を残すことを定められたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

先進医療実施届出書 様式第 3 号第 5 章 と 試験実施計画書 第 5 章 に

「...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被験者の意志を確認した上で治療法を選択し、その記録を残す。」

と、定めます。

咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

申請医療機関：京都大学医学部附属病院

概 要

手術支援ロボット（da Vinciサージカルシステム）を用いて、早期咽喉頭癌を経口的に切除する。術者は操作ボックスに座り、3D内視鏡による立体的かつ高解像度の視野（術野）を見ながら手術操作を行う。操作ボックスでの術者の手の動きは、術野において忠実に再現される。

技術の特徴

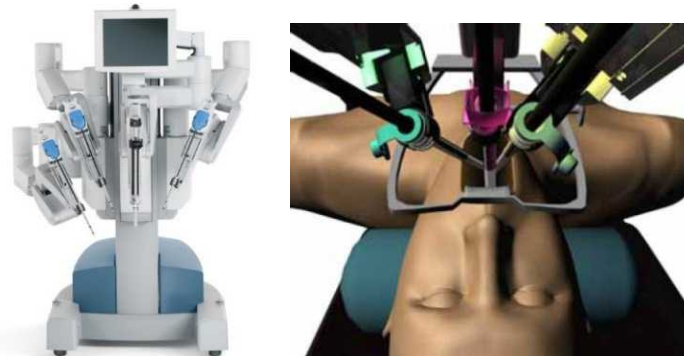
咽喉頭腔内は狭く従来の手術方法（経口的内視鏡下手術）ではその適応が限られていたが、経口的ロボット支援手術では、良好な視野の下で可動範囲の広い手術器具を用いることで、従来では困難であった病変に対する経口的低侵襲手術が可能である。

操作ボックス



術者は3D内視鏡による立体的な術野を見ながら手元で手術器具を患者さんから離れた場所で操作する

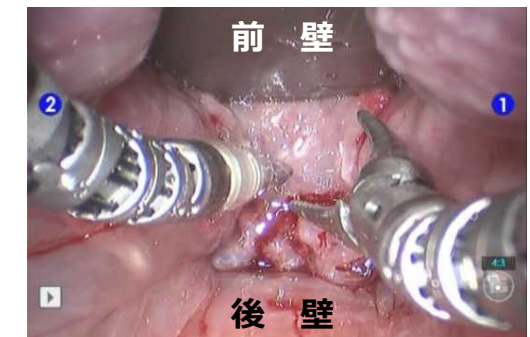
ロボットアーム



経口的に挿入したロボットアームが、術者の手の動きを忠実に、かつ震えなく再現する

術 野

中咽頭腔



可動範囲の広い手術器具により、狭い咽喉頭腔内でも容易に手術操作を行える

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：手術用ロボット手術ユニット（製品名：da Vinci/da Vinci Siサージカルシステム）

適応疾患：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌

臨床研究

- ・試験名：臨床使用実績収集
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：2013～2014
- ・被験者数：2
- ・結果の概要：安全性に問題なし

先進医療 (ICH-GCP)

- ・試験名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：2014～2016
- ・被験者数：20
- ・主要評価項目：手術標本断端陽性
- ・副次評価項目：手術完遂割合、QOL等

欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（有）

→NCCN Guideline Ver.2 2014に記載

進行中の臨床試験（有）

→米国 口腔咽喉頭腫瘍パイロット試験

英国 中咽頭早期癌II相試験(vs. radiotherapy)

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌
Tis/T1/T2 NOMO 等

除外基準：活動性重複癌 等

予想される有害事象：出血、気道浮腫 等

【別添 1】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 京都大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 参加予定医療機関

- ・ 東京医科大学病院、鳥取大学医学部附属病院

**【別添 2】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の期待される適応症、
効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌

効能・効果：耳鼻咽喉科領域で内視鏡手術を実施するに際し、組織又は異物の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合及び操作、並びに手術付属品の挿入・運搬を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する。

【咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景】

口腔・咽頭癌の罹患数は全癌のおよそ 1～2%と全癌に対する割合は多くないものの、1990 年 6,444 人、2000 年 9,475 人、2008 年 15,522 人と増加傾向にある。咽喉頭癌はその原発部位により上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭に分類され、各原発部位別の罹患数は小さいが、各原発部位別により治療方針が多少異なる。また、頭頸部癌では多重癌や再発が多く認められ、1995 年の本邦での報告では 14.5%で多重癌を認めるとされているが、画像診断技術の進歩により多重癌の頻度は上昇しており、現在では約 3 割に多重癌の発生を認める。

咽喉頭癌の治療は嚥下・発声機能と密接に関係しており、従来より早期の咽喉頭癌に対しては機能温存の観点から手術療法よりも放射線治療あるいは化学放射線療法が広く行われてきている。しかし、咽喉頭・頸部に放射線照射を行うことにより永続的な唾液腺分泌低下や嚥下機能低下が必発し、病気が治っても生涯口渇や摂食障害に悩むケースが少なくない。実際、頭頸部癌に化学放射線療法を行った患者の 9%～39%が経口摂取困難となり、治療が終わっても胃瘻を必要とすると報告されている。

咽喉頭癌の手術療法に関しては、古くは頸部外切開術が実施されていたが、侵襲が大きく術後の嚥下機能低下も大きいという問題があった。1990 年前後より Steiner らによって腫瘍を顕微鏡下にレーザー切除する経口的内視鏡手術が始められ、局所制御のみならず嚥下機能においても良好な成績が報告された。しかし、顕微鏡下の経口的内視鏡手術では、一度に直視できる視野が狭い、器具の可動域が狭いため大きな病変の切除が技術的に困難などの問題点があり、適応症例は喉頭癌と中下咽頭癌 T1 の隆起性病変の一部に限られていた。

Weinstein らは従来の経口的内視鏡手術の欠点を克服する手法として、手術支援ロボット da Vinci を用いる経口的ロボット手術（TORS : TransOral Robotic Surgery）を開発した。これは経口的に挿入した 3D 内視鏡下にロボットアームを用いて病変を経口的に切除する手法であり、広い視野の下で自由度の高い鉗子を用いた操作が可能である。2009 年に FDA で初めて認可され、現在では世界的に広く普及してきている。耳鼻咽喉科領域の認可状況については、良性腫瘍及び T1-2 の悪性腫瘍に対する経口耳鼻咽喉科的手術を対象に、アメリカ、欧州、カナダにて認可されている。

約 500 例の T1・T2 を中心とした中咽頭癌に対する TORS 施行症例のメタ解析によると、2 年生存率は約 90%と非常に良好であった。それ以外にも、TORS 施行症例の成績は、1 年疾患特異的生存率 97.8%（N=46）、18 か月局所制御率 91%（N=30、ただし他部

位 3 例含む)、1 年局所制御率 96% (N=46)、1 年無再発生存期間 89.3% (N=89、ただし他部位 12 例含む) と報告されている。これらは、強度変調放射線 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) により化学放射線療法を行った場合の 2 年局所制御率 92% (N=32) と同等の良好な成績であった。

本対象疾患に対する経口的ロボット支援手術と、既存の治療を比較するために、経口的ロボット支援手術に関する後ろ向き多施設研究と、他の経口的手術、切開手術 および化学放射線療法の実施可能性、有効性、安全性、機能を表に示す。実施可能性は切開手術に変更せずに手術を完了したことで評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術と比べ実施可能性は同等であった。有効性は断端陽性で評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術、切開手術と比べ同等の有効性であった。安全性は、耳鼻咽喉科的処置により発現する頻度の高い有害事象に関して比較し、経口的ロボット支援手術による新たなリスクは認められなかった。機能は、長期間の胃瘻依存率により評価し、経口的ロボット支援手術は他の方法と比べ同程度であった (臨床研究機器概要書を参照)。

表：経口的ロボット支援手術の後ろ向き多施設研究と他の経口的手術、切開手術、化学放射線療法との比較

Endpoints	Retrospective Multicenter Study	Transoral Surgery Literature	Open Surgery Literature	Chemo-radiation Literature
Feasibility % Conversion rate	1.1	3.6-5.9	NA	
Efficacy % Positive surgical margin rate	4.3	0-28	5-36	
Safety % Airway obstruction	0	14.0	NA	
Fistula	0	0.7-6.0	3.6-18.0	
Infection	1.1	1.8	2.9-10.0	
Post-op transoral bleeding	4.0	0.5-10.4	NA	
Post-op neck bleeding	1.1	3.1	1.2-3.4	
Pneumonia	2.3	2.1-18	NR	
Wound dehiscence	0	2	2.0-14.3	
Carotid Artery Rupture	0	4	1.2-3.0	
Mandible Delayed Union	NA	NA	0.4-3.0	
Functional Assessment PEG dependency rate	7.4% within 12 months	1.6-8.3% within 44.4 months	6-50% within 12 months	7.5-18.8% within 31 months

[咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ]

咽喉頭癌はその原発部位別に治療方針に関するガイドラインが作成されている。以下に原発部位別に記載し、経口的ロボット手術の位置づけについてそれぞれ説明する。

上咽頭癌での標準治療は（化学）放射線治療であり、手術は原発巣に対する標準治療ではなく、経口的ロボット支援手術の対象になる症例は非常に限られている。

中咽頭・下咽頭癌では（化学）放射線治療と手術の両方が標準治療として両ガイドラインに記載されている。中咽頭癌に対する手術では、その病期、解剖学的部位により経口的手術、頸部外切開術が選択される。Tis、T1、T2の症例に対する術式としては経口的切除が一般的であり、肉眼的に切除可能な一部の症例については経口的肉眼的切除が行われ、良好な視野を得られない場合は経口的内視鏡手術が行われる。経口的ロボット手術では、従来から行われている経口的内視鏡的切除あるいは経口的肉眼的切除の対象となる患者に対して、より広く鮮明な視野の元で腫瘍の切除を行う事が可能となる。T1、T2の下咽頭癌に対する手術では、経口的内視鏡的切除あるいは頸部外切開が標準治療であり、経口的ロボット手術は経口的内視鏡的切除あるいは一部の頸部外切開の対象となる患者について、腫瘍の切除を行う事が可能となる。

喉頭癌は声門原発と声門上部原発、声門下部原発に細分される。T1またはT2の声門原発・声門上部原発喉頭癌に対する手術療法としては、喉頭部分切除術（内視鏡手術、頸部外切開術含む）が選択され、T2ではそれに加えて喉頭全摘出術が標準治療として挙げられている。経口的ロボット手術によって既存治療をより広く鮮明な視野の元に代わりに行うことが可能である。

[本試験の目的]

本試験は、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌（TisまたはT1またはT2、かつN0または頸部リンパ節郭清後、かつM0）の患者を対象に、手術用ロボット手術ユニットを用いた経口的ロボット支援腫瘍切除術の有効性及び安全性を、それぞれ断端陽性、胃管・胃瘻利用および有害事象・不具合により評価することを主たる目的とする。副次的な目的として、患者のQOL（Quality of Life）にかかわる項目である、手術完遂割合、術後入院日数、嚥下機能を評価する。本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が有効かつ安全に実施できるという結果が得られれば、試験機器提供者が承認申請を行う予定である。

【別添 3】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

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被験者の意志を確認した上で治療法を選択し、その記録を残す。

選択基準

- 1) 中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌のいずれかで単発性の癌である。
- 2) 組織学的に扁平上皮癌または上皮内癌と診断されている
- 3) TNM 分類について、以下の全てを臨床的に満たしている。
 - ・ T 分類が Tis、T1、T2 のいずれかである
 - ・ N 分類が N0、または登録前 60 日以内に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない
 - ・ M 分類が M0 である
- 4) 原発巣の可動性が良好で周囲組織との癒着を認めない。
- 5) ECOG PS が 0、1、2 のいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満である。
- 7) 登録前 4 週以内の検査で以下の全てを満たしている
 - ・ ヘモグロビン量 $\geq 8\text{g/dL}$
 - ・ 血小板数 $\geq 5 \text{ 万}/\mu\text{L}$
 - ・ AST $\leq 120\text{IU/L}$
 - ・ ALT $\leq 120\text{IU/L}$
 - ・ Cre $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- 8) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

除外基準

- 1) 開口障害など経口的手術が困難と予想される。
- 2) 以下のいずれかの既往を有する
 - ・ 活動性の重複癌を有する（既に内視鏡治療などの局所療法を受けて根治が期待できる重複癌、あるいは、登録時点で新たな全身治療(化学療法、免疫療法、内分泌療法等)を必要としない重複癌は、適格とする）。
 - ・ 試験治療を予定する部位への放射線治療
- 3) 異時性の咽喉頭癌の既往があり、今回の咽喉頭癌が、前回と同側の同亜部位かつ進行型である。
- 4) 以下のいずれかの合併症を有する
 - ・ 重篤な心疾患、呼吸器疾患
 - ・ コントロール不良の糖尿病

- 5) 妊娠中または妊娠している可能性がある女性。授乳中である女性。
- 6) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

研究責任者または担当医師は、倫理審査委員会で承認された説明文書を用いて、候補となった患者に十分に説明し、また患者が適格者であることを検査および病歴から確認する。適格者であり、同意が得られた被験者を登録する。

【別添 4】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性：

断端陽性および胃管・胃瘻利用を主要エンドポイントとしており、断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により手術の病理標本について評価する。断端陽性を主要エンドポイントとしたのは、先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の有効性評価における確立したエンドポイントと判断されるからである。また、断端陽性は、局所制御や生存率と比べ比較可能性が高く、先行研究との比較が可能となるため、単群試験で効率的に有効性の評価が行える。一方、胃管・胃瘻利用を主要エンドポイントとしたのは、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、これが患者の QOL に関する最も重要な評価項目と考えられるからである。

副次エンドポイントとしては手術完遂割合を設定した。これも先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の安全性評価における確立したエンドポイントと判断される。

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、嚥下機能スコア（MTF スコア、FOSS スコア）を設定した。これは、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。

安全性に関するエンドポイントとして有害事象および不具合を設定した。

1) 有害事象および不具合

本試験においての有害事象（AE：Adverse Event）とは、本試験に登録され試験治療が開始された被験者、および試験機器の使用者その他の者（使用者等）に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病とし、試験治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、試験機器使用の際の麻酔等による合併症、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても、患者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

試験機器の破損や作動不良等、品質、安全性、性能などにおいて試験機器の具合がよいことを試験機器の不具合として取り扱う。これは、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。有害事象には試験機器の不具合による影響と疑われるものを含む。

2) 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、「1）有害事象および不具合」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、a～e に準じて重篤であるもの

3) 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、以下のいずれかの区分とする。

1. 軽度：無症状または症状が軽く、日常生活に支障を来さない程度
2. 中等度：高度な障害でないが、日常生活に支障を来す程度
3. 高度：障害が高度で、日常生活を送ることが不可能

4) 因果関係の判定

試験治療との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できる：試験治療との合理的な因果関係がない
2. 因果関係が否定できない：試験治療との合理的な因果関係がある
3. 不明：情報不足により因果関係を判断できない

試験治療との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。因果関係の判定は、研究責任者または担当医師が行う。

5) 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。なお、消失と軽快を「回復」とする。

1. 消失：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した
2. 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った
3. 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

【別添 5】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認後～2016 年 3 月

予定症例数：20 例

既の実績のある症例数：2 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	中咽頭癌	(自) H26 年 2 月 7 日 (至) H26 年 2 月 17 日	軽快	術後 2 日で経口摂取を開始し、7 日目に退院。再発なく経過している。
年齢 55 歳 性別 男				
整理番号 2	中咽頭癌	(自) H26 年 5 月 30 日 (至) H26 年 7 月 2 日	軽快	術前より軽度の嚥下機能低下があったため、術後 19 日目より経口摂取訓練を開始し退院した。
年齢 74 歳 性別 男				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の目的は、本試験治療の短期間の有効性と安全性を評価することである。海外では経口的ロボット手術の断端陽性率は 0～28%との報告がある (Weinstein GS, Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2009, Blanch JL et al, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007)。本邦においても、経口的ロボット手術による経口的喉頭・下咽頭部分切除に関しては、

断端陽性率が 14.3% (N=7)、7.89% (N=38) であったことが報告されている（大上ら、頭頸部外科、2011、富藤ら、日気食会報, 2010）。以上より、本試験治療について 5～30%程度の成績が見込まれる。本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性率を 5～30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間（片側有意水準 10%に対応）および片側 95%信頼区間（片側有意水準 5%に対応）の上限を用いて評価すると、下表の通りとなる。なお、下表における信頼区間上限は二項分布に基づいて区間推定を行った。断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30 %、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。

表.症例数 20 例の場合に予想される断端陽性率の信頼区間上限

断端陽性割合	点推定値	片側 90%信頼区間上限	片側 95%信頼区間上限
1 例/20 例	5%	18.1%	21.6%
2 例/20 例	10%	24.4%	28.3%
3 例/20 例	15%	30.4%	34.4%
4 例/20 例	20%	36.0%	40.1%
5 例/20 例	25%	41.4%	45.6%
6 例/20 例	30%	46.3%	50.8%

同様に、先行研究においては、化学放射線療法後の胃管・胃瘻利用割合は 7.5～18.8%との報告がある。本試験の目標登録症例数を 20 例とした場合の精度を片側 90%信頼区間および片側 95%信頼区間の上限を用いて評価すると、胃管・胃瘻利用の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。

また本試験は経口的ロボット手術の評価を本邦ではじめて多施設共同試験として実施するため、副次エンドポイントではあるものの、今後開発を進めていく上では安全性の評価も重要な位置づけにある。参考のために精度を求めると、登録症例を 20 例とすると、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象が 1 例も観察されなかった場合の片側 90%信頼区間（片側有意水準 10%に対応）の上限を求めると 10.8%となり、これより 15 %以下であることが確認できる。

以上より 20 例を登録すれば、短期間の有効性および安全性の結果をもとに今後開発を進めるべき有望な治療であるかどうかについて、治療法のスクリーニングの観点から判断可能であると考えた。

予定試験期間は各協力施設を含めた対象となる患者数並びに、目標症例数から先進医療承認後～2016 年 3 月とした。

尚、部位別の目標症例数については下咽頭癌・喉頭癌あわせて最低 4 例とする。また、原発巣進展度別の目標症例数については T1・T2 あわせて最低 11 例とする。

【別添 6】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

[患者への説明と同意取得]

研究責任者または担当医師は、症例登録に先立ち、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて候補となった患者本人に十分に説明した上で、試験参加について自由意思による同意を患者本人より文書で得る。同意を得る際には、患者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した研究責任者または担当医師ならびに患者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは患者に渡す。

なお、本試験において適格であるかを検討するための検査については、一般診療の検査として同意取得前に実施された検査の結果を採用してよい。

また、研究責任者、担当医師または協力者は、同意を取得した患者から、他科または他院を受診しているかを確認する。

[症例登録の手順]

本試験での症例登録は、Web 登録システムを用いた登録とする。

研究責任者は、本試験の実施に対して倫理審査委員会の承認が得られた後、試験実施医療機関の長による「指示・決定通知書」等承認に関する文書の写しとともに、試験実施医療機関および研究責任者・担当医師・協力者の情報をデータセンターに連絡する。

データセンターは、施設登録と Web 登録の使用開始手続きを行い、症例登録が可能になった旨、研究責任者に通知する。Web 登録使用開始手続きは、別途定める登録マニュアルに従う。登録マニュアルでは、Web 登録を含む EDC システムの使用開始手続き(ユーザー登録)から症例登録までの手順を定める。ユーザー登録された試験実施医療機関の研究責任者・担当医師・協力者には ID とパスワードが付与される。研究責任者および担当医師は、入手した ID とパスワードを適切に管理し、症例登録を実施する。

[Web 症例登録]

- 1) 研究責任者または担当医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを文書にて取得し、適格性を確認する。また、経口的ロボット支援手術の適応は、各試験実施医療機関の規定に従い耳鼻咽喉科と他診療科で構成される検討会議の合議により決定する。
- 2) 研究責任者または担当医師は、インターネット経由で本試験の Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。(土日祝日を問わず、24 時間登録可能)
- 3) Web 登録システムで適格と判定された場合、登録結果として登録番号が表示される。研究責任者または担当医師は、登録結果を確認し、本試験で規定する試験治療を開始する。登録結果は研究責任者または担当医師等宛にメール等でも通知される。
- 4) Web 登録システムで不適格と判定された場合、研究責任者または担当医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。
- 5) 2)～3)の作業を試験協力者が支援する場合は、研究責任者または担当医師があらかじめ

「症例登録票」を記載して適格性を確認した上で、試験協力者は記載された「症例登録票」に従って 2)～3)の処理を行い、研究責任者または担当医師が登録結果を確認する。

記載された「症例登録票」は、登録後、適切に保管する。

なお、研究責任者または担当医師は、患者の登録が完了されるまで試験治療を開始してはならない。

[経口的ロボット支援腫瘍切除術]

1) 術前検査

経口的ロボット支援腫瘍切除術の 30 日前から前日までに、血液検査値が適格基準の範囲内であることを確認する。

2) 術式の選択と試験治療

手術は仰臥位で施行する。気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器（直達喉頭鏡）を挿入して術野を展開する。ペイシェントカートをベッドサイドに移動させ、内視鏡アーム、左右の手術操作アームを経口的に挿入してドッキングを行う。ドッキングに先立ち患者の目を保護するためアイ・プロテクターを装着しておく。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。

3) 手術標本のマーキング

摘出された腫瘍は、立体的で形状が複雑なため、病理部に提出する際に、術者は、断端となる側方断端を色素でマーキングする。各大学の病理診断医は、マーキングを参考に標本を切開し、病理医の判断で最も断端に近いと思われる部および近傍の切片を作成する。

4) 術後の観察と管理

術後 7 日目（1～14 日目）：食事開始 術後 5～14 日目：退院

[術者の資格要件確認]

本試験において、術者は執刀医および助手と定義する。da Vinci 使用に際しては、製造元である Intuitive Surgical 社が主催するブタを用いたトレーニングコースを受講し、個人名で "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得する事が Intuitive Surgical 社からのサポートを受けられる条件となっている。

本試験においては、

- 1) "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得している
 - 2) カデバーを用いて経口的ロボット支援手術を行うトレーニングコースを受講している
 - 3) 実際の経口的ロボット支援手術症例を 2 例以上見学している
- ことを術者の資格とする。なお、術者の資格要件確認は施設登録の際に実施する。

【別添 7】「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術 中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （耳鼻咽喉科もしくは頭頸部外科）・不要
資格	☒ （頭頸部がん専門医、および Certificate as a console surgeon(Intuitive Surgical 社によるロボット手術支援装置操作に関する受講証明書)）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ （ 1 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として （ 2 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として （ ）例以上・ ☐]
その他（上記以外の要件）	内視鏡手術の実施者として経験年数 5 年以上、および経験症例数 20 例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （耳鼻咽喉科もしくは頭頸部外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：常勤麻酔科医師 1 名以上、常勤放射線治療科医または常勤放射線科医 1 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （常勤臨床工学技士 1 名以上）・不要
病床数	☒ （400 床以上）・不要
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ ☐
当直体制	要（ ）・ ☐
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 ヶ月に 1 回以上の開催
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ （ 2 症例以上）・不要

様式第9号

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。