

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示50）評価委員 主担当： 藤原副担当： 山中 技術委員： —

先進医療の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下腎部分切除術
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	<p>腎部分切除術において、開腹手術、腹腔鏡下手術、ロボット支援腹腔鏡下手術を比較した場合、ロボット支援腹腔鏡下手術では、ロボットのアームに装置された鉗子の自由度が腹腔鏡に比べ高く操作性において優れていること、術者の手振れは除去されながらも微小な動作はリアルタイムで正確に再現されることから、限られた空間における精緻な腫瘍切除、微細器官の剥離や腎縫合を可能とし、出血や組織の損傷を最小限にし、阻血時間を短縮し、癌制御、腎機能温存に有利な特性を有すると期待される。これまで、腹腔鏡では困難とされてきた高難度手術である腎門部腫瘍、完全埋没型腫瘍に対しても、ロボット支援腹腔鏡下手術では、低侵襲で開腹手術と同等の腫瘍切除が可能となる。</p> <p>腎部分切除可能な腎癌患者を対象として、da Vinci サージカルシステム（DVSS）を用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性および安全性を評価する。ヒストリカルコントロールとして、本邦における腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究（54 施設、1,375 例）¹⁾のデータを用いる。低侵襲、癌の根治性、腎機能温存を同時に実現可能とするロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が普及されれば、限局腎癌患者の癌の根治性、術後の慢性腎臓病の発症抑制、長期予後ひいては国民の健康に寄与するものと考ええる。</p>
医療技術の試験結果	<p>[有効性]</p> <p>主要評価項目である腎機能温存と根治切除率について、本邦で行われた腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究（54 施設、1,375 例）をヒストリカルコントロールとして比較した。</p>

本試験において腎機能温存と根治切除率は91.3%であり、事前に規定した閾値である23.3%を有意に上回った。また、本試験における切除断端陽性率は0%であり、ヒストリカルコントロールの結果(1.7%)と比べてもロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性が示された。

【安全性】

本試験における手術時間の平均値は3.89時間であり、過去の知見と比べて同程度であったが、出血量の平均値は60.78 mLであり、従来の術式と比較して少ないことが示された。周術期の有害事象の発現率は53.3%であり、術後の有害事象の発現率(10.6%)に比べて高かった。周術期において最も発現率が高かった有害事象は、創合併症(29.5%)であり、次いで血尿(21.0%)、発熱(12.4%)であった。機器の不具合が2例報告されたが、いずれも軽微であった。重篤な有害事象は周術期において6件6例認められ、発現率は5.7%であった。術後における重篤な有害事象の発現率は5.8%であり、周術期と同程度であった。本試験で多く認められた重篤な有害事象(周術期および術後)は、腎動脈瘤(医師記載:仮性動脈瘤)であり、9件8例であった。腎仮性動脈瘤は、開腹、腹腔鏡下腎部分切除術において見られる事象として知られているが、本試験で特異的に高頻度に見られた事象ではないと考えられた。

【結論】

本試験の結果は、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が、既存の腹腔鏡下腎部分切除術に比較して、低侵襲、癌の根治性、腎機能温存を同時に実現しうる有用な術式と考えられた。ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は腎癌に対し有効性と安全性を両立させた技術であり、限局腎癌患者の外科的治療法の向上、術後の慢性腎臓病の発症抑制、長期予後については国民の健康に寄与し、医療費軽減にもつながる可能性が示唆された。

主担当：藤原構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>当該試験（UMIN 臨床試験登録番号 UMIN000013964）は、プライマリーエンドポイントをしっかりクリアしている。ただし、ヒストリカルコントロールを用いているというマイナス材料がある。</p> <p>2014年4月24日開催の第16回先進医療技術審査部会でも議論されているが、T1b（腫瘍径が4cm超7cm未満）の症例における本技術の優位性は治療完遂例が10例しかなく、判断できないと考える。</p> <p>なお、総括報告書では、症例登録期間が不明であるが（UMINの登録情報では2014年9月10日症例組み入れ開始とされている）、本試験では、2015年7月2日開催の第32回先進医療会議（資料 先-5）で報告があったように、目標症例数100例のところ、118例の登録（うち10例は二重登録、3例はプロトコル治療を実施せず）という登録超過が発生している。当該問題は、同日の会議で審議され、2015年8月6日開催の第33回先進医療会議において資料 先-7「先進医療Bにおける予定試験期間・登録数について」との見解となって、今後の同会議での運用が図られることにつながった。</p>	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>本試験中に死亡例はなかった。また、重篤な有害事象は周術期に6例6件（うち5例5件は腎（仮性）動脈瘤）、術後で6例6件（うち4例4件が腎（仮性）動脈瘤）発生していた。参加14施設中、3施設で登録症例の57%、6施設で76%を占めていたが、腎（仮性）動脈瘤は、登録症例数トップ3の施設で（周術期3例、術後3例）発生、5例登録の施設で2例（いずれも周術期）、4例登録の施設で1例（術後）で発生しており、明確な技術差に起因する有害事象とはいえないと思われる。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本先進医療Bの実施医師と実施医療機関の要件をクリアし、最終的に本試験に参加できたのは13施設に留まっており、しかも、そのうち10例以上の症例を登録できた施設は3施設、5例以上登録できた施設が6施設であること、ダビンチの導入されている医療機関も少ない現状を考慮すると、全国の施設のうち当該技術を安全に行える医療機関が非常に少ないことが予想される。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>対照としてヒストリカルコントロール（国内54施設にアンケート調査を実施した結果をまとめたもの Saito H, et al. J Endourol 26: 652-659, 2012）が用いられている、この調査は1998年12月から2008年12月までに行われた腹腔鏡下腎部分切除例を集計したものであり、もっとも新しいデータでもEra 3（2007年1月～2008年12月）の症例で、7年も前のデータであることを考慮すると、その後の術者の技術的練度の向上（報告者らのいう技術的成熟度）が予想され、プライマリーエンドポイントの優位性（大きさ）に疑問を持たざるを得ない。</p> <p>さらに報告書が近年の腹腔鏡下腎部分切除における阻血時間短縮の例にあげているのは、米国における1術者の2006年～2010年に行った、ロボット手術（27例）と腹腔鏡下腎部分切除（59例）の症例の後ろ向き解析のデータ（Williams SB, et al Word J Urol 31: 793-798, 2013）であり、わが国における最近のデータと比較検討しないと、当該技術の優位性を議論することは無理であると思料する。</p>
------------------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	薬事承認済みの機器であるため、助言はありません。
--	--------------------------

副担当：山中構成員_____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：

主要評価項目である根治切除および腎機能温存の両方を同時に達成した割合%について、閾値23.3%、期待値37.2%が設定されていた。研究者による事前の予想では、根治切除の達成率（切除断端陰性率）はもともと100%に近い高率であった。一方、腎機能温存の達成率（腎阻血時間25分以内率）については、本邦の多施設共同観察研究（54施設、1375例）で、（ヒストリカルコントロールとなる）腹腔鏡下手術で腎阻血時間25分以内を達成できた割合が高めに見積もっても25%を超えることはなかったことから、この25%をベースにロボット支援手術の閾値が設定された。結果は、根治切除および腎機能温存の同時達成率は91.3%であり、予想をはるかに超えて良好な成績であった。単群試験デザインのデメリットの1つである（患者、施設、執刀医等にかかる）選択バイアスが大きく見られ良好な成績が得られたか、あるいは、観察研究の結果から導かれた閾値の設定に妥当性があったか、等の検討材料は残る。腹腔鏡下手術と比較した本技術の成績について、当初の仮説から極めて乖離した結果となっているため、再現性が気になるところであるが、それらを差し引いても本試験の主要評価項目にかかる結果は満足のいくものであり、従来の医療技術を用いるよりも同程度以上であるとの判断は下せると考えられた。その他、副次評価項目については、切除術完遂率（97%）、腹腔鏡下または開腹手術移行率（0%）、許容範囲内の有害事象率であった。全生存期間や無再発生存期間については観察期間が短いため、今後の評価を待たなければならないが、総じて、本試験におけるロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術によって、従来の開腹手術、腹腔鏡下手術に比べ、腎機能温存、低侵襲であるというプルーフ オブ コンセプトは確認できたのではないかと思われる。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：

周術期において発現率が高かった有害事象は、創合併症（30%）、血尿（21%）、発熱（12%）であるが、予想の範囲内と言える。術後では、最も発現率が高かった有害事象は、腎動脈瘤（4%）、血尿（2%）である。腎動脈瘤が周術期5件（5%）、術後4件（4%）と合計9件に観察されており、研究計画時に予想されていたよりも高頻度であった。しかし、個々のケースを分析すると、同一施設で3件も動脈瘤が見られており、術者の技量が関係していた可能性はある。総じて、問題になるほど特異的に高頻度に見られた事象はないと思われる。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
--------	--

コメント欄：

本試験において、安全性の面で特段重大な問題を生むことなしに、主要評価項目の達成率（腎機能温存と根治切除の割合）は91%と高率であった。登録のあった14施設中、主幹施設である神戸大学病院を含む3施設から全体の6割弱が登録されたが、複数施設から複数例の登録がなされており、100例という限定された目標登録数の中では、比較的多施設での成績が得られたと考えられる。

本試験の参加にあたっては、当該技術の経験症例数10例以上が求められているが、経験症例数として高い要求水準ではなく、この要求水準と試験結果からは、ラーニングカーブに大きなハードルがなく、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できることが示唆される。より多数例の評価により、この点の確認が望まれる。なお、本試験に実際に参加した術者の経験症例数や症例にかかる情報等を示され、全体としてどの程度の患者にどの程度の経験をもつ医師が執刀したか、適切な情報提供を行っていくことが必要であろう。