

先進医療審査の事前照会事項（大門構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

実施計画書における以下の点について、検討の上、必要であれば対応してください。必要でないならばその理由を回答してください。その他の申請資料の該当する部分においても同様とします。

1. 実施計画書 p. 0 「表紙. 実施体制」：以下の点について実施計画書内で明記してください。
 - a) データセンターの担当者名は、記載されていますが、「データ・疫学担当」とのみ記載されているだけで、その語の意味するところ（データ担当？疫学担当？）がつかめず、誰が責任をもってどの業務を担当するのかが明確ではありません。少なくとも実施計画書内で言及されている「統計解析責任者」、「データマネジメント責任者」として、誰が割り当てられるのか（名前）を明記してください。とくに、統計解析責任者は、生物統計を専門とする者であることが望ましいです。
 - b) 「独立データモニタリング委員」、「モニタリング責任者」についても同様です。
 - c) 切除断端に関する「中央病理判定委員会」などを設置する場合についても同様です。
 - d) 上記の実施体制における各責任者については、おそらく表紙では記載しきれないか、記載しても busy ですので、別途章立てして列挙してください。

【回答】

- a) 「データマネジメント責任者」および「統計解析責任者」を明記しました。
- b) 「モニタリング責任者」を明記しました。
- c) 切除断端陰性の評価については、本試験で特別に行うものではなく、切除の成功の判断の為に日常診療においてもルーチンとして評価されています。従いまして、本試験では中央病理判定委員会の設置は行っていません。
- d) 研究組織に関しましては、別途章立て（21 研究組織）させていただきますし

た。

2. 実施計画書 p. 19 「2. 4 試験計画設定の根拠」：「2. 4. 2 試験デザイン及び症例数」において、ヒストリカル・コントロールを比較対照とした理由、施設（4 施設）を絞った理由（一般化可能性の限界についての見解も含む）、どのような基準で 49 例がピックアップされたか等に関する根拠が言及されていません。その他の項で示唆されているものもありますが、ここできちんと記述すべきです。対応してください。

また、2 年間で約 80 例のロボット支援広汎子宮全摘出術が本邦にて施行されている現状にもかかわらず、登録期間 1 年で 100 例、すなわち、2 倍のスピードで集積可能と見積もっておられます。この集積が可能な理由として「先進医療制度下で実施するため」と記述されていますが、正確には「先進医療制度下で実施することによって症例の集積のスピードがおおよそ倍増するため」という理解でよいでしょうか。明確に記述してください。しかしながら、このような症例集積のスピードを期待できるのか、幾分疑問にも感じます。この点について検討し、必要であれば登録期間を修正してください。必要でないならば、その理由を回答してください。

【回答】

ヒストリカル・コントロールを比較対照とした理由および施設を絞った理由について、以下のような文章を追記させていただきました。

「本試験は多施設共同臨床試験として実施し、ロボット支援下広汎子宮全摘出術の保険収載を検討するための包括的な臨床データ集積を目的としている。ロボット支援下手術は医療コストがかかることから、保険収載前に従来の開腹手術や腹腔鏡手術との無作為臨床試験を行うことは事実上不可能である。このため本試験では「術前診断で根治手術が可能な臨床進行期 IA2 以上の腺癌あるいは IB1 以上の扁平上皮癌で IIB 以下の子宮頸癌」を対象とした開腹広汎子宮全摘出術の短期成績をヒストリカル・コントロールとした。尚、ヒストリカル・コントロールは、現在までにロボット支援広汎子宮全摘出術を 5 例以上施行し、本試験への参加を予定する 4 施設（東京医科大学、京都大学、弘前大学、近畿大学）における開腹広汎子宮全摘出術のデータからそれぞれ最近の 1 年間の症例数（2012 年または 2013 年）を集積した。」

登録期間につきましては、期間の延長（1 年 6 ヶ月）と以下のような文章の追記をさせていただきました。

「2012 年 1 月から 2014 年 12 月の間に約 80 例のロボット支援広汎子宮全摘出術が本邦にて施行されているが、今後本試験が日本産科婦人科学会支援の下、先

進医療制度下で実施されることによって、大幅な症例数の増加が見込まれる。また、日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で 19 施設が登録承認されており、上記 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される。以上より、登録期間 1 年 6 か月で 100 例程度の予定登録数達成は可能と考える。」

3. 実施計画書 p. 29「試験参加登録」：「参加登録は FAX 送付による中央登録制とする」と記載されていますが、施設登録の手順（誰が確認するかなど）を明記してください。

【回答】

下記を実施計画書に追記しました。
「登録手順は、各施設の登録担当者が登録適格性確認票に必要事項を記入し、データセンターに FAX する。データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受診し、記入内容を確認の上、登録番号を付記し各施設に FAX で返信する。」

4. 実施計画書 p. 52「11.1 出血少量手術成功」、「11.5 摘出検体の適切性」：出血量の測定方法、切除断端の陽性、陰性等の定義及びその判定方法について記述してください。とくに、判定方法については、中央判定が必要な場合には、その旨も記述してください。必要でない場合にはその理由を回答してください。

【回答】

11.1 節については、ご指示に従いまして、「出血量が 300ml 以下の場合、出血少量とする。出血少量かつ切除断端陰性の場合、出血少量手術成功とする。出血量については、術中の出血量をガーゼおよび吸引によって測定したものの総和とする。切除断端陰性は、各施設の病理により評価し、陰性が確認されたものとする。」のように記載を追記致しました。

なお、切除断端陰性の評価については、1. c) にも記載させていただきましたが、本試験で特別に行うものではなく、切除の成功の判断の為に日常診療においてもルーチンとして評価されています。従いまして、本試験でも特別に中央判定を要さずとも、本試験の結論に大きな影響はないように考えられます。

5. 実施計画書 p. 56 「12.1 目標症例数の設定根拠」：以下の点について対応してください。
- a) 閾値 75%の根拠として、「... 1000ml 以上の出血が生じた症例の割合 40.8%、300ml 以上の出血を生じた症例の割合は 87.8%...」と記載されています。これは、「出血少量でない人」の占める割合であって、本試験の主要評価項目である「出血少量（かつ）手術成功」に関する割合ではないと考えます。この点で齟齬があります。「(出血量 300mL 以上となった症例)ではなく、そのほぼ裏命題である) 出血少量である (出血量 300ml 以下となる)」かつ「切除断端が陰性である」ことを満たす症例の視点で記述及び数値を改めてください (49 例全員が切除断端陰性であったのならば、その旨の記述を付与してください)。
 - b) a) について対応いただいたとして、おそらく出血少量成功率は、49 例全員が切除断端陰性であったとしたら 12.2%ということになります。これは、75%とあまりにかけ離れており、この 75%の数値的根拠は、どこに見出すことができるのでしょうか。ご回答ください (以下の c) も参考にしてください)。
 - c) b) と関係しますが、開腹式広汎子宮全摘出術の短期成績 (12.2%) をそのまま引用すると、おそらく被験者数は相当に削減できそうに見えます。それでもなお本試験でこの 100 例を目標症例数としたのは、有効性及び安全性について得られる結果の精度を重視したものであるものと理解し得ます。この理解が正しいならば、閾値の数値的根拠も直接的なものが引用できなさそうにだけに精度ベースの例数設計を実施する (その上で、もちろん、仮説検定の視点で棄却できる閾値についても付与する) のもよいかと感じました。ご検討ください。
 - d) 出血少量手術成功率の期待値を 90%とした理由として、「後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300mL 以上となった症例が 6.4%であったこと」を挙げられています。これについても、上述の a) と同様に対応してください (47 例全員が切除断端陰性であったのならば、その旨の記述を付与してください)。47 例及び 49 例の出血量別の症例分布についても同様のことがいえますので、対応してください。
 - e) 「また、期待値を 90%としたのは、同じく実施した後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300mL 以上となった症例が 6.4%であったこと、また臨床的には 10%未満になれば臨床的に有用であると考えたため」は、90%を「期待」するわけですので、「後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血少量手術成功率が XX%であったため、本試験では、臨床的に有用である値として、保守的に期待値を 90%とした」で

はないでしょうか。

- f) 「後ろ向き調査」について、すでに公表されているものであれば、引用文献を付与してください。研究代表者の独自の調査ということであれば、その旨を示すとともに調査期間など調査に関する情報を可能な限り盛り込んでください。

【回答】

まず(a)および(d)の点について申し上げますと、「切除断端陰性」は、「2.4.1 評価項目」の冒頭の段落でも

「たとえ出血少量という結果が得られたとしても、手術の大きな目的である切除断端陰性が達成できない場合には、当然ながら DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術の臨床的な意義は著しく低下してしまう。」

と記載しています通り、低侵襲であっても決して手術の有効性を損なわない為に設定している項目であります。例えば、本試験において本試験治療の低侵襲性、すなわち出血少量を主張するために、無意識的にも過度に切除自体を疎かにしてしまうことがあれば、たとえその手術が結果的に出血少量となろうとも、出血少量にて手術完遂と判断することは適切ではないと考えています。また、本試験対象集団に対して通常の手術が行われた場合、ほぼ 100%を期待できるものであります。従って、比較する対照を想定して設定される閾値の設定において特別な考慮は要さないと考えています。また同様に (d) に関連して、ロボット支援下においても、無意識的にも過度に出血少量を求めるが故に切除自体を疎かにしてしまうことが無い限りは、ほぼ 100%を期待できるものと考えています。また万一、本試験で評価するロボット支援下において断端陰性が 100%とならない場合には、御承知の通り、本主要評価項目においても悪い結果になり、すなわち本試験治療の有効性が示せないこととなりますので、評価の保守性は保たれ、すなわち偏って本試験治療の有効性が示されることはないと考えられます。

なお (a) および (d) に関して、ヒストリカル・コントロール 49 例および先行例 47 例における実際の断端陰性はそれぞれ 0 例、0 例でありました。

次に (b) の点ですが、ご指摘の通り、49 例中「出血少量」を達成できた症例は 6 例であり、12.2% (95%信頼区間 5%~25%)、1000ml 未満を達成できた症例は 29 例であり、40.8% (同 44%~73%) でした。一方、「2.4.1 評価項目」でも

「本試験で評価する DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待できると考えられる。また同時に DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術のコストを考慮しても、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べ大きな低侵襲性が求められる。本試験では、これら出血量の期待値および必要性の両面を考慮した上で、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べても著しく出血量を抑えることを評価する

ことが求められると考えて、少量出血を 300ml 以下の出血量と定義した。」

更には「12.1 目標症例数の設定根拠」でも同様に

「閾値を 75%としたのは、本試験で評価する DVSS を用いたロボット支援広汎子宮全摘出術は、従来の開腹広汎子宮全摘出術に比べて、出血量において大きな低侵襲性が期待でき、また同時にそのコストを考慮しても大きな低侵襲性が求められるからである。」

と記載しています通り、本試験治療に期待される大きな低侵襲性の反面として要する医療コストも考慮する必要があると考えています。以上を踏まえまして、多くとも 25%しか「出血少量」を達成できない開腹術に比して、本試験治療にて多くとも 25%（閾値 75%に対応）の「出血少量」の非達成しか認められない場合には、コストを考慮したとしても、それを凌駕する低侵襲性があると判断できると考えています。以上の検討に基づき、本試験では閾値を 75%に設定しています。

また (c) および前述の (b) に関連するところとして、症例数設計については「12.1 試験デザインおよび症例数」でも

「一方、本試験において有害事象の評価は、主要評価項目に次ぐものであるものの、本試験治療の低侵襲性を総合的に評価することを考えると、重要な位置づけにあると考える。ここで有害事象発現率の精度についても考慮して症例数を検討する。まず、主要評価項目の評価に関する必要症例数である 75 例を登録し、特定の有害事象が 0 例 (0%)、1 例 (1.3%)、2 例 (2.7%)、3 例 (4.0%)、4 例 (5.3%) において観察された場合を考える。この場合に得られる発現率の両側 95%信頼区間の上限をそれぞれ求めると 4.8%、7.2%、9.3%、11%、13%となる。有害事象のプロファイルに関しては一般に症例数が多いほど精度が高まるが、必要とする症例数の増分と実施可能性も考慮に入れる必要がある。実施可能性を考慮して、前述の 75 例から症例を若干増やして 100 例を登録した場合について、発現率の両側 95%信頼区間上限を同様に求めるとそれぞれ 3.6%、5.5%、7.0%、8.5%、9.9%となる。これより、症例数を若干増やして 100 例とすれば、個々の有害事象についてもより詳細な精度で検討可能である。」

と記載しています通り、本試験の結果を解釈する上で、主要評価項目に次いで重要となる有害事象の評価を十分に行うことも考慮して設定しています。仰る通り、主要評価項目のみの評価であれば、100 例の症例数を要さないのかもしれませんが、一定以上発現する有害事象についても十分な評価を行いたいと考えまして設定しています。

次に (e) につきましては、ご指示に従いまして、以下の通りに記載変更致しました。

変更前： また、期待値を 90%としたのは、同じく実施した後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血量 300ml 以上となった症例が 6.4%であったこと、また臨床的には 10%未満になれば臨床的に有用

であると考えたためである。

変更後： 後向き調査におけるロボット支援広汎子宮全摘出術で出血少量手術成功率が 93.6%であったため、本試験では、臨床的に有用である値として、保守的に期待値を 90%とした。

最後に (f) については、ご指示に従いまして、表に注釈を付け本文中に調査情報を記載致しました。

6. 実施計画書 p. 58 「12. 3. 1 主要評価項目の解析」：以下の点について対応してください。
- a) 「本試験の主たる目的は、... 主要評価項目とする臨床的に有意な出血（出血量 1000ml 以上）... 」という文言は、「1. 目的」、「11. 1 評価項目」等で規定した主要評価項目「出血少量（300ml 未満）手術成功（切除断端陰性）」と齟齬があります。また、「事前に設定した閾値を 25%」も「12. 1 目標症例数の設定根拠」の内容と齟齬があります。すべて修正してください。
 - b) 本試験の主たる解析時期に関して、周術期有害事象の収集された時期、最終登録症例のプロトコル治療後 1 カ月時点のデータを収集できる時期と二つ記載されています。おおよそ同じ時期ではあると思いますが、混乱を避けるため、どちらかに統一した方がよいです。
 - c) 最終解析の時期も明記してください（データマネジメントに関する手順書には、最終解析に関する言及があります）。

【回答】

- a) ご指摘に従い修正致しました。
- b) 主たる解析時期について統一致しました。
- c) 最終解析の時期について明記しました。

7. 実施計画書 p. 61 「13. 1 症例報告書の様式」：「1）本試験は、FAX 送付を用いて行う」について、標題と齟齬があり、何を行うかが不明瞭です。明確に記述してください。「2）症例データは... これらのデータを症例報告書とする」についても、「これら」が何を指すのかが不明瞭です。明確に記述してください。

【回答】

本試験では、紙媒体を用いた症例報告書を用いますので、そのことを記しました。

8. データマネジメントに関する手順書について：以下の点について対応してください。
- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。
 - b) 実施計画書内では「データマネジメント担当者」、手順書内では「データマネジメント責任者」と記載されています。両者が同じ者を指すのであれば、用語を統一してください。
 - c) 「主たる解析用データセットに中間解析時点までのデータを入力したもの」と記載されていますが、本試験では中間解析は実施されないはずで
 - d) 「280 例登録終了時に」と記載されています。他の試験の手順書を単に流用するのではなく、内容を徹底的に見直してください。データマネジメントを専門とするものに点検していただくことを推奨します。

【回答】

- a) 追記致しました。版数は第1版と致しました。
- b) 失礼致しました。「データマネジメント責任者」に統一致しました。
- c) 失礼致しました。ご指摘の通り、中間解析は行いません。その部分を削除致しました。
- d) ご指摘、ありがとうございます。内容を見直し、データ固定は、早期術後まで、術後1年、晩期有害事象把握のための追跡期間終了までの3回で実施することにしました。

9. モニタリングに関する手順書について：以下の点について対応してください。
- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。
 - b) 実施計画書では、「中央モニタリング」の語がありますが、この語に対応する業務は、手順書内ではどの部分にあたるのでしょうか（文言を読む限り、実地モニタリングにも見えます）。区別をつけて明確にしてください。

【回答】

- a) 追記致しました。版数は第1版と致しました。
- b) 失礼致しました。ご指摘の通り、中間解析は行いません。その部分を削除致しました。本試験は、中央モニタリングを行いますので、そのように修正致しました。

10. 症例報告書の作成・提出に関する手順書について：以下の点について対応してください。

- a) 作成者、承認者、版数などの情報を付与してください。

【回答】

追記致しました。版数は第1版と致しました。

11. 以下の記載整備を行ってください：

- a) 「開腹」と「腹式」という語が、混在しており、読みづらいです。同じ意味を表すのであれば、どちらかに統一してください。意味が異なるのであれば、それぞれに定義を与えてください。
- b) p. 12「1. 目的」：「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」→「本試験は単群試験であり、その対照としては... 短期成績を用いる」。また、この一文は、デザインに関するものですので、例えば、「2.4 試験計画設定の根拠」又は「12.1 目標症例数の設定根拠」に移動してください。
- c) p. 16「2.2 試験治療」：「...既知の報告と同様に開腹群に比べ減少を示した(17)、21).」→「...既知の報告と同様(17)、21)に開腹群に比べ減少を示した。」
- d) p. 17「2.2 試験治療」：表Bにおけるリンパ節摘出個数の成績は、東京医科大学病院のものであると思われます。この理解でよいとすれば、「今回の開腹群の個数が通常より著明に多かったことに関しては、術者・施設間による相違が推測された」において、「・施設」という語は削除してよいはずで、修正してください。
- e) p. 17「表A 広汎子宮全摘出術における両群の症例背景比較」：連続量の要約統計量として何を用いたかを明らかにしてください。離散量については、割合も付与してください。また、BMIのバラツキに関する要約統計量も示してください。このままではデータの分布が把握できません。

- f) p. 17「表 B 広汎子宮全摘出術における両群の data 比較」：各群の例数を付与してください。連続量の要約統計量として何を用いたかを明らかにしてください。手術時間、コンソール時間、出血量、リンパ節摘出個数、入院日数のバラツキに関する要約統計量も示してください。
- g) p. 17「表 C 広汎子宮全摘出術における両群の data 比較」：表 A、B と比べると、標本サイズが異なりますが、これは何故でしょうか。この成績の対象集団など文中で説明を付与してください。
- h) p. 18「2.3 試験の対象集団」：標題と対応させるべく「臨床進行期 IA2 以上... 根治？可能子宮頸癌を対象とする」旨を冒頭で定義を与えてください。箇条書きになっていますが、この構成の意図がつかめません。とくに、2) は試験対象集団のことでもなく、その設定根拠でもなさそうに見えます。標題に適合するように構成を工夫してください。また、「3) 本邦で 28 例」とありますが、上記の表 A、B、C の標本サイズと異なるようです。これについても文中で説明を付与してください。
- i) p. 18「2.3 試験の対象集団」、その他：「切除可能」、「根治可能」、「全摘出可能」といった語について、同じものを意味するのであれば、用語を統一してください。
- j) p. 20「2.4.1 評価項目」、p53「11.10 術後回復経過」：「術後経口摂取開始日」→「術後経口摂取開始までの日数」としてはいかがでしょうか（開始日としてしまうと、日付のように見えてしまいました）。
- k) p. 29「6.1.1 試験参加登録」：「術前診断にて、... 臨床進行期 IA 以上の腺癌...」→「術前診断にて、... 臨床進行期 IA2 以上の腺癌...」？
- l) p. 61「13.2 記入方法とデータの確認」：「プロトコルに記載されている症例報告書収集データを作成」という文言は、日本語として意味が不明です。「症例報告書を作成」、「症例報告書様式に収集したデータを記載」という意味でしょうか。修正してください。また、「作成データ」という語も奇妙です。実施計画書で規定されたスケジュールに沿って収集されたデータ、症例報告書に記載されたデータ、データマネジメントシステムに入力されたデータを指すのが明確になるように修正してください。
- m) p. 62「13.3 送付方法と提出期限」：「症例報告書データの作成」→「症例報告書の作成」でよいのではないのでしょうか。また、「データを FAX する」も「作成した症例報告書を FAX する」とするとよいのではないのでしょうか。
- n) p. 63「14.2 試験モニタリング」：「本試験において、試験モニタリングは中央モニタリングを実施する」→「本試験では、中央モニタリングを実施する」でよいのではないのでしょうか。また、「収集される症例登録および症例報告情報等の記録」→「症例登録票、症例報告書等の記録」ではないのでしょうか。
- o) p. 69「17.3 健康被害に対する補償」：「以上より、... 上記の通り規定した」

の文言は、補償の話と直接関連しますが、先進医療Bのくだりから「以上より」としてしまうと奇妙に感じます。「以上より」と「上記の通り」が並列している点がそもそもこの文言をわかりにくくしてしまっていると思います。ご検討ください。

【回答】

- a) すべて「開腹」に統一しました。
- b) 「本試験は単群試験であり、その対照としては... 短期成績を用いる」の一文は、「2.4 試験計画設定の根拠」に移動し、2. の回答に組み込み修正を加えました。
- c) 17) 21) を移動しました。
- d) 「・施設」を削除しました。
- e) ご指摘のように図 A. を修正致しました。
- f) ご指摘のように図 B. を修正致しました。
- g) 図 C. は、差し替えの時に誤って別の標本サイズの表を挿入していましたが、以前の表（同じ標本サイズのもの）に戻しました。
- h) 1) において試験の対象集団についての定義を加えました。2) の内容は試験の対象集団との関連性が乏しいため削除しました。3) における 28 例と表 A、B、C の標本サイズの違いについては文中に説明を追記しました。
- i) 「根治可能」に統一しましたが、意味が若干異なる場合については、そのままあるいは追記（子宮全摘出→広汎子宮全摘出）致しました。
- j) 「術後経口摂取開始日」を「術後経口摂取開始までの日数」に修正しました。
- k) 「臨床進行期 IA」を「臨床進行期 IA2」に修正しました。
- l) ご指摘の部分を修正しました。
- m) 文章の修正をしました。
- n) 文章を修正しました。
- o) 文章をわかりやすく修正しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（事務局）に対する回答2

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性及び安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 先進医療技術名に「多施設共同非盲検単群臨床試験」などの文言が含まれるのはふさわしくないため、先進医療技術名からこの部分を削除し、技術名を例えば「子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステムによるロボット支援広汎子宮全摘出術」等と修正されたい。

【回答】

「多施設共同非盲検単群臨床試験」の文言を削除し、先進医療技術名を「子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステムによるロボット支援広汎子宮全摘出術」に変更致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（事務局）に対する回答3

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 様式第3号先進医療の実施計画の2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、以下の通り適応に齟齬があるため修正されたい。

① 使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
da Vinci サージカルシステム	インテュイティブ サージカル合同会社 (〒107-6032 東京都港区赤坂 1-12-32 アーク森ビル, phone:03-5575-1341)	IS2000	22100BZX01049000	本品は、一般消化器外科、胸部外科（心臓外科を除く）、泌尿器科及び婦人科の各領域において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装置である。	適応内
da Vinci Si サージカルシステム	インテュイティブ サージカル合同会社	IS3000	22400BZX00387000	本品は、一般消化器外科、胸部外科（心臓外科を除く）、泌尿器科及び婦人科の各領域において内視鏡手術を実施する際に、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装置である。	適応内
EndoWrist バ	インテュイティブ		22100BZX01048000	本品は、手術用ロボット手	適応内

イポーライ ンストゥル メント	サージカル合同会 社			術ユニットと併用し、内視 鏡下で 組織の把持 切開、鈍的／鋭的剥離、近 置、結紮及び縫合等 の機 械的作業、及び高周波電流 を用いて組織の切開・凝固 を行うためのものである。	
EndoWrist モ ノポーライ ンストゥル メント	インテュイティブ サージカル合同会 社		22100BZX01050000	本品は「da Vinci サージカ ルシステム」と併用し、内 視鏡下で組織の把持、切 開、鈍的／	適応内
EndoWrist イ ンストゥル メント	インテュイティブ サージカル合同会 社		22100BZX01 51000	鋭的剥離、近置、結紮及び縫 合等の機械的作業を行う ためのものである。	適応内

EndoWrist バイポーラインストゥルメントの行、“本品は、手術用ロボット手術
ユニットと併用し、” → “本品は、 da Vinci サージカルシステムと併用し”
の間違いである。

EndoWrist モノポーラインストゥルメントの行、“内視鏡下で組織の把持、切開、
鈍的／鋭的剥離、近置、結紮及び縫合等の機械的作業”
→ “内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置及び結紮及び縫合等
の機械的作業” の間違いである。

EndoWrist インストゥルメントの行、“内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭
的剥離、近置、結紮及び縫合等の機械的作業”
→ “内視鏡下で組織の把持、切開、鈍的／鋭的剥離、近置、結紮及び縫合等
の機械的作業” の間違いである。

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品
（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規 格	医薬品医療 機器法承認 又は 認証番号 （16桁）	医薬品医療機器法 承認又は 認証上の適応 （注1）	医薬品医療 機器法 上の適応 外使用の 該当 （注2）
da Vinci シリ ーズカニユ ーラシール	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		13B1X10126000001	カニユーラに取り付け、作業 中のガス漏れを減らし、体腔 の気密性を保つ。	適応内
チップカバ ーアクセサ リ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社	400180	22100BZX01050000	絶縁のためモノポーラカー ブドシザーズに装着し、使用 する。	適応内
インストゥ ルメントア ーム用ドレ ープ		420015	22100BZX01049000	インストゥルメント用の滅 菌ドレープ。	適応内
カメラ用ド レープ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		22100BZX01049000	カメラ用の滅菌ドレープ。	適応内
カメラア ーム用ドレ ープ	インテュイテ ィブサージカ ル合同会社		22100BZ 01049000	カメラアーム用の滅菌ドレ ープ。	適応内

da Vinci シリーズカニューラシールの行、“カニューラ” → “インストゥルメントカニューラ” の間違いである。

チップカバーアクセサリの行、“絶縁のためモノポーラカーブドシザーズに装着し、使用する。”

→ “チップカバーは、モノポーラカーブドシザーズに装着し、先端部を覆って、金属面の露出を少なくすることで、チップ以外の部品やケーブルを絶縁させるために用いる。インスタレーションツールは、その装置/取外しの際に使用する。” の間違いである。

インストゥルメントアーム用ドレープの行、“インストゥルメント用の滅菌ドレープ。”

→ “インストゥルメントアームを汚染から保護するために用いる。インストゥルメントを接続するためのインストゥルメントアダプタを有する。の間違いである。

カメラ用ドレープの適応の行、“カメラ用の滅菌ドレープ。” → “カメラヘッドを汚染から保護するために用いる。” の間違いである。

カメラアーム用ドレープの行、“カメラアーム用の滅菌ドレープ。” → “カメラアームを汚染から保護するために用いる。” の間違いである。

【回答】

ご指摘の点を全て修正致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（佐藤構成員）に対する回答 4

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015 年 10 月 3 日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. a) 同意説明文書 P. 2 あなたの病気と治療 および p. 3 この臨床試験の目的について

これまでの治療法として、腹式全摘術と、腹腔鏡手術の説明がありますが、後者と、本臨床試験での手術支援ロボットを用いた腹腔鏡手術との関係をもう少し分かりやすく説明してください。

（たとえば、「この臨床試験は、腹腔鏡手術において手術支援ロボットを用いることで、・・・等のこれまでの腹腔鏡手術の問題を解決し、安全かつ体の負担の少ない・・・」など）

b) 同意説明文書 p. 11 本試験に参加しない場合 で、保険診療として従来の腹式全摘もしくは自費診療でのロボット支援全摘術が挙げられていますが、従来の腹腔鏡下手術は行われえないという理解でよいでしょうか。

【回答】

a) 従来の腹腔鏡手術と手術支援ロボットを用いた腹腔鏡手術との関係について追記をさせていただきました。

b) 従来の腹腔鏡手術を用いた広汎子宮全摘出術は、2014 年 12 月に先進医療 A に承認されましたが、未だ一般には普及しておらず、当施設においても施行しておりません。

2. 同意説明文書 p. 6 撤回について、(術後のものも含め) 撤回した場合の、データの取り扱い (p. 9) 臨床試験結果の公表 (p. 10) および診療記録の調査 (p. 11) の扱いについて明記してください。

【回答】

取り扱いにつき追記致しました。

3. 同意書説明文書について、代諾の場合の欄がないのですが、必要な場合には欄外に署名いただくことになってまいりますでしょうか（あまり多くはないと思うので、欄を追加する必要まではないと思います）。

【回答】

「患者さんの署名欄」のご本人（自署）の下に1行スペースを空けました。

以上

先進医療審査の事前照会事項（田中技術委員）に対する回答5

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015年10月3日

所属・氏名：東京医科大学 産科婦人科 井坂恵一

1. 東京医大病院ではプロトコールで規定している手術担当責任医師が多数在籍していることは理解できましたが、今後研究に参加予定の他施設における手術担当医師の在籍状況は如何でしょうか。

仮に他施設で転勤などにより手術担当責任医師が不在となり、多施設共同試験が東京医大単独の試験となってしまうような可能性はありますか。

【回答】

参加を予定しております他の3施設においては、ロボット手術のライセンス取得状況から、少なくとも現時点で京都大学2名、弘前大学2名、近畿大学4名の手術担当責任医師が各施設に常勤しております。各施設はすでに参加施設基準および術者基準をほぼ満たしており、早急な参加が期待できます。

一方で、「2.4.2 試験デザインおよび症例数」の項に

「また、日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で19施設が登録承認されており、上記4施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される。」

と記載しましたように、本試験には今後多くの施設の参加が見込まれております。以上のような理由により、本試験が東京医大単独の試験となる可能性はないと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項（大門構成員）に対する回答 6

先進医療技術名：子宮頸癌患者を対象とした da Vinci サージカルシステム (DVSS) によるロボット支援広汎子宮全摘出術の有効性および安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験

2015 年 10 月 6 日

所属・氏名：井坂恵一

1. 指摘・確認事項 1 の b) に対する回答について：「独立データモニタリング委員」は、どなたが担当されているかについて、修正された実施計画書内には記載が見当たりませんでした。対応してください。

【回答】

22 章 7) に独立データモニタリング委員会について追記致しました。

2. 指摘・確認事項 2 に対する回答について：症例集積に関する先般の確認に対して「日本産科婦人科学会主導のロボット支援婦人科悪性腫瘍実施施設登録には、現時点で 19 施設が登録承認されており、上記 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加することが予想される」と新たに回答されました。この回答に関してですが、当初の 4 施設以外にも多くの施設が本試験に参加されることが予想されるとした場合、今回設定されている 4 施設のヒストリカル・コントロールとの比較可能性が損なわれるのではないかと、言い換えれば、ヒストリカル・コントロールとしての妥当性が減じられるのではないかと、気になります。この点について、申請者の見解（問題はそれほどないこと）を実施計画書内の然るべき節で言及してください。

【回答】

基本技量について、本先進医療の実施にあたっては、施設要件として日本産科婦人科内視鏡技術認定医に加え日本婦人科腫瘍専門医の参加を求めているため、今回の予定施設は全て、ヒストリカル・コントロールの 4 施設以外を含めて当該手術（対照とする開腹手術）については経験数についても、手術の質でも、一定以上を有する拠点施設であり、当該手術の質の不均一性はほぼないものと考えられます。したがって開腹広汎子宮全摘出術の成績は、現在ヒストリカル・コントロールとして設定している先行 4 施設とほぼ同等になると考えられます。また、試験実施中も人を対照とする医学研究に関する倫理指針の精神

に従い、適切なモニタリングなどを行うとともに、また申請施設を中心とした施設間での連絡体制を十分に確保することで、実施施設間での手術の質のバラツキを最小化することを予定しています。

3. 指摘・確認事項 5 a) 及び d) に対する回答について：先ず、「(a) および (d) に関して、ヒストリカル・コントロール 49 例および先行例 47 例における実際の断端陰性はそれぞれ 0 例、0 例でありました。」と回答されましたが、それぞれ、49 例、47 例の誤りではないでしょうか (そうでなければ、ヒストリカル・コントロール、ロボット手術における出血少量手術成功率は 0% ということになってしまうと思います。念のため、確認させてください)。

次に、上記の通りの誤記であったとして、先般の指摘・確認 a) および d) に対して、主要評価項目の意義や妥当性を主に回答していただきましたが、この点は当方も理解しております。先般の指摘・確認 a) および d) の意図は、今回回答していただいたような切除断端に関する成績に関する言及、すなわち、「49 例全員が切除断端陰性であった」、「47 例全員が切除断端陰性であった」、「断端陰性は 100% が期待される」といった文言が実施計画書 (及び修正版) に具体的に盛り込まれていない (例えば、40.8%、87.8% という数値は、出血量別の症例分布表から算出されています。この意味で出血量に関する成績への言及はなされていますが、一方で切除断端に関しては何の言及もなされていない) 点です。これでは、主要評価項目である「出血少量手術成功」ではなく「出血少量」をベースにした議論に見えてしまいます点です。この点について対応してください。

【回答】

大変失礼致しました。記入漏れです。修正させていただきますので、よろしくお願い致します。

切除断端に関する成績に関しては、文中に

「また、切除断端に関しては、ロボット支援ならびに開腹手術の両者において全例陰性であり、100% 陰性が期待される。」

の文言を挿入させていただきました。

4. 以下の記載整備を行ってください：

a) p.3 「0.2 目的」：先般の指摘事項 11 b) と同様。「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」→「本試験は単群試験であり、そ

の対照としては... 短期成績を用いる」。また、この一文は、デザインに関するものですので、例えば、「2.4 試験計画設定の根拠」又は「12.1 目標症例数の設定根拠」に移動してください。

- b) p.29「7.1.1 試験参加登録」：「...データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受診. . . 」→「...データセンターのデータマネジメント責任者が任命したデータ入力担当者が FAX を受信. . . 」

【回答】

- a) p.3「0.2 目的」の「本試験は単群試験であり、その対象としては... 短期成績を用いる」の一文は、対象を対照に訂正して、「2.4 試験計画設定の根拠」に移動し、2. の回答に組み込み修正を加えました。

- b) ご指摘の点、修正致しました。

以上