

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示 41）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 大門 技術専門委員：

先進医療の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術
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	<p>Tis/1/2 NO MO 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。</p> <p>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。</p> <p>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 例であった。</p>
医療技術の試験結果	<p>Da Vinci サージカルシステムを用いた 3 医療機関共同で経口的ロボット支援手術(単群試験)として 17 例が実施された。主要評価項目と設定されていた主任研究者と同じ医療機関に所属する中央判定委員によって判定された断端陽性例は 0 例であったが、2 例の判定不能例があり、この判定不能例を含めた「断端陰性ではない」割合は 90%片側信頼区間の上限及び 95%片側信頼区間の上限はそれぞれ 28.4%及び 32.6%と計算され、既報の経口的手術の断端陽性割合の成績の上限である 28%を下回っていない。また、胃管・胃瘻利用割合は 5.9% (1/17 例、胃管・胃瘻利用割合の 90%片側信頼区間の上限及び 95%片側信頼区間の上限はそれぞれ 21.02%及び 25.02%) であった。化学放</p>

	<p>射線療法の際の胃管・胃瘻利用割合である7.5~18.8%の上限を下回らず、本治療法が標準治療と見なされている放射線療法（あるいは化学放射線療法）に比較して、臨床的に劣らないと判断しがたい。</p> <p>重篤な有害事象として、死亡例はなかったが、意識消失と窒息の2件2例（17例中）であり、発現率は11.8%であった。</p> <p>意識消失は未知の有害事象であり、経過観察入院後、被験者は発現前の状態に回復した。因果関係は「不明（否定できない）」である。窒息は術後に起こる既知の有害事象であり、人工呼吸器管理処置の後、被験者は発現前の状態に回復した。なお、安全性情報は倫理審査委員会および厚生労働省に適切に報告された。</p> <p>以上のことから、計画された症例数を満たさなかった点を斟酌しても、Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeonを取得し、適切にトレーニングを受けた専門医が実施しても、経口的ロボット支援手術が従来の治療法に劣らないことを示せていない。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000012149

主担当：伊藤構成員

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>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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：	<p>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（化学）が標準治療とみなされており、ロボット技術を含めた内視鏡外科手術が選択枝の1つと見なされる中で、既存の経口手術療法の断端陽性率（0-28%）を対象に短期間の有効性の主要評価項目として単群試験が行われた。実施された症例数が17例と予定症例数を満たさず、判定不能例を含めた「断端陰性ではない」割合の信頼区間は過去に実施された経口手術症例の断端陽性率を超え、本試験では短期的な有効性が従来経口手術療法に勝るとはいえないと判断せざるを得ない。また、化学放射線療法との比較されるべき胃管・胃瘻利用割合も同様であったため、現時</p>

点では従来の医療技術を用いるのと、同程度であるとした。しかしながら、症例の集積によって判断が変わることはあり得る。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>重篤な有害事象として2例、2件発現しているが、従前の手術に伴う有害事象と異なる特有の有害事象ではないと思慮される。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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>本試験は Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon が2例以上の見学を経た耳鼻咽喉科の専門医が実施した。内視鏡下手術用ロボットの取り扱いが一般化すれば、技術的成熟度が上がり、耳鼻咽喉科専門医が実施できることが期待される。</p>	

総合的なコメント欄	<p>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）である咽喉頭癌に対して（化学）放射線療法と本治療手技を含めた経口的外科手術の両方の治療法がある。本試験は、内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術が従来治療法（経口的手術療法、（化学）放射線療法）に劣らないとはいえない結果となった。内視鏡下手術用ロボット技術の練度の上昇とともに評価が変わる可能性は否定しない。</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	本試験成績をもって薬事承認が促進されるとは考えにくい。
--	-----------------------------

副担当：大門構成員

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>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は、目標症例数を 20 例として、主要評価項目の断端陽性、胃管/胃瘻利用がそれぞれ 3 例以下（90%片側信頼区間上限：30.4%，95%片側信頼区間上限：34.4%）であれば当該技術は臨床的に劣らないと判断するものと規定されていました。</p> <p>しかしながら、症例集積が困難である等の理由により 17 例で中止となっています。この 17 例に基づく断端陽性割合は、それぞれ 0%（断端陽性 0 例）[90%片側信頼区間上限：12.67%，95%片側信頼区間上限：16.16%] でありました。ただし、この 17 例には判定不能とされた被験者が 2 例含まれています。この 2 例を保守的に断端陽性として扱った場合には、11.7%（断端陽性 2 例）[90%片側信頼区間上限：28.37%，95%信頼区間上限：32.61%]、この 2 例を除外して扱った場合には、0%（15 例中断端陽性 0 例）[90%片側信頼区間上限：14.23%，95%信頼区間上限：18.10%] でありました。したがって、いずれの場合も計画時に規定された断端陽性割合の信頼区間の上限の閾値は越えていませんでした。</p> <p>次に、胃管/胃瘻利用割合の成績は、5.9%（胃管/胃瘻利用 1 例）[90%片側信頼区間上限：21.02%，95%片側信頼区間上限：25.02%] であり、計画時に規定された胃管/胃瘻利用割合の信頼区間の上限の閾値は越えていませんでした。</p> <p>これらの結果を踏まえ、本試験では、従来の医療技術をよりも劣っていないといえそうです。</p> <p>ただし、上記の結果は、研究者が適切な評価ができると考えた目標症例数 20 例に満たない中での 17 例に基づく評価結果であるため、仮に 18 例目～20 例目が登録されかつ評価が行われた場合、変わり得ることに留意することも必要であると考えます：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1～17 例目までの成績が与えられたもとで、18 例目～20 例目の被験者が断端陽 	

性及び胃管/胃瘻利用有となることの予測確率が低いことを示していただいたように、例えば、実際に 18 例目～20 例目の被験者全員が断端陽性でもなく胃管/胃瘻利用有でないというデータが得られたとすれば、同様の結果が得られたと思います。

- 一方で、例えば、実際に 18 例目～20 例目の被験者全員が胃管/胃瘻利用有というデータが得られたとすれば、従来の医療技術を用いるよりも少なくとも有効であることも同程度であることも示されなかったという結論に至ります。

これらのことを踏まえますと、17 例で試験が中止したことにより、20 例に基づく最終的な結論は未知のままですし、どのような結論を下すにしてもその結論の誤りの確率は計画時に規定したものよりも増すことになろうかと思えます。

これらの意味では統計学的に結論を下すのは困難とも思われます。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：17 例中 2 件 2 例に重篤な有害事象（意識消失と窒息）が見られましたが、従来の医療技術のものにおいても予期され得るものであると思われます。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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：本試験において、当該分野における内視鏡手術の実施者としての経験を前提に certification を得たもて本医療技術自体は遂行できています。当該分野における本医療機器が一般に普及すれば、技術的成熟度はあがると思われます。</p>	

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

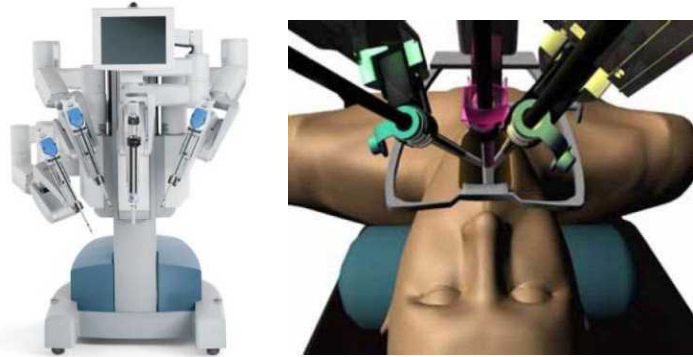
咽喉頭腔内は狭く従来の手術方法（経口的内視鏡下手術）ではその適応が限られていたが、経口的ロボット支援手術では、良好な視野の下で可動範囲の広い手術器具を用いることで、従来では困難であった病変に対する経口的低侵襲手術が可能である。

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

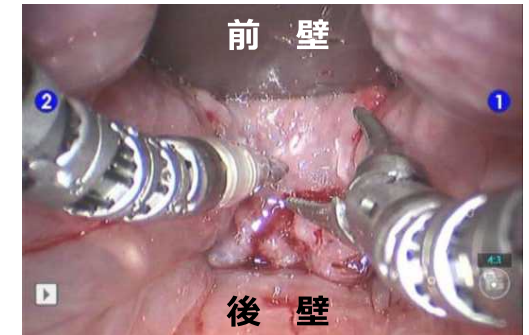
ロボットアーム



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)

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

薬事承認申請