

平成 29 年 9 月 4 日

「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（告示41）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

京都大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

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
適応症等： 中咽頭がん、下咽頭がん又は喉頭がん(TNM分類がTis、T1又はT2、N0及びM0である患者に係るものに限る。)
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、胃管または胃瘻利用割合、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例であった。 臨床研究登録ID：UMIN000012149
医療技術の試験結果： 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。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。

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。

以上のことから、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、計画された症例数を満たさなかった影響もあり、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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成29年8月24日（木）16:00～18:05
（第61回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

京都大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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61回先進医療技術審査部会 資料2-3、2-4参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第61回先進医療技術審査部会 資料2-5参照

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、胃管または胃瘻利用割合、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</p>

	<p>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 I D	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>
<p>コメント欄：</p> <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、</p>	

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>
-----	--

コメント欄：

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。

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>
--------	---

コメント欄：

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。

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思った目標症例数 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>	

- 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	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input 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：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。	

技術的成熟度	<input 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。 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。 D. その他
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 を得たもとで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。	

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答1

先進医療技術名：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

2017年7月26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. 「表 11.4.1.1.1 主要評価項目の解析(手術完遂例)」,「表 11.4.1.1.2 主要評価項目の解析(FAS)」で記載されている胃管/胃瘻利用に対するClopper-Pearsonの信頼区間は,両側で表示されているようですが,症例数の設計方法との整合性を考えると,片側のものを示す必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り,症例数の設計方法との整合性を考慮して,片側信頼区間上限を示すこととしました.先進医療総括報告書を差し替えいたしました(表 11.4.1.1.1,表 11.4.1.1.2,表 13.3).ご確認ください,

2. 17例のうち胃管/胃瘻利用1例(片側90%信頼区間の上限約21%,片側95%信頼区間の上限約25%に対応)が見られ,これは事前に規定された20例の登録/評価可能例のうち胃管/胃瘻利用3例(片側90%信頼区間の上限約30%,片側95%信頼区間の上限約34%に対応)を超えていないことから,既存治療に劣らないと判断されています。

しかしながら,総括報告書p34に「以上より20例を登録すれば,早期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。」ということで,本試験の目標症例数は20例と設定されており,今回の判断は,規定の目標症例数に満たないもとで行われています.例えば,仮に,本試験において,18例目,19例目,20例目が登録・評価され,すべての症例で胃管/胃瘻利用が見られた(すなわち,20例の評価対象例のうち胃管/胃瘻利用4例)場合ですと,上記の閾値は超えてしまい,既存治療に劣らないとはいえないという可能性もあり得ます.この点について考察を総括報告書に加えてください。

【回答】

ご指摘の通り、本試験の目標症例数を 20 例と設定しており、最終的に登録症例数が 17 例となってしまった点に対して、仮に、18 例目、19 例目、20 例目が登録・評価された場合の統計学的考察を 13 章に加えました。ご確認ください。

3. 17 例のうち胃管/胃瘻利用 1 例は、最終登録症例(17 例目)で見られたものではないという理解でよいでしょうか。

【回答】

そのご理解で構いません。

添付表の「表 A3 術後処置の一覧 (SAS)」をご参照ください。

胃管/胃瘻利用 1 例の症例番号 017 は、最終症例ではございません。

本試験の 7 症例目の症例です。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：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

2017年7月31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. 重篤な有害事象2件(意識消失、窒息)について、いつ倫理審査がなされたものでしょうか。倫理審査委員会に提出された資料(個人情報削除したもの)をご提出ください。

【回答】

ご指摘いただきました重篤な有害事象(SAE)につきまして、それぞれ当院の倫理委員会への提出した重篤な有害事象の報告書を添付いたします。

「意識消失」に関しましては、2016年7月15日に提出し、2016年9月12日に承認されております。当院で発生した「窒息」は、第1報を2016年8月17日提出し、第2報を2016年9月28日に提出しております。承認日は、2016年12月12日です。

2. 症例の詳細の記載がある表A2の病理検査の結果一覧において、017と020について、断端陽性の有無が「U」となっていますが、これは何を意味しているのでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきました点につきまして、用語の説明が不足しておりまして、申し訳ございません。「U」は、断端評価が「判定不能」となった症例です。下記、プロトコルの「手術標本の病理診断における断端陽性」の定義記載の抜粋です。

「断端陽性とは NCCN ガイドラインに準じ、切除標本の断端に浸潤癌あるいは上皮内癌が露出しているものと定義する。切除標本の断端と浸潤癌あるいは上皮内癌が近接している場合(5mm 以内) および 5mm 以上離れている場合には陰性と判断する。挫滅や広範な熱凝固反応等の影響で断端に癌組織を確認できない、あるいは分割切除で、ほぼ癌の広がり再構築が可能であるが、真の断端の判断が困難である等の場合、断端評価は判定不能とする。」

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：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

2017年8月8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. 断端陽性例は、総括報告書において17例中0例と言及されています。しかしながら、断端陽性に関する判定不能例が17例中2例含まれています。この判定不能2例を保守的に断端陽性2例（すなわち、17例中の断端陽性2例）として扱っていただき、（先般に検討していただいた胃管/胃瘻利用の場合と同様）残りの評価されるはずであった18例目、19例目、20例目で2例以上の断端陽性が起こる（3例以下という閾値を超える）予測確率を計算し、その考察を回答として示してください（総括報告書にも記述してください）。

ただし、この考察の際に、（早期中止は予期しえぬものと理解していますが）試験計画時に、当該予測確率に基づいて有効であると判断する閾値（5%、10%等）は、設定されていなかったことも踏まえて、予測確率の解釈を行ってください。

【回答】

ご指摘頂いた通り、断端陽性についても、仮に、18例目、19例目、20例目が登録・評価された場合の統計学的考察として、保守的に断端陽性2/17例の場合の考察を13章に加えました。ご確認ください。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：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

2017年8月17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. 判定不能2例を保守的に断端陽性2例（すなわち、17例中の断端陽性2例）として扱ったときの断端陽性割合の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0.284及び0.326と計算されると思いますが、既報の経口的手術の断端陽性割合の成績の上限を28%を下回っておらず（予測確率の議論は加えていただきましたが、信頼区間に基づく考察が総括報告書で明示されていないようです）。この保守的な検討を踏まえると、経口的手術の成績よりも劣っていないとはいえない可能性があると考えます。

さらには、総括報告書において「胃管・胃瘻利用割合は5.9%（1/17例）であった。胃管・胃瘻利用の患者が1例以内の場合、化学放射線療法の際の胃管・胃瘻利用割合である7.5～18.8%と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。」と記載されています。

点推定値ベースで一見したところではそのように見えますが、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となっており、これらは既報の化学放射線療法の際の胃管・胃瘻利用割合の成績の上限18.8%を下回っておらずです（上記と同様、予測確率の議論は加えていただきましたが、信頼区間に基づく考察が総括報告書で明示されていないようです）。この結果を受け止めると、化学放射線療法の際の成績よりも劣っていないことは統計的には証明されなかったと考えるべきではないでしょうか。すなわち、早期中止により目標症例数20例に到達しない中での17例での評価であるものの、獲得されたデータに基づいて判断すると、本プロトコル治療が既存治療と比べて臨床的に劣らないとはいえない、とすべきではないでしょうか。

【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。

断端陽性に関するご指摘を受け、総括報告書第13章に、表13.3(中央判定が

可能であった 15 例の解析) および表 13. 4(ご指摘に沿って判定不能の 2 例を保守的に陽性と扱った場合の解析)を追加して、既存治療に比べ臨床的に劣らないと事前に規定した 20 例中 3 例陽性の場合の信頼区間の上限と比較し、臨床的に考察をいたしました。

また、胃管・胃瘻利用割合の評価につきましては、2014 年 11 月の第 23 回先進医療技術審査部会および翌 2015 年 1 月の第 26 回先進医療会議でご審議いただきました研究計画書 第 2. 4. 1 項にありますように、断端陽性とは異なり信頼区間の議論をせずに、20 例中 3 例以内の場合臨床的に劣らないと規定しておりますので、このような考察をいたしました。

ご理解とご指導をいただきたく、どうかよろしく願いいたします。

以上

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

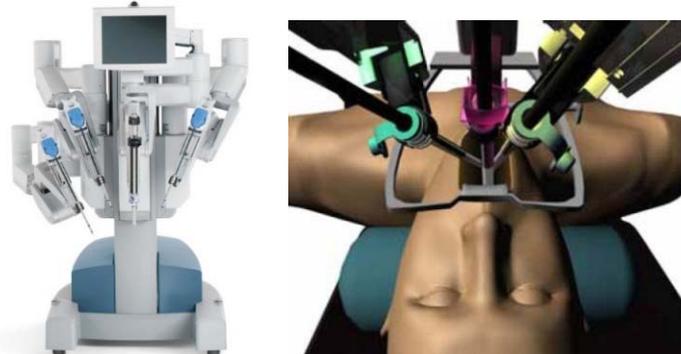
咽喉頭腔内は狭く従来の手術方法（経口的内視鏡下手術）ではその適応が限られていたが、経口的ロボット支援手術では、良好な視野の下で可動範囲の広い手術器具を用いることで、従来では困難であった病変に対する経口的低侵襲手術が可能である。

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