

20130904/A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

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

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 壽一

平成 26 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

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

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 壽一

平成 26 年 5 月

## 目 次

I.	総括研究報告 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 伊藤 壽一 .....	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	89
III.	研究成果の刊行物・別刷 .....	90

## 厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

## 総括研究報告書

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（ H25-医療技術-一般-009 ）

研究代表者 伊藤 壽一 京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

## 研究要旨

本研究の目的は、咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術（TORS）の多施設共同臨床試験を実施してその安全性・有用性を示し、薬事の適応拡大申請を行うことにある。早期咽喉頭癌患者を対象として経口的ロボット支援手術を行い、主要エンドポイントである病理学的断端陽性率に加え、副次エンドポイントとして手術完遂割合、術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、有害事象および不具合を評価する。試験は京都大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、鳥取大学医学部附属病院で実施し、本研究のデータにより薬事の適応拡大申請を行う。

## 研究分担者

楯谷一郎（京都大学講師）

伊藤博之（東京医科大学講師）

平野 滋（京都大学講師）

清水 颯（東京医科大学講師）

北村守正（京都大学助教）

北野博也（鳥取大学教授）

坂本達則（京都大学助教）

藤原和典（鳥取大学助教）

伊藤達也（京都大学助教）

福原隆宏（鳥取大学医員）

鈴木 衛（東京医科大学教授）

## A. 研究目的

本研究の目的は、咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術（TORS）の多施設

共同臨床試験を実施し、薬事における適応拡大申請を行うことにある。咽喉頭癌

に対しては嚥下・発声機能の温存を目的に従来より（化学）放射線療法が広く行われているが、照射によって嚥下機能が高度に低下し、長期の胃瘻を必要とする患者も少なくない。一方で1990年頃よりレーザーを用いた経口的切除術の良好な成績が海外で報告されていたが、技術的に困難などの問題により普及には至らなかった。TORSは従来では困難であった低侵襲の経口的切除を広い視野の下で安全に行う術式であり、放射線治療に比べ良好な局所制御、術後嚥下機能が報告されている。画期的な技術であり本邦の咽喉頭癌治療を大きく変えることが期待される。

## B. 研究方法

### 1. 本試験のロードマップに関する検討

平成25年3月29日付け本研究の採択通知において、採択条件として「薬事承認申請における国内治験成績の要否について、速やかに規制当局と相談すること」との通知があり、それを受けて、厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室、PMDAとの面談を行う。

尚、本試験を本研究費で施行する場合、費用面での遂行可能性という観点からは先進医療Bとして行う方が望ましいと考えられる。国内治験成績が不要ということであれば本試験を先進医療Bで行うが、国内治

験成績が必要であれば、医師主導治験として行う必要があり、その点について規制当局と相談する。

尚、平成25年10月1日に施行した厚生労働省医政局との面談において、本研究の申請手続き期間中に同一プロトコルの先行付随研究を行うことを助言された。

## 2. 多施設臨床試験の計画

### A) 多施設臨床試験の体制構築

本試験はICH-GCPに準拠して行う必要があり、試験実施に向けての体制構築を行う。

### B) 多施設臨床試験プロトコルの作成

京都大学臨床研究総合センターとの協議により多施設臨床試験のプロトコルを作成する。

## 3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認（前臨床試験）

経口的ロボット支援手術の安全な遂行には術野を適切に展開して確保することが必要不可欠であり、術野が適切に展開できるか否かは本試験遂行におけるもっとも重要なポイントの一つである。海外においては本術式施行での術野確保の際にFK-WO喉頭鏡が一般的に用いられており、FK-WO喉頭鏡は試験施行に必須の器具とされている。FK-WO喉頭鏡は平成25年度に薬事承認され、

国内で使用可能となったが、承認されればかりのため国内での使用経験がなかった。そのため、本試験を安全に施行することを目的に、FK-WO 喉頭鏡を含めた各種喉頭鏡により経口的ロボット支援手術のための術野確保が適切に行えるか否かを、カデバーを用いて検証する。

#### 4. 先行付随研究の実施

厚生労働省医政局との面談結果を踏まえ、本試験との同一プロトコルで先行付随研究を行う。

#### C. 研究結果

##### 1. 本試験のロードマップに関する検討

平成 25 年 4 月 17 日に厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室との面談、同年 5 月 10 日・6 月 11 日に PMDA との事前面談・対面助言（機 P799）を行い、本試験のロードマップについて助言を得た（添付資料 1）。以下抜粋：

「本品（da Vinci Surgical System）を耳鼻咽喉科領域へ適用拡大するための承認申請に当たり、医療実態等を考慮し、本邦での臨床試験成績が必要との相談者の見解は妥当と考える。臨床試験で評価すべき内容によっては、先進医療 B で実施した臨床試験成績を承認申請に利用することも可能であるため、臨床試験のプロトコルの詳細について、別途、対面助言を利用することを検討されたい。尚、先進医療 B として実

施する臨床試験の成績を承認申請時に添付資料チとして添付するためには、ICH-GCP に従って実施する必要があること、また、医薬品医療機器総合機構が GCP 調査を実施する場合に適合することが必要であることに留意すること。耳鼻咽喉科領域の適応拡大に関する薬事承認申請を考えているのであれば、申請企業と十分に連携して開発を進めること。」

以上の面談結果により、本試験においては先進医療 B として ICH-GCP に準拠しつつ行うこととした。

尚、平成 25 年 10 月 1 日に施行した厚生労働省医政局との面談において、先進医療 B 申請手続き期間中に同一プロトコルの先行付随研究を行うことを助言された。

##### 2. 多施設臨床試験の計画

###### A) 多施設臨床試験の体制構築

京都大学臨床研究総合センター支援の下、試験体制を以下のように設定・構築した。

- 1) 主任研究者 京都大学教授伊藤壽一
- 2) 副主任研究者 京都大学講師楯谷一郎
- 3) 試験実施医療機関および研究責任者
 

京都大学講師	楯谷一郎
東京医科大学講師	清水 顕
鳥取大学助教	藤原和典
- 4) 効果安全性評価委員会
 

京都大学泌尿器科准教授
吉村 耕治

天理よろづ相談所病院副院長

庄司 和彦

名古屋大学講師 藤本 保志

5) 中央判定委員

京都大学病理診断科 羽賀博典

京都大学病理診断科 南口早智子

6) 試験医療機器製造販売会社

インテュイティブサージカル合同会社

7) データセンター

京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部 統計解析責任者 森田智視教授

京都大学臨床研究総合センター EBM 推進部 統計解析担当者 田中佐智子

京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部 データマネジメント責任者 多田春江

8) モニター

京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部 モニタリング責任者 渡邊美恵子

B) 多施設臨床試験プロトコルの作成

平成 25 年 6 月 11 日 PMDA 対面助言（機 P799）結果を踏まえて平成 25 年 12 月 16 日に PMDA 医療機器戦略相談対面助言を行い、その助言結果（添付資料 2）を踏まえて本研究（添付資料 3）並びに前述の先行付随研究のプロトコルを完成した。プロトコル概略は以下の通りである。

0. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

0.1 選択基準

- 1) 中咽頭癌、下咽頭癌、または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と診断されている。
  - 3) TNM 分類について、以下のすべ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
    - ・ 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) 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。
- 0.2 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。
    - 1) 以下のいずれかの既往を有する。
      - ・ 同時性または 3 年以内に診断さ

れた異時性重複癌（ただし、適切に治療された咽喉頭以外の部位の基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする）

- ・ 頸部への放射線治療
- 2) 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。
  - 3) 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
  - 4) 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。
  - 5) 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。

## 1. 治療計画

### 1.1 試験治療

本試験での試験治療とは、咽喉頭癌に対する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とする。本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。

#### 1.1.1 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) 術式の選択と腫瘍切除術

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。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、断端となる部分すべてを術者が色素でマーキングする。実施医療機関の病理診断医は、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 0～1 日目：喉頭内視鏡検査（中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌）

術後 7 日目（1～14 日目）：食事開始

術後 5～14 日目：退院

### 1.2 試験治療の中止基準

以下のいずれかの項目に該当した場合、研究責任者／担当医師は直ちに試験治療を



中止し、適切な処置を行う。また、有害事象発生時は被験者の安全を確保するための処置・検査等を実施し、その旨を被験者に通知する。

- 1) 手術時の出血量が 500ml に達した場合。
- 2) 試験医療機器の不具合が発生し、手術の継続が困難となった場合。
- 3) 循環器・呼吸器・神経系に重篤な麻酔合併症が生じた場合
- 4) その他有害事象により研究責任者／担当医師が本試験治療の継続が困難であると判断した場合。
- 5) 被験者が試験治療の中止を希望した場合。
- 6) 重大な試験実施計画書違反が明らかになった場合。
- 7) その他、研究責任者／担当医師が本試験の継続が不適切であると判断した場合。

## 2. 観察・検査・報告項目とスケジュール

### 2.1 試験期間

各患者の「試験期間」は、症例登録から経口的ロボット支援腫瘍切除術後 42 日までの期間とする。

### 2.2 登録前の検査・観察項目

以下の項目について、登録前 28 日以内に検査、観察を行う。

- (1) 被験者背景：生年月日、性別、同意取得日、主な合併症、主な既往歴、アレ

ルギー歴、登録時の併用薬・併用療法

- (2) 原疾患情報：診断名、組織型、TNM 分類、肉眼分類、腫瘍径、腫瘍占居部位、前治療情報

- (3) 身体所見：身長、体重、BMI、ECOG PS

- (4) 臨床検査

血液学的検査

血液生化学検査

- (5) 頸部 CT

- (6) 頸部エコー

- (7) 上部消化管内視鏡検査

- (8) 喉頭ファイバー検査

- (9) ポジトロン断層法 (PET) 検査

- (10) 嚥下機能評価 (MTF スコア)<sup>2)</sup>

- (11) 会話機能評価<sup>2)</sup>

- (12) QOL ( EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)

### 2.3 腫瘍切除術前の検査・観察項目

以下の項目について、手術前 30 日以内に検査、観察を行う。(登録前検査が手術前 30 日以内であれば再検査不要)

- (1) 臨床検査

血液学的検査

血液生化学検査

### 2.4 腫瘍切除術後から退院時までの検査・観察項目

- (1) 手術情報：術中出血量、術式、手術時間、頸部外切開手術への移行の有無、輸血の有無、術中・術後合併症の有無、

## 有害事象情報

- (2) 試験機器情報、機器の不具合の有無
- (3) 経口摂取開始日
- (4) 術後入院期間
- (5) 病理断端陽性の有無（水平断端陽性の有無、垂直断端陽性の有無、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無、神経侵襲の有無）
- (6) 試験治療完遂の有無
- (7) 有害事象情報

## 2.5 術後 42 日目での検査・観察項目

- (1) 臨床検査  
血液学的検査  
血液生化学検査
- (2) 術後合併症の有無、有害事象情報、後治療情報、胃管・胃瘻使用の有無
- (3) 嚥下機能評価（MTF スコア）
- (4) 会話機能評価
- (5) QOL (EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)
- (6) 有害事象情報

## 2.6 中止情報

- (1) 中止判定日
- (2) 中止理由
- (3) 後治療情報
- (4) 有害事象情報

## 3. 目標症例数と試験期間

### 3.1 目標症例数

先行付随研究	2 例
本研究	20 例

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。

### 3.2 試験期間

#### 先行付随研究

症例登録期間：2013 年 12 月～2014 年 6 月予定

追跡期間：登録終了後 3 ヶ月

試験期間：2013 年 12 月～2014 年 9 月

#### 本研究

症例登録期間：2014 年 1 月～2016 年 3 月予定

追跡期間：登録終了後 3 ヶ月

試験期間：2014 年 1 月～2016 年 6 月

## 4. エンドポイントの定義

### 4.1 主要エンドポイント

#### 4.1.1 手術標本の病理診断における断端陽性

ロボット支援手術により摘出された手術標本の病理診断において、断端陽性である被験者を判定し、手術完遂例に対する断端陽性の割合を断端陽性割合とする。

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、ほぼ癌の広がりへの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。

なお、断端陽性の判定は、中央判定（「15.3 中央判定」参照）で得られた結果を採用する。

## 4.2 副次エンドポイント

### 4.2.1 手術完遂割合

咽喉頭癌に対する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により、予定されている腫瘍の切除が行われ手術を終了したものを手術完遂とする。完遂するまでに試験治療を中止した場合は手術完遂とはしない。また、断端陽性、あるいは術後の後治療の有無は問わない。

### 4.2.2 手術時間

経口的ロボット支援腫瘍切除術における、手術支援ロボットの準備に要するドッキング時間と、手術支援ロボットにより手術操作を行ったロボット手術時間とを合わせた時間を手術時間とする。経口的ロボット支援腫瘍切除術による手術中に、頸部外切開手術への移行を行った場合には、手術時間の評価の対象外とする。

### 4.2.3 術後入院日数

試験治療の手術日を起算日として初回退院までの日数を術後入院日数とする。

### 4.2.4 胃管または胃瘻利用割合

嚥下障害や有害事象などのため、術後 30

日から各被験者の試験期間終了までの間に一度でも胃管または胃瘻を利用された被験者の割合を胃管または胃瘻利用割合とし、これを評価する。胃管および胃瘻の利用に関しては、欧州静脈経腸栄養学会ガイドライン（2006）に基づき、適応を判断する。

### 4.2.5 有害事象

### 4.2.6 不具合

## 3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認（前臨床試験）

各種喉頭鏡（図 1）により経口的ロボット支援手術施行のための視野確保が適切に行えるかをカデバーを用いて検証した（図 2）。

図 1：FK-WO 喉頭鏡

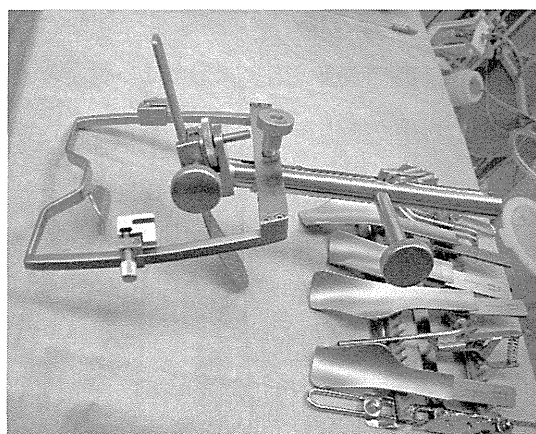
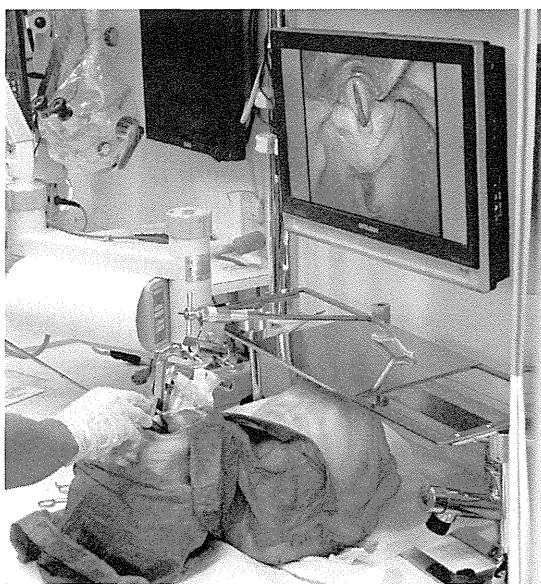


図 2：カデバーを用いて咽喉頭の術野展開を確認している



結果、FK-WO 喉頭鏡は中咽頭、下咽頭、喉頭いずれの部位についても適切に展開して視野確保できることが確認され、本臨床試験を安全に行えることが予想された。

#### 4. 先行付随研究の実施

本研究と同一のプロトコルで先行付随研究を開始し、平成26年2月10日に1例目の手術を実施した（図3，4）。

図3：先行付随研究1例目。中咽頭癌T1N0M0。ルゴール塗布で舌根部に不染帯（矢印）を認める。

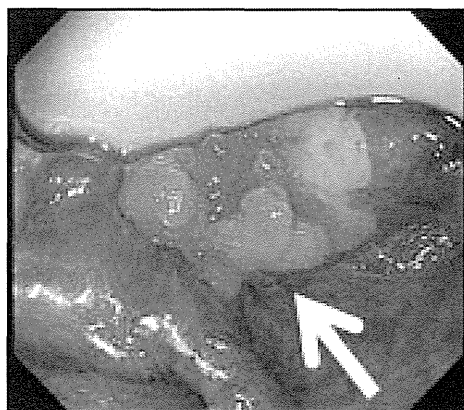


図4：術中写真。da Vinci Surgical Systemを用いて腫瘍切除を行っている。



対象は中咽頭癌前壁型T1N0M0であり、FK-WO 喉頭鏡により術野を展開して腫瘍を明視下に置き、da Vinci S Surgical Systemにより腫瘍を切除した。術後経過は良好で、術後3日目より経口摂取を開始し、術後1週間で退院した。病理学的検査では断端陰性であり、現在のところ再発・遠隔転移は認めていない。

#### D. 考察

##### 1. 本試験のロードマップに関する検討

厚生労働省医政局、医薬食品局医療機器

審査管理室、医薬品医療機器総合機構との相談の結果、本試験を先進医療Bで行い、その結果をもって薬事承認申請に利用することで問題ないとの合意を得た。また医政局の助言により本研究と同一プロトコルにより先行付随研究を行うこととなった。

## 2. 多施設臨床試験の計画

京都大学臨床研究総合センターの支援のもとで本研究、先行付随研究に関するプロトコルを作成し、平成25年12月16日PMDA医療機器戦略相談対面助言結果を踏まえて完成した

## 3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認

FK-WO 喉頭鏡により適切に術野を展開できることをカデバーで確認した。

## 4. 先行付随研究の実施

本研究と同一プロトコルで臨床試験1例目を実施し、問題なく終了した。

## E. 結論

規制当局との相談により本研究は先進医療Bで行うというロードマップが確定し、PMDAとの戦略相談対面助言によりプロトコルが完成した。同一プロトコルの先行付随研究により臨床試験1例目が安全に実施され、多施設臨床試験本研究の開始にむけた準備が整った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 伊藤博之、清水颯：経口腔ロボット支援手術。耳喉頭頸 86 70-73, 2014
- ② 伊藤博之、清水颯、鈴木衛、船戸宣利、勝部泰彰：本邦における経口腔ロボット支援手術の現状と問題点。耳展 56 323-326, 2013
- ③ 伊藤博之：耳鼻咽喉科 頭頸部外科領域のロボット支援手術。日本気管食道学会専門医通信 47 20-26, 2013
- ④ 藤原和典ダヴィンチ手術の実際手術看護エキスパート7巻4号30-34, 2013.
- ⑤ 福原隆宏、藤井太平、藤原和典、山崎愛語、片岡英幸、北野博也。低侵襲経口法手術での i-scan 併用高解像度鼻咽喉スコープを利用した癌切除範囲の明確化。日本気管食道科学会会報 64: 375-382, 2013

### 2. 学会発表

- ① Ichiro Tateya. Transoral surgery for the pharyngeal cancer - endoscopic and robotic -. The 3<sup>rd</sup> 3rd International Severance Robotic Surgery Symposium (Seoul), October 19, 2013

- ② 楯谷一郎、伊藤達也、清水 颯、藤原和典、石川征司、伊藤博之、福原隆宏、岸本 曜、平野 滋、北村守正、坂本達則、鈴木衛、北野博也、伊藤壽一. 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. 声帯癬痕に対する肝細胞増殖因子を用いた再生医療 (医師主導治験). 第6回日本ロボット外科学会 (福岡)、2014年2月22日
- ③ 楯谷 一郎. 咽喉頭表在癌に対する Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS). 第37回日本頭頸部癌学会 (東京)、2013年6月13-14日
- ④ 清水颯、伊藤博之、鈴木衛、 当科で行った経口腔ロボット支援手術 (TORS) の検討 日本耳鼻咽喉科学会 (札幌) 2013. 05. 12
- ⑤ 清水颯、伊藤博之、鈴木衛 経口腔ロボット支援手術で摘出した中咽頭表在癌4症例 表在癌研究会 (東京) 2013. 06. 15
- ⑥ 清水颯、伊藤博之、鈴木衛 日本における経口腔ロボット支援手術の現状 日本耳鼻咽喉科学会 第200回東京都地方部会 (東京) 2013. 07. 20
- ⑦ 清水颯、伊藤博之、鈴木衛 FKWO リトラクターを使用した TORS シミュレーション 第15回耳鼻咽喉科手術支援・ナビ研究会 (京都) 2013. 10. 12
- ⑧ 清水颯、伊藤博之、鈴木衛 本邦における経口腔ロボット支援手術 第6回日本ロボット外科学会 (福岡) 2014. 02. 2
- ⑨ 伊藤博之、清水颯、鈴木衛ら: 本邦における頭頸部ロボット支援手術の問題点. 第37回日本頭頸部癌学会 (東京)、2013年6月13-14日
- ⑩ 伊藤博之: シンポジウム 耳鼻咽喉科領域の da Vinci ロボット支援手術. 第38回臨床家フォーラム 東京、2013
- ⑪ 片岡 英幸、藤原 和典、福原 隆宏、山崎 愛語、北野 博也. 当院におけるロボット支援手術室の現状. 第37回日本頭頸部癌学会 (東京)、2013年6月13-14日
- ⑫ 藤原 和典、福原 隆宏、山崎 愛語、竹内 英二、片岡 英幸、北野 博也. 当科における経口的ロボット支援下中咽頭癌切除術症例. 第37回日本頭頸部癌学会 (東京)、2013年6月13-14日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



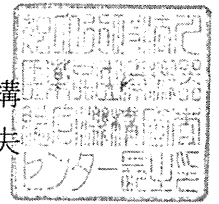
受付日・番号：平成 25 年 5 月 22 日・機 P799 号  
識別記号：da Vinci サージカルシステム  
相談区分：医療機器開発前相談

薬機審長発第 0701003 号  
平成 25 年 7 月 1 日

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科  
伊藤壽一 殿

貴大学から平成 25 年 5 月 20 日付けで相談申込のあった da Vinci サージカルシステムの医療機器開発前相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることに留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、  
と言い、相談申込者である京都大学の担当者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 25 年 6 月 11 日（火）

2. 出席者（敬称略）

機構；

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、藤原藍、岡本はる奈、依田雄介

<医療機器審査第一部>

富岡穰、半田宣弘、望月修一

<審査マネジメント部>

石川廣

相談者；

<京都大学医学部附属病院>

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 楯谷一郎、石川征司

臨床研究総合センター 村山敏典、伊藤達也

<東京医科大学>

耳鼻咽喉科 清水顕

<鳥取大学医学部附属病院>

耳鼻咽喉・頭頸部外科 藤原和典

### 3. 相談品目の概要及び相談事項

#### (1) 相談品目の概要

相談者は、da Vinci サージカルシステム（以下、「本品」という。）を用いた耳鼻咽喉科領域での内視鏡下手術に対する適応拡大を目指した臨床開発を進めている。本品を用いた内視鏡下手術の適応は、本邦ではこれまで消化器外科、泌尿器科、胸部外科（心臓外科を除く）、産婦人科領域にて取得されている。米国においては2009年に耳鼻咽喉科領域の内視鏡下手術に対する適応を取得されている。

相談者は、国内の内視鏡下手術の現状から、支援ロボットを用いた手術の経験も少ないため、耳鼻咽喉科領域における安全性や有効性を評価するためにある程度の臨床データが必要と考えている。国内データとして先進医療Bの制度下における多施設臨床試験を実施し、その後、海外におけるエビデンスとともに臨床評価報告書による薬事申請を予定している。今後の開発ストラテジーに際して、必要とされるデータパッケージの充足性、妥当性を確認するため、本相談が申し込まれた。

#### (2) 相談事項

相談者からの相談事項は以下の1項目である。

相談事項：開発ストラテジーにつき、機構の見解を伺いたい。

### 4. 助言の概要

#### (1) 相談事項に関する助言

相談事項：開発ストラテジーにつき、機構の見解を伺いたい。

機構の助言は、以下の通りである。

- ・ 早期の表在性の咽喉頭癌に対する経口的な内視鏡手術は、学会発行のガイドライン等にも治療法の1つとして記載があり、本邦である程度実績のある治療法であると思われるが、スペースの狭い咽喉頭内において処置具の可動域及び視野が限られていて、技術的に困難であることが問題とされており、経口的な内視鏡手術で切除可能な範囲は限定的なものであると思われる。経口的なロボット支援手術によって、より広い視野でより広い可動域を得ることができるようになることがメリットであり、従来であれば内視鏡手術では治療が困難であるような症例に対しても、経口的なロボット支援手術が適用されることが予測される。以上も踏まえ、本品を耳鼻咽喉科領域へ適用拡大するための承認申請にあたり、医療実態等を考慮し、本邦での臨床試験成績が必要との相談者の見解は妥当と考える。
- ・ 臨床試験で評価すべき内容（主要評価項目やその達成基準、症例数、評価時期など）については、本品の臨床的位置付けを明確にした上で検討する必要がある。臨床試験で評価すべき内容によっては、先進医療Bで実施した臨床試験成績を承認申請に利用することも可能であるため、臨床試験のプロトコルの詳細について、別途、対面助言を利用することを検討されたい。



- ・ なお、先進医療 B として実施する臨床試験の成績を承認申請時に添付資料チとして添付するためには、ICH-GCP に従って実施する必要があること、また、医薬品医療機器総合機構が GCP 調査を実施する場合に適合することが必要であることに留意すること。

(その他、留意点)

- ・ 1 つの試験の中で咽喉頭癌をあわせて評価することを現時点で否定するものではないが、原発部位が偏った場合に、評価が困難になる可能性もあるため、あらかじめ原発部位ごとの最低症例数を規定しておくことなどを検討されたい。
- ・ 耳鼻咽喉科領域の適応拡大に関する薬事承認申請を考えているのであれば、申請企業と十分に連携して開発を進めること。

以上



受付日・番号：平成 25 年 11 月 13 日・機戦 P40 号  
識別記号：da Vinci サージカルシステム  
相談区分：医療機器戦略相談

薬機審長発第 0120001 号  
平成 26 年 1 月 20 日

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科  
伊藤壽一 殿

貴大学から平成 25 年 11 月 13 日付けで相談申込のあった da Vinci サージカルシステムの医療機器戦略相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門家を「機構専門家」と言い、相談申込者である京都大学の担当者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 25 年 12 月 16 日（月曜日）

2. 出席者

機構；

< 医療機器審査第二部 >

鈴木由香、岡本はる奈、市川雄大、井田尚子、町一希、菅原岳史、依田雄介、吉中勇人

< 医療機器審査第一部 >

富岡穰

< 審査マネジメント部薬事戦略相談課 >

岩井矩成

機構専門家；神戸大学大学院 医学研究科外科系講座耳鼻咽喉科頭頸部

外科学分野 丹生健一教授

相談者；

<京都大学>

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 伊藤壽一、楯谷一郎、石川征司

臨床研究総合センター 村山敏典、川口淳、伊藤達也

<鳥取大学>

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 藤原和典

<東京医科大学>

耳鼻咽喉科 伊藤博之

<インテュイティブサージカル合同会社>

薬事本部 佐藤隆博、田村武也

### 3. 相談品目の概要及び相談事項

#### (1) 相談品目の概要

相談者は、da Vinci サージカルシステム（以下、「本品」という。）を用いた耳鼻咽喉科領域での内視鏡下手術に対する適応拡大を目指した臨床開発を進めている。本品を用いた内視鏡下手術の適応は、本邦ではこれまで消化器外科、泌尿器科、胸部外科（心臓外科を除く）、産婦人科領域にて取得されている。米国においては2009年に耳鼻咽喉科領域の内視鏡下手術に対する適応が取得されている。

相談者は、国内の内視鏡下手術の現状から、支援ロボットを用いた手術の経験も少ないため、耳鼻咽喉科領域における安全性や有効性を評価するためにある程度の臨床データが必要と考えている。国内データとして先進医療Bの制度下における多施設臨床試験を実施し、その後、海外におけるエビデンスとともに臨床評価報告書による薬事申請を予定している。今般、プロトコルがほぼ完成したため、機構の助言を得るため、本相談が申し込まれた。

#### (2) 相談事項

開発ストラテジーにつき、機構の見解を伺いたい

相談事項1：主要評価項目

相談事項2：評価時期

相談事項3：症例数

### 4. 助言の概要

医療機器の薬事申請のための臨床試験は、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」及び平成25年2月8日付薬食機発0208第1号通知に従った治験の実施が必要であるが、本臨床試験により得られた成績

の取扱いについては、平成 25 年 11 月 29 日付「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づき、判断されたい。本相談では、薬事申請を想定した場合の試験計画および試験体制において留意すべき事項について助言するものであることについて、予め相談者に了解を得た。

機構の助言は以下のとおりである。

#### (1) 相談事項に対する助言

##### 相談事項 1. 主要評価項目

本品による治療の位置づけとしては、従来の経口切除法及び頸部外切開の外科的な標準治療に代わるものであり、本臨床試験においては当該治療の患者を対象とすることとして助言を進める。

腫瘍切除術の成績を評価するという意味においては、本来であれば局所制御率を主要評価項目として設定することが適切と考える。しかしながら、局所制御率による評価を実施せずとも、手術標本の病理診断における断端陽性を判定することで局所制御率に外挿することの妥当性が十分に説明することができるのであれば、サロゲートエンドポイントとして断端陽性率を設定することも可能と考える。ただし、後述するヒストリカルデータとの比較に関連してあらかじめ条件（患者背景（Tis における病変の大きさ等も含む）、術中の迅速診断の併用及び断端陽性の評価方法）を規定し、ヒストリカルデータと統一すること。

なお、本臨床試験の目的は、本品を用いた腫瘍切除術の有効性及び安全性を評価することであり、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点に鑑みて、以下の 2 点について対応すること。

- ・ 本臨床試験成績を、手技、患者背景、評価方法等の臨床成績に影響を与えると考えられる因子があることから、本臨床試験実施施設と同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）と比較評価することが妥当と考える。なお、ヒストリカルデータの成績については臨床試験開始に先立って明らかにしておき、あらかじめ臨床試験計画書に記載しておくこと。
- ・ 評価にあたっては、腫瘍切除が確実にできることを確認するのみでなく、従来の外科的治療と同等の安全性が担保されていること、つまり、機能が著しく低下していないことも確認する必要がある。については、副次評価項目として嚥下機能を設定すること。

##### 相談事項 2. 評価時期

本品で手術を行った場合、以下の理由を十分に説明できれば長期的な観察は必要ないと考える。