

- ① 提示された観察期間内に創傷治癒は完了し、嚥下機能もほぼ安定すると考えられること。
- ② 頸部リンパ節転移陽性例や原発巣の断端陽性例では、術後に施行される（化学）放射線療法により嚥下機能が影響される。追加治療施行後では、純粋に本法の機能評価を行うことは困難であること。
- ③ 主要評価項目を病理組織による判定としていること。

なお、断端陽性をサロゲートエンドポイントとし、嚥下機能の評価を副次評価項目とするのであれば、機能温存の確認が可能となる42日（術後6週）は適切であると考ええる。

相談事項3. 症例数

症例数の算出方法として、片側90%信頼区間（片側有意水準10%）で断端陽性の区間推定を行うことについては、提示される成績が過大評価になる恐れがあり、通常用いられている基準である片側95%（両側90%）信頼区間で推論を行うべきと考えるが、片側95%で実現可能の観点から困難であるとする十分な根拠、及び、片側90%で臨床上的評価に影響がないとする十分な妥当性を示すことができるのであれば、受入れ可能と考える。

原発部位毎の症例数については、下咽頭と喉頭は術野確保や手術操作等に共通点が多く、症例数に偏りがあっても大きな問題はないと考える。しかしながら、「中咽頭癌」と「下咽頭癌・喉頭癌」とでは、術野確保や手術操作等に異なる点が少なくないため、「中咽頭癌」と「下咽頭癌・喉頭癌」の二群について、各群の有効性を評価できるように、最低目標数を設定することが望ましい。なお、下咽頭癌・喉頭癌については、5mm径インストゥルメントの使用を前向きに検討された上で、下咽頭癌・喉頭癌の症例は全体の2割程度という海外データ及びヒストリカルデータに基づき、実現可能性を踏まえて最低4例とすることは致し方ないと考える。ただし、可能な限り症例数を確保されるよう努めること。

また、各群のTis、T1/T2病変については、評価時のバイアスの排除及び層別解析による比較評価の可能性の観点から、有効性を評価するにあたり適切な症例数を偏りなく設定すべきであり、相談者の提示するT1/T2病変を最低11例とすることは妥当と考える。

(2) その他の助言

- 中止基準により本品による治療を中止し、他の経口的手術や頸部外切開術に移行した場合においては、術前/術中の状態、本品による手術が継続不可となった理由、その後の処置を詳細に記録すること。また、上記中止基準により除外される患者に対する有効性及び安全性は本

臨床試験結果から確認できないため、承認時において適応外とされる可能生があることに留意すること。

- 操作性の評価を術中の観察項目に設定し、本品の安全な使用に影響すると思われる事例、特に手術移行例や、咽喉頭癌治療に特有の操作があるのであれば、それらの事例について観察、記録を行い、使用上の注意等に反映できるようにすること。
- 本品の適切な使用には、術者以外の医療従事者の技量も重要な因子であることから、本治療に関わるチームを対象としたトレーニングについても実施・評価を行うこと。
- ICH-GCP 又は ISO14155:2011 の適合性について、フォローアップ面談を申込み、事前に適合するための要件について確認した上で本臨床試験を始めることを推奨する。

以上

**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**

臨床試験実施計画書

主任研究者： 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 伊藤壽一
副主任研究者： 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

第 1.3 版 2014 年 1 月 10 日

版数	作成（改訂）年月日
第 1.0 版	2013 年 9 月 24 日
第 1.1 版	2013 年 11 月 15 日
第 1.2 版	2013 年 12 月 25 日
第 1.3 版	2014 年 1 月 10 日

機密情報に関する注意

本試験実施計画書は、機密情報であり、本試験に参加する試験実施医療機関、研究責任者、担当医師、協力者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、データセンター、試験機器提供者、開発業務受託機関等の試験関係者に対して提供されるものです。

本試験実施計画書は、被験者に対して本試験の内容を説明する場合を除き、主任研究者、副主任研究者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示または本試験の目的以外に利用することはできません。

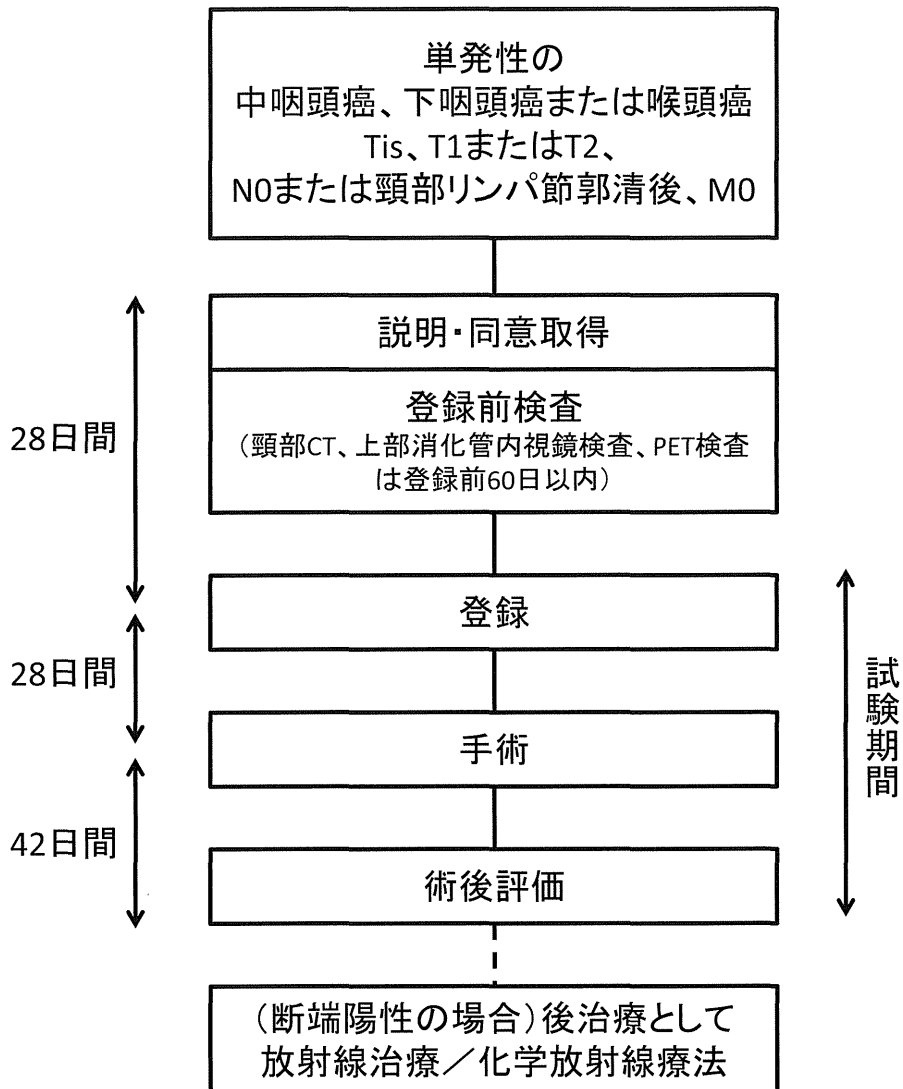
目 次

0. シェーマ	5
1. 目的	6
2. 背景と根拠.....	6
2.1 対象疾患と現在の治療.....	6
2.2 咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ.....	8
2.3 対象集団、試験治療・試験機器選択の根拠	9
2.4 試験デザインとエンドポイントの設定根拠	10
2.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益・危険.....	11
3. 医療機器情報	11
3.1 試験医療機器.....	11
3.2 試験医療機器の保管・管理	12
4. 診断基準と病期・病型分類.....	12
4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位	12
4.2 咽喉頭癌の TNM 分類	13
4.3 咽喉頭癌の肉眼分類	15
4.4 咽喉頭癌の病理組織分類	15
4.5 Performance Status の判定.....	16
5. 適格基準	16
5.1 選択基準	16
5.2 除外基準	17
5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清.....	17
5.4 経口的手術の実施可能性の判定	18
6. 登録	18
6.1 患者への説明と同意取得.....	18
6.2 症例登録の手順	18
7. 治療計画	20
7.1 試験治療	20
7.2 併用療法	20
7.3 試験治療の中止基準	21
7.4 後治療.....	22
8. 有害事象等の評価・報告	22
8.1 有害事象および不具合の定義.....	22
8.2 有害事象の評価と報告.....	23
8.3 不具合の評価と報告	24
8.4 予期される有害事象	24
8.5 有害事象の緊急報告と対応	24

8.6	健康危険情報に関する報告	26
9.	観察・検査・報告項目とスケジュール	26
9.1	試験期間	26
9.2	登録前の検査・観察項目	26
9.3	腫瘍切除術前の検査・観察項目	27
9.4	腫瘍切除術後から退院時までの検査・観察項目	27
9.5	術後 42 日目での検査・観察項目	27
9.6	中止情報	27
9.7	研究カレンダー	29
10.	目標症例数と試験期間	30
10.1	目標症例数	30
10.2	試験期間	31
11.	エンドポイントの定義	31
11.1	主要エンドポイント	31
11.2	副次エンドポイント	31
12.	統計学的考察	32
12.1	解析対象集団	32
12.2	データの取扱い	33
12.3	解析方法	33
13.	症例報告書の記入と提出	34
13.1	EDC (Electronic Data Capture) システム	34
13.2	症例報告書データの固定と保管	35
14.	品質管理・保証	35
14.1	原資料の直接閲覧の保証	35
14.2	モニタリング	35
14.3	データセンター	35
14.4	効果安全性評価委員会	36
14.5	中央判定	36
14.6	医療機関の長による自己点検	36
15.	倫理的事項	36
15.1	遵守すべき諸規則	36
15.2	試験実施医療機関の長への定期報告	36
15.3	説明文書・同意文書の作成と改訂	37
15.4	説明と同意 (インフォームド・コンセント)	37
15.5	個人情報とプライバシーの保護	37
16.	試験の費用負担	38
16.1	資金源および財政上の関係	38

16.2	試験に関する費用と患者負担について	38
16.3	健康被害に対する補償について	38
17.	試験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂	38
17.1	試験実施計画書および指針等からの逸脱	38
17.2	試験実施計画書等の承認および改訂	39
18.	試験の終了と早期中止・中断	39
18.1	試験の終了	39
18.2	試験の早期中止・中断	39
19.	試験に関する資料の取り扱い	39
20.	研究成果の帰属と結果の公表	40
21.	研究組織	40
22.	文献	41
23.	付録	44

0. シェーマ



1. 目的

本試験は、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌（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）の患者を対象に、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の有効性および安全性を、それぞれ断端陽性および有害事象・不具合により評価することを主たる目的とする。副次的な目的として、患者のQOL（Quality of Life）にかかわる項目である、手術完遂割合、術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、嚥下機能を評価する。本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が安全に実施できるという結果が得られれば、承認申請を行う予定である。

主要エンドポイント：手術標本の病理診断における断端陽性

副次エンドポイント：手術完遂、手術時間、術後入院日数、胃管・胃瘻利用、嚥下機能、有害事象、不具合

2. 背景と根拠

2.1 対象疾患と現在の治療

2.1.1 咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景

口腔・咽頭癌の罹患数は全癌のおよそ1～2%と全癌に対する割合は多くないものの、1990年6444人、2000年9475人、2008年15522人¹⁾と増加傾向にある。咽喉頭癌はその原発部位により上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭に分類され、各原発部位別の罹患数は小さいが、各原発部位別により治療方針が多少異なる。また、頭頸部癌では多重癌や再発が多く認められ、1995年の本邦での報告では14.5%で多重癌を認めるとされているが²⁾、画像診断技術の進歩により多重癌の頻度は上昇しており、現在では約3割に多重癌の発生を認める。

咽喉頭癌の治療は嚥下・発声機能と密接に関係しており、従来より早期の咽喉頭癌に対しては機能温存の観点から手術療法よりも放射線治療あるいは化学放射線療法が広く行われてきている。しかし、咽喉頭・頸部に放射線照射を行うことにより永続的な唾液腺分泌低下や嚥下機能低下が必発し、病気が治っても生涯口渇や摂食障害に悩むケースが少なくない。実際、頭頸部癌に化学放射線療法を行った患者の9%～39%が経口摂取困難となり、治療が終わっても胃瘻を必要とすると報告されている³⁾。

咽喉頭癌の手術療法に関しては、古くは頸部外切開術が実施されていたが、侵襲が大きく術後の嚥下機能低下も大きいという問題があった。1990年前後よりSteinerら⁴⁾によって腫瘍を顕微鏡下にレーザー切除する経口的内視鏡手術（Transoral laser microsurgery）が始められ、局所制御のみならず嚥下機能においても良好な成績が報告された。しかし、顕微鏡下の経口的内視鏡手術では、一度に直視できる視野が狭い、器具の可動域が狭いた

め大きな病変の切除が技術的に困難などの問題点があり、適応症例は喉頭癌と中下咽頭癌 T1 の隆起性病変の一部に限られていた。

Weinstein ら^{5,6)} は従来の経口的内視鏡手術の欠点を克服する手法として、手術支援ロボット da Vinci を用いる経口的ロボット手術 (TORS : Transoral Robotic Surgery) を開発した。これは経口的に挿入した 3D 内視鏡下にロボットアームを用いて病変を経口的に切除する手法であり、広い視野の下で自由度の高い鉗子を用いた操作が可能である。2009 年に FDA (Food and Drug Administration) で初めて認可され、現在では世界的に広く普及してきている。耳鼻咽喉科領域の認可状況については、良性腫瘍及び T1-2 の悪性腫瘍に対する経口耳鼻咽喉科的手術を対象に、アメリカ、欧州、カナダにて認可されている。

約 500 例の T1・T2 を中心とした中咽頭癌に対する TORS 施行症例のメタ解析³⁾によると、2 年生存率は約 90% と非常に良好であった。それ以外にも、TORS 施行症例の成績は、1 年疾患特異的生存率 97.8%⁷⁾ (N=46)、18 か月局所制御率 91%⁸⁾ (N=30、ただし他部位 3 例含む)、1 年局所制御率 96%⁶⁾ (N=46)、1 年無再発生存期間 89.3%⁹⁾ (N=89、ただし他部位 12 例含む) と報告されている。これらは、強度変調放射線 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) により化学放射線療法を行った場合の 2 年局所制御率 92%¹⁰⁾ (N=32) と同等の良好な成績であった。

本対象疾患に対する経口的ロボット支援手術と、既存の治療を比較するために、経口的ロボット支援手術に関する後ろ向き多施設研究¹¹⁾ と、他の経口的手術¹²⁻²⁷⁾、切開手術^{14, 28-34)} および化学放射線療法^{10, 35-40)} の実施可能性、有効性、安全性、機能を表に示す。実施可能性は切開手術に変更せずに手術を完了したことで評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術と比べ実施可能性は同等であった。有効性は断端陽性で評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術、切開手術と比べ同等の有効性であった。安全性は、耳鼻咽喉科的処置により発現する頻度の高い有害事象に関して比較し、経口的ロボット支援手術による新たなリスクは認められなかった。機能は、長期間の胃瘻依存率 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy : PEG) により評価し、経口的ロボット支援手術は他の方法と比べ同程度であった (臨床研究機器概要書を参照)。

表：経口的ロボット支援手術の後ろ向き多施設研究と他の経口的手術、切開手術、化学放射線療法との比較

Endpoints	Retrospective Multicenter Study	Transoral Surgery Literature	Open Surgery Literature	Chemo-radiation Literature
Feasibility % Conversion rate	1.1	3.6-5.9	NA	
Efficacy % Positive surgical margin rate	4.3	0-28	5-36	
Safety % Airway obstruction	0	14.0	NA	
Fistula	0	0.7-6.0	3.6-18.0	
Infection	1.1	1.8	2.9-10.0	
Post-op transoral bleeding	4.0	0.5-10.4	NA	
Post-op neck bleeding	1.1	3.1	1.2-3.4	
Pneumonia	2.3	2.1-18	NR	
Wound dehiscence	0	2	2.0-14.3	
Carotid Artery Rupture	0	4	1.2-3.0	
Mandible Delayed Union	NA	NA	0.4-3.0	
Functional Assessment PEG dependency rate	7.4% within 12 months	1.6-8.3% within 44.4 months	6-50% within 12 months	7.5-18.8% within 31 months

2.2 咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ

咽喉頭癌はその原発部位別に治療方針に関するガイドライン^{2, 43)}が作成されている。以下に原発部位別に記載し、経口的ロボット手術の位置づけについてそれぞれ説明する。

上咽頭癌での標準治療は（化学）放射線治療であり、手術は原発巣に対する標準治療ではなく、経口的ロボット支援手術の対象になる症例は非常に限られている。

中咽頭・下咽頭癌では（化学）放射線治療と手術の両方が標準治療として両ガイドラインに記載されている。中咽頭癌に対する手術では、その病期、解剖学的部位により経口的手術、頸部外切開術が選択される。Tis、T1、T2の症例に対する術式としては経口的切除が一般的であり、肉眼的に切除可能な一部の症例については経口的肉眼的切除が行われ、良好な視野を得られない場合は経口的内視鏡手術が行われる。経口的ロボット手術では、従来から行われている経口的内視鏡的切除あるいは経口的肉眼的切除の対象となる患者に対して、より広く鮮明な視野の元で腫瘍の切除を行う事が可能となる。T1、T2の下咽頭癌に対する手術では、経口的内視鏡的切除あるいは頸部外切開が標準治療であり、経口的口

ロボット手術は経口的内視鏡的切除あるいは一部の頸部外切開の対象となる患者について、腫瘍の切除を行う事が可能となる。

喉頭癌は声門原発と声門上部原発、声門下部原発に細分される。T1 または T2 の声門原発・声門上部原発喉頭癌に対する手術療法としては、喉頭部分切除術（内視鏡手術、頸部外切開術含む）が選択され、T2 ではそれに加えて喉頭全摘出術が標準治療として挙げられている。経口的ロボット手術によって既存治療をより広く鮮明な視野の元に代わりに行うことが可能である。

2.3 対象集団、試験治療・試験機器選択の根拠

2.3.1 対象集団とその設定根拠

咽喉頭癌は、頭頸部癌の中では比較的頻度の高い悪性腫瘍であり、本試験の対象である Tis~T2、M0、N0 またはリンパ節郭清後の患者は全国で毎年約 2000 人と推定される。咽喉頭癌患者は、同時あるいは異時に別の部位に咽喉頭癌や口腔癌を発症する多重癌が多いという特徴がある。咽喉頭癌の治療としては手術の他に（化学）放射線治療が用いられてきたが、放射線治療は同部位に一度しか行えないため、一度放射線治療を行った患者で異時に多重癌が発症した場合に、治療に難渋するという問題点があった。これらの患者については、放射線治療を追加することなしに手術により腫瘍を制御することが可能であると期待できるため、咽喉頭癌の既往のある例も対象に含める。ただし、同側の同亜部位に手術または放射線治療の既往がある場合は、解剖学的位置の変化や瘢痕化により、特に侵潤度が深いと判断される進行型の咽喉頭癌の切除については安全性・有効性に影響を与える可能性があるため除外した。また、初回の咽喉頭癌については、経口的腫瘍切除術により腫瘍が切除できた場合、将来の多重癌に備えて放射線治療を温存できるという利点が期待できる。

腫瘍の大きさに関して T2 までを対象とした根拠は、経口的ロボット手術により切除を安全に行える腫瘍のサイズが T2 以下と考えられ、FDA で先行して承認されている経口的ロボット支援手術の適応が T2 以下の咽喉頭癌であることより設定した。

組織型に関しては、咽喉頭癌の 90%を扁平上皮癌が占め、頭頸部癌診療ガイドライン²⁾において治療ガイドラインは扁平上皮癌のみを対象としていることから、本研究においても扁平上皮癌を対象とした。

2.3.2 試験治療とその設定根拠

咽喉頭癌に対する、（化学）放射線治療の合併症として、口渇、味覚障害、開口障害、嚥下機能障害が発生しうる。また内視鏡を用いた経口的腫瘍切除術では切除部位あるいは切除範囲が限られるという欠点があった。手術支援ロボットを用いることにより、3D 内視鏡による立体的な視野の元で、自由度の高い鉗子を用いた操作が可能であり、従来の内視鏡手術ではアプローチが困難であった部位の操作も容易に行う事が可能である。また人の手と比べてロボットのアームが小さいため、実際の手術操作の際にはロボットアーム 2 本の

他、助手が経口的に鉗子を 2 本入れて補助を行える。計 4 本の「手」で同時に手術操作を行う事が出来るが、これは従来の経口的手術では不可能であり、出血等の有害事象が発生した際にも安全に止血操作を行うことが可能である。このため、すでに標準治療として実施されている経口的内視鏡手術と比較し、実施可能性が高く、安全性も優れていることが期待される。

da Vinci サージカルシステムはロボットを用いた手術の分野では最も普及した機器であり、国内ではすでに一般消化器外科、呼吸器外科、泌尿器科、婦人科の 4 領域で薬事承認されている。内視鏡手術よりもはるかに容易に手術操作を行う事ができ、事実米国で行われている前立腺手術の 90%以上が da Vinci サージカルシステムを用いたロボット手術により施行されている。操作の習得も容易であり、内視鏡手術に比べて習得のスピードが早いことが報告されている。da Vinci サージカルシステムの利用は、耳鼻咽喉科領域の疾患に対しては国内では承認されていないが、機器自体はすでに多くの医療機関で設置されている。このため、手術の担当医師が操作の訓練を受けることにより、多くの咽喉頭癌の患者が従来の治療に替わり経口的ロボット支援手術による治療を受けられることが期待される。

2.4 試験デザインとエンドポイントの設定根拠

2.4.1 試験デザインとその設定根拠

本試験のデザインは多施設単群第 II 相試験で、早期の有効性と安全性を評価する目的で実施する。単群試験としたのは、対象となる咽喉頭癌の患者数が 2000 人程度と少数であり、また、現時点では da Vinci サージカルシステムに関する耳鼻咽喉科領域の操作訓練を受けた医師が試験参加医療機関である 3 機関にしか所属していないため、多数の被験者を見込めないからである。目標症例数を 20 例とし、主要エンドポイントである断端陽性の患者が 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限がほぼ 30 %以下となり、ロボットを用いない経口的手術の際の断端陽性割合である 0~28%と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。

2.4.2 エンドポイントとその設定根拠

本試験は断端陽性を主要エンドポイントとしており、断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により手術の病理標本について評価する。断端陽性を主要エンドポイントとしたのは、先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の有効性評価における確立したエンドポイントと判断されるからである。また、断端陽性は、局所制御や生存率と比べ比較可能性が高く、先行研究との比較が可能となるため、単群試験で効率的に有効性の評価が行える。

有効性に関する副次エンドポイントとして、手術完遂割合を設定した。これも先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の安全性評価における確立したエンドポイントと判断される。

また、患者の QOL に関連するエンドポイントとして術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、嚥下機能スコア (MTF スコア)を設定した。これは、咽喉頭癌に対する (化学) 放射線治

療・他の経口的手術・頸部外切開術などの治療後に起こる経口摂取・嚥下機能の低下について、胃管・胃瘻利用の割合を用いて先行研究との比較が可能であること、また他の経口的手術・頸部外切開術との術後入院日数に関する比較が可能となること、MTF スコアが本邦における標準的な嚥下機能評価スコアとして頭頸部癌診療ガイドラインに採用されていることが、その根拠である。

安全性に関するエンドポイントとして有害事象および不具合を設定した。

2.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益・危険

2.5.1 試験参加に伴って予想される利益

経口的ロボット支援手術は、経口的内視鏡手術と比べ、良好な手術視野が得られ、狭い空間での操作が可能となることにより、確実に、かつ完全に腫瘍を切除することが可能であると期待される。また、完全に腫瘍を切除できた場合、追加の（化学）放射線治療を回避できるという利益が期待される。

2.5.2 試験参加に伴って予想されるまたは可能性のある不利益・危険

本試験に参加した場合、経口的内視鏡手術と比べ、手術時間が長くなる可能性がある。また、「8.4 予期される有害事象」にあげられる有害事象が発生したり、術中出血によりロボット支援手術を中止し他の経口的手術や頸部外切開術への変更を余儀なくされる可能性がある。

3. 医療機器情報

3.1 試験医療機器

3.1.1 試験医療機器名

一般名：手術用ロボット手術ユニット（高度管理医療機器、特定保守管理医療機器）

製品名：da Vinci サージカルシステム(承認番号 22100BZX01049000)

da Vinci Si サージカルシステム(承認番号 22400BZX0038700)

使用目的・効能又は効果：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。

3.1.2 試験医療機器提供者

製造販売業者：インテュイティブサージカル合同会社

製造業者：INTUITIVE SURGICAL, INC

販売業者：株式会社アダチ ダヴィンチ事業部

3.1.3 形状・構造・原理

da Vinci サージカルシステムおよび da Vinci Si サージカルシステムは、術者が操るサージョンコンソール、実際に手術を行うペイシャントカート、画像処理機を有するビジョンカートの3部から構成されている。サージョンコンソールでは、執刀医が3次元画像を見ながら、左右2本のマスターコントローラ(マスター)とフットスイッチを操作することにより遠隔手術を行う。操作者によるマスターコントローラの動きはサージョンコントロールで検出され、ペイシャントカートのアーム(スレーブ)に伝えられ、リアルタイムでアームの位置情報がフィードバックされる。ペイシャントカートは Endo Wrist という7つの自由度をもつ、直径8mmの特殊な鉗子で、執刀医からの指示を受けて実際に手術を行なう。術者の手の動きと鉗子の動きを2:1、3:1、5:1に調整することのできる scaling 機能や、術者の手の震えを除去する filtering 機能を有する。ビジョンカートのタッチパネルでアームの位置情報、内視鏡の角度、ズームなどの操作や画像情報、術者同士のコミュニケーションに用いるためのマイク等、本システム全体の情報を監視することができる。

詳細は臨床研究機器概要書を参照のこと。

併用医療機器として、Endo Wrist インストゥルメント、Endo Wrist モノポーラインストゥルメント、Endo Wrist バイポーラインストゥルメント、da Vinci シリーズエンドスコープなどを用いる。ドレープは滅菌済みのディスポーザブル製品なので、1回限りの使用のみで再使用できない。開封は使用直前に行い、かつ無菌的に行う。

3.2 試験医療機器の保管・管理

3.2.1 試験機器の交付

本試験では、各実施医療機関で所有している da Vinci サージカルシステム、または da Vinci Si サージカルシステムを使用するため、新たな交付はない。消耗品の納品・設置については、「試験機器の取り扱いに関する手順書」に従い、適切に実施する。

3.2.2 試験機器の保管・管理

試験機器は、周囲温度0~50℃、湿度10~85%で結露を避けて保管する。試験機器管理者は主任研究者が提供する「試験機器の取り扱いに関する手順書」に従い、本試験機器を適切に管理・保管するとともに、試験機器の管理状況を把握するため、「試験機器管理表」を作成する。

4. 診断基準と病期・病型分類

咽喉頭癌の診断とTNM分類・組織分類には「頭頸部癌取り扱い規約(第5版、2012年)」⁴⁾を用いる。

4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位

咽喉頭癌はその部位により、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌に分類され、喉頭

癌は声門上癌、声門癌、声門下癌に分類される。このうち、本試験では中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌を対象とする。

上咽頭癌：硬口蓋と軟口蓋の接合部の高さから頭蓋底までに発生する癌

中咽頭癌：硬口蓋と軟口蓋の接合部の高さから舌骨上縁（または喉頭蓋谷底部）の高さまでに発生する癌

下咽頭癌：舌骨上縁（または喉頭蓋谷底部）から輪状軟骨下縁の高さまでに発生する癌

声門上癌：喉頭蓋、披裂喉頭蓋ヒダ、喉頭面披裂、仮声帯のいずれかに発生する癌

声門癌：声帯、前連合、後連合に発生する癌

声門下癌：声門よりも尾側に発生する癌

4.2 咽喉頭癌の TNM 分類

4.2.1 T-原発巣

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

【中咽頭癌】

T1 最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2 最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3 最大径が 4 cm をこえる腫瘍、または喉頭蓋舌面へ進展する腫瘍

T4a 喉頭、舌深層の筋肉 / 外舌筋（オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋）、内側翼突筋、硬口蓋、および下顎骨のいずれかに浸潤する腫瘍

T4b 外側翼突筋、翼状突起、上咽頭側壁、頭蓋底のいずれかに浸潤する腫瘍、または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

【下咽頭癌】

T1 下咽頭の 1 亜部位に限局し、および / または最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2 片側喉頭の固定がなく、下咽頭の 1 亜部位をこえるか、隣接部位に浸潤する腫瘍、または最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下で片側の喉頭の固定がない腫瘍

T3 最大径が 4 cm をこえるか、または片側喉頭の固定、または食道へ進展する腫瘍

T4a 甲状軟骨、輪状軟骨、舌骨、甲状腺、頸部正中軟部組織のいずれかに浸潤する腫瘍

T4b 椎前筋膜への浸潤、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、または縦隔に浸潤する腫瘍

【喉頭癌】

声門癌

- T1 声帯運動が正常で、(一側) 声帯に局限する腫瘍 (前または後連合に達していてもよい)
- T1a 一側声帯に局限する腫瘍
- T1b 両側声帯に浸潤する腫瘍
- T2 声門上部、および / または声門下部に進展するもの、および / または声帯運動の制限を伴う腫瘍
- T3 声帯が固定し喉頭内に局限する腫瘍、および / または傍声帯間隙および / または甲状軟骨の内側に浸潤する腫瘍
- T4a 甲状軟骨の外側を破って浸潤する腫瘍、および / または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉 / 外舌筋 (オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋) を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

声門上癌

- T1 声帯運動が正常で、声門上部の 1 亜部位に局限する腫瘍
- T2 喉頭の固定がなく、声門上部の他の亜部位、声門または声門上部の外側域の粘膜に浸潤する腫瘍
- T3 声帯が固定し喉頭に局限するもの、および / または輪状後部、喉頭蓋前間隙に浸潤する腫瘍、傍声帯間隙浸潤、および / または甲状軟骨の内側に浸潤する腫瘍
- T4a 甲状軟骨を破って浸潤する腫瘍、および / または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉 / 外舌筋 (オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋) を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

声門下癌

- T1 声門下部に局限する腫瘍
- T2 声帯に進展し、その運動が正常か制限されている腫瘍
- T3 声帯が固定し、喉頭内に局限する腫瘍
- T4a 輪状軟骨あるいは甲状軟骨に浸潤する腫瘍、および / または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉 / 外舌筋 (オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋) を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

4.2.2 N-所属リンパ節

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし

- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm 以下
- N2 以下に示す転移：
- N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm をこえるが 6 cm 以下
- N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm 以下
- N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm 以下
- N3 最大径が 6 cm をこえるリンパ節転移
- 注：正中リンパ節は同側リンパ節である。

4.2.3 M—遠隔転移

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

4.3 咽喉頭癌の肉眼分類

癌の肉眼分類は、内視鏡あるいは喉頭鏡等により観察される癌の肉眼型により判断する。2種類以上の肉眼型が混在する場合は、原則として大きい病変から順に肉眼型を記載し、可能な限り肉眼型をあてはめる。

表在型	表在型
表在隆起型	0-I
有茎性	0-Ip
無茎性（広基性）	0-Is
表面型	0-II
表面隆起型	0-IIa
表面平坦型	0-IIb
表面陥凹型	0-IIc
表在陥凹型	0-III
	進行型
隆起型	type 1
潰瘍型	
潰瘍限局型	type 2
潰瘍浸潤型	type 3
内向浸潤型	type 4
分類不能	type 5

4.4 咽喉頭癌の病理組織分類

本試験では病理組織分類の Squamous cell carcinoma を試験の対象とする。

4.4.1 組織分類

疣状癌	Verrucous carcinoma
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma
	Well differentiated
	Moderately differentiated
	Poorly differentiated
	Undifferentiated carcinoma (上咽頭癌に準ずる)
	Other cancers
	Schneiderian carcinoma
	Basaloid carcinoma
	Neuroendocrine cell carcinoma
	Spindle cell carcinoma

4.5 Performance Status の判定

本試験では、Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) を用いる。

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

5. 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。

5.1 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。(「4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位」参照)
- 2) 組織学的に扁平上皮癌と診断されている。(「4.4 咽喉頭癌の病理組織分類」参照)
- 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。(「4.2 咽喉頭癌の TNM

分類」 「5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清」 参照)

- ・ 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。(「4.6 Performance Status の判定」 参照)
 - 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満である。
 - 7) 登録前 4 週間以内の最新の検査で以下の全てを満たしている。
 - ・ ヘモグロビン量 ≥ 8 g/dL
 - ・ 血小板数 ≥ 5 万/ μ L
 - ・ AST ≤ 120 IU/L
 - ・ ALT ≤ 120 IU/L
 - ・ Cre ≤ 1.5 mg/dL
 - 8) 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。

5.2 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。(「5.4 経口的手術の実施可能性の判定」 参照)
- 2) 以下のいずれかの既往を有する。
 - ・ 同時性の重複癌 (同時性多発性咽喉頭癌を含める)
 - ・ 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
- 3) 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。(「4.3 咽喉頭癌の肉眼分類」 参照)
- 4) 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
- 5) 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。
- 6) 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。

5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清

頸部リンパ節転移を認める、あるいはその可能性がある場合と臨床的に診断される場合は、頸部リンパ節郭清術を行う。頸部リンパ節郭清範囲は「頭頸部癌診療ガイドライン(2013 年