

版)」に従う。

5.4 経口的手術の実施可能性の判定

開口障害などを合併している場合、経口的手術が困難となる場合がある。経口的手術の実施可能性の判定のために、開口障害の有無および腫瘍の可動性の有無を診察および軟性喉頭鏡により確認する。下咽頭癌の場合は、必要に応じて事前に全身麻酔下に直達咽頭・喉頭鏡検査を行い、実際の体位を取って視野確保が十分に出来るか、摘出が可能かの確認を行う。

6. 登録

6.1 患者への説明と同意取得

研究責任者または担当医師は、症例登録に先立ち、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて候補となった患者本人に十分に説明した上で、試験参加について自由意思による同意を患者本人より文書で得る。同意を得る際には、患者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した研究責任者または担当医師ならびに患者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは患者に渡す。

なお、本試験において適格であるかを検討するための検査については、一般診療の検査として同意取得前に実施された検査の結果を採用してよい。

また、研究責任者、担当医師または協力者は、同意を取得した患者から、他科または他院を受診しているかを確認する。

6.2 症例登録の手順

本試験での症例登録は、Web 登録システムを用いた登録とする。

6.2.1 施設登録と ID・パスワードの事前入手

研究責任者は、本試験の実施に対して倫理審査委員会の承認が得られた後、試験実施医療機関の長による「指示・決定通知書」等承認に関する文書の写しとともに、試験実施医療機関および研究責任者・担当医師・協力者の情報をデータセンターに連絡する。

データセンターは、施設登録と Web 登録の使用開始手続きを行い、症例登録が可能になった旨、研究責任者に通知する。Web 登録使用開始手続きは、別途定める登録マニュアルに従う。登録マニュアルでは、Web 登録を含む EDC システムの使用開始手続き(ユーザー登録)から症例登録までの手順を定める。ユーザー登録された試験実施医療機関の研究責任者・担当医師・協力者には ID とパスワードが付与される。研究責任者および担当医師は、入手した ID とパスワードを適切に管理し、症例登録を実施する。

6.2.2 術者の資格要件確認

本試験において、術者は執刀医および助手と定義する。da Vinci 使用に際しては、製造元である Intuitive Surgical 社が主催するブタを用いたトレーニングコースを受講し、個人名で "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得する事が Intuitive Surgical 社からのサポートを受けられる条件となっている。

本試験においては、

- 1) "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得している
 - 2) カデバーを用いて経口的ロボット支援手術を行うトレーニングコースを受講している
 - 3) 実際の経口的ロボット支援手術症例を 2 例以上見学している
- ことを術者の資格とする。なお、術者の資格要件確認は施設登録の際に実施する。

6.2.3 Web 症例登録

- 1) 研究責任者または担当医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを文書にて取得し、適格性を確認する。また、経口的ロボット支援手術の適応は、各試験実施医療機関の規定に従い耳鼻咽喉科と他診療科で構成される検討会議の合議により決定する。
- 2) 研究責任者または担当医師は、インターネット経由で本試験の Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。(土日祝日を問わず、24 時間登録可能)
- 3) Web 登録システムで適格と判定された場合、登録結果として登録番号が表示される。研究責任者または担当医師は、登録結果を確認し、本試験で規定する試験治療を開始する。登録結果は研究責任者または担当医師等宛にメール等でも通知される。
- 4) Web 登録システムで不適格と判定された場合、研究責任者または担当医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。
- 5) 2)~3)の作業を試験協力者が支援する場合は、研究責任者または担当医師があらかじめ「症例登録票」を記載して適格性を確認した上で、試験協力者は記載された「症例登録票」に従って 2)~3)の処理を行い、研究責任者または担当医師が登録結果を確認する。記載された「症例登録票」は、登録後、適切に保管する。

なお、研究責任者または担当医師は、患者の登録が完了されるまで試験治療を開始してはならない。

Web 登録先：

URL および ID は登録可能施設それぞれに送付

24 時間登録可能 (土・日・祝祭日も可)

Web 登録の操作等に関する問い合わせ先：

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

データセンター

FAX：075-751-3399 TEL：075-751-3397（問い合わせ用）

登録時間：月～金曜日 9:00～17:00（祝祭日、創立記念日、12/29～1/3を除く）

7. 治療計画

7.1 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。

7.1.1 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。ペイシエントカートをベッドサイドに移動させ、内視鏡アーム、左右の手術操作用アームを経口的に挿入してドッキングを行う。ドッキングに先立ち患者の目を保護するためアイ・プロテクターを装着しておく。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。各大学の病理診断医は、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 7 日目（1～14 日目）：食事開始

術後 5～14 日目：退院

7.2 併用療法

7.2.1 併用禁止療法

試験期間中、以下の薬剤および治療の併用は行わない。

- ・ 化学療法（抗癌剤および抗体等）
- ・ 手術療法
- ・ 放射線治療／化学放射線療法
- ・ 未承認薬

7.2.2 併用注意薬

以下の薬剤については、手術時の出血のリスクを上昇させるため、各医療機関での方針に従い手術前後で休薬する。

- 1) 抗凝固剤、抗血小板剤
- 2) 血管拡張薬、脳循環・代謝改善薬

7.2.3 併用可能薬および推奨される支持療法

1) 気管切開術

気道浮腫が予想された場合には、安全のため気管切開を行う。

2) ステロイド投与

軽度の気道浮腫が予想された場合には、ステロイド投与（ソルコーテフ 100mg～200mg など）を考慮する。

3) 経腸栄養

創部保護・創傷治癒促進のため絶飲食が望ましいと判断した場合、術後胃管または胃瘻による経腸栄養を考慮する。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）⁴⁶⁾に基づき、適応を判断する。すなわち、1週間以上の絶食が続く場合、また/あるいは経口摂取量が必要エネルギー量の60%以下が10日間以上続く場合には胃管や胃瘻による経腸栄養を行う。

4) 嚥下機能評価・嚥下訓練

切除範囲が大きい例、高齢者など潜在的な嚥下機能が低下している例では術後に誤嚥性肺炎を来すリスクがあるため、必要に応じて嚥下機能評価・嚥下訓練を行う。

7.3 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。

7.4 後治療

各実施医療機関における手術標本の病理診断において、断端陽性であった場合、術後 42～90 日後から術後放射線治療、または化学放射線療法を追加する。ただし、断端部が上皮内癌の場合は経過観察とする。放射線治療、化学放射線療法の方法については「頭頸部癌診療ガイドライン（2013 年版）」に従う。

断端陽性以外の場合の試験治療終了後および試験治療中止後の後治療については規定しない。

8. 有害事象等の評価・報告

8.1 有害事象および不具合の定義

8.1.1 有害事象および不具合

本試験における有害事象（AE：Adverse Event）とは、本試験に登録され試験治療が開始された被験者、および試験機器の使用者その他の者（使用者等）に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病とし、試験治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、試験機器使用の際の麻酔等による合併症、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても、患者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

試験機器の破損や作動不良等、品質、安全性、性能などにおいて試験機器の具合がよくないことを試験機器の不具合として取り扱う。これは、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。有害事象には試験機器の不具合による影響と疑われるものを含む。

8.1.2 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、「8.1.1 有害事象および不具合」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、a～e に準じて重篤であるもの

8.1.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、以下のいずれかの区分とする。

1. 軽度：無症状または症状が軽く、日常生活に支障を来さない程度
2. 中等度：高度な障害でないが、日常生活に支障を来す程度
3. 高度：障害が高度で、日常生活を送ることが不可能

8.1.4 因果関係の判定

試験治療との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できる：試験治療との合理的な因果関係がない
2. 因果関係が否定できない：試験治療との合理的な因果関係がある
3. 不明：情報不足により因果関係を判断できない

試験治療との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。因果関係の判定は、研究責任者または担当医師が行う。

8.1.5 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。なお、消失と軽快を「回復」とする。

1. 消失：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した
2. 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った
3. 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

8.2 有害事象の評価と報告

本試験では、試験治療開始前より症状が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。試験治療開始前から発現していた事象についても、試験治療開始後に症状が悪化した場合に有害事象として症例報告書にて報告する。

研究責任者または担当医師は、有害事象の発現を認めた場合、適切な処置を行い、症例報告書により報告するとともに、因果関係の有無にかかわらず、試験期間終了まで観察し、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。経口的ロボット支援腫瘍切除術の手術日

から、手術後 42 日以内までに患者に発現した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。ただし、後治療開始後に発現または悪化した有害事象については、本試験の評価対象としない。また、手術後 43 日以降に発生した有害事象については、試験治療との因果関係が否定できないものについて、可能な限り観察する。使用者等に発現した有害事象については、試験機器の使用による影響と疑われるものについて、可能な限り観察する。ただし、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始等で継続的な観察が困難な場合は、この限りではない。

8.3 不具合の評価と報告

研究責任者または担当医師は、試験機器使用時・保管時に認められた不具合について、当該試験機器の使用の可否について判断し、症例報告書にて報告する。当該不具合に付随して使用者等への健康被害が認められたかどうかを判定し、それが認められた場合には「8.2 有害事象の評価と報告」に従い報告する。

8.4 予期される有害事象

本試験治療の予期される有害事象は以下のとおりである。

(「da Vinci サージカルシステム」の添付文書も参照のこと)

8.4.1 経口的ロボット支援腫瘍切除術

手術中に予期される有害事象として、出血、口角損傷、口唇裂傷、歯牙損傷、気道浮腫、頸動脈出血がある。

手術後に予期される有害事象として、出血、嚥下障害、気道のトラブル（咽頭浮腫、喉頭浮腫、出血の誤嚥による窒息、出血による咽喉頭浮腫による窒息、両側反回神経麻痺）、舌神経麻痺（舌のしびれ）、舌運動障害（構音障害）、開口障害、創感染、皮下気腫、縦隔膿瘍がある。

8.5 有害事象の緊急報告と対応

8.5.1 各試験実施医療機関からの緊急報告

各試験実施医療機関の研究責任者／担当医師は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行い、試験治療との因果関係を問わず、各試験実施医療機関で定められた重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアルに従い、直ちに当該試験実施医療機関の長および主任研究者／副主任研究者に報告する。主任研究者／副主任研究者は、当該研究責任者が重篤な有害事象に関する情報を知り得てから 15 日以内に試験機器提供者にも緊急報告する。報告の際には被験者識別コードを用いる。

主任研究者／副主任研究者は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従い、当該重篤な有害事象について報告する。また、データセンターおよび他の試験実施医療機関の研究責任者に速やかに

報告する。各試験実施医療機関の研究責任者は、各試験実施医療機関で定められた手順に従い、他施設で発生した重篤な有害事象について試験実施医療機関の長に報告する。死亡等が発生した場合、迅速に効果安全性評価委員会に報告する。

<主任研究者／副主任研究者の連絡先>

京都大学医学部附属病院 伊藤壽一（主任研究者）、楯谷一郎（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

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3346 FAX：075-751-7225

<休日・夜間連絡先>

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科病棟

TEL：075-751-3348（平日夜間・休日対応）

8.5.2 詳細報告および追加報告

各試験実施医療機関の研究責任者は、緊急報告で報告した有害事象の詳細について、文書で各試験実施医療機関の長および主任研究者／副主任研究者に速やかに報告する。主任研究者／副主任研究者は、重篤な有害事象に関する詳細な情報を速やかに試験機器提供者に報告する。主任研究者／副主任研究者は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従って報告するとともに、他の医療機関の研究責任者、データセンター、試験機器提供者にも通知する。各試験実施医療機関の研究責任者は、各試験実施医療機関で定められた手順に従い、試験実施医療機関の長に報告する。

8.5.3 医療機関の長が行う報告

各試験実施医療機関の開設者は、先進医療の実施に伴う重篤な有害事象等（不具合をふくむ）が生じた場合、当該事象が「死に至るもの」または「生命を脅かすもの」と判断される場合、発生を知った日より7日以内に、先進医療別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。また、当該事象の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できない場合、発生を知った日より15日以内に、先進医療別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。（「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（平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）」）

研究責任者または担当医師から重篤な有害事象が報告された場合、各試験実施医療機関の長は、必要な対応を行うとともに、速やかに倫理審査委員会等へ報告し、必要な措置を講じる。また、当該事象が本試験に関連する予期しない重篤な有害事象（「8.4 予期される有害事象」を参照）である場合は、速やかに厚生労働大臣等へ報告する（「臨床研究に関する

る倫理指針)。なお、京都大学医学部附属病院においては、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従う。各試験実施医療機関では、各医療機関の規定に従う。

8.6 健康危険情報に関する報告

各試験実施医療機関の長は、国内外を問わず、本試験実施に係る患者の生命、健康の安全に直接関わる危険情報の収集に努め、学会発表・論文・国内外の規制当局等から当該情報を入手した場合は、他の各試験実施医療機関の長に通知する。

各試験実施医療機関の開設者は、先進医療別紙 7 の様式第 3 号により、直ちに地方厚生(支)局長及び厚生労働省医政局長に報告する。

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1 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。

9.2 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。ただし、頸部 CT、上部消化管内視鏡検査、PET 検査については登録前 60 日以内の検査を許容する。

- (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：白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数
白血球分画：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数
血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP
- (5) 頸部 CT
- (6) 頸部エコー
- (7) 上部消化管内視鏡検査
- (8) 喉頭内視鏡検査
- (9) ポジトロン断層法(PET)検査
- (10) 嚥下機能評価 (MTF スコア)²⁾
- (11) 会話機能評価²⁾

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

9.3 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：白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

白血球分画：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

9.4 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

9.5 術後 42 日目での検査・観察項目

(1) 臨床検査

血液学的検査：白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

白血球分画：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

(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

9.6 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

9.7 研究カレンダー

データ項目	同意取得	登録時	治療前	手術	観察期間		試験中止
					退院時	外来受診	
Day				0	5~14	42	
文書同意(登録情報)	○						
被験者背景		○					
身体所見		○					
原疾患情報		○				○	
臨床検査(血液学的検査)		○	○			○	
臨床検査(白血球分画像)		○	○			○	
臨床検査(血液生化学的検査)		○	○			○	
その他検査	頸部 CT 撮影	○					
	頸部エコー検査	○					
	PET 検査	○					
	上部消化管内視鏡検査	○					
	喉頭内視鏡検査	○					
臨床評価	嚥下機能評価(MTF スコア)	○				○	
	会話機能評価	○				○	
	QOL(EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)	○				○	
試験機器情報				○			
試験機器の不具合				○			
手術情報				○			
有害事象情報						○	
病理診断結果(断端陽性)						○	
中止情報(後治療含)							○
併用薬							有害事象に関連するもののみ

注) 臨床検査項目

血液学的検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

白血球分画像：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、総ビリルビン、血清アルブミン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

10. 目標症例数と試験期間

10.1 目標症例数

本試験の目標症例数を 20 例とする。

本試験の目的は、本試験治療の早期有効性と安全性を評価することである。先行研究においては、経口的手術の断端陽性割合は 0~28%¹²⁻²⁷⁾ との報告がある。本邦においても、経口的ロボット手術による経口的喉頭・下咽頭部分切除術に関しては、断端陽性割合が 14.3% (N=7)⁴⁷⁾、7.89% (N=38)⁴⁸⁾であったことが報告されている。以上より、本試験治療について 5~30%程度の成績が見込まれる。本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性割合を 5~30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間 (片側有意水準 10%に対応) の下限を用いて評価すると、下表の通りとなる。ここでは少数例の早期試験であることを考慮し、簡便のため打ち切り症例を無視して、二項分布に基づいて区間推定を行った。断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限がほぼ 30%以下となる。

表. 症例数 20 例の場合に予想される断端陽性割合の信頼区間上限

断端陽性割合	点推定値	片側 90%信頼区間上限
1 例 / 20 例	5 %	18.1 %
2 例 / 20 例	10 %	24.4 %
3 例 / 20 例	15 %	30.4 %
4 例 / 20 例	20 %	36.0 %
5 例 / 20 例	25 %	41.4 %
6 例 / 20 例	30 %	46.3 %

また本試験は経口的ロボット手術の評価を行う多施設共同試験として初めてのものであるため、副次エンドポイントではあるものの、今後開発を進めていく上では安全性の評価も重要な位置付けにある。参考のために精度を求めると、登録症例を 20 例とすると、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象が 1 例も観察されなかった場合の片側 90%信頼区間 (片側有意水準 10%に対応) の上限を求めると 10.8%となり、これより 15%以下であることが確認できる。

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。

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。

10.2 試験期間

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

11. エンドポイントの定義

11.1 主要エンドポイント

11.1.1 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⁴³⁾ 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（「14.5 中央判定」参照）で得られた結果を採用する。

11.2 副次エンドポイント

11.2.1 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。

11.2.2 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。

11.2.3 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。

11.2.4 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）⁴⁶⁾に基づき、適応を判断する。

11.2.5 嚥下機能スコア（MTFスコア）

嚥下機能は以下の表を用い、合計点数により MTF スコアを算出する²⁾。

1.栄養摂取法（Method）	2.食事摂取時間（Time）	3.摂取可能食品群（Food）： 摂取可能な食品の数を得点とする
経管栄養（1点）	経管栄養（0点）	A：水、お茶など
経管栄養併用（2点）	50分以上（1点）	B：ポタージュ、濃厚流動食など
食事形態の工夫（3点）	40分（2点）	C：ゼリー、ペースト食など
若干の制限（4点）	30分（3点）	D：全粥、軟菜
制限なし（5点）	20分（4点）	E：常食
	10分（5点）	

11.2.6 有害事象

本試験では、有害事象の評価は「8.1 有害事象および不具合の定義」に基づいて事象名、発現日、重篤度、重症度、因果関係、転帰、転帰判定日について評価する。

有害事象の評価期間は、「8.2 有害事象の評価と報告」を参照する。評価方法は、「8.1 有害事象および不具合の定義」および「8.2 有害事象の評価と報告」を参照する。

11.2.7 不具合

本試験では、不具合は「8.1 有害事象および不具合の定義」に基づき、不具合名、発生日、不具合が発生した医療機器名、不具合の状態について評価する。評価方法は、「8.3 不具合の評価と報告」を参照する。

12. 統計学的考察

12.1 解析対象集団

12.1.1 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

本試験に登録され、試験治療の一部でも開始された症例を「最大の解析対象集団（FAS）」とする。ただし、登録後に重大な試験実施計画書違反があると判明した症例、登録後に不適格であると判明した症例については除外する。

12.1.2 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）

本試験に登録され、試験治療が一部でも開始されたものを「安全性解析対象集団（SAS）」とする。

12.2 データの取扱い

12.2.1 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、主任研究者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取り扱いを決定することとする。ただし、症例の除外によりエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

12.2.2 データの取扱い

データ集計・解析時、データの取り扱いは、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決定した日時などを記録する。ただし、データの除外によってエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

- ・ 検査値の欠測値に対し補完を行わず、当該データを欠測として取り扱う。
- ・ 同一期間中に複数の測定値があった場合、規定の日より前で最も近い日付の測定値を用いる。

12.3 解析方法

12.3.1 解析対象集団の構成

登録症例数、解析対象集団（FAS、SAS、手術完遂例）の各症例数を算出する。各解析集団から除外された症例については、必要に応じて理由別に集計を行う。

12.3.2 背景およびベースライン測定値

被験者背景およびベースライン測定値について、頻度および割合、または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

12.3.3 治療情報

治療情報について、適切な要約統計量を用いて記述する。

12.3.4 有効性のエンドポイント

1) 手術標本の病理診断における断端陽性

本試験の主たる目的は主要エンドポイントである断端陽性割合において本試験治療の有効性を評価することにある。本試験の主たる解析として、手術完遂例を対象とし、主要エンドポイントである断端陽性割合の区間推定を行う。

2) 手術完遂割合

FAS を対象として手術完遂割合を求め、区間推定まで行う。

3) 手術時間

手術完遂例を対象として、手術時間を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

4) 術後入院日数

手術完遂例を対象として、術後入院日数を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

5) 胃管または胃瘻利用割合

FAS を対象として胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。参考のために、手術完遂例においても同様の解析を行う。

6) 嚥下機能スコア (MTF スコア)

FAS を対象として MTF スコアを頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。参考のために、手術完遂例においても同様の解析を行う。

12.3.5 安全性のエンドポイント

1) 有害事象

SAS を対象とし、有害事象について、発生頻度および発生割合を事象別、重症度別、重篤度別に算出する。

2) 不具合

SAS を対象とし、不具合について、発生頻度および発生割合を事象別に算出する。

12.3.6 中間解析

本試験では、中間解析を実施しない。

13. 症例報告書の記入と提出

13.1 EDC (Electronic Data Capture) システム

本試験では、症例報告書の作成および提出に関して、電子的に症例報告書を作成する EDC システムを採用する。EDC システムの使用に先立ち、倫理委員会承認後、研究責任者、担当医師、試験協力者はデータセンターから個人の ID とパスワードを入手し、それを用いて症例報告書の作成を行う。

本試験では、症例報告書の作成、提出、修正および閲覧はすべて EDC システムを介して行う。これらの作業に際して、ID およびパスワードで個人認証が行われ、各作業内容と作成者が電子的に記録される。研究責任者、担当医師、試験協力者は、決められた時期に必要なデータを入力する。

13.2 症例報告書データの固定と保管

本試験での症例報告書データは、試験期間中は EDC データベースに電子データとして保管される。最終的なデータ入力・修正が完了後、症例報告書データ（修正記録等を含む）をデータセットとして出力し、電子媒体 2 つに保存する。電子媒体のうちの 1 つは試験実施医療機関で、もう 1 つは主任研究者が、本試験で規定する保管期間まで適切に保管する。

14. 品質管理・保証

主任研究者および各試験実施医療機関の研究責任者は、標準業務手順書に基づく品質管理および品質保証のシステムを履行することによって、試験の実施、データの作成、記録および報告が、以下を遵守して行われることを保証する。

- ・試験実施計画書
- ・ICH-GCP : Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R1) (10 June 1996)
- ・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（平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）

主任研究者は、試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取扱いの各段階において品質管理を適用する。

なお、主任研究者は、必要な場合、品質保証の一部として監査を実施する。この場合、監査担当者および手順等の詳細については、監査計画書に別途定める。

14.1 原資料の直接閲覧の保証

各試験実施医療機関の長および研究責任者は、モニタリング、規制当局および倫理審査委員会、監査が実施される場合には監査担当者による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

14.2 モニタリング

本試験が被験者の人権と福祉を保護して実施されていること、試験実施計画書および関連する指針等に従って実施されていること、およびデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、モニタリングを実施する。

モニタリングの範囲および方法等の詳細については、モニタリング計画書に別途定める。

14.3 データセンター

主任研究者および各試験実施医療機関の研究責任者は、試験の実施、データの作成、記録及び報告が試験実施計画書を遵守して行われることを保証する。

また、データセンターは、別途定めるデータマネジメントに関する計画書・手順書に従い、本試験のデータおよび結果に関する品質管理を実施する。

14.4 効果安全性評価委員会

本試験の進行、安全性データを適当な間隔で評価し、主任研究者に研究の継続、変更、または中止を提言することを目的として、効果安全性評価委員会を設置し、下記の事項について必要に応じて審議の上、主任研究者に対して勧告を行う。

- ・ 試験の進行の重大な遅れ
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ モニタリング等で重大な問題が認められた

14.5 中央判定

主任研究者は、本試験の主要エンドポイントである病理診断における断端陽性において、評価者によるばらつきを最小化する目的で、第三者である専門家による中央判定を実施する。各被験者の病理診断について中央判定を行い、判定結果を主任研究者に提出する。各実施医療機関において病理診断医等が病理診断を行うが、中央判定もを行い、中央判定結果を主要エンドポイントの解析データとして採用する。

14.6 医療機関の長による自己点検

本試験に対して、医療機関の長が自ら行う点検および評価を実施する場合、本試験の関係者はこれを受け入れる。

15. 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

本試験に関与するすべての者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008年修正）」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」、「ICH-GCP: Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R1) (10 June 1996)」 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準を定める件（平成20年厚生労働省告示第129号）」、「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（平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）」を遵守して行う。

15.2 試験実施医療機関の長への定期報告

各試験実施医療機関の研究責任者は、年1回以上、本試験の進捗、有害事象・不具合、試験実施に際しての問題点等を、それぞれの試験実施医療機関の長に報告する。

15.3 説明文書・同意文書の作成と改訂

説明文書・同意文書は、研究責任者が作成し、必要に応じてこれを改訂する。また、作成あるいは改訂した説明文書・同意文書は、あらかじめ倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項を記載しなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

試験開始後に研究責任者が患者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、倫理審査委員会の承認を得る。ただし、変更内容が試験実施や患者の試験参加の決定に影響を与えない軽微な事項（事務的事項等）の場合、倫理審査委員会への申請および承認は必須としない。

なお、新たな知見とは、新たな安全性の情報または当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

15.4 説明と同意（インフォームド・コンセント）

研究責任者／担当医師は、被験者候補が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し理解を得た上で、試験参加について自由意思による同意を被験者候補本人より文書で得る。同意を得る際には、被験者候補に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える必要がある。

説明した研究責任者／担当医師ならびに被験者候補は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は試験実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは被験者候補での試験を開始する前に被験者候補に渡す。

この際、研究責任者／担当医師は、被験者候補に同意に関する説明を行った日付および被験者候補から同意を得た日付を診療記録に記載する。

説明文書に重大な改訂があった場合、研究責任者または担当医師は試験期間中の患者に対して再度説明し、試験参加の継続について自由意思による再同意を本人から得る。

15.5 個人情報とプライバシーの保護

試験に関わる関係者は、被験者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本試験を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究責任者／担当医師および試験協力者は、症例登録および症例報告書等の作成の際には、被験者識別コードまたは登録番号を用い、当該試験実施医療機関以外の者が被験者を特定できる情報（氏名、住所、電話番号、カルテ番号等）は記載しない。

データマネジメント責任者または担当者は、被験者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。