

201409037A

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 壽一

平成27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26年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 壽一

平成27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 .....	57
III.	研究成果の刊行物・別刷 .....	59

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 名誉教授

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、適応拡大申請を行うことにある。PMDAの対面助言を経てプロトコルを完成させたのち、京都大学より先進医療Bに申請した。技術審査部会からの助言により胃管・胃瘻利用割合を副次エンドポイントから主要エンドポイントに変更し、先進医療Bとして承認された。直ちに東京医科大学附属病院、鳥取大学医学部附属病院を追加認定施設として申請し、来年度より3大学による先進医療Bとしての多施設臨床試験を開始する。また、申請手続きに時間がかかることが予想されたため、申請手続きと並行して本試験と同一のプロトコル・実施体制で京都大学において先行付随研究を行い、5例の手術を実施した。

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. 先行付随研究の実施

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。それに従い京都大学において先行付随研究を実施し、本術式の安全性を確認する。

### 2. 先進医療 B の申請

昨年度において多施設臨床試験の体制を構築し、また PMDA との対面助言を経て多施設臨床試験プロトコルを作成した。京都大学より先進医療 B 申請を行い、承認され次第鳥取大学、東京医科大学を実施協力施設として追加申請する。

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。

## C. 研究結果

### 1. 先行付随研究の実施

平成 26 年度末までに 5 例の経口的ロボット支援手術を実施した。対象は全て中咽頭癌であり、亜部位としては舌根原発が 3 例、口蓋扁桃原発が 1 例、軟口蓋原発が 1 例であった。T 分類としては T1 症例が 2 例、T2 症例が 1 例、Tis 症例が 2 例であり、頸部リンパ節転移を認めた症例はなかった。ロボット操作に関わる手術時間（ドッキン

グ時間）は 1 例目は 156 分であったが、その後症例を重ねるごとに 149 分、144 分、129 分、101 分と短縮していった。術後経過は良好で全例において重篤な合併症を認めず、術後 2 週間以内に経口摂取が可能となった。病理断端は水平断端はいずれも陰性、垂直断端は 1 例で陽性であり、追加切除を行った。本術式の施行に際し、ドッキング前に上部消化管内視鏡を挿入して narrow band imaging (NBI) 法により病変の水平方向の進展範囲を評価した。本手術での切除範囲決定において NBI 法の併用は非常に有用であり、国際誌にその知見を論文として投稿し受理された。経口的ロボット支援手術において NBI 法併用の有用性を示す世界で最初の報告であり、大きな注目を集めている。

### 2. 先進医療 B の申請

平成 26 年 7 月に京都大学より先進医療 B 申請を行った。8 月の技術審査部会では継続審議との判断であったが、委員からの指摘に対応してプロトコルを修正した。主な修正点としては胃管・胃瘻利用割合を副次エンドポイントから主要エンドポイントに変更した点である。11月に条件付き適、平成 27 年 1 月の本会議において先進医療 B として承認を得た。直ちに鳥取大学、東京医科大学を協力医療機関として追加申請を行った。

以下は修正後のプロトコルの骨子で

ある。

## 0. 適格基準

以下の選択基準をすべてみたし、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

- 8) 開口障害など経口的手術が困難と予想される。

- 9) 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

- 10) 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。
- 11) 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
- 12) 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。
- 13) 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

- 14) 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。

#### 15) 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。

#### 16) 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。

#### 17) 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。

18) 手術時の出血量が 500ml に達した場合。

19) 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。

20) 循環器・呼吸器・神経系に重篤な麻酔合併症が生じた場合

21) 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。

22) 被験者が試験治療の中止を希望した場合。

23) 重大な試験実施計画書違反が明らかになった場合。

24) 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 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。

#### 4.1.2 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 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

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 有害事象

#### 4.2.5 不具合

### D. 結論

先行付随研究5例を行い、実施データを重ねると同時に本術式の安全性を確認した。また本術式実施における NBI 併用の有用性が世界で初めて示された。3大学での先進医療Bの実施体制が整った。全20例中5例はすでに実施済みであり、計画は順調に進んでいる。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Tateya I, Ishikawa S, Morita S, Sakamoto T, Hirano S, Kitamura M, Kishimoto Y, Morita M, Murayama T, Ito J. Magnifying

endoscope with narrow band imaging to determine the surgical margin in transoral robotic surgery for superficial oropharyngeal cancer. Case Rep Otolaryngol 604737, 2014.

- ② Tateya I, Morita S, Muto M, Miyamoto S, Hayashi T, Funakoshi M, Aoyama I, Hirano S, Kitamura M, Ishikawa S, Kishimoto Y, Morita M, Mahattanasakul P, Morita S, Ito J. Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. Laryngoscope doi: 10.1002/lary.25035, 2014.
- ③ 楯谷 一郎、伊藤壽一. 論説- 耳鼻咽喉科におけるロボット支援手術の現状と今後の展望- 耳鼻咽喉科臨床 108:1-9, 2015.
- ④ 楯谷一郎. 喉頭癌に対するロボット手術の適応. JOHNS 30:481-484, 2015.
- ⑤ 清水 颯、伊藤博之、鈴木衛. FKWO リトラクターを使用した経口的ロボット支援手術 (TORS) シミュレーション. 耳鼻咽喉科展望 57:365-368, 2014.
- ⑥ 伊藤博之、清水颯. 【耳鼻咽喉

- 科・頭頸部外科領域の最新トピックス】《喉頭領域》経口腔ロボット支援手術. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86:70-73, 2014.
- ⑦ 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
- ⑧ 藤原和典、福原隆宏、北野博也. 頭頸部外科領域でのロボット手術 —TORS を中心として—. 日本耳鼻咽喉科学会会報 117:887-892, 2014.
- ⑨ 藤原和典、福原隆宏、北野博也. 頭頸部外科におけるロボット支援手術の現状. 内分泌・甲状腺外科学会雑誌 31:87-90, 2014.
- ⑩ 福原隆宏、藤原和典、北野博也. ロボット支援手術の概要について. 内分泌・甲状腺外科学会雑誌 31:78-82, 2014.
2. 学会発表
- ① Ichiro Tateya. Transoral surgery for the laryngo-pharyngeal cancer - transoral robotic surgery and endoscopic laryngo-pharyngeal surgery-. Kumamoto Symposium 2014, Kumamoto, Nov 19, 2015.
- ② 楯谷一郎. 咽喉頭表在癌に対する経口的切除術 - Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS) と経口的ロボット支援手術 -. 第8回香川頭頸部がん治療セミナー, 平成26年9月5日、香川、
- ③ 楯谷一郎. 耳鼻咽喉科領域におけるロボット支援手術. 第77回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会. 平成26年12月7日、山形.
- ④ 楯谷一郎、村山敏典、石川征司、清水 颯、藤原和典、伊藤博之、福原隆宏、坂本達則、鈴木 衛、北野博也、伊藤壽一. パネルディスカッション「ロボット支援手術導入時に求められる注意点と必須な導入前トレーニング」頭頸部外科領域における多施設臨床試験の導入経験 - 経口的ロボット支援手術 -. 日本内視鏡外科学会、平成26年10月2日、盛岡
- ⑤ 楯谷一郎. シンポジウム2 早期咽喉頭癌に対する内視鏡下手術治療の新展開. TORS の立場から. 第25回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会, 2015年2月22日, 宇都宮
- ⑥ 楯谷 一郎、石川 征司、村山 敏典、楠 康代、坂本 達則、魚住

龍史、平野 滋、北村 守正、森田  
智視、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・有効性に対する多施設臨床試  
験. 第29回京都がん研究会, 平  
成27年3月20日、京都

- ⑦ 楯谷一郎、村山敏典、清水 颯、  
藤原和典、石川征司、伊藤博之、  
福原隆宏、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 -第  
二報 -第7回日本ロボット外科学  
会、平成28年2月7日、東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**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 1.5 版

2015 年 1 月 7 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
第 1.4 版	2014 年 5 月 19 日
第 1.5 版	2015 年 1 月 7 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

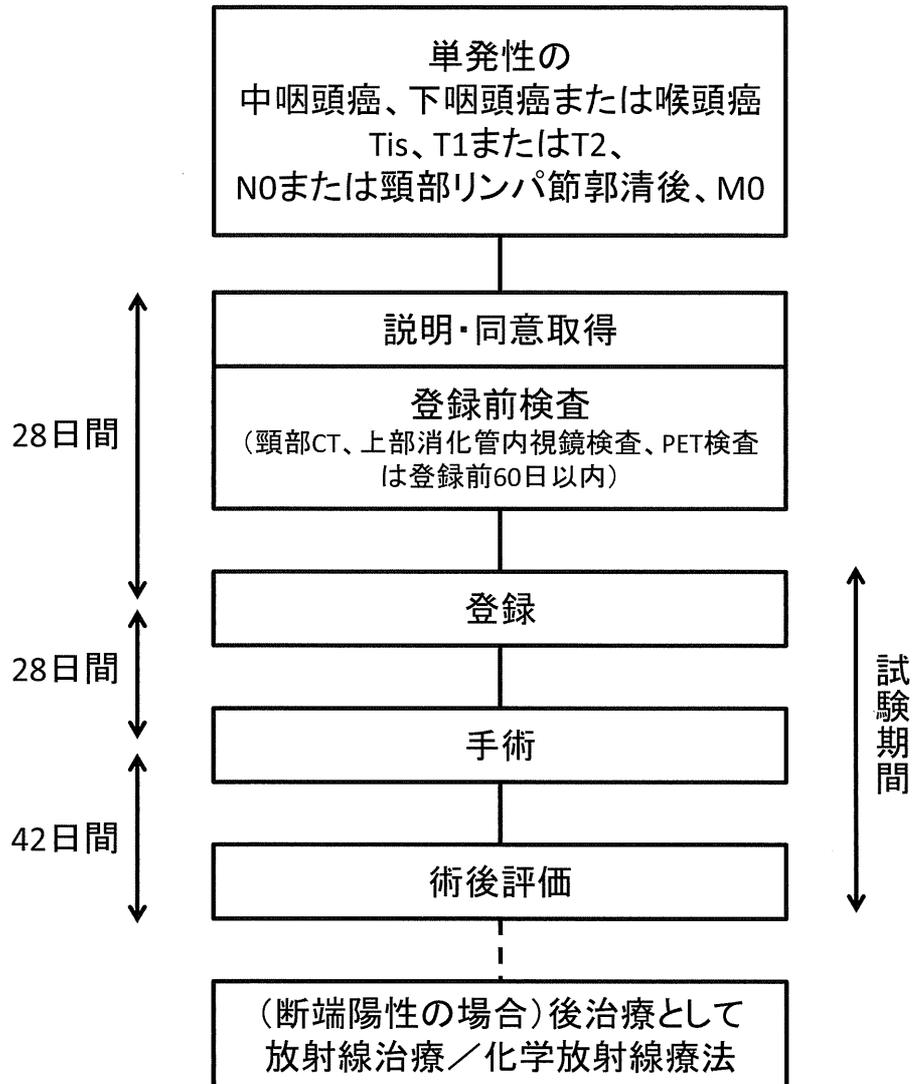
0. シェーマ .....	5
1. 目的 .....	6
2. 背景と根拠.....	6
2.1 対象疾患と現在の治療.....	6
2.2 咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ.....	9
2.3 対象集団、試験治療・試験機器選択の根拠 .....	10
2.4 試験デザインとエンドポイントの設定根拠 .....	11
2.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益・危険.....	12
3. 医療機器情報 .....	12
3.1 試験医療機器.....	12
3.2 試験医療機器の保管・管理 .....	13
4. 診断基準と病期・病型分類.....	13
4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位 .....	13
4.2 咽喉頭癌の TNM 分類.....	14
4.3 咽喉頭癌の肉眼分類 .....	16
4.4 咽喉頭癌の病理組織分類.....	16
4.5 Performance Status の判定.....	17
5. 適格基準 .....	17
5.1 選択基準 .....	17
5.2 除外基準 .....	18
5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清.....	19
5.4 経口的手術の実施可能性の判定 .....	19
6. 登録 .....	19
6.1 患者への説明と同意取得.....	19
6.2 症例登録の手順 .....	19
7. 治療計画 .....	21
7.1 試験治療 .....	21
7.2 併用療法 .....	21
7.3 試験治療の中止基準 .....	22
7.4 後治療.....	23
8. 有害事象等の評価・報告 .....	23
8.1 有害事象および不具合の定義.....	23
8.2 有害事象の評価と報告.....	24
8.3 不具合の評価と報告 .....	25
8.4 予期される有害事象 .....	25
8.5 有害事象の緊急報告と対応 .....	25

8.6	健康危険情報に関する報告 .....	27
9.	観察・検査・報告項目とスケジュール .....	27
9.1	試験期間 .....	27
9.2	登録前の検査・観察項目 .....	27
9.3	腫瘍切除術前の検査・観察項目 .....	28
9.4	腫瘍切除術後から退院時までの検査・観察項目 .....	28
9.5	術後 42 日目での検査・観察項目(術後 42 日目～術後 52 日目) .....	28
9.6	中止情報 .....	29
9.7	研究カレンダー .....	30
10.	目標症例数と試験期間 .....	31
10.1	目標症例数 .....	31
10.2	試験期間 .....	32
11.	エンドポイントの定義 .....	32
11.1	主要エンドポイント .....	32
11.2	副次エンドポイント .....	32
12.	統計学的考察 .....	34
12.1	解析対象集団 .....	34
12.2	データの取扱い .....	34
12.3	解析方法 .....	34
13.	症例報告書の記入と提出 .....	36
13.1	EDC (Electronic Data Capture) システム .....	36
13.2	症例報告書データの固定と保管 .....	36
14.	品質管理・保証 .....	36
14.1	原資料の直接閲覧の保証 .....	37
14.2	モニタリング .....	37
14.3	データセンター .....	37
14.4	効果安全性評価委員会 .....	37
14.5	中央判定 .....	37
14.6	医療機関の長による自己点検 .....	38
15.	倫理的事項 .....	38
15.1	遵守すべき諸規則 .....	38
15.2	試験実施医療機関の長への定期報告 .....	38
15.3	説明文書・同意文書の作成と改訂 .....	38
15.4	説明と同意 (インフォームド・コンセント) .....	38
15.5	個人情報とプライバシーの保護 .....	39
16.	試験の費用負担 .....	39
16.1	資金源および財政上の関係 .....	39

---

16.2	試験に関する費用と患者負担について .....	39
16.3	健康被害に対する補償について .....	40
17.	試験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂 .....	40
17.1	試験実施計画書および指針等からの逸脱 .....	40
17.2	試験実施計画書等の承認および改訂 .....	40
18.	試験の終了と早期中止・中断 .....	40
18.1	試験の終了 .....	40
18.2	試験の早期中止・中断 .....	40
19.	試験に関する資料の取り扱い .....	41
20.	研究成果の帰属と結果の公表 .....	41
21.	研究組織 .....	41
22.	文献 .....	43
23.	付録 .....	46

## 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、胃管・胃瘻利用および有害事象・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、嚥下機能の評価する。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有効かつ安全に実施できるという結果が得られれば、試験機器提供者が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、胃管・胃瘻利用

副次エンドポイント：手術完遂、手術時間、術後入院日数、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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>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<sup>5,6)</sup> 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<sup>3)</sup> 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%<sup>7)</sup> (N=46)、18 か月局所制御率 91%<sup>8)</sup> (N=30、ただし他部位 3 例含む)、1 年局所制御率 96%<sup>6)</sup> (N=46)、1 年無再発生存期間 89.3%<sup>9)</sup> (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%<sup>10)</sup> (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施設研究<sup>11)</sup> と、他の経口的手術<sup>12-27)</sup>、切開手術<sup>14, 28-34)</sup> および化学放射線療法<sup>10, 35-40)</sup> の実施可能性、有効性、安全性、機能を表 1 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)。

なお、本邦の臨床成績として、本先進医療の実施を予定する 3 医療機関の咽頭頭癌に対する最近の外科切除術(経口的ロボット支援手術を除く)の成績を表 2 に示す。