

表 1: 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

表 2: 先進医療実施予定医療機関による、咽喉頭癌外科切除術のヒストリカルデータ
(2011年12月～2013年11月、n = 44)

背景情報			エンドポイント		
性別(%)	男性	97.7	有効性	断端陽性割合(%)	29.8
	女性	2.3		手術完遂割合(%)	100
部位(%)	中咽頭癌	45.6		術後入院日数(日)	16.9
	下咽頭癌	54.4		胃管・胃瘻利用割合(%)	12.5
	喉頭癌	0	安全性(%)	気道狭窄	0
T分類(%)	Tis	35.1		瘻孔	4.2
	T1	40.4		感染	0
	T2	24.6		術後口腔出血	2.1
				術後頸部出血	0
				誤嚥性肺炎	4.2
				創部離解	0
				頸動脈破裂	0

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性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、同側の同重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は断端陽性及び胃管・胃瘻利用である。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。同様に、胃管・胃瘻利用の患者が3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。すなわち、断端陽性患者と胃管・胃瘻利用患者がどちらも3例以内の場合に、既存治療に比べて本試験治療が臨床的に劣らないと判断する。

2.4.2 エンドポイントとその設定根拠

本試験は断端陽性および胃管・胃瘻利用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。一方、胃管・胃瘻利用を主要エンドポイントとしたのは、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り、これが患者のQOLに関する最も重要な評価項目と考えられるからである。

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、嚥下機能スコア(MTFスコア、FOSSスコア)を設定した。これは、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、国際的には FOSS スコアが多く用いられていることが、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 予想される有害事象」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、ペイシェ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。ペイシェントカートは **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)」⁴⁴⁾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）声帯に限局する腫瘍（前または後連合に達していてもよい）

T1a 一側声帯に限局する腫瘍

- 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限局する腫瘍、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 亜部位に限局する腫瘍
- 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限局するもの、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 声門下部に限局する腫瘍
- 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、喉頭内に限局する腫瘍
- 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

本先進医療の対象となる疾患の標準治療は、手術または放射線療法を個々の症例に応じで選択することとされているので、被験者の組み入れの前に、手術または(化学)放射線療法の選択について事前に耳鼻咽喉科医と放射線(治療)科医が協議をしてその記録を残し、両治療法の利益・不利益を被験者候補に十分に説明して被験者の意志を確認した上で治療法を選択し、その記録を残す。

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。

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 咽頭頭癌の解剖学的部位」参照)

- 2) 組織学的に扁平上皮癌または上皮内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、または登録前 60 日以内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。
 - ・ 活動性の重複癌を有する。(既に内視鏡治療などの局所療法を受けて根治が期待できる重複癌、あるいは、登録時点で新たな全身治療(化学療法、免疫療法、内分泌療法等)を必要としない重複癌は、適格とする)
 - ・ 試験治療を予定する部位への放射線治療
- 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として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 日以内に試験治療を実施する。

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) 術式の選択と試験治療

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。ペイシェ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、術者は、断端となる側方断端を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 日後からシスプラチンを併用した術後化学放射線療法を追加する。ただし、クレアチニン・クリアランスが 40mL/min 未満の場合、または ECOG Performance Status が 2 以上の場合は、シスプラチンは併用しない。また、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、速やかに試験機器提供者に報告する。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